

Paraziták elleni immunválasz

Parazita fertőzések okozói:

Egysejtű élősködők (protozoa)

- malária (Plasmodium spp)
- álmokor (Trypanosoma spp)
- leishmóniázis (Leishmania spp)

Többsejtű férgek

- Orsóférgesség (Ascaris lumbricoides)
- Vérmételykór (Schistosoma spp)
- Galandférgesség (Cestoda)
- Nyirokfilariózis (Wuceria bankrofti, Brugia mafayi)

Egyes adatok szerint a Föld népességének mintegy 30%-a szenved parazita által okozott fertőzésben, a legtöbben maláriában.

Malária:

A világ népességének 10%-át érinti, évente kb. 2 millióan halnak meg.

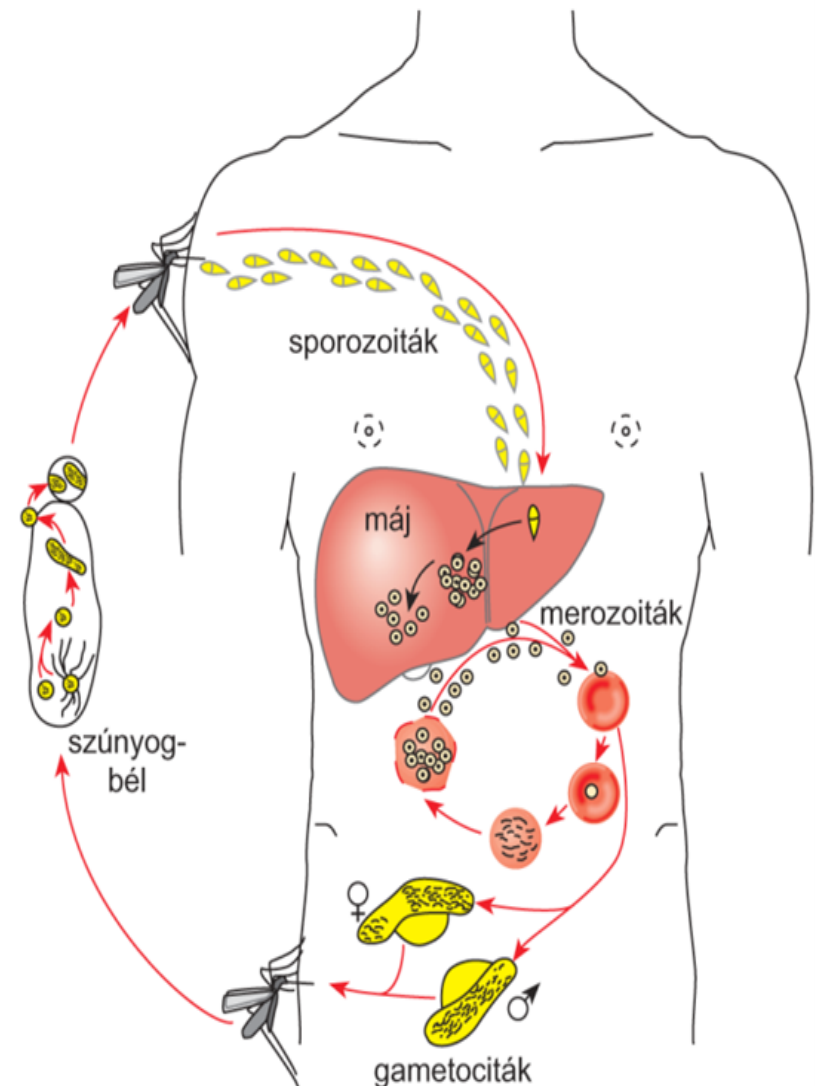
A betegséget okozó egysejtű protozoont a maláriaszúnyogok (*Anopheles-fajok*) terjesztik a trópusokon.

A kórokozó életciklusa során számos alakban fordul elő az emberi szervezetben.

Maláriavakcina létrehozásához az elősködő minden fejlődési stádiumának (sporozoit, merozoit, gaméták) antigénje ellen kell kialakítani a hatékony immunológiai védelmet.

***Plasmodium falciparum* életciklusa.**

A protozoon *sporozoitái* szúnyogcsípéssel kerülnek az ember vérébe. A májba jutva intenzíven osztódnak, kialakulnak a *merozoitok* megfertőzik a vörösvértesteket. A szaporodó egysejtűek 24, ill. 48 óránként a vörösvérsejtek szétesését okozzák – ilyenkor alakul ki a láz. A gametocitákká differenciálódó merozoitokat egy újabb csípés során a szúnyog a vérrel együtt felszívja, és a rovarban kialakul a zigóta, amiből létrejönnek az újabb sporozoiták.



Immunrendszer a paraziták ellen:

Veleszületett immunválasz

A legtöbb egysejtű parazita és féreg ellenáll a magasabbrendűek veleszületett immunrendszerének, mivel a gazdaszervezet „természetes” környezete a kórokozónak. Hatástalanok a fagociták: a legtöbb bekebelezett parazita külső burkát (*tegmen*) nem képesek megemészteni.

Adaptív immunválasz

Férgekkel (filária - nyirokféreg, Ascaris - orsógiliszta, Schistosoma) történő fertőzés következtében nő az eozinofil granulociták száma, és megemelkedik a vérben az IgE-szint. Az IgE-termelő plazmasejtek a nyirokcsomóban a T- és B-sejtek kölcsönhatását követő izotípusváltás eredményeként alakulnak ki.

Az IgE a hízósejtek FcεRI-hoz kötődve indukálja gyulladásos mediátorok felszabadulását, és az eozinofil granulociták parazitaellenes ADCC-reakcióját is közvetíti.

Az eozinofil granulocytákból ún. *fő bázikus fehérje* (MBP) szabadul fel és pusztítja el a paraziták jelentős részét.

A parazitaellenes védekezés során a komplementrendszer is aktiválódik, és a felszabaduló anafilatoxikus peptideknek a C3a-nak és a C5a-nak a helyi gyulladás fokozásában van szerepe.

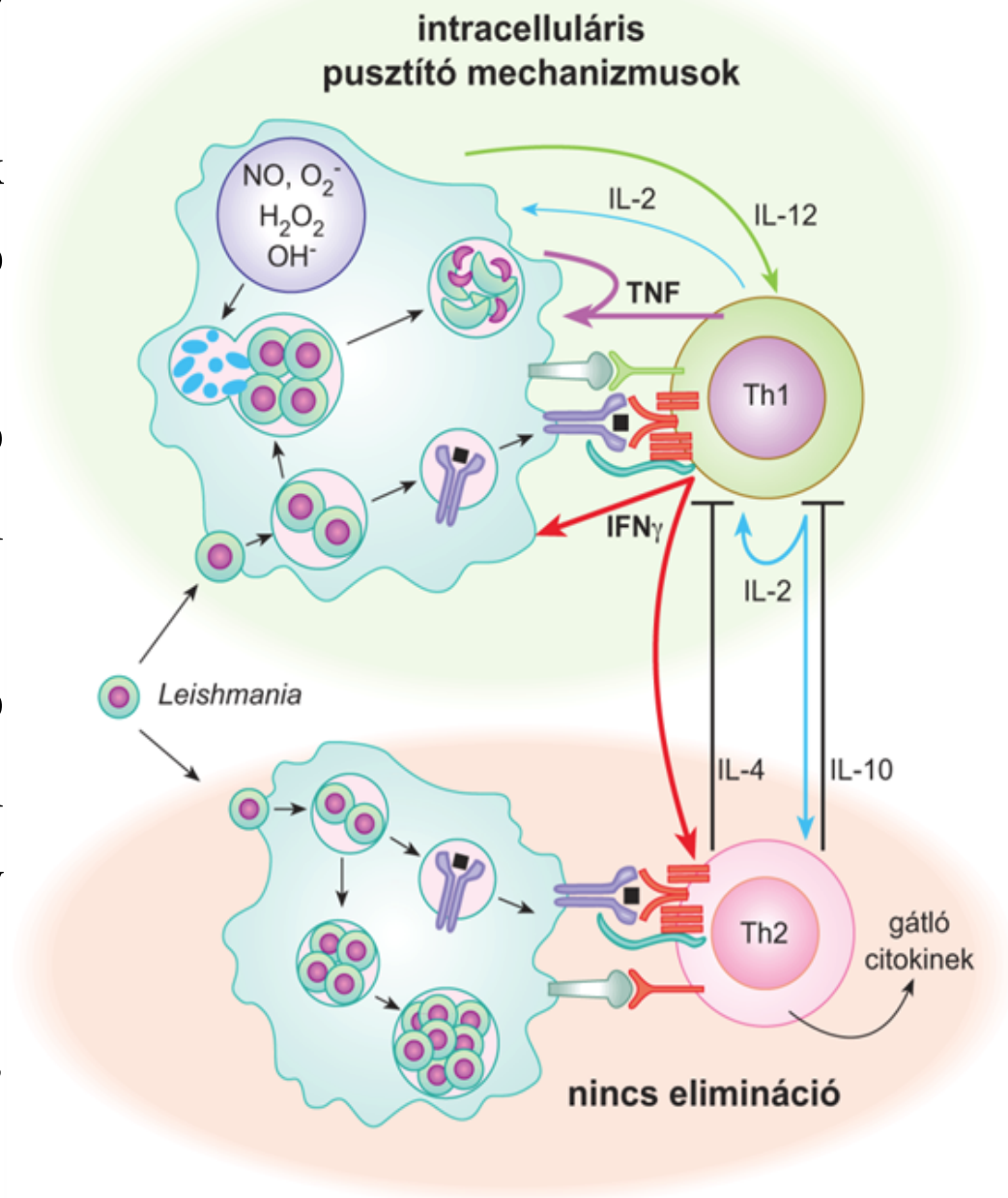
A *Leishmania* parazita ellen kialakuló adaptív immunválasz.

A *Leishmania* a makrofágok lizoszómaiban élő és szaporodó kórokozó.

A lebontott patogénből származó peptideket a sejtek MHC-II-molekulái prezentálják a T-h1-sejteknek.

Az aktivált limfocitákból felszabaduló citokinek ($\text{IFN}\gamma$ és $\text{TNF}\alpha$) stimulálják a fagocitákat, ezek vezikulumaiban aktív O- és N-származékok keletkeznek.

IL-12 is felszabadul a makrofágokból, serkenti a T-h1-sejtek proliferációját.



Paraziták menekülési útjai

Fennmaradás, túlélés feltétele, hogy antigenitásuk elenyésző legyen, ne váltsanak ki immunreakciót a gazdaszervezetben és ne is pusztítsák el.

Ennek módjai:

Immunrendszertől elzárt helyen telepsznek meg: sejten belül (maláriaparazita, Toxoplasma).

Immunrendszernek ellenálló cisztákat: pl bélben élősködő Entamoeba, Trichinella.

Felszínüket a gazdaszervezet fehérjéivel vonják be: pl. a Schistosoma mansoni

Felszíni antigének struktúrája változik az élelciklus során: pl trypanosomák .

Komplementrendszer kaszkádját gátló fehérje analógok megjelenítése felszínükön: pl.

Trypanosoma cruzi

Makrofágok fagoszóma és lizoszóma fúziójának gátlása: pl Toxoplasma gondii úgy kerüli

Makrofágok fagoszóma membránját oldja: Trypanosoma cruzii.

Salmonella fertőzés (S. Typhimurium):

Hasmenést, heveny gyulladást és a neutrofil granulociták felszaporodását okozó patogén.

Bél epitéliumába behatolva a mucosa makrofágjaiban él túl.

Gyorsabban szaporodik az egyéb bél mikróbáknál.

Túlszaporodás mechanizmusa:

Bélbaktériumok mérgező H_2S -ot termelnek, amitől a mucosa magát úgy védi meg, hogy tioszulfáttá ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$) alakítja.

Gyulladásakor a neutrofil granulociták N- és O-gyököket szabadítanak fel amelyek a tioszulfátot tetratióáttá ($\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$) oxidálják. Tetratióátot az S. Typhimurium elektron donorként használja ezzel elősegítve szaporodását a gyulladt bélben.

Malaria, tuberculosis elleni védelem a szervezet MAL gén variánsai segítségével.

CC. Khor és mtsai. Nat Genet . 2007 April ; 39(4): 523–528.

TLR (toll-like receptor) család:

Sejtasszociált receptorok csoportja

Extracelluláris ligandfelismerő LRR (leucine rich repeat) doménből,

Transzmembrán, jeltovábbító doménből

Citoplazmatikus TIR (Toll/IL-1R homology) doménből épülnek fel.

Ligandspecifitásuk, celluláris lokalizációjuk és szignalizációs útvonalaik elérőek

Minden immunsejt egyedi variációban fejezi ki a TLR-eket,

Így sokféle viszonylag specifikus immunválasz generálódhat.

Típusok:

TLR4:

Gram-negatív baktériumok falában található lipopoliszacharidot (LPS-t) és bizonyos hősokk proteineket ismer fel.

TLR2

Gram-pozitív baktériumok peptidoglikánjait, lipoteikolsavat és lipopeptideket köt
Mycobacteriumokból származó lipoarabinomannánt,
Gomba sejtfal zymosan-t köt.

Heterodimereket alkot a TLR1 és TLR6 molekulákkal, és triacil- és diacil-lipopeptidek megkülönböztetésében vesz részt.

TLR5

Gram-negatív baktériumok flagellumának fő alkotó fehérjéjét (flagellin) ismeri fel.

TLR3, TLR7 és TLR8,

Vírusok detektálásában játszik szerepet,

a TLR3 a virális kettősszálú RNS (dsRNA), a TLR7 és TLR8 az egyszálú RNS (ssRNA) kötése révén.

A TLR7 és TLR8 antivirális szerek (imiquimod) kötésére is képes.

TLR9

Bakteriális és virális metilálatlan CpG DNS felismerése

RP105 (radioprotective 105, CD180)

TLR4-hez nagymértékben hasonló LPS felismerő molekula

B-lymphocytaikon, kisebb mértékben a makrofágokon, dendritikus sejteken fejeződik ki.

Fokozza a B-sejtek proliferációját, a sugárzás által indukált apoptózissal szembeni rezisztenciát.

MAL:

A TLR2 és TLR4 válasz kialakításához kell Enzimkaskád beindítása.

Két génvariáns található belőle. Egyik erőteljesen aktiválja a TLR kaskádot és erőteljes gyulladásos reakciókat vált ki, másik kevésbé aktiválja a rendszert.

Heterozigóták ellenállóbbak maláriával és tuberkulózissal szemben.

Közepes aktivációnál immunválasz már elég erős, viszont a gyulladás nem annyira, patogén által kihasznált gyulladásos golyamatok még nincsenek jelen.

Gombák ellen kialakuló immunválasz

- Kb. 400 környezetünkben előforduló gombafaj okozhat emberi megbetegedést.
- A gombák ellen kialakuló immunválaszról jóval kevesebbet tudunk, mint a többi patogén elleni reakciókról, de az bizonyos, hogy *elsősorban a veleszületett immunrendszer elemeinek van fontos szerepe eliminációjukban.*
- Gombák hatása nemcsak toxikus hanem bizonyos esetekben rákkeltő is lehet.
- Ha a gombát a szervezet nem eliminálta teljesen, vagy a perzisztáló kórokozó újrafertőzést okoz, a gazdaszervezet túlérzékenységi reakcióval reagálhat. Az *Aspergillus fumigatus* esetében *allergiás aszpergillózis* alakulhat ki, mely folyamatban a gomba antigénjei ellen termelődő IgE játszik döntő szerepet.

Veleszületett immunválasz

Első lépcső a fizikai barrierek: epiteliális illetve endoteliális sejtek antimikrobiális anyagokat termelnek. Mikroba számára kedvező helyeket saját mikroba állományunk foglalja el. Antibiotikum-kezelés után kialakuló Candida-fertőzéseknel a „megüresedett” mukózafelszínen könnyen elszaporodnak az addig kordában tartott gombák, és kifejtik káros hatásukat.

A fizikai barrieren túljutott mikrobák neutrofil granulocitákkal, monocitákkal, makrofágokkal dendritikus sejtekkel, NK limfocitákkal találkoznak.

Candida és Aspergillus fertőzésnél: neutrofil granulociták a bekebelezést követően a TLR2 és TLR4 segítségével aktiválódnak, és elpusztítják a kórokozót.

Cryptococcus és Pneumocystis fertőzésnél makrofágok aktiválódnak.

Számos gomba falának komponensei aktiválják a komplementrendszer alternatív, ill. lektinfüggő útját. A mannózkötő lektin (MBL) felismeri a leggyakoribb gombapatogének – *Candida albicans*, *Candida neoformans* és az *Aspergillus fumigatus* falának szénhidrátkomponenseit, beindítja a kaszkádot.

Dendritikus sejtek aktiválása: fagocitózis és antigén prezentálás. T-h limfociták aktiválása.

Opszonikus fagocitózis: sejtekben oxigénfüggő és oxigéntől független mechanizmusok révén is elpusztulhatnak kórokozók.

Fontos mechanizmus olyan kemokinek produkálása amelyek a leukocitákat odavonzák, illetve emellett szerepük lehet hematopoiesis, angiogenesis, antigén prezentálás, T-h sejtek differenciációjának elősegítése.

Adaptív immunválasz

A *Candida neoformans* elleni antitestek jelenléte az egészséges emberekben arra utal, hogy a fertőzés – feltehetően észrevétlenül – lejátszódik, és adaptív válasz is indukálódik.

A gombaspecifikus sejtes immunválaszt pozitív bőrreakció bizonyítja, valamint az esetenként kialakuló *granulomás gyulladás*, ami megakadályozza a kórokozó terjedését.

Limfociták aktiválása

Denritikus sejteknek van kiemelt szerepe.

Dendritikus sejtek aktiválják a T-h sejteket: antigén prezentálás és citokin termelés révén.

Dendritikus sejtek meg tudják különböztetni a gombás fertőzés típusokat és a gomba fajtájától függően aktiválják T-h1 illetve T-h2 sejteket.

B limfociták antitesteket termelnek a capsula proteinek ellen, de ez nem véd a fertőzés ellen, viszont a granulomás gyulladás kialakulását elősegíti.

Huffnagle és Deepe Jr. Current Opinion in Microbiology 2003, 6:344–350