# Fertőzés-immunológia

(Fülöp A. K.)

## Tartalom

* Nem immunológiai védekező mechanizmusok
* Immunológiai védekező mechanizmusok
	+ Általános sajátosságok
	+ Immunválasz extracelluláris patogének ellen
	+ Immunválasz intracelluláris patogének ellen
		- Vezikuláris és/vagy citoszol
* A fertőzés kimutatása
	+ - Antigének immunológiai alapú detektálása
		- Antitestek kimutatási lehetőségei

## Bevezetés

A fertőzés-immunológia jelentőségét az adja, hogy ha befolyásolni akarjuk a fertőző ágensekre adott immunválaszt, ismernünk kell annak mechanizmusait.

A fertőzések kimutatására szolgáló immunológiai módszerek a legelterjedtebbek a rutin diagnosztikában, bár manapság megfigyelhető a molekuláris genetikai módszerek térhódítása.

## Nem immunológia védekezés

A kórokozók behatolását és elszaporodását nem csak immunológiai mechanizmusok gátolják, hanem a szervezet különböző fizikai és kémiai barrierjei is, melyek közül a hámszöveteknek és termékeiknek van fontos szerepük.

|  |  |
| --- | --- |
| Mechanikus | Szoros illeszkedés (z. occludens), folyadék áramoltatás (cilia). |
| Kémiai | Bontó enzimek: lizozim (verejték), pepszin (gyomor), antibakteriális peptidek: defenzinek (bőr). Alacsony pH (gyomor). |
| Mikrobiológiai | Kompetíció, sejtfal komponensek kemotaktikus hatása. |

## Immunológiai védekező mechanizmusok

Az immunológiai védekező mechanizmusok sajátossága, hogy kombinálódnak a természetes és szerzett immunválasz elemei (lásd a tankönyvben és az előadásokon.)

Az, hogy ezen elemek közül melyiknek milyen súlya van az egyes kórokozók elleni védelemben, azt nagymértékben befolyásolja a kórokozók típusa és elérhetősége, azaz a szervezeten belüli lokalizációjuk.

A továbbiakban a patogének elleni immunválaszt az alábbi csoportosításban tárgyaljuk:

* Vírusok
* Baktériumok
* Gombák
* Paraziták (eukarióta patogének)

 Itt kell megjegyezni, hogy az ökológiában és az immunológiában a parazita kifejezés más-más értelemben használatos. Az immunológiában az eukarióta kórokozókat (férgeket, egysejtűeket) nevezzük parazitának.

A mikróbák lokalizációjuk szerint:

* Extracelluláris
* Intracelluláris
	+ Vezikuláris (Lizoszóma – endoszóma)
	+ Citoszol

Természetesen ugyanaz a kórokozó többféle kompartmentumban is előfordulhat. A intracelluláris lokalizáció jó menedéket nyújt a patogéneknek, így ezeket az immunválasz nem tudja eliminálni és krónikus fertőzéseket okozhatnak (pl. TBC). Ez esetben az immunrendszer megpróbálja elhatárolni a fertőzött sejteket (granulóma és fibrózis alakul ki).

**Példák a kórokozók típusaira**

|  |
| --- |
| **Patogén csoportok** |
| **Lokalizáció** | **Példa** | **Betegség** |
| **Extarcelluláris baktériumok, paraziták, gombák** | Sterptococcus pneumoniaeTrypanosoma brucei | TüdőgyulladásÁlomkór |
| **Intracelluláris baktériumok, paraziták** | Mycobacterium lepreaPalsmodium falciparum | LepraMalária |
| **Vírusok (intracelluláris)** | Influenza Varicella | InfuenzaBárányhimlő |
| **Extracelluláris férgek** | AscarisSchisostoma | AscariasisSchisostomiasis |

A patogének jellemző lokalizációja befolyásolja az antigénprezentáció módját, célsejtjét és a hatékony effektor mechanizmusokat.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **A patogén típusa** | **Antigén feldolgozás, bemutatás** | **A folyamat eredménye** |
| Extracelluláris | lebontás lizoszómábanMHC IITh2 | Ellenanyag termelés |
| Intravezikuláris | lebontás lizoszómábanMHC IITh1 | A fagocita aktiválása és a patogén pusztulása vezikulumban. |
| Citoszólikus | lebontás proteaszómábanMHC I (MHC II) CTL, (Th1) | CTL, NK aktiválódásA célsejt elpusztítása |

### Hatékony effektor mechanizmusok extracelluláris kórokozók ellen

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Természetes immunitás | Adaptív immunitás |
| Extracelluláris (baktériumok) | KomplementFagocitózis | Antitestek (IgM, IgG, IgA) |
| Extracelluláris (paraziták) | KomplementFagocitózis | Antitestek (IgE)ADCC |
| Intravezikuláris (bakt.) | IFNγ aktivált makrofág | Th1 |
| Citoszolikus (círusok, bakt.) | IFNα, IFNβNKmakrofág | CTL anitestekADCC |

## A fertőzések kimutatása

A fertőzések kimutatás sokszor a korokozó kimutatását jelenti mikrobiológiai, enzimológiai vagy molekuláris genetikai módszerekkel.

Itt csak az immunológia illetve az immunválasszal kapcsolatos módszereket említjük, illetve részletesebben azokat tárgyaljuk, amelyek más gyakorlatokon nem szerepeltek.

### A fertőzés indirekt kimutatása

* Láz, Vérsüllyedés (VS, WE(stergreen)
	+ Ezek a szisztémás akutfázis reakció következményei (lásd tankönyv és előadás) nem specifikusak a fertőzésre, nem fertőzéses eredetű gyulladásnál is jelentkeznek.
* C-reaktív protein (CRP)
	+ Egy máj által termelt plazmafehérje, egyike a hepatikus akutfázis fehérjéknek (lásd tankönyv és előadás), melynek szintje gyulladás, de főleg bakteriális és gombafertőzés, ill. tumor esetén emelkedik, tehát ez sem specifikus a fertőzésre. Ugyanakkor ez, és az előző paraméterek mérése felhasználható az antibiotikum terápia hatásosságának a követésére.
* Prokalcitonin (ProCT, PCT)
	+ Alapállapotba a pajzsmirigy C-sejtek termelik, de súlyos bakt. gomba és parazita fertőzés (szepszis) extra-tyreoid eredetű is megjelenik nagy mennyiségben. Vírusfertőzés, nem fertőzéses ill. kisebb lokális gyulladásban, autoimmun betegségekben nem vagy alig emelkedik
* sTRAM-1 (TRIF, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1)
	+ Monocita/makrofág és neutrofil eredetű, bakteriális és gombafertőzés esetén emelkedett.
* Antitest szerológia (szerológia: a testfolyadékokban található antitestek és más immunológia anyagok kimutatására szolgál): Ebben az esetben a fertőző ágensek ellen termelődött antitesteket mutatják (ezek korábbi, gyógyult fertőzés esetén is jelen lehetnek).
* Celluláris immunválasz kimutatása
	+ Tuberkulin próba (Lásd Hiperszenzitivitás gyakorlaton)

Mielőtt rátérnék az antitestek kimutatására, lássuk, milyen immunológiai alapú módszerekkel lehet magukat az antigéneket detektálni.

### Antigének kimutatási lehetőségei

* Latex agglutináció
* Immuno blot / Western blot
* Lateral flow gyorstesz
* Immuncitokémia
* Hemagglutináció (HA teszt)

#### Latex agglutináció

A specifiukus antitestekkel fedett latex szemcséket keverik a mintával (szérum, vízelet, cerebrospinális folyadék). Ha a minta tartalmazza az antigént, a latex szemcsék összecsapódnak.

Alkalmazzák rubella vírus, rheumatoid faktor, Rickettsia, cryptococcus . Hátránya, hogyha az antigén immunkomplexek formájában van jelen álnegatív eredményt adhat.



#### Hemagglutináció (HA, hemagglutination assay)

Az inflenza vírusok burka hemagglutinint (HA) tartalmaz, mely a sejmembrán (vvt-k) sziálsavjaihoz (NANA) kötődik és összecsapja azokat. Ezt a jelenséget hemagglutinációnak nevezik és a vírusok gyors (30 perc inkubáció) kimutatására használják.

A vvt-k, melyeket nem csapnak össze a vírusok a kémcső vagy a *microtiter plate* lyukainak aljára süllyednek.

### Antitetsek kimutatása

* Hemagglutináció gátlás (HI)
* ELISA (lásd korábbi gyakorlaton)
* Vírus neutralizáció
* Komplement fixáció (lásd korábbi gyakorlaton)

Egyes fenti módszerek technikai részletei más gyakorlatokon szerepeltek, azokkal itt nem foglakozunk.

#### Hemagglutináció gátlása (HI, hemagglutination inhibition assay)

Ez a hemagllutináci esszéhez hasonló, de itt a vírus ellenes antitesteket mérik. Tehát állandó vírus antigén koncentrációt alkalmaznak, és antitestek koncentrációját, vagy a szérum hígítását változtatják.

Ha a szérumban vírus ellenes antitestek vannak, akkor azok gátolni fogják a hemagglutinációt. A szérum azon legnagyobb hígítását, mely még gátolja az agglutinációt **HI titernek** nevezzük.

#### Vírus neutralizációs teszt

Az intracelluláris kórokozóknak határozott szövetspecifitása van, csak meghatározott sejttípusokat képesek fertőzni (a részleteket lásd a tankönyvben ill. előadáson).

A HeLa sejtvonal (lásd korábbi gyakorlaton) sejtjeit képes megfertőzni a poliovírus (gyermekbénulás). Ha a sejteket kristályibolyával festik, akkor az csak az élő sejteket festi meg, a vírus által elpusztított sejteket nem. Ha olyan szérummal egészítik ki a táptalajt, amely vírus ellenes antitesteket tartalmaz, akkor az gátolni fogja a vírusfertőzést, így a sejtek lízisét. **Neutralizációs titernek** nevezik annak a legnagyobb szérumhígításnak a reciprokát, amely még gátolja a fertőzést.

### A tananyag elsajátításhoz felhasználható irodalom

* Tankönyv
	+ Falus A., Buzás E., Rajnavölgyi É.: Az immunológia alapjai, Semmelweis Kiadó, 2007.
		- 13.4.,
		- 14.5-6.,
		- 14.14-15,
		- 14.17.,
		- 14.22. fejezetek.