

제 16 강좌: Immune Response to Infectious Disease

- Infectious disease로 인해 년 간 약 2000만 명이 죽는다.

**TABLE 17-1 INFECTIOUS DISEASES:
THE LEADING KILLERS IN 1996**

Cause of death	Estimated number of deaths worldwide
Acute respiratory infections	4,000,000
Diarrheal diseases	4,200,000
Tuberculosis	3,300,000
Malaria	1,000,000–2,000,000
Hepatitis	1,000,000–2,000,000
Measles	1,200,000
Meningitis, bacterial	200,000
Pertussis (whooping cough)	250,000
African trypanosomiasis (sleeping sickness)	150,000 or more
Leishmaniasis	80,000
Rabies	40,000–70,000
Amoebiasis	40,000–70,000
Hookworm	65,000
Roundworm	60,000
Yellow fever (epidemic)	30,000
Schistosomiasis (parasitic tropical disease)	20,000

SOURCE: World Health Organization, U.S. Agency for International Development, and National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

Viral Infections

- Virus에 감염되었을 때는 다수의 specific immune effector mechanism과 innate immune system이 작동하여 virus의 replication을 막는다.
- Specific immune mechanisms

Innate type	Effector molecule or cell	Activity
Humoral	Antibody (especially, secretory IgA)	Blocks binding of virus to host cells preventing infection or reinfection
	IgG, IgM, and IgA antibody	Blocks fusion of viral envelope with plasma membrane
	IgG and IgM antibody	Enhances phagocytosis of viral particles (opsonization)
	IgM antibody	Agglutinates viral particles
	Complement activated by IgG or IgM antibody	Mediates opsonization by C3b and of enveloped viral particles by membrane-attack complex
Cell-mediated	IFN- γ secreted by T_H or T_C cells	Has direct antiviral activity
	Cytotoxic T lymphocytes (CTLs)	Kill virus-infected self-cells
	NK cells and macrophages	Kill virus-infected cells by antibody dependent cell-mediated cytotoxic

- Innate immune system by IFN- α and IFN- β : Virus가 감염되어 virus life cycle을 진행시키는 동안 만들어진 double stranded RNA (dsRNA)는 감염된 세포가 IFN- α 과 IFN- β 을 발현하도록 유도한다. IFN- α/β 가 cell의 표면에 있는 IFN- α/β receptor에 결합함으로써 이

후 여러 단계의 signal transduction 과정을 거치게 되어 결국 감염된 세포의 단백질 합성을 저해하게 되어 viral replication을 막는다.

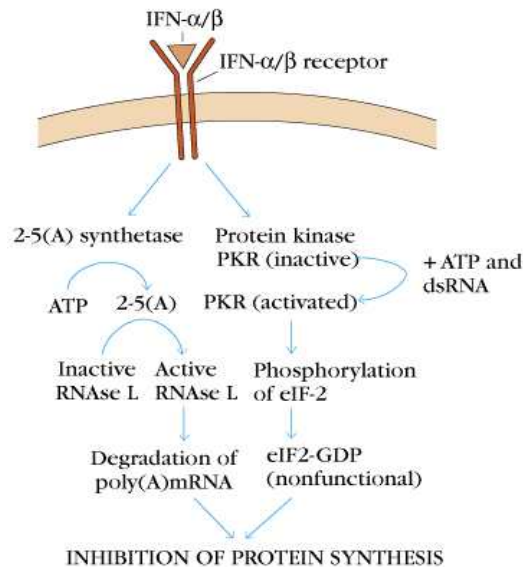


그림: Induction of antiviral activity by IFN- α and - β .

A) Viral evasion of host-defense mechanisms

- Virus들은 host의 면역체계에 의한 방어 벽을 뚫고 감염하여 replication을 하기 위한 장치들을 가지고 있다.

① Hepatitis C virus; PKR의 action을 blocking 한다. 따라서 IFN- α/β 가 antiviral activity를 가지지 못한다.

② Herpes simplex virus (HSV)은 immediate-early protein 중의 하나인 ICP47을 발현하여 antigen processing에 관계하는 TAP의 action을 blocking 함으로서 antigen이 class I MHC molecule에 delivery가 되지 않으므로 CD8⁺ T cell이 antigen을 present할 수 없으므로 CTL response를 작동시키지 못한다.

③ Cytomegalovirus (CMV)- Infected cell들의 표면에 class I molecule의 발현을 줄인다. 따라서 효율적으로 항원을 CD8⁺ T cell에 present 할 수 없다.

④ Blocking complement's action

- Vaccinia virus; C4b complement component에 결합하는 단백질을 발현하므로 complement의 classical pathway를 막는다.

- Herpes simplex virus; C3b complement component에 결합하는 하나의 glycoprotein을 합성함으로서 complement의 classical과 alternative pathway를 막는다.

⑤ Antigenic Variation

- Influenza virus들은 계속해서 antigenic variation을 한다 (아주 빠르게 새로운 virus type 이 출현한다).

- 콧물감기의 주원인 균인 rhinovirus도 아주 빠르게 variation한다.

- HIV는 최고로 높은 빈도로 antigenic variation을 한다 (Influenza virus의 65배 정도).

⑥ Immunosuppression; Mumps를 일으키는 paramyxovirus, measles virus, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus, HIV

B) Influenza

- Infect through upper respiratory tract
- 전 세계적으로 아주 빈번히 발생한다.
- ssRNA virus, 90~100nm diameter, enveloped
- two glycoproteins in envelop; hemagglutinin(HA) and neuraminidase(NA)

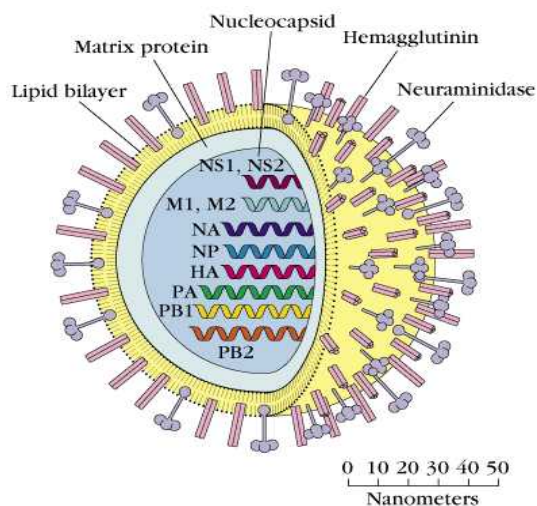


그림: Schematic representation of influenza structure.

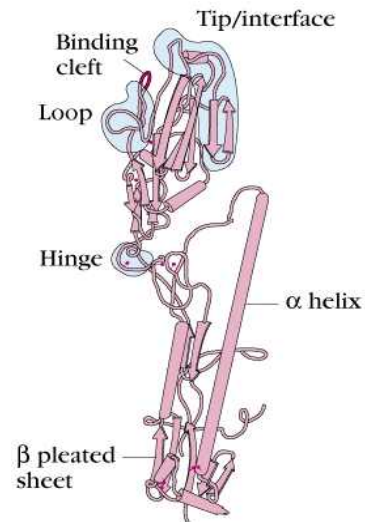
- HA:
 - Virus particle의 host cell의 attachment에 관계함.
 - HA는 host cell의 glycoprotein의 sialic acid group에 부착한다.
 - 1000 HA projection/ virus virion
- NA:
 - Glycoprotein의 N-acetylneuraminic (sialic) acid를 자른다.
- Influenza virus는 nucleoprotein과 matrix protein들의 차이에 따라 3가지의 type (A, B, C)이 있다.
- Type A가 주로 사람의 flue를 일으킨다.
- World Health Organization (WHO)에 따른 명명법: A/Hong Kong/1968(H3N2)-1968년에 홍콩에서 사람으로부터 분리된 strain A, isolate 1 이고 이는 HA antigenic type 3이고 NA antigenic type 2이다.
- Type A influenza virus는 13개의 HA와 9개의 NA의 다른 type이 존재한다.
- Antigenic variation은 HA와 NA molecules들의 변화 때문에 생기는데 2가지의 antigenic variation mechanism이 있다.



i) **Antigenic drift**: point mutation으로 인해 HA와 NA에 minor change를 유발한다.

ii) **Antigenic shift**: HA와 NA antigen이 기존의 것과 완전히 다른 새로운 subtype이 출현하는 현상 (8개의 ssRNA가 있으므로 동물 유래의 것과 사람유래의 것들이 reassortment됨).

- Influenza virus의 infection이 일어나면 HA에 specific한 antibody가 만들어지고 이 antibody는 influenza 감염을 protection한다. 그러나 antigenic drift나 antigenic shift가 일어나면 이 protection을 피할 수 있다.
- HA molecule에서 antigenic drift가 일어나는 부위가 3군데 존재하는데 (Loop, Tip, Hinge) Loop domain과 Tip domain 부분이 sialic acid binding에 중요한 역할을 하므로 이들에 specific한 antibody는 virus particle이 target cell binding하는 것을 막을 수 있다.
- Humoral response 뿐만 아니라 CTL도 중요한 역할을 한다.



Bacterial Infection

- Intracellular bacteria의 감염일 경우에는 DTH가 중요한 역할을 하고 그 외의 bacterial Infection 일 경우에는 antibody가 중요한 역할을 한다.
- 감염량(number of organism entering), 독성 정도에 따라 다양한 host defense system이 작동된다.
- Inoculum size가 작고 독성이 약하면 innate나 nonspecific immune response로서 감염체를 제거할 수 있으나 inoculum size가 크고 독성이 강하면 specific immune response로서 감염체를 제거해 없앤다.

A) Immune response to extracellular and intracellular bacteria

- Extracellular bacteria에 대해서는 humoral immune response가 중요한 역할을 한다.



- Intracellular bacteria에서는 innate immunity는 별로 효과를 나타내지 못한다.
- Intracellular bacteria는 NK cell을 activation시켜 초기 면역에 대처하고 그 후 DTH의 CMI를 유도한다. 이 과정에서는 $CD4^+$ T cell의 activation시켜 cytokine(특히 $IFN-\gamma$)을 많이 생성하게 하며 $M\phi$ 를 활성화시켜 infected pathogen을 죽일 수 있게 한다.

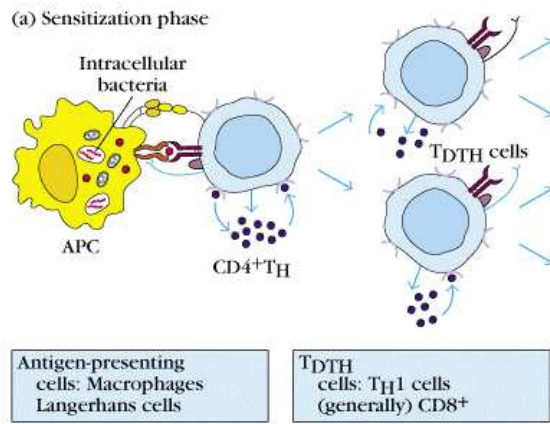
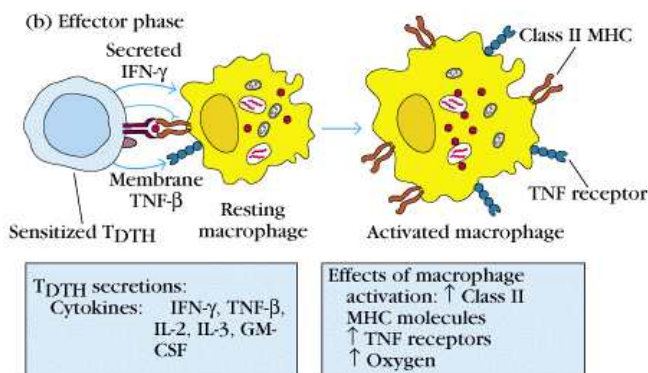


그림: Overview of the DTH response



B) Bacterial evasion of host defense mechanisms

- Bacterial infection의 four primary steps

- Attachment to host cells
- Proliferation
- Invasion of host tissue
- Toxic-induced damage to host cells

- Host의 면역 체계들은 이들의 각 단계에 대한 defense system을 가지고 있으나 병원균 또한 다양한 host defense system을 극복할 수 있는 다양한 mechanism들을 가지고 있다.

TABLE 17-4 HOST IMMUNE RESPONSES TO BACTERIAL INFECTION AND BACTERIAL EVASION MECHANISMS

Infection process	Host defense	Bacterial evasion mechanisms
Attachment to host cells	Blockage of attachment by secretory IgA antibodies	Secretion of proteases that cleave secretory (Neisseria meningitidis, N. gonorrhoeae, H. influenzae) Antigenic variation in attachment structure (gonorrhoeae)
Proliferation	Phagocytosis (Ab- and C3b-mediated opsonization)	Production of surface structures (polysaccharide, M protein, fibrin coat) that inhibit phagocytosis Mechanisms for surviving within phagocytes Induction of apoptosis in macrophages (Shigella)

C) Contribution of the immune response to bacterial pathogenesis

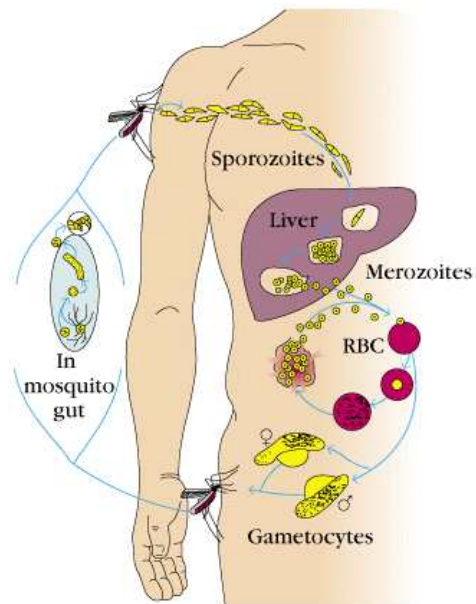
- 질병은 병원 미생물의 감염 자체에 의한 것 뿐만 아니라 비정상적인 immune stimulation에 의한 것도 있다.
- LPS-M ϕ 를 activation시켜 IL-2과 TNF- α 를 overproduction하여 septic shock을 유발한다.
- TSST1(superantigen)-activate all T cells, overproduction of cytokines
- Intracellular bacteria에 의해 CD4⁺ T cell이 계속해서 activation되어 DTH 유도하여 tissue destruction을 유발함.
- Cytokines들이 많이 분비되면서 M ϕ 가 activation되고 accumulation되어 granuloma를 형성하고 이들 granuloma에 있는 많은 lysosomal enzymes들이 tissue necrosis를 일으킨다.

Protozoan Disease

- Protozoan은 unicellular eukaryotic organism들로서 amoebiasis, chaga's disease, African sleeping sickness, malaria, leishmaniasis, toxoplasmosis 등의 질병을 일으킨다.
- 이들은 숙주 내에서 여러 단계의 life cycle을 거치는데 이 과정에서 이들이 blood stream에서 free하게 존재하면 숙주의 defense로는 humoral antibody가 effective하고, 이들이 intracellular growth stage이면 CMI가 host defense로서 중요하다.

A) Malaria

- *Plasmodium* species가 일으킨다. (주로 *P.falciparum*)
- 1~2백만명 사망/year
- Female의 anopheles mosquitoes는 피를 빨아먹기 때문에 (cf. male anopheles mosquitoes는 식물의 juice를 먹는다.)이 과정에서 *Plasmodium*을 사람에게 infection시킨다.
- 모기가 sporozoites 상태로 감염시킨다. → Blood system → Liver로 이동하여 hepatocytes를 감염시킨다. → multiply하여 merozoites를 만든다. → merozoites가 RBC에 infection을 이루어 malaria 증상을 유도한다. (하나의 sporozoite는 5,000~10,000 merozoites를 만든다.) → 결국 some merozoites는 male과 female gametocytes로 된다. → female 모기가 이들을 취득한다. → 이들은 모기의 salivary gland에서 male과 female의 gametocytes에서 gametes로 되고 서로 fuse하여 zygote로 되고 이 zygotes가 multiplies되고 differentiated되어 sporozoites로 된다.
- 증상) - recurrent chills, fever and sweating (48시간 주기: 감염된 RBC에서 새로운 merozoites를 만들어내는 시간)
- anemia, splenomegaly; merozoites의 숫자가 많아져서 capillaries를 막아버림



로서 생기는 증상

- Vaccines: 불행히도 *Plasmodium*의 감염기간 동안 일어나는 immune response에 대해 잘 몰라 vaccine 개발에 어려움이 있다.

- *P.falciparum*을 가진 모기를 방사선으로 죽인 후 9명에게 면역시킨 후 병원성이 있는 *P.falciparum*을 challenge했을 경우 6명이 protect되었다. 이는 vaccine 개발의 가능성을 보여주나 sporozoites는 tissue culture cell에서 증식을 하지 못하므로 백만이 넘는 사람에게 주사할 vaccine을 개발하기는 힘들다.

-최근에는 subunit vaccine을 개발중이다.

Disease caused by parasitic worms (Helminth)

- 기생충은 multicellular organism으로 이들은 숙주 내에서 multiply하지 않으므로 인해 숙주의 immune system에 잘 exposure 되지 않기 때문에 low-level immunity가 유도되므로 defense가 용이하지 않음.

- 대표적인 것이 Schistosoma (흡혈충)에 의한 감염으로 약 3백만 명이 감염됨. 주로 freshwater snail을 통해 감염됨.

- Antibody-mediated defense system과 CD4⁺ T cell에 의한 CMI가 schistosoma defense에 중요한 역할을 한다.

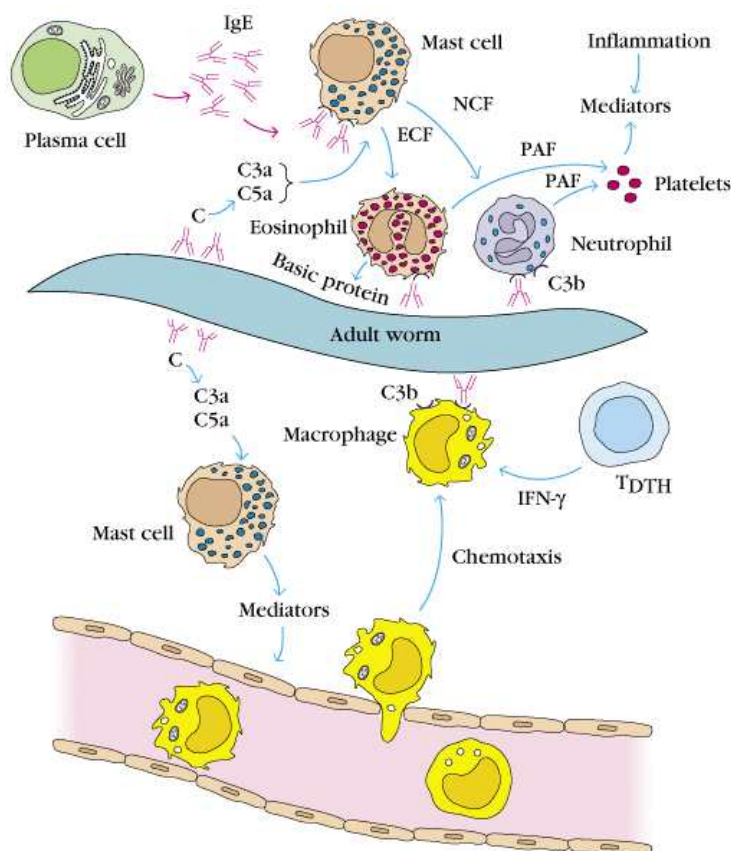


그림: Overview of the immune response generated against *Schistosoma mansoni*.

Emerging infectious diseases

- 근래에 새롭게 발견되는 pathogen과 예방 접종 등의 여러 공중보건 체계에 의해 없어졌다고 생각되었던 병원체들이 다시 재등장하고 있음을 알 수 있다.
- 이들에 대하여 새로운 vaccine을 개발하는 등의 대비가 필요하다.

TABLE 17-5 EMERGING PATHOGENS RECOGNIZED SINCE 1973

Year	Pathogen	Disease
1973	Rotavirus	Major cause of infantile diarrhea globally
1974	Hepatitis C	Non-A, non-B hepatitis commonly transmitted via transfusions
1976	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Acute chronic diarrhea
1977	Ebola virus	Ebola haemorrhagic fever
	<i>Legionella pneumophila</i>	Legionnaires' disease
	Hantavirus	Haemorrhagic fever with renal syndrome
	<i>Campylobacter jejuni</i>	Enteric diseases distributed globally
1980	Human T-lymphotrophic virus I (HTLV-1)	T-cell lymphoma
1981	Toxin-producing strains of <i>Staphylococcus aureus</i>	Toxic shock syndrome
1982	<i>Escherichia coli</i> 0157:H7	Haemorrhagic colitis
	HTLV-II	Hairy cell leukemia
	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Lyme disease
1983	HIV	AIDS
	<i>Helicobacter pylori</i>	Peptic ulcers
1988	Hepatitis E	Enteric non-A, non-B hepatitis
1990	Guanarito virus	Venezuelan haemorrhagic fever
1991	<i>Encephalitozoon hellem</i>	Conjunctivitis, disseminated disease
1992	<i>Vibrio cholerae</i> 0139	New strain of epidemic cholera
	<i>Bartonella henselae</i>	Cat scratch disease
1994	Sabia virus	Brazilian haemorrhagic fever
1995	Human herpes virus-8	Associated with Kaposi sarcoma in AIDS patients
1996	TSE causing agent	New variant of Creutzfeldt-Jakob disease (mad cow disease)
1997	Influenza A subtype H5N1	Avian influenza
1999	Influenza A subtype H9N2	New strain of human influenza
	Nipah virus	Encephalitis