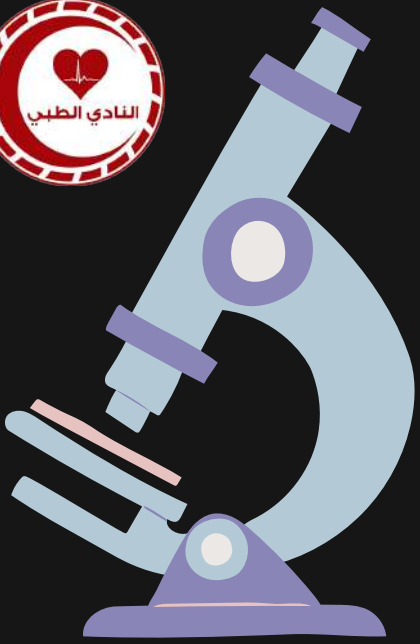
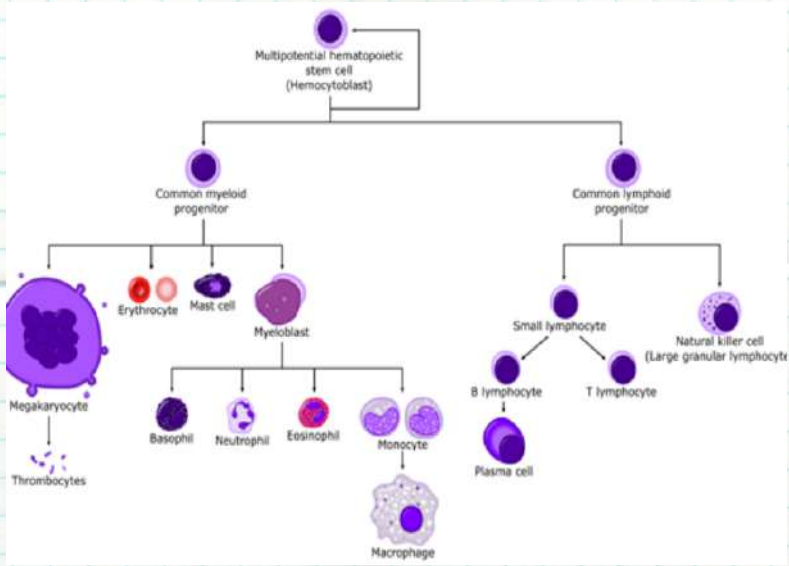
BY : BARJES ALZIARA

LECTURE 14:
IMMUNOLOGY OF VIRAL INFECTIONS



GENERAL MICROBIOLOGY

Hematopoietic stem cell differentiation



Immunity to microbes: general principles

- **Host response to virus infection:**

الاستجابة للفيروس تقسم لنوعين
(specific (adapt immunity اما
(non specific (innate immunity او

- **The body's defense mechanisms to virus infection are of two types:**

1) Nonspecific **2) Specific**

• Defense against infections is mediated by the early reactions of innate immunity and the later responses of adaptive immunity

هون احنا بنحكي عن ال primary infection اللي هو العدوى لاوال مرة بالفيروس
فلما الجسم يصاب بال فيروس لاول مرة بشتغل ال innate immunity و هذا بعطي الوقت ل لل adaptive انها تصير functional

– The innate immune response controls infection long enough for adaptive responses to kick in, and can often eradicate the infection

– Many pathogenic microbes resist innate immunity

– **Adaptive immunity is able to combat these microbes -- the lymphocyte expansion that is characteristic of adaptive immunity helps to keep pace with rapidly dividing microbes; specialized immune responses are better able to deal with diverse microbes**

شو الفرق بين ال specific و ال non specific
ال non-specific بشتغل بنفس الطريقة ع كل ال pathogens و بكل مرة
يعني لو اصبت بنفس الفيروس مرتين ال non-specific بشتغل بنفس الطريقة بالمرتين كانه
بشوف الفيروس لاول مرة لاهه ما عنده memory للفيروس و بضل يأخر فيه لحد ما يجي ال specific
ال specific اول مرة بيصيب الانسان بكون عنده memory و اللي حتخلي القضاء عليه اسرع

• **The immune system is specialized to generate different effector mechanisms for different types of microbes**

الفيروسات ممكن تكون اما جوا الخلايا او برا و كل وحدة الها response معين

– **Extracellular microbes: antibodies, phagocytes; TH1 (stimulate B cell to produce IgM and IgG), TH2 (Stimulate humoral immune response, B cell proliferation and IL-4 production)**

اول ما الفيروسات تفوت ع الجسم بتكون extracellular
راح يصير activation لل B lymphocytes و اللي بتصير تنتج antibodies للفيروس
هاي ال antibodies راح تعمل neutralization للفيروس
عن طريق انه ال antibodies راح ترتبط على ال spikes و تمنع الفيروس من انه يرتبط على ال receptors
و اللي راح يمنع دخول الفيروس للخلية
ثاني response عنا هو ال phagocytosis و اللي بتعمله ال monocytes
بقدر اسمي ال monocytes باسم ثاني ال antigens presenting cells
لانه بعد ما يدمروا الفيروس راح يخلوا جزء من ال antigens ع ال surface تاعهم
ليش بعملوا هيك ؟ مشان ال antigen هذا يحفز خلايا ثانية من ال immune system مثل ال T helper 1 and T helper2

ال TH1 بتحفز ال B cell انه تنتج ال antibodies
و برضو بتحفز ال cellular response و بنزيد عدد ال cd4 و ال cd8

ال TH2 بتحفز ال humoral response

– **Intracellular microbes: phagocytes + TH1 (Stimulate cellular response); CTLs**

اول ما يدخل الفيروس ع الخلية
ببطل في دور فعلي لل phagocytosis و ال humoral response
راح يكون اغلب اعتمادنا على ال cellular response
ال cellular response بقتل الخلية اللي انصابت بالفيروس
كيف بتصير العملية هاي
لما الخلية اللي انصابت يصير على سطحها antigens الفيروس و تلقطها ال T cells بالذات cd8 cells
بيصيروا يفرزوا perforin و granzyme و اللي بدمروا الخلية اللي تعرضت للفيروس

Body Defense Mechanisms

non specific defense mechanism طيب نحكي عن ال

Nonspecific defense mechanisms (Innate immunity):

The body has defenses which are not specifically directed at particular infectious agents, but which serve as non immunological barriers to infection:

1) Skin- an effective and impermeable barrier unless breached by injury, disease, etc...

اول اشي الجلد اللي يعتبر غير منفذ للمواد الا اذا انجرح الشخص او انحرق جلده

2) Respiratory tract- upwards flow of mucus by ciliated epithelium removes virus particles, to prevent invasion of the lower respiratory tract. في عنا cilia في ال respiratory tract و اللي بتطلع اي ميكروب لبرا الرئتين
برضو عنا IgA antibodies و اللي بعملوا neutralization

3) Gastrointestinal tract- stomach acid inactivates acid-labile viruses. Bile (lyses enveloped viruses), movement of intestinal contents and uptake of virus by lymphoid tissue all aid elimination of ingested viruses. في عنا بال GI tract ال acidity تاعت ال stomach و اللي بتحلل الفيروسات
و برضو عتا ال lymphoid tissue اللي موجود بال GI tract و اللي فيه macrophages that engulf any microbes before reaching the cells

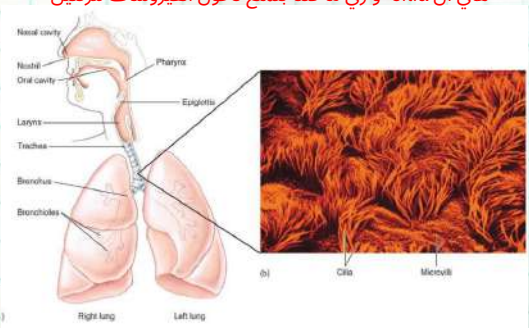
4) Urinary tract- flow of urine exerts a protective flushing effect.

ال urinary tract بطلع الفيروسات عن طريق ال urine flow

5) Conjunctiva- tears flush viruses from the eye.

الدموع برضو بتطلع الفيروسات لبرا

هاي ال cilia و زي ما قلنا بتمنع دخول الفيروسات للرئتين



هاي ال cilia ممكن تتأثر و تموت
بفيروسات مثل الانفونزا او covid
او ال rhinovirus
و ترجع بعد 6-8 لحتى ترجع
و هذا بفسر ليش بعض النس بضلوا عندهم coughing حتى بعد ما يختفي ال infection

6) Phagocytosis- an important defense mechanism in bacterial infection and in virus infections also: invading viruses- like bacteria- are ingested by two types of scavenger cell:

برضو ال phagocytosis يعتبر non-specific و اللي بعمله نوعين خلايا
ال neutrophil و ال macrophages

a) neutrophil polymorphonuclear leukocytes (PMN).

B) macrophages (or mononuclear cells of the reticuloendothelial system)- of two types:

عنا نوعين من ال macrophages
ال free و fixed

1) free macrophages in lung alveoli, peritoneum.

2)fixed macrophages in lymph nodes, spleen, liver (Kupffer cells), connective tissue (histiocytes) and CNS (microglia).

Phagocytosis is enhanced by antibody (a specific immune mechanism) and complement: this effect is known as opsonization.

ال opsonization عملية حكينا عنها بالباثو و هي العملية اللي بتصير الخلايا تحط labels على ال foreign antigen
و هاي بتساعد ال immune system انه يلاقي الباثوجين و يبتلعه

Macrophages 'activated' by cytokines released by T lymphocytes a specific immune mechanism) have increased phagocytic activity and are attracted by chemotaxis to the site of infection.

Body Defense Mechanisms

CYTOKINES

لسا بنحكي عن ال non - specific و راح نحكي عن ال cytokines

Cytokines are small protein molecules released by many cells, including lymphocytes and macrophages: they function as signals or mediators to activate, modulate and control the immune responses (and other activities) of cells.

There are numerous cytokines, e.g., interferons, interleukins and tumor necrosis factor: many act sequentially and interact with other cytokines.

ال interleukins بتلعب دور في differentiation and activation of the component of immune system

In addition to their role in the immune response, some have physiological functions such as tissue repair, differentiation and signaling activity in the CNS.

Interferon as Body Defense Mechanism

ال interferons اللي همه نوع من ال cytokines و عنا 3 انوع منهم

- **Small protein produced by certain cells**

– **Alpha interferon- lymphocytes & macrophages**

– **Beta interferon – fibroblasts & epithelial cells**

– [**Gamma interferon – T cells (specific immunity)**]

ال interferons ممكن تفرزه الخلايا اللي تعرضت للفيروس مشان تنبه الخلايا الثانية انه في فيروس و يزيد عدد الخلايا الدفاعية او يفرز من الخلايا المناعية نفسها

- **Produced in response to viruses, RNA, immune products, and various antigens**

- **Bind to cell surfaces and induce expression of antiviral proteins**

- **Inhibit expression of cancer genes**

Mechanism of action of Interferons :

- **Induction of the following enzymes:**

1) a protein kinase which inhibits protein synthesis

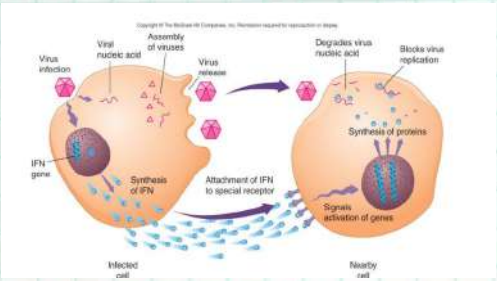
2) an oligo-adenylate synthase which leads to degradation of viral mRNA

3) a phosphodiesterase which inhibit t-RNA

ال interferons بتحفز هاي الانزيمات اللي كل وحدة الها وظيفة و بالاخر بتوقف عندي عملية ال translation و بوقف صناعة بروتينات الفيروس اللي بمنع نمو الفيروس

The action of these enzymes leads to an inhibition of translation

شوفوا بالصورة كيف الفيروس بفوت فال nucleic acid تاعه حفز انتاج الIFN اللي همه ال interferons و اللي راح ارتبطوا على مستقبلات بالخلية اللي جنبها و اعطت اشارات لانتاج بروتين بمنع ال virus replication



Body Defense Mechanism

Specific (Adaptive immunity) defense mechanisms:

Immunological responses are of two types:

هسه راح نحكي عن ال specific و اللي حكينا عنها فوق اما humoral immunity
و عنا ال cellular immunity

1) Humoral- main effect is neutralization of viruses: responsible for protective immunity.

humoral the virus is extracellular
this will lead to activation of B lymphocyte which will produce
B plasma cells and plasma will produce antibodies
antibodies will bind to spikes and it will neutralize and prevent entry
of virus to the cell

2) cellular- main effect is localization of lesions: kills virus-infected cells.

the cellular will kill the viral infected cell
to prevent further replication of the virus

Humoral (antibody) response:

Like other infectious agents, viruses induce production of antibodies in the blood. Antibodies are:

1) Immunoglobulins- proteins which react specifically with antigens-which are also usually proteins and of which the most important in protective immunity are those on the surface of virus particles.

ال immunoglobins همه نفسهم ال antibodies
اللي همه عبارة عن بروتينات بتتفاعل مع ال glycoprotein تبع الفيروس
و بتكون مصممة مشان تناسب ال shape تاع ال antigen يعني بتكون مخصصة اله و يعني انه كل فيروس اله
antibody خاص فيه و هذا سببه التنوع الرهيب في الجينات المكونة لل antigens و اللي حكنا عنهم بالجنتكس

2) Plasma cells- formed when B-lymphocytes are activated by encounter with antigen. B-lymphocytes have immunoglobulin on their surface, which acts as receptors for virus antigen. Helper T cells contribute to the differentiation of B- cells into plasma cells.

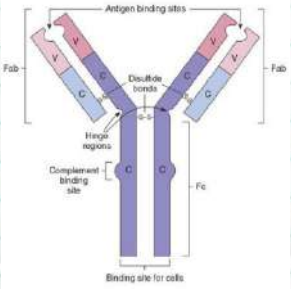
هسه ال B lymphocytes بتتمايز ل memory و plasma
مشان تتمايز B cells حكينا فوق انها بتساعد ال TH ال

هذا هو شكل ال antibody و المناطق اللي بتشبه الدوائر عند ال V هاي هي المناطق اللي بترتبط بال receptors

Antibodies

- **Immunoglobulin (Ig)**
- **A large Y-shaped protein**
- **Consists of 4 polypeptide chains**
- **Contains 2 identical fragments (Fab) antibodies with ends that bind to specific antigen**

ال V و اللي معناها variable
و من اسمها هي اللي بتسبب التنوع لل anti bodies
و هذا اللي بسبب تكون shapes مختلفة لكل فيروس
محاضرة 11 بالجنتكس فصلت موضوع التنوع اللي بال



(a) ال FC بتكون متشابهة بكل ال antibodies

- **Fc binds to Fc receptor on B lymphocytes, DC, NK, macrophages, neutrophils, eosinophils, basophils, platelets, and mast cells.**

عنا خلايا مناعية عندها receptors لل FC فلما يرتبط ال antibody بال glycoprotein تبع الفيروس راح ترتبط منطقة ال FC بال FC receptors و اللي راح تسبب engulf للفيروس

Humoral (antibody) response:

Three immunoglobulins are mainly responsible for humoral immunity in virus infections:

انواع ال immunoglobins اللي بنعرفهم همه ال IgA /IgG/IgM/IgE/IgD
لما يدخل الفيروس على الجسم اول واحد من هذول ال Ig هو ال IgM و اللي بتزيد نسبته بعد ل ايام
و برجع يقل بعد اسابيع شكله بكون pentamer يعني بكون عبارة عن 5 Y shaped و برتبطوا ببعض عن طريق disulfide bond و ال J chains

1) IgM- the earliest antibody produced: appears at a variable interval after exposure, depending on the virus, incubation period, dose and route of transmission; persists for about 4-6 weeks, sometimes longer; a pentamer of five IgG molecules.

هسه IgM بشتغل وقت ال acute infection
و لما تتعرض لل infection لاول مرة ال IgM بتوصل ال peak ابطئ من لما يصيرلك reinfection
فيعني لو قعدت اسبوع باول مرة راح تقعد يومين ثلاث بال reinfection
و بعدها بتكون عندي ال IgG اللي بتحمي جسمك من الفيروس لسنوات و هاي فكرة المطاعيم

2) IgG- formed later than IgM but persists long term, often for years: responsible for immunity to reinfection.

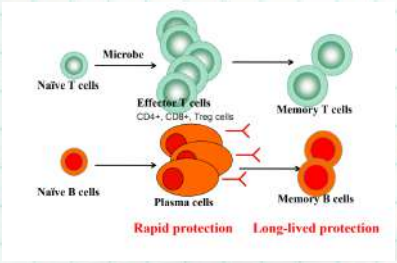
ثاني respond هو ال IgG و اللي هو السبب لل humoral immunity و اللي بتسبب long term protection against viruses and it is the component that we look for if we want to see if the patient has been infected with this virus previously
لانه لو كان عنده IgG للفيروس يعني انصاب في قبل هالمرة و راح يعطي نتيجة ايجابية
and we look for it after vaccination to see if the patient has developed protective level of immunity
نفس الاشي بس اعطي المرض مطعوم لازم يتكون عنده IgG للفيروس
مثلا عندك الكورونا عنا two doses لو اخذت الاول اليوم الثاني بتوخذه بعد اسبوعين او ثلاث
لو كان ال protective level of IgG = 100
و اعطيته او جرعة وصل 70 هيك ال مريض لسا من immunized لانه لازم تكون فوق ال 100 فلما تعطيه الجرعة الثانية بوصل 120

3) IgA- a dimeric molecule, found in body secretions (as well as blood), i.e., saliva, respiratory secretions, tears and intestinal contents; the main antibody involved in immunity to respiratory viruses and in gut immunity associated with enteric virus infection; secretory IgA acquires a carbohydrate 'transport piece" in extracellular fluids that is absent from serum IgA.

بتكون موجودة بال secretions تبعت الجسم و بتكون بصورة dimeric اللي همه ثنين monomers شابكين ببعض

Phases of immune responses

عنا هون مصطلح ال naive cell و الي معناه الحرفي الخلية الساذجة
يعني الخلية مكونة بس مش عارفة شو بدها
هسه بس تتعرض هاي الخلية لل microbe بتتمايز
اذا كانت t cell و اتعرضت ل antigen راح تتحول ل effector T cell
و اللي راح ينتجوا ال cd4 , cd8 , Treg cells
cd8 هي خلايا T القاتلة cytotoxic T cells
cd4 هي خلايا T المساعدة اللي بتحفز ال TH1 , TH2
Treg اول ما ال infection يصير ال Treg راح تقلل عدد ال cd4 , cd8
و بتعمل regulate للمناعة
و بعد كل هالحكي بتنتج عنا ال T memory cells اللي بتكون مسؤول عن
الاستجابة تكون اسرع في الاصابة الثانية و الثالثة



بالنسبة لل B cell اول ما تتعرض لل antigen برضو بتكون ال plasma cell و بعدها ال memory B cells

Body Defense Mechanisms

هسه راح نحكي عن ثاني نوع من الspesific response ال cellular immunity و بدنا نسأل مين اهم هي ولا ال humoral ؟؟
الثنين مهمين و بشتغلوا مع بعض بس اذا اضطرينا نختار فال cellular immunity اهم لانه حتى مع وجود ال humoral بعض
الفيروسات ممكن تقدر تهرب منه و تفوت جوا الخلايا

Cell-mediated immunity: بس اذا عنا strong cellular immunity راح نقتل الخلايا
اللي انصابت و نمنع انتشار الفيروس

Cellular immunity plays an important part in the response of the body to viruses.

Children with <u>congenital deficiency of cellular immunity</u> are abnormally susceptible to virus infection and often (although not always) develop unusually severe disease: those with <u>humoral immune deficiency</u>, on the other hand, respond normally to virus infections.

الاطفال اللي عندهم نقص في ال cellular راح يعانوا من مشاكل لانه ما في اي طريقة تطلع الفيروس لبرا
اذا قدر يعدي من ال humoral
لكن اذا كان عنده مشكلة بال humoral ممكن يكون عنده respond طبيعي للفيروسات لانه لسا عنده خط دفاعي بحمي
خلاياه اللي هو ال cellular

Cell-mediated immunity is the mechanism for the elimination of virus- infected cells- and therefore virus- from the body.

T- or thymus-dependent lymphocytes are the principal cells involved in this.

There are two main types:

1) CD4-positive helper T-cells **2) CD8-positive cytotoxic T-cells**

Antigen processing and presentation

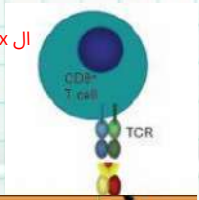
ال antigen بتكون من protein او glycoprotein
هسه ال antigen بتكون من multiple arms كل arm منهم الها شكل اما دائرة او مثلث
كل هذول الarms او ال shapes بعلموا ال antigen
لكن الshape الواحد منهم بعمل epitope

Epitope

MHC Distinguish between self and nonself

MHC I all cells

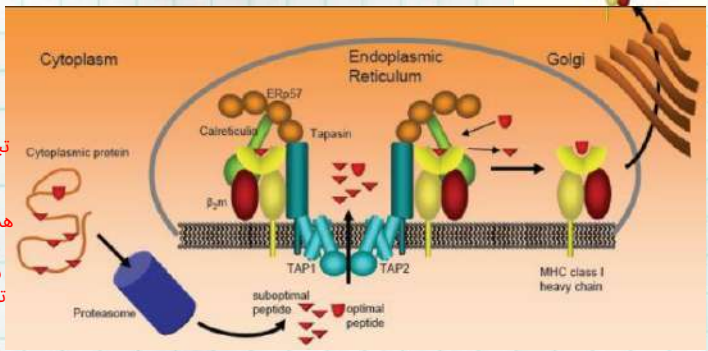
ال Major histocompatibility complex بكزن موجود ع ال surface تاع الخلية
بفرق بين ال antigen تبع خلايا الجسم و ال antigen تبع الاجسام الغريبة
عندك نوعين منه MHC I الموجود بكل الخلايا ما عدا ال RBCs



MHCII Macrophages, dendritic cells, some T and B cells

Macrophages, dendritic cells, some T and B cells بال و اللي بكون موجود و ال MHC II

اذا ال antigen دخل عالخلية
ال proteasome راح تكسره لقطع صغيرة بعدها راح تروح القطع على ال MHC الموجود على ال ER
و اللي بغير شكل ال MHC تبع الخلية لواحد جديد و غريب عن الجسم اللي راح يتعرف عليه هو ال cd8
واللي راح تقتل الخلية
هذا الحكي لو كان ال antigen جوا الخلية
طيب اذا كان برا الخلية
راح تبتلعه ال Macrophage و اللي راح تدمره و تنقله ع ال MCH component اللي في ال ER
و ترتبط ع ال MHC II على ال surface
المهم هون ال cd4 هون هي اللي بتشتغل
و اللي بتفعل ال TH1 , TH2
TH1 بعمل cellular immunity
TH2 بعمل humoral immunity



Body Defense Mechanisms

Cell-mediated immunity:(continue)

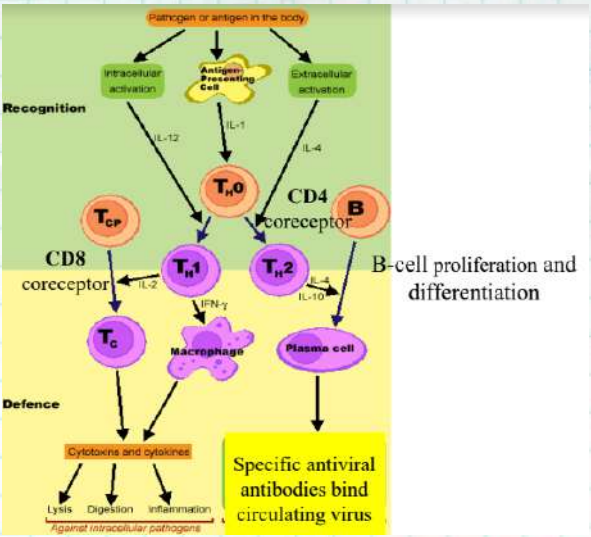
1) CD4-positive helper T-cells- carry CD4 receptors as markers on the their surface. The most important cells in the cellular response, they liberate cytokines that activate and modulate cellular immune responses. They require MHC (Major Histocompatibility Complex) class II antigens to be presented in association with the target antigen for their activation. They also interact with B-lymphocytes for antibody production.

2) CD8-positive cytotoxic T-cells- carry the marker CD8 receptor on their surface and are MHC Class I antigen-restricted. They lyse target cells such as virus-infected cells and tumour cells; the main mechanism for elimination of virus-infected cells from the body; also release cytokines.

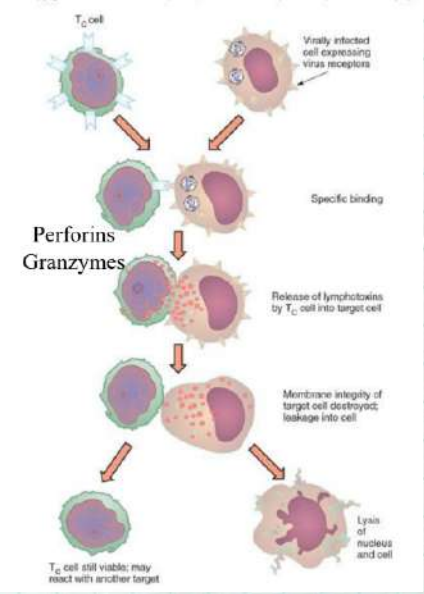
Suppressor function: note that both CD4 and CD8 cells can suppress as well as activate the cellular response.

Virus is recognized as antigen by helper T-cells when presented by a macrophage or dendritic cell (found in lymph nodes and skin) acting as an antigen-presenting cell: recognition is dependent on MHC Class II antigens.

Body Defense Mechanisms



Cytotoxic T cells



Principal mechanisms of defense against microbes

Antibodies	Phagocytes (may work with antibodies, T cells)	T cells (CTLs)
Antibodies block infectivity of microbes	**Phagocytosis and intracellular killing of microbes**	**T lymphocytes kill infected cells**
Best way of preventing infection before it takes hold (goal of vaccination)	Antibodies (and complement proteins) coat microbes and promote phagocytosis and intracellular killing	When infection cannot be blocked, or cleared by phagocytes
All microbes	T lymphocytes recognize antigens of ingested microbes and activate phagocytes to become better killers	*Intracellular microbes, esp. viruses*
	All microbes	

Properties and roles of memory cells

- **Survive even after infection is cleared**
- **Numbers more than naïve cells**

ال memory بتضل موجودة لمدة طويلة
عددهم راح يكون اكثر من ال naive
و برضو راح يكونوا اسرع من ال naive لانهم راح يكونوا عارفين ال antigen

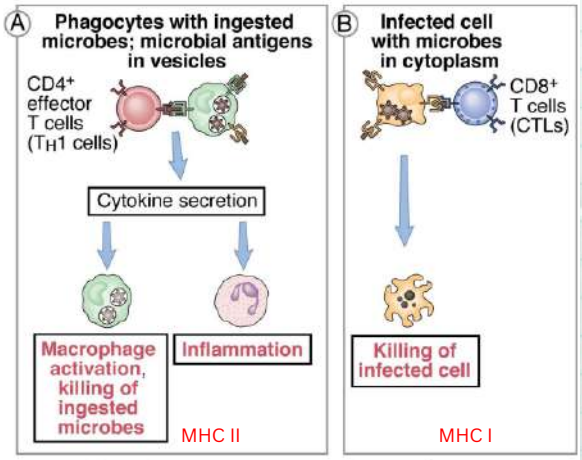
- **Respond to antigen challenge (recall) more rapidly than do naïve cells**
- **Memory T cells: migrate to tissues, some live-in mucosal tissues and skin**
- **Memory B cells: produce high affinity antibodies**
- **Provide rapid protection against recurrent or persistent infections**
- **Goal of vaccination is to induce effective memory**

حكينا مبدأ عمل ال vaccine انه تعمل عدد كبير من IgG و ال effective memory

Specialization of immune responses to microbes

Type of microbe	Adaptive immune response	Effector mechanism
Extracellular microbe (bacteria, viruses)	Endocytosed antigen stimulates CD4+ helper T cells (T_H1, T_H17) --> antibody, inflammation	Neutralization, phagocytosis
Intracellular microbe in phagocytes	Antigen in vesicles or cytosol --> CD4+, CD8+ T cells	IFN-g activates phagocytes; killing of infected cells
Intracellular microbe in non-phagocytic cell (virus)	Antigen in cytosol --> CD8+ CTLs	Killing of infected cells

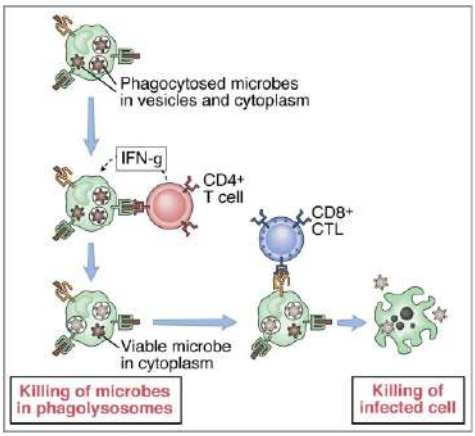
Cell-mediated immunity against intracellular microbes



CD4+ T cells: make phagocytes better killers of microbes

CTLs: eliminate the reservoir of infection

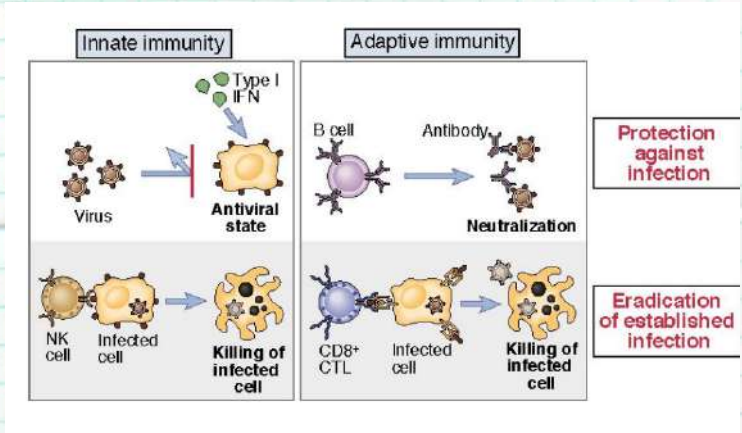
CD4+ and CD8+ T cells cooperate in cell-mediated immunity against intracellular microbes



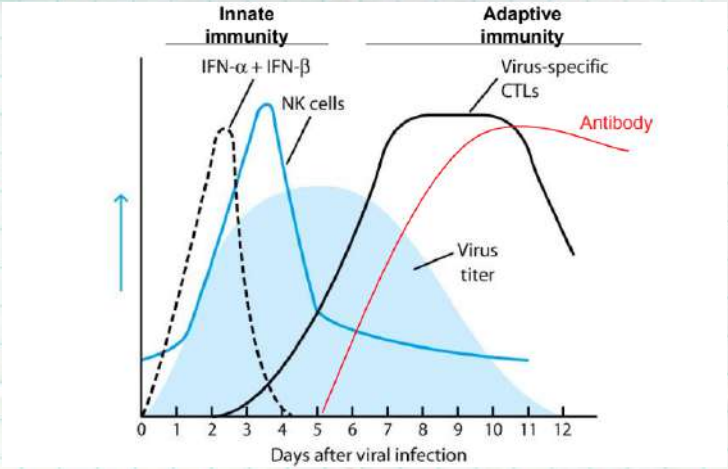
CD4+ T cells: help to kill microbes in vesicles of phagocytes

CD8+ CTLs: kill microbes that have escaped into the cytoplasm

Innate and adaptive immunity to viruses



Innate and adaptive immune responses in viral infections



Roles of antibodies and CTLs in adaptive immunity to viruses

• **Antibodies neutralize viruses and prevent infection**

– **Block infectious virus early in course of infection (before entering cells) or after release from infected cells (prevents cell-to-cell spread)**

• **CTLs kill infected cells and eradicate reservoirs of established infection**

– **In some latent viral infections (EBV, CMV), CTLs control but do not eradicate the infection; defective T cell immunity leads to reactivation of the virus (in HIV, immunosuppression caused by leukemias, treatment for graft rejection)**

ال latent infection اللي حكينا انهم بتخبوا بال dorsal ganglia
هذول ما بتقدر ال CTLs انها تقتلهم كليا لكنها بتسيطر ع ال infection
نقص ال T cells راح يؤدي انه يرجع يصير عندك infection مرة ثانة

Immune evasion by viruses

هروب الفيروس من جهاز المناعة بيصير بكثير طرق
اولها ال antigenic variation الفكرة فيه انه هذول الفيروسات بتعمل الانزيمات تاعتها
مشان هيك عندهم ضعف بال proofreading و اللي حيسبب mutation
كل base pairs 10000-2000 هسه اذا صار ال mutation بال spike
هذا راح يغير ال antigen و حتى لو كان مصاب فيه من قبل راح يتعامل
معه الجسم كأنه اول مرة مثال عليه فيروس كورونا اللي كل فترة بنسمع
ب new variant و اللي راح يقللوا كفائة المطاعيم مع كل mutation بتصير
برضو عنا ال HIV اللي لهلحظة ما في اله vaccine بسبب التنوع الرهيب تبعه

• **Antigenic variation**

– **Influenza, HIV, rhinovirus**

• **Inhibition of the class I MHC antigen processing pathway**

– **Different viruses use different mechanisms**

– **NK cells are the host adaptation for killing class I MHC-negative infected cells**

اذا ال MHC I اتعطلت الجسم ما راح يميز اذا هذا ال antigen غريب اول لا و بالتالي ما بتموت الخلية المصابة

• **Production of immune modulators**

– **Soluble cytokine receptors may act as “decoys” and block actions of cytokines (poxviruses)**

– **Immunosuppressive cytokines, e.g. IL-10 (EBV)**

• **Infection of immune cells**

– **HIV**

Efficacy of vaccines

• **Vaccines have been useful for generating protective antibodies, but so far, not for generating effective cell-mediated immunity**

بال vaccine احنا بنشتغل على انه نزيد عدد ال IgG و ما بنشتغل ع موضوع ال cellular response

• **Vaccines work best against microbes that:**

– **Do not vary their antigens**

– **Do not have animal reservoirs**

– **Do not establish latent infection within host cells**

– **Do not interfere with the host immune response**