

Mechanismy obrany proti infekcím

Jiří Litzman

Faktory ovlivňující tíži 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 mechanismy obrany proti virovým infekcím

– Nespecifická imunita

» Interferony (α a β)

» Přirození zabíječi (NK buňky)

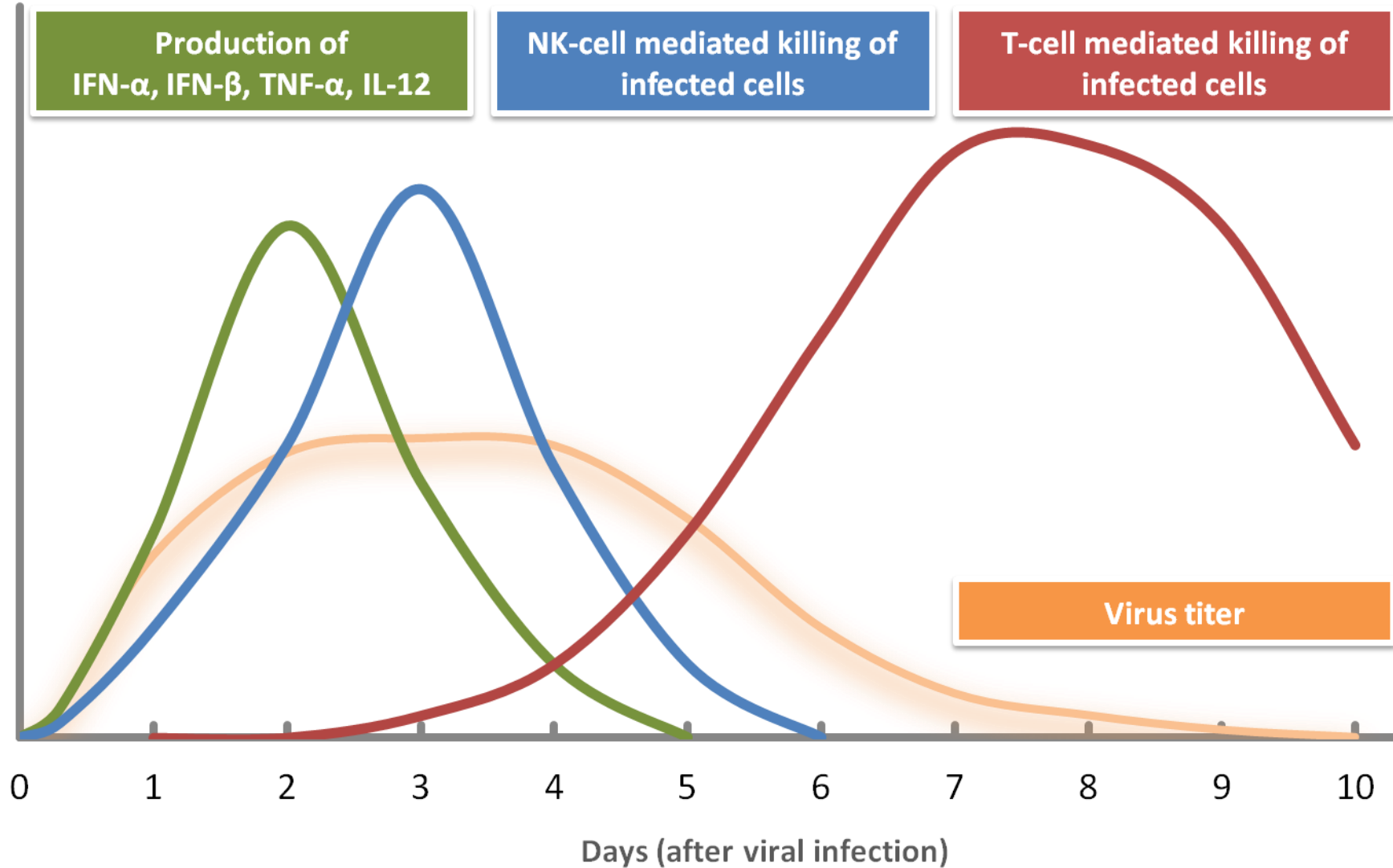
» Receptorům podobné struktury v sekretech

– Specifická imunita

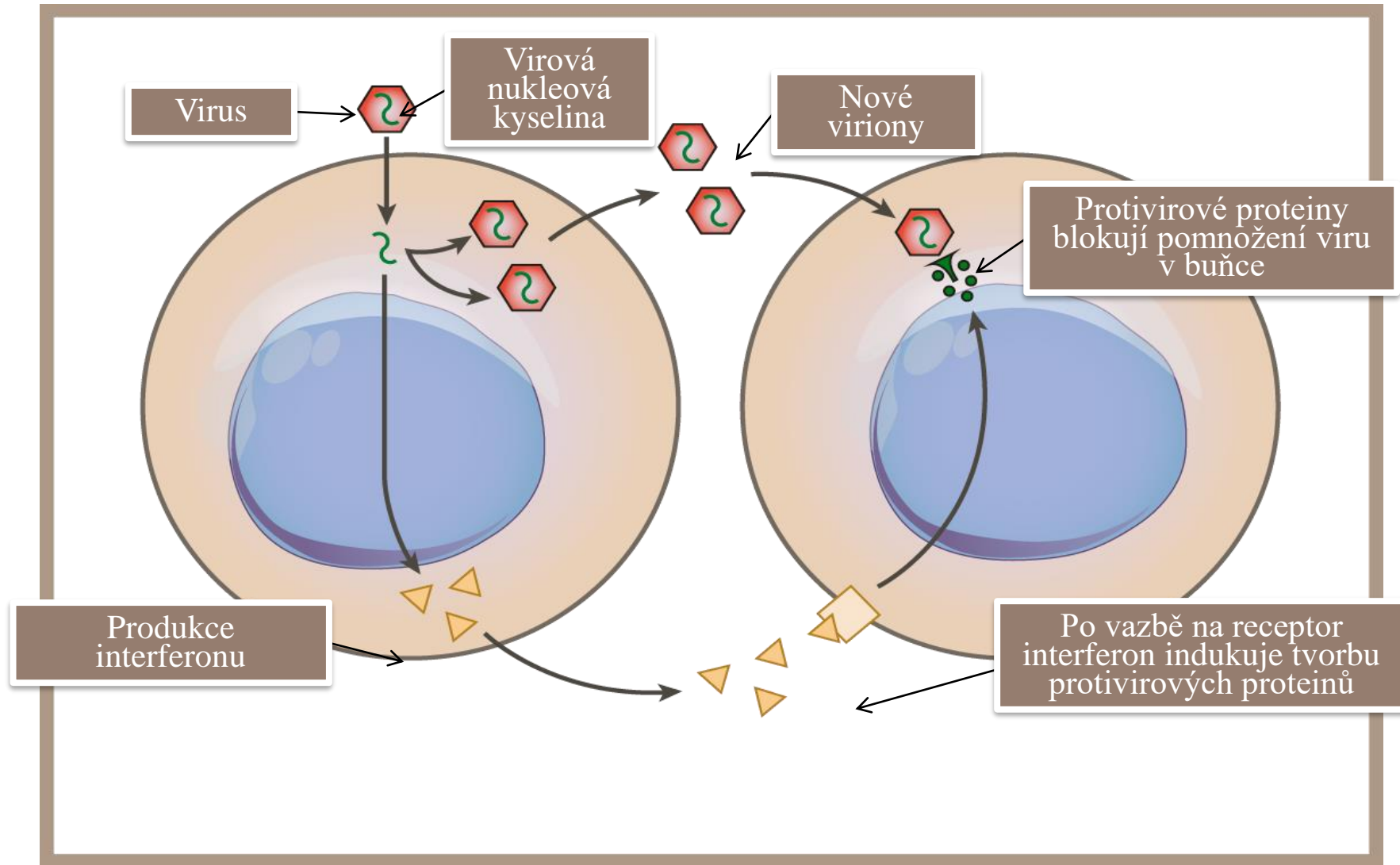
» Protilátky - neutralizace extracelulárních virů

» 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

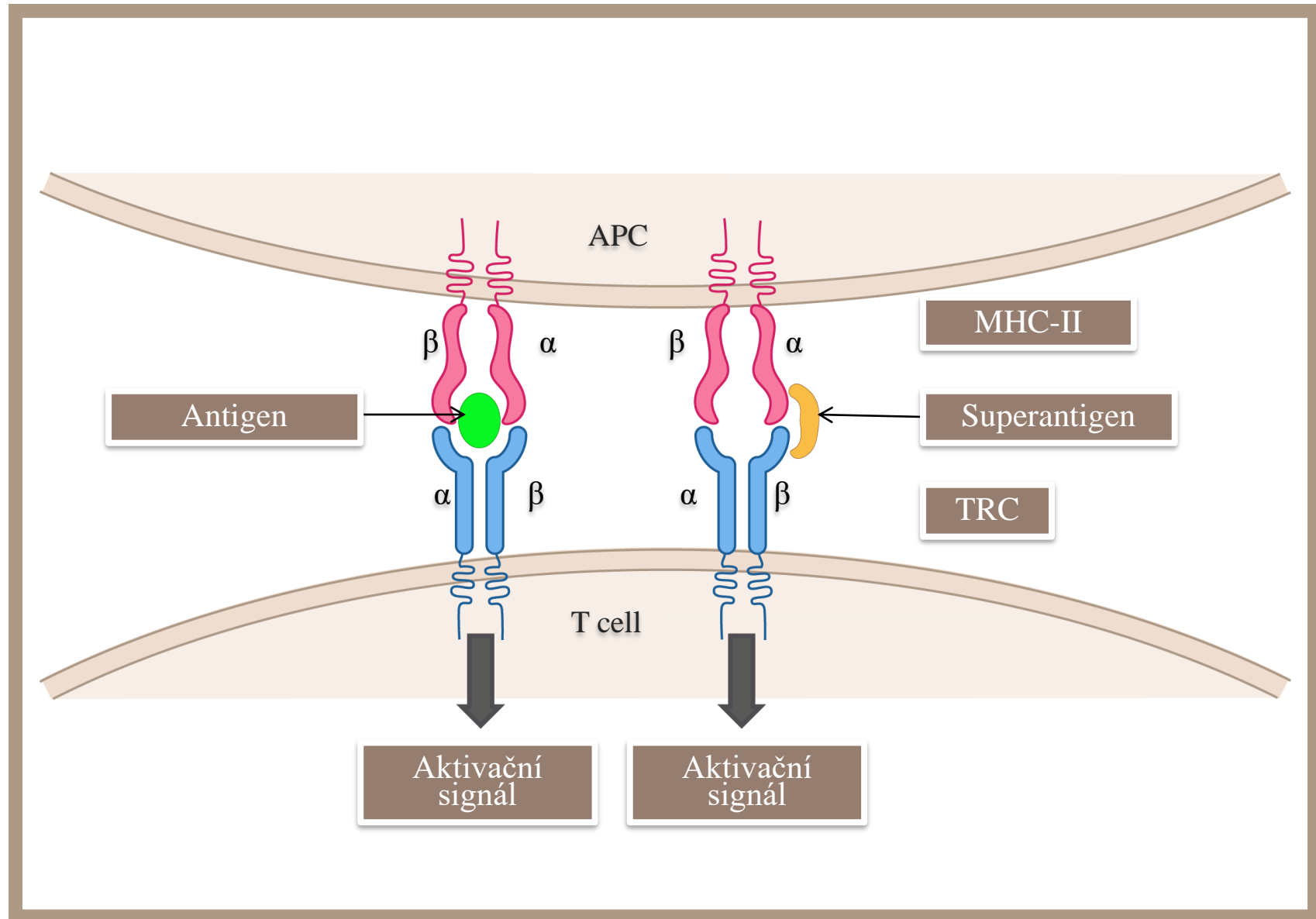
Mechanismy ochrany bakterií proti imunitnímu systému

- 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 (poststreptoková glomerulonefritida)
- IV. typ přecitlivělosti - kavítace při TBC

Aktivace TCR antigenem a superantigenem



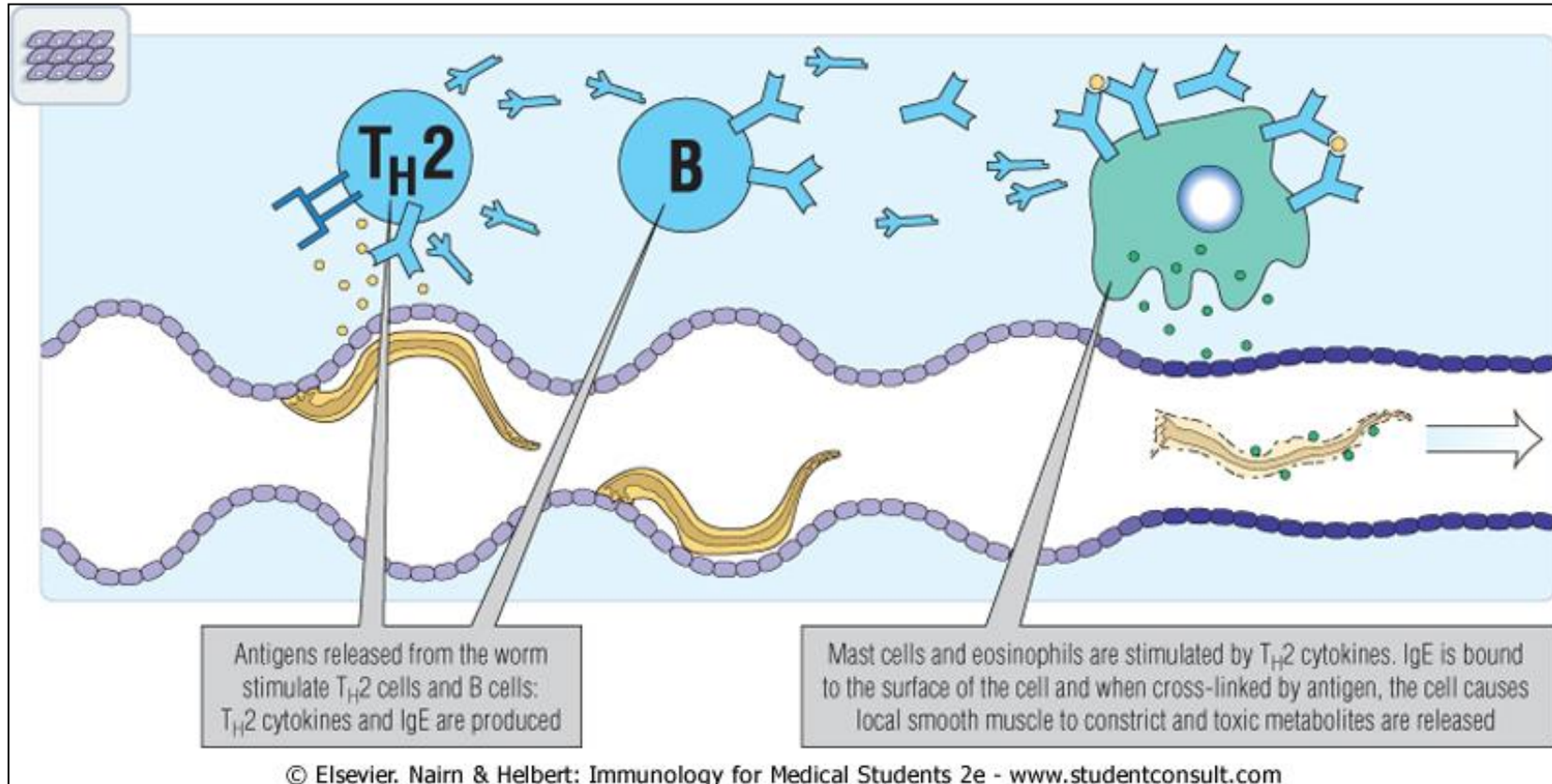
Imunita proti mykotickým infekcím

- Většinou se jedná pouze o oportunní patogeny, hluboké mykózy se objevují pouze u výrazně imunodeficitních pacientů. U imunokompetenčních 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 premunity – stavu, kdy parazit perzistuje, ale je zabráněno progresi a nové infekci.
- Důležitou roli hraje IgE a eozinofilní granulocyty.

Role IgE a mastocytů v obraně proti mnohobuněčným parazitům



Definice sepse

(2016 Third International Concensus for Sepsis and Septic Shock)

SEPSE:

- život ohrožující dysfunkce orgánů, která je způsobena dysregulací reakce hostitele na infekci

SEPTICKÝ ŠOK:

- sepse, kdy základní cirkulační a buněčné nebo metabolické abnormality výrazně zvyšují mortalitu
- klinicky definován jako sepse s přetrvávající hypotenzí, která vyžaduje vasopresory udržující arteriální tlak na 65 a více mmHg, a koncentrací laktátu v séru nad 2mmol/L.

Sepse

- Ústředním patofyziologickým mechanismem je silná aktivace systému vrozené imunity a nadměrná zánětlivá reakce, uvolnění cytokinů, chemokinů, aktivace fagocytů, komplementového systému, koagulačního systému a současně výrazná imunosuprese na úrovni fagocytů, buněk předkládajících antigenů i lymfocytů CD4+ a CD8+.
- Celosvětově velmi závažný zdravotnický problém (odhaduje se, že je ve světě ročně 31,5 milionů pacientů se sepsí, 19,4 milionů s těžkou sepsí a že v důsledku sepse zemře 5,3 milionů osob (*Fleischmann C. et al. 2016*)).
-
- Výzkumné projekty k terapii sepse jsou zaměřeny jak na protizánětlivé tak na imunostimulační preparáty.

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)

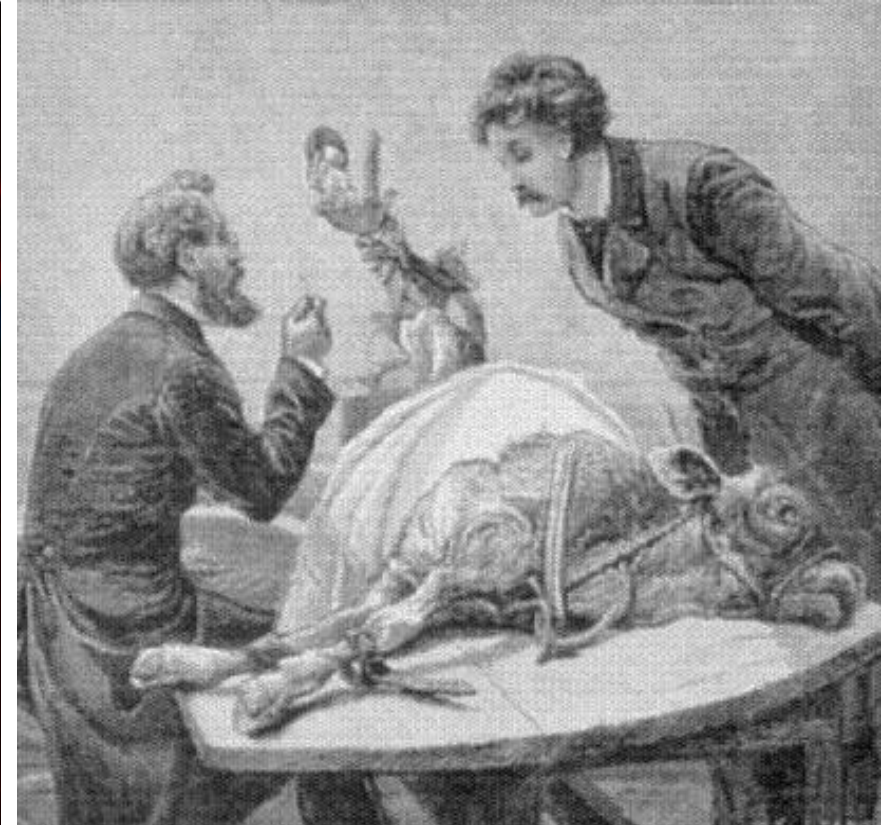
Umělá imunizace

	<u>Aktivní imunizace</u> <u>= vakcinace</u>	<u>Pasivní imunizace</u>
Rychlost nástupu	Opožděná	Okamžitá
Délka účinnosti	Dlouhodobá	Krátkodobá (maximálně týdny)
Použití	Dlouhodobá profylaxe	Terapie, krátkodobá profylaxe

Aktivní umělá imunizace
= vakcinace



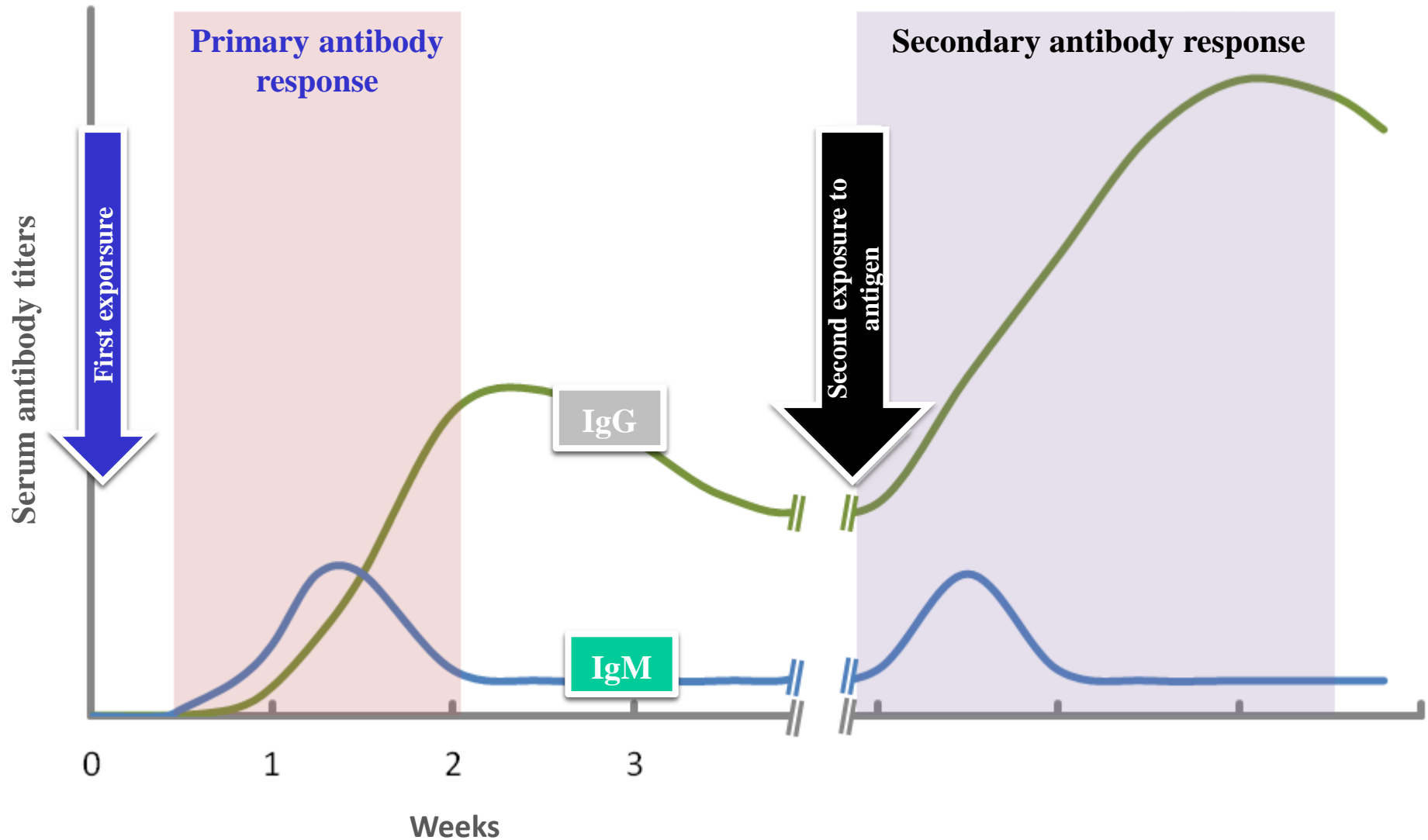
Edward Jenner

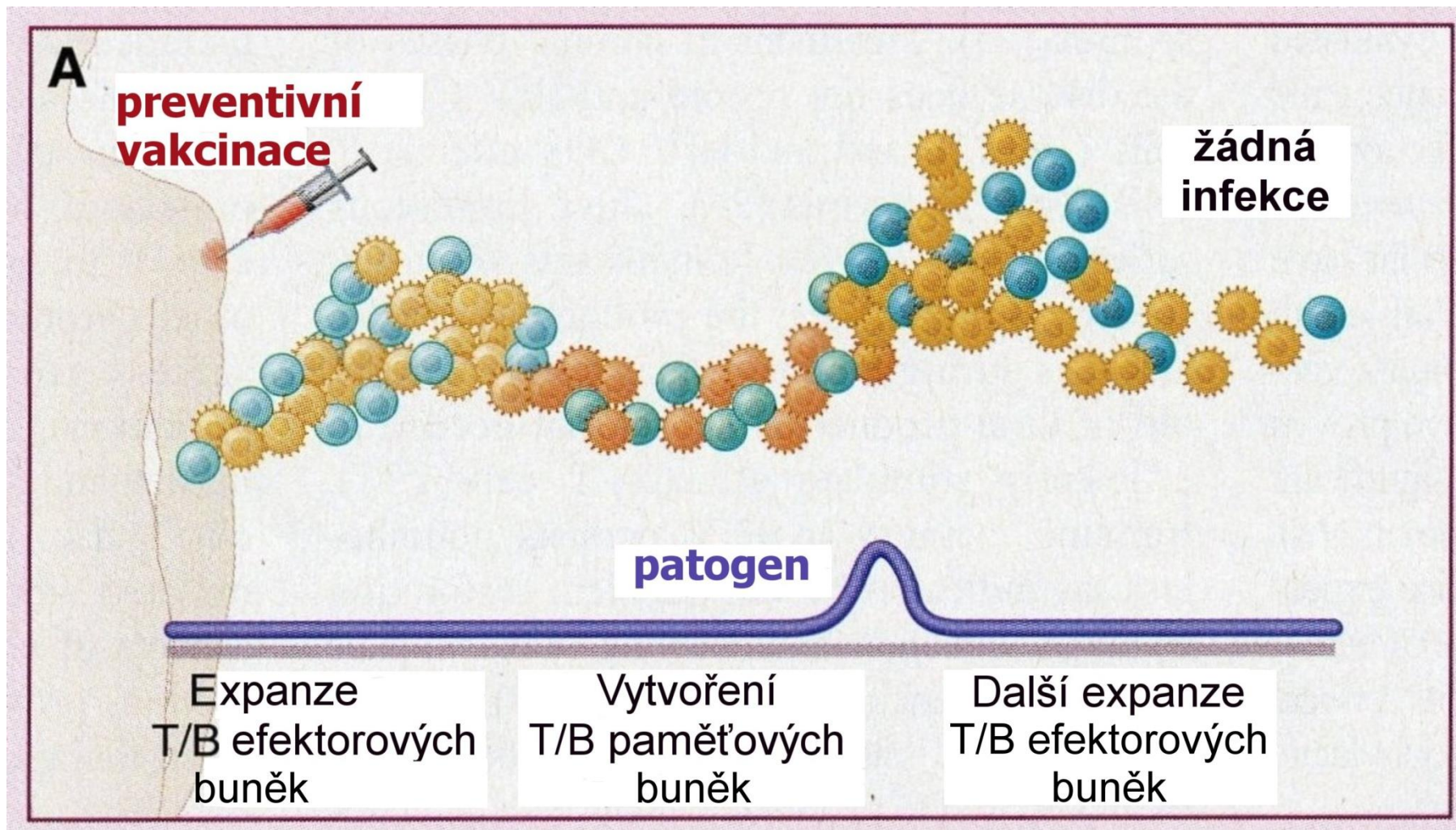


Discovery of small pox vaccine



Protilátková odpověď po první a opakované imunizaci





Adjuvantia

- Pokud jsou podány s antigenem nespecificky zvyšují odpověď na podaný antigen.
- $\text{Al}(\text{OH})_3$ (alum) – je nejčastěji používaným adjuvans v lidské medicíně, při přípravě některých vakcín.
- Mechanismy účinku – zabránění rychlému rozkladu, zlepšení prezentace antigenu...



(From World Health Organization.)

Následky dětské poliomyelitidy



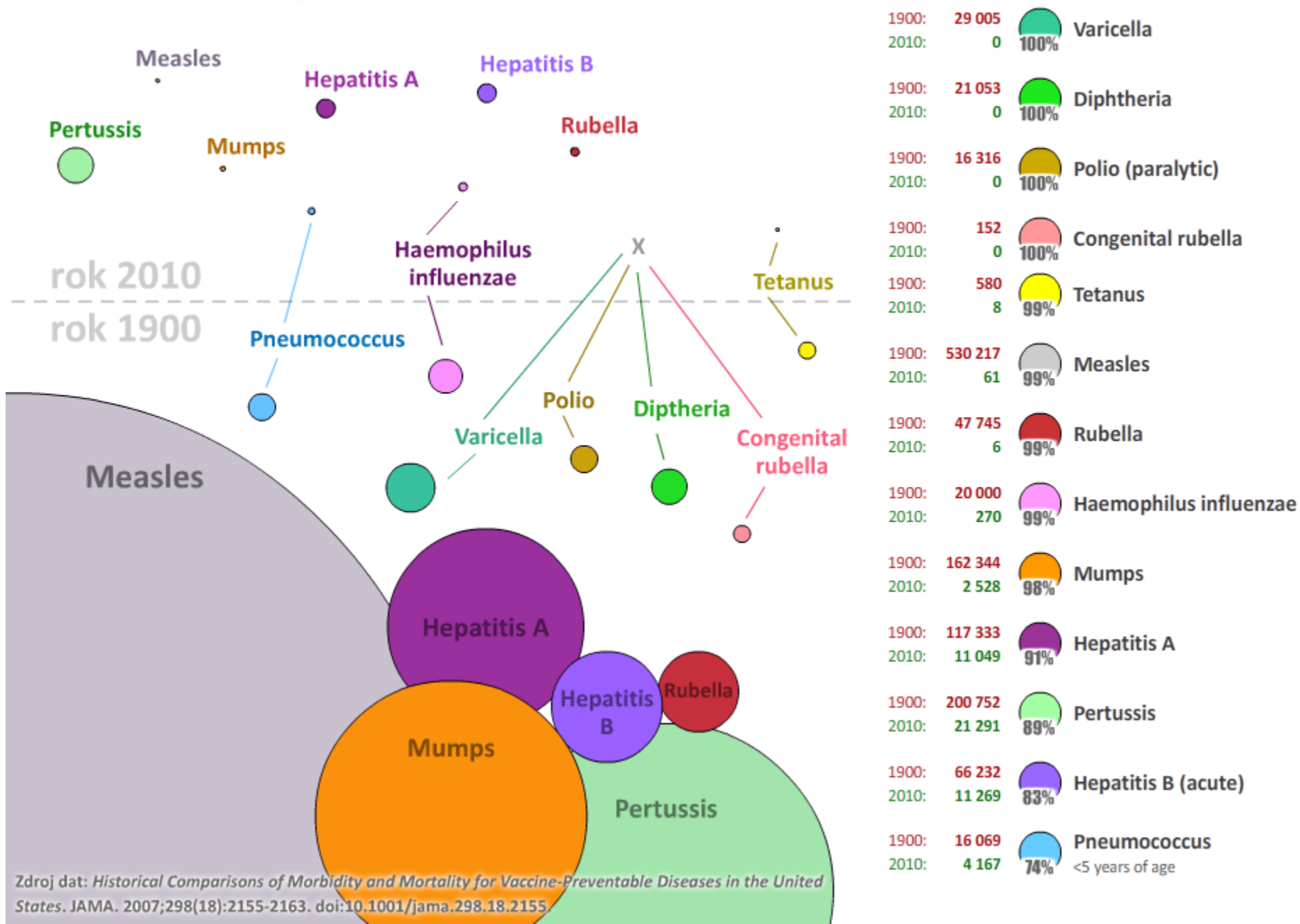
(From the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA.)

Novorozenecký tetanus

Železná plíce



Vliv očkování na výskyt infekčních onemocnění v USA



Ten Great Public Health Achievements in the 20th Century (CDC)

- **Vaccination to reduce epidemic diseases**
- **Improved motor vehicle safety.**
- **Safer workplaces**
- **Control of infectious diseases**
- **Decline in death from cardiovascular disease**
- **Food Safety**
- **Improvements in maternal and child health**
- **Family planning**
- **Fluoridation of drinking water**
- **Reductions in prevalence of tobacco use**

WHO: top 10 threats to global health in 2019

1. Air pollution and climate change
2. Noncommunicable diseases (NCDs)
3. Global influenza pandemic
4. Fragile and vulnerable settings
5. Antimicrobial resistance
6. Ebola and other high-threat pathogens
7. Weak primary healthcare
8. Vaccine hesitancy
9. Dengue
10. HIV

Vakcíny první generace

- **Atenuované mikroby:** spalničky, zarděnky, příušnice, rotaviry, varicella, BCG (proti TBC), poliomyelitis, cholera, žlutá zimnice
- Obvykle výborná imunogenicitá, nebezpečí reverze patogenicity
- **Inaktivované mikroorganismy:** poliomyelitis, vzteklina, hepatitis A, klíšťová encefalitida, cholera, mor, dříve pertusse, pokusy o vakcinaci proti SAR-Cov2
- Vzhledem k horší imunogenicitě jsou nutné opakovaná očkování.

Vakcíny druhé generace

Využívají imunogenní části mikroorganismů získané přímo z mikrobu nebo rekombinantními mechanismy

- **Toxoidy:** tetanus, záškrť
- **Podjednotkové :** chřipkové vakcíny, pertusse, Novavax (anti SARS-Cov_2)
- **Polysacharidové** – buď „nativní“ – špatná imunogenita, hlavně v prvních 2 letech života, nebo konjugované na proteinové nosiče (např. tetanický nebo difterický toxoid): Haemophilus influenzae B (konjugovaná), Meningococcus (konjugované i nekonjugované), Pneumococcus (konjugovaná)
- **Rekombinantní:** hepatitis B
- **Virus-like particles** (neobsahují DNA): papilomaviry
- **Vektorové vakcíny** – genet. informace o antigenech je vnesena rekombinantní technologií do virů (neschopných se v lidském těle množit) – vakcíny firem Astra-Zeneca, Johnson & Johnson

Virové vektorové vakcíny

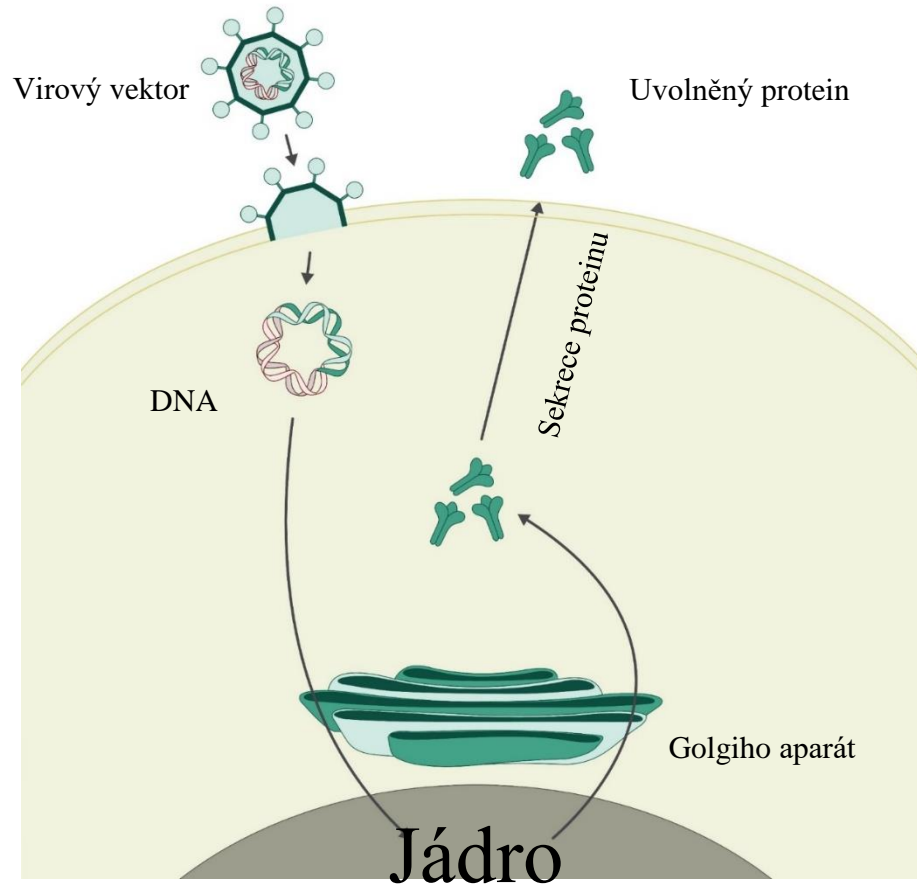
Nepatogenní virus přenáší genetickou informaci pro tvorbu protektivních antigenů do buňky, ta následně uvedené antigeny syntetizuje a uvolňuje.

Schválené EMA: vakcíny firem Astra-Zeneca, Johnson & Johnson,

Další:

Sputnik V (Gamalejův institut epidemiologie a mikrobiologie)

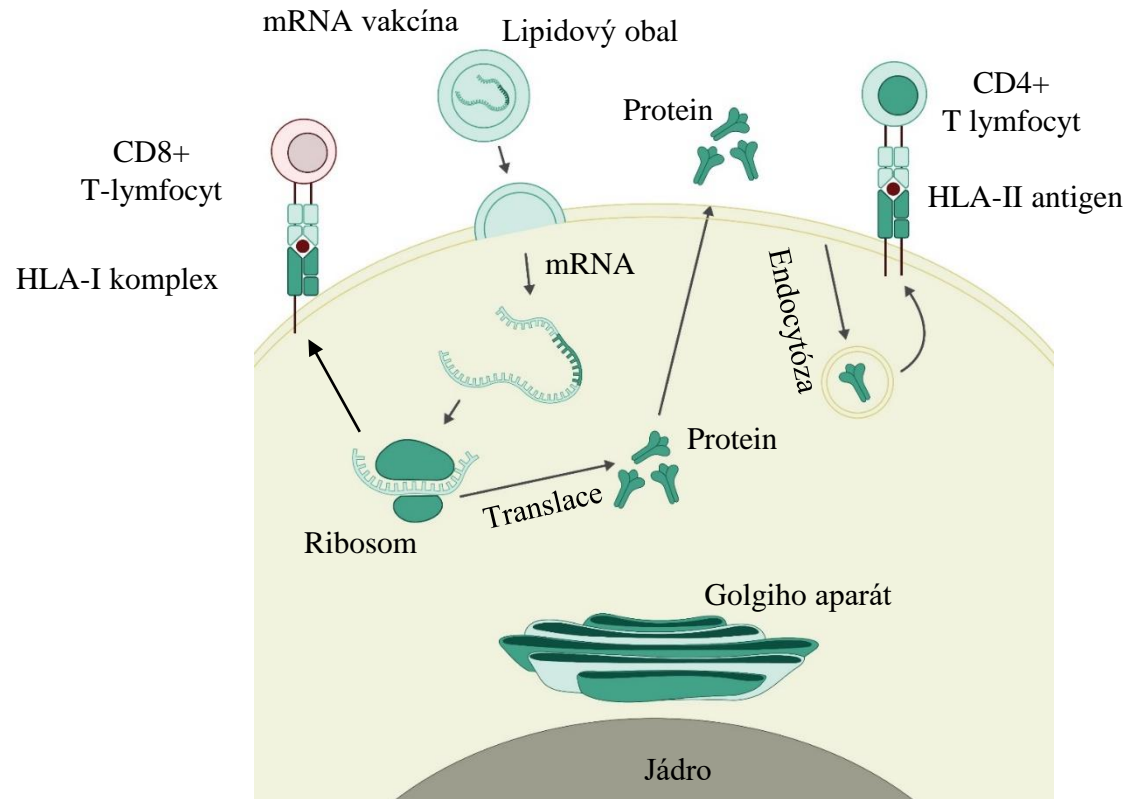
Adenovirová vektorová vakcína



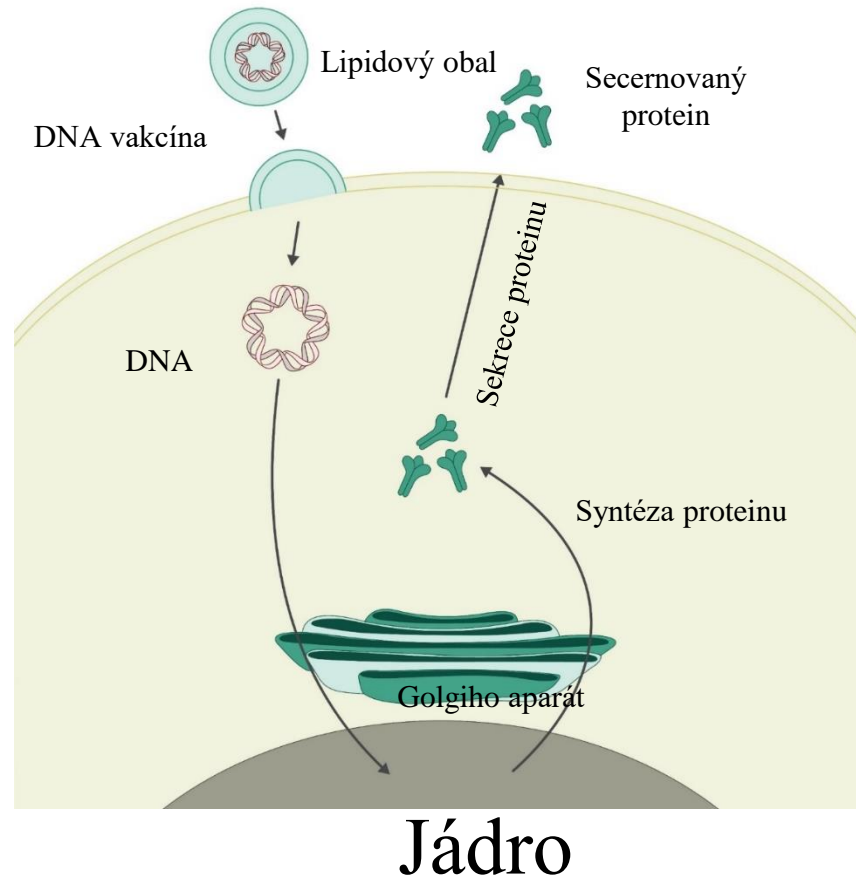
RNA vakcíny

- RNA pro syntézu protektivních virových antigenů je vnesena do buněk, ty krátkodobě produkují virové proteiny.
- Schválené EMA: Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Moderna,

RNA vakcína



DNA vakcína



Hexavakcína

Záškrt, tetanus, pertuse, virová hepatitida B, dětská obrna, infekce způsobené H. influenzae b.

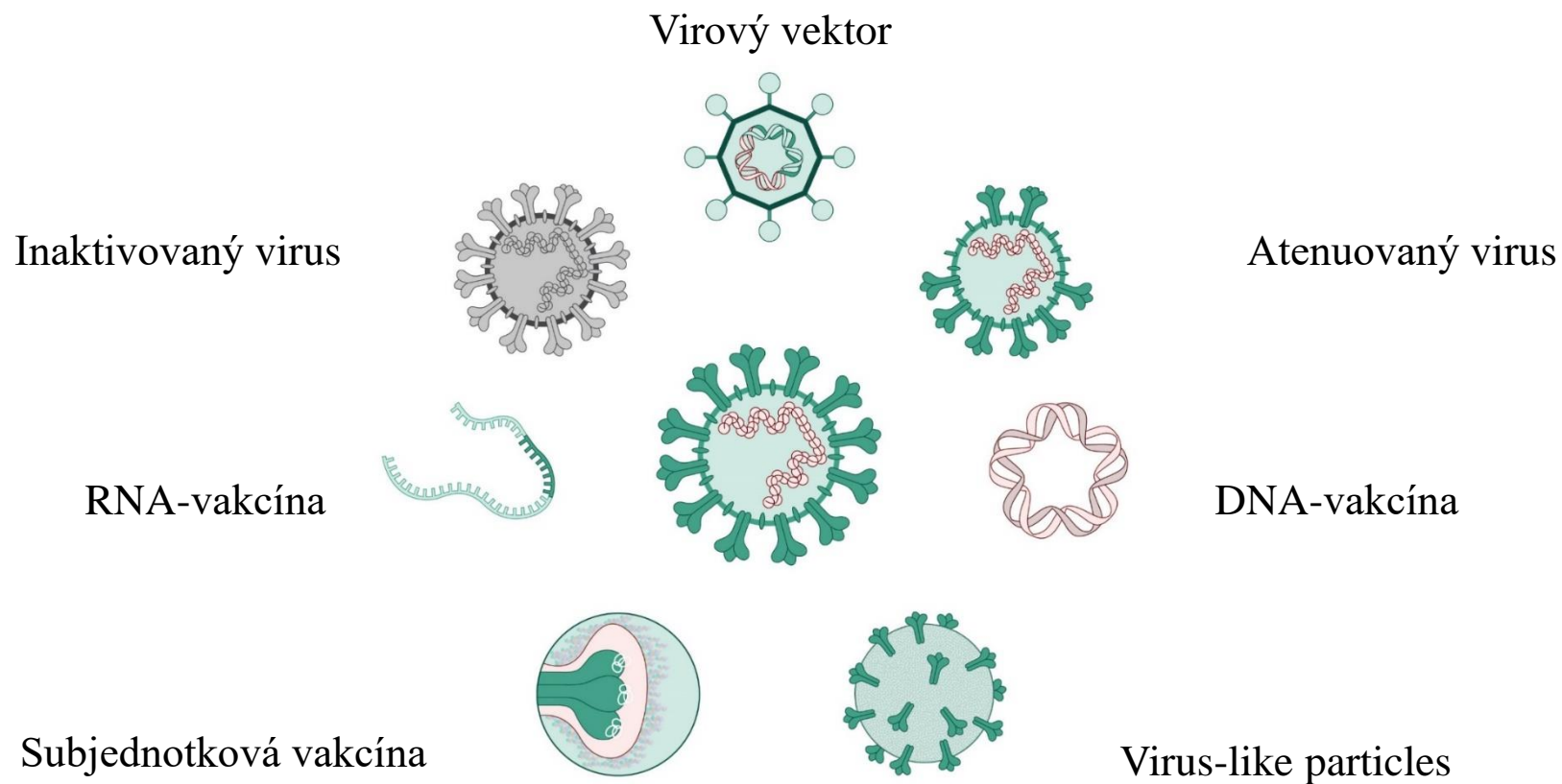
Od 9 týdne, přeočkování za 2 měsíce , třetí dávka do 13 měsíců.

Virová trojvakcína (MMR)

Spalničky, zarděnky, příušnice

Od 15. měsíce, přeočkování za v 5-6 letech

Nejčastěji používané typy vakcín proti SARS-CoV-2



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.
- Nedochází ke vzniku specifické imunitní paměti.

Antiséra používaná v lidské medicíně

- Antibakteriální: tetanus (lidské), botulismus (koňské), antigangrenózní (koňské), záškrt (koňské)
- Protivirová: hepatitida B (lidské), vzteklna (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)

Monoklonální protilátky používané k pasivní antimikrobiální imunizaci

- Řada preparátů namířených proti viru SAR-Cov-2 – terapie i profylaxe
- Monoklonální protilátka namířená proti RS viru (palivizumab) je podávána výrazně nedonošeným (a dalším ohroženým) dětem jako profylaxe. Terapeutický efekt nemá.

Aktivní a pasivní imunizace proti zubnímu kazu

- Pokusy již od konce 60-let XX století
- Řada přístupů, aktivní imunizace zejména proti *Streptococcus mutans*, jednotlivým složkám bakterie.
- Snahy i o využití pasivní imunizace, zejména monoklonálních protilátek.
- Pokusy s využitím bakteriofágů.
- Přes mnoho „nadějných výsledků“ není doposud dostatečně účinná vakcína k dispozici.

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

- Bakteriální „imunomodulátory“: Broncho-vaxom, Luivac
- Dialyzát lidských leukocytů („transfer faktor“)
- Syntetické imunomodulátory: inosiplex
- Mnoho dalších „potravinových doplňků“, kterým ale chybí klinický průkaz účinnosti (stejně jako některým látkám výše uvedeným)