

# ELMÉLETI ÖSSZEFOGLALÓ

## Előzetes ismeretek:

- a sejt felépítése
- sejtalkotók szerepe
- a sejtmembrán szerkezete
- sejtfelszíni molekulák szerepe (marker-receptor)
- fehérjeszintézis alapja, folyamata

## Megjegyzés:

A **piros** kiemelés a fogalmakat, a **kék** a kiegészítő ismereteket jelöli.

## Tartalom

I.	Az immunrendszer felépítése és működése.....	2.
II.	A felismerés alapjai.....	3.
1)	Az MHC (HLA).....	3.
2)	TCR, BCR.....	4.
3)	Koreceptorok, adhéziós molekulák.....	4.
III.	Az immunitásban résztvevő sejtek, molekulák és funkciójuk.....	4.
1)	Fehérvérsejtek.....	4.
2)	Hízósejtek.....	7.
3)	DC sejtek.....	7.
4)	Komplementrendszer.....	7.
5)	Immunglobulinok.....	8.
IV.	Az immunválasz folyamata – összefoglalás.....	9.

## I. Az immunrendszer felépítése és működése

Az immunrendszer nem körülhatárolható a szervezetben. Alkotói a fehérvérsejtek (fvs), speciális kötőszövetek és a nyirokrendszer.

### RES/MPS

Régebben RES (retikuloendotheliális rendszer), ma inkább MPS-ről (mononukleárisfagocitózis rendszer) beszélnek.

R= utalt a retikuláris kötőszövetre, amely a lép, nyirokcsomók szövete, kívülről borítja a hajszálereket és sejtjei fagocitasejteké alakulhatnak.

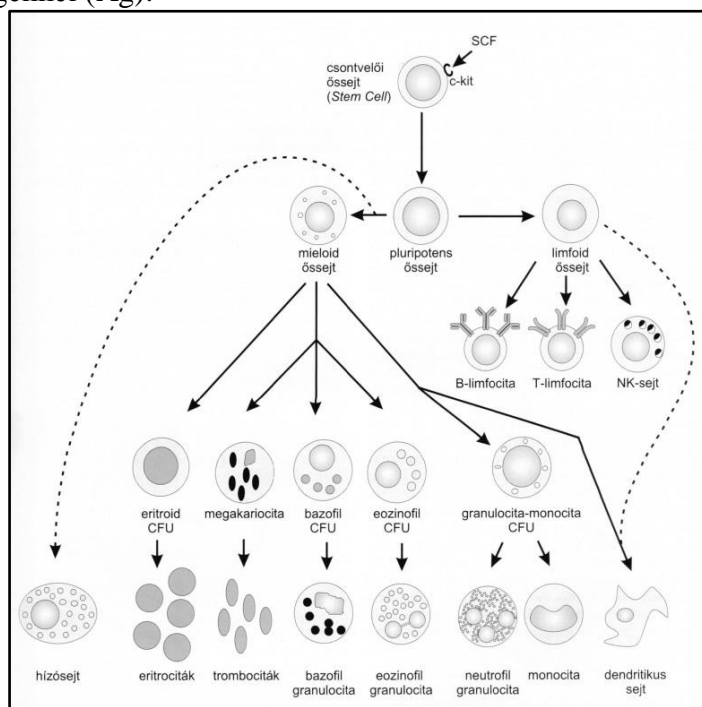
E= endotél szövet, az erek belsejét alkotó laphám, átengedi a falósejteket

MPS= a falósejteket foglalja magába, a kötő- és hámszöveti sejteket nem sorolják ide.

A nyirokrendszer felépítői:

- nyirokfolyadék
- nyirokerek
- nyirokcsomók (testszerte, főleg a légzőszerv és tápcsatorna mentén)
- nyirokszervek (elsődleges/központi/ – vöröscsontvelő, csecsemőmirigy; másodlagos /perifériális/ – lép, feregnyúlvány, mandulák, **limfoid szövetek**)

A központi nyirokszervekben történik a fvs-ek kialakulása, a limfociták érése, míg a periférián történik a találkozás az idegen antigénnel (Ag).



*A sejtjes alkotók kialakulása a csontvelőben*

Az irsz. sejtjei a vérben és a nyirokszervekben nagy számban vannak jelen, de a szervezet szinte minden szövetében megtalálhatók elszórtan. A sejtek folyamatosan vándorolnak a különböző szervek, szövetek között.

Az irsz. alapfunkciója, hogy különbséget tud tenni saját és nem-saját struktúrák közt, melyekre eltérő reakcióval válaszol.

Működése során felismerő, információt továbbító és végrehajtó feladatokat lát el.

Működésének alapja az **antigének** felismerése.

A sajátként azonosított Ag-nel szemben **tolerancia** alakul ki, míg az idegen Ag ellen immunválasz alakul ki. Idegen Ag-nek a környezetből bekerülő (vírus, baktérium, gomba, eukarióta paraziták, férgek) illetve megváltozott saját struktúrák lehetnek (pl. daganatos sejt).

Az immunitás két fő részből áll. a természetes (veleszületett) és adaptív (szerzett) folyamatokból.

IMMUNITÁS	
Természetes (natív)	Adaptív (specifikus)
többsejtű gerinctelenekben is van	csak gerincesekben jelenik meg
azonnali reakció	7-10 nap v. több hét kell a kialakuláshoz
nem vihető át más egyedbe	átvihető
nem Ag specifikus, minden idegen Ag-re reagál	Ag specifikus
elindítja az adaptív folyamatokat	
nincs immunmemória	van immunmemória
Mf., DC, NK, komplement, granulociták, citokinek	T-, és B-limfociták, limfokinek, Ig
szénhidrátokat (pl. mannóz), lipideket, szíalsavat ismer fel	főleg fehérjéket ismer fel

A természetes immunitás olyan struktúrákat, molekuláris mintázatokat ismer fel, amelyek csak kórokozókra jelennek meg, magasabb rendű szervezetek sejtjein nem. Ezek pl. bizonyos sejtfal struktúrák, amelyek a mikroba túléléséhez nélkülözhetetlenek, ezért szigorúan megőrződtek az evolúció során.

Az adaptív immunválasz ráépült a természetesre. A természetes folyamatok önmagukban is lejátszódhatnak, az adaptív mindig a természetesrel együtt zajlik.

Az immunválasznak három fő szakasza van:

1. szakasz – természetes folyamatok (felismerés, Ag feldolgozás)
2. szakasz – adaptív válasz, immunmemória kialakulása
3. szakasz – az antigén eliminálása (fagociták, komplement)

## II. A felismerés alapjai

Az immunrendszer működése a különféle sejtfelszíni struktúrákon alapszik. Ezek részben a szervezet saját sejtjeit jelölik, részben az antigének felismerését szolgálják, illetve a felismerést segítik (**koreceptorok**)

### 1) Az MHC (HLA):

Két típusa van, az MHC-I és MHC-II

MHC-I: minden magvas sejt membránján nagy mennyiségben megjelenik. Szerkezetében a fajra illetve az egyedre jellemző szakaszok is vannak, ez a saját felismerés alapja.

Néhány sejt típuson csak kevés van belőlük, ezek az ún. immunológiailag védett területek (agy, szemlencse, méhlepény, ivarmirigyek). Ezekkel a sejtekkel az irsz. érésekor nem találkozik, így nem azonosítja sajátjaként. Normál esetben a későbbiek során sem érintkeznek ezek a sejtek az irsz-rel.

MHC-II: csak ún. APC (antigén bemutató) sejteken jelenik meg.

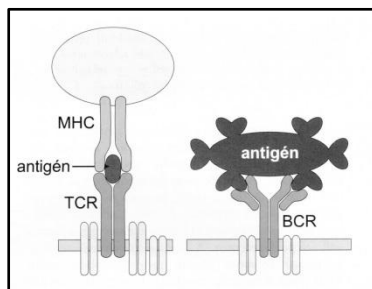
Az MHC nem Ag specifikus, saját és nem saját fehérjéket is meg tud kötni és az a feladata, hogy ezeket más sejtek számára bemutassák. Termelődésük és lebomlásuk folyamatos.

Az MHC-I már kialakulása után, a sejten belül saját v nem saját fehérjét köt meg és így jut ki a sejt felszínre. (Így kerül pl. egy fertőzött sejt felszínére az idegen Ag.) A sejt saját fehérjeinek képződése és bomlása szintén állandó folyamat.

Az MHC-II-höz már az ER-ben egy „gátló” fehérje kötődik, így saját fehérjét nem tud kötni. Mielőtt a sejt felszínre kerül, bekerül a lizoszómába, ahol az APC a bekebelezett idegen Ag-t lebontotta. Itt az MHC-ről a gátló fehérje leválik és az idegen fehérje kerül rá, ezzel együtt jut a sejt felszínre.

## 2) TCR, BCR:

A limfociták antigén felismerő receptorai. A TCR-nek egy, a BCR-nek két Ag-kötő helye van.



A TCR csak az MHC-hez kötött Ag-t ismeri fel.

## 3) Koreceptorok, adhéziós molekulák:

Segítik a sejtek közötti kölcsönhatást. Közéjük tartozik az az Ig (ellenanyag) típusú CD4 és CD8.

A CD4 a segítő T-sejteken ( $T_H$ ) található. A CD4 az MHC-II-t ismeri fel, így az APC-ken megjelenő MHC-II-Ag komplex felismeréséért felelős.

A CD8 az ölü T-sejteken ( $T_C$ ) található és az MHC-I-et ismeri fel, így a fertőzött saját sejteken megjelenő MHC-I-Ag komplexet.

Az NK sejteken is van CD8, így azok a fertőzött és tumoros sejteket ismerik fel.

## III. Az immunitásban résztvevő sejtek, molekulák és funkciójuk

### 1) Fehérvérsejtek:

A vér sejtjes alkotóinak nagy változatosságot mutató, sejt-maggal rendelkező típusa. (Méret-, felépítés- és működésbeli különbségek).

Méretük átlagosan 5-20  $\mu\text{m}$  között változik. Három fő típusát a monociták, granulociták és limfociták alkotják, melyeknek mérete és sejt-magja jellemző.

Számuk 1  $\text{mm}^3$  vérben 5000-9000 között változik.

Eloszlásuk:

monociták - 2,5-12%

limfociták – 20-50%

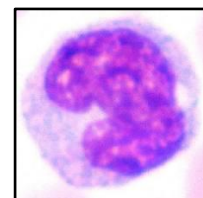
neutrofil granulociták – 35-70%

eozinofil granulociták – 0,1-8%

bazofil granulociták – 0,1-1,8%

### Monociták – Makrofágok(Mf):

A monociták a fehérvérsejtek egyik fő típusa. Jellemzően nagyméretű sejtek, nagy babszem alakú sejt-maggal.



Sajátos jellemzőjük, hogy a megfelelő hajszálérszakaszokon ki tudnak lépni a szövetek közé és ott állabakkal mozognak, fagocitózisra képesek. A folyamat során a monociták sejt felszínén jelentős változás következik be, sokféle receptor jelenik meg rajtuk. Változatos feladatokat látnak el.

- APC sejtek, tehát képesek a patogének felismerésére, bekebelezésére, feldolgozására és az Ag megjelenítésére a sejt felszínén. MHC-II-vel rendelkeznek. Ezzel fontos szerepet töltenek be az adaptív immunválasz elindításában.
- Citotoxikus peptideket termelnek, melyek segítenek a kórokozók elpusztításában.
- Fő feladatuk a citokinek termelése, melyek nagyon fontosak az irsz. egyéb alkotóinak a riasztásában. Ezen kívül a citokinek **agyulladás** folyamatok, láz kialakulásában is szerepet játszanak.
- Az ellenanyaggal illetve komplement fehérjékkel jelölt részecskéket bekebelezik, lebontják, ezzel az immunfolyamatok lezárásában is nagy szerepük van („takarítás”).

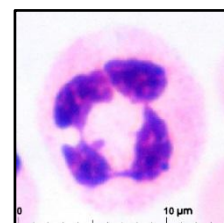
### Granulociták:

A gyulladásos folyamatok fő résztvevői, a természetes immunitás alkotói és fontos szerepük van a folyamatok lezárásában, az elpusztult kórokozók, sejtek, hatástalanított Ag-ek lebontásában („takarítás”).

Felépítésükre jellemző a lebonyozott sejt mag és a szemcsésen festődő sejt plazma. A sejt plazma festődése alapján három altípusuk van.

A *neutrofil granulociták* semleges festékekkel festődnek, szemcséik lilásak, átmérőjük 9-12  $\mu\text{m}$ .

Az ellenanyaggal, komplement fehérjével jelölt kórokozókat bekebelezik, lebontják, anyagaik a gyulladás kialakításában vesznek részt.



Az *eozinofil granulociták* savas festékekkel festhetők, szemcséik pirosak, átmérőjük 13-14  $\mu\text{m}$ . A paraziták elleni védekezés fő résztvevői, allergiás folyamatokban is szerepük van.

A *bazofil granulociták* bázikus festékekkel festődnek, szemcséik kékeseek, átmérőjük 9-10  $\mu\text{m}$ . Az allergiás reakciók kialakulásáért felelősek.

### Limfociták:

A fehérvérsejtek legkisebb fajtái. átmérőjük kb. 5-7  $\mu\text{m}$ . Nagy kerek sejt magjukról, amely szinte az egész sejtet kitölti, jól felismerhetők.

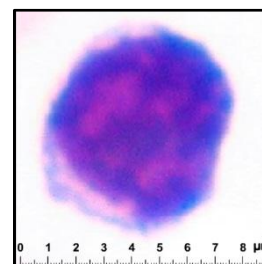
Keletkezésük helye a csontvelő, de érésük és aktiválódásuk az egyéb nyirokszervekben fejeződik be. Keletkezésük folyamatos, a központi nyirokszervekből érett, ún. naiv sejtek kerülnek a másodlagos nyirokszervekbe.

Érési helyük alapján két fő típusuk van, a T- és B- limfociták. Az érési folyamat során alakulnak ki rajtuk az Ag felismerő receptorer.

A perifériás nyirokszervekbe került limfociták 1-2 nap alatt elpusztulnak (apoptózis), ha nem találkoznak a nekik megfelelő idegen Ag-nel.

A limfociták az adaptív immunválaszért felelősek. Ennek alapját a saját és idegen Ag-k közti különbségtétel képezi, illetve az Ag specifikus limfociták differenciálódása. Az érési folyamat során a saját Ag-t felismerő limfociták negatív szelekció alá esnek. Ezek a limfociták elpusztulnak (**apoptózis**), vagy gátlás alá kerülnek. A folyamat **klónszelekció** során zajlik. Az idegen Ag-re érzékeny limfociták pedig a perifériális nyirokszervekben az Ag hatására aktiválódnak és differenciálódnak, majd a létrejött effektor sejtek elhagyják a nyirokcsomót és az antigén behatolás vagy felhalmozódás helyére vándorolnak. Az effektor sejtek nem hosszú életűek, az Ag elpusztítása után apoptózissal elpusztulnak.

A differenciálódás során kialakul az **immunmemória** is.



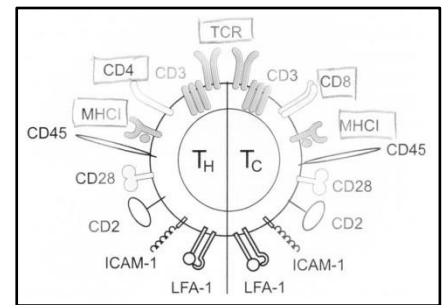
### T-limfociták:

Érésük a thymushoz (csecsemőmirigy) kötött. A thymus speciális mikrokörnyezetet biztosít a T-sejtek szelekciójához és differenciálódásához. A saját struktúrák elleni szelekció főként embrionális korban és a születés után történik. Serdülőkor után a thymus visszafejlődik, de a T-limfociták száma nem csökken, mert a képződés egyensúlyba jut.

A T-sejtek az ún. **celluláris immunválasz** kialakításáért felelősek.

A T-sejtek működése csak az APC-k segítségével valósul meg. Az MHC-Ag komplex aktiválja őket. Felszínükön MHC, Ag-receptor (TCR) és egyéb koreceptorok találhatók. Sem az Ag, sem az MHC önmagában nem elég a limfociták aktiválásához.

Két fő típusuk a  $T_H$  (segítő T-sejt) és a  $T_C$  (citotoxikus T-sejt). Mindkettőből képződik memóriasejt is.



A  $T_H$  sejtek két fő receptora a TCR és CD4, melyek az MHC-II-höz kötött Ag-t képesek felismerni. MHC-II az APC sejteken van, ami azt jelenti, hogy ezek nem fertőzött sejtek, hanem feldolgozott Ag-t prezentálnak. Ennek hatására a  $T_H$  sejtek különféle **citokineket** kezdenek termelni, ami az egyéb folyamatokra hat.

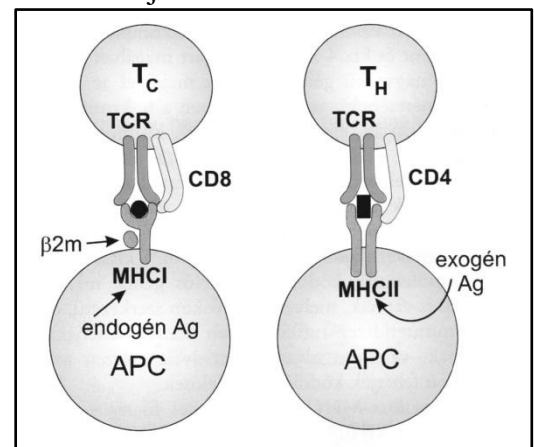
Kétféle  $T_H$  sejt van.

A  $T_H1$  az intracelluláris kórokozók (pl. vírus) elleni védelmet segíti. Citokinjei serkentik a  $M_f$  és  $T_C$  sejtek működését, valamint a gyulladásos folyamatokat. Gátolja a  $T_H2$  működését.

A  $T_H2$  az extracelluláris kórokozók (pl. baktériumok) elleni védelemben segít. Aktiválja a B-sejteket, serkenti az ellenanyag (Ig) termelést. A  $T_H2$  sejtek működése nélkül a B-sejtek aktiválódása nem történik meg. (HIV!) Gátolja a  $T_H1$  működését és a gyulladásos folyamatokat.

Régebben úgy gondolták, hogy léteznek ún.  $T_S$  sejtek is, amelyek az immunfolyamatok leállításáért felelősek, de ezeket nem sikerült elkülöníteni. A szabályozás valószínűleg visszacsatoláson, illetve a  $T_H1/T_H2$  egyensúlyon alapszik.

A  $T_C$  sejtek felszínükön TCR és CD8 receptort hordoznak, ami az MHC-I-Ag komplexet ismeri fel, vagyis a fertőzött és tumoros sejteket. Aktiválódásuk során osztódnak, differenciálódnak (memória) és perforint termelnek, ami a célsejt szétesését idézi elő.



### B-limfociták:

Keletkezésük és érésük a csontvelőben zajlik. Itt történik a klónszelekció. Az idegen antigénre érzékeny limfociták, illetve a sajátot felismerő, de el nem pusztult, hanem gátlás alá került limfociták a perifériás nyirokszervekbe jutnak.

A B-limfociták **humorális immunválaszt** váltanak ki.

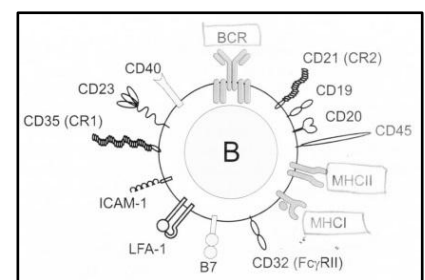
A B-limfociták Ig jellegű antigén felismerő receptort (BCR) hordoznak és önállóan is képesek kötődni az Ag-hez ezzel hatékony APC funkciót töltenek be, de aktiválódásukhoz a  $T_H$  sejtek működése is kell.

Felszínükön MHC-I és MHC-II is található.

Kis Ag koncentráció esetén is hatékonyak a specifikus kötődés miatt, ami főképp a memóriasejtek aktiválódásakor jelentős.

A B-sejtek aktiválódása a perifériás nyirokszervekben történik meg.

Az idegen Ag-re érzékeny sejtek itt találkoznak az Ag-nel, melyet megkötnék a felszínükön. A  $T_H$  sejtek citokinjei elindítják a B-sejt osztódását és differenciálódását. A B-sejtek plazmasejtté alakulnak és a



korábban a felszínükön hordozott, BCR-rel azonos ellenanyagot (Ig) kezdenek termelni nagy mennyiségben. A differenciálódás során memória sejtek is képződnek.

A képződött ellenanyag az Ag-hez kötődik, ezáltal megjelöli az immunrendszer többi tagja számára (pl. serkenti a fagocita sejtek, ill. a komplement rsz. működését).

Újabban hosszú életű (több mint egy évig működő) plazmasejteket is kimutattak, amelyek memóriasejtek nélkül képesek tartós védettséget biztosítani.

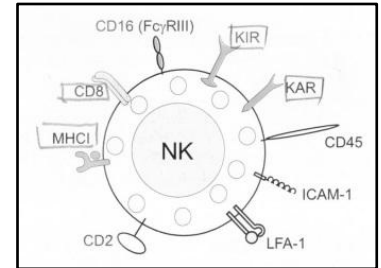
### NK sejtek:

A limfociták sajátos csoportja. A másik két típustól eltérően nem Ag specifikus. Citoplazmájuk szemcsés és elsősorban a perifériás nyirokszervekben (főként a lépben) található meg.

Saját Ag-kötő receptoruk nincs, az MHC-I felismerésére képesek. Az MHC-I-saját Ag komplex hatására gátlódnak, de az idegen Ag (fertőzött sejtek), ellenanyaggal jelölt sejtek, lecsökkent vagy megváltozott MHC-I (tumor sejtek) aktiválják őket.

Két jellegzetes receptoruk a gátló KIR és az aktiváló KAR.

A természetes immunitás részei, a  $T_C$  sejtek előtt aktiválódnak és azokhoz hasonlóan perforin molekulákat termelnek, ezáltal a célsejt oldását eredményezik.



### 2) Hízósejtek:

A csontvelőben képződik, de a keringésben nincs jelen, különböző szövetekbe vándorolnak. Elsősorban található meg test szerte a kötőszövetekben.

Az allergiás folyamatok során különféle anyagok szabadulnak fel belőlük (pl. hisztamin), melyek az allergiás reakciókért felelősek.

### 3) DC sejtek:

A dendritikus sejtek a különböző szervek kötőszövetében találhatóak. Éretlen formájuk a kórokozók felvételére és feldolgozására képes. Ezt követően a másodlagos nyirokszervekbe vándorolnak, közben többféle MHC-hez kötött fehérjét (APC funkció) és kostimulátorokat jelenítenek meg a felszínükön. Ezáltal a T-sejtek aktiválásában nagy hatékonysággal vesznek részt.

### 4) Komplementrendszer:

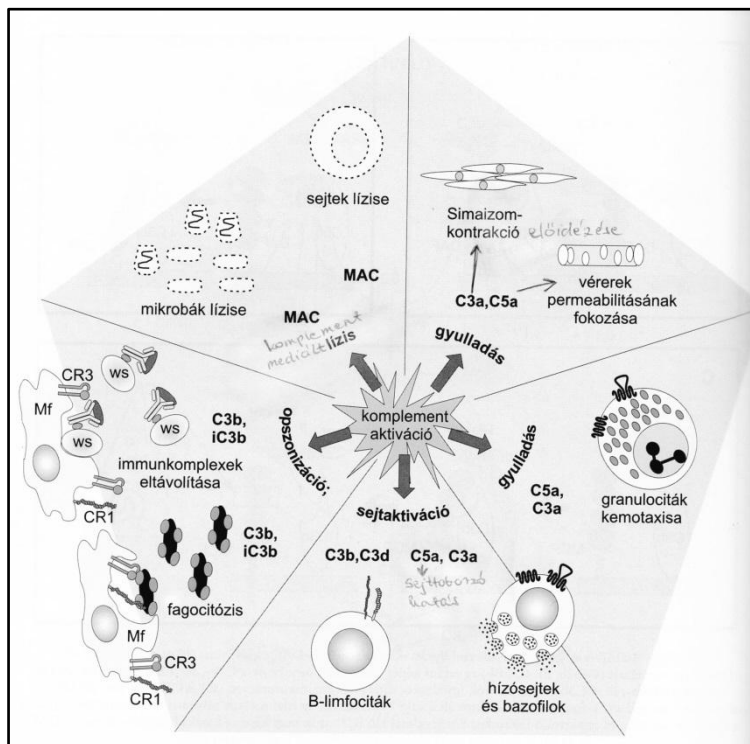
A vérben és különböző testnedvekben inaktív állapotban lévő enzimrendszer, ami elsősorban extracelluláris kórokozók pusztítását végzi.

Működése nem Ag specifikus. A mikrobák sejtfalának jellegzetes szénhidrátjait ismeri fel, melyek az eukarióta sejtekre nem jellemzőek. Az eukarióta sejtek komplement gátló fehérjével is rendelkeznek.

A folyamat láncreakció jellegű. A komplement faktorok a májban termelődő fehérjék és glikoproteidek (több mint 30 komponens).

A komplement aktiválódás elindítója a kórokozók sejtfelszíni molekulája, vagy valamilyen Ig-Ag komplex. A láncreakcióban a komplement komponensek hasadnak és aktiválják az utánuk következő alkotót. A reakció végén membránkárosító komplex keletkezik, ami a  $T_C$  és NK sejtek perforinjához hasonlóan lyukat képez a membránban és a célsejt szétesését eredményezi.

A komplement fehérjék ezen kívül más immunfolyamatokban is részt vesznek, pl. képesek megjelölni a kórokozókat (**opszonizáció**), aktiválják a B-limfocitákat és a hízósejteket.



A komplementrendszer funkciói

### 5) Immunglobulinok (Ig):

Az Ig molekulák a B-sejteken antigén kötő receptorként (BCR) vannak jelen, míg a testfolyadékban oldható ellenanyagként. Az Ig tulajdonképpen BCR oldható formája.

Mivel Ig kötő ún. Fc receptor számos sejtünkön van, ezért bizonyos Ig-ok megtalálhatók a nyálban, könnyben, tejben is.

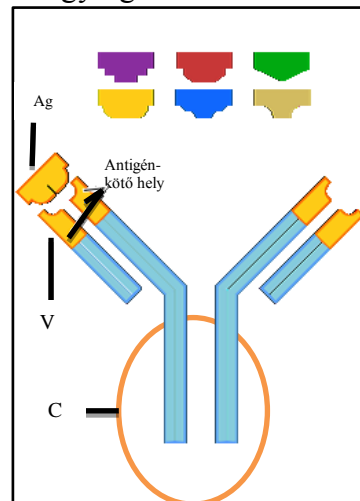
Az Ig-ok természetüket tekintve fehérjék. Szerkezetük sajátos. A molekula több egységből áll és vannak nagyon konstans (a fajra jellemző) és nagyon változékony (az Ag-re specifikus) részei.

Ezek alapján történik a csoportosításuk.

**Izotípus:** egy adott faj valamennyi egyedében előforduló változatok. Ez alapján történik az osztályokba sorolás. Az izotípust meghatározó régió konstans. (Az ábrán C-vel jelölve.)

**Allotípus:** Az adott izotípuson belüli, az egyes egyedekre jellemző változatok.

**Idiotípus:** Az adott B-sejt klónra jellemző Ig változat, ami az Ag kötő sajátságokat határozza meg. Ez a tulajdonság a molekulák hipervariábilis (az ábrán V-vel jelölve) régióin alakul ki.



Az ellenanyag szerkezete

Az ellenanyagokat öt osztályba sorolják.

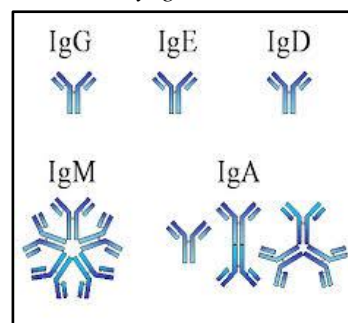
Szerkezetük lehet monomer, dimer, trimer vagy pentamer, az alapján, hogy hány Y alakú molekula kapcsolódik össze.

Az IgA osztálynak két alosztálya van és lehet monomer, dimer vagy trimer.

Az IgD és E osztályoknak nincs alosztálya, és monomerek

Az IgG osztálynak négy alosztálya van, és monomer.

Az IgM osztálynak nincs alosztálya és pentamer szerkezetű.



Ig osztályok



## IV. Az immunválasz folyamata – összefoglalás

A természetes és adaptív folyamatok egymásra épülnek és az egyes részfolyamatok egymással párhuzamosan zajlanak. Az irsz. egyes részfolyamatai serkentőleg hatnak a többire, illetve visszacsatolással szabályzó működés is megvalósul.

Az idegen antigének bejutása a szervezetbe leggyakrabban a nyálkahártyákon vagy sérült bőrfelületen keresztül történik.

A szervezetbe került kórokozók ellen elsőként a természetes folyamatok indulnak be.

A nyálkahártyákhoz kötött limfoid szövetek az adott helyen, a nyirokcsomók a környező szövetekből, a lép a vérből szűri ki a behatolókat.

Az adaptív immunválasz a nyirokszervekben alakul ki.

Az idegen Ag ellen elsőként a fagocita sejtek lépnek fel. Bekebelezik, feldolgozzák és megjelenítik a felszínükön az antigént (APC).

A fertőzött sejtek ellen az NK sejtek, a baktériumok ellen a komplement folyamatok veszik fel a harcot, miközben a vírusfertőzött sejtek maguk is termelnek ún. **interferonokat** (IFN), amelyek védik a környező sejteket a fertőzéstől.

A természetes folyamatokban részt vevő sejtekből citokinek szabadulnak fel, amelyek odavonzzák a többi sejtet és serkentik a működésüket. A felszabaduló anyagok gyulladásos folyamatokat indítanak el. Az APC sejtek a perifériás nyirokszervekbe vándorolnak, ahol az Ag találkozik a limfocitákkal. Eközben a környező szövetekből kiszűrt Ag-t a B-limfociták is megkötik. A T sejtek aktiválódnak, differenciálódnak és  $T_H$ , illetve  $T_C$  sejtek, valamint memória sejtek keletkeznek. A  $T_H$ sejteklimfokinek termelnek, amelyek felgyorsítják a folyamatokat, aktiválják a B-sejteket. A fertőzött sejteket az NK és  $T_C$  sejtek pusztítják el, a baktériumok és paraziták ellen komplement fehérjék és ellenanyagok képződnek, ezek megjelölik a kórokozót (**opszonizáció**). A megjelölt kórokozó serkenti a fagocita sejtek működését. Mivel az **immunfolyamatok szabályozásában** az Ag mennyiségének is szerepe van, a kórokozók elpusztításával a folyamatok leállnak és a szétesett, kicsapott sejtek, kórokozók végső eltakarítását a makrofágok és granulociták végzik el.

Az irsz. egyes elemeinek az aktiválódása különböző idő alatt játszódik le.

A természetes folyamatok néhány órán belül beindulnak, míg az adaptív válasz kialakulásához kb. egy hét szükséges.

