

# Imunologické mechanismy obrany proti infekcím

Jiří Litzman

# **Faktory ovlivňující tíž klinických příznaků infekce**

- **Faktory mikroorganismu**
  - Dávka
  - Virulence
  - Cesta vstupu
- **Faktory pacienta**
  - Integrita nespecifických bariér
  - Kompetence specifického imunitního systému
  - Genetické vlivy
  - Primární nebo sekundární reakce
  - Současná jiná infekce

# Imunitní reakce protektivní a neprotektivní

- Protektivní imunitní reakce - vyvolá imunitní reakci vedoucí k eliminaci antigenu.
- Protektivní antigen – vyvolává protektivní imunitní reakci.
- Neprotektivní antigen – sice vyvolá imunitní reakci, ale ta nevede k eliminaci antigenu (např. protilátky při HIV infekci).

# Imunitní mechanismy obrany proti virovým infekcím

## – Nespecifická imunita

- Interferony ( $\alpha$  a  $\beta$ )
- Přírození zabíječi (NK buňky)
- Receptorům podobné struktury v sekretech

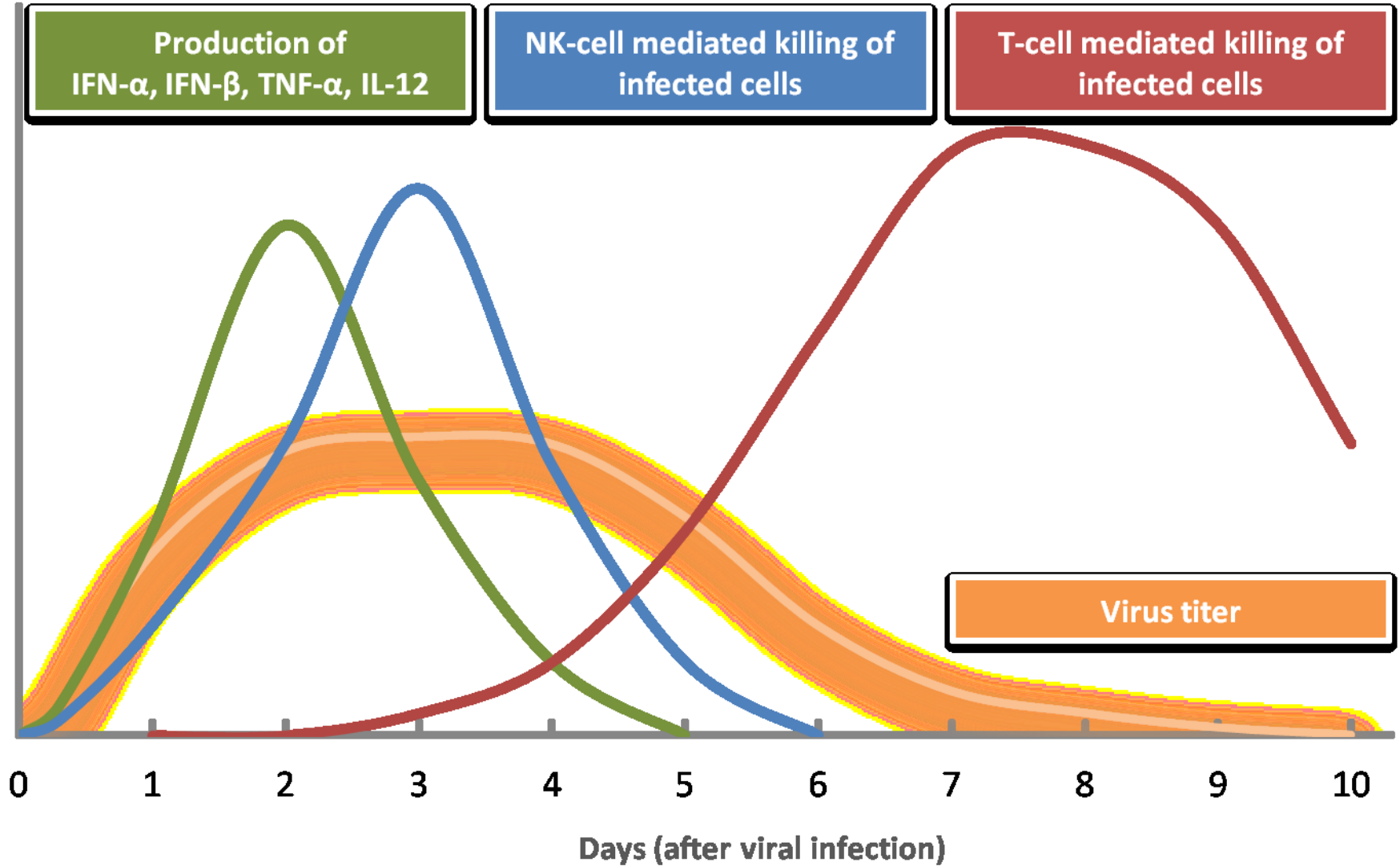
V některých případech též:

- Aktivace komplementového systému (EBV)
- Fagocytóza

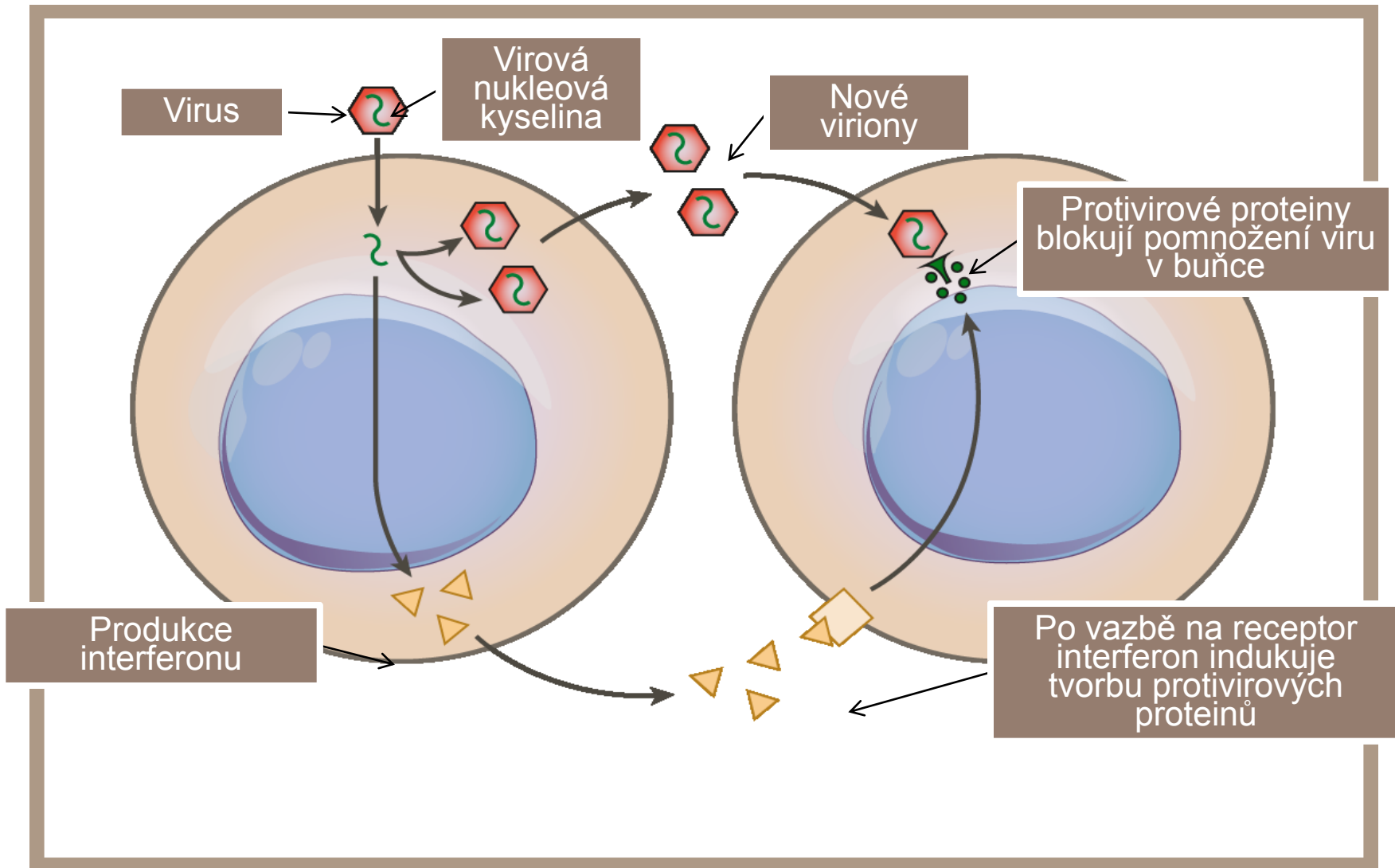
## – Specifická imunita

- Protilátky - neutralizace extracelulárních virů
- Tc lymfocyty - eliminace virem infikovaných buněk

# Mechanismy protivirové imunity



# Mechanismus účinku interferonu



# **Mechanismy obrany virů proti imunitnímu systému**

## **– Antigenní varianty**

- antigenní drift - malé změny**
- antigenní shift - výrazná změna antigenního složení**

## **– Dlouhodobé přežívání v hostiteli**

- Persistence viru (např. virus hepatitidy B)**
- Virová latence - virový genom přežívá uvnitř buňky, nedochází však k expresi virových částic (např. virus herpes simplex)**
- Transformace buňky**

## **– Imunosupresivní působení viru**

# Imunosupresivní působení virů

- Postižení funkce T-lymfocytů: HIV, spalničky, CMV, HHV-6
- Porucha prezentace antigenů: CMV (váže se na  $\beta$ -2 mikroglobulin), RSV - snížení exprese HLA-I antigenů
- Zásah do cytokinové sítě: EBV ( IL-10 - like faktor), Poxviry ( IL-1R, IFN $\gamma$ R- like proteiny, CMV ( IL-8R - like proteiny)
- Modulace apoptózy:- Adenoviry (inhibice TNF $\alpha$ -indukované apoptózy), CMV- (aktivuje inhibitory apoptózy), EBV (exprese bcl-2 - prevence apoptózy)



# **Mechanismy obrany proti bakteriálním infekcím**

## **– Nespecifická imunita**

- mechanické bariéry**
- fagocytující buňky**
- komplementový systém, klasická i alternativní cesta**

## **– Specifická imunita**

- protilátky - opsonizují, aktivují komplementový systém, neutralizují toxiny**
- T-lymfocyty - zejména proti nitrobuněčným bakteriím**

# Mechanismy ochrany bakterií proti imunitnímu systému

- Antifagocytární mechanismy: produkce toxinů, antifagocytární pouzdra
- Inhibice komplementového systému: M-protein *Str. pyogenes*, *E. coli*, *N. meningitidis*
- Antigenní varianty - *Borrelia recurrentis*
- Proteázy hydrolyzující IgA - *Neisserie*, *Haemophilus spp.*
- Sekvestrace v avaskulárních prostorech- *Salmonella typhi* ve žlučníku
- Intracelulární parazitismus
- L-formy bakterií

# Imunita proti mykotickým infekcím

- Většinou se jedná pouze o oportunní patogeny, hluboké mykózy se objevují pouze u výrazně imunodeficitních pacientů. U imunokompetentních osob nacházíme pouze povrchové mykózy.
- Uplatňuje se zejména správná funkce fagocytujících buněk a T-lymfocytů.
- Protilátky jsou tvořeny, jejich průkaz může mít diagnostický význam. Nemají ale větší protektivní význam.

# Imunita proti parazitárním infekcím

- Mechanismy se obvykle výrazně liší podle typu parazita.
- Často nevedou k úplné eliminaci parazita ale ke vzniku preunity – stavu, kdy parazit perzistuje, ale je zabráněno progresi a nové infekci.
- Důležitou roli hraje IgE a eozinofilní granulocyty.

# Možnosti ovlivnění imunitní reaktivity

# Základní imunomodulační přístupy

- Imunosuprese: antigen-nespecifické snížení imunitní reaktivity
- Imunopotenciace, imunostimulace: antigen-nespecifické zvýšení imunitní reaktivity
- Indukce imunitní tolerance: vyvolání antigen-specifické neodpovídavosti
- Vakcinace (umělá aktivní imunizace): indukce antigen-specifické imunitní odpovědi a paměti
- (Umělá) pasivní imunizace: přenesení chybějících protektivních protilátek

# Imunizace

Aktivní nebo pasivní

Přirozená nebo arteficiální (umělá)

# Umělá imunizace

Aktivní imunizace  
= vakcinace

Pasivní imunizace

**Rychlost nástupu**

**Opožděná**

**Okamžitá**

**Délka účinnosti**

**Dlouhodobá**

**Krátkodobá  
(maximálně týdny)**

**Použití**

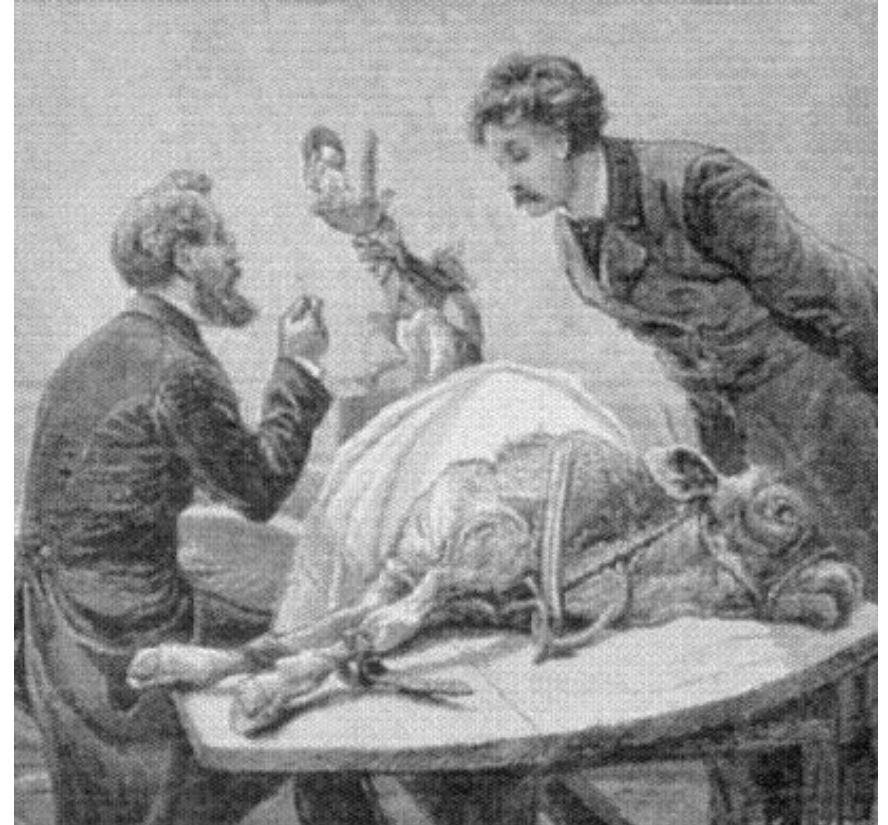
**Dlouhodobá  
profylaxe**

**Terapie, krátkodobá  
profylaxe**



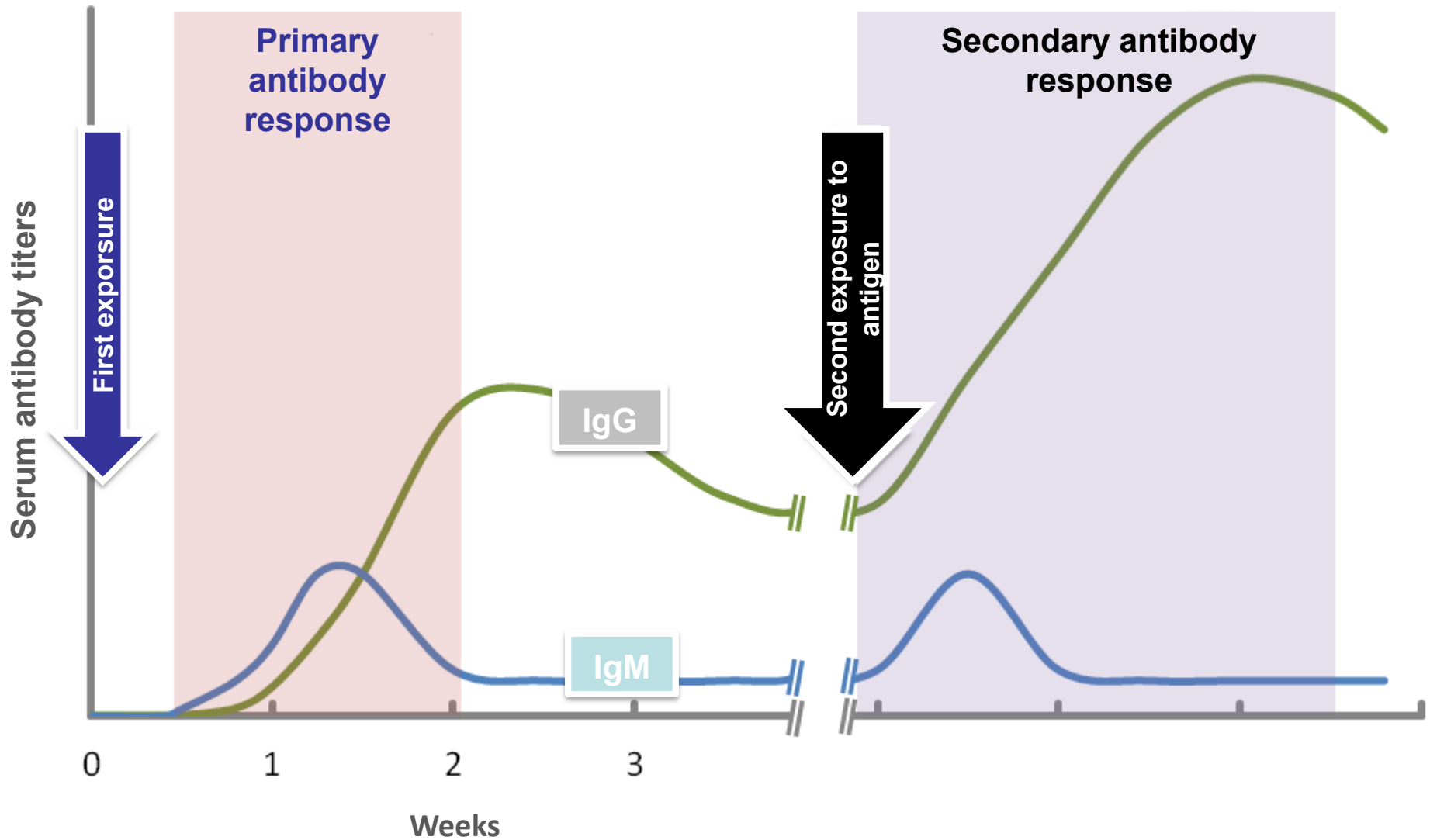
Aktivní umělá imunizace  
= vakcinace

# Edward Jenner



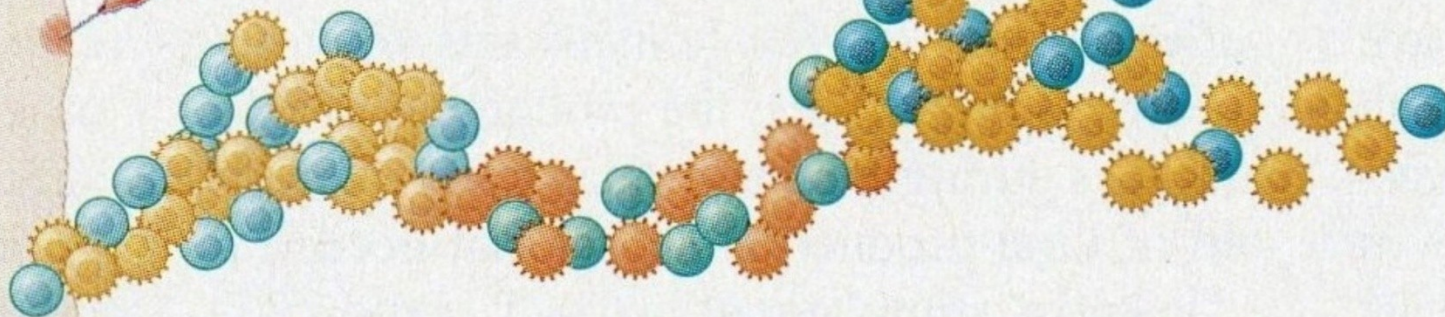
Discovery of small pox vaccine

# Protilátková odpověď po první a opakované imunizaci



**A**

**preventivní  
vakcinace**



**žádná  
infekce**

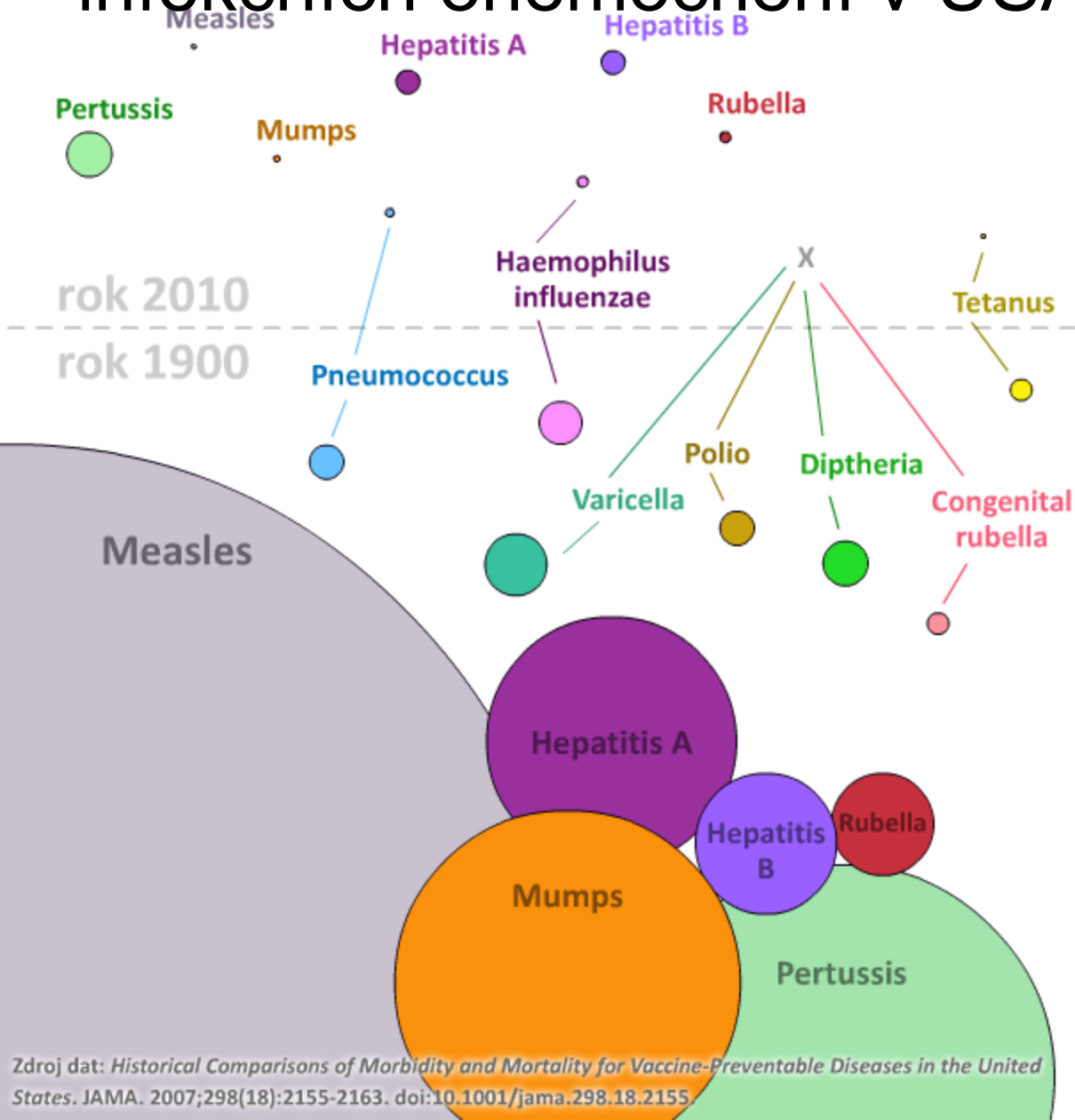
**patogen**

Expanze  
T/B efektorových  
buněk

Vytvoření  
T/B paměťových  
buněk

Další expanze  
T/B efektorových  
buněk

# Vliv očkování na výskyt infekčních onemocnění v USA



Year	1900 Cases	2010 Cases	% Change	Disease
1900:	29 005	0	100%	Varicella
2010:	0	0	100%	
1900:	21 053	0	100%	Diphtheria
2010:	0	0	100%	
1900:	16 316	0	100%	Polio (paralytic)
2010:	0	0	100%	
1900:	152	0	100%	Congenital rubella
2010:	0	0	100%	
1900:	580	8	99%	Tetanus
2010:	8	8	99%	
1900:	530 217	61	99%	Measles
2010:	61	61	99%	
1900:	47 745	6	99%	Rubella
2010:	6	6	99%	
1900:	20 000	270	99%	Haemophilus influenzae
2010:	270	270	99%	
1900:	162 344	2 528	98%	Mumps
2010:	2 528	2 528	98%	
1900:	117 333	11 049	91%	Hepatitis A
2010:	11 049	11 049	91%	
1900:	200 752	21 291	89%	Pertussis
2010:	21 291	21 291	89%	
1900:	66 232	11 269	83%	Hepatitis B (acute)
2010:	11 269	11 269	83%	
1900:	16 069	4 167	74%	Pneumococcus <5 years of age
2010:	4 167	4 167	74%	

Zdroj dat: *Historical Comparisons of Morbidity and Mortality for Vaccine-Preventable Diseases in the United States*. JAMA. 2007;298(18):2155-2163. doi:10.1001/jama.298.18.2155

# „Klasické“ vakcíny

- **Atenuované mikroby:** spalničky, zarděnky, příušnice, rotaviry, varicella, BCG (proti TBC), poliomyelitis (Sabinova), cholera, žlutá zimnice
- **Inaktivované mikroorganismy:** poliomyelitis (Salkova), vzteklna, hepatitis A, klíšťová encefalitida, cholera, mor, dříve pertusse,
- **Toxoidy:** tetanus, záškrť

# „Moderní“ vakcíny

- **Podjednotkové** : chřipková, pertusse
- **Polysacharidové**: Haemophilus influenzae B (konjugovaná), Meningococcus (konjugované i nekonjugované ), Pneumococcus (konjugovaná i nekonjugovaná)
- **Rekombinantní**: hepatitis B
- **Virus-like particles** (neobsahují DNA): papilomaviry

# „Budoucí (?)“ vakcíny

- Syntetické polypeptidy (chemicky definované, event. konjugované s proteinovým nosičem)
- DNA vakcíny (gen, kódující antigen umístěn do bakteriálního plasmidu)
- Vektorové vakcíny (vektorem jsou především poxviry, ptačí poxviry, adenovirus, S. typhi a další, kromě antigenů mohou kódovat i cytokiny, např. IL-2)
- Antigeny vnesené do potravin (banány, brambory)
- Antiidiotypové protilátky



# Další potenciální využití vakuinačního přístupu

- **Protinádorová vakcinace** – již požívána, řada přístupů preventivních (očkování proti onkogenním virům) i terapeutických
- **Prevence a léčba Alzheimerovy choroby** – reakce proti  $\beta$ -amyloidu příp.  $\tau$ -proteinu
- **Antikoncepce** – nejčastěji anti-HCG
- **Léčba vysokého tlaku** - Vakcinace proti enzymům angiotensin-renin-aldosteronového systému
- **Očkování proti autoimunitním chorobám** – např. autoimunitnímu specifickému TCR.
- **Očkování proti drogám (kokain), nikotinismu..**

# Pasivní umělá imunizace

- Principem je dodání specifických protilátek chránících proti rozvoji onemocnění nebo léčících onemocnění.
- Je používána zejména u infekčních chorob nebo onemocnění způsobených toxiny.
- Účinek je „okamžitý“ ale krátkodobý.
- Nedochozí ke vzniku specifické imunitní paměti.

# Antiséra používaná v lidské medicíně

- Antibakteriální: tetanus (lidské), botulismus (koňské), antigangrenózní (koňské), záškrť (koňské)
- Protivirová: hepatitida B (lidské), vzteklina (koňské), varicella-zoster (lidské), CMV (lidské), klíšťová encefalitida (lidské), hepatitida A, spalničky a jiné virózy (nespecifický lidský imunoglobulin)
- Proti hadím a pavoučím jedům (koňská)
- Anti Rh (lidské)

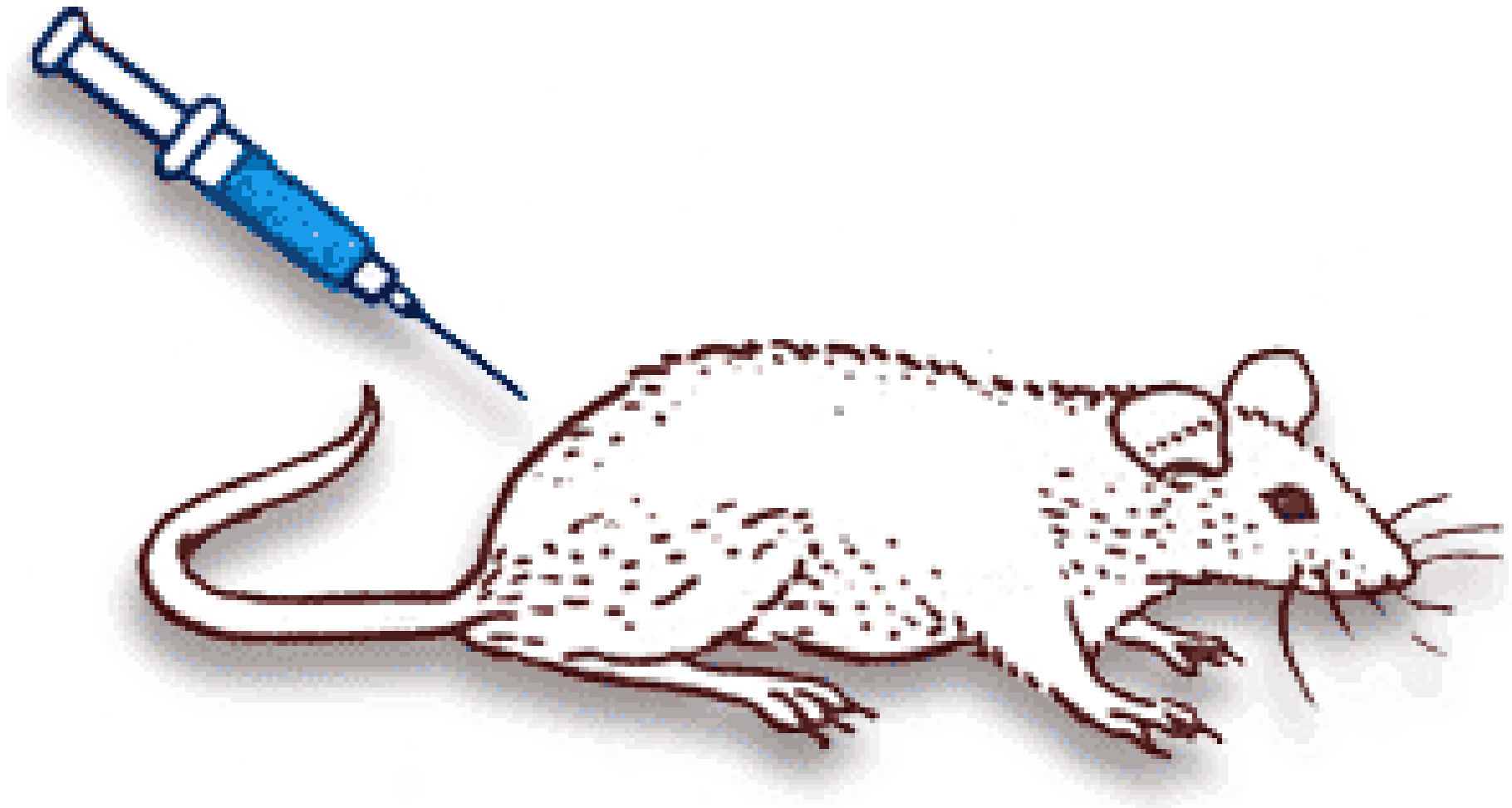
# Nespecifické imunoglobulinové preparáty

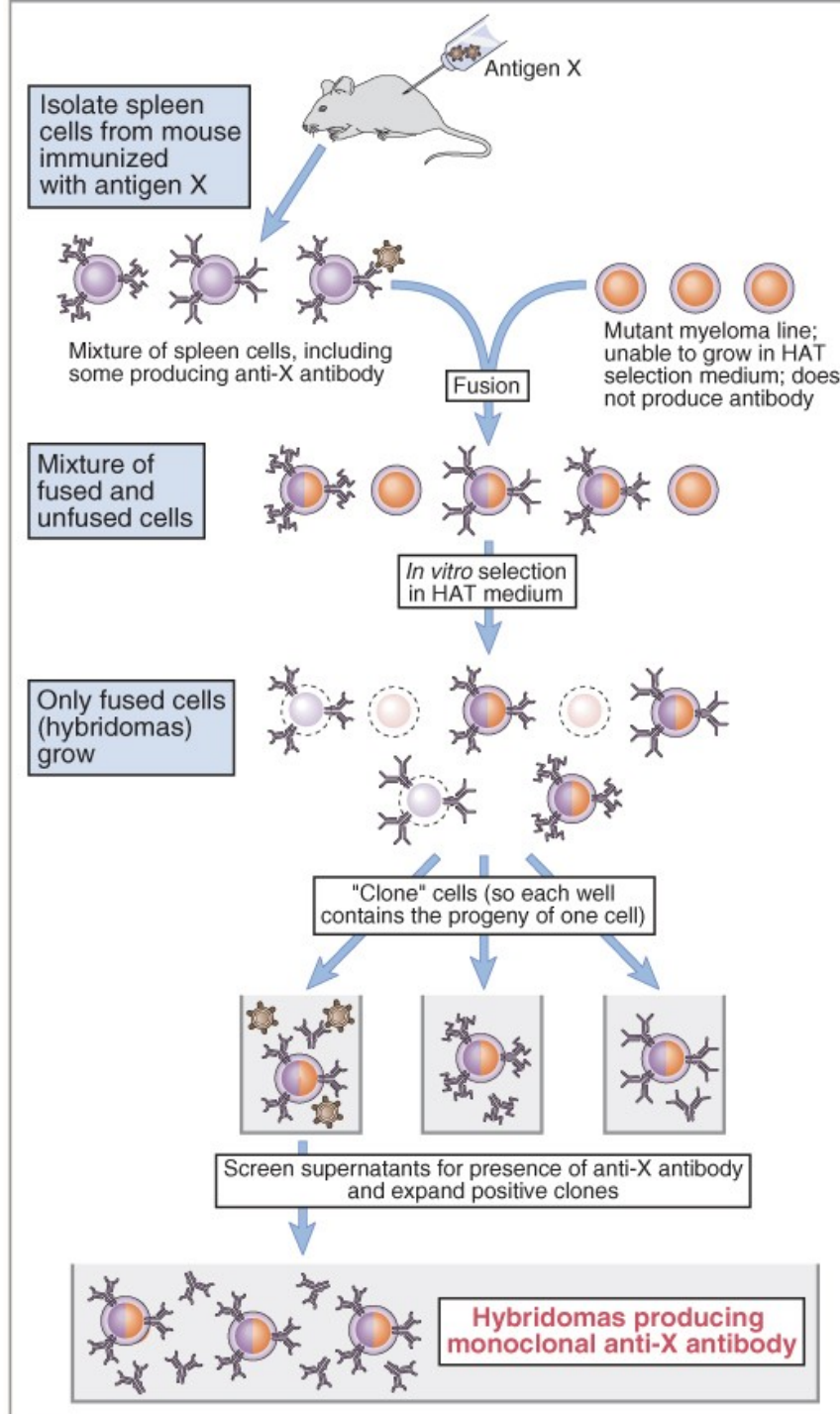
- Extrakcí etanolem je možno ze u plazmy získat imunoglobulinou frakci
- Obsahuje zejména IgG.
- V současné době jsou téměř výhradně používány preparáty intravenózní a subkutánní.
- Používají se k substituci u osob s poruchou tvorby protilátek.
- Mají i významné imunoregulační vlastnosti, používají se u některých autoimunitních chorob.

# Polyklonální a monoklonální protilátky

- polyklonální (séra)
  - směs imunoglobulinových molekul s různou specificitou (zpravidla proti různým epitopům 1 antigenu)
  - příprava imunizací zvířat
- monoklonální
  - produkt 1 klonu B lymfocytů s jedinečnou specificitou
  - produkce nádorem z plazmatickým buněk (myelom)
  - příprava hybridomovou technologií

# Příprava monoklonálních protilátek - I





# Využití monoklonálních protilátek

- v diagnostice ke klasifikaci lymfocytů a jiných leukocytů (CD markery, průtoková cytometrie)
- v diagnostice infekčních či systémových onemocnění nebo nádorů, pokud jsou známy specifické antigeny (protilátky) vyskytující se u těchto onemocnění (bez ohledu na příčinnou souvislost; imunoanalýzy, průtoková cytometrie)
- **v terapii**, k zacílení buněk a molekul důležitých v patogenezi nemocí
- ve výzkumu



# Příklady klinického využití monoklonálních protilátek v léčbě imunopatologických chorob

- Imunosuprese: anti-CD3 (OKT3),
  - anti CD25 (basiliximab, daclizumab),
  - anti CD20 (rituximab)
- Blokára prozánětlivých cytokinů:
  - Anti –TNF– $\alpha$  (infliximab, adalimumab) – revmatoidní aritida, Crohnova choroba,
- Blokáda adhezivních molekul:
  - anti integrin  $\alpha 4\beta 1$  (natalizumab) – roztroušená mozkomíšní skleróza
  - Anti-CD11a (efalizumab) - psoriáza
- Protialergická léčba
  - anti-IgE (omalizumab): těžké formy astmatu

# Další příklady využití monoklonálních protilátek v medicíně

- Antiagregační léčba:
  - trombocytární receptor gpIIb/IIIa (abciximab)
- Antivirová léčba:
  - RS virus (palivizumab)

# Využití monoklonálních protilátek v léčbě autoimunitních a zánětlivých chorob

- Imnosupresivní léčba:
  - Anti-CD3 (dnes už vyjímečně)
  - Anti-CD20
  - Anti-CD52
- Protizánětlivá léčba
  - Blokáda prozánětlivých cytokinů:
    - Anti-TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1
  - Blokáda adhezivních molekul:
    - Anti-integrin  $\alpha 4\beta 1$  (léčba roztroušené mozkomíšní sklerózy)
    - Anti-CD11a (léčba psoriázy)
- Protialergická léčba
  - anti-IgE

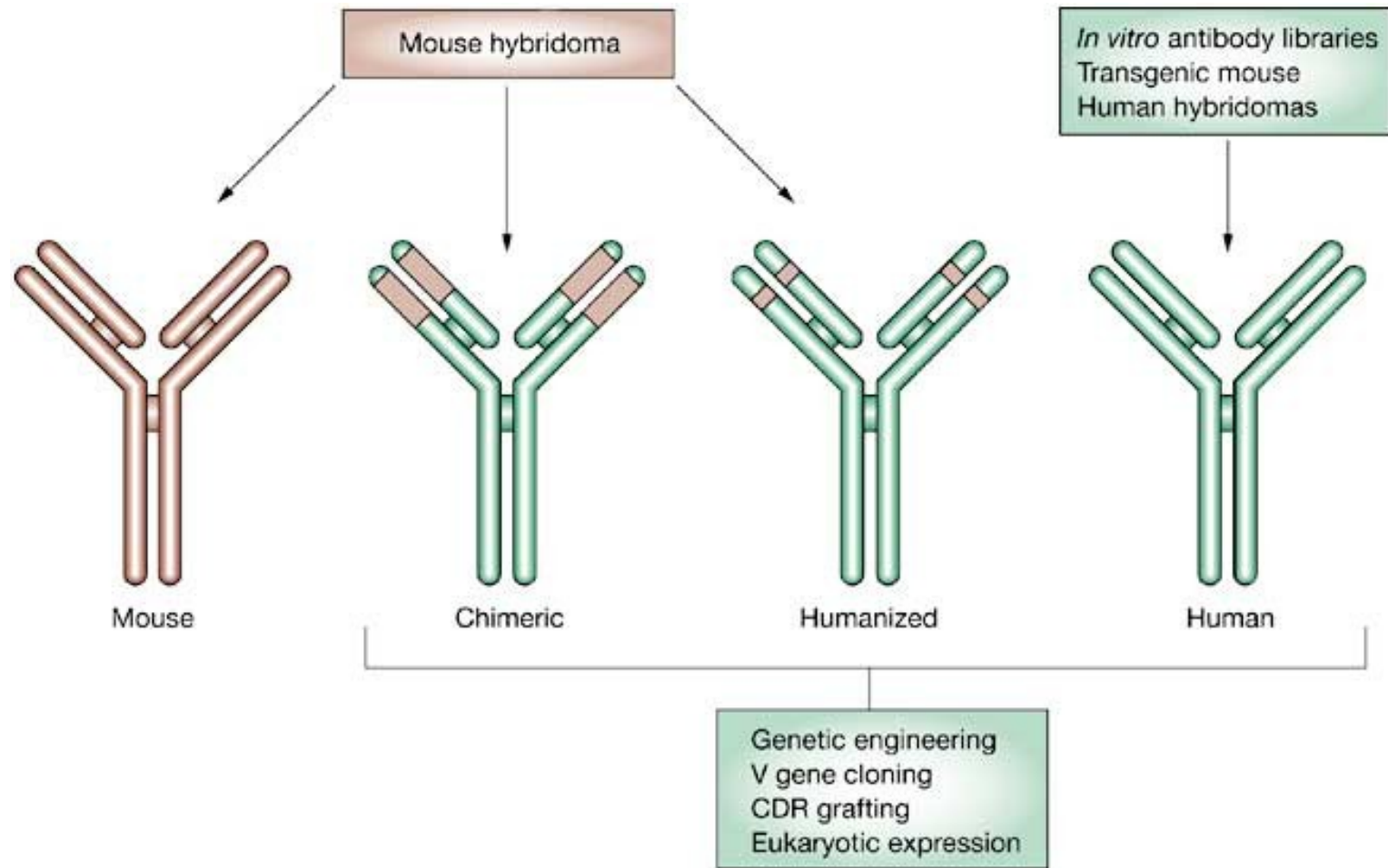
# Příklady využití monoklonálních protilátek v léčbě zhoubných nádorů

- Protilátky proti anigenům bílých krvinek:
  - anti CD-20 (rituximab) léčba lymfomů,
  - anti-CD52 (Alemtuzumab) – léčba lymfomů
- Anti-receptorové protilátky:
  - anti-epidermal growth factor (receptor HER-2) (trastuzumab) – mamární karcinom
  - anti-epidermal growth factor (receptor EGFR) (cetuximab) – kolorektální karcinom

# Další příklady využití monoklonálních protilátek v medicíně

- Antiagregační léčba:
  - trombocytární receptor gpIIb/IIIa (abciximab)
- Antivirová léčba:
  - RS virus (palivizumab)

# Typy monoklonálních protilátek používaných k terapii



Hohlfeld R *et al.* (2005) Drug Insight: using monoclonal antibodies to treat multiple sclerosis; *Nat Clin Pract Neurol* 1 34-44 [doi: 10.1038/ncpneuro0016]