

7. Imunodeficity navozené infekčními činiteli

Hostitel:

genetické faktory
aktuální stav
předchozí imunologická zkušenost

+ vliv prostředí
na oba

Infekční činitel:

nástroje patogenity
mechanismy obrany proti IS

Podle typu interakce (resp. imunosupresivního vlivu) s IS:

Extracelulární bakterie: toxiny, superantigeny

Intracelulární bakterie: buňky monocyto-makrofágové řady

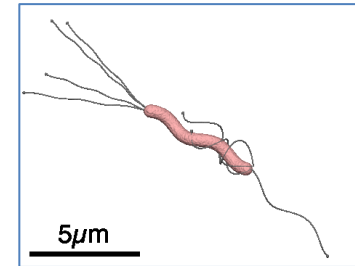
Viry: produkce tzv. diverzních proteinů:

- mění funkční vlastnosti buněk IS
- inhibují syntézu cytokinů
- interagují s funkcí interferonů
- blokují transport Ag štěpů na APC
- úbytek a útlum buněk IS

Interakce vybraných bakteriálních patogenů s IS

Helicobacter pylori

G- tyčinka, 50 – 80% infikovaných



Patogen nebo prospěšný činitel??

Gastritidy, metaplazie, malignity X ochranné a rovnovážné působení na IS

Ureáza rozkládá močovinu na amoniak – změna pH a poškozování sliznic, chemotaxe neu, zvyšuje cytotoxicitu oxidantů z neu, aktivuje monocyty

Typ I víc patogenní - „ostrov patogenity“ (cca 40 genů) - toxin - slizniční eroze, vakuolizace buněk epitelu a IL- 8

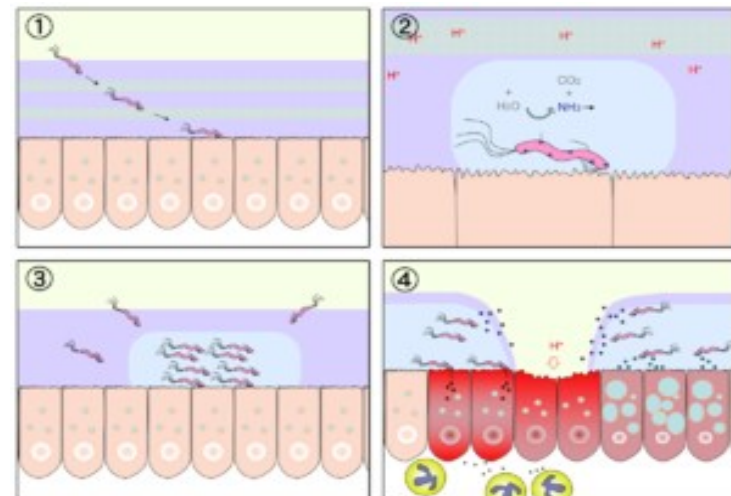
Autoimunitní reakce proti ATPáze.

Navozuje apoptózu epitelu.

Spojován s příznaky imunodeficience:

únnavový syndrom, subfebrilie

recidivující infekce, kopřivka aj.



Borrelia burgdorferi - Lymeská borelióza

Nové případy v ČR ročně 3 - 4 tisíce

Historické doklady již od počátku minulého století, původce popsán až 1981

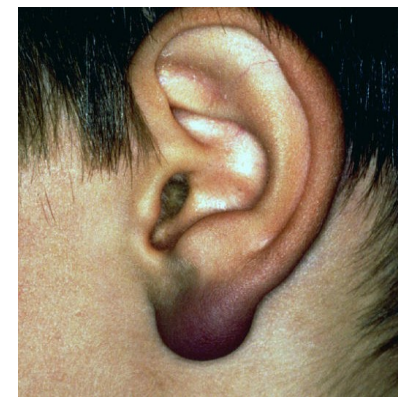
Mikroaerofilní, Gram negativní spirochéty *Borrelia burgdorferi sensu lato*, spirálovitě stočené, bičíky.



Kožní projevy: erytema migrans (většinou v místě přisátí klíštěte, ve středu postupně bledne, je v počátečním stadiu onemocnění. Na kůži mohou být i jiné projevy pozdějších stádií: borreliový lymfocytom nebo atrofická dermatitida



erytema migrans



borreliovú lymfocytom

Stadia onemocnění:

1. erytema migrans a příznaky podobné mírné chřipce, obojí nemusí být pacientem postřehnuto
2. systémové projevy v některém orgánovém systému:
nervový (*B. garinii*) klouby (*B.b. s stricto*), kožní (*B. afzeli*), srdce.

Důležité tzv. **proteiny vnější membrány** - Osp, různé typy, exprese je závislá na životním cyklu patogenů. Při přechodu patogena z klíštěte do člověka klesá exprese OspA a stoupá OspC.

OspA - silně aktivuje monocyty k produkci prozánětlivých cytokinů.

Problémy při diagnostice:

- obtížná kultivace
- protilátky mohou křížově reagovat a antigeny jiných (nepatogenních) borrelií
- falešně pozitivní protilátková reakce u osob, které mají vyšší titry autoprotiátok

Zdroj vleklých potíží: pokud není v hostiteli infekce úspěšně eliminována, působí jako spouštěcí faktor deregulovaných imunitních reakcí, což vede k chronickému poškozování organismu hostitele.

Mycobacterium tuberculosis – TBC

Gram+, nepohyblivé tyčinky, řád *Actinomycetales*, čeleď *Mycobacteriaceae*

- Komplex *M. tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*
- Komplex *M. avium* nízká patogenita, rozšířený ve vnějším prostředí, časté izolace
- *M. Leprae*

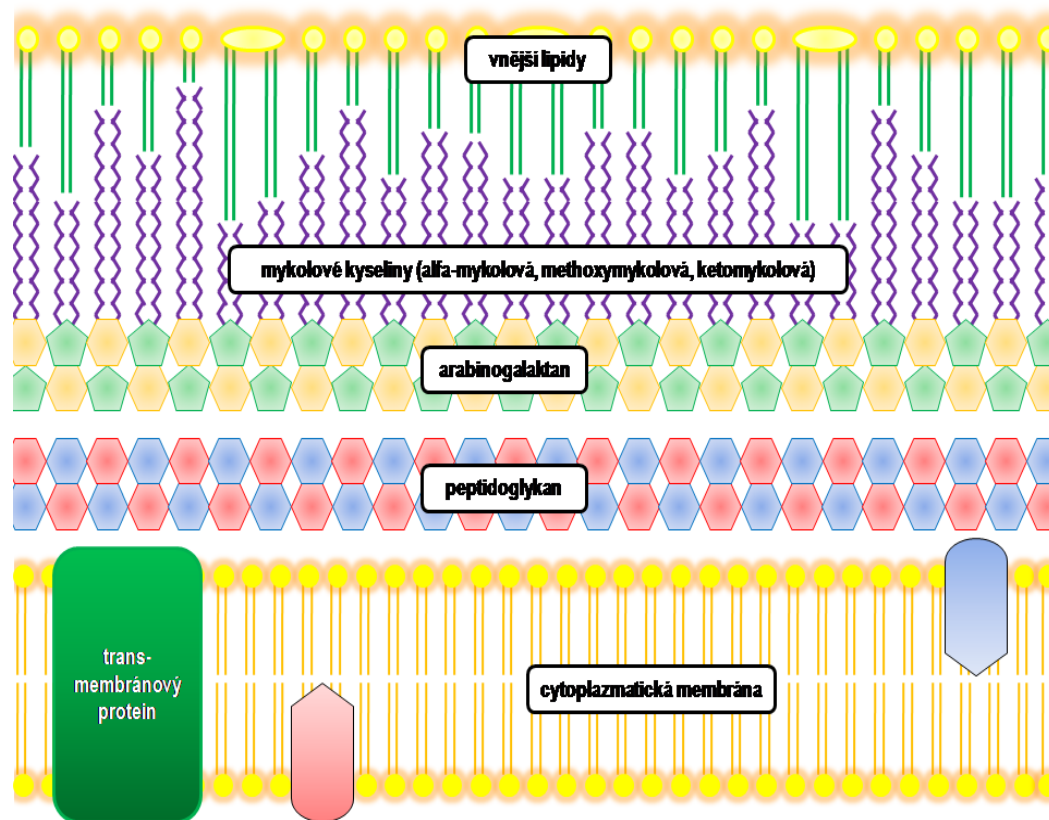
Unikátní stavba buněčné stěny:

hodně lipidů

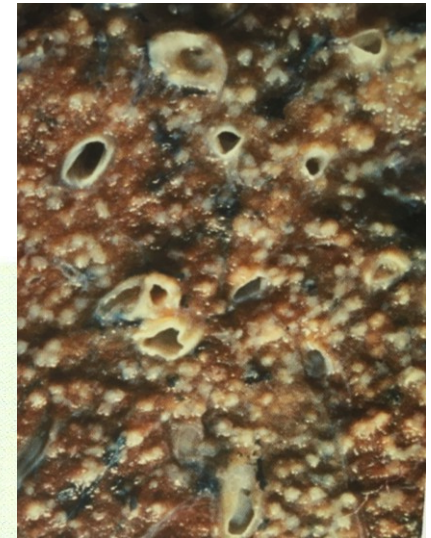
kyselina mykolová

arabinogalaktan

lipoarabinomanan



Interakce s hostitelem



Mycobacterium tuberculosis

HOSTITEL

účinná
imunitní
odpověď

neúčinná
imunitní
odpověď

částečně účinná
imunitní
odpověď

oslabení imunity
malnutrice
stres

neschopnost
eliminovat
M. tuberculosis

ohraničená
infekce

reaktivace

eliminace
M. tuberculosis

manifestní
onemocnění

bez manifestního
onemocnění

manifestní
onemocnění

ÚZDRAVA

ŠÍŘENÍ INFEKCE
V POPULACI

NEŠÍŘÍ INFEKCI

ŠÍŘENÍ INFEKCE
V POPULACI

Imunitní aspekty mykobakteriální infekce

Vstup Mykobakterií do fagocytujících buněk:

TLR receptory, CR1 receptor, Fc receptory, CD 14

Vstup do nefagocytujících buněk:

indukovaná makropinocytóza – adherence a ovlivnění aktinových mikrofilament

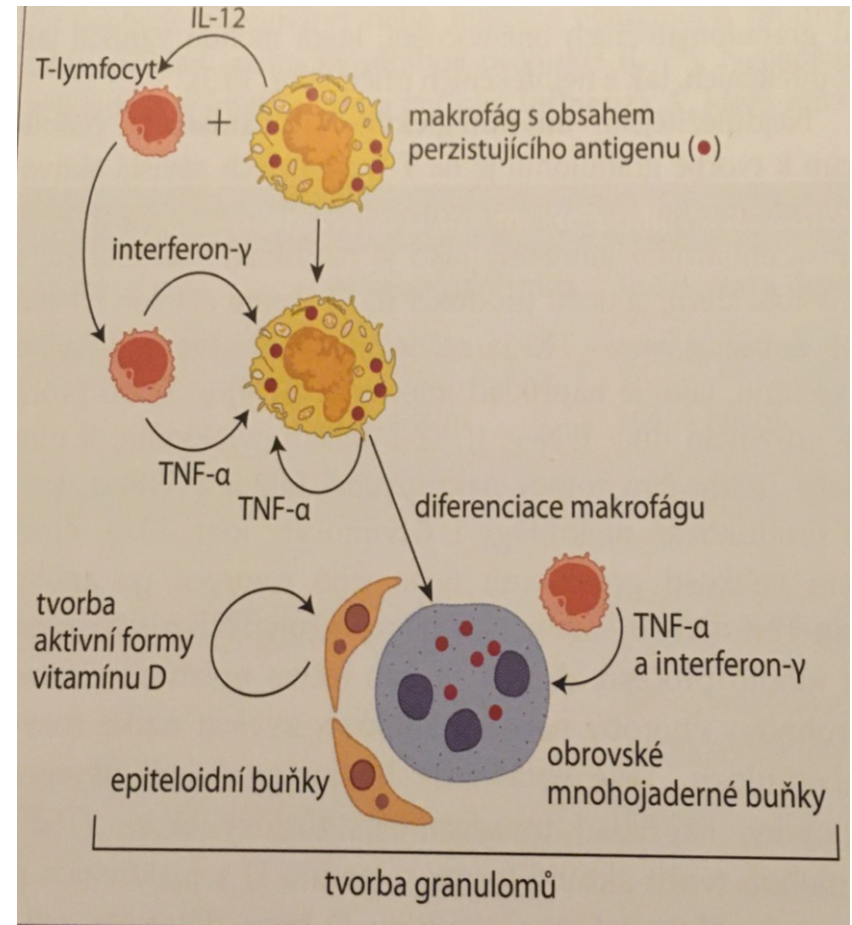
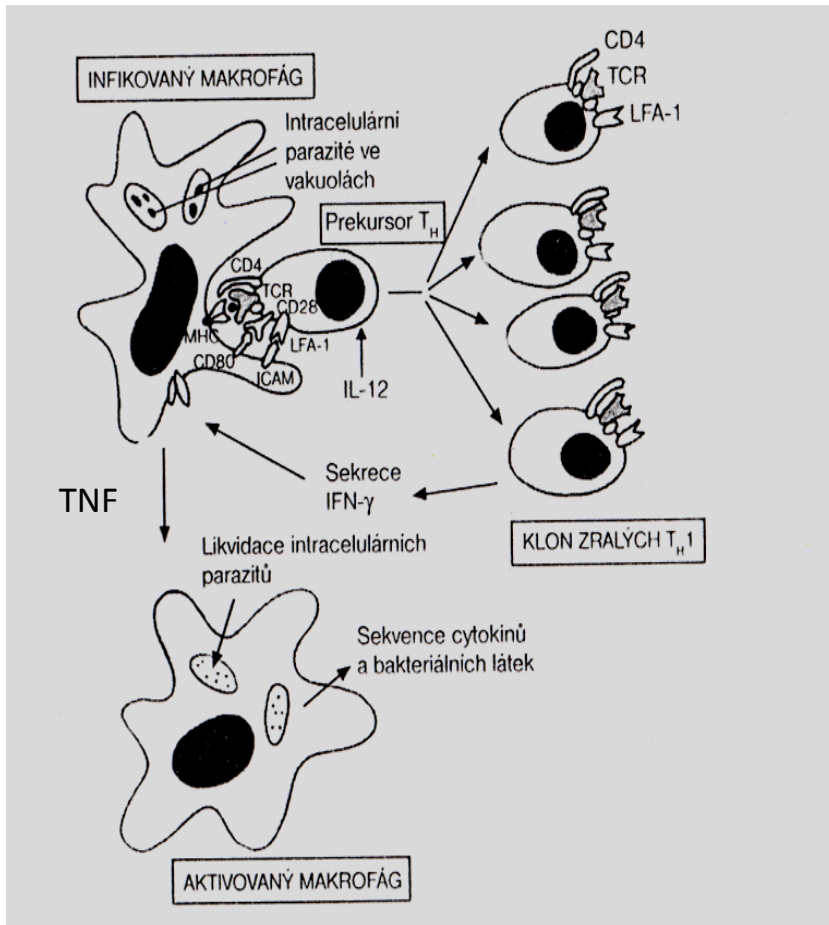
Schopnost ovlivnit vývoj fagosomu/fagolysosomu tak, že v něm dokáže přežít i se množit

Pro eliminaci nutné:

- aktivace Mo/Mf
- Th1 reaktivita IS
- cytokiny: TNF α a IFN γ , IL- 12, IL- 23
- Interakce mezi APC a lymfocyty, aktivace Mf a tvorba granulomů

Imunitní reakce typu Th1

zánětlivá reakce – důležitá pro likvidaci intracelulárních bakterií



Pozn.: riziko reaktivace infekce při anti-TNF terapii

Příčiny rozdílné genetické vnímavosti jedinců k *Mycobacterium tuberculosis*:

polymorfismus v genech pro cytokiny (TNF) a v genech, které regulují Th1 x Th2

polymorfismus genu pro protein NRAMP na monocytech a Mf

(natural resistance-associated macrophage protein) – vliv na funkci fagosomu, odstraňuje z něj Fe, které je nutné pro bakterie jako kofaktor bakteriální katalázy.

Možnosti úniku mykobaktrií před IS:

- Inhibice aktivace Mf díky lipoarabinomananu
- Inhibice tvorby fagolysozomu
- Invaze do cytoplasmy Mf – únik před enzymy
- Zvýšit pH ve fagosomu (nízké pH je nutné pro fúzi s lysozomem) – snižují konc. Ca^{2+} iontů, potom není dosaženo nízkého pH ve fagosomu.

Problematika vakcinace proti TBC

Původce: *Mycobacterium tuberculosis* identifikoval Robert Koch 1882

Rozdíl problematiky vyspělý x rozvojový svět

Vakcinace: poprvé v r. 1921, Calmette a Guerin, BCG vakcína (*Bacillus Calmette Guerin*)

Výsledky neuspokojivé. V ČR zrušeno očkování v r. 2008, 2010

Kožní Mantoux test:

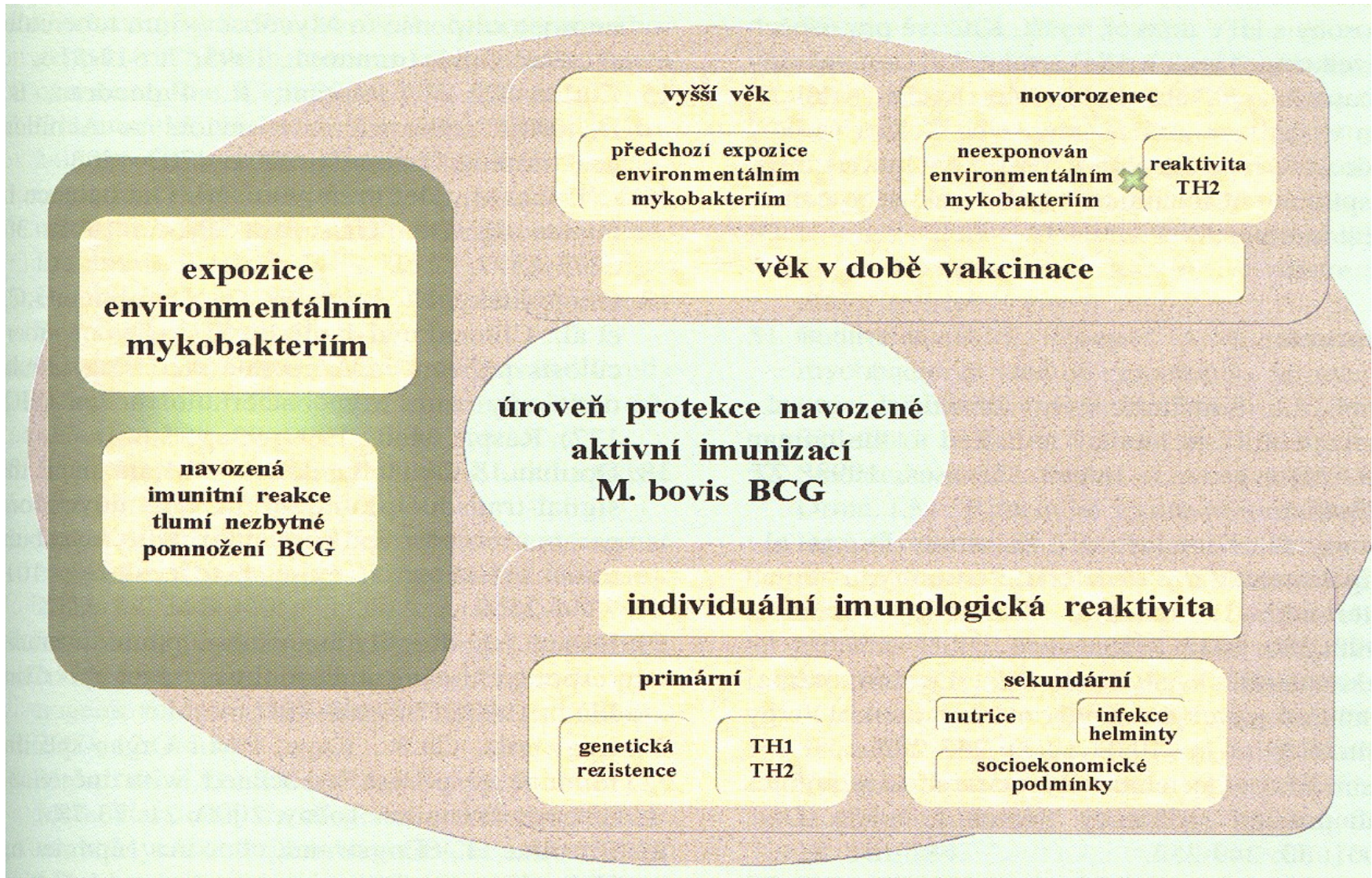
tuberkulin – purifikovaný proteinový derivát, intradermálně, po 48 hod se hodnotí



Diagnostika latentní infekce: využití tvorby IFN γ pacientovými lymfocyty po stimulaci sekrečním proteinem mykobakterií ESAT-6 (early secretory antigenic target) je lepší než stanovení pomocí tuberkulinového testu

Léky: chemoterapeutika – antituberkulotika, izoniazid (derivát kyseliny izonikotinové)

Problematika vakcinace proti TBC



Interakce vybraných virových patogenů s IS

HIV (human immunodeficiency virus), AIDS (acquired immunodeficiency syndrom)

Poprvé 80. léta 20. stol., celosvětově desítky mil nakažených (r. 2011 – 34 mil lidí)
V ČR se sleduje od r. 1985, ročně cca 200 případů, kumulativně do 2022: 4 323

Typy HIV 1 a HIV 2 (liší se geografickým výskytem, patogenitou, klin. obrazem aj.)

Retrovirus, 9 genů, vstup do **Th lymfocytů** přes:

- receptor CD4 a receptory pro chemokiny (CCR5, CXCR4)

Infikuje: CD4 lymfocyty, Mf, gliové buňky CNS, B lymfocyty

Přes receptor nebo fúzí virového obalu a buněčné membrány

Izolace prokázána z: **cervikální hlen, sperma, krev** (lymfocyty, plasma), m m mok, **mateřské mléko**, slzy, sliny, moč.

Přenos: pohlavní styk, krev a deriváty a pomůcky, vertikální přenos při porodu (méně než 20% Ab!), kojení.

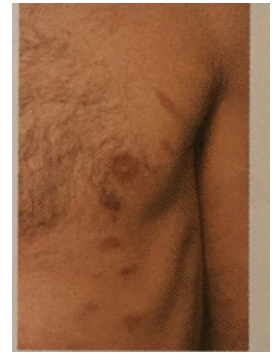
Fáze onemocnění

Akutní (několik týdnů): syndromy podobné chřipce, změny virémie a CD4 lymfocytů, vznik Ab a specifické klonny T lymfocytů. Tc důležité.

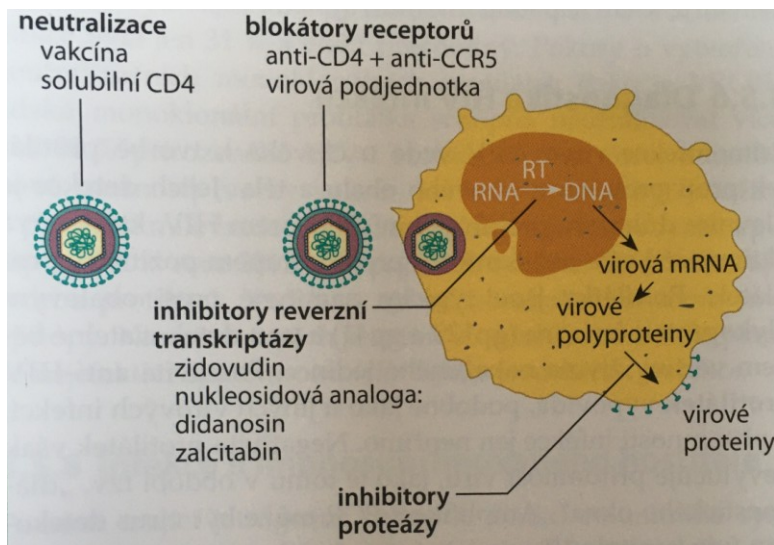
Asymptomatická (cca 7 let): rovnováha mezi replikací, úbytkem CD4 lymfocytů a funkcí IS
Vlastnosti viru i hostitele mají vliv (koreceptory, HLA, Tc x protilátky). Progres infekce.

Symptomatická: selhání IS, infekce, nádorové bujení (Kaposiho sarkom, nehodghinovské lymfomy), autoimunity i alergie

Konečná : CD4 na nule, oportunní infekce, plísně, atypické mykobakterie



Důležité Tc virově specifické, protilátky moc ne.



Principy působení léčiv:

- Inhibice reverzní transkriptázy a virové proteázy
- Blokace receptorů pro vstup a fúzní inhibitory
- Imunomodulace IL-2, IL-7

Vakcinace? (nestabilita obalu viru, jeho mutace

MoAb proti určitým epitopům viru

Epstein - Barrové virus (infekční mononukleóza)

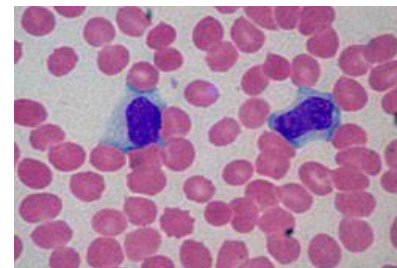
vstup do B lymfocytů přes CD 21
v latentní formě přetrvává po celý život
při supresi IS se aktivuje, onkogenní potenciál

Má geny pro molekuly ovlivňující imunitní systém:

analog molekuly CD 40, proteiny blokující apoptózu, analog IL-10.

Snižuje také expresi HLA I

Tvoří se Ab proti EB viru a samotný virus působí jako **polyklonální aktivátor B lymfocytů – ovlivnění IS.**



Virus spalniček

Vstup přes CD 46, dočasné lymfopenie

Chřipkový virus

apoptóza lymfocytů a následná bakteriální infekce