

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 (α a β)
- Přírození zabíječi (NK buňky)
- Receptorům podobné struktury v sekretech

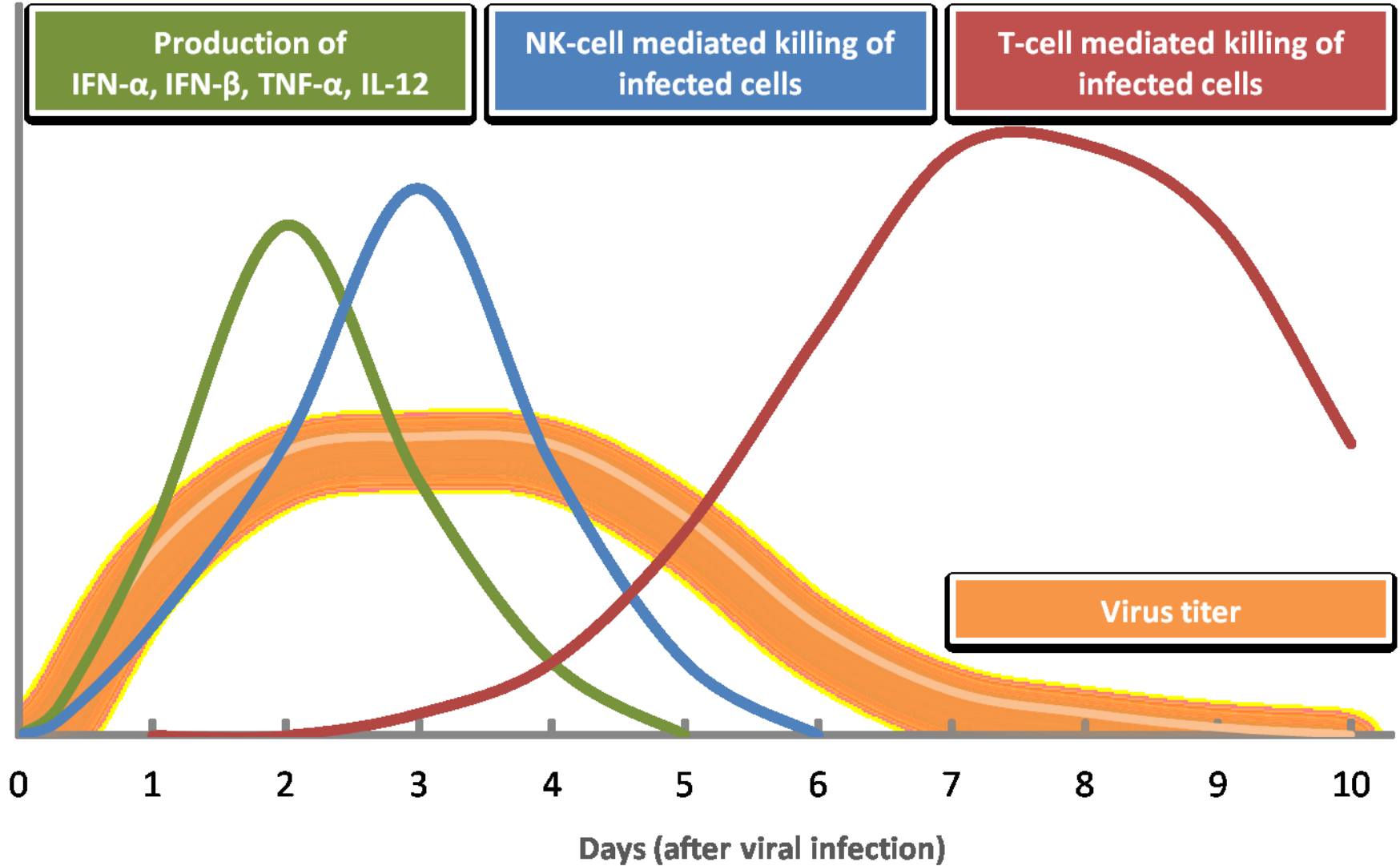
V některých případech též:

- Aktivace komplementového systému (EBV)
- Fagocytóza

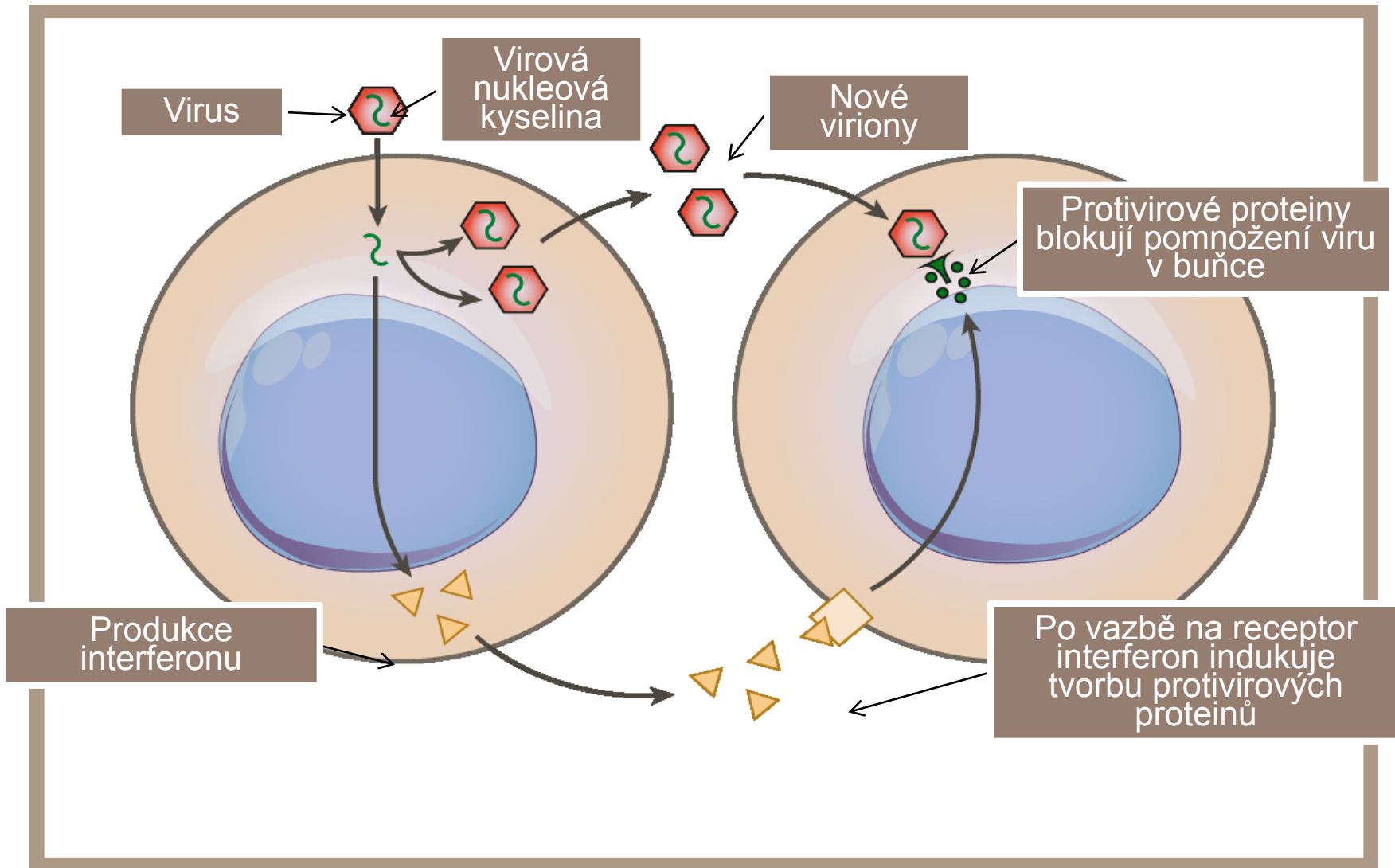
– Specifická imunita

- 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 β -2 mikroglobulin), RSV - snížení exprese HLA-I antigenů
- Zásah do cytokinové sítě: EBV (IL-10 - like faktor), Poxviry (IL-1R, IFN γ R- like proteiny, CMV (IL-8R - like proteiny)
- Modulace apoptózy: - Adenoviry (inhibice TNF α -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) pasívní 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)**

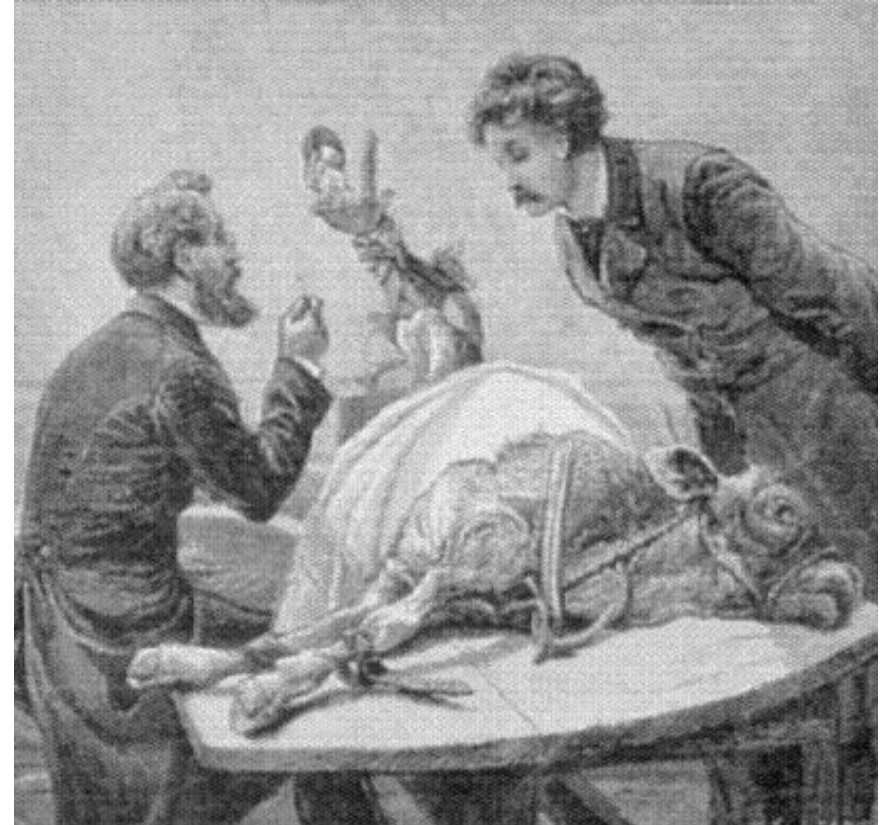
Použití

**Dlouhodobá
profylaxe**

**Terapie, krátkodobá
profylaxe**

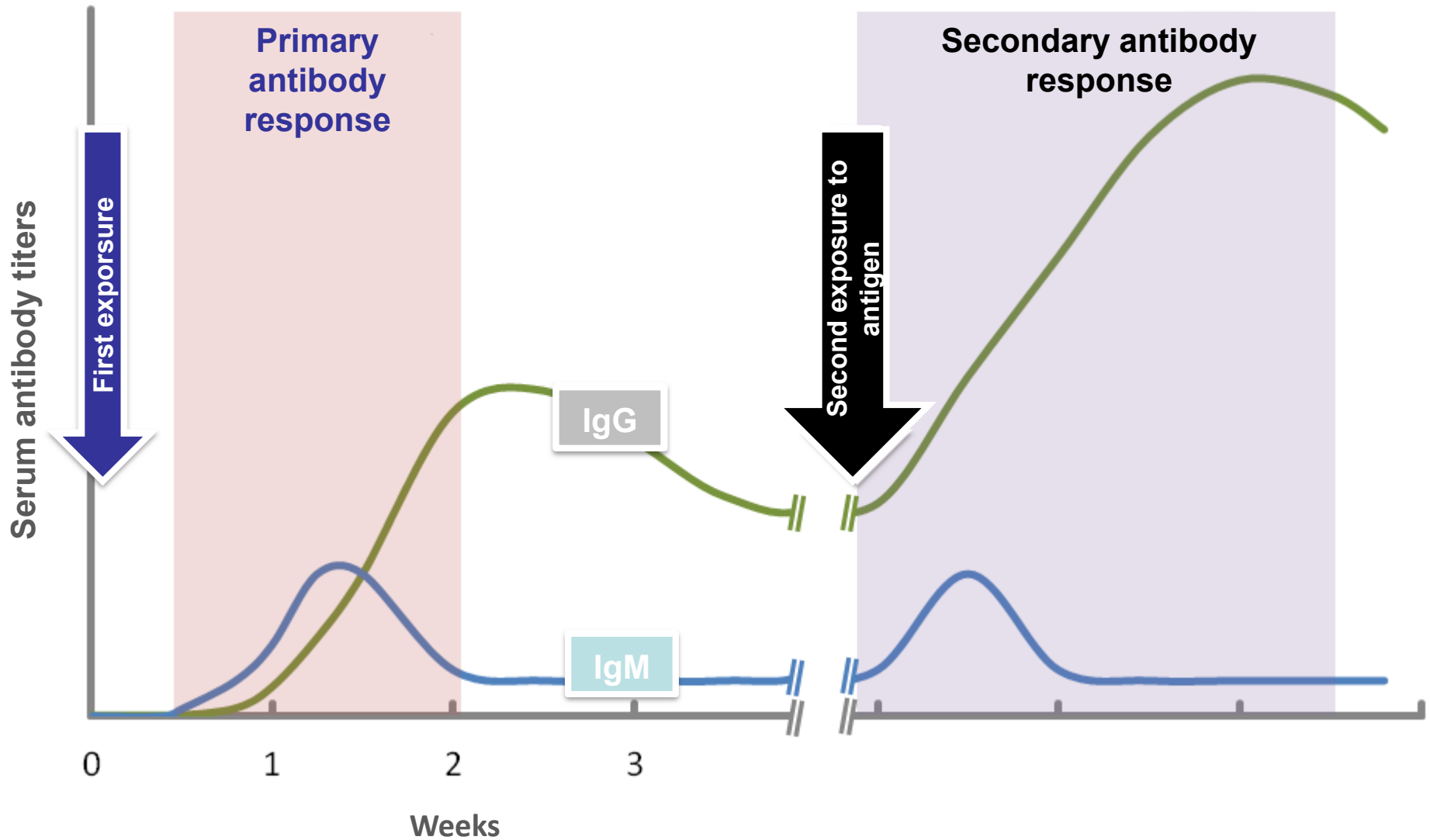
Aktivní umělá imunizace
= vakcinace

Edward Jenner



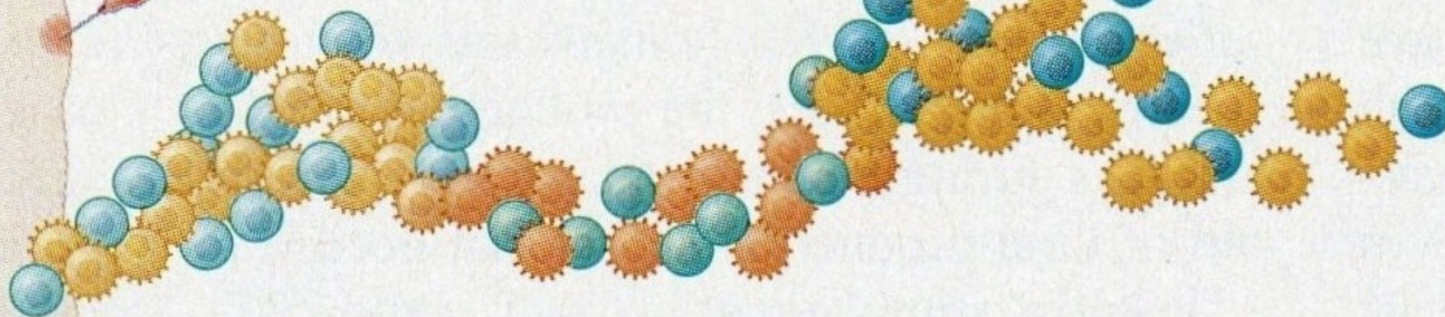
Discovery of small pox vaccine

Protilátková odpověď po první a opakované imunizaci



A

**preventivní
vakcinace**



**žádná
infekce**

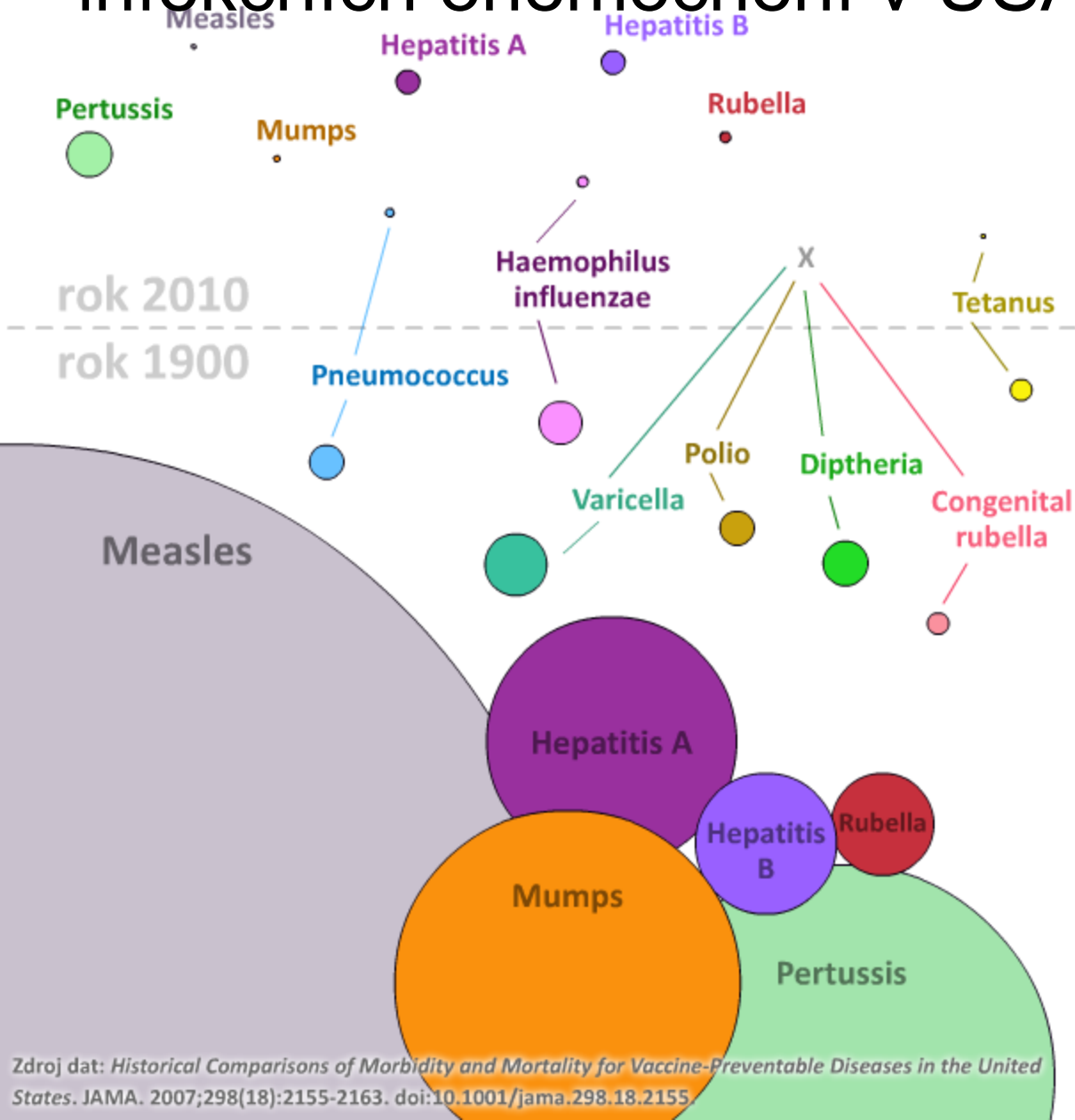
patogen

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 používána, řada přístupů preventivních (očkování proti onkogenním virům) i terapeutických
- **Prevence a léčba Alzheimerovy choroby** – reakce proti β -amyloidu příp. τ -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)

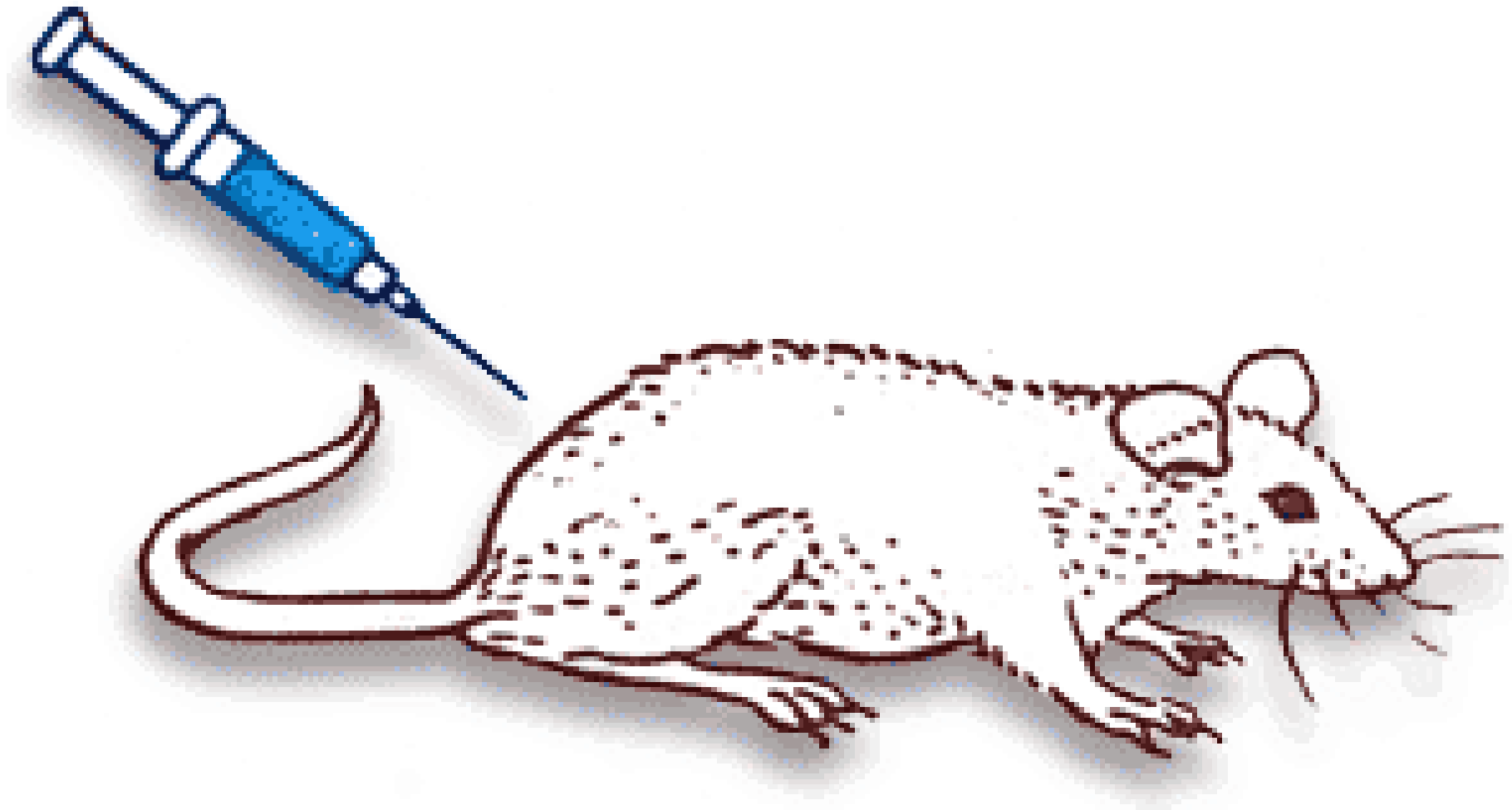
Nespecifické imunoglobulinové preparáty

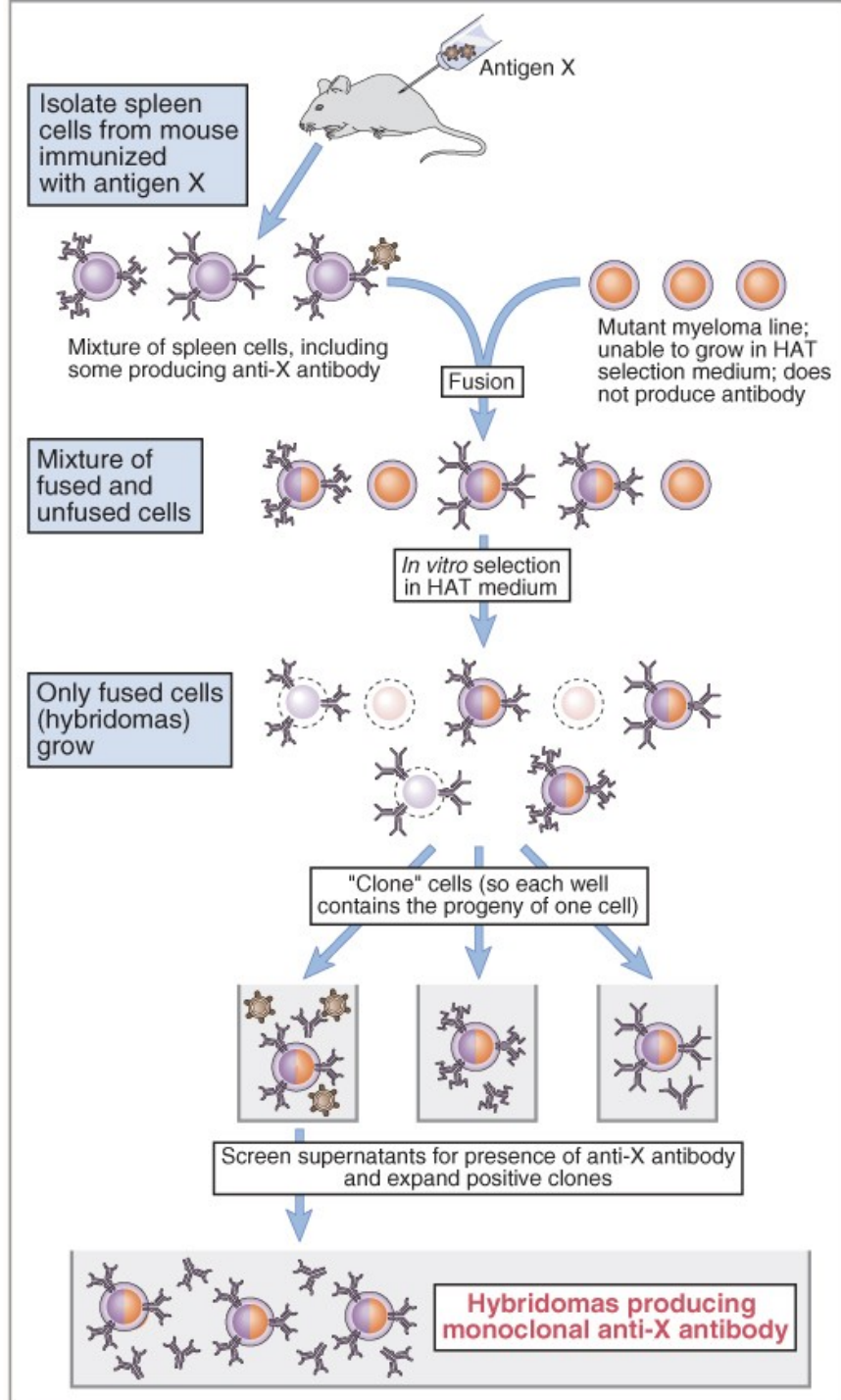
- Extrakcí etanolem je možno ze u plazmy získat imunoglobulinou frakci
- Obsahuje zejména IgG.
- V současné době jsou téměř výhradně používány preparáty intravenózní a subkutánní.
- Používají se k substituci u osob s poruchou tvorby protilátek.
- Mají i významné imunoregulační vlastnosti, používají se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

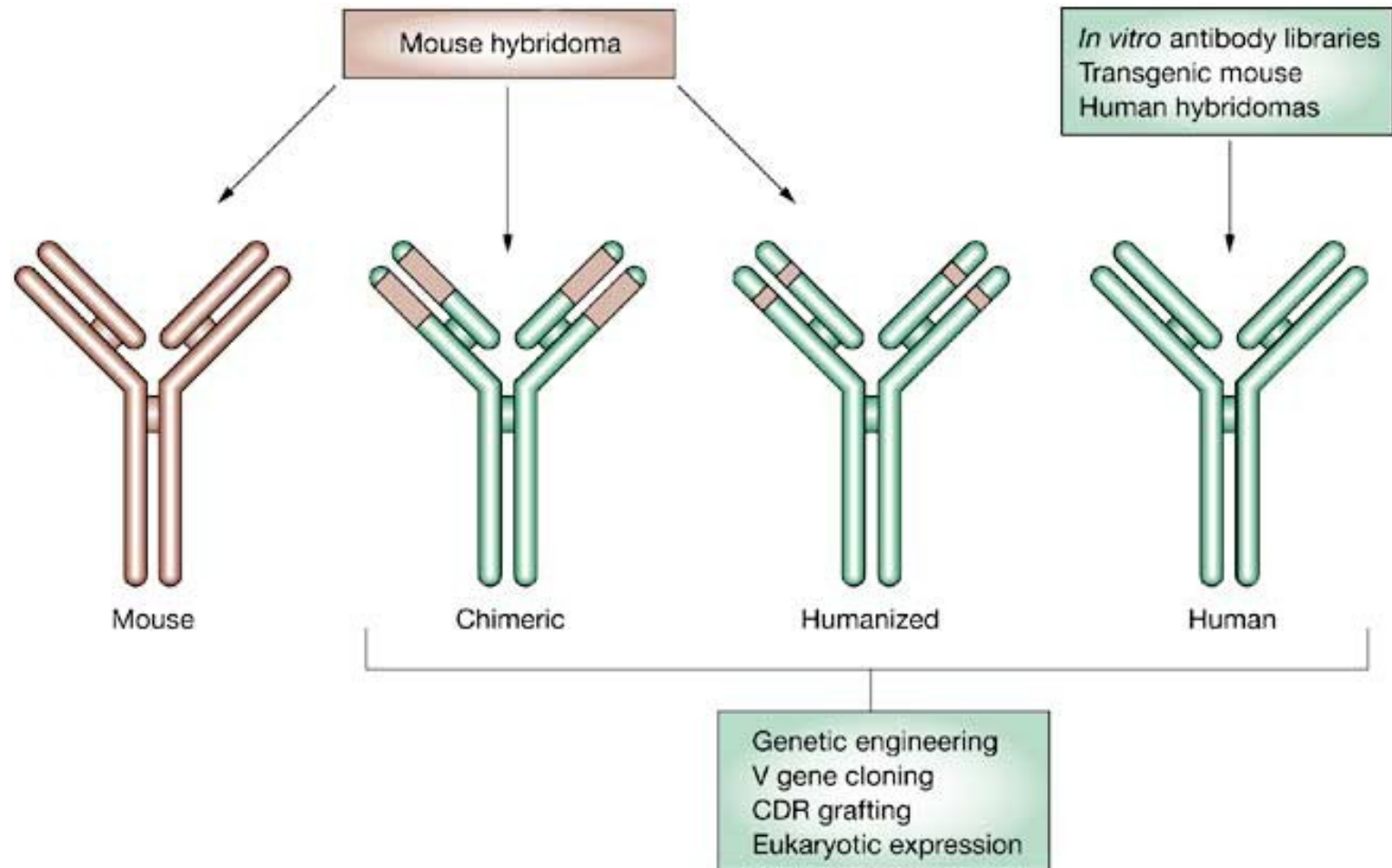
Příklady využití monoklonálních protilátek v léčbě zhoubných nádorů

- 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]