

Az immunrendszer sejtjei közti kommunikáció

Citokinek és receptoraik.

A sejt-sejt kölcsönhatások mediátorai

A sejt-sejt kölcsönhatásoknak alapvető biológiai szerepe van a soksejtű szervezetek fejlődésében és funkciójában. Ezek a kölcsönhatások lehetővé teszik, hogy a sejtek kommunikáljanak egymással. A szignálok küldése és fogadásának képessége alapvető a sejtek további funkciói szempontjából.

- **Direkt kölcsönhatás:** adhéziós molekulák
- **Szolubilis mediátorok:** citokinek, kemokinek, interleukinek, interferonok, növekedési faktorok, szöveti hormonok, komplement faktorok etc.
- **Mikropartikulumok:** microvezikulák

Az immunológiai „párbeszéd” fő területei

-Hematopoézis: adhézió a csontvelői stróma sejtek és a differenciálódó fehérvérsejtek között + reguláció a hemopoetikus citokinek által

-Lymphocita recirkuláció és “toborzás”: adhézió az endothel sejtek és a kering fehérvérsejtek között, irányított belépés a nyirokszervekbe vagy a periférián a gyulladáshoz vezető területekre

-Immunválasz: T- és APC/B sejt kölcsönhatások az antigén prezentáció során, a sejtek aktivációja és differenciációja, effektor reakciók

A citokinek általános jellemzői

Alacsony molekulatömegű (10-40 kDa), genetikailag konzervált glikoproteinek.

Génaktiválást követően szekretálják a sejtek.

Sejt-sejt kölcsönhatást közvetítenek:

- Információ küldés
- Biológiai homeosztázis általános szabályozása, beleértve az immunválaszt is.

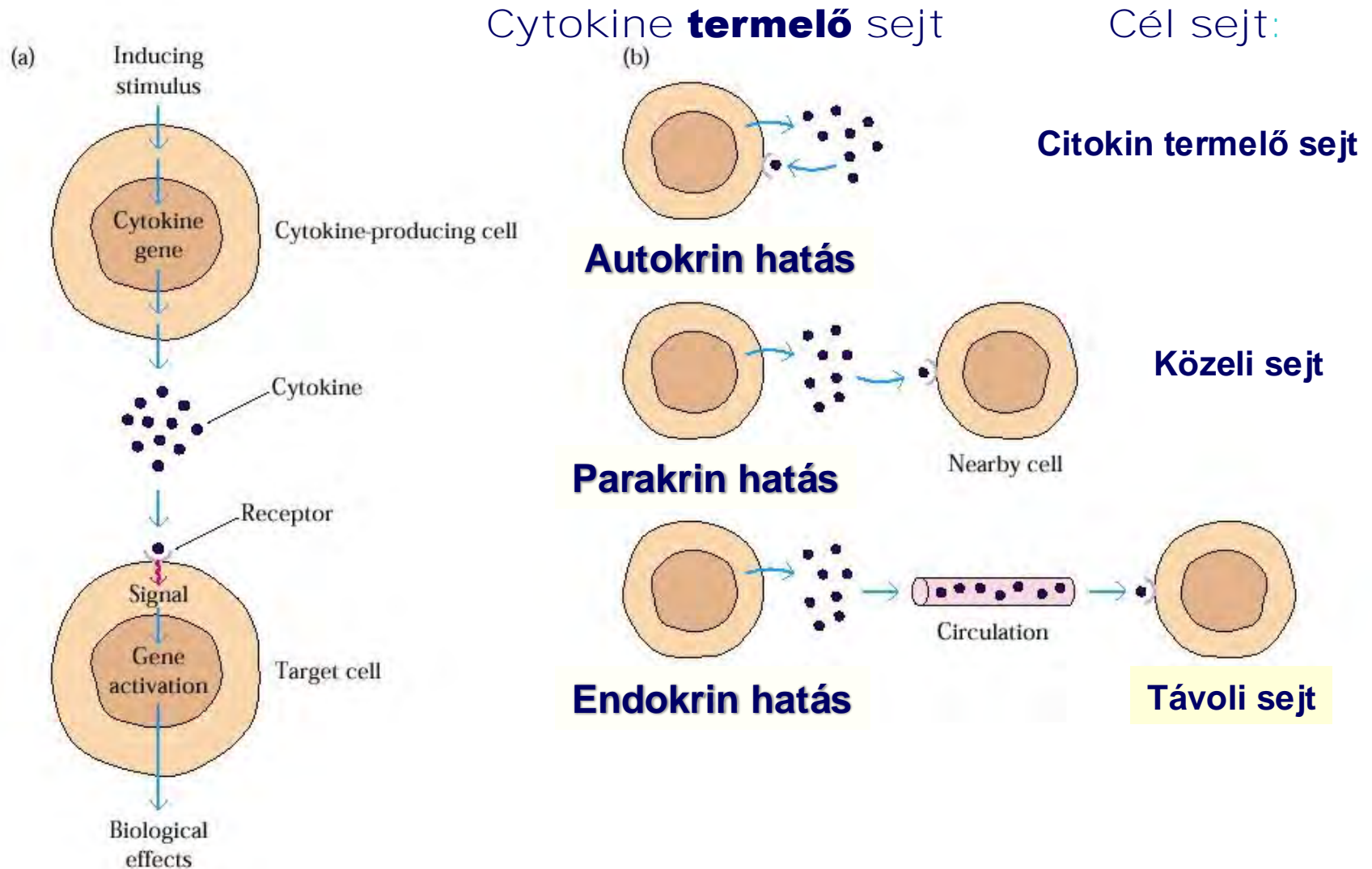
Hatásmechanizmus:

- átmeneti génaktiválást követően termelődnek
- receptorokon keresztül hatnak, amelyek jelátvitelt

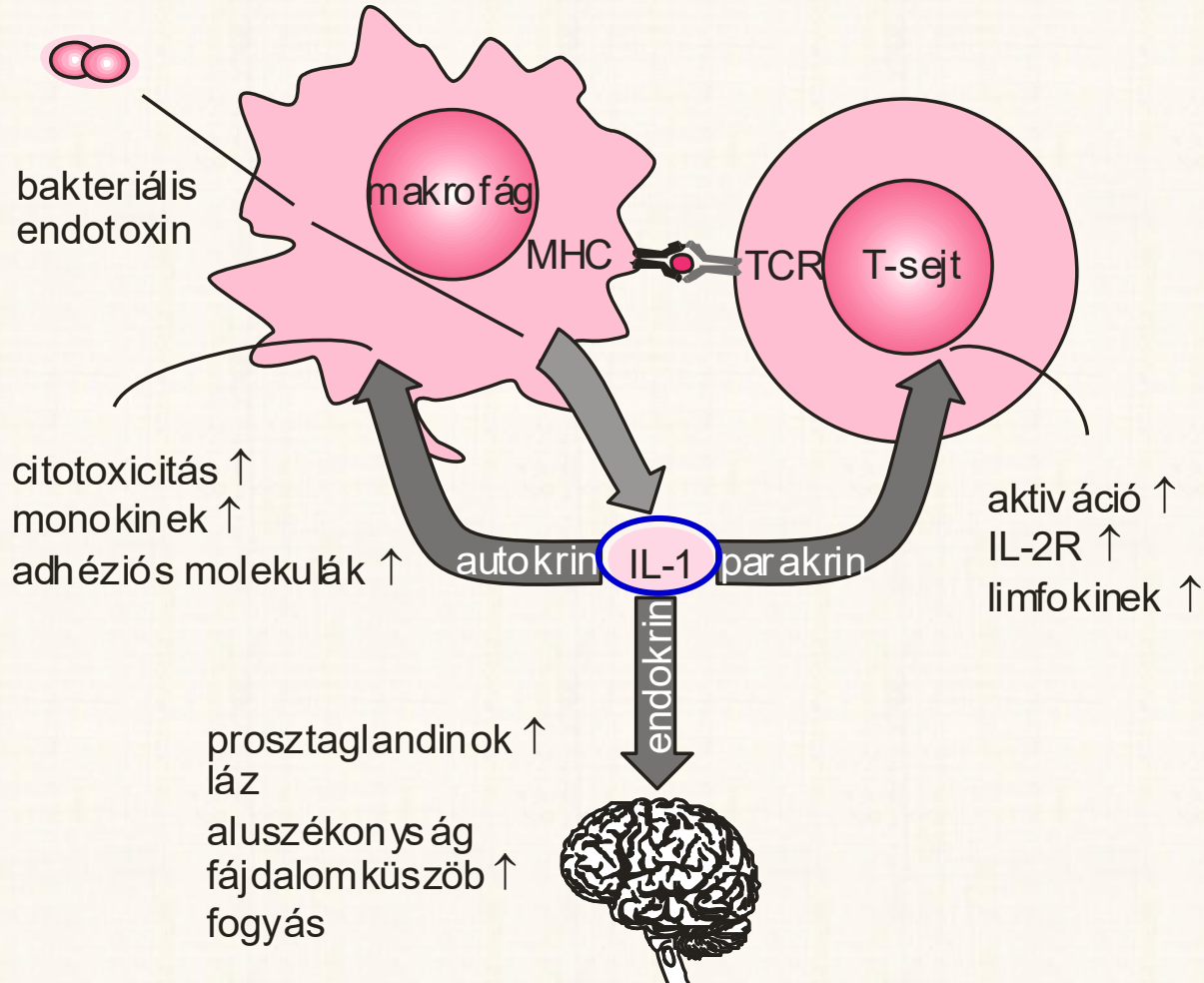
indítanak el.

- nagy affinitás
- pikomoláris koncentráció
- főként lokálisan hatnak

A citokin hatások általános jellemzői I.

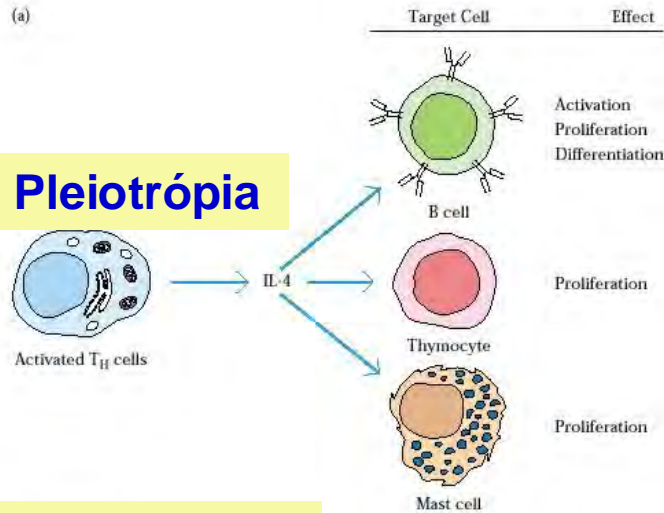


Az IL-1 autokrin, parakrin és endokrin hatása



A citokin hatások általános jellemzői II.

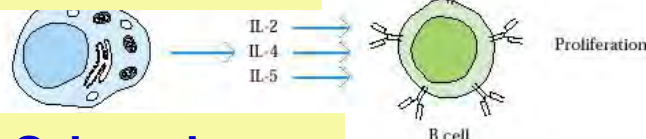
Egy citokin különböző célsejten, különböző hatást vált ki



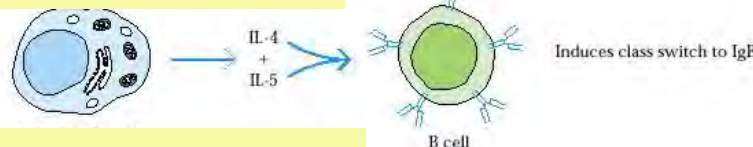
Pleiotrópia

Több citokin hatása a célsejten azonos

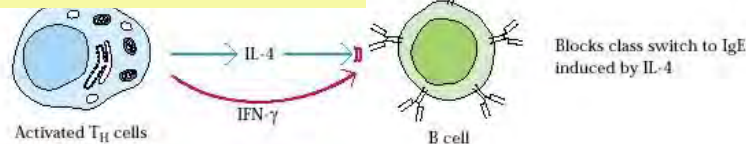
Redundancia



Szinergizmus

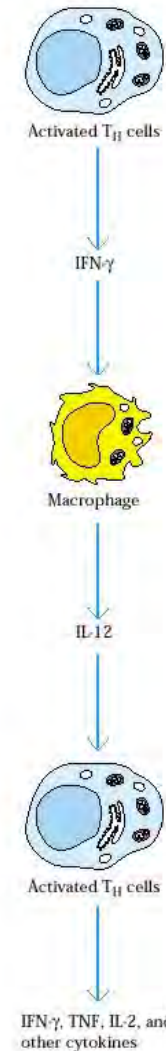


Antagonizmus



A célsejten egyik citokin gátolja a másik hatását

Kaszád elindítása

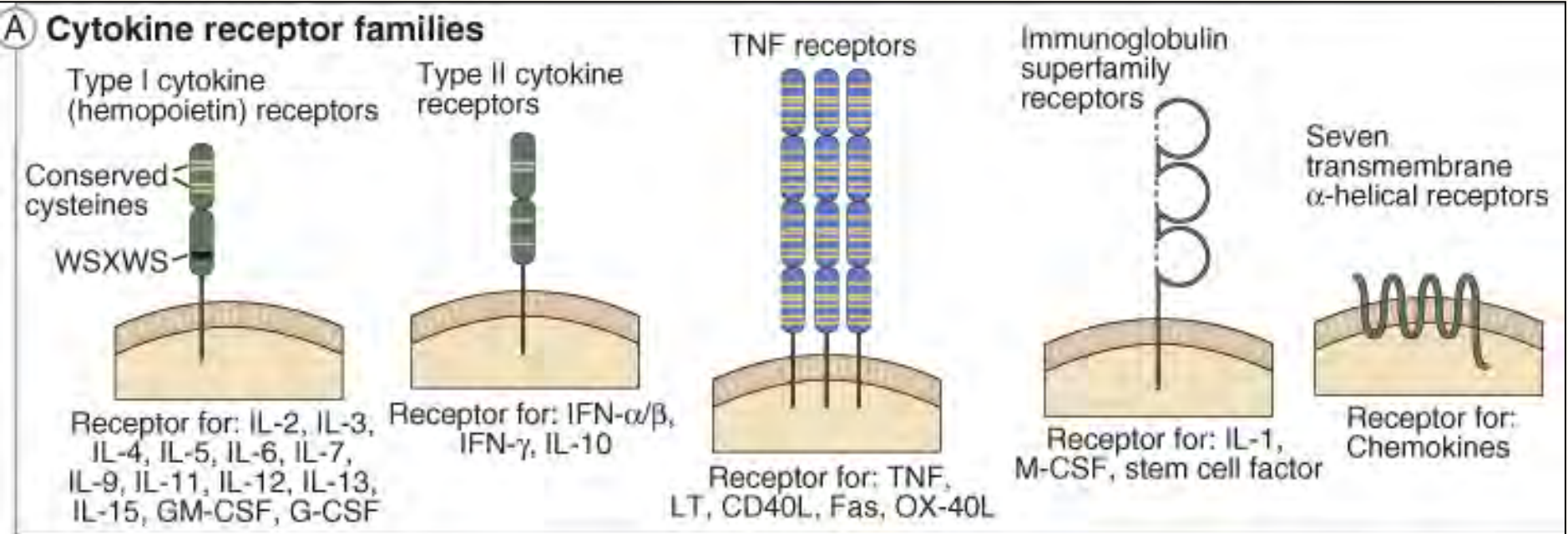


A citokinek funkcionális csoportosítása

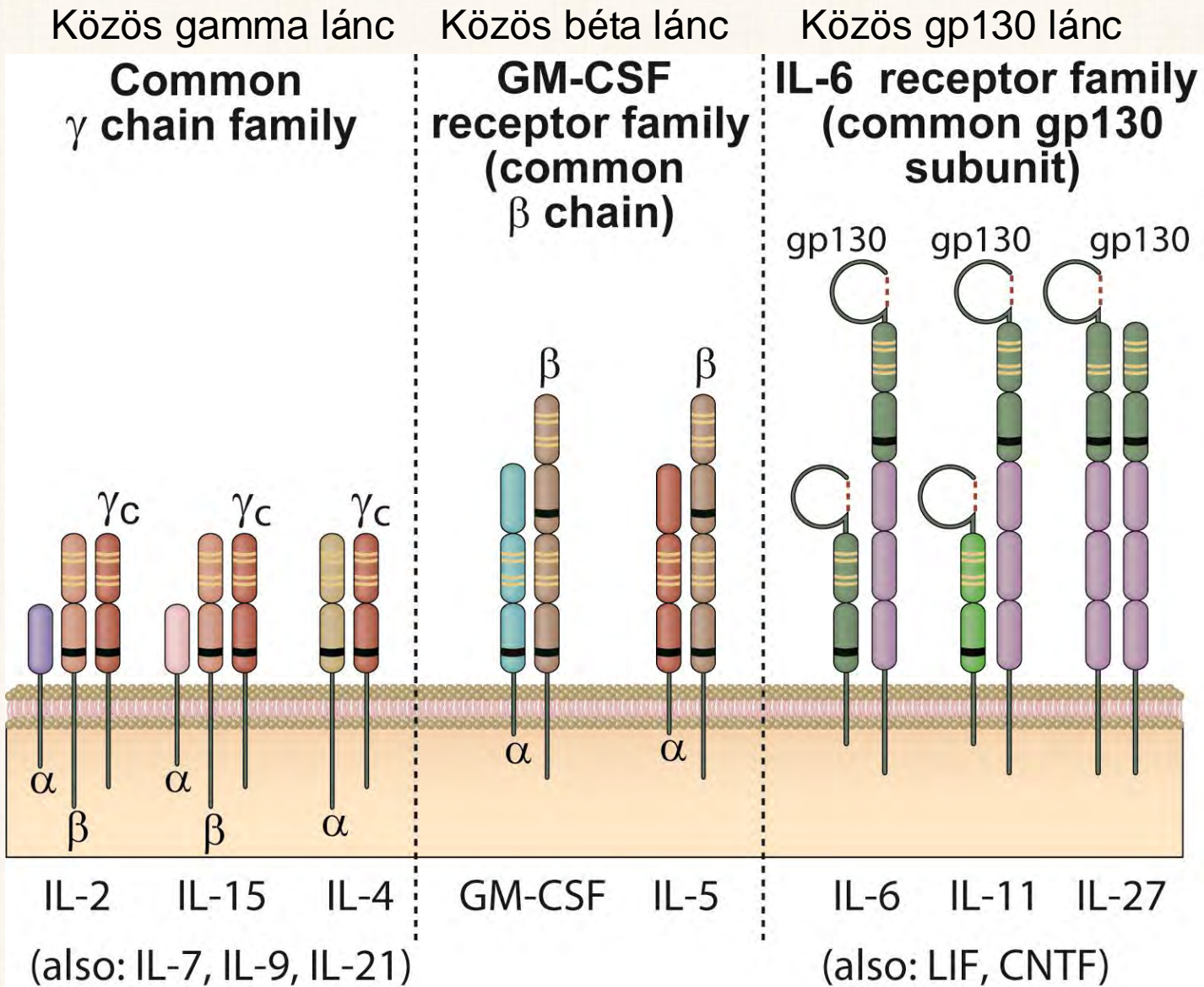
<p>I. Természetes immunitásban és gyulladásos folyamatokban résztvevők</p>	<p>IFNα, IFNβ TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-17</p> <p>Kemokinek: CXCL8(IL-8), CCL3,4 (MCP, MIF)</p>
<p>II. A limfociták aktivációját és differenciálódását szabályozók</p>	<p>Th1: IL-2,, INFγ, TNFβ, IL-12 Th2: IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, Treg: IL-10, TGFβ, IL-35</p>
<p>III. Az immunsejtek érésére hatók</p>	<p>SCF, GM-CSF, IL-3, IL-7</p>

Citokin receptorok

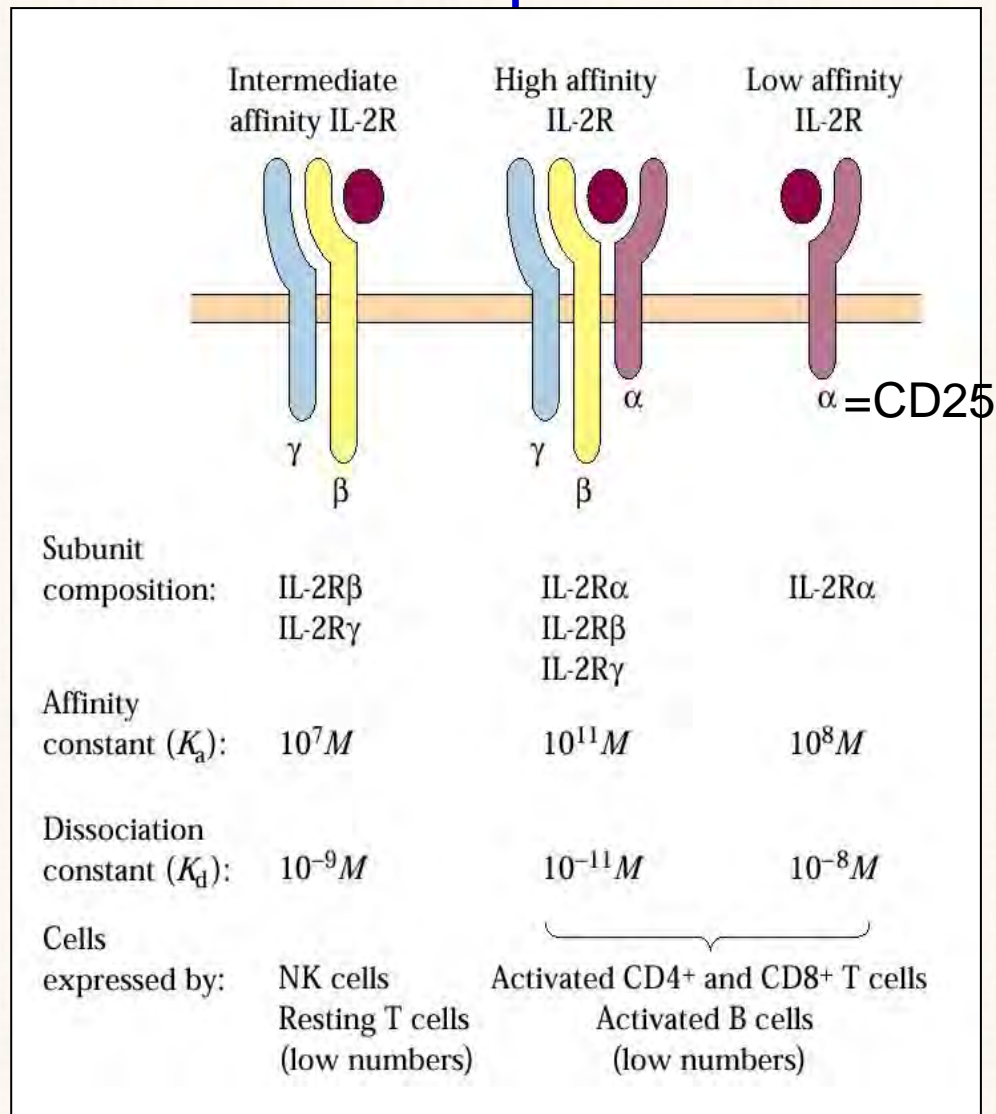
Citokin receptorok



A többláncú citokin receptorok jellemzői



IL-2 receptor láncok:



Bővebben lásd még a T sejt aktivációról szóló előadásban (12. előadás)

Cytokine Induction of JAK-STAT Signaling

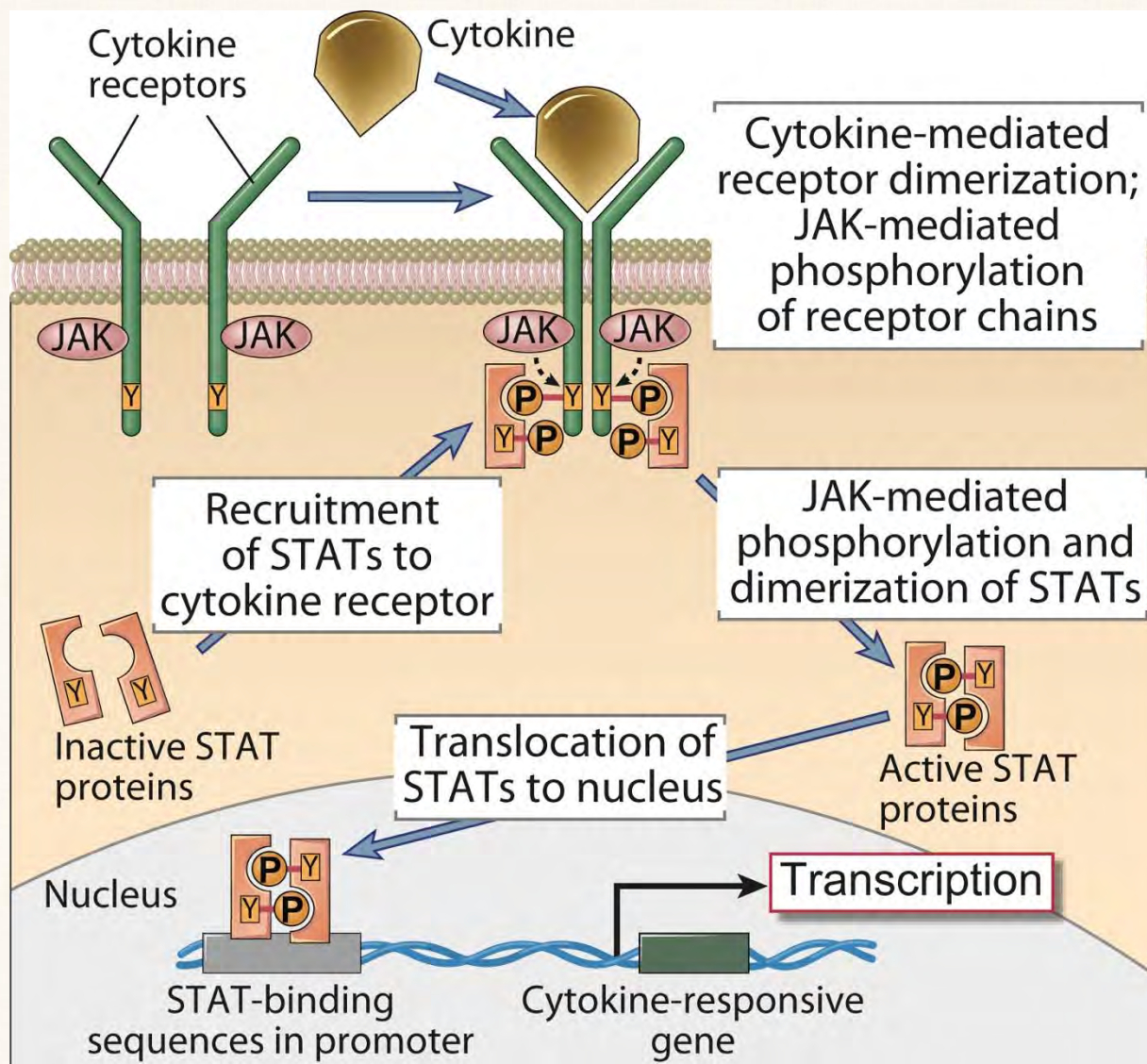
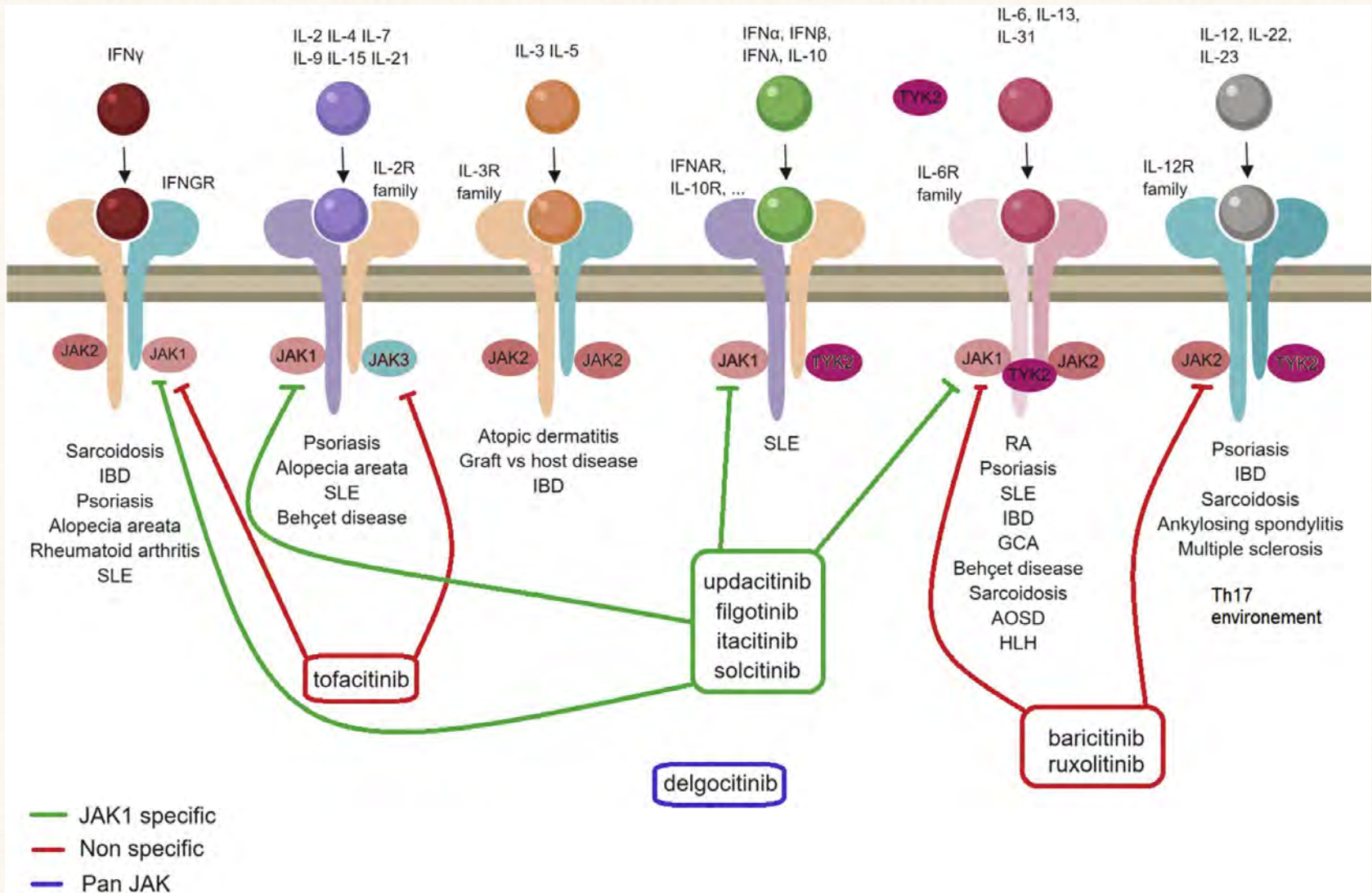


Fig. 7-25

JAK inhibitorok



A JAK inhibitorok olyan kináz gátló szerek, amelyeket a citokin jelpályák gátlására használnak csontvelői vérképzési betegségek (pl. policitémia vera) vagy gyulladásos/autoimmun kórképek kezelésére.

TNF Receptor Signaling

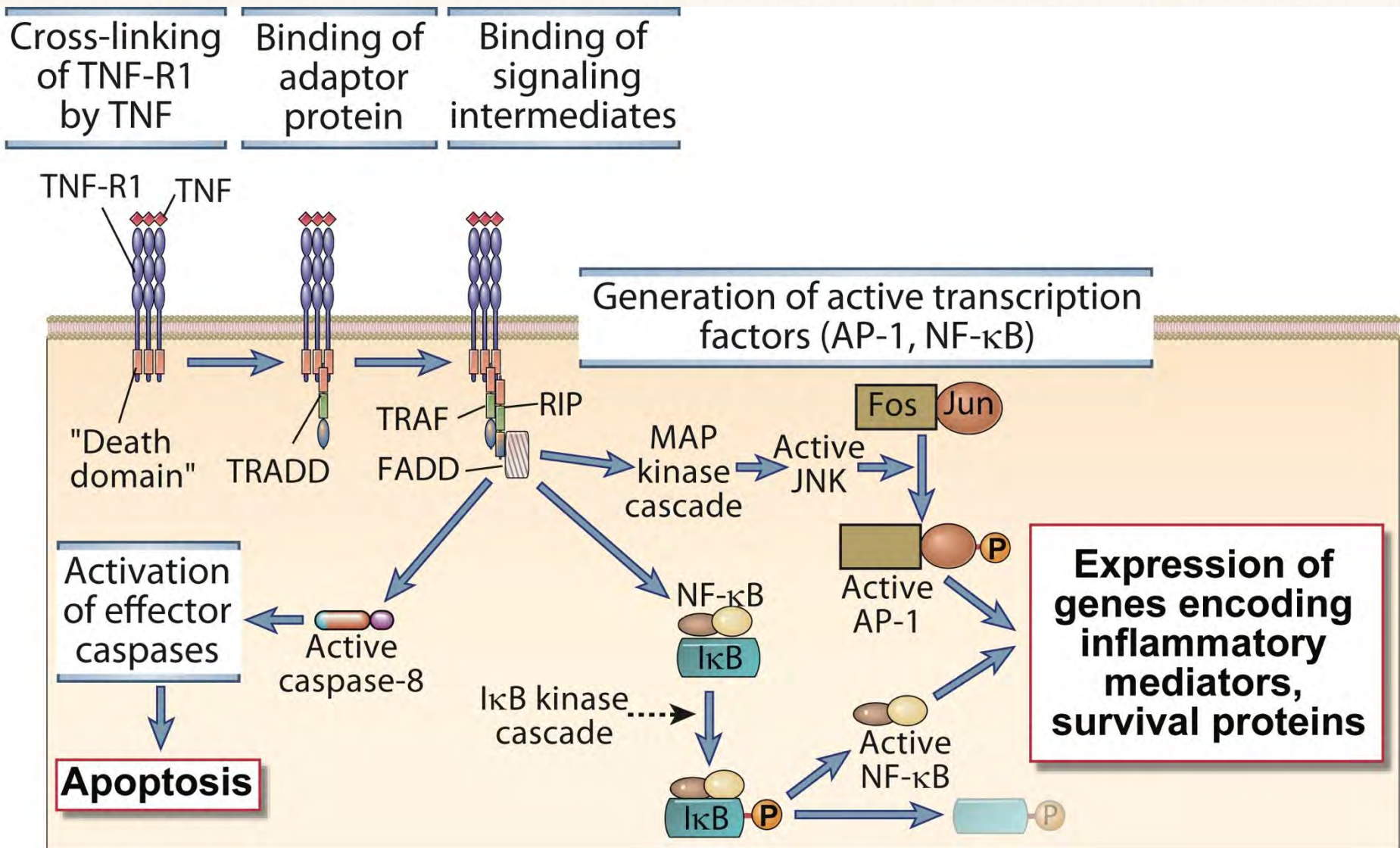
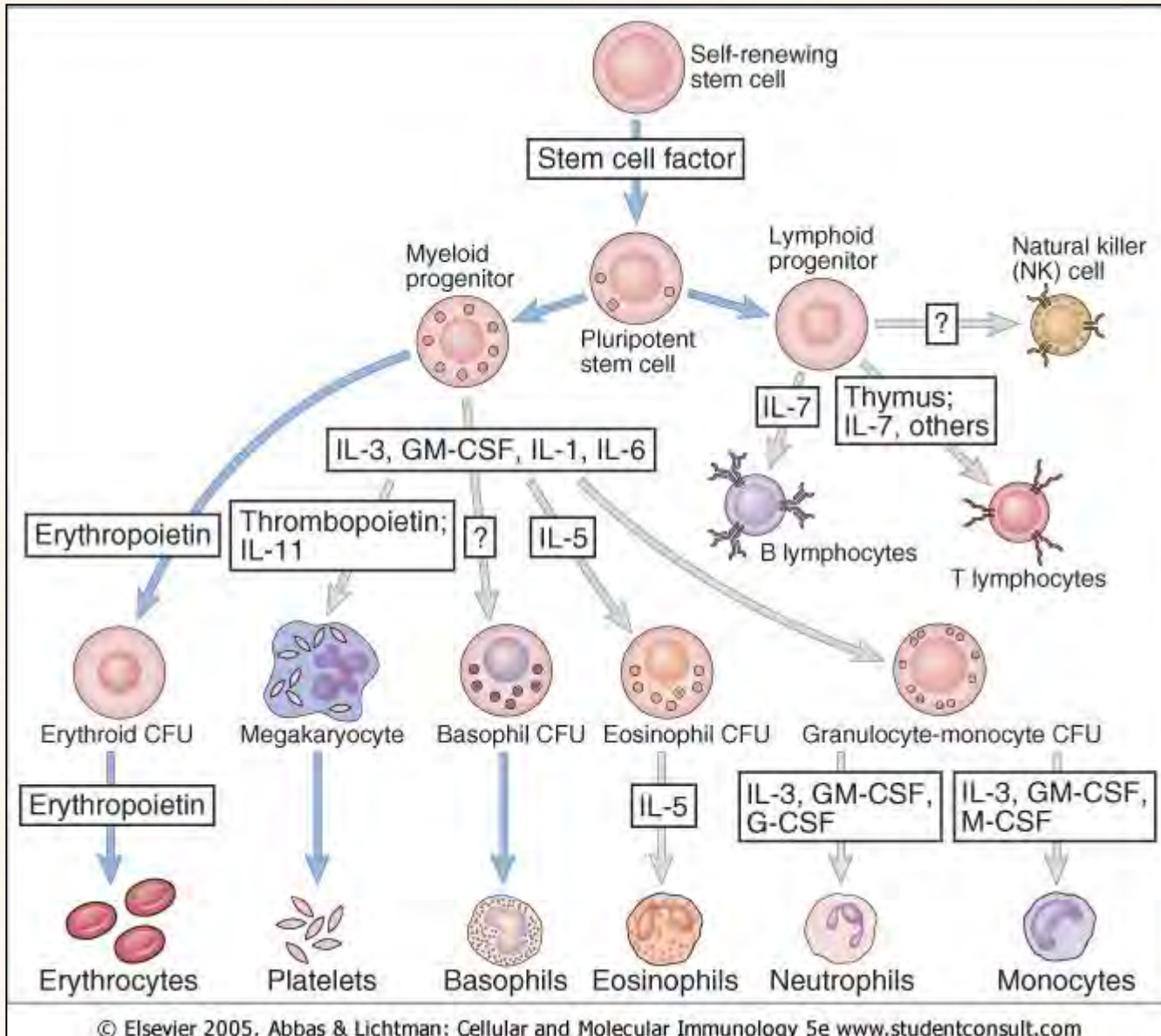


Fig. 7-24

A citokinek funkcionális csoportjai:

1. Haematopoetikus citokinek – növekedési faktorok

Az immunsejtek érésére ható citokinek

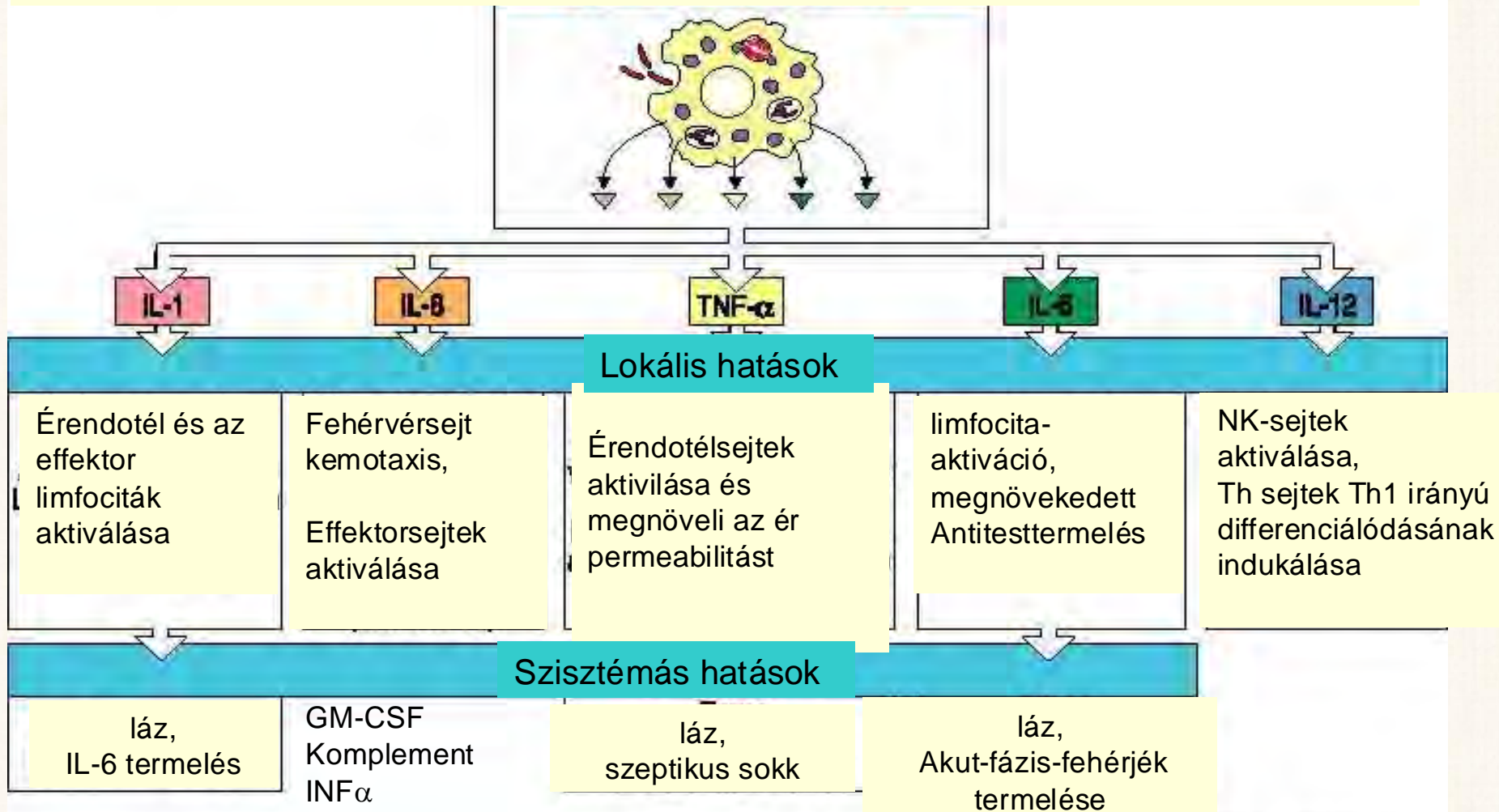


A citokinek funkcionális csoportjai:

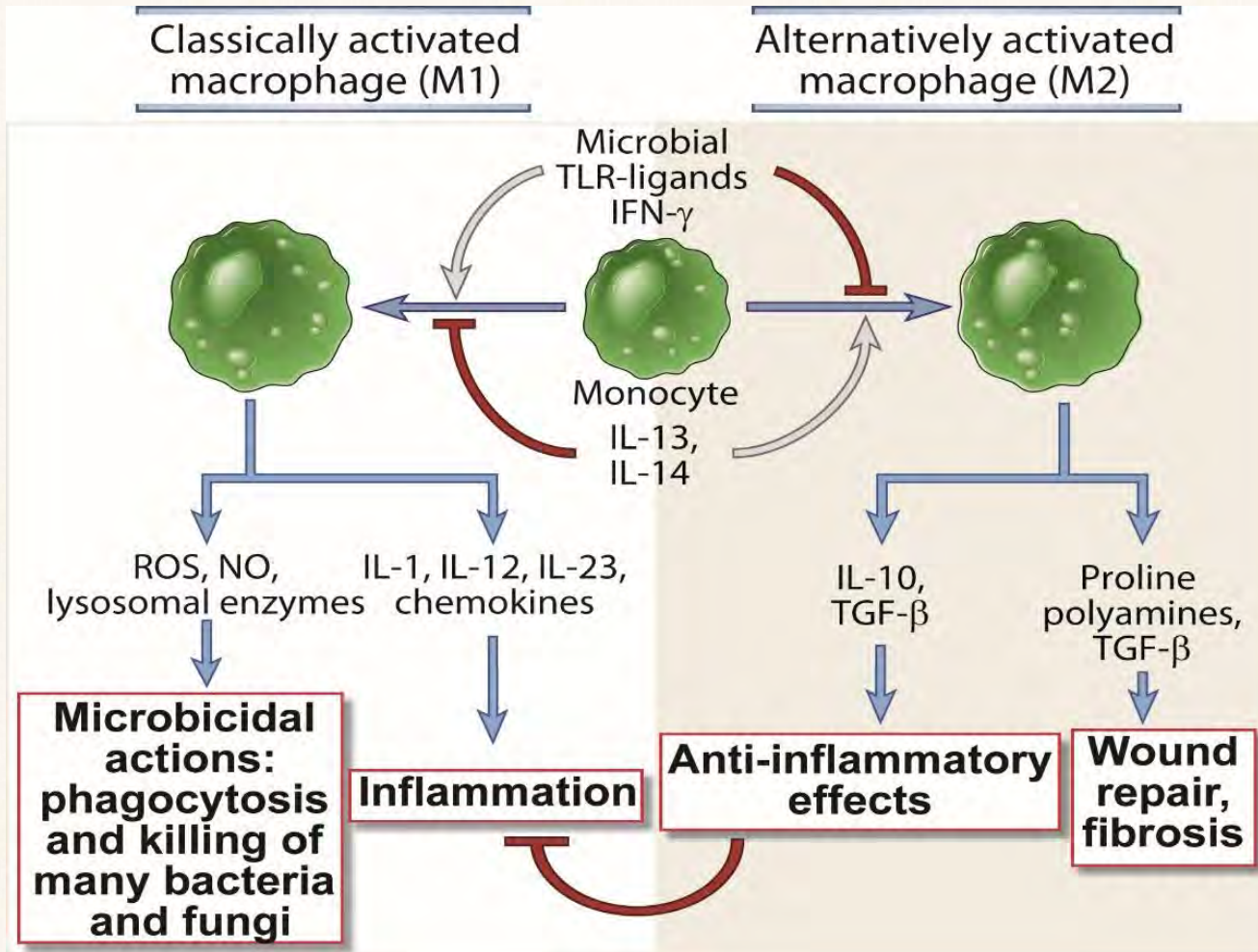
2. Gyulladásos citokinek, kemokinek

A makrofágok szerepe az akut gyulladásban: gyulladásos citokinek

A Gram- baktérium eredetű LPS aktiválja a makrofágokat, melyek **gyulladásos citokineket termelnek**



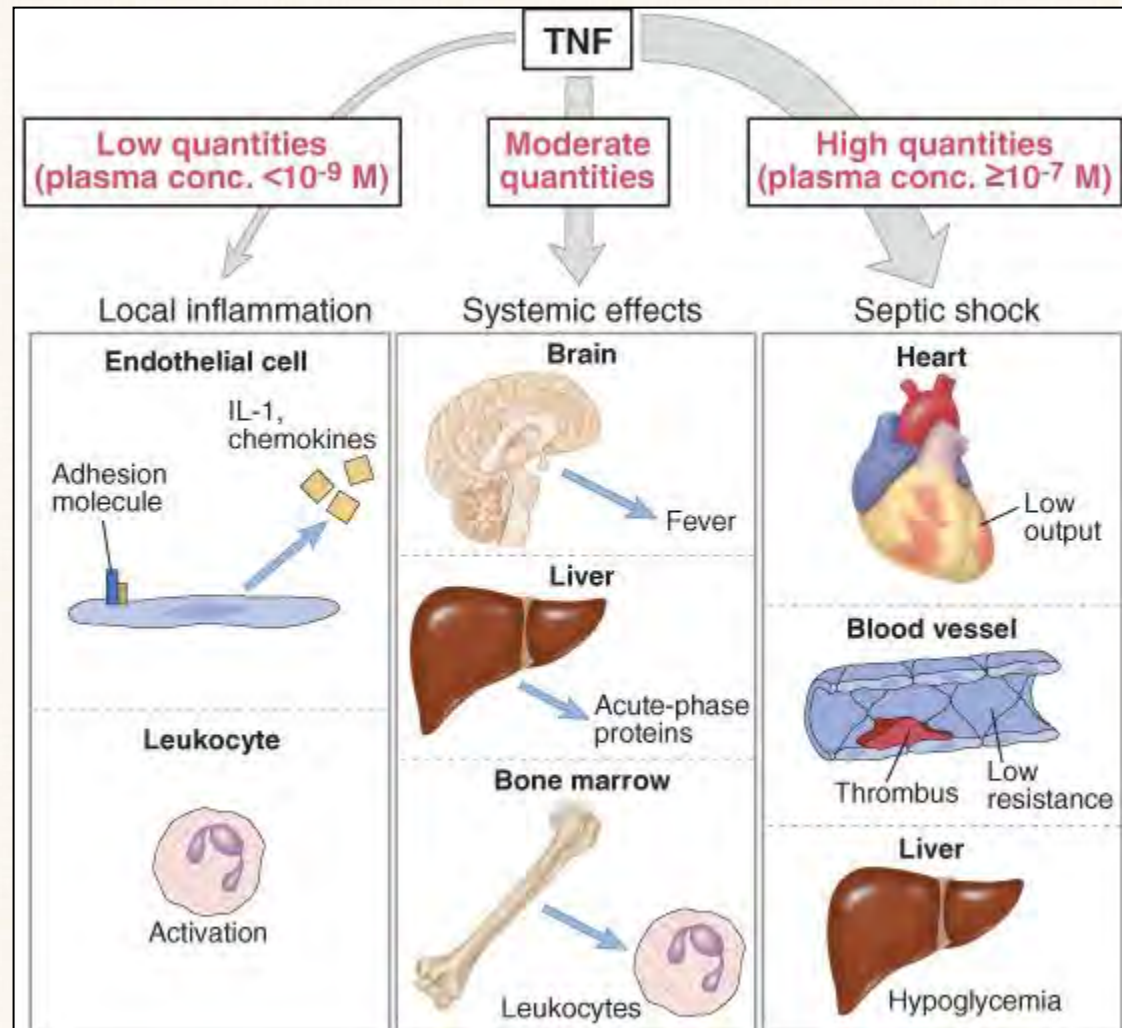
Makrofág polarizáció a gyulladásban



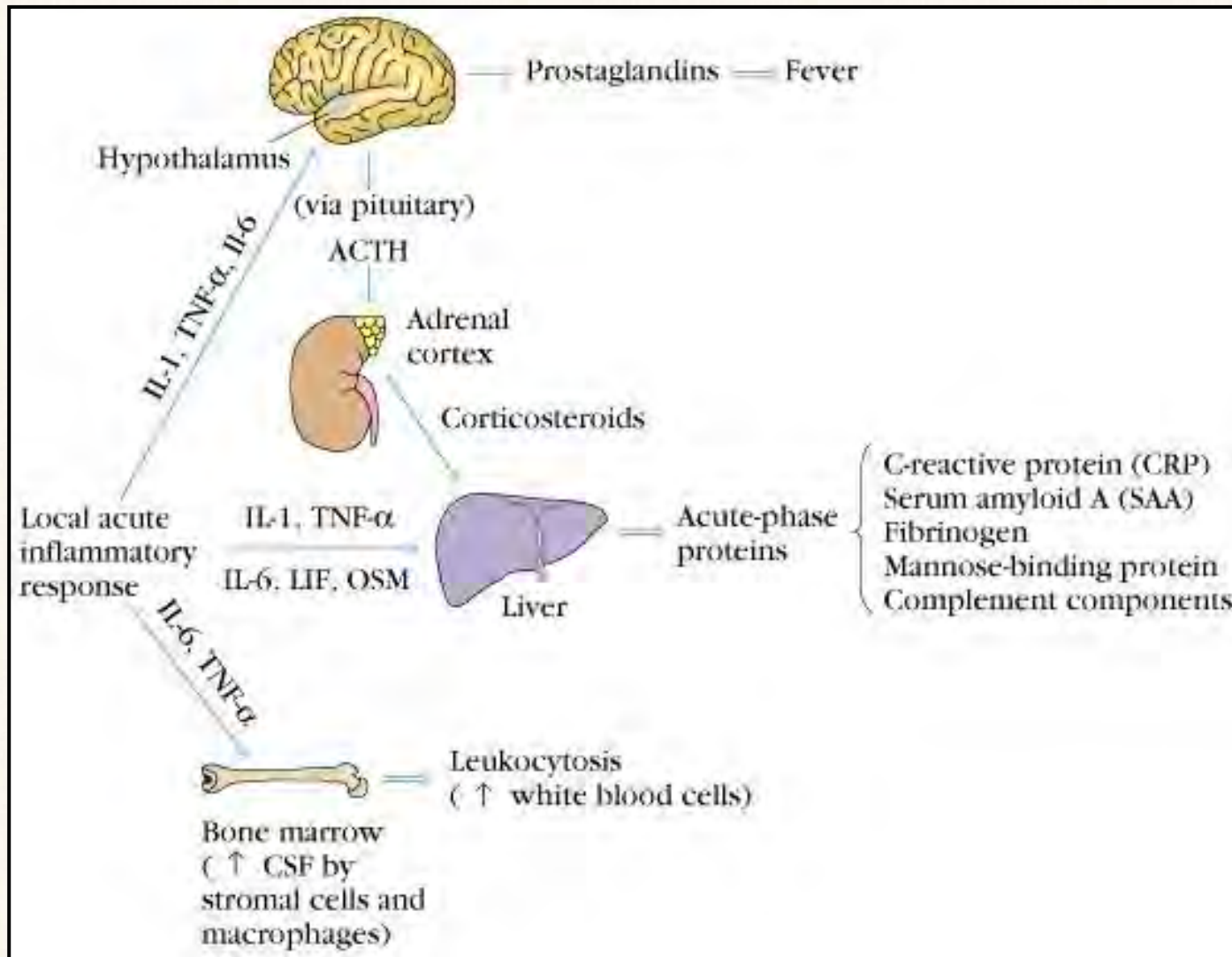
Abbas, Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology 7th Edition, 2012.

Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Immunobiology, 2005.

A TNF koncentráció függő hatásai gyulladásos reakcióban



A gyulladási citokinek szisztémás hatásai



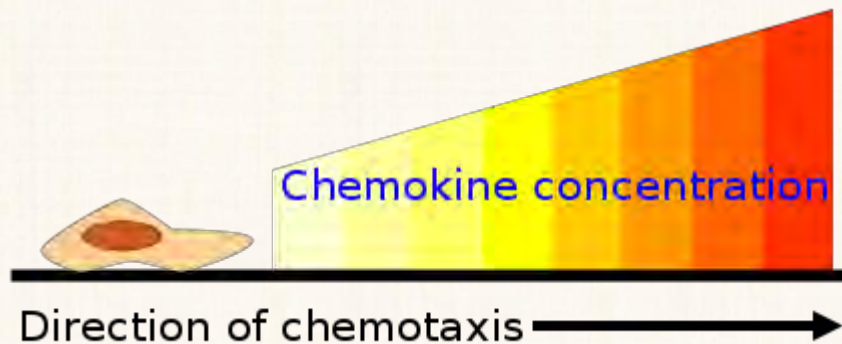
Kemokinek

- Kemotaktikus citokinek: „csalogató” molekulák

Funkciójuk: Kemotaxis indukálása:

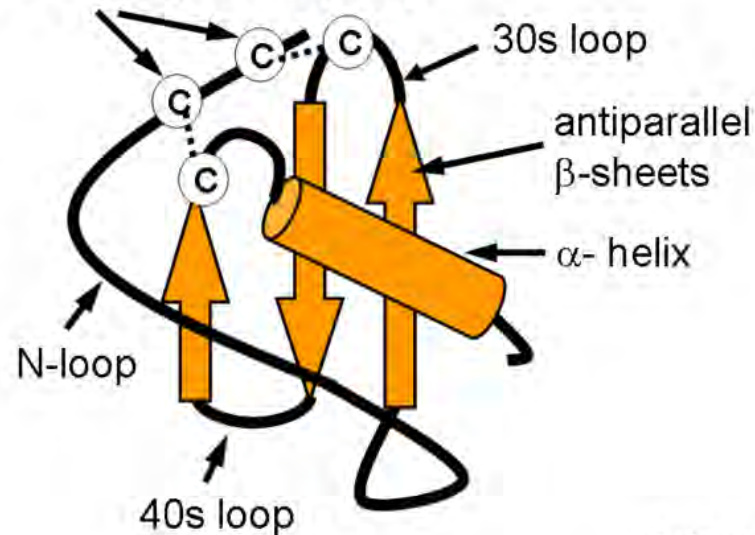
- sejtek vándorlásának
- toborzásának irányítása
- adhéziójának fokozása

- Limfociták vándorlása a nyirokcsomóba
- Effektor limfociták „homing”-ja
- Fagocita sejtek vándorlása a gyulladásos területre
- Homeosztatis kemokinek: normál immunszöveti szerkezet



Kemokinek szerkezete

Three dimensional structure of chemokines
disulphide bridges of Cys-Cys



© Kohidai, L.

- „kis citokinek”: MW: (8-10 kD)
- 4 konzervált helyen levő cisztein (C) →
- Görög kulcshoz hasonló harmadlagos szerkezet

„C” elhelyezkedése alapján csoportosítás:

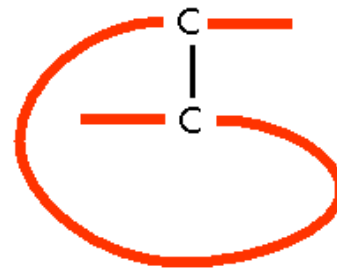
(Cysteinek megjelenése)

a kemokinek (CXC)

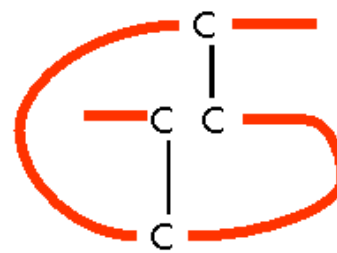
b kemokinek (CC)

g, d kemokinek

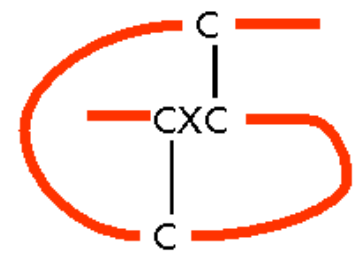
Structure of chemokine classes



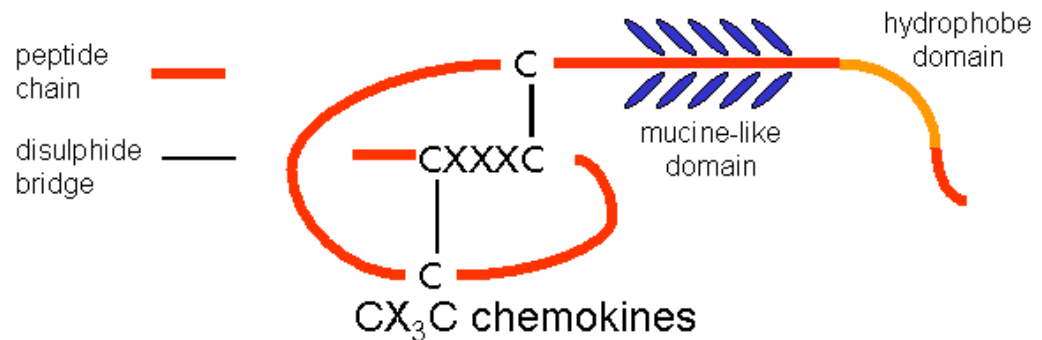
C chemokines



CC chemokines



CXC chemokines

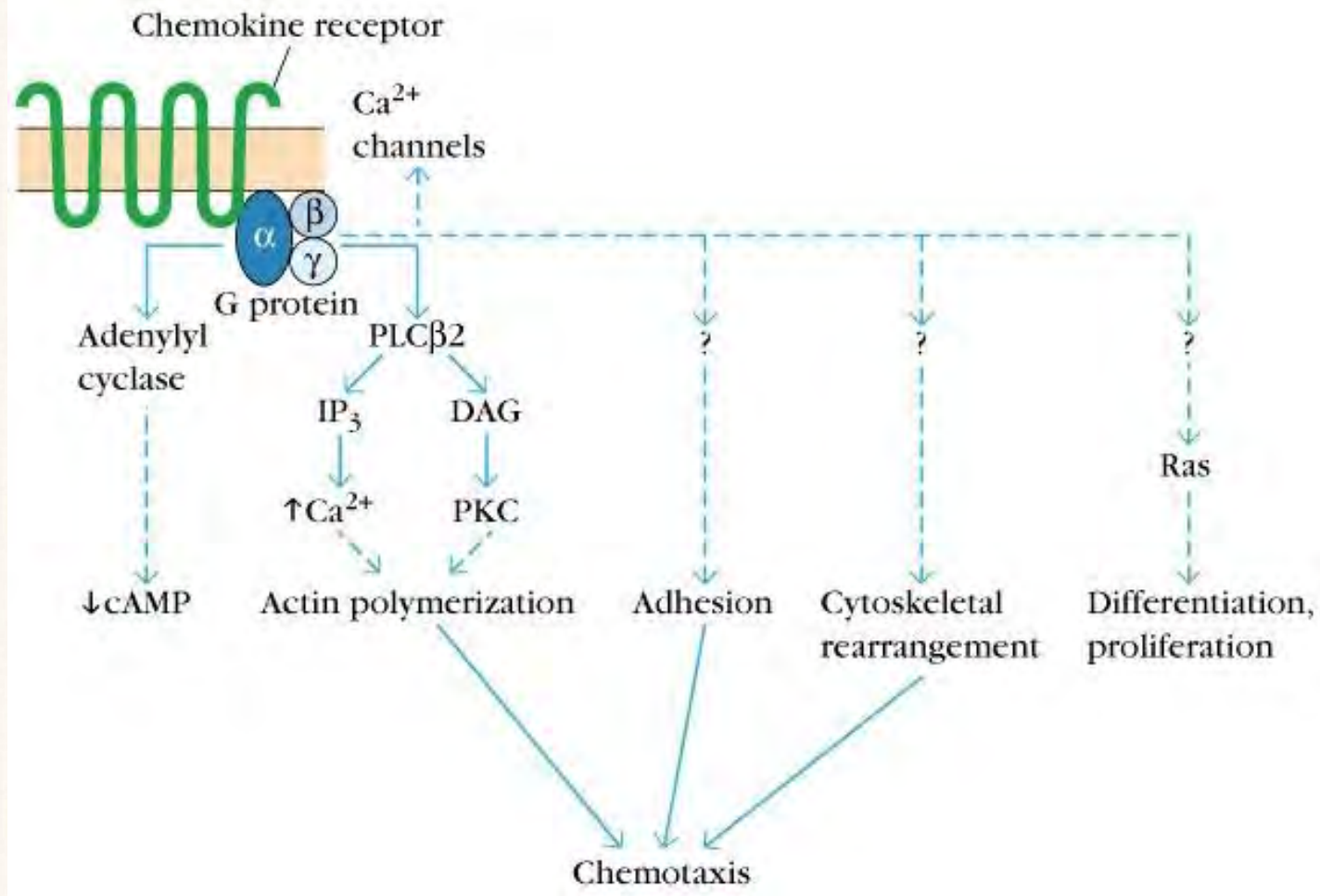


CX₃C chemokines

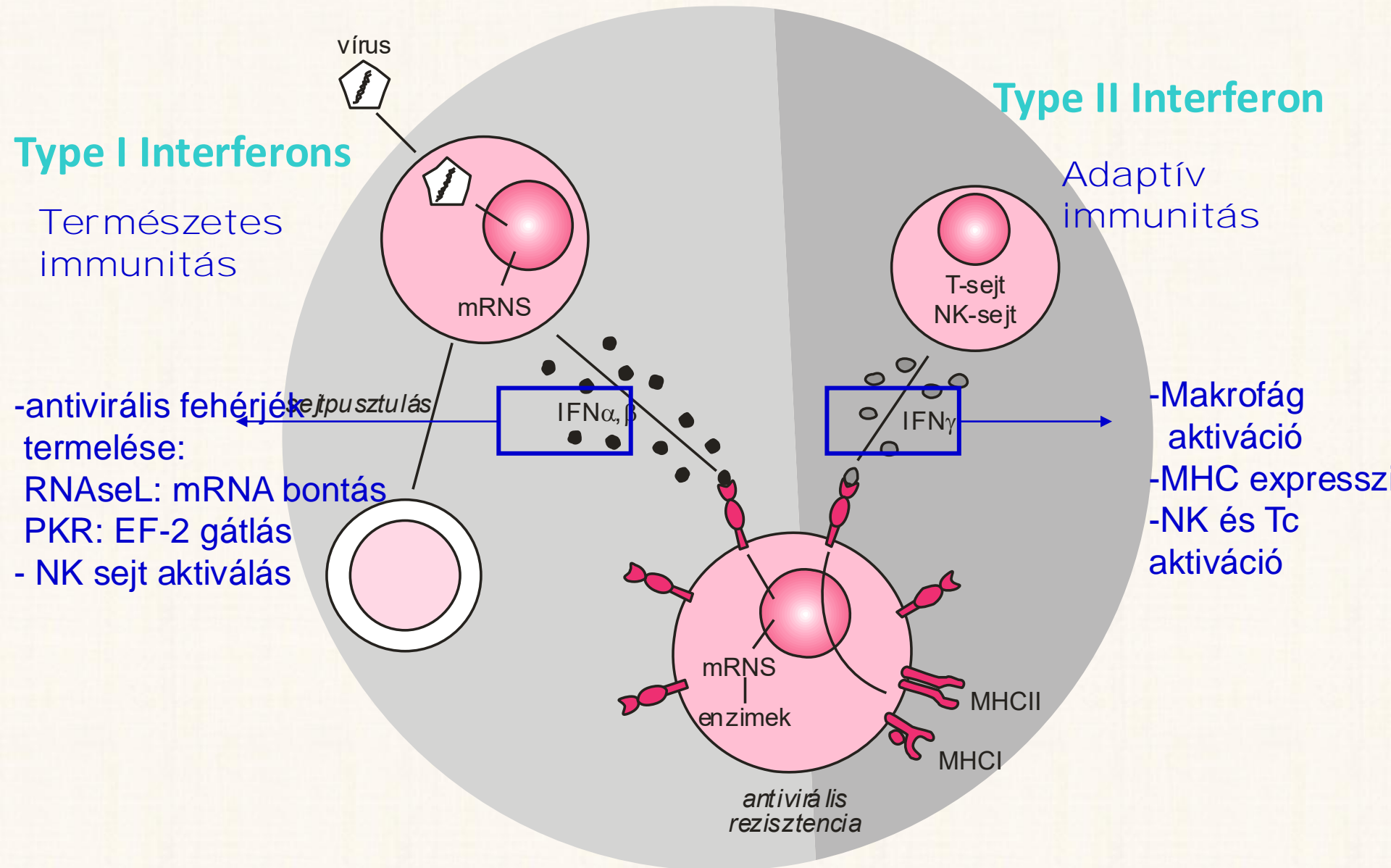
© Kohidai, L.

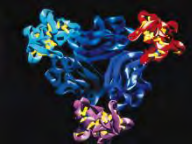
CXCL8(IL-8), CCL3,4 (MCP, MIF)

Chemokines signal through receptors coupled with G-proteins



Az interferonok antivirális hatásai:





Biologic Actions of Type I Interferons (2)

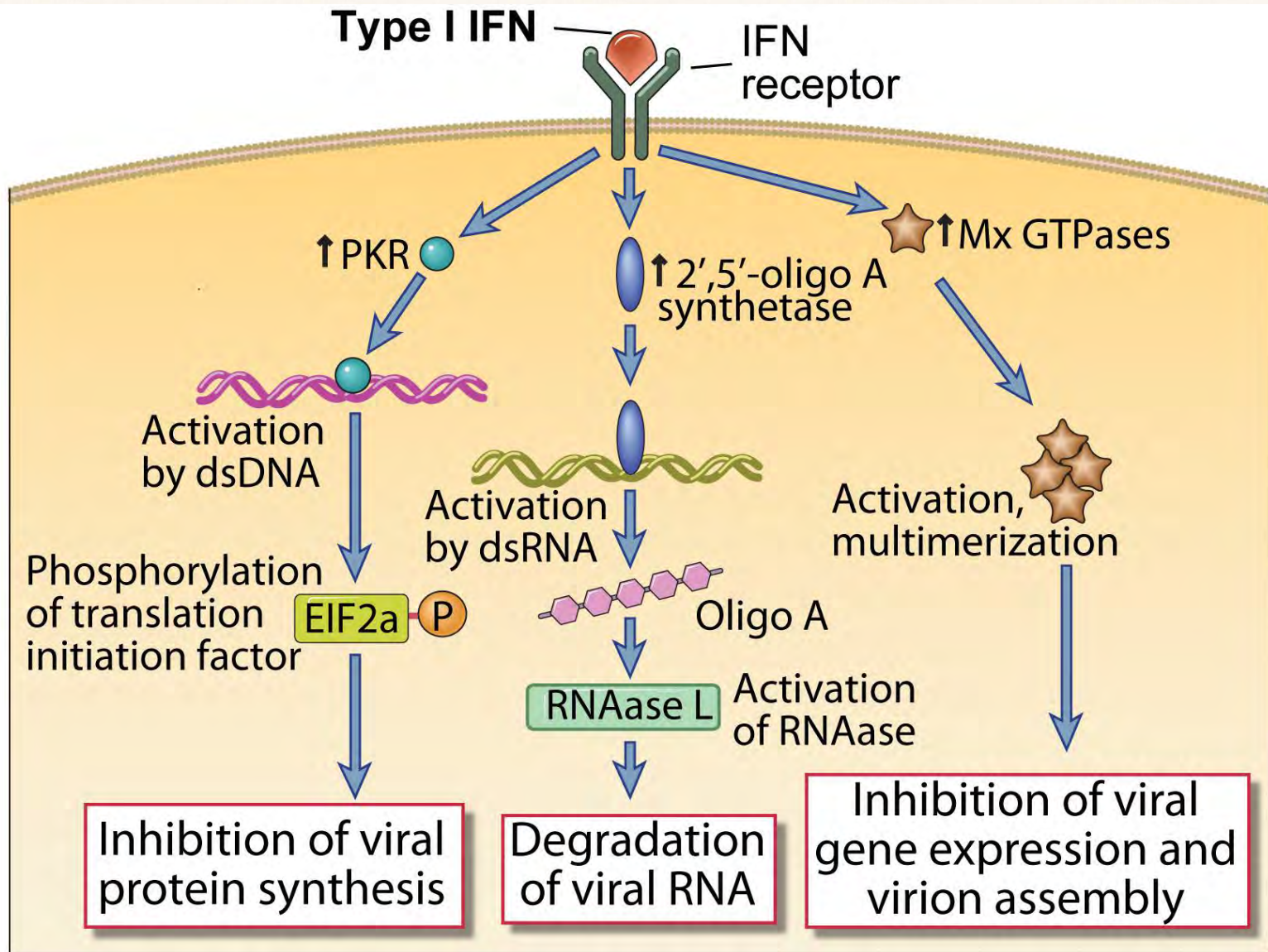
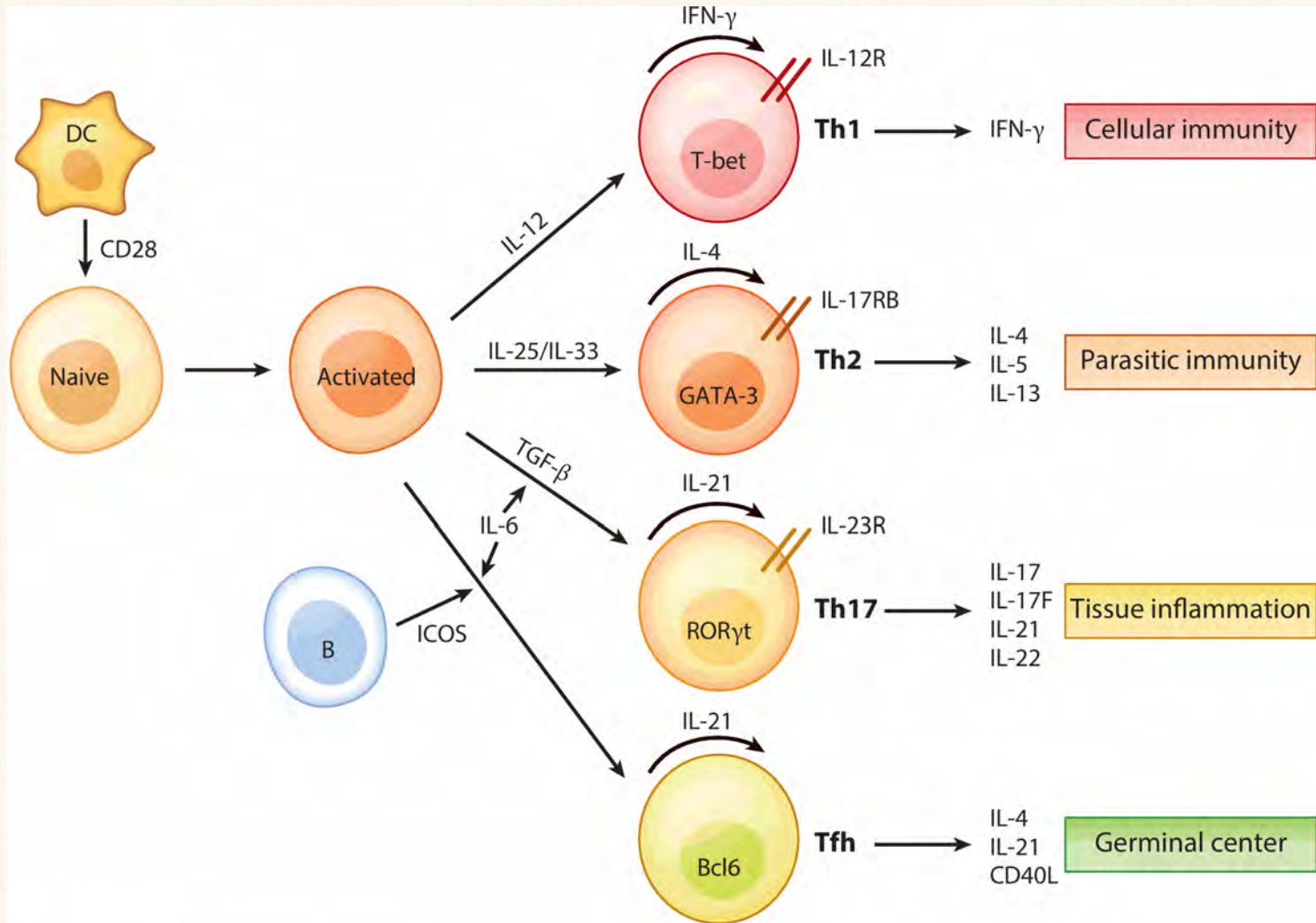


Fig. 4-15

A citokinek funkcionális csoportjai:

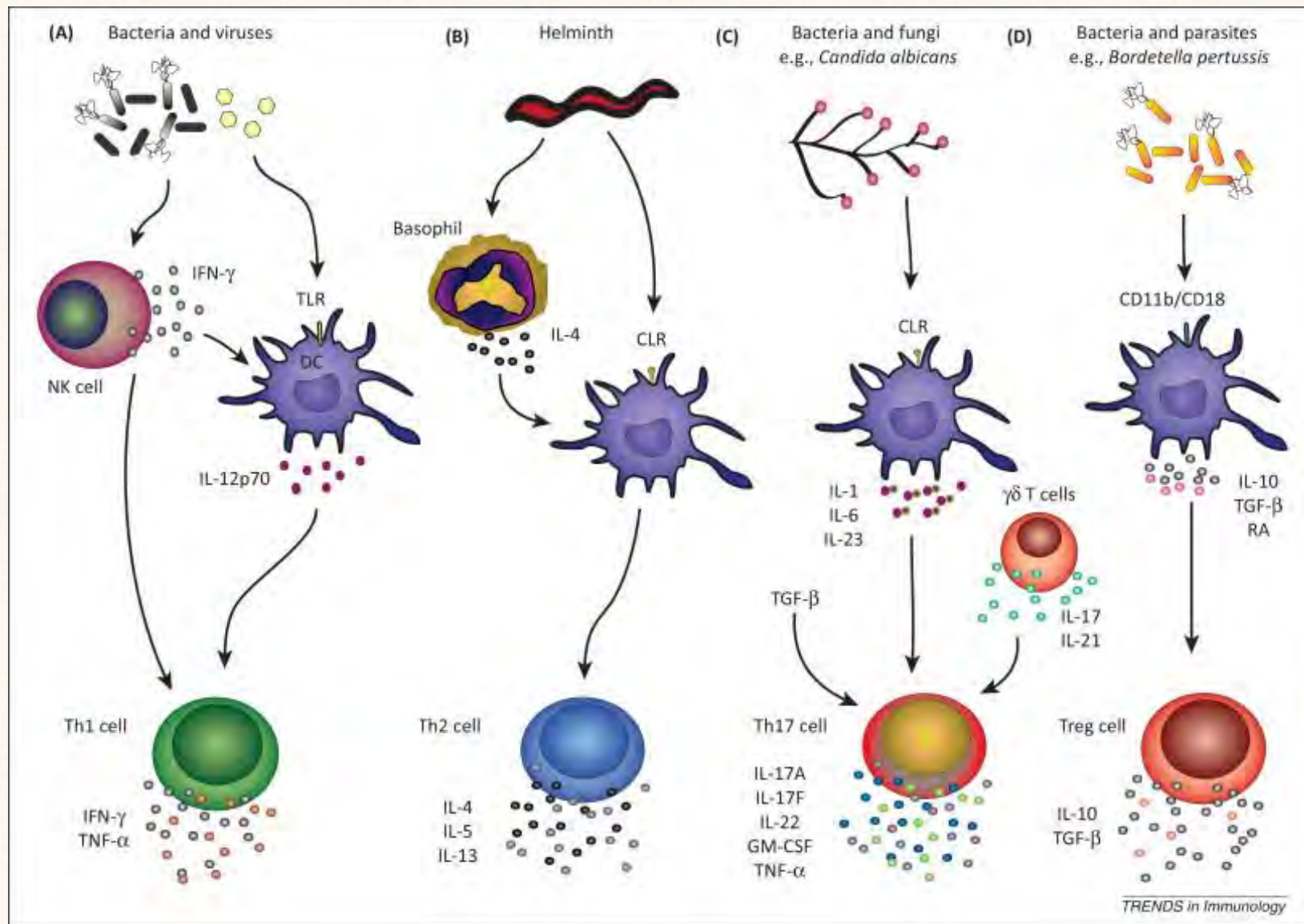
3. A specifikus immunválaszt szabályozó citokinek

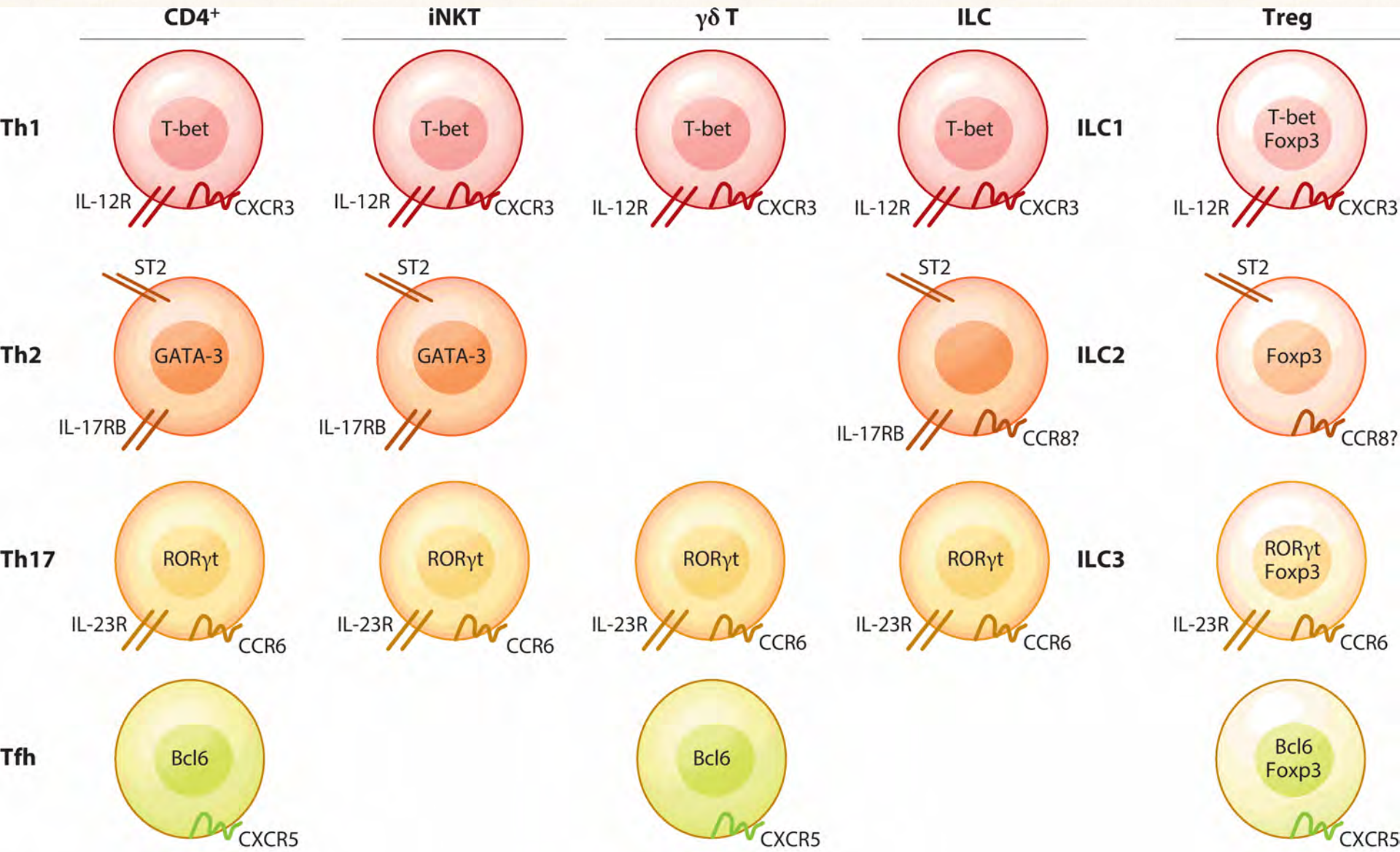
T helper sejt polarizáció

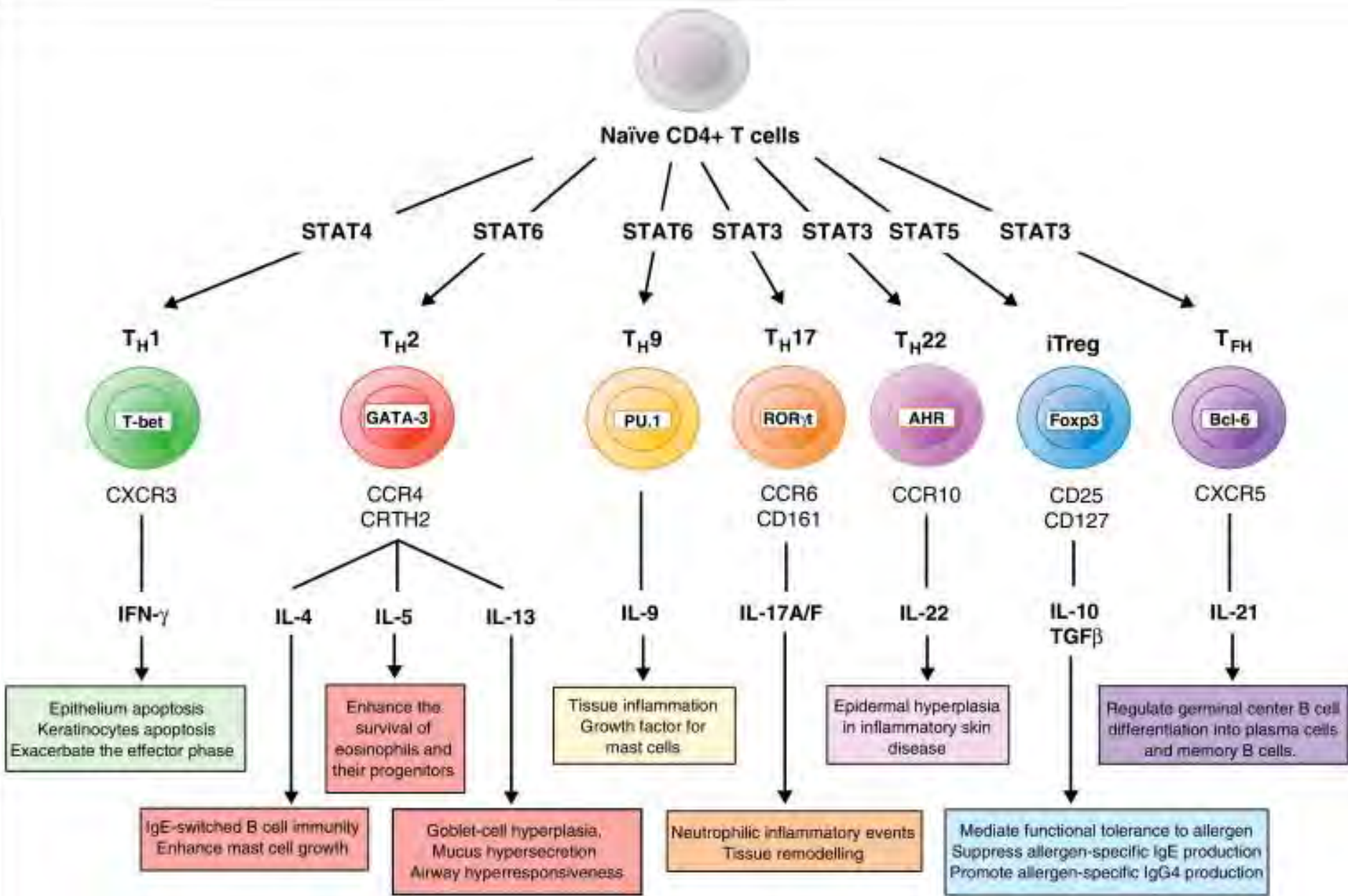


AR Dong C. 2021
Annu. Rev. Immunol. 39:51-76

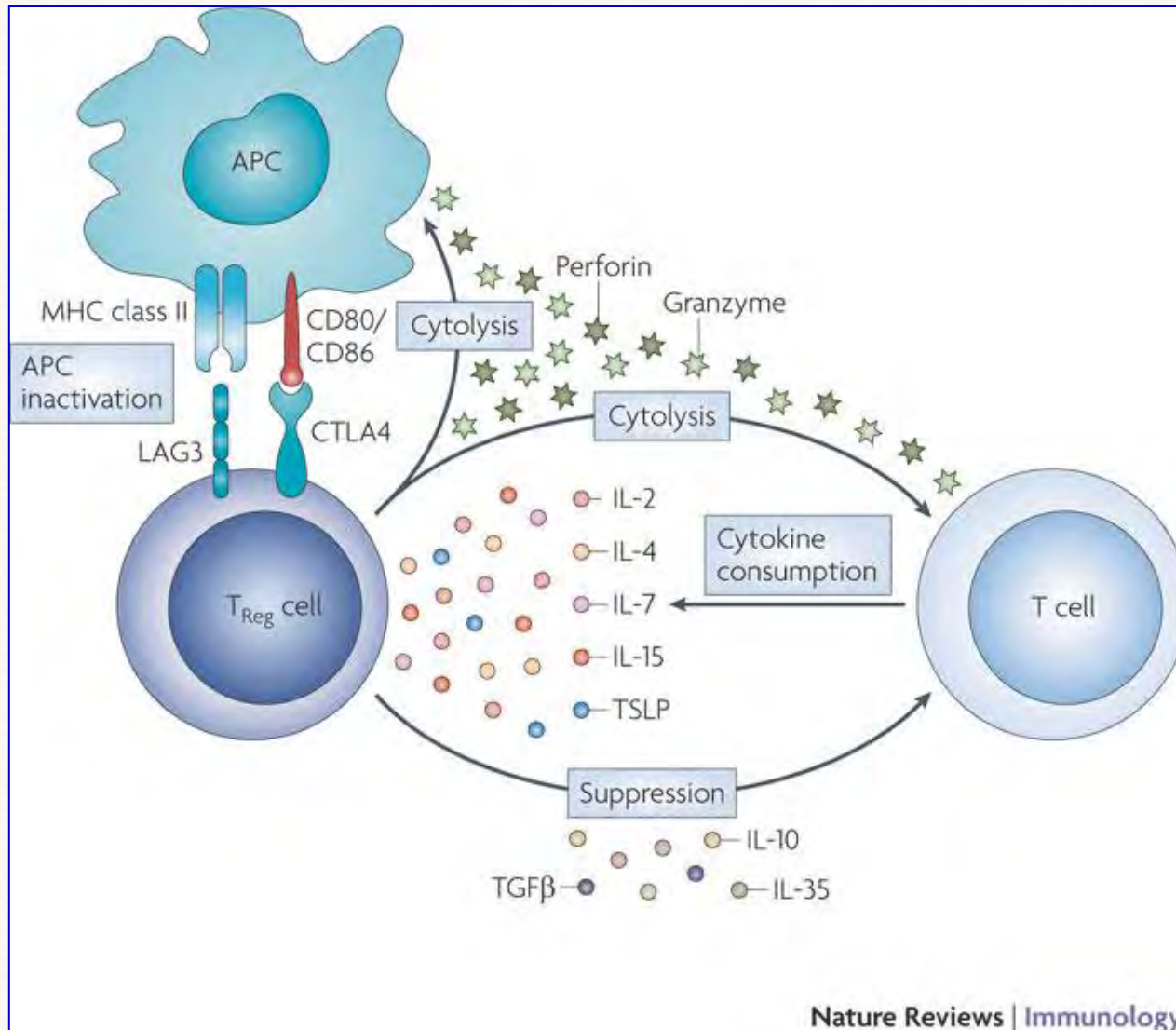
Dendritikus sejt polarizáció



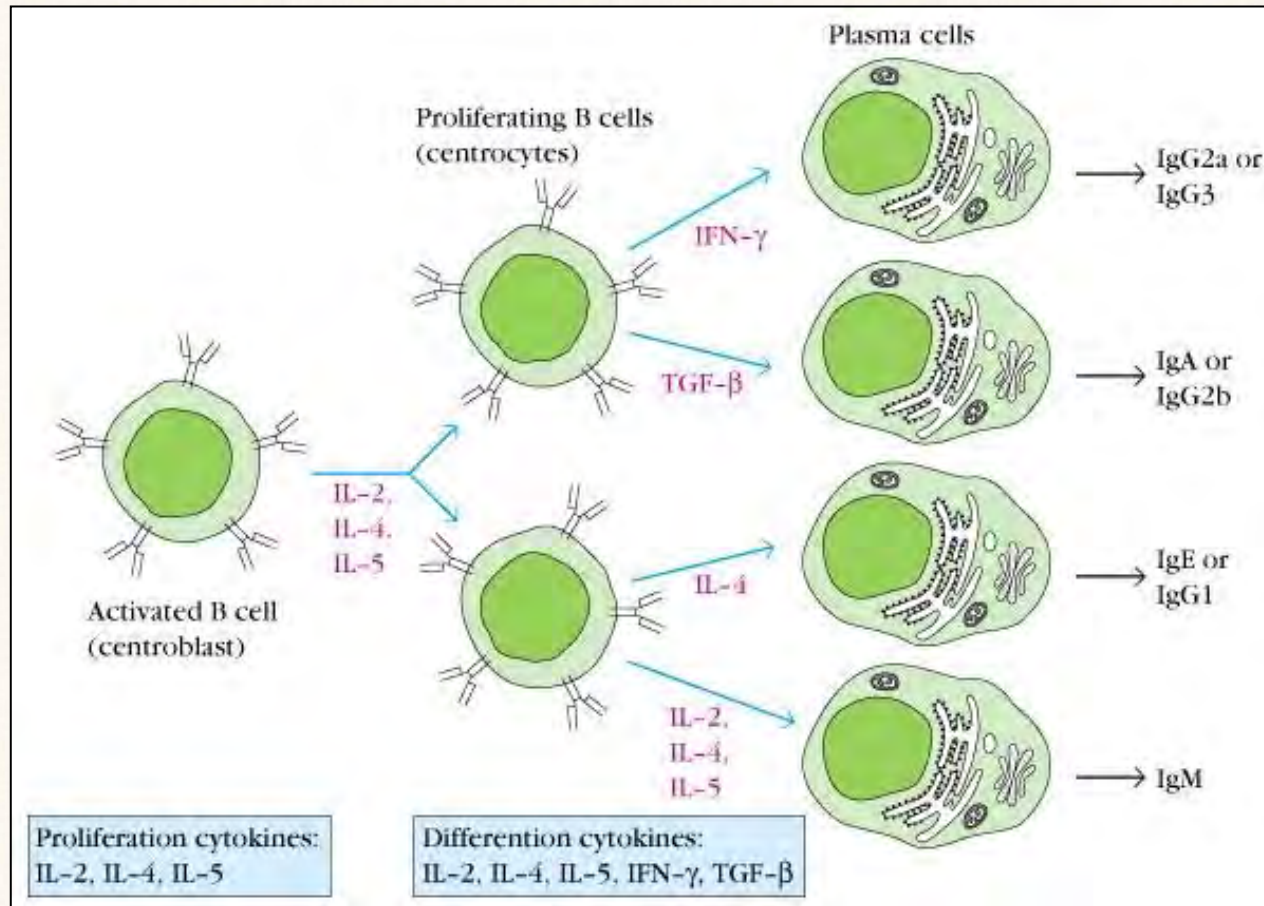




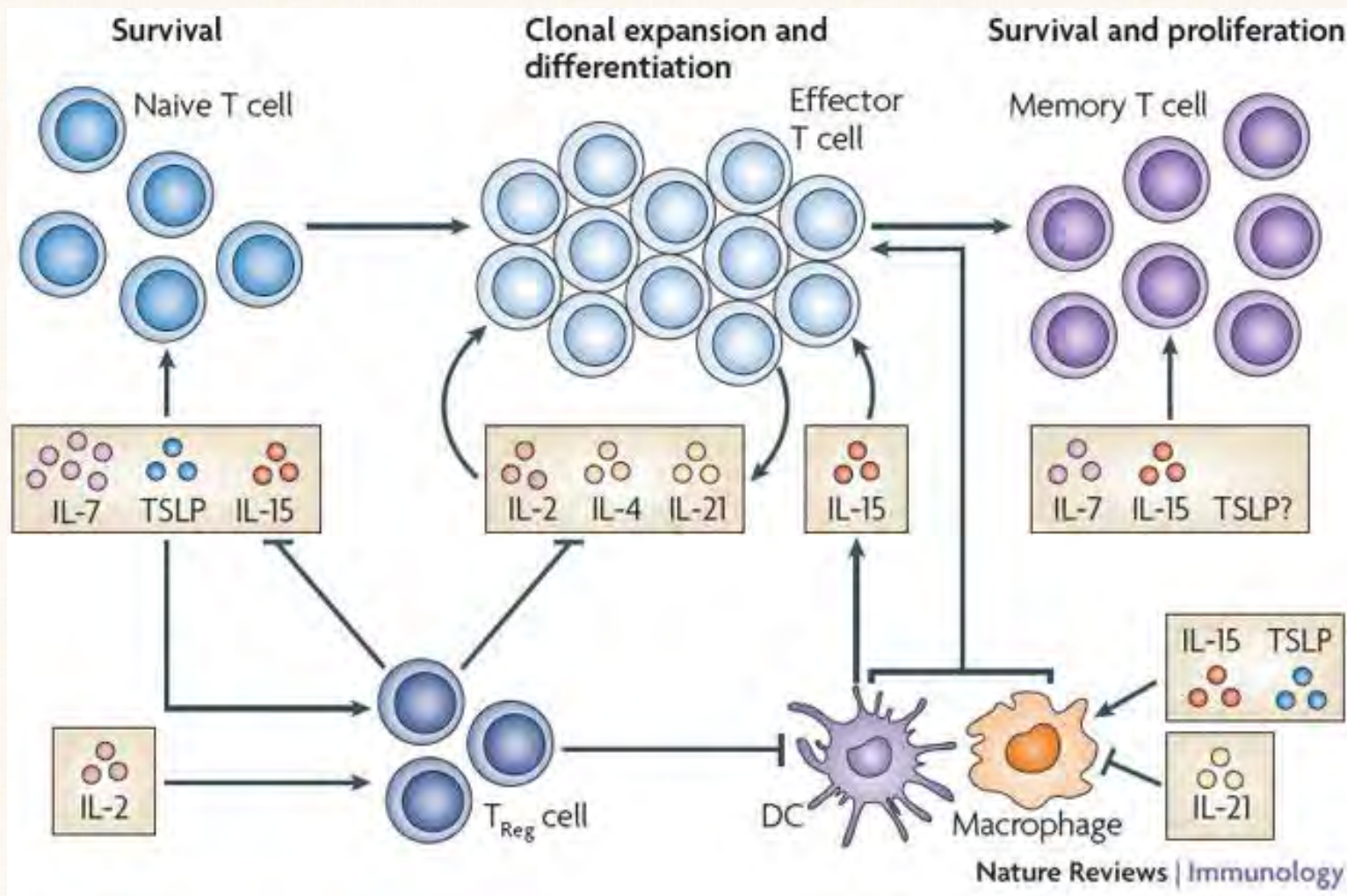
Mechanisms of T cell regulation by Treg cells



Citokinek szabályozzák a B sejt aktivációt, proliferációt és izotípus váltást.



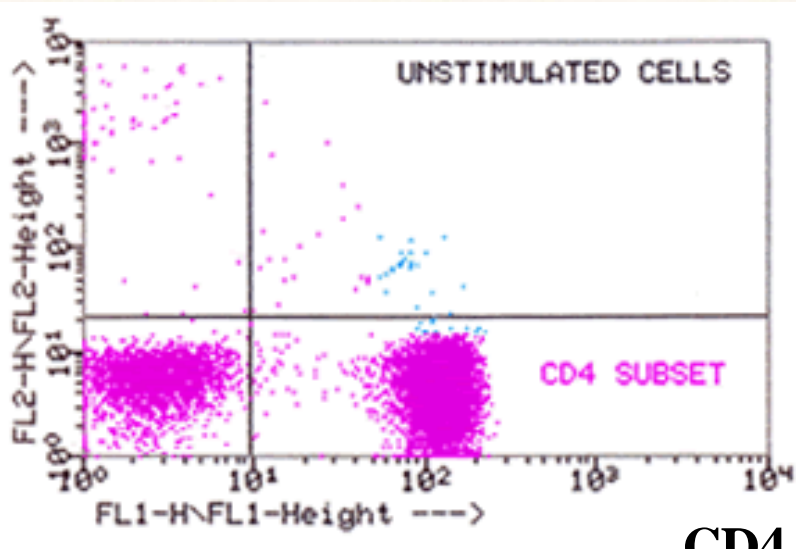
Citokinek szerepe a T sejt túlélésben: IL-7, IL-15



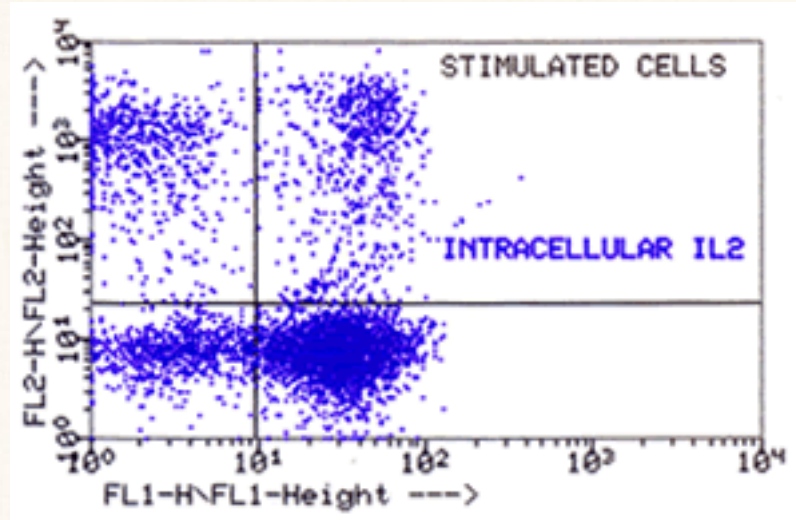
Citokin mérési módszerek

Intracelluláris citokin mérés

IL2-PE



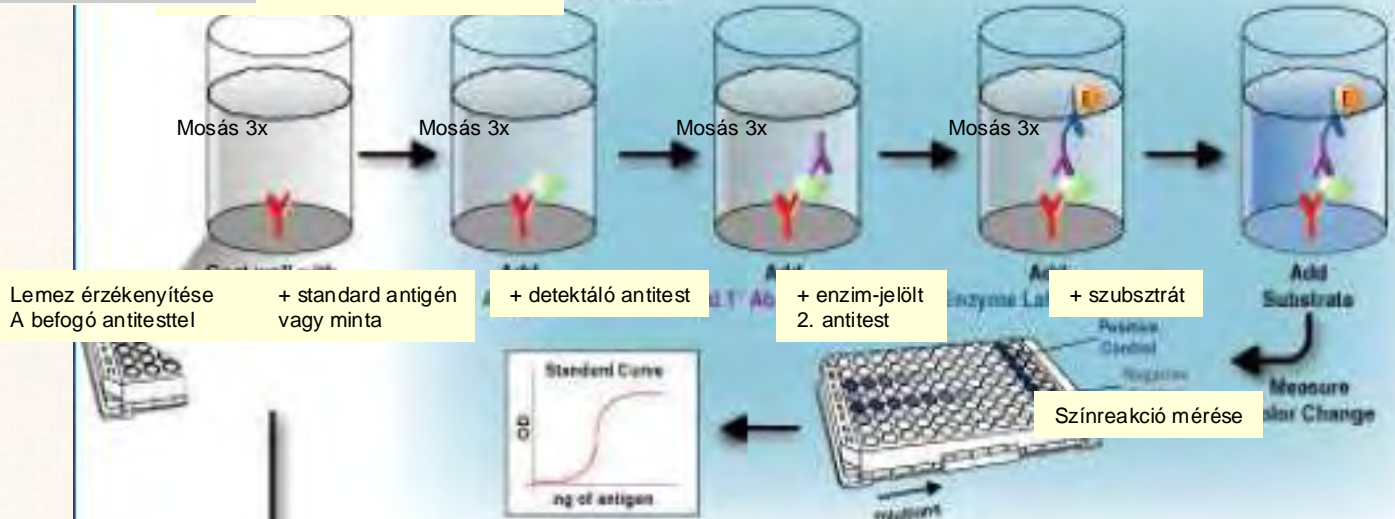
CD4-FITC



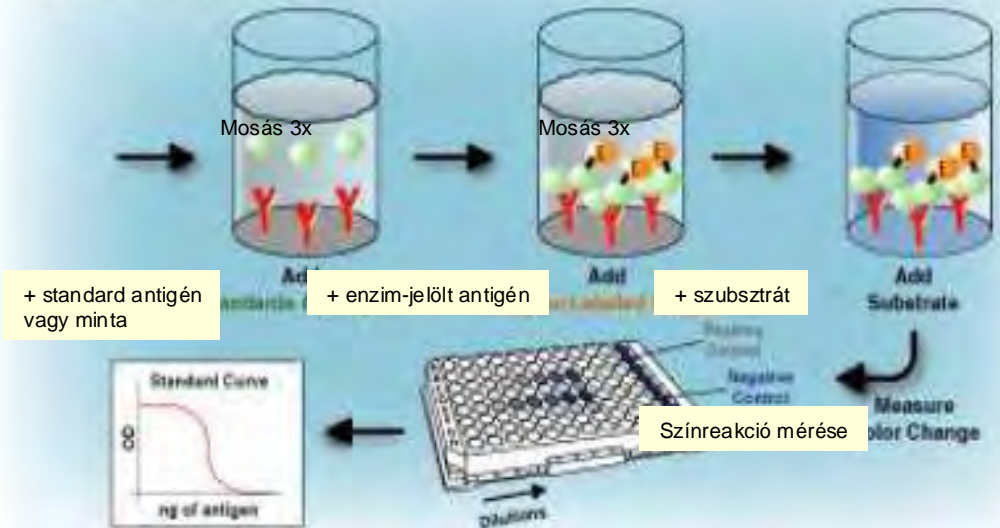
1. PMA/ionomycin stimulálás brefeldin jelenlétében 4-24 óra 37C
2. Sejtfelszíni jelölés: CD3/CD4
3. Intracelluláris jelölés: IL-2, IL-10, TGFbeta

Citokin ELISA

Indirect ELISA



Kompetitív ELISA

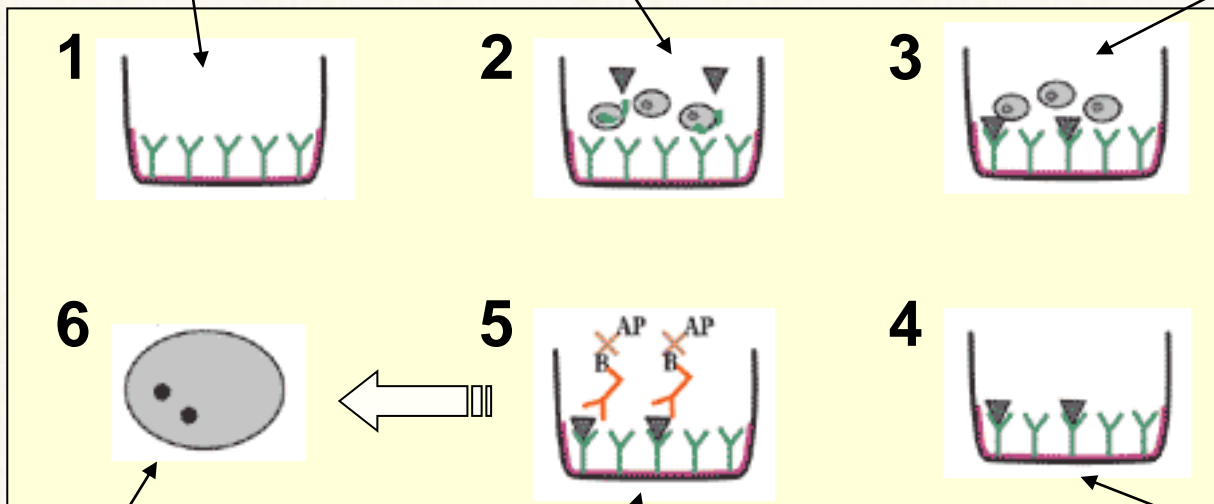


ELISPOT

Anti-humán IFN γ -val bevont nitrocellulóz filter a vályú alján

IFN γ -t termelő stimulált sejtek

A szekretált IFN γ hozzákötődik a befogó antitesthez



Precipitáló szubsztráttal előhívjuk a spotokat.

AP / HRPO enzimmel konjugált riporter antitesttel detektáljuk a lekötődött IFN γ -t

A sejteket és a nem kötődő fehérjéket lemoszuk

Mikrogyöngy klaszter detektálása



A vörös lézer a mikrogyöngyökben található vörös és infravörös festékét is gerjeszti, lehetővé téve a gyöngy besorolását valamelyik klaszterbe a lehetséges 100 közül.

Cytokine-Based Therapies In Clinical Use

Agent	Nature of agent	Clinical application
Enbrel	Chimeric TNF-receptor/IgG constant region	Rheumatoid arthritis
Remicade	Monoclonal antibody against TNF- α receptor	Rheumatoid arthritis
Interferon α -2a	Antiviral cytokine	Hepatitis B Hairy cell leukemia Kaposi's sarcoma
Interferon α -2b	Antiviral cytokine	Hepatitis C Melanoma
Interferon β	Antiviral cytokine	Multiple sclerosis
Actimmune	Interferon γ	Chronic granulomatous disease (CGD) Osteopetrosis
Neupogen	G-CSF (hematopoietic cytokine)	Stimulates production of neutrophils Reduction of infection in cancer patients treated with chemotherapy
Leukine	GM-CSF (hematopoietic cytokine)	Stimulates production of myeloid cells after bone-marrow transplantation
Neumega	Interleukin 11 (IL-11), a hematopoietic cytokine	Stimulates production of platelets
Epogen	Erythropoietin (hematopoietic cytokine)	Stimulates red-blood-cell production

Aldesleukin

Interleukin 2 (IL-2)

Metastatic renal cell cc., melanoma



Köszönöm a figyelmet



Tudásközpont



Zsolnay Negyed



Kodály-Központ



Kiállító Tér