

Dr. Csonka Katalin

A veleszületett immunitás sejtes és humorális komponensei, az immunrendszer elsődleges védelmi vonalai

Segédlet a BSc záróvizsgára való felkészüléshez

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen készült az Európai Unió támogatásával.

Projekt azonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014

Immunológia

Segédlet a BSc záróvizsgára való felkészüléshez

Készítette: Dr. Csonka Katalin

SZTE, 2020

A veleszületett immunitás sejtes és humorális komponensei, az immunrendszer elsődleges védelmi vonalai

(veleszületett immunitás mieloid és limfoid úton keletkező sejtjei, azok jellemzése, fagocitózis, intracelluláris ölési mechanizmusok, védelmi vonalak, akut gyulladás folyamata, leukocita rolling, komplement rendszer)

A veleszületett immunitás – az első immunológiai védelmi vonal:

Az **immunrendszer** a szervezetet külső és belső kórokozóktól védő rendszer, ami molekuláris és sejtes védőmechanizmusokból szerveződik és a neuro-endokrin rendszerrel összehangoltan működik.

- Az immunrendszer érzékszerv, amely a szervezet külső és belső mikrobiológiai környezetének észlelésére alkalmas, de megfelelő válaszreakciókra is képes.

A fertőző ágensek – vírusok, baktériumok, gombák és különböző paraziták – leküzdésére kétféle immunrendszer fejlődött ki: a **veleszületett** (természetes) és az **adaptív** (szerzett) immunrendszer.

A két rendszer egymásra épülve, számos **sejtes (celluláris)** és **oldékony (humorális)** faktora révén szorosan együttműködve tartja fenn az immunhomeosztázist és a hatékony védelmet.

A veleszületett immunitás a korai védelmet biztosítja a mikroorganizmusok ellen.

Fő alkotói:

- **fizikai és kémiai barrierek**, mint pl. az epithel sejtek és az általuk termelt kémiai anyagok
- **neutrofil granulociták, makrofágok, dendritikus sejtek** - mieloid eredetű fagocita sejtek
természetes ölő sejtek (NK), természetes limfociták (ILC) - limfoid eredetű sejtek
- vérben előforduló proteinek; a **komplementrendszer** tagjai valamint az egyéb gyulladásos fehérjék
- a koordinációs szerepet betöltő **citokinek**
- **felismerés:** A természetes immunitás elemei a mikroorganizmusok nagyobb egységeire jellemző molekulákat (**PAMP!**) receptorok segítségével ismerik fel!

A veleszületett immunitás védelmi vonalai:

A külvilággal érintkező testfelületek **fizikai és kémia akadályt (barrier)** jelentenek a behatoló kórokozók számára:

Epitélium: mechanikai védelem - bőr és a bél-, húgy-, ivar-, légutakat bélelő epitélsejtek szoros rétege, a béltraktus sav- és enzimtartalma (pepszin), a szem- és orrvádék enzimejei (lizozim)

Anatómiai határ

bőr: gátolja a patogén bejutását, pH 3 – 5 gátolja a növekedést

nyálkahártya: normal mikrobiálisflóra verseng a kötőhelyekért és tápanyagért, nyálka elirányítja, a csillók eltávolítják a mikroorganizmust

Fiziológiai határ

Hőmérséklet: fiziológiás hőmérséklet és a láz gátolja egyes patogének növekedést

Alacsony pH: gyomorban a legtöbb mikroorganizmus elpusztul

Kémiai: enzimek: lizozim (nyál, könny) bontja a bakteriális sejtfalat, pepszin (bél)
antibakteriális peptidek: defenzinek, kriptidin (vékonybél)
komplement feloldja a mikroorganizmusokat és elősegíti a fagocitózist

Celluláris védelem: fagocitózis/endocitózis

számos sejt **receptorok segítségével** felismeri, felveszi és lebontja a mikroorganizmusokat
hivatásos **fagociták** (monocita/makrofág, neutrofil, dendritikus sejt)

Gyulladás

szöveti sérülés és fertőzés hatására az erekből anti-bakteriális fehérjéket és peptideket tartalmazó folyadék jut a szövetbe, véráramból fagocita sejtek lépnek át az érintett szöveti területre

A veleszületett immunitás **mieloid** útvonalon és **limfoid** útvonalon keletkező sejtjei:

monociták: a fagocita sejtek vérben keringő elő alakjai, szövetekben makrofágokká vagy dendritikus sejtekké differenciálódnak

makrofágok: betolakodók felismerése, bekebelezése és eliminálása, szövettörmelékek eltakarítása, antigének bemutatása **APC** (Antigen Presenting Cell), citokinek, növekedési faktorok, kemoattraktánsok, hormonok termelése által részt vesznek a gyulladás folyamatában, a tumorok elleni védelemben, szövetek újraképzésében és az immunsejtek funkcióinak szabályozásában

dendritikus sejtek (Dendritic cell, Dc): az éretlen Dc a szövetekben, patogén felvételt követően érett dendritikus sejtté válik és a nyirokcsomóba vándorol, hivatásos **APC**, fő típusaik: a) **mieloid DC-k:** Langerhans sejt, b) **limfoid DC-k:** tímusz DC-k, plazmacitoid DC-k (pDC), **follikuláris DC-k:** antigént natív állapotban tartják

granulociták: **neutrofil:** fagocitózisra képesek, szöveti sérülés hatására vándorlás (chemotaxis), kórokozók eliminálása (szabad-gyökök, degeneratív enzimek), citokin-termelés, **gyulladásos** folyamatok fő sejt résztvevője

eozinofil: paraziták elleni védelem, allergiás reakciók, **bazofil:** IgE-t kötő Fc-receptor (FcεRI)-allergiás reakciók effektor sejtjei

hízósejtek: keringésben nincsenek jelen: különböző szövetekbe vándorolnak, **allergiás** folyamatok fő effektor sejtjei (FcεRI a felszínen)

NK sejtek (Natural killer cells): felszínén nincs T-sejt receptor és CD3, tumorelles hatása, szerepe a Dc-k oktatásában – közvetlen/közvetett módon a vírus fertőzött sejtek eliminálása

ILC-k (Innate lymphoid cells): szerepe a limfoid szövetek fejlődésében, az anyagcsere homeosztázisában és a mikrobiális fertőzésekkel szembeni veleszületett immunitásban

A veleszületett immunitás, immunológiai felismerés, receptorok:

A **patogén-asszociált molekuláris mintázatok** (Pathogen associated molecular patterns, **PAMPS**) ligandumai a gazdaszervezet evolúciósan konzervált **mintázatfelismerő receptorai** (Pathogen recognition receptors, **PRR**) számára, amelyek kötődés után képesek aktiválni a természetes immunválaszt.

Toll-like receptorok (TLRs): számos sejten található, **transzmembránreceptorok**, szerkezet: extracelluláris domén: a leucinban gazdag ismétlődéseket (leucin rich repeats, LRR) tartalmaz (PAMP kötés), intracelluláris domén: Toll/IL-1 receptor interakció (TIR) domén (szignalizáció) ligandumspecificitás eltérő: **sejtfelszíni TLR-ek:** TLR2-lipoprotein, TLR4-LPS, TLR5-flagellin, TLR6-zimozán, **endoszómális TLR-ek:** nukleinsav alapú ligandok: TLR3-dsRNS, TLR7-8-ssRNS, TLR9-DNS

Mannóz receptor (CD206): **membránkötött C-típusú lektin**, makrofágokon, fagocitákon, CRD-domén szénhidrátot (mannóz) köt, baktériumok, gombák, paraziták felismerése, fagocitózis indukálása

Scavenger receptor: **membránreceptor** makrofágokon, ligand: lipoproteink (G+ és G- baktériumok), apoptotikus sejtek eltávolítása, fagocitózis indukálása

Mannóz kötő lektin (Mannose binding lectins, MBL): **kollektin, szolúbilis** receptor szérumban, ligandjai: szénhidrát-oldalláncok terminális cukormolekulája mannóz, fruktóz, glukóz vagy N-acetilglukozamin, komplementrendszer: lektin út elindítása, opsonizáció

A PRR-ek ligandkötés után képesek szabályozni a gyulladásos és immunmodulátor citokinek termelődését.

A veleszületett immunitás, humorális válasz, citokinek:

A **citokinek** sejtek közötti kapcsolatokat létrehozó, kis molekulatömegű glikoproteidek, amelyek **citokinreceptorokhoz** kötődve fejtik ki hatásukat. Az **információtovábbításban** és az **immunválasz szabályozásában** játszanak fontos szerepet, a sejtek aktiválására, proliferációjára és/vagy differenciálódására kifejtett hatásuk révén.

Szabályozzák: a sejt növekedést, differenciálódást, sejthalált, sejtek és más citokinek aktiválását, deaktiválását

Tulajdonságaik: - a természetes és az adaptív immunrendszer sejtjei is termelik
- termelésük csak szükség szerint, limitált (nincs raktározott előforma)
- szintézisük géntranszkripció által limitált, a keletkező mRNS rövidéletű
- szignáltranszdukciós utakat aktiválnak

Hatás jellemzői: autokrin, parakrin, endokrin hatás, pleiotrópia, redundancia, szinergisztikus, antagonistikus

Osztályozás működésük alapján

- Defenzinek
- Kemokinek
- Interferonok
- Interleukinek
- Hemopoetinek
- Angiogenetikus
- Növekedési faktorok, hemopoetinek
- Kolónia stimuláló faktorok
- A TNF (és NGF) család tagjai
- TGF-ek, activin-ek, inhibinek

A citokinek szerepe

- fertőzést követő **gyulladásos reakciók** (TNF α , az IL-1 és az IL-6 citokinkaszád)
- **effektor válasz szabályozása:** naiv CD4+T-sejtek az antigén-bemutatás körülményeitől és citokinektől függően Th-effektor sejtekké differenciálódnak (**Th1-Th2 egyensúly**)
- alkalmazása **terápiás céllal:** TNF α gátló kezelés - autoimmunbetegségek

Akut gyulladás folyamata:

A szervezet gyorsan kialakuló válasza valamilyen szövetkárosító hatásra. Célja, hogy a védekezés fontos elemei – leukociták és plazma fehérjék – eljussanak a károsodás helyszínére és megakadályozza a fertőzés, szövetkárosodás tovaterjedését, majd végső soron a szöveti integritás helyreállítása.

Három fő komponense:

- (1) az érintett **erek átmérője megnő**, ami fokozott vérátáramlást eredményez
- (2) növekszik az **érfal átjárhatósága**, plazmakomponensek kiáramlása a szövetekbe
- (3) a **leukociták kivándorlása** a kis erekből, felhalmozódásuk és aktiválódásuk a károsodás területén

Klasszikus tünetei:

pír (rubor), **duzzanat** (tumor), **melegség** (calor), **fájdalom** (dolor), **funkcióvesztés** (functio laesa)

Kiválthatja:

fertőzések, trauma, fizikai és kémiai ágensek (égés, fagyás, sugárzás), **szöveti nekrosis, idegen test** (szálka, varrat), **immunreakciók** (hiperszenzitivitási reakciók, autoimmun folyamatok)

Hatásai és molekuláris mediátorai:

- **vazodilatáció:** prosztaglandinok, nitrogén-monoxid
- **fokozott érfal permeabilitás:** vazoaktív aminok (**hisztamin, szerotonin**), anafilatoxinok **C3a és C5a**, bradykinin, leukotriének, PAF (platelet activating factor)
- **kemotaxis és leukocita aktiváció:** **C3a és C5a**, kemokinek
- **láz:** IL-1, IL-6, TNF (tumor necrosis factor), prosztaglandinok
- **fájdalom:** prosztaglandinok, bradykinin (9 AS peptid)
- **szövetkárosodás:** neutrofilek és makrofágok által termelt: lizoszomális enzimek, oxigén metabolitok, nitrogén monoxid (NO)

Leukocita rolling:

A **gyulladás területén** a felszabaduló mediátorok hatására az **endotélsejteken fokozódik az adhéziós molekulák kifejeződése**, elősegítve a gyulladásban **résztevő sejtek kitapadását**, majd **kijutását az erekből a szövetekbe (extravazáció)**.

Endotélsejt:

- **P-szelektin** (szinte azonnal),
- **E-szelektin** (néhány órával később),
- **ICAM** (intracellular adhesion molecule),
integrinek ligandja

Fehérvérsejt:

- **sialil-Lewis** (S-Le) glikoproteinek,
- **integrinek** (LFA-1 [leukocyte functional antigen], MAC-1 vagy CR3)

Lépései:

- **Lassulás:** gyulladásos mediátorok hatására (leukotrién B₄, komplement fragment C_{5a}, hisztamin) az **endotélsejtek felszínén P-szelektin** expresszió, **vérerek kitágulása** – a leukociták lassabb áramlása
- **Gördülés:** “rolling adhézió”: szelektinek és sziálsav tartalmú ligandjaik **gyenge kölcsönhatása** (gyorsan kialakul és szétválik), a leukociták **sodródása lelassul**, **az endotélsejtekhez tapadva, azokon gördülnek**
- **Aktiváció:** aktivált (IL-8 hatására) leukociták **integrinjei** az endotélsejtek **ICAM** molekuláival lépnek tartósabb kölcsönhatásba (**ICAM–LFA-1**)
- **Szoros adhézió:** a **gördülés megáll**, a leukocita szétterül
- **Diapedesis:** endotélsejt kontrakció, leukocita **becsúszik az endotélsejtek közötti résen, érből való kilépés**
- **Migráció:** kivándorolt fehérvérsejtek a **kemotaktikus molekulák koncentrációgrádiens irányában** eljutnak pl.: a behatolt kórokozókhoz

Fagocitózis és intracelluláris ölési folyamatok:

Fagocitózis: az endocitózis egyik típusa, soksejtűekben a **mikrobák és a szervezet elpusztult sejtjeinek bekebelezésére** irányuló folyamat.

Fagociták: neutrofil granulociták, makrofágok, dendritikus sejtek

Folyamata:

1. Target (mikroba/partikulum) felismerése/kötése **receptorokkal:**

- közvetlenül (mikróbát ismeri fel pl.: mannóz receptor, Dectin-1 receptor) vagy közvetetten (pl.: opsonizáció, a kórokozó felszínének befedése, fagociták komplement receptorai kötik)

2. Citoszkeletális átrendeződés, állabakkal körülvett target lefűződése, **fagoszómába** kerülése

3. Pusztítás a (**fagoszóma** és a **lizoszóma** egybeolvadásából) **fagolizoszómában**

Fagociták ölési mechanizmusai: **acidifikáció** (pH= \sim 3.5-4, bakteriosztatikus vagy baktericid hatás), **oxigén szabadgyökök** (O_2^- , H_2O_2) egyéb **reaktív gyökök** (NO) termelése, **antimikrobiális** (defenzinek, kationos fehérjék) **peptidek**, **enzimek** (lizozim, savas hidrolázok) termelése, **kompetíció** (laktoferrin- Fe kötés és B12 vitamin kötő fehérje termelése) által

Intracelluláris ölési folyamatok:

1. **Oxigén független:** kationos fehérjék (katepszin), lizozim, laktoferrin, hidrolitikus enzimek termelése

2. **Oxigén függő:** „**respiratory burst**”

a. **Mieloperoxidáz független:** NADPH-oxidáz enzimkomplex: a molekuláris oxigént redukálja szuperoxid-anionná (O_2^-), ami szuperoxid-dizmutáz (SOD) hatására hidrogénperoxiddá (H_2O_2), hidroxil-gyökké (OH^-) alakul

b. **Mieloperoxidáz függő:** H_2O_2 -ből mieloperoxidáz hatására hipoklorit (OCl^-), majd szinglet oxigén keletkezik (1O_2)

Komplement rendszer:

A vérben és a különböző testnedvekben inaktív állapotban jelenlévő, egymást láncreakcióban **aktiváló faktorok**, a kaszkádot **szabályozó molekulák**, valamint az egyes komponensek aktivációs fragmentumait megkötő **receptorok** összessége. A veleszületett immunitás legfontosabb humorális eleme, mely az adaptív immunválasz szabályozásában is részt vesz. **Aktivációja 3 úton** indulhat el:

Biológiai hatásai:

- aktiváló felszínen (kórokozók, megváltozott saját sejtek) bekötött fragmentumok (C3b, C4b, C3i) **opszoninként fokozzák a fagocitózist**
- MAC **a targeten** (baktérium, vírussal fertőzött, tumoros vagy apoptotikus sejt) **pórust formál, annak lízisét okozza**
- anafilatoxikus peptidek (C3a, C5a): **gyulladás serkentő hatás**
- **immunkomplexek eltávolítása a keringésből**
- **saját sejtek védelme**

Szabályozása:

- **C1 inhibítor (C1inh):** C1r-t és a C1s-t disszociálja a C1q-ról, MASP-t disszociálja az MBL-ről
- **H faktor:** alternatív út C3 konvertáz kialakulását gátolja, I faktor kofaktora gátláskor
- **C4b-kötő fehérje (C4BP):** klasszikus út C3 konvertáz gátlása, I faktor kofaktora
- **I faktor:** C4b-t és C3b-t hasít, CR1-et, H-faktort, C4BP-t használva kofaktorként
- **S-protein (vitrinektin):** C5b-7 komplexhez kötődik, gátolja a MAC működését
- **Bomlást elősegítő faktor (Decay Accelerating Factor, DAF):** alternatív útnál spontán C3 aktivitás kontrollja: gátolja a B faktor C3b-hez kötődését/előidézi a kötődött Bb faktor leválását

Fázisai	Klasszikus út	Lektin út	Alternatív út
Komplement fehérje kötődés mikrobiális felszínhez vagy antitesthez	Immunkomplex (IgG vagy IgM) + C1qrs	Szénhidrát (mannóz, mannán) + MBL, MASP1, MASP2	Aktiváló felszín + C3i, B faktor, D faktor
C3 konvertáz	C4bC2a		C3bBb
C5 konvertáz	C4bC2aC3b		C3bBbC3b (+P)
Lítikus út	C5b, C6, C7, C8 + C9 (MAC)		

C1(qrs), C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9-aktiválódó faktorok, MBL (mannóz kötő lektin, mannose binding lectine), MASP1, MASP2 (MBL asszociált szerin proteázok), MAC (Membránkárosító komplex, Membrane attack complex)