

# EXTRACELLULÁRIS PATOGÉNEK ELLENI IMMUNVÁLASZ

Bácsi Attila  
etele@med.unideb.hu

Debreceni Egyetem, ÁOK  
Immunológiai Intézet

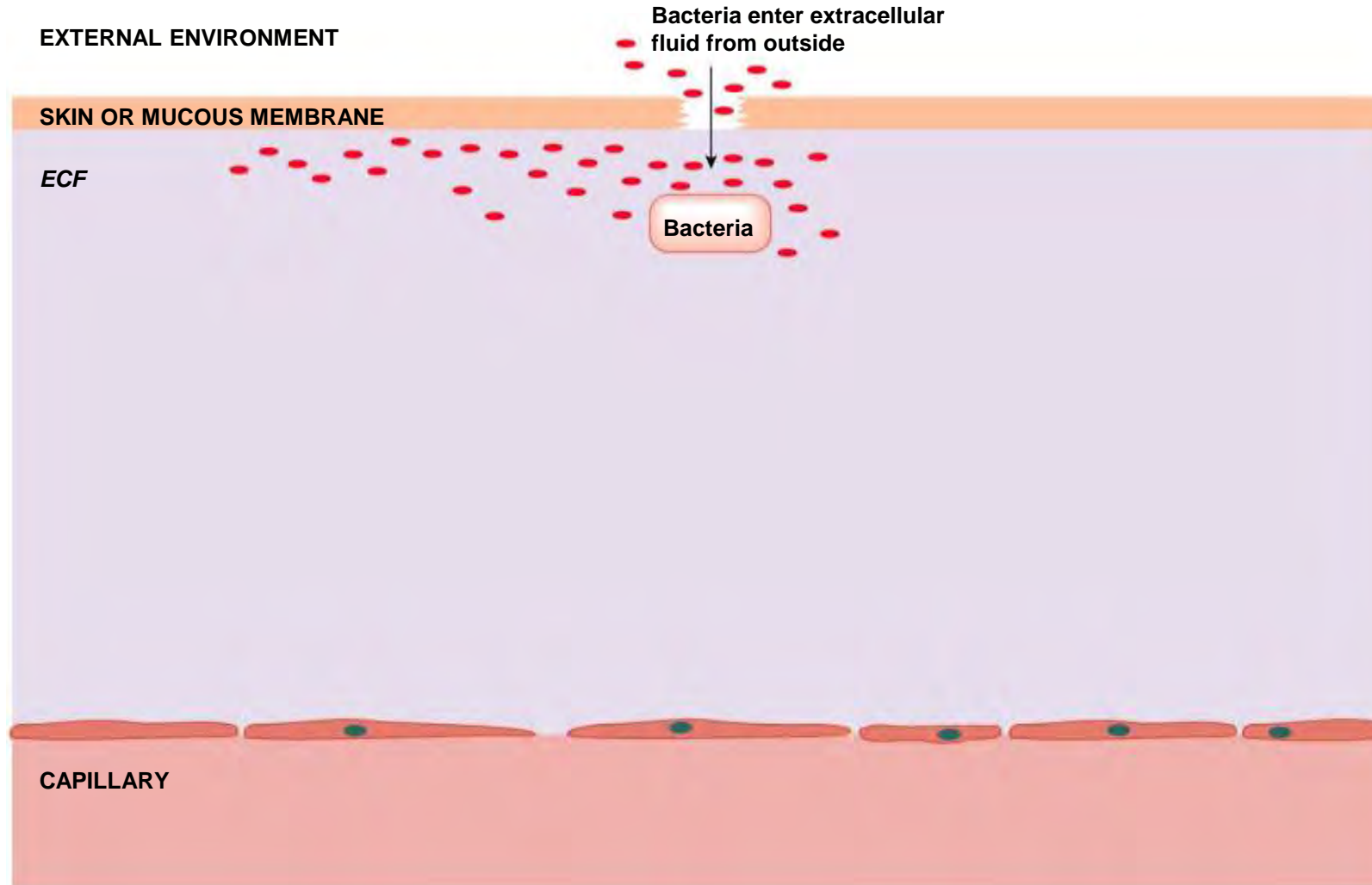
# AZ EXTRACELLULÁRIS BAKTÉRIUMOK ÁLTAL KIVÁLTOTT IMMUNVÁLASZOK

# A bőr és a nyálkahártyák elhatárolják a testet a külső környezetétől

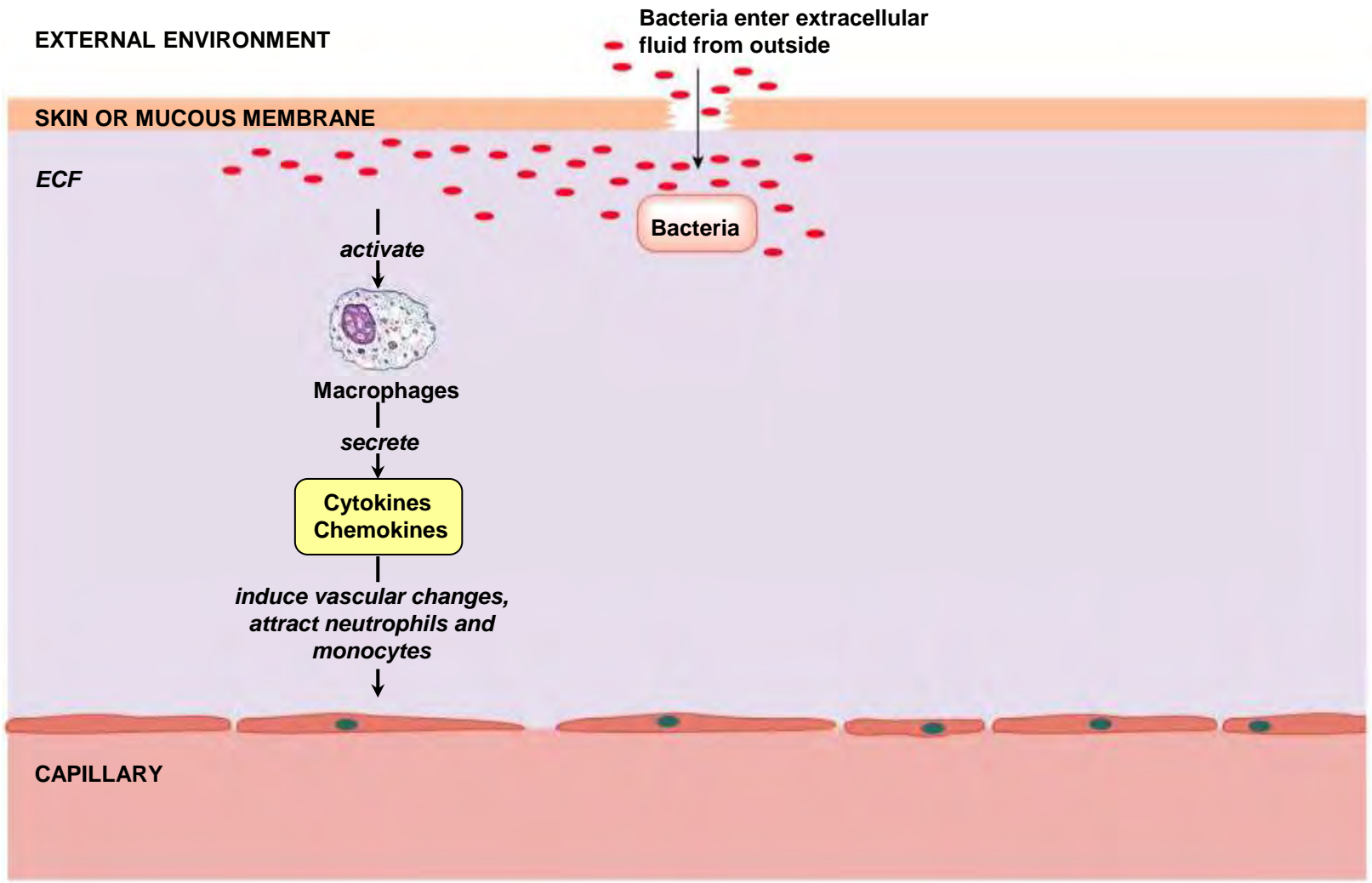
	<b>Skin</b>	<b>Gastrointestinal tract</b>	<b>Respiratory tract</b>	<b>Urogenital tract</b>	<b>Eyes</b>
<b>Mechanical</b>	<b>Epithelial cells joined by tight junctions</b>				
	<b>Flow of fluid, perspiration, sloughing off of skin</b>	<b>Flow of fluid, mucus, food, and saliva</b>	<b>Flow of fluid and mucus, e.g., by cilia Air flow</b>	<b>Flow of fluid, urine, mucus, sperm</b>	<b>Flow of fluid, tears</b>
<b>Chemical</b>	<b>Sebum (fatty acids, lactic acid, lysozyme)</b>	<b>Acidity, enzymes (proteases)</b>	<b>Lysozyme in nasal secretions</b>	<b>Acidity in vaginal secretions Spermine and zinc in semen</b>	<b>Lysozyme in tears</b>
	<b>Antimicrobial peptides (defensins)</b>				
<b>Microbiological</b>	<b>Normal flora of the skin</b>	<b>Normal flora of the gastrointestinal tract</b>	<b>Normal flora of the respiratory tract</b>	<b>Normal flora of the urogenital tract</b>	<b>Normal flora of the eyes</b>

Figure 1.6 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

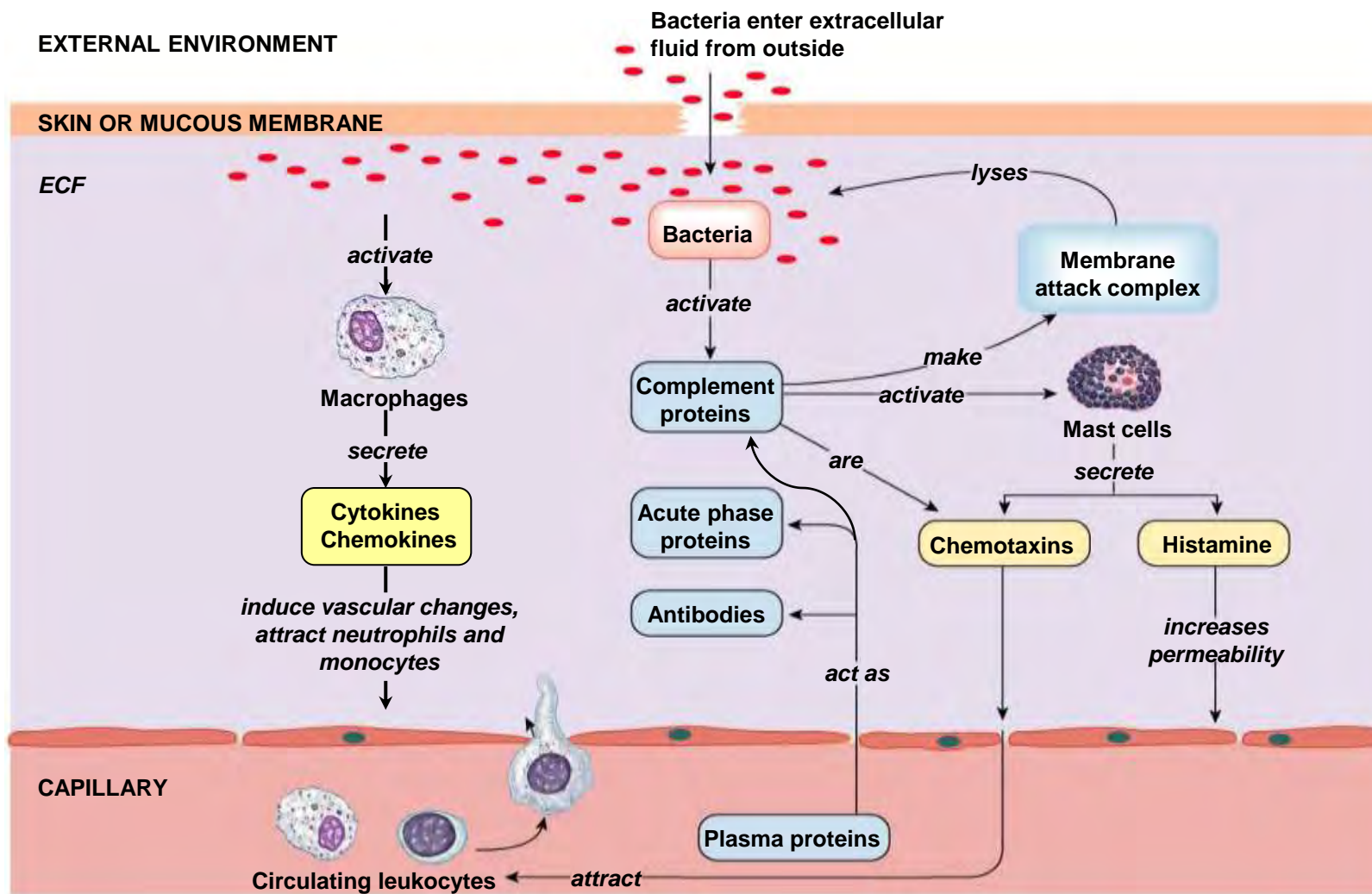
# Az extracelluláris baktériumok elleni veleszületett immunválaszok I.



# Az extracelluláris baktériumok elleni veleszületett immunválaszok II. Fagocitózis



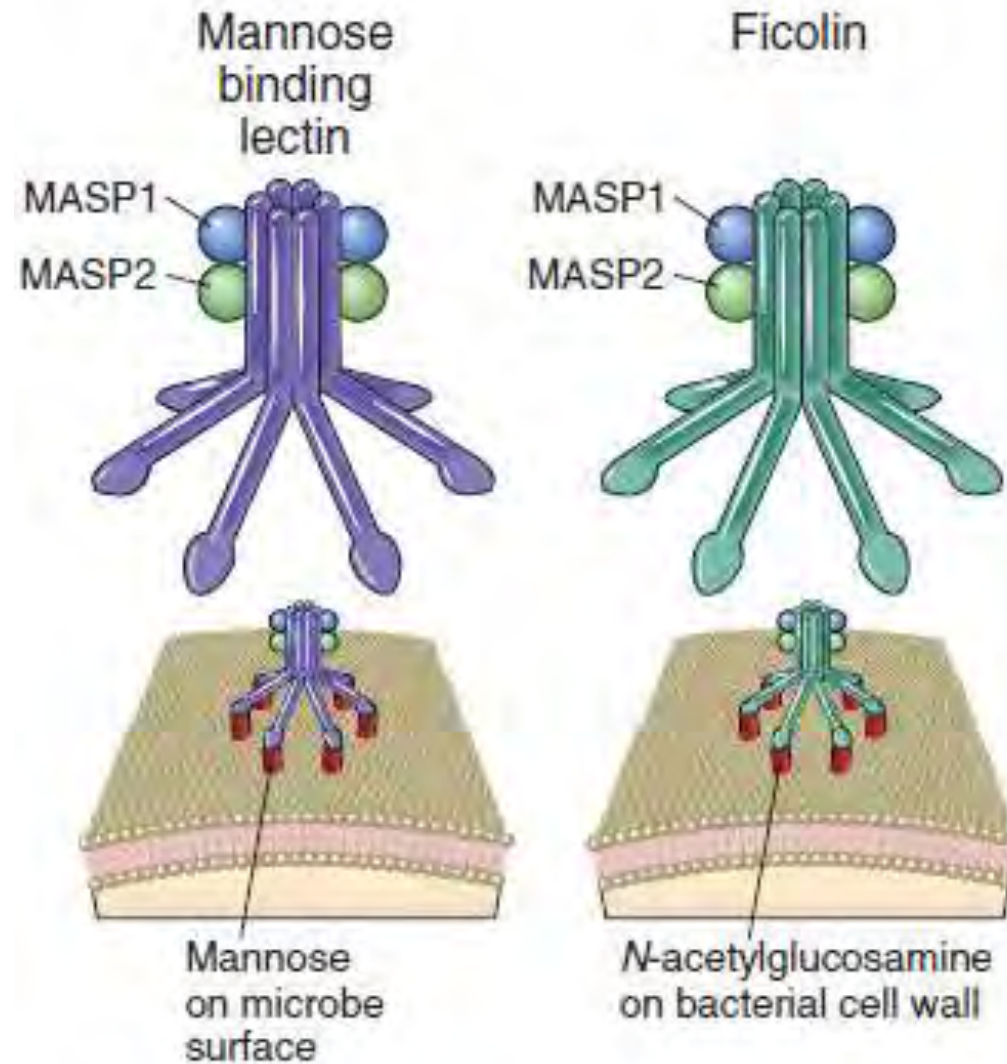
# Az extracelluláris baktériumok elleni veleszületett immunválaszok III. Komplement aktiváció



C3a, C5a



# A lektin útvonal: a mannóz-kötő lektin a mannózhoz, a fikolin az N-acetilglükózaminhoz kötődik



# A C-reaktív protein is aktiválja a klasszikus útvonalat

A C1 ugyanolyan módon képes kötődni a C-reaktív proteinhez, mint az IgM antitesthez

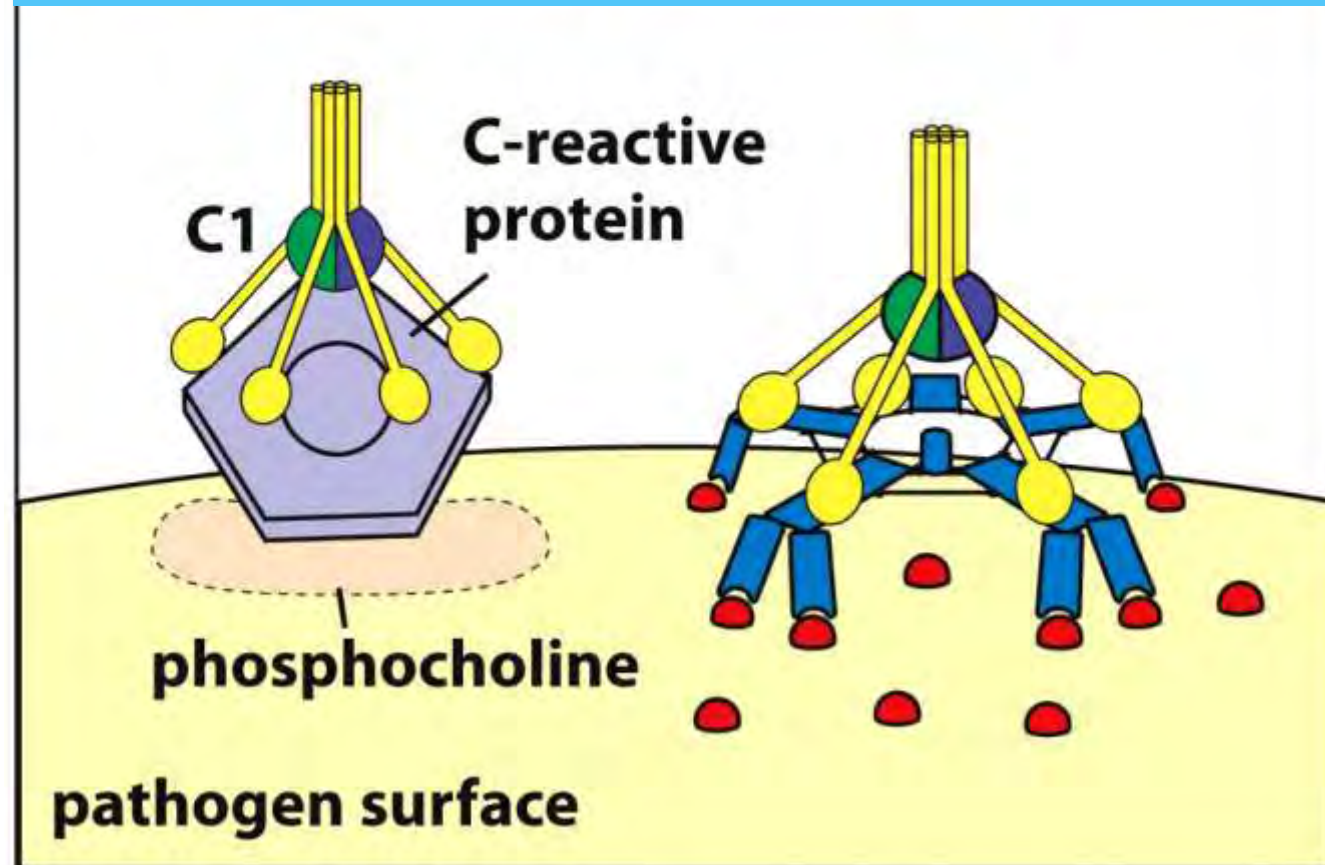
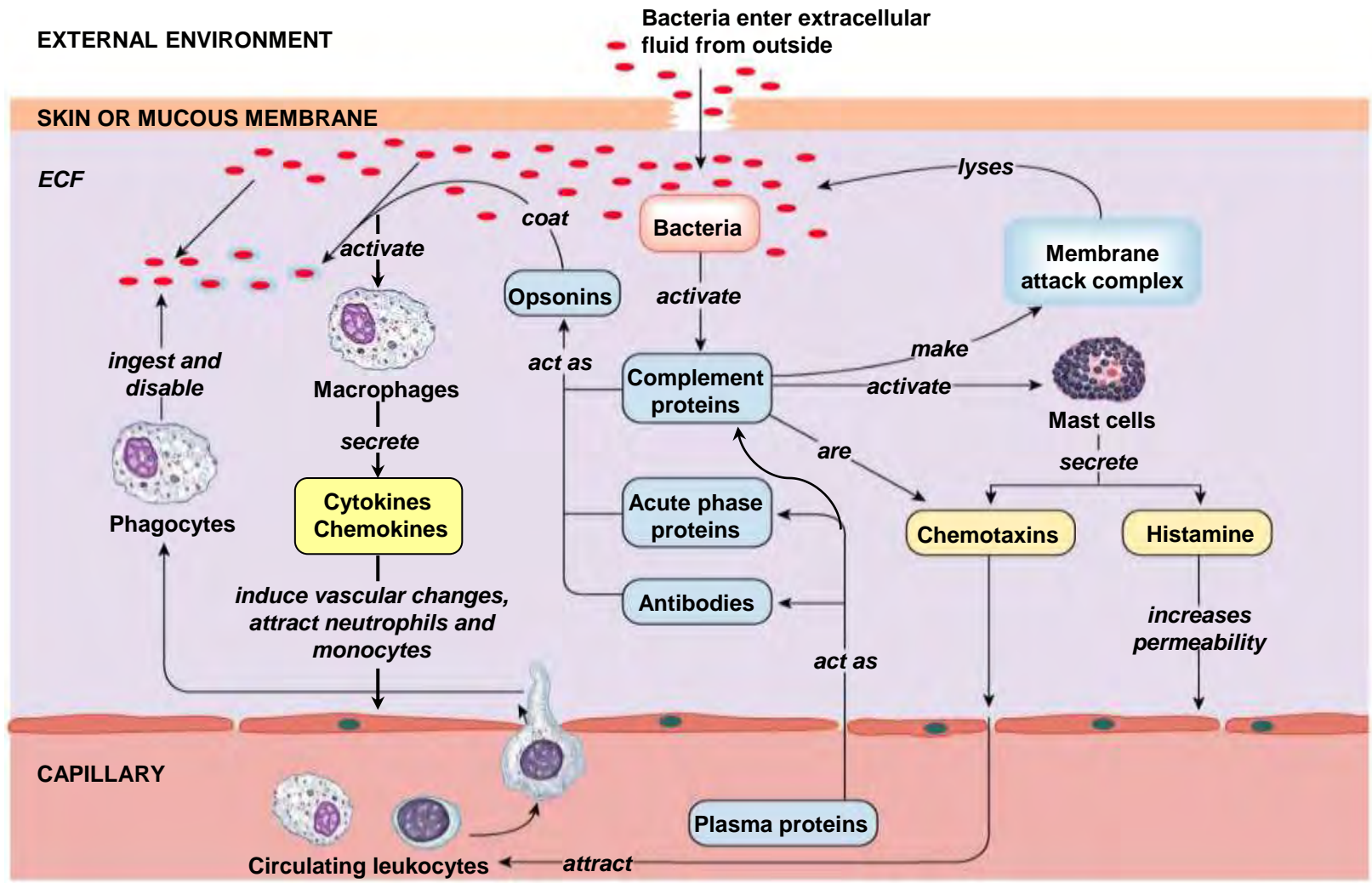


Figure 9.31 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



# Az extracelluláris baktériumok elleni veleszületett immunválaszok IV. Gyulladás



**A neutrofilok a csontvelőben „tárolódnak”,  
majd nagy számban vándorolnak a fertőzés helyére**

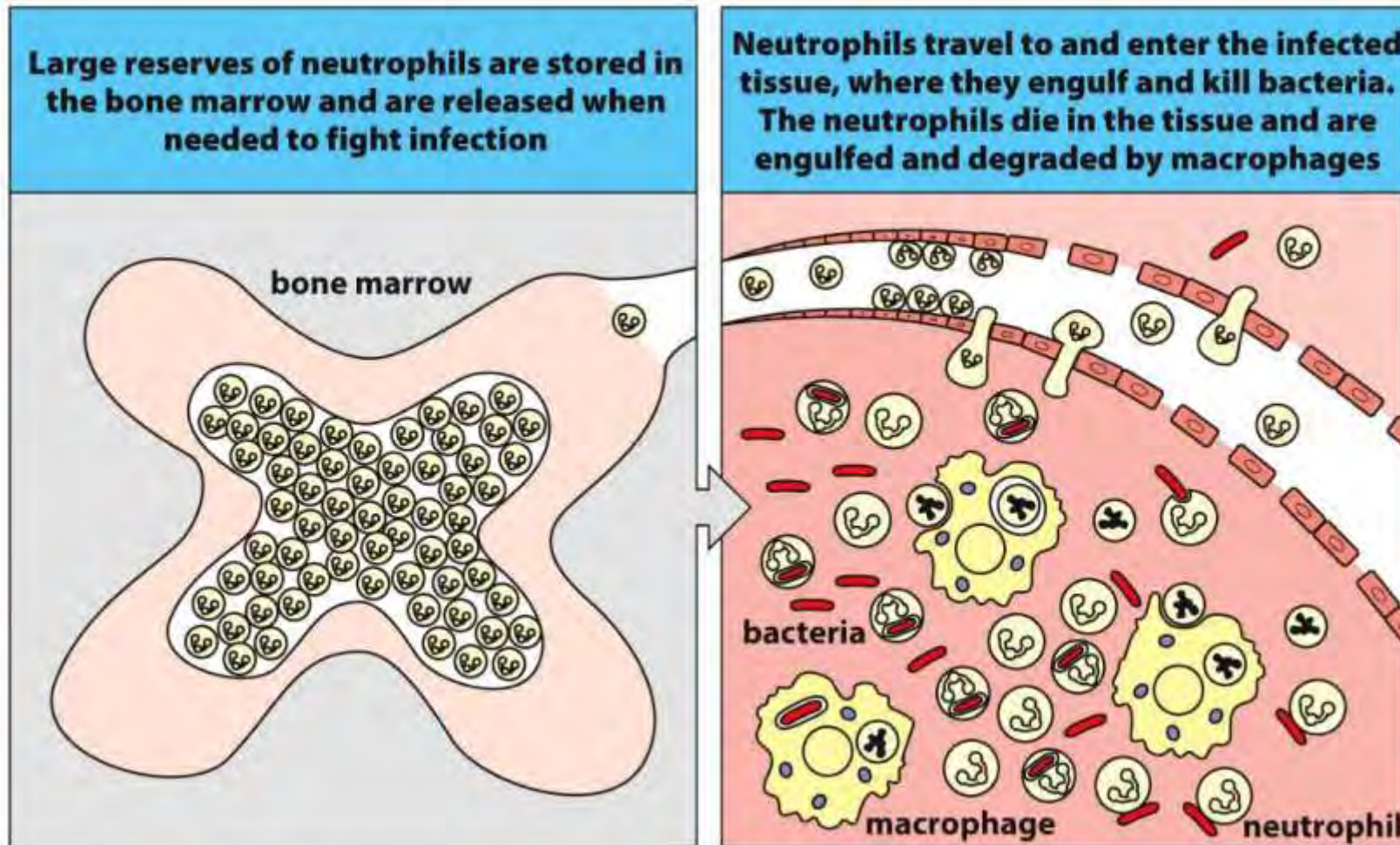
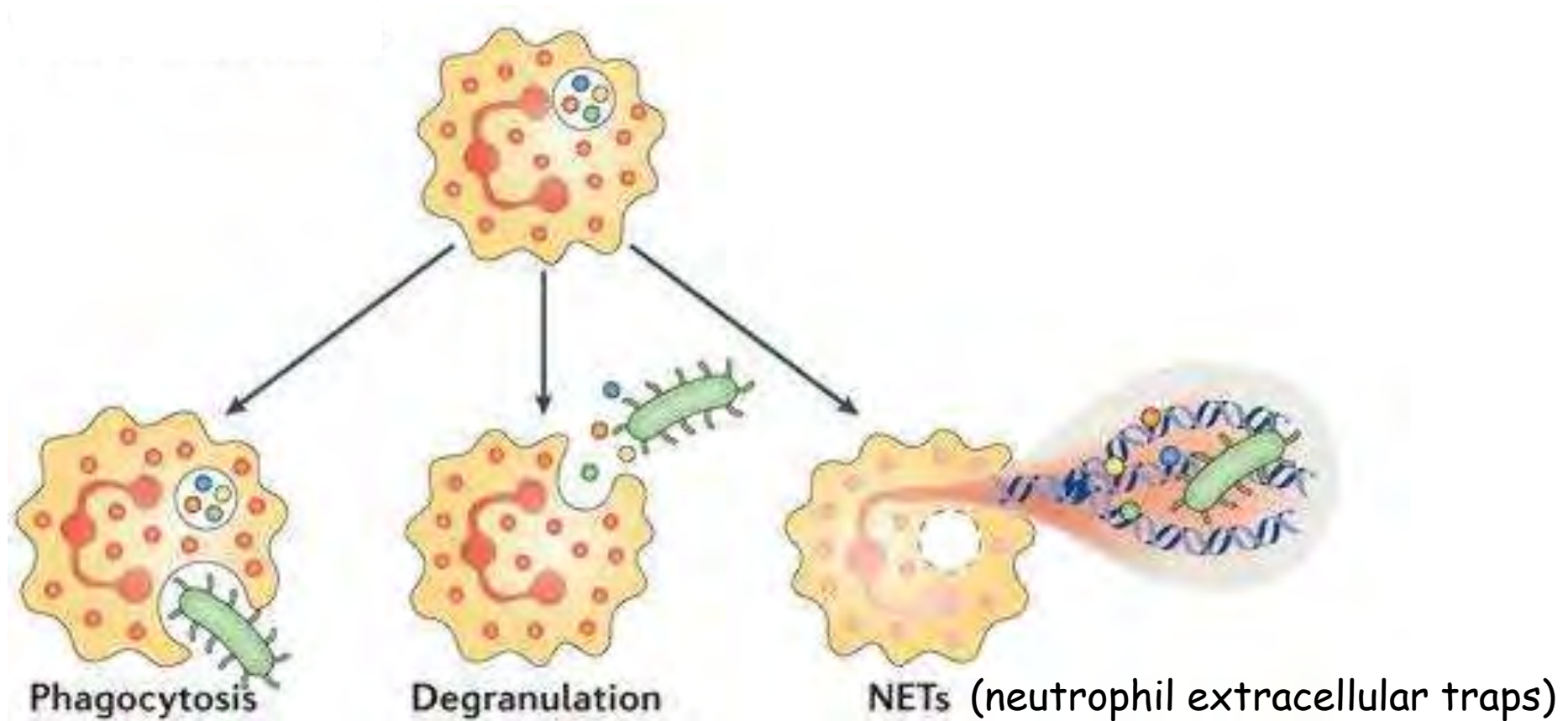


Figure 1.15 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# A neutrofilek általi ölés mechanizmusai

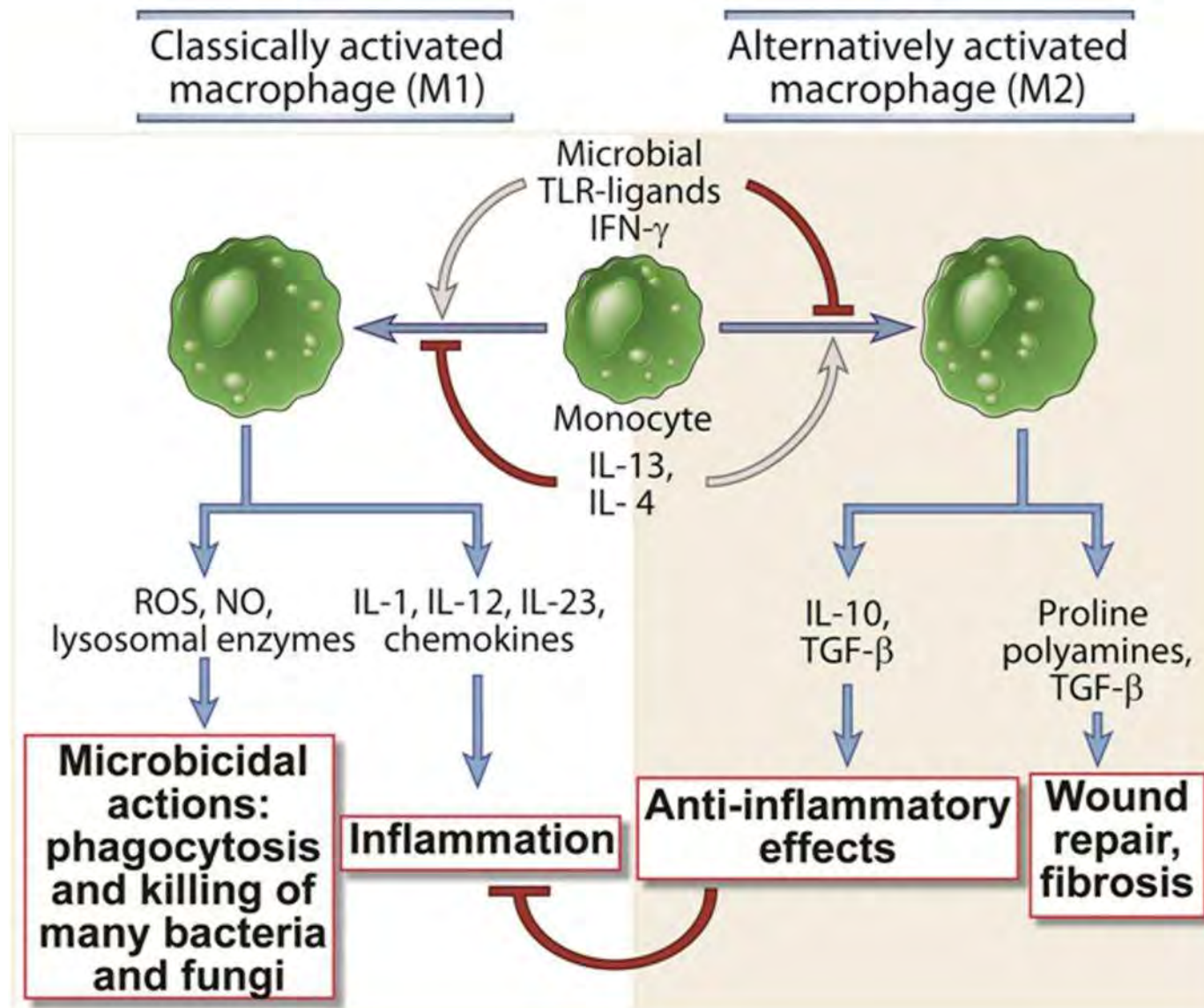


katepszin, defenzin, laktoferrin,  
lizozim, NADPH oxidáz, iNOS  
mieloperoxidáz, elasztáz

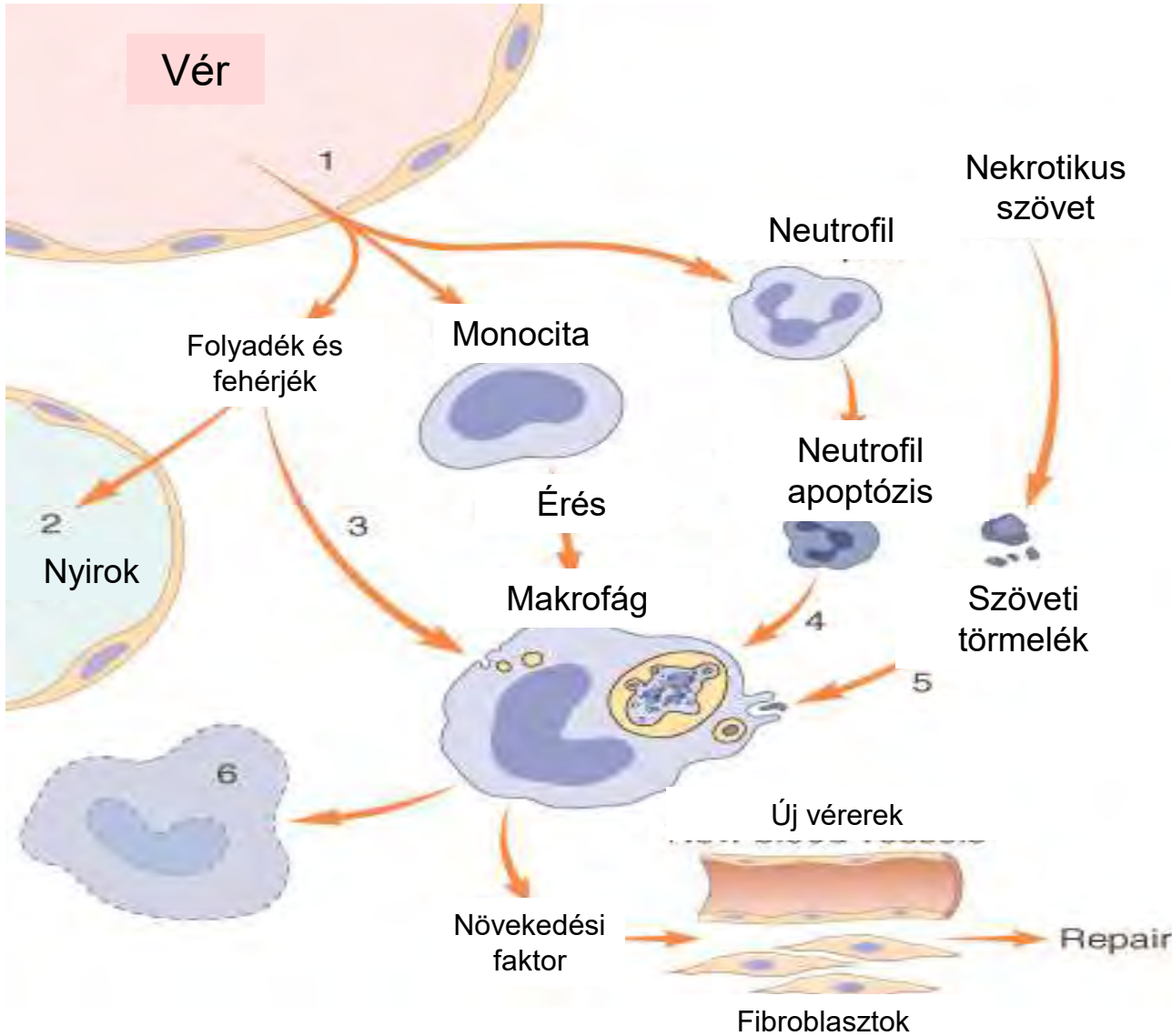
DNS, katepszin, laktoferrin  
mieloperoxidáz, elasztáz



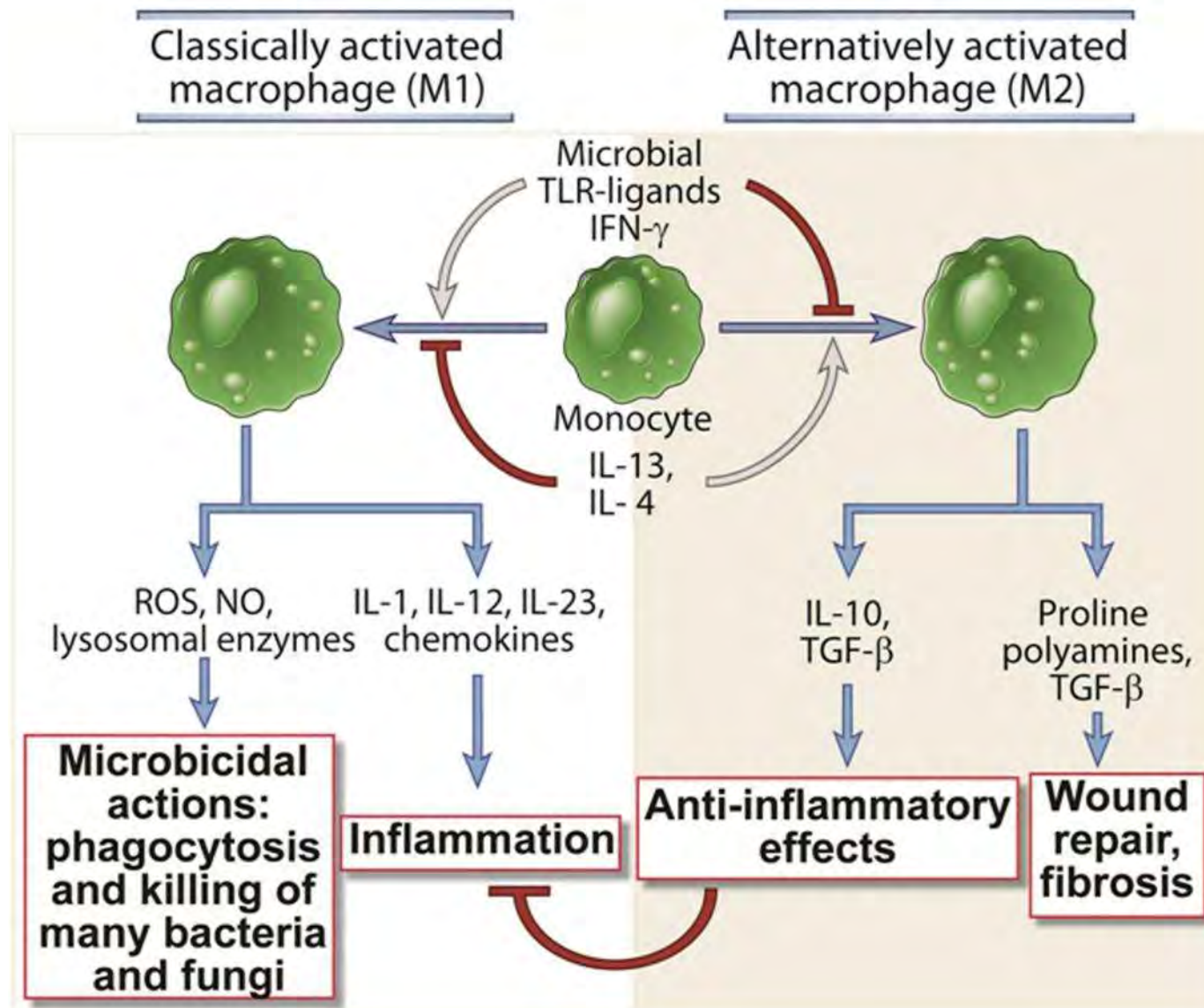
# Klasszikus és alternatív makrofág aktiváció



# A makrofágok szerepe az akut gyulladásban

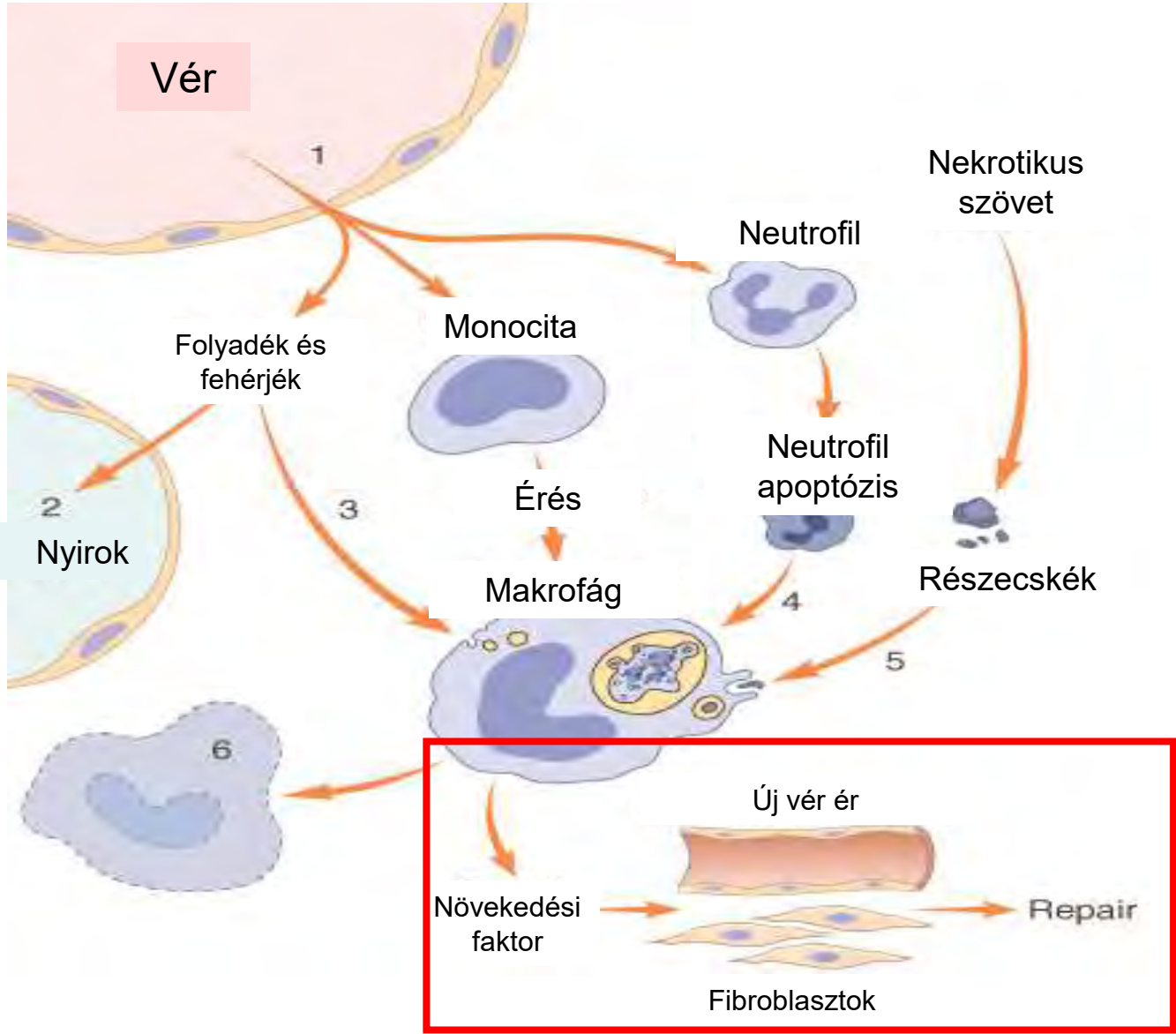


# Klasszikus és **alternatív** makrofág aktiváció

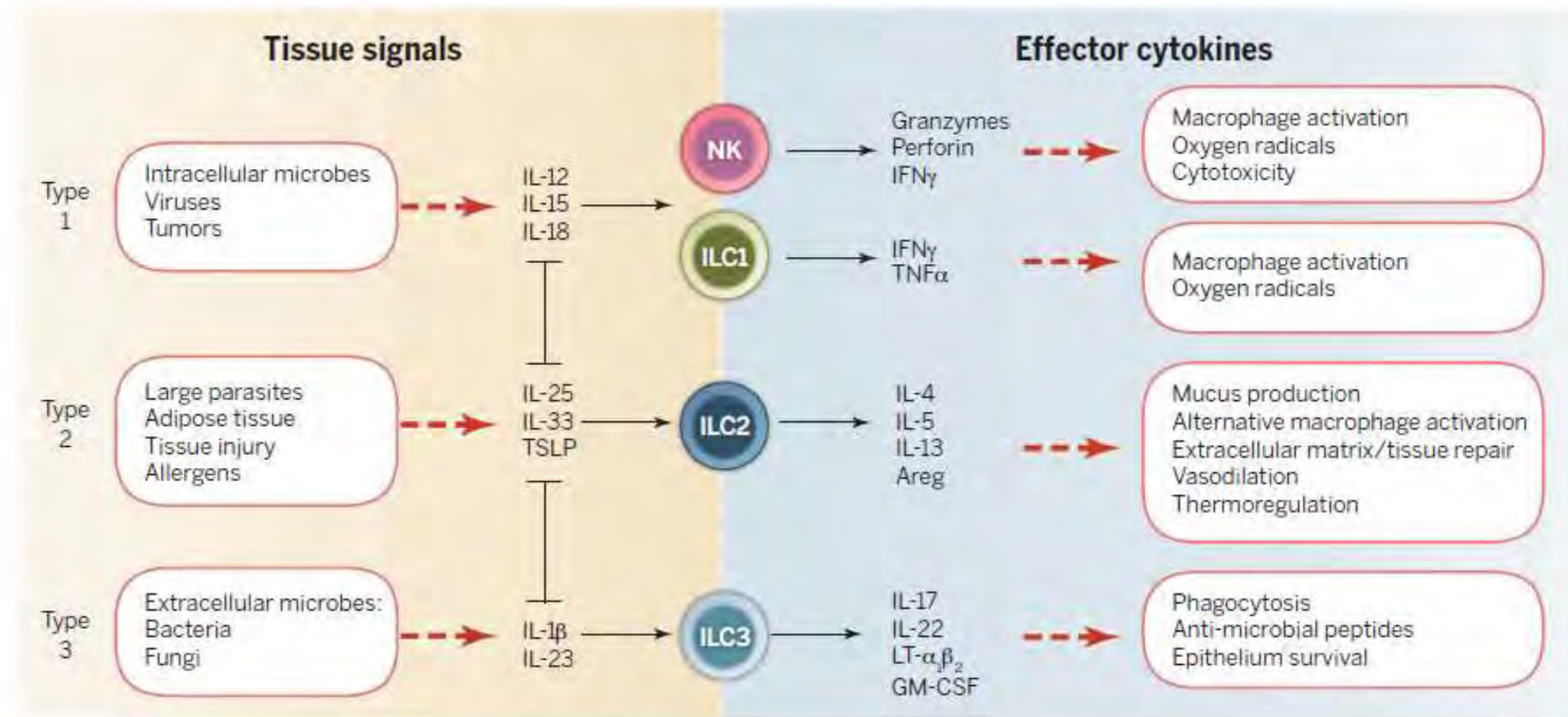




# A makrofágok szerepe az akut gyulladásban



# A veleszületett limfoid sejtek (ILC)



# A dermális és a bél immunitás eltérő stratégiákat használ a fertőzésekkel szemben

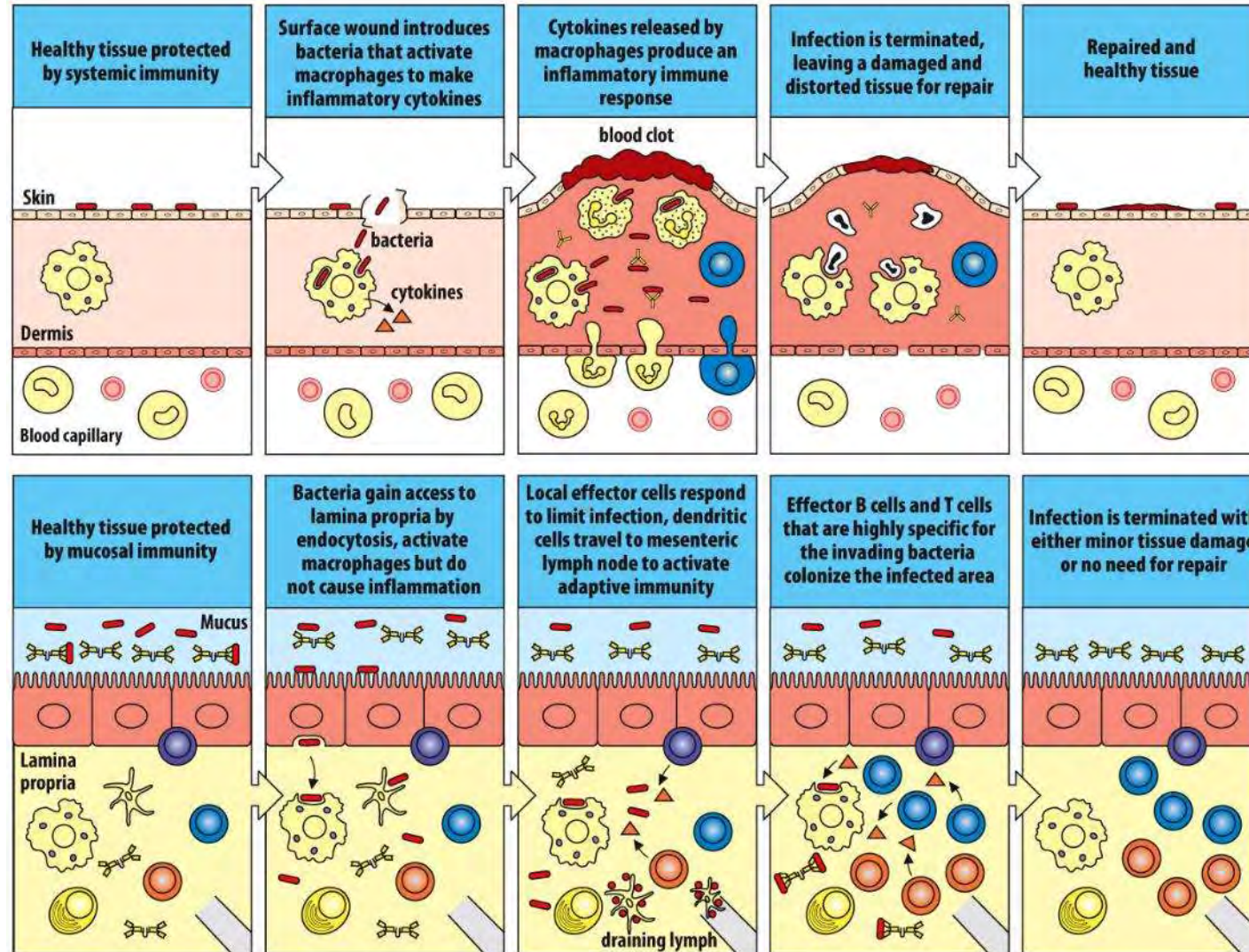
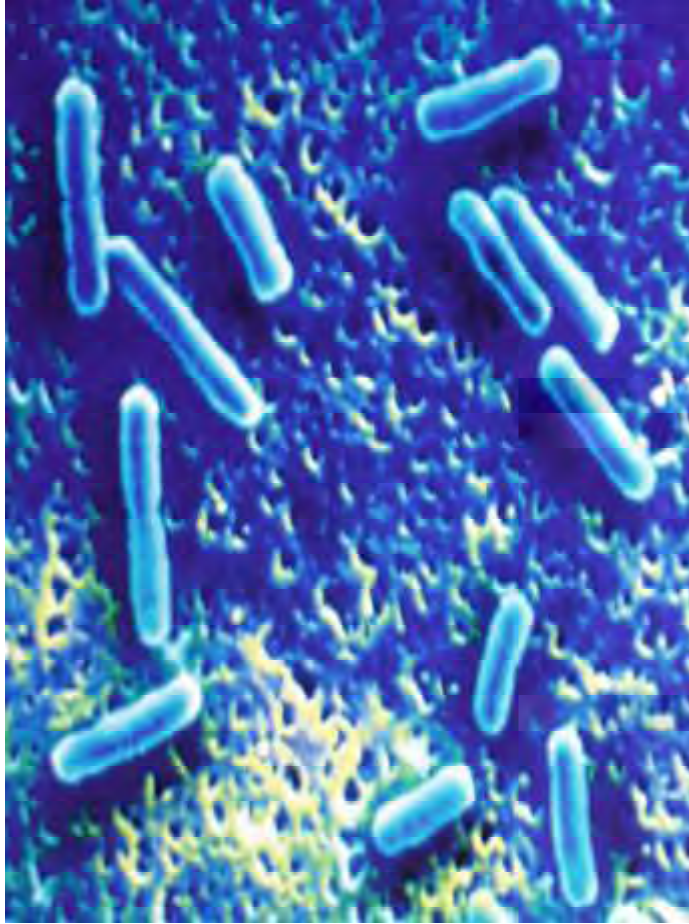


Figure 10.9 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



# Az extracelluláris baktériumok toxinjai



**Exotoxinok - élő baktériumok szekretálják**

- Citotoxicitás különböző mechanizmusokkal
- Celluláris funkciók gátlása

**Endotoxin (LPS) - pusztuló Gram (-) baktériumokból szabadul fel**

- Immunsejtek aktivációja
- Szeptikus sokk

# Az exotoxinok és az endotoxin jellemzői

	Exotoxin	Endotoxin
<i>Species</i>	Some species of both Gram-positive and Gram-negative bacteria	Most Gram-negative bacteria and <i>Listeria</i>
<i>Protein Location</i>	Proteins secreted from cell	Part of cell (lipopolysaccharide) that fragments off
<i>Gene Location</i>	Genes for exotoxin are in plasmid or bacteriophage	Genes* for endotoxin are on bacterial chromosome
<i>Toxicity</i>	High toxicity	Low toxicity
<i>Antigenicity</i>	Highly antigenic (host forms antibodies called antitoxins)	Poorly antigenic
<i>Vaccine</i>	Vaccine available (formed from toxoids)	No vaccine available
<i>Heat Stability</i>	Heat labile	Heat stable
<i>Example</i>	cholera, tetanus, botulism	sepsis

\* genes encoding enzymes involved in endotoxin synthesis

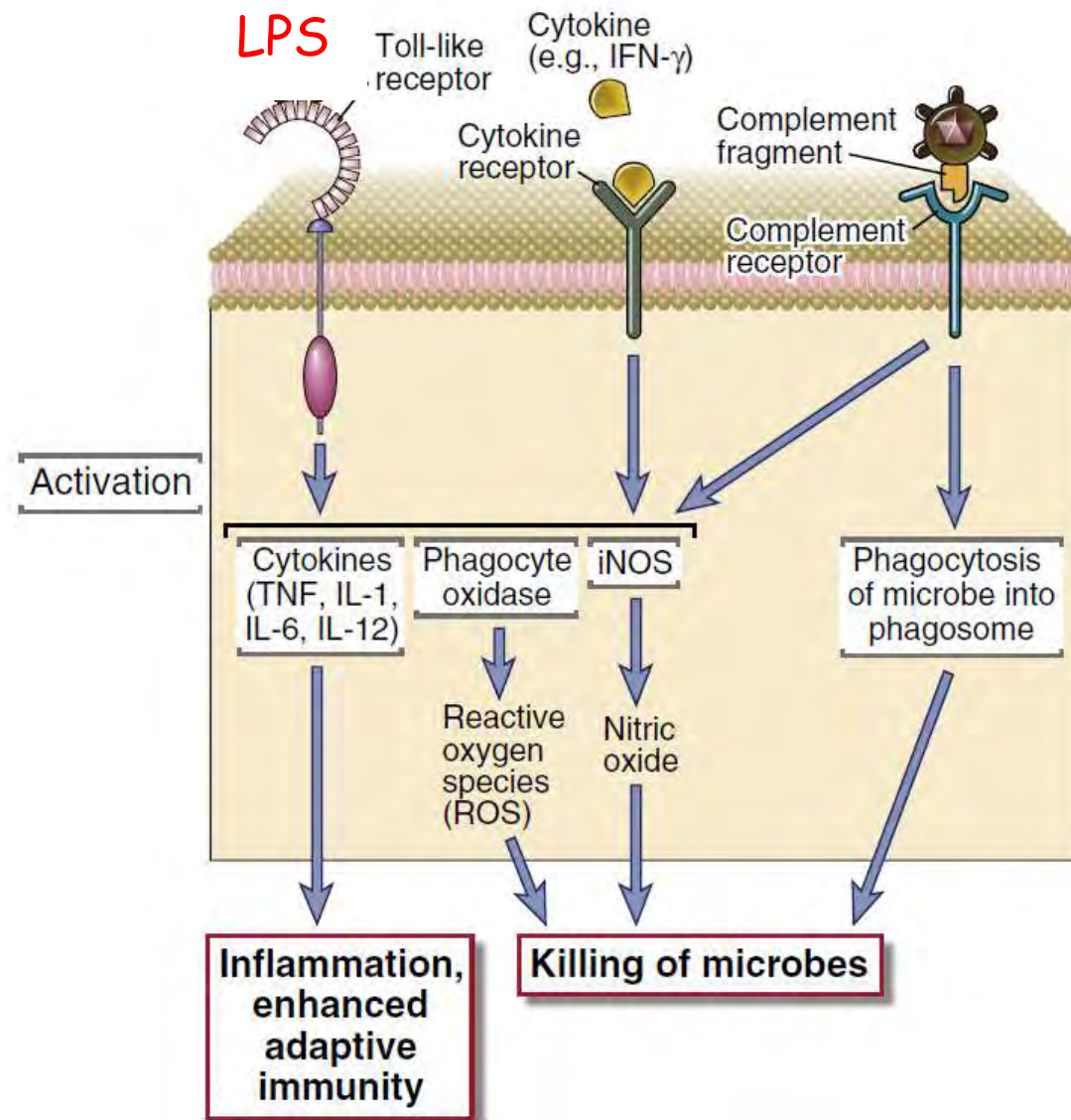
# Számos betegséget a bakteriális toxinok okoznak

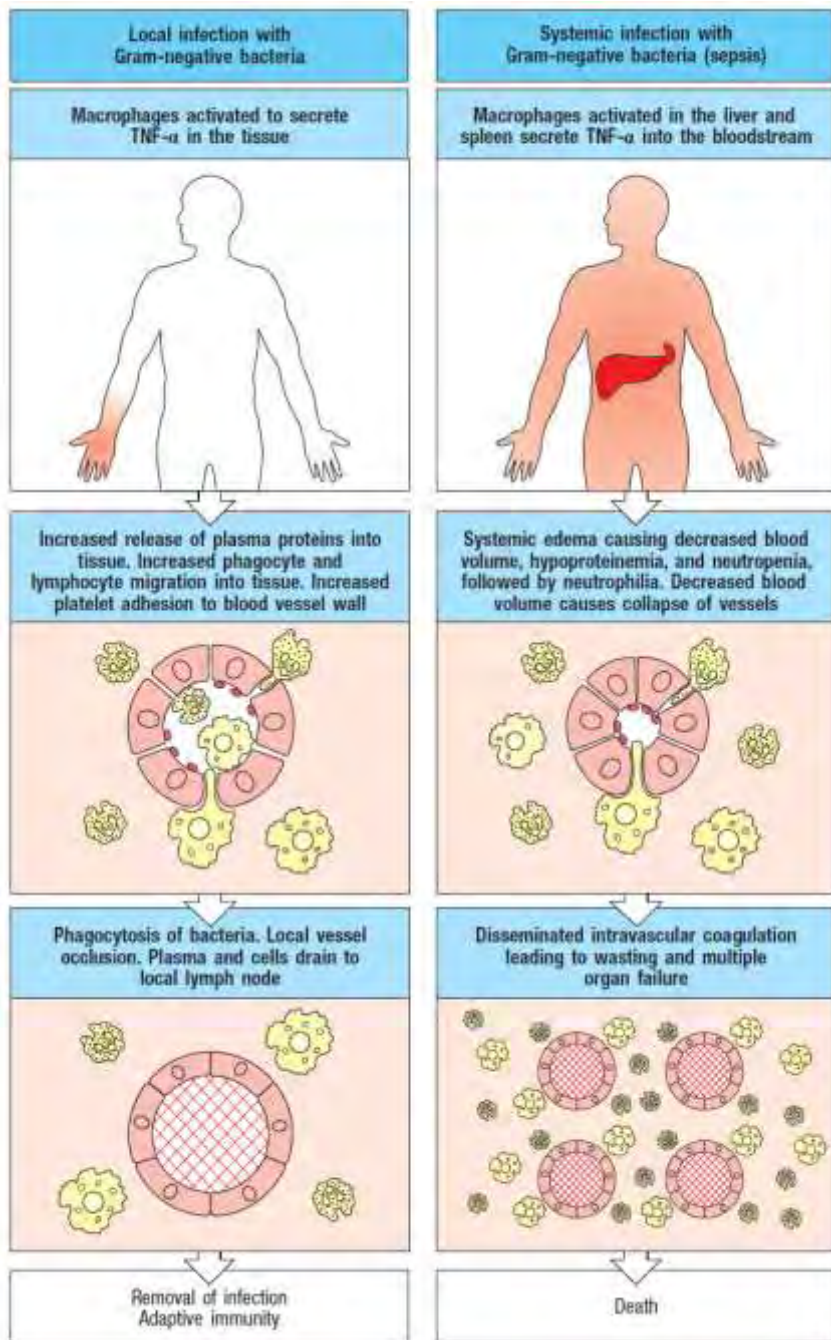
Disease	Organism	Toxin	Effects <i>in vivo</i>
Tetanus	<i>Clostridium tetani</i>	Tetanus toxin	Blocks inhibitory neuron action, leading to chronic muscle contraction
Diphtheria	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Diphtheria toxin	Inhibits protein synthesis, leading to epithelial cell damage and myocarditis
Gas gangrene	<i>Clostridium perfringens</i>	Clostridial $\alpha$ -toxin	Phospholipase activation, leading to cell death
Cholera	<i>Vibrio cholerae</i>	Cholera toxin	Activates adenylate cyclase, elevates cAMP in cells, leading to changes in intestinal epithelial cells that cause loss of water and electrolytes
Anthrax	<i>Bacillus anthracis</i>	Anthrax toxic complex	Increases vascular permeability, leading to edema, hemorrhage, and circulatory collapse
Botulism	<i>Clostridium botulinum</i>	Botulinum toxin	Blocks release of acetylcholine, leading to paralysis
Whooping cough	<i>Bordetella pertussis</i>	Pertussis toxin Tracheal cytotoxin	ADP-ribosylation of G proteins, leading to lymphocytosis Inhibits ciliar movement and causes epithelial cell loss
Scarlet fever	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Erythrogenic toxin Leukocidin Streptolysins	Causes vasodilation, leading to scarlet fever rash Kill phagocytes, enabling bacteria to survive
Food poisoning	<i>Staphylococcus aureus</i>	Staphylococcal enterotoxin	Acts on intestinal neurons to induce vomiting. Also a potent T-cell mitogen (SE superantigen)
Toxic shock syndrome	<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxic-shock syndrome toxin	Causes hypotension and skin loss. Also a potent T-cell mitogen (TSST-1 superantigen)

Figure 9.25 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



# Az LPS hatékonyan aktiválja a makrofágokat





## Sepsis/Septicemia

(baktérium /LPS, lipoteikolsav/ a vérben)

TNF- $\alpha$  → Erek permeabilitásának fokozása

**Szisztémás ödéma, csökkent vértérfogat, erek összeesése**

→ Vérlemezke aktiváló faktor termelése az endotél sejtek által  
 → véralvadás, a torlasz korlátozza a plazma szivárgását & fertőzés terjedését

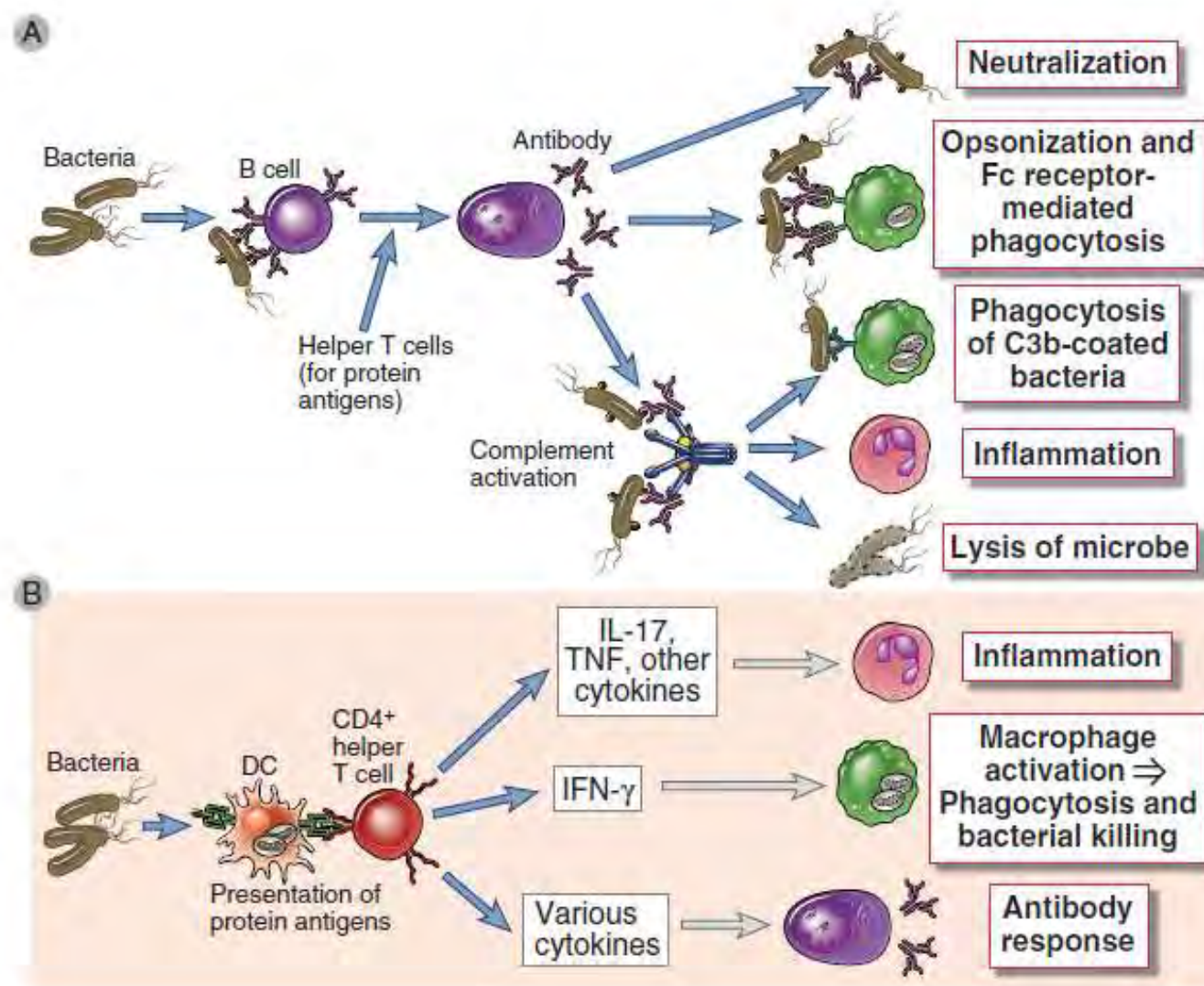
**Disszeminált intravaszkuláris koaguláció, több szervet érintő elégtelenség**

# DIC: Disszeminált intravaszkuláris koaguláció

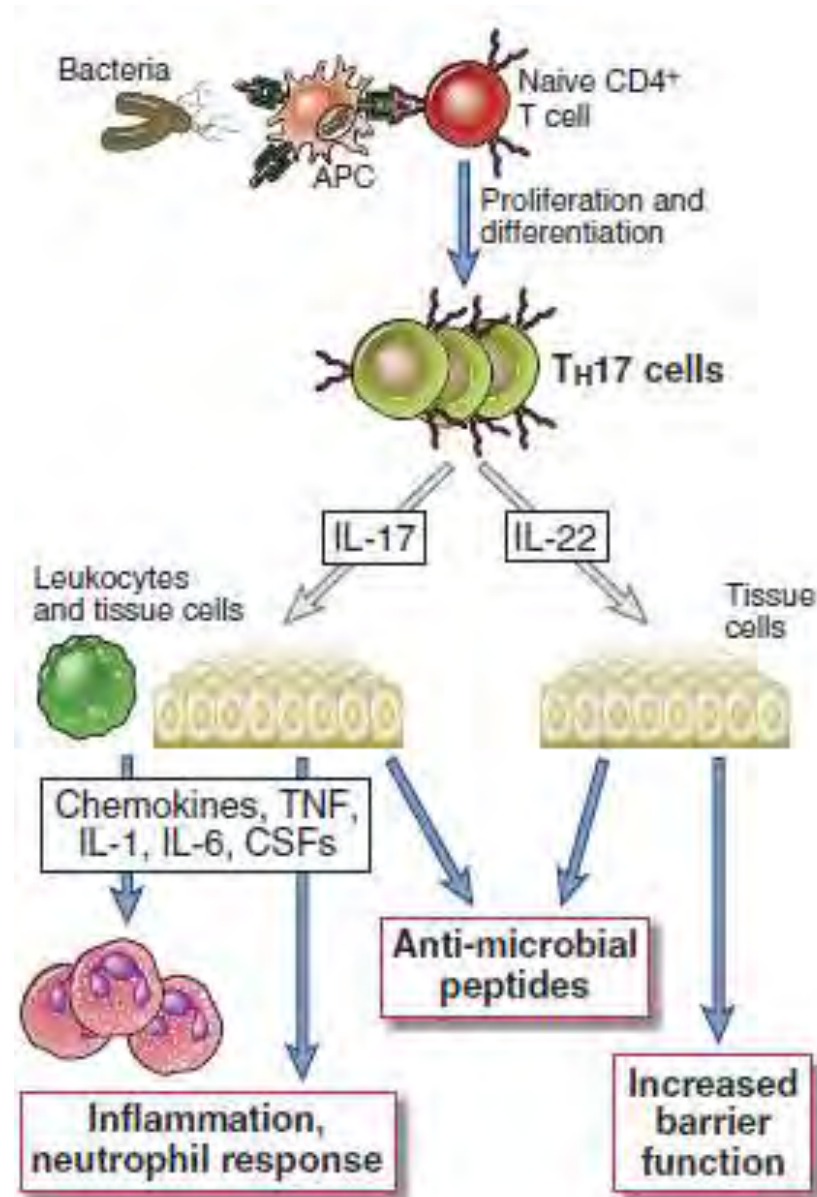




# Az extracelluláris baktériumok elleni adaptív immunválaszok



# A TH17 sejtek funkciói



# Extracelluláris baktériumok menekülési mechanizmusai

## Antigén variabilitás

Fagocitózis gátlása

A komplement-függő sejtlyízis gátlása

Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése

Az IgA ellenanyagok lebontása

Szuperantigének termelése



# A *Streptococcus pneumoniae* elleni immunvédelem szerotípus-specifikus

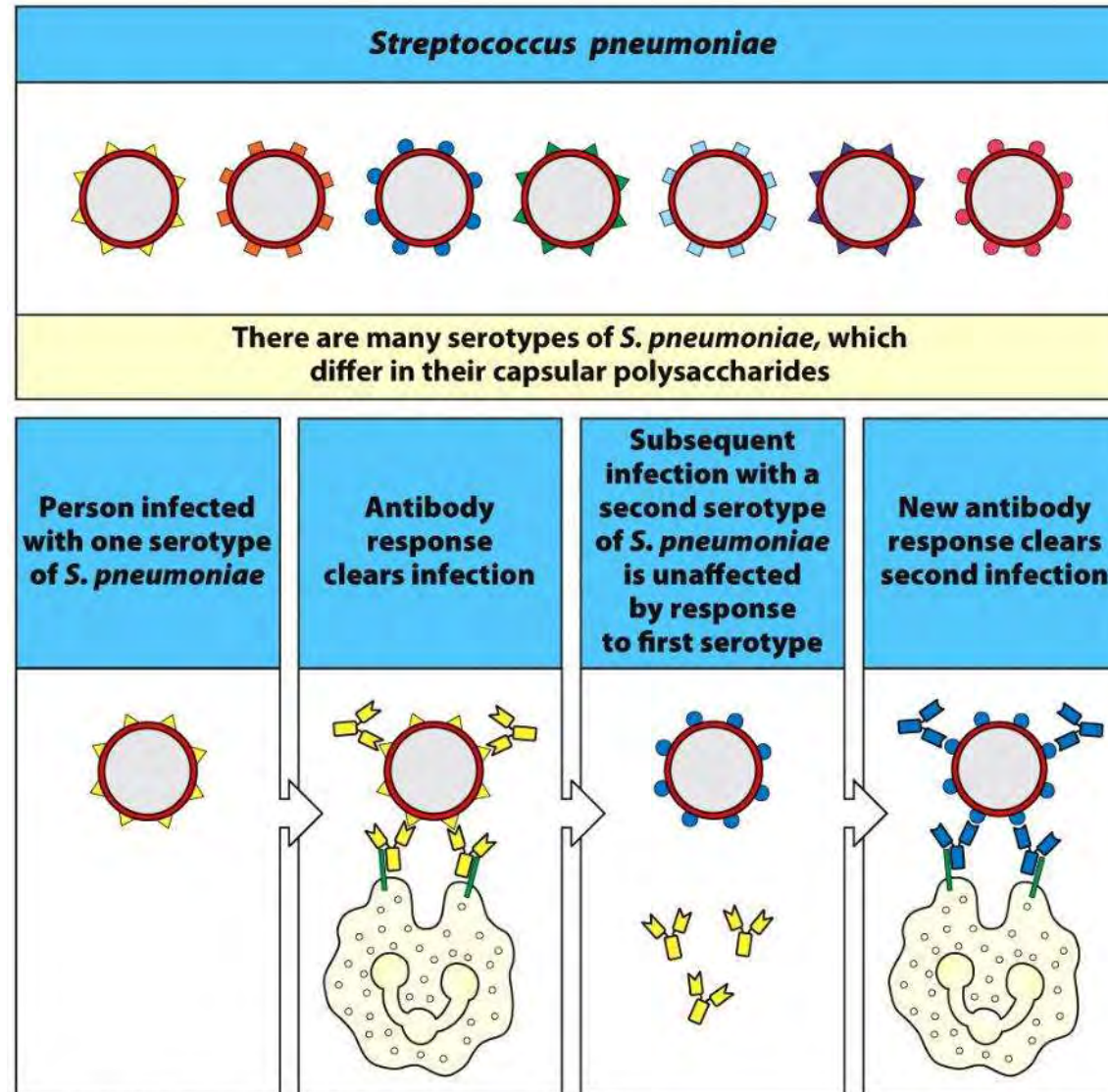
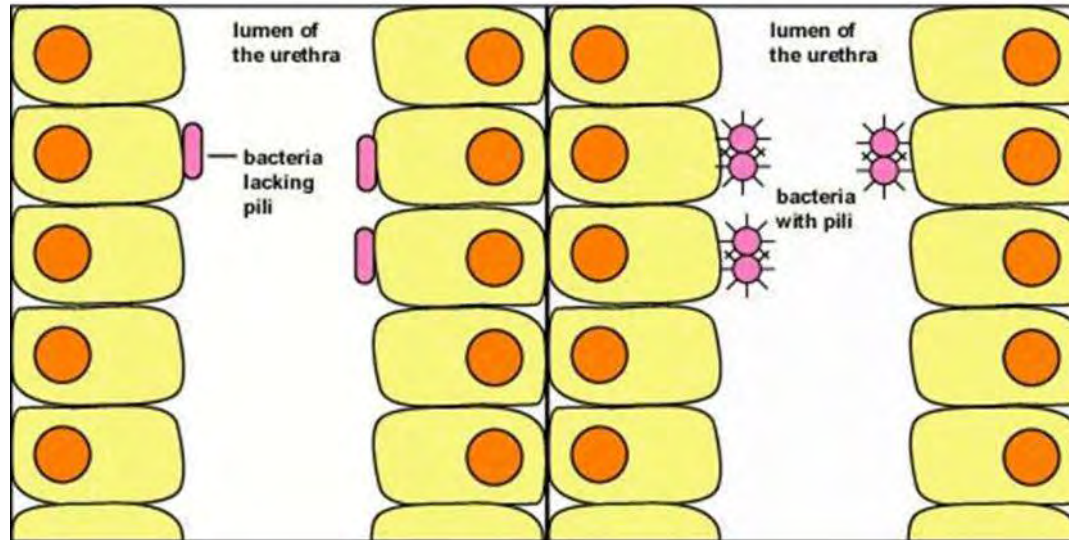
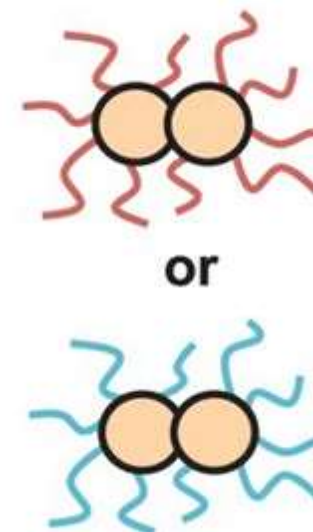
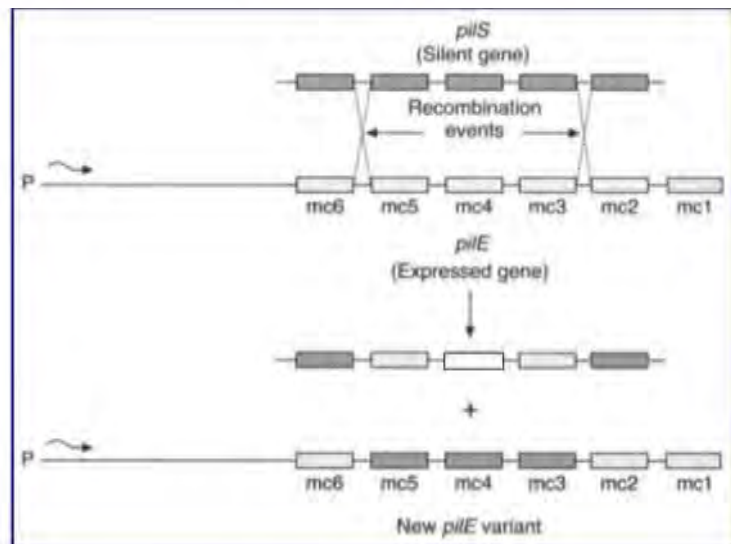


Figure 11.1 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

# Pilin antigén variációk kialakulása (*Neisseria gonorrhoeae*)



A pilusok segítik a baktériumok kötődését a hámsejtekhez



Homológ rekombináció

# Extracelluláris baktériumok menekülési mechanizmusai

Antigén variabilitás

**Fagocitózis gátlása**

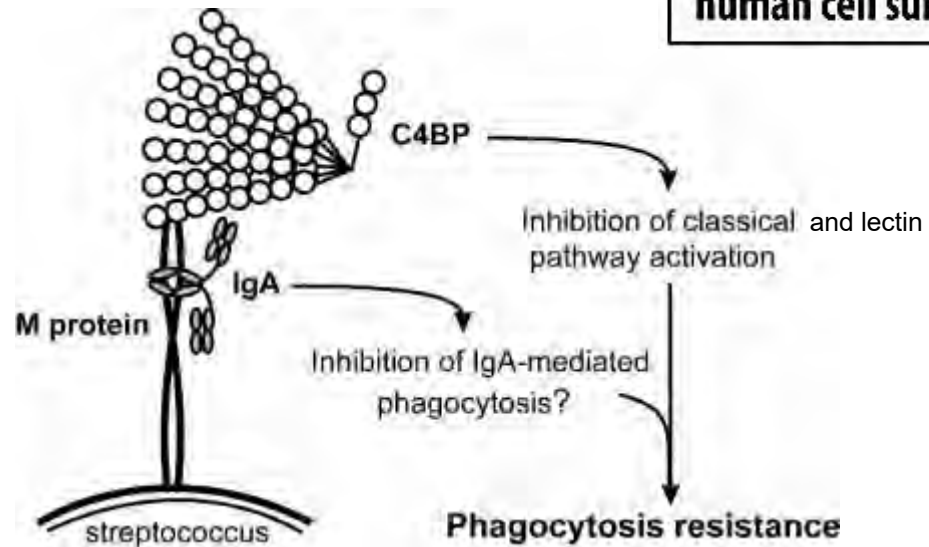
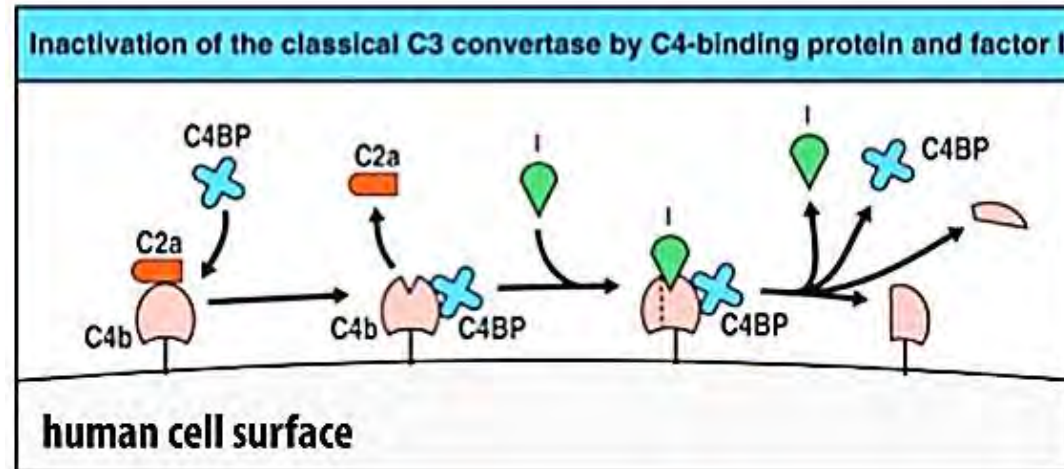
A komplement-függő sejtlyízis gátlása

Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése

Az IgA ellenanyagok lebontása

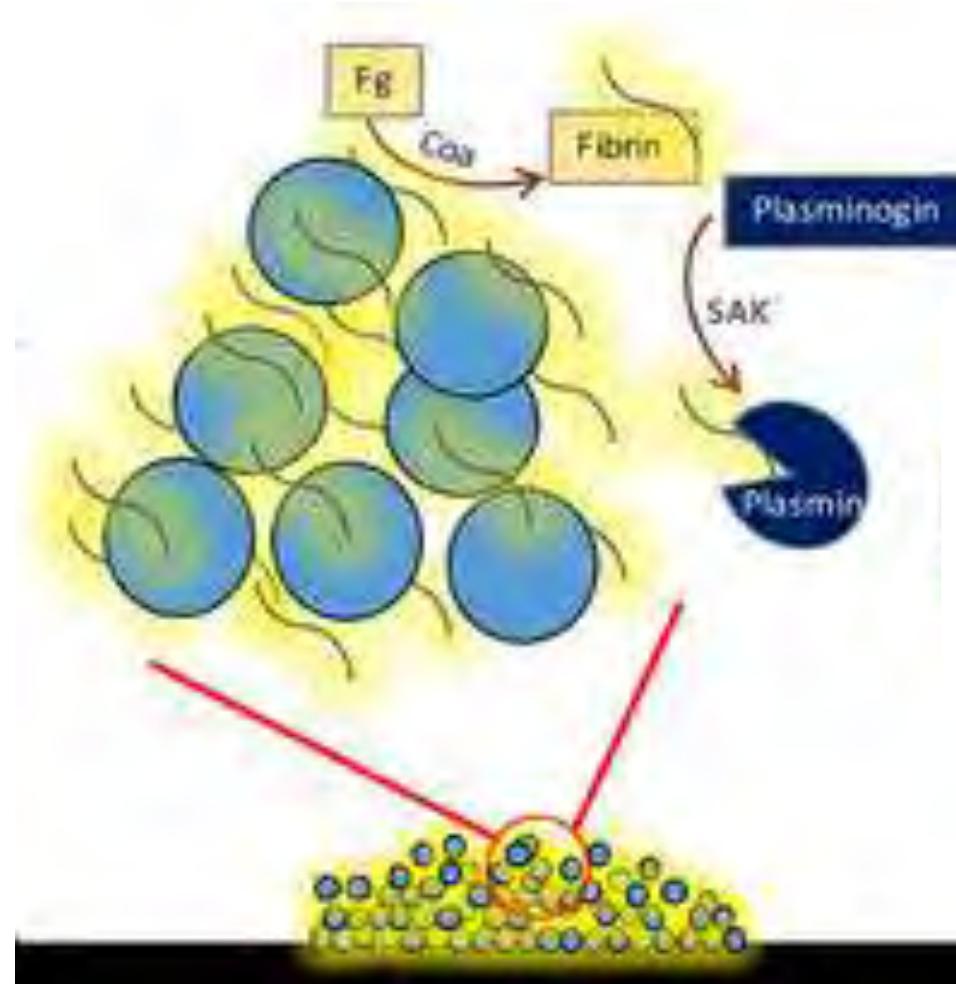
Szuperantigének termelése

# A *Streptococcus pneumoniae* M proteinje kettős funkcióval gátolja a fagocitózist



# A *S. aureus* koaguláz enzime szerepet játszik a biofilm létrejöttében

Coa: koaguláz  
SAK: staphylokináz





# Extracelluláris baktériumok menekülési mechanizmusai

Antigén variabilitás

Fagocitózis gátlása

**A komplement-függő sejtlízis gátlása**

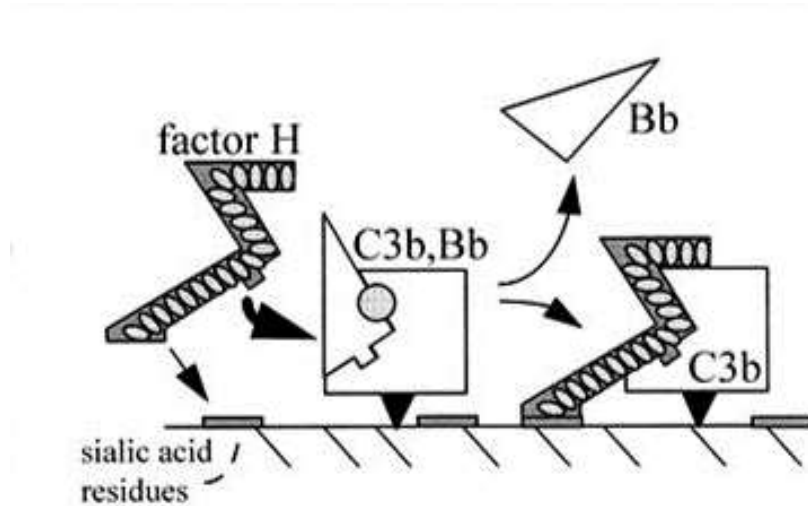
Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése

Az IgA ellenanyagok lebontása

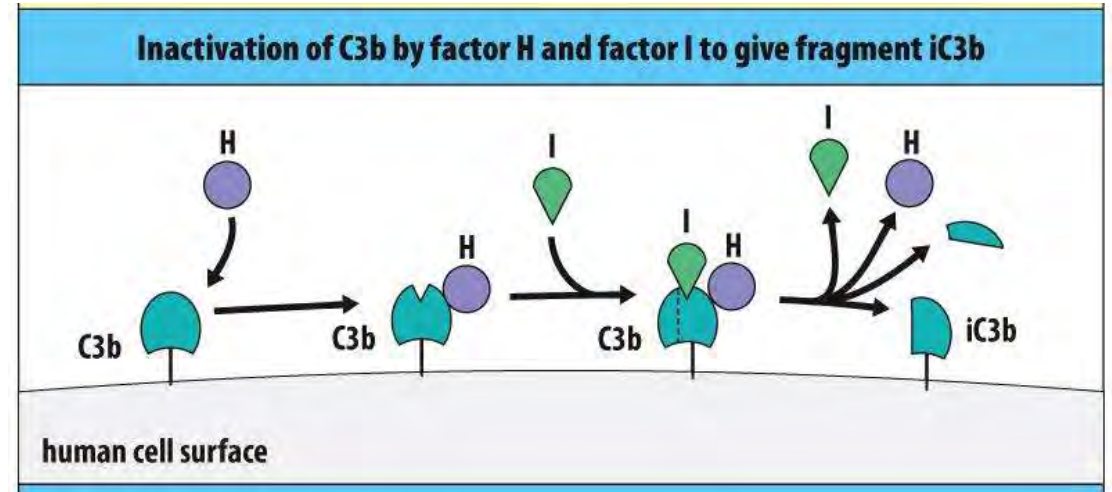
Szuperantigének termelése



# *Str. pyogenes* sziálsav tartalmú tokja gátolja az alternatív úton történő komplement aktivációt



A H factor a sziálsav oldalláncokhoz kötődik a sejtfelszínen



# Extracelluláris baktériumok menekülési mechanizmusai

Antigén variabilitás

Fagocitózis gátlása

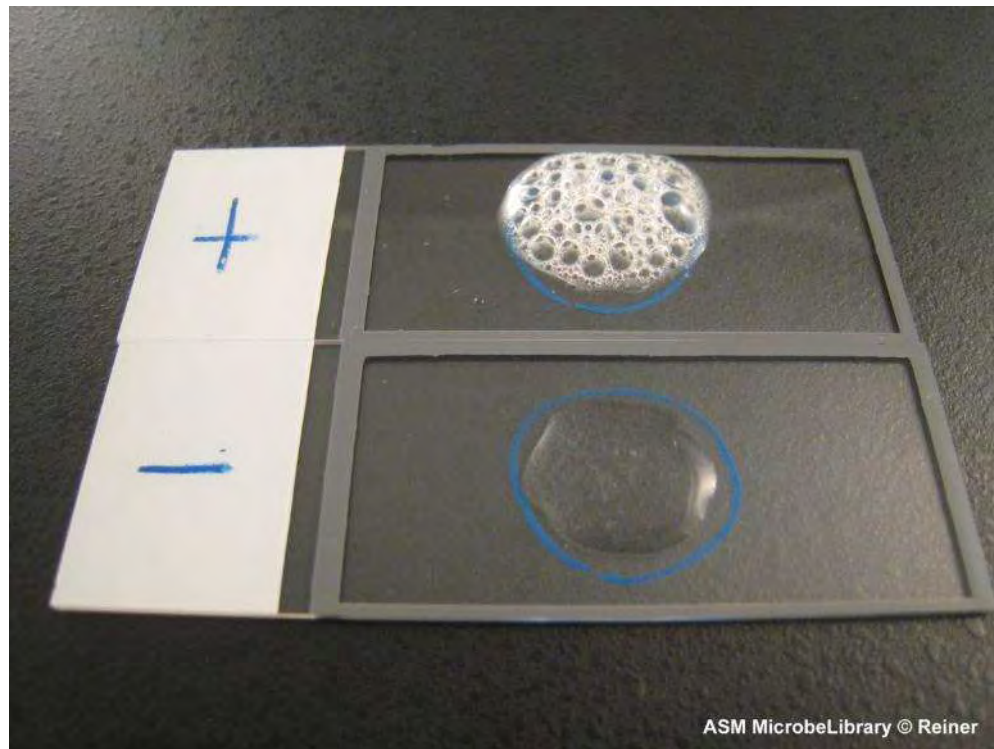
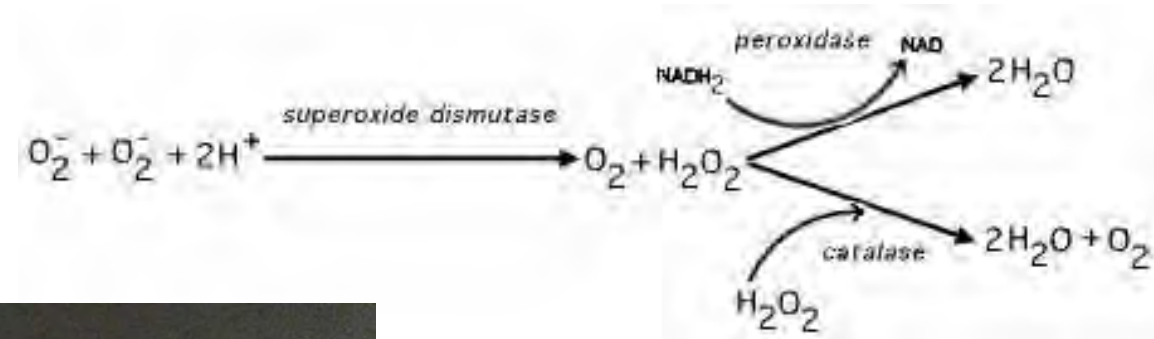
A komplement-függő sejtlízis gátlása

**Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése**

Az IgA ellenanyagok lebontása

Szuperantigének termelése

# A *S. aureus* képes hatástalanítani a reaktív oxigéngyököket kataláz és szuperoxid dizmutáz termelésével



Kataláz próba

# Extracelluláris baktériumok menekülési mechanizmusai

Antigén variabilitás

Fagocitózis gátlása

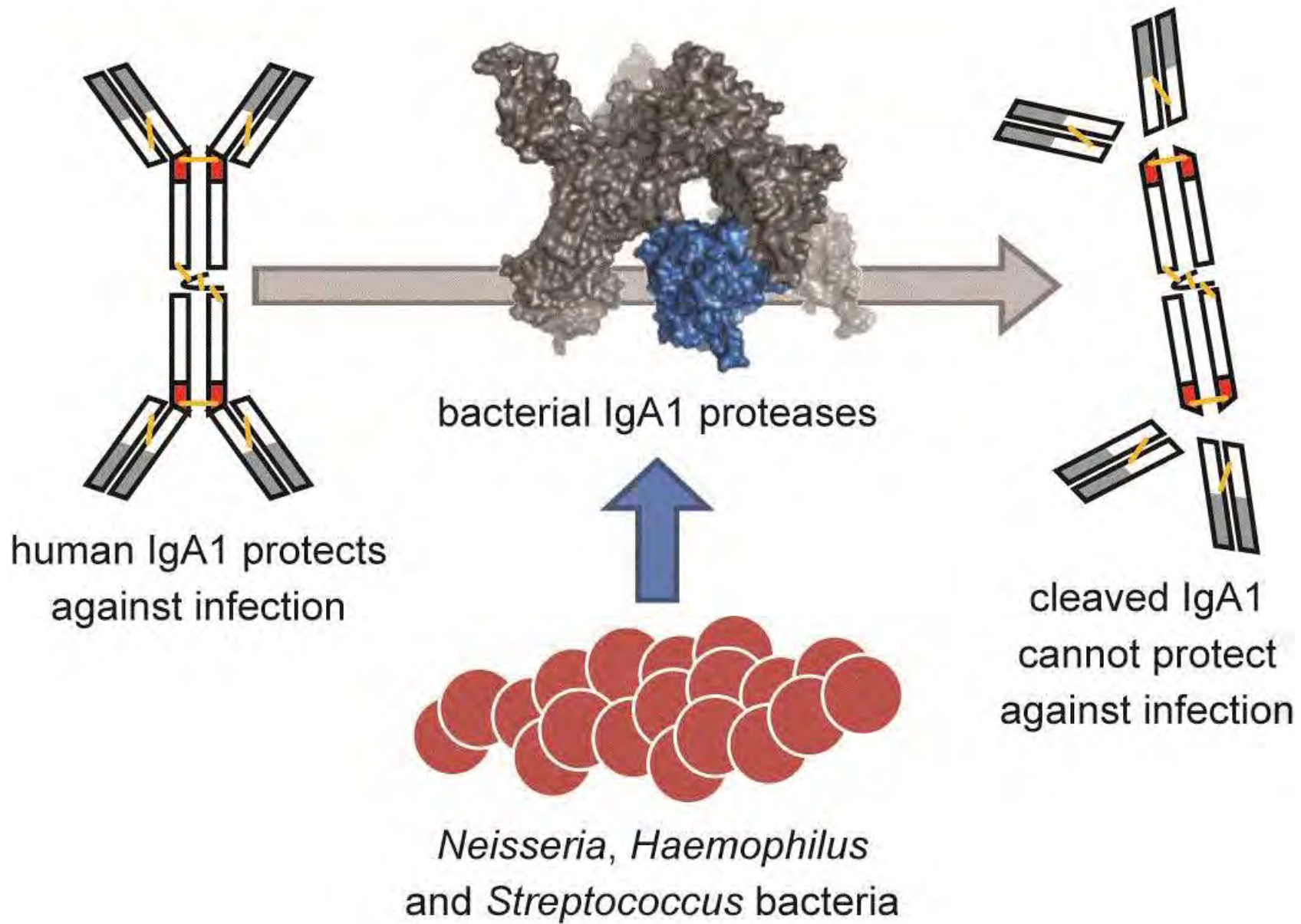
A komplement-függő sejtlyízis gátlása

Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése

**Az IgA ellenanyagok lebontása**

Szuperantigének termelése





# Extracelluláris baktériumok menekülési mechanizmusai

Antigén variabilitás

Fagocitózis gátlása

A komplement-függő sejtlyízis gátlása

Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése

Az IgA ellenanyagok lebontása

**Szuperantigének termelése**

A bakteriális szuperantigének aktiválják a CD4<sup>+</sup> T sejteket az MHC-II molekula α:β T sejt receptorral és CD28 kostimulációs molekulával való keresztkötésével antigén peptid jelenléte nélkül

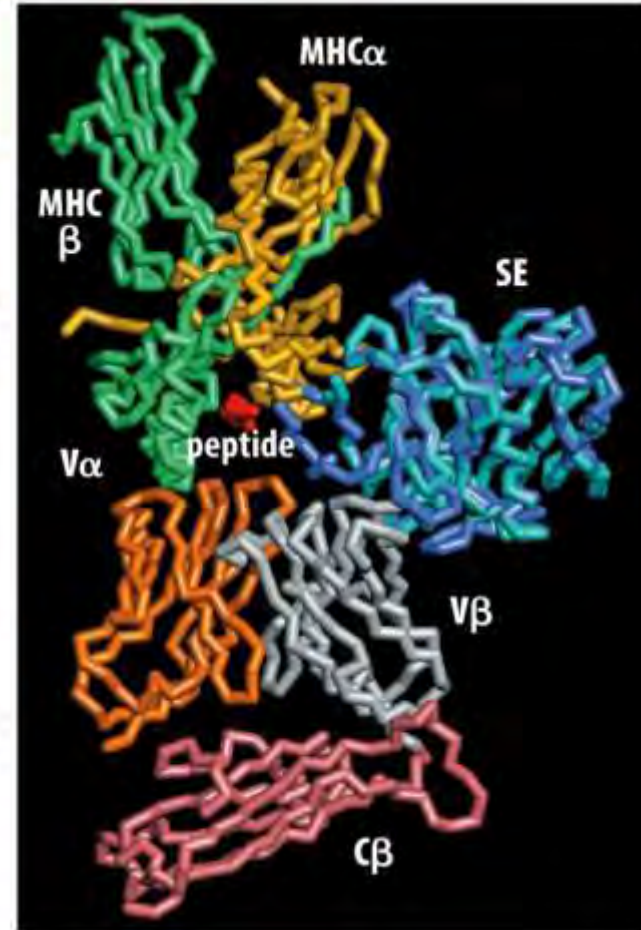
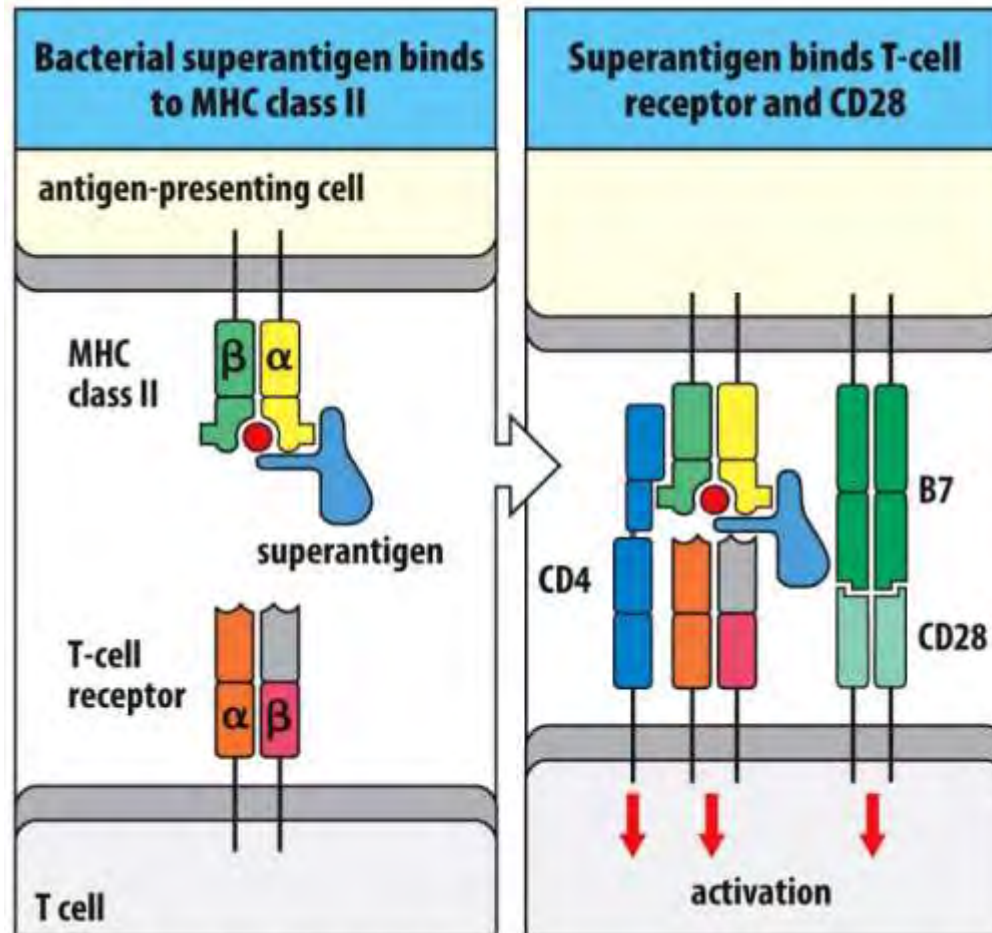
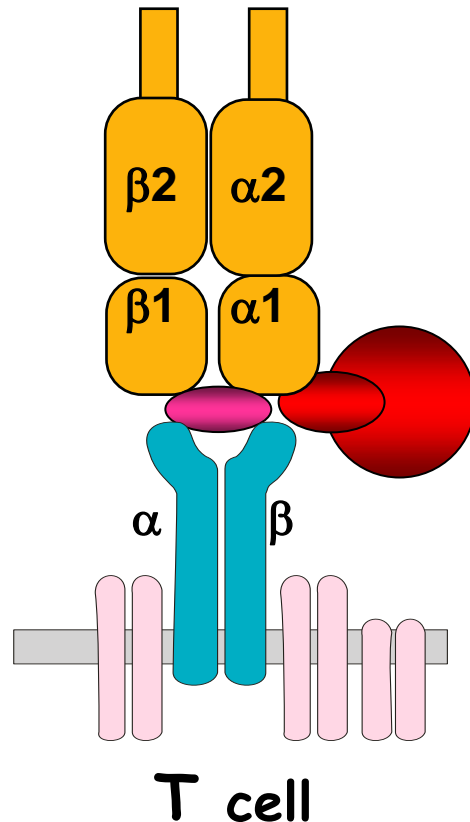


Figure 13.8 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# Az immunrendszer megtévesztése a szuperantigének által

- A staphylococcus szuperantigénjei
- staphylococcalis enterotoxinok (SE)
  - toxikus sokk szindróma toxin-1 (TSST-1)

## PROFESSZIONÁLIS APC



## Specifikus antigén mimikálása

→ Masszív, de hatástalan T sejt aktiváció és proliferáció specifikus antigén nélkül

→ A CD4+ T sejtek 2 - 20%-a aktiválódik

→ Citokinek túlzott termelése - IL-1, IL-2, TNF-α  
Sisztémás toxicitás - sokk



# TOXIC SHOCK SYNDROME (TSS)

- \* NON PURULENT CONJUNCTIVITIS
- \* LETHARGY
- \* VOMITING
- \* SUNBURN-LIKE RASH
- \* HEADACHE
- \* FEVER
- \* CONFUSION
- \* SORE THROAT
- \* PROFUSE WATERY DIARRHEA
- \* ASSOCIATED WITH MENSTRUATION & TAMPON USE...
- \* 3<sup>RD</sup> TO 7<sup>TH</sup> DAY EPIDERMAL SLOUGHING OF PALMS & SOLES.
- \* RAPID PROGRESSION (48 HOURS)  
HYPOTENSION → SYNCOPE → SHOCK

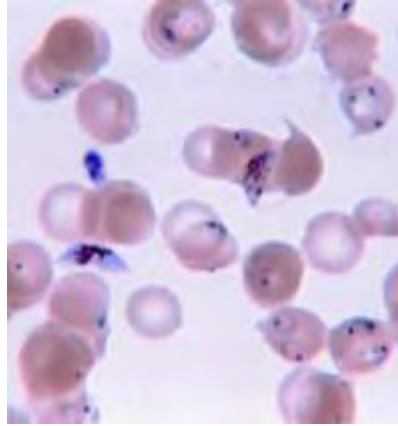


# A PARAZITÁK ELLENI IMMUNVÁLASZOK

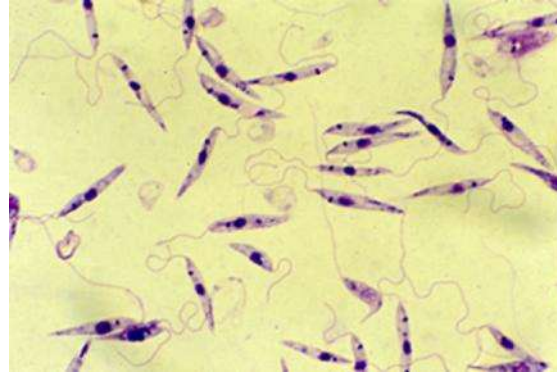
## Immune Responses to Disease-Causing Parasites

Parasite	Diseases	Principal Mechanisms of Protective Immunity
<b>Protozoa</b>		
<i>Plasmodium</i> species	Malaria	Antibodies and CD8 <sup>+</sup> CTLs
<i>Leishmania donovani</i>	Leishmaniasis (mucocutaneous disseminated)	CD4 <sup>+</sup> T <sub>H</sub> 1 cells activate macrophages to kill phagocytosed parasites
<i>Trypanosoma brucei</i>	African trypanosomiasis	Antibodies
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebiasis	Antibodies, phagocytosis
<b>Metazoa</b>		
<i>Schistosoma</i> species	Schistosomiasis	Killing by eosinophils, macrophages
Filaria, e.g., <i>Wuchereria bancrofti</i>	Filariasis	Cell-mediated immunity; role of antibodies?
Selected examples of parasites and immune responses to them are listed.		

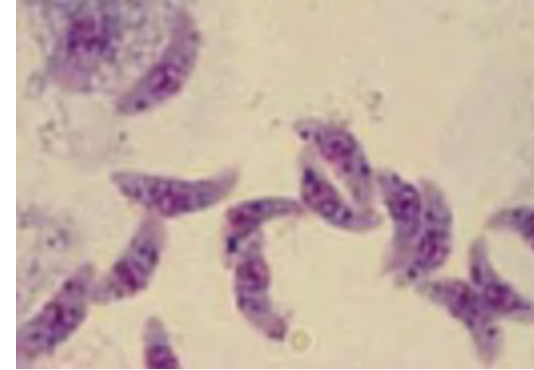
# Egysejtes protozoa



*Plasmodium* (malaria)



*Leishmania*



*Toxoplasma*

A protozoonok elleni immunválasz alapja a fagocitózis, de ezek közül a paraziták közül, sok rezisztens a fagociták általi elpusztításra, akár képesek szaporodni a makrofágokban.



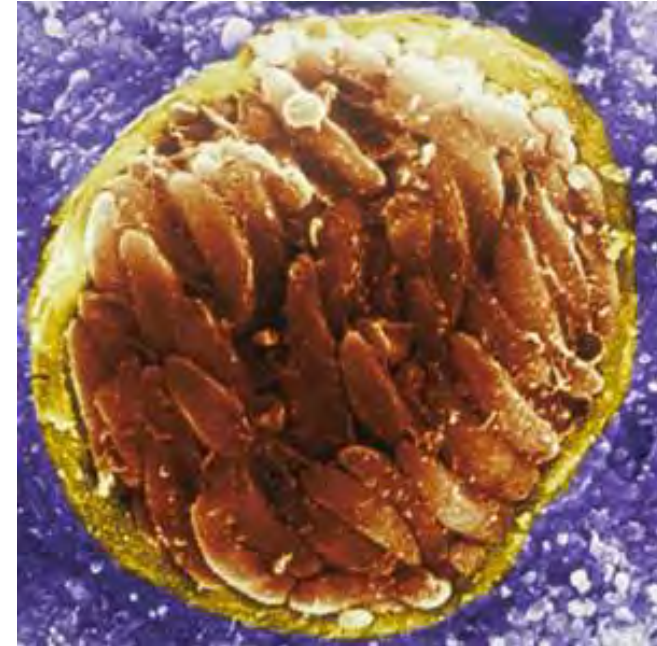


# *Toxoplasma gondii*, az „agy-hacker” parazita

A *T. gondii* genomja két aromás hidroxilázt kódol, ami lehetővé teszi, hogy a parazita **dopamint** termeljen. Ez befolyásolhatja a szeropozitív egyének viselkedését (pl.: megnövekedett kockázat vállalás).

Mostanában, *T. gondii* fertőzéseket összefüggésbe hoztak több neuropszichiátriai betegséggel:

- **skizofrénia** (38 nagy kohorsz tanulmány, erős pozitív összefüggés);
- **obsessive-compulsive disorder** (7 nagy kohorsz tanulmány, pozitív összefüggés)



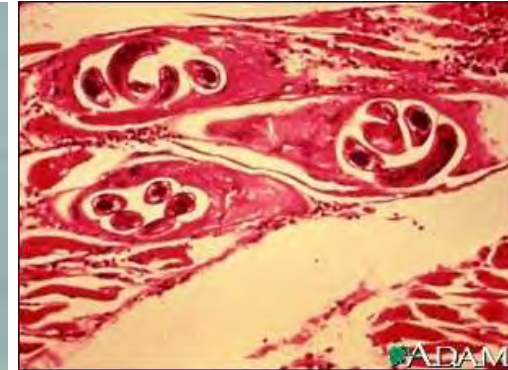
forrás: DJP Ferguson/University of Oxford



# Többsejtes paraziták (férgek)



Hal galandféreg- *Diphyllobothrium latum*



Borsóféreg - *Trichinella spiralis*

A fagocitózishoz túl nagyok

Immun válasz

2-es típusú gyulladás

Effektor mechanizmus

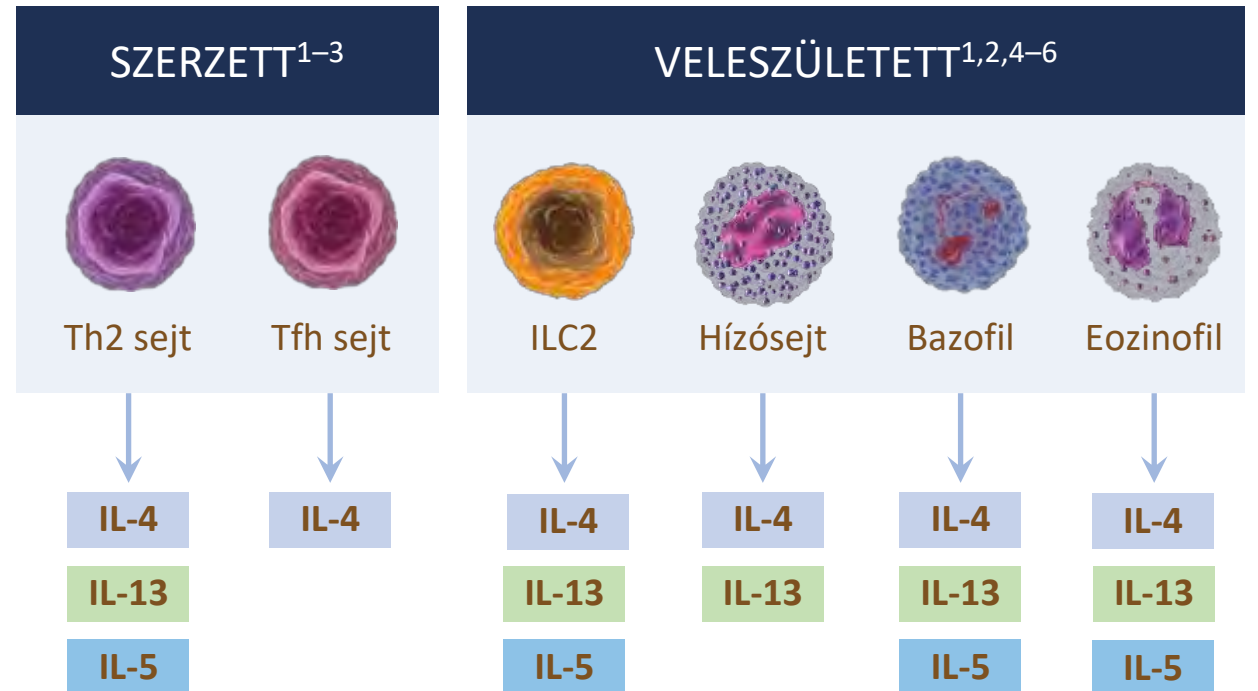
Eozinofilek megölik a  
parazitákat (ADCC fajta)

# A 2-es típusú gyulladás meghatározó sejtjei és citokinjei

Th2 sejtek által termelt citokinek meghatározóak a 2. típusú gyulladásban<sup>1</sup>

A veleszületett immunitás sejtjei is képesek IL-4, IL-13 és IL-5 termelésére<sup>1</sup>

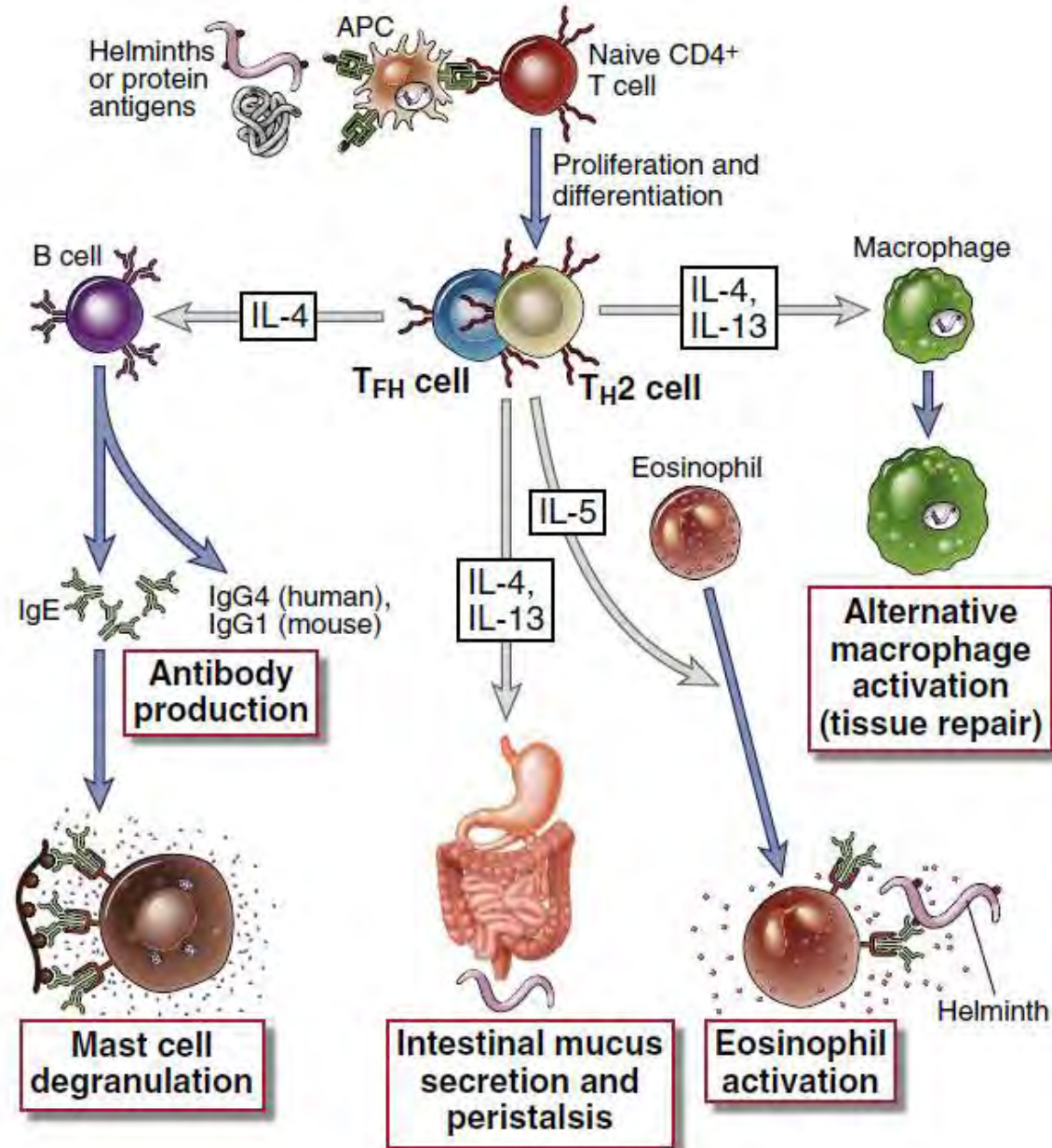
Mind a szerzett, mind a veleszületett immunitás sejtjei termelik a 2. típusú gyulladás kialakulásában kulcsfontosságú citokineket<sup>1</sup>



Tfh: follikuláris helper T sejt; ILC2: 2. csoportba tartozó veleszületett limfoid sejt



# A Th2 sejtek funkciója



# Hízó sejtek

Class of product	Product	Biological effects
Enzyme	Tryptase, chymase, cathepsin G, carboxypeptidase	Remodeling of connective tissue matrix
Toxic mediator	Histamine, heparin	Toxic to parasites Increase vascular permeability Cause smooth muscle contraction
Cytokine	TNF- $\alpha$ (some stored preformed in granules)	Promotes inflammation, stimulates cytokine production by many cell types, activates endothelium
	IL-4, IL-13	Stimulate and amplify T <sub>H</sub> 2-cell response
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promote eosinophil production and activation
Chemokine	CCL3	Chemotactic for monocytes, macrophages, and neutrophils
Lipid mediator	Leukotrienes C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , and E <sub>4</sub>	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Cause mucus secretion
	Platelet-activating factor	Chemotactic for leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

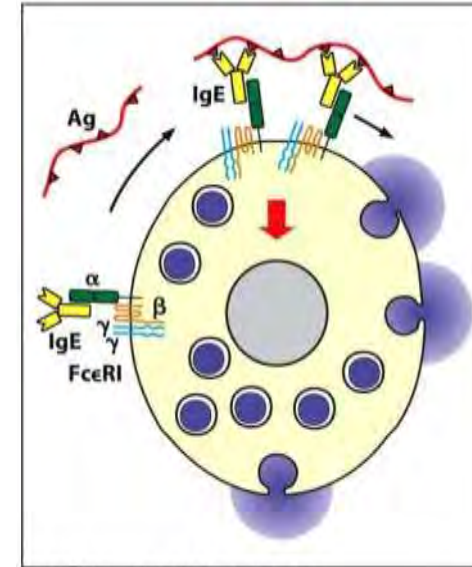
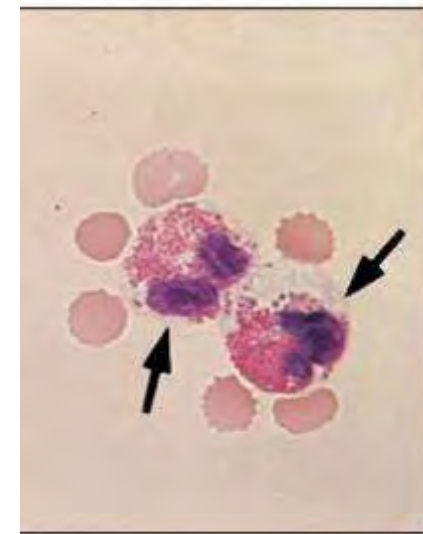


Figure 12.3 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Figure 12.5 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

# Eozinofil granulociták



Class of product	Product	Biological effects
Enzyme	Eosinophil peroxidase	Toxic to parasites and mammalian cells by catalyzing halogenation Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil collagenase	Remodeling of connective tissue matrix
Toxic protein	Major basic protein	Toxic to parasites and mammalian cells Triggers histamine release from mast cells
	Eosinophil cationic protein	Toxic to parasites Neurotoxin
	Eosinophil-derived neurotoxin	Neurotoxin
Cytokine	IL-3, IL-5, GM-CSF	Amplify eosinophil production by bone marrow Cause eosinophil activation
Chemokine	CXCL8	Promotes influx of leukocytes
Lipid mediator	Leukotrienes C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , and E <sub>4</sub>	Cause smooth muscle contraction Increase vascular permeability Cause mucus secretion
	Platelet-activating factor	Chemotactic to leukocytes Amplifies production of lipid mediators Activates neutrophils, eosinophils, and platelets

Figure 12.9 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

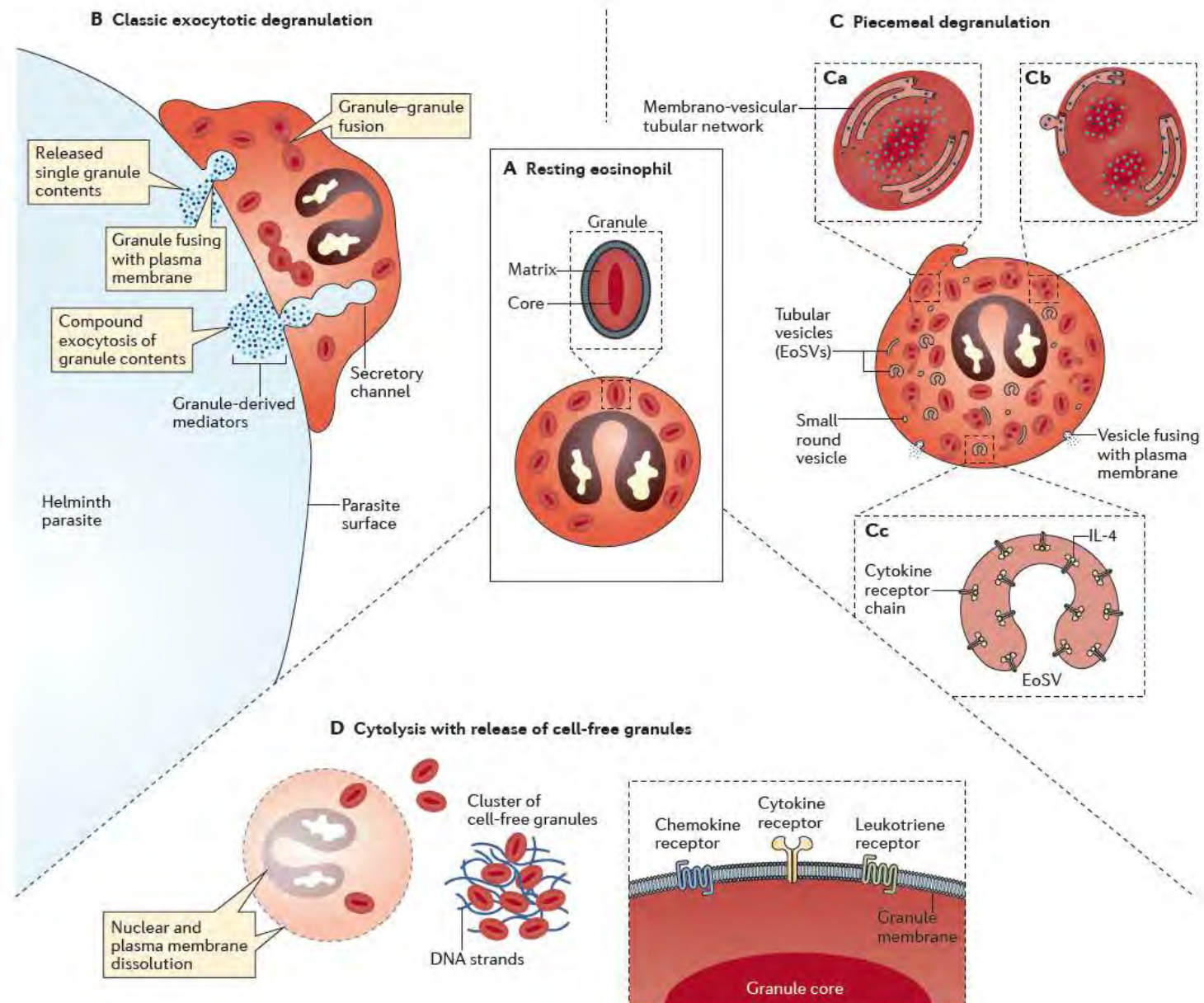


- fő bázikus protein /MBP/
- eosinophil peroxidáz /EPO, EPX/
- eosinophil kationos protein /ECP/





# Az eozinofilek általi szekréció formái



# Paraziták menekülési mechanizmusai

- Gyenge antigenitás
- Felszíni struktúra variáció - gén konverzió
- Privilegizált struktúrák az immunrendszerrel izolálva (ciszta)
- Intracelluláris életrajz (*Leishmania*, *Toxoplasma*)
- Fagocitózis és lizoszómák fúziójának gátlása (*Toxoplasma*)
- Komplement (DAF) szerű struktúrák

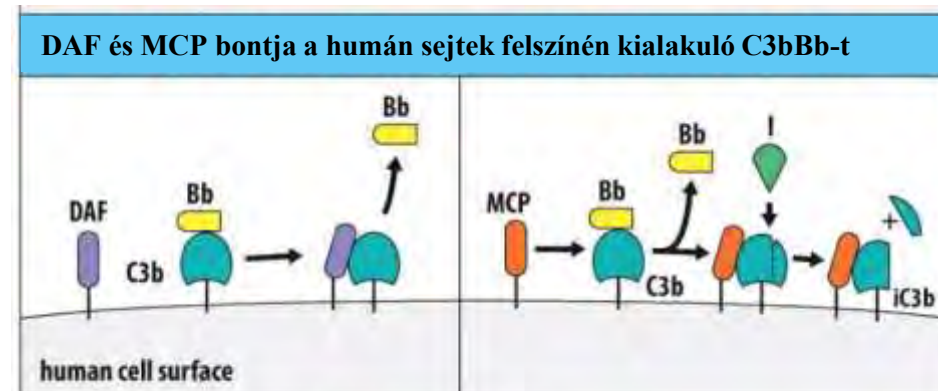


Figure 2.9 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



**KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!**