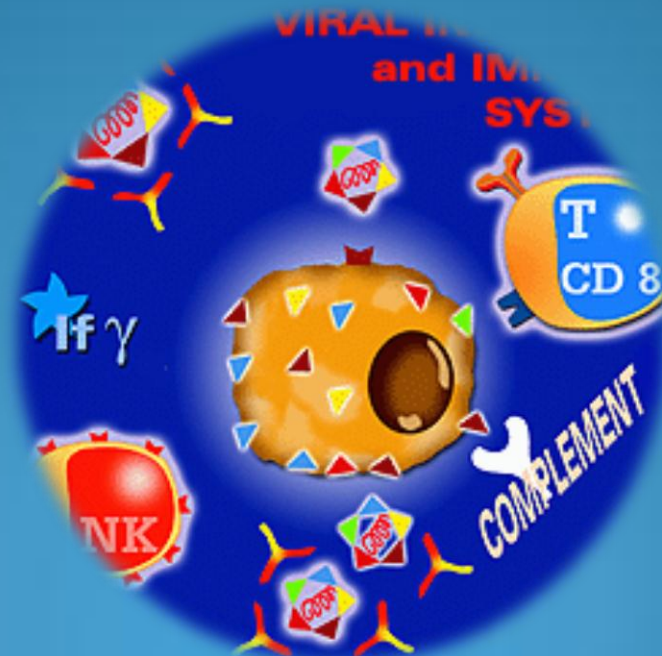


เอกสารประกอบการสอนวิชาวิทยาไวรัส (01419424)

เรื่อง ภูมิคุ้มกันไวรัส (Virus immunity)

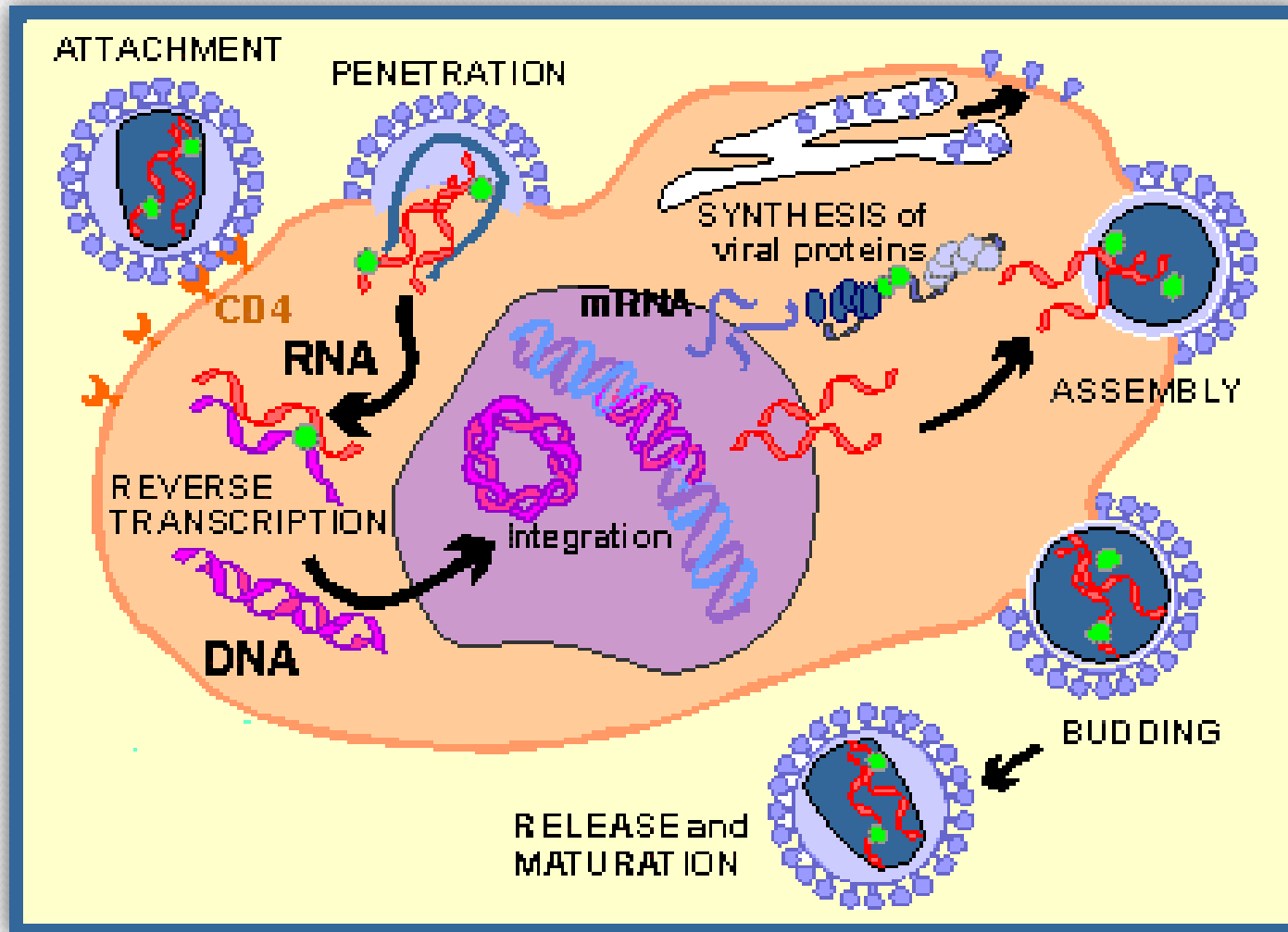
โดย อ.ดร. อิงอร กิมกง

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

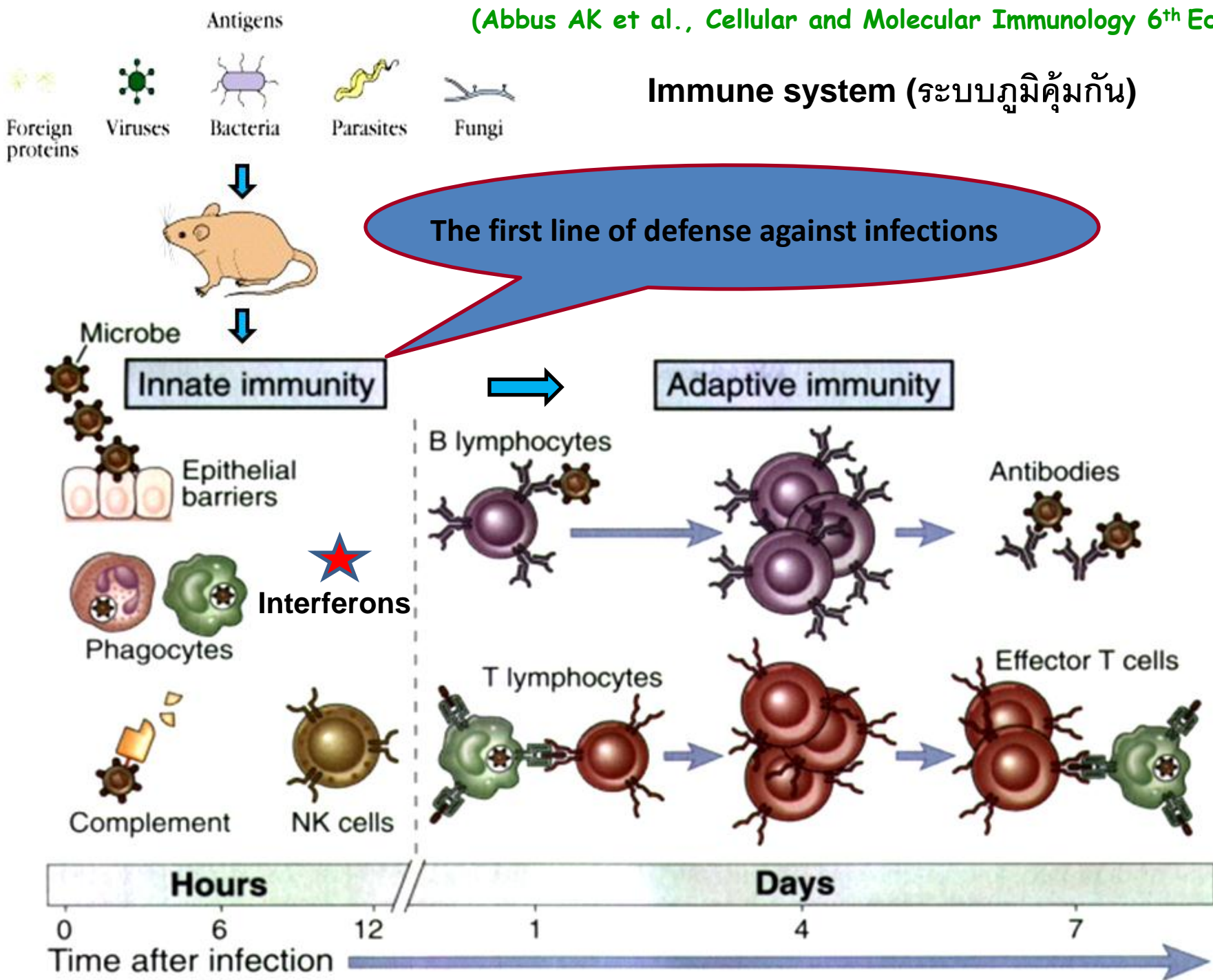


# วงจรชีวิตของไวรัส

Obligate intracellular microorganism



# Immune system (ระบบภูมิคุ้มกัน)

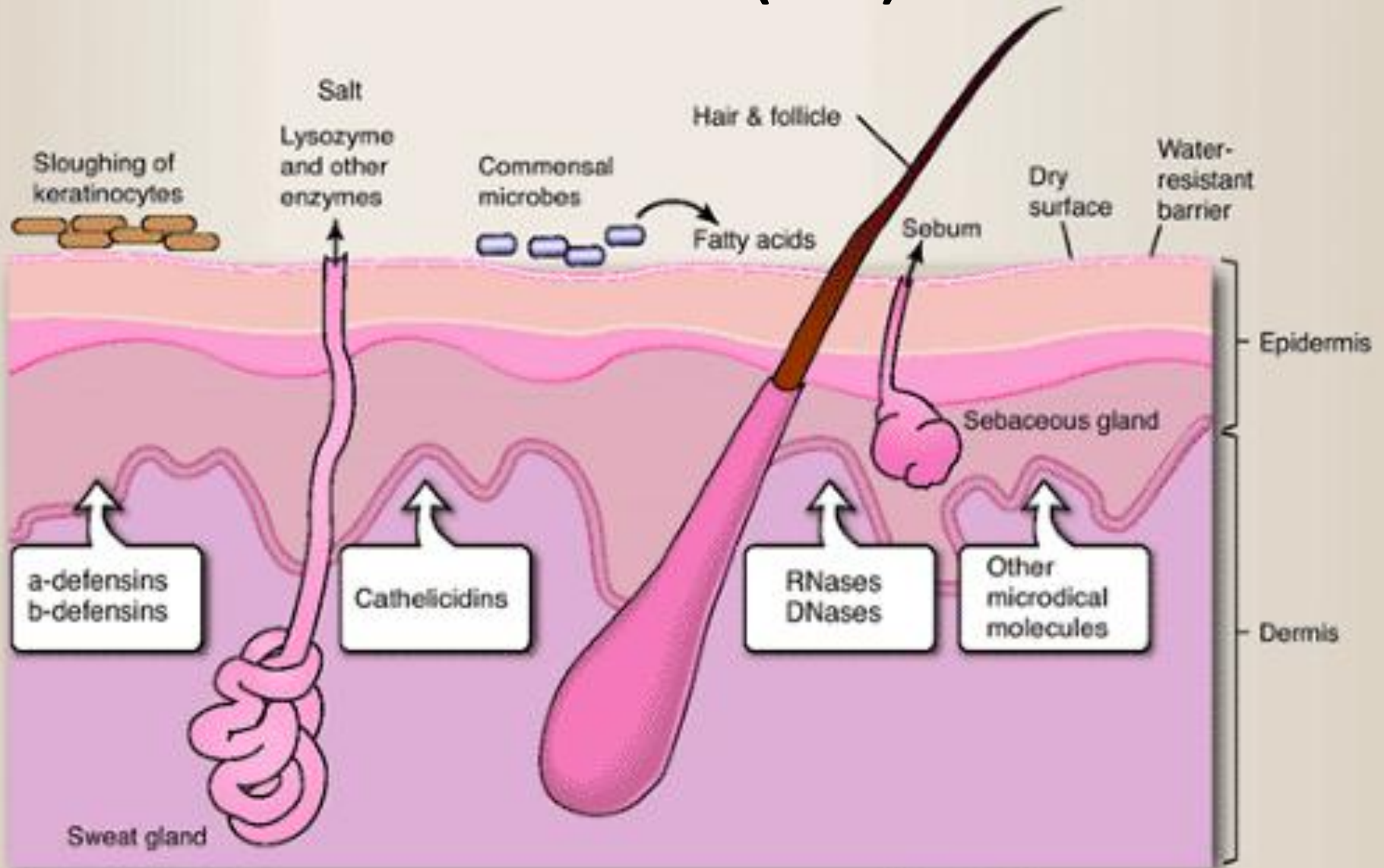


The first line of defense against infections

# Innate immunity to virus

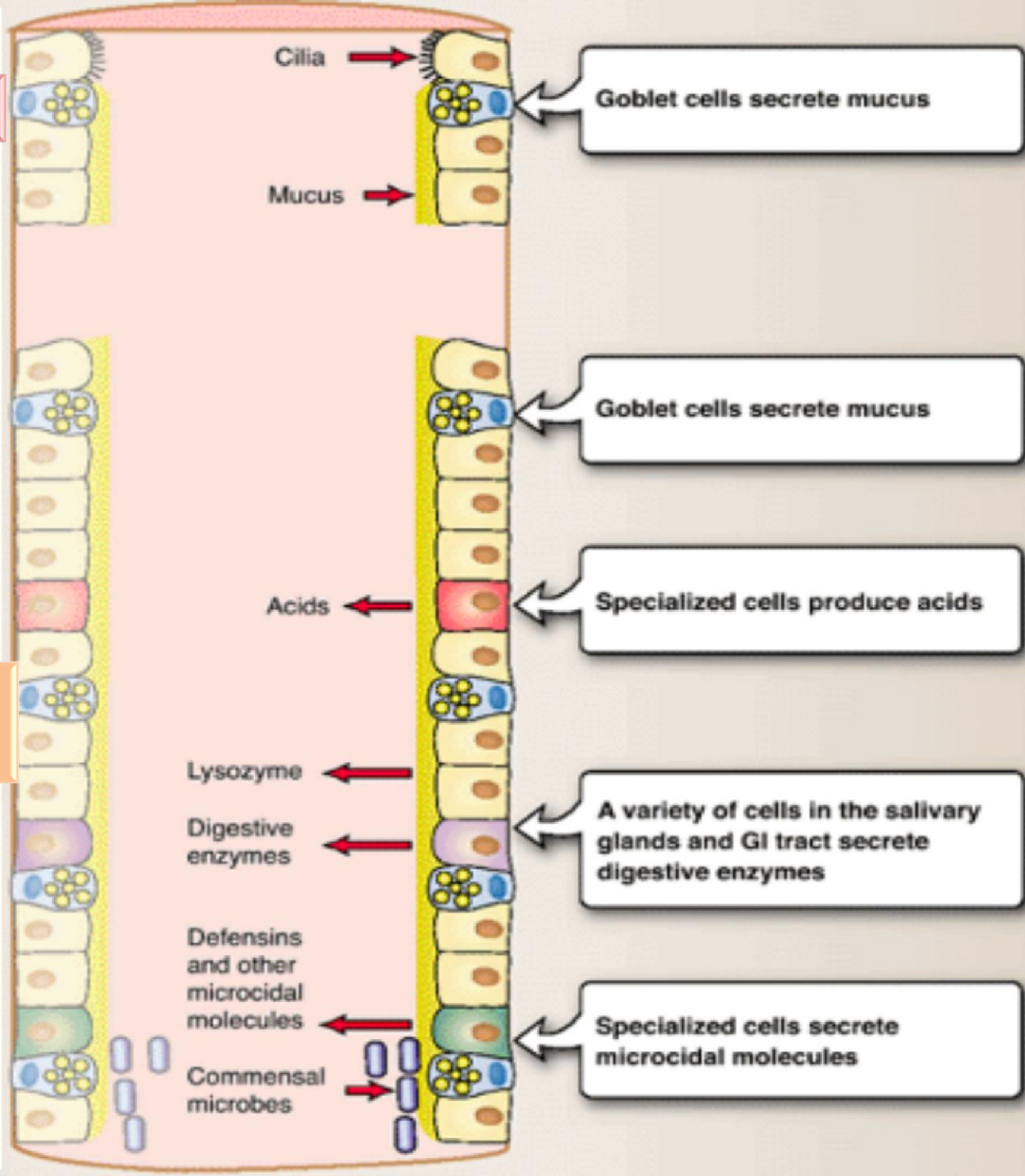
## 1. Barriers

ผิวหนัง (skin)



## Respiratory epithelium

เช่น orthomyxovirus & paramyxovirus



## Gastrointestinal and urogenital epithelium

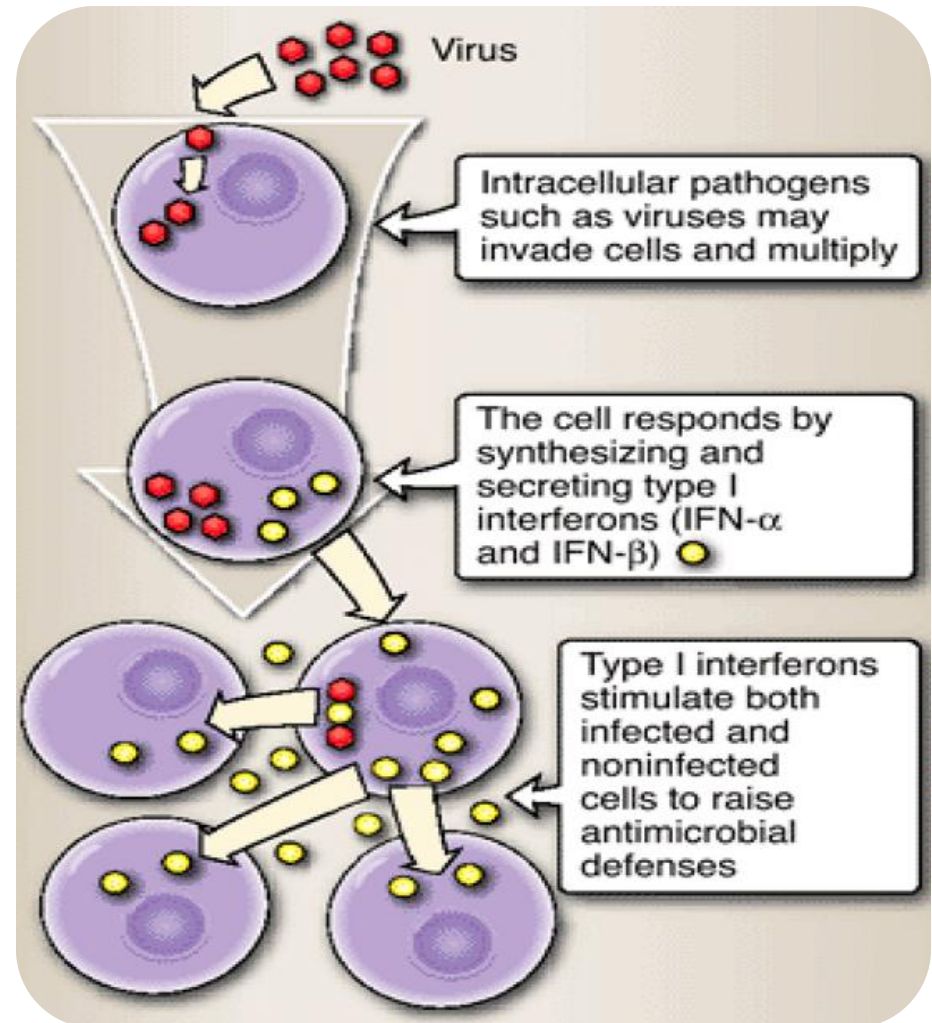
เช่น enteroviruses

## 2. Interferon (IFN)

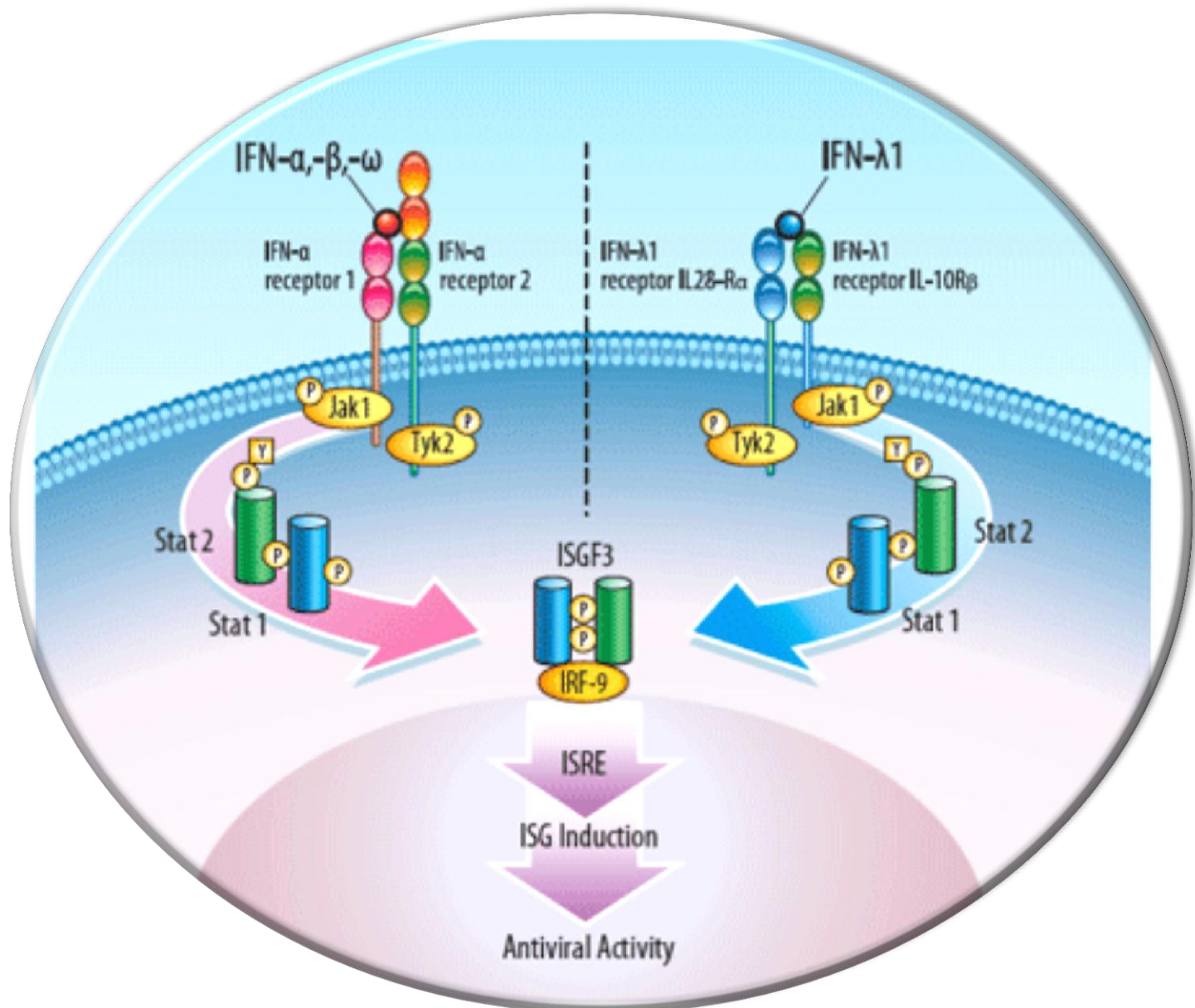
1. Type I ( $\alpha$ ,  $\beta$ )\*\*

2. Type II ( $\gamma$ )

3. Type III ( $\lambda$ )



# Antiviral activity by IFN



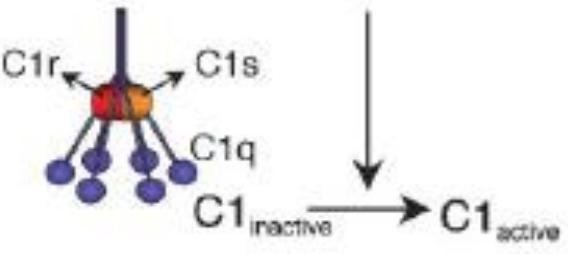
# 3. The Complement System

- คอมพลีเมนต์เป็น โปรตีนที่อยู่ในเลือด
- ทำหน้าที่ในการป้องกันตัวของโฮสต์ (host defense)
- มีความสำคัญในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันทั้งแบบ innate และ adaptive immunity
- การกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์แบ่งออกเป็น 3 pathways:
  1. Classical pathway
  2. Alternative pathway\*\*
  3. Lectin pathway\*\*



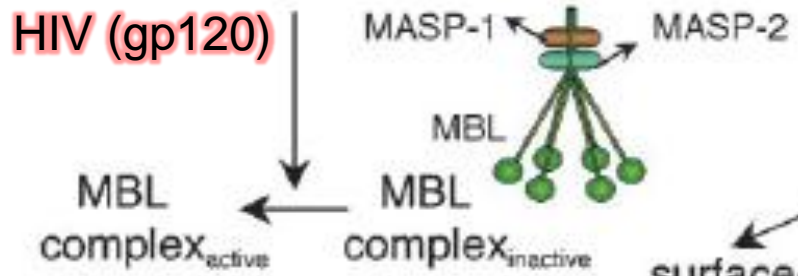
**A** classical                      **B** lectin                      **C** alternative

C1q binding to:  
 - antibody-antigen complexes  
 - certain virions/infected cells

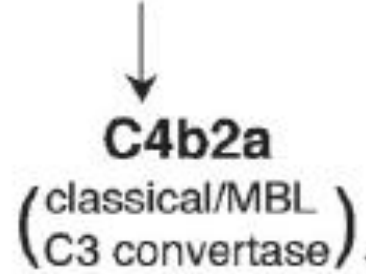
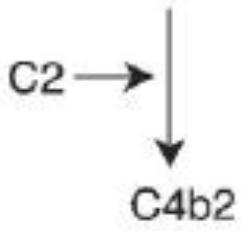
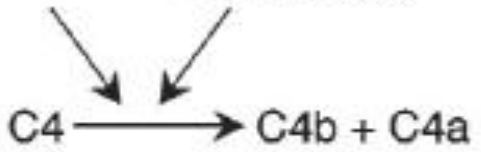
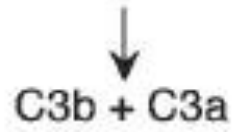


HIV – via gp41  
 HCMV-infected cells

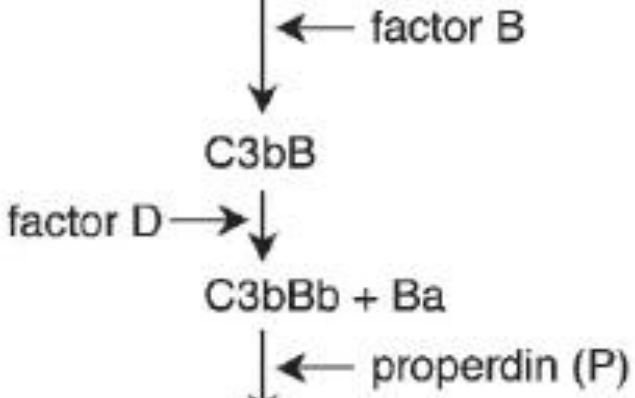
MBL binding to:  
 oligosaccharides on  
 certain virions/infected cells



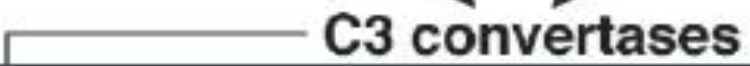
spontaneous  
 breakdown  
 of C3 in serum



surface-bound C3b

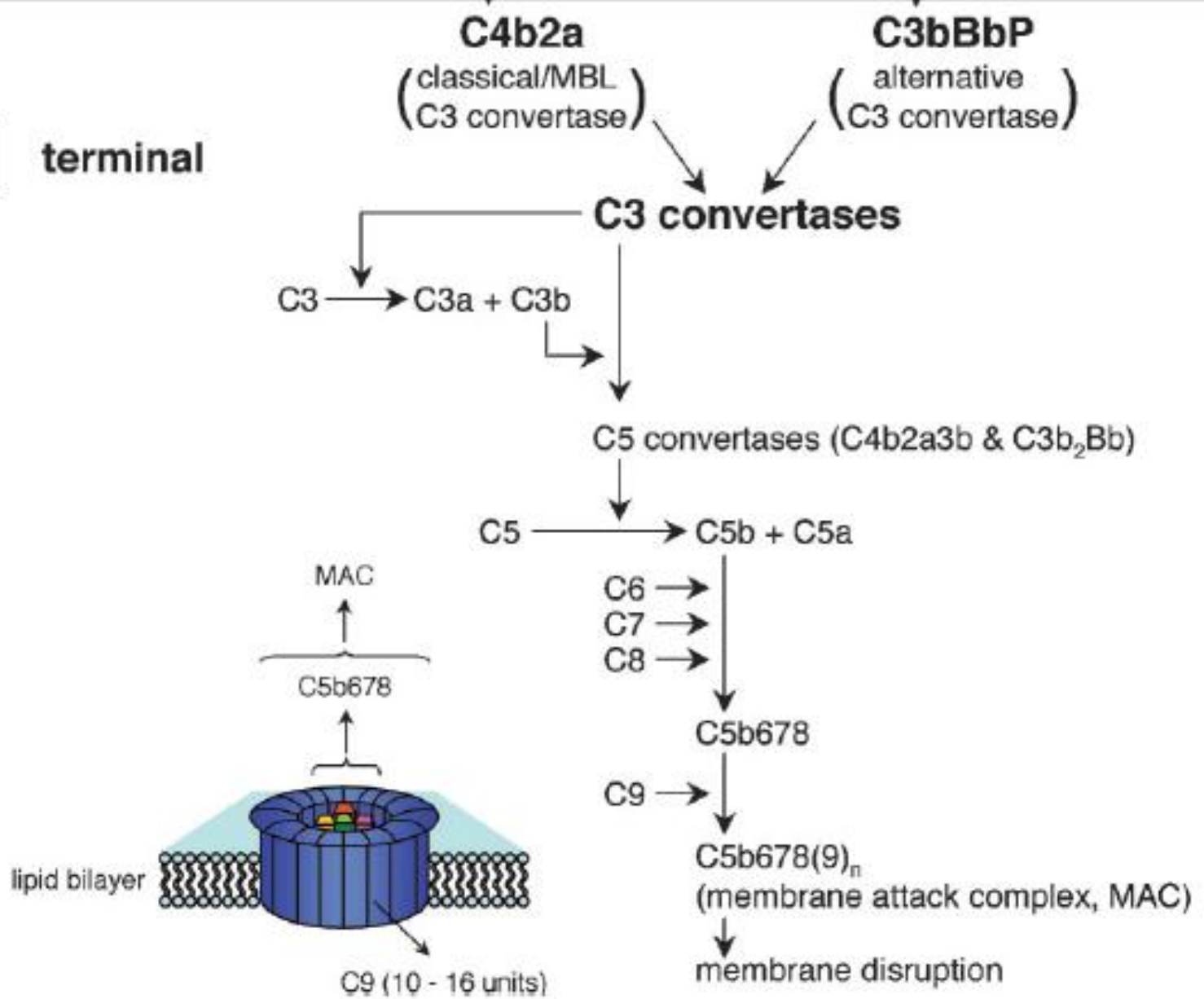


**D** terminal

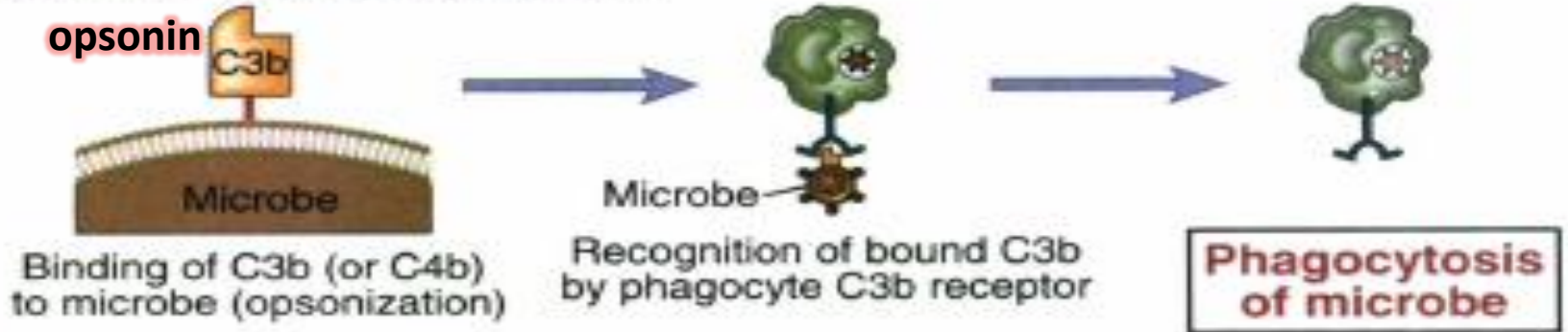


**D**

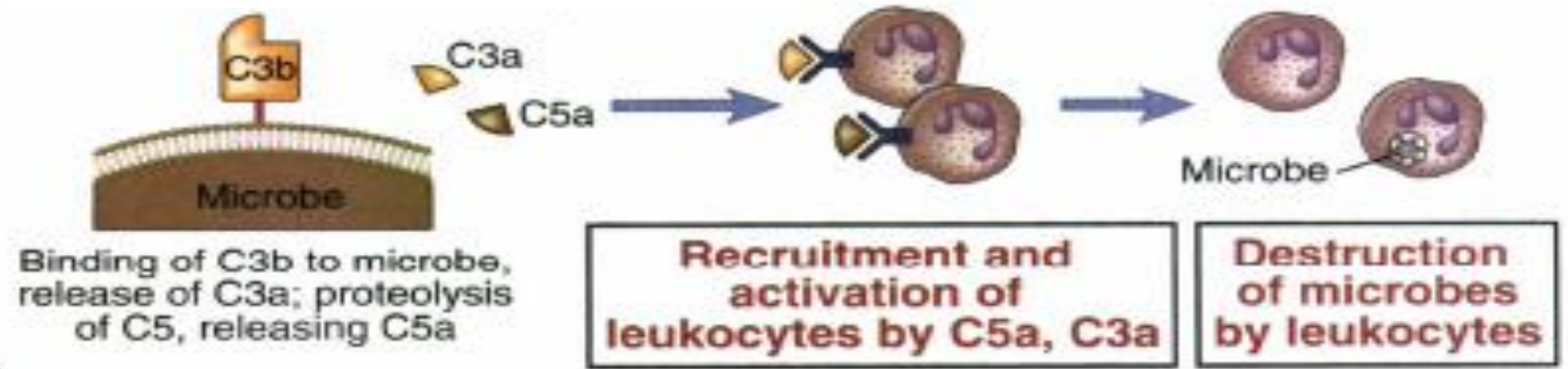
**terminal**



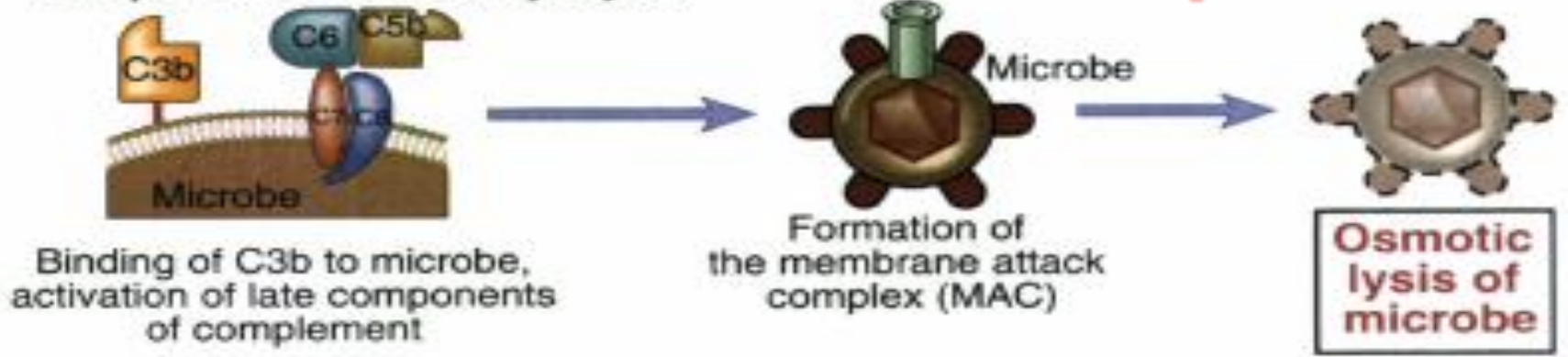
**(A) Opsonization and phagocytosis**



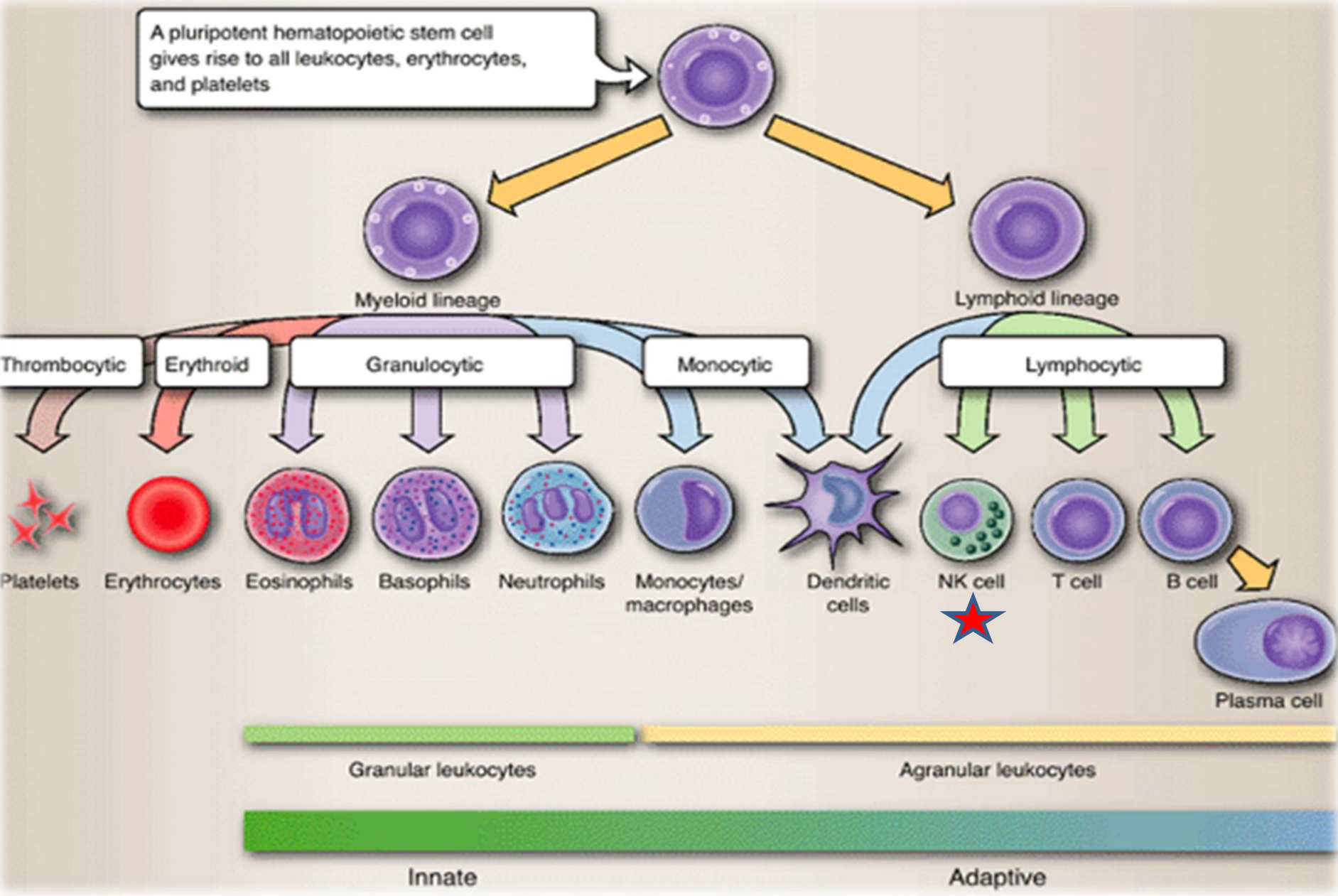
**(B) Chemotaxins**



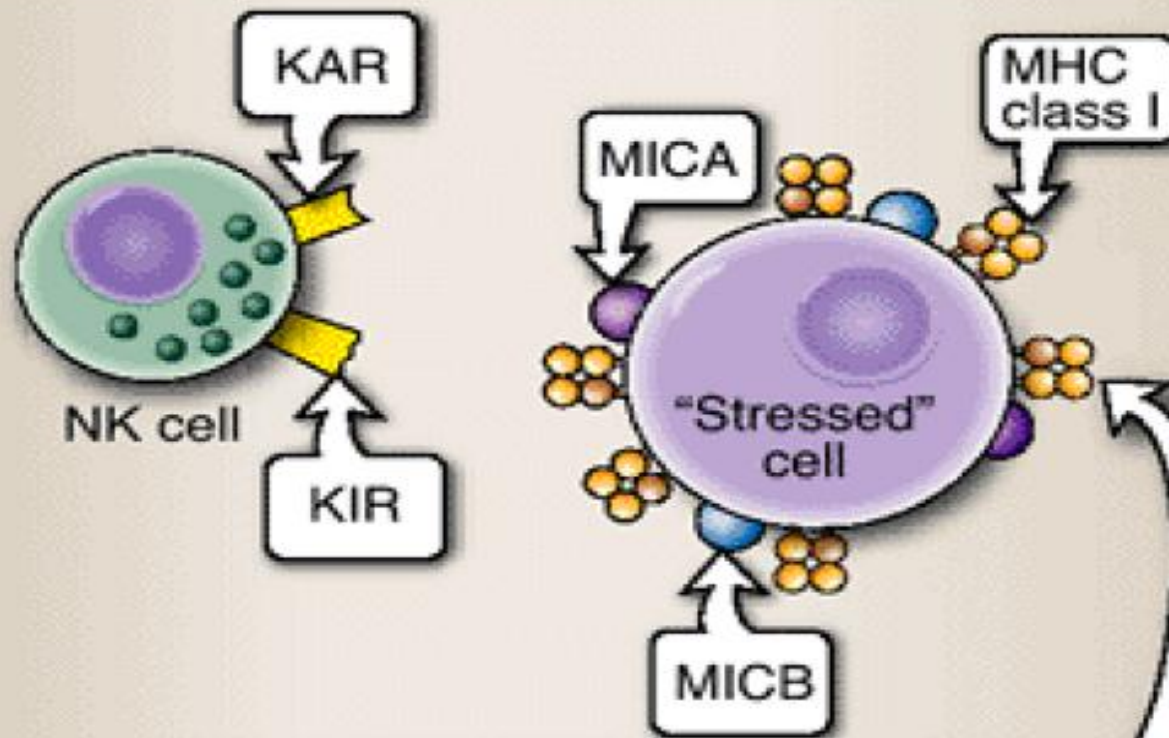
**(C) Complement-mediated cytotoxicity** **infected cells or enveloped virus**



# 4. Natural Killer (NK) Cells



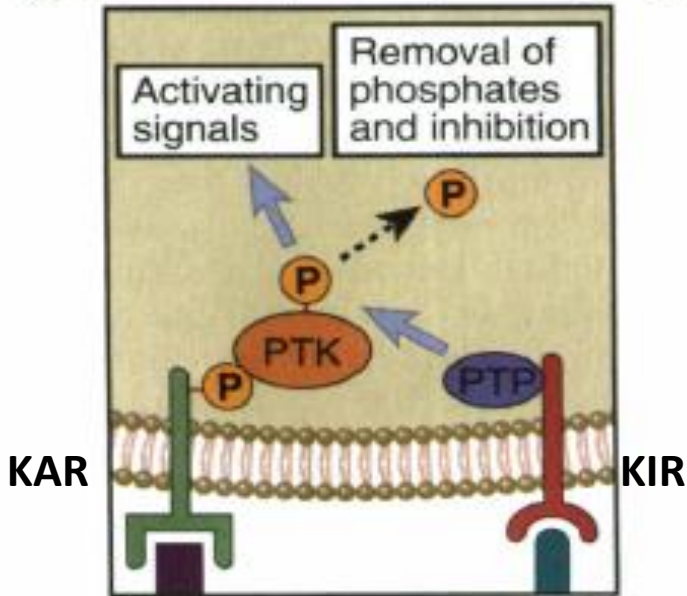
# NK cell vs. Virus infected cell



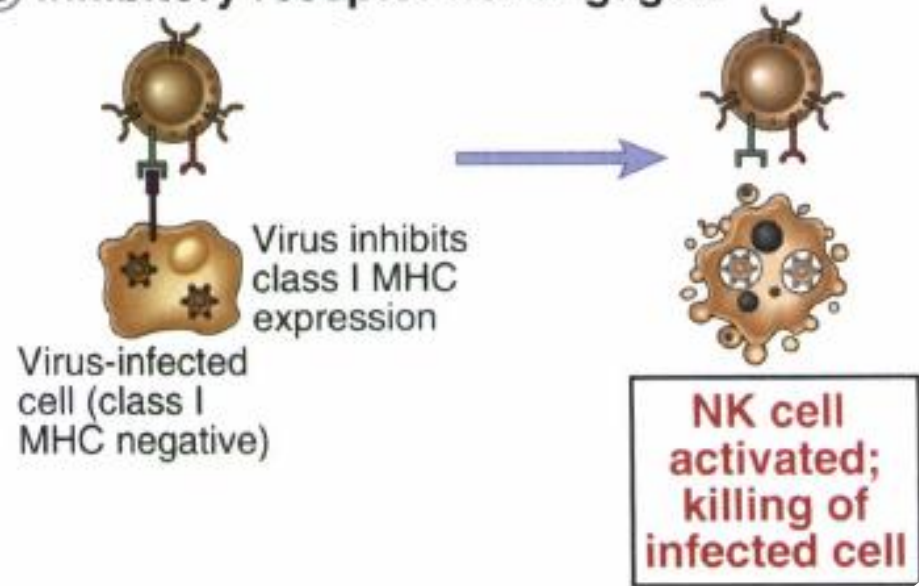
Natural killer (NK) cells bear killer activation receptors (KARs) that detect stress-related molecules, MICA and MICB, and killer inhibition receptors (KIRs) that detect MHC class I molecules on nucleated cells in the body.

# หน้าที่ของ NK cell เมื่อติดเชื้อไวรัส

## A Inhibitory receptor engaged



## B Inhibitory receptor not engaged



MICA, MICB

MHC I

Activating receptor

Inhibitory receptor

Ligand for NK cell

Self class I MHC-self peptide complex

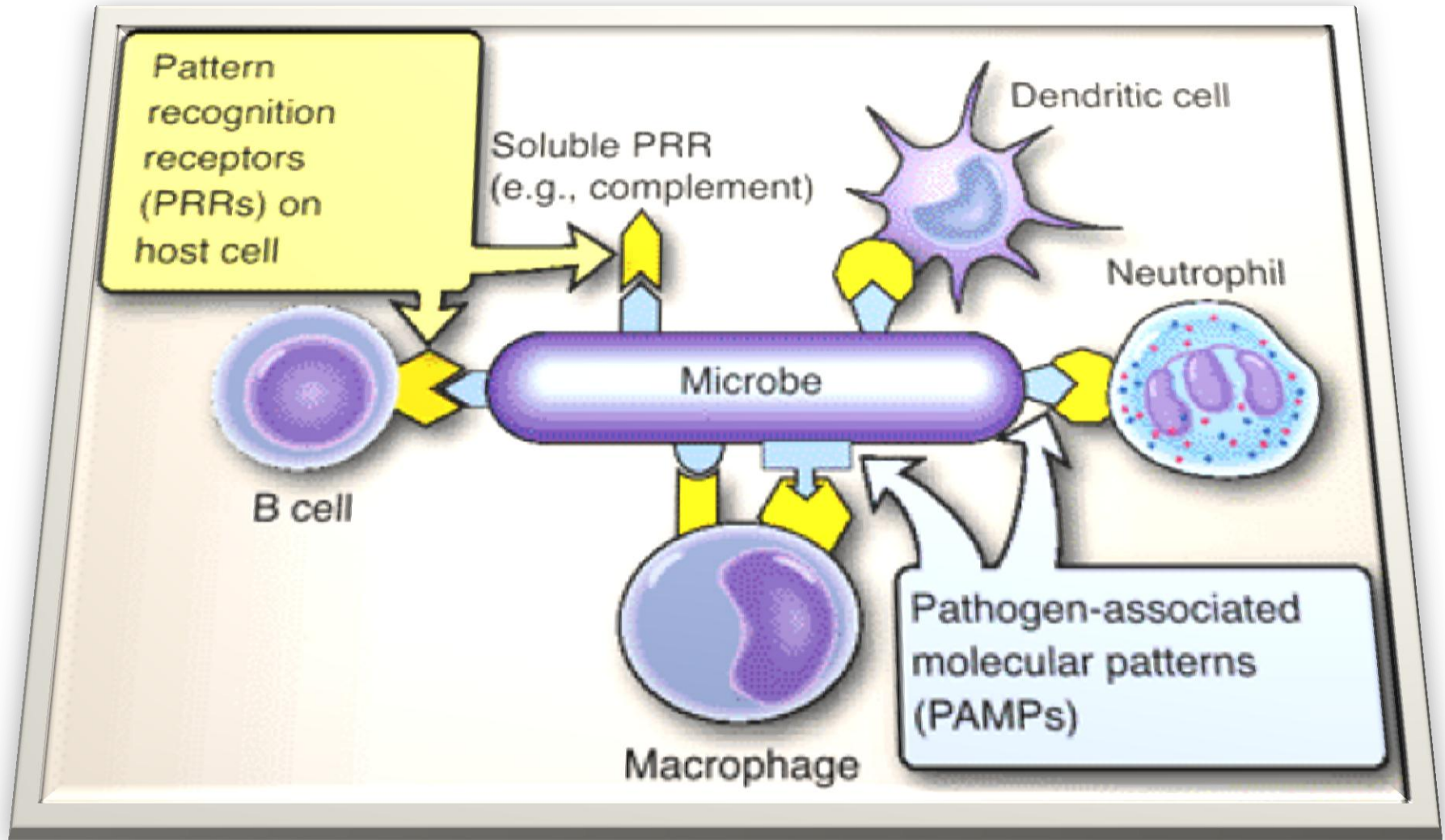
Normal autologous cell

NK cell not activated; no cell killing

infected cell killing of activated NK cell

# 5. Pattern recognition in innate immunity

ค.ศ.1989->Charles Janeway



# Toll-like receptors (TLRs)

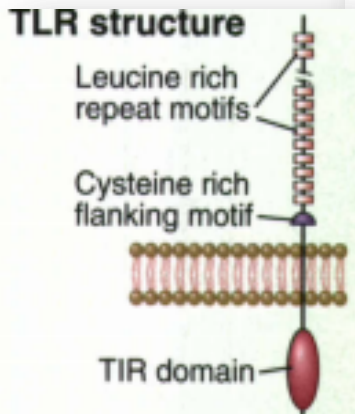
ปี 1996 -> Jules A. Hoffmann

- เป็น pattern recognition receptors ที่แสดงออกในเซลล์หลายชนิด เช่น macrophage, B cell, dendritic cell etc.
- มีบทบาทสำคัญในภูมิคุ้มกันด่านแรก (innate immunity)
- Toll เป็นยีนของแมลงหวี่ (Drosophila gene) ที่เกี่ยวข้องกับ การสร้าง dorsal-ventral axis ในระยะ embryogenesis แต่ภายหลังพบว่ามีความสำคัญในการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อจุลินทรีย์

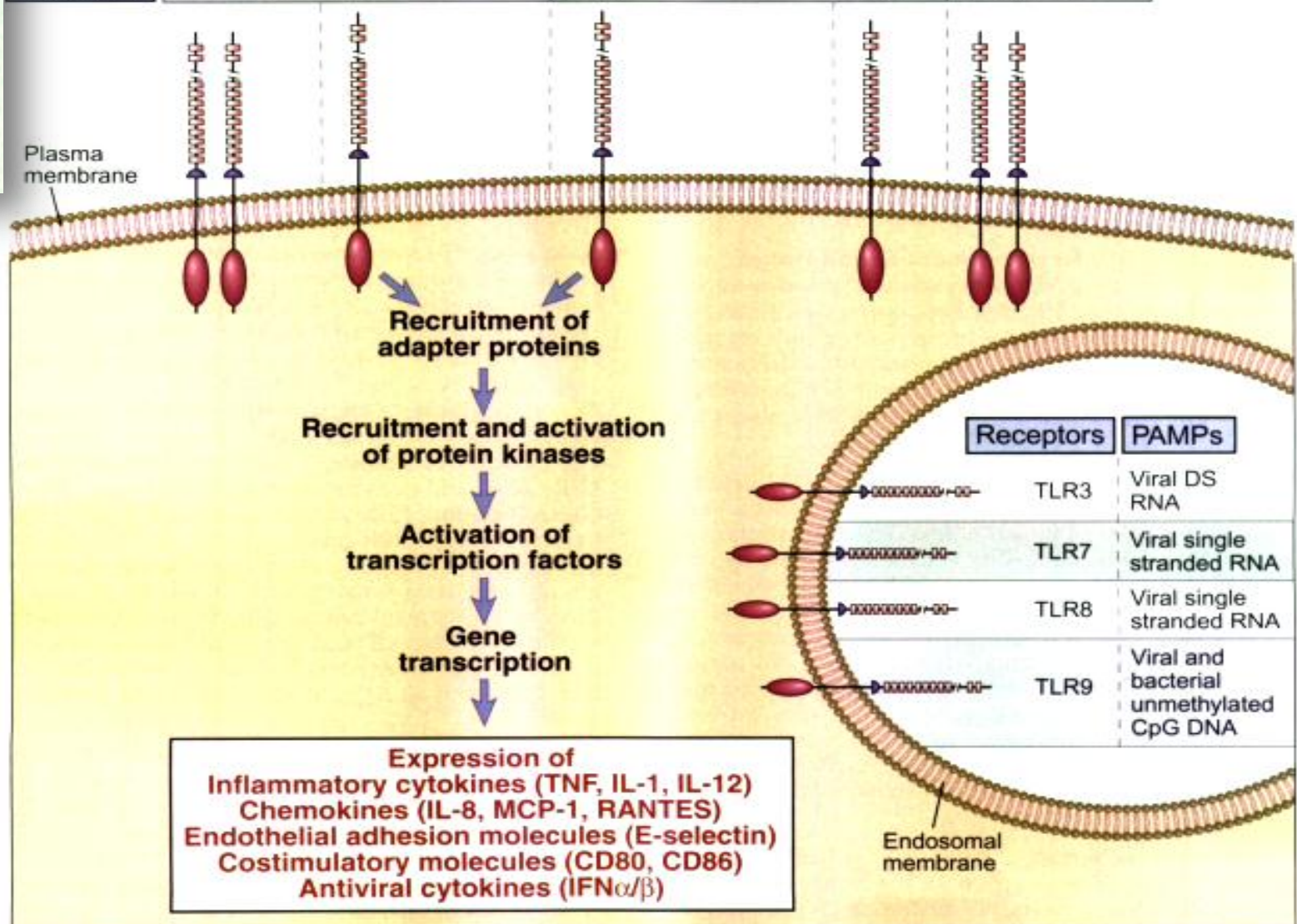


# Toll-like receptor (TLR)

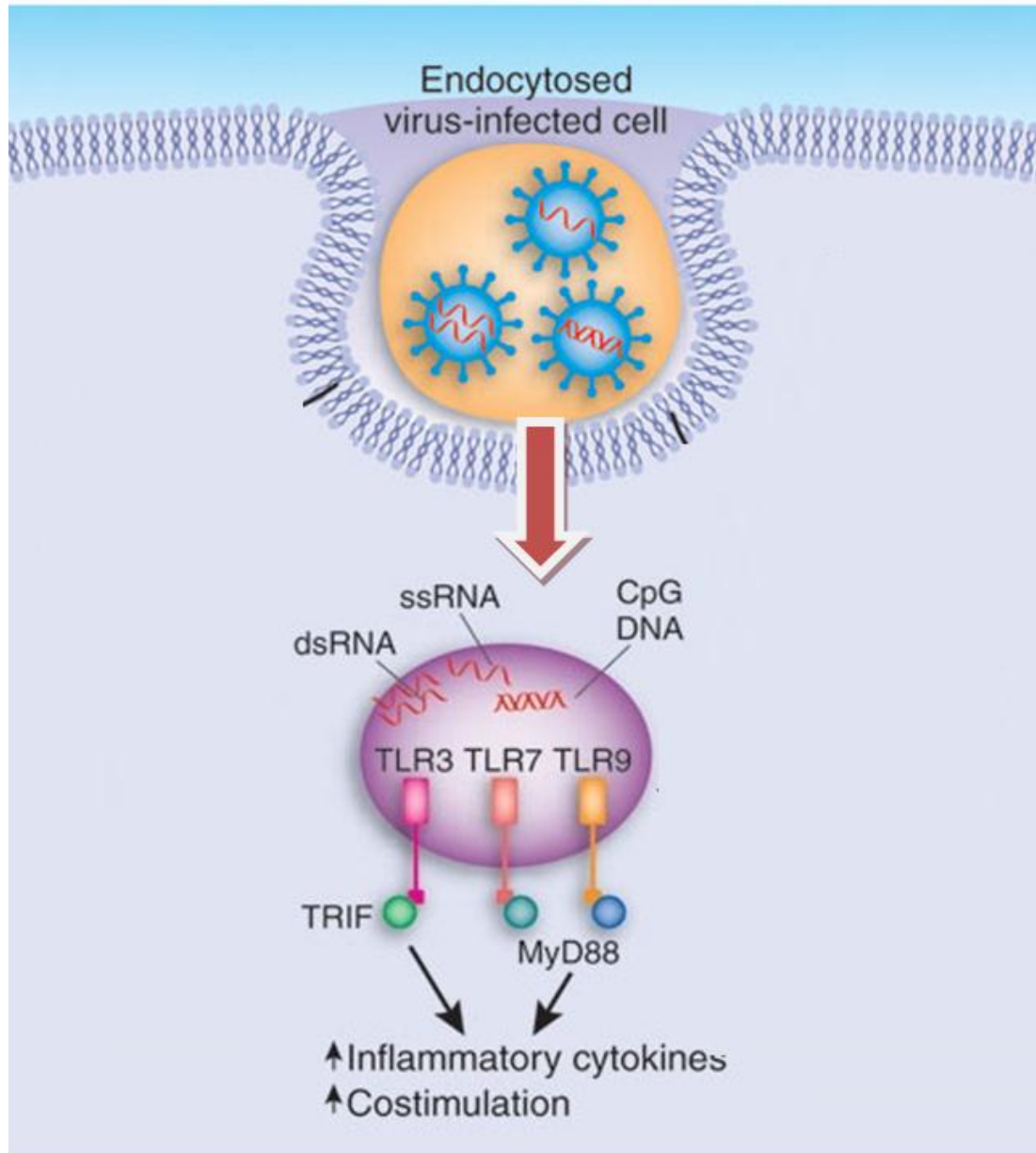
1998->Bruce A. Beutler

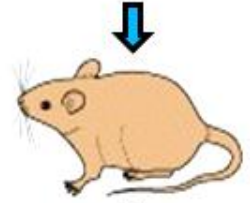
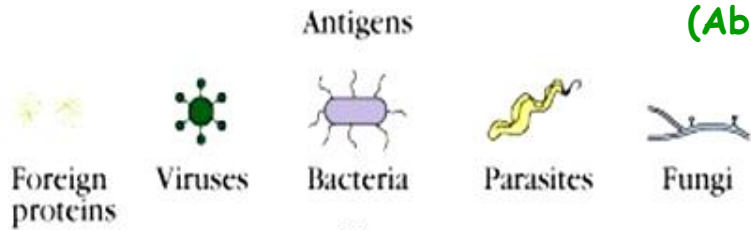


PAMPs	Receptors
Bacterial triacylated lipopeptides	TLR1:TLR2
Bacterial peptidoglycan, lipoprotein, lipotechoic acid, and porins; Viral hemagglutinin	TLR2
Gram negative bacterial LPS; Fungal mannans; Parasitic phospholipids; Viral envelope proteins; Host heat shock proteins	TLR4
Bacterial flagellin	TLR5
Bacterial diacylated lipopeptides and lipotechoic acid	TLR2:TLR6

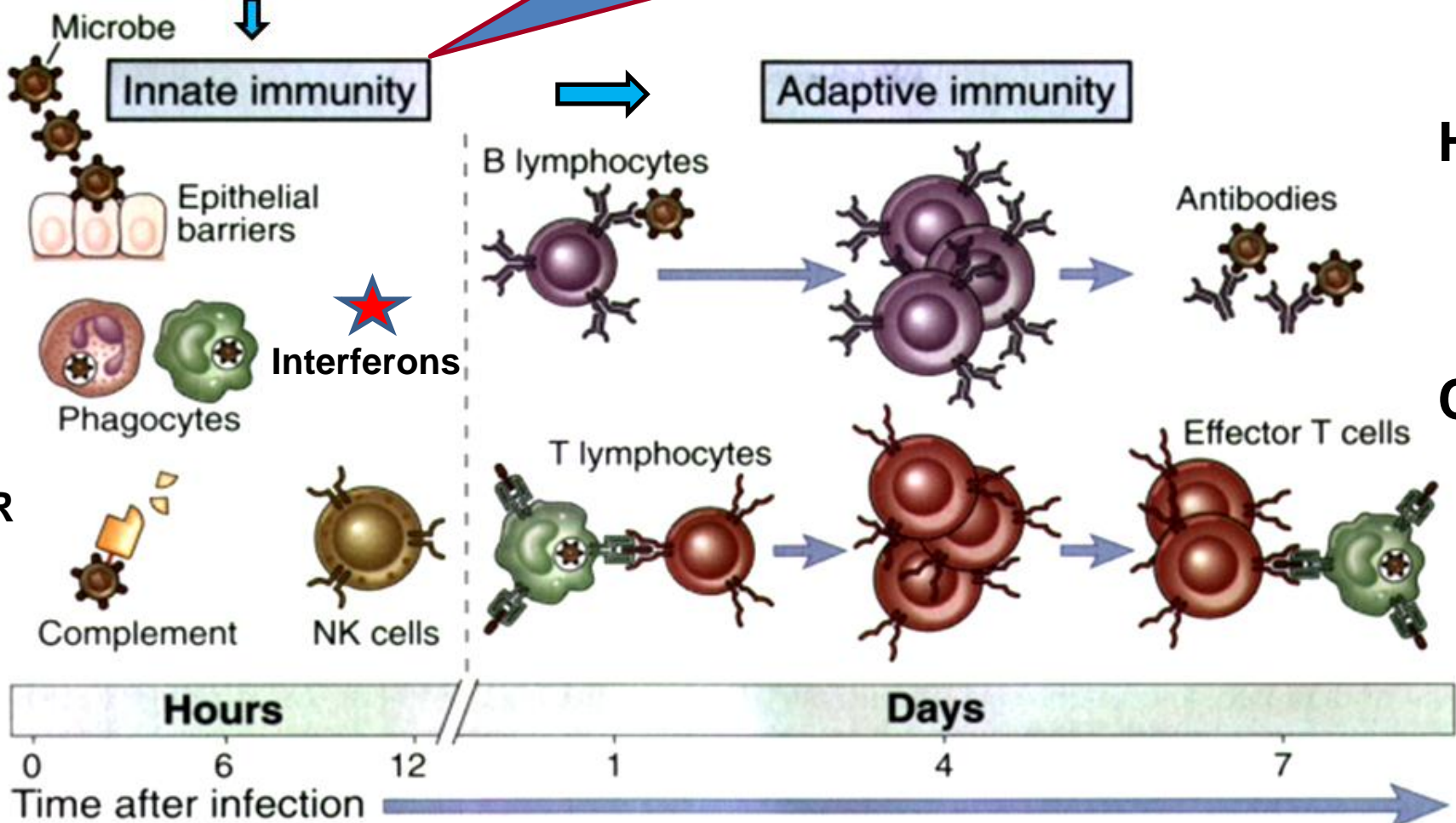


**Expression of**  
 Inflammatory cytokines (TNF, IL-1, IL-12)  
 Chemokines (IL-8, MCP-1, RANTES)  
 Endothelial adhesion molecules (E-selectin)  
 Costimulatory molecules (CD80, CD86)  
 Antiviral cytokines (IFN $\alpha/\beta$ )





The first line of defense against infections



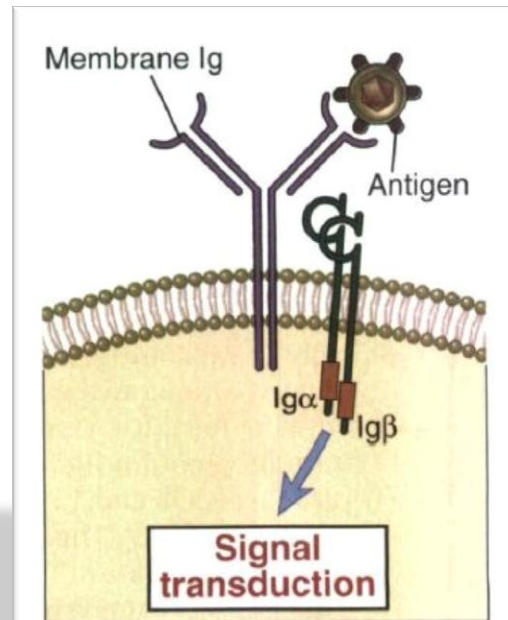
HMI

CMI

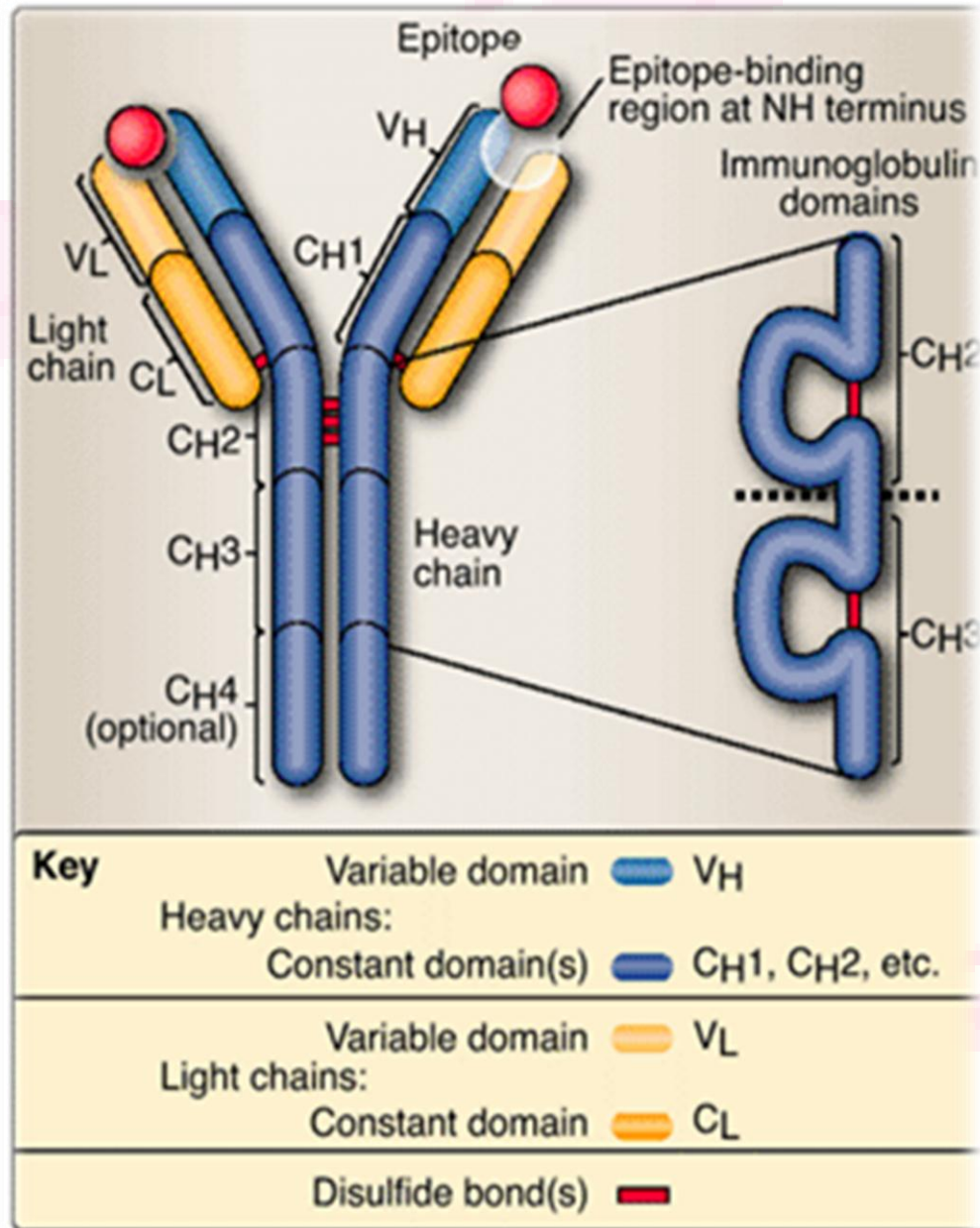
# HUMORAL IMMUNITY (HMI) -> อากาศแอนติบอดี

## Antibody (Ab)/immunoglobulins (Ig) ??

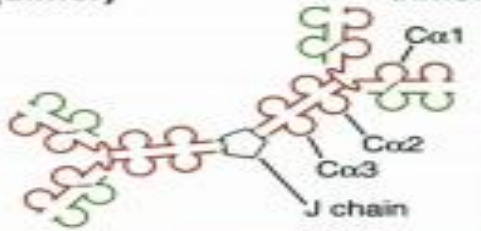
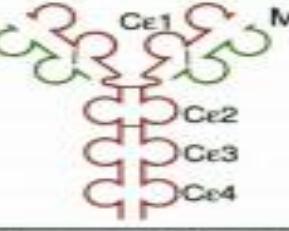
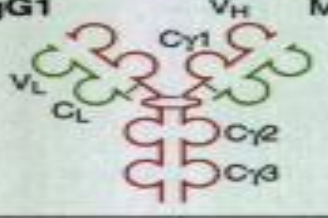
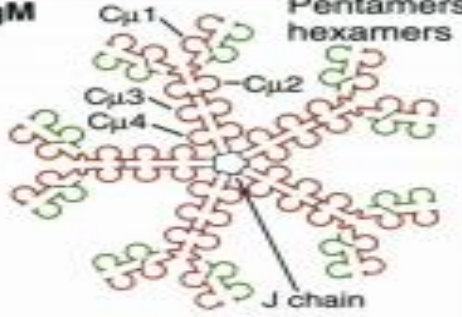
- ❖ เป็นไกลโคโปรตีนที่อยู่ในเลือดและสารคัดหลั่งต่างๆในร่างกาย
- ❖ ในเลือด Ig จะอยู่ในส่วนของน้ำเหลือง (serum) เรียกว่า secreted Ig
- ❖ Ig ยังพบได้บนผิวของเม็ดเลือดขาวชนิด B lymphocyte (B cell) เรียกว่า membrane-bound Ig (mIg) หรือ surface Ig (sIg)



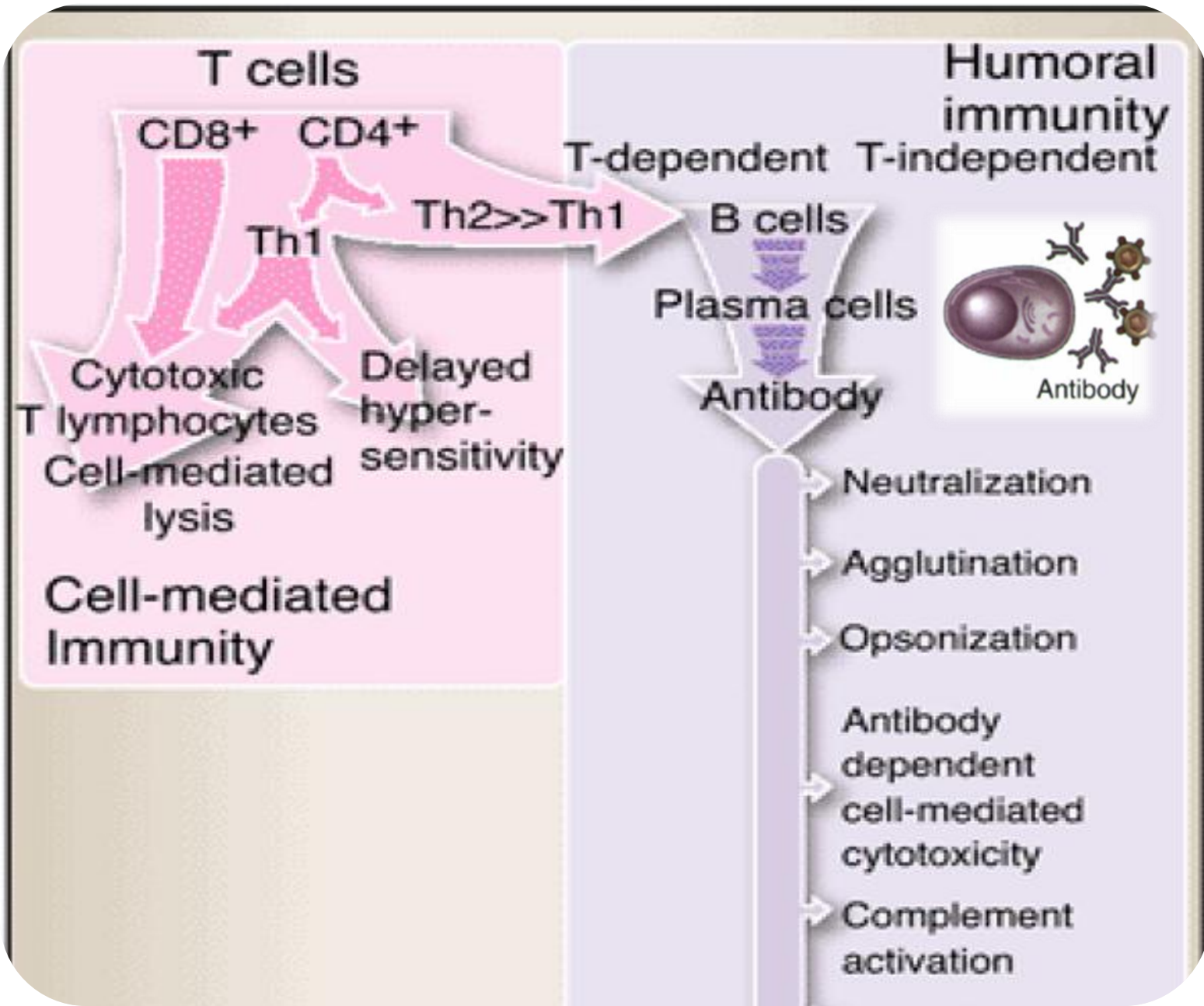
# โครงสร้างพื้นฐานของอิมมูโนโกลบูลิน



# ชนิดของอิมมูโนโกลบูลินและความแตกต่าง

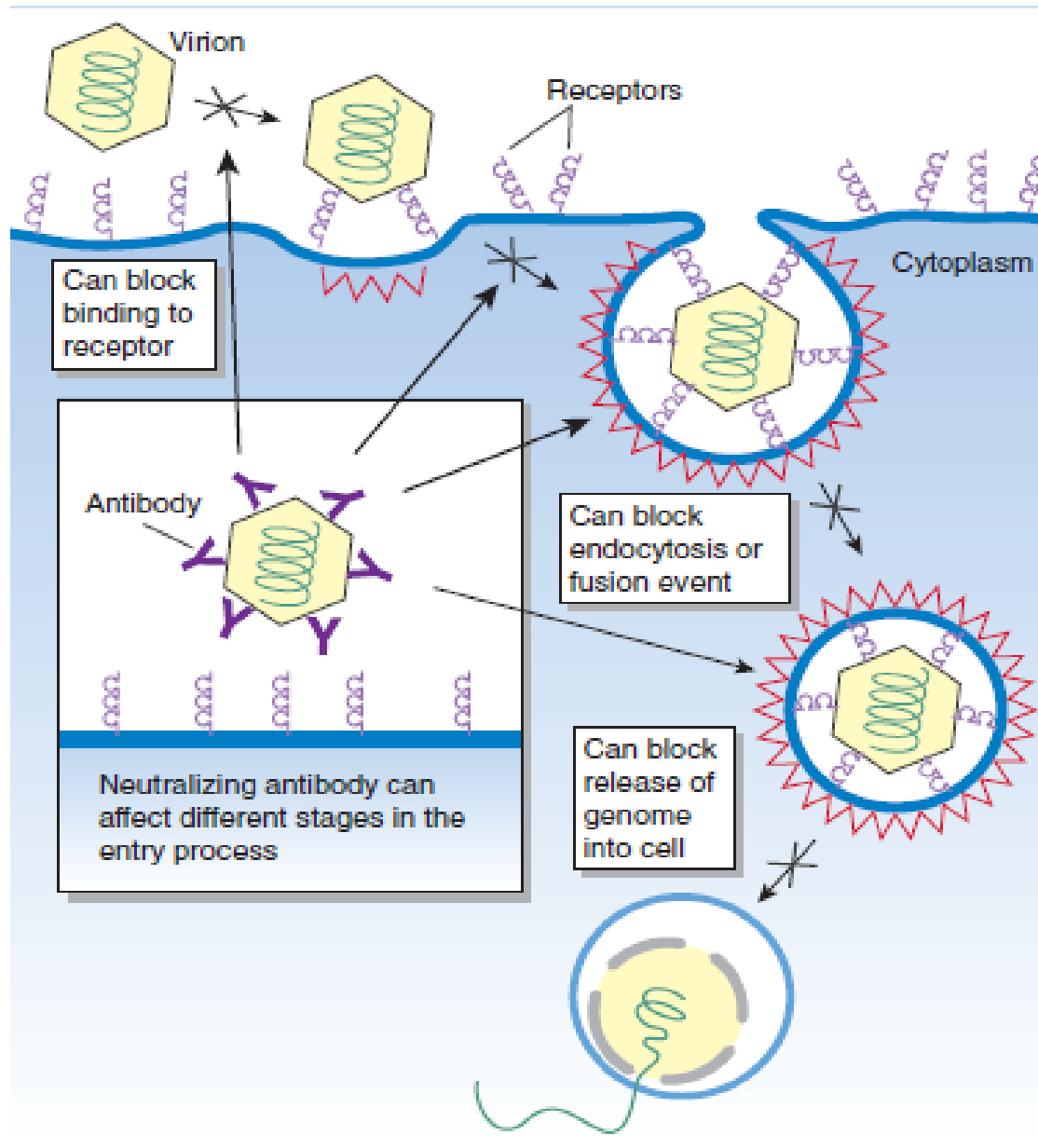
Isotype of antibody	Subtypes	H chain	Serum concentr. (mg/mL)	Serum half-life (days)	Secreted form	Functions
IgA	IgA1,2	$\alpha$ (1 or 2)	3.5	6	IgA (dimer) Monomer, dimer, trimer 	Mucosal immunity  พบมากในสารคัดหลั่ง
IgD	None	$\delta$	Trace	3	None	Naive B cell antigen receptor
IgE	None	$\epsilon$	0.05	2	IgE Monomer 	Defense against helminthic parasites, immediate hypersensitivity  สำคัญในการติดเชื้อพยาธิและภาวะภูมิแพ้
IgG	IgG1-4	$\gamma$ (1,2,3 or 4)	13.5	23	IgG1 Monomer 	Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None	$\mu$	1.5	5	IgM Pentamers, hexamers 	Naive B cell antigen receptor, complement activation

# หน้าที่ของอิมมูโนโกลบูลิน



# 1. Neutralization

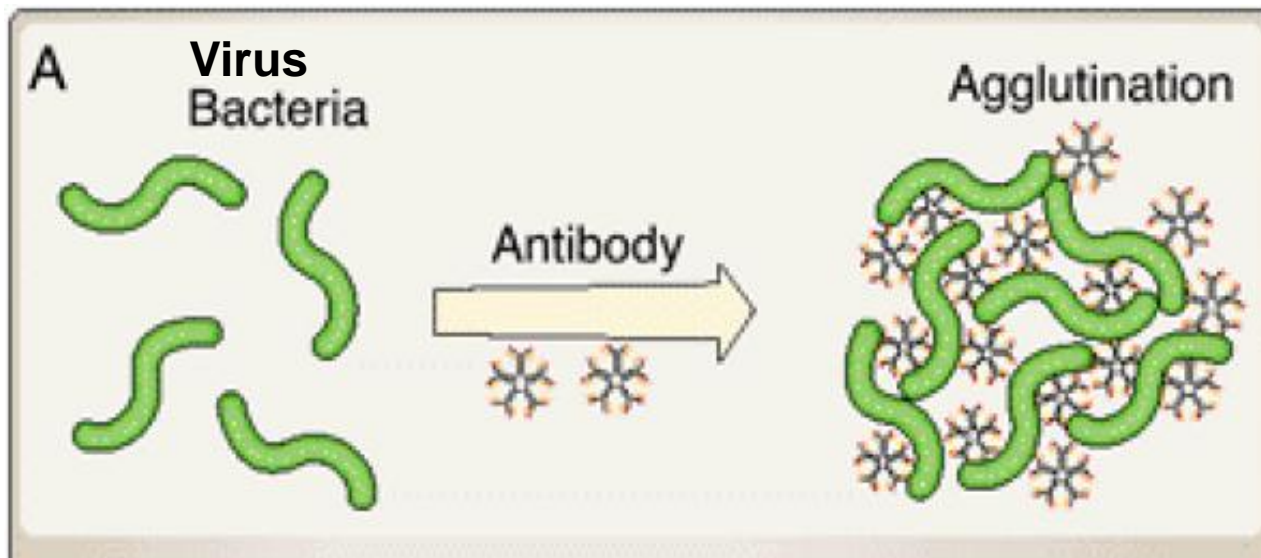
-> neutralizing Ab



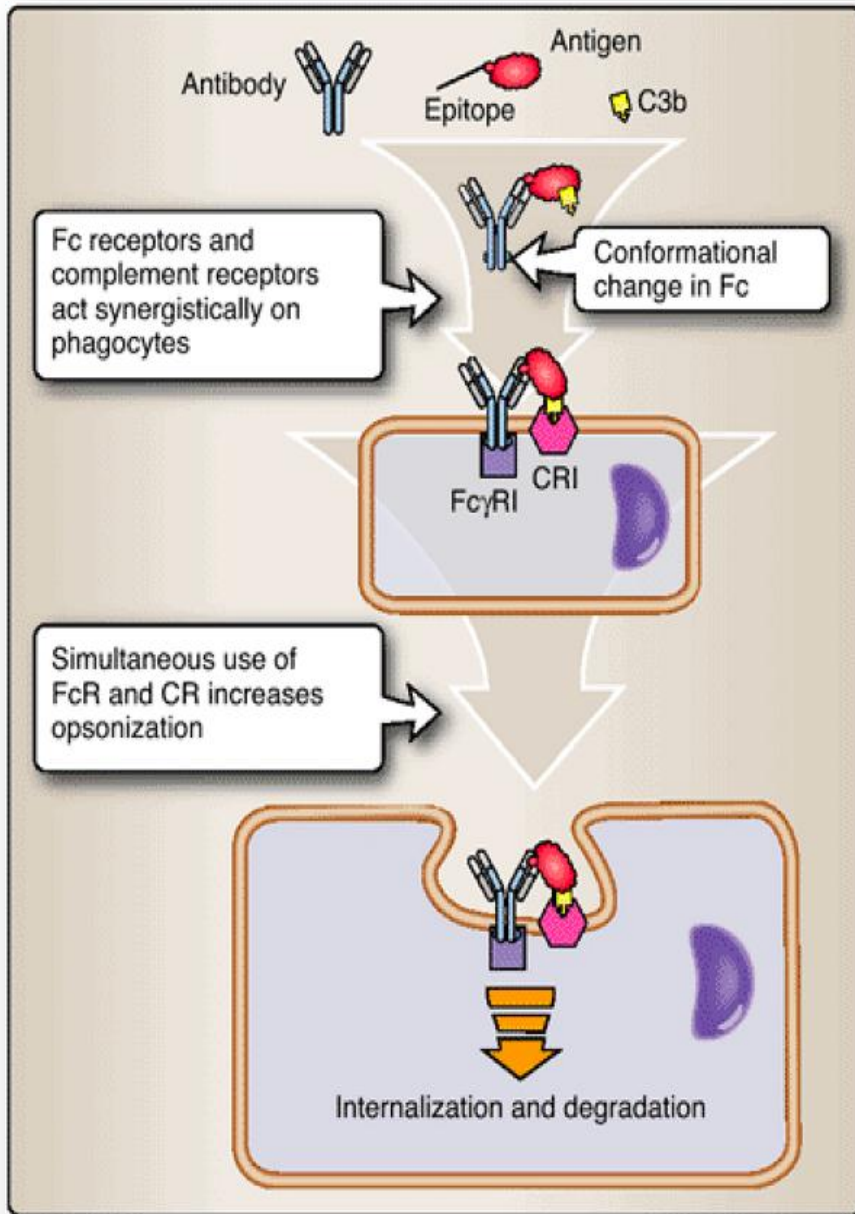


## 2. Agglutination

→ IgM สามารถทำให้เกิดการจับกลุ่มของอนุภาคไวรัสซึ่งจะช่วยให้ง่ายต่อการจับกิน (phagocytosis)



# 3. Opsonization

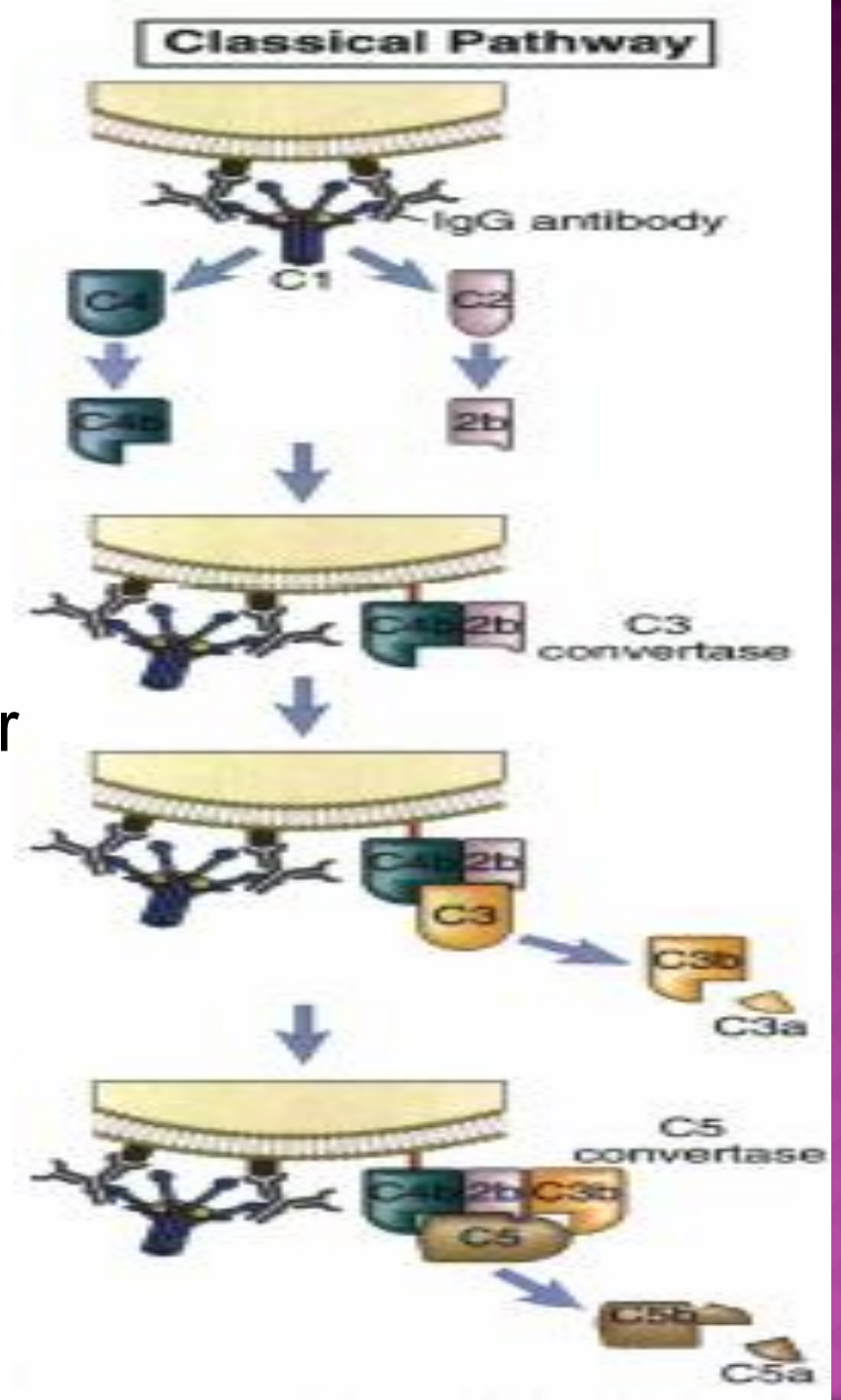


-> Ab ทำหน้าที่เป็น opsonin ช่วยในการ phagocytosis



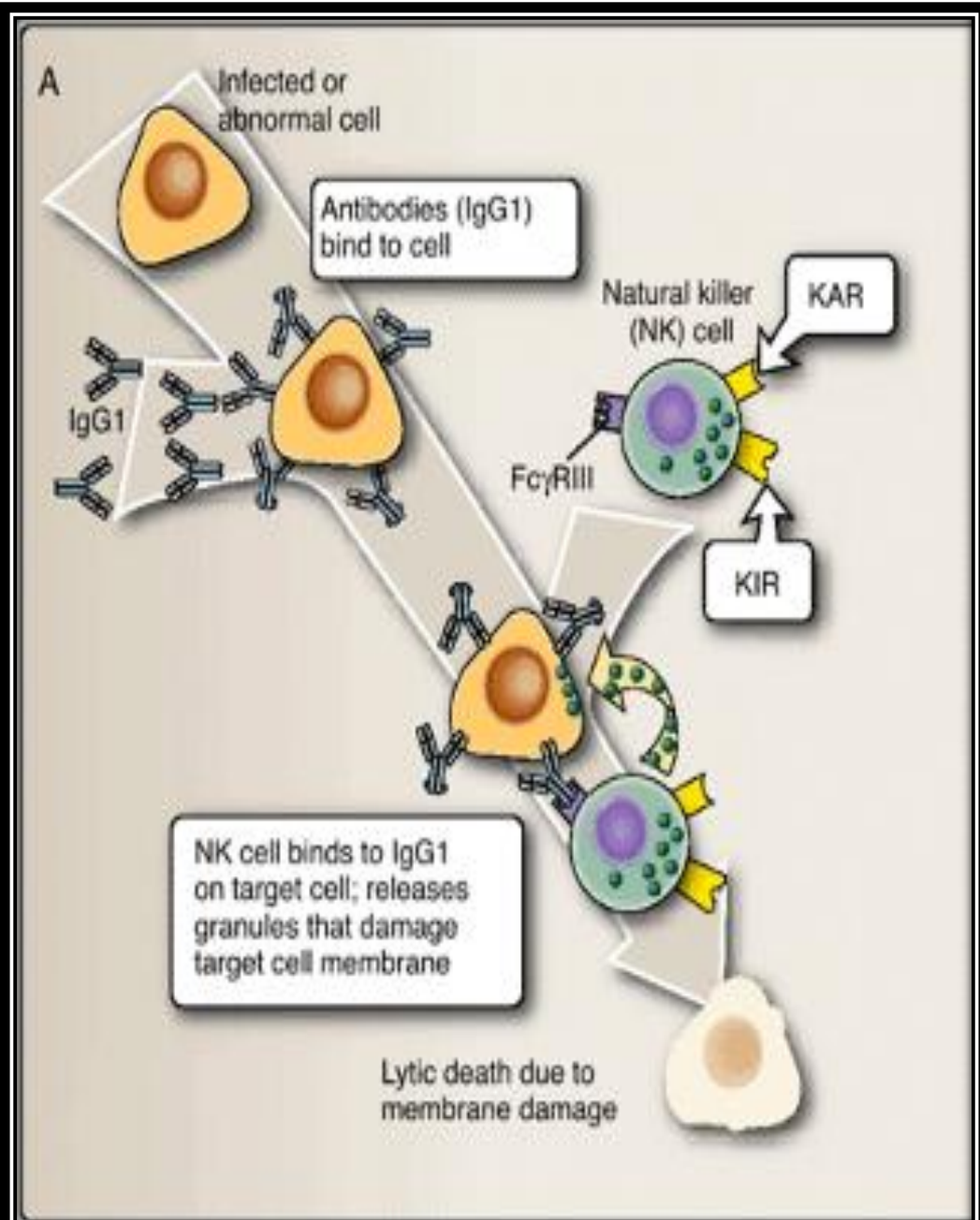
# 4. Complement activation

Lysis of viral infected cells or enveloped viruses



# 5. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)

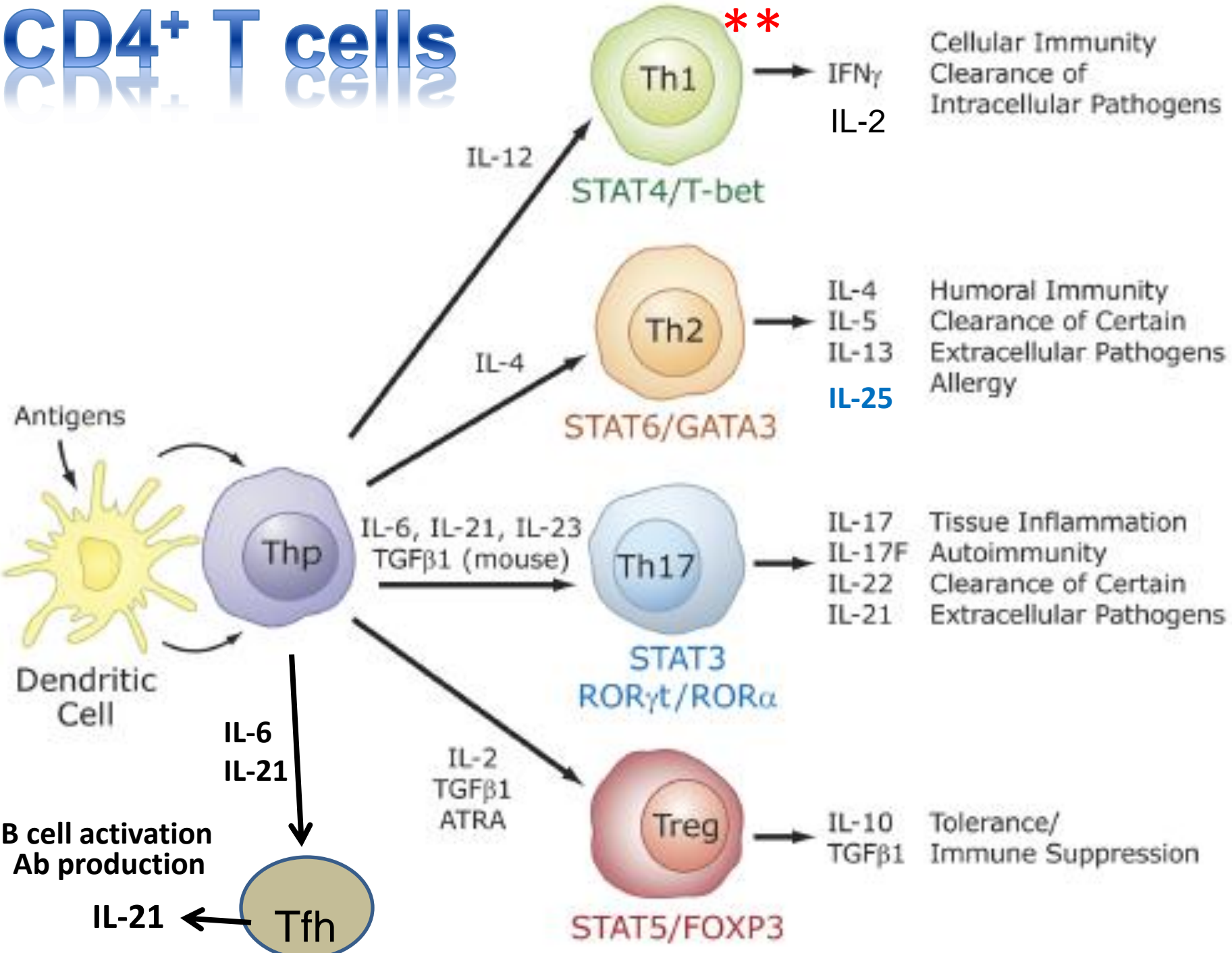
viral infected cells



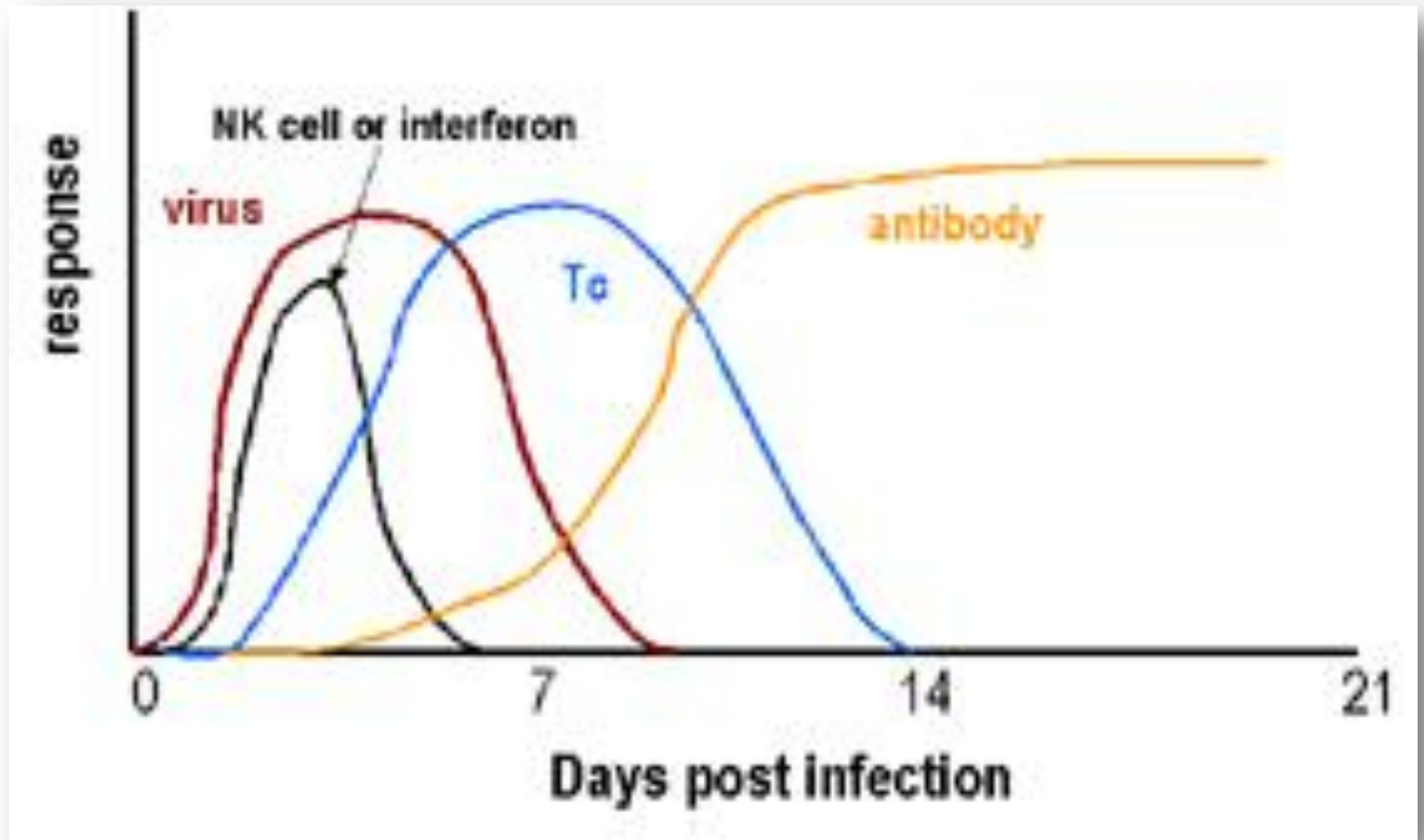
# Cell-mediated immunity (CMI) -> อาศัยเซลล์

- การทำงานของ CMI จะเกี่ยวข้องกับ T cells เป็นหลัก
- Subpopulation ของ T cells แบ่งตามหน้าที่ได้ดังนี้
  1. T helper cells (Th cells) -> ช่วยกระตุ้น HMI และ CMI
  2. Cytotoxic T cells (Tc cells or CTLs) -> ฆ่าเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสและเซลล์มะเร็ง
  3. Regulatory T cells (Treg cells) -> ควบคุมการทำงานของ Th cells และ CTLs
- T cells สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ตามโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์ ได้แก่ CD4+ T cells และ CD8+ T cells  
(CD = cluster of differentiation/cluster of designation)

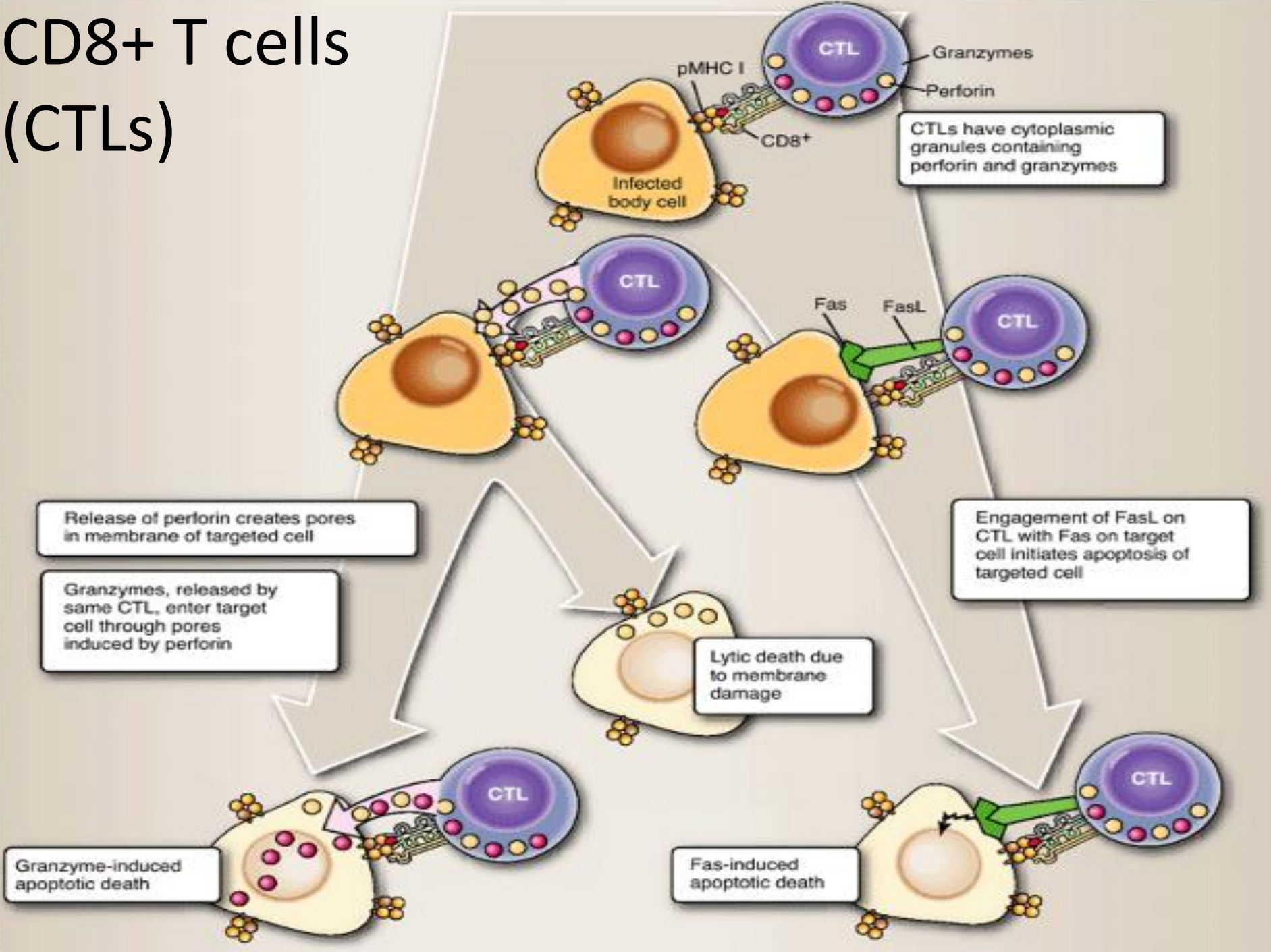
# CD4<sup>+</sup> T cells



# CD8+ T cells (CTLs)



# CD8+ T cells (CTLs)



CTLs have cytoplasmic granules containing perforin and granzymes

Release of perforin creates pores in membrane of targeted cell

Granzymes, released by same CTL, enter target cell through pores induced by perforin

Engagement of FasL on CTL with Fas on target cell initiates apoptosis of targeted cell

Lytic death due to membrane damage

Granzyme-induced apoptotic death

Fas-induced apoptotic death



# CD8<sup>+</sup> T cells (CTLs)

