

# Környezetegészségtan 2019/2020

## *Immunológia 2.*

Józsi Mihály

ELTE Immunológiai Tanszék

2019. XI. 12.

ajánlott irodalom: Erdei A. (szerk.): Immunológia (Medicina 2012)

# Az előadás szerkezete

Az immunválasz folyamata, szabályozása.

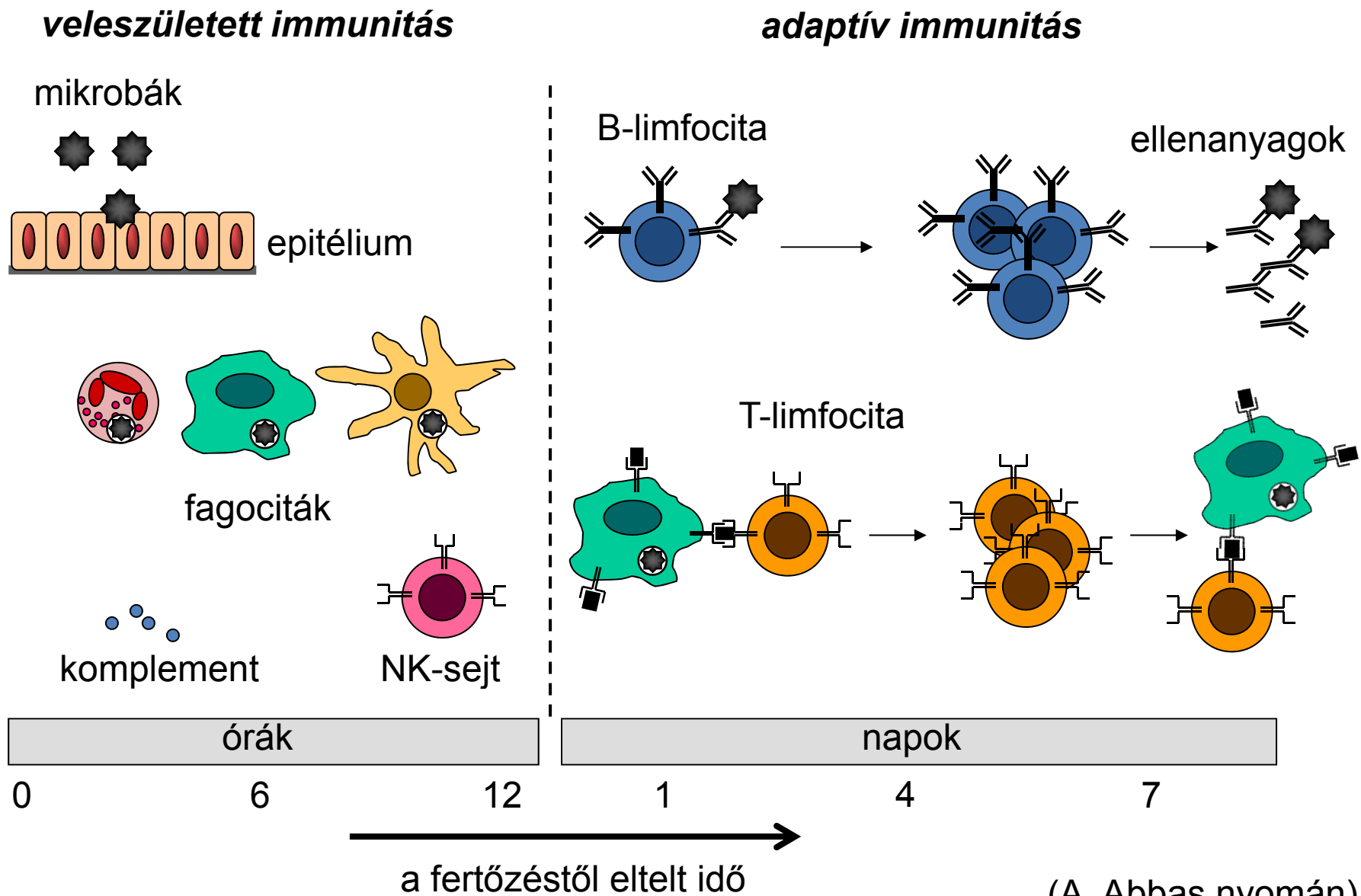
Gyulladás.

Fertőzések és az immunrendszer.

Kórokozók menekülési útjai.

Vakcináció.

# Veleszületett és adaptív immunitás



(A. Abbas nyomán)

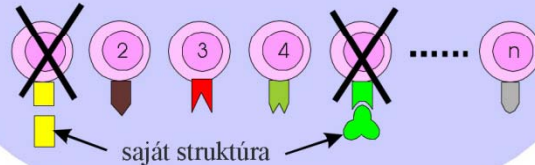
# Klónszelekció

Antigén-receptor (BCR, TCR) gének  
szomatikus rekombinációja

$10^{10}$

*antigénkötő receptorok* kialakulása

ELSŐDLEGES  
NYIROKSZERV



A saját struktúrával reagáló

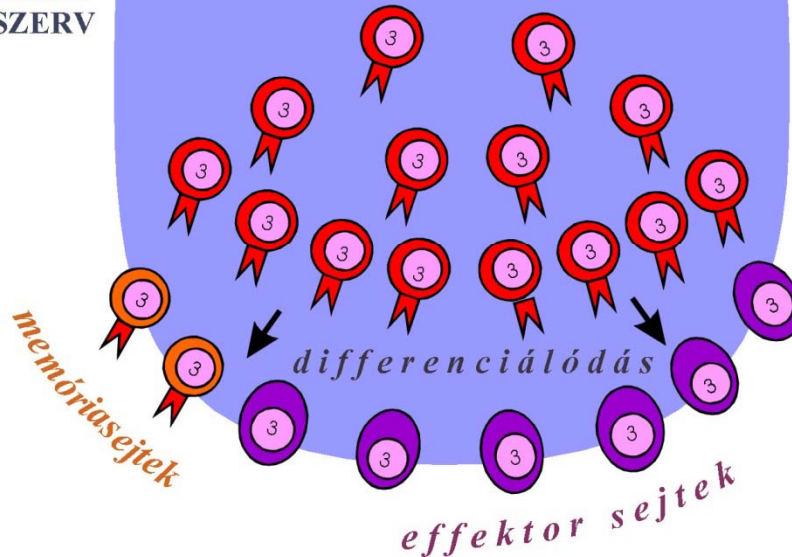
limfocita-klónok

(T- és B-sejtek)

**negatív** szelekciója (deléciója)

MÁSODLAGOS  
NYIROKSZERV

*klonális osztódás*



Az antigén-specifikus receptort hordozó  
limfocita-klónok (T- és B-sejtek)

**pozitív** szelekciója,

**felszaporodása,**

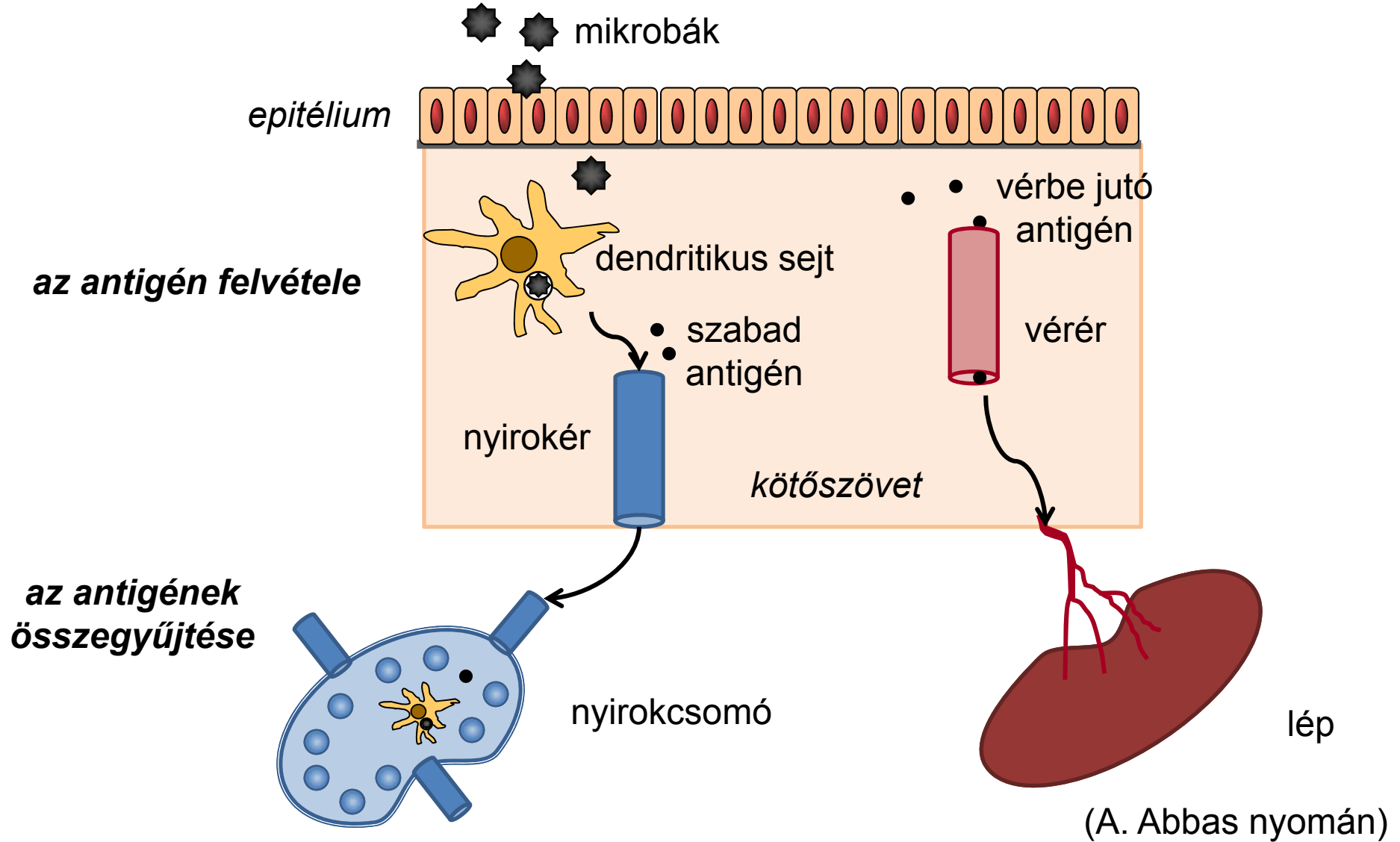
**effektor-sejttéérése,**

**memória-sejt keletkezése**

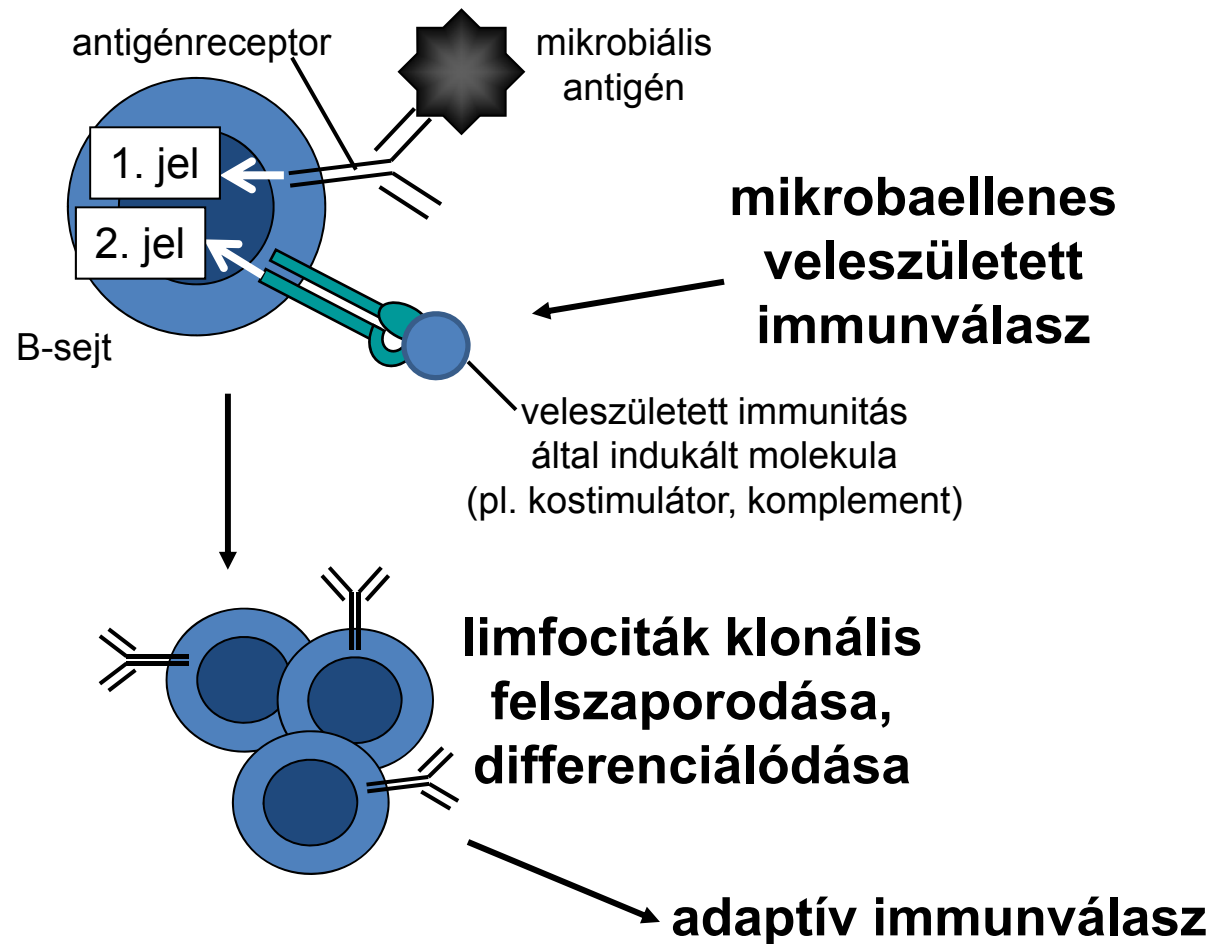


# Hogyan találkoznak a limfociták az antigénnel?

*az antigén belépési helye* – bőr, légutak, gyomor-béltraktus, urogenitális traktus



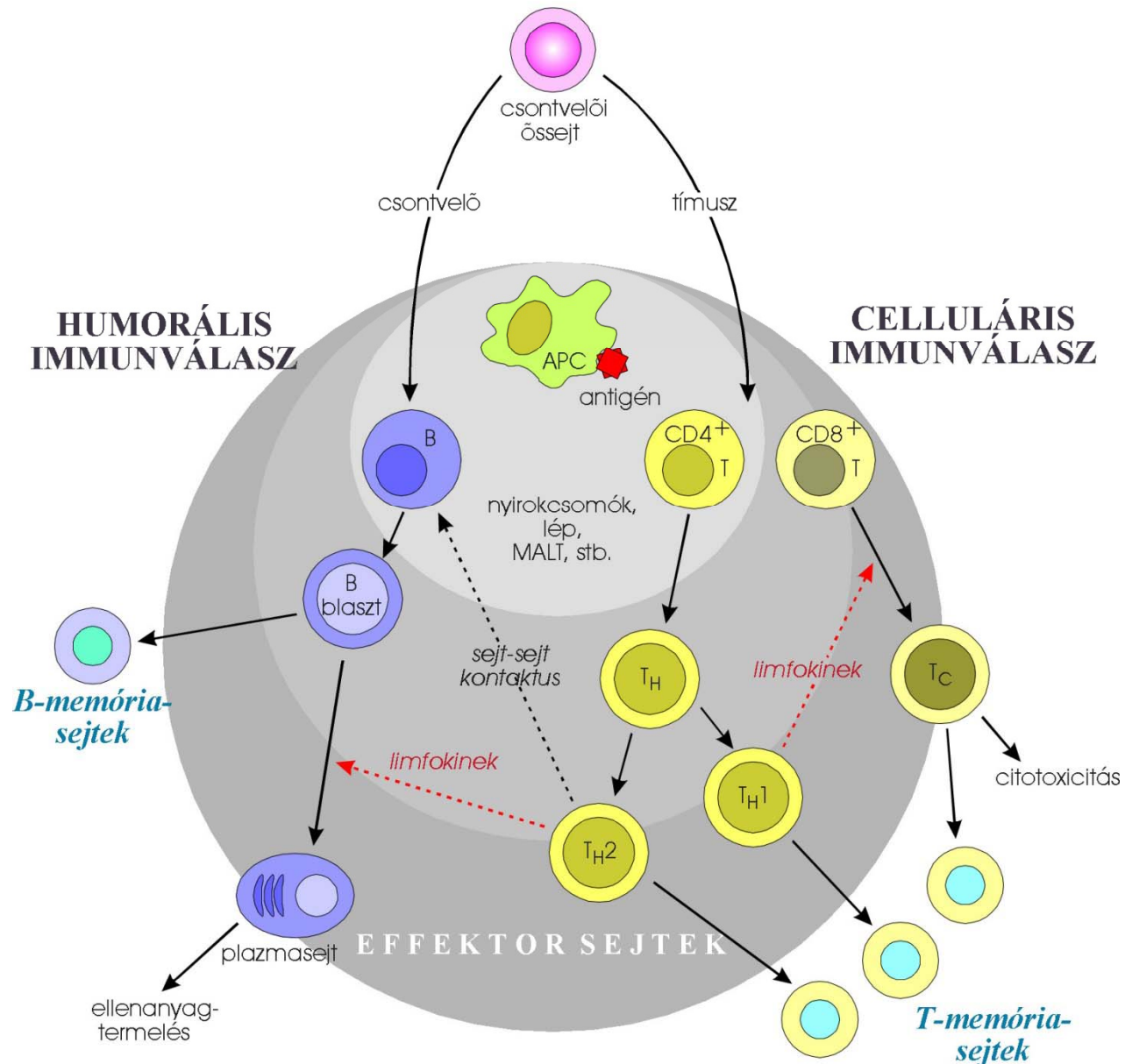
# A veleszületett immunrendszer adja a 2. jelet a limfociták aktivációjához



2. jel B-sejteknek: komplement aktivációs termékek, komplement receptor ismeri fel

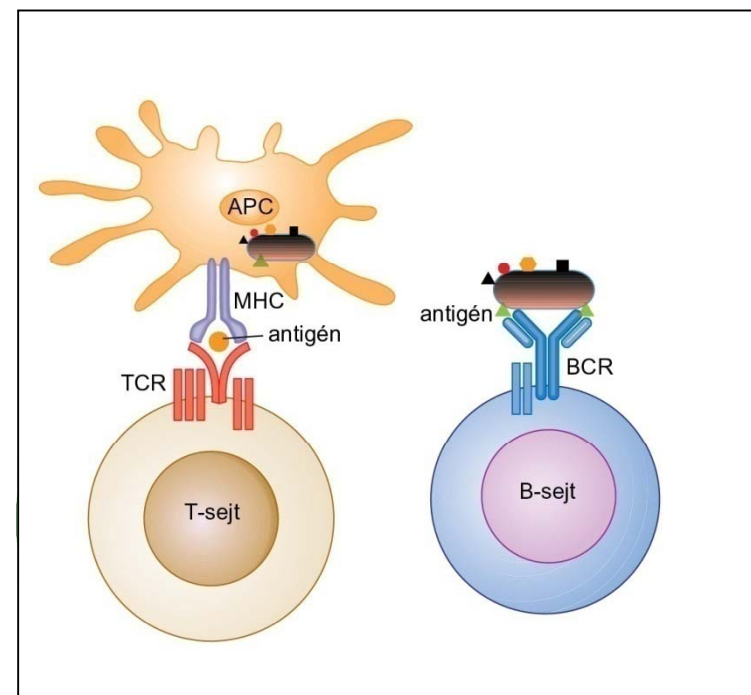
2. jel T-sejteknek: kostimulátor molekulák, amelyeket a mikrobák indukálnak az APC-n a veleszületett válasz kezdetén

# Az adaptív immunválasz kialakulása



# A T- és a B-limfociták általi antigénfelismerés

	B sejt	T sejt
az antigén megjelenése	oldott vagy részecske, sejt felszínén	saját sejtek MHC molekuláihoz kötötten
az antigén természete	natív fehérje, szénhidrát, lipid, stb.	peptidek
ligandum	konformációs v. szekvenciális determináns	MHC-peptid komplex
<b>receptor</b>	<b>BCR- bivalens</b>	<b>TCR -monovalens</b>
más sejtek közreműködése	-	antigén feldolgozó és bemutató sejt (APC)
antigénátalakítás, feldolgozás	-	enzimatikus lebontás, peptid szállítás az APC-ben
koreceptorok	CD19, CD21, CD40	CD4, CD8, CD28/CTLA4



Nagy fajlagosságú  
antigénfelismerés

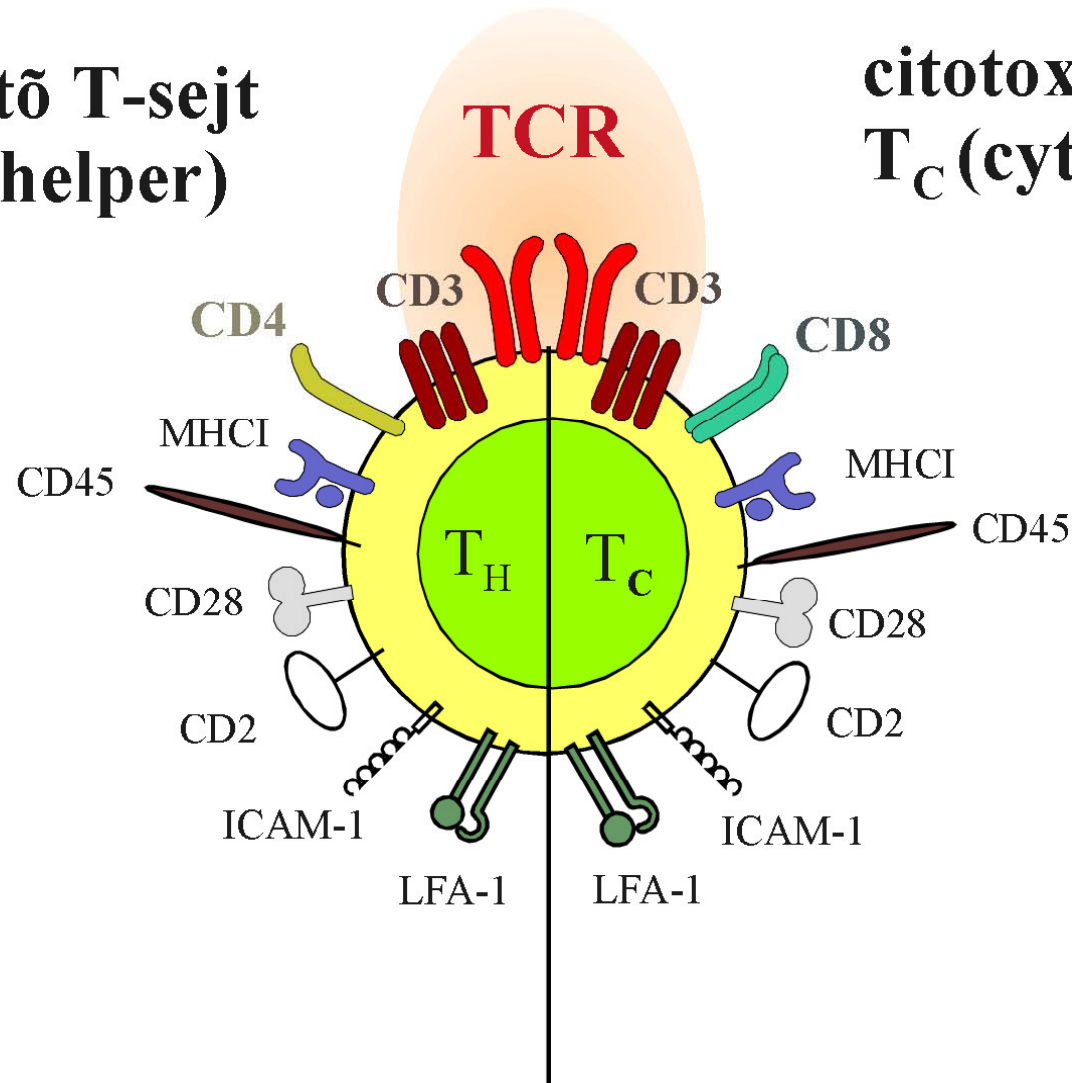
BCR  
TCR

TCR: T-sejt receptor  
BCR: B-sejt receptor  
APC: antigén-bemutató sejt

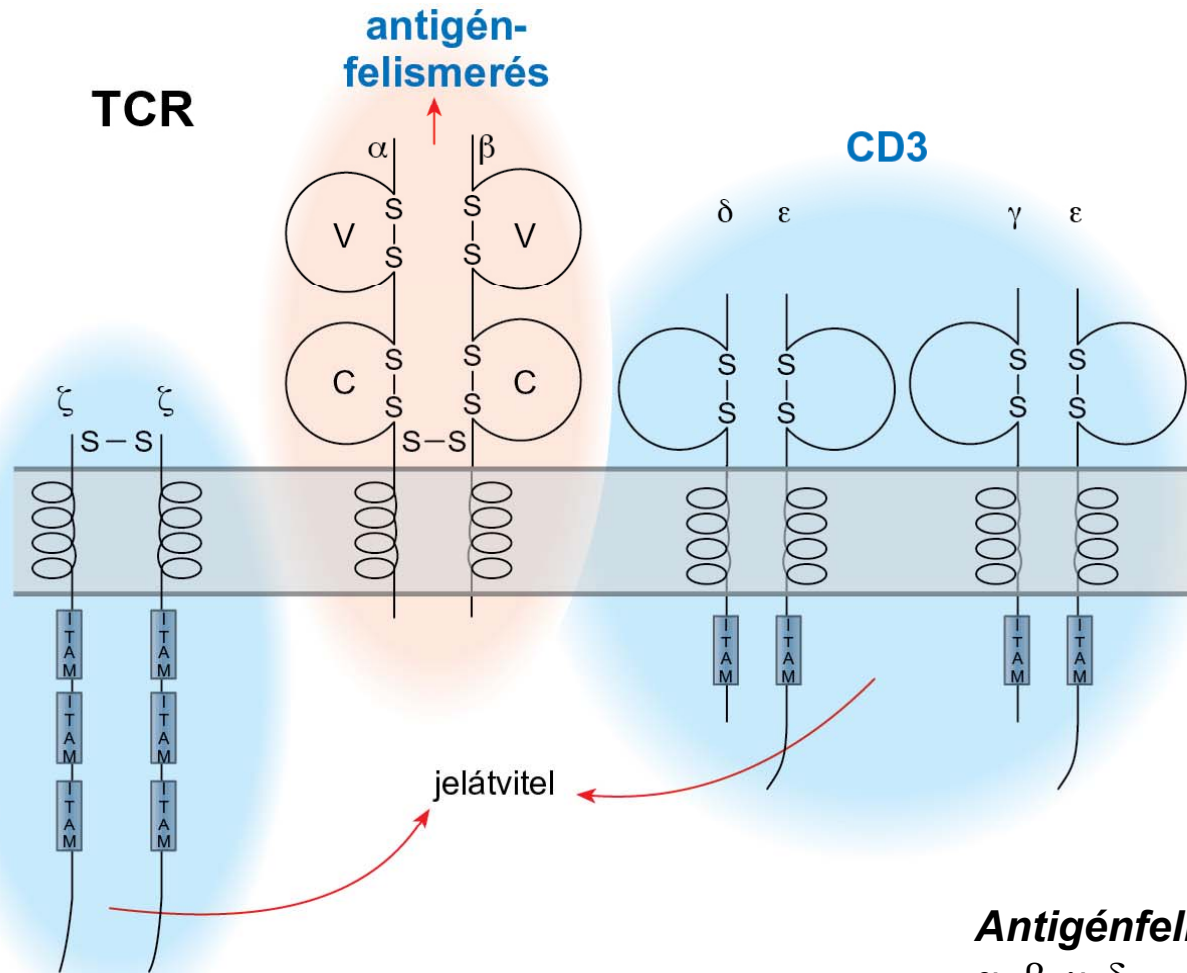
# T LIMFOCITA

CD4+ segítő T-sejt  
 $T_H$  (helper)

citotoxikus T-sejt  
 $T_C$  (cytotoxic) CD8+



## 4.9. ábra A T-sejt receptor (TCR) komplex



**Antigénfelismerő** láncok:

$\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$

**Jelátvivő** láncok:

$\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$

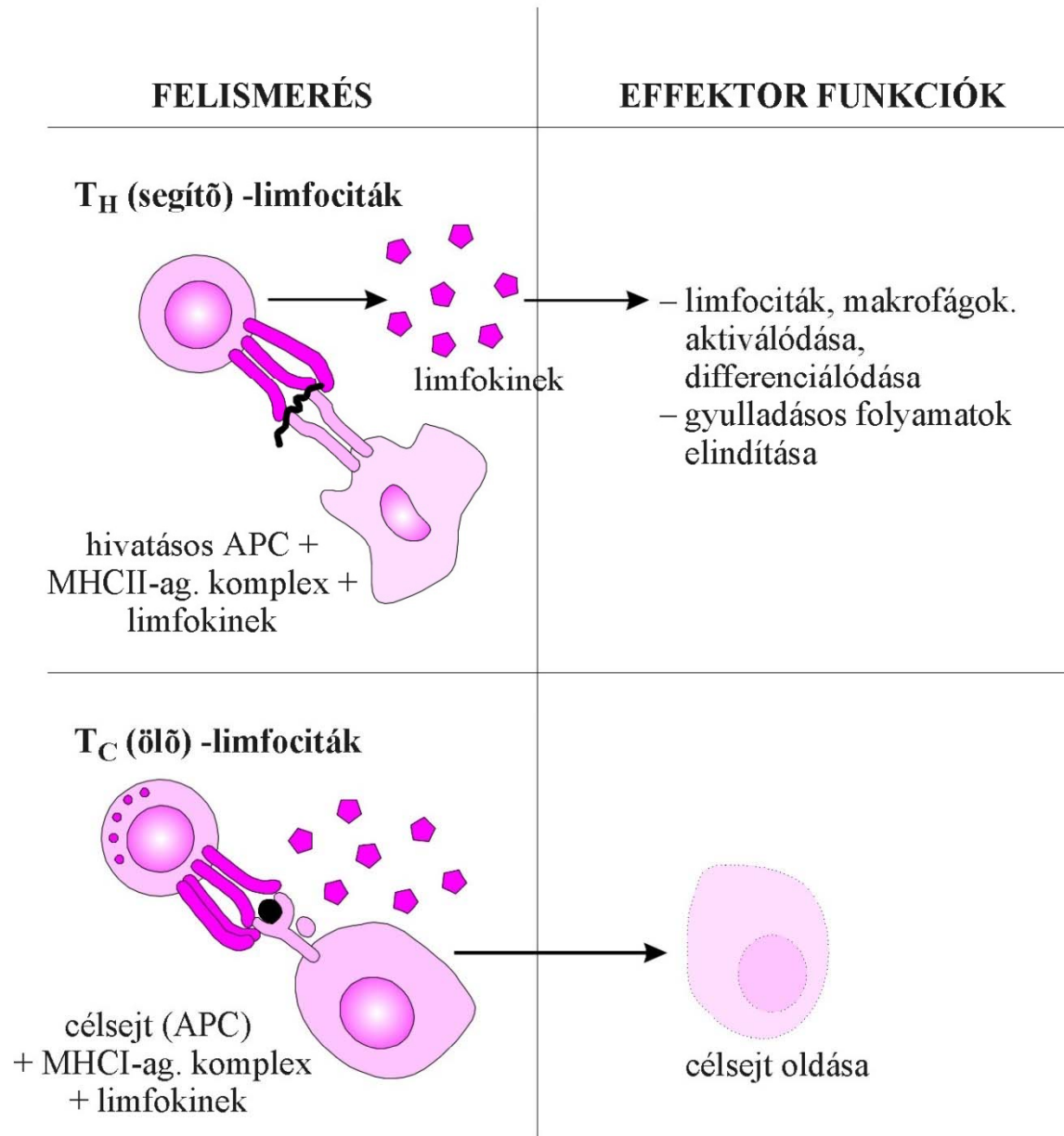
# TCR - sokféleség

A láncokat kódoló gének az Ig-génekhez hasonló szerveződésűek, a génátrendeződés lépései is hasonlóak.

A TCR diverzitás kialakításában fontos tényezők:

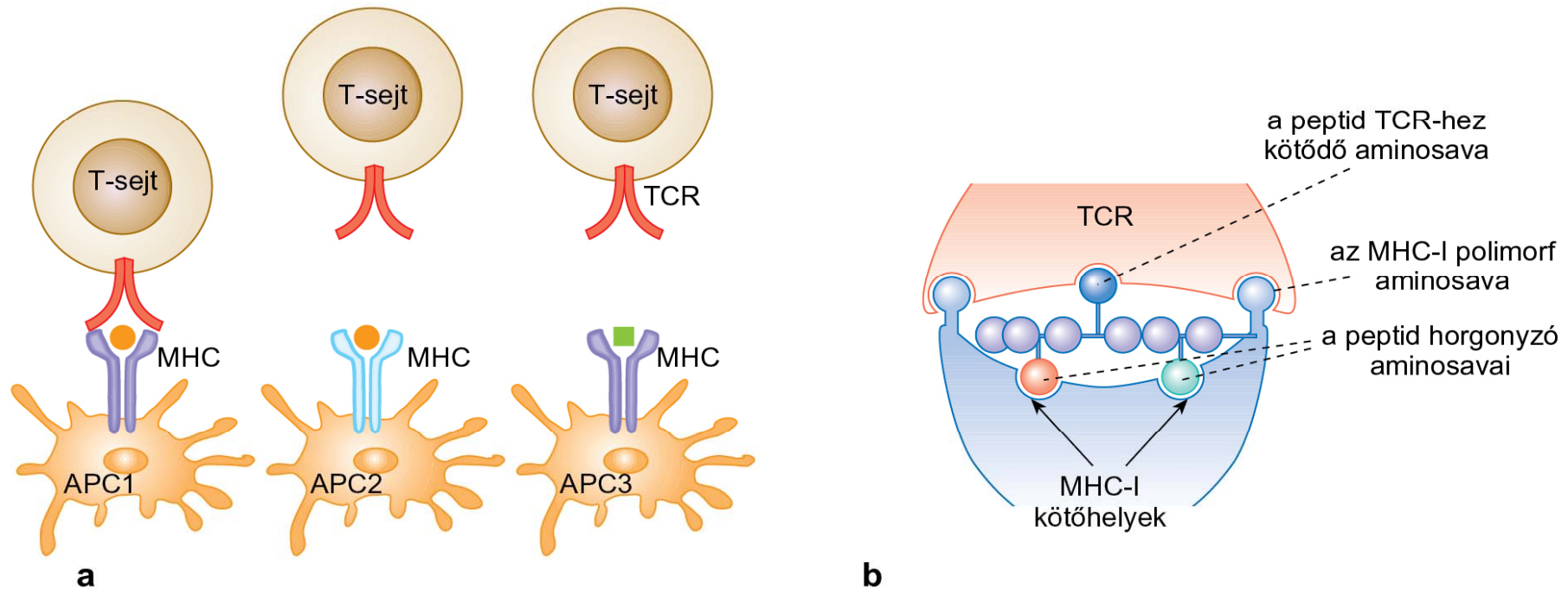
- a V-gének nagy száma,
- a V-D-J gének kombinációjából adódó sokféleség,
- a szegmentumok kapcsolódásának pontatlansága,
- N-régió diverzitás

# T limfociták effektorfunkciói





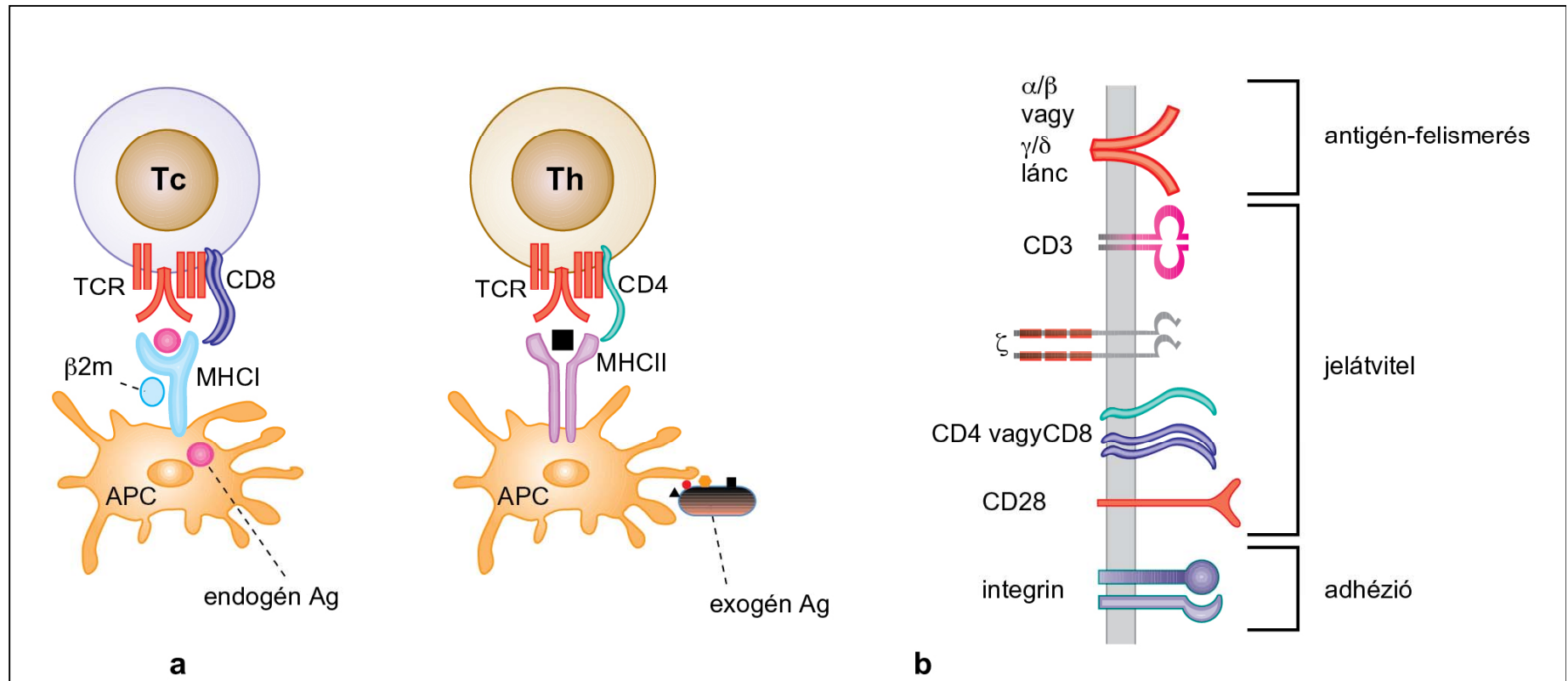
## 10.18. ábra A T-sejtek MHC által korlátozott antigén-felismerése



- A T sejtek MHC által korlátozott módon ismerik fel az antigéneket
- „MHC-restrikció”: Doherty és Zinkernagel, Nobel díj (1996.)
- Beltenyésztett egerek, vírussal való fertőzés, **csak az azonos törzsből származó egyedek sejtjei pusztítják a vírussal fertőzött sejteket**

APC: antigénbemutató (-prezentáló) sejt  
MHC: fő szövetösszeférhetőségi komplex  
TCR: T-sejt receptor

10.19. ábra A citotoxikus (Tc) és a helper (Th) T-limfociták MHC-függő antigén-felismerése közötti különbségek



# MHC - Major Histocompatibility Complex

(fő szövetösszeférhetőségi komplex)

- A gének száma, elrendeződése fajoként eltérő lehet, de minden gerinces esetében jellemző a **poligenitás** (feltehetően génduplikáció eredményeként alakult ki)
- Jellemző a nagyfokú **polimorfizmus** (sok allél)

2 fő régió a genomban: **MHCI** és **MHCII**

a sejtmembránon megjelenő glikoproteinek az MHC-fehérjék

***MHCI: minden magvas sejten megjelenik***

(kisebb-nagyobb számban – **kevés:** a „védett”

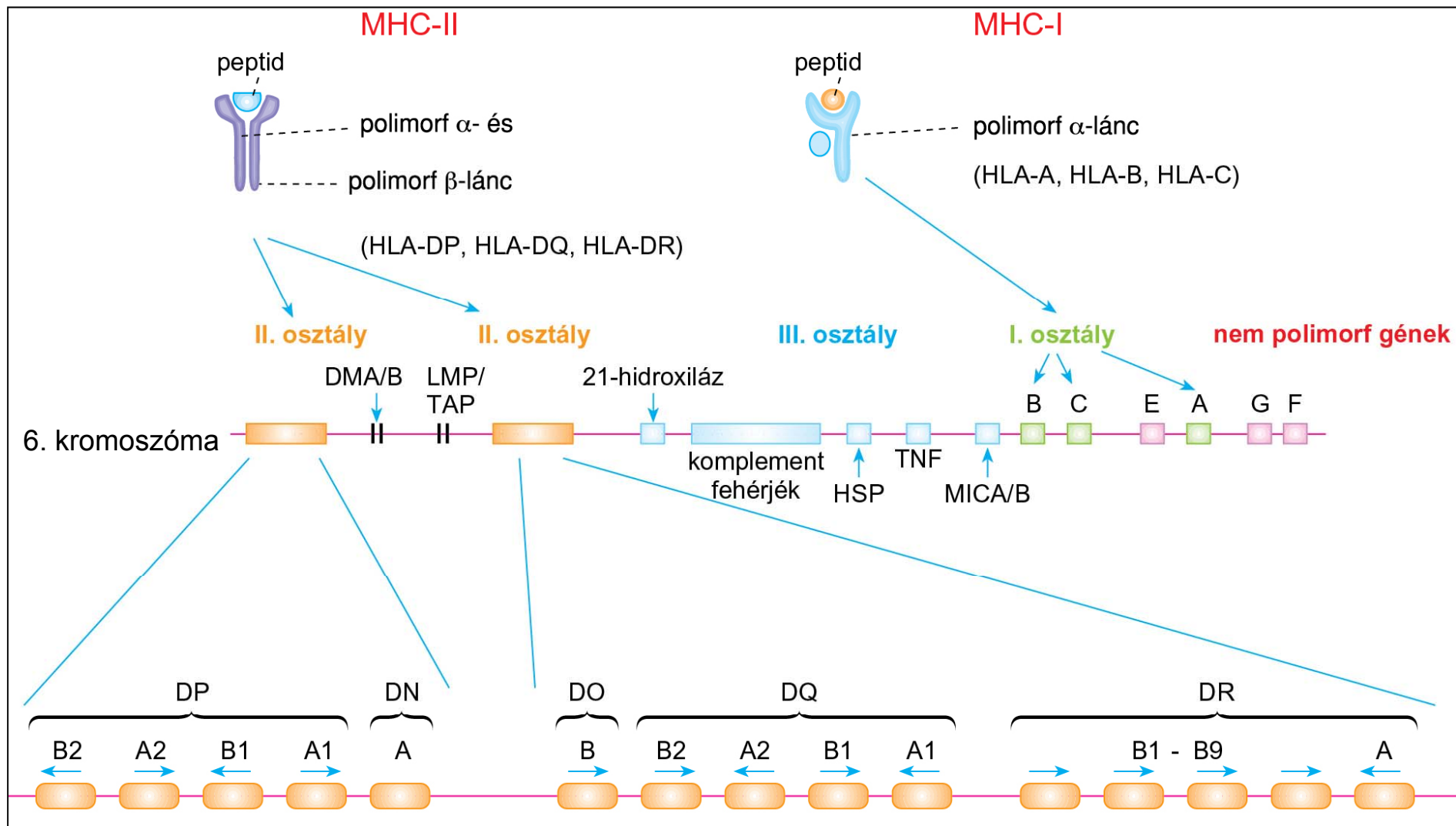
(immunprivilegizált)helyek: agy, szem, ivarmirigyek, méhlepény)

***MHCII: B limfocitán, makrofágon, dendritikus sejten,***

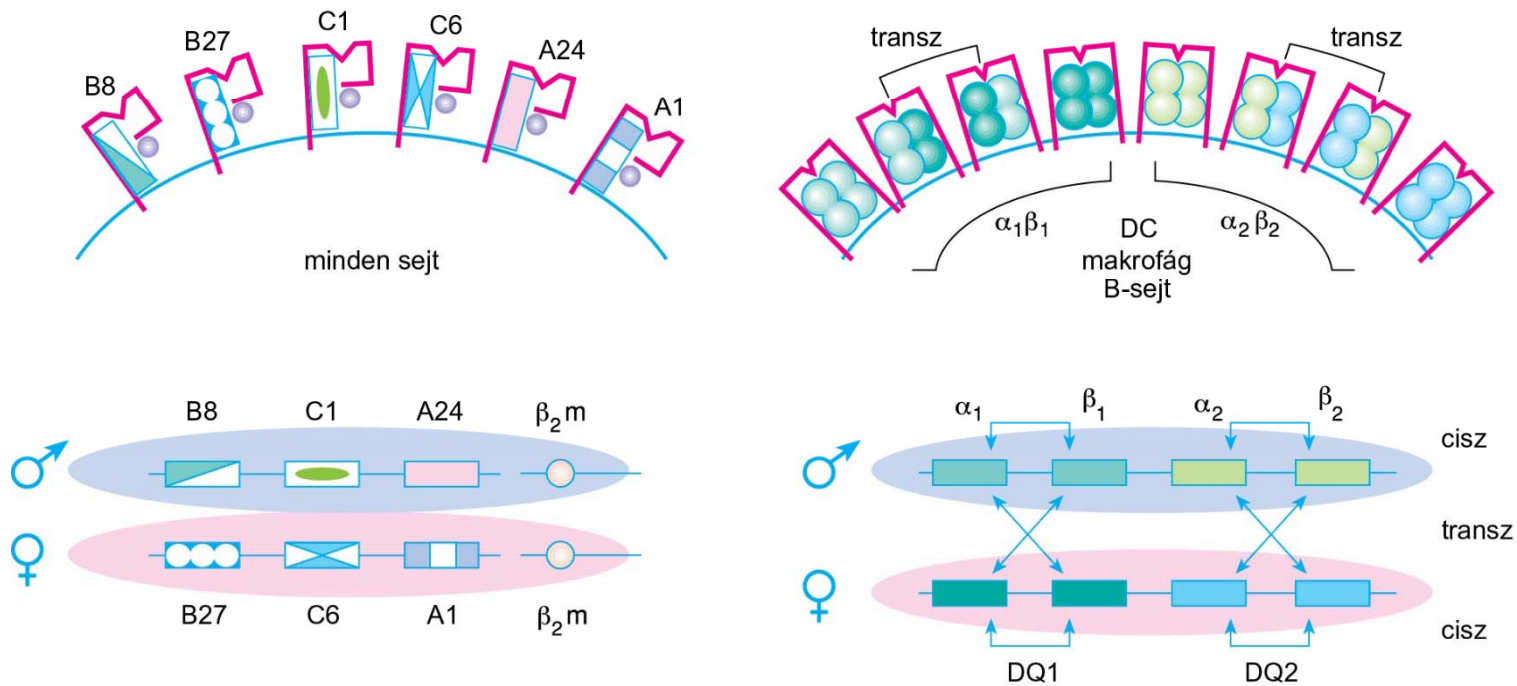
(vagyis az ún. „hivatásos”, professzionális antigénbemutató sejtekenen konstitutív módon, más sejteken aktiváció után)

**Peptidkötő molekulák**

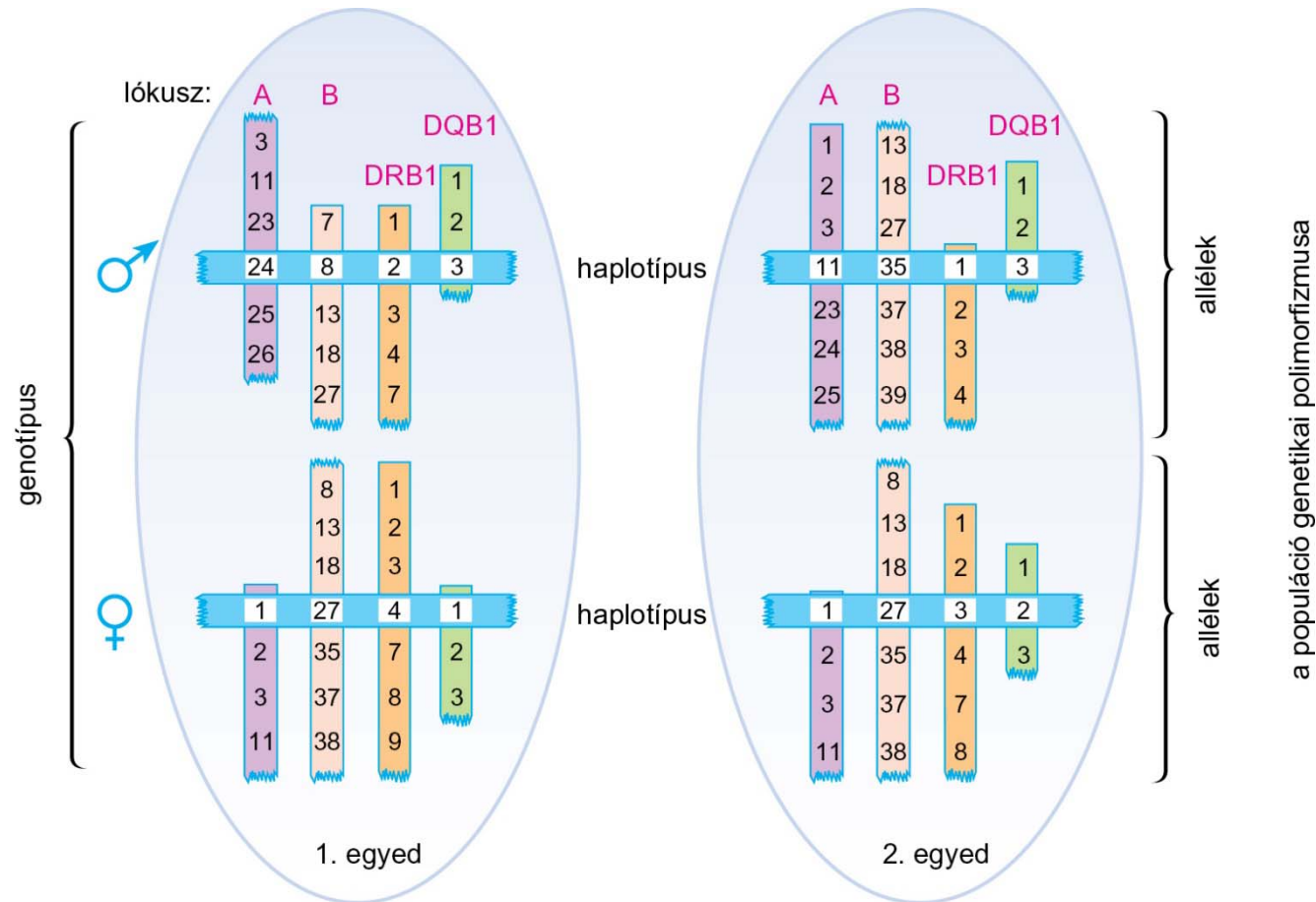
# 9.1. ábra Az emberi fő hisztokompatibilitási génkomplex (HLA) vázlatos térképe



9.8. ábra Az emberi MHC-I (HLA-B,-C és A) és az MHC-II (HLA-DQ A1B1, A2B2) lókuszok alléljei által kódolt fehérje-termékek sejt felszíni megjelenése heterozigóta egyedben

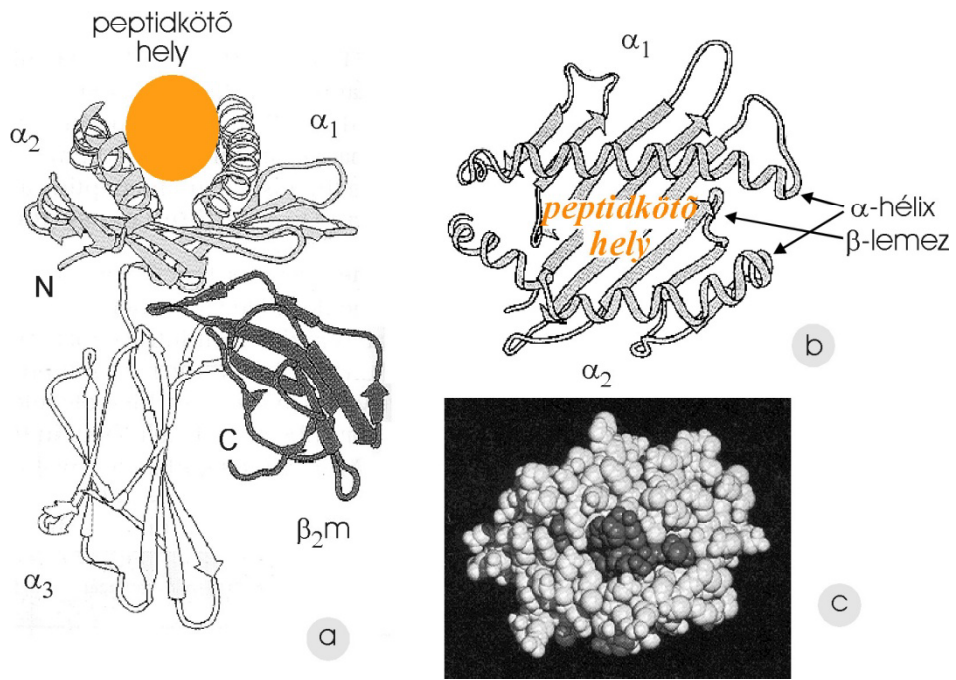


# 9.9. ábra Az MHC-allotípusok kombinálódásának elve az egyedben és a populációban



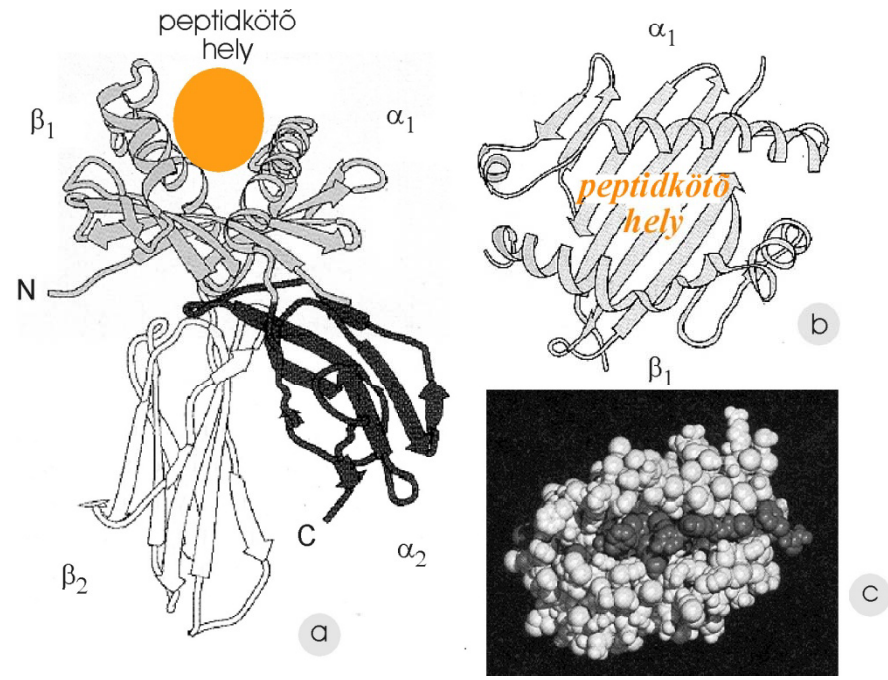


# MHCI



magvas sejteken

# MHCII

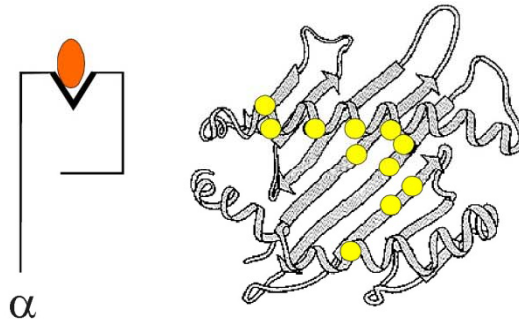
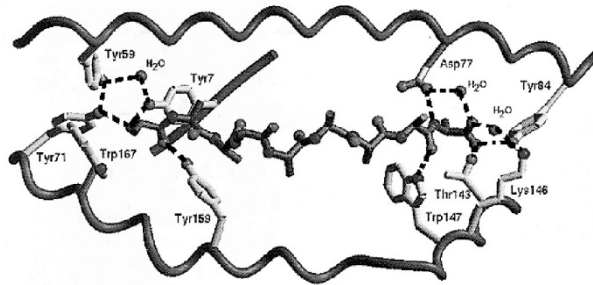


antigénprezentáló sejteken

# A peptid-kötő zsebek szerkezete

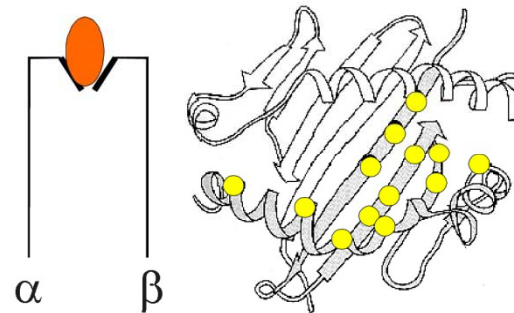
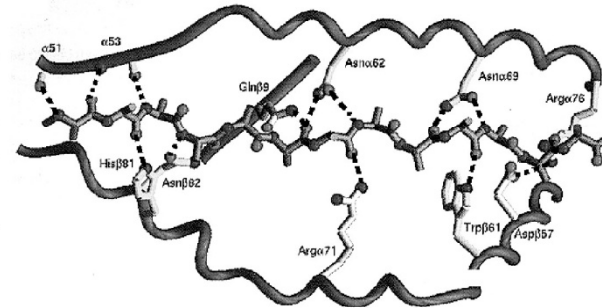
**MHCI**

HLA B27



**MHCII**

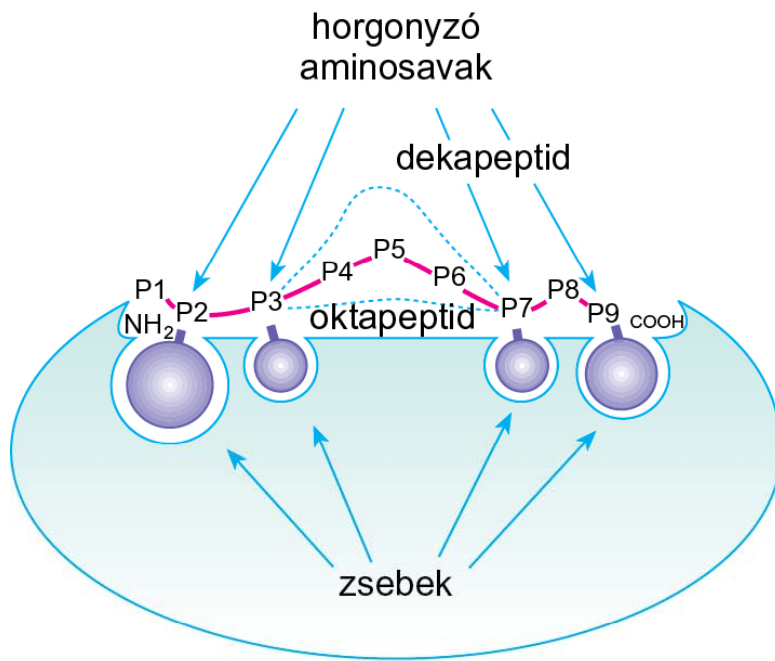
HLA DR1



	<b>MHCI</b>	<b>MHCII</b>
aminosavak száma	8-10	13-23
a kötőhely	zárt	nyitott
a peptidkötés helye	endoplazmás retikulum	endoszóma

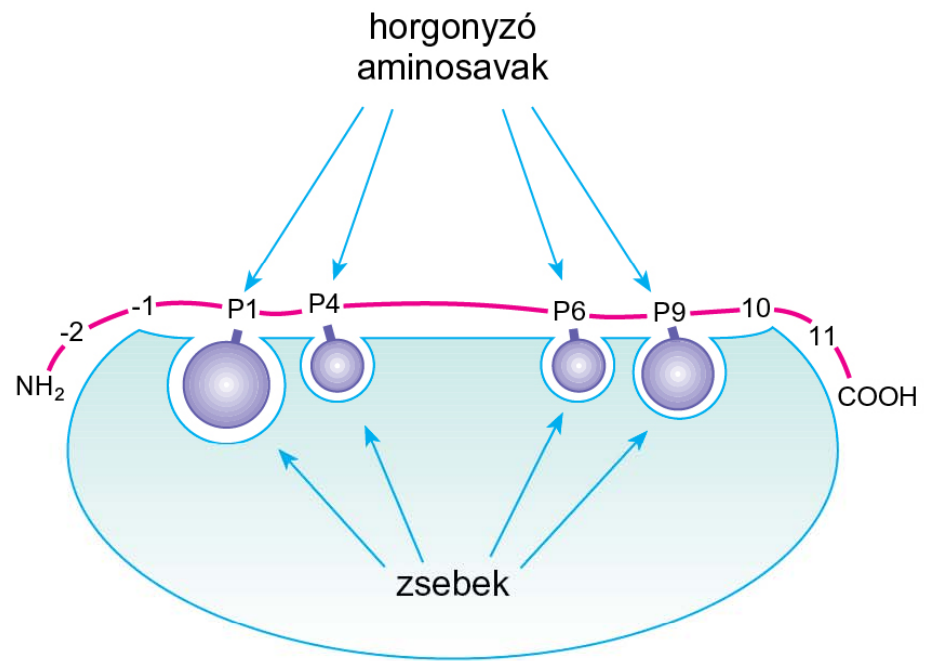


9.10. ábra Különböző méretű peptidok illeszkedése az MHC-I (HLA-B27) és MHC-II (HLA-DR1) fehérjék peptidkötő helyébe



MHC-I

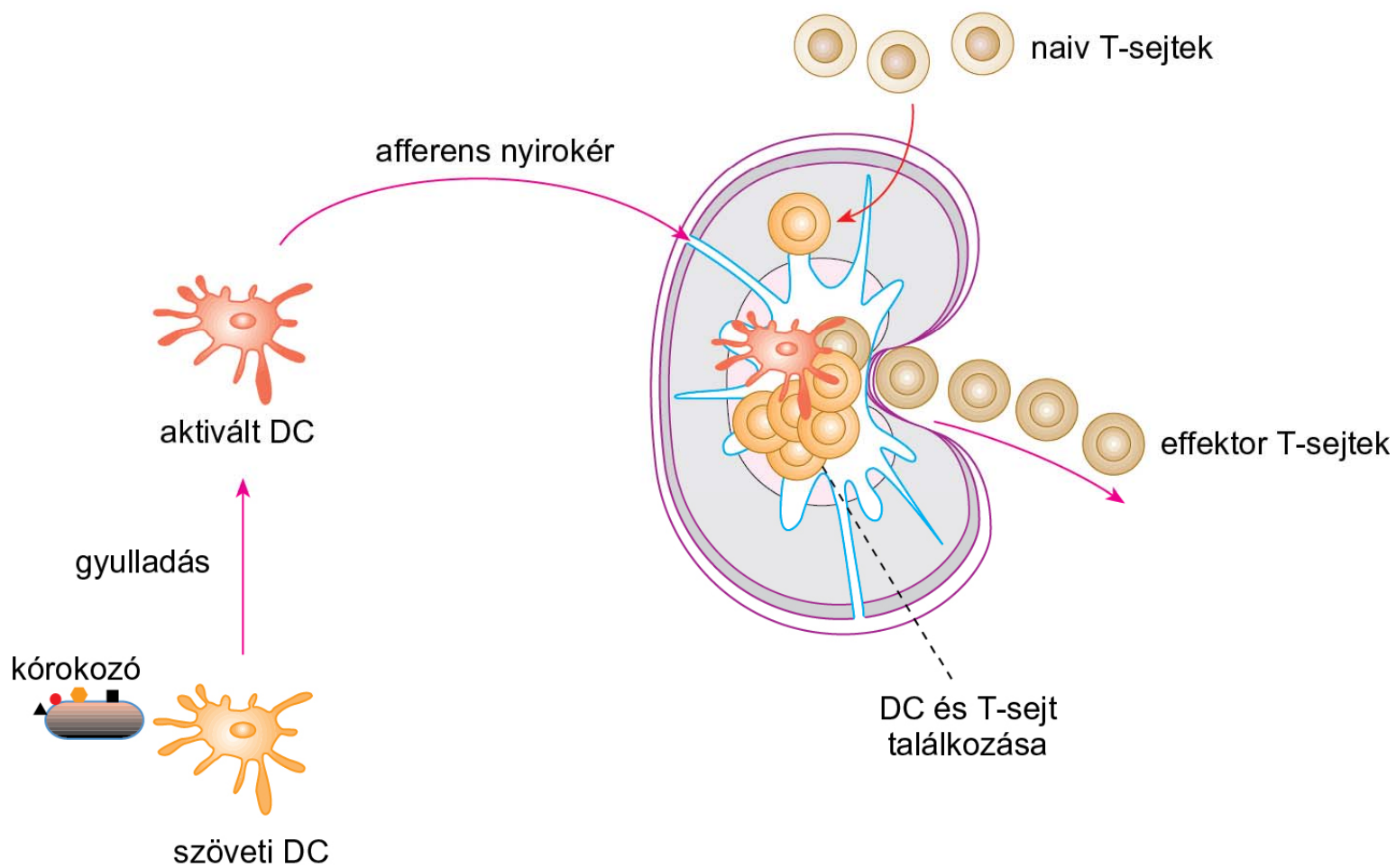
a



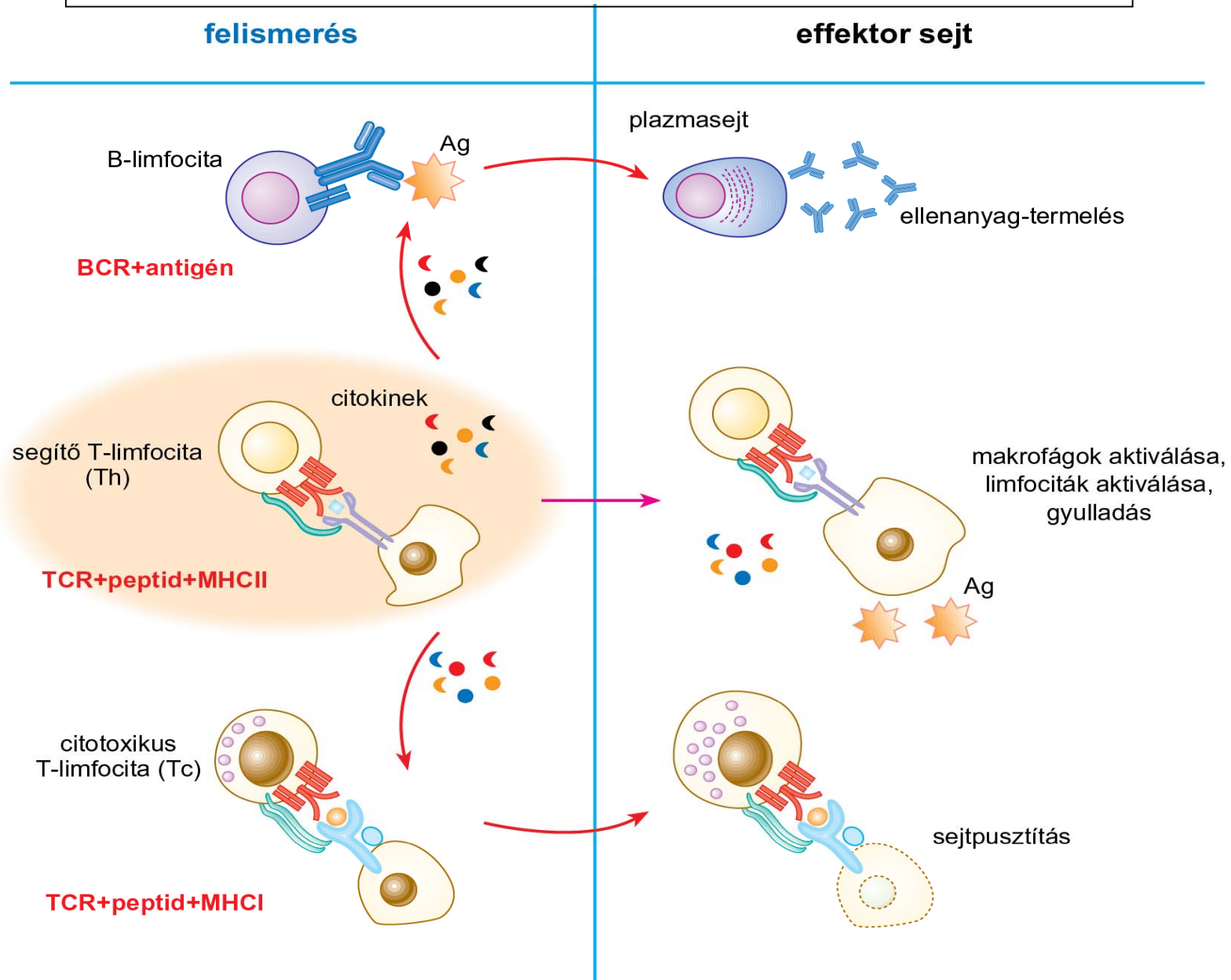
MHC-II

b

13.3. ábra Az aktivált DC-k és a naiv T-limfociták kölcsönhatása a perifériás nyirokszervekben



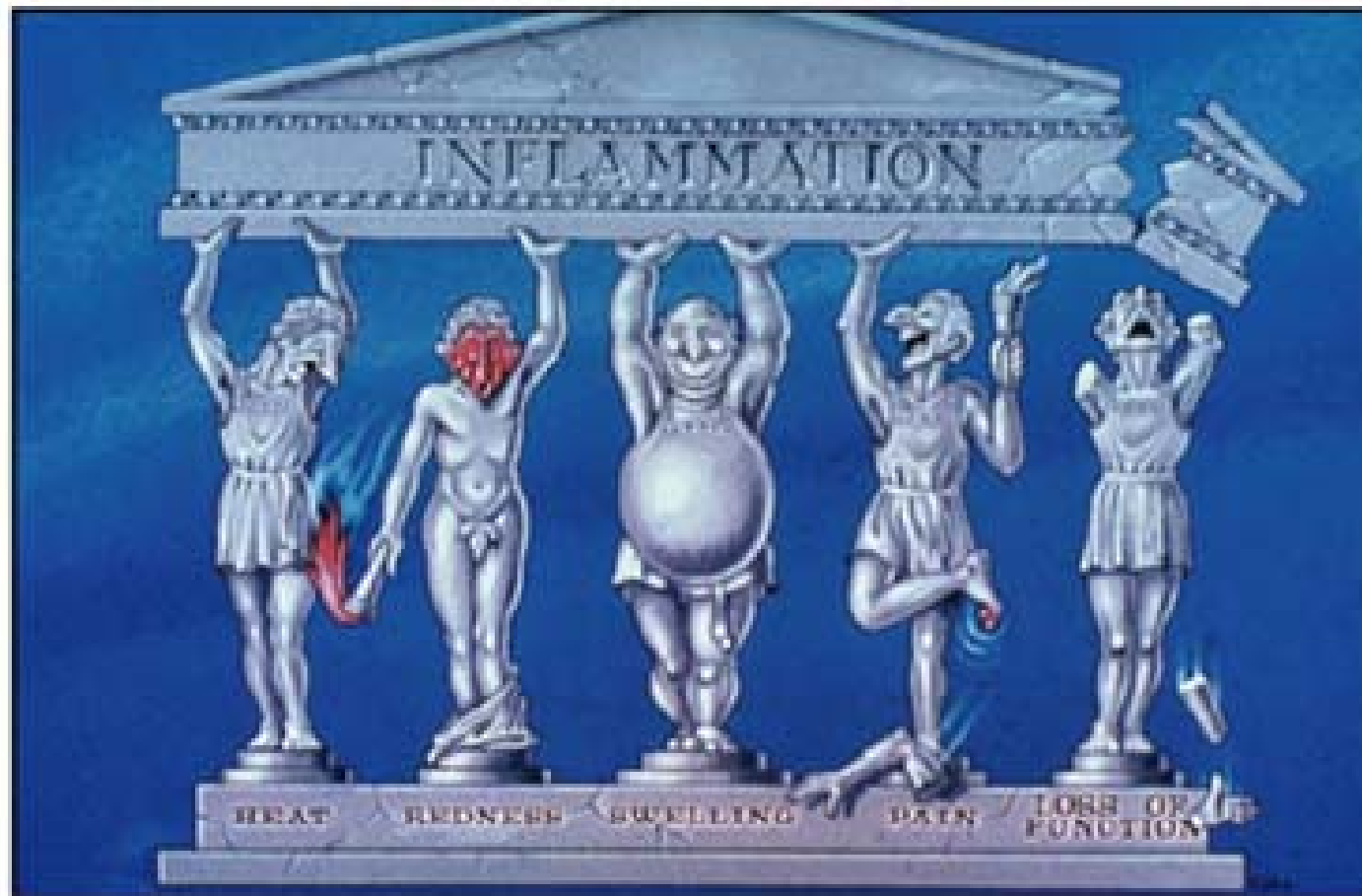
# 13.12. ábra A B és a T-limfociták effektor funkciói



**Gyulladás**

# Gyulladás

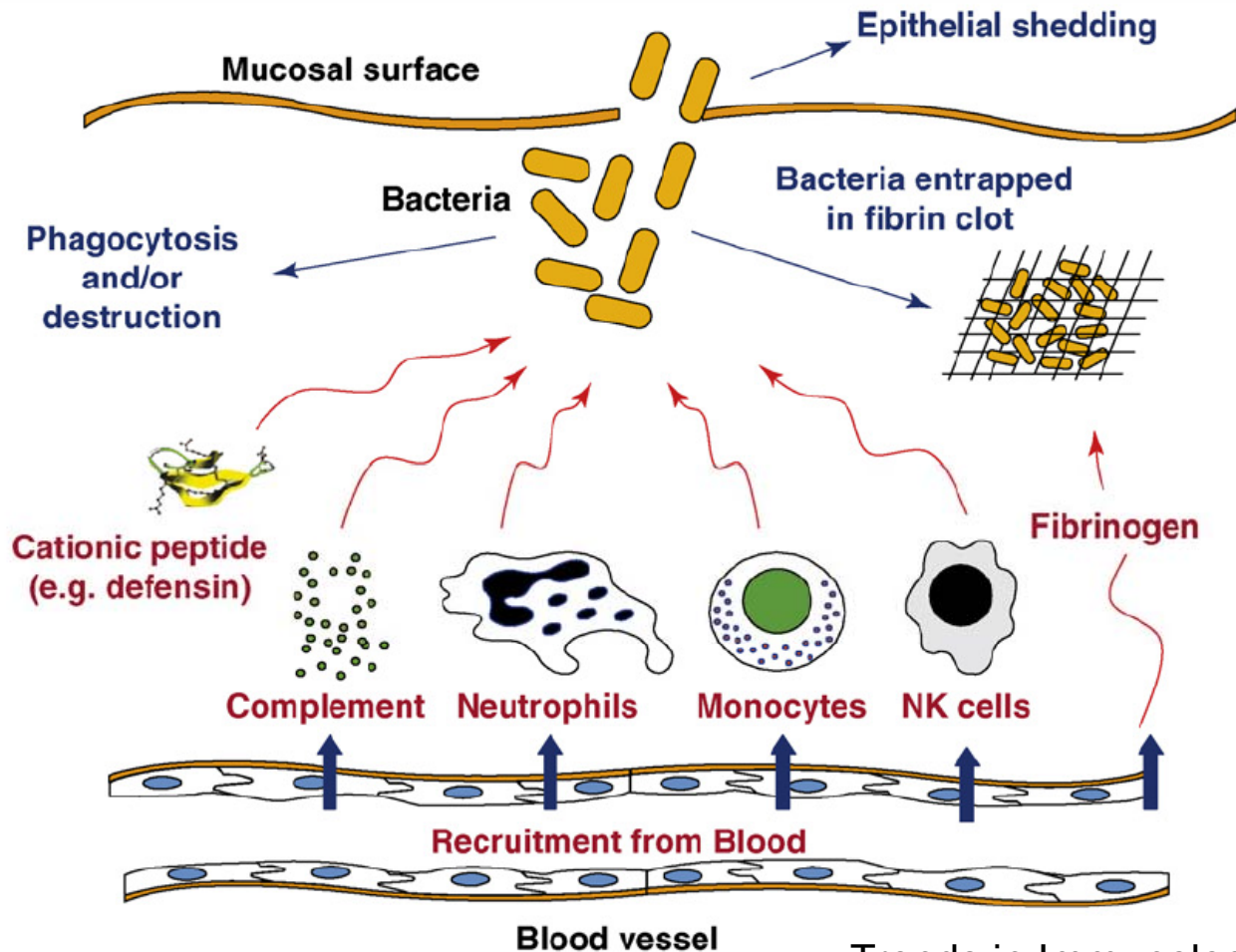
Rubor, calor, dolor, tumor, functio laesa  
(pír, meleg, fájdalom, duzzanat, funkciókárosodás)  
(Celsus i.e. 1. sz.)



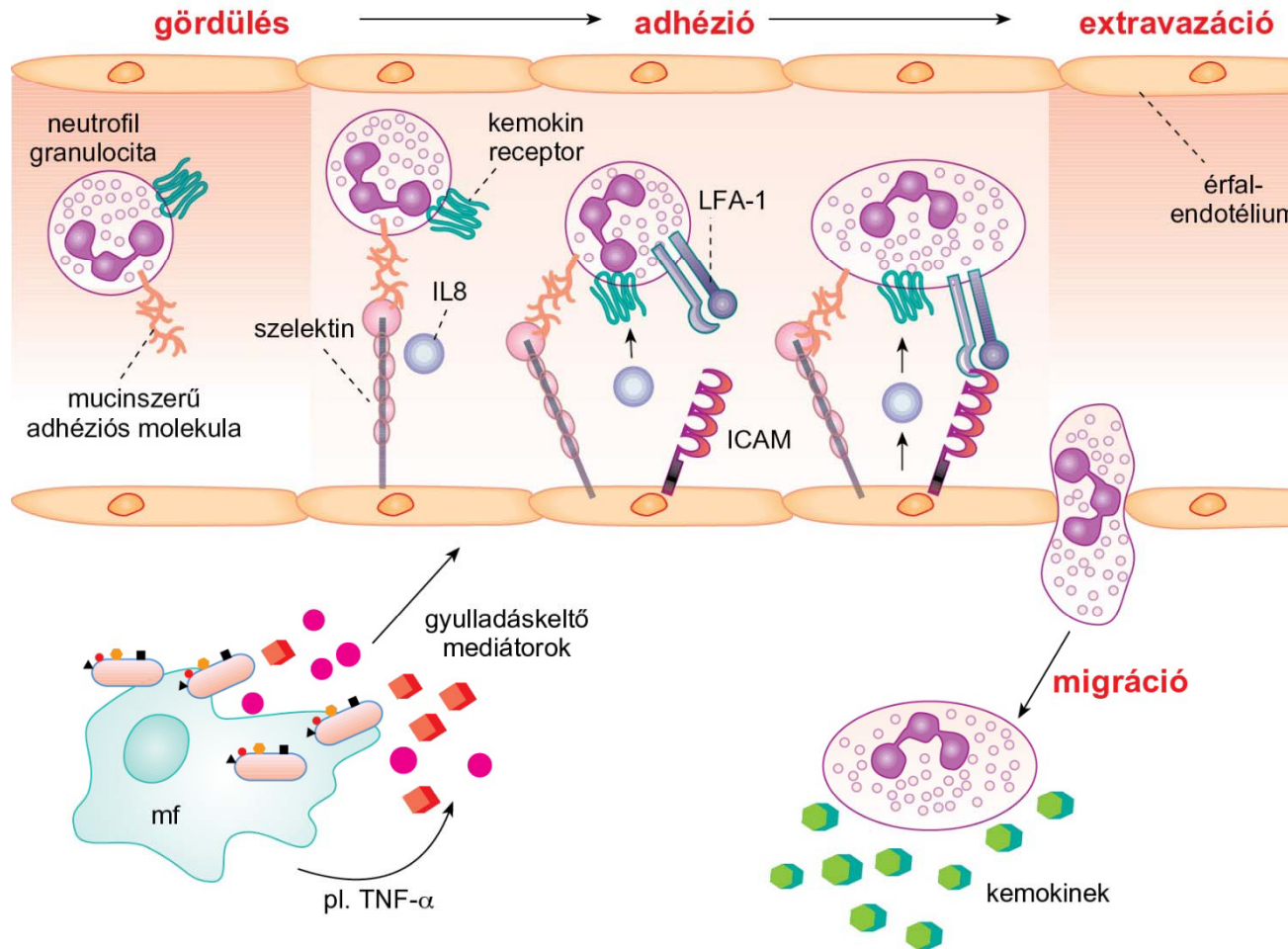
# Gyulladás

Sérülés vagy fertőzés után a szöveti sérülés lokalizálására és/vagy a patogének eltávolítására irányuló folyamat.

- akut / krónikus
- helyi / szisztémás – szepszisz



## 8.5. ábra. A granulociták extravazációja



***citokinek, kemokinek szerepe***

# Gyulladás

A tüneteket a következő folyamatok okozzák:

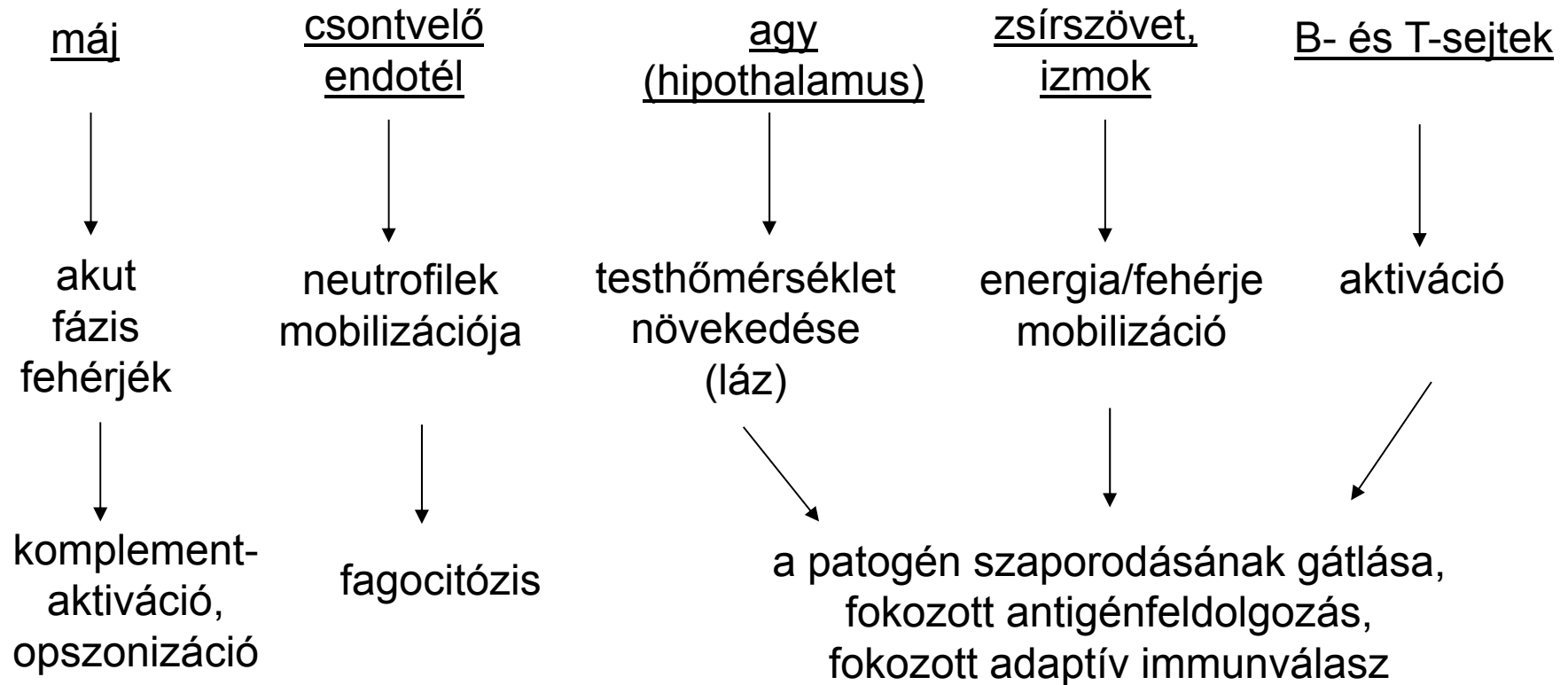
- értágulás - fokozott véráram
- kapilláris érfal átteresztőképességének növekedése – exudáció, ödéma
- falósejtek toborzása – citokinek termelése, a folyamat felerősítése

összetevői:

specifikus antigén felismerés	T-limfociták, ellenanyagok
nem specifikus antigén felismerés	neutrofilek, eozinofilek, makrofágok, alternatív komplement aktiváció/lektin út, XII. véralvadási faktor
erősítés	komplement rendszer, arachidonsavtermékek, hízósejt mediátorok, PAF, bradikinin, szerotonin, citokinek (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8), neutrofil granulomok, véralvadási kaszkád
antigén elpusztítása	neutrofilek, eozinofilek, makrofágok, citotoxikus limfociták, terminális komplement komponensek



# IL-1/IL-6 szabályozó szerepe



# Fagocitasejtek szerepe *akut és krónikus gyulladás* során

## ***Akut gyulladás:***

a szervezet „egészséges válasza a sérülésekre, fertőzésekre

## **sejtjei:**

neutrofil granulociták  
hízósejtek

***Krónikus gyulladás:*** ha a fertőző ágens nem eliminálódik

- pl. sebbe idegen test kerül - nem gyógyul be
- intracelluláris mikrobák nem pusztulnak el a makrofágban
- autoimmunitás (autoantigén folyamatos jelenléte)

## **sejtjei:**

makrofágok  
granulóma-képződés – „óriás sejtek”

# Szepszis

A szepszis (laikusan: vérmérgezés) a szervezet egészére kiterjedő általános gyulladáshoz és véralvadási reakcióhoz vezet, a fertőzés helyétől távol lévő szerv(ek) működési zavarát okozza.

A kórházak intenzív osztályain a vezető halálok!

USA: kb. 300000 /év

EU: kb. 135000 / év

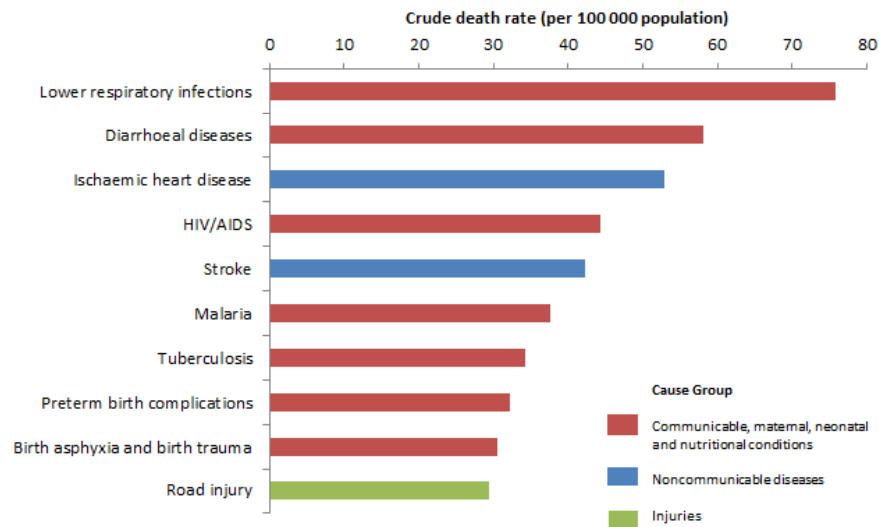
Súlyos szepszis esetén az alapbetegséghez még legalább egy szervrendszer elégtelen működése társul. A halálozási arány kb. 30%.

**Szeptikus sokk** estében a szepszishez alacsony vérnyomás is társul, többszervi elégtelenség alakul ki. A halálozási arány 50-80%.

# **Fertőzések és az immunrendszer, vakcináció**

# Halálozások okai – WHO 2016

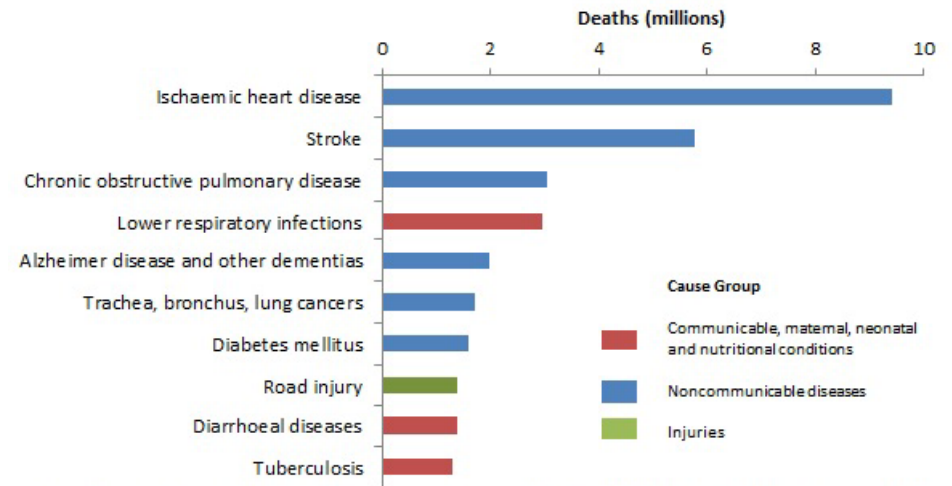
**Top 10 causes of deaths in low-income countries in 2016**



Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.  
Bank list of economies (June 2017). Washington, DC: The World Bank Group; 2017 (<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-worldbank-country-and-lending-groups>).

ún. fejlődő országok

**Top 10 global causes of deaths, 2016**



Source: Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.

fejlett országok

([www.who.int](http://www.who.int))

# Fertőző betegségek

*Folyamatos „harc“ az ember és a környezetében élő patogének között*

- immunrendszer evolúciója (+ gyógyszerek, oltások)
- patogén mikrobák folyamatos alkalmazkodása
  
- normál mikrobiális flóra (bőrön, bélben...) szerepe – kommenzalisták
- opportunista fertőzések

### **öröklött (genetika): mutációk**

- felismerő molekulák, receptorok
- fagocitózis hibája
- jelátvitel hibája

### **szerzett**

- pl. autoantitestek hárvivő anyagok (citokinek) ellen
- más fertőzés – pl. HIV

### **vegyszerek, mérgek** (kémiai sérülés)

### **gyógyítás, egészségügy**

- antibiotikumok stb.
- szervátültetés (immunszuppresszió)
- kemoterápia
- kórházi (nozokomiális) fertőzések

### **életmód**

- városiasodás
- táplálkozás („hústermelés“)
- szexuális szokások
- szegénység (táplálkozás stb.)
- higiénia
- mobilitás

### **környezet**

- éghajlat, éghajlati változások
- élővilág
- természetátalakítás/-irtás

17.1. táblázat. Különböző patogének eltérő utakon jutnak a szervezetbe

Nyálkahártyán keresztül			
	A bejutás módja	Patogén	Betegség
Légutakon	Cseppfertőzéssel	Influenzavírus	Influenza
	Spórák belégzésével	<i>Neisseria meningitidis</i>	Agyhártyagyulladás
		<i>Bacillus anthracis</i>	Inhalációs anthrax
		<i>Aspergillus fumigatus</i>	Allergiás aszpergillózis
Emésztőrendszeren	Fertőzött étellel vagy itallal	<i>Salmonella typhi</i>	Hastífusz
		Rotavírus	Hasmenés
Reproduktív traktuson	Fizikai kontaktussal	<i>Treponema pallidum</i>	Szifilisz
		HIV	AIDS
Külső hámon keresztül			
	A bejutás módja	Patogén	Betegség
Sérüléssel, horzsolással	Bőrhorzsolással	<i>Bacillus anthracis</i>	Bőranthrax
	Szűrt seben	<i>Clostridium tetani</i>	Tetanuszos merevgörcs
	Fertőzött állat útján	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
Rovarcsípéssel	Kullancs-csípéssel	<i>Borellia burgdorferi</i>	Lyme-kór
	Szúnyogcsípéssel ( <i>Aedes aegypti</i> )	Flavivirus	Sárgaláz
	Szúnyogcsípéssel ( <i>Anopheles</i> )	<i>Plasmodium</i> spp.	Malária



## Példák a kórokozók fajtáira

### ***Extracelluláris patogének***

baktérium

parazita (egysejtű)

parazita (többsejtű)

gomba

### ***Patogén***

*Streptococcus pneumoniae*

*Trypanosoma brucei*

*Ascaris lumbricoides*

*Candida albicans*

### ***Betegség***

tüdőgyulladás

álomkór

orsóférgesség

szájpenész

### ***Intracelluláris patogének***

vírus

*Influenza*

*Varicella*

influenza

bárányhimlő

baktérium

parazita

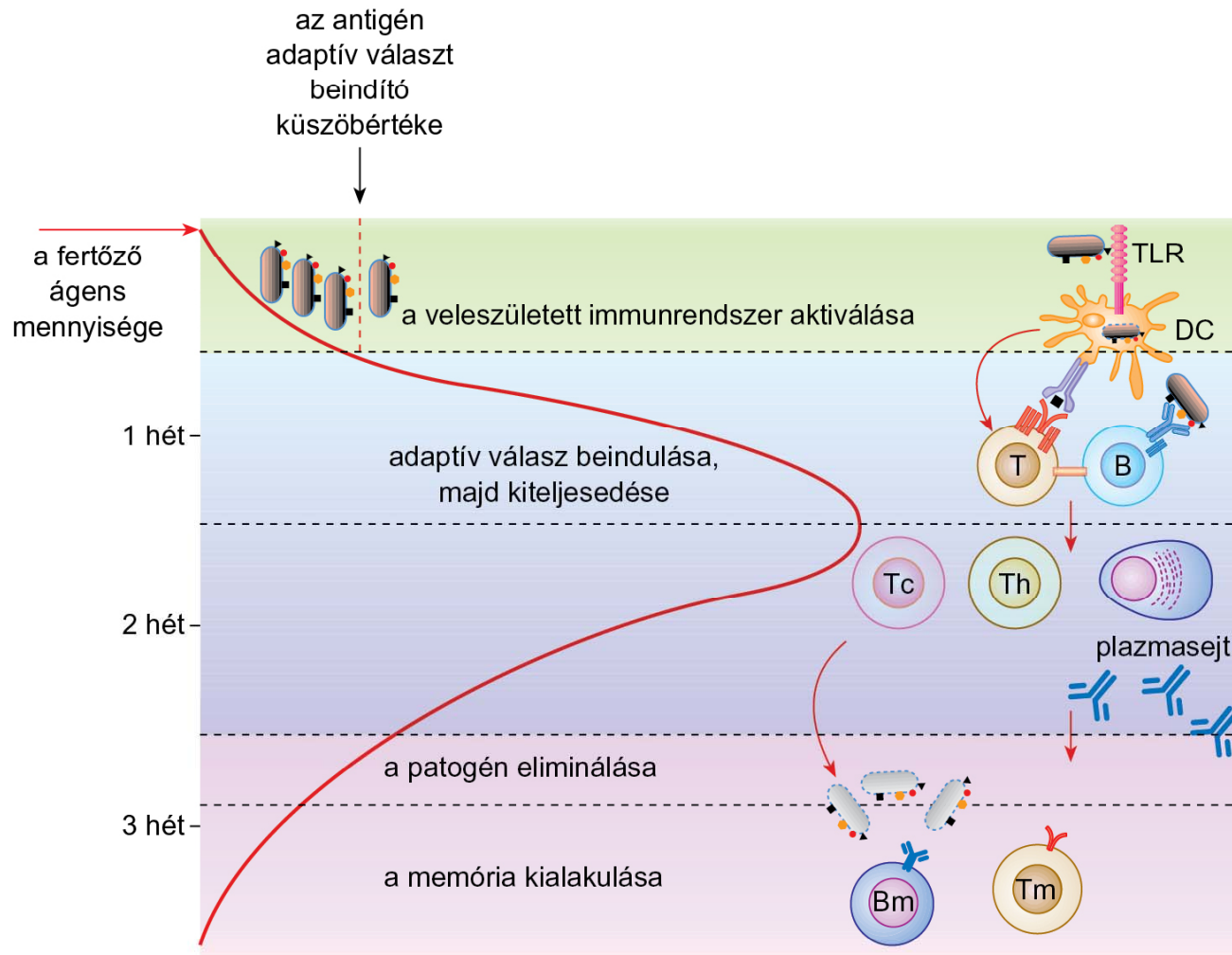
*Mycobacterium leprae*

*Plasmodium falciparum*

lepra

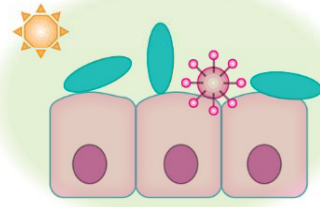
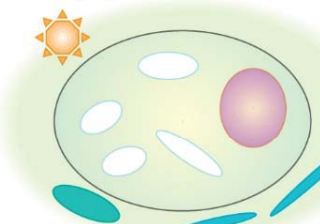
malária

## 17.2. ábra Az immunválasz kialakulása és lezajlása patogén hatására



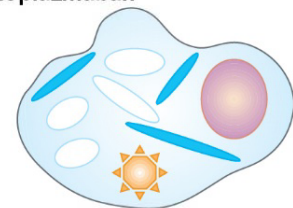
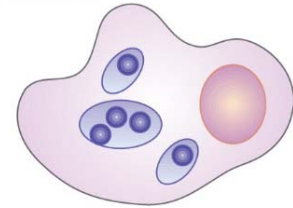
### 17.3. ábra

A sejtközötti térben és a sejten belül élő és szaporodó kórokozók ellen kialakuló védekezési mechanizmusok

EXTRACELLULÁRIS PATOGÉNEK		A VÉDEKEZÉS ELEMEI
<p><b>epitéliumon</b></p> 	<p>pl. <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Vibrio cholerae</i>, <i>Mycoplasma</i>, <i>Candida albicans</i> <i>Helicobacter pylori</i> stb.</p>	<p><i>veleszületett:</i> -antimikrobiális peptidek -fagociták -komplement</p> <p><i>adaptív:</i> -szekretoros IgA</p>
<p><b>vérben, nyirokban</b></p> 	<p>pl. vírusok, baktériumok, gombák, protozoa, férgek</p>	<p><i>veleszületett:</i> -fagociták -komplement</p> <p><i>adaptív:</i> -neutralizáló ellenanyagok</p>

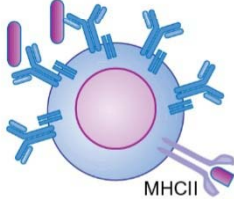
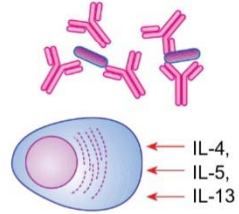
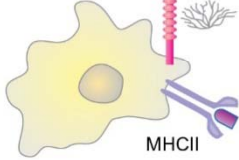
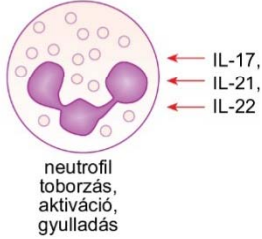
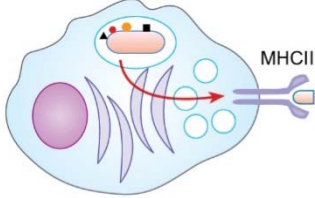
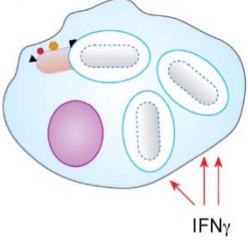
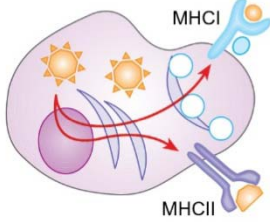
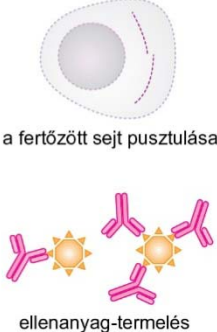
paraziták (többsejtű) ellen

komplement, falósejtek  
IgE, ADCC

INTRACELLULÁRIS PATOGÉNEK		A VÉDEKEZÉS ELEMEI
<p><b>citoplazmában</b></p> 	<p>pl. vírusok, <i>Chlamydia spp.</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, protozoa, <i>Plasmodium</i>, <i>Rickettsia spp.</i> stb.</p>	<p><i>veleszületett:</i> -NK-sejtek -aktivált makrofágok (IFN<math>\gamma</math>)</p> <p><i>adaptív:</i> -Tc-sejtek -ADCC</p>
<p><b>vezikulumokban</b></p> 	<p>pl. <i>Mycobaktériumok</i>, <i>Salmonella typhimurium</i>, <i>Leishmania spp.</i>, <i>Listeria spp.</i>, <i>Trypanosoma spp.</i>, <i>Yersinia pestis</i>, <i>Histoplasma</i>, <i>Legionella pneumophila</i> stb.</p>	<p><i>veleszületett:</i> -NK-sejtek -aktivált makrofágok (IFN<math>\gamma</math>)</p> <p><i>adaptív:</i> -Th1-sejtek által aktivált makrofágok (IFN<math>\gamma</math>)</p>

## 17.4. ábra

A kórokozó tulajdonságai meghatározzák az antigénprezentáció módját és az adaptív immunválasz fő mechanizmusait

a patogén típusa	az antigén bemutatása	a folyamat eredménye
<p>extracelluláris (parazita, baktérium)</p> 	<p>patogén lebontása: savas vezikulumokban</p> <p>peptidok kötődése: MHCII-molekulákhoz</p> <p>prezentáció: CD4+ T-sejteknek</p> <p><b>Th2</b></p>	<p>ellenanyag-termelés</p> 
<p>extracelluláris (gomba, baktérium)</p> 	<p>patogén lebontása: savas vezikulumokban</p> <p>peptidok kötődése: MHCII-molekulákhoz</p> <p>prezentáció: CD4+ T-sejteknek</p> <p><b>Th17</b></p>	<p>neutrofil toborzás, aktiváció, gyulladás</p> 
<p>intravezikuláris</p> 	<p>patogén lebontása: savas vezikulumokban</p> <p>peptidok kötődése: MHCII-molekulákhoz</p> <p>prezentáció: CD4+ T-sejteknek</p> <p><b>Th1</b></p>	<p>a baktérium vagy parazita elpusztítása a vezikulumban</p> 
<p>citoszolikus</p> 	<p>patogén lebontása: a citoplazmában</p> <p>peptidok kötődése: MHCI-molekulákhoz MHCII-molekulákhoz</p> <p>prezentáció: CD8+ T-sejteknek CD4+ T-sejteknek</p> <p><b>Tc, Th1, Th2</b></p>	<p>a fertőzött sejt pusztulása</p>  <p>ellenanyag-termelés</p>

# Patogének menekülése az immunrendszer elől

- tok, sejtfal etc. (fizikai barrier), spóráképzés
- egyes fehérjék megkötése: pl. albumin, fibrinogén  
– az antigén-felszín maszkírozása
- ellenanyag megkötése (e.g. protein A révén)
- fagocitózis gátlása
- fagoszóma és lizoszóma fúziójának gátlása (gátlódik az antigén feldolgozása és bemutatása)
- a gazdaszervezet komplementgátló molekuláinak megkötése, vagy komplementgátló molekulák v. komplementfehérjéket hasító enzimek termelése
- gyulladáisos folyamatok gátlása
- az antigénjeik megváltoztatása

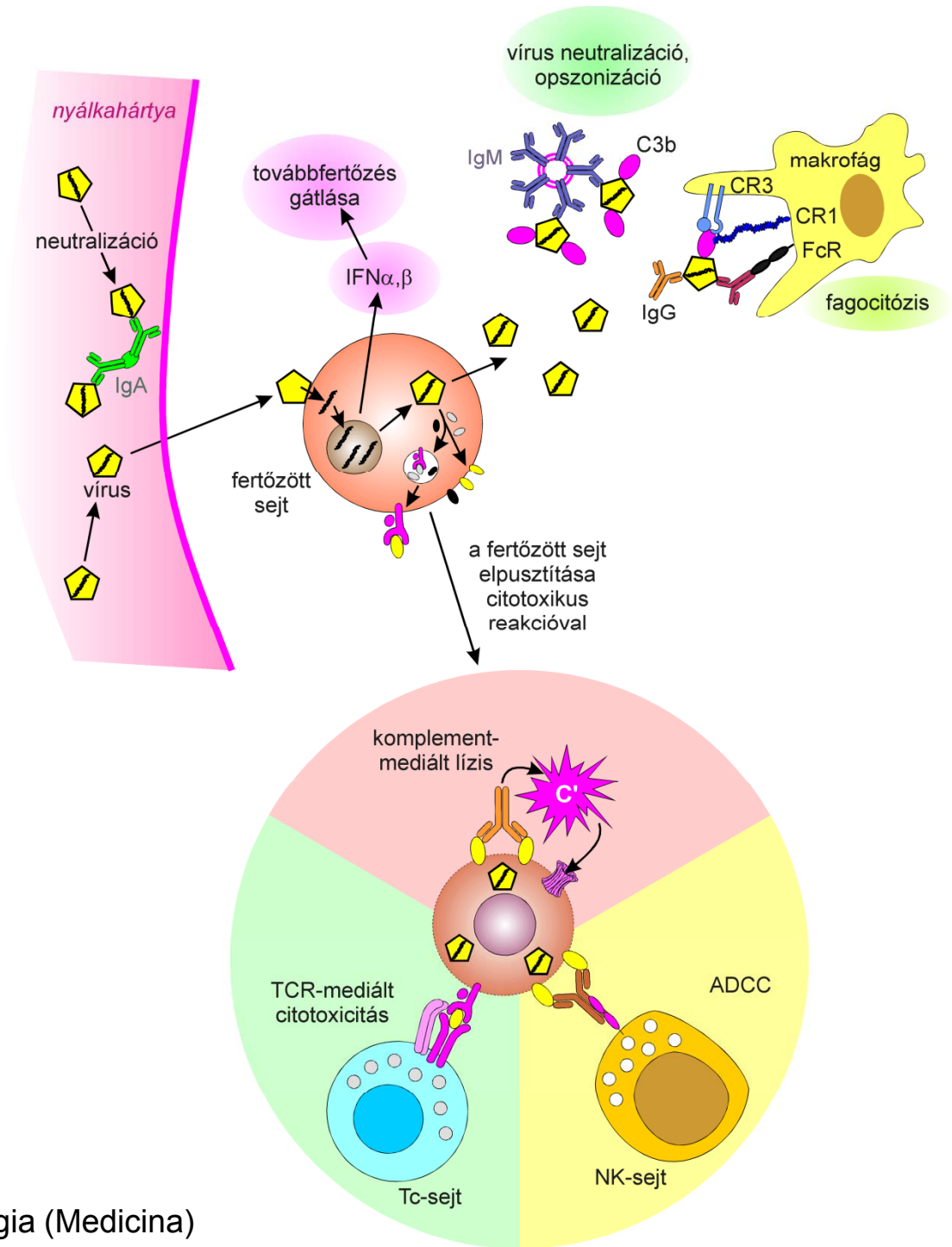
# Vírusok

***csak a gazdasejten belül képesek szaporodni***

**természetes immunválasz:**

- *IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  termelése* - antivirális állapot alakul ki a fertőzött sejt körüli sejtekben
- *NK-sejtek* - a vírussal fertőzött sejtek oldódását okozzák
- *a komplementrendszer aktiválódása*
- *a fagocitasejtek funkciója*

# Vírusfertőzések során kialakuló immunválasz



17.3. táblázat. Vírusok célsejtekhez való kötődésében szerepet játszó molekulák

Vírus	Receptor/Molekula	Célsejtek
EBV	CD21 (CR2)	B-limfocita
HIV	CD4, kemokinreceptorok	Th-sejt, monocita, makrofág
Influenzavírus	szialsav	Légutak hámsejtjei
Kanyaróvírus	CD46 (MCP)	Számos sejt
Rhinovírus	ICAM-1	Felső légutak hámsejtjei
Polióvírus	Polióvírus receptor (Ig-szuperfamilia)	Neuron
Veszétségvírus	Acetilcolin receptor	Idegsejt
HSV 1	Fibroblaszt növekedési hormon receptor	Idegszövet, fibroblaszt



## **Szezonális influenza**

- A, B és C típus; A-nak több altípusa
- Felnőttek 5-10%-a, gyermekek 20-30%-a érintett évente
- Évente 3-5 millió súlyos megbetegedés, ebből 250-500 ezer haláleset

## **Madárinfluenza**

- A(H5N1): 1997-ben Hongkongban először
- A(H7N9): 2013 Sanghai (egyelőre csak Kína, néhány eset)
- Fertőzött szárnyasokkal való érintkezés révén kapható el
- Súlyosabb lefolyás

Madár H9, és sertés H1 és H3 influenza vírusok is okoztak már humán fertőzést.

## **Human Immunodeficiency Virus (HIV)**

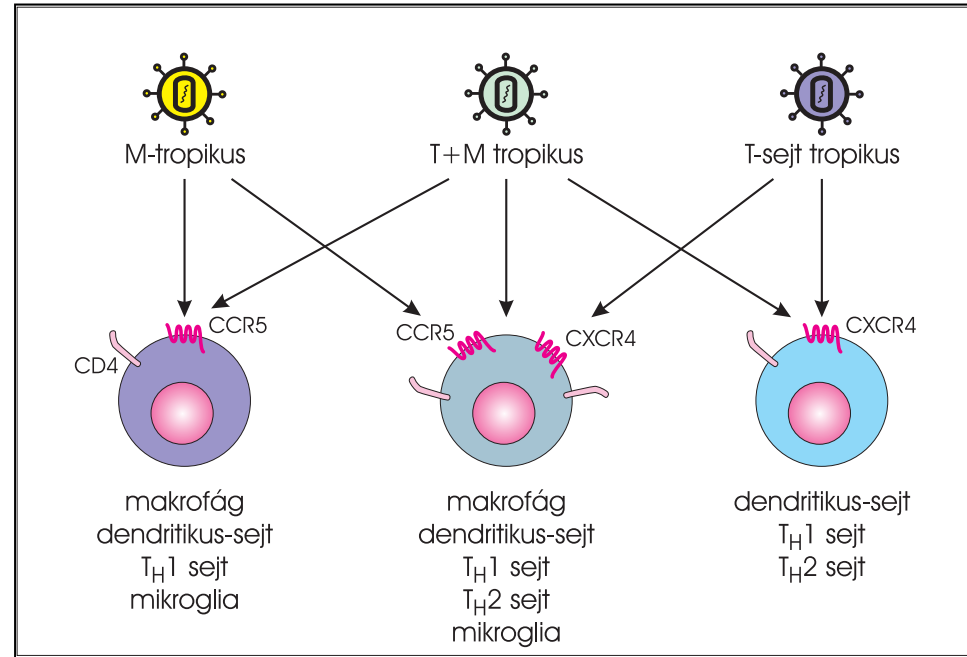
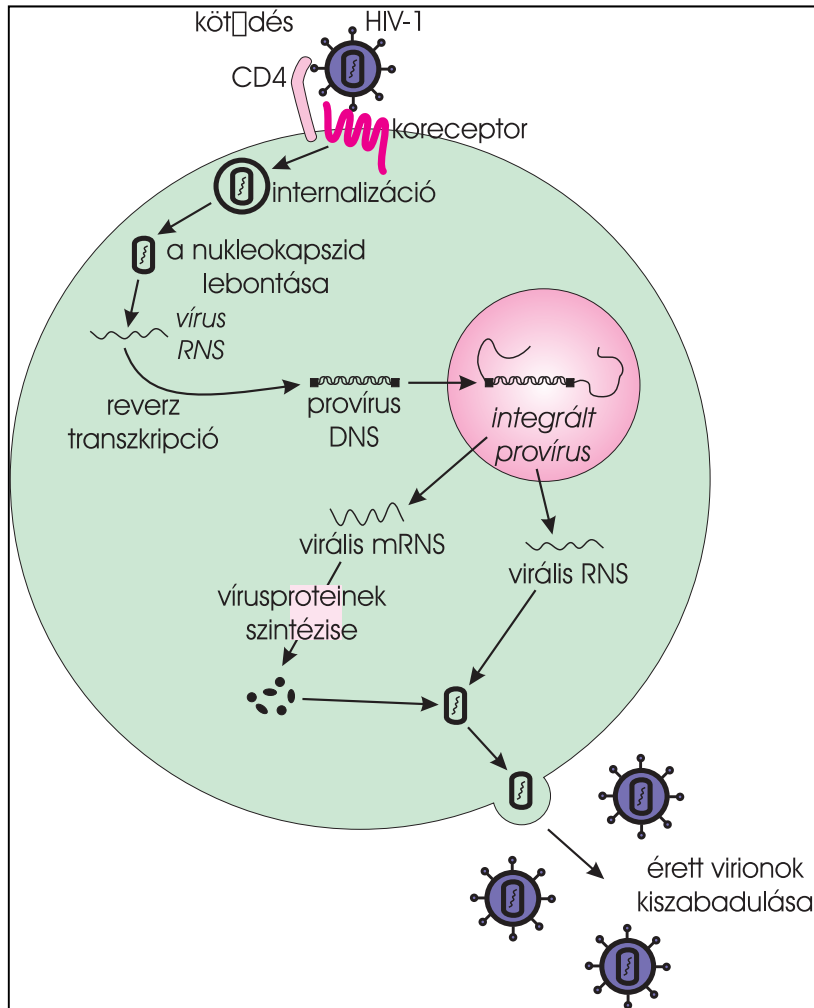
– 2008: Nobel-díj, Françoise Barré-Sinoussi and Luc Montagnier

- az immunrendszert támadja
- ~ 75 millió fertőzött a járvány kezdete óta
- ~ 36 millió halott eddig
- ~ 35 millióan éltek HIV-fertőzéssel 2012-ben
- Sub-Saharan Africa: az összes HIV-fertőzött 71%-a itt él, minden 20. felnőtt fertőzött

## **Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)**

- 2-15 év alatt fejlődik ki
- antiretrovirális terápia (ART)

# A HIV fertőzés mechanizmusa



# HIV/AIDS: Magyarországi helyzet 2014.

HIV/AIDS – MAGYARORSZÁG, 2015. szeptember 30.

A regisztrált HIV-fertőzött személyek nemenkénti megoszlása

a verifikálás éve szerint

Év	Férfi	Nő	Ismeretlen	Összesen
1985-2009	1343	224	204	1771
2010	142	9	31	182
2011	122	12	28	162
2012	186	14	19	219
2013	191	17	32	240
2014	213	20	38	271
2015. I-III. n.év	142	22	37	201
<b>Összesen</b>	<b>2339</b>	<b>318</b>	<b>389</b>	<b>3046</b>

A regisztrált HIV-fertőzött személyek rizikócsoportok szerinti megoszlása

Év	Rizikócsoportok								
	Homo/ biszexuális	Hetero- szexuális	Hemofília	Transzfúziós recipiens	Intravénás kábitószere- lélvező	Nosocomialis	Maternalis	Ismeretlen	Összesen
<b>1985-2009</b>	942	303	32**	23**	22**	16**	9	424	1771
<b>2010</b>	126	18	0	0	0	0	0	38	182
<b>2011</b>	106	19	0	2*	0	0	0	35	162
<b>2012</b>	149	24	0	1*	0	0	1	44	219
<b>2013</b>	163	24	0	0	1*	0	1	51	240
<b>2014</b>	173	28	0	0	1	0	1	68	271
<b>2015. I-III. n.év</b>	88	19	0	0	2	0	1	91	201
<b>Együtt</b>	<b>1747</b>	<b>435</b>	<b>32**</b>	<b>26**</b>	<b>26**</b>	<b>16*</b>	<b>13</b>	<b>751</b>	<b>3046</b>

\* Importált esetek

\*\* Importált esetekkel együtt

Forrás: Epiinfo 2015/47. (Országos Epidemiológiai Központ)

### Az AIDS-betegek rizikócsoportok szerinti megoszlása

Év	Rizikócsoportok								
	Homo/ biszexuális	Hetero- szexuális	Hemofiliás	Transzfúziós recipiens	Intravénás kábitószer- élvező	Nosocomialis	Maternalis	Ismeretlen	Összesen
<b>1986-2009</b>	400	113	20	14**	6**	8*	3	31	595
<b>2010</b>	23	4	0	0	0	0	0	1	28
<b>2011</b>	24	7	0	0	0	0	0	1	32
<b>2012</b>	37	6	0	0	0	0	1	4	48
<b>2013</b>	30	10	0	0	0	0	0	2	42
<b>2014</b>	37	12	0	0	0	0	0	2	51
<b>2015. I-III. n.év</b>	28	7	0	0	2	0	1	0	38
<b>Együtt</b>	<b>579</b>	<b>159</b>	<b>20</b>	<b>14**</b>	<b>8**</b>	<b>8*</b>	<b>5</b>	<b>41</b>	<b>834</b>

Év = az AIDS-megbetegedés éve

\*Importált esetek

\*\*Importált esetekkel együtt

Forrás: Epiinfo 2015/47. (Országos Epidemiológiai Központ)

## Hepatitis B vírus

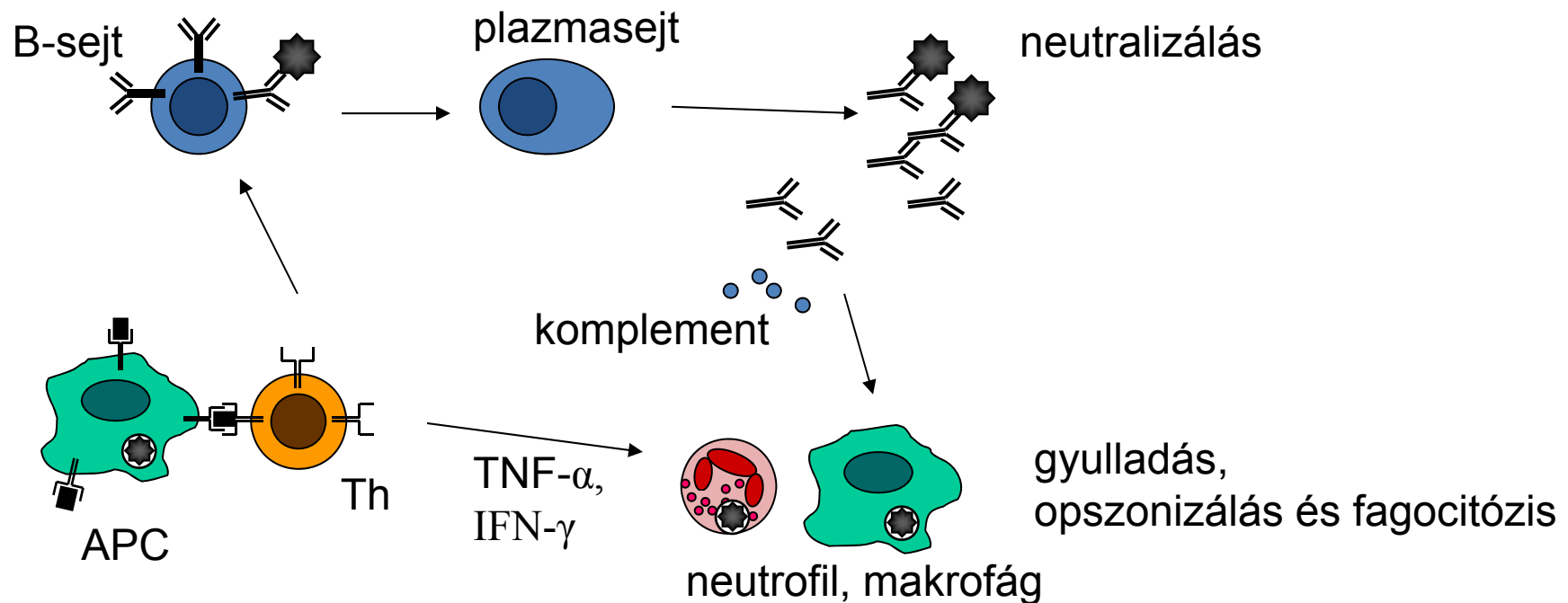
- akut vagy krónikus májbetegséget (gyulladást) okozhat
- májcirrózist és májrákot okozhat
- fertőzött egyén vérével, testnedveivel való kontaktussal juthat át
- > 240 millió embernek van krónikus (hosszantartó) hepatitis B fertőzése
- évente kb. 600 000 ember hal meg hepatitis B fertőzés következtében
- fontos foglalkozási kockázati tényező egészségügyi dolgozóknál
- oltással nagy hatékonysággal (95%) megelőzhető (1982 óta)
- az első rákellenes védőoltás

# Extracelluláris baktériumok

sejtközötti térben és hámokon (epitéliumon)

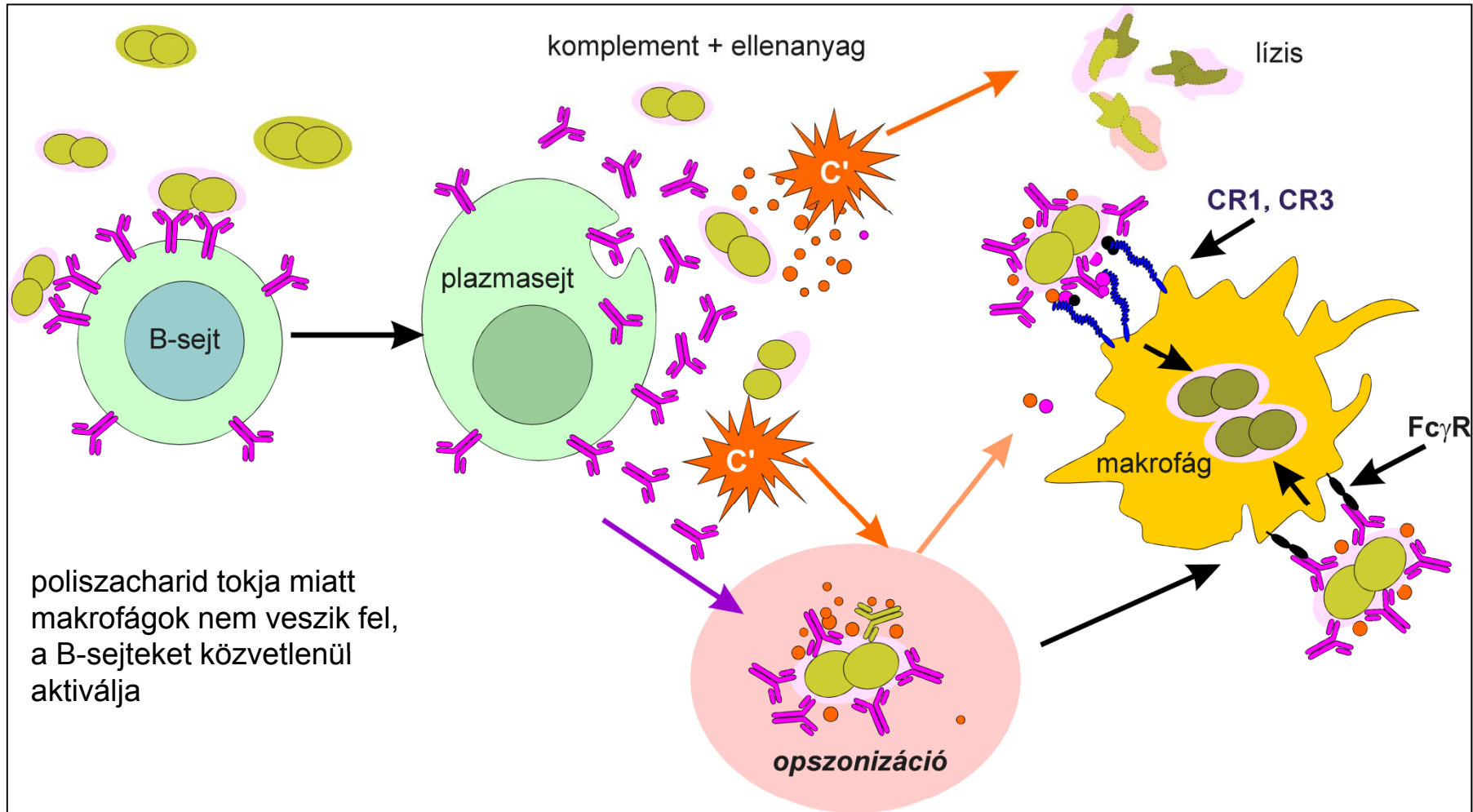
pl. *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Meningococcus*, *Borrelia*

- gyulladásos folyamatok elindítása révén szövetkárosodást okozhatnak
- toxinokat termelve károsíthatják a sejteket



# *Pneumococcus* ellen kialakuló immunválasz

*Streptococcus pneumoniae* - Gram-pozitív baktérium





# Intracelluláris baktériumok

***A gazdaszervezet sejtjein belül élőködnek →  
az ellenanyagok és a komplementrendszer által többnyire  
elérhetetlenek***

***az endo- és a lizoszómákban, citoszolban telepsznek meg:***

- *Mycobacterium tuberculosis* – alveoláris makrofágban
- *Mycobacterium leprae*, *Listeria monocytogenes*  
– bél epitélisejtjeiben, alveoláris makrofágokban
- *Chlamydia trachomatis*  
– urogenitális traktus, szem oszlopos epitélisejtjeiben
- *Salmonella typhi* – bél epitélisejtjeiben

## Intracelluláris baktérium ellen kialakuló válasz

*Listeria monocytogenes* (Gram+) monociták, granulociták vezikulumaiban, citoplazmában él és szaporodik

### listeriosis -

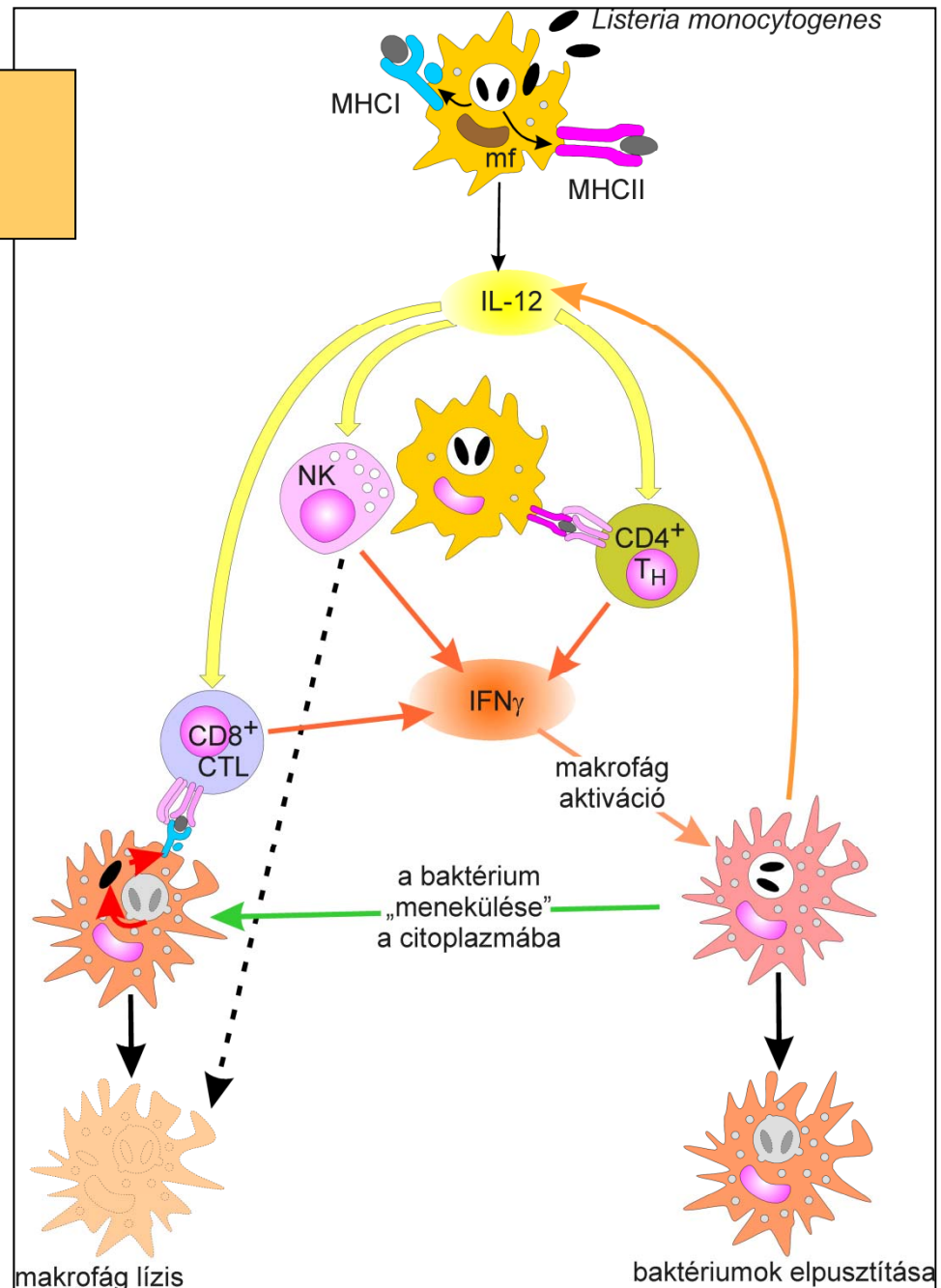
gennyes agyhártyagyulladás  
spontán abortuszt okozhat  
(placentán átjuthat)

### IL-12

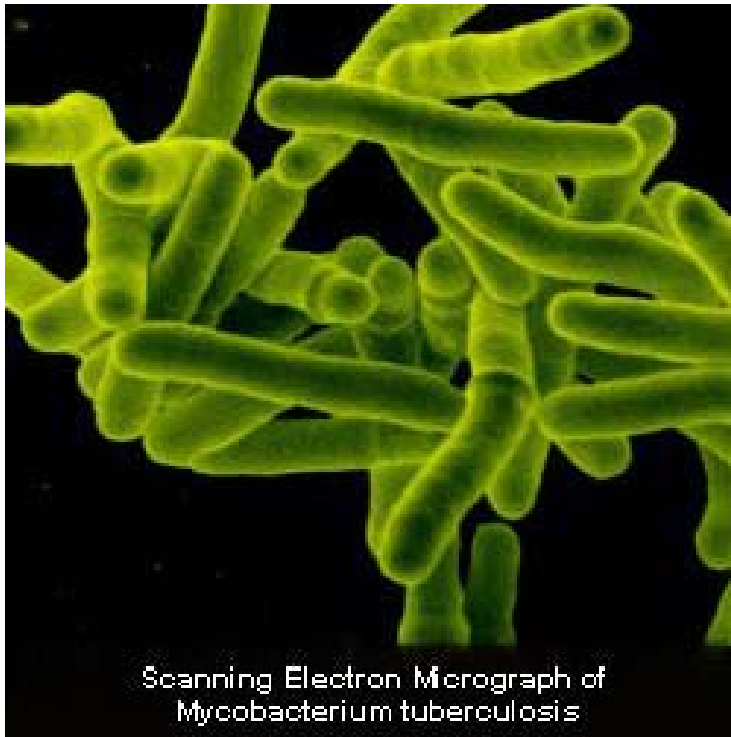
aktiválja Th, a Tc és az NK sejteket

### IFN $\gamma$

makrofág aktiválás



# TBC



Scanning Electron Micrograph of  
*Mycobacterium tuberculosis*

***Mycobacterium tuberculosis***  
Gram-pozitív, aerob baktérium



- „gümőkór” (tuberculum=gümő)
- első fertőzésre utaló jelek: ókori Egyiptomban
- 1800-as évek vége – Magyarország, a „nyomor betegsége” – morbus hungaricus

# Tuberkulózis - TBC

- 1882 Robert Koch  
azonosította a TBC okozóját: *Mycobacterium tuberculosis*  
1905: Nobel-díj
- 1906 – *Mycobacterium bovis* bacillust tartalmazó  
BCG vakcina (bacillus Calmette-Guerin)
- kombinált antibiotikumos kezeléssel gyógyítható: rifampicin  
és isoniazid (6 -12 hónap)
- kb. 2 milliárd ember fertőzött – zömük (még) nem beteg
- 2013-ban 9 millió új beteg (ebből 1,1 millió HIV-pozitív)
- 2012-ben 1,5 millió beteg halt meg (360 000 HIV-pozitív)
- a megbetegedések 95%-a fejlődő országokban

## Granuloma szerkezete

*Mycobacterium tuberculosis* fertőzés esetén

A gazdasejt komponenseinek szervezett kölcsönhatása hozza létre:

**CD4+ és CD8+ T sejtek, makrofágok** és ezek effektor-molekulái:

iNOS

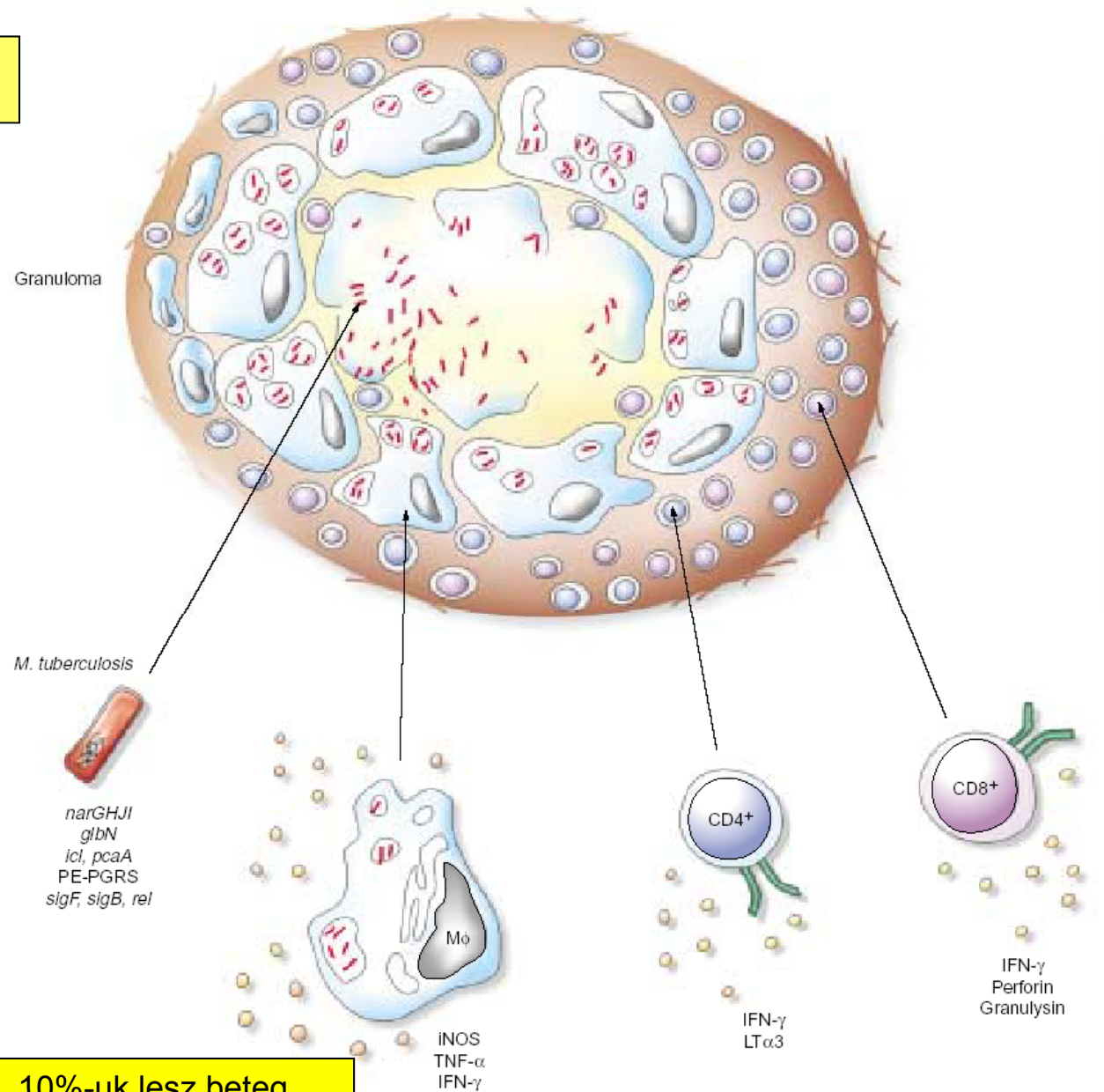
TNF- $\alpha$

IFN- $\gamma$

Limfotoxin- $\alpha 3$

perforin

granulizin



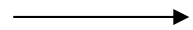
Current Opinion in Immunology

- TBC: a népesség 1/3-a fertőzött, kb. 10%-uk lesz beteg
- évente kb. tízmillió fertőzött, másfélmillió meghal
- látens fertőzöttekben a baktérium a granulómákban re-aktiválódhat

# Gombák

Sok gombafaj - Kevés gomba okoz súlyos fertőzést.

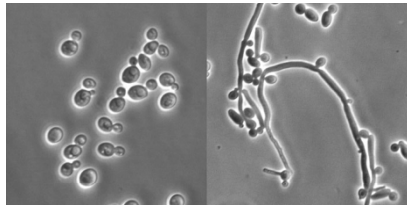
*Trichophyton*



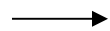
haj, köröm,  
bőr gombásodása



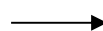
*Candida albicans*



[www.digitalapoptosis.com](http://www.digitalapoptosis.com)



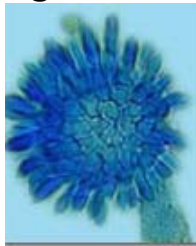
candidiasis



Pl.: nemi szervek  
gombás fertőzése,  
szájpenész,  
körmögomba.



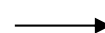
*Aspergillus fumigatus*



[www.aspergillus.org.uk](http://www.aspergillus.org.uk)



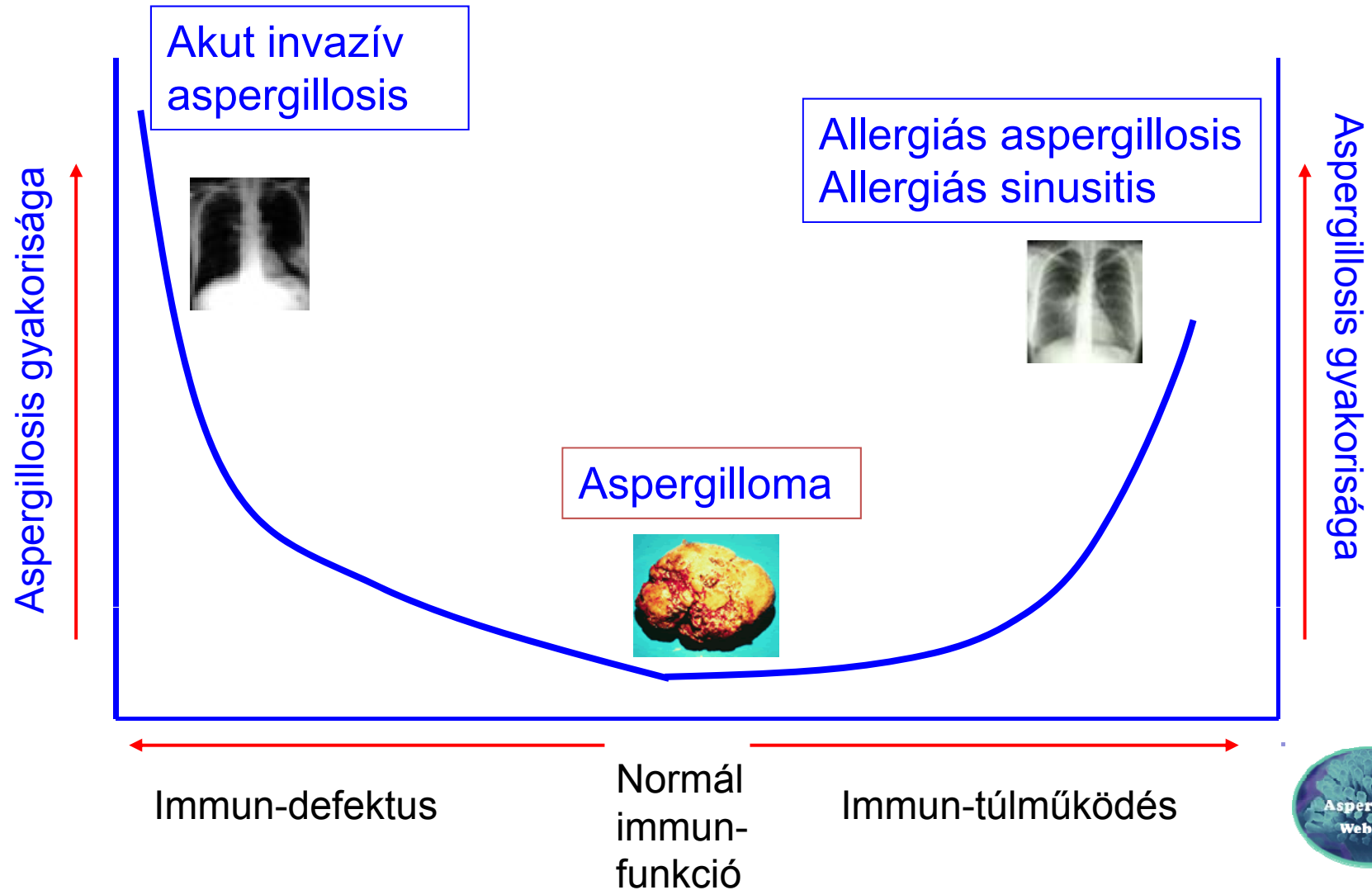
aspergillosis



Pl.: invazív aspergillosis,  
krónikus tüdőaspergillosis,  
allergiás aspergillosis,  
aspergilloma, etc.



# pl. *Aspergillus* és a gazdaszervezet



# Védelem *Aspergillus fumigatus* ellen

## **tüdő alveoláris makrofágok:**

- bekebelezik és elpusztítják a belélegzett konídiumokat

## **neutrofil granulociták:**

- a fertőzés helyére toborzódnak
- fonalak támadása (oxidatív mechanizmusok, granulomok kiürítése)

## **dendritikus sejtek:**

- a tüdő DC-k bekebelezik a gombát
- a nyirokcsomóba vándorolnak, ott T-sejt választ indukálnak



# Védelem *Candida albicans* ellen

## **epitélsejtek:**

- *Candida* felismerése a bőrön, nyálkahártyán

## **neutrofil granulociták:**

- a fertőzés helyére toborzódnak, a fő fagociták
- élesztő és fonalas formát pusztítják a szövetekben, vérben

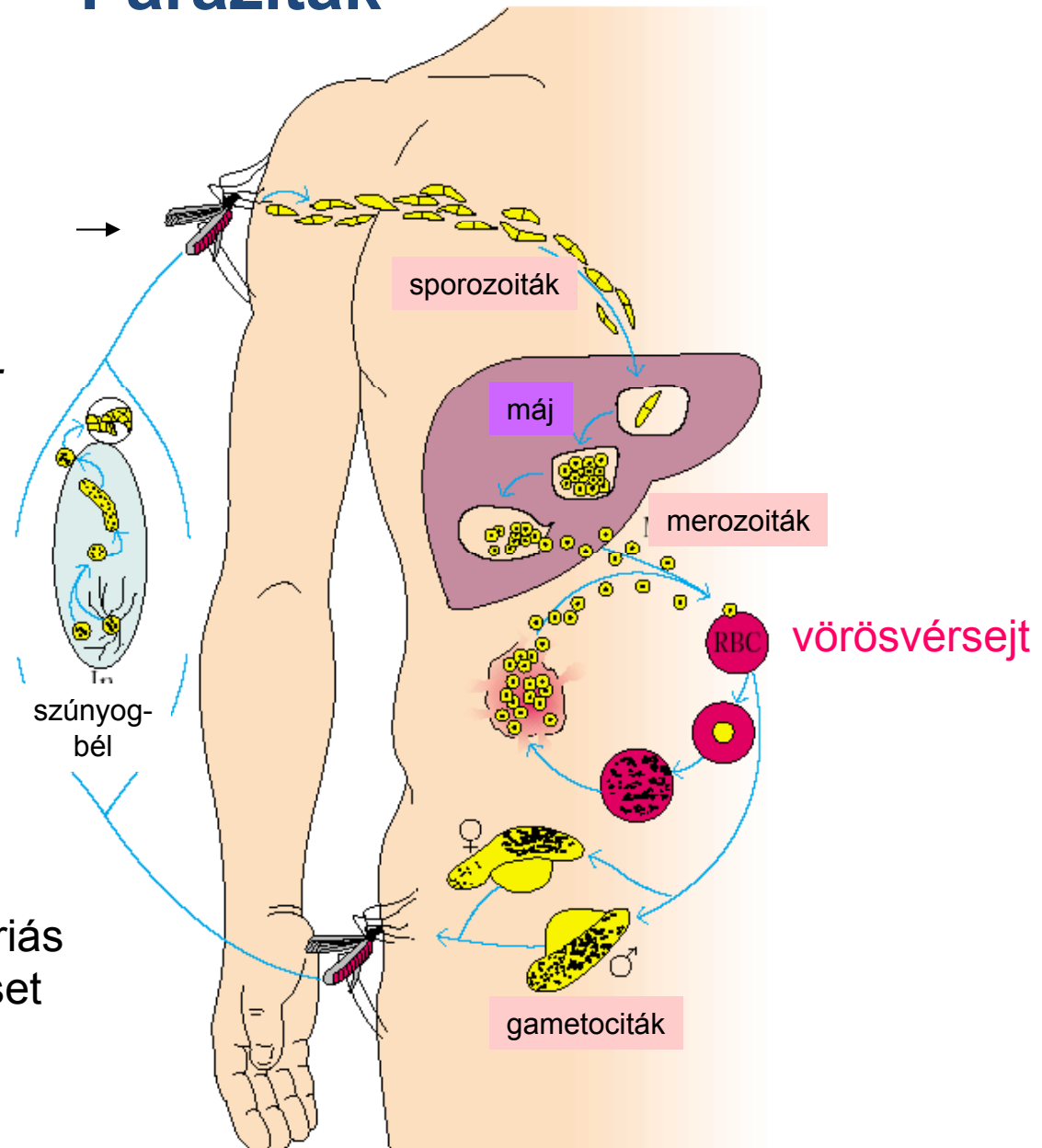
## **dendritikus sejtek:**

- a bél DC-i fagocitálják a gombát,
- bemutatják az antigéneket, helyi és szisztémás T-sejt választ indukálnak

# Paraziták

egysejtű eukarióták, pl.

- malária: *Plasmodium ssp.*
- álmokór: *Trypanosoma ssp.*
- leishmóniázis: *Leishmania ssp.*



2012-ben kb. 207 millió maláriás fertőzés, kb. 627 ezer haláleset

(forrás: WHO)

# Paraziták

többsejtű férgek, pl.

- galandférgesség (*Cestoda*)
- orsóférgesség (*Ascaris*) - > 1 milliárd ember fertőzött
- izomférgesség (*Trichinella*)
- **filáriás megbetegedések:**  
8 fonálféreg ismert, ami emberben megbetegedést okozhat



A WHO zászlaja

*Oncocherca volvulus* – folyami vakság okozója  
légycsípéssel terjed,  
a szem szaruhártyájának krónikus gyulladása  
szöveti vastagodáshoz, végül vaksághoz vezet  
(kb. félmillióan vakok emiatt)  
- a vakság 4. leggyakoribb oka

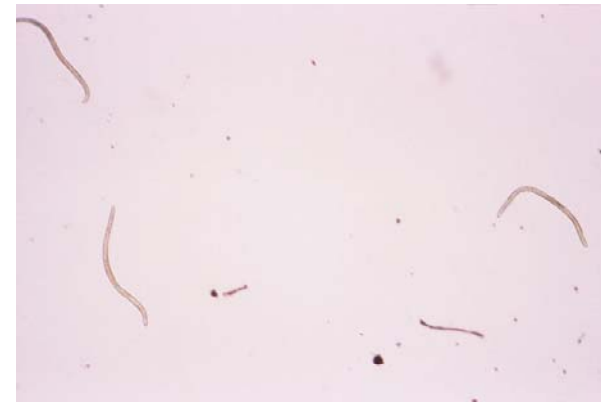


Image credit: CDC/Ladene Newton (PHIL #4637), 1975.



*Wuchereria bancrofti* (fonálféreg)

[http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/images/ParasiteImages/A-F/Filariasis/Wuchereria\\_bancrofti\\_1\\_DPDX.JPG](http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/images/ParasiteImages/A-F/Filariasis/Wuchereria_bancrofti_1_DPDX.JPG)

### **„elefantiázis“**



#### *limfatikus filáriák:*

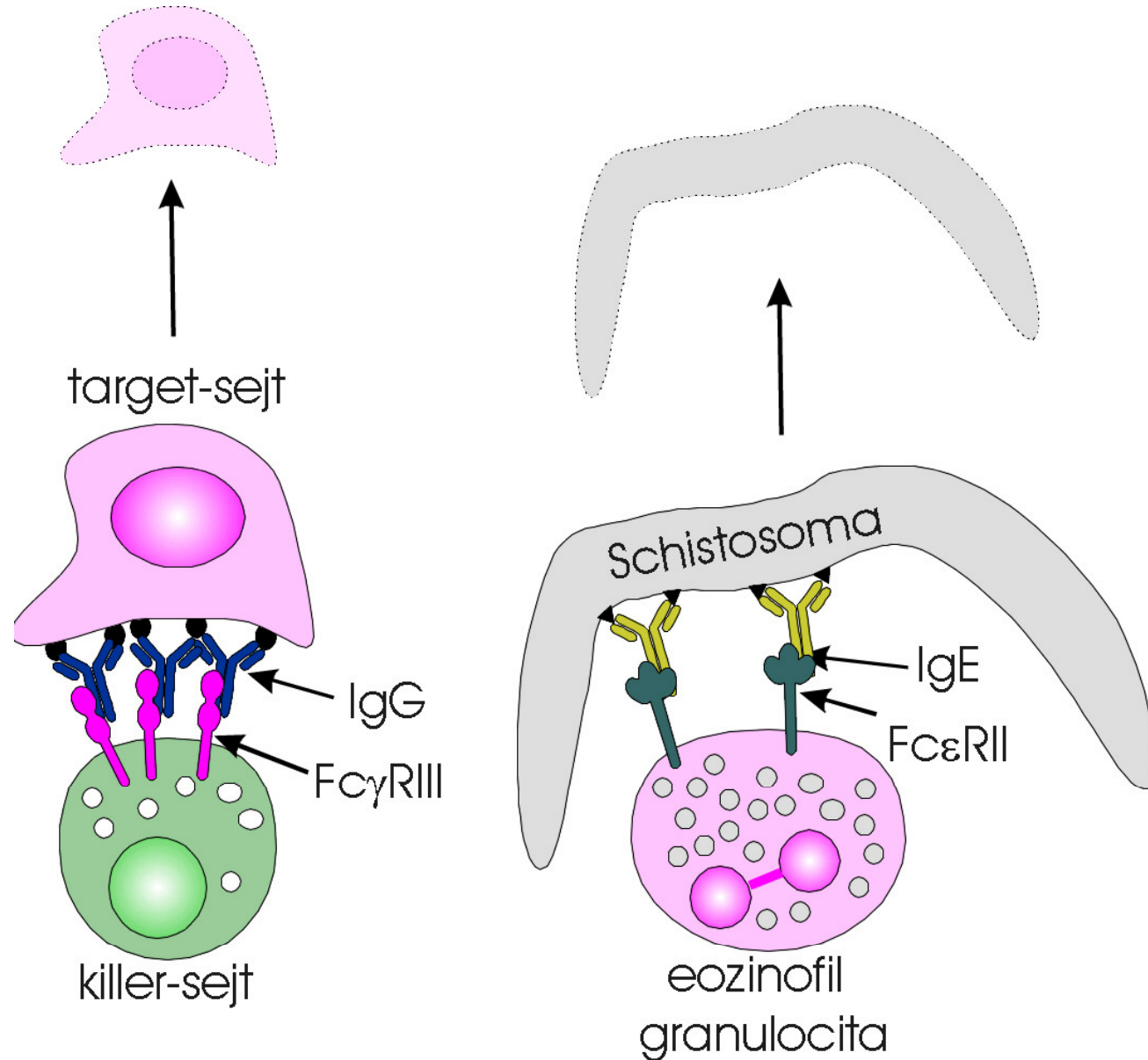
- 90%-ban *Wuchereria bancrofti* okozza, a nyirokrendszeret foglalják el
- >120 millió fertőzött, 73 országban endémiás, 1,4 milliárd embert veszélyeztet
- 2011: 538 millióan kaptak megelőző kezelést (2000-2012: 4,4 milliárd adag gyógyszer)

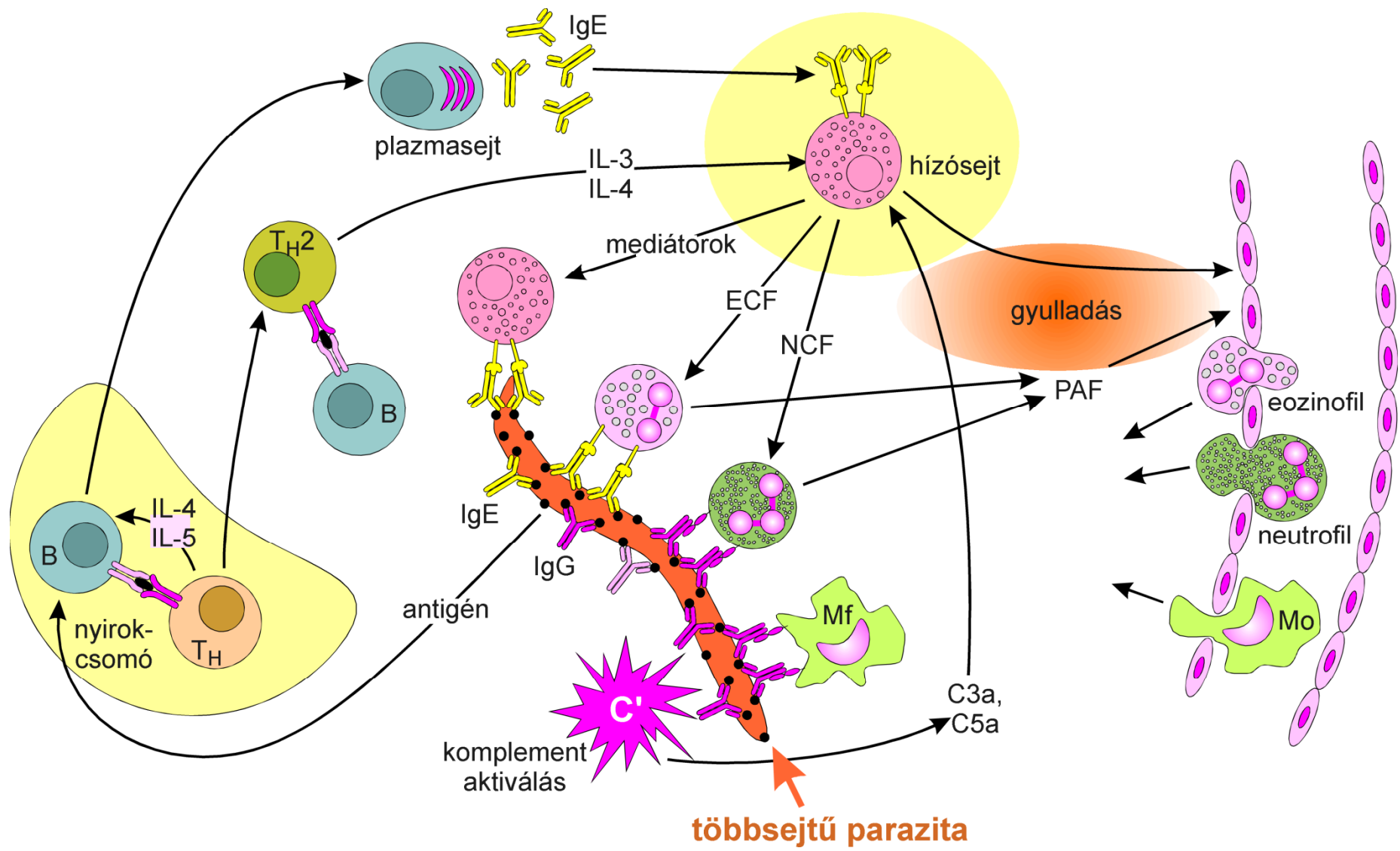


Centers for Disease Control and Prevention's  
Public Health Image Library (PHIL),  
identification number **#373**

# IgG és IgE közvetített ADCC (ellenanyagfüggő sejt citotoxicitás) analógia

analógia





# Bejelentett fertőző megbetegedések és halálozások Magyarországon 2013-ban

Bejelentett szexuális úton terjedő fertőző betegségek  
Magyarország, 2009-2013

Betegség	2009	2010	2011	2012	2013
Syphilis	490	505	565	621	629
Gonorrhoea	872	1 170	1 369	1 487	1 526
Lymphogranuloma venereum, ulcus molle, granuloma inguinale	-	-	-	1*	2**
Acut urogenitalis chlamydiasis	711	710	858	1 060	1 130

\* import eset

\*\* import esettel együtt

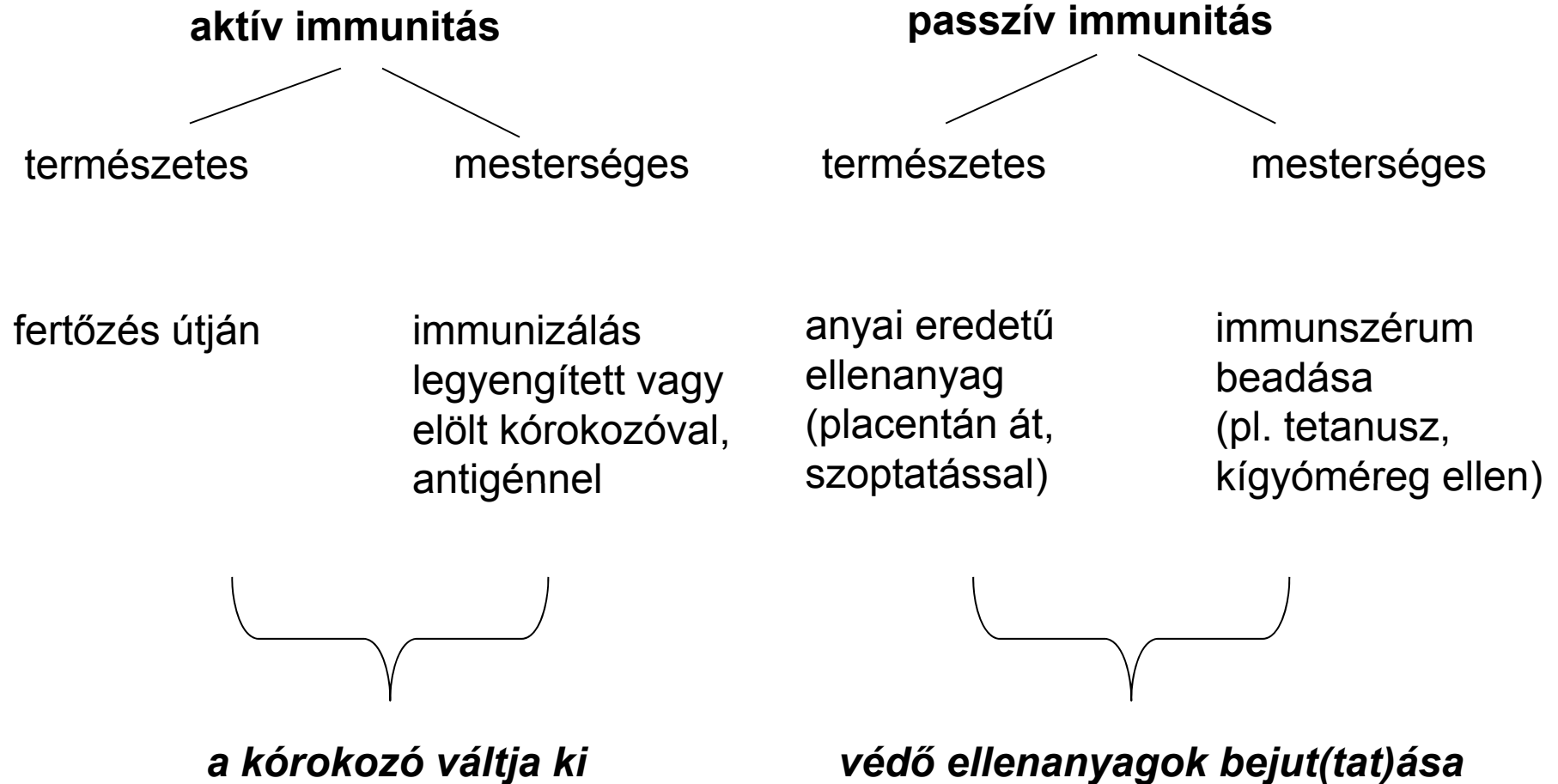
Betegség	Megbetegedés	Halálozás
Salmonellosis	5122	6
Patogén E.coli	34	1
Rotavírus-gastroenteritis	4804	0
Hepatitis A *	1132	0
Hepatitis B	62	1
AIDS	42	7
Scarlatina	2339	0
Varicella	34598	0
Morbilli *	1	0
Rubeola	0	0
Kullancsencephalitis *	53	0
Lyme-kór *	1124	0
Tetanus	2	1
Pertussis	20	0
Legionellosis	29	7
Meningitis (különféle kórok.) *	286	63
Listeriosis	24	8

\* Importált esetekkel együtt  
 Forrás: www.oek.hu



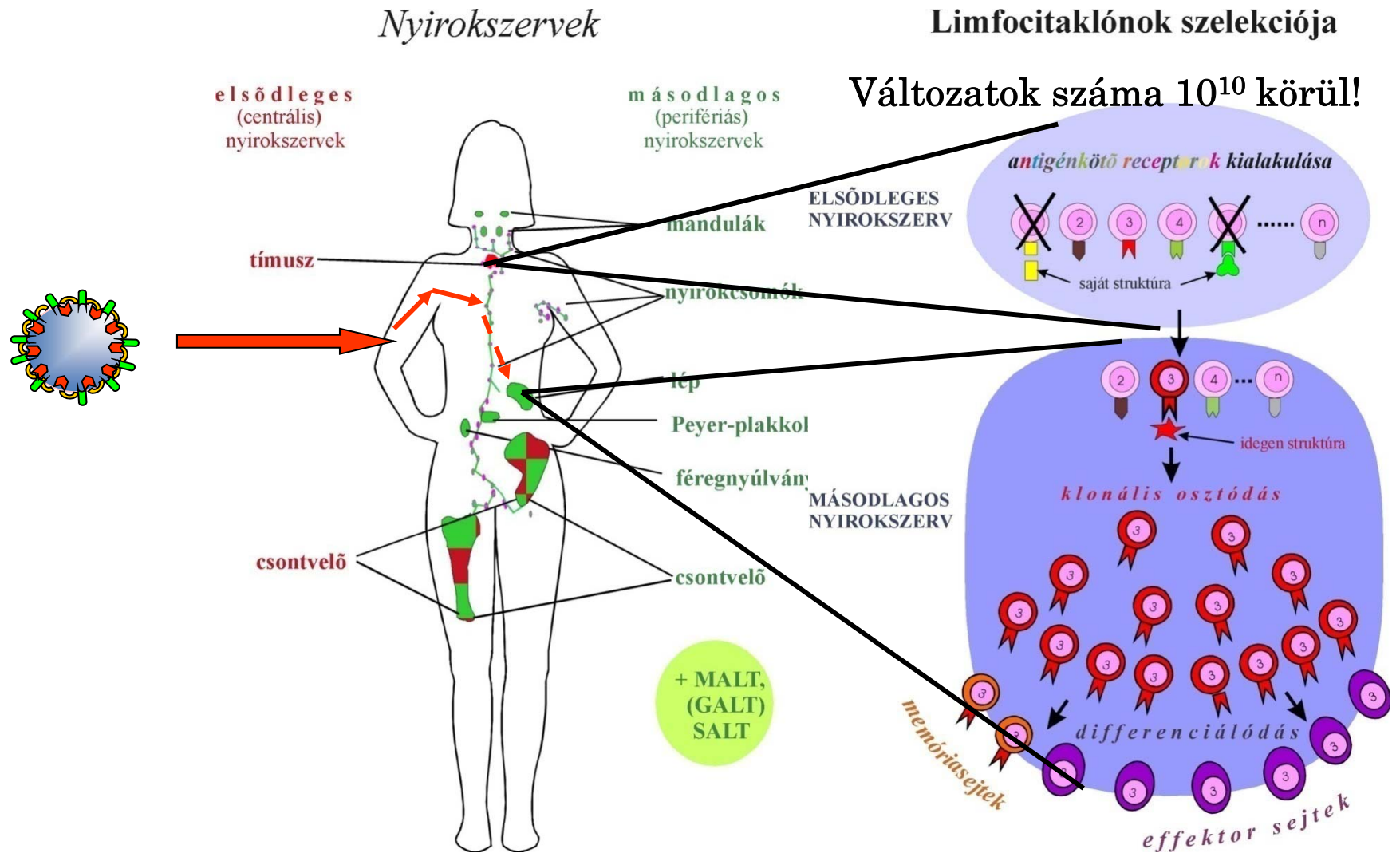
# Vakcináció

# Immunitás (védettség) kialakulása



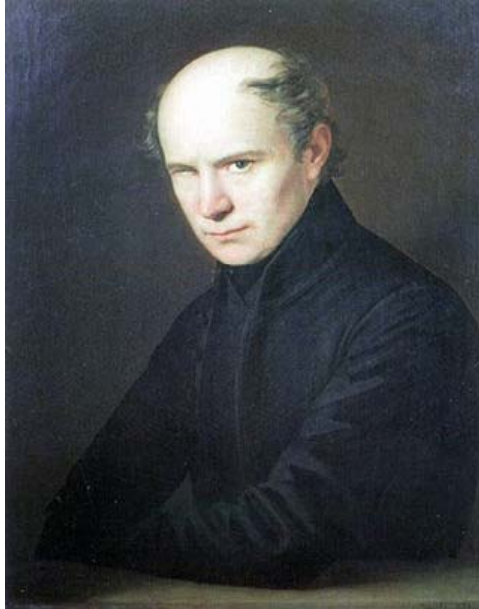


# Az adaptív immunválasz



Az antigént felismerő limfociták felszaporodása ( $2^{14}$ !)

# Variola - himlő



Fertőzött gyermek  
(Banglades, 1973)

© CDC/James Hicks



Ali Maow Maalin  
(Szomália, 1977)

- az utolsó természetes úton  
történt fertőzés

1978: az utolsó haláleset (Janet Parker, Birmingham)



# Védőoltások

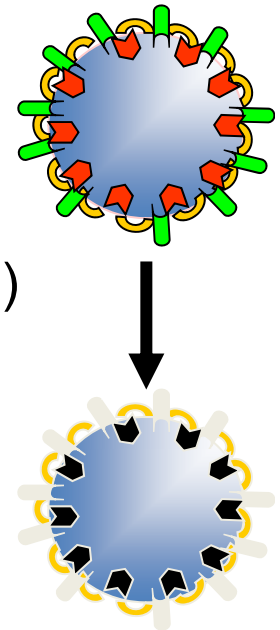
"A gyerekek fele 8 éves kora előtt meghal. Ez a természet rendje. Minek ezt bolygatni?" Rousseau

- megfigyelés: a tehénhimlővel fertőzött fejőnők védettek a himlővel szemben
- Edward Jenner 1796
- Tehénhimlő vírus >> vaccinia vírus (1939, Downey)



# Legyengített kórokozók

- *Mycobacterium tuberculosis* var. Bovis Calmette-Guérin (BCG)
- **orális poliovírus (OPV, Sabin csepp),**  
kanyaró (morbilli),  
mumpsz,  
rózsahimlő (rubeola)  
bárányhimlő (varicella) vírusok  
influenza (spray)
- Veszély: kórokozó „feléledhet” (reaktiválódhat)
- Előny: másokat is beolthat (OPV)



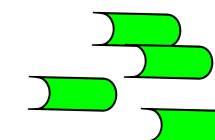
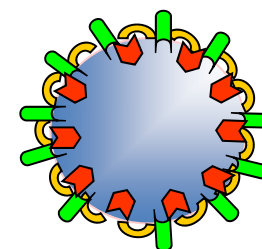
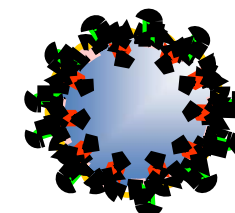
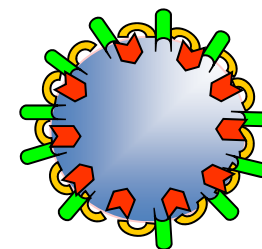
## Elölt/inaktivált kórokozók

- *Bordetella pertussis* 2006 előtt  
*Salmonella typhi*
- inaktivált poliovírus (Salk-vakcina)  
hepatitis A  
influenza (teljes vírus vagy roncsolt)  
kullancs encephalitis vírusai

## Kórokozó komponensek

### Alegység vakcinák

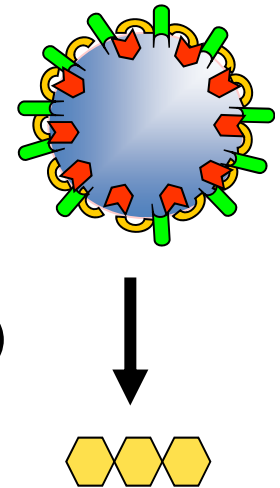
- Kórokozó eredetű fehérjék:  
hatástalanított toxinok = toxoidok
  - diftéria toxoid
  - tetanusz toxoid
  - acelluláris pertussis
- Hepatitis B felszíni antigén (HBsAg)  
influenza hemagglutinin és neuraminidáz





# Konjugált vakcinák

- Haemophilus Influenzae B, Neisseria meningitidis (meningococcus), Streptococcus pneumoniae (pneumococcus)



Agyhártyagyulladás, tüdőgyulladás, szepszis

Szénhidrát burok (tisztított poliszacharid)

- csak B-limfocitákat aktivál

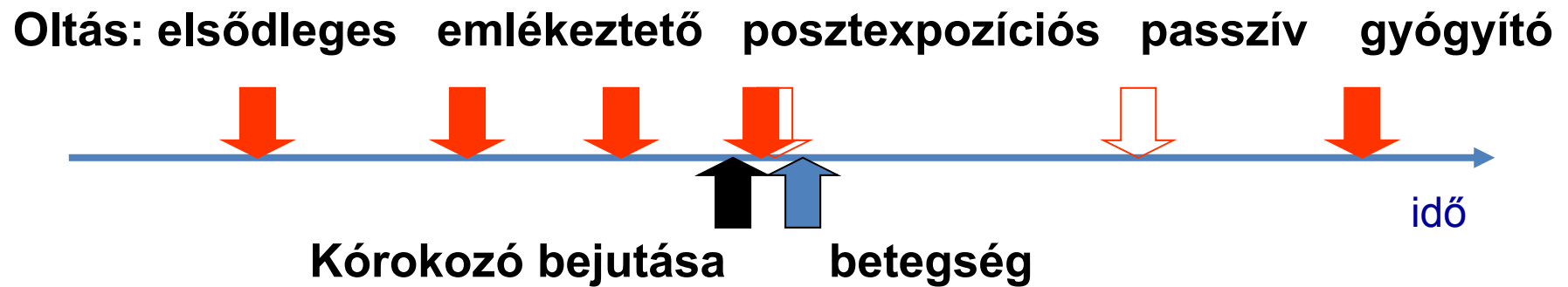
- nem alakul ki memória

! Két éves kor alatt hiányzik a válaszképesség (TI válasz nincs)

Szállító fehérjéhez kötve hatékonyabb immunválasz (T-sejtek is aktiválódnak)

# Oltások típusai

Immunológiai memória = védőhatás





Epidemiológiai Információs Hetilap

AZ ORSZÁGOS EPIDEMIOLÓGIAI KÖZPONT

### MÓDSZERTANI LEVELE

A 2013. ÉVI VÉDŐOLTÁSOKRÓL

### V. A 2013. ÉVI OLTÁSI NAPTÁR

#### Folyamatos oltások

Oltás		Életkor	Megjegyzés
Kötelező	Önkéntes		
BCG		0-4 hét	általában szülészeti intézményben
DTPa + IPV + Hib	PCV-13	2 hónap	
DTPa + IPV + Hib		3 hónap	
DTPa + IPV + Hib	PCV-13	4 hónap	
MMR	PCV-13	15 hónap	
DTPa + IPV + Hib		18 hónap	
DTPa + IPV		6 év	

#### Kampányoltások

MMR revakcináció	11 év	szeptember hónapban az általános iskolák VI. osztályában (6. évfolyamot végzők)
dTap emlékeztető oltás	11 év	október hónapban az általános iskolák VI. osztályában (6. évfolyamot végzők)
Hepatitis B	13 év	Az I. oltás szeptember hónapban az általános iskolák VII. osztályában (7. évfolyamot végzők)

\*Az oltások végzésénél elsősorban nem az életkor, hanem az iskolai osztályok az irányadók

BCG = Bacillus Calmette-Guérin/tuberculosis elleni oltóanyag

DTPa = diftéria-tetanusz-accelluláris pertussis komponenseket tartalmazó oltóanyag

Hib = Haemophilus influenzae b elleni oltóanyag

IPV = inaktívált poliovírus vakcina

PCV-13 = 13-valens konjugált pneumococcus vakcina

MMR = morbilli-mumpsz-rubeola elleni vakcina

dTap = diftéria-tetanusz-accelluláris pertussis komponenseket tartalmazó oltóanyag újraoltás céljára

#### VIII. MUNKAKÖRÖKHÖZ KAPCSOLÓDÓ VÉDŐOLTÁSOK

**Hastífusz : csatornamunkások, mélyépítők**

**Kullancsencephalitis: erdészek**

**Hepatitis B: egészségügyi dolgozók**

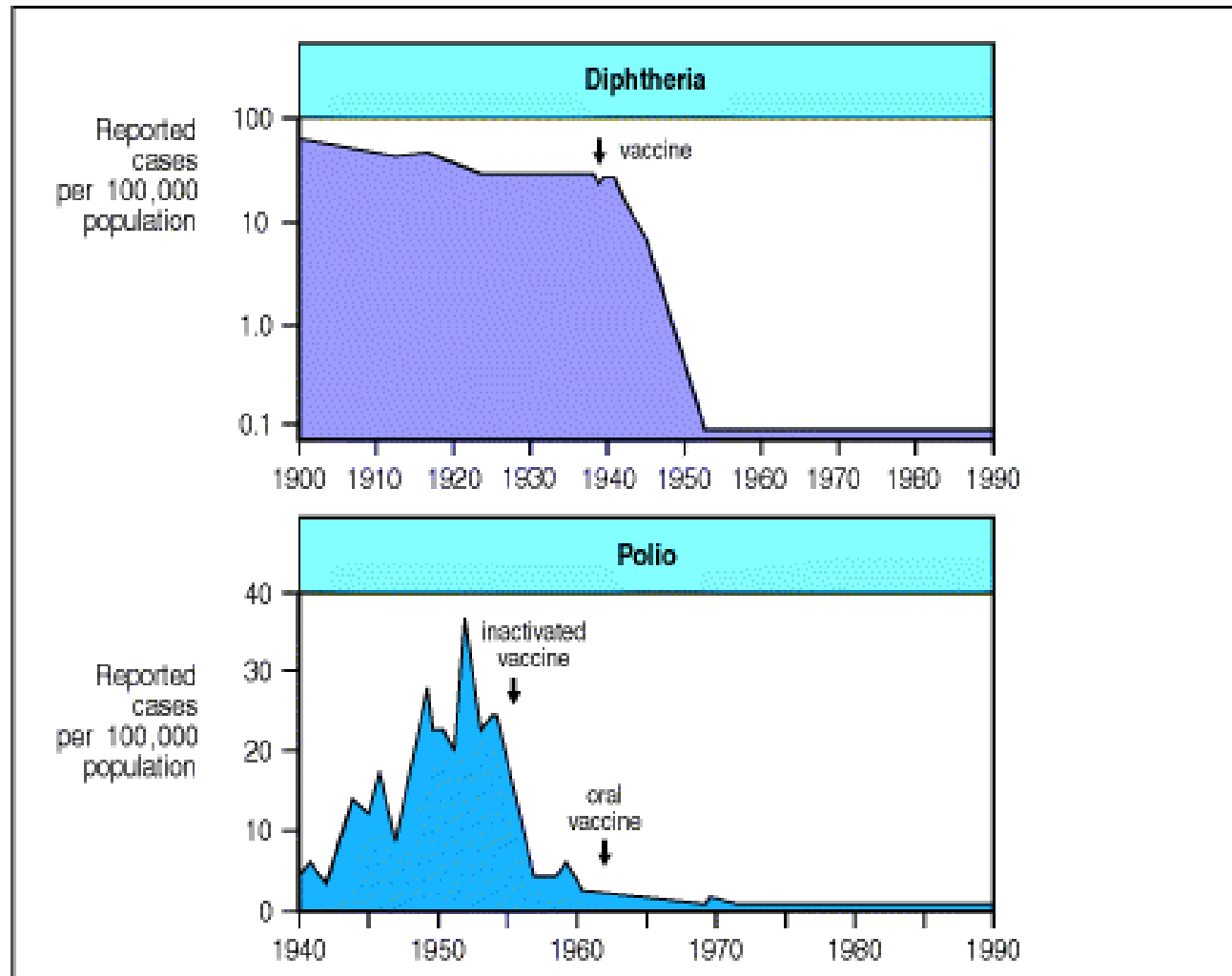
**Veszettség: állatorvosok, vadászok, erdészek stb.**

#### X. A KÜLFÖLDI UTAKKAL KAPCSOLATOS VÉDŐOLTÁSOK

**Sárgaláz, veszettség, hepatitis A, hastífusz stb.**

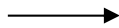
- Évente kb. 2 millió oltást végeznek Magyarországon
- Az oltást követő nemkívánatos eseményeket (OKNE) jelenteni kell !
- Az oltást követő **leggyakoribb helyi és általános reakciók** (az oltás helyén jelentkező fájdalom, duzzanat, bőrpír, hőemelkedés vagy láz, a rossz közérzet vagy az ingerlékenység) általában spontán, kezelés nélkül megszűnnek. **Enyhe oltási reakció:** minden, néhány nap alatt elmúló oltást követő esemény, ami nem minősül súlyosnak és nem okoz maradandó károsodást.
- Az oltásnak tulajdonítható **súlyos reakciók** igen ritkák és általában eredményesen kezelhetők. **Súlyos oltási reakció:** halállal végződő vagy a beteg kórházi ápolását szükségessé tevő oltást követő nemkívánatos esemény. (Mindен, az oltást követő 1 hónapon belüli elhalálozást be kell jelenteni és ki kell vizsgálni.)
- Oltási balesetek, oltástechnikai hibák (dózis, beadás módja, sterilitás, oltóanyag szállításával és tárolásával összefüggő hibák stb.)

# Sikeres vakcinációs kampányok



# Eradikáció: egy kórokozó kiirtása

Védelem az egyénben



védelem a népességben

1980

WHO: himlőmentes a Föld



Következő cél :

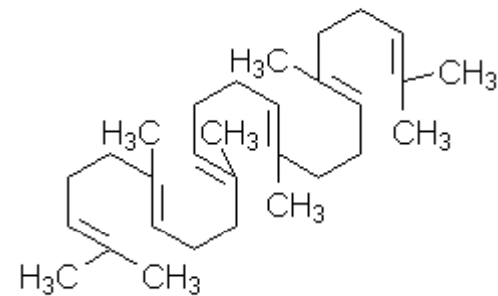
járványos gyermekbénulás (poliomyelitis) vírus eradikáció

2002: Európa poliomentes

2015-re kanyaró, rubeola eliminálása a cél

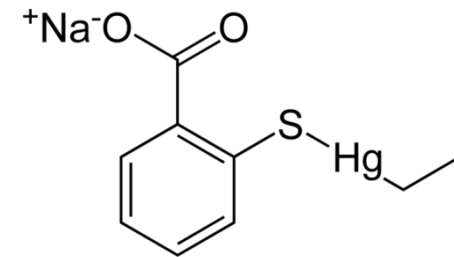
# Adjuvászok

- Emberi alkalmazásra
  - MF59C.1 : olajos emulzió egy természetes membránalkotóból (squalene)
  - AS03 : olajos emulzió squalene + tocopherol
  - Alumínium foszfát, hidroxid ( $\text{AlPO}_4$ ,  $\text{Al}(\text{OH})_3$  )



# Adalékanyagok, hordozók

- Thiomersal : tartósítószer (25-50 µg/ adag) nátrium etil-mercuri-tioszalicilát  
lebomlik > szerves és szervetlen  
forma > kiürül



- Például tojásfehérje : gyártásból eredő szennyeződés
- Sók, detergensek

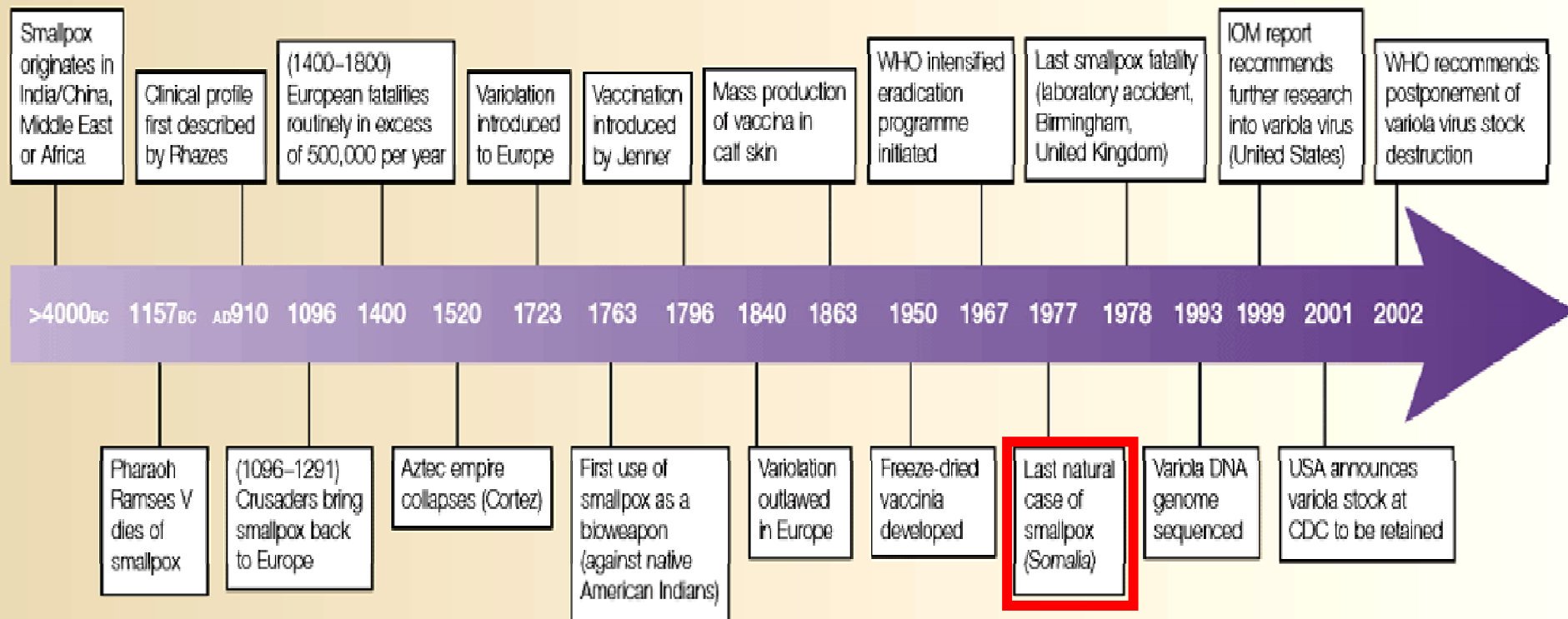


# Oltóanyagok hatásainak vizsgálata

- Szerológiai vizsgálatok - immunogenitás  
szeroprotekció  
szerokonverzió  
titer növekedés
- Sejtes vizsgálatok
- Klinikai-epidemiológiai vizsgálatok  
biztonságosság  
hatékonyság  
mellékhatások : rövid- és hosszútávú  
rizikó/haszon mérlegelése

# A feketehimlő története

## Timeline | History of smallpox



CDC, Centers for Disease Control; IOM, Institute of Medicine; WHO, World Health Organization.

# Saját sikerük áldozatai a védőoltások

