

Az immunológia alapjai

**Veleszületett és szerzett immunhiányos
állapotok**

Tolerancia vagy immundeficiencia?

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

Immundeficiencia: veleszületett vagy szerzett csökkent/hiányzó válaszképesség különböző antigénnel szembeni immunválasz kialakítására az antigén-receptor hordozó sejtek vagy effektor komponensek *hiányában*.

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

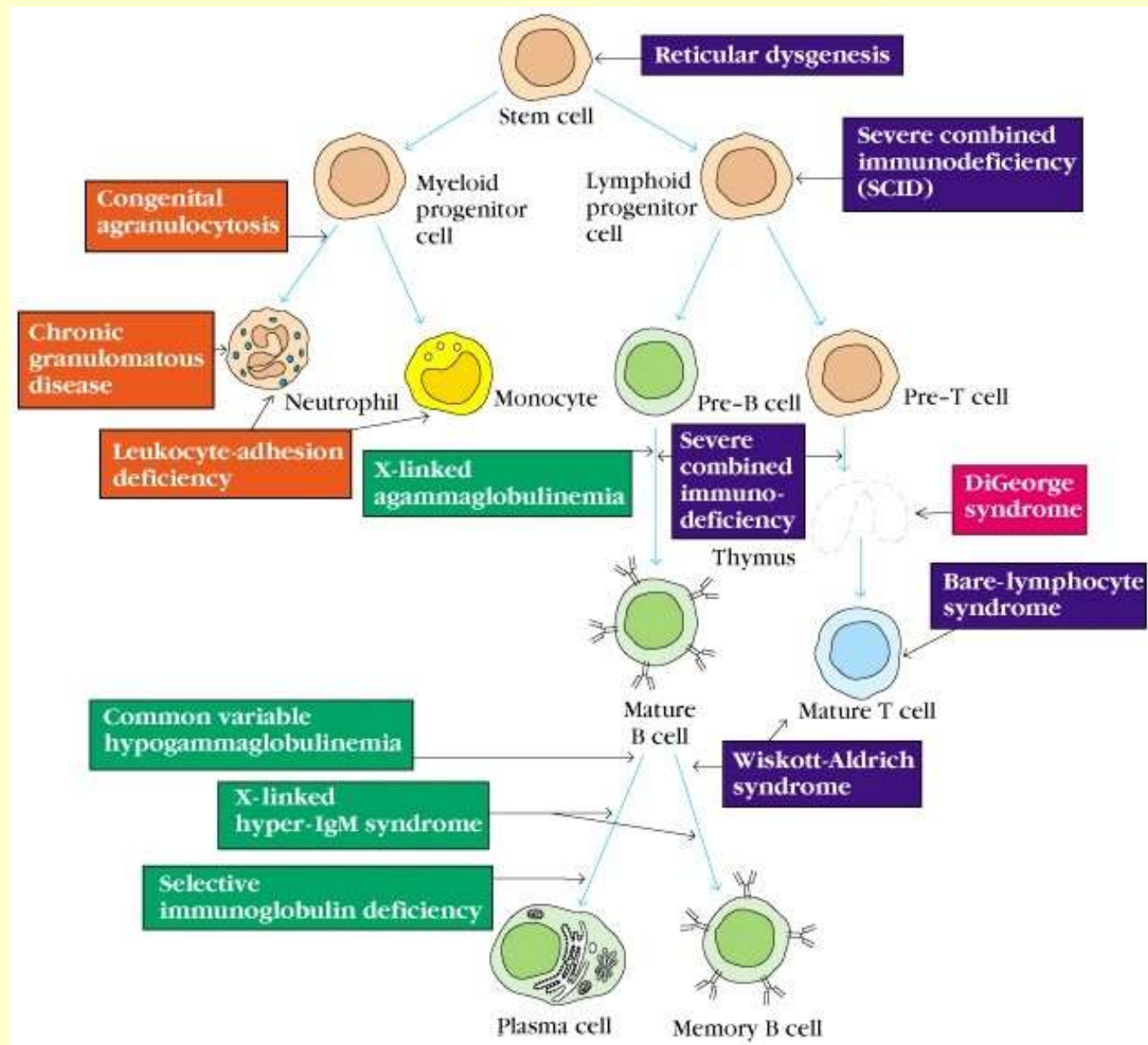
Immundeficienciák csoportjai

**Veleszületett
immunitás
deficienciái**

**B - sejt
deficienciák**

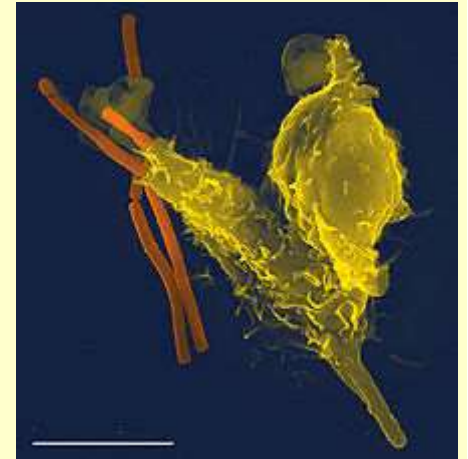
**T- és B - sejt
deficienciák**

**T - sejt
deficienciák**



Leggyakrabban előforduló deficienciák a veleszületett immunválaszban

- Granulocita/monocita granulum- defektusok
- Intracelluláris killing defektusok
- Kémotaxis, adhézió zavarok
- PAMP/TLR- defektusok
- NK- sejt zavarok



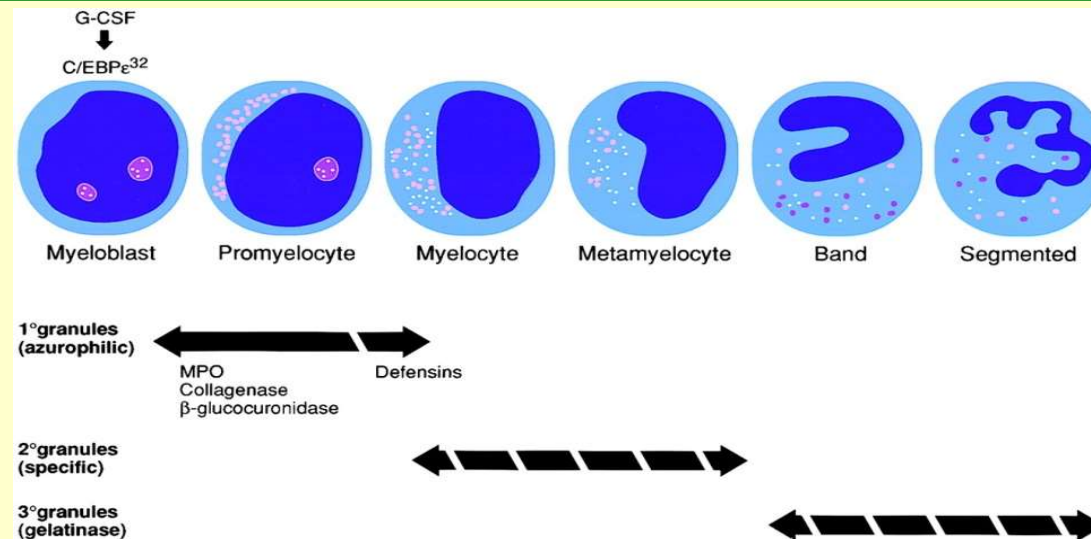
Granulum - Defektusok

Primer granulumok defektusa

- Az elsődleges granulumok termékei funkcionálisan helyettesíthetik egymást, az egyes faktorok hiánya (pl. MPO-myeloperoxidáz) nem erősíti az infekciók iránti érzékenységet.
- ELA-2-Génmutáció (neutrophyle Elasztáz), ciklikus neutropénia (21-napos oszcilláló csökkent neutrofil granulocitaszám)

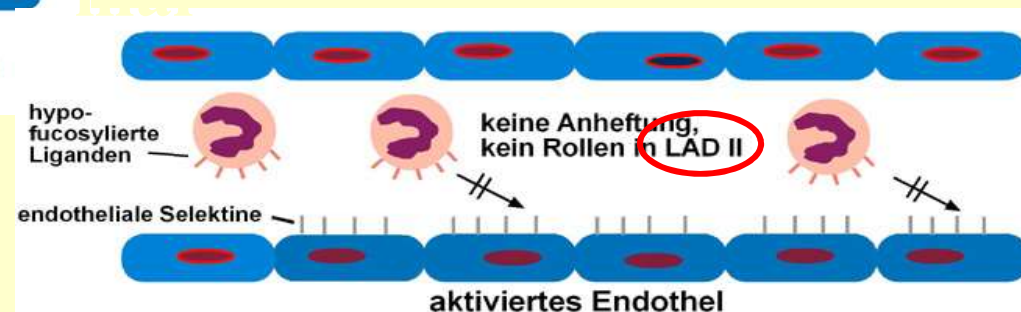
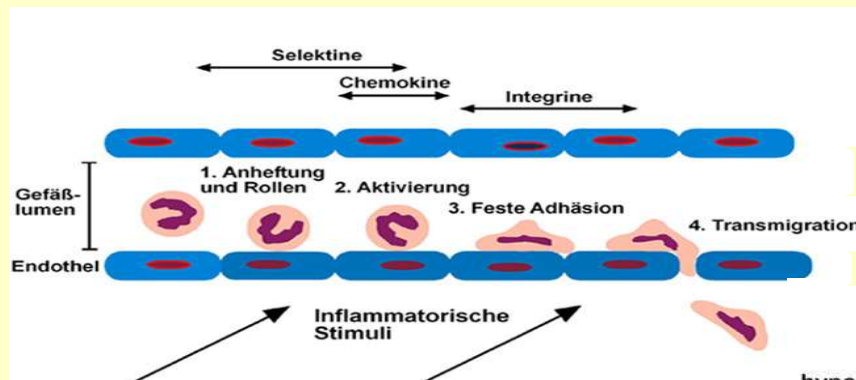
A specifikus granulumok defektusa (SGD):

C/EBP (CCAAT-enhancer-kötő fehérje) transzkripciós faktor. A z azurofil (primér) granulumok (defenzin) rendelkezésre állnak, de ezek nem nyújtanak megfelelő védelmet a gennykeltő infekciók ellen. Az eozinofil granulociták és a trombociták funkcionálsi zavara is megfigyelhető.



A neutrofil granulociták sejtmembrán defektusa: adhézió és kemotaxis

- LAD (Leukocyte Adhesion Deficiency) I – CD11/18 (LFA-1)
- LAD II – L-Selektin (fukozilált) – ligand-hiány, bakteriális és gombás infekciók
- WHIM - CXCR4 /SDF-1-Receptorzavar (hypogammaglobulinaemia, infekciók, Myelochatexis: hypersegmentált sejtmag, Leukopenia Neutropenia)



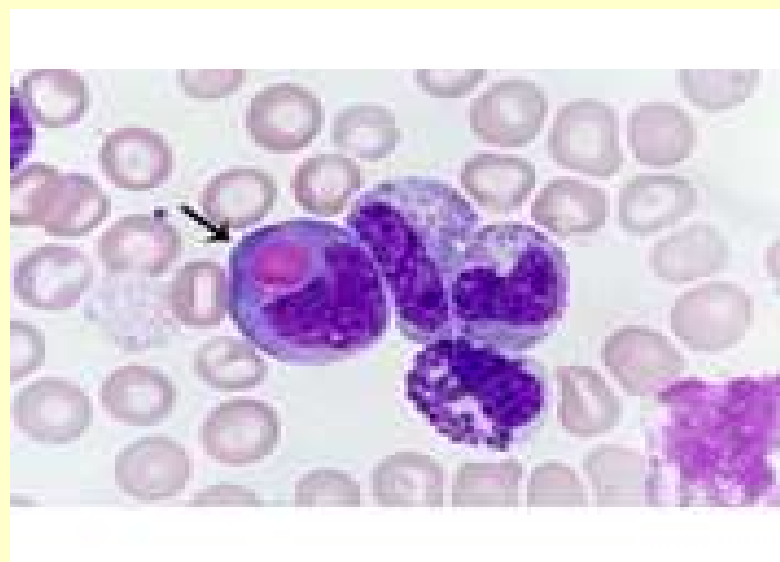
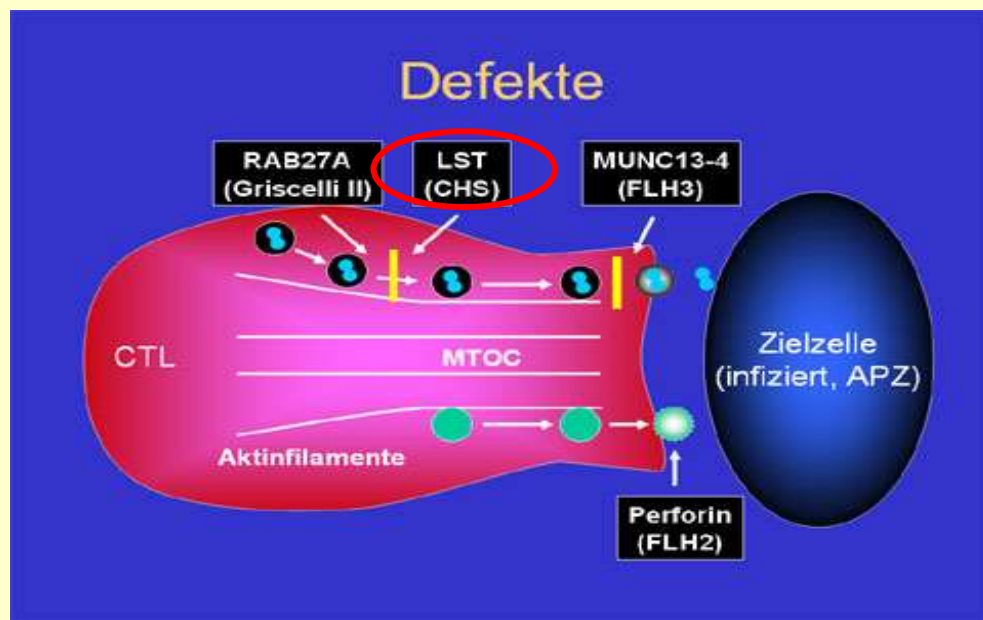
Chediak – Higashi szindróma

A kemotaxis és az intrazelluláris baktériumölő képesség zavart szenved

CHS1-Génmutáció (LYST –lizoszómális transzport fehérje)

A granulociták és monociták kemotaxis zavara

Az NK-sejt funkció is gyakran zavart szenved.

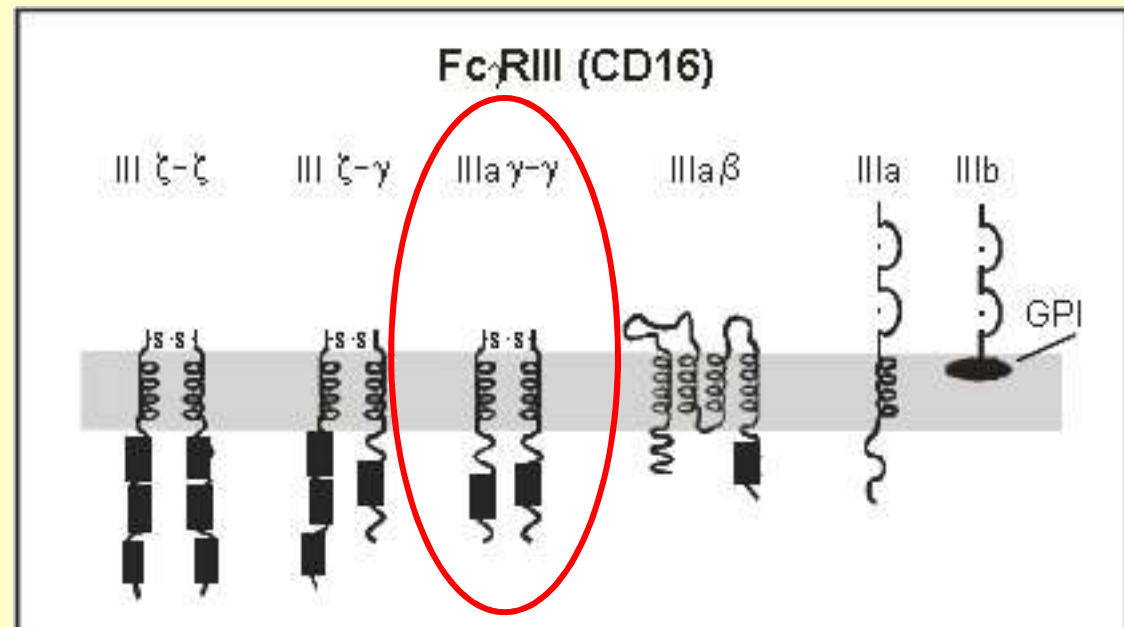
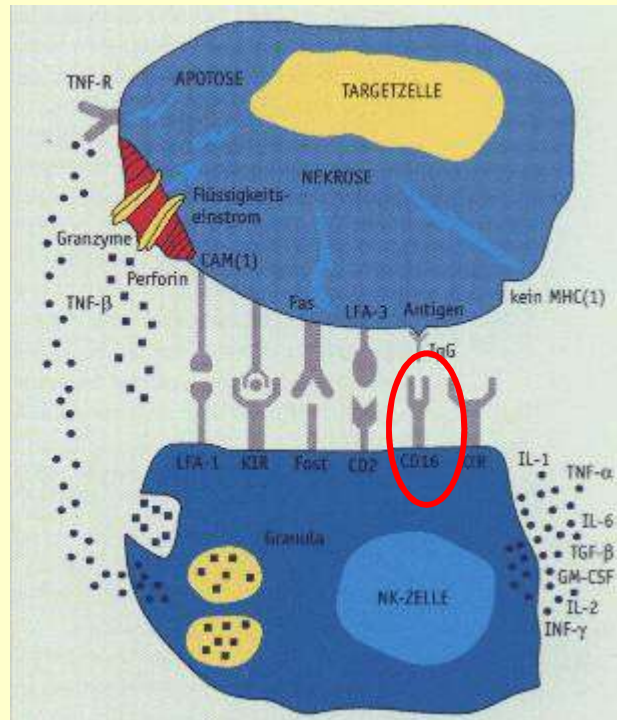


NK-sejt - deficiencia

FCGR3A-Génmutáció - CD16 – FcR γ IIIa

NK-sejteket érintő defektus

- Gyakori HSV-, VZV-, EBV- vírusinfekciók
- NK-sejtek száma normális



I. Veleszületett immundeficienciák

Komplement- deficienciák

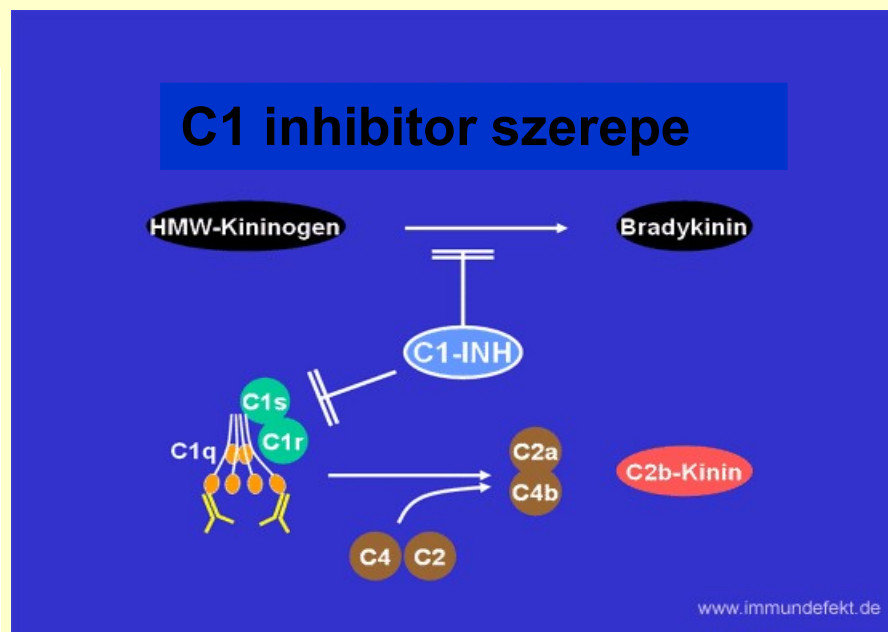
Komplement - deficienciák

- C1-, C2-, C4-hiány – immunkomplexek kóros lerakódása
- C3-deficiencia és a klasszikus, valamint az alternatív út komponenseinek defektusa - tokkal rendelkező baktériumok által okozott invazív bakteriális fertőzések pl.: *Pneumococcus*, *Streptococcus* vagy *Hemophilus*
- Terminális út komponenseinek deficienciája - szisztémás *Neisseria* fertőzés
- Lektin – út –deficiencia – gyermek korban mikrobiális fertőzések (6. -18. hónapban).
Felnőtteknél szekunder defektusként is előfordulhat immunszuppressziós kezelés, AIDS vagy egyes autoimmun megbetegedések következtében.
Az MBL deficiencia gyakori, de az érintettek infékción hajlama nem nagyobb.

Komplement- deficienciák

C1-inhibitor- deficiencia (herediter angioneurotikus ödéma) Incidencia:2/100,000.

Háttérében a C1-észteráz-inhibitor (C1-INH) hiánya áll. C1-INH a klasszikus komplement útvonal szabályozó fehérjéje. Bioszintézise első sorban a májban zajlik. C1-INH a vérplazma proteáz inhibitorok családjába tartozik. C1-INH nem enzim; hanem a fibrinolízis, a kinin- valamint a komplementrendszer kezdeti lépéseit gátolja úgy, hogy az aktivált C1-el, az aktivált Hageman-faktorról (XIIa), XIa faktorról, a plazma kallikreinnel és a plazminnal nem disszociálisan komplexet képez.



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

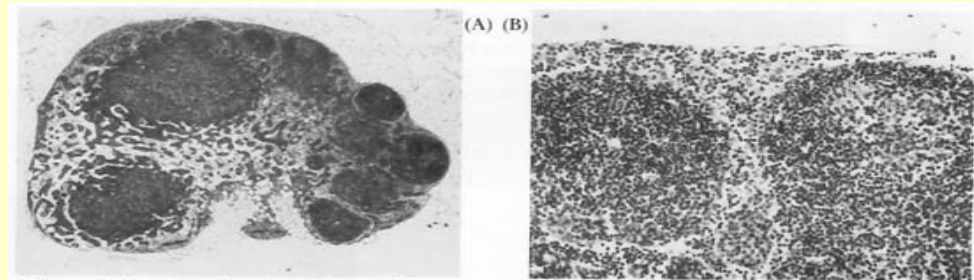
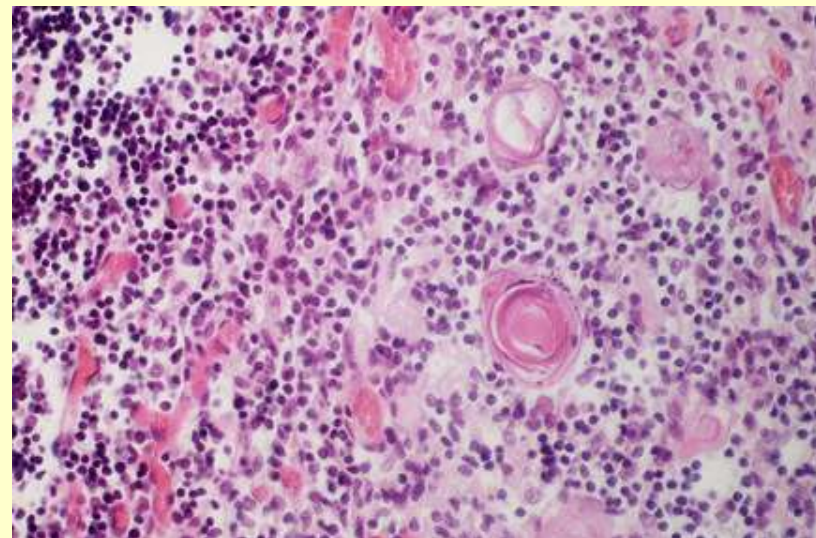
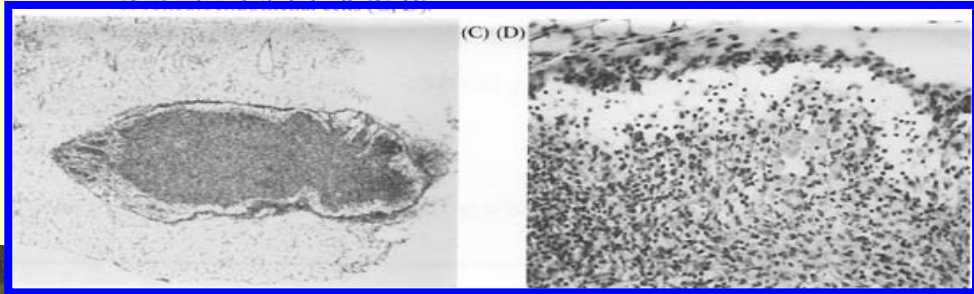
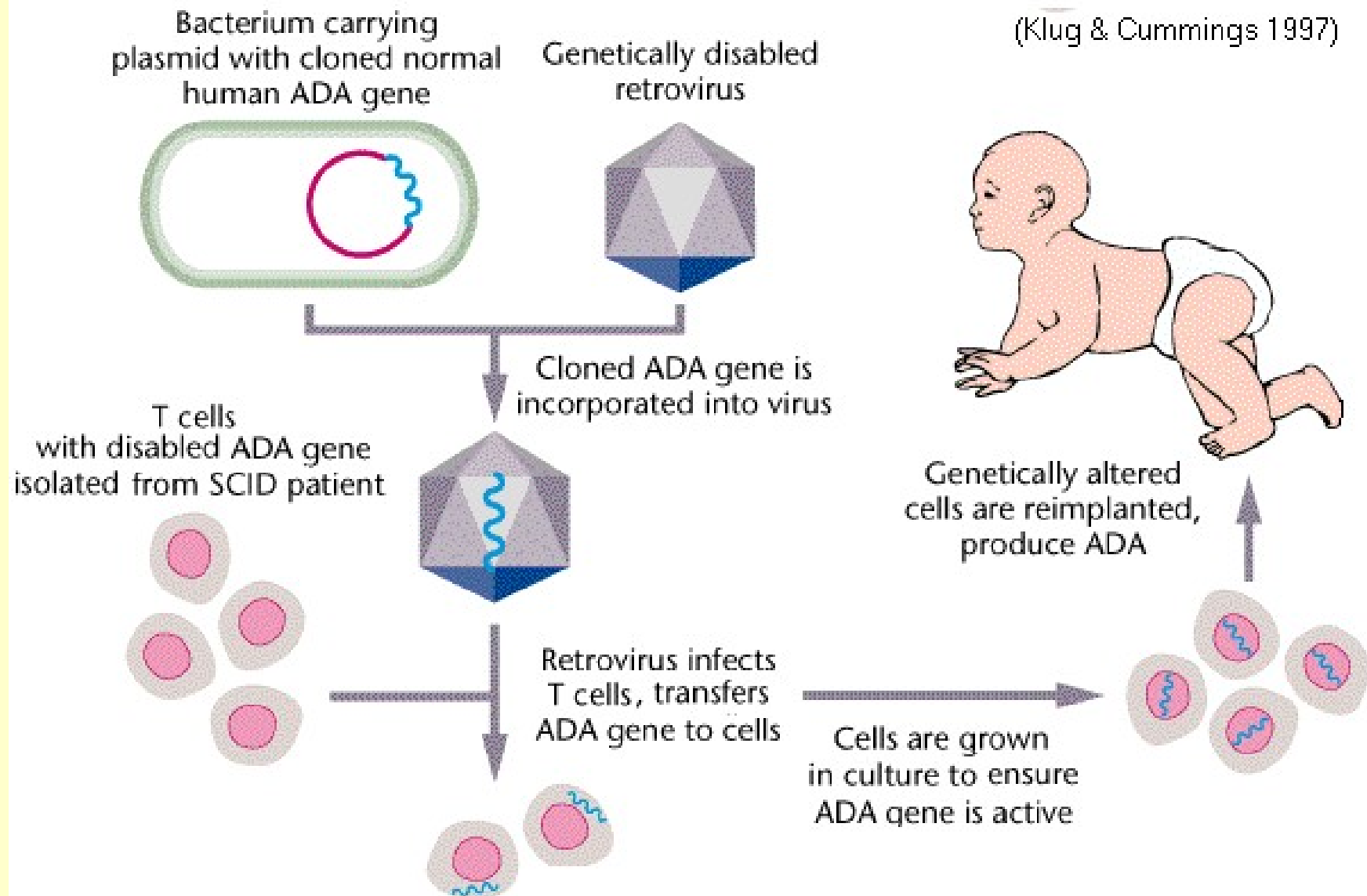


Figure 1 Lymph node of a +/+ control has numerous, prominent follicles with germinal centers (A, B) while the *scid/scid* littermate has only a small, rudimentary lymph node consisting

SCID



ADA-SCID kezelése



DiGeorge- szindróma

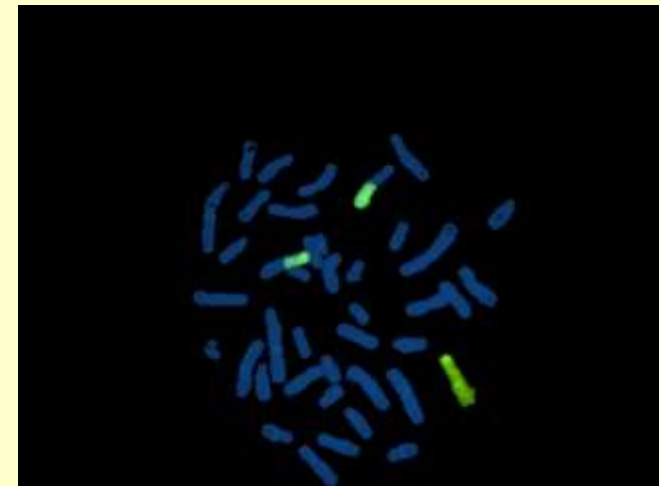
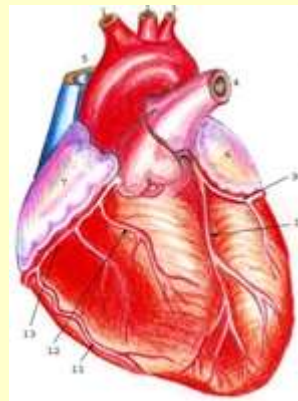
- A 3.és 4. garattasak fejlődési rendellenessége
- A tímuszepithél fejlődési rendellenessége
- Egyéb szervek pl. mellékpajzsmirigy fejlődési rendellenessége
- zavart T-sejt érés
- T- dependens antitesttermelés hiánya
- Celluláris immunválasz hiánya
- „Nude” egérmodell



DiGeorge- szindróma



KiDS-22q11 e.V.



B-sejt deficienciák

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

Példák:

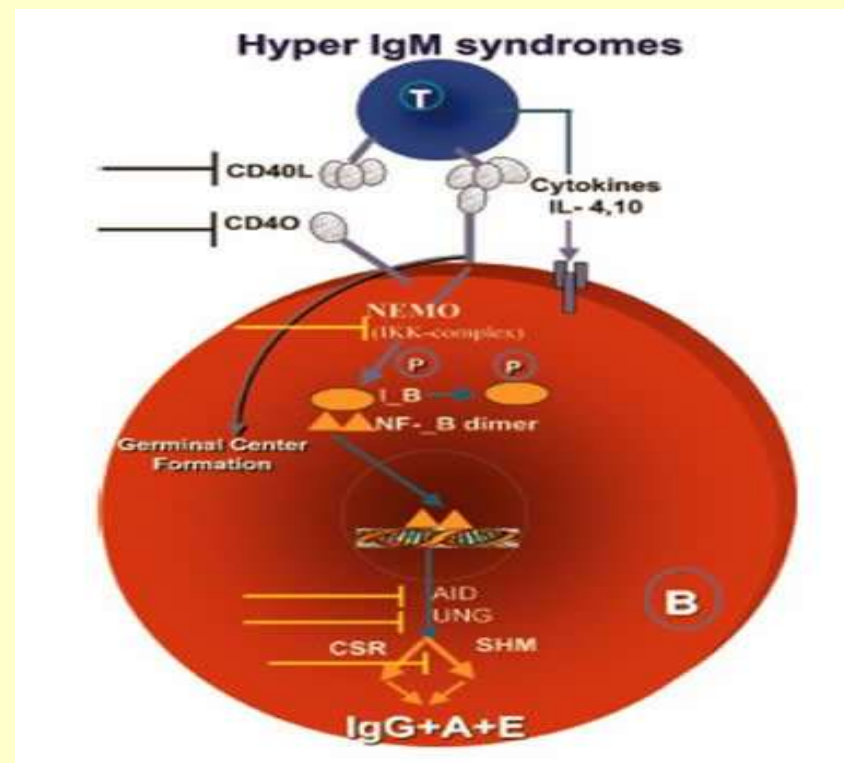
- **Változó immunhiány** – MHC-kapcsolt, IgA- és IgG termelés zavara
- **X-kromoszómához kapcsolt agammaglobulinémia (Bruton)** – a Btk tyrosin kináz hiánya, B-sejt érés zavara (Pre-B-sejt stádium)

B- sejt deficiencia

X-hez kötött

Hyper-IgM szindróma

- Hibás CD40 ligand,
- Nincs izotípus váltás

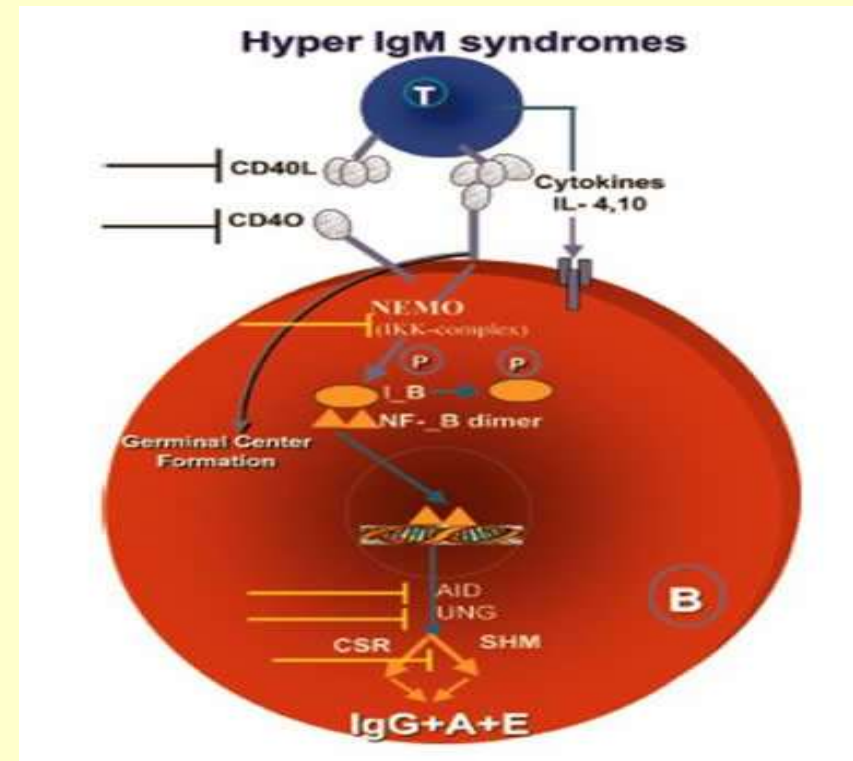


Szelektív IgA hiány

- MHC - hez kötött, nincs IgA-szintézis,
- légúti infekciók gyakoriak,
- gyakoriság: 1/400!

B-sejt deficienciák

**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!**

Wiskott-Aldrich szindróma

- **X-kromoszomához kapcsolt**
- **Alacsony mértékű antitest termelés és zavart T- sejt aktiváció**
- **a CD43 membrán-glikoprotein glikozilációjának zavara**
- **Thrombocytopenic purpura**
- **T-sejtek és thrombociták citoskeletális zavara**

Wiskott-Aldrich-szindróma

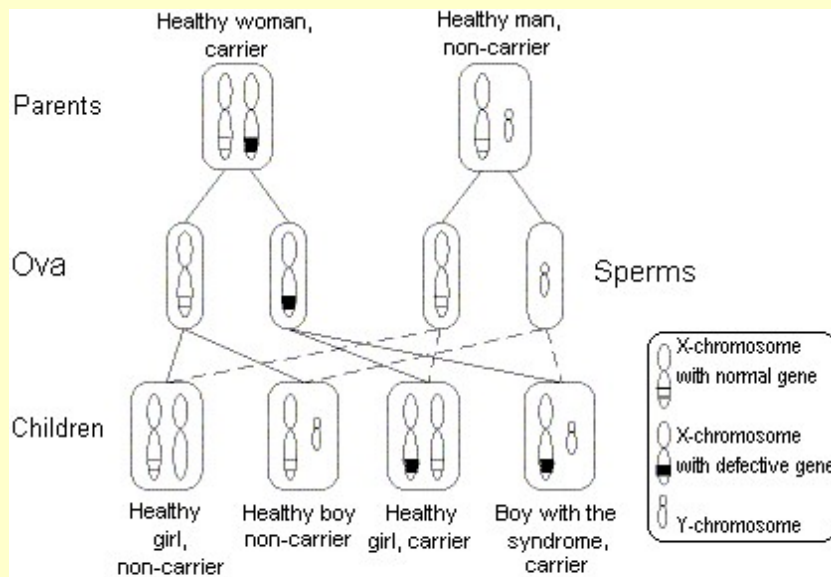
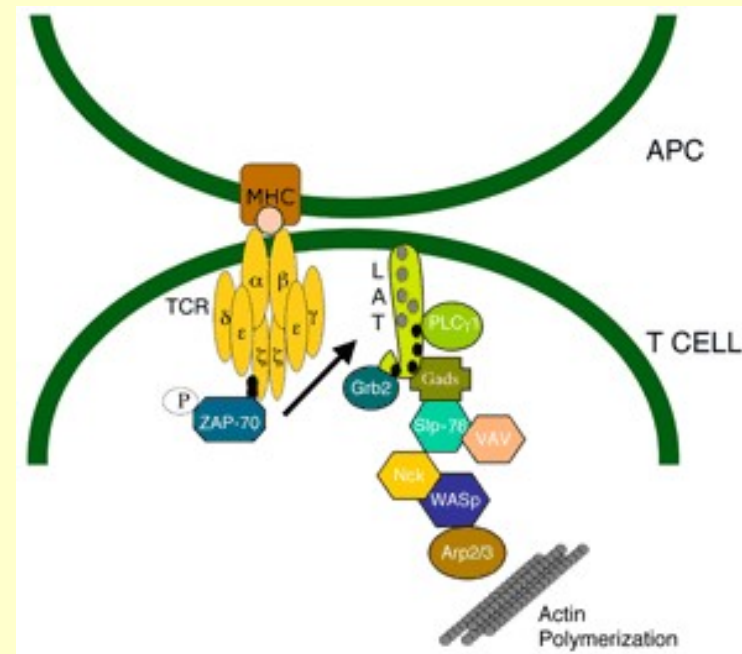
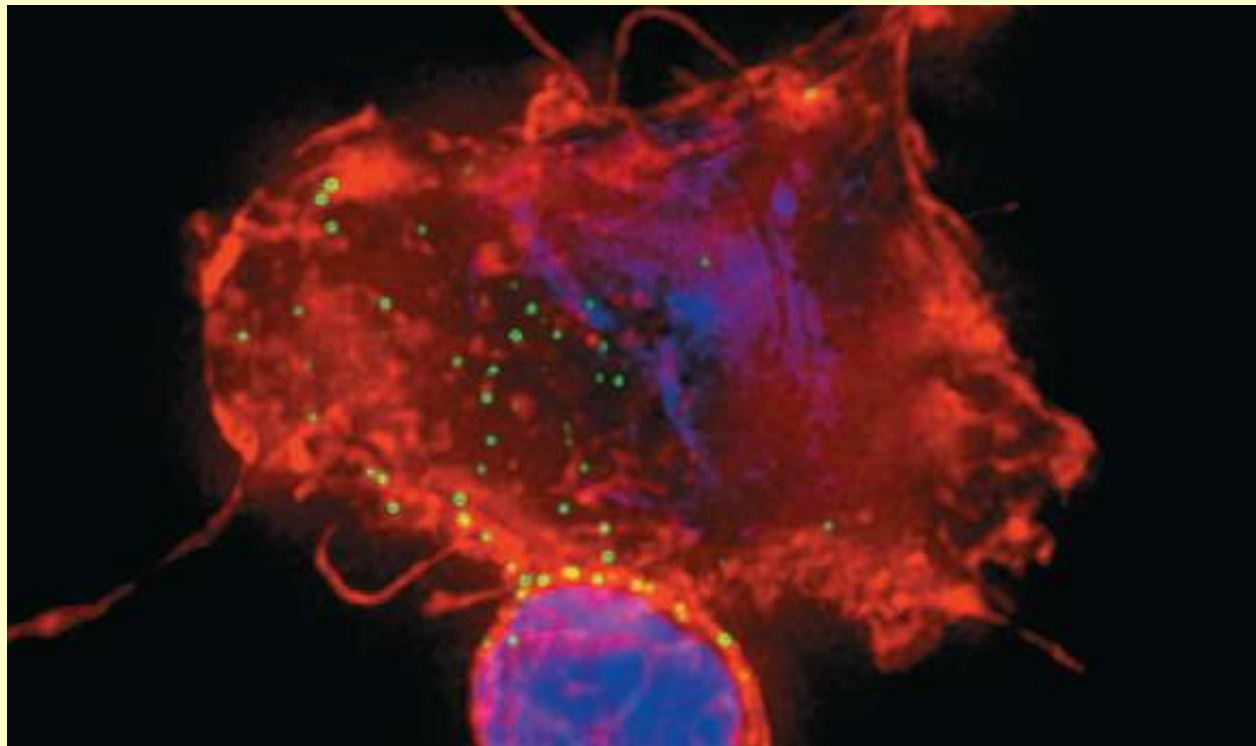


Figure: X-linked recessive genetic trait from a healthy woman who is a carrier



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**

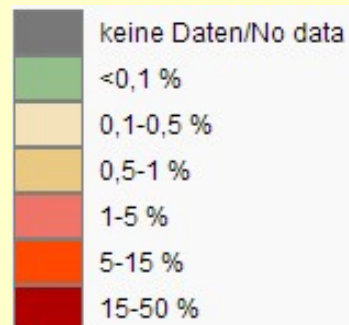
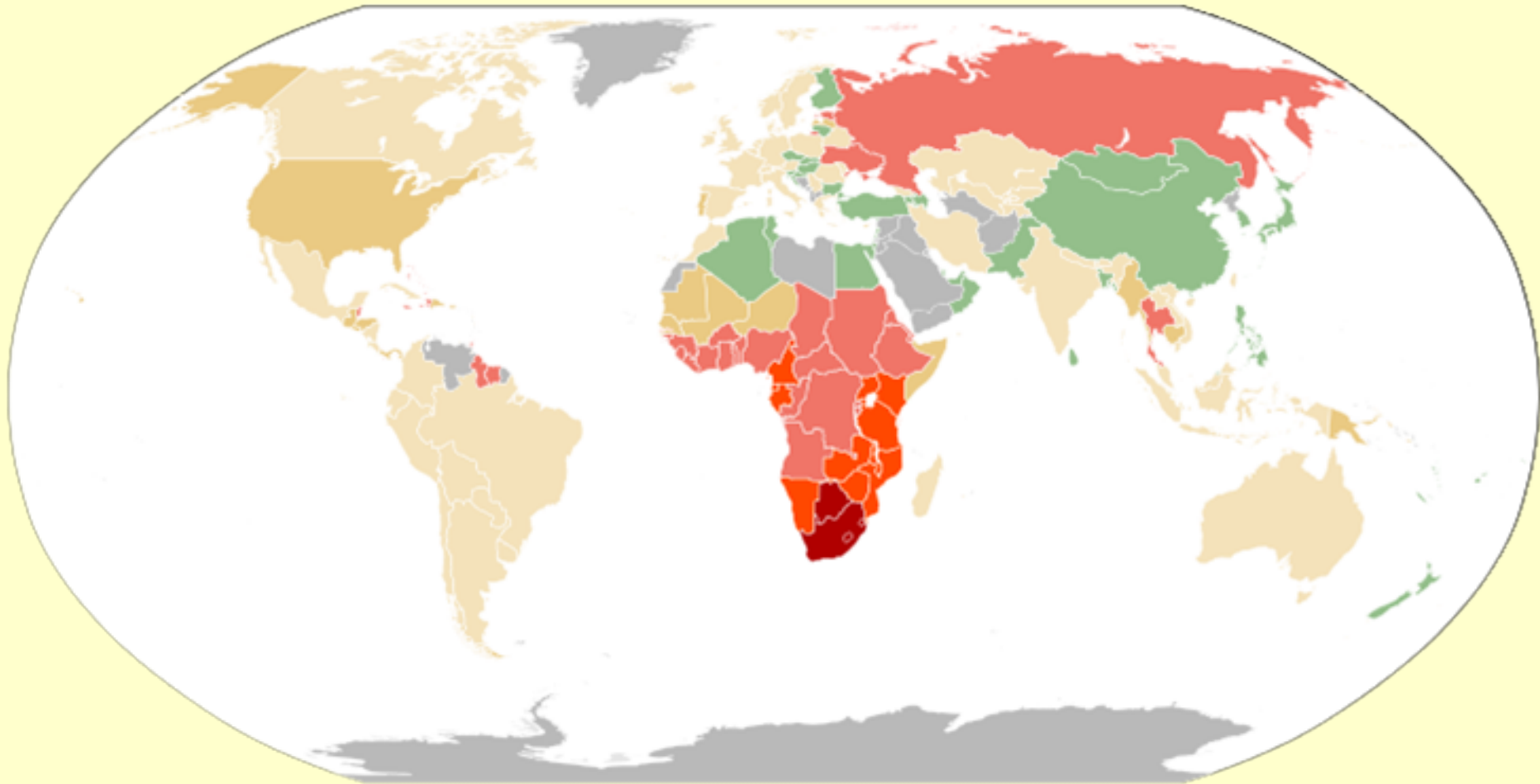
Epidemiología (WHO)

	2000	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015/(2016*)
People living with HIV	28.9 million [26.5 million– 31.7 million]	31.8 million [29.4 million– 34.5 million]	33.3 million [30.8 million– 36.1 million]	33.9 million [31.4 million– 36.7 million]	34.5 million [31.9 million– 37.4 million]	35.2 million [32.6 million– 38.1 million]	35.9 million [33.3 million– 38.9 million]	36.7 million [34.0 million– 39.8 million]
New HIV Infections (total)	3.2 million [2.9 million– 3.5 million]	2.5 million [2.3 million– 2.8 million]	2.2 million [2.0 million– 2.5 million]	2.2 million [1.9 million– 2.5 million]	2.2 million [1.9 million– 2.4 million]	2.1 million [1.9 million– 2.4 million]	2.1 million [1.9 million– 2.4 million]	2.1 million [1.8 million– 2.4 million]
New HIV infections (aged 15+)	2.7 million [2.5 million– 3.0 million]	2.1 million [1.9 million– 2.3 million]	1.9 million [1.7 million– 2.1 million]	1.9 million [1.7 million– 2.2 million]	1.9 million [1.7 million– 2.2 million]	1.9 million [1.7 million– 2.2 million]	1.9 million [1.7 million– 2.2 million]	1.9 million [1.7 million– 2.2 million]
New infections (aged 0–14)	490 000 [430 000– 560 000]	450 000 [390 000– 510 000]	290 000 [250 000– 350 000]	270 000 [220 000– 330 000]	230 000 [190 000– 290 000]	200 000 [160 000– 250 000]	160 000 [130 000– 220 000]	150 000 [110 000– 190 000]
AIDS-related deaths	1.5 million [1.3 million– 1.8 million]	2.0 million [1.7 million– 2.3 million]	1.5 million [1.3 million– 1.7 million]	1.4 million [1.2 million– 1.7 million]	1.4 million [1.2 million– 1.6 million]	1.3 million [1.1 million– 1.5 million]	1.2 million [990 000– 1.4 million]	1.1 million [940 000– 1.3 million]
People accessing treatment	770 000 [680 000– 800 000]	2.2 million [1.9 million– 2.2 million]	7.5 million [6.6 million– 7.8 million]	9.1 million [8.0 million– 9.5 million]	11 million [9.6 million– 11.4 million]	13 million [11.4 million– 13.5 million]	15 million [13.2 million– 15.6 million]	18.2 million [16.1 million– 19.0 million] (*June 2016) 17 million [15.0 million– 17.7 million] (end 2015)
Resources available for HIV (low- and middle-income countries)	4.8 billion	9.4 billion	15.9 billion	18.3 billion	19.5 billion	19.6 billion	19.2 billion	19 billion

Regionális statisztika (WHO – 2015 Dec)

Region	People living with HIV (total)	New HIV infections			AIDS-related deaths (total)	Total number accessing antiretroviral therapy
		Total	Aged 15+	Aged 0–14		
Eastern and southern Africa	19.0 million [17.7 million–20.5 million]	960 000 [830 000–1.1 million]	910 000 [790 000–1.1 million]	56 000 [40 000–76 000]	470 000 [390 000–560 000]	10 million
Latin America and the Caribbean	2.0 million [1.7 million–2.3 million]	100 000 [86 000–120 000]	100 000 [84 000–120 000]	2100 [1600–2900]	50 000 [41 000–59 000]	1.1 million
Western and central Africa	6.5 million [5.3 million–7.8 million]	410 000 [310 000–530 000]	350 000 [270 000–450 000]	66 000 [47 000–87 000]	330 000 [250 000–430 000]	1.8 million
Asia and the Pacific	5.1 million [4.4 million–5.9 million]	300 000 [240 000–380 000]	280 000 [220 000–350 000]	19 000 [16 000–21 000]	180 000 [150 000–220 000]	2.1 million
Eastern Europe and central Asia	1.5 million [1.4 million–1.7 million]	190 000 [170 000–200 000]	190 000 [170 000–200 000]	---*	47 000 [39 000–55 000]	320 000
Middle East and North Africa	230 000 [160 000–330 000]	21 000 [12 000–37 000]	19 000 [11 000–34 000]	2100 [1400–3200]	12 000 [8700–16 000]	38 000
Western and central Europe and North America	2.4 million [2.2 million–2.7 million]	91 000 [89 000–97 000]	91 000 [88 000–96 000]	---*	22 000 [20 000–24 000]	1.4 million

Regionális epidemiológia



UNAIDS
JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS

UNHCR
UNICEF
WFP
UNEP
UNFPA

UNODC
ILO
UNESCO
WHO
WORLD BANK



HIV

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

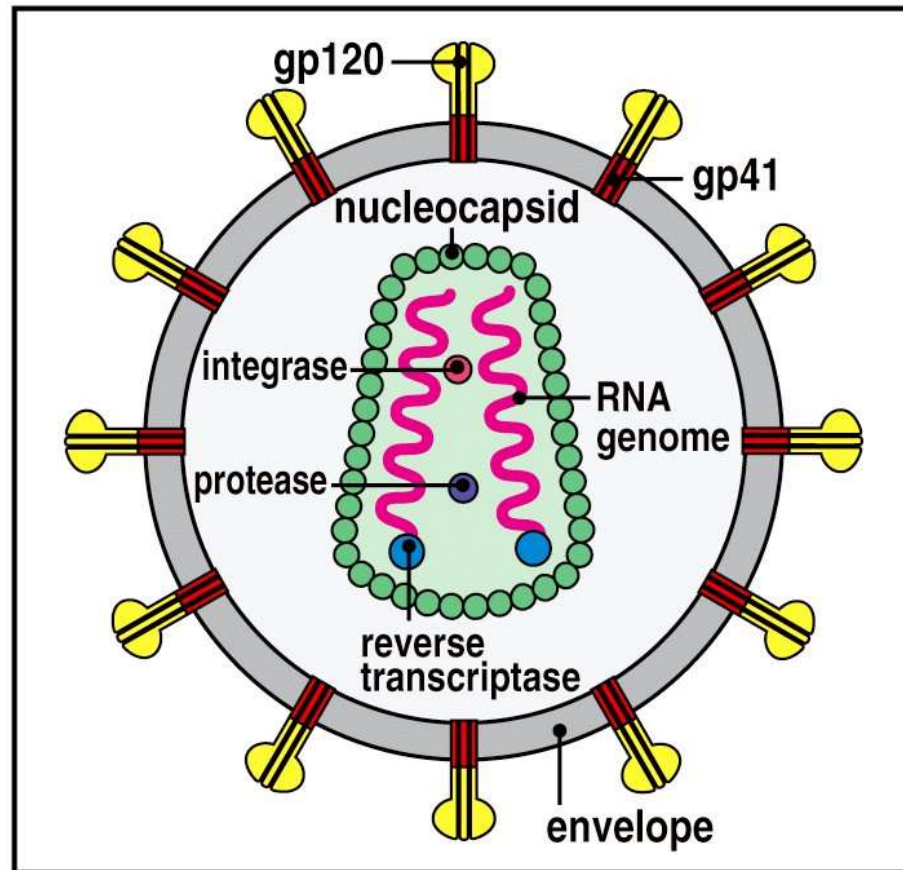
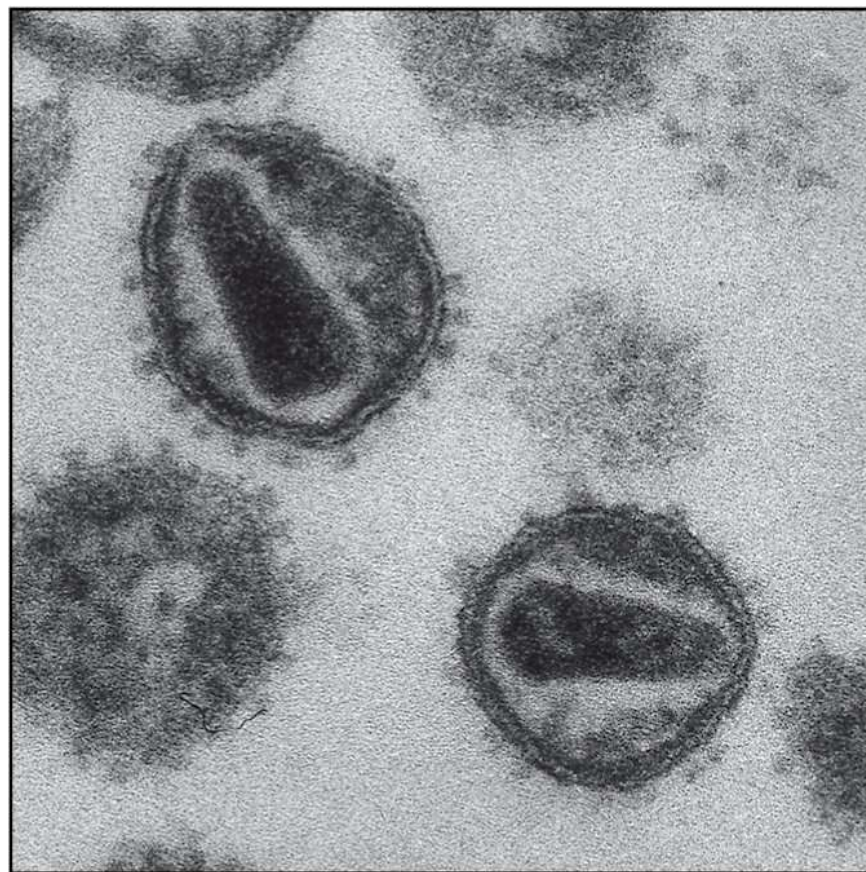
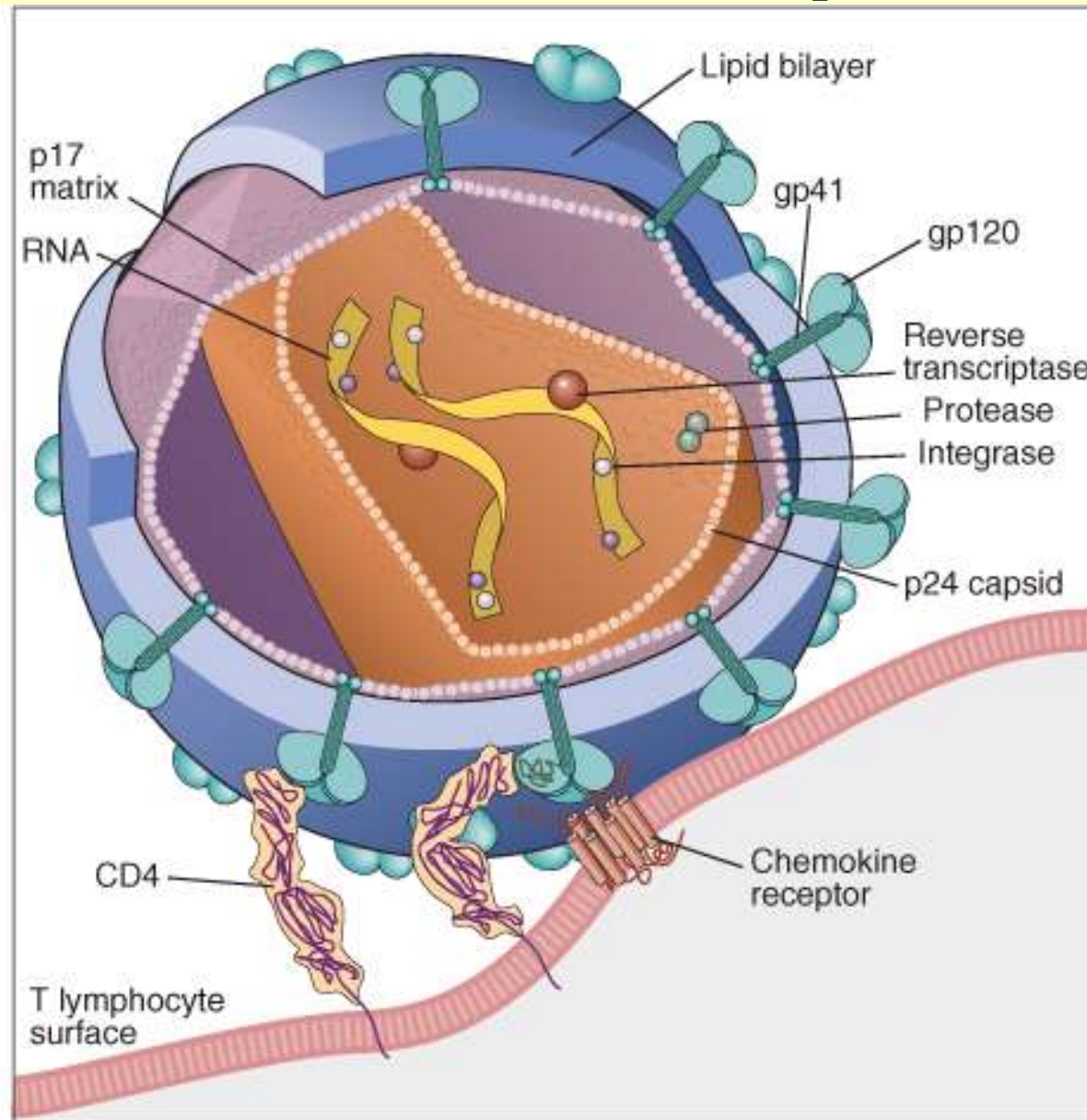


Figure 11-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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

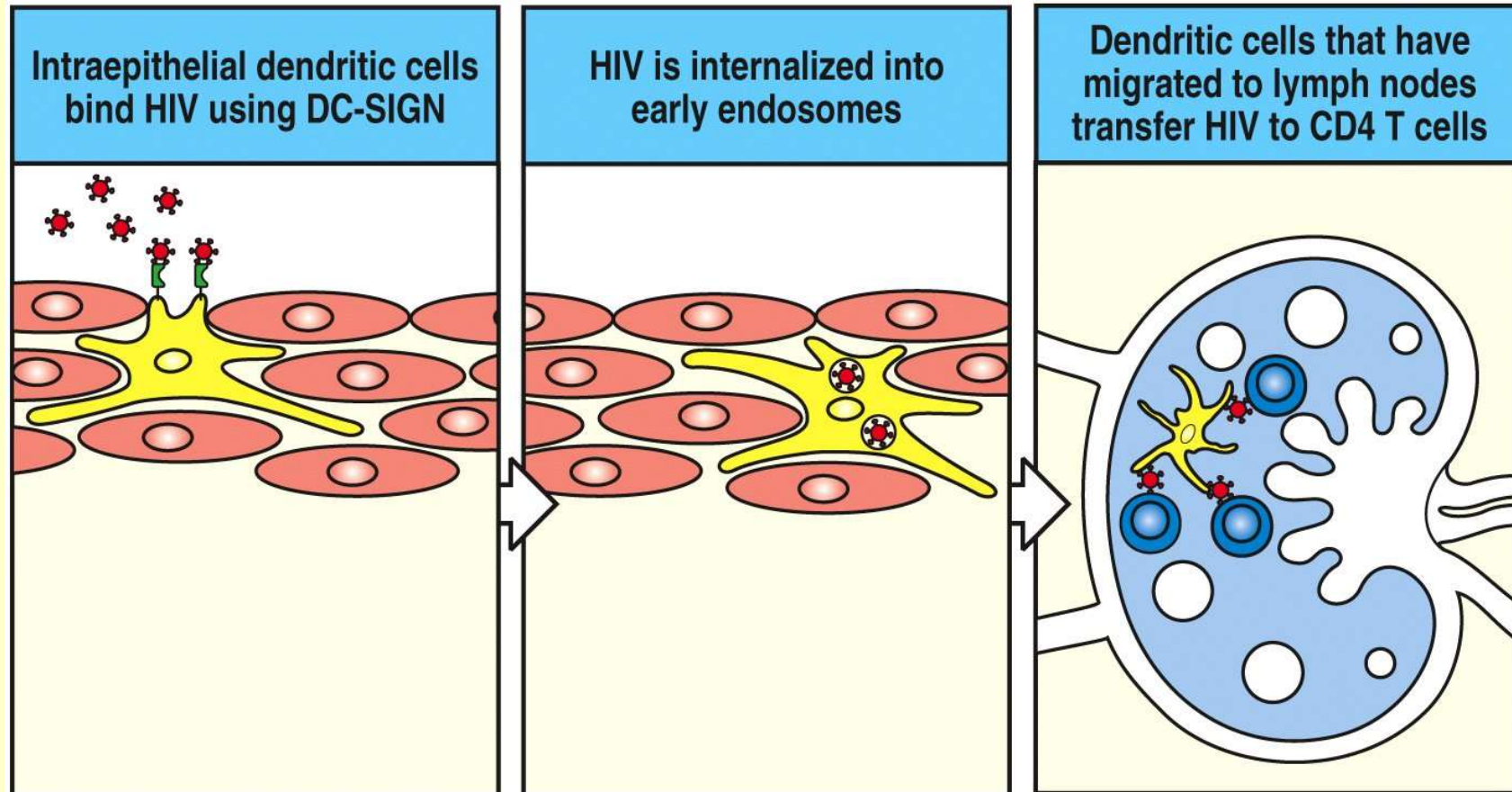
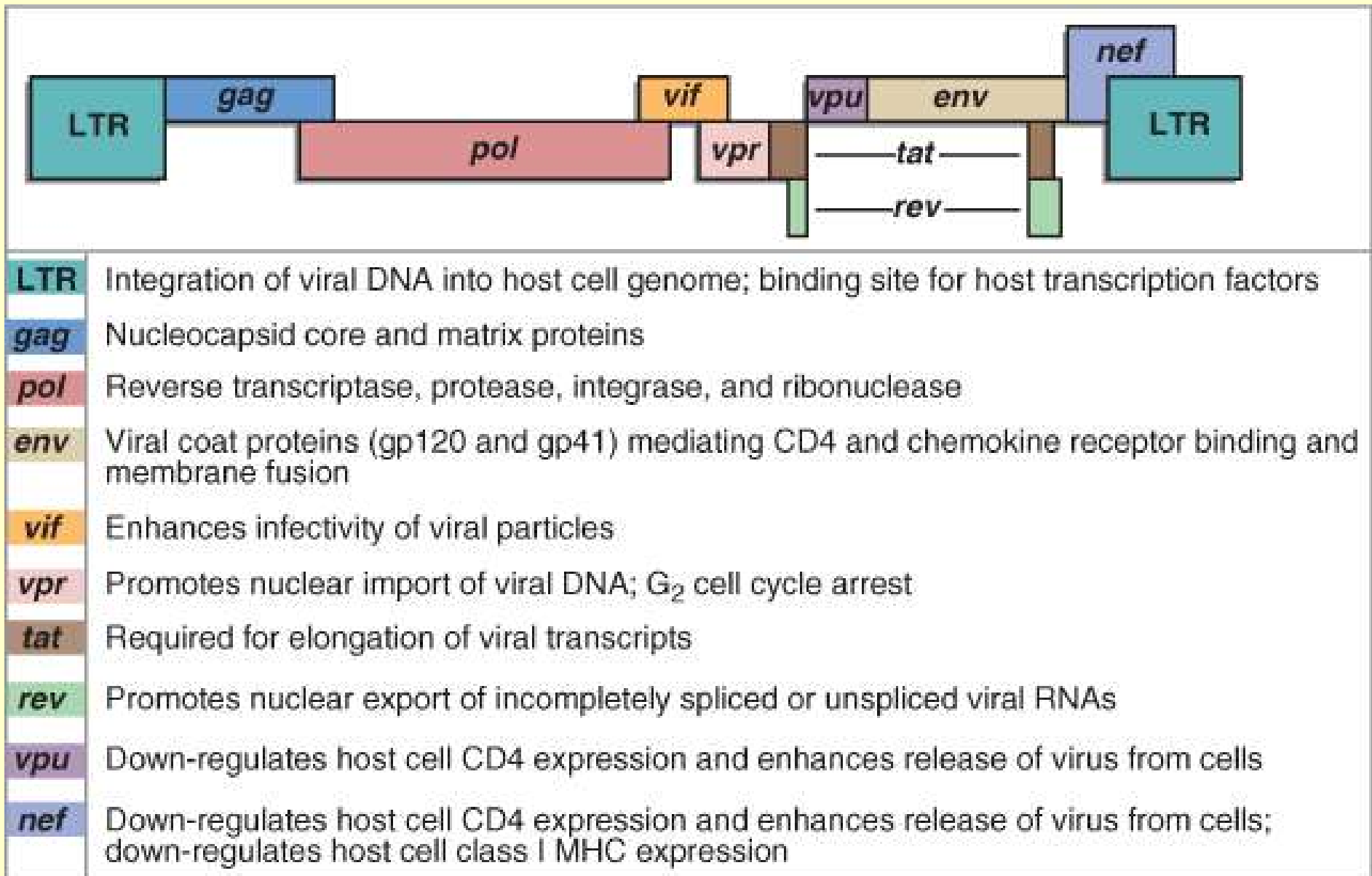
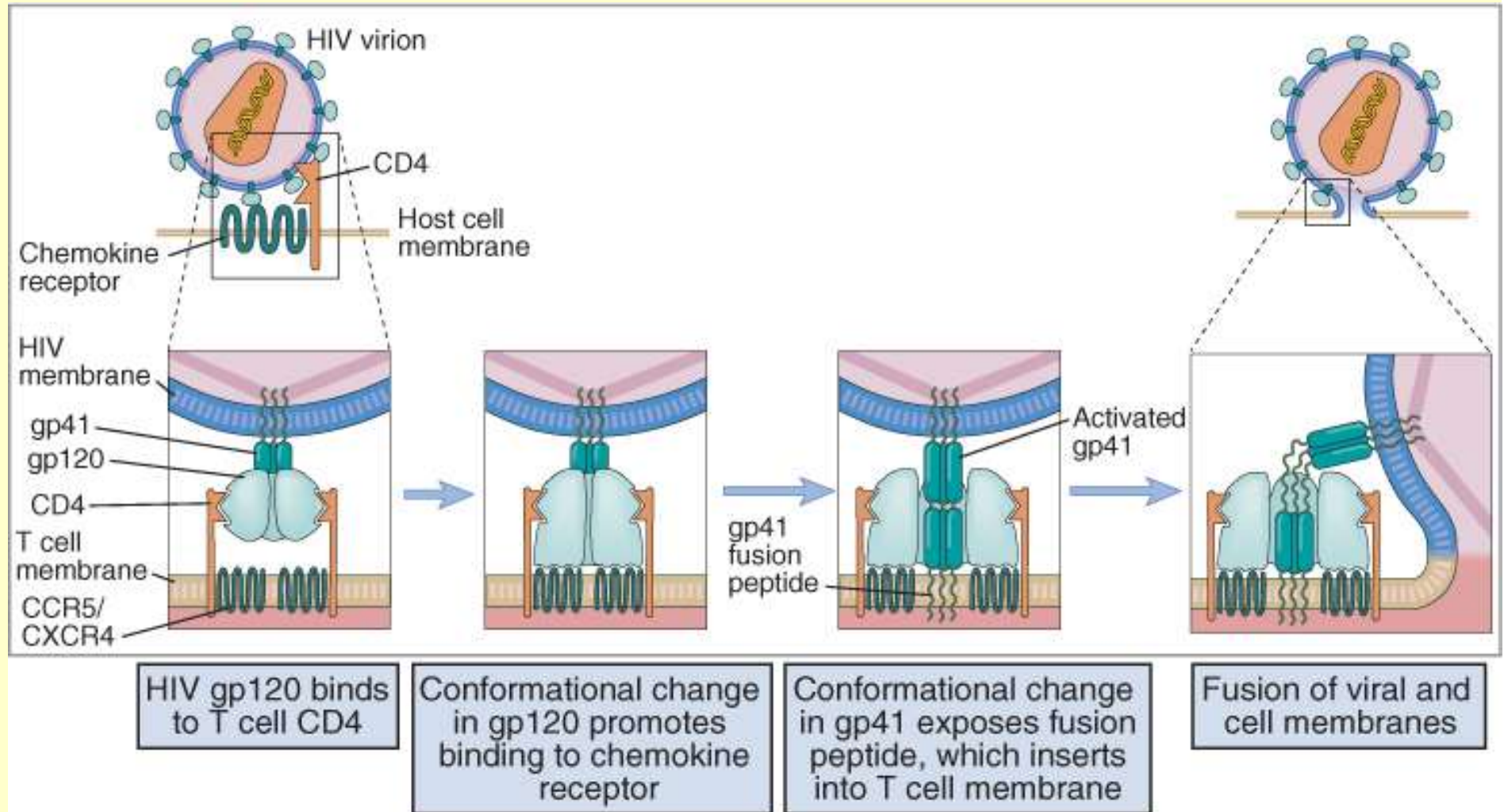


Figure 11-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

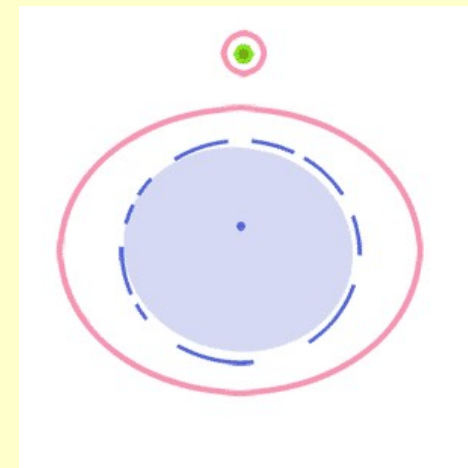
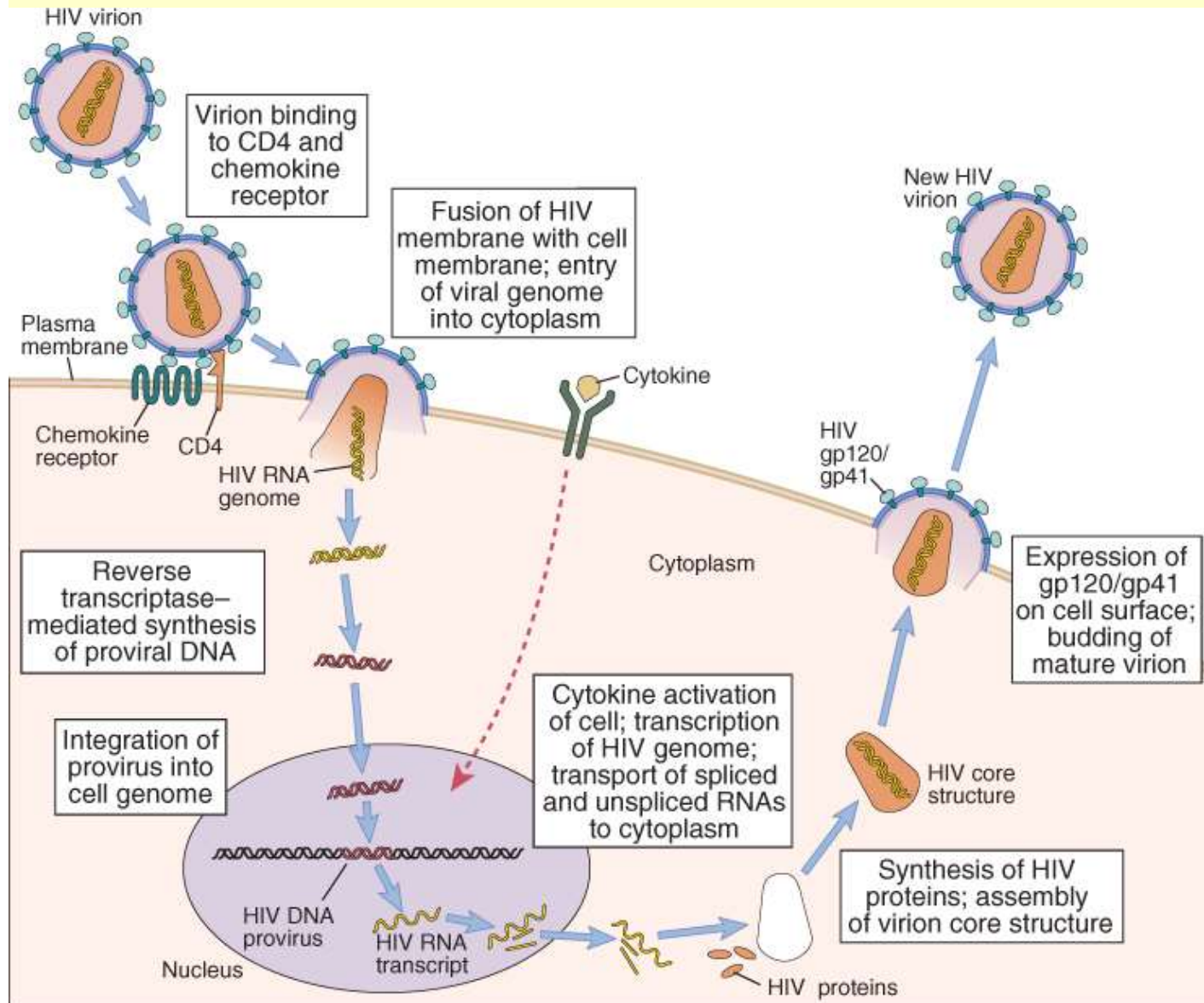
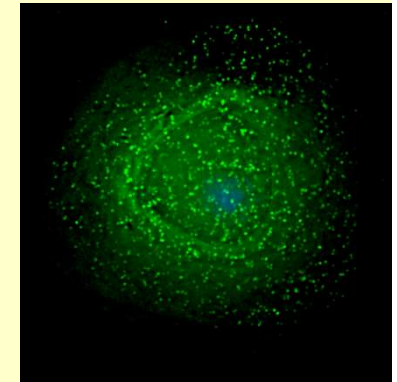
A HIV genomja

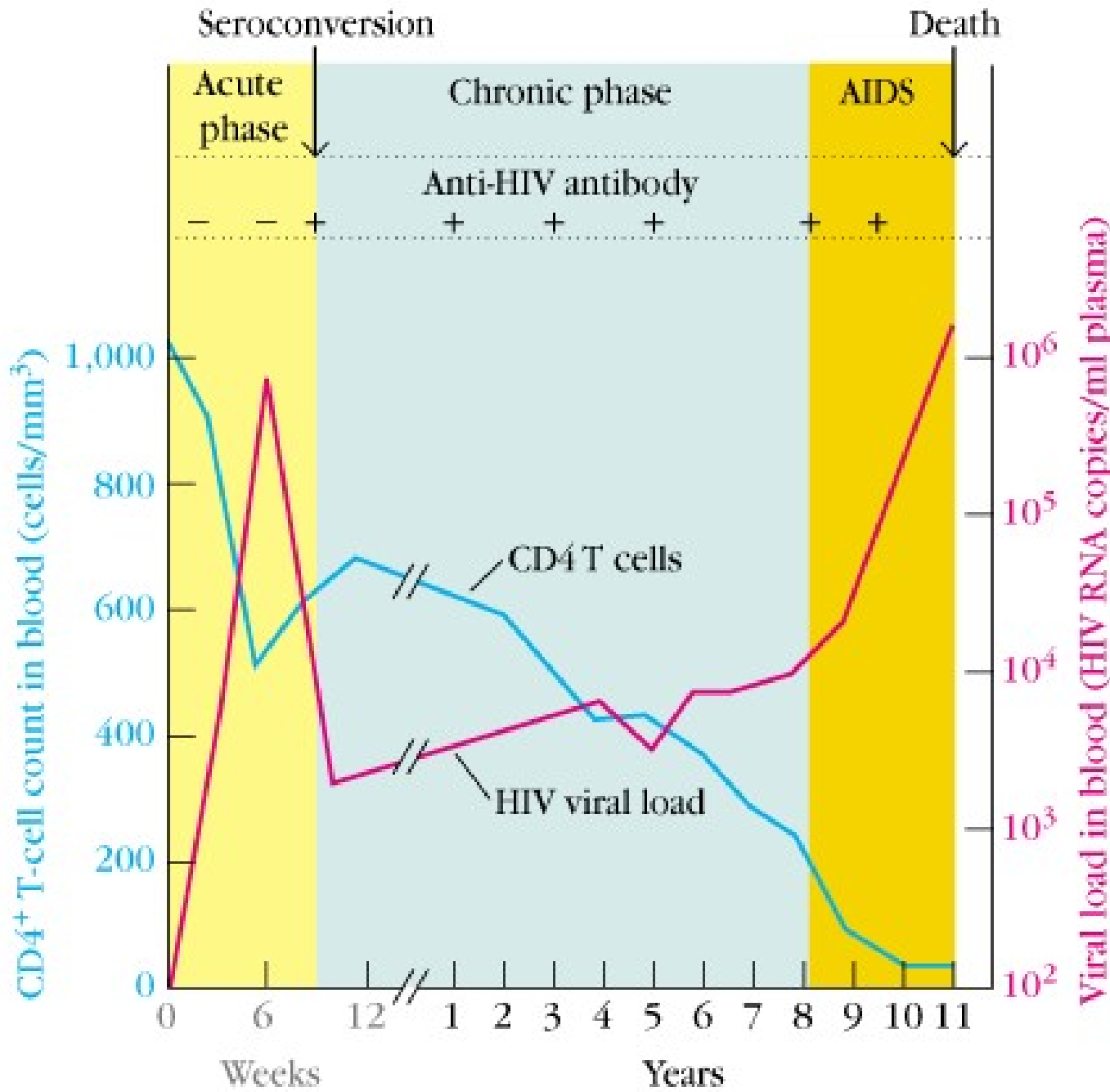


A HIV életciklusa I.

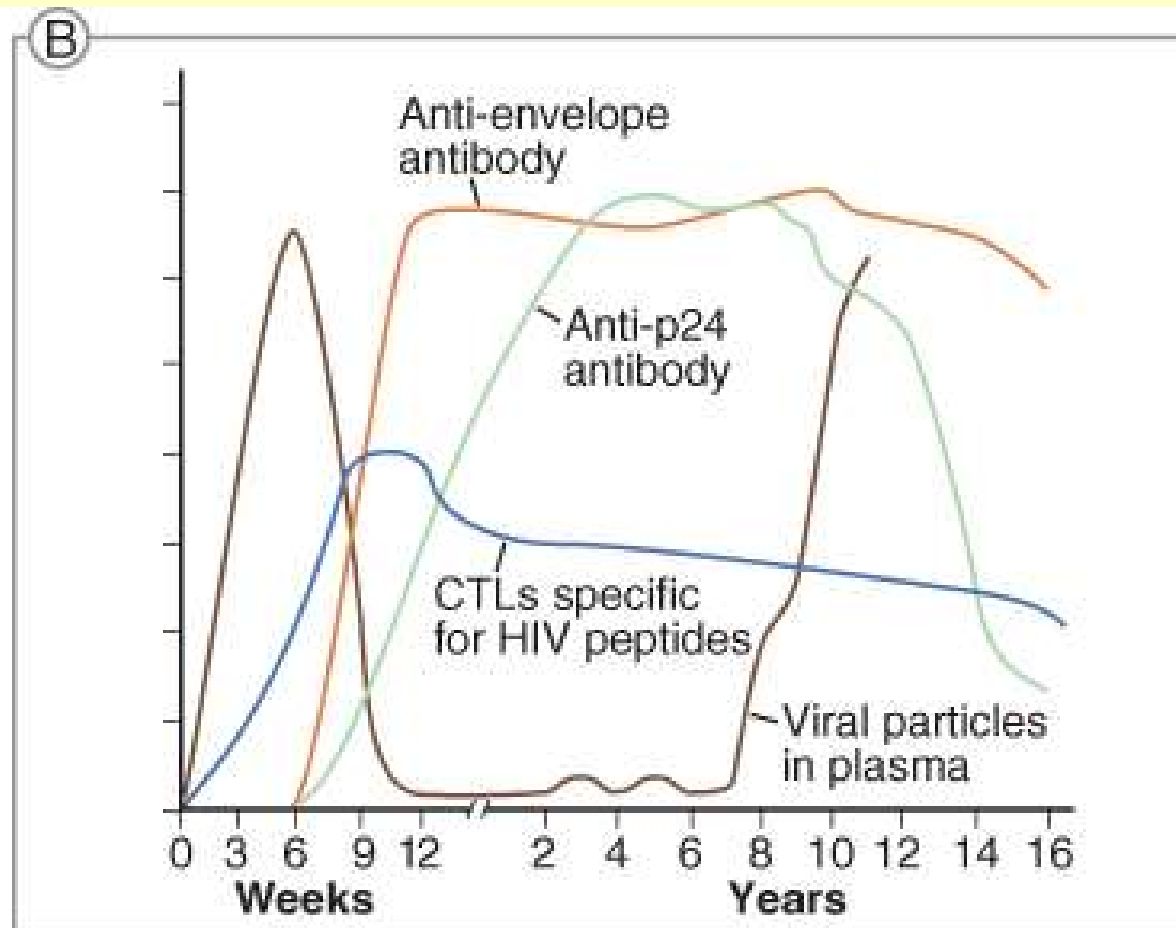


A HIV életciklusa II





A HIV-el szembeni humorális és celluláris immunválasz



Klinikai kategóriák

CD4+ T sejt szám	A	B	C
> 500/μl	A1	B1	C1
200 - 499/μl	A2	B2	C2
< 200/μl	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

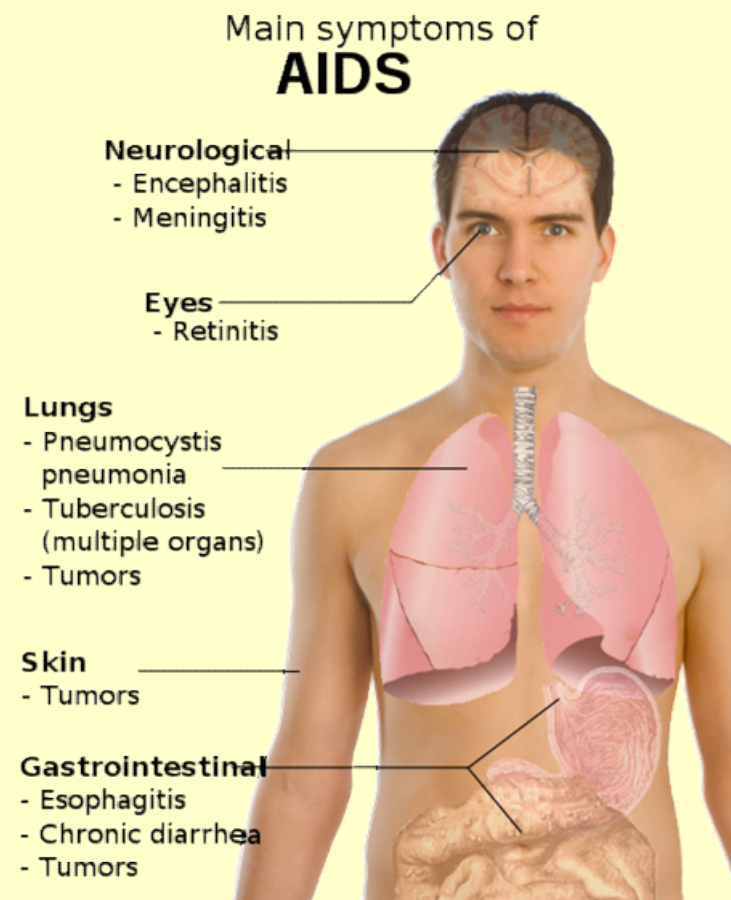
Tumorok:

Kaposi-szarkóma

Non-Hodgkin-limfómák

EBV-pozitív Burkitt limfóma

az agy primer limfómái



Jelenlegi terápiás megközelítések

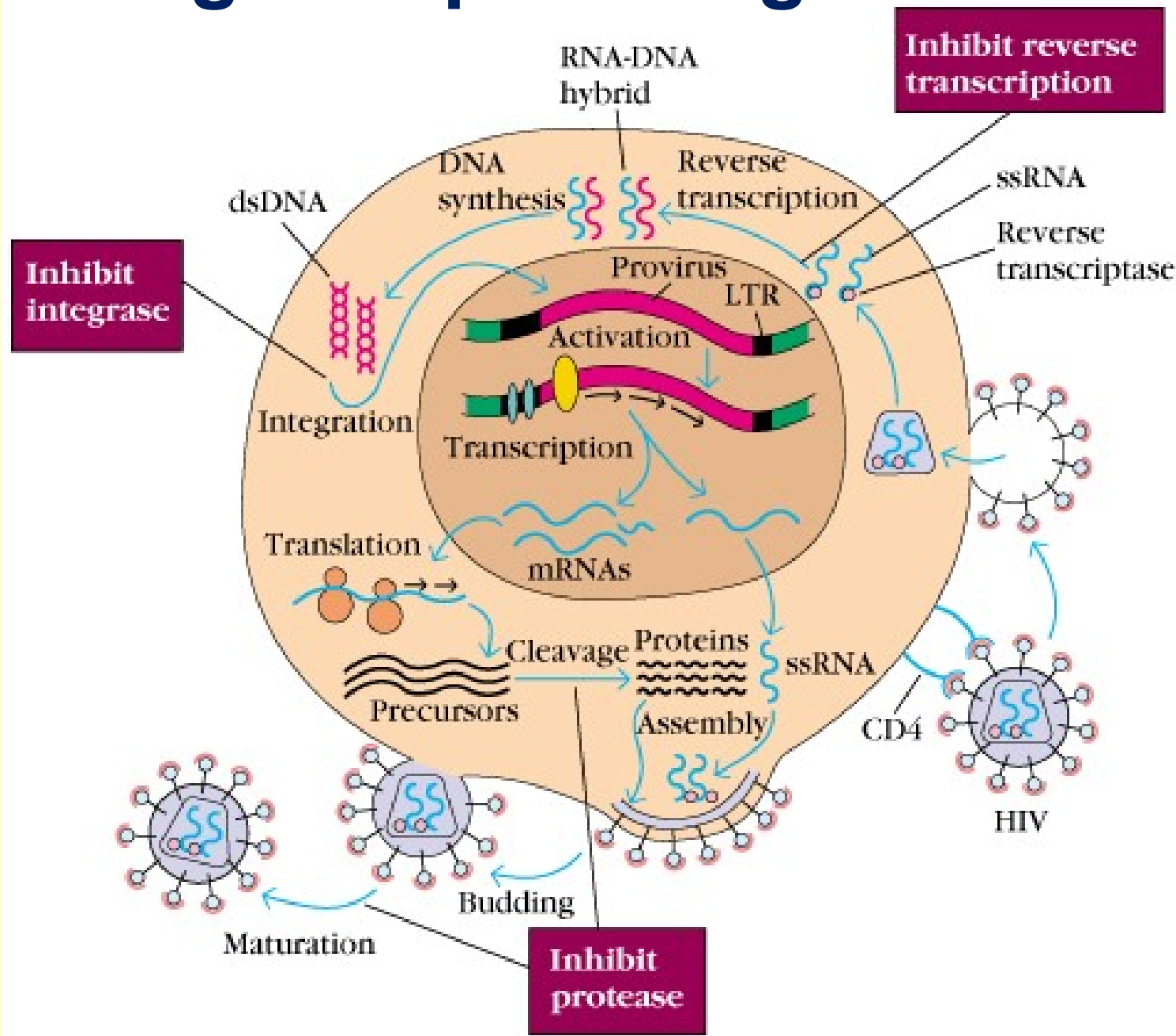
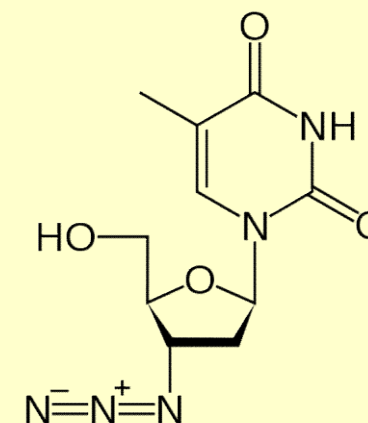


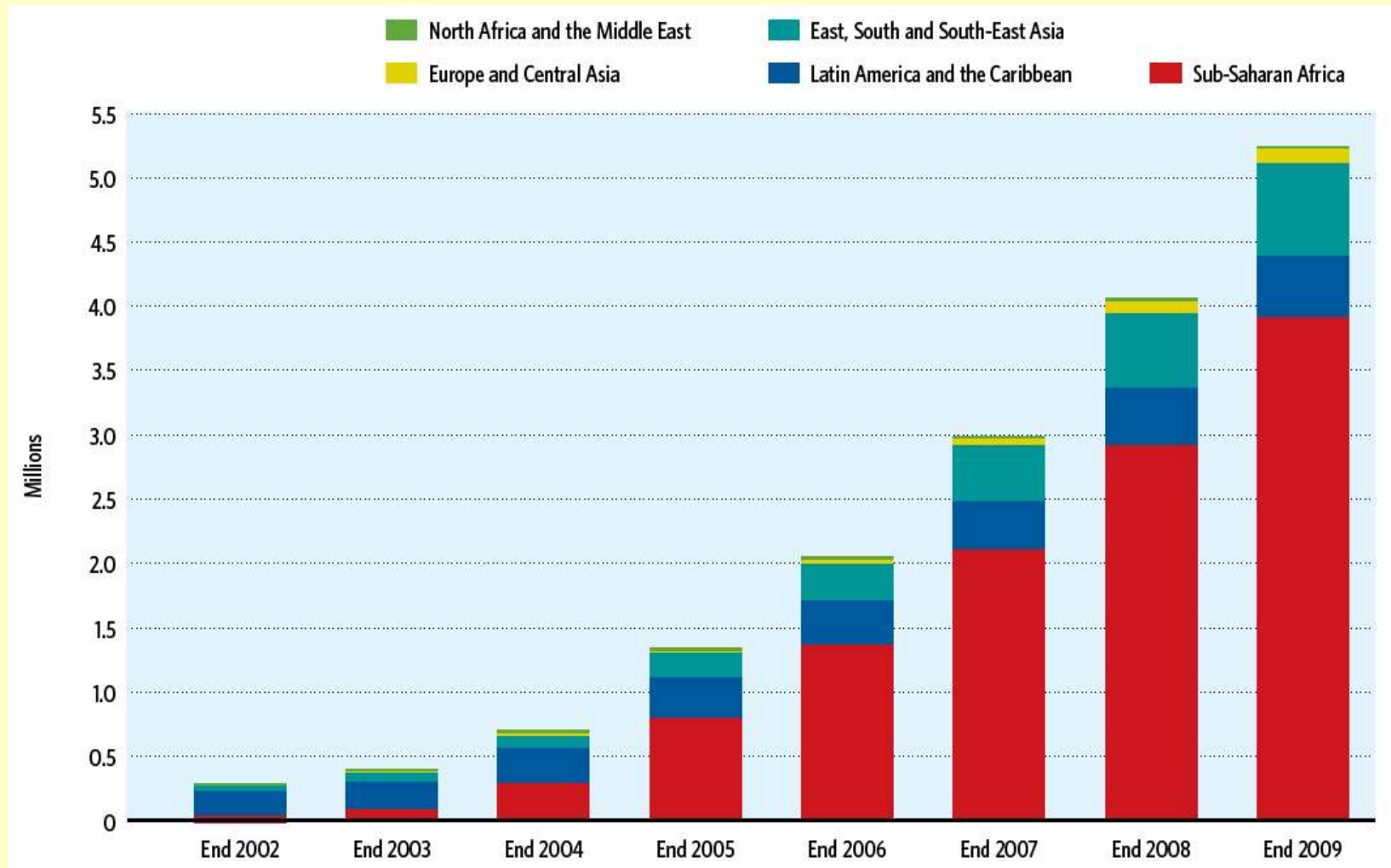
TABLE 19-5 SOME ANTI-HIV DRUGS IN CLINICAL USE

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

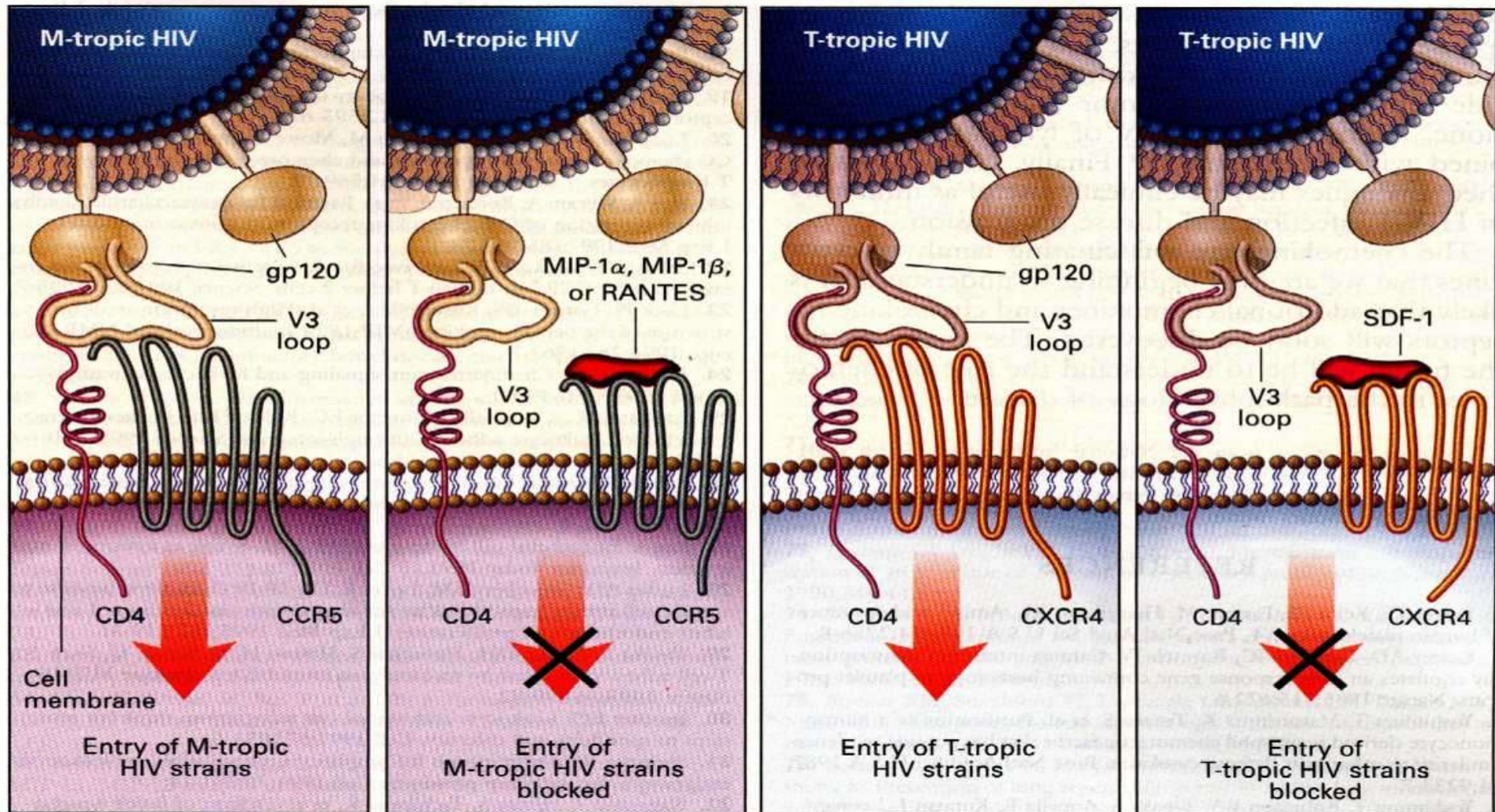
SOURCE: JG Bartlett and RD Moore, 1998, Improving HIV therapy, *Sci. Am.* 279(1):87.

**Azithothymidin (AZT)**

Antiretrovirális terápia (2002-2009)



A kemokinreceptorok ligandjai megakadályozzák a célsejtek HIV fertőzését





Dec. 1.

Nobel-díj 2008

HPV



Harald zur Hausen
Németország

HIV



Françoise
Barré-Sinoussi
Franciaország



Luc Montaigner
Franciaország