



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET

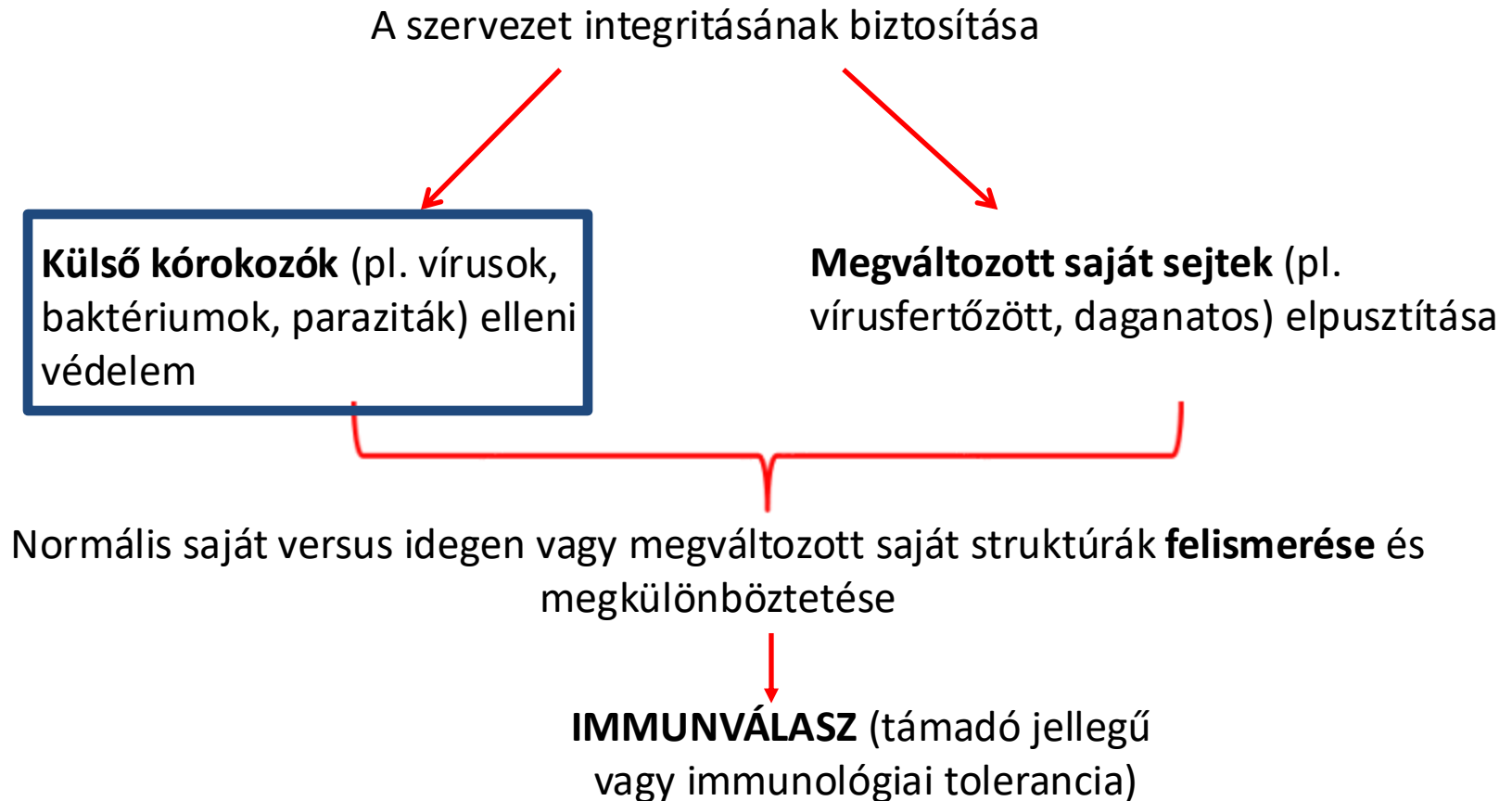


13. gyakorlat: Kórokozók elleni immunválasz

Az immunológia alapjai

PTE-KK, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet
Pécs, 2025.

Az immunrendszer főbb feladatai



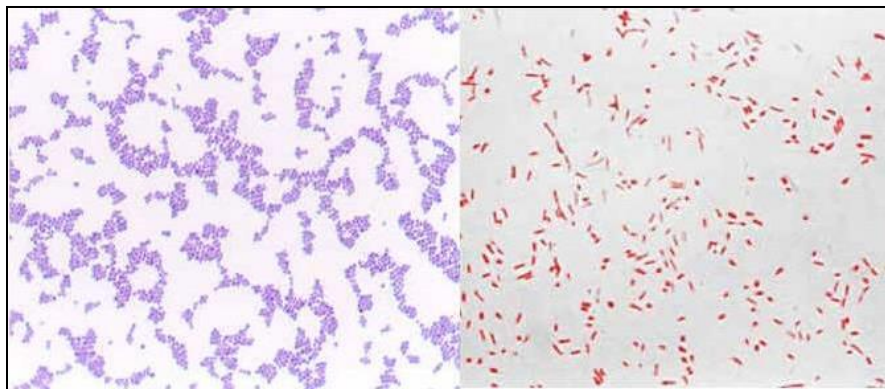
FIGYELEM! A diasorban szemléltetésképp sok **kórokozó neve** szerepel, ezeket természetesen (még) **nem kell tudni**, a bemutatott védekező mechanizmusok a fontosak!

Mik ellen kell védekezni? I.

1. Baktériumok

Gram-pozitív

Gram-negatív



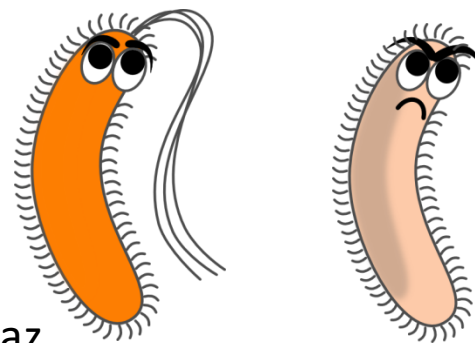
Pl.:

Staphylococcus aureus,
Streptococcus pneumoniae

Escherichia coli,
Salmonella enterica

Az ún. **Gram-festésből** a bakteriális **sejtfal** összetételére következtethetünk.

Normális immunrendszerű egyénben **nem minden baktérium okoz betegséget**, de immunhiányos állapotokban (lásd később) szinte bármelyik problémát jelenthet!

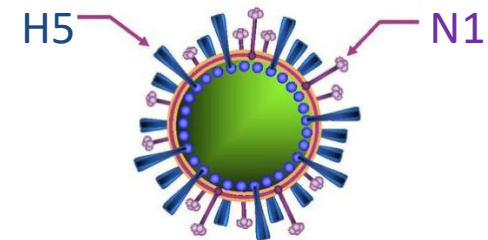


Humán Mikrobiom Project: Kb. 10.000 baktériumfaj él együtt az emberi szervezettel.^[1.] (nagyjából **10^{14} baktérium** sejt, az emberi szervezet összehasonlításképp kb. **$3,7 \times 10^{13}$** saját sejtéből áll^[2.])

Mik ellen kell védekezni? II.

2. **Vírusok** (obligát alkotói: egyes vagy kettős szálú nukleinsav lánc, külső fehérjeburok, ún. kapszid)

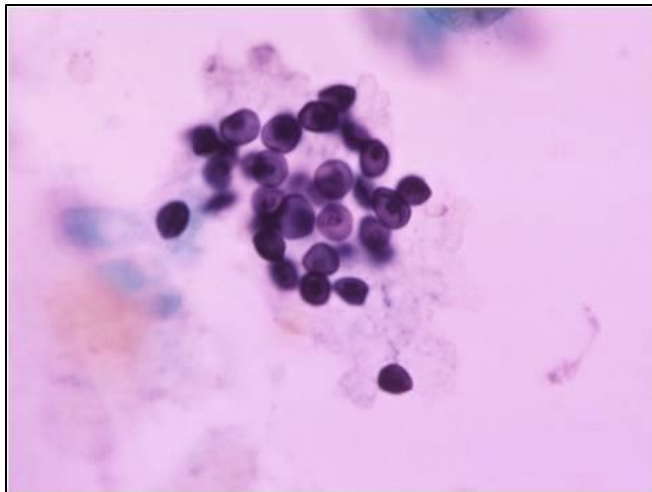
- **DNS vírusok** (pl. Herpesz vírusok, HPV)
- **RNS vírusok** (pl. Influenza vírusok)



H5N1 Influenza vírus

3. **Gombák**

- Nagyjából 1,5 millió gombafaj él a Földön, ebből kb. 300 lehet humán patogén.
- Az okozott súlyos betegségek többsége **immunhiányos állapotokhoz** kötött.^[3.]



Pneumocystis jirovecii gombák egy AIDS-es beteg köpetében.^[4.]

Mik ellen kell védekezni? III.

4. Protozoa (egysejtű eukarióta paraziták), pl.:

- *Plasmodium* fajok → **Malária**^[5.]
- *Trichomonas* → Vaginitis, urethritis^[6.]
- *Toxoplasma gondii* → Toxoplasmosis^[7.]



A hüvelygyulladást okozó ostoros *Trichomonas vaginalis*. (Leggyakoribb nem-vírusos nemi betegség, évi 248 millió fertőzés a világban.^[9.])

5. Többsejtű paraziták

- Nyugati világban nem jellemzőek.
- Általában **összetett életciklus**.
 - **Férgek**
 - Ízeltlábúak (pl. rühesség, tetvesség)

6. Prion

Hibás szerkezetű fertőzőképes **fehérje**. (PrP)

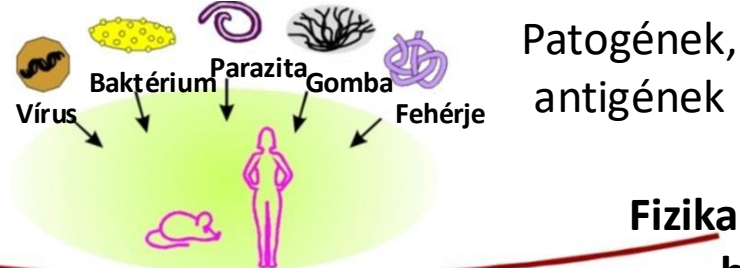
Fertőző szivacsos agyvelőgyulladásokat okoz.^[8.]

(TSE: Transmissible spongiform encephalopathy)



Loa loa („szemféreg”) fertőzés a kötőhártyában. (Kb. 10 millió fertőzött ember él Afrikában.^[10.])

Az immunválasz



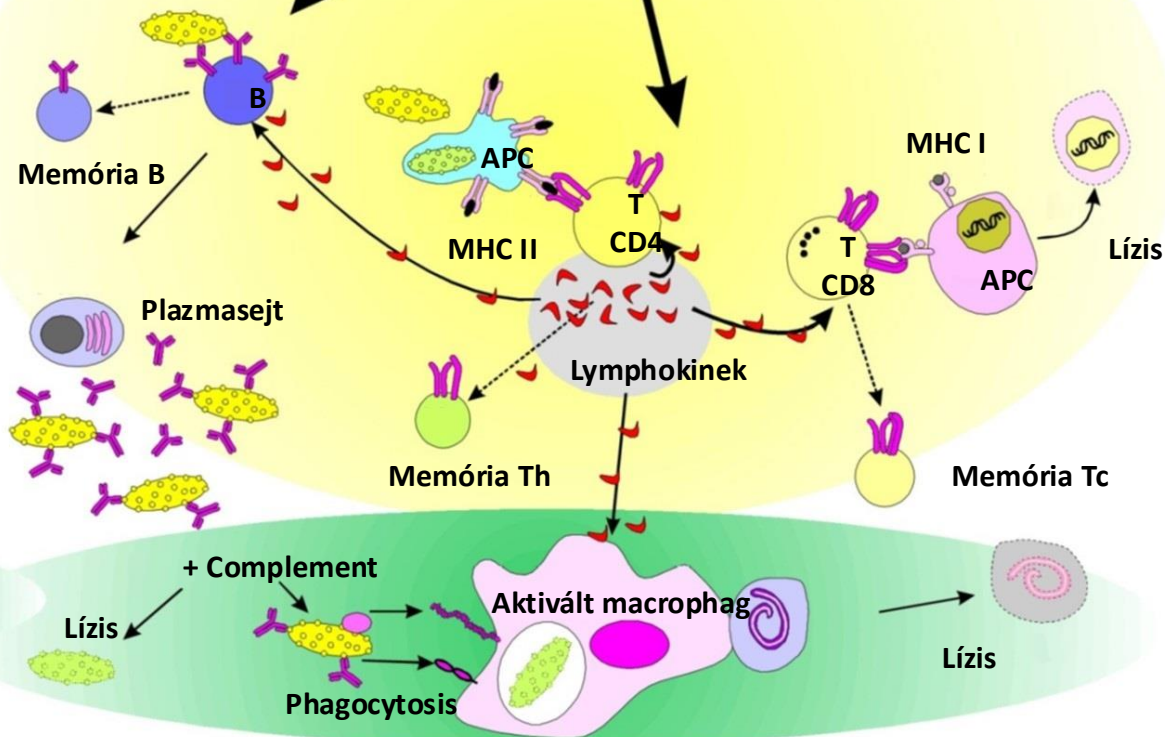
Veleszületett

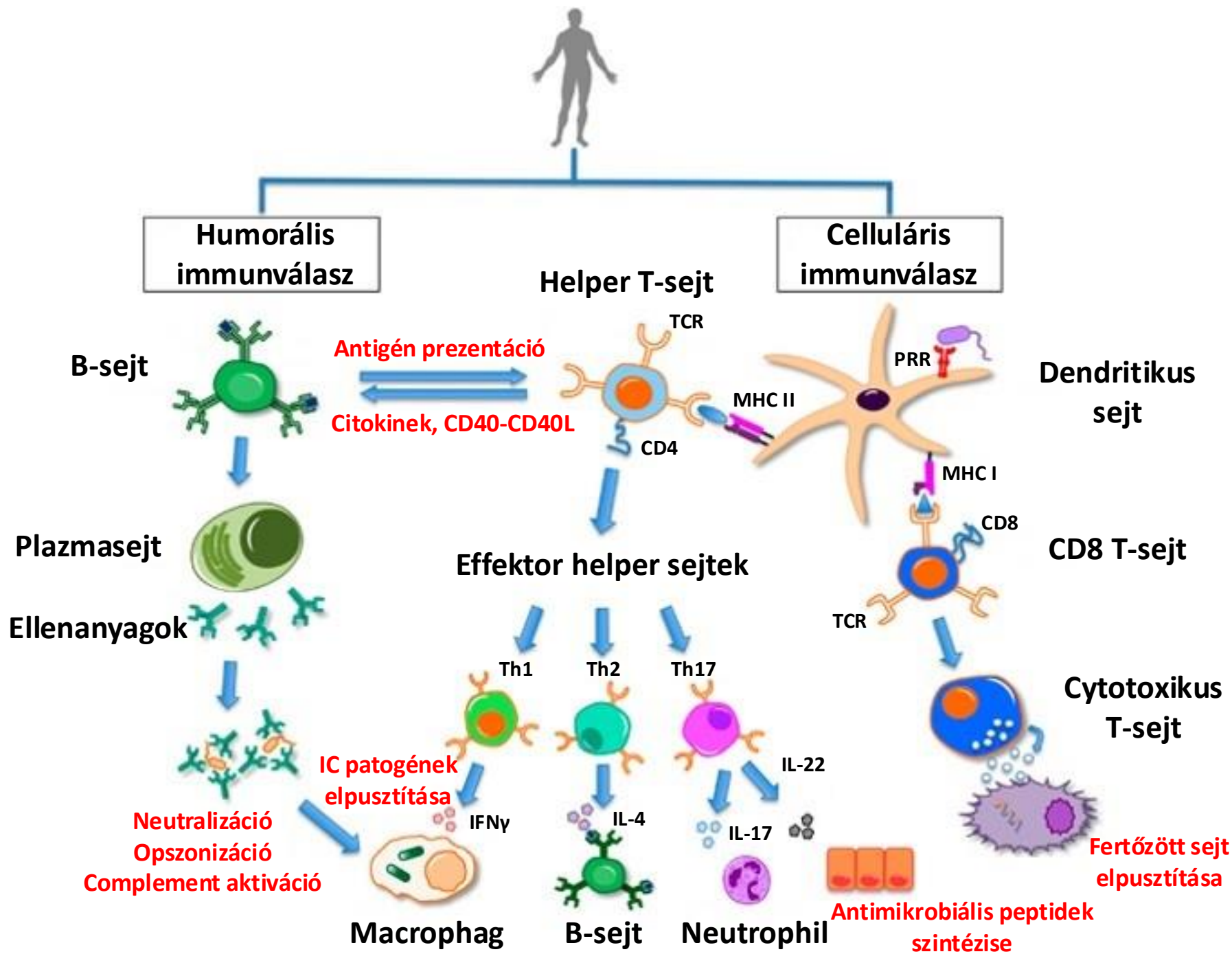


Adaptív

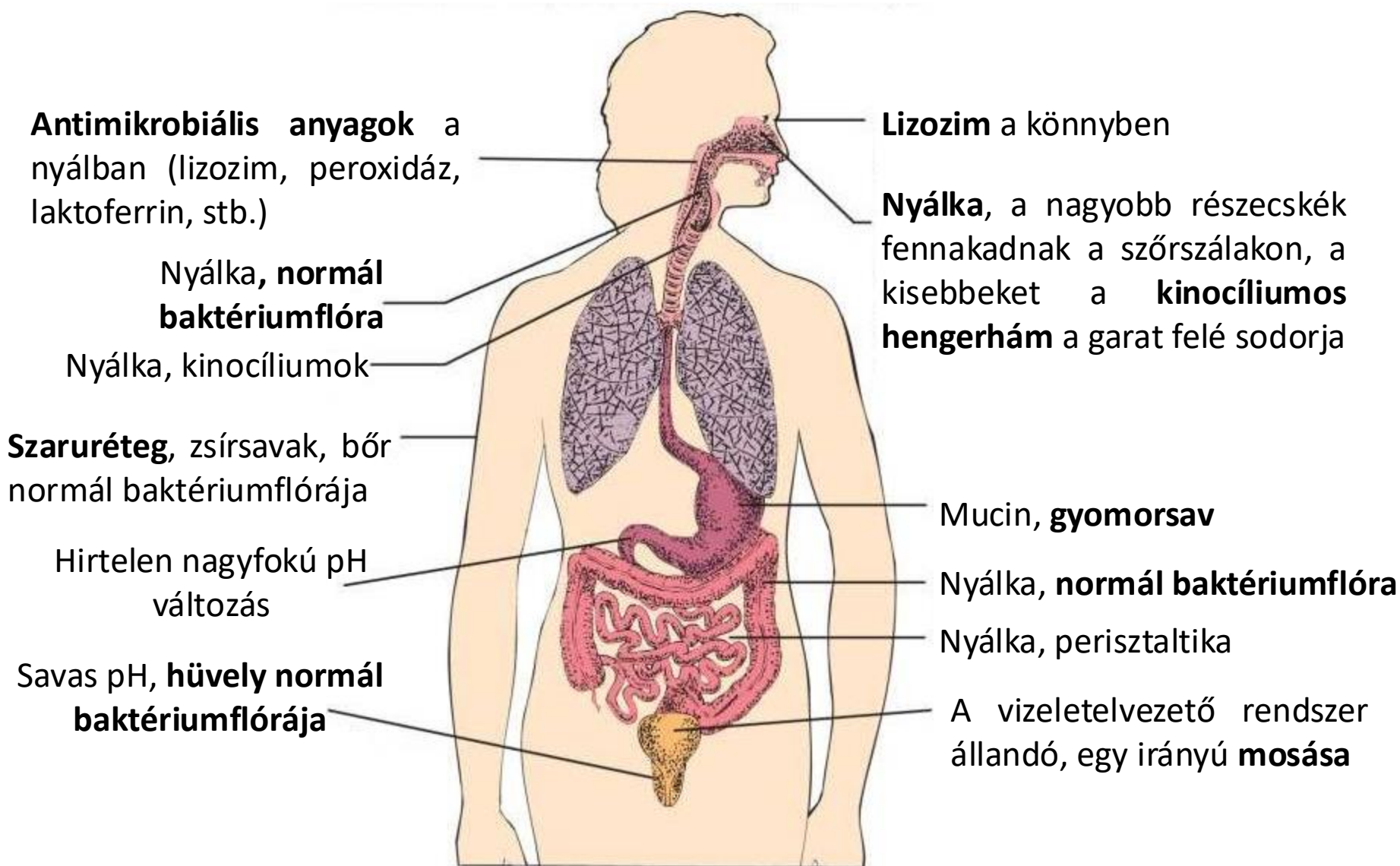
Humorális

Celluláris

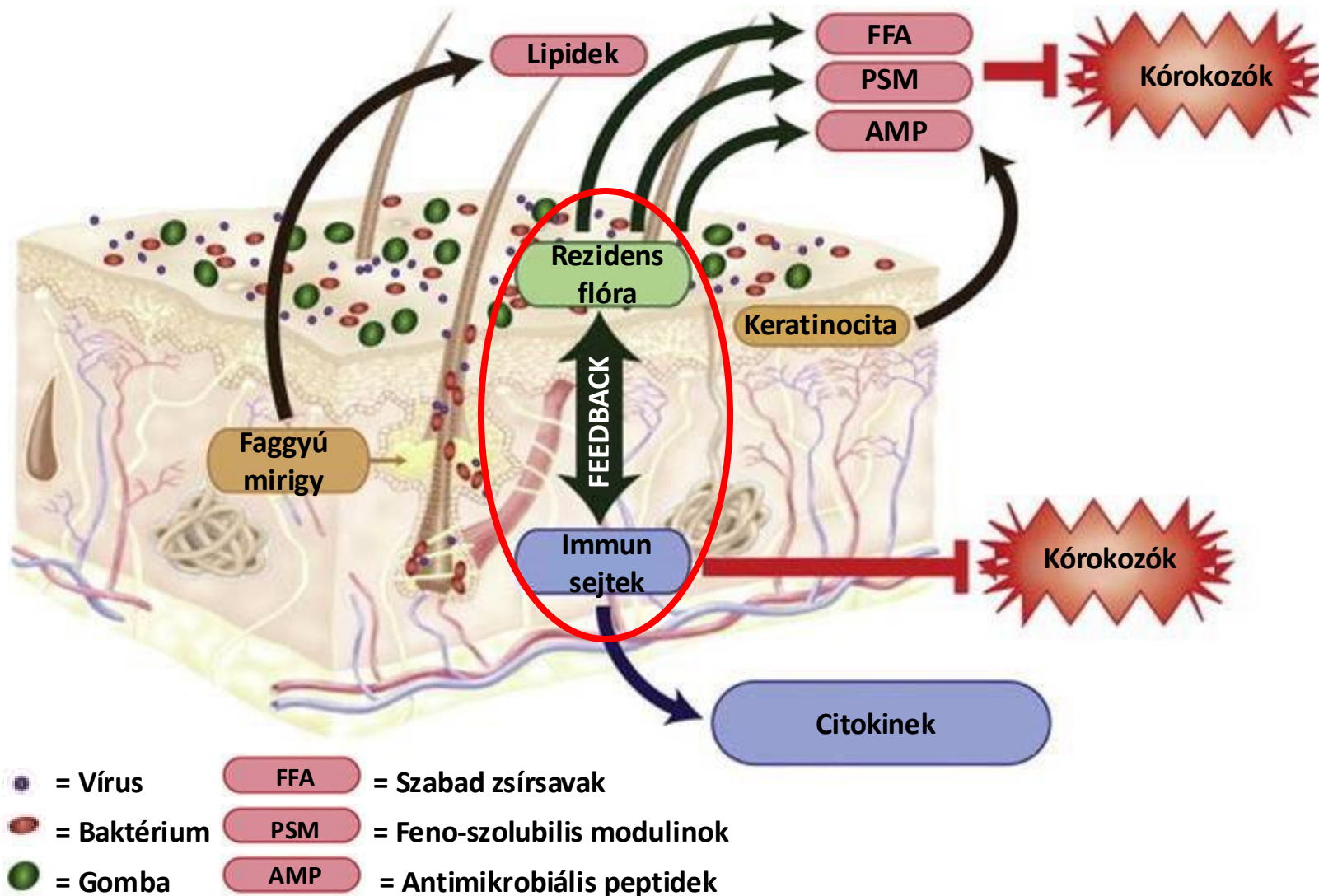




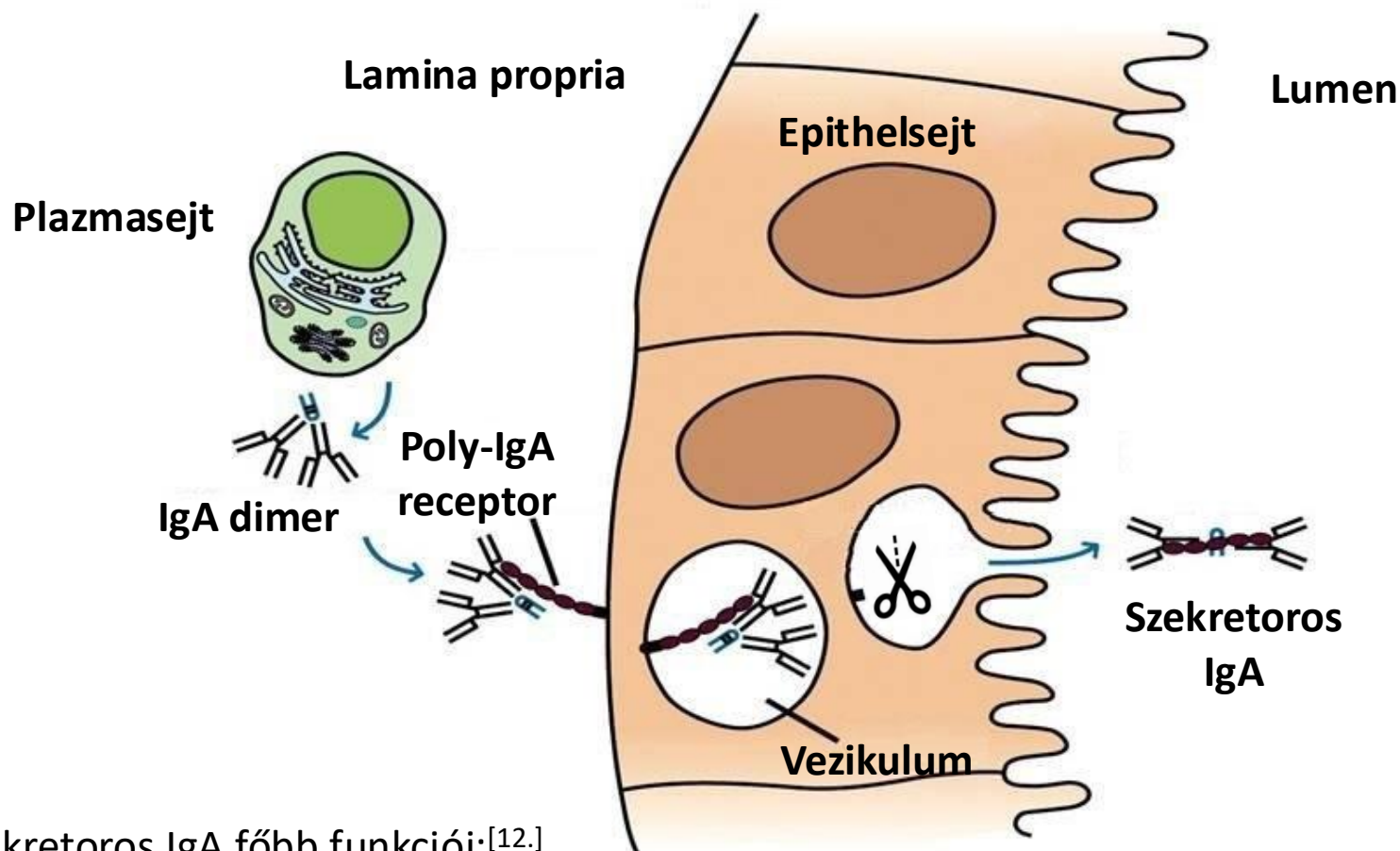
Fizikai és kémiai barrierek



A bőr mikrobiom szerepe^[11.]



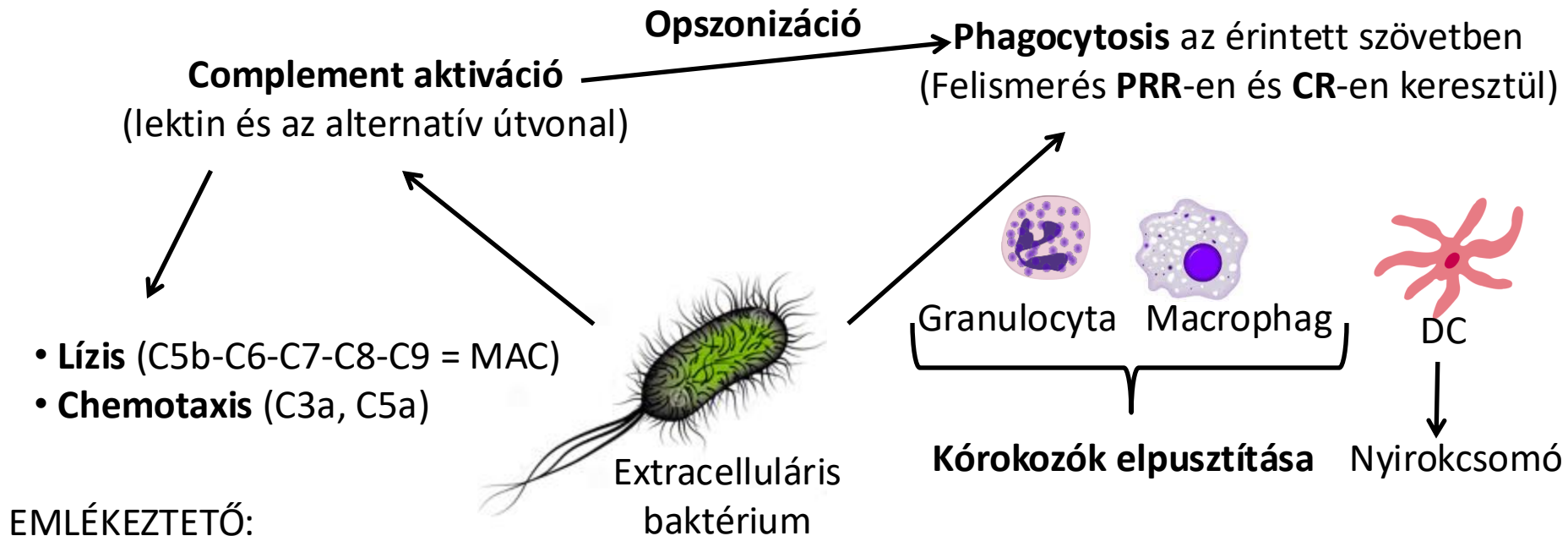
Az IgA szekréció mechanizmusa



A szekretoros IgA főbb funkciói:^[12.]

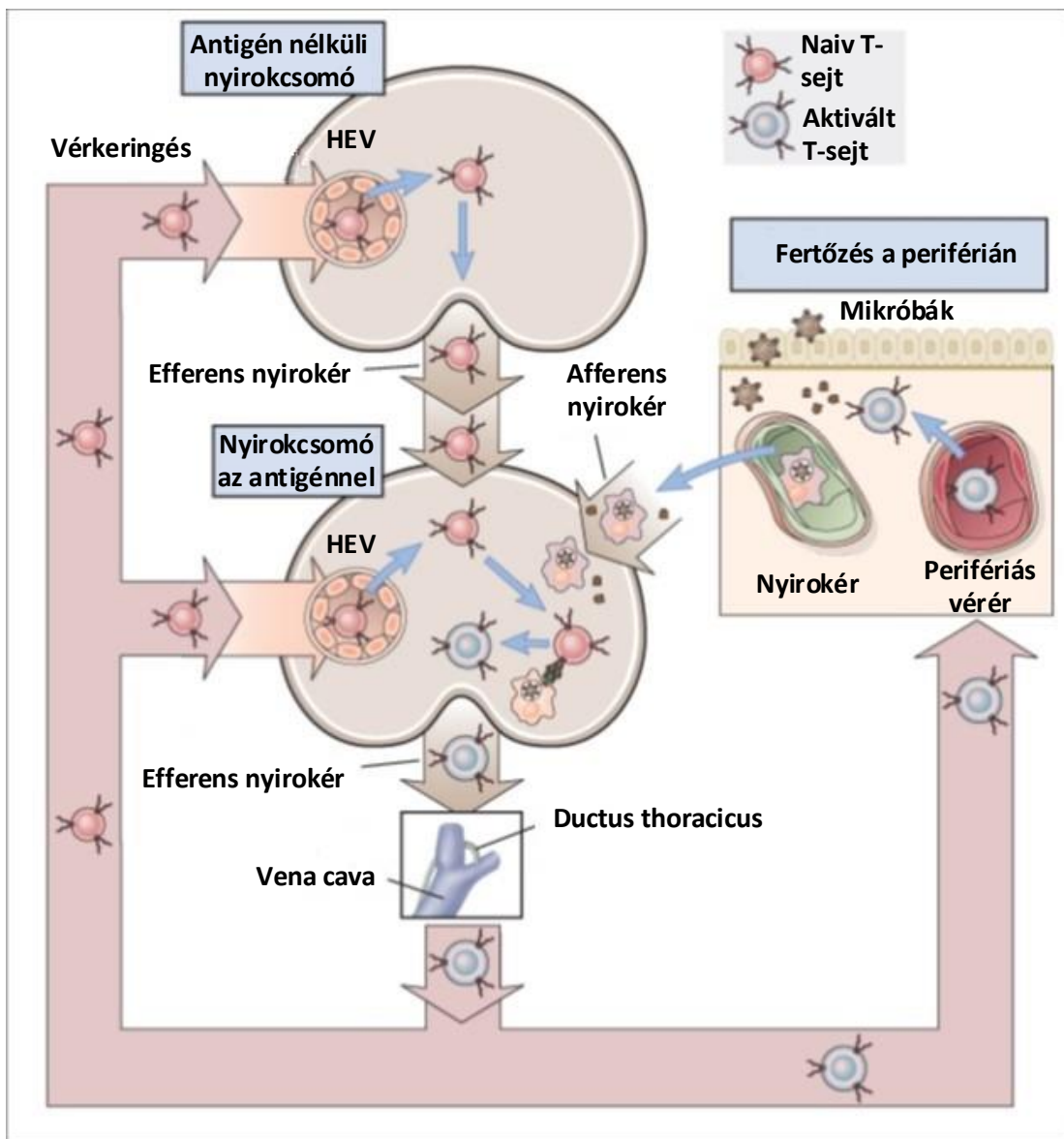
- **Kórokozó agglutinációja, neutralizációja**
- Antigének retrográd transzportja (immunkomplexek formájában a lumenből a lamina propriába)

Veleszületett immunrendszer válasza EC baktériumok ellen



	Veleszületett	Adaptív
Felismerés	Mintázat alapján (nem antigén-specifikus)	Antigén-specifikus
Reakcióidő	Gyors (percek, órák)	Lassú (napok, hetek)
Válasz erősödése	Lineáris	Exponenciális
Immunológiai memória	Nincs	Van

A nyirokcsomók antigén szűrése



A periférián bejutott mikroba antigénként többféle formában is felismerésre kerül:

- **Natív formában** (pl. teljes mikroba, vagy a periférián elpusztult mikrobákból felszabadult törmelék)



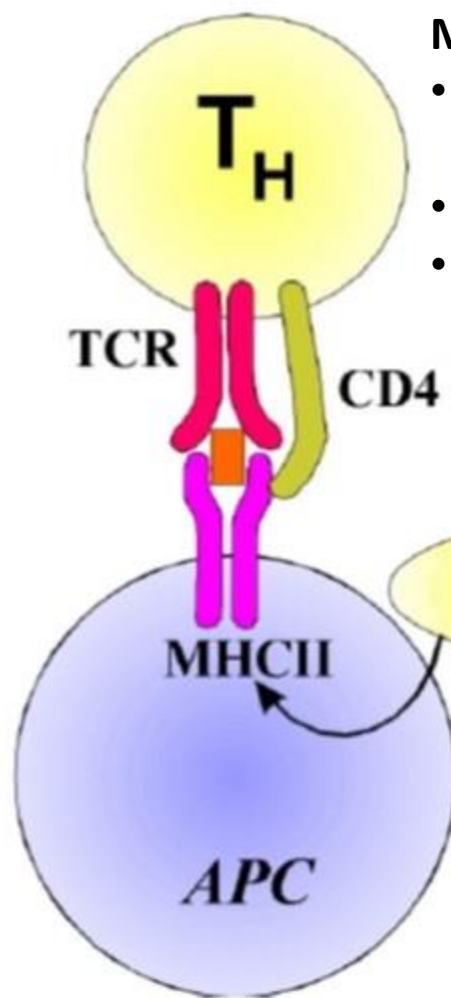
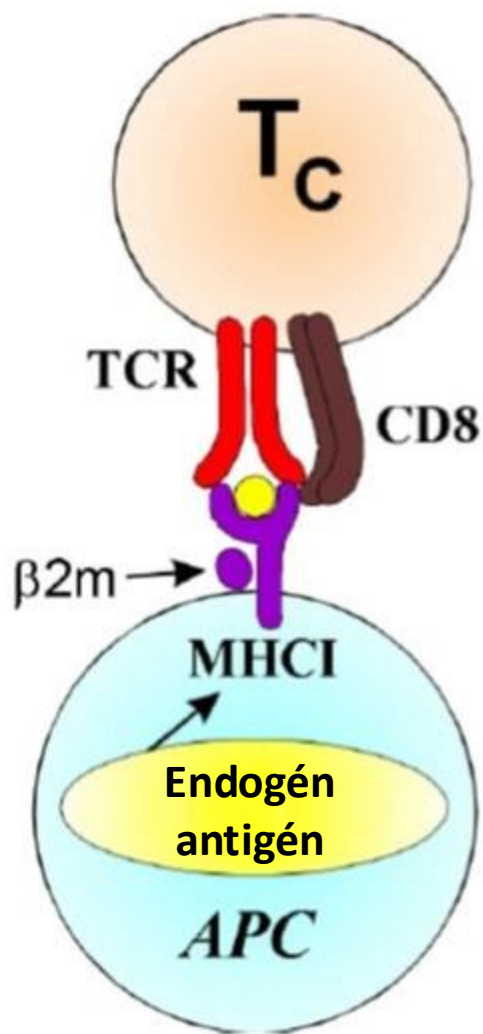
B-sejtek ismerik fel

- Dendritikus sejt által **feldolgozott** és **prezentált** formában



CD4+ T helper sejtek ismerik fel

T-sejtek antigén felismerése



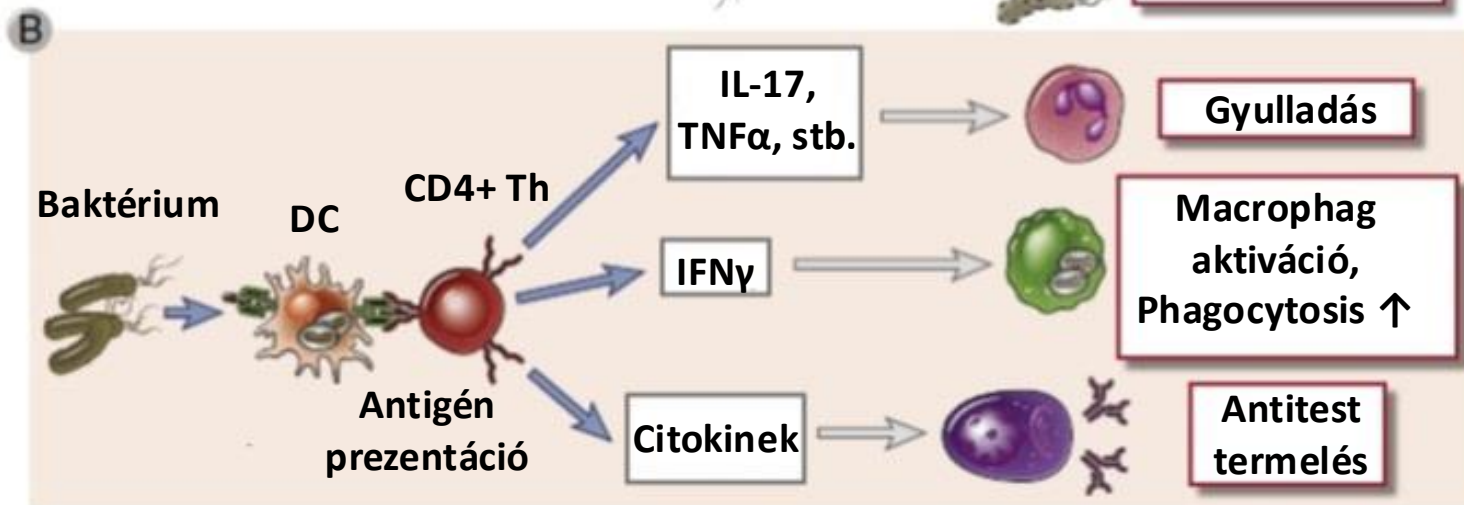
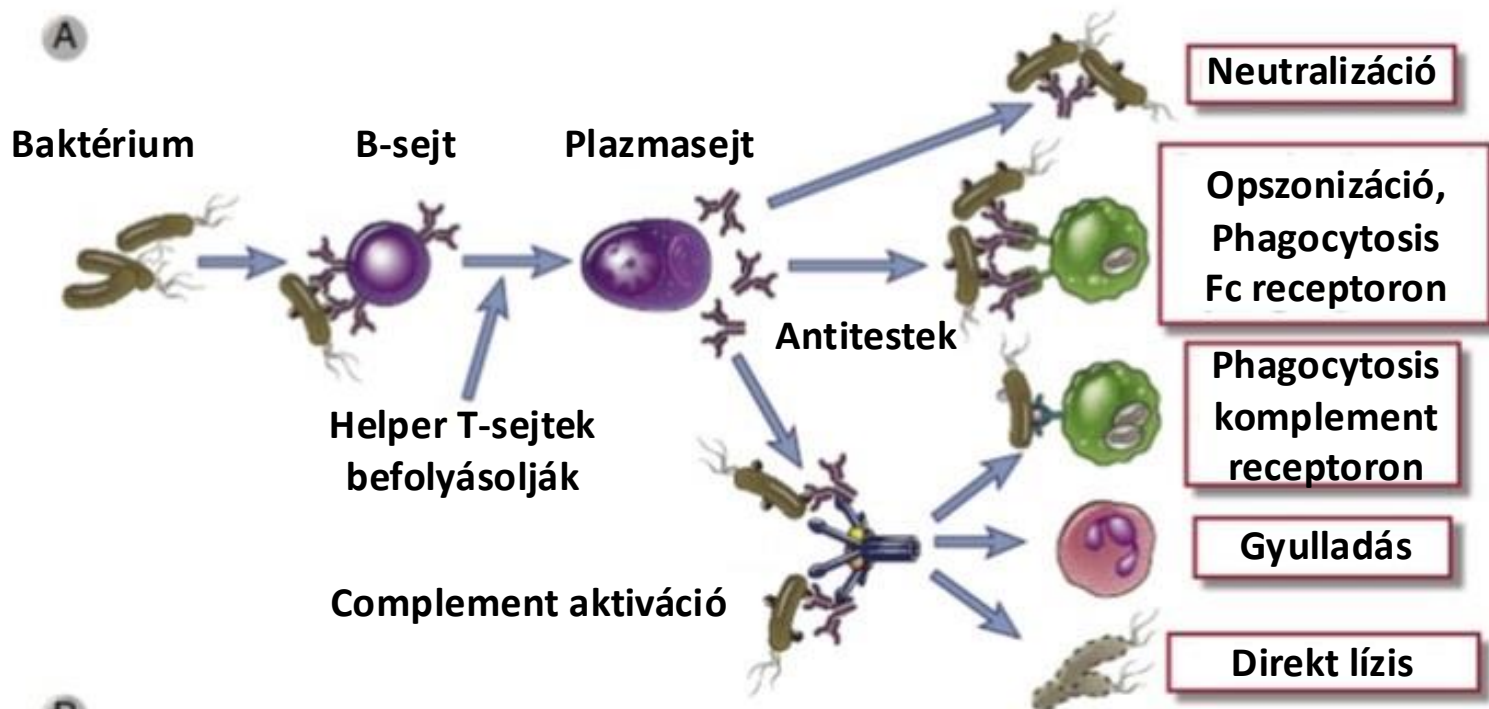
MHC restrikció:

- T-sejtek csak **MHC-n** keresztül bemutatott antigént ismernek fel.
- Th sejtek $\rightarrow$ csak **MHC II-n** keresztül
- Tc sejtek $\rightarrow$ csak **MHC I-en** keresztül

Exogén: A sejten kívülről származik (pl. bakteriális sejtfal komponens)

Endogén: A sejt citoplazmájából származik (pl. a sejtben szintetizálódott vírusfehérje)

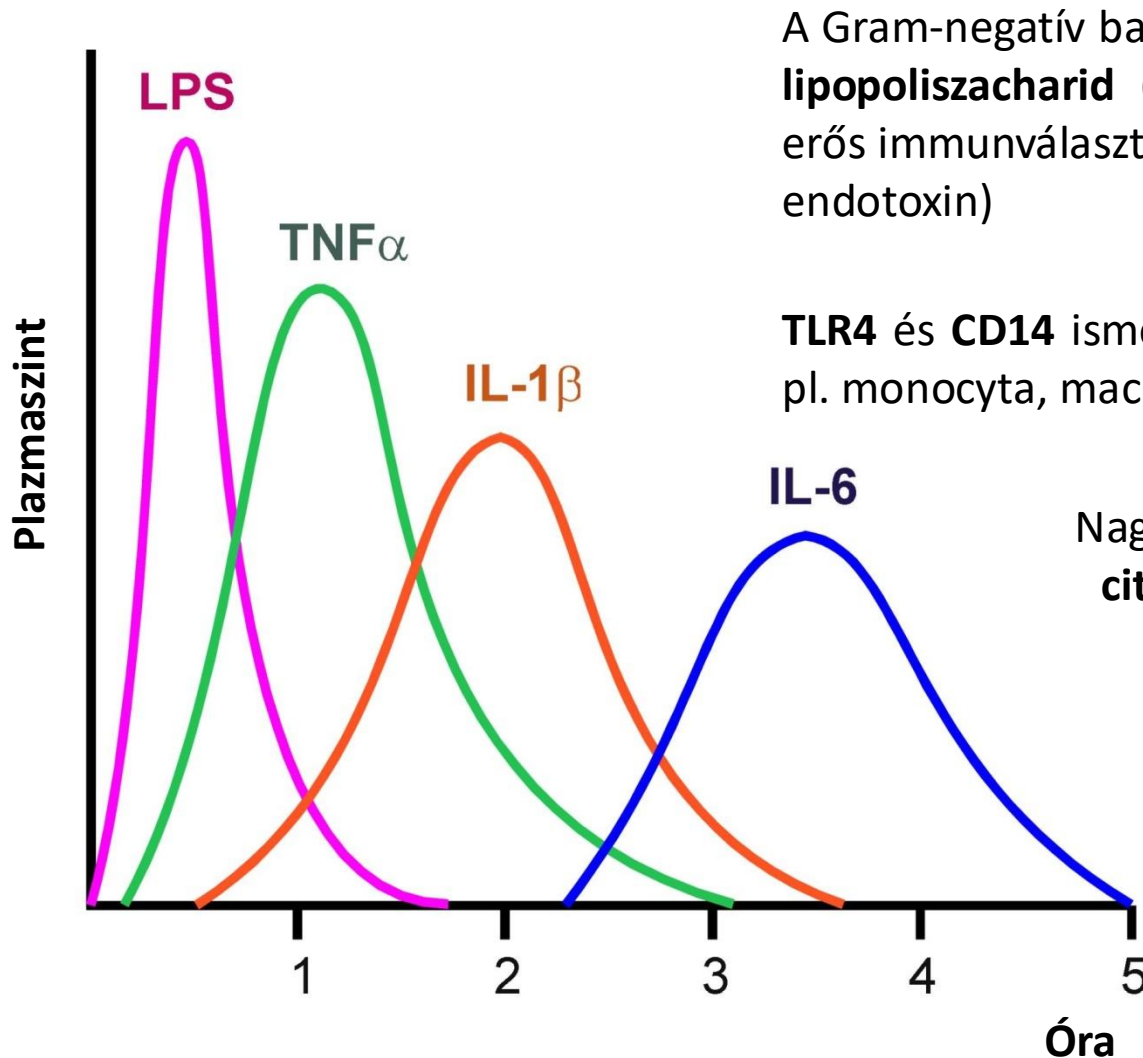
EC baktériumok elleni adaptív válasz



EC baktériumok elleni immunválasz hátrányos következményei

- A kórokozók elpusztítására használt mechanizmusok (akut fázis fehérjék, gyulladásos citokinek, szabadgyökök, stb.) normálisan **erős kontroll alatt állnak**.
- A nem megfelelő szabályozás sok hátrányos következménnyel járhat:
 - **Csökkent válasz** (pl. immunhiányos állapot): A kórokozók elszaporodása, disszeminálódása
 - **Fokozott válasz**: Szövetkárosodás, citokin-vihar, keringési sokk
- Hajlamosító gének mellett bizonyos patogének ellen kialakuló immunválasz során **létrejöhethet kóros autoimmunitás** (részletesen lásd később), pl.:
 - *Streptococcus pyogenes* → Reumás láz, glomerulonephritis^[13.]
 - *Campylobacter jejuni* → Guillain-Barré syndrome (autoimmun peripheriás neuropathia)^[14.]

Citokinek szintje a vérben Gram-negatív bakteriális fertőzést követően



A Gram-negatív baktériumok sejtfalában található **lipopoliszacharid** (LPS) rövid időn belül nagyon erős immunválaszt képes kiváltani. (ún. bakteriális endotoxin)



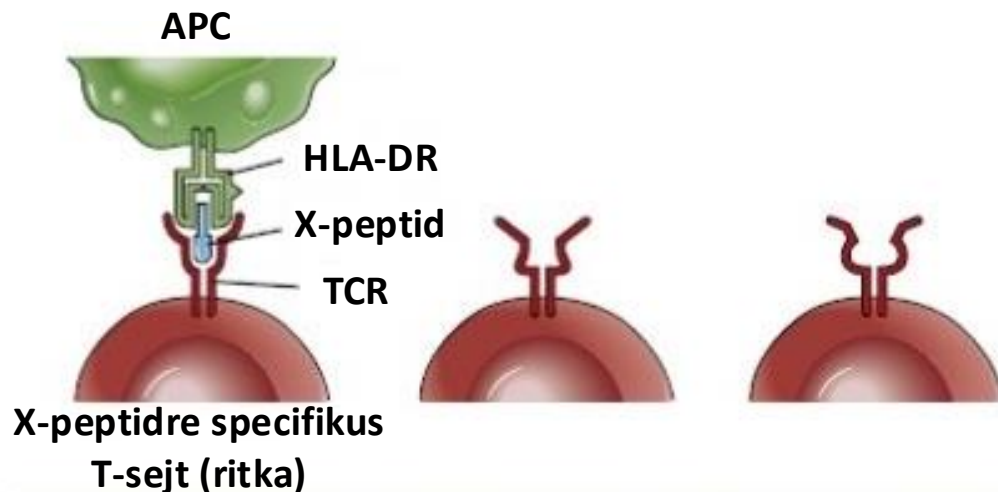
TLR4 és **CD14** ismerik fel. (sokféle immun sejt, pl. monocyta, macrophag, dendritikus sejt, B-sejt)



Nagy mennyiségű **gyulladásos citokin** termeléséhez vezet.

Szuperantigének

Normális antigén-
prezentáció



Csak a bemutatott
peptidre specifikus T-
sejtek aktiválódnak

Szuperantigén
kötődése a TCR-MHC
komplexhez V β 3
típusú TCR esetén



Poliklonális T-sejt
aktiváció, nagy
mennyiségű citokin
termelése, sokk

Lényeg: egyes kórokozók (pl. a *Staphylococcus aureus* baktérium) olyan toxinokat termelnek (szuperantigének), melyek képesek **nem antigén-specifikusan aktiválni** nagy mennyiségű **T-sejtet** (akár a T-sejtek 20%-át egyidejűleg!^[15.]), ami a termelt gyulladásos citokinek miatt a keringés összeomlását okozza. (Toxikus sokk szindróma^[16.])

Intracelluláris baktériumok

Egyes baktériumok a **sejtekben élősködnek**, ezzel kikerülik az ellenük irányuló mechanizmusok egy jelentős részét. (pl. complement, antitestek)

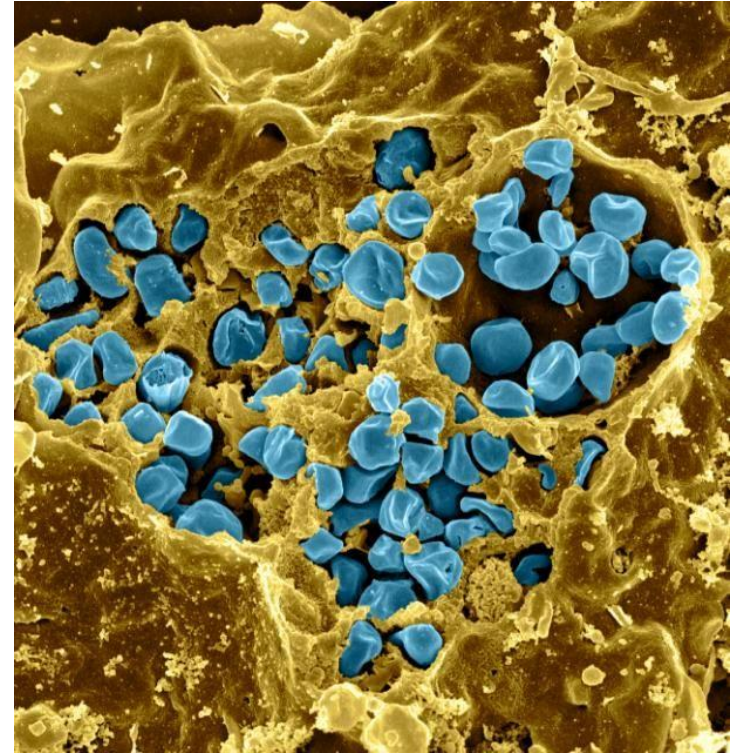


Th1 vezérelte **celluláris immunitás** tudja felvenni velük a harcot^[17, 18.]

Probléma: a phagocytosist követően egyesek **túlélnek a phagocyta sejtekben is**.^[19.] A patogének túlélési stratégiái változatosak (lásd jövőre mikrobiológiából):

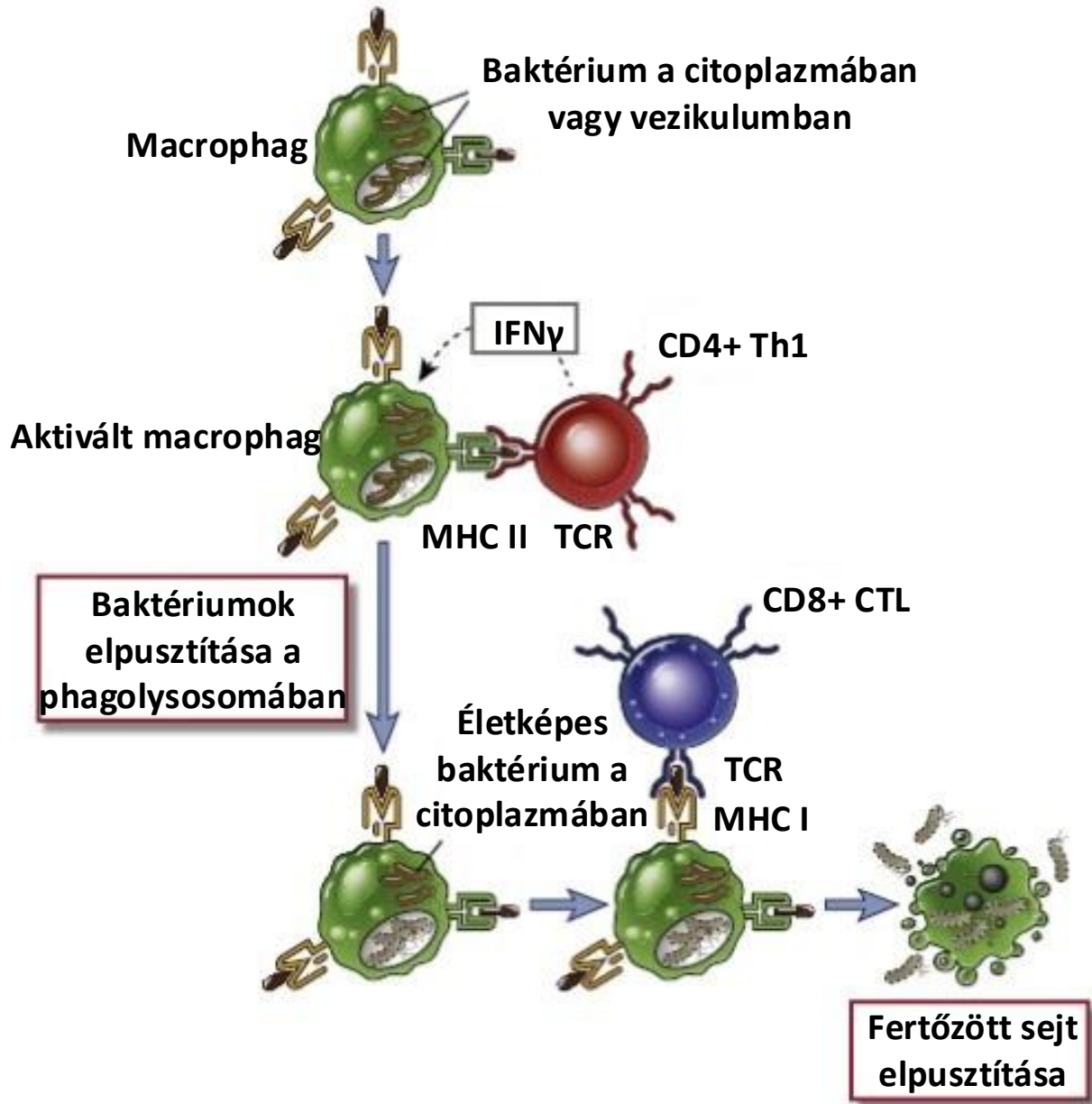
- **Menekülés a vezikulumból a citoplazmába** (pl. *Shigella*, *Listeria*, *Francisella*)^[20, 21.]
- **A phagosoma érésének megakadályozása** (pl. *Mycobacterium*, *Legionella*)^[22.]
- **A phagolysosomában is túlél és szaporodik** (pl. *Coxiella burnetii*, *Yersinia*)^[23.]

Utóbbiak esetén sokszor **elhúzódó, a szöveteket is erősen károsító celluláris válasz** alakul ki (lásd: IV. típusú hiperszenzitivitás, pl. tuberkulózis kapcsán)

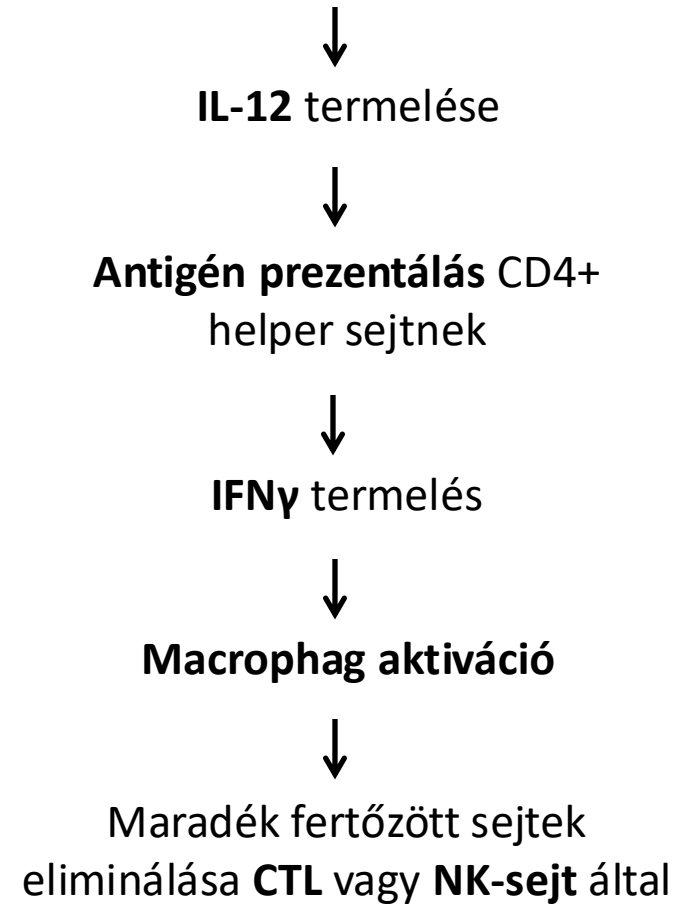


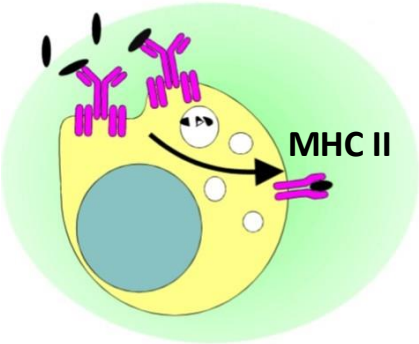
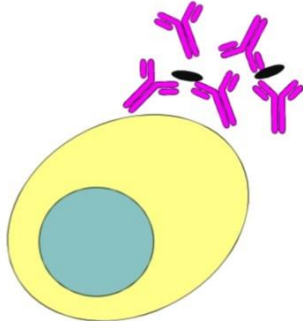
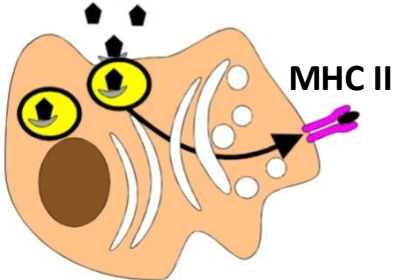
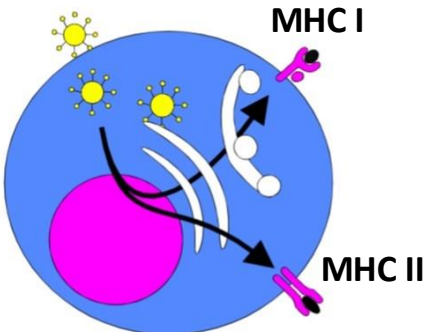
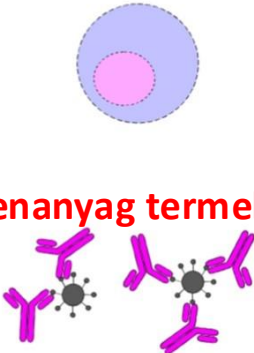
Francisella tularensis baktériumok egy egér macrophagban, a sejtek egy része membránnal körülvett vezikulumokban, egy részük pedig a citoplazmában látható. (Pásztázó elektronmikroszkópos felvétel)

IC baktériumok elleni celluláris válasz



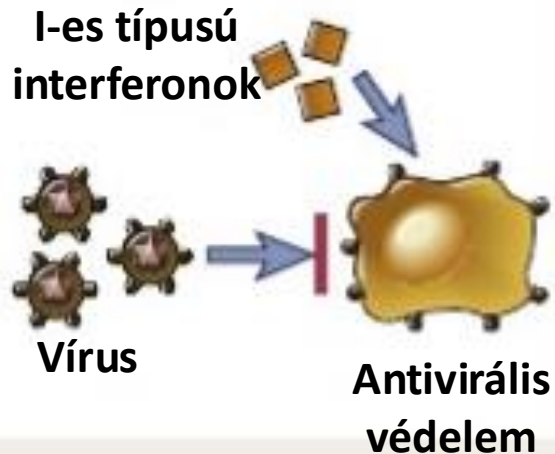
IC patogén érzékelése PRR-ekkel



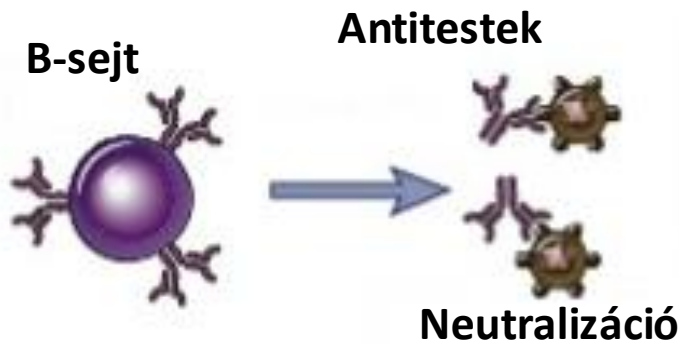
A patogén típusa	Antigén feldolgozása, bemutatása	Válasz
Extracelluláris 	Lebontás: Savas vezikulumokban Peptidek kötődése: MHC II Prezentáció: CD4+ T-sejteknek	Ellenanyag termelés 
Intravezikulális 	Lebontás: Savas vezikulumokban Peptidek kötődése: MHC II Prezentáció: CD4+ T-sejteknek	Kórokozó elpusztítása a vezikulumban  Aktiválás Th1 sejtek által
Citoszolikus 	Lebontás: Citoplazmában Peptidek kötődése: MHC I, MHC II Prezentáció: CD8+ T-sejteknek, CD4+ T-sejteknek	Fertőzött sejt elpusztítása  Ellenanyag termelés

Vírusok elleni immunválasz^[24, 25.]

VELESZÜLETETT



ADAPTÍV



Többi sejt védelme a fertőzéstől

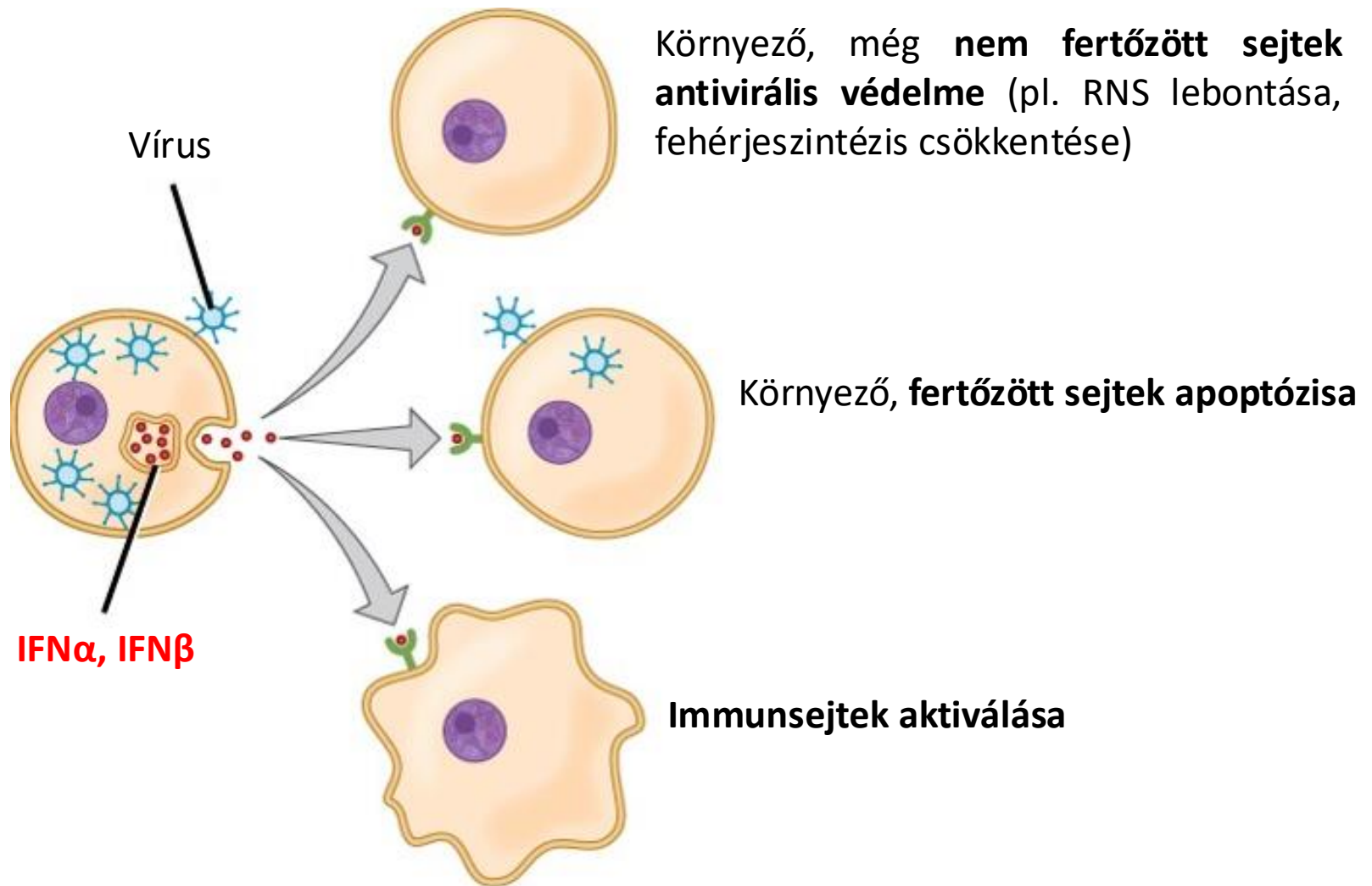


Fertőzött sejtek elpusztítása

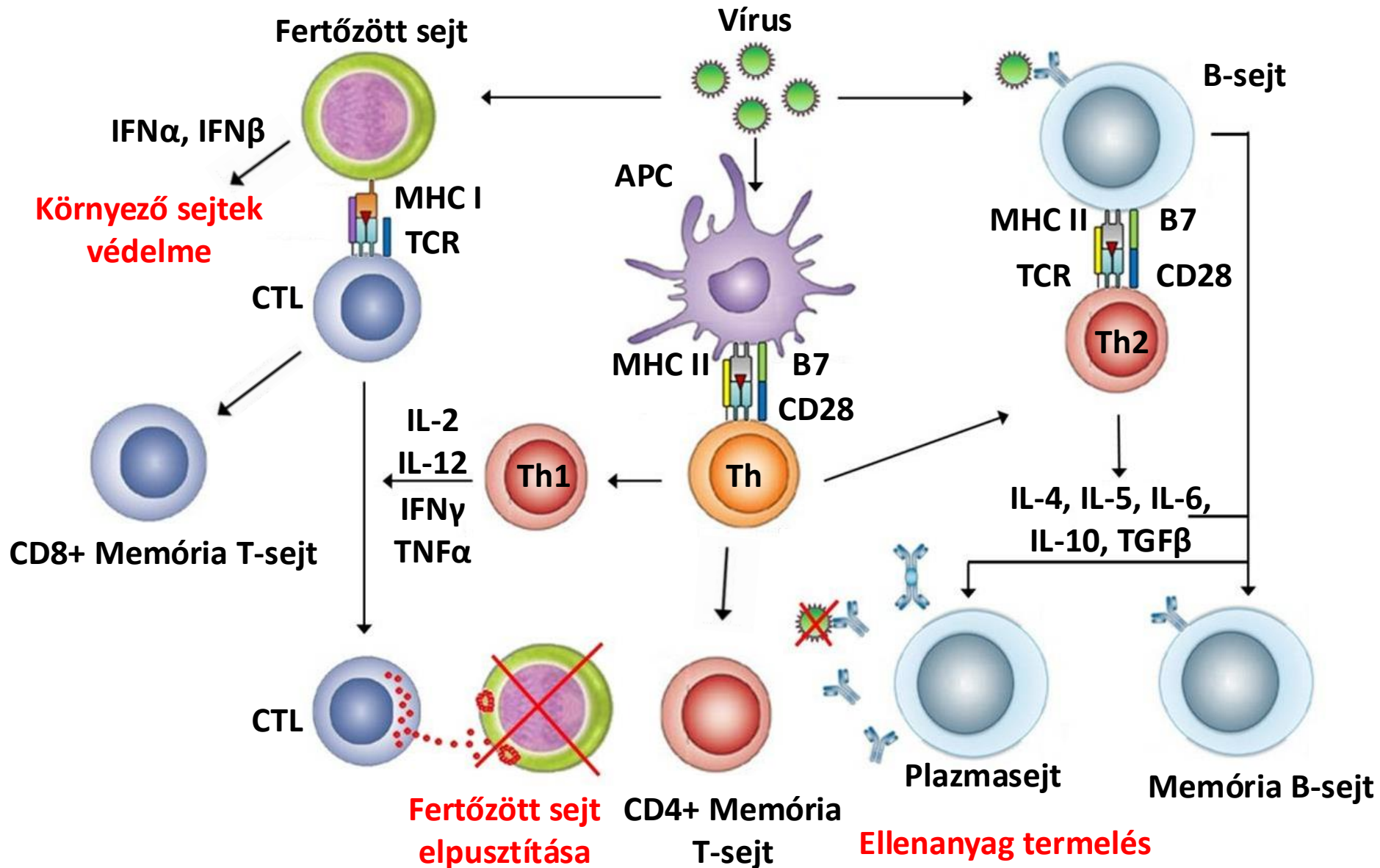
(hiányzó MHC I, sejtfelszíni virális fehérjék^[26.])

(virális antigén MHC I-en prezentálva)

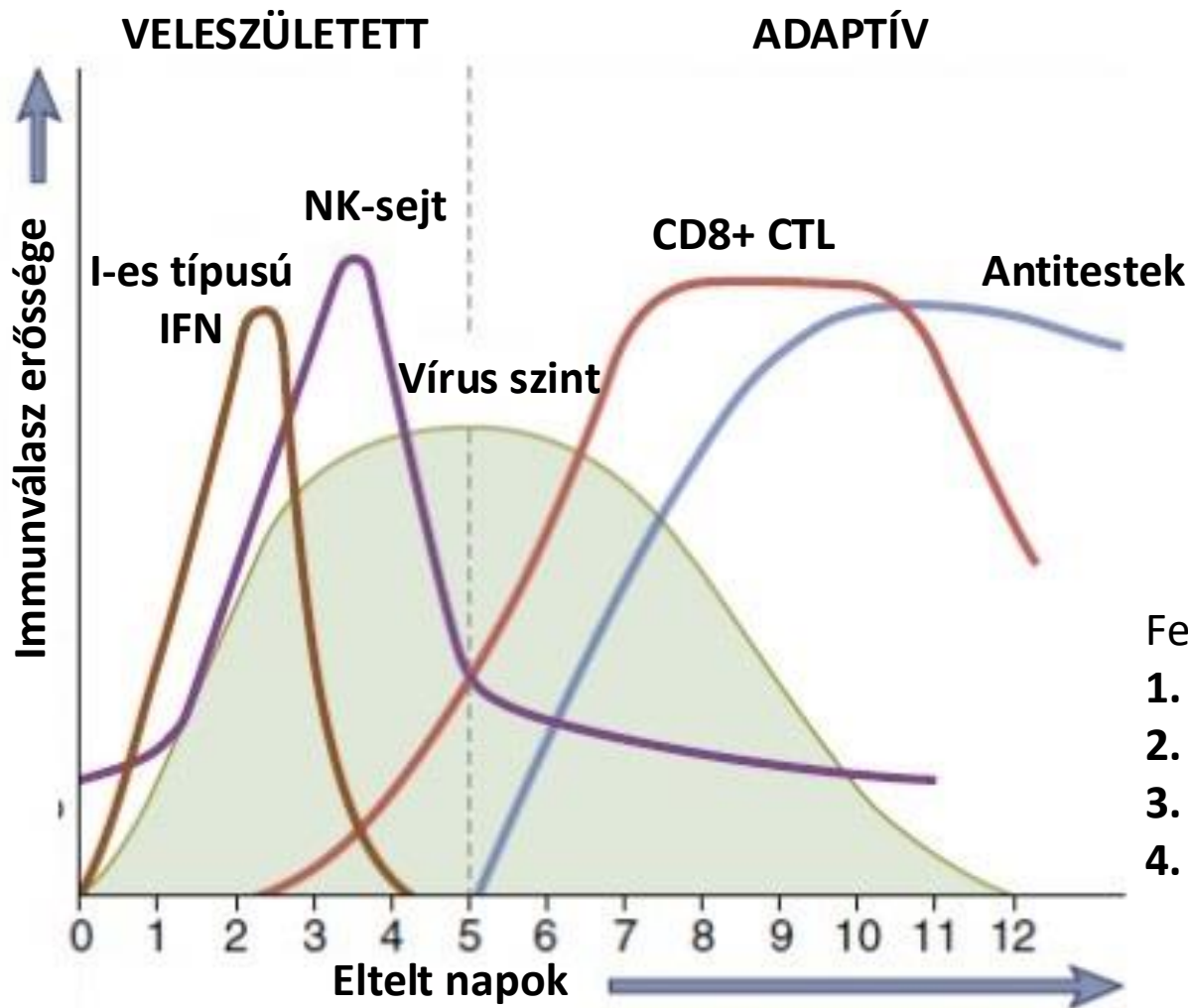
I-es típusú („természetes”) interferonok^[27.]



Vírusok elleni adaptív védelem



Vírusok elleni immunválasz időrendben



- Fertőzött sejtek elpusztítása:
1. Complement-mediálta lízis
 2. CD8+ cytotoxikus T-sejt
 3. NK-sejt KAR-on keresztül
 4. ADCC

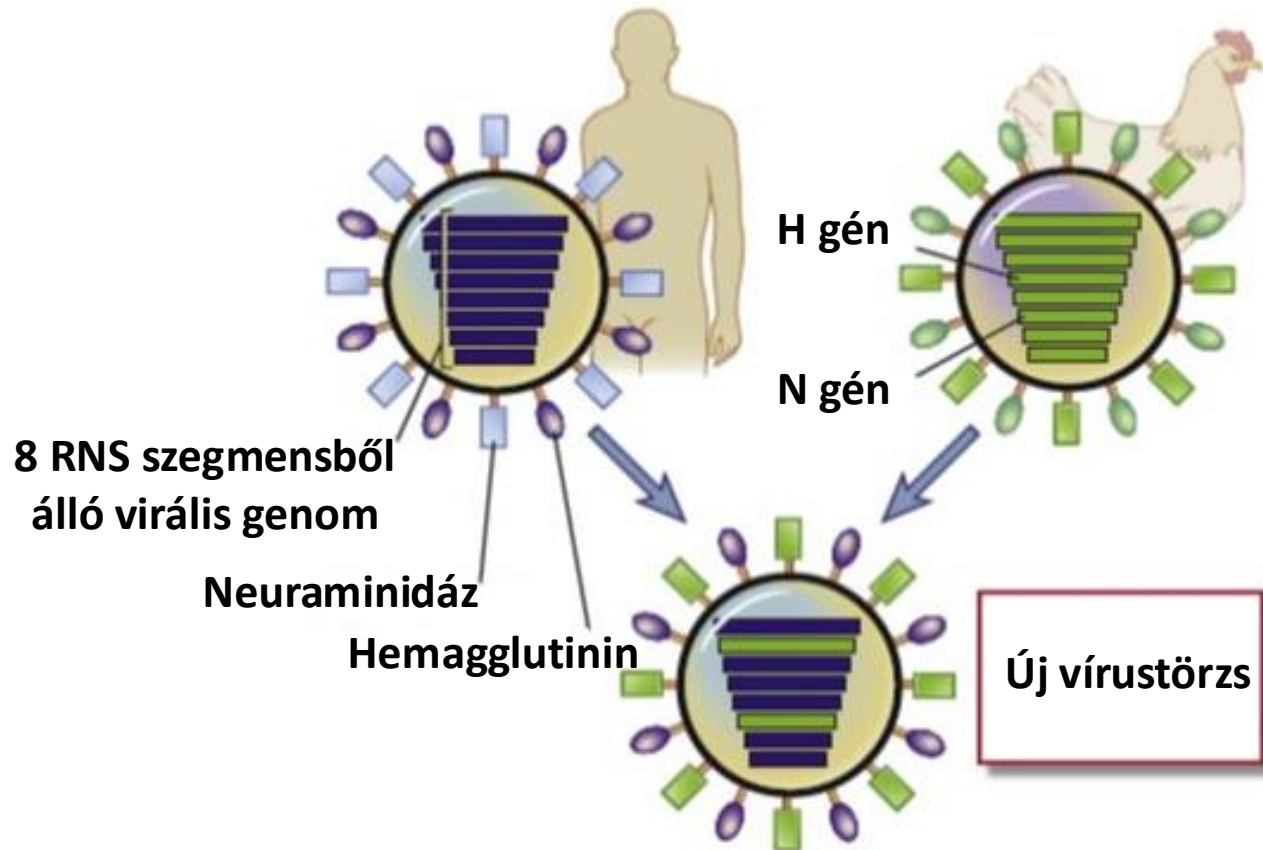
Problémák

- A vírusok sokféle, az immunrendszert semlegesítő mechanizmussal rendelkezhetnek, pl.:
 - **Gyors mutációs ráta**, állandóan változó antigének (**RNS vírusokra jellemző**, pl. HIV^[28.], influenza^[29.] és rhinovírusok^[30.])
 - **Antigén shift** (pl. influenza esetén)
 - Antigén-prezentáció blokkolása (pl. EBV^[31.])
 - Az adaptív immunsejtek pusztítása (pl. HIV^[32.])
 - Virális MHC I-szerű molekulák expressziója a fertőzött sejten (NK-sejt antivirális hatását semlegesíti, pl. CMV^[33.])
 - PRR-en keresztüli felismerés gátlása (pl. ebola vírusok^[34.])
 - Természetes interferonok semlegesítése (pl. ebola vírusok^[34.])
 - Sok vírus az immunrendszert kikerülve látens formában **lappang a fertőzött sejtekben** és csak bizonyos (sokszor ismeretlen) trigger hatásokra aktiválódik. (pl. herpesz vírusok^[35.])
- A fentiek miatt egyes vírusfertőzések (pl. CMV, EBV, VZV) az élet folyamán **tartósan fennmaradnak**, az immunrendszer gyengülése esetén pedig **reaktiválódnak**.^[35.]

Antigén shift jelensége

Humán influenza vírustörzs

Madár influenza vírustörzs



Gombák elleni immunválasz

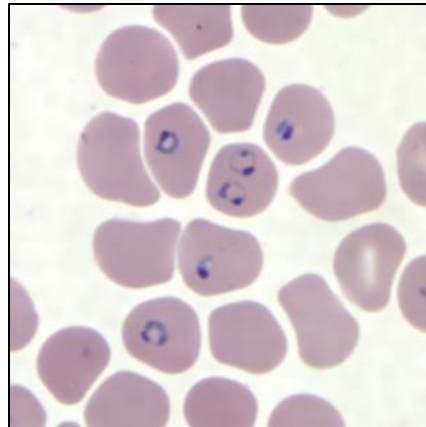
- Lényegesen **kevesebbet tudunk róla**, mint az eddig tárgyalt kórokozók esetében.^[3.] (Döntően azért, mert **immunhiányos betegekben** alakulnak ki a fertőzések.)
- A kórokozók egy része extracelluláris, más részük intracelluláris:
 - **EC gombák** → A **humorális immunválasz** fontos
 - **IC gombák** → A **celluláris immunválasz** a döntő
- Veleszületett felismerés: **PRR**-ekkel a gombákra jellemző PAMP-okat (pl. gombák sejtfalában található **β -glukánt**, kitint, mannánokat) → **Phagocytosis**, elsősorban a **neutrophilek** és a **macrophagok** vesznek részt benne. (neutropenia szövődménye lehet gombás fertőzés, lásd később a klinikumban)
- A gombák sejtfala képes aktiválni a **complement rendszert**.^[36.] (elsősorban a lektin-útvonalon keresztül, lásd előadáson)



Opportunista *Candida* fertőzés a nyelőcsőben egy kemoterápiában részesülő betegnél. (endoszkópos felvétel)

Egysejtű paraziták elleni immunválasz

- Az **egyik legjelentősebb kórokozó csoport** (egyedül maláriából 2013-ban 198 millió fordult elő világszerte, 584.000 esetben halálos volt^[37.])
- Többségük összetett életciklussal rendelkezik, az egyes formák ellen más-más immunmechanizmus lehetne hatékony.
- **Intracelluláris protozoa** → **Celluláris immunitás** (phagocyták, NK-sejtek, CD8+ T-sejtek)
- **Extracelluláris protozoa** → **Humorális immunitás** (complement, antitestek)
- Amelyik sejten belül és sejten kívül is előfordul (pl. *Plasmodium*), az mindkettőt kiváltja.
- Az IC paraziták egy része is **képes túlélni a macrophagokban** (pl. *Leishmania*), mely a macrophagok **Th1** sejtek általi aktivációját teszi szükségessé **IFN γ** -án keresztül, és **elhúzódó, szövetkárosodást is okozó reakciókhoz** vezethet.^[38.] (IV. típusú hiperszenzitív reakció, lásd előadáson)



A maláriát okozó *Plasmodium falciparum* trophozoitái fertőzött vörösvérsejtekben.

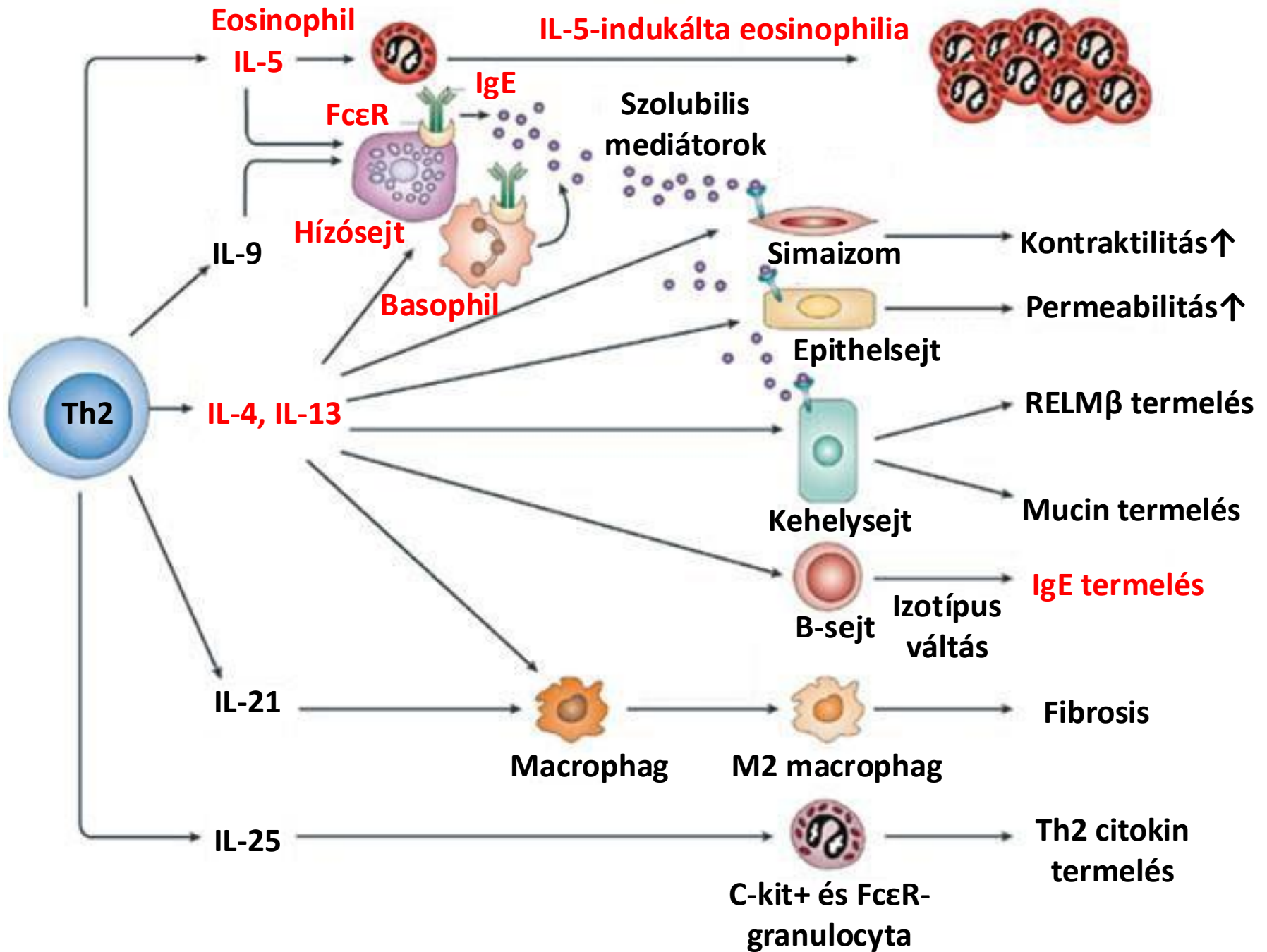
Többsejtű paraziták elleni immunválasz

- Életciklusuk ezeknek is összetett.
- A korábbiakban ismertettektől eltérő immunmechanizmusok vesznek részt a védekezésben,^[39.] pl.:
 - **Eosinophil granulocyták** (degranuláció → 2. gyakorlat)
 - **Hízósejtek, basophil granulocyták**
 - **IL-4, IL-5 és IL-13** a domináns citokinek → **IgE termelés**, eosinophil sejtszám↑
- Bélférgek esetén komoly szerep jut a **bélfal kontraktilitásának és permeabilitásának**.
- Problémák:
 - A többségük az immunrendszer számára **nem hozzáférhető helyen van.** (pl. bélférgek a béllumenben)
 - **Kültakarójuk ellenálló** nagyszámú immunsejt támadása esetén is.

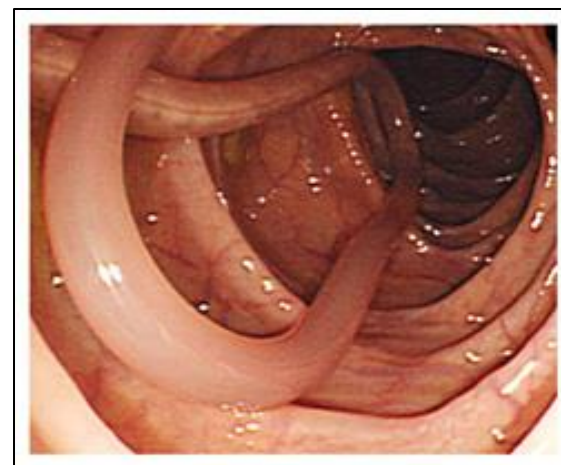
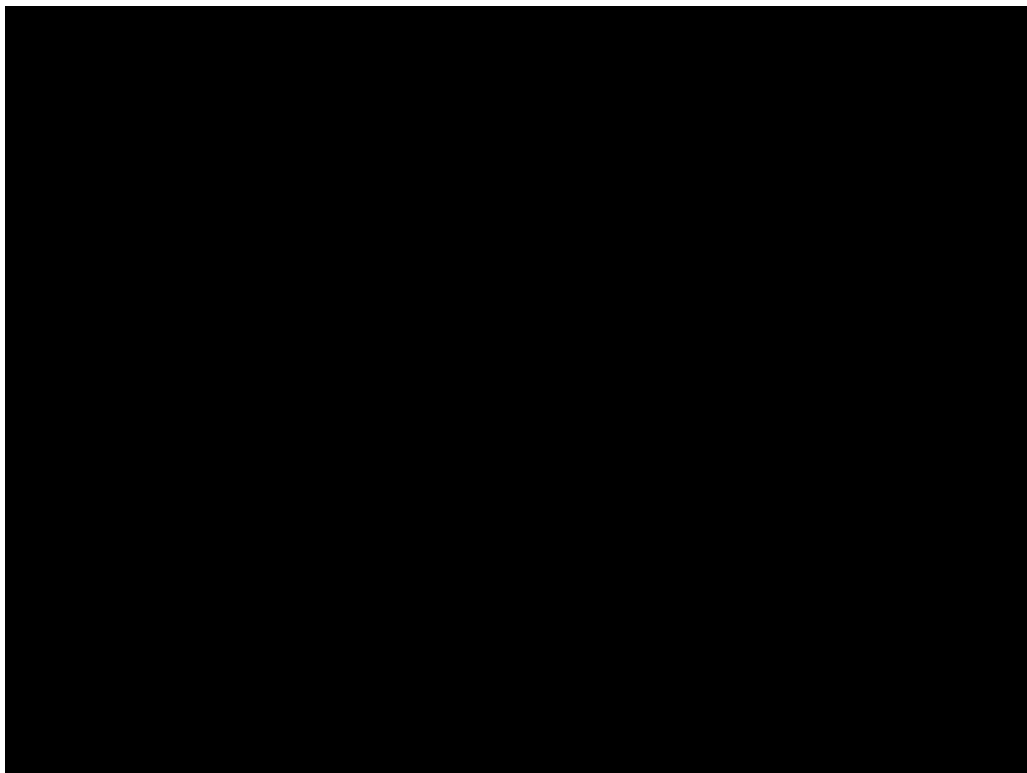


Többségük külső **orvosi segítség nélkül nem eliminálódik**, hanem **krónikus fertőzést okoz.**

Becslések szerint kb. 1,2 MILLIÁRD *Ascaris* fertőzött ember él a Földön!^[40.]



Köszönjük a figyelmet!



Ascaris lumbricoides egy ember belében. (endoszkópos felvétel)

Videó: Humán eosinophil granulocyták ellepnek egy *C. elegans* lárvát.

Hivatkozások 1.

1. Human Microbiome Project Consortium: **A framework for human microbiome research.** *Nature*. 2012 Jun 13;486(7402):215-21. doi: 10.1038/nature11209.
2. Bianconi E¹, et al.: **An estimation of the number of cells in the human body.** *Ann Hum Biol*. 2013 Nov-Dec;40(6):463-71. doi: 10.3109/03014460.2013.807878. Epub 2013 Jul 5.
3. Romani L¹: **Immunity to fungal infections.** *Nat Rev Immunol*. 2011 Apr;11(4):275-88. doi: 10.1038/nri2939. Epub 2011 Mar 11.
4. Sokulska M¹, et al.: **Pneumocystis jirovecii--from a commensal to pathogen: clinical and diagnostic review.** *Parasitol Res*. 2015 Oct;114(10):3577-85. doi: 10.1007/s00436-015-4678-6. Epub 2015 Aug 19.
5. White NJ¹, et al.: **Malaria.** *Lancet*. 2014 Feb 22;383(9918):723-35. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60024-0. Epub 2013 Aug 15.
6. Kissinger P¹: **Trichomonas vaginalis: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues.** *BMC Infect Dis*. 2015 Aug 5;15:307. doi: 10.1186/s12879-015-1055-0.
7. Montoya JG¹, Liesenfeld O: **Toxoplasmosis.** *Lancet*. 2004 Jun 12;363(9425):1965-76.
8. Aguzzi A¹, Nuvolone M, Zhu C: **The immunobiology of prion diseases.** *Nat Rev Immunol*. 2013 Dec;13(12):888-902. doi: 10.1038/nri3553. Epub 2013 Nov 5.
9. Poole DN¹, McClelland RS: **Global epidemiology of Trichomonas vaginalis.** *Sex Transm Infect*. 2013 Sep;89(6):418-22. doi: 10.1136/sextrans-2013-051075. Epub 2013 Jun 6.
10. Metzger WG¹, Mordmüller B²: **Loa loa-does it deserve to be neglected?** *Lancet Infect Dis*. 2014 Apr;14(4):353-7. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70263-9. Epub 2013 Dec 12.
11. Zeeuwen PL¹, et al.: **Microbiome and skin diseases.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;13(5):514-20. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb.
12. Mantis NJ¹, Rol N, Corthésy B: **Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut.** *Mucosal Immunol*. 2011 Nov;4(6):603-11. doi: 10.1038/mi.2011.41. Epub 2011 Oct 5.

Hivatkozások 2.

13. Cunningham MW¹: **Rheumatic fever, autoimmunity, and molecular mimicry: the streptococcal connection.** *Int Rev Immunol.* 2014 Jul-Aug;33(4):314-29. doi: 10.3109/08830185.2014.917411. Epub 2014 Jun 3.
14. Yuki N¹, Odaka M: **Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barré syndrome.** *Curr Opin Neurol.* 2005 Oct;18(5):557-61.
15. Stach CS¹, Herrera A, Schlievert PM: **Staphylococcal superantigens interact with multiple host receptors to cause serious diseases.** *Immunol Res.* 2014 Aug;59(1-3):177-81. doi: 10.1007/s12026-014-8539-7.
16. Kulhankova K¹, King J, Salgado-Pabón W: **Staphylococcal toxic shock syndrome: superantigen-mediated enhancement of endotoxin shock and adaptive immune suppression.** *Immunol Res.* 2014 Aug;59(1-3):182-7. doi: 10.1007/s12026-014-8538-8.
17. Kaufmann SH¹: **Immunity to intracellular bacteria.** *Annu Rev Immunol.* 1993;11:129-63.
18. Weiss G¹, Schaible UE: **Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria.** *Immunol Rev.* 2015 Mar;264(1):182-203. doi: 10.1111/imr.12266.
19. Ernst RK¹, Guina T, Miller SI: **How intracellular bacteria survive: surface modifications that promote resistance to host innate immune responses.** *J Infect Dis.* 1999 Mar;179 Suppl 2:S326-30.
20. Freitag NE¹, Port GC, Miner MD: **Listeria monocytogenes - from saprophyte to intracellular pathogen.** *Nat Rev Microbiol.* 2009 Sep;7(9):623-8. doi: 10.1038/nrmicro2171. Epub 2009 Aug 3.
21. Chong A¹, Celli J: **The francisella intracellular life cycle: toward molecular mechanisms of intracellular survival and proliferation.** *Front Microbiol.* 2010 Dec 28;1:138. doi: 10.3389/fmicb.2010.00138. eCollection 2010.
22. Rohde K¹, Yates RM, Purdy GE, Russell DG: **Mycobacterium tuberculosis and the environment within the phagosome.** *Immunol Rev.* 2007 Oct;219:37-54.
23. Voth DE¹, Heinzen RA: **Lounging in a lysosome: the intracellular lifestyle of Coxiella burnetii.** *Cell Microbiol.* 2007 Apr;9(4):829-40.

Hivatkozások 3.

24. Takeuchi O¹, Akira S: **Innate immunity to virus infection.** *Immunol Rev.* 2009 Jan;227(1):75-86. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00737.x.
25. Aoshi T¹, et al.: **Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination.** *Curr Opin Virol.* 2011 Oct;1(4):226-32. doi: 10.1016/j.coviro.2011.07.002. Epub 2011 Jul 30.
26. Lanier LL¹: **Evolutionary struggles between NK cells and viruses.** *Nat Rev Immunol.* 2008 Apr;8(4):259-68. doi: 10.1038/nri2276. Epub 2008 Mar 14.
27. McNab F¹, et al.: **Type I interferons in infectious disease.** *Nat Rev Immunol.* 2015 Feb;15(2):87-103. doi: 10.1038/nri3787.
28. Alter G¹, Ackerman ME²: **An antibody tag-team: driving neutralization through escape.** *Trends Immunol.* 2014 Sep;35(9):403-5. doi: 10.1016/j.it.2014.07.009. Epub 2014 Aug 15.
29. van de Sandt CE¹, Kreijtz JH, Rimmelzwaan GF: **Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses.** *Viruses.* 2012 Sep;4(9):1438-76. doi: 10.3390/v4091438. Epub 2012 Sep 3.
30. Kirchberger S¹, Majdic O, Stockl J: **Modulation of the immune system by human rhinoviruses.** *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;142(1):1-10. Epub 2006 Sep 29.
31. Hu Z¹, Usherwood EJ: **Immune escape of γ -herpesviruses from adaptive immunity.** *Rev Med Virol.* 2014 Nov;24(6):365-78. doi: 10.1002/rmv.1791. Epub 2014 Apr 15.
32. Douek DC¹, et al.: **HIV preferentially infects HIV-specific CD4⁺ T cells.** *Nature.* 2002 May 2;417(6884):95-8.
33. Pyzik M¹, et al.: **Viral MHC class I-like molecule allows evasion of NK cell effector responses in vivo.** *J Immunol.* 2014 Dec 15;193(12):6061-9. doi: 10.4049/jimmunol.1401386. Epub 2014 Nov 12. [Erratum in: *J Immunol.* 2015 Jun 15;194(12):6192.]
34. Misasi J¹, Sullivan NJ²: **Camouflage and misdirection: the full-on assault of ebola virus disease.** *Cell.* 2014 Oct 23;159(3):477-86. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.006. Epub 2014 Oct 16.

Hivatkozások 4.

35. Sinclair JH¹, Reeves MB: **Human cytomegalovirus manipulation of latently infected cells.** *Viruses*. 2013 Nov 21;5(11):2803-24. doi: 10.3390/v5112803.
36. Speth C¹, et al.: **Complement and fungal pathogens: an update.** *Mycoses*. 2008 Nov;51(6):477-96. doi: 10.1111/j.1439-0507.2008.01597.x. Epub 2008 Aug 13.
37. WHO: **Fact sheet on the World Malaria Report 2014**
(http://www.who.int/malaria/media/world_malaria_report_2014/en/)
38. Arango Duque G¹, Descoteaux A²: **Leishmania survival in the macrophage: where the ends justify the means.** *Curr Opin Microbiol*. 2015 Aug;26:32-40. doi: 10.1016/j.mib.2015.04.007. Epub 2015 May 17.
39. Anthony RM¹, et al.: **Protective immune mechanisms in helminth infection.** *Nat Rev Immunol*. 2007 Dec;7(12):975-87.
40. Dold C¹, Holland CV: **Ascaris and ascariasis.** *Microbes Infect*. 2011 Jul;13(7):632-7. doi: 10.1016/j.micinf.2010.09.012. Epub 2010 Oct 8.