

Innate lymphoid sejtek és NK sejtek működése



Dr. Komlósi Zsolt István Ph.D.

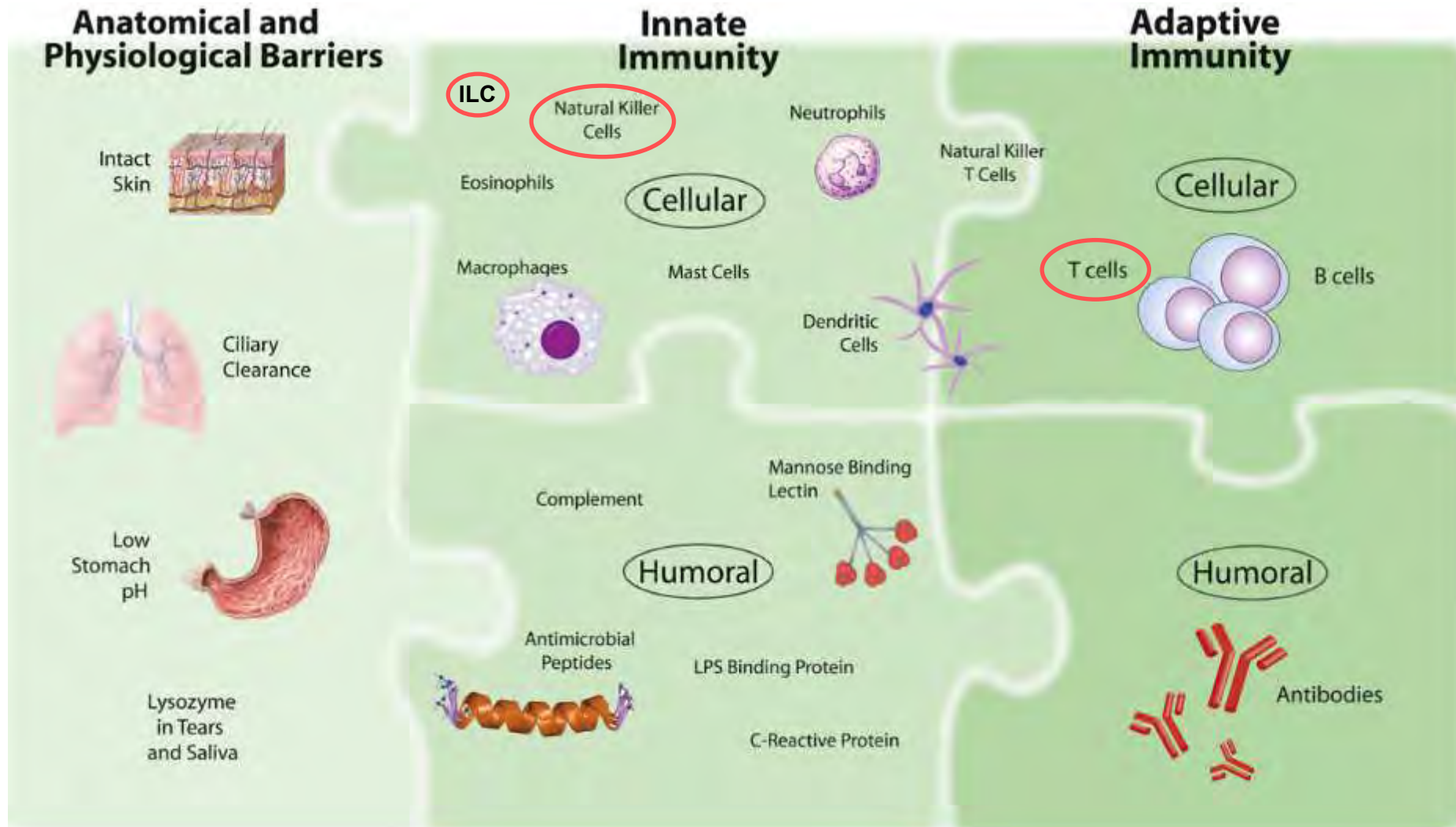


Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar

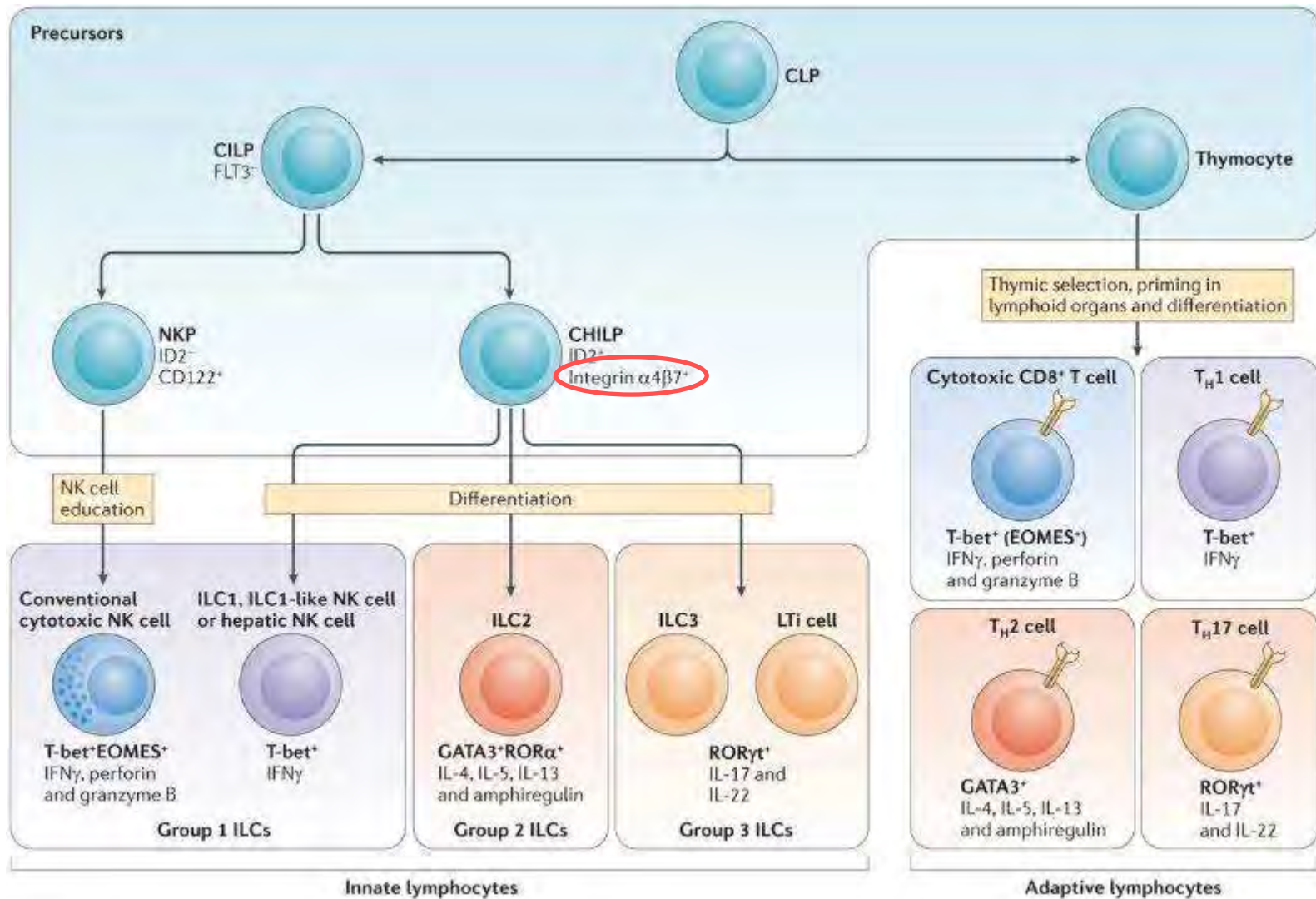
Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

2026. március 17. ORFI, Immunológiai tanfolyam

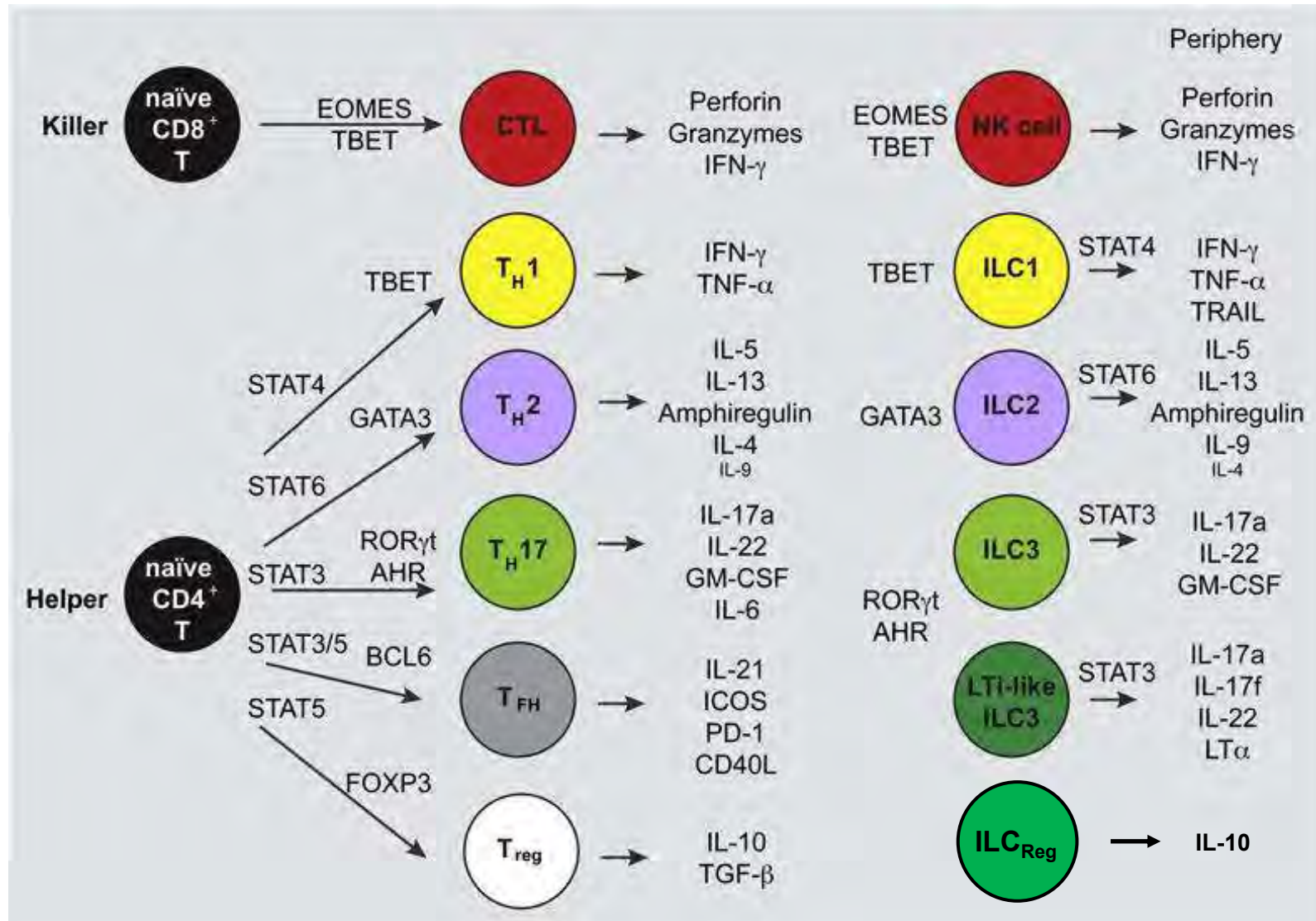
A barrierek, a veleszületett és szerzett immunitás sejtes és humorális elemei szétválaszthatatlanok



Párhuzamok a veleszületett és a szerzett immunitás sejtjei között (limfociták)

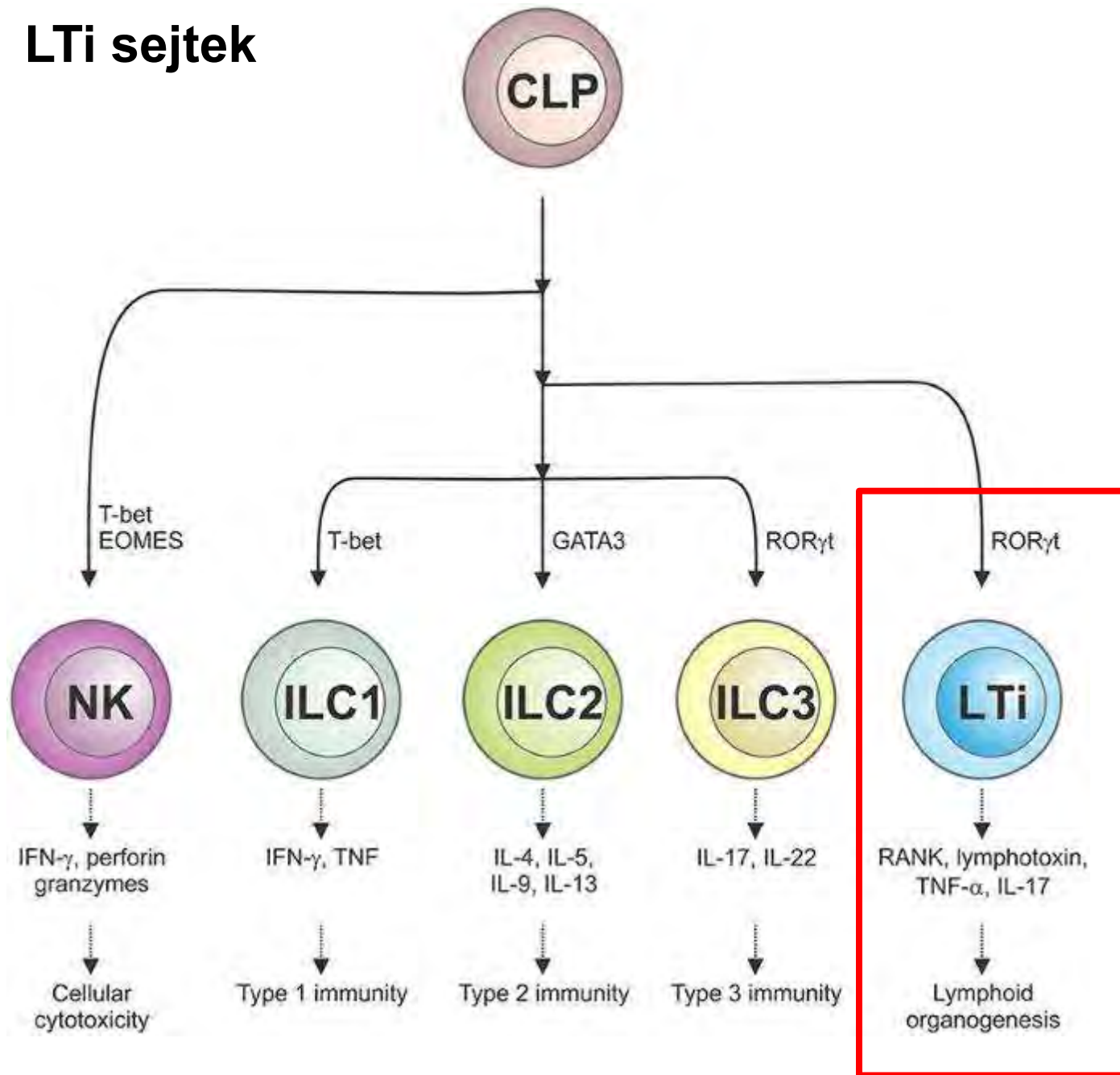


Adaptív és innate limfoid sejtek (ILC-k)

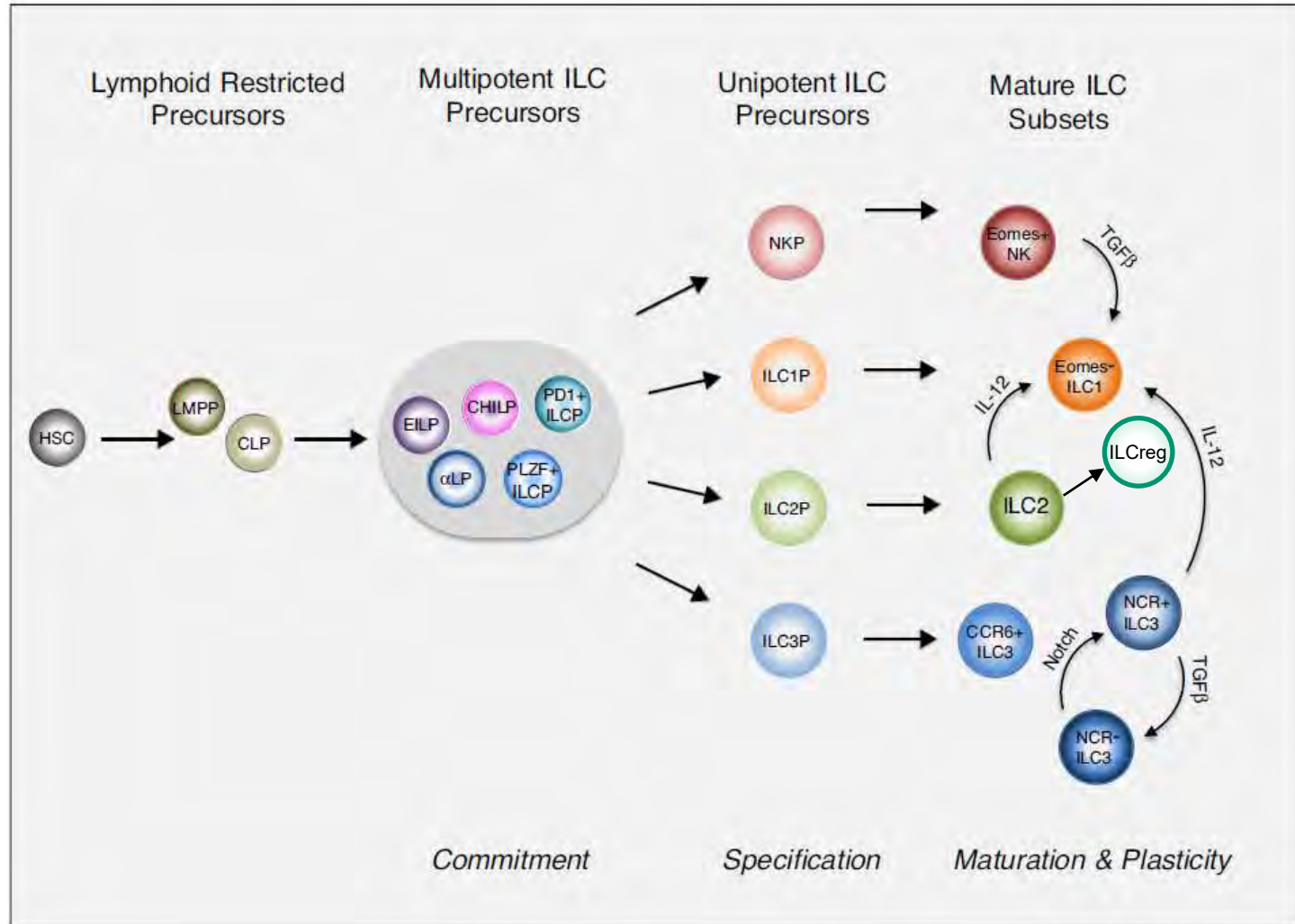


Helper (citokintermelő) innate limfoid sejtek

LTi sejtek



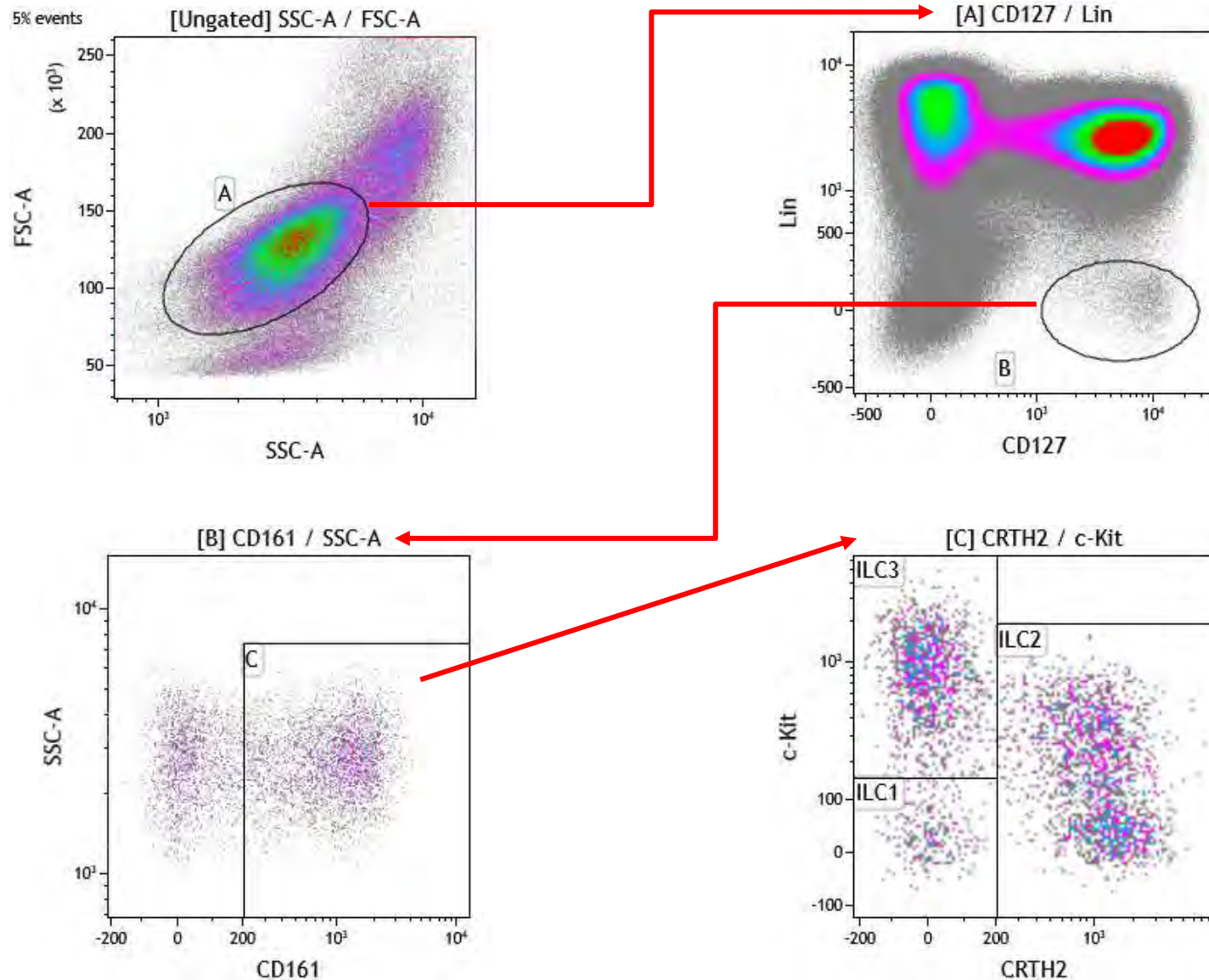
Az ILC-k plaszticitása



Current Opinion in Immunology

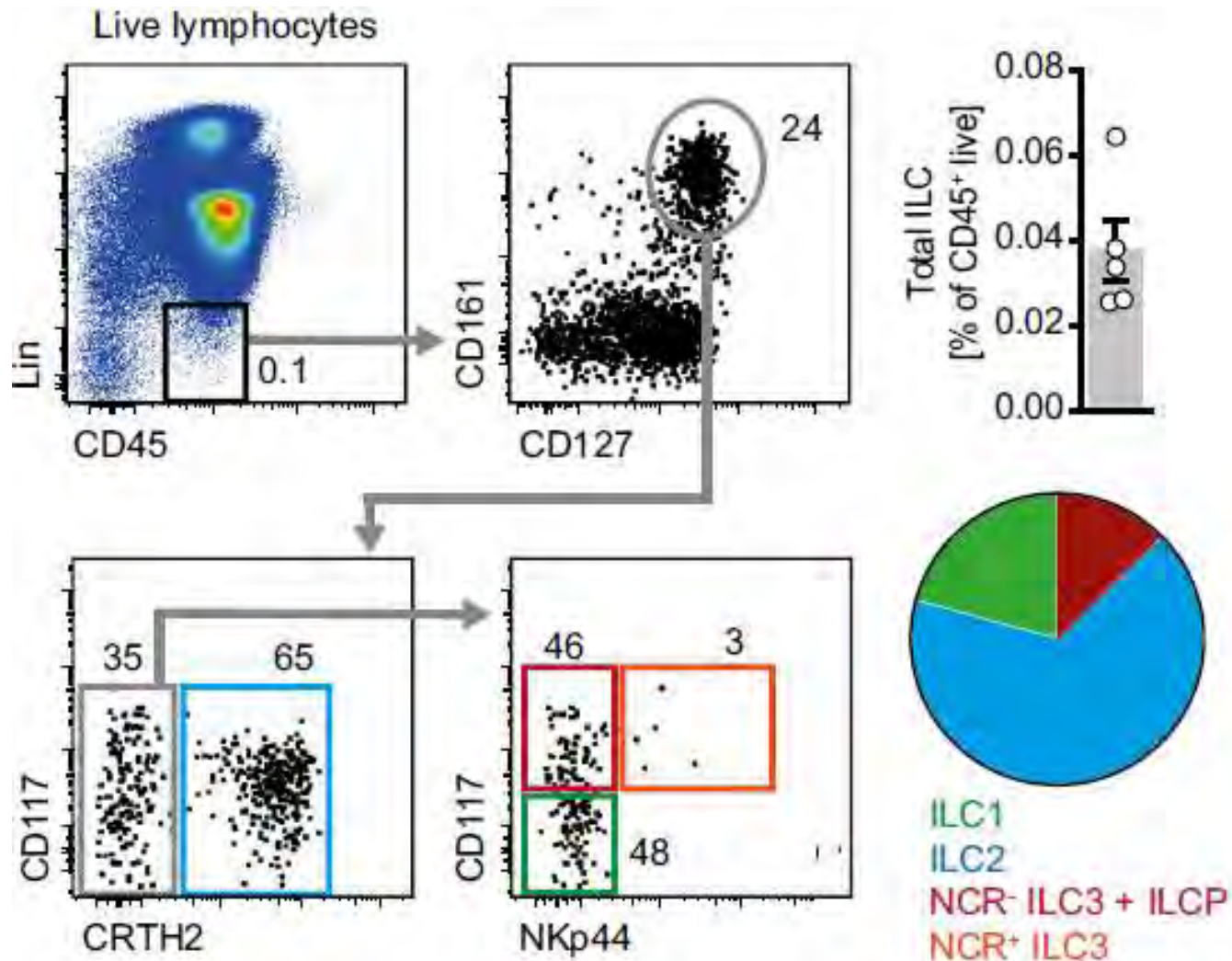
hematopoietic stem cells (HSC); lympho-myeloid-primed progenitors (LMPP); common lymphoid progenitors (CLP); multipotent ILC precursors (ILCP); α lymphoid precursors (αLP); early ILC precursors (EILP); common 'helper' ILC precursors (CHILP); ILC precursors expressing PLZF or PD-1

Az ILC-k azonosítása flow cytometriával

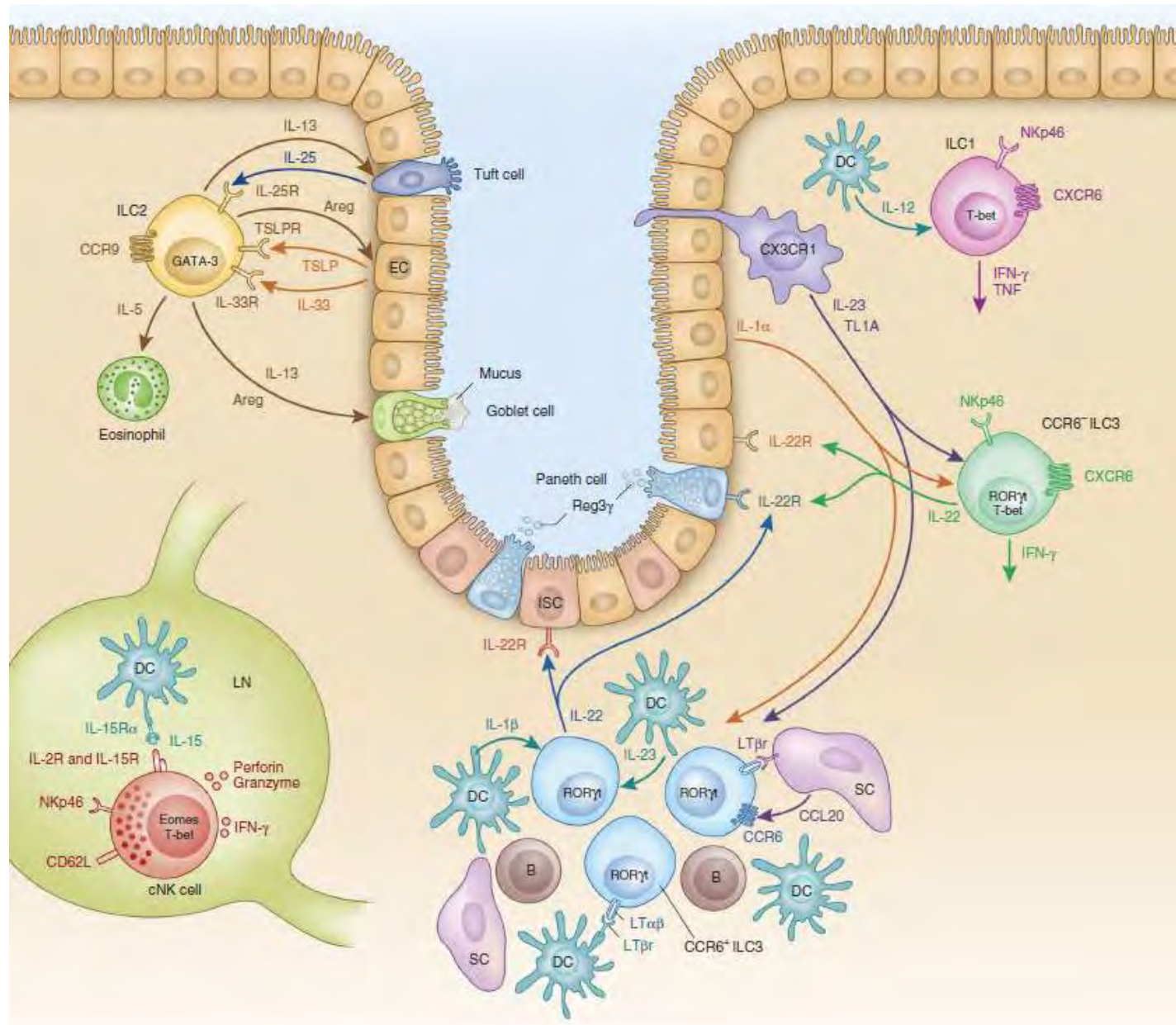


Lineage: CD34, CD3, CD123, CD1a, $\gamma\delta$ TCR, $\alpha\beta$ TCR, CD11c, CD94, CD16, CD303, CD19, CD14, Fc ϵ R1 α

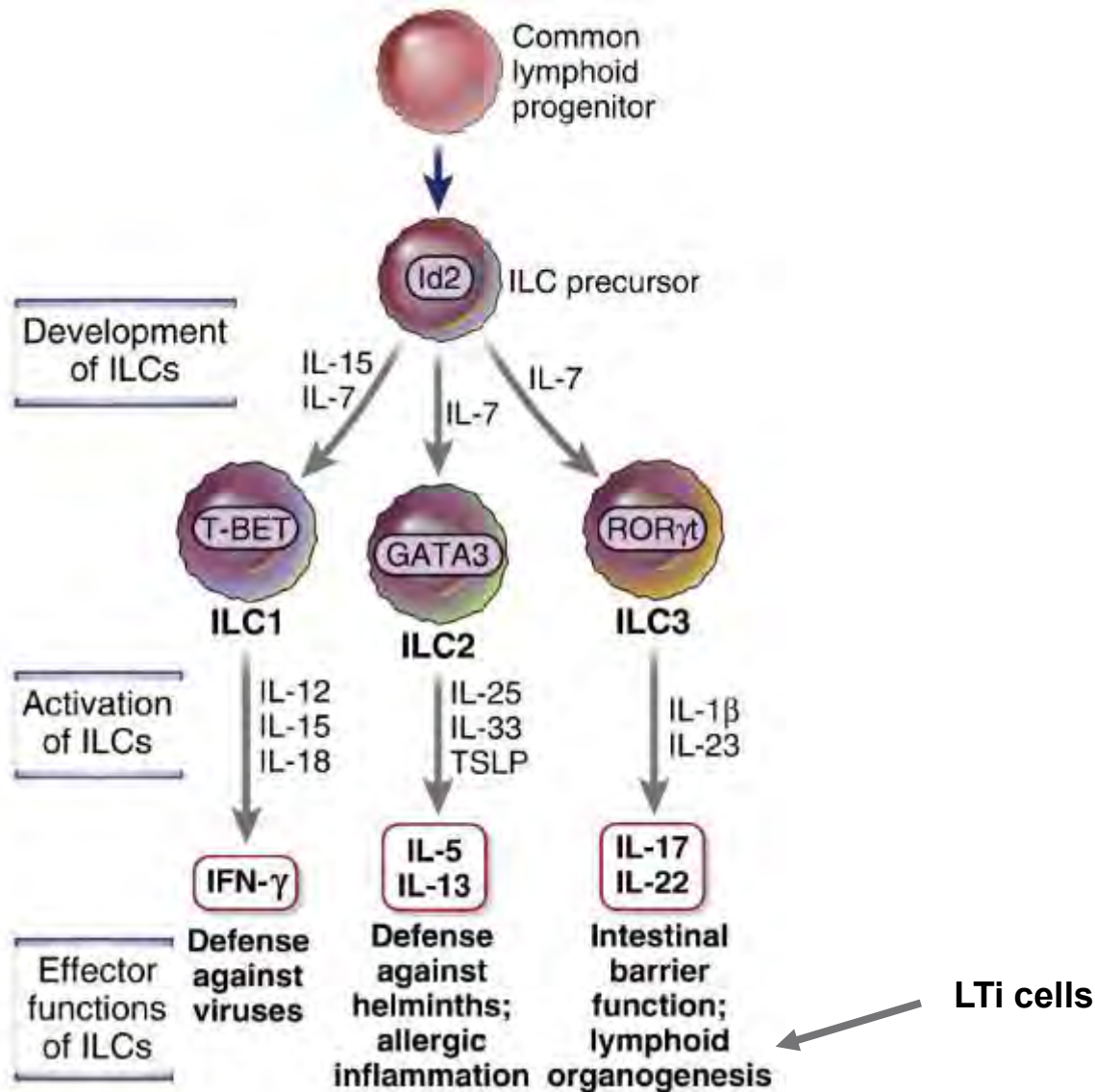
Az ILC-k azonosítása flow cytometriával



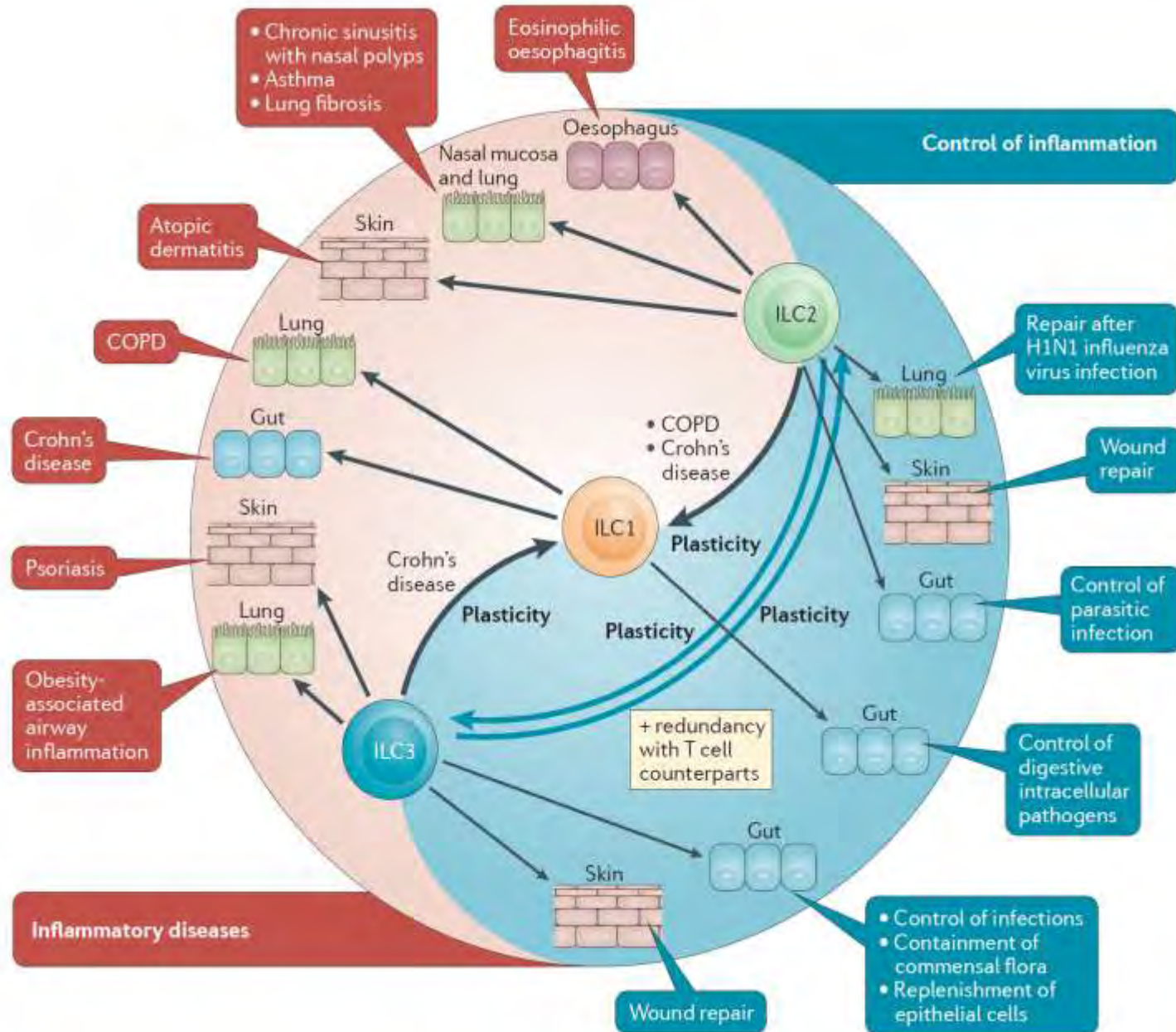
Az ILC-k szerepe a mucosalis immunitásban



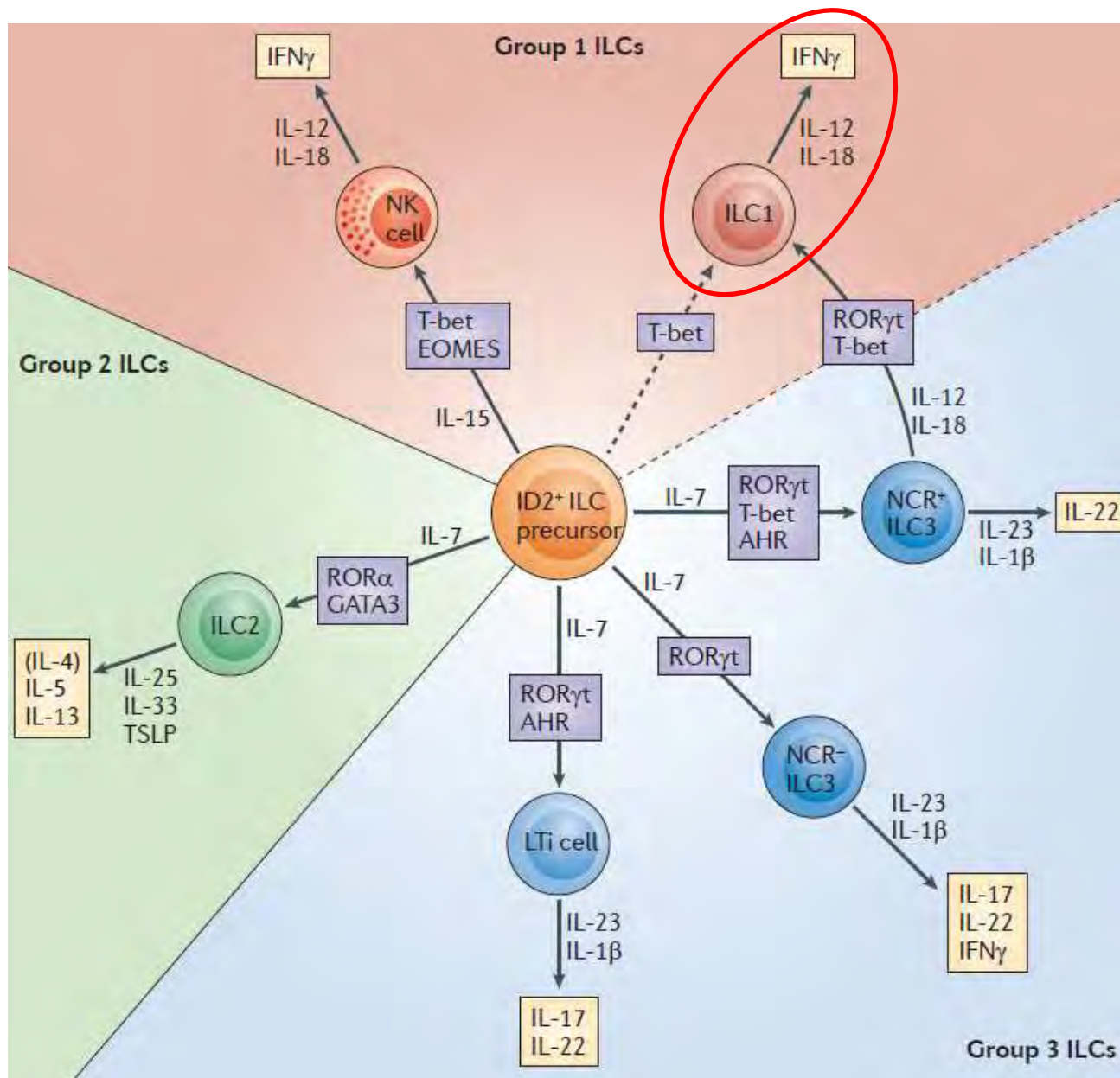
Az innate limfoid sejtek jellegzetes funkciói



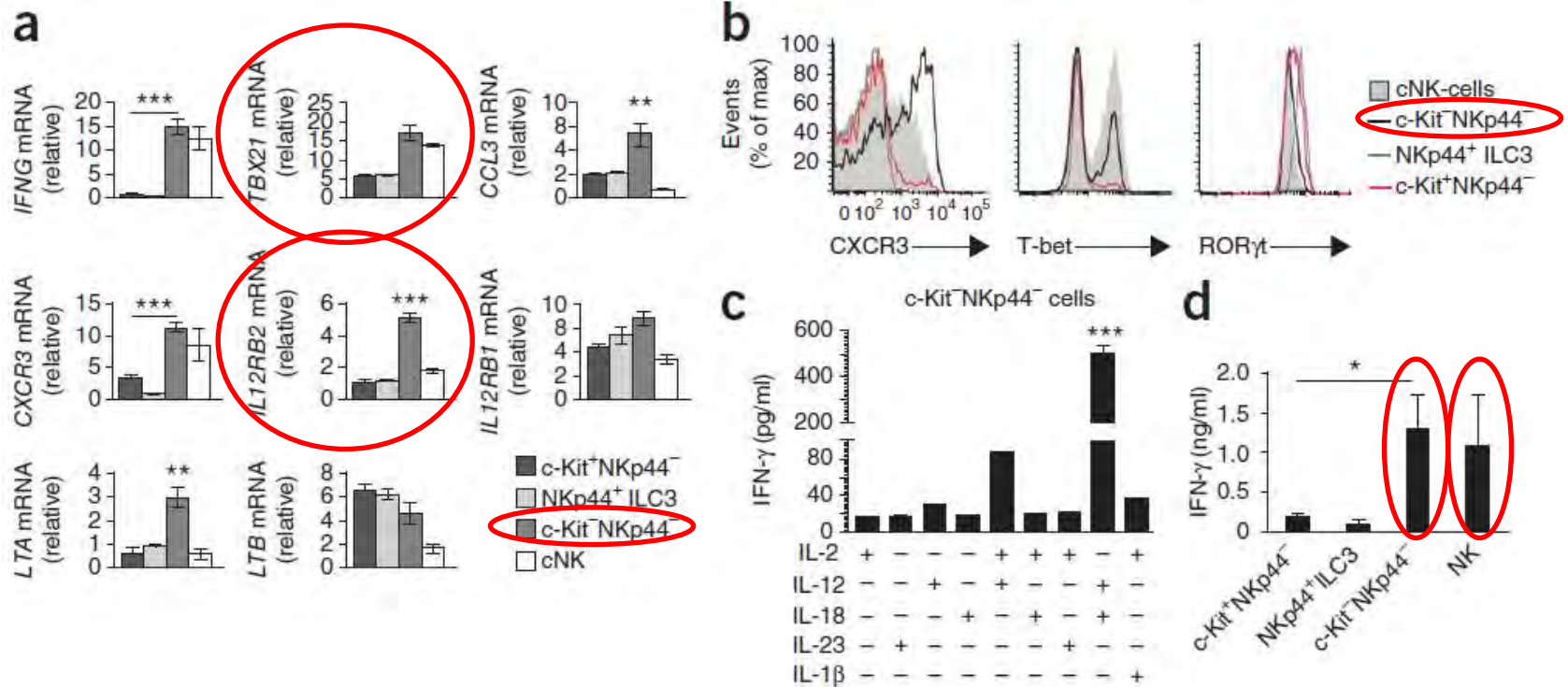
Az innate limfoid sejtek gyulladásos betegségekben



1. típusú innate lymphoid sejtek (ILC1-ek)



Az ILC1-ek hasonlítanak a Th1 sejtekre

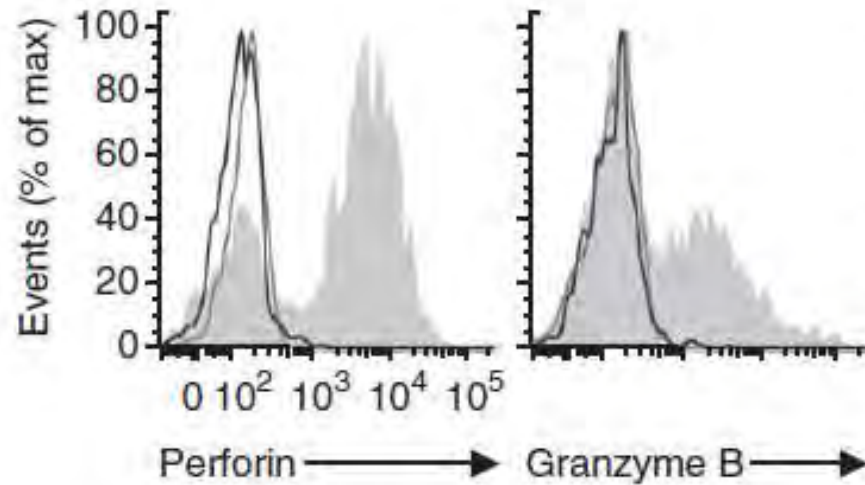


Bernink et al. Nat immunol 2013

Az ILC1-ek nem NK sejtek

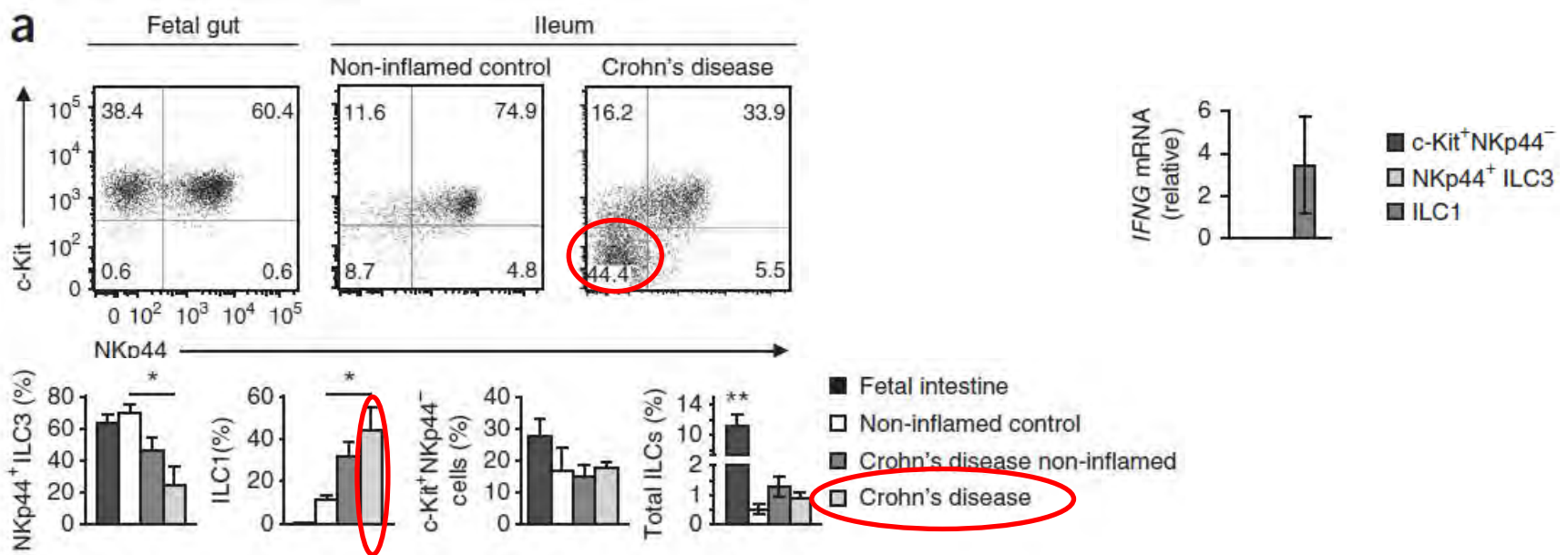
■ cNK cells — ILC1 — NKp44⁺ ILC3

a



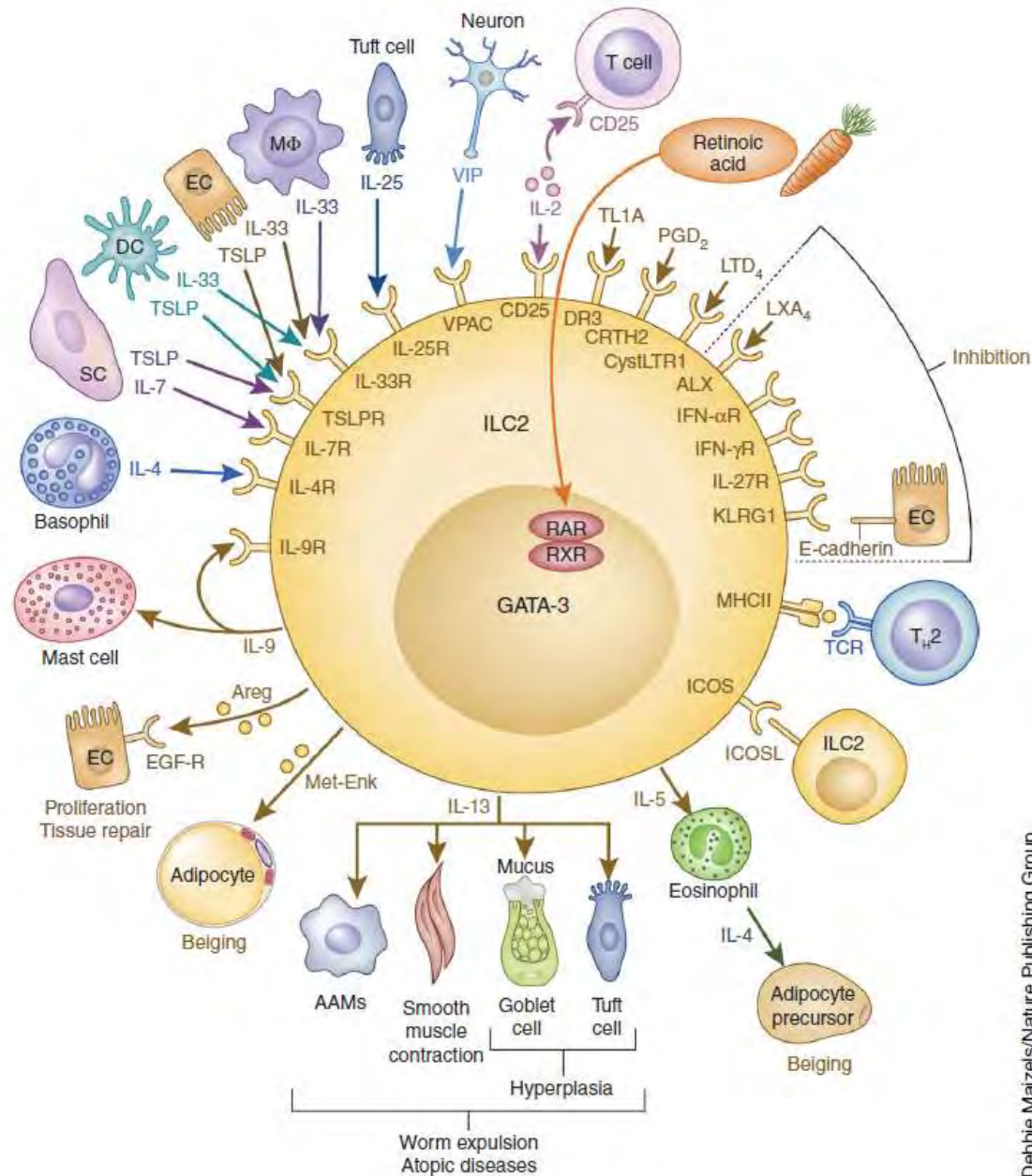
Bernink et al. Nat immunol 2013

Az ILC1-ek felszaporodnak a gyulladt bélszövetben Crohn betegségben



Bernink et al. Nat immunol 2013

2. típusú innate lymphoid sejt (ILC2-k)

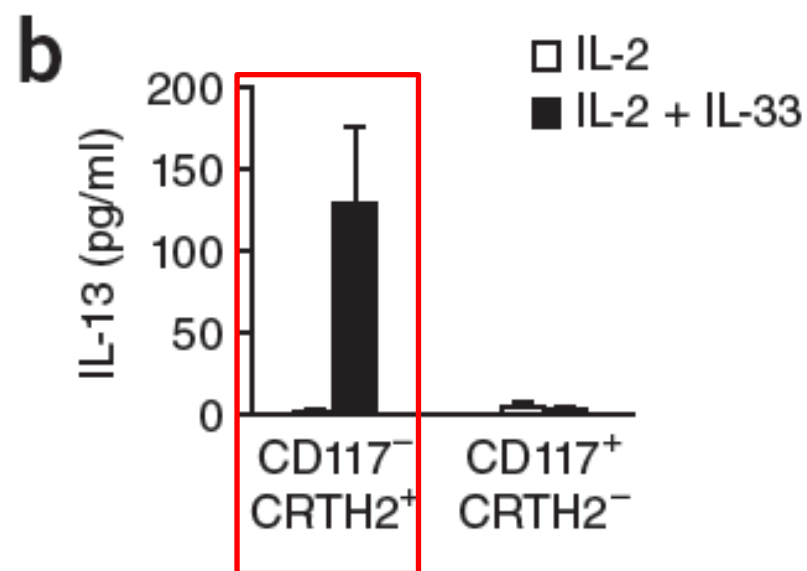
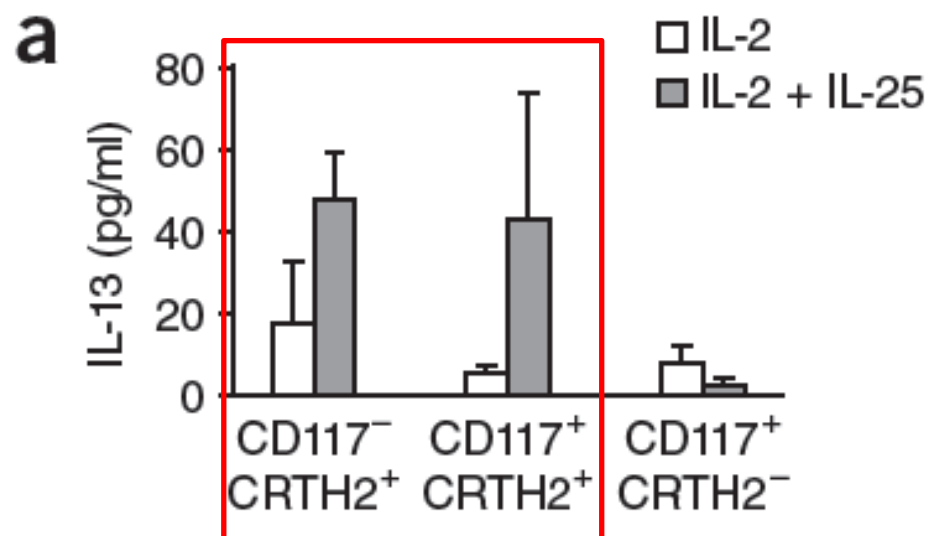


ILC2-k orrpolipózissal szövődött allergiás rhinitisben 1.

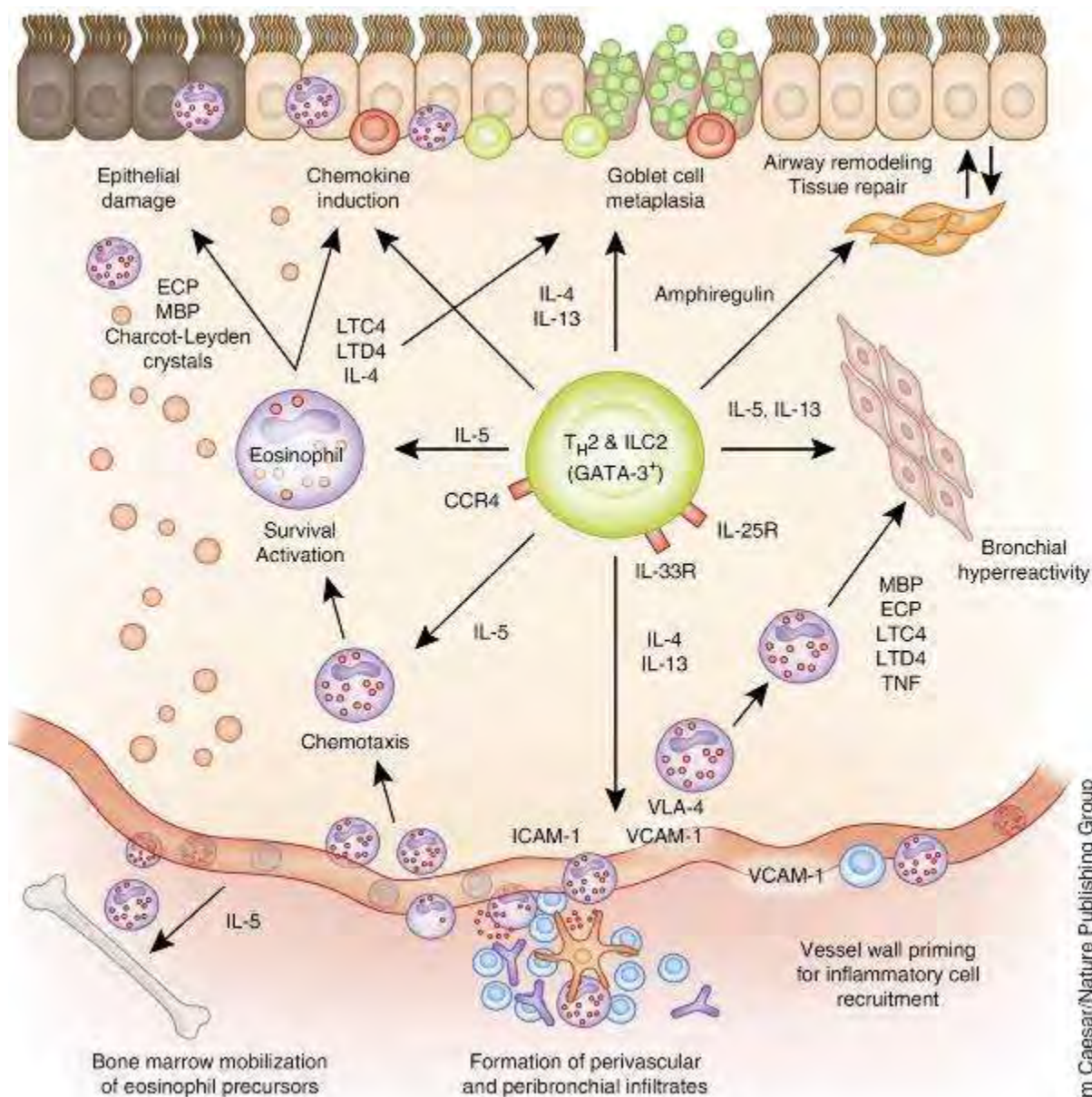
Table 1 Tissue distribution of CD45⁺Lin⁻CD127⁺CRTH2⁺ ILCs CD117

Tissue	CD45 ⁺ Lin ⁻ CD127 ⁺ CRTH2 ⁺ cells ^{+/-} (% of CD45 ⁺ cells)
Fetal gut (<i>n</i> = 5)	0.5–2.3
Fetal lung (<i>n</i> = 2)	0.2–0.3
Adult ileum (<i>n</i> = 5)	0.01–0.1
Adult lung (<i>n</i> = 3)	0.02–0.08
Adult blood (<i>n</i> = 3)	0.01–0.03
Adult inflamed nasal polyp (<i>n</i> = 4)	0.1–3.6
Adult non-inflamed nose tissue (<i>n</i> = 4)	0–0.1

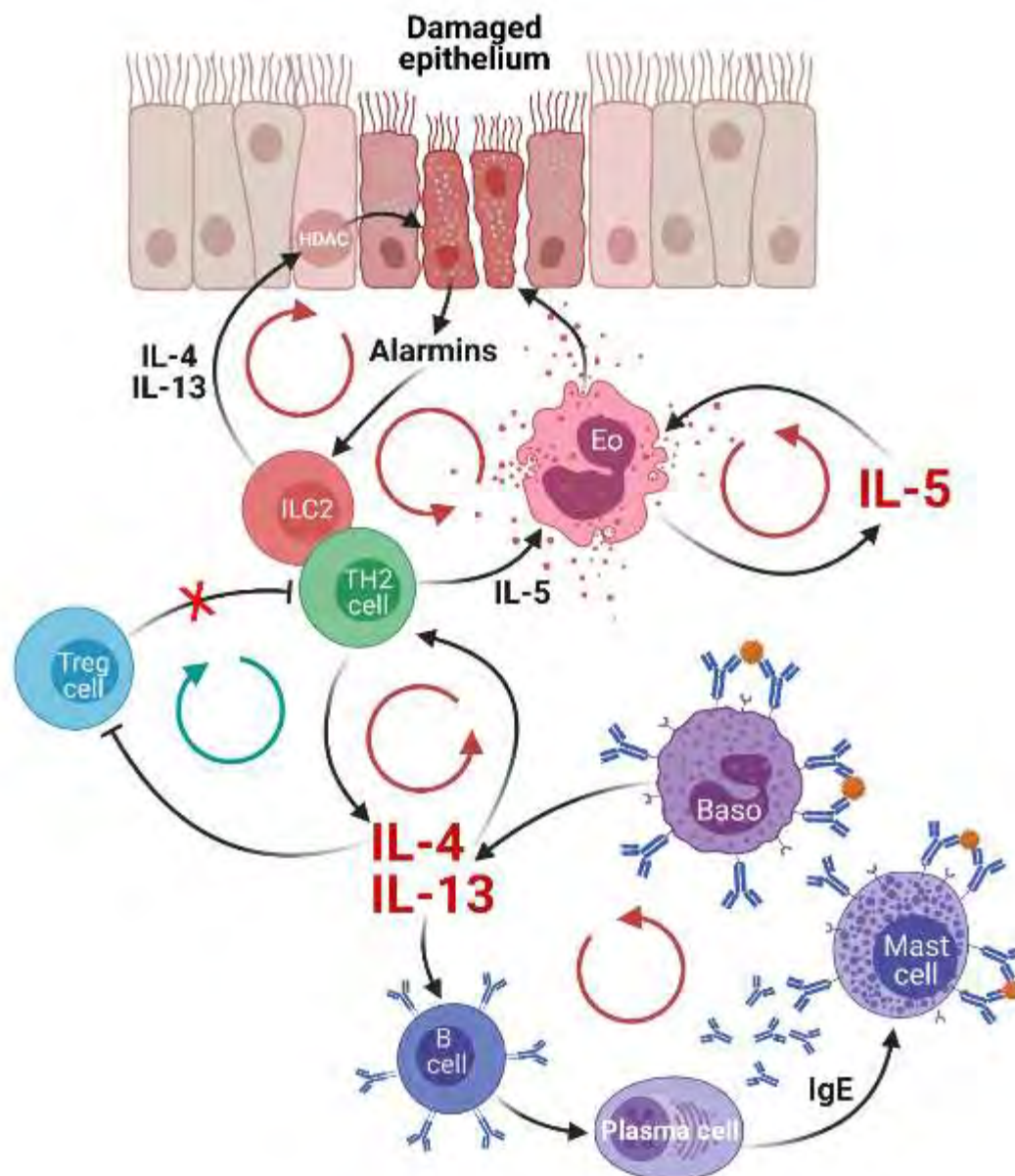
ILC2-k orrpolipózissal szövődött allergiás rhinitisben 2.



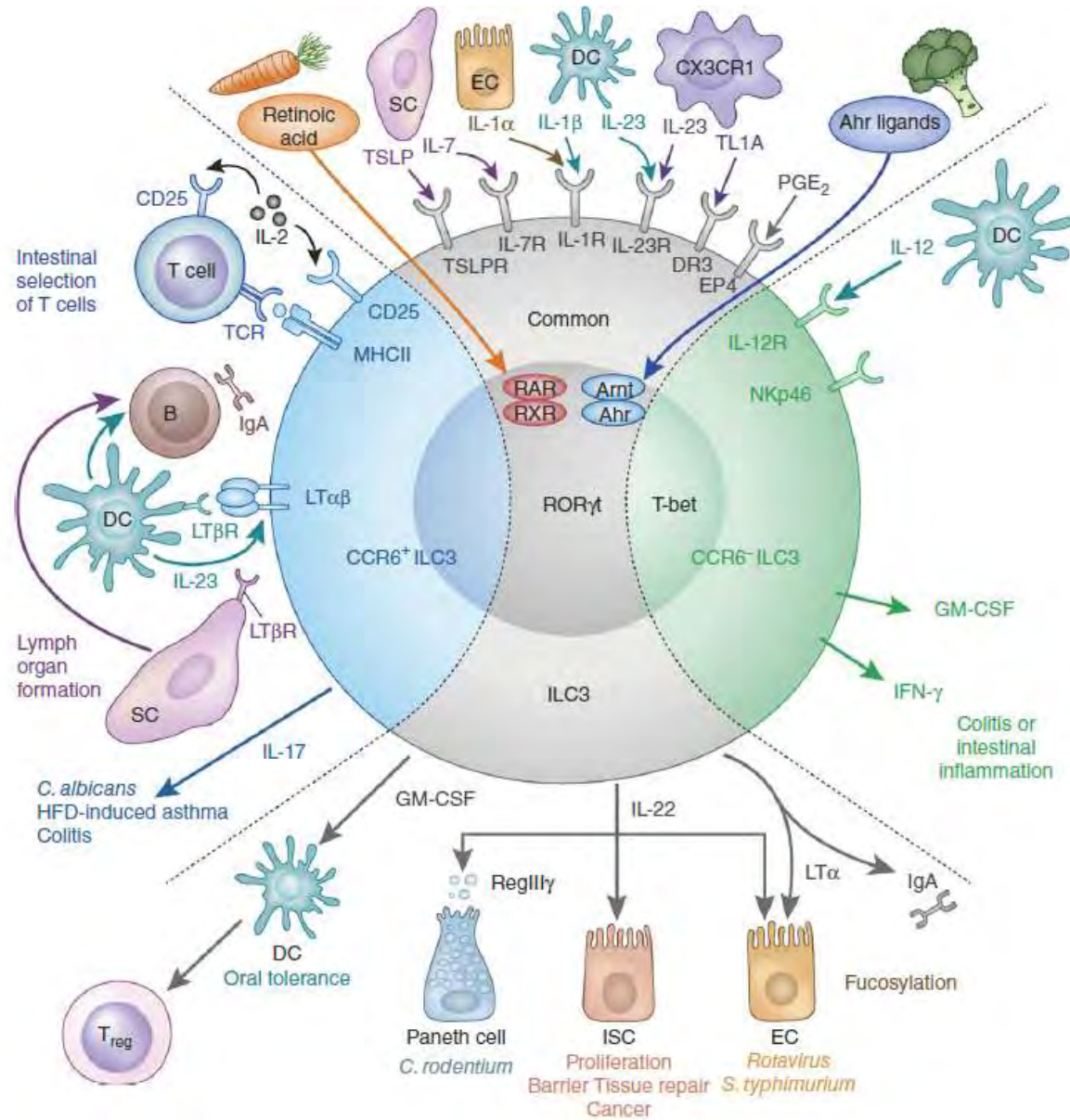
A Th2 sejtek és az ILC2-k közös funkciói asthmában



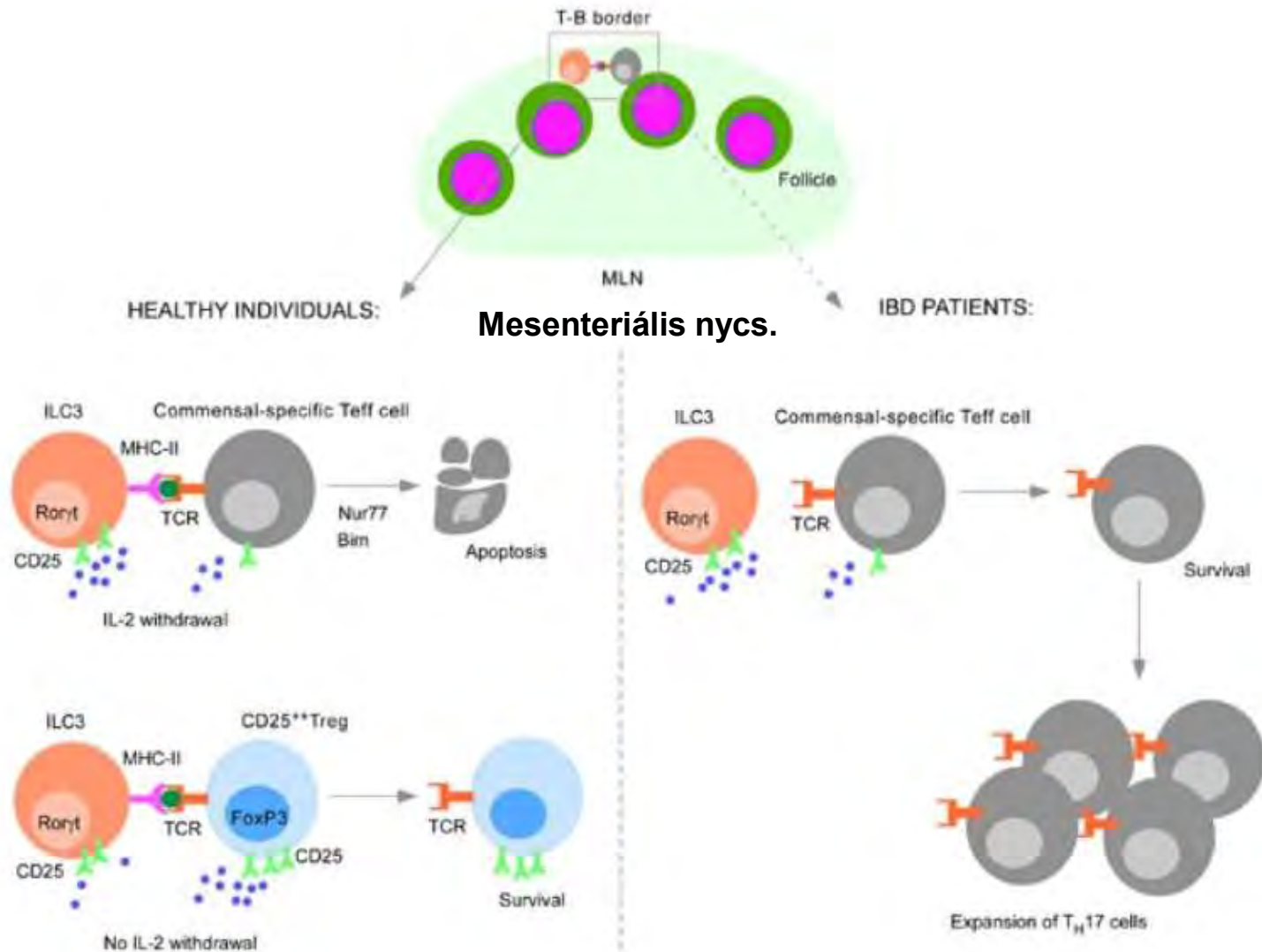
Az ILC2-k a krónikus gyulladás fenntartásában



3. típusú innate lymphoid sejtek (ILC3-ak)



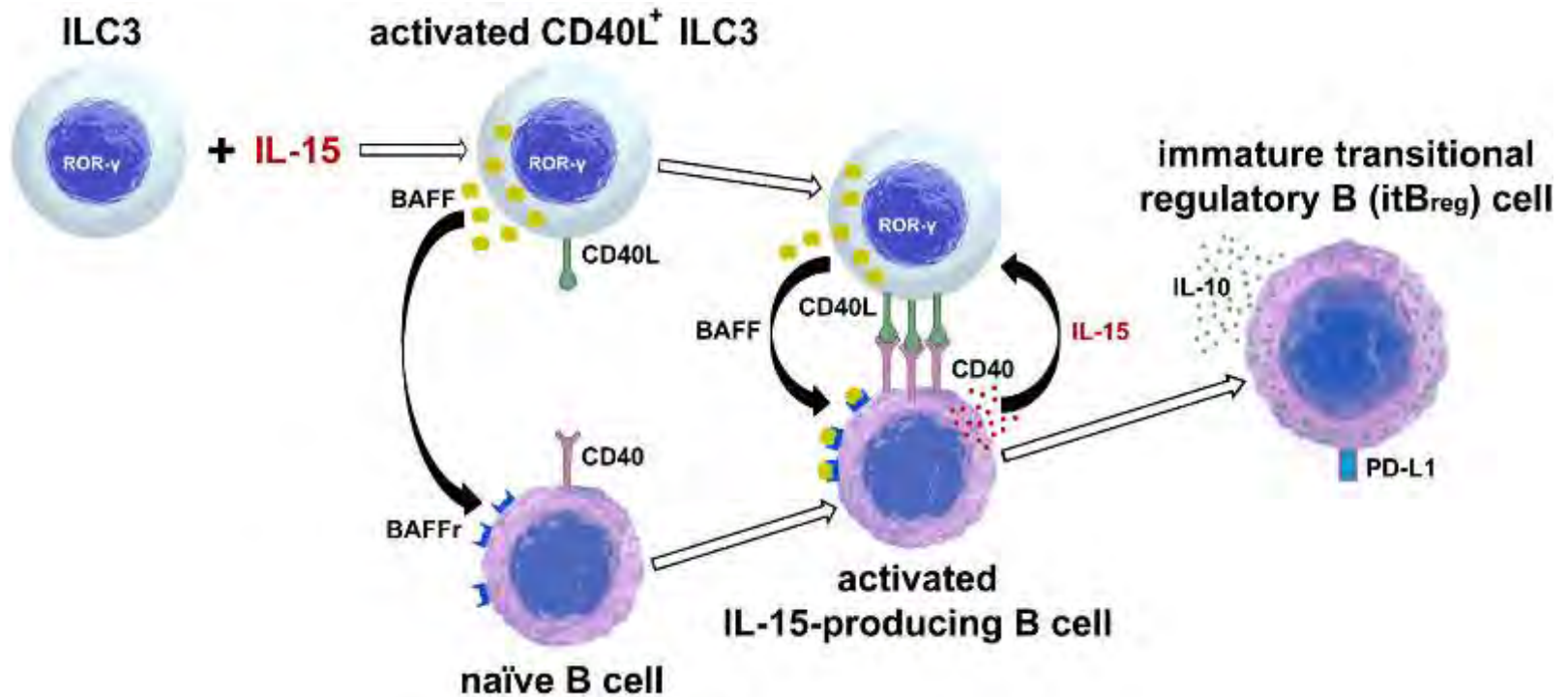
A tímuszban zajló negatív (T sejt) szelekcióhoz hasonló mechanizmus véd a mikrobiota-elleni immunválasztól



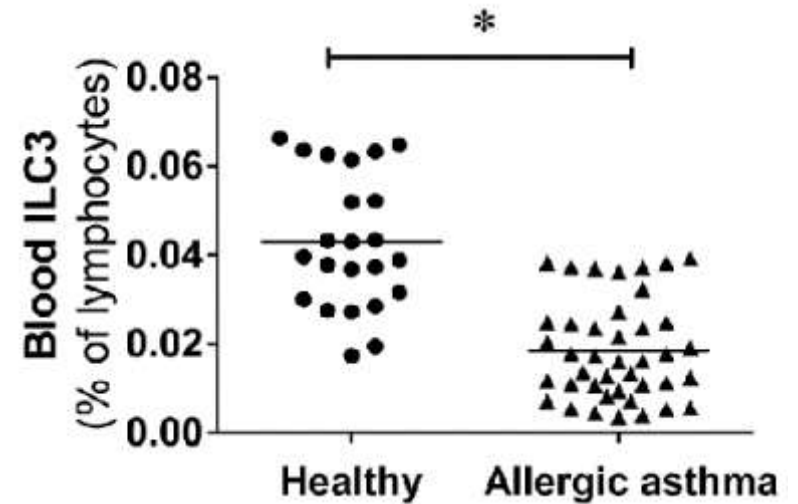
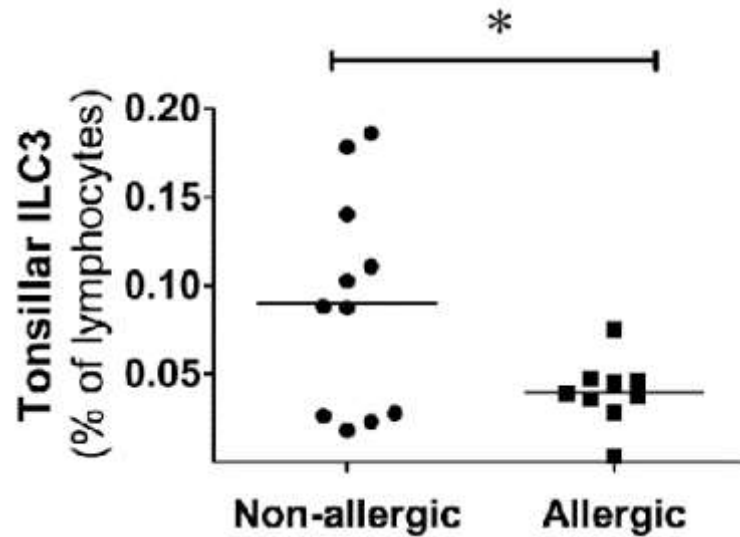
Magri et al. Cell Research 2015
Hepworth et al. Science 2015

ILC3 – B sejt kölcsönhatás

ILC3 – B sejt kölcsönhatás



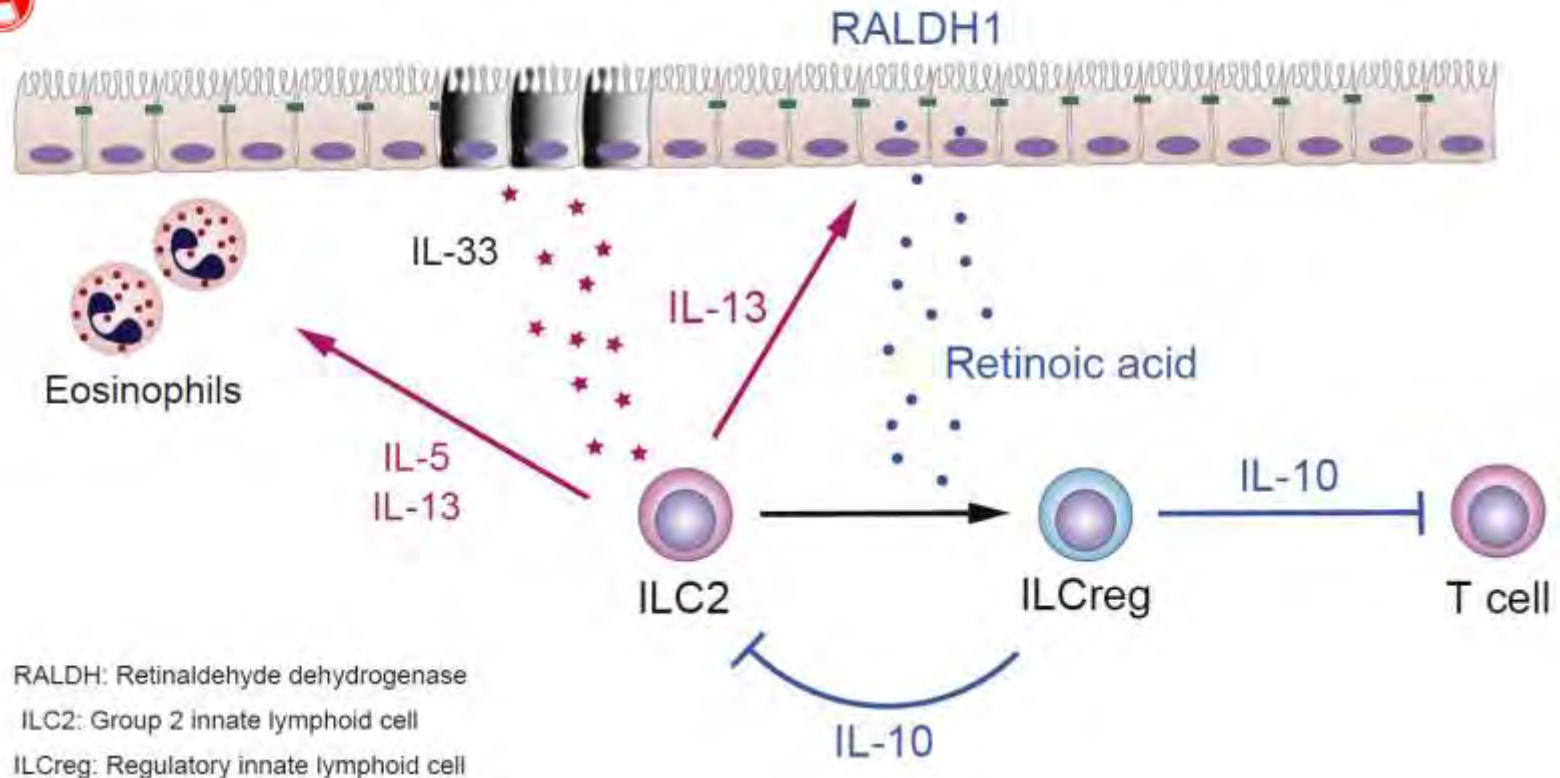
ILC3-ak gyakorisága allergiában csökken



ILC_{reg}



Human regulatory innate lymphoid cells are induced from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid



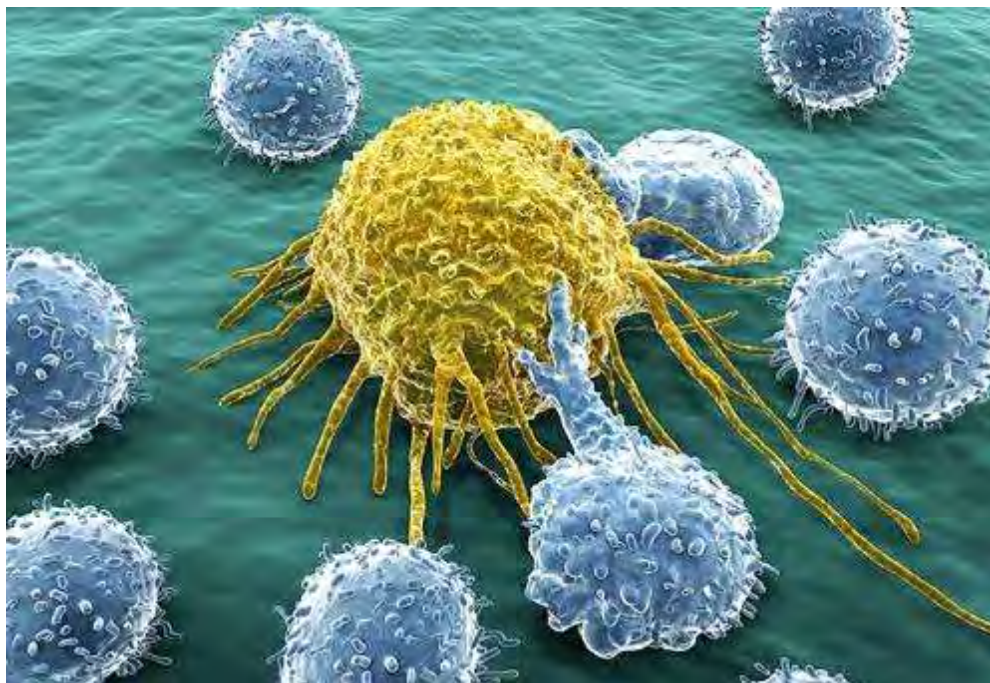
- A Retinolsav hatására az ILC2-k IL-10-termelő, CTLA-4-et expresszáló ILCreg-gé alakulnak át.
- ILCreg-ek képesek gátolni a CD4⁺ T sejteket és az ILC2-eket az IL-10 termelésük révén.
- A légutakban kialakuló 2-es típusú immunreakció hatására ILCreg-ek is képződnek (önszabályozás!)

Natural born killers – Született gyilkosok

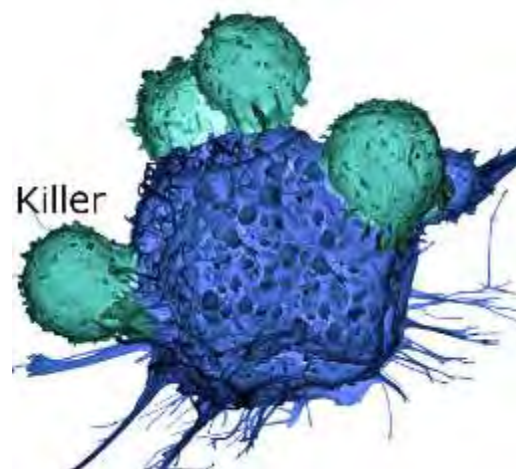
Természetes ölő - Natural killer (NK) sejtek



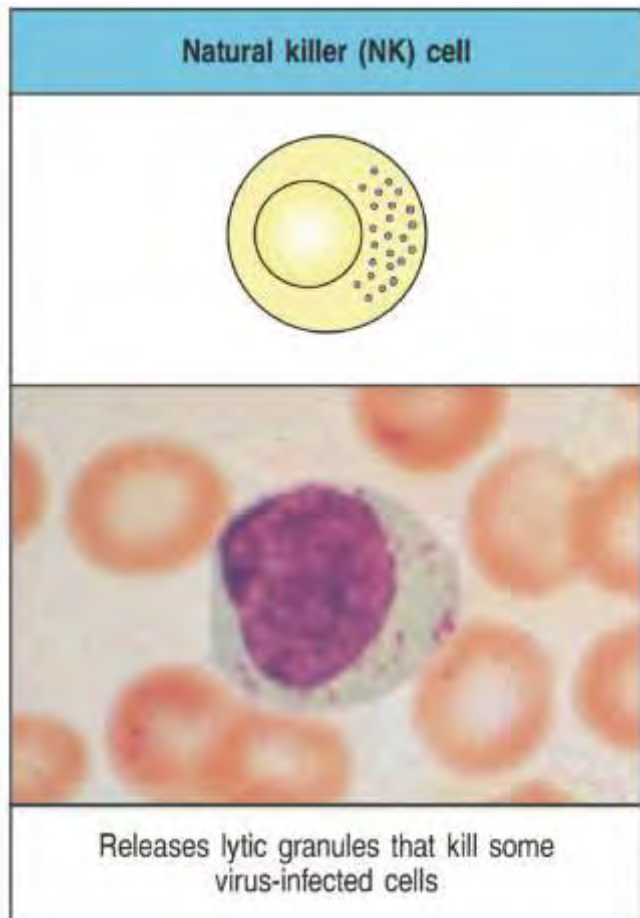
Az NK sejtek scanning elektronmikroszkópos képe



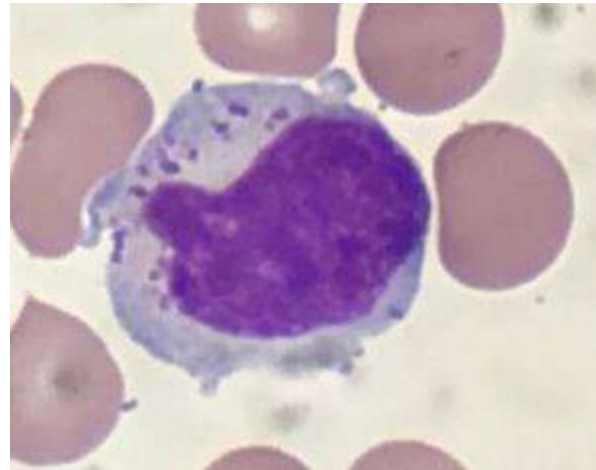
Natural Killer



Az NK-sejtekről általában



- Nagy, granulált limfociták
- Vérben, lépben a limfociták 5-20%-a (máj, placenta)

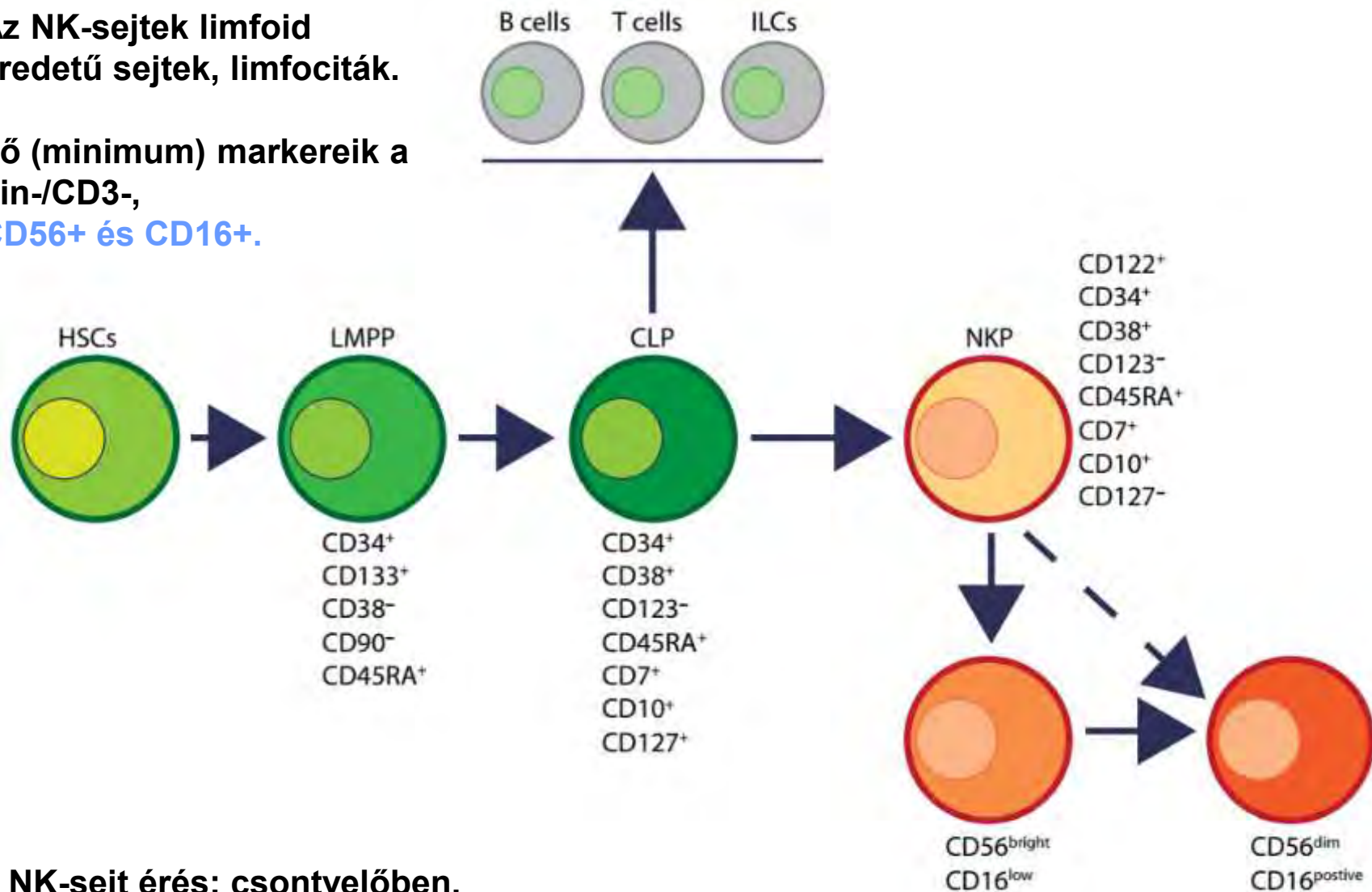


- Germ line DNS-ben kódolt receptorok
- Citotoxicitás
- IFN- γ termelés – makrofágok aktiválása

Az NK-sejtek származása és érése

Az NK-sejtek limfoid eredetű sejtek, limfociták.

Fő (minimum) markereik a Lin-/CD3-,
CD56+ és CD16+.



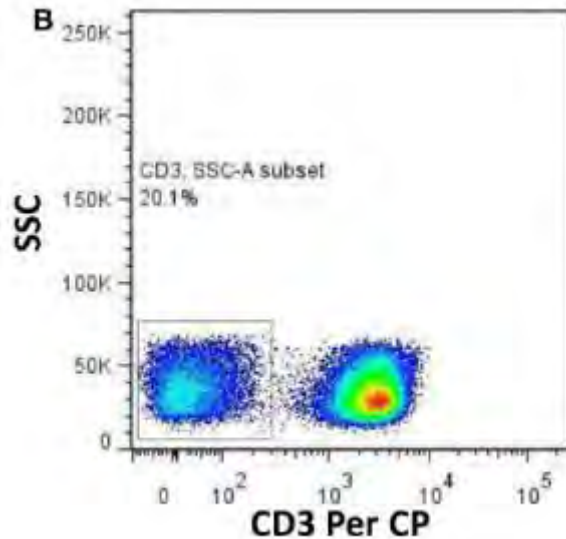
NK-sejt érés: csontvelőben,
lépben, mandulákban és
nyirokcsomókban is zajlik.

Vér NK-sejtek kis
része: éretlen

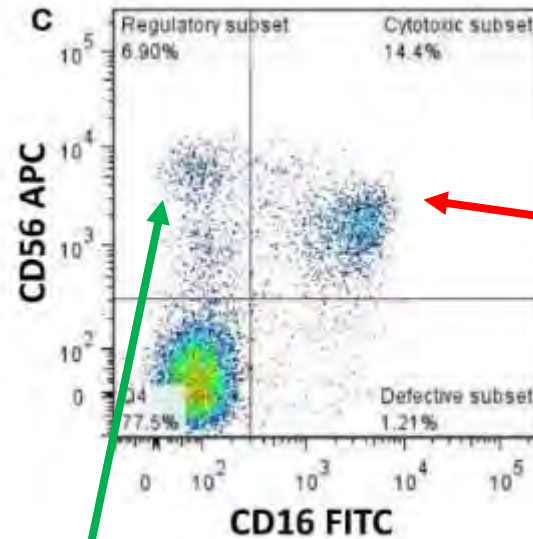
Vér NK-sejtek nagy
része: érett

Az NK sejtek azonosítása flow cytometriával

Lymphocytes



CD3- Lymphocytes

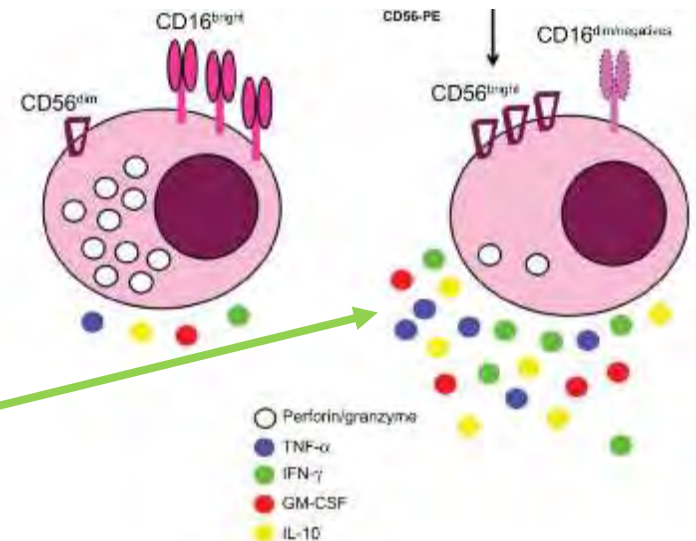


**NK-sejt
kevés CD56(dim)
sok CD16(bright)**

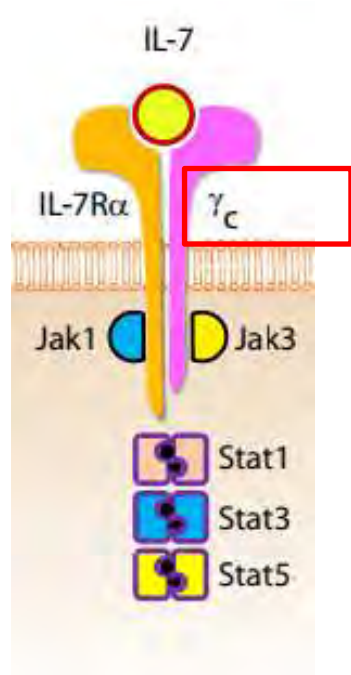
**Inkább ölősejtek: sok
perforin / granzyme,
kevés citokin**

**NK-sejt
sok CD56(bright)
kevés CD16(dim/negativ)**

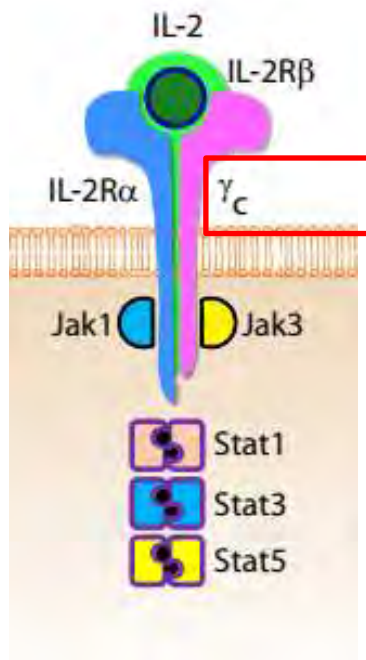
**Inkább szabályozó sejtek:
sok citokint termelnek,
kevésbé ölnek**



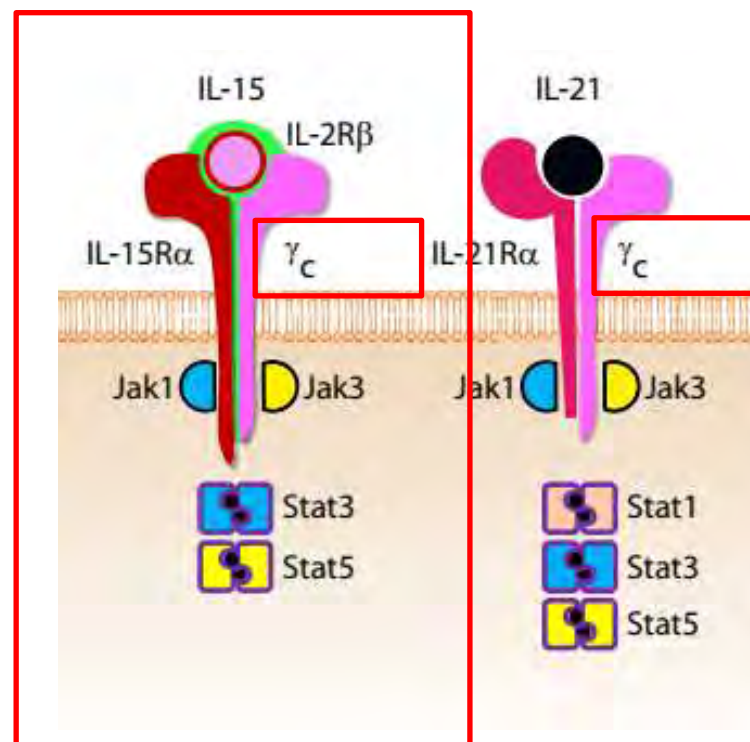
Az NK-sejtek homeosztázisát befolyásoló főbb citokinek



IL-7:
Érés folyamat,
túlélés



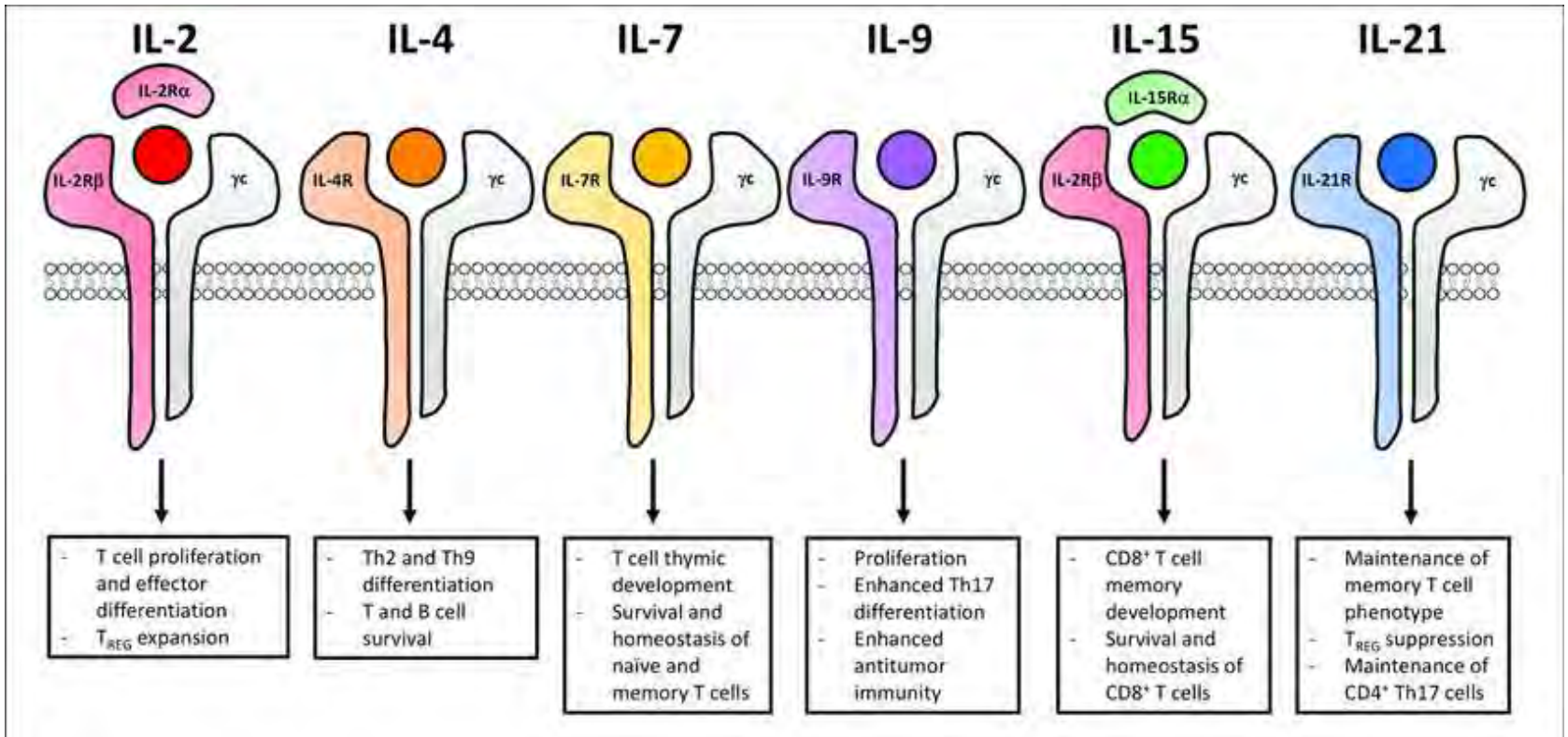
IL-2:
Aktiváció T sejt-
mediált támogatása
nyirokcsomókban



IL-15, IL-21:
Aktiváció utáni
osztódás, expanszió

Az NK-sejtek homeosztázisát befolyásoló citokinek receptorai közös jelátvivő láncot használnak (γ_c common/közös γ lánc)

Közös γ lánc citokinek



ILCs, NK!

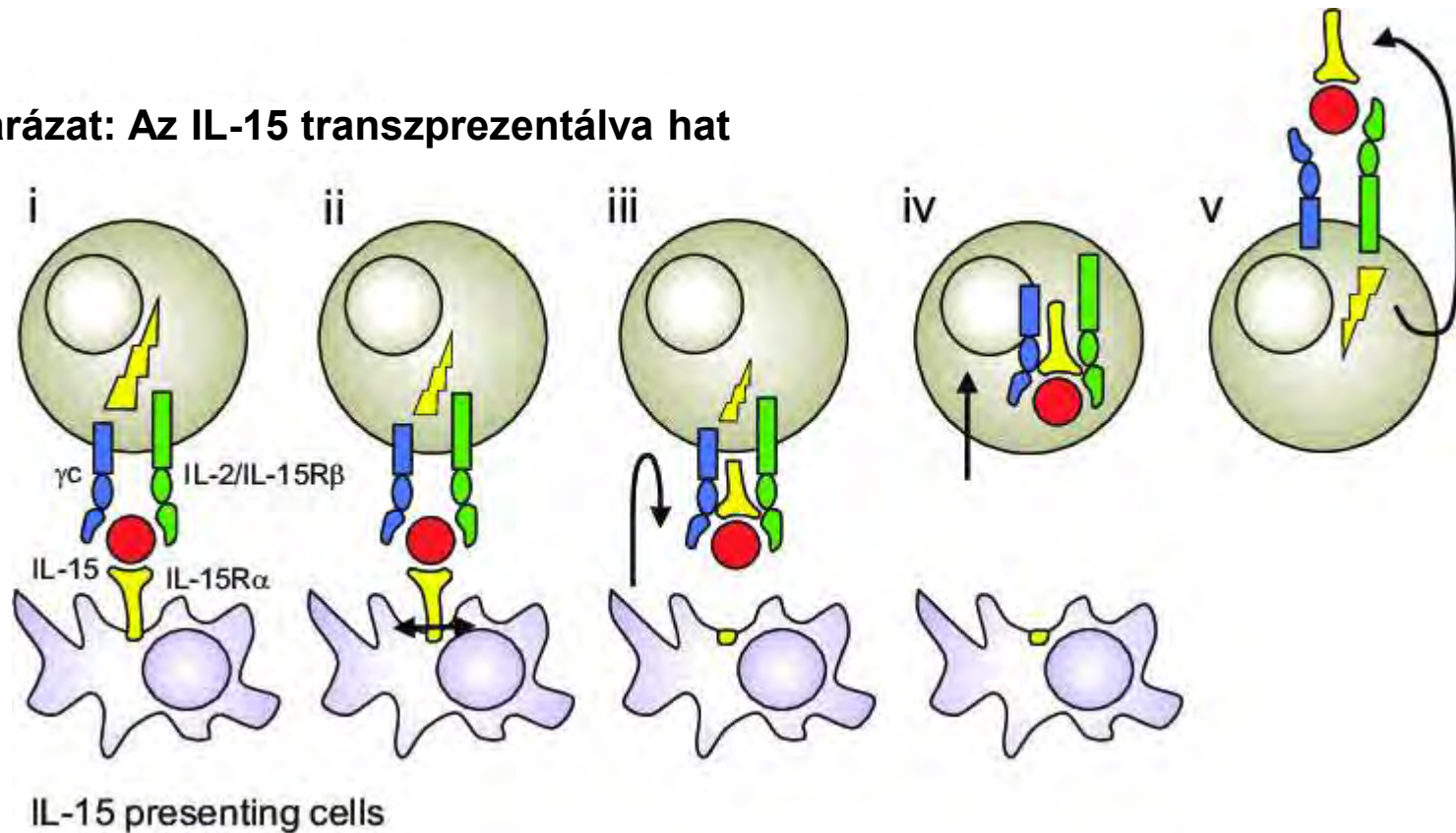
Follicular B cells

Az IL-15-öt az NK-sejtek különleges módon, transzprezentálva (is) érzékelik

Meglepő korai megfigyelések:

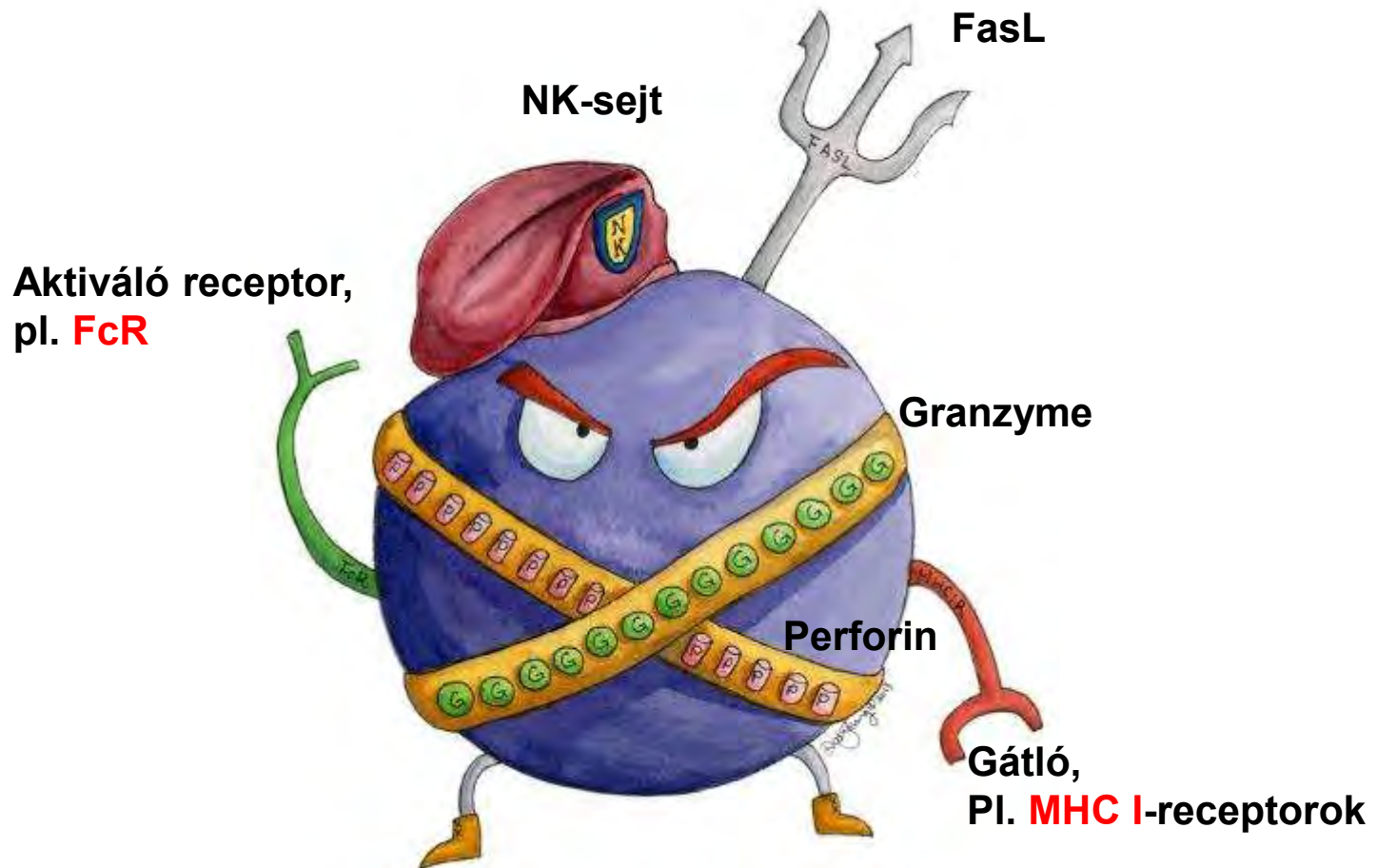
- IL-15R-hiányos NK sejtek normális gazdában gond nélkül aktiválhatóak
- De normális NK sejtek IL15R-hiányos gazdában elpusztulnak

Magyarázat: Az IL-15 transzprezentálva hat

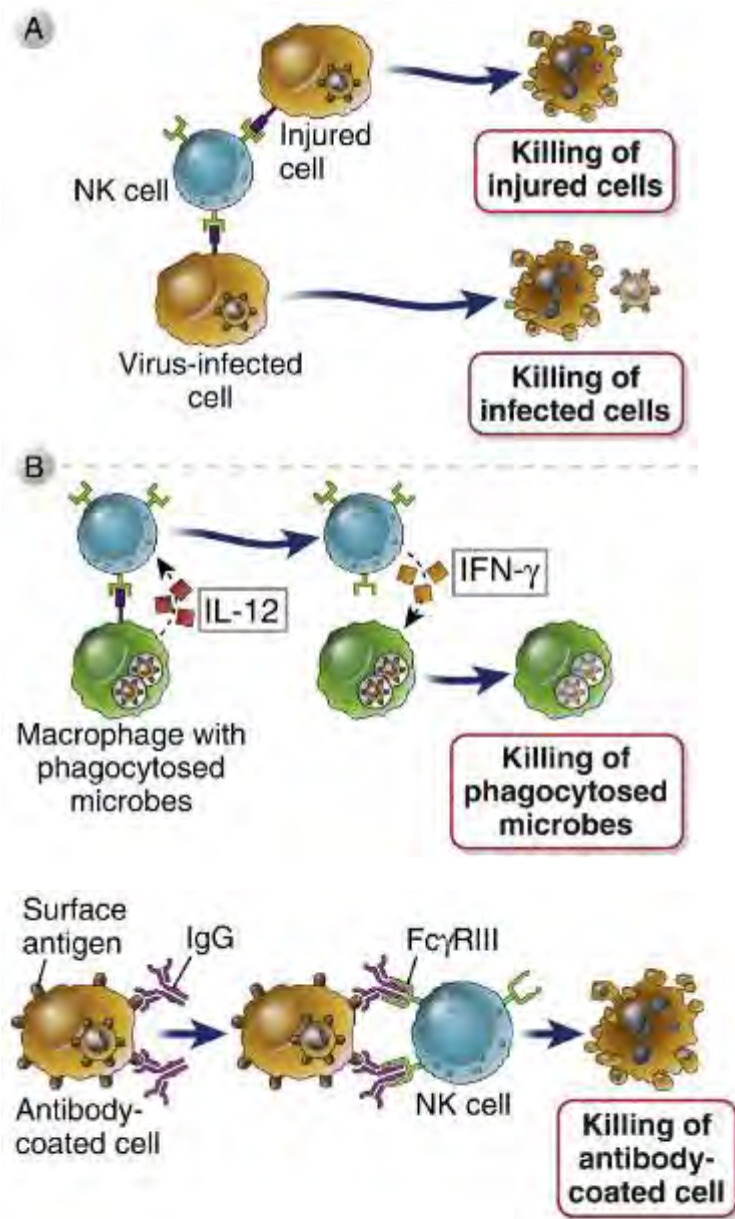


Az NK sejtek alapvető funkciói

- Az NK sejtek korai védelmet biztosítanak (intracelluláris) fertőző ágensek ellen azért, hogy felismerik a celluláris stressz és sérülés (damage) jeleit, és az érintett sejteket elölik. Ezen kívül részt vesznek a kialakuló adaptív immunválasz formálásában.

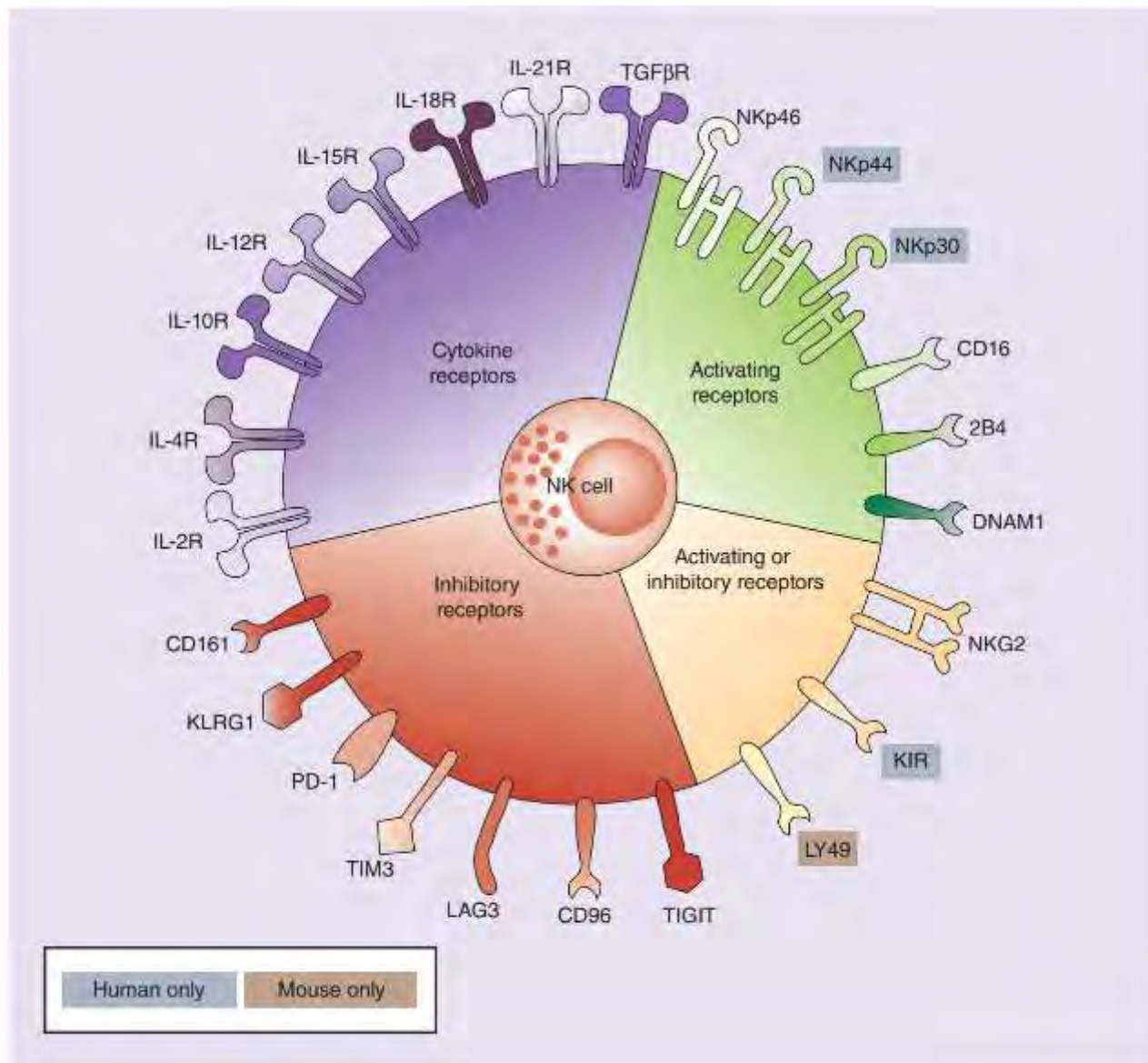


Az NK sejtek alapvető funkciói

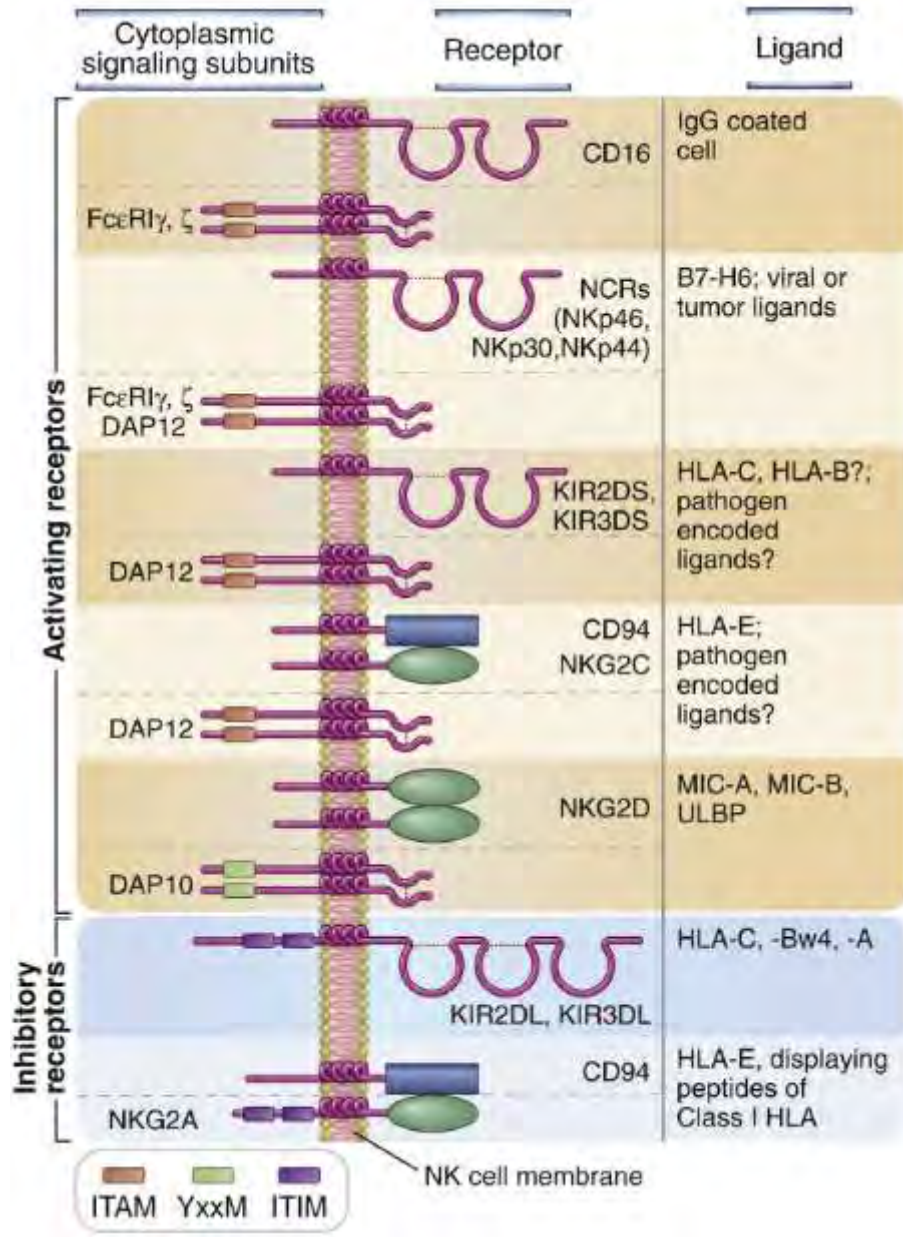


- Az NK sejtek az intracelluláris patogének (bakt., vírus) elleni védekezés első vonalát képezik. Azonnal aktívak, míg a CD8⁺CTL-ek csak 5-7 nap alatt aktiválódnak.
- Az NK sejtek **I. osztályú MHC hiányában** és aktiváló szignálok jelenlétében közvetlenül előlik a célsejteket.
- **Az NK sejt funkció és a CTL funkció komplementer!** A vírusfertőzött sejtek gyakran le szabályozzák az I. osztályú MHC expresszióját, hogy elkerüljék a CTL-eket. Így viszont esendővé válnak az NK sejtekkel szemben.
- IL-12, IL-15, IL-18, és az I. típusú interferonok (IFN- α and β) növelik az NK sejtek citotoxicitását.
- Az NK sejtek **IFN- γ termelés** révén aktiválják a makrofágokat, és elősegítik a fagocitált kórokozók elölését (ROS $\uparrow$).
- Az antitesttel bevont sejteket **ADCC** (Antitest-dependens sejt-közvetített citotoxicitás) révén pusztítják az NK sejtek
- Az NK sejtek a HSCT-t követő rejekcióban és a tumorelles immunitában is részt vesznek.

Az NK-sejtek kifinomult, számos jelérzékelésre képesek sejtek



Az NK sejt-célsejt kölcsönhatás eredménye a killinget aktiváló és gátló szignálok egyensúlyától függ

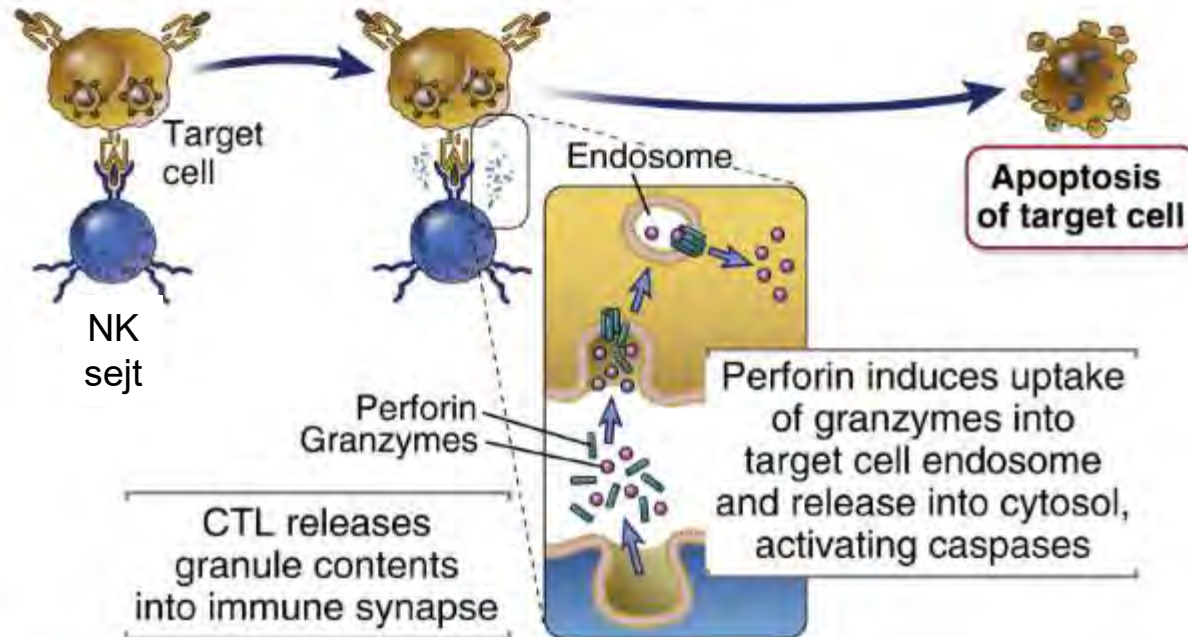


- A különféle receptorok expressziója sztochasztikus jellegű – változatos sejtek
- A CD16 (kis affinitású FcγRIII) IgG1-et és IgG3-at köt (eredménye: ADCC)
- C-típusú lectin-like NK sejtaktiváló receptorok (pl.: NKG2D) – induced self rec
- Az aktiváló receptorok IC részén: ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) található
- NK sejtaktiváció gátló receptorok, pl.: killer cell Ig-like receptorok (KIR),
- Az NK-mediált killing legfontosabb gátlója az MHC I. jelenléte (minden egészséges magvas sejten megtalálható)
- A gátló receptorok IC részén: ITIM (immunoreceptor tyrosinebased inhibition motifs) található
- Az MHC I. hiánya aktiválja az NK sejtet: missing self

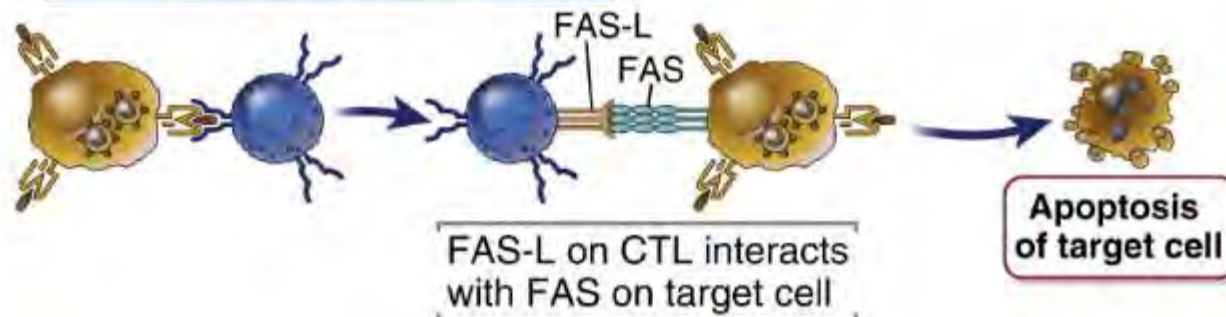
Az NK-sejtmediált killing mechanizmusai

(u.a. mint a CD8+ CTL esetében)

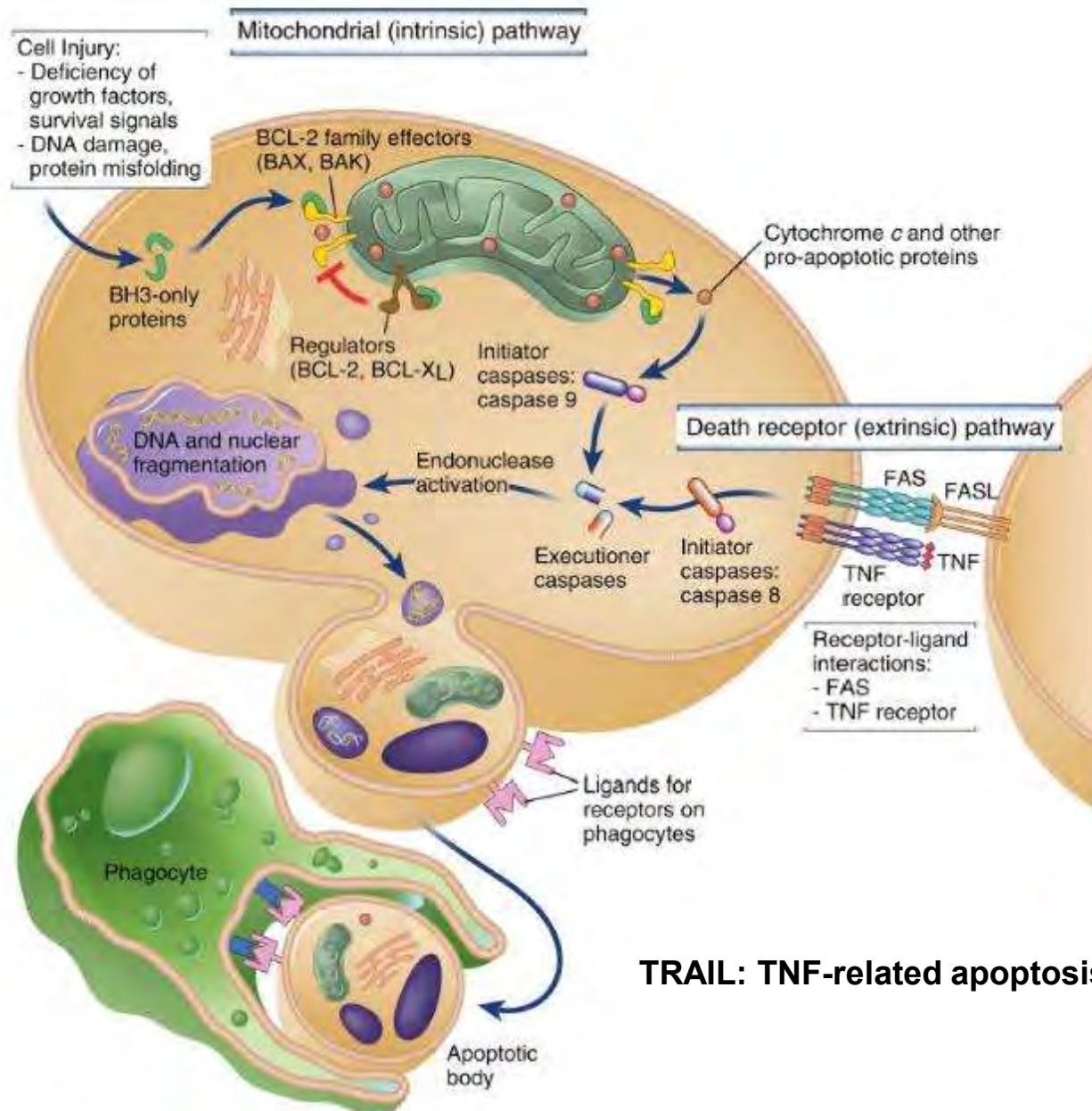
A Perforin/granzyme-mediated cell killing



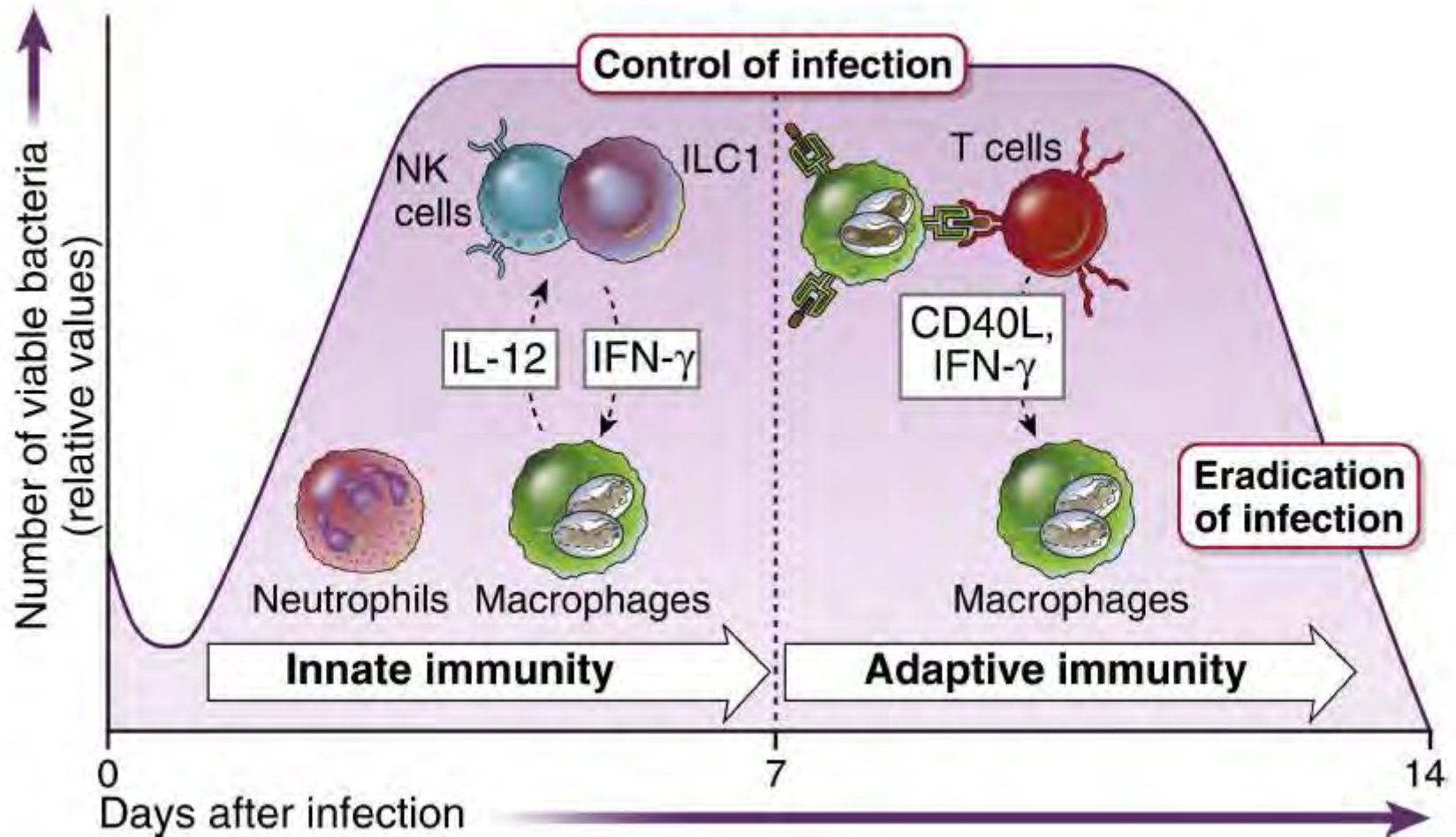
B FAS/FAS-L-mediated cell killing



Az NK sejtek apoptózist indukálnak

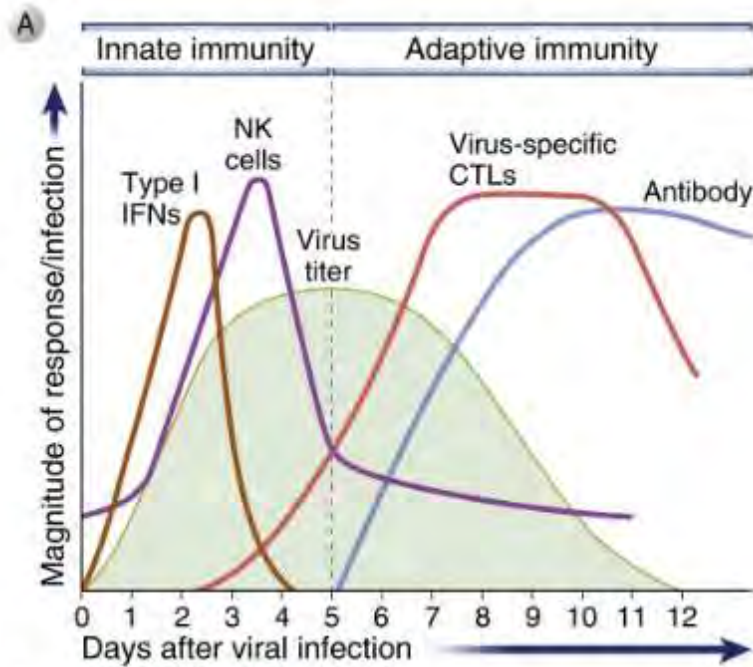


Fertőzés intracelluláris baktériumokkal

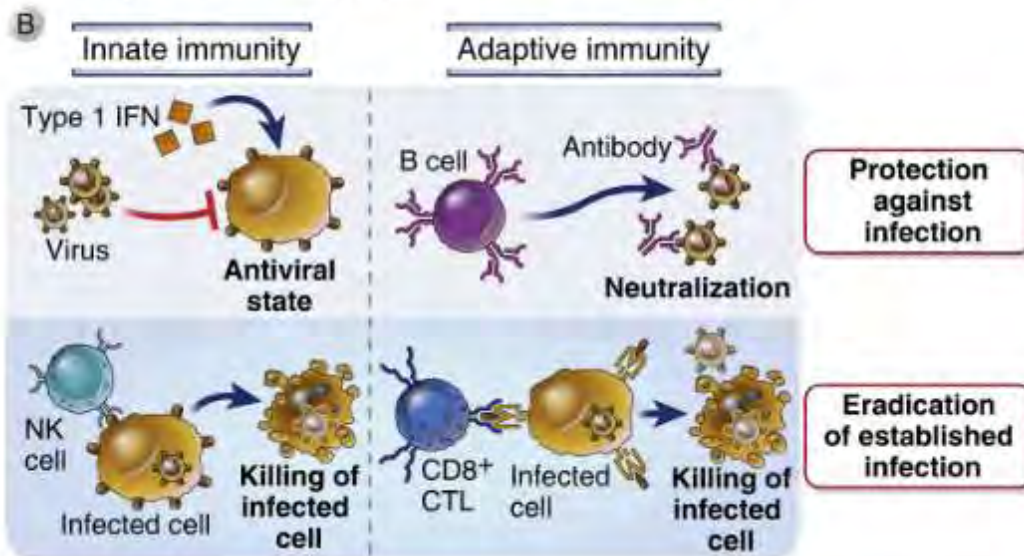


- A gyógyuláshoz szükséges az adaptív immunválasz

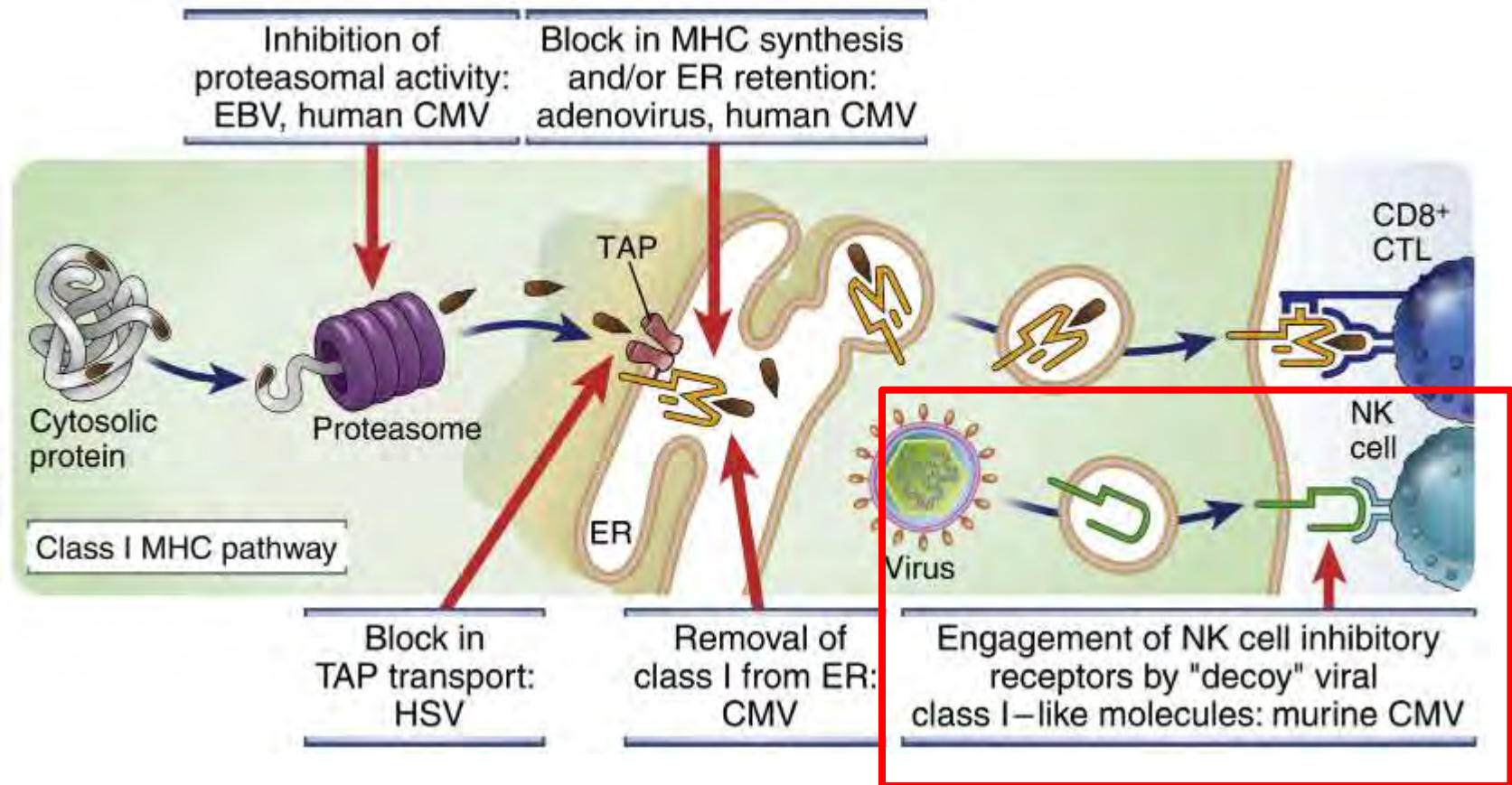
Vírusfertőzés



- Az NK sejtek az adaptív válasz során is segítik a fertőzött sejtek eliminációját (ADCC révén)



Virus escape mechanisms



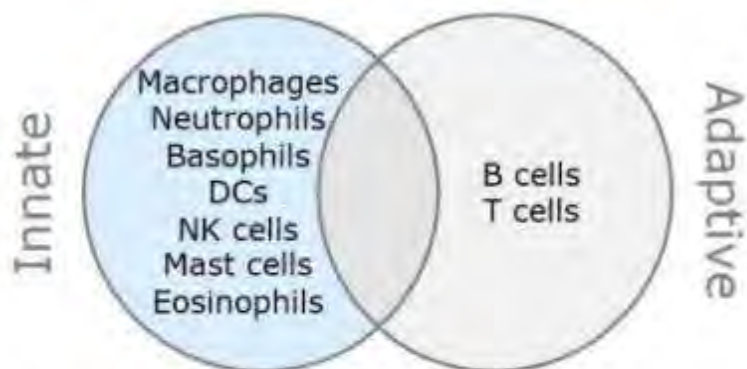
Leszámolás néhány elterjedt félreértéssel

Az NK sejt nem tanul, ismétlődő fertőzésre ugyanolyan választ ad

Nem igaz!

Az NK sejtek “memóriája”: a trained immunity

Traditional view



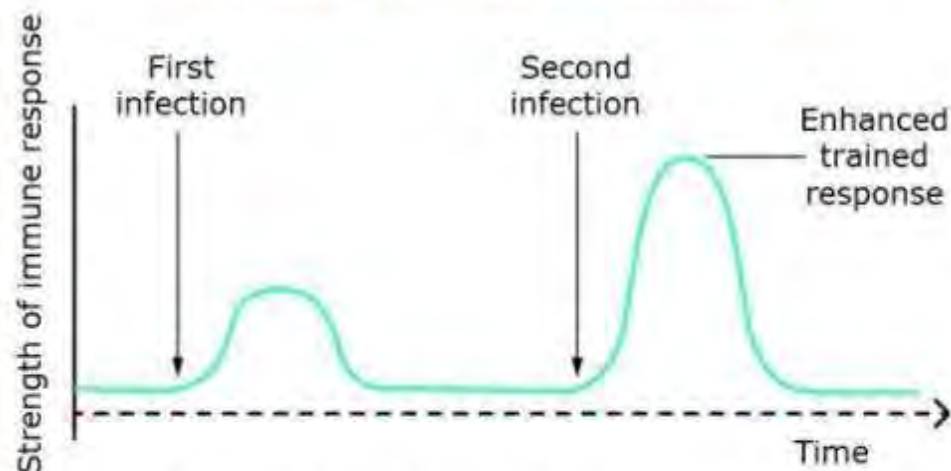
Innate immunity

- Rapid
- Effective
- Non-specific, indiscriminate
- Lacks immunological memory

Adaptive immunity

- Needs 10-14 days
- Enhanced effectivity
- Very specific
- Builds immunological memory

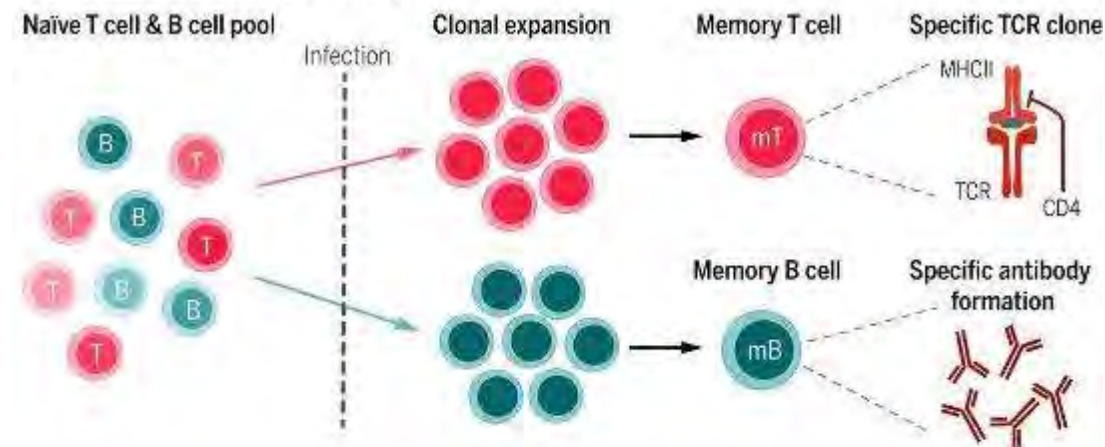
Innate immune memory



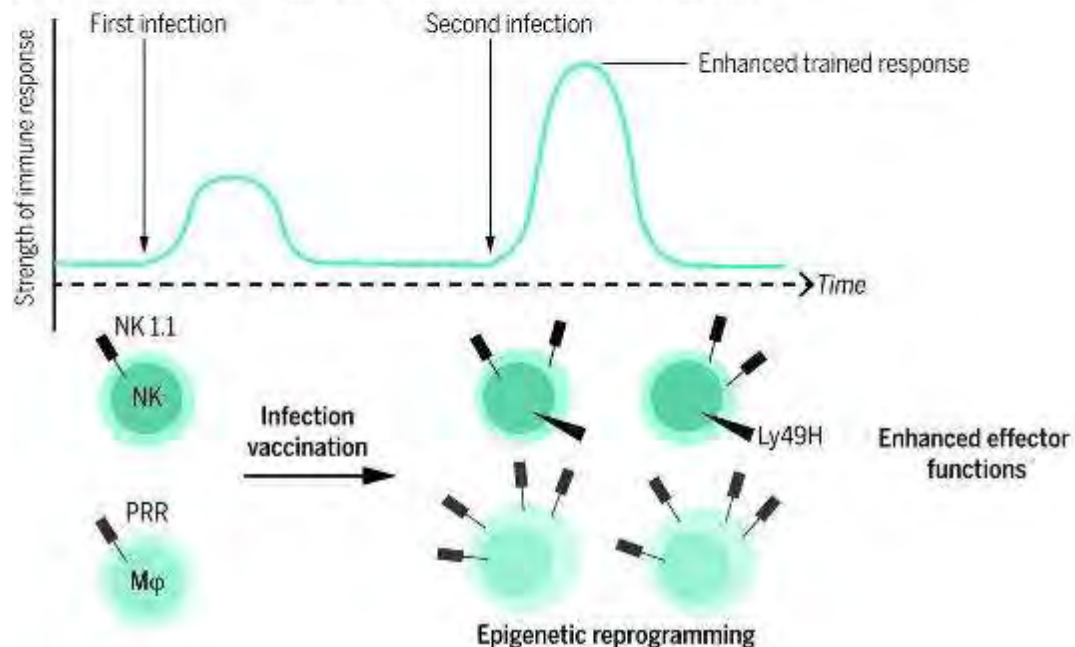
Trained immunity induces enhanced inflammatory properties in innate immune cells resulting in an increased non-specific response to subsequent infections and improved survival of the host

Az NK sejtek “memóriája” – a trained immunity

A Classical immunological memory



B Trained immunity: adaptive characteristics of innate immune cells



A tapasztalt NK sejtek memória-szerű sejtekké alakulnak (stage 6)

BM/Secondary Lymphoid Tissues

Stage 1

Stage 2a

Stage 2b

Stage 3

Stage 4a

Stage 4b

Stage 5



Lin (-)
CD34 (+)
CD38 (-)
CD133 (+)
CD45RA (+)
CD244 (+)
CD117 (-)
IL1R1 (-)

Lin (-)
CD34 (+)
CD38 (+)
CD7 (+)
CD10 (+)
CD133 (+)
CD45RA (+)
CD244 (+)
CD127 (+)
CD122 (-)
CD117 (+)
IL1R1 (-)

Lin (-)
CD34 (+)
CD7 (+)
CD45RA (+)
CD244 (+)
CD117 (+)
CD127 (+)
CD122 (+)
IL1R1 (+)
NKG2D (-)
CD335 (-)
CD337 (-)
NKG2A (-)
NKP80 (-)
CD161 (-)
CD16 (-)
CD57 (-)
CD56 (-)

Lin (-)
CD34 (-)
CD7 (+)
CD45RA (+)
CD244 (+)
CD117 (+)
CD127 (-)
CD122 (+)
IL1R1 (+)
NKG2D (-/+)
CD335 (-/+)
CD337 (-/+)
NKG2A (-)
NKP80 (-)
CD161 (-/+)
CD16 (-)
CD57 (-)
CD56 (-)

Lin (-)
CD34 (-)
CD7 (+)
CD244 (+)
CD117 (+/lo)
CD127 (-)
CD122 (+)
IL1R1 (+/lo)
NKG2D (+)
CD335 (+)
CD337 (+)
NKG2A (+)
NKP80 (-)
CD161 (+)
CD16 (-)
KIR (-)
CD57 (-)
CD56 (bright)

Lin (-)
CD34 (-)
CD7 (+)
CD244 (+)
CD117 (lo/-)
CD127 (-)
CD122 (+)
IL1R1 (lo/-)
NKG2D (+)
CD335 (+)
CD337 (+)
NKG2A (+)
NKP80 (+)
CD161 (+)
CD16 (-)
KIR (-)
CD57 (-)
CD56 (bright)

Lin (-)
CD34 (-)
CD7 (+)
CD244 (+)
CD117 (lo/-)
CD127 (-)
CD122 (+)
IL1R1 (lo/-)
NKG2D (+)
CD335 (+)
CD337 (+)
NKG2A (+/-)
NKP80 (+)
CD161 (+)
CD16 (+)
KIR (-/+)
CD57 (-)
CD56 (dim)

Unique stage-specific
proteins are marked in red

NK-sejtek működési zavarai:

A) NK-sejtes immundeficienciák

NK-sejtekre korlátozódó, *bona fide* klasszikus NK-defektusok extrém ritkák, szakirodalmi unikumoknak tekinthetők

Klasszikus NK-sejt deficienciák (CNKD, NK sejt differenciáció érintett):

- **CNKD1 (pár eset ismert):** GATA-2 géndefektusok egy része; HPV, VZV, CMV, HSV-fertőzések, illetve kapcsolt daganatok
- **CNKD2 (egy család ismert):** MCM4 géndefektusok egy része; EBV-fertőzések okozta limfoproliferatív megbetegedések, akár EBV-ellenes humorális válasz mellett is

Funkcionális NK-sejt deficienciák (FNKD, NK funkció érintett):

- **FNKD1 (néhány család ismert):** CD16 géndefektus, nem kontrollált HPV, VZV, EBV-fertőzések

B) NK-sejteket is érintő immundeficienciák

NK-sejteket is érintő immundefektusok viszont igen nagy és heterogén csoport

NK-sejt homeosztázisában is kritikus signaling defektusok:

X-SCID, NK sejtek teljes hiánya (γ c-hiány miatt IL15R signaling hiánya)

Egyéb, NK-sejtes homeosztázisban is zavaró signaling/metabolizmus defektusok:

egyéb SCID-formák, csökkent NK sejt-szám

NK-sejtes citotoxicitást is bénító géndefektusok:

Chédiak-Higashi sz.: csökkent funkció a citoplazma-granulumok abnormalitása miatt

Bloom sz.: csökkent NK-sejt-szám, ismeretlen mechanizmus (BLM)

Hermansky-Pudlak sz: NK-sejtszám ~normális (AP3B1)

Wiskott-Aldrich sz: NK-sejtszám ~normális (WASP)

Leukocita adhézios defektus, I-es típus NK-sejtszám ~normális (ITGB1)

Effektor funkciókhoz is szükséges signaling géndefektusai:

NEMO-defektus: killing indukció zavara (IKBKB)

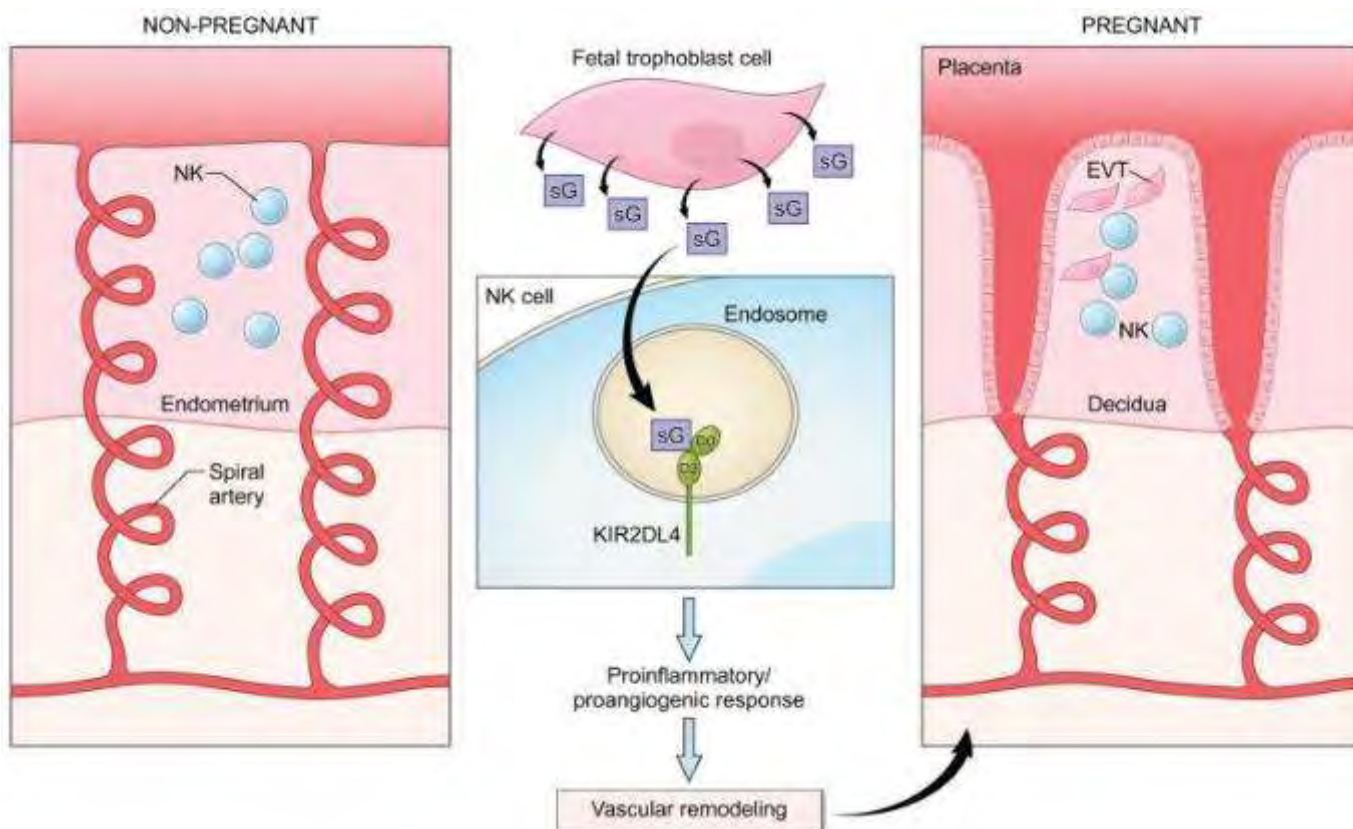
Egyéb NK sejteket is érintő zavarok:

Csupasz/meztelen limfocita szindróma: licensing zavara (TAP1-TAP2)

IL12R defektus: citokin produkció, killing zavara

Az NK sejtek egyéb feladatai

- Terhességben az extravilózus trofoblasztsejtek által termelt HLA-G korlátozott gyulladásos választ vált ki a lokális NK sejtekből, ami lokális vaszkuláris remodelling-hez szükséges. (lásd: terhesség immunológiája)



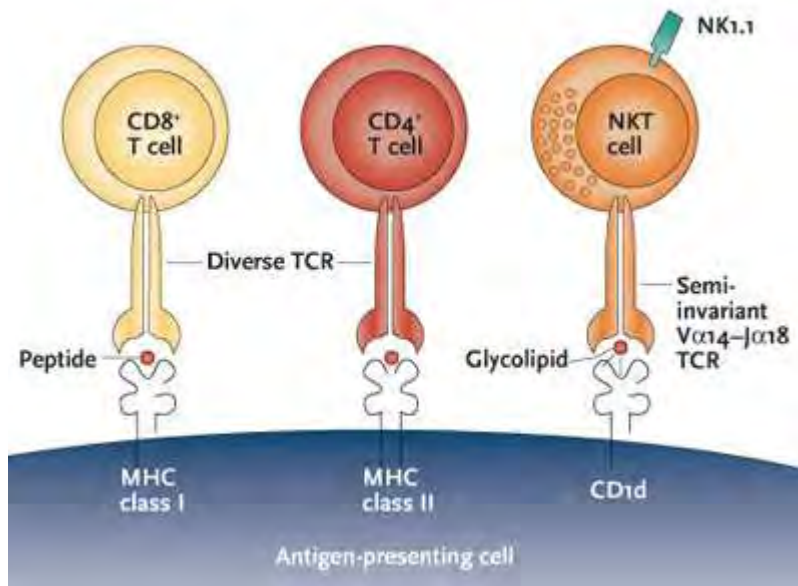
Terhességben a lokális Progesteron Induced Blocking Factor (PIBF) termelés gátolja az NK sejt ölőaktivitást

Köszönöm szépen a figyelmet!



Egy speciális subset: az NKT sejtek

Az NKT-sejtek inkább $\alpha\beta$ T-sejtek NK-szerű sajátosságokkal (CD3/CD161+, IL-15-függő sejtek), amiknek azonban MHC I vagy II restrikció helyett CD1-mediált antigén-prezentációja van.



CD1 család: MHC-I-szerű fehérje, lipideeket, glikolipideket prezentál

Két alcsoport:

iNKT: invariáns $\alpha\beta$ TCR (Vα24), CD1d, erősen korlátozott diverzitással (viszonylag jól ismert)

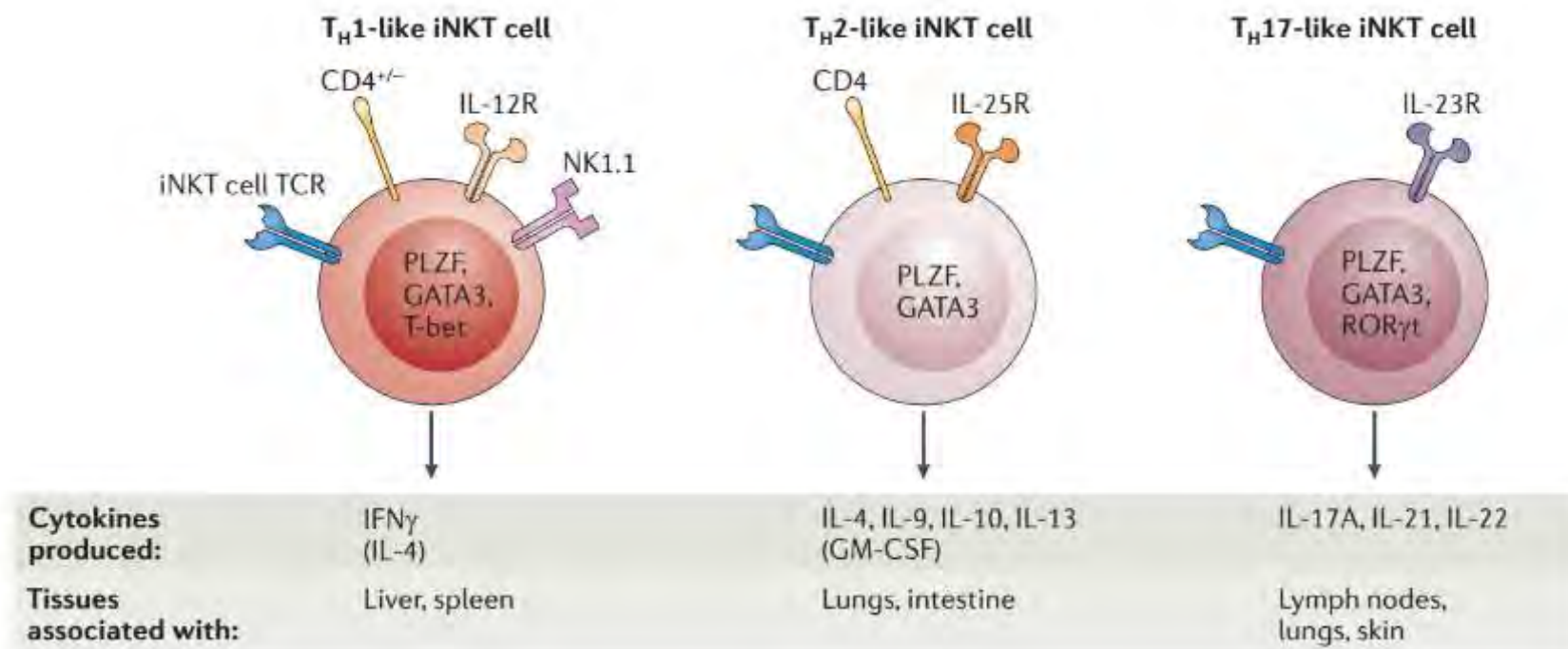
NKT sejtek variábilis $\alpha\beta$ TCR-rel, CD1a-d (összetett, valamelyest kevésbé ismert)

NKT sejtek ingerküszöbe igen alacsony, egyfajta pre-stimulált állapotban vannak.

NKT sejtek

Az NKT-sejtek száma igen alacsony, (0.001–0.3% minden PBMC-nek), és egyénenként extrém mértékben változó (oka ismeretlen).

Az iNKT sejteknek számos alcsoportja van (CD4+, CD4+/-, kettős negatív) alcsoportonként eltérő citokin-profillal és szervi homing preferenciákkal.



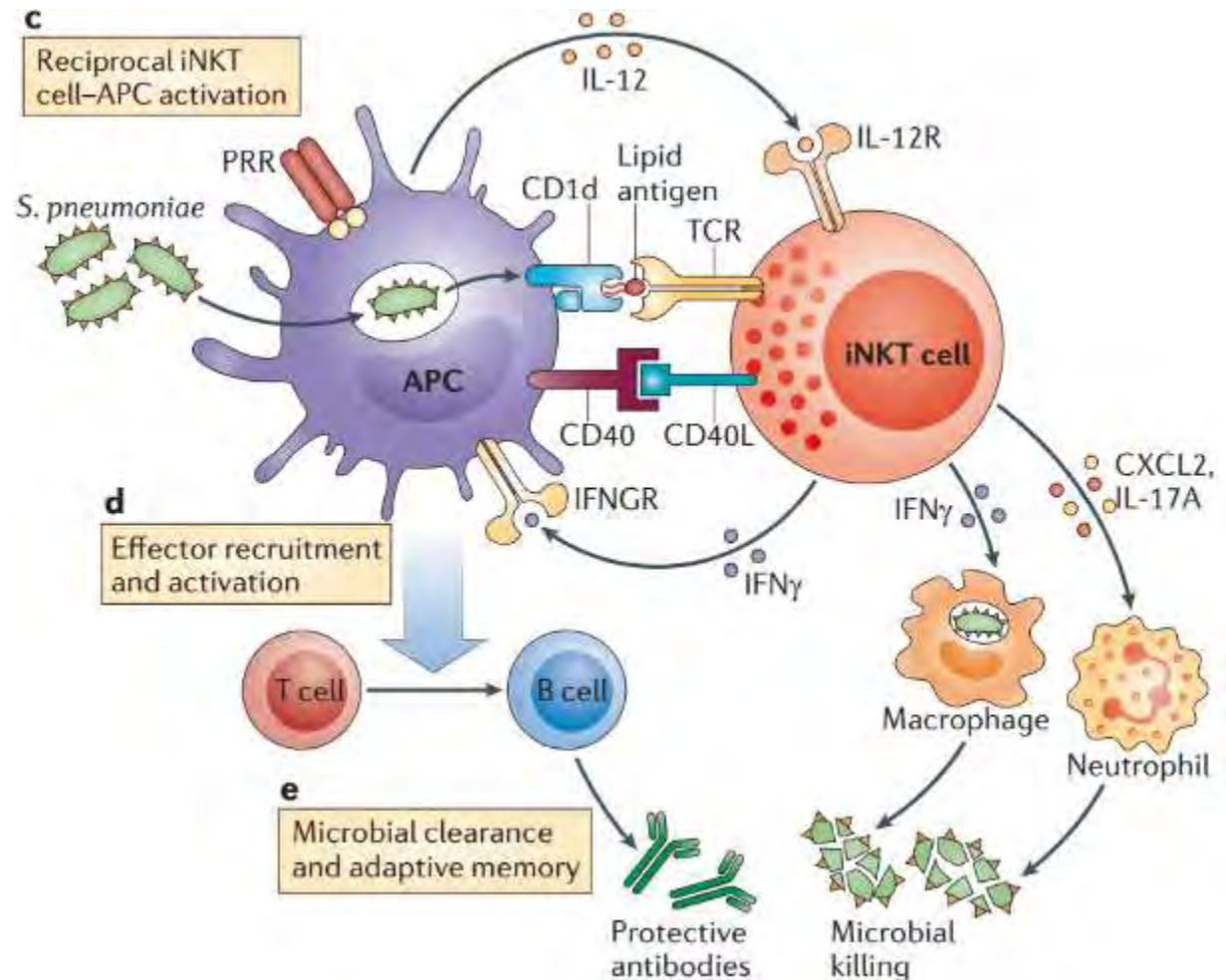
NKT sejtek

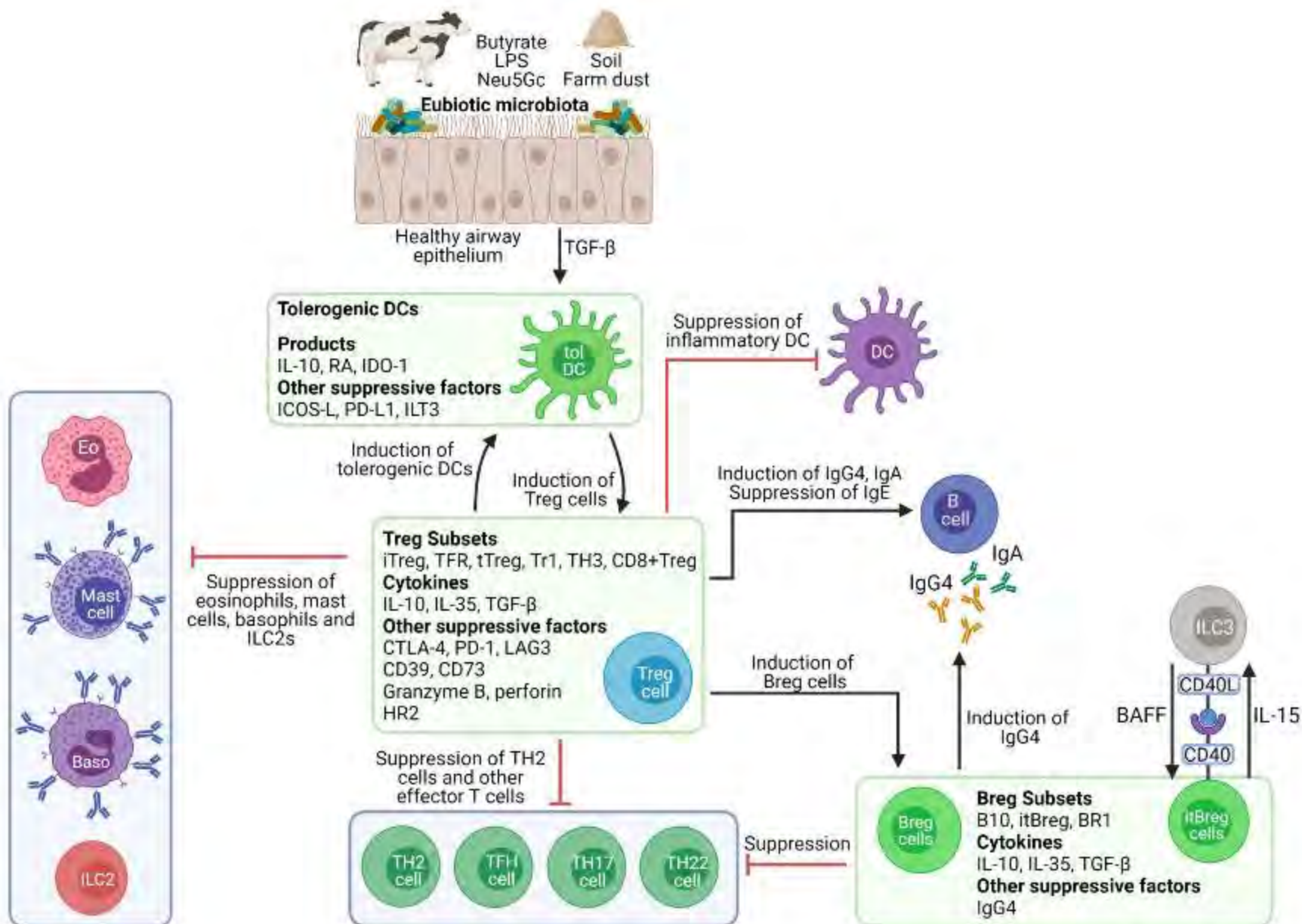
A könnyű stimulálhatóságuk miatt az NKT sejteknél gyorsabban képesek reagálni, egyes vírus- vagy bakteriális fertőzésekben.

Képesek fertőzött sejtek citotoxikus elminiálására

Makrofágok és neutrofilek rekrutálására

Illetve a fertőzött szövetekben a dendritikus sejtek érésének facilitálására.





Óravázlat

- **Az NK-sejtek biológiája**
- **Az NK-sejtek feladatai, klasszikus és nem-klasszikus effektorfunkciói**
- **Az NK-sejtekkel kapcsolatos gyakori félreértések tisztázása**
- **Egy speciális subset: az NKT-sejtek**
- **Példák NK-sejteket érintő működési zavarokra a klinikumban**

Leszámolás néhány elterjedt félreértéssel

Az NK-sejt egy fura limfocita, ami kivételesen nem az adaptív IR része

Az NK sejt nem tanul, ismétlődő fertőzésre ugyanolyan választ ad

Az NK sejt nincs tesztelve arra, hogy felismer-e saját MHC-t (ld. T sejt pozitív szelekció)

Az NK sejt nem ismer fel-pusztít el testidegen humán sejteket

Leszámolás néhány elterjedt félreértéssel

Az NK-sejt egy fura limfocita, ami kivételesen nem az adaptív IR része

Az NK sejt nem tanul, ismétlődő fertőzésre ugyanolyan választ ad

Az NK sejt nincs tesztelve arra, hogy felismer-e saját MHC-t (ld. T sejt pozitív szelekció)

Az NK sejt nem ismer fel-pusztít el testidegen humán sejteket

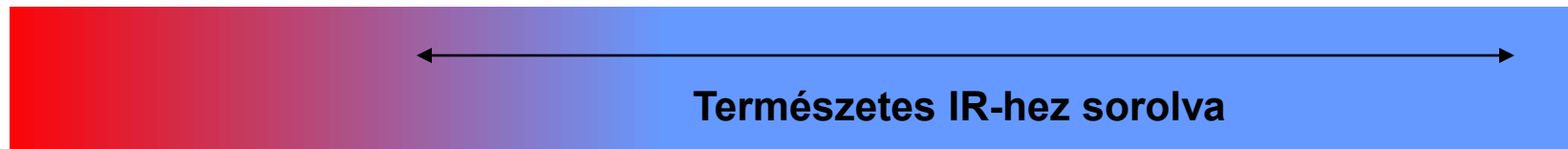
Az **adaptív** és a természetes IR közti határ kevésbé tiszta, mint gondolnánk

$\alpha\beta$ T sejtek
B2 B sejtek

$\gamma\delta$ T sejtek
NKT sejtek
B1 B sejtek

ILC1
ILC2
ILC3
NK sejtek

Granulociták,
Makrofágok,
Hízósejtek,
... és mindenki más



**Spezifikus Ag
receptorok**

**Spezifikus-
kevésbé
specifikus Ag
receptorok**

**Nincsenek
specifikus Ag
receptorok**

**Nincsenek
specifikus Ag
receptorok**

**Nagyon
sokszínű
receptor reper-
toár ($10^{12}/ 10^{14}$
különböző
receptor)**

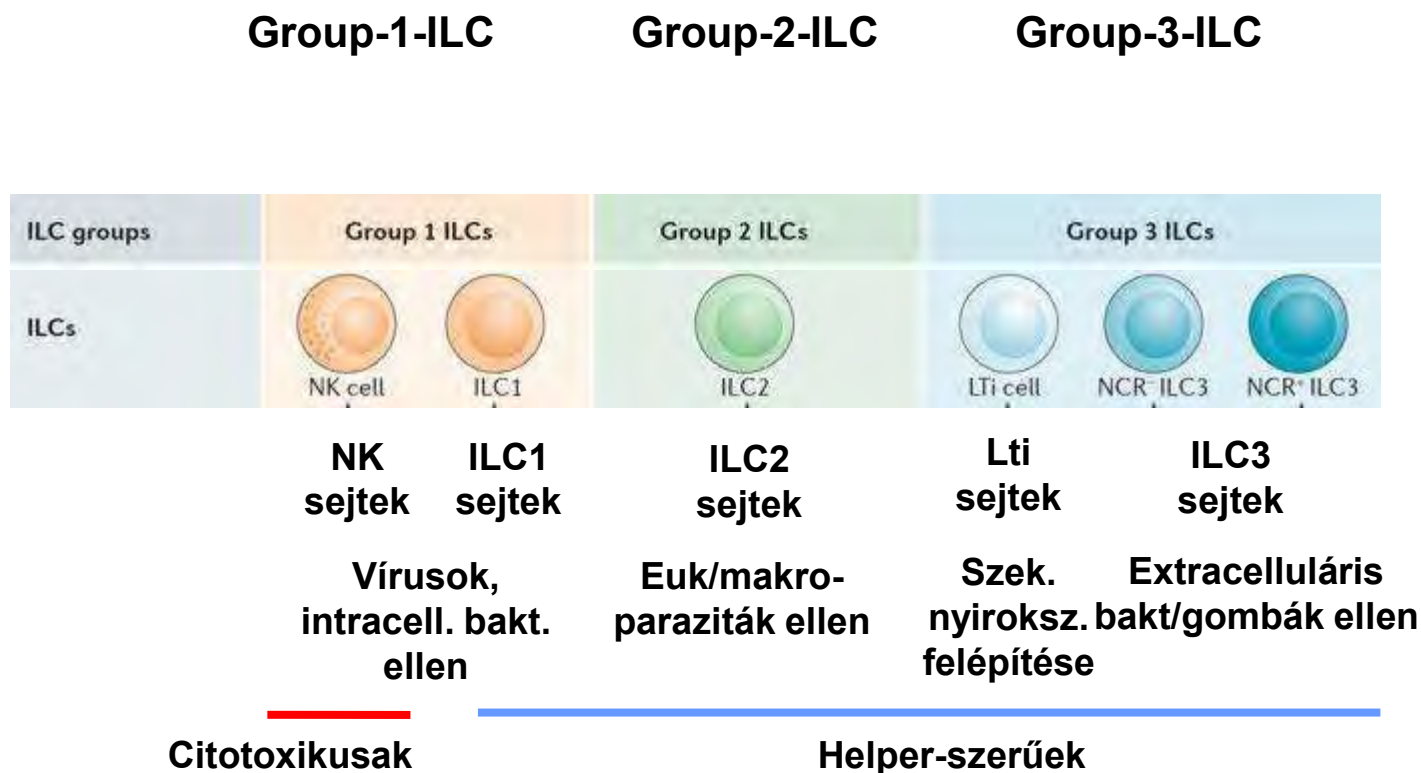
**Kevésbé
variábilis
receptor
reper-toár**

**Azonban
funkcionálisa
n egyes $\alpha\beta$ T
sejtcsoportok
analógjai**

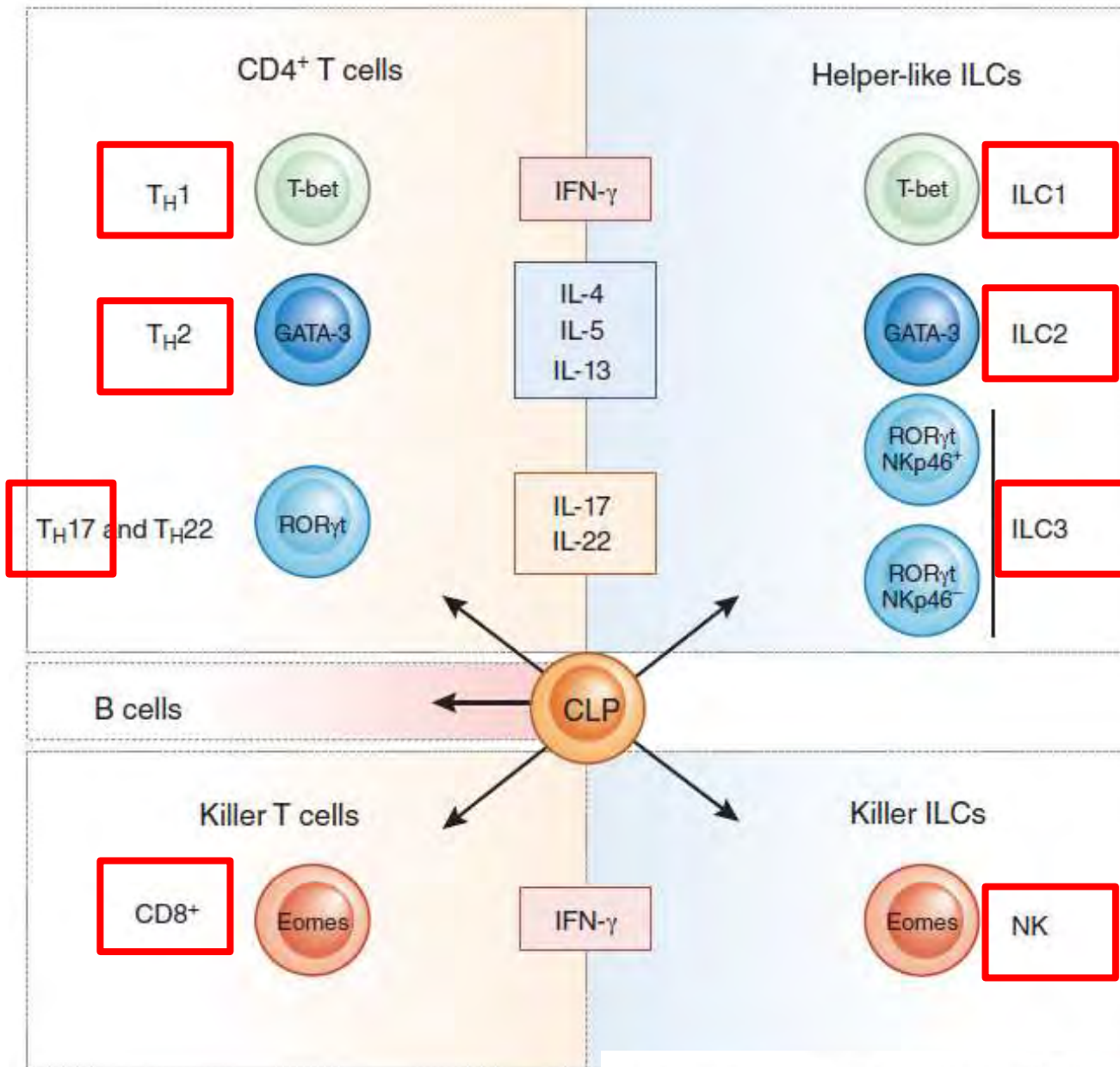
**Funkcionálisa
n
Egyéb sejt-
csoportoktól
nagyon
eltérők**

Az NK sejtek újrabesorolása - a veleszületett limfoid sejtek (ILC-k) részei

- Az ILC-k az evolúció első T-sejt szerű termékei, még Ag-specifikus receptor nélkül.
- A mai napig fennmaradtak a szervezetünkben.
- Bár nem képesek specifikus Ag felismerésre, gyorsabban, és sokszor klonális expanszió nélkül reagálnak a kórokozókra → veleszületett immunitás



A klasszikus $\alpha\beta$ -T sejtek és az ILC-k viszonya



Helper-szerű

citotoxikus

Leszámolás néhány elterjedt félreértéssel

Az NK-sejt egy fura limfocita, ami kivételesen nem az adaptív IR része

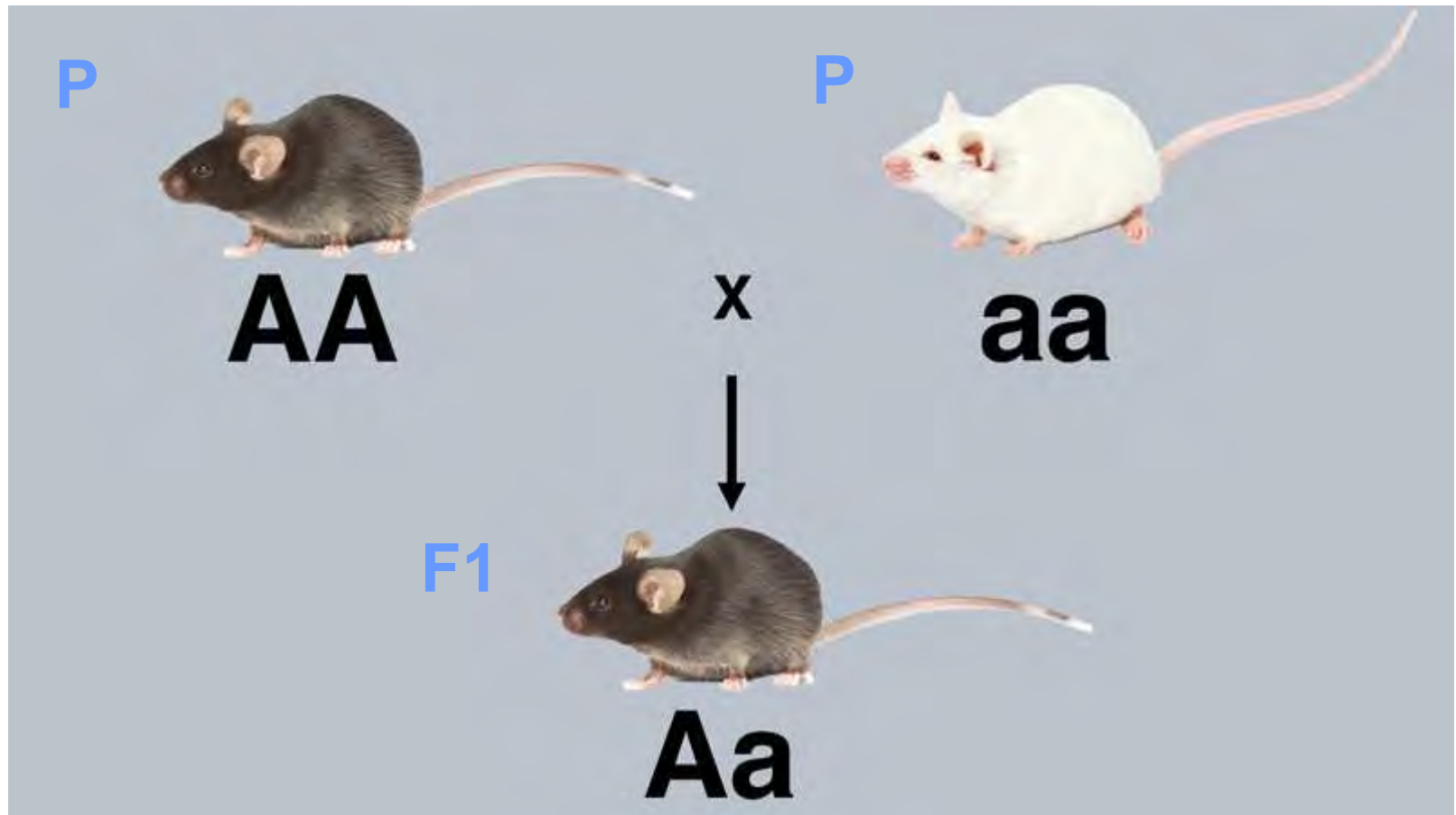
Az NK sejt nem tanul, ismétlődő fertőzésre ugyanolyan választ ad

Az NK sejt nincs tesztelve arra, hogy felismer-e saját MHC-t (ld. T sejt pozitív szelekció)

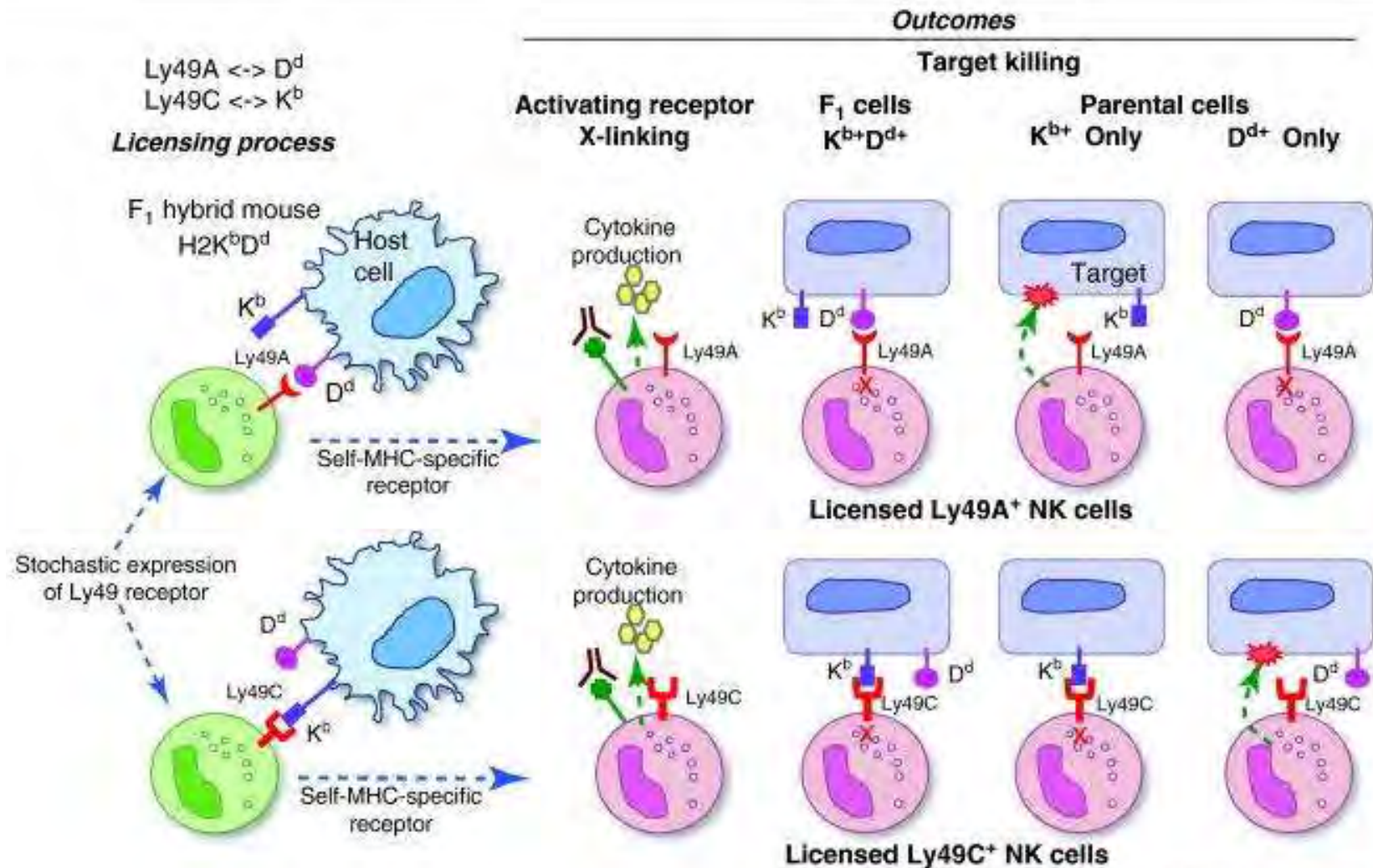
Az NK sejt nem ismer fel-pusztít el testidegen sejteket

A hybrid rejekció misztériuma:

F1 generáció képes még teljesen beltenyésztett P generációs graftot is kilökni

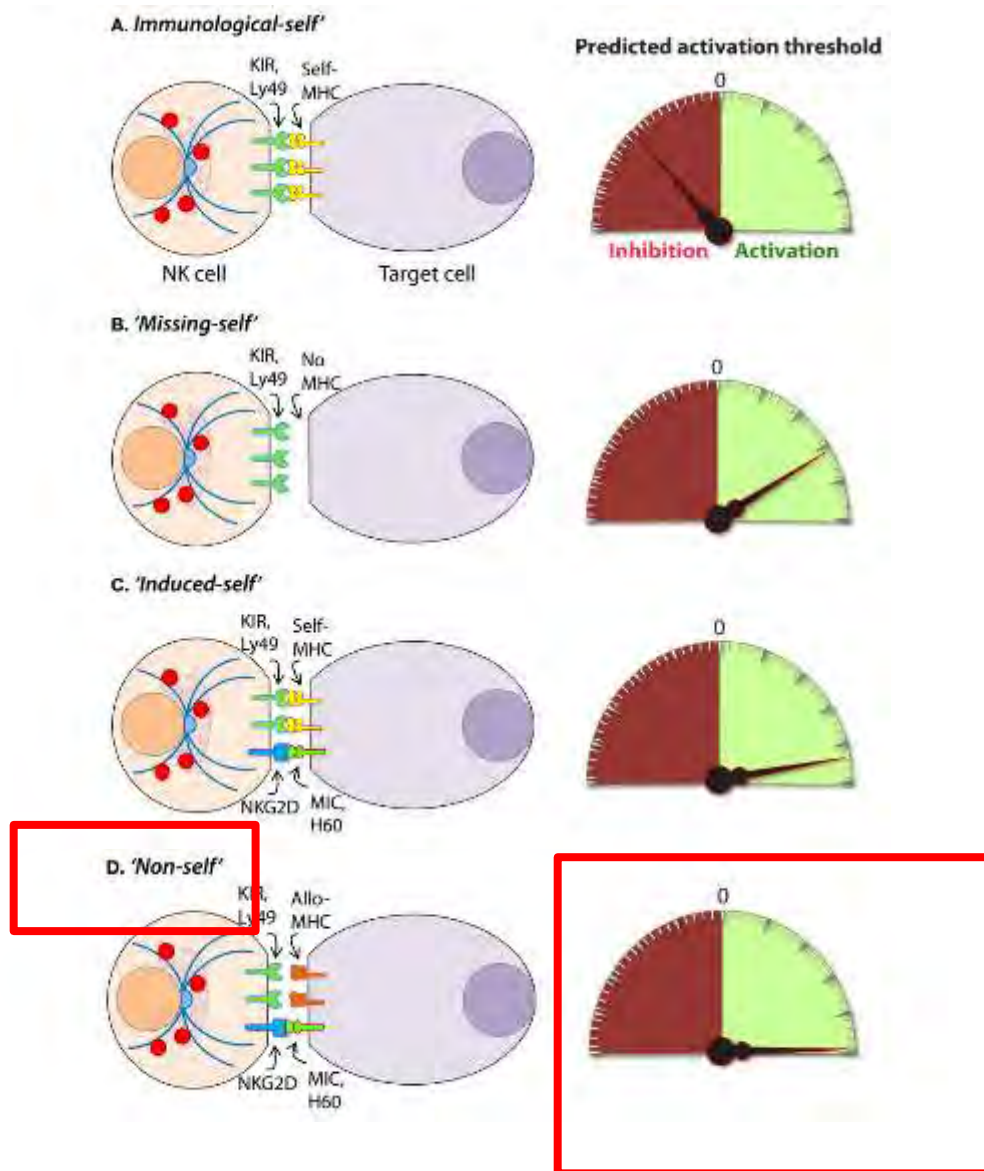


A hybrid rejekció háttere a licensing-ben keresendő

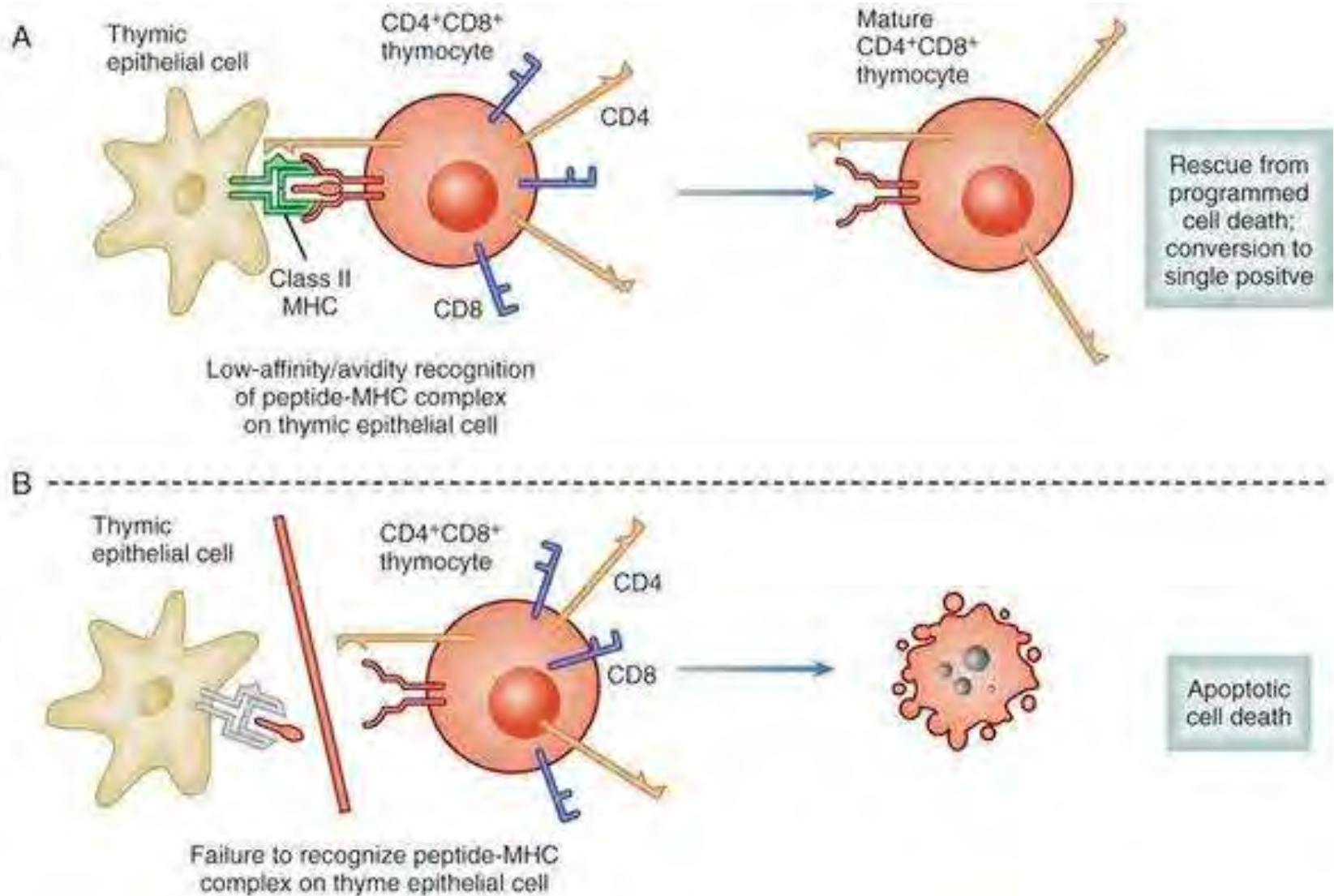


Az NK-sejt számára testidegen sejt nagyon erős aktiváló szignál

Non-self felismerése



A T sejtek pozitív szelekciója

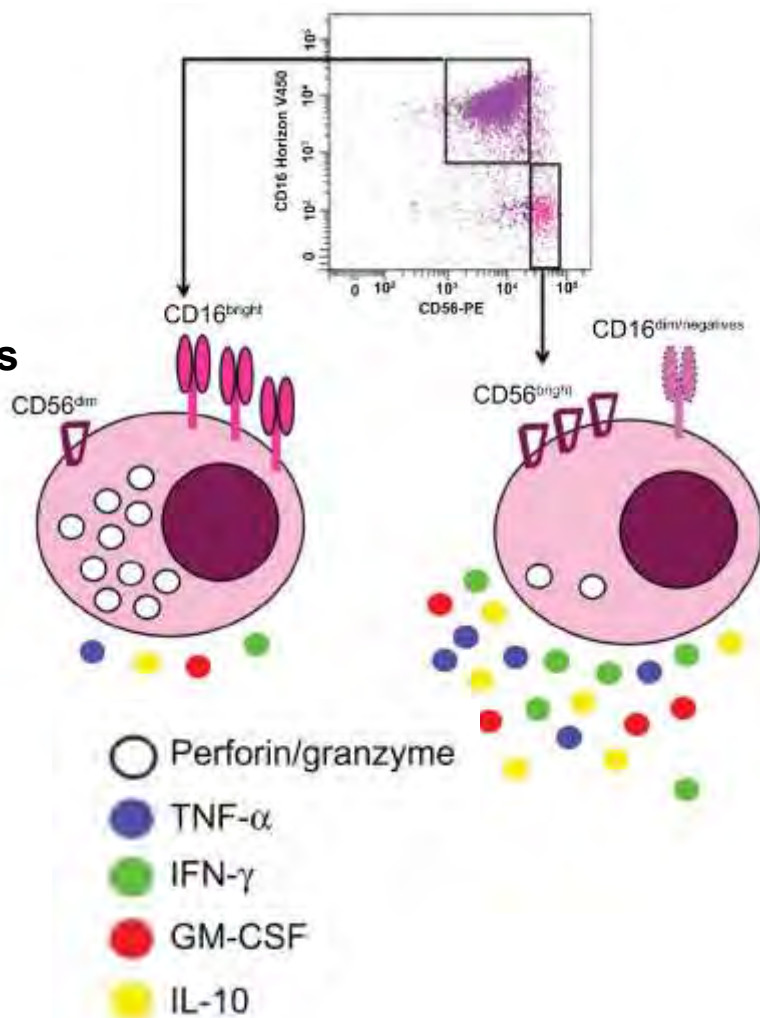


A keringő NK sejtek heterogenitása

Az emberi vér NK-sejtjei heterogének; egyes (éretlenebb) sejtek inkább szabályozó, míg más (érettebb) NK sejtek inkább ölfunkciókkal bírnak.

NK-sejt
kevés CD56(dim)-tal és
sok CD16(bright)-tal

Inkább ölfunkciók: sok
perforin / granzyme,
kevés citokin



NK-sejt
sok CD56(bright)-tal és
kevés CD16(dim/negativ)-tal

Inkább szabályozó sejtek
sok citokint termelnek,
kevésbé ölfunkciók

Az NK-sejtek szofisztikált, számos jel érzékelésére képes sejtek

Az NK-sejtek elsősorban saját testi sejteket analizálnak, nem testidegen sejteket vagy molekulákat:

vírusfertőzött saját sejteket,
malignusan transzformált saját sejteket
stressz alatt álló saját sejteket

Karakterisztikus képességük egyes célsejtek **autonóm** felismerése:

- saját testi sejtek személyi igazolvány nélkül (missing self)
- ÉS
- bizonyos figyelmeztető szignálok (induced self)

citotoxikus választ váltanak ki belőlük

Emellett **nem autonóm** módon, “segítséggel” is felismerhetnek célsejteket,

- antitestek által vezérelten

is lehet citotoxikus válaszuk

Az NK-sejtek szofisztikált, számos jel érzékelésére képes sejtek

- virális antigének, pl. hemagglutinin, neuraminidáz, stb.
 - tumor-asszociált antigének pl. B7-H6 stb.
 - sejthez kötődő antitestek, főleg IgG1,3
 - klasszikus MHC proteinek hiánya
-
- vírusfertőzött sejteken megjelenő veszélyszignálok: ULBP család, stb.
 - általános sejtes stressz-szignálok pl. MIC-A, -B stb.
-
- nagyszámú citokin, kemokin, PIBF stb.

Missing self

Induced self

Az NK-sejtek alapvető biológiai feladatai

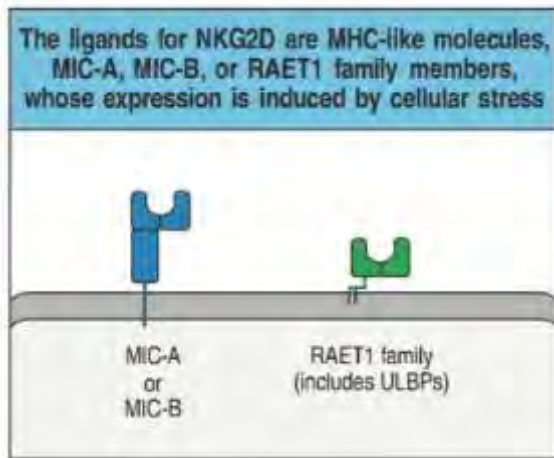
Missing self

- vírusfertőzések, egyes intracelluláris bakteriális fertőzések leküzdése
- tumorsejtek pusztítása
- idegen testi sejtek pusztítása (transzplantáció)

Induced self

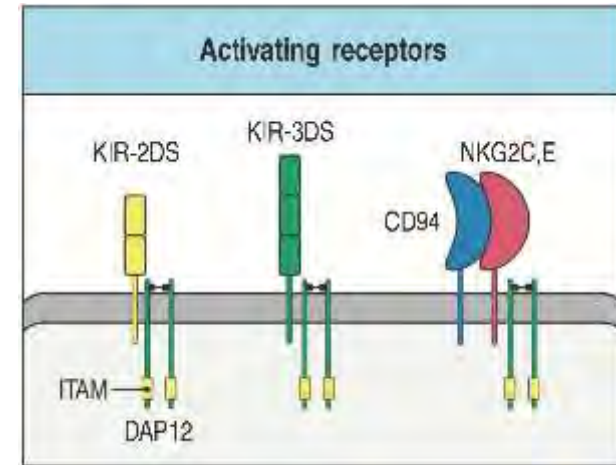
- stresszben lévő saját sejtek eliminálása
- stresszelt/elpusztított saját sejtek lecserélése, repair (IL-22)
- humorális válasz/antitest terápia celluláris válasszá konvertálása
- immunreguláció, szuppresszió (IFNg, IL-10, stb.)

Az NK-sejtek aktiválása



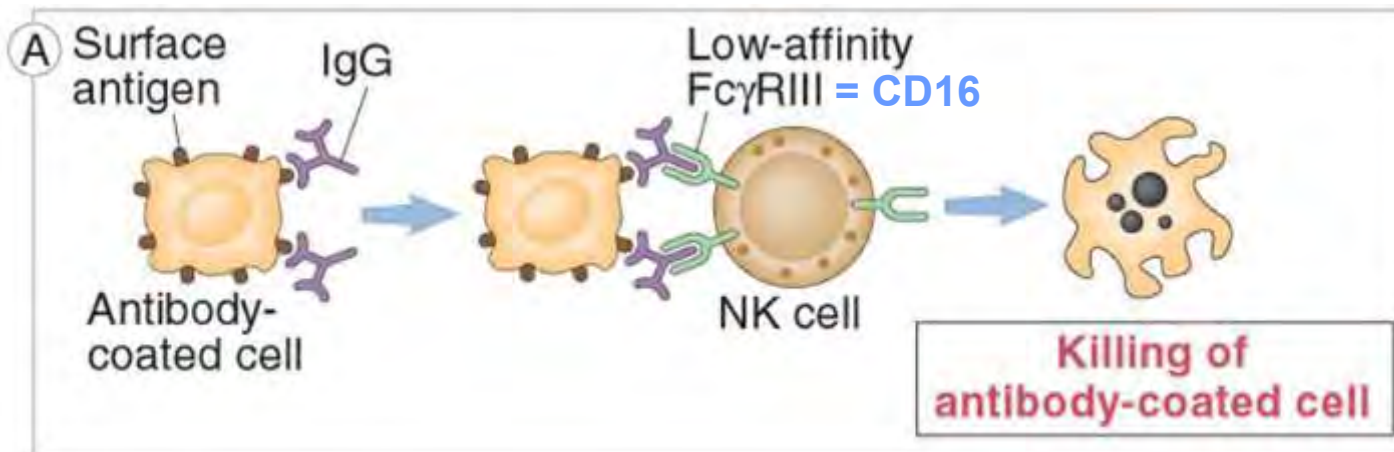
Az NK sejteket stimuláló szignálok: (ún. killer-aktiváló receptorok/Fc receptorok: CD16):

A) MIC-A, -B, ULBP1, stb. proteinek a sejt felszínén: Celluláris stress, fertőzés stb. jelei. KAR-ok ismerik fel.



B) Antitestek saját sejték felszínén:

Elpusztításra megjelölt saját sejték. A CD16 / FcγRIII ismeri fel, ADCC-t vált ki

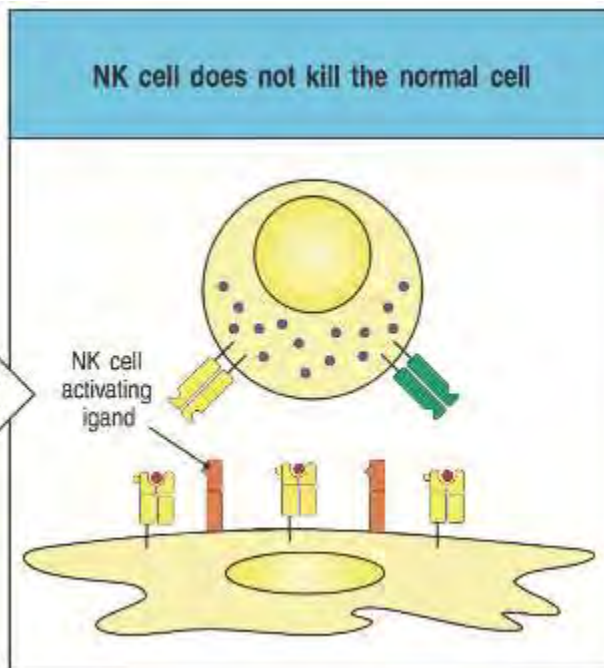
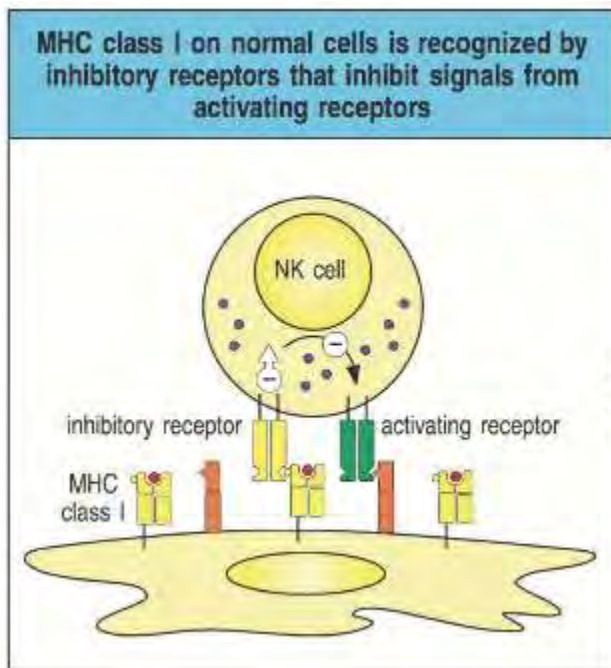
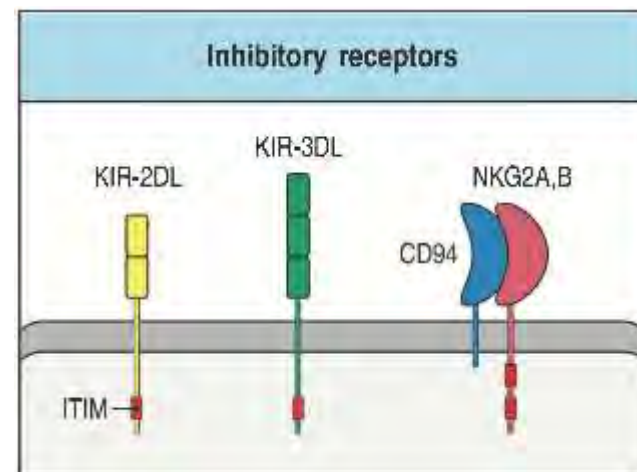


ADCC:
Antitest-függő
sejtes
citotoxicitás

Az NK-sejtek gátlása

Gátló szignálok az NK-sejtek számára:
(killer-inhibitorikus receptorok ismerik fel):

Klasszikus MHC I proteinek
Az egyes MHC-fehérjékre való érzékenység
sejtenként eltérő.

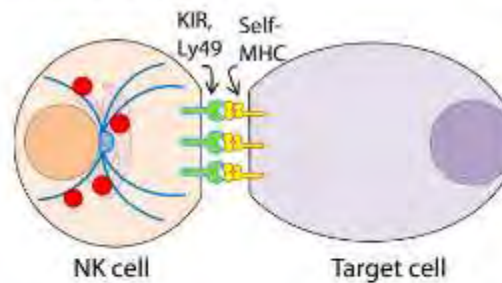


Az NK-sejtek ölőaktivitásának szabályozása

**Az ölőaktivitás
szabályozásának
lényege:**

**a célsejt megölése
ellen és mellett szóló
gátló és aktiváló jelek
relatív súlyának
felmérése**

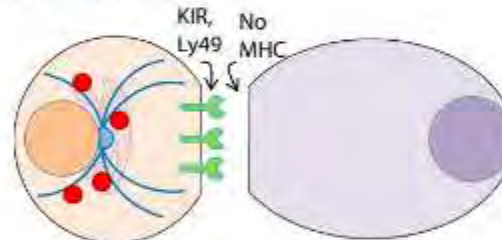
A. Immunological-self'



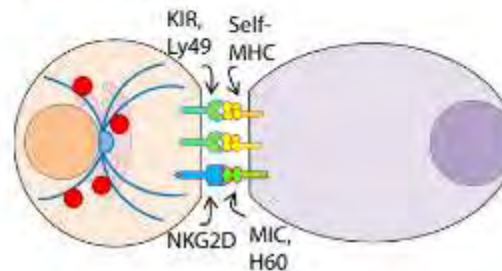
Predicted activation threshold



B. 'Missing-self'

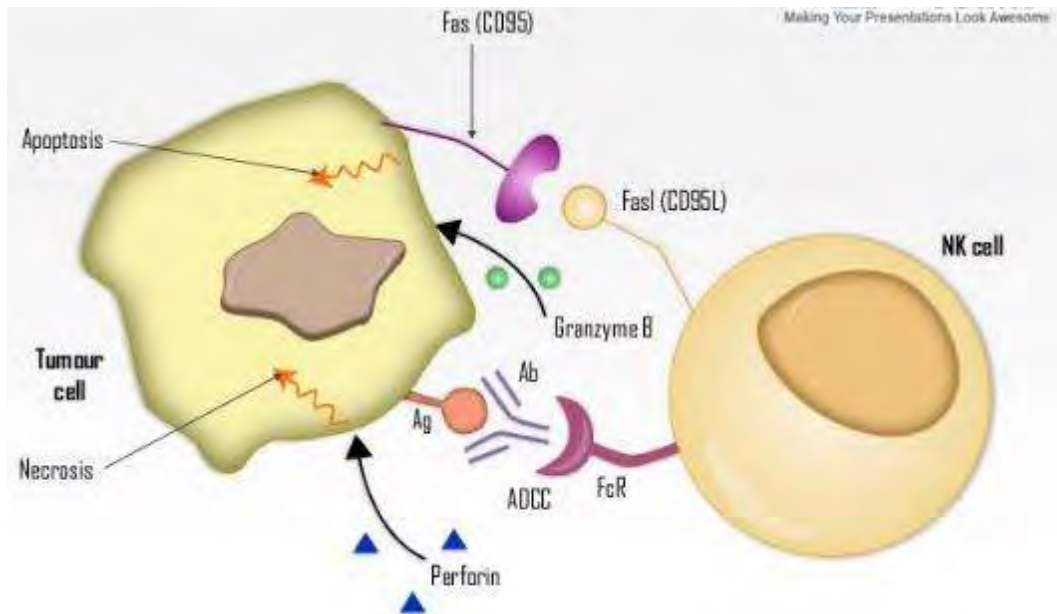


C. 'Induced-self'



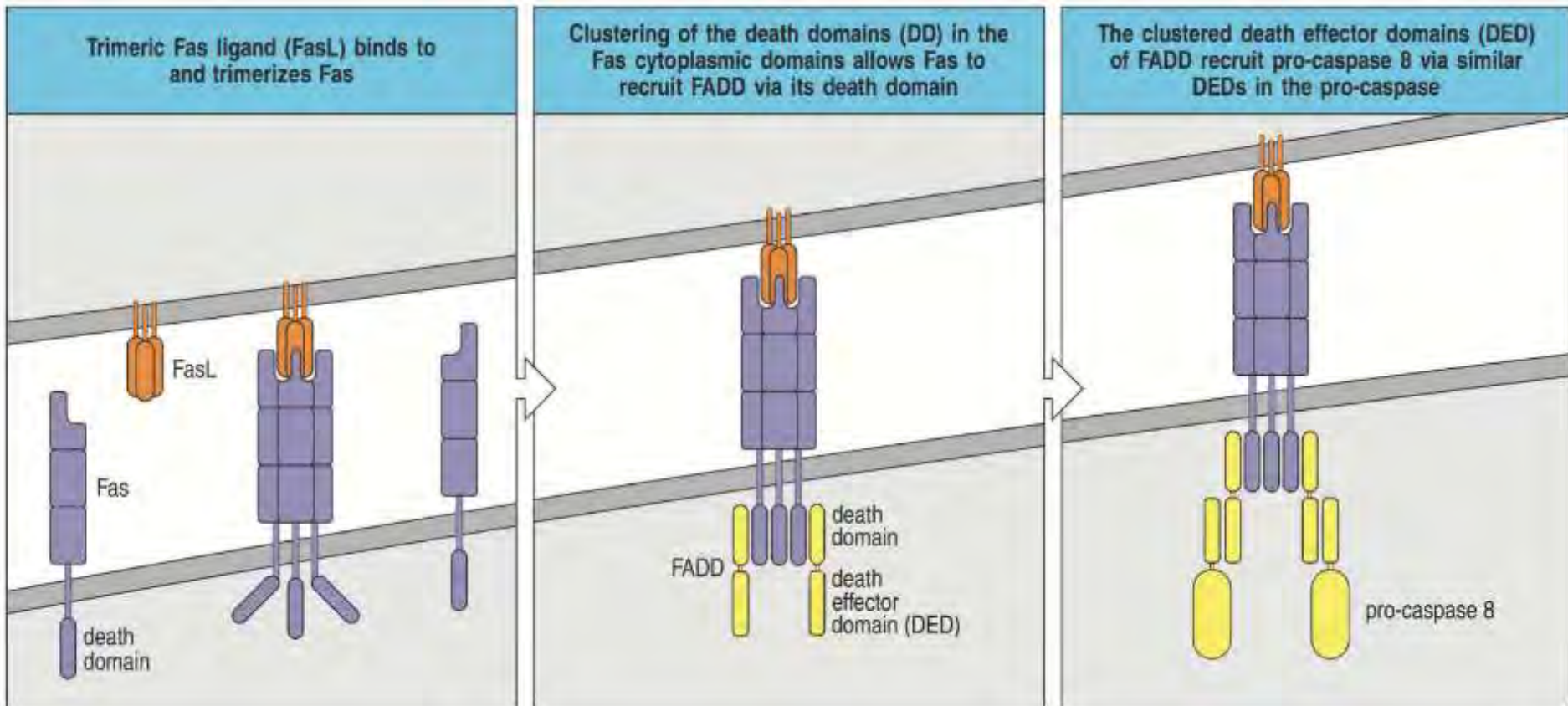
Az NK sejtek ölőaktivitásának effektormechanizmusai

**A citotoxikus pusztítás
végbemehet**

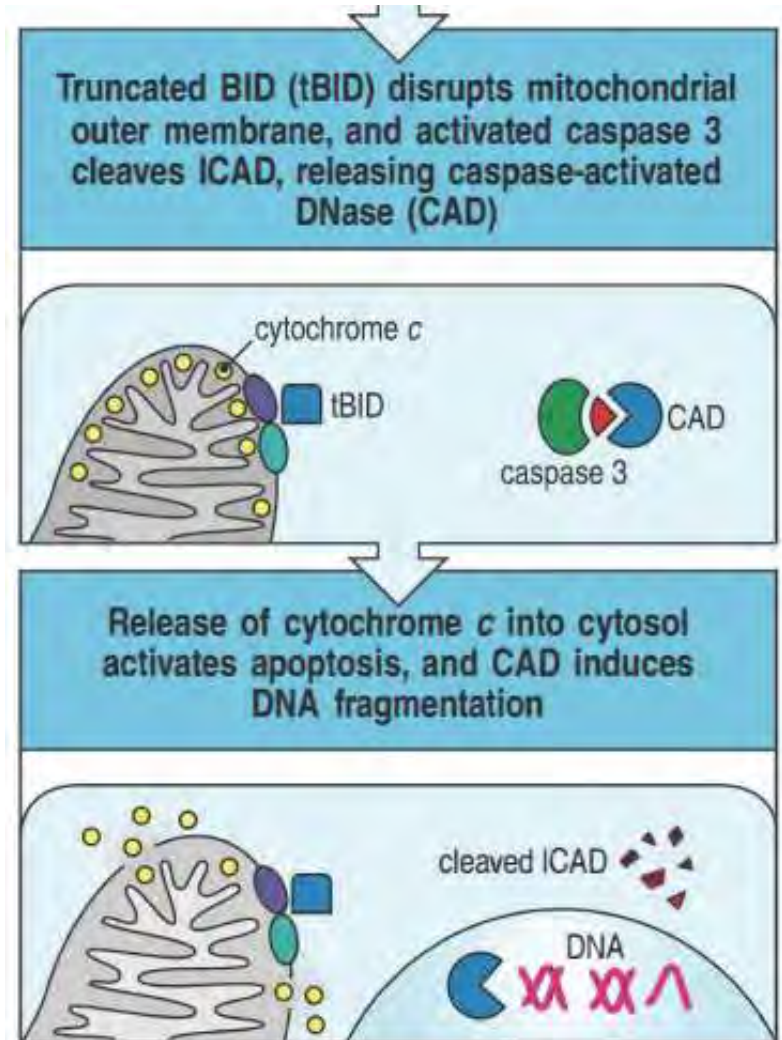
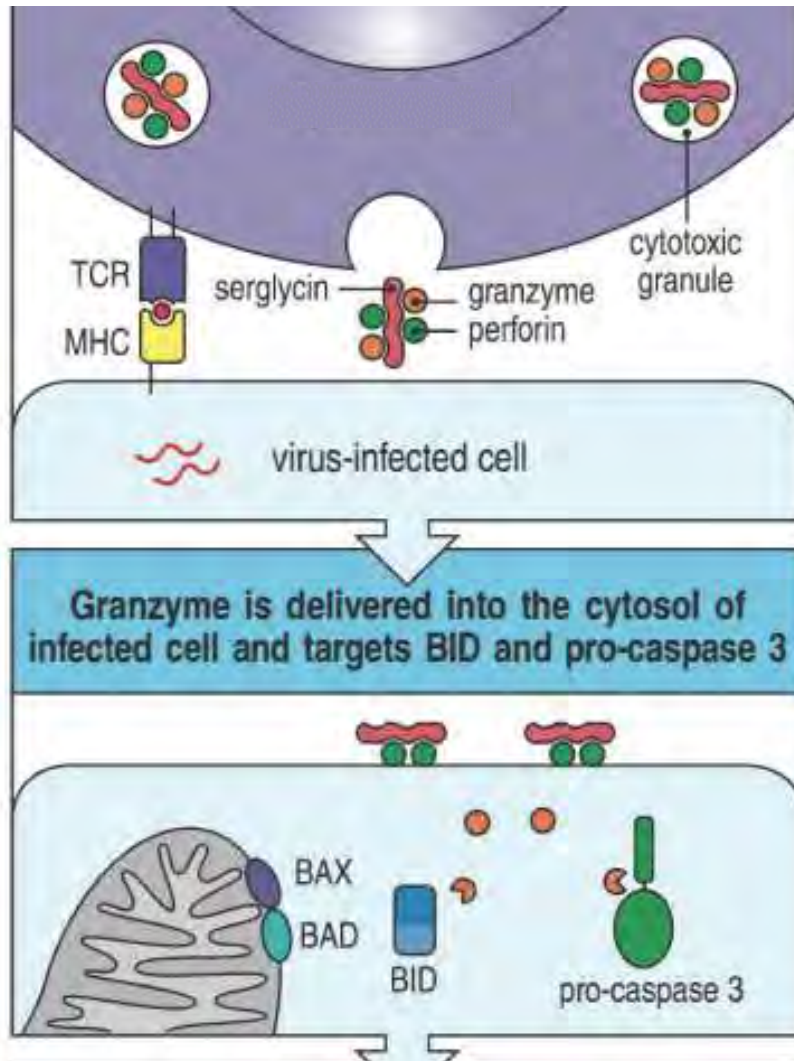


- A) Proapoptotikus kontakt-
proteinek autonóm
bemutatásával**
- FasL
 - TRAIL
- B) Proapoptotikus proteinek
autonóm felszabadításával:**
- Perforin
 - Granzyme-B,-A,-M(?) -
K(??)
- C) Proapoptotikus proteinek
antitest vezérelt
felszabadításával (ADCC)**

Proapoptotikus kontakt-proteinek bemutatása

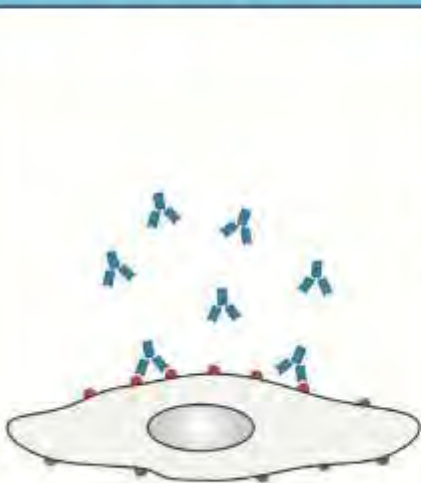


Proapoptotikus szekretált proteinek felszabadítása

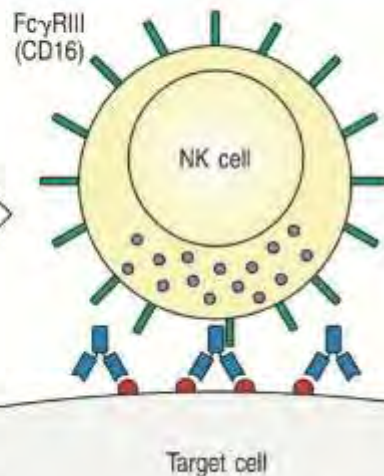


Proapoptotikus proteinek antitest-vezérelt felszabadítása (ADCC)

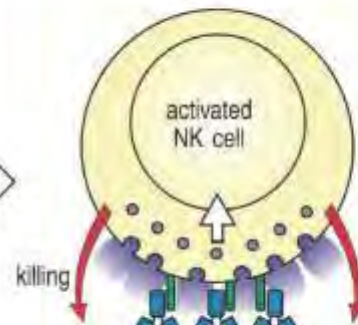
Antibody binds antigens on the surface of target cells



Fc receptors on NK cells recognize bound antibody



Cross-linking of Fc receptors signals the NK cell to kill the target cell

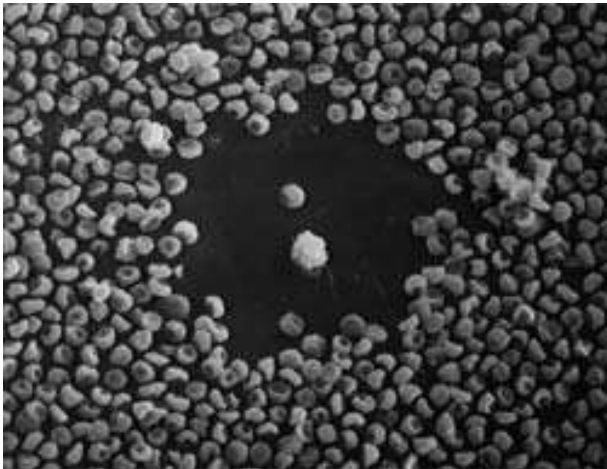


Target cell dies by apoptosis



Az NK sejtek citotoxikus vs nem-citotoxikus effektor funkciói

Az NK sejteknek több, részben független effektorfunkció tulajdonítható:



Ölőaktivitás:

NK-sejt (középen) testidegen eritrocitákat pusztít

Tipikus NK-citokinek:

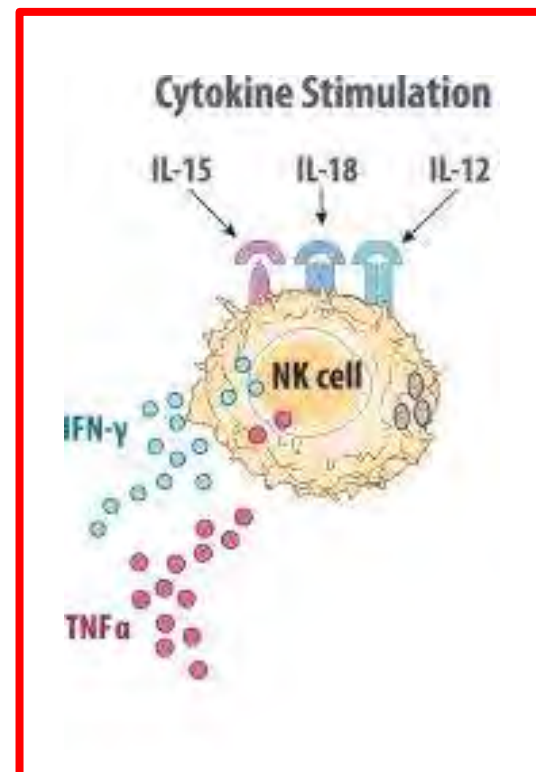
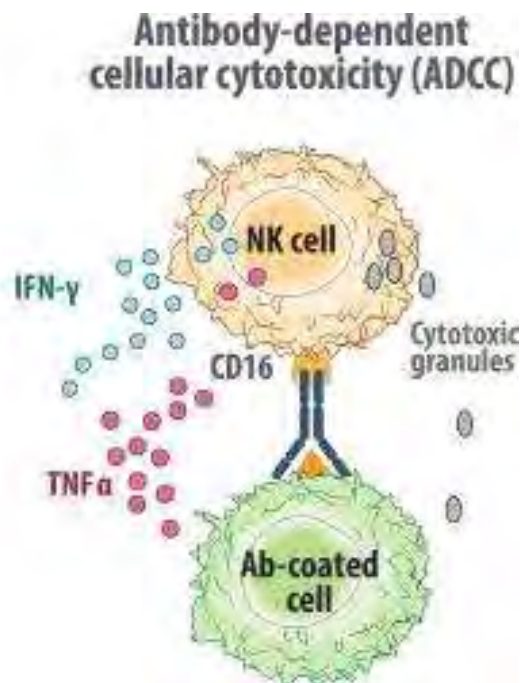
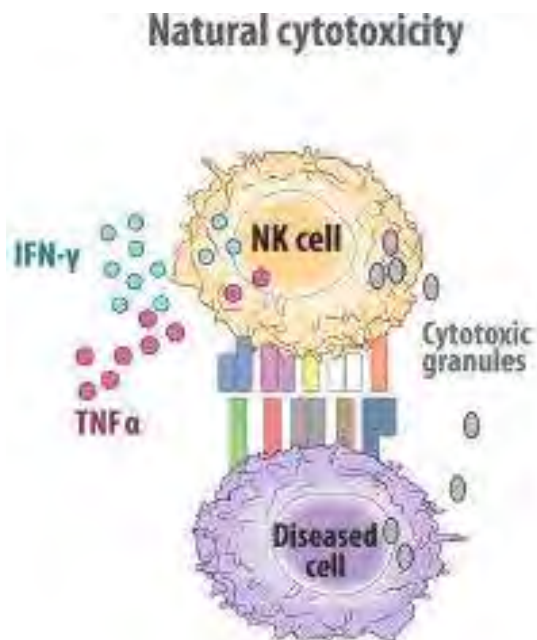
IFN- γ

TNF- α

Szabályozás:

NK-sejtek nagy mennyiségben képesek a celluláris immunválaszt (hatékony vírusok, daganatok ellen) stimuláló citokineket felszabadítani

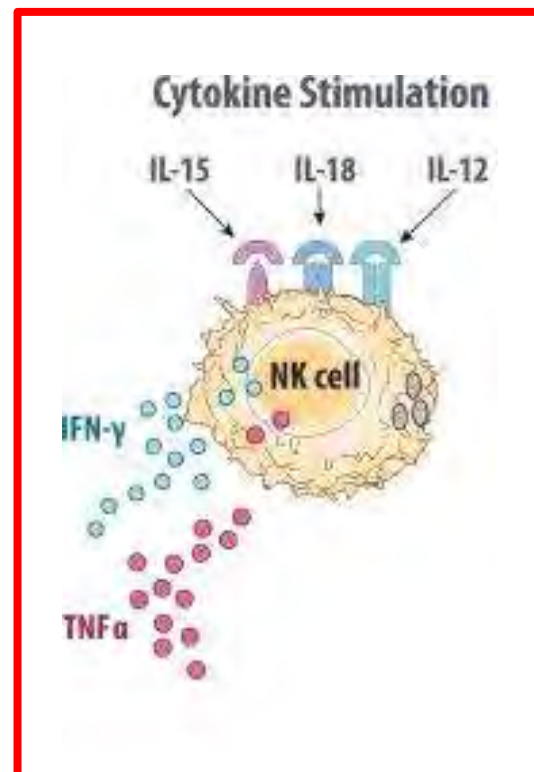
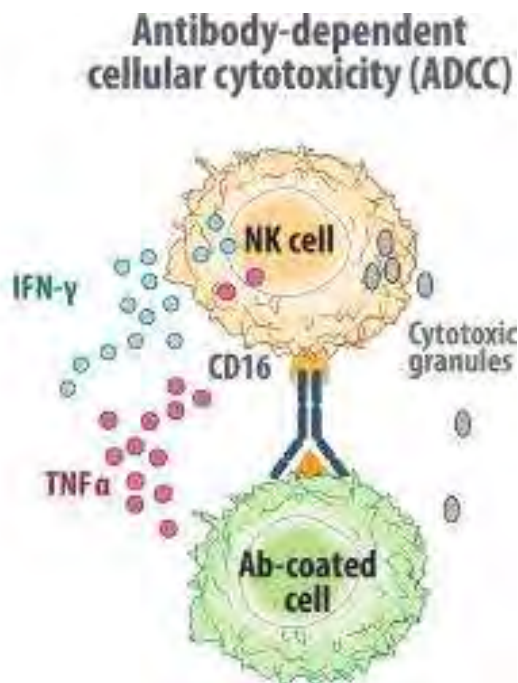
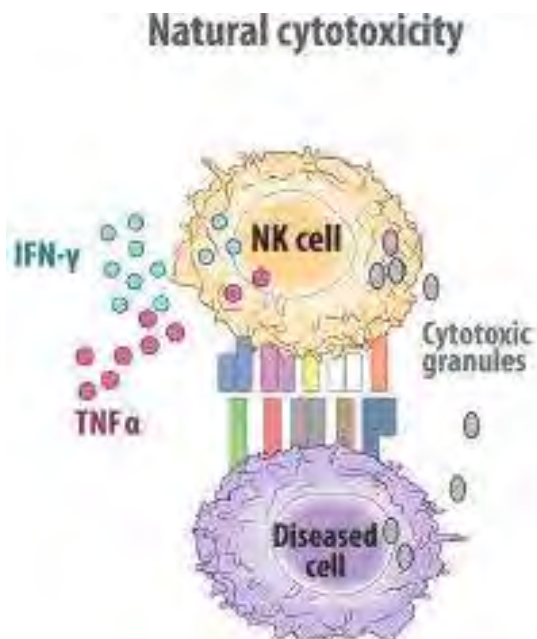
Az NK sejtek nem-citotoxikus effektor funkciói



IFN-γ: serkenti az endogén Ag processzálást, prezentációt, MHC expressziót, támogatja a Th1-válaszokat, type 1 Mf, CD8+ T aktivitást, citotoxikus válaszokat

TNF-α: gyulladásos reakció, leukocita infiltráció, szisztémás válasz, apoptózis

Az NK sejtek nem-citotoxikus effektor funkciói



CCL3 (MIP-1 α), CCL4 (MIP-1 β), CCL5 (RANTES), XCL1 (lymphotoxin), és CXCL8 (IL-8), IL-17: myeloid és limfoid sejtek toborzása, aktiválása

GM-CSF: serkenti a myeloid sejtek, főként a DC-k lokális érését, Ag processzálást, prezentációt, MHC expressziót

IL-10, IL-22: gyulladásos válasz leállítása, immunszuppresszió, szöveti károk elhárítása / repair megindítása

Leszámolás néhány elterjedt félreértéssel

Az NK sejt nem tanul, ismétlődő fertőzésre ugyanolyan választ ad

**Az NK sejt nincs tesztelve arra, hogy felismer-e saját MHC-t
(ld. T sejt pozitív szelekció)**

Az NK-sejt felhatalmazása (education)

