

# Immunológia alapjai

## *25. előadás*

### **Veleszületett immunhiányos állapotok**

# Tolerancia vagy immundeficiencia?

**Tolerancia**: antigén-specifikus válaszképtelenség, az antigén-receptor hordozó sejtek **jelenlétében**.

**Immundeficiencia**: Veleszületett (>400) vagy szerzett csökkent/hiányzó válaszképesség különböző antigénnel szembeni immunválasz kialakítására az ag-receptor hordozó sejtek vagy effektor komponensek **hiányában**.

ImmPort is funded by the NIH, NIAID and DAIT in support of the NIH mission to share data with the public. Data shared through ImmPort has been provided by NIH-funded programs, other research organizations and individual scientists ensuring these discoveries will be the foundation of future research.

~ 600-1000(?) immunológiai relevanciájú gén

# Az immundeficienciák főbb típusai

PRIMER

- **Veleszületett** - *Humorális*: Komplement, citokinek
  - *Celluláris*: Myeloid sejtek, NK-sejtek
- **Adaptív** - *SCID*
  - *B-sejt zavarok*

Primer (a/hypogammaglobulinaemiák)

Szekunder (dysgammaglobulinaemiák)

- *T-sejt zavarok*

Primer

Szekunder

**SZERZETT:** fertőzések (HIV), tumorok, leromlás, orvosi beavatkozás, radioaktív sugárzás, stb.

# Az IUIS által nyilvántartott primer immunhiányos kórképek listája

**Table 1.** Summary of IUIS classification groups

IUIS classification groups	Primary Immunodeficiency Disease category	Number of genetic defects	New genetic defects <sup>a</sup>	Number of diseases	New diseases <sup>b</sup>
I	Cellular and humoral immunodeficiencies	60	9	52	8
II	Syndromic combined immunodeficiencies	65	15	61	13
III	Antibody deficiencies	43	13	50	11
IV	Immune dysregulatory diseases	47	9	46	9
V	Phagocytic diseases	42	4	35	2
VI	Innate immunodeficiencies	71	20	59	17
VII	Autoinflammatory diseases	49	15	50	12
VIII	Complement deficiencies	36	2	30	2
IX	Diseases due to bone marrow failure	43		43	
X	Phenocopies of PIDs	13 <sup>c</sup>	1	13	1
Total	All IEI	469	88	439	75

# A primer immundeficienciák alcsoportjai

- Komplement-defektusok
- A veleszületett immunitás egyéb defektusai: Fagocita-defektusok (számbeli/funkcionális)
- Kombinált celluláris és humorális immundeficienciák
- Kombinált immundeficienciák jól definiált szindrómákkal (DiGeorge, stb.)
- Primer immunhiány fenokópiák (metabolikus stb. zavarok)
- Döntően antitesthiánnyal járó defektusok
- Immunszabályozási rendellenességek

# Komplement: Fő komponensek és hatások

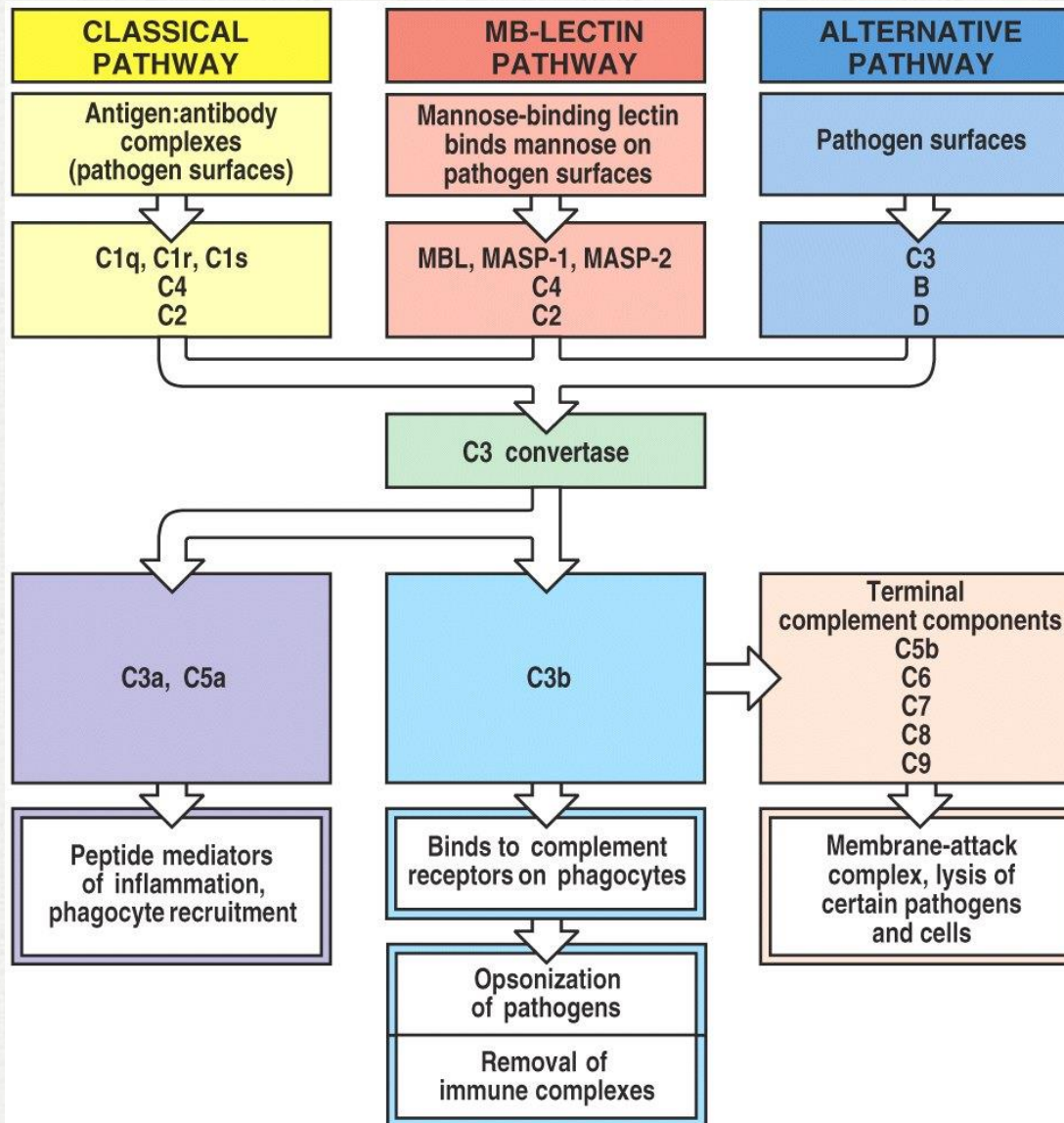


Figure 2-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Komplement defektusok: primer/szekunder

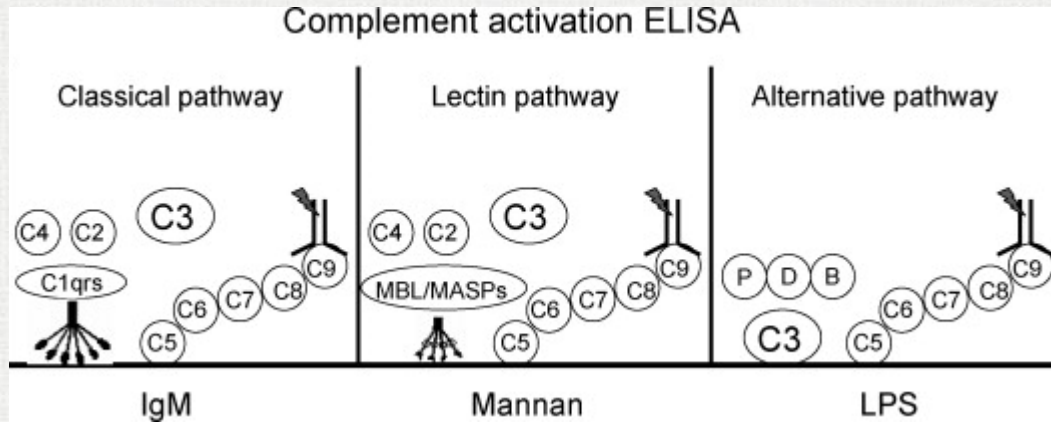
- **5.2.1. Deficiencies of classical, alternative and terminal pathways**
- C1q deficiency - SLE.
- Deficiencies of C3 and alternative/classical pathway components - invasive bacterial infections with encapsulated bacteria such as *Pneumococcus*, *Streptococcus* or *Hemophilus*,
- Deficiencies of terminal pathway components/properdin - systemic neisserial infection,
  
- **5.2.2. Lectin pathway deficiencies**
- MBL- microbial infections in childhood (typically in the 6–18 month “susceptibility window”), and in adults, secondary to other immune deficiencies such as immunosuppression, AIDS and certain autoimmune diseases. MBL deficiency is common and most deficient individuals do not suffer from increased susceptibility to infection.
  
- **5.2.3. C1-inhibitor deficiency**
- C1-inhibitor deficiency - 2/100,000. It causes recurrent edema which may lead to death from suffocation if the larynx is involved. **The symptoms in HAE are caused by a failure of C1-inhibitor to control the contact activation system, leading to an increase in bradykinin**, which causes the capillary leakage. An acquired form of the disease (AAE) is frequently caused by autoantibodies to C1-inhibitor and an accompanying haematologic malignancy. In contrast to HAE, AAE is associated with a low concentration of C1q.
  
- **5.2.4. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)**
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is rare disease caused by a clonal somatic mutation affecting hematopoietic stem cells. **The mutation affects the PIG-A gene** which codes for the phosphoinositol glycosyltransferase that couples the first inositol to the phosphatidylinositol anchor that links numerous membrane proteins to the cell surface **Two of these proteins, DAF (CD55) and CD59, are important complement regulators** and deficiency causes spontaneous haemolytic attacks, thrombocytopenia and platelet activation leading to thrombosis.
- **5.2.5. aHUS** aHUS is a disease associated with microangiopathic haemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure, most probably due to **an inefficient regulation of complement at the surface of the endothelial cell. The disease is frequently associated with genetic variants of factor H and several other complement components and regulatory proteins.**

# Diagnosztikai lehetőségek

Szolúbilis faktorok

Mennyiség: ELISA

Aktivitás: ELISA



Sejtfelszíni faktorok

Fehérje: FACS

mRNS: RT-PCR

- Primer: faktor-hiány – degradációs termék **hiány**
- Szekunder: faktor hiány – degradációs termék **felhalmozódás**

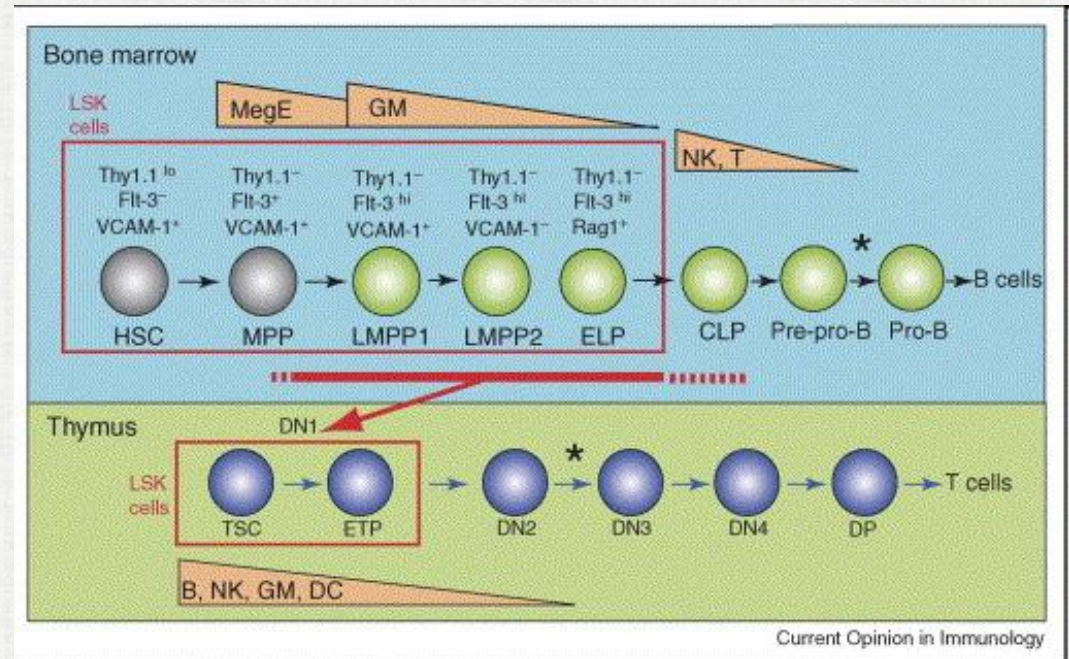
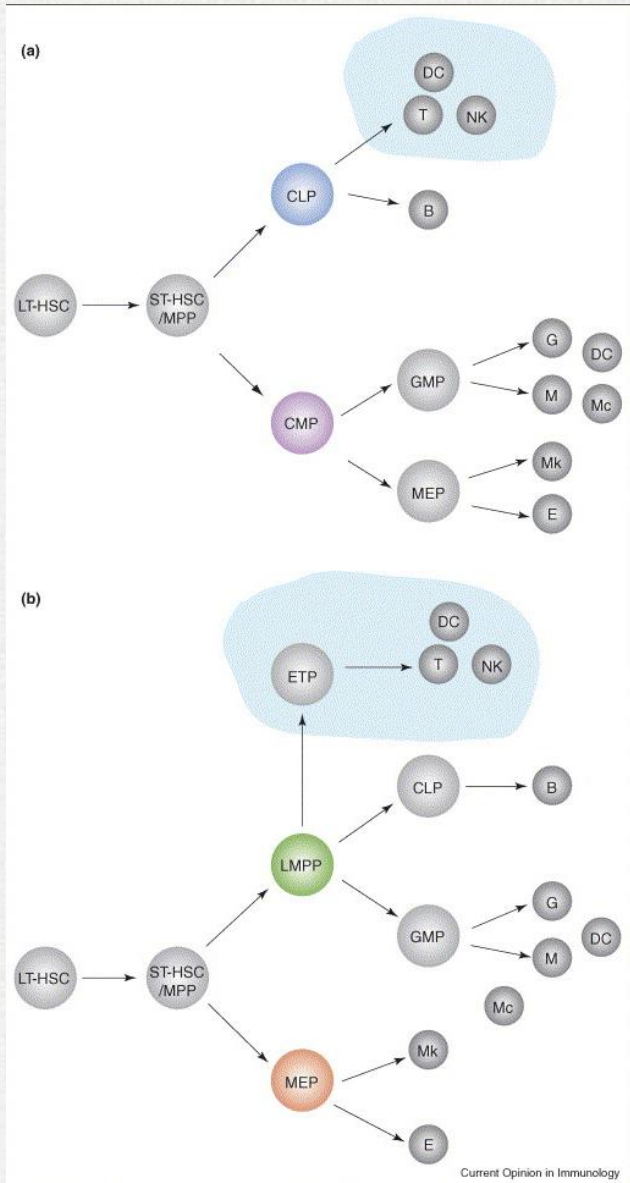


# A veleszületett immunitás „gyakoribb” celluláris immundeficienciái

- PAMP/TLR-defektusok
- Granulocyta/monocyta granulum-defektusok
- Intracelluláris killing defektusok
- Adhézió-kemotaxis zavarok
- NK-sejt zavarok

**A szerzett immunrendszer sejtés  
elemeinek immundeficienciája I.  
SCID és formái**

# Elköteleződés és/vagy választási korlátozás



**DN1:** CD4<sup>+</sup>  
CD25<sup>-</sup>  
CD4<sup>lo</sup>/CD8<sup>-</sup>

**MPP** Multipotent progenitor  
**LMPP** Lymphoid-primed MPP  
**CLP** Common lymphocyte progenitor  
**CMP** Common myeloid progenitor  
**MEP** Megakaryocyte-erythroid progenitor

# SCID formái I. SCID *genotípus* lymphocytadifferenciáció zavarokkal

## **Defective cytokine signaling**

*X-linked:* Cytokine receptor common  $\gamma$  chain

*Autosomal recessive:* IL-2 receptor  $\alpha$  chain, IL-7 receptor  $\alpha$  chain, Janus kinase 3 (JAK3)

**Defective T-cell receptor signaling:** CD45, CD3 $\gamma$ , CD3 $\delta$ , CD3

**Defective receptor gene recombination:** RAG1, RAG2, DNA cross-link repair 1C (DCLRE1C, ARTEMIS)

**Defective nucleotide salvage pathway:** Adenosine deaminase (ADA), purine nucleoside phosphorylase (PNP)

**Defective MHC class I expression:** Transporter of antigenic peptides 1 and 2 (TAP1, TAP2), TAP-binding protein

**Defective MHC class II transcription complementation groups A-D** (Four components of the MHC class II gene transcription complex: CIITA, RFXANK, RFX5, and RFXAP)

**Other:** Winged-helix nude transcription factor

# SCID formái II. SCID *fenotípus* egyéb zavarokkal

**22q11 deléció – DiGeorge szindróma (teljes/részleges)**

*X-kötött:* Citokin receptor közös  $\gamma$  lánc

*Autoszomális recesszív:* IL-2 receptor  $\alpha$  lánc, IL-7 receptor  $\alpha$  lánc, (JAK3)

**Omenn szindróma:** SCID, erythrodermia, lép-máj és nyirokcsomó duzzanat, eosinophilia, fokozott IgE termelés és oligoklonális T-sejt proliferáció a (1) RAG1/2 részleges (2) egyéb lymphoid érést szabályzó gének részleges funkcióvesztése miatt (autoreaktív T/B-sejtek szelektív túlélése, vagy anyai eredetű T-sejtek megtelepedése és GvH reakciója)

# Diagnosztika és terápiás lehetőségek SCID különböző formáiban

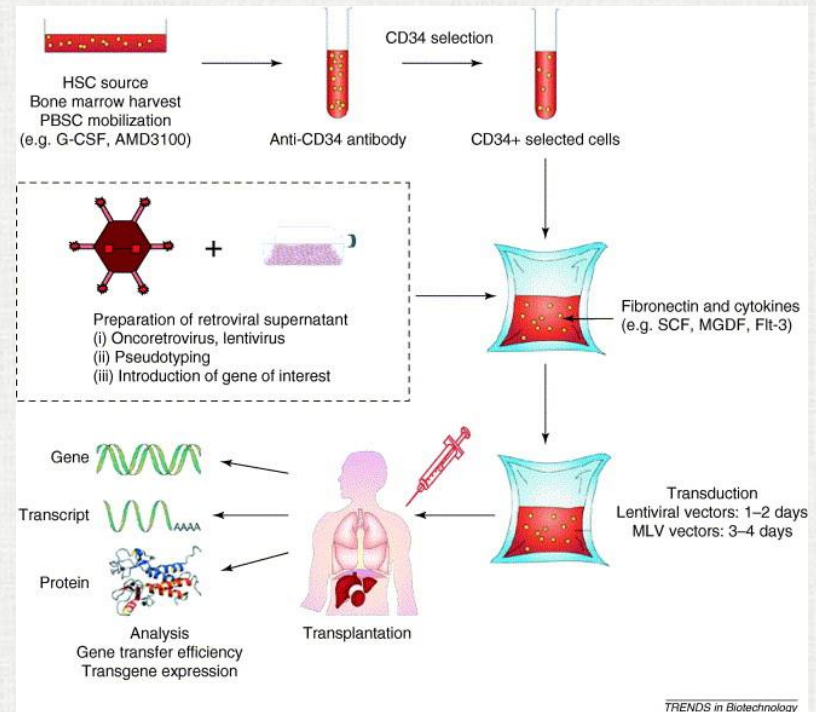
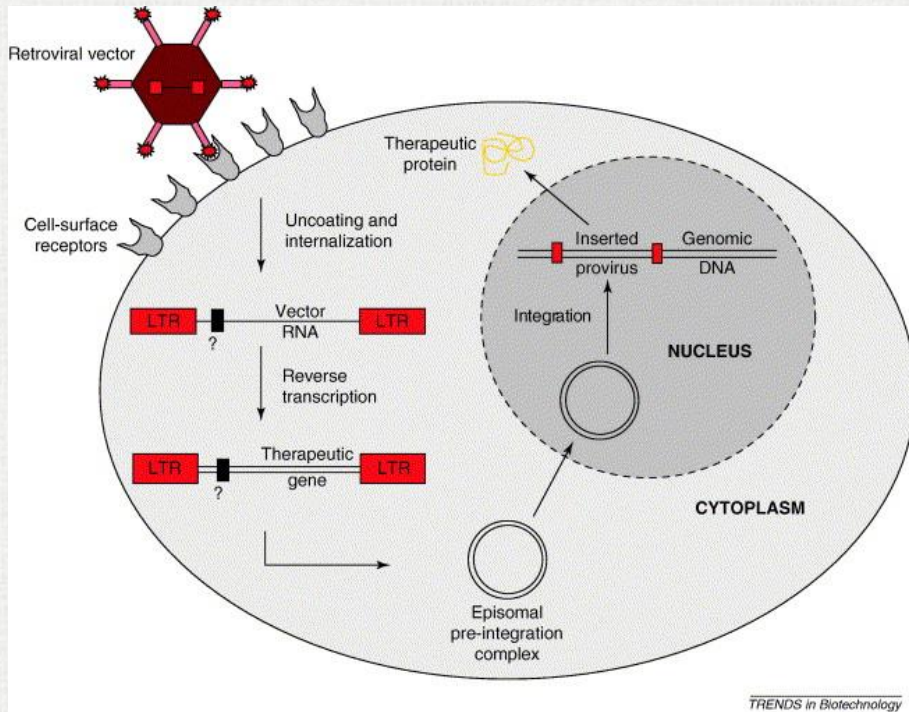
- Diagnosztika: lymphocytá-összetétel/szám, egyéb eltérések (laboratóriumi, egyéb)
- Szupplementáció (ADA, PNP)
- Csontvelő-transzplantáció
- ADA-SCID, IL2r-SCID – génterápia (retrovirális, esetleg rAAV)

**TABLE III.** Lymphocyte phenotypes characteristically associated with particular forms of SCID

Form of SCID	T cells			B cells	NK cells
	CD3	CD4	CD8		
Common $\gamma$ chain, JAK3, IL-2R $\alpha$ chain, CD45	↓	↓	↓	NL	↓
IL-7R $\alpha$ chain, CD3 $\delta$	↓	↓	↓	NL	NL
RAG1, RAG2	↓	↓	↓	↓	NL
Adenosine deaminase	↓	↓	↓	↓	↓
MHC class II	NL	↓	NL	NL	NL
ZAP70, MHC class I	NL	NL	↓	NL	NL

↓, Decreased; NL, normal; ZAP70,  $\zeta$ -associated protein, 70 kd.

# A nagy álom: génterápia



A nagy siker: ADA

A nagy kudarc: X-SCID (T-ALL)

Vektor-függő inszerciós preferencia

Alacsony transzdukció – felfokozott repopuláció

**Table 1**

Gene therapy clinical trials recruiting patients for the treatment of SCID-X1 registered in <https://clinicaltrials.gov/>.

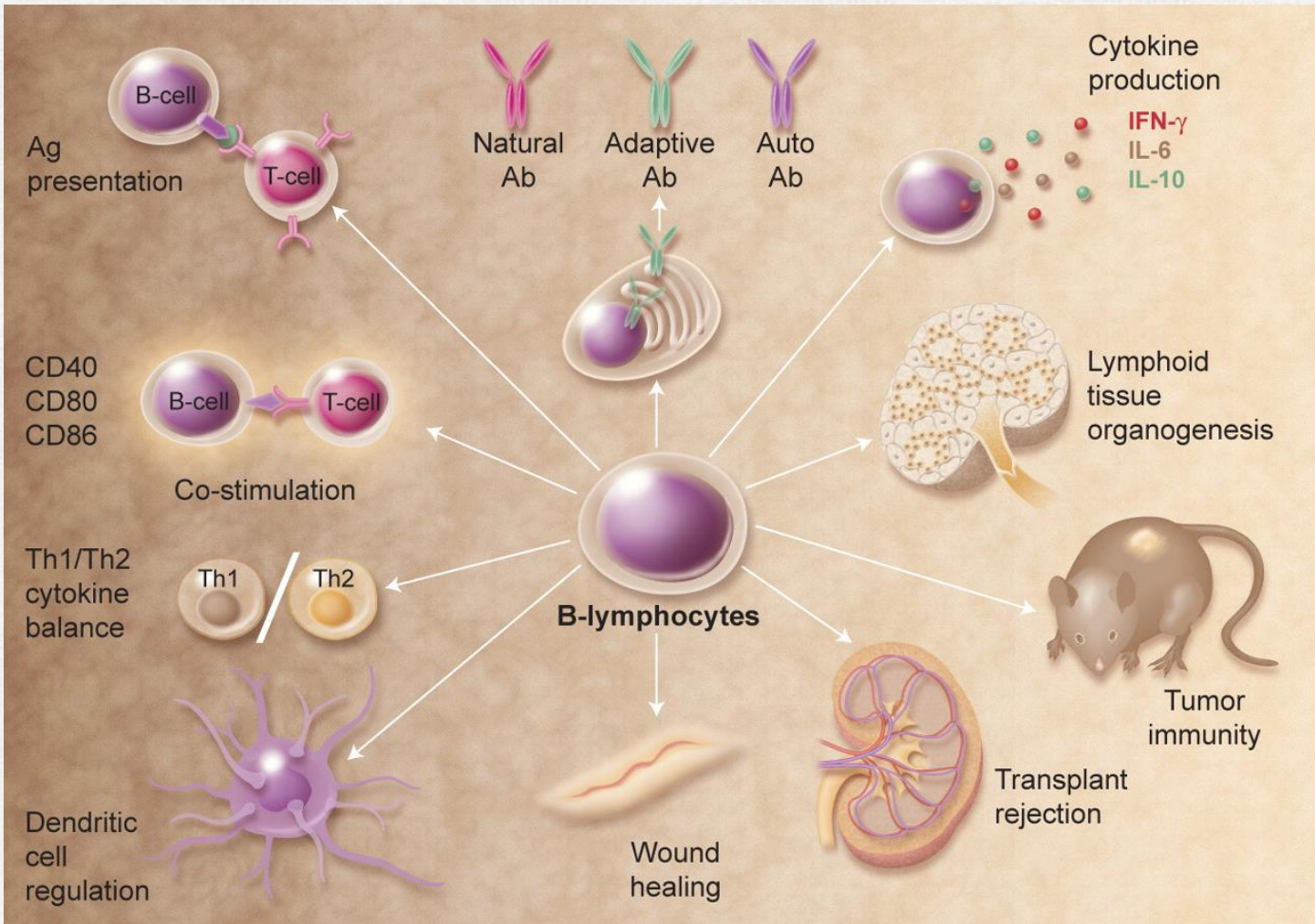
<b>Number</b>	<b>Estimated number of patients</b>	<b>Locations</b>	<b>Start date</b>	<b>Treatment</b>	<b>Age</b>
<a href="#">NCT01306019</a>	30	Bethesda	2012	Vector: Lentivirus Conditioning: Busulfan Other drugs: Palifermin (to prevent side effects of busulfan)	2–40 y
<a href="#">NCT03315078</a>	13	Bethesda	2012	Vector: Lentivirus Conditioning: Busulfan Other drugs: Palifermin (to prevent side effects of busulfan)	2–40 y
<a href="#">NCT01512888</a>	28	San Francisco Memphis, Seattle	2016	Vector: Lentivirus Conditioning: Busulfan	<24 m
<a href="#">NCT03217617</a>	10	Beijing Shenzhen	2017	Vector: Lentivirus	1 m–10 y
<a href="#">NCT03601286</a>	5	London	2018	Vector: Lentivirus Conditioning: Busulfan	2 m–5 y
<a href="#">NCT03311503</a>	10	Los Angeles Boston London	2018	Vector: Lentivirus Conditioning: Busulfan	<5 y
<a href="#">NCT04286815</a>	10	Chongqing	2020*	Vector: Lentivirus	<18 y

\*Estimated start date. m, months; y, years.



**Az adaptív immunrendszer sejtés  
elemeinek immundeficienciája II.  
B- vagy T-sejtés immundeficienciák**

# B-sejt funkciók és hiányuk következményei



# Primer B-sejt differenciálódási zavarok – hypo/agammaglobulinémiák

**XLA:** X-kromoszómához kötött agammaglobulinémia (Btk-mutáció ~ 600 variáns) pre-BcR/BcR szignalizáció utáni Ca-influx károsodás. Eltérő súlyosságú formák lehetségesek – 85%

**Autoszomális mutációk:** IgM  $\mu$ -lánc, Ig $\beta$ /Ig $\alpha$ , VpreB/ $\lambda$ 5, BLNK – 15%

# Szekunder B-sejt differenciálódási zavarok – dysgamaglobulinémiák

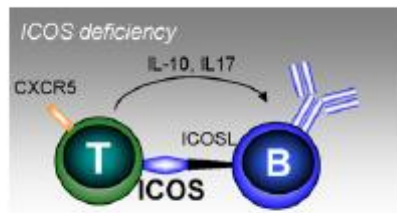
IgA-hiány – leggyakoribb (~1:300)

CVID

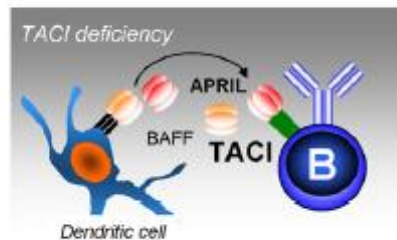
Hiper-IgM szindróma:

X-kötött: CD40L

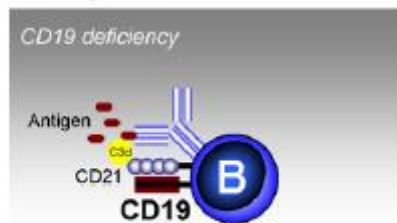
Autoszomális: AID (C→U), UNG (U-DNS-repair)



- reduced memory CD27<sup>+</sup> B cells
- recurrent infections
- B cell lymphopenia
- Impaired T cell dependent CSR
- Impaired germinal centers
- [35; 88]

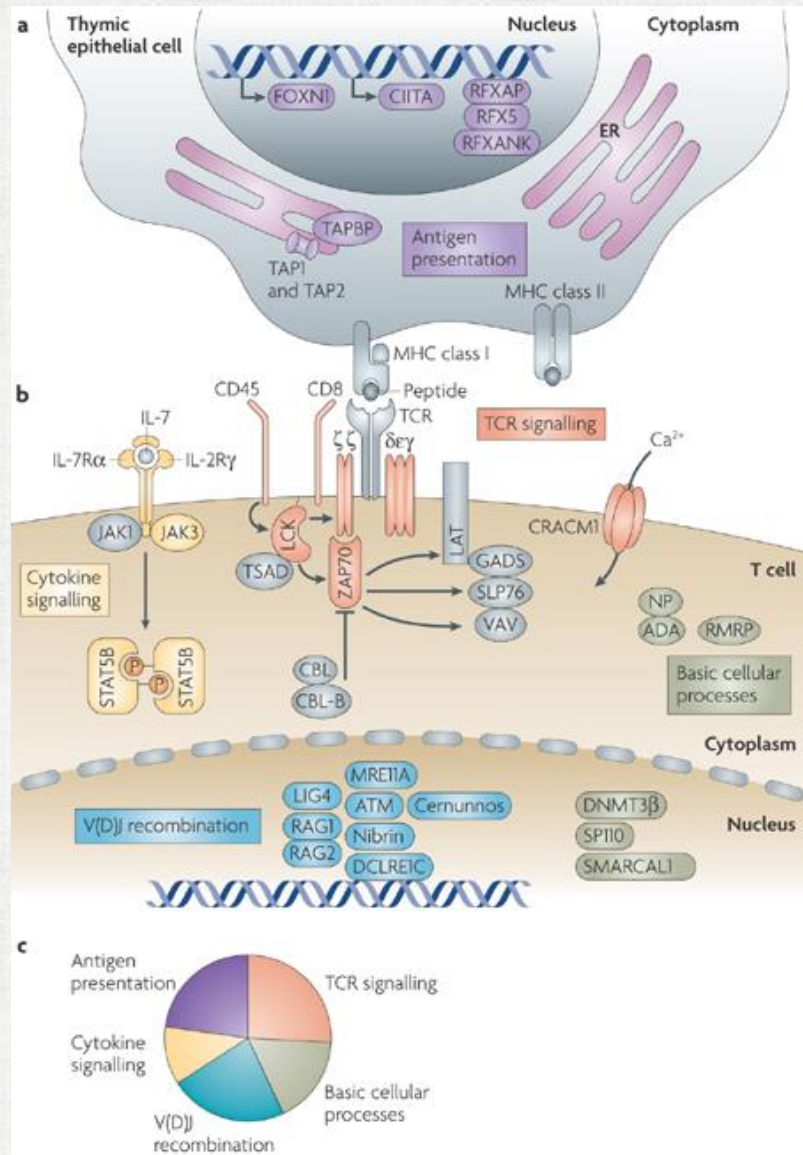


- reduced memory CD27<sup>+</sup> B cells
- recurrent infections
- Impaired T cell independent CSR
- B cell Lymphoproliferation
- Autoimmunity
- [36]



- reduced memory CD27<sup>+</sup> B cells
- recurrent infections
- Impaired response to vaccination
- Reduced CD5<sup>+</sup> B cells
- Impaired Ca<sup>++</sup> influx
- [89]

# T-sejt differenciálódási zavarok - okok



# Diagnosztika és terápiás lehetőségek különböző T/B lymphocyt-defektusokban

- Diagnosztika: lymphocyt-összetétel/szám, egyéb eltérések (laboratóriumi, egyéb), genetika mutációk megállapítására
- Immunglobulin szintek/összetétel
- Terápia: Szupplementáció (IVIG), csontvelő-transzplantáció
- **Társulás egyéb kórképekkel: autoimmun betegségek és lymphoid daganatokkal**