

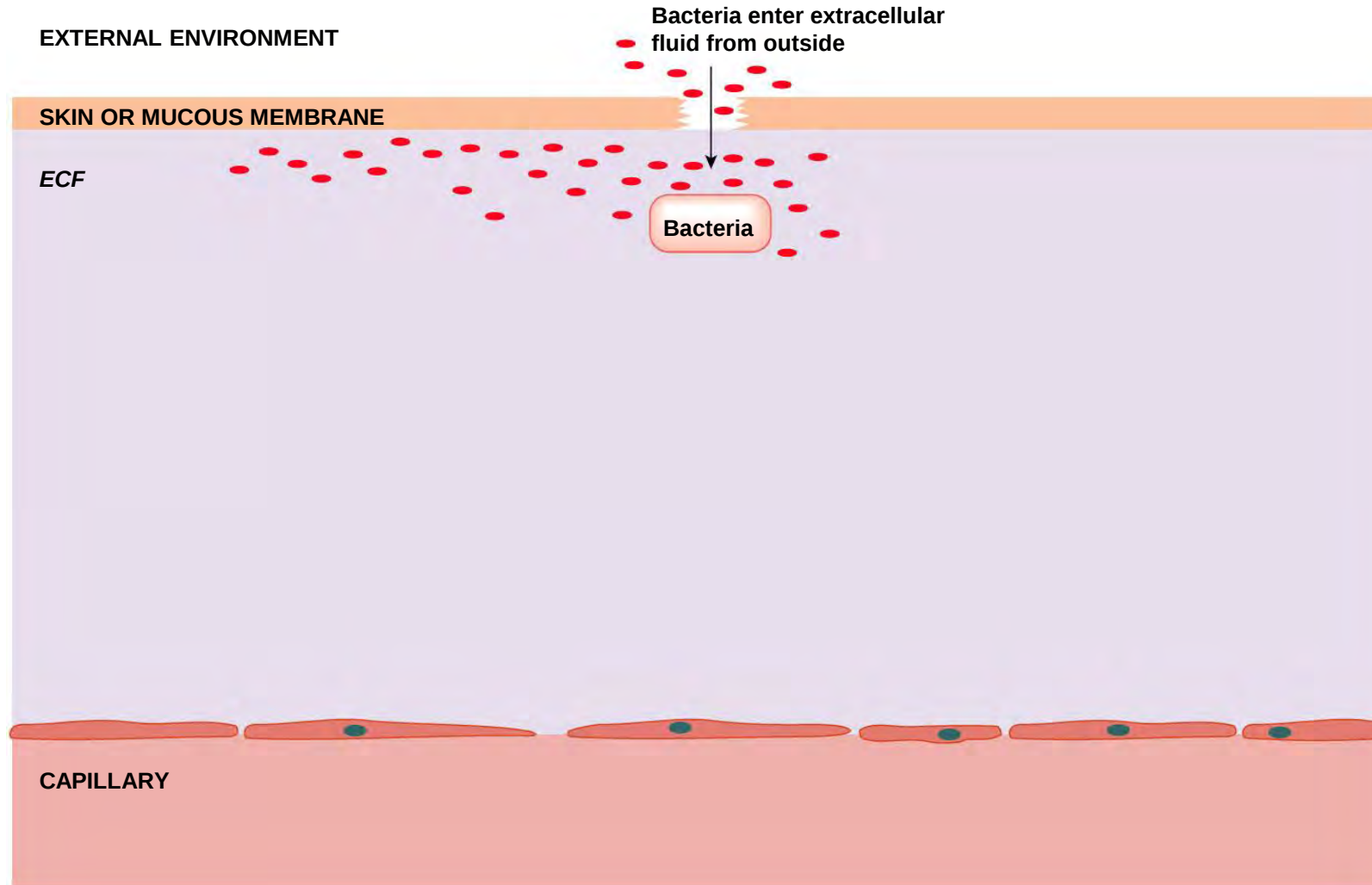
EXTRACELLULÁRIS PATOGÉNEK ELLENI IMMUNVÁLASZ

Bácsi Attila
etele@med.unideb.hu

Debreceni Egyetem, ÁOK
Immunológiai Intézet

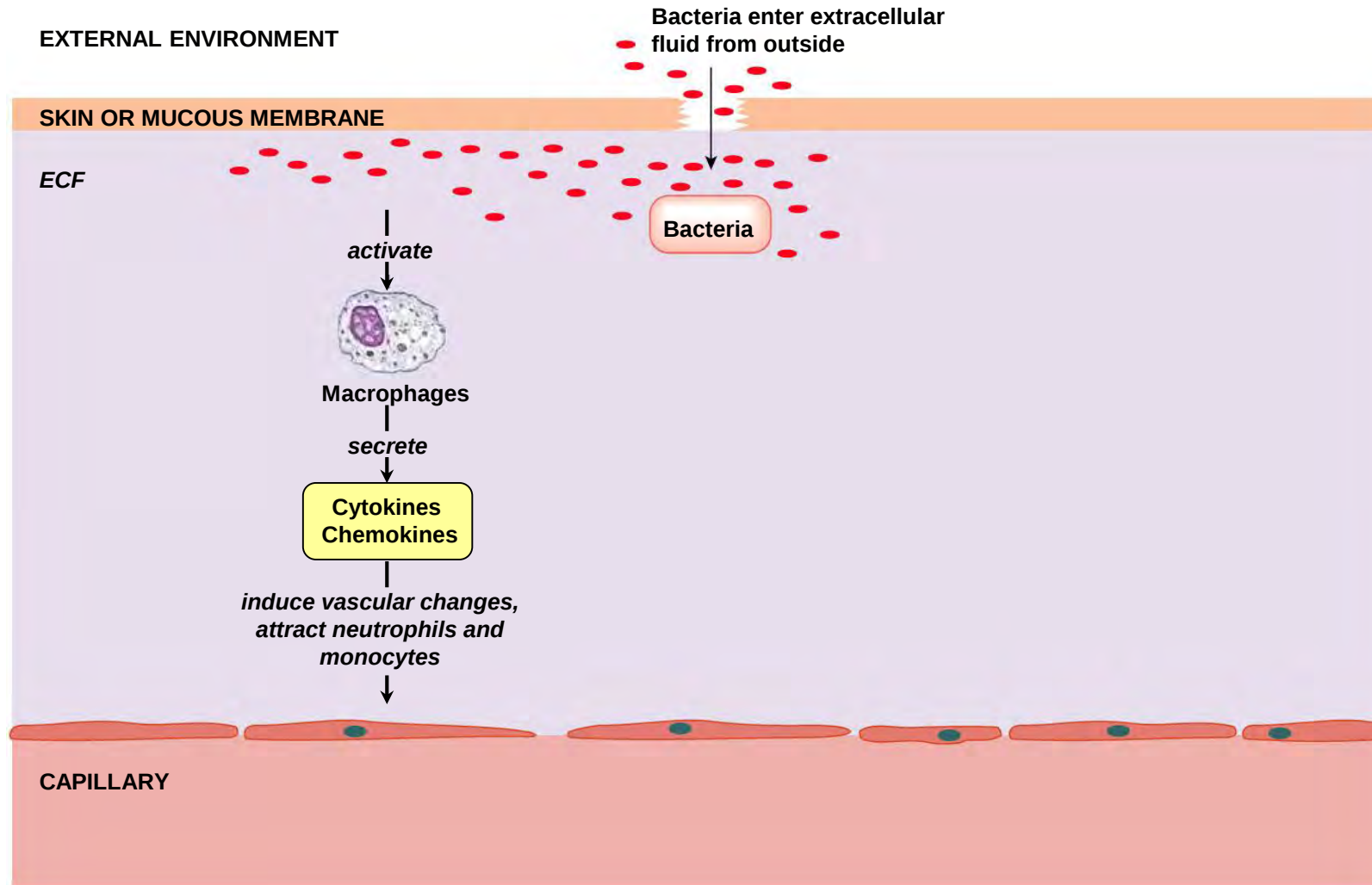
AZ EXTRACELLULÁRIS BAKTÉRIUMOK ÁLTAL KIVÁLTOTT IMMUNVÁLASZOK

Az extracelluláris baktériumok elleni veleszületett immunválaszok I.



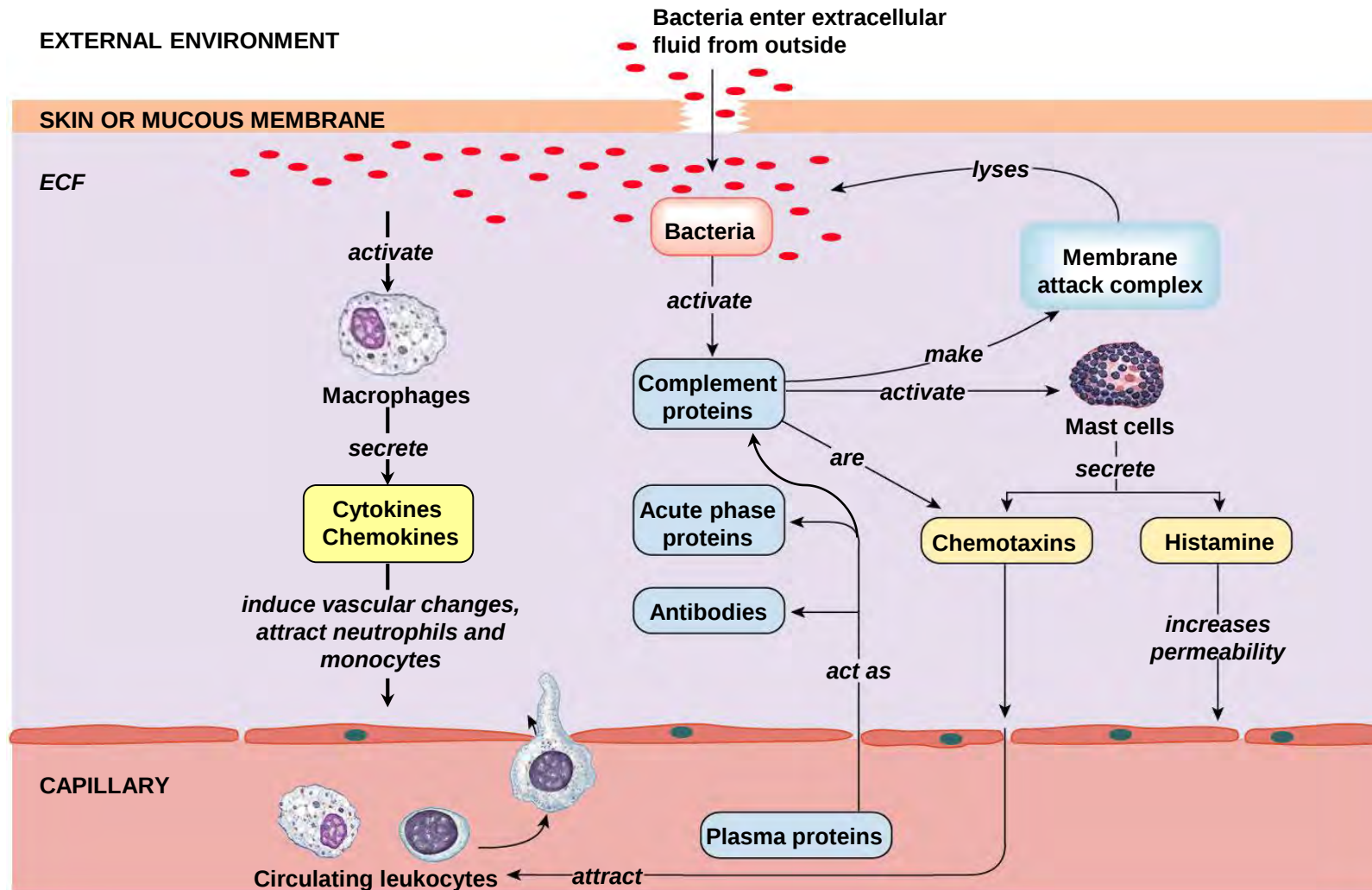
Az extracelluláris baktériumok elleni veleszületett immunválaszok II.

Fagocitózis



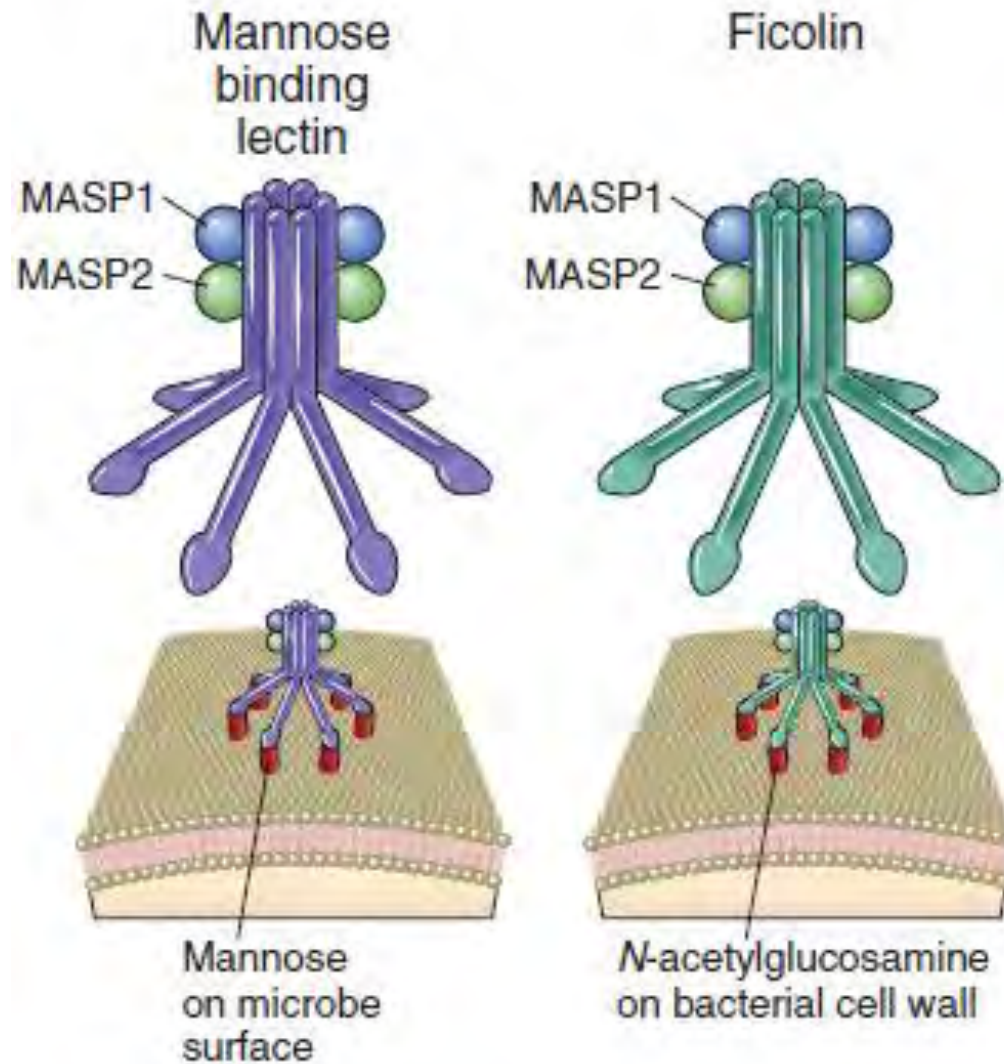
Az extracelluláris baktériumok elleni veleszületett immunválaszok III.

Komplement aktiváció



C3a, C5a

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



A C-reaktív protein is aktiválja a klasszikus útvonalat

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

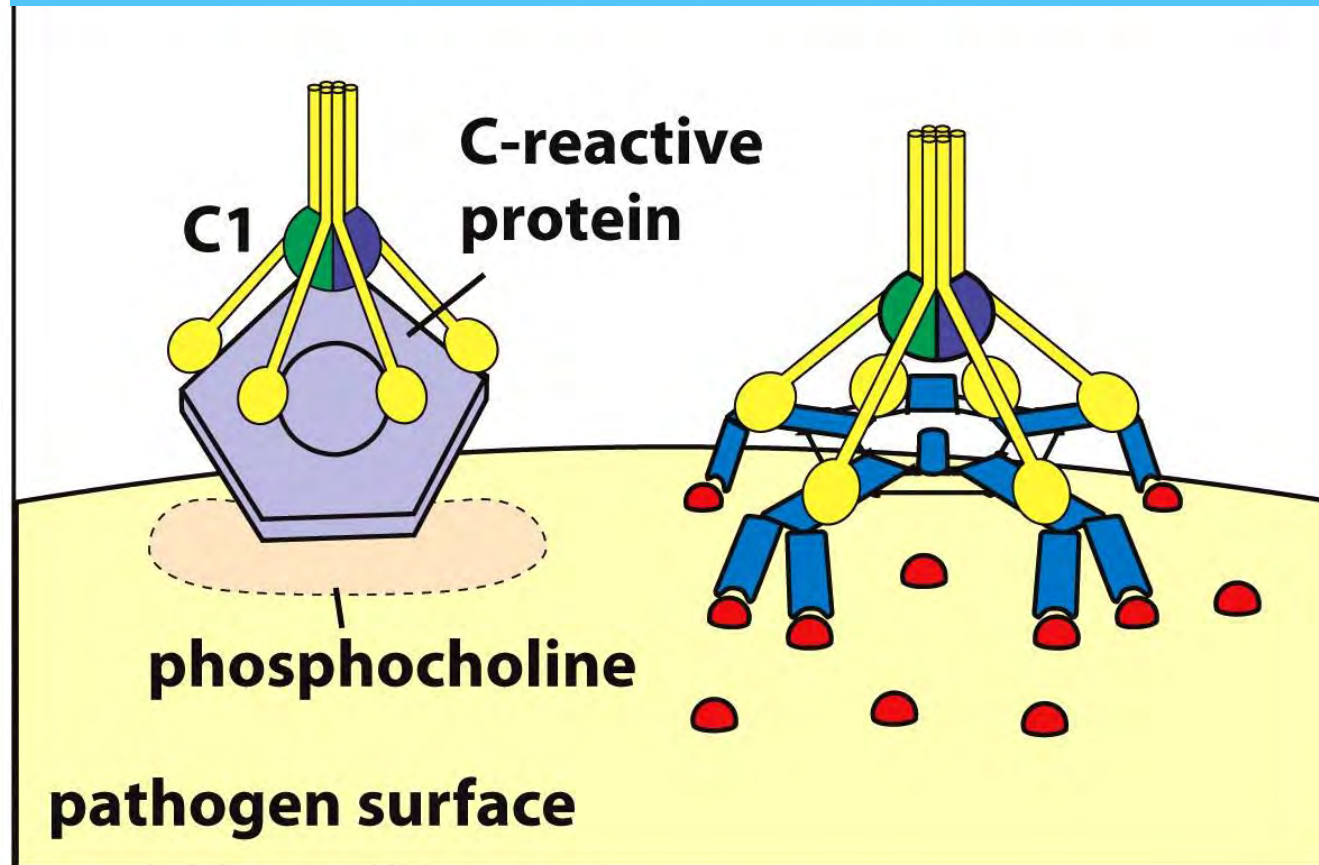
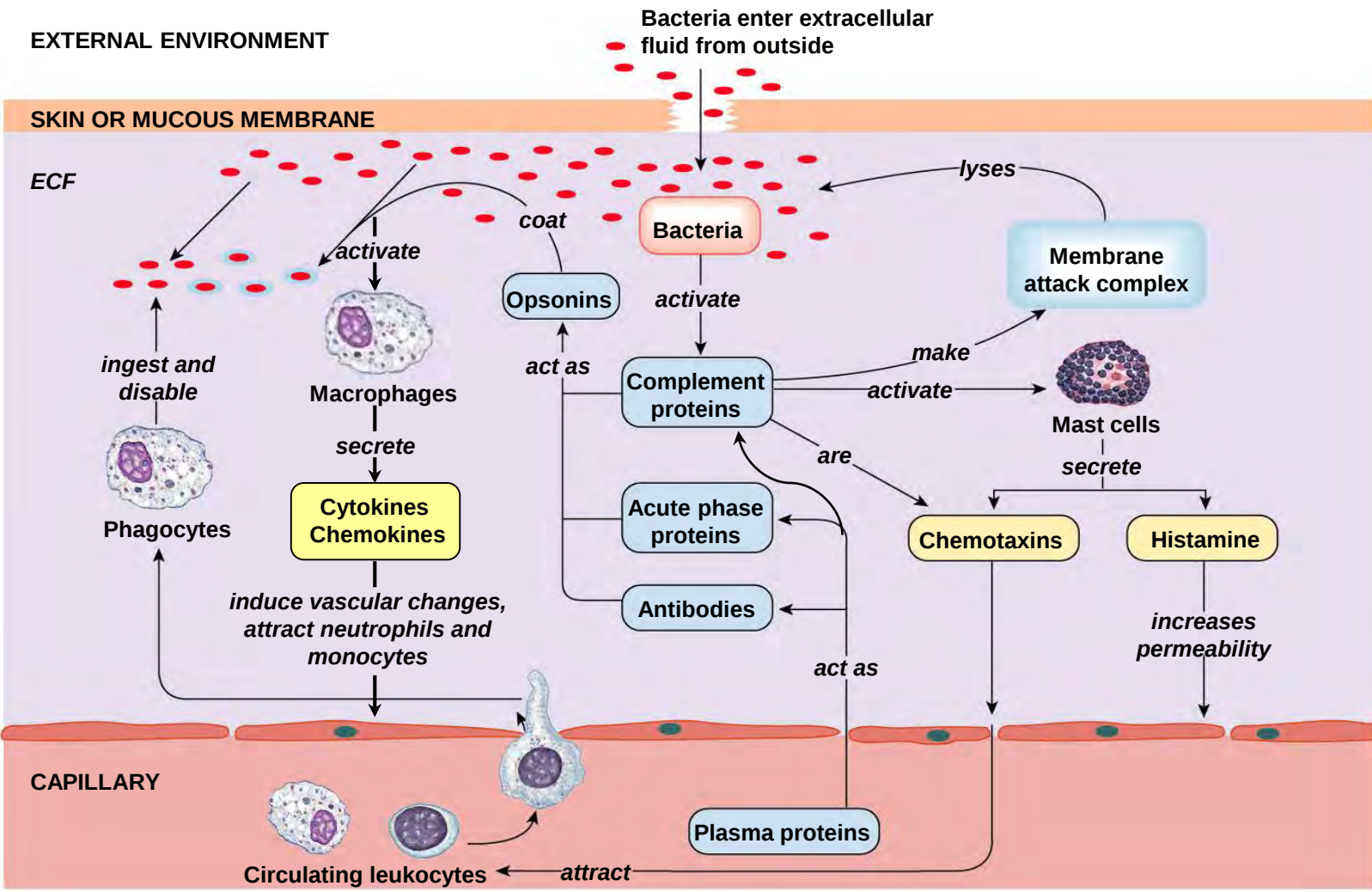


Figure 9.31 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Az extracelluláris baktériumok elleni veleszületett immunválaszok IV.

Gyulladás



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

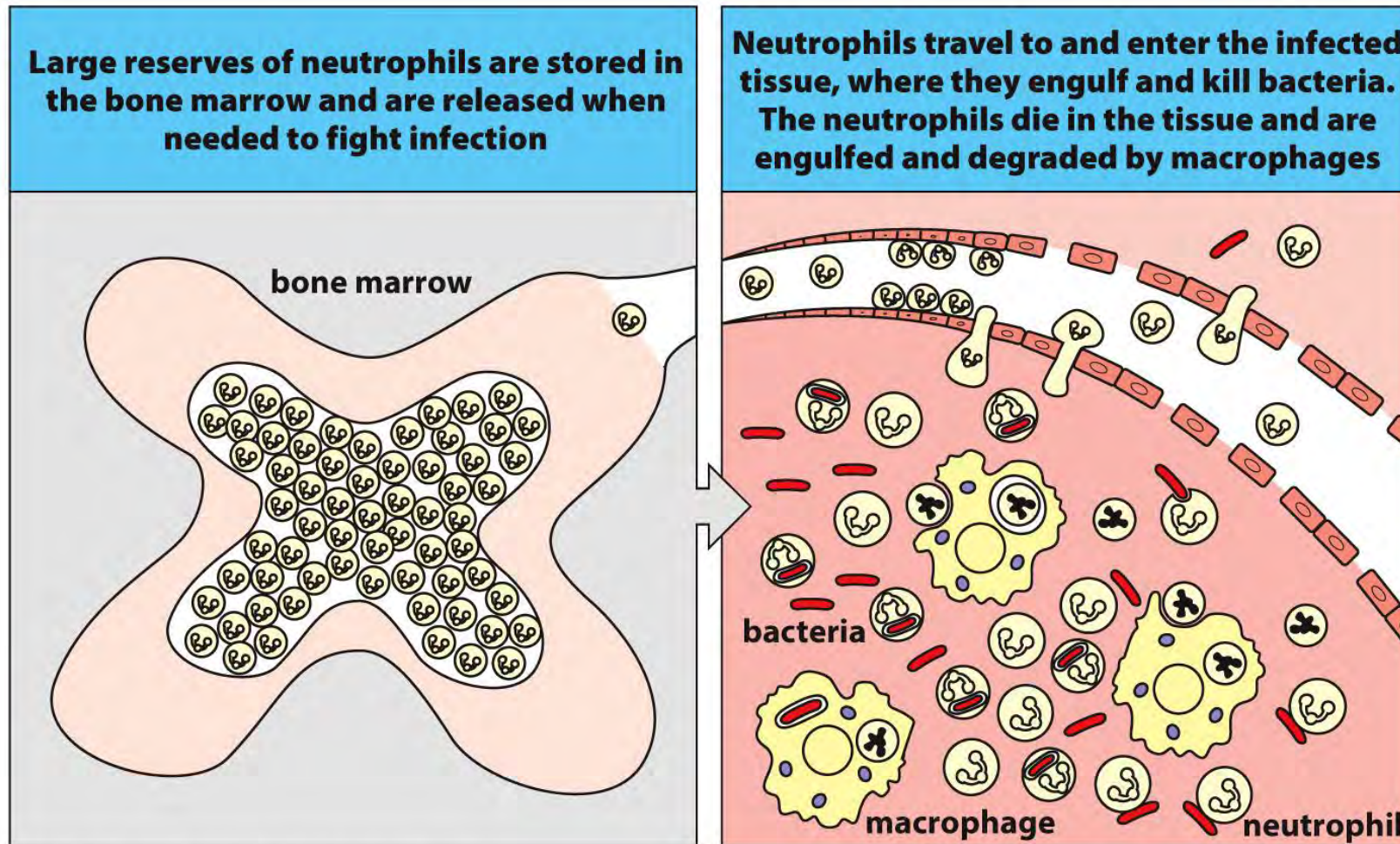
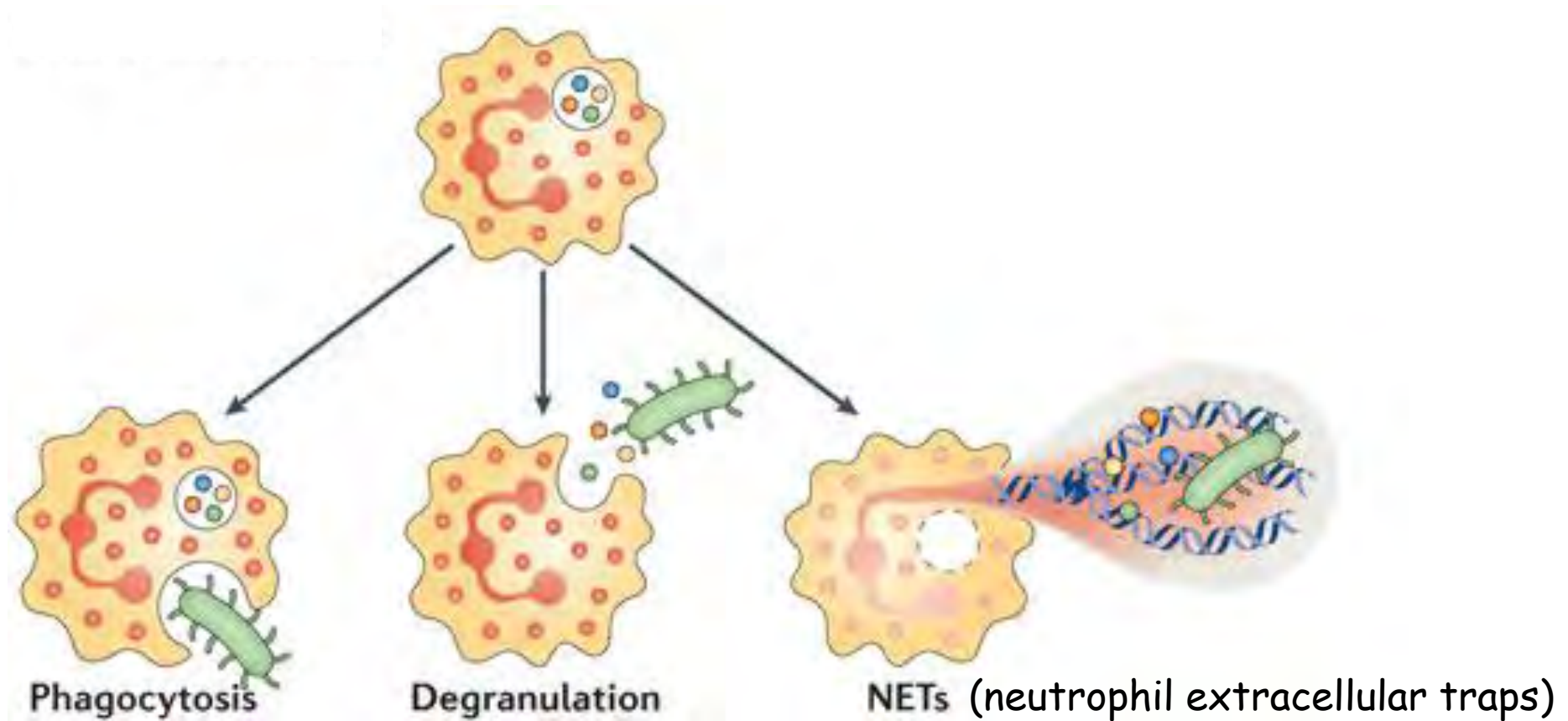


Figure 1.15 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

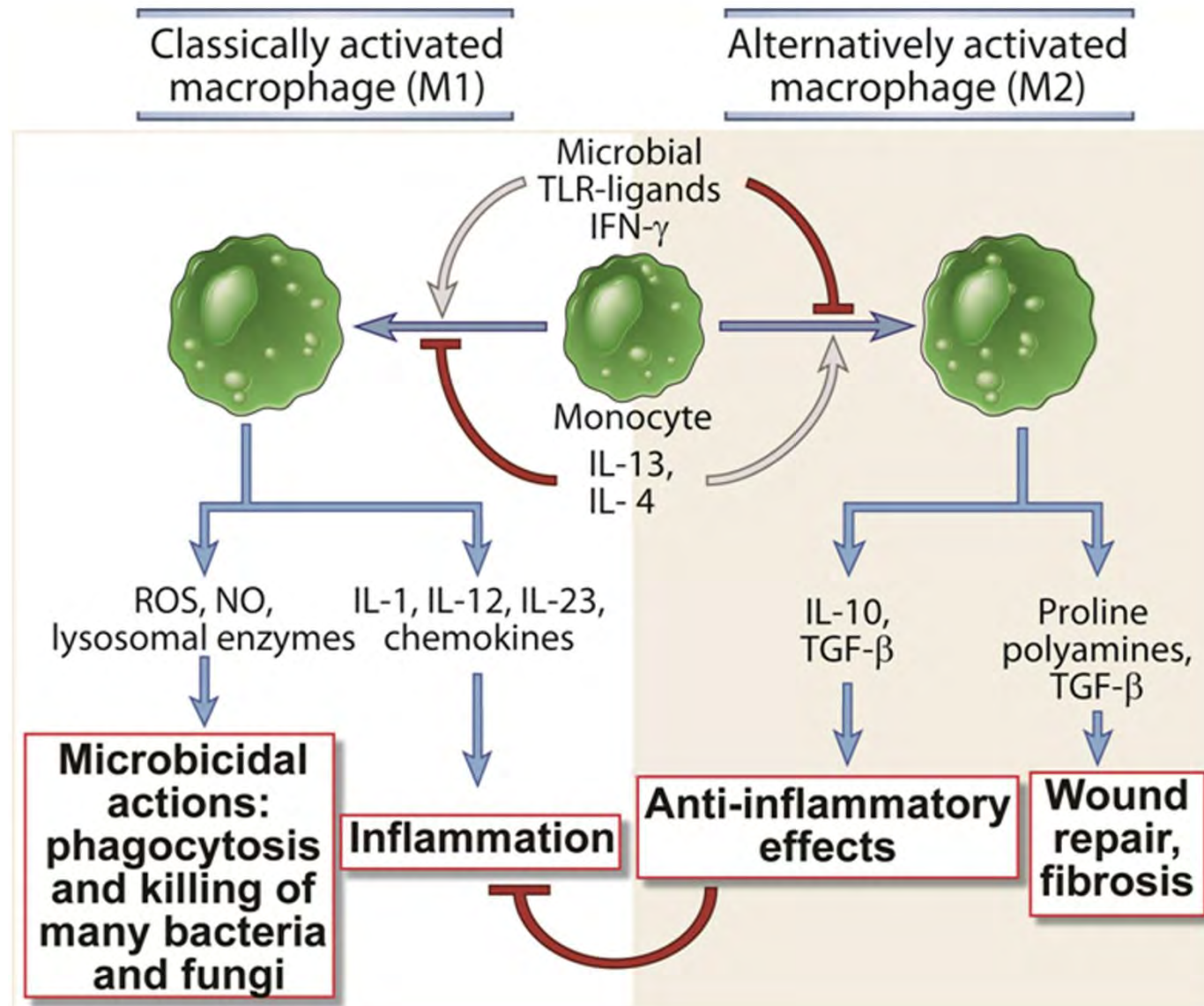
A neutrofilek általi ölés mechanizmusai



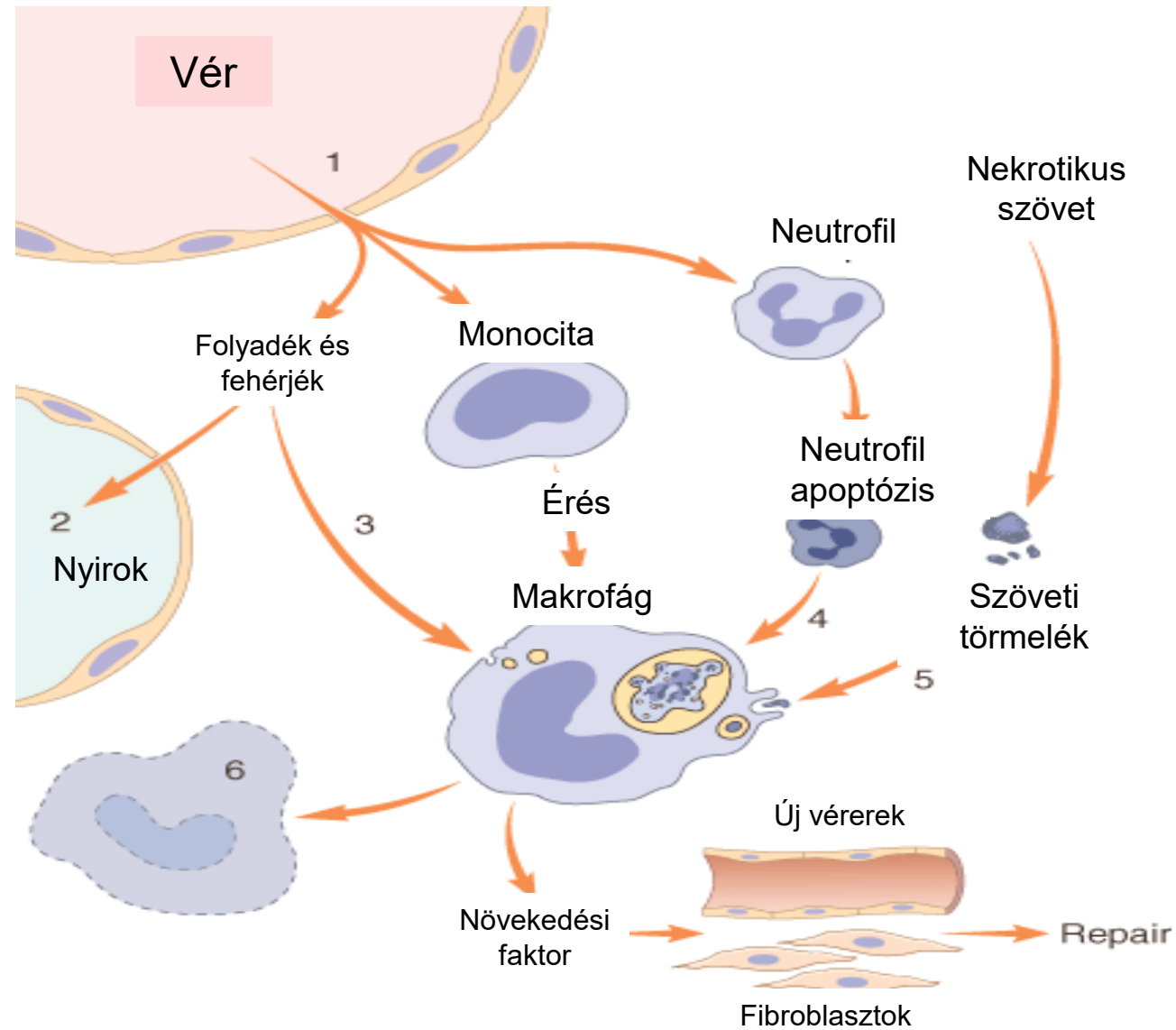
katepszin, defenzin, laktoferrin,
lizozim, NADPH oxidáz, iNOS
mieloperoxidáz, elasztáz

DNS, katepszin, laktoferrin
mieloperoxidáz, elasztáz

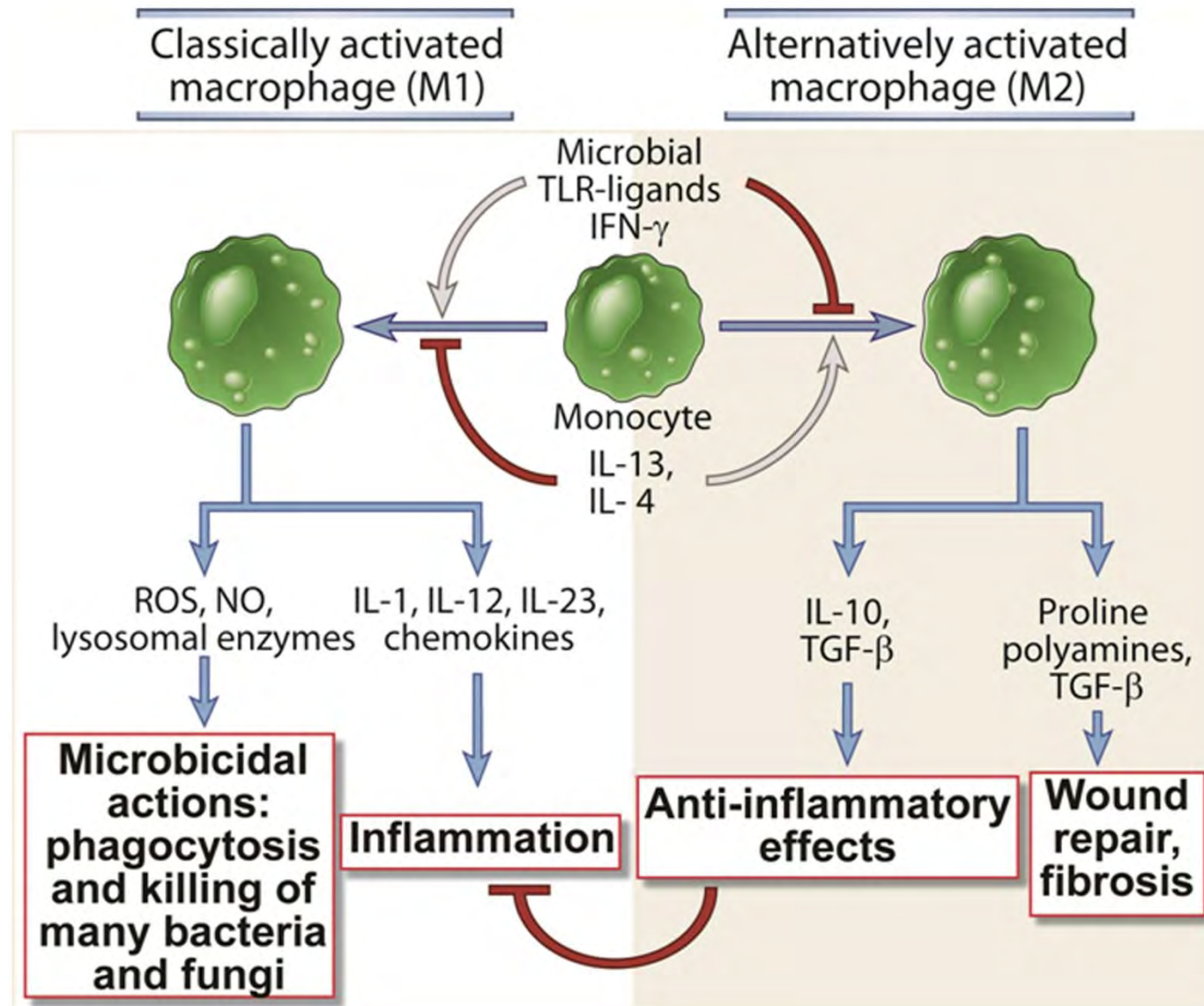
Klasszikus és alternatív makrofág aktiváció



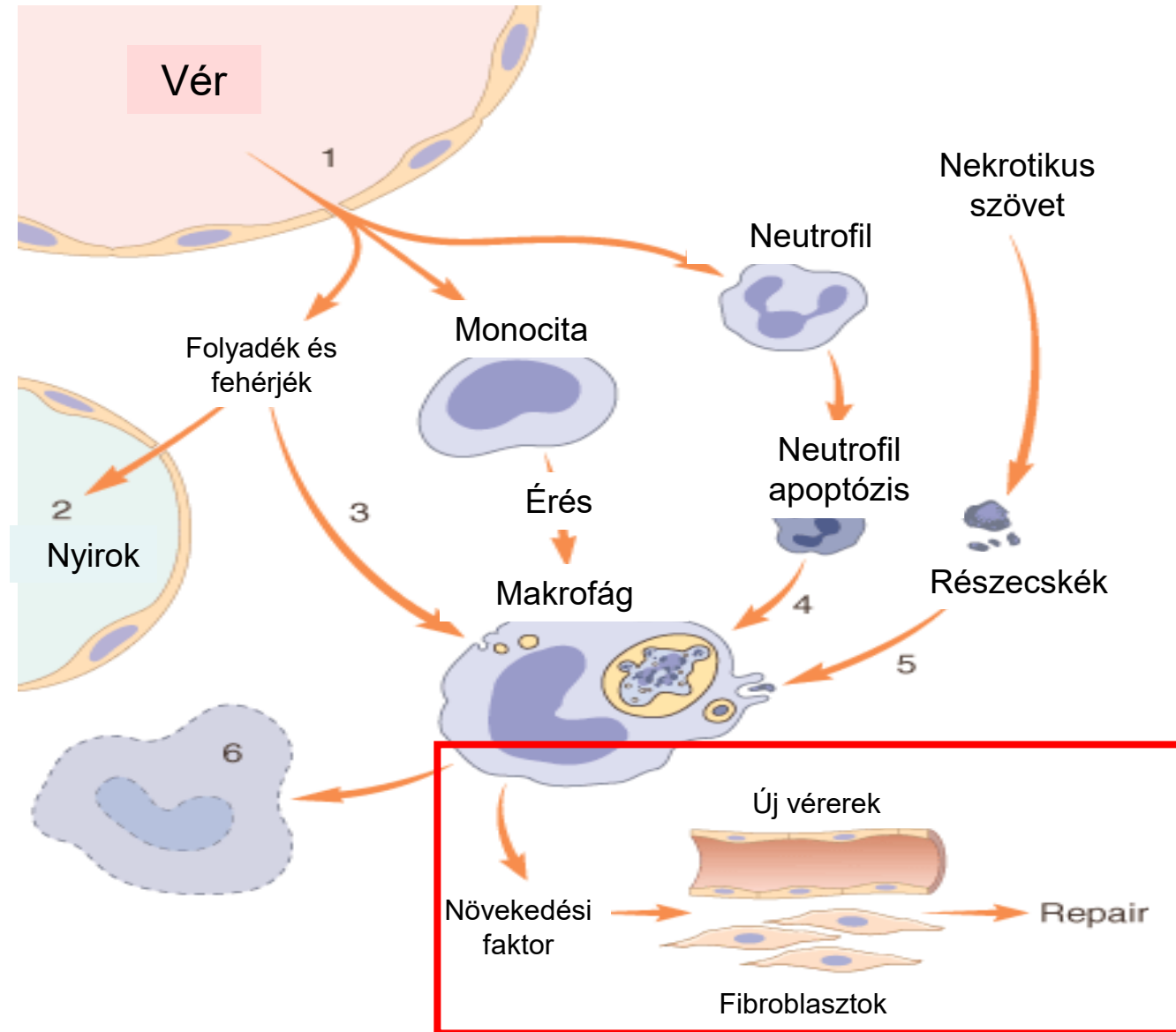
A makrofágok szerepe az akut gyulladásban



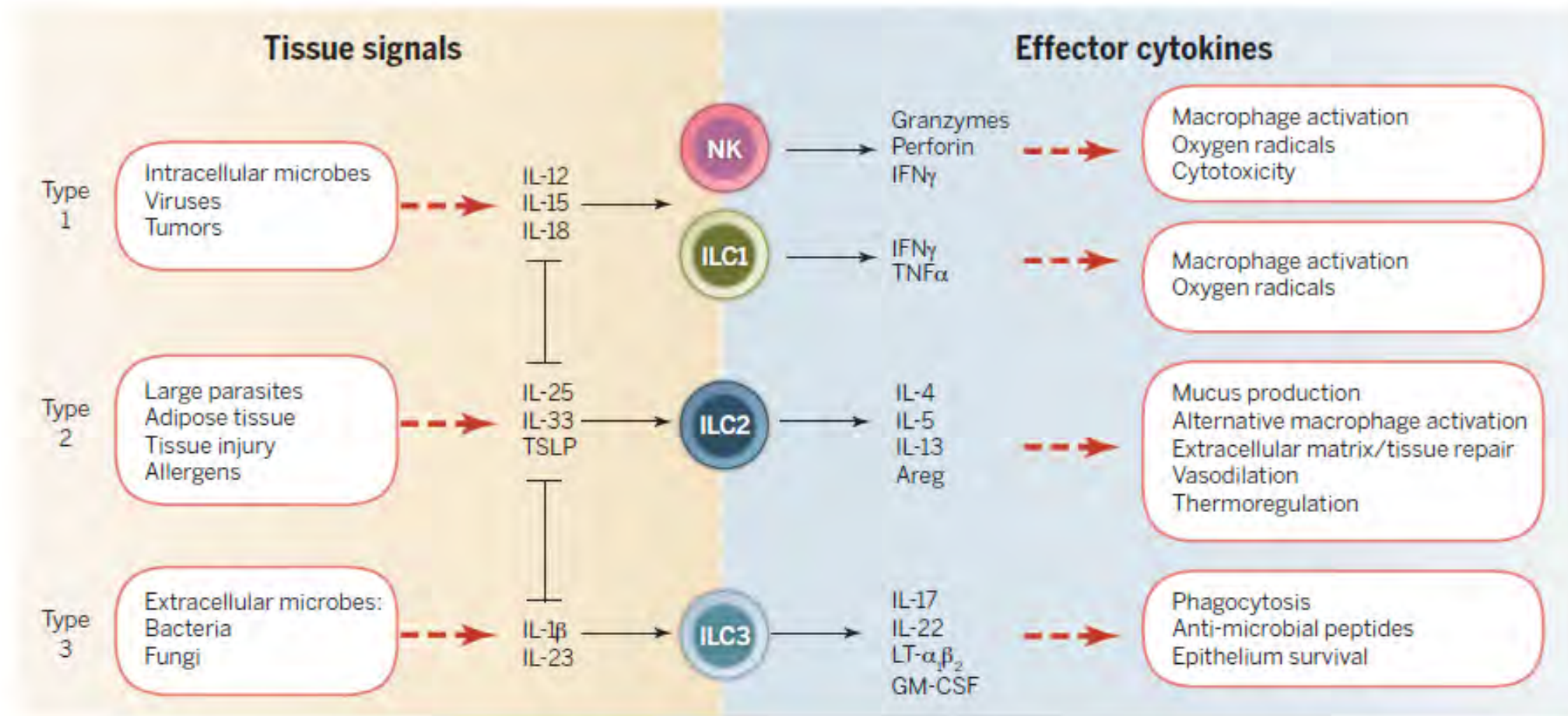
Klasszikus és alternatív makrofág aktiváció



A makrofágok szerepe az akut gyulladásban



A veleszületett limfoid sejtek (ILC)



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

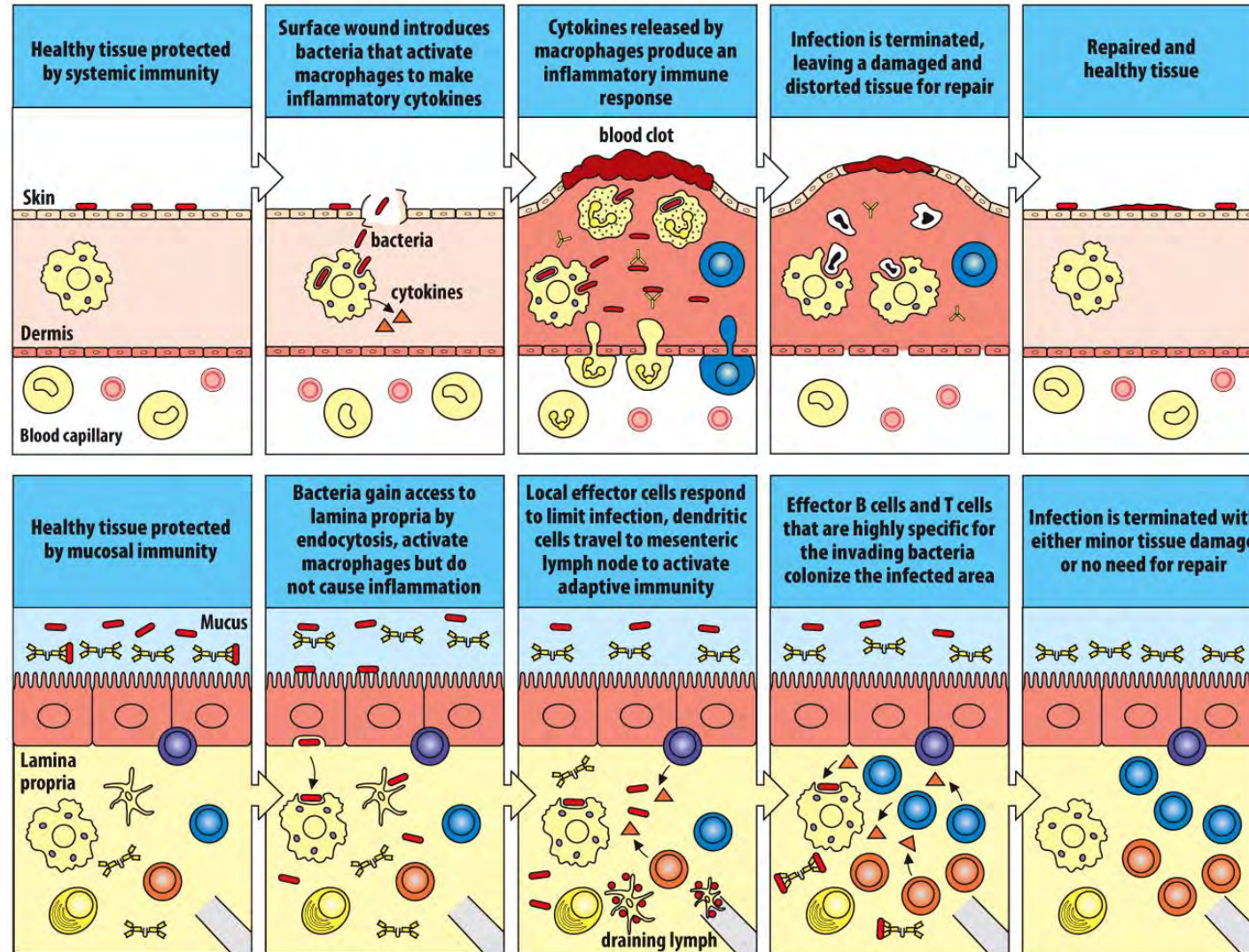


Figure 10.9 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Az 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

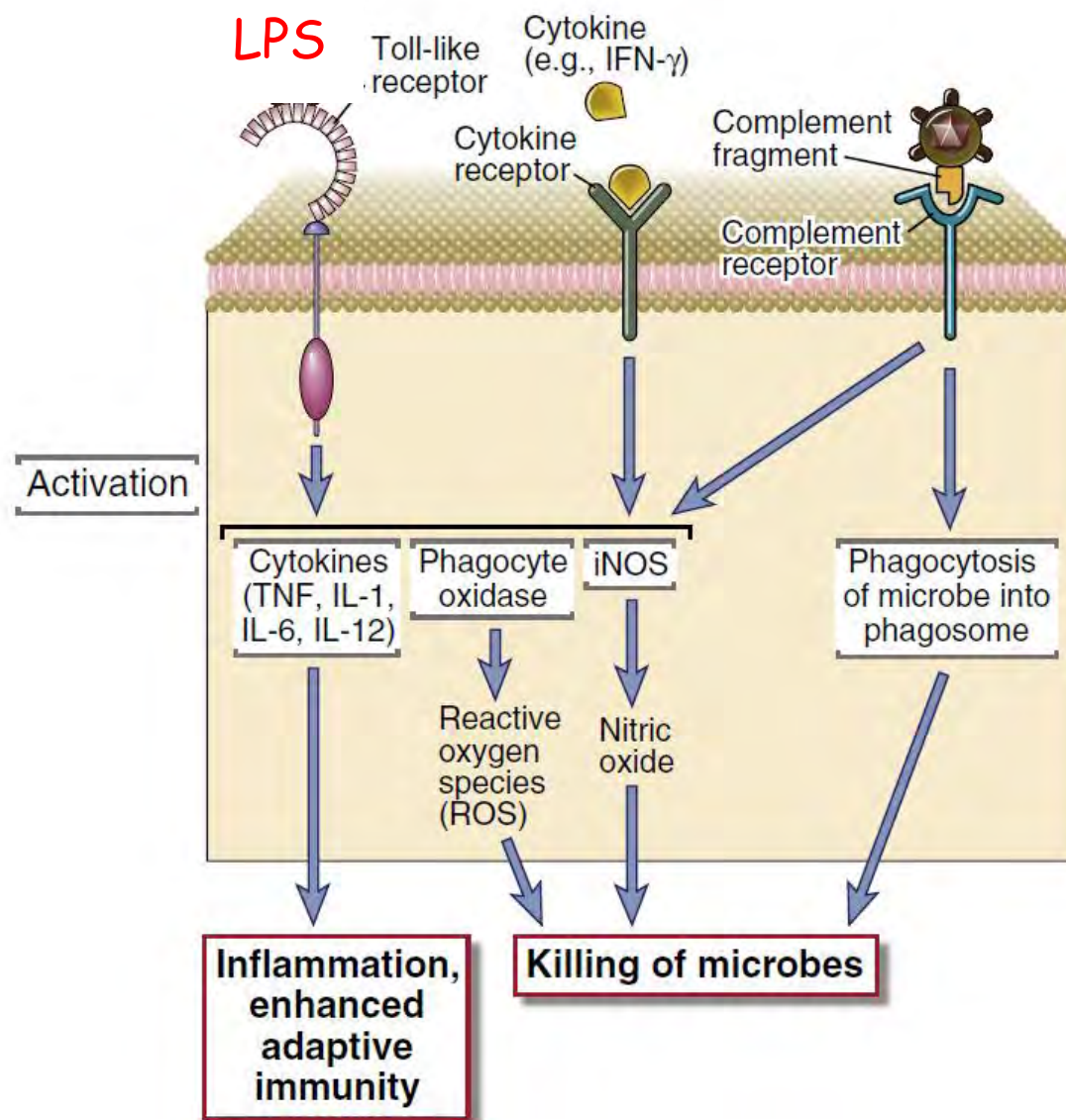
* genes encoding enzymes involved in endotoxin synthesis

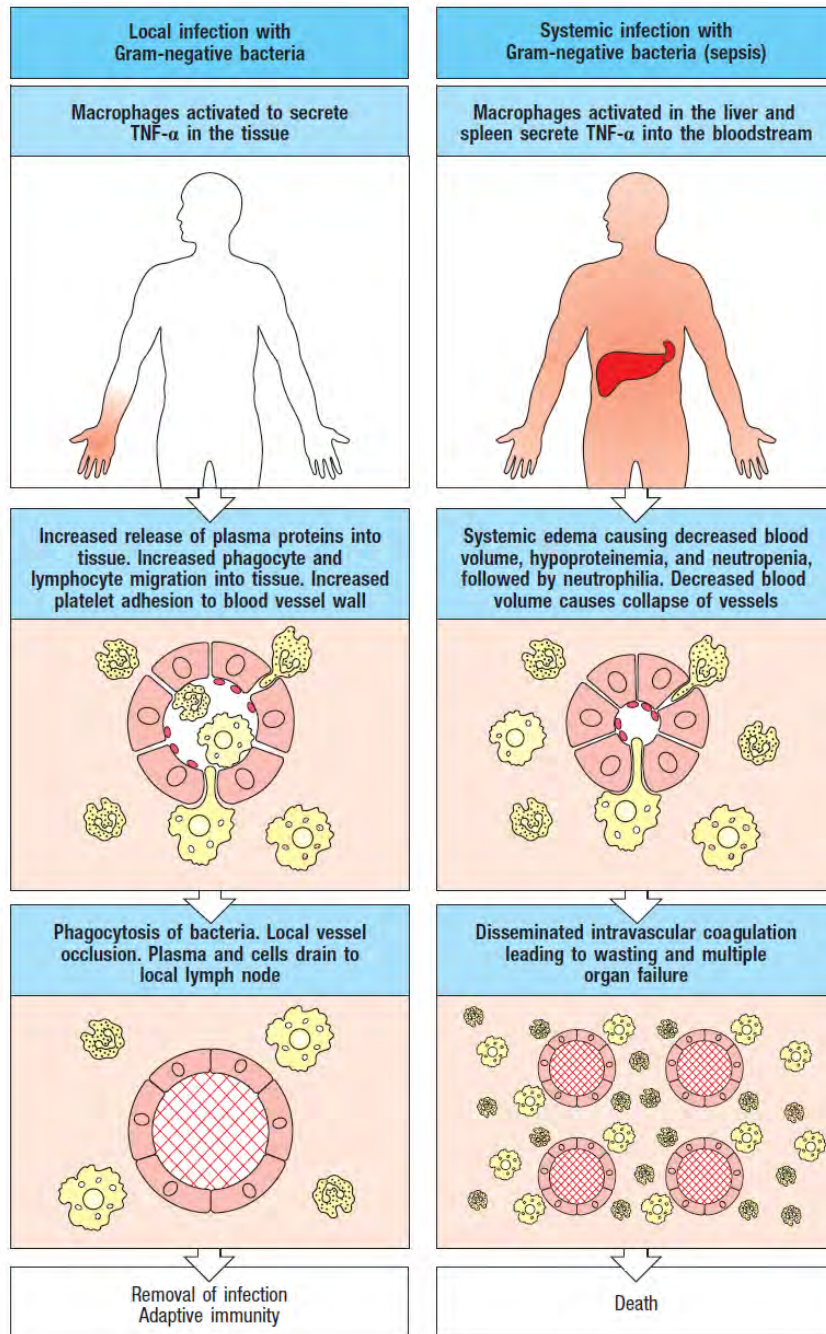
Számos betegséget a bakteriális toxinok okoznak

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 α -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- α → Erek permeabilitásának fokozása

Szisztémás ödéma, csökkent vértérfogat, erek összeesése

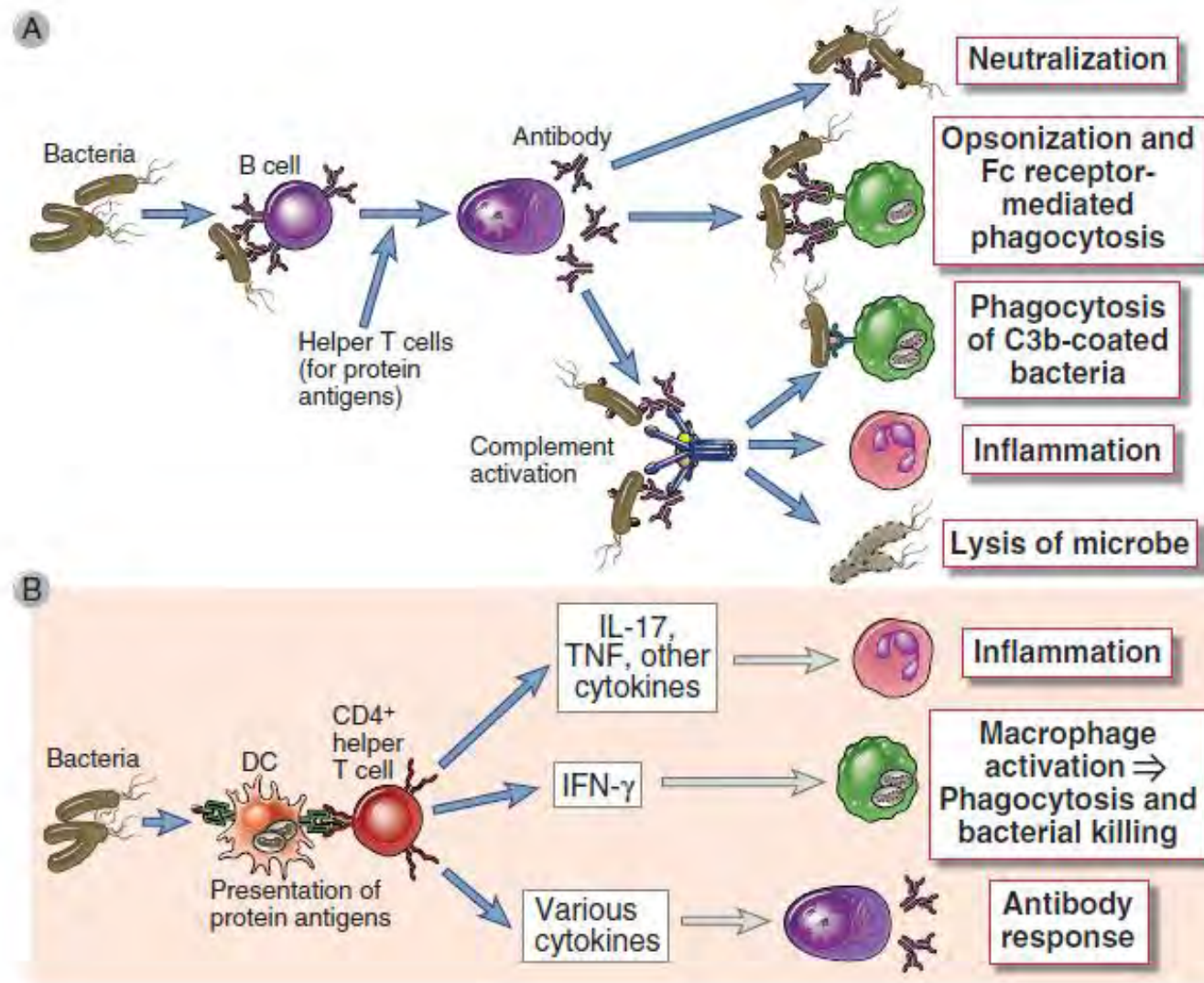
→ Vérlemezke aktiváló faktor termelése az endotél sejtek által
→véralvadás, a torlasz korlátozza a plazma szivárgását & fertőzés terjedését

Disszeminált intravaszkuláris koaguláció, több szervet érintő elégtelenség

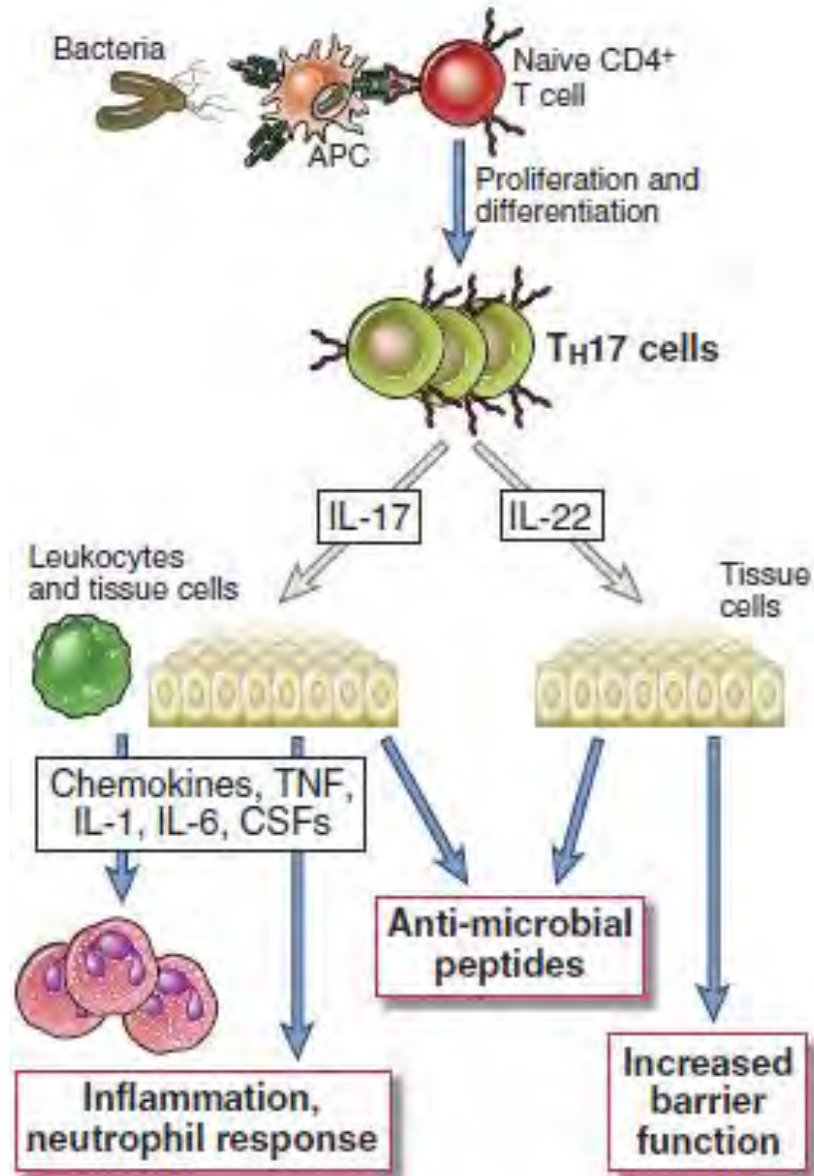
DIC: Disszeminált intravaszkuláris koaguláció



Az extracelluláris baktériumok elleni adaptív immunválaszok



A TH17 sejtek funkciói



Extracelluláris baktériumok menekülési mechanizmusai

Antigén variabilitás

Fagocitózis gátlása

A komplement-függő sejtlyzisz gátlása

Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése

Az IgA ellenanyagok lebontása

Szuperantigének termelése

A *Streptococcus pneumoniae* elleni immunvédelem szerotípus-specifikus

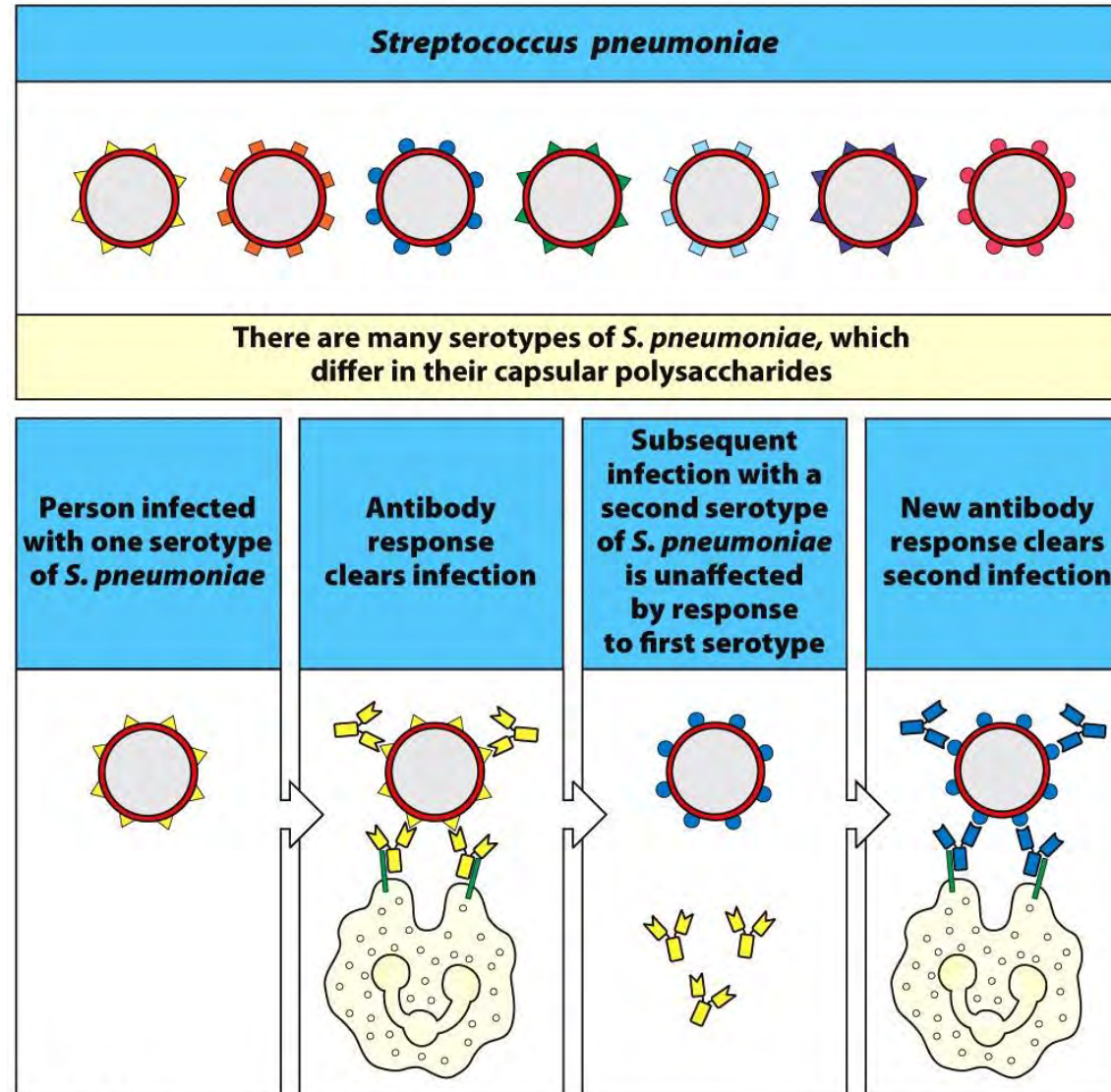
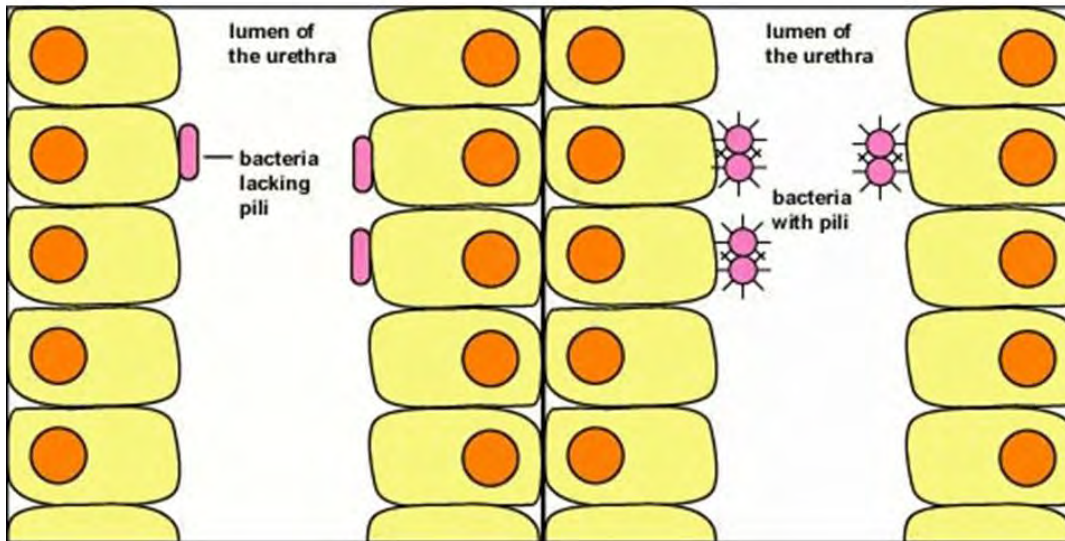
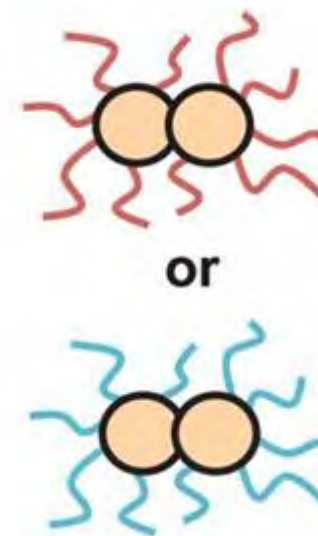
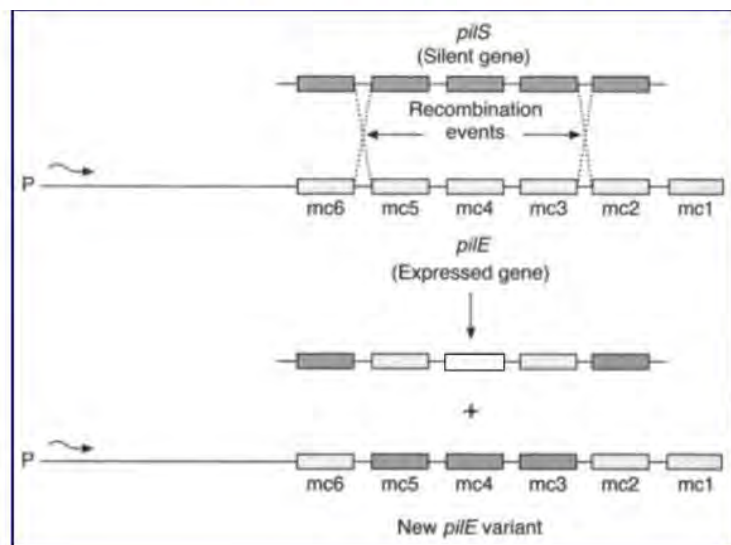


Figure 11.1 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Pilin antigén variációk kialakulása (*Neisseria gonorrhoeae*)



A pilusok segítik a baktériumok
kötődését a hámsejtekhez



Homológ rekombináció

Extracelluláris baktériumok menekülési mechanizmusai

Antigén variabilitás

Fagocitózis gátlása

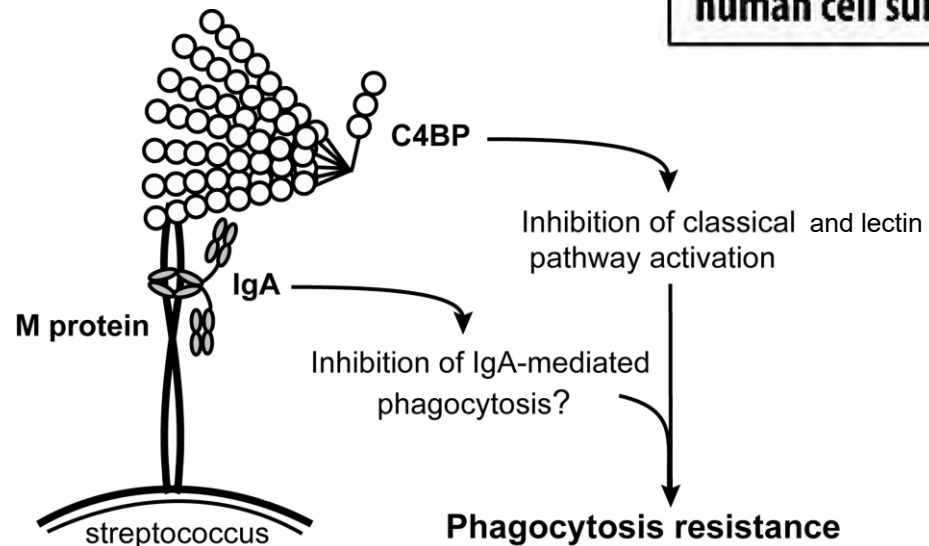
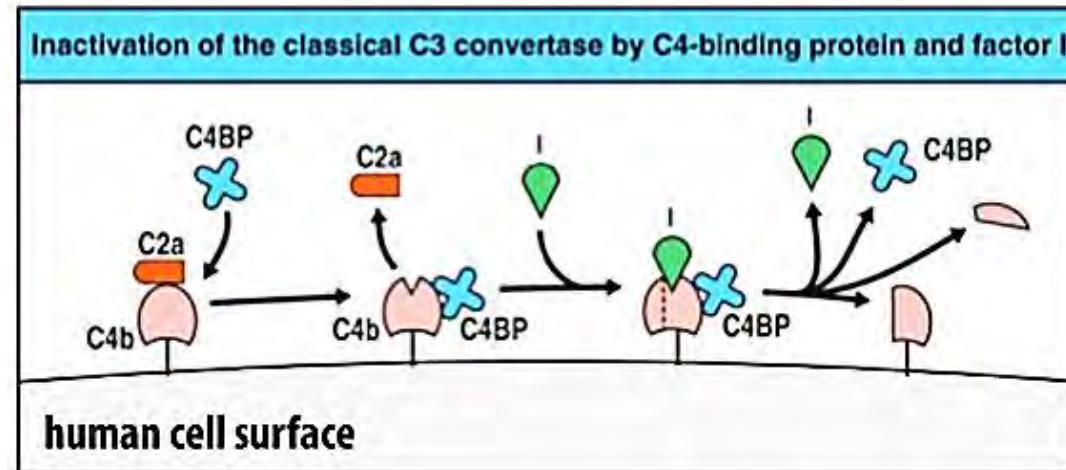
A komplement-függő sejtlyzisz gátlása

Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése

Az IgA ellenanyagok lebontása

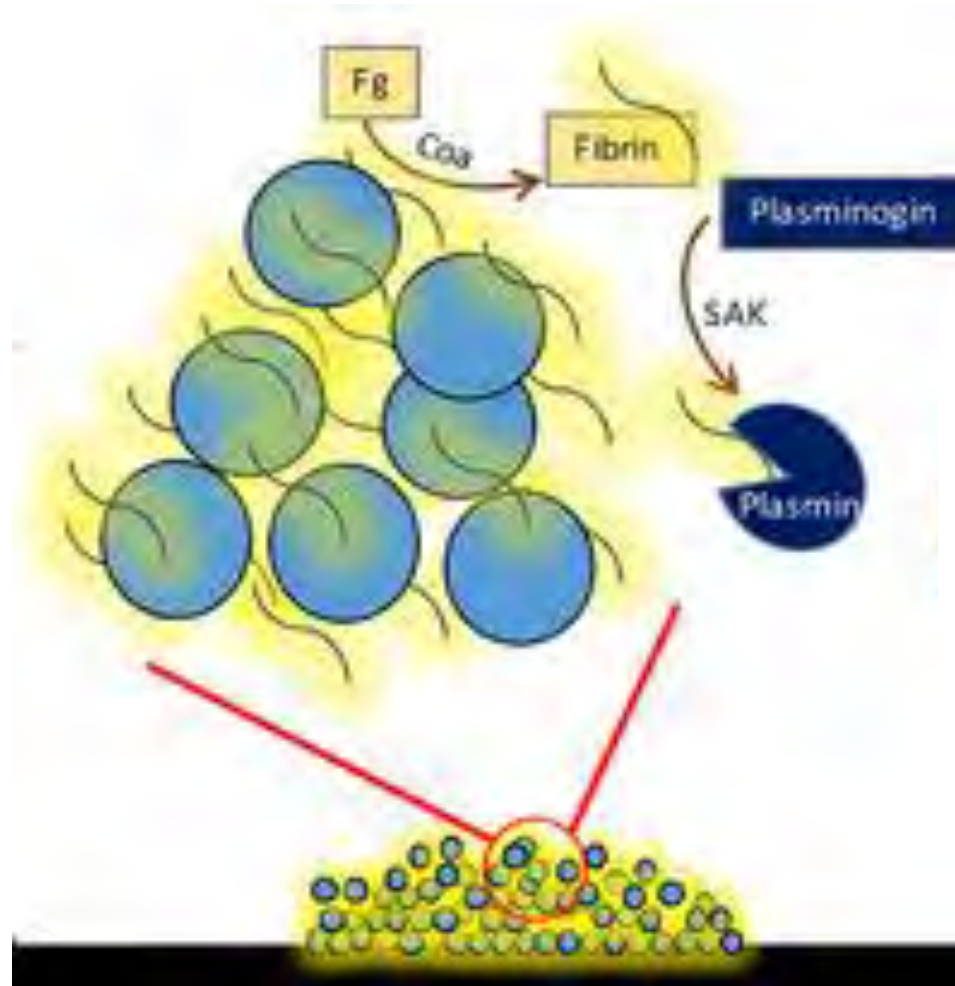
Szuperantigének termelése

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

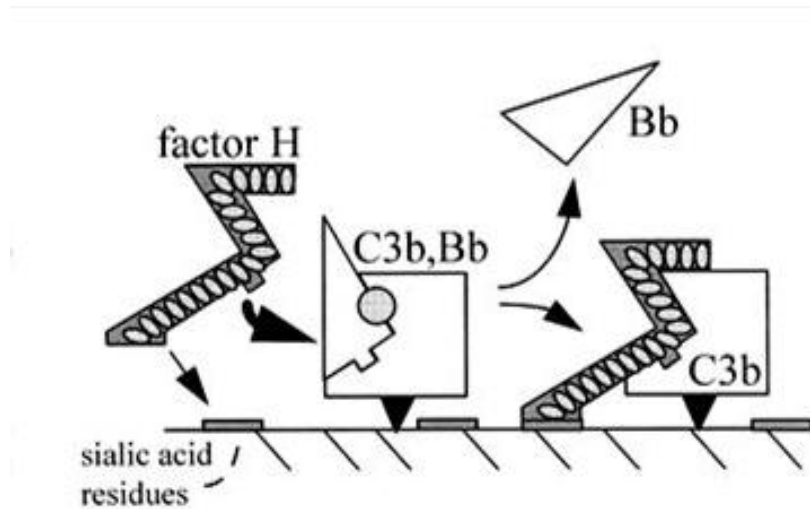
A komplement-függő sejtlízis gátlása

Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése

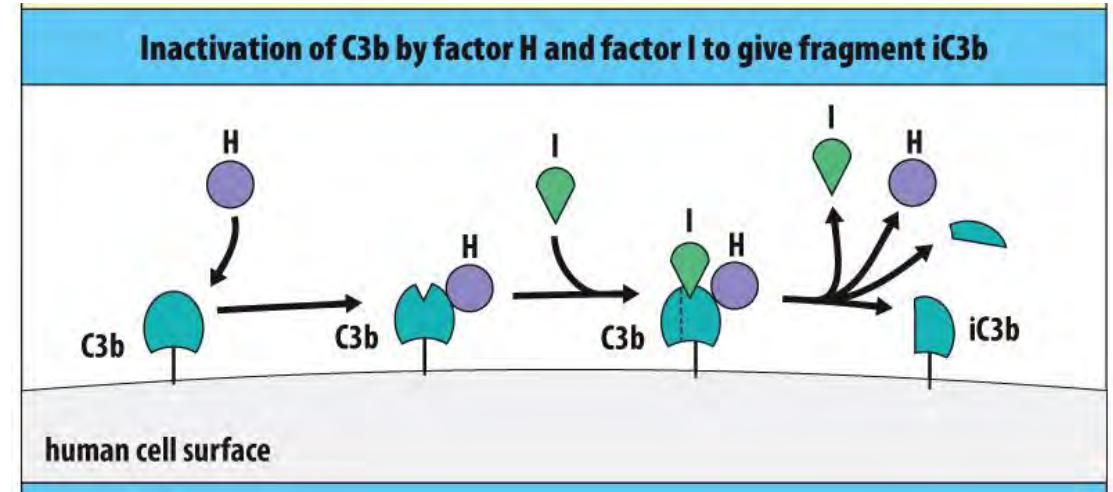
Az IgA ellenanyagok lebontása

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

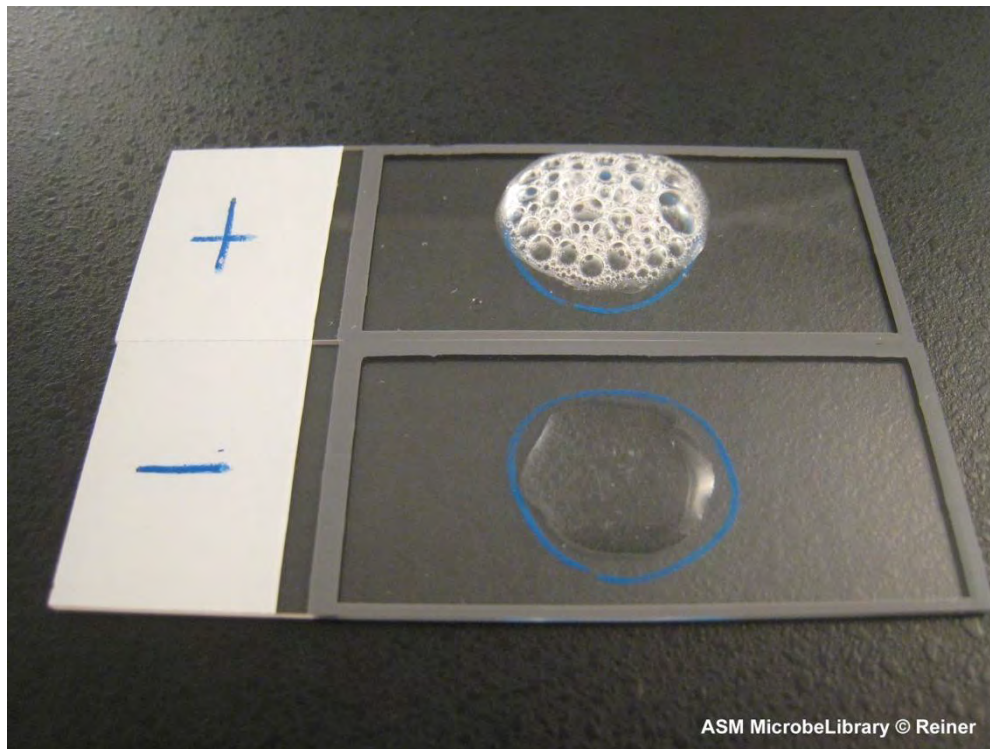
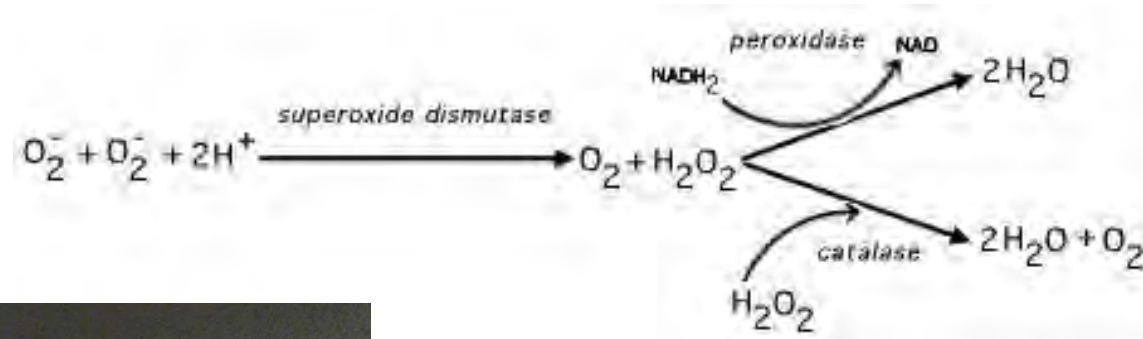
A komplement-függő sejtlízis gátlása

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

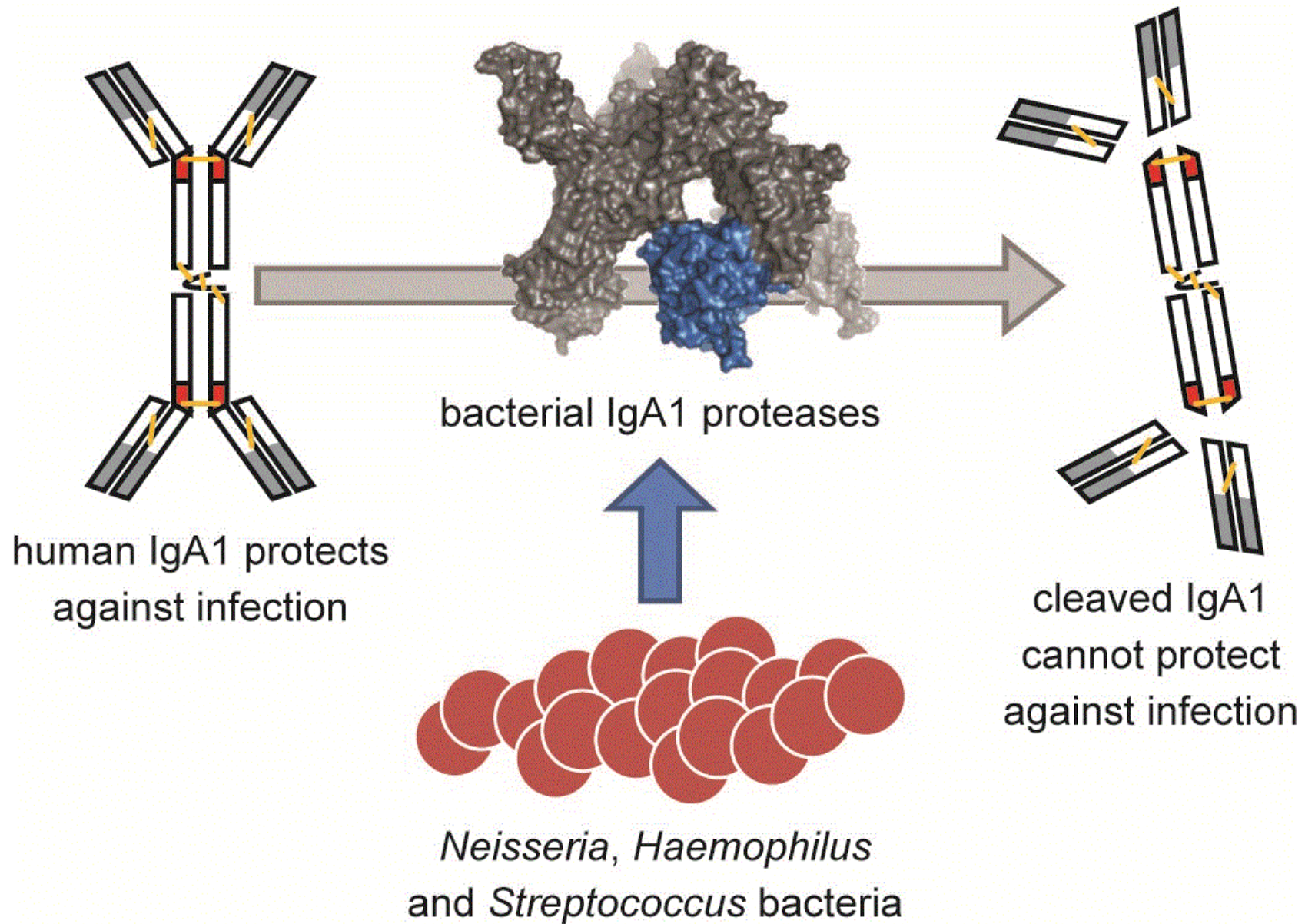
Fagocitózis gátlása

A komplement-függő sejtlyzisz gátlása

Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése

Az IgA ellenanyagok lebontása

Szuperantigének termelése



Extracelluláris baktériumok menekülési mechanizmusai

Antigén variabilitás

Fagocitózis gátlása

A komplement-függő sejtlízis gátlása

Reaktív oxigén intermedierek semlegesítése

Az IgA ellenanyagok lebontása

Szuperantigének termelése

A bakteriális szuperantigének aktiválják a $CD4^+$ T sejteket az MHC-II molekula $\alpha:\beta$ T sejt receptorral és CD28 kostimulációs molekulával való keresztkötésével antigén peptid jelenléte nélkül

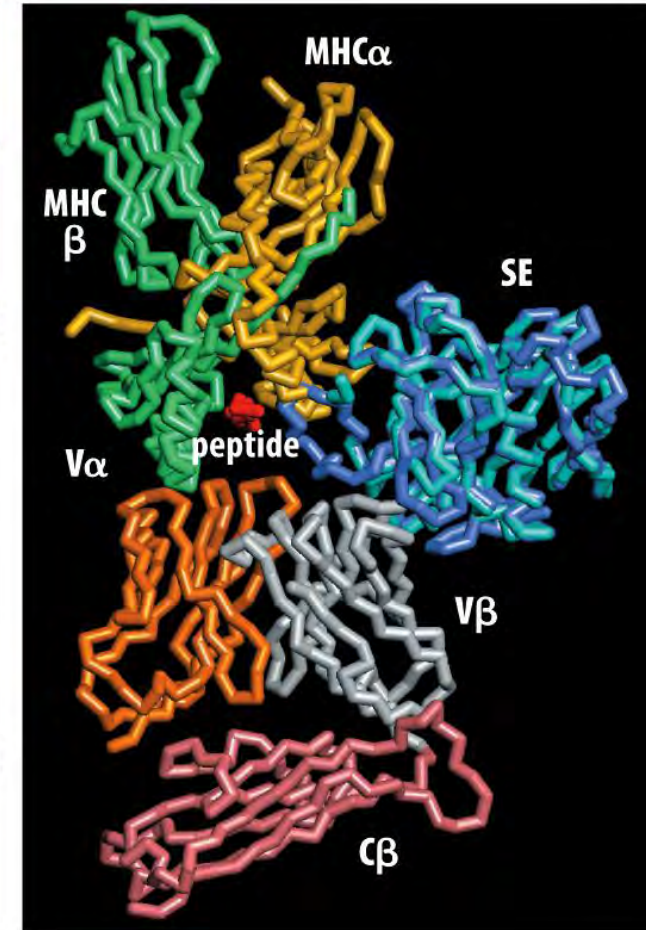
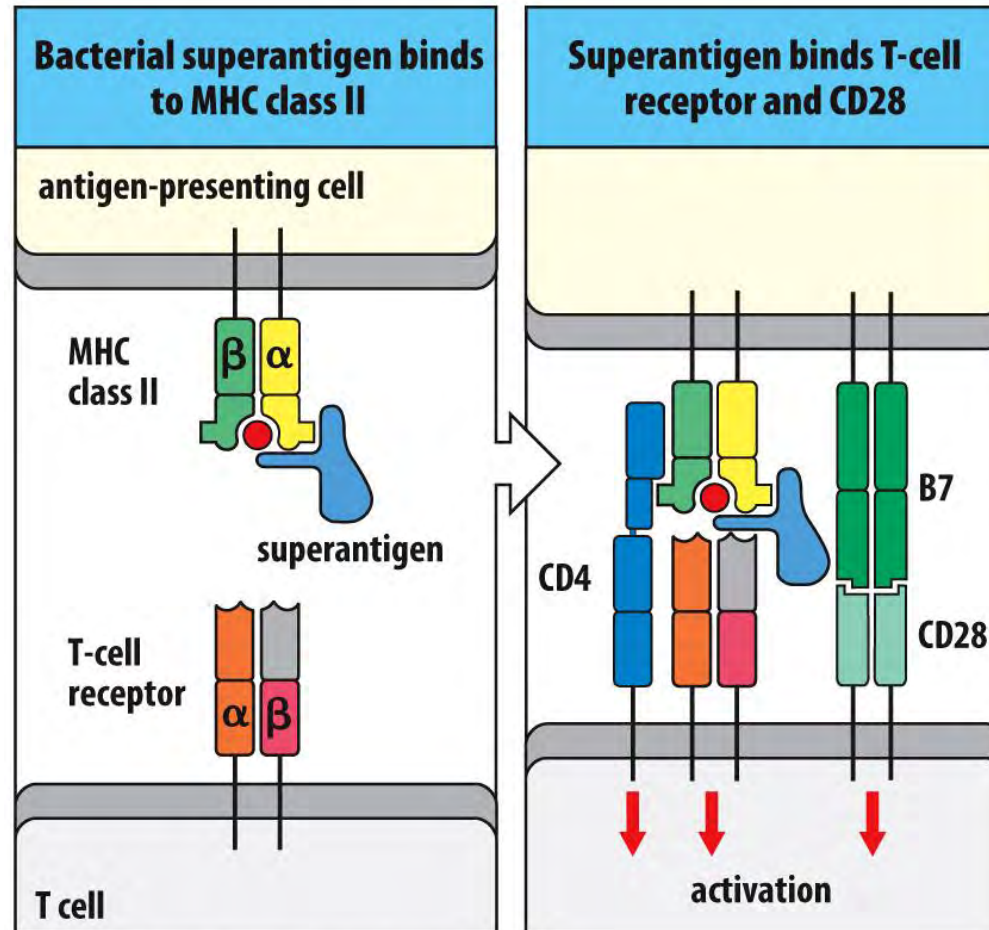
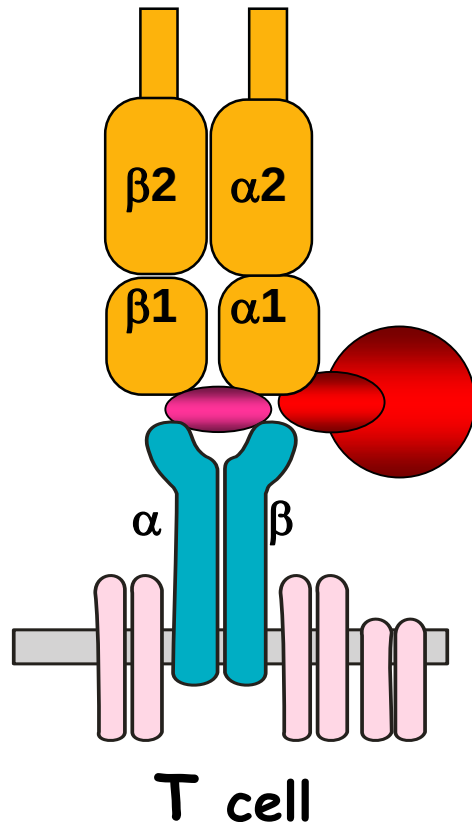


Figure 13.8 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

Az immunrendszer megtévesztése a szuperantigének által

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

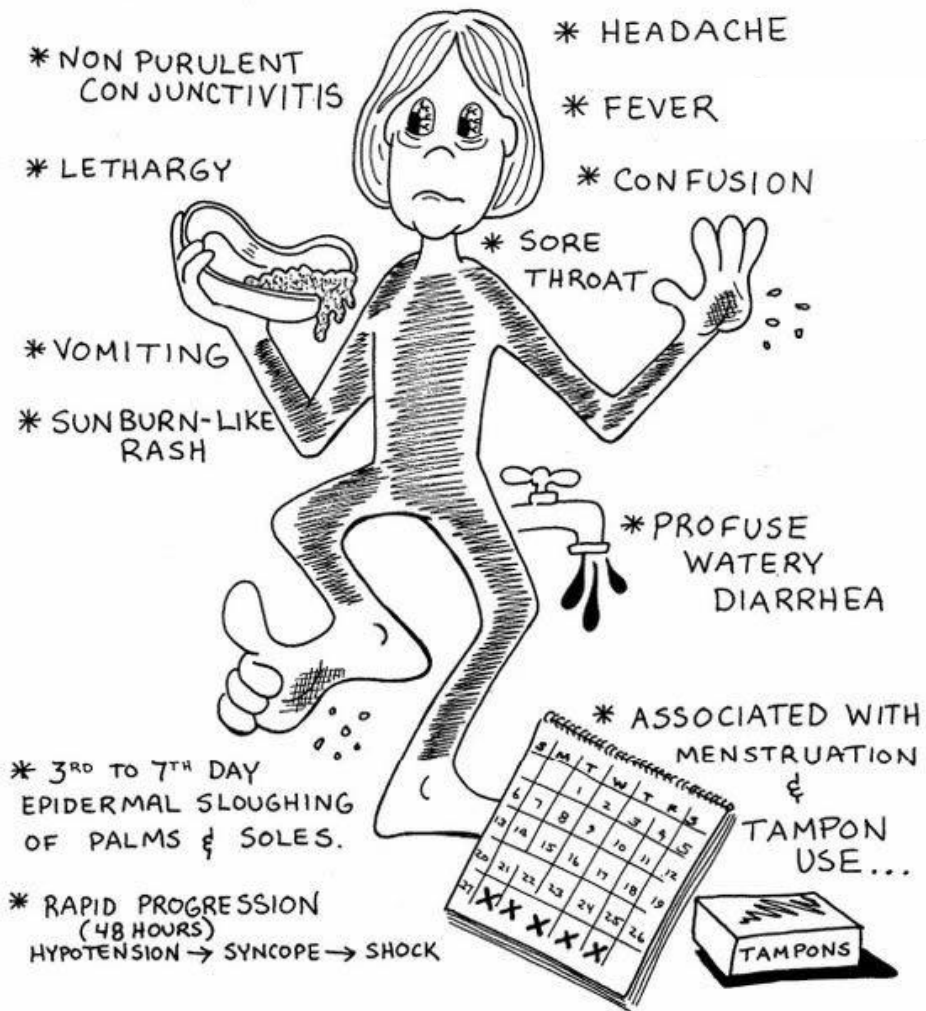
PROFESSZIONÁLIS APC



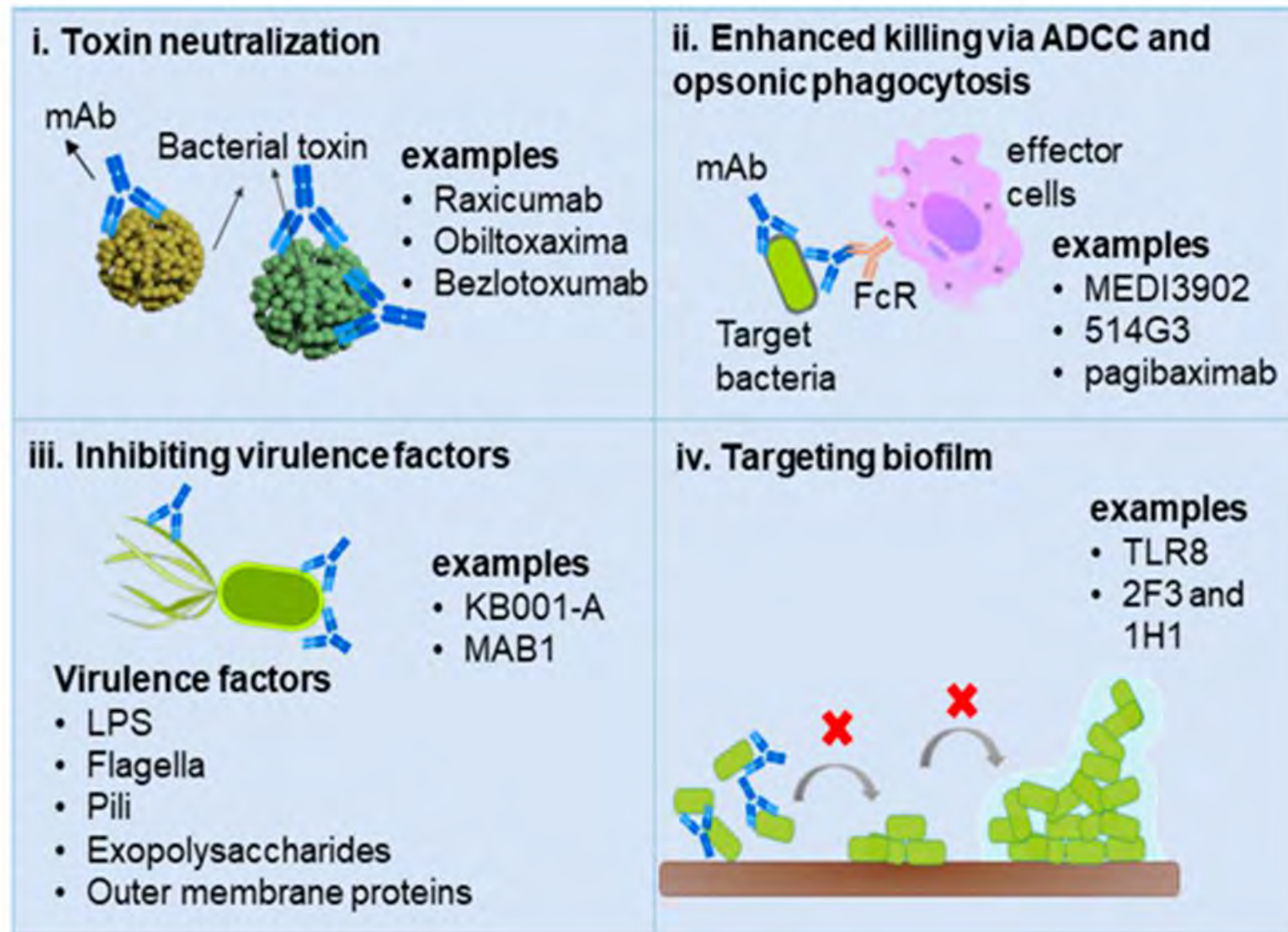
Specifikus antigén mimikálása

- Masszív, de hatástalan T sejt aktiváció és proliferáció specifikus antigén nélkül
- A CD4⁺ T sejtek 2 - 20%-a aktiválódik
- Citokinek túlzott termelése - IFN γ , IL-2, TNF- α
Szeptémás toxicitás - sokk

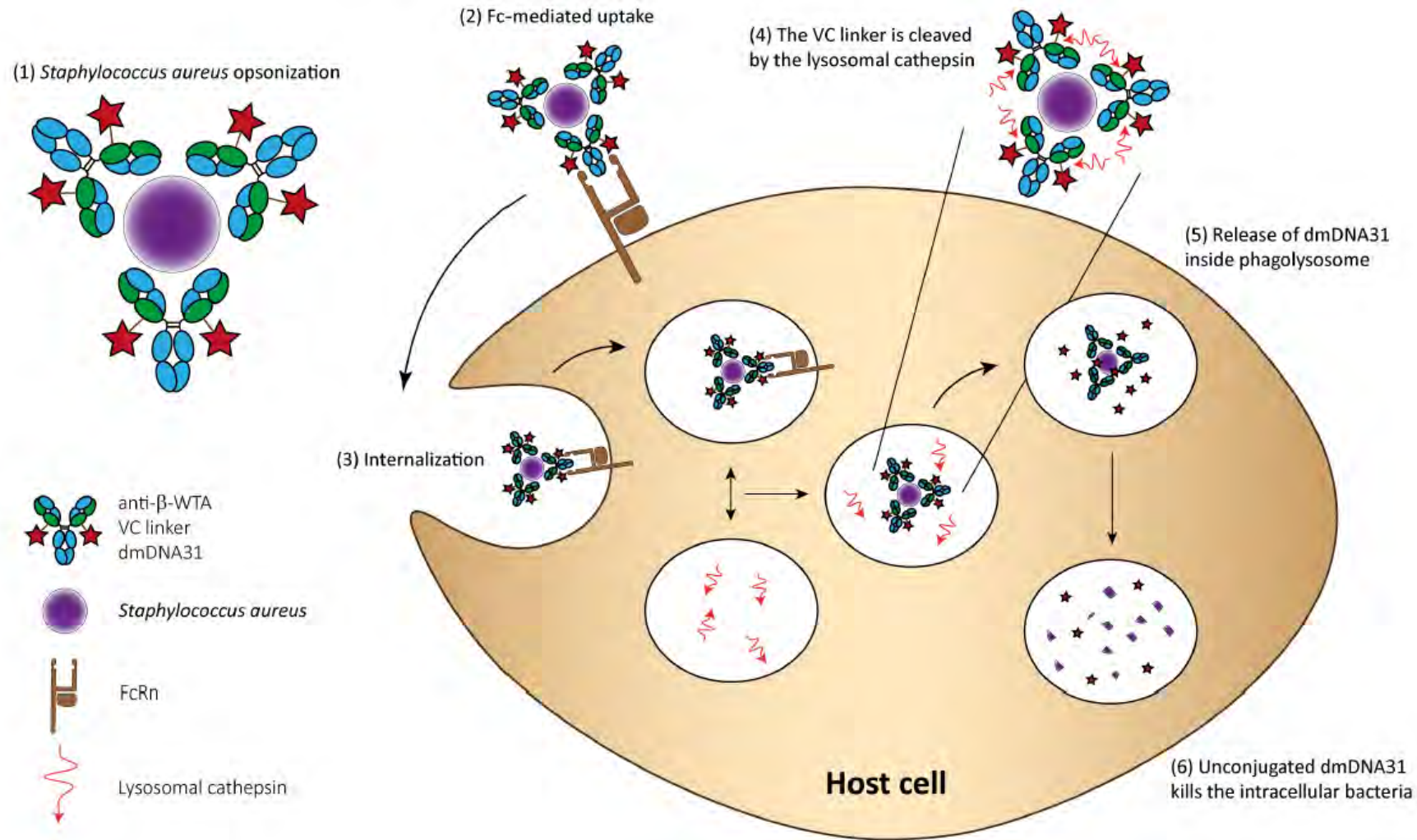
TOXIC SHOCK SYNDROME (TSS)



A monoklonális ellenanyagok hatásmechanizmusai



Ellenanyag-antibiotikum konjugátum



dmDNA31: 4-dimethylamino
piperidino-hydroxybenzoxazino
rifamycin

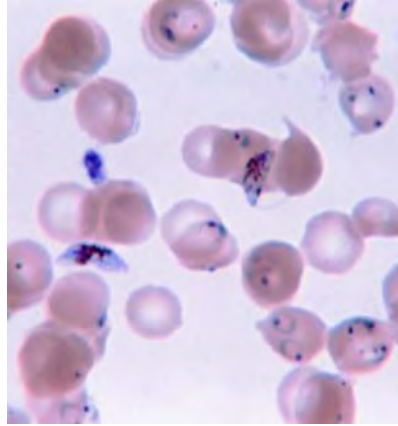
A PARAZITÁK ELLENI IMMUNVÁLASZOK

Immune Responses to Disease-Causing Parasites		
Parasite	Diseases	Principal Mechanisms of Protective Immunity
Protozoa		
<i>Plasmodium</i> species	Malaria	Antibodies and CD8 ⁺ CTLs
<i>Leishmania donovani</i>	Leishmaniasis (mucocutaneous disseminated)	CD4 ⁺ T _H 1 cells activate macrophages to kill phagocytosed parasites
<i>Trypanosoma brucei</i>	African trypanosomiasis	Antibodies
<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebiasis	Antibodies, phagocytosis
Metazoa		
<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.		

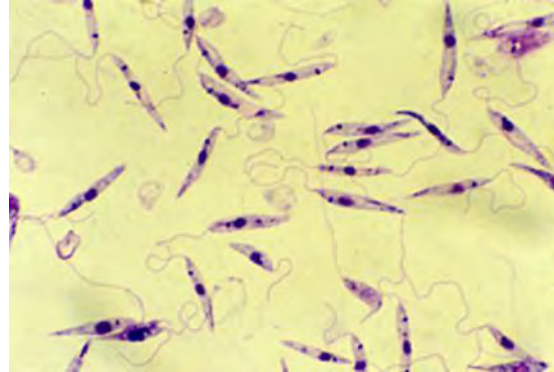
Toxoplasma gondii

Enterobius vermicularis

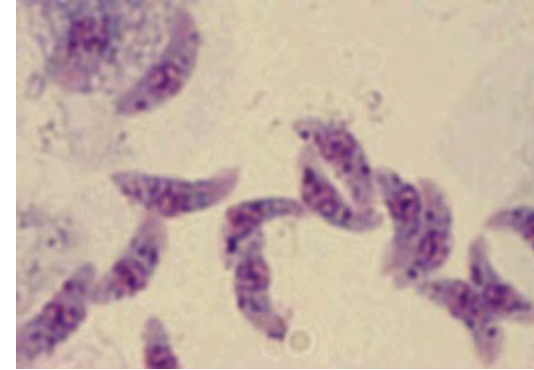
Egysejtes protozoa



Plasmodium (malaria)



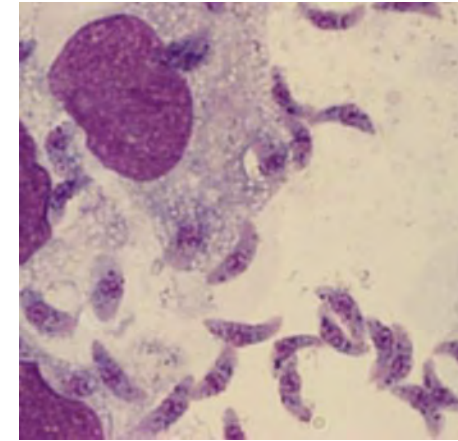
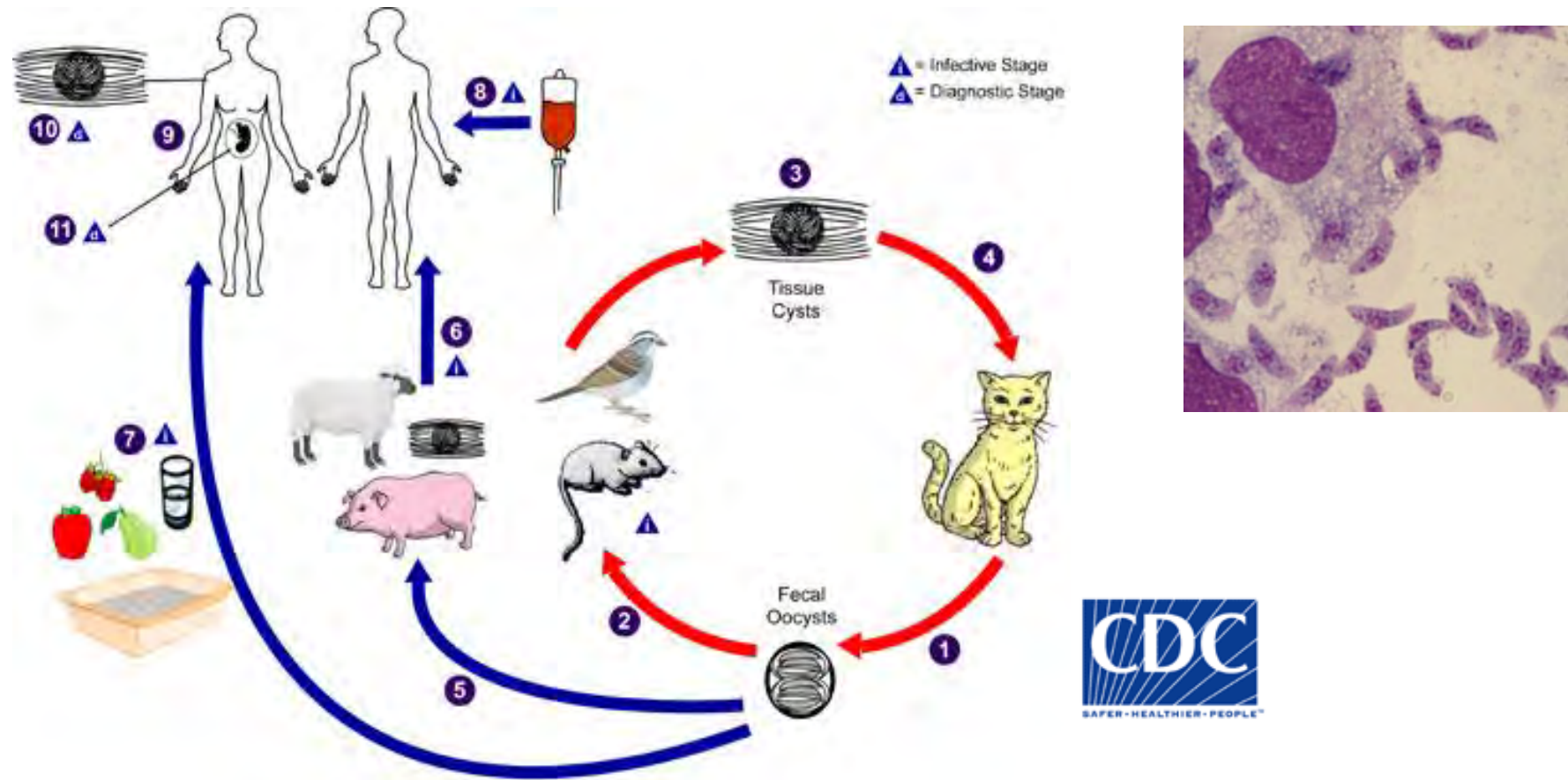
Leishmania



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 életciklusa



Immun válasz

Erős Th1 válasz

Effektor mechanizmus

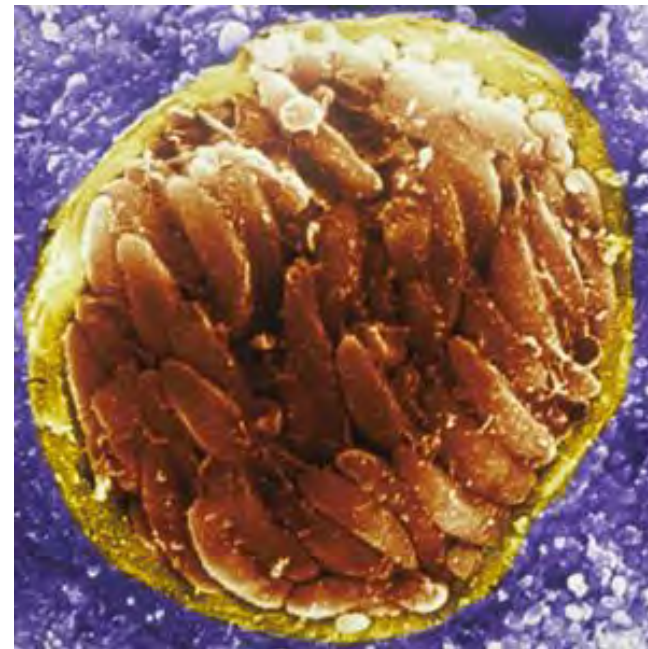
IFN- γ , TNF aktiválja a makrofágokat, neutrofileket, hogy megöljék a parazitákat

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)



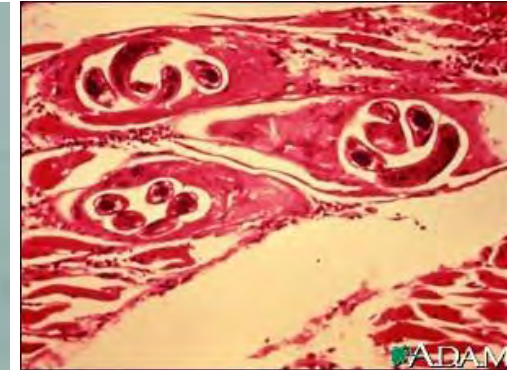
forrás: DJP Feruson/University of Oxford



Többsejtes paraziták (férgek)



Hal galandféreg- *Diphyllobothrium latum*



Borsóféreg - *Trichinella spiralis*

A fagocitózishoz túl nagyok

Immun válasz

2-es típusú gyulladás

Effektor mechanizmus

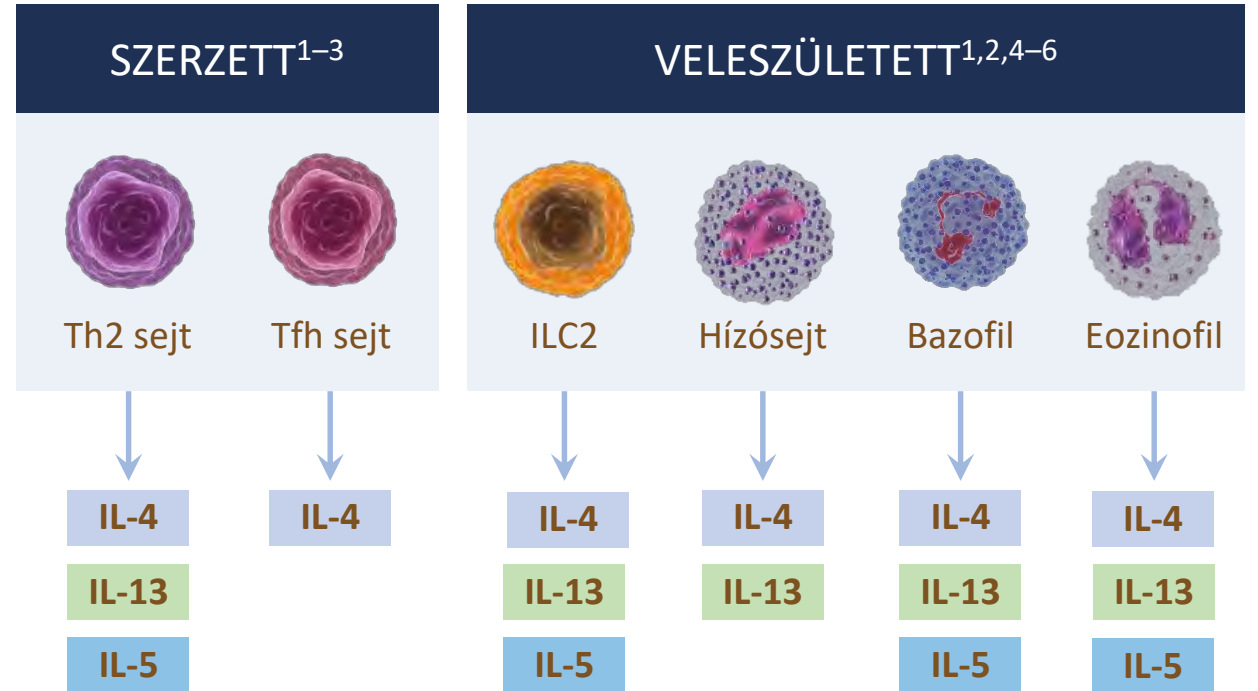
Eozinofilek megölik a
parazitákat (ADCC fajta)

A 2-es típusú gyulladás meghatározó sejtjei és citokinjei

Th2 sejtek által termelt citokinek meghatározóak a 2. típusú gyulladásban¹

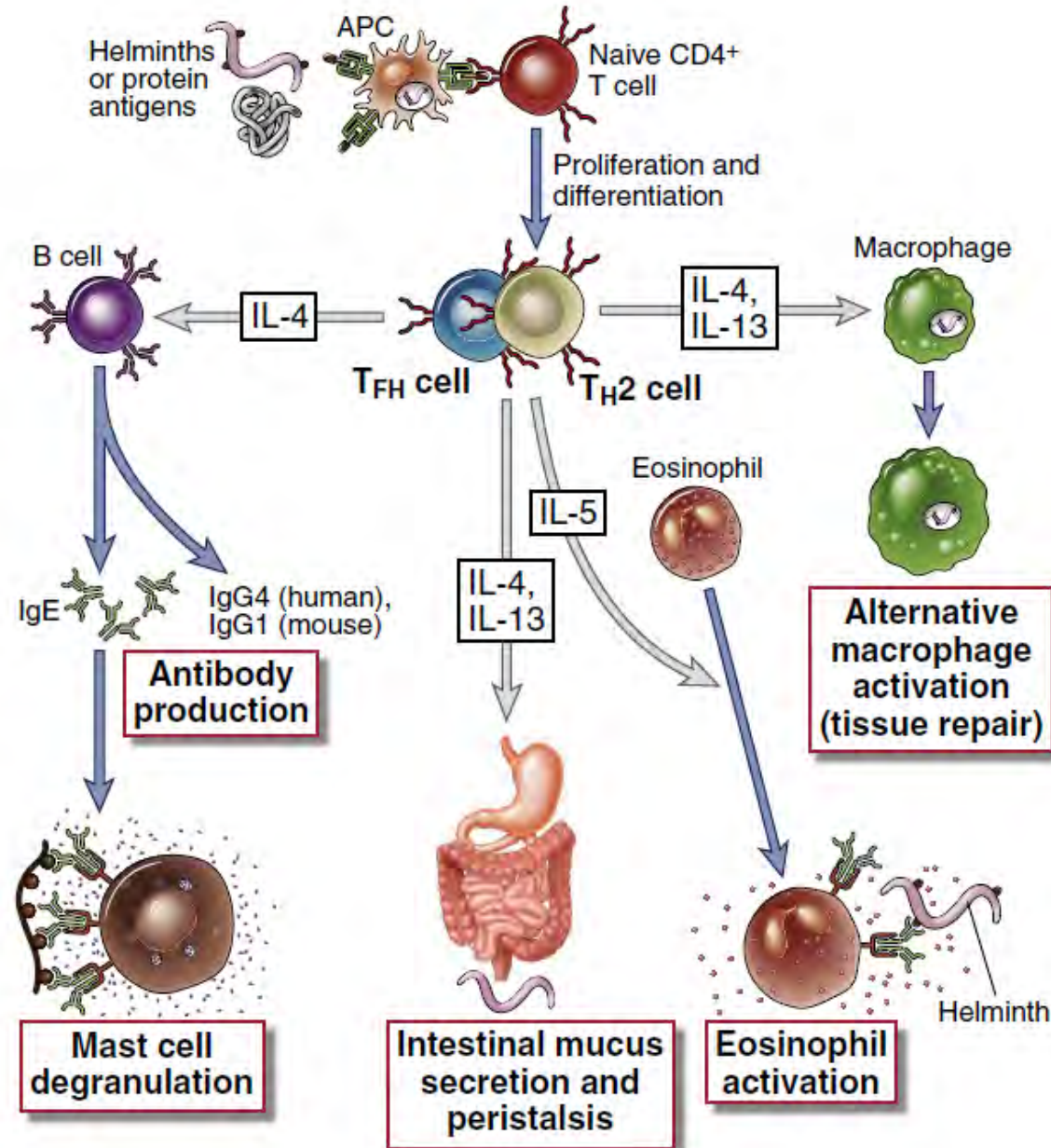
A veleszületett immunitás sejtjei is képesek IL-4, IL-13 és IL-5 termelésére¹

Mind a szerzett, mind a veleszületett immunitás sejtjei termelik a 2. típusú gyulladás kialakulásában kulcsfontosságú citokineket¹



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

A „Th2 citokinek” funkciói



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 ₄ , D ₄ , and E ₄	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

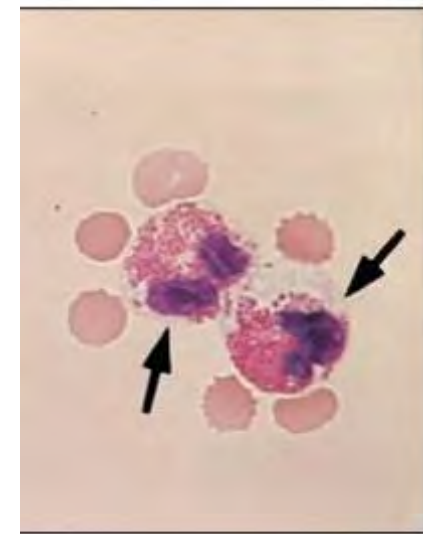


Figure 12.9 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

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



Paraziták menekülési mechanizmusai

- Gyenge antigenitás
- Privilegizált struktúrák az immunrendszerrel izolálva (ciszta)
- Intracelluláris életsiklus (*Leishmania*, *Toxoplasma*)
- Fagoszóma és lizoszóma fúzió gátlása (*Toxoplasma*)
- Komplement (DAF) szerű struktúrák

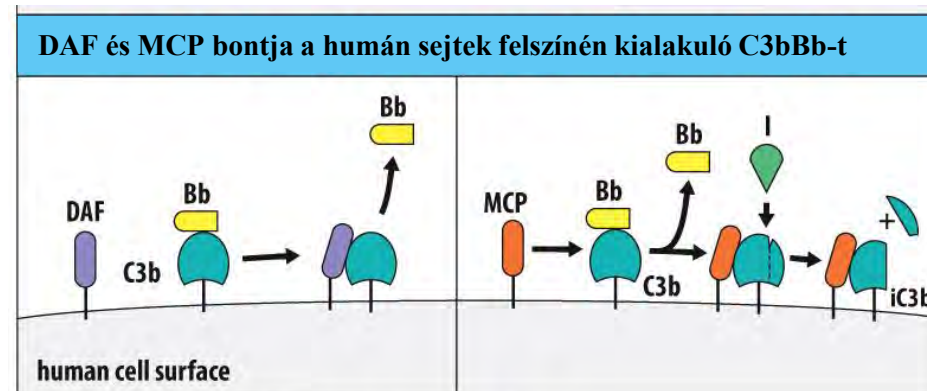


Figure 2.9 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!