



Dr. Csonka Katalin

# Az adaptív immunitás sejtes és humorális komponensei

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

Az adaptív immunitás sejtes és humorális komponensei  
(T- és B-sejtek jellemzése, TCR, BCR, immunoglobulinok  
szerkezete és funkciója, MHC I és MHC II, antigén prezentálás, T-  
sejtek érése, allergia)

## Adaptív (szerzett) immunitás fogalma, jellemzői

A szerzett immunválasz az idegennek felismert anyagok, antigének ellen **sejtközvetített (celluláris)** és **humorális** mechanizmusokra osztható. A celluláris adaptív immunitás legfontosabb antigénspecifikus elemei a **T-limfociták**, a humorális immunválasz a **B-limfociták** aktiválásának eredményeképpen **ellenanyagok (antitestek)** termelődéséhez vezet.

- **Fajlagosság (specifikus):** az adaptív immunrendszer képes specifikusan felismerni és eliminálni egy adott antigént, az **effektor funkciók az adott antigén ellen irányulnak**
- **Diverzitás:** az **antigént fajlagosan felismerő molekulák** (antigénkötő receptorok, ellenanyagok, MHC-termékek) **rendkívül nagy számát jelenti**. A T- és B-sejtek antigén-felismerő receptorainak (TCR, BCR) sokfélesége szomatikus génátrendeződés, az MHC-molekulák diverzitása nagyfokú genetikai polimorfizmus eredménye.
- **Klónszelekció:** a fajlagos immunválasz kialakulásához szükséges, hogy az **„antigén által kiválasztott” T- és B-limfociták klónjai** (megfelelő antigén specifikus receptorral rendelkező sejtek) jelen legyenek. Ez a folyamat a pozitív klónszelekció, majd a klonális expanzió, ami nagyszámú, azonos antigén-felismerő receptort hordozó effektorsejt-képződéshez vezet. Így a T- és B-sejtek általi végrehajtó funkciók ellátására hosszabb idő kell, több nap ill. hét.
- **Memória:** a klónszelekció következtében az antigént fajlagosan felismerő receptorokkal rendelkező, hosszú életű **memóriasejtek** is **képződnek**. Így ugyanazon antigén ismételtén a szervezetbe jutva az **elsődleges (primer) immunválasz** kialakulásánál gyorsabban és nagyobb hatásokkal indukálja a **másodlagos (szekunder) választ**. Egy adott kórokozóval szemben kialakulhat a az egész életen át tartó immunitás is.
- **Adoptív:** a megfelelő sejtek, ellenanyagok **átvitele más szervezetbe** a recipiens szervezetben fajlagos védettséget eredményez

## A T-sejtek és a TCR jellemzése

**T-limfociták:** csontvelői pluripotens előalakok limfoid progenitor sejtjéből képződnek. Fejlődésük a tímuszban történik, a timociták a tímuszban érnek immunkompetens T-sejtekké, a perifériás nyirokszervekbe már a **TCR-t** (T-sejt receptor) hordozó T-limfocitaként jutnak. Csak az APC-k által, az **MHC molekulákhoz kapcsolt** antigéneket ismerik fel.

**Fő típusai:**

- **T-segítő (CD4+):** alpopulációi: Th1, Th2, Th17
- **T-citotoxikus (CD8+) (CTL):** képesek direkt módon megtámadni és elpusztítani a vírussal fertőzött, vagy a megváltozott sejteket a szervezetben
- **T-regulátor (szuppresszor):** a saját struktúrák, antigének elleni immunválaszt szabályozzák, citokinek termelésével a többi immunsejt működését gátolják

**T-sejt receptor (TCR):** az immunglobulin fehérje család tagjai, **csak** az antigének MHC komplexeit, az **MHC által bemutatott epitópokat** ismerik fel. A TCR T-sejtek felszínén található, az antigén-felismerő láncokból és az ezekhez kapcsolódó CD3-komplexből áll.

T-sejt receptorok lehetnek:  $\alpha$ - $\beta$  TCR és  $\gamma$ - $\delta$  TCR (mucosalis védekezés)

**$\alpha$ - $\beta$  TCR:**

- egy  **$\alpha$  és egy  $\beta$  láncból álló heterodimer**. A láncok konstans (C) és variábilis (V) régiókból szerveződnek, variábilis régió: HVR-eket tartalmaz, antigén-kötésért/antigén specifitásért felel
- hidrofób aminosavakat tartalmazó **transzmembrán régió**
- egy **rövid citoplazmatikus farok-rész**: közvetlen jelátvitelre nem képes
- A TCR a **CD3 komplexhez** ( $\gamma$ -,  $\delta$ - és  $2\epsilon$ -láncok együttesen) kapcsolódik. A CD3 komplex a a  $\zeta$  láncon keresztül felelős a felismerést követő **jelátviteli** folyamatokért

## A B-sejtek és a B-sejt receptor (BCR) jellemzése

**B-limfociták:** csontvelői pluripotens sejtek limfoid előalakjából származnak, fejlődésük a Bursa ekvivalens szövetekben (magzati máj, majd csontvelő) történik, a csontvelőből keringésen keresztül a másodlagos nyirokszervekbe vándorolnak, hivatásos antigénprezentáló sejtek (**APC**)

- **natív antigéneket ismernek fel** az immunoglobulint tartalmazó B-sejt receptorral
- **funkció:** antigén felismerés, antigén bemutatás, ellenanyagtermelés
- aktiválás során **plazmasejtté** (ellenanyagtermelés) vagy **memóriasejtté** differenciálódnak

**B-sejt aktiváció:** antigén, makrofággal vagy T-limfocitával való kölcsönhatás, limfokinek, citokinek által

- **T-függő:** B-sejtek által felismert antigének java része nem képes a B-sejtek kellő aktiválására, **Th-sejtek** segítsége szükséges az aktivációjukhoz, aktiváció **peptid által**
- **T-független:** B-sejt aktiváció MHCII és Th-sejtek nélkül, **poliklonális aktiváció poliszacharid által**, de gyenge memória alakul ki

**T-independes 1 (TI-1):** az antigén különböző részei a BCR-hez és más sejtfelszíni receptorokhoz (pl. LPS-kötő receptor /CD14) **egyidejűleg** kötődnek

**T-independens 2(TI-2):** sűrűn elhelyezkedő, ismétlődő, azonos epitópok (pl. szénhidrát komponensek a mikroorganizmusok falában) **BCR keresztkötések**et hoznak létre

**B-sejt receptor (BCR):** sejtfelszínen kifejeződő **immunglobulin (IgD és monomer IgM)** felelős az **antigének felismeréséért**, a B-sejt aktiváció beindításáért, a plazmasejtek által termelt immunglobulin közvetíti a B-sejtes immunválaszt

- oldott vagy sejtasszociált antigének felismerése, proteinek, poliszacharidok, nukleinsavak, bizonyos lipidek, kisméretű molekulák (haptének)

# Immunoglobulinok szerkezete és funkciói

**Definíció:** A plazma sejtek által immunogén válaszreakció során termelt glükoprotein molekulák, melyek ellenanyagként funkcionálnak.

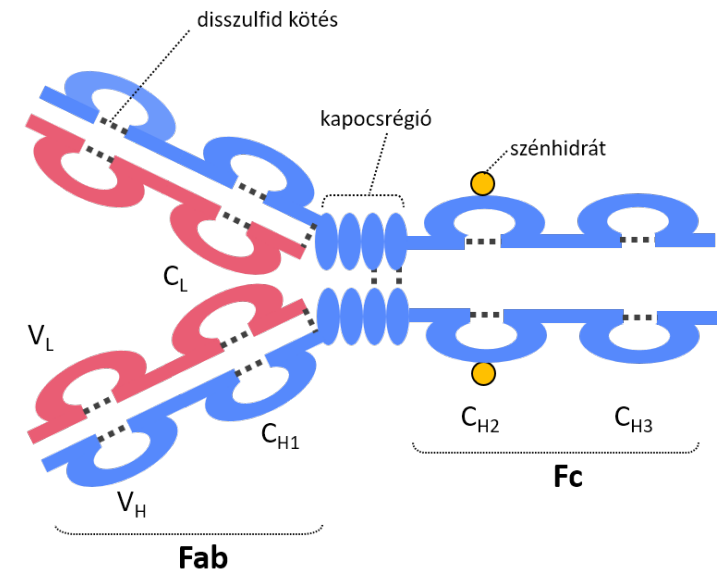
## Felismerés és eltakarító funkciók:

- membrán kötött, antigén kötő receptor: B-sejtek érzékelik az antigént a környezetükben
- szolubilis ellenanyag: neutralizáció, opszonizáció, komplement fixálás, különböző sejtekhez történő kötés (fagociták)

## Szerkezet:

a 2 **könnyű (L)** és a 2 **nehéz (H)** polipeptidláncokat diszulfid-hidak és nem kovalens kötések tartják össze

- N-terminális domének: L- és a H-láncok **variábilis (V)** szekvenciái: **antigénkötő hely (Fab)**
- H-láncokat összekapcsoló diszulfid-hidak környezete (**kapocsrégió**)
- **konstans (C)** szekvenciákat tartalmazó C-terminális domének (**Fc-régió**): az **effektor funkciók aktiválása**



## humán Ig nehézláncok osztálya:

**IgG:** monomer, szérumban immunoglobulin, komplement fixálás

**IgM:** pentamer, komplement fixálás, monomer B-sejt felszíni antigén receptor

**IgA:** monomer, szekretált Ig (nyálkahártya immunitás)

**IgD:** monomer, B-sejt antigén receptor

**IgE:** monomer, allergiás reakciók, parazita fertőzések

## humán Ig könnyűlánc típusok:

Kappa ( $\kappa$ ), Lambda ( $\lambda$ ): Lambda 1 ( $\lambda_1$ ), Lambda 2 ( $\lambda_2$ ), Lambda 3 ( $\lambda_3$ ), Lambda 4 ( $\lambda_4$ )

**Izotípus:** a nehézlánc osztályait, alosztályait és a könnyűlánc típusait és altípusait határozza meg

**Allotípus:** az Ig gének allélikus formái határozzák meg

**Idiotípus:** az egyedi antitest molekulák variábilis régióját határozza meg, egyedi specifitásért felelős

## MHCI és MHCII szerkezet

Az MHC molekulák a **Fő hisztokompatibilitási komplex (Major Histocompatibility Complex, HLA Humán leukocita antigén)** kromoszóma régió termékei

### 3 típusú molekulát kódolhat az MHC

- **I. osztály:** MHC I. típusút minden **maggal rendelkező sejt** expresszálja (vvt-k felszínén nincs)
- **II. osztály:** MHC II. elsősorban **APC felszínén**
- **III. osztály:** nem klasszikus MHC molekulák, transzporter fehérjék, komplementrendszer fehérjéi

**MHC I. molekulák struktúrája:** endoplazmatikus retikulumban (ER) szintetizálódik két polipeptidláncból felépülő heterodimer: egy hosszú  $\alpha$ -lánc ( $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\alpha$ -3) és egy rövidebb  $\beta$ -lánc ( $\beta$ 2 mikroglobulin:), 4 régió: **citoplazmatikus régió:** foszforilációs helyek, citoskeletonhoz kötődő domén, **transzmembrán régió** (hidrofób aminosavak), **konzervált  $\alpha$ -3 domén (CD8 molekulához kapcsolódás)**, polimorfikus **peptid kötő régió** ( $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2, domének),  $\beta$ 2 mikroglobulin-stabilizáció

- **peptid kötő régió ( $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2 domén):** hipervariábilis régiók, leginkább polimorfikus helyek: két antiparallel  $\alpha$ -hélixből és 8 hajlatból álló  $\beta$ -lemezekkel határolt árok, **8-10 aminosavas** peptidek befogadása

**MHC II. molekulák struktúrája:** szintetizálódás ER-ben két polipeptidlánc:  $\alpha$ -lánc és egy kb. azonos hosszúságú  $\beta$ -lánc, 4 régió: **citoplazmatikus régió:** foszforilációs helyek, a citoskeletonhoz kötődő domének, **transzmembrán régió:** hidrofób aminosavak, **konzervált  $\alpha$ 2 és  $\beta$ 2 domének: CD4 molekulákkal kapcsolódás**, polimorfikus **peptidkötő régió:**  $\alpha$ 1 és  $\beta$ 1 domének

- **peptid kötő régió ( $\alpha$ -1,  $\beta$ -1 domén):** hipervariábilis régiók, leginkább polimorfikus helyek: két antiparallel  $\alpha$ -hélixből és 8 hajlatból álló  $\beta$ -lemezekkel határolt mindkét végén nyitott árok, **13-25 aminosavas** peptidek befogadása

## Antigén prezentálás

Az **antigén feldolgozás** az APC-k azon tulajdonsága mely során az antigén fehérjéket peptidekké alakítják majd kapcsolják MHC molekulákhoz.

Az **antigén prezentálás** az a folyamat amely során a feldolgozott antigén peptidek az MHC molekulákkal kapcsolódva a T-sejtek számára „bemutatásra” kerülnek.

**MHC I útvonal lépései:** a citoplazmatikus fehérjék szintézise, feldolgozása és bemutatása ugyanabban a sejtben megy végbe

- **endogén fehérjeantigének szintézise**, majd ubiquitinált fehérjék **lebontása** (8-10 aminosav) a citoplazmában **proteaszóma** enzimkomplex által
- a peptidek szállítása az **ER-be** a **TAP** (Transporter associated with antigen presentation) segítségével
- ER-ben szintetizálódó MHC-I  $\alpha$ -lánc a kalnexin dajkafehérjével és a  $\beta 2m$ -nal a peptidek megkötésére alkalmas konformációban van
- az **MHC-I-molekulák peptiddel való kötődése az ER-ben** (calreticulin, Erp57, tapasin segítségével)
- peptidet kötött MHC-I-fehérjék a **Golgi-rendszeren át** a sejtfelszínre kerülnek
- prezentálás a **CD8+ T-limfociták** számára

**MHC II útvonal lépései:** MHC-II-fehérjék kifejeződése korlátozott, az exogén antigén-prezentációs út csak a **hivatásos APC-kben működik!**

- az **exogén fehérjék felvétele és feldolgozása** (proteázok által) az **endo- és lizoszomális rendszerben**
- az ER-ben szintetizálódó MHC-II-molekula **peptidkötő helyének védelme** és a vezikuláris rendszerbe való irányítása az **invariáns lánc/CLIP** segítségével
- az MHC-II-molekulák peptiddel való feltöltése az **endo- és lizoszóma környezetben** (HLA-DM, HLA-DO fehérjék)
- az MHC-II-peptidkomplexek sejtfelszínre szállítása
- prezentálás a **CD4+ Th** sejtek számára



## A T-sejtek érése

A T-limfociták előalakjai, progenitor sejtjei a **magzati májból**, később a felnőtt **csontvelőből** származnak.

A **fejlődő T-sejtek** a **timociták**: **nincs TCR, CD4 ill. CD8** koreceptor molekulákat nem fejeznek ki, a csontvelőből a vérárammal a tímuszba kerülnek, majd a **kéregállományba**:

- a T-sejtek érését a **tímusz epitelsejtjei, makrofágok és dendritikus sejtek** (MHC-I és MHC-II-t expresszálnak) biztosítják
- a timociták először a TCR  $\gamma\delta$ - vagy  $\alpha\beta$ -molekulát, CD4 és CD8 koreceptort fejeznek ki
- a timociták saját peptiddel kapcsolódhatnak, **szelekció** az antigén (MHC-peptid) felismerés alapján:

### **1. pozitív szelekció: biztosítja az érett T-sejtek saját MHC felismerését**

- ha a timociták receptora nem kapcsolódik az antigén-MHC komplexhez: apoptózis
- azok a sejtek maradnak életben, amelyek a saját MHC-t felismerik

### **2. negatív szelekció: a saját antigéneket felismerő sejtek elpusztulnak**

- azok a fejlődő T-sejtek, amelyek nagy affinitással kötődnek a saját antigén-MHC-komplekszéhez: apoptózis
- azok a sejtek maradnak életben, amelyek a saját peptid-MHC molekulákhoz kis affinitással kötődnek

- a túlélő  $\alpha\beta$  T-sejtek egyszeresen pozitív: vagy **CD4 pozitív** vagy **CD8 pozitív** sejtekké fejlődnek
- az érés végső fázisa: a sejtek a tímusz velőállományába (medulla) migrálnak, onnan a perifériára kerülnek

## Allergia

**Túlérzékenységi reakció:** nem megfelelően szabályozott immunválaszok, amelyek saját szövetek, nem patogén mikroorganizmusok vagy ártalmatlan környezeti antigének ellen irányulnak.

**Allergén:** olyan ártalmatlan, nem invazív antigének, amelyek az immunrendszer robbanásszerűen lezajló, azonnali túlérzékenységi reakcióját váltják ki

**Multifaktoriális kórkép:** kialakulását befolyásolja az egyén genetikai háttere, immunrendszerének állapota és a környezeti tényezők

**I-es típusú túlérzékenységi reakció:** az antigénnel/allergénnel való ismételt találkozás után azonnal bekövetkezik

- **az allergén prezentációja:** APC-k a CD4<sup>+</sup> T-sejteknek - aktiváció, Th2-sejteké differenciálódás
- **Th-sejtek:** indukálják a **B-sejtek IgE-termelő plazmasejtté** való alakulását
- **Szenzibilizáció:** Az allergénspecifikus IgE a szervezet szöveteiben jelen lévő **hízósejtek** és a **bazofil granulociták nagy affinitású IgE-kötő FcεRI**-éhez kötődik
- **2. allergénexpozíció** során az allergén keresztköti ezeket a receptorokat, ami a hízósejtek aktiválását és degranulációját eredményezi

### megnyilvánulási formái:

- **lokalizált anafilaxis:** allergén bejutásának helyszínén, célszövetre/szervre korlátozódik
- **szisztémás anafilaxiás reakció:** az allergén a vérkeringésbe kerül, **sokkos állapot alakul ki** a hirtelen mennyiségben felszabaduló **TNFα** hatására

**Asztma:** légutak krónikus gyulladós betegsége, bronchus simaizomzatának túlzott érzékenysége, légutak beszűkülése, magas IgE szint, extrinsic asztma-gyermekkorban, intrinsic asztma-felnőttkorban

**Atopiás dermatítisz, ekcéma:** gyakori, erős viszketéssel járó bőrbetegség, magas IgE-szint, IL-4, IL-5, IL-6 és IL-13 termelő Th2-sejtek szerepe, vakarás - a keratinociták: újabb gyulladási citokineket termelnek