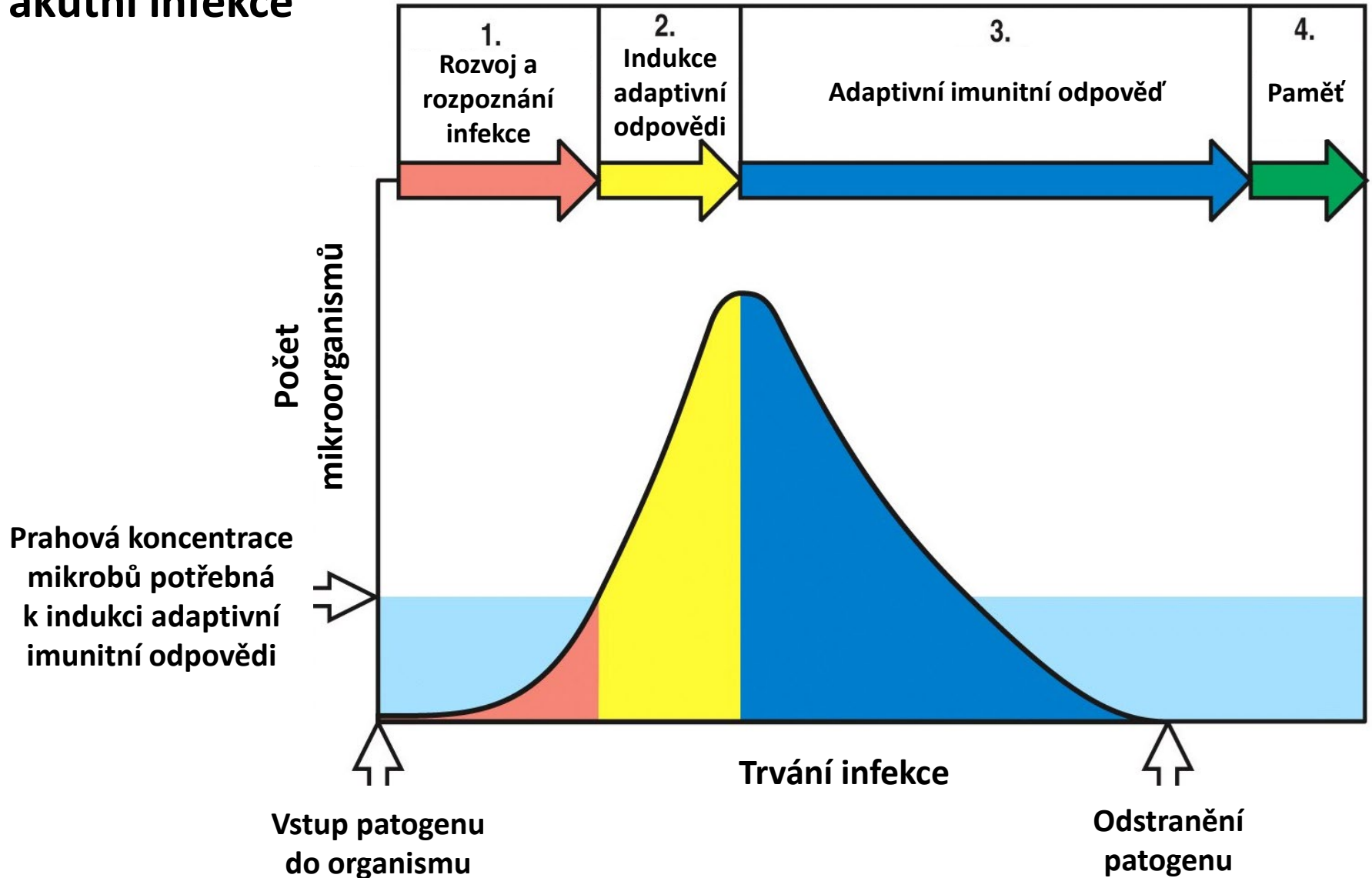


Infekční onemocnění

Lukáš Kubala

kubalal@ibp.cz

Průběh typické akutní infekce



Časový průběh infekce u normálních a imunodeficientních jedinců

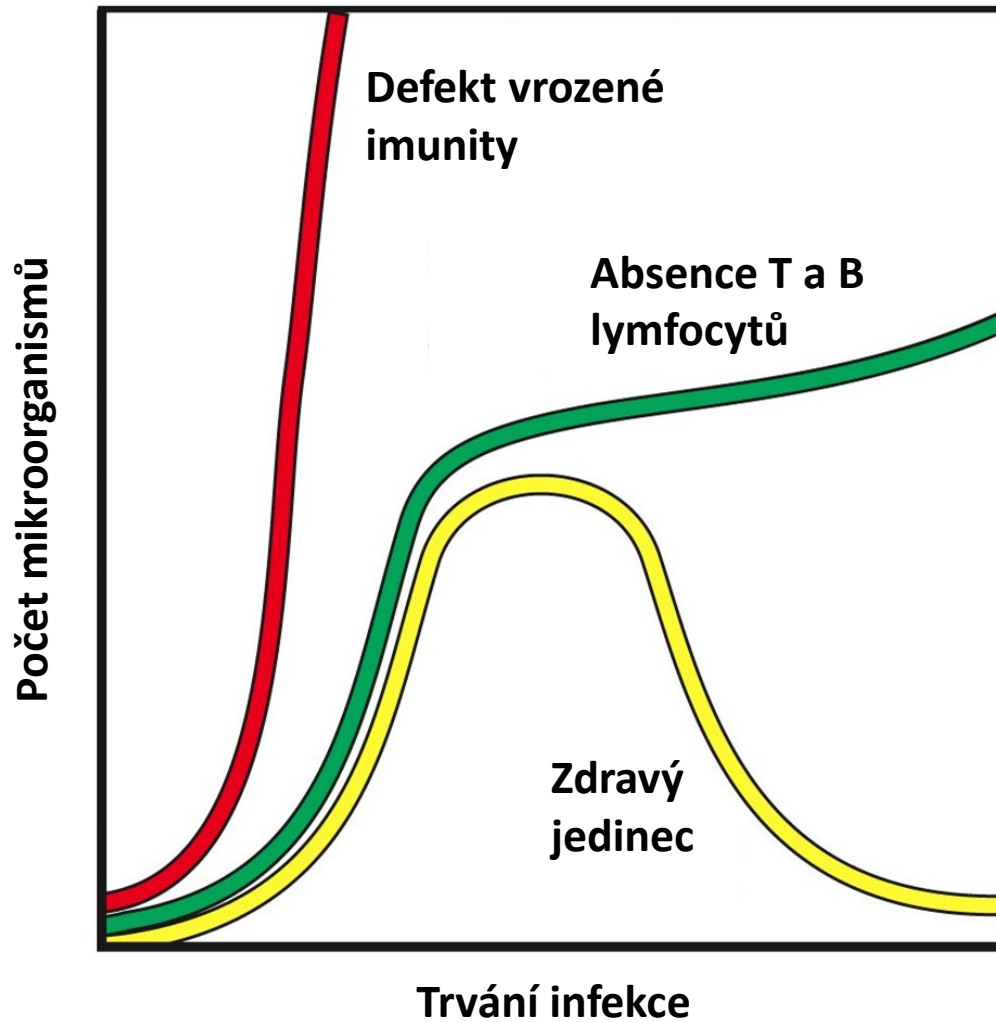


Figure 10-6 Immunobiology, 6/e.
(© Garland science 2005)

Průnik patogenu a imunitní odpověď

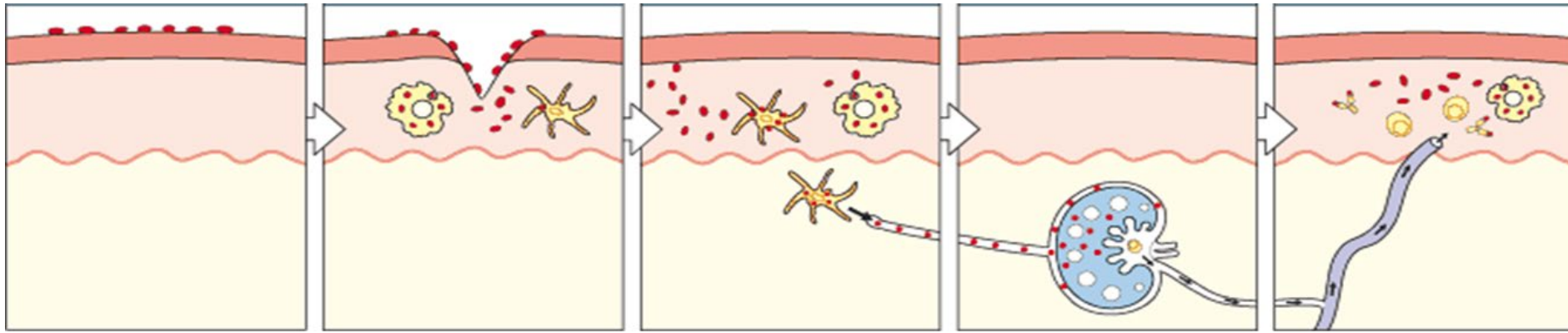
Adherence
na epitel *

Penetrace
epitelem

Lokální infekce
tkáně

Proliferace a
zrání lymfocytů

Adaptivní
imunita



Obrana proti infekci

- mechanická bariéra
- lokální chemické faktory
- makrofágy
- normální flóra komenzálních mikroorganismů

- aktivace faktorů srážení krve
- antimikrobiální proteiny a peptidy
- fagocyty
- komplement
- γ : δ T lymfocyty
- NK buňky

- zvýšená aktivace makrofágů
- produkce cytokinů (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- α , IFN- β)
- migrace dendritických buněk do lymfatických uzlin

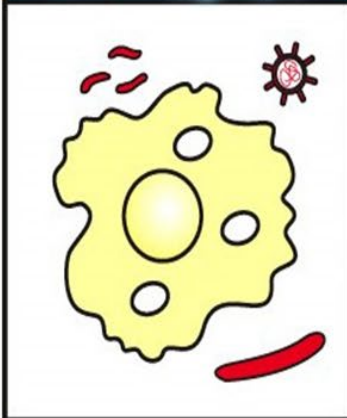
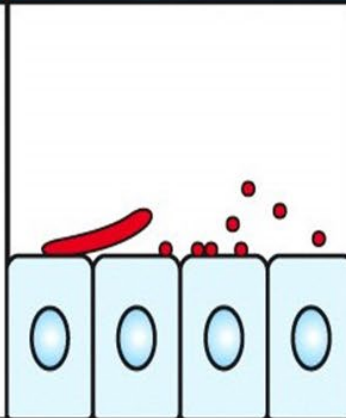
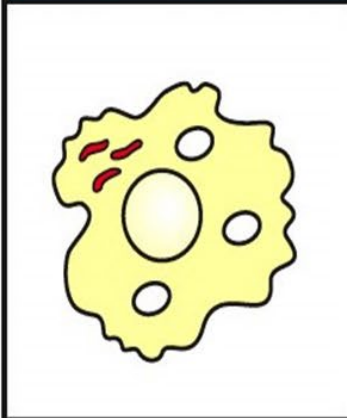
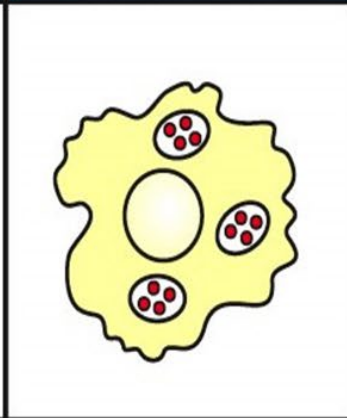
- antigeny patogenů zachyceny a prezentovány v lymfatických tkáních
- iniciace adaptivní imunitní odpovědi

- specifické protilátky
- Tc a Th lymfocyty
- aktivované makrofágy
- žírné buňky

Fig 10.2 © 2001
Garland science

* Hlavně kůže nebo mukózní povrchy dýchacího, gastrointestinálního a urogenitálního traktu.

Hlavní obranné strategie podle lokalizace patogenu

	Extracelulární		Intracelulární	
	Mezibuněčné prostory, krev, lymfa	Epiteliální povrchy	Cytoplasma	Intracelulární vakuoly
Lokalizace patogenu				
Obranný mechanismus	<ul style="list-style-type: none"> • protilátky • komplement • fagocytóza 	<ul style="list-style-type: none"> • IgA protilátky • antimikrobiální peptidy 	<ul style="list-style-type: none"> • Tc lymfocyty • NK buňky 	<ul style="list-style-type: none"> • zvýšení aktivity makrofágů závislé na T lymfocytech a NK buňkách

Patogenita mikroorganismu

Patogeny = mikroorganismy vyvolávající onemocnění

Cíl patogenů – rozmnožení v hostitelském organismu a další šíření

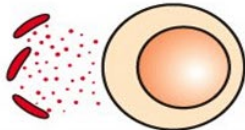

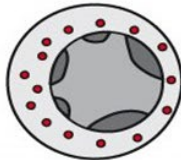
Úspěšnost patogenů – dána jejich **virulencí**

Virulence patogenu určena:

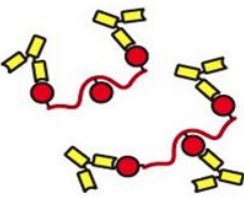

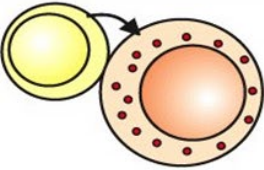
- schopností patogenu poškodit organismus hostitele
- schopností patogenu nevyvolat imunitní reakci
- obranou patogenu před případnou imunitní odpovědí

Virulence patogenů je dána také „**kondicí**“ **imunitního systému hostitele**. U oslabeného organismu mohou i komenzální bakterie s nízkou virulencí vyvolat vážné oportunní infekce.

Přímé mechanismy poškození tkáně hostitele

Patogenní mechanismus	Přímé mechanismy		
	Produkce exotoxinu	Produkce endotoxinu	Cytopatické působení
			
Patogenní organismus	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Vibrio cholerae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella typhi</i>	<i>Poxvirus variola</i> <i>Myxovirus influenzae</i>
Onemocnění	Toxický šokový syndrom Cholera	Sepse Břišní tyfus	Neštovice Chřipka

Nepřímé mechanismy poškození tkáně hostitele

Patogenní mechanismus	Nepřímé mechanismy		
	Imunní komplexy	Protilátky proti hostiteli	Cytotoxické lymfocyty
			
Patogenní organismus	Malárie Většina akutních infekcí	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Herpes simplex virus</i>
Onemocnění	Ledvinová onemocnění	Revmatoidní horečka Hemolytická anémie	Tuberkulóza Herpesová keratitida

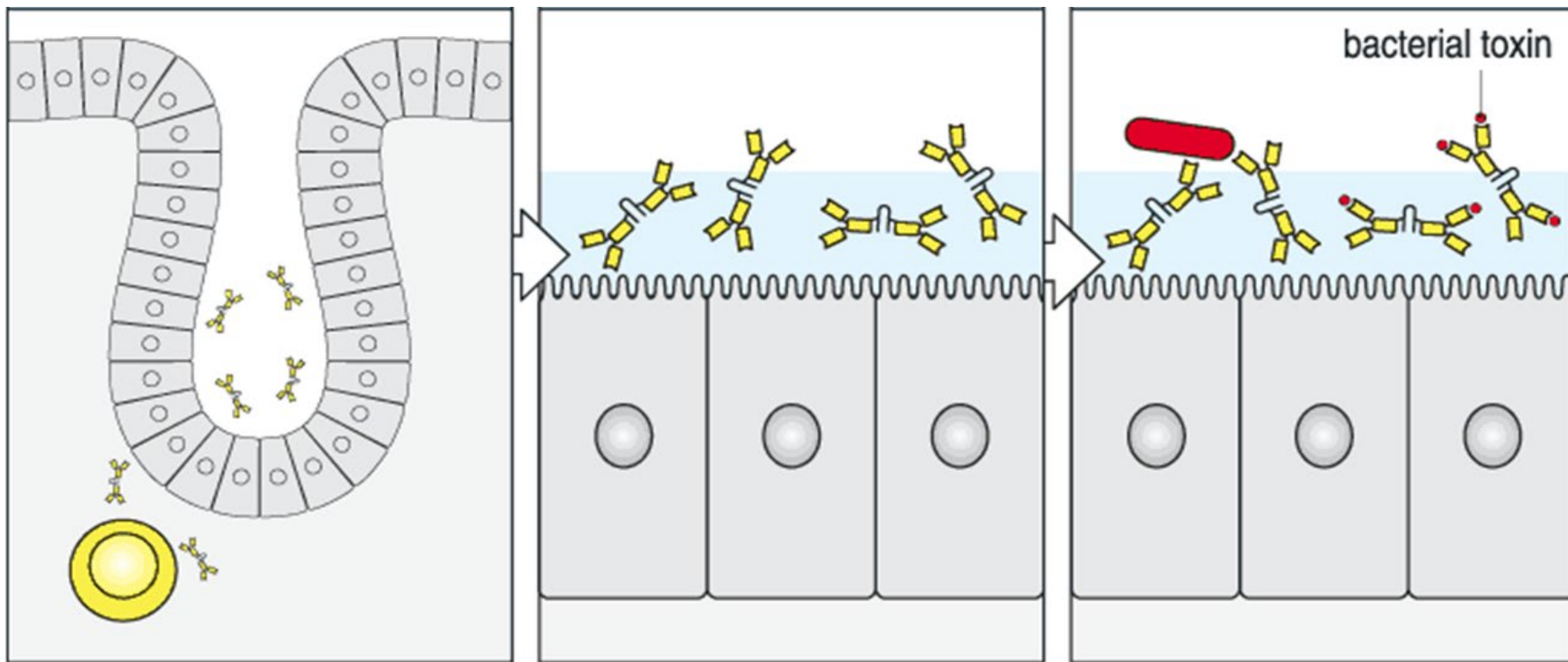
Ochrana mukózních povrchů – sekreční IgA

Syntéza IgA plasmatickými buňkami v lamina propria.

Transport IgA do lumenu střeva epiteliálními buňkami ležícími na bázi krypt.

Vazba polymerní IgA na mukózní vrstvu a tvorba obranné bariéry.

Neutralizace patogenů a jejich toxinů pomocí IgA.



Iniciace imunitní odpovědi na bakteriální infekci

Aktivace tkáňových makrofágů

interakce mikrobiálních komponent s receptorem pro obecné antigeny bakterií,
např. interakce LPS s Toll-like receptory (TLRs)



Sekrece cytokinů a chemokinů

např. TNF- α a IL-6 aktivovanými makrofágy



**Cytokiny a chemokiny indukují aktivaci endotelu
přilehlých krevních kapilár**



**Zvýšená exprese P- a E-selektinů a VCAM, zvýšená
produkce oxidu dusnatého, zvýšení permeability cév**



**Rolování, adheze a průnik neutrofilů a monocytů
do infikované tkáně**

Iniciace adaptivní imunitní odpovědi na bakteriální infekci

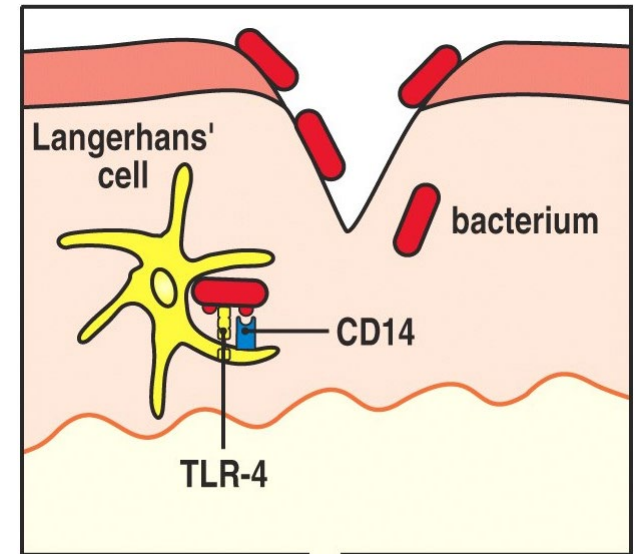
Aktivace dendritických buněk (přítomných ve většině tkání) prostřednictvím receptorů pro obecné antigeny patogenů (CD14 a TLR).



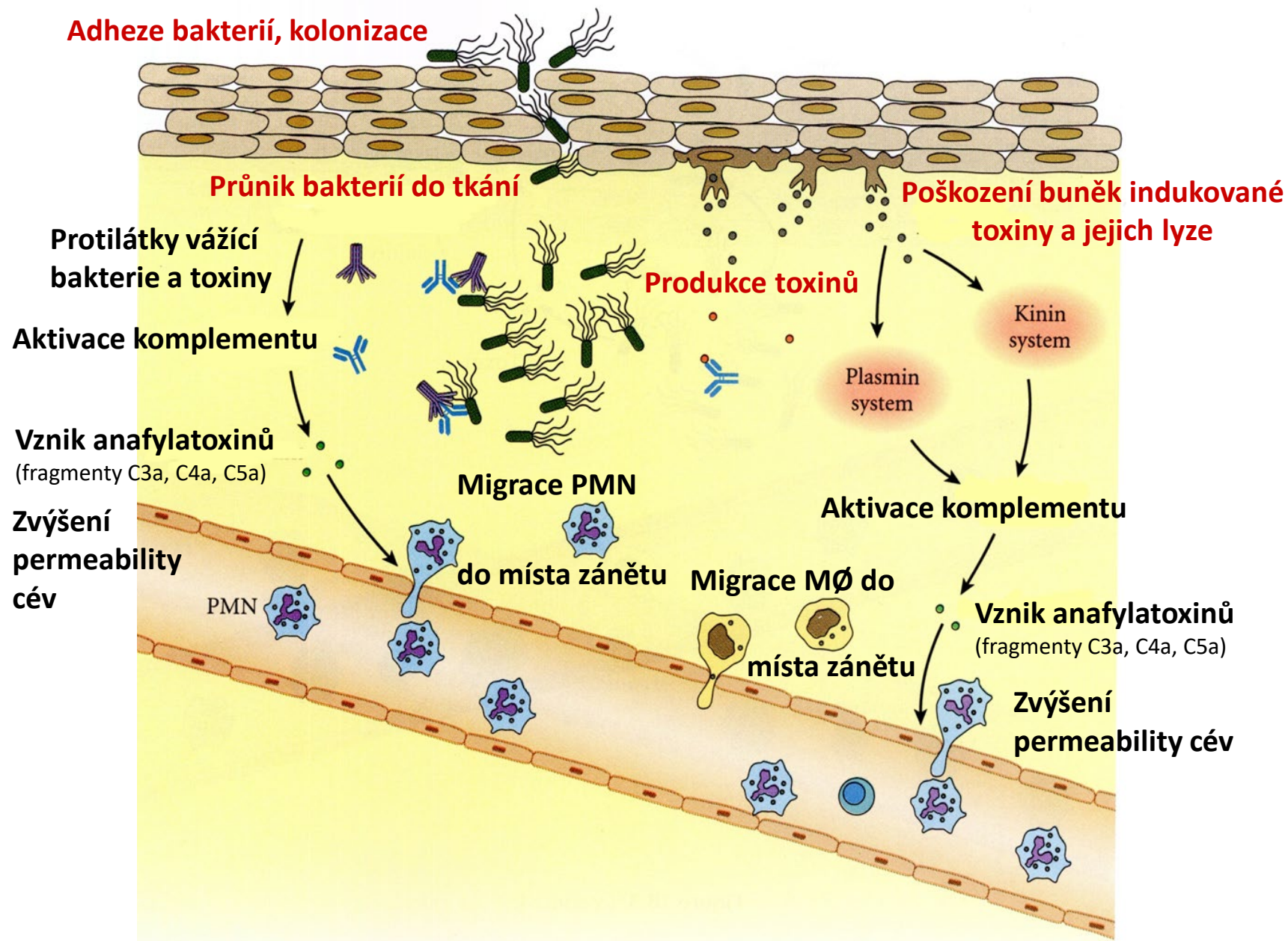
Aktivované dendritické buňky zvyšují syntézu molekul MHC II – umožní prezentovat zpracovaný antigen.



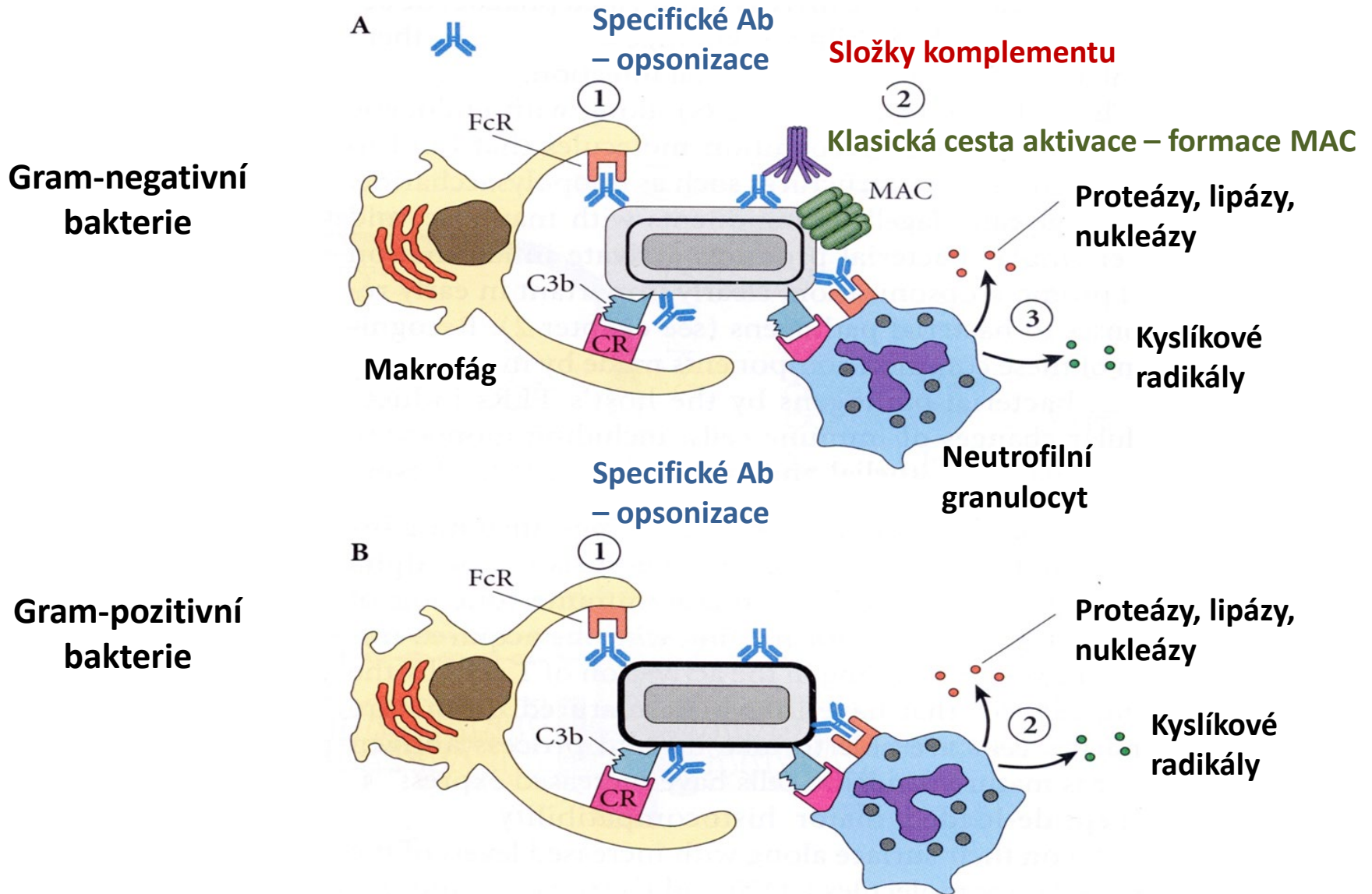
Aferentní lymfatickou cévou antigen prezentující buňky přenáší antigen do nejbližšího periferního lymfoidního orgánu, kde **iniciují adaptivní imunitní odpověď**.



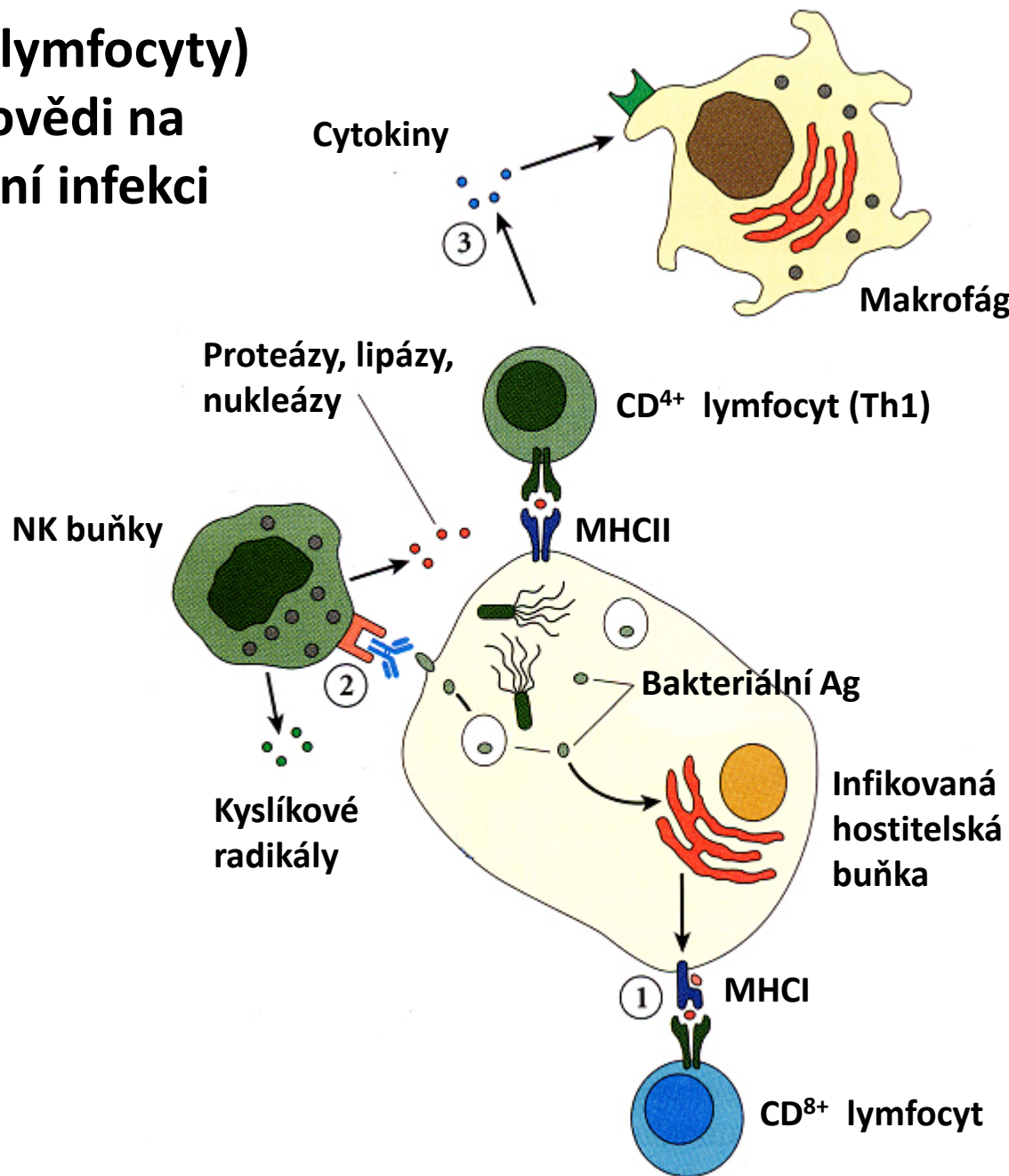
Průběh bakteriální infekce a aktivace komplementu



Mechanismus protilátkami zprostředkované odpovědi na extracelulární bakteriální infekci



Mechanismus buňkami (lymfocyty) zprostředkované odpovědi na intracelulární bakteriální infekci



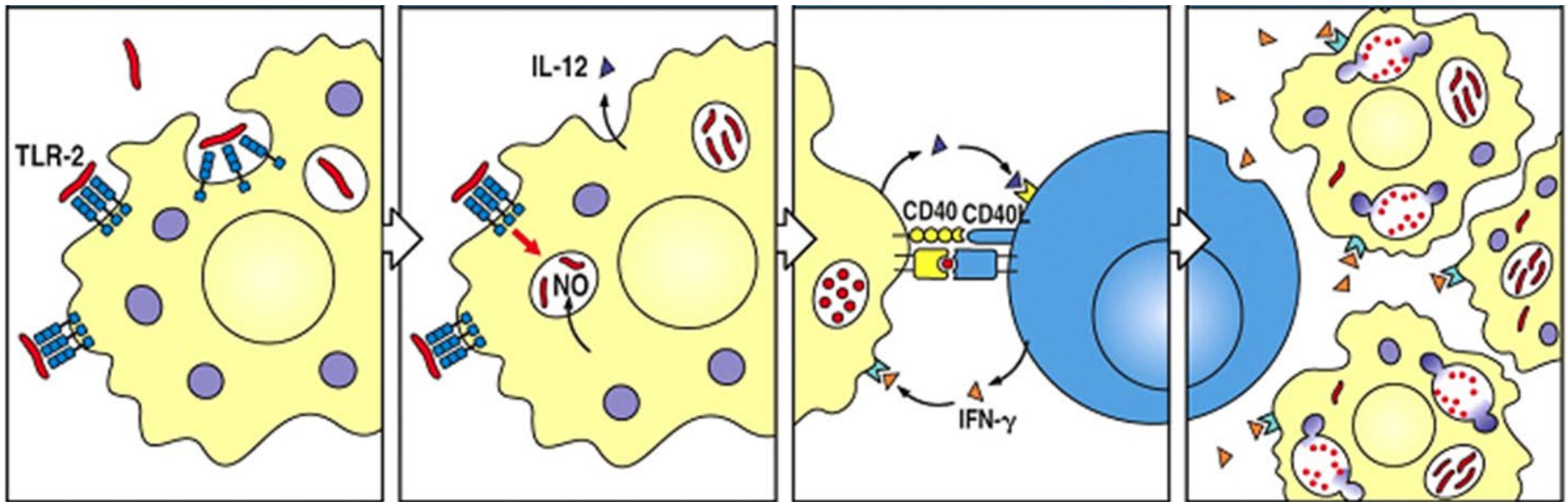
Imunitní odpověď makrofágů na intracelulární infekci bakteriemi (např. Mykobakterie)

Mykobakterie interaguje s TLR-2 a infikuje makrofág.

Vazba na TLR-2 aktivuje makrofág k produkci NO a sekreci IL-12.

Makrofág předkládá Ag mykobakterie T lymfocytům, které v přítomnosti IL-12 produkují INF- γ a stimulují makrofág.

INF- γ přiláká další makrofágy, které vytvářející granulom; stimule likvidace intracelulárních bakterií a sebezničení makrofágů.



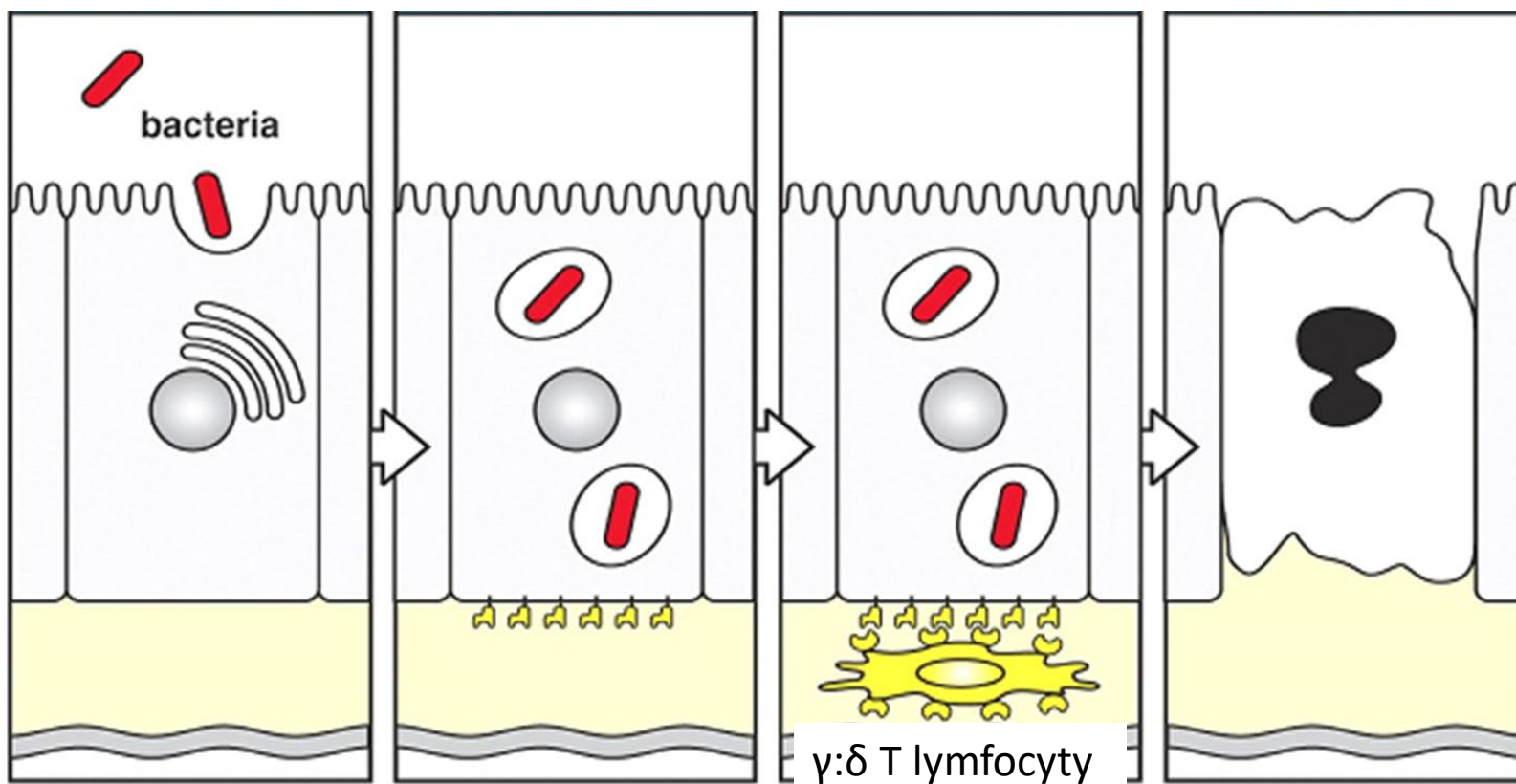
Funkce $\gamma\delta$ T lymfocytů při intracelulární infekce epitelálních buněk střeva bakteriemi

Bakterie infikuje epitelální buňku.

Intracelulární infekce indukuje syntézu stresových proteinů.

$\gamma\delta$ T lymfocyty rozeznávají infikované buňky exprimující tyto proteiny.

$\gamma\delta$ T lymfocyty indukují buněčnou smrt a odstranění infikované buňky.



Vybrané mechanismy, kterými se bakterie vyhýbají imunitní odpovědi

- **Změna antigenních struktur**
 - > jeden patogen má více antigenních typů (serotypů)
- **Rezistence k likvidačním mechanismům komplementu**
- **Rezistence k likvidaci fagocyty**
- **Produkce proteinů vážících Fc fragmenty protilátek**
 - > např. A a G proteiny
- **Intracelulární přežívání, produkce toxinů, ...**

Existence různých antigenních variant bakterie

Streptococcus pneumoniae – existují v mnoha serotypech lišících se kapsulárními polysacharidy

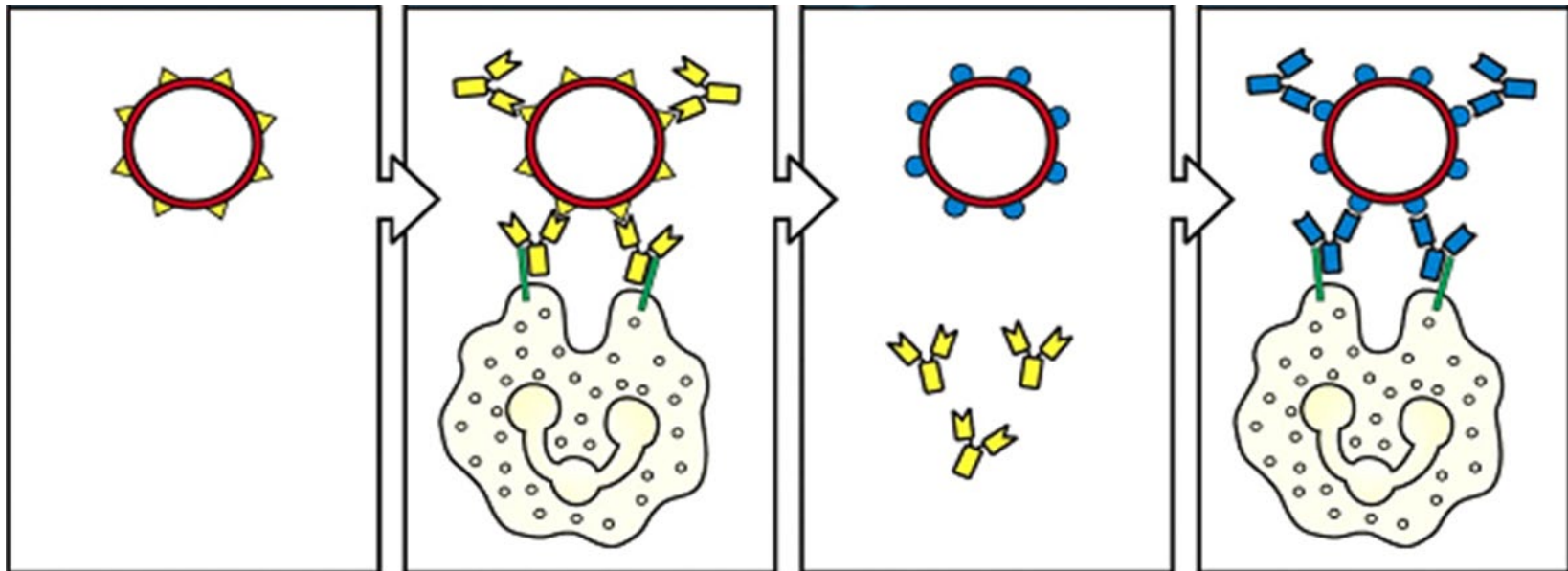


Primární infekce
jedním serotypem
S. pneumoniae.

Indukce specifické
odpovědi a paměť-
tových buněk.

Infekce jiným
serotypem =>
odpověď paměťových
buněk nefunkční.

Indukce nové
specifické odpovědi
a paměťových
buněk.



Mechanismy úniku bakterií před likvidací komplementem

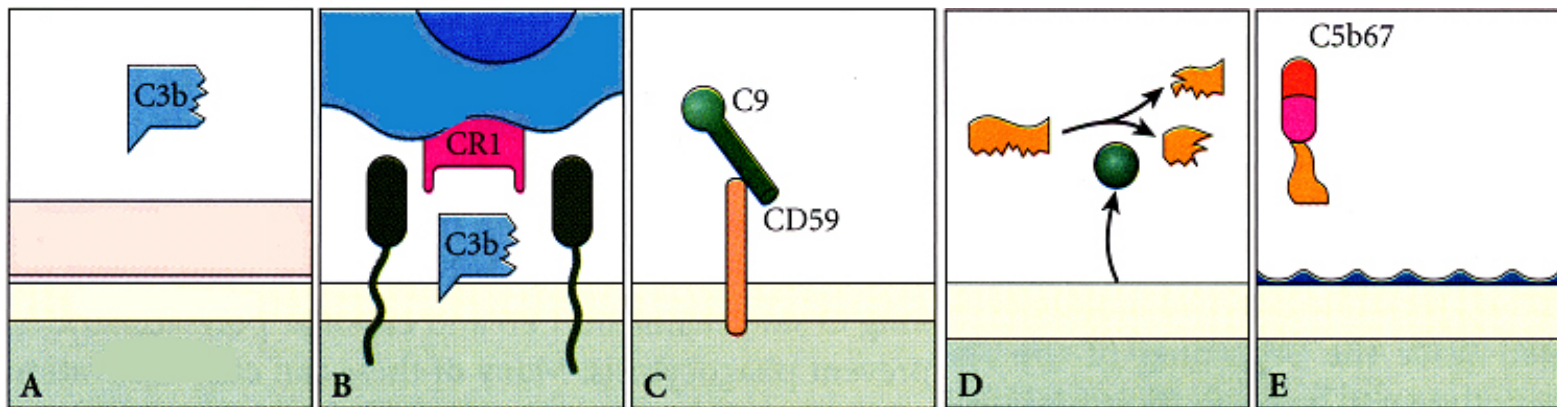
A) Polysacharidová kapsule → **ochrana před vazbou opsonizujících složek** na stěnu bakterie

B) Rozsáhlé povrchové struktury zabraňují vazbě mezi C3b opsonizující povrch bakterie s receptory na fagocytech → **inhibice fagocytózy bakterie**

C) Exprese proteinů inaktivujících funkce lytického C5b67 komplexu (MAC) → **ochrana bakterií před lyzí komplementem**

D) Exprese enzymů (např. elastázy) inhibujících nebo rozkládajících aktivované složky komplementu → **inhibice komplementové kaskády**

E) Povrch bakterií je **rezistentní k vazbě lytického C5b67 komplexu (MAC)**



Mechanismy úniku bakterií před likvidací fagocyty

- **Polysacharidová kapsule** může znemožňovat fagocytózu bakterie
- **Inhibice opsonizace** bakterie a adherence na fagocyt
- **Únik bakterie z fagozómu** do cytoplasmy
- **Inhibice spojení fagozómu s lysozomy**
- **Tvorba vlastní vakuoly** v cytoplasmě
- **Rezistence k antimikrobiálním mechanismům fagolysozómu** – inhibice proteáz a nukleáz, produkce antioxidantů, inhibice acidifikace fagolysozómu

Virové infekce

Viry jsou vnitrobuněční parazité s různou strukturou a replikační strategií.

Některé viry způsobí akutní infekce a po jejich úspěšném zvládnutí jsou z organismu odstraněny. Některé viry po zvládnutí akutní infekce trvale v organismu perzistují.

DNA viry

Herpesviry (herpes simplex)

Poxviry (neštovice)

Hepadnaviry (hepatitida B)

RNA viry

Orthomyxoviry (chřipka)

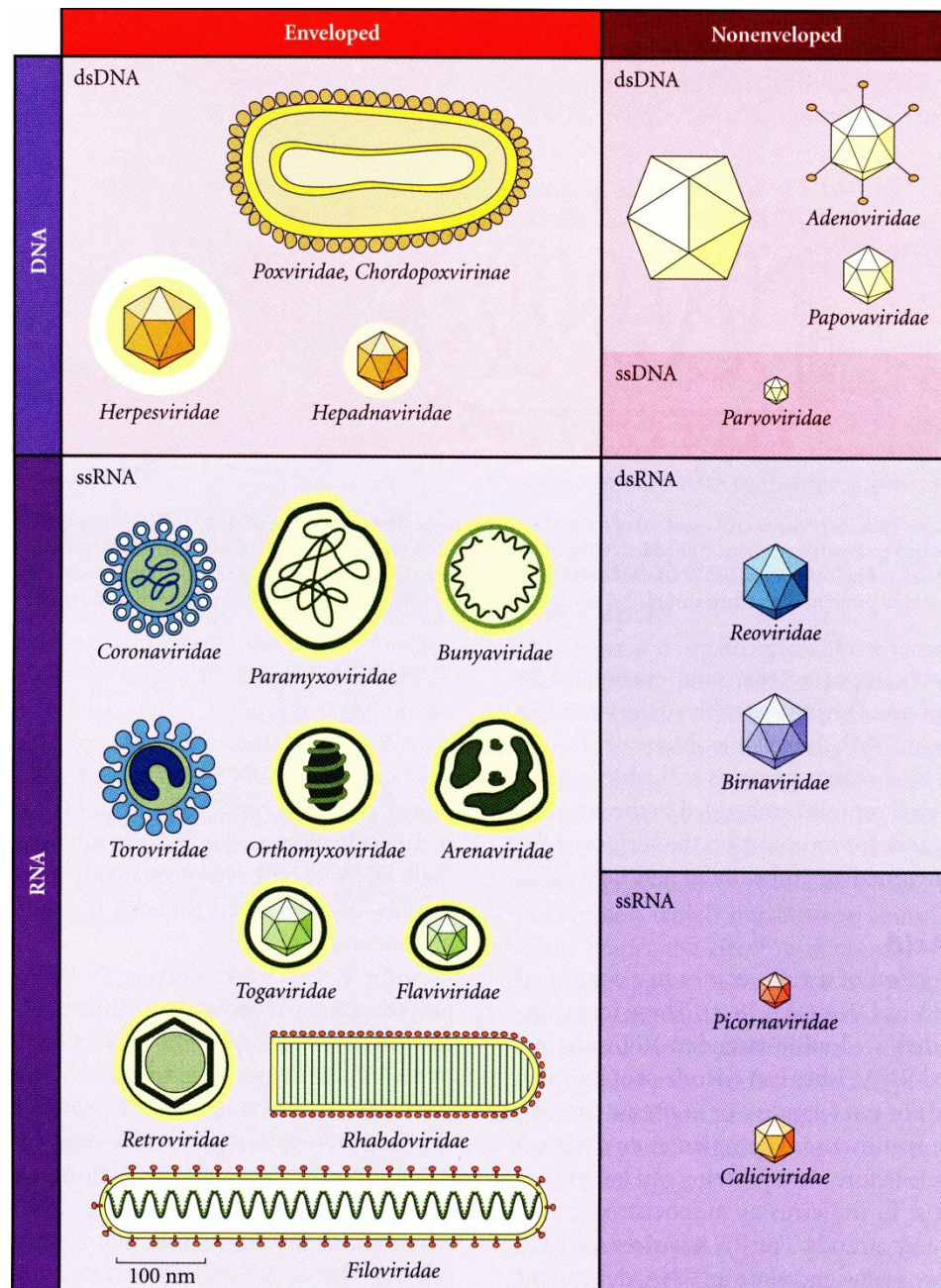
Paramyxoviry (příušnice, spalničky)

Koronaviry (SARS)

Togaviry (zarděnky)

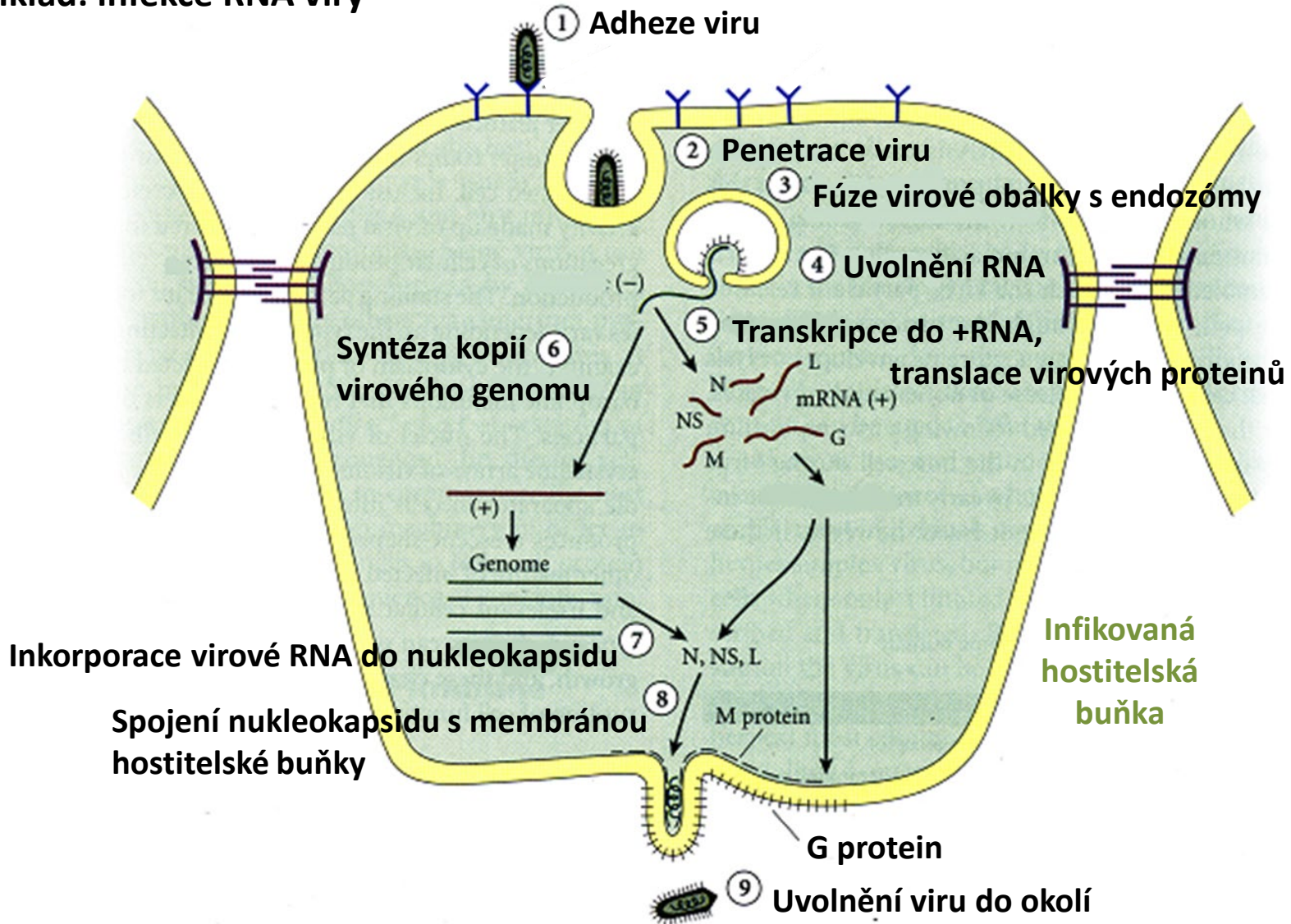
Rhabdoviry (vzteklina)

Retroviry (HIV)



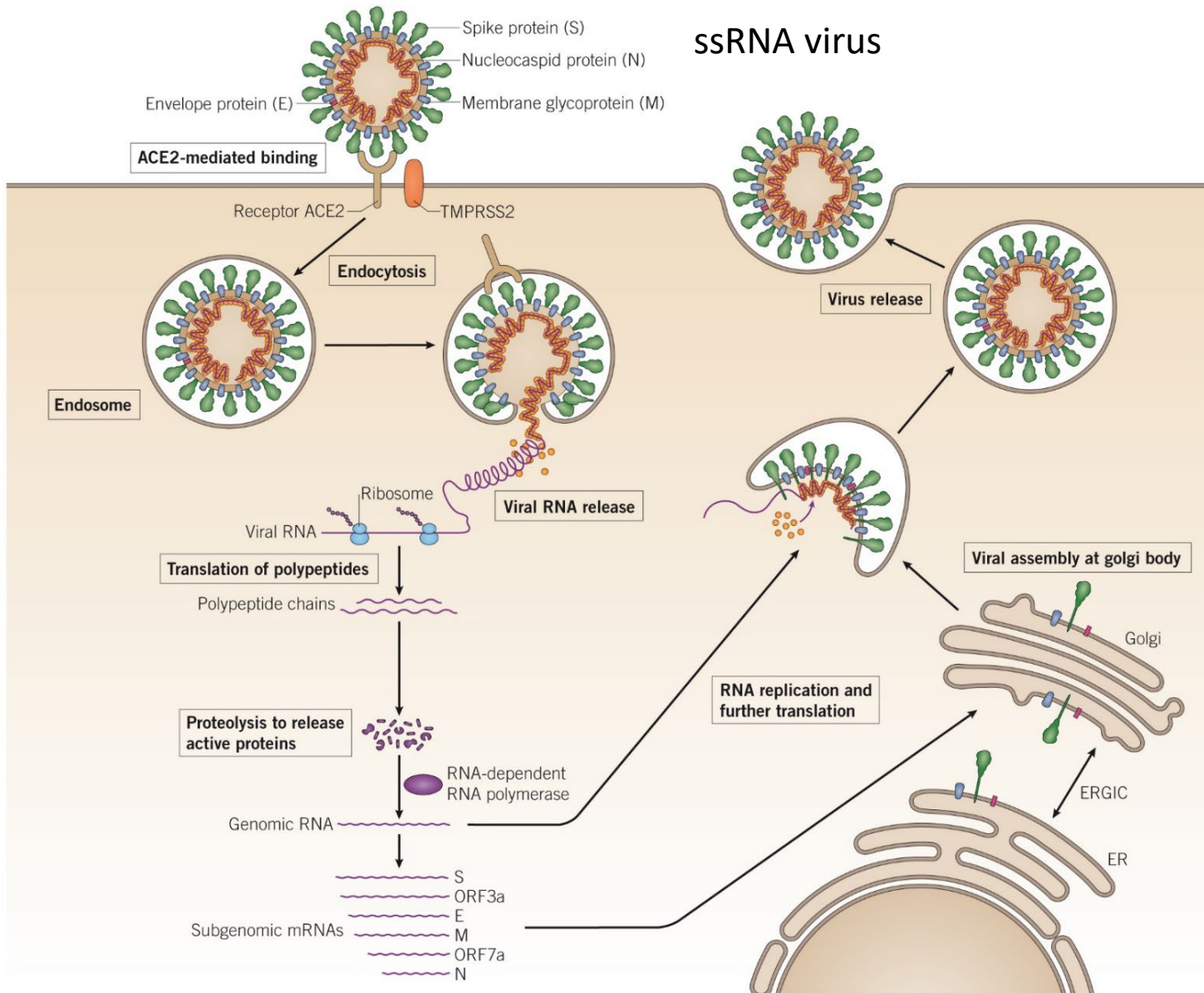
Virová infekce buňky

Příklad: infekce RNA viry



Virová infekce příklad: SARS-CoV-2

(těžký akutní respirační syndrom – koronavirus – 2)



Infekce buněk retroviry

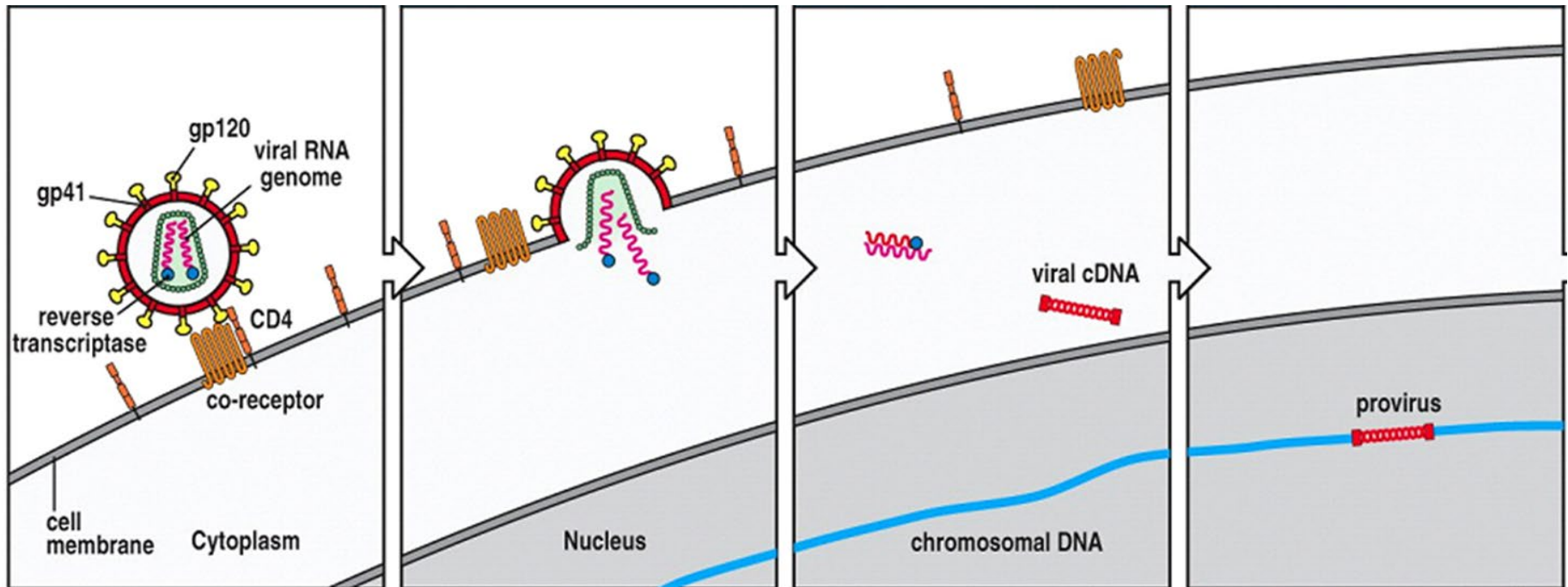
Příklad: virus lidské imunodeficiency (HIV)

Vazba HIV na CD4 a další receptory T lymfocytů.

Fúze viru s buněčnou membránou umožňuje virové RNA vstoupit do hostitelské buňky.

Reverzní transkriptáza přepisuje virovou RNA.

Virová cDNA vstupuje do jádra a integruje se do hostitelské DNA.



Antivirové mechanismy imunitního systému

Vrozená imunita

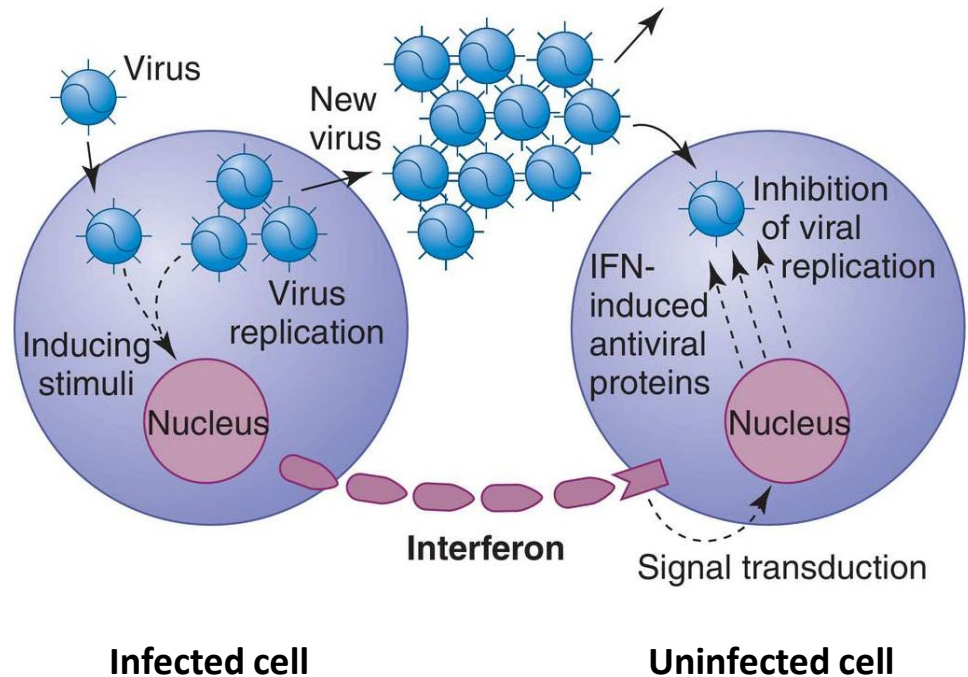
Účinná proti časným stádiím infekce. Brzdí rozšíření virů likvidací napadených buněk.

Interferon α a β

- produkovány infikovanými buňkami
- inhibují replikaci virů a indukují antivirový stavu v neinfikovaných buňkách

NK buňky

- likvidují infikované buňky



Antivirové mechanismy imunitního systému

Specifická imunita

Cytotoxické T lymfocyty (Tc; CD⁴⁻CD⁸⁺)

- rozpoznávají a ničí buňky infikované virem

Pomocné T lymfocyty (Th; CD⁴⁺CD⁸⁻)

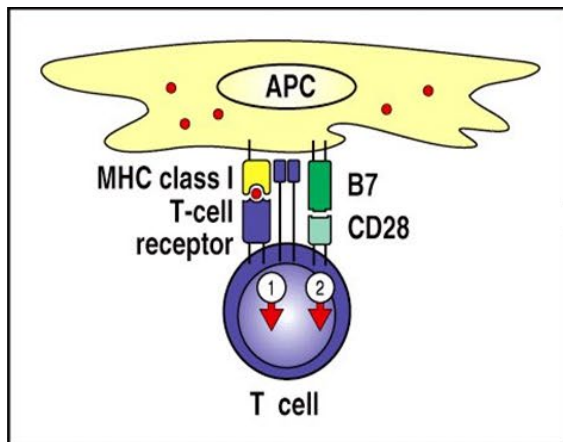
- zejména Th2 lymfocyty, které stimulují tvorbu protilátek a aktivaci Tc lymfocytů

Protilátky

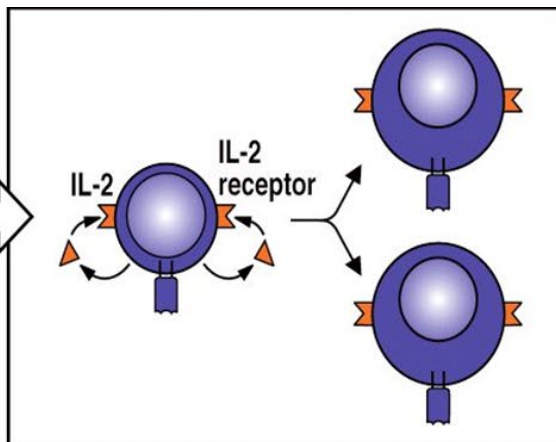
- představují nejúčinnější ochranu proti šíření virové infekce
- rozpoznávají zejména glykoproteiny na povrchu virionů
- mají klíčovou roli v opakovaných infekcích

Cytotoxické T lymfocyty (CD8⁺ T lymfocyty, Tc lymfocyty)

Stimulace naivních
T lymfocytů



Proliferace/diferenciace
T lymfocytů



Usmrcení infikovaných buněk
cytotoxickými T lymfocyty

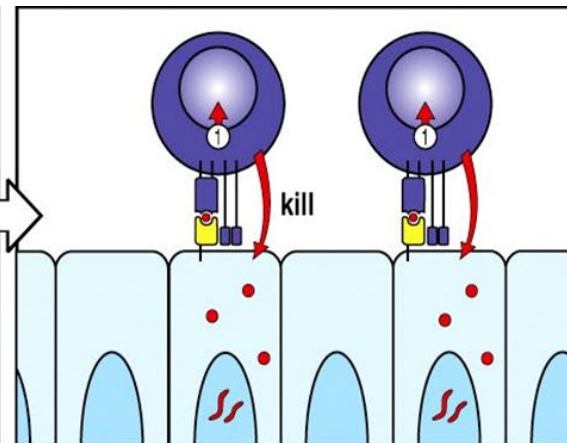
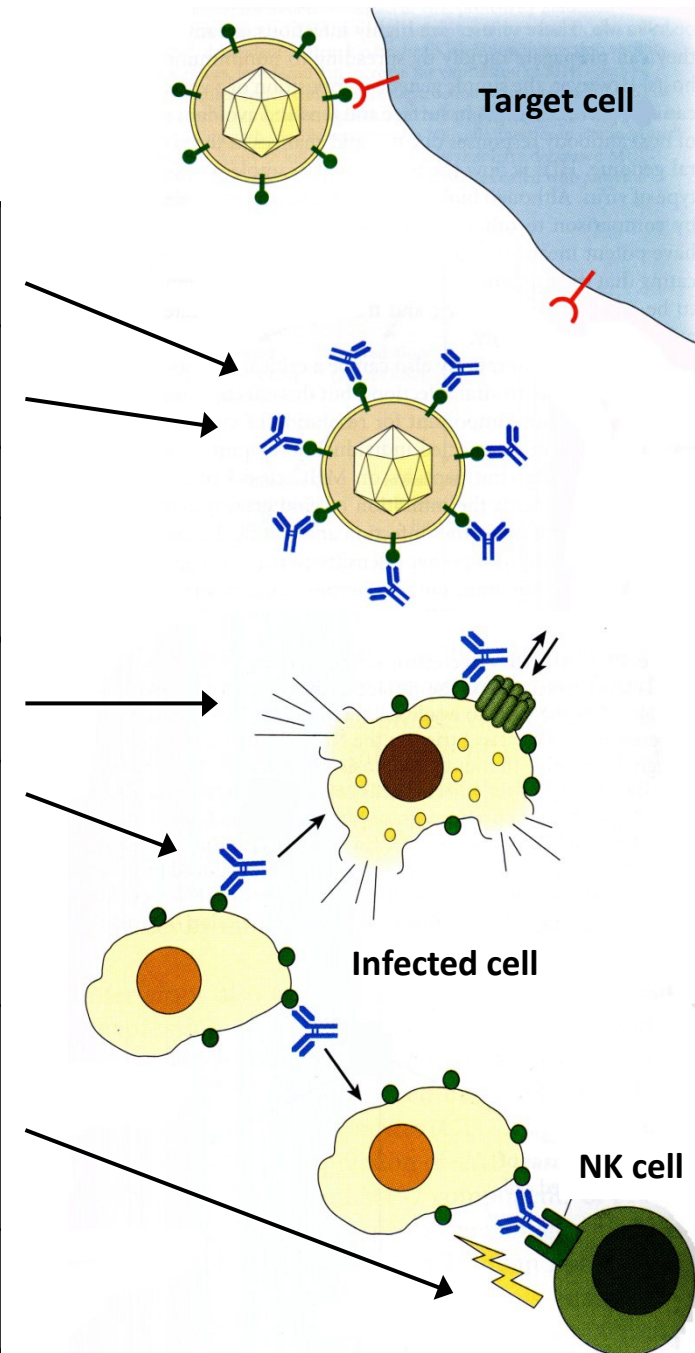


Figure 8-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland science 2005)

Antivirové mechanismy zprostředkované protilátkami

Volný virus	Samotná protilátka	Zablokování vazby na buňku
		Zablokování vstupu do buňky
	Protilátka + komplement	Poškození kapsidu
		Zablokování virového receptoru
Virem infikovaná buňka	Protilátka + komplement	Lyze infikované buňky
	Protilátka vázaná na infikovanou buňku	Oponizace viru nebo infikované buňky pro fagocytózu nebo rozpoznání lymfocyty
	NK buňky	Na protilátkách závislá NK buňkami zprostředkovaná cytotoxicita (ADCC)
	Makrofágy, neutrofily	Fagocytóza infikované buňky



Mechanismy, kterými se viry snaží překonat imunitní systém

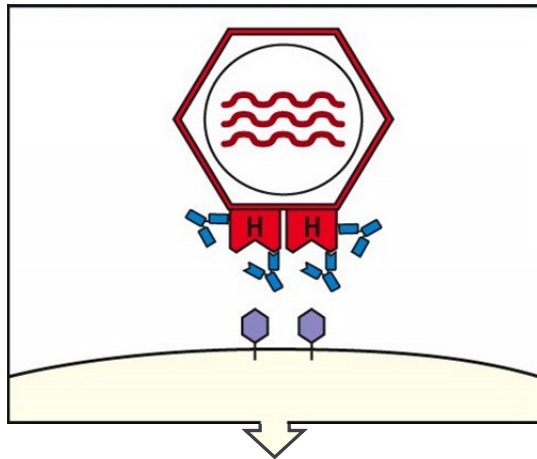
- **Antigenní variabilitou**
 - > antigenní posun a antigenní změna
- **Rezistencí k likvidačním mechanismům hostitele**
 - > modifikace (rozvrácení) imunitního systému hostitele a indukce imunosuprese
- **Přetrváváním v latentní formě po uplynutí akutní imunitní reakce**

Antigenní posun a změna

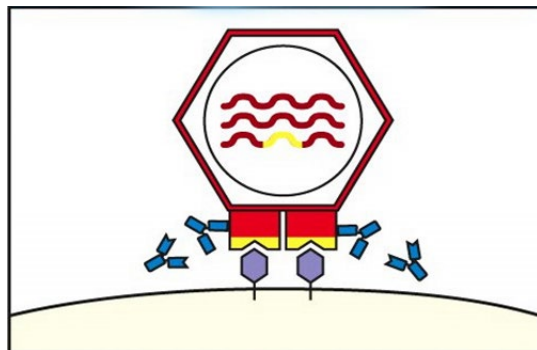
Příklad: změny struktury povrchového hemagglutininu viru chřipky

Antigenní posun (drift)

Po první infekci vznikají
Ab neutralizující virus.

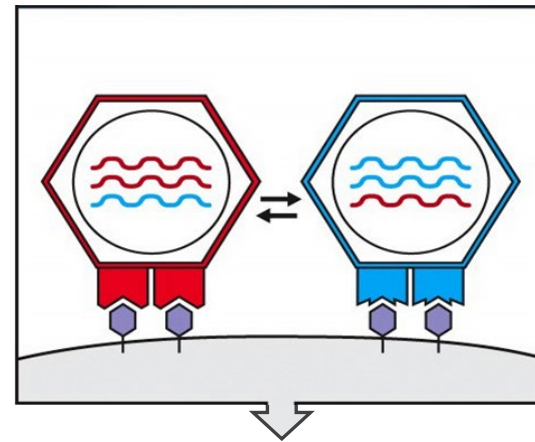


Mutace mění strukturu hemagglutininu
a Ab z první odpovědi nejsou účinné.

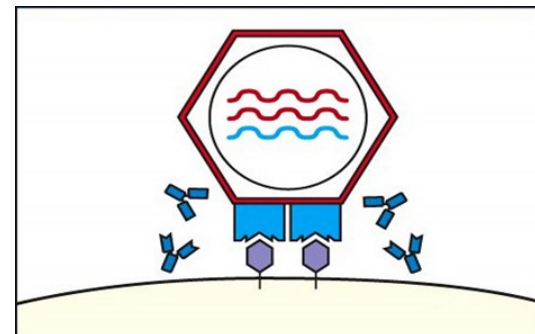


Antigenní změna (shift)

RNA segmenty se zamění mezi
různými viry v sekundárním hostiteli.



Ab vzniklé během první infekce jsou
neúčinné proti novému hemagglutininu.



Modifikace (rozvrácení) imunitního systému hostitele

Virová strategie	Specifický mechanismus	Výsledek
Inhibice humorální imunity	Viry kódované Fc receptory	Blokují efektorovou funkci protilátek vázajících se na infikované buňky
	Viry kódované komplementové receptory nebo komplementem kontrolované proteiny	Blokují efektorovou funkci komplementu nebo inhibují aktivaci buněk indukovanou komplementem
Inhibice zánětlivé odpovědi	Viry kódované solubilní receptory cytokinů	Váží cytokiny a inhibují mezibuněčnou komunikaci
	Virová inhibice povrchové exprese adhesivních molekul	Blokují adhezi buněk na infikované buňky a migraci buněk
	Virová inhibice aktivace NF- κ B	Blokují zánětlivou odpověď buněk
Blokování zpracování antigenu a jeho prezentace	Inhibice MHC I	Zabraňuje rozpoznání infikovaných buněk cytotoxickými lymfocyty
	Inhibice transportu peptidů na povrch buněk	Blokuje prezentaci antigenu na MHC I
Systémová imunosuprese hostitele	Virem kódovaný homolog IL-10	Inhibuje funkci vybraných populací lymfocytů, redukuje produkci IFN- γ

Přežívání virové infekce v klidové formě

Příklad: Herpetické viry (virus herpes simplex)

Akutní forma

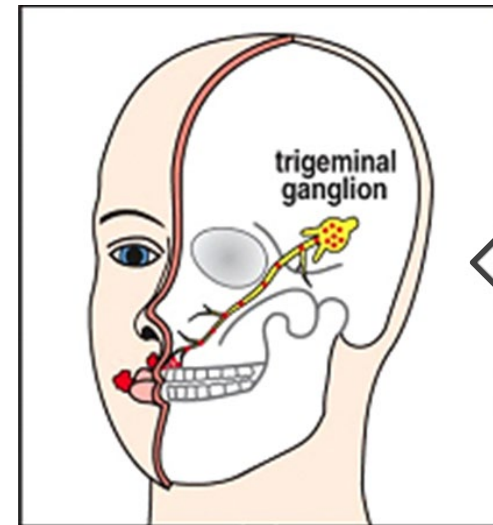
Infekce epiteliálních buněk syntetizujících a exprimujících virový protein, rozšíření do sensorických neuronů.

Latentní forma

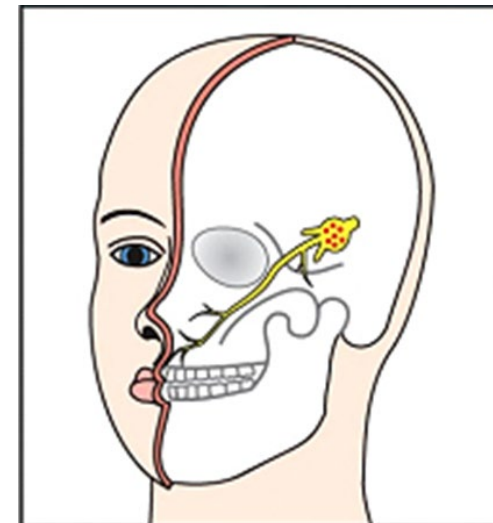
Persistující virus přežívá v klidovém stádiu v sensorických neuronech. Reaktivace do akutní formy při oslabení organismu.

Neurony mají jen velmi omezenou expresi MHC I a virové proteiny nejsou téměř syntetizovány.

Primární infekce



Latentní fáze



Opakování infekce

Obrana proti protozoálním parazitům

- podobné mechanismy jako u bakterií.

Extracelulární paraziti (*Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*)

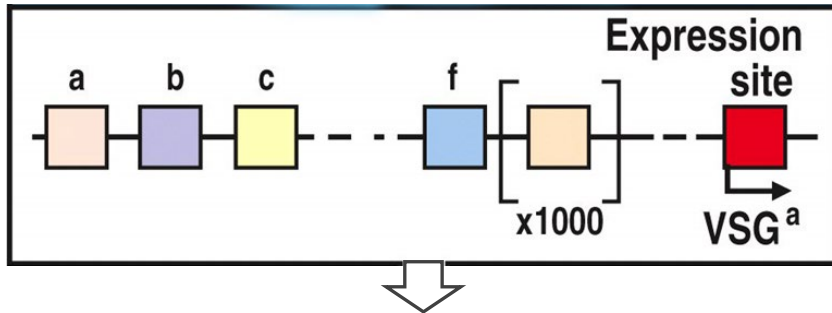
- klíčová funkce protilátek

Intracelulární paraziti (*Plasmodium*, *Trypanosoma*)

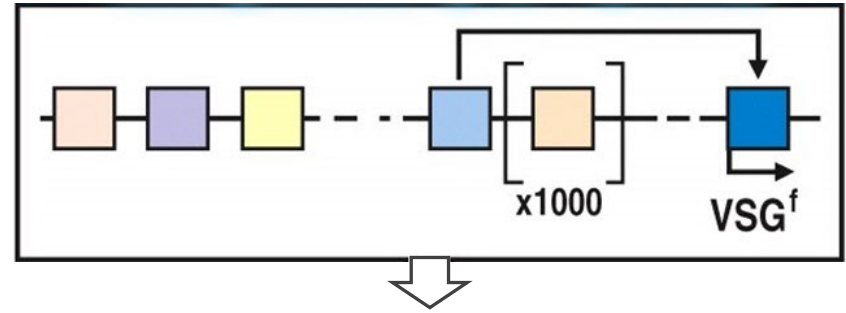
- klíčová funkce Th1 lymfocytů a zvýšená aktivace makrofágů

Příklad obrany trypanosomy proti eliminaci imunitním systémem – alternace exprese genů povrchových antigenů

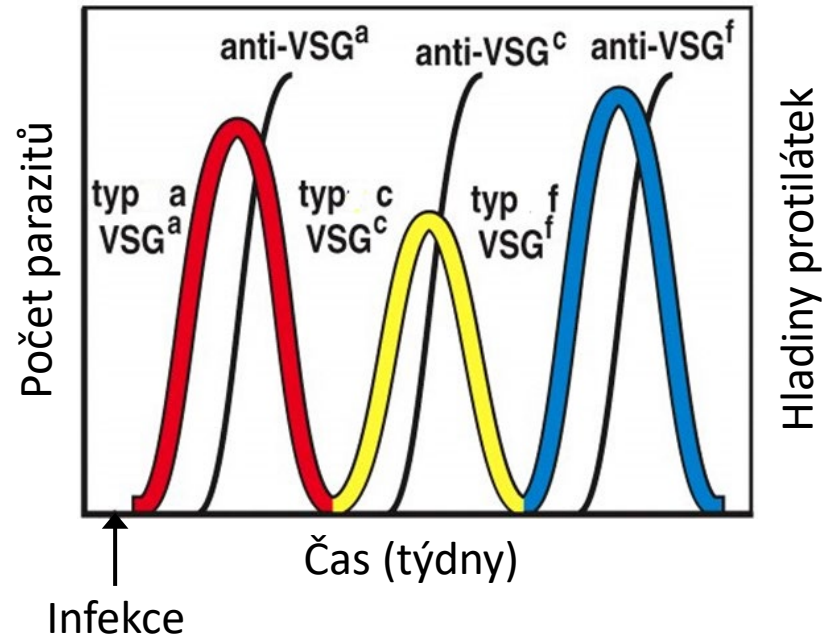
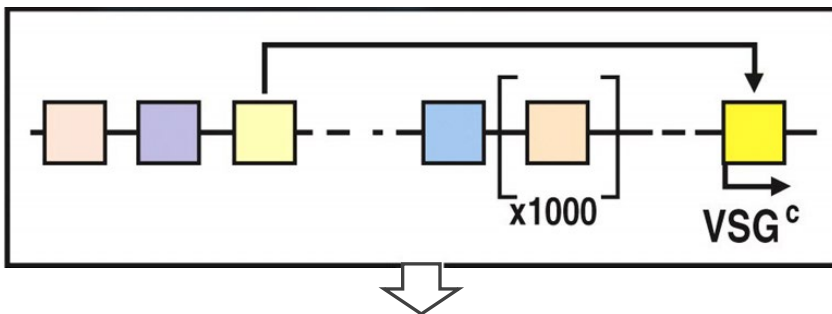
Mnoho kopií genu VSG kódujícího povrchové struktury (a, b, ...) a pouze jedno místo pro expresi.



Ke konverzi genu VSG dochází v pravidelných cyklech → pravidelné změny antigenních vlastností Trypanosomy.



Konverze genů umožňuje kopírovat různé geny do místa exprese.



Obrana proti mnohobuněčným parazitům

Charakteristická produkci IgE – klíčová role pro rozvoj imunitní reakce zprostředkovaná žírnými buňkami a eozinofily.

Žírné buňky a eozinofily po kontaktu s parazitem masivně produkují IL-4.



IL-4 stimuluje Th2 lymfocyty a ty specifickou produkci IgE B lymfocyty.



IgE umožňují vazbu na povrch žírných buněk a eozinofilů.



Indukce IgE dependentní degranulace a uvolnění mikrobicidních látek a zánětlivých mediátorů z granulí (mechanismy závislé na O_2 i nezávislé na O_2 , např. major basic protein – MBP).



Zánětlivé mediátory stimulují chemotaxi dalších eosinofilů do místa infekce a zvyšují jejich aktivitu – uvolňují obsah granulí na povrch parazita.