

# PATOGENITÁS ÉS INFEKCIÓ

Dr. Ghidán Ágoston

2014.09.15.



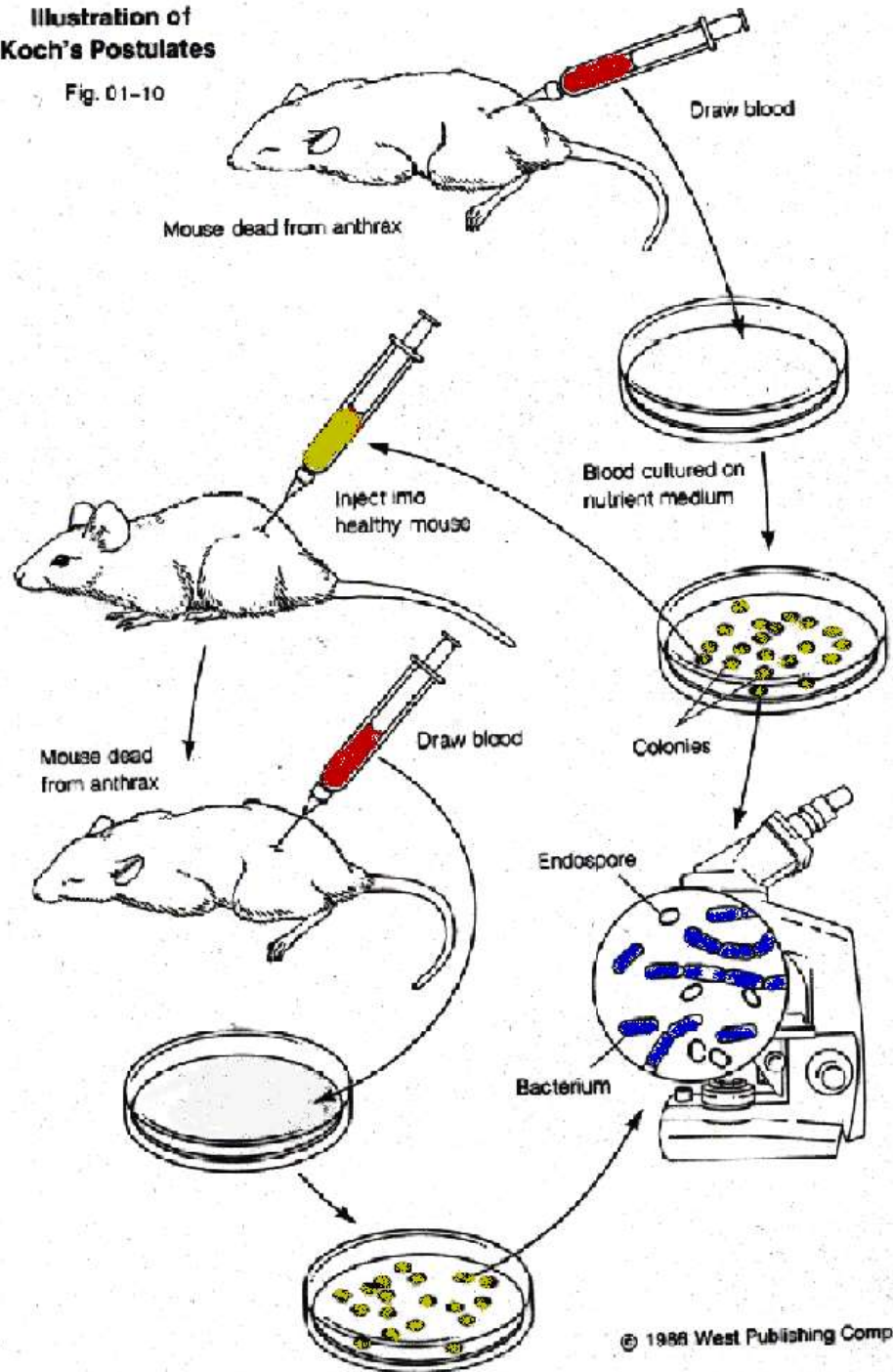
# Koch posztulátumok

- egy adott mikroba és egy adott betegség közötti közvetlen összefüggést mutatja meg)
- A mikroba kimutatható legyen minden betegből, és ne legyen jelen az egészségesekben
- A mikróbat színtenyészetben tudjuk kitenyészteni a betegből
- Az izolált mikróbat új gazdába oltva, ugyanazt a jellegzetes betegséget okozza
- A mikróbat ki lehessen mutatni az új gazdából is színtenyészetben, és legyen azonos az eredeti mikróbával



**Illustration of Koch's Postulates**

Fig. 01-10



# Patogenitás

- egy adott mikroba fertőzést okozó képessége adott gazdában (ember, állat)
- species specifikus
- genetikailag determinált
- széles vagy szűk gazdaspektrum (pl. „humán patogén“)

## Típusai:

- Obligát patogén
- Fakultatív patogén (normál flóra – máshol kórokozó)
- Opportunista patogén (immunszuppresszió)
- Apatogén (szaprofiták, környezeti mikróbák)



## Obligát patogén

- SOHA nem tagjai a normál flórának
- Az immunstátusztól függetlenül képesek betegséget okozni
- Eradikáció!!

## Fakultatív patogén

- A normál flóra tagjai (általában)
- Prediszponáló és rizikófaktorok kellene



# Virulencia

- a megbetegítő képesség mértéke
- Törzs specifikus!
- Nagyon virulens  $\leftrightarrow$  alacsony virulencia  
Avirulens = Virulenciát vesztett törzs



# Virulencia mérés

- Dosis letalis =  $LD_{50}$  = Az a csíraszám, ami a kísérleti állatok 50%-át megöli
  - $10^2$  - alacsony csíraszám – nagy virulencia
  - $10^6$  - magas csíraszám – alacsony virulencia
- Infectiv dosis =  $ID_{50}$  (=infektív dózis 50)
- attenuálás - oltóanyagok



# A fertőzés kialakulása

- Megtapadás - adhézió
- Be/áthatolni - penetráció
- Behatolás - invázió/disseminatio  
(Szaporodás és szétterjedés)
- Károsítás - sejteket, szöveteket





# Baktériumok virulenciafaktorai

## NEM-TOXIKUS

- Felszíni virulenciafaktorok
- Extracellularis enzimek

## TOXIKUS

- Bakterialis Toxinok
  - Exotoxinok
  - Endotoxin = LPS



# Virulencia faktorok – I.

## Felszíni struktúrák

### Adhézió

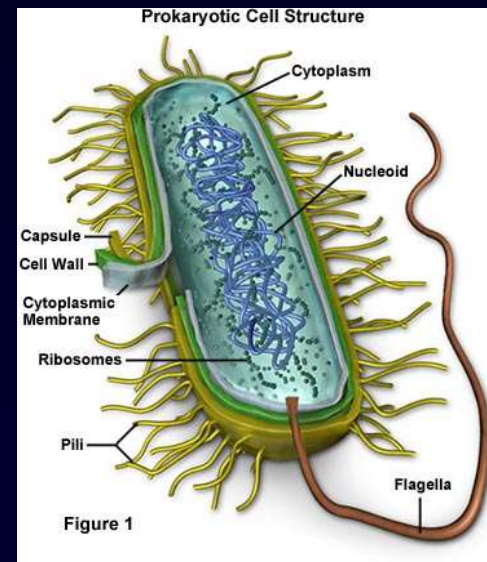
- csilló
- Fimbria
- Glycocalyx

### Mimikri

- Fibrin-, Fibrinogen-, Fibronectin-kötő proteinek

### Antifagocita

- Tok (pl. *H. influenzae*)
- Protein A (IgG kötés, *S. aureus*)
- Protein M



# TOK

- Antiphagocyter
- Antigén
- Adhézió (megtapadás)
- Védelem (mechanikai)
- Polysaccharid

## KIVÉVE:

- Bacillus anthracis - D-glutamin sav  
(polypeptid)
- Streptococcus pyogenes – hyaluron sav



# Virulencia faktorok - II

## Extracelluláris enzimek

### Invázió és degradáció

- hialuronidáz, kollagenáz, elasztáz, foszfolipáz, fibrinolizin
- proteáz, DNáz, RNáz, streptodornáz, lecitináz, hemolizin

### Gazdaszervezet védelmének kikerülése

- koaguláz, IgA proteáz, leukocidin



# Virulencia faktorok – III.

## Toxinok

### EXOTOXINOK

- Baktériumok termelik
- távolhatása is lehet
- jellegzetes tünetek
- fehérjék - jó antigének
- attenuálhatók -  
***TOXOID-dá***  
(védőoltás!)

### ENDOTOXINOK

- Gram – negatív baktériumok része
- széteséskor szabadul fel
- általános tünetek (láz, hypotenzió)
- lipid (rossz antigén)
- nem attenuálható



# Bakteriális exotoxinok

## Citolitikus hatás

- pórusképzés a membránon
  - pl. *C. perfringens* a-toxinja

Fehérjeszintézis gátlása- pl. diftéria toxin•

Ionok hiperszekréciója- pl. kolera toxin

Neurotoxinok- pl. botulinum toxin, tetanusz toxin

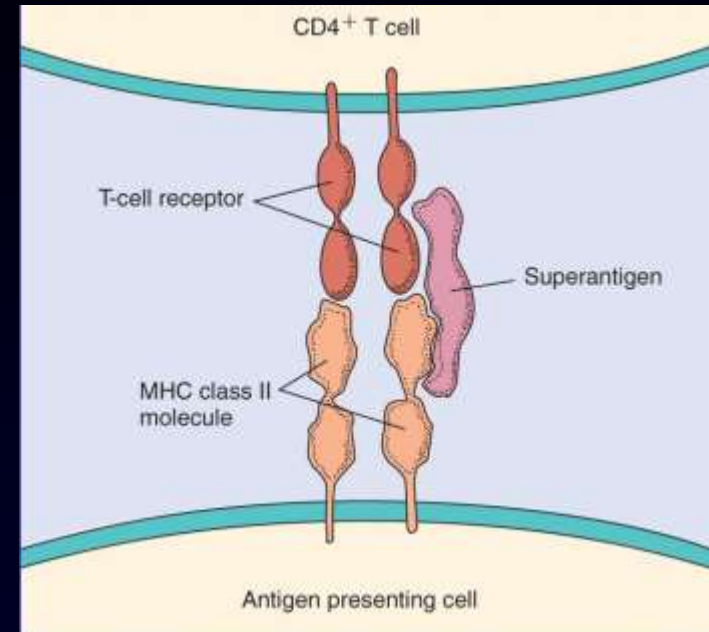
Szuperantigének

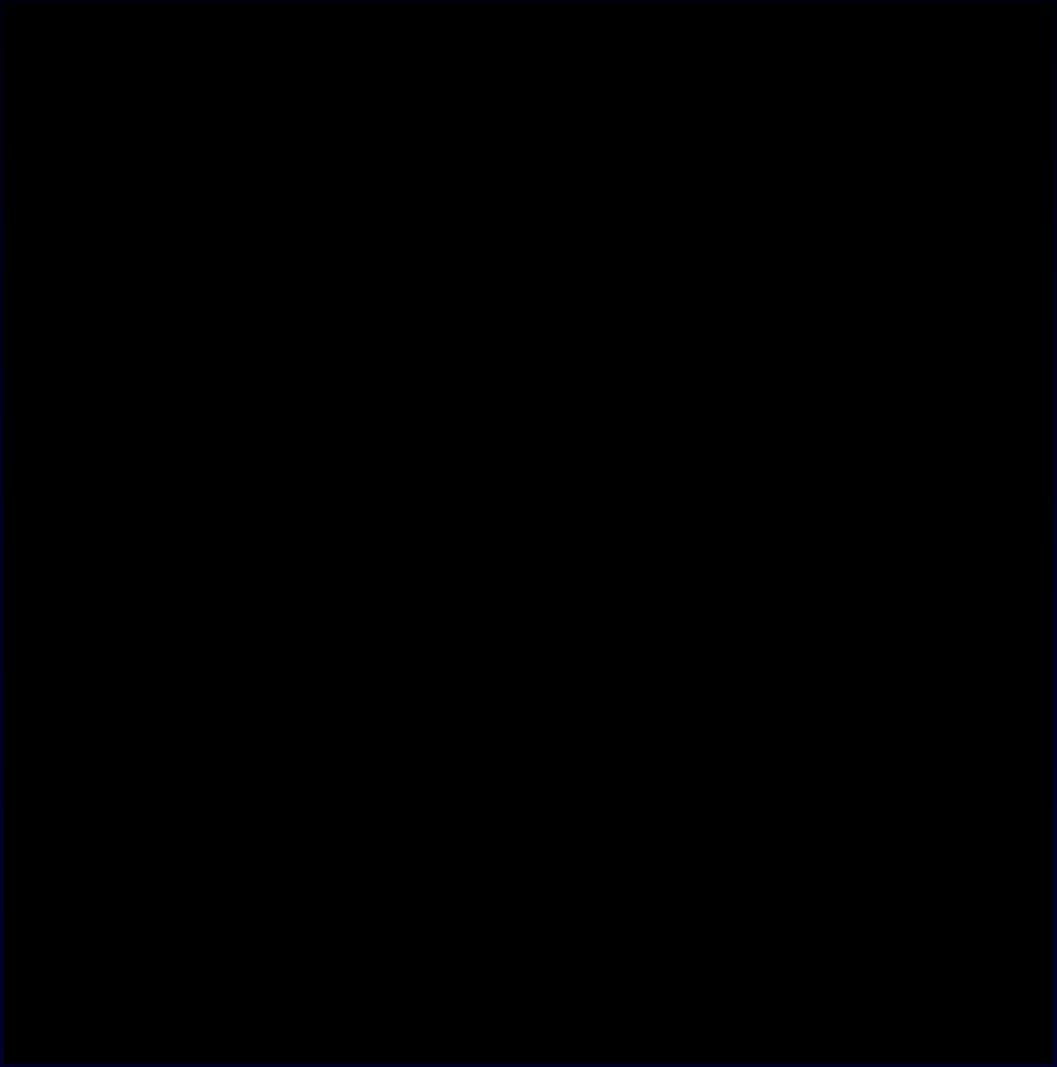


# Szuperantigének

- Nagy mennyiségű T sejtet aktiválnak
- Citokin vihar (IL-1, IL-2, TNF- $\alpha$ , ...)
- életveszélyes autoimmunszerű válasz!

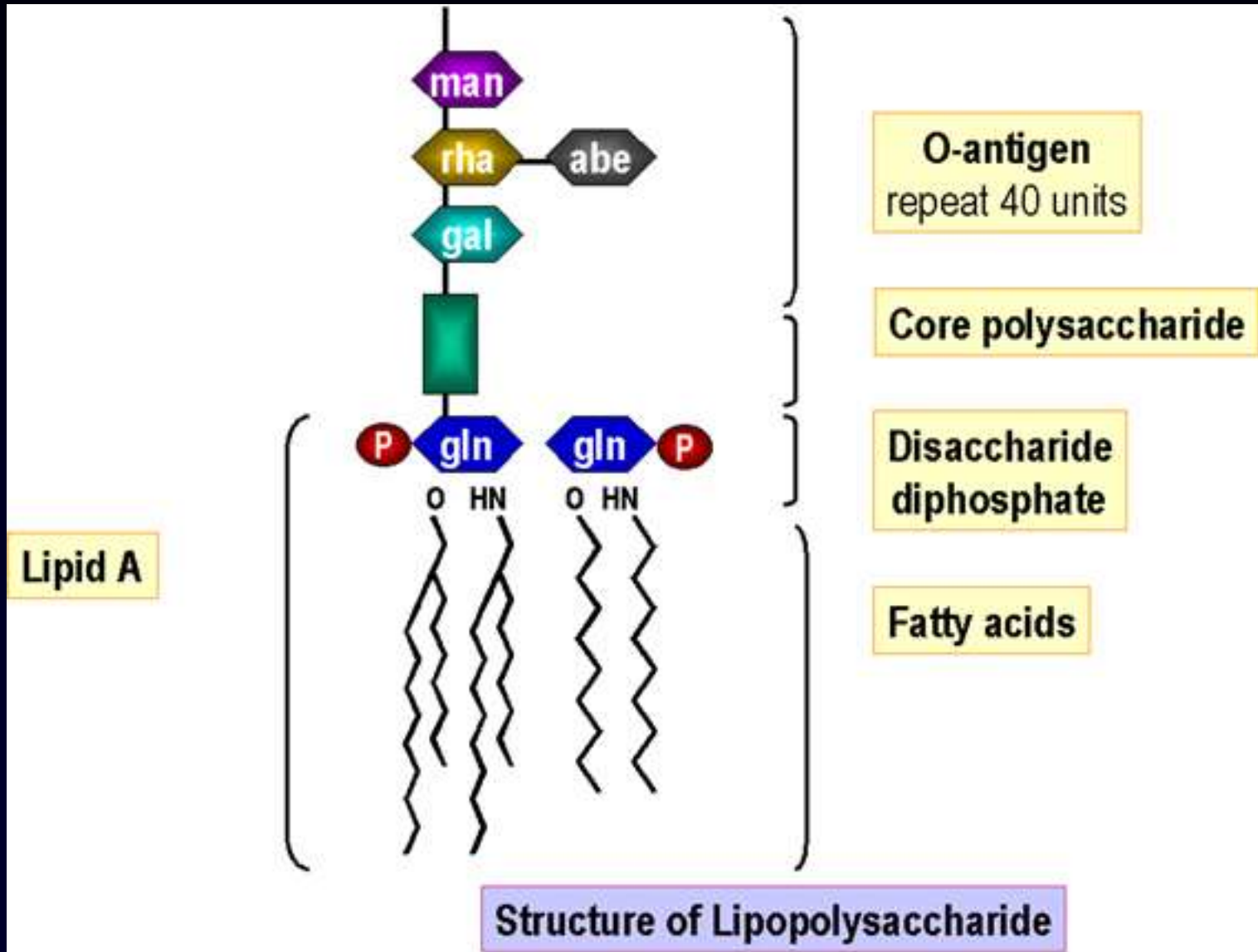
pl. toxikus sokk szindróma toxin (*S. aureus*)  
erythrogén toxin (*S. pyogenes*)

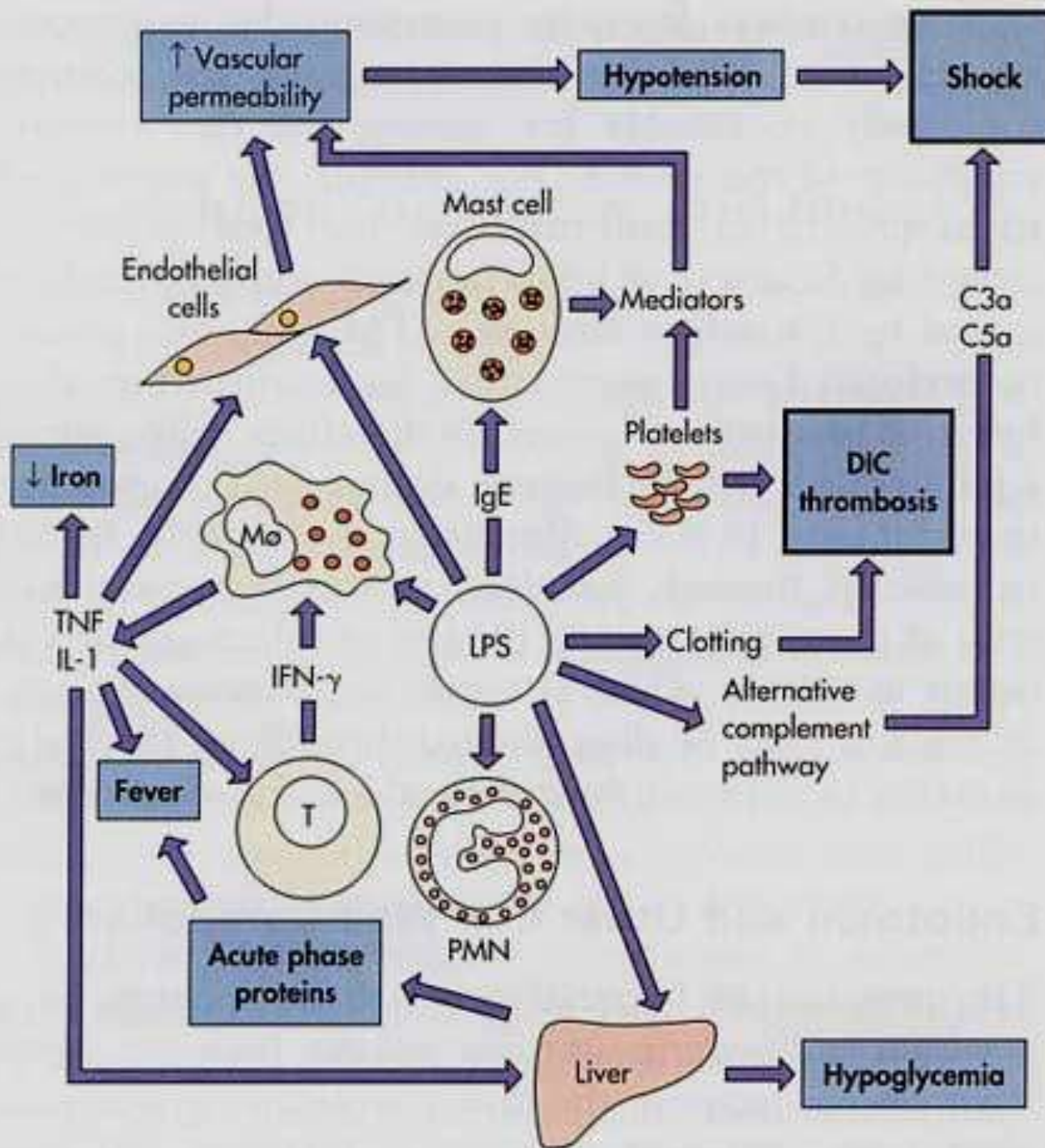






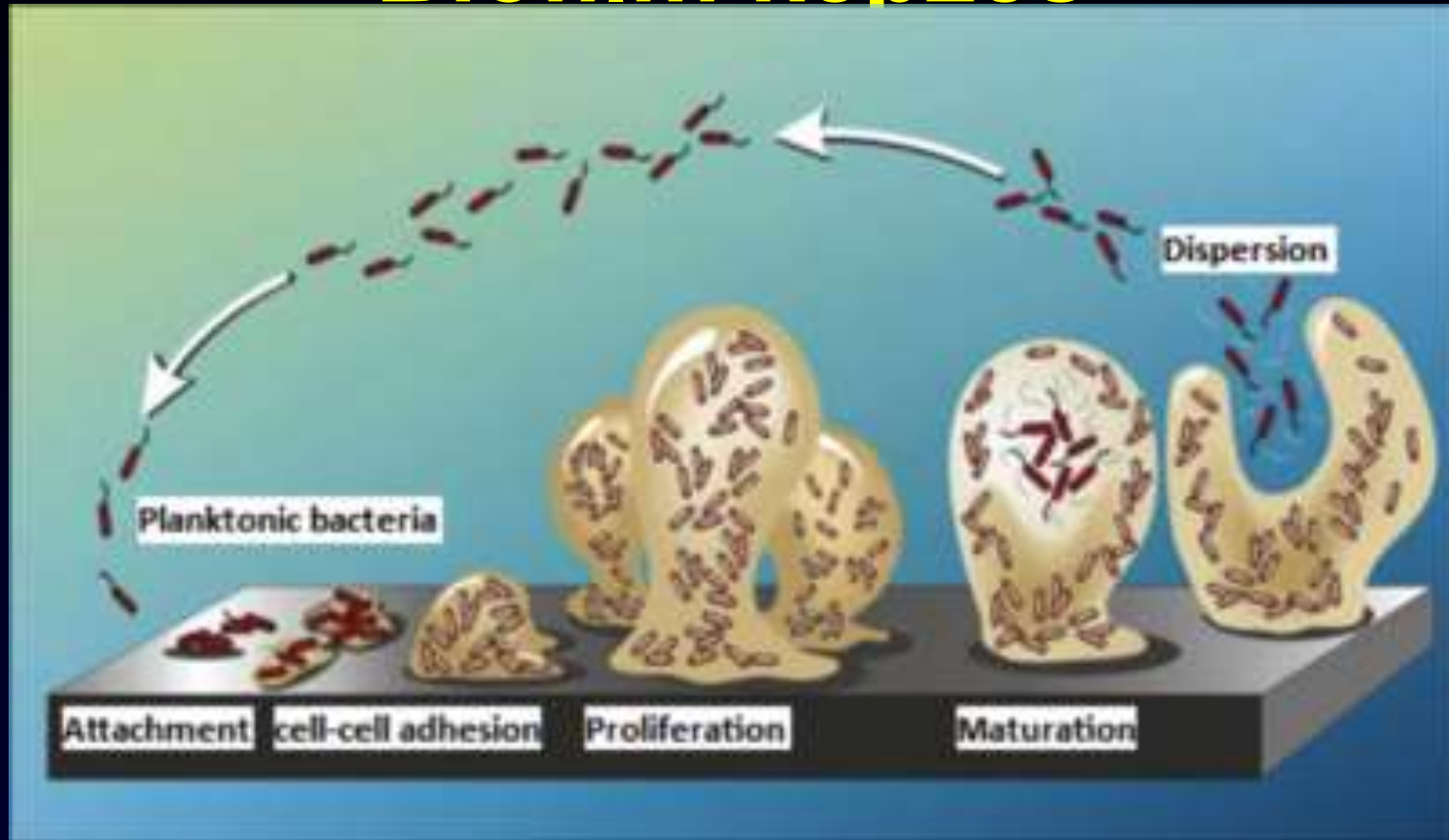
# Endotoxin





# Virulencia faktorok – IV.

## Biofilm képzés



- pl. *Pseudomonas aeruginosa*
- műanyag felszíneken: katéter, kanül, ...



# Fertőzés (infekció)

## Fertőzés típusai

- Akut
  - kimenetel: felgyógyulás vagy halál
- Szubakut
  - elhúzódó manifesztáció
  - pl. szubakut endocarditis
- Krónikus
  - pl. tuberkulózis vagy hepatitis
- Látens
  - tünetmentes (perzisztáló kórokozó)
  - pl. herpes vírus, *Toxoplasma*
  - tünetmentes hordozás! (pl. *Salmonella*, *S. agalactiae*)



# Akut fertőzés szakaszai

- Lappangási időszak (nincsenek tünetek)
- Prodromiális szakasz (aszpecifikus tünetek)
- Akut szakasz (jellegzetes tünetek)
- Rekonvaleszcencia



# A fertőzés rizikófaktorai

Életkor: nagyon fiatal vagy nagyon idős

Általános állapot: életvitel, alultápláltság, alkoholizmus, drog fogyasztás

Foglalkozás: állatorvosok, e.ü. dolgozók, állattenyésztők erdészek, stb.

Genetikai háttér: pl. hajlam a pyogén fertőzésekre

Immunszuppresszió: betegség miatt (AIDS), transzplantáció, kemoterápia

Hormonális változások: diabetes, terhesség

Természetes védelem sérülése: bőr, normál flóra

Kórházi tartózkodás (hospitalizáció):

nozokomiális fertőzések, legyengültség



# A fertőzés forrása

## Exogén

- fertőzött (beteg vagy hordozó) ember, állat
- élettelen környezet: talaj, víz
- kontaminált tárgyak: élelmiszer

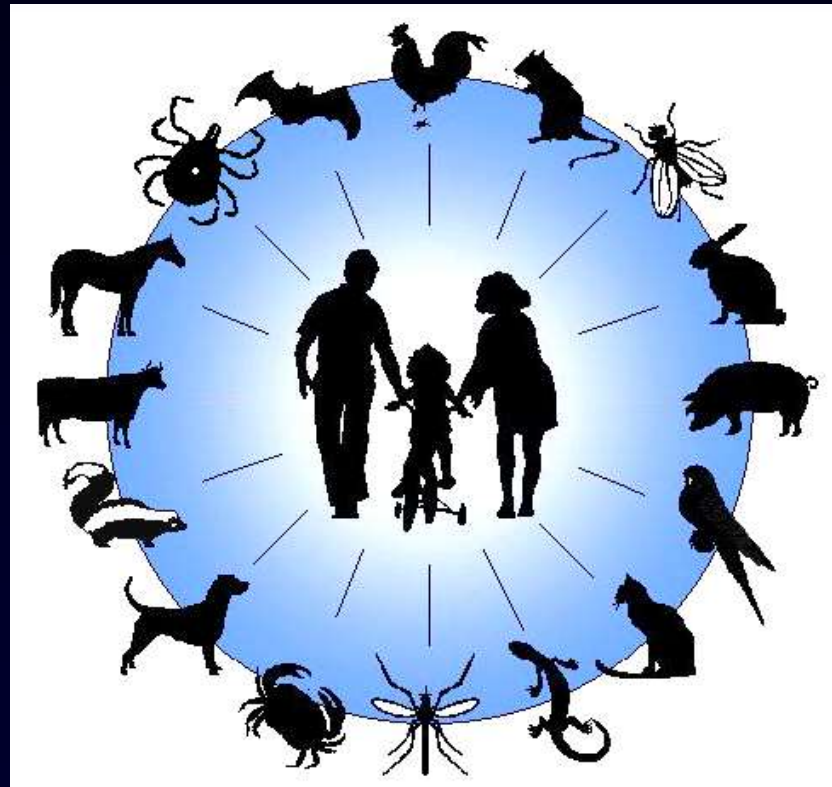
## Endogén

- normál flóra



# Zoonózis

- Állatokról emberre terjedő fertőzés





# A kórokozó bejutása

## Enterális

- kontaminált étel, víz
- pl. *Salmonella*, *Brucella*, *Campylobacter*

## Belégzés

- közvetlenül vagy beszáradt váladékkal
- pl. tuberkulózis, tüdőanthrax, *Coronavirus*



## Bőrön keresztül

- sérülés (pl. tetanusz)
- ízeltlábú vektor (pl. pestis, malária)
- tűvel (iv. drog, iatrogén)

## Szexuális úton (STD)

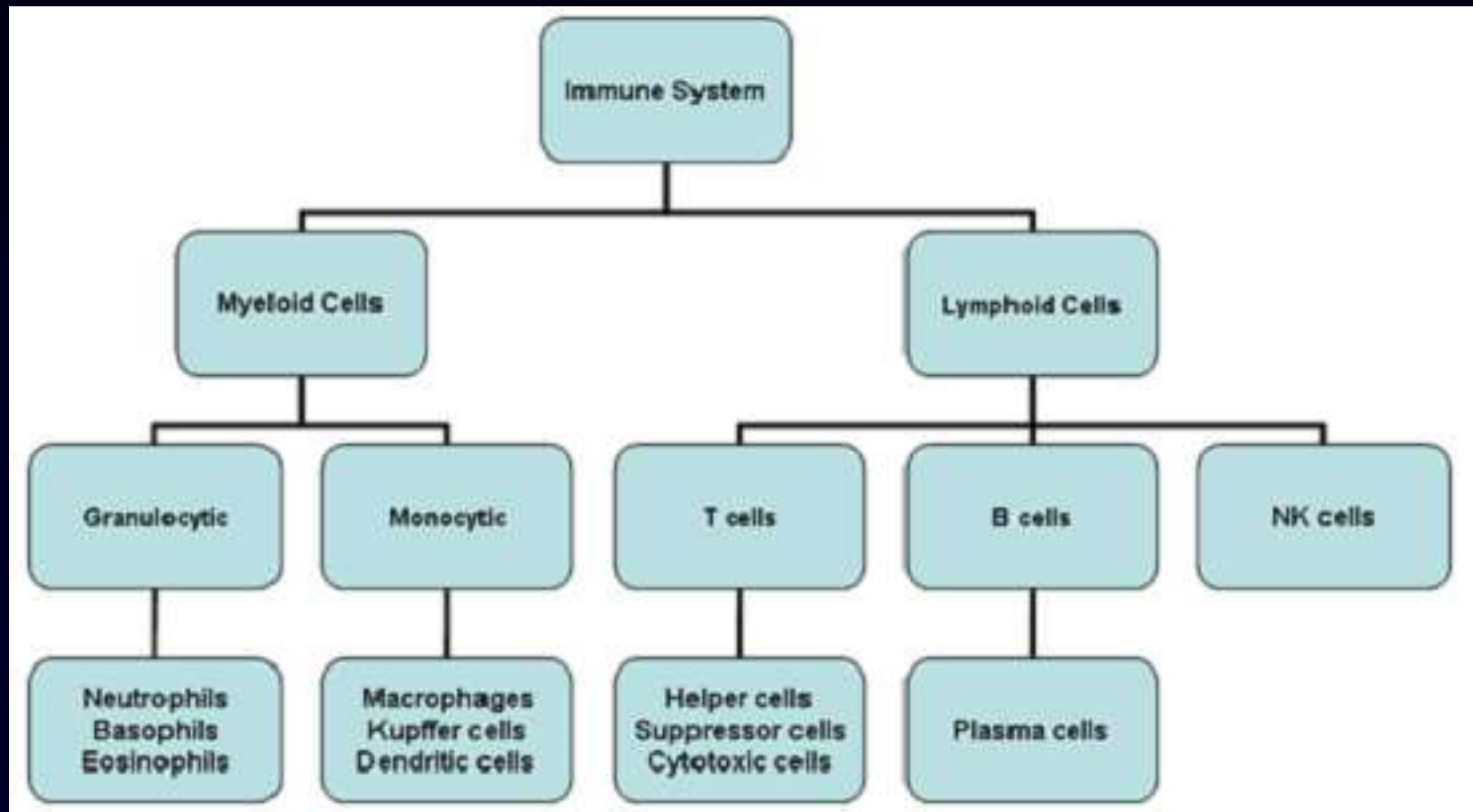
- pl. szifilisz

## Kongenitális

- pl. rubeola, *Toxoplasma*



# Mikroorganizmusokkal szembeni immunitás



# Az immunitás típusai

- ASPECIFIKUS VELESZÜLETETT IMMUNITÁS
- Antigén-independens
- Azonnali válasz
- NINCS immunológiai memória
- SPECIFIKUS SZERZETT IMMUNITÁS
- Antigén függő
- Késleltetett válasz
- VAN immunológiai memória



# Aspecifikus (veleszületett) immunitás

- anatómiai gátak
- humorális faktorok
- celluláris faktorok



# Aspecifikus immunitás – I.

## Fizikai / anatómai védelem

- Mechanikus:
  - bőr, nyálkahártyák (nyák, csillók), perisztaltika; könny, nyál, vizelet lemosó hatása
- Kémiai:
  - lizozim, defenzinek, felületaktív anyagok, zsírsavak
  - könny, nyál, izzadság, orrváladék, gyomorsav (pH)
  - direkt antimikróbás hatás
- Biológiai:
  - normál flóra (bőr, bél)
  - meggátolja a patogének kolonizációját



# Aspecifikus immunitás – II.

## Humorális faktorok

- Komplement rendszer
  - mikróbák lízise & opszonizációja
  - érfal permeabilitás növekedése
- Koagulációs rendszer
  - Gram + baktériumok lízise
- Lactoferrin & transferrin
  - a mikróbák táplálékából elvonja a vasat
- Interferonok
  - vírusszaporodás gátlása
- Interleukin-1
  - láz, akut fázis fehérjék
- Lizozim
  - sejtfal károsítás



# Aspecifikus immunitás – III.

## Celluláris faktorok

- Neutrofil granulociták (PMNs)
  - sejten belüli ölés, szövetkárosítás
- Makrofágok
  - fagocitózis, ölés
  - antigén bemutatás (\*spec. imm.)
- NK sejtek
  - vírusfertőzött sejtek & tumor sejtek ölése
- Eozinofil granulociták
  - paraziták ölése





## Physico-chemical barriers to infections

System/Organ	Active component	Effector Mechanism
Skin	Squamous cells; Sweat	Desquamation; flushing, organic acids
GI tract	Columnar cells	Peristalsis, low pH, bile acid, flushing, thiocyanate
Lung	Tracheal cilia	Mucociliary elevator, surfactant
Nasopharynx and eye	Mucus, saliva, tears	Flushing, lysozyme
Circulation and lymphoid organs	Phagocytic cells NK cells and K-cell LAK	Phagocytosis and intracellular killing Direct and antibody dependent cytotoxicity IL2-activated cytotoxicity
Serum	Lactoferrin and Transferrin	Iron binding
	Interferons	Antiviral proteins
	TNF-alpha	antiviral, phagocyte activation
	Lysozyme	Peptidoglycan hydrolysis
	Fibronectin	Opsonization and phagocytosis
	Complement	Opsonization, enhanced phagocytosis, inflammation



# Specifikus (szerzett) immunitás

- antitest közvetített (humorális)
- sejtközvetített (celluláris)



# Humorális immunitás antitest közvetített

- A mikroorganizmus antigénjeire adott válasz
- Immunglobulinok (Ig): plazmasejtek termelik
- természetes: fertőzés
- mesterséges: aktív immunizálás (védőoltások!)

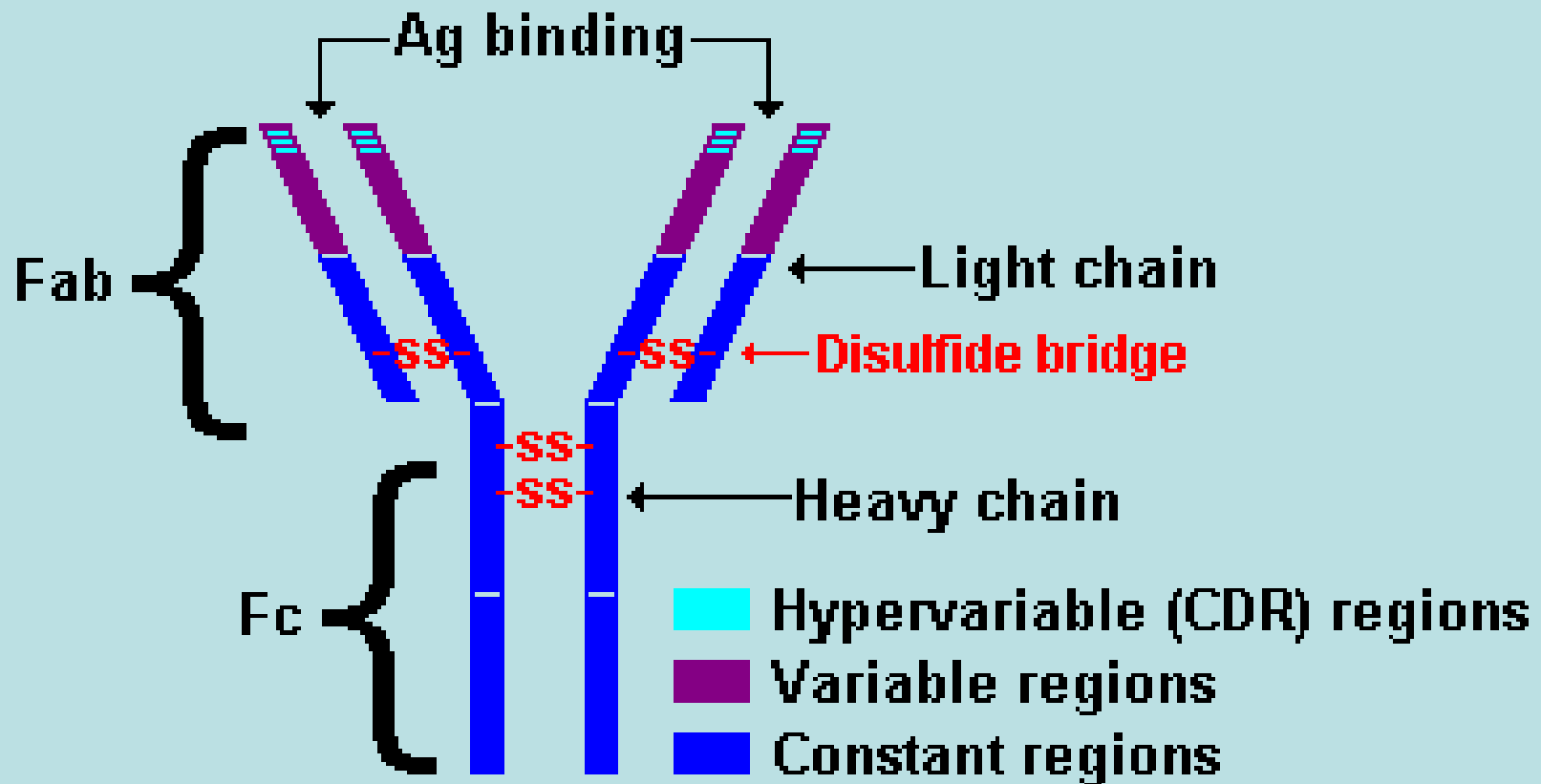


# Bakteriális antigének fajtái

- Strukturális (felszíni)
  - O antigén (Gram - baktériumok LPS-ének cukor láncai)
  - K antigén - tok
  - H antigén - csilló
- Oldott (termelt)
  - enzimek
  - toxinok



# Immunglobulinok



# Az immunglobulinok funkciója

- Antigén (epitóp) kötés
- Effektor funkció
  - komplement kötés → sejt lízis
  - a sejtekhez kapcsolódva bizonyos sejtfunkciók aktivációja (pl. limfociták, fagocita sejtek)

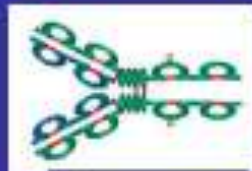


# Immunglobulin osztályok

(A  $C_H$  régió aminosavai alapján )

- IgG

- fő szérum Ig
- az egyetlen Ig, ami átmegy a placentán
- komplement aktiválás

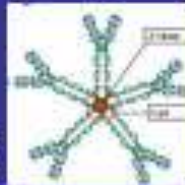


- IgD

- nem jelentős mint szérum Ig

- IgM

- elsőként termelt Ig
- erős komplement aktiválás



- IgE

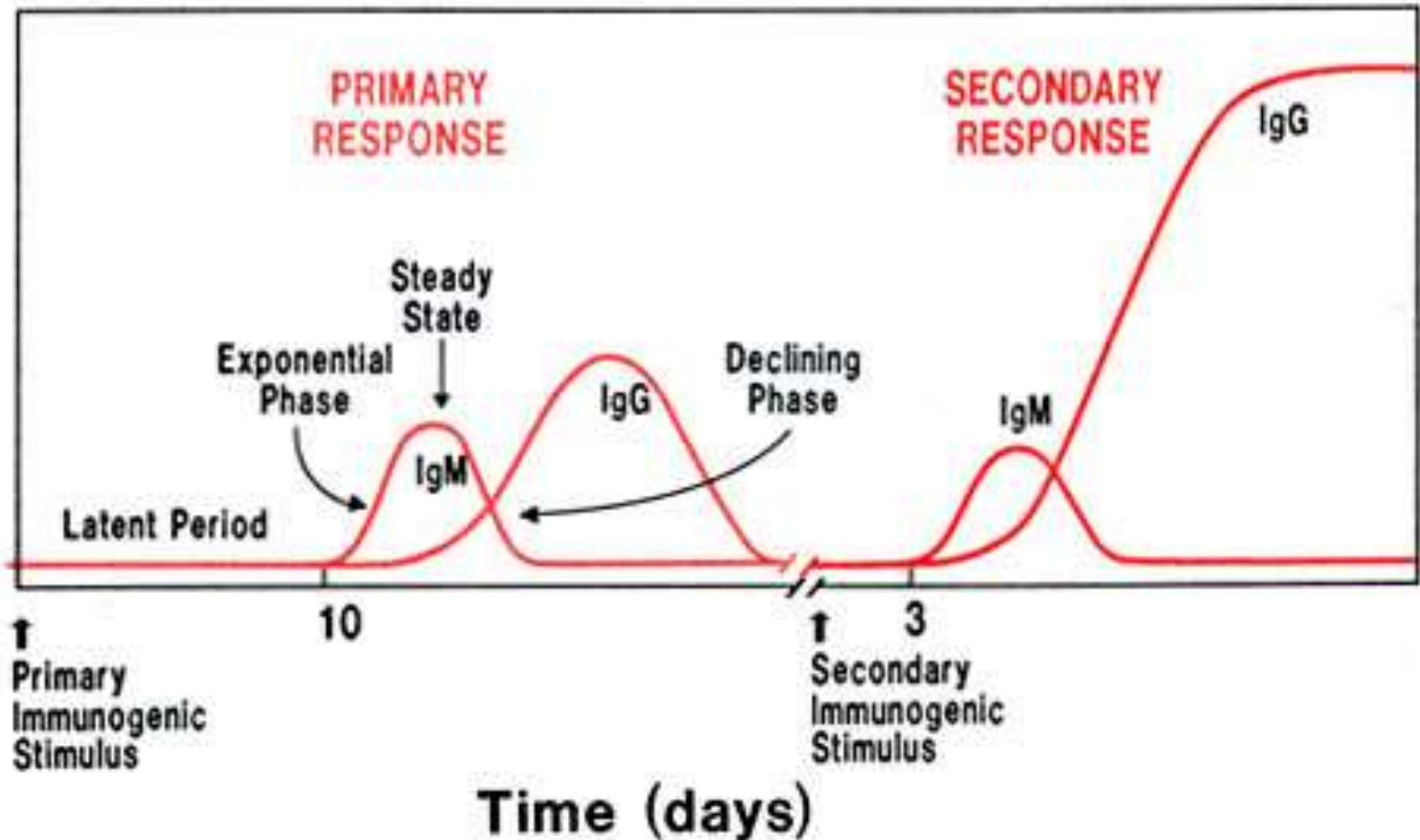
- allergiás reakciókban (bazofilekhez kapcsolódva)
- férgek ellen (eozinofilekhez)

- IgA

- szérumban és váladékokban is (lokális immunitás!)

# Antitestek újrafertőződéskor

Serum Antibody Concentration





# Extracelluláris patogének

- Baktériumok
- Virion
- Gombák
- Protozoonok
- Férgek
- Enzimek, Toxinok



# Intracelluláris patogének

- vírusok
- néhány baktérium
- néhány gomba
- néhány protozoon



# Védekezés a baktériumok ellen

## Veleszületett immunitás

- neutrofilek !!
- gyulladás, gennyesedés

## Ha extracelluláris: humorális immunitás

- legtöbb baktérium !
- fagocitózis, lízis
- neutralizáció (pl. toxint, mozgást)

## Ha intracelluláris (IC): celluláris immunitás

- csak néhány baktérium
- fakultatív IC: Mycobacterium, Brucella, ...
- aktivált makrofágok



# Védekezés a vírusok ellen

## Veleszületett immunitás

- Interferonok !
- NK sejtek (a vírusfertőzött sejt elpusztítása)

## Humorális immunitás

- az extracelluláris virionok ellen
- neutralizáció, opszonizáció
- a vírusok terjedésének megakadályozása

## Celluláris immunitás

- ADCC (=antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)
- makrofágok
- CD4+ és CD8+ T limfociták



# Védekezés a gombák ellen

- elsősorban celluláris immunitás
  - aktivált makrofágok
  - T helper sejtek □ gyulladás
- az antitesteknek alig van szerepük
  - pl. a Cryptococcus tokja ellen
  - pszonizáció



# Védekezés a paraziták ellen

## Protozoonok:

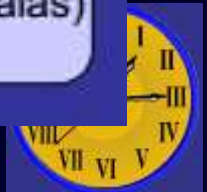
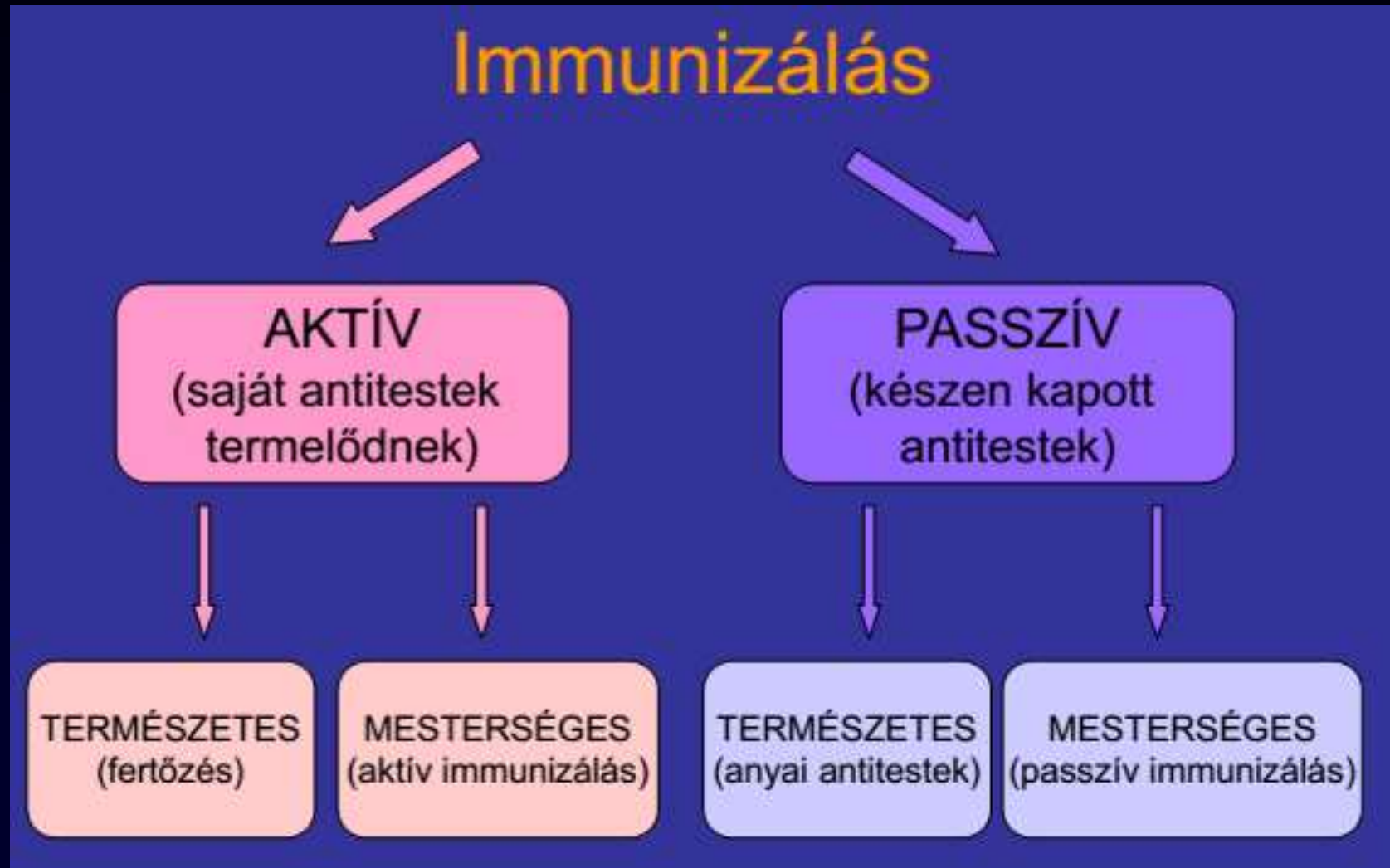
- Sokféle különböző életciklus, előfordulási hely – bonyolult!
- Veleszületett immunitás
  - neutrofilek, makrofágok
- Celluláris immunitás:
  - ha intracelluláris (pl. Toxoplasma)
  - CD4 + T helper sejtek
- Humorális immunitás:
  - ha extracelluláris (pl. Trypanosoma)

## Férgek:

- IgE
- eozinofilek, hízósejtek



# Aktív és passzív immunizálás



# Aktív és passzív immunizálás

## Természetes aktív immunizálás

- Akut vagy látens fertőzés kiállása
- Humorális és celluláris
- Védettség időtartama:
  - élethossziglan: rubeola, sárgaláz
  - rövid időre: influenza, atípusos pneumonia
- Antitestek csak egy szerotípus ellen:
  - egyetlen szerotípus: pl. mumpsz vírus, kanyaró vírus
- Több szerotípus: pl. *Str. pneumoniae* (94 tok típus)
  - változó antigenitás: influenza vírus, *Borrelia*, *Trypanosoma*





# Mesterséges aktív immunizálás

## VÉDŐOLTÁSOK

Vacca = tehén;

- Vaccinia vírus (tehénhimlő) a feketehimlő ellen (*Jenner*)

Követelmények:

- megfelelő védettséget váltson ki
- legyen ártalmatlan és biztonságos
- Feketehimlő eradikációja: 1977 (1980) vakcinálással! és karanténnal
- **Több védőoltásra lenne lehetőség !!**
  - pl. kanyaró, *Leishmania*
- szegény országok, rossz eü. ellátás, társadalmi ellenállás



# Vakcina típusok – I.

## Elő, attenuált

- kisebb mennyiség elegendő
- nagyon jó immunválasz
- attenuálás vegyszerrel vagy sorozatos passzálással
- BCG, MMR

## Inaktivált (elölt)

- nincs fertőzésveszély
- nagyobb mennyiség kell + emlékeztető oltás kell
- általában nincs élethossziglan védettség
- általában csak humorális immunitást vált ki (de: nincs IgA, azaz lokális védelem)
- inaktiválás vegyszerekkel vagy hővel
- influenza, hepatitis A



## Toxoid

- attenuált exotoxin
- diphtheria, tetanus

## Alegység vakcina

- csak a „protektív” antigén
- bakteriális poliszaccharid tok (Hib)
- virális felszíni antigén (HBsAg)
- szintetikus peptidek

## Rekombináns vakcina

- prtotektív antigént kódoló gént más sejtbe juttatnak
- HBV, HPV



# Oltások alkalmazása

## Életkorhoz kötött védőoltások

- általános megelőzés
- pl. DPT, MMR

## Foglalkozáshoz kötött védőoltások

- laboratóriumi dolgozók, állatorvosok, erdészek
- pl. veszettség

## Utazással kapcsolatos védőoltások

- - pl. sárgaláz

## Fertőzési veszély esetén

- hepatitis A (áradások), veszettség (harapás)
- fertőzöttek kontaktjai (diphtheria)



# Életkorhoz kötött kötelező védőoltások 2014-ben Magyarországon

Folyamatos oltások			
Oltás	Életkor		Megjegyzés
	Kötelező	Önkéntes	
BCG	0-4 hét		szülészeti intézményben
DTPa + IPV + Hib + PCV13	2 hónap	2 hónap	a 2014.01.01. és 2014.06.30. között született csecsemők önkéntes PCV13 védőoltásban részesülhetnek, a 2014.06.30 után született csecsemők számára a PCV13 védőoltás kötelező
DTPa + IPV + Hib	3 hónap		
DTPa + IPV + Hib + PCV13	4 hónap	4 hónap	a 2014.01.01. és 2014.06.30. között született csecsemők önkéntes PCV13 védőoltásban részesülhetnek, a 2014.06.30 után született csecsemők számára a PCV13 védőoltás kötelező
PCV13		15 hónap	a 2012.10.01. és 2013.09.30. között született, önkéntesen alapimmunizálásban részesült gyermekek emlékeztető oltása
MMR	15 hónap		
DTPa + IPV + Hib	18 hónap		
DTPa + IPV	6 év		



<b>*Kampányoltások</b>			
	<b>Kötelező</b>	<b>Önkéntes</b>	
<b>MMR revakcináció</b>	<b>11 év</b>		szeptember hónapban az általános iskolák VI. osztályában (6. évfolyamot végzők)
<b>dTap emlékeztető oltás</b>	<b>11 év</b>		október hónapban az általános iskolák VI. osztályában (6. évfolyamot végzők)
<b>Hepatitis B</b>	<b>12 év</b>		a 2013/2014. tanévben, március hónapban az általános iskolák VII. osztályában (7. évfolyamot végzők) II. oltása
		a 2014/2015. tanévben, szeptember hónapban az általános iskolák VII. osztályában (7. évfolyamot végzők) I. oltása	
<b>HPV</b>		<b>12 év (leányok)</b>	az I. oltás október hónapban az általános iskolák VII. osztályában (7. évfolyamot végzők)

BCG = Bacillus Calmette-Guérin/tuberculosis elleni oltóanyag

DTPa = diftéria-tetanusz-acelluláris pertussis komponenseket tartalmazó oltóanyag

Hib = Haemophilus influenzae b elleni oltóanyag

IPV = inaktivált poliovírus vakcina

PCV13 = 13-valens konjugált pneumococcus vakcina

MMR = morbilli-mumpsz-rubeola elleni vakcina

dTap = diftéria-tetanusz-acelluláris pertussis komponenseket tartalmazó oltóanyag újraoltás céljára

HPV = humán papillamavírus elleni oltóanyag



# Ingyenesen kérhető / adható védőoltások

## Influenza oltás

- influenza szezon előtt
- minden évben új összetétel (2A:H1N1 és H3N2 & 1B)

## Hepatitis B oltás

- betegek vagy hordozók szexuális partnerei
- vesedializáltak

## Kullancsencephalitis ellen

- aki sokat kirándul
- Tetanusz ellen
- akik 1941 előtt születtek

## Bárányhimlő ellen

- idegrendszeri komplikációkat megelőzendő
- rizikócsoportba tartozóknak



# Utazással kapcsolatos védőoltások

Sárgaláz	élő, attenuált vírus
Hastífusz	élő vagy elölt <i>S. typhi</i>
Diphtheria*	toxoid
Gyermekbénulás	inaktivált vírus
Hepatitis A	inaktivált vírus
Hepatitis B	rekombináns vírus
Meningitis epidemica	<i>Neisseria meningitidis</i> tok
	poliszaccharid
Veszettség	inaktivált vírus
Japán-B encephalitis	inaktivált vírus





# Ellenjavallatok védőoltásra

- Láz (akut fertőzés)
- Immunszuppresszió
  - élő, attenuált vakcinát tilos adni
- Terhesség (+/-)
- Allergia
  - korábbi ismert túlérzékenységi reakció
  - tojásban készített vírus-vakcinák (influenza)



# Passzív immunizálás

## Természetes passzív immunizálás

- Anyai immunglobulinok
- Placentán át: IgG
  - kb. 6 hónapig védettséget biztosít azok ellen, amelyen IgG-je volt az anyának
- Védőoltást nem szabad túl korán beadni!
- Szoptatáskor: IgA



# Mesterséges passzív immunizálás

Állatokban vagy emberben termelt immunglobulinok adása

- Ha a fertőzési veszély fennáll, és nincs idő a saját antitest termelésére
- harapás (veszettség)
- földdel szennyezett mély, szúrt seb (tetanusz)
- fertőzöttek kontaktjai (hepatitis B)
- Előnye:
  - azonnali védelmet biztosít
- Hátrányai:
  - rövidtávú védelem (néhány hét)
  - túlérzékenységi reakció veszélye



# Passzív vakcinák típusai – I.

Homológ = humán eredetű

- Normál immunglobulin
- több véradó plazmájának keveréke
- magas ellenanyag szint a populációban gyakori mikrobák ellen, vagy védőoltás miatt
  - hepatitis A

Specifikus immunglobulin (IgG)

- hiperimmunizált személyek
- fertőzést frissen átvészelt személyek
- példák:
  - TETIG (anti-tetanusz)
  - VZIG (anti - varicella zoster)



# Passzív vakcinák típusai- II.

Heterológ = állati eredetű

- Nagytestű állatokból (ló)
- Nagyon hamar kiürül (<2 hét)
- Idegen fehérjéket tartalmaz(hat)
- Szérumbetegség veszélye
- Van az illetőnek allergiája (asthma, ekcéma)?
- Kapott az illető állati szérumot korábban?
- Allergiapróba!



# Túlérzékenységi reakciók

- amikor az immunválasz okoz károsodást



# Túlérzékenységi reakciók típusai

	I. típusú	II. típusú	III. típusú	IV. típusú
<b>Név</b>	Anaphylaxiás	Citotoxikus	Immunkomplex- mediált	Sejtközvetített / késői
<b>Idő</b>	15-30 perc	Néhány óra	Néhány óra	48-72 óra
<b>Példák</b>	szénanátha, asthma	Rh- inkompatibilitás	szérumbetegség, glomerulonephritis	kontakt dermatitis
<b>Eredeti szerepe</b>	Paraziták ellen	Lízis & phagocytosis	akut gyulladás	IC baktériumok, vírusok, gombák ellen



# Gyógyszer allergia

- Mind a négy mechanizmus lehet
- Legfontosabb allergének:
- antibiotikumok (penicillin!)
- szalicilátok
- barbitálok
- opiátok





# I. típusú - Anaphylaxiás

- Oldott antigének ellen termelődött IgE hízósejtek és basophilek felszínére tapad
- Vazoaktív mediátorok termelése
- Allergének: gyógyszerek, állati szőr, pollen
- Lokális reakció:
  - szénanátha, asthma, csalánkiütés
- Anaphylaxiás sokk
- Szérum sokk



# II. típusú - Citotoxikus

- Sejtfelszínen antigének fejeződnek ki
- IgM és IgG a sejtfelszínre tapadnak
- komplement-mediált sejtlízis
- antitest-dependens celluláris citotoxicitás (ADCC)
- Példák:
- Rh inkompatibilitás („blue baby”)  $r^{\wedge}$
- Autoimmun hemolitikus anémia **B**
- Chagas kór (*Trypanosoma*)



# III. típusú - Immunkomplex reakció

- Fölös mennyiségű antigén bekerülése «=> túl sok keringő immunkomplex «=> lerakódás a vese kapillárisokban vagy az artériákban «=> lokális gyulladás
- Példák:
- **akut glomerulonephritis** (*S. pyogenes*, HBsAg)
- **infektív endocarditis** (*Staphylococcus*)
- **Autoimmunitás: rheumatoid arthritis**
- Szérumbetegség (állati szérum)
- Allergiás alveolitis (gomba antigének belégzése, pl. *Aspergillus*)



# IV. típusú - Sejtközvetített vagy késői típusú

- T limfociták → citokinek, lymphokinek → makrofágok, mononukleáris sejtek → gyulladás, granulóma képzés, fibrózis

Példák:

- kontakt dermatitis (pl. nikkel allergia)
- Diagnosztikus bőrpróbák (pl. **tuberkulin próba**)

