

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

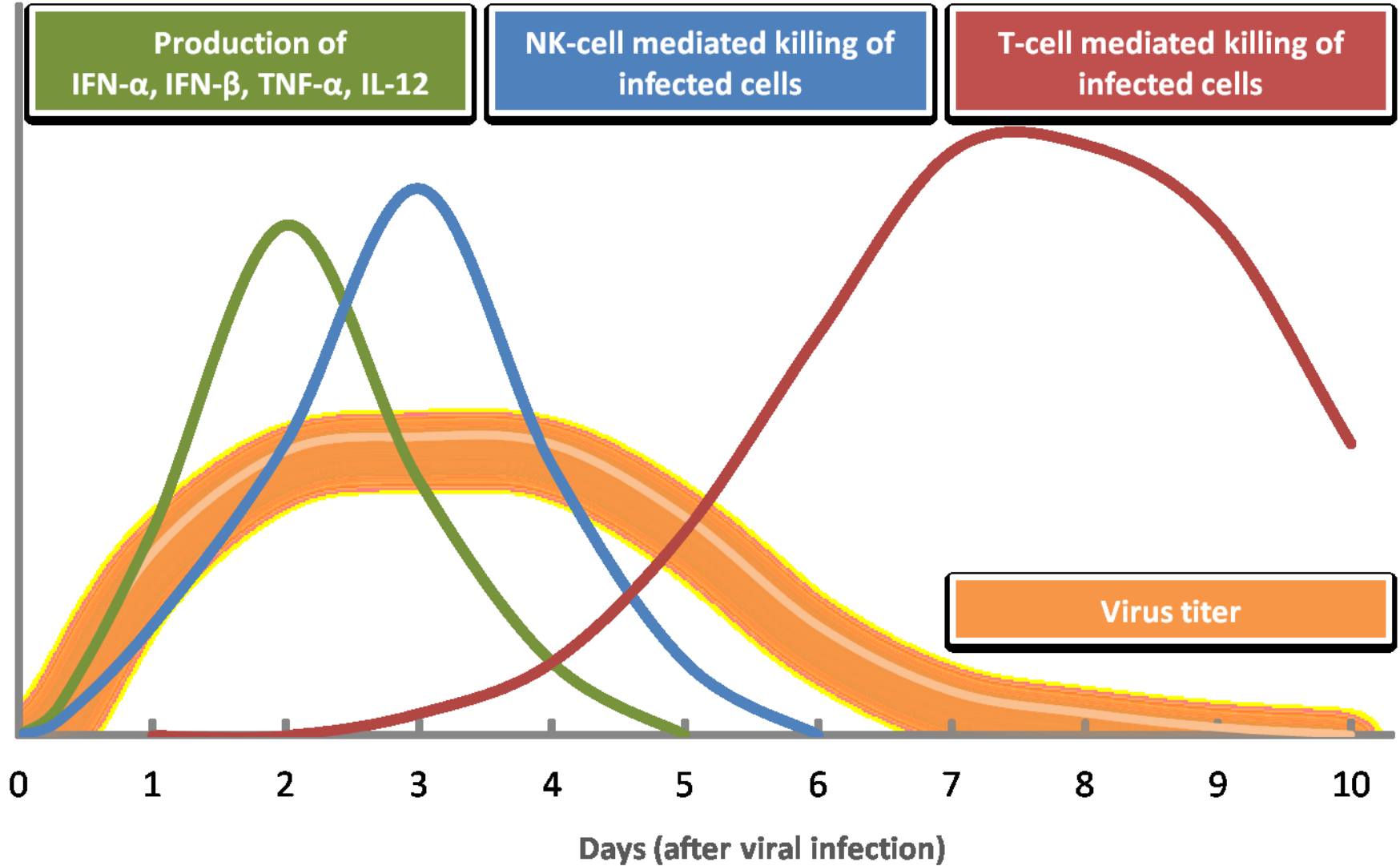
V některých případech též:

- Aktivace komplementového systému (EBV)
- Fagocytóza

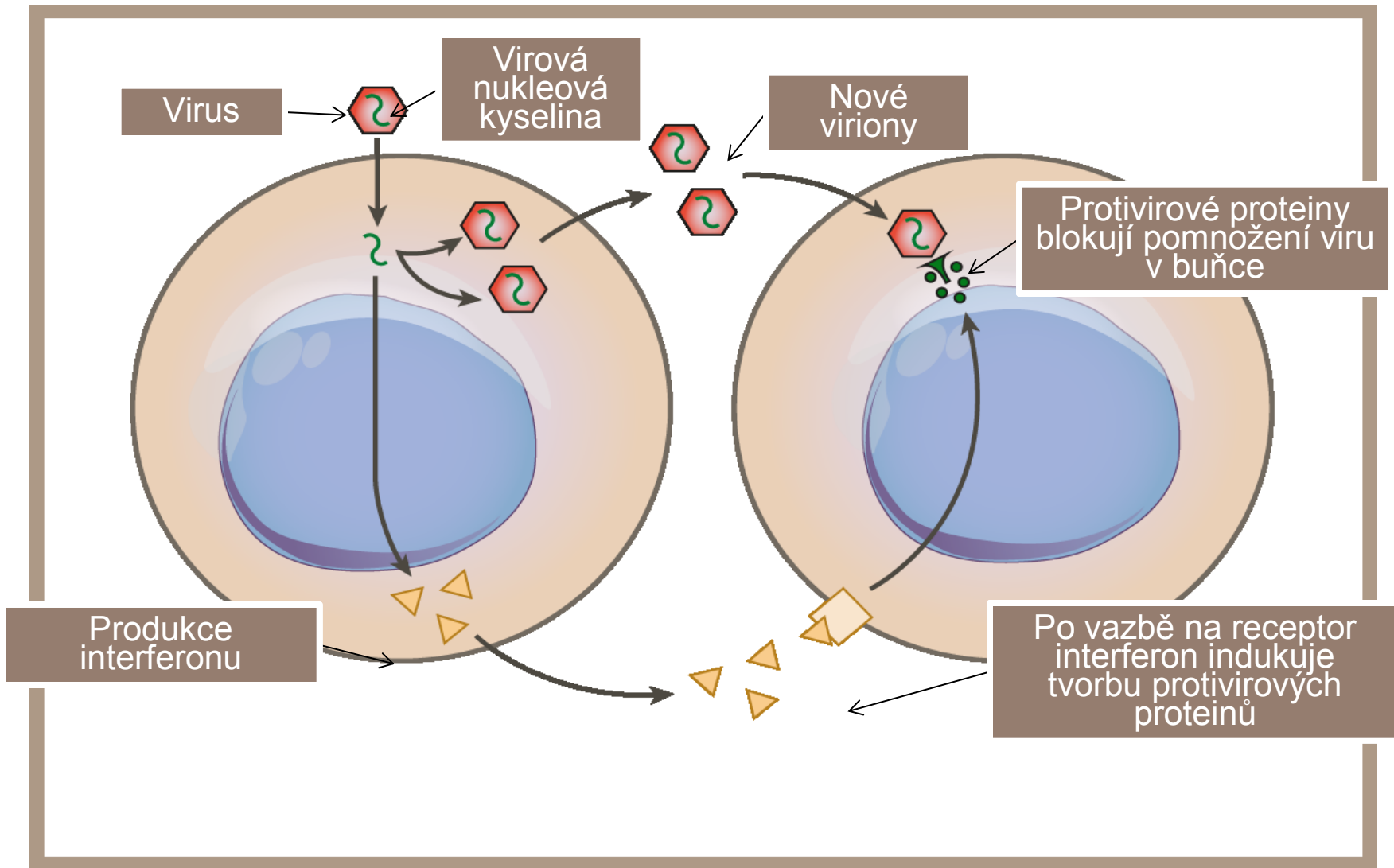
– Specifická imunita

- 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)

Postižení organismu způsobené imunitní reakcí na viry

- Autoimunitní fenomény: hemolytická anémie indukovaná EBV, autoimunitní hepatitis po infekci HBV.
- Imunokomplexové postižení: HBV, některé vaskulitidy.
- Tc - mediované postižení: spalničky (exantém), coxackie viry (myokarditida).

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**

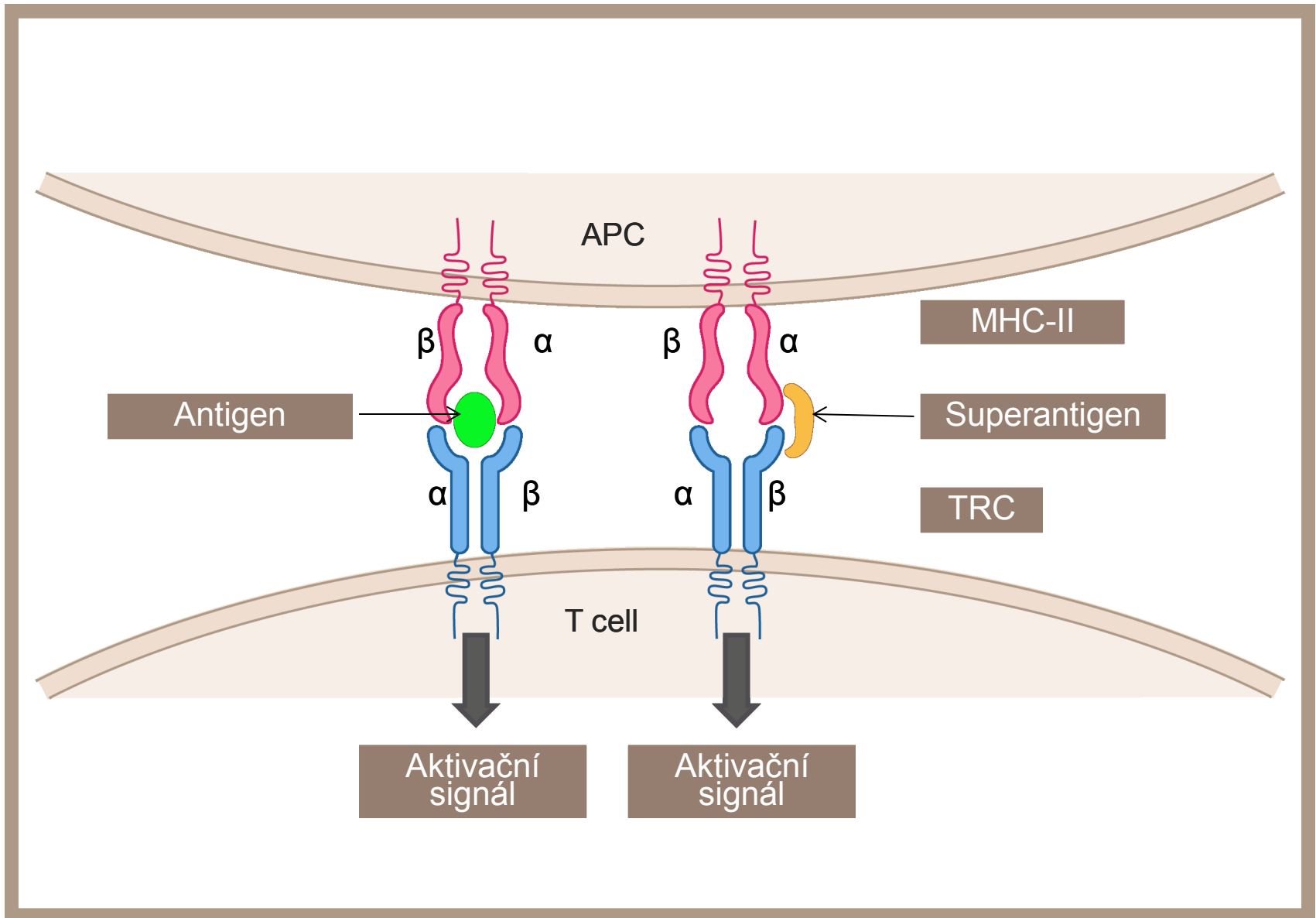
Mechanismy ochrany bakterií proti imunitnímu systému

- 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

Poškození organismu způsobené imunitní reakcí proti bakteriím

- **Indukce autoimunity**
 - Zkřížená reaktivita bakteriálních a tělových antigenů - revmatická horečka
 - II. typ přecitlivělosti - autoimunitní hemolytická anémie při mykoplasmové infekci
 - HSP - indukce RA mykobaktériemi?
 - Superantigeny (Streptokoky, Stafylokoky)
- **Imunokomplexové postižení**
- **IV. typ přecitlivělosti - kavitace při TBC**

Aktivace TCR antigenem a superantigenem



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)**

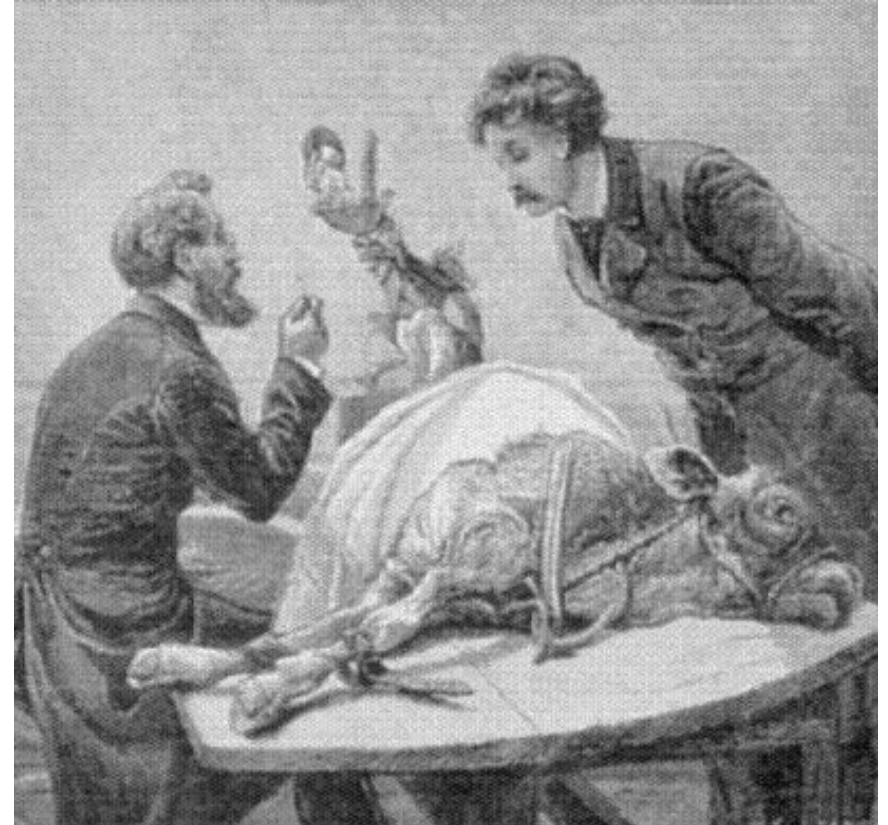
Použití

**Dlouhodobá
profylaxe**

**Terapie, krátkodobá
profylaxe**

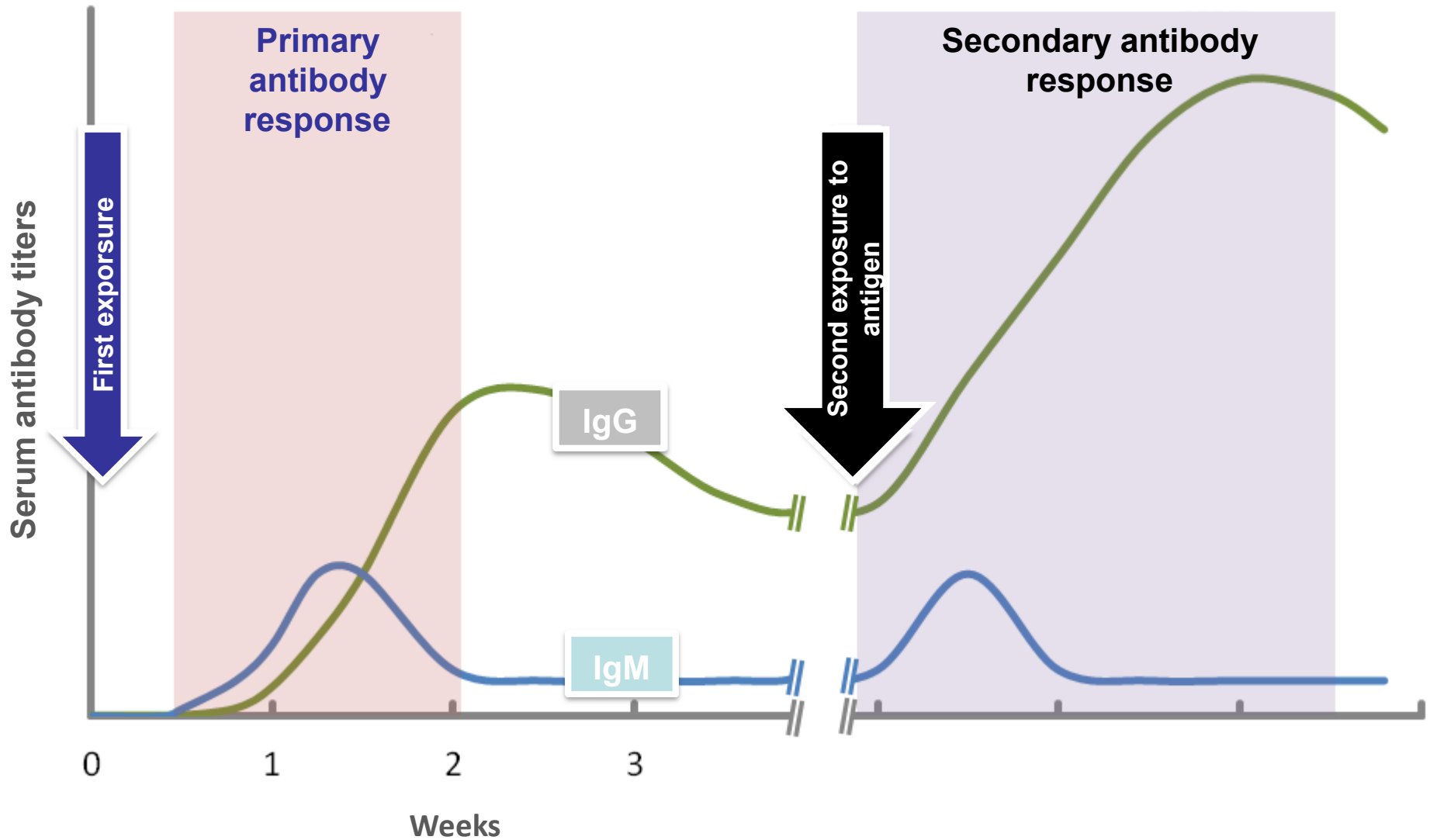
Aktivní umělá imunizace
= vakcinace

Edward Jenner



Discovery of small pox vaccine

Protilátková odpověď po první a opakované imunizaci

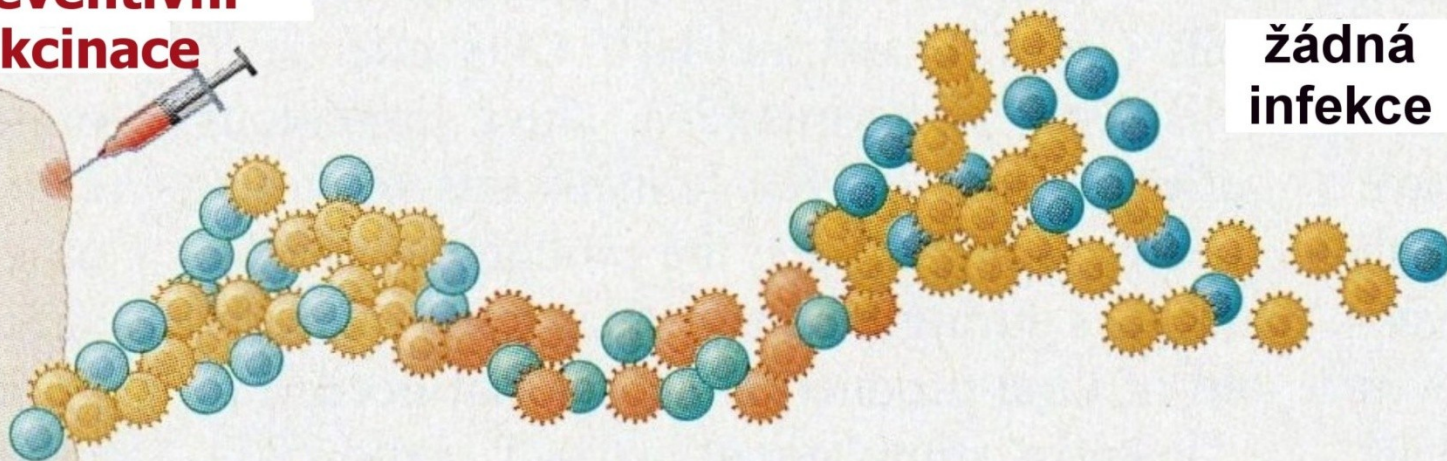


A

**preventivní
vakcinace**



**žádná
infekce**



patogen

Expanze
T/B efektorových
buněk

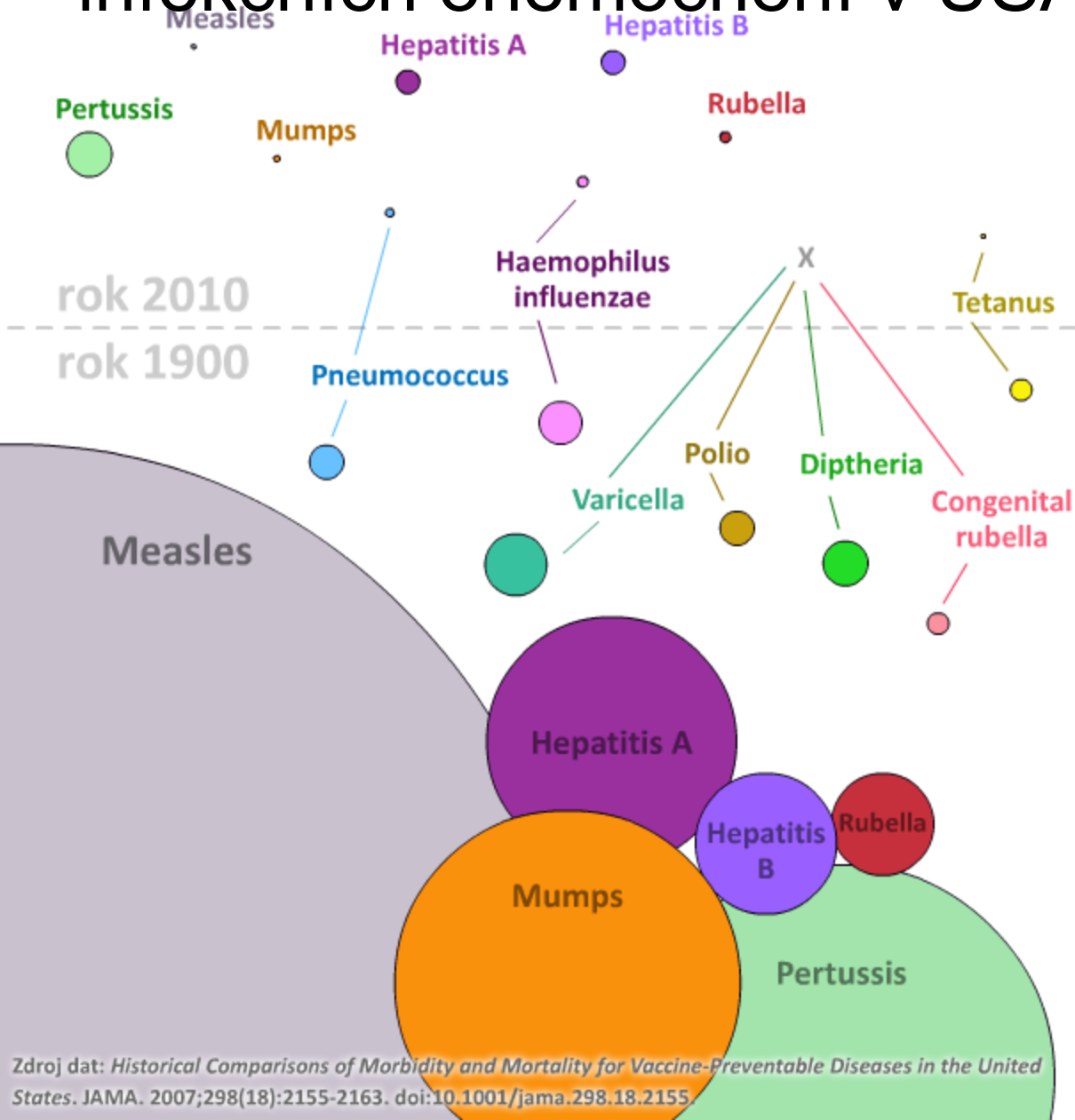
Vytvoření
T/B paměťových
buněk

Další expanze
T/B efektorových
buněk

Adjuvantia

- Pokud jsou podány s antigenem nespecificky zvyšují odpověď na podaný antigen.
- Freundovo adjuvans: mrtvé *Mycobacterium tuberculosis* + emulze vody v oleji. Používá se u zvířat.
- $Al(OH)_3$ (alum) – je používám v lidské medicíně, při přípravě některých vakcín.
- Mechanismy účinku – zabránění rychlému rozkladu, zlepšení prezentace antigenu...

Vliv očkování na výskyt infekčních onemocnění v USA



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

„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

DNA-vakcíny

Úsek DNA kódující příslušný antigen je vpraven s vhodným promotorem do bakteriálního plasmidu.

Aplikace intramuskulární,
intraepidermální - „gene gun“
slizniční

Antigen se vytváří in vivo a indukuje jak protilátkovou, tak celulární imunitní reakci

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 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.

Pasívní přirozená imunizace

- Transplacentární IgG protilátek z matky na dítě.
- Zajišťuje na protilátkách závislou ochranu před infekcemi v prvních (cca 6) měsících po narození.
- Tato ochrana ale také znemožňuje použití živých virových vakcín, u kterých je nutné pomožení viru v těle (MMR – vakcína – spalničky, příušnice, zarděnky).

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 z plazmy získat imunoglobulinovou frakci – 16% roztok je označován jako „normální imunoglobulin“.
- Obsahuje zejména IgG, stopy dalších tříd jsou terapeuticky zanedbatelné.
- Další manipulací (odstranění polymerů IgG) je možno získat deriváty k intravenóznímu podání.
- Nově jsou používány i imunoglobuliny pro subkutánní léčbu.
- V současné době jsou téměř výhradně používány preparáty intravenózní a subkutánní.

Využití nespecifických imunoglobulinových derivátů - I

- Substituce defektní tvorby protilátek
u nemocných s primárními nebo sekundárními hypogamaglobulinémiemi.
- Vždy se jedná o substituci IgG! Ostatní třídy imunoglobulinů nejsou v používaných preparátech v terapeuticky významných koncentracích přítomny.
- Vždy se jedná o dlouhodobou léčbu, u nemocných s primárními hypogamaglobulinémiemi o léčbu celoživotní.

Využití nespecifických imunoglobulinových derivátů - II

- Vysoké dávky intravenózních preparátů se používají jako protizánětlivá a imunosupresivní léčba u závažných autoimunitních zánětlivých chorob.
- Mechanismus je komplexní (inhibice fagocytózy, tlumení funkce B-lymfocytů, zásah do regulačních funkcí T-lymfocytů).
- Účinnost je variabilní, a ne vždy přesně predikovatelná.
- Jednoznačnou indikací je Kawasakiho choroba. U imunitní trombocytopenické purpura (ITP), pokud není možno použít jiné přístupy.

Využití nespecifických imunoglobulinových derivátů - III

- Nespecifické imunoglobulinové preparáty se někdy využívají jako profylaxe infekčních chorob, pokud nejsou k dispozici specifické imunoglobulinové deriváty (hepatitis A).

Imunosupresivní léčba

- Antigen-nespecifické snížení imunitní odpovědi.
- Indikována především u autoimunitních chorob, vaskulitid a u pacientů po transplantacích.
- Výjimečně používána u těžkých alergických chorob nebo u onemocnění způsobených nadměrnou aktivací T-lymfocytů (psoriáza).
- Léčba vždy vede k sekundárnímu imunodeficitu - náchylnosti k infekcím a častějšímu výskytu malignit, zejména lymfatického systému.
- Ke snížení výskytu vedlejších reakcí se obvykle používá kombinovaná léčba.

Antiproliferativní imunosupresiva

- Antagonisté kyseliny listové - metotrexat
- Alkylační látky - cyklofosfamid
- Purinové analogy- azathioprin
- Inhibitory inosinmonofosfát dehydrogenázy
- mykofenolát mofetil

Imunosupresiva zasahující do metabolismu IL-2

- Kalcineurinové inhibitory: Blokují funkci Ca^{2+} -dependentního kalcineurinu, tím blokují aktivaci NF-AT. Nedojde k derepresi genu pro IL-2.
 - Cyklosporin A- vazba na cyklofilin
 - Tacrolimus vazba na FK 506 BF
- Sirolimus (Rapamycin) - blokuje přenos signálu z IL-2, též se váže na FK 506 BF.

Glukokortikoidy jako imunosupresiva

- Imunosupresivně působí především vysoké dávky (0,5-1 mg Prednisonu/kg/den). Nižší dávky mají pouze protizánětlivý efekt.
- Mechanismy účinky:
 - Snížená produkce cytokinů (IL-1, TNF- α , IL-2)
 - Snížení exprese adhezivních molekul
 - Inhibice exprese HLA-II
 - Inhibice fosfolipázy A2 v granulocytech - blok tvorby metabolitů kyseliny arachidonové.
- Vedlejší činky: redistribuce tuku, vznik vředové choroby, steroidní diabetes, hypertenze, poruchy růstu dětí, hypokalémie, osteoporóza, katarakta, psychózy....

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

Imunopotenciační léky

Onkologická léčba:

- Imunostimulací cytokiny – hlavně IL-2, IFN- α,γ
- Blokáda imunosupresivně působících T-lymfocytárních check-pointů – nyní zejména blokáda PD-1 a CTLA-4 .

Léčba pacientů s různými klinickými příznaky imunodeficitu (časté, závažné infekce), obvykle u pacientů bez průkazu jasného laboratorního imunodeficitu

- Syntetické imunomodulátory: inosiplex
- Thymové hormony
- Dialyzát lidských leukocytů („transfer faktor“)
- Bakteriální „imunomodulátory“: Broncho-vaxom...
- Mnoho dalších „potravinových doplňků“, kterým ale chybí klinický průkaz účinnosti