

10. óra

2020. április 27.

➤ Az immunrendszer működésének felületes áttekintése

Aki szeretne róla **a szükségesnél többet** tudni, belenézhet ezekbe az angol nyelvű Youtube videóba, amik az immunrendszer működésének alapjairól szólnak.

<https://www.youtube.com/playlist?list=PLF7Dsu40iZqQUY8yzIk8oc6QwqwcQf6PN>

Vagy beleolvashat ebbe a magyar nyelvű immunológia tankönyvbe:

https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/adatok.html

➤ Néhány példa új koronavírus vakcinák feljesztésére irányuló kutatás-fejlesztésre

Április 28-án megjelent egy képes összefoglaló a koronavírus vakcinákról a Nature folyóiratban:

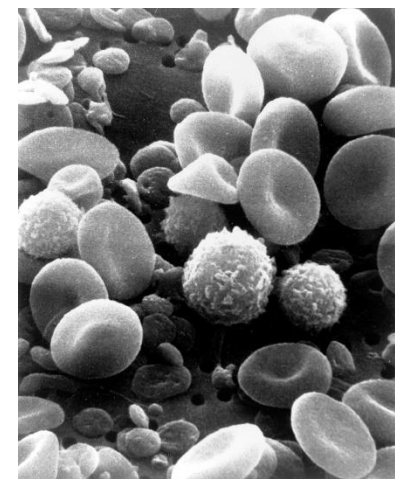
<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221->

[y?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=751ebee949-briefing-dy-](https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=751ebee949-briefing-dy-)

[20200428_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-751ebee949-](https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=751ebee949-briefing-dy-20200428_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-751ebee949-)

[44927101&fbclid=IwAR283Pm_tGM9RNp1ATCziknnEfl7vBFOaPcRFQaixfDwMTk7pVm1wRNfJL8](https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=751ebee949-briefing-dy-20200428_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-751ebee949-44927101&fbclid=IwAR283Pm_tGM9RNp1ATCziknnEfl7vBFOaPcRFQaixfDwMTk7pVm1wRNfJL8)

Néhány szó az immunrendszeréről



Készítette: Bruce Wetzel (photographer). Harry Schaefer (photographer) - Image and description: National Cancer Institute, Közkincs, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1243646>

- Immunrendszer: a szervezet védekező rendszere.
- “Különbséget tud tenni saját és nem saját, illetve a szervezetre ártalmatlan és veszélyes struktúrák között, és ezekre eltérő módon reagál. Felismerő, információ továbbító és végrehajtó rendszer” [1].
- “**Antigén**nek nevezik mindazokat a struktúrákat (molekula komplexeket), amiket az immunrendszer felismer” [1].
- A kórokozók (a szervezettől idegen baktériumok, vírusok, eukarióta egysejtű paraziták, férgek) mind antigének a szervezet számára.
- Ugyanakkor nem minden antigén kórokozó vagy annak “származéka” (pl. virágpollenek, ételben előforduló allergén molekulák).
- **Antitest**: egy-egy antigén specifikus felismerésére alkalmas immunfehérje, amit az immunrendszer erre alkalmas sejtjei (B sejtek) az adott idegen struktúrával (antigénnel) való találkozást követően termelhetnek.

[1] **Immunológia**. Anna, Erdei, Gabriella, Sármay, József, Prechl (2012) Medicina Könyvkiadó Zrt. Az alábbi linkről ingyenesen elérhető tankönyv.

https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/adatok.html

Veleszületett és adaptív (szerzett) immunrendszer

- **Veleszületett immunrendszer:** komponensei olyan struktúrákat, illetve molekuláris mintázatokat ismernek fel, amelyek csak a kórokozókra jelennek meg, a magasabb rendű szervezet sejtjein nem. Ez biztosítja azt, hogy az azonnal működésbe lépő eliminációs mechanizmusok kizárólag a káros mikrobák ellen irányuljanak [1].
- *A szervezetbe bejutó patogének (kórokozók) először a veleszületett immunrendszer elemeivel találkoznak; az adaptív immunrendszer aktiválódása csak napokkal később indul meg [1].*
- **Adaptív (szerzett) immunrendszer:** a törzsfejlődés folyamán ráépült a *veleszületett* (vagy natív) immunrendszerre, felhasználva annak oldékony és sejttes (humorális és celluláris) elemeit [1].
- Az adaptív immunrendszer rendelkezik “memóriával” a korábbi fertőzésekről. Ha egy adott kórokozóval kapcsolatban van már a szervezetnek memóriája, az meggyorsítja az immunrendszer választ.

Veleszületett immunrendszer

- gyors válasz a kórokozóra (antigénre)
- elsődleges védelmi vonal
- nem szelektív immunválaszt szolgáltat
- sejtjes elemei a különböző **falósejtek**

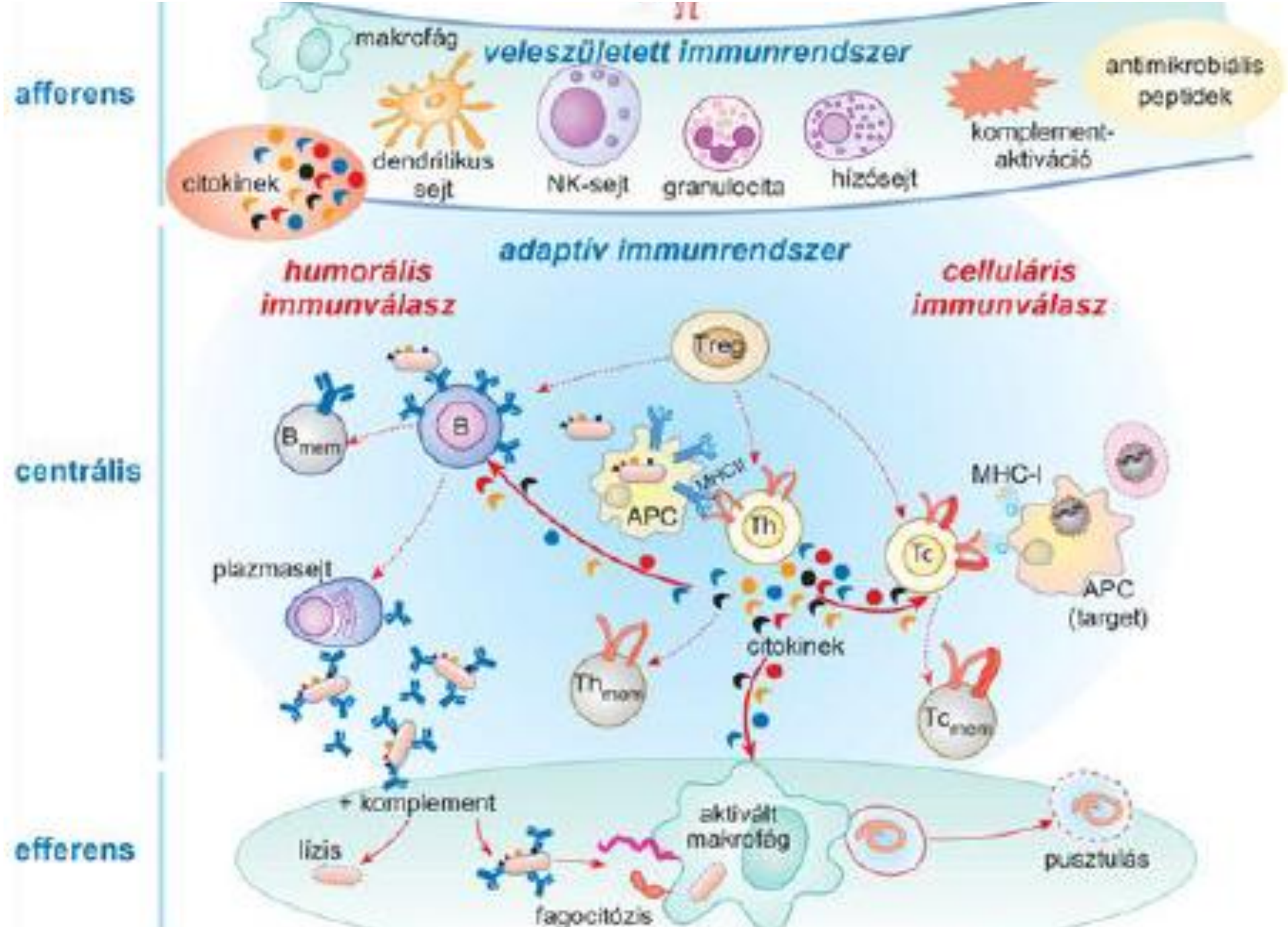
Azért tud gyorsan reagálni, mert a falósejtek felismerik a csak az alacsonyabb rendű szervezetekre jellemző felületi molekulákat, és ezt követően megpróbálják bekebelezni és elpusztítani a kórokozókat.

Adaptív (szerzett) immunrendszer

- késleltetett válasz
- másodlagos védelmi vonal
- szelektív (antigén specifikus) immunválaszt ad
- sejtjes elemei a B és T sejtek
- oldékony elemei az immunglobulinok vagy **immunfehérjék, más néven az antitestek**
➔ **aktiválódott B-sejtek termelik őket, egy-egy antigénre specifikusak.**

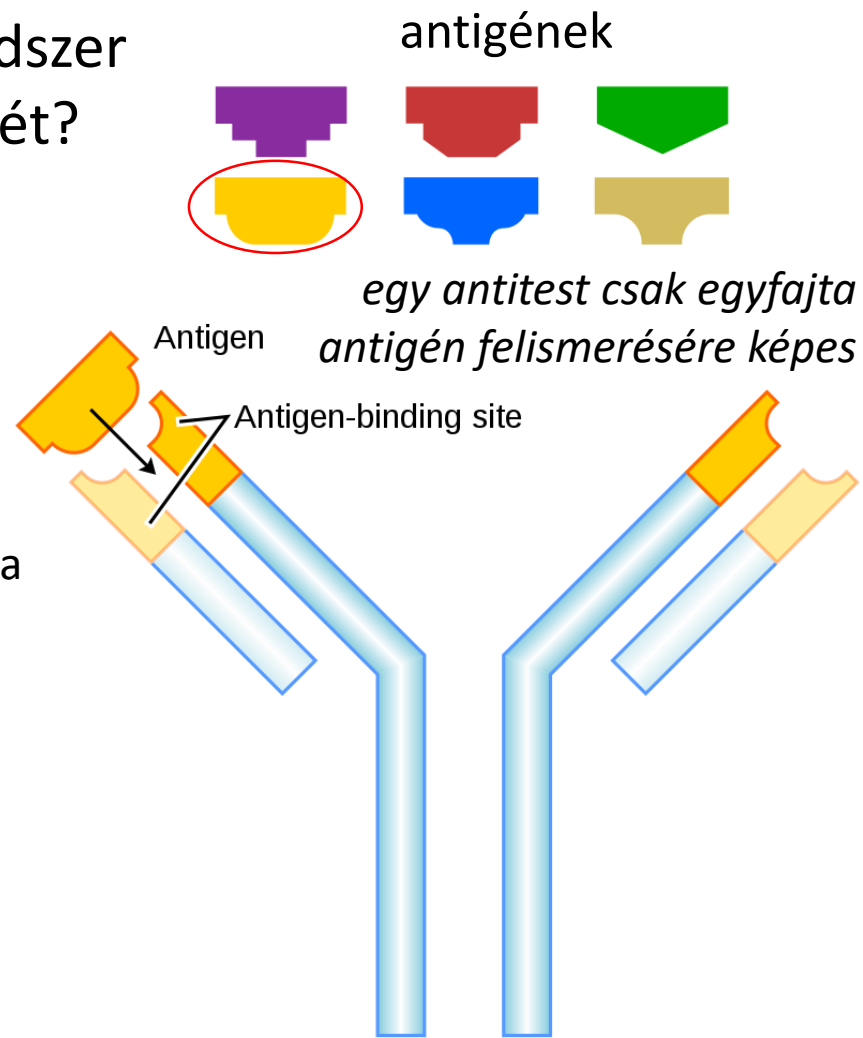
- A veleszületett és az adaptív immunrendszer egyaránt sejtjes és oldékony elemeket is tartalmaznak. A sejtjes elemeket gyűjtőnéven fehérvérsejteknek nevezik. Az oldékony elemek többsége fehérje természetű.
- A szerzett immunrendszer a veleszületett immunrendszerre épül, az immunrendszer két “ága” között folyamatos a kommunikáció.
- A szerzett immunrendszer szelektív antigén (~ kórokozó) felismerő képességét a veleszületett immunrendszer aktiválja.

Hogyan aktiválja a veleszületett immunrendszer a szerzett (adaptív) immunrendszer működését?



Mi adja az adaptív (szerzett) immunrendszer specifikus antigén felismerő képességét?

- Részben az immunoglobulinok (immunfehérjék), amiket a szerzett immunrendszer B-sejtjei az érésük során termelnek.
- A B sejtek érése során a sejtfelszínen kifejeződik egy immunoglobulin (immunfehérje) molekula.
- Minden ilyen molekula rendelkezik egy csak rá jellemző antigén felismerő hellyel (az "Y" molekula két csúcsa)
- Ezek véletlenszerűen alakulnak ki, de nagyon sok különböző B sejt és így nagyon sok különböző immunoglobulin keletkezik.
- Viszont csak azok a B-sejtek maradnak életben és fejlődnek tovább, amiknek sikerül egy nekik megfelelő antigént megkötni.
- Ezt követően a B-sejtek memória sejtekké vagy immunoglobulin termelő = antitest termelő sejtekké fognak alakulni.
- Az adott kórokozóra specifikus antitesteket az antitest termelő B sejtek a fertőzést követően a vérbe juttatják, az antitestek így a vérben keringenek.

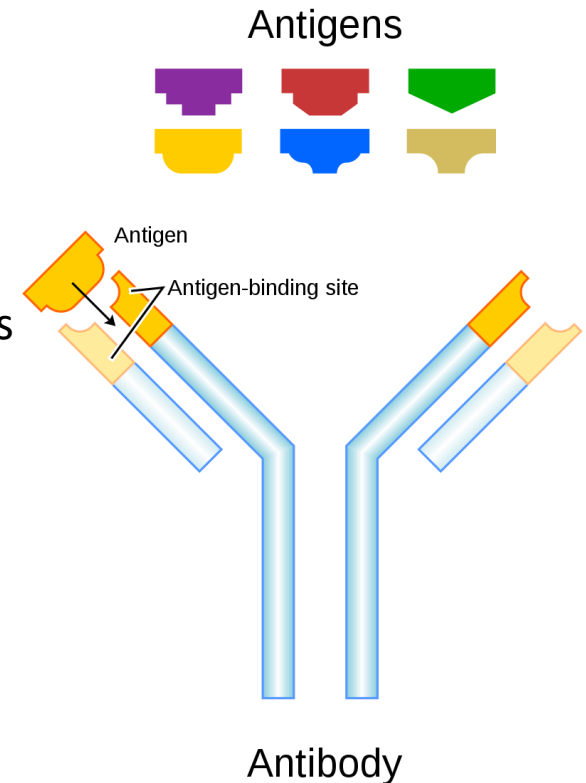


Egy antitest sematikus ábrája

Készítette: Fvasconcellos 19:03, 6 May 2007 (UTC) - Color version of Image: Antibody.png, originally a Work of the United States Government, Közkincs, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2067564>

Mire képes egy vérben keringő antitest (immunfehérje)?

- Nagy hatékonysággal felismeri a számára specifikus antigént és hozzákapcsolódik.
- Ezzel elképzelhető, hogy semlegesíteni tudja a kórokozó fertőző hatását, ha például leárnyékolja egy vírus felszíni fehérjéit (felületi antigénjeit), amik a célsejt felismerését és a célsejthez való kapcsolódást szolgálják.
- odavonzza a veleszületett immunrendszer falósejtjeit
- aktiválhatja a veleszületett immunrendszer részét képző, nagyrészt proteáz enzimeket tartalmazó **komplement-rendszert**. Ez egy fehérjekaszád rendszer, ami feloldja a kórokozó sejtek külső burkát és ezáltal pusztítja el őket.



VAKCINAGYÁRTÁS (Edward Jenner, vacca = tehén latinul)

A **védőoltás** (vakcina) gyengített vagy elölt kórokozókat, azok részeit vagy kész ellenanyagot (immunfehérjét = antitestet) tartalmazó készítmény.

A védőoltások célja a szervezet fertőző betegségek elleni védekezését elősegíteni.

Ez történhet aktív vagy passzív immunizálással. Az aktív immunizálás az immunrendszer “ösztönzése” egy adott kórokozóra specifikus immunsejtek és immunfehérjék termelésére. A passzív immunizálás során közvetlenül az adott kórokozóra specifikus immunfehérjéket juttatják be a szervezetbe.

Immunrendszer: sejtes és “oldékony” (humorális, molekuláris) immunválasz.

Antigén: „idegen anyag”. Bármi, amit az immunrendszer idegen anyagként ismer fel.

Antitest (immunfehérje, immunoglobulin): olyan **fehérje molekula, amit az immunrendszer termel** egy adott antigén = idegen anyag felismerésére.

| Passzív immunizálás | Aktív immunizálás |
|---|---|
| Kész antitest (immunfehérje) bevitele | antigén (kórokozó vagy annak egy részlete) bevitele |
| más sejtek termelik az antitesteket | a szervezet maga termeli az antitesteket |
| terápia/gyógykezelés – fennálló betegség esetén | profilaxis/megelőzés – jövőbeli betegség ellen |

Az aktív immunizálásra használt vakcinák típusairól általában

- Az immunválaszt kiváltó anyag jellege szerint a vakcina lehet:
 1. Élő, attenuált (legyengített, már nem virulens) kórokozó baktérium: pl. BCG = Bacille Calmette Guérin, a *Mycobacterium tuberculosis* avirulens, immunogén törzse.
 2. Elölt, inaktivált kórokozó. Nem szaporodó, nem fertőzőképes, de fehérjei **immunogének** maradtak.
 3. Fehérje alegység- (subunit) vakcina: az egész kórokozó helyett csak egy-két jellegzetes immunogén fehérjét viszünk be. Biztonságosabb, mert nincs benne baktérium / vírus DNS vagy vírus RNS.
 4. Nukleinsav alegység vakcinák: vírus RNS egy szakaszát, vagy vírus DNS egy vektorba ágyazott részletét tartalmazzák. A vakcinában található RNS vagy DNS szakasz a vírusnak csak bizonyos fehérjéjét vagy fehérje alegységét kódolja, ami a beoltani kívánt személy szervezetében fog kifejeződni. Kísérleti fázisban vannak, elsőként az “új koronavírus” vakcina fejlesztés keretében kerülhetnek humán gyógyászati engedélyezésre.

VAKCINAGYÁRTÁS

- Technológiai szempontból több eltérő gyártási mód létezik:
 1. Emlős állatokban (nyulak, kutyák, disznók, lovak) – passzív immunizálásra jellemző
 2. Csirkeembrióban (tojásban) – pl. influenza elleni vakcina
 3. Attenuált baktérium fermentációval (szubmerz, aerob tenyésztés) – pl. BCG vakcina
 4. Rekombináns fehérjék előállítása pl. baktérium fermentációval
 5. Vírus szaporítás állati sejtek tenyésztésével
 6. Rekombináns fehérjék előállítása állati sejtek tenyésztésével

REKOMBINÁNS FEHÉRJE VAKCINÁK

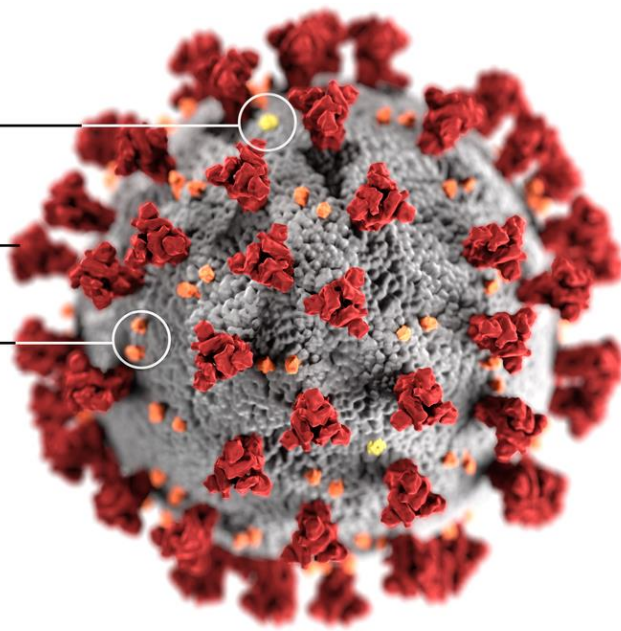
1. Izolálni, esetleg szintetizálni az antigén fehérjét kódoló gént.
2. Génmanipulációval bevinni egy jól kezelhető gazdaszervezetbe, expresszálni.
3. Fermentációval előállítani a fehérjét.
4. Feldolgozás: extracelluláris ↔ intracelluláris esetben
 - - kíméletes sejtelválasztás
 - - tisztítási lépések

Vakcinafejlesztés az “új koronavírus” (SARS-CoV-2) ellen

E protein

S protein

M protein



COVID-19

Készítette: CDC/ Alissa Eckert, MS; Dan Higgins, MAM - This media comes from the Centers for Disease Control and Prevention's Public Health Image Library (PHIL), with identification number. Közkinccs,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=86425233>

- Az “új koronavírus” egy egyszálú RNS-vírus. A sejtplazmába jutó vírus RNS-ről a gazdasejt riboszómákon (fehérje összeszerelés helye) a vírus fehérjék is összeszerelődnek.
- A fertőzéshez a vírusnak fel kell ismernie a gazdasejtjeit. Ezek egy bizonyos sejtfelszíni molekulával, az angiotensin-II (ACE II) receptorral rendelkező (alsó) légúti sejtek.
- Az angiotensin-II receptort a vírus felszínén található “tüske fehérjék” (spike protein vagy S protein, vöröses színnel a képen) “ismerik fel”, és ezek kapcsolódnak a célsejthez.
- A fejlesztés alatt álló vakcinák túlnyomó többsége ezt a fehérjét kívánja közvetlenül vagy közvetve az immunizálni kívánt emberbe juttatni, és ezáltal az immunrendszert az esetleges fertőzésre felkészíteni. ➔ (aktív immunizálásról van szó).
- De van egy vakcina, ami egy, a vírust felismerő antitestet (immunglobulint) kódoló DNS szakaszt próbál egy plazmid vektorban a szervezetbe juttatni. Ez közvetve ugyan, de passzív immunizálást jelent.
- Passzív immunizálás a betegek gyógyult emberekből származó vérplazmával való beoltása is (vérplazma terápia).

1. A Moderna mRNS vakcinája

- Az USA-ban működő cég, mRNS alapú vakcinákat és terápiás alkalmazásokat fejleszt fertőző betegségek megelőzése érdekében.
- A vakcina az “új koronavírus” tüske fehérjéjének mRNS-ét (tehát a vírus genetikai kódjának egy részletét) tartalmazza lipid nanorészecskékbe csomagolva.
- Az izomszövetbe juttatott mRNS-t a falósejtek bekebelezik, és riboszómáikon átírják az mRNS-ről a tüske fehérjét.
- Ezt követően a tüske fehérjét, mint antigént a felszínükön bemutatják az adaptív immunrendszer részét képező T sejteknek, ezzel elindítva a specifikus immunválasz folyamatát.
- A módszer előnye, hogy nincs szükség semmilyen élőlényre a vakcina előállításához, mert az mRNS-t a sejten kívül is meg lehet szintetizálni. ➔ gyorsabb a tesztelés és a gyártás folyamata.

“mRNA-1273 is a lipid nanoparticle encapsulated mRNA vaccine against SARS-CoV-2 encoding for a prefusion stabilized form of the Spike (S) protein, which was selected by Moderna in collaboration with investigators from Vaccine Research Center (VRC) at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), a part of the NIH”.

<https://www.businesswire.com/news/home/20200416005985/en/Moderna-Announces-Award-U.S.-Government-Agency-BARDA>

Videóelőzetes a vakcina működéséről:

<https://www.modernatx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19>

2. Az Imperial College mRNS vakcinája

<https://www.imperial.ac.uk/news/196313/in-pictures-imperial-developing-covid-19-vaccine/>

- Az előbb ismertetett módszerrel analóg vagy ahhoz nagyon hasonló megoldás.

3. A CanSino Biologics Inc. plazmid DNS vakcinája

<https://www.fiercepharma.com/vaccines/china-s-cansino-pushes-coronavirus-vaccine-into-clinical-testing-as-moderna-doses-1st>

- Ez a vakcina a tüske fehérje DNS-re átírt genetikai kódját tartalmazza,
- Amit egy adenovírus eredetű plazmid vektorba csomagolva juttatnak be a szervezetbe.
- A DNS vakcinák hátránya: nemcsak a sejtbe, hanem a sejtmagba is be kell jutniuk.
- És ki kell küszöbölni annak lehetőségét, hogy a bevitt DNS maradandóan beépüljön a gazdasejt saját (genomi = kromoszomális) DNS-ébe.

4. Az Oxford University legyengített adenovírus vakcinája

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB15656>

- Szintén az “új koronavírus” tüske fehérje DNS-ét tartalmazza,
- De nem pusztán egy adenovírus eredetű plazmidba, hanem egy legyengített adenovírusba csomagolva.

5. Sanofi – tisztított “vírustüske” fehérjét tartalmaz majd a vakcina

<http://www.news.sanofi.us/2020-02-18-Sanofi-joins-forces-with-U-S-Department-of-Health-and-Human-Services-to-advance-a-novel-coronavirus-vaccine>

- Ez egy hagyományos értelemben vett alegység vakcina.
- A Sanofi baculovírus vektorok segítségével, rovarsejtekkel termelteti meg a vírus felületén található “tüske” fehérjét.
- A baculovírusok bizonyos rovarokat, például a *Spodoptera* éjjeli lepkék sejteit tudják megfertőzni. Itt a baculovírus a vektor a vírustüske fehérjét kódoló génszakasz termelő sejtekbe – a rovarsejtekbe – való bejuttatásához.

6. Sinovac Biotech - Kína

<https://www.businesswire.com/news/home/20200414005847/en/Sinovac-Announces-Approval-Human-Clinical-Trial-Vaccine>

Inaktivált koronavírusot tartalmaz a vakcinájuk, ami az ezzel beoltott rhesusmajmokat sikeresen megvédte a fertőzéstől.

Két fejlesztés passzív immunizálásra – tehát a már fertőzött személyek gyógykezelésére

7. Az Inovio (USA) antitest vakcinája

<https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/ino-4800-dna-coronavirus-vaccine>

- A vírust felismerő antitestet (immunglobulint) kódoló DNS szakaszt próbál egy plazmid vektorban a szervezetbe juttatni. Ez közvetve ugyan, de passzív immunizálást jelent.
- A gyártó hangsúlyozza, hogy a plazmidban kódolt immunoglobulin fehérje DNS-e nem épül be a beteg DNS-ébe.

8. Vérplazma terápia

https://index.hu/techtud/2020/03/29/immunizalhatjuk-e_a_koronavirusos_betegeket_felgyogyult_fertozottek_verevel/

“A már gyógyult emberek vére (plazmája) tartalmazza az immunrendszer által termelt antitesteket, amelyek hozzájárultak a vírus semlegesítéséhez. Az ő vérükből egyszerű rutinműveletekkel előállítható ez az anyag, és beadható a betegeknek. Ezt az eljárást szokták passzív immunizálásnak nevezni, szemben a vakcinák által kiváltott aktív immunizálással. Nagyon régi módszer, de ma is alkalmazható, sőt fogják is egészen biztosan alkalmazni. Ehhez minden feltétel adott a fejlett országokban - mondja Dr. Váradi András, az Enzimológiai Intézet emeritus professzora.”