

# INTRACELLULÁRIS PATOGÉNEK ELLENI IMMUNVÁLASZ

Bácsi Attila  
etele@med.unideb.hu

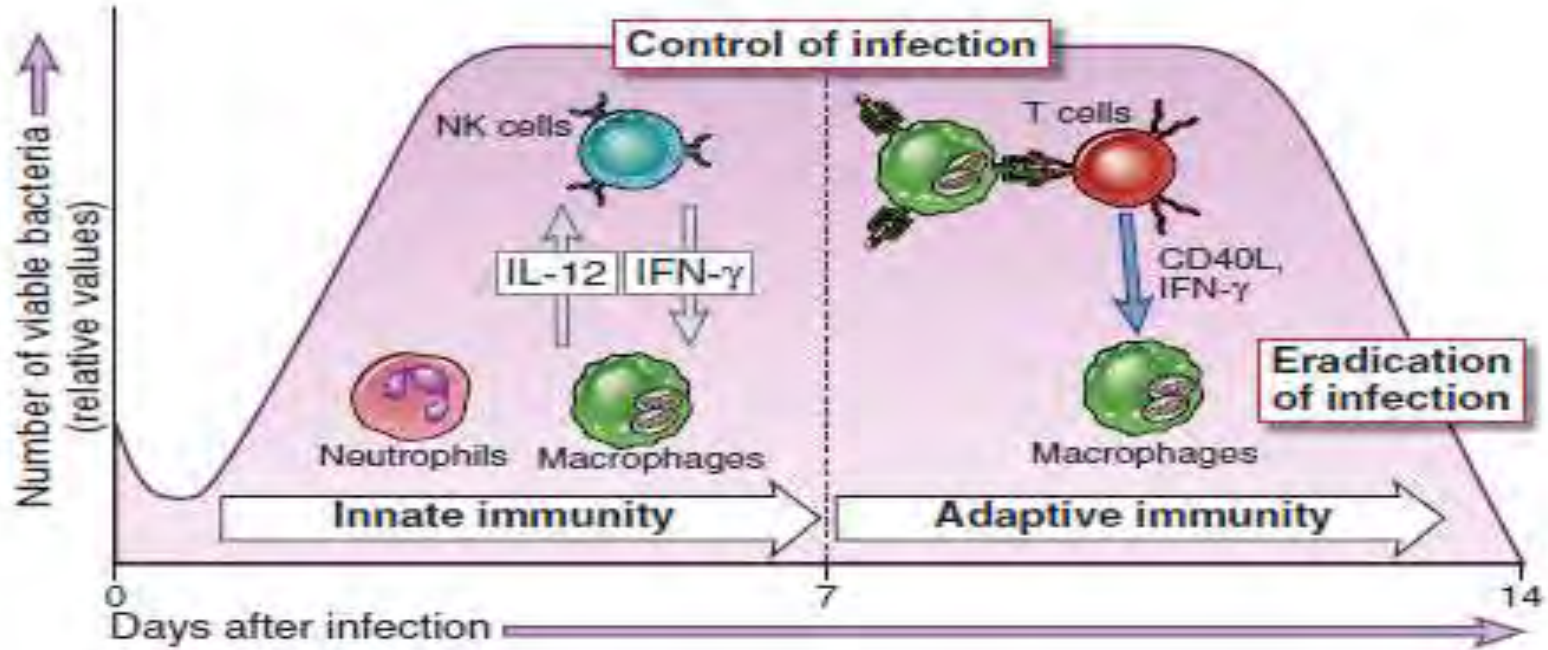
Debreceni Egyetem, ÁOK  
Immunológiai Intézet

# INTRACELLULÁRIS BAKTÉRIUMOK ELLENI IMMUNVÁLASZ

# Példák intracelluláris baktériumokra

Microbe	Examples of Human Diseases	Mechanisms of Pathogenicity
<b>Intracellular Bacteria</b>		
Mycobacteria	Tuberculosis, leprosy	Macrophage activation resulting in granulomatous inflammation and tissue destruction
<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriosis	Listeriolysin damages cell membranes
<i>Legionella pneumophila</i>	Legionnaires' disease	Cytotoxin lyses cells and causes lung injury and inflammation

# Intracelluláris baktériumok elleni veleszületett és szerzett immunitás



# Makrofágok és effektor limfociták kölcsönös aktiválódása

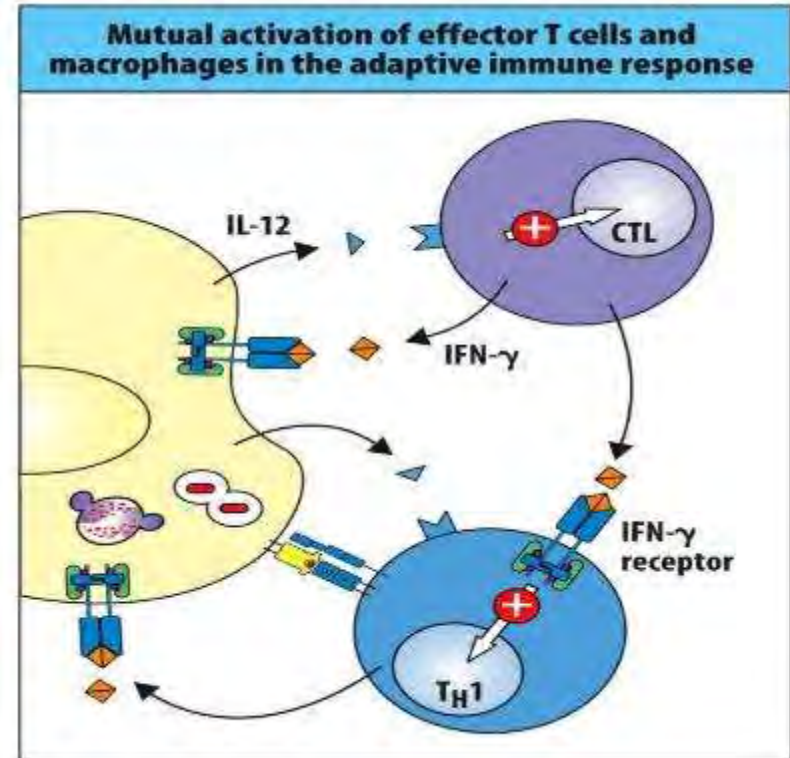
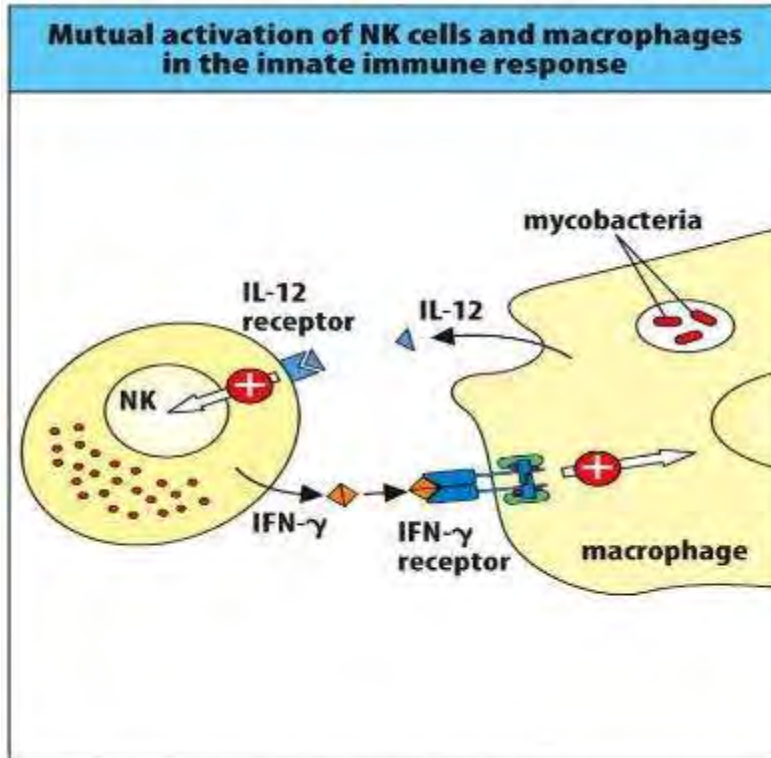
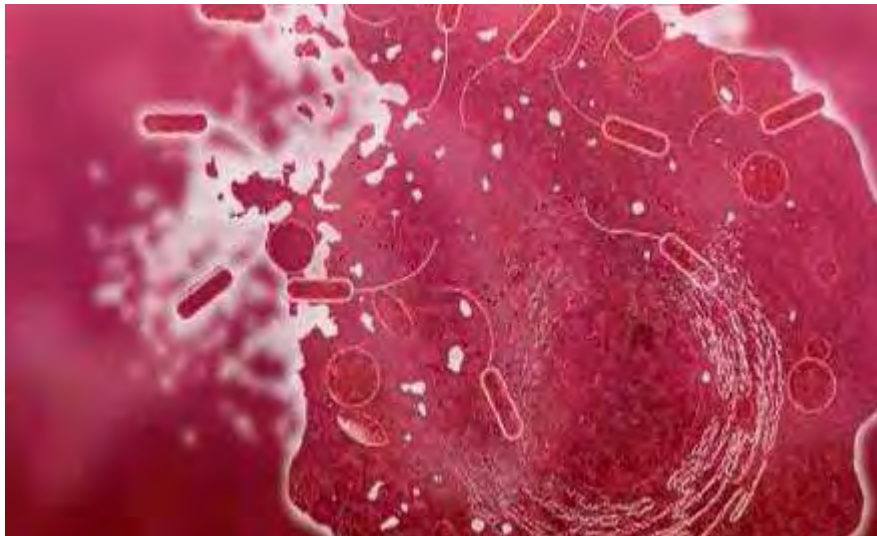


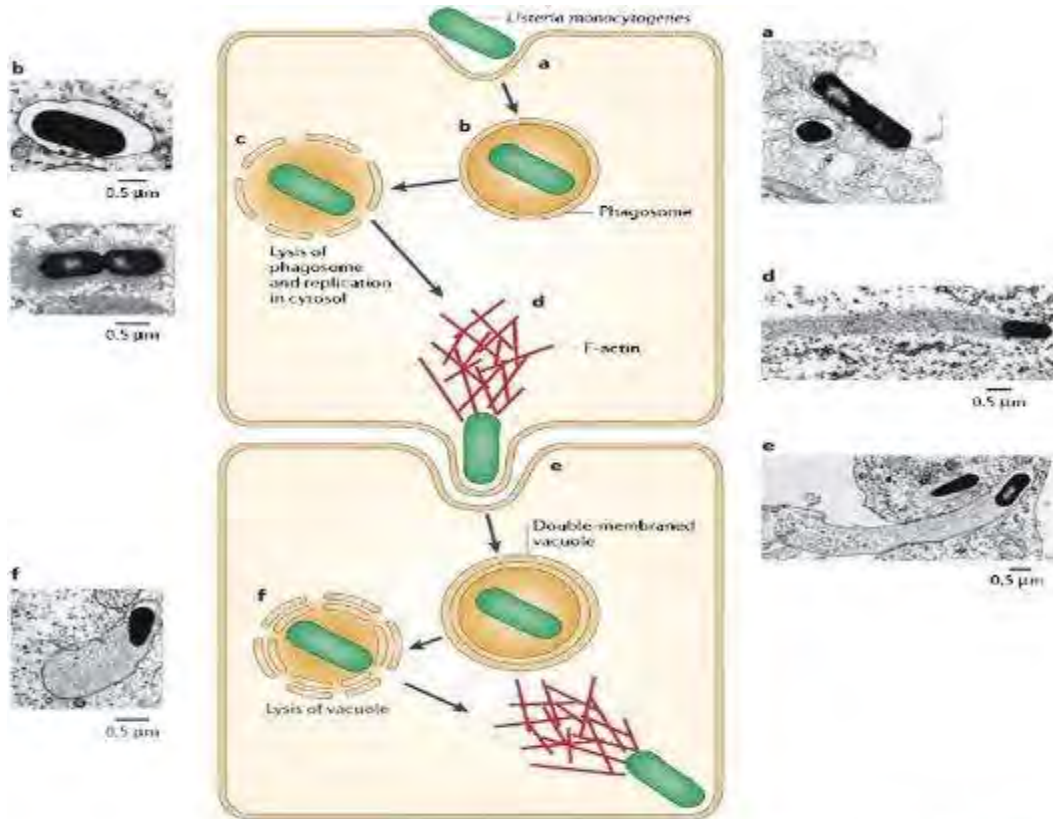
Figure 13.18 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



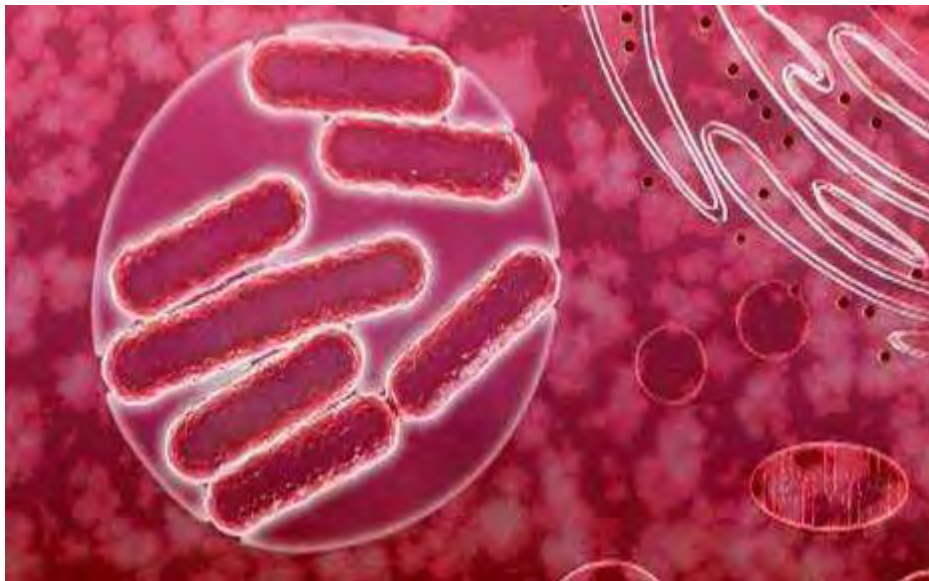


***Legionella pneumophila***

# Listeria monocytogenes



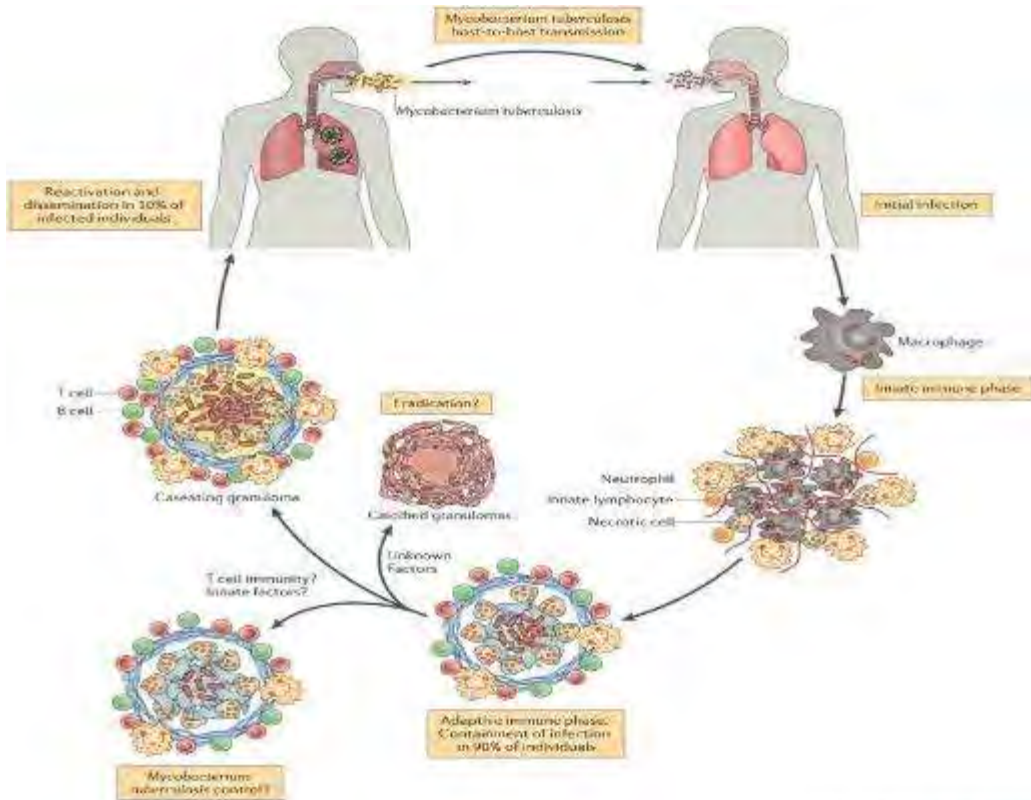
# *Mycobacterium tuberculosis*



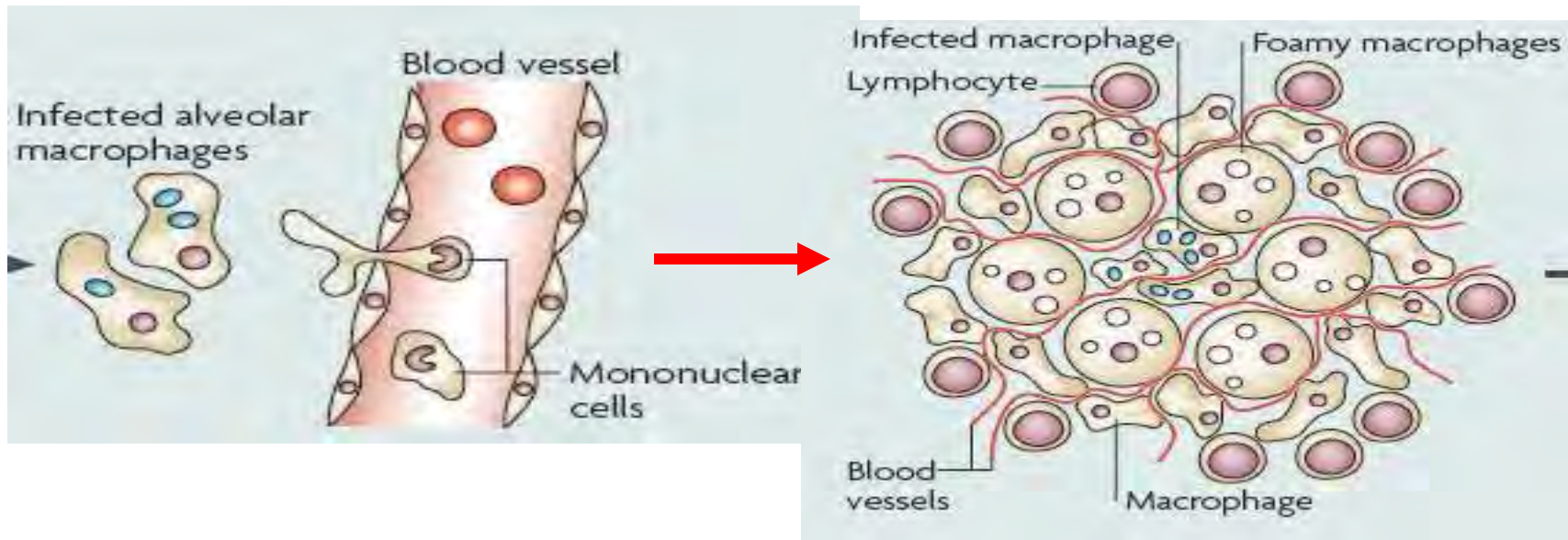
Gátlódik a fagolizoszómák savasodása



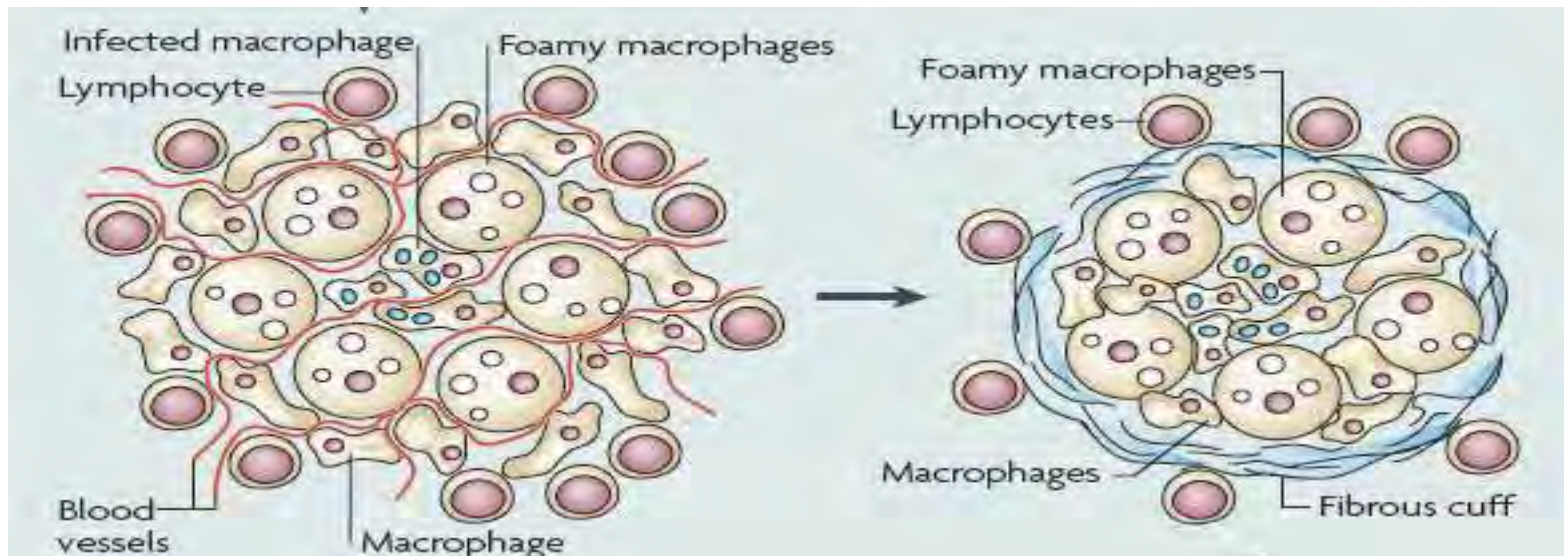
# *Mycobacterium tuberculosis* fertőzés



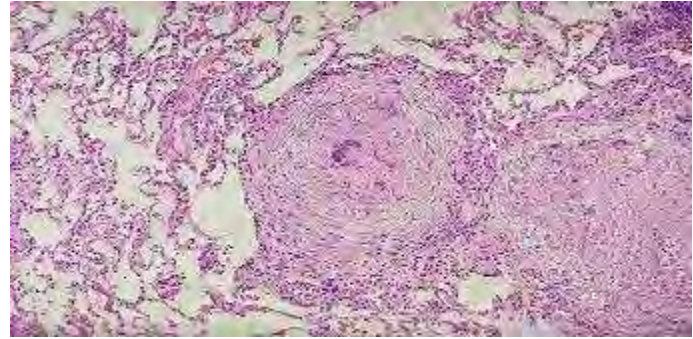
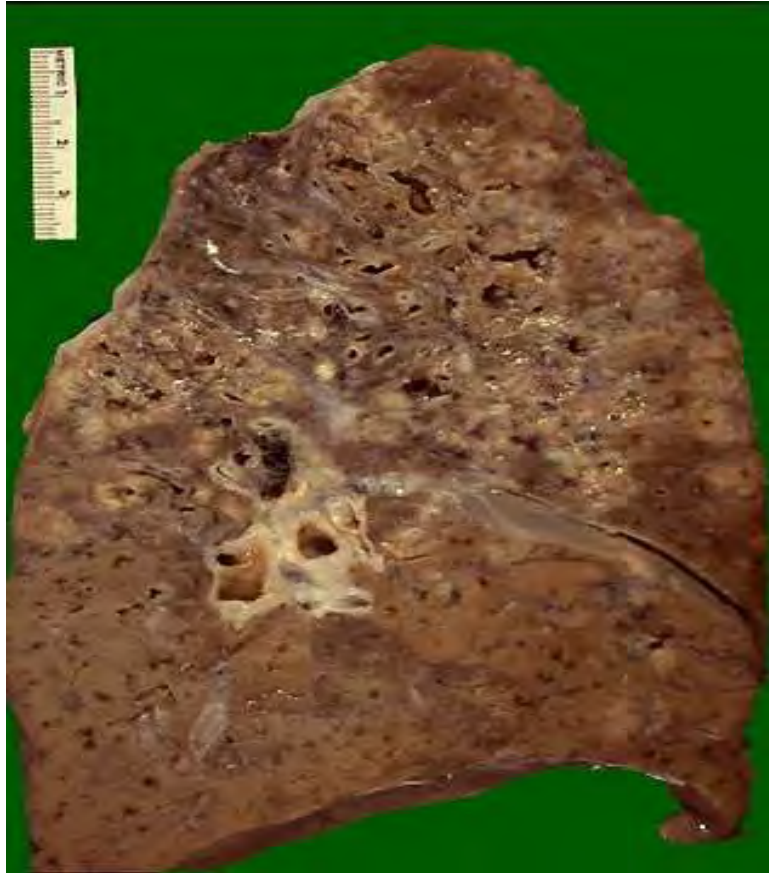
# Nem fertőzött makrofágok és limfociták körülveszik a fertőzött sejteket



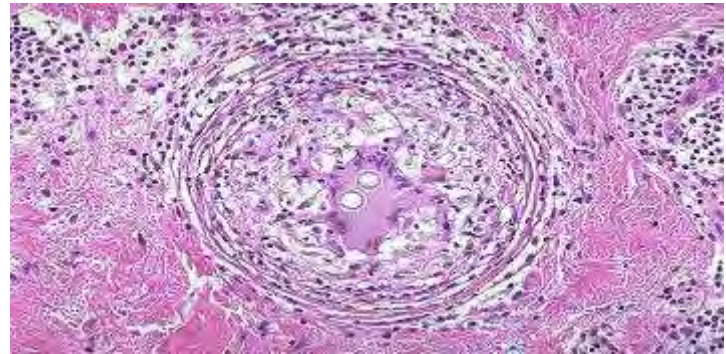
**Az extracelluláris mátrix fehérjék „kalitkába” zárják a makrofágokat, amelyek ott hosszú ideig életben maradhatnak**



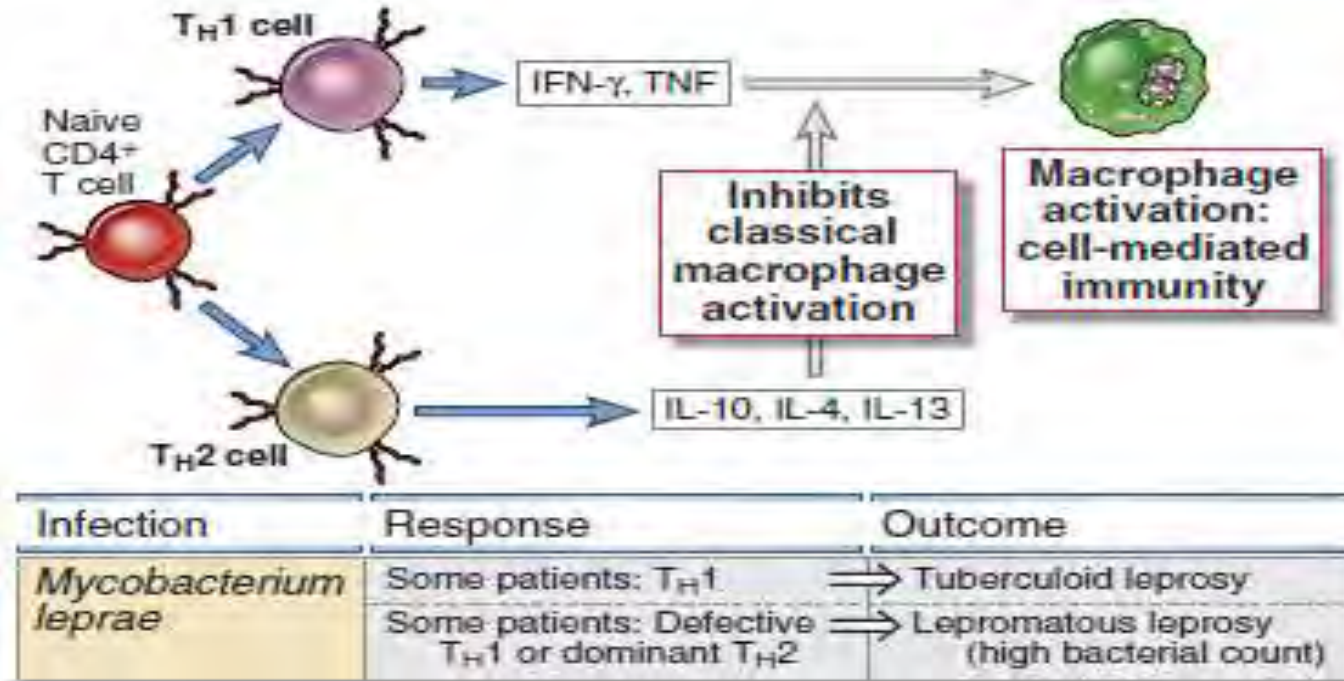




Pulmonáris tuberkulózis: Granulomatózus gyulladás, tipikusan **epithelioid makrofágok**, limfociták és fibroblastok részvétele, előfordulhat néhány neutrophil is.



# A T sejtek és citokinek szerepe a fertőzés kimenetelének meghatározásában





# Mycobacterium leprae fertőzés



„Lepromatózus” bőr hólyagok  
Fertőző baktériumok  
Szupresszált Th1 válasz  
Elégtelen védelem



Kis léziók  
Minimális válasz

Kiegyensúlyozott védelem



Tuberkuloid  
Élénk Th1 válasz  
Helyi gyulladás  
Granulomák  
Perifériás ideg sérülés

**SPEKTRÁLIS BETEGSÉG, AMI AZ IMMUNVÁLASZTÓL FÜGG**  
Genetikailag/környezetileg meghatározott Th1/Th2

# Az intracelluláris baktériumok immunválaszokat kikerülő mechanizmusai

## Fagolizoszóma keletkezésének gátlása

*Mycobacterium tuberculosis*

*Legionella pneumophila*

## Fagoszóma membrán roncsolása, kijutás a citoplazmába

*Listeria monocytogenes*

# Az élő, attenuált mikrobákkal történő vakcinázás nem specifikus védelmet biztosít a fertőzések ellen



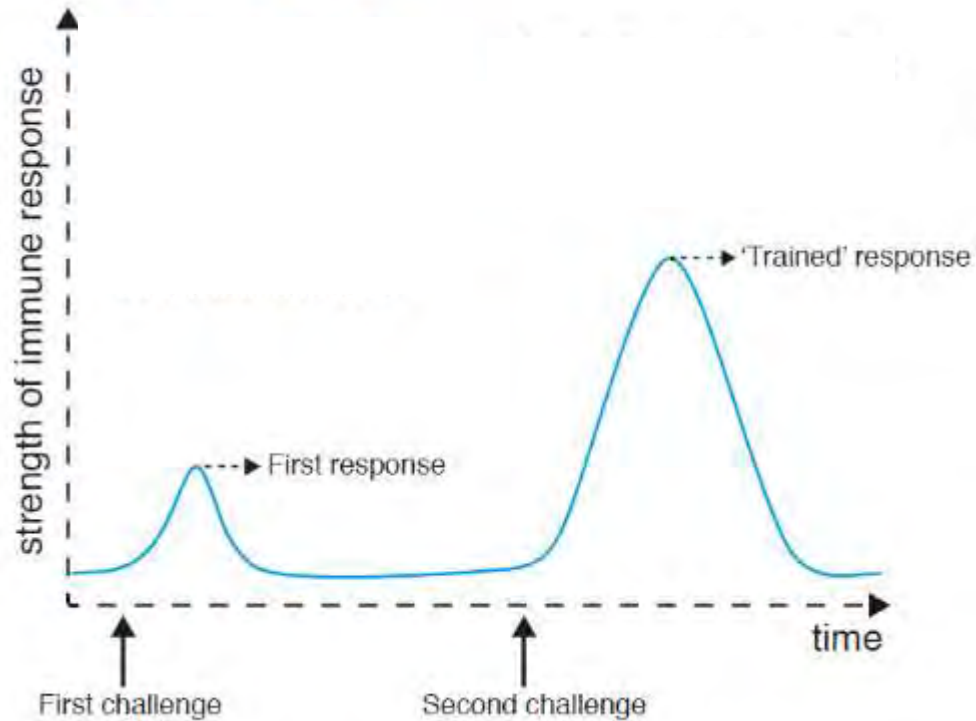
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

## Prevention of *M. tuberculosis* Infection with H4:IC31 Vaccine or BCG Revaccination

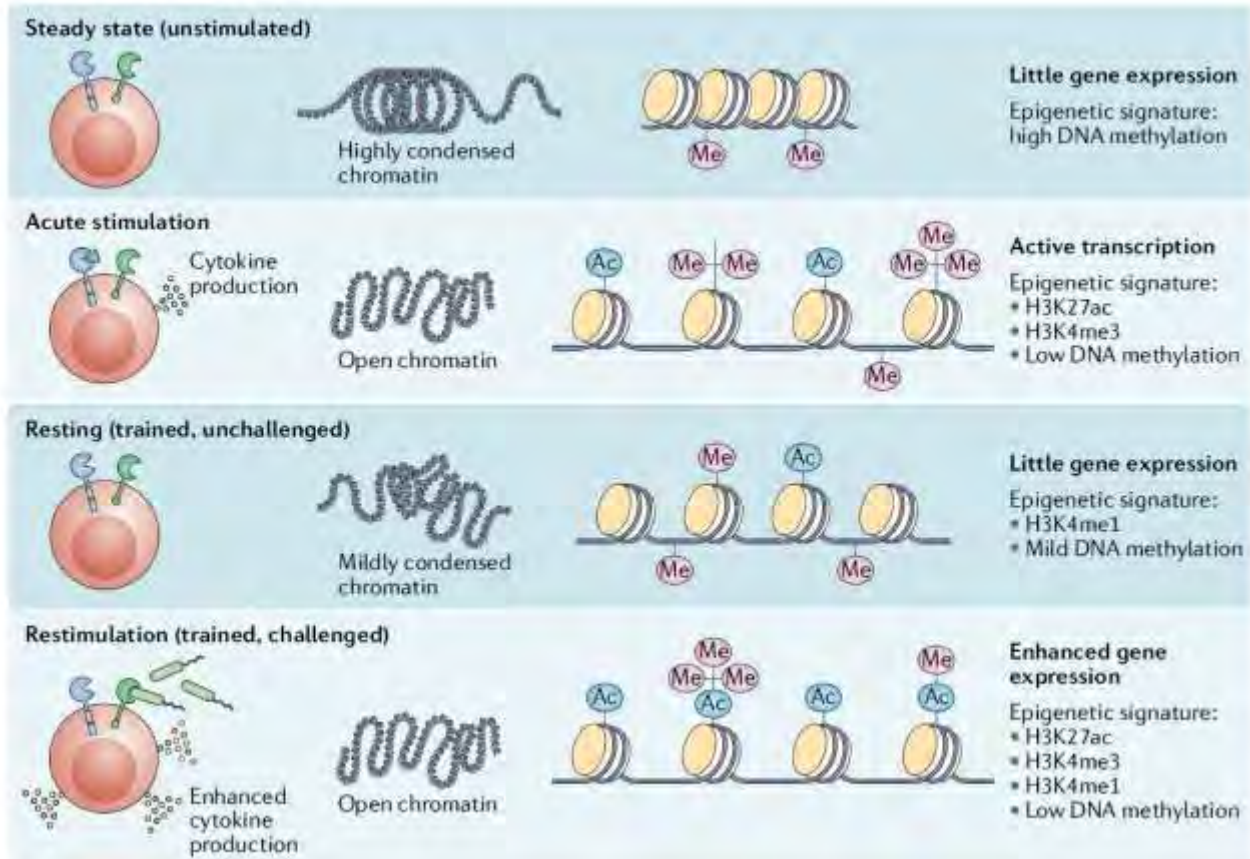
E. Nemes, H. Geldenhuys, V. Rozot, K.T. Rutkowski, F. Ratangee, N. Bilek, S. Mabwe, L. Makhele, M. Erasmus, A. Toefy, H. Mulegeti, W.A. Harekom, S.G. Seif, L.G. Bekker, R. Ryall, S. Gurunathan, C.A. DiazGranados, P. Andersen, I. Krotmann, T. Evans, R.D. Ellis, B. Landry, D.A. Hokey, R. Hupkins, A.M. Ginsberg, T.J. Scriba, and M. Hatherill, for the C-040-04 Study Team†

reactogenicity profile of the BCG vaccine.<sup>29</sup> The rate of upper respiratory tract infections was lower in the BCG group than in either the H4:IC31 group or the placebo group (2.1%, 9.4%, and 7.9%, respectively;  $P < 0.001$  for both com-

# Tréningelt immunitás - memória-szerű mechanizmus a veleszületett immunitásban



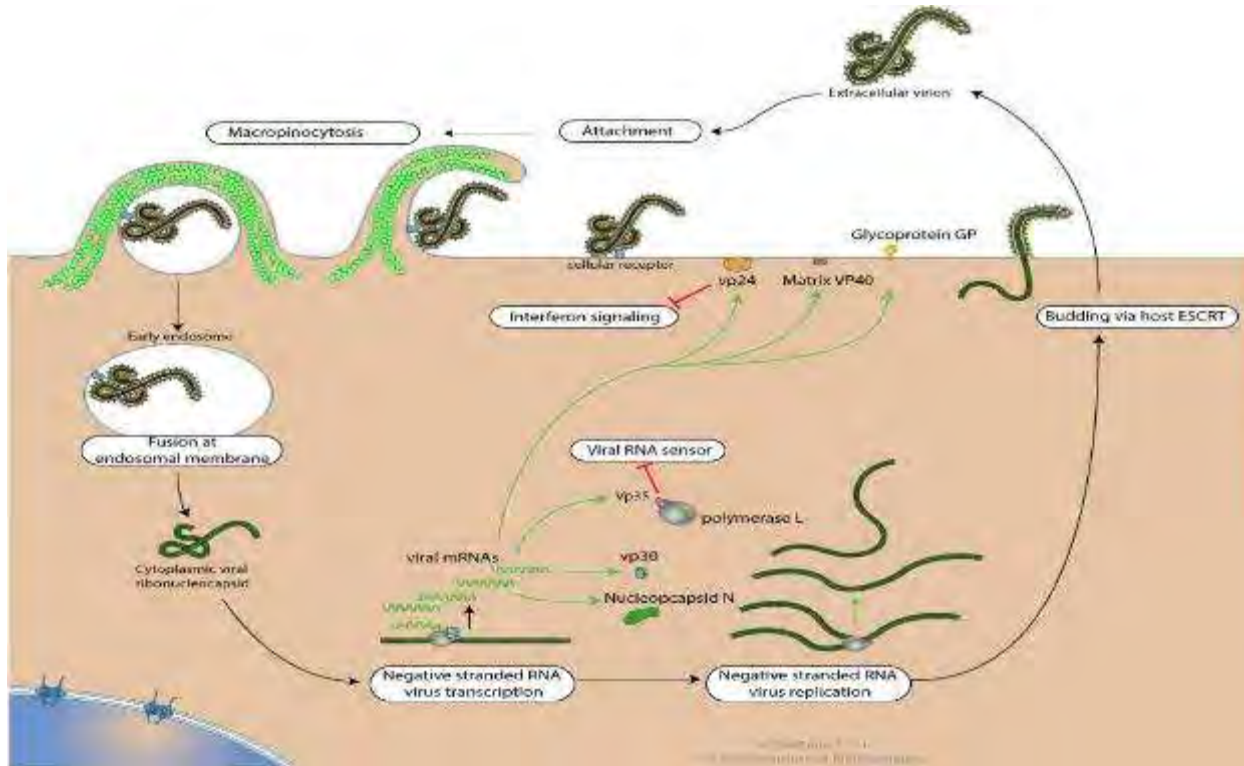
# Epigenetikus átprogramozás áll a tréningelt immunitás hátterében



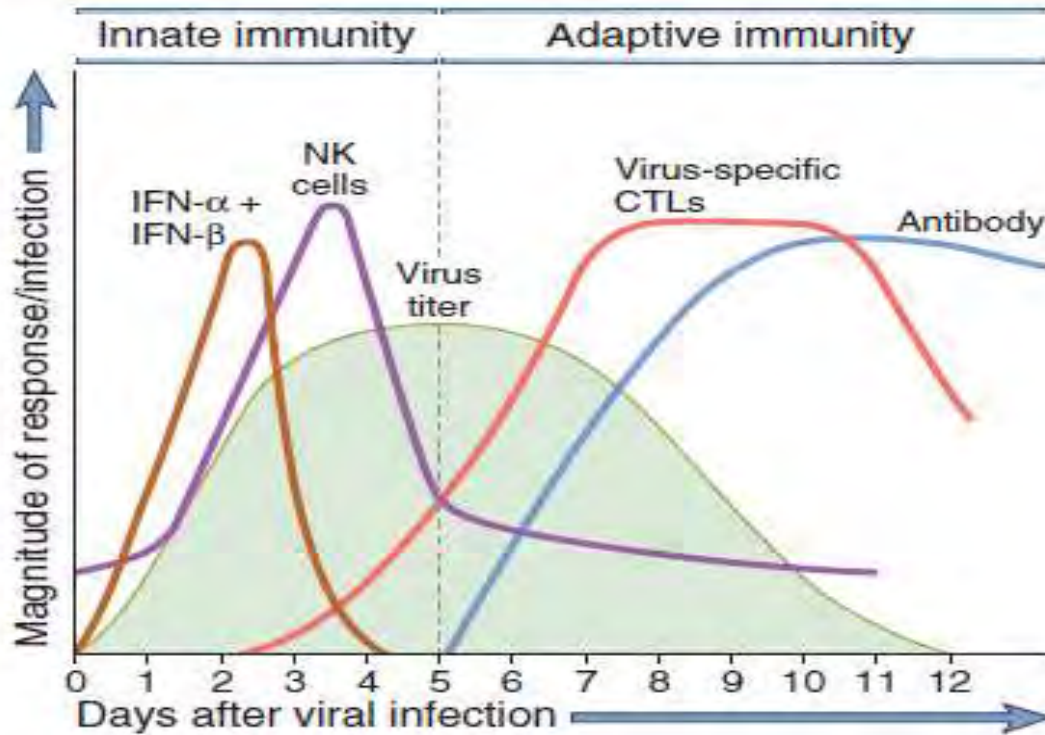


# A VÍRUSOK ELLENI IMMUNVÁLASZ

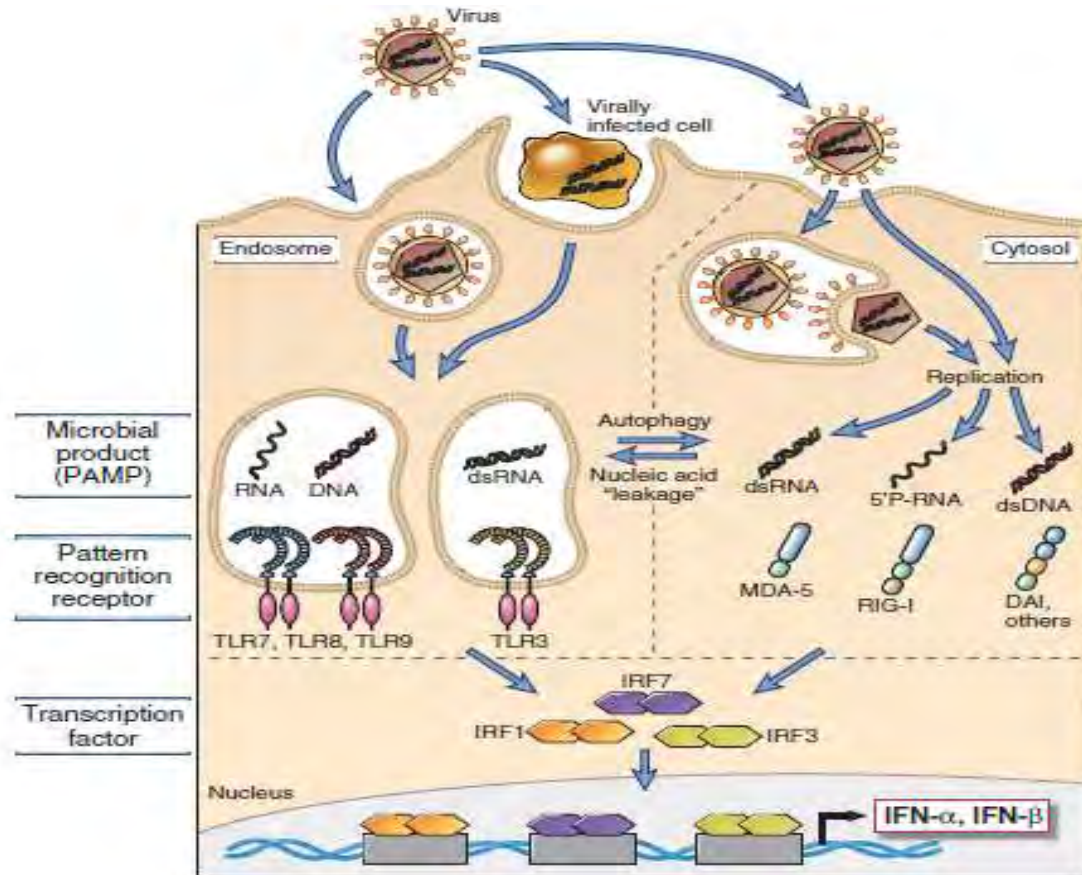
# A vírusok szaporodása



# Az antivirális mechanizmusok kinetikája



# A vírus által indukált I-es típusú IFN válasz

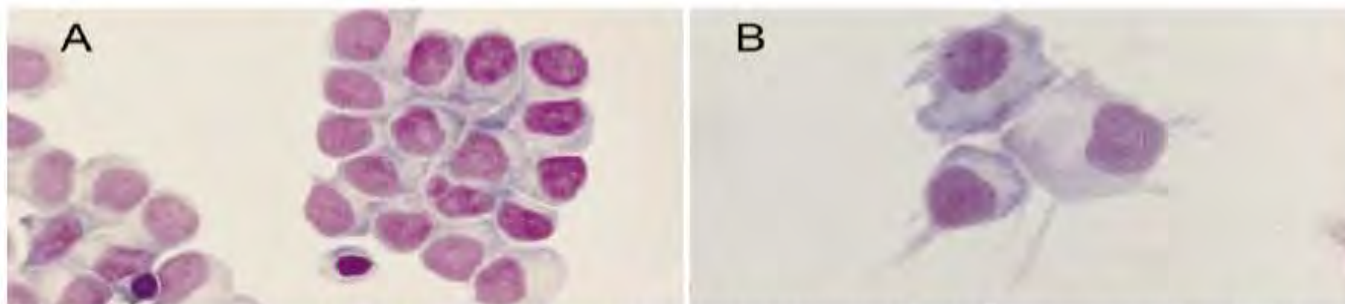


# A plazmacitoid dendritikus sejtek professzionális I-es típusú IFN termelő sejtek

1000x nagyobb mennyiségű I-es típusú IFN termelésére képesek, mint egyéb immunsejtek!



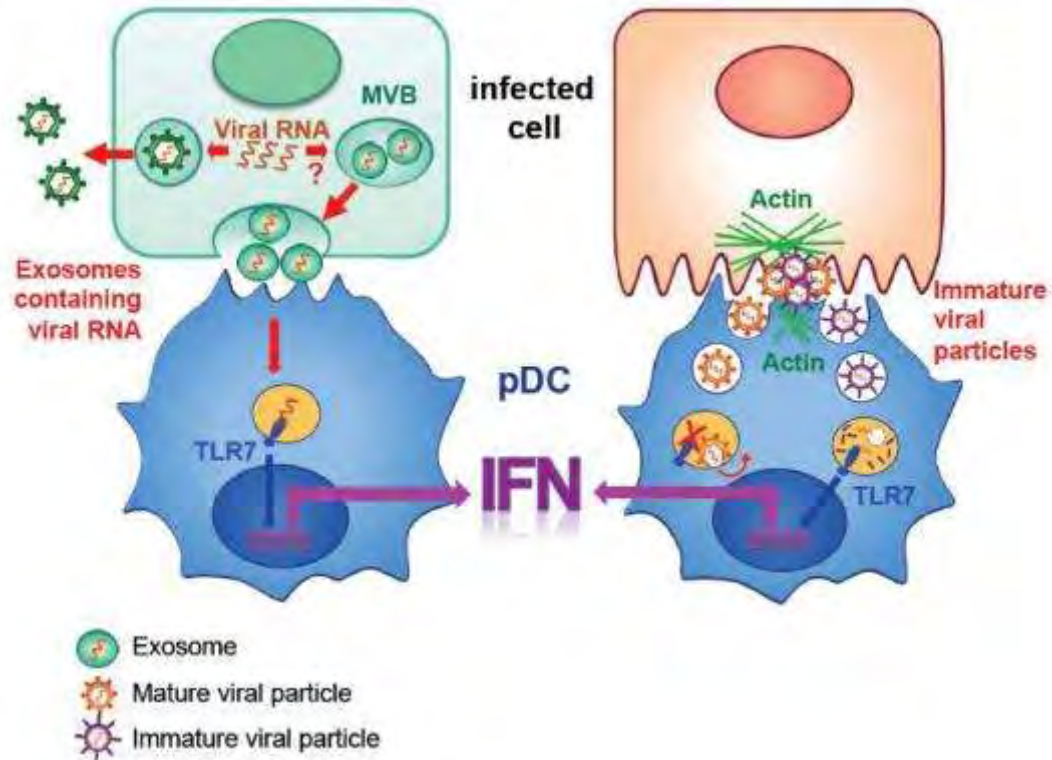
Vírusfertőzés során a sejtek által szekretált I-es típusú IFN-ok 95%-a a pDS-ekből származik



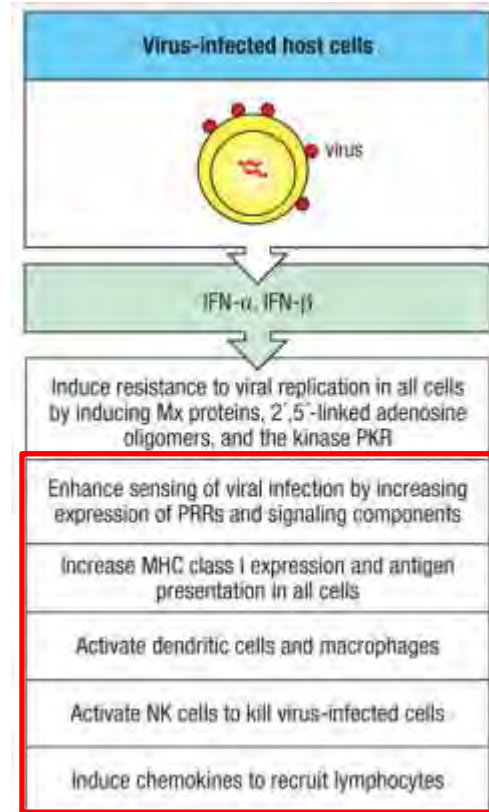
**Figure 1.** Freshly isolated (A) and *in vitro* matured (B) pDCs. The presence of interleukin 3 for 6 days in the *in vitro* culture of pDCs results in morphological changes resembling monocyte-derived DCs. From Grouard et al., *The Journal of experimental medicine* 1997;185:1101-1111.



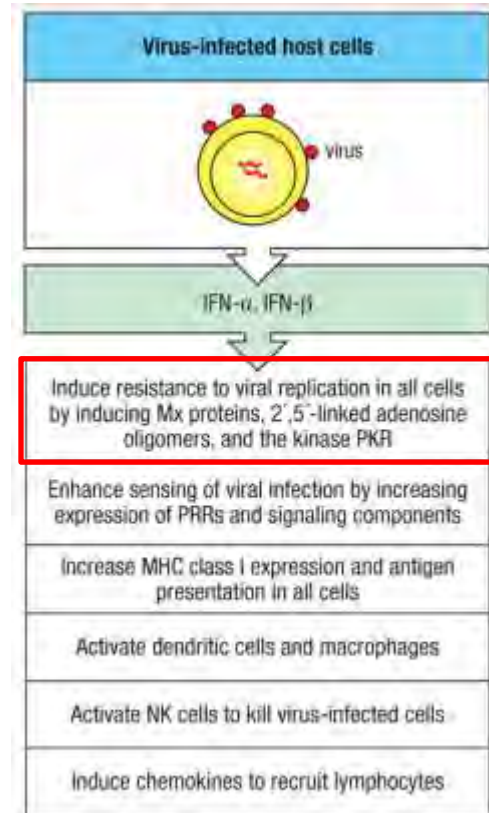
# A plazmacitoid dendritikus sejtek aktivációja



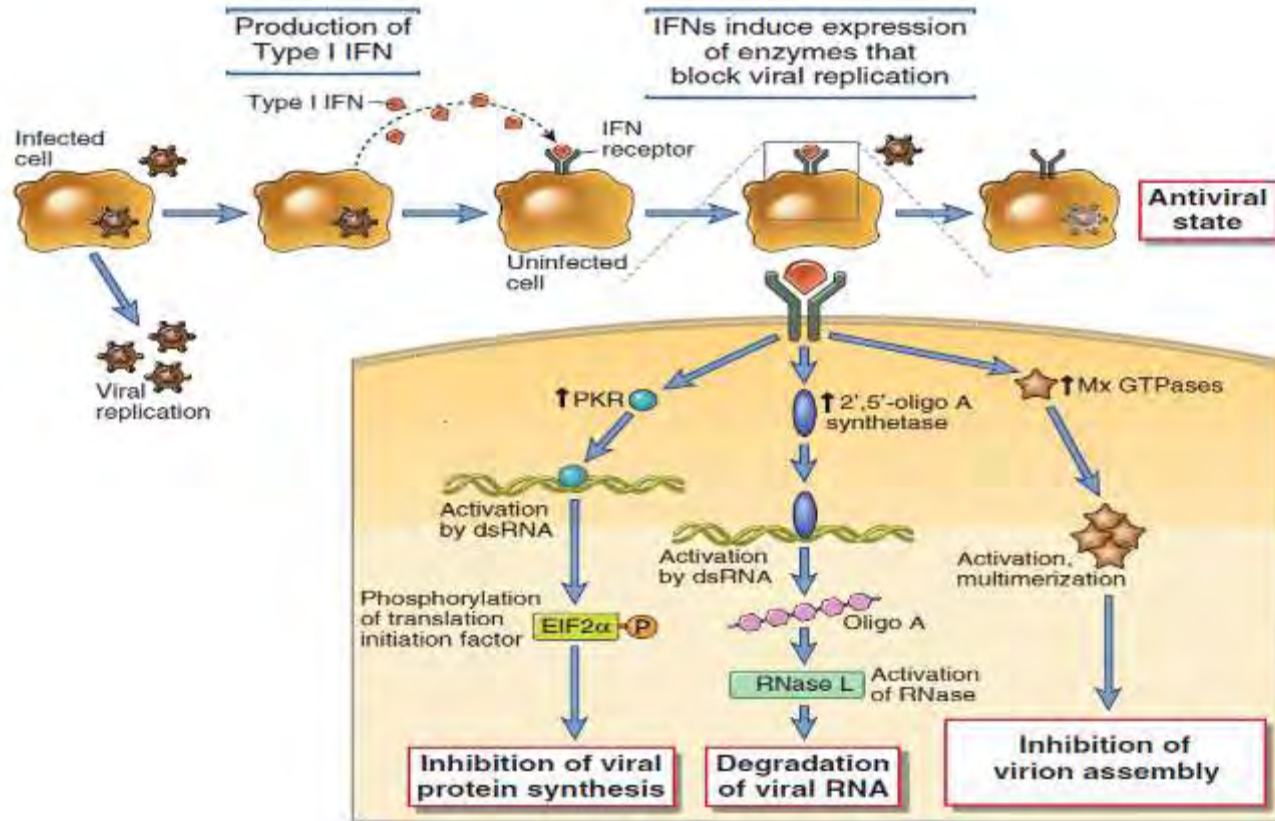
# Az I. típusú interferonok főbb funkciói I.



# Az I. típusú interferonok főbb funkciói II.



# Az I. típusú IFN virális replikációt gátló hatásai



# NK sejt

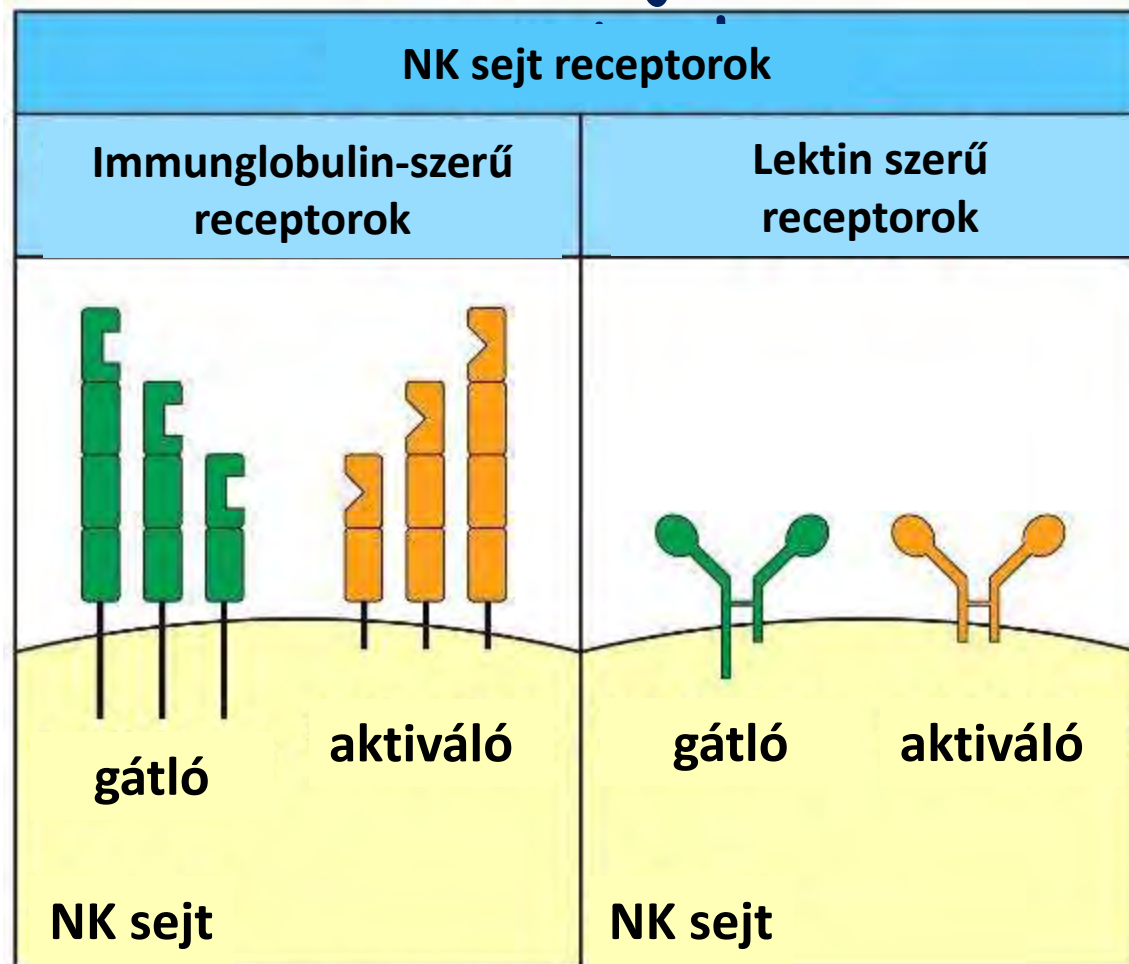


Figure 2.48 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



# Az NK sejtek a receptorok sokféle kombinációját fejezik ki

Az NK sejtek a receptorok sokféle kombinációját fejezik ki

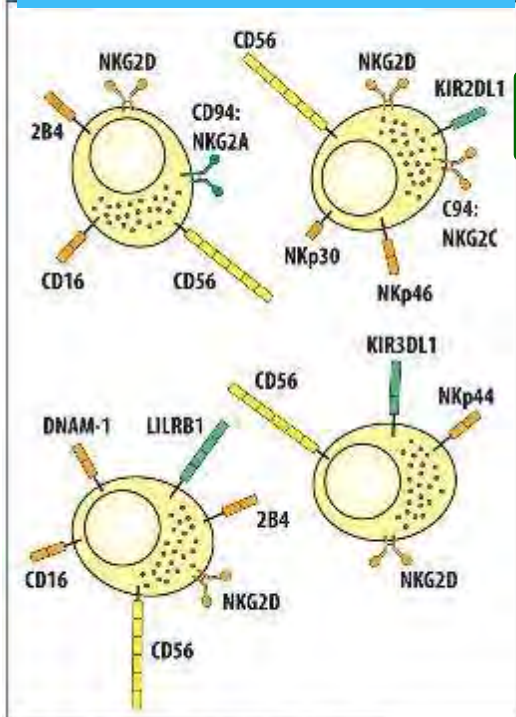


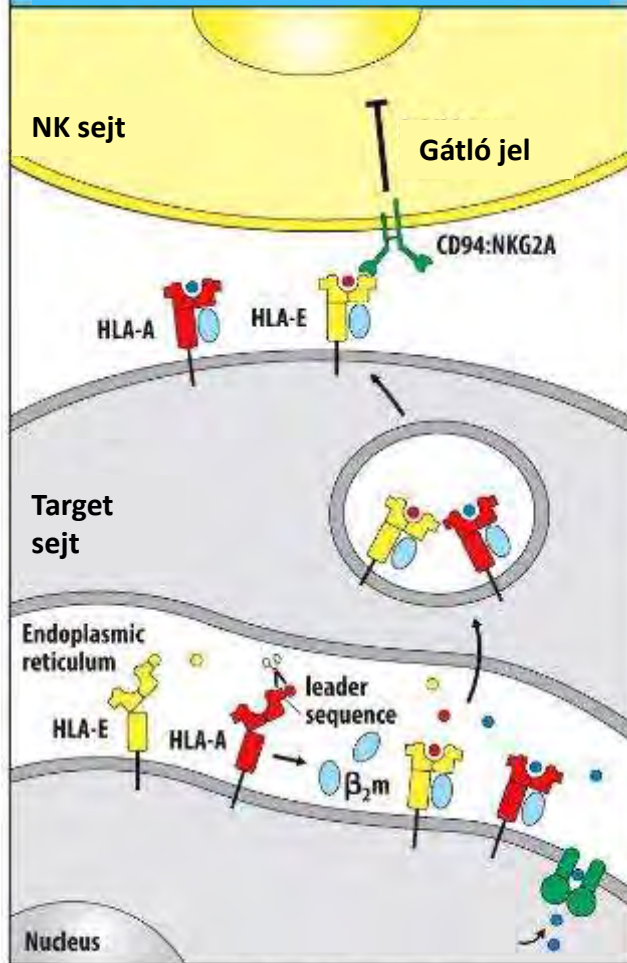
Figure 12.3 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Activating NK-cell receptors			
Receptor	Receptor structure	Ligand	Ligand structure
Nkgp80	Lectin-like	NKp65	Lectin-like
CD94-NKG2C (CD159c)	Lectin-like	HLA-E with bound peptides derived from leader sequences of HLA-A, -B, and -C	MHC class I
KIR2DS1 (CD158b)	Ig-like (2 domains)	C2 epitope of HLA-C	MHC class I
KIR2DS2 (CD158c)	Ig-like (2)	HLA-C	MHC class I
NKG2D (CD314)	Lectin-like	MIC-A, MIC-B, ULBP1-6	MHC class I-like
CD16 (FcγRIIIa)	Ig-like (2)	IgG	Immunoglobulin
DNAM-1 (CD226)	Ig-like (2)	Nectin-2 (CD112), Poliovirus receptor (PVR) (CD155)	Ig-like (3)
LFA-1 (CD11a)	Integrin	ICAM-1	Ig-like (5)
NKp30 (CD337)	Ig-like (1)	B7-H6 expressed by some tumors HLA-B-associated transcript 3 (BAT3)	Ig-like (2) Nuclear protein released by tumors
Nkgp46 (CD335)	Ig-like (2)	Yersinia hemagglutinin and neuraminidase Membrane protein of malarial parasite	Pathogen-derived antigens of varied structure
HNKp44 (CD336)	Ig-like (2)	Cancer-induced changes to self proteins; unbound ligand Leukemia protein 5 (MLL5)	MLL5 is an intracellular protein that becomes surface-associated in tumors
Inhibitory NK-cell receptors			
Receptor	Receptor structure	Ligand	Ligand structure
CD94-NKG2A (CD159a)	Lectin-like	HLA-E with bound peptides derived from HLA-A, -B, and -C leader sequences	MHC class I
KIR2DL1 (CD158a)	Ig-like (2 domains)	C2 epitope of HLA-C having methionine-83	MHC class I
KIR2DL2/3 (CD158a)	Ig-like (2)	C1 epitope of HLA-C having tyrosine-83; also HLA-B*46 and HLA-B*73	MHC class I
KIR3DL1 (CD158d)	Ig-like (3)	Bw4 epitope of HLA-A and HLA-B having RVDLR motif at position 79-83	MHC class I
KIR3DL2 (CD158e)	Ig-like (3)	HLA-A*03 and HLA-B*11	MHC class I
LILRB1 (CD051)	Ig-like (4)	Broad reactivity with HLA class I, strongest binding to HLA-6	MHC class I
HNKp44	Ig-like (2)	Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) cancer associated	PCNA is recruited into the MHC class I synthesis with tumor target cell and inhibits cell killing

The number in parentheses after Ig-like receptors and ligands is the number of Ig-like domains. HNKp44 has both ITIN and ITAM motifs (see Section 12-3) and can mediate both activation and inhibition.

Figure 12.2 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

## A HLA-E CD94: NKG2A általi felismerése



CD94: NKG2A képes felismerni HLA-E -t ha az a HLA-A, -B, vagy -C leader szekvenciájából származó peptidekkel képez komplexeket

# Az NK sejtek gátló receptorainak kifejeződése

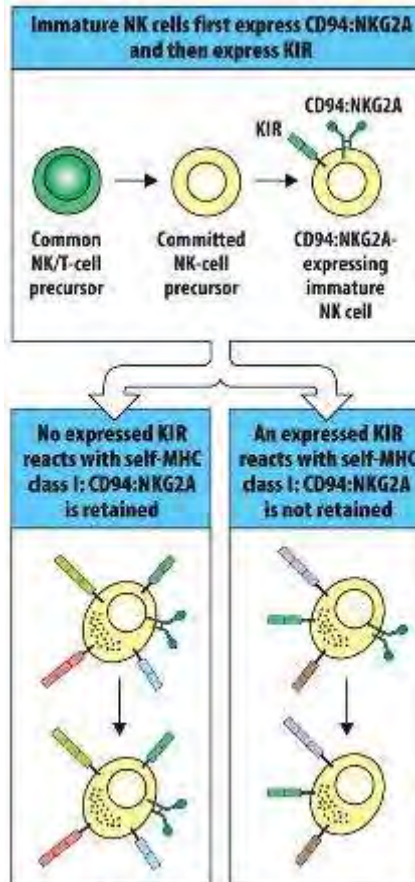


Figure 12.10 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# Az NK sejtek aktivációja

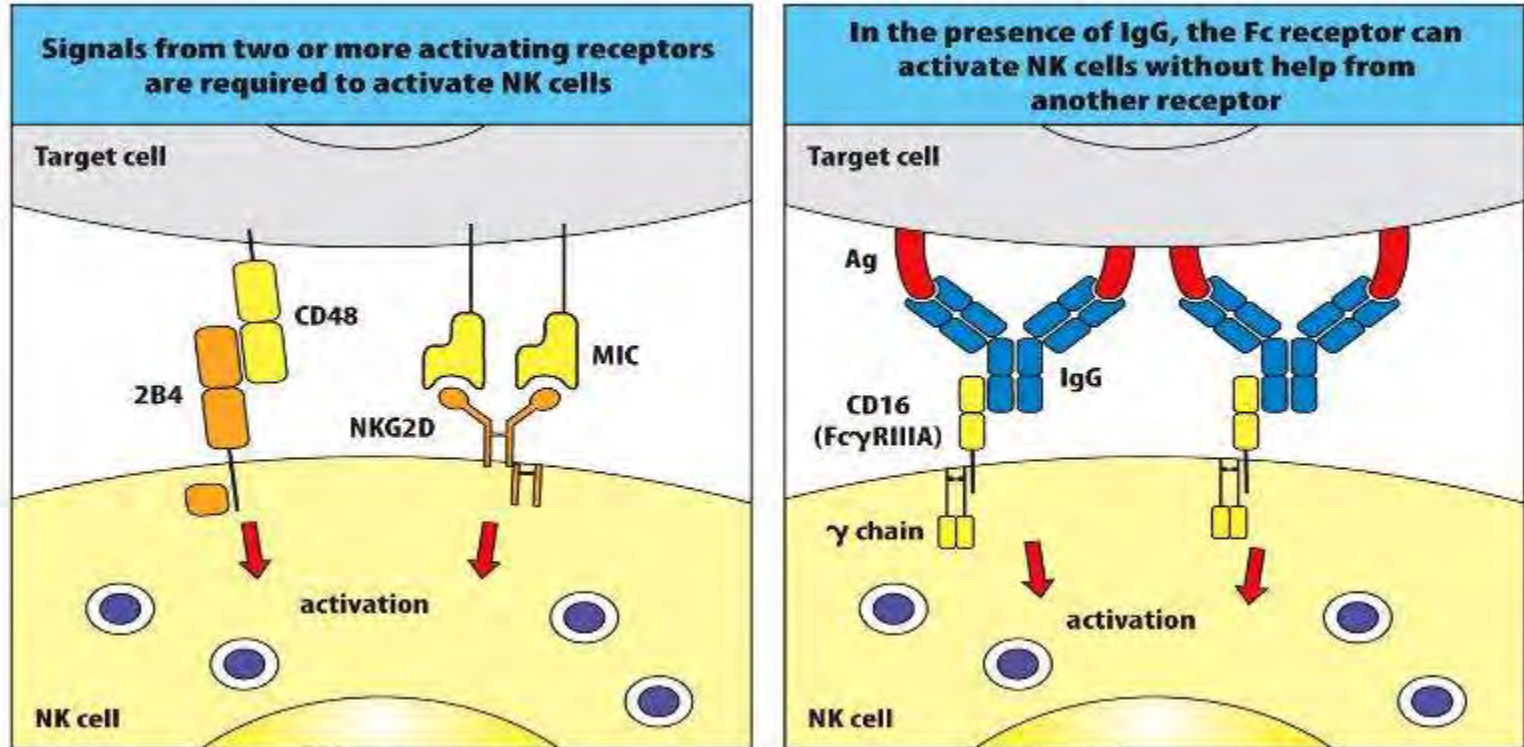
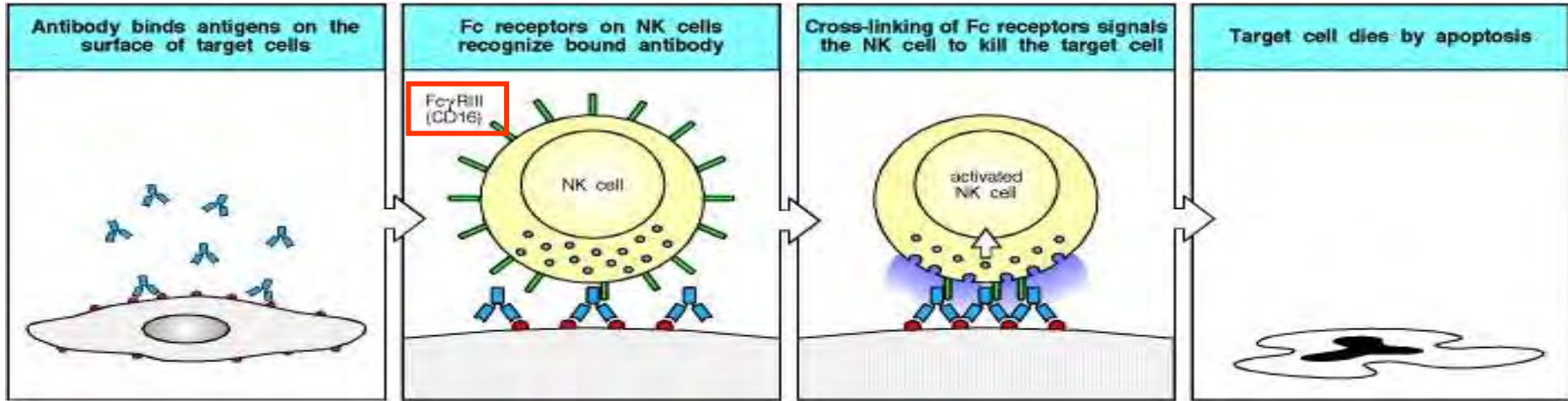


Figure 12.4 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



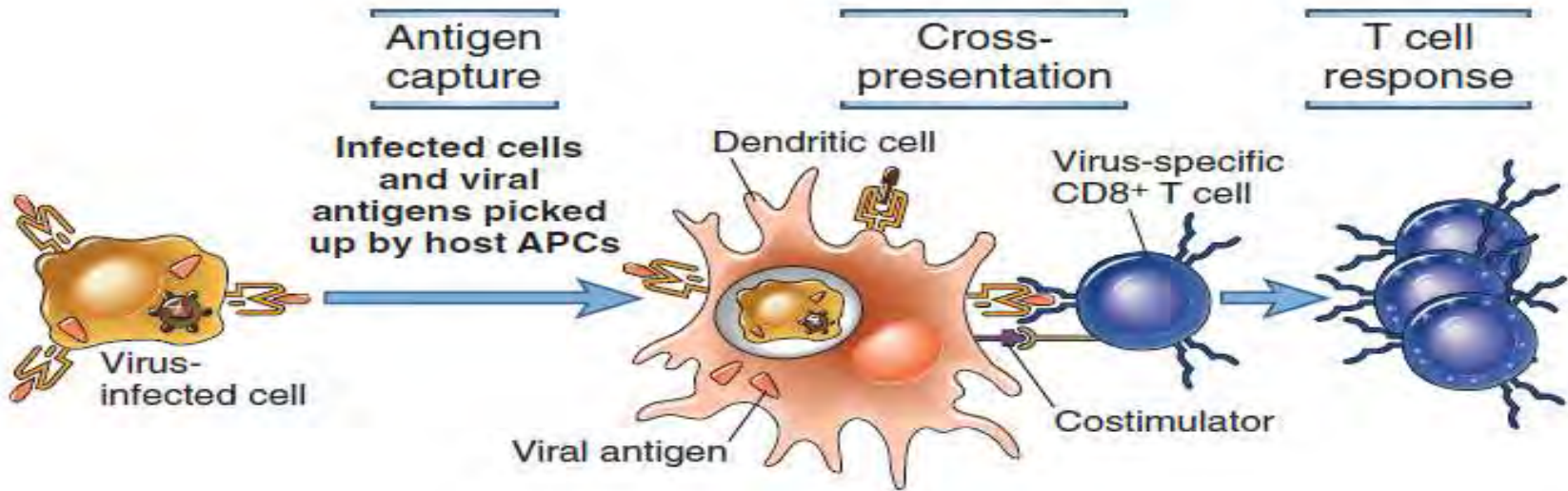
# Ellenanyag-függő sejtes citotoxicitás

## Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC)





# T sejt válasz indukciója vírussal fertőzött sejtek esetében



# A citotoxikus CD8+ T sejtek számos fertőzött célsejtet képesek egymás után elpusztítani

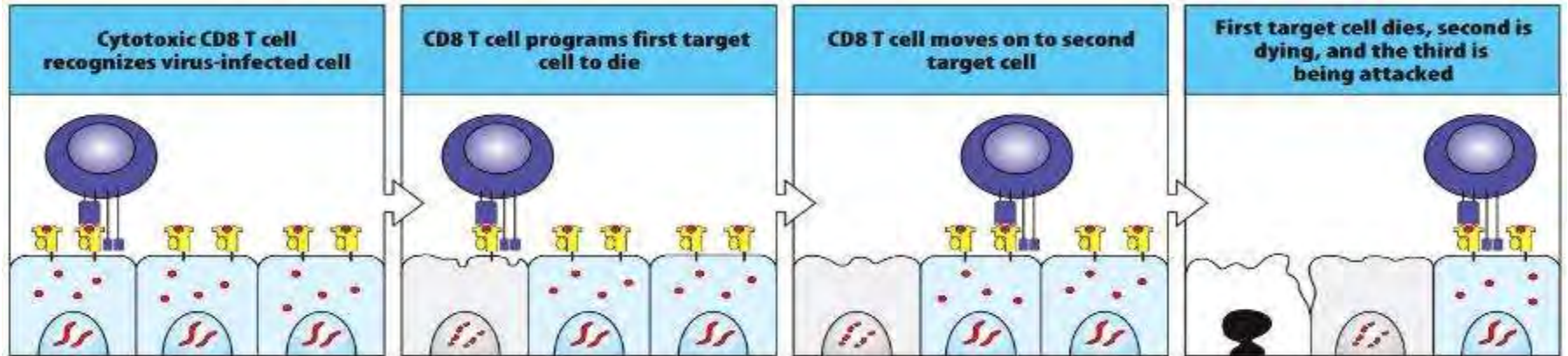


Figure 8.24 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# A vírusfertőzések blokkolása neutralizáló ellenanyagokkal

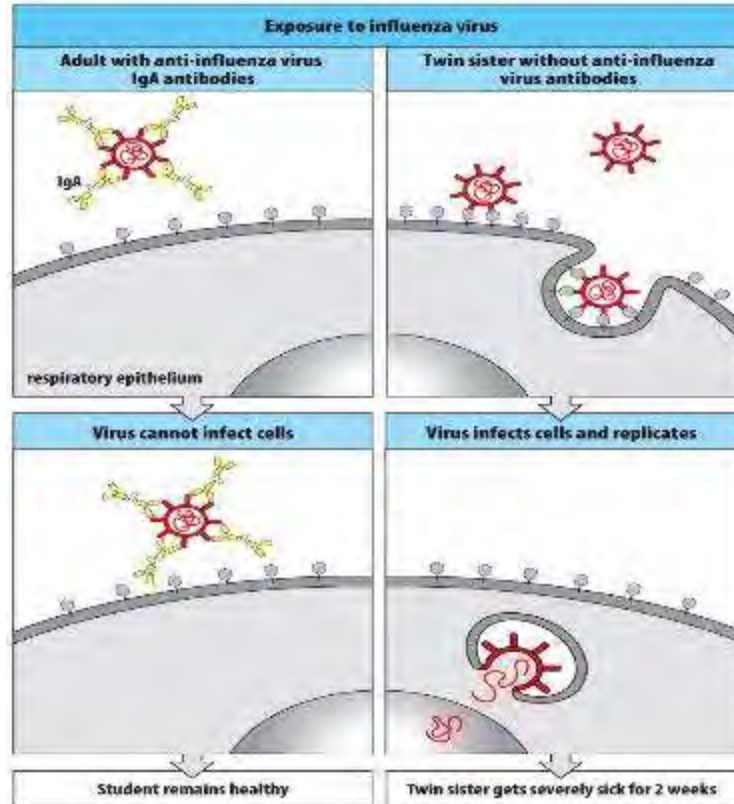
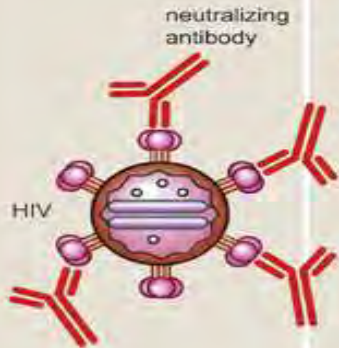
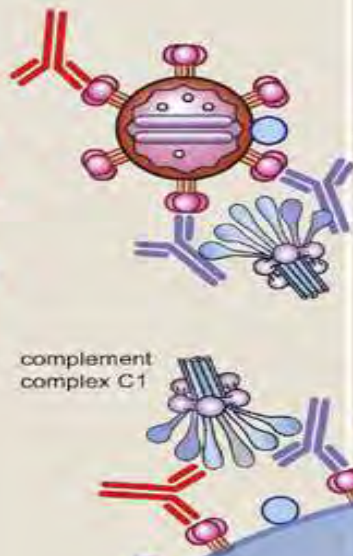


Figure 9.23 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

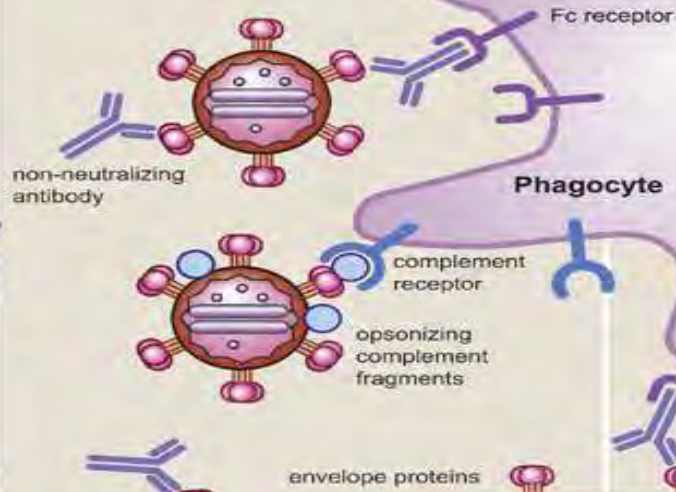
### A) Neutralization



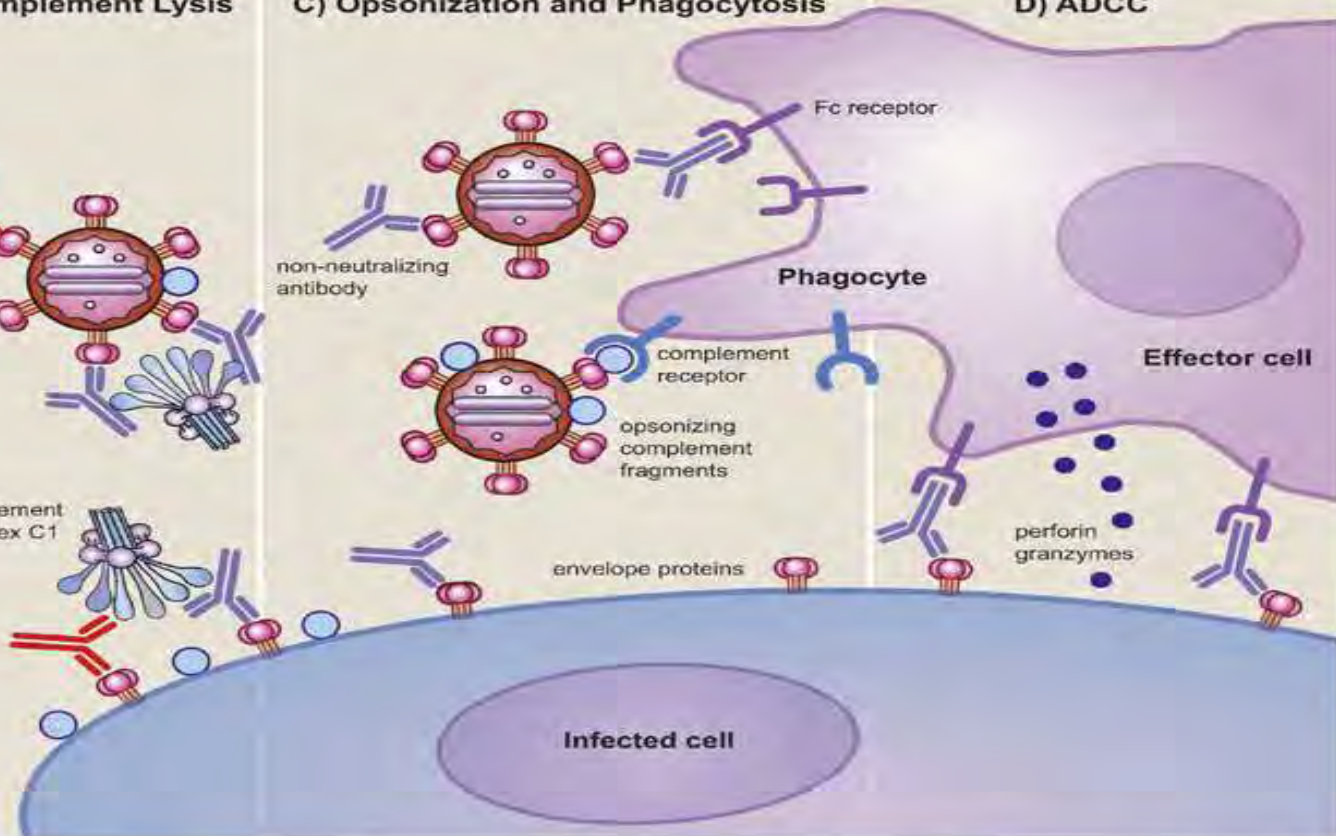
### B) Complement Lysis



### C) Opsonization and Phagocytosis

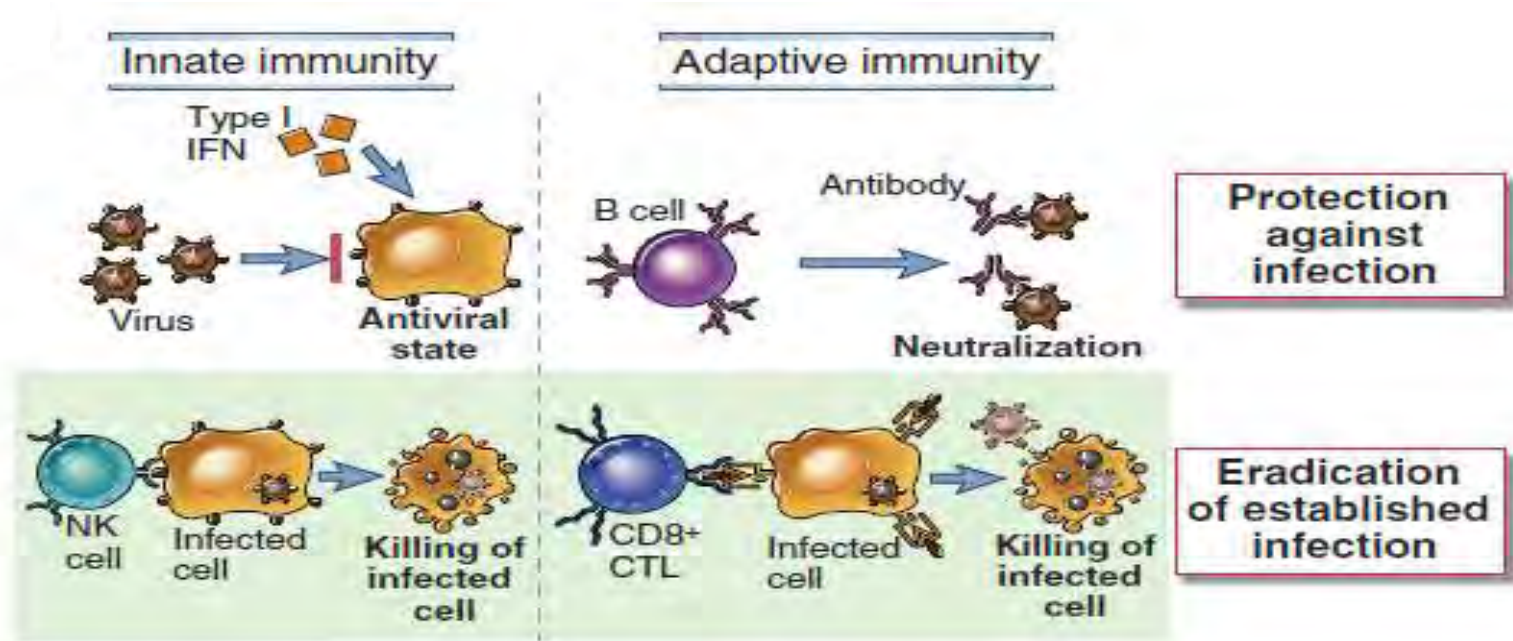


### D) ADCC





# A vírusok elleni természetes és adaptív immunválaszok





## Mechanisms of Immune Evasion by Viruses

Mechanism of Immune Evasion	Examples
Antigenic variation	Influenza, rhinovirus, HIV
Inhibition of antigen processing Blockade of TAP transporter Removal of class I molecules from the ER	Herpes simplex Cytomegalovirus
Production of immunosuppressive cytokine	Epstein-Barr (IL-10)
Infection and death or functional impairment of immune cells	HIV
Representative examples of different mechanisms used by viruses to resist host immunity are listed. ER, endoplasmic reticulum; HIV, human immunodeficiency virus; TAP, transporter associated with antigen processing.	

# Új influenza variánsok kialakulása antigén "drift"

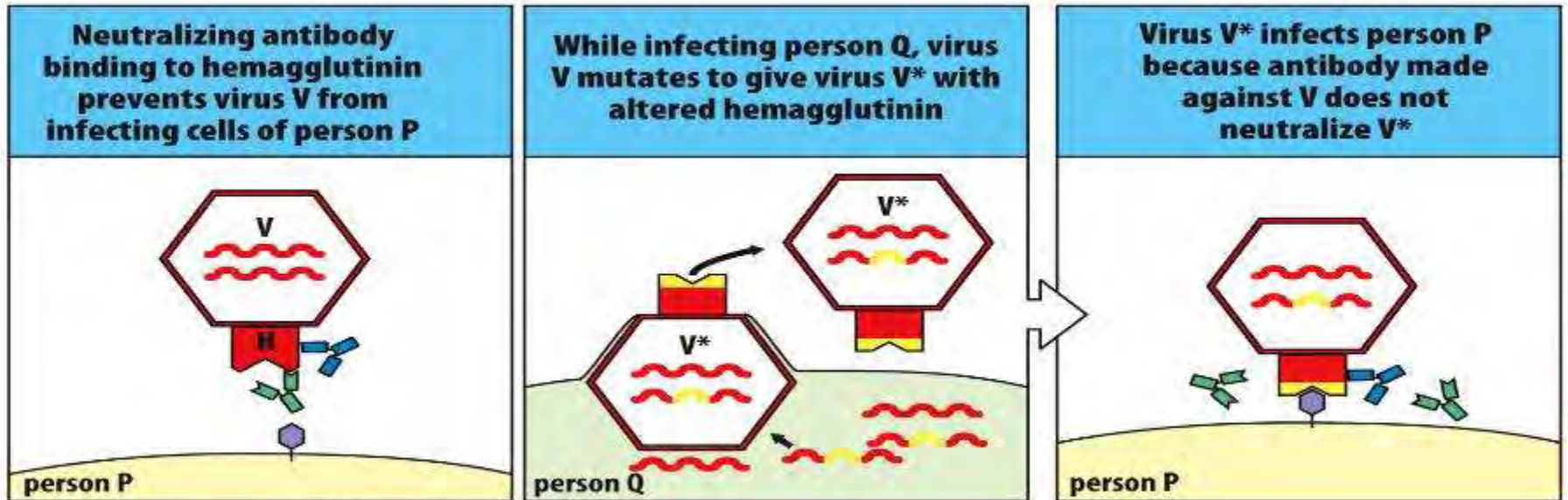
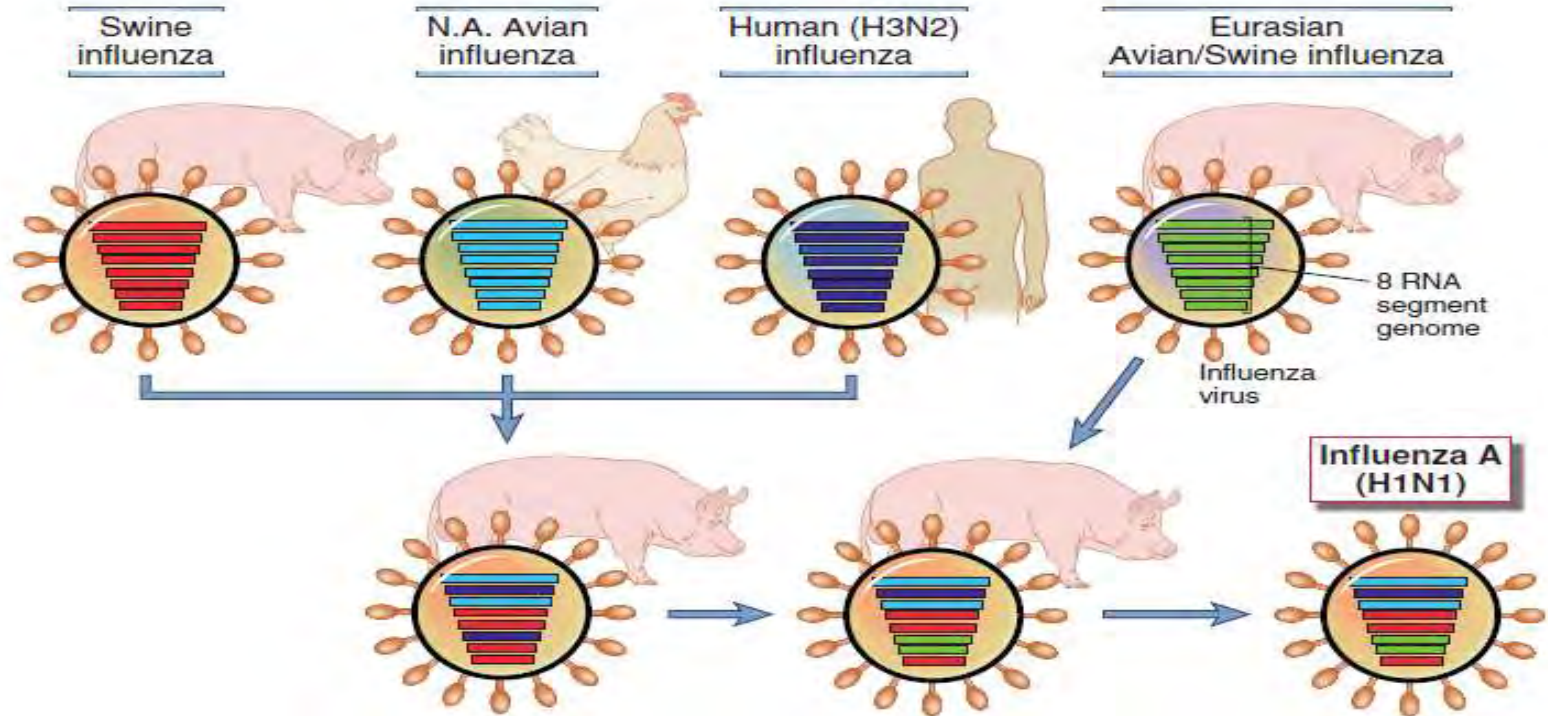


Figure 13.2 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# Új influenza törzsek keletkezése genetikai rekombinációval (antigén "shift")





1918 "Spanish influenza"

1957 "Asian influenza"

1968 "Hong Kong influenza"

Next pandemic influenza

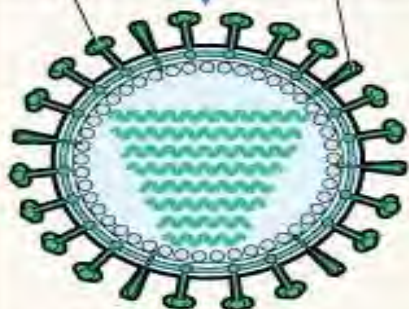
H1N1 influenza virus



Bird-to-human transmission of H1N1 virus



Hemagglutinin Neuraminidase



All 8 genetic segments thought to have originated from avian influenza virus

H2N2 influenza virus

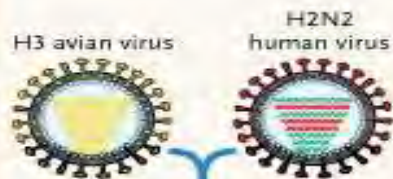


Reassortment

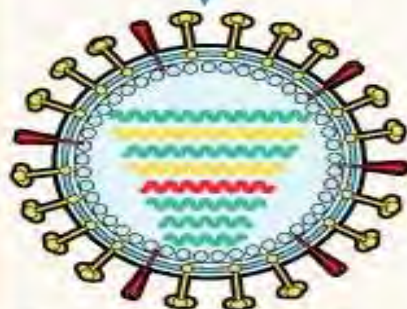


3 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, NA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918

H3N2 influenza virus



Reassortment



2 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918



Avian virus

or



Avian virus



H3N2 human virus

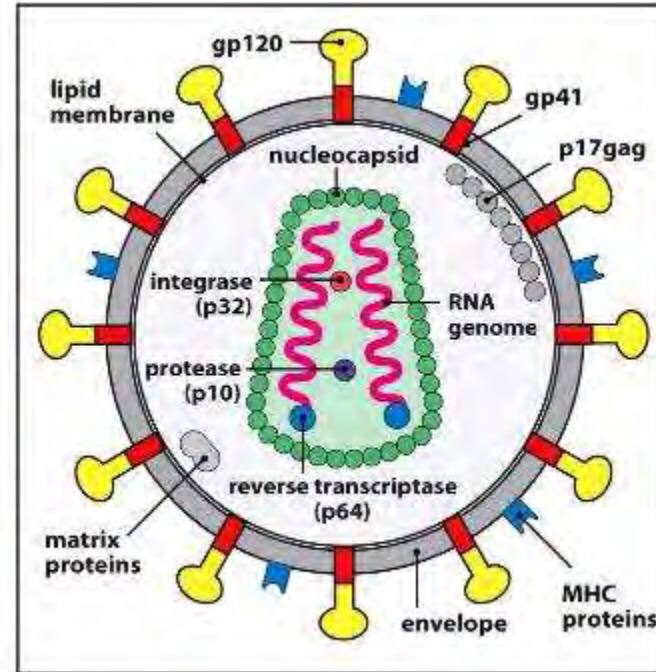
?

All 8 genes new or further derivative of 1918 virus

# A humán immunodeficiencia vírus szerkezete



Figure 11.20 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)





# HIV fertőzés során a CD4<sup>+</sup> T sejtek fokozatos pusztulása következik be

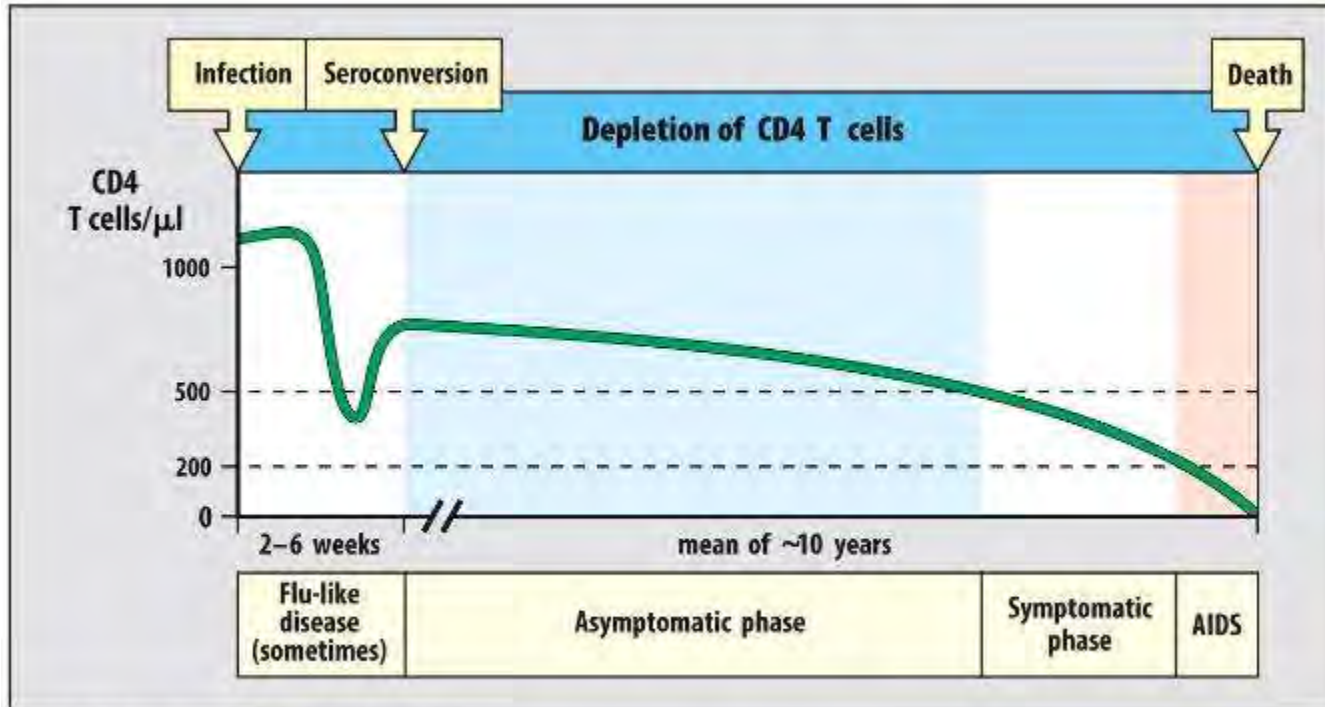


Figure 13.24 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# CD4<sup>+</sup> T sejtek depléciójának okai a HIV fertőzés során

1. A HIV közvetlen citopátiás hatása - **lítikus ciklus az aktivált CD4<sup>+</sup> T sejtekben**
2. Vírus-specifikus CD8<sup>+</sup> T sejtek általi ölés - **CD4<sup>+</sup>HIV<sup>+</sup> targetek**
3. Syncytium kialakítása - **A fertőzött T sejtek gp120-a nem fertőzött T sejtekhez kötődik → fúzió**

# A HIV replikációs ciklusa

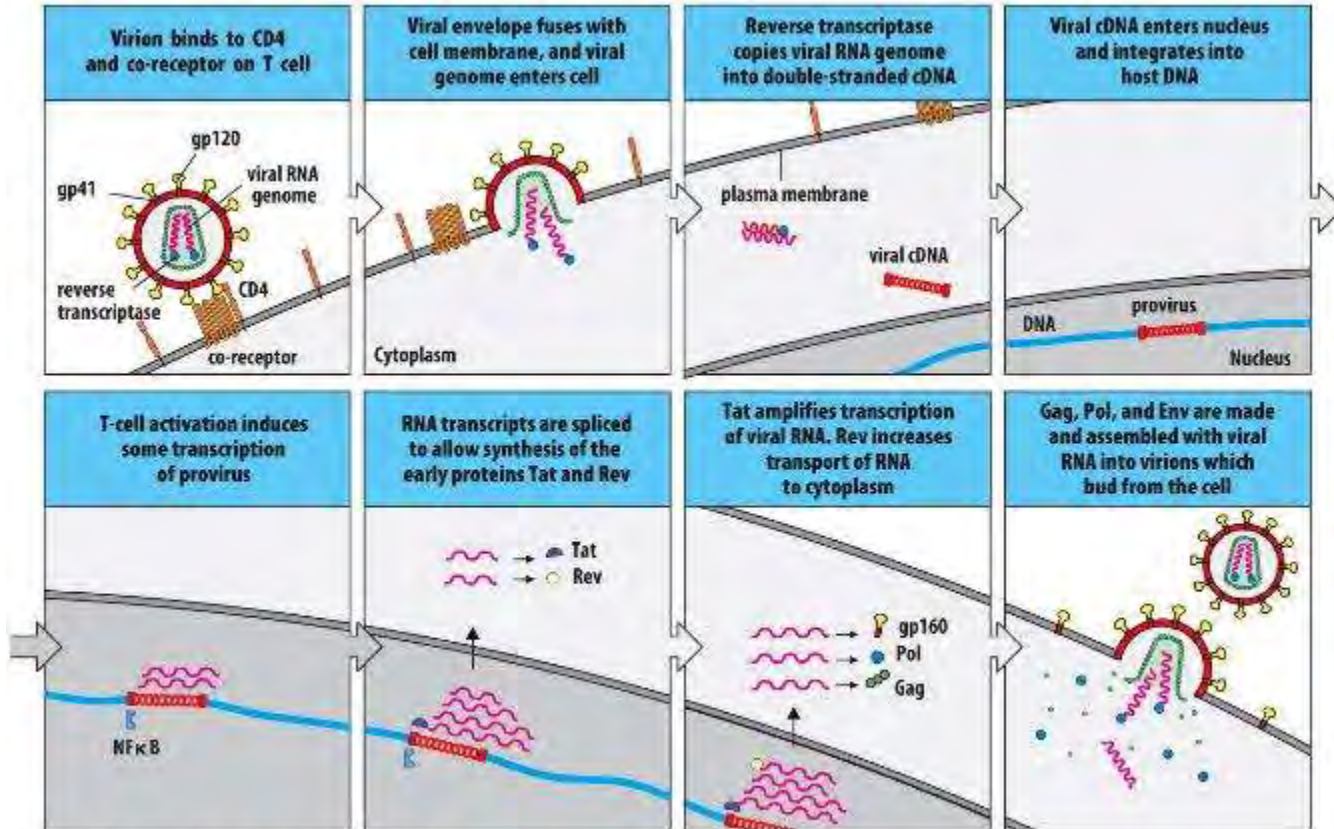
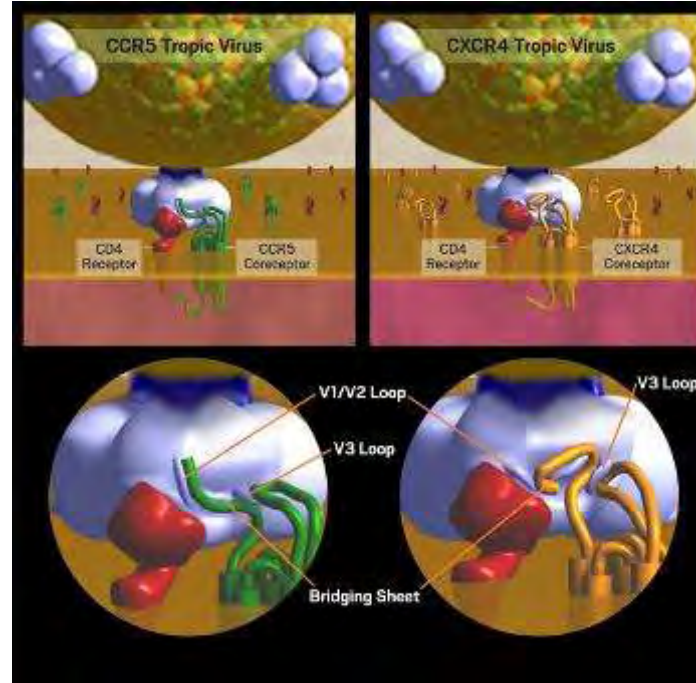


Figure 13.23 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

# Receptorok és koreceptorok



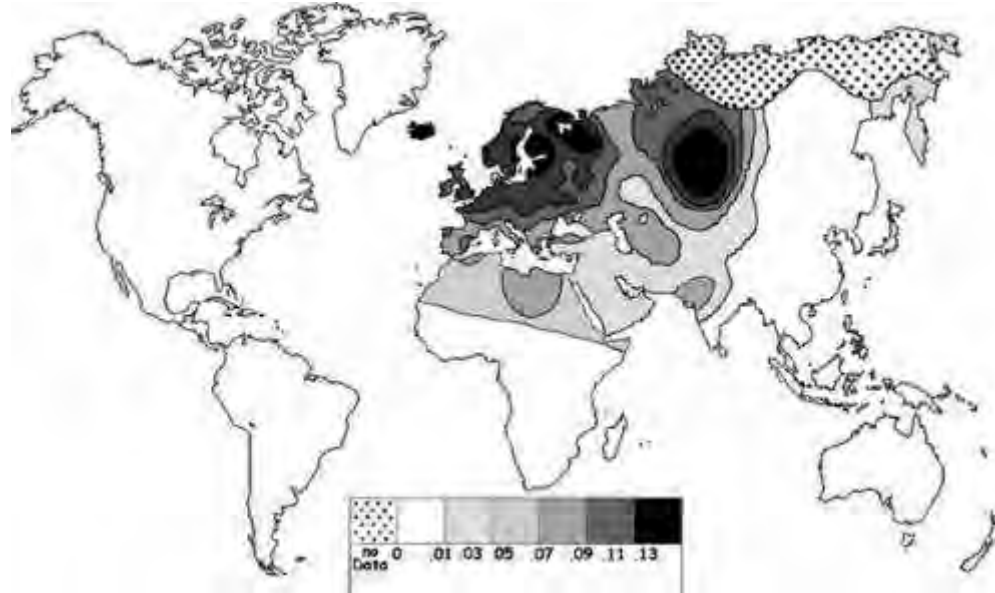
**CCR5** koreceptor makrofágon,  
DC-en, effektor memória T sejten

**Korai fertőzésnél**

**CXCR4** koreceptor naív és  
centrál memória T sejteken

**Késői fertőzésnél**

# A CCR5- $\Delta$ 32 allél gyakoriságának elterjedése világszerte



A kaukázusi populáció 20%-a heterozigóta a CCR5 gén deléciós mutációjára nézve, mely funkcióképtelen fehérjét eredményez

A CCR5 gén öröklött defektusára nézve homozigóta emberek **rezisztensek** a HIV fertőzésre - a kaukázusi populáció 1%-a



## A HIV variabilitásának oka

Enzim	Hibák
-------	-------

DNS-polimeráz

1 mutáció  $10^8$  bp-ban

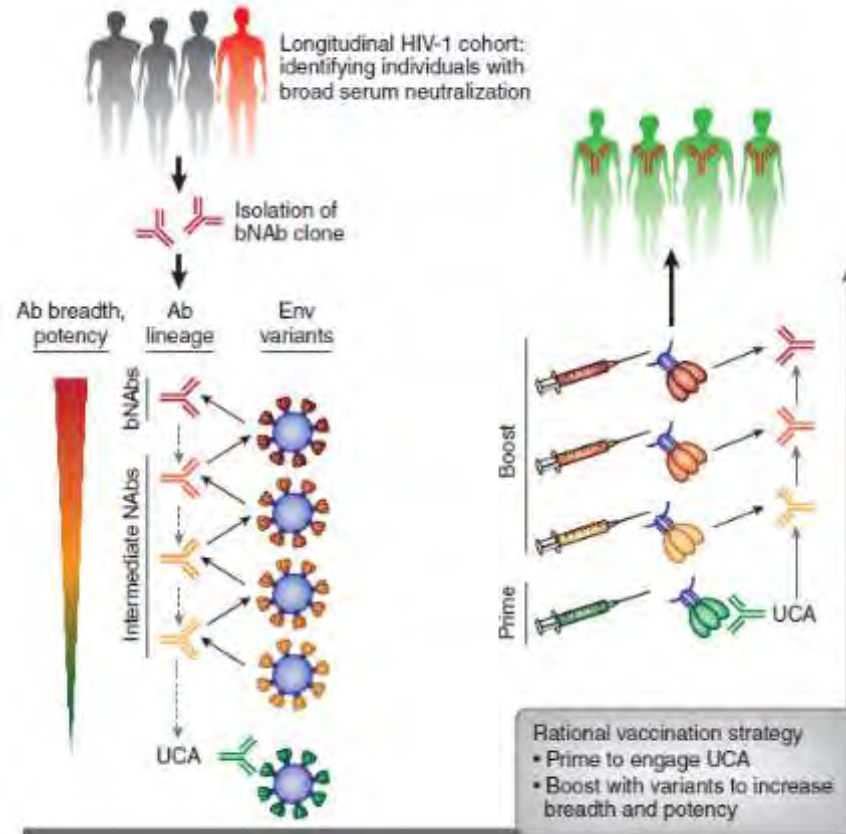
**Reverz transzkriptáz 1 mutáció  $10^5$  bp-ban**

A VIRÁLIS REVERZ TRANZKRIPTÁZ NEM RENDELKEZIK A  
CELLULÁRIS DNS POLIMERÁZOKNÁL MEGLÉVŐ „PROOF READING”  
MECHANIZMUSSAL



**ÚJ VÍRUS VARIÁNSOK (kvázi fajok) JÖNNEK LÉTRE**

# Broadly neutralising antibodies



**UCA: unmutated common ancestor**



**Timothy Ray Brown az első beteg, aki kigyógyult a HIV fertőzésből**

/ kezelő orvos: Dr. Gero Huetter – Berlin/

2. páciens – London /[www.nature.com/articles/s41586-019-1027-4/](http://www.nature.com/articles/s41586-019-1027-4/)

3. páciens – Düsseldorf



**KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!**