

# **Az immunológia alapjai**

**Veleszületett és szerzett immunhiányos  
állapotok**

# Immundeficienciák csoportosítása

## I. Veleszületett

- 1) Fagocita deficienciák
- 2) Komplement deficienciák
- 3) Súlyos kombinált immunhiányos szindróma (SCID)
- 4) T - sejt deficienciák
- 5) B - sejt deficienciák

## II. Szerzett

- 1) Rosszindulatú megbetegedések (tumorok, különösen a vérképzés megbetegedései)
- 2) Szisztémás betegségek (autoimmun betegségek, sarkoidózis)
- 3) Fertőző betegségek/AIDS
- 4) Gyógyszer által okozott immunszuppresszió (pl.: autoimmun betegségek, transzplantáció)
- 5) Sugár szindróma
- 6) Hiányos táplálkozás
- 7) Égés

# Általános klinikai tünetek

- **Ismétlődő infekciók**
- **Bőr és nyálkahártya gyulladás**
- **Krónikus hasmenés**
- **Fáradékonyság**
- **Hepato-splenomegália**
- **Autoimmunitás**
- **Krónikus osteomyelitis**

# Diagnosztika

- Anamnézis, különös tekintettel az infekciókra
- Családi anamnézis az örökletes defektusok miatt
- Testmagasság, testsúly és a gyermek fejlődése
- Védőoltásokra adott válasz
- Labordiagnosztika:  
T- , B - , NK-sejt-funkciók, neutropfil-funkciótesztek, komplement- assayk
- Genetikai háttér

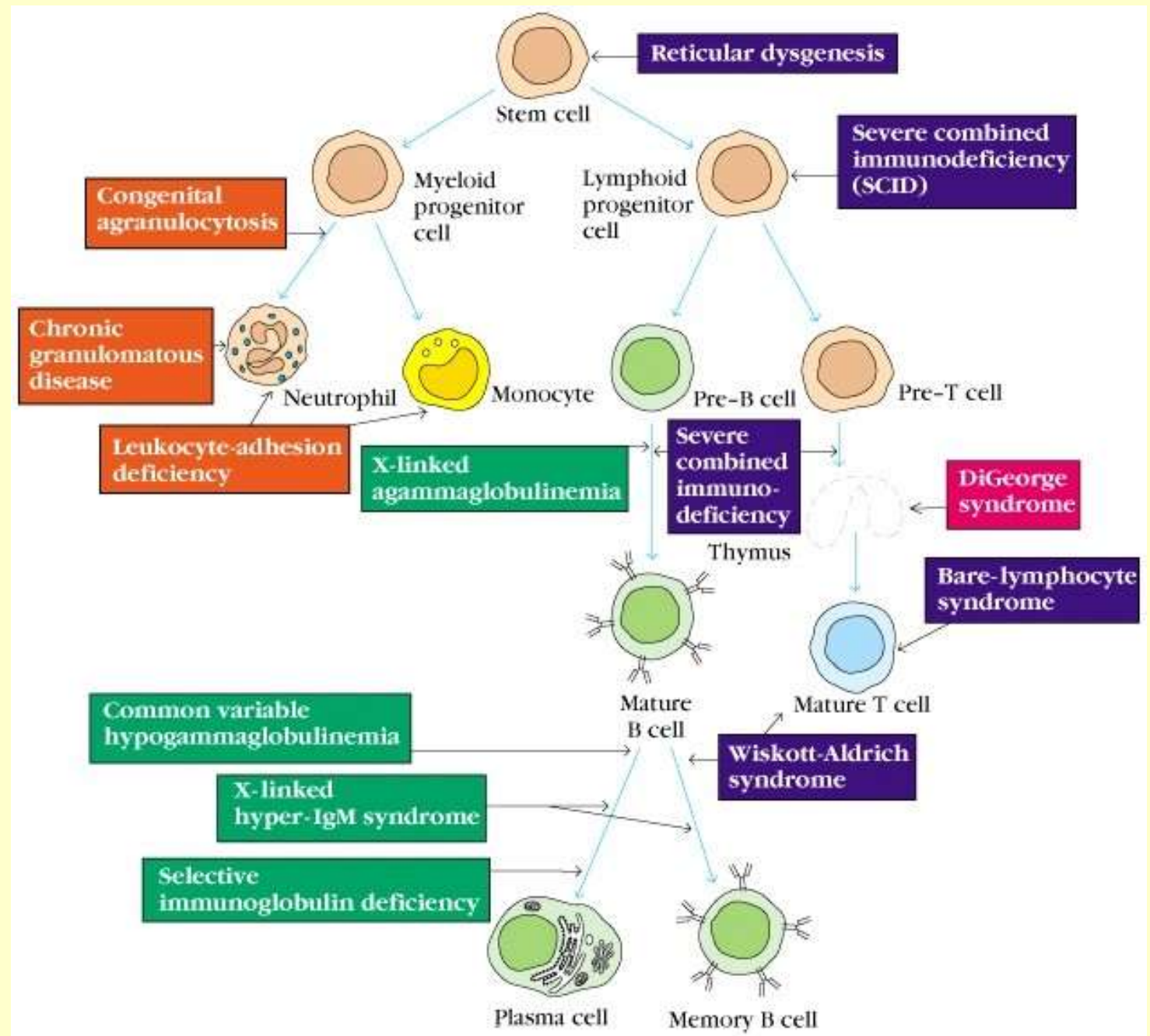
# Immundeficienciák csoportjai

**Veleszületett  
immunitás  
deficienciái**

**B - sejt  
deficienciák**

**T- és B - sejt  
deficienciák**

**T - sejt  
deficienciák**

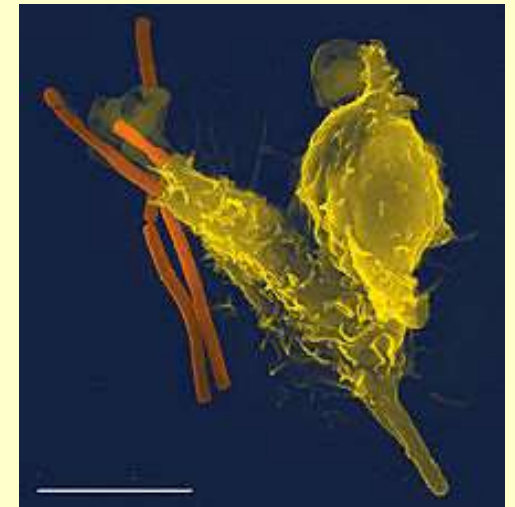


# **Kongenitális immundefektusok**

## **1. Veleszületett immunválasz**

# **Leggyakrabban előforduló deficienciák a veleszületett immunválaszban**

- **Granulocita/monocita granulum- defektusok**
- **Intracelluláris killing defektusok**
- **Kemotaxis, adhézió zavarok (LAD)**
- **PAMP/TLR- defektusok**
- **NK- sejt zavarok**
- **Komplement-deficiencia**



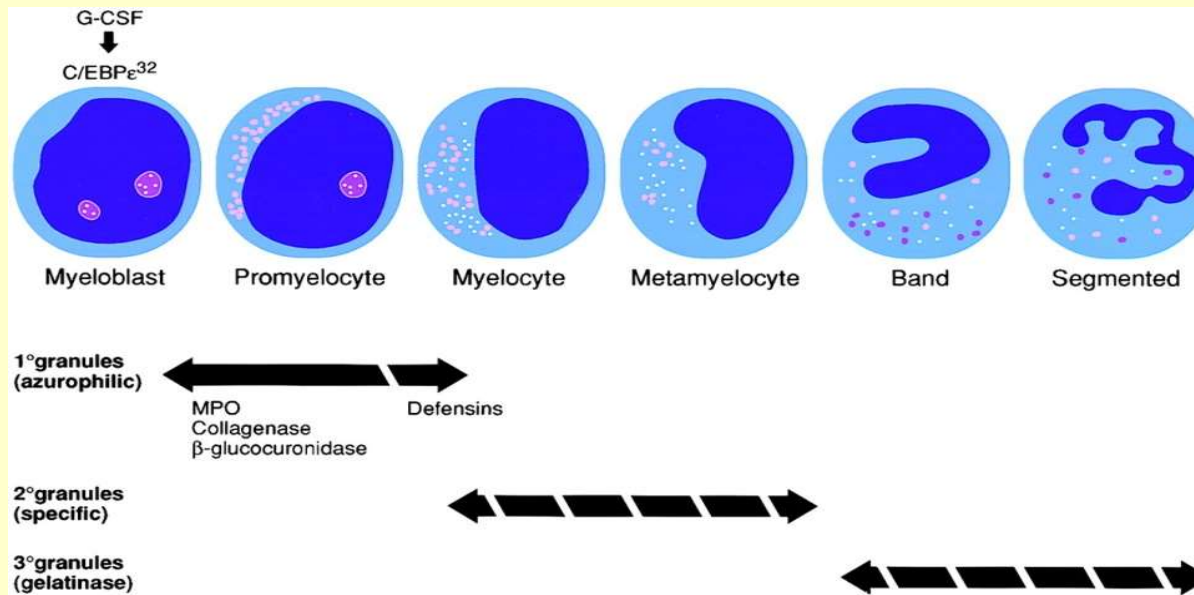
# Granulum - defektusok

## Primér granulumok defektusa

- Az elsődleges granulumok termékei funkcionálisan helyettesítik egymást, az egyes faktorok (pl.: MPO- Myeloperoxidase) hiánya nem növeli a fertőzésekkel szembeni érzékenységet.
- ELA-2-Génmutáció (neutrophyle Elastase), ciklikus neutropénia (a neutrofil granulociták 21 napos osszcilláló csökkenése)

## A specifikus granulumok defektusa:

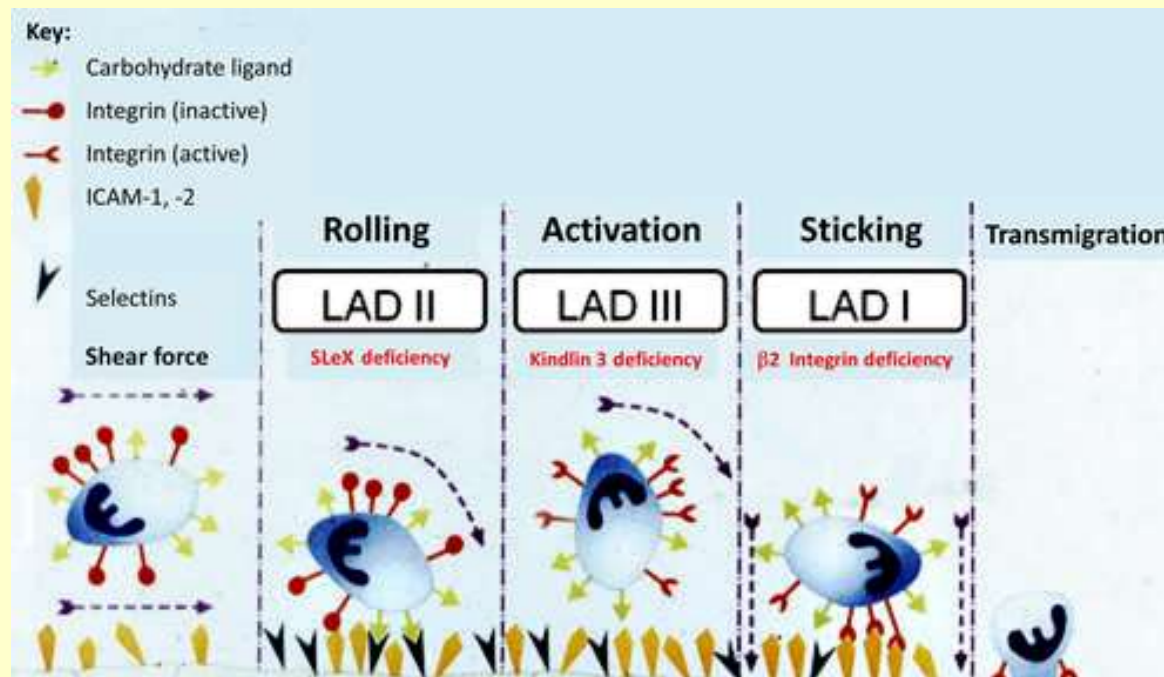
A C/EBP (CCAAT-enhancer-bindendes Protein) transzkripciós faktor hiánya. Az azurofil granulumok (defenzinek) megléte nem nyújt védelmet gennykeltő bakteriális fertőzésekkel szemben. Eozinofil granulocita-, és vérlemezke rendellenességek is jelen vannak.





# Defekte der Zellmembrane der neutrophylen Granulozyten: Adhäsion und Chemotaxis

- Prävalenz: 1/100 000
- LAD (Leukozyt adhesion Defizienz) I – CD11/18 (LFA-1) Defekt
- LAD II – L-Selektin (fukosiliert) – Ligand-Defekt, extrazelluläre bakterielle- und Pilzinfektionen
- WHIM - CXCR4 /SDF-1-Rezeptorstörung (Warze, Hypogammaglobulinämie, Infektionen, Myelochatexis: hypersegmentiertes Nukleus, Leukopenie/ Neutropenie)



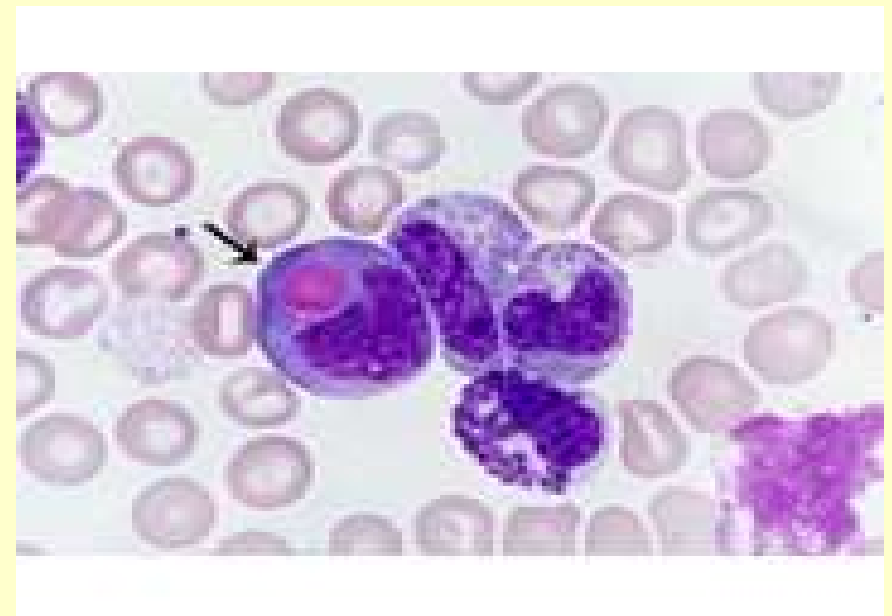
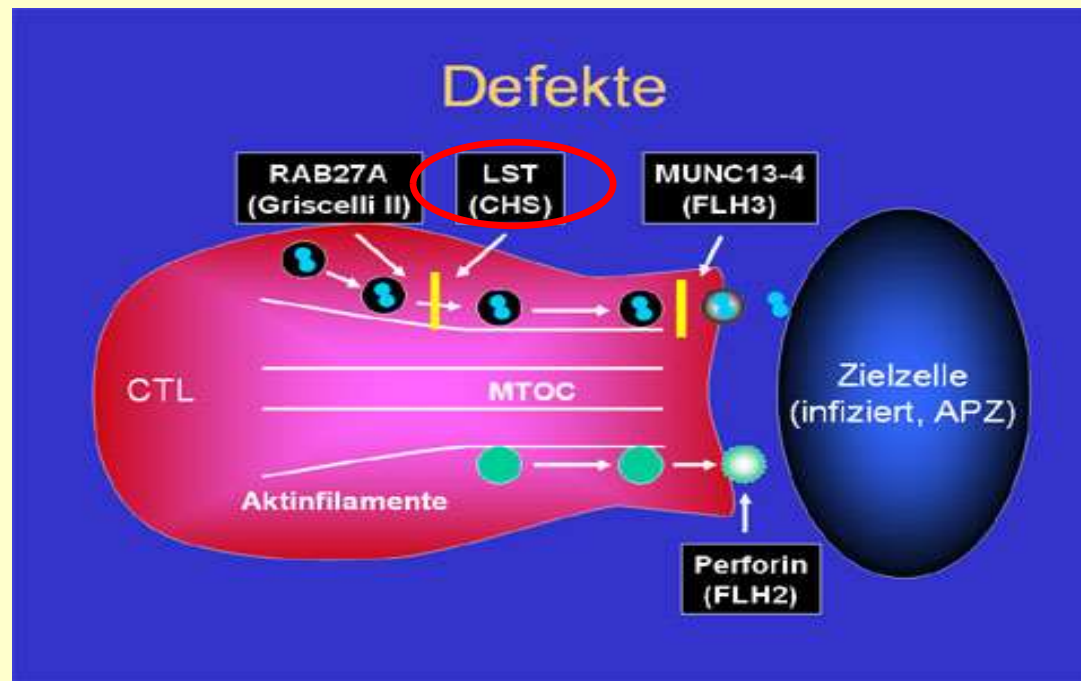
# Chediak – Higashi - Syndrom

Chemotaxis und intrazelluläre Bakterizidie sind gestört

Mutation des CHS1-Gens (auch als LYST –lysosomaler Transport-regulator genannt)

Chemotaxis der Granulozyten und Monozyten ist abnormal

Defekte der NK-Zell-Funktionen sind oft vorhanden

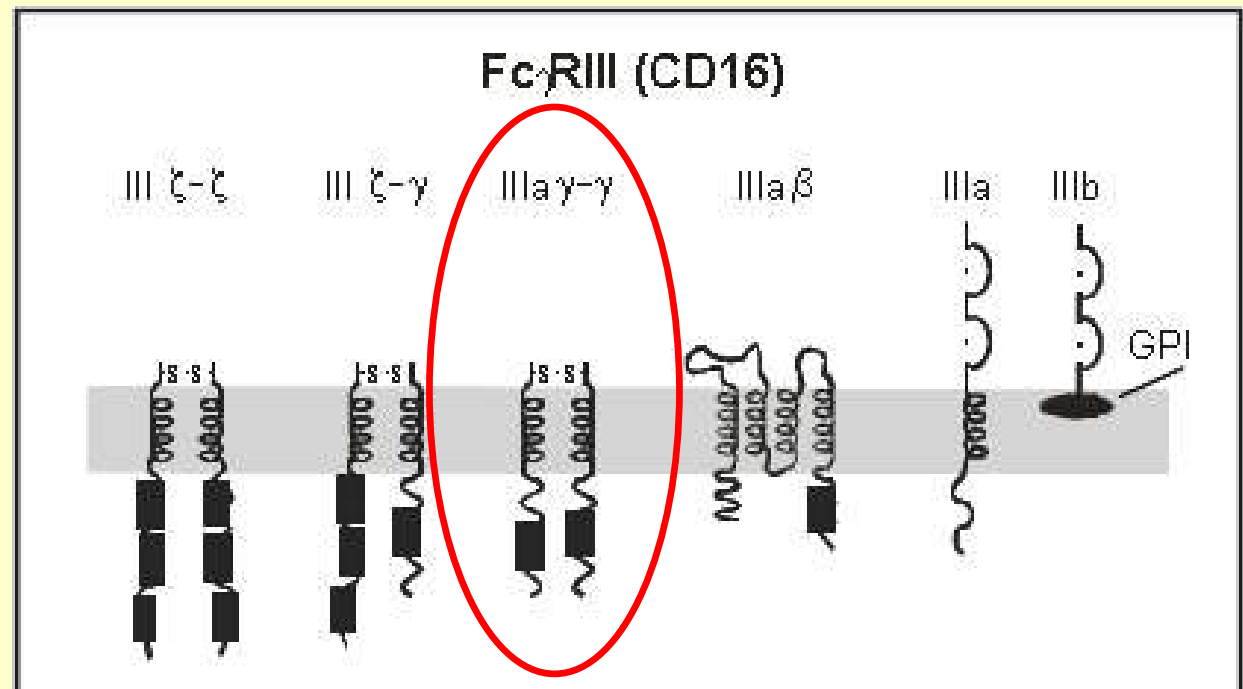
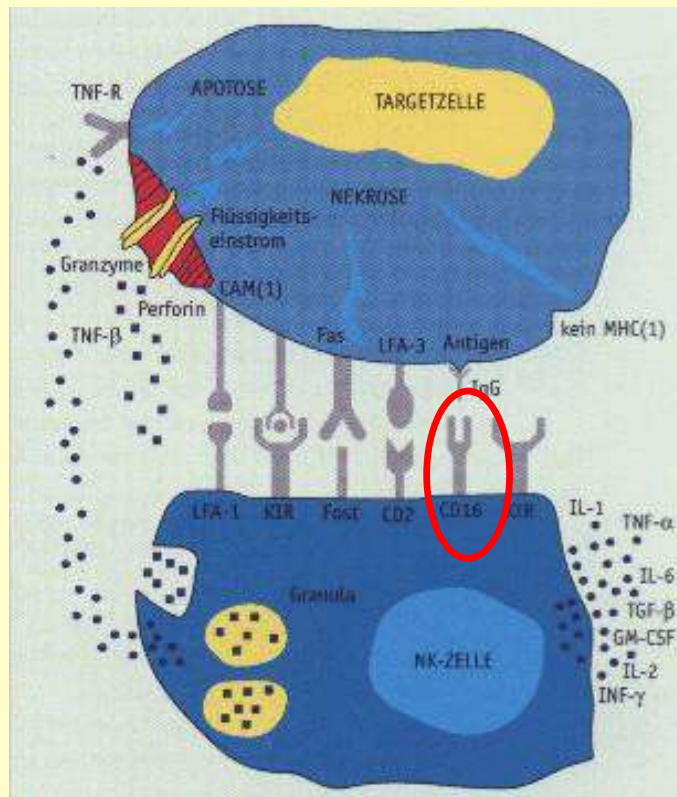


# NK – Zell - Defizienz

## FCGR3A-Genmutation - CD16 – FcR $\gamma$ IIIa

allein NK-Zellen betroffenes Defekt

- HSV-, VZV-, EBV- Virusinfektionen sind oft vorhanden
- Anzahl der NK-Zellen ist normal



# Komplementsystem - Defekte

- C1-, C2-, C4-Mangel- krankhafte Depositionen von Immunkomplexen
- C3-Defizienz und Defekte der Komponenten der alternativen und klassischen Wege - invasive bakterielle Infektionen verursacht von enkapsulierten Bakterien z.B.: *Pneumococcus*, *Streptococcus* oder *Hemophilus*
- Defizienzen der Komponenten des terminalen Weges - systemische *Neisseria*-Infektionen
- Lektin – Weg-Defizienz – MBL- Defekt – mikrobielle Infektionen in der Kindheit (typisch zwischen dem 6. - 18. Monat) Bei Erwachsenen als sekundäres Defekt vorhanden wegen Immunsuppression, AIDS oder bestimmter autoimmuner Krankheiten. MBL-Defizienz ist häufig, aber die meisten Betroffenen haben keine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf Infektionen.

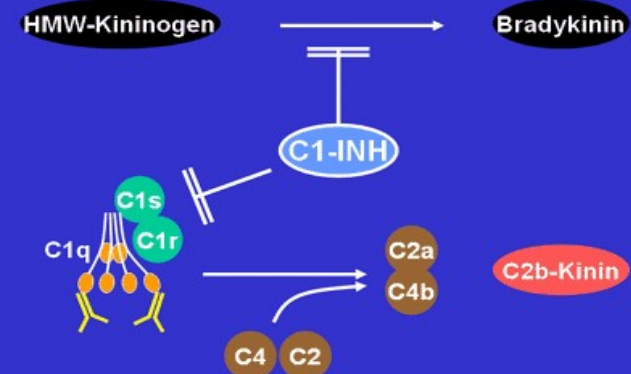
# Komplementsystem - Defekte

## C1-Inhibitor-Defizienz (Hereditäres angioneurotisches Oedem-HAE) Inzidenz: 2/100,000.

Biochemische Ursache des HAE ist ein funktioneller Mangel des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH). C1-INH ist ein Regulationsprotein des klassischen Komplementaktivationsweges. Seine Biosynthese erfolgt vorwiegend in der Leber. C1-INH gehört zu der Familie der Proteinase-Inhibitoren (Serpinen) des Humanplasmas. C1-INH ist kein Enzym; er hemmt die Startphasen des Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Kinin- und Komplementsystems, indem er stöchiometrisch mit aktiviertem C1, aktiviertem Hageman-Faktor (XIIa), Faktor XIa, Plasma-Kallikrein und Plasmin nicht mehr dissoziierbare Komplexe bildet.



### Rolle des C1-Inhibitors



# **I. Veleszületett immundeficienciák**

## **Az adaptív immunrendszer deficienciái**

- Általában receszíven öröklődő betegségek
- X –hez kötöttek





# **Súlyos kombinált immunhiányos szindróma (SCID)**

- **T- és B-sejt defektus**
- **A 3-6 hónapos korban magasabb hajlam a fertőzésekre**
- **A légutak, a gasztrointesztinális rendszer és a bőr is érintett**
- **Sem a timusz, sem nyirokcsomók, sem mandulák nem mutathatók ki**



# SCID háttere

- **ADA - hiány (adenozindezamináz)**
- **PNP - hiány (purinnukleotidfoszforiláz)**
- **X-hez kötött defektus – a citokin receptorok közös gamma láncának defektusa (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15)**
- **Autoszomális SCID – hibás DNS repair**
- **RAG-1-, RAG-2- deficiencia (Omenn's szindróma)**
- **ZAP-70- deficiencia**

# SCID



Normal

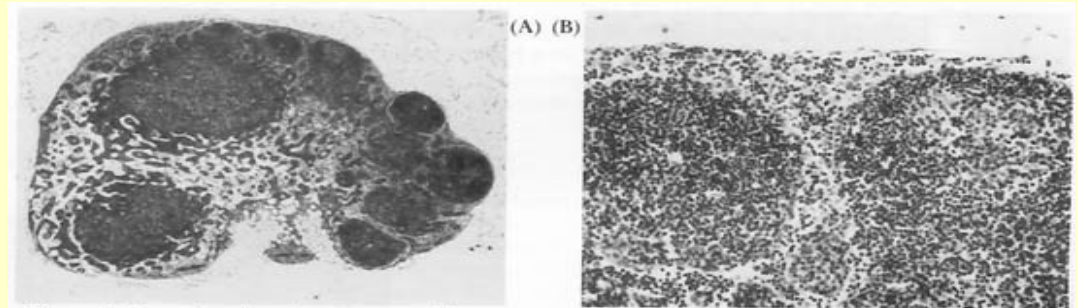
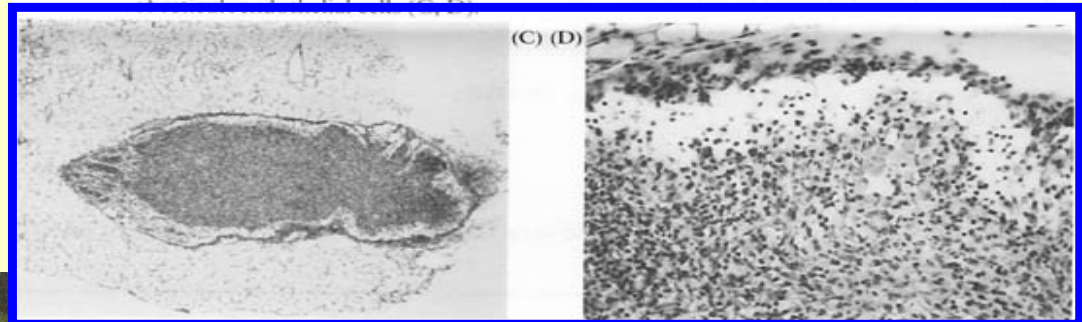
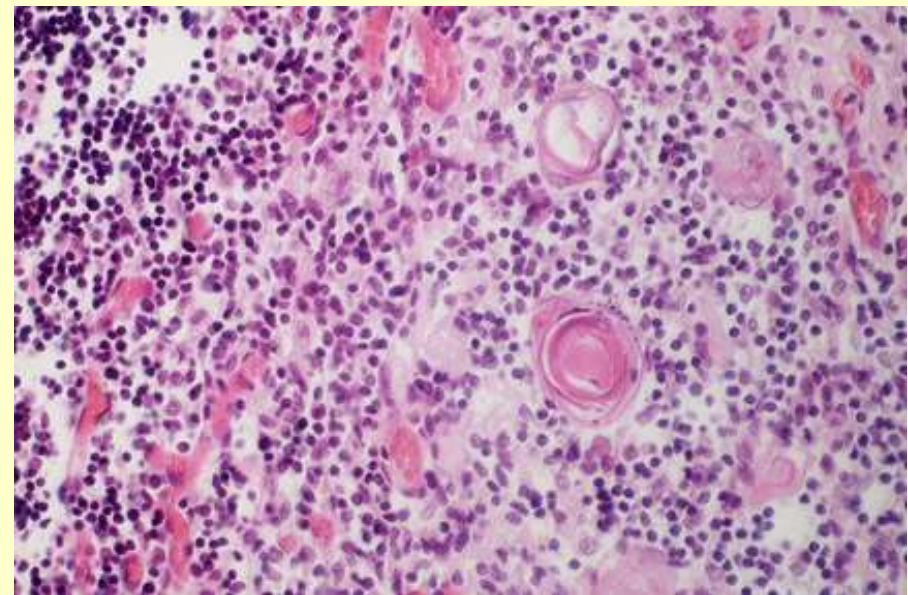


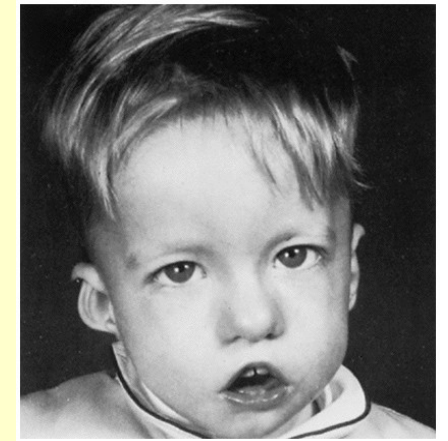
Figure 1 Lymph node of a  $+/?$  control has numerous, prominent follicles with germinal centers (A, B) while the *scid/scid* littermate has only a small, rudimentary lymph node consisting



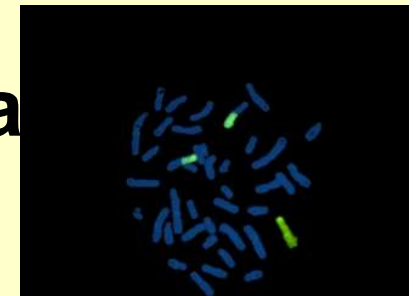
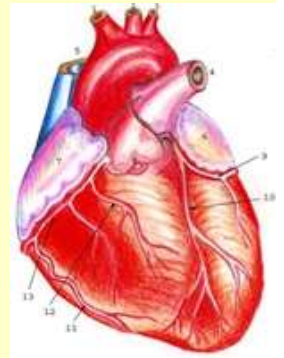
SCID



# DiGeorge- szindróma



- A 3. és 4. garattasak fejlődési rendellenessége
- A tímuszepithél fejlődési rendellenessége
- Egyéb szervek pl. mellékpajzsmirigy fejlődési rendellenessége
- zavart T-sejt érés
- T- dependens antitesttermelés hiánya
- Celluláris immunválasz hiánya
- „Nude” egérmodell



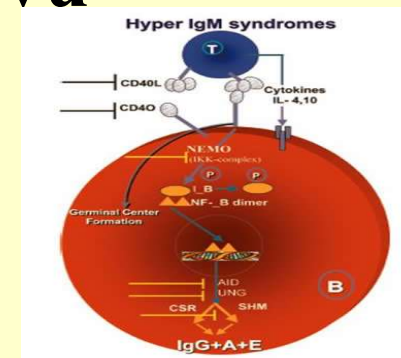


# B-sejt deficienciák

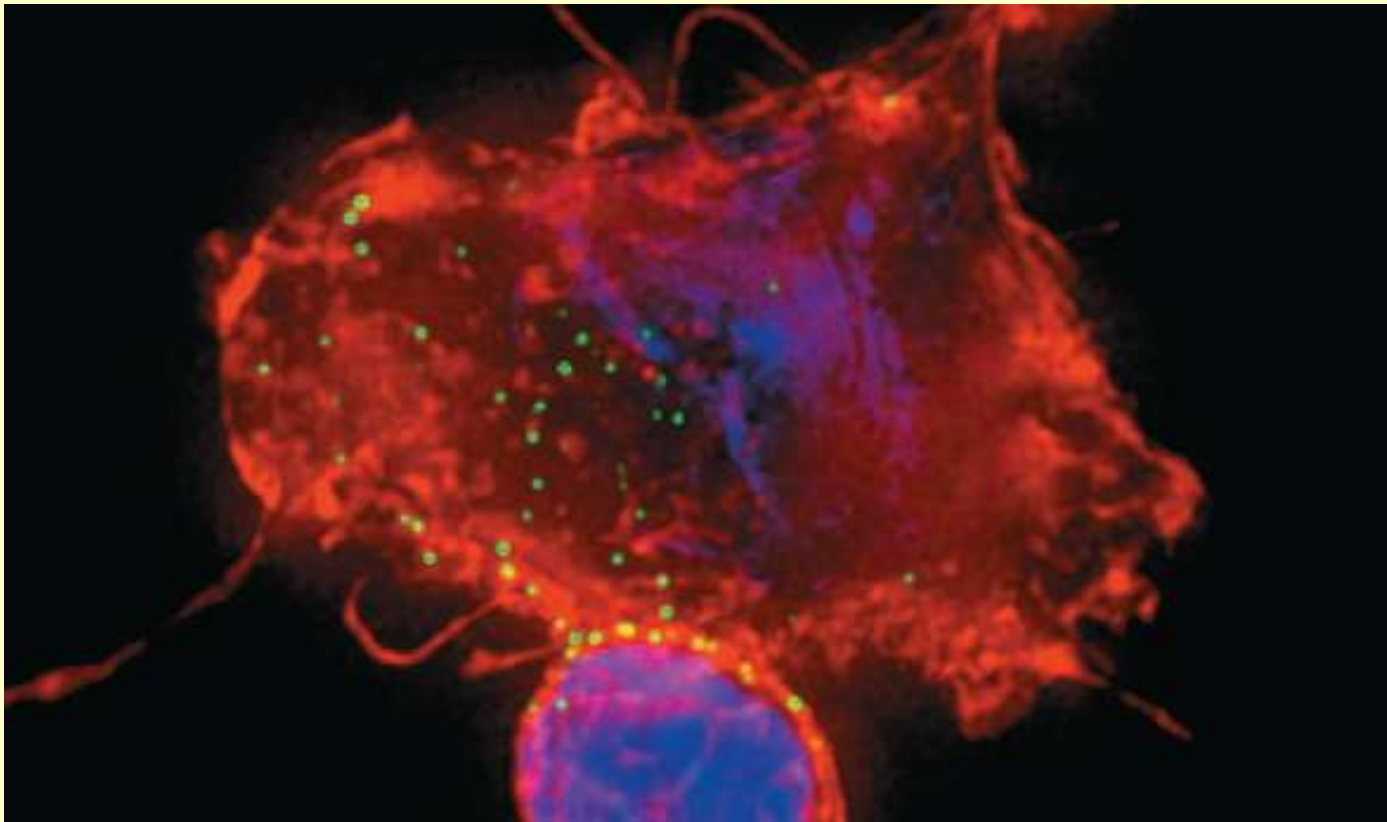
Az extracelluláris baktériumok nagyobb mérvű fertőzőképessége (pyrogén=gennyt okozó) polyszacharidburkos baktériumok

Példák:

- **Változó immunhiány** – MHC-kapcsolt, IgA- és IgG termelés zavara
- **X-kromoszómához kapcsolt agammaglobulinémia (Bruton)** – a Btk tyrosin kináz hiánya, B-sejtérés zavara (Pre-B-sejt stádium)
- **X-kromoszómához kapcsolt hyper-IgM-szindróma** – CD40- Ligandum képződés zavara, Nincs izotípusváltás
- **Szelektív IgA-hiány** – MHC-kapcsolt, nincs IgA-termelés, légúti fertőzések, Gyakoriság: 1/400!



## II. Szerzett immundeficienciák



# **Szerzett immundeficienciák**

- **Károsodott immunfunkció az élet során kialakult rendellenességek miatt (nem genetikai)**
- **Az immunszuppresszió valamely betegség szövődménye**

**VAGY**

- **Iatrogén immunszuppresszió valamely betegség kezelésének szövődményeként**

# Epidemiológia (WHO)

|                                         | 2000                                        | 2005                                        | 2010                                        | 2015                                        | 2016                                        | 2017                                        | 2018                                        | 2019                                        | 2020/<br>*june2021                                             | 2023                        |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| People living with HIV                  | 25.5 million<br>[20.5 million–30.7 million] | 28.6 million<br>[23.0 million–34.3 million] | 31.1 million<br>[25.0 million–37.3 million] | 34.6 million<br>[27.7 million–41.4 million] | 35.3 million<br>[28.3 million–42.2 million] | 35.9 million<br>[28.8 million–43.0 million] | 36.6 million<br>[29.3 million–43.8 million] | 37.2 million<br>[29.8 million–44.5 million] | 37.7 million<br>[30.2 million–45.1 million]                    | 39 million<br>(33.1–45.7 M) |
| New HIV infections (total)              | 2.9 million<br>[2.0 million–3.9 million]    | 2.4 million<br>[1.7million–3.4 million]     | 2.1 million<br>[1.5 million–2.9 million]    | 1.8 million<br>[1.3 million–2.4 million]    | 1.7 million<br>[1.2 million–2.4 million]    | 1.7 million<br>[1.2 million–2.3 million]    | 1.6 million<br>[1.1 million–2.2 million]    | 1.5 million<br>[1.1 million–2.1 million]    | 1.5 million<br>[1.0 million–2.0 million]                       | 1.3 million<br>(1.0–1.7 )   |
| New HIV infections (aged 15+ years)     | 2.3 million<br>[1.6 million–3.2 million]    | 2.0 million<br>[1. 4 million–2. 7 million]  | 1.8 million<br>[1.3 million–2.5 million]    | 1.6 million<br>[1.1 million–2.2 million]    | 1.5 million<br>[1.1 million–2.1 million]    | 1.5 million<br>[1.0 million–2.1 million]    | 1.4 million<br>[1.0 million–2.0 million]    | 1.4 million<br>[960 000–1.9 million]        | 1.3 million<br>[910 000–1.8 million]                           | 1.2 million                 |
| New HIV infections (aged 0–14 years)    | 520 000<br>[340 000–820 000]                | 480 000<br>[310 000–750 000]                | 320 000<br>[210 000–510 000]                | 190 000<br>[130 000–300 000]                | 190 000<br>[120 000–290 000]                | 180 000<br>[120 000–280 000]                | 170 000<br>[110 000–260 000]                | 160 000<br>[100 000–250 000]                | 150 000<br>[100 000–240 000]                                   | 130 000                     |
| AIDS-related deaths                     | 1.5 million<br>[1.1 million–2.2 million]    | 1.9 million<br>[1.3 million–2.7 million]    | 1.3 million<br>[910 000–1.9 million]        | 900 000<br>[640 000–1.3 million]            | 850 000<br>[600 000–1.2 million]            | 800 000<br>[570 000–1.2 million]            | 750 000<br>[530 000–1.1 million]            | 720 000<br>[510 000–1.1 million]            | 680 000<br>[480 000–1.0 million]                               | 630 000                     |
| People accessing antiretroviral therapy | 560 000<br>[560 000–560 000]                | 2.0 million<br>[2.0 million–2.0 million]    | 7.8 million<br>[6.9 million–7.9 million]    | 17.1 million<br>[14.6 million–17.3 million] | 19.3 million<br>[16.6 million–19.5 million] | 21.5 million<br>[19.6 million–21.7 million] | 23.1 million<br>[21.9 million–23.4 million] | 25.5 million<br>[24.5 million–25.7 million] | 27.5 million<br>[26.5 million–27.7 million] /<br>*28.2 million | 29.8 million                |
| HIV resources available**               | US\$ 5.1 billion                            | US\$ 9.3 billion                            | US\$ 16.6 billion                           | US\$ 20.3 billion                           | US\$ 20.7 billion                           | US\$ 22.3 billion                           | US\$ 22.0 billion                           | US\$ 21.6 billion                           | US\$ 21.5 billion                                              | 20.8 Billion                |

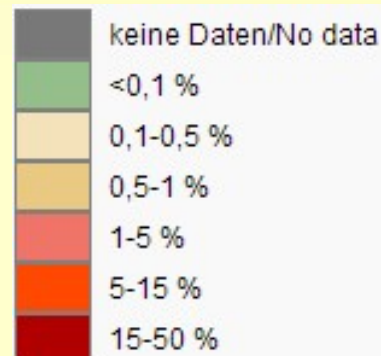
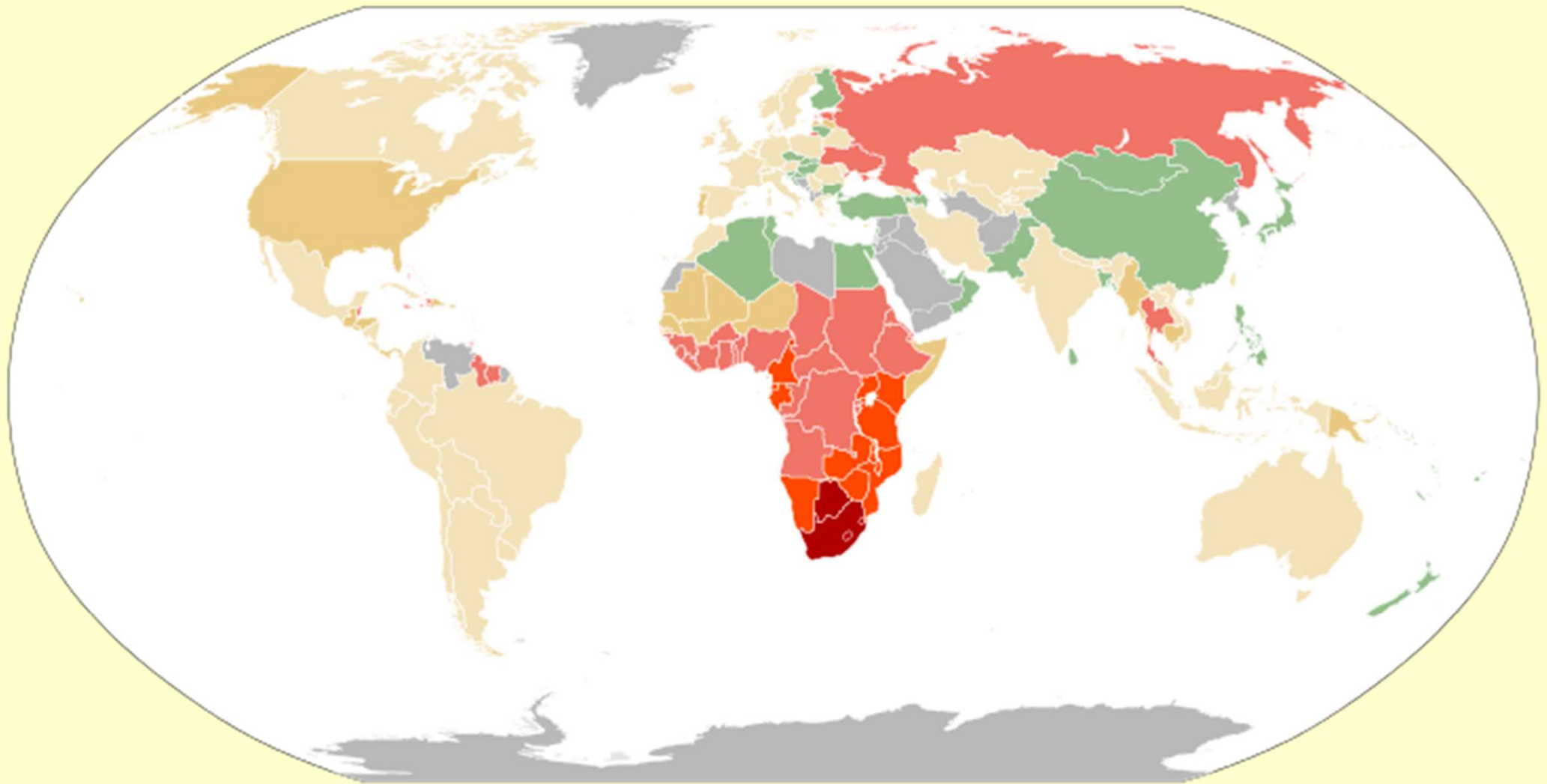
# Regionális statisztika (WHO – 2018 Dec)

## Regional HIV and AIDS statistics and features | 2018

|                                                         | Adults and children<br>living with HIV      | Adults and children<br>newly infected with HIV | Adult and child<br>deaths due to AIDS |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Eastern and southern Africa</b>                      | 20.6 million<br>[18.2 million–23.2 million] | 800 000<br>[620 000–1.0 million]               | 310 000<br>[230 000–400 000]          |
| <b>Western and central Africa</b>                       | 5.0 million<br>[4.0 million–6.3 million]    | 280 000<br>[180 000–420 000]                   | 160 000<br>[110 000–230 000]          |
| <b>Middle East and North Africa</b>                     | 240 000<br>[180 000–390 000]                | 20 000<br>[8500–40 000]                        | 8400<br>[4800–14 000]                 |
| <b>Asia and the Pacific</b>                             | 5.9 million<br>[5.1 million–7.1 million]    | 310 000<br>[270 000–380 000]                   | 200 000<br>[160 000–290 000]          |
| <b>Latin America</b>                                    | 1.9 million<br>[1.6 million–2.4 million]    | 100 000<br>[79 000–130 000]                    | 35 000<br>[25 000–48 000]             |
| <b>Caribbean</b>                                        | 340 000<br>[290 000–390 000]                | 16 000<br>[11 000–24 000]                      | 6700<br>[5100–9100]                   |
| <b>Eastern Europe and central Asia</b>                  | 1.7 million<br>[1.5 million–1.9 million]    | 150 000<br>[140 000–160 000]                   | 38 000<br>[28 000–48 000]             |
| <b>Western and central Europe and<br/>North America</b> | 2.2 million<br>[1.9 million–2.4 million]    | 68 000<br>[58 000–77 000]                      | 13 000<br>[9400–18 000]               |
| <b>TOTAL</b>                                            | 37.9 million<br>[32.7 million–44.0 million] | 1.7 million<br>[1.4 million–2.3 million]       | 770 000<br>[570 000–1.1 million]      |



# Regionális epidemiológia



**UNAIDS**  
JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS

UNHCR  
UNICEF  
WFP  
UNDP  
UNFPA

UNODC  
ILO  
UNESCO  
WHO  
WORLD BANK



**World Health Organization**

# HIV

- **Lentivírus**
- **Hosszútávú látens fertőzésre képes**
- **Két szubtípus : HIV-1 (gyakori), HIV-2 (ritkább)**

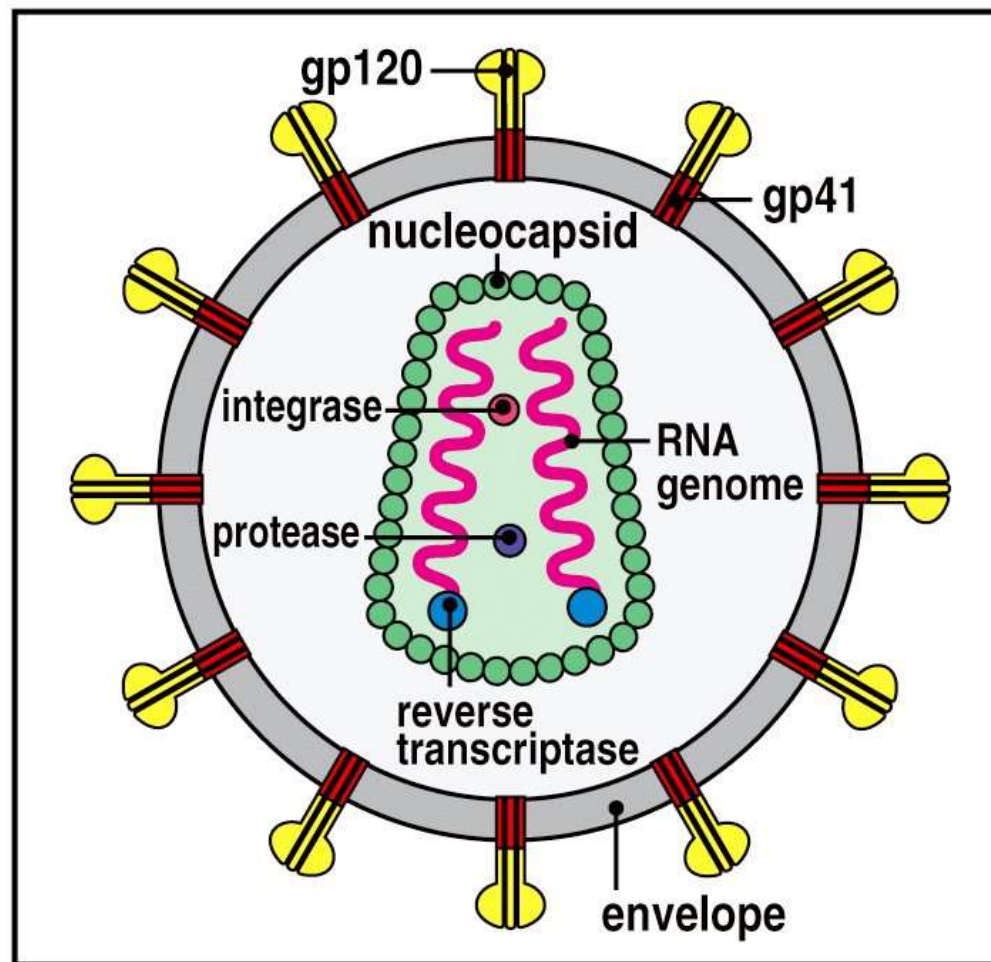
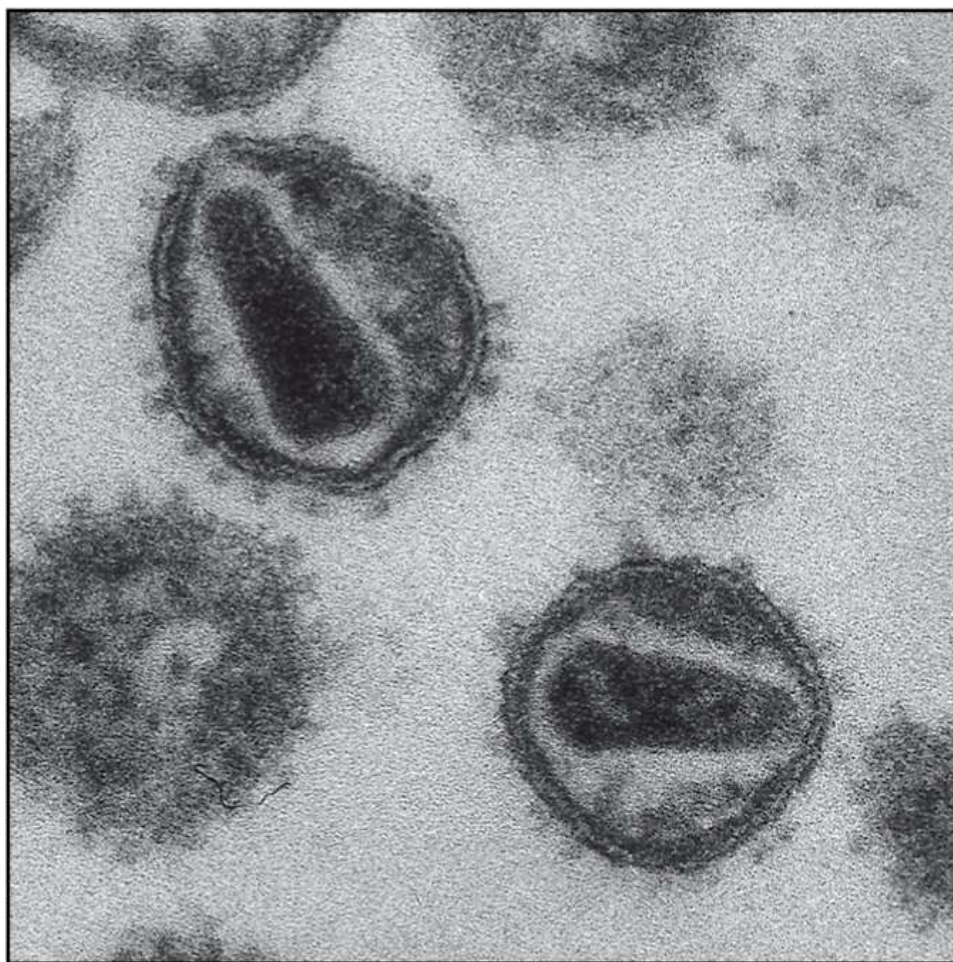
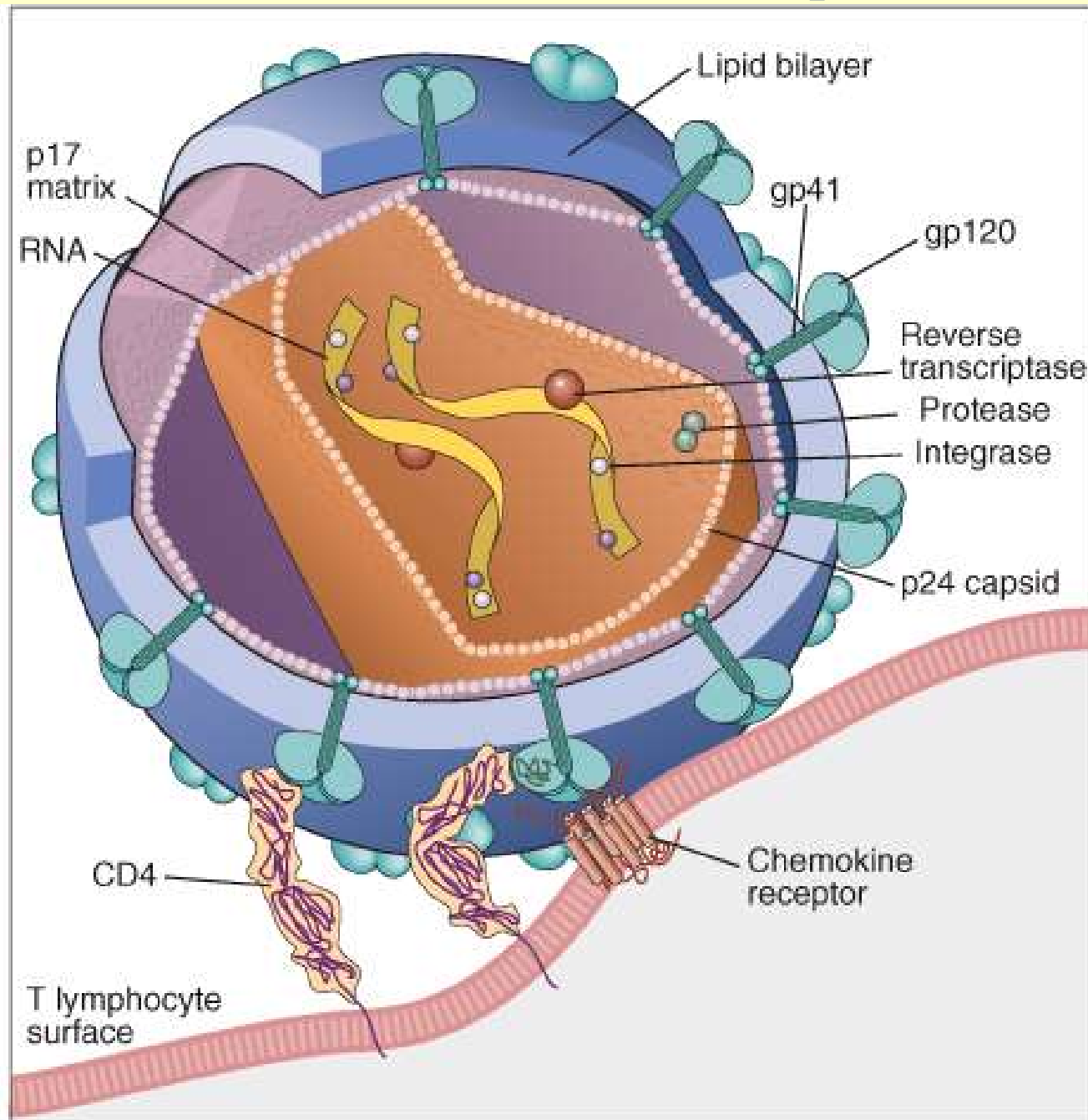


Figure 11-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# A HIV vírus felépítése



# HIV receptorok

- **CD4 – gp120**
- **Kemokin receptorok (ez idáig 7 különböző kemokin receptorról derült ki, hogy HIV koreceptor)**
  - **CXCR4 - T sejt trophikus vírus gp120 fehérje**
  - **CCR5 – makrofág trophikus vírus gp120 fehérje**

**Kettős trophizmussal bíró vírus mindkettőhöz kötődik**

- **DC-SIGN: dendritic cell specific intercellular adhesion molecule 3 (ICAM-3) grabbing non-integrin (a HIV vírus DC-SIGN-hoz kötődése nem eredményezi a vírus sejtbe jutását)**



# A DC-k avagy a „trójai faló” szerepe a HIV-fertőzésben

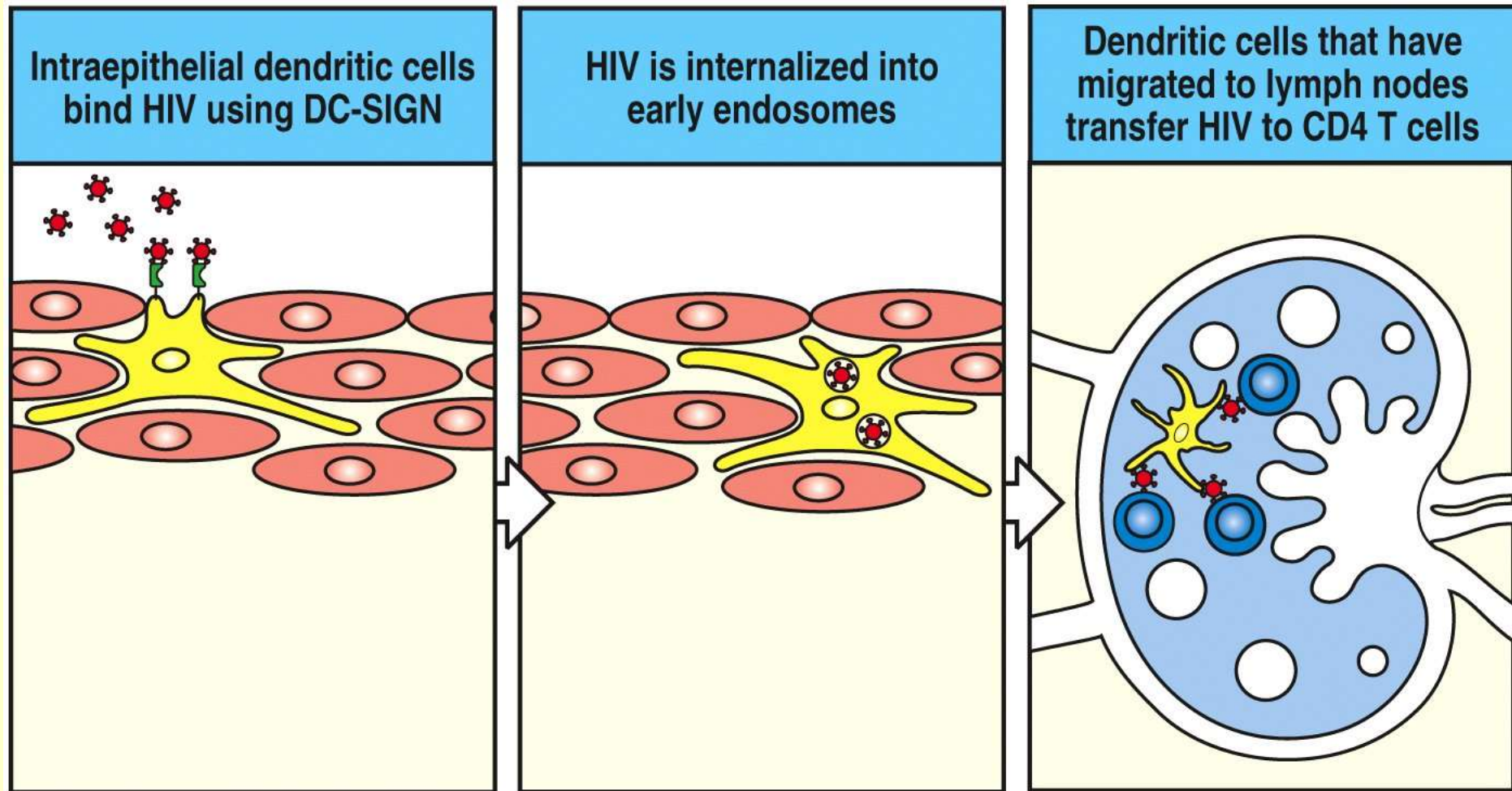
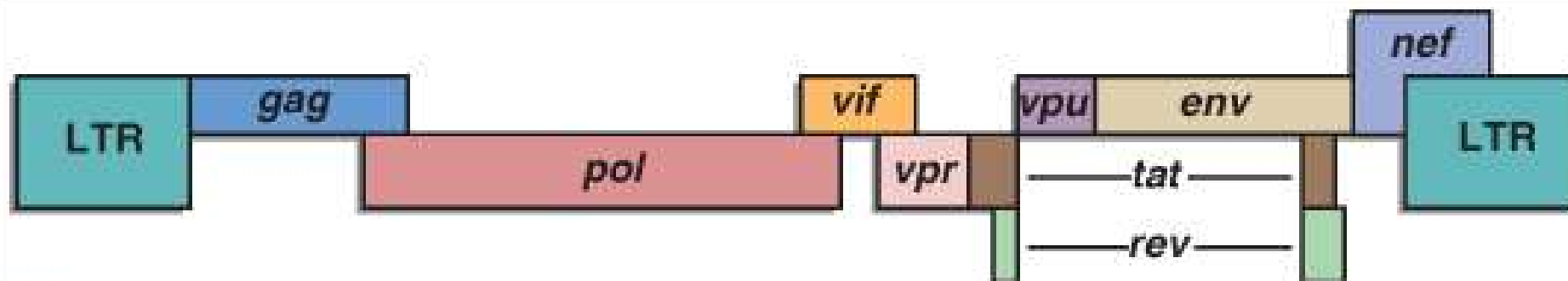


Figure 11-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

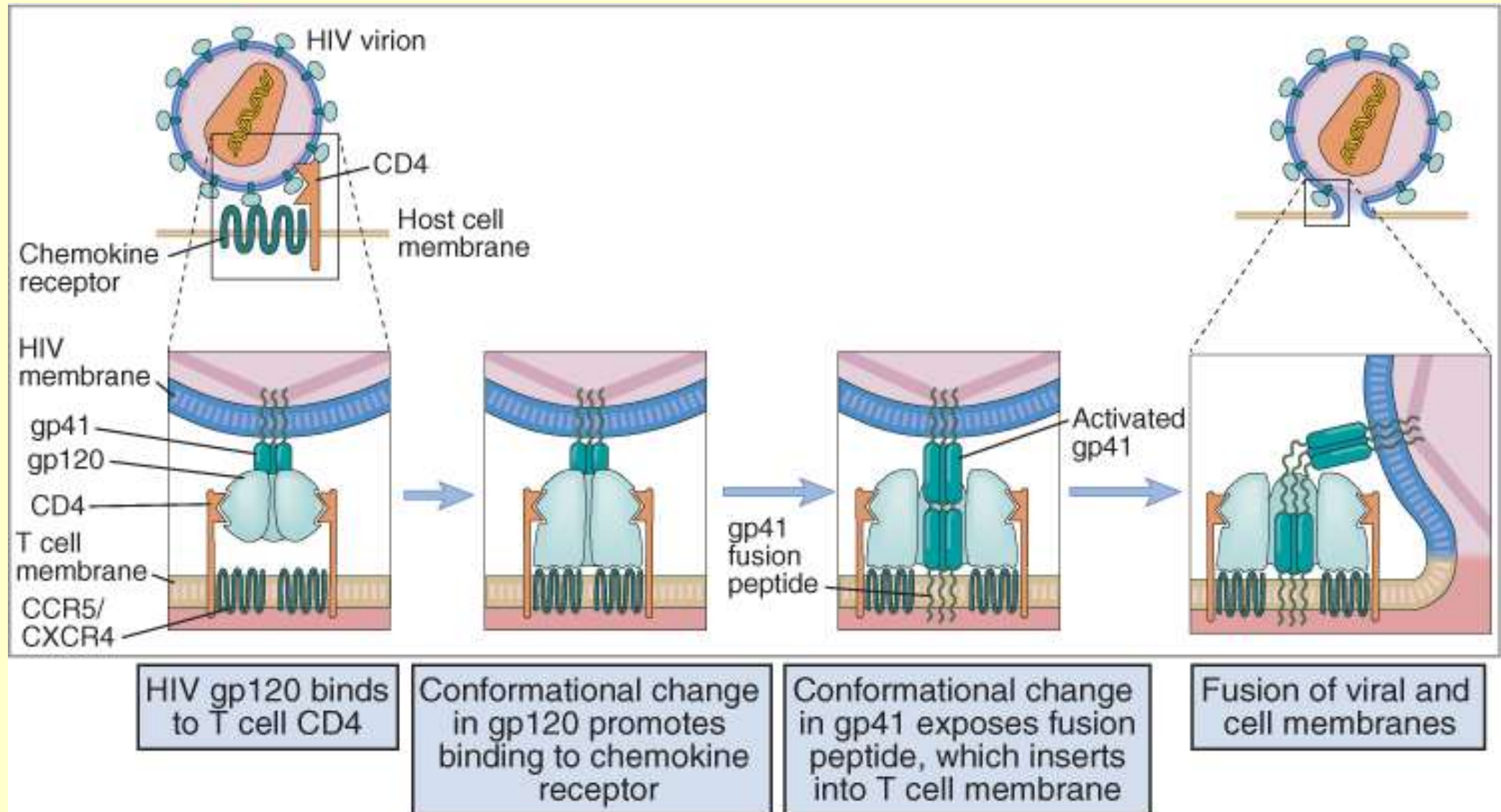
# A HIV genome



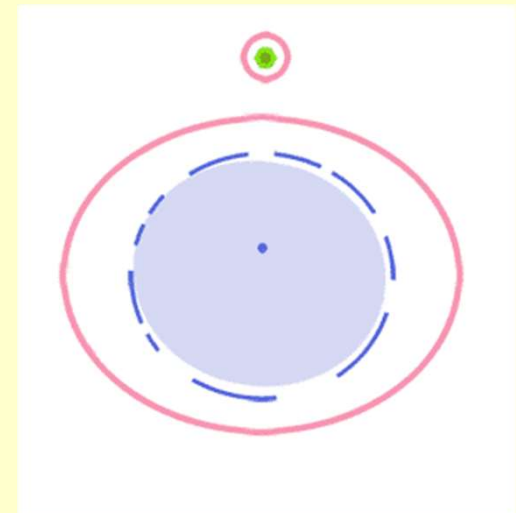
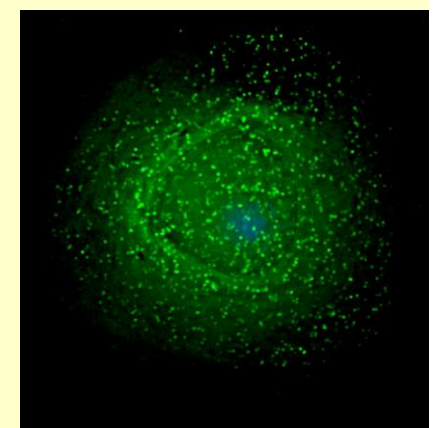
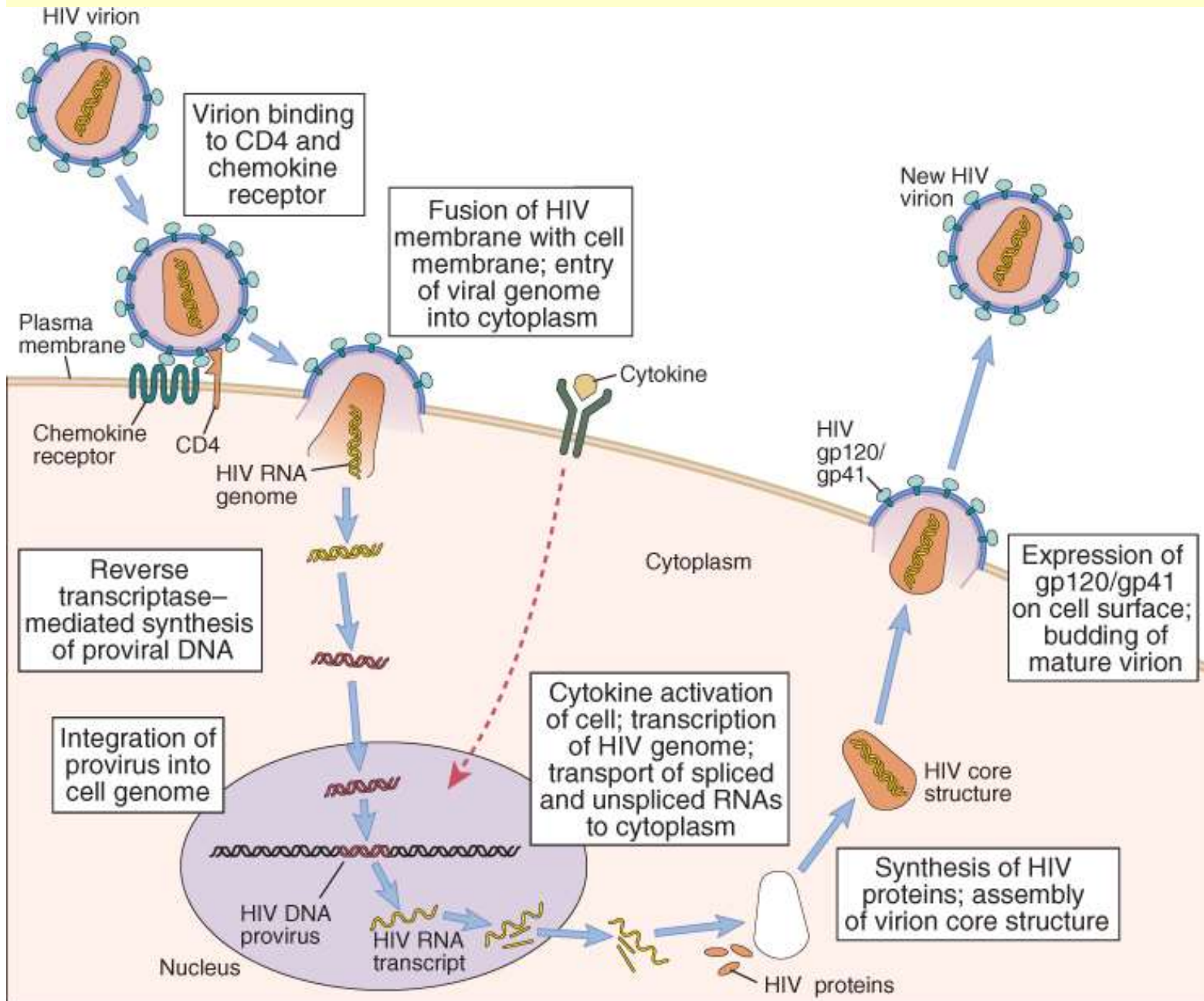
|                   |                                                                                                                                   |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LTR</b>        | Integration of viral DNA into host cell genome; binding site for host transcription factors                                       |
| <b><i>gag</i></b> | Nucleocapsid core and matrix proteins                                                                                             |
| <b><i>pol</i></b> | Reverse transcriptase, protease, integrase, and ribonuclease                                                                      |
| <b><i>env</i></b> | Viral coat proteins (gp120 and gp41) mediating CD4 and chemokine receptor binding and membrane fusion                             |
| <b><i>vif</i></b> | Enhances infectivity of viral particles                                                                                           |
| <b><i>vpr</i></b> | Promotes nuclear import of viral DNA; G <sub>2</sub> cell cycle arrest                                                            |
| <b><i>tat</i></b> | Required for elongation of viral transcripts                                                                                      |
| <b><i>rev</i></b> | Promotes nuclear export of incompletely spliced or unspliced viral RNAs                                                           |
| <b><i>vpu</i></b> | Down-regulates host cell CD4 expression and enhances release of virus from cells                                                  |
| <b><i>nef</i></b> | Down-regulates host cell CD4 expression and enhances release of virus from cells; down-regulates host cell class I MHC expression |

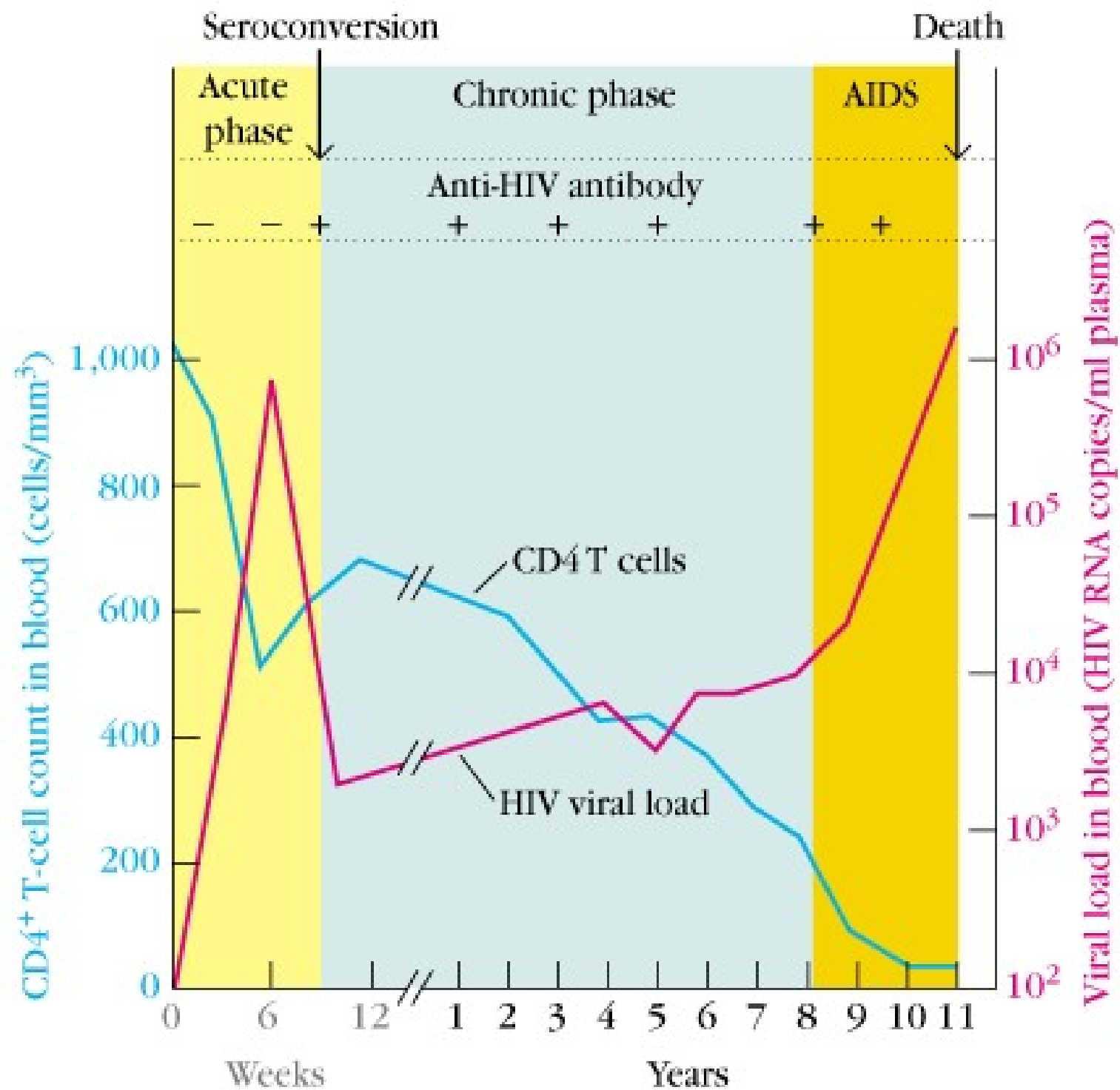


# A HIV életciklusa I.

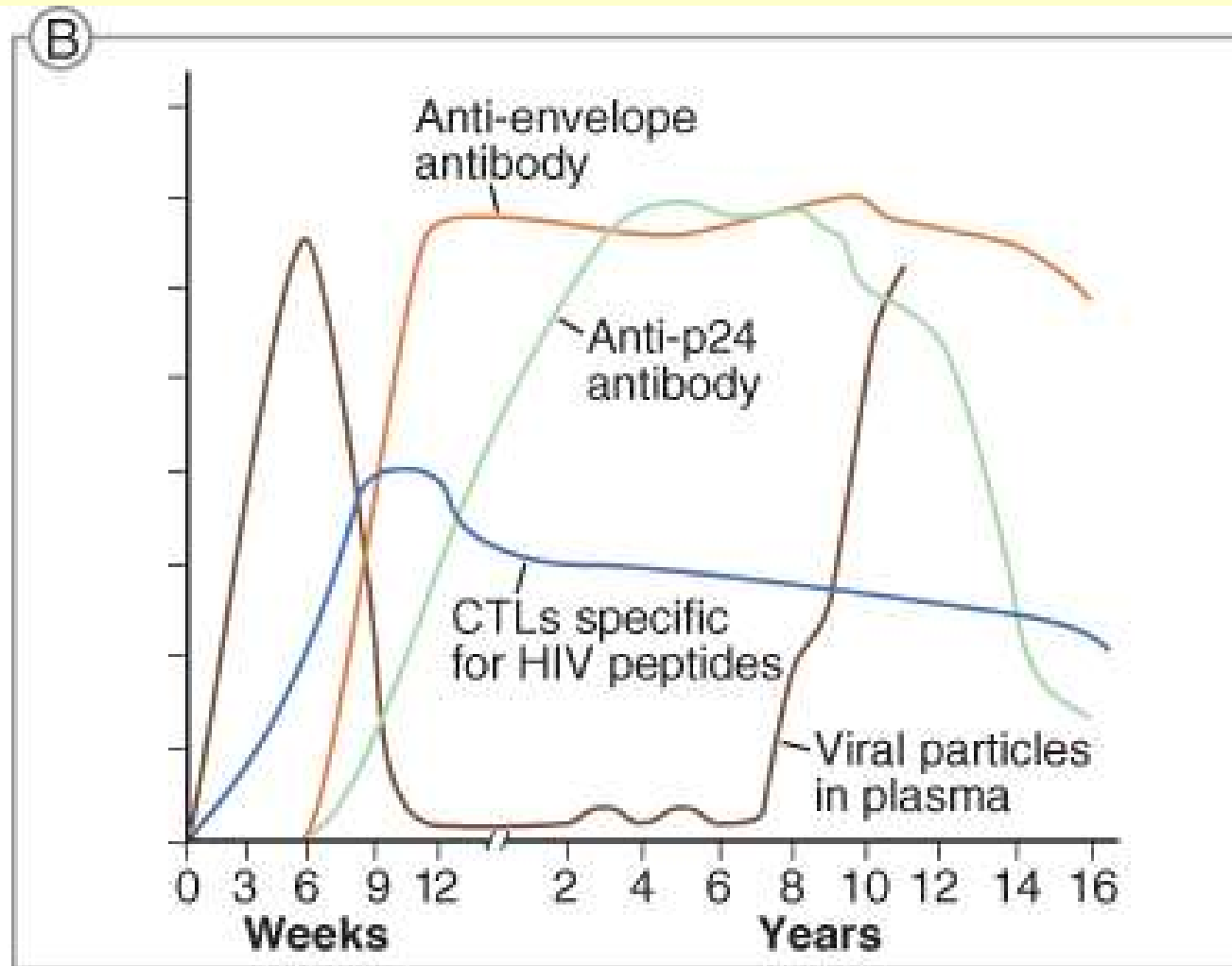


# A HIV életciklusa II





# A HIV-el szembeni humorális és celluláris immunválasz



## Klinikai kategóriák

| CD4+ T sejt szám         | A  | B  | C  |
|--------------------------|----|----|----|
| $> 500/\mu\text{l}$      | A1 | B1 | C1 |
| 200 - 499/ $\mu\text{l}$ | A2 | B2 | C2 |
| $< 200/\mu\text{l}$      | A3 | B3 | C3 |

A zöld kategóriák AIDS-nek felelnek meg



# AIDS komplikációi

## Opportunista fertőzések:

- **Paraziták:** Toxoplasma, Cryptosporidium, Leishmania, Microsporidium
- **Bakterériumok:** Mycobaktérium törzsek, Salmonella törzsek
- **Vírusok:** HSV, CMV, VZV

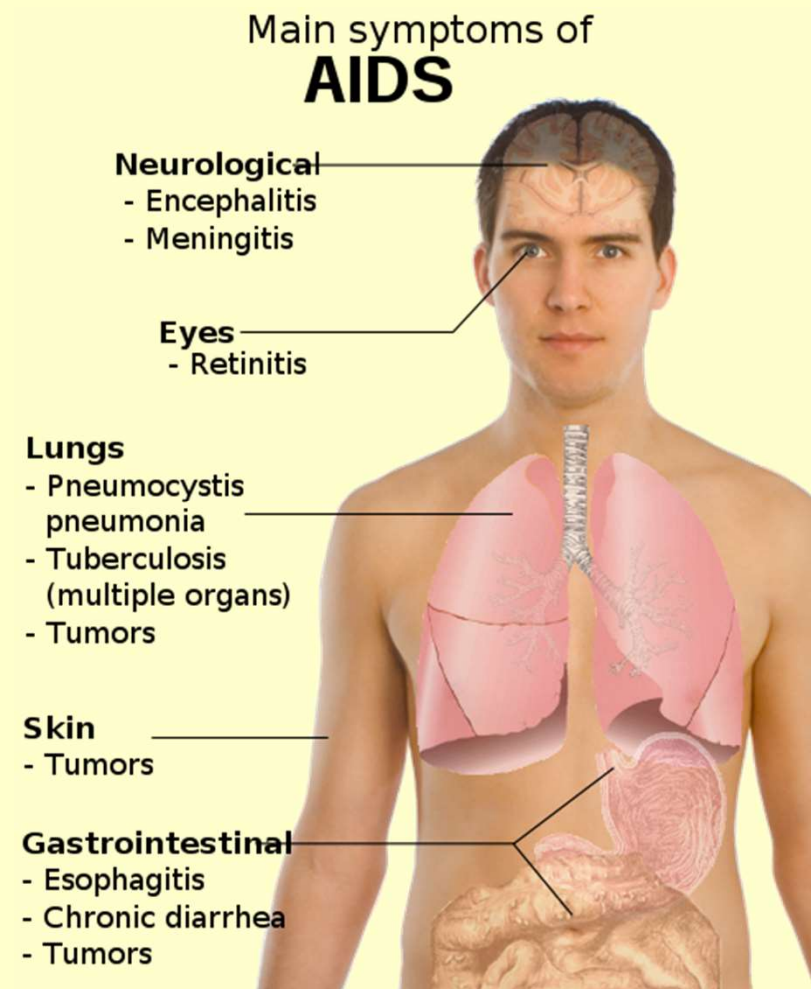
## Tumorok:

**Kaposi-szarkóma**

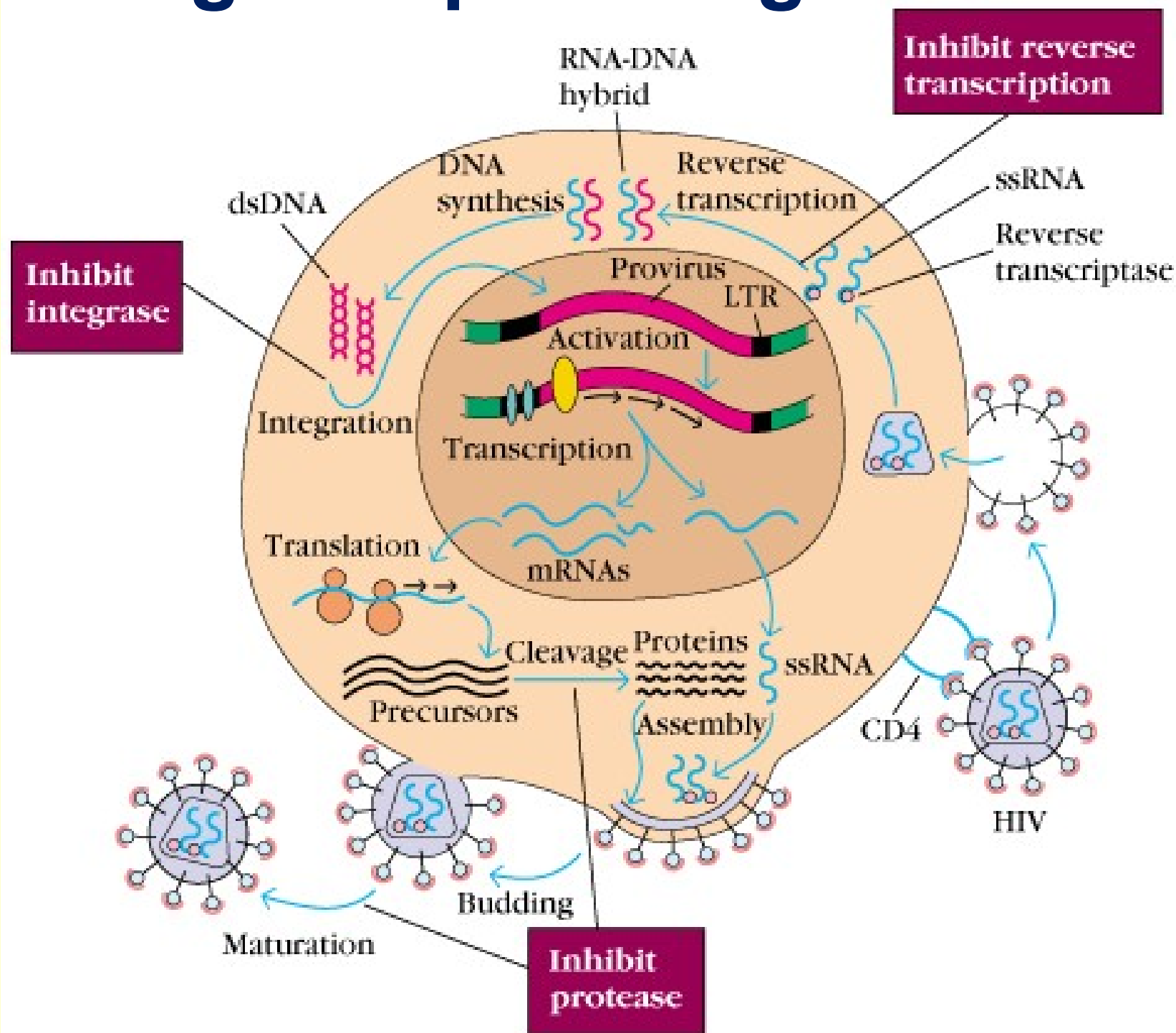
**Non-Hodgkin-limfómák**

**EBV-pozitív Burkitt limfóma**

**az agy primer limfómái**

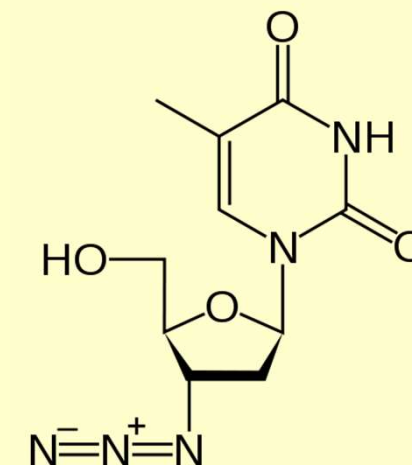


# Jelenlegi terápiás megközelítések

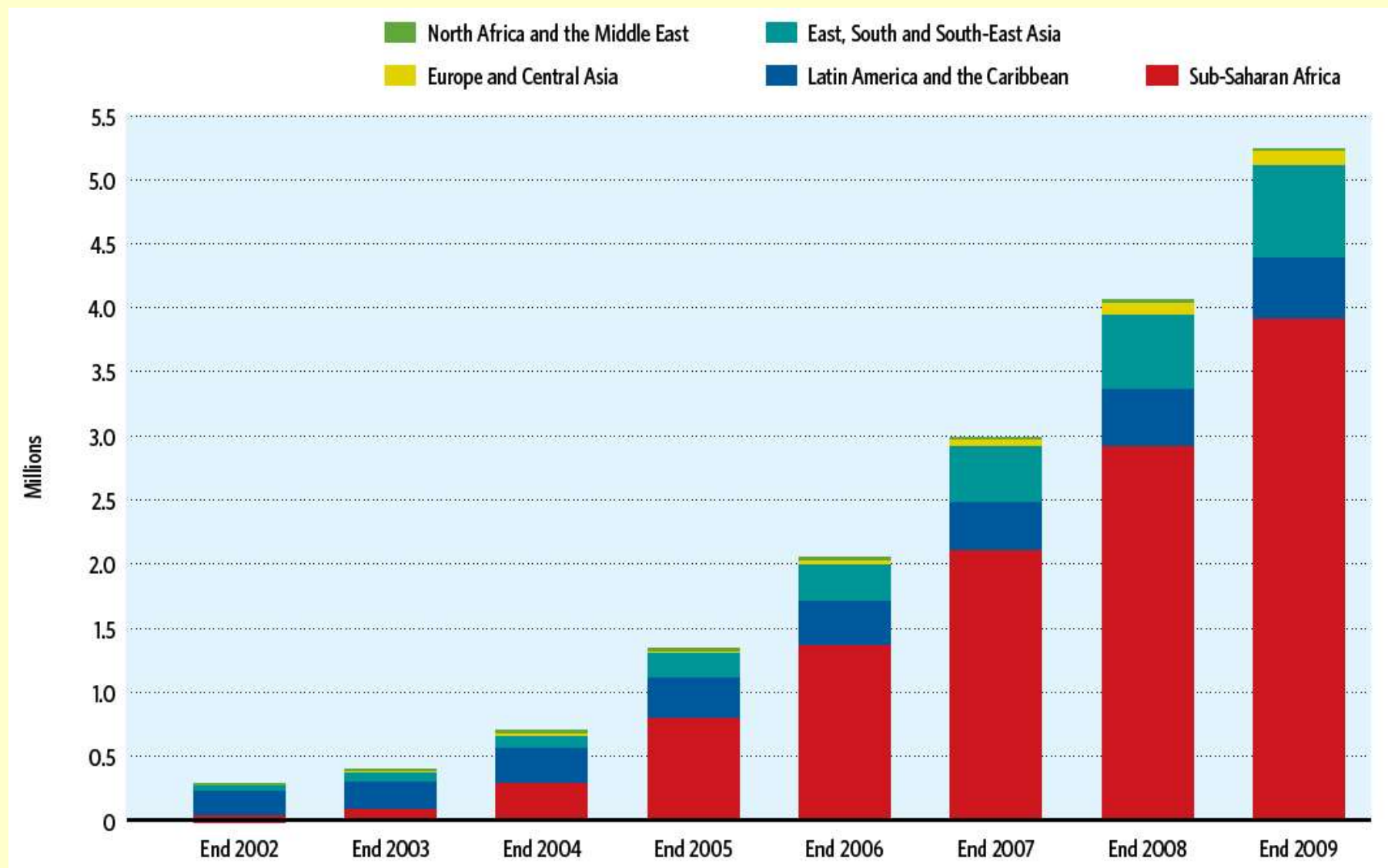


**TABLE 19-5 SOME ANTI-HIV DRUGS IN CLINICAL USE**

| Generic name (other names)                                               | Typical dosage                                                                                                             | Some potential side effects                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reverse transcriptase inhibitors: Nucleoside analog</b>               |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                         |
| Didanosine (Videx, ddl)                                                  | 2 pills, 2 times a day on empty stomach                                                                                    | Nausea, diarrhea, pancreatic inflammation, peripheral neuropathy                                                                                                                                        |
| Lamivudine (Epivir, 3TC)                                                 | 1 pill, 2 times a day                                                                                                      | Usually none                                                                                                                                                                                            |
| Stavudine (Zerit, d4T)                                                   | 1 pill, 2 times a day                                                                                                      | Peripheral neuropathy                                                                                                                                                                                   |
| Zalcitabine (HIVID, ddC)                                                 | 1 pill, 3 times a day                                                                                                      | Peripheral neuropathy, mouth inflammation, pancreatic inflammation                                                                                                                                      |
| Zidovudine (Retrovir, AZT)                                               | 1 pill, 2 times a day                                                                                                      | Nausea, headache, anemia, neutropenia (reduced levels of neutrophil white blood cells), weakness, insomnia                                                                                              |
| Pill containing lamivudine and zidovudine (Combivir)                     | 1 pill, 2 times a day                                                                                                      | Same as for zidovudine                                                                                                                                                                                  |
| <b>Reverse transcriptase inhibitors: Nonnucleoside analogues</b>         |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                         |
| Delavirdine (Rescriptor)                                                 | 4 pills, 3 times a day (mixed into water); not within an hour of antacids or didanosine                                    | Rash, headache, hepatitis                                                                                                                                                                               |
| Nevirapine (Viramune)                                                    | 1 pill, 2 times a day                                                                                                      | Rash, hepatitis                                                                                                                                                                                         |
| <b>Protease inhibitors</b>                                               |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                         |
| Indinavir (Crixivan)                                                     | 2 pills, 3 times a day on empty stomach or with a low-fat snack and not within 2 hours of didanosine                       | Kidney stones, nausea, headache, blurred vision, dizziness, rash, metallic taste in mouth, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance              |
| Nelfinavir (Viracept)                                                    | 3 pills, 3 times a day with some food                                                                                      | Diarrhea, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance                                                                                               |
| Ritonavir (Norvir)                                                       | 6 pills, 2 times a day (or 4 pills, 2 times a day if taken with saquinavir) with food and not within 2 hours of didanosine | Nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headache, prickling sensation in skin, hepatitis, weakness, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance |
| Saquinavir (Invirase, a hard-gel capsule; Fortovase, a soft-gel capsule) | 6 pills, 3 times a day (or 2 pills, 2 times a day if taken with ritonavir) with a large meal                               | Nausea, diarrhea, headache, abnormal distribution of fat, elevated triglyceride and cholesterol levels, glucose intolerance                                                                             |

**Azidothymidin (AZT)**

# Antiretrovirális terápia (2002-2009)



**UNAIDS**  
JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS

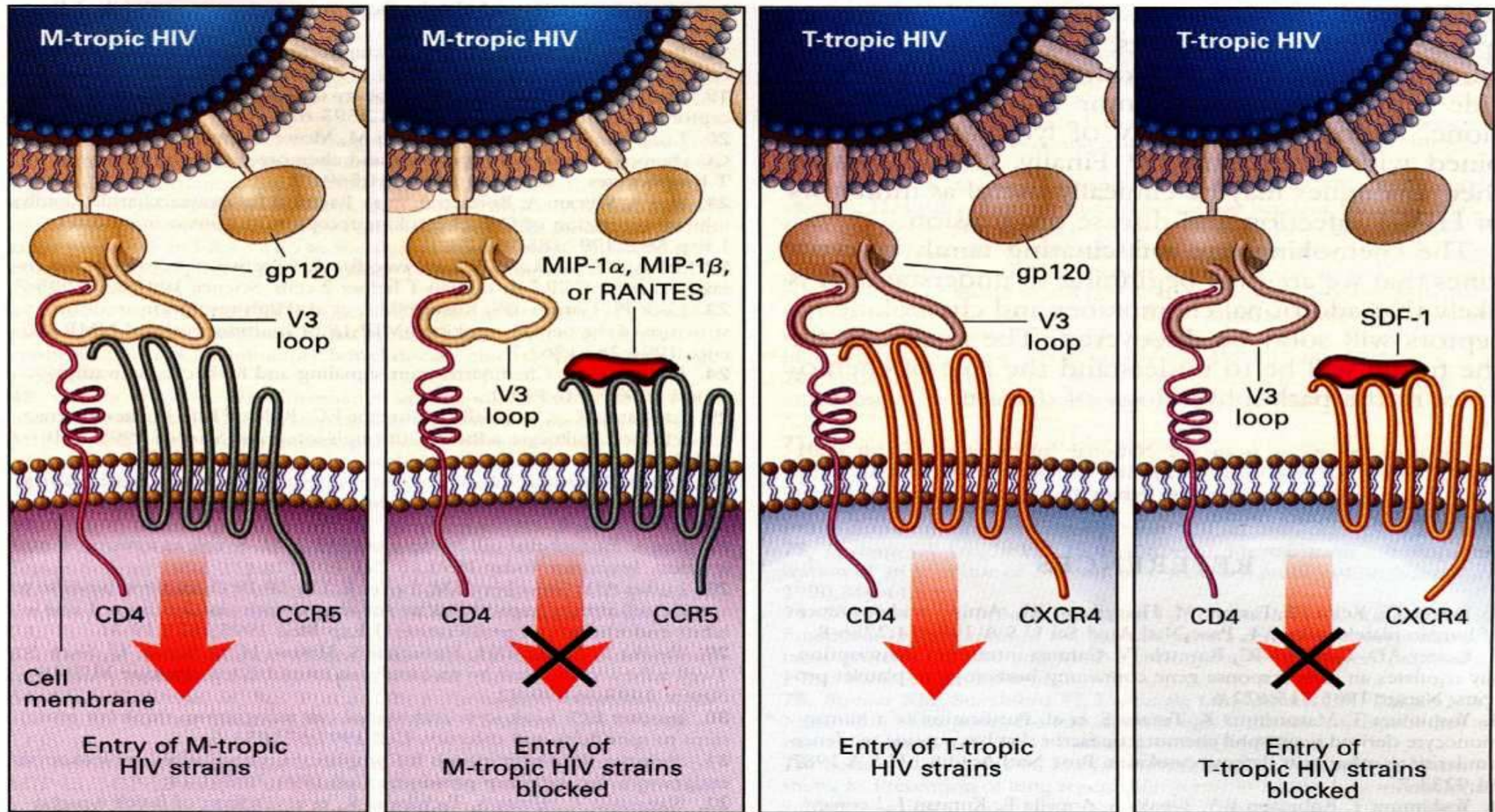
UNHCR  
UNICEF  
WFP  
UNDP  
UNFPA  
UNODC  
ILO  
UNESCO  
WHO  
WORLD BANK



**World Health Organization**



# A kemokinreceptorok ligandjai megakadályozzák a célsejtek HIV fertőzését







**Dec. 1.**

## **Nobel-díj 2008**

**HPV**



Harald zur Hausen  
*Németország*

**HIV**



Francoise  
Barré-Sinoussi  
*Franciaország*



Luc Montaigner  
*Franciaország*