

DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
IMMUNOLÓGIAI INTÉZET

DR. GOGOLÁK PÉTER–DR. KONCZ GÁBOR

Bevezetés az Immunológiába

Avagy hogyan működik az immunrendszer



Debreceni Egyetemi Kiadó
Debrecen University Press
2015

Szerkesztette:
Dr. Gogolák Péter
Dr. Koncz Gábor

Lektorálta:
Dr. Bácsi Attila

Illusztrálta:
Koncz Eszter

DUPress e-jegyzetek



Kiadta a Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press
Felelős kiadó: Karácsony Gyöngyi

Tartalom

ELŐSZÓ	7
BEVEZETÉS:	8
Mit ismer fel az immunrendszer?	8
A veszély jelei	8
Az antigén	9
A kórokozók és a tumorsejtek elpusztítása	10
AZ IMMUNRENDSZER FELÉPÍTÉSE	10
Elsődleges (primer) nyirokszervek	10
Másodlagos (szekunder) nyirokszervek:	12
A VELESZÜLETETT ÉS AZ ADAPTÍV IMMUNITÁS JELLEMZŐI ÉS SEJTJEI	15
Falósejtek és a veleszületett immunrendszer más sejtjei	17
Az adaptív (szerzett) immunitás sejtjei	20
Kommunikáció az immunsejtek között: citokinek és sejt felszíni molekulák	21
A TERMÉSZETES IMMUNRENDSZER	24
Veszélyt felismerő receptorok, mintázat felismerés, opszoninok	24
A kórokozók elpusztítása a természetes immunrendszer által	27
Az immunrendszer további összetevőinek riasztása és a gyulladás folyamata	29
Komplement rendszer	31
MHC MOLEKULÁK, ANTIGÉN PREZENTÁCIÓ	32
Az MHC molekulák	33
MHC I és MHC II	33
Az antigén prezentáció	34
A B- ÉS T-SEJT RECEPTOROK	39
A limfociták sokféleségének kialakulása	43
A T és B limfociták klónszelekciója, és a tolerancia kialakulása	44
A B SEJTEK FUNKCIÓI, ÉS AZ ELLENANYAG MOLEKULÁK SEGÍTSÉGÉVEL VÉGBEVITT EFFEKTOR FUNKCIÓK	48
Az ellenanyagok effektor funkciói	49
Neutralizáció	50
Az ellenanyagok Fc része segítségével megvalósuló effektor mechanizmusok	52
T SEJTEK	55
A T sejtek főbb típusai és funkcióik	57
AZ IMMUNOLÓGIAI MEMÓRIA, PASSZÍV ÉS AKTÍV IMMUNIZÁLÁS	60
A memória válasz sajátosságai	60
Immunizáció	62

Passzív immunizálás	62
Aktív immunizálás és a vakcinák	63
IMMUNOLÓGIAI TOLERANCIA	65
KOMMUNIKÁCIÓ A TERMÉSZETES ÉS AZ ADAPTÍV IMMUNRENDSZER KÖZÖTT	66
AZ IMMUNVÁLASZ FOLYAMATA	67
Baktériumok, vírusok és paraziták	69
AZ IMMUNRENDSZER RENDELLENESÉGEI.....	73
Allergiás megbetegedések.....	73
Autoimmun betegségek.....	74
Immunkomplex betegségek.....	75
IMMUNHIÁNYOS BETEGSÉGEK	78
SZÓJEGYZÉK.....	79

Előszó

A jegyzet elsősorban a Biológus BSc képzés számára készült, de abból a célból is született, hogy olyan alapszintű előismereteket adjon, amelyek segítségével könnyebbé válik az eligazodás a különféle immunológia tankönyvek anyagában, vagy a vizsgaidőszak közeledtével értelmezhetőbbé válnak az előadások során elkészített saját jegyzetek.

A jegyzet terjedelme korlátozott, egy részét szómagyarázatok teszik ki.

A szójegyzékben olyan szavakat és fogalmakat gyűjtöttünk össze, melyek ismerete elengedhetetlen egy biológiai tudományokban elmélyedni kívánó hallgató számára. A szövegben ezeket a szavakat az első előfordulásuk során dőlt betűtípussal jeleztük.

Bevezetés:

Az immunrendszer legfőbb feladata a szervezet védelme, a szervezetbe kerülő kórokozók, vagy biológiai mérgeanyagok, illetve a szervezetben megjelenő önvészélyes, abnormális saját sejtek vagy molekulák ellen. Az immunrendszer résztvevőinek első lépésként fel kell ismerniük a kórokozókat, vagy veszélyt jelentő struktúrákat, majd el kell pusztítaniuk, vagy legalábbis közömbösíteniük kell azokat. Így az immunrendszer két legfőbb, jól elkülönülő funkciója a felismerés és a felismert struktúrák elpusztítása, közömbösítése.

Mit ismer fel az immunrendszer?

A veszély jelei

A szervezetbe kerülő mikrobák felépítésük alapján jelentősen eltérnek a szervezet saját sejtjeitől. Ez az őket felépítő anyagok egy részére is vonatkozik, amelyek a saját szervezetben nincsenek jelen, de a mikrobák nagy rendszertani csoportjaiban (a vírusokban, a baktériumokban, a gombákban, az egysejtű vagy a többsejtű parazitákban) általánosan előfordulnak. Jellegzetes képviselőik pl. a *Gram-negatív* baktériumok sejtfalában, nagy mennyiségben jelen lévő *lipopoliszacharid (LPS)* molekulák, vagy egyes vírusok duplaszálú *RNS* molekulái. Ezeket az anyagokat – gyűjtőnéven - *patogénekre jellemző molekuláris mintázatoknak (pathogen-associated molecular pattern, PAMP)* nevezzük. Az immunrendszer ezek jelenlétét viszonylag kisszámú receptorral képes érzékelni, és igen intenzíven képes reagálni rájuk, ha a felismerésük megtörténik. A receptorokat, amelyek ilyen anyagok érzékelésére képesek, ennek megfelelően *mintázat felismerő receptoroknak* nevezzük (*pattern-recognition receptors, PRR*).

Az immunrendszer ezen kívül veszély jelként érzékeli a szervezetet ért sérüléseket, és a szervezetben zajló abnormális folyamatokat is. Ezek közül legjobban ismert egyes, sejten belül szokványosnak számító molekulák rendellenes megjelenése nem szokványos környezetben, pl. a sejten kívül. Ez a mechanizmus kórokozók hiányában is aktiválhatja az immunrendszert. A veszély szignálok (*danger associated molecular pattern, DAMP*) felismeréséért nagyrészt szintén a mintázat felismerő receptorok egyes típusai felelősek.

Az antigén

Az *antigén* fogalma viszonylag egyszerűen megérthető, mégis az egyik legnehezebben definiálható fogalma az immunológiának. Általános definíció, hogy antigén az, amit az immunrendszer bizonyos sejtjei (a *B- vagy a T-limfociták*) specifikus módon felismernek. Itt a specificitásra helyeződik a hangsúly, ami olyan receptorok jelenlétét feltételezi, amelyek bizonyos anyagokhoz képesek hozzákötődni, azaz felismerik őket, más anyagokhoz viszont nem. A specificitás olyan mértékű is lehet, hogy ha kis módosítást végzünk az antigéneken, megtörténhet, hogy az a receptor, ami korábban felismerte ezt az anyagot, már nem fogja azt a későbbiekben felismerni. De az is megtörténhet, hogy egy másik receptor, ami korábban nem volt képes felismerni ezt az anyagot, a módosítás után már képes lesz rá. De nem feltétlenül történik ennyire drasztikus változás az antigén felismerésével kapcsolatban. Megeshet, hogy a módosítás után a receptor csak gyengébben, vagy éppen erősebben fog kötődni az antigénhez. Az immunrendszer az ilyen receptorok – az *antigén receptorok* – elképesztő sokféleségét képes létrehozni (milliárdos nagyságrendre kell gondolni), ami mögött igen kifinomult molekuláris biológiai mechanizmus áll. Az antigént felismerni képes sejtek jellemzően csak egy típusú antigén receptorral rendelkeznek, tehát emiatt maguk a sejtek csak egy-egy adott antigénre specifikusak. Ezek alapján megfogalmazhatunk egy egyszerű, de körbeforgónak tűnő definíciót is az antigénre: antigén az, amit az antigén receptorok felismernek.

Fontos megjegyezni, hogy az ilyen specifikus felismerésre képes immunrendszeri struktúrák vagy sejtek, nem kizárólag a kórokozókat ismerhetik fel, mint antigéneket. A felismerés kiterjedhet a saját szervezet struktúráira is, ezek azonban normál esetben nem váltanak ki ellenük irányuló immunválaszt. Helyette az immunrendszer megtűri, tolerálja őket. A felismerést követő válaszreakció alapján tehát megkülönböztetünk immunogén és tolerogén antigéneket és ennek megfelelően immunogén és tolerogén immunválaszt. (Ennek részletei később kerülnek tárgyalásra.)

Milyen fogalmakat használjunk, ha az immunrendszer felismerő funkciójáról beszélünk? Ha egy bakteriális lipopoliszaharid molekula, vagy egy virális duplaszálú RNS molekula felismeréséről beszélünk, akkor ezeket tekinthetjük PAMP molekuláknak, hogyha azokat a PRR-ok általi felismerés szempontjából említjük, de beszélhetünk róluk antigénként is, hogyha olyan limfocitákkal kapcsolatban teszünk róluk említést, amelyek képesek antigén receptorokkal felismerni ezeket az anyagokat, sőt akár „különbséget is tenni” ezek bizonyos variánsai között. Összességében, ahogy a későbbiekben látni fogjuk a kórokozók, illetve a veszély jelek észleléséért a mintázat felismerő

receptorok, a saját és az idegen struktúrák megkülönböztetéséért a limfociták antigén-felismerő receptorai (a *B sejt* receptorok és a *T sejt* receptorok) felelősek.

A kórokozók és a tumorsejtek elpusztítása

A kórokozók, a fertőzötté vált saját sejtek és a daganat sejtek elpusztítását alapvetően néhány mechanizmus biztosítja az immunválasz során. Érdeemes elkülöníteni a sejten kívüli (*extracelluláris*) és sejten belüli (*intracelluláris*) kórokozókkal szembeni védekezést, ugyanis alapvetően más mechanizmusokkal védekezünk ellenük. *Extracelluláris* kórokozók esetében az immunrendszer közvetlenül a szervezetbe került patogént támadja meg, míg intracelluláris kórokozók ellen a fertőzött saját sejtek elpusztítása nyújtja a legfőbb védelmet. A tumorsejteket hasonló módon pusztítja el az immunrendszer, mint az *intracelluláris* kórokozóval fertőzött sejteket.

Az immunrendszer felépítése

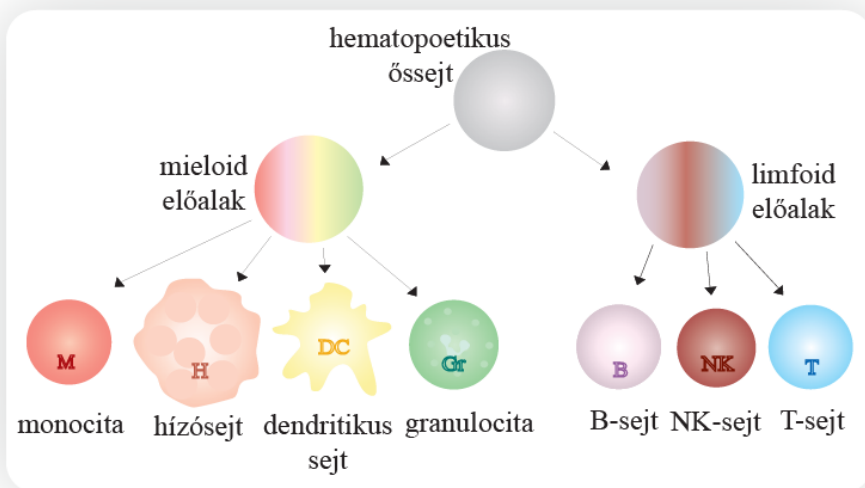
Az immunrendszer sejtjei szinte mindenütt jelen vannak a szervezetben. Vannak olyan immunsejtek, amelyek más szövetekbe (pl. hámszövet) beépülve végzik a feladatukat, vannak olyanok, amelyek más immunsejtekkel együtt immunszövetekbe csoportosulnak (sok ilyen immunszövet „szigetet” találni a nyálkahártyákban és a bőrben). Bizonyos helyeken az immunszövetek szervekbe rendeződnek, ezeket limfoid szerveknek nevezzük. Míg az *elsődleges nyirokszervek* (elsődleges limfoid szervek) a fehérvérsejtek képződésért felelősek, a *másodlagos nyirokszervek* (másodlagos limfoid szervek) az antigén specifikus, avagy *adaptív immunválasz* sejtjeinek, a B- illetve T-limfocitáknak az antigénnel való első találkozásának helyszínei. A másodlagos nyirokszervek biztosítják a limfociták aktiválódásához, osztódásához, differenciálódásához szükséges szöveti környezetet is.

Elsődleges (primer) nyirokszervek

A különféle csontok szivacsos állományában található vörös csontvelőben képződik az összes vérsejt, így az immunrendszer szinte valamennyi fehérvérsejtje (a *leukociták*), beleértve a *limfocitákat* is. Ezek a sejtek a csontvelői *őssejtekből* (*hematopoetikus őssejt*) fejlődnek ki. A csontvelői őssejtek különféle *citokinek*, és más kémiai, illetve környezeti ingerek hatására differenciálódnak valamelyik specializált immun sejttypussá.

Két nagy fejlődési irányt lehet megkülönböztetni:

A mieloid fejlődési útvonalon keletkeznek pl. a *makrofágok*, a *dendritikus sejtek*, a *hízósejtek* és a *granulociták*, míg a másik fő útvonalon, a limfoid fejlődési úton differenciálódnak a limfociták elő alakjai, melyekből végül *B sejtek*, *T sejtek*, vagy *NK sejtek* keletkeznek. (1. ábra)



1. ábra Az immunrendszer sejtjeinek képződése a csontvelőben

A csontvelői hematopoetikus őssejtekből képződő mieloid és limfoid elő alakokból fejlődnek ki az immunrendszer sejtjei.

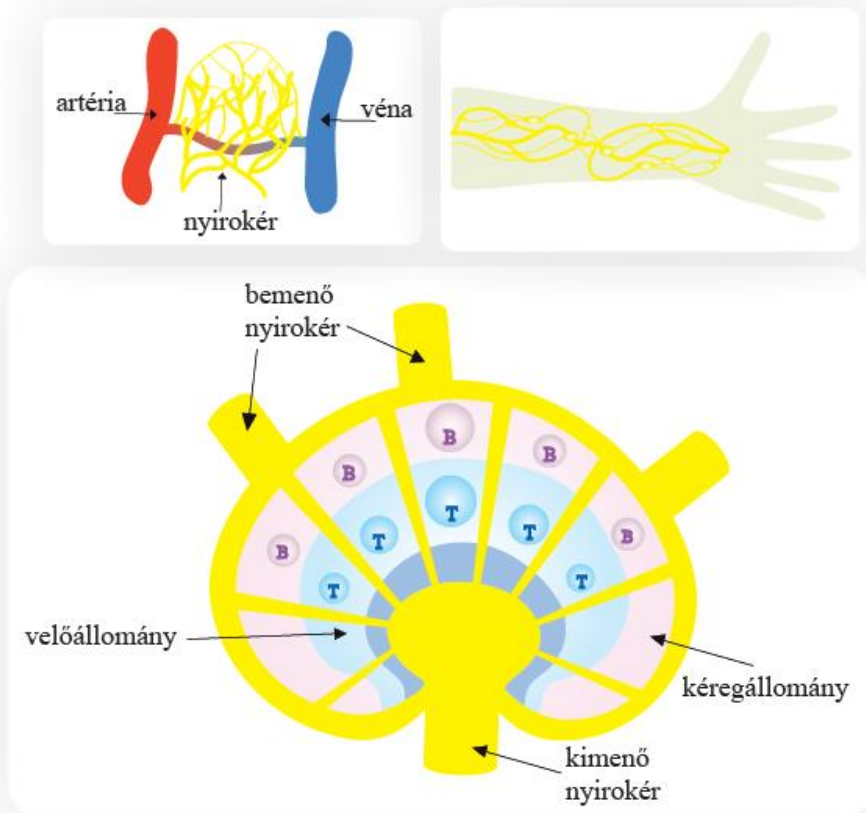
Elsődleges nyirokszervnek nevezzük a vörös csontvelőt és a csecsemőmirigyét (tímusz), mert itt keletkeznek és fejlődnek a limfociták. A *T-limfociták* elő alakjai a csontvelőből való kilépés után a tímuszban fejezik be érési folyamataikat. Alapvetően elmondható, hogy az immunrendszer sejtjeinek keletkezési helyén, a védett, külvilágtól elzárt elsődleges nyirokszervekben nem történik aktív (immunogén) immunválasz. Az elsődleges immunszervekbe nem tudnak bekerülni különféle mikrobák, patogének, és az ezekből származó idegen antigének, ezért itt jellemzően a saját szervezet anyagai (saját antigének) vannak jelen. Az immunrendszer adaptív ága itt tudja „megtanulni” melyek azok az anyagok, antigének, amiket sajátjának, ártalmatlannak tekinthet, tehát tolerálnia kell. Ennek köszönhetően a későbbiekben a saját antigének a periférián sem fognak immunválaszt kiváltani. Ennek részleteiről az „Immunológiai tolerancia” rész alatt olvasható további információ.

Másodlagos (szekunder) nyirokszervek:

A másodlagos nyirokszervek elsősorban az *adaptív immunválasz* elindulásának (aktivációjának), helyszínei. Az elsődleges nyirokszervekből kikerülő, a specifikus antigénjükkel még nem találkozó „naiv” limfociták a másodlagos nyirokszervekbe vándorolnak, ahol az antigént felismerve aktiválódni tudnak, és további differenciálódáson eshetnek át. Csak ez után válhatnak valódi funkcióképes immunsejtté, melyeket már effektor (végrehajtó) sejtnek nevezünk meg.

A vér tápanyagokat és oxigént szállít a szervezet szöveteinek, sejtjeinek. A kapillárisokból a vérplazma egyes komponensei átszűrődnek a szövetek közé. Ide, a szövetnedvbe kerülnek a szöveti sejtek anyagcsere termékei is, és a különféle sérülések során a környezetből bekerülő idegen anyagok, mikrobák is megjelenhetnek benne.

A nyirokhajszálerek a különféle szövetekben zárt végű, kesztyűujjszerű tasakként kezdődnek. Ezekben gyűlik össze és szállítódik el a szövetközi folyadék, avagy a *nyirok*. A szövetekbe jutott antigének szintén a nyirokkal szállítódnak el a másodlagos nyirokszervek közé tartozó nyirokcsomókba, ami praktikus ellenőrzési lehetőséget teremt az immunrendszer számára. A nyirok a nyirokcsomókon átszűrődve, fokozatosan egyre nagyobb nyirokerekbe gyűjtődik össze. A kisméretű, bab alakú nyirokcsomók végig megtalálhatóak a nyirokerek mentén. A szervezet egyes helyein, mint a nyak, a hónalj, a hasi vagy az ágyéki tájék, csoportosulásokat alkotnak. A nyirokcsomók speciális kompartmentumaiban az immunrendszer folyamatosan vándorló különféle sejtjei összegyűlhetnek, és itt könnyen találkozhatnak a szervezetbe került antigénekkal is. (2. ábra)



2. ábra A nyirok erek és nyirokcsomó vázlatos felépítése.

A vakon kezdődő nyirokerek a nyirokcsomókban futnak össze. A nyirokcsomókból kilépő egyetlen, nagyobb nyirokér szállítja tovább a nyirok folyadékot. A nyirokcsomóban található B és T sejtjes zónákban találkozhatnak a limfociták az antigénnel.

A másodlagos nyirokszervek tehát a limfociták antigénnel való első találkozásának helyszínei. A nyirokcsomóban táborozó különféle *B-* és *T-limfociták* itt találkozhatnak az idekerülő antigénnel, és ha rendelkeznek a megfelelő (specifikus) antigén receptorral, felismerhetik azt. A felismerést követően a nyirokszervekben a specifikus limfociták intenzív osztódási ciklusokon mennek keresztül, így az adott antigént, antigéneket felismerő limfociták száma megsokszorozódik. A nem specifikus, az adott antigént felismerni képtelen limfociták, nem osztódnak, hanem előbb-utóbb elhagyják a másodlagos immunszervet és a nyirokkeringés, majd a vérkeringés útján más másodlagos immunszervekbe/immunszövetekbe is elkerülhetnek. Ezt a vándorlási ciklust folyamatosan megismétlik a megfelelő antigén

„megtalálása érdekében”. Ha pár nap/hét alatt nem találkoznak számukra felismerhető antigénnel, *apoptózissal* elpusztulnak.

Az antigének a nyirokcsomókba nem csak passzív módon a nyirokkeringés által szállítva kerülhetnek be. A szövetekben őrzőanyagot fagocitáló sejtek egy része, elsősorban a dendritikus sejtek, aktívan szállítják el a különféle bekebelezett anyagokat a nyirokerekben keresztül a nyirokcsomókba, ahol bemutatják azt az odagyűlt T limfocitáknak.

A limfociták a nyirokereket és a vérereket is felhasználják a szervezetben való közlekedésre. Jellemzően a nyirokcsomók apró vérereinek speciális felépítésű falán keresztül jutnak a nyirokcsomóba, de a kivezető nyirokerekben keresztül hagyják el azt. A nyirokcsomókból kilépő sejtek a nyirokerek rendszerét használják fel utazásukhoz. Végül soron a nagy gyűjtő nyirokerekben keresztül a jobb és bal oldali váll-nyaktájéki nagyvénák találkozásánál kerülnek vissza a vénás keringésbe. A nyirokkeringésből a vérkeringésbe kerülve aztán újra eljuthatnak másodlagos nyirokszervekbe/nyirokszövetekbe. Fontos megemlíteni, hogy az antigénnel még nem találkozott naiv limfociták nem tudnak a patogének bejutási helyére, a bőrbe, vagy a nyálkahártyákba vándorolni. Ha azonban a másodlagos nyirokszervekben vagy szövetekben már találkoztak az antigénnel, és ennek során megfelelőképp aktiválódtak, működőképes effektor limfocitákként már sokféle más szövetbe is eljuthatnak.

A különféle sejtek és a keringő folyadék ilyen módon kicserélődhetnek a vérerek és a nyirokerek között. Ez elősegíti, hogy a nyirokrendszer hatékonyan észlelhesse a szervezet különféle részeire támadó mikrobákat.

A lép lapított hosszúkás szerv a has baloldali felső táján. A nyirokcsomókhoz hasonlóan különféle kompartmentumai vannak, ahol az immunsejtek összegyűlhetnek és működésbe léphetnek. A lép szintén másodlagos immun szerv. A lépnek nincs közvetlen kapcsolata a nyirokkeringéssel. Ez a szerv a vér szűrőjeként (a nyirokcsomóknál említettekhez hasonlóan) az immunsejtek gyülekező terepeként szolgál, ahol az immunrendszer kapcsolatba kerülhet a vérbe került antigénnel.

Limfoid szövetszövetcsoporthoz tartozásokat találunk a szervezet számos helyén. Ezek a másodlagos limfoid szövetekhez sorolandók. Különösen jelentősek ezek a bőrben, az emésztő rendszer falában és a légutakban, azaz minden olyan területen, ami kaput jelenthet a kórokozók számára a szervezet felé. Ilyen limfoid szövetek a felső légutakban található mandulák, a bélrendszer Peyer-

féle plakkjai, és nagy mennyiségben találunk ilyen szöveteket a vakbél féregnyúlványában is.

Az immunválaszban közvetlenül vagy közvetetten különféle sejtípusok vesznek részt. Ezek mellett a testnedvek, a vér, a nyirok, a szövetközi folyadék egyes elemei is szükségesek az immunrendszer összehangolt működéséhez. Attól függően, hogy az előző vagy az utóbbi kapja-e a hangsúlyosabb szerepet egy folyamatban, beszélünk *celluláris, vagy humorális immunválaszról*.

Elsődleges nyirokszervek	Másodlagos nyirokszervek/nyirokszövetek
<ul style="list-style-type: none"> • Az elsődleges nyirokszervek a csontvelő és a timusz. • Az immunrendszer sejtjei itt képződnek. • Nem az immunogén, hanem a tolerogén válasz (tolerancia kialakulásának) fő helyszínei. 	<ul style="list-style-type: none"> • pl. a lép, a különböző nyirokcsomók, a bőrhez, vagy a bél és a légzőszervek nyálkahártyájához kapcsolódó nyirokszövetek. • Az immunogén immunválasz kialakulásának helyszínei (nem kizárólagos helyszínek, főként az adaptív immunválasz elsődleges helyszínei) • A limfociták aktivációja és effektor sejtekké történő differenciációja zajlik itt.

A veleszületett és az adaptív immunitás jellemzői és sejtjei

A *természetes, avagy veleszületett immunitás* elemei már jóval a születést megelőzően megjelennek, és folyamatosan jelen vannak a szervezetben. A termelődésük folyamatos, és szükség esetén is csak viszonylag enyhe mértékben képes fokozódni, ezért bizonyos körülmények között ez a védelmi forma kimeríthető, viszont folyamatosan jelen van, ezért a válaszreakciója azonnali. A természetes immunitás nem antigén specifikus. A szervezetben megjelenő különféle veszély jeleket érzékeli, mint például a mikrobákra vagy a szöveti sérülésekre utaló anyagok jelenléte.

Az állandóan készenlétben álló természetes immunrendszer sejtjeinek száma viszonylag szűk határok között marad az immunválasz során. Habár fertőzés esetén valamelyest nőhet a sejtszám, inkább elhelyezkedésük és aktivitásuk változik. Pusztuló sejtjeik folyamatosan pótlódnak, biztosítva az állandó válaszképességet. Jellemző sejtjes képviselői a *granulociták*, a *dendritikus sejtek* a *monociták/makrofágok*, az *NK (természetes ölő) sejtek*

Humorális elemei közé tartoznak pl. a *komplement rendszer* (lásd később), és más antimikrobiális fehérjék, enzimek, vagy *peptidek*.

Századokkal korábban megfigyelték már, hogy azok az emberek, akik átestek bizonyos fertőzésen nem betegsznek meg abban ismételten – immunitást szereztek ellene. Ennek hátterében az áll, hogy az immunválasz során az aktiválódott és effektor funkciót ellátó *B és T sejtek* mellett memória *B és T sejtek* is keletkeznek. A hosszú élettartamú memória sejteknek köszönhetően valósul meg, hogy az adott antigénnel való legközelebbi találkozáskor az immunrendszer már készen áll az antigén elleni specifikus immunválasszal, gyorsabban, intenzívebben és hatékonyabban reagál rá. Az ilyen típusú, az adott antigénnel szemben fellépni képes (antigén specifikus) immunitást nevezzük *szerezett, tanult* vagy *adaptív immunitásnak*.

Aktív saját adaptív immunitás az újszülöttekben gyakorlatilag még nincsen jelen. Az adaptív immunrendszer folyamatosan termel új és új, különféle antigén specificitású limfocitákat. Ezek közül, csak néhány képes felismerni egy-egy kórokozót, így adott időben egy adott kórokozó ellen csak kisszámú limfocita áll készenlétben. Ha egy antigén a szervezetbe kerül, ez a néhány sejt fog válaszolni rá, intenzív osztódásba fogva nagyszámú hadsereget (effektor sejtek) hozva létre ellene, ami akár a gyorsan szaporodó mikrobákkal is felveheti a küzdelmet. Az immunválasz idomul (adaptálódik) a szervezetet ért kihíváshoz. Ha az effektor sejtek elvégezték a munkájukat, a számuk lassan csökkenni kezd, de közülük hosszú időre hátra maradhatnak hosszú életű memóriasejtek, amik az antigénnel való következő immunválaszban játszanak majd kulcsszerepet.

Mivel a sejtosztódások időigényesek, a kialakuló maximális válaszreakcióhoz viszonylag hosszabb idő, akár az antigénnel való találkozást követő egy-két hét is szükséges lehet. A későbbi újabb találkozások esetében azonban a válaszreakció a memóriasejtek jelenléte következtében lerövidül. Néhány nap (3-5 nap) elegendő az immunválasz ismételt felfuttatásához.

Az adaptív immunitás sejtjes képviselői az antigén receptorral rendelkező sejtek a *T és B sejtek*. Humorális elemei a B sejtekből kialakuló *plazmasejtek* által termelt *ellenanyagok*, avagy *antitestek*, amik a szervezet változatos helyein megtalálhatóak.

Az immunrendszerhez különféle sejtek egész arzenálja tartozik. Nem csak limfociták, hanem például különféle fagocita sejtek is. A természetes immunitás sejtjei képesek többféle betolakodóval is felvenni a küzdelmet, míg az adaptív immunitás egy adott sejtje az antigén receptorával egy specifikus célpont nagy hatékonyságú felismerésére hivatott. A hatékony működéshez a legtöbb immunsejtnek kooperálnia kell társaival. Időnként az

immunsejtek közvetlen sejt-sejt kontaktusba kell, hogy kerüljenek egymással, máskor, más sejtek oldott hírvivő molekulák segítségével kommunikálnak. A frissen keletkezett, antigénnel még kapcsoltságba nem került, „naiv” limfociták ezeket a kooperációkat megelőzően képtelenek ellátni feladatukat, ha ilyenkor találkoznak az antigénnel, megeshet, hogy működésképtelenné válnak, anergiás állapotba kerülnek.

A veleszületett immunitás elemei nélkülözhetetlenek az adaptív immunitás aktivációjához, de az adaptív immunitás egyes elemei is segítik a természetes immunitás működését, a két rendszer tehát szoros együttműködésben, egymás mechanizmusait támogatva működik.

	Veleszületett immunitás	Adaptív/szerzett immunitás
tulajdonságai	<ul style="list-style-type: none"> • azonnali reakció • nem antigén-specifikus • nincs memória 	<ul style="list-style-type: none"> • több nap alatt alakul ki • antigén-specifikus • van memória
sejtjei	monociták/makrofágok dendritikus sejtek granulociták hízósejtek NK sejtek	B sejtek T sejtek

Falósejtek és a veleszületett immunrendszer más sejtjei

A természetes immunrendszer sejtjei közé tartoznak az immunrendszer nagy falósejtjei, avagy fagocita sejtjei: a *monociták/makrofágok*, és a *dendritikus sejtek*. Ezek olyan nagyméretű sejtek, amik képesek bekebelezni, és megemészteni mikrobákat, de részt vesznek különféle egyéb anyagok, elpusztult sejtek, vagy szövettörmelék bekebelezésében is. Ezeknél a sejteknél a fagocitózis nem egyszerűen a bekebelezett struktúrák eltakarítását jelenti, azok feldolgozása, és „bemutatása” fontos szerepet kap az adaptív immunválasz aktivációjában is.

A következőekben a természetes immunitás sejtjeit tekintjük át:



A *monociták* a fagocita sejtek vérben keringő elő alakjai. A szövetekbe kivándorolva *makrofágokká* vagy *dendritikus sejtekké* differenciálódnak. Számos szövetben és szervben találunk specializált makrofágokat, melyekre gyakran külön elnevezést használnak. Például mikroglíanak nevezik a központi idegrendszerben, Kupffer-sejtnak a májban, oszteoklasztoknak a csontokban, alveoláris makrofágoknak a tüdő alveólusaiban, hisztiocitáknak a különféle kötőszövetekben.

A **makrofágok** talán az immunrendszer legkomplettebb, legősibb sejtjei, számos funkcióval rendelkeznek.



- Bakteriális fertőzések esetén az első sejttypusok egyike, amely felismeri a kórokozót.
- A felismerést követően képesek lehetnek önállóan elpusztítani azokat.
- Működésük során olyan hírvivő anyagokat (citokineket) termelnek, amelyek nélkülözhetetlenek a megfelelő immunválaszhoz.

Helyi gyulladást képesek kiváltani, amely során más immunsejteket toboroznak működésük helyszínére.

- *Hivatásos (professzionális) antigén prezentáló sejt*ként (APC) részt vesznek az adaptív immunválasz beindításában.
- Azon kívül, hogy bekebelezik, eltakarítják a különféle idegen antigéneket, az elhalt sejteket, és a kisebb-nagyobb szöveti törmelékeket, különféle növekedési faktorok termelésével fontos szerepük van a sérült szövetek regenerációjában is.

A makrofág elnevezés, amint az a felsoroltakból látható, nem feltétlenül egy konkrét sejttypusra utal, hanem inkább hasonló funkciójú sejtek gyűjtőneve. Az imént felsorolt funkciók gyakran a makrofágok különféle altípusai között osztódnak meg.



A **granulociták** a baktériumok és egyes eukariota paraziták elleni immunválasz jellegzetes mikroszkópos morfológiájú sejtjei. Egyes paraziták, vagy mikrobák hatékony elpusztítására alkalmas (antimikrobiális) anyagokat tartalmazó, előre elkészített granulummokkal vannak tele.

A granulociták csoportjának legnépesebb tagjai és a vérben legnagyobb számban jelenlévő fehérvérsejtek a **neutrofil granulociták**. Ezek a fagocita sejtek, igazi kamikázék, egyetlen feladatuk a baktériumok elpusztítása. Egészséges emberben a szövetekben nem jellemző az előfordulásuk, csak a vérkeringésben. Ők a gyulladt szövetek legjellemzőbb sejtjei. Sérülések esetén vagy patogének behatolásakor a veszélyt érzékelő sejtek (pl. makrofágok) által termelt *citokinek* és *kemokinek* hatására, a *neutrofil granulociták* igen gyorsan, és nagy számban vándorolnak ki a kapillárisokból az érintett területre. A fertőzés helyén bekebelezik a baktériumokat, vagy a granulumaikban tárolt anyagokat kiürítve igyekeznek elpusztítani azokat. Ezt követően rövid időn belül programozott sejthalállal elpusztulnak, magukba zárva a baktériumokat. Az

elpusztult sejteket és egyéb törmelékeket a később odavándorló makrofágok takarítják el.

Az **eozinofil** és **bazofil granulociták** fő feladata hasonló a később említésre kerülő *hízósejtekéhez*: A nem fagocitálható egysejtű és többsejtű eukariota paraziták elleni védekezés a granulumaikban felhalmozott speciális toxikus anyagaikkal. Jelentős szerepet játszanak az allergiás reakciók kialakulásában is (lásd később).



A **dendritikus sejtek** gyakran igen gazdagon elágazó, faágszerű nyúlványaikról kapták nevüket. A makrofágokhoz hasonlóan sokféle szöveti és szervi típusuk van. Fertőzés esetén a makrofágok mellett ez is olyan sejt típus, amely receptoraival a kórokozók azonnali felismerésére képes. Szerepük azonban nem a kórokozó közvetlen elpusztítása, hanem a kórokozóból származó antigének nyirokcsomóba szállítása, ahol bemutatják azt a különféle T sejtek számára, azaz hivatásos antigén bemutató, avagy **hivatásos antigén prezentáló sejtek**. Éretlen állapotban, a szervezetben szétszórta a szövetekben találhatóak, főként a patogének legvalószínűbb bejutási helyein (bőr, bél, tüdő). Itt szerepük a patogén mielőbbi felismerése és bekebelezése. A veszélyes mikrobák felismerése során aktiválódnak, ami nagy változásokat indukál bennük. A DC sejtek felszínén megnövekszik több más sejt aktiválásához fontos molekula mennyisége, és képesek lesznek a nyirokereken keresztül a környező nyirokcsomókba vándorolni. A nyirokcsomóban az antigént *MHC* molekulák segítségével bemutatják az odavándorolt T sejteknek, aktiválva azokat. Külön kiemelő, hogy a dendritikus sejtek hivatásos antigén prezentáló sejt-ként képesek a nyirokcsomókban a tímusból frissen kikerült, „naiv” T sejtek aktiválására is. Az antigén prezentációval a későbbiekben részletesebben is foglalkozunk.



Az **NK (natural killer) sejtek**, vagy természetes ölősejtek a limfociták egy külön csoportját alkotják. A később említésre kerülő adaptív immunitás citotoxikus T sejtjeihez hasonlóan a szervezet saját, fertőzött vagy tumoros sejtjeinek elpusztítása a feladatuk. Előre megszintetizált toxikus anyagokat tárolnak felhasználásukig az előkészített vezikulumokban. Ezek kiürítésével, illetve direkt sejt-sejt kontaktus révén pusztítják el a célsejteket. A patogén mintázatokat és az *opszoninok* (lásd később) felismerése mellett az NK sejtek a fertőzött vagy tumoros sejtek jellegzetességeit is képesek felismerni. A szervezet egészséges saját sejtjei ugyanakkor az NK sejtek gátló receptorain keresztül blokkolják azok

működését. Azt a sejtet, amely megfelelő „normál” jelzést hordoz, az NK sejtek nem támadják meg. A „normál” jelzés hiányára azonban érzékenyen reagálnak. (Erről részletesebben az MHC I molekuláknál írunk.) Az NK sejtek reakcióját összességében a gátló és aktiváló jelek egyensúlya szabályozza.



A **hízósejtek** parazita ellenes funkciót végeznek a szervezetben. Ezeket a hasonló funkciójú bazofil granulocitáktól eltérően nem a vérben, hanem a különféle szövetekben, pl. a bőrben, a légutak és az emésztőrendszer falában letelepedve találjuk meg. Ezek azok a sejtek, melyeknek granulumaiból kiürülő anyagok (pl. hisztamin) hatására létrejönnek az allergia jellegzetes tünetei, melyek eredeti célja a nagyméretű nem fagocitálható paraziták eltávolítása lenne a szervezetből.

A **vérlemezkék (trombociták)** nagy csontvelői elő sejtjeik, a megakariociták széttörédezett, vérben keringő fragmentumai. Szintén granulumokat tartalmaznak. A véralvadás során a vérrögképződésben kapnak szerepet. A sebzés helyén aktiválódva egymáshoz tapadnak (aggregálódnak), és kiürülő anyagaik között véralvadási faktorokat, különféle sejt típusokra ható növekedési faktorokat és a mikrobák elleni védekezésben is fontos anyagokat találunk

Fagocitózisra képes sejtek	Hivatásos antigén prezentáló sejtek
<ul style="list-style-type: none"> • Makrofágok • Dendritikus sejtek • Neutrofil granulociták 	<ul style="list-style-type: none"> • Makrofágok • Dendritikus sejtek • B-limfociták

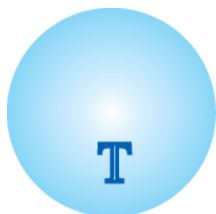
Az adaptív (szerzett) immunitás sejtjei

A szerzett immunitás sejtjei a **B- és T-limfociták (avagy B és T sejtek)**. Ezen sejtek egyedi, csak egyféle típusú antigén felismerésére képes receptort hordoznak. Így bár az egyes sejtek csak egy-egy antigént képesek felismerni, a több milliárdnyi B, illetve több milliárdnyi T sejt összességében több milliárd különböző struktúrát képes felismerni.



A **B sejtek**, a felszínükön megjelenő antigén receptorokkal ismerik fel az antigéneket. A B sejt antigén receptora egy sejt felszíni ellenanyag molekula. Ezekből a B sejt felszínébe ágyazva több is megtalálható, így az antigénhez több is hozzákötődhet. A felismerést követően, a B sejtek aktiválódnak és **plazmasejteké** differenciálódnak. A plazmasejtek nem hordoznak a sejt felszínen ellenanyagokat, hanem oldott formában termelik ezeket a fehérjéket, amelyek belekerülnek a környező

szövetnedvekbe, és a vérkeringésbe. A termelődött **ellenanyagok**, **antitestek**, avagy **immunoglobulinok** felismerik az antigéneket és hozzájuk kötődve megjelölik (*opszonizálják*), vagy inaktíválják (*neutralizálják*) azokat.



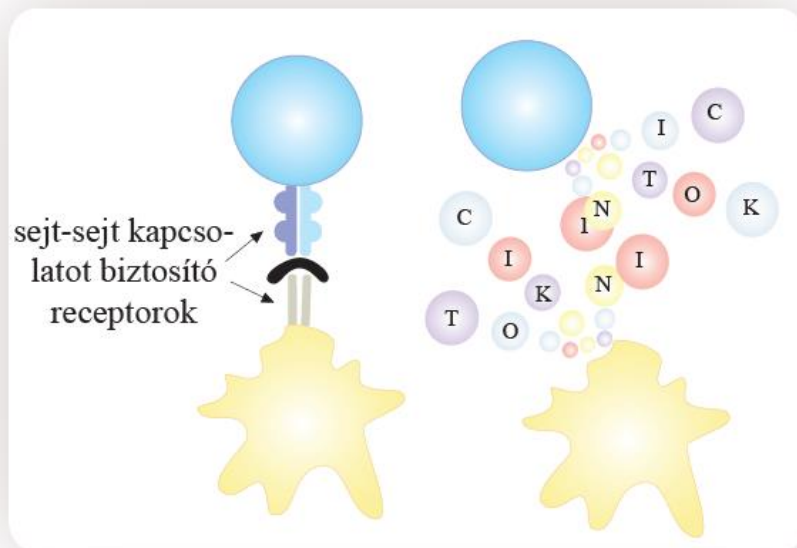
A **T sejteknek** két fő altípusát különböztetjük meg, a fertőzött, vagy a tumor sejtek elpusztítására szakosodott citotoxikus T sejteket és az immunválasz elősegítésében és szabályozásában szerepet játszó segítő vagy helper T sejteket. Ez utóbbiak közreműködésével válik kellően erőssé a citotoxikus T sejt válasz, segítik a makrofágokat a bekebelezett mikrobák hatékonyan elpusztításában, és a B-limfocitákat az ellenanyag termelésben. A két sejtípus a sejtek felszínén található molekulák alapján könnyen megkülönböztethető egymástól. A citotoxikus T sejtek *CD8* molekulákat, amíg a segítő T sejtek *CD4* molekulákat expresszálnak, röviden *CD8+* (pozitív) és *CD4+* T sejtekről beszélhetünk.

Emlékezzünk rá, hogy a frissen képződött, az elsődleges nyirokszerveket elhagyó ún. „naiv” T és B limfociták, még nem teljesen funkcióképesek! További érési/aktivációs folyamatokon kell átesniük a szekunder nyirokszervekben/szövetekben, hogy funkcióképes effektor sejtekké váljanak.

Kommunikáció az immunsejtek között: citokinek és sejt felszíni molekulák

Az immunrendszer sejtjei több módon is kommunikálnak egymással. (3. ábra)

- A kommunikációt egyrészt a sejtek felszínén található különféle molekulák, receptorok biztosítják közvetlen sejt-sejt kontaktus útján. (A legfontosabb sejt felszíni molekulákat a megfelelő fejezetekben tárgyaljuk.)
- Másrészt az immunrendszer sejtjeinek kommunikációjában igen fontos szerepet játszanak az oldott állapotú anyagok. Ezek lehetnek különféle peptid, fehérje, glikoprotein vagy akár lipid jellegű kémiai hírvivő anyagok is, melyeket összefoglaló néven **citokineknek** nevezünk.



3. ábra Kommunikáció az immunrendszerben.

Az immunrendszer egyes sejtjei közvetlen sejt-sejt kontaktuson keresztül szolgáltatnak információt egymás számára, vagy oldott faktorok, elsősorban citokinek termelésével, melyeket a célsejten jelenlevő citokin receptorok érzékelhetnek. (Egy-egy sejten számos különféle receptor megjelenhet. Az egyes receptorok mennyisége az adott sejt felszínén igen eltérő, de akár milliós nagyságrendű is lehet. A jegyzet ábráin sem a receptorok számát sem méretét nem vettük figyelembe.)

A *citokinek* hormonszerű anyagok, amelyek igen kis koncentrációban is ki tudják fejteni hatásukat. Hathatnak magukra a termelő sejtekre autokrin módon, befolyásolhatják a szomszédos sejteket parakrin módon, de némelyikük létrehozhat akár egészen távoli sejtekre, szervekre kiterjedő endokrin hatást is.

Azt, hogy milyen sejtekre fejtenek ki hatást, az határozza meg, hogy milyen sejteken találjuk meg az adott citokint érzékelő receptort. Egy sejt többféle citokin receptorral is rendelkezhet, így egy időben többféle citokin is hathat rá, melyek erősíthetik, gátolhatják, módosíthatják egymás hatását. Természetesen egy adott citokin többféle sejt működését is befolyásolhatja, és eltérő sejt típusokon akár eltérő hatást is kiválthat. Az egyes sejtek működését az őt ért jelek (citokinek, receptorok, sejt-sejt kapcsolatok) együttes hatása fogja meghatározni

A citokineket többféle szempontból, gyakran egymással is átfedő csoportokba sorolják be. Például időnként limfokineknek nevezik a limfociták által termelt citokineket, és monokineknek a monociták citokinjeit.

A fehérvérsejtek (leukociták) közötti kommunikációban részt vevő citokineket gyakran interleukineknek nevezik. Az egyes interleukinek számozással különböztetik meg egymástól. Mostanáig több mint 30 féle interleukint írtak le. Egy képviselőjük az interleukin 2 (IL-2) a T sejtek termelődését, osztódását fokozza az immunrendszerben. Mások a leukociták aktivációját és differenciálódását szabályozzák, mint pl. az IL-12, IL-4, vagy IL-10. Más citokinek a gyulladásos folyamatokban kapnak fontos szerepet. Ilyen ún. proinflammatorikus citokinek közé tartozik pl. az IL-6.

Vannak citokinek, amik növekedési faktorokként az immunrendszer különféle sejtjeinekérésére és differenciálódására vannak hatással, mint például a granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor (GM-CSF), ami a csontvelőben fokozza a granulociták, monociták képződését.

Külön csoportba sorolják a vírusfertőzéseket gátló (azokkal interferáló) citokineket, az ún. *interferonokat*. (lásd később)

A *kemokinek* olyan citokinek, amelyek a termelődési helyükre vonzzák a megfelelő kemokin receptorral rendelkező sejteket, kemotaxist indukálnak. Ilyen anyagok segítségével találhatnak rá a vérkeringésben lévő limfociták és a szövetekben vándorló dendritikus sejtek is a nyirokcsomókra. A fertőzött, gyulladt szövetekben nagy mennyiségben termelődnek olyan kemokinek (pl. CXCL8) illetve kemotaktikus faktorok (pl. *komplement fehérje* hasítási termékek), amelyek a neutrofil granulocitákat, monocitákat és más sejteket a gyulladás helyszínére toborozzák.

A természetes immunrendszer

A természetes (vagy veleszületett) immunrendszer sejtjei a monociták/makrofágok, a dendritikus sejtek, a granulociták, és az NK sejtek. Humorális komponensei között sok, nem csak az immunsejtek által termelt antimikrobiális anyagot találunk: enzimeket, antimikrobiális fehérjéket, peptidokat (pl. defenzinek). Nagyon fontos szerepet játszanak ezek között a *komplement rendszer* fehérjei.

A természetes immunitás ősi mechanizmusai, azonnali választ tesznek lehetővé. A válaszreakció legfontosabb szakaszai:

- a kórokozó/veszély felismerése,
- és az immunrendszer további (akár természetes, akár szerzett) összetevőinek riasztása, mobilizálása,
- a kórokozó mielőbbi elpusztítása.

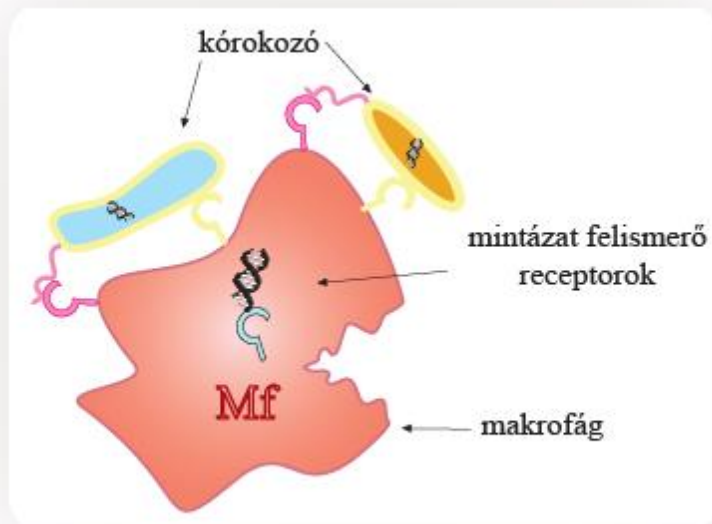
Veszélyt felismerő receptorok, mintázat felismerés, opszoninok

A megbetegedéseket okozó mikroorganizmusok felépítése, makromolekuláik összetétele és szerkezete jelentősen eltér a magasabb szervezetségi szintű élőlényekétől. A természetes immunrendszer sejtjeinek célja ezért a patogénekben gyakran előforduló, az emberi sejtekre nem jellemző struktúrák, és/vagy veszély jelek felismerése. Ezeket oldott formában önmagában, vagy a patogén felszínén jellegzetes mintázatként ismerik fel az immunrendszer sejtjei. Ilyenek például a különféle baktériumok számára nélkülözhetetlen sejtfalat felépítő anyagok komponensei, pl. egyes poliszaharidok, peptidoglikán és lipopoliszaharidok, vagy a baktériumok ostorát felépítő flagellin fehérje. Hasonlóan idegen struktúra egyes vírusok duplaszálú RNS molekulája is. Ezeket a patogének jelenlétére utaló molekulákat, *patogén asszociált molekuláris mintázatoknak* (pathogen associated molecular pattern, **PAMP**) nevezzük. Jelenlétük egyértelműen a patogének miatti veszélyhelyzetre utal, ezért megjelenésüket többféle típusú *mintázat felismerő receptor* (pattern recognition receptors, **PRR**) figyeli az immunrendszer különféle sejtjein. A mintázat felismerő receptorok a törzsfajlás nagyon korai stádiumában megjelentek az élőlényekben. Az egyszerű férgekől a növényeken át minden többsejtű élőlényben előfordulnak. Maguk a mintázat felismerő receptorok jellemzően evolúciósan konzervált struktúrák, hiszen a kórokozókban található, szintén konzervált célmolekulákat próbálják beazonosítani.

Ezek a receptorok nemcsak a sejtek felszínén lehetnek jelen. Feladatuk ugyanis a sejteken belüli kórokozók érzékelése is. Egyes típusai így a fagocitózis során az endoszómába bekerülő anyagokkal reagálhatnak, más típusai a citoplazmában érzékelik a mikroba eredetű anyagok jelenlétét. Ilyen mintázat felismerő receptorokkal az immunrendszer nagyon sok sejtje rendelkezik, de a szervezet különféle felszínein lévő epiteliális sejteken/sejtekben is gyakoriak. Ezeknek a receptoroknak szinte minden típusával rendelkeznek a makrofágok és a dendritikus sejtek. (4. ábra)

Időnként azonban a szervezet saját anyagai is ilyen veszélyt (danger) vagy sérülést (damage) jelző molekuláris mintázatként jelenhetnek meg (danger/damage associated molecular pattern, **DAMP**). Ilyen lehet például maga a DNS molekula is, ami normál körülmények között a sejtmagba van zárva. Megjelenése a citoplazmában utalhat arra, hogy DNS vírus fertőzte a sejtet, extracelluláris megjelenése pedig sérülésből adódó nekrotikus sejthalálra utalhat, riadóztatja az immunrendszert. Sok más sejtmagi, vagy citoszolból származó anyag, pl. az ATP molekula extracelluláris jelenléte is veszély jelként, DAMP-ként értelmeződik az immunrendszer számára.

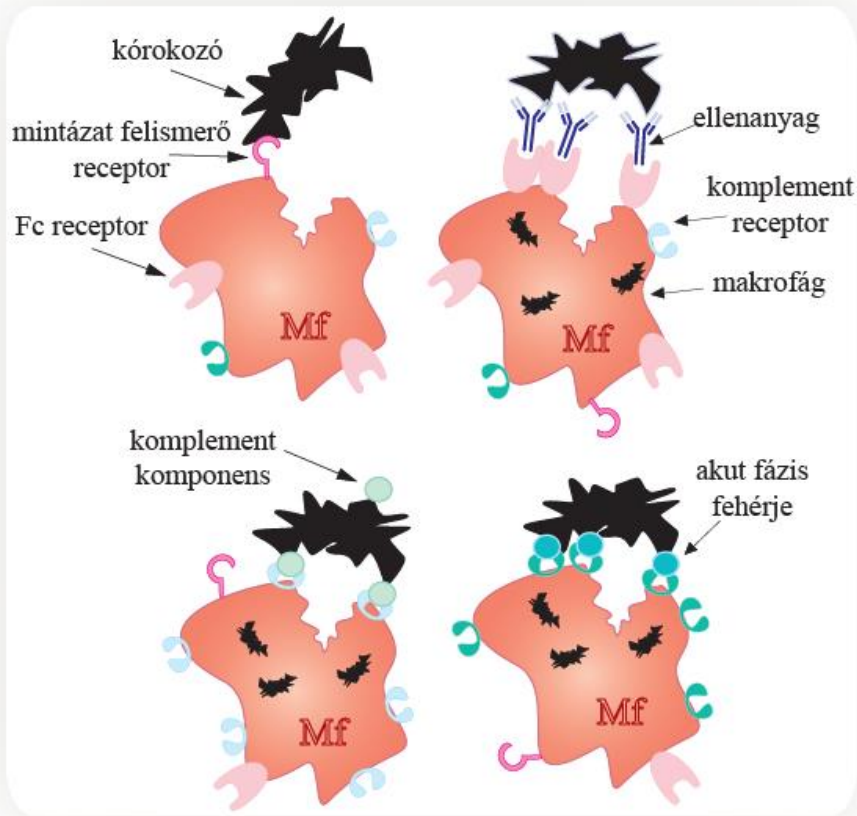
Tehát a megjelenő patogének és/vagy veszély jelek érzékelését alig párszor tízféle receptor végzi a természetes immunrendszerben. Ezek a receptorok a kórokozó csoportok számára nélkülözhetetlen struktúrák azonosítására képesek. A természetes immunrendszer sejtjei néhány receptorukkal minden kórokozót képesek felismerni. Bár a felismerés nem specifikus, hiszen több tízezer féle patogén fajlagos megkülönböztetése nem lehetséges néhány receptor típussal, mégis elegendő információt szolgáltat a patogén bekerüléséről, a fertőzés helyéről, a kórokozó típusáról, intra- vagy extracelluláris voltáról, ezáltal lehetővé teszi az adott kórokozó elleni optimális immunválasz kialakulását.



4. ábra A kórokozók felismerése mintázat felismerő receptorokkal.

A természetes immunrendszer mintázat felismerő receptorai a kórokozókra jellemző, az emberi sejtekben nem (vagy alig) előforduló struktúrákat ismerik fel (pl. bakteriális sejtfall, virális dupla szálú RNS). A mintázat felismerő receptorok a sejt felszínén és a sejt belsejében is előfordulhatnak, lehetőséget biztosítva az extracelluláris és az intracelluláris kórokozók felismerésére. A mikrobák egyes fajait nem különböztetik meg, de jelzik azok megjelenését a szervezetben.

Bár a természetes immunrendszer sejtjei önmagukban is képesek felismerni a patogéneket, a válaszreakció felgyorsul *opszoninok* jelenlétében. **Az opszonizáció** megkönnyíti a patogén felismerését és bekebelezését a természetes immunrendszer sejtjei számára. Az emberi szervezet által termelt opszoninok a kórokozó felszínére kapcsolódnak, megjelölve, mintegy „kivilágítva” azokat. A különféle sejteken a patogének közvetlen felismerése mellett számos receptor szakosodott, az opszoninok felismerésére is. Az opszonin egyidejűleg képes kapcsolódni a patogénhez és a fagocita sejteken jelenlevő opszonin felismerő receptorhoz, (pl. *Fc receptorokhoz* vagy *komplement receptorokhoz*) ezáltal végeredményben hidat képez, összeköti a patogént és a felismerő sejtet. Többféle molekula szerepelhet opszoninként az immunválasz során, ilyenek például az ellenanyagok, egyes komplement fragmentumok és a májban a gyulladásos folyamatok citokinjeinek hatására szintetizálódó ún. akut fázis fehérjék is. (5. ábra)



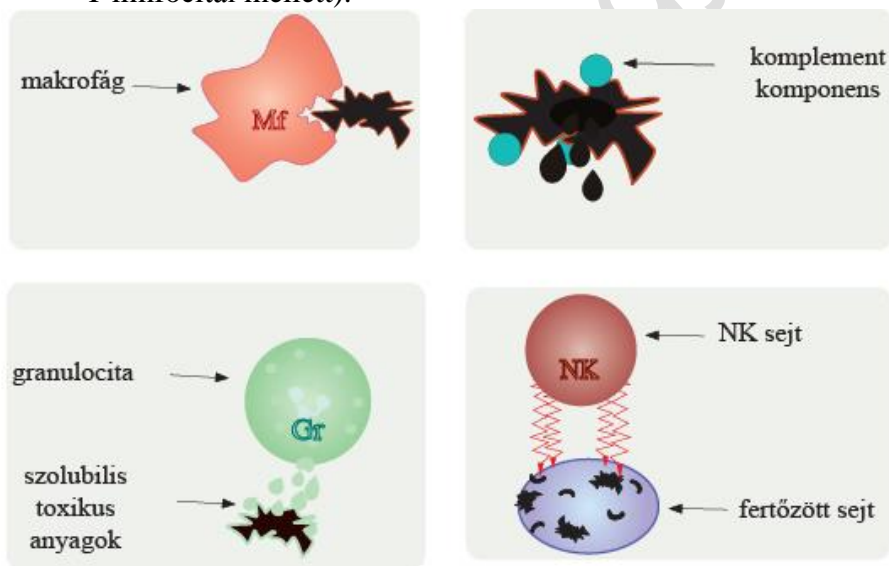
5. ábra Opszonizáció

Az opszonizáció megkönnyíti a kórokozók felismerését, felgyorsítja azok bekebelezését. A falósejtek mintázatfelismerő receptorai is felismerhetik a kórokozókat, azonban ha a kórokozó opszonin molekulákkal fedett, az opszonin receptorok önmagukban elegendőek a kórokozók indirekt felismeréséhez.

A kórokozók elpusztítása a természetes immunrendszer által

A mikrobák szaporodási képessége messze meghaladja a magasabb rendű szervezetekét, pl. egyes baktériumok mennyisége néhány óra alatt több százszorosára nőhet. A kórokozók korai felismerése és azonnali eltávolítása kulcsfontosságú a védekezés szempontjából. A gyorsan reagáló természetes immunrendszer nemcsak a kórokozók korai felismeréséért felelős, de azok eltávolításában is kulcsszerepet vállal. Néhány egyszerű mechanizmus biztosítja a különféle patogének elleni hatékony küzdelmet. (6. ábra)

- A fagocita sejtek, így a makrofágok és a neutrofil granulociták, a kórokozók bekebelezését, majd sejten belüli megölését végzik, akár a saját pusztulásuk árán is.
- A granulociták, de a makrofágok is különféle, a mikrobák számára toxikus anyagokat termelnek. Ilyen anyagok lehetnek a reaktív oxigéngyökök, a nitrogén oxid, vagy különféle lebontó enzimek. A nagyméretű (nem bekebelezhető), ellenálló burok képzésére képes paraziták elpusztítására szakosodtak a speciális lebontó enzimeket is kibocsájtó bazofil és eozinfil granulociták, és a hízósejtek.
- Az aktivált *komplement rendszer* szintén képes kiváltani a mikrobák lízisét.
- A szervezet fertőzött sejtjeinek elpusztítása külön mechanizmusokat igényel, hiszen itt nem a mikrobát közvetlenül, hanem az azt tartalmazó, a fertőzést terjesztő saját sejtet kell elpusztítani. A természetes immunrendszer sejtjei közül az NK sejtek képesek erre a funkcióra (az adaptív immunrendszer később bemutatandó citotoxikus T limfocitái mellett).



6. ábra A természetes immunrendszer mechanizmusai a kórokozó elpusztítására.

A fagocita sejtek a patogén felismerését követően képesek azt bekebelezni és a sejten belül lebontani. A granulociták, a makrofágok a kórokozók számára toxikus anyagokat termelhetnek. A kórokozó felszínére kapcsolódó komplement komponensek a kórokozó lízisét okozhatják. Az NK sejtek a fertőzött sejtek elpusztításával, a fertőzött sejtben levő kórokozót is elpusztítják.

Az immunrendszer további összetevőinek riasztása és a gyulladás folyamata

Az immunválasz megindításához elég néhány sejt közreműködése. A szervezet külső és belső felszínei alatt, a patogének lehetséges bejutási helyeinek közelében szétszórta elhelyezkedő makrofágok és dendritikus sejtek fontos szerepet játszanak ebben a folyamatban. Emellett a határoló felszínt alkotó epitél sejtek is részt vehetnek a riasztási folyamatban. Ez a néhány sejtféleség szinte minden típusú mintázat felismerő receptorral rendelkezik. A felismerést követően további működésük azonban teljesen eltérő. A dendritikus sejtek feladata elsősorban nem a kórokozó elpusztítása, hanem az antigének beszállítása a nyirokcsomókba, és azok bemutatása a T sejtek számára, ezáltal az adaptív immunrendszer riasztása, aktiválása. A makrofágok ezzel szemben rögtön effektor folyamatokat, a kórokozók azonnali elpusztítását végzik. Kisebb fertőzések esetében a szervezet nem is igényel további immunválaszt. Ha azonban a patogén behatolásának helyszínén elhelyezkedő makrofágok önmagukban nem képesek elpusztítani a bekerülő kórokozókat, ezek a patogén érzékelő sejtek felelősek a természetes immunrendszer további összetevőinek figyelmeztetéséért, a fertőzés helyszínére toborzásáért is, elősegítve a **helyi gyulladás** kialakulását. (7. ábra) A kórokozók rendkívül gyors osztódási képessége, mielőbbi hatékony reakciót tesz szükségessé. A gyors és rövid lefolyású (akut) gyulladásban a fő szerep a természetes immunrendszeré, hisz ez képes a gyors válasz kialakítására. A makrofágok és dendritikus sejtek emellett képesek ugyan a szerzett immunrendszer aktiválására is, de az **akut gyulladásban** ennek szerepe elhanyagolható.

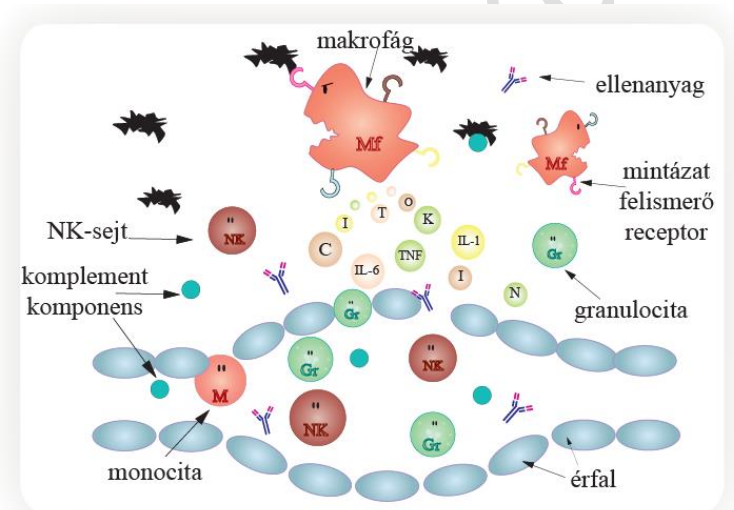
A szövetek lokális, a kórokozó bekerülésének helyén kialakuló **gyulladása** nélkülözhetetlen a mikrobák elleni védekezés során. Olyan folyamatok játszódnak le, melyek megkönnyítik a fertőzések ellenőrzés alatt tartását, és elősegítik a hatékony immunválasz kialakulását. A kórokozók jelenléte a mintázat felismerő receptorok révén aktiválja a makrofágokat, (egyes esetekben a hízósejteket) ennek következtében azok hormonszerű anyagokat - citokineket, kemokineket - kezdenek termelni, amelyek további immunsejteket aktiválnak, és vonzanak a helyszínre. Hasonló riasztó működésre képesek az epiteliális sejtek is.

A gyulladt szövetben kitágulnak az erek, ennek hatására több vér áramlik át az érintett területen, egyúttal megnő a kapillárisok áteresztő képessége, ami elősegíti, hogy a vérplazmában levő antimikrobiális anyagok, mint például a *komplement rendszer* fehérjéi, valamint különböző sejtek nagy mennyiségben kerülhessenek ki a keringésből a perifériás szövetek közé. Ezt mi kellemetlen, fájdalmas duzzadásként, ödémaként éljük meg, de ennek

hatására nő meg a nyirokerekbe kerülő nyirok mennyisége is, ami elszállítja az antigének egy részét a környező nyirokcsomókba, ahol aktiválódhatnak az ott táborozó antigén specifikus limfociták is.

Az aktiválódó sejtek által termelt kemokinek és más citokinek hatására a kapillárisok érfal alkotó (endotél) sejtjei is aktiválódnak. A patogén bejutásának környezetében az érfalon megnövekszik az olyan, úgynevezett adhéziós molekulák mennyisége, ami a termelődött kemokinekkel együtt elősegíti, hogy az érfal endotél sejtjei között további fagocita immunsejtek, granulociták, monociták és NK sejtek vándoroljanak ki a gyulladás helyszínére.

Aktiválódik a vérárvadási rendszer is, ami izolálja a súlyosan fertőzött területeket, elősegíti, hogy innen a patogének ne kerülhessenek a vérkeringésbe. A gyulladás későbbi szakaszában olyan citokinek is termelődnek, amik növekedési faktorként segítenek a szövet regenerációjában, például osztódásra serkentik a kötőszöveti sejteket, vagy elősegítik, hogy a sérült területeken új érágazások növekedjenek a sérültek helyett.



7. ábra A gyulladás folyamata

A fertőzés helyszínén a kórokozók észlelését követően, olyan citokinek (pl. IL-1, IL-6, TNF) termelődnek, amelyek hatására az érkeresztmetszet megnövekszik, és az érfal szerkezete fellazul. Ennek köszönhetően a vérből granulociták, monociták, NK sejtek, komplement komponensek kerülhetnek a szövetek közé, melyek aktívan részt vesznek a kórokozók elpusztításában.

A gyulladás során közvetlenül, vagy közvetve aktiválódó sejtek, olyan citokinek termelnek – elsősorban IL-6-ot, TNF-et, IL-1-et – amelyek nemcsak a gyulladás helyén fontosak, hanem *endokrin* (a szervezet egészét

érintő) hatásuk is van. Ezek a mediátorok az agyban a hipotalamuszra hatva, a láz kialakulásának előidézői, a májban megnövelik a különféle antimikrobiális és akut fázis fehérjék (főként opszoninok és a *komplement rendszert* aktiváló faktorok) termelését, a csontvelőben pedig intenzív fehérvérsejt képződést váltanak ki. Ez utóbbi, igyekszik pótolni az immunválasz során elpusztuló sejteket.

A vírusok elleni immunválaszban a természetes és az adaptív immunrendszer többféle mechanizmusa is részt vesz. A természetes immunrendszer válaszában a sejtek mellett kritikus funkciót játszanak az I-es típusú *interferonok*. Ezeket virális fertőzés hatására nemcsak az immunrendszer sejtjei, hanem szinte minden sejt képes termelni. A vírusok érzékelését követően, (a felismerésért intracelluláris mintázat felismerő receptorok felelősek) a fertőzött sejtek ilyen interferonokat termelnek. Az interferonok *autokrin* és *parakrin* hatására az adott sejtben, illetve a környező sejtekben a vírusok szaporodását gátló különféle mechanizmusok aktiválódnak, mint az RNS lebontása, vagy a fehérjeszintézis gátlása.

Komplement rendszer

A **komplement rendszer** önállóan képes a patogének „felismerésére”, azok elpusztítására és az immunrendszer további összetevőinek riasztására. A komplement rendszert kb. 30 fehérje alkotja, melyek egymással együttműködve képesek kiegészíteni, komplementálni az ellenanyagok működését. A komplement fehérjék többsége inaktív (proenzim) formában van jelen a vérplazmában. Ha a rendszer első eleme aktiválódik, az dominóhatás-szerűen (kaszkádszerűen) működésbe hozza az egész rendszert. Az aktivált komplement fehérje enzimaktivitásával (limitált proteolízis) további komplement fehérjéket lesz képes elhasítani, és így aktiválni. Ez meghatározott sorrendben történik a különféle komplement fehérjék között. Az aktivált komplement fehérje nem inaktiválódik azonnal. Ezért egy aktivált komplement fehérje több szubsztrátját is képes tovább aktiválni, ami a folyamat felerősödéséhez vezet.

A komplement rendszer aktiválódását egyes patogénekre jellemző felszínek és az opszonizált felszínek is képesek kiváltani. Ez utóbbiban különösen hatékonyak az adaptív immunitáshoz tartozó ellenanyagok bizonyos típusai.

A szervezetben a komplement rendszer patogénektől független aktiválódását számos gátló molekula igyekszik kordában tartani. A szervezet saját sejtjeinek károsodását, a szérumban és a sejtek felszínén állandóan jelenlévő, különféle komplement szabályozó fehérjék hivatottak megakadályozni. A kórokozók felszínein ezek hiánya a mikroba specifikus felismerése nélkül is a

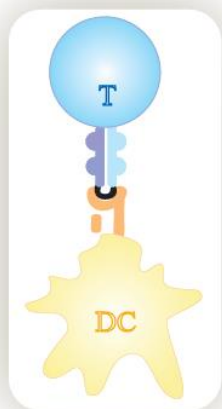
komplement rendszer aktiválódását váltja ki. A komplement rendszer aktiválódását, tehát az NK sejtekhez hasonlóan a „saját jelzés” hiánya is kiválthatja nem csak a kórokozókra jellemző mintázatok felismerése.

A komplement rendszer fontosabb végrehajtó funkciói:

- képes hatékonyan megjelölni (opszonizálni) a különféle mikrobákat, segítve azok felismerését és bekebelezését a természetes immunrendszer fagocita sejtjei által. Megjelöli továbbá az antitestekkel már opszonizált antigéneket (ellenanyag-antigén komplexek, vagy immunkomplexek), még hatékonyabbá téve fagocitózisukat. Ez a mechanizmus segíti megszabadítani a szervezetet a keringő immunkomplexektől.
- A komplement aktiválódási kaszkád utolsó elemei fehérjékből összeálló, csatorna-szerű pórust tudnak létrehozni a megtámadott sejt vagy baktérium sejtmembránjában, aminek hatására az átjárhatóvá válik a különféle anyagok számára. A sejt ozmotikus egyensúlya, ezáltal megbomlik, és a sejt elpusztul.
- Az aktiválást követően a komplement komponensek egy része kemotaktikus faktorként (a sejtváándorlást és gyakran a sejtek aktivációját is irányító kémiai hírvivő) működve más immunsejteket vonz a komplement aktiváció színhelyére, vagy *anafilatoxinként* a lokális gyulladás kialakításában vesz részt. Tágítja a kis véreket, és fokozza a kapillárisok falának áteresztő képességét.

MHC molekulák, antigén prezentáció

A T sejtek antigén felismerése nagyon különbözik a B sejtektől és az ellenanyag molekuláktól. Az antigént nem teljes, természetes (natív) formájában ismerik fel, hanem annak részleges lebontása és feldolgozása során keletkező töredékek, fragmentumok formájában.



8. ábra Az antigén prezentáció

A T sejtek az antigén prezentáló sejt által bemutatott peptideket ismerik fel MHC molekulákhoz kapcsolva. A peptid és az MHC egy komplexként, egyszerre kötődik a T-sejt receptorhoz.

A T sejtek túlnyomó többsége fehérjékből származó *peptideket* ismer fel antigénként. Egy peptid önmagában, natív formában nehezen felismerhető, hiszen a kisméretű

peptidek ritkán rendelkeznek saját stabil térszerkezettel, ezért azokat más, a sejtek felszínén található molekulák stabilizálják és mutatják meg a T sejtek számára.

Ezeket a peptid bemutató molekulákat MHC (Major Histocompatibility Complex) molekuláknak, a sejtet, ami ezeket a molekulákat hordozza, a T sejt szemszögéből **antigén prezentáló sejtnek (APC)** nevezzük.

Az MHC molekulák legfőbb feladata tehát, hogy az antigén prezentáló sejt felszínén a különféle fehérjékből származó peptideket bemutassák, prezentálják a T sejtek számára.

A T sejtek antigén receptora az MHC molekula és a rajta levő peptid együttesét, mint egységes komplexet ismeri fel. (8. ábra)

Az MHC molekulák

Az MHC molekulák a „fő szöveti összeférhetőségi komplex” kromoszóma régió termékei (emberben ezeket HLA-nak, Humán Leukocita Antigénnek is nevezik, utalva arra, hogy ezek a molekulák a vvt-k felszínén nem fejeződnek ki). Ebben a génkomplexumban kódolódik az antigén bemutatás funkciójával kapcsolatos fehérjék nagy része. Ez a gén régió tartalmazza az emberi populációban a legnagyobb polimorfizmussal (legtöbb féle allélikus variációval) rendelkező géneket, amelyek a legnagyobb változatosságú fehérje termékeket eredményezik. A populáció egyedei tehát apró részleteikben eltérő, de alapvető működésükben megegyező MHC molekulákat hordoznak.

Egy személyben a sejt felszínén megjelenő MHC molekulák rengeteg féle antigént (antigénből származó peptid szakaszt) képesek a T sejtek számára bemutatni. A sejt felszínén egy időben nagyszámú, akár több millió MHC molekula is jelen lehet. Egy-egy MHC molekulához természetesen csak egy-egy peptid kapcsolódik, de az MHC molekulák összessége egy sejtben, egy időben is sokféle fehérjékből származó, sokféle peptidet prezentál. Normál körülmények között a szervezetben megtalálható közönséges fehérjékből, azaz csak saját fehérjékből származó peptideket találunk az MHC molekulákon. Fertőzés esetében azonban mikrobiális eredetű, daganatok esetén megváltozott tumoros fehérjékből származó „idegen” peptid szakaszok is megjelennek a saját peptidekkel egy időben.

A T sejtek a prezentáló sejt felszínén az MHC molekulákhoz kapcsolódó több tízezer különféle peptidet „ellenőrizve” próbálják megtalálni az őket aktiváló specifikus MHC-peptid kombinációt.

MHC I és MHC II

Az MHC gén régióban kódolt antigén bemutató molekuláknak két fő típusa létezik. Ezek közül az **MHC I** kevés kivétellel a szervezet szinte minden

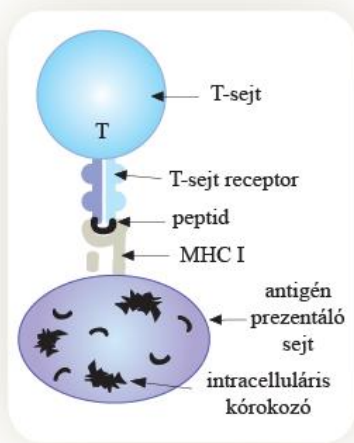
sejtjén jelen van és a sejtek citoplazmájában lebomló fehérjékből képződő (intracelluláris, vagy **endogén eredetű**) peptidek kapcsolódnak hozzá. Az endogén fehérjék bemutatása folyamatos. A tumor sejtek rendellenes fehérjéi, a citoplazmában megtelepedett baktériumok fehérjéi, vagy a vírusfertőzött sejtek belsejében megjelenő virális eredetű fehérje antigének fragmentumai is így válnak láthatóvá a CD8+ citotoxikus T sejtek számára.

Az MHC molekulák másik fő típusa az **MHC II** molekula, sokkal kevesebb féle sejtben, főleg a hivatásos antigén prezentáló sejteken található meg. Az MHC II segítségével mutatják be a makrofágok vagy a dendritikus sejtek az extracelluláris térből **bekebelezett antigénekből** származó (**exogén eredetű**) peptideket. Az MHC II-n keresztüli antigén prezentációval válnak láthatóvá a peptidek a CD4+ helper (segítő) T sejtek számára.

A citotoxikus T sejtek és a helper T sejtek tehát más típusú MHC molekulák közreműködését veszik igénybe az antigén felismerése során, és más eredetű peptidek más utakon jutnak el az MHC I vagy az MHC II molekulákra.

Az antigén prezentáció

Az antigén prezentációt az eddig leírtak alapján hajlamosak lennénk csak a T sejteket befolyásoló folyamatnak látni. Valójában az antigén prezentáció során legalább olyan lényeges változások történhetnek az antigén prezentáló sejtekben, mint a T sejtekben. Az antigén prezentáló sejt és a T sejt kölcsönösen hat egymásra.



9. ábra Intracelluláris kórokozók bemutatása az MHC I által.

Az MHC I molekulák feladata a sejtek citoplazmájában lebomló fehérjék peptid fragmentumainak megjelenítése a sejt felszínén. Fertőzés esetén a kórokozókból származó peptid szakaszok is megjelennek az MHC I molekulákhoz kapcsolódva. Az MHC I-peptid komplexét a citotoxikus T limfociták ismerik fel, ami a bemutató sejt elpusztítását idézheti elő.

Az **MHC I** molekulák néhány kivételtől (pl. vörösvérsejtek) eltekintve a szervezet szinte minden sejtjén jelen vannak. Feladatuk a sejt belső környezetében keletkező (endogén) fehérjékből származó peptidek megjelenítése a sejt felszínén és bemutatása a CD8+ citotoxikus effektor T sejtek számára. (9. ábra) A bemutatott „mintákon” (peptideken) keresztül tulajdonképpen láthatóvá válik a T-sejtek számára, hogy milyen fehérjék

vannak jelen az egyes sejtek belsejében. Ennek segítségével a T sejtek elméletileg bármely sejten belüli kórokozót észlelhetnek, mondhatni a sejtek belső tere is az immunválasz által ellenőrzött terület lesz. Az MHC I molekulák bemutatják az intracelluláris baktériumok fehérjéinek darabkáit, a vírusfertőzések során a virális génekről a sejt által szintetizált vírus fehérjék fragmentumait, és természetesen a sejt saját fehérjéiből képződő peptideket is. Az antigén prezentáló mechanizmus a sejtben megjelenő bármilyen (saját/nem saját) peptidet bemutat, nem feladata eldönteni, hogy az adott peptid kórokozóból származik-e vagy sem. A bemutatott peptid alapján, a T sejtek ítélik veszélyesnek a prezentált peptidet, és fertőzöttek a bemutató sejtet.

Az MHC I molekulához kapcsolódó peptidek keletkezési helye a citoplazma (citoszol). Itt található a *proteaszóma* nevű enzim komplex, ami megfelelő méretű peptid fragmentumokra hasítja a lebontásra szánt fehérjéket. A fehérjék lebomlása a sejtben természetes folyamat, így a sejt összes típusú fehérjéje lebomolhat/lebomlik a proteaszómák által.

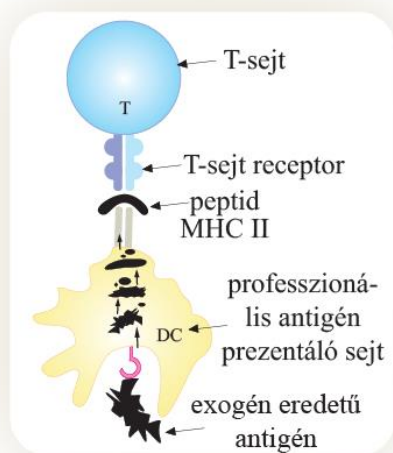
A keletkezett peptideket egy transzporter fehérje komplex szállítja be az endoplazmás retikulumba (ER), ahol a frissen szintetizált, és *chaperonok* által „nyitvatartott” MHC I molekulákra kötődhetnek. Általában 8-10 aminosav hosszúságú peptidek kapcsolódnak az MHC I-hez. Az MHC I molekulák így, peptidet kötő állapotban elhagyják az endoplazmás retikulumot, és a Golgi-készüléken keresztültávozva a sejt felszínre kerülnek. Peptidet nem kötő, „üres” MHC I normális esetben nem fordul elő a sejt felszínén.

Az ER-ban egy megfelelő peptid megkötésével és a chaperonok leválásával az MHC I molekula „lezáródik”, később már nem fog tudni más peptidet megkötni. Ennek a folyamatnak az a jelentősége, hogy megakadályozza a külső környezetből származó peptideknek az MHC I molekulákra való kerülését. Ha ez megtörténne, az a citotoxikus effektor T sejtek célpontjává tehetné a mikrobák közelében lévő nem fertőzött sejteket is. Amennyiben a T sejtek idegen/veszélyes fehérjékből származó peptid szakaszokat észlelnek az MHC I molekulához kapcsolva, a bemutató (saját) sejtet elpusztítják, biztosítva, hogy a fertőzés vagy tumoros elváltozás ne terjedhessen tovább. Az MHC I gyakorlatilag minden magvas sejt felszínén kifejeződik, ezért bármely sejtünk válik is fertőzötté, az antigén prezentációt követően a citotoxikus effektor T sejtek képesek elpusztítani azt.

Az NK sejtek a citotoxikus T sejtektől eltérően nem MHC I molekulákhoz kötött peptideket ismernek fel, hanem éppen az MHC I molekulák hiánya az, ami szabadjárá engedeli az aktiválódásukat. Ez számos olyan sejt típus

elpusztításában hatékony lehet, ami igyekszik elbújni az adaptív immunválasz felismerése elől. Például különféle tumorok vagy vírus-fertőzött sejtek elpusztításában lehetnek jelentősek, ugyanis egyes vírusok hatására a fertőzött sejteken egyáltalán nem, vagy csak nagyon kis számban jelennek meg MHC I molekulák, ezáltal „láthatatlanok” a citotoxikus T sejtek számára. Az NK sejtek azonban érzékelik az MHC I hiányát és elpusztítják a rendellenesen működő sejteket.

Az **MHC II** molekulákat az immunrendszer hivatásos (professzionális) antigén bemutató sejtjein találjuk meg. Ilyenek a dendritikus sejtek, a makrofágok, és a B limfociták. Ezek a sejtek a környezetükben található (exogén) antigéneket képesek bekebelezni, és azokat az MHC II molekulák segítségével a CD4+ segítő T sejtek számára bemutatni. Az MHC II molekulák tehát szemben az MHC I-el nem a sejt belsejéből, hanem a külső, extracelluláris térből származó antigének prezentálására szakosodtak. (10. ábra)



10. ábra Az extracelluláris kórokozók bemutatása az MHC II által.

Az MHC II molekulák feladata a sejten kívüli kórokozók bemutatása a T sejtek számára. A kórokozó felismerését és bekebelezését követően a kórokozóból származó peptid szakaszok megjelennek az MHC II molekulákhoz kapcsolatosan. A MHC II-peptid komplexeket a helper T sejtek ismerik fel.

A külső antigének a bekebelezésük során az endoszómába kerülnek. Ez később a lebontó enzimeket tartalmazó lizoszómákkal egyesülhet, létrehozva az endolizoszómát. Ezen a helyen találkoznak az MHC II molekulák az exogén fehérjékből származó peptidokkal. MHC II molekulákon prezentálódhatnak az endoszómában megtelepedett baktériumokból származó peptidok is.

Az MHC II molekulák is az endoplazmás retikulumban keletkeznek, itt azonban egy másik fehérje, az *invariáns lánc (Ii)* nevű *chaperon* fehérje kötődik hozzájuk, ami megakadályozza, hogy az ER endogén eredetű peptidjei idő előtt elfoglalják az exogén peptidok elől az MHC II molekula peptid-kötő zsebét.

A Golgi-készüléken keresztül ilyen „blokkolt” állapotban kerülnek át az endolizoszómába, ahol az invariáns láncot a lizoszómális lebontó enzimek leemésztik, helyet engedve az endolizoszómában levő, külső eredetű peptideknek. Azok így már képesek a MHC II molekulához kötődni. Az MHC II molekula általában 10-20 aminosavas peptideket köt meg, de mivel a molekula peptid kötőhelye a „két végén nyitott”, ezért hosszabb peptidek is képesek beleilleszkedni. Ilyenkor az MHC II molekula széléiről a bekötött peptid lánc végei „kilóghatnak”.

A peptid kötődést követően az MHC II-peptid komplex kijut a sejtfelszínre, láthatóvá válik az ezt felismerni képes segítő T sejtek számára.

Az ennek hatására aktiválódó CD4+ helper effektor T sejtek képesek befolyásolni az antigén prezentáló sejtekhez köthető immunológiai funkciókat:

- Az így aktivált helper effektor T sejtek az antigént prezentáló B sejtekre visszahatva segíthetik azok aktivációját, és ellenanyag termelését, tehát az adaptív humorális immunválaszt segítik elő.

Az antigént prezentáló makrofágok esetében a helper effektor T sejtek, a makrofágokat tovább aktiválhatják, amelyek így hatékonyabban pusztítják el a bekebelezett, vagy az endoszómában megtelepedett baktériumokat.

<i>Az MHC I és MHC II molekulák jellegzetességeinek összehasonlítása</i>			
		MHC I	MHC II
megjelenés helye		Minden magvas sejt	Professzionális antigén prezentáló sejtek
Kötött peptid	forrás	saját vagy idegen fehérjék	saját vagy idegen fehérjék
	méret	8-10 aminosav	10-20 aminosav
	eredet	citoplazmatikus és magi fehérjék	sejtfelszíni- és extracelluláris fehérjék
Peptid képződéshelye		citoplazma	Sejten kívüli fehérjék emésztése az endolizoszómában
MHC transzport		A komplex kialakulásáig az ER-ben marad	Ii – irányítja a speciális vezikulumokba
MHC - peptid kölcsönhatás helye		ER	speciális vezikulum
MHC - peptid komplexek a sejtfelszínen		stabil komplexek, a sejt belső környezetét tükrözik	a sejt külső környezetét tükrözik

Összességében tehát az antigént felismerő helper T-sejtek az APC-ek funkcióját, aktivációját segítik, míg a citotoxikus sejtek az APC-ek halálát indukálják.

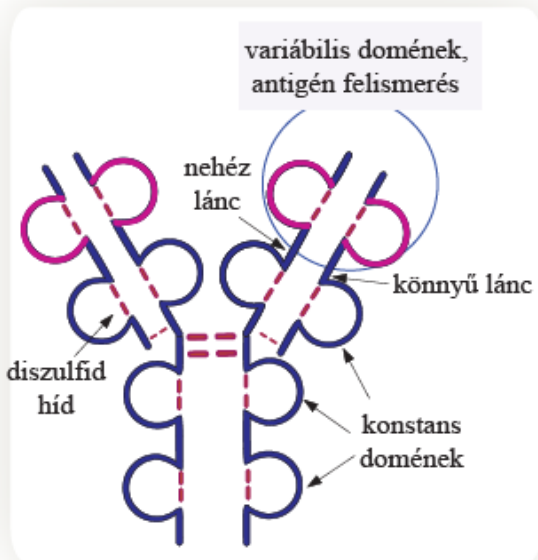
Kevés szó esett idáig a naiv T sejtek antigén felismeréséről. A naiv T-sejtek jellemzően a másodlagos immunszervekben aktiválódnak. Ezeket az antigénnel korábban még nem találkozott sejteket a leghatékonyabban a dendritikus sejtek képesek aktiválni, mert ezek a professzionális antigén prezentáló sejtek az MHC molekulák mellett nagy mennyiségben fejeznek ki olyan sejtfelszíni molekulákat, amelyek hatékony stimulációt biztosítanak a naiv T sejtek számára.

Az ilyen módon aktiválódó naiv T sejtek osztódnak és effektor T sejtekké differenciálódnak, amelyek aztán már képesek lesznek a citotoxikus és a helper effektor T sejtek kapcsán említett funkciókra.

A B- és T-sejt receptorok

Az emberi populációt rengeteg mikroba faj, a fajokon belül azok különböző változatai támadhatják meg, ezek fajlagos/egyedi/specifikus felismerése legalább a kórokozók sokféleségével azonos számú receptort igényel, ahol egy-egy receptor a kórokozók egy-egy fajtáját, variációját képes felismerni. A B sejt receptor és ennek szolubilis formája az ellenanyag, valamint a T-sejt receptor olyan fehérjék, pontosabban glikoproteinek, amelyek a kórokozók sokféleségét messze meghaladó mennyiségű változatban fordulnak elő minden emberben. Egy receptor csak egy kórokozó felismeréséért felel, a több milliárd féle receptor együttesen viszont képes minden kórokozót specifikusan felismerni.

Az **ellenanyag** (immunglobulin, antitest) szimmetrikus molekula, mely összesen 4 fehérjeláncból épül fel. Két azonos rövidebb ún. könnyű láncból, és két azonos hosszabb ún. nehéz láncból. Minden egyes lánc konstans és variábilis szekvenciájú *doménekből* (fehérje alegységekből) áll. A könnyű láncok egy variábilis és egy konstans domént tartalmaznak, míg a nehéz láncok a típusuktól függően 3 vagy 4 konstans és a könnyű láncokhoz hasonlóan egy variábilis doménnel rendelkeznek. A nehéz és könnyű láncokat, és a két nehéz láncot egymással is kovalens kötések, cisztein aminosavak közötti diszulfid hidak kapcsolják össze. További diszulfid hidak stabilizálják az egyes domének globuláris szerkezetét. Végeredményben egy szimmetrikus Y alakú struktúra jön létre, amelynek 2 villáját egy-egy könnyű lánc és a nehéz láncok variábilis és első konstans doménje alkotja. A villák végén találjuk a variábilis doméneket, és ezek hozzák létre az antigén kötő helyet. Az Y szárát a két nehéz lánc 2 vagy 3 konstans doménje hozza létre. A konstans domének biztosítják a molekula térbeli stabilitását, és bizonyos effektor funkciók is ezek egy részéhez köthető.(11. ábra)

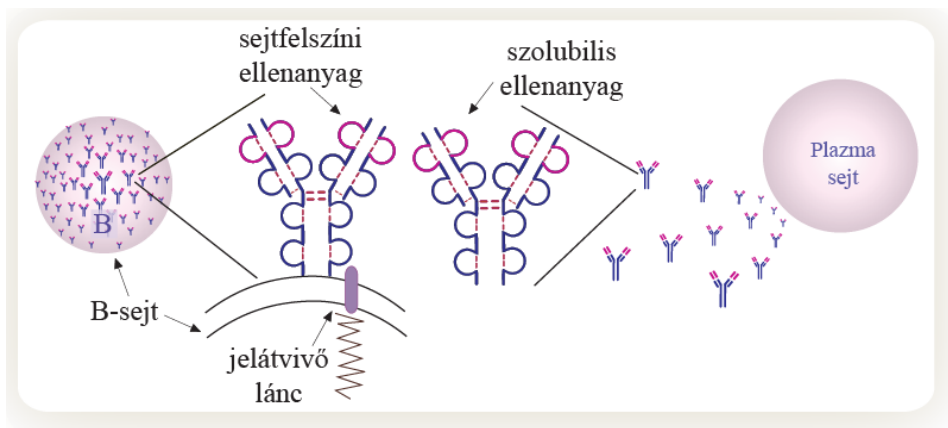


11. ábra Az ellenanyag molekula szerkezete

Az ellenanyag molekulát két azonos nehéz lánc és két azonos könnyű lánc alkotja. A láncvégi variábilis domének biztosítják az antigén felismerését, míg a konstans domének a molekula struktúráját biztosítják, és ezek felelősek az effektor funkciókért is.

A sokféleség tehát nem a teljes molekulára, hanem csak annak specificitást biztosító variábilis doménjére jellemző, ezek felelősek a nagyszámú, eltérő antigén felismeréséért. Amíg tehát a lehetséges szekvenciájú variábilis domének száma a következő alfejezetben ismertetetteknek megfelelően rendkívül magas, az emberi ellenanyag molekulák a konstans doménjeik változatossága alapján összesen 5 fő nehéz lánc típusba (IgM, IgD, IgG, IgA, IgE) és 2 féle könnyű lánc típusba (κ és λ) sorolhatók. Ezeket a típusokat más néven ellenanyag osztályoknak (*izotípusoknak*) is nevezik.

Az emberi ellenanyag molekula antigénnel kapcsolódni képes részét egy könnyű lánc és egy nehéz lánc variábilis doménjei közösen alakítják ki. A nehéz, illetve könnyű láncok tehát önállóan nem, csak együttműködve képesek megfelelő antigén felismerésre. Mivel az ellenanyag 2-2 azonos nehéz és könnyű láncból felépülő „tükrörszimmetrikus” molekula, egy immunglobulin alapesetben két teljesen azonos antigén kötő hellyel rendelkezik, tehát akár kettős, bivalens kapcsolatot is ki tud alakítani megfelelő antigénnel.



12. ábra Az ellenanyag molekula sejtfelszíni és oldatban megjelenő formája

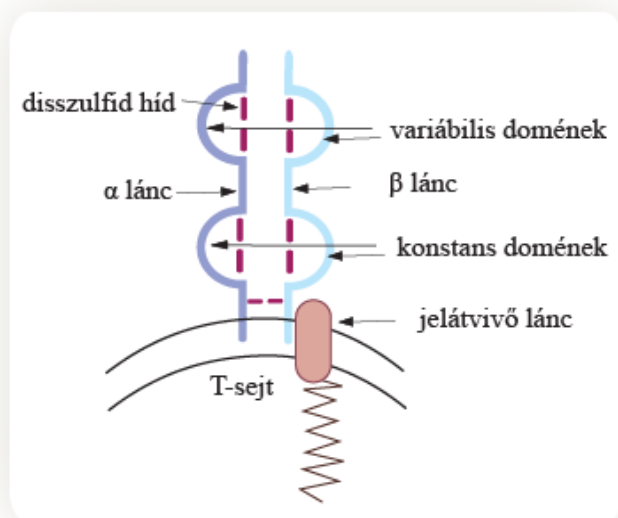
Az ellenanyag molekula megjelenik a B-sejtek felszínén, ahol a B-sejtek antigén-felismerő receptora. Az antigén receptorhoz kötődését követően, a hozzá kapcsolódó jelátviteli láncokkal a sejt számára aktiváló jeleket közvetít. Az ellenanyag molekula ezen kívül megjelenhet szolubilis formában is, ezeket az aktivált B sejtekből kialakuló plazmasejtek termelik. A szolubilis ellenanyag molekula szerepe a kórokozók inaktíválása, és elpusztításának elősegítése.

Az immunglobulin molekula alapvetően kétféle formában jelenik meg az immunválasz során:

1. Nagy számban kifejeződik a B sejtek felszínén. Ebben az esetben a nehéz láncok végét kiegészítő transzmembrán régió biztosítja a molekula sejtmembránban való horgonyzását. A sejtfelszíni immunglobulinhoz más membránban horgonyzott láncok is kapcsolódnak, amelyek a jelátvitelért felelősek. Az antigén felismerésért felelős sejtfelszíni immunglobulint és a hozzá kapcsolódó jelátviteli láncokat nevezzük együttesen **B sejt receptornak (BCR)**. (12. ábra)
2. Az immunglobulin/ellenanyag megjelenhet szolubilis (oldott) formában is. Az ellenanyagokat a plazmasejtek termelik nagy mennyiségben. A B sejtekből differenciálódott plazmasejtek már nem hordoznak a sejtfelszínen immunglobulin molekulákat, hanem folyamatosan termelik és az extracelluláris térbe szekretálják, ürítik azokat. A szolubilis ellenanyag molekula szerkezetileg szinte teljesen megegyezik a sejtfelszíni immunglobulin molekulával. Ugyanazt az antigént ismeri fel, mint a kiindulási BCR, mindössze a transzmembrán régió hiányzik, ami nélkül nem képes a sejtmembránhoz kapcsolódni, így természetesen jelátviteli láncok sem csatlakozhatnak hozzá. (12. ábra)

A BCR szerepe elsősorban a B sejtek antigén felismerésének biztosítása, és ezzel az antigénre specifikus B sejtek aktiválása.

A szolubilis ellenanyag többek közt a kórokozókat felismerő és elpusztító mechanizmusokat segíthetik (lásd az ellenanyagok effektor funkciójánál).



13. ábra A T-sejt receptor szerkezete

A T-sejt receptor antigén-felismerő része két polipeptid láncból álló molekula. A variábilis domének felelősek a MHC-peptid komplexek felismerésért, míg a konstans domének a molekula stabilitását biztosítják. Csak sejthez kötött formája ismert.

A **T sejt receptor (TCR)** a T-sejtek antigénfelismerő receptora, lényegi szerkezeti tulajdonságait tekintve sokban hasonlít az ellenanyag molekulához. Az antigén-felismerő részét összesen 2 lánc alkotja (α és β lánc vagy más T sejt típus esetében γ és δ lánc), mely láncok 1-1 konstans és 1-1 variábilis doménből épülnek fel. Az ellenanyag molekulához hasonlóan itt is megfigyelhetők a globuláris szerkezetet biztosító láncokon belüli és a láncokat összekapcsoló cisztein aminosavak közötti diszulfid hidak. A TCR esetében is a két variábilis domén együttesen felelős az antigén, azaz a MHC-peptid komplex felismeréséért, míg a konstans doméneknek inkább szerkezet stabilizáló funkciójuk van. A láncokat membránhorgonyzó régió tartja a sejt felszínén. A receptor komplex részeként ez esetben is jelen vannak nem kovalensen kapcsolódó jeltovábbító láncok. A jeltovábbító láncait összefoglaló néven CD3 molekula komplexnek nevezik. (13. ábra)

Szerkezet és funkció szempontjából nagy különbség a BCR illetve a TCR molekulák között, hogy a TCR csak egy antigén kötő hellyel rendelkezik, és nem képződik szolubilis formája a molekulának, így a TCR minden esetben a T-sejtek antigén felismeréséért, ezáltal a T-sejt aktivációért felelős.

<i>Az immunrendszer felismerő mechanizmusai, receptorai</i>		
felismerő sejtek	receptor	felismert struktúra
természetes immunrendszer sejtjei, főként makrofág, dendritikus sejt	Mintázat felismerő receptorok (PRR)	patogén mintázatok, veszély szignálok
B-sejt	B-sejt receptor (BCR)	Szinte bármely struktúra
T-sejt	T-sejt receptor (TCR)	MHC molekulák és a hozzájuk kapcsolódó peptidek komplexei
Jellemzően a természetes immunrendszer sejtjei.	Fc és komplement receptorok	Antigénekhez, idegen struktúrákhoz kötött opszoninok (ellenanyag, komplement komponensek, akut fázis fehérjék)

A limfociták sokféleségének kialakulása

Az immunológia nagy eredményei közé tartozik annak tisztázása, hogy hogyan lehetnek képesek egy adott genetikai háttérrel rendelkező szervezet azonos génállományú sejtjei akár több millió különféle antigént felismerni, azaz különféle specificitású receptort kifejezni.

Kiderült, hogy a B és T sejtek antigén-felismerő receptorait, a B sejt receptort illetve T sejt receptort, pontosabban ezek variábilis doménjait, a sejt DNS-ében gyakran egymástól igen távol eső gén-szegmensek kódolják. Hagyományos gének kódolják az egyes láncokat alkotó fehérjék (nehéz és könnyű lánc, α és β lánc) konstans részeit, de a variábilis doméneket kódoló génszakasz további kisebb génszegmensekből „rakódik össze”.

A receptorok variábilis doménjei 2 vagy 3 génszakaszból kombinálódnak össze. Ezek a génszegmensek egymás után elhelyezkedve több (10-100) variációban találhatóak meg a sejtek DNS-ben. A sejtben olyan folyamatok indulnak el, amelyek átrendezik a sejt eredeti DNS-ét (germline DNS), és az adott sejtre jellemző „új” DNS szakaszok kombinálódnak össze belőle. Az említett génszakasz variánsok közül véletlenszerűen választódik ki egy-egy és épül össze más véletlenszerűen kiválasztódó szakasszal. Az így összekombinálódó „új” génszakasz fogja innentől kezdve az antigén-

felismerő receptor variábilis részét kódolni az adott limfocitában. Csak ez az átrendezett génszakasz szekvenciája kerül translációra a receptort kódoló érett mRNS-ről. Az átrendeződés után, fennmaradó további génszegmens variánsok nem fognak már felhasználásra kerülni, sőt a rekombináció mechanizmusa miatt ezeknek a szakaszoknak a nagy része el isvész az adott sejt genomjából.

Az így kialakuló véletlenszerű bázissorrend kombinációk más-más fehérje terméket eredményeznek. Három betűből összekombinált szavakkal jól szemléltethető az ilyen módon kialakuló sokféleség: lép, lép, lép, kap stb.

A sokféleséget tovább fokozza, hogy mindkét típusú antigén-felismerő receptorban 2 variábilis domén alakítja ki a kötőhelyet: B sejtekben a nehéz és a könnyű lánc, T sejtekben az α és β (vagy a γ és δ) lánc variábilis része kombinálódik egymással. Ezek együttes, véletlenszerű mintázata határozza meg a specificitást, azaz, hogy milyen antigént ismernek fel. A fenti példánál maradván így már az 5 betűs szavak sokféleségét kapjuk. (Azért öt, mert mindig az egyik lánc 3 génszegmensből kombinálódó doménje kapcsolódik a másik lánc 2 génszegmensből összeálló doménjével.) Lap-os, lép-és, lép-és stb.

Ez az úgynevezett kombinációs sokféleség már önmagában több millió féle fehérje terméket, azaz receptor specificitást tesz lehetővé. A sokféleség tovább fokozódik a génszegmensek átrendeződése során megtörténő pontatlan illeszkedés következtében (egyes nukleotidok kieshetnek a génszakaszok találkozásakor, vagy plusz nukleotidok épülhetnek be véletlenszerűen egy erre specializálódott enzim által a kapcsolódási pontokba). Ennek köszönhetően megváltozik a bázissorrend, esetenként a leolvasási keretet is eltolva, ami új és új fehérjeláncok kialakulását teszi lehetővé. A kapcsolási és a kombinációs sokféleség együttesen B sejtek esetében akár 10^{14} T sejtek esetében 10^{18} különféle receptort is eredményezhet.

Fontos itt is megjegyezni, hogy a sokféleség csak a variábilis doménekre, tehát az antigén-felismerő régióra korlátozódik. Az egyes sejteken kifejeződő receptorok strukturálisan viszont gyakorlatilag megegyeznek, hiszen a fehérje szerkezetét a konstans részek biztosítják.

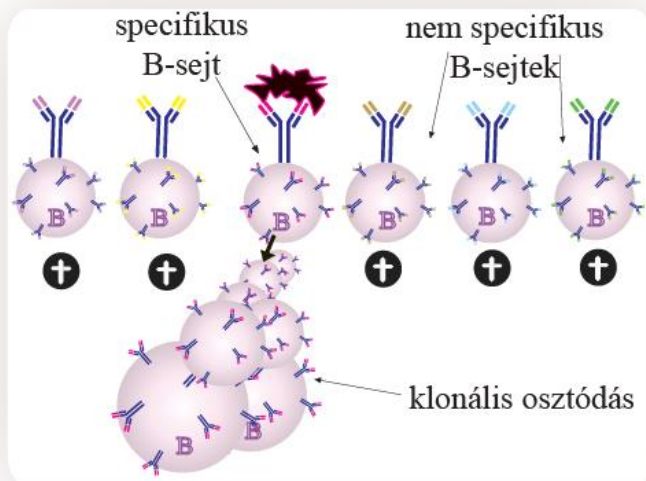
A T és B limfociták klónszelekciója, és a tolerancia kialakulása

A csontvelőben és a tímuszban naponta igen nagyszámú 10 millió - 1 milliárd B, illetve T sejt képződik és érik, pótolva a periférián elpusztuló sejteket. A limfociták a sejtfelszínen kifejeződő B-sejt vagy T-sejt receptorral ismerik fel az antigéneket. A képződő limfociták sokfélék, egyedi és egymástól eltérő specificitású antigén-felismerő receptort (BCR vagy TCR) hordoznak oly módon, hogy minden egyes limfocita mindig csak egyféle specificitással rendelkező receptort fejez ki (expresszál) a sejtfelszínen. Ezáltal

össességében a naponta képződő B és T sejtek is mintegy $\sim 10^7 - 10^9$ eltérő antigén specificitást képviselnek. Egy limfocitán kb. 10-100 ezer receptor jelenik meg, de mindegyik azonos specificitással, így egy sejt csak egyféle antigén felismerésére szakosodott. A sejtek összessége azonban több millió különféle antigén felismerésére képes. (Szemben a természetes immunrendszer receptoraival, melyek alig néhányszor tíz eltérő receptorral, néhány, jóllehet erősen konzervált struktúrára specializálódtak.)

A limfociták antigén receptorának specificitása teljesen véletlenszerű folyamat eredményeként jön létre. Naponta egyaránt képződnek saját struktúrákat felismerő vagy akár különféle lehetséges kórokozók lehetséges antigénjeit felismerő limfocita egyedek is. Fejlődésük közben azok a limfociták, amelyek az elsődleges immunszervek védett, idegen antigént nem tartalmazó környezetében nagy „intenzitással” saját struktúrákat ismernek fel (nagy affinitású a receptoruk valamelyik saját antigén iránt), a limfociták kialakulásának korai fázisában elpusztulnak, vagy inaktíválódnak, biztosítva, hogy saját antigént felismerő, *autoimmun* limfociták ne kerüljenek a perifériára. Ezt a folyamatot nevezik **a centrális tolerancia kialakulásának**.

Az elsődleges immunszervekben lezajló érési szakaszt befejezve a limfociták a vérkeringésbe kerülnek, ahonnan rendszeresen kilépnek másodlagos nyirokszervekbe ellenőrizve, hogy oda esetlegesen bekerült-e a számukra felismerhető antigén. Amennyiben nem találkoznak a specifikus antigénnel, a nyirok és vérkeringés útján tovább utazva, a többi nyirokcsomó/másodlagos nyirokszövet antigén készletét is ellenőrzik. Mivel minden limfocita egy-egy antigén felismerésére szakosodott a limfociták döntő többsége nem talál antigént. Azok a frissen keletkezett limfociták, amelyek számára a szervezetben nincs specifikus antigén, mindössze néhány hetet töltenek a szervezetben majd apoptózissal elpusztulnak, hiszen antigén hiányában nincs rájuk szükség. Ezzel egyúttal teret adnak a csontvelőben naponta képződő újabb és újabb különféle specificitással rendelkező limfociták számára, hogy átvegyék a helyüket a perifériás szövetekben.



14. ábra A limfociták klonális osztódása.

A nagyszámú eltérő specificitású B sejt közül a kórokozó megjelenésekor az azt felismerni képes B sejtek klonálisan osztódnak. A nem specifikus B-sejtek visszakerülve a keringésbe tovább folytatják a számukra felismerhető antigén keresését a szervezetben. Ennek hiányában a kialakulásukat követő pár héten belül apoptózissal elpusztulnak. Eltérő kórokozó megjelenésekor más, csak az erre specifikus B sejtek aktiválódnak. A klonális osztódás a B sejtek mellett a szervezetben csak a T sejtekre jellemző.

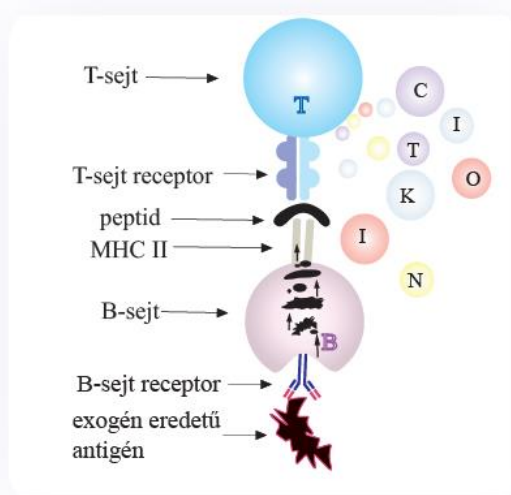
Kórokozók jelenlétében azonban az adott patogénre specifikus limfociták (a teljes készlet ezrede/százezrede) aktivációs lépéseken mennek keresztül. A nagyszámú, eltérő specificitású receptorral rendelkező limfocita főként a másodlagos nyirokszövetekben találkozhat idegen antigénekkkel. Az „idegen anyagok” belépve a perifériás nyirokszervekbe vagy a lépbe szembesülnek a már létező, a csontvelőből a keringésbe került limfocita készlettel (repertoár). Az egyes antigének a rendelkezésre álló készletből mintegy „kiválogatják” azokat a limfocita klónokat, amelyet őket felismerni képesek. Az antigén felismerése az adott specifikus limfocita aktiválásához, osztódásához vezet. Az aktivált limfocitákból osztódással létrejövő és differenciálódó sejtek az elődsejttel azonos antigén specificitással rendelkeznek megsokszorozva ezzel az adott antigént felismerni képes sejtek számát. (14. ábra)

A kórokozó elpusztítását követően, az antigén eltűnésével a patogén-specifikus klónok is feleslegessé válnak és az immunválasz végső szakaszában apoptózissal elpusztulnak. A specifikus B és T limfociták kis része azonban memória sejté vagy hosszú életű effektor sejté differenciálódik, biztosítva, hogy ismételt fertőzés esetén gyorsabb és hatékonyabb immunválasz alakulhasson ki.

B sejtek esetében az antigén felismerés erőssége még intenzívebbé is válhat az antigénnel való találkozást követő osztódási ciklusok során (ún. **affinitásérés**) mivel az antigén-felismerő receptorok pont mutációk sorozatán mehetnek keresztül. A kismértékben megváltozott antigén specifikus receptorral rendelkező sejteknek a túlélésükhöz ismét találkozniuk kell az őket aktiváló antigénnel. Az adott antigénre specifikus limfociták közül, a rendelkezésre álló antigénért folytatott versengés során, az előnyös, azaz az antigénhez nagy intenzitással kötődő klónok fognak elszaporodni. A folyamat végeredményeként a kórokozót elsőként felismerő sejttel azonos antigén specifitású, de az antigénnel (kórokozóval) intenzívebben reagáló B sejtek jönnek létre. Ehhez a folyamathoz a helper T sejtek közreműködésére is szükség van.

A B sejtek funkciói, és az ellenanyag molekulák segítségével végbevitt effektor funkciók

A B sejtek speciális tulajdonsága, hogy a dendritikus sejtek és a makrofágok mellett hatékony antigén prezentáló sejtek. Az antigén felismerése a BCR által nemcsak a B sejtek aktiválódását, osztódását, differenciációját váltja ki, de egyúttal a BCR-hoz kapcsolódó antigén felvételét is. A BCR-hoz kapcsolódó antigéneket ugyanis a B sejtek nagy hatékonysággal képesek bekebelezni (receptor mediált endocitózissal). A sejt belsejébe került antigén peptidjeit az extracelluláris antigének prezentációjakor már ismertett feldolgozási lépéseket követően a B sejtek MHC II molekulák segítségével megjelenítik a felszínükön. Ezzel a mechanizmussal a B sejtek által felismert fehérje antigének a T sejtek számára is érzékelhetővé válnak. Ilyen körülmények esetén a B sejt és a T sejt jó eséllyel ugyanazt az antigént ismeri fel, de a B sejt és a T sejt antigén receptora nem biztos, hogy ugyanazt a részét fogja felismerni az antigénnek.



Az MHC II molekulán keresztüli antigén prezentáció a segítő T sejtek aktiválását eredményezi. Az aktivált T sejt, a B sejtek aktivációját és további differenciálódását elősegítő citokineket termelhet. A két sejt kontaktusa során is mindkét sejt aktivációját támogató vagy befolyásoló sejtfelszíni receptorok és ligandumaik is egymásra találhatnak. Ugyanazt az antigént felismerő két specifikus sejt típus, a B illetve T limfociták ezáltal egy pozitív visszacsatolás révén képesek egymás funkcióját támogatni. (15. ábra)

15. ábra A B és T sejtek egymás hatását erősítve reagálhatnak ugyanazon kórokozó felismerésére.

A B sejtek az antigén felismerését követően, képesek azt receptor mediált endocitózissal bekebelezni. Ezt követően MHC II molekulákon keresztül prezentálhatják a fehérje antigénből származó peptideket a helper T sejtek számára. A T sejtek az antigén felismerést követően a B sejt aktivációt, differenciációt elősegítő citokineket termelnek.

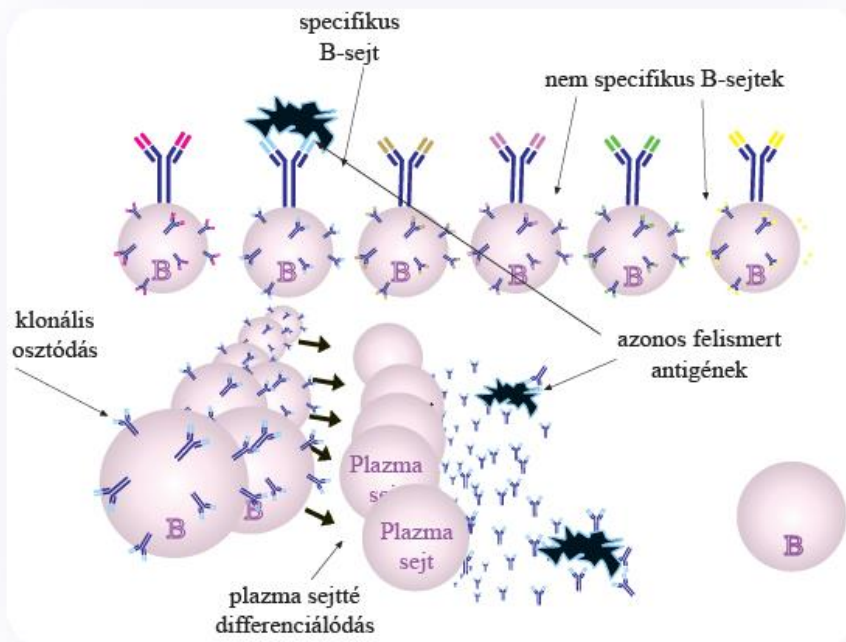
Az ellenanyagok effektor funkciói

Az ellenanyag molekulák alapvetően két módon védenek a szervezetbe jutott veszélyes anyagok, mikrobák ellen. Egyrészt kötődésükkel direkt módon gátolhatják, semlegesíthetik azok működését (neutralizáció), valamint indirekten, az antigéneket kijelölik, láthatóvá teszik az immunrendszer más effektor mechanizmusai számára. A továbbiakban ezekkel a jelenségekkel ismerkedhetünk meg részletesebben:

A B sejtek jellegzetes molekulái az immunglobulinok. A sejtfelszínen kifejeződő immunglobulin (BCR) felelős az antigén felismeréséért, a B sejt aktiváció beindításáért, ugyanakkor a plazmasejtek által termelt immunglobulin (ellenanyag, vagy antitest) közvetíti a B sejt immunválasz humorális részét.

A B sejtek az antigénnel leggyakrabban a másodlagos nyirokszervekben találkozhatnak, amely megfelelő szöveti környezet a B sejtek osztódásához. Az antigén a B sejtek számára felismerhetően a vérkeringés útján (a lép esetében), a nyirokkeringés segítségével, vagy egyes sejtek felszínén kerülhet a nyirokszervekbe. A B sejtek nem igénylik az MHC molekulákon keresztüli antigén prezentációt, az antigént szabad, eredeti formájában, vagy sejtfelszínhez kötötten is felismerhetik.

Az antigént felismerő B sejtek klonális osztódáson mennek keresztül. A nagyszámú, azonos specificitású B sejt jelentős része ezután **plazmasejtté** differenciálódik, amelyek nagy mennyiségben termelik az adott antigénre specifikus antitestet. Megjegyzendő, hogy bár a plazmasejtek felszínén már nem jelenik meg antigén-felismerő receptor (BCR), de a termelt ellenanyagok ugyanazt az antigént ismerik fel, mint az eredeti B sejt. A néhány specifikus sejtől a klonális osztódást követően differenciálódó több ezer plazmasejt mindegyike akár milliárdnyi ellenanyag molekulát termelhet, Végeredményben a fertőzést okozó kórokozók számát messze meghaladó mennyiségű ellenanyag képződik. A szervezetben jelenlevő különféle B sejtek az antigén más-más részét lehetnek képesek felismerni, tehát összetettebb patogének esetében (mint például egy baktérium) több antigén specifikus B sejt aktiválódik. A plazmasejtek által termelt ellenanyagok a keringésbe kerülve a szervezetbe bárhol bekerülő patogént felismerhetik. (16. ábra)



16. ábra A B-sejtek plazmasejtté differenciálódása.

Az antigénnel való találkozást követően az arra specifikus B-sejtek klonális osztódáson mennek keresztül, majd plazmasejtté (vagy memória sejtté) alakulnak. A plazmasejtek sejtfelszíni immunoglobulin (BCR) hiányában nem képesek az antigén felismerésére, azonban nagy mennyiségű ellenanyagot termelnek. A plazmasejt által termelt ellenanyagok ugyanazt az antigént ismerik fel, mint a kiindulási B-sejt.

A felismerés, osztódás, differenciáció, ellenanyag termelés azonban idő igényes folyamatok, így az antigénnel való első találkozást követően a B sejt immunválasz csak 7-14 nap múlva válik hatékonnyá.

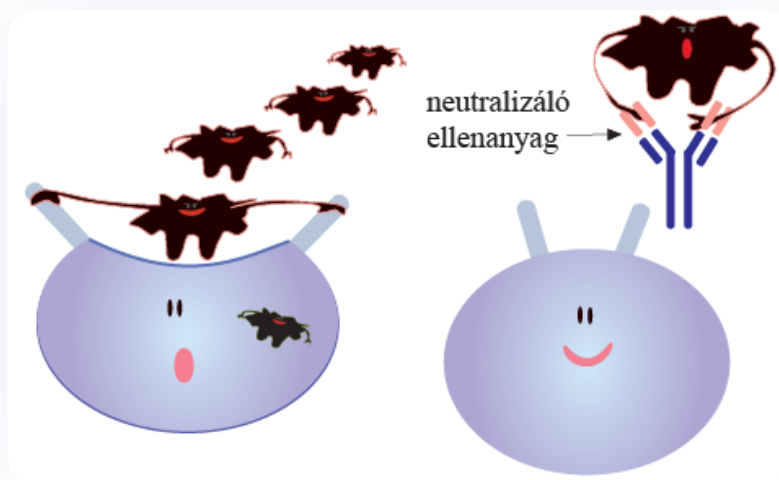
Minden egyes B sejt csak egyfajta antigént felismerni képes, adott specificitású BCR-rel rendelkezik. A szervezet teljes védelmét tehát a sokféle specificitású B sejt összessége, az ebből a repertoárból az eseti antigén hatására kiválogató, aktiváló sejtek biztosítják.

Neutralizáció

A szervezetben található plazmasejtek meglepően nagy mennyiségű ellenanyagot termelnek folyamatosan. Naponta átlagosan kb. 10^{18} darabot, és a termelés fertőzés esetén még fokozódik is. A plazmasejtek által termelt ellenanyagok számos módon fejthetik ki hatásukat:

Az antigén felismeréséért felelős variábilis doméneken keresztül képesek az antigénhez nagy affinitással, nagy kötési erősséggel kapcsolódni. A szervezetbe jutó kórokozó esetében a hozzákötődő ellenanyag molekula egyszerűen elfedi a kórokozó receptorának azt a részét, amivel a megtámadandó sejthez lenne hivatott kötődni. Hasonló módon gátolhatják a *toxinokhoz* hozzákötődő ellenanyagok a különféle állati eredetű (pl. mérges kígyók, pókok), vagy mikrobiális *toxinok* aktív részét, megakadályozva azokat hatásuk kifejtésében.

Ezt a fajta egyszerű sztérikus gátló hatást, **neutralizációnak** nevezzük, az ezt közvetítő nagy affinitású ellenanyagokat neutralizáló ellenanyagoknak hívjuk. (17. ábra)



17. ábra A kórokozó hatásának semlegesítése, a neutralizáció

A plazmasejtek által termelt ellenanyag molekula a kórokozókhoz vagy különféle toxinokhoz kötődve megakadályozhatja, hogy azok kifejtsék hatásukat. Gátolhatja azok sejtbe jutását, sejt felszínre kötődését.

Az anya immunrendszere által termelt ellenanyagok a placentán keresztül a magzatba átszállítódva, vagy az anyatejbe szállított anyai ellenanyagok biztosítják az újszülött védelmét a születést követő néhány hónapos időszakban, amikor még a csecsemő saját B-sejt készlete nem alakult ki teljesen. Az utóbbi anyai eredetű védelmi mechanizmus is elsősorban a neutralizáción alapul. Hasonlóan neutralizáló ellenanyagok tömege termelődik nap, mint nap a bél immunrendszere által és jut be a bél lumenébe, semlegesítve a táplálékkal felvett veszélyes anyagokat. A védőoltások egyes típusai is az ellenanyag direkt neutralizációs képességét

használják ki: pl. kígyómarás esetén a kígyóméreg különféle toxinjait semlegesítő ellenanyagokat juttatnak a szervezetbe. (Lásd a passzív immunizálásról szóló részt is!)

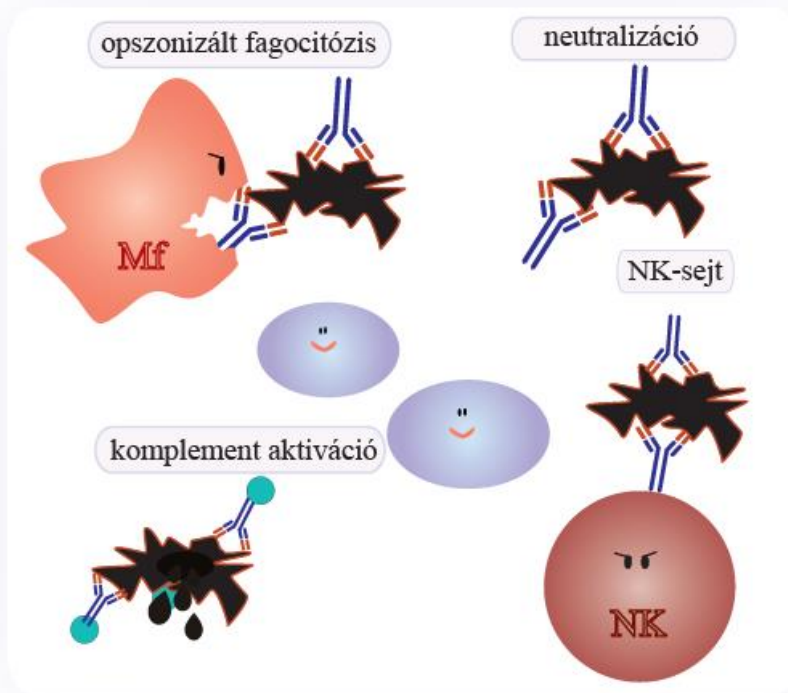
A neutralizációs folyamatokban az ellenanyag molekula variábilis, antigén-felismerő régiója vesz részt. Ugyanakkor a többi ellenanyag-közvetített effektor funkció beindításáért az ellenanyag molekulák konstans része, ezen belül is elsősorban az ún. Fc régió a felelős.

Az ellenanyag Fc részét (az Y vagy villa alakú ellenanyag egymáshoz illeszkedő nehézláncai alkotta „szárát”) az immunrendszer sejtjeinek felszínén kifejeződő különféle Fc receptorok ismerik fel. Ezekkel a receptorokkal a sejtek képesek felismerni az ellenanyag molekulákat. Az ellenanyag egyidejűleg kapcsolódhat a kórokozóhoz és az Fc receptorokhoz. A variábilis doménekkel a kórokozóhoz, az Fc résszel az immunsejtek Fc receptoraihoz kapcsolódva összeköti a kórokozót az adott sejttel. Míg a különböző B sejtek variábilis doménjei több millió különféle patogént ismerhetnek fel az ellenanyagok Fc része többé-kevésbé azonos. (A különböző *izotípusokat* különféle Fc receptorok ismerhetik fel). A fagocita sejteknek, NK sejteknek így nem szükséges a több millió kórokozót felismerni, bármilyen kórokozó esetében elég az ellenanyag Fc részét megkötni. Fontos megjegyezni, hogy a különféle Fc receptorok többségét a szabad ellenanyagok nem, csak az előzetesen antigénhez kötődő ellenanyagok aktiválják. Tehát tekinthetjük úgy, hogy az ellenanyaggal opszonizált antigének indirekt felismerését végzik.

Az ellenanyagok Fc része segítségével megvalósuló effektor mechanizmusok

- Az antigénhez kötött ellenanyagok elősegítik a fagociták számára a patogén bekebelezését (opszonizáció). A fagocita sejtek az Fc receptoraikkal hatékonyan képesek hozzákötödni az ellenanyaggal megjelölt mikrobákhoz, antigénekhez, ami azok gyorsabb, receptor mediált felvételét eredményezi. (18. ábra)
- Az NK sejtek is rendelkeznek Fc receptorokkal. Ezekkel a receptorokkal, ha ellenanyagokkal megjelölt sejtekhez kötődnek, indukálhatják a citotoxikus funkciójukat. Ezt a folyamatot antitest-függő celluláris citotoxicitásnak (ADCC) is nevezik. (18. ábra)
- Egyes ellenanyagok Fc régiója komplement kötő helyet is tartalmaz. Ennek segítségével a patogénhez kapcsolódott ellenanyag a kórokozó felszínéhez irányítja a komplement rendszer effektor mechanizmusait. (18. ábra)

- Az Fc receptorok IgE izotípusú nehéz láncot felismerő egyik változata kulcsszerepet játszik az allergiás reakciók kialakulásában, aktiválva a hízósejteket vagy bazofil granulocitákat. (Lásd később!)



18. ábra Az ellenanyag-közvetített effektor funkciók

Az ellenanyag molekula a kórokozóhoz kapcsolódva a neutralizáción kívül elősegítheti a kórokozó fagocitózisát (opszonizáció), aktiválhatja a komplement rendszert és az NK sejteket.

Az ellenanyagoknak – az őket felépítő nehézláncuk szerkezete alapján – osztályaik, úgynevezett *izotípusaik* is vannak: IgM, IgD, IgG, IgE, IgA. Egy B sejt egy időben csak egyféle izotípusú ellenanyagot képes termelni, de megfelelő stimulusok segítségével (leginkább helper T sejtek közreműködésével) átválthat egy másik izotípus termelésére. Ezt nevezik ellenanyag **izotípus váltásnak** vagy **ellenanyag osztályváltásnak**. Az ellenanyag izotípusától függően módosulhat az a funkció, amit az ellenanyag indukálni képes. Az immunrendszer sejtjei különféle Fc receptorokat hordozhatnak, azaz különböző izotípusú ellenanyag molekulákat ismerhetnek fel, köthetnek meg. A különféle Fc receptorok a sejtek felszínén eltérő effektor funkciókat válthatnak ki.

A szervezetben vannak speciális Fc receptorok, amelyek az ellenanyag molekulák **szállítását** végzik a szervezet természetes határvonalain keresztül. Ilyenek szállítanak ellenanyagokat az anya szervezetéből a magzatba, vagy más típusúak pl. az anyatejbe, vagy az epiteliális felszínekre.

Fontos megjegyezni, hogy az izotípusváltás során az ellenanyag specificitása, antigén felismerése nem változik meg, csak a kiváltott effektor funkció lesz eltérő. Mivel az antigén-felismerés nem változik meg, ezért a létrejövő eltérő izotípusú ellenanyagok neutralizáló funkcióját az izotípus váltás nem befolyásolja.

- **Immunoglobulin G**, vagy **IgG**, az ellenanyag izotípusok „svájci bicskája” olyan típusú ellenanyag, ami hatékonyan jelöli meg a mikrobákat, és ezzel segíti, gyorsítja azok fagocitózist más immunsejtek által. Egyes altípusai hatékonyan aktiválják a komplement rendszert és az NK sejteket is. A leghosszabb féléletidővel rendelkezik a szervezetben, és a legnagyobb koncentrációban ezt találjuk a vérplazmában. Speciális Fc receptorok aktívan szállítják, ezért képes a placentán keresztül az anyai keringésből a magzatba átjutni.
- **IgM** által megjelölt baktériumokat a komplement rendszer képes hatékonyan elpusztítani. A frissen keletkezett B sejtek felszínén is ezt a fajta immunoglobulint találjuk meg, ami azokon antigén receptorként funkcionál. A fagocitózist közvetlenül nem segíti. Szállító Fc receptorokkal szállítható.
- **IgA** izotípus szállító Fc receptorokkal történő szállítását tartják az egyik leghatékonyabbnak az ellenanyag osztályok között. Elsősorban a nyálkahártyával borított felszíneket védi, ezért szekréciókban is megjelenik, mint a könny, a nyál, a bélnedv, a hüvelyváladék vagy az anyatej.
- **IgE** természetes funkciója a paraziták elleni védekezésben van, és ez az ellenanyag felelős az allergiás tünetek megjelenéséért is.
- **IgD** izotípusú szinte csak a frissen keletkezett B sejtek felszínén, mint antigén-felismerő receptor fordul elő, és az IgM-hez hasonlóan a B sejtek aktivációjában játszik szerepet.

T sejtek

A T sejtek felszínükön az ellenanyagok antigén-kötő karjához hasonló felépítésű antigén receptort hordoznak, a T-sejt receptort (TCR). A T sejtek antigén felismerése minden esetben a T sejt és az antigén prezentáló sejt közvetlen kontaktusát igényli, ugyanis a T-sejt receptorok és a bemutató sejten kifejezett MHC molekulák összekapcsolódása szükséges hozzá. A B sejtektől eltérően, a T sejtek túlnyomó többsége csak fehérjékből származó peptideket ismernek fel epitópként, az MHC molekulák által megkötött, stabilizált formában.

<i>A B illetve T sejtek antigén-felismerésének összehasonlítása</i>		
	B sejt	T sejt
felismert anyagok	fehérjék szénhidrátok lipidek DNS szteroidok mesterséges vegyületek, stb.	fehérjékből származó peptidek (8-20 aminosav)
felismerés formája	az antigén természetes formája, lehet szöveti vagy oldott	APC által történő bemutatás szükséges, MHC molekulákon keresztül

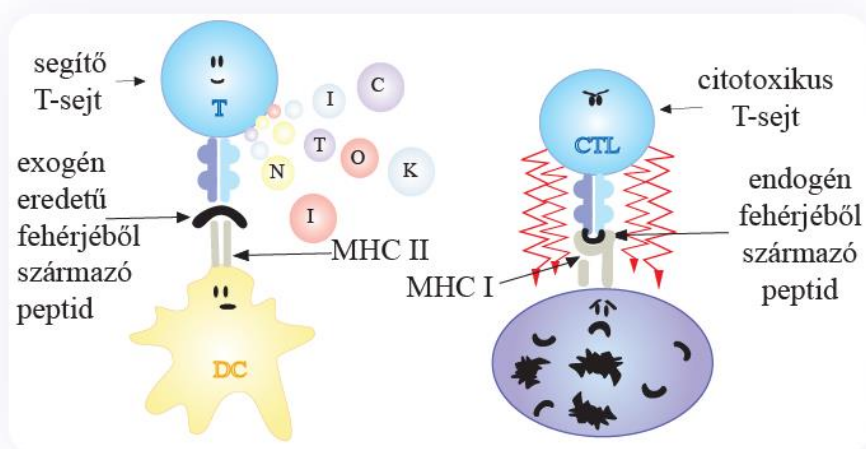
A T sejtek két fő típusa eltérő módon működik közre az immunválaszban. A segítő T sejtek az immunválasz lefolyását irányítják, szabályozzák, a citotoxikus T sejtek képesek direkt módon megtámadni és elpusztítani a fertőzött vagy tumor sejteket.

Mindkét T sejt típus az érési folyamatait befejezve, és a tímusból kilépve, a vérkeringésbe kerül, majd azt elhagyva nyirokcsomóról nyirokcsomóra vándorol és az odakerült antigéneket ellenőrzi. Amennyiben nem találkoznak antigénnel, visszakerülnek a vérkeringésbe, és újra kezdik az ellenőrző útjukat. Ha a folyamatos cirkulációjuk során nem találkoznak antigénnel, pár hét után apoptózissal elpusztulnak. Az antigénnel való találkozás viszont aktiválódásukat, klonális osztódásukat és differenciációjukat váltja ki. Az osztódások során a B sejteknél is nagyobb számú, a kiindulás sejttel megegyező antigén specifitású T sejt klón alakul ki.

A naiv T sejtek számára az antigént az esetek döntő többségében a dendritikus sejtek szállítják a nyirokcsomóba. A szervezet szöveteiben szétszórva elhelyezkedő dendritikus sejtek mintázatfelismerő receptorokkal

érzik a kórokozókat, bekebelezik és a közeli nyirokcsomókba szállítják azokat. Eközben megtörténik az antigén feldolgozása, peptid fragmentumok képzése, és MHC-n keresztüli prezentációja. A T sejtek elsődleges antigén felismerése tehát a nyirokcsomók erre specializálódott környezetében megy végbe, itt történik az adott antigénre specifikus T sejtek felszaporodása és osztódása.

Az osztódáson és differenciáción átesett T sejtek effektor sejtnek kerülnek a perifériára, ahol megfelelő módon reagálhatnak az antigént bemutató sejtekre. A nyirokcsomóban klonálisan felszaporodott, az antigénre specifikus citotoxikus effektor T limfociták számára a perifériás szövetekben az antigént (peptid fragmentként) szinte bármely magvas sejt prezentálhatja (amelyik fertőzötté vált, vagy tumor sejté alakult át). A segítő T effektor sejtek számára csak azok a professzionális antigén prezentáló sejtek képesek antigént bemutatni, melyek MHC II molekulákkal rendelkeznek: a perifériás szövetekben legfőképp a makrofágok, míg más perifériás nyirokszervekben különféle B sejtek.



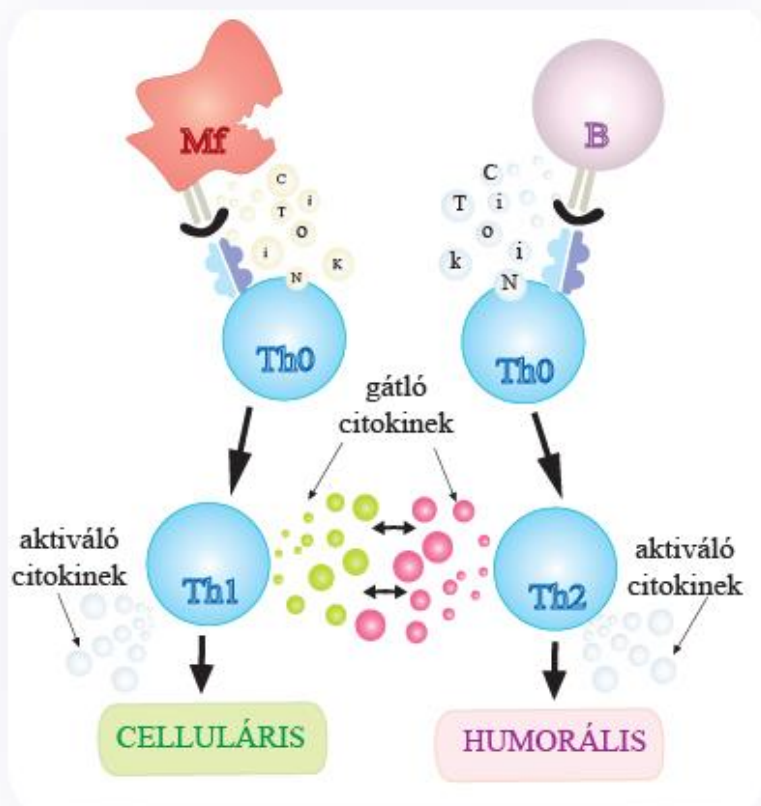
19. ábra A T sejtek két fő típusa a helper-, illetve a citotoxikus T-sejtek.

A T sejtek főbb típusai és funkcióik

A **segítő T sejtek (helper T sejtek)**, vagy **Th sejtek**, közvetlenül nem vesznek részt a kórokozók elpusztításában, más immunsejtekkel kommunikálva az immunválaszt koordinálják. A CD4 sejtfelszíni koreceptorral rendelkező helper T sejtek számára a professzionális antigén prezentáló sejtek MHC II molekulákon keresztül mutatják be a felvett és feldolgozott fehérjékből származó peptideket. Az antigén specifikus felismerése a segítő T sejtekben citokin termelést, és új sejtfelszíni molekulák megjelenését váltja ki. Sejt-sejt kontaktus során a sejtfelszíni molekulákkal, és a termelt citokinek segítségével irányítják, befolyásolják az immunválasz résztvevőinek működését. (19. ábra)

A segítő T sejteknek két fő típusát különböztetjük meg az úgynevezett **Th1 és Th2** sejteket. A **Th1** sejtek elsősorban a celluláris immunválasz stimulátorai, így főként intracelluláris patogének elleni küzdelemben létfontosságúak. Az általuk termelt citokinek fokozzák a makrofágok aktivitását, mikroba-bekebelező fagocita sejteket toboroznak, valamint ezeket aktiválva elősegítik a bekebelezett mikrobák hatékony elpusztítását. Fokozzák továbbá a citotoxikus sejtek így az NK sejtek és citotoxikus T sejtek aktivitását. A B sejteket olyan izotípusú ellenanyagok termelésére serkentik, amelyek hatékonyan aktiválják a komplement rendszert, és hatékonyan kötődnek a fagociták Fc receptoraihoz. (20. ábra)

A **Th2** sejtek ugyanakkor inkább a humorális immunválaszt, az extracelluláris kórokozók elpusztítását segítik elő. Stimulálhatják a B sejteket, hogy hatékony antitest-termelő plazmasejtekké differenciálódjanak, és olyan izotípusú ellenanyagok termelését segítik elő, amik hatékonyak az extracelluláris, nem fagocitálható kórokozók elleni immunválaszban (IgE). Citokin termelésükkel aktiválhatják a hízósejteket, bazofil és eozinofil granulociták paraziták elleni reakcióit, és az általuk aktivált makrofágok inkább az immunválaszt követő szöveti helyreállító folyamatokban vesznek részt. (20. ábra)



20. ábra A naiv segítő T sejtek differenciálódása.

Az antigén prezentáló sejtekkel kialakuló kapcsolat, az általuk termelt citokinek típusa, a T sejt differenciáció irányát is megszabja. A naiv segítő T sejtekből kialakuló T-sejt altípusok az immunválasz eltérő sejtjeit, funkcióit szabályozzák. A Th1 sejtek elsősorban a celluláris immunválaszt aktiváló citokinekkel termelnek, míg a Th2 sejtek főként a humorális immunválaszt támogatják, mindeközben az általuk termelt citokinek a másik altípus működését gátolják.

Mindkét Th populáció közös naiv Th prekurzorból differenciálódik a szekunder nyirokszervekben. A differenciálódásukat elsősorban a naiv állapotú T sejteket aktiváló professzionális antigén prezentáló sejt határozza meg, de fontos az is, hogy a kétféle csoport által termelt citokinek gátolják, elnyomják a másik populáció kialakulását.

Egy további, egyre jobban ismert Th limfocita alpopuláció, a Th17 sejtek extracelluláris kórokozók, főleg baktériumok és a gombák elleni immunválaszban vesznek részt. Fokozhatják a gyulladásos választ, neutrofil

granulocitákat, monocitákat toborozva a patogének környezetébe. A szervezet epitéliumainak közelében nagy mennyiségben találjuk meg ezeket a sejteket.

Az **ölő T sejtek** (killer sejtek, **citotoxikus T limfociták, CTL**) képesek direkt módon megtámadni és elpusztítani a vírussal fertőzött, vagy a megváltozott, és ezért „idegenné váló” sejteket a szervezetben. A test sejtjei normál működésük során folyamatosan szintetizálják és lebontják fehérjéiket. A lebontás során keletkező peptid fragmentumok az MHC I típusú molekulák segítségével kijutnak a sejt felszínére. Ugyanez igaz a sejten belül megjelenő virális fehérjékre, vagy a tumor sejtek esetlegesen megváltozott fehérjeire is. A Th sejtektől eltérően, a CTL sejtek az antigén fragmentumokat ezeken az MHC I molekulákon táalva ismerik fel. Mint már említettük, az MHC I molekula szinte minden magvas sejten megjelenik, ezért bármely sejt hibás működése vagy fertőzöttsége esetén a citotoxikus T sejtek célpontjává válhat. (19. ábra)

Bár felismerő mechanizmusuk jelentősen különbözik, a sejtpusztítás folyamata a citotoxikus T sejtek és az NK sejtek esetében hasonlóan zajlik. Mindkét sejttípus közvetlen sejtkontaktust alakít ki az elpusztítandó fertőzött sejtrel, és a kapcsolódási terület helyére irányítja és üríti a citotoxikus hatású anyagait. Ezek között olyan anyagok találhatóak, amik képesek rést ütni az elpusztítandó sejt membránján (*perforinok*), ezzel megbonthatják a sejt ozmotikus egyensúlyát, ami önmagában is a célsejt líziséhez vezethet. Kiürítenek ún. *granzimokat* is, amelyek ezeken a pórusokon a célsejtbe jutva azokat *apoptózisba* irányítják. Az ölsejteken jelen vannak olyan sejt felszíni molekulák is, amik a célsejten gyakran jelenlevő receptoraikhoz kötődve szintén képesek apoptózist kiváltani.

A **regulátor T sejtek** különböző alpopulációinak feladata, hogy a saját struktúrák, antigének elleni immunválaszt megakadályozzák. Ezt olyan citokinek termelésével érik el melyek az immunrendszer többi sejtjének működését gátolják.

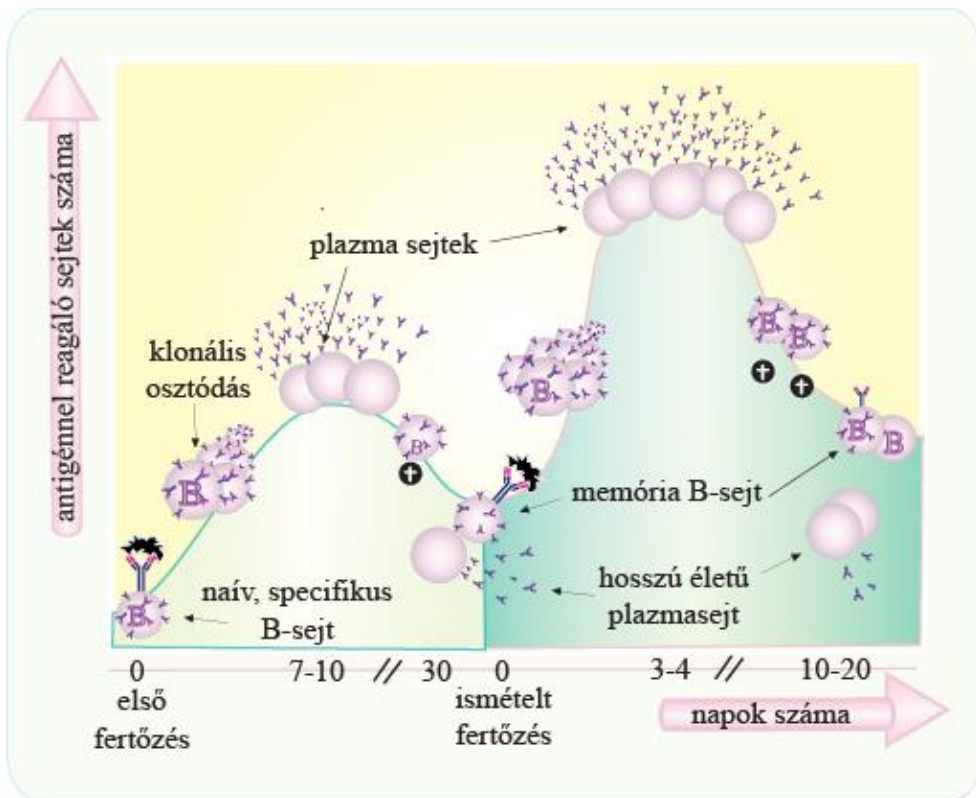
Az immunológiai memória, passzív és aktív immunizálás

A szerzett/adaptív immunrendszer evolúciós megjelenése, ami az antigének specifikus felismerését, egyedi megkülönböztetését lehetővé tette, vezetett el az immunológia memória kialakuláshoz. Az adott kórokozóval való ismételt találkozások során a szervezet gyorsabban és nagyobb hatékonysággal válaszol, mint az első fertőzés esetében. A memória válasz az antigén specifikus sejtek, mind a B mind a T sejtek jellegzetessége. A természetes immunrendszer működéséből adódóan nem hoz létre ilyet.

Az antigén specifikus limfociták másodlagos nyirokszervekben zajló osztódása és differenciálódása során, egyes antigén specifikus B és T sejtek memória sejtekké differenciálódnak. A memória sejtek a kiindulási elősejtével azonos antigén specifitásúak, azaz ugyanazt az antigént ismerik fel, hiszen ugyanazt az antigén receptort hordozzák. A kórokozó elpusztítását követően a felszaporodott antigénre specifikus T és B sejtek nagy része feleslegessé válik és elpusztul. Viszonylag nagyszámú antigén specifikus sejt azonban életben marad, memória sejtjé alakul. A memória sejtek rendkívül hosszú életűek, akár több évig, több évtizedig is a szervezetben maradhatnak a patogén eltűnését követően is. Életben maradásuk, készenlétben állásuk nem igényli az antigén jelenlétét. (Ismertek adatok, hogy egyes emberek a fertőzésekre akár 60-80 év múlva is hatékony, memória válasszal reagáltak.) Mindvégig megőrzik alapvető tulajdonságaikat, antigén specifitásukat. B sejtek esetében hosszú életű plazmasejtek is képződnek a nyirokcsomókban, melyek akár az egész élet folyamán képesek az adott kórokozó elleni ellenanyag molekulák termelésére.

A memória válasz sajátosságai

- A kórokozó ismételt bekerülésekor azonnal találkozik a hosszú életű plazma sejtek által termelt ellenanyagokkal, így azok neutralizáló és opsonizáló hatása is azonnal érvényesülhet.
- Egy adott antigénre specifikus, hosszú életű B és T memória sejtek jelentősen nagyobb számban vannak jelen, mint a rendelkezésre álló limfocita repertoárban folyamatosan cserélődő, naiv, antigén specifikus limfociták. (Néhány, az adott antigént felismerni képes naiv sejt helyett, akár több ezer memória sejt.)
- Mind a B mind a T memória sejtek aktivációja a naiv sejteknél egyszerűbb és gyorsabb.



21. ábra A B sejtek memória válasza.

A kórokozó megjelenését követően az azt felismerő specifikus B sejtek klonális osztódáson mennek keresztül, plazmasejtté vagy memória sejté differenciálódnak. A sikeres immunválaszt követően, a kórokozó eltűnésével egy időben, a kialakult plazmasejtek nagy része elpusztul, azonban az adott kórokozóra specifikus hosszú életű B memória sejtek és hosszú életű plazmasejtek is életben maradnak. A kórokozó ismételt megjelenésekor a már meglévő memória sejtek reagálnak. A nagyobb kiindulási sejtszám és a nagyobb specificitás gyorsabb választ eredményez. A válasz sebessége mellett a reagáló sejtek száma, a termelt ellenanyagok mennyisége is megnő, továbbá javul a termelt ellenanyagok specificitása és affinitása is.

A memória sejtekből a perifériás szövetek között, vagy a másodlagos nyirokszervekben az újabb osztódási, differenciálódási lépések során, sokkal hamarabb létrejönnek az antigénre reagálni képes effektor sejtek.

Az antigénnel való első találkozáshoz (*primer immunválasz*) képest a memória válaszkor harmadannyi idő alatt (3-5 nap) maximális intenzitású immunválasz alakulhat ki.

- Memória B-sejt válasz során nemcsak a válaszoló sejtek száma nagyobb, de a termelődő ellenanyagok mennyisége is, tehát a válasz intenzívebb, mint a primer immunválasz esetében. (21. ábra)
- B sejtek esetében megfigyelhető, hogy a memória válaszban nagyobb affinitású, az antigénre specifikusabb ellenanyagok képződnek (affinitásérés), és gyakran az ellenanyagok izotípusa is változik. Míg a primer immunválasz gyakran inkább csak IgM izotípusú ellenanyagok termelését indukálja, ismételt fertőzésekben meg nőhet más ellenanyag izotípusok (IgG, IgA, IgE) mennyisége is.

A B sejtek affinitásérése, izotípus váltása T-sejt függő folyamat, és a hosszú életű memória B sejtek is csak megfelelő helper T sejtek közreműködése által jöhetnek létre.

Az életkor előrehaladtával lecsökken az új naiv limfociták képződése. Az immunválaszt egyre inkább a memória sejtek biztosítják, így idősebb emberek fogékonyabbak lehetnek az új, ismeretlen fertőzésekkel szemben, de megtarthatják védettségüket a már megismert kórokozókval szemben.

<i>A B sejtekre jellemző reakciók összehasonlítása az elsődleges és a memória válasz során.</i>		
	elsődleges válasz	memória válasz
Válasz intenzitása	alacsonyabb	magas
Ellenanyagok izotípusa	főleg IgM	(IgM) IgG, IgA, IgE
Ellenanyag affinitása	kis affinitás	nagy affinitás
Maximális válaszhoz szükséges időtartam	7-14 nap	3-5 nap

Immunizáció

Az immunológiai memória előnyös tulajdonságait használjuk ki az immunizálás során. A passzív immunizálás során a szervezetbe antigén specifikus ellenanyagokat juttatunk be. A fertőzések során kialakuló humorális és celluláris memória választ igyekszünk a patológiás tünetek megjelenése nélkül mesterségesen létrehozni az aktív immunizáció esetén.

Passzív immunizálás

Az immunitás átvihető egyik személyről egy másikra. Antigén specifikus ellenanyagokat, vagy ilyen ellenanyagokban gazdag szérumot (ún. antiszérum) juttathatunk be a megvédendő szervezetbe. A bejutatott ellenanyagok **azonnal hatni képesek**, neutralizálják és opszonizálják az antigént.

Ilyen mikrobák elleni ellenanyagokat tartalmazó antiszérumot, vagy tisztított ellenanyag készítményt adhatnak minden esetben, amikor gyors védelemre van szükség (az antigén már bejutott a szervezetbe, vagy feltételezhetően rövidesen be fog jutni). Különbőféle mérges rovarok, hüllők harapása vagy szúrása esetén a mérgeket neutralizálni képes ellenanyagokat tartalmazó antiszérumokkal védik meg az áldozatot, a fatális következményektől.

Az ilyen módon kialakított immunitást passzív immunitásnak, a folyamatot passzív immunizálásnak nevezik. Az ellenanyagok a szervezetben levő többi fehérjéhez hasonlóan adott időtartamú felezési idővel rendelkeznek, ezért a passzív immunitás nem maradandó, így jellemzően csak néhány hétig/hónapig tartó védeltséget biztosít. Az újszülötteket, a születést követő néhány hónapban, amíg az adaptív immunitásuk ki nem alakul, szintén a passzív immunizálás természetes formái védik meg a patogénektől. Ezt az anyai szervezetből a magzatba és a csecsemőbe kerülő ellenanyagok biztosítják. A születésig IgG típusú ellenanyagok szállítódnak az anyai keringésből a placentán keresztül a magzati keringésbe. Születés után az anyatejben levő (főként IgA típusú) ellenanyagok védik a csecsemő emésztőrendszerét és felső légútjait.

Aktív immunizálás és a vakcinák

Az immunválaszt nemcsak fertőzésekkel, hanem vakcinákkal történő **aktív immunizálással** is ki lehet váltani. A vakcinák gyengített élő, vagy elölt/inaktivált mikroorganizmusokat, vagy ezek egyes tisztított illetve mesterségesen szintetizált immunogén alkotóelemeit tartalmazhatják. Az élő mikroorganizmusok olyan előkezelést kapnak, hogy képesek legyenek immunválaszt kiváltani, de ne legyenek képesek hatékonyan szaporodni a szervezetben, és ezáltal tényleges megbetegedést kiváltani. Ezt nevezik attenuációnak, és az ilyen vakcinát élő attenuált vakcinának. A patogének alkotóelemeiből álló vakcinákat aleggységvakcináknak, ha azokat más transzfektált mikroorganizmusokkal termeltetik, rekombináns vakcináknak nevezik.

A szervezetbe juttatott vakcina nem vált ki megbetegedést, vagy csak legfeljebb nagyon enyhe lefolyásút. A felismert antigénekre az adaptív immunrendszer reagál, ami memória sejtek képződését eredményezi. A vakcináció segítségével elérhető, hogy az adaptív immunrendszer felkészülten nézzen elébe egy esetleges jövőbeni fertőzésnek. A kórokozó elleni reakció már nem a primer immunválasz, hanem a memória válasz jellegzetességeit fogja mutatni. Mint korábban említettük, a szerzett

immunrendszer az antigénnel való ismételt találkozásra hatékonyabban reagál, mint az első találkozásra. Ez jelentkezhethet a klinikai tünetek teljes elmaradásában, vagy a tünetek enyhülésében is.

A vakcinák tehát fertőzést imitálnak a szervezetben, immunizálják azt, a fertőzések kellemetlen következményei nélkül.

Az aktív immunizálás lassú folyamat. Sok esetben heteket, vagy akár több hónapot, és gyakran ismételt vakcinációt igényel a védettség kialakítása, hiszen az oltóanyagot kapott személy adaptív immunrendszerét kell aktiválni, hogy az antigénre specifikus immunológiai memória kialakuljon. Azonnali segítséget így nem nyújt, de a későbbiekben akár évekig, évtizedekig is védettséget nyújt a megcélzott mikroba ellen. Vakcinától függően rövidebb, hosszabb idejű vagy akár életre szóló immunizáció is kialakulhat a létrejövő memória sejteknek köszönhetően. A gyermekkorban kapott védőoltások az aktív immunizálás tipikus példái.

Egy vakcina, hasonlóan szinte bármilyen antigénhez, eltérő mértékben lehet hatékony immunogén különböző személyek számára. Ha egy nagyobb közösségben az egyedek jelentős része védett egy fertőzéssel szemben, az védelmet biztosíthat a védetlen vagy a nem kellően védett személyek számára is. Egy kellően átimmunizált populációban felbukkanó patogén a védett szervezetekben nem képes hatékonyan szaporodni, így jelentősen csökken a védetlen személyek tovább fertőzésének az esélye is. Vakcináció kapcsán ezt a jelenséget nevezik csoporthatásnak vagy tömeghatásnak.

<i>Az aktív és a passzív immunizáció összehasonlítása.</i>		
	Aktív	Passzív
Oltó anyag	előlt/gyengített kórokozó, vagy a kórokozó immunogén komponense	kész ellenanyag
Mechanizmus	a gazdaszervezet saját immunválaszát alakítja ki, memória sejtek képződését eredményezi	kész neutralizáló ellenanyagokat kap a védendő szervezet
Védettség kialakulása	lassú	azonnali
Védettség időtartama	hosszú, több év, de akár teljes életre szóló is	néhány hét, néhány hónap

Immunológiai tolerancia

A szervezet jól működő, érett immunrendszerének B és T sejtjei a szervezet saját sejtjeire és szöveteire nem aktiválódnak, toleránsak velük szemben. Az immunológiai toleranciát két fő mechanizmus biztosítja a szervezetben. Ennek kapcsán beszélünk centrális és perifériális toleranciáról. A **centrális tolerancia** kialakításának eseményei az elsődleges nyirokszervekben történnek, a limfociták fejlődése során. B sejtek esetében a csontvelőben, a T sejtek esetében a tímuszban. A fejlődő limfocita elő alakok a kialakulóban lévő antigén receptorokkal kölcsönhatásba kerülhetnek a szervezet saját molekuláival (antigénjeivel). A saját antigénnel hatékonyan, erősen (nagy affinitással) reagáló limfocitákat ez a specifikus felismerés fejlődésük ezen stádiumában programozott sejthalálba irányítja. Tehát a saját antigénnel reagáló, a saját sejteket, szöveteket a későbbiekben potenciálisan veszélyeztető *autoimmun* sejtek, még időben, a fejlődés korai szakaszában elpusztulnak.

A centrális tolerancia kialakításának ezt a folyamatát nevezik klonális delécióknak, vagy az autoimmun limfociták negatív szelekciójának.

Az elsődleges nyirokszervekben vannak mechanizmusok, amelyek igyekeznek a génállomány minél több fehérjéjét megjeleníteni a fejlődő limfociták számára, de azok ennek ellenére sem tudnak találkozni a szervezet összes féle antigénjével. A centrális tolerancia tehát nem teljes körű.

Az elsődleges nyirokszerveket elhagyó sejtek esetében a **perifériás tolerancia** többféle mechanizmussal is gátolhatja az autoimmunitást. Mint említettük a naiv T sejtek számára az első hatékony találkozást az antigénnel szinte kizárólag a nyirokcsomóba vándorló érett dendritikus sejtek biztosítják. A nyirokcsomó biztosítja a megfelelő szöveti környezetet a T-sejtek igen nagyarányú osztódásához. A veszély szignálok által aktivált dendritikus sejtek az MHC molekulákon kívül további speciális sejtfelszíni molekulákkal, úgynevezett kostimulátor molekulákkal is rendelkeznek, amelyek lehetővé teszik a naiv T sejtek megfelelő aktiválását. Az elsődleges nyirokszervekből esetlegesen a keringésbe „szökött” naiv autoreaktív limfociták hiába ismerik fel a saját antigéneket más sejtípusokon, ha azokon nincsenek jelen kostimuláló molekulák. Kostimuláció hiányában nem lesznek képesek aktiválódni, helyette funkcionális válaszképtelenség, *anergia* állapotába kerülnek.

Összességében az antigénnel még nem találkozott T sejtek csak olyan antigénnel tudnak aktiválódni, amelyet a mintázat felismerő receptorok által aktivált, és ezért sok kostimulátor molekulát hordozó dendritikus sejtek mutatnak be, tehát amiket a természetes immunrendszer már veszélyesnek ítélt.

A B sejtek perifériás toleranciáját az autoreaktív T sejtek „hiánya biztosítja”. A saját antigéneket felismerő és prezentáló B sejtek nem tudnak olyan T sejtet találni, ami a prezentált saját antigénre reagálna. Ezért a számára a segítő T sejtek által biztosított támogató jelek elmaradnak, ami végeredményben megakadályozhatja aktiválódásukat.

Ezek a folyamatok, a perifériás tolerancia részeként, „kikapcsolt” állapotban tartják a saját sejteket veszélyeztető autoimmun limfocitákat.

A perifériás tolerancia mediátorai a korábban említett regulátor T sejtek (T_{reg}) is.

Kommunikáció a természetes és az adaptív immunrendszer között

Míg az alacsonyabb rendű élőlényekben csak a természetes immunrendszer egyes elemei találhatóak meg, az emberi szervezetben a természetes és a szerzett immunrendszer teljes összhangban egymásra épülve működik. A természetes immunrendszer, különösen a makrofágok és a dendritikus sejtek nélkülözhetetlenek a szerzett immunválasz elindításához. A T sejtek képtelenek ezen sejtek antigén prezentáló funkciója nélkül működni, és kevés kivételtől eltekintve, a B sejtek is igénylik a természetes immunrendszer és/vagy a T sejtek segítő szignáljait.

A természetes immunrendszer sejtjei nemcsak egyszerűen elindítják a T sejtek aktiválódását, de az általuk kifejezett kostimulátor, adhéziós molekulákkal, csakúgy, mint a termelt citokinjeik segítségével a T sejt válasz (Th1, Th2 stb) főbb irányát is megszabják.

Ugyanakkor az adaptív immunrendszer, bár jóval később aktiválódik, mint a természetes immunrendszer, képes ez utóbbinak működését jelentősen felerősíteni.

A T sejtek által termelt citokinek fokozzák a makrofágok aktivitását, a bekebelezett mikrobák elpusztítását, a dendritikus sejtek érését, antigén prezentációját, az NK sejtek citotoxicitását. Irányítják a természetes immunrendszer sejtjeinek mozgását, szabályozzák érésüket, helyzetüket. Egyúttal lényeges szerepet játszanak a természetes immunválasz leállításában is.

A B sejtek által termelt ellenanyagok hatását már jellemeztük. A patogénhez kapcsolódó ellenanyag molekulák megkönnyítik a kórokozó felismerését, gyorsítják bekebelezésüket, fokozzák az NK sejtek és a komplement rendszer

működését. Egyaránt hatással vannak a hízósejtek és granulociták funkcióira is.

Természetesen az immunrendszer mindkét ágában megfigyelhetőek belső szabályozó mechanizmusok. A makrofágok által termelt citokinek és kemokinek a gyulladási folyamatokban a neutrofil granulociták legfőbb szabályozói, és egyúttal hatnak az NK sejtek működésére és elhelyezkedésére is, lehetővé teszik a komplement rendszer komponenseinek kilépését a vérpályából. De ugyanezen citokinek autokrin módon hatva a makrofágok működését is befolyásolják.

Az adaptív immunválasz során, ideális esetben, a B és T sejtek ugyanazt az antigén ismerik fel. Ilyenkor a T sejtek citokinjei fokozzák a B sejtek aktivitását, affinitásérését, és memória sejtek képződhetnek. A B sejtek antigén prezentációja segítheti az effektor/memória T sejtek fennmaradását.

Az immunválasz folyamata

Az enyhe lefolyású náthától kezdve, a szervezetet legyengítő hepatitiszen keresztül az életveszélyes AIDS-ig, sokféle betegség mögött mikrobák, **patogének** állnak. Immunrendszerünkre jellemző, hogy több, egymással együttműködő rendszer segítségével védekeznek a több tízezerféle kórokozó általi veszélyekkel szemben. A szervezetbe kerülő patogéneknek először a szervezet felszíneit borító védővonallal kell megküzdeniük. Ilyen védővonalak a szervezetet kívülről határoló bőr, és a külvilágra nyíló belső felszíneket borító nyálkahártyák.

A bőr elszarusodó, többrétegű hámja komoly akadályt jelent a mikrobák számára. Általában csak különféle sérülések, horzsolások esetén képesek átjutni rajta. Az emésztőrendszer és a légutak is bejutási kapuként szolgálhatnak a mikrobák számára, de ezeknek is megvannak a saját, többszörös védelmi vonalai. A légutakon át bekerülő idegen anyagok gyakran fokozott nyálkatermelést váltanak ki. A bejutott anyagok ingerlő hatása köhögést, tüszögést vált ki, ami hatékonyan távolítja el ezeket a légutakból. A gyomor erős savas környezete segít az étkezések során lenyelt patogének elpusztításában.

Az emésztőrendszer, a légzőrendszer, vagy a húgyutak határvonalait a felszíneken szorosan kapcsolódó sejtekből álló **epitélium** borítja. Az epitél sejteket nyálkaréteg borítja. Ebben változatos összetételű oligo- és poliszaharidok találhatók, melyek önmagukban alkalmasak lehetnek arra, hogy megakadályozzák, hogy a mikrobák megtapadjanak az epitél sejteken, vagy utat találjanak közöttük a mélyebb sejtrétegekbe. Az epitélsejtek aktív

módon képesek kiszállítani egyes ellenanyag izotípusokat (főleg IgA) a nyálkahártyák felszínére, így a mikrobákra az ellenanyagok már a bél, vagy a légutak lumenében is kifejtik hatásukat.

A mikrobákhoz kötött IgA-nak elsősorban a neutralizáló hatása játszik szerepet a mikrobák elleni védelemben.

A bőrön vagy az epitélien átjutott behatolókat az immunrendszer számos sejtje „várja” készenlétben. Makrofágok, dendritikus sejtek, effektor T sejtek és B sejtek is megtalálhatóak a bőr alatti szubkután vagy az intraepiteliális szövetekben. A bejutó kórokozót először a természetes immunitás mintázat felismerő receptorokkal rendelkező sejtjei ismerik fel (pl. a makrofágok és dendritikus sejtek) és azonnal beindítják a természetes immunrendszerre jellemző reakciókat (kórokozó elpusztítása, további sejtek riasztása, helyszínre vonzása), aminek hatására gyulladás indukálódik a mikrobák által fertőzött szövetekben. A gyulladás során kialakuló fokozott nyirok termelés és áramlás elszállíthatja az antigének egy részét, a környező nyirokcsomókba. Ugyancsak a nyirokkeringésen keresztül jutnak el az aktiválódó dendritikus sejtek a nyirokcsomókba, ahol a korábban bekebelezett mikrobák darabkáit képesek bemutatni az ott található T limfociták számára. Így megindulhat a mikrobák antigénjeit specifikusan felismerő sejtek (B és T limfociták) aktiválódása és szaporodása is.

A bejutott kórokozók mennyiségétől és szaporodási sebességétől függően nagy vonalakban az immunválasz 3 lehetséges lefutását különböztethetjük meg:

Kis mennyiségű kórokozó esetében a szervezetben szinte mindenhol megtalálható makrofágok azonnal, hatékonyan elpusztíthatják a bekerülés helyszínén a mikrobákat.

Ha ez a mechanizmus nem elégséges a természetes immunrendszer további riadóztatott résztvevői sietnek a makrofágok segítségére.

Amennyiben a kórokozó tartósan a szervezetben képes maradni, aktiválódik az adaptív immunrendszer, ami saját mechanizmusai, de még inkább a természetes immunrendszer működését fokozva képes elpusztítani a patogéneket.

Ha a szervezet már találkozott az adott patogénnel, az adaptív immunválasz effektor mechanizmusai is azonnali védelmet jelenthetnek. A hosszú életű plazmasejtek által termelt ellenanyagok neutralizálják a kórokozót, az effektor T sejtek pár napon belül elpusztítják a fertőzötté vált sejteket, vagy citokin termelésükkel fokozzák az immunrendszer többi résztvevőjének hatékonyságát. Természetesen ezzel egy időben, a nyirokcsomókban a

memória sejtek (lerövidült időigényű) aktiválódása, sokszorozódása is elkezdődik.

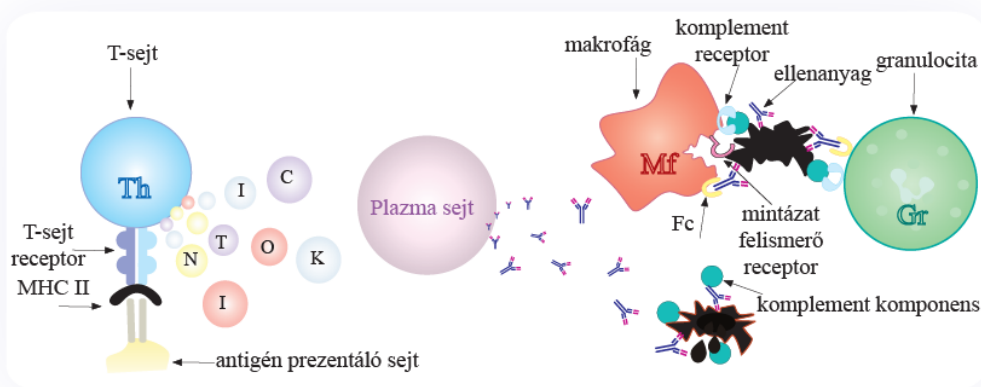
Baktériumok, vírusok és paraziták

Az emberi szervezetben egyes vírusok, baktériumok, gombák, eukariota egysejtű vagy többsejtű paraziták is képesek fertőzést kialakítani. Az összességében akár több tízezer féle patogén rendkívül sok módszert, taktikát alkalmaz a szervezet megfertőzésére és az abban való túlélésre, ezért az immunrendszer is más-más stratégiát használ ennek megakadályozására.

<i>A sejten kívüli, illetve sejten belüli kórokozók elpusztítására/semlegesítésére irányuló főbb stratégiák az immunrendszerben:</i>		
	természetes immunrendszer	adaptív immunrendszer
extracelluláris kórokozók	bekebelezés (fagocitózis) oldott toxikus anyagok termelése komplement rendszer	semlegesítés (neutralizáció)
intracelluláris kórokozók	fertőzött sejtek elpusztítása (NK sejtek) sejten belüli lebontó folyamatok sejten belüli antivirális mechanizmusok	fertőzött sejtek elpusztítása (T sejtek)

A legtöbb patogén baktérium és gomba a szervezetbe jutva a sejtek közötti intersticiális térben próbál megélni, ezek az úgynevezett **extracelluláris kórokozók**. Ezek itt kitűnő célpontjai az antitesteknek és a gyulladás során a vérplazmából a szövetekbe jutó komplement fehérjéknek. Az antitestek által megjelölt baktériumokat nagy hatékonysággal ismerik fel a fagocita sejtek, elsősorban a makrofágok és neutrofil granulociták, valamint a komplement rendszer. A komplement rendszer képes lehet elpusztítani a felismert mikrobákat, de mindenképp további felismerő jelekkel (komplement fehérjék rákötésével) látja el azokat. A fagocita sejtek a mintázat felismerő receptoraik mellett az Fc- és a komplement receptoraikkal szintén hatékonyan ismerik fel, és fagocitálják az ellenanyag által és/vagy komplement komponensekkel opszonizált mikrobákat. A mikrobák által aktivált dendritikus sejtek kostimulátor molekulákat fejeznek ki a sejt felszínen és a nyirokereken át elvándorolnak valamelyik közeli nyirokcsomóba, ahol képesek lesznek az MHC molekulákon bemutatott antigénnel naiv T sejteket aktiválni. A makrofágok által bekebelezett mikrobák általában elpusztulnak a falósejtek

fagolizozómáiban. Ha ez mégsem történne meg, a baktériumok különféle antigénjeit a makrofágok MHC II molekulák segítségével bemutatathatják a Th sejtek számára is. Az effektor segítő T sejtek a makrofágokat sejt-sejt kontaktus és citokinek segítségével tovább aktiválhatják, aminek hatására azok olyan pusztító anyagok szintézisére lesznek képesek, amivel már képesek lehetnek megölni a bekebelezett mikrobákat, vagy legalább is meggátolni tovább szaporodásukat. (22. ábra)

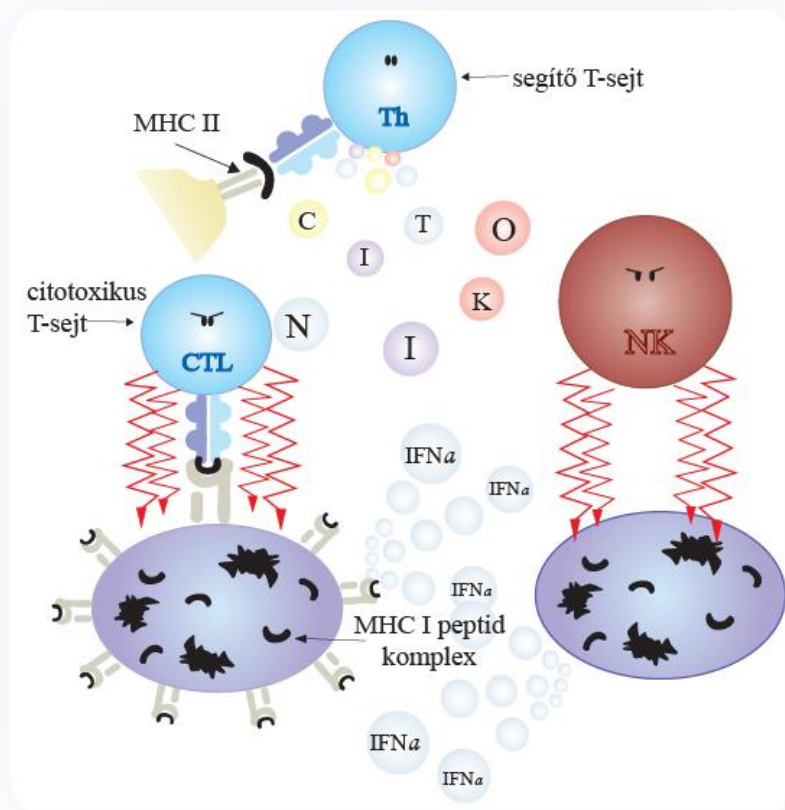


22. ábra Az extracelluláris mikrobák elpusztítása.

A kórokozót, vagy azok opsonizált formáját a falósejtek bekebelezhetik, illetve szolubilis mediátoraikkal elpusztíthatják. A plazmasejtek által termelt ellenanyagok aktiválják az ellenanyag közvetített funkciókat. A komplement komponensek közvetlenül, vagy ellenanyag függő módon is elpusztíthatják a kórokozót. A 2-es típusú segítő T-sejtek, az általuk termelt citokinekkel elsősorban az extracelluláris patogénnel szembeni immunválaszt erősítik.

A vírusok és néhány baktérium képes behatolni a sejtekbe és **intracelluláris fertőzéseket** okozni, így ellenük egészen másféle immunfelismerésre van szükség. A fertőzött sejtekben szintetizálódó intracelluláris fehérjék epitopjai, az MHC I molekulák segítségével kerülnek ki bemutatásra, a sejtfelszínre. Ezeket a fertőzött sejteket az effektor T sejtek egy másik típusa a citotoxikus T sejtek (CTL) ismerik fel, és pusztítják el. Amennyiben az intracelluláris kórokozó olyan stratégiát használ, amely csökkenti a sejtfelszíni MHC I megjelenését, a fertőzött sejteket az NK sejtek pusztítják el, hiszen nem érvényesülhetnek az MHC I molekulák által közvetített gátló szignálok, amelyekkel az NK sejtek aktivitása csökkenthető. Intracelluláris kórokozók ellen tehát az immunrendszer nem elsősorban a kórokozó, hanem a neki otthont adó fertőzött sejt elpusztításával küzd. (23. ábra)

Az intracelluláris kórokozók elleni immunreakciók jellemzők a tumorok ellen kialakuló immunválasz során is, hiszen ebben az esetben is a saját, kóros emberi sejtek elpusztítása az immunrendszer feladata.



23. ábra Az intracelluláris kórokozók elpusztítása.

A vírussal fertőzött sejtek a kórokozókat intracelluláris mintázat felismerő receptorokkal érzékelik és ezt követően a vírusok szaporodását gátló I-es típusú interferonokat termelnek. Ugyanakkor az MHC I képes a sejtfelszínen megjeleníteni sejtben belüli kórokozók antigénjeit, és aktiválni a citotoxikus T-limfocitákat, amelyek elpusztítják a kórokozók peptidjeit bemutató sejteket. Amennyiben nem jelenik meg MHC I a sejtfelszínen, ez a sejt rendellenes működésére utal, és az NK sejtek pusztítják el az MHC I hiányos sejtet.

A vírussal fertőzések elleni küzdelemben kulcsfontosságúak a citokinek közé tartozó interferonok. A gamma interferont (IFN- γ) elsősorban egyes helper T sejtek, és citotoxikus sejtek (NK, Tc) termelik, főként a makrofágok aktivációját segíti elő. Hatására a makrofágok nagy hatékonysággal pusztítják el a bekebelezett mikroorganizmusokat. Az IFN- γ a professzionális antigén

bemutató sejteken elősegíti, vagy fokozza az MHC I és MHC II molekulák megjelenését.

Az alfa és béta interferonokat (IFN- α , IFN- β) szinte minden sejttípus termelheti, ha vírusfertőzötté válik. Gyakran autokrin, vagy parakrin módon magára a termelő sejtre, illetve annak közvetlen környezetére hatnak. Hatásukra többféle mechanizmussal (pl. a fehérjeszintézis gátlásával) gátolódik a vírusok szaporodása, emellett fokozódik a sejtek MHC I expressziója, azaz az intracelluláris fehérjék bemutatása az immunrendszer számára.

Az ellenanyagok is részt vehetnek a vírusok elleni küzdelemben. Neutralizáló hatásuk meggátolja, hogy a vírusok megtapadjanak gazdasejtjeiken és megfertőzzék azokat.

A fertőzött sejtek membránján is megjelenhetnek vírus fehérjék. Ezeket ellenanyagok felismerhetik, hozzákötődhetnek, és kijelölhetik a sejtet az antitestfüggő sejtcsapó citotoxicitás számára (ADCC). Ilyen funkció ellátására is képesek lehetnek az NK sejtek, ilyenkor a felszínükön található Fc receptoraik szolgáltatnak aktiváló szignált a folyamathoz.

A különféle eukarióta **paraziták** is hasonló folyamatokat indukálnak az immunrendszerben. Léteznek kisméretű, egysejtű intracelluláris paraziták, mint például a maláriát okozó *Plasmodium* fajok, amelyek a T sejtek választását váltják ki. Extracelluláris fejlődési alakjaikat az ellenanyagok ismerhetik fel. Az extracelluláris, többsejtű, nagyméretű paraziták (pl. lapos és hengeres férgek) leküzdése, azonban gyakran sokkal szélesebb jellegű, erre szakosodott sejteken keresztüli támadást igényel. A parazita fertőzések az eozinofil és bazofil granulociták, valamint a hízósejtek közreműködésével váltanak ki gyulladást. Ezek a sejtek a fertőzés helyszínén kiürítik speciális toxikus anyagokat, és lebontó enzimeket tartalmazó granulumaikat, amivel megpróbálják elpusztítani a betolakodót. A toxikus anyagok mellett sok gyulladáskeltő citokin is felszabadul. Ezek egy része bélrendszeri fertőzésnél fokozza a perisztaltikát, légzőrendszeri fertőzés esetében köhögést, tüszögést vált ki, fokozódhat a nyálkatermelés, mindezzel segítve a paraziták eltávolítását a szervezetből. A hízósejtek, és a bazofil granulociták nagy affinitású Fc receptorain megkötött, parazita specifikus IgE ellenanyagok fontos szerepet játszanak a fenti sejtek aktivációjában, és ezeken keresztül a parazita ellenes immunválaszban.

Az immunrendszer rendellenességei

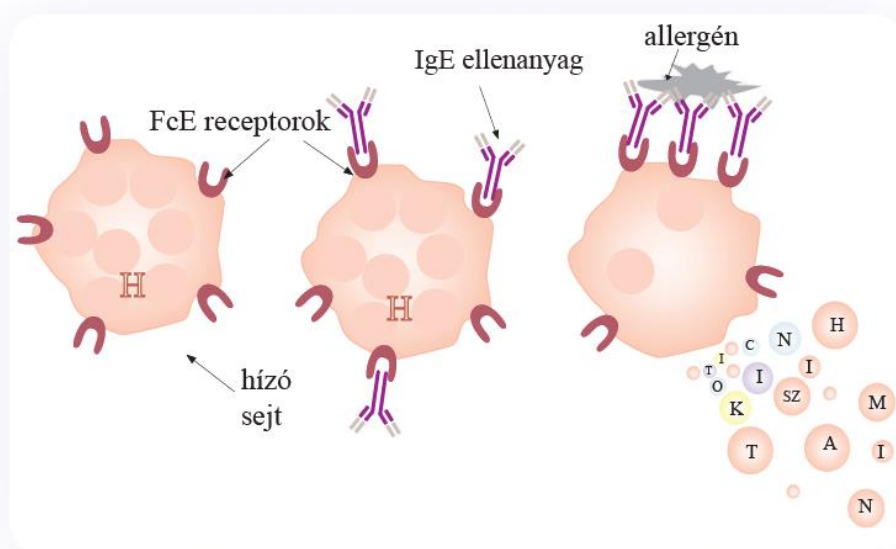
Az immunrendszer rendellenes túlműködése, vagy hiányos működése egyaránt megbetegedésekhez vezethet. Az előbbieket gyakran túlérzékenységi vagy hiperszenzitivitási folyamatoknak, míg az utóbbiakat immundeficienciáknak nevezik. A túl aktív immunválasz létrejöhet saját struktúrák ellen, így a hiperszenzitivitási reakciók egy része autoimmun betegségeket okoz, de kialakulhat idegen antigének ellen is, azonban ennek indokolatlan intenzitása esetében működésbe lépő effektor mechanizmusok a saját sejtek, szövetek károsodásával is járhatnak.

Allergiás megbetegedések

Egyes személyekben hétköznapi, ártalmatlan anyagok is kiváltják az immunrendszer aktiválódását. Ilyen anyagok lehetnek például növényi pollenek, egyes élelmiszerek (pl. glutén fehérje a gabonából), állati szőrök (pontosabban a szőrszálakhoz tapadó állati eredetű fehérjék), vagy a házi por (amiben a poratka ürülékének összetevői is ott vannak). Ezek a folyamatok a plazmasejtek által termelt IgE izotípusú ellenanyagok rendellenes megjelenésével vannak kapcsolatban.

A jellegzetes tünetekkel, tüsszögéssel, kiütésekkel, viszketéssel, vagy súlyosabb esetben **anafilaxiás** reakcióval járó betegség több lépés során jön létre.

A folyamatot stabil, kisméretű, gyakran enzimatisus aktivitással rendelkező antigének váltják ki. Ezek képesek átjutni a légző vagy az emésztőrendszer epitéliumán. A T sejtek közreműködésének segítségével antigén specifikus IgE termelő B sejtek keletkeznek. Az IgE eljut a szervezet legkülönbözőbb helyeire, ahol a hízósejtek nagy affinitású IgE-t felismerő Fcε receptoraihoz horgonyzódik ki. Innentől fogva a szervezet „érzékenyített” állapotba kerül az antigénnel szemben. A hízósejtek a felszínükre kötődött, az adott antigénre/allergénre specifikus IgE molekulákkal több évig is életképesek. Az allergénnel való legközelebbi érintkezéskor a hízósejteken kihorgonyzott ellenanyagok ismerik fel az antigént. Ennek következtében a hízósejtek aktiválódnak, és kiürítik a raktározott bioaktív anyagaikat (hisztamin, szerotonin, különféle enzimek) a környezetükbe, és így gyorsan létrejönnek a jellegzetes allergiás tünetek. A hízósejtek, bazofil granulociták ezután további gyulladási mediátor anyagok termelésébe is kezdenek (késői lipid mediátorok, valamint citokinek). Mivel az érzékenyítettség után az allergénre adott reakció igen gyors lejátszódású lehet, ezt a folyamatot azonnali, vagy más néven **I-es típusú hiperszenzitivitási reakciónak** is nevezik. (24. ábra)



24. ábra Az allergia kialakulásának folyamata.

A hízósejtek az antigén megjelenésétől függetlenül nagy affinitású Fc ϵ receptorokat hordoznak. Az allergén megjelenését követően a plazmasejtek által termelt IgE izotípusú ellenanyagok ezekhez az Fc ϵ receptorokhoz kapcsolódnak. Az allergén ismételt megjelenését követően a hízósejtek Fc ϵ receptoraihoz kötődött ellenanyagok felismerhetik az antigént, ami a hízósejtek aktiválódását, citokin termelését váltja ki.

Az allergiás reakciókban szereplő sejtek, (hízósejtek, bazofil granulociták) molekulák (IgE) fő szerepe a paraziták elleni immunválaszban ismert. Az tüneteket okozó allergiás reakciók nagy része így visszavezethető a szervezet azon próbálkozásaira, hogy a parazitákat minél előbb eltávolítsa a szervezetből. Légzőszervi fertőzés esetén pl., köhögés, tüsszögés, a nyálkahártyák nyálka kiválasztása fokozódik, bélrendszeri fertőzések esetén intenzívebb perisztaltika segítheti a paraziták eltávolítását a szervezetből.

Autoimmun betegségek

Megeshet, hogy az immunrendszer felismerő mechanizmusában valami zavar történik, és a szervezet elkezd olyan limfocitákat és ellenanyagokat termelni, amelyek saját szöveteken és sejteken ismernek fel antigéneket. Ennek eredményeképp egészséges sejtek és szövetek válnak az immunválasz végrehajtó mechanizmusainak áldozataivá.

Ellenanyagok termelődhetnek különféle sejt felszíni receptorok ellen is. Ezek az auto-ellenanyagok megakadályozhatják, hogy a receptor liganduma

hozzákötődhessen a receptorhoz, és az ellássa funkcióját. Ez történik az autoimmun *myasthenia gravis* esetében, ahol az izomsejteken levő acetilkolin receptorokat blokkoló ellenanyagok jelenléte miatt nem kapnak a vázizmok megfelelő ingerületeket, ami azok működési rendellenességeihez vezet. Az autoimmun *Basedow*-kór (avagy Graves' betegség) esetében az autoellenanyagok folyamatosan stimulálják a pajzsmirigy thyrotropin (TSH) receptorát, ami pajzsmirigy túlműködéshez vezet. Bizonyos esetekben a saját sejtekhez kapcsolódó ellenanyag molekulák nem változtatják meg a sejt működését, de a sejtfelszínhez kapcsolódva beindítják a már ismertetett ellenanyag függő effektor funkciókat. Penicillinre érzékeny személyekben például olyan ellenanyagok termelődnek, amelyek felismerik a vörösvérsejtekre rákötődött penicillin molekulákat. Az ilyen módon opszonizált vörösvérsejtek ugyanúgy a fagocita sejtek és a komplement rendszer áldozataivá válhatnak, mint bármilyen más ellenanyaggal opszonizált antigén.

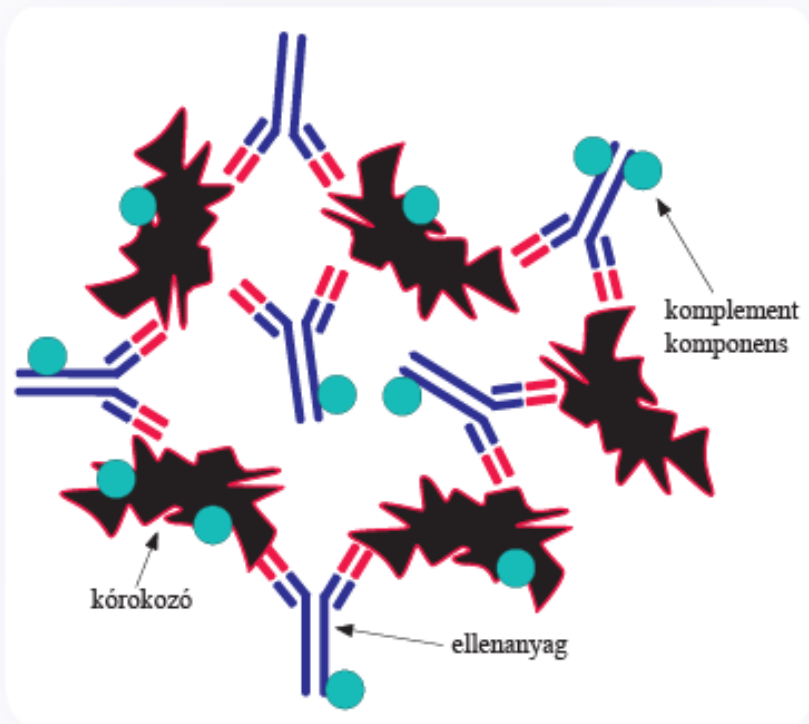
Ezeket a folyamatokat, ahol az ellenanyagok saját sejteken levő antigénekhez kötődnek, és ennek hatására váltódnak ki a klinikai tünetekhez vezető effektor mechanizmusok, **II-es típusú hiperszenzitivitási reakcióknak** is nevezik.

T sejtek is okozhatnak autoimmun, vagy autoimmun jellegű megbetegedéseket. Citotoxikus T limfociták ölik meg a hasnyálmirigy inzulintermelő béta sejtjeit az 1-es típusú autoimmun diabetes mellitusban. A glutén fehérjéből képződő módosult gliadin peptid MHC II molekulákon keresztüli prezentációja egyes emberekben effektor T sejtek aktivációját váltja ki, melyek citokin termelése gyulladási folyamatokat indukál.

IV-es típusú hiperszenzitivitási reakcióknak nevezik a különféle T sejtek által közvetített rendellenes reakciókat. Egyes személyeknél a bőrrel érintkező növényi kemikáliák, másoknál nikkeltartalmú ékszerek válhatnak ki Tc vagy Th sejtek közreműködésével gyulladási folyamatokat az érintett területeken (kontakt dermatitisz). Ezek a folyamatok T sejt aktivációt igényelnek, ami csak antigén prezentációs folyamatok segítségével történhet meg, ezért ezek sokkal lassabban indulnak meg, mint például az ellenanyag közvetített hiperszenzitivitási reakciók. Emiatt gyakran késői típusú hiperszenzitivitásnak is nevezik ezeket a reakciókat.

Immunkomplex betegségek

Az immunkomplexek ellenanyagokkal opszonizált antigének. (25. ábra) Az ellenanyagok az antigénnel nagyméretű, térhálós komplexeket tudnak alkotni, ezeket normál körülmények között pl. a lép fagocita sejtjei hamar eltávolítják a vérkeringésből.



25. ábra Az immunkomplexek

Az antigént, az azt felismerő ellenanyagot és általában az ezekhez kapcsolódó komplement komponenseket együttesen tartalmazó komplex.

A nagy mennyiségben jelenlevő saját antigének és az ezekkel reagáló auto-ellenanyagok jelenlétében kisméretű immunkomplexek keletkeznek, amelyek sokáig maradhatnak a keringésben és számos helyre eljutnak a szervezeten belül. Lerakódhatnak a bőr kapillárisaiban, a vese glomerulusokban, és az ízületekben is. A lerakódás helyszínein az immunkomplexek hatására klasszikus útvonalon aktiválódik a komplement rendszer, és a fagocita sejtek is működésbe lépnek, hiszen mind a komplement fragmentum mind immunkomplexekben lévő ellenanyag molekulák opsoninként funkcionálnak. Mindez az adott terület roncsolódásához és gyulladásos folyamatokhoz vezet. Ilyen immunkomplex közvetített autoimmun betegségek lehetnek az érgyulladások, egyes vesegyulladások vagy egyes ízületi betegségek is. Sok fertőzés is (hepatitisz vírus, malária), vagy környezeti ártalom is kiválthat hasonló betegségeket (pl. szénán

megtelepedett penészgombák okozta „farmer tüdő” betegség). Az immunkomplexek által kiváltott patológiás immunreakciókat **III-as típusú hiperszenzitivitási reakcióknak** is nevezik.

Az autoimmun betegségek okai gyakran nem teljesen világosak. Valószínűleg több tényező megléte/közreműködése kell kialakulásukhoz. Patogének vagy más környezeti hatások, kemikáliák, erős napfény hatása, sok olyan dolog, ami károsíthatja vagy megváltoztathatja a normális testi sejteket. Hormonális hatások is valószínűsíthetők, hiszen nőkben sokkal gyakrabban fordulnak elő ezek a betegségek, mint férfiakban. Örökletes tényezők is közrejátszhatnak benne, például az MHC molekulák egyes változatai (bizonyos MHC allotípusok – emberben ezt HLA allotípusoknak nevezik) és az autoimmun megbetegedések gyakorisága közt statisztikákkal alátámasztott kapcsolatok mutathatók ki.

Immunhiányos betegségek

Immunhiányos betegségekről, avagy **immundefficienciákról** beszélünk, amikor az immunrendszer egyes összetevői hiányoznak, vagy nem működőképesek, ami gyakori, ismételt fertőzéseket okozhat. Az ilyen betegségek lehetnek örökletesek, de szerettek is. Ez utóbbiak bekövetkezhetnek fertőzések, vagy különféle kemikáliák, gyógyszerek hatására is. Ilyen típusú **immunszuppressziót** vagy immundefficienciát okozhatnak mellékhatásként daganatok ellen alkalmazott sejtosztódást gátló szerek, vagy direkt ilyen célból alkalmazott egyes szerek például szervátültetések esetében.

Átmeneti immundefficiencia jöhet létre különféle vírusfertőzések, pl. influenza, Epstein-Barr vírus okozta mononukleózis, vagy kanyaró vírusfertőzés következtében. Egyes sebészeti beavatkozások, az alultápláltság, a dohányzás és a stressz, de még a fehérvérsejtektől mentesítetlen vér átömlesztése is okozhat időleges immunszuppressziót.

Sokféle örökletes immunhiányos betegség létezik. Az így megszülető gyermekek egy részénél csak a B sejtek rendellenes működése tapasztalható, pl. nincs antitesttermelésük, vagy csak IgM típusú ellenanyagok termelésére képesek. Másoknál a rendellenes fejlődésű, csökevényes, vagy hiányzó tímusz a T sejtek csökkent számához, vagy hiányához vezet. Olyan is előfordulhat, hogy az immunválasz több nagy rendszere is működésképtelen (pl. B és T sejtek együtt). Ilyenkor súlyos kombinált immundefficienciáról (severe combined immunodeficiency) avagy **SCID**-ről beszélünk.

A szerzett immundefficienciák közé tartozik az **AIDS** is (acquired immunodeficiency syndrome). Ezt a **HIV** (human immunodeficiency virus) nevű retrovírus okozza. A vírus olyan sejteket képes megfertőzni, amelyek rendelkeznek CD4 sejtfelszíni molekulával. Ilyenek a helper T sejtek és a monocitákból származó makrofágok is. A fertőzött sejtekben a vírus (a gazdasejt genomjába integrálódott DNS formájában) hosszú ideig észrevétlenül rejtőzködhet. A megfertőzött sejtek azonban előbb utóbb a vírus áldozatául esnek. Ahogy az immunválaszban igen fontos szerepet játszó Th sejtek száma egyre jobban lecsökken, a fertőzött személy egyre inkább fogékonyá válik a legkülönbözőbb fertőzésekre, és daganatos megbetegedésekre. Ilyenkor már AIDS betegségről beszélünk, ami kezelés hiányában a fertőzött személy halálához vezet.

Szójegyzék

adaptív immunitás

Szerzett/tanult immunitás. A születés után kialakuló, antigén receptorok és ellenanyag molekulák segítségével működő, memóriát is kialakító, nagy hatékonyságú és nagyon specifikus immunválasz.

anafilatoxin

A komplement rendszer egyes komponenseinek kisméretű hasítási termékei, melyek igen intenzív gyulladási folyamatokat (akár anafilaxiás reakciót is) képesek kiváltani.

anafilaxia

Súlyos, gyakran az egész szervezetre kiterjedő allergiás reakció.

anergia

Funkcionális válaszképtelenség. Általában a naiv limfociták válnak anergiássá, ha megfelelő kostimuláció hiányában reagálnak az antigénnel

antigén

Olyan anyag, amely az immunrendszerből specifikus válaszreakciót vált ki, legyen az tolerancia, vagy egy eliminatív immunválasz. Azok az anyagok, amelyeket az antigén receptorok felismernek

antigén determináns

Lásd epitop!

antigén prezentáló sejt

APC, APS. A T sejtek az antigént csak feldolgozott formában, az antigén prezentáló sejten kifejeződő MHC molekulák segítségével bemutatott peptidek formájában ismerik fel. MHC I molekulákkal rendelkezik a szervezet szinte minden sejtje, így szinte minden sejt tekinthető antigén prezentáló sejtnek is. A hivatásos antigén prezentáló sejtek viszont MHC II molekulákkal is rendelkeznek.

antigén receptor

A B és T limfocitákon megjelenő nagy specificitású receptor. A B és T limfociták ennek segítségével ismerik fel az antigéneket.

antitest

Ellenanyag molekula. A B sejtek által termelt glikoprotein, amely nagy affinitással, specifikusan képes lehet hozzákötődni a megfelelő antigénhez.

apoptózis

A programozott, avagy indukált sejthalál. A sejt „öngyilkossága”.

autoimmunitás	A szervezet saját anyagaival reagáló, saját struktúrákat támadó adaptív immunválasz
autokrin hatás	A hatást kiváltó sejtre visszaható hatás
BCR	B cell receptor. A B sejtek antigén receptor komplexuma.
B sejt	Lásd B limfocita
B limfocita	Antigén receptorral rendelkező sejt. Antigén receptorának szolubilis formáját nevezzük antitestnek. Plazmasejtté differenciálódva nagy mennyiségű ellenanyag termelésére képes.
CD, CD nomenklatura, CD molekulák	Cluster of differentiation. Az egyes sejttípusokat a sejtfelszínen megjelenő markerek, molekulák alapján a legegyszerűbb elkülöníteni. Ezeket a rájuk specifikus ellenanyagok segítségével fedezték fel és azonosítják, még napjainkban is. Az azonosított molekulák sorszámot kapnak. Példaként felhozható, hogy a T sejtek funkcionálisan jól elkülöníthető populációja a CD8 sejtfelszíni markert hordozó citotoxikus és a CD4 molekulákkal rendelkező segítő T sejtek csoportja.
celluláris immunválasz	Sejtek, az immunrendszer különféle sejtjei által mediált immunválasz (pl. citotoxikus sejtek által véghezvitt celluláris citotoxicitás, vagy a makrofágok fagocita funkciója)
chaperon	Dajkafehérje. Más fehérjék térszerkezetének kialakulását, szállítását, stb. befolyásoló, segítő fehérje.
citokin	Sejtek által termelt oldott hormonszerű hírvivő molekula. Megfelelő citokin receptorral rendelkező sejtek működését befolyásolhatja.
citotoxicitás	Sejtlő képesség. Az immunrendszer többféle sejttes vagy humorális eleme is képes rá. Megnyilvánulhat a szervezet saját rendellenes sejtjei ellen, de irányulhat szabad, vagy bekebelezett kórokozó ellen is.
CTL	Citotoxikus T limfocita
DAMP	Danger (damage) associated molecular pattern, veszélyt (danger) vagy sérülést (damage) jelző molekuláris mintázat.
dendritikus sejtek	Jellegzetes nyúlványokkal rendelkező fagocita és professzionális antigén prezentáló sejttípusok összessége. Nagyon jelentős szerepük van a különféle naiv T sejtek aktiválásában

domén	Szerkezeti és/vagy funkcionális egység a fehérjemolekulákban. A domének gyakran egy-egy önálló exonként kódolódnak.
ellenanyag	Lásd antitest.
elsődleges nyirokszerv	Az immunsejtek képződésének, és a tolerancia kialakulásának fő helye. Ide tartozik a vöröscsontvelő és a tímusz.
endogén	Belső eredetű (a sejtből származó)
endokrin hatás	A hatást létrehozó sejttől jóval távolabb (a vérkeringés segítségével szinte bárhol) megvalósuló hatás.
epiteliális sejtek	A szervezetet a környezettől elválasztó, külső és belső testfelszíneket (bőr, bélrendszer, légzőrendszer, húgyutak) határoló élő sejtek.
epitop	Más néven antigén determináns. Az antigén azon része, ami közvetlenül kapcsolódik az antigén receptorral.
exogén	Külső eredetű (sejten kívülről származó)
expresszió	Kifejeződés. Génexpresszió: DNS-ről RNS átíródása. Fehérje expresszió: transzláció, vagy a fehérje megjelenése a sejtben, vagy a sejt felszínén.
extracelluláris	Sejten kívüli. Sejten kívül található.
Fc rész	Az ellenanyagok limitált enzimátikus hasítása során keletkező egyik fragmentumnak megfelelő régió az ellenanyag molekulán. Az ellenanyag nehézláncainak egymás mellé illeszkedő konstans doménjei alkotják. Az ép ellenanyagokhoz köthető sokféle effektor funkció ennek a régióknak a közreműködésével valósul meg, pl. Fc receptorok közreműködése segítségével
Fc receptor	Az ellenanyagok Fc részét felismerő receptor. Az ellenanyag molekulának nem a variábilis régióját, hanem a nehéz láncok konstans doménjait ismeri fel.
fehérje	Avagy protein. Aminosavakból álló, általában stabil szerkezettel (másod és harmadlagos szerkezettel is) rendelkező polimer.
granulocita	Egyszerű mikroszkópos hasonlóság alapján egy csoportba sorolt sejtek: granulomokat tartalmazó citoplazmával, és tagolt/lebenyes sejtmaggal rendelkeznek („polimorf-onukleáris” sejtek). Ide tartoznak a mieloid sejt differenciálódási útvonal egy részéből keletkező, a természetes immunválaszhoz tartozó neutrofil, bazofil és eozinofil granulociták.

granzim	A citotoxikus sejtek által az elpusztítandó sejtre ürített anyag. A célsejtbe jutva annak apoptózisát indukálja.
hematopoietikus őssejt	Differenciálatlan sejt típus, amiből a vér alakos elemei, és így az immunrendszer fehérvérsejtjeinek jelentős része származik. Őssejtként önmegújító képességgel is rendelkezik.
hivatásos antigén prezentáló sejt	Professzionális APC. A naiv T sejteket is aktiválni képes antigén prezentáló sejtek. Eltérően a szervezet többi sejtjétől MHC II molekulákkal is rendelkeznek, amelyekkel képesek a bekebelezett antigénekből származó peptideket bemutatni a segítő T sejtek számára. Ilyenek a dendritikus sejtek, a makrofágok és a B sejtek.
hízósejt	Egysejtű vagy többsejtű paraziták elpusztítására hivatott sejt. A granulumaiban tárolt és termelt anyagai hatékonyak az eukariota paraziták ellen. Egyes gyulladási és allergiás folyamatokban is kulcsszerepet játszanak.
HLA	Human Leukocyte Antigen, az emberi MHC gének másik megnevezése. Emberben 3 féle MHC I molekulát kódoló gén található, melyeket HLA-A, HLA-B, HLA-C néven említenek. Az MHC II molekulákat a HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR génrégiók kódolják.
humorális immunválasz	Nem közvetlenül az immunrendszer sejtjei, hanem oldatban levő különféle molekulák által közvetített immunválasz (pl. ellenanyagok, antimikrobiális fehérjék vagy a komplement fehérjék segítségével létrejövő immunválasz)
interleukin	Fhérvérsejtek (leukociták) citokinje
interferon	Jellemzően az antivirális immunválaszban fontos szerepet játszó citokin
intracelluláris	Sejten belüli.
invariáns lánc (Ii)	Az invariáns lánc az MHC II molekulák érési folyamatában vesz részt. Az endoplazmatikus retikulumban (ER -ban) az MHC II molekulához kapcsolódva legfőbb feladata megakadályozni, hogy az ER-on belüli peptidek kapcsolódjanak az MHC II molekulákhoz.

izotípus	Az ellenanyagok konstans doménjeinek eltérései alapján ezeket néhány csoportba, osztályba vagy izotípusba lehet besorolni. Az emberi ellenanyagokat a nehéz láncuk konstans doménjei alapján 5 fő osztályba (IgM, IgD, IgG, IgA, IgE), könnyű láncukat 2 osztályba (kappa, lambda) sorolják. A különféle ellenanyag (nehézlánc) izotípusok eltérő hatékonysággal indukálnak egyes effektor funkciókat. Izotípusnak nevezik az alosztályokat is.
kemokin	A sejtek irányított vándorlásában (kemotaxisban) és gyakran az aktiválásukban is szerepet játszó citokin.
kemotaktikus faktor	Kemokin hatású anyag, ami nem sorolható a sejtek által termelt kemokinek közé. Ilyenek például egyes komplement fehérjék hasítási termékei.
keresztprezentáció	(krossz-prezentáció) Exogén eredetű antigének megjelenítése MHC I molekulák segítségével. A dendritikus sejtek képesek rá.
komplement receptorok	A komplement rendszer egyes tagjait, ezek hasított aktivált formáját felismerő receptorok.
komplement rendszer	A veleszületett humorális immunválaszhoz sorolt kb. 30 fehérje, melyek egy része proenzim, más részük PAMP felismerésre képes. Aktiválódásuk során képesek egymás további kaszkádszerű aktiválására. A komplement molekulák hasítási termékei opszoninként funkcionálhatnak, gyulladást indukálhatnak, és képesek direkt módon elpusztítani az őket aktiváló patogéneket.
leukocita	Fehérvérsejt, azaz az immunrendszer sejtje. Ide soroljuk pl. a granulocitákat, a monocitákat, makrofágokat, dendritikus sejteket, NK sejteket, hízósejteket, a T és B limfocitákat.
limfocita	Egyszerű mikroszkópos hasonlóság: a nagy sejtmag és minimális citoplazma jelenléte alapján egy csoportba sorolt sejtek. A limfoid sejt differenciációs útvonalon létrejött különféle funkciójú fehérvérsejtek. Ide tartoznak az adaptív immunválasz B és T limfocitái és a természetes immunválasz NK sejtjei.

LPS, lipopoliszacharid

Jellemzően gram negatív baktériumok sejtfalát határoló külső membránjában található. A lipidmembrán felépítésében is részt vevő lipid molekulákhoz kovalens módon jellegzetes oligo, vagy poliszaharidok kapcsolódnak.

makrofág Monocita eredetű, nagyméretű, fagocitózisra képes sejt. Különböző típusainak szerepe van a gyulladásos folyamatokban, a szöveti regenerációban, és professzionális antigén prezentáló sejtnek is funkcionálhat.

másodlagos nyirokszerv

Az immunogén válasz kialakulásának helye. Az adaptív immunválasz naiv sejtjei itt találkoznak az antigénnel, itt tudnak aktiválódni, tovább differenciálódni.

MHC Major histocompatibility complex. Az antigén prezentálásában fontos szerepet játszó gén régió génjeinek összessége, szűkebb értelemben a peptideket a T sejtek számára az antigén prezentáló sejt felszínén megmutatni képes molekulák.

monocita A mieloid sejt differenciálódási úthoz tartozó, vérben keringő, a limfocitáknál nagyobb, „bab” alakú sejttaggal rendelkező fehérvérsejt típus. A makrofágok vérben található elő alakja.

NK sejt Natural Killer cell. Természetes ölüsejt. A természetes immunválaszhoz tartozó, fertőzött sejtek elpusztítására képes limfocita.

opszonin Az opszonizáció céljára felhasznált anyag. Lehetnek ellenanyag molekulák, hasított komplement fehérjék, és más antimikrobiális anyagok is pl. a májban termelt „akut fázis fehérjék”.

opszonizáció A patogének vagy az antigének megjelölése az immunrendszer effektor mechanizmusai számára. A megjelölt struktúrát az effektor mechanizmusok hatékonyabban kezelik: gyorsabban, könnyebben fagocitálják, vagy a komplement rendszer aktiválódik a hatására.

őssejt Önmegújító képességgel rendelkező differenciálatlan sejtípus, amiből a legkülönbözőbb más sejtípusok differenciálódhatnak.

PAMP	Patogénre jellemző molekuláris mintázat (pathogen-associated molecular pattern), pl. bakteriális lipopoliszacharid, flagellin, virális dupla szálú RNS.
parakrin hatás	A kiváltó sejt közvetlen vagy közeli szomszédságát befolyásoló hatás
patogén	Kórokozó. Lehet egysejtű vagy többsejtű, prokariota, eukariota, vagy akár vírus is.
peptid	Aminosavakból álló, de jellemzően a fehérjéknél rövidebb, önálló másodlagos/harmadlagos szerkezetet kialakítani nem képes polimer.
perforin	Az élő limfociták (citotoxikus T sejtek, NK sejtek) által az elpusztítandó sejtre ürített citotoxikus hatású fehérje. Polimerizátuma csatornaszerű rést üt az elpusztítandó sejt plazmamembránján.
plazmasejt	B sejtekből differenciálódott ellenanyag termelő sejt.
primer nyirokszerv	Lásd elsődleges nyirokszerv.
primer immunválasz	Elsődleges immunválasz. Az adaptív immunrendszer első találkozása az antigénnel. A szervezet első találkozása antigénnel, kórokozóval. A naiv limfociták aktivációjához vezető folyamatokat értjük alatta.
proenzim	Más néven zimogén. Inaktív enzim vagy enzim prekursor, amit valamilyen biokémiai folyamatnak aktiválnia kell a működéséhez. Ilyen lehet a komplement rendszer enzimfehérjei esetében az egyes komponensek egymás részleges proteolitikus hasításai.
professzionális antigén prezentáló sejt	Lásd hivatásos antigén prezentáló sejt.
proteaszóma	Fehérjék lebontására szakosodott, a citoplazmában található cilindrikus formájú összetett enzim komplex. Minden eukarióta sejtre és egyes baktériumokra is jellemző. A sejt szükségtelessé vált fehérjeinek lebontásában van szerepe. Immunológiai szempontból lényeges, hogy főként ez állítja elő az MHC I molekulákon prezentálódó peptideket.
protein	Lásd fehérje.
PRR	Mintázat felismerő receptor (pattern recognition receptor)
szekunder nyirokszerv	Lásd másodlagos nyirokszerv
szolubilis	oldott

természetes immunitás

Veleszületett immunitás. Már a születés előtt kialakuló, a patogénekre jellemző, vagy veszélyre utaló struktúrákat felismerő immunválasz.

TCR

T cell receptor. A T sejtek antigén receptor komplexuma.

TNF

Tumor nekrosis faktor. Az immunrendszer többféle sejtípusa által is termelt, sokféle hatású citokin. Többféle típusa van, ha nincs külön megjelölése a TNF- α -át értik alatta. Gyulladásí folyamatokban termelődhet, sejtaktiváló, vagy sejtpusztító hatása is lehet.

Toxin

Méreganyag. Immunológiai szempontból a különféle élőlények, baktériumok méreganyagai antigénként is viselkedhetnek, ellenük ellenanyag termelés indulhat meg.

T sejt

Lásd T limfocita.

T limfocita

Antigén receptorral rendelkező sejt. Többféle funkciójú típusai vannak. Egyesek fertőzött, patogén hordozó sejtek elpusztítására képesek, mások az immunválasz lefolyását befolyásolják, vagy teszik hatékonyabbá.

zimogén

Lásd proenzim.