

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 immunszupresszió (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

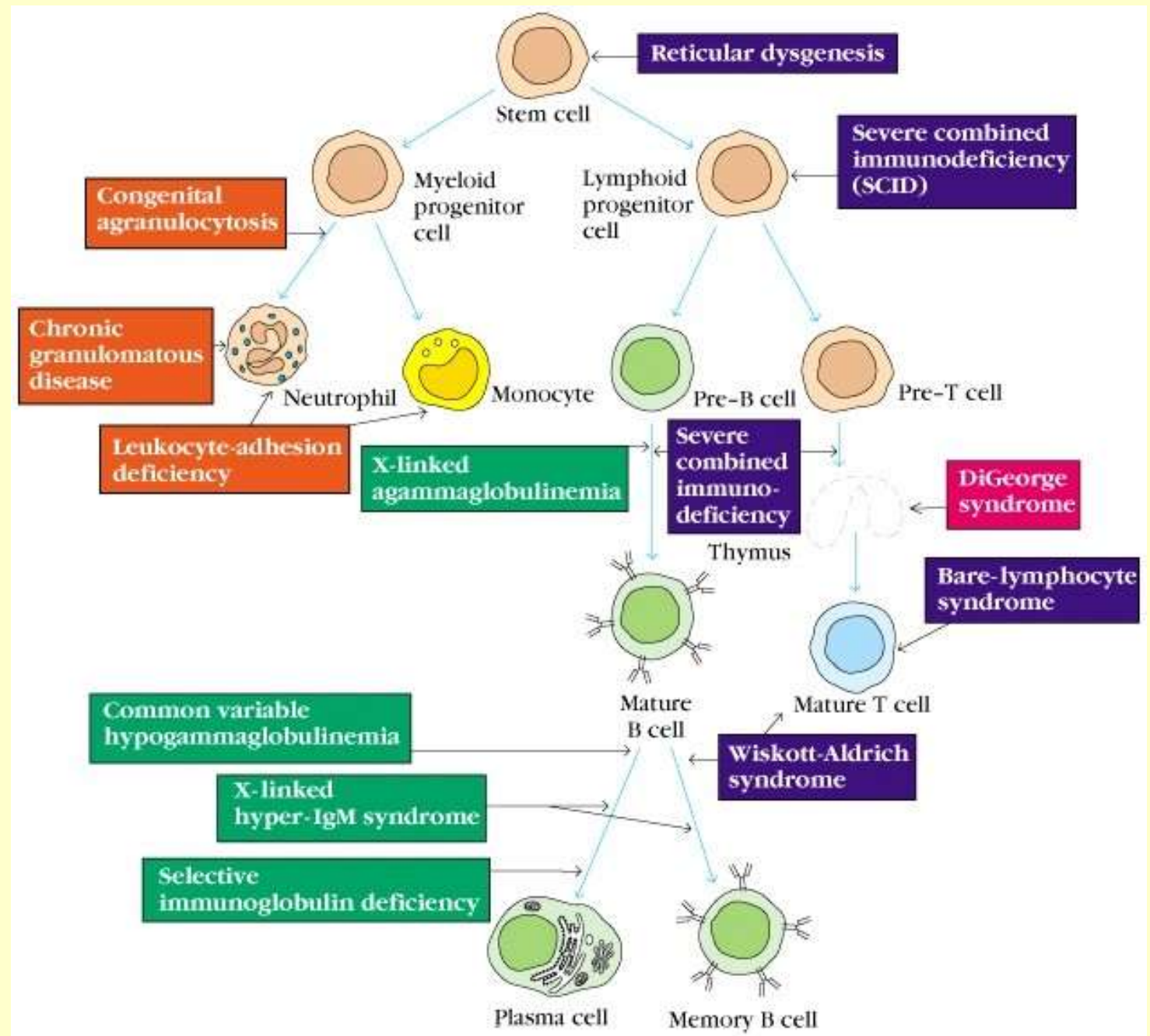
Immundeficienciák csoportjai

**Veleszületett
immunitás
deficienciái**

**B - sejt
deficienciák**

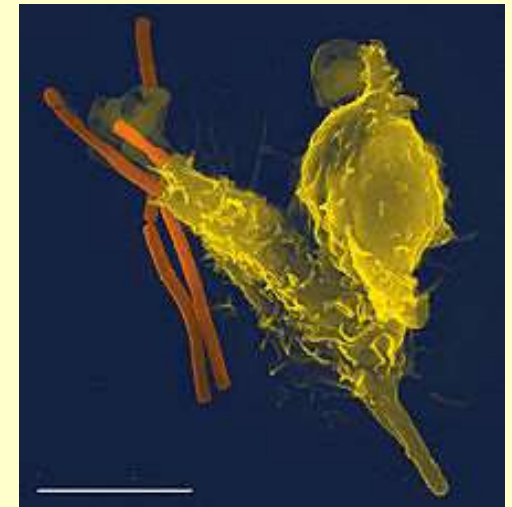
**T- és B - sejt
deficienciák**

**T - sejt
deficienciák**



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**



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

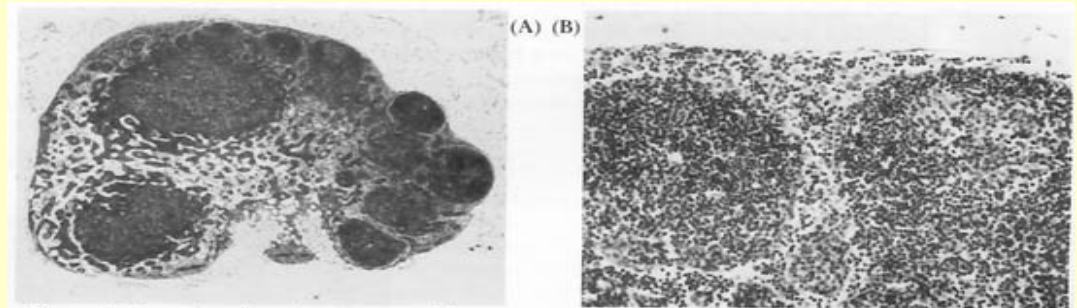
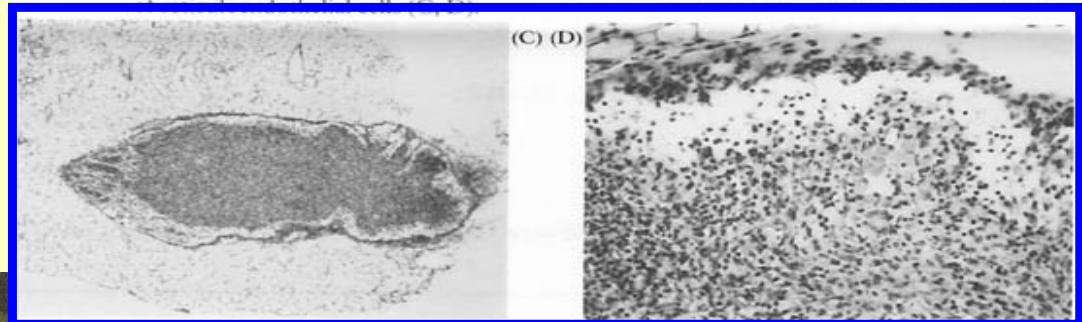
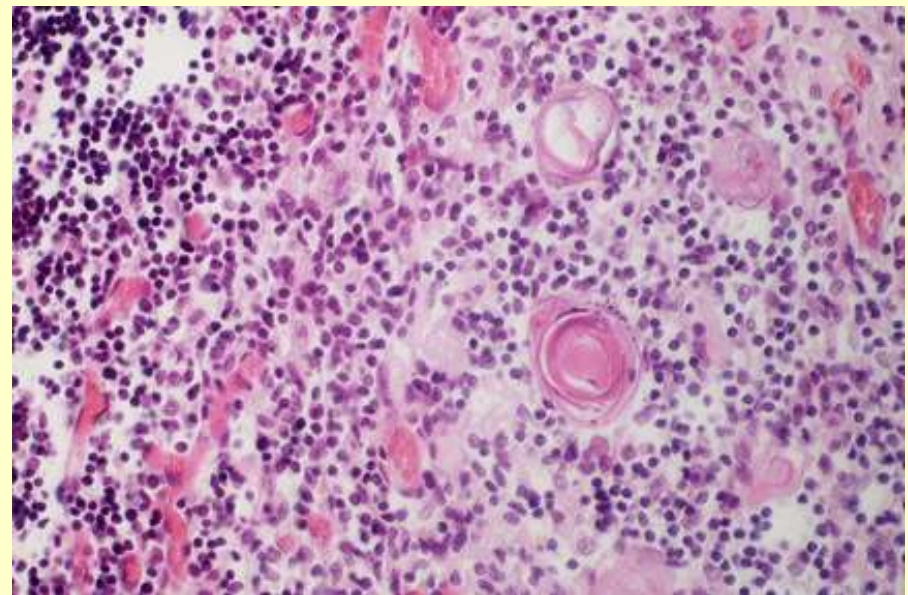


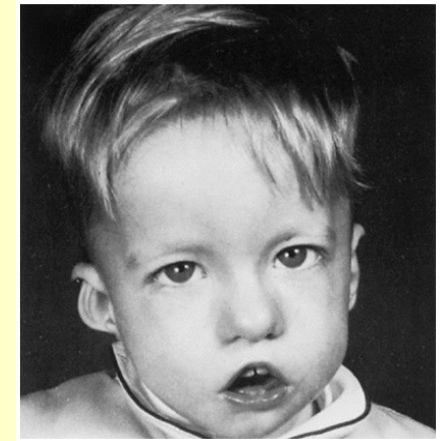
Figure 1 Lymph node of a $+/?$ control has numerous, prominent follicles with germinal centers (A, B) while the *scid/scid* littermate has only a small, rudimentary lymph node consisting



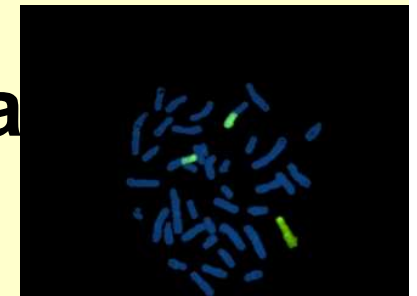
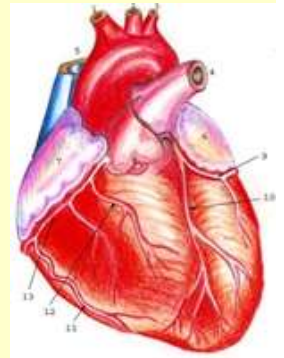
SCID



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

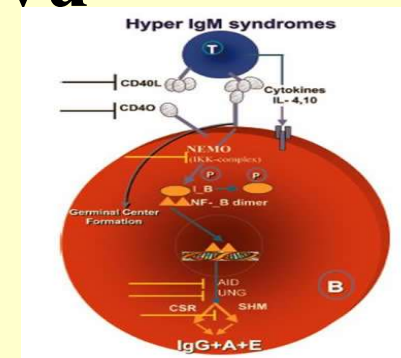


B-sejt deficienciák

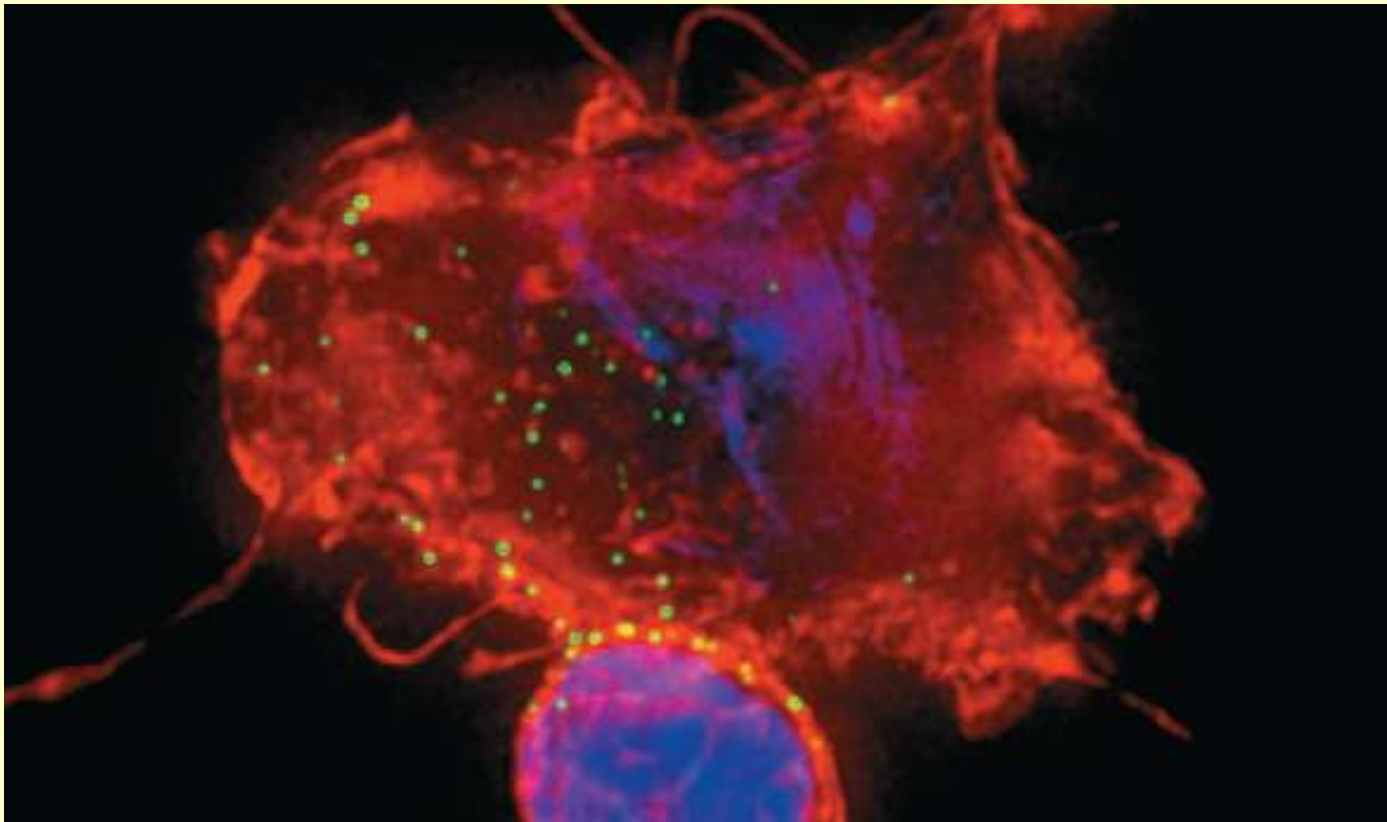
Az extracelluláris baktériumok nagyobb mérvű fertőzőképessége (pyrogén=gennyt okozó) polyszacharidburkos baktériumok

Példák:

- **Változó immunhiány** – MHC-kapcsolt, IgA- és IgG termelés zavara
- **X-kromoszómához kapcsolt agammaglobulinémia (Bruton)** – a Btk tyrosin kináz hiánya, B-sejt érés 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)

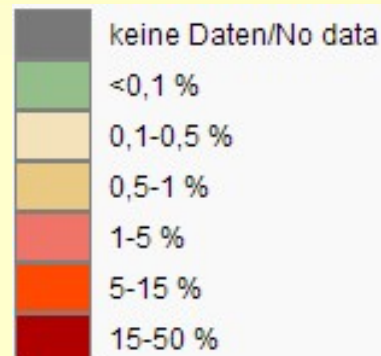
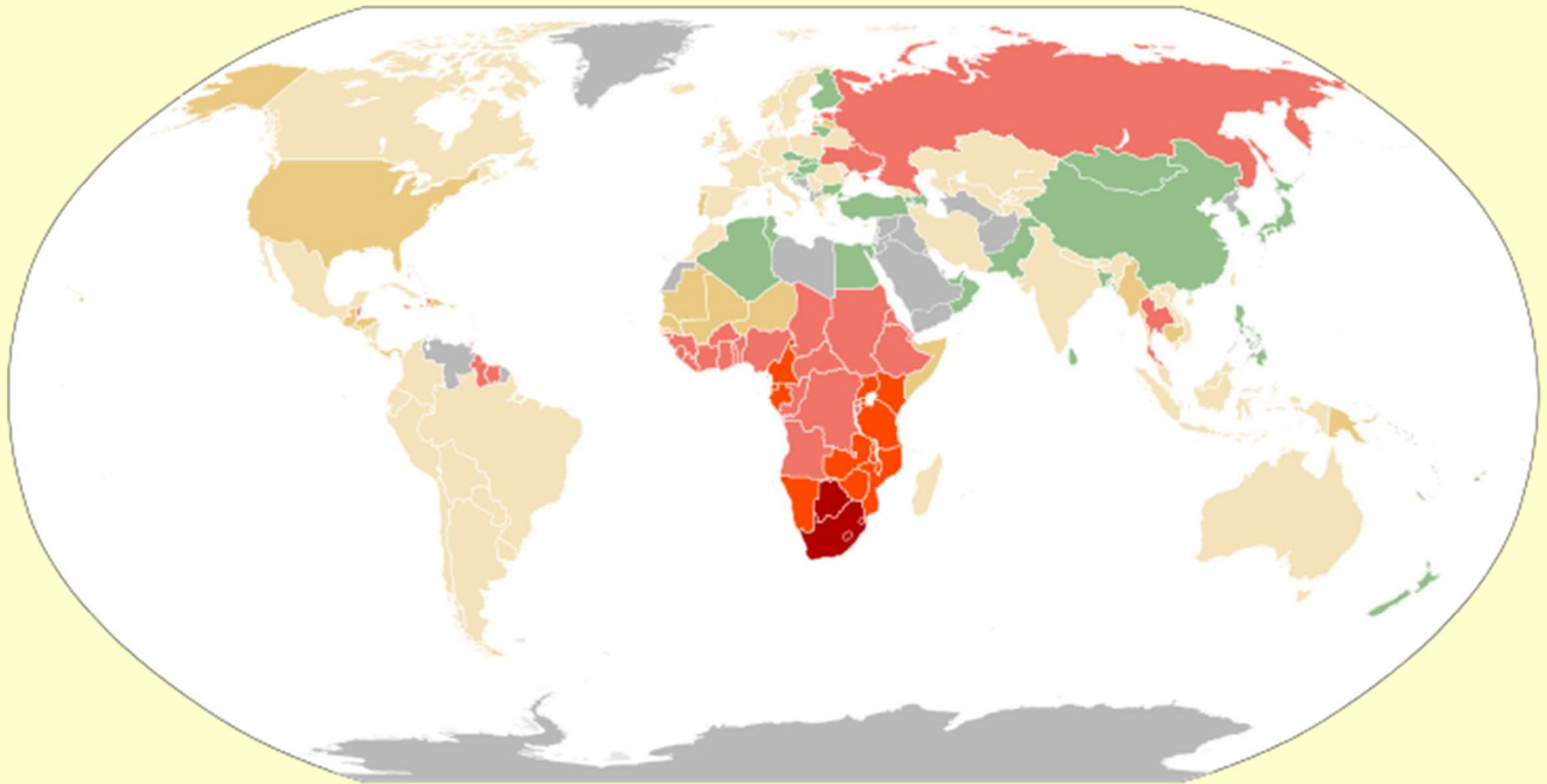
	2000	2005	2010	2015	2016	2017	2018	2019	2020/ *june2021	2023
People living with HIV	25.5 million [20.5 million–30.7 million]	28.6 million [23.0 million–34.3 million]	31.1 million [25.0 million–37.3 million]	34.6 million [27.7 million–41.4 million]	35.3 million [28.3 million–42.2 million]	35.9 million [28.8 million–43.0 million]	36.6 million [29.3 million–43.8 million]	37.2 million [29.8 million–44.5 million]	37.7 million [30.2 million–45.1 million]	39 million (33.1–45.7 M)
New HIV infections (total)	2.9 million [2.0 million–3.9 million]	2.4 million [1.7million–3.4 million]	2.1 million [1.5 million–2.9 million]	1.8 million [1.3 million–2.4 million]	1.7 million [1.2 million–2.4 million]	1.7 million [1.2 million–2.3 million]	1.6 million [1.1 million–2.2 million]	1.5 million [1.1 million–2.1 million]	1.5 million [1.0 million–2.0 million]	1.3 million (1.0–1.7)
New HIV infections (aged 15+ years)	2.3 million [1.6 million–3.2 million]	2.0 million [1. 4 million–2. 7 million]	1.8 million [1.3 million–2.5 million]	1.6 million [1.1 million–2.2 million]	1.5 million [1.1 million–2.1 million]	1.5 million [1.0 million–2.1 million]	1.4 million [1.0 million–2.0 million]	1.4 million [960 000–1.9 million]	1.3 million [910 000–1.8 million]	1.2 million
New HIV infections (aged 0–14 years)	520 000 [340 000–820 000]	480 000 [310 000–750 000]	320 000 [210 000–510 000]	190 000 [130 000–300 000]	190 000 [120 000–290 000]	180 000 [120 000–280 000]	170 000 [110 000–260 000]	160 000 [100 000–250 000]	150 000 [100 000–240 000]	130 000
AIDS-related deaths	1.5 million [1.1 million–2.2 million]	1.9 million [1.3 million–2.7 million]	1.3 million [910 000–1.9 million]	900 000 [640 000–1.3 million]	850 000 [600 000–1.2 million]	800 000 [570 000–1.2 million]	750 000 [530 000–1.1 million]	720 000 [510 000–1.1 million]	680 000 [480 000–1.0 million]	630 000
People accessing antiretroviral therapy	560 000 [560 000–560 000]	2.0 million [2.0 million–2.0 million]	7.8 million [6.9 million–7.9 million]	17.1 million [14.6 million–17.3 million]	19.3 million [16.6 million–19.5 million]	21.5 million [19.6 million–21.7 million]	23.1 million [21.9 million–23.4 million]	25.5 million [24.5 million–25.7 million]	27.5 million [26.5 million–27.7 million] / *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 living with HIV	Adults and children newly infected with HIV	Adult and child deaths due to AIDS
Eastern and southern Africa	20.6 million [18.2 million–23.2 million]	800 000 [620 000–1.0 million]	310 000 [230 000–400 000]
Western and central Africa	5.0 million [4.0 million–6.3 million]	280 000 [180 000–420 000]	160 000 [110 000–230 000]
Middle East and North Africa	240 000 [180 000–390 000]	20 000 [8500–40 000]	8400 [4800–14 000]
Asia and the Pacific	5.9 million [5.1 million–7.1 million]	310 000 [270 000–380 000]	200 000 [160 000–290 000]
Latin America	1.9 million [1.6 million–2.4 million]	100 000 [79 000–130 000]	35 000 [25 000–48 000]
Caribbean	340 000 [290 000–390 000]	16 000 [11 000–24 000]	6700 [5100–9100]
Eastern Europe and central Asia	1.7 million [1.5 million–1.9 million]	150 000 [140 000–160 000]	38 000 [28 000–48 000]
Western and central Europe and North America	2.2 million [1.9 million–2.4 million]	68 000 [58 000–77 000]	13 000 [9400–18 000]
TOTAL	37.9 million [32.7 million–44.0 million]	1.7 million [1.4 million–2.3 million]	770 000 [570 000–1.1 million]

Regionális epidemiológia



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)**

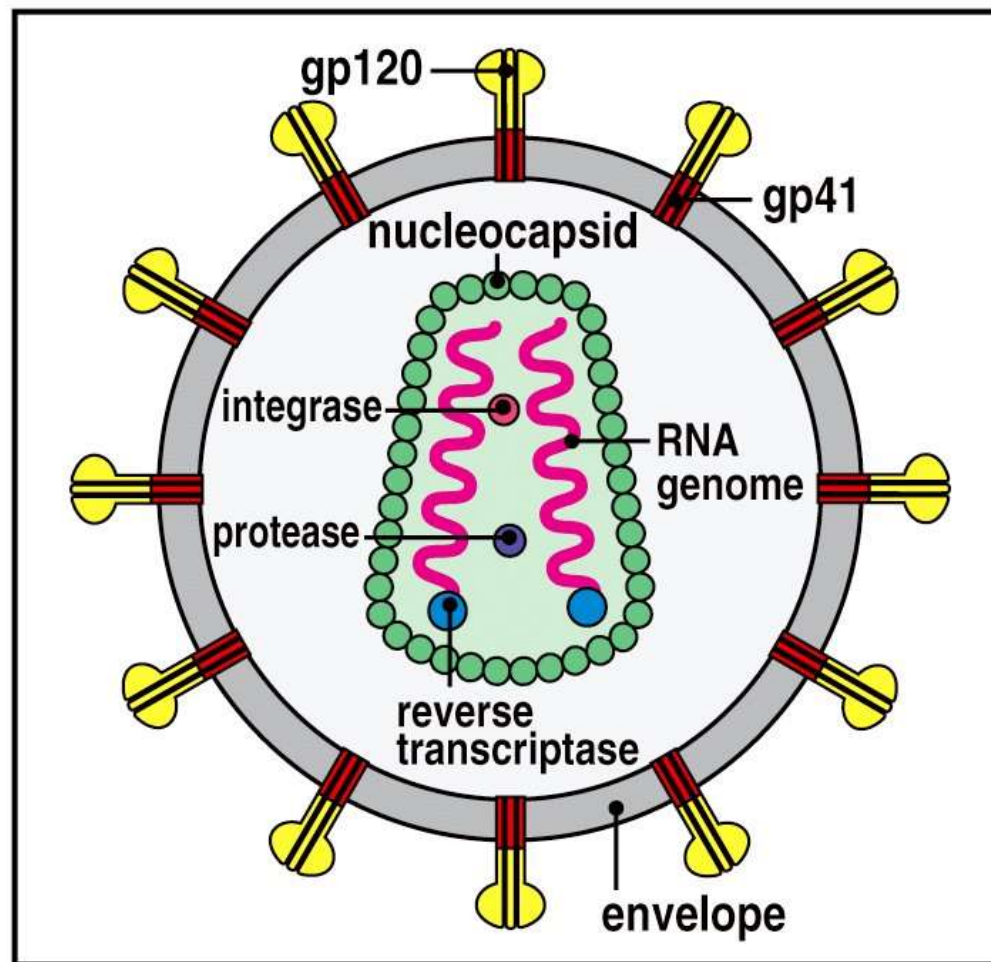
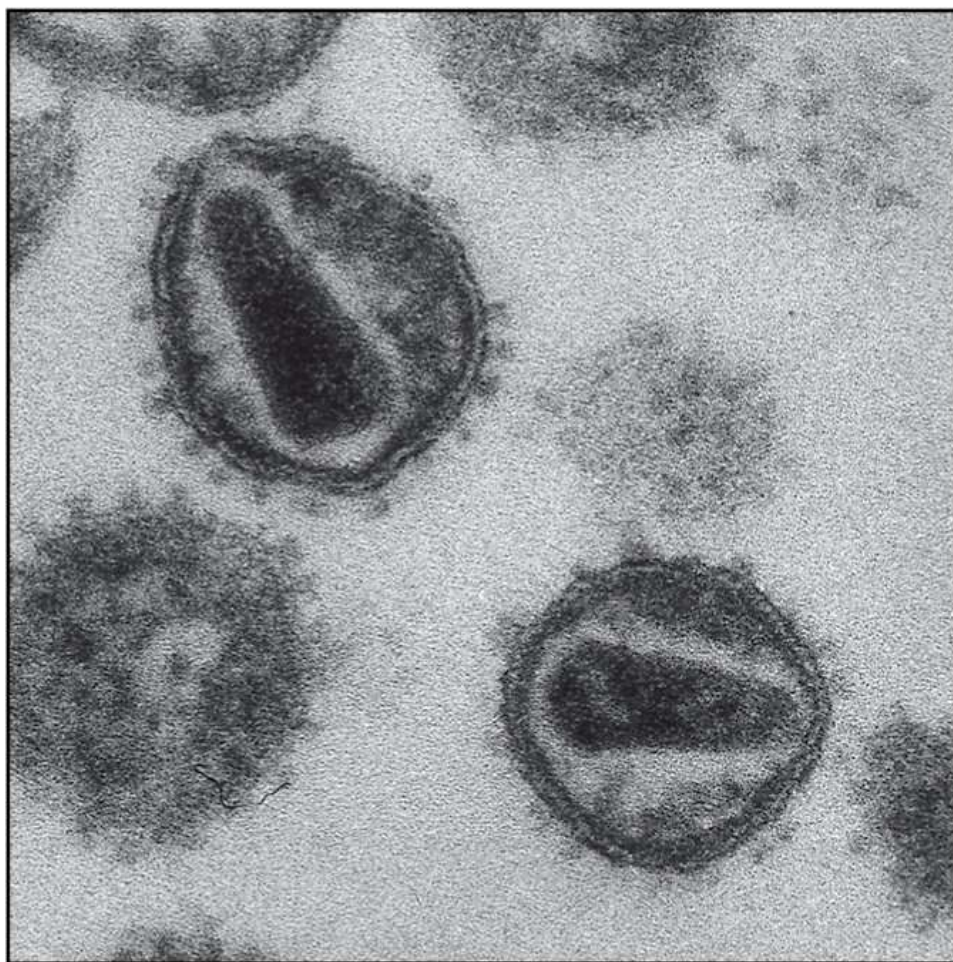
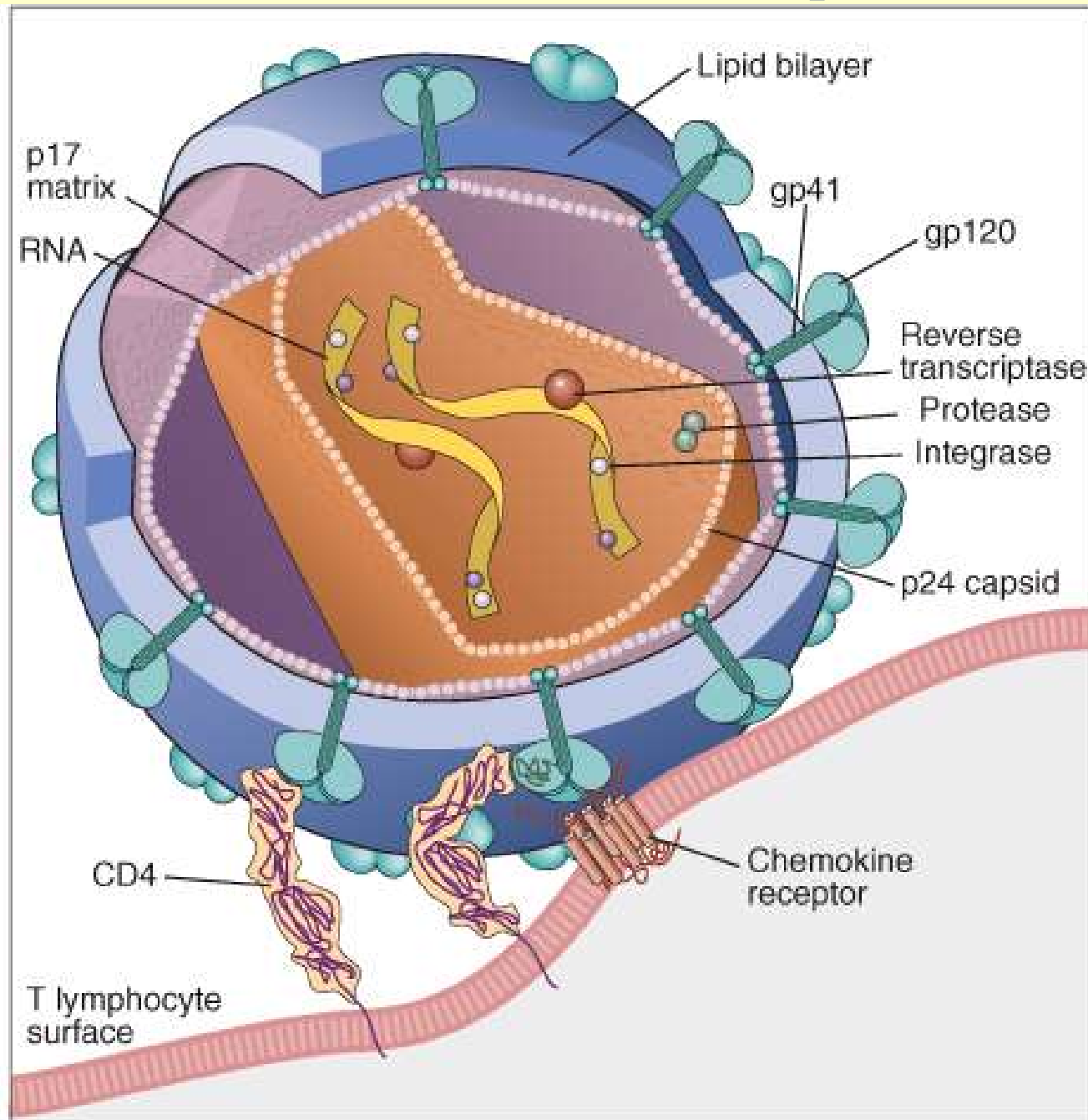


Figure 11-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

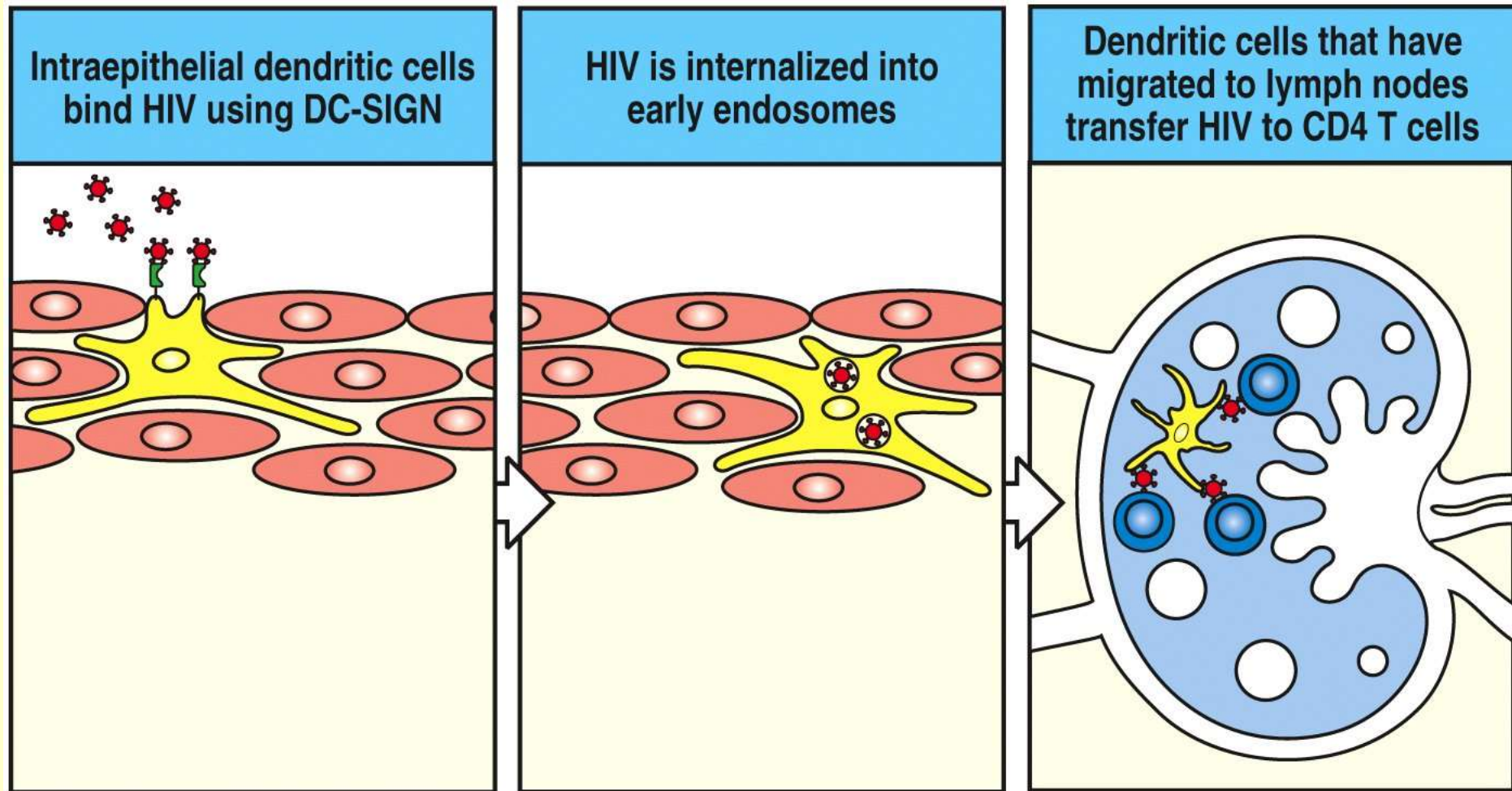
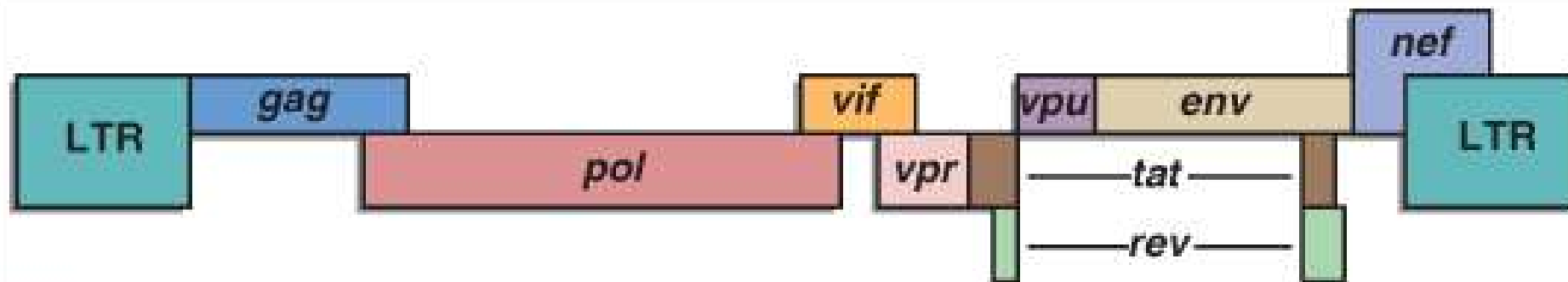


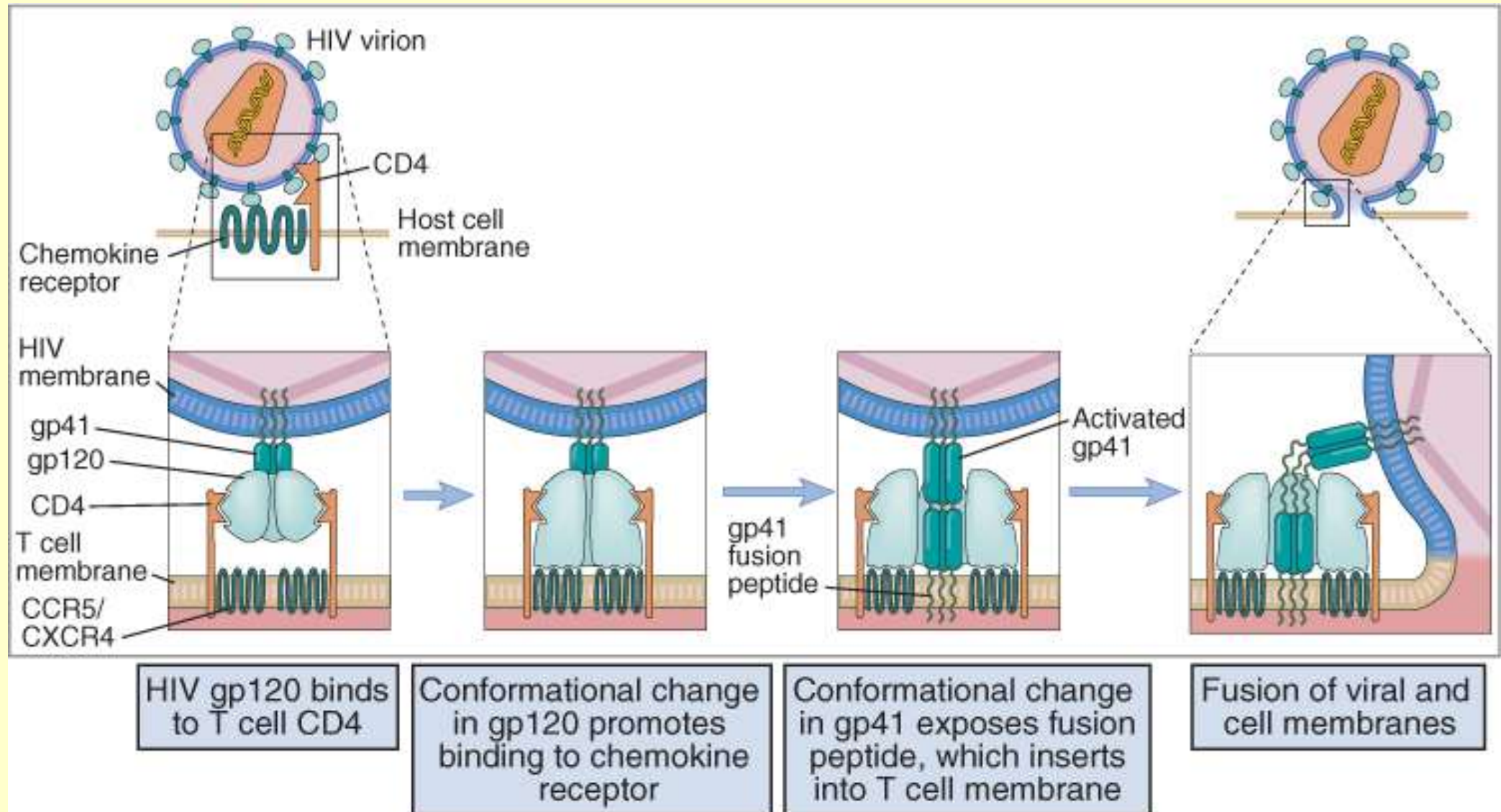
Figure 11-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

A HIV genome

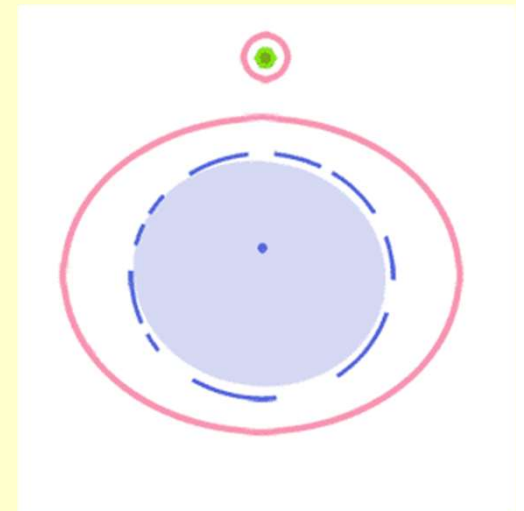
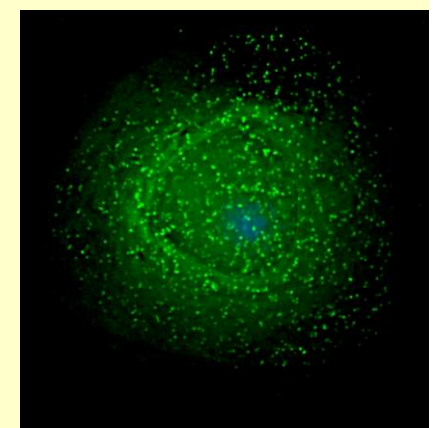
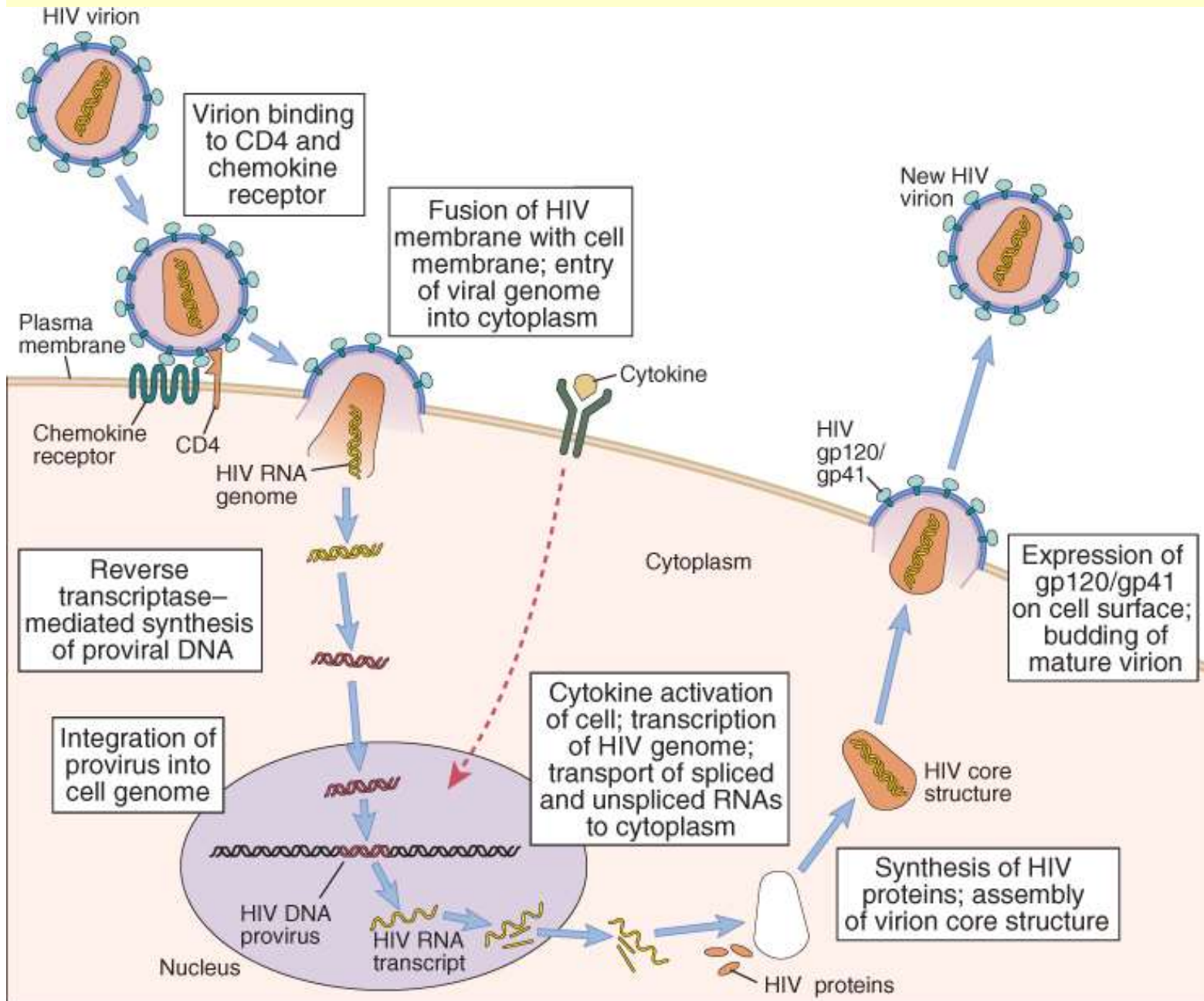


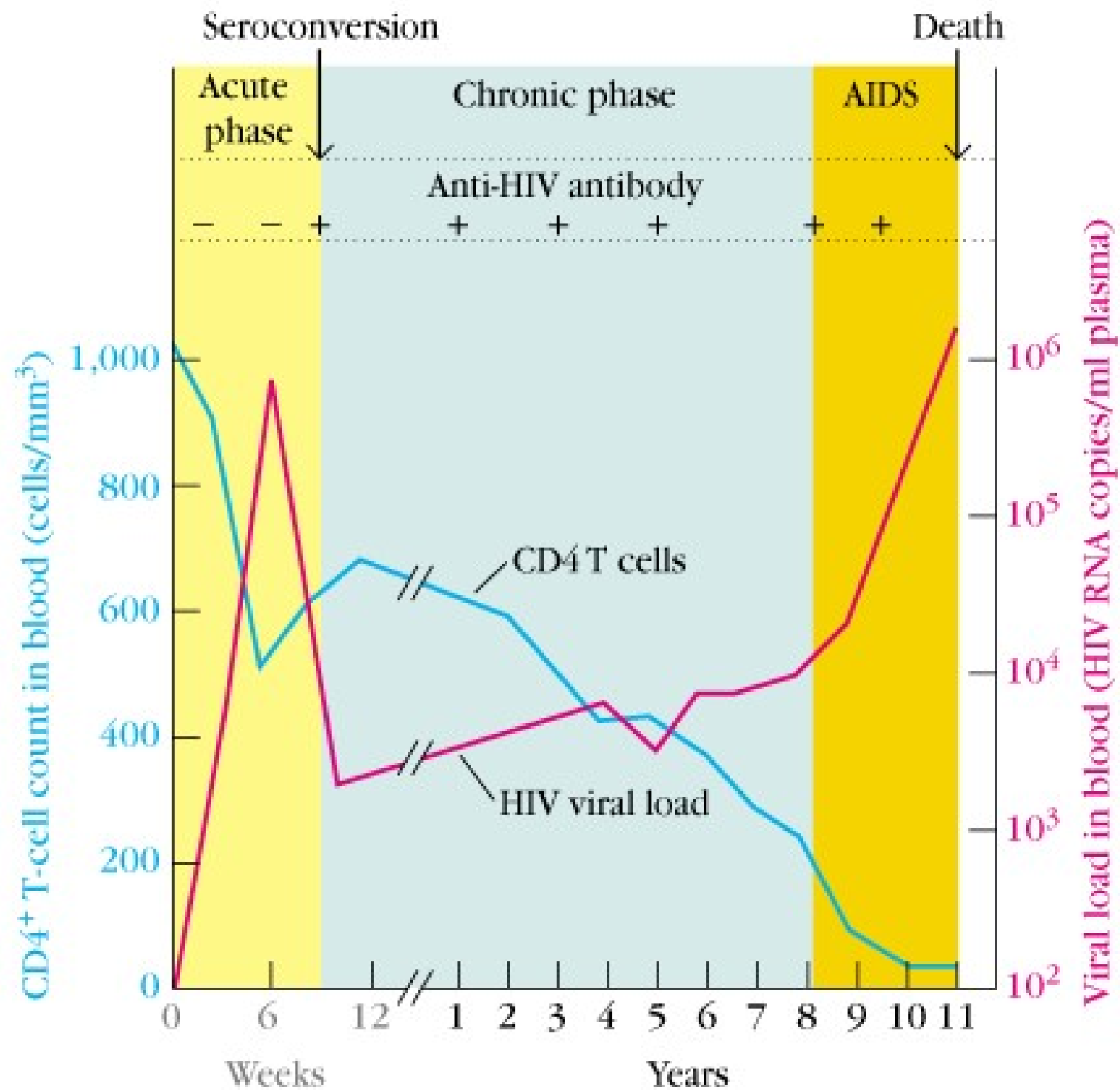
LTR	Integration of viral DNA into host cell genome; binding site for host transcription factors
gag	Nucleocapsid core and matrix proteins
pol	Reverse transcriptase, protease, integrase, and ribonuclease
env	Viral coat proteins (gp120 and gp41) mediating CD4 and chemokine receptor binding and membrane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

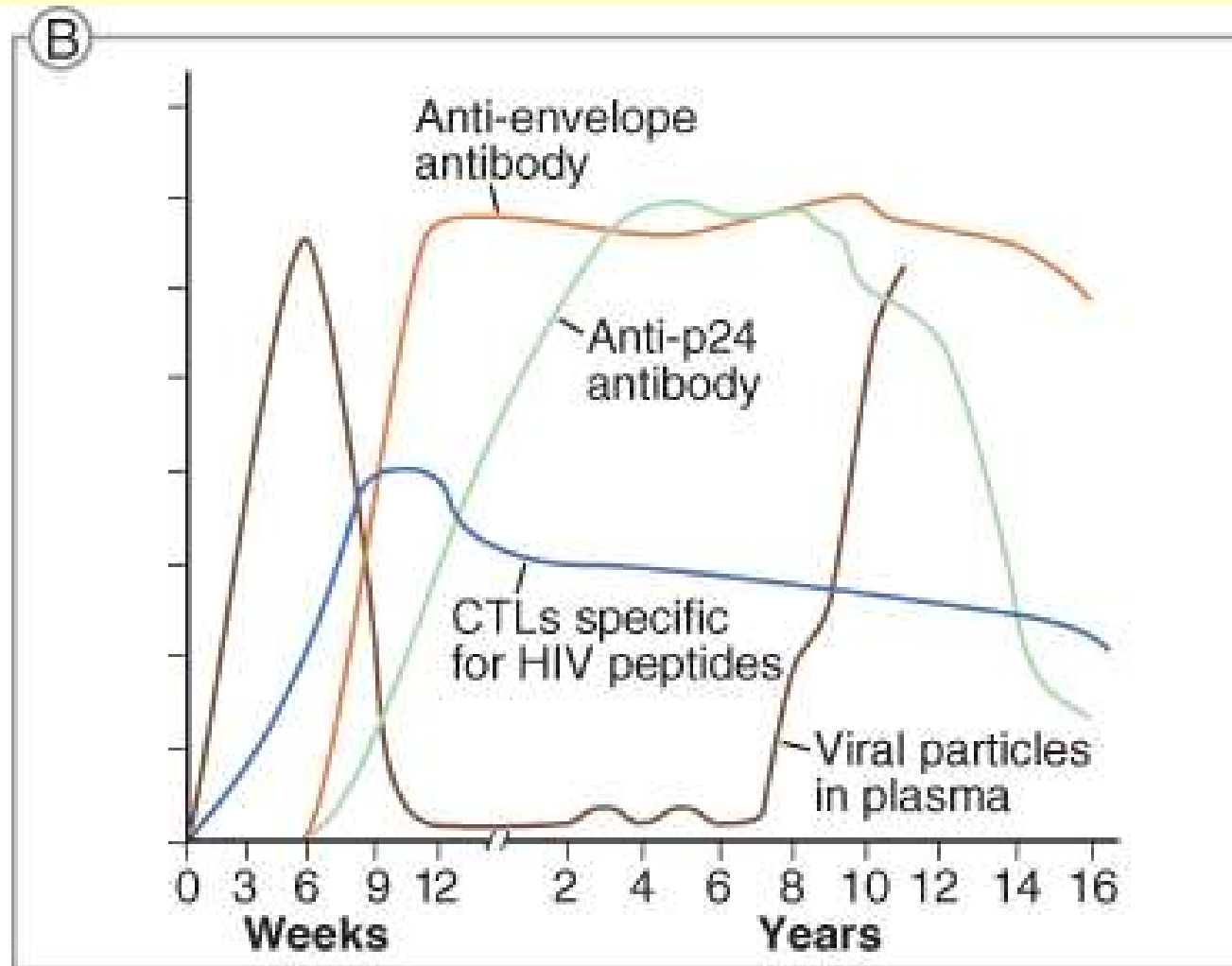


A HIV életciklusa II





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/ μl	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

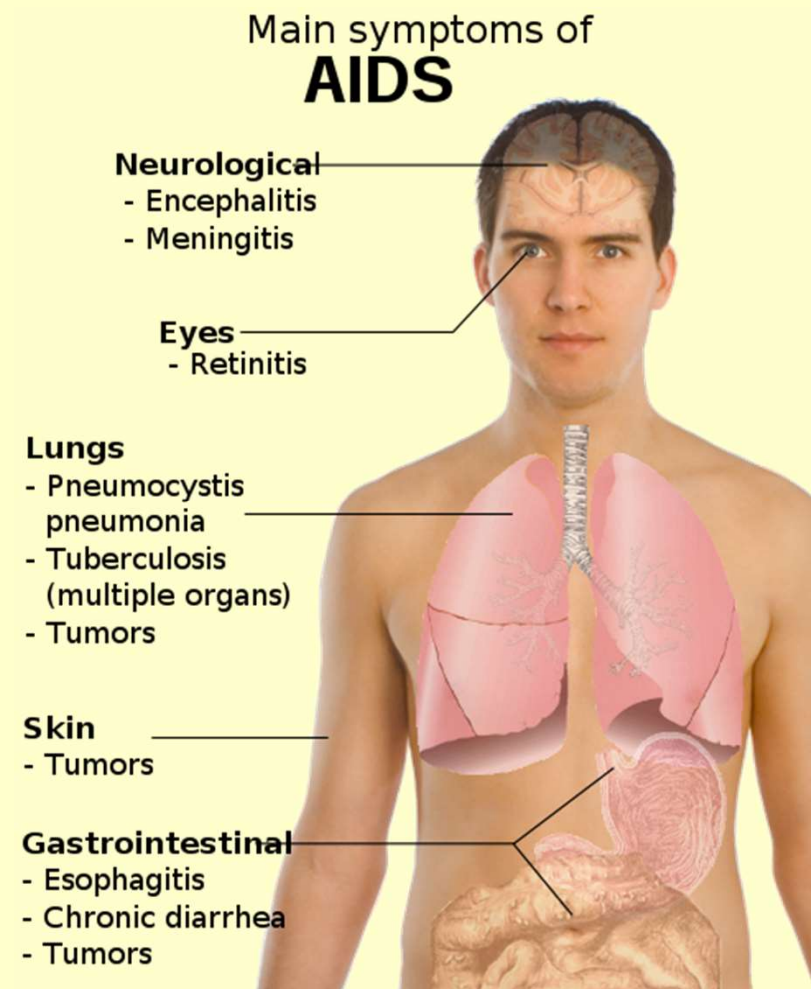
Tumorok:

Kaposi-szarkóma

Non-Hodgkin-limfómák

EBV-pozitív Burkitt limfóma

az agy primer limfómái



Jelenlegi terápiás megközelítések

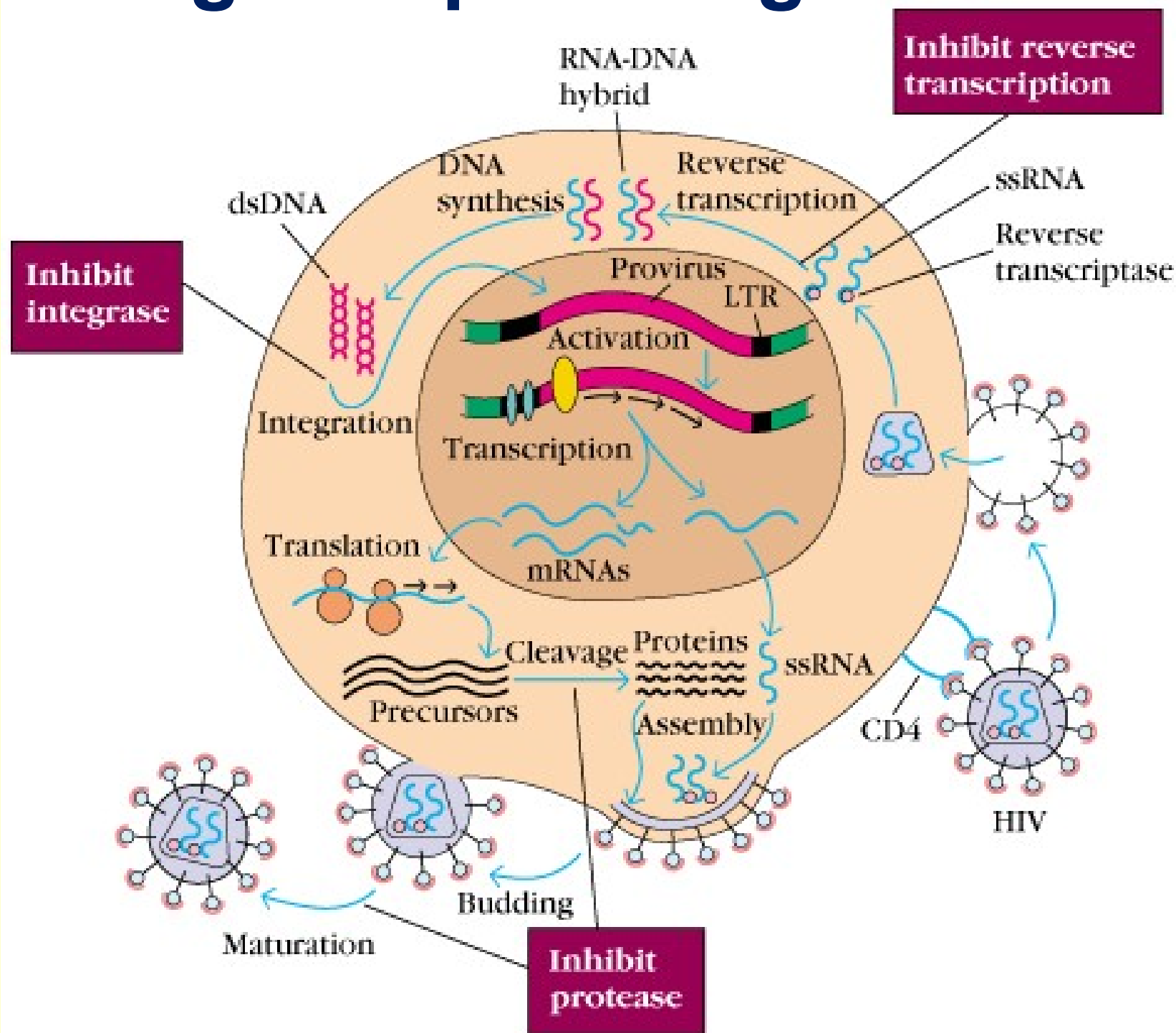
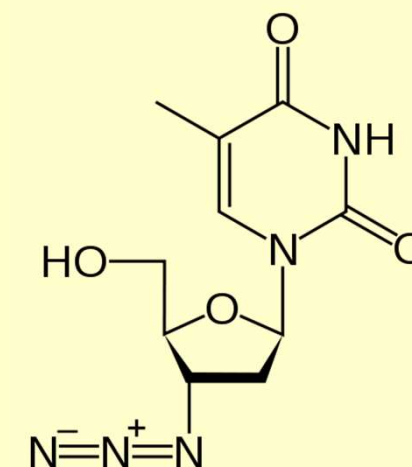
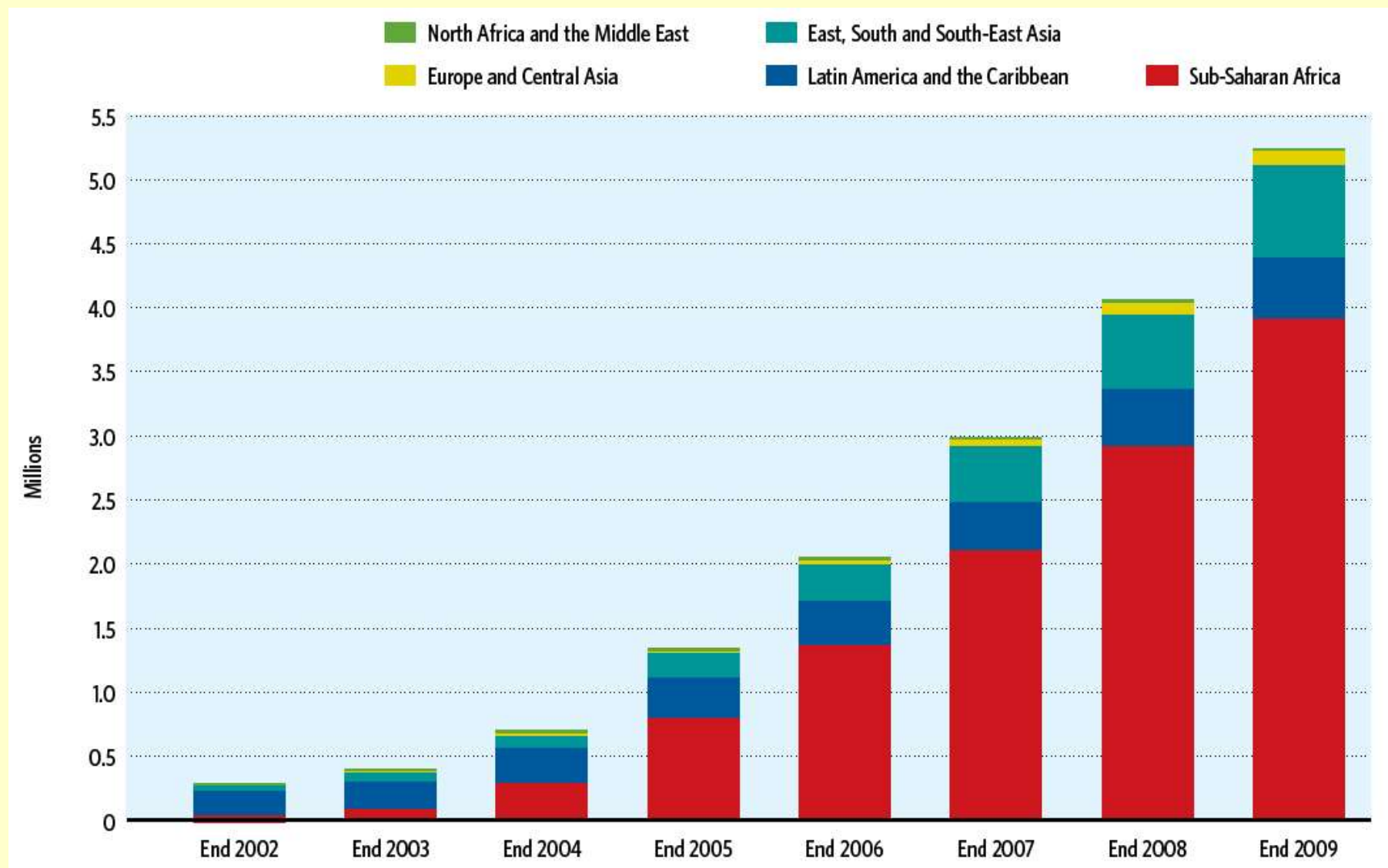


TABLE 19-5 SOME ANTI-HIV DRUGS IN CLINICAL USE

Generic name (other names)	Typical dosage	Some potential side effects
Reverse transcriptase inhibitors: Nucleoside analog		
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
Reverse transcriptase inhibitors: Nonnucleoside analogues		
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
Protease inhibitors		
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

**Azithothymidin (AZT)**

Antiretrovirális terápia (2002-2009)



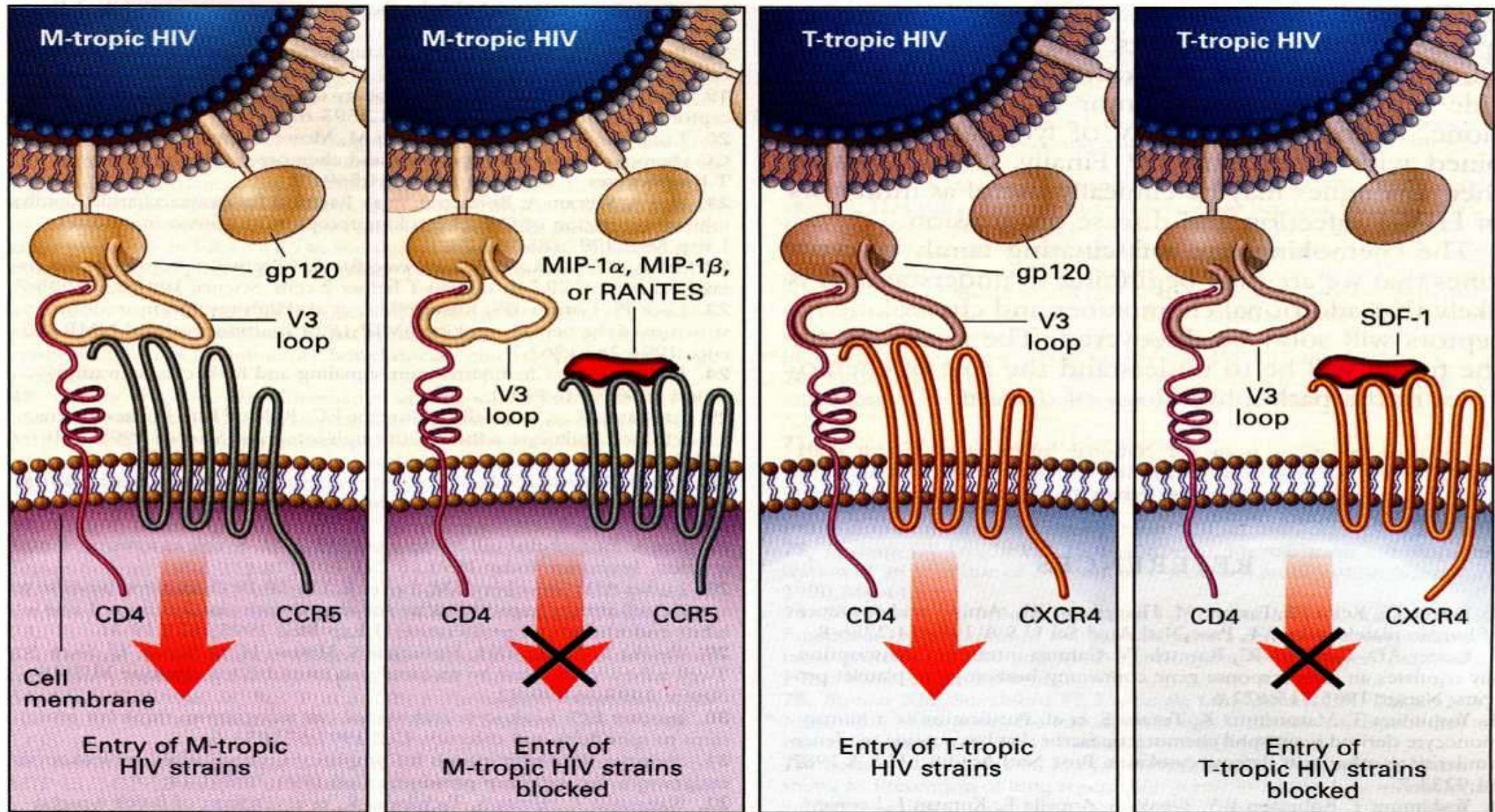
UNAIDS
JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS

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