

## A bél, mint immunszerv

dr. Arató András

STE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A béltraktus nemcsak az emésztésben és felszívódásban játszik alapvető szerepet, hanem egyben a szervezet legnagyobb nyirokszerve is. A szervezet a vékonybél nyálkahártyán keresztül érintkezik a legnagyobb felületen a környezetből származó, s a tápanyagokkal bejutó antigénnel és mikroorganizmusokkal. A folyamatos antigénterheléssel és a pathogen kórokozókkal szemben az intestinalis nyálkahártya jelentős védelmet nyújt. A mucosalis immunrendszer fontosságát az is jelzi, hogy a szervezet összes immunglobulin termelő sejtjének 70-80%-a a bélnyálkahártyában helyezkedik el. A Peyer plakkok, az őket fedő specialis epitheliummal, a lamina propria immunsejtjei, valamint az intraepithelialis lymphocyták egységes, ún. bélhez kapcsolt immunrendszert alkotnak (gut-associated lymphoid tissue) (1, 2). A GALT egyébként részét képezi és szoros kapcsolatban áll a szervezet egyéb mucosalis immunrendszereivel, amelyek többek között az emlőmirigyekben, a nyálmirigyekben valamint a bronchus és urogenitalis nyálkahártyákban találhatók.

Az intestinalis immunrendszer működését három egymással összefüggő részre oszthatjuk fel, mégpedig az immunexklúzióra, az immunregulációra és az immuneliminációra. Az immunexklúzió jelenti az antigénnel szembeni védekezés első vonalát. Az antigénnel szemlegesítésében az intestinalis szekrétumban található szekretoros IgA és szekretoros IgM antitestek játszanak elsősorban szerepet. Az immunreguláció főként a Peyer plakkokban történik, de fontos szerepe van ebben az intraepithelialis lymphocytáknak (IEL) és a lamina propria immunkompetens sejtjeinek is. Végül immunelimináción a vékonybélnyálkahártya barrieren átjutott idegen anyagok eltávolítását értjük, ami az antigénnel szembeni második védelmi vonalat jelenti.

### *Az intestinalis immunrendszer szerkezeti felépítése*

#### *Peyer plakkok*

A Peyer plakkokat több mint 300 évvel ezelőtt, 1677-ben írta le Johann Conrad Peyer, mégis csak az utóbbi évtizedekben vált ismertté jelentős szerepük a mucosalis immunrendszer afferenciájában. A Peyer plakkokban két egymástól jól elkülönülő rész figyelhető meg, a folliculusok, és a thymus dependens, T-sejteket tartalmazó interfollicularis régió. A folliculusok központja, a centrum germinativum, osztódó B-sejteket tartalmaz. Ezt veszi körül az ún. köpeny zóna, amelyben kisebb lymphocyták találhatók. A köpeny zóna subepithelialis része fokozatosan átmegy az ún. dome részbe, amely T- és B-sejteket egyaránt tartalmaz. A Peyer plakkokat fedő epithelium jellegzetes sejtjei az M sejtek, amelyek luminalis felszínén rövid, irregularis mikroredők találhatók. Ezek a sejteken keresztül történik a makromolekulák fiziológiás abszorpciója. Az M sejtek szinte zsebszerűen ölelik körül az alattuk elhelyezkedő lymphocytákat és macrophagokat, amelyek feltehetően először találkoznak a bélumenből bekerülő antigénnel (3). A dome régióban található nagyszámú dendritikus sejtnek és macrophágnak az antigén prezentációban van fontos szerepük. A Peyer plakkokon kívül a

mucosalis immunrendszer organizált lymphoid stukturái közé sorolhatóak még a vékonybél solitaer folliculusai és a mesenterialis nyirokcsomók.

*A vékonybélnyálkahártya egyéb immunkompetens struktúrái.*

Az előbbieken tárgyalt organizált struktúrákon kívül a vékonybélnyálkahártya egészében jelentős számú immunkompetens sejt található. Ezeknek a megoszlását, valamint a HLA II antigének expressziójának jellegzetességeit foglalja össze az 1. táblázat.

---

*1. táblázat. A normális bélnyálkahártya immunhisztológiai jellemzői*

---

*Intraepithelialis terek (felszíni epithelium és Lieberkühn crypták)*

az intraepithelialis lymphocyták CD3 pozitív T-sejtek  
több mint 90%-uk CD8 pozitív sejt, a fennmaradó sejtek többsége CD4 pozitív  
a gamma/delta receptor pozitív T-sejtek száma elenyésző  
CD25 pozitív (interleukin-2 receptor pozitív) sejt nincs

*Lamina propria*

CD4/CD8 arány: 2/1

Főként IgA és IgM tartalmú sejtek fordulnak elő, az IgG tartalmú sejtek száma csekély

*Epithelialis HLA-II antigén expresszió*

A vékonybélnyálkahártya felszíni epitheliumában fiziológiásan is mindig kimutatható

A vastagbélnyálkahártyában csak kóros körülmények között

---

A lamina propria nagy számban tartalmaz diffúzan elhelyezkedő lymphocytákat, plasma- sejteket és macrophagokat. A lymphocytáknak nagyjából a fele CD3 pozitív T-sejt, amelyeknek hozzávetőlegesen 2/3-a CD4 pozitív helper/inducer sejt. A lymphocyták másik fele B-sejt, amelyeknek többségén felszíni IgA található, de kimutathatók felszíni IgM-et,

IgG-t és IgD-t tartalmazó B-sejtek is. A lamina propriában nagy mennyiségben találhatóak plasma sejtek, amelyek túlnyomó részben a Lieberkühn crypták közelében helyezkednek el. A plasmasejtek megjelenése csak antigén hatásra következik be, ezért születéskor még nem mutathatók ki a vékonybélnyálkahártyában. Először az IgM tartalmú plasmasejtek jelennek meg, már a születés után 2 héten belül, ezt követően már IgA sejtek is megfigyelhetők, 6 hetes korban számuk már eléri az IgM plasmasejtek számát, majd fokozatosan meghaladja azt, s végül az IgA tartalmú plasmasejtek az összes plasmasejtnak 80%-át teszik ki, míg IgM tartalmú 15 % körül mutatható ki. A plasmasejteknek csak néhány százaléka választ el IgG-t. Ebből következik, hogy az intestinalis szekréumban legnagyobb mennyiségben az IgA izotípusú immunglobulin fordul elő.

Az intraepithelialis lymphocyták (IEL) a felszíni epitheliumot és a lamina propriát elválasztó basalis membrán felett helyezkednek el, az epithelialis sejtek között. Az IEL-ák száma túlrözi a béllumenből irányuló antigénstimuláció mértékét, s így számuk a

vékonybélben magasabb, mint a colonban. Kimutatható, hogy a lamina propria lymphocytái és az IEL-k között állandó kicserélődés folyik. Ennek ellenére a lamina propria és az epithelialis terek mononuclearis sejtjeinek összetétele alapvetően különbözik egymástól. Az IEL-ák kizárólag T-sejtekből állnak. Az intraepithelialis T-lymphocytá szubpopulációk megoszlása is alapvetően eltér a lamina propriaétól. Több mint 90%-uk CD8 pozitív sejt és csak 5-6 százalékra tehető a CD4 pozitív sejtek előfordulása.

Az epitheliumban B-sejtek és plasmasejtek egyáltalán nem fordulnak elő, s ugyancsak hiányoznak a macrophagok és a dendriticus sejtek. Antigenprezentációra azonban az epitheliumban is van lehetőség, hiszen a columnaris epithelialis sejtek HLA II. osztályú antigenexpressziót mutatnak.

#### *Az intestinalis immunrendszer működése*

A Peyer plakkokban elhelyezkedő lymphocyták találkoznak először az M-sejteken keresztül a bélumenből bekerülő nem solubilis antigénnel, amelyek lehetnek aggregált proteinek, vagy olyan vírusok és baktériumok, amelyek az M-sejtek ezen mikroorganizmusokra specifikus receptoraihoz kötődnek. A genetikailag determinált HLA II molekulák szerkezete dönti el, hogy azok a bejutó antigénnel képesek-e komplexet létrehozni, ami feltétele az immunrendszer aktiválásának. Az így kialakult komplexek aktiválni tudják a T-helper sejteket. A T-helper sejtekből cytokinek, elsősorban interleukin-2 és interferon gamma, szabadulnak fel, amelyek kiváltják a T- és B-sejtek további aktivációját. Ezt a folyamatot, tehát az antigénnel való első találkozáskor létrejövő aktivációt nevezzük primingnek. A priming során izotípus átkapcsolás révén (switch) elsősorban IgA isotípusú, az egyes antigénnel szemben specifikusan elkötelezett, ún. memória B-sejtek alakulnak ki. Ugyancsak ebben a folyamatban létrejönnek memória T-sejtek is. Az elkötelezett T- és B-sejtek ezután a nyirokereken keresztül elhagyják a Peyer plaque-okat és a ductus thoracicuson keresztül a véráramba jutnak. Útközben keresztezik a mesenterialis nyirokcsomókat, ahol a primingon átesett lymphocyták további érési folyamata történik. A véráramon keresztül a lymphocyták jelentős része ismét visszakerül a vékonybélbe, elsősorban a lamina propria-ba, ahol az elkötelezett B sejtekből már az IgA szekretáló plasma sejtek közvetlen prekursorai alakulnak ki. Az immunkompetens sejtek vándorlását a felszínükön, valamint az endothelium sejtjeinek felszínén elhelyezkedő specialis molekulák irányítják (un. homing receptorok). A vékonybélnyálkahártya lamina propria-jába kerülő lymphocyták felszínükön az  $\alpha_4\beta_7$  integrint tartalmazzák. A lamina propria-ból az epitheliumba vándorló IEL-ák az  $\alpha\beta_7$  integrint expresszálják és speciálisan kötődnek az epithelialis sejtek E-cadherin adhéziós molekulájához (1). A lamina propria-ba kerülő elkötelezett IgA prekursorokból antigén hatására IgA termelő plasma sejtek alakulnak ki. Ezek termelik a szekretoros, dimer IgA-t, amelyik a két IgA molekulán kívül még két polipeptid láncot tartalmaz. Az egyik a J lánc, amely a két egységet összekapcsolja, a másik pedig a szekretoros komponens, amire az IgA transepithelialis transzportjához van szükség. Az intestinalis szekrétumba kerülő szekretoros IgA-nak és kisebb mértékben a szekretoros IgM-nek alapvető szerepe van a bélcsatornán keresztül a szervezetbe kerülő nagymennyiségű antigén semlegesítésében, az ún. immunexklúzióban, amely az antigénnel szembeni első védelmi vonalat jelenti. Kiemelésre érdemes, hogy a szekretoros IgA nem köt komplementet, s így nem indítja be a komplement aktivációval törvényszerűen együttjáró gyulladási reakciót, egyúttal gátolja az antigén IgG-hez

kötődését is. A szekretoros IgA megakadályozza a baktériumok adhézióját az intestinális epitheliumhoz, gátolja a pathogen kórokozók növekedését, s növeli a vírus enteritis kialakulásával szembeni rezisztenciát. A lamina propriaiban a szekretoros IgA termelésére elkötelezett, specifikus IgA plasmasejt prekurzorok aktivációjához az antigénnel történő második stimulációra is szükség van. Ebben az aktivációban a lamina propria CD4 pozitív helper T-sejtjei vesznek részt. A solubilis antigéneket nem az M-sejteken keresztül jutnak kapcsolatba a mucosalis immunrendszerrel, hanem azokat a vékonybélnyálkahártya felszíni epithelialis sejtjei felveszik, s azt követően feldolgozzák. A fiziológiásan is HLA II antigén expressziót mutató epithelialis sejtek által így prezentált antigének szupresszor típusú T-sejt választ fognak kiváltani, azaz tolerancia jön létre (5). A szisztémás immunreakciók korlátozásának (down regulatio) érthetően fontos biológiai szerepe van, hiszen értelmetlen lenne a bélcsatornán keresztül a szervezetbe bekerülő igen nagy mennyiségű ártalmatlan solubilis antigénnel szemben is szisztémás immunreakciót kialakítani.

Az utóbbi években jelentősen bővültek ismereteink az orális tolerancia kialakulásának mechanizmusairól. Tolerancián többnyire azt értik, hogy az autoreaktív B- vagy T-sejtek az autoantigének hatására nem aktiválódnak. Ennek egyik módja a klonális deléció, ami egy irreverzibilis folyamat, ilyenkor az autoreaktív sejtek apoptosissal elhalnak. A másik lehetőség pedig az anergia, vagy immunológiai válaszképtelenség, amikor az immunkompetens sejtek az autoantigén hatására nem aktiválódnak. Ez a folyamat azonban reverzibilis és a sejtaktivációhoz kedvező feltételek biztosításával a válaszképtelen sejtek ismét aktiválhatók. A toleranciának azonban mindez csak szűkkörű értelmezése, hiszen a bélnyálkahártyával kapcsolatba kerülő antigének is bizonyos fokig saját antigéneknek tekinthetők azáltal, hogy közvetlen kapcsolatba kerülhetnek a belső környezettel és a milliárdnyi antigén immunológiai keresztreakció révén viszonylag könnyen autoimmun folyamatokat indíthatna el. Így az immunológiai toleranciának magában kell foglalni a bélnyálkahártyával kapcsolatba kerülő antigénnel szembeni toleranciát is. Ez utóbbit biztosítja az orális tolerancia. Természetesen a bélbe kerülő patogen kórokozókkal szemben nem alakul ki tolerancia, hanem aktív immunválasz jön létre. Ebben az antigének eltérő szerkezete játszik szerepet. Toleranciát általában oldható antigének váltanak ki, míg az aggregált antigének immunválaszt hoznak létre). Célszerű azonban a GALT-ot úgy tekinteni, hogy az alaphelyzet, vagyis az általános és jellemző reakció az orális tolerancia kialakulása és csak speciális esetekben alakul ki aktív immunválasz. A mucosalis immunválasz jellegét befolyásolja az antigén dózisa is. Egyszeri alacsony dózisu orális antigén bevitel általában Th1 immunválaszt indukál és jellemző rá a  $\gamma$ -interferon termelés, ami gátolja a TGF- $\beta$ -t termelő T-sejteket. Ez utóbbi cytokinnek alapvető szerepe van az orális tolerancia kialakulásában. Így érthető, hogy az egyszeri kisdózisu antigén bevitel inkább aktív immunizációt hoz létre. Megjegyzendő azonban, hogy Th1 sejtek élettartama igen rövid, programozott sejthalállal megsemmisülnek. Ezzel szemben, ha a kisdózisu orális antigénbevitel sorozatosan ismétlődik, akkor a TGF- $\beta$  termelő sejtek száma fog megemelkedni. Ezeket a sejteket újabban egyesek Th3 sejteknek is nevezik, cytokin mintázatuk hasonlít a Th2 sejtekéhez, de azoktól eltérően TGF- $\beta$ -át is termelnek. A Peyer plakkok mikrokönyezete igen kedvező helyzetet teremt ezeknek a toleranciát kiváltó sejteknek a proliferációjához. Megjegyzendő az is, hogy a TGF- $\beta$  termelő sejtek gátolják a Th1 válasz kialakulását és a TGF- $\beta$  pedig pozitív feedback révén fokozza a Th3 sejtek termelődését. A mucosalis

immunrendszerben termelődő TGF- $\beta$  a közvetlen környezetében más antigénekre specifikus aktív toleranciát kiváltó sejtek működését is aktiválhatja, ezt a jelenséget nevezzük bystander szuppresszióknak. Fontos azt is hangsúlyozni, hogy szemben a klonális delécióval, vagy anergiával, az orális tolerancia kialakulása aktív folyamat révén alakul ki.

Más hatása van a nagy dózisú antigén bevitelnek. Egyszeri nagy adagú antigén erőteljes Th1 választ vált ki, míg a Th2 citokin termelés és a TGF- $\beta$  termelés teljesen gátlás alá kerül. A keringésben keresztül a szisztémás nyirokszervekbe kerülő feldolgozott antigén pedig klonális delécióhoz, vagy anergiához vezet. Hasonló helyzet alakul ki a az ismételt nagy dózisú antigén bevitel esetén is, de ilyenkor a Th1 T-sejtek válasza sem alakul ki deléció miatt. Ha az orális tolerancia létrejött, akkor az hosszú ideig fennállhat, de az időtartam változik attól függően, hogy milyen típusú immunválasz került gátlás alá. A késői típusú hyperszenzitivitási reakciók (DTH) hosszabb ideig gátoltak, mint a humoralis immunválaszok. Ennek az a magyarázata, hogy a TGF- $\beta$  erőteljesebben gátolja a Th1 választ, mint a Th2-t. A Th1 sejtek pedig a DTH, a Th2 sejtek pedig a humoralis válasz kialakításában játszanak központi szerepet. A humoralis immunválasz részleges szupprimálása a legjellemzőbb, ilyenkor a szisztémás IgG és IgM válasz gátlás alá kerül, de az adott antigén ellen a szekretoros IgA termelés továbbra is folytatódik. A TGF- $\beta$  fokozott termelődése azonban az IgA válasz kialakulását is gátolja.(6).

Az immunválasz minőségét jelentősen befolyásolja az antigénbemutató sejt típusa is. Az epithelialis sejtekkel történő prezentáció tolerancia kialakulásához vezet. A klasszikus antigénbemutató sejtek is toleranciát hoznak létre, ha a felszínükön nincs aktivált kostimuláló molekula, ami szükséges az MHC-vel komplexet képző antigén mellett a CD4 T-sejtek aktivációjához. A B7 egy ilyen fontos kostimuláló molekula, ami a CD4 sejtek felszínén levő CD28 felszíni markerhez kapcsolódik. Amennyiben a klasszikus antigénprezentáló sejtek a felszínükön aktivált kostimuláló molekulát is expresszálnak, akkor aktív immunválasz jön létre.

Az orális tolerancia kialakulásában jelentős szerepe van a  $\gamma\delta$ -T sejteknek is, állatkísérletes modellben már 500-1000 antigénspecifikus  $\gamma\delta$ -T sejt átvitelével egyik állattól a másikba sikerült toleranciát indukálni. Az orális tolerancia mechanizmusának fenti vázlatos áttekintése után fontos hangsúlyozni, hogy a tolerancia ezen formája egy aktív folyamat, ami specialis szupresszor T-sejtek kialakulásához (Th3) kötött, míg az antigén i.v. bevitel esetén, a tolerancia passzív, klonális deléció, vagy anergia kialakulása révén jön létre.

A mucosalis immunrendszerben a toleranciát és az aktív immunválaszt létrehozó folyamatok igen finom szabályozás alatt állnak. Amennyiben ebben zavar történik, akkor különböző kóros állapotok alakulhatnak ki, elsősorban allergiás és gyulladásos kórképek.

Az invázió baktériumok az epithelialis sejteket károsítva, azokon áthaladnak és közvetlenül aktiválják a subepithelialis makrophagokat, s ezáltal egy szisztémás aktív immunválaszt váltanak ki. Az utóbbi időben vált ismertté, hogy az epithelialis sejtek is képesek citokin termelésre, amit a bélumenben található tápanyag antigének is modulálni képesek. Ez lehetővé teszi, hogy a luminalis antigének és a vékonybélnyálkahártya mucosalis immunrendszere között egy nagyon finom kommunikáció jöjjön létre. Az epithelialis sejtek által kóros körülmények között termelt egyes citokinek, így például egyes chemotaktikus faktoroknak szerepük van a bél krónikus gyulladásos betegségeinek kialakulásában. (7, 8). Ilyen esetekben a luminalis antigén terhelés csökkentése az

epithelialis sejtek cytokin termelésének csökkentése révén gyengítheti az immunválasz aktivitását, ami magyarázatot ad az elemi diéta jó hatására Crohn betegségben.

Az előbbiekből nyilvánvaló, hogy az antigének strukturájának igen nagy szerepe van abban, hogy, a kiváltott immunválasz minősége milyen lesz (2. ábra). Megemlítendő azonban, hogy az élet első egy-két hónapjában a vékonybélnyálkahártya permeabilitása nagy, s így ilyenkor a táplálékkal bekerülő fehérjék intakt formában átkerülhetnek a vékonybélnyálkahártya felszíni epitheliumán, majd a lamina propriában szisztémás immunválasz kialakulását válthatják ki. Ez a magyarázata annak, hogy hat hónapos kor alatt lehetőség szerint kerülendő az idegen fehérjék bevitele a csecsemők étrendjébe. A vékonybélnyálkahártya permeabilitása csak hat hónapos korban csökken a felnőttkori szintre (9). Az antigén szerkezetének manipulálása megteremti annak az lehetőségét, hogy egy kívánt antigénnel szemben toleranciát, vagy aktív immunválaszt hozzunk létre. Az előbbinek az autoimmun betegségek és az allergiás reakciók megelőzésében lehet szerepe, míg az utóbbinak az orális vaccinák kifejlesztésében. Orális vaccinatióra elsősorban enteralisan terjedő kórokozók esetében van lehetőség. Elölt baktériumokkal, vagy azok összetevőivel azonban légúti fertőzésekkel szemben is ki lehet alakítani védelmet, hiszen az egyes szervrendszerek nyálkahártyáiban elhelyezkedő lymphoid elemek egymással szoros kapcsolatban vannak (10).

## A gastrointestinal immunrendszer struktúrája

- *Organizált struktúrák*
  - Peyer plaque-ok
  - Mesenteralis nyirokcsomók
  - Solitaer nyiroktüszők
- *Nem organizált struktúrák*
  - Intraepithelis lymphocyták
  - Lamina propria immunkompetens sejtjei

## A Peyer plaque-ok struktúrája

- Speciális epithelium fedő (folliculus associated epithelium = FAE)
- FAE tartalmazza az M-sejteket, itt történik az antigének felvétele
- FAE alatt nyiroktüszők, az epithelium alatt közvetlenül nagyszámú macrophag található (antigén prezentáció)

## A bélnyálkahártya struktúrája

- Intraepithelialis terek
  - Csak CD3 pozitív T-sejtek fordulnak elő, amelyeknek több mint 90%-a CD8 pozitív szupresszor sejt.
  - A gamma/delta T-sejtek száma elenyésző, coeliakiában azonban számuk jelentősen megnő, aminek diagnosztikus jelentősége van.

## A bélnyálkahártya struktúrája II.

- Lamina propria
  - CD4/CD8 arány hozzávetőlegesen 2:1, tehát jelentősen eltér az epithelialis terektől
  - Főként IgA és IgM plasma sejtek fordulnak elő. Szelektív IgA hiányban az IgM sejtek száma növekedést mutat
  - B-sejtek, mastocyták és NK sejtek is jelentős számban találhatók

## Az epithelialis sejtek MHC II expressziója

### *Vékonybél-nyálkahártya*

A felszíni epithelialis sejtekben mindig kimutatható.

A Lieberkühn crypták epitheliumában csak kóros körülmények között észlelhető.

### *Vastagbél-nyálkahártya*

Egészségesekben soha nem mutatható ki sem a felszíni, sem a crypta epitheliumban.

Gyulladásos vastagbél-betegségeknél MHC II expresszió mutatható ki.

## Az epithelialis sejtekkel történő antigénprezentáció következményei

*Vékonybél-nyálkahártya epithelialis sejt*  
Szuppresszor válasz jön létre.

*Vastagbél-nyálkahártya epithelialis sejt*  
Helper válasz jön létre, aminek szerepe van a gyulladássos vastagbél-betegségek pathogenesisében.

### A GALT funkcionális tagolása

- Immunelimináció (IgA és IgM antitestek, nem kötnek komplementet)
- Immunreguláció (Az antigén által kiváltott szabályozási folyamatok összessége)
- Immunelimináció (A nyálkahártya barrier sérülésén átjutott antigénekre adott immunválasz (IgG antitestek, komplement kötés, gyulladássos reakciók)

### A gastrointestinalis immunrendszer működése

*Első találkozás az antigénnel (priming)*

elkötelezett immunkompetens sejtek alakulnak ki

*Az immunkompetens sejtek vándorlása*

nyirokerek, véráram, visszakerülés az egyes szervek nyálkahártyájába és az anyatejbe

*Második találkozás az antigénnel*

Aktív immunválasz, vagy immuntolerancia

### Az immunkompetens sejtek vándorlását irányító molekulák

A primíngon átesett immunkompetens sejtek a felszínükön adhéziós molekulákat expresszálnak (homing receptorok), amelyek a nyálkahártyákban található endothelialis sejtek megfelelő speciális determinánsaihoz (addresszinek) tudnak kötődni. A vékonybél-nyálkahártya lamina propriájába kerülő lymphocyták felszínükön az  $\alpha_4\beta_7$  integrint tartalmazzák.

### Az immunkompetens sejtek vándorlását irányító molekulák II

A lamina propriából az epitheliumba vándorló IEL-ák az  $\alpha_4\beta_7$  integrint expresszálják és speciálisan kötődnék az epithelialis sejtek E-cadherin adhéziós molekulájához.

### Az antigénfelvétel helye és az antigén típusa közötti összefüggés

*M-sejteken keresztül*

aggregált antigének

proliferáló antigének (baktériumok)

vírusok

*Felszíni epithelialis sejteken*

solubilis antigének (táplálék antigének)



## Az epithelialis sejtek által termelt cytokinek csoportosítása

Funkció	Cytokinek
Gyulladás/immunreguláció	IL-1, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , LIF, TGF- $\beta$
Növekedési és differenciálódási faktork	IL-1, IL-3, IL-7, LIF, TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , PDGF, G-CSF, GM-CSF
Chemotaktikus faktork	IL-8, MCP-1, CINC
Epithelialis sejt transzformáció	TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1, IL-6

### Az epithelialis sejtek által termelt cytokinek hatásai

- A chemokinek (pl. az MCP-1) a granulocytákat aktiválva gyulladást hoznak létre.
- Fokozzák az epithelialis MHC II. antigén expressziót
- A luminalis antigének befolyásolják a cytokin termelést. Ez magyarázhatja az elemi diéta pozitív hatását Crohn betegségben

### A szekretoros IgA hatásai

Az antigénnel komplexet alkotó secretoros IgA gátolja:

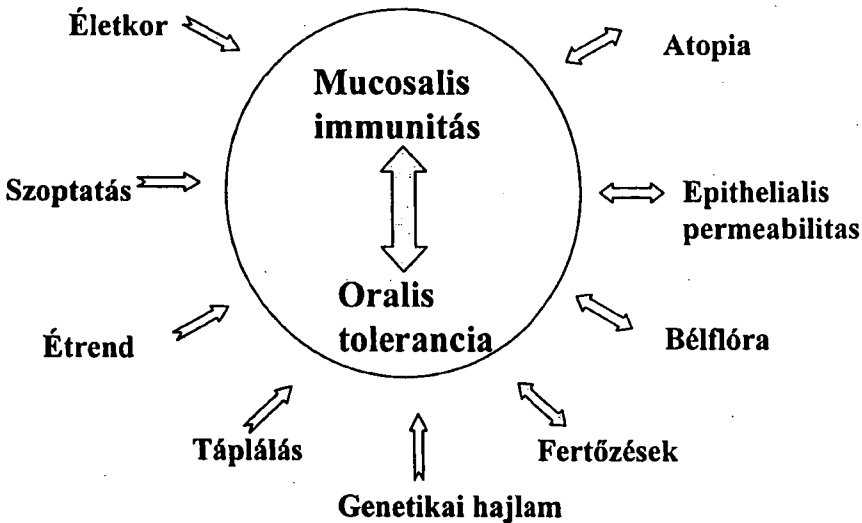
- A baktériumok megtapadását és invázióját
- A vírusinfekciót
- Az antigének felvételét
- Más izotípusú (IgG és IgM) plasmasejtek ellenanyagtermelését

### A szekretoros IgA hatásai II.

Az antigénnel komplexet alkotó secretoros IgA gátolja:

- Az antigén IgG-hez kötődését, s így a komplement aktivációját
- Az antigén IgE-hez kötődését, s így az allergiás reakciók beindítását

### A mucosalis immunitás és az oralis tolerancia kialakulását befolyásoló tényezők



## **A tolerancia formái**

- *Klonalis deléció*: Az autoreaktív sejtek apoptosissal elhalnak, tehát a folyamat irreverzibilis
- *Klonalis allergia, vagy immunológiai válaszképtelenség*: Az immunkompetens sejtek az autoantigén hatására nem aktiválódnak, reversibilis folyamat, a sejtaktivációhoz kedvező feltételek biztosításával a válaszképtelen sejtek ismét aktiválhatók.

## **Az oralis tolerancia fogalma**

- A bélnyálkahártyával kapcsolatba kerülő antigénekkal szembeni tolerancia.
- A bélbe kerülő patogén kórokozókkal szemben nem alakul ki tolerancia, hanem aktív immunválasz jön létre. Ez utóbbiban az antigének eltérő szerkezete játszik szerepet.
- A GALT-ban az alaphelyzet az oralis tolerancia kialakulása

## **Az antigén dózisa és a mucosális immunválasz**

- Egyszeri alacsony dózisu oralis antigén bevitel általában Th1 immunválaszt indukál és így aktív immunizáció jön létre (A gamma-interferon gátolja a TGF- $\beta$ -t termelő T-sejteket).
- Sorozatosan ismétlődő kisdózisu oralis antigénbevitel: oralis tolerancia alakul ki (TGF- $\beta$  termelő sejtek száma fog megemelkedni, Th3 sejtek)

## **Az antigén dózisa és a mucosális immunválasz II.**

- Egyszeri nagy dózisu antigén: Erőteljes Th1 választ vált ki, Th2 cytokinek és a TGF- $\beta$  termelése gátlás alá kerül. Szisztémásan klonalis deléció, vagy anergia alakul ki.
- Ismételt nagy dózisu antigén bevitel: Ilyenkor a Th1 T-sejtek válasza sem alakul ki deléció miatt.

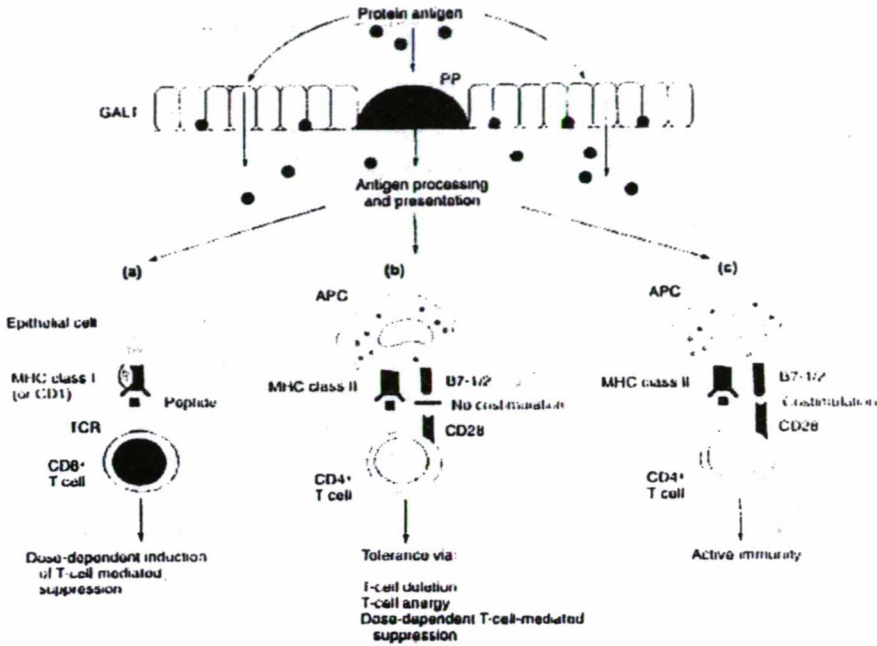
## **Az oralis tolerancia időtartama**

- A késői típusú hyperszenzitivitási reakciók (DTH) hosszabb ideig gátoltak, mint a humoralis immunválaszok, mert a TGF- $\beta$  erőteljesebben gátolja a Th1 választ, mint a Th2-t.
- A humoralis immunválasz részleges szupprimálása a legjellemzőbb (IgG és IgM válasz gátlás alá kerül, a szekretoros IgA termelés továbbra is folytatódik.)

## **Az oralis tolerancia kialakulását befolyásoló egyéb tényezők**

- Az antigénbemutató sejt típusa is. Az epithelialis sejtekkel történő prezentáció tolerancia kialakulásához vezet. A klasszikus antigénprezentáló sejtek esetén többnyire aktív immunválasz jön létre.
- $\gamma/\delta$ -T sejtek: állatkísérletes modellben már 500-1000 antigénspecifikus  $\gamma/\delta$ -T sejt átvitelével is tolerancia indukálható.

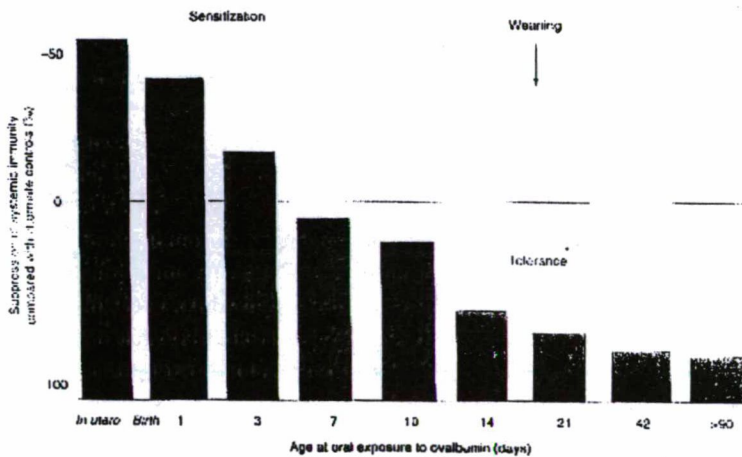
## Immunreguláció az antigén orális bevétele után



### A bystander szuppressziós fogalma

- A mucosalis immunrendszerben termelődő TGF- $\beta$  a közvetlen környezetében más antigénekre specifikus aktív toleranciát kiváltó sejtek működését is aktiválja (parcrin hatás)
- A TGF- $\beta$  termelő sejtek gátolják a Th1 válasz kialakulását és a TGF- $\beta$  pedig pozitív feedback révén fokozza a Th3 sejtek termelődését

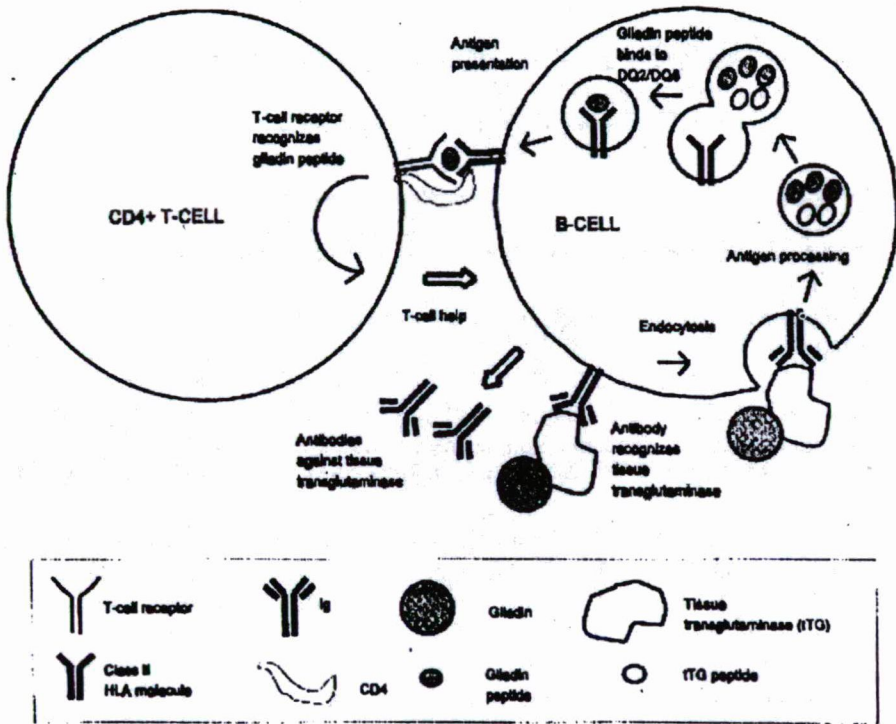
### Az orális tolerancia indukálása és az életkor közötti összefüggés egerben



## Az orális tolerancia kialakulásának zavara miatt létrejött fontosabb kórképek

- Ételallergiák
- Coeliakia
- Diabetes mellitus
- Gyulladásos bélbetegségek
  - Crohn betegség
  - Colitis ulcerosa

## Az anti-transzglutamináz ellenanyag képződésének mechanizmusa



## A GALT szerepe az IDDM kialakulásában

- A GAD65 elleni lymphocyták az intestinalis mucosából erednek, felszínükön  $\alpha 4\beta 7$  integrint tartalmaznak.
- A GAD és a coxsackie B4 vírus egyik nem strukturális proteinjében aminosav homológia mutatható ki.
- Immunológiai keresztreakció révén a tehéntejfehérje is kiválthatja a beta sejtek károsodását.

## A TNBS colitis I.

- Trinitrobenzén szulfonsav (TNBS) rektális adásával egerekben a colitis ulcerosához hasonló elváltozás jön létre a colonban. Th1 T sejtek halmozódnak fel és jelentős az interferon- $\gamma$  és IL-12 termelés.
- A rektálisan beadott TNBS kikerülve a GALT-ot, nem hoz létre orális toleranciát.

## A TNBS colitis II.

- A rectalisan adott TNBS-sel egyidőben az egereknek per os adagolt colon protein keverék, amit előzőleg in vitro TNBS-sel hapténizáltak, megelőzi a gyulladás kialakulását. A colon lamina propriaájában túlnyomórészt TGF- $\beta$ -t termelő T-sejtek mutathatók ki.
- A rectalisan adott TNBS akkor is colitist hoz létre, ha a TNBS protein adagolásával együtt adott anti-TGF- $\beta$  is adnak.

## Irodalom

1. Brandtzaeg P. History of oral tolerance and mucosal immunology. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1996, 778, 1-27.
2. Kagnoff MF. Immunology of the intestinal tract. *Gastroenterology* 1993, 105, 1275-1280.
3. Viney JL, MacDonald TT. The cells and tissues of the gastrointestinal tract. In: MacDonald TT (ed). *Immunology of gastrointestinal diseases (Immunology and Medicine)*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1992, pp. 1-17.
4. Butcher EC, Picker LJ: Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 1996, 272, 60-66.
5. Mayer L, So LP, Yio XY, Small G. Antigen trafficking in the intestine. *Ann NY Acad Sci* 1996, 778, 28-35.
6. Strobel, S., Mowat A.: Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol. Today*, 1998, 19, 173-181. 3
7. Stadnyk AW. Cytokine production by epithelial cells. *FASEB J* 1994, 8, 1041-1047.
8. Reinecker H-C, Loh EY, Ringler DJ, Mehta A, Rombeau JL, MacDermott RP. Monocyte-chemoattractant protein 1 gene expression in intestinal epithelial cells and inflammatory bowel disease mucosa. *Gastroenterology* 1995, 108, 40-50.
9. Savilahti E, Kuitunen M. Allergenicity of cow milk proteins. *J Pediatr* 1992, 121, S12-S20.
10. Shalaby WSW. Development of oral vaccines to stimulate mucosal and systemic immunity: barriers and novel strategies. *Clin Immunol Immunopathol* 1995, 74, 127-134.