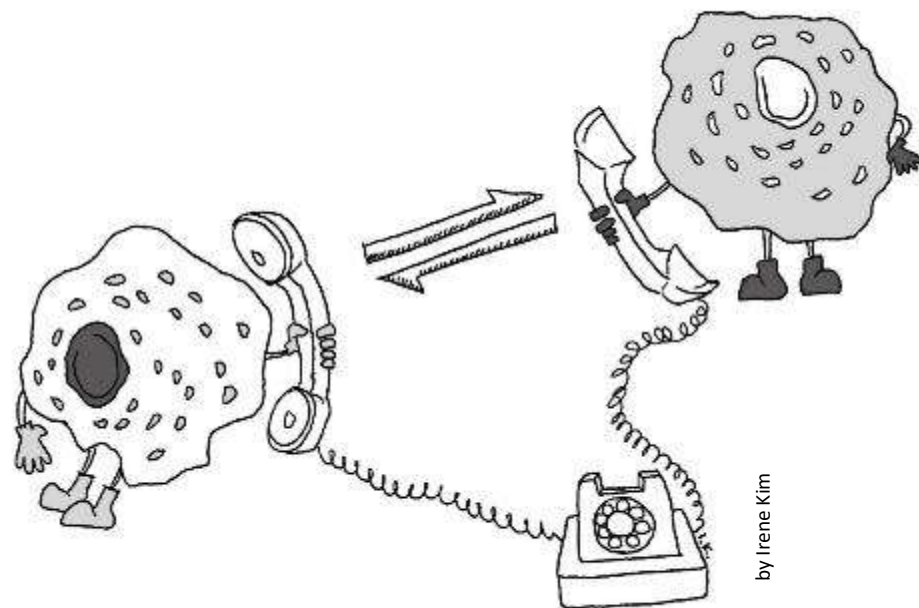


A sejtek közötti kommunikáció vírusfertőzés során

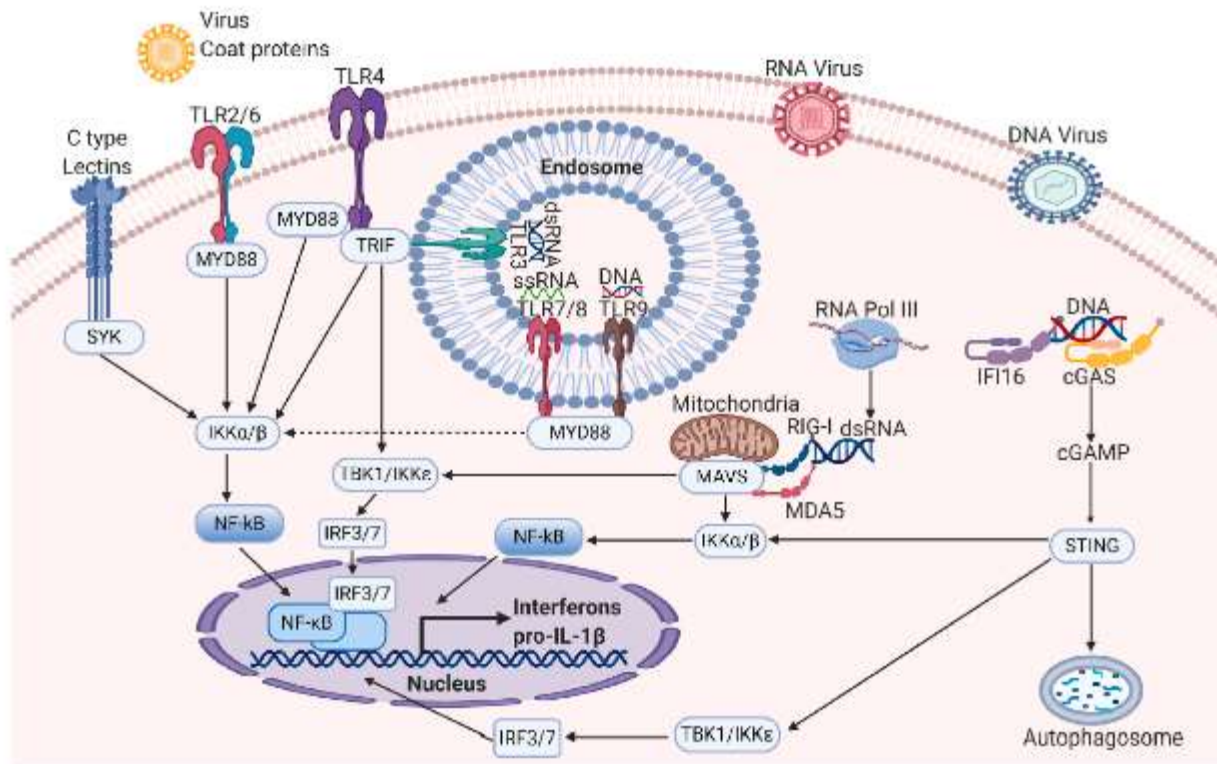


Dr. Bácsi Attila
DE ÁOK Immunológiai Intézet

2025. április 03.

Hogyan érzékelik a sejtek a vírusfertőzést?

A virális szenzorok



Biochem Pharmacol 2021; 183: 114316

Toll-Like Receptors (TLRs)

TLR3	dsRNA, MCMV, VSV, LCMV, HSV, EBV
TLR7 and TLR8	ssRNA, Influenza virus, HIV, VSV
TLR9	dsDNA, HSV, MCMV
TLR2	MV hemagglutinin protein, HSV, HCMV
TLR4	MMTV envelope protein, RSV

RIG-I-Like Helicases (RLHs)

RIG-I	Influenza virus, VSV, HCV, JEV, MV, RSV, Sendai virus, EBV
MDA-5	Poly(I:C), MV, Sendai virus, VSV, MCMV, Picornaviruses

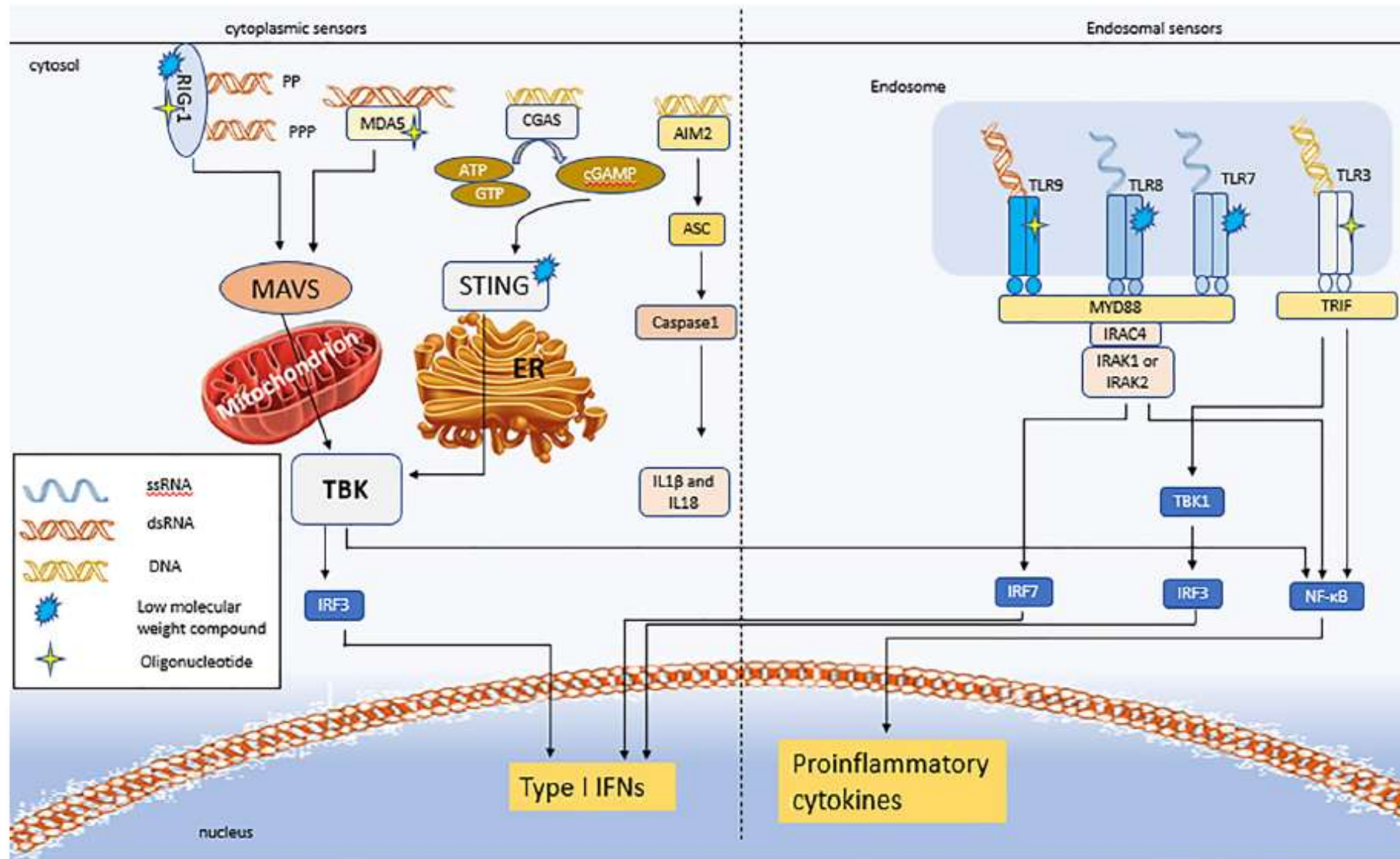
NOD-Like Receptors (NLRs)

NLRP3	Influenza virus, Sendai virus, Adenovirus, Vaccinia virus
NOD2	Influenza virus, VSV, RSV

Other sensors

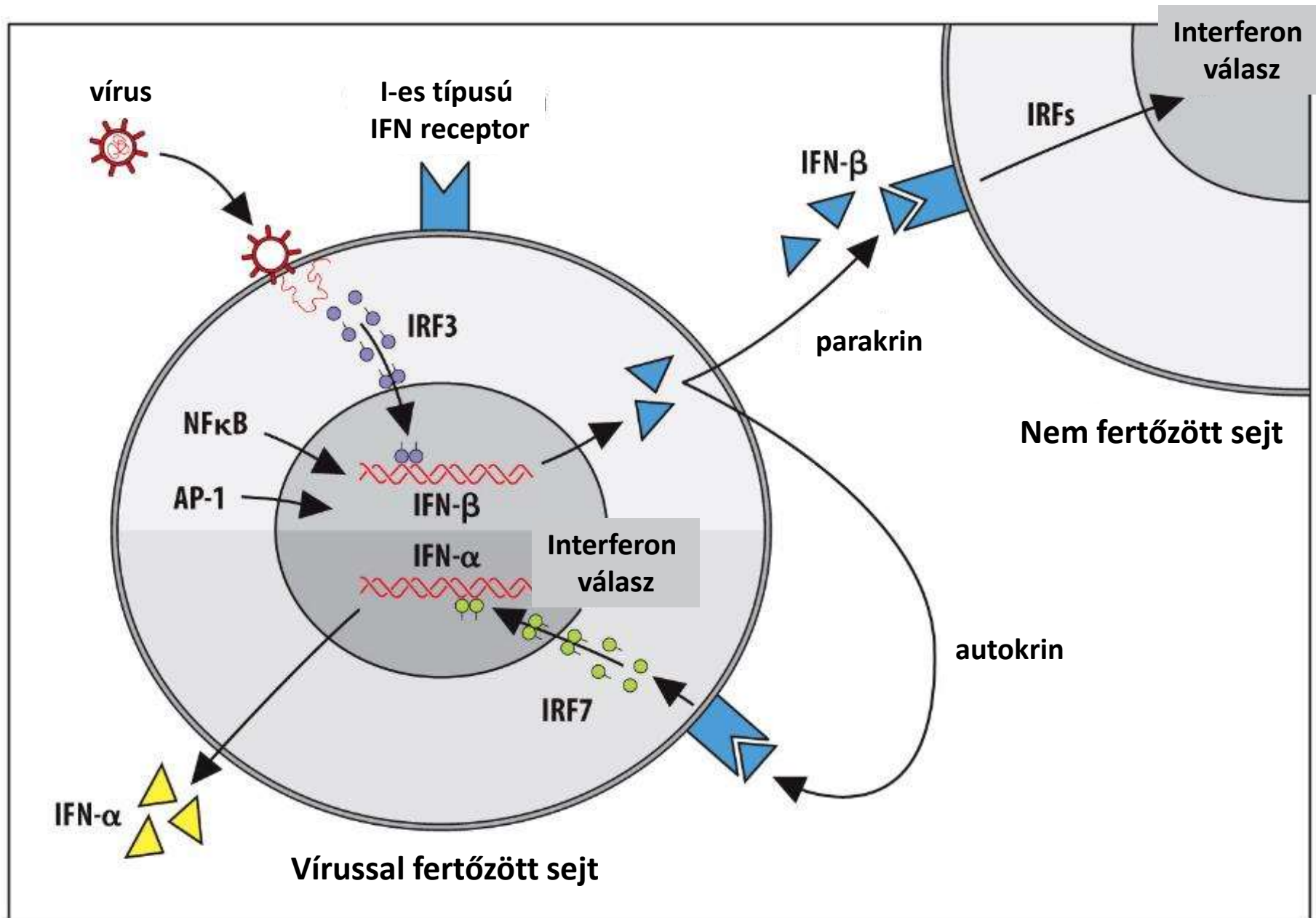
AIM2	Vaccinia virus, MCMV
ZBP1 (DAI)	Cytosolic dsDNA, HSV
IFI16	Cytosolic dsDNA, HSV
cGAS	Cytosolic dsDNA, HSV

A virális nukleinsavak felismerése

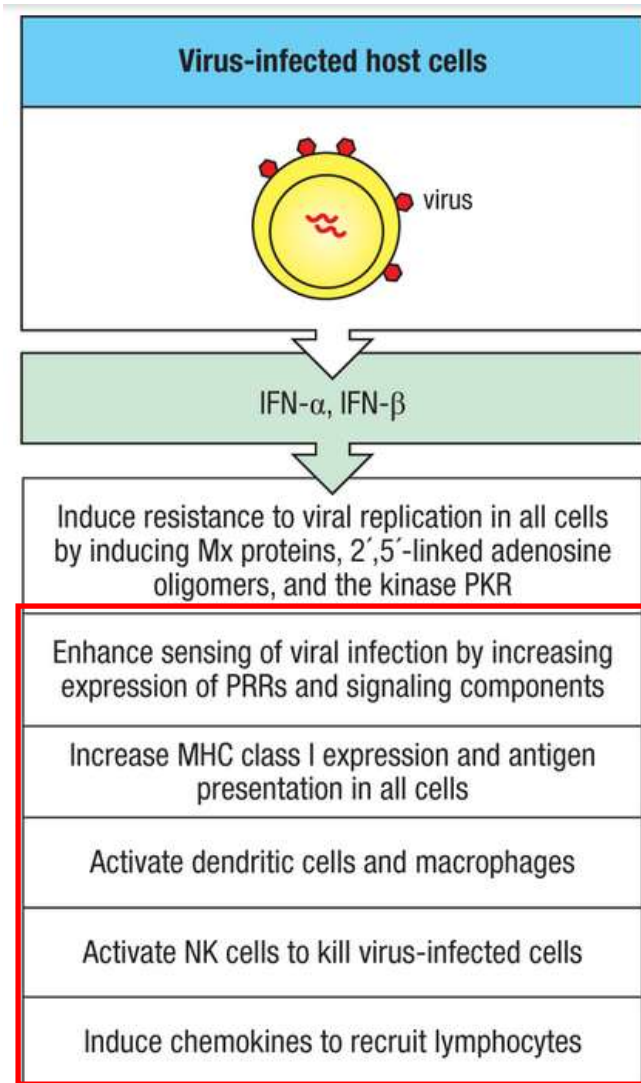


Az I. típusú interferonok

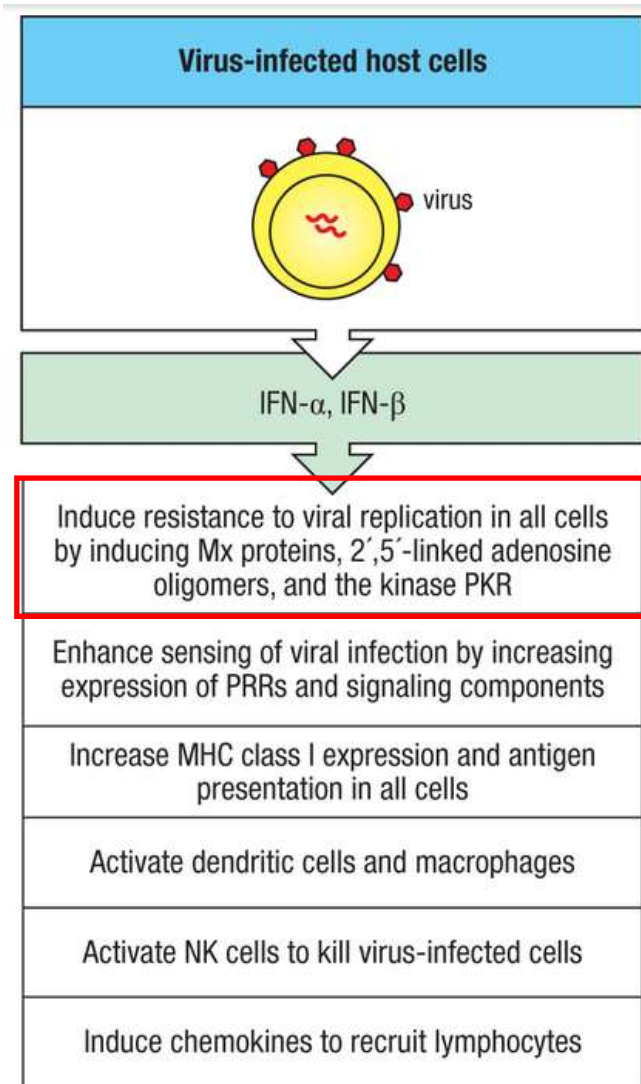
A vírus-fertőzött sejtek I. típusú interferonokat termelnek



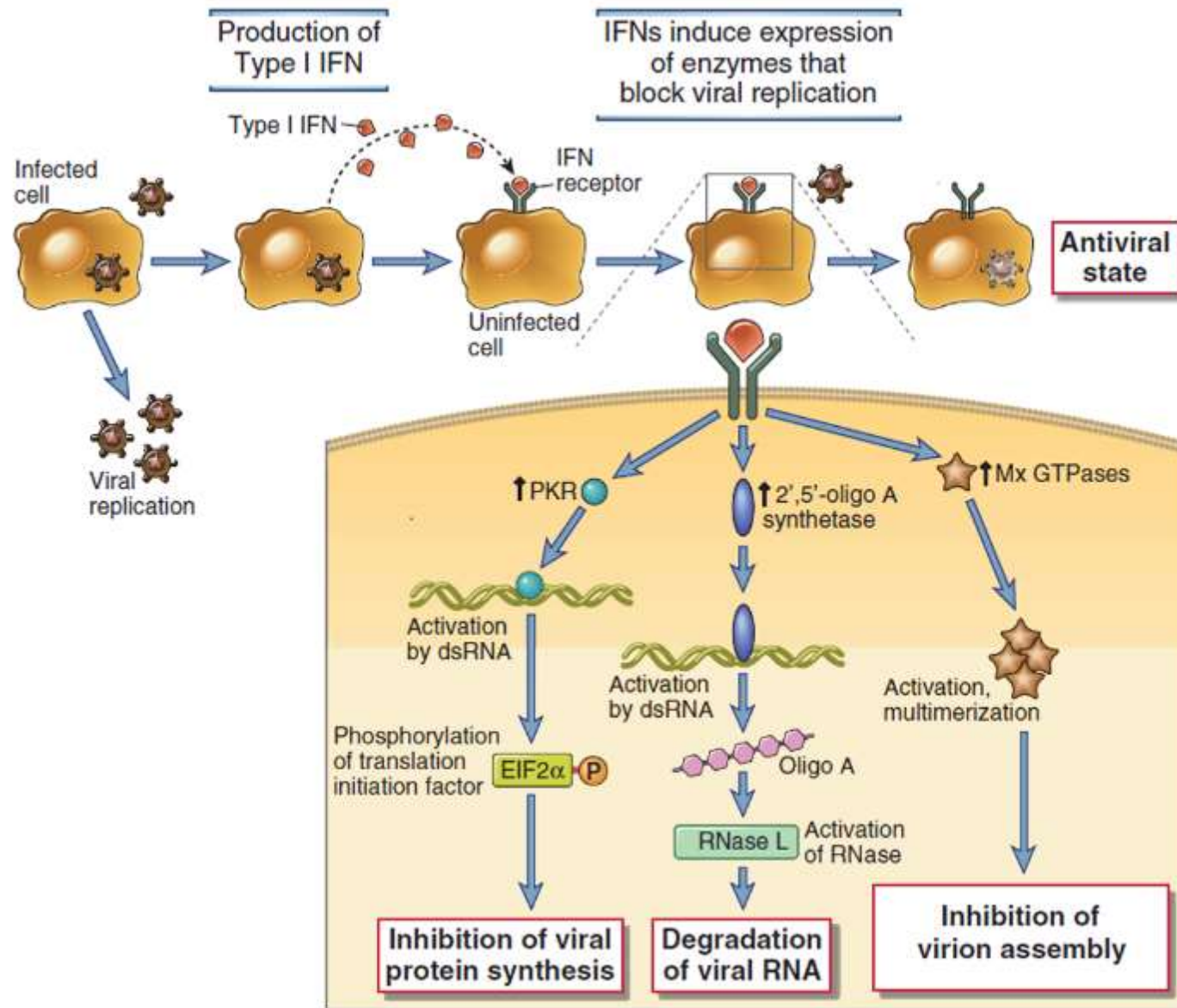
Az I. típusú interferonok főbb funkciói I.



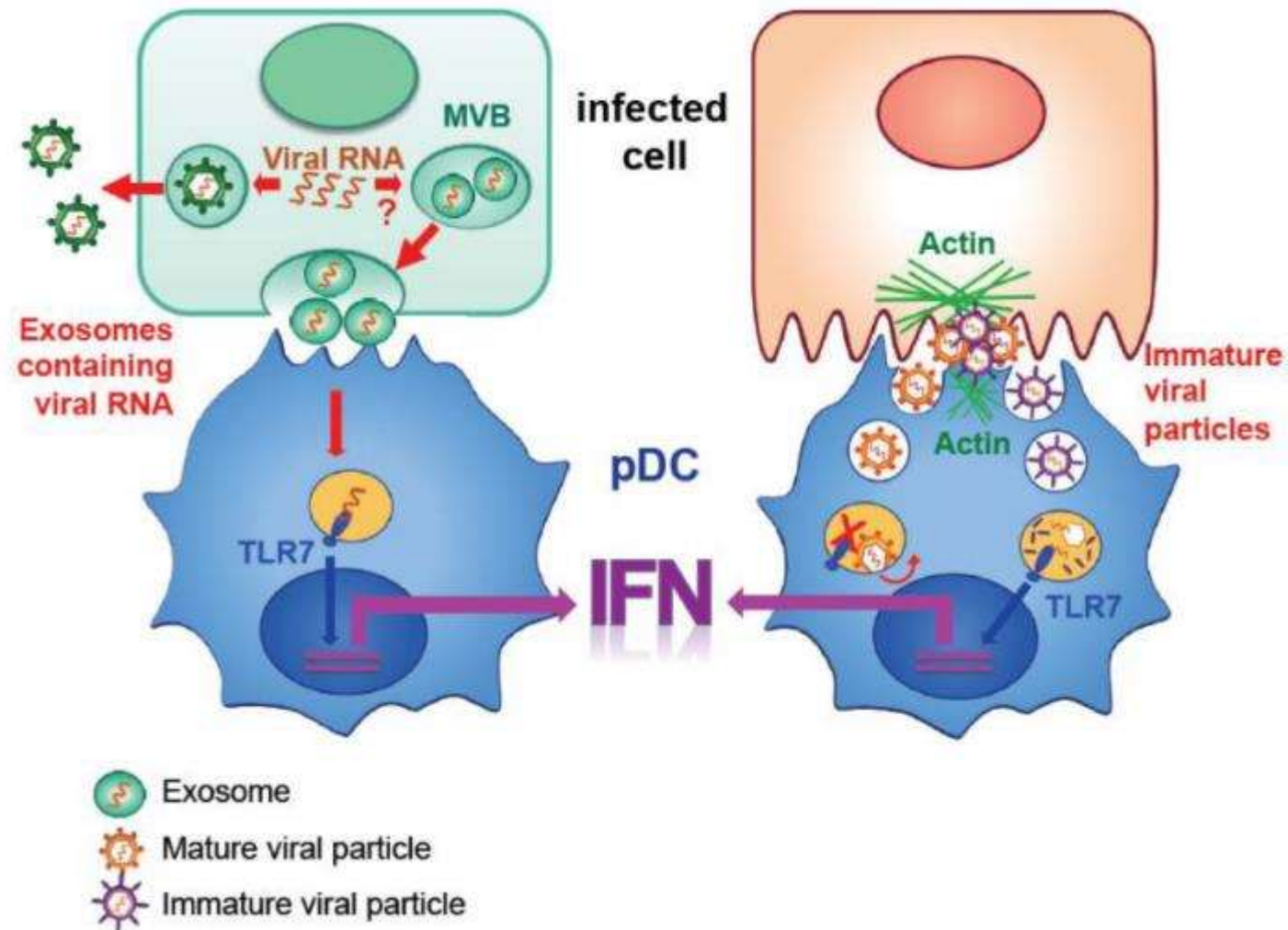
Az I. típusú interferonok főbb funkciói II.



Az I. típusú interferonok biológiai hatásai



A plazmacitoid dendritikus sejtek (pDS-ek) professzionális I-es típusú IFN termelő sejtek



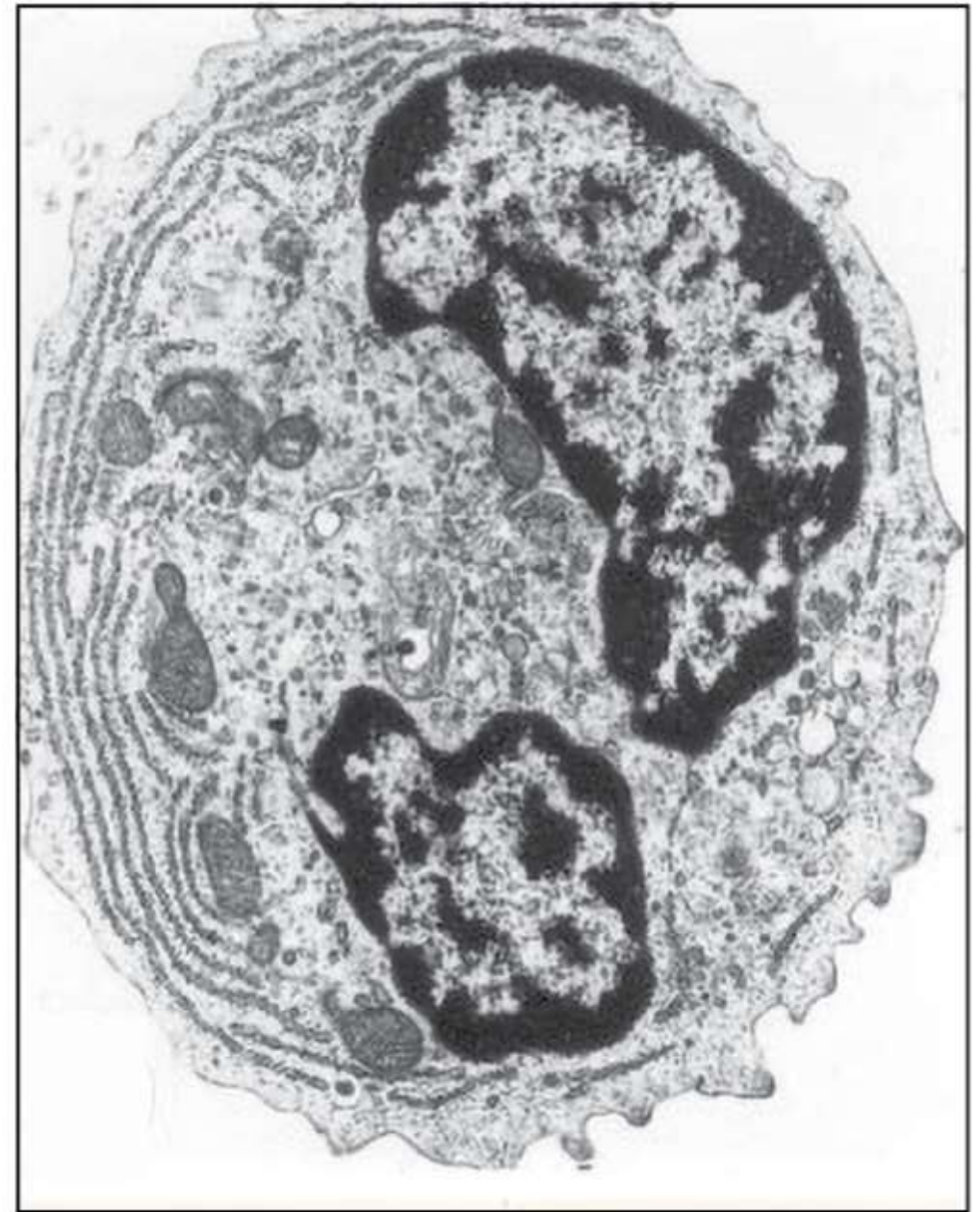
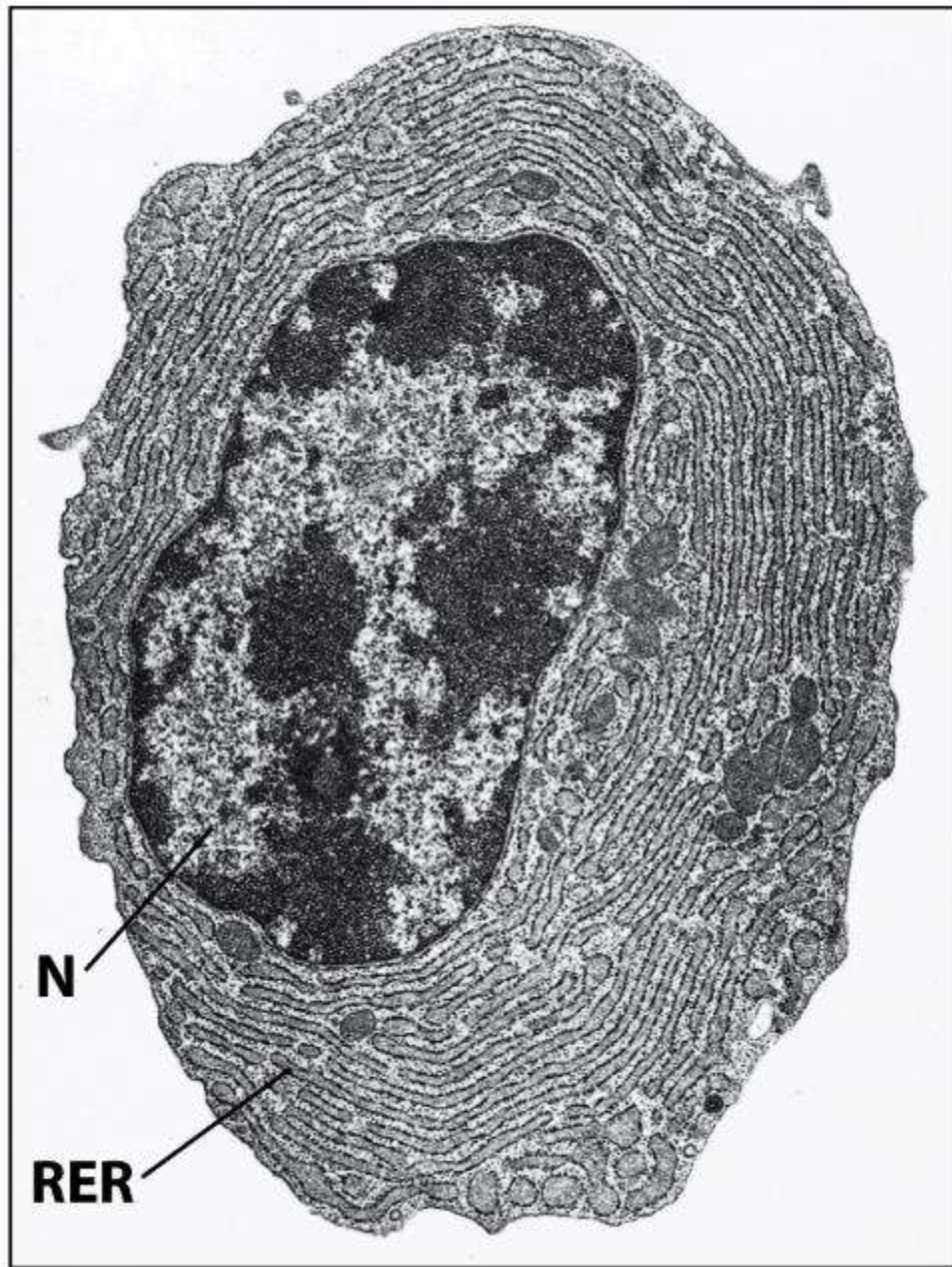
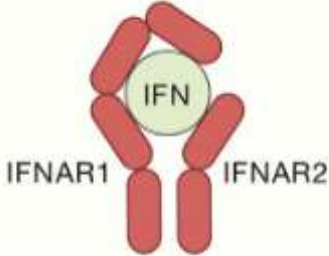
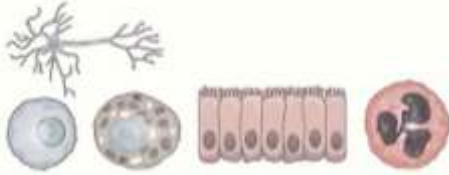
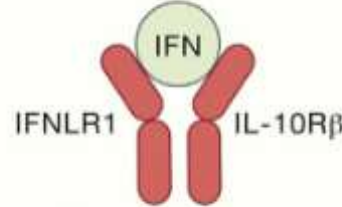
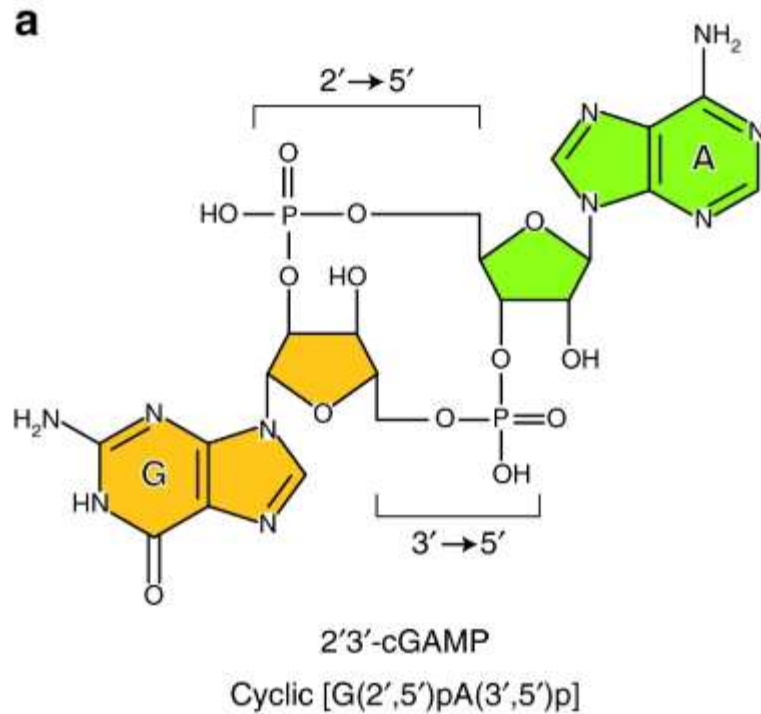


Figure 9.10 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

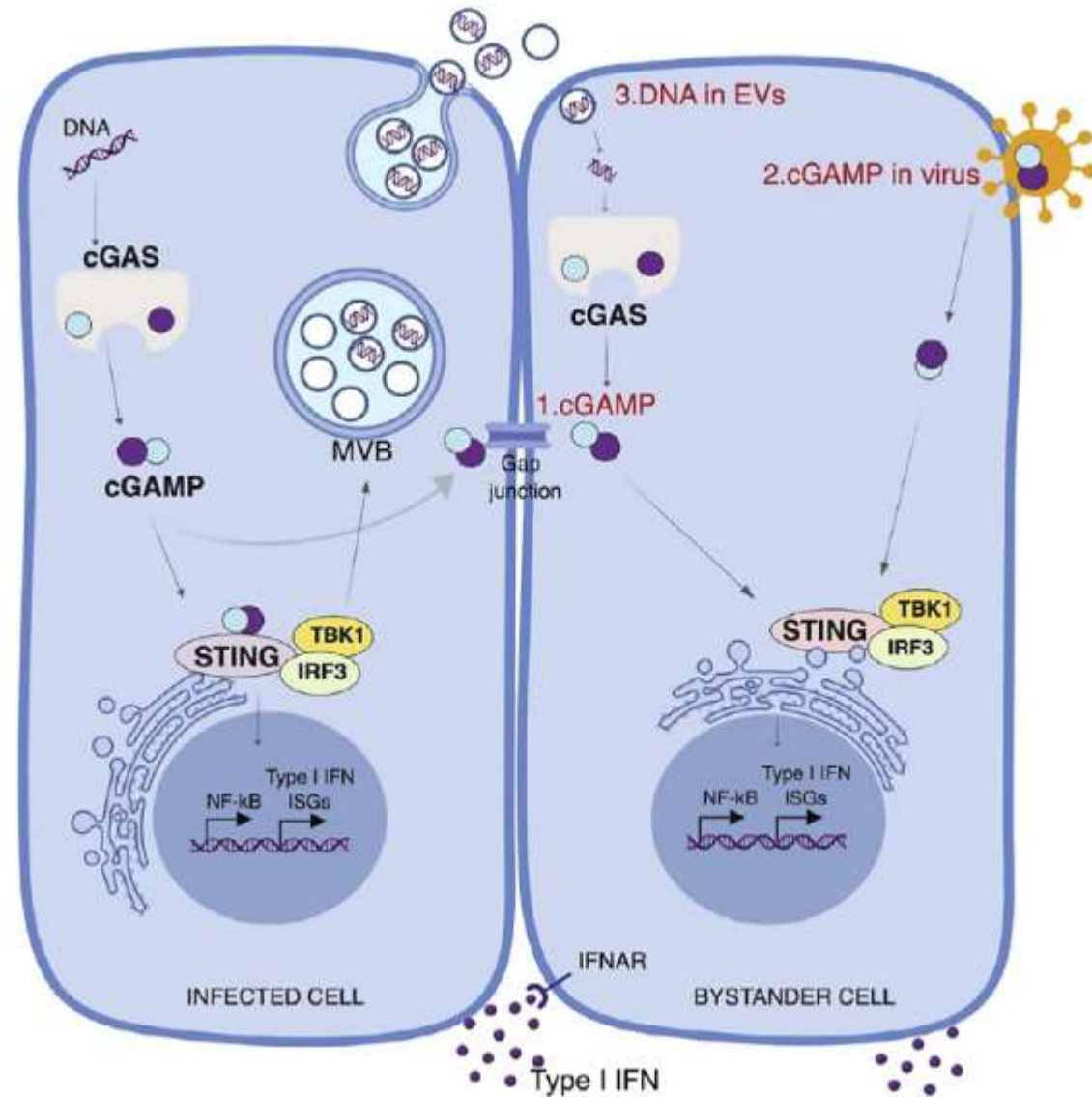
	Type I IFN	Type III IFN
Gene	 Single exon	 Multiple exons
Members	Human $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 4, \alpha 5, \alpha 6, \alpha 7, \alpha 8, \alpha 10, \alpha 13, \alpha 14, \alpha 16, \alpha 17, \alpha 21, \beta, \epsilon, \kappa, \omega$ Mouse $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 4, \alpha 5, \alpha 6, \alpha 7, \alpha 9, \alpha 11, \alpha 12, \alpha 13, \alpha 14, \alpha 15, \alpha 16, \alpha B\beta, \epsilon, \kappa, \zeta$	Human $\lambda 1, \lambda 2, \lambda 3, \lambda 4$ Mouse $\lambda 2, \lambda 3$
Receptor binding	 IFNAR1 IFNAR2 • High-affinity binding to IFNAR2, then recruits low-affinity IFNAR1 to form signaling competent ternary complex • Receptor subunits bind on opposite sides of cytokine, no stem/stem contacts • Receptor is ubiquitously expressed 	 IFNLR1 IL-10R β • High-affinity binding to IFNLR1, then recruits low-affinity IL-10Rβ to form signaling competent ternary complex • Less cytokine surface exposed, more stem-stem contacts in receptor • Receptor preferentially expressed on epithelial cells (and some immune cells, e.g., neutrophils) 
Response	• High potency • Rapid kinetics • Systemic • Inflammatory	• Lower potency • Slower kinetics • Anatomic barriers • Less inflammatory

Lazear et al. Immunity 50, April 16, 2019

Sejtek közötti kommunikáció a STING útvonalon keresztül

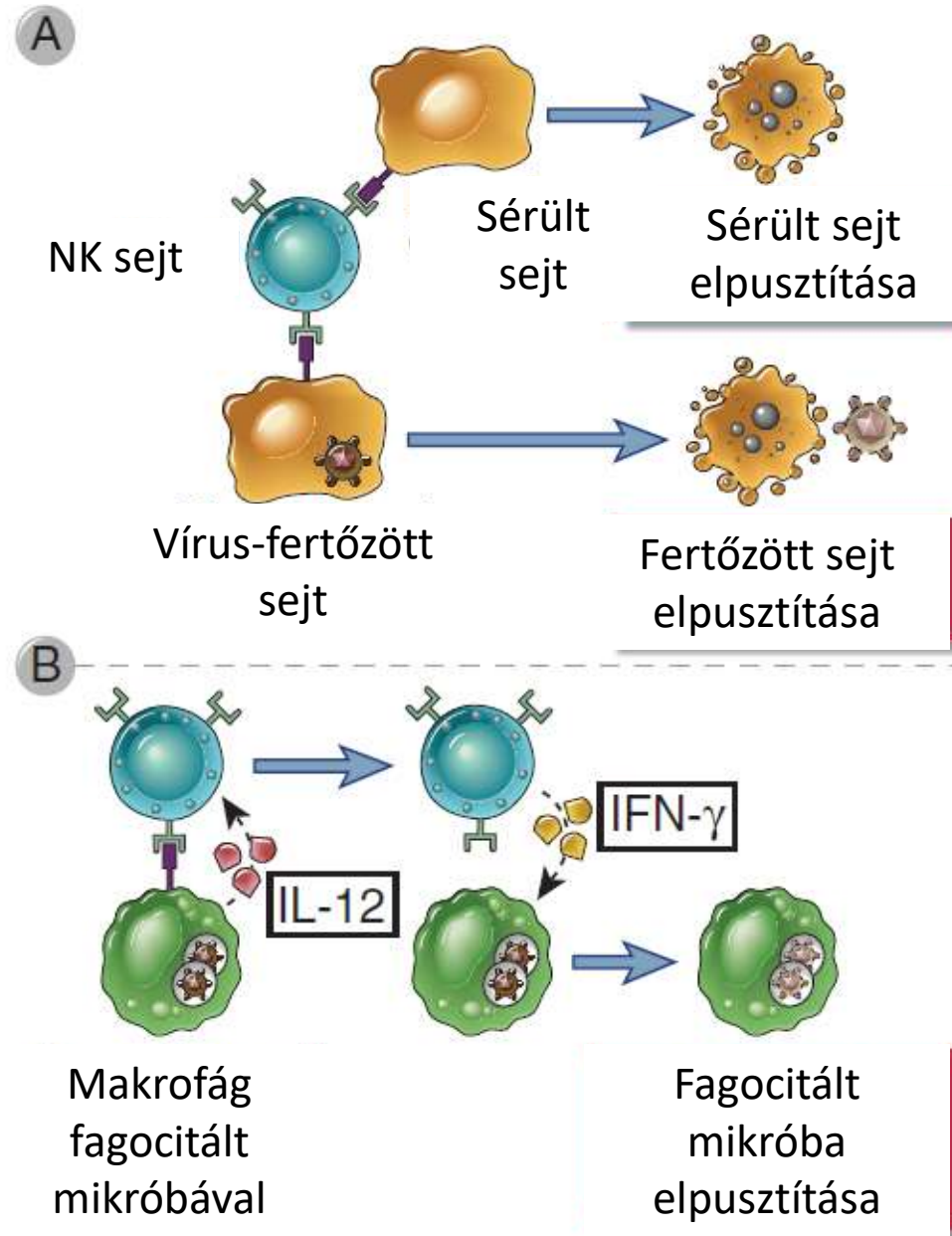


MVB: multivesicular bodies



Az NK sejtek

Az NK sejtek természetes immunitásban betöltött szerepe



Az NK sejtek korai választ tesznek lehetővé a vírus fertőzésekkel szemben

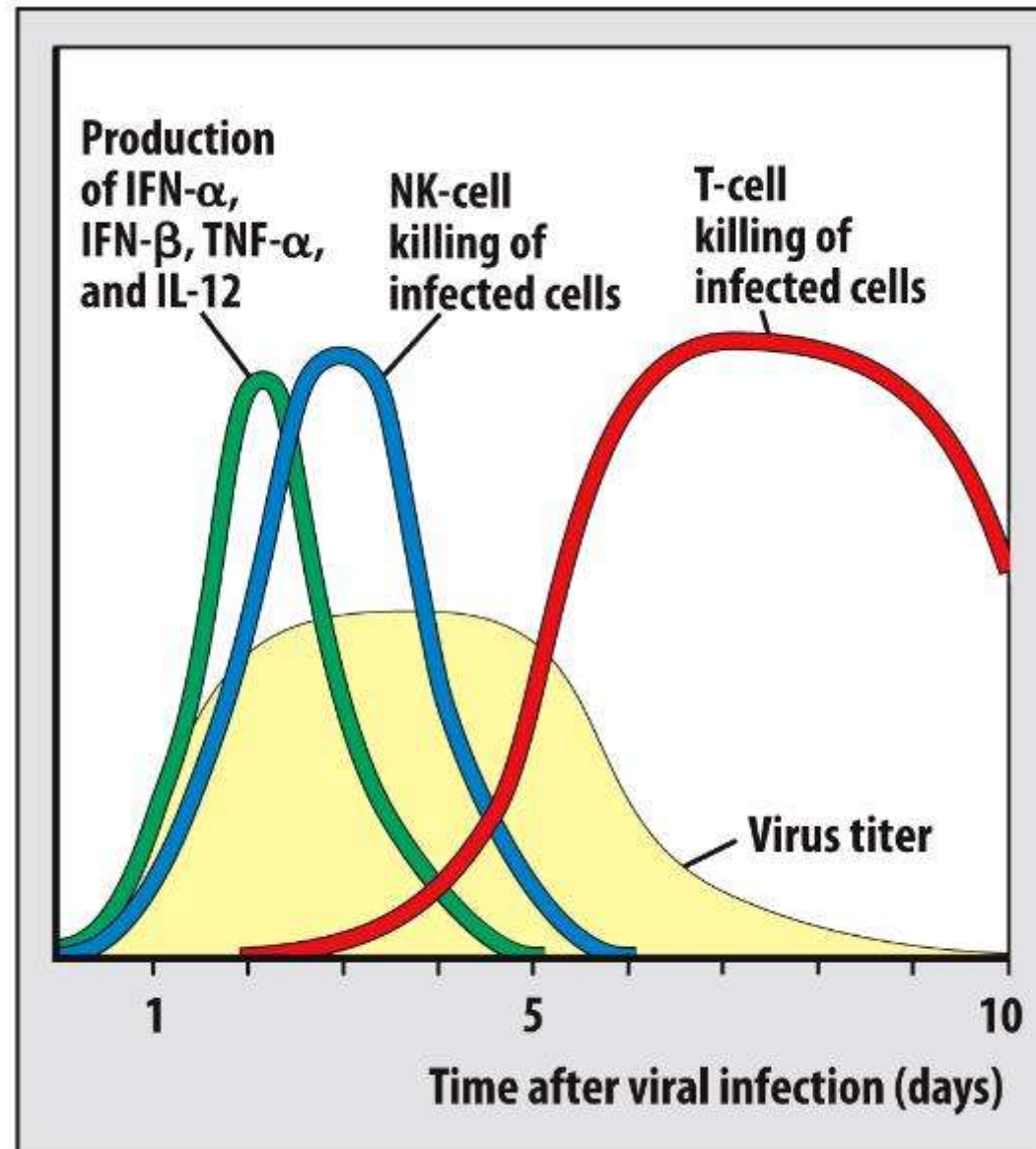


Figure 3.36 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Az I. típusú interferonok általi aktiváció az NK sejtek proliferációját és citotoxikus sejtekké való differenciálódását váltja ki

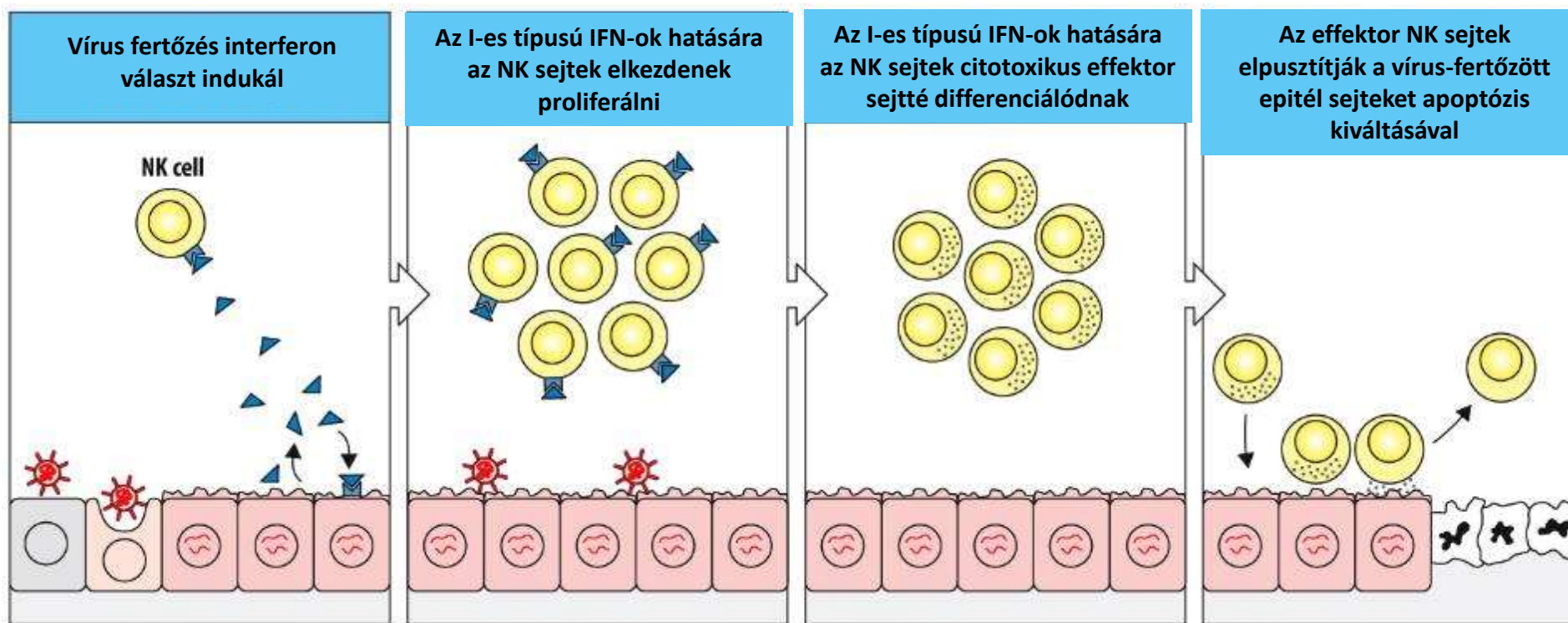


Figure 3.38 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

A makrofág és az NK sejt közötti kölcsönhatás az NK sejt proliferációját és interferon- γ (IFN- γ) szekretáló effektor sejté való differenciációját váltja ki. Az IFN- γ tovább aktiválja a makrofágokat

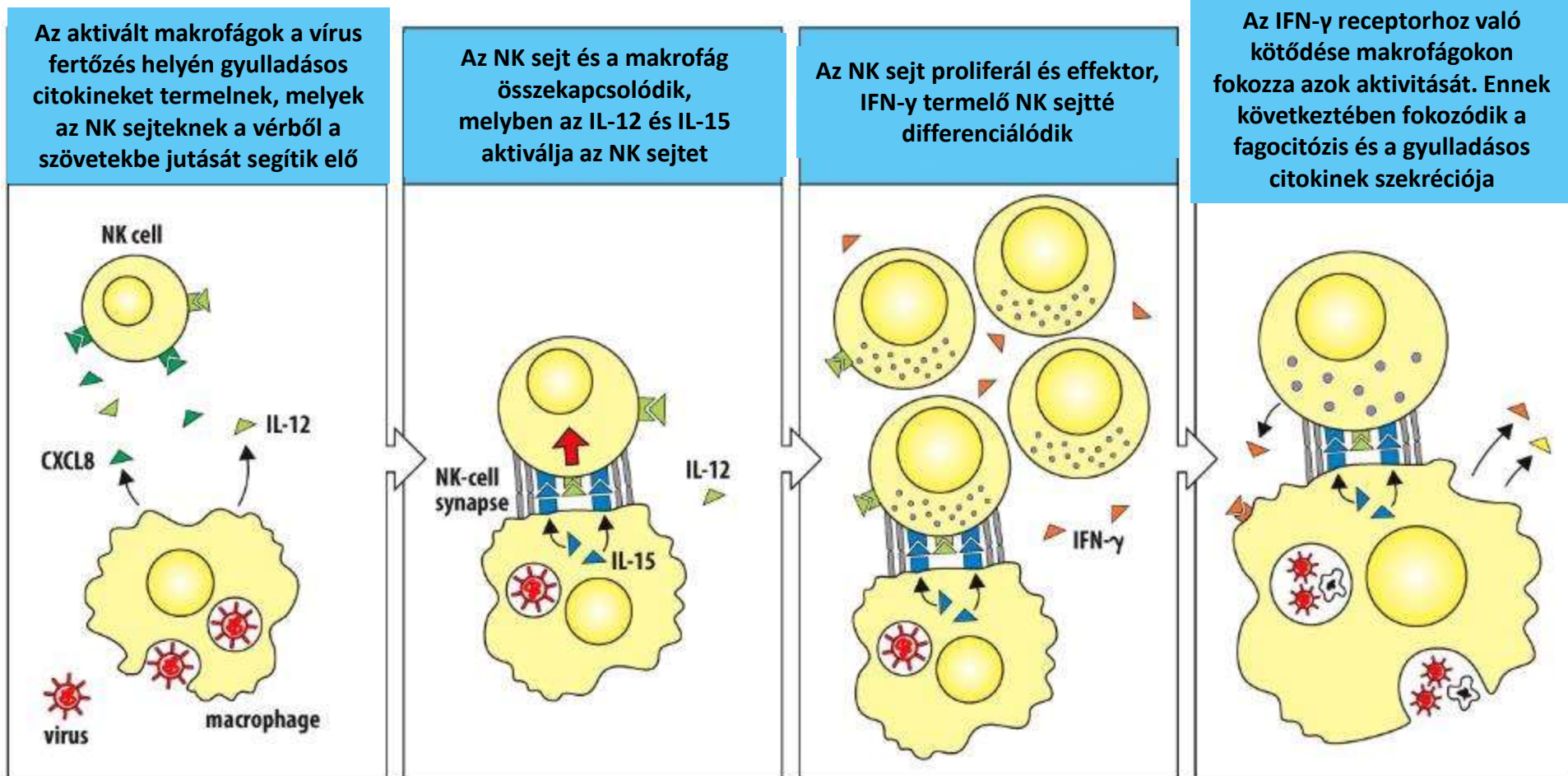
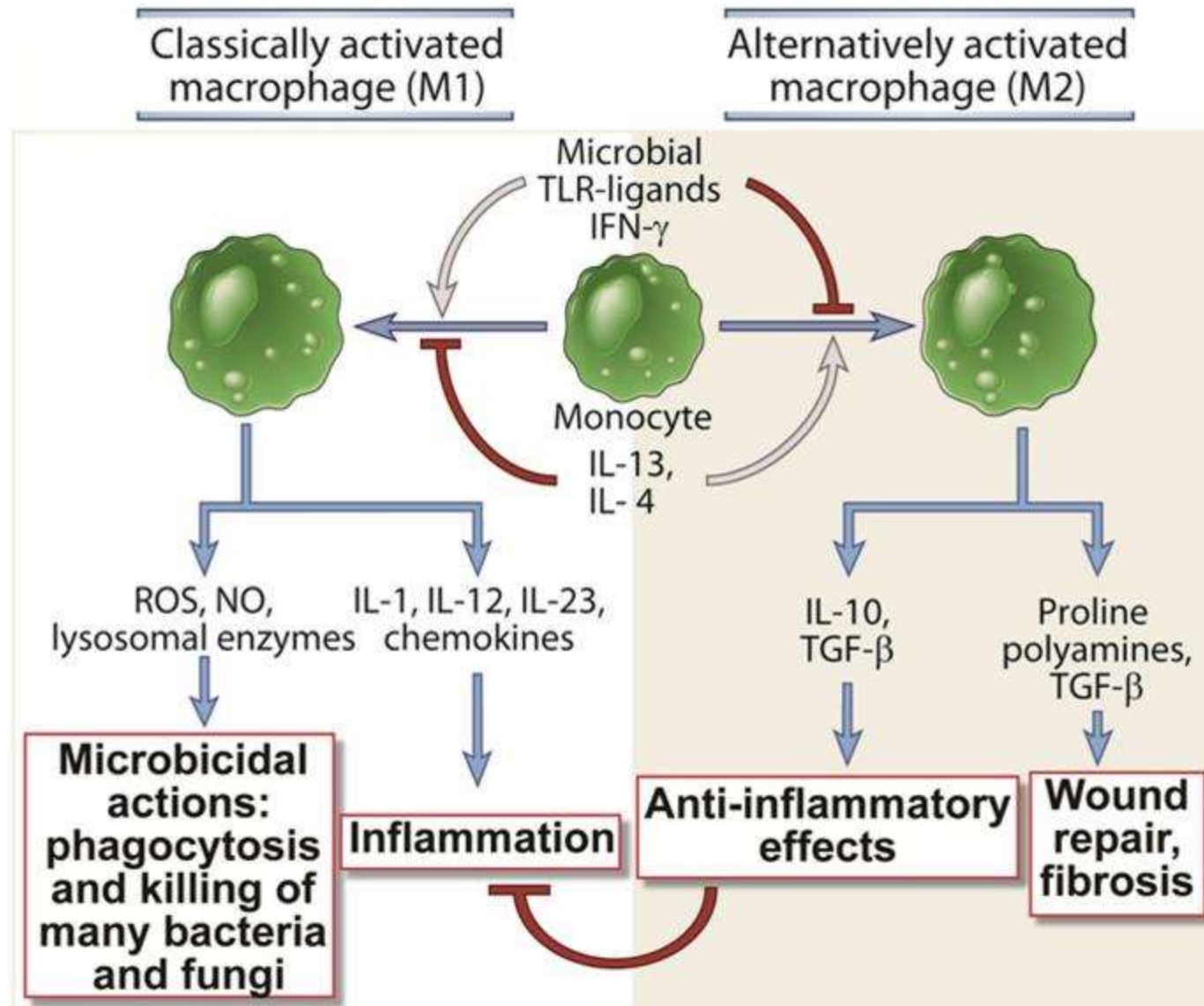


Figure 3.40 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Klasszikus és alternatív makrofág aktiváció



NK sejt receptorok

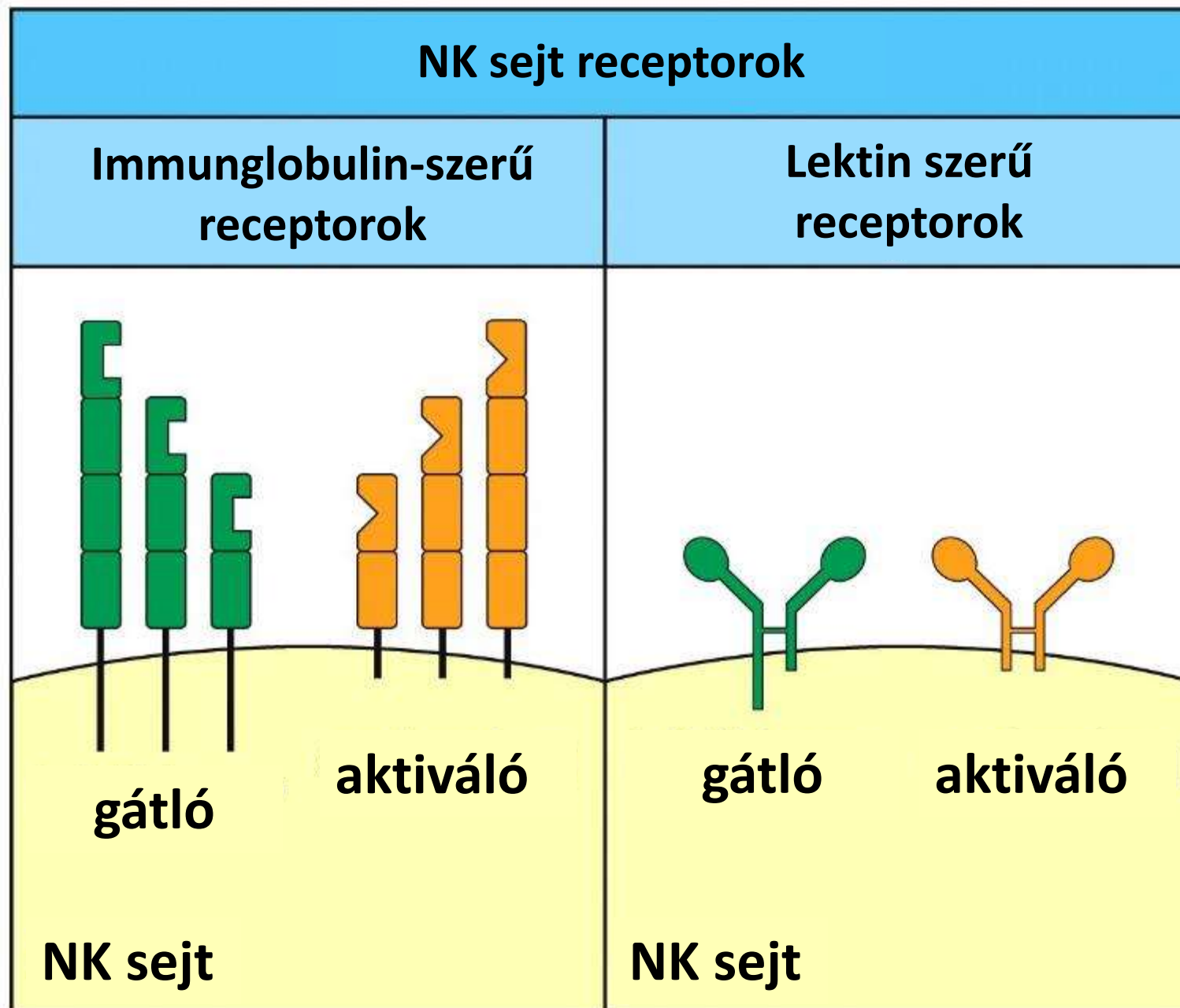


Figure 2.48 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Az NK sejtek a receptorok sokféle kombinációját fejezik ki

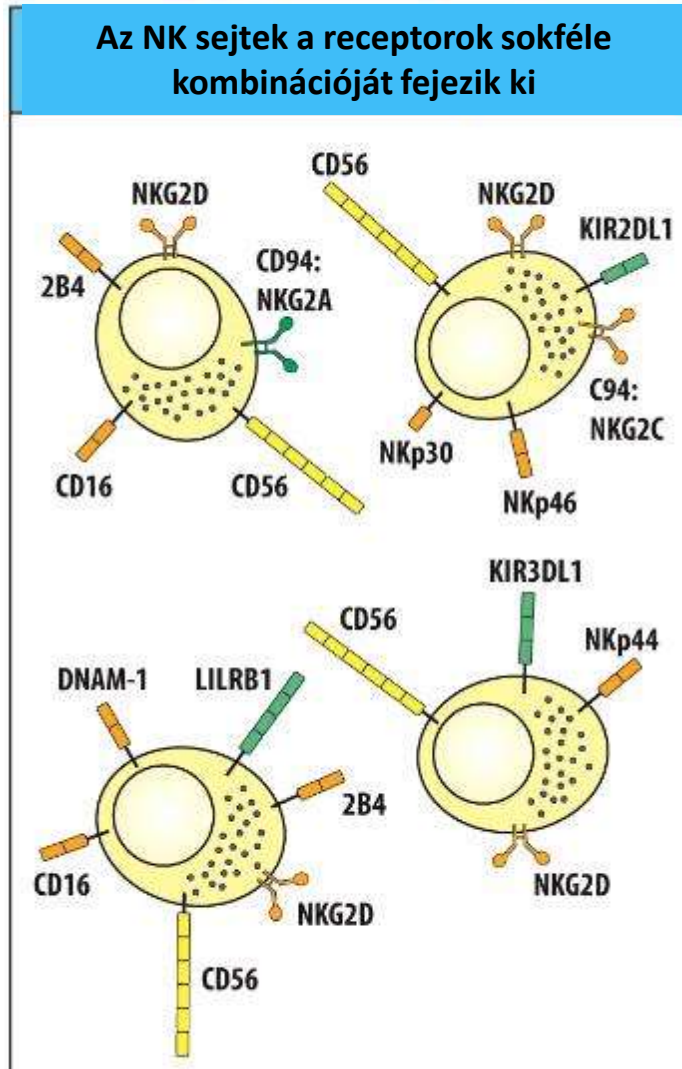


Figure 12.3 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Activating NK-cell receptors			
Receptor	Receptor structure	Ligand	Ligand structure
NKp80	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 (CD158h)	Ig-like (2 domains)	C2 epitope of HLA-C	MHC class I
KIR2DL4 (CD158d)	Ig-like (2)	HLA-G	MHC class I
NKG2D (CD314)	Lectin-like	MIC-A, MIC-B, ULBP1–6	MHC class I-like
CD16 (FcγRIIIA)	Ig-like (2)	IgG	Immunoglobulin
2B4 (CD244)	Ig-like (2)	CD16	Ig-like (2 domains)
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
NKp46 (CD335)	Ig-like (2)	Viral hemagglutinins and neuraminidases Membrane protein of malarial parasite	Pathogen-derived antigens of varied structure
†NKp44 (CD336)	Ig-like (2)	Cancer-induced changes to self proteins; mixed-lineage 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 80	MHC class I
KIR2DL2/3 (CD158b)	Ig-like (2)	C1 epitope of HLA-C having lysine 80, 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 RI/TALR motif at position 79–83	MHC class I
KIR3DL2 (CD158k)	Ig-like (3)	HLA-A*03 and HLA-A*11	MHC class I
LILRB1 (CD85j)	Ig-like (4)	Broad reactivity with HLA class I, strongest binding to HLA-G	MHC class I
†NKp44	Ig-like (2)	Proliferating cell nuclear antigen (PCNA), cancer associated	PCNA is recruited into the NK-cell synapse 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.
†NKp44 has both ITIM 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)

Az NK sejtek aktivációja

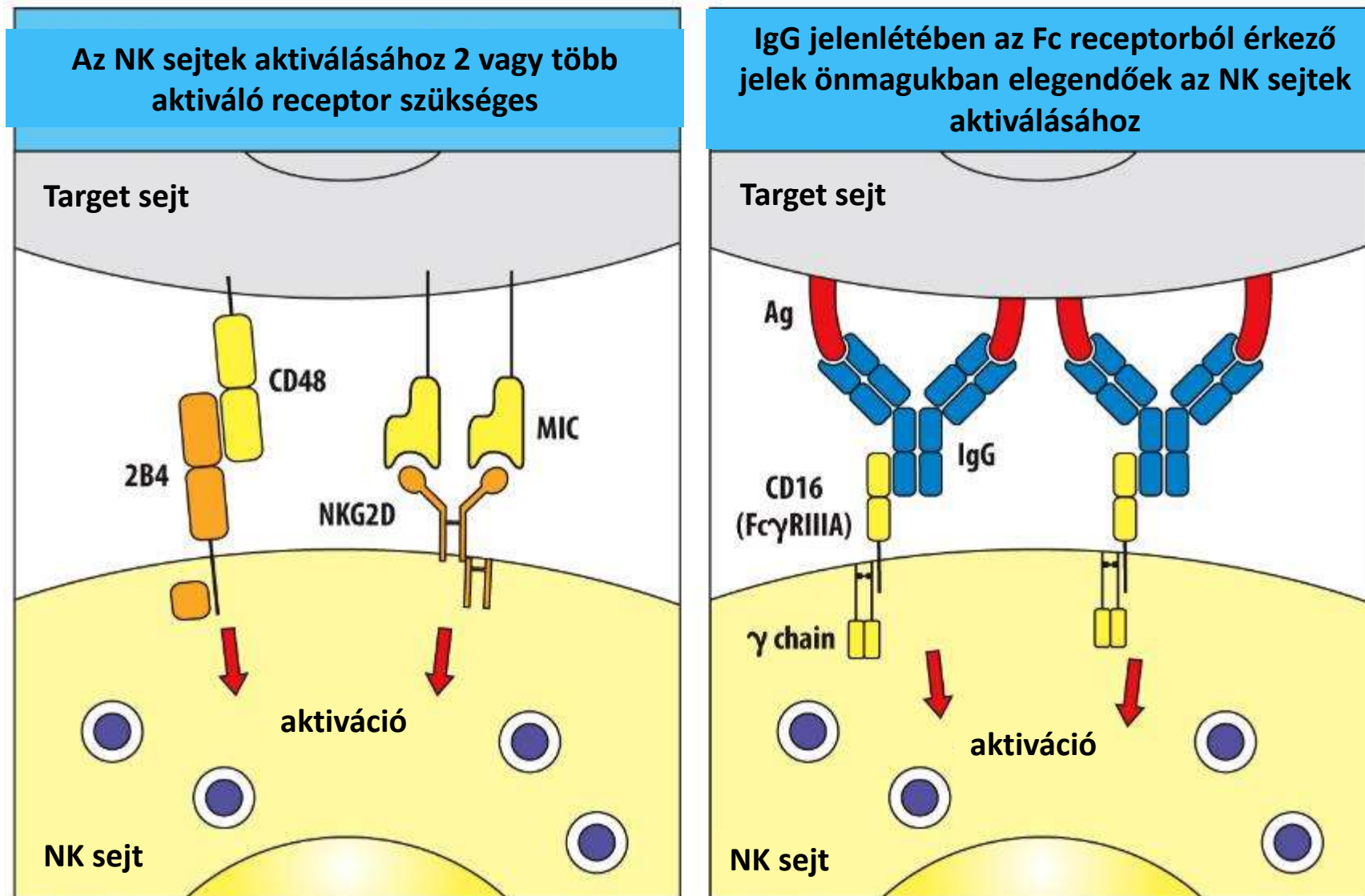
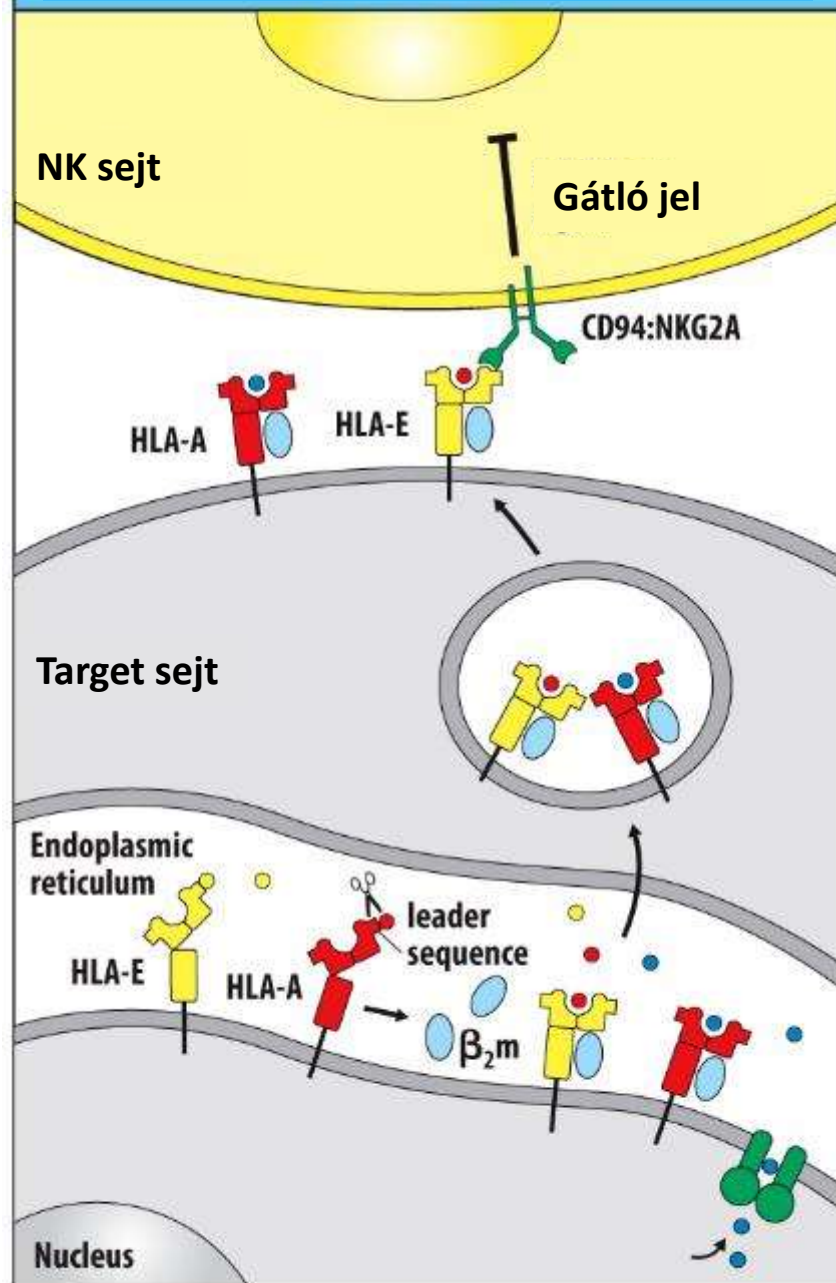


Figure 12.4 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

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

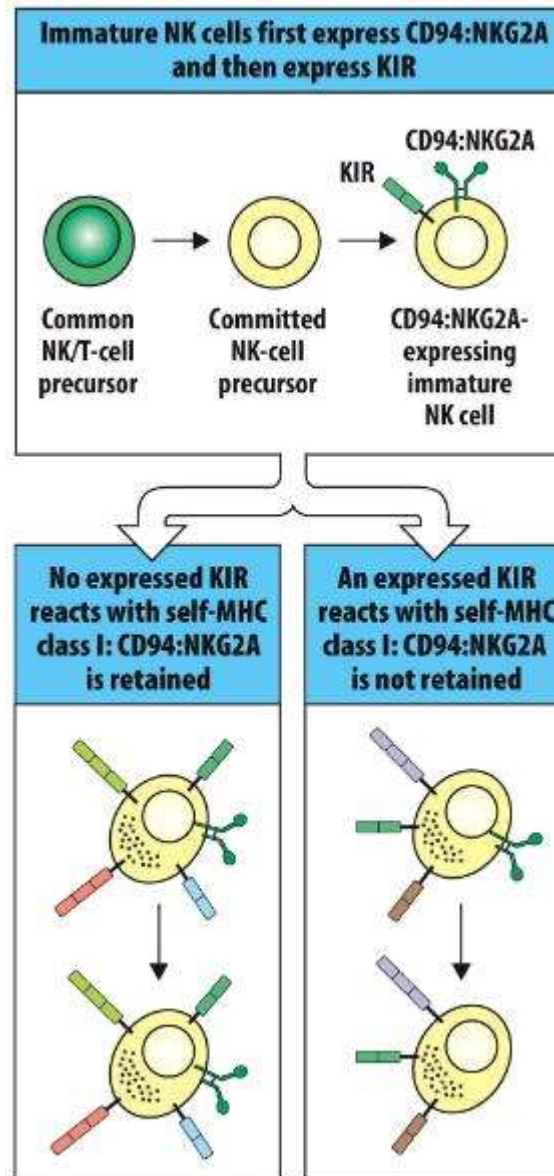
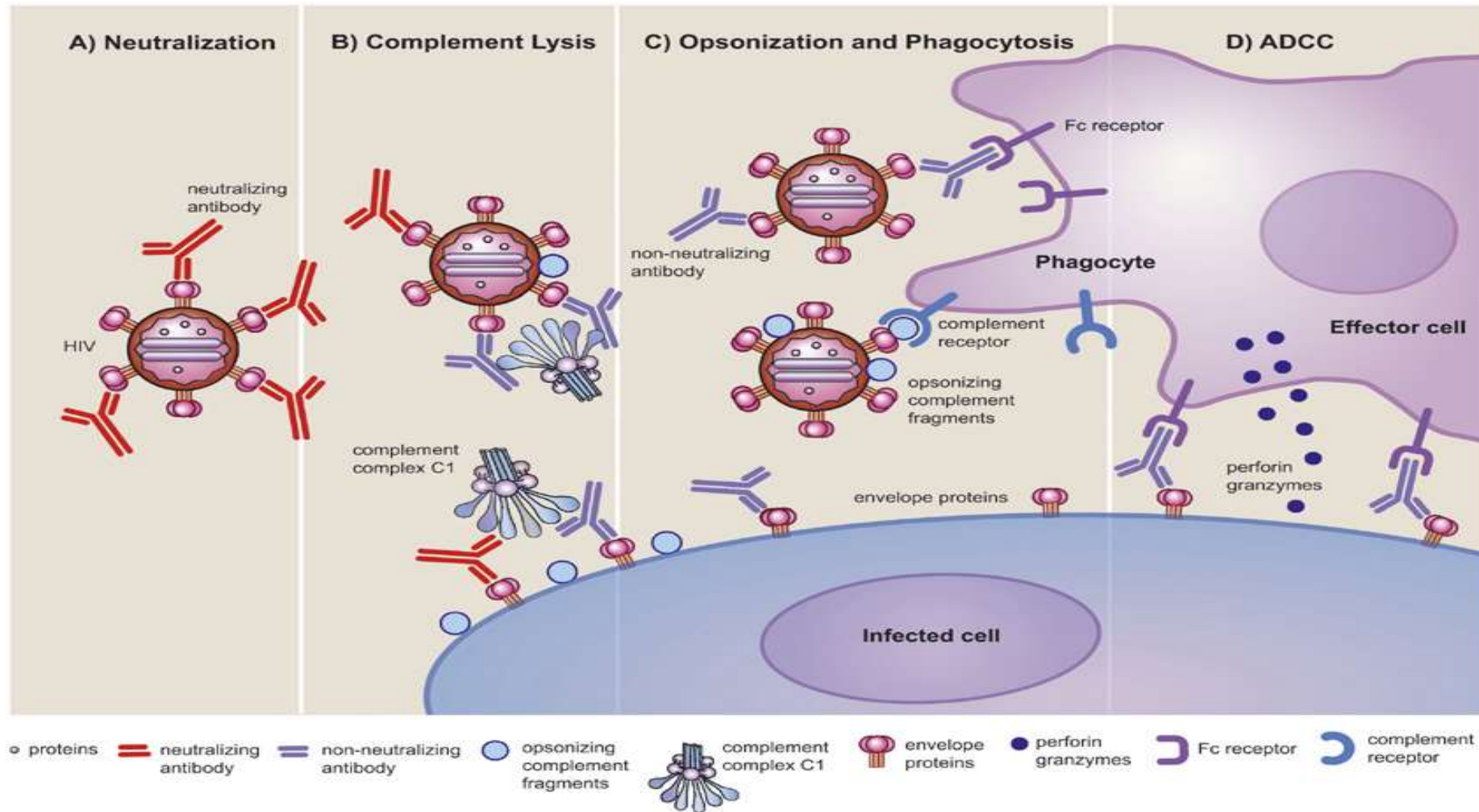


Figure 12.10 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

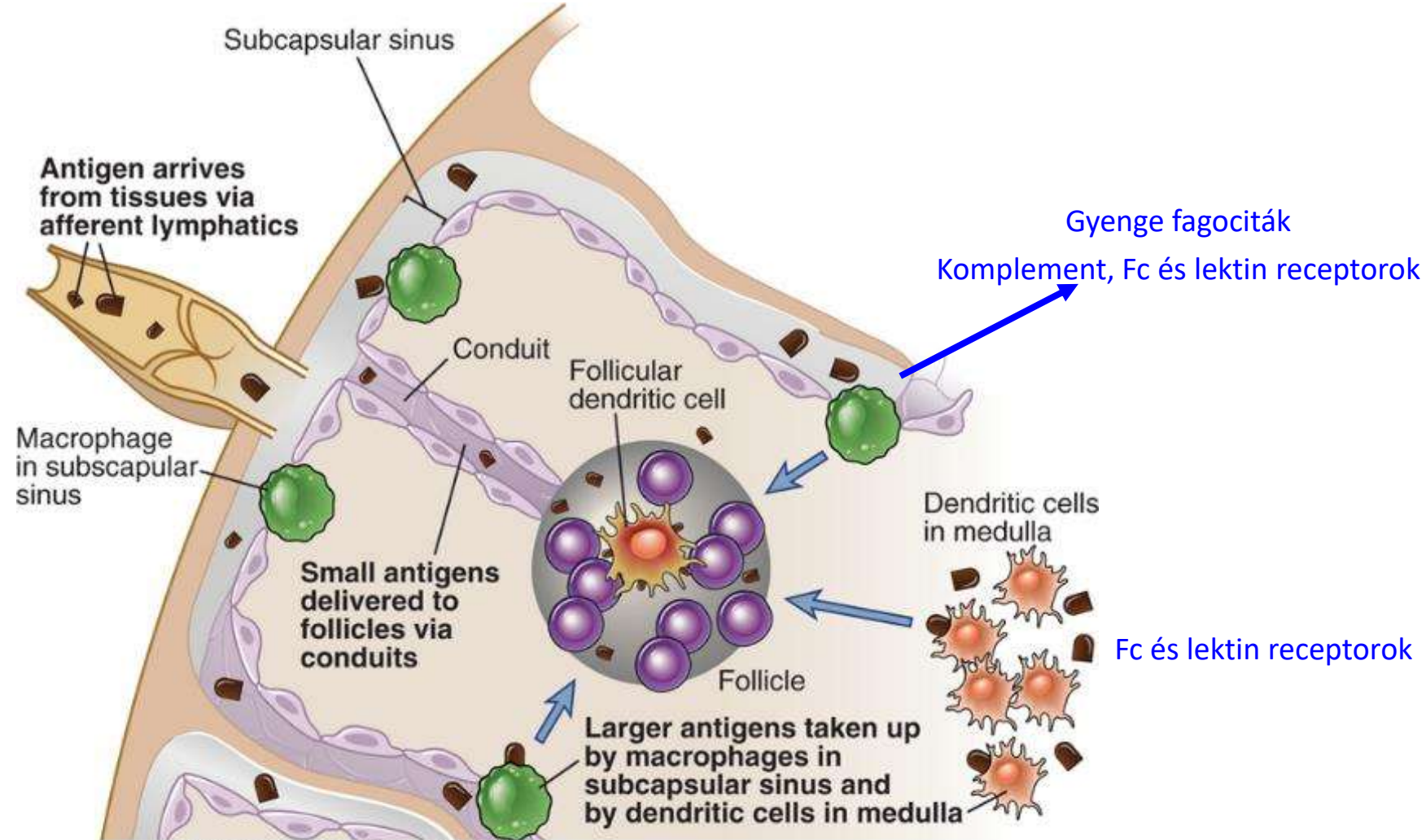
Az ellenanyag válasz

Az ellenanyagok effektor funkciói



from M. Huber & A. Trkola (2007) *Journal of Internal Medicine*, 262(1)

A B sejtek találkozása az antigénnel



Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology, 7e.
Copyright © 2012, 2007, 2005, 2003, 2000, 1997, 1994, 1991 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Az adott antigénre nem specifikus B sejtek komplement receptoraik révén részt vesznek az immunkomplexek szállításában

SCS makrofág

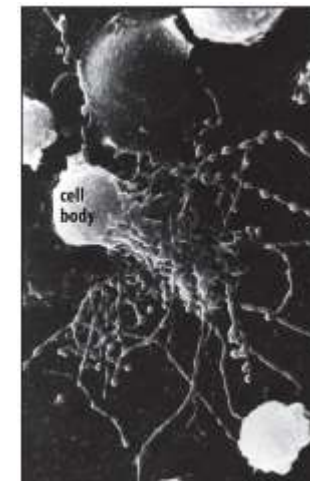
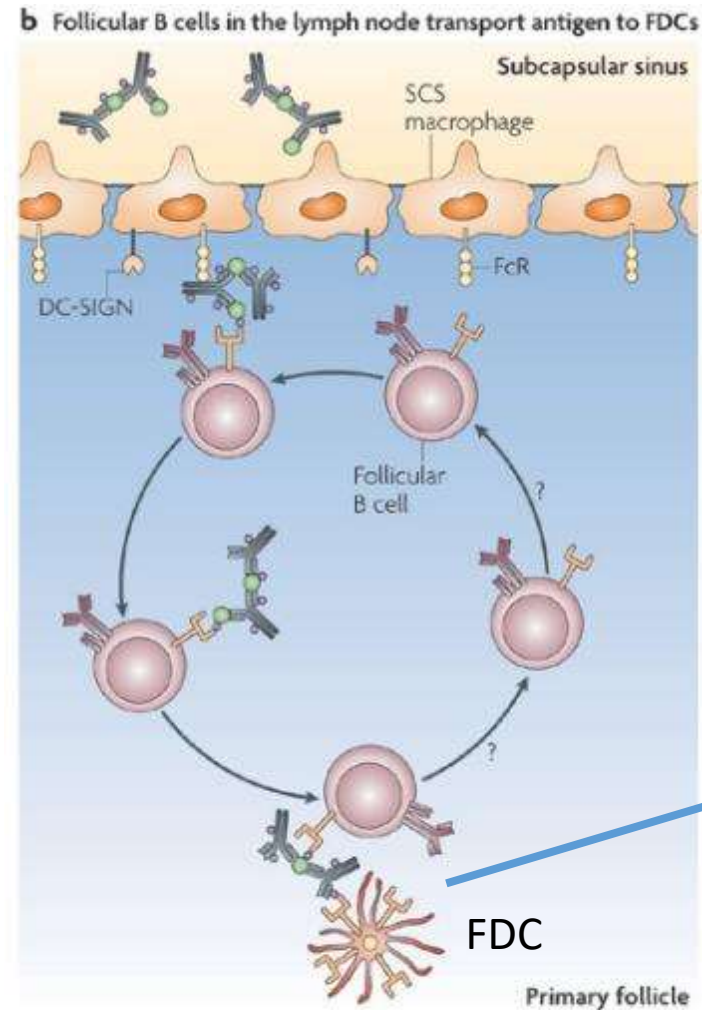
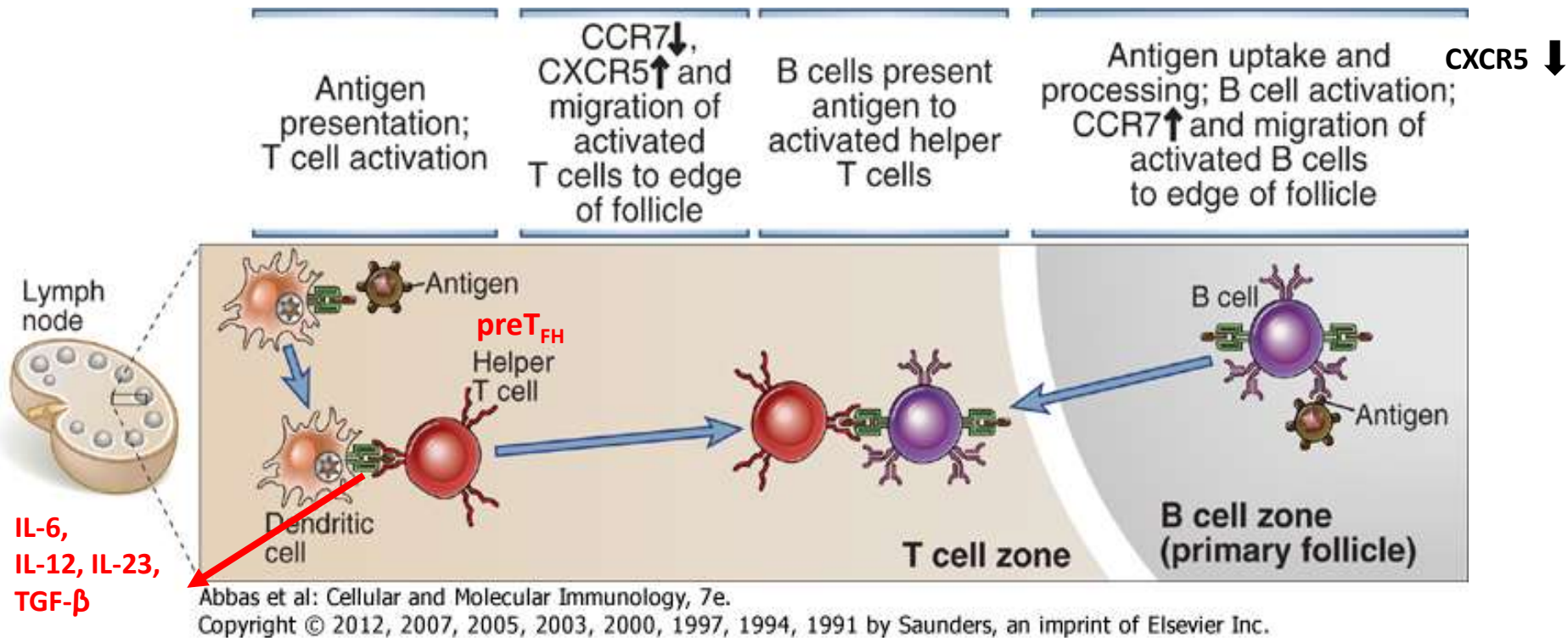


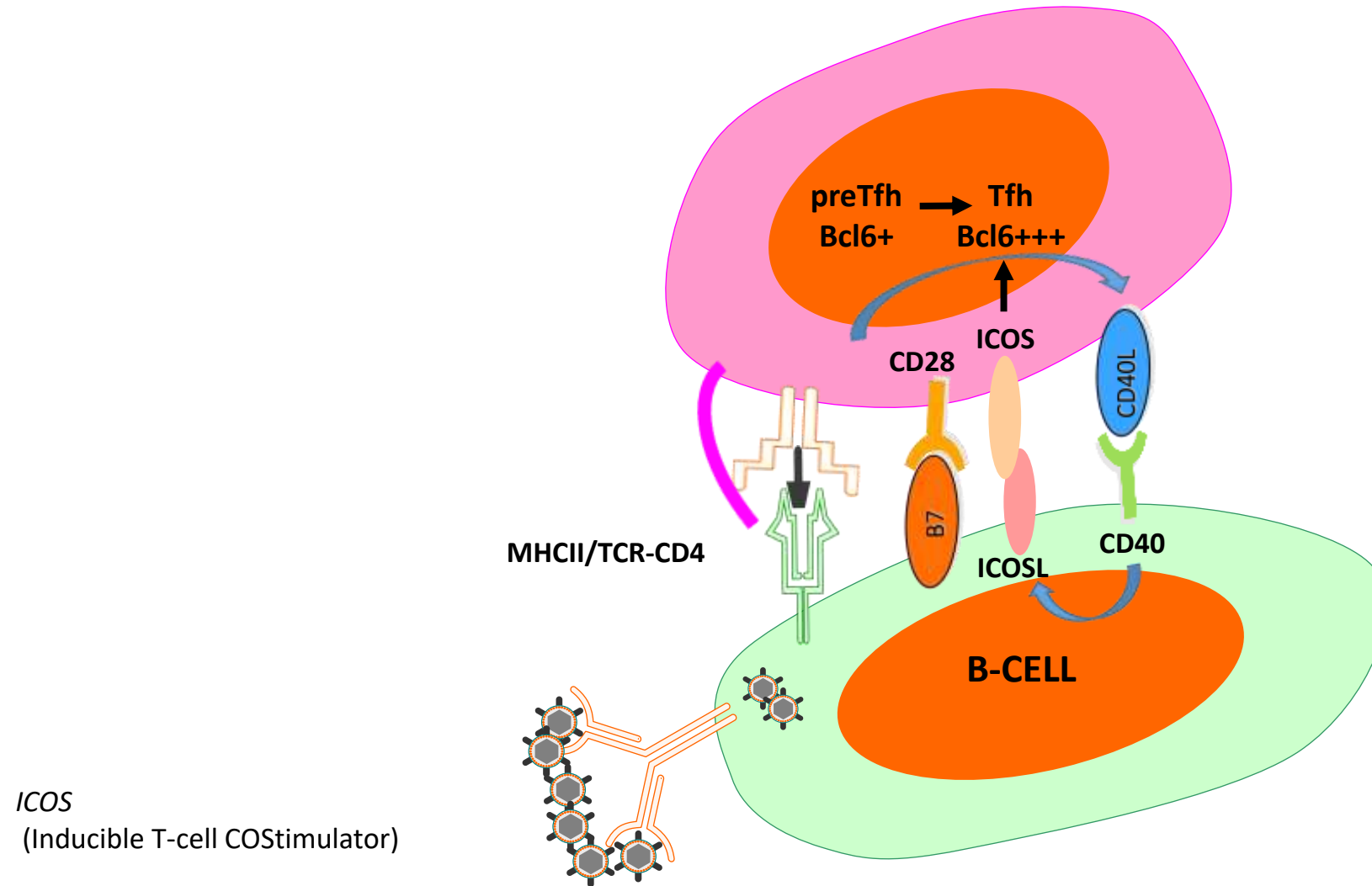
Figure 1 The follicular B cell, FDC and SCS macrophage (2011)

**A antigénnel való találkozást követően a
a limfociták a T sejt/ B sejt zóna határára vándorolnak**



A folliculáris dendritikus sejtek által termelt CXCL13 a CXCR5 ligandja

B-SEJT/T-SEJT INTERAKCIÓ



A plazmasejtek differenciációja két hullámban történik (I)

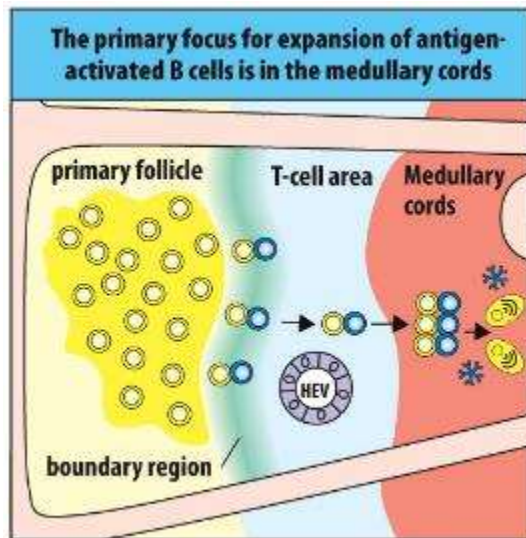


Figure 9.9 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Feature	Extrafollicular
Localization	Medullary cords of lymph nodes and at junctions between T cell zone and red pulp of spleen
CD40 signals	Required
Specialized T cell help	Extrafollicular T helper cells
AID expression	Yes
Class switching	Yes, limited
Somatic hypermutation	Low rate
Antibody affinity	Low
Terminally differentiated B cells	Short-lived plasma cells (life span of ~3 days)
Fate of plasma cells	Most die by apoptosis in secondary lymphoid tissues where they were produced

Az extrafollikuláris B-sejt aktiváció az **immunválasz korai szakaszában** történik

A rövid életű plazmasejtek szerepe a pillanatnyi fertőzés elleni **gyors védelem**

A plazmasejtek differenciációja két hullámban történik (II)

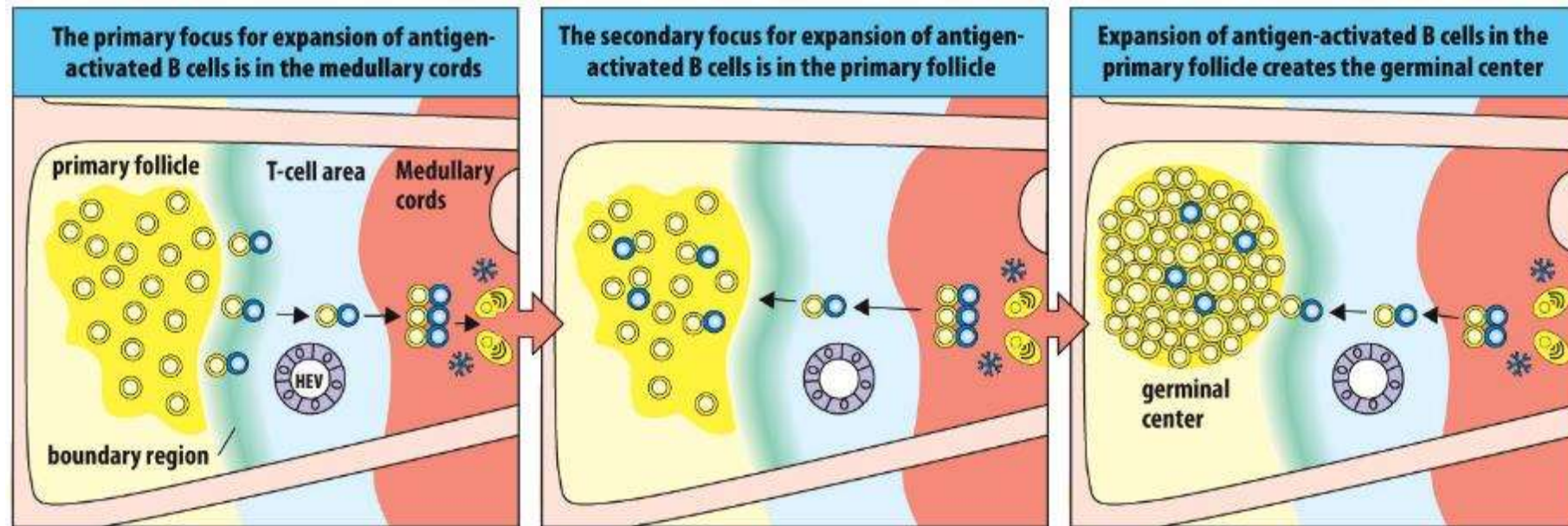
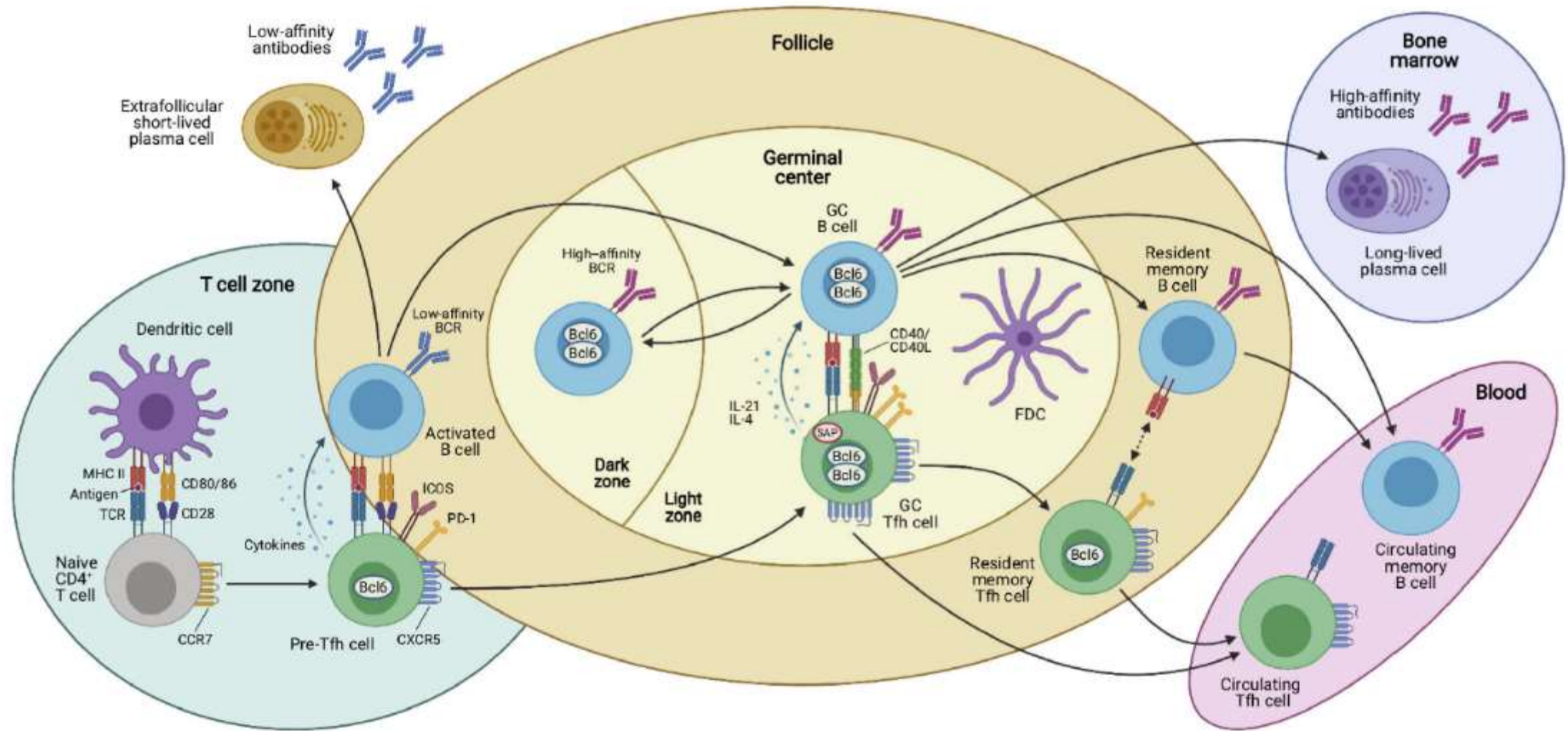


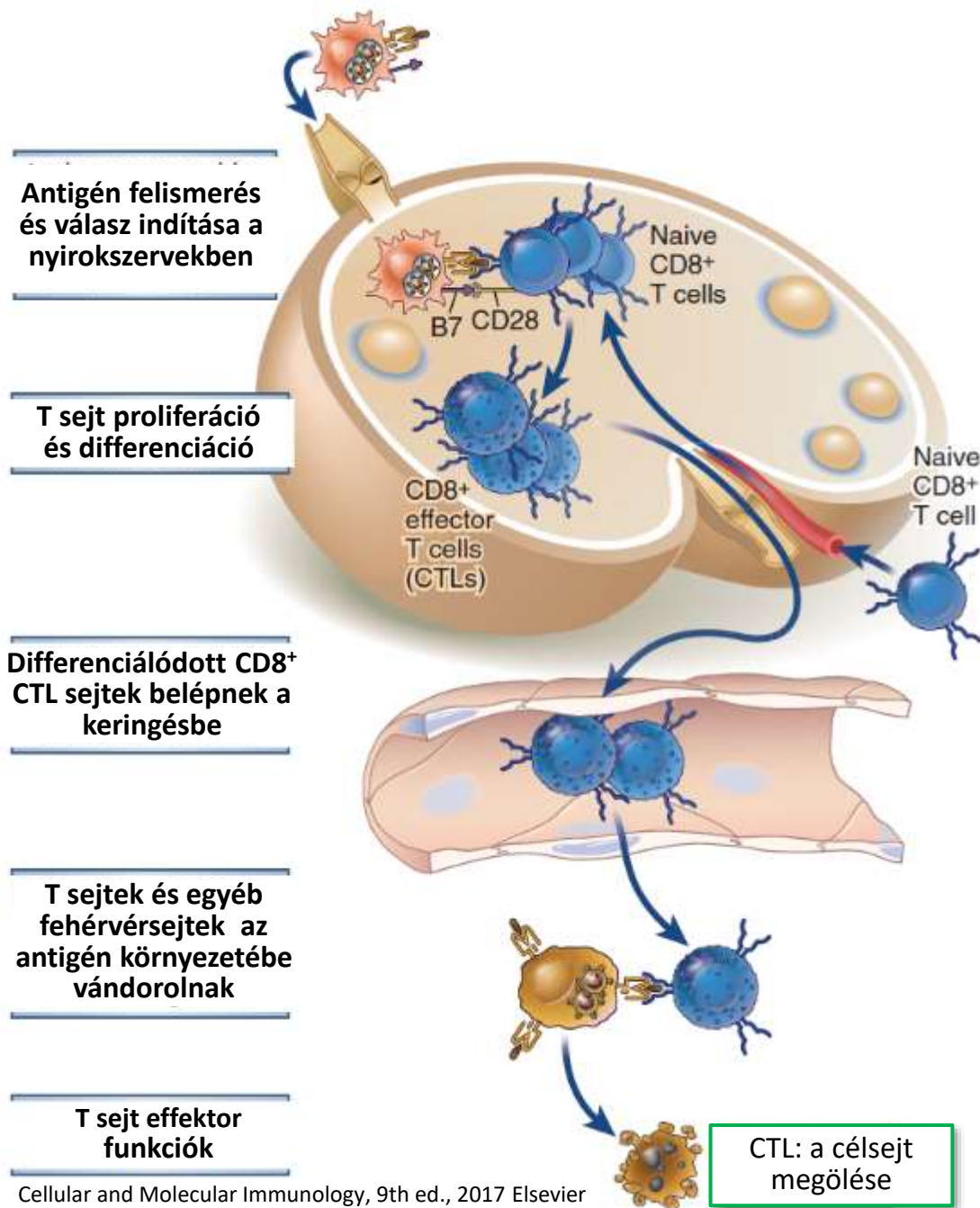
Figure 9.9 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

A follikuláris helper T sejtek típusai



A citotoxikus T sejtek (CTL)

A CTL-közvetített immunitás indukciója és effektor fázisa



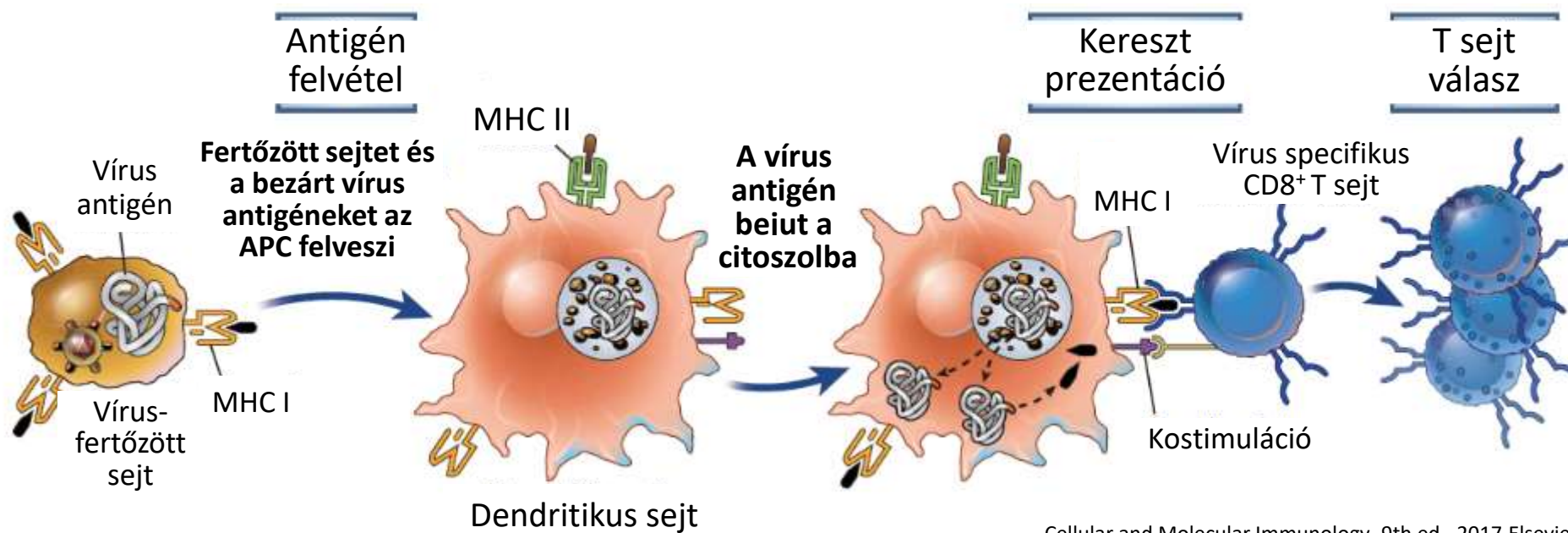
A naív CD8⁺ T limfociták antigén felismerése a másodlagos immunszervekben történik

A CD8⁺ effektor T sejtek (CTL) antigén felismerése a perifériás szövetekben, vagy a másodlagos immunszervekben is megtörténhet

CTL: a célsejt megölése

A CD8⁺ T sejt válasz indukciója vírussal nem fertőzött dendritikus sejtek esetében kereszt-prezentációval történik

Nem szokványos antigén prezentáció: exogén Ag → MHC I molekulák



Cellular and Molecular Immunology, 9th ed., 2017 Elsevier

- Ugyanazokat az epitopokat kell a DC-nek prezentálnia, amit a fertőzött sejt prezentálna:
→ Az antigén fehérje proteaszómás degradációjára van szükség a citoplazmában
- Az endolizoszómás antigén feldolgozás más peptid készletet eredményezne, mert a lizoszóma enzimeknek más a hasítási preferenciája: olyan eltérő epitopok keletkeznének, amelyek nem jönnek létre a fertőzött sejtben.

„Cross dressing”

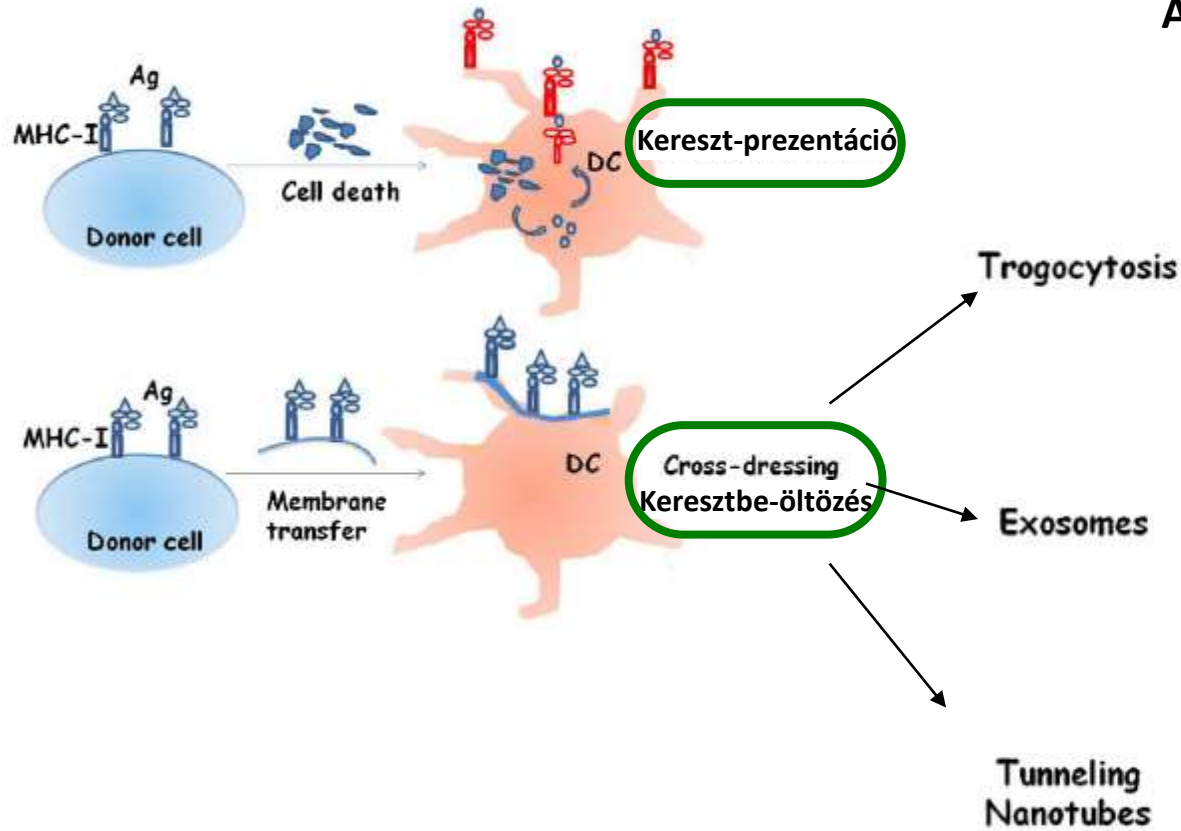


<https://www.theguardian.com/lifeandstyle/2016/jun/17/miss-vera-crossdressing-school-for-men>

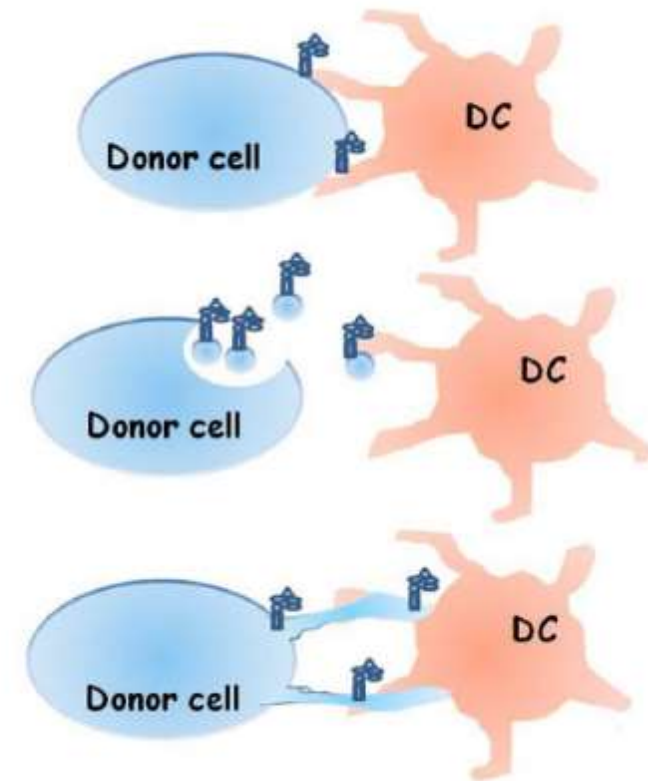
MHC cross-dressing („más MHC molekulába öltözés”)

A professzionális APC megszerezheti fertőzött sejt MHC molekuláit

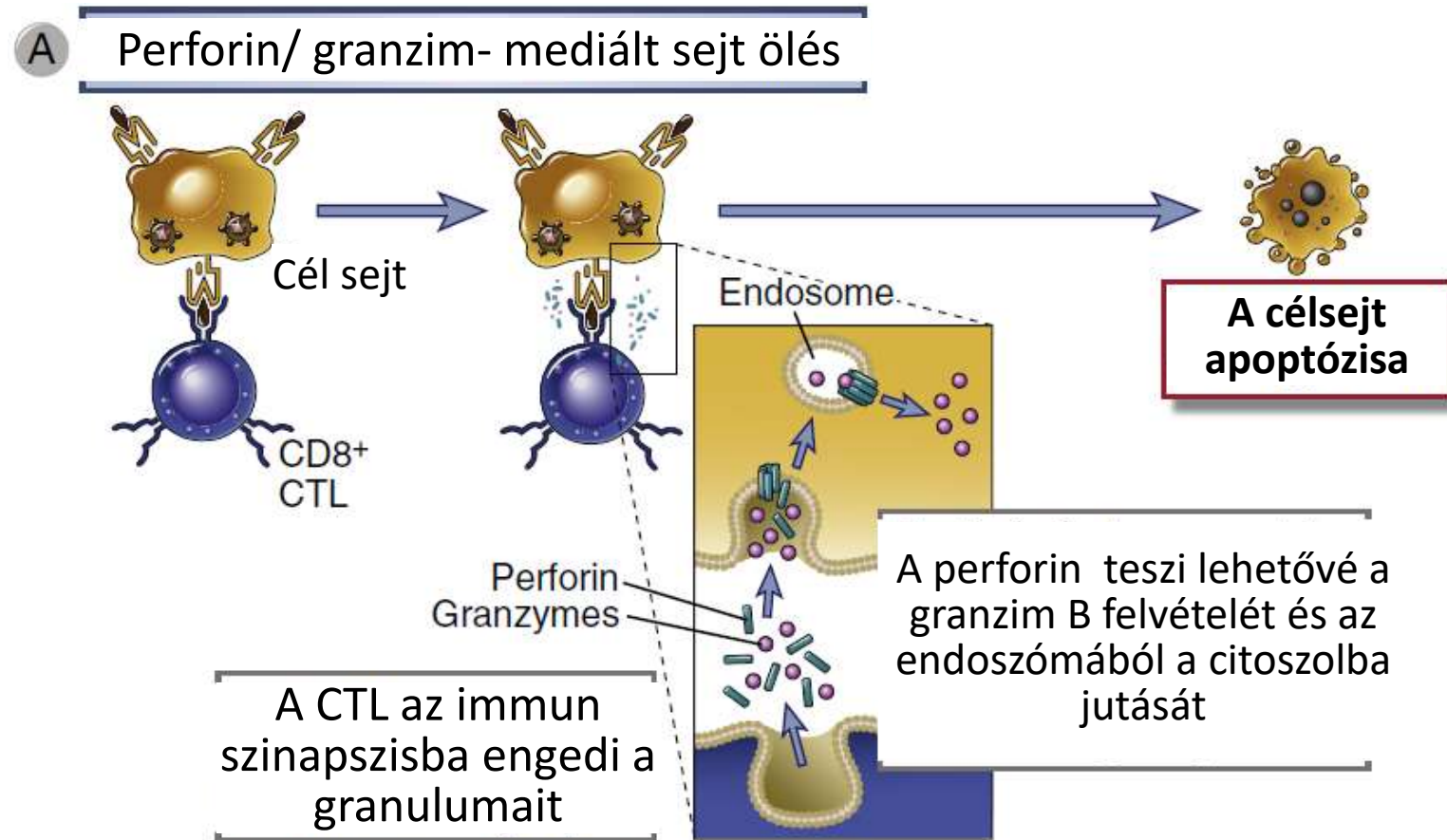
Kereszt-prezentáció és MHC „keresztbe-öltözés”



Az MHC molekulák megszerzésének lehetséges mechanizmusai:



A célsejtek SZABÁLYOZOTT elpusztításának több mechanizmusa is lehetséges: perforin / granzim (1.)



Perforin: a C9-hez hasonló polimert létrehozni képes fehérje.
Granzim B: szerin proteáz enzim, kaszpáz-3 aktivátor

A citotoxikus CD8⁺ T sejtek számos fertőzött target sejtet képesek egymás után elpusztítani

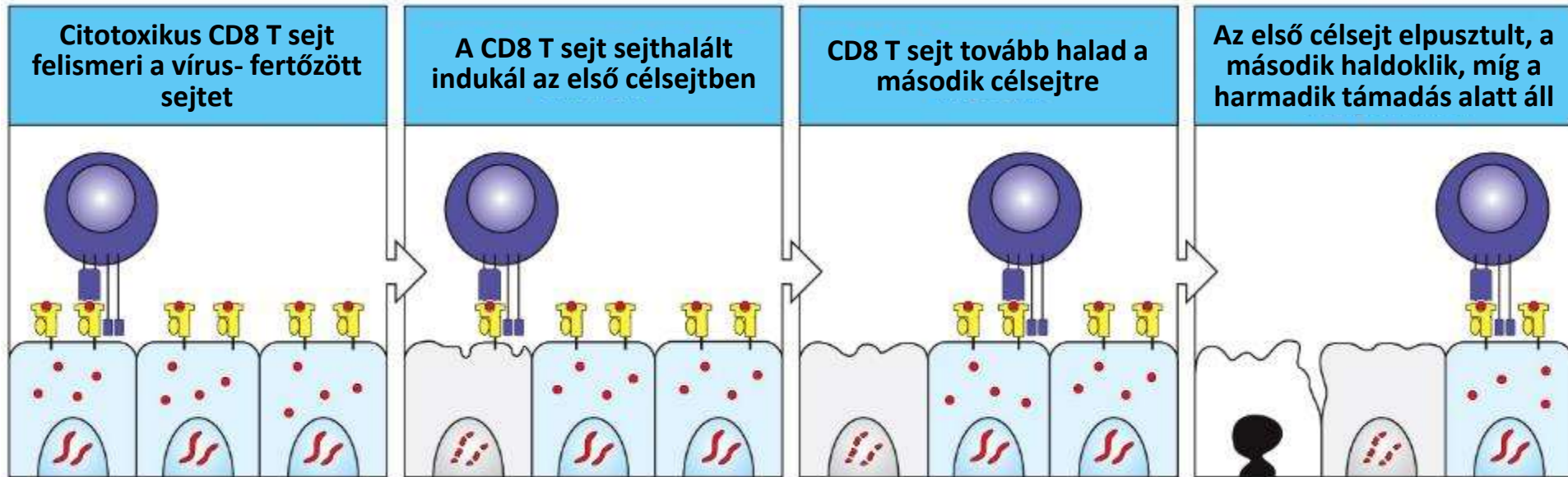
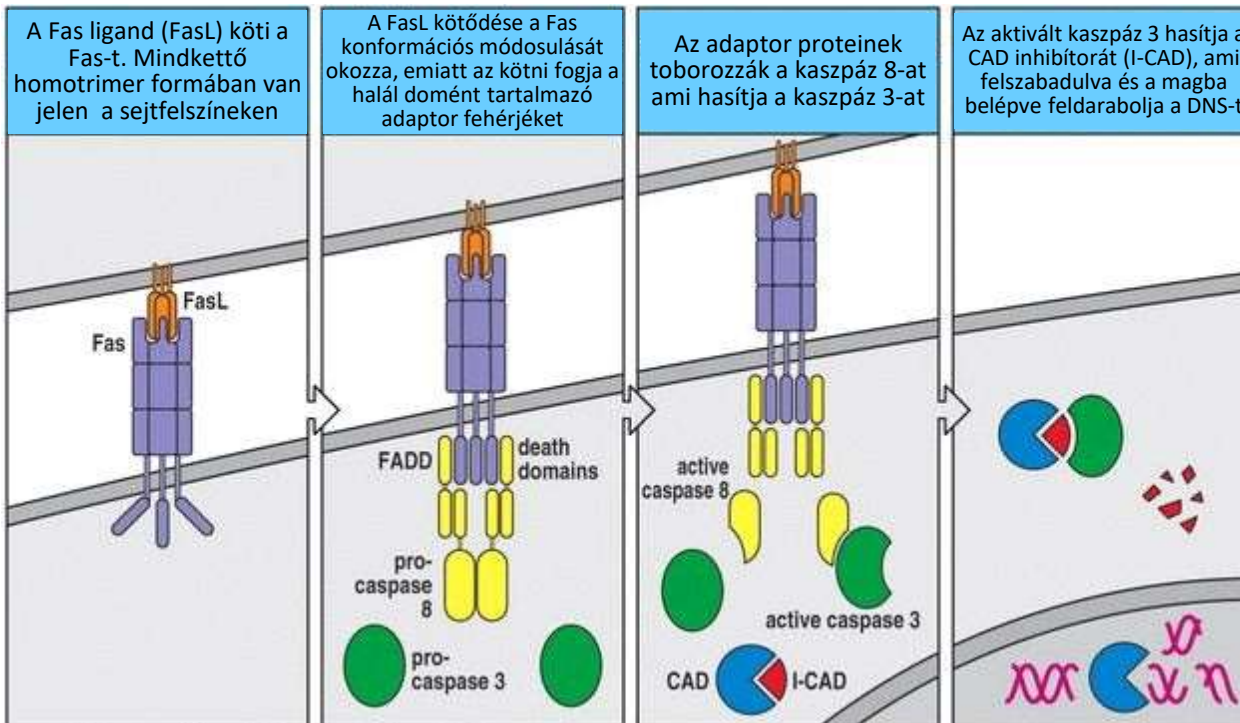
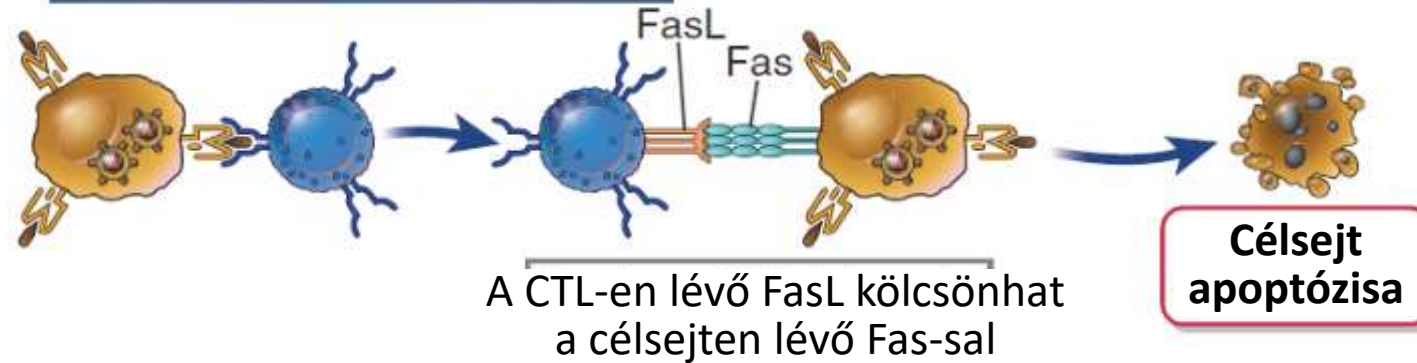


Figure 8.24 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

„Hit and run”

A célsejtek SZABÁLYOZOTT elpusztításának mechanizmusai (2.): granulum független Fas – Fas-L kölcsönhatás

B Fas/FasL- mediált sejt ölés



CAD: kaszpáz-aktivált DNáz

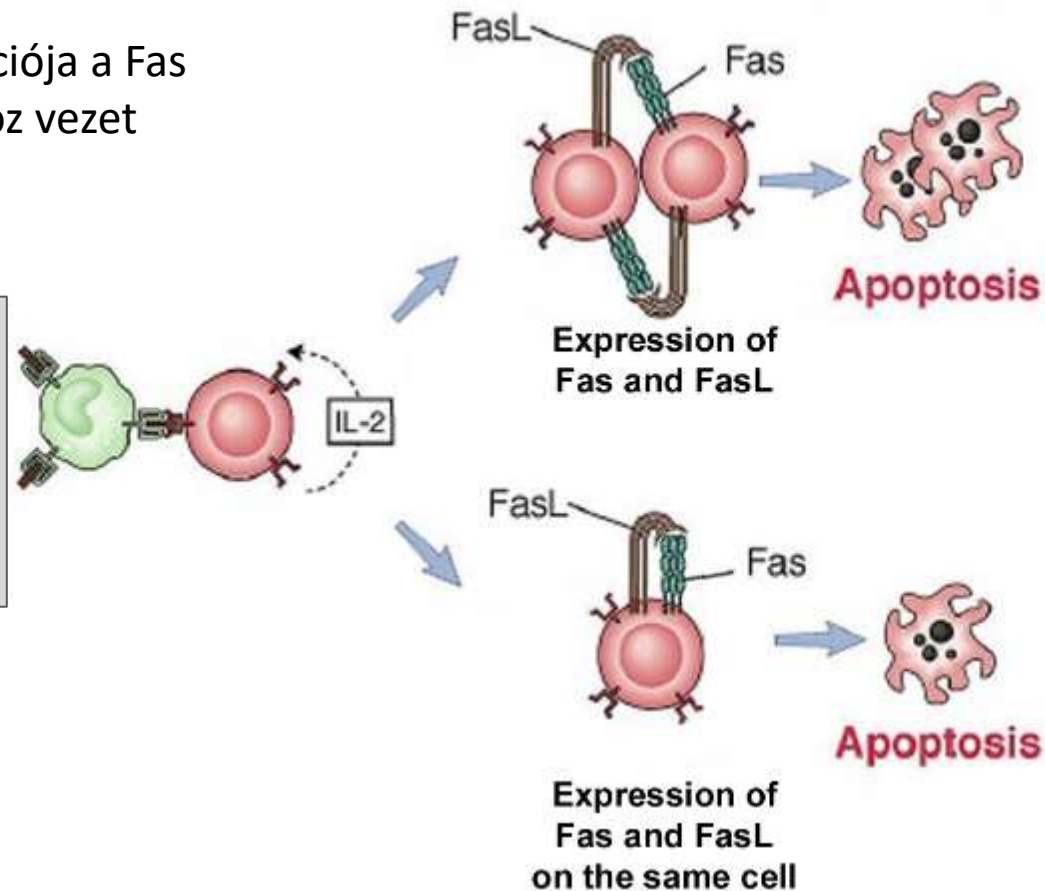
DNS fragmentáció

A T sejt mediált immunválasz lezárása

**A Fas receptor-mediált „aktiváció-indukált sejthalál” (AICD) mechanizmusa
CD8⁺ és CD4⁺ effektor sejtekre is érvényes
Az aktivált sejtek egymás halálát is indukálhatják**

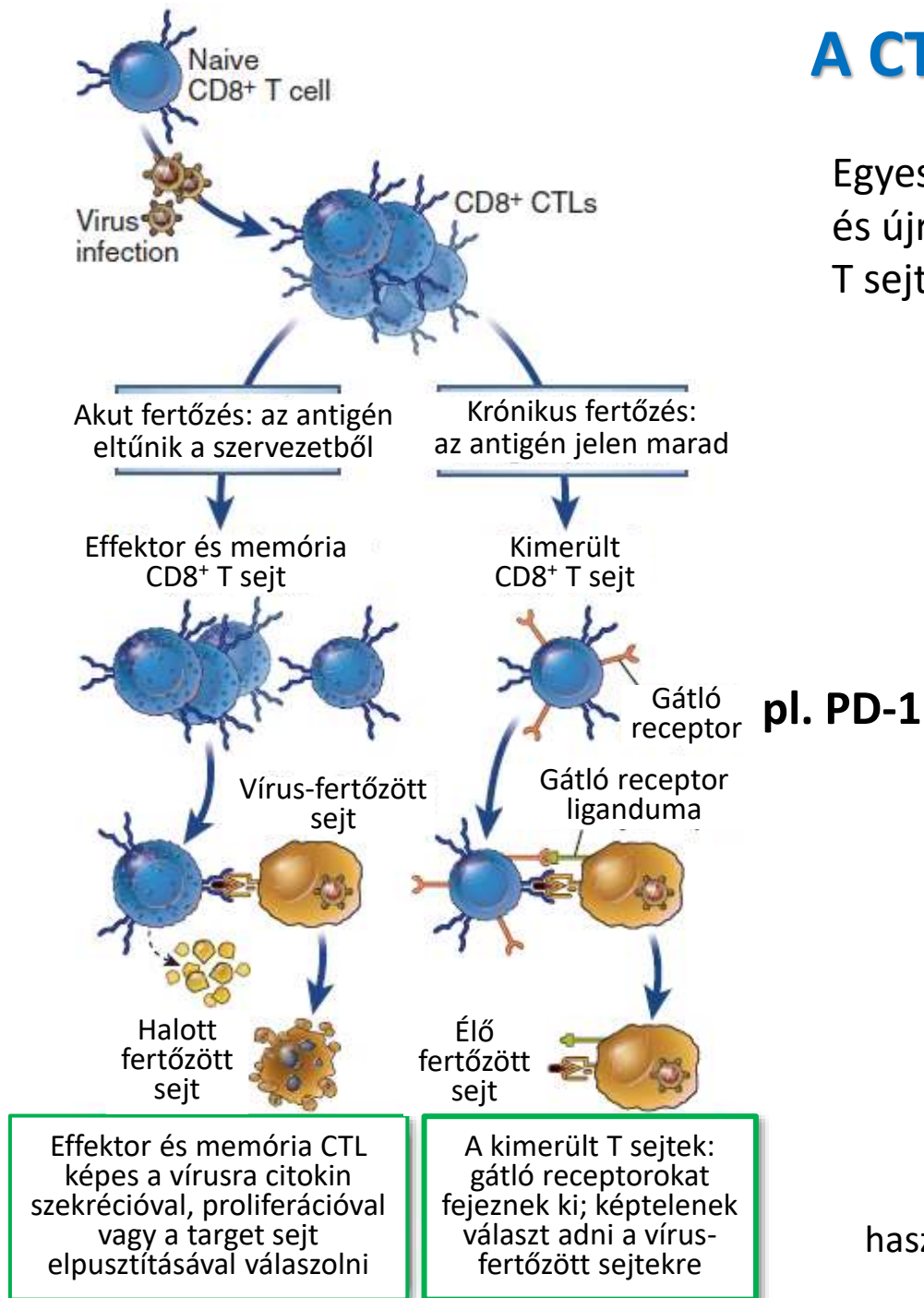
A T sejtek ismételt stimulációja a Fas és a FasL ko-expressziójához vezet

Aktiváció
indukált
sejthalál: a
sejthalál
receptorok
aktivációjával



A CTL válasz kimerülése

Egyes krónikus fertőzések esetében az újra és újra aktiválódó T sejtek „kimerülnek”, a T sejtek működése gátlódik.



Az ilyen gátló receptor – gátló ligandum kölcsönhatásokat blokkolja a „checkpoint terápiákban” használatos monoklonális ellenanyagok egy része

Köszönöm a figyelmet!