

# Immunológia alapjai

13. előadás:

Immunológiai memória kialakulása

Primer és szekunder immunválasz összehasonlítása

Kellermayer Zoltán

# Immunológiai memória

- Adott antigénnel való ismételt találkozás során gyorsabb és nagyobb immunválasz
- Adaptív immunválasz része
- T- (CD4+ és CD8+) és B-sejtek is részt vesznek benne

# 1. Memória T-sejtek

# Memória T-sejtek kialakulása

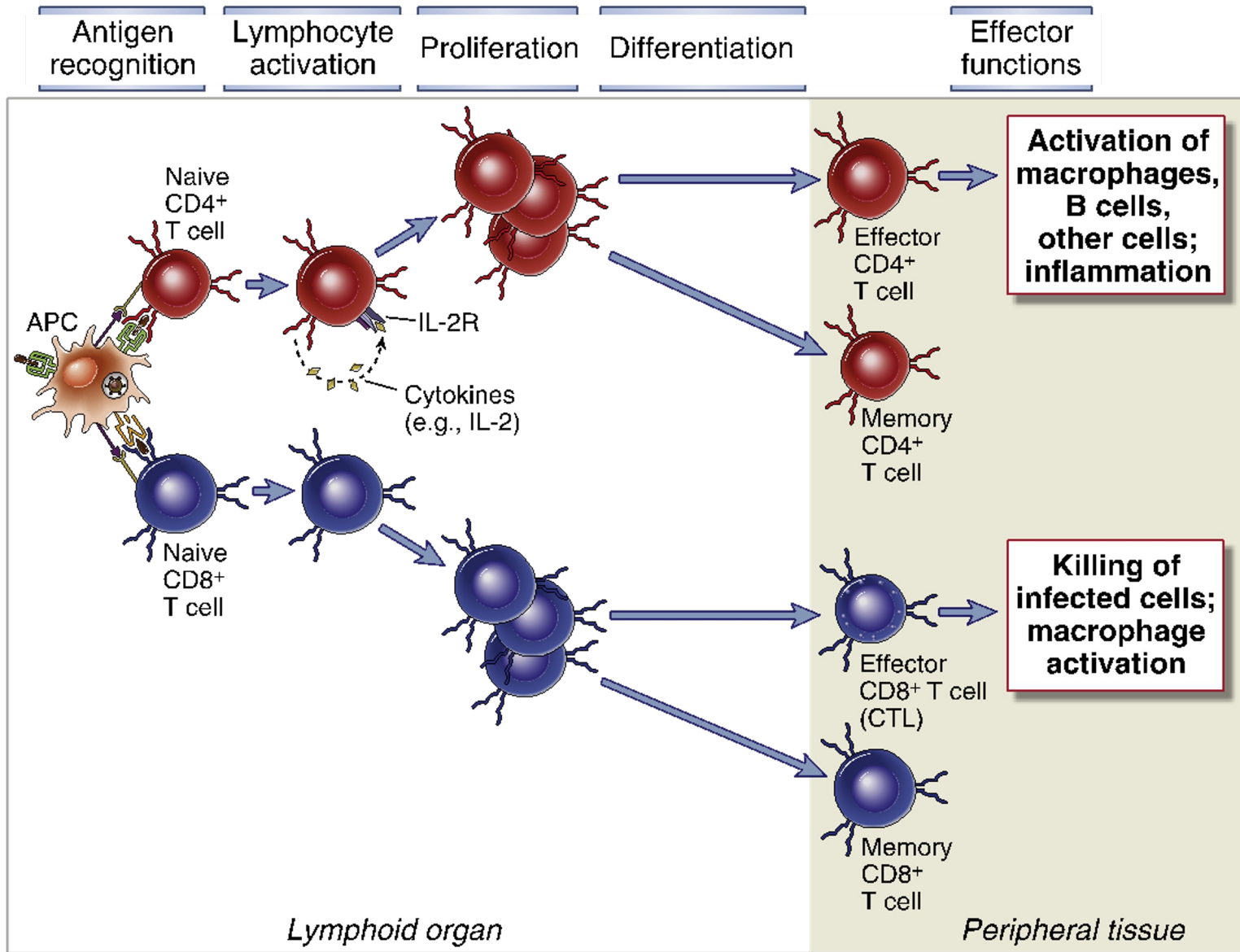


Fig 9-2

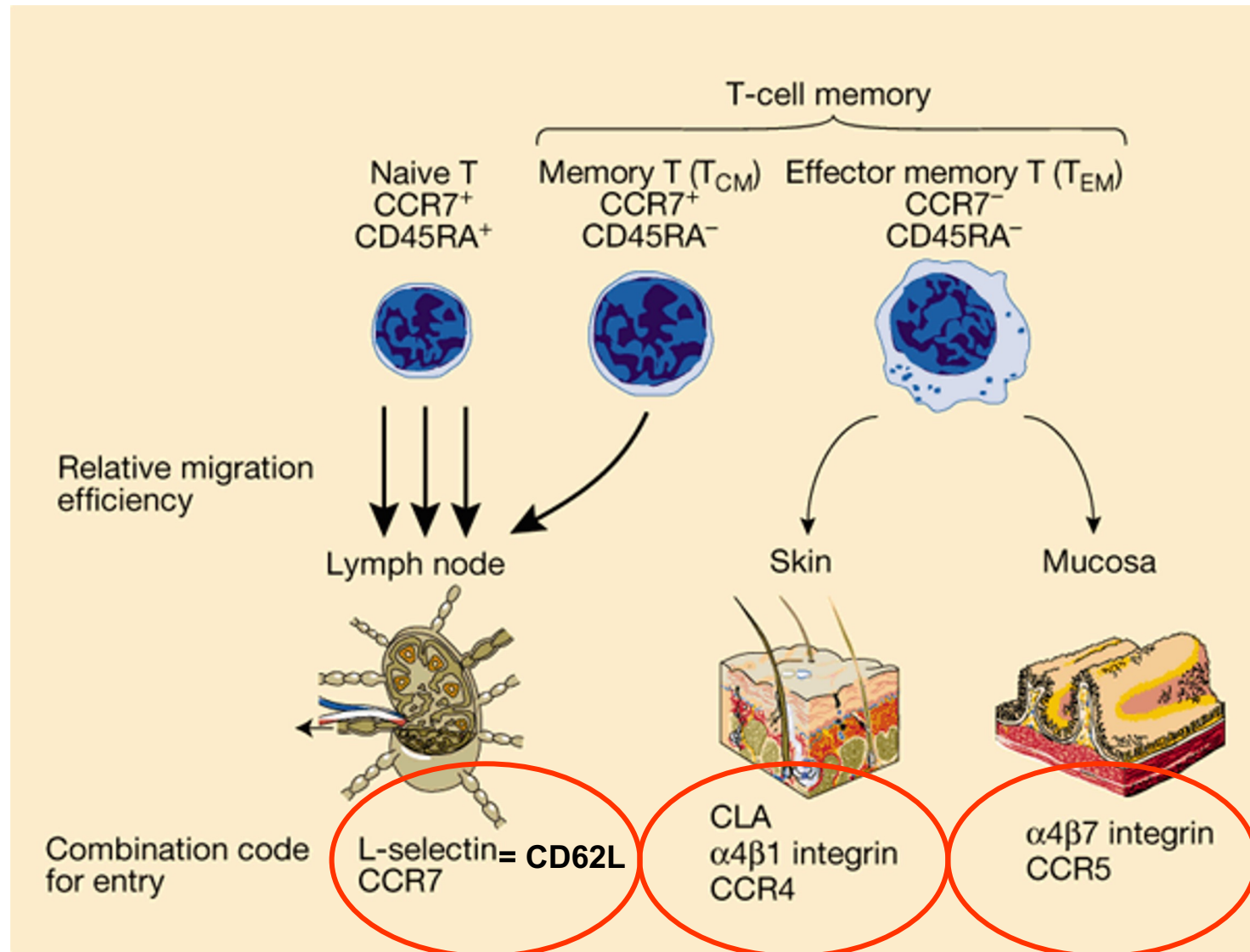
# Memória T-sejtek

- Hosszú életű sejtek
- Nyugalmi állapotban várják az antigénnel való ismételt találkozást
- Fokozott reakciókészség az antigénre
- Új effektor sejtek generálása az antigénnel való találkozás során

# Centrális és effektor memória T-sejtek

- Centrális memória T-sejtek
  - CD45RO<sup>+</sup> Lsel<sup>hi</sup> CCR7<sup>hi</sup>
  - Szekunder nyirokszövetkbe vándorolnak
  - Antigénnel való találkozás után gyors proliferáció
- Effektor memória T-sejtek
  - CD45RO<sup>+</sup> Lsel<sup>lo</sup> CCR7<sup>lo</sup>
  - Perifériára vándorolnak
  - Antigénnel való találkozás után gyors effektor funkció

# Centrális és effektor memória T-sejtek



# Memória T-sejtek fontos tulajdonságai

## 1. Klonális expanzió: antigén-specifikus sejtek magasabb száma

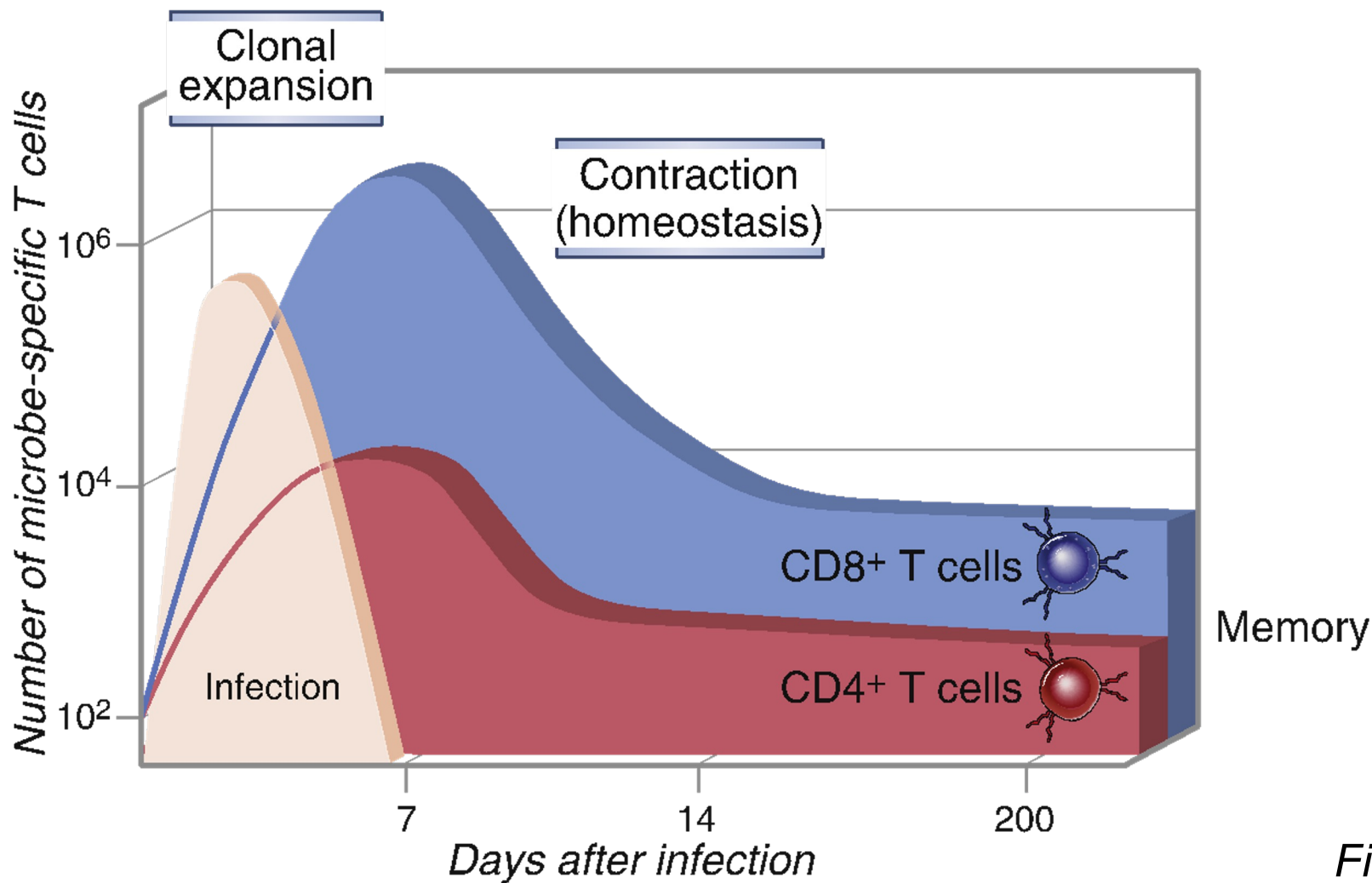
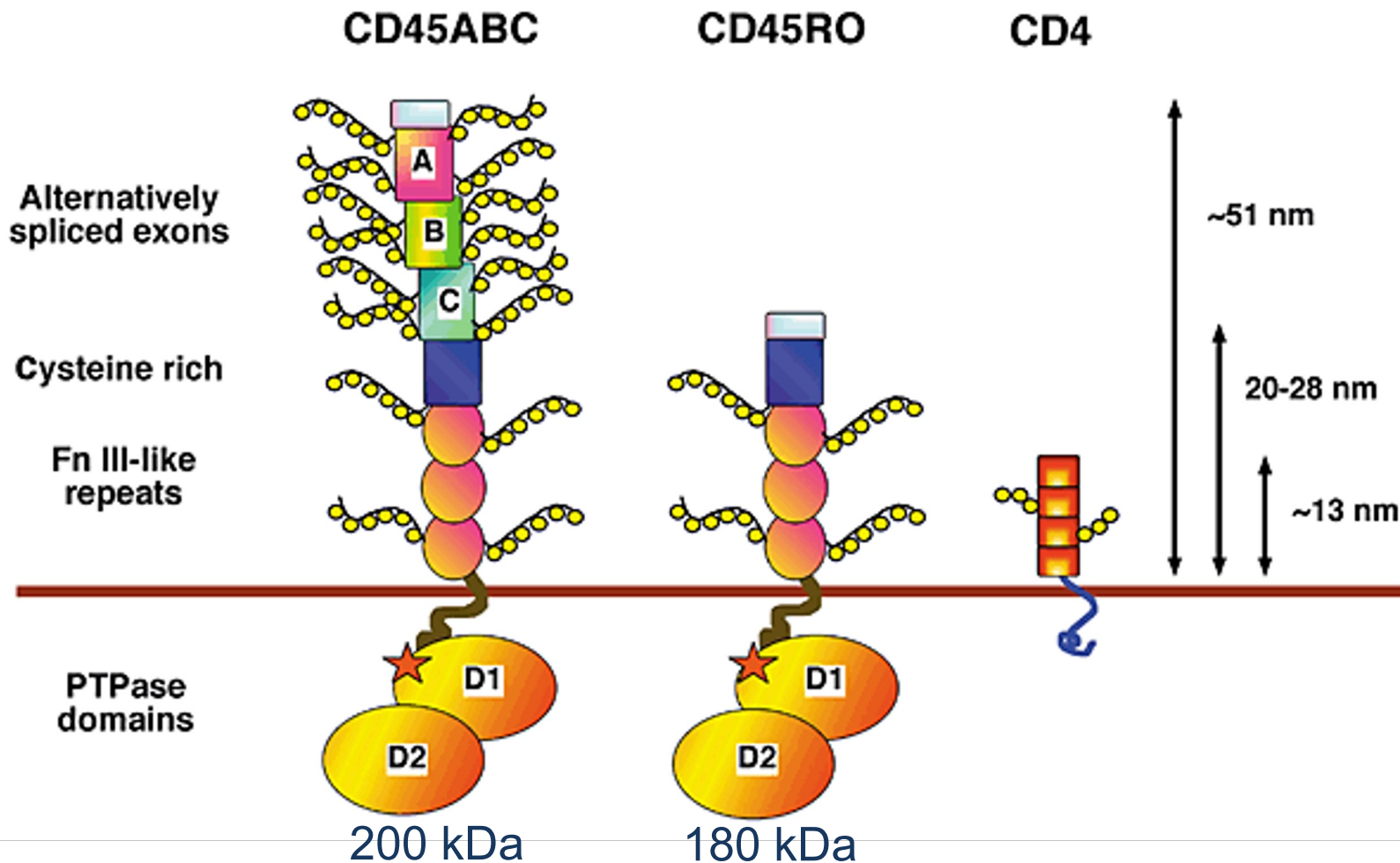


Fig 9-12



# Memória T-sejtek fontos tulajdonságai

## 2. Memória T-sejtek CD45RO izoformát expresszálják



rövidebb extracelluláris domén → szorosabb kapcsolat TcR-ral → hatékonyabb jelátvitel

# Memória T-sejtek fontos tulajdonságai

## 3. Effektor memória T-sejtek a perifériára vándorolnak

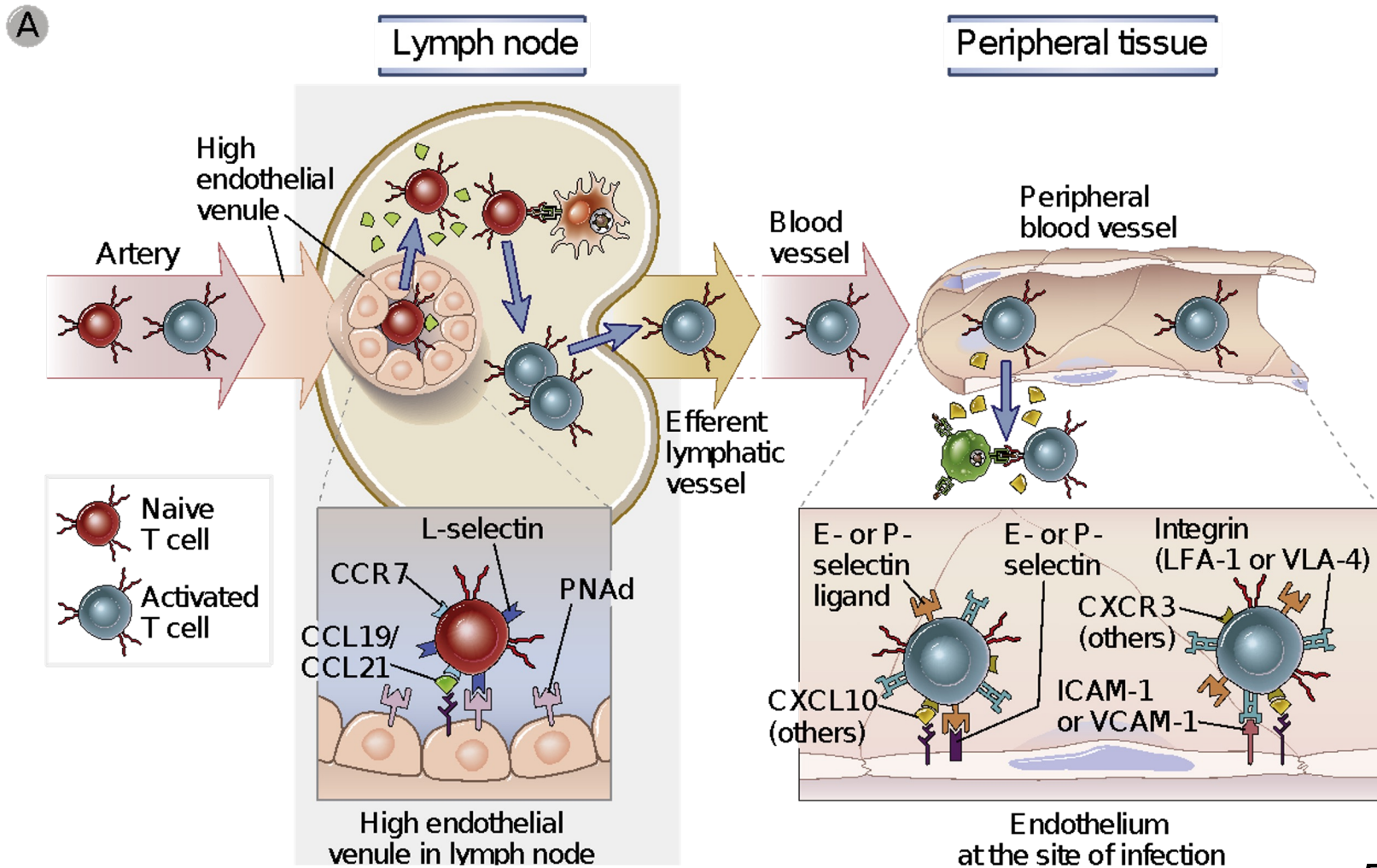


Fig 3-6

# Memória T-sejtek fontos tulajdonságai

## 4. Memória T-sejtek kevésbé fontos a kostimuláció

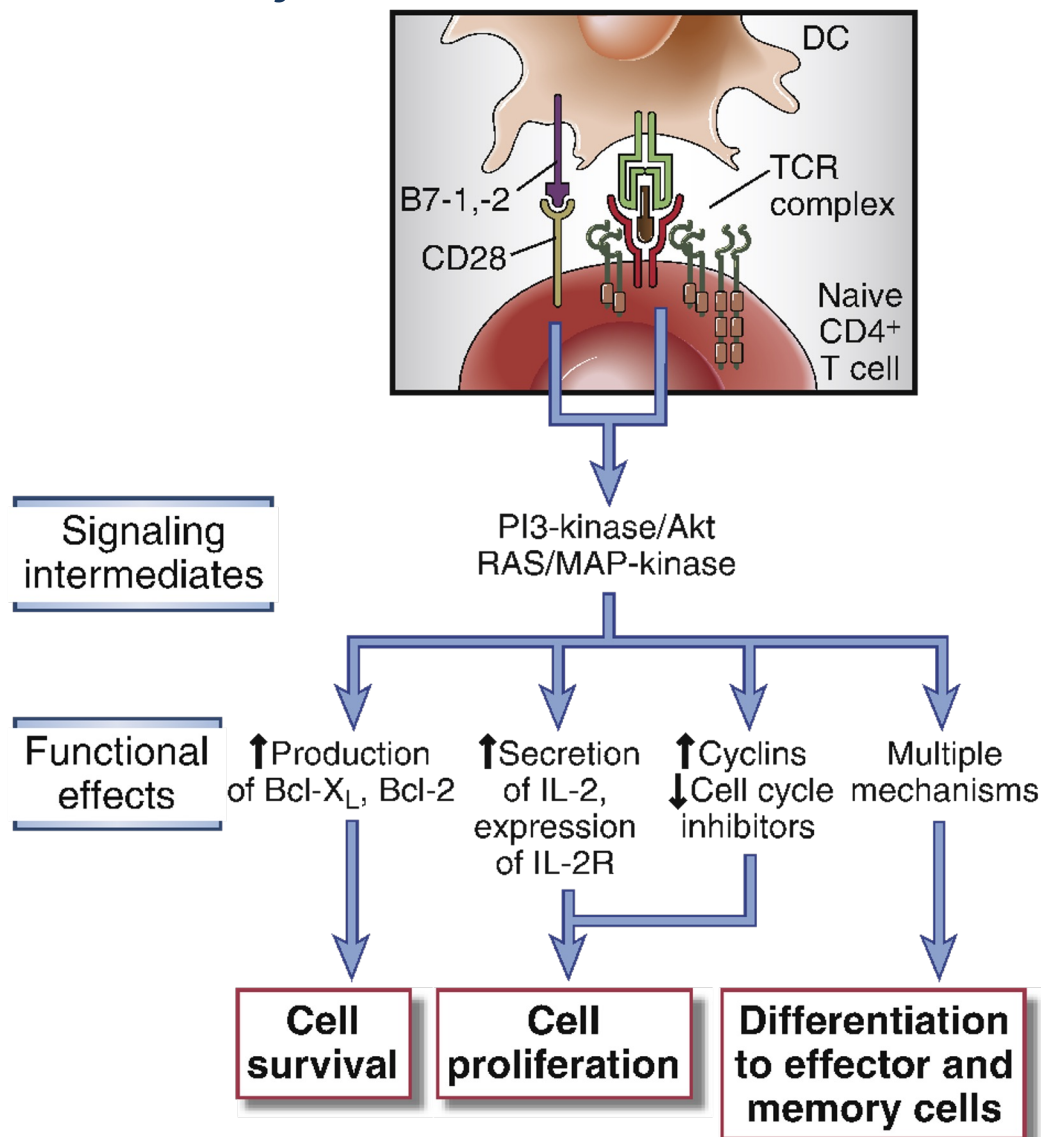


Fig 9-4

# T-sejt tulajdonságok változásai az immunválasz során

	Naív	Effektor	Memória
Fenotípus	kicsi	nagy, aktivált	kicsi
Nagy affinitású IL-2R (CD25)	alacsony	magas	alacsony
L-selectin (CD62L)	magas	alacsony	alacsony, változó
Adhéziós molekulák: Integrinek, CD44	alacsony	magas	magas
Kemokin receptor CCR7	magas	alacsony	változó
CD45 izoforma	CD45RA	CD45RO	CD45RO, változó
Effektor funkció	néhány nap után	igen	órák után!!!
APC	főleg DC	-	B-sejt, makrofág, DC
Migráció, homing	Szekunder nyirokszövetek	Gyulladás helye	Gyulladás helye, mukóza, bőr

## 2. Memória B-sejtek

# Memória B-sejtek kialakulása

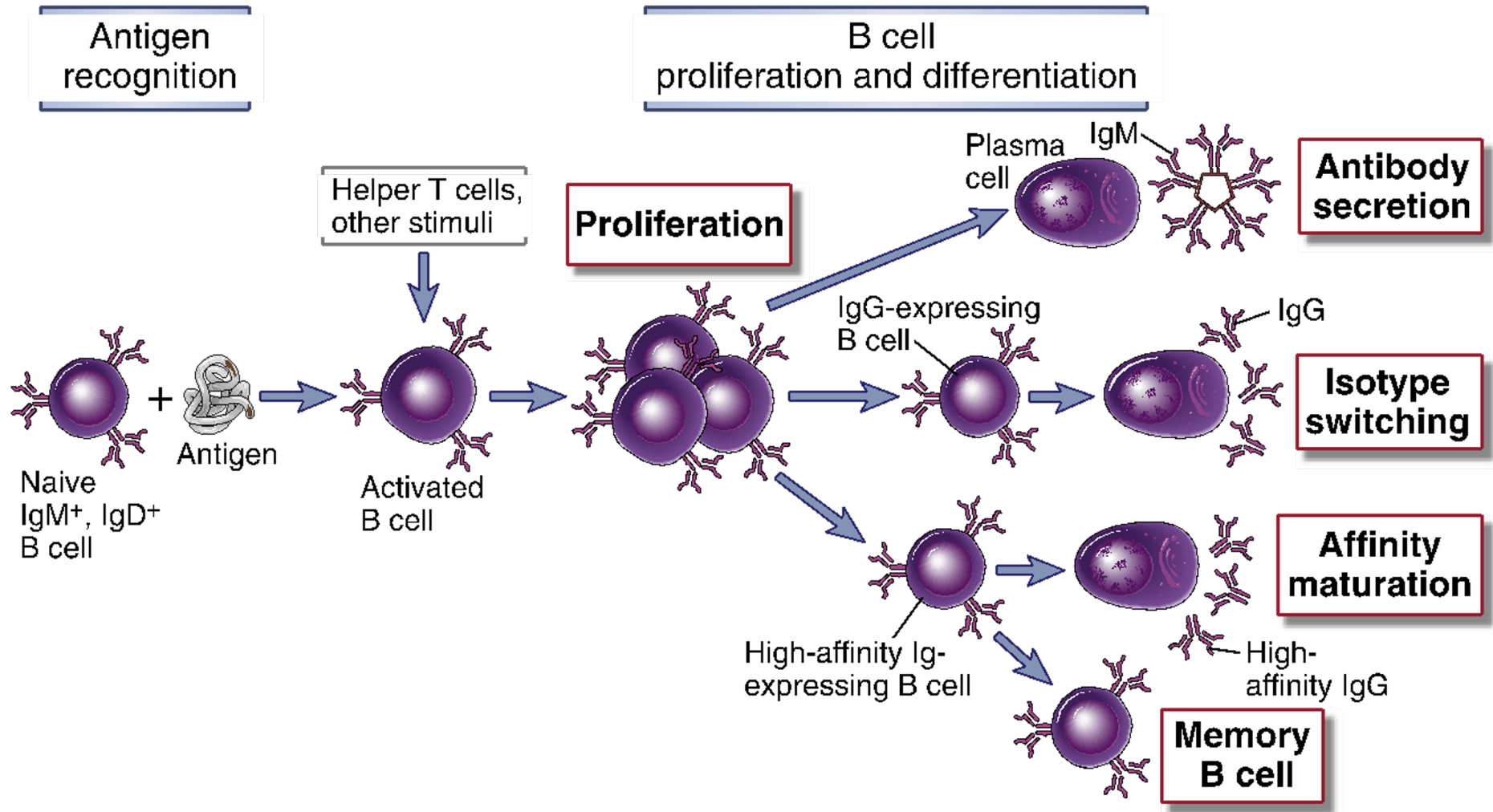


Fig 12-1

# Primer és szekunder antitestválasz

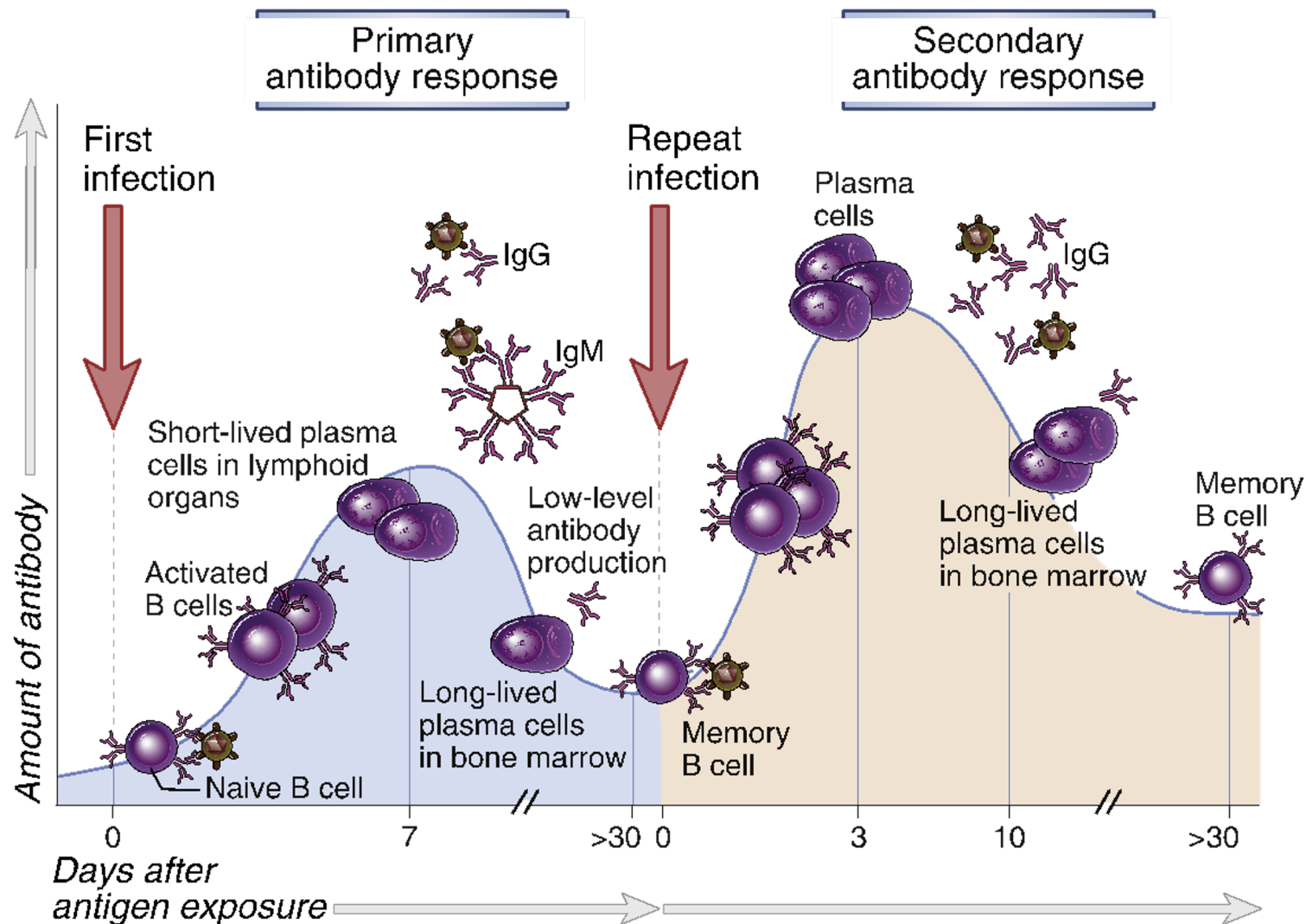


Fig 12-2

# A B-sejtes memória T-dependens folyamata!!

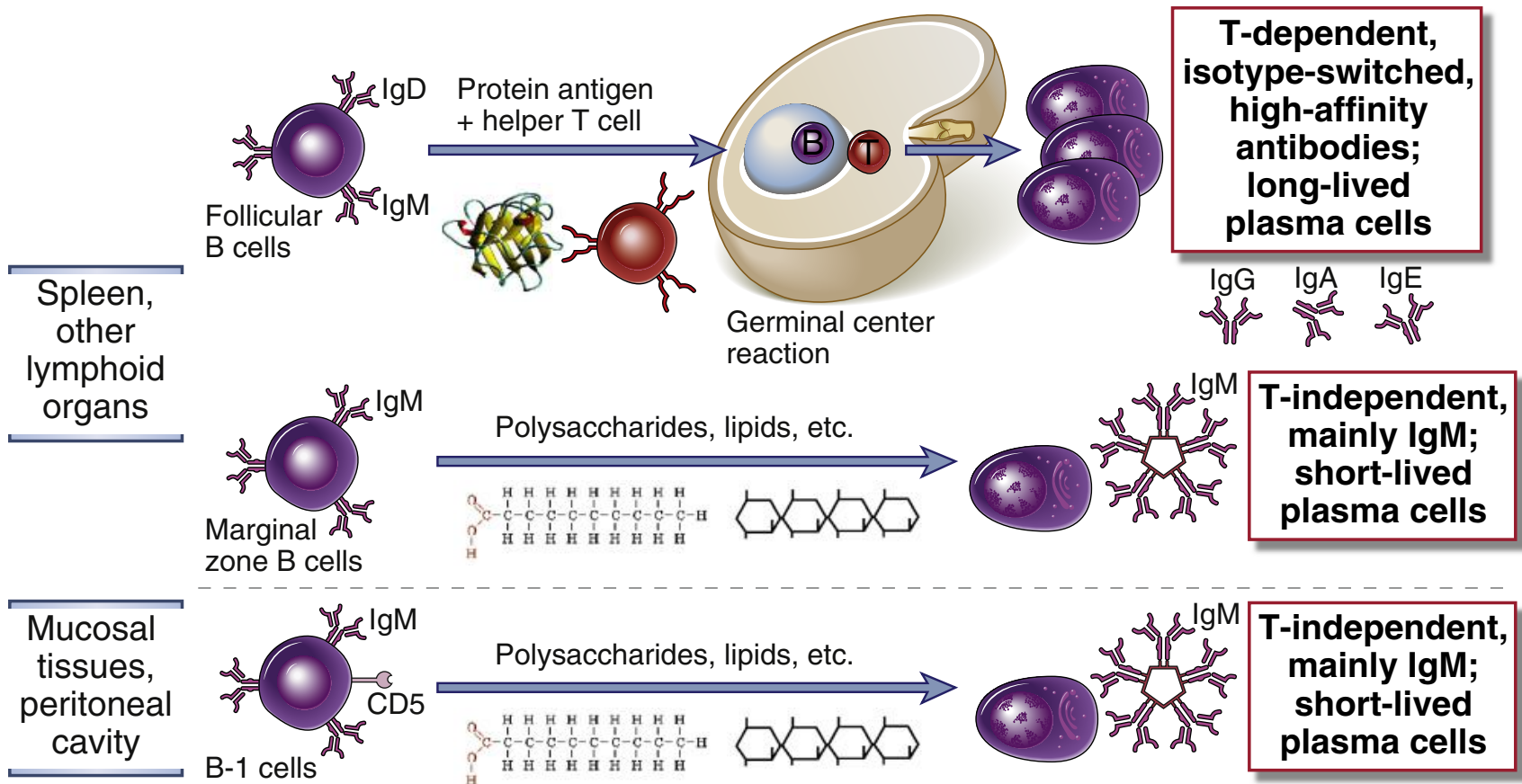


Fig 12-3



# A B-sejtes memória T-dependens folyamata!!

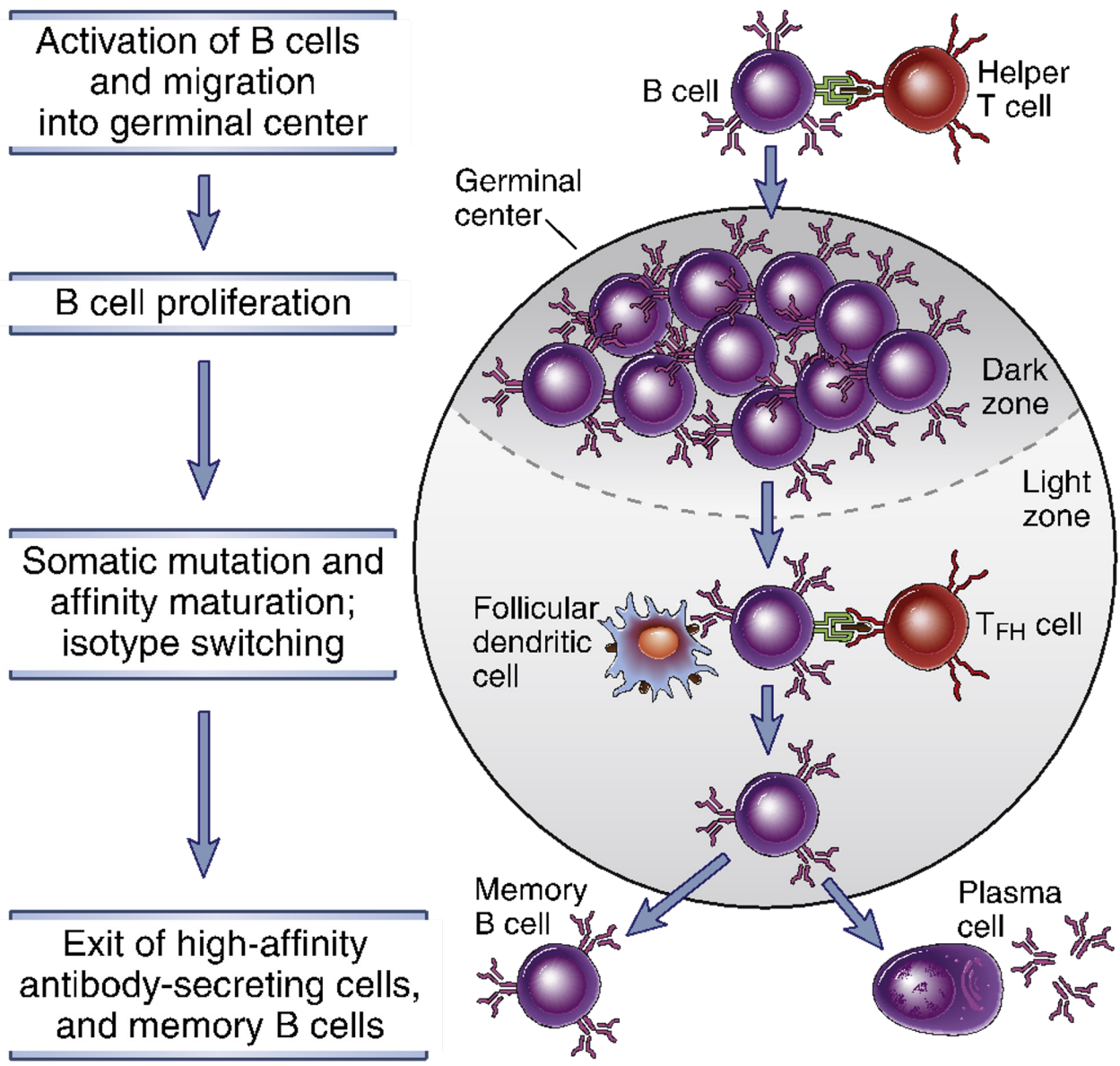


Fig 12-12

# Primer és szekunder antitestválasz összehasonlítása

	primer válasz	szekunder válasz
Reagáló sejt	naiv B-sejt	memória sejtek
Antigén-specifikus sejtek gyakorisága	$1:10^4 - 1:10^5$	$1:10^3$
Szekretált antitest izotípusa	IgM>IgG	IgG, IgA, IgE
Aktivációt követő latencia	4-7 nap	1-3 nap
Antitest affinitása	alacsony	magas
Szomatikus hipermutáció	alacsony	magas
Antitest mennyisége	kevés	100-1000x több
Migráció, homing	szekunder nyirokszövetek	periféria
Komplementreceptor expresszió	alacsony	magas

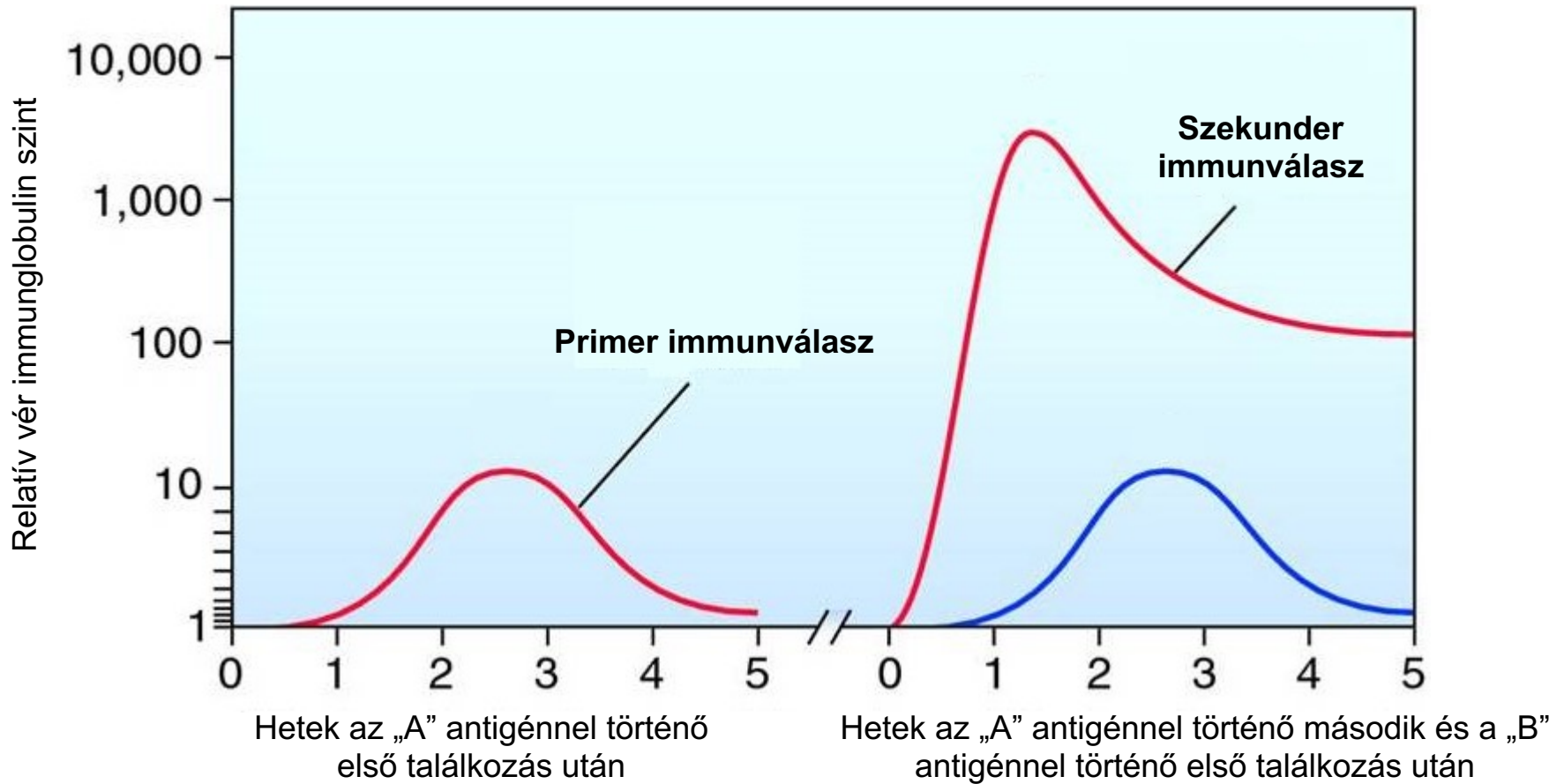
# Immunológia alapjai

14. előadás:

## Oltások

Kellermayer Zoltán

# A primer és a szekunder immunválasz



# Vakcinációk

- Vacca, -ae (f): tehén
- Edward Jenner – 1796
- Varioláció - Vakcináció



Edward Jenner (1749-1823)



# Aktív és passzív immunitás

## Természetes aktív



Természetes úton lezajló  
**fertőzés**



**Immunológiai memória**

## Természetes passzív



**Szoptatás:** anyai  
immunglobulinok  
**átmenetileg** védik az  
újszülöttet.

## Mesterséges aktív



**Védőoltás** (aktív immunizálás  
antigénnel)



**Immunológiai memória**

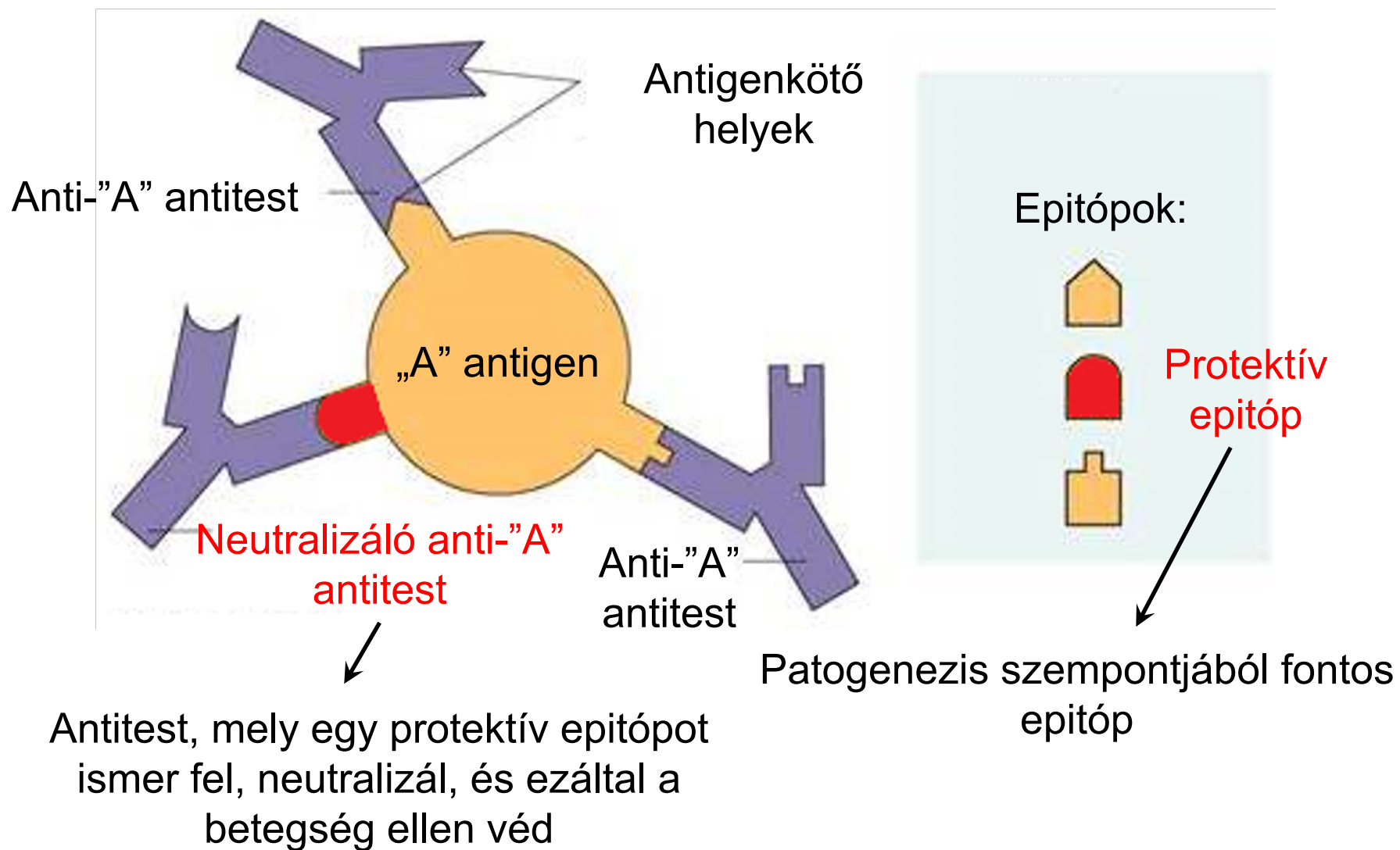
## Mesterséges passzív

**Ellenszérumok** (passzív  
immunizálás ellenanyagokkal)



**Gyors, átmeneti humorális  
védelem**

# Neutralizáló antitest

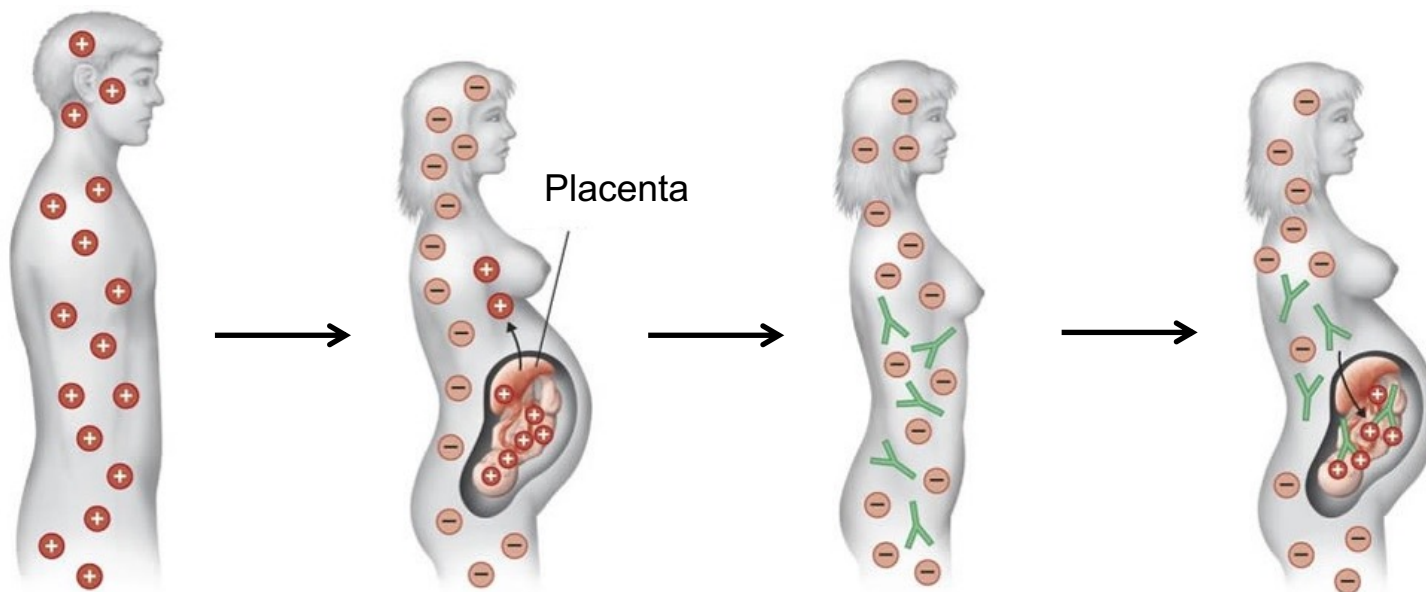


# Passzív immunizálás/oltás

- Anti-Rh(D) antitest
- Tetanus Antitoxin
- Anti-HBsAg



# Rh alloimmunizáció



Rh+ apa

Rh- anya első Rh+  
terhessége

**Anya immunizálódik**

2. Rh+ terhesség

A terhesség alatt az anyai és a  
magzati **vér nem keveredik!**

**Anti-Rh antitest**

**Szülés során** azonban valamennyi  
magzati vér **bejut az anyába.**

**Anti-Rh IgG átjut a placentán,**  
károsítja a magzati vvt-eket!

# Rh alloimmunizáció megelőzése

Rh- anyát az első Rh+ terhességekor a **szülést követően anti-Rh(D) antitesttel kezelik.** (RhIG)



Humán anti-Rh(D)  
immunglobulin



Az antitest **eliminálja** az anya vérébe került **Rh+ magzati vörösvérsejteket.**



**Megakadályozza,** hogy az **anyai immunrendszer felismerje** és anti-Rh antitestet termeljen ellene.



Második Rh+ terhessége esetén **nem lesz a magzatot károsító immunglobulin.**

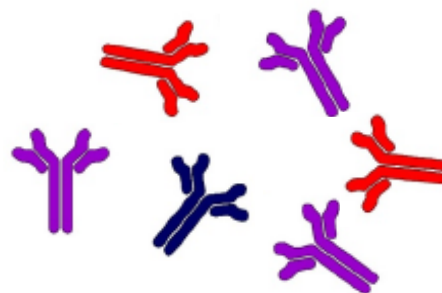
# Ellenmérgek



Mérges kígyó fejése,  
„A” mérgek összegyűjtése



„A” mérgek beoltása  
nyúlba (**nyúl aktív  
immunizálása**)



„A” mérgek **neutralizációja**



Kígyómarás esetén a nyúl antitestek beadása (**ember passzív immunizálása**)

iv. Poliklonális nyúl anti-„A” antitestek

# Aktív immunizálás

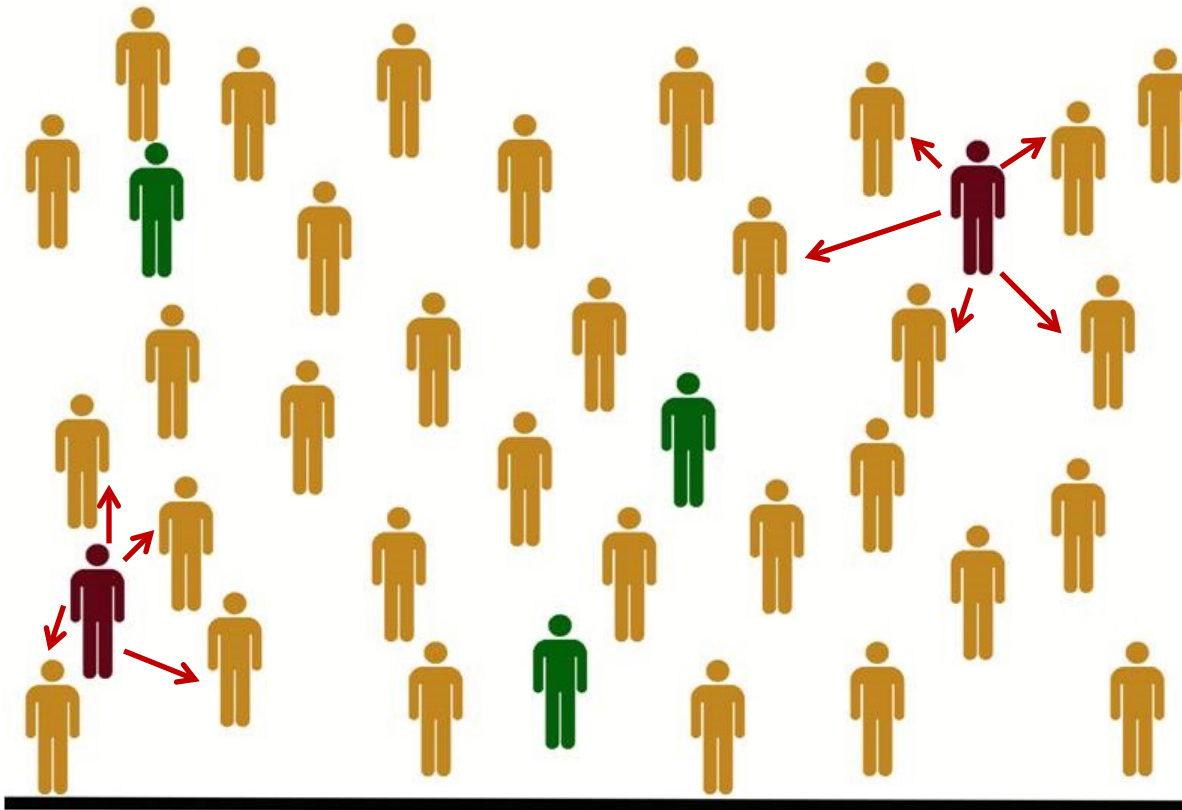
- Lényeg: **antigén** bejuttatása a szervezetbe azzal a céllal, hogy **immunválaszt váltsunk ki**.
- Állatok esetén:
  - Antitestek termelése** (pl. hibridóma-technika, ellenmérgek)
  - Kóros **autoimmunitás kiváltása** (pl. humán porc proteoglikán-indukálta artritisz egérben), a humán **betegségek modellezése** miatt
- Ember esetén:
  - A beoltott antigéneken keresztül a **kórokozót** vagy annak **toxinját** semlegesítő tartós **immunológiai memória** kialakítása
- **Adjuváns** → Immunválasz<sup>↑</sup><sup>[9.]</sup>
- **Nyájimmunitás**: A nem oltottakat is védi.<sup>[10.]</sup>
- Első oltás: **Edward Jenner** a fekete himlő ellen tehén himlővel oltott. vacca = tehén latinul

↓  
Vakcináció



Edward Jenner (1749-1823)

# Nyájimmunitás I.



Ha az általános átoltottság magas.



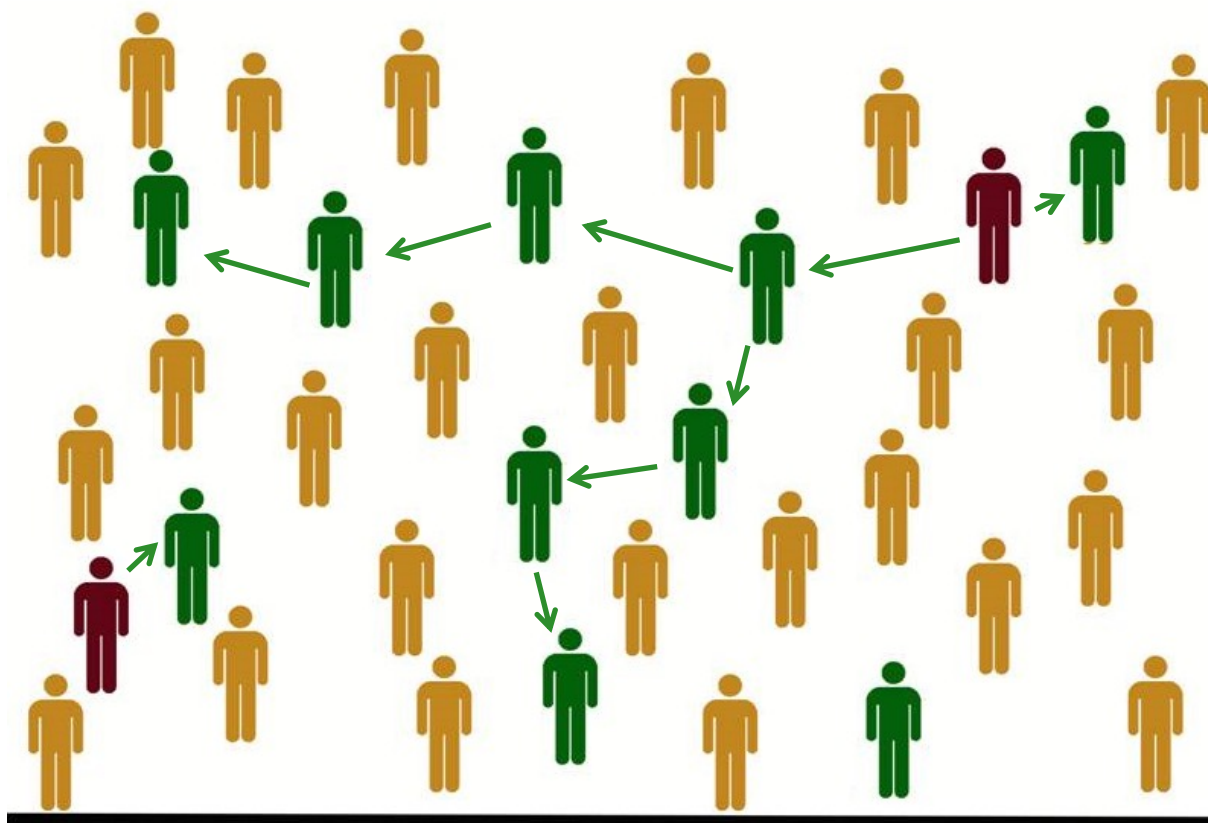
**A fertőzés nem terjed**, azok is védve vannak, akiket nem immunizáltak.

● Egészséges, immunizált

● Egészséges, nem immunizált

● Fertőző beteg

# Nyájimmunitás II.



Ha az általános átoltság nem kellően magas.



A fertőzés képes terjedni a populációban.

● Egészséges, immunizált

● Egészséges, nem immunizált

● Fertőző beteg

# Az MMR botrány

- 1998. február: A brit Andrew Wakefield és munkatársai a Lancet-ban (egyik vezető orvosi folyóirat) számolnak be az **MMR oltás és az autizmus összefüggéséről**.<sup>[22.]</sup>
- Az MMR ekkor sok országban (köztük Magyarországon is) **kötelező védőoltás**.



## MÉDIASZENZÁCIÓ, BOTRÁNY

- 2002-2003 között egyre több Wakefieldnek ellentmondó tudományos közleményt publikáltak<sup>[23.]</sup>, egyre több orvosi társaság és hivatalos szerv (pl. az amerikai CDC) jelenti ki, hogy **NINCS BIZONYÍTHATÓ ÖSSZEFÜGGÉS** az MMR és az autizmus között.
- 2004: a brit Sunday Times riportere kideríti, hogy Wakefieldnek **anyagi érdeke fűződött** az MMR-t gyártó gyógyszer cég lejáratásához, melyről kollegáinak sem számolt be, emellett munkájukban **adatokat hamisítottak**.<sup>[24,25,26.]</sup>
- A Lancet 2004-ben részlegesen, majd 2010-ben teljesen **visszavonta Wakefield cikkét**.<sup>[27.]</sup>
- Wakefieldet 2010-ben a **Brit Orvosi Kamara (GMC) kizárta és eltiltotta az orvoslástól**.<sup>[28.]</sup>



Dr. Andrew Wakefield a GMC épülete előtt 2010 májusában, amikor megfosztották az orvosi kamarai tagságától.

„A legkártékonyabb orvosi hoax az elmúlt 100 évben<sup>[29.]</sup>”



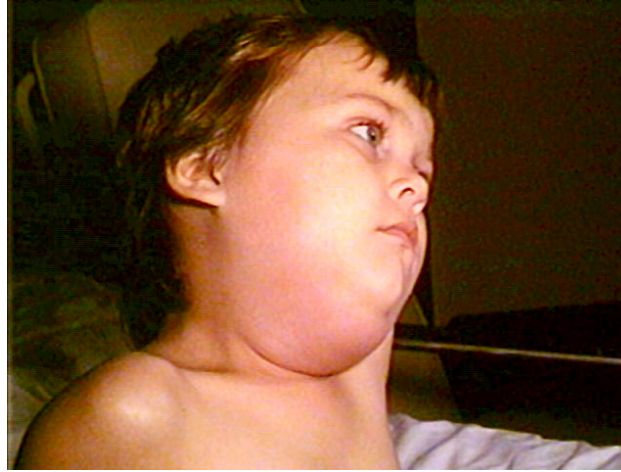
**HATÁSA: A KÖZVÉLEMÉNY ÁLTALÁNOS BIZALOMVESZTÉSE A NYUGATI ORVOSLÁS IRÁNT.**



# MMR



Morbilli (kanyaró, **angolul measles vagy rubeola!**)



Mumpsz (Parotitis epidemica)



Rubeóla (rózsahimlő, **angolul rubella!**)



Közös:

- **Egyik ellen sincs specifikus kezelés!**
- Mindhárom **súlyos szövődményekkel járhat.**

# Aktív immunizálás

## 1. Élő, attenuált vakcinák

- Ezek **fertőzőképes, élő kórokozót tartalmaznak.**<sup>[16.]</sup>
- A kórokozók jelentősen **csökkent virulenciával** rendelkeznek, emberben erősen **korlátozott a szaporodásuk.**
- A gyengítést pl. vírusok esetén idegen fajban (sejttenyészet vagy élő állat) való tartós tenyésztéssel szokták elérni. (Pl. a vírus fokozatosan adaptálódik az új gazdaszervezethez, közben csökken az emberrel szembeni virulenciája)
- **Előnyök:**
  - Ez **modellezi legjobban a valódi fertőzést**, mind a **humorális**, mind a **celluláris** immunválaszt kiváltja, tartós védettséghez vezet. (ritkábban van szükség emlékeztető oltásokra)
- **Hátrányok:**
  - A kórokozó az oltást követően **visszanyerheti virulenciáját.** → **Kiválthatja a betegséget**, ami ellen oltunk.
  - Immunhiányos betegeknek nem adhatók.**
  - Tárolása és szállítása nehézkes, **csak hűtve tárolhatók.**
  - Baktériumok attenuálása nehéz**, az ilyen oltások zömmel vírusokat tartalmaznak.

# Példák élő, attenuált vakcinákra

- Virális:
  - MMR** (morbilli-mumpsz-rubeóla kombinált vakcina) → Kanyaró, mumpsz és rózsahimlő ellen
  - LAIV**<sup>[17.]</sup> (live attenuated influenza vaccine) → Influenza elleni megelőző orrspray, szezonális influenza oltás egy formája
  - Varicella vakcina → Bárányhimlő ellen
  - OPV** (orális polió vakcina, Sabin-csepp) → Poliovírus elleni orális készítmény (járványos gyermekbénulás vírusa)
  - Rotavírus vakcina<sup>[18.]</sup> → Rotavírus (hasmenést okoz csecsemőkben) elleni orális vakcina
  - Rabies vakcina<sup>[19.]</sup> (vadállatok megelőző célzatú oltására) → Veszétség ellen
  - Fekete himlő elleni oltások<sup>[20.]</sup> (ma már sehol sem adják, lásd később)
- Bakteriális:
  - BCG** (Bacillus Calmette–Guérin vakcina) → Tuberkulózis ellen
  - Ty21a**<sup>[21.]</sup> → Hastífusz ellen (A *Salmonella typhi* Ty2 nevű, gyengített törzsét tartalmazza, orálisan adják)

# BCG



BCG oltás helyén kialakult heg.

- Gyengített *Mycobacterium bovis* baktériumot tartalmaz.
  - A súlyos **TBC megelőzése**, a **szövődmények csökkentése**.
  - Hólyagrák kezelésére** is használják, ilyenkor a húgyhólyag lumenébe adják.<sup>[32.]</sup> (lásd majd urológiából)
- Intradermálisan adják, tartós **heget hagy**.
- **Hatékonyága változó**, jelenleg is vita tárgya.<sup>[33,34,35.]</sup>
- Sok országban nem kötelező. (pl. az Egyesült Királyságban 2005-ig az volt, az USA viszont soha nem vezette be) **Magyarországon kötelező!**
- **WHO ajánlása:** Azokon a területeken minden kisgyermek kapja meg, ahol a **tuberkulózis endémiás**, mert védelmet nyújt a **miliáris TBC** és a **tuberkulotikus agyhártyagyulladás** ellen.<sup>[36.]</sup>
- Bár emiatt külön nem adják, de részlegesen véd a **lepra ellen is**.<sup>[37.]</sup>

# Aktív immunizálás/oltás

## 1. Élő, attenuált oltóanyag

Élő, attenuált (=legyengített) kórokozót tartalmaz

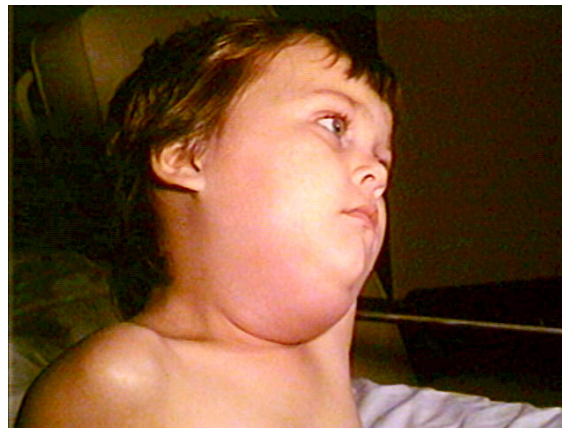
Előny: fiziológiás fertőzéshez közel áll – hatékony immunválaszt eredményez

Hátrány: virulens reverzió veszélye

Példák: MMR, BCG, orális polio vakcina (OPV)



*Morbilli (Masern)*



*Mumps*



*Röteln*

# Aktív immunizálás

## 2. Inaktivált vakcinák

- **Elölt, teljes kórokozót** tartalmaznak. (a vírusokat általában hővel vagy formaldehiddel inaktiválják)
- **Előnyök:**
  - Biztonságosabbak**, mint az élő, attenuált vakcinák
  - Egyszerűbben tárolhatók és szállíthatók
- **Hátrányok:**
  - Kevésbé markáns immunválaszt váltanak ki, a kialakult **védelem nem olyan erős**
  - Ismételt oltásokra van szükség** („booster shot”)
- **Példák:**
  - IPV** (inaktivált polió vakcina) → Járványos gyermekbénulás ellen
  - Éves influenza oltások** → 3 vagy 4 elölt influenza vírustörzset tartalmaznak



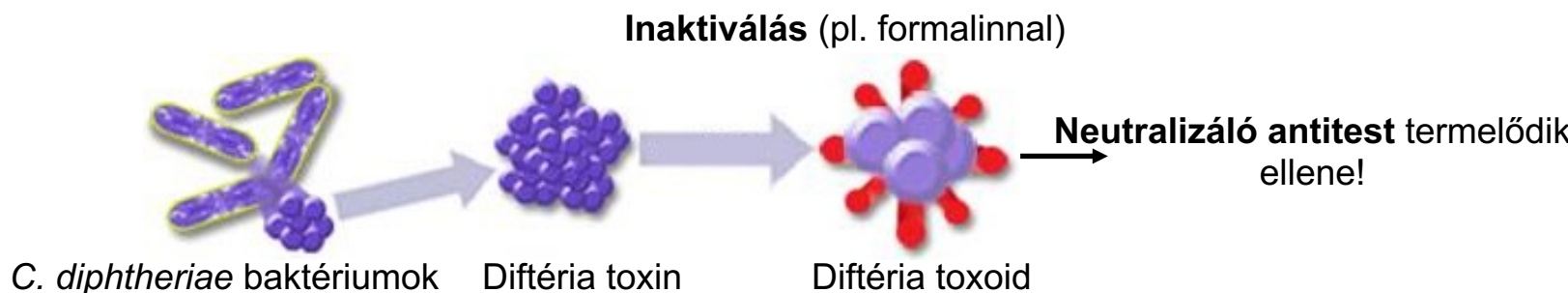
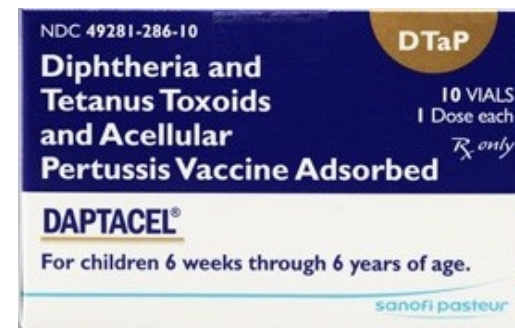
# Aktív immunizálás

## 3. SUBUNIT VAKCINÁK:

- Nem a teljes mikróbát, hanem annak kiválasztott **antigénjeit** tartalmazzák.
- Még az inaktíválthoz képest is **biztonságosabbak**.
- Előállítása történhet:
  - A mikroba tenyésztése, majd az antigén tisztítása
  - Rekombináns technológiával, pl. élesztőben (**Rekombináns subunit vakcina**)

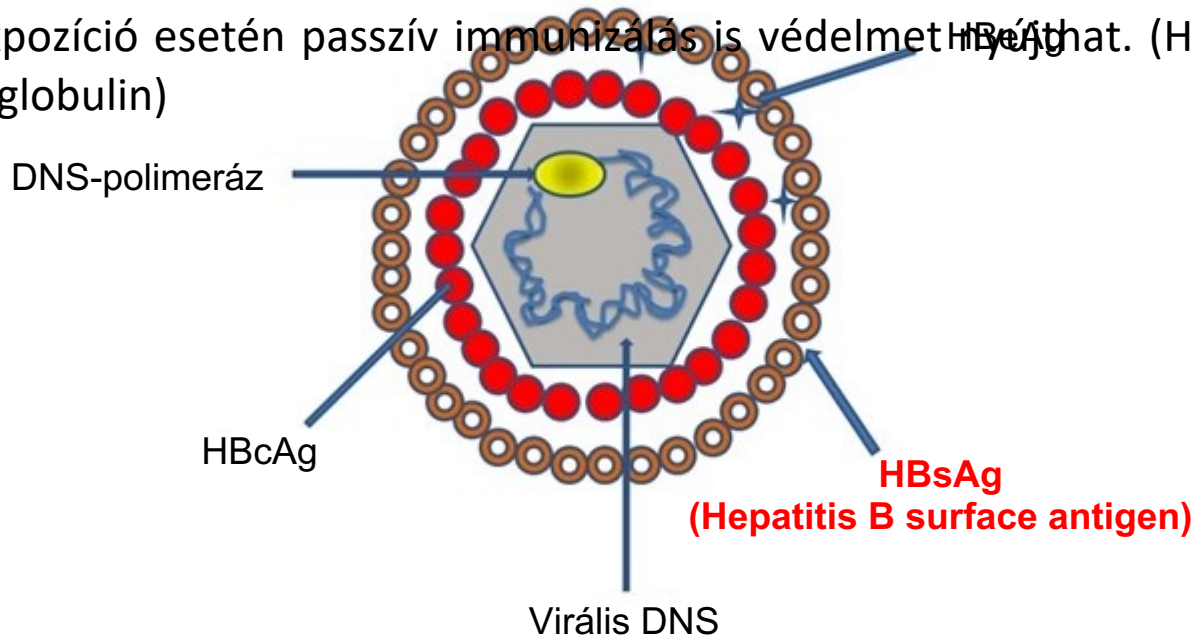
## 4. TOXOID VAKCINÁK:

- **Inaktivált toxint** (ún. toxoid) tartalmaznak.
- A toxoid **megtartja a toxin antigenitását**, de **nem toxikus**.
- Azon betegségek ellen hatékonyak, amiket valamilyen termelt toxin idéz elő.



# HBV vakcina

- A vakcina a hepatitisz B vírus (HBV) **felszíni antigénjét** (HBsAg) tartalmazza.
- **Rekombináns subunit vakcina**, módosított **élesztő termeli** a vírus antigénjét.<sup>[39.]</sup>
- Többszöri primer oltásokra van szükség, a védettséget az **anti-HBsAg antitestek** biztosítják. → A hosszú távú védettség kérdéses, az **antitest szintek mérhetőek**.
- **Magyarországon kötelező!**
- **Kombinálható más vakcinákkal**<sup>[42,43.]</sup>, pl. DTaP+IPV+Hib+Hep B, de **itthon külön adják**.
- HBV expozíció esetén passzív immunizálás is védelmet nyújthat. (HBIG= hepatitisz B immunglobulin)





# Aktív immunizálás

## 5. Konjugált vakcinák

- Sok kórokozó **gyenge antigenitású** poliszacharid tokkal rendelkezik.

–*Haemophilus influenzae*

–*Neisseria meningitidis*

–*Streptococcus pneumoniae*

Gennykeltők, pl. **gennyes agyhártyagyulladás**  
(gyermekben, lépeltávolított betegekben)

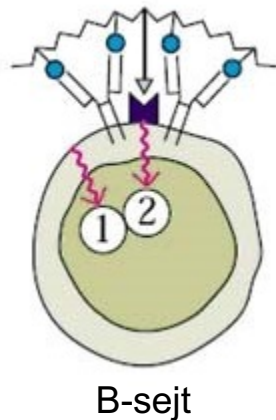
- Poliszacharid = **T-independens antigén**: T-sejteket a többségük nem aktiválja:

–Az így termelt antitestek **alacsony affinitásúak**, zömmel **IgM** típusúak.

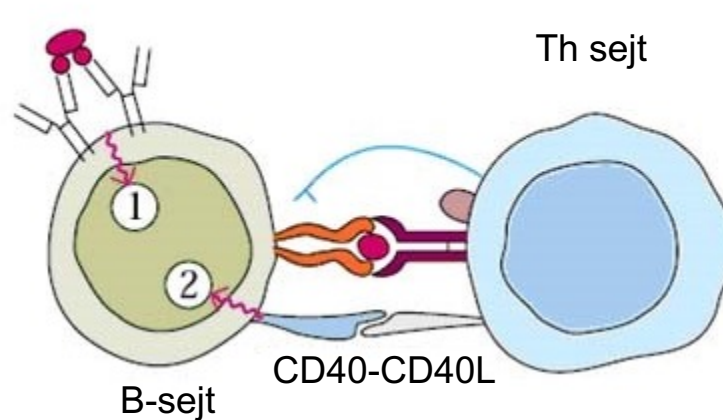
- Különösen **gyermekek veszélyeztetettek**.

- Megoldás: poliszacharid antigének **hozzákötése fehérje hordozóhoz**.<sup>[48.]</sup>

**T-independens:**

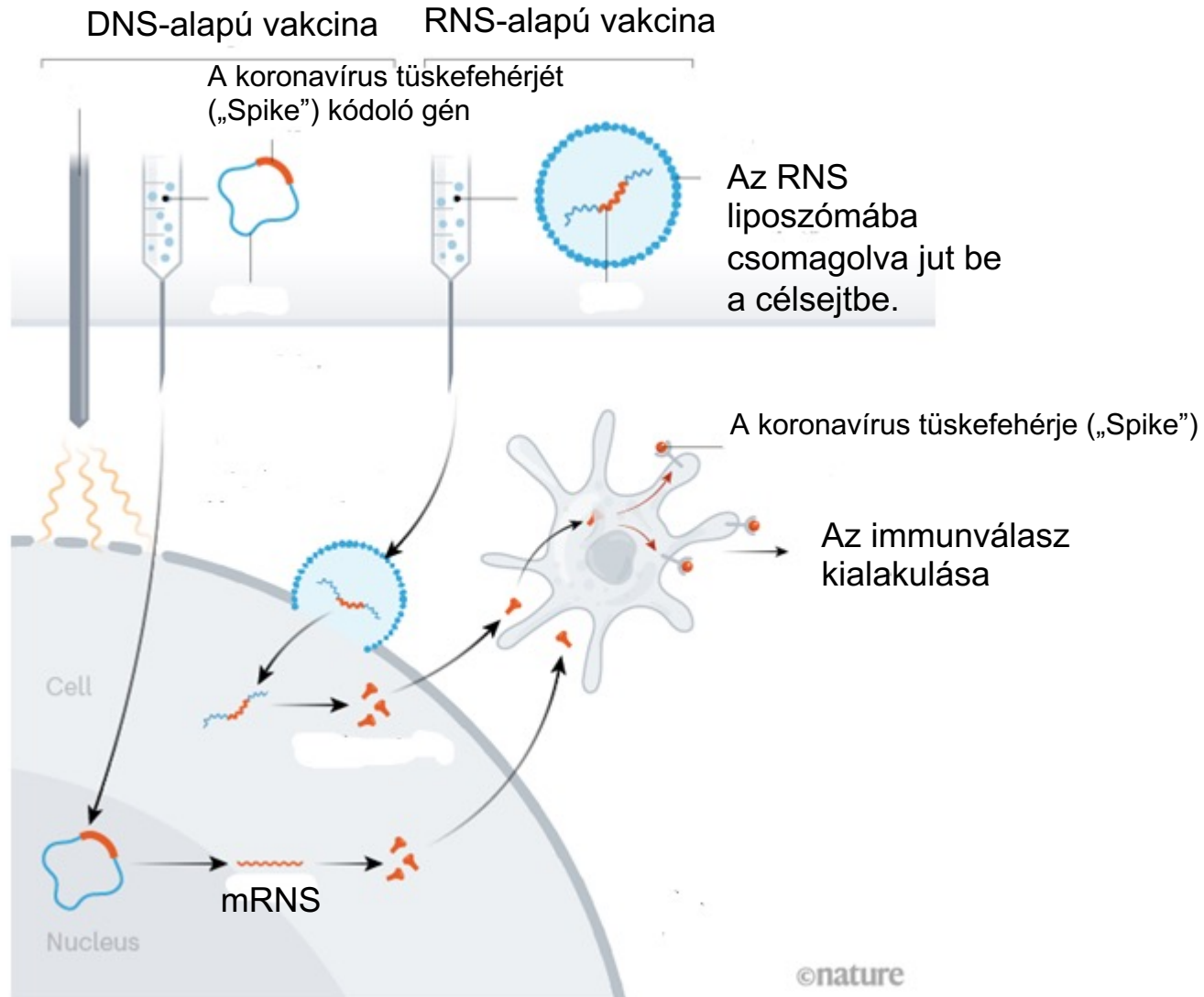


**T-dependens:**



# Aktív immunizálás

## 6. Nukleinsav-alapú védőoltások



# Néhány figyelemfelkeltő eset



2014. december: Kanyaró járvány tört ki az az amerikai Disneylandből kiindulva, 189 beteg, többségük nem kapott kanyaró ellen védőoltást.<sup>[54.]</sup>

## First Case of Diphtheria in Spain Since 1986 After Parents Shun Vaccination

**TIME**

2015. júniusa: Egy 6 éves kisfiú meghalt torokgyíkban Spanyolországban, ahol 1986 óta nem fordult elő ez a betegség. A szülők oltásellenesek voltak, nem oltatták kisebb korában a gyermeküket.<sup>[55.]</sup>

## Children paralysed in Ukraine polio outbreak

**BBC**

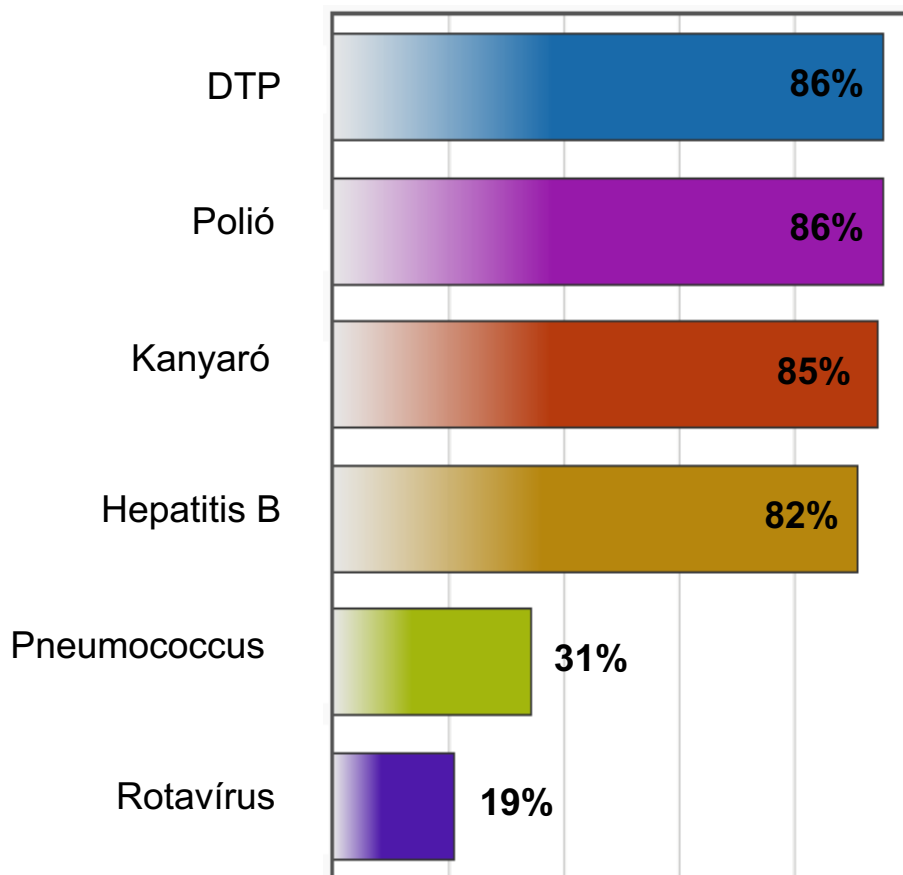
By James Gallagher  
Health editor, BBC News website

🕒 2 September 2015 | Health

5 év után újra feltűnt a polió Európában 2015-ben.<sup>[56.]</sup>

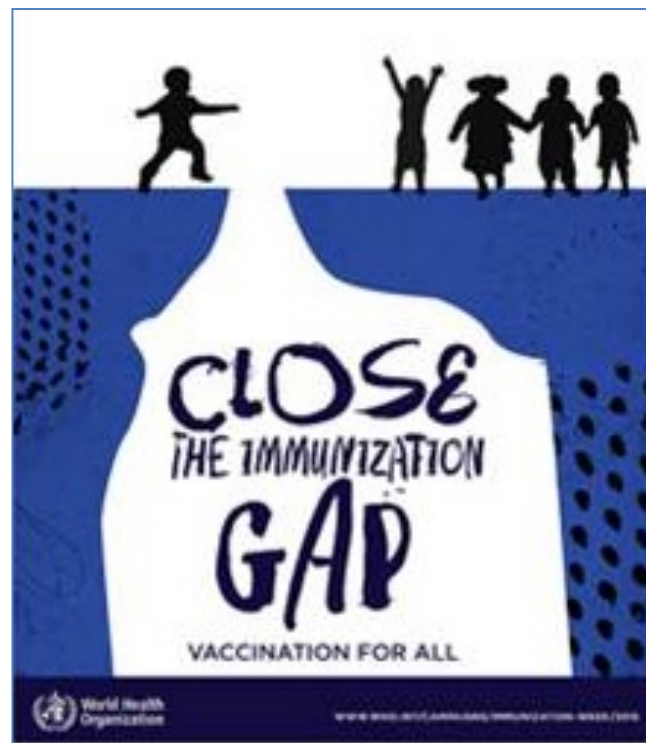
# Hol tart a WHO?

Világgraszoló átoltottság az egyes vakcinák vonatkozásában 2014-ben<sup>[59.]</sup>:



**Global Vaccine Action Plan célja:**

- >90% átoltottság
- **POLIÓ ERADIKÁLÁSA**



# Köszönjük a figyelmet!



Emil Adolf von Behring

1901-es Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj: A szérum terápia, különös tekintettel a diftéria ellenszérum kifejlesztéséért.<sup>[60.]</sup>



Max Theiler

1951-es Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj: A sárgaláz terén végzett kutatásaiért és a sárgaláz elleni védőoltás kifejlesztéséért.<sup>[61.]</sup>