

A gyomor-bélrendszer immunológiája: az orális tolerancia mechanizmusa

Dr. Berki Tímea

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ,
Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

MALT – Mukóza asszociált limfoid szövet funkciói

- Immunológiai barriert képez a mikrobiális antigének ellen
- Immunválaszt generál a fertőzések esetében
- Toleranciát biztosít az ételből származó antigénekkel szemben: „orális tolerancia”

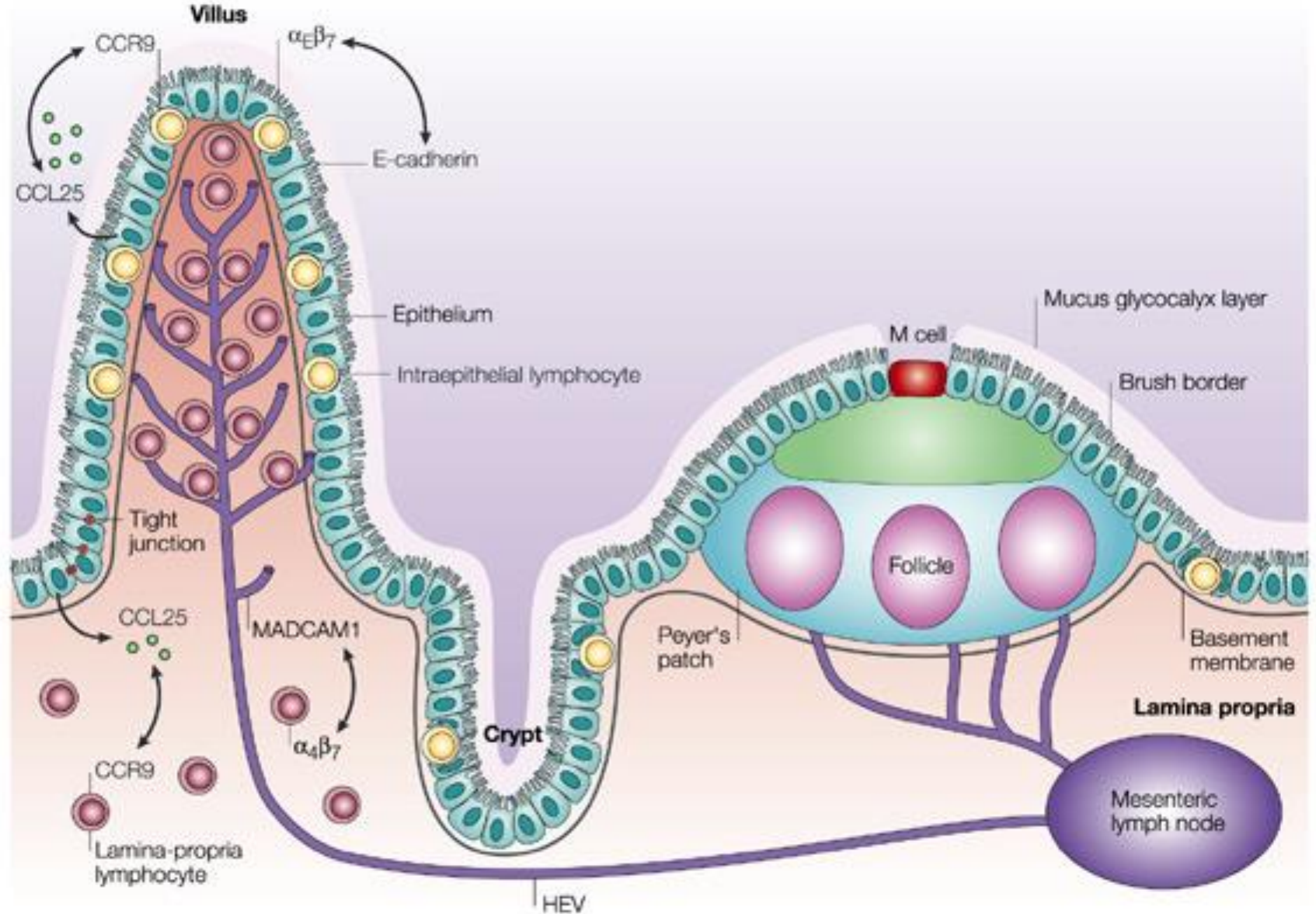
MALT – Mukóza asszociált limfoid szövet felépítése

- **O-MALT: Organizált-MALT** – „immunválaszt generáló szövet” – nyiroktüszők aggergátumai: Peyer plakkok, mezenteriális nyirokcsomók - antigén felismerés, antigénspecifikus limfociták aktivációja, effektor és memória sejté alakulása: 70% B sejt, 30% T sejt
- **Diffúz-MALT (Lamina propria)** – „effektor szövet” – elszórt memória sejtek, aktivált effektor T sejtek, plazmasejtek

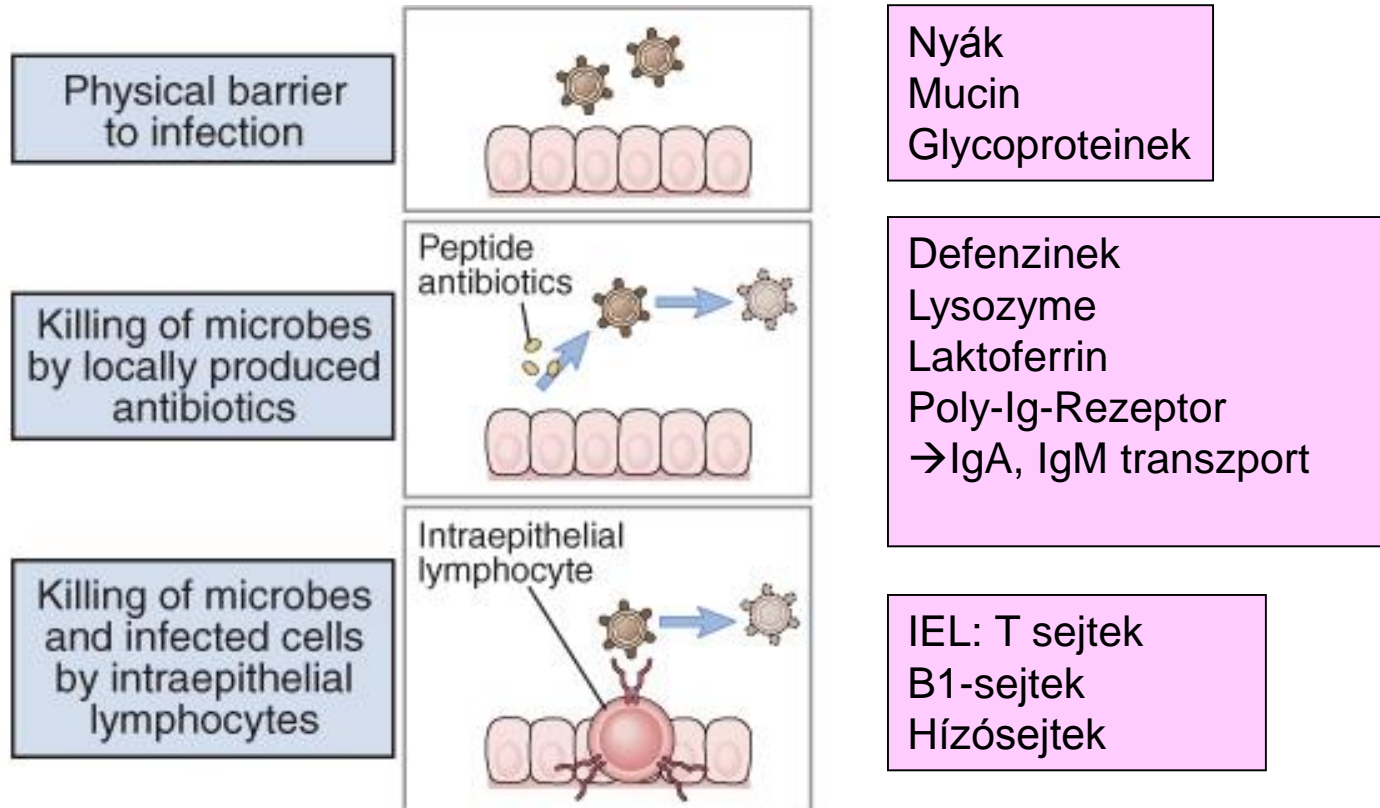
MALT – Mucosa asszociált limfoid szövet jellegzetes elemei

- M sejtek
- Intraepitheliális limfociták
- Migráló antigénbemutató sejtek: dendritikus sejtek
- IgA1 és IgA2
- Effektor sejtek - T sejtek, makrofágok, NK sejtek, eosinophilek, hízósejtek, granulociták

A vékonybél immunvédekezésének elemei

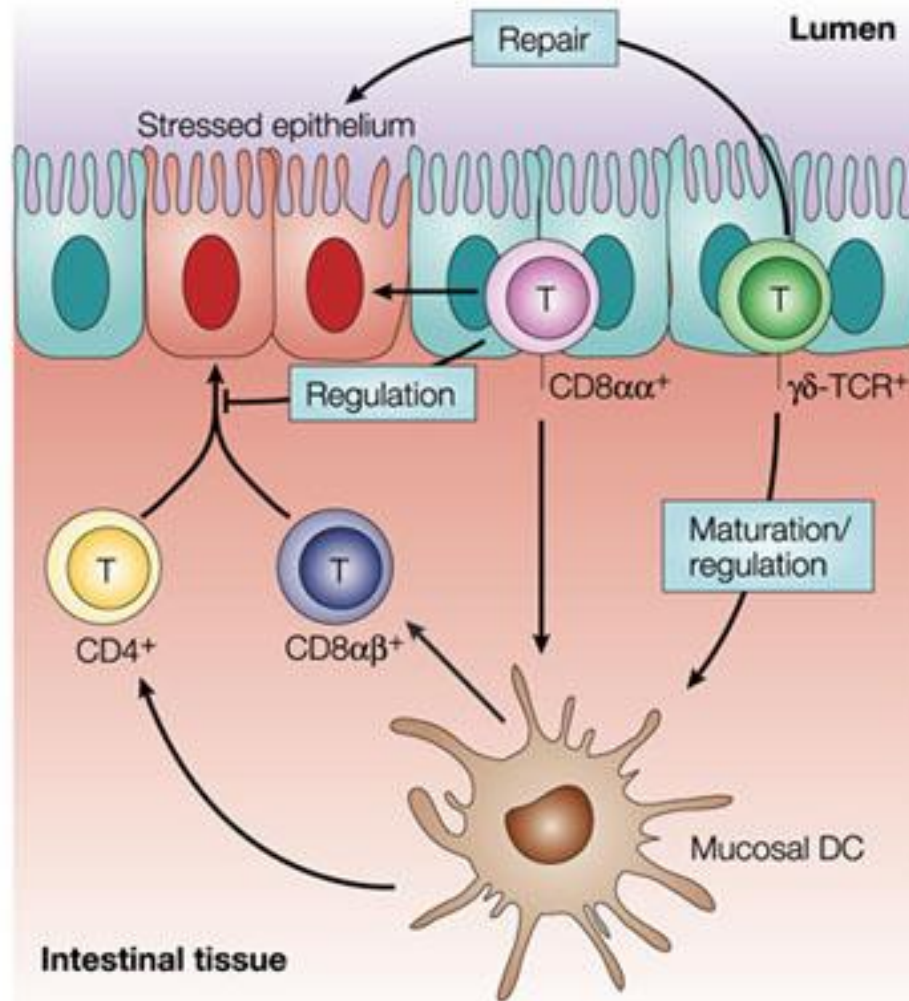


Az intesztinális epithelsejtek (IEC) szerepe



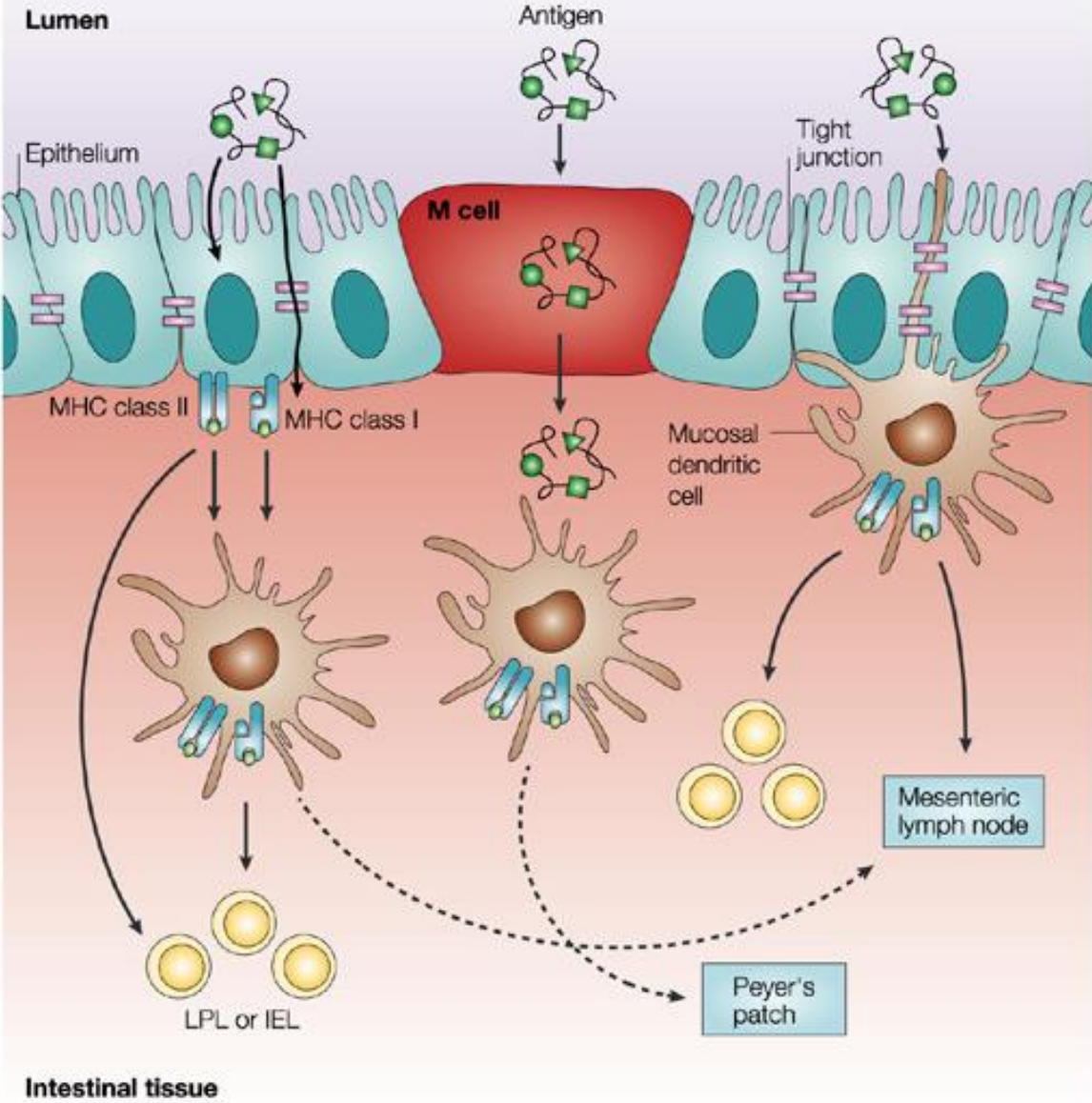
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Az IEL szerepe az epithelsejtek védelme



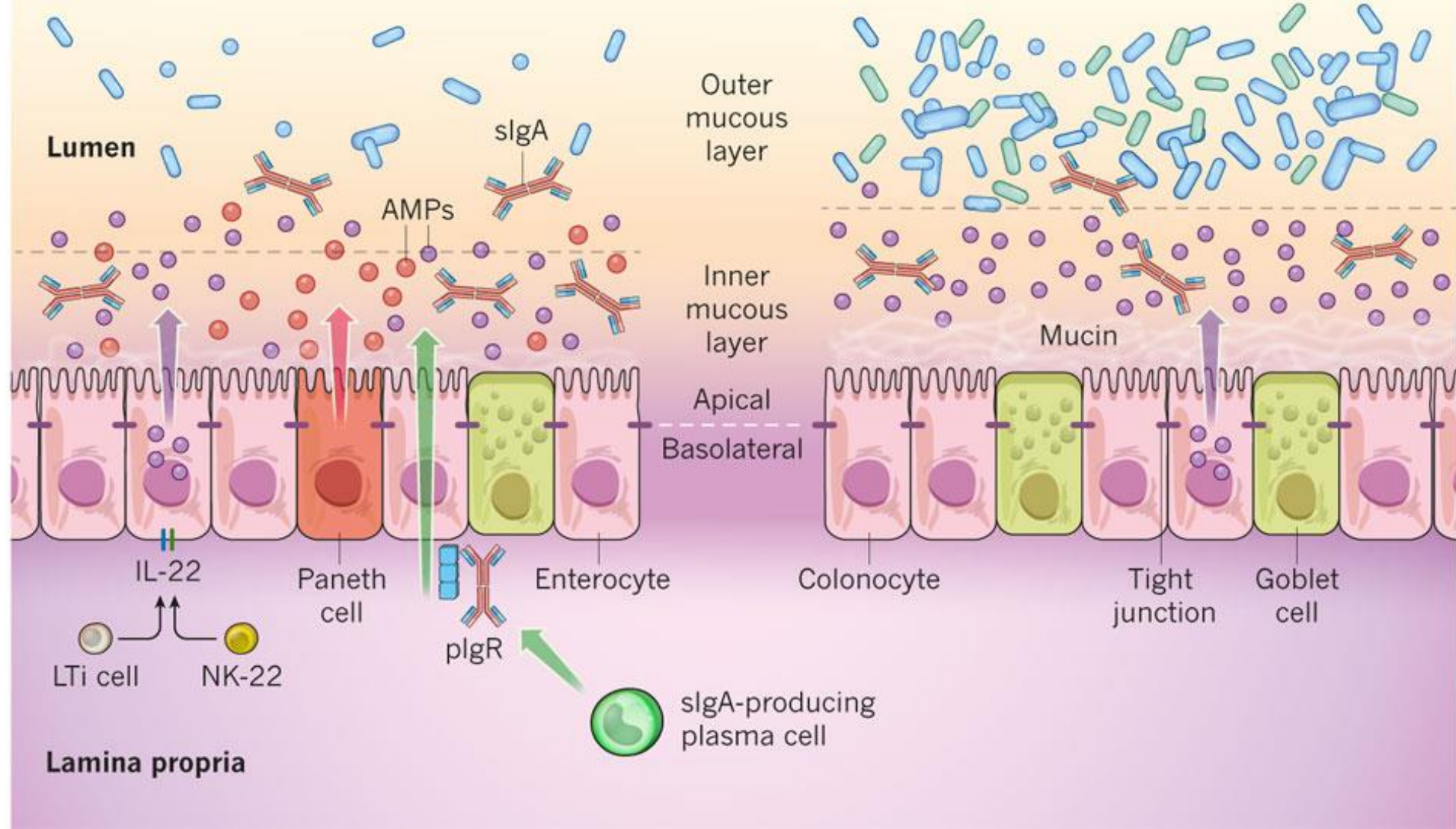
Antigén felvétel:

- M sejtek
- Epithel sejtek
- Dendritikus sejtek



Vékonybél

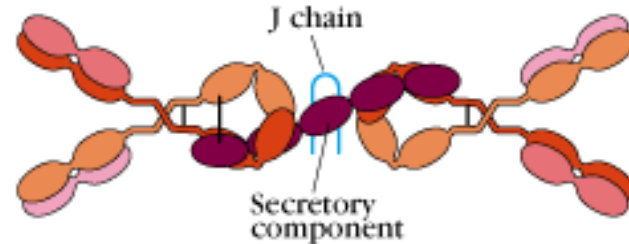
Vastagbél



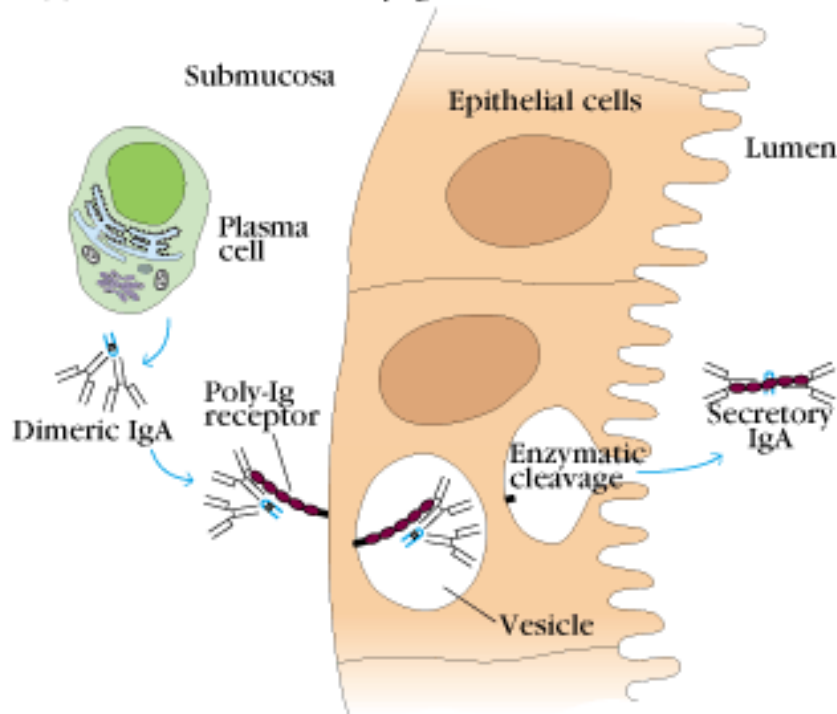
10^3 – 10^5 organisms per gram of luminal contents in the duodenum and jejunum; about 10^8 organisms per gram in the ileum, and 10^{10} – 10^{12} organisms per gram in the colon

A szekretoros IgA/M transzportja a nyálkahártya felszínre

(a) Structure of secretory IgA



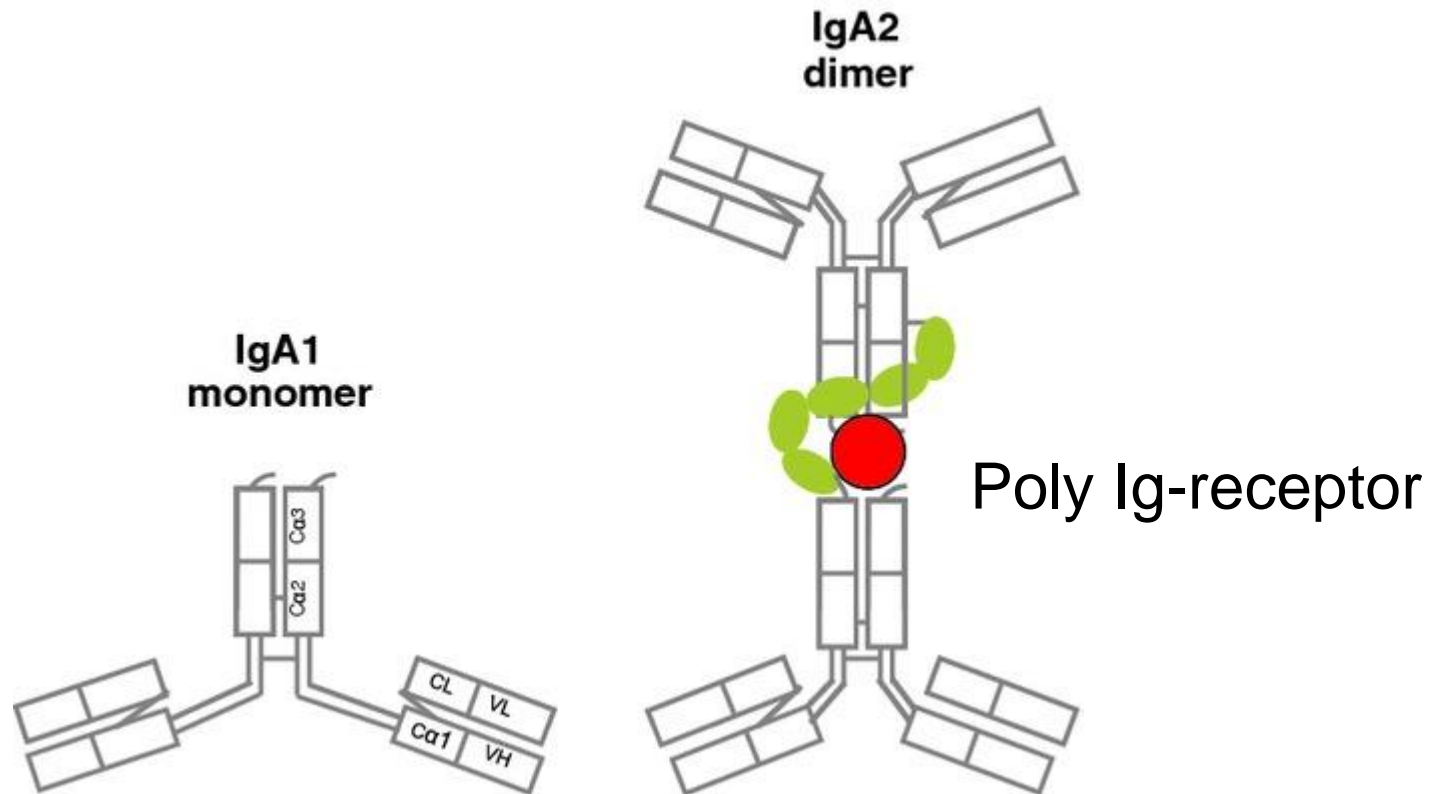
(b) Formation of secretory IgA



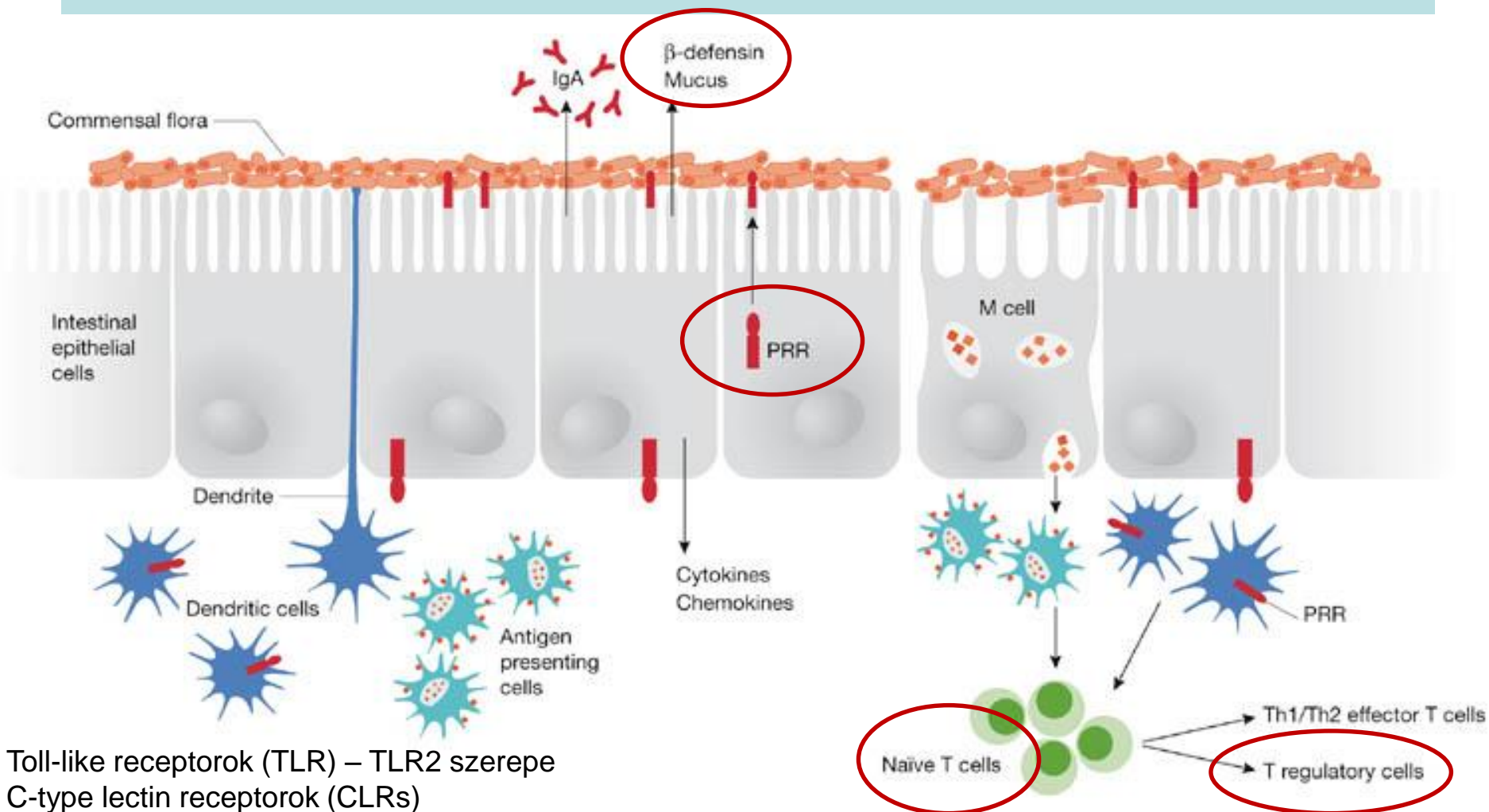
Az IgA1 a szérumban, az IgA2 a nyálkahártyák védelmében áll

FcR α :

Eozinofil
Basofil
Monocita
Makrofág
neutrofil

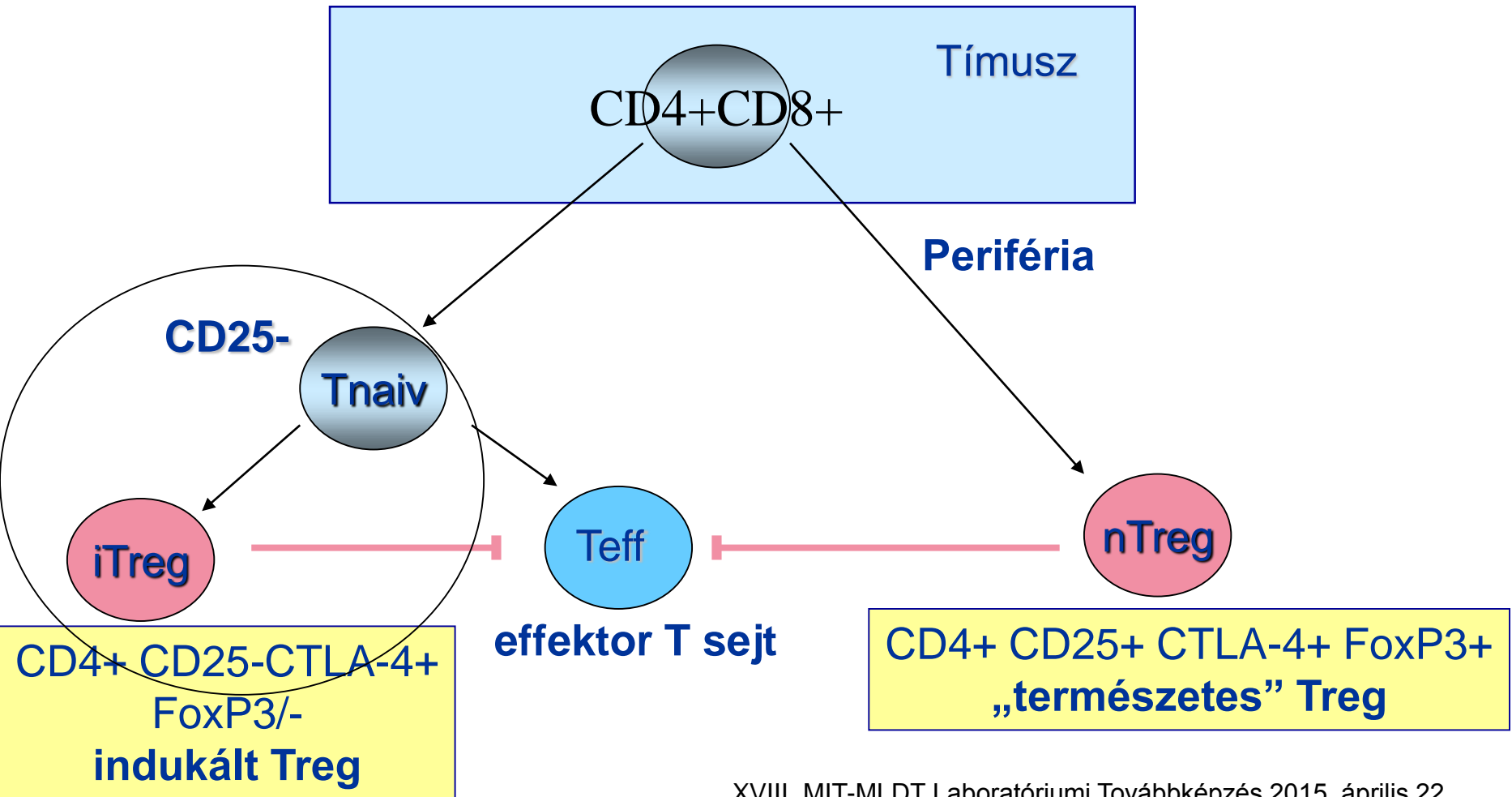


Mintázatfelismerő receptorok (PRR- TLR)

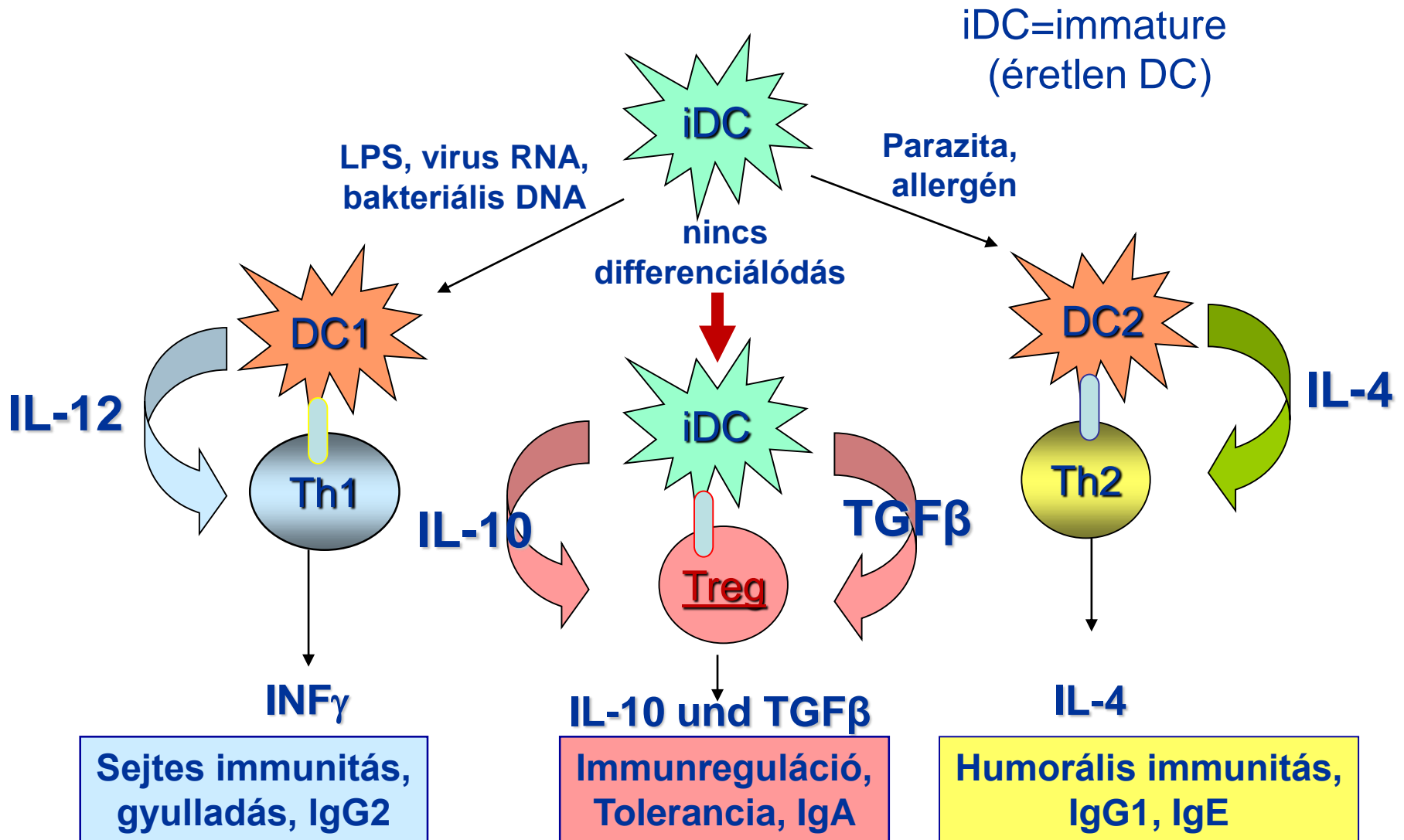


Toll-like receptorok (TLR) – TLR2 szerepe
C-type lectin receptorok (CLRs)
cytosolic nucleotide-binding oligomerization domain
(NOD)-like receptorok (NLRs) érzékelik a microbe-
associated molekuláris mintázatot (MAMPs)

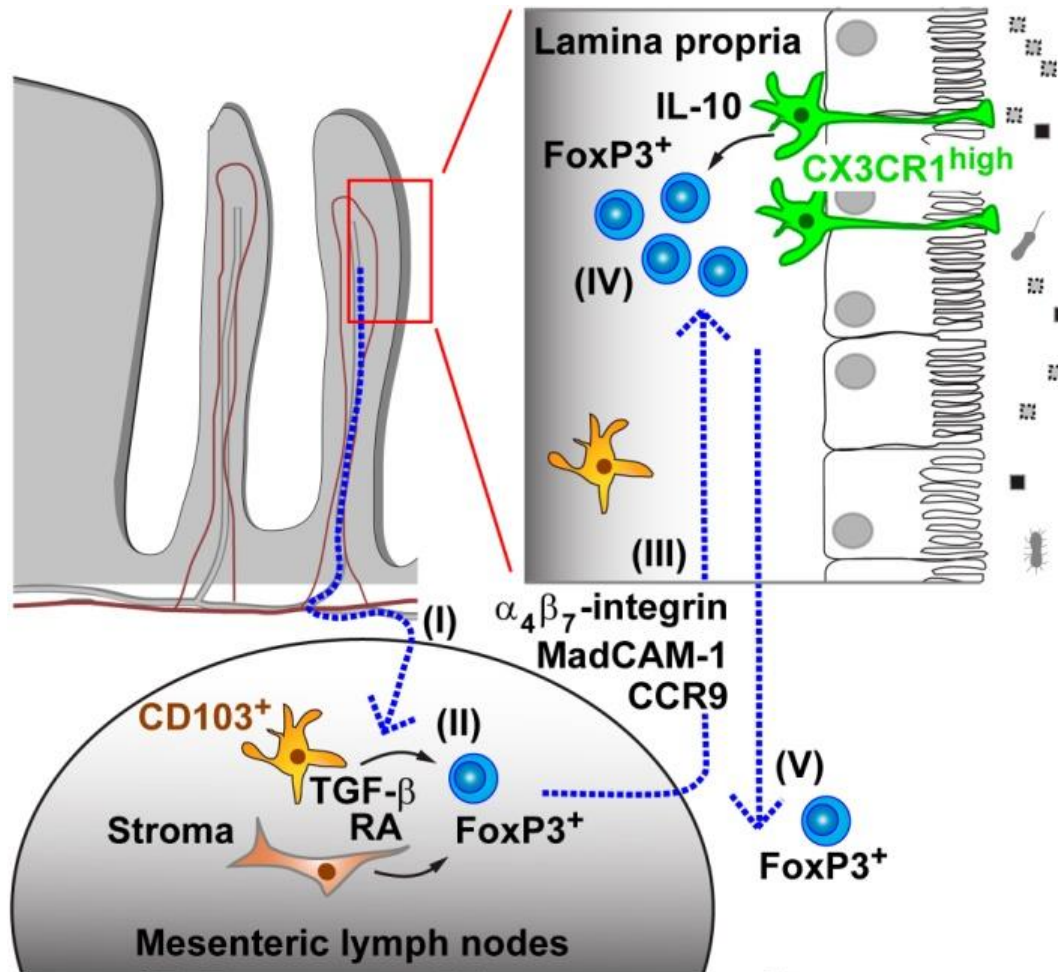
A természetes (nTreg) és indukált regulatórikus T sejtek (iTreg) kialakulása



Indukált regulatórikus T sejtek kialakulása



iTreg sejtek képződése mezenteriális nyirokcsomóban



APC: CD103⁺ tolerogén DC
+ retinsav (RA)
+TGFbeta

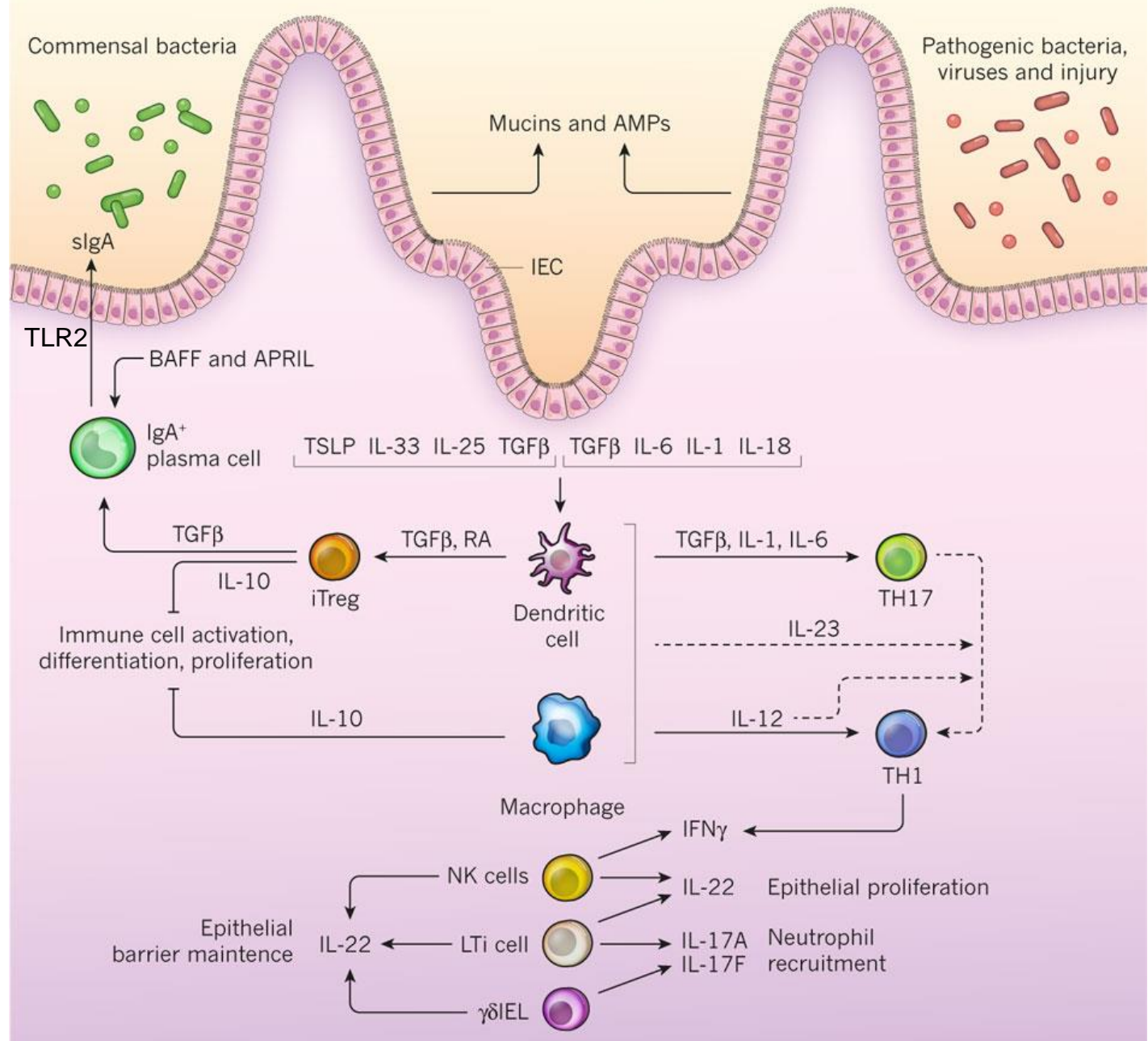
→Foxp3⁺ Treg
differenciálódás

→CCR9 + MadCAM1 +
 $\alpha_4\beta_7$ -integrin közvetítette
lamina propria homing

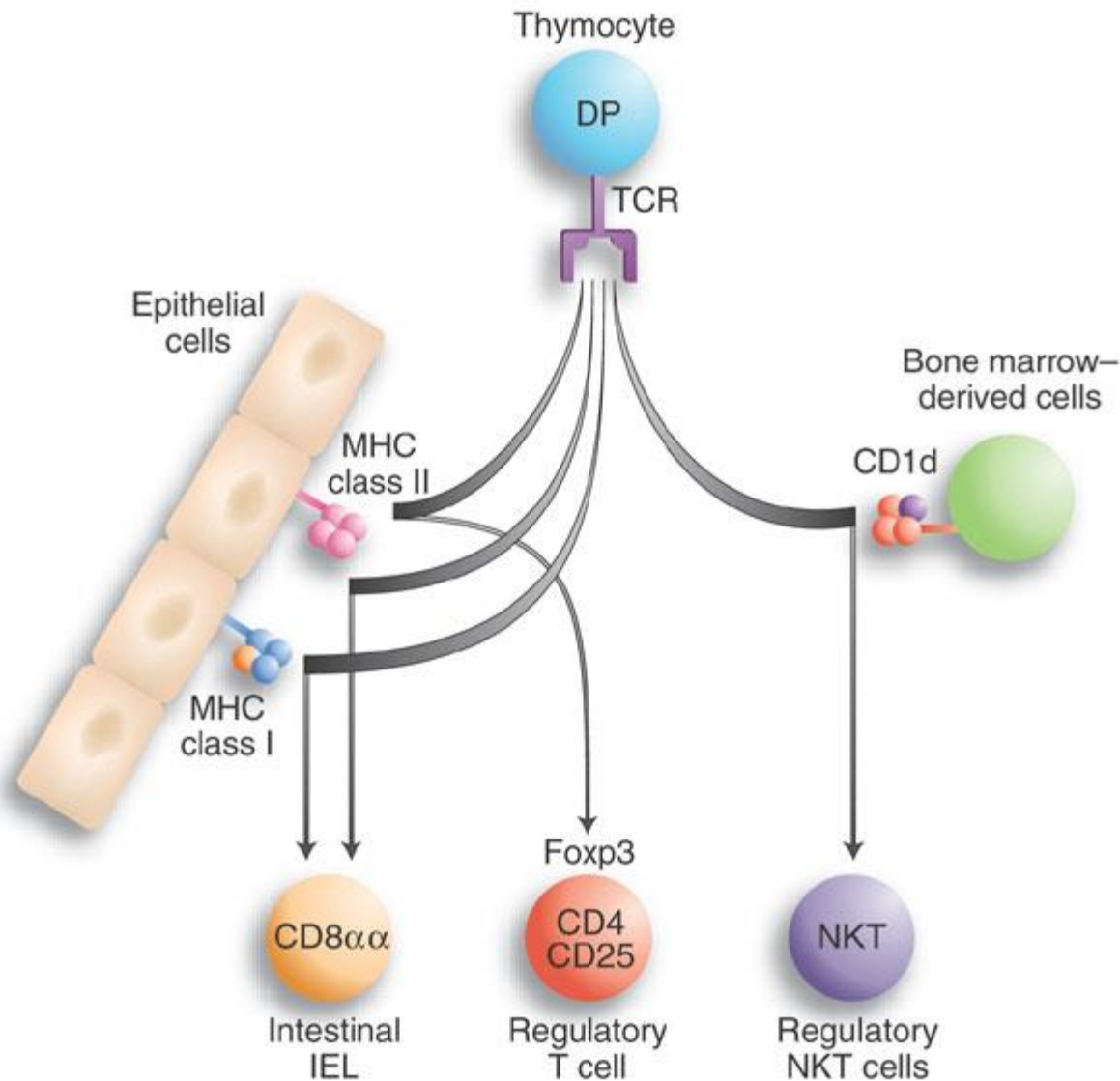
→IL-10 termelő CX3CR1⁺
makrofág indukció

a Eubiosis

b Dysbiosis



Intesztinális regulatórikus sejtek szerepe a tolerancia fenntartása



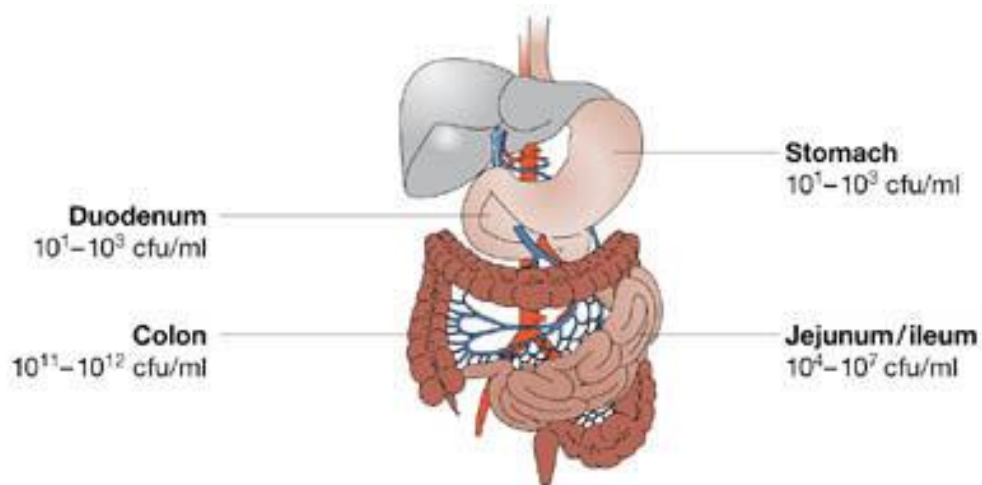
Orális tolerancia

- A szájon át bekerült antigének elleni lokális és szisztémás válaszképtelenség
- Szerepe a GI megbetegedések gátlása: étel allergia, étel intolerancia, coeliakia, gyulladásoos bélbetegség (IBD), mint Colitis ulcerosa, és Crohn betegség
- Microbiota elleni tolerancia megbomlása → IBD
- Étél fehérjék elleni immunválasz → étél allergia v. intolerancia

Intestinális bakteriális flóra

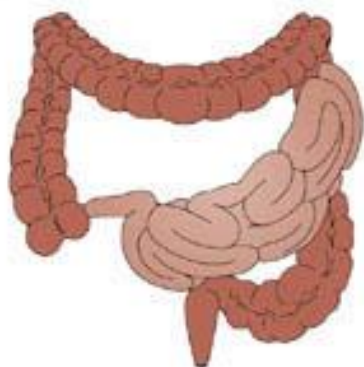
- *flora* ~ microbiota ~ microflora ~ microbiome
- A humán test kb 10 trillió sejtből áll és 10x annyi mikroorganizmust hordoz a bél,
- Ezen baktériumok metabolikus aktivitása felér egy szerv aktivitásával → „elfelejtett szerv”
- 100x annyi gént hordoznak, mint az egész humán genom
- Kb. 500 különféle baktérium species él a bélben, főleg a vastagbélben, ahol a faeces 60%-át adják (10^{12} baktérium/g béltartalom)
- A bélflóra 99%-át azonban 30-40 baktériumtörzs alkotja, melyek 99%-a anaerob
- Bacteroidetes and Firmicutes (~95%)

A



Anaerobic genera	Aerobic genera
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Escherichia</i>
<i>Clostridium</i>	<i>Enterococcus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>Streptococcus</i>
<i>Eubacterium</i>	<i>Klebsiella</i>

B



Protective functions	Structural functions	Metabolic functions
<ul style="list-style-type: none"> Pathogen displacement Nutrient competition Receptor competition Production of anti-microbial factors e.g., bacteriocins, lactic acids 	<ul style="list-style-type: none"> Barrier fortification Induction of IgA Apical tightening of tight junctions Immune system development 	<ul style="list-style-type: none"> Control IEC differentiation and proliferation Metabolize dietary carcinogens Synthesize vitamins e.g., biotin, folate Ferment non-digestible dietary residue and endogenous epithelial-derived mucus Ion absorption Salvage of energy
<p>Commensal bacteria</p>	<p>IgA</p>	<p>Short-chain fatty acids</p> <p>Mg^{2+} Ca^{2+} Fe^{2+}</p> <p>Vitamin K Biotin Folate</p>

Funkciói

- Emésztés elősegítése: rostok, polysaccharidok bontása és átalakítása rövid szénláncú zsírsavakká →energia nyerés + lipidek, ionok felszívódását segítik, butyrát – gyulladást gátló hatású,
- Immunrendszer szabályozása – IgA termelés
- Pathogén baktériumok növekedésének és megtapadásának megakadályozása
- A bél fejlődésének szabályozása
- Vitaminok szintézise: biotin, K-vitamin, folsav
- Zsírraktárak szabályozása hormontermeléssel
- Infekció, daganat elleni védelem

Bélflóra kialakulása

- Születés előtt a fetus béltraktusa steril
- Normál vaginális szülésnél az újszülött érintkezik az anyai alsó GI traktus flórával, ezért E.coli és Streptococcusok telepsznek be és később az anaerobok, mint a Bifidobacterium, Bacteroides, Clostridium (Firmicutes and Bacteroidetes)
- Császárral születettek a levegő, a bőr flórájával találkoznak először, így lassabban alakul ki a bélflóra és más lesz az összetétele
- Anyatejes táplálásnál a Bifidobacterium, míg mesterséges táplálásnál az Enterobacterium, Enterococcus dominál.

A bélflóra és táplálkozás

- A bélflóra összetétele függ az életkortól, a genetikától és a táplálkozási szokásoktól
- A bél microflorát 3 fő enterotípus alkotja: *Prevotella*, *Bacteroides* és *Ruminococcus*. Ezen mikroba törzsek koncentrációja, aránya összefügg a táplálék összetevőivel.
- *Prevotella* enterotípus dominál, ha az étrend főként egyszerű szénhidrátokat és cukrokat tartalmaz, mely jellemző az agrár közösségekben
- A *Bacteroides* enterotípus dominancia az állati fehérjék, aminosavak és telített zsírok fogyasztásával mutat korrelációt (nyugati étrend).
- Hosszú-távú diétával megváltoztathatjuk bél microbiome összetételét.

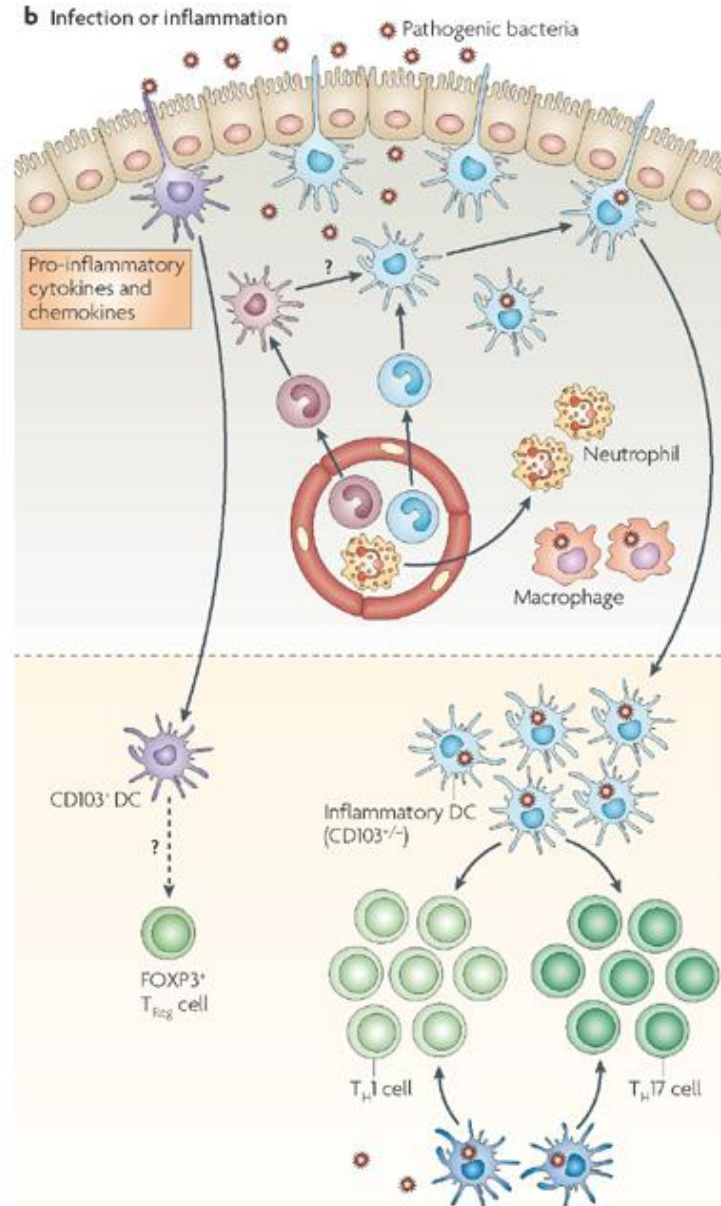
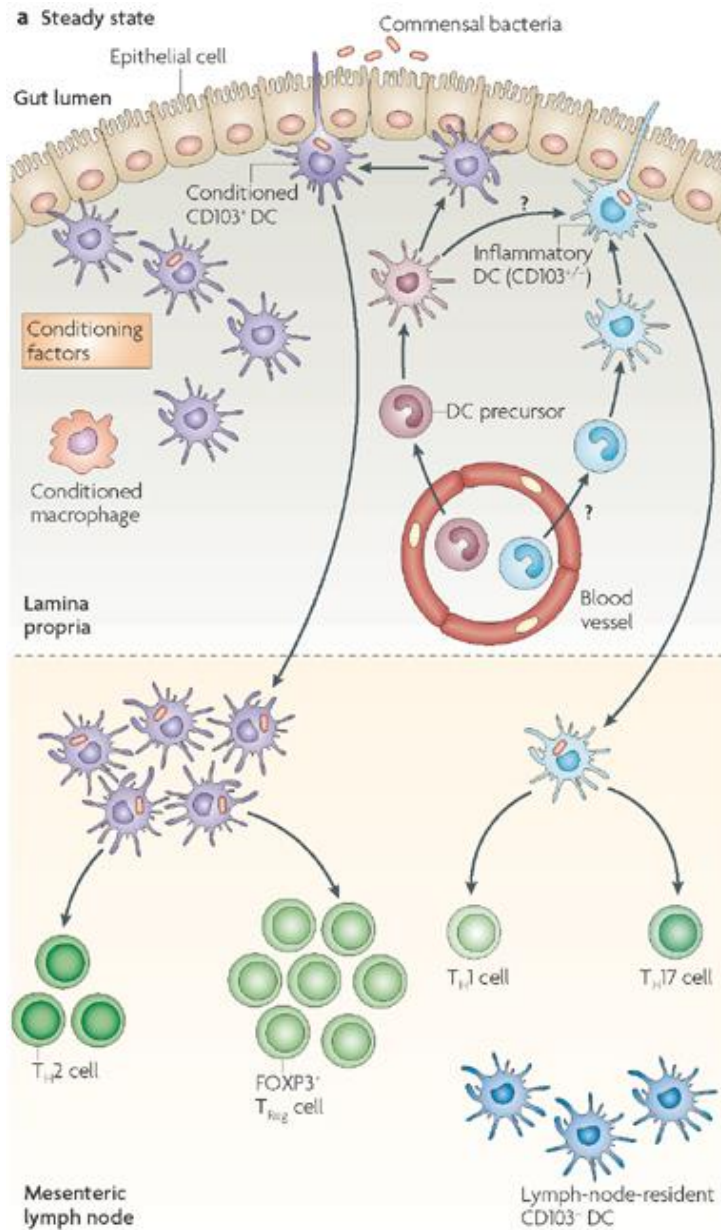
Bélflóra és immunrendszer

- Orális tolerancia alakul ki az elsőként betelepült normál florával szemben
- Bacteroides genus utánozza a gazdaszervezet saját sejtjeinek receptorait → tolerancia
- **Allergiás egyének** bélflórájában több a veszélyes species mint a Clostridium difficile és Staphylococcus aureus, és alacsonyabb a prevalenciája a Bacteroides és Bifidobacteria törzseknek, amelyeknek szerepe lehet az antigének elleni normál válaszban „edzik az immunrendszert”
- Antibiotikumok, anyatejes táplálás hiánya, sok cukor és állati zsiradék a táplálékban gátolja a normál flóra megmaradását és elősegíti a rezisztens patogének elszaporodását, kedvez a **gyulladásos bélbetegségek (IBD)** kialakulásának.

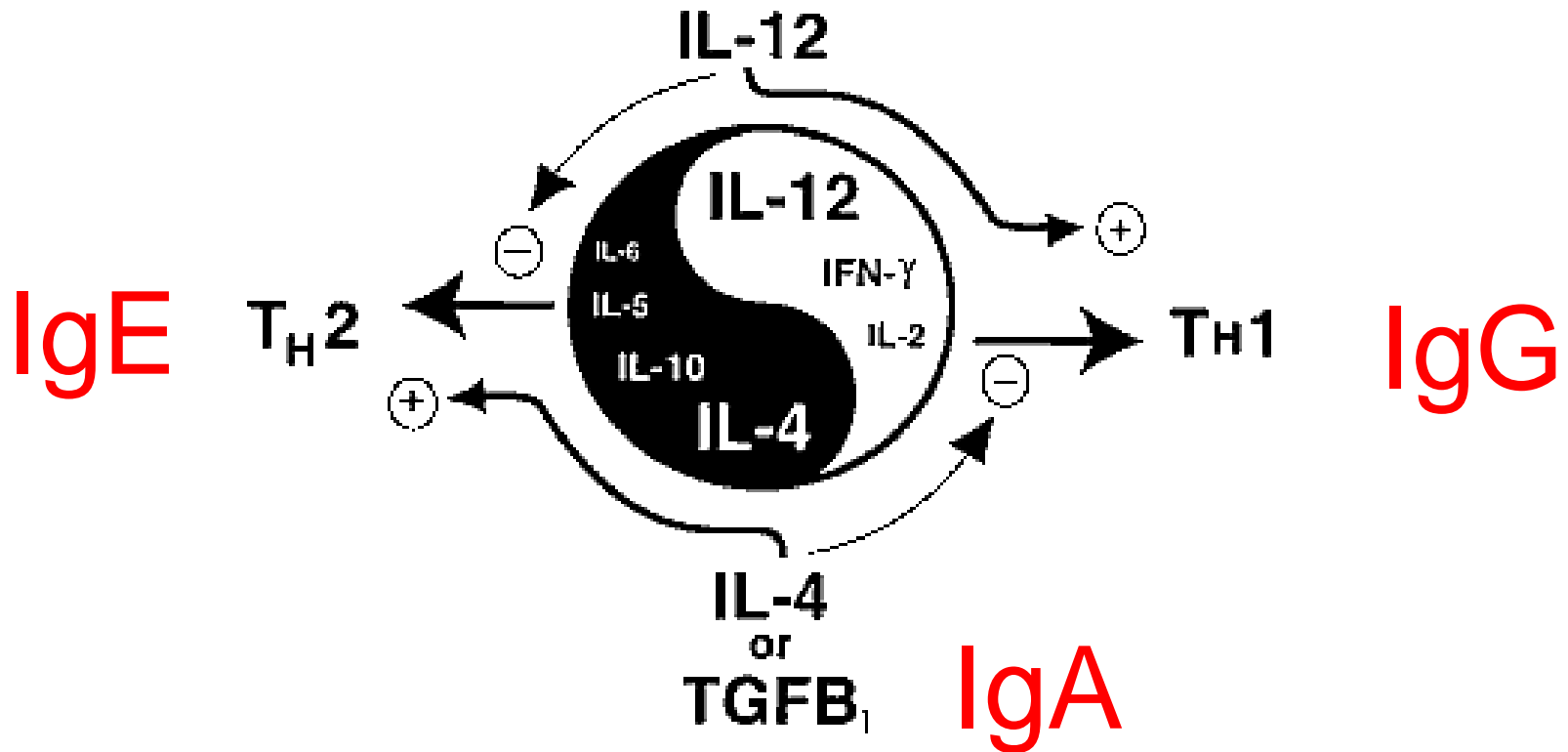
IBD kialakulási mechanizmusa

- Mikrobiota elleni tolerancia elvesztése
- Oka: pathogén törzsek elszaporodása → gyulladósos mikrokörnyezet: TNFalfa, IFNgamma emelkedett → epithel barrier funkciót rontja → Megnövekedett antigén felvétel → tolerancia tovább romlik → gyulladás
- Probiotikus törzsek: Lactobacillus:
 - → PRR (TLR2) alapaktivitás fenntartása → defensinek szekrécióját stimulálja
 - → butyrát képzés → gátolja az NF-KB aktivációt → gátolja a gyulladást
 -

Pathogének virulencia faktorai gyulladást keltenek a bélfalban



Az immunológiai Ying-Yang



The cytokines IL-12 and TGF beta 1 are predominant influences in "peripheral" and "mucosal" lymphatic tissues. Thus vectorial expression of these cytokines affect T cells and B cells in such a way that proliferating B cells become committed to secrete "peripheral" IgG or "mucosal" IgA, respectively.

Mi az étel intolerancia?

- Nem étel allergia! – Nem IgE mediált reakció
- Krónikus gyulladás és IgG termelődés
- Okozhatja valamely enzim vagy kémiai faktor hiánya – laktóz, fruktóz intolerancia
- Okozhatja valamely az ételben szereplő kismolekula: adalékanyag, tartósítószer, színezőanyag... Pl. szalicilát, benzoát, aminok, nitrátok, szulfitek, antioxidánsok, – hapténként módosítja a saját fehérjéket, amelyet idegenként ismer fel az immunrendszer és aktív immunválaszt generál
- Okozhatja elhúzódó vagy fel nem ismert GI infekció okozta bélfali gyulladás

Köszönöm a figyelmet!

