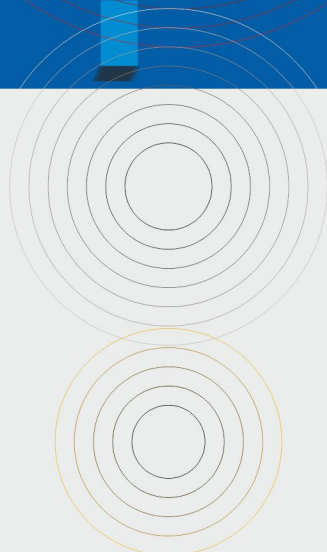
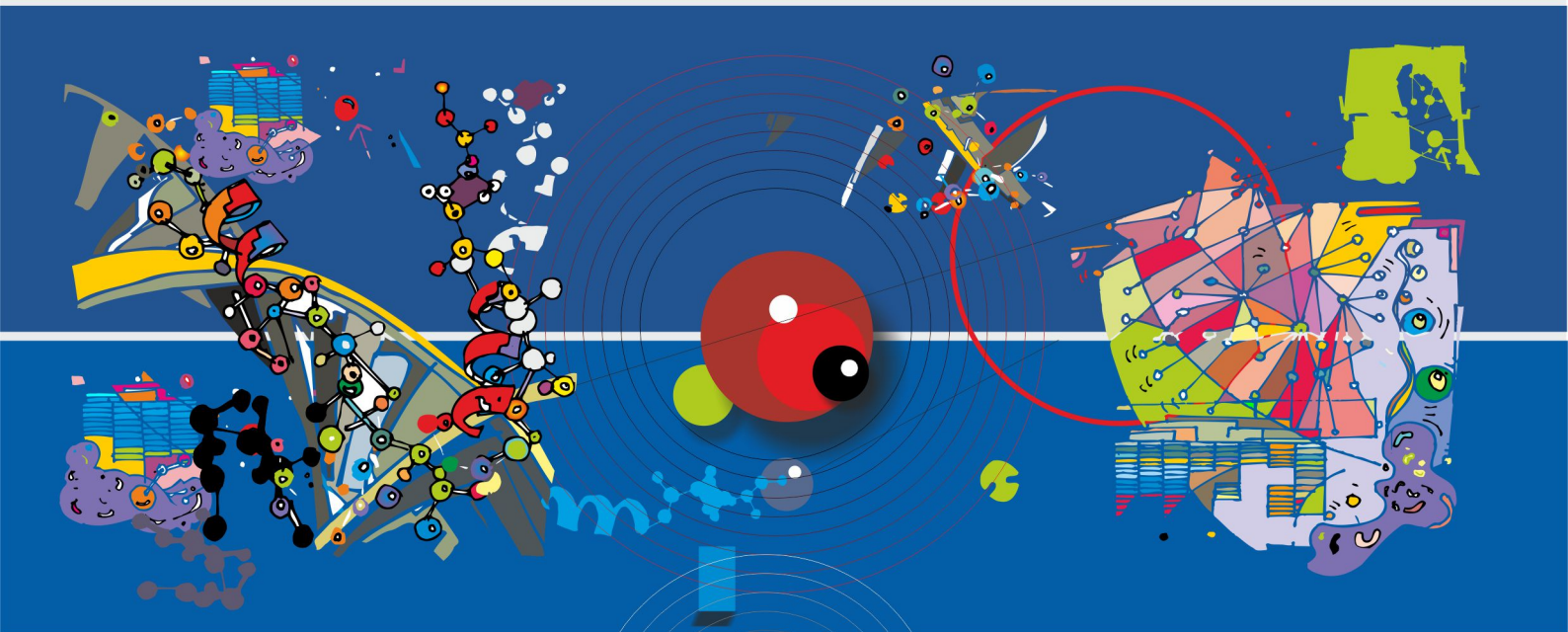


Szerkesztette:

Falus András,
Buzás Edit,
Holub Marianna Csilla,
Rajnavölgyi Éva

AZ IMMUNOLÓGIA ALAPJAI



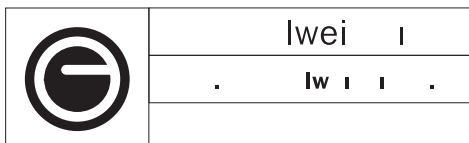
Semmelweis Kiadó

Az immunológia alapjai

Szerkesztette:

*Falus András,
Buzás Edit,
Holub Marianna Csilla,
Rajnavölgyi Éva*

2., átdolgozott kiadás



© Dr. Falus András, 2007, 2014

E-ISBN 978-963-331-305-3

Az e-könyv alapja: *Az immunológia alapjai* (Szerkesztette: Falus András, Buzás Edit, Holub Mariana Csilla, Rajnavölgyi Éva) 2., átdolgozott kiadás 2014 (ISBN 978-963-331-306-0)

A könyv és adathordozó (legyen az e-könyv, CD vagy egyéb digitális megjelenés) szerzői jogi oltalom és kizárólagos kiadói felhasználási jog alatt áll. Az e-könyv kódrendszer – DRM, avagy digitális másolásvédelem – feltörése bűncselekmény! Bármely részének vagy egészének mindennemű többszörözése kizárólag a szerkesztők, a szerzők és a kiadó előzetes írásbeli engedélye alapján jogszerű.



Felelős kiadó: dr. Tancos László igazgató
Felelős szerkesztő: dr. Vincze Judit
Tördelőszerkesztő: Békésy János
Grafika: Kovács László és Ángyán Gergő
Borító: Tancos László
SKD: 340-e

A könyvet szerkesztették:

Buzás Edit egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Falus András egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Holub Marianna Csilla egyetemi adjunktus

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Rajnavölgyi Éva egyetemi tanár

Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet

A könyvet írták:

Berki Tímea egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

Buzás Edit egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Falus András egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Illés Zsolt egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Neurológiai Klinika

Kacs Kovics Imre egyetemi tanár

Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Immunológiai Tanszék

Lakos Gabriella egyetemi docens

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Regionális Immunológiai Laboratórium

László Valéria egyetemi docens

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Mándi Yvette egyetemi tanár

Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet

Németh Péter egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

Pállinger Éva tudományos főmunkatárs

MTA-Semmelweis Egyetem Gyulladásbiológiai és Immungenomikai Kutatócsoport

Prohászka Zoltán egyetemi tanár

Semmelweis Egyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinika, MTA-Semmelweis Egyetem Gyulladásbiológiai és Immungenomikai Kutatócsoport

Rajnavölgyi Éva egyetemi tanár

Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet

Szekeres Júlia egyetemi tanár

Pécsi Tudományegyetem, ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet

Tóth Sára egyetemi docens

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

Uher Ferenc tudományos főmunkatárs

Országos Gyógyintézeti Központ, Össejt-biológia

Wiener Zoltán egyetemi adjunktus

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

TARTALOM

ELŐSZÓ	XV
ELŐSZÓ A MÁSODIK KIADÁSHOZ	XVI
IMMUNOLÓGIAI ALAPFOGALMAK, SEJTEK, MOLEKULÁK	1
1. AZ IMMUNOLÓGIAI MŰKÖDÉS SAJÁTOSÁGAI, IMMUNOLÓGIAI ALAPFOGALMAK	3
1.1. Az immungenom és jellegzetességei, az immungenomika	3
1.2. Az immunológia mint tudomány definíciója, biológiai, orvosi és laboratóriumi megközelítései	4
1.3. Az immunológia fő tudományos kérdései	5
1.4. Az immunválasz legfőbb alapfogalmainak rövid áttekintése	5
1.5. Elsődleges és másodlagos immunválasz, az immunválasz fő szakaszai	6
1.6. Az immunválasz két összefüggő része, a természetes és szerzett immunválasz	7
1.7. Az immunválasz legfontosabb jellegzetességei	8
1.8. Az immunválasz törzsfajlásának főbb jellegzetességei	9
2. AZ IMMUNRENDSZER SEJTJEIÉS SZERVEI	12
Történeti háttér	12
2.1. Óssejtek és elődsejtek az immunrendszerben	12
2.2. Az immunválaszban szereplő legfőbb sejtek	13
2.2.1. Lymphocyták	13
2.2.2. Mononukleáris phagocytasejtek	14
2.2.3. Dendritikus sejtek	14
2.2.4. Granulocyták	14
2.2.5. Myeloid szuppresszor sejtek	15
2.3. Az immunválaszban szereplő szervek	15
2.3.1. Elsődleges nyirokszervek	15
2.3.1.1. Csontvelő	16
2.3.1.2. Thymus	17
2.3.2. Másodlagos nyirokszervek	18
2.3.2.1. Nyirok és nyirokcsomó	18
2.3.2.2. Lép	19
2.3.2.3. Nyálkahártyával kapcsolódó immunrendszer (MALT)	19
2.3.2.4. Bőrrel kapcsolódó immunrendszer (SALT-SIS)	20
2.3.2.5. Kóros körülmények között megjelenő másodlagos nyirokszövetek	20
2.3.2.6. Immunprivilegizált szervek (szem, gonadok, agy)	20
A VELESZÜLETETT/TERMÉSZETES IMMUNITÁS	21
3. TERMÉSZETES IMMUNITÁS	23
3.1. Az immunrendszer sejtjeinek vándorlása, az adhéziós molekulák szerepe az immunválasz során	23
Történeti háttér	23
3.1.1. Sejtvándorlás és „homing”	23
3.1.2. Adhéziós fehérjék és szerepük a sejtvándorlásban	23
3.1.2.1. Immunglobulin géncsaládba tartozó adhéziós fehérjék	24
3.1.2.2. Integrinek	25
3.1.2.3. Szelektinek	25
3.1.2.4. Kadherineik	26
3.1.2.5. CD44	26
3.1.2.6. A kemokinek és receptoraik	26
3.1.3. Az adhéziós kölcsönhatás és a sejt szintű aktiváció	27
3.1.3.1. Gördülés	27
3.1.3.2. Szoros adhézió	27

3.1.3.3.	<i>Endothelen történő áthatolás: a fehérvérsejtek kilépése a „magas endothelialis venulák” falán át</i>	27
3.1.3.4.	<i>Az extravazáció révén az érpályából kijutott sejtek vándorlása a szövetekben a kemokinek irányító hatása alatt</i>	28
3.2.	Az Fc-receptorok	28
3.2.1.	Fc-receptorok osztályozása és szerkezete	28
3.2.2.	A járulékos sejtek Fc-receptorai és működésük	29
3.2.3.	Fc-receptorok által kiváltott fagocitózis	30
3.2.4.	Fc γ -receptor által kiváltott természetes öló sejt (NK) aktiválás	32
3.2.5.	A nagy affinitású Fc ϵ -receptor által kiváltott aktiváló hatás	32
3.2.6.	Az immunglobulinok transzportjában szerepet játszó Fc-receptorok	33
3.2.6.1.	<i>Az IgA és IgM szekrécióját biztosító polimer immunglobulin receptor (pIgR)</i>	33
3.2.6.2.	<i>A neonatalis Fc-receptor (FcRn) szerepe az IgG-transzportban és katabolizmusban</i>	33
3.3.	Phagocytasejtek, fagocitózis	35
	Történeti háttér	35
3.3.1.	phagocytasejtek	36
3.3.1.1.	<i>Mononukleáris phagocytasejtek</i>	36
3.3.1.2.	<i>Polimorfonukleáris phagocytasejtek</i>	36
3.3.2.	A fagocitózis folyamata	36
3.3.2.1.	<i>Kemotaxis, a felveendő anyag „közelkerülése”</i>	36
3.3.2.2.	<i>Abszorbció, a felveendő anyag megkötése, phagocytareceptorok</i>	37
3.3.2.2.1.	Bejutás szénhidrát-receptorokon keresztül	37
3.3.2.2.2.	Fagocitózis Fc-receptorokon keresztül	37
3.3.2.2.3.	Fagocitózis komplementreceptorokon át	38
3.3.2.3.	<i>Membránaktiváció és fagocitózis-iniciálás</i>	38
3.3.2.4.	<i>Fagoszóma-lizoszóma állapot</i>	38
3.3.2.5.	<i>Intravezikuláris „killing”</i>	38
3.3.2.6.	<i>A felvett anyag lebontása, az aktivációs és degradációs termékek kibocsátása</i>	39
3.3.3.	A fagocitózis szabályozása	39
3.3.4.	A patogének stratégiái a megsemmisítés elkerülésére	40
3.3.5.	A phagocytarendszer kóros állapotai (defektusai)	40
3.4.	Citokinek, citokinreceptorok	40
3.4.1.	A citokinek általános tulajdonságai	40
3.4.2.	A Citokinek szerkezeti felosztása	41
3.4.3.	A citokinek funkciói	41
3.4.3.1.	<i>Antigénprezentáló sejtek által termelt citokinek</i>	41
3.4.3.2.	<i>Adaptív immunválaszra ható citokinek</i>	46
3.4.3.2.1.	Humorális immunválaszban részt vevő citokinek	46
3.4.3.2.2.	Sejtközvetített immunválaszban részt vevő citokinek	47
3.4.3.2.3.	Allergiás reakciókat reguláló citokinek	47
3.4.3.3.	<i>Antiinflammatorikus citokinek</i>	49
3.4.3.4.	<i>Haematopoesisre ható citokinek</i>	50
3.4.3.5.	<i>T-helper lymphocytá eredetű citokinek</i>	50
3.4.3.6.	<i>Kemokinek</i>	51
3.4.4.	Citokinreceptorok, szignál transzdukció	52
3.4.4.1.	<i>Citokinreceptorok és asszociált molekulák</i>	52
3.4.4.1.1.	Haematopoeticus citokinreceptor géncsalád	52
3.4.4.1.2.	Interferonreceptor-géncsalád	53
3.4.4.1.3.	„Immunglobulin” receptorcsalád	53
3.4.4.1.4.	Protein-tirozin-kináz receptorcsalád	53
3.4.4.1.5.	NGF-receptorcsalád	53
3.4.4.1.6.	G-protein-kapcsolt receptorcsalád, kemokinreceptorok	53
3.4.4.2.	<i>Jelátvitel citokinreceptorokon</i>	54
3.4.4.3.	<i>A jelátvitel negatív szabályozása</i>	56
3.4.5.	Citokin génpolimorfizmusok	56
3.4.6.	Citokinantagonisták és inhibitorok	57
3.5.	A komplementrendszer felépítése és aktivációja	58
	<i>A komplementrendszer felfedezésének rövid története</i>	59
3.5.1.	Nevezéktan	60
3.5.2.	Komplementaktiváció	60
3.5.2.1.	<i>A komplementaktivációs útvonalak központi molekulája: a C3</i>	60
3.5.2.2.	<i>A komplementaktiváció alternatív útja</i>	62
3.5.2.3.	<i>A komplementaktiváció klasszikus útja</i>	62
3.5.2.4.	<i>A komplementaktiváció lektin-útja</i>	63

3.5.2.5.	<i>A komplementaktiváció terminális (vagy litikus) útja</i>	64
3.5.3.	A komplementaktivációt szabályozó mechanizmusok	65
3.5.3.1.	<i>A C3-konvertáz komplex kialakulásának és működésének szabályozása</i> ...	66
3.5.3.2.	<i>A litikus utat szabályozó mechanizmusok</i>	67
3.5.4.	A komplementreceptorok	67
3.5.5.	A komplementfehérjék termelése	68
3.5.6.	Komplementgenetika	68
3.5.7.	A komplementrendszer működésének biológiai hatásai	69
3.5.7.1.	<i>Fertőzésekkel szemben nyújtott védelem</i>	69
3.5.7.2.	<i>Opszonizáció és a fagocitózis fokozása komplement által</i>	69
3.5.7.3.	<i>A gyulladásos válasz szabályozása a komplement révén</i>	69
3.5.7.4.	<i>Komplementmediált lízis</i>	70
3.5.7.5.	<i>Az antitestválasz beindításában játszott szerep</i>	70
3.5.7.6.	<i>A megváltozott saját védelme: A komplement hatása az immunkomplexek méretére és az apoptotikus testekre</i>	70
3.5.7.7.	<i>A komplementrendszer és más plazma-enzimrendszerek hálózati kapcsolatai</i>	71
3.6.	Fő hisztokompatibilitási génkomplex (MHC)	71
3.6.1.	A fő hisztokompatibilitási génkomplex és fehérjetermékeinek általános jellemzői ...	71
3.6.2.	A klasszikus MHC-fehérjék jellegzetességei	72
3.6.2.1.	<i>Az MHC-I-molekulák szerkezete</i>	73
3.6.2.2.	<i>Az MHC-II-molekulák szerkezete</i>	74
3.6.2.3.	<i>A klasszikus MHC-fehérjék biológiai funkciói</i>	74
3.6.3.	Az MHC-gének szerveződése	75
3.6.3.1.	<i>Az emberi MHC-I-gének</i>	76
3.6.3.2.	<i>Az emberi MHC-II-gének</i>	77
3.6.3.3.	<i>Az emberi MHC-III-gének</i>	77
3.6.3.4.	<i>A klasszikus MHC-gének sokféleségének mértéke és jelentősége</i>	77
3.6.3.5.	<i>Egér MHC-gének</i>	78
3.6.3.6.	<i>Az MHC-gének bioszintézise és szabályozása</i>	79
3.6.3.7.	<i>Az MHC- és KIR-molekulák polimorfizmusának genetikai és funkcionális összefüggése</i>	79
3.6.3.8.	<i>Az MHC komplexen kívül kódolt MHC-szerű gének és molekulák</i>	80
3.7.	A természetes immunválasz	80
	Történeti bevezetés	80
3.7.1.	A természetes és az adaptív immunitás összefonódása	80
3.7.2.	A természetes és az adaptív immunrendszer jellemzői	81
3.7.3.	A természetes immunitásban szerepet játszó barrierék	81
3.7.3.1.	<i>Mechanikai barrierék</i>	81
3.7.3.2.	<i>Kémiai barrierék szerepe a természetes immunitásban</i>	81
3.7.3.3.	<i>Biológiai tényezők szerepe a barrierék fenntartásában</i>	82
3.7.3.4.	<i>A természetes immunitás sejtjei</i>	82
3.7.4.	Mintázatfelismerő receptorok	83
3.7.4.1.	<i>Szeczernált mintázatfelismerő receptorok (szeczernált PRR)</i>	83
3.7.4.2.	<i>Sejtmembránhoz kötött mintázatfelismerő molekulák</i>	83
3.7.4.3.	<i>Intracelluláris mintázatfelismerő receptorok</i>	86
3.7.5.	A veszély hipotézis (Danger hypothesis)	88

A SZERZETT/ADAPTÍV IMMUNVÁLASZ 89

4.	SZERZETT IMMUNITÁS	91
4.1.	Ellenanyagok	91
4.1.1.	Az immunglobulinok molekuláris szerkezete	91
4.1.1.1.	<i>Általános szerkezeti elvek</i>	92
4.1.1.2.	<i>A könnyűlánc</i>	92
4.1.1.3.	<i>A nehézlánc</i>	92
4.1.1.4.	<i>A könnyű- és nehézlánc kapcsolódása</i>	95
4.1.1.5.	<i>A sejtfelszíni immunglobulin komplex (BCR)</i>	96
4.1.2.	Az antigén kötődése az immunglobulinok CDR-szakaszaihoz	97
4.2.	T-sejt-receptor (TCR)	98
	Történeti áttekintés	98
4.2.1.	AZ α -, β -, γ - ÉS δ -LÁNCOK SZERKEZETE	98
4.2.2.	A CD3-komplex és a ζ -láncok	98
4.2.3.	A TCR és a CD3 komplex expressziója	99

4.3.	Immunglobulin és T-sejt-receptor (TCR) gének	99
4.3.1.	Az immunglobulin gének genomikus szerveződése	99
4.3.2.	A TCR-gének genomikus szerveződése	101
4.3.3.	Az immunglobulin gének átrendeződése	101
4.3.4.	A TCR-gének átrendeződése	103
4.3.5.	RAG-1-, RAG-2-rekombinázok	104
4.3.6.	Az immunglobulin és TCR-géndiverzitás eredete, T- és B-sejt-repertoár	106
4.3.7.	Immunglobulin-allotípusok	108
4.4.	Immunglobulinok expressziója és termelődése	108
4.4.1.	Receptorátszerkesztés (<i>receptor editing</i>)	108
4.4.2.	Az immunglobulin szekréciónak formájának előállítása	109
4.4.3.	Izotípusváltás (nehézlánc-osztályváltás)	110
4.4.4.	A szomatikus hipermutáció	111
4.4.5.	AID és „error prone” DNS-polimerázok	112
4.4.6.	Receptorrevízió (<i>receptor revision</i>)	112
4.4.7.	Az ellenanyag-termelés transzkripció szabályozása	113
4.4.8.	Az immunglobulin-mRNS metabolizmusának szabályozása	113
4.4.9.	Immunglobulin-transzláció, láncok kapcsolódása és glikoziláció	113
4.5.	Hibridomák és a monoklonális ellenanyagok	114
4.5.1.	A monoklonális antitest kutatás története	114
4.5.2.	A szomatikus sejtek fúziójának biológiai háttere	114
4.5.3.	A hibrid klónok szelekciója	114
4.5.4.	Monoklonális ellenanyagok előállítása	115
4.5.5.	A monoklonális ellenanyagok leggyakoribb felhasználási területei	115
4.6.	Terápiás célokra alkalmazott monoklonális antitestek	116
4.6.1.	Hibrid és kiméra monoklonális antitestek előállítása – humanizált antitestek	117
4.6.2.	Ig-gén könyvtárakkal előállított monoklonális antitestek	117
4.6.3.	Alkalmazási területek	117
4.6.4.	Radioizotóppal és toxinnal kapcsolt antitestek	118
5.	ANTIGÉNFELDOLGOZÁS ÉS -BEMUTATÁS	119
5.1.	Antigének	119
5.2.	Az antigénbemutató két útja	120
5.3.	Endogén antigénfeldolgozás – antigénbemutató MHC-I-molekulák által	120
5.3.1.	Az endogén antigénbemutató folyamatban részt vevő molekulák	120
5.3.1.1.	<i>Az MHC-ben kódolt transzporter gének szerepe az antigénprezentációban</i>	121
5.3.1.2.	<i>Az MHC-ben kódolt proteáz gének szerepe az antigénprezentációban</i>	121
5.3.2.	Az endogén antigénprezentációs út folyamata	122
5.3.3.	Keresztprezentáció	122
5.4.	Exogén antigénfeldolgozás – antigénbemutató MHC-II-molekulák által	123
5.4.1.	Az invariáns (Ii) lánc	123
5.4.2.	Az exogén peptidek képződése	123
5.4.3.	Az exogén peptidek kötődése az MHC-II-molekulákhoz	124
5.4.4.	A hivatásos antigénprezentáló sejtek sajátosságai és szerepük az antigénspecifikus immunválaszban	125
5.5.	Az MHC háttér „restrikciójának” molekuláris értelmezése	125
5.6.	A CD1-molekulák szerepe az antigénbemutatóban	126
6.	T-LYMPHOCYTÁK FEJLŐDÉSE ÉS AKTIVÁCIÓJA, A SEJTKÖZVETÍTETT IMMUNVÁLASZ	127
6.1.	T-sejtek differenciálódása	127
	Történeti áttekintés	127
6.1.1.	A T-sejtek fejlődése a thymusban	128
6.1.2.	Szelekciós folyamatok a thymusban	128
6.1.3.	Perifériás T-sejt szubpopulációk	130
6.1.3.1.	<i>$\alpha\beta$ TCR/CD3 sejtek</i>	130
6.1.3.2.	<i>T-sejt-antigénbemutató sejt kapcsolódás</i>	132
6.1.3.3.	<i>A $\gamma\delta$ TCR/CD3 sejtek</i>	133
6.1.4.	Az immunológiai szinapszis	133
6.2.	T-sejtek aktivációja	134
6.2.1.	A T-sejt-aktivációban szereplő korai foszforilációs események	134
6.2.2.	Génaktiváció és -kifejeződés a T-sejt aktiváció során	135
6.2.3.	IL-2-receptorok szerepe a T-sejtek osztódásában	135
6.2.4.	Memória T-sejtek	136

6.2.5.	Szuperantigének	136
6.3.	Sejtközvetített immunitás	137
6.3.1.	Közvetlen citotoxikus válasz	138
6.3.1.1.	<i>Citotoxikus T-sejtek (CTL) működése</i>	138
6.3.1.2.	<i>NK- (természetes ölő) sejtek</i>	139
6.3.1.3.	<i>Antitestfüggő celluláris citotoxicitás (ADCC)</i>	140
6.3.2.	Késői típusú túlérzékenységi reakciók (DTH)	140
6.3.2.1.	<i>A DTH fázisai</i>	140
6.3.2.2.	<i>Citokinek a DTH-reakcióban</i>	141
7.	A B-LYMPHOCYTÁK AKTIVÁCIÓJA, A HUMORÁLIS IMMUNVÁLASZ	143
7.1.	A B-sejtek aktivációja	143
	TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS	143
7.1.1.	Antigénbemutató B-sejtekkel	145
7.1.2.	A Th-B-sejt kölcsönhatás	145
7.1.3.	B-memóriasejtek	146
7.1.4.	Affinitásérés	146
7.1.5.	A B-sejt-aktiváció citokinszabályozása	147
7.1.5.1.	<i>A B-sejt-aktiváció kezdetén ható citokinek</i>	147
7.1.5.2.	<i>Az aktivált B-lymphocyták differenciálódásának citokinszabályozása, az osztályváltás</i>	147
7.1.5.3.	<i>A B-sejtek terminális differenciálódása, a szekréció szabályozása</i>	148
7.1.6.	Intracelluláris jelek a B-lymphocytá-aktivációban	148
7.1.7.	Antitest-feedback	149
7.1.8.	Thymusindependens antigének	150
7.2.	A humorális immunválasz	150
7.2.1.	Az elsődleges humorális válasz	150
7.2.2.	A másodlagos humorális válasz	150
7.2.3.	Az antigén-antitest komplexek	151

AZ IMMUNVÁLASZ SZABÁLYOZÁSA 153

8.	SZABÁLYOZÁSI FOLYAMATOK AZ IMMUNVÁLASZBAN	155
8.1.	Általános szabályozási jellegzetességek az immunválaszban	155
	Történeti áttekintés	155
8.2.	Kostimulációs hatások szabályozási szerepe	156
8.3.	T-sejt-függő serkentés és gátlás	157
8.3.1.	A T-sejt-függő serkentés és gátlás mechanizmusa, a Th1- és Th2-citokinek	157
8.3.2.	A reguláló T-sejtek és tolerogén dendritikus sejtek	158
8.3.3.	A CD4 ⁺ NK.1.1-alcsoport	158
8.4.	Az antigén hatása az immunválaszra	158
8.5.	Az Fc-receptorok feedback gátló- és a komplement- receptorok serkentő hatása a B-sejt-válaszban	159
8.6.	Idiotípus-reguláció, idiotípus-hálózat	160
8.7.	Az immunrendszer homeosztázis-kontroll mechanizmusa	161
8.8.	A triptofánlebontás,IDO, kinureninek	161
8.9.	A gyulladáshoz vezető reakció befejezése	162
8.10.	A gyulladást követő T-sejt-pusztulás mechanizmusa	162
9.	AZ IMMUN- ÉS A NEUROENDOKRIN RENDSZEREK KAPCSOLATA	163
9.1.	Az immunrendszer neuroendokrin és neurális szabályozása	163
9.1.1.	A hormonális moduláció (neuroendokrin moduláció, stresszrendszer)	165
9.1.2.	Neuronális szabályozás	165
9.2.	Stresszválasz és immunológia	165
9.3.	A neuroendokrin rendszer hatása az immunrendszerre	166
9.3.1.	Fehérje- és peptidhormonok	166
9.3.2.	Szteroidhormonok	167
9.3.3.	Neurotranszmitterek, katekolaminok és kolinerg mediátorok	168
9.4.	Citokinek a neuroendokrin hálózatban	169
10.	IMMUNTOLERANCIA	171
10.1.	T-sejt-tolerancia	171
	Történeti háttér	171

10.1.1.	Centrális tolerancia	171
10.1.2.	Perifériás tolerancia	171
10.1.2.1.	<i>Anergia</i>	171
10.1.2.2.	<i>Ignorancia</i>	171
10.1.2.3.	<i>Antigénszegregáció</i>	172
10.1.2.4.	<i>Citokineltérések</i>	172
10.1.2.5.	<i>Reguláló T-sejtek</i>	172
10.1.2.6.	<i>Klonális kimerülés</i>	173
10.1.2.7.	<i>Idegen antigénnel szembeni perifériás tolerancia</i>	173
10.2.	B-sejt-tolerancia	174
11.	AZ IMMUNOLÓGIAI HOMUNCULUS ÉS AZ „IMMUNIGNORANCIA”	175
11.1.	Természetes autoimmunitás	175
	Történeti háttér	175
11.1.1.	CD5+ B-sejtek és a természetes ellenanyagok (MZB-, B1A-, B1B-sejtek)	175
11.1.2.	<i>Esszenciális jelentőségű konzervált autoantigének</i>	176
11.1.3.	<i>Az immunválasz „második” típusa</i>	176
11.1.4.	<i>Az immunológiai „homunculus”</i>	177
11.2.	Az immunrendszer felismerő mintázata és feladatmegoldása	178
11.2.1.	Jel/zaj kérdés	178
11.2.2.	Az antigén „környezete”	178
11.2.3.	Az effektor válasz „repertoár”	178
11.3.	Az immunválasz „kognitív” jellege	178
12.	AZ EGÉSZSÉGES IMMUNVÁLASZ FOLYAMATÁNAK ÖSSZEFOGLALÓ ÁTTEKINTÉSE	180
	Történeti háttér	180

BEVEZETÉS A KLINIKAI IMMUNOLÓGIÁBA 185

13.	A KLINIKAI IMMUNOLÓGIA ALAP- ÉS SPECIÁLIS KÉRDÉSEI	187
13.1.	Túlérzékenységi reakciótípusok	187
	Történeti háttér	187
13.1.1.	Az Bevezetés a klinikai immunológiába 1 típusú túlérzékenységi reakció	187
13.1.2.	A II. típusú túlérzékenységi reakció	188
13.1.3.	A III. típusú túlérzékenységi reakció	189
13.1.4.	A IV. típusú túlérzékenységi reakció	189
13.2.	Azonnali túlérzékenység, az allergiás immunválasz	190
13.2.1.	Az allergiás válasz afferens szakasza	190
13.2.2.	Az allergiás válasz efferens szakasza	192
13.3.	Akutfázis-reakció és gyulladás	194
	Történeti háttér	194
13.3.1.	Az akutfázis-reakció és a homeosztázis	194
13.3.2.	Az akutfázis-reakció szakaszai	194
13.3.2.1.	<i>Az akutfázis-reakciót kiváltó hatások</i>	194
13.3.2.2.	<i>Intercelluláris jelek az APR indukciójában</i>	194
13.3.3.	Az akutfázis-fehérjék jelentősége	195
13.3.4.	Az akutfázis-reakció hatása az arachidonsav-származékok termelődésére	195
13.4.	A szervezet antimikrobiális védekezése	195
	Bevezetés	196
13.4.1.	Az antimikrobiális védekezés alapvető sajátosságai	196
13.4.2.	Az antimikrobiális immunválasz fázisai	197
13.4.3.	Immunológiai folyamatok az extracelluláris baktériumokkal és toxinjaikkal szemben	197
13.4.3.1.	<i>Természetes immunválasz szerepe az antimikrobiális immunválaszban</i>	198
13.4.3.2.	<i>A mintázatfelismerő receptorok szerepe az antimikrobiális immunitásban</i> .	198
13.4.3.3.	<i>A szepszis</i>	199
13.4.3.4.	<i>Legfontosabb szepszis-mediátorok</i>	199
13.4.3.5.	<i>Mikrobiális szuperantigének</i>	200
13.4.3.6.	<i>Adaptív immunválasz extracelluláris baktériumokkal szemben</i>	201
13.4.3.7.	<i>Az extracelluláris baktériumok túlélési stratégiái</i>	202
13.4.4.	Immunológiai folyamatok intracelluláris baktériumokkal szemben	202
13.4.4.1.	<i>Természetes immunválasz intracelluláris baktériumokkal szemben</i>	202
13.4.4.2.	<i>Specifikus immunválasz intracelluláris kórokozókkal szemben</i>	202
13.4.4.3.	<i>Az intracellulárisan szaporodó baktériumok menekülési stratégiái</i>	203

13.4.5.	Immunológiai folyamatok a vírusok ellen	203
	13.4.5.1. Természetes immunválasz vírusokkal szemben	203
	13.4.5.2. Specifikus immunválasz vírusfertőzésekkel szemben	205
	13.4.5.3. Vírusok menekülési stratégiái	205
13.4.6.	Dendritikus sejtek szerepe az antibakteriális, antivirális immunválaszban	207
13.4.7.	Immunológiai folyamatok gombás fertőzésekkel szemben	207
13.4.8.	Immunológiai folyamatok parazita-fertőzésekkel szemben	208
	13.4.8.1. Természetes immunválasz parazitákkal szemben	208
	13.4.8.2. Specifikus immunválasz parazitákkal szemben	208
	13.4.8.3. Paraziták menekülési mechanizmusai	209
13.4.9.	A Treg-sejtek szerepe az antimikrobiális immunitásban	209
13.4.10.	Az antimikrobiális védekezés különböző kimenetelei	210
13.5.	A tumorimmunológia alapjai	210
13.5.1.	A tumorok és az immunrendszer kétirányú kapcsolata	210
13.5.2.	Tumorantigének	211
13.5.3.	A tumorelles immunválasz	211
	13.5.3.1. Természetes tumorelles immunitás	211
	13.5.3.2. A tumorspecifikus T-lymphocyták aktivációjának feltételei	211
	13.5.3.3. A természetes ölősejtek szerepe a tumorsejtek elpusztításában	212
	13.5.3.4. Tumorelles ellenanyagok	212
13.5.4.	A tumorsejtek menekülési mechanizmusai	213
13.5.5.	A tumorelles immunterápia lehetőségei	213
	13.5.5.1. Passzív immunterápia	215
	13.5.5.2. Aktív immunterápia	215
	13.5.5.3. Csontvelő-átültetés	215
13.6.	A szervátültetés és a graft versus host reakció immunológiai háttere	215
	Történeti háttér	216
	13.6.1. Az allogén szervátültetés immunológiai következményei	216
	13.6.2. Az allograft-kilökődés megakadályozása	216
	13.6.3. Csontvelő-átültetés, graft versus host reakció	216
13.7.	Immunológiai párbeszéd az anya és a magzat között	217
	13.7.1. Megváltozott citokintermelés és csökkent NK-aktivitás szerepe a terhesség fenntartásában	217
	13.7.2. Progeszteronfüggő immunológiai szabályozás	217
13.8.	Autoimmunitás	218
	Történeti háttér	218
	13.8.1. Az autoimmun megbetegedések általános jellegzetességei	218
	13.8.2. Az autoimmun megbetegedések genetikája	219
	13.8.3. A genetikai hajlam kialakításában szerepet játszó, MHC-n kívüli gének	220
	13.8.4. Az autoimmunitás kialakulásához vezető lehetséges molekuláris mechanizmusok ...	220
13.9.	Immunhiányok	222
	Történeti háttér	222
	13.9.1. Primer immunhiányok	222
	13.9.2. Szerzett immunhiányok	222
	13.9.2.1. HIV-fertőzéssel kapcsolatos immunhiány (AIDS)	222
	13.9.2.2. Egyéb szerzett immunhiányok	225
13.10.	Immunizálás és oltóanyagok	225
	13.10.1. Megelőző aktív immunizálás	226
	13.10.2. Az adjuvánsok szerepe az oltóanyagokban	226
	13.10.3. Passzív immunizálás ellenanyagokkal	227
	13.10.4. Terápiás immunizálás – immunmoduláció	227
	13.10.5. Reverz vakcináció – az oltóanyag-gyártás új kihívásai	227
14.	A LEGELTERJEDTEBB IMMUNOLÓGIAI MÓDSZEREK ELVE	229
14.1.	CD-markerek vizsgálata	229
14.2.	A vér sejtjes összetétele	229
14.3.	HLA-típezés szerológiai és molekuláris biológiai módszerekkel	229
	14.3.1. Lymphocyta-toxicitási teszt	229
	14.3.2. Molekuláris biológiai módszerek	230
	14.3.3. Sejtproliferáció	230
14.4.	Malignus hematológiai kórképek molekuláris genetikai diagnosztikája a génátrendezés vizsgálatával	230
14.5.	Immunglobulinok mennyiségi, minőségi vizsgálata és izolálása	230
	14.5.1. Radiális immundiffúzió (RID)	230

14.5.2.	Turbidimetria, nefelometria	230
14.5.3.	szendvics ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)	230
14.5.4.	Immunelektroforézis, immunfixációs elektroforézis	231
14.5.5.	Immunglobulinok izolálása	231
14.6.	Specifikus ellenanyagok kimutatása és meghatározása	231
14.6.1.	Agglutináció	231
14.6.2.	Precipitáció	231
14.6.3.	Indirekt immunfluoreszcencia (IIF)	231
14.6.4.	indirekt ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)	231
14.6.5.	Western blot, dot blot	232
14.7.	A celluláris citotoxicitási aktivitás meghatározása	232
14.7.1.	CMC (sejtmediált citotoxicitás) meghatározása	232
14.7.2.	NK-sejt-aktivitás meghatározása	232
14.7.3.	ADCC (antitestfüggő celluláris citotoxicitás) meghatározása	232
14.8.	A bőrpróbák az immunreaktivitás vizsgálatában	232
14.8.1.	Prick-teszt	232
14.8.2.	Epicutan teszt	233
14.8.3.	Intracutan teszt	233
14.9.	Lymphocytaproliferációs tesztek szerepe az immunreaktivitás vizsgálatában	233
14.10.	B- és T-sejtek számának meghatározása	233
14.11.	Keringő antigén-antitest komplex (immunkomplex) meghatározás fizikokémiai, immunkémiai és biológiai eljárásokkal	233
14.11.1.	Fizikokémia eljárások	233
14.11.2.	Biológiai eljárások	234
14.12.	Hibridomák és monoklonális antitestek	234
14.13.	Fc- és komplementreceptorok kimutatása	234
14.13.1.	Kimutatás áramlási citofluorimetriával	234
14.13.2.	Biológiai módszer	234
14.13.3.	Molekuláris biológiai módszer	234
14.14.	Citokinek mérése immunkémiai, molekuláris biológiai és biológiai módszerekkel	234
14.14.1.	ELISA	235
14.14.2.	Biológiai módszerek	235
14.14.3.	Citokintermelés vizsgálata egyedi sejtszinten	235
14.14.4.	Citokintermelés vizsgálata mRNS-szint alapján	235
14.14.5.	Helper T1/helper T2 sejtarány meghatározása	235
14.15.	A komplementrendszer funkcionális és immunkémiai vizsgálata	235
14.16.	A fagocyták aktivitása, a fagocitózis mérése	236
14.16.1.	A kemotaxis vizsgálata	236
14.16.2.	A fagocitózis vizsgálata	236
14.16.3.	A szuperoxid (O ₂ ⁻) termelés és a killing funkció vizsgálata	236
14.17.	A gyulladáshoz vezető reakciók laboratóriumi mérése	236
14.17.1.	A CRP-szint meghatározása	237
14.17.2.	A vörösvérsejtek süllyedési sebességének meghatározása (Westergreen)	237
14.18.	Granuloma-modellek	237
14.19.	Összes és allergénspecifikus IgE mérése	237
14.20.	Lymphocyt- és monocytázolálás	237
14.20.1.	Sűrűségi gradiens centrifugálás	237
14.20.2.	Szeperálás fluorescence activated cell sorterrel (FACS)	238
14.20.3.	Sejtszeperálás mágneses gyöngyökkel	238
14.21.	Polimeráz láncreakció (PCR)	238
14.22.	Immunhisztokémia	238
14.23.	Természetes ellenanyagok mérése	239
14.24.	Immunizálás	239
14.25.	Vakcináció	239
14.26.	Small interfering (si)RNS – RNS-interferencia (RNAi)	239
14.27.	Microarray módszerek	240
14.28.	SNP-genotipizálás	240
FÜGGELÉK		241
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE		285
ÉRTELMEZŐ SZÓTÁR		289
TÁRGYMUTATÓ		309

ELŐSZÓ

Nagy megtiszteltetés számomra, hogy az „Az immunológia alapjai” című könyv előszavának megírására Falus András engem kért fel. Az immunológia területén az utóbbi néhány évben nagyon sok változás történt, így valóban megérett az idő az új, harmadik kiadás megjelentetésére. Az olvasó egy egységes szemléletű, igen jól szerkesztett, és arányos munkát tart a kezében. Az immunológia sokoldalúsága és rohamos fejlődése teljes tartalmi megújítást tett szükségessé. A korábbi kiadásokhoz hasonlóan a könyv igen nagy előnye a tömörség, a világos, didaktikus stílus és a gyakorlati szemlélet, ami nagyban segíti az egyébként nehéz tartalmi mondanivaló megértését.

A könyvet haszonnal forgathatják a téma iránt érdeklődő orvosok, biológusok, agrár szakemberek. Számomra külön öröm, hogy a klinikai immunológia alapjainak megértéséhez nélkülözhetetlen fejezetek is kellő hangsúlyt kaptak. Ebből a szempontból ez a könyv abszolút hiánypótlónak számít, és nagy segítséget fog nyújtani a medikusok, rezidens orvosok, és szakorvosok képzésében, illetve továbbképzésében. Az alapkutatások és a klinikai immunológiai közötti határvonal az utóbbi években nagymértékben elmosódott. Az alapmechanizmusok ismerete ma már az orvosi gyakorlat szerves részévé vált. Csak egyetlen példát kiragadva, tömegesen jelennek meg a terápiás eszköztárunkban a citokin/citokin receptor ellenes, T-, B-sejt-aktivációt befolyásoló, kemokinellenes humanizált monoklonális ellenanyagok. A klinikusok számára tehát egyre inkább alapvetővé válik az immunológiai alapismeretek fejlesztése, ha úgy tetszik, ismét újra kell tanulnunk a medicinát.

Csaknem másfél évtizeddel ezelőtt a könyv szerkesztője volt a Magyar Immunológiai Társaság elnöke, magam pedig a főtítkári pozíciót töltöttem be. Munkánk kezdetén próbáltuk meghatározni, hogy egy tudományos társaság mit tehet a magyar immunológia fejlődésének elősegítése céljából. Akkor két fontos szempontot emeltünk ki: legyenek jó és színvonalas kongresszusok és legyen az immunológiával ismerkedők számára korszerű, jó tankönyv. A főszerkesztőnek és csapatának sikerült megvalósítani azt a hosszú távú célt, hogy mindig álljon rendelkezésre egy megfelelően frissített, színvonalas immunológiai alaptankönyv.

A hazai immunológus társadalom számára még mindig maradt egy feladat, hiszen jó, és átfogó immunpatológiai könyv sajnos még nem áll rendelkezésre (megjegyzem, ilyen angol nyelven is alig található). Nagyon jó lenne, ha e könyv kitűnő stílusú, világosan és tömören író szerzői (további szakemberek bevonásával) a jövőben ennek megírására is vállalkoznának.

Pécs, 2006 júniusa

Czirják László

ELŐSZÓ A MÁSODIK KIADÁSHOZ

Hét év telt el a „Az Immunológiai Alapjai” című tankönyv kiadása óta. A természettudományok számára hét év nagyon hosszú idő, különösképpen így van ez az élettudományok egyes diszciplínáival, köztük az immunológiával is.

A jelen kiadásban a helyenként nagyon jelentős módosulások, kiegészítések, sőt cáfolatok két forrásból fakadnak, részben a szűken vett immunológiai tudás gazdagodásából, másrészt a társtudományok (pl. a sejtbiológia, genetika-genomika, bioinformatika) immunrendszerre is vonatkozó eredményeiből.

Csak pár példa, a 2007-es kiadásban alig esett szó az extracelluláris vezikulák feladatairól, ezek, az intercelluláris kommunikációs struktúrák mára a sejtbiológia tudományának egyik „forró pontjává” váltak. Akkor sokkal kevesebb hangsúlyt fordítottunk az epigenetikai módosítások jelentőségére és alig esett szó a velünk élő mikrobiális flóra szerepéről. Ma már nem csak sokkal több citokin és kemokin vált ismertté, de funkcióikat is mélyebben értjük. Emellett a CD antigének azonosítása és funkcionális jelentőségükkel kapcsolatos tudásunk is markánsan kibővült.

Köszönjük szerzőink áldozatos és igényes munkáját és a Semmelweis Kiadó figyelmes gondozását.

2014. február

Falus András Buzás Edit Rajnavölgyi Éva