

INTRACELLULÁRIS PATOGÉNEK ELLENI IMMUNVÁLASZ

Bácsi Attila
etele@med.unideb.hu

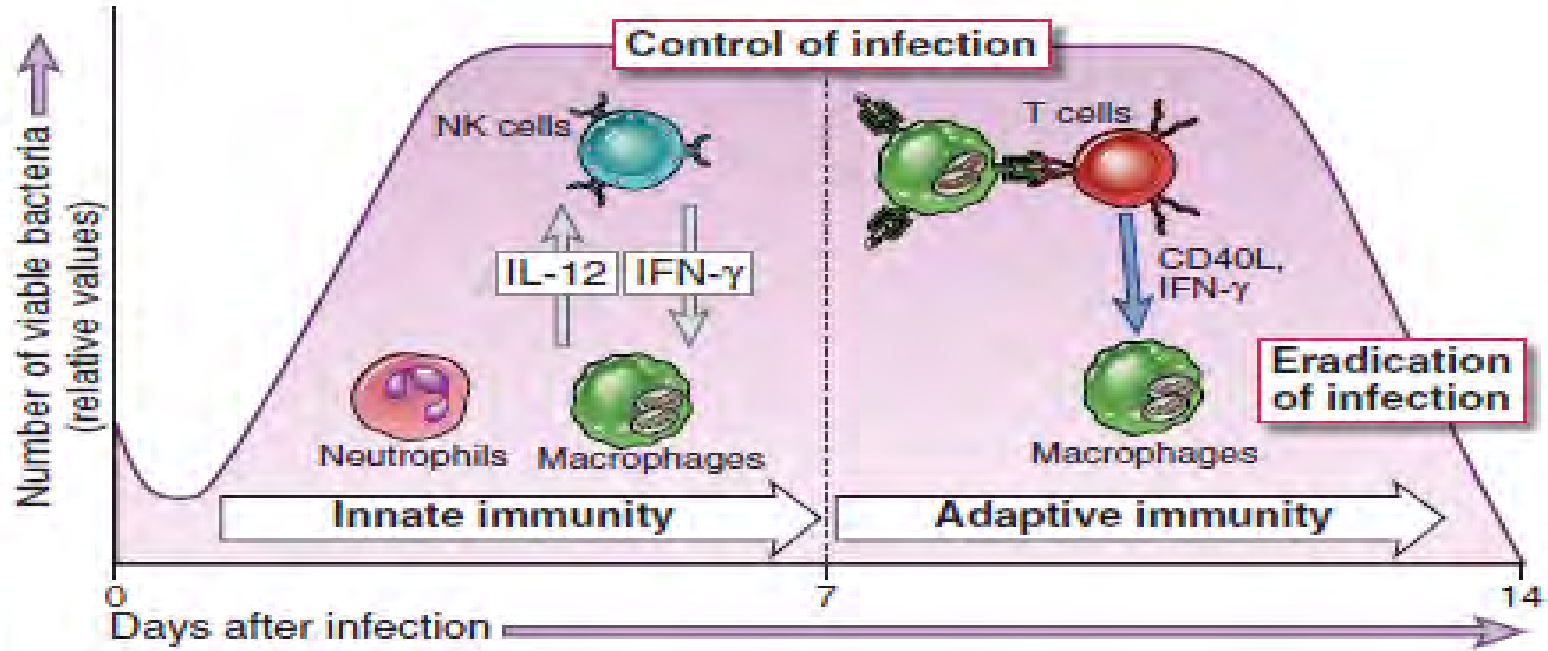
Debreceni Egyetem, ÁOK
Immunológiai Intézet

INTRACELLULÁRIS BAKTÉRIUMOK ELLENI IMMUNVÁLASZ

Példák intracelluláris baktériumokra

Microbe	Examples of Human Diseases	Mechanisms of Pathogenicity
Intracellular Bacteria		
<i>Mycobacteria</i>	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

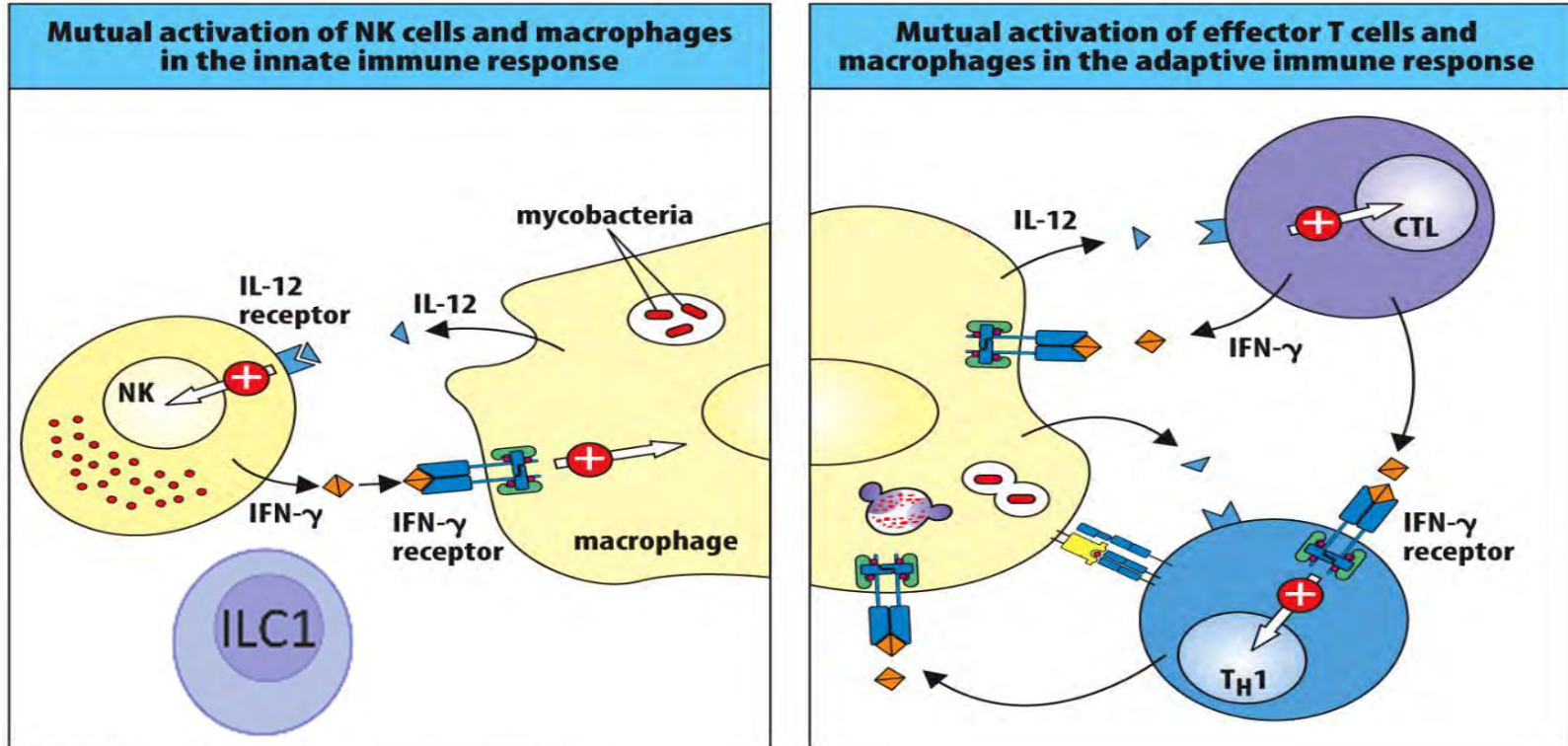
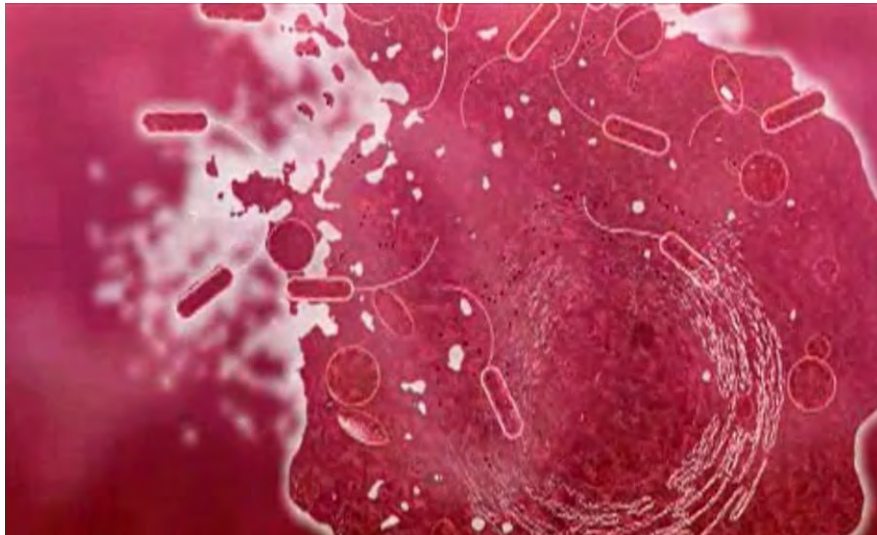
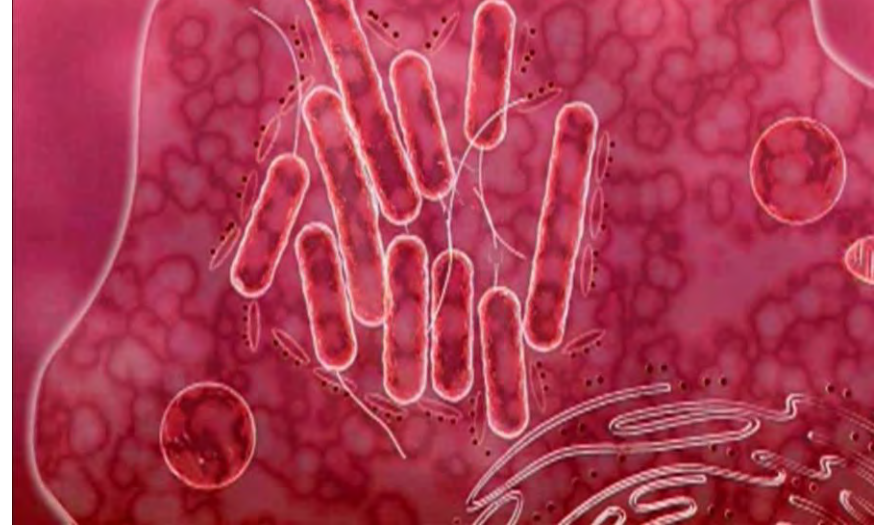
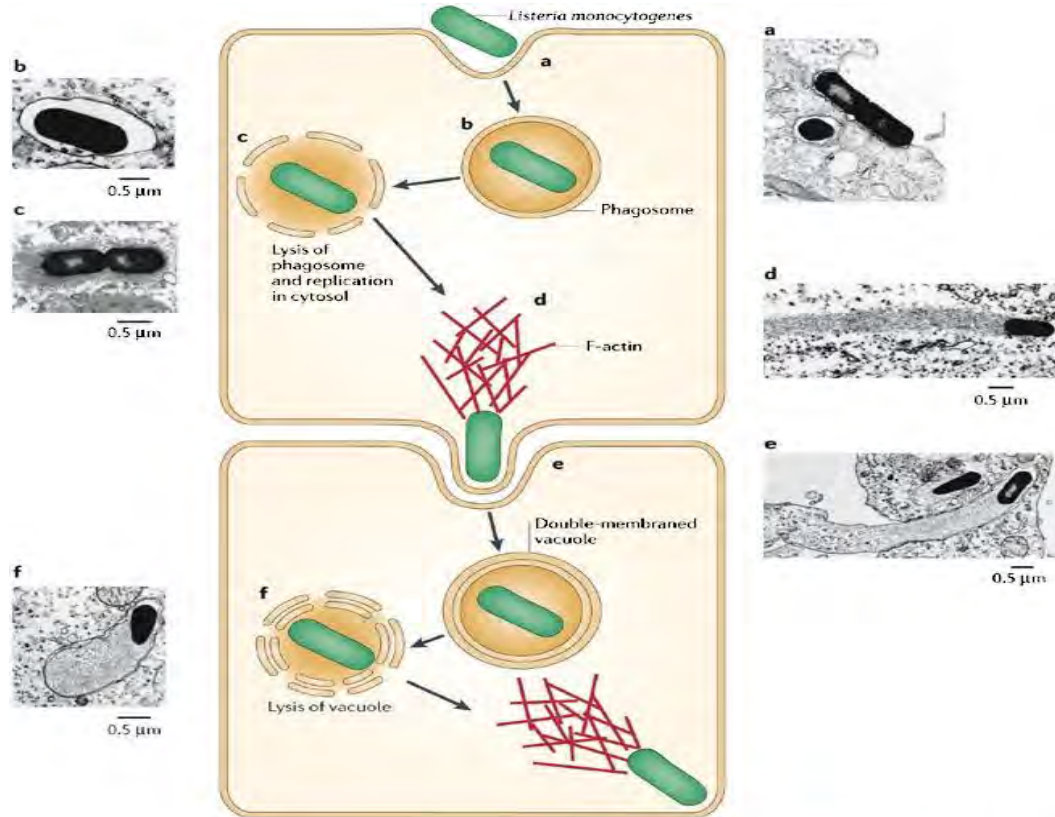


Figure 13.18 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

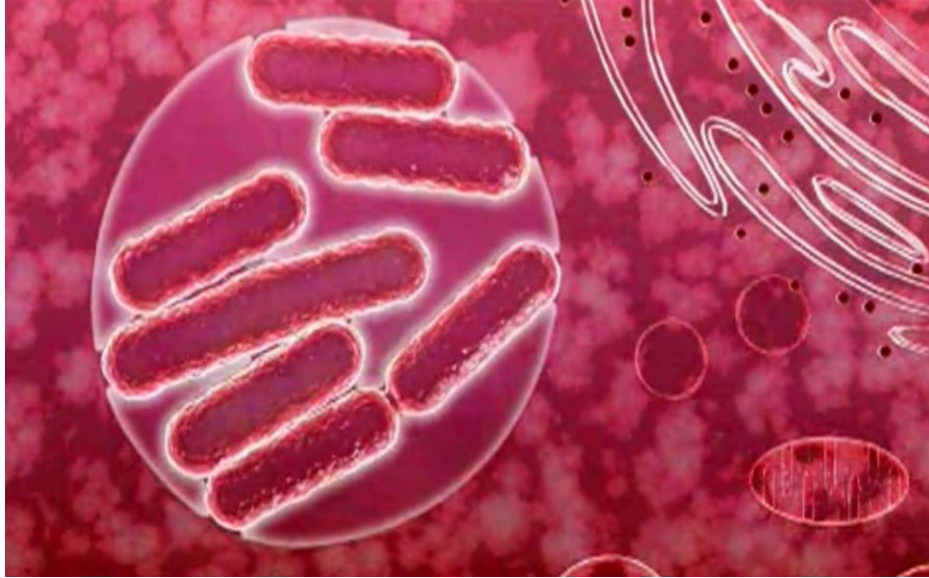


Legionella pneumophila

Listeria monocytogenes

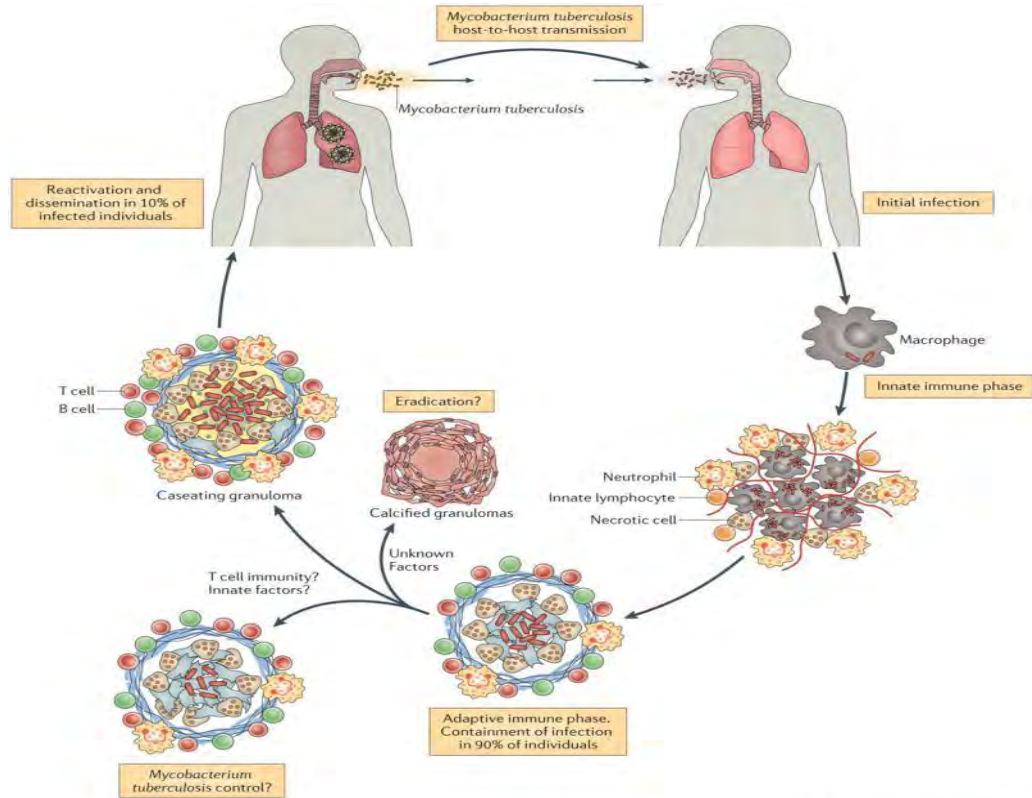


Mycobacterium tuberculosis

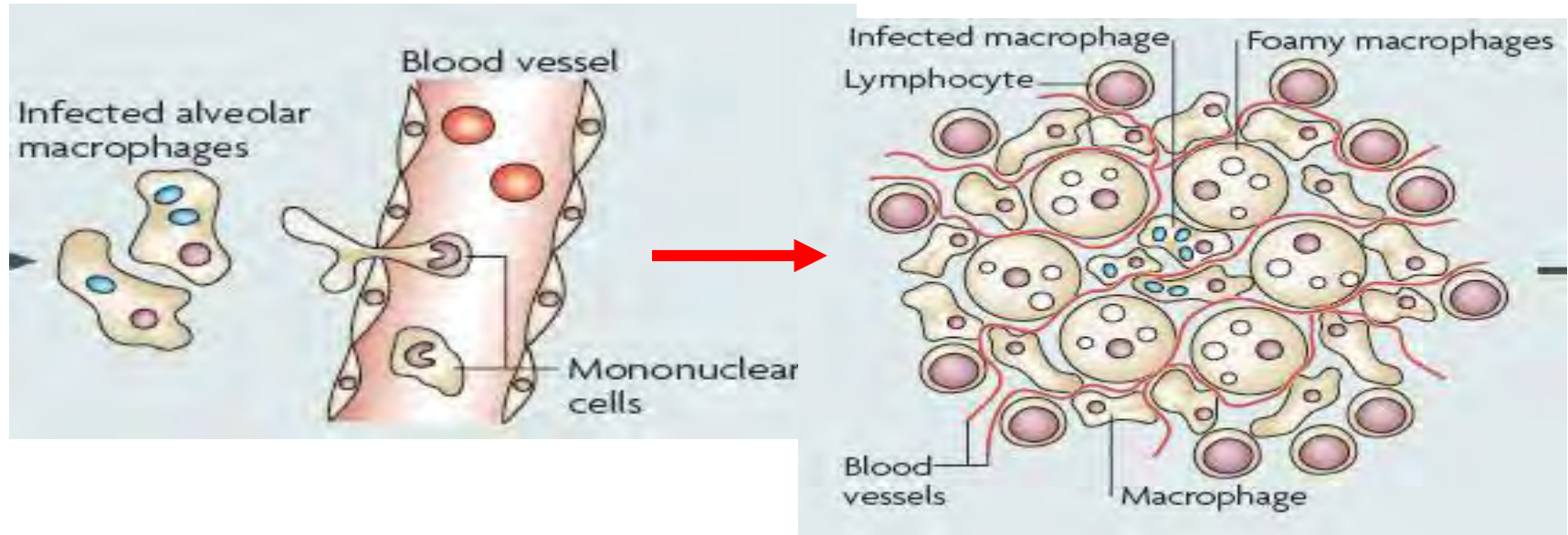


Gátlódik a fagolizoszómák savasodása

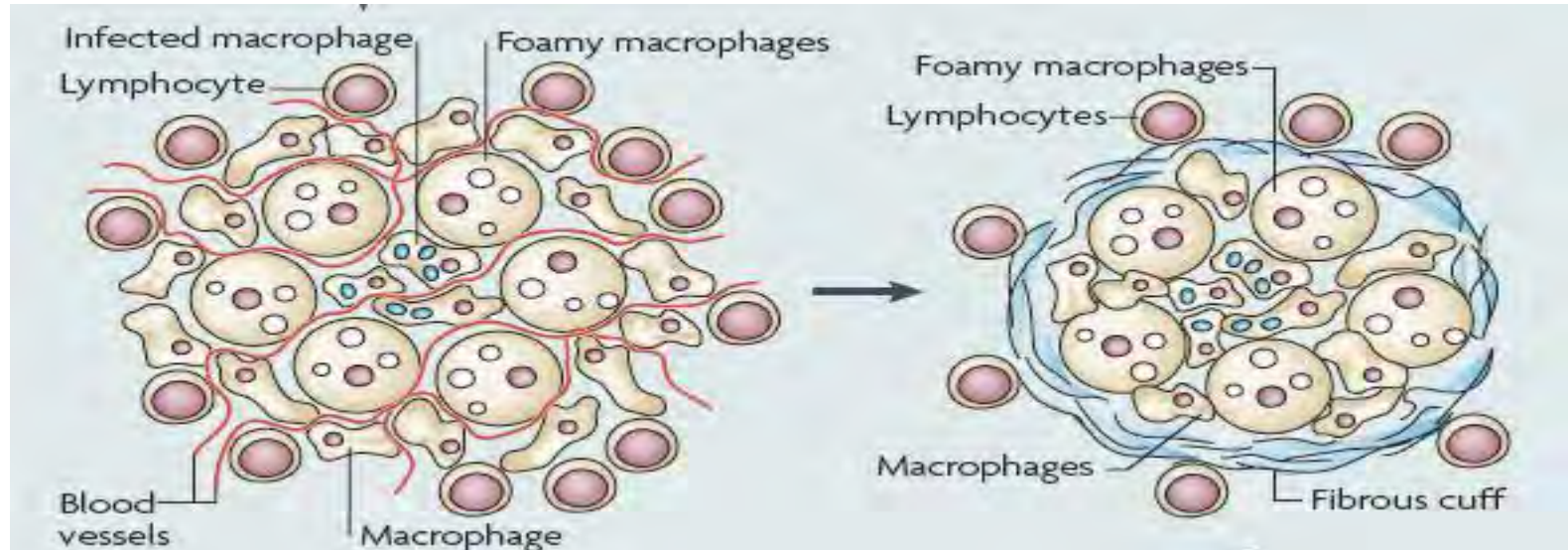
Mycobacterium tuberculosis fertőzés

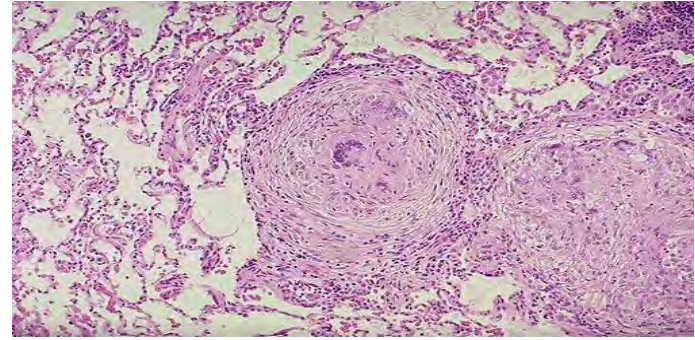
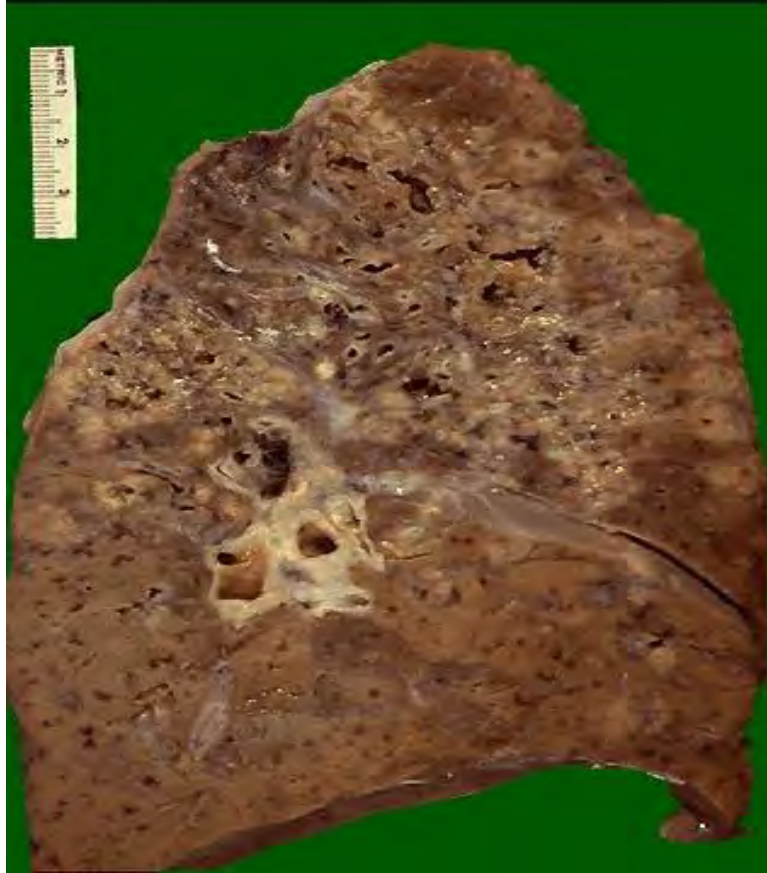


Nem fertőzött makrofágok és limfociták körülveszik a fertőzött sejteket

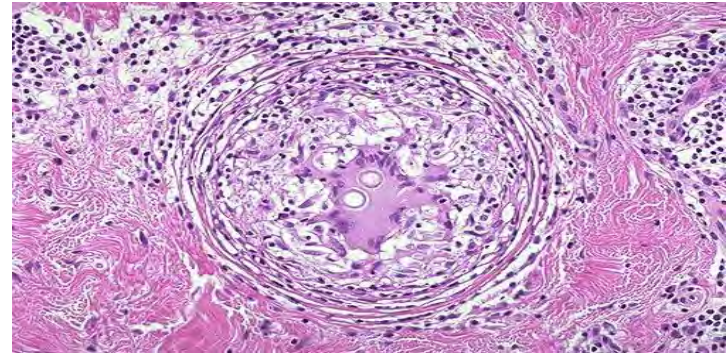


Az extracelluláris mátrix fehérjék „kalitkába” zárják a makrofágokat, amelyek ott hosszú ideig életben maradhatnak

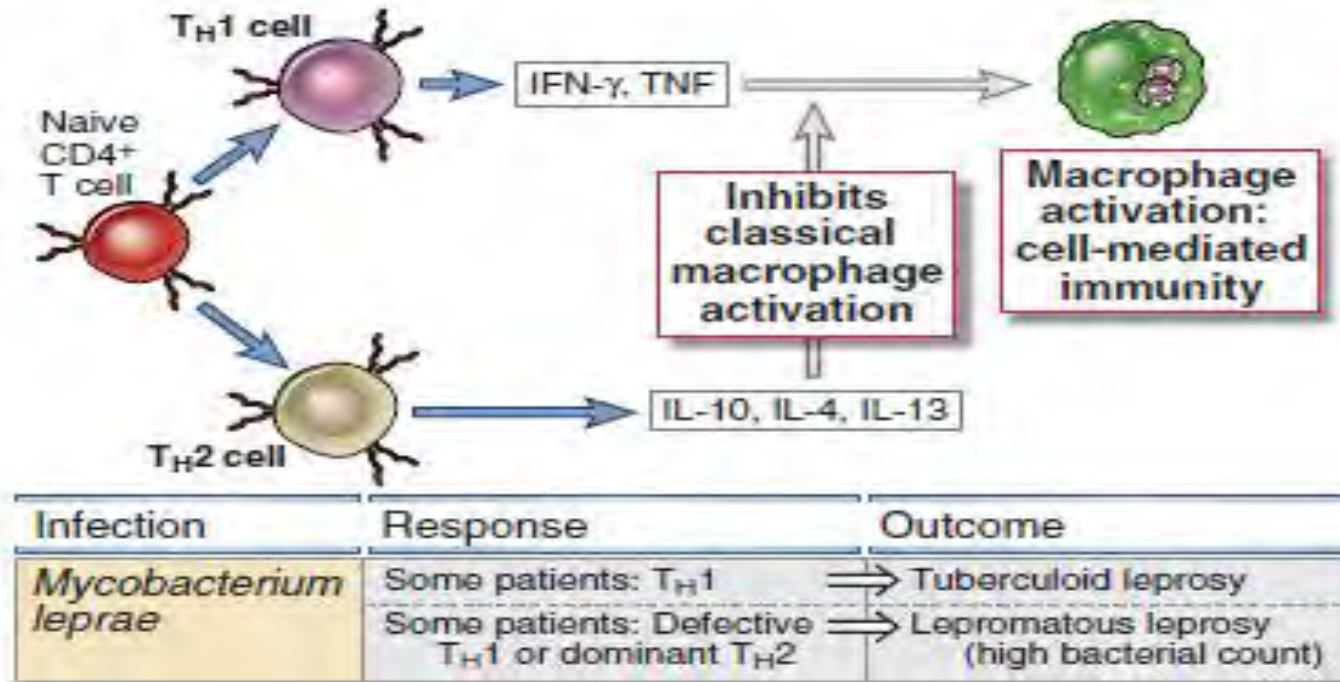




Pulmonáris tuberkulózis: Granulomatózus gyulladás, tipikusan **epithelioid makrofágok**, limfociták és fibroblastok részvétele, előfordulhat néhány neutrophil is.



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/környezetiileg meghatározott Th1/Th2

Az intracelluláris baktériumok immunválaszokat elkerülő 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

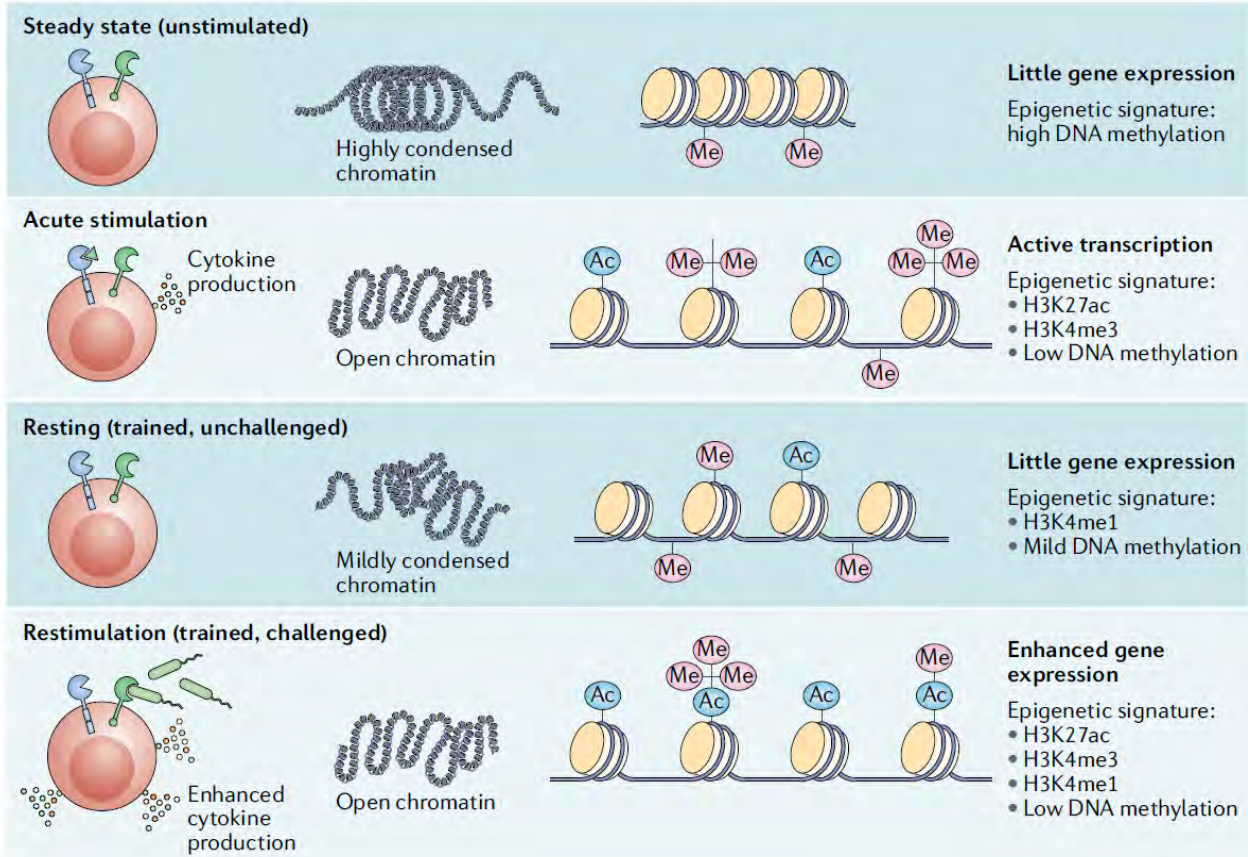
E. Nemes, H. Geldenhuys, V. Rozot, K.T. Rutkowski, F. Ratangee, N. Bilek, S. Mabwe, L. Makhetha, M. Erasmus, A. Toefy, H. Mulenga, W.A. Hanekom, S.G. Self, L.-G. Bekker, R. Ryall,* S. Gurunathan, C.A. DiazGranados, P. Andersen, I. Kromann, T. Evans, R.D. Ellis, B. Landry, D.A. Hokey, R. Hopkins, A.M. Ginsberg, T.J. Scriba, and M. Hatherill, for the C-040-404 Study Team†

reactogenicity profile of the BCG vaccine.²⁹ 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

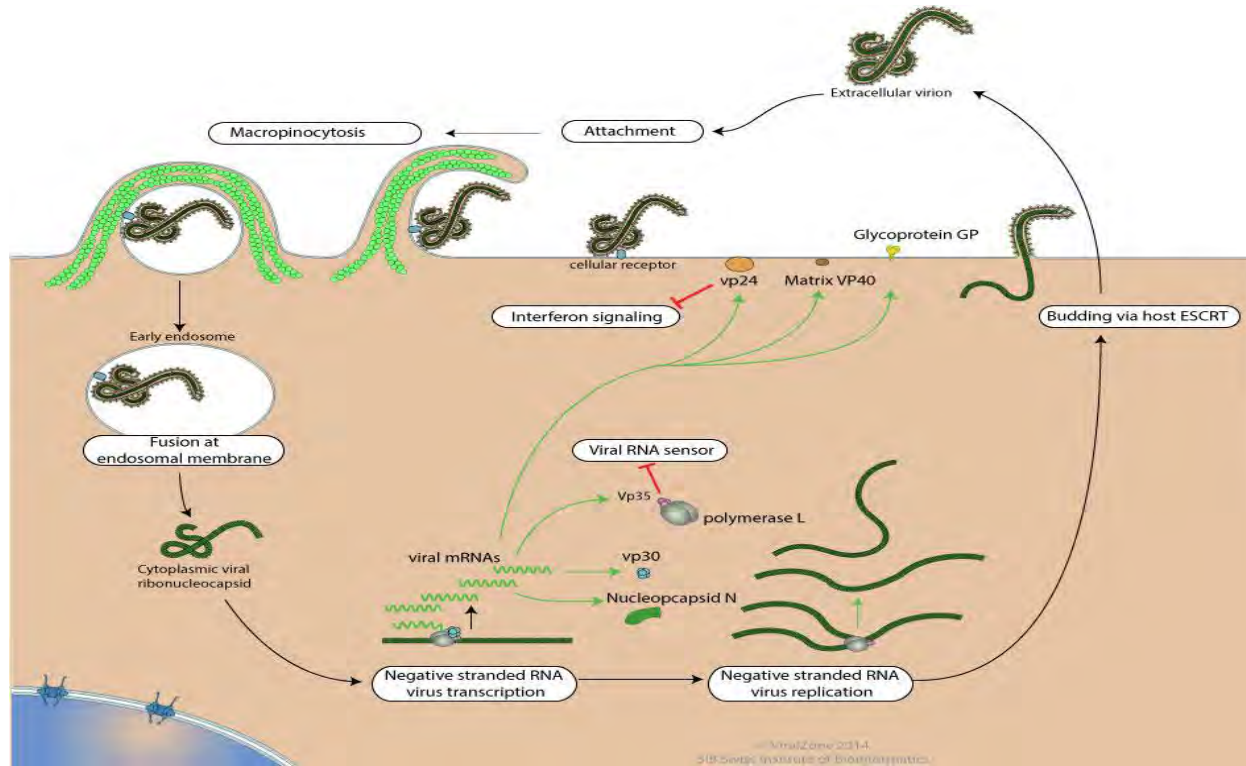


Epigenetikus átprogramozás áll a tréningelt immunitás hátterében

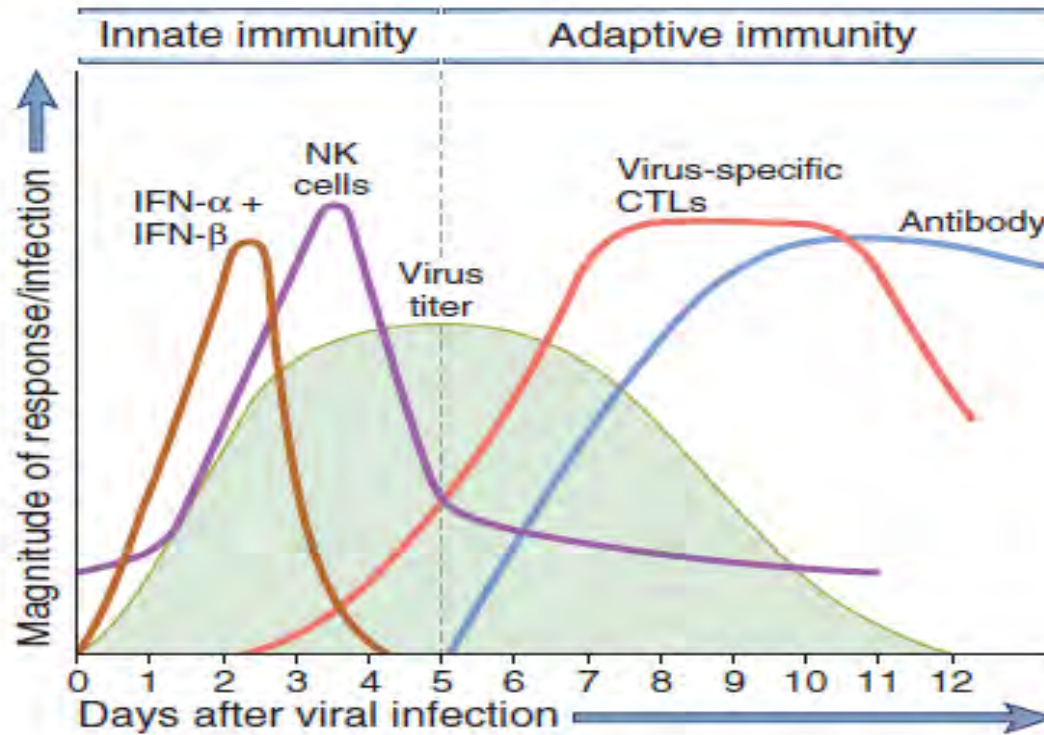


A VÍRUSOK ELLENI IMMUNVÁLASZ

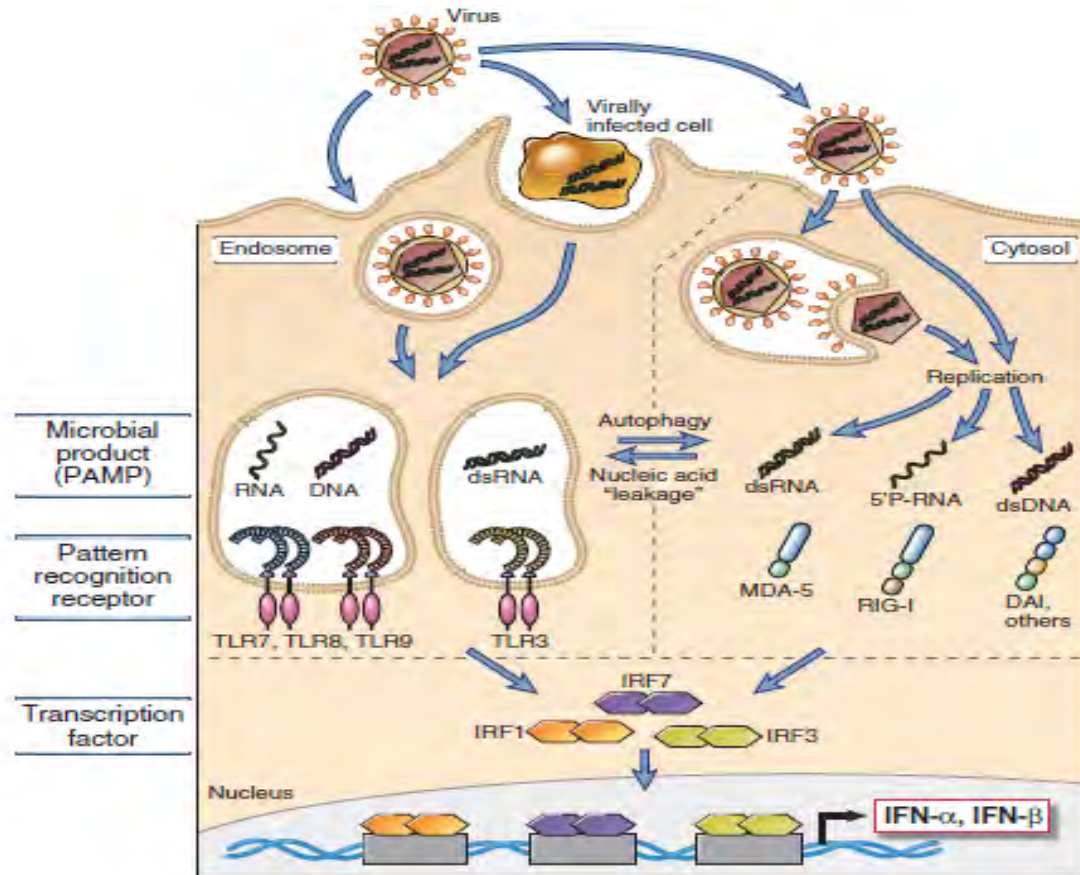
A vírusok szaporodása



Az antivirális mechanizmusok kinetikája

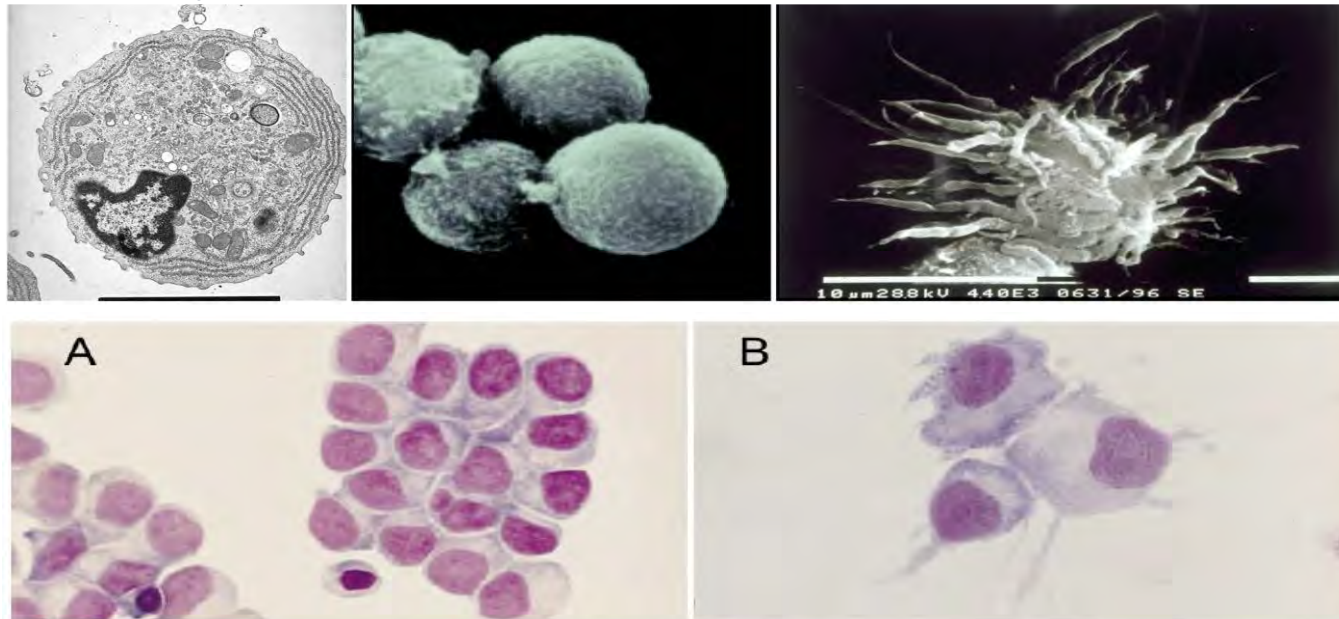


A vírus által indukált I-es típusú IFN válasz



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

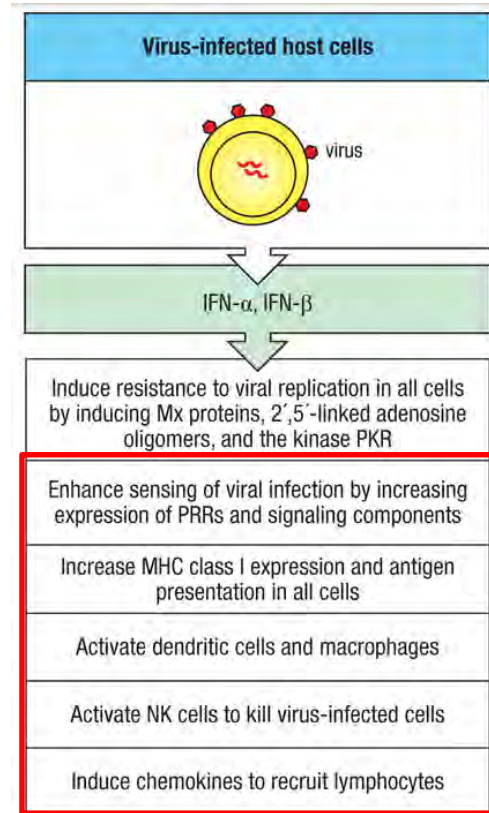
1000x nagyobb mennyiségű I-es típusú IFN termelésére képesek, mint egyéb immunsejtek!



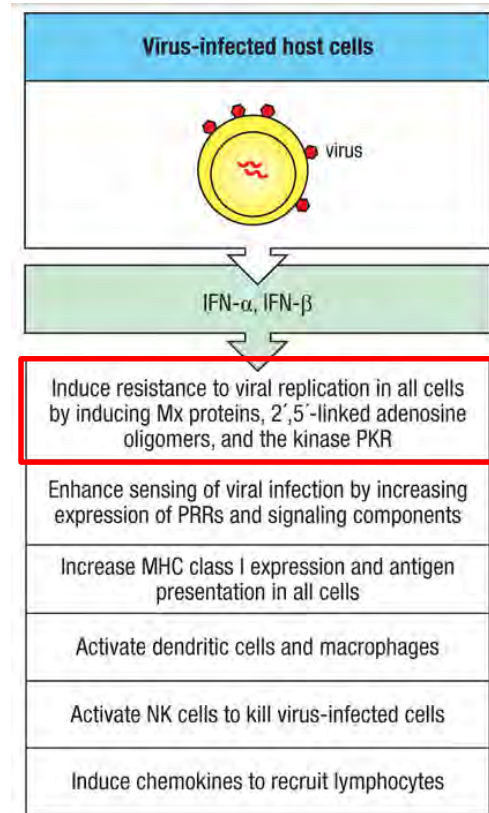
Vírusfertőzés során
a sejtek által
szekretált
I-es típusú IFN-ok
95%-a a pDS-ekből
származik

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.

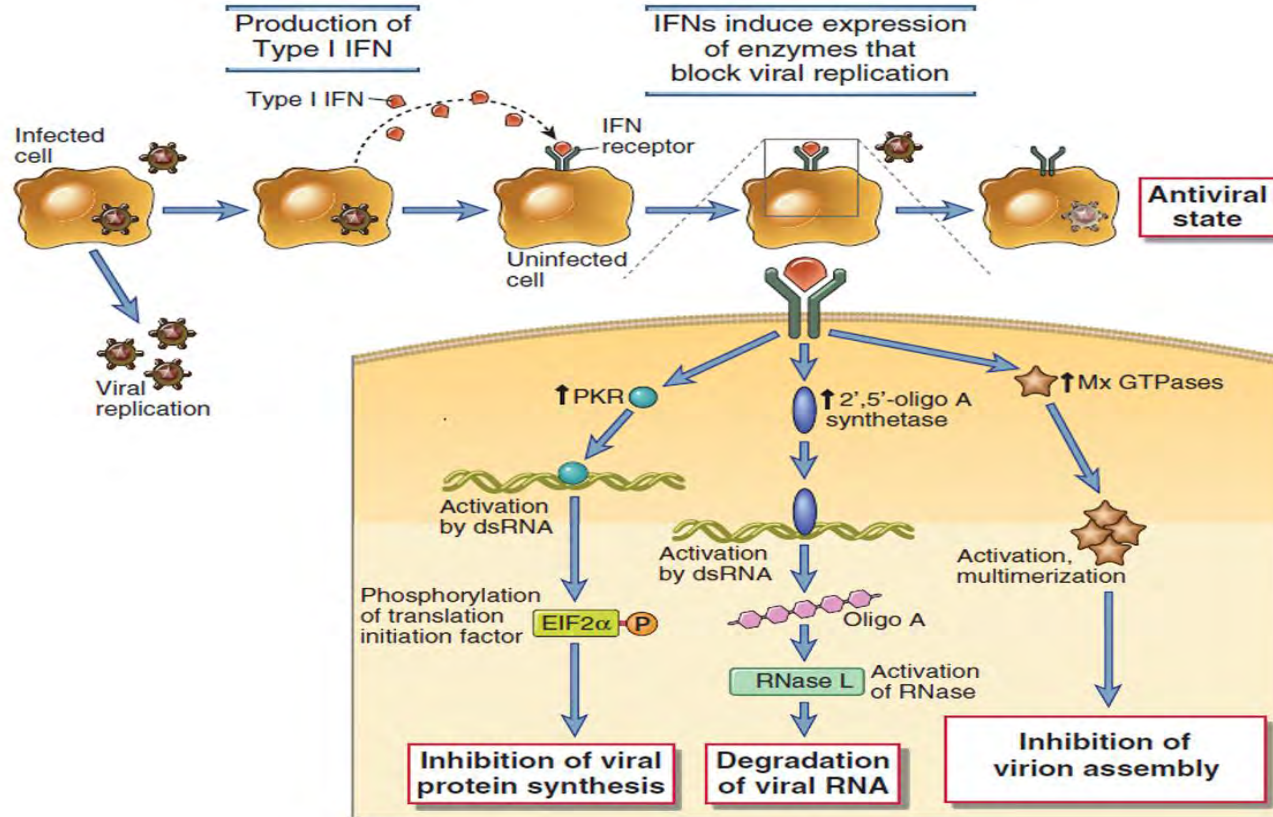
Az I. típusú interferonok főbb funkciói I.



Az I. típusú interferonok főbb funkciói II.



Az I. típusú IFN virális replikációt gátló hatásai



NK sejt

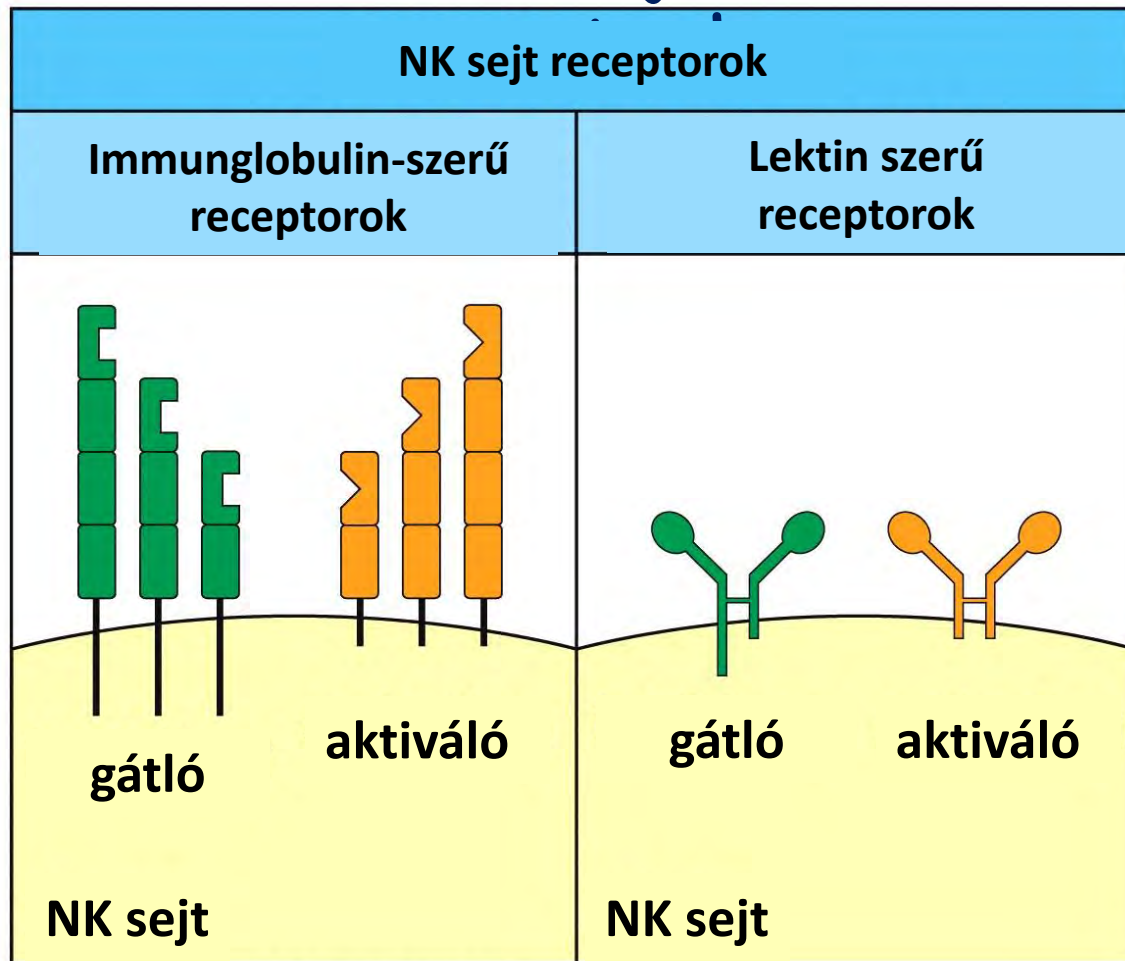


Figure 2.48 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Az NK sejtek a receptorok sokféle kombinációját fejezik ki

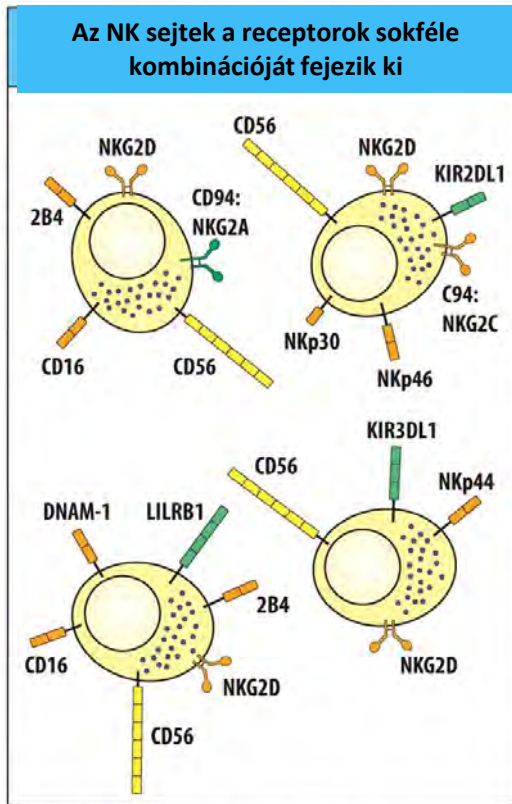


Figure 12.3 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

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 (3)	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
CD16 (FcγRIIIb)	Ig-like (2)	IgG	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 R/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

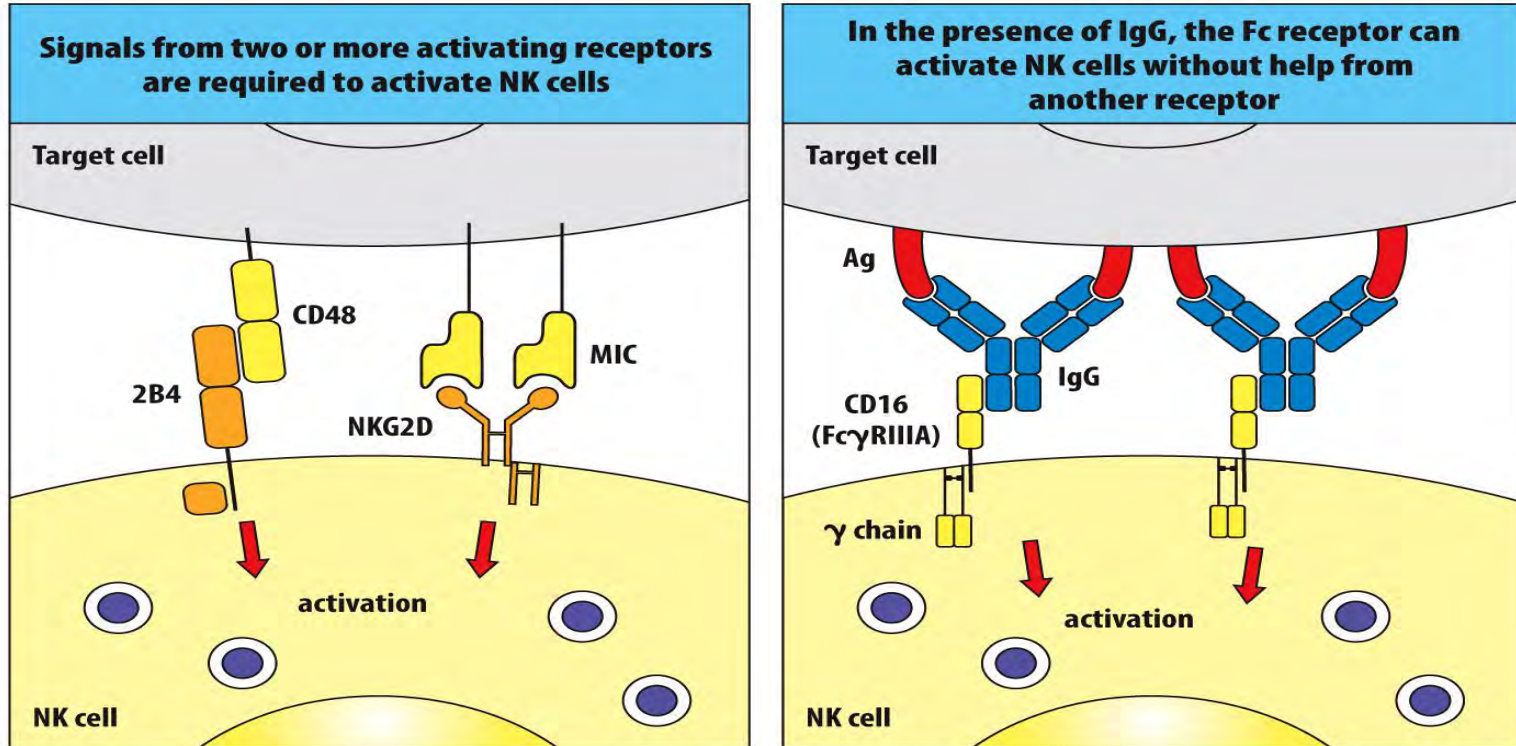
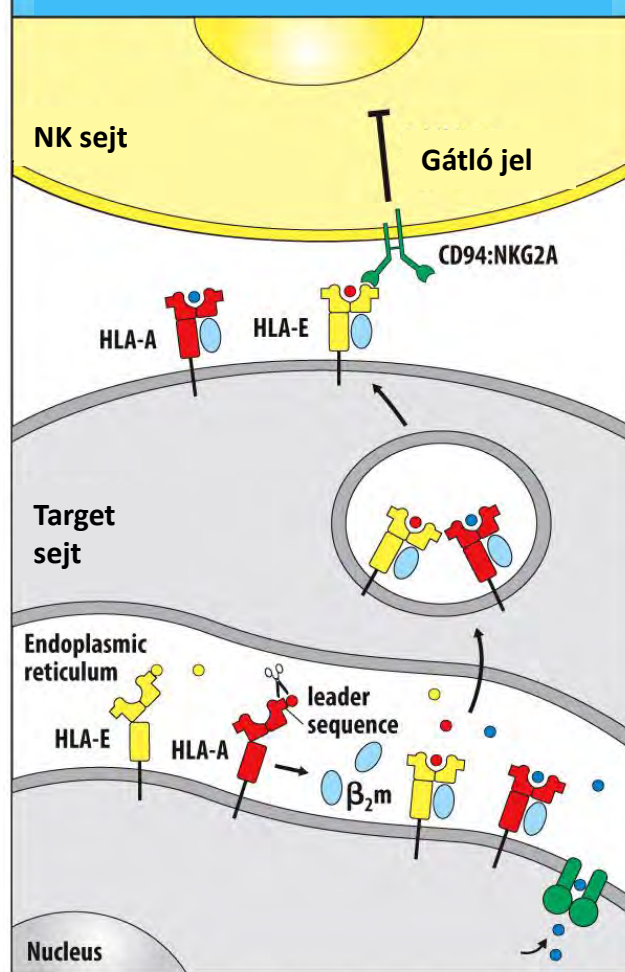


Figure 12.4 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

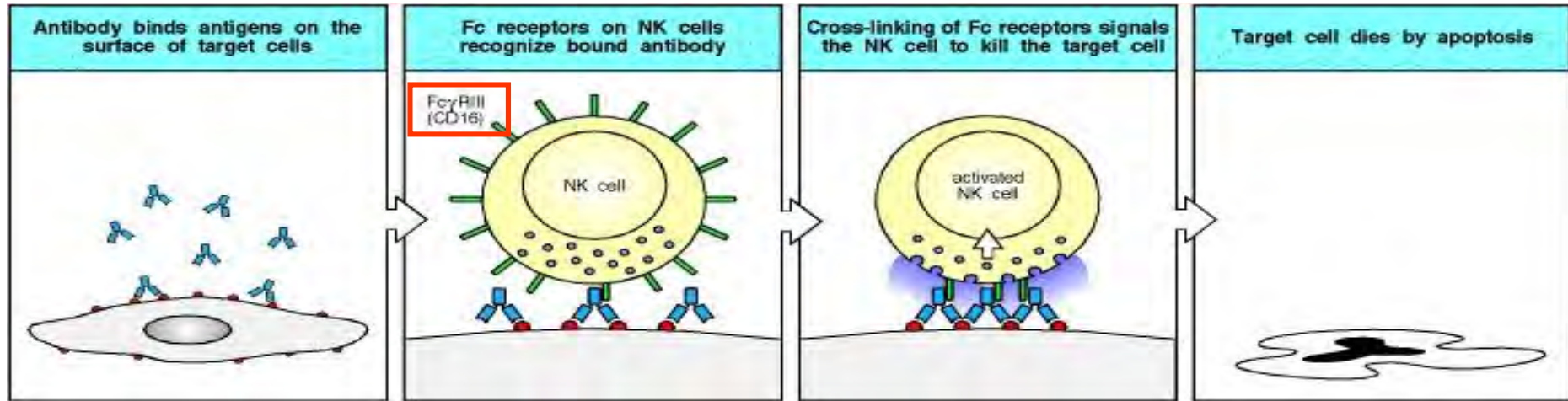
A HLA-E CD94: NKG2A általi felismerése



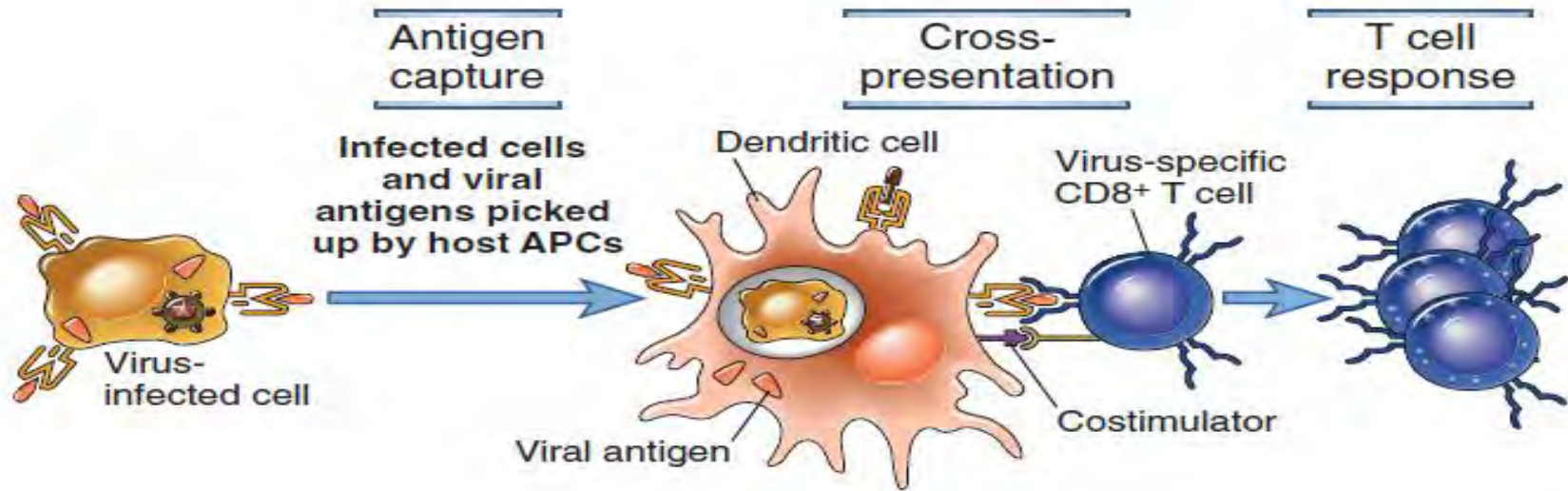
CD94: NKG2A képes felismerni HLA-E -t ha az a HLA-A, -B, vagy -C leader szekvenciájából származó peptidekkel képez komplexeket

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

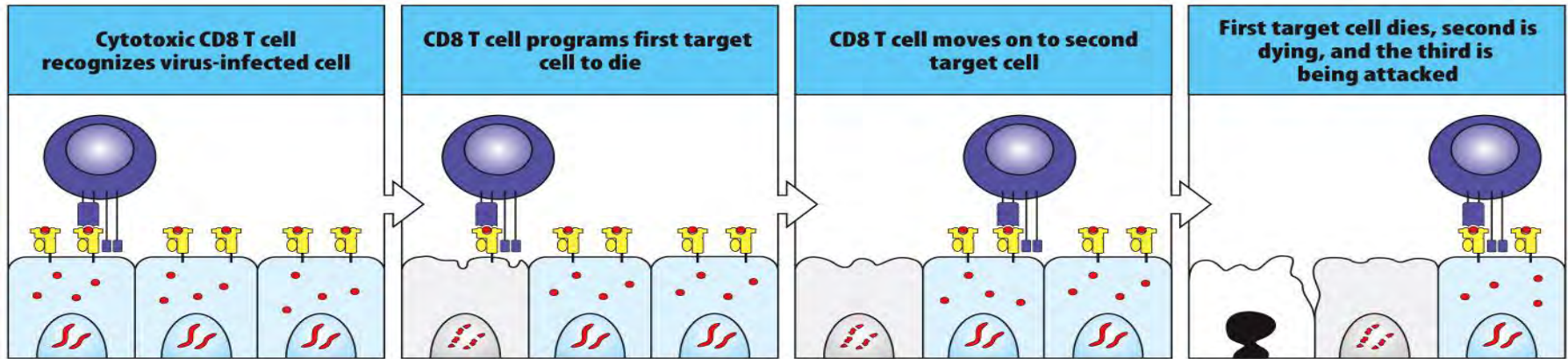


Figure 8.24 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

A vírusfertőzések blokkolása neutralizáló ellenanyagokkal

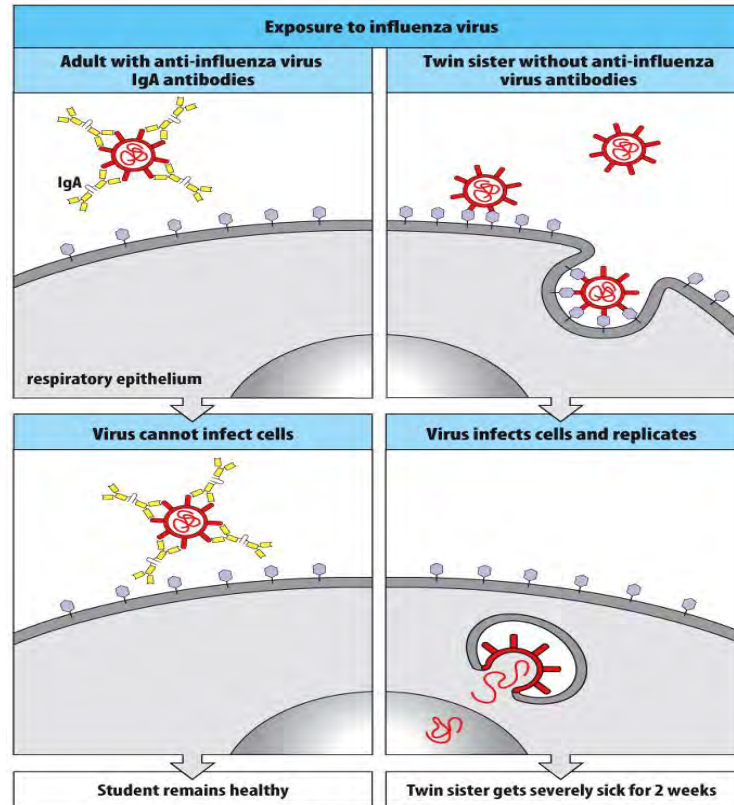
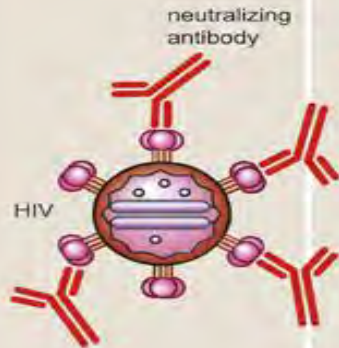
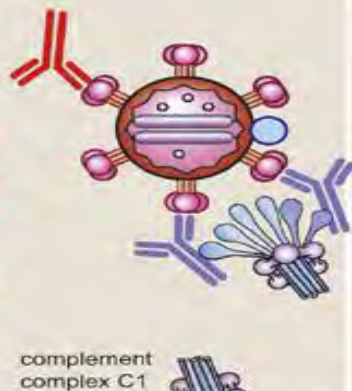


Figure 9.23 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

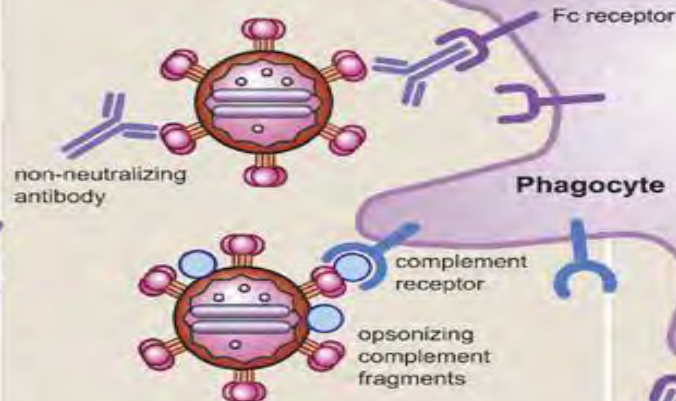
A) Neutralization



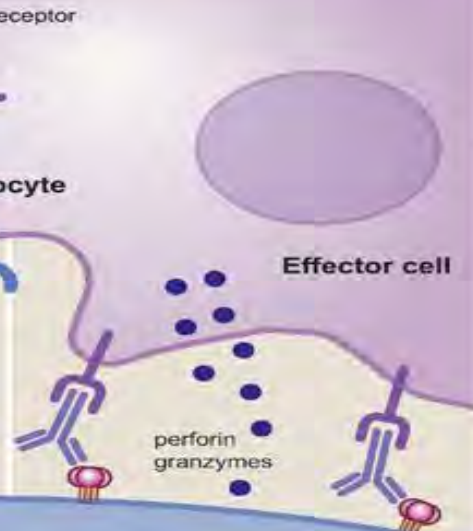
B) Complement Lysis



C) Opsonization and Phagocytosis



D) ADCC



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"

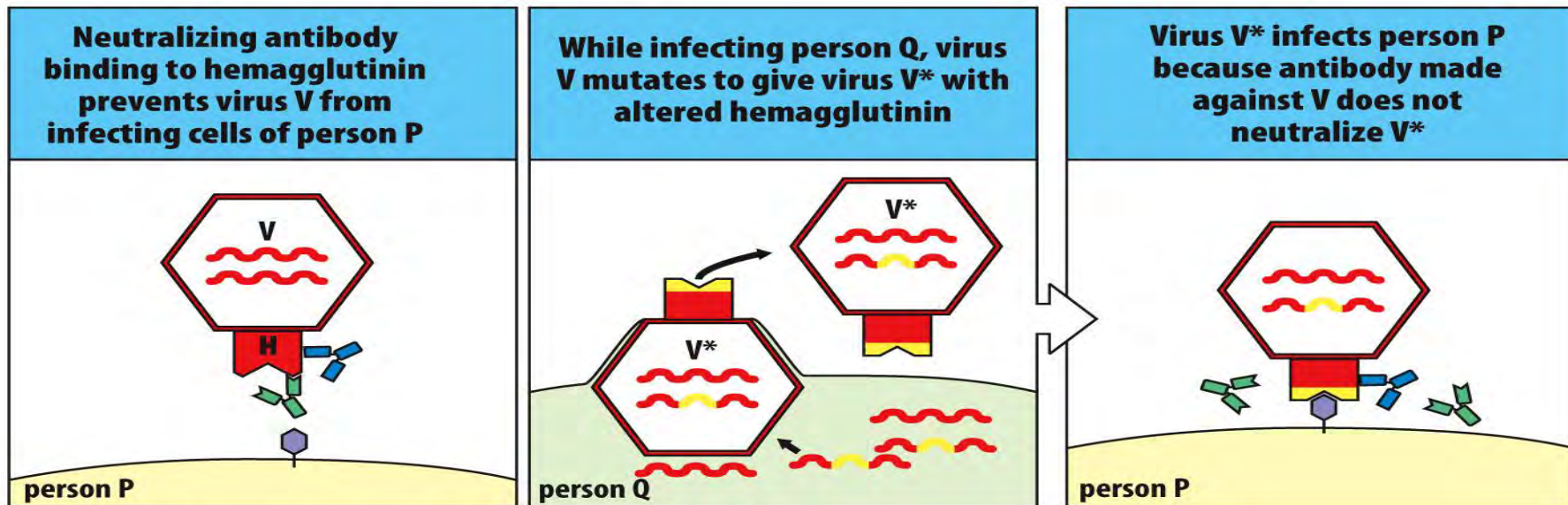
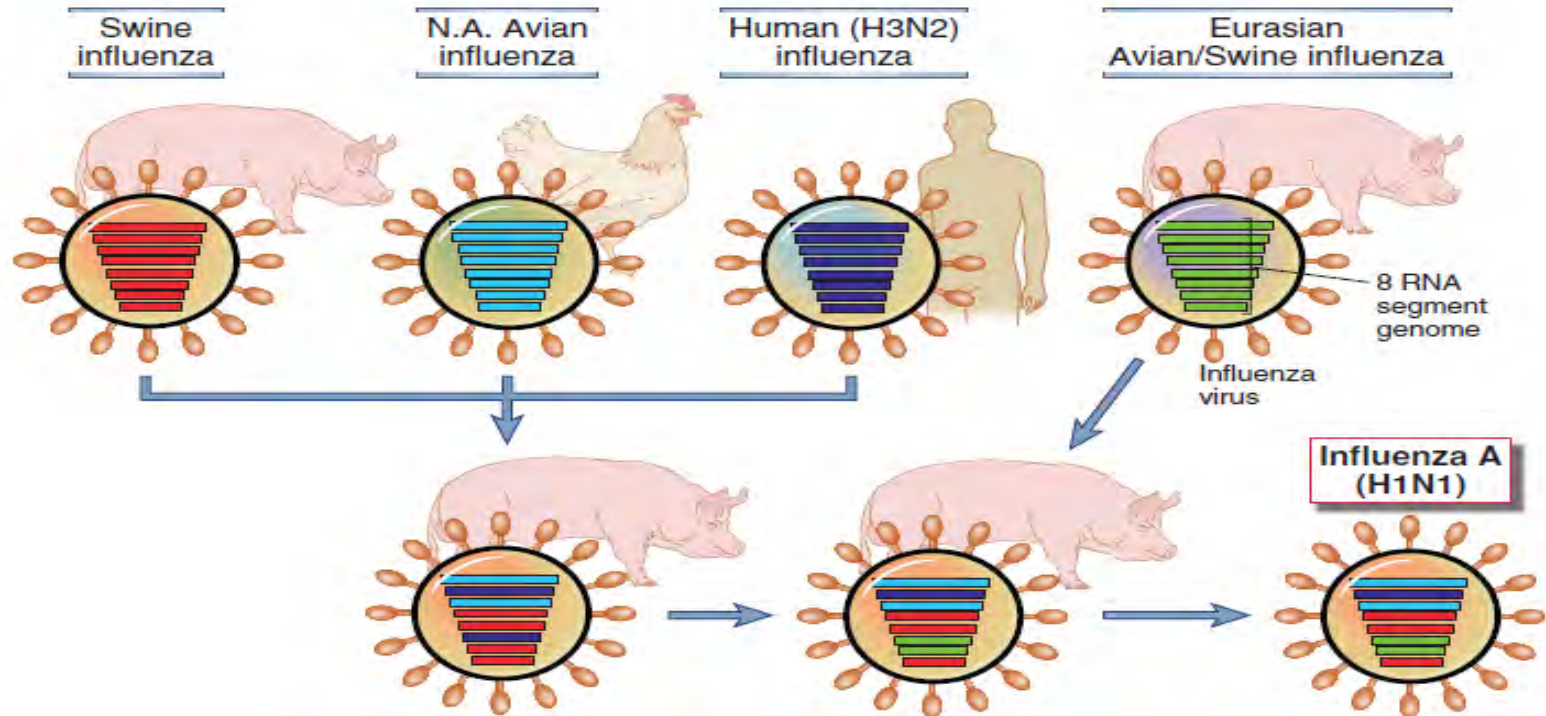


Figure 13.2 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

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



1918 "Spanish influenza"

1957 "Asian influenza"

1968 "Hong Kong influenza"

Next pandemic influenza

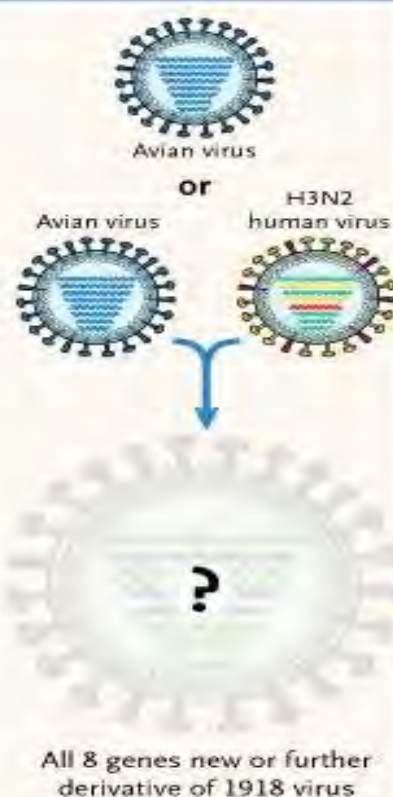
H1N1 influenza virus



H2N2 influenza virus



H3N2 influenza virus



A humán immunodeficiencia vírus szerkezete

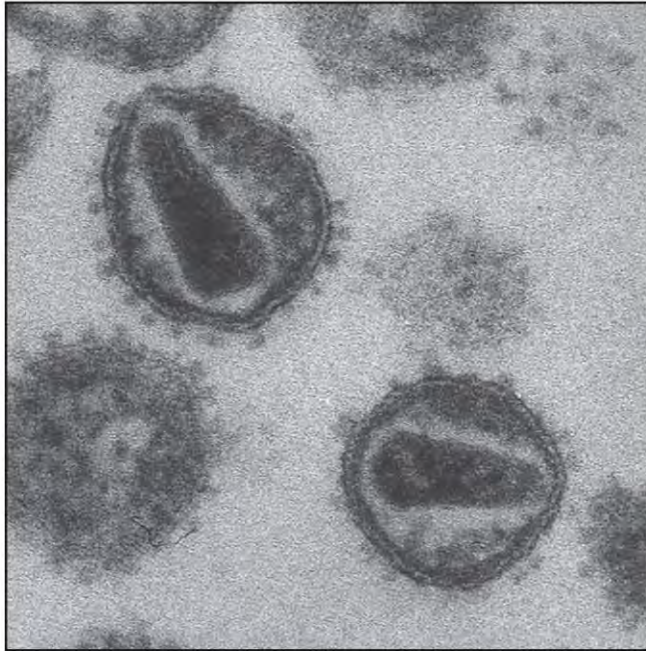
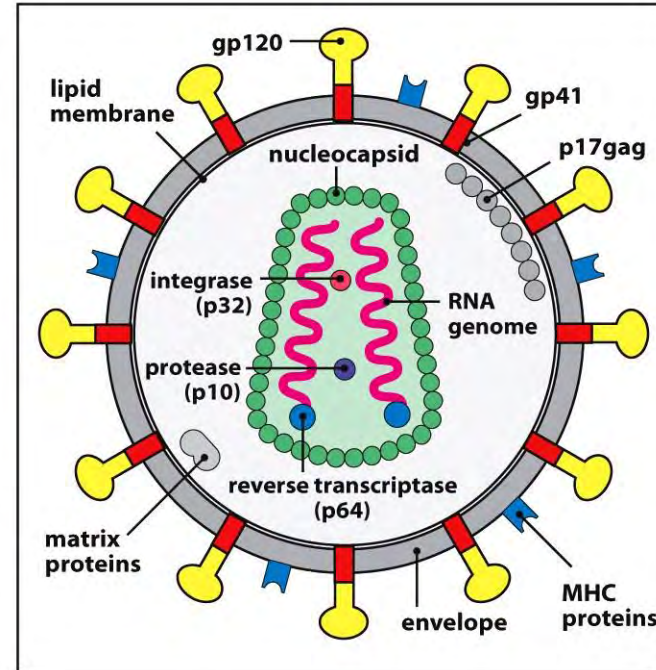


Figure 11.20 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



HIV fertőzés során a $CD4^+$ T sejtek fokozatos pusztulása következik be

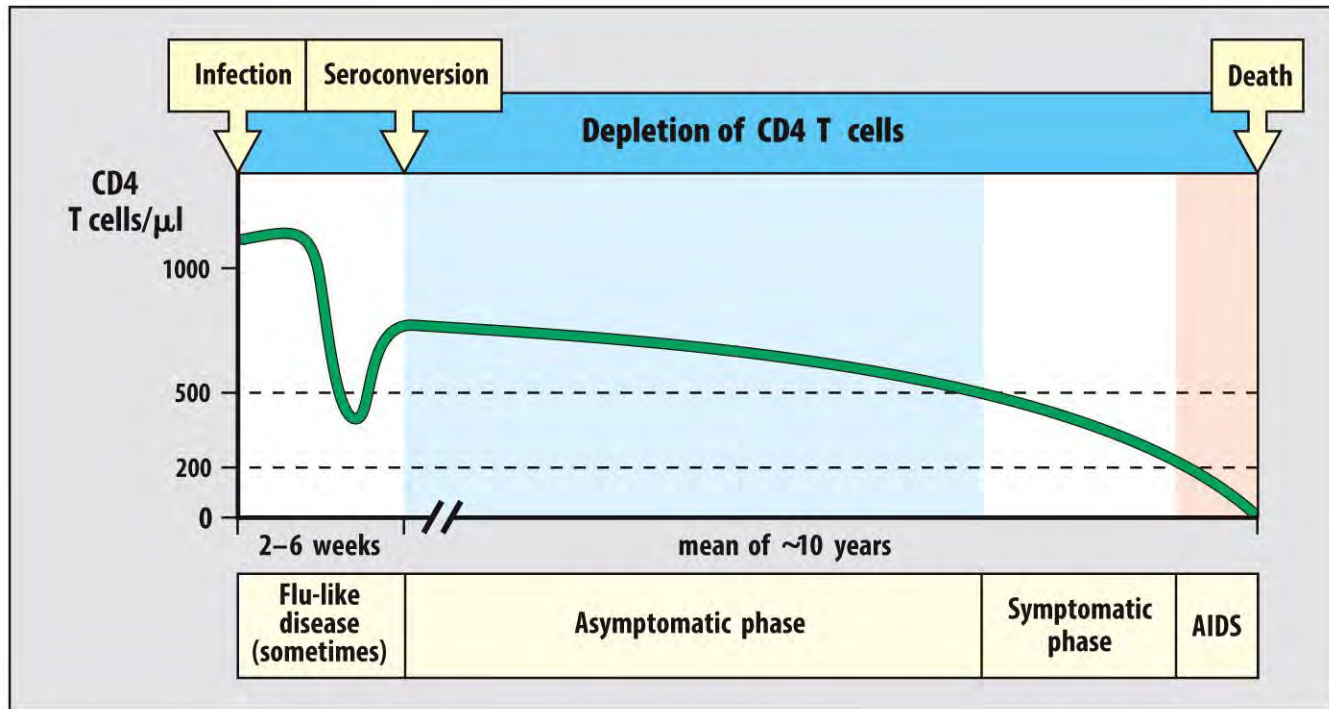


Figure 13.24 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

A HIV replikációs ciklusa

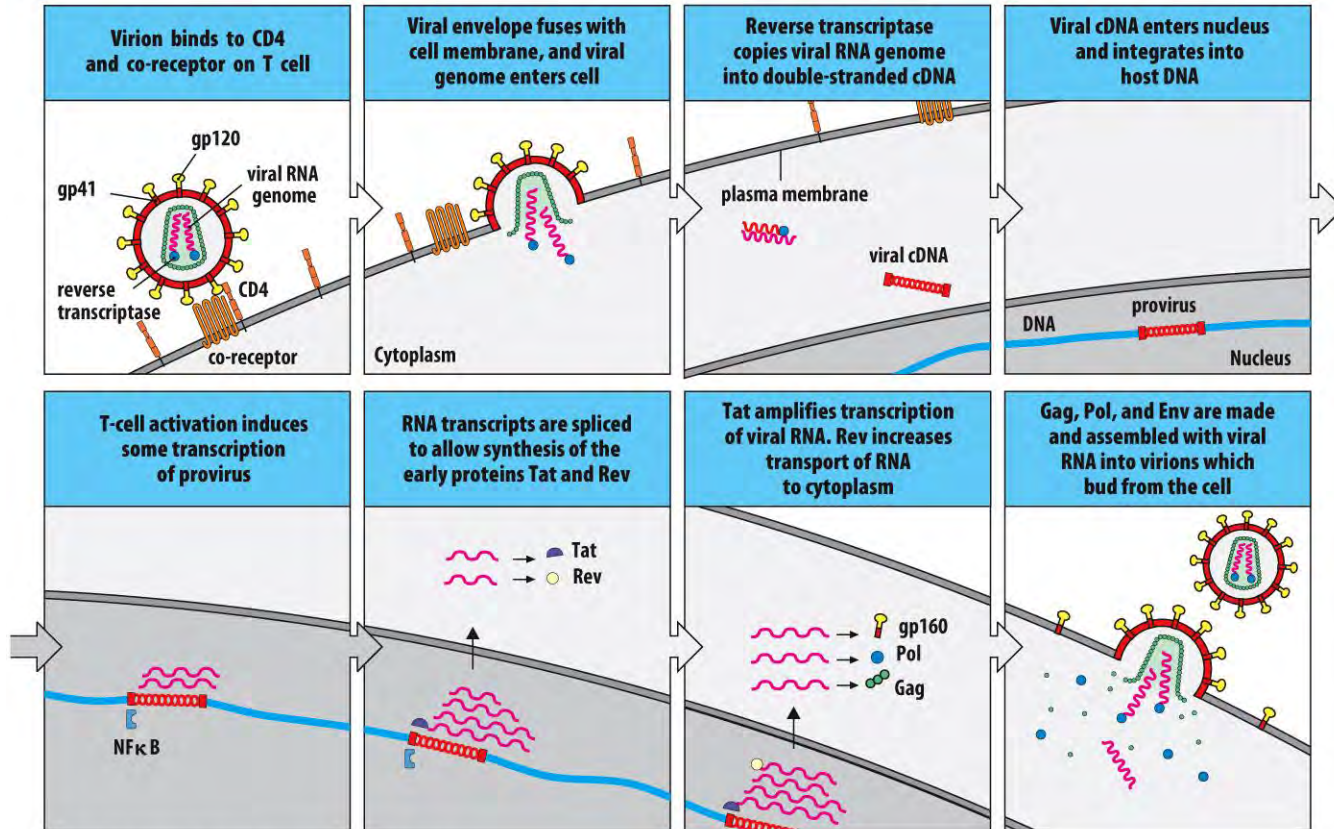


Figure 13.23 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)



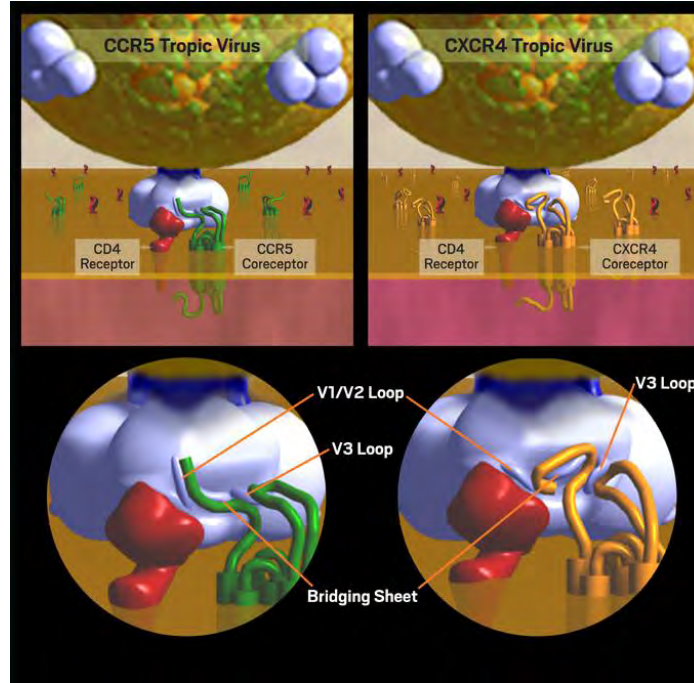
Timothy Ray Brown az első beteg, aki kigyógyult a HIV fertőzésből

/ kezelő orvos: Dr. Gero Huetter – Berlin/

2. páciens – London /www.nature.com/articles/s41586-019-1027-4/

3. páciens – Düsseldorf

Receptorok és koreceptorok



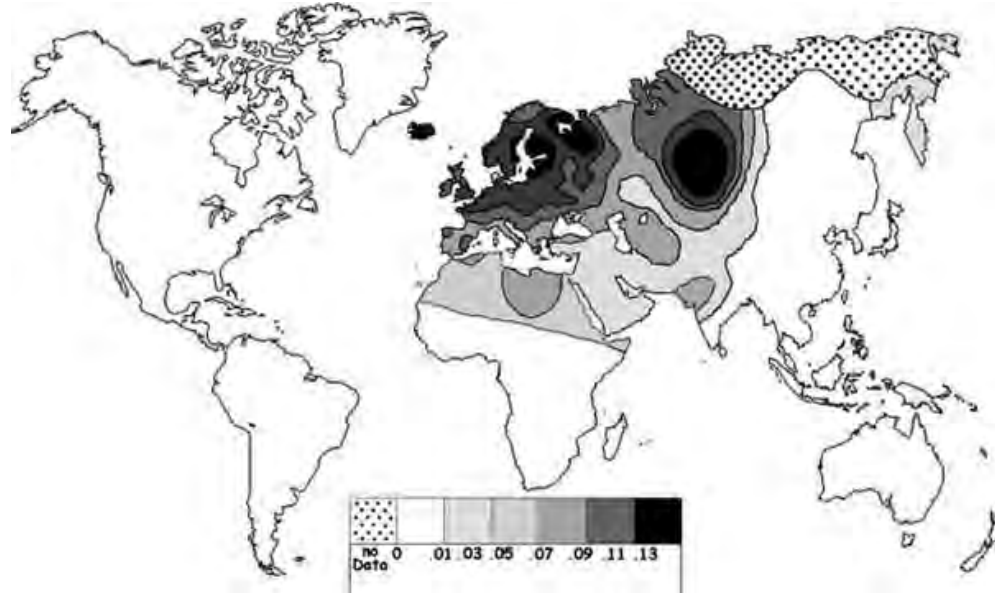
CCR5 koreceptor makrofágon,
DC-en, effektor memória T sejten

Korai fertőzésnél

CXCR4 koreceptor naív és
centrál memória T sejteken

Késői fertőzésnél

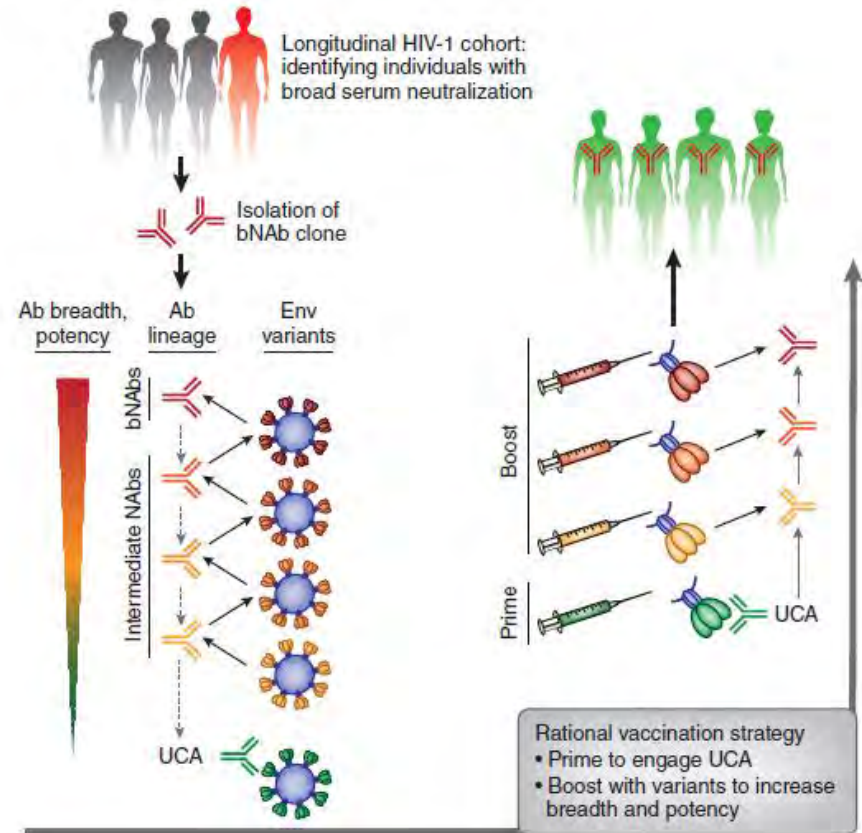
A CCR5- Δ 32 allél gyakoriságának elterjedése világszerte



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

Broadly neutralising antibodies



UCA: unmutated common ancestor



KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!