



ELTE | TTK

TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR

Fagociták, fagocitózis, antigén, antigén bemutatás

Komplementrendszer, opszonizáció és az adaptív immunválasz beindítása

Dr. Kövesdi Dorottya

Tudományos főmunkatárs

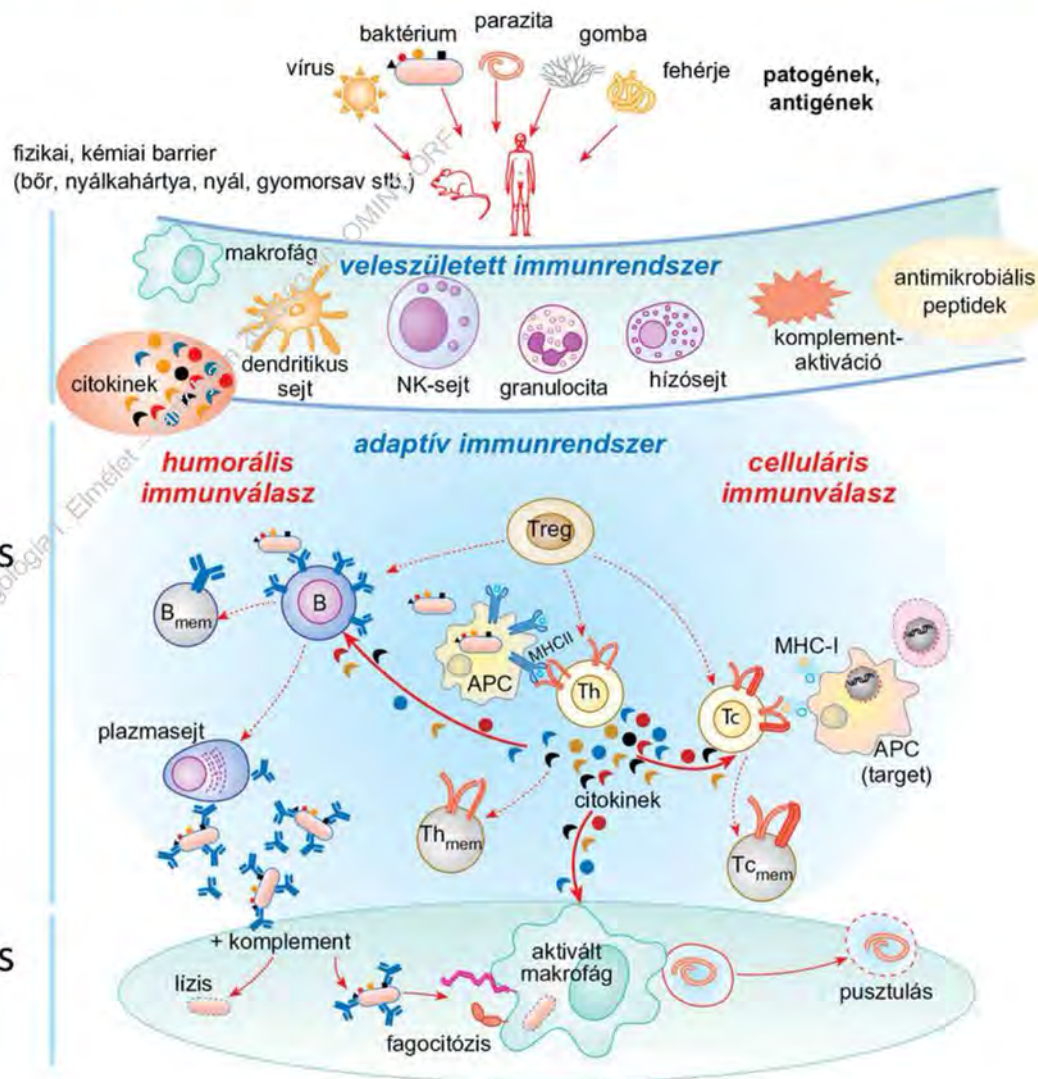
ELTE TTK Biológiai Intézet, Immunológiai tanszék

Az immunválasz az antigén felismerésétől annak eliminálásáig tartó immunológiai folyamat

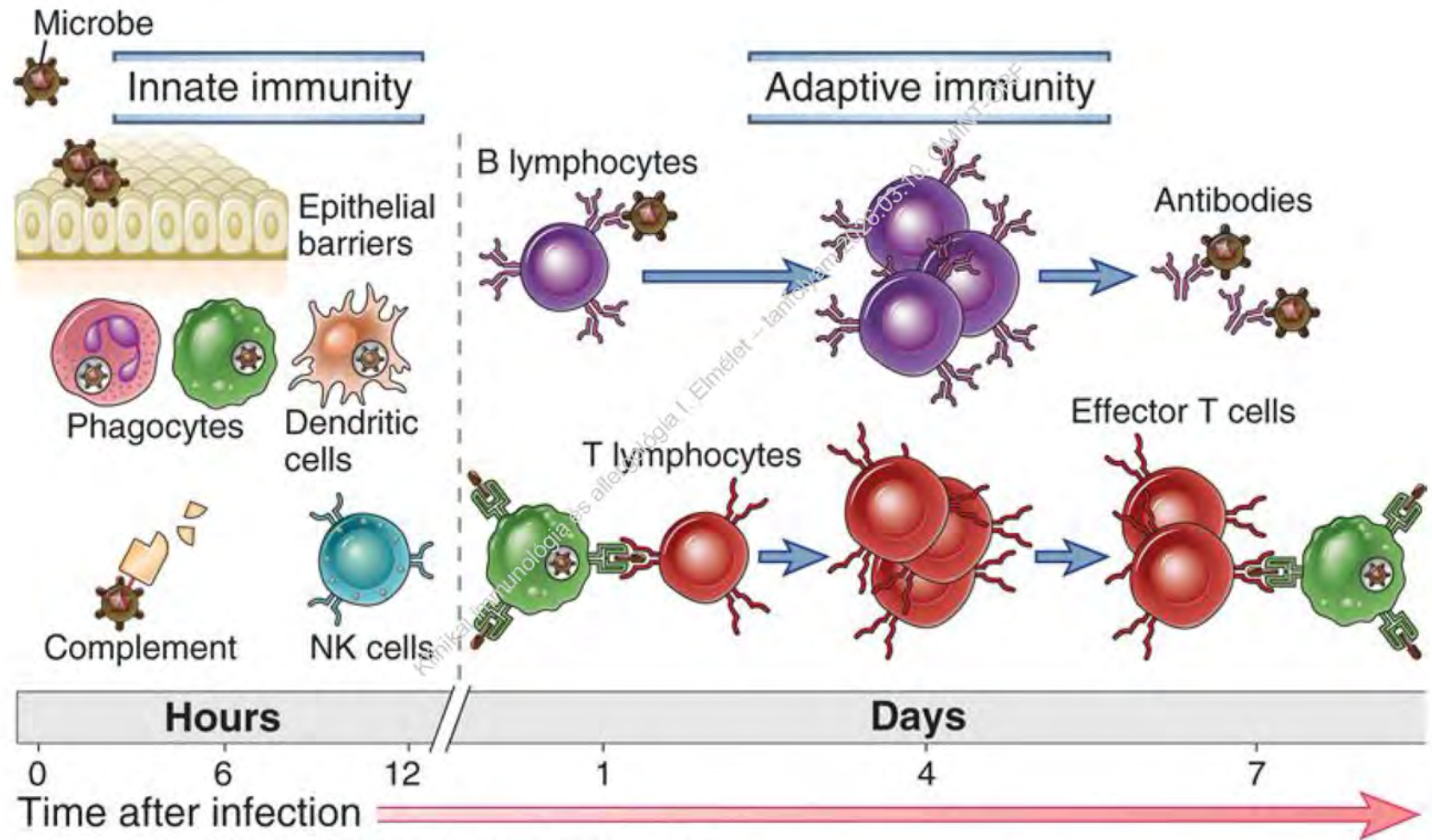
Kezdeti fázisában az antigén felismerése, felvétele és feldolgozása történik antigénbemutató sejtek révén.

A központi fázisban az antigénre specifikus B és T sejt klónok felszaporodása és végrehajtó (effektor) sejté érése történik.

Az effektor fázisban zajlik az antigén semlegesítése vagy eliminációja az antigénspecifikus és nem antigénspecifikus (pl. komplementrendszer, makrofágok általi fagocitózis) folyamatok révén.



A veleszületett immunitás – az első immunológiai védelmi vonal



Veleszületett immunrendszer



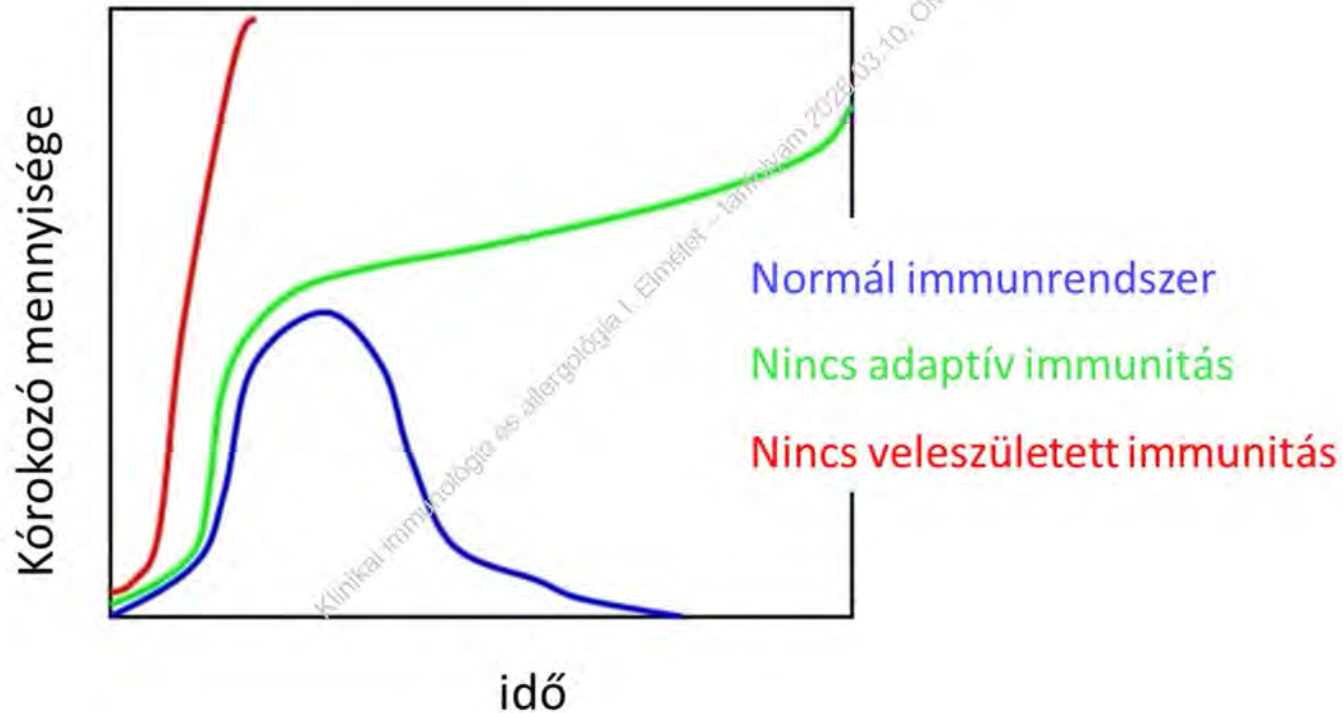
- Fertőzések kivédésére
- Azonnal működésbe lép
- Nem antigén/patogénspecifikus
- Mintázatfelismerő receptorok a fagocitákon
- A kórokozó molekuláris mintázatait (cukor, lipid, szílsav alapján) ismerik fel és ezzel beindítják az idegen anyagot elimináló folyamatokat (fagocitózis, lízis)
- Többszöri találkozás után sem javul a válasz, nincs memória
- Sejtes és humorális elemeket tartalmaz
- Az adaptív immunválasz kialakulásához nélkülözhetetlen, aktiválásában, szabályozásában is fontos szerepet játszik

Adaptív immunrendszer



- A fertőzések leküzdésére kialakult immunitás
- Antigénspecifikus („finomabb” molekuláris részletek felismerése)
- Fehérjekonformációt, ill. peptideket felismerő receptorok a limfocitákon
- Adott antigénnel való többszöri találkozás után hatékonyabb, memória jellemző (T és B memóriasejtek)
- A veleszületett immunrendszer nélkül nem hatékony
- Sejtes és humorális elemeket tartalmaz
- A szervezetben jelenlévő antitestek tükrözik a leküzdött fertőzéseket

A fertőzések elleni hatékony védelemhez szükséges a veleszületett és az adaptív immunrendszer megfelelő működése

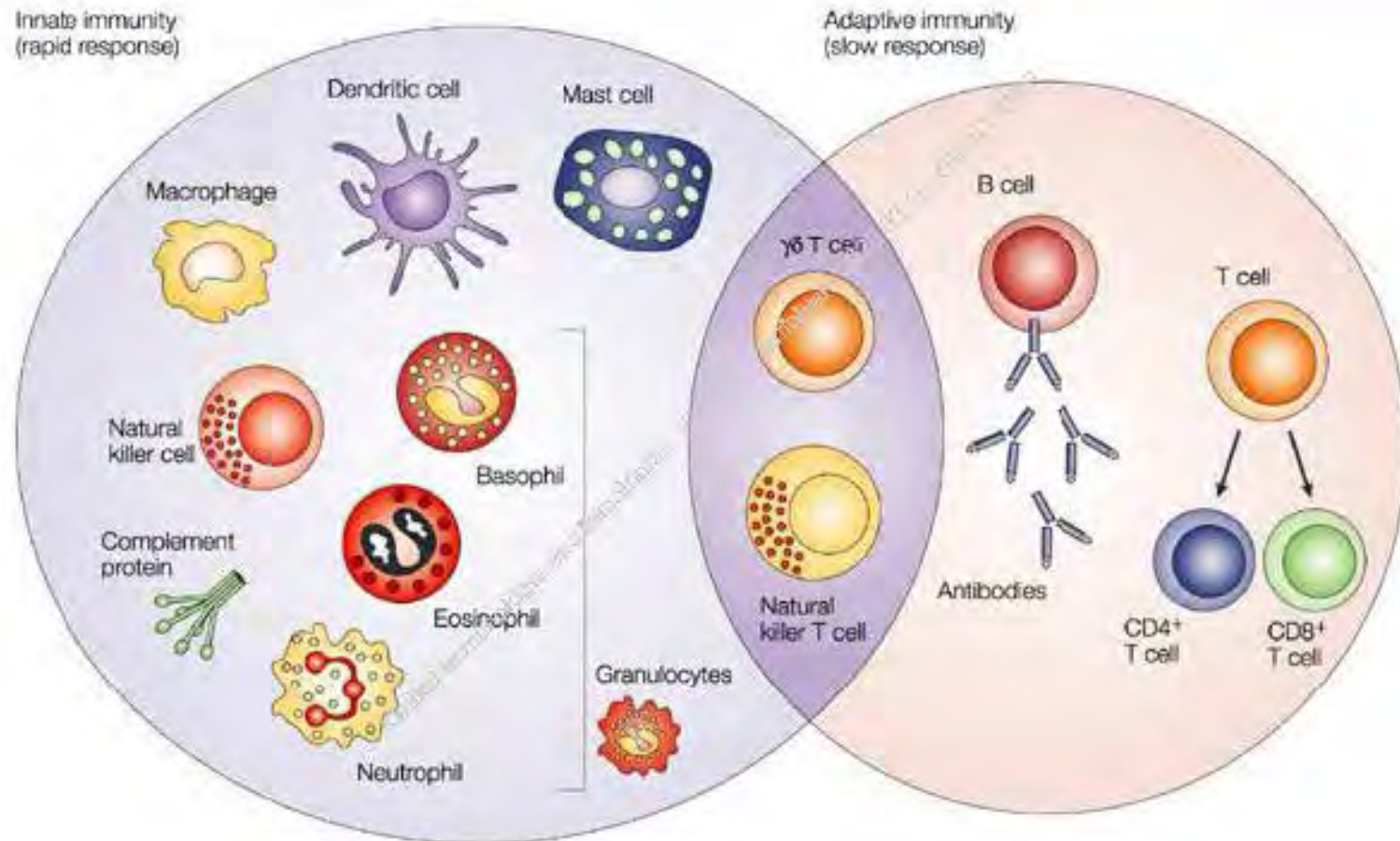


A veleszületett és a szerzett immunitás elemei

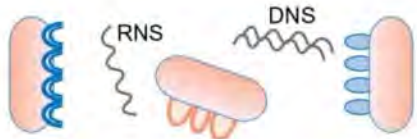
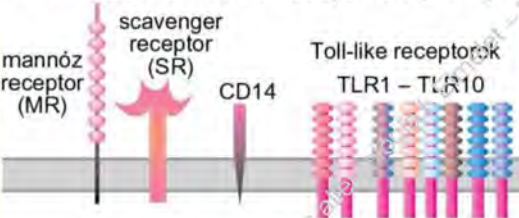
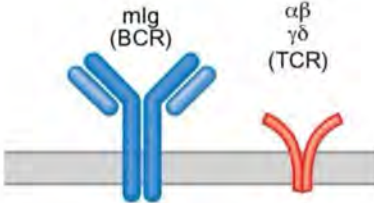
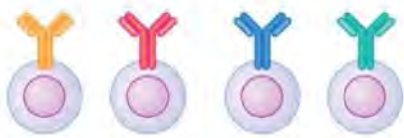
1.3. táblázat. A veleszületett és a szerzett immunitás jellemzőinek összehasonlítása

Jellemző	Veleszületett immunitás	Szerzett immunitás
Sejtek	– Fagociták (monociták/makrofágok, granulociták, dendritikus sejtek), – NK-sejtek, – A korlátozott repertoárral rendelkező CD5⁺ B-sejtek és γ/δ T-sejtek	T- és B-limfociták
Humorális tényezők	– Komplementrendszer, – Citokinek (pl. IFNα, IFNβ, TNF, IL-1, IL-6, kemokinek) – Defenzinek (lásd még 1.2. táblázati)	– Ellenanyagok – Interleukinek (pl. IL-2, IL-4, IL-12, IL-13, IL-15 stb.)
A rendszer aktiválódásához szükséges idő	Percek, órák alatt működésbe lépnek a sejtek, ill. molekulák	Több nap, ill. hét is szükséges az antigén-specifikus T- és B-sejtek klonális felszaporodásához
A felismert struktúra kémiai természete	– Szénhidrát – Lipid – Sziálsav	T-sejtek: fehérje B-sejtek: fehérje, szénhidrát
Fajlagosság mértéke	Korlátozott	Korlátlan
A válaszadó képesség ismételt fertőzés után	Nem javul (nincs memória)	Jelentősen javul (van memória)
Az aktivitás (védelem)	Minden egyedben jelen van	Specifikus sejtekkel, ellenanyagokkal átvihető másik egyedbe
Ki alakulása	Az élővilág megjelenésével egyidejűleg	A gerincesek megjelenésével

A veleszületett és az adaptív immunitás elemei



A veleszületett és az adaptív immunrendszer receptorainak jellemzői

	veleszületett immunitás	adaptív immunitás
felismert struktúra	 patogénekkal asszociált molekuláris mintázatok (PAMP)	 a fehérjék finom részletei, szekvenciái
receptorok	 mintázat-felismerő receptorok (PRR) mannósz receptor (MR) scavenger receptor (SR) CD14 Toll-like receptorok TLR1 – TLR10	 mlg (BCR) αβ γδ (TCR)
gének	csírvonalban kódolt, öröklődő szekvenciák - limitált specifikitás	szomatikus rekombinációval, mutációval alakulnak - finomspecifikitás, hatalmas repertoár
a receptorok megjelenése	 nem klonális - többféle sejten ugyanaz	 klonális - csak T- és B-limfocitákon 10¹⁰

A veleszületett immunrendszer sejtjeinek felismerő molekulái

1.2. táblázat. A veleszületett immunrendszer sejtasszociált felismerő molekulái

Receptor	Ligandumok	Funkció
Toll-szerű receptorok (TLR) *		
TLR1	Peptidoglikán, lipoproteidek, élesztő,	Jeltovábbítás, NFkB-aktiválás, gyulladásos citokinek indukálása
TLR2/TLR6	dupla szálú RNS,	
TLR3	LPS,	
TLR4 (+CD14)	flagellin,	
TLR5	nem metilált CpG DNS	
TLR9		
C-típusú lektinek *		
Mannóz receptor	Mikrobafelszíni szénhidrátok,	Bekebelezés, az exogén antigéneket az MHCII-kompartimentumokba irányítja
Dectin	glukánok	
Scavenger receptorok *	Baktériumok és élesztők sejtfalának molekulái	Bekebelezés: LPS és mikrobák, apoptotikus sejtek eltakarítása, adhézió
Nod-szerű receptorok (NLR) *	Bakteriális peptidoglikánok	Jeltovábbítás, NFkB-aktiválás, gyulladásos citokinek indukálása
N-formil metionil receptor (NFMR)	N-formilált peptidek	Jeltovábbítás, a sejt mobilitásának fokozása
Komplementreceptorok: CR1, CR2, CR3, CR4	Komplementfragmentumok: C3b, C4b, iC3b, C3d, C3dg	Fagocitózis, mikrobák eltakarítása, B-sejt-aktiválás fokozása, adhézió
* mintázatfelismerő receptorok (PRR)		

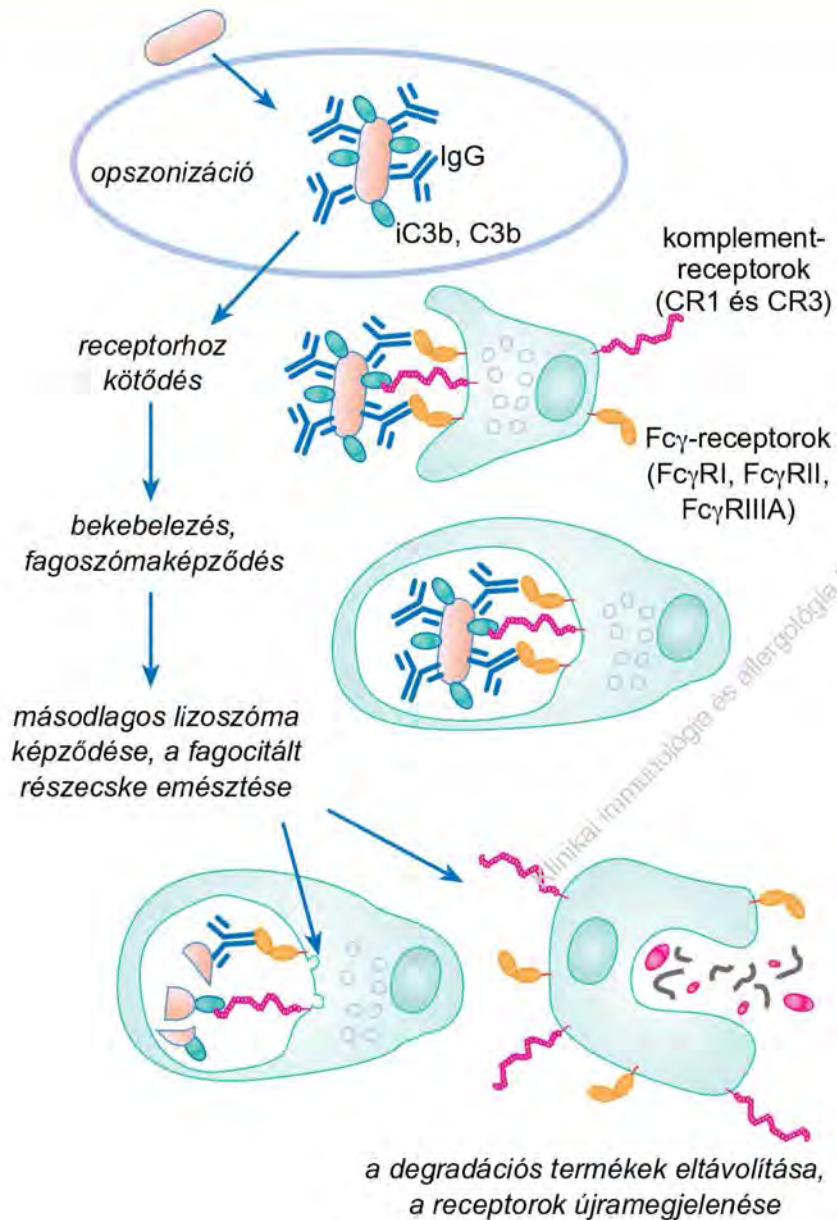
A veleszületett immunrendszer szolúbilis felismerő molekulái

1.1. táblázat. A veleszületett immunrendszer szolúbilis felismerő molekulái

Molekula	Ligandum	Funkció
Defenzinek	Baktérium, gombasejtfal molekuláris elemei	Patogén mikrobák elpusztítása
Pentraxinok C-reaktív protein (CRP) Szérum amiloid protein (SAP)	Extracelluláris mátrix, fehérje mikrobiális sejtfal elemei, poliszacharid, nukleinsav	Komplementaktiválás, opszonizálás, fagocitózis fokozása, extracelluláris mátrix stabilizálása
Kollektinek Mannózkötő lektin (MBL) Ficolin Felületaktív proteinek (SP-A)	Mikrobiális sejtfal elemei, szacharidok, foszforilkolin	Komplementaktiválás, opszonizálás, fagocitózis fokozása, a tüdő alveolusainak védelme
Lipopoliszacharid-kötő protein (LBP)	LPS	LPS-szenzitivitást fokoz LPS-t transzferál, inaktívál
sCD14 *	LPS	LPS-szenzitivitást fokoz
C3	Szénhidrátok, fehérjék	Komplementaktiválás, opszonizálás, fagocitózis fokozása

*szolúbilis CD14

Opszonikus fagocitózis



Opszonizáció: a fagocitózis/endocitózis fokozása a részecske/sejt felszínéhez kötődő anyagok által.

Opszonin: a fagocitózis hatásfokát növelő anyag. Ilyenek az antigént fedő ellenanyagok, melyeknek Fc-része a fagociták FcR-jeihez kötődik, valamint az antigén-ellenanyag komplexhez kötődő komplement-komponensek, amelyek a fagociták komplementreceptoraival (CR) kerülnek kölcsönhatásba.

A veleszületett immunrendszer hivatásos fagocitái

1. Monocita – Makrofág (mononukleáris sejtek)

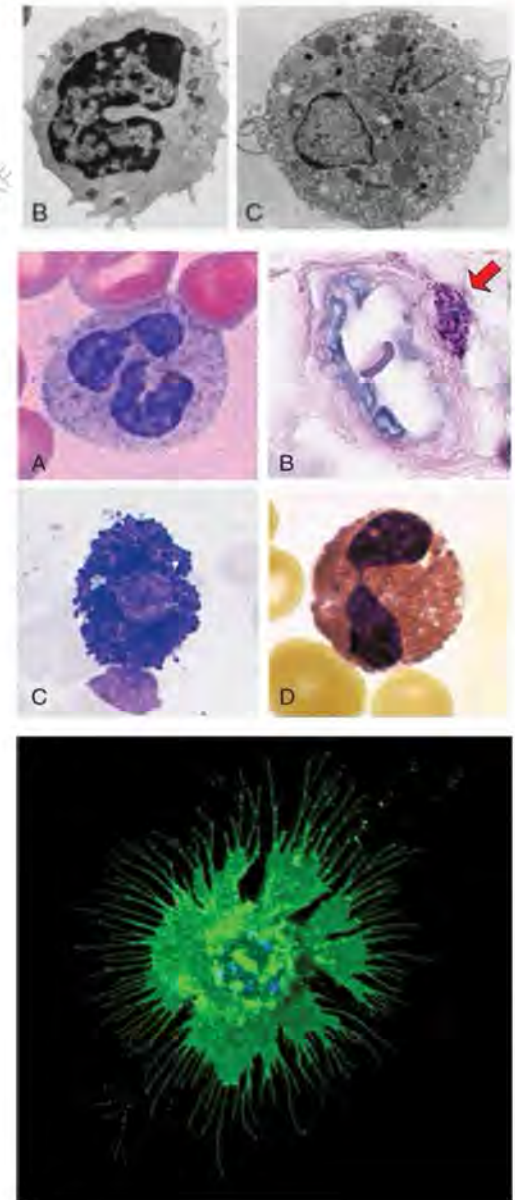
- Monociták - néhány napig keringenek a vérben, majd a szövetekbe vándorolnak
- Makrofágokká érnek – hónapokig (évekig) élnek, **hivatásos APC-k**

2. Neutrofil granulociták (polimorfonukleáris sejtek)

- 3-4 napig cirkulálnak a vérben
- Akut fertőzéskor az érintett szövetekbe vándorolnak

3. Dendritikus sejtek

- Antigén felvétel és bemutatás – **hivatásos APC-k**



A fagocitózis felfedezése

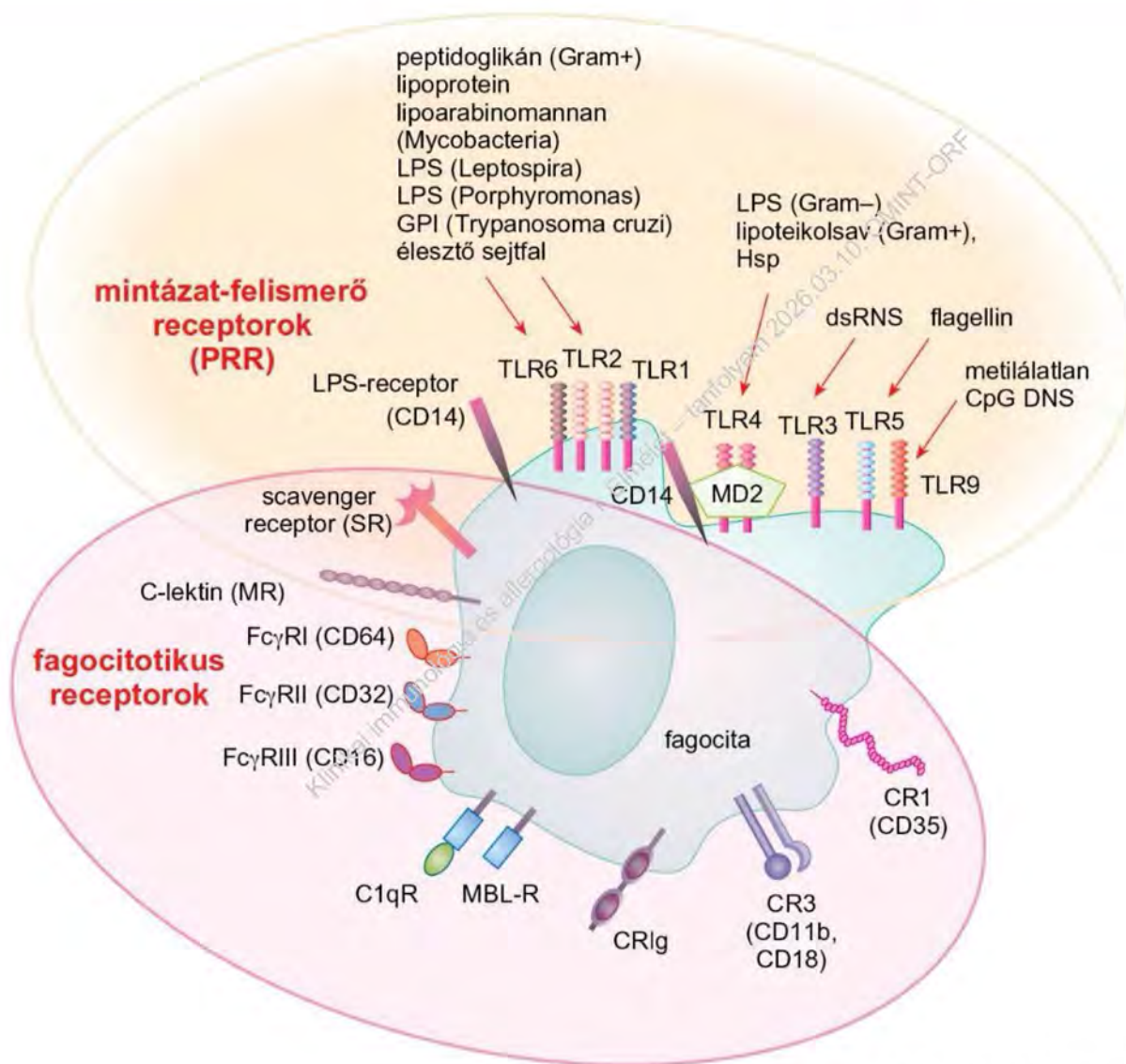
Mecsnyikov, Ilja Iljics (1845-1916)



Figure 3 Elie Metchnikoff and his drawings of bacterial phagocytosis by macrophages and microphages¹⁶.

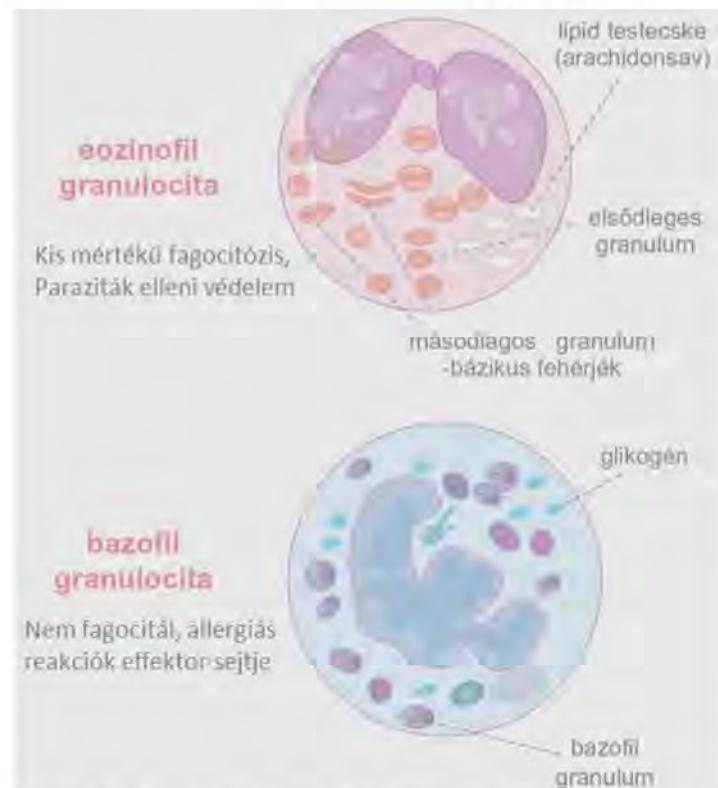
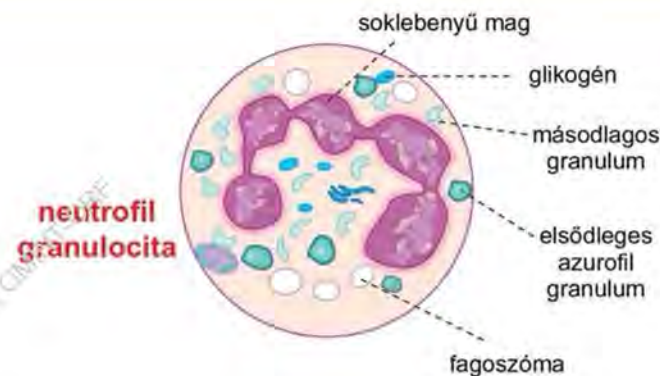
- Orosz zoológus és mikrobiológus volt, aki úttörő szerepet játszott az immunológia fejlődésében.
- 1882-ben felfedezte a fagocitózis jelenségét, amikor megfigyelte, hogy bizonyos sejtek képesek bekebelezni és lebontani idegen anyagokat, például baktériumokat.
- Mecsnyikov tengeri csillag lárváin végzett kísérletei során figyelte meg, hogy a speciális sejtek — később fagocitáknak nevezett — aktívan "megtámadják" a szervezetbe jutó idegen részecskéket.
- Felfedezése révén kidolgozta az immunitás sejtes elméletét, amely szerint a szervezet védekező mechanizmusának kulcselemei a fagocitáló sejtek.
- Mecsnyikov munkásságáért 1908-ban Nobel-díjat kapott Paul Ehrlich-el megosztva, az immunológia terén végzett kutatásaiért.

Mintázat-felismerő és fagocitotikus receptorok kifejeződése fagocitákon



Neutrofil granulociták

- Polimorfonukleáris sejtek (karéjos, soklebenű sejtmag),
- Jellegzetes citoplazmatikus granulumok; azurofil (mieloperoxidáz) és szekunder granulumok (lizozim, laktoferrin),
- A csontvelőben 10^{11} neutrofil granulocita/nap keletkezik, gyulladás hatására számuk megtízszereződhet,
- Fő feladatuk a fertőző mikrobák felismerése és fagocitózisa, majd pl. "oxigén-burst" segítségével azok elpusztítása,
- Képesek NET képzésre (Neutrophil Extracellular Trap), amely szerin-proteázok és nukleáris elemek (hisztonok, kromatin) komplexe, szintén hatékony eszköz a baktériumok, vírusok elpusztítására.



Neutrophil extracellularáris csapda (NET)

Cell Host & Microbe
Short Article

Neutrophil Extracellular Traps Mediate a Host Defense Response to Human Immunodeficiency Virus-1

Tatsuya Saitoh,^{1,2} Jun Ko Takuya Uehata,^{1,2} Hidenori

¹Laboratory of Defense Research, National Institute of Infectious Diseases, 1-1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan
²National Institute of Molecular Virology, 1-1-1 Higashi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan
Correspondence should be addressed to Tatsuya Saitoh, tsaitoh@nii.ac.jp

REPORTS

Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria

Volker Brinkmann,¹ Ulrike Reichard,^{1,2} Christian Gotsmann,^{1,2} Beatrix Fauler,¹ Yvonne Uhlmann,² David S. Weiss,² Yvette Weinrauch,² Arturo Zychlinsky^{2*}

Neutrophils engulf and kill bacteria when their antimicrobial granules fuse with the phagosome. Here, we describe that, upon activation, neutrophils release granule proteins and chromatin that together form extracellular fibers that bind Gram-positive and -negative bacteria. These neutrophil extracellular traps (NETs) degrade virulence factors and kill bacteria. NETs are abundant in vivo in experimental dysentery and spontaneous human appendicitis, two examples of acute inflammation. NETs appear to be a form of innate response that binds microorganisms, prevents them from spreading, and ensures a high local concentration of antimicrobial agents to degrade virulence factors and kill bacteria.

In response to inflammatory stimuli, neutrophils migrate from the circulating blood to infected tissues, where they efficiently bind, engulf, and inactivate bacteria. Phagocytosis kills bacteria rapidly by proteolytic enzymes, antimicrobial proteins, and reactive oxygen species (1, 2). Neutrophils also degranulate, releasing antimicrobial factors into the extracellular medium (3). Here, we show that neutrophils generate extracellular fibers, or neutrophil extracellular traps (NETs), which are structural components of granule and nuclear chromatin that disperse and kill bacteria extracellularly.

NETs were made by activated neutrophils. Although naive cells were mixed with some membrane folds (Fig. 1, A and C), neutrophils stimulated with ionomycin (IL-6), phorbol myristate acetate (PMA), or lipopolysaccharide (LPS) became flat and formed membrane protrusions (Fig. 1B) as previously described (4). Surprisingly, we found that activated neutrophils had not active cells inside prominent extracellular structures (arrows, Fig. 1, B and D). These fibers, or NETs, were very fragile, and specimens had to be washed and fixed carefully to preserve them. High-resolution scanning electron microscopy (SEM) showed that the NETs contained smooth stretches with a diameter of 15 to 17 nm (Fig. 1E, arrowheads) and globular domains of around 25 nm (Fig. 1E, arrows) that aggregated into larger threads with diameters of up to 50 nm. Analysis of cross sections of the NETs by transmission electron microscopy (TEM) revealed they were not surrounded by membranes (Fig. 1F).

The composition of NETs was analyzed by immunofluorescence. NETs contained proteins

from azurophilic (primary) granules (3, 4) such as myeloperoxidase (Fig. 2A), cathepsin G, and myeloperoxidase (Table S1). Proteins from specific (secondary) granules and tertiary granules, such as lactoferrin and gelatinase, respectively, were also present (Table S1). In contrast, CD63, a granule membrane protein, the cytoplasmic marker annexin I (3), actin, tubulin, and various other cytoplasmic proteins were excluded from NETs (Table S1).

DNA is a major structural component of NETs, because several DNA intercalating dyes stained NETs strongly (Fig. 2B) and a brief treatment with deoxyribonuclease (DNase) resulted in the disintegration of NETs (movie S1). Conversely, protease treatment left the DNA of the NETs intact (5). The NETs reacted with antibodies against histone H1, H2A, H2B, H2D, and H4 (Table S1) and against the H2A-H2B-DNA complex (Fig. 2C, D) (Fig. 2C, D). Double immunostaining of electron cryosections for TEM (Fig. 2D) confirmed the localization of neutrophil elastase to the globular domains of NETs. These data demonstrate that the structures visualized by different microscopy approaches (immunofluorescence, TEM, and SEM) are identical. NET formation was quantified as a fluorescent assay with the use of a DNA dye that is excluded from cells. Neutrophils release NETs as early as 10 min after activation, and the release depends on the dose of the activator (Fig. 3).

Several lines of evidence indicate that neutrophils make NETs actively. (i) NETs were formed and phagocytosis was blocked. We selected those neutrophils that have NETs but cannot phagocytose with *S. flexneri*. Extracellular neutrophil elastase, like purified elastase (4), degraded the virulence factors *hlyA* and *lfpA* but not the control *OmpA*, an outer mem-

brane protein of *E. coli*. (ii) NETs are not the result of leakage during cellular disintegration. We cannot exclude, however, the possibility that NET formation is an early event in the neutrophil program for cell death. Neutrophils are terminally differentiated cells that are programmed to die a few hours after they enter into circulation. Furthermore, activated neutrophils are a heterogeneous population with respect to age, and a small portion of the "aged" subpopulation is expected to die. Neutrophils can undergo caspase-dependent (12) and -independent apoptosis *in vitro* (13), but the process that leads to neutrophil death *in vivo* is not known. It is conceivable that NET formation is an early event or cell death.

NETs associate with both Gram-positive (*Staphylococcus aureus*, shown in Fig. 3A) and Gram-negative pathogens (*Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri*, shown in Fig. 3, B and C, respectively). We have previously shown that neutrophil elastase degrades virulence factors of Gram-negative bacteria (14). One finding that bacteria are trapped in NETs is that they are killed by NETs. Bacteria were clearly visible when DNA was stained. In contrast, when neutrophil protease activity was blocked by the neutrophil protease inhibitor (NPI), bacteria trapped in NETs contained high amounts of *lfpA* (Fig. 3D, bottom left). Interestingly, virulence factors from Gram-positive bacteria were also susceptible to neutrophil proteases. Lower amounts of the *S. aureus* virulence factor *hlyA* were found in NET-associated bacteria compared to that of free bacteria or when neutrophil proteases were blocked with NPI (Fig. 3D). These results suggest that NETs can function as a wide range of pathogen.

We concluded that extracellular proteases degrade bacterial virulence factors by inhibiting neutrophil phagocytosis. This was accomplished by incubating activated neutrophils with cytochalasin D. In the presence of cytochalasin D, an inhibitor of actin polymerization, NETs formed and phagocytosis was blocked. We selected those neutrophils that have NETs but cannot phagocytose with *S. flexneri*. Extracellular neutrophil elastase, like purified elastase (4), degraded the virulence factors *hlyA* and *lfpA* but not the control *OmpA*, an outer mem-

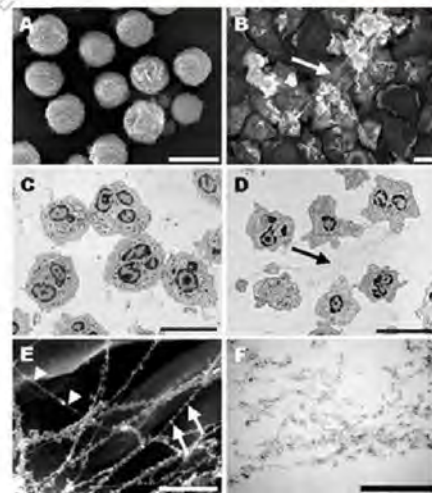
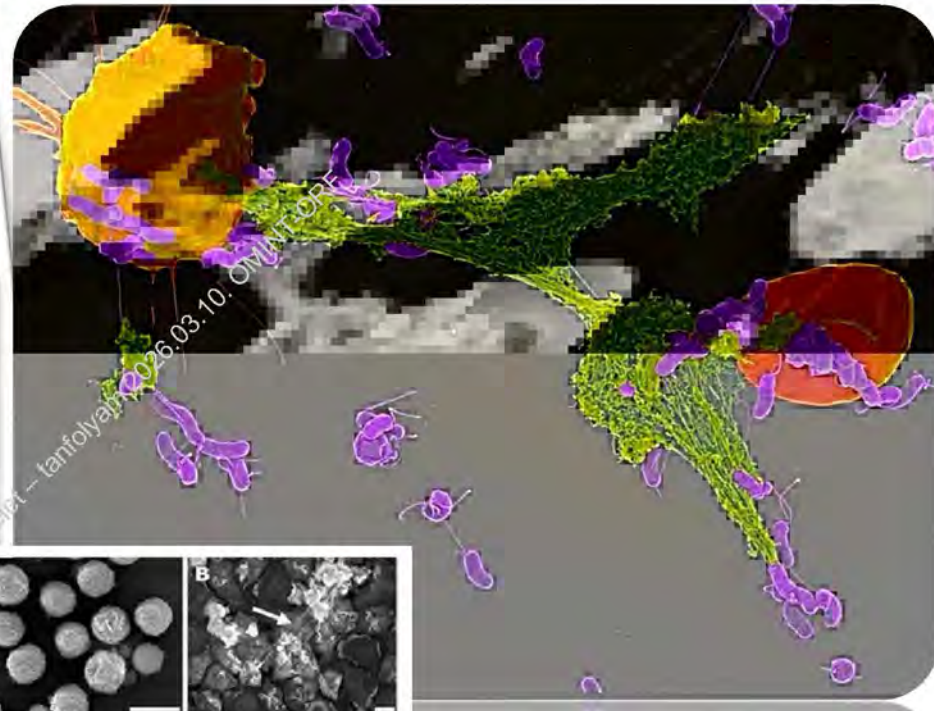
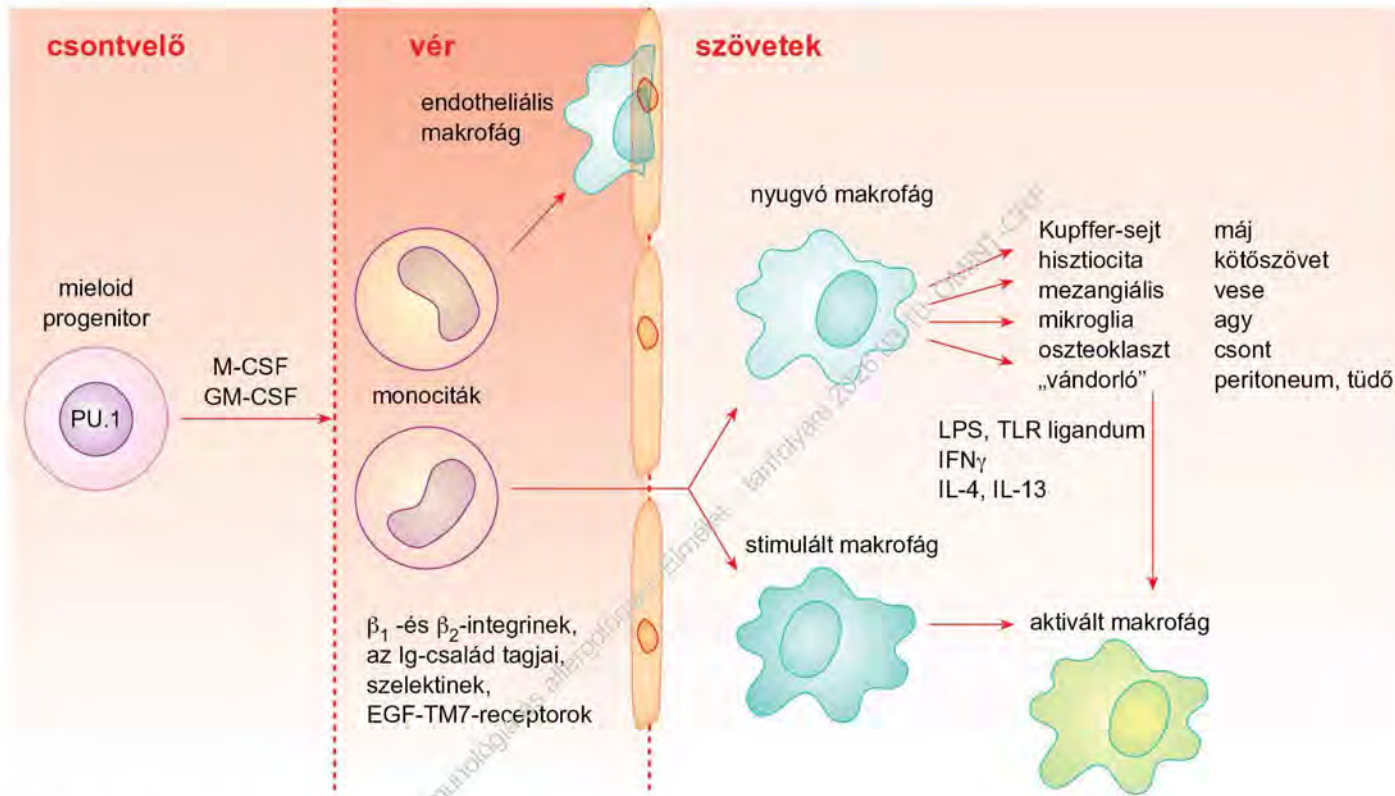


Figure: A neutrophil (yellow) ejecting a NET (green) to capture invading bacteria (purple) that are attacking a red blood cell (orange). Image Source: Wikimedia Commons

brane protein of *E. coli*. (ii) NETs are not the result of leakage during cellular disintegration. We cannot exclude, however, the possibility that NET formation is an early event in the neutrophil program for cell death. Neutrophils are terminally differentiated cells that are programmed to die a few hours after they enter into circulation. Furthermore, activated neutrophils are a heterogeneous population with respect to age, and a small portion of the "aged" subpopulation is expected to die. Neutrophils can undergo caspase-dependent (12) and -independent apoptosis *in vitro* (13), but the process that leads to neutrophil death *in vivo* is not known. It is conceivable that NET formation is an early event or cell death.

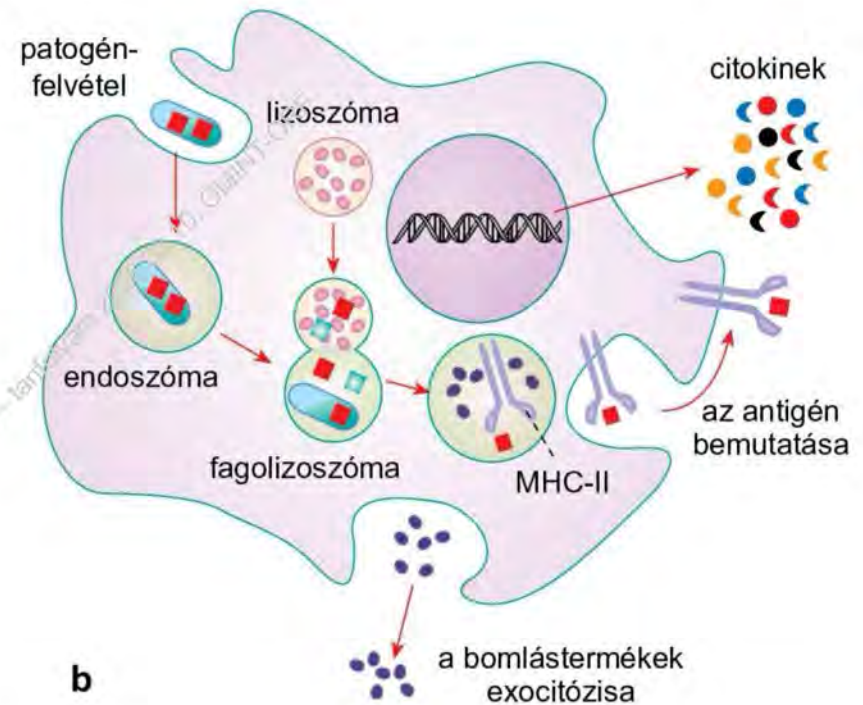
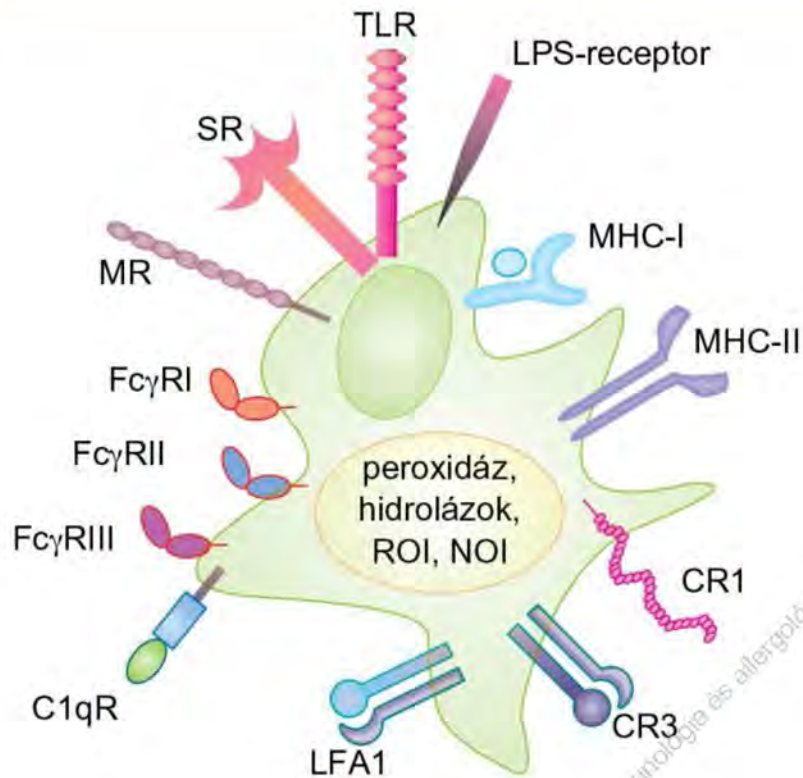
Monociták, makrofágok



A makrofágok feladata:

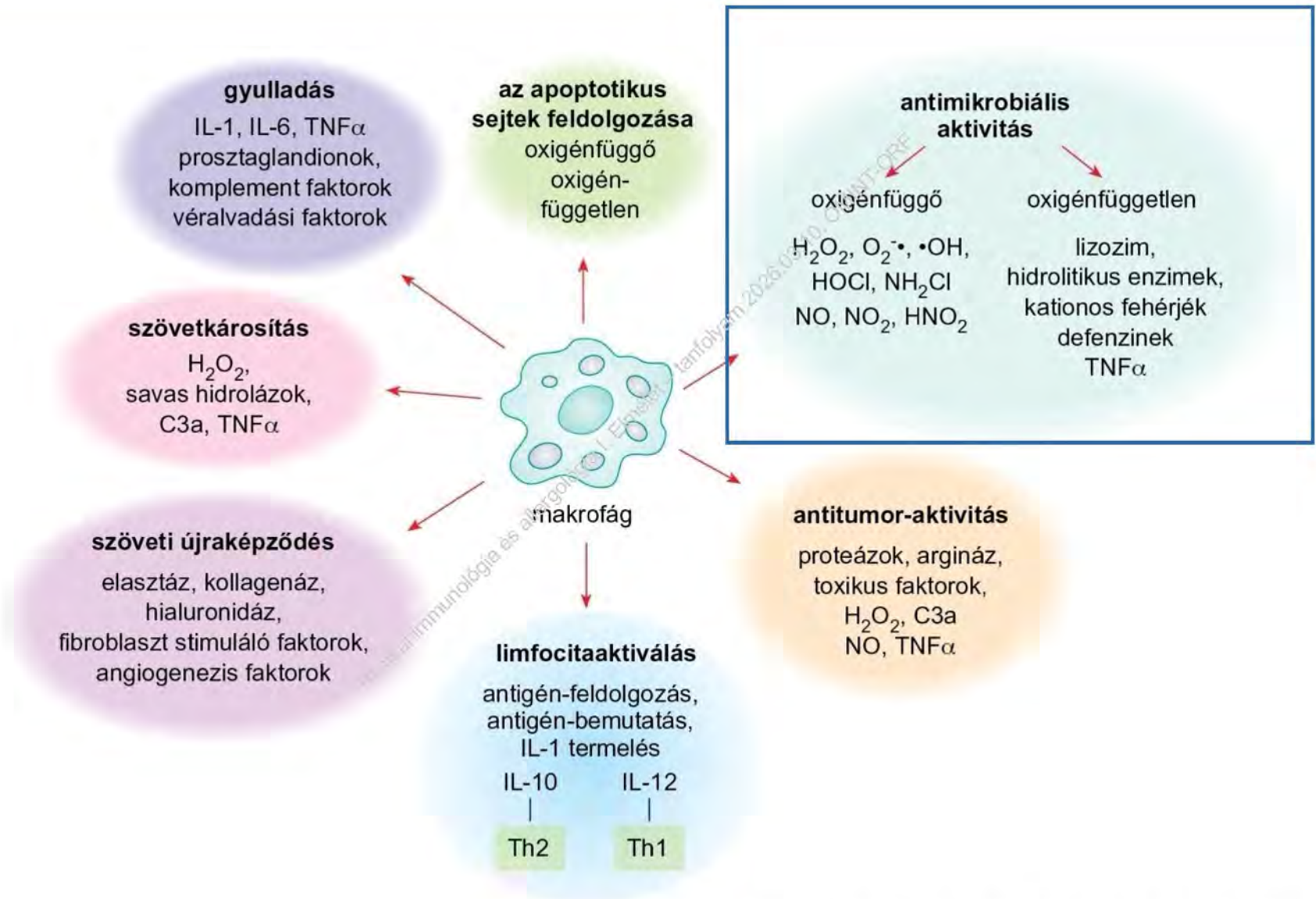
- a kórokozók bekebelezése és eliminálása,
- a keletkező apoptotikus sejtek eltakarítása,
- Az elpusztuló eritrociták feldolgozása során keletkező vas vérkeringésbe visszajuttatása,
- A makrofágok a hivatásos antigénbemutató sejtek közé tartoznak (APC-k), mivel konstitutívan fejeznek ki MHCII-molekulákat.

A makrofágok fagocitózisa



- A PRR és az opszonofagocitikus receptorok segítségével felvett patogén a fagocita endoszómaiba kerül, amely a lizoszómával egyesülve fagolizoszómává érik.
- Itt az antigén lebomlik, és bomlástermékei exocitózissal kikerülnek a sejtől.
- Az MHCII-vel kapcsolódó antigén eredetű peptid a sejtfelszínre kerül, és az antigénprezentációt biztosítja.
- Az aktivált makrofágok különböző citokinek és kemokinek termelnek.

Makrofágok szerepe immunfolyamatokban



Makrofágok polarizációja (M1 vs. M2)

Hindawi Publishing Corporation
Mediators of Inflammation
Volume 2015, Article ID 816460, 16 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/816460>

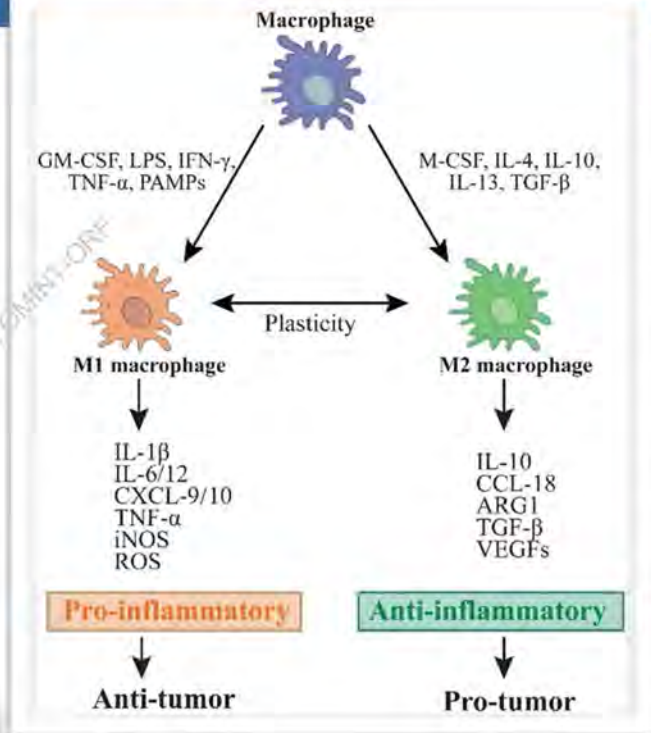
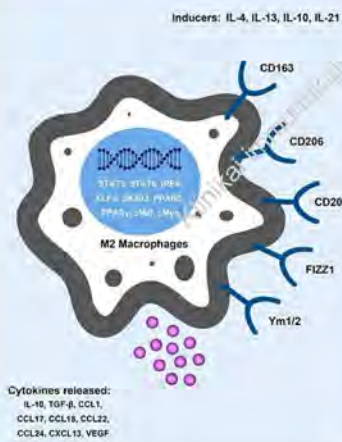
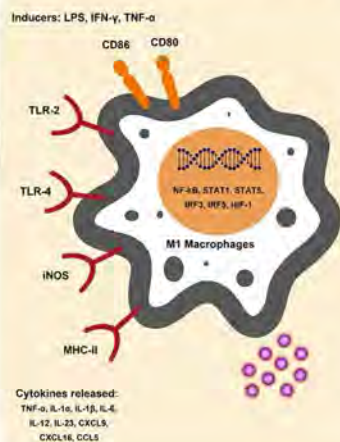
Review Article Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms

Tamás Röszer

Institute for Comparative Molecular Endocrinology, Center of Biomedical Research, University of Ulm, Helmholtzstrasse 8/1,
89081 Ulm, Germany

Correspondence should be addressed to Tamás Röszer; tamas.roeszer@uni-ulm.de

Received 12 February 2015; Accepted 30 April 2015

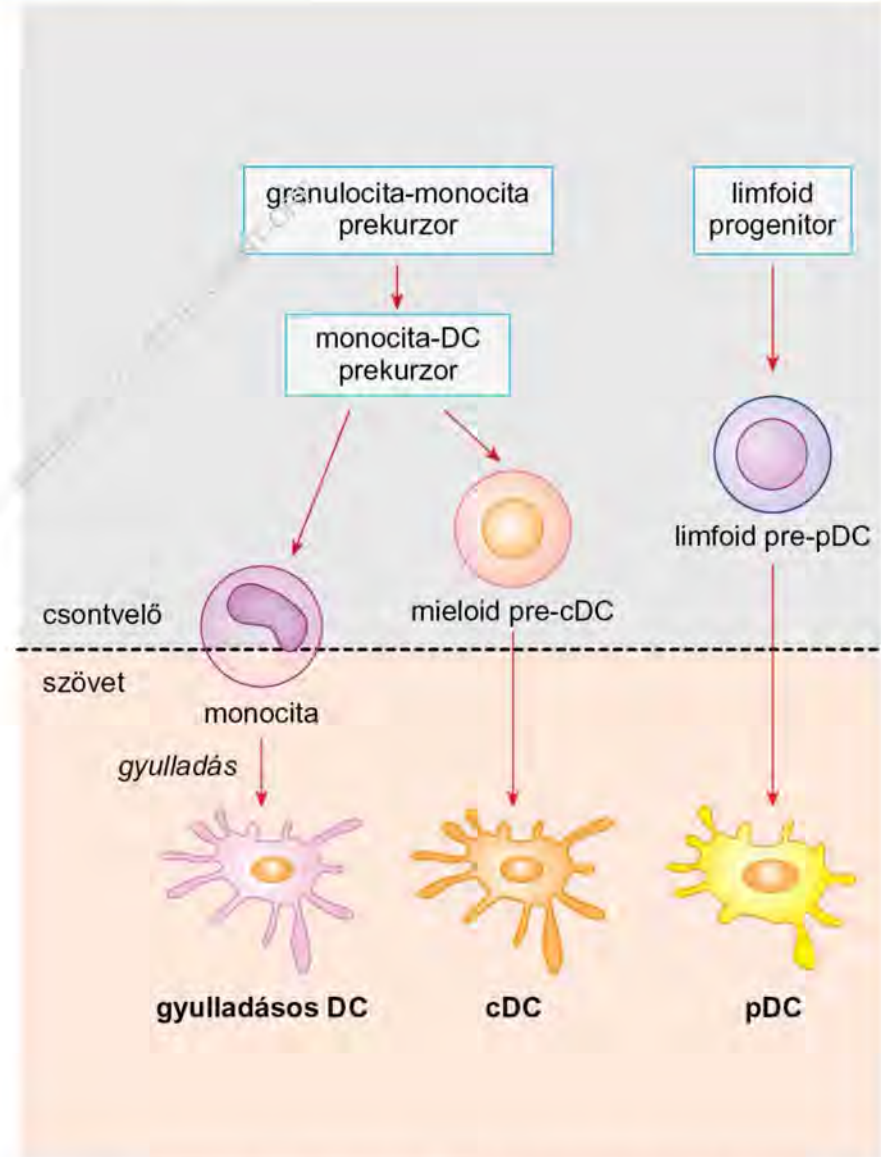


M1 macrophages are classically activated, typically by IFN- γ or lipopolysaccharide (LPS), and produce proinflammatory cytokines, phagocytize microbes, and initiate an immune response. M1 macrophages produce nitric oxide (NO) or reactive oxygen intermediates (ROI) to protect against bacteria and viruses.

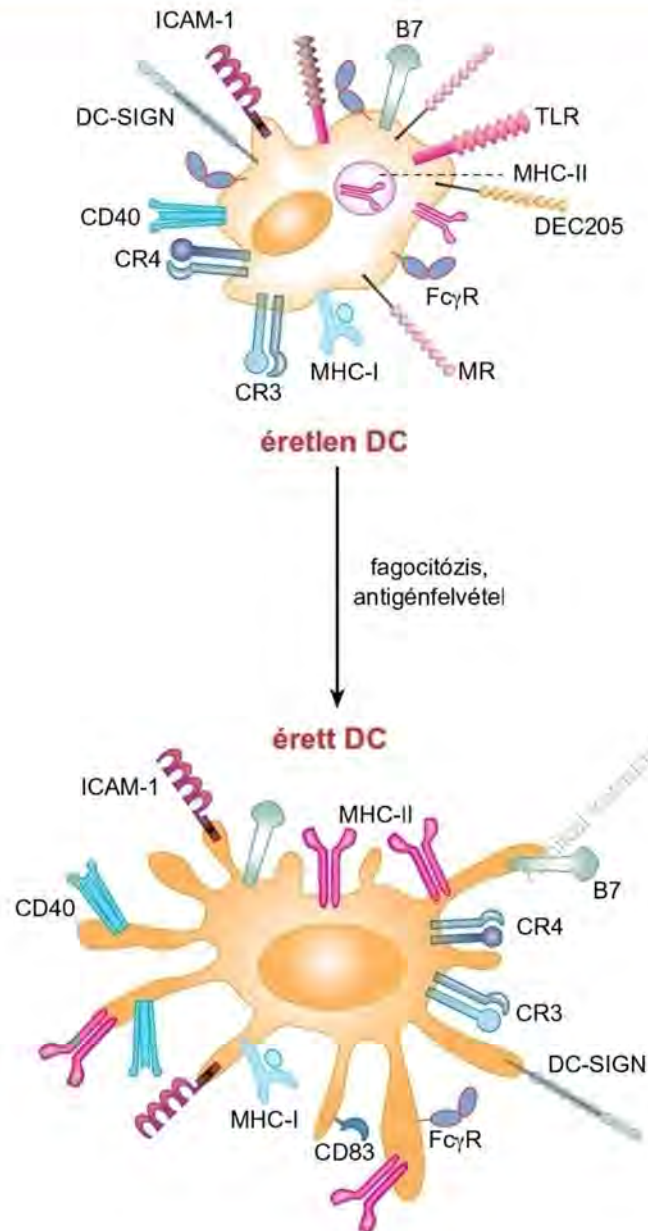
M2 macrophages are alternatively activated by exposure to certain cytokines such as IL-4, IL-10, or IL-13. M2 macrophages will produce either polyamines to induce proliferation or proline to induce collagen production. These macrophages are associated with wound healing and tissue repair.

Dendritikus sejtek

- A dendritikus sejtek (DC) mieloid és limfoid előalakokból egyaránt kialakulnak.
- A mieloid DC-kre (cDC) jellemző a hatékony antigénfelvétel és antigénprezentációs képesség, hivatásos APC-k.
- A limfoid DC-k (pDC) elsősorban vírusfertőzés következtében aktiválódnak, és nagy mennyiségben termelnek $\text{IFN}\alpha$ és $\text{IFN}\beta$ antivirális hatású citokineket.
- A DC-k mikroszkópos képen látható vékony, faágszerű membránnyúlványokkal rendelkeznek, ezek a dendriték.



Dendritikus sejtek érése

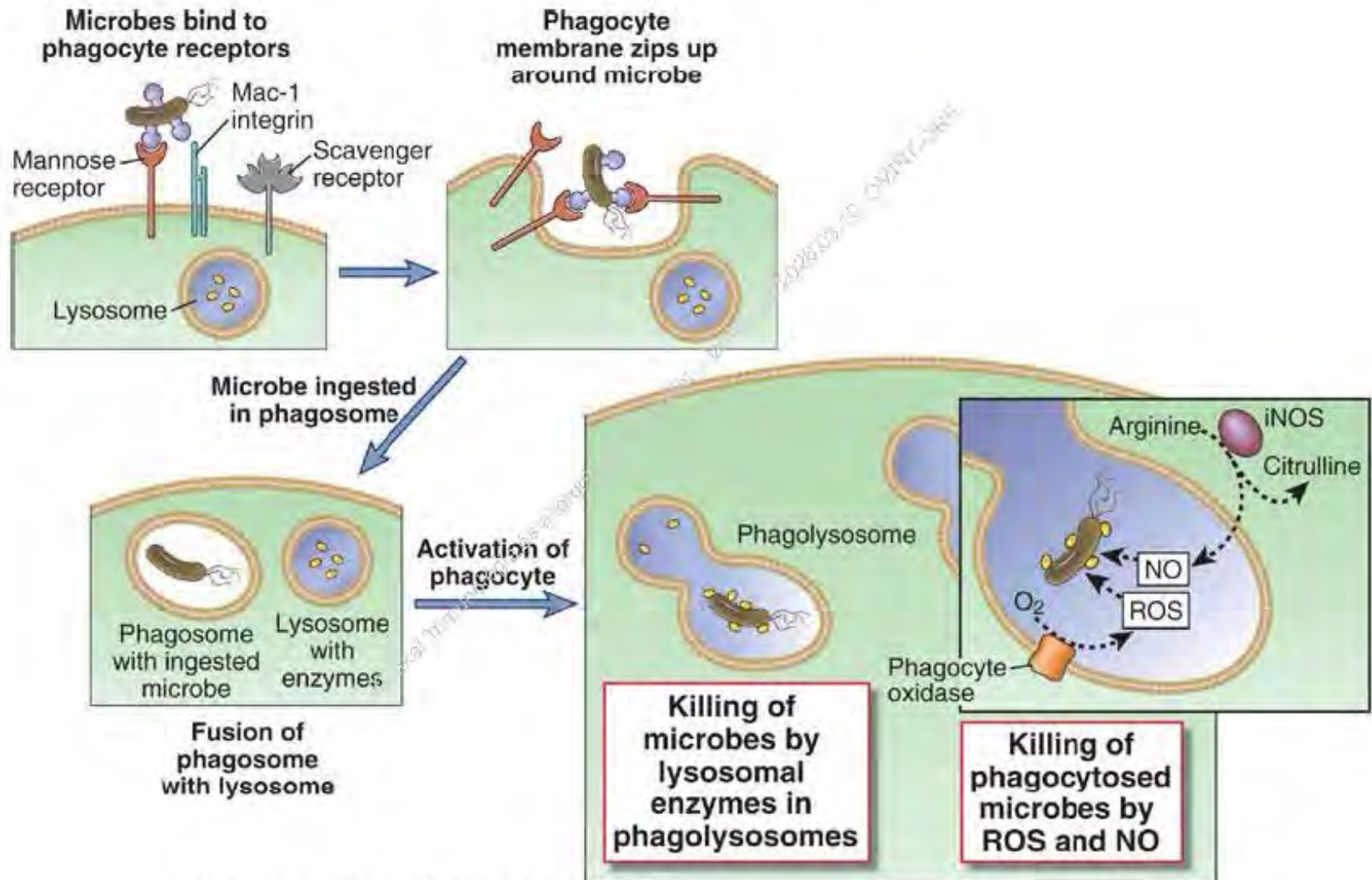


- Az éretlen DC-k folyamatos őrzőráratot végeznek a perifériás szövetekben
- Sokféle receptor az antigének felismerésére
- A felismerést az antigén felvétele és a DC-k aktiválódása követi.
- Opszonizált partikulumok esetében receptormediált endocitózissal, Fc- vagy komplementreceptorok közvetítésével valósul meg a felvétel.
- **Adaptív immunválasz beindítása (T sejtek aktiválása)**
- A patogén felvételét követően az éretlen DC-k egy közeli nyirokcsomóba vándorolnak, miközben érett DC-vé differenciálódnak (növekszik az MHC-II, a CD40, kostimulátor molekulák (CD80, CD86) a mennyisége).

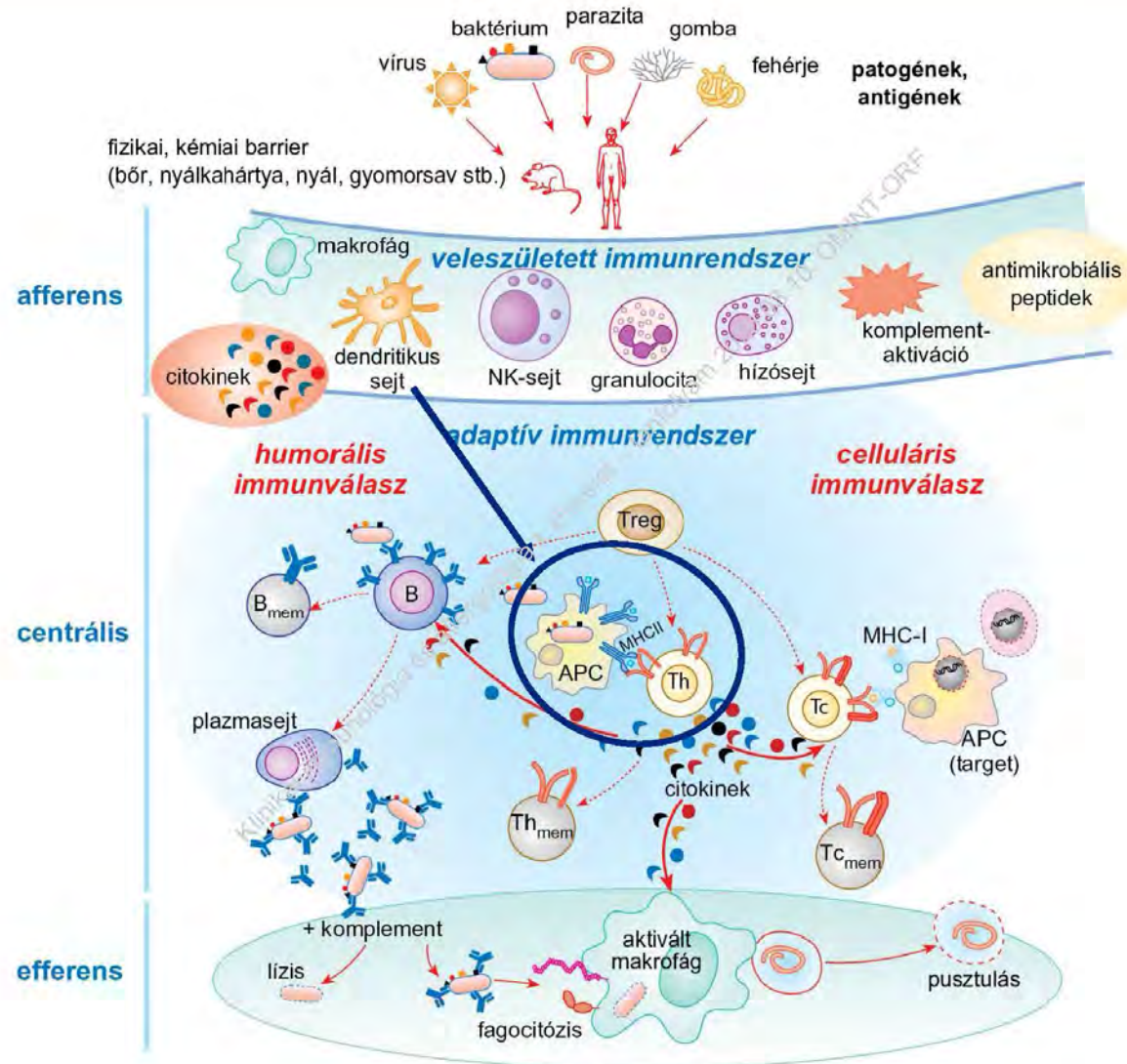
Monociták , makrofágok és dendritikus sejtek internalizáló receptorai

Elnevezés	Ligandum	Kifejeződés	Funkció
C-típusú lektinek			
DEC-205 (CD205)	Oligoszacharid, glikoprotein	DC, Langerhans-sejt	antigénfelvétel
Mannóz receptor (CD206)	mannóz, fukóz	makrofág, imDC, Langerhans-sejt	antigénfelvétel
Langerin (CD207)	glikoproteinek	Langerhans-sejt	Sirbeck-granulum formáció
DC-SIGN (CD209)	mannóz, M. tuberculosis, HIV (gp120)	DC	T-sejt kölcsönhatás, adhézió
Dectin-1	β -glukán	DC, Langerhans-sejt	antigénfelvétel, T-sejt kölcsönhatás
Fc-receptorok			
FC γ RI (CD64)	IgG, IgG-IC	ver DC	Nagy affinitású IgG kötés
FC γ RIIA/B (CD32)	IgG-IC	DC-alpopulációk	DC aktiváció, gátlás
FC γ RIII (CD16)	IgG-IC	moDC	ADCC
FC α R (CD89)	IgA-IC	moDC, intersticiális DC	aktiváció
FC ϵ RI	IgE	DC	nagy affinitású IgE-kötés, aktiváció
FC ϵ RII (CD23)	IgE-IC	DC-alpopulációk	kis affinitású IgE-kötés, aktiváció
Komplementreceptorok			
CR3 (CD11b/CD18)	iC3b	makrofág, DC	opszonizált Ag fagocitózisa
CR4 (CD11c/CD18)	iC3b	makrofág, DC	opszonizált Ag fagocitózisa
C1qR (CD91/CRT)	C1q	makrofág, DC	opszonizált apoptotikus sejt fagocitózisa
Scavenger receptorok			
SR-A I/II	LPS (lipid-A), LTA	makrofág, DC	baktériumok és apoptotikus sejtek fagocitózisa
MARCO	LPS, acetilált-LDL	makrofág	baktériumok fagocitózisa
CD36	PS, oxidált lipoproteinek	makrofág, DC	fagocitózis, lipid homeosztázis

Fagocitózis és a mikróbák intracelluláris lebontása



Az immunválasz szakaszai



Az antigének bemutatása, az antigén prezentáció

Trends in Immunology

Volume 37 Number 11
November 2016
ISSN 1471-4906



Series: The Biology
of Antigen Presentation

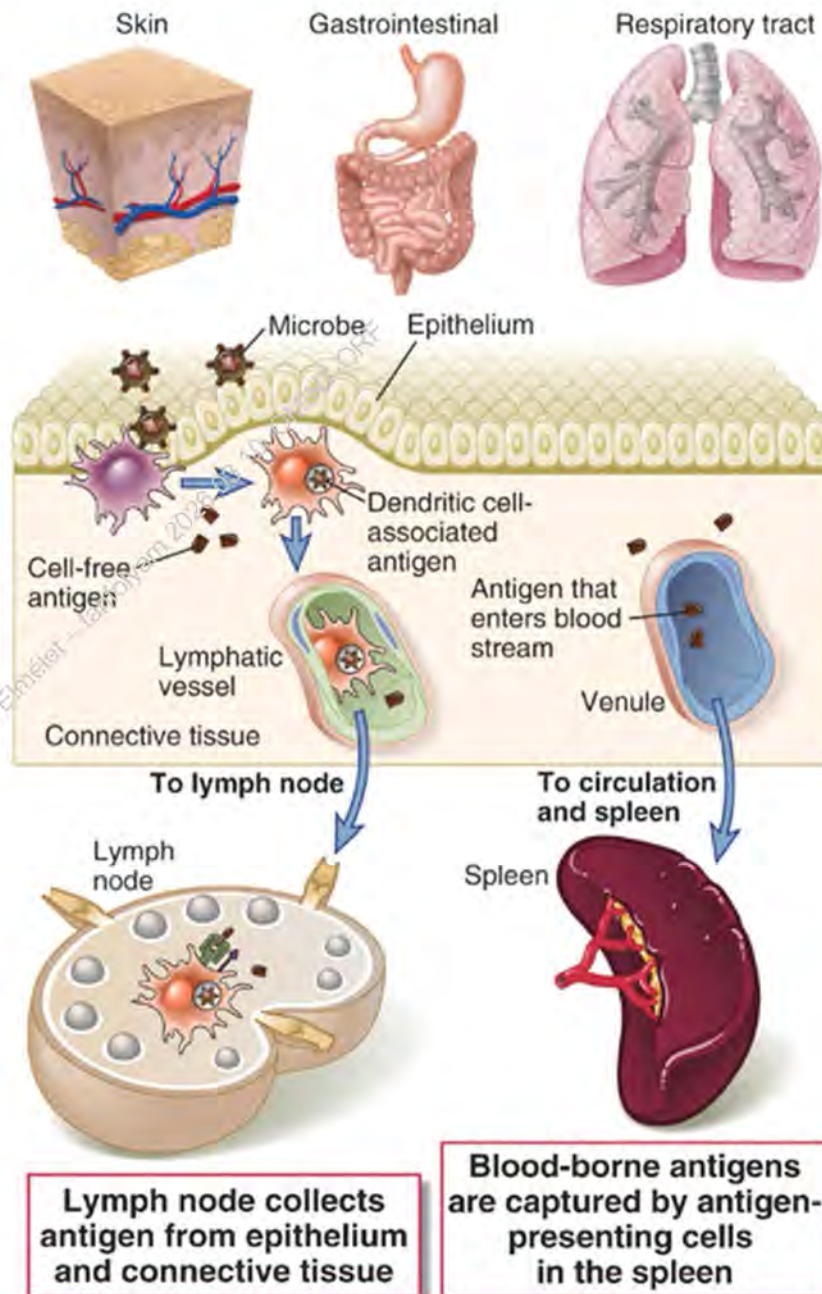
40
Celebrating
40 Years
of Trends
CellPress

- A T-limfociták az immunrendszer fontos sejtjei, amelyek felismerik és elpusztítják a fertőzött vagy rendellenes sejteket (T_c), valamint szabályozzák az immunválaszt (T_h) pl. a makrofágok és a B sejtek aktiválása révén.
- A T sejtek önmagukban nem, csak feldolgozva ismerik fel az antigéneket.
- Mivel nagyon kevés T sejt specifikus egy adott antigénre, az antigénnek és a specifikus T sejtnek találkoznia kell.
- Ezt biztosítják az antigén prezentáló sejtek, legfőképpen a dendritikus sejtek.
- Tehát, az antigén prezentáció nélkülözhetetlen az adaptív immunválasz kialakulásához.

Antigén belépési útvonalak

Miért a dendritikus sejtek a leghatékonyabb APC-k?

- Jelen vannak az antigén bejutásának helyén,
- Számos receptort expresszálnak az antigének felismerésére (PRR-ek),
- Hatékony Ag felvétel,
- Motilisek, migráció a perifériáról a nyirokcsomók T-sejtes zónáiba,
- Az egyetlen sejtípus, amely elegendő MHC-peptidet, kostimuláló molekulát és citokint expresszál ahhoz, hogy aktiválja a naiv T-sejteket.



Dendritikus sejtek alkalmazása tumor-terápia során

THE NOBEL PRIZE

Nobel Prizes & laureates About Stories Educational Events & museums

Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011

Summary Laureates

Bruce A. Beutler
Jules A. Hoffmann
Ralph M. Steinman

Facts

Biographical
Nobel Lecture
Prize presentation
Nobel diploma
Photo gallery
Other resources

Prize announcement
Press release
Advanced information
Popular information
Award ceremony video
Award ceremony speech
Banquet video

Share this

Ralph M. Steinman
Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011
Born: 14 January 1943, Montreal, Canada
Died: 30 September 2011, New York, NY, USA
Affiliation at the time of the award: Rockefeller University, New York, NY, USA
Prize motivation: "for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity"
Prize share: 1/2

Life

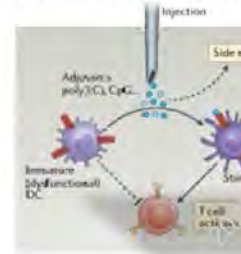
Ralph Steinman was born in Montreal and grew up in Sherbrooke in Quebec, Canada, where his father ran a clothing store. After studying at McGill University in Montreal, he studied to become a doctor at Harvard Medical School in Boston in the United States. Steinman began work at Rockefeller University in New York in 1970 and was granted a professorship in immunology there in 1988. The Nobel Assembly was unaware that Steinman had died of cancer three days earlier when it decided to award him the Nobel Prize. He was married and is survived by his three children.

Work

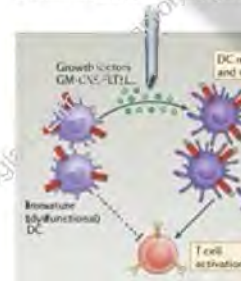
When bacteria, viruses and other microorganisms attack our bodies, our immune system goes to work. It has two lines of defence, the innate immunity and the adaptive immunity. Ralph Steinman discovered, in 1973, a new cell type that he called the dendritic cell. In cell culture experiments he demonstrated that dendritic cells can activate T-cells, a cell type that has a key role in adaptive immunity and develops an immunologic memory against many different substances.

Ralph M. Steinman
Nobel Prize 2011 „for his discovery of the dendritic cell and its role in adaptive immunity“

a Administration of DC-activating factors



b Administration of DC-mobilizing agents



c Administration of antigens and adjuvant (carriers)

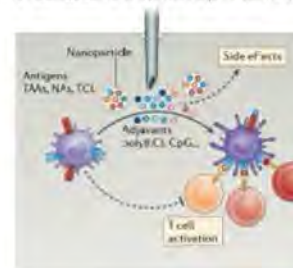


Fig. 2 Proposed manufacturing procedures for improving dendritic cell-based vaccines. Black arrows indicate conventional manufacturing steps, while red arrows indicate proposed modifications or additions. CD14⁺ monocytes or CD34⁺ haematopoietic stem and progenitor cells (HSPCs) are isolated from leukapheresis products, differentiated into immature monocyte-derived dendritic cells (MoDCs) with IL-4 and GM-CSF. Alternatively, adult dermal fibroblasts are directly reprogrammed to conventional type 1 DCs (cDCs) by lentiviral (LV) transduction of transcription factors without the need for leukapheresis⁴⁸, or CD34⁺ HSPCs differentiated under FLT3L and Notch signalling to produce cDCs at high yields^{49,50}. The resulting DCs are then loaded with tumour-associated antigens (TAAs) of various forms and matured with toll like receptor (TLR) ligands or inflammatory cytokines. At this step, DCs could be genetically engineered to improve their anti-tumoural functions (see Fig. 1). Mature, TAA-loaded DCs are then re-infused to the patient, which could be combined with immunomodulatory drugs such as immune checkpoint blockade.

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1336-7> | (2019)10:5408 | <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1336-7> | www.nature.com/naturecommunications

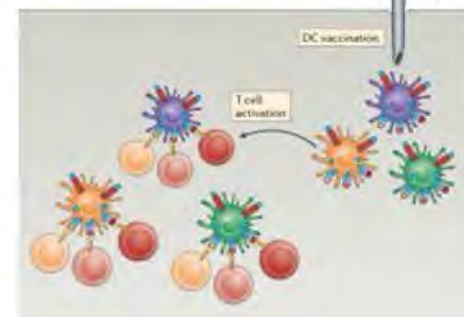
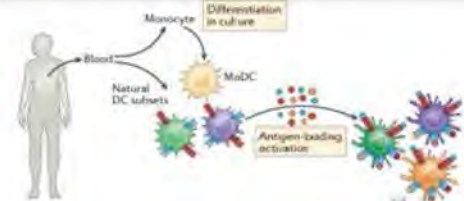
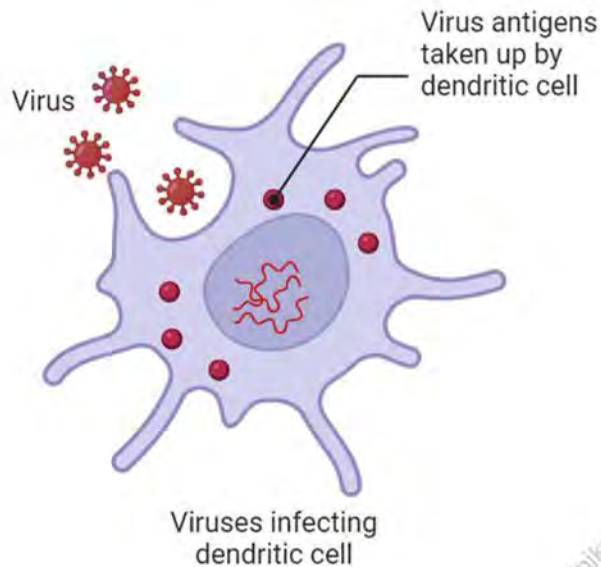


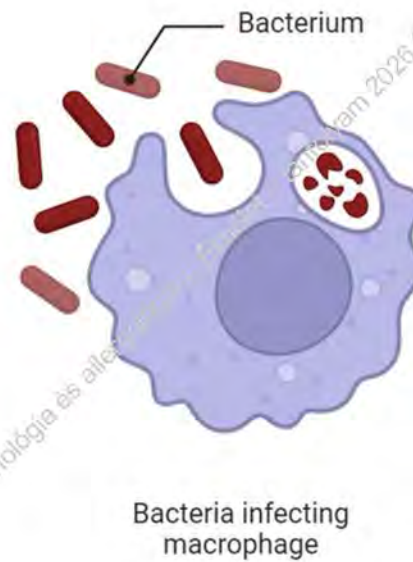
Fig. 4 Exploiting DCs for cancer immunotherapy. Principles underlying functionality of therapeutic approaches (directly) targeting dendritic cells (DCs) are illustrated. **a** Adjuvants induce stimulation of DCs, circumventing immaturity and potential tolerogenicity. **b** Growth factors trigger DC population expansion and often activation. **c** Delivery of free, carrier-associated or viral vector-encoded antigen, together with adjuvants, fosters activation of cancer-specific T cells by DCs. **d** Direct targeting of lipid-particulate-conjugated antigen-adjuvant to DCs via DC-specific antibodies can enhance antigen presentation and cancer-specific T cell activation and reduce off-target effects. **e** Workflow for preparation of DC vaccines and effects of their administration. Natural DC subsets are isolated from blood and monocyte-derived DCs (MoDCs) differentiated in vitro from blood monocytes. After ex vivo activation and antigen loading, autologous DCs are re-infused into the patient to induce antigen-specific T cells with minimal side effects. GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; FLT3L, FMS-like tyrosine kinase 3 ligand; NA, neoantigen; TAA, tumour-associated antigen; TCL, tumour cell lysate antigen.

A hivatásos antigénprezentáló sejtek (APC-k)

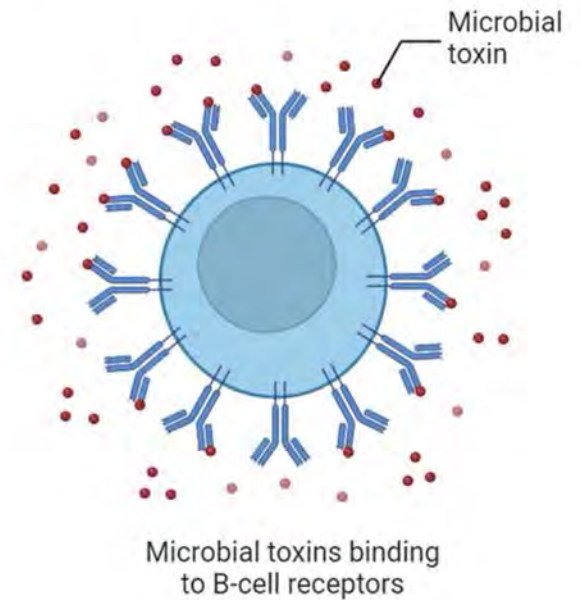
Dendritic cell



Macrophage



B cell



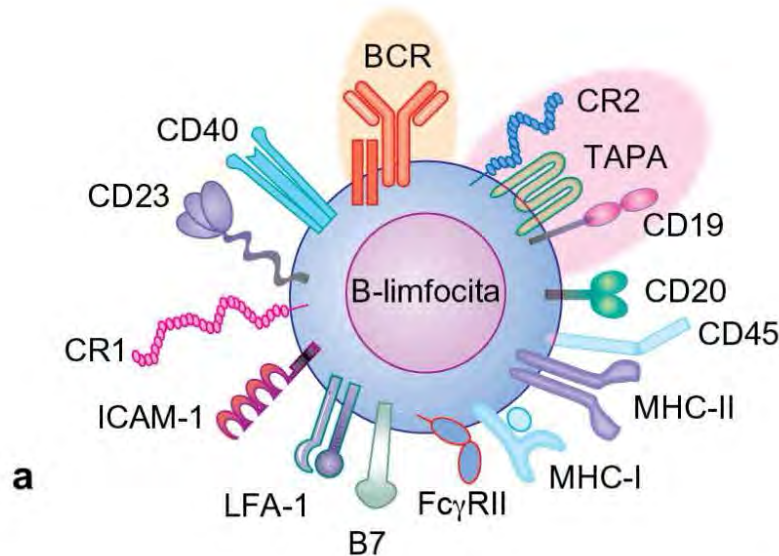
BioRender, Akiko Iwasaki

BioRender, Akiko Iwasaki

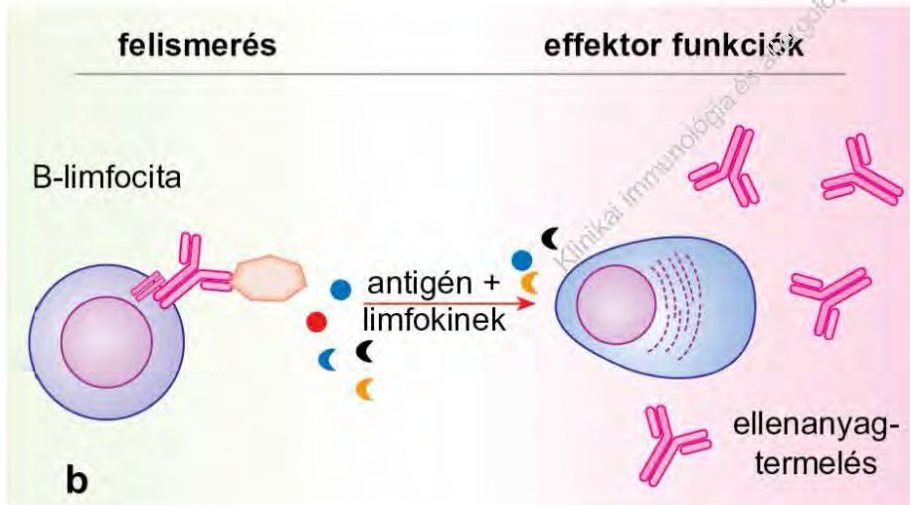
Hivatásos antigénprezentáló sejtek

APC	dendritikus sejt	B-sejt	makrofág
jellemzők			
az antigénfelvétel módja	makropinocitózis, PRR-közvetített és opsonikus fagocitózis	antigénkötő receptor közvetített endocitózis	PRR-közvetített és opsonikus fagocitózis
a bemutatott antigén (peptid) eredete	vírus, allergén	oldékony molekula, toxin, vírus	extra- és intracelluláris patogén, apoptotikus sejt
lokalizáció	limfoid szövetek, kötőszövet, epitélium	limfoid szövetek, vér	limfoid szövetek, kötőszövet, testüreg

A B limfociták



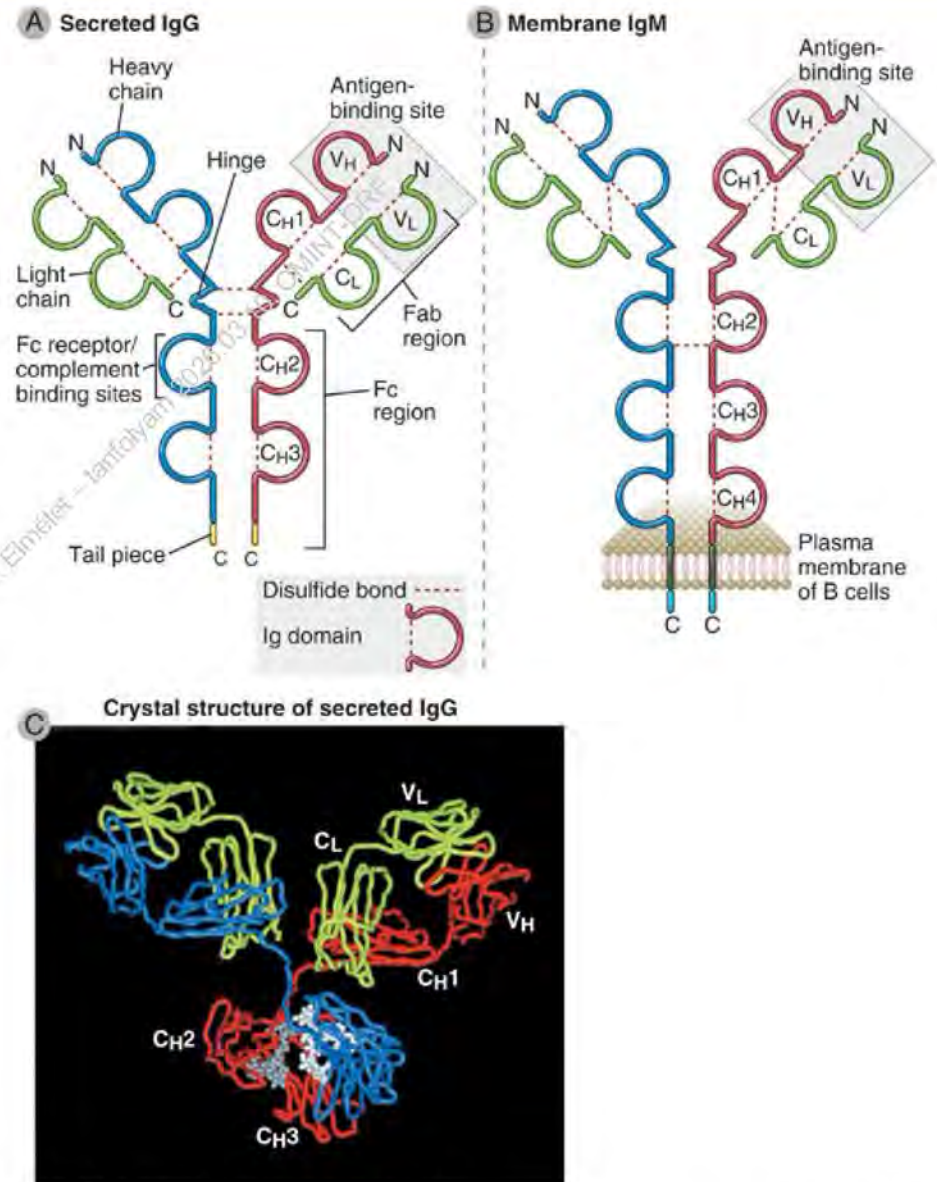
- Legfontosabb sejtfelszíni molekula az antigénkötő receptor (BCR)
- MHC-I, MHC-II, komplement receptorok, FcR-ok, CD19, CD23, CD44, CD80/86 stb.
- Hivatásos APC



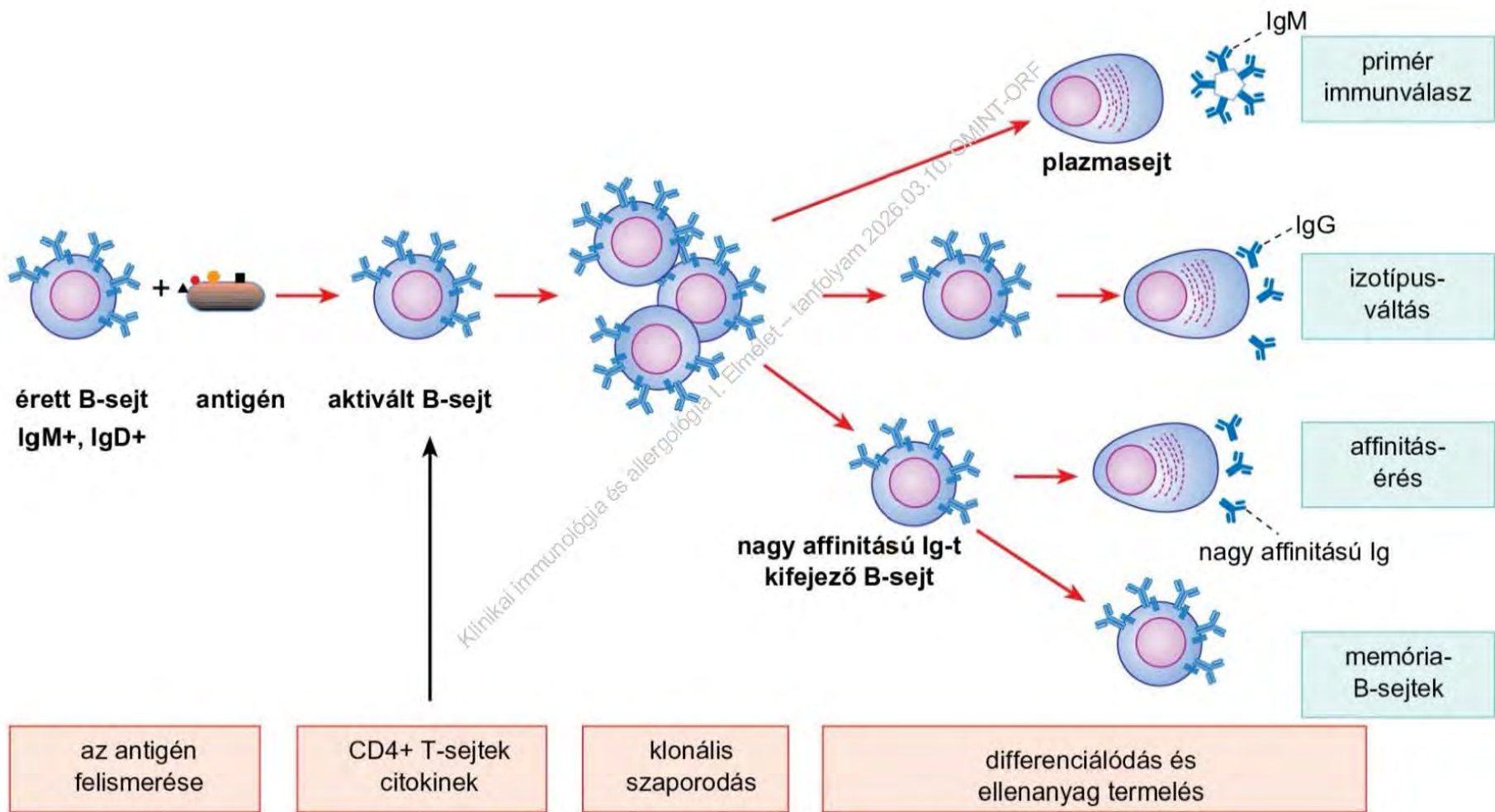
A B limfociták antigénkötő receptora; a membrán immunglobulin

- Membrán-kötött: B sejt antigén receptor (BCR)
- Szekretált: vérkeringésben, szövetekben, mukózális felszínen, ahol effektor funkciókat lát el (vírus/toxin neutralizáció, antigének, mikróbák eliminálásának közvetítése, komplementrendszer aktiválása, ADCC, stb.)

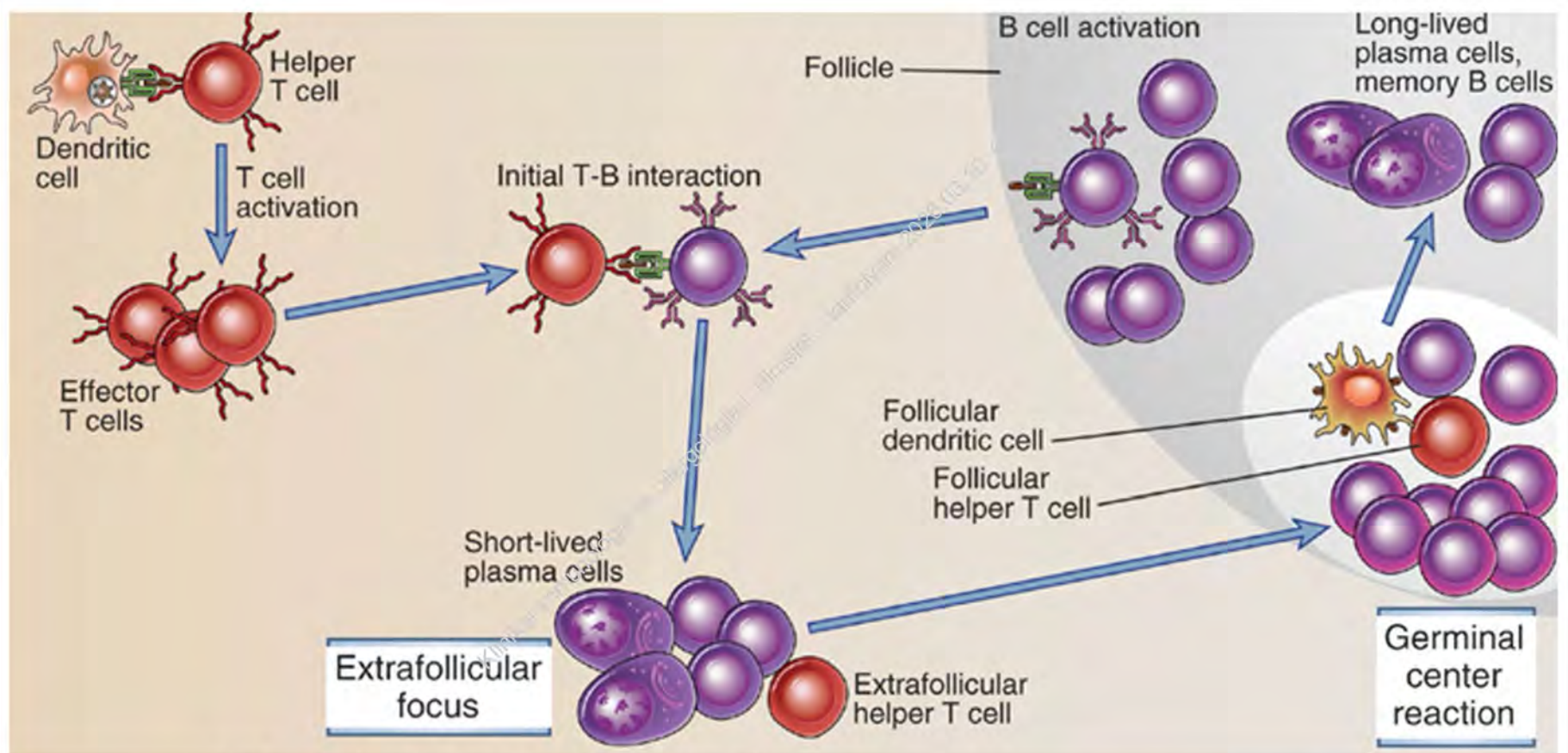
(Ig-domén, 110 aa hosszú motívum)



A humorális immunválasz kialakulásának fázisai



Sejtek találkozások a B sejt immunválasz során

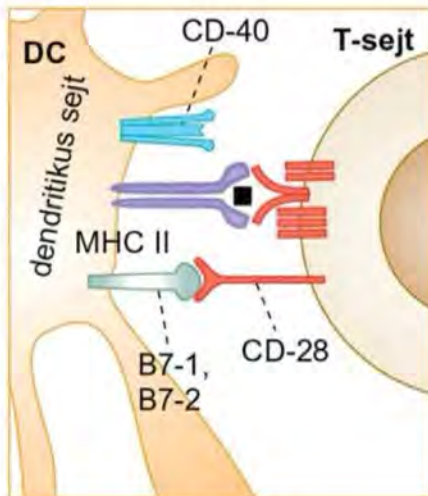


Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

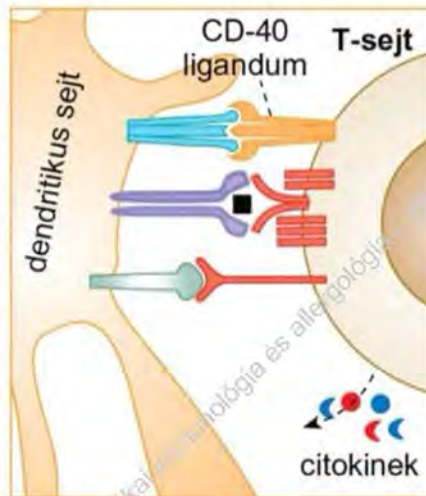
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

A T-sejtek kölcsönhatása DC-vel és B-sejtekkel

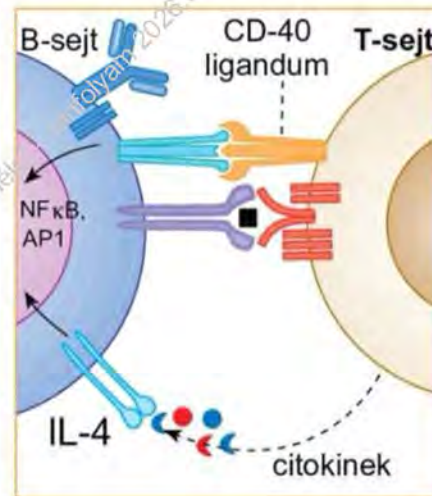
antigénbemutató
a DC által a Th-
sejtek számára



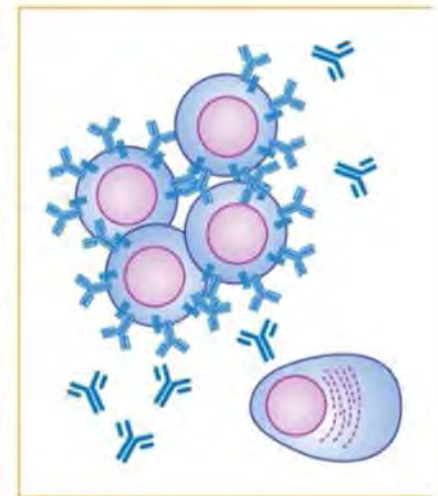
a T-sejtek aktiválódása,
a CD40L kifejeződése,
citokin szekréció



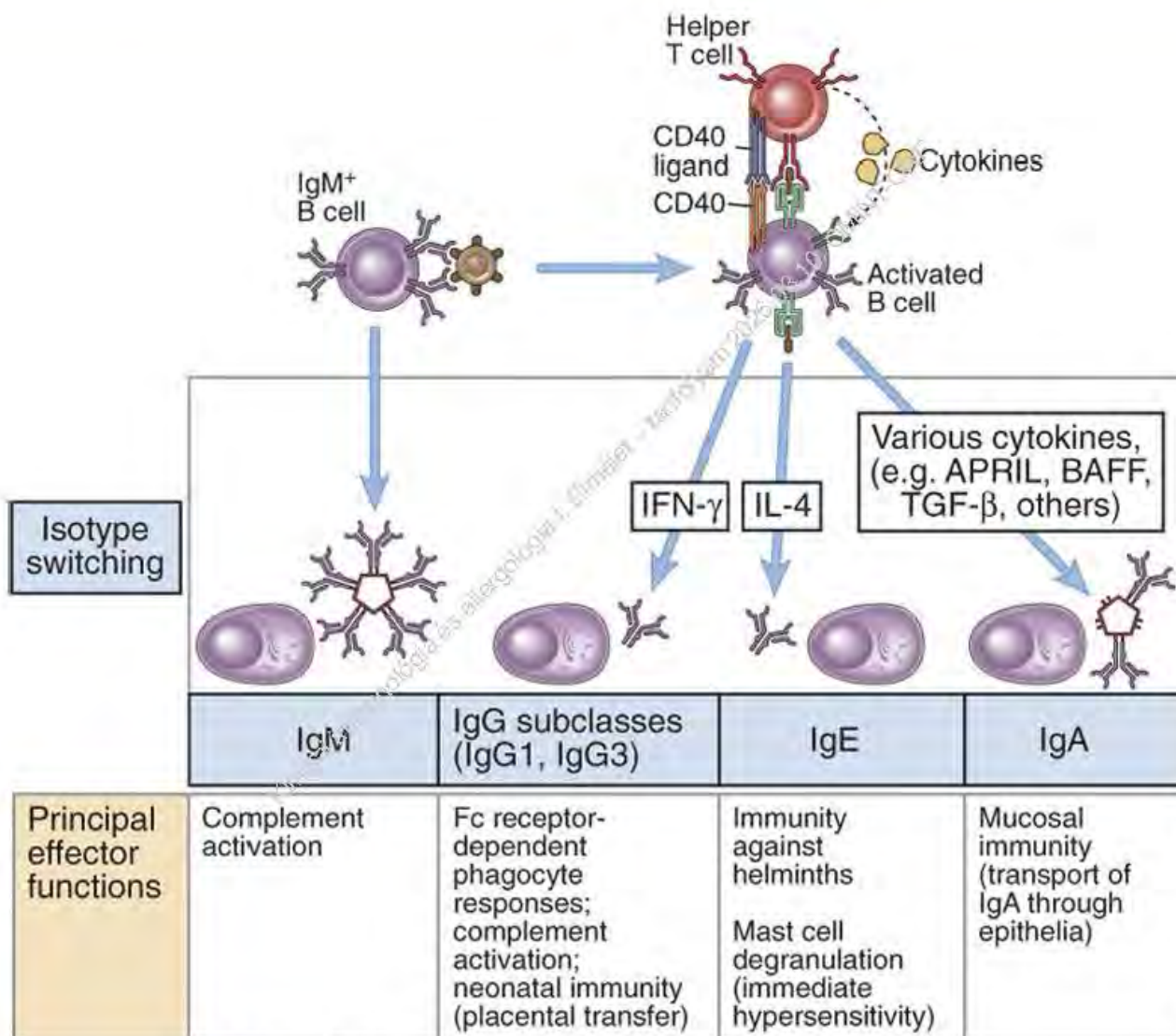
a B-sejtek aktiválódása,
citokinek és a CD40L
által



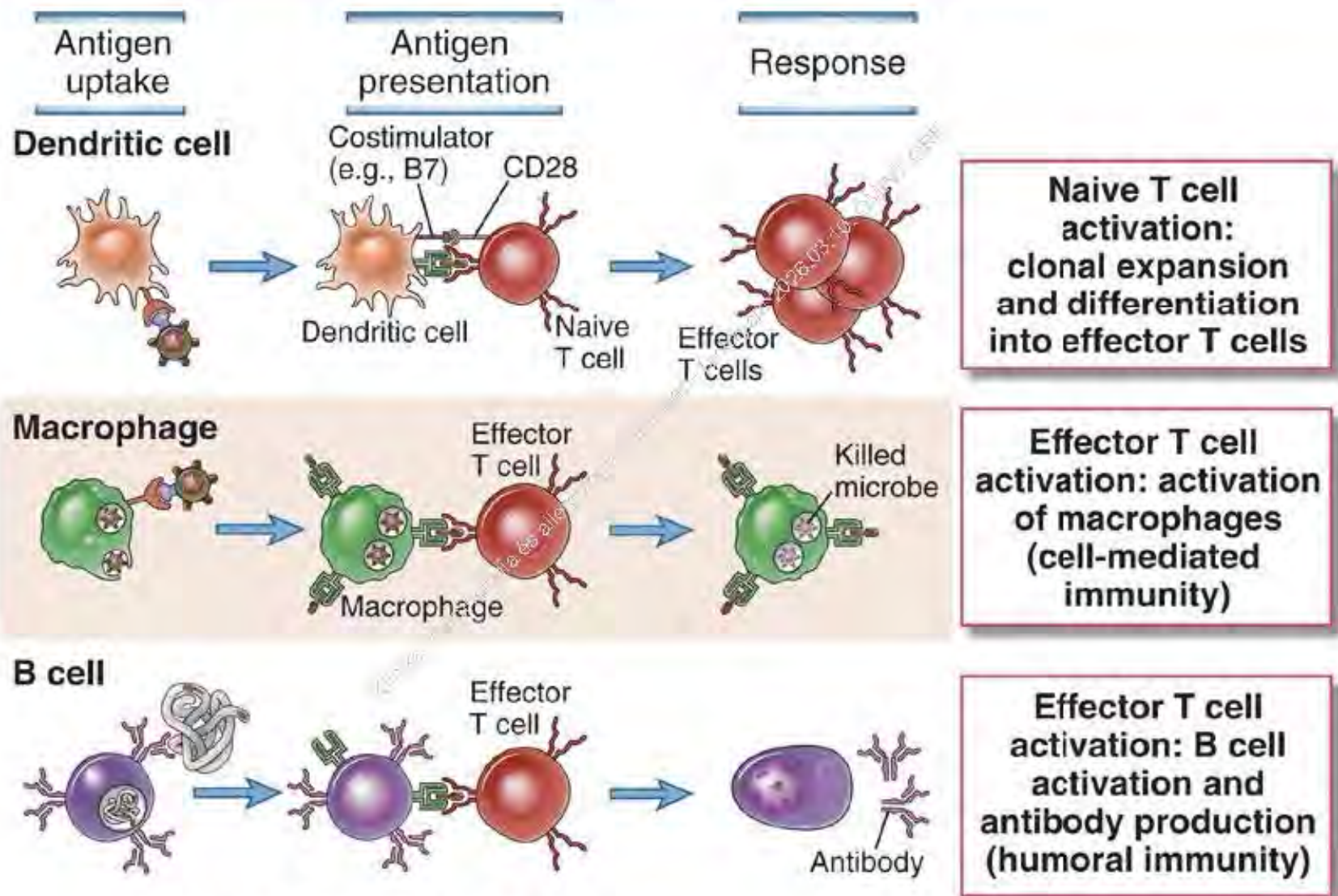
a B-sejtek osztódása
és differenciálódása



Ellenanyag izotípusok effektor funkciói

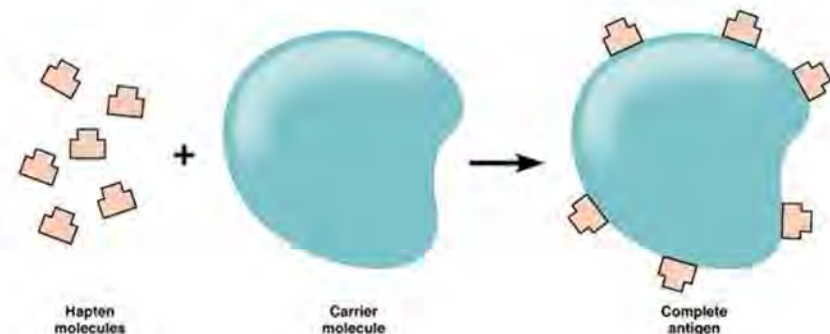


A különböző APC-k és funkcióik



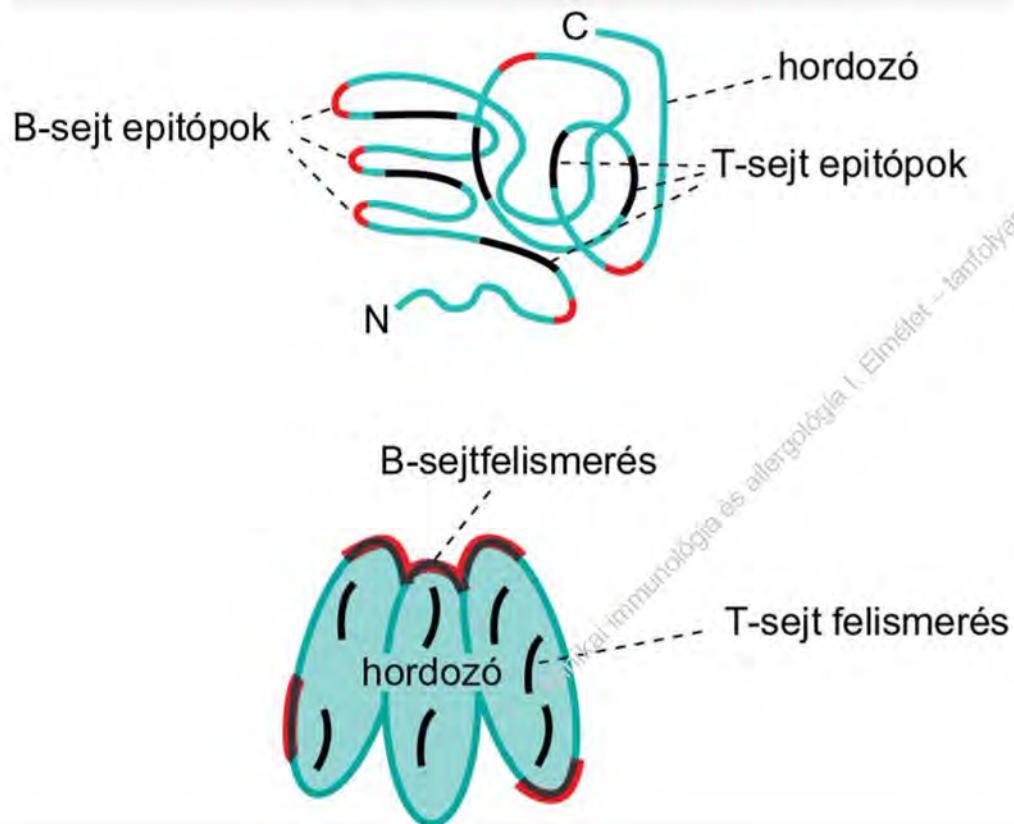
Az antigének immunológiai sajátosságai

- **Antigének:** mindazok a struktúrák (sejtek, molekulák), amelyeket az immunrendszer felismer (Detre Deutsch László - “antiszomatogén”). Saját struktúra is lehet antigén.
- **Haptén:** kis molekula, amely önmagában nem, de megfelelő hordozóhoz kötve képes immunválaszt kiváltani (pl. fluoreszcein, dinitro-fenol, Ni^{2+} , Cr^{3+}).
- **Immunogenitás:** az antigén immunválaszt kiváltó képessége, vagyis az a tulajdonsága, hogy megindítja az antigénnel fajlagosan reagálni képes effektor sejtek, illetve ellenanyagok képződését.
- **Tolerogenitás:** az antigén immunológiai válaszképtelenséget kiváltó képessége.
- **Antigenitás:** az a tulajdonság, amely által az antigén fajlagosan reagál az ellenanyaggal, illetve az immunsejtekkel.
- Az antigének **hordozóból** (karrier) és antigén-determinánsokból (**epitóp**) állnak.



Antigének felépítése, szerkezete

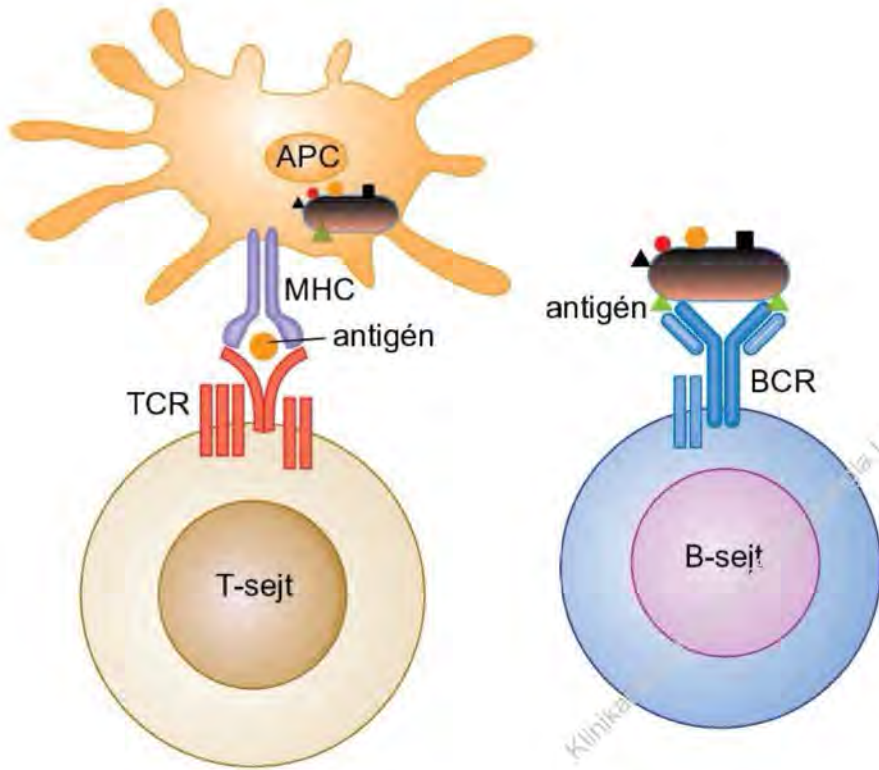
feltekeredett polipeptid-lánc
felszíni és rejtett determinánsokkal



a térbeli szerkezet a **felszíni**
és a **rejtett determinánsokkal**

A T sejtek túlnyomó többsége fehérjékből származó peptideket ismer fel antigénként. Egy peptid önmagában nehezen felismerhető, hiszen kisméretű, ezért azokat az MHC molekulák stabilizálják az APC-k felületén és mutatják be a T sejtek számára.

A B és a T limfociták általi antigénfelismerés

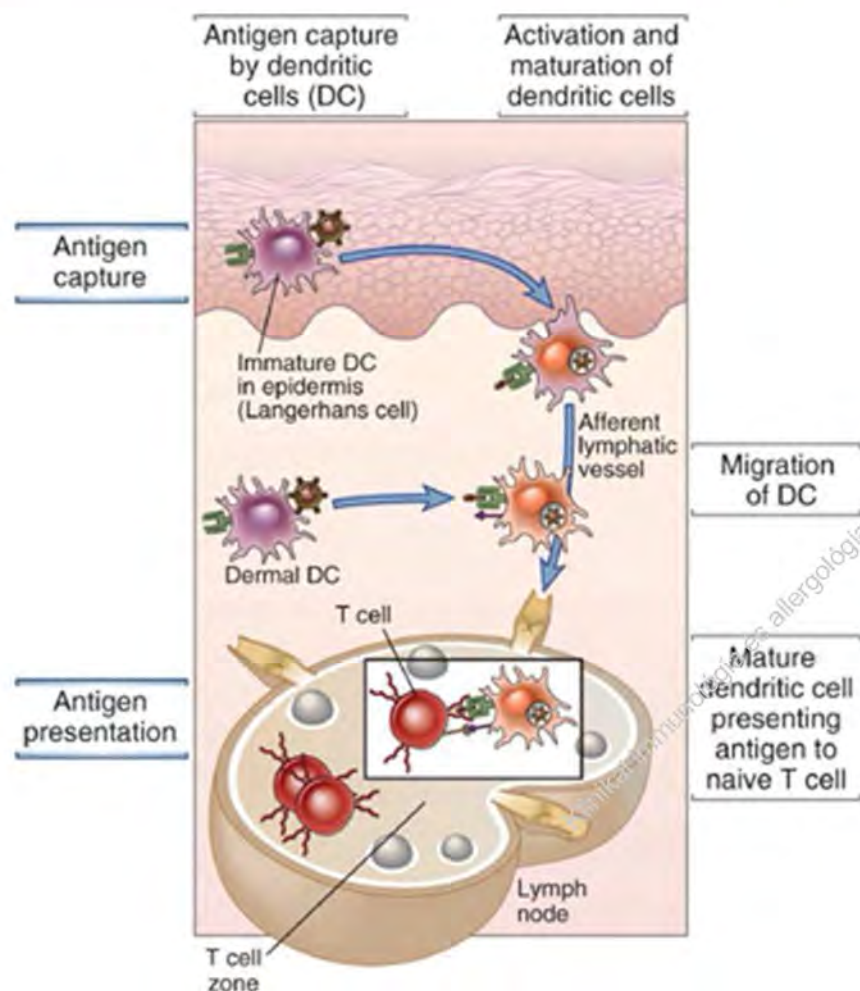


Immunológia (Erdei A., Medicina Könyvkiadó, 2012)

	B sejt	T sejt
Az antigén megjelenése	oldott vagy részecske, sejt felszínén	saját sejtek MHC molekuláihoz kötötten
Az antigén természete	natív fehérje, szénhidrát, lipid, stb.	peptidek
Ligandum	Antigén determináns	MHC-peptid komplex
receptor	BCR bivalens	TCR monovalens
Más sejtek közreműködése		antigén feldolgozó és bemutató sejt (APC)
Antigénátalakítás, feldolgozás		enzimatis lebontás, peptid bemutatás az APC által
Koreceptorok	CD19, CD21, CD40	CD4, CD8, CD28/CTLA4

TCR: T sejt receptor BCR: B sejt receptor APC: antigén-bemutató sejt

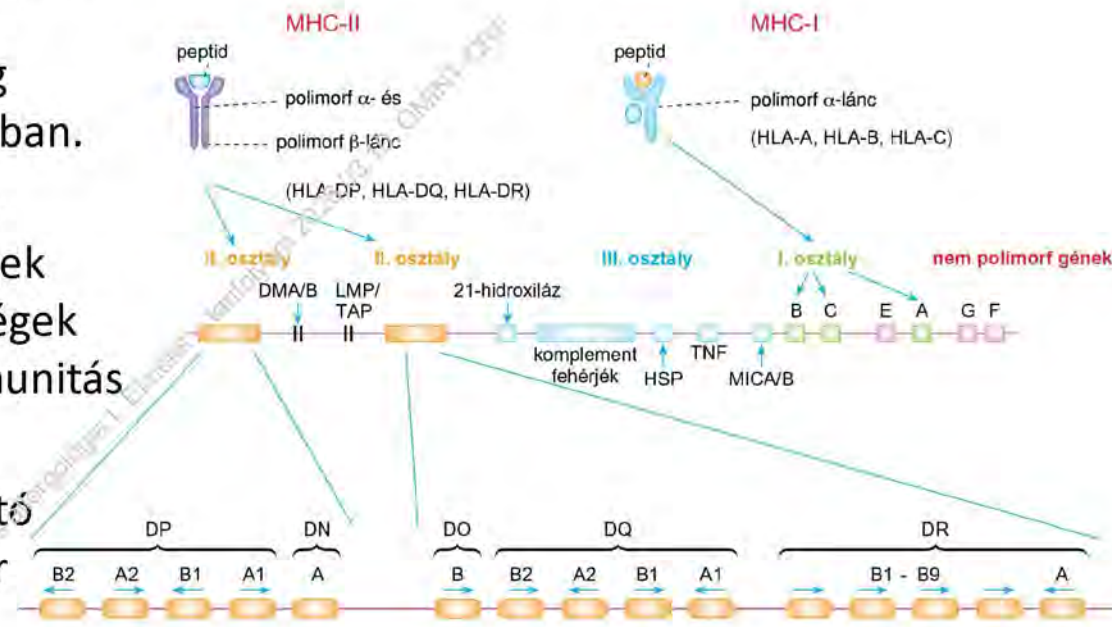
Az antigének bemutatása a T sejtek számára az APC-k MHC molekulái által történik



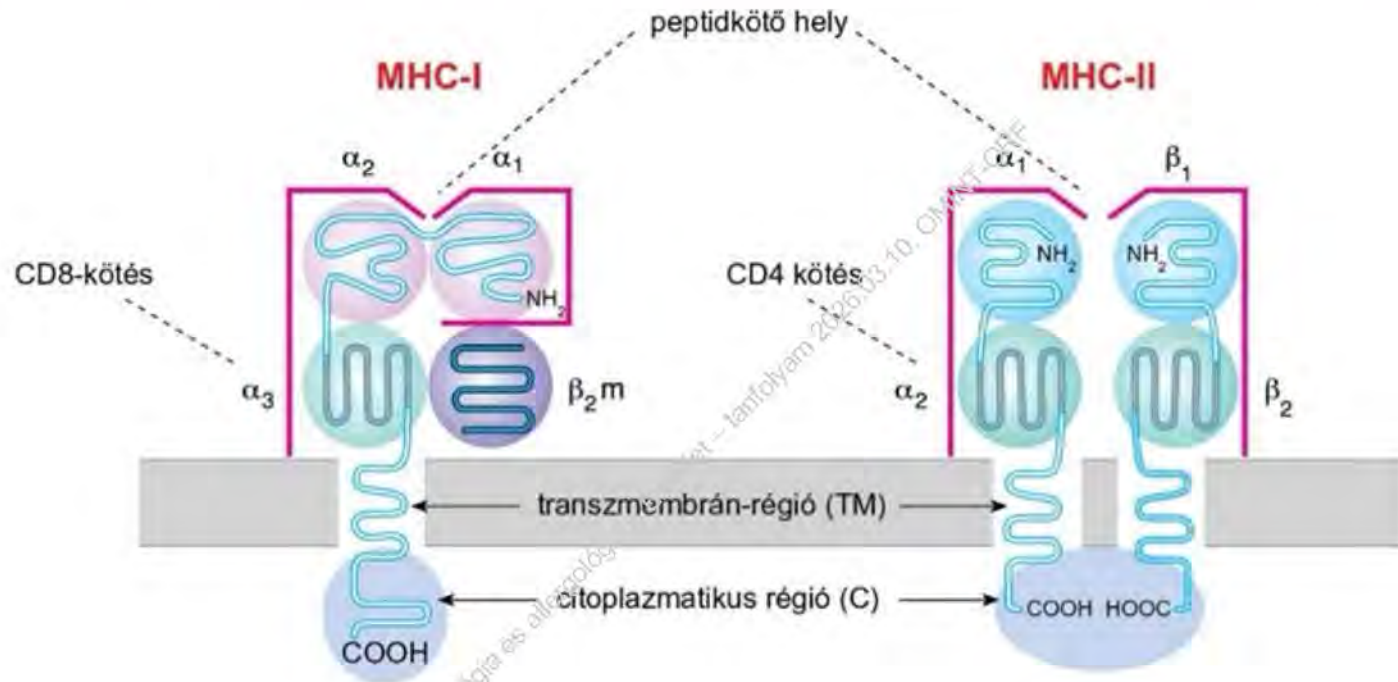
	Immature dendritic cell	Mature dendritic cell
Principal function	Antigen capture	Antigen presentation to T cells
Expression of Fc receptors, mannose receptors	++	—
Expression of molecules involved in T cell activation: B7, ICAM-1, IL-12	— or low	++
Class II MHC molecules		
Half-life	~10 hr	>100 hr
Number of surface molecules	~10 ⁶	~7 x 10 ⁶

Az emberi MHC felépítése és jellegzetességei

- **A fő hisztokompatibilitási komplex** (Major Histocompatibility Complex – MHC) olyan géneket foglal magában, melyeknek szerepük van a szövetösszeférhetőség (hisztokompatibilitás) meghatározásában.
- Termékei (MHC fehérjék/HLA) fontos szerepet játszanak a fertőző betegségek leküzdésében, az autoimmun betegségek kialakulásában és a veleszületett immunitás szabályozásában.
- A 6. kromoszóma rövid karján található génkomplex (50 gén) 4 millió bázispár méretű.
- Többféle funkciójú molekula; immunrendszer működésében fontos és attól független.
- **Az MHC fehérjék az immunválasz során az antigének felismerésében fontos peptid receptorokként működnek.**



Az MHC-membránfehérjék peptidkötő receptorként működnek

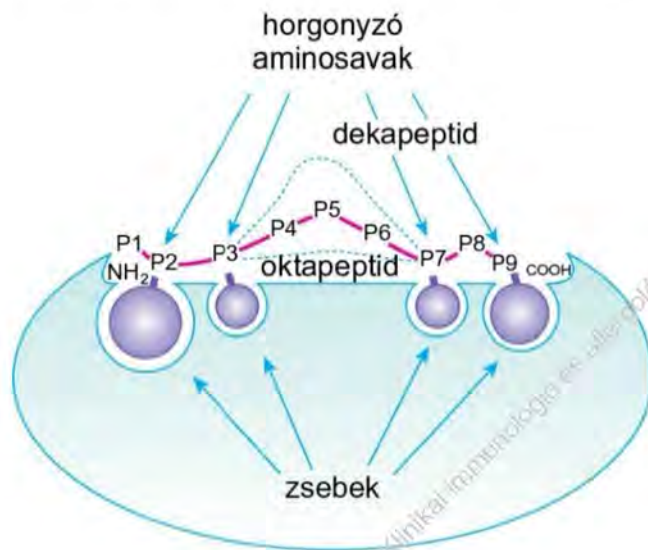


- Az MHC-I-molekula egy polimorf α - és egy közös β_2 -mikroglobulin (β_2m) láncot,
- míg az MHC-II-molekula egy polimorf α - és egy polimorf β -láncot tartalmazó heterodimer.
- Az MHC-I-molekulában az α_1 és az α_2 , az MHC-II-molekulában pedig az α_1 és a β_1 domének alakítják ki a peptidkötő helyet.

Az MHC-membránfehérjék peptidkötő receptorként működnek

MHC-I

minden magvas sejten
(kiv.: „immunprivilegizált” helyek↓)



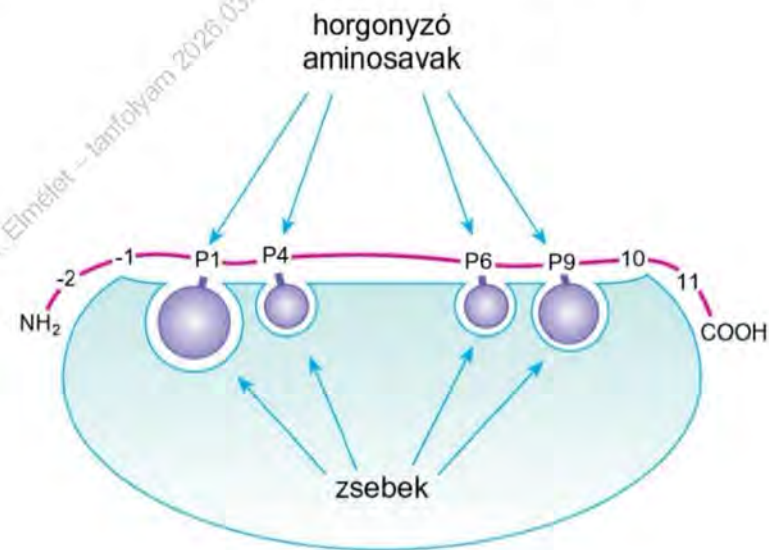
MHC-I

a

zárt zseb, 8-10 as

MHC-II

A „hivatásos” antigénprezentáló
Sejteken; DC, MF, B-sejt



MHC-II

b

nyitott zseb, 13-25 as

Az MHC-I és az MHC-II molekulák szöveti megoszlása

Sejtek, szövetek, szervek	MHC-I	MHC-II
Limfoid sejtek		
T-limfocita	+++	-*
B-limfocita	+++	+++
Mieloid sejtek		
Makrofág	+++	++
Dendritikus sejtek	+++	++++
Egyéb sejtek		
Tímuszhamsejtek	+	+++
Neutrofil granulociták	+++	-
Vörösvérsejtek	-	-
Különböző szervek, szövetek**		
Májsejtek	+	-
Vese	+	-
Agy	+	***
Ízületek	*Klinikai immunológia és allergológia I. Elmélet – tanfolyam 2026.03.10. 11:11:37	-
Szem	+	-
Méhlepény	+	-
Szívizom	-	-
Gyomor	-	-
Vékonybél	++	++

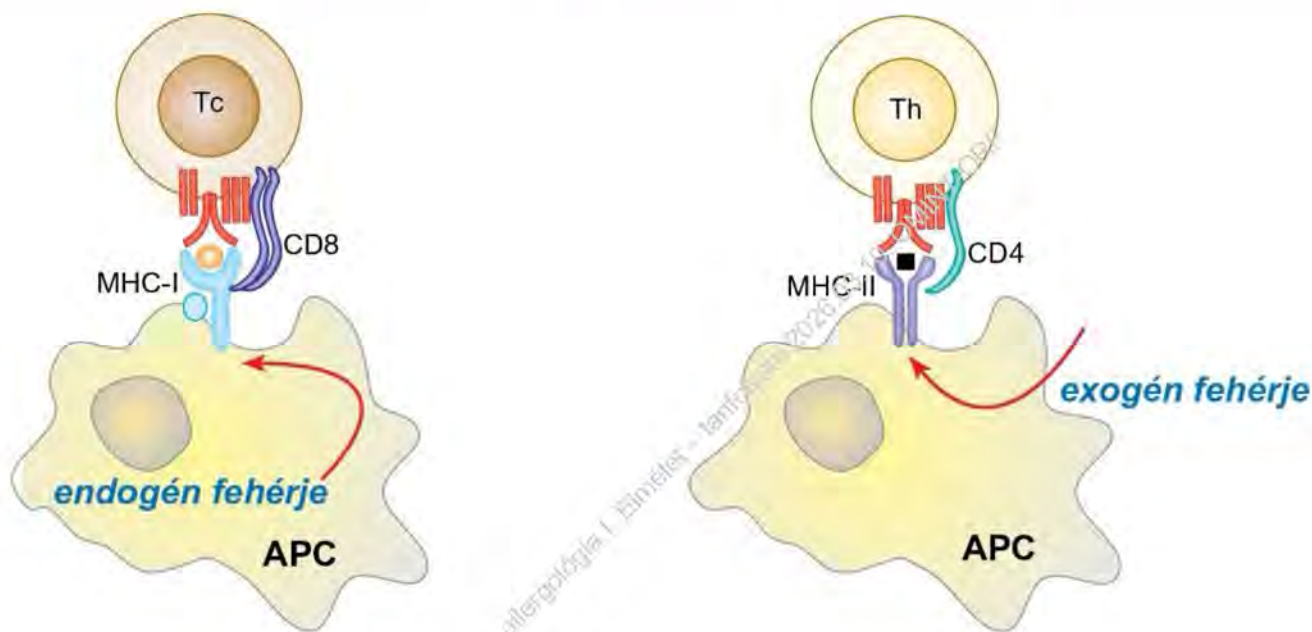
Immunprivilegizált helyek, pl. a központi idegrendszer, az ízületek, a szem, az ivarszervek, ahol a szöveti sejteken az MHC-I-molekulák csak kis számban jelennek meg.

* az emberi aktivált T-limfocitákon megjelennek az MHC-II-molekulák

** a többféle sejttípusból álló szerveken/szöveteken megjelenő MHC-II-molekuláknak a szervátültetések szempontjából van jelentősége

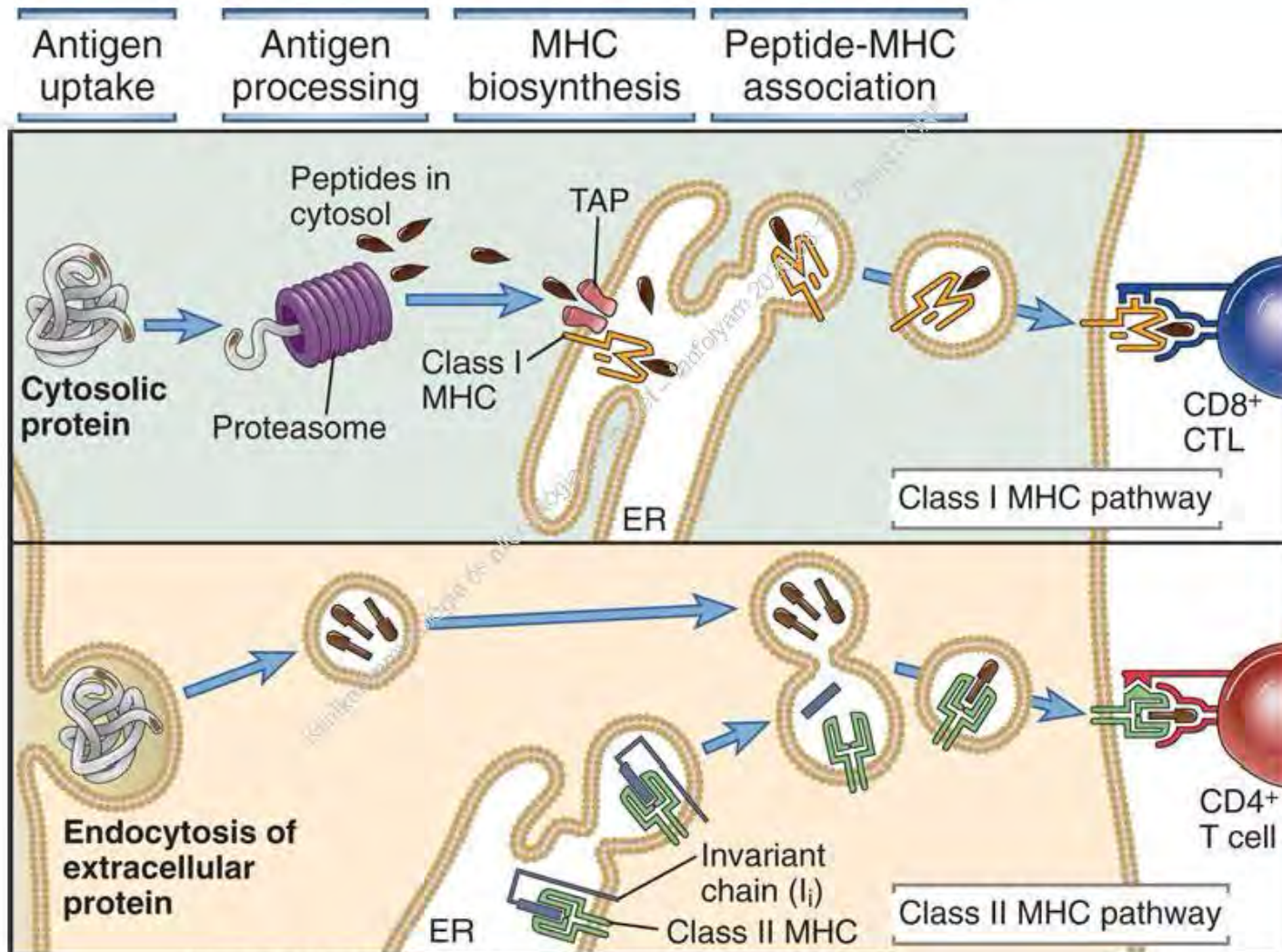
*** a makrofágokkal rokon mikrogliasejtek MHC-II-molekulákat hordoznak

Az endogén és az exogén fehérjék bemutatása eltérő funkciójú T-limfocitáknak az MHC molekulák által



- A citotoxikus aktivitással rendelkező CD8+ effektor T-sejtek (Tc) az **endogén** saját fehérjék és az APC-ben szintetizálódó **virális, intracelluláris baktériumból vagy tumorsejtekből származó proteinek** lebomlása során képződő peptidek MHC-I-molekulákkal alkotott komplexeit ismerik fel.
- A CD4+ segítő T-limfociták (Th) a hivatásos antigén-prezentáló sejtek által felvett **exogén**, oldott saját és idegen fehérjék (**bakteriális toxinok, allergének**) és részecskék (**apoptotikus sejtek, pollenek, mikróbák**) lebomlása során képződő peptidek MHC-II-molekulákkal alkotott komplexeit ismerik fel.

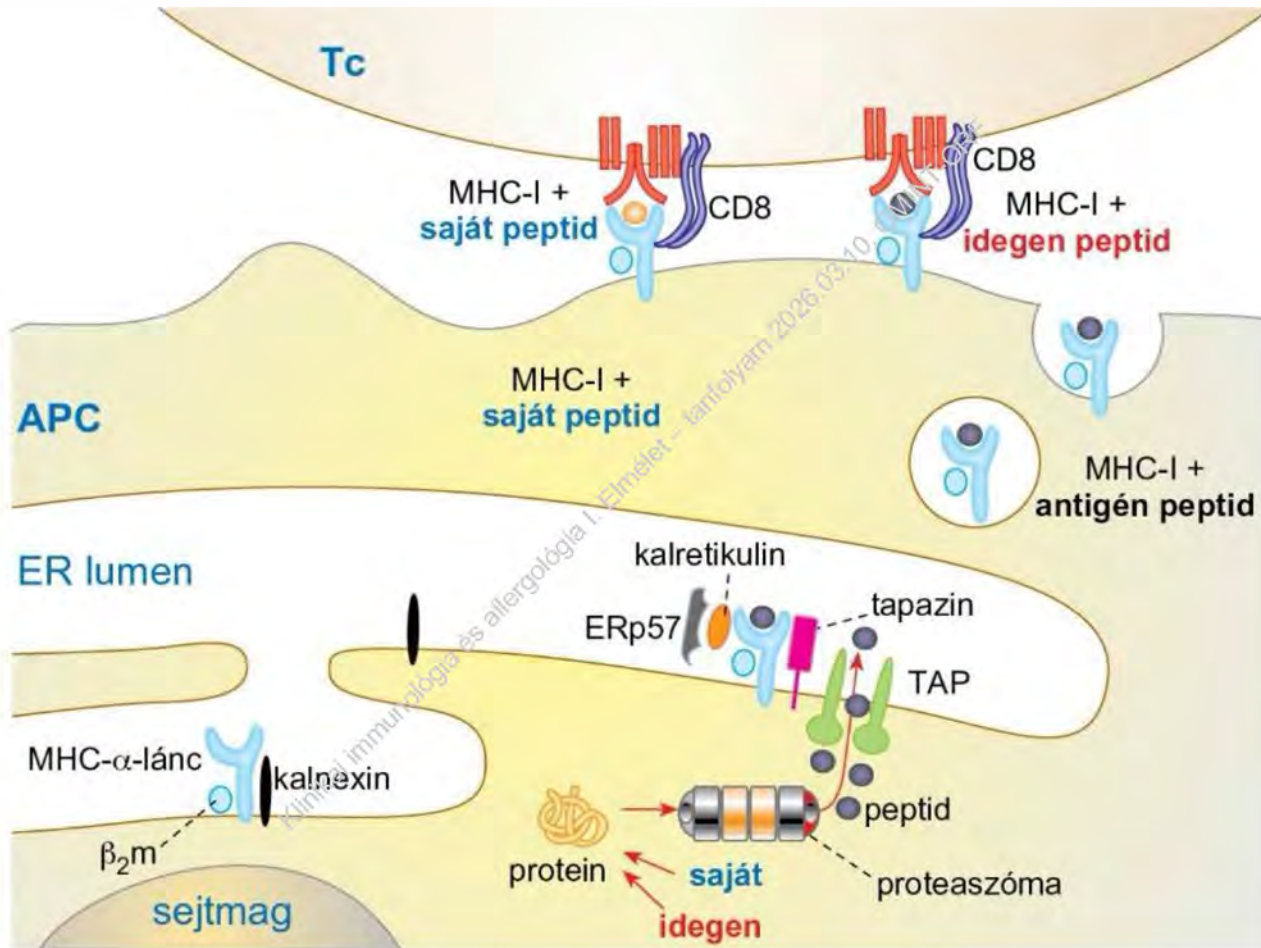
Az antigén feldolgozás endogén és exogén útvonala



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

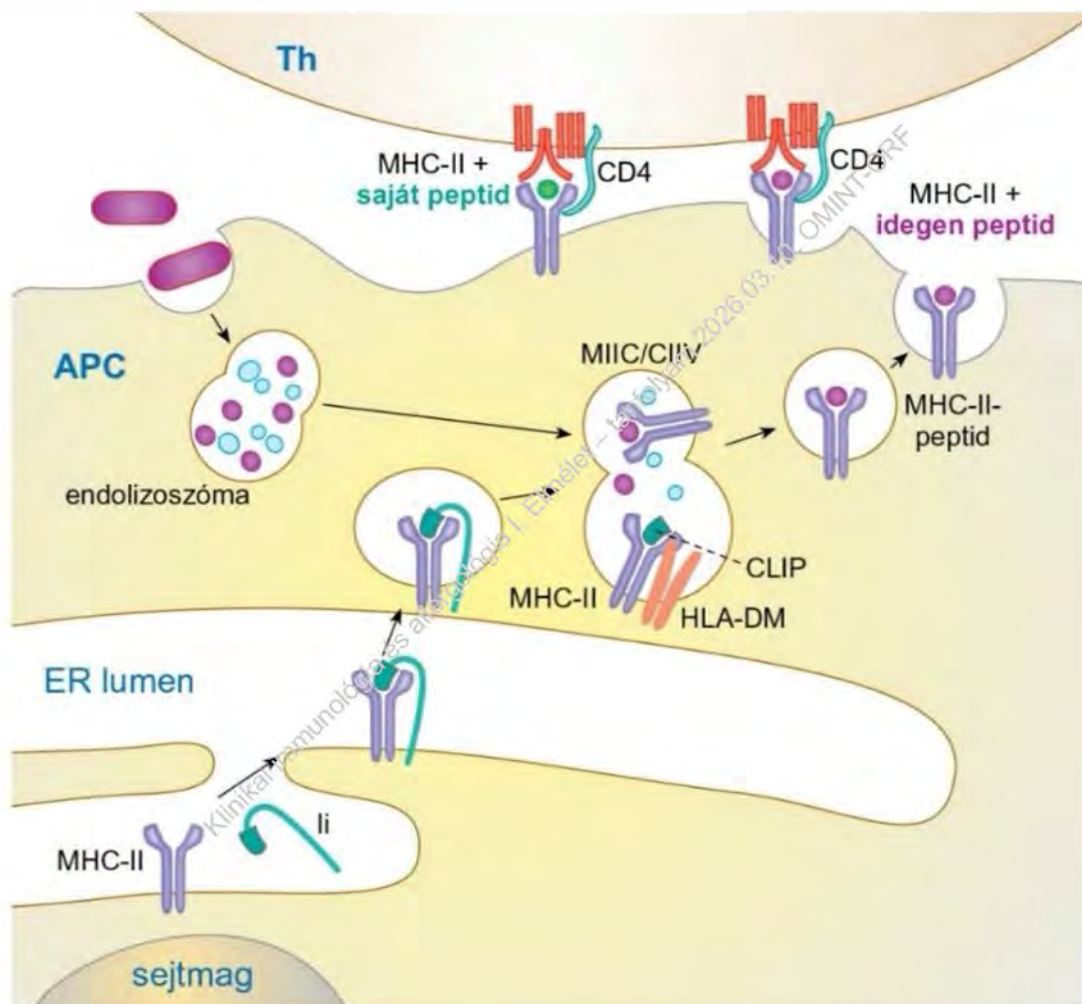
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Endogén antigének prezentációja

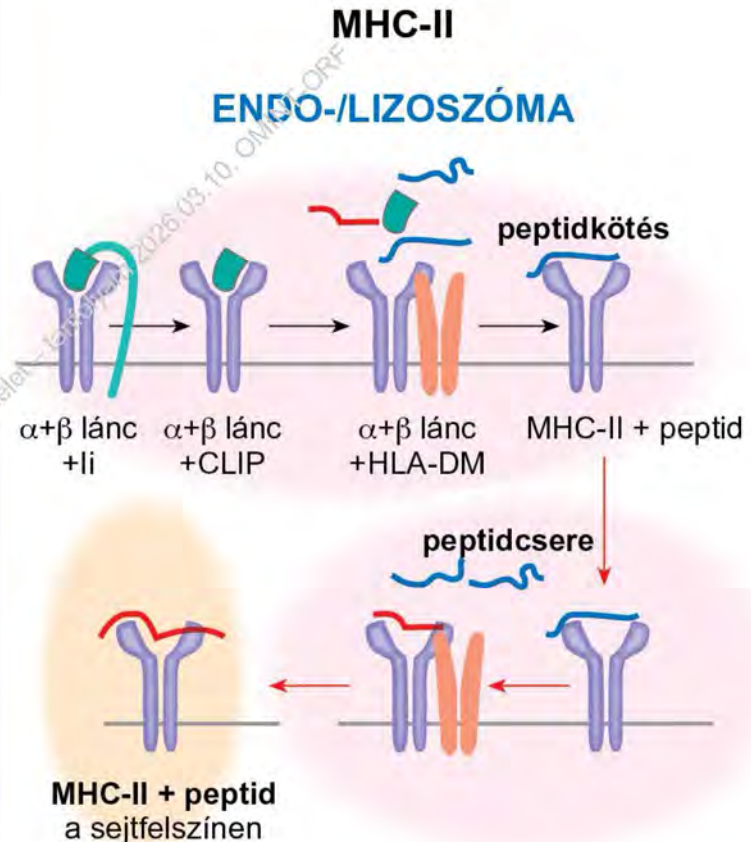
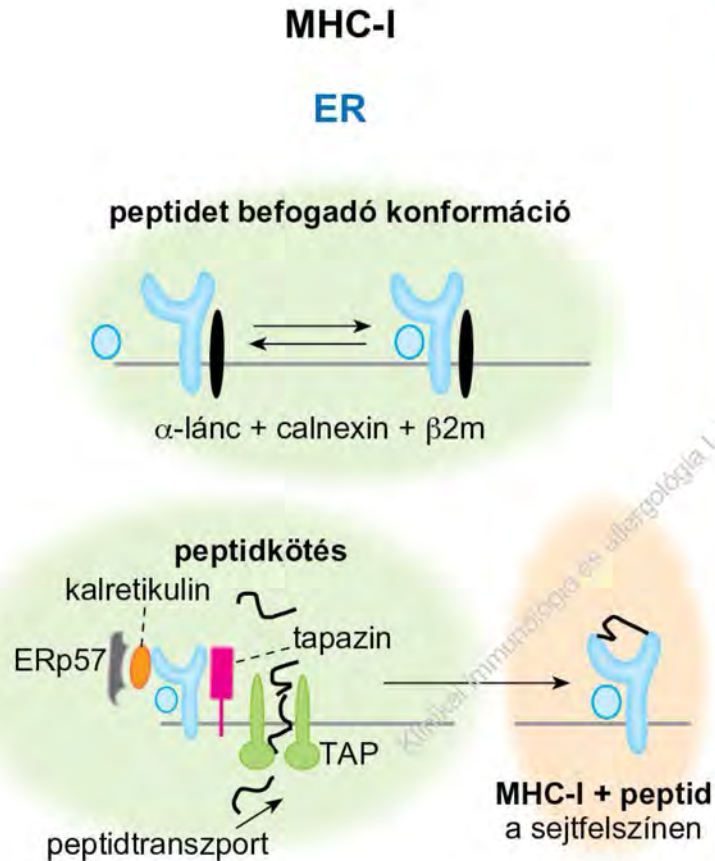


Transporter associated with antigen processing (**TAP**) fehérje komplex

Exogén antigének prezentációja



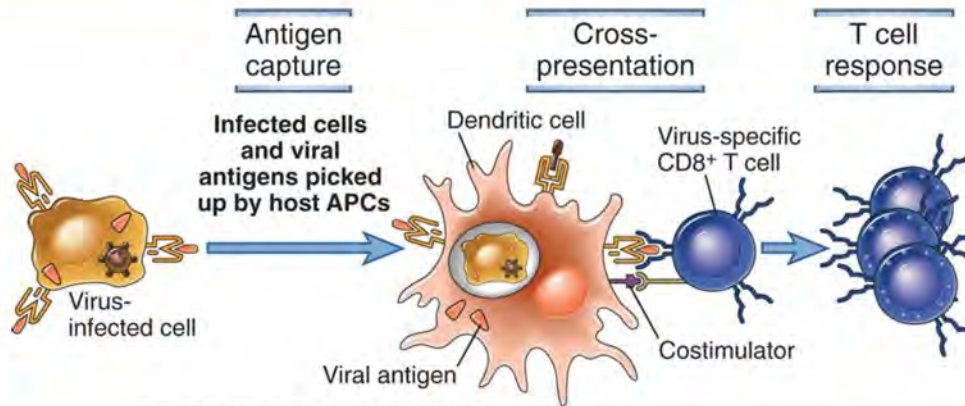
Az MHC-peptidkomplexek ialakulása; dajkafehérjék (chaperonok) szerepe



Antigén prezentáció MHC-I és MHC-II fehérjék által

		MHC-I	MHC-II
Kötött peptid	Forrás:	Saját vagy idegen fehérje	saját vagy idegen fehérje
	Méret:	8–10 aminosav	13–25 aminosav
	Heterogenitás:	korlátozott	átfedő szekvenciák
	Keletkezés:	Citoplazmatikus és sejtmagból származó fehérjék	membrán- és extracelluláris fehérjék ~70% MHC eredetű
Peptidképződés	Helye:	Citoplazma	endo/lizoszóma
	Enzimek:	Proteaszóma LMP-2/LMP-7 szabályozó egységek	savas proteázok katepszinek
Peptid	Transzport:	TAP – MHC-I-hez kötődő peptidek pumpálása a citoplazmából az ER-be	nincs
MHC	Transzport:	nincs	I α - irányít, visszatart ER → vezikuláris rendszer, MVB MHC/CIIV
Peptid feltöltés	Helye:	ER	Speciális vezikulum, MHC/CIIV
	Chaperonok:	kalnexin, tapazin, kalretikulin	I α , DMA/B
MHC-peptid komplexek a sejt felszínen	Jellemzői:	stabil komplexek, a sejt belső környezetét tükrözik, kevés üres molekula, nincs peptidcseré	stabil komplexek, a sejt belső és külső környezetét tükrözik, kis mértékű recirkuláló, kismértékű peptidcseré

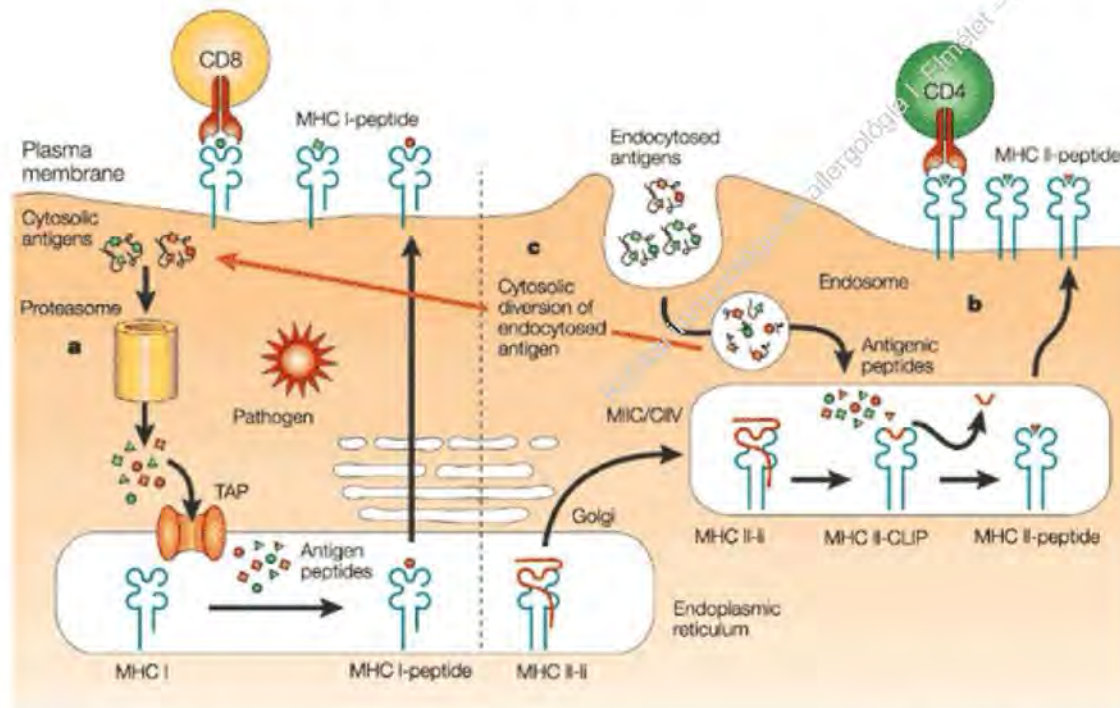
Keresztprezentáció



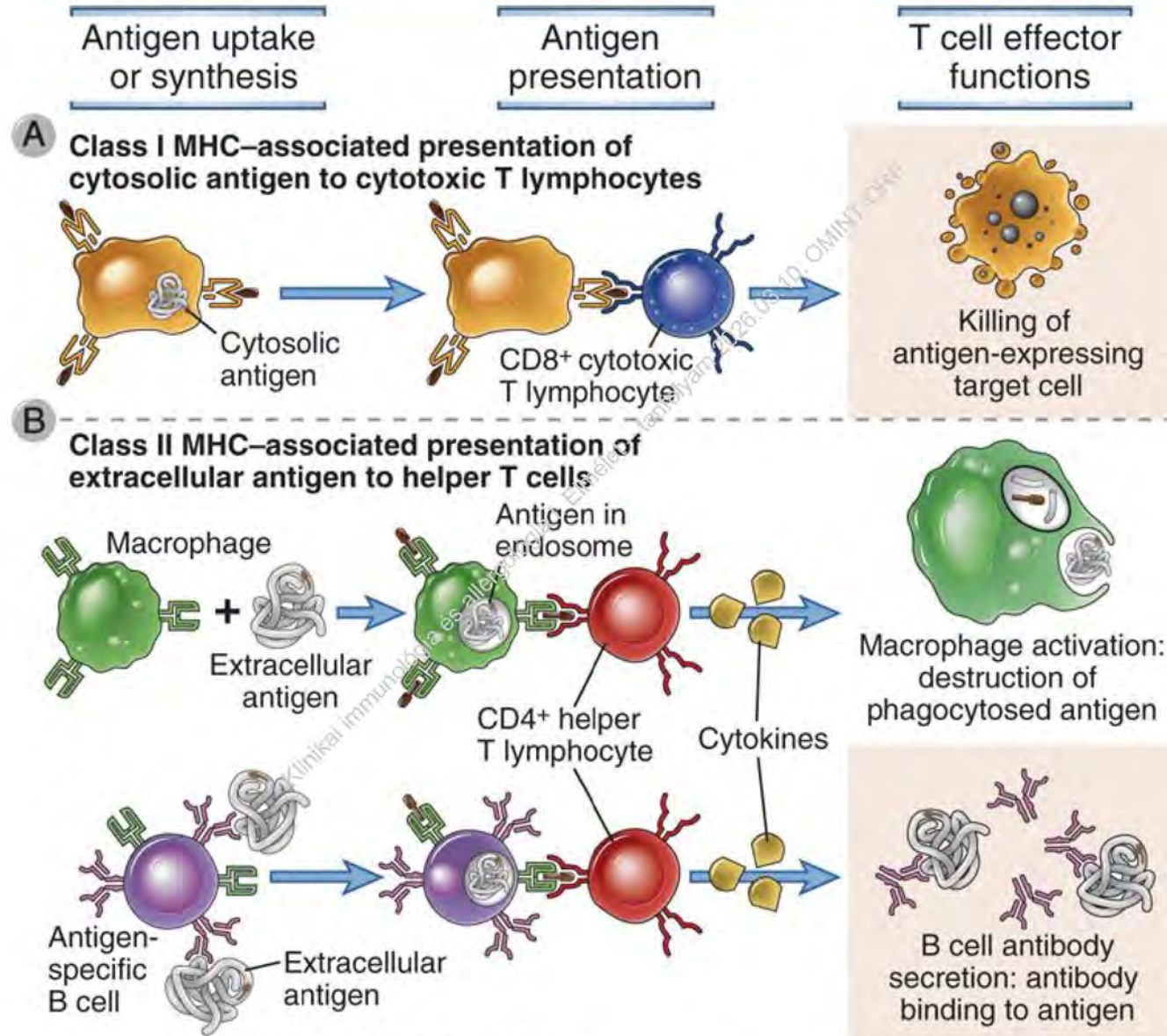
Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Az APC-k azon képessége, hogy extracelluláris antigént is képesek felvenni és azt MHC-I molekulán bemutatni a feldolgozás után.

- Ez különösen fontos a vírus és a tumor-ellenes immunitás kialakításához, a citotoxikus, CD8⁺ T-sejtek létrejöttéhez, amikor a vírusfertőzés, tumorossá fajulás más sejtben történik (CD8⁺ sejtek – „priming”).

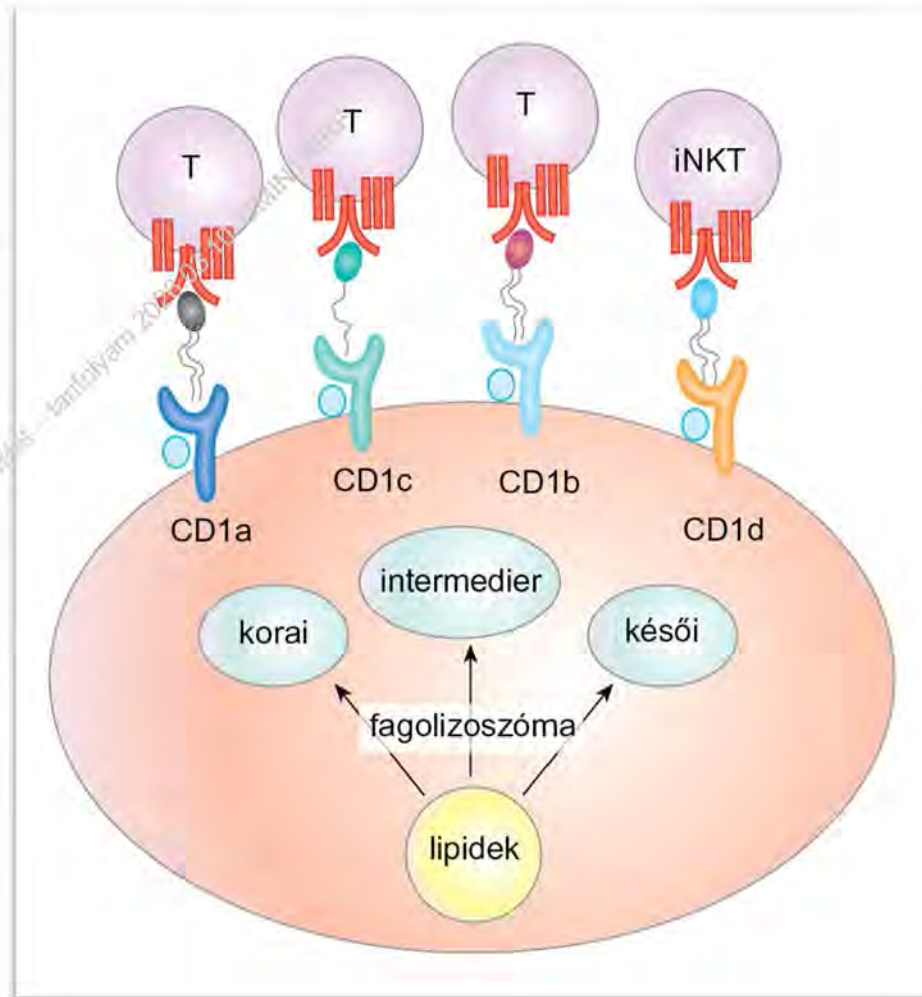


Extra- és intracelluláris antigének prezentációja különböző T sejteknek

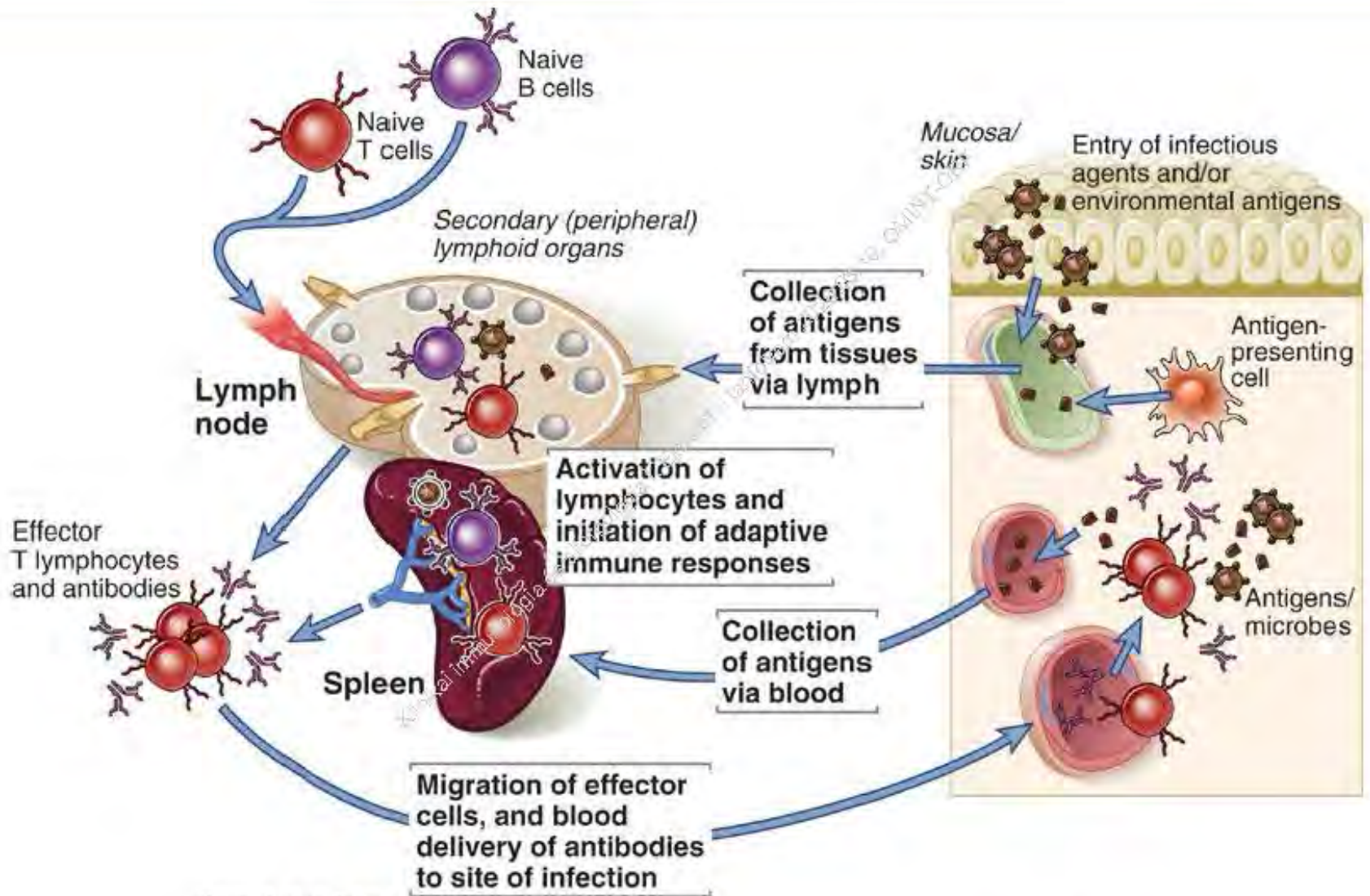


Antigén-bemutató CD1-molekulák által pl. NKT és $\gamma\delta$ T-sejteknek

- A T-sejtek nem fehérje antigéneket is képesek felismerni (pl. a *Mycobacterium tuberculosis* glikolipid antigénjével a $\gamma\delta$ T-sejtek reagálnak).
- A prezentáló molekulák nem MHC-fehérjék, hanem az MHC-szerű molekulák közé tartozó CD1-molekula.
- A CD1 antigén-prezentáló molekulák módosított lipidek megkötésére és bemutatására képesek.
- A glikolipid természetű antigének származhatnak a sejt belső környezetéből, a sejtmembránból vagy a külső térből is, és lebontásuk, átalakításuk a lipid és/vagy a szénhidrát-rész módosítását jelentheti.
- Hasonlóan az MHC-peptid komplexek kialakulásához, a CD1-módosított lipidkomplexek kialakulását is különböző járulékos molekulák segítik.



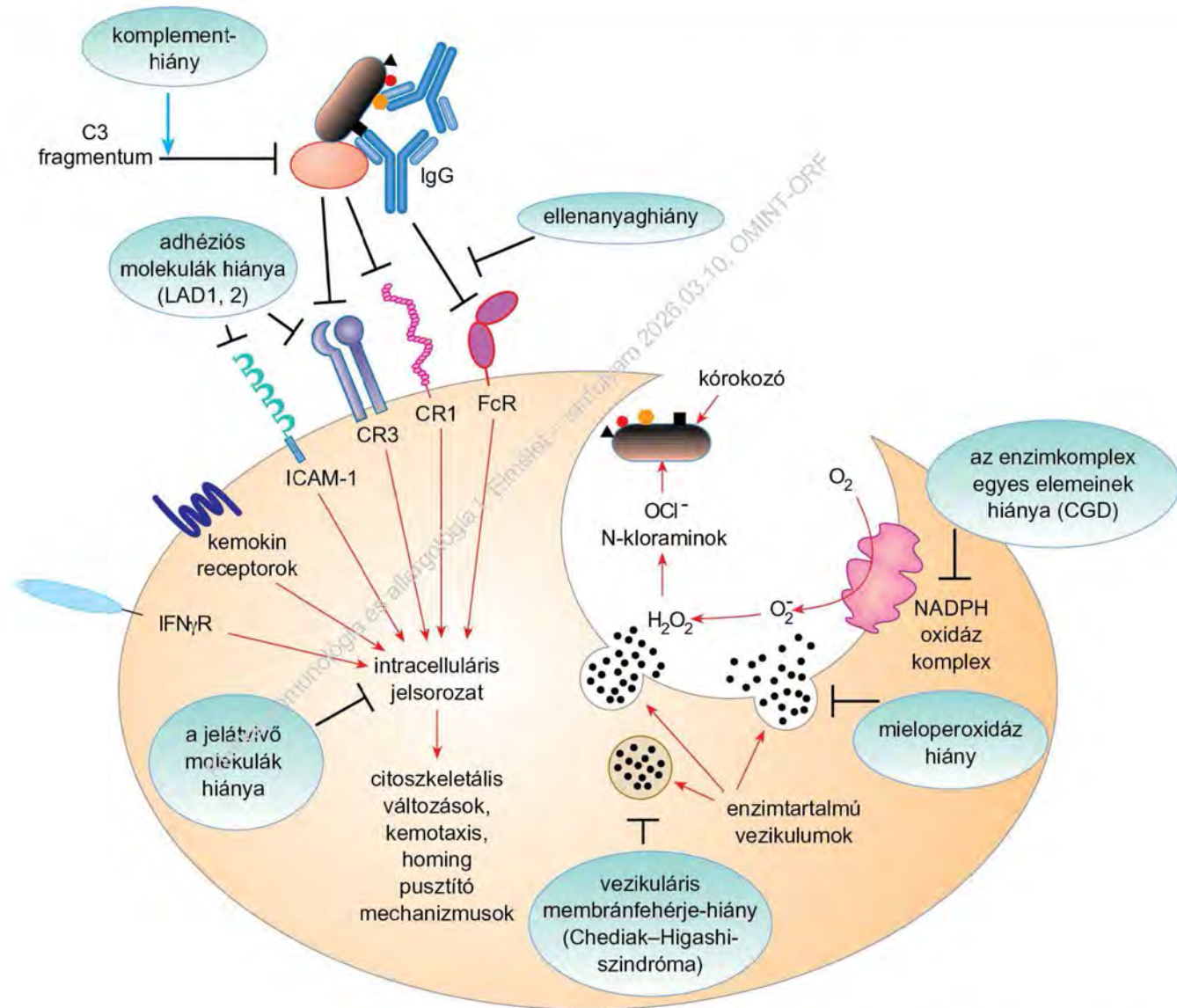
Az immunsejtek vándorlása



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.

Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

A fagociták működésének zavarai



Fagociták működési zavarai és az okozott fertőzés

Tünetcsoport	Zavar, fertőzések
Leukocita adhézio zavar (LAD)	β_2 -integrinek: CD18 hiány -- LFA1, CR3, CR4 (fagocitózis, sejtadhézió), gennykeltő bakteriális és gombás fertőzések
Lusta limfocita szindróma	Csökkent kemotaxis Bakteriális, gombás fertőzések
Krónikus granulomatózis	NADPH-oxidáz csökkent működése Granulómák, intra- és extracelluláris fertőzések
Glükóz-6 foszfát-dehidrogenáz-hiány	az oxidatív anyagcsere/intracelluláris citotoxicitás zavar krónikus bakteriális és gombás fertőzések
Mieloperoxidáz hiány	az oxidatív anyagcsere/intracelluláris citotoxicitás zavar, krónikus fertőzések, zavar az intracelluláris baktériumok pusztításában

Vírusok antigén-prezentációt befolyásoló hatásai

Vírus	Vírus gén/fehérje	Mechanizmus
Az antigénátalakítás gátlása		
HCMV	pp65	Gátolja az IE-fehérje lebontását
EBV	EBNA-1 (gly-ala repeat)	Gátolja a proteasoma általi fehérjelebontást
A TAP funkciójának gátlása		
HSV	ICP47	Gátolja a TAP citoszolikus peptid kötő doménjét
HCMV	US6 transzmembrán-fehérje	Az ER-membránban gátolja a TAP funkcióját
Az MHC-transzport és sejtfelszíni megjelenés gátlása		
Adenovírus	E3-19K	Az MHC-I-molekulákat visszatartja az ER-ben
HCMV	US3	Az MHC-I-molekulákat visszatartja az ER-ben
MCMV	MI52	Az MHC-I-molekulákat visszatartja az ER-ben
HCMV	US2, US11	Az MHC-I-molekulákat a citoszolba, a degradációs útra irányítja
HIV	Nef	Endocitózissal a sejtfelszíni MHC-I-molekulák a transz-Golgi-ban halmozódnak fel
HIV	Vpu	MHC-I-degradáció
HCMV	HCMV	MHC-II-expresszió gátlása monocitákban
BPV	E6	Gátolja az MHC-II-molekulák transzportját
Virális immunmoduláló fehérjék megjelenése		
HCMV	UL18	Fokozza az NK-közvetített sejtoldódást, gátolja a monociták és B-sejtek aktivációját
MCMV	mi44	NK-sejtekre, monocitákra hat
Citokin-mediált hatás		
Adenovírus	E1A	a JAK/STAT jelátvitel gátlása
HCMV	?	a JAK/STAT jelátvitel gátlása
MCMV	?	IFN-mediált MHC-II-expresszió gátlása
EBV	BCRF1	Virális IL-10 homológ, csökkenti a TAP-expressziót

Az MHC-gének teljes hiányával járó betegségek az emberi populációban nincsenek, ami arra utal, hogy MHC-gének által kódolt fehérjék hiánya végzetes a magzat fejlődésére. Az MHC-II-gének teljes vagy részleges hiányával járó ritka betegség az autoszomális recesszív öröklésmenetet mutató „meztelen limfocita szindróma (Bare Lymphocyte Syndrome).

HCMV: Human cytomegalovirus
HIV: Human immunodeficiency virus
BPV: Bovine papillomavirus
MCMV: Murine cytomegalovirus
EBV: Epstein-Barr virus

Cross-dressing: an alternative mechanism for antigen presentation

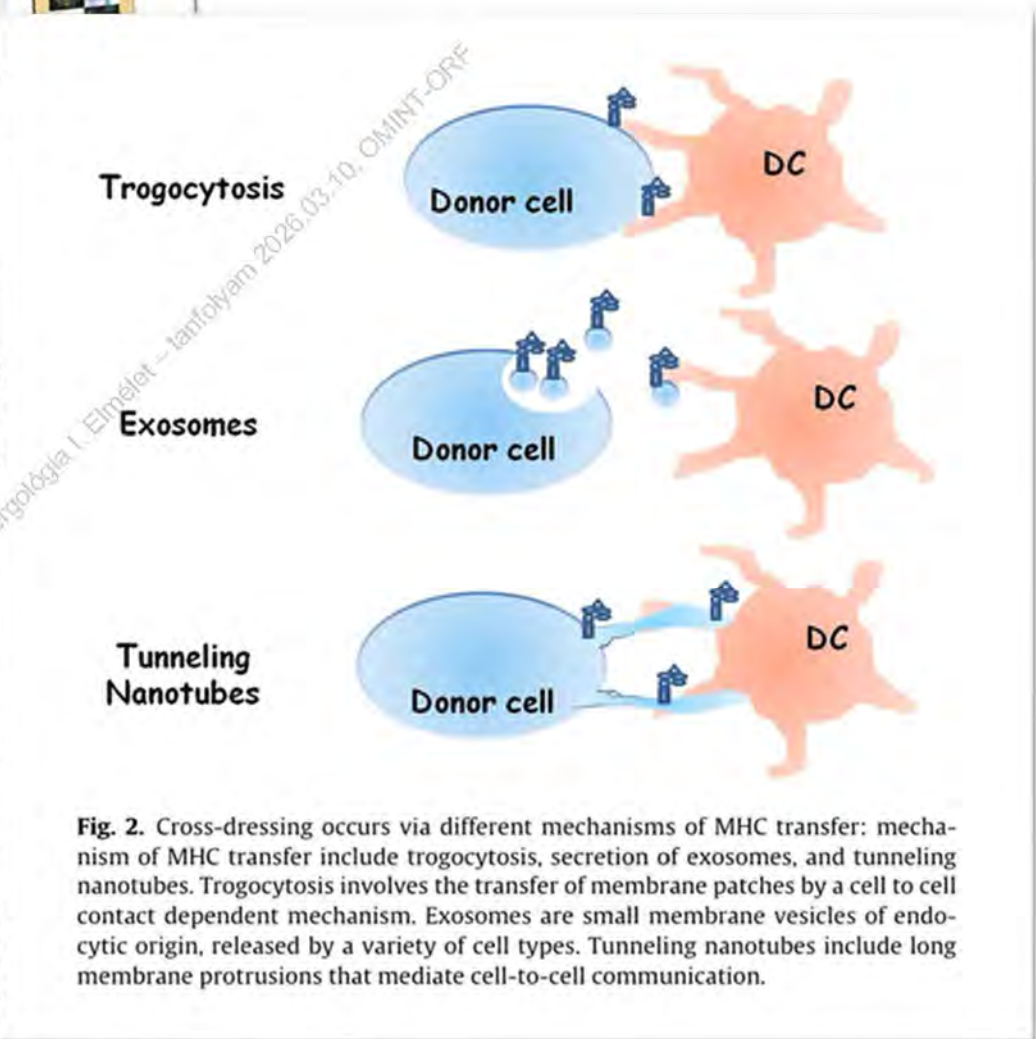
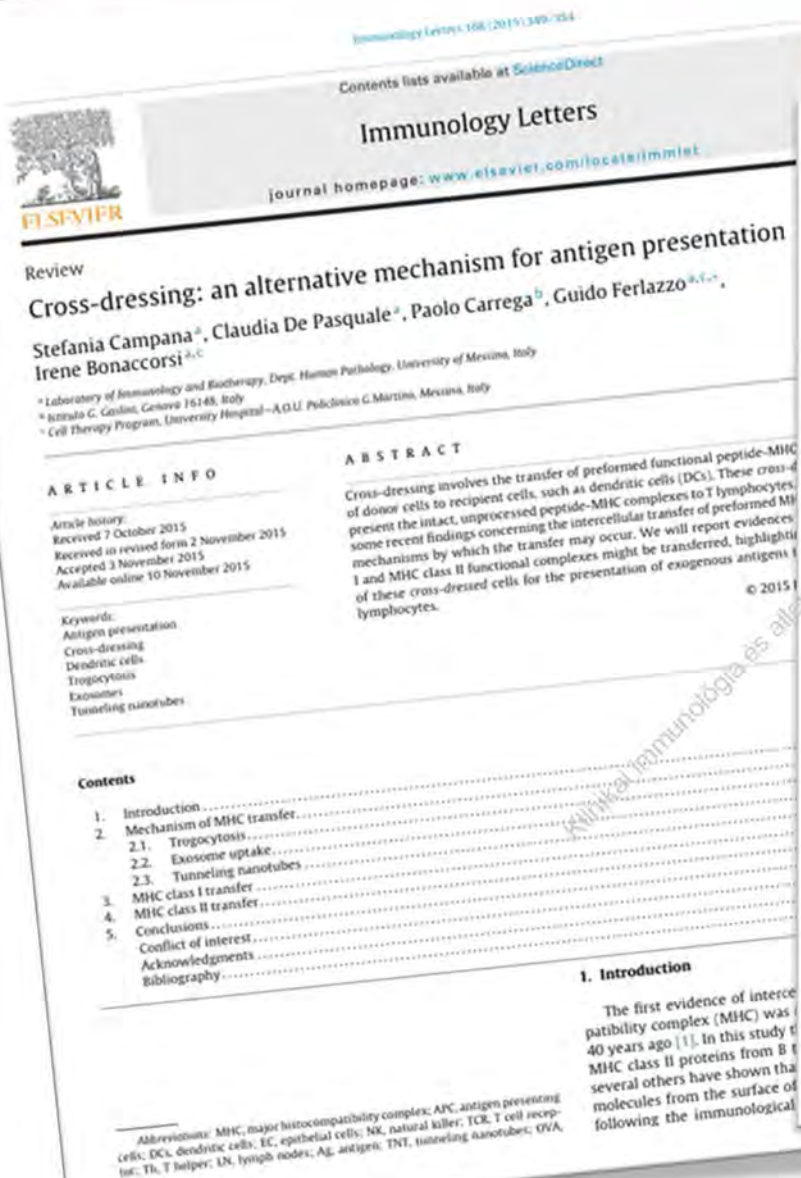
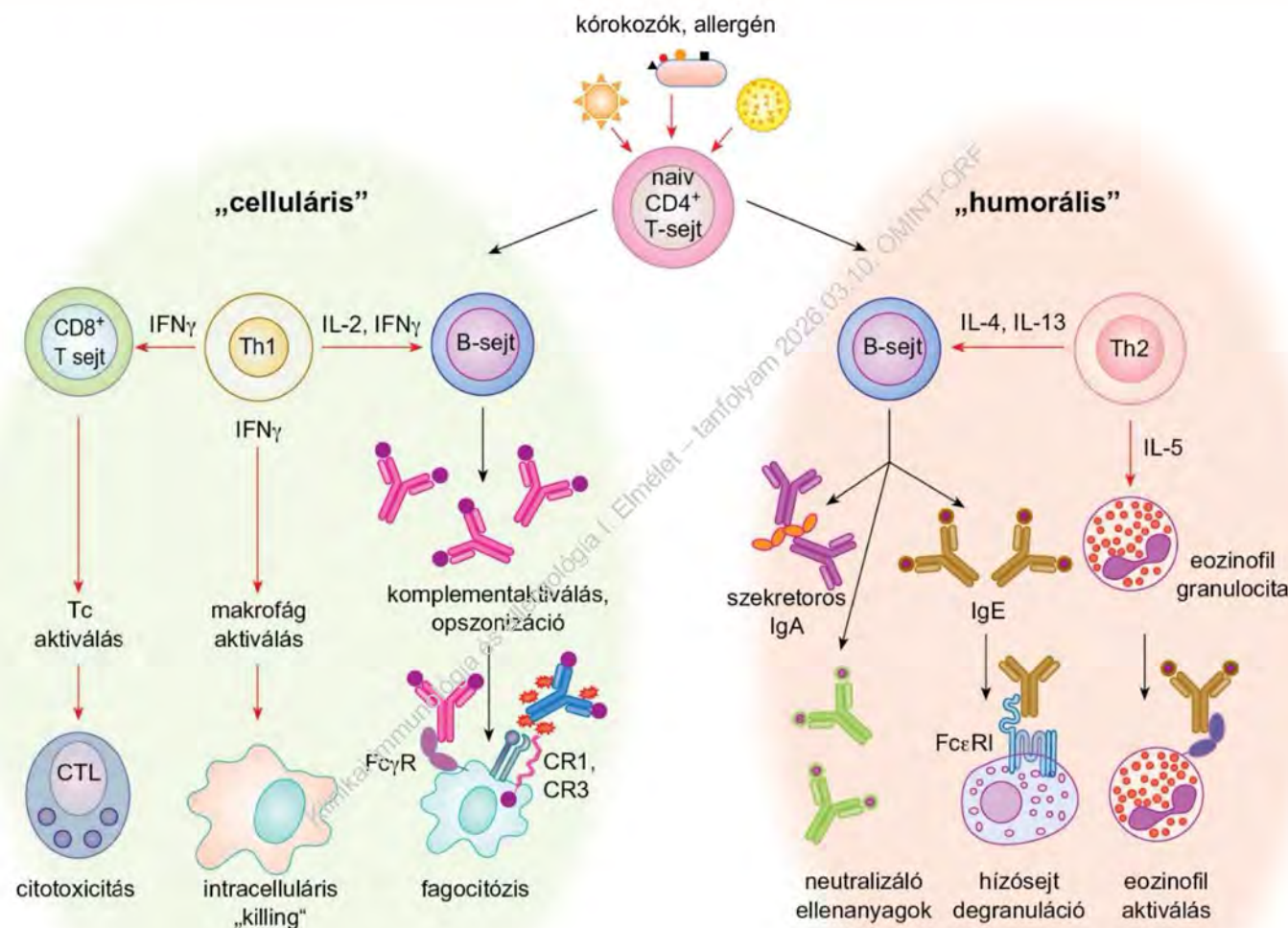


Fig. 2. Cross-dressing occurs via different mechanisms of MHC transfer: mechanism of MHC transfer include trogocytosis, secretion of exosomes, and tunneling nanotubes. Trogocytosis involves the transfer of membrane patches by a cell to cell contact dependent mechanism. Exosomes are small membrane vesicles of endocytic origin, released by a variety of cell types. Tunneling nanotubes include long membrane protrusions that mediate cell-to-cell communication.

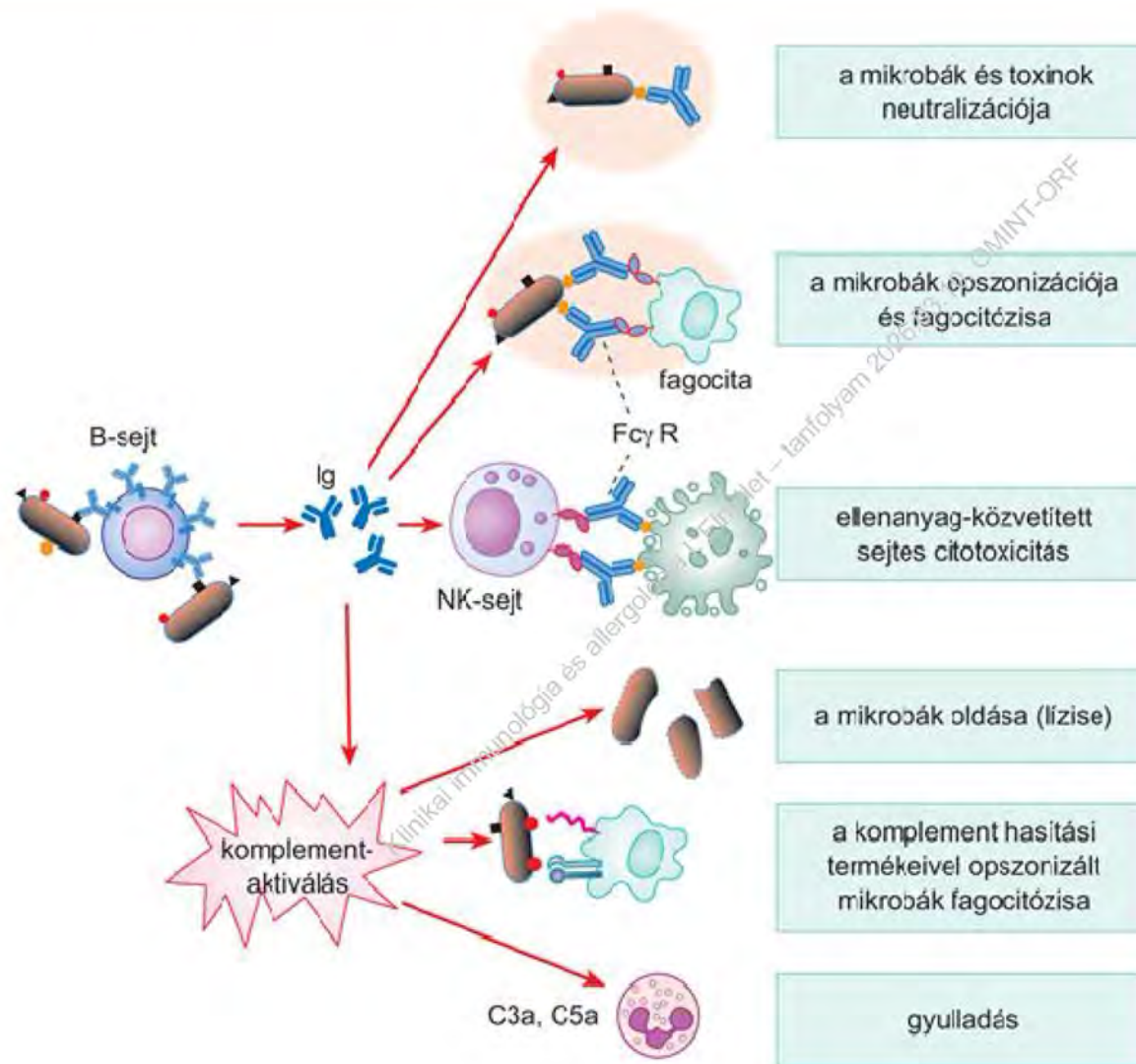
Összefoglalás

- Az antigén prezentáció az immunrendszer egyik alapvető folyamata, amely során az antigénprezentáló sejtek (APC-k) feldolgozzák és bemutatják az antigéneket a T-limfociták számára.
- Hivatásos antigén prezentáló sejtek a dendritikus sejtek (DC-k), a makrofágok és a B-limfociták.
- Az antigének bemutatása az MHC molekulák segítségével történik.
- Az MHC-I molekulák a sejtek belsejében keletkező (endogén) peptideket mutatják be a CD8+ citotoxikus T-sejteknek.
- Az MHC-II molekulák a kívülről felvett (exogén) peptideket prezentálják a CD4+ segítő T-sejteknek.
- Az MHC-I antigén prezentáció minden magvas sejtben zajlik, mivel ezek kifejezik az MHC-I molekulákat.
- Az MHC-II antigén prezentáció kizárólag az APC-kben történik, mivel ezek a sejtek fejezik ki az MHC-II molekulákat.
- A keresztprezentáció lehetővé teszi, hogy az APC-k exogén antigéneket mutassanak be MHC-I molekulákon keresztül, aktiválva a CD8+ T-sejteket.
- A dendritikus sejtek a leghatékonyabb antigénprezentáló sejtek, mivel képesek aktiválni a naiv T-limfocitákat.
- A makrofágok főként már aktivált T-sejteknek mutatják be az antigéneket, elősegítve az immunválasz erősítését.
- A B-sejtek specifikus antigéneket vesznek fel a B-sejt receptorok (BCR) segítségével, és azokat az MHC-II molekulákon keresztül prezentálják.
- Az antigénprezentáció nélkülözhetetlen az adaptív immunválasz kialakulásához, mivel a T-sejtek önmagukban nem képesek felismerni a szabad antigéneket.

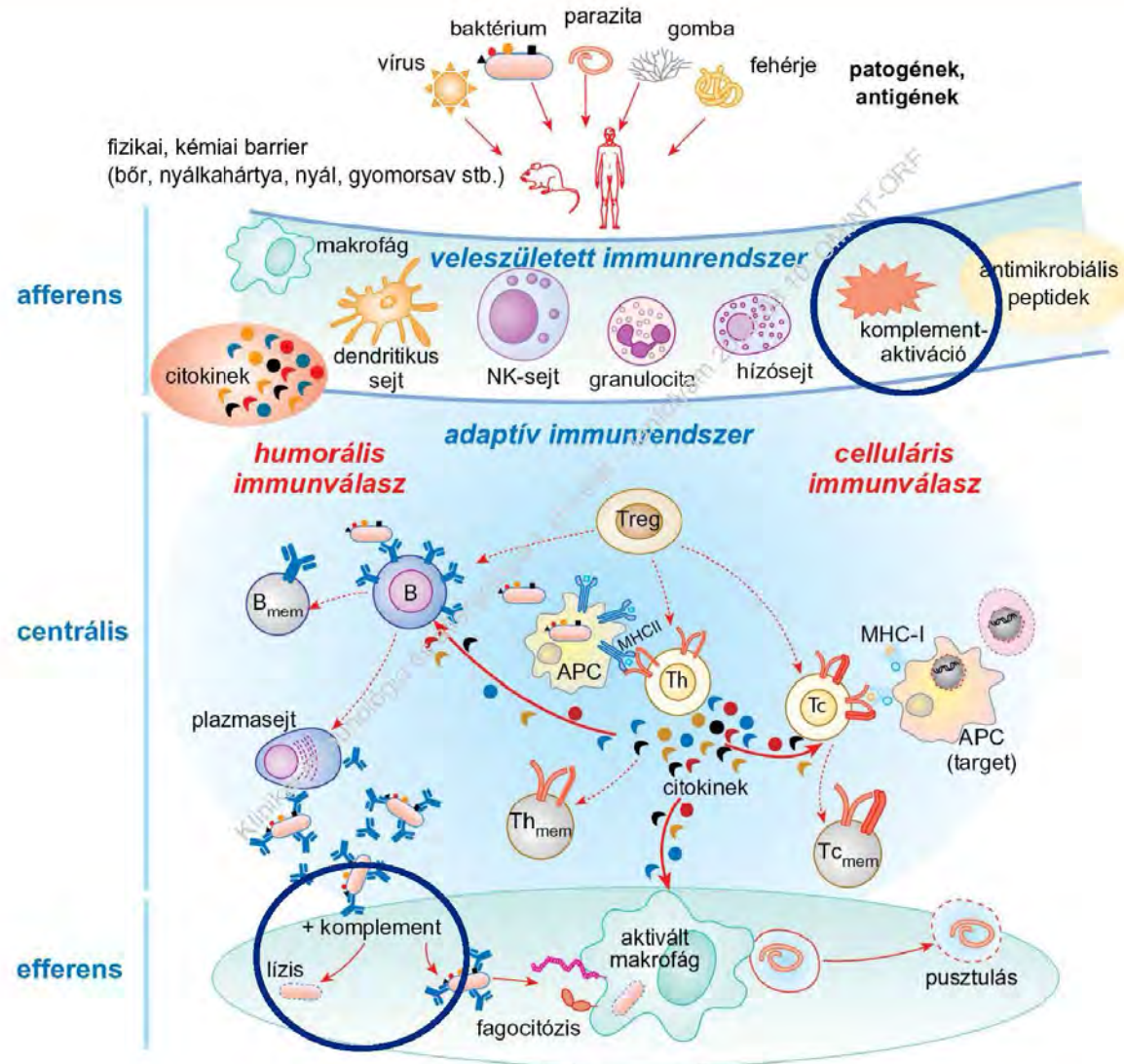
Az antigént elimináló immunológiai effektor sejtek és funkciók



Az ellenanyagok által közvetített effektor funkciók



Az immunválasz szakaszai



A komplementrendszer felfedezése

- A 19. század végén **Fodor József** kimutatta, hogy a lépfenét (anthrax) okozó *Bacillus anthracis*-szal immunizált nyulak vérében inkubált kórokozó elpusztul.
- **Jules Bordet** is igazolta a szérum baktericid hatását, kimutatva, hogy 56°C-on történő hőkezelés inaktívvá teszi a savót.
- A savónak azt a frakcióját, mely a specifikus ellenanyagok jelenlétében a baktérium oldását idézi elő, **Paul Ehrlich** nevezte el komplementnek (komplementer = kiegészítő), anyagnak, ami az antitest jelenléte mellett szükséges a kórokozó líziséhez.
- Ezen anyag mennyisége az immunizálás során nem nő, ellentétben az ellenanyag-tartalommal.
- Az akkor még egyetlen komponensnek vélt anyagról a később kiderült, hogy számos szolubilis és membránkötött protein és glikoprotein komplex rendszere.

Fodor József
(1843-1901)



Jules Bordet
(1870-1961)

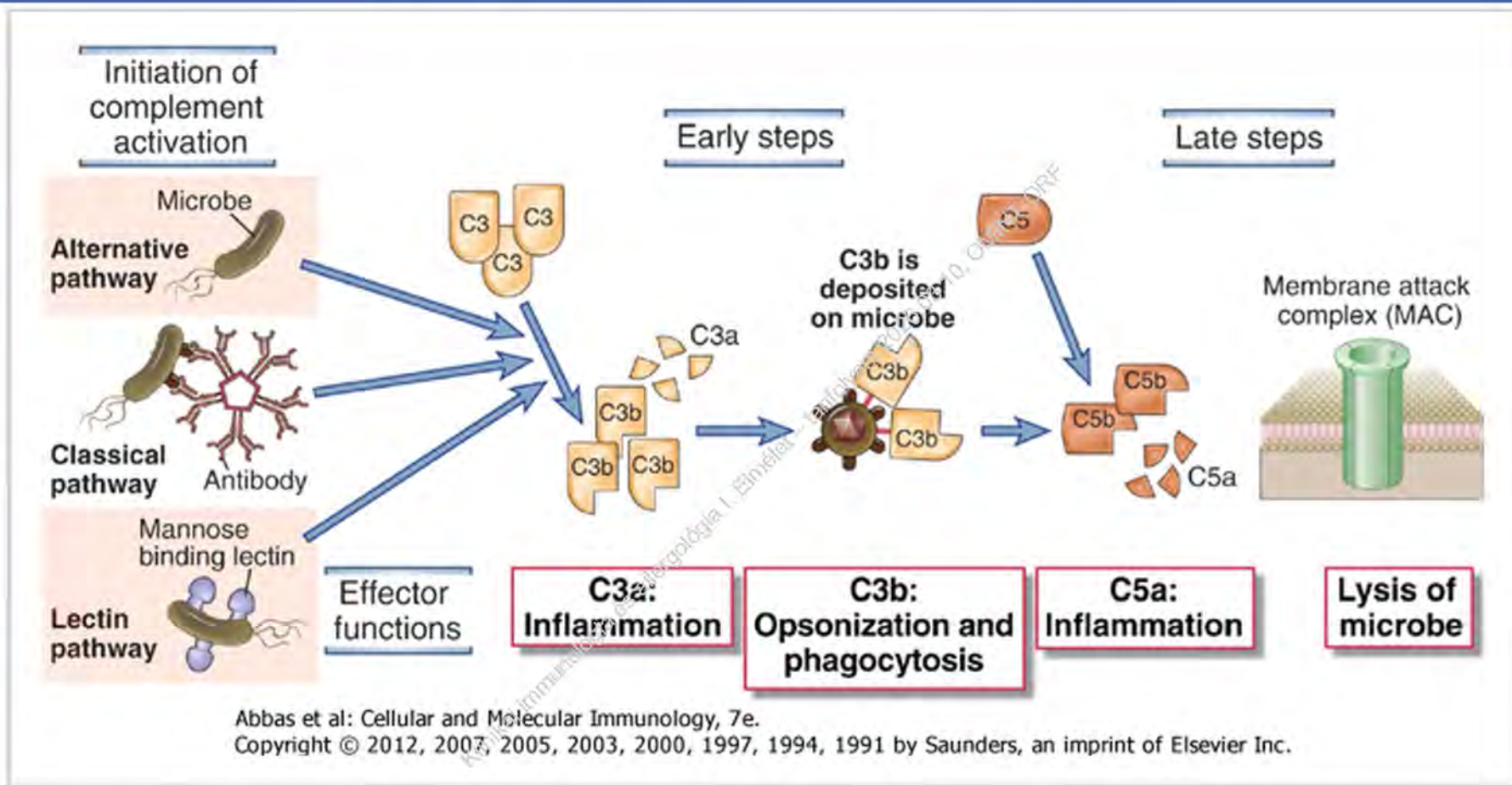


Paul Ehrlich
(1854-1915)

A komplementrendszer

- A komplementrendszer a veleszületett immunitás legfontosabb humorális eleme, mely az adaptív immunválasz szabályozásában is részt vesz, hidat képezve a két immunrendszer működése között.
- Az immunrendszer egyik legősibb végrehajtó mechanizmusa.
- Több mint 30 komponensét azonosították **(aktiváló molekulák, szabályozó faktorok, komplementreceptorok, a szervezet saját sejtjeinek oldódását gátló fehérjék)**.
- Ezek a komponensek egymással együttműködve képesek kiegészíteni, komplementálni az ellenanyagok működését.
- Az immunkomplexek, patogének, elpusztult sejtek opszonizálásával és eliminálásával fontos effektor funkciókat lát el.
- A komplement fehérjék többsége inaktív (proenzim) formájában van jelen a testnedvekben. Ha a rendszer első eleme aktiválódik, az láncreakció-szerűen működésbe hozza az egész rendszert. Az aktivált komponensek limitált proteolízis révén, meghatározott sorrendben további komplement fehérjéket lesznek képesek elhasítani, és így aktiválni.
- A komplementrendszer aktiválódása a klasszikus, az alternatív és a lektin-indukált úton indulhat el.

A komplementrendszer aktiválódása



- **A klasszikus út:** elsősorban IgG- vagy IgM-tartalmú immunkomplexek aktiválják, amihez az antigénnel fajlagosan reagáló ellenanyag molekulák jelenléte szükséges.
- **A lektinfüggő út:** aktiválását a különböző szénhidrátmolekulákkal reagáló mannóz-kötő lektin (MBL) és az ahhoz kötődő MASP (MBL Associated Serine Protease) enzimek komplexei indukálják.
- **Az alternatív út:** beindulását mikroorganizmusok és különböző molekulák indukálhatják.

A komplementrendszer aktiválódása

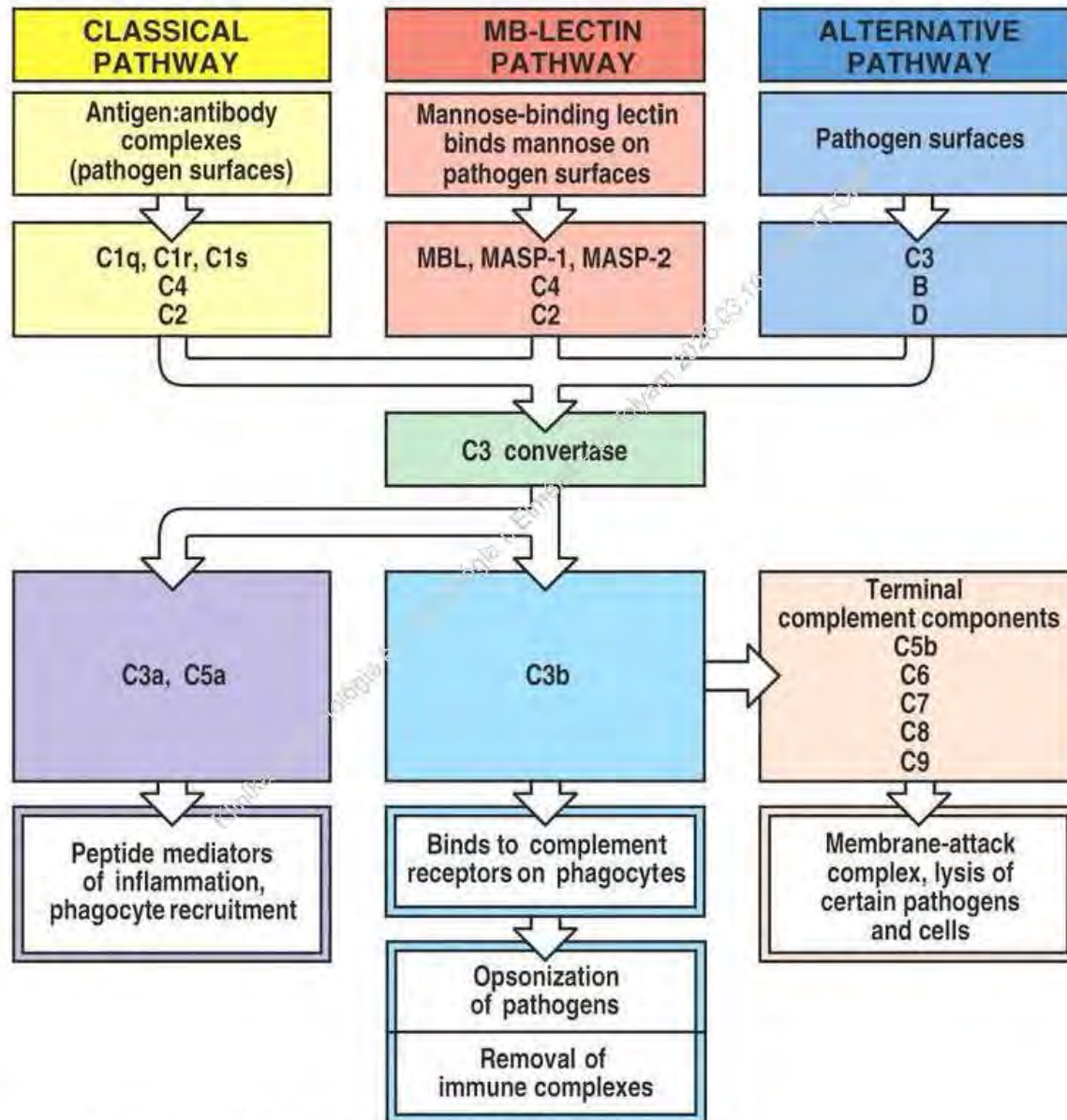


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Az alternatív utat aktiváló anyagok

Kórokozók, partikulumok	Egyéb faktorok
Bármelyik Ig-vel komplexben lévő kórokozó	Szénhidrátok (agaróz, inulin)
A legtöbb Gram-negatív baktérium	Nyúl és tengerimalac IgG-t tartalmazó immunkomplexek
Számos Gram-pozitív baktérium	Kobraméregfaktor (CVF)
Gomba és élesztősejtfal	Heterológ eredetű vörösvértestek
Vírusok, vírussal fertőzött, tumoros sejtek	Anionos polimerek (dextrán-szulfát)
Paraziták (pl. tripanoszóma)	LPS

A komplementrendszer komponensei

7.1. táblázat. A komplementrendszer kaszkádjának komponensei

Fehérje	Mr (Da)	Szérumkonc. átlag (µg/ml)	Jellemzői, biológiai funkciói
Korai komponensek			
Klasszikus út			
C1q	410 000	100	Kollagénszerű és globuláris részből áll, az Ig Fc-részehez kötődik
C1r	85 000	50	Szerin-proteáz, C1s-t aktivál
C1s	85 000	50	Szerin-proteáz, C4-et, C2-t aktivál
C4	210 000	450	Tiolészterkötést tartalmaz, a C4b a C2b-hez kötődik
C2	110 000	25	Szerin-proteáz, a C4bC2b* katalitikus része
Lektinút			
MBL	410 000	1	Kollagénszerű és szénhidrát-kötő részből áll
MASP1	85 000	5	Szerin-proteáz, a MASP2-t aktiválja
MASP2	85 000	0,5	Szerin-proteáz, C4-et aktivál
Fikolinok	35 000 (alegység)	20	Kollagénszerű és szénhidrát-kötő részből áll
Alternatív út			
D-faktor	25 000	1	Szerin-proteáz, B-faktort aktivál
B-faktor	93 000	200	Szerin-proteáz, a C3bBb* konvertáz részeként a C3-at aktiválja
Properdin	220 000	25	A C3bBb* konvertáz stabilizálja
Közös komponens			
C3	190 000	1300	Tiolészterkötést tartalmaz, a C3b a C4b2b* és a C3bBb* enzimekhez kötődve a C5-konvertázokat alkotja, aktivációs fragmentumai receptorok ligandumaiként szolgálnak
Terminális komponensek			
C5	190 000	70	Struktúrfehérje, a C5b fragmentum a C6-ot köti, a C5a fragmentum anafilatoxin
C6	120 000	60	Struktúrfehérje, C7-et köt
C7	110 000	55	Struktúrfehérje, C8-at köt
C8	150 000	55	Struktúrfehérje, C9-et köt
C9	70 000	60	Struktúrfehérje, polimerizálódva a MAC-ot hozza létre

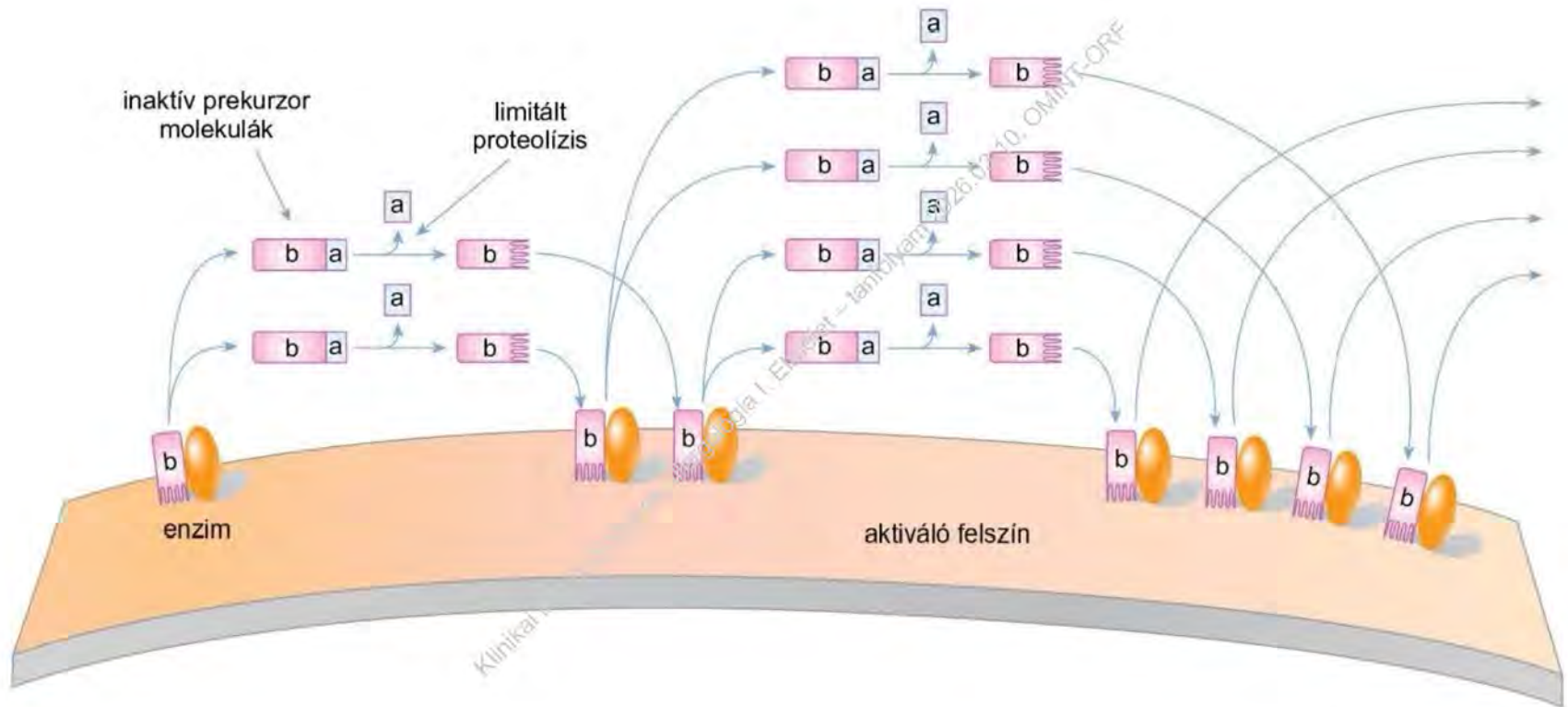
A komplement komponensek nagy része a májban termelődik, de a lokálisan lezajló immunfolyamatok szempontjából fontos szerepük van pl. a monociták, a makrofágok és az endotélsejtek által termelt komponenseknek is.

A szérumban található komplementfehérjék a globulinfrakció 3-5%-át alkotják, funkcionálisan inaktív állapotban (proenzimként) vannak jelen. A komplementrendszer enzimatiszus kaszkádjának aktiválódása során az egyes komponensek a soron következő molekulát hasítják.

A komplementrendszer komponenseinek elnevezése

- A klasszikus aktivációs út és a membránkárosító komplex kialakításában részt vevő komponenseket C betűvel és arab számmal jelöljük az aktiválódás sorrendjében.
- Az alternatív út komponenseit faktornak nevezzük (pl. H-faktor, B-faktor, D-faktor).
- A lektin út komponenseinek rövidítései a fehérjék funkcióira utalnak (pl. mannózkötő lektin (Mannose Binding Lectin – MBL), illetve az azzal reagáló enzimek, MASP (Mannose Binding Lectin Associated Serine Protease)).
- Az enzimatis aktivitást nyert komponenst, ill. a több komponensből kialakuló aktív komplexet a betűjelek mellé tett csillaggal jelöljük (pl. C1*).
- A limitált proteolízis eredményeként keletkező nagyobb fragmentumokat “b”-vel jelöljük (pl. C4b, C3b, stb.) az aktiváló anyag (pl. vírus, baktérium, immunkomplex, tumorsejt) felszínére kötődnek és a kaszkád továbbviteléhez szükségesek.
- A keletkező kisebb fragmentumok, amelyeket “a”-val jelölünk (C2a, C4a, C3a, C5a stb.) a környezetbe diffundálnak (anafilotoxinok/gyulladásos folyamatok).
- A komplementreceptorokat a hozzájuk kötődő ligandumok alapján kapták az elnevezésüket (C1qR, C3aR, C5aR; de van CD-besorolás is).
- Konvertázok, olyan enzimkomplexek, amelyek proteolitikus úton hasítják és aktiválják a soron következő komplement komponenseket.

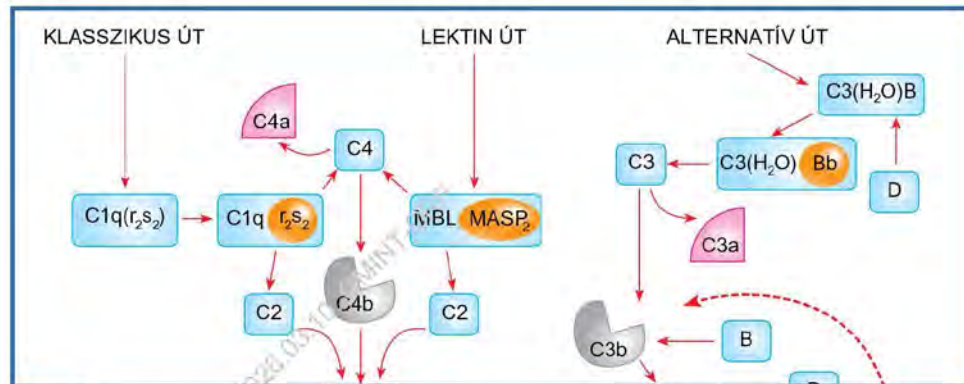
A komplementrendszer enzimkaskádja



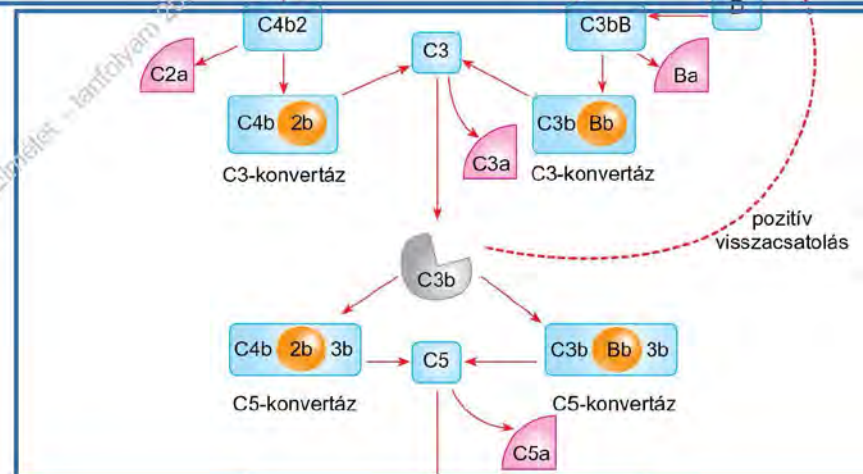
- Az enzimatiszus aktivitást nyert komponensek inaktív prekursor molekulákat aktiválnak.
- Egy enzim több szubsztráttal lép kölcsönhatásba, ezáltal a kaskád elemei sokszorozódnak, a folyamat felerősödik.

A komplementrendszer aktiválásának útjai és fázisai

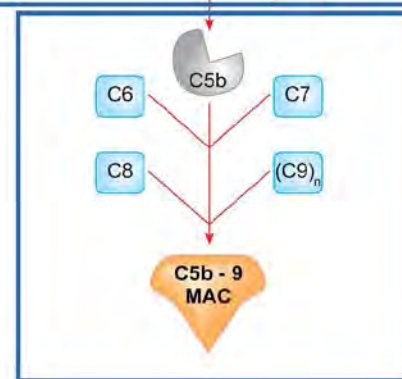
1. Korai komponensek aktiválódása



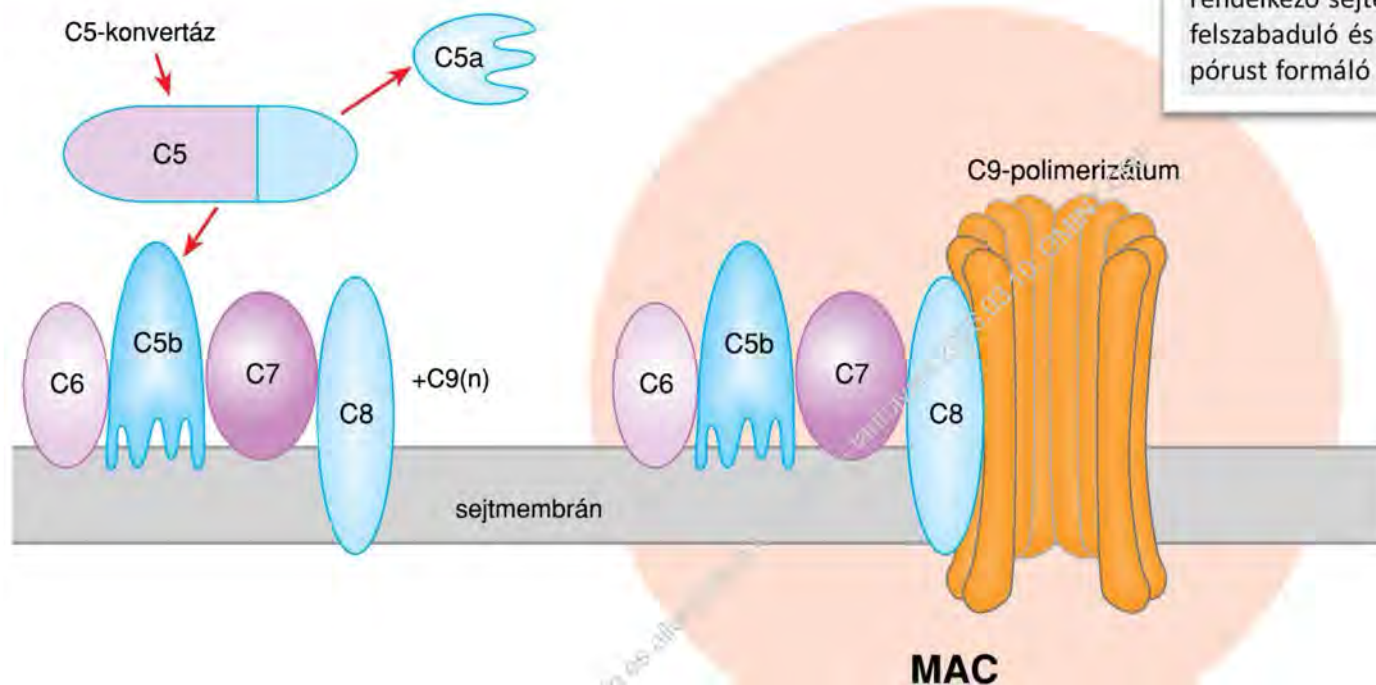
2. C3- és C5 konvertázok kialakulása



3. Membrán-károsító komplex (MAC) kialakulása



A membránkárosító komplex (MAC) kialakulása

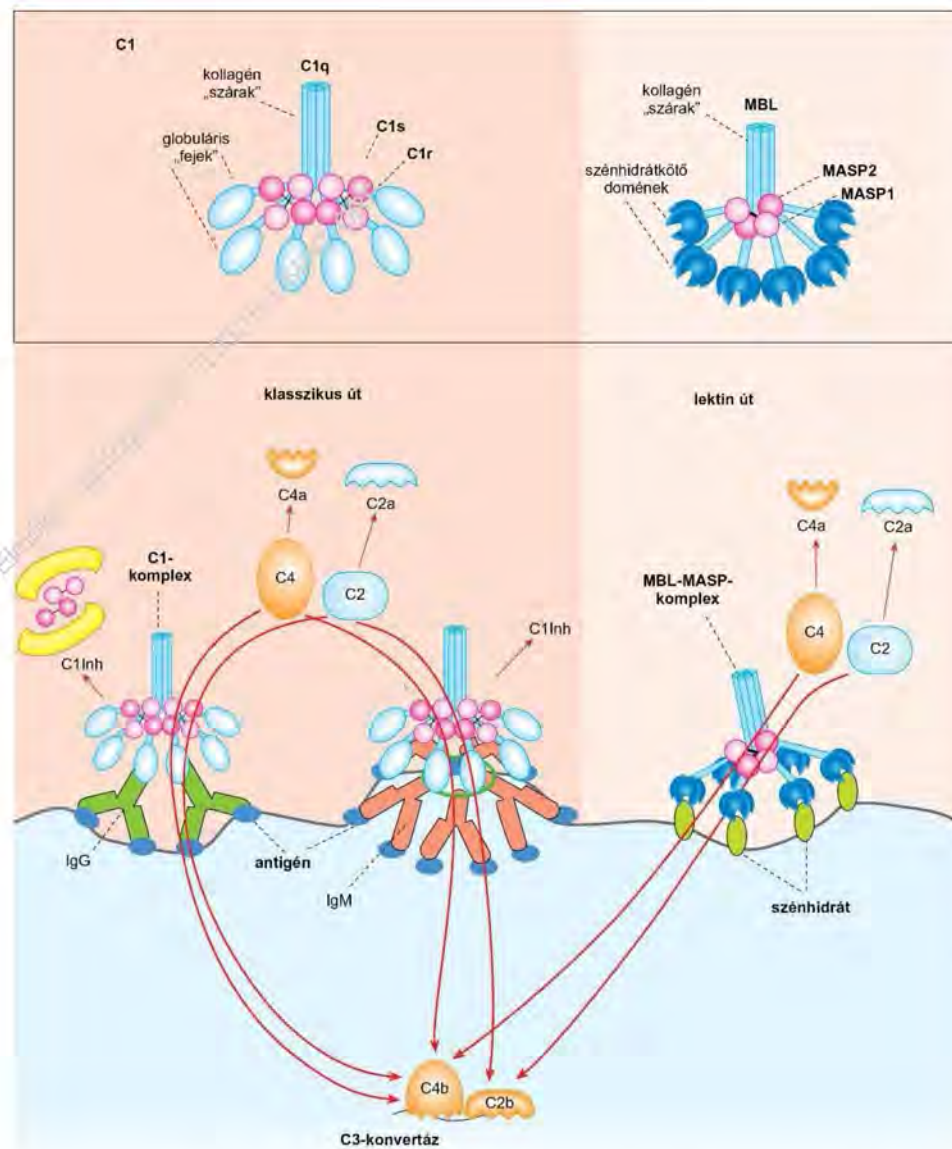


A C9-komponens a citotoxikus aktivitással rendelkező sejtek (CTL, NK) granulumaiból felszabaduló és a célsejtek membránjában pórust formáló perforin fehérjével rokon.

- A membránkárosító komplex (MAC, membrane attack complex) a komplementrendszer terminális lépésében alakul ki,
- a C5b-komponenshez kötődő C6, C7, C8 és C9 fehérje polimerizátum együtt pórust képez a célsejt membránjában.
- A pórusképződés ozmotikus lízist idéz elő, ami a célsejt pusztulásához vezet.
- A MAC fontos szerepet játszik a patogének eliminálásában, ugyanakkor szabályozó mechanizmusok akadályozzák a saját sejtek károsodását.

A C1-és az MBL-MASP komplexek szerkezete és funkciója

- A komplement aktiválást a klasszikus, illetve a lektin úton elindító molekulakomplexek sok szempontból hasonlóak egymáshoz.
- A C1q- és az MBL-molekulában egyaránt a kollagén “szárakhoz” kapcsolódik a szerin-észteráz aktivitású C1r és C1s, illetve MASP1 és MASP2.
- **A C1-komplex aktiválódásának feltétele, hogy a C1q-alegység globuláris feji része legalább két Fc-részhez kapcsolódjon.** Ezt legalább két, kellő közelségben lévő IgG, ill. egyetlen (pentamer) IgM-molekula teszi lehetővé.
- Az MBL-MASP komplexet szénhidrát komponensek aktiválják, ami a C2- és a C4-komponensek hasításához vezet.



A komplementrendszer aktivációja szigorú szabályozás alatt áll (a szervezet saját sejtjei, struktúrái nem károsodhatnak)

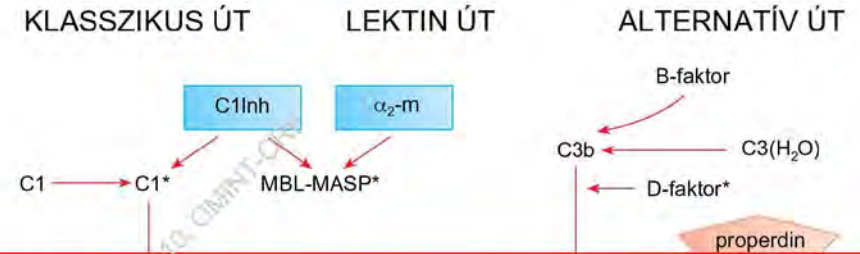
7.6. táblázat. A komplementrendszer aktiválódását szabályozó szolúbilis molekulák

Fehérje	Mr (Da)	Szérumkonc. átlag (µg/ml)	Jellemzői, biológiai funkciói
C1-inhibitor (C1Inh)	105 000	200	Szerinproteáz-gátló (szerpin), a C1r2s2 -t disszociáltatja a C1-ről a MASP-t disszociáltatja az MBL-ről
H-faktor	1 500 00 20 SCR	560	Az alternatív út C3-konvertáz enzimének kialakulását gátolja, az I-faktor kofaktora az inaktiváláskor
C4b-kötő fehérje (C4BP)	560 000 32 SCR	250	A klasszikus út C3-konvertázenzimének kialakulását gátolja, az I-faktor kofaktora az inaktiváláskor
I-faktor	90 000	35	A C4b-t és a C3b-t hasítja, az MCP-t, CR1-et, H-faktort vagy a C4bp-t használva kofaktorként
Anafilatoxin inaktivátor	310 000	35	Karboxipeptidáz N, a terminális arg-t hasítja le a C3a-, C4a- és a C5a-peptidekről
S-protein (vitronektin)	85 000	505	A C5b-7 komplexhez kötődve megakadályozza a MAC működését
SP-40	80 000	50	A MAC kialakulását befolyásolja
Properdin	220 000	20	Stabilizálja az alternatív út konvertázait

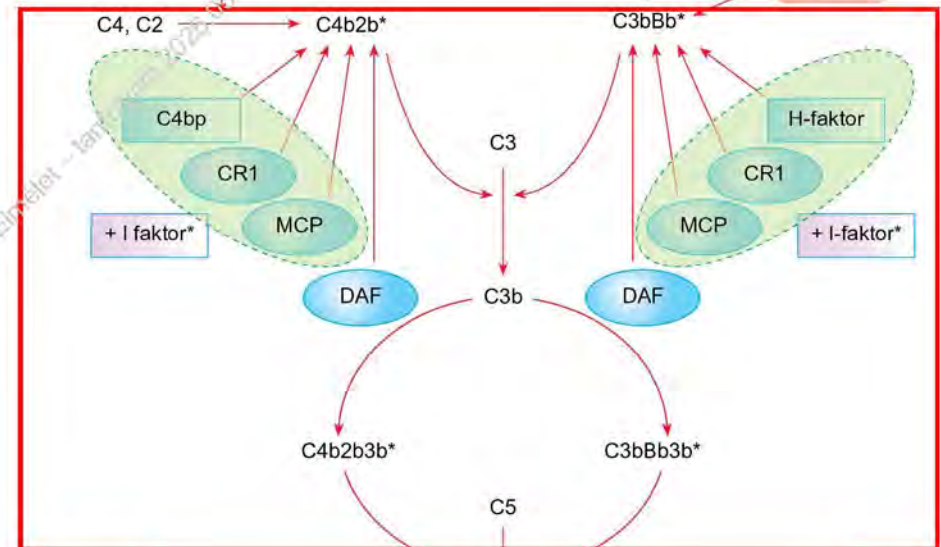
- A legtöbb komponens féléletideje nagyon rövid,
- másrészt számos szabályozó molekula integráns része a komplementrendszernek, melyek a folyamat különböző pontjain hatva megakadályozzák a kaskád elszabadulását.

A komplement kaszkád szabályozása

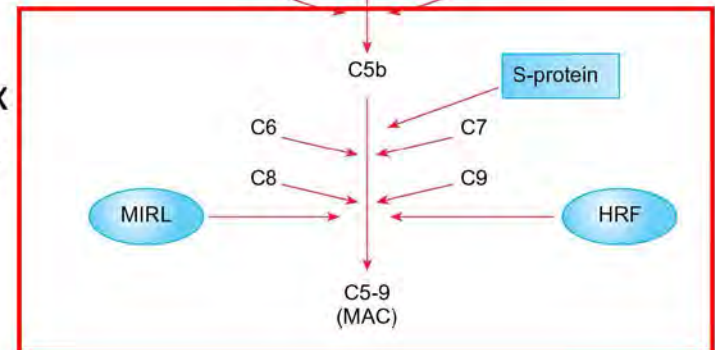
1. Korai komponensek gátlása



2. C3- és C5 konvertázok gátlása



3. Membrán-károsító komplex (MAC) kialakulásának gátlása



A komplementrendszer funkciói

Veleszületett immunitás

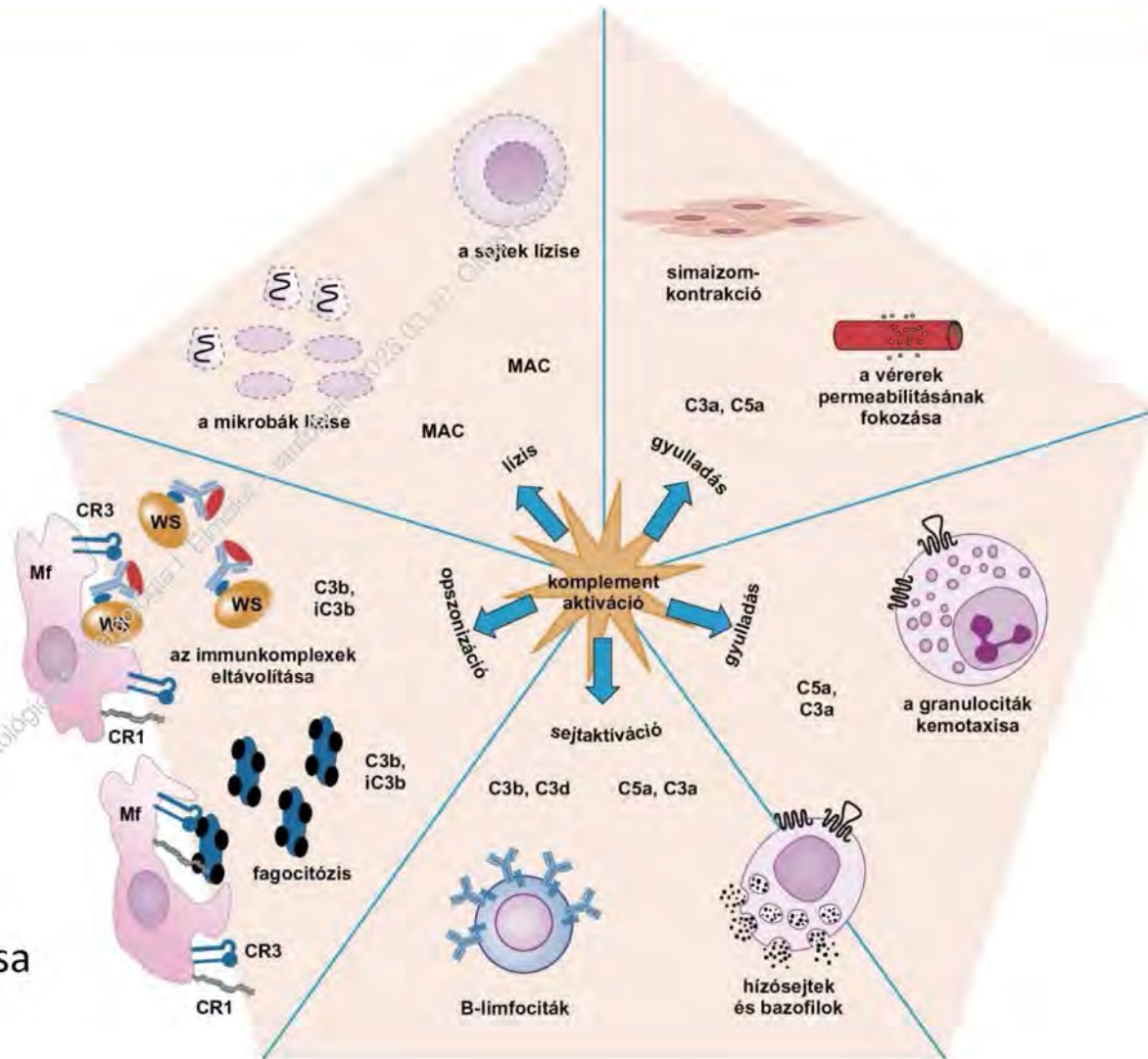
- Opszonizáció
- Mikrobák lízise
- Kemotaxis
- Gyulladás szabályozása
- Sejtek aktiválása

Adaptív immunitás

- B sejtek szabályozása
- Autoreaktív B sejtek eliminálása
- T sejt válasz elősegítése

Egyéb funkciók

- Immunkomplexek eltávolítása
- Apoptotikus sejtek eltávolítása
- Felesleges szinapszisok eltávolítása
- Érképződés
- Sebgyógyulás
- ...

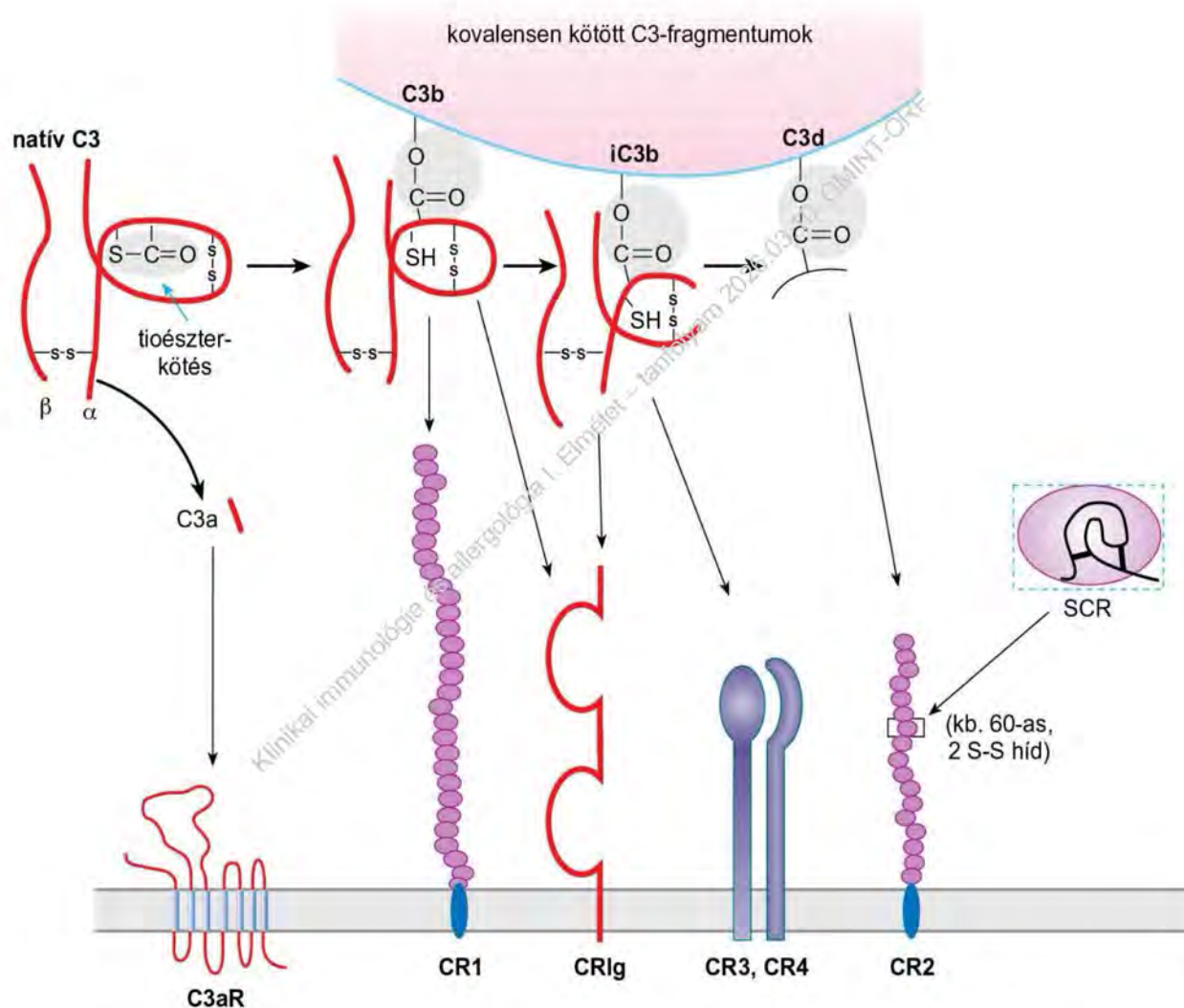


A komplement komponenseket kötő receptorok

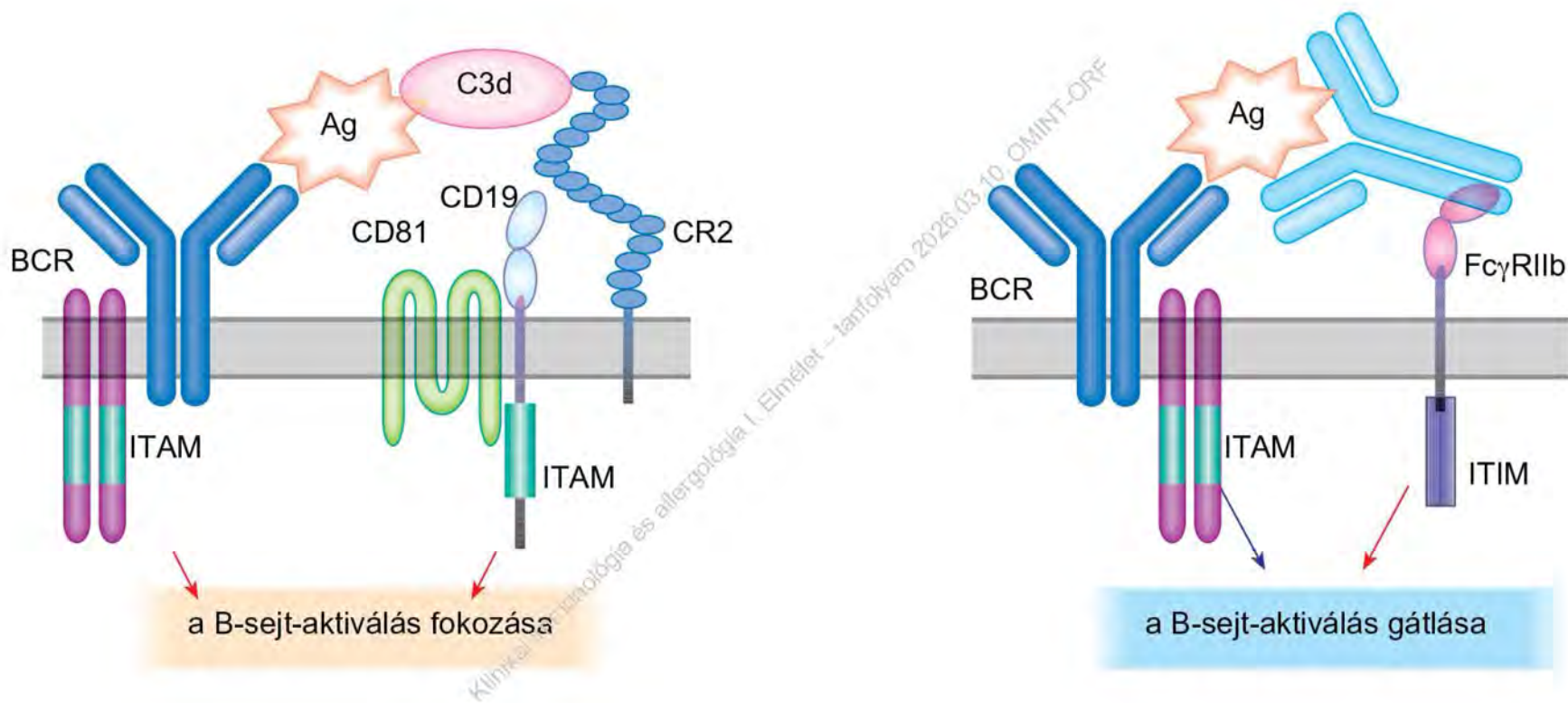
Elnevezés	Ligandum	Szerkezet, Mr (Da)	Szöveti megoszlás
CR1 (CD35)	C3b > C4b	160-260 000 28-34 SCR-t tartalmaz, 4 allotipus	Vks, monoc/mf, neutrofil, eozinofil gr., B-limf., aktivált T-limf., FDC, dendritikus sejtek
CR2 (CD21)	C3d, C3dg, EBV, IFNa, CD23	145 000 15 SCR-t, tartalmaz	B-limfocita, aktivált T-limfocita FDC
CR3 (CD11b/ CD18)	iC3b, ICAM-1, LPS, fibrinogén	α -lánc: 165 000 β -lánc: 95 000	Monoc/mf, neutrofil s., NK-sejtek, néhány T-limf.
CR4 (CD11c/ CD18)	iC3b, fibrinogén	α -lánc: 165 000 β -lánc: 95.000	Monoc/mf, neutrofil s., NK-sejtek, néhány T-limf.
CRlg	iC3b	2 Ig-domén	Kupffer-sejt
C3aR	C3a	48 000, 7 transzmembrán régió	Hízósejtek, neurofil, bazofil, eozinofil gr., monoc/mf, vérlemezkék, idegsejtek
CSaR (CD88)	CSa, des-Arg-CSa	43 000, 7 transzmembrán régió	Hízósejtek, bazofil gr., monoc/mf, vérlemezkék, idegsejtek
cC1qR (CD91 + kalretikulín)	C1q kollagénrésze		Leukociták

- A komplementrendszer működésének eredményeként keletkező aktivációs termékek képesek a sejtek membránján megjelenő komplement receptorokhoz kötődni, ami különböző biológiai funkciók kiváltását eredményezi.
- A biológiai következmények szempontjából fontos, hogy a **natív komponensek nem kötődnek** a komplement receptorokhoz.

A C3 aktivációs fragmentumait kötő receptorok és ligandumaik



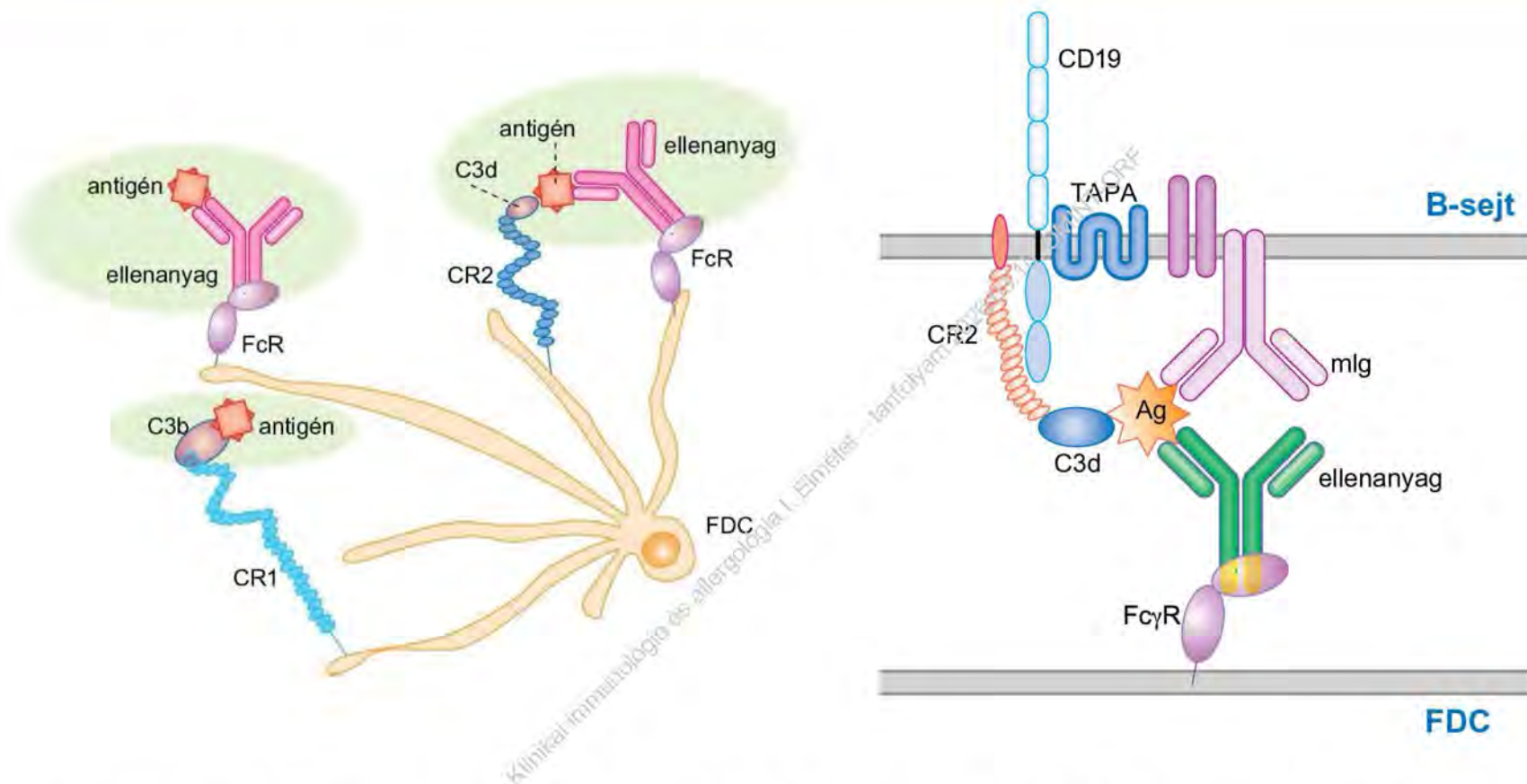
A BCR működését fokozó és gátló receptor-kölcsönhatások



Immunreceptor Tirozin alapú Aktivációs Motívum (ITAM)

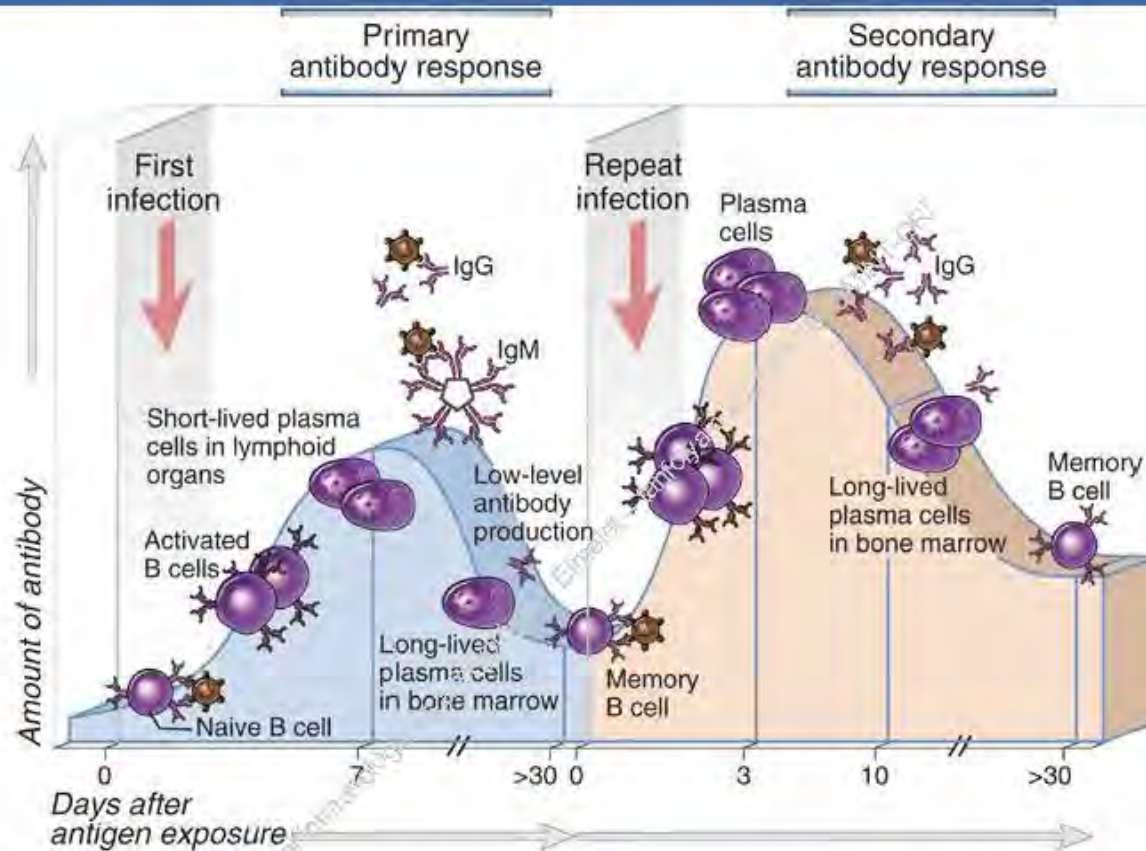
Immunreceptor Tirozin alapú Inhibíció Motívum (ITIM)

A C3d-fragmentum szerepe a memória B sejtek kialakulásában



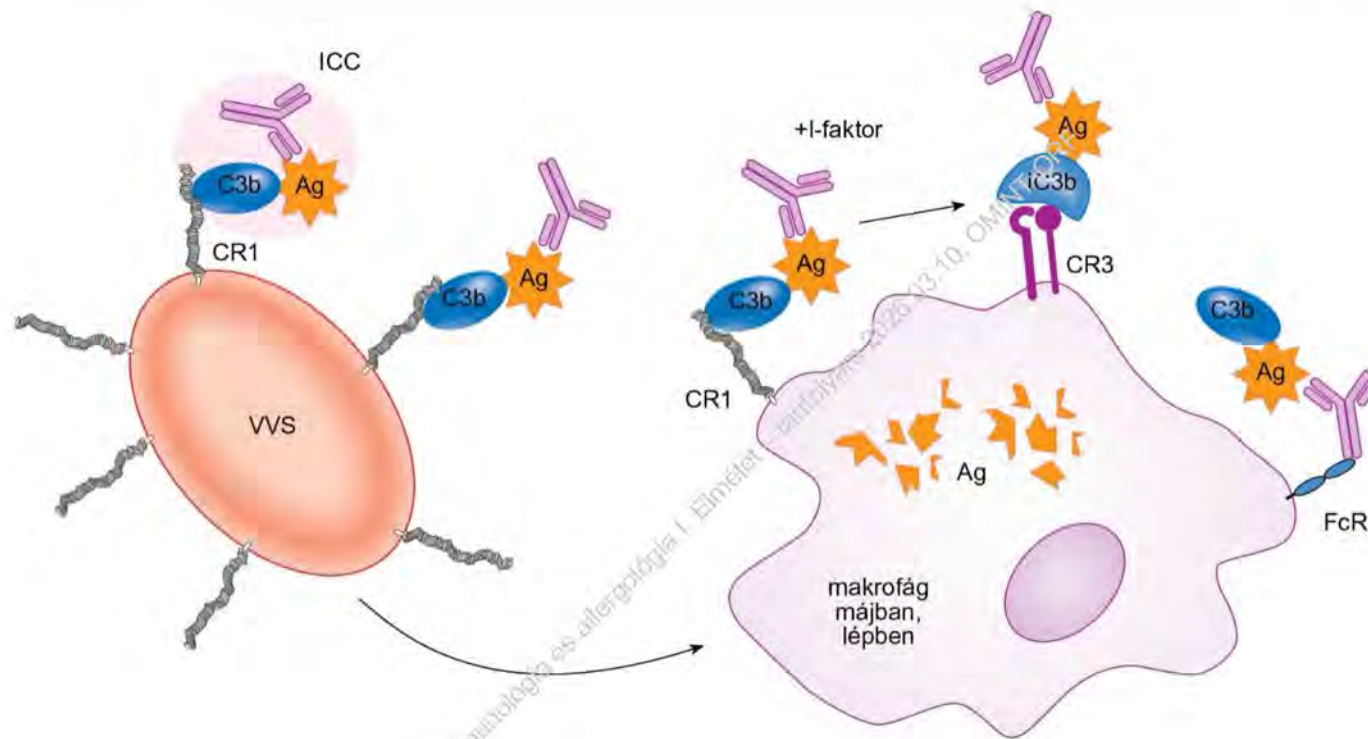
C3d-complement fragmentum kötődése az antigénhez jelentősen csökkenti a másodlagos immunválasz kiváltásához szükséges antigén mennyiségét. A BCR és a CR2-koreceptor komplex antigén általi keresztkötése fontos aktivációs jelet közvetít a B-sejtek számára. Az FDC-ken kifejeződő CR1- és CR2-receptorok a memória B-limfociták aktiválódását segítik azáltal, hogy megkötik és fogva tartják a komplementfehérjével opsonizált antigéneket a csíráközpontokban.

Az adaptív immunitás memória válasza



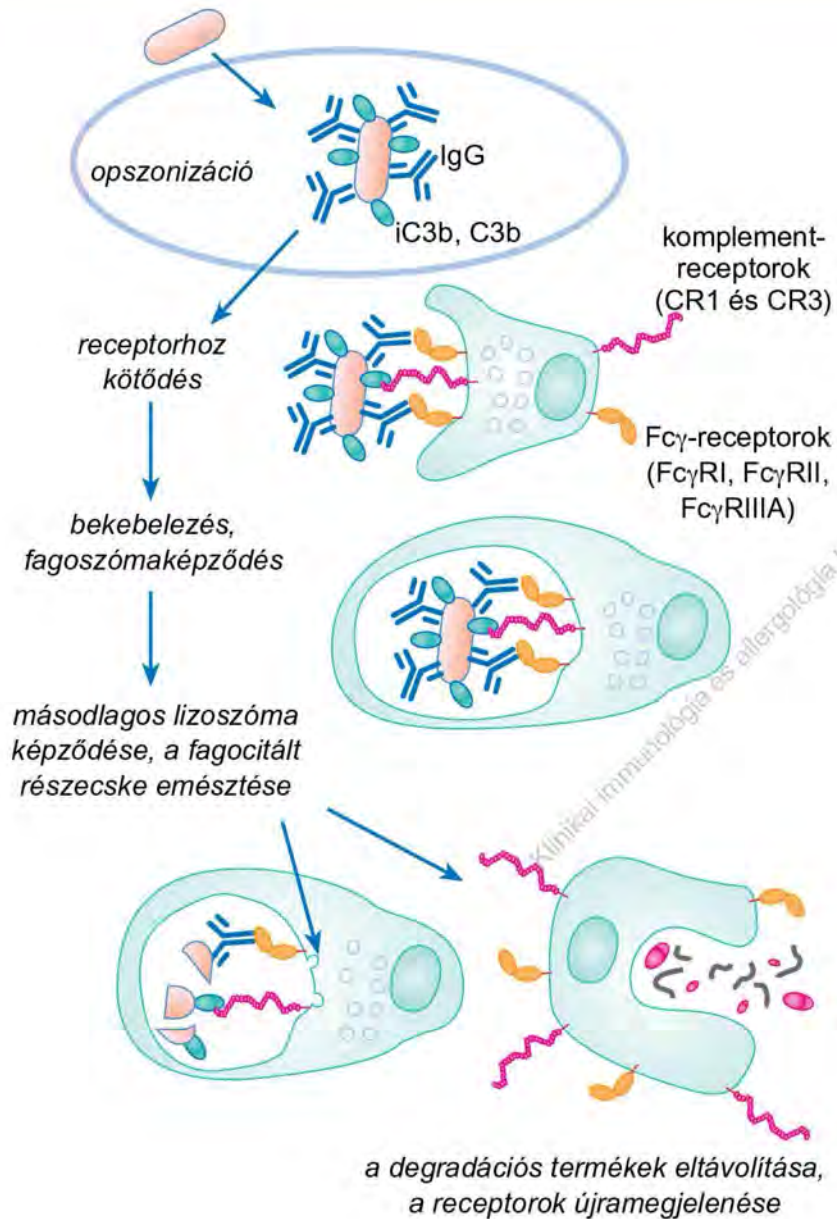
Feature	Primary response	Secondary response
Peak response	Smaller	Larger
Antibody isotype	Usually IgM > IgG	Relative increase in IgG and, under certain situations, in IgA or IgE
Antibody affinity	Lower average affinity, more variable	Higher average affinity (affinity maturation)
Induced by	All immunogens	Only protein antigens

Immunkomplexek komplement-mediált eliminálása



Az antigént, ellenanyagot és C3-fragmentumokat tartalmazó immunkomplexeket a vérben nagy mennyiségben jelenlévő vörösvérsejtek membránjában kifejeződő CR1-ek megkötik és a májba, ill. a lépbe szállítják, átadják a komplexeket a Kupffer-sejteknek, amelyek azokat komplementreceptoraik (CR1 és CR3), ill. FcR-jeik segítségével bekebelezik. A makrofágok CR3-ához való kötődést az I-faktor hatására keletkező iC3b teszi lehetővé.

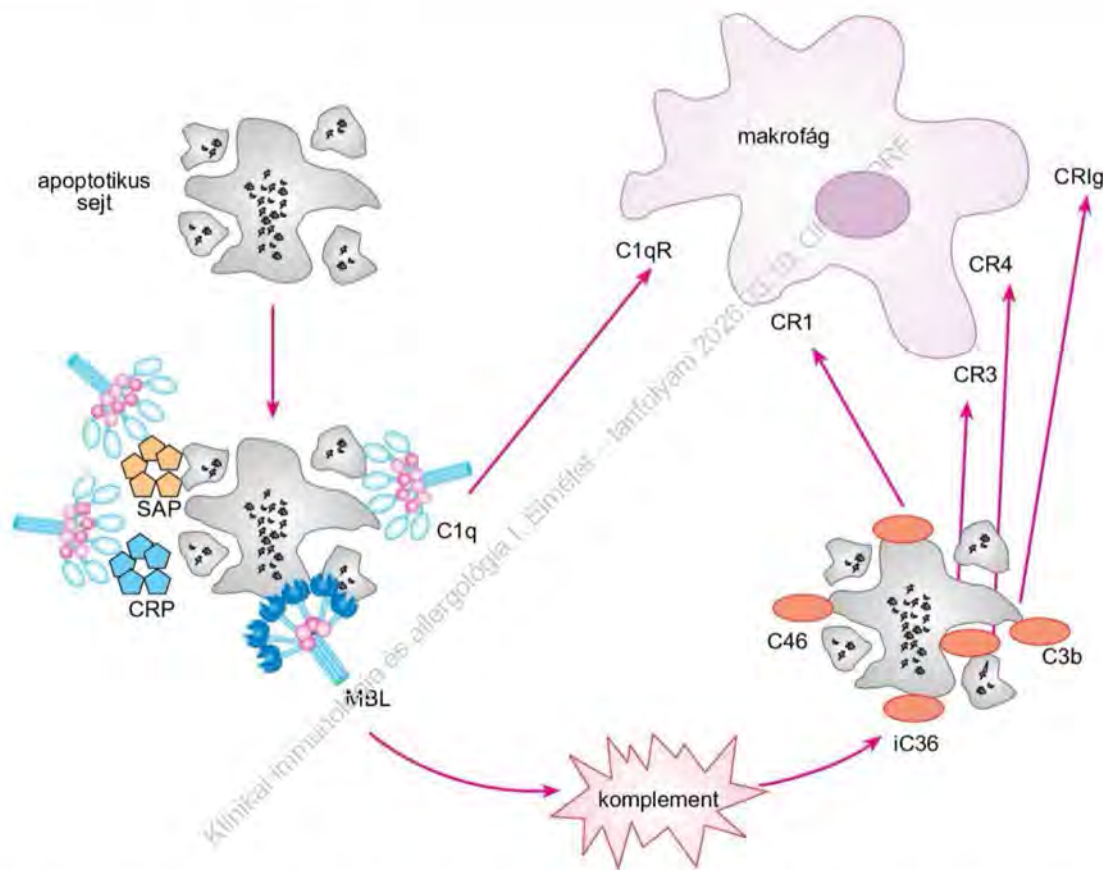
Opszonikus fagocitózis



Opszonizáció: a fagocitózis/endocitózis fokozása a részecske/sejt felszínéhez kötődő anyagok által.

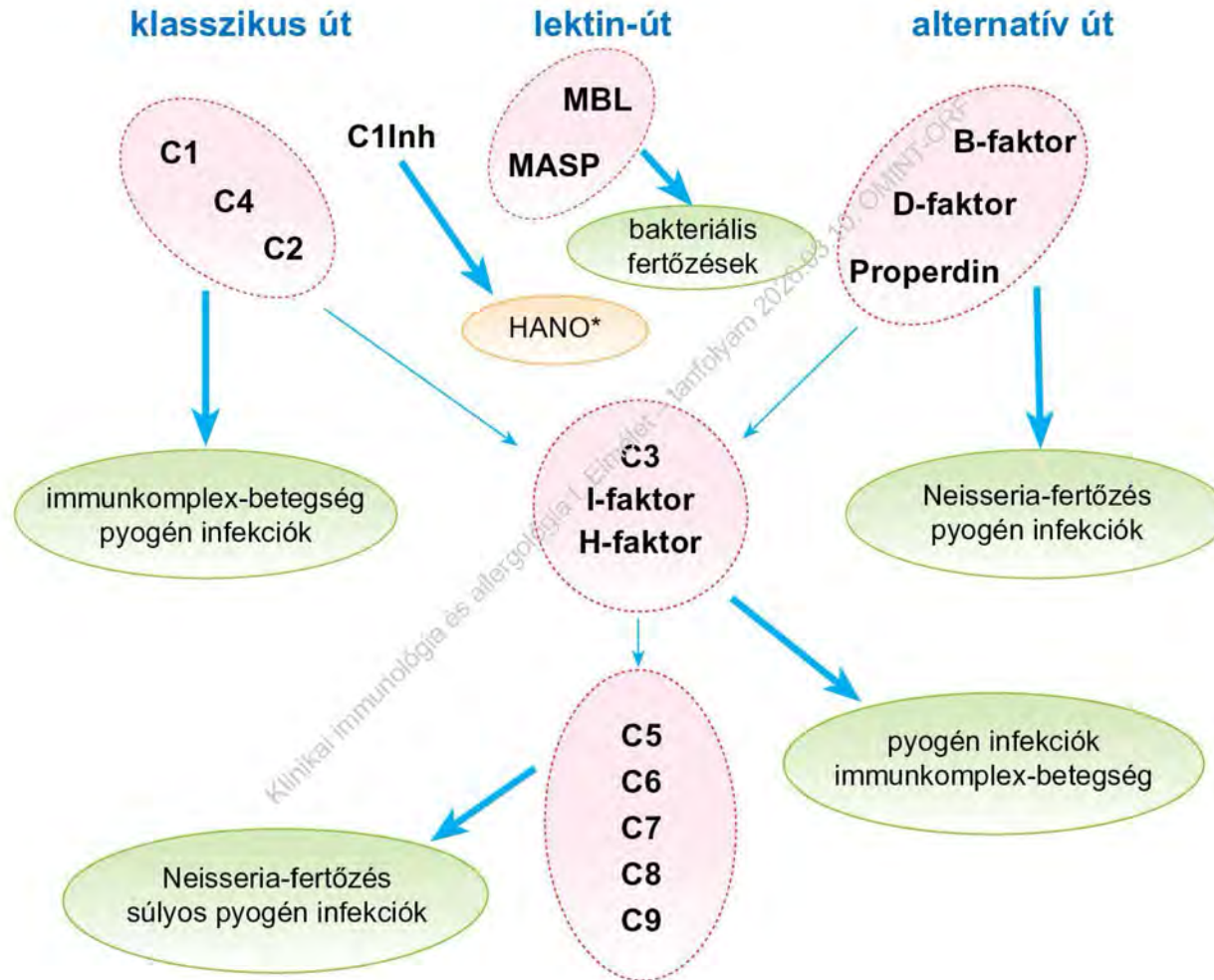
Opszonin: a fagocitózis hatásfokát növelő anyag. Ilyenek az antigént fedő ellenanyagok, melyeknek Fc-része a fagociták FcR-jeihez kötődik, valamint az antigén-ellenanyag komplexhez kötődő komplement-komponensek, amelyek a fagociták komplementreceptoraival (CR) kerülnek kölcsönhatásba.

Apoptotikus sejtek komplement-mediált fagocitózisa



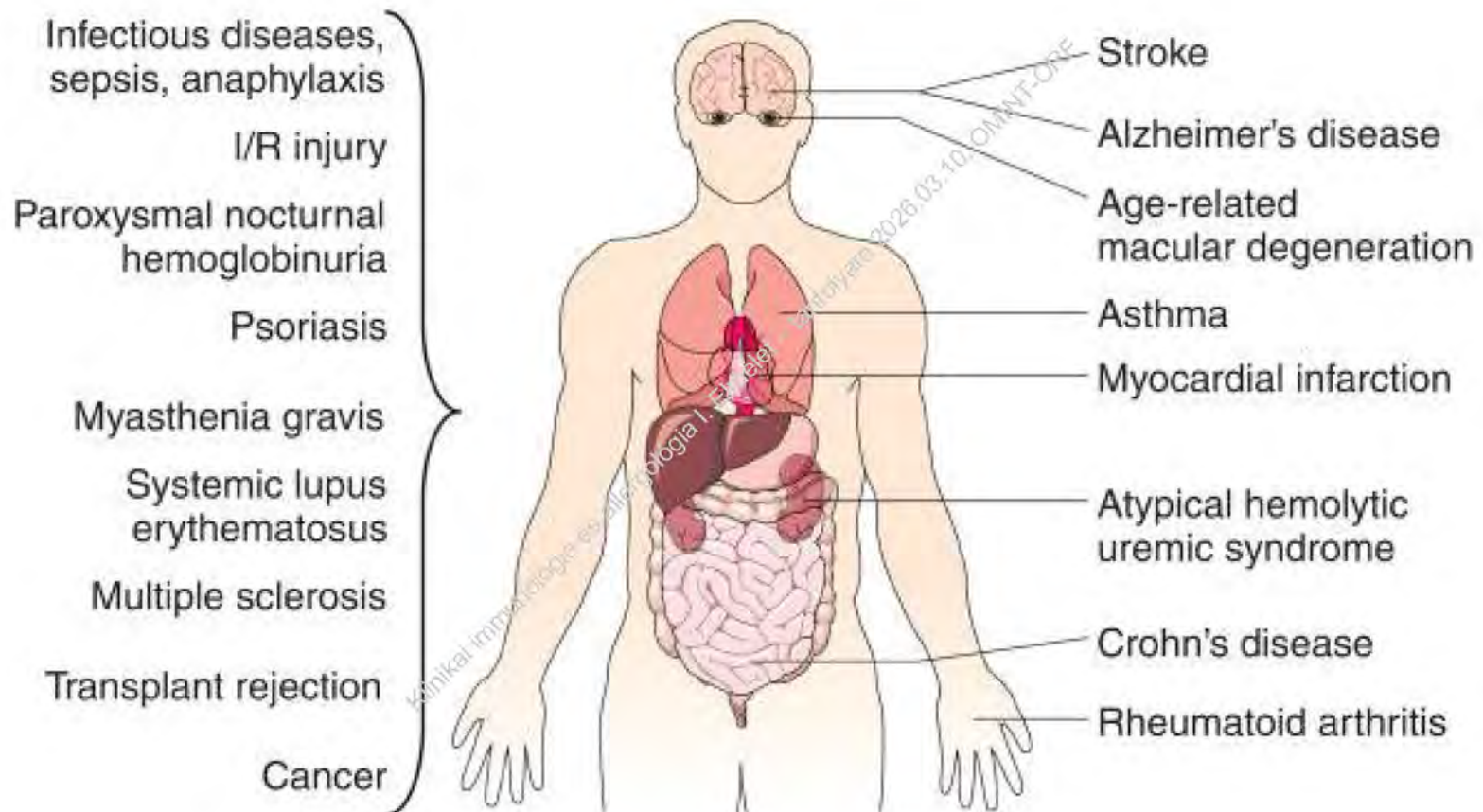
Az apoptotikus sejtek C1q, MBL, SAP és CRP megkötésére képesek, ezért jól aktiválják a komplementrendszer. Ennek eredményeként számos komplementfehérjével opsonizálódnak az elhalt sejtek, ami elősegíti azok komplementreceptorok (CR1, CR3, CR1g, C1qR) által közvetített felvételét a különböző fagociták által.

A komplementrendszer komponenseinek hiánya által okozott fertőzések, kóros állapotok emberben



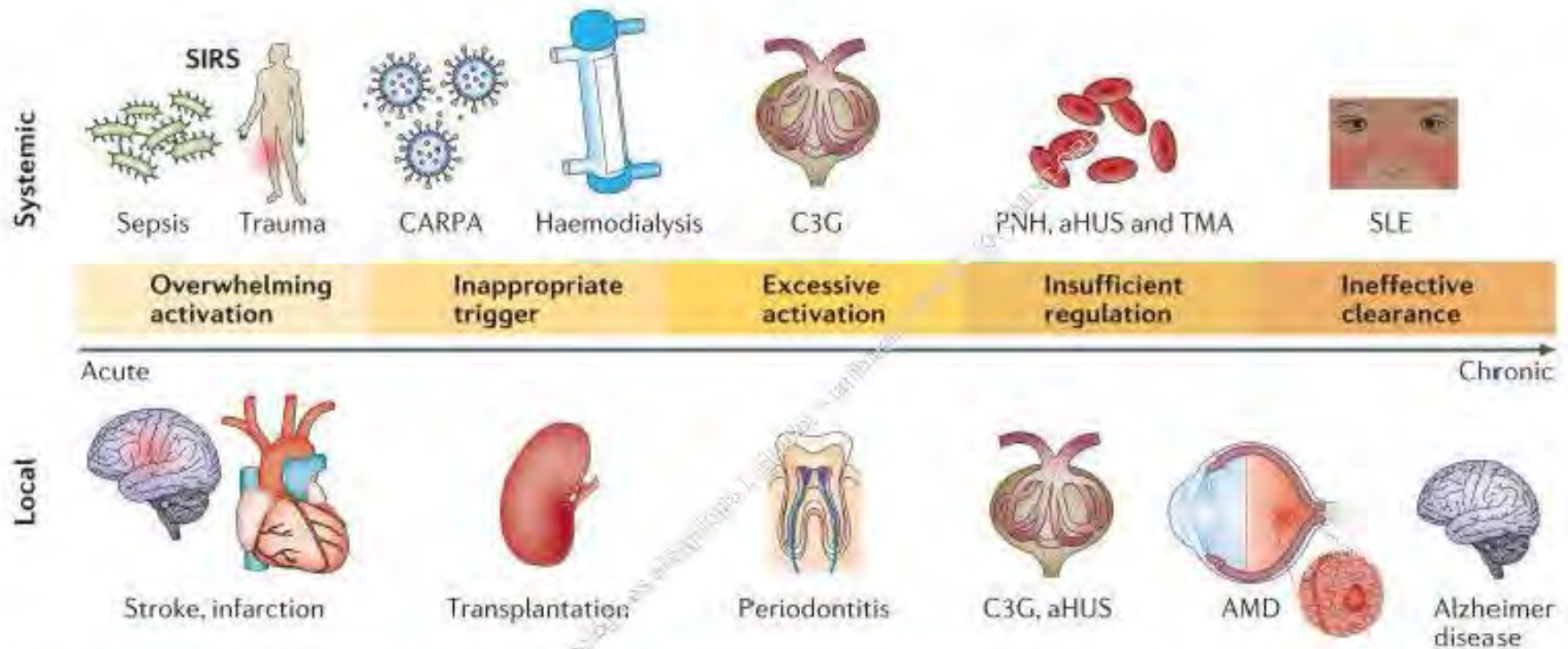
HANO* - öröklődő angioneurotikus ödéma

A komplementrendszer szerepe betegségekben



Abbreviations used: *aHUS* atypical hemolytic uremic syndrome, *AMD* age-related macular degeneration, *I/R* ischemia/reperfusion, *PNH* paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *SIRS* systemic inflammatory response syndrome, *SLE* systemic lupus erythematosus

A komplementrendszer szerepe betegségekben



aHUS: atypical haemolytic uraemic syndrome

AMD: age-related macular degeneration

C3G: C3 glomerulopathy

CARPA: complement activation related pseudo allergy

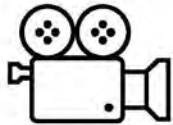
PNH: paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

SIRS: systemic inflammatory response syndrome

SLE: systemic lupus erythematosus

TMA: thrombotic microangiopathy

Ajánlott videó a komplementrendszer működésével kapcsolatban



<https://www.youtube.com/watch?v=BSypUV6QUNw>

Összefoglalás – komplementrendszer

- A komplementrendszer a veleszületett immunrendszer egyik kulcsfontosságú humorális komponense, amely több mint 30 plazmafehérjéből áll, és kaszkádszerű aktivációval segíti a patogének felismerését és eliminációját.
- Három fő aktivációs útvonala van: a klasszikus útvonal (antigén-antitest komplexek által aktiválva), az alternatív útvonal (patogén felszínek spontán aktivációja) és a lektin útvonal (mannózkötő lektin révén).
- Az aktiváció során proteolitikus lépések sorozata révén alakulnak ki a C3- és C5-konvertáz komplexek, amelyek kulcsszerepet játszanak a komplement komponensek hasításában és a válasz felerősítésében.
- A komplementrendszer fő effektor funkciói közé tartozik az opsonizáció (C3b révén), a gyulladás-keltő mediátorok felszabadítása (C3a, C5a) és a membránkárosító komplex (MAC) kialakítása a célsejtek líziséhez.
- A rendszer aktivitását számos szabályozó fehérje (pl. CD55, CD59, faktor H) kontrollálja, hogy megakadályozza a saját sejtek elleni támadást és a túlzott immunválaszt.
- A komplement deficienciák különböző immunhiányos állapotokhoz vezethetnek, például fokozott bakteriális fertőzési hajlamhoz vagy autoimmun betegségekhez (pl. SLE).
- A komplementrendszer szerepet játszik nemcsak a fertőzések elleni védelemben, hanem az apoptotikus sejtek eltávolításában és a szöveti homeosztázis fenntartásában is.
- A komplement komponensek terápiás célpontként szolgálnak számos gyulladásos és autoimmun betegség kezelésében (pl. PNH, aHUS).

Köszönöm a figyelmet!

Klinikai immunológia és allergológia I. Elmélet – tanfolyam 2026.03.10. OMINT-ORFI