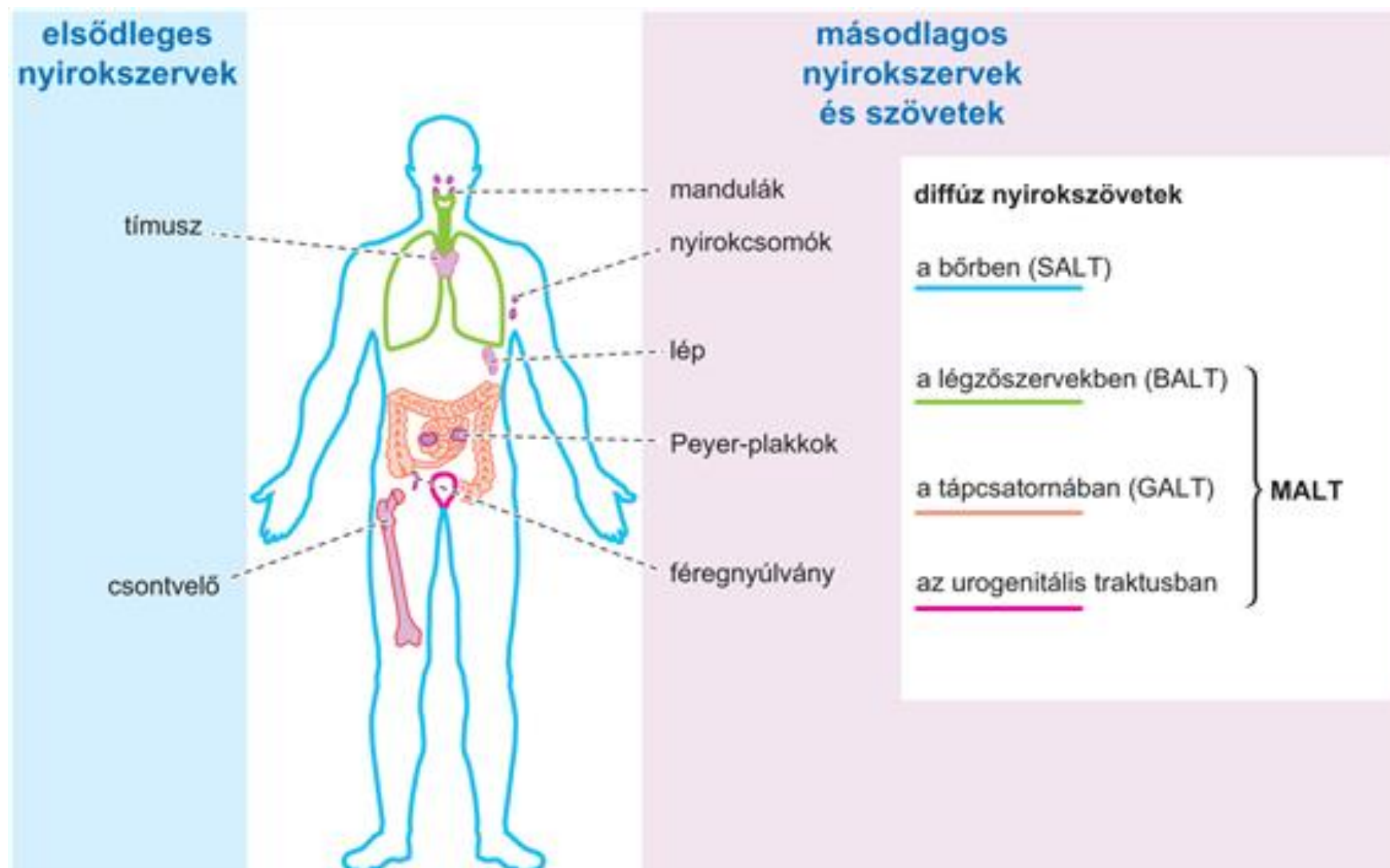


Immunrendszer

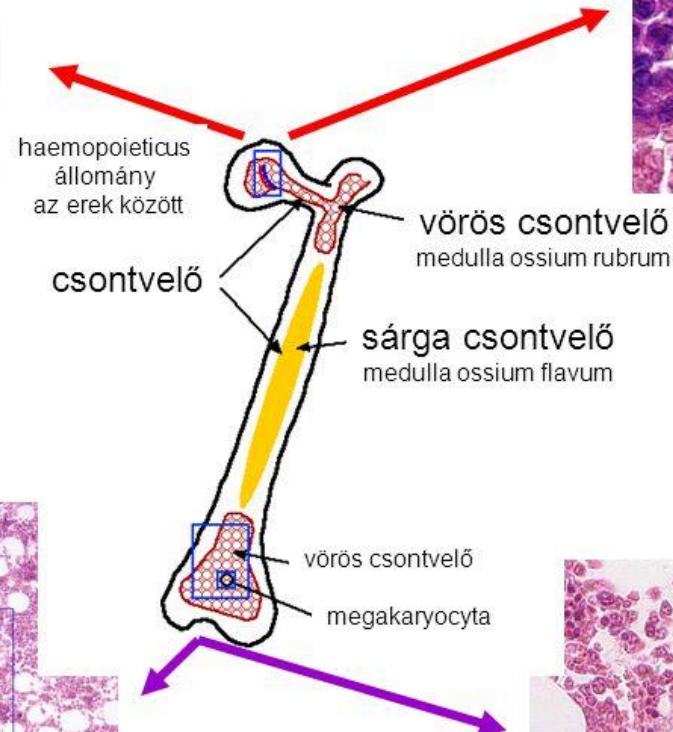
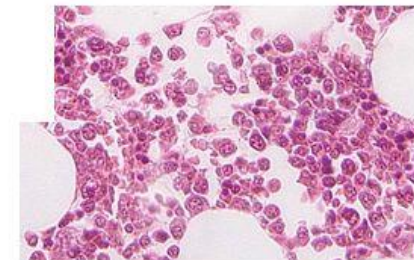
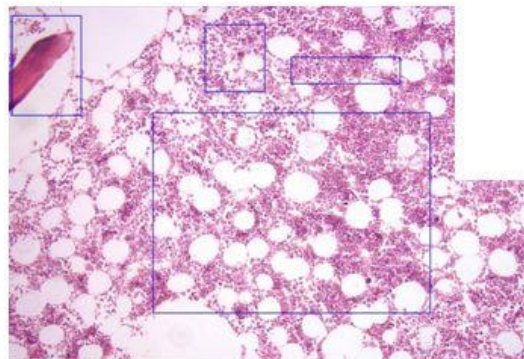
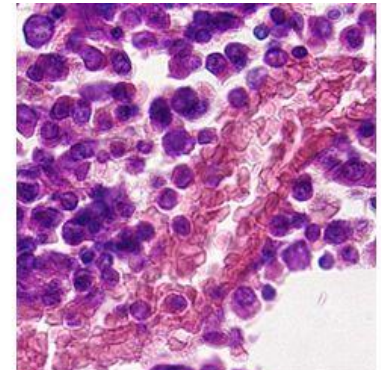
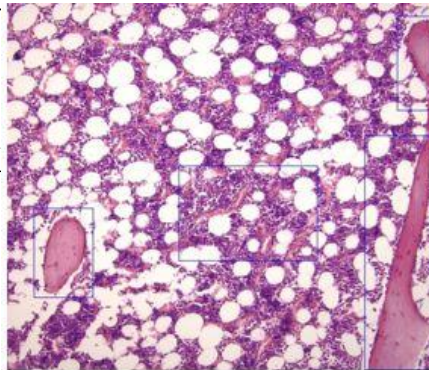


Elsődleges és másodlagos nyirokszervek. http://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/ch03s04.html

Elsődleges nyirokszervek: vörös csontvelő

A vér és a nyirokrendszer alakos elemeinek utánpótlása.

Vörösvérsejtek, granulociták, monociták és trombociták képzése, a limfociták előalakjai, emlősökben a B-sejtek differenciálódása.

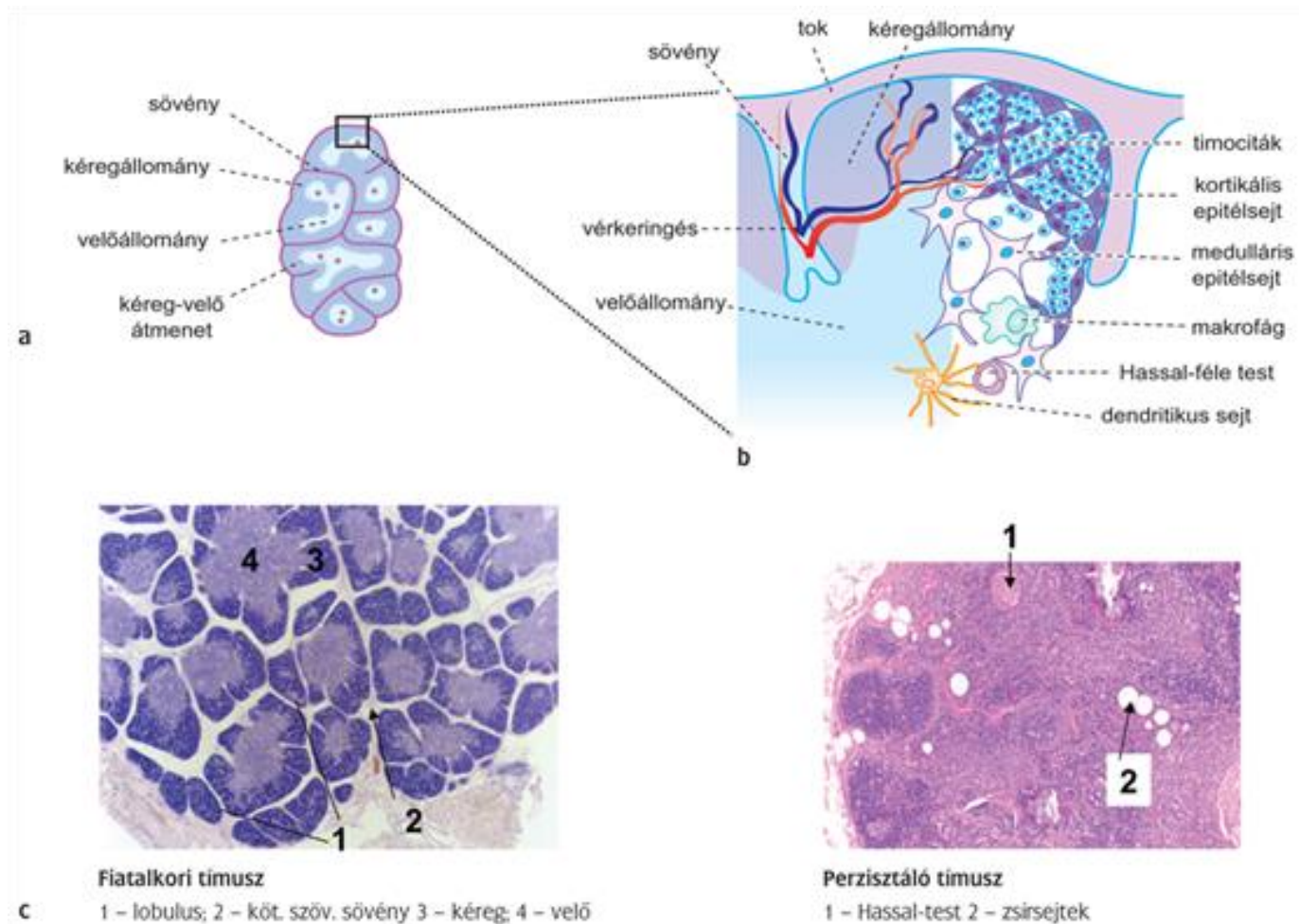


Csecsemőmirigy (tímusz)

Szegycsont mögött,
a szív nagyerei
fölött, a tüdőcsúcsok
között.

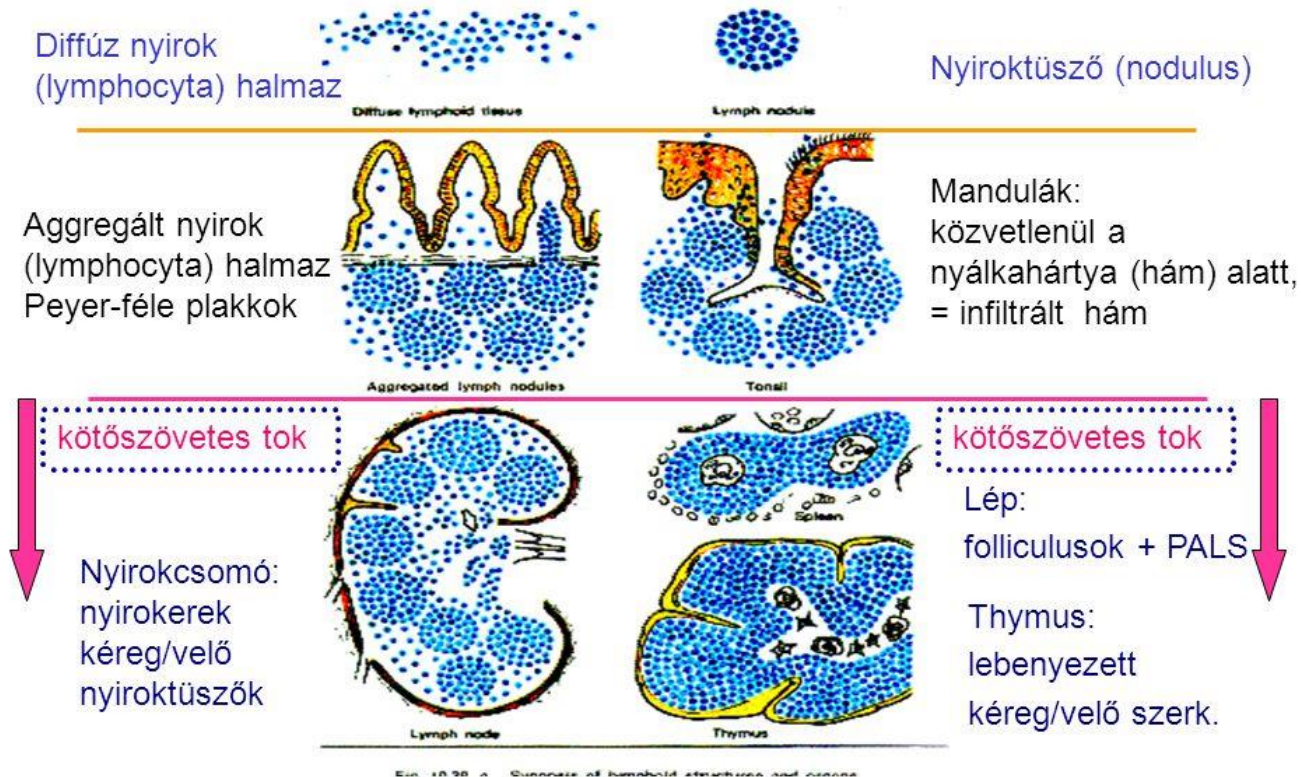
Lebenyekre osztott
nyirokszerv.

A kéregben (sötét
rész) érésben lévő T-
sejt előalakokat,
kérgi epitélsejteket
találunk, a velő
(középső világos
rész) érett
timocitákat, velő
epitélsejteket,
dendritikus sejteket,
makrofágokat tartalmaz. T-sejtek differenciálódásának szerve.



Másodlagos nyirokszervek és szövetek

Nyirokszervek



Antigénnel való találkozás helye. A *másodlagos nyirokszervekben történik a testidegen anyagok felismerése, kiszűrése, az adaptív immunválasz elindítása.*

Határhártyákon kialakult védelmi barrierek:

Bőr: SALT (Skin Associated Lymphoid Tissue)

Bőr képes antigén felismerésre, bemutatásra és velük kapcsolatos szignálok kibocsátására, amit a nyirokcsomók fogadnak.

Nyálkahártyák MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue)

Elhelyezkedésük alapján:

tápcsatornában GALT (gut)

tüdőben BALM (bronchus)

urogenitális szövetekben

A MALT-hoz tartozó ellenanyag-termelő sejtek számban meghaladják az összes egyéb nyirokszervekben lelhető hasonló sejtek számát.

Természetes immunitás

Ősi:

Élővilág evolúciója során számos olyan mechanizmus alakult ki, amely az idegen behatolók nagyon gyors elpusztítását vagy hatástalanítását biztosítja, így akadályozva meg a kórokozó elterjedését, illetve nagymértékű elszaporodását a megtámadott szervezetben.

Azonnali reakció:

A szervezetbe jutó kórokozót rögtön felismeri és elpusztítja. Ennek köszönhető, hogy sokszor észre sem vesszük a káros mikrobák támadását.

Mindenhol jelen van

falósejtek:

Mindenhol előfordulnak, bekebelezik és lebontják az idegen anyagot.

Természetes ölüsejtek

A test szinte bármely pontján, receptoraik segítségével felismerik, és elpusztítják a vírussal fertőzött vagy tumorossá fajult sejteket.

Humorális faktorok:

A testnedvekben a kórokozók közvetlen elpusztítására képes ún. antimikrobiális peptidek, a behatolók hatására aktiválódó enzimkaskád rendszerek, valamint számos, a különböző sejtek működését befolyásoló, az azok közötti "kommunikációt" biztosító kis méretű molekulák, a citokinek.

A természetes (veleszületett) és a szerzett (adaptív) immunitás jellemzői

	természetes immunitás	szerzett immunitás
Résztvevő sejtek	fagociták (monociták/ makrofágok granulociták, dendritikus sejtek)	limfociták (T- és B-sejtek)
Résztvevő oldékony tényezők	komplementrendszer, citokinek, antimikrobiális peptidek	ellenanyagok, T-sejt eredetű citokinek
A válaszadási képesség ismételt fertőzés után	nem javul, azonos módon zajlik le, mint először; nincs memória	jelentősen javul ismételt fertőzések esetén; van memória
Aktivitás illetve védelem	nem vihető át másik egyedbe	fajlagos limfocitákkal illetve ellenanyagokkal átvihető másik egyedbe
Válaszási idő	nagyon rövid, a "veszély" érzékelésekor azonnal működésbe lép	az antigén felismerése után egy vagy több hétre van szükség a kialakuláshoz

Adaptív immunválasz:

Limfociták alakítják ki

Fejlődésük:

A progenitor sejtek B- vagy T-limfocita irányú *elkötelezettsége*.

Az antigén-felismerő *receptorláncok génjeinek szomatikus rekombinációja* és a receptorok kifejeződése.

Szelekciós folyamatok: a megfelelő antigénreceptorokkal rendelkező limfociták megőrzése, saját struktúrát felismerő *autoreaktív* sejtek elpusztítása.

A progenitorok és a már elkötelezett sejtek érésük kezdetén *proliferálnak*, és nagyszámú utódsejtet hoznak létre.

A B- és T-sejtek differenciálódnak: fenotípus alapján eltérő *alpopulációkat hoznak létre* B-sejtekből B-1, B-sejtek, míg a T-sejtekből CD4⁺ helper, CD8⁺ citotoxikus és $\gamma\delta$ -T- sejtek képződnek

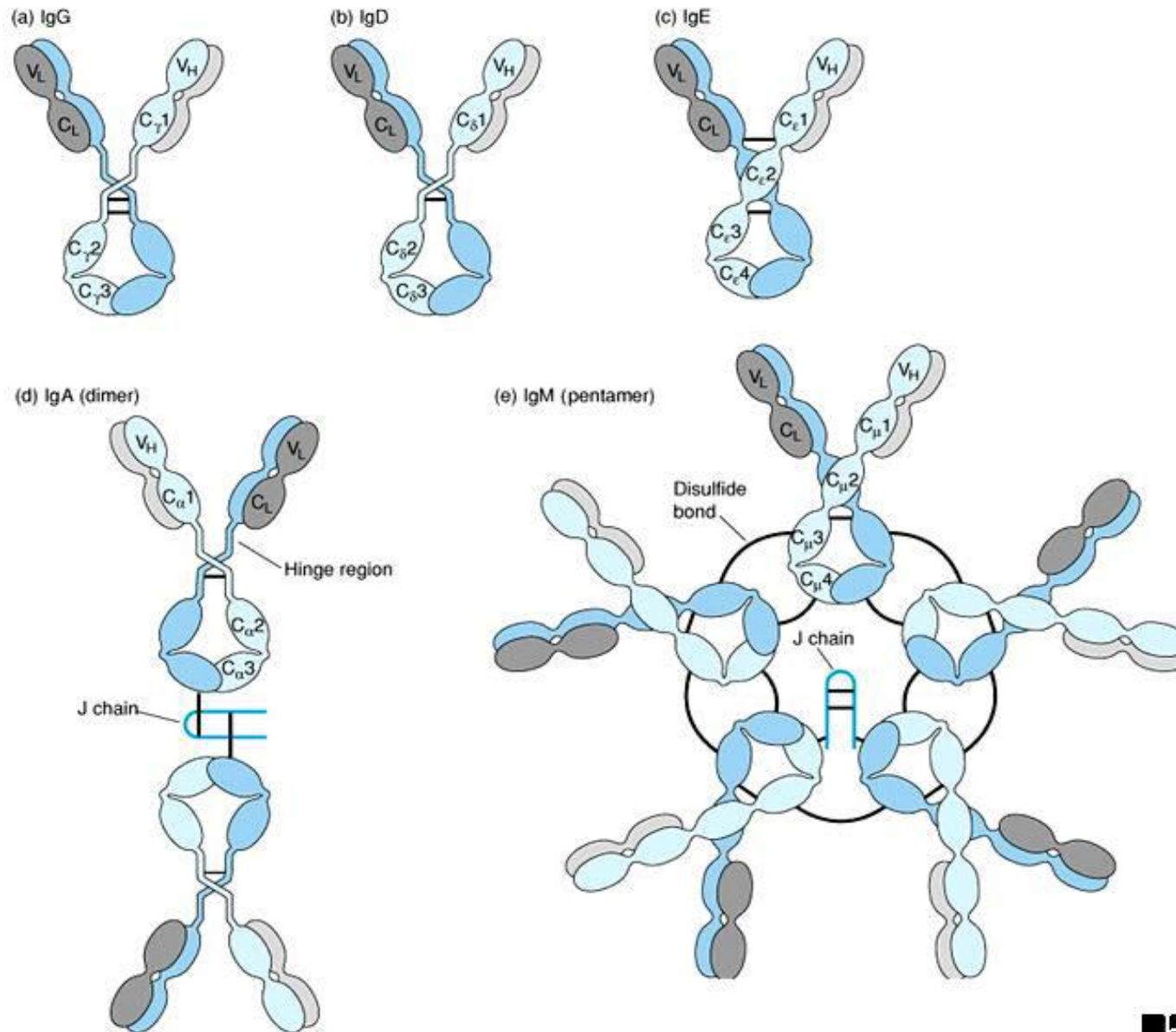
Humorális immunválasz

B sejtek aktiválódásával kialakuló immunválasz.

B-sejt receptor:

- B limfociták felszínén megjelenő antigént felismerő receptor.
- Sokféle különböző kémiai természetű (fehérje, szénhidrát, lipid, nukleinsav, stb.) oldott vagy részecske állapotú antigénekkal képes közvetlen kapcsolatba lépni.

Immunglobulin alosztályok:



IgG:

Ellenanyagok 75%-a.

Másodlagos immunválasz kialakítása: képes kötődni baktériumokhoz, vírusokhoz gombákhoz.

Hatásai: patogének bevonása antitesttel: immobilizálás, agglutimizálás

komplement aktiváció (Klasszikus út)

opszonizáció

toxinok neutralizációja

antitest-függő citotoxicitás kialakítása

Placentán átjut.

4 alosztály, egyes alosztályok jelenléte utal a fertőzés jellegére:

IgG2 bakteriális, IgG1 vírus-fertőzés.

IgM:

Pentamer, térszerkezete miatt 5 epitoppal léphet kapcsolatba.

A és B vércsoport antigének elleni primer antitest.

Vörösvértestek kicsapódásáért felelős.

Monomer, membránhoz kötött formája a B-sejtek antigénkötő receptorkomplexének része

Újszülöttekben legelőször ezek termelése indul meg.

Elsődleges immunválaszban is először ezek.

IgD:

Madarak kivételével összes gerincesben.

Monomer

Érett B sejtek felszínén. Aktiválásukért felelős.

Általában IgM-mel együtt termelődik.

Szekretált formában eddig csak myelomás betegek szérumából tudták nagyobb mennyiségben kimutatni

IgA:

Vérben 4 polipeptidláncos monomer formában

Szekrétumban általában dimer.

Szekrétumok: nyál, könny, epe, kolosztum, bélnedv legfontosabb komponense

A H és L láncokon kívül egy J láncot és egy szekretoros komponenst is tartalmaz

Testfelszíneken behatoló mikrobák elleni védelem.

Komplement rendszert aktiváló és opszonizációs képessége gyenge.

Plazma sejtek termelik, epithel sejtek receptora köti meg, mucosába transportálja ahol kiválasztódik a szekrétumba.

Vérben Fc receptorokhoz kötődve gyulladásos reakció beindítása.

IgE:

Csak emlősökben.

Vérben kis koncentrációban.

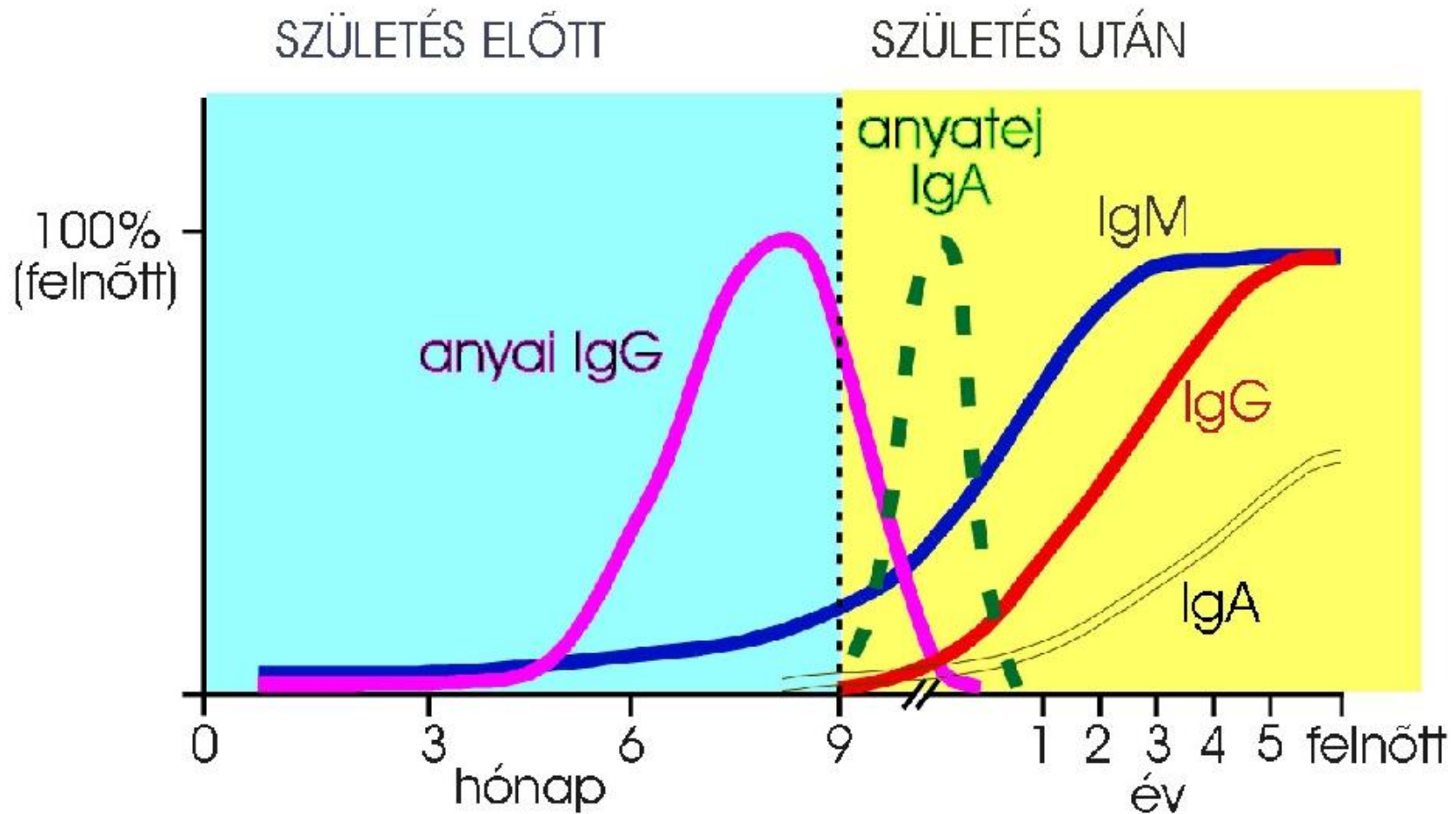
Paraziták elleni védekezésben fontos szerep.

IgE kötő receptorokhoz nagy affinitással kötődik: ezek főleg
hízósejteken bazofil granulocitákon.

Kisebb mértékben eozinofil granulociták, makrofágok és vérlemezkék
Fc receptoraihoz.

Allergiás folyamatok kiváltásának kulcs szereplői.

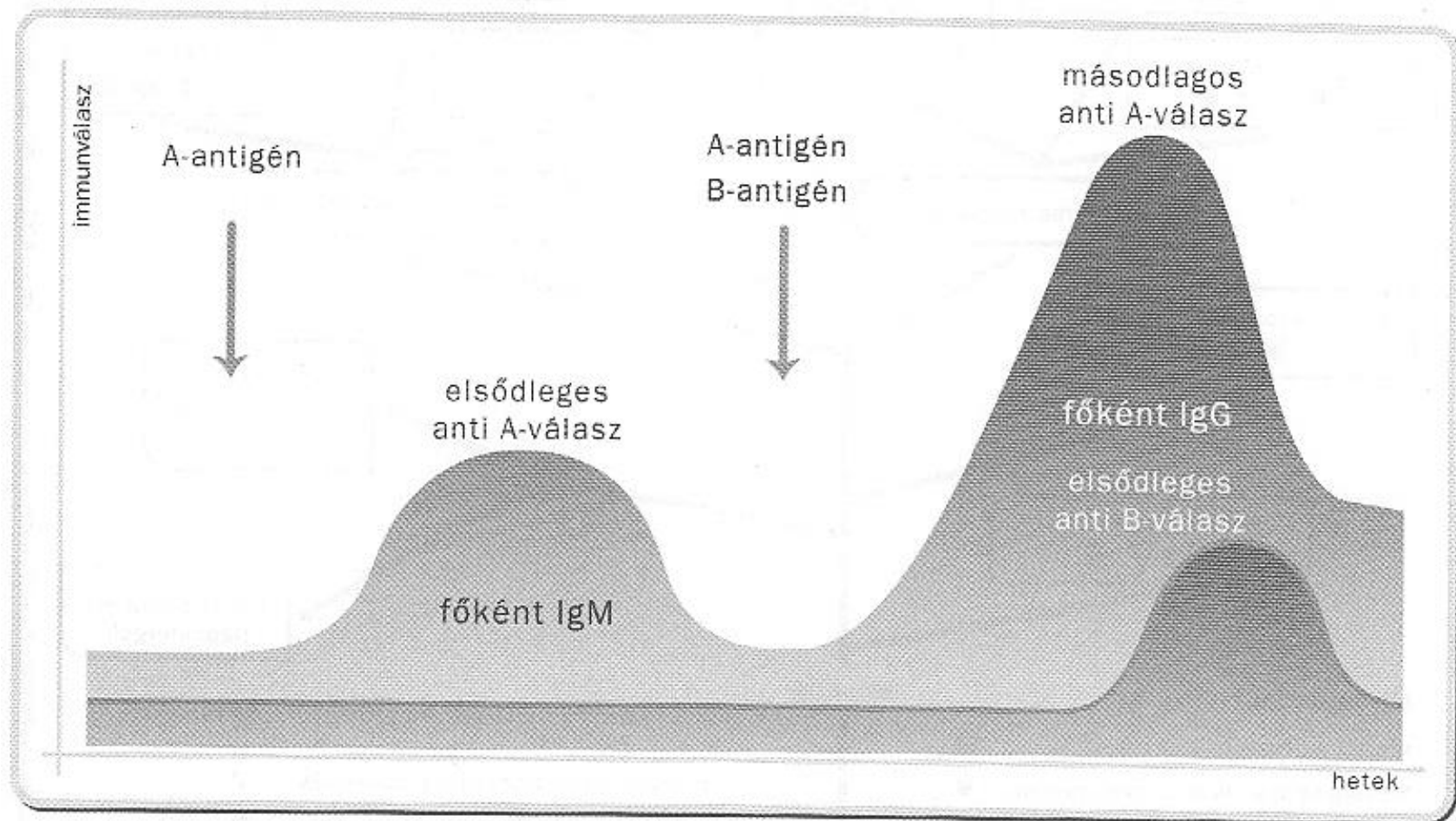
Ig osztályok megjelenése az egyedfejlődés során



Primer immunválasz: hosszabb idő alatt alakul ki, kis intenzitású, IgM

Secunder immunválasz: gyorsabb és erőteljesebb, IgG, IgA, IgE

A válasz antigénspecifikus.



B sejtek aktiválódása:

Antigénnel való találkozása a perifériás nyirokszervekben,

A sejtaktiválódás folyamata a nyirokcsomók csíracentrumaiban,

Aktiválódás lépései:

Antigén felismerés

klonális szaporodás,

centroblaszt kialakulása

intenzív osztódás mutációkkal

nagy affinitású receptorral rendelkező B sejtek kisselektálása

ellenanyag termelő plazmasejtté alakulás.

memóriasejtek kialakulása

Plazmasejtek:

Az antigén-specifikus T- és B-sejtek között szoros együttműködés alakul ki, melynek eredményeképpen a B-sejt ellenanyagtermelő plazmasejtté differenciálódik.

Egy klón azonos specifitású antigén-felismerő receptorral rendelkezik, és ugyanilyen specifitású ellenanyagot termel.

Ez a folyamat biztosítja a B-sejtes immunválasz fajlagosságát

Memóriasejtek:

A sejtaktiválódás eredményeként nemcsak plazmasejtek, hanem „emlékező”, un. memória-sejtek is keletkeznek.

Ezek készenlétben várják az antigén újabb megjelenését,

A memória sejtek egy része hosszú életű plazmasejt, amelyek visszavándorolnak a csontvelőbe.

A kis mennyiségben folyamatosan jelenlévő ellenanyagok biztosítják a védelmet azokkal a kórokozókkal szemben, amelyekkel a szervezet már egyszer találkozott.

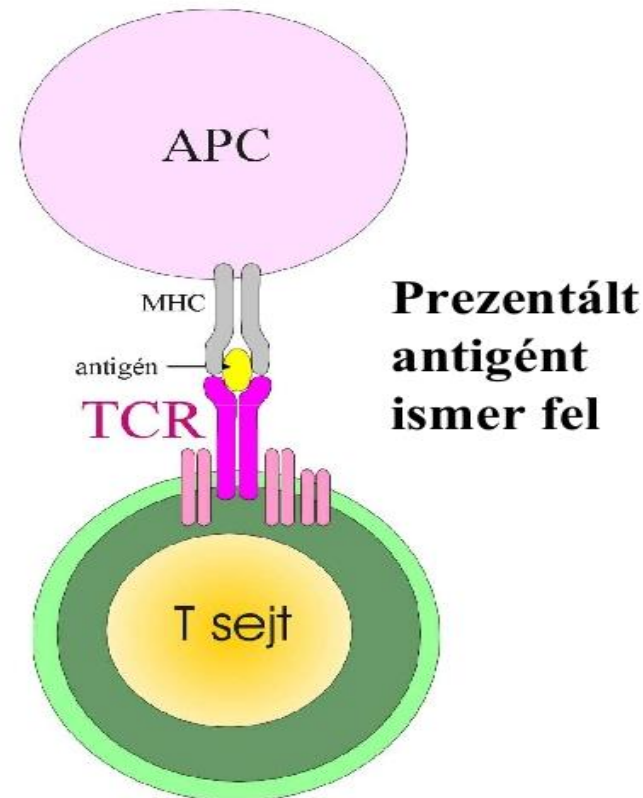
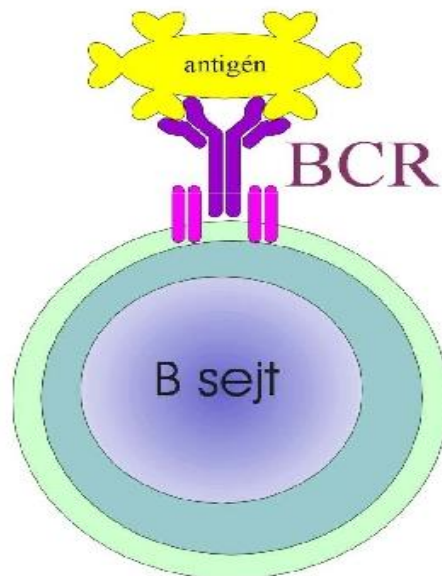
T-limfociták

A fehérje természetű antigének felismerésére szakosodott sejtek.

T sejt receptor közvetlenül nem képesek kapcsolatba lépni a fehérje típusú antigénekkal, a felismerés csak antigénbemutató (prezentáló) sejtek (APS) közreműködésével jöhet létre.

BcR és TcR antigén felismerése

Natív antigént ismer fel



Antigén prezentáló sejtek szerepe:

Antigén előkészítése, hogy a T sejt felismerje:

- 1) az antigén felvétele,
- 2) az antigén sejten belüli átalakítása és lebontása enzimatikusan
- 3) a képződött kisebb – nagyobb fehérje szakaszok (peptidek) sejt felszínre szállítása peptid receptorok (PR) közvetítésével.
- 4) T sejtek az antigéneket felismerik
- 5) Megfelelő T sejtek felszaporodnak

Saját és idegen szétválasztása:

A sejtben szintetizálódó (belső) vagy a környezetből felvett (külső) fehérjék részlegesen lebomlanak,

A képződő peptidek speciális peptid receptorokhoz (MHC) kapcsolódnak.

A receptor-peptid komplexek megjelennek a sejtmembránban.

Az MHC-ba ágyazott peptidek a sejtfelszínen változatos mintázatokat alakíthatnak ki, ami az adott sejt belső és külső környezetét jelzi.

A MHC-k sokféle peptid megkötésére képesek, és nem tudnak különbséget tenni a saját vagy testidegen peptidek között.

Egészséges szöveti környezetben a sejtek a saját fehérjéik lebontási termékeit jelenítik meg a sejtfelszínen.

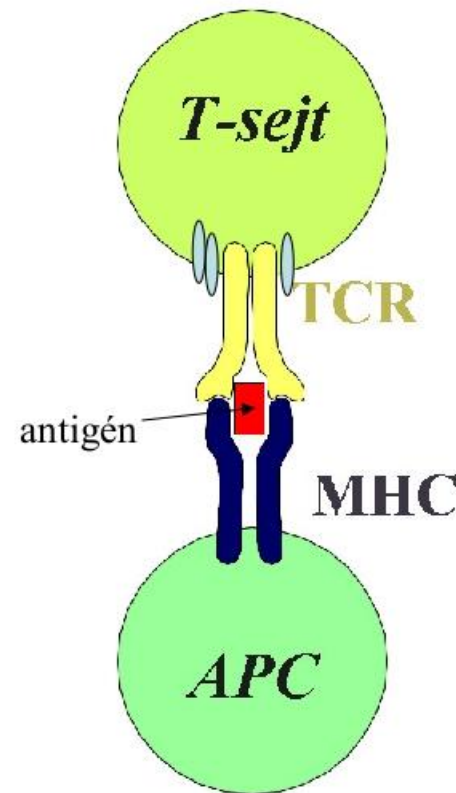
Magzati korban elpusztulnak azok a limfocita sejtvonalak amelyek ezekkel a fehérjékkel reakcióba lépnének.

Antigén prezentálás folyamata:

Antigén prezentáló sejtek: makrofágok, dendritikus sejtek, B sejtek
Mikrobák behatolási helyéhez közel helyezkednek el, vagy aktívan fertőzések közelébe mozognak.

MHC-hez kötve megjelenítik a saját fehérjék mellett az esetleges kórokozótól származó fehérje darabokat is

Pl: Vírussal fertőzött sejtekben a sejtfelszínen vírus eredetű peptidek is megjelennek, ezeket a T-sejtek idegenként ismernek fel.



T sejtek típusai: Citotoxikus T sejtek:

Képesek elpusztítani a felismert sejtet:

- direkt sejt-sejt kapcsolat útján pusztít,
- adhéziós molekulák száma aktivált T limfocitákon sokszorosára nő,
- sejtfelszíni molekulák amelyek kapcsolódása a célsejtben apoptózist indukál,
- Aktivált T limfociták granulumaiból ürül:
 - perforin: membrán oldása
 - intracellulárisan aktív proteolitikus enzimek

Segítő T-limfociták

Immunválaszt koordináló anyagok kiválasztása:

citokinek: B-sejteket serkenti immunglobulin termelésre.

limfokinek: makrofág aktiváció

interleukinok: citotoxikus T sejt, makrofág és NK sejt aktiválása

AIDS

A szerzett immunhiányos tünetegyüttes (AIDS) vírusa a HIV-1, (human immunodeficiencia virus) amit 1983-ben izolált egy francia kutatócsoport.

Az 1986-ban Nyugat-Afrikából előkerülő hasonló vírus pedig a HIV-2.

Kialakulási helye valószínűleg Afrika. A HIV–1 három fő típusa (M, N és O) közül a világszerte legtöbb fertőzésért felelős M-típus legtöbb altípusa, az N-típus csak innen került elő, az O-nak pedig csak néhány Afrikán kívüli előfordulását írták le.

A HIV–2 elterjedése még ma is nagyrészt Afrikára korlátozódik. Nemcsak a változatosság, hanem a fertőzöttek számában is Afrika vezet, fertőzöttek 71 százaléka a Szaharától délre eső országokban él.

*Afrikai majomfajokból került elő a HIV-vel rokon SIV (*majom immunodeficiencia vírus*) víruscsalád. Sok majom fajnak megvan a maga külön vírusváltozata.*

Molekuláris törzsfa:

A vírusok genetikai állománya gyorsan változik, nukleinsav-sorrendjük összehasonlításával következtetni tudunk rokonsági viszonyaikra.

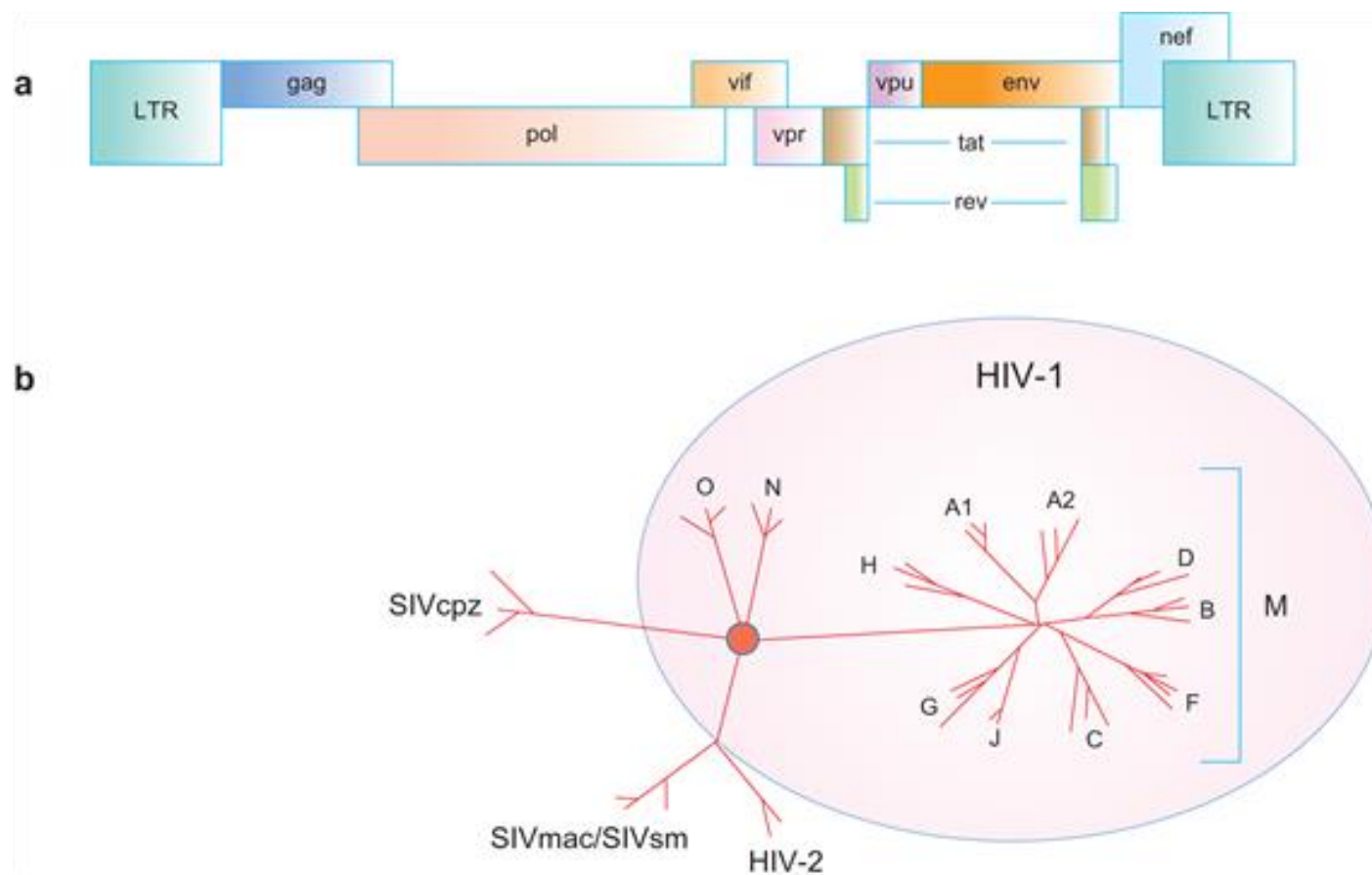
A HIV–1 és a HIV–2 közötti genetikai távolság például nagyobb, mint némelyik SIV-típustól számított távolságuk, ami arra utal, hogy nem az embert fertőző közös ősből váltak szét, hanem más-más majomfajról ugrottak át.

A HIV–2 őse a kormos mangábét (*Cercocebus atys*) fertőző *SIVsm* változat.

Az eddig vizsgált minták alapján legalább hat alkalommal ugrott át a vírus mangábéről emberre!

A HIV–1 az ismert változatok közül a csimpánzokat fertőző *SIVcpz*-hez áll legközelebb, a csimpánz közép-afrikai alfajáról (*Pan troglodytes troglodytes*) ugrott át az emberre. Más gének törzsfáján a közép-afrikai SIV-szekvenciák beékelődnek a HIV–1 M és N, illetve a csak néhány betegből ismert O-típusa közé. Mindez arra utal, hogy a három típus külön-külön átugrási esemény eredménye.

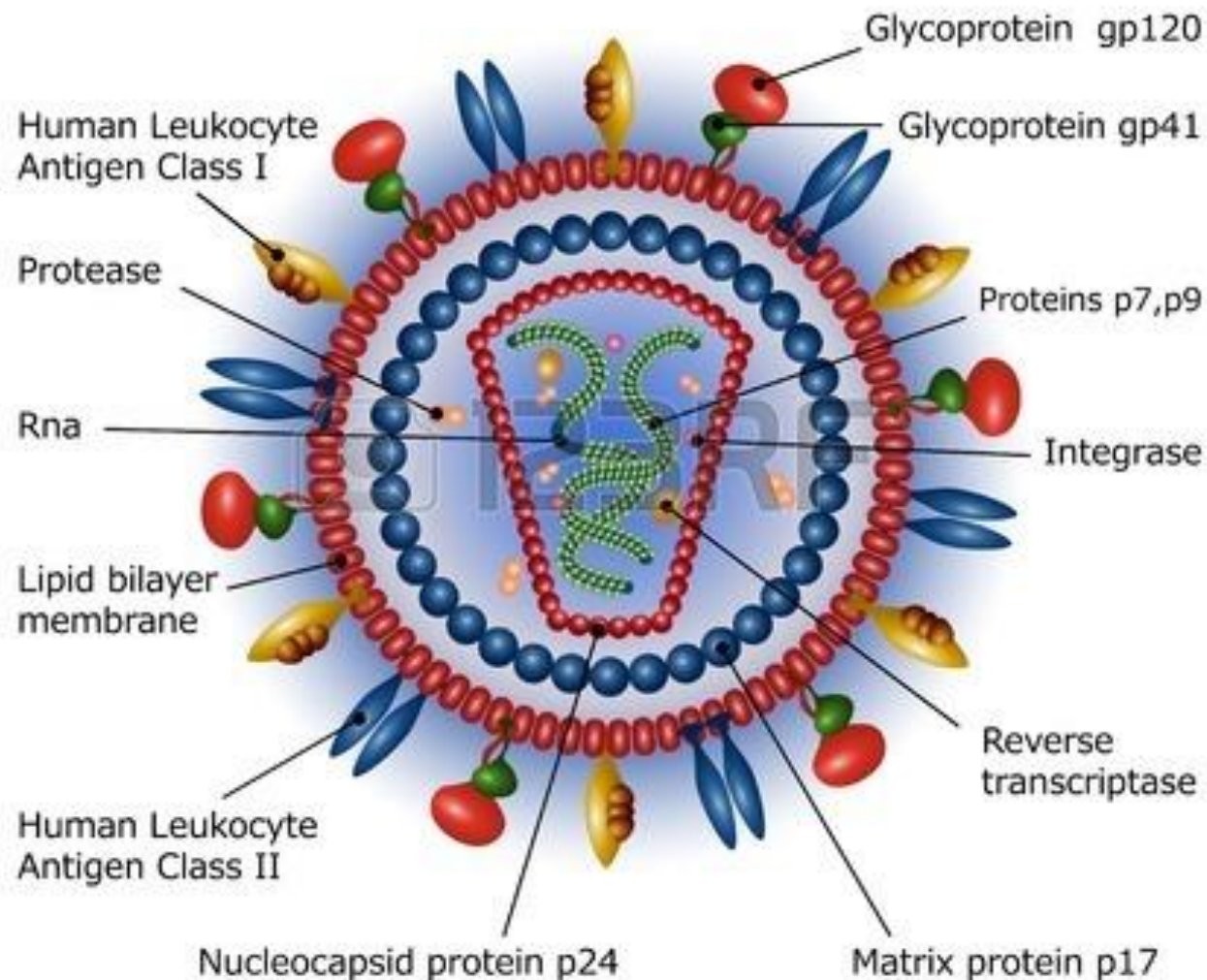
Az eredmények tanúsága szerint tehát a HIV–1 legalább háromszor, a HIV–2 pedig nem kevesebb, mint hatszor ugrott át emberre!



HIV-1 genomjának felépítése és a HIV típusai.

Human Immunodeficiency Virus

Baltimore Group VI (ssRNA-RT)



Gyógyítás:

A szerek elsősorban a vírus olyan enzimeinek működését gátolják, amelyek az emberi szervezetben nem fordulnak elő.

Két fő csoportjuk a *reverz transzkriptáz*, illetve a *virális proteáz enzim inhibitora*. Mutációval létrejöhetnek a gyógyszerekre rezisztens vírusváltozatok, egy-egy szer külön adagolása csak rövid ideig hatásos. A vírusszint két-három hétre jelentősen süllyed, de a rezisztencia megjelenésével az eredeti szintre emelkedik.

A sikereket többféle gyógyszer együttes adagolásával érték el.

Még ma sem látszik remény a betegség teljes gyógyítására. A vírus lappangva megmarad, a korábban megfertőzött sejtek genetikai állományába beépülve a HIV az immunrendszer számára is láthatatlan, de bármikor újra aktiválódhat.

A kezelés drága, a terápia naponta több alkalommal, nagyon pontos időzítéssel írja elő a gyógyszerek szedését, és hosszú távon toxikus mellékhatásai is jelentősek.