

Anti-infekční imunita

Marcela Vlková

Vývoj imunitního systému

- Ovlivněn neustálou interakcí s mikroorganismy
- Utváření individuální imunologické reaktivity; přirozená mikroflóra
- Patogeny = nejvýznamnější evoluční činitel
- Historie
 - Usedlý způsob života, zvětšování lidských komunit
 - zvýšení napadení infekčními činiteli
 - 2.polovina 19.stol. – imunizace, ATB

Současná situace

- ročně zemře
 - 4 mil. lidí na infekce dolních cest dýchacích
 - 2 mil. lidí na infekce zažívacího ústrojí
 - 2 mil. lidí na TBC
 - 400 tis. lidí na tetanus
 - 300 tis. lidí na pertusi
 -AIDS + pohlavně přenosné choroby

Problémy v současnosti

- Rezistence k ATB
- Globální transport lidí z rozvojových zemí
- Ve vyspělých zemích - snížená nebo změněná expozice přirozeným mikrobiálním podnětům...problémy při nastavování optimální imunologické reaktivity

Rozdělení mikroorganismů-podle schopnosti vyvolat onemocnění

- Komensální (saprofytické) –symbióza, přirozená mikroflóra
- Potenciální patogeny – u jedinců s oslabeným imunitním systémem
- Patogenní mikroorganismy
 - Imunitní odpověď – Ag nespecifická...specifická
 - Průnik do organismu – obrana:
 - Obecné obranné mechanismy
 - Slizniční imunita

Překonání těchto bariér je základní součástí patogenicity mikroorganismů

Člověk a přirozená mikroflóra

- Vnitřní a vnější povrchy těla
- Unikátní vzorec osídlení
 - Expozice vnějšímu mikrobiálnímu prostředí
 - Genetické faktory
- Nastavení během ontogenetického vývoje
 - Osidlování trávicího traktu
 - Během porodu enterobakterie
 - Kojení – Bifidobacterium
 - Pevná strava – definitivní kolonizace – 400 druhů bakterií

Vaginální mikroflóra

- Lactobacillus vaginalis – produkce kys. mléčné, snižuje pH prostředí
- Vaginální epitelie – tvorba glykogenu (kontrolována estrogenem)...glukóza + Lactobacillus...kys. mléčná
- **Přirozená mikroflóra je určována endokrinním systémem**

Prospěšné působení přirozené mikroflóry

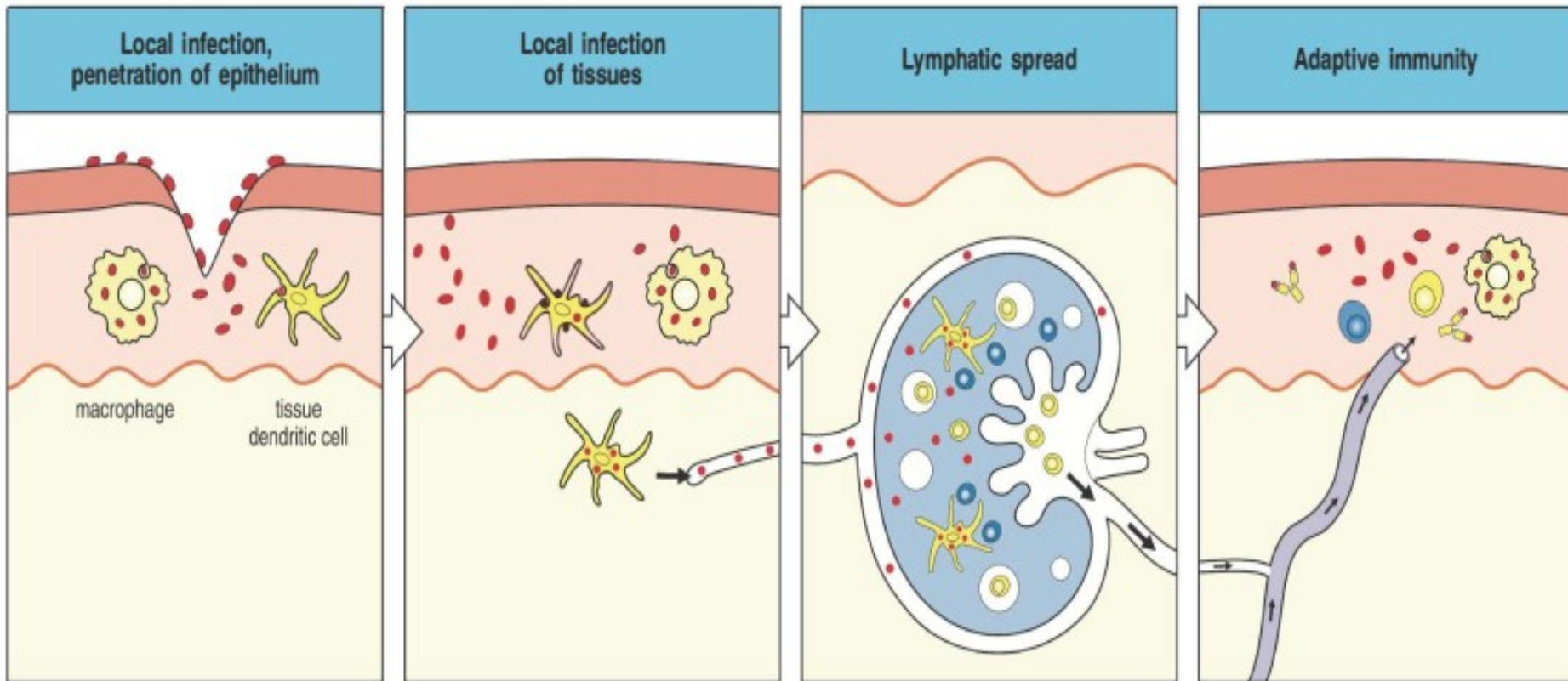
- Trávení potravy
- Vitaminy
- Odstraňování toxických produktů trávení
- Soutěž o „životní prostor“ s patogeny
 - Povrchové receptory
 - Nutriční zdroje
 - bakterioiciny

Negativní ovlivňování fyziologické mikroflóry

- ATB
- Hygienické návyky
- Urbanizace
- Očkování
- Skladba potravy

Přirozená mikroflóra je kontrolována mechanismy slizniční imunity

Časová posloupnost imunitní odpovědi



Protection against infection

Wound healing induced
Antimicrobial proteins and peptides, phagocytes, and complement destroy invading microorganisms

Complement activation
Dendritic cells migrate to lymph nodes
Phagocyte action
NK cells activated
Cytokines and chemokines produced

Pathogens trapped and phagocytosed in lymphoid tissue
Adaptive immunity initiated by migrating dendritic cells

Infection cleared by specific antibody, T-cell-dependent macrophage activation and cytotoxic T cells

Infekční onemocnění

- Výsledek dlouhodobé i krátkodobé interakce patogenního organismu s hostitelem
- Patogenita: výsledek dlouhodobého vývoje-
přizpůsobit se prostředí a připravit na boj s
hostitelem
- Virulence- výsledek krátkodobé interakce
konkrétního kmene mikroorganismu a
hostitele

Interakce patogenního organismu s hostitelem

- Parazitické organismy tvoří zhruba dvě třetiny všech živočichů
 - jejich dlouhodobé přežití je závislé na nalezení vhodného hostitele
 - vzájemný vztah hostitel – mikroorganismus, vznikají různé druhy infekcí: inaparentní, benigní, těžké, lokalizované nebo difúzní, akutní, subakutní, chronické
- Pro parazita není vždy nejvýhodnější svého hostitele zničit, je více možností vývoje infekčního procesu
 - akutní lytický průběh infekce cytopatogenními viry
 - persistentní průběh infekce necytopatogenními viry

Variabilita patogena a hostitele

- Variabilita patogenních organismů je dána vysokou reprodukční schopností – krátký generační čas, vysoký počet potomstva
- Kompenzována u vyšších obratlovců variabilitou, které představují lymfocyty (TCR, BCR) a APC (MHC)
- Sekundární variabilita je dána mutací genů kódujících další složky imunitního systému, bariéry, nespecifickou imunitu ...
- Kombinací obou typů vzniká individuální variabilita hostitele v odolnosti k onemocnění

Schopnost organismu odolávat infekci

Odolnost

- Rezistence k dané infekci
- Bariéry a nespecifické imunitní mechanismy (odolnost)
- Specifická imunita

Vnímavost k infekci zvyšují

- Nedostatečná imunokompetence (i fyziologická)
- Porušené bariéry
- Přechodné imunosuprese infekčního i neinfekčního původu
- Primární a sekundární imunodeficience
- Alergické, autoimunitní a lymfoproliferativní choroby
- Imunologická tolerance k dané infekci (antigenu)

Mechanismy mikroorganismů využívané pro únik před imunitním systémem

integrace do genomu a přetrvávání v latentní formě

variabilita povrchových molekul

potlačení exprese MHC gp v napadené bb

integrace molekul vlastních hostiteli do mikrobiální stěny

antigenní mimikry - povrchové struktury mikroorganismu napodobují strukturu hostitelských buněk

...

Viry a imunitní systém

- Virová infekce indukuje komplexní imunitní odpověď, vznik imunitní paměti
- Maligní transformace, autoimunita

Interakce virů s imunitním systémem

- **Viry jsou obligátní intracelulární parazité, kteří ke své replikaci potřebují genetický a metabolický aparát buňky**
- **Patogeneze se liší podle jejich struktury (DNA, RNA, obal aj.) a faktorů virulence**
- **Virulence** je individuální vlastnost patogenu (např. bakterie či viru), která vyjadřuje stupeň patogenity určitého mikrobiálního kmene ve srovnání s ostatními kmeny daného druhu. Také se dá říci, že jednotlivé kmeny jsou různě virulentní.
- Virulence se určuje například podle schopnosti mikroba vyvolat onemocnění či v rámci něho usmrtit hostitele. Kmeny, které mají tak nízkou virulenci, které téměř nezpůsobují onemocnění, ačkoliv daný druh patogenní je, se nazývají **avirulentní** (a daná vlastnost **avirulence**).

Interakce virů s imunitním systémem

- **Podle průběhu lze odlišit tři různé typy virové infekce**
 - lytický průběh u cytopatogenních virů
 - persistentní infekce u necytopatogenních virů
 - transformace napadených buněk u onkogenních virů
- **Reakce virů s imunitním systémem**
 - navázání na povrchové receptory
 - pomnožování v buňkách imunitního systému
 - narušení cesty prezentace antigenu
 - inhibice regulačních a efektorových mechanismů –
imunoprese
 - navození imunopatologického stavu

Buněčné terče patogenních virů

- Buňky:
 - Epitelové
 - Endotelové
 - Imunitního systému (T-, B-lymfocyty, makrofágy a další)
 - Nervové
 - Jaterní
 -

Vstup virových částic do nitra buňky

Pomocí membránových receptorů:

CD4 - HIV, herpesvirus7

CD21 - EBV virus

CD46 – virus spalniček, herpes virus6

CD71 – Virus hepatitidy B

CD150 – Virus spalniček

...

Rozmnožování virů

- Po vstupu do cytoplazmy je virus zbaven obalů.
- Replikace nukleových kyselin viru – jiná u DNA a jiná u RNA virů, provázená značným množstvím chyb, které nejsou opravovány – důsledek – defektní viriony, ale především značná genetická variabilita viru.
- Translace vzorových proteinů na ribozomech hostitelské buňky.
- Virové proteiny po translační modifikaci – vytvoření kapsidy obsahující virovou nukleovou kyselinu.
- Uvolňování virionů – cytolýzou buňky nebo postupně – perzistence viru.

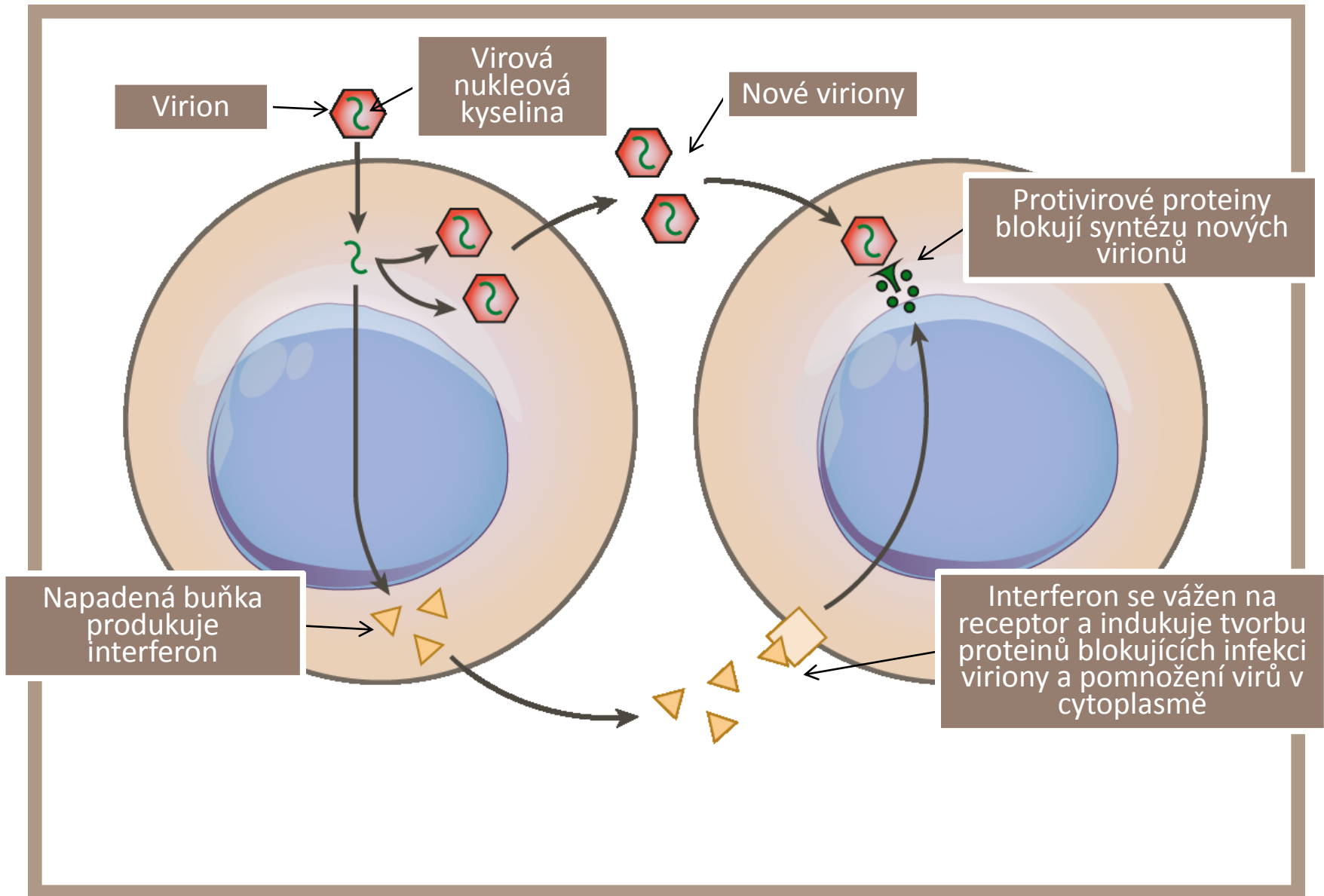
Interferonový systém

- Nejvýraznější protivirový potenciál
- Likvidace většiny virových infekcí

Interferony α a β

- V infikovaných bb. je indukována produkce IFN α a IFN β - vazba na receptory v neinfikovaných bb.
- Důsledek
 1. vytvoření RNAázy L – rozklad virových RNA
 2. Syntéza protein kináza R (PKR) – fosforylace elongačního faktoru II = zábrana translace virové mRNA
- Zabránění replikaci viru a navozují tzv. antivirový stav

Mechanismus účinku interferonu (IFN)



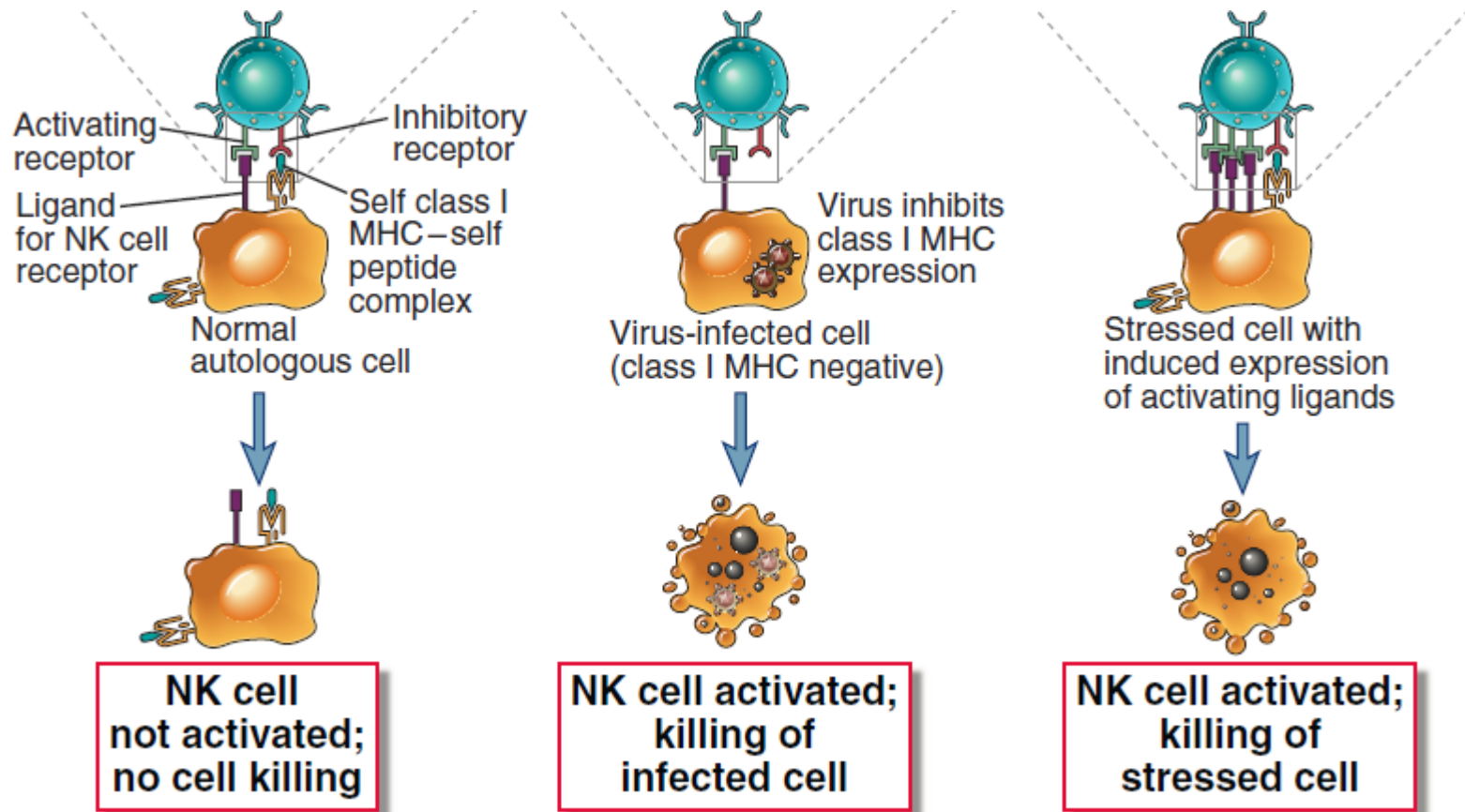
Interferon γ

- Produkován T-lymfocyty po Ag stimulaci a NK - buňkami
- Stimuluje přeměnu makrofágů v aktivované
- Zesiluje funkce Th1
- Zvyšuje expresi HLA II. Třídy
- Zvyšuje působení cytotoxických buněk

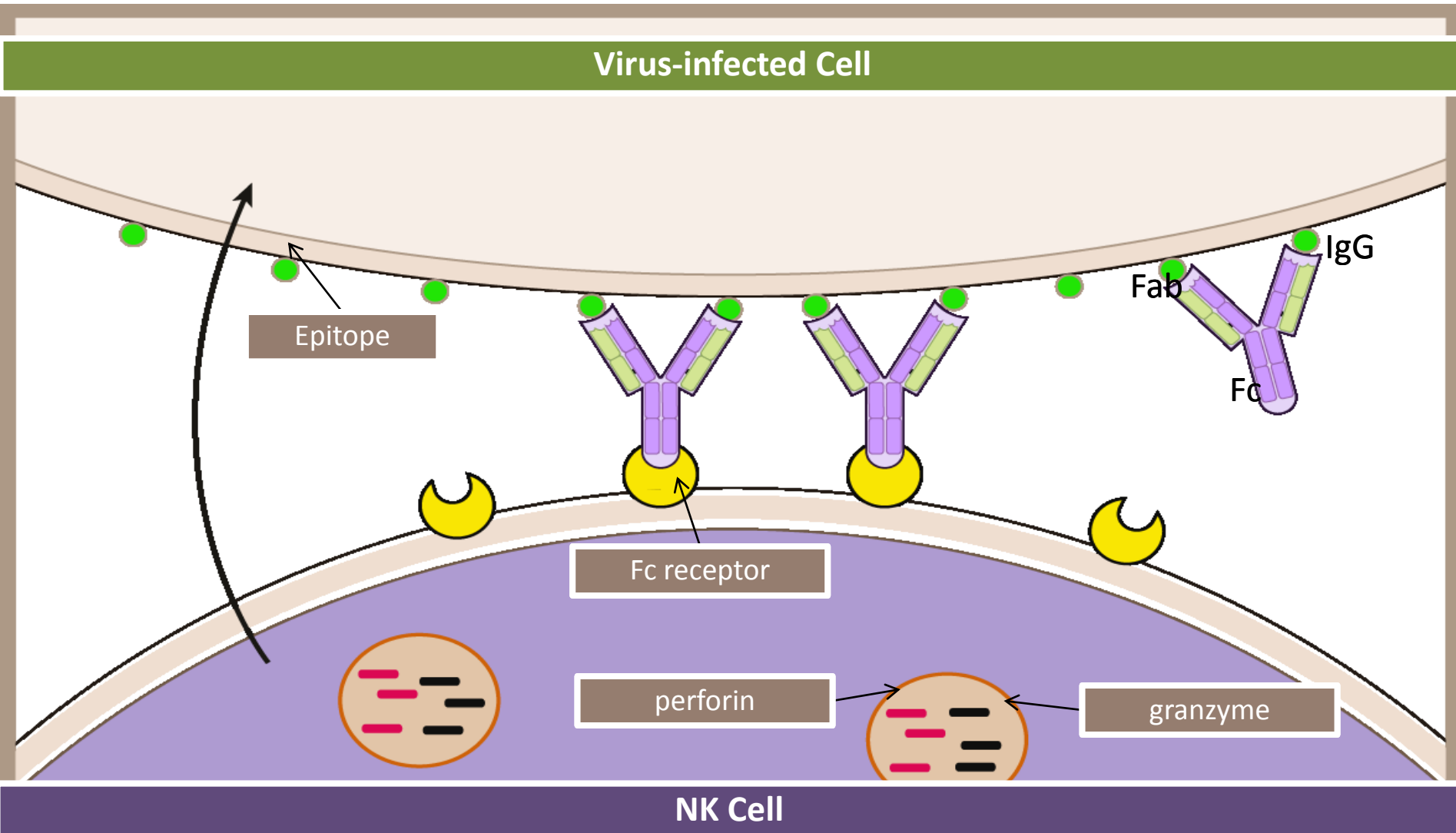
NK- buňky

- Nejsou schopny specifického rozpoznání viru
- Identifikace virové buňky pomocí receptorů KAR (Killers activation receptors) poznávají heterogenní skupinu ligandů, které se objeví na buňkách v důsledku stresu, maligní konverse, virové infekce
- KIR (Killers inhibitory receptors) se váží na molekuly MHC I, které jsou přítomny na většině zdravých buněk
- Fc receptor na NK buňce – po vazbě Ig spolu s navázaným virovým Ag – stimulace NK buněk

Reakce NK buněk



Celulární cytotoxicita závislá na protilátkách Antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC)



Důsledek působení NK buněk

- Perforin – vmezeření se do cytoplazmatické membrány terčové buňky – vytvoření otvorů v terčové buňce – lýza buňky
- Granzym – rozklad nitrobuněčných cílů, dále pak štěpení latentních kaspáz vznik molekuly s proteolytickou aktivitou – zahájení procesu apoptózy
- NK buňka dále tvoří TNF α – po vazbě na specifický receptor – aktivace nitrobuněčných kaspáz
- Fazba Fas na terčové buňce a FasL na NK buňce – spuštění apoptózy
- Vznik apoptotických tělísek – odstranění makrofágy

Th- lymfocyty

- Infekce- makrofágů – prezentace virových Ag na MHC vede ke:
- Stimulace Th1 lymfocytů (IFN γ)
- Stimulace Th2 lymfocytů – tvorba protilátek:
 - IgA - slizniční imunita – blok adheze virů na epitel sliznic
 - IgG, IgM – v oběhu – neutralizace virů, aktivace komplementu, je schopen lyzovat některé viry
 - IgA a IgG vzniklé při virové infekci mají preventivní efekt při sekundární infekci

Cytotoxické T- lymfocyty

- Rozoznávají specifické anti-virové peptidy na MHC I. třídy
- Regulace pomocí cytokinů Th1 stimuluje Tc lymfocyty
- Zničení infikovaných buněk
- Pomocí cytokinů necytotoxicky inhibují replikaci virů

Mechanismy úniku virů před obrannými reakcemi organismu

- Únik specifické imunitě
- Integrace do genomu buňky a přetrvání v latentním stavu (herpetické viry, retroviry)
- Variabilita povrchových molekul – vedoucí k nové aktivaci T- a B-lymfocytů
- Tvorba virových homologů Fc receptorů (HSV-1,2)
- Inhibice aktivace komplementu (VV, HSV1,2, HHV8) a sestavení MAC (HIV-1)
- Virové superantigeny – vazba na T lymfocyty prostřednictvím β -řetězce – aktivace velké části lymfocytu – masivní reakce IS, může vést až k útlumu IS

Mechanismy úniku virů před obrannými reakcemi organismu

- Narušení cytokinové signální sítě:
 - Tvorba analogů protizánětlivých cytokinů (IL-10)
 - Tvorba analogů receptorů pro cytokiny (TNF α R, IFN-R, CCR)
 - Tvorba analogů cytokinů
- Aktivace T-lymfocytů:
 - Blokování prezentace Ag
 - Deregulace interferonových systémů
- Cytotoxické T-lymfocyty
 - Snižování exprese HLA I. třídy (HSV, VZV-Varicella Zoster Virus)
- NK – buňky
 - Zvyšování exprese HLA – E (CMV)

Integrace virů do hostitelského genomu

- Vede k perzistenci...reaktivace...nové onemocnění
 - Varicella....pásový opar
 - EBV.....krevní malignity
 - Papiloma virus....kožní nádory, karcinom děložního čípku
- Virovými infekcemi jsou ohroženi jedinci s imunodeficity T lymfocytů a s kombinovanými poruchami imunity
- Zvýšená náchylnost k herpetickým infekcím u jedinců s dysfunkcí NK bb.

Ochrana proti bakteriím

- Extracelulární bakterie
- Intracelulární bakterie
- Mykobakterérie

Extracelulární invazivní bakterie

- Rozmnožující se mimo buňky – v cirkulaci, v dýchacích cestách, v gastrointestinálním traktu
- Gram pozitivní i negativní koky: *Staphylococcy*, *Streptococcy*, *Nisseira*, *Haemophilus*
- Střevní bakterie: *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter*
- Indukují zánět – destrukce tkání v místě infekce
- Vznik hnisavých - pyogenních infekcí

Extracelulární neinvazivní bakterie

- Zůstávají na povrchu (sliznic), které kolonizují
- Působí často svými toxiny

Bakteriální toxiny

- Produkce toxinů – **endotoxiny**: komponenty buněčných stěn
- Endotoxin gram-negativních bakterií **LPS** – lipopolysacharid – silný aktivátor makrofágů
- **Enterotoxiny** aktivně sekretované bakteriemi
- Enterotoxiny některé z nich jsou pro buňky cytotoxické, některé interferují s normálními buněčnými funkcemi...

Staphylococcus aureus

- G+, čeled' *Staphylococcaceae*
- Obligátní patogen zodpovědný za řadu toxických nebo hnisavých infekcí různých tkání – klouby, kosti, endokard, kůže, plíce
- 50 faktorů virulence a velká rezistence k ATB

Faktory virulence

- **Virulence** je individuální vlastnost patogenu (např. bakterie či viru), která vyjadřuje stupeň patogenity určitého mikrobiálního kmene ve srovnání s ostatními kmeny daného druhu. Také se dá říci, že jednotlivé kmeny jsou různě virulentní.
- Virulence se určuje například podle schopnosti mikroba vyvolat onemocnění či v rámci něho usmrtit hostitele. Kmeny, které mají tak nízkou virulenci, které téměř nezpůsobují onemocnění, ačkoliv daný druh patogenní je, se nazývají **avirulentní** (a daná vlastnost **avirulence**)

Faktory virulence

- Polysacharidová kapsula a buněčná stěna – tvorba biofilmů, rezistence k fagocytóze, adherence ke kolagenu, fibronektinu, fibrinogenu. Stěna obsahuje kys.lipoteichovou a peptidoglycan, které reagují s TLR2
- Protein A – adherence k von Willebrantovu faktoru, interference s molekulou Ig
- Exotoxiny schopné lyzovat buňky, např. hemolyziny nebo toxiny tvořící póry
- Exotoxiny jako superantigeny:
 - TSST – toxin syndromu toxického šoku
 - stafylokokové enterotoxiny
 - obojí stimulují T-lymfocyty k produkci Th1 a prozánětlivých cytokinů

Extracelulární bakterie

- Obsahují ve svých stěnách peptidoglykany – aktivace komplementu alternativní cestou
- Gram- negativní bakterie – LPS - aktivace komplementu alternativní cestou
- Bakterie s obsahem manózy v buň. stěně -aktivace komplementu lektinovou cestou
- Vede k označení bakterií pro fagocyty – zvýšení fagocytárních schopností
- Jde i přes TLR-receptory
- Fagocyty produkují cytokiny IL-1, 6 a TNF – zvýšení teploty produkce proteinů akutní fáze
- Malá citlivost k působení membranolytického komplexu

Adaptivní odpověď proti extracelulárním bakteriím

- Bakterie s polysacharidovým pouzdrém....T-independentní tvorba Ab
- Bakterie produkující toxiny.....neutralizační Ab, opsonizace, fagocytóza

Infekcemi extracelulárními bakteriemi jsou ohroženi lidé s poruchami funkce fagocytů, C, tvorby Ab

Th17 reakce

- Th17 diferenciace – snadněji než Th1 nebo Th2
- Th17 bb. opouštějí lym. Uzlinu a putují do místa infekce
- Receptor pro IL-17 – epitelové bb. , fibroblasty, keratinocyty – pod vliv IL17 – produkují IL-6, CXCL8, CXCL12, G-CSF, GM-CSF
- Chemokiny vedou neutrofilů do místa zánětu, stimulují produkci makrofágů, podpora přeměny stávajících monocytů v makrofágy

Th17 a extracelulární bakterie

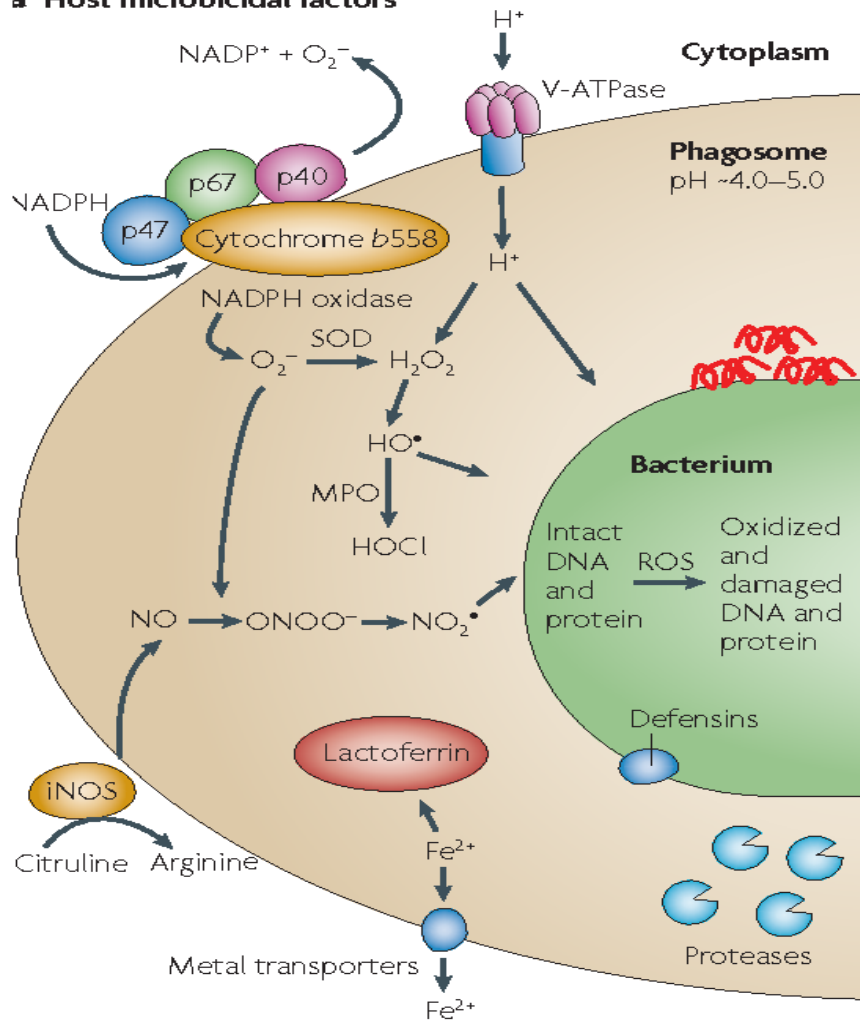
- Th17 buňky kromě IL-17 produkují také IL-22
- Ten v kooperaci s IL-17 zvyšuje produkci anti-mikrobiálních peptidů – beta defensinů keratinocyty– zvyšování zánětlivé reakce
- IL-17 mohou produkovat také CD8+ T-lymfocyty

Mechanismy úniku extracelulárních bakterií před obrannými reakcemi organismu

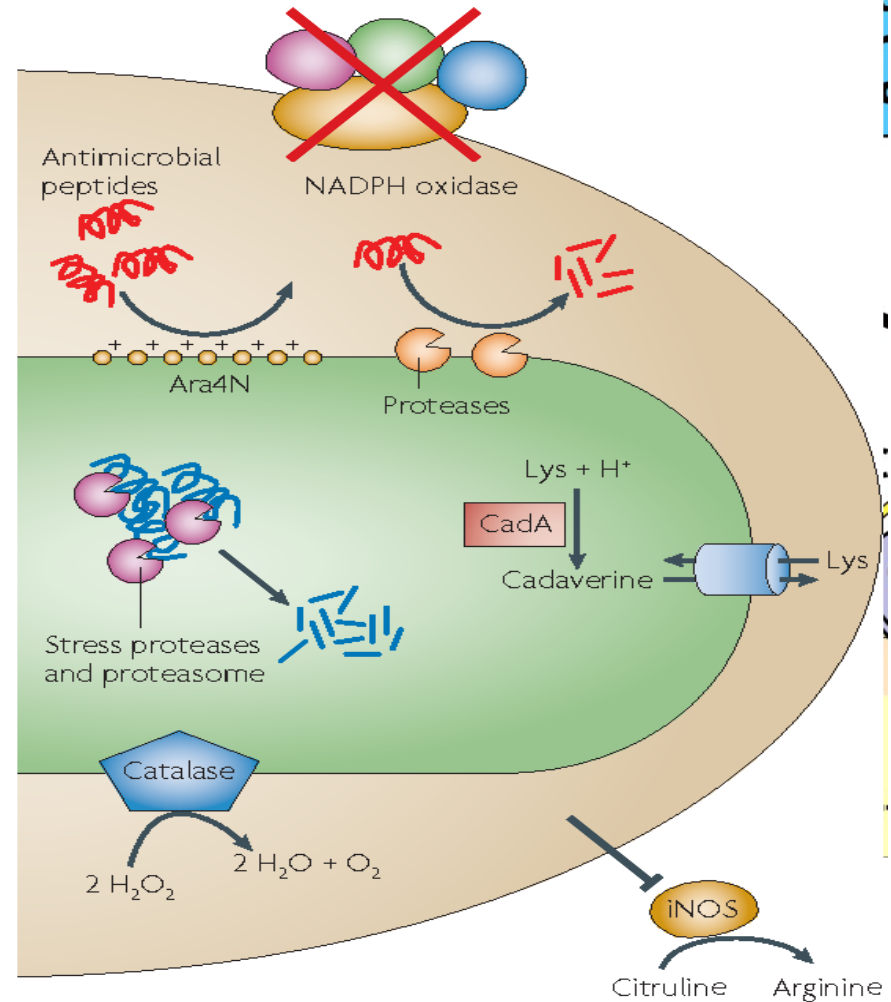
- Variabilita antigenů – *Nisseria*, *E. coli*, *Salmonela*
- Inhibice aktivace komplementu
- Rezistence k fagocytóze – *Pneumococcus*
- Vymývání reaktivních metabolitů kyslíku – kataláza – pozitivní stafylokoky
- Antigenní mimikry-M protein *Staphylococcus pyogenes* je antigenně podobný srdečnímu svalu - vznik autoimunity
- Účinky superantigenů- stafylokokové superantigeny vyvolávají polyklonální aktivaci T lymfocytů, nadprodukci IL-2 - klinické příznaky střevních otrav

Způsoby obrany mikrobů proti fagocytóze

a Host microbicidal factors



b Microbial defensive mechanisms



Mechanismy úniku extracelulárních bakterií před obrannými reakcemi organismu

Bacterial strategy	Mechanism	Result	Examples
Extracellular bacteria			
Shielding or inhibition of MAMPs	Capsular polysaccharide	Block detection of lipopolysaccharide (LPS)	<i>S. pneumoniae</i>
	Hypoacylation of lipid A	Antagonism of TLR-4	<i>P. gingivalis</i>
	Coating of bacterium by self proteins (e.g., fibrin)	Block detection of peptidoglycan	<i>S. aureus</i>
Antigenic variation	Modulation of expressed pili, fimbriae	Antibodies that block bacterial attachment become ineffective	<i>N. gonorrhoeae</i> , <i>E. coli</i>
Inhibition of opsonization	Secretion of complement-degrading factors	Cleavage of complement components	<i>N. meningitidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
	Capsular polysaccharide	Block fixation of complement	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>K. pneumoniae</i>
	Expression of Fc-binding surface molecules (e.g., Protein A)	Prevents binding of antibody to Fc receptors of phagocytes	<i>S. aureus</i>
Inhibition/scavenging of reactive oxygen species (ROS)	Secretion of catalase and superoxide dismutase	Neutralize ROS produced by NADPH and myeloperoxidase (MPO)	<i>S. aureus</i> , <i>B. abortus</i>
Resistance to antimicrobial peptides (AMPs)	Secretion of AMP-degrading peptidases	Cleavage of AMPs	<i>E. coli</i>
	Modulation of cell membrane phospholipids	Prevents binding, functional insertion of AMPs in cell membrane	<i>S. aureus</i>

Obrana proti bakteriím-intracelulárním, plísním

- Intracelulární parazitizmus je umožněn schopností uniknout nitrobuněčnému zabíjení ve fagocytech
- Mykobakterie, Yersinia, Listeria, Brucella, Candida albicans, Aspergillus, Pneumocystis...
- Obranné mechanismy hostitele: spolupráce makrofág + Th1

Obranné mechanismy proti intracelulárním baktériím

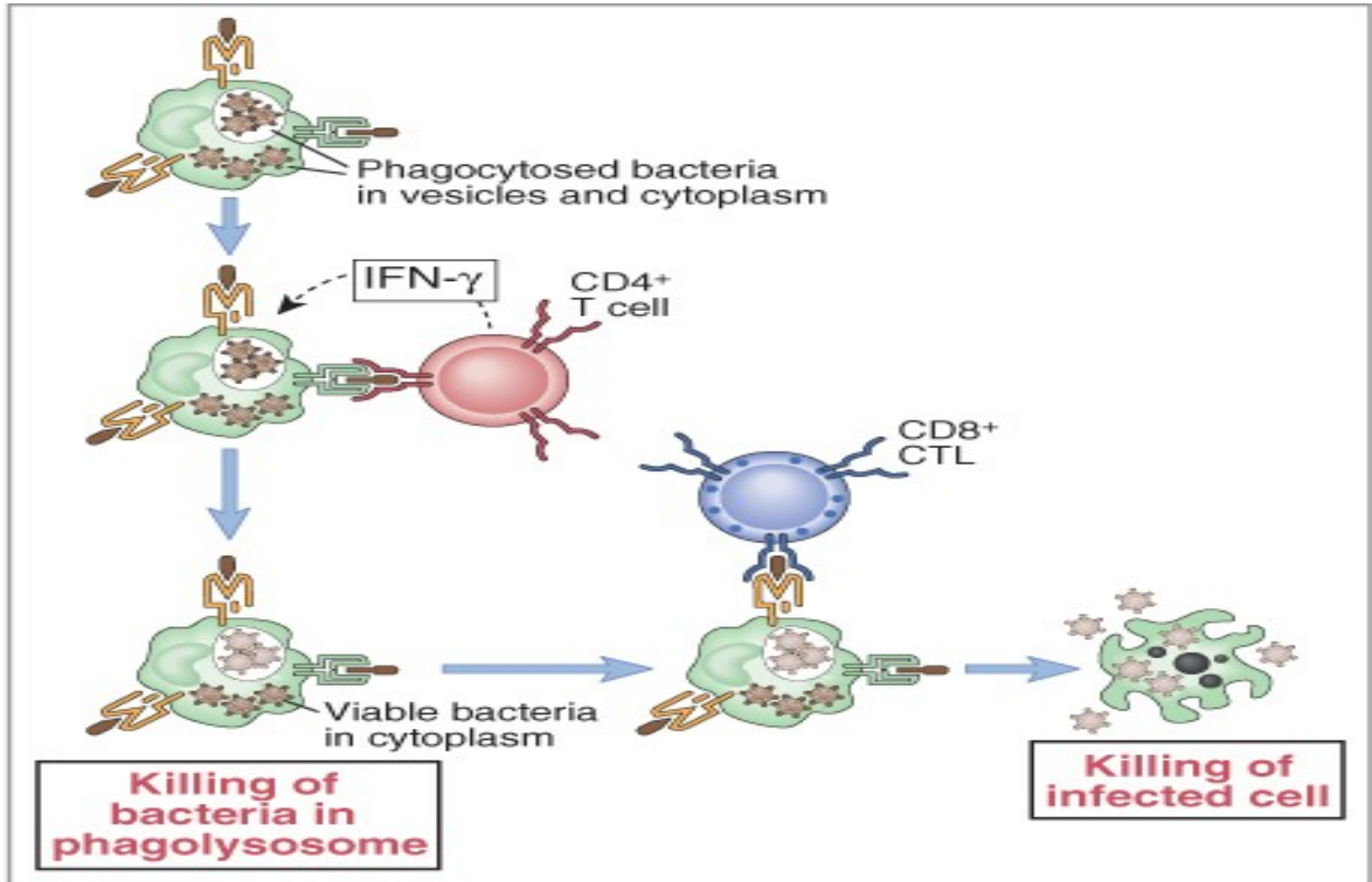
- **Nespecifické**
- Fagocytóza
- T- lymfocyty $\gamma\delta$
- Žírné buňky, $\text{TNF}\alpha$, histamin
- **Specifická imunita**
- Buněčný typ (Th1)
- Interferonem aktivované makrofágy
- Oddálený typ přecitlivělosti

Ochrana proti intracelulárním bakteriím

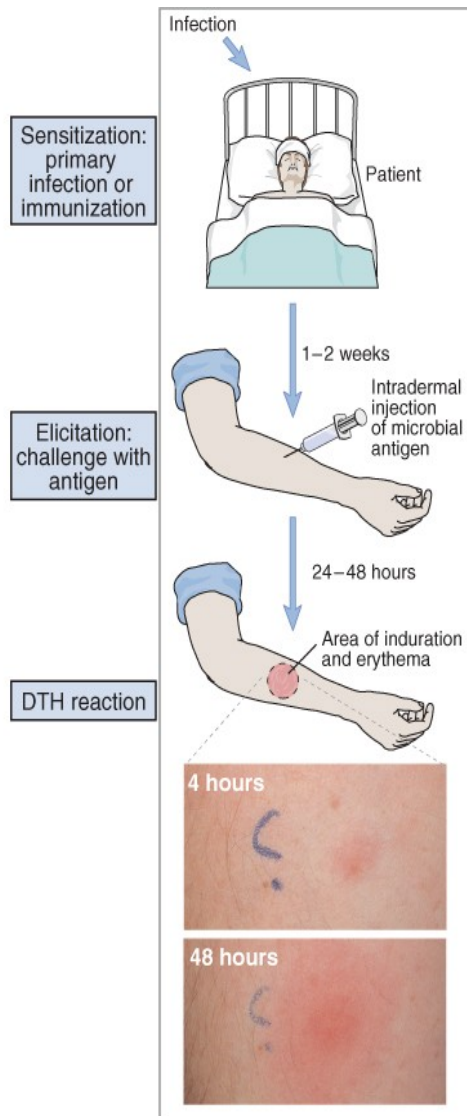
- Intracelulární mikroorg. + makrofág...IL-12 – aktivace NK- buněk – produkce INF- γ
- IL-12 + T-prekursor...Th1
- Th1 produkce TNF, INF- γ ...aktivace makrofágů k tvorbě NO
- INF- γ – aktivace plazmat. buněk k tvorbě IgG2
- Komplex IgG2+Ag...vazba na FcR makrofágů
- Tc – rozpoznání Ag + HLA I.tř.

Infekcemi intracelulárními mikroorganismy jsou ohroženi lidé s poruchami fagocytózy a T-lymfocytů

Kooperace CD4+ a CD8+ T-lymfocytů v ochraně proti intracelulárním bakteriím



Poškození organismu aktivací makrofágů



- Oddálený typ hypersensitivity (DTH)
- Perzistence intracel. bakterií ve fag. Buňkách vede k chronické Ag stimulaci a T-buněčné a makrofágové aktivaci – formace granulomu – vede k tkáňové nekróze a fibróze

Mykobakterie

- čeleď *Mycobacteriaceae*, G+, aerobní
- bakteriální stěna bez buněčné membrány stěna silnější než u ostatních bakterií
- stěna je hydrofobní, „vosková“, bohatá na mykolové kyseliny a peptidoglykan, které jsou svázané arabinogalaktanem přítomnost lipoarabinomananu
- dlouhá kultivace
- neprodukuje toxiny, faktorem virulence je
- schopnost přežít v makrofágu
- infekce přes sliznice nebo kůži, tvorba granulomů

Mechanismy úniku intracelulárních bakterií před obrannými reakcemi organismu

- Inhibice formace fagolysosomu – mykobakterium tuberculosis, Legionella
- Inaktivace reaktivních metabolitů kyslíku a dusíku – Mycobacterium Leprae
- Disrupce membrány fagosomu – únik do cytoplasmy – Listéria monocytogenes - listeriolysin

Mechanismy úniku intracelulárních bakterií před obrannými reakcemi organismu

- Inhibice fúze fagozóm+lysozóm
- Přežívání ve fagozómu
- Inhibice kyselého pH
- Produkce peptidů, které po vazbě na TCR inhibují T-lymfocyty

Mechanismy úniku intracelulárních bakterií před obrannými reakcemi organismu

Bacterial strategy	Mechanism	Result	Examples
Intracellular bacteria			
Antigenic variation	Modulation of expressed pili, fimbriae	Antibodies that block bacterial attachment become ineffective	<i>Salmonella</i> spp.
Inhibition of MAMP recognition/signaling	Production of peptidoglycan hydrolase	Block detection of peptidoglycan by NODs	<i>L. monocytogenes</i>
	Secretion of intracellular toxins	Block NF κ B and MAP kinase signaling pathways	<i>Y. pestis</i>
Resistance to anti-microbial peptides	Secretion of AMP-degrading peptidases	Cleavage of AMPS	<i>Y. pestis</i>
	Modulation of cell membrane phospholipids	Prevents binding, functional insertion of AMPs in cell membrane	<i>Salmonella</i> spp.
Inhibition of fusion of phagosome with lysosome	Release of bacterial cell wall components	Inhibits phagolysosomal fusion	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. leprae</i> , <i>L. pneumophila</i>
Survival within phagolysosome	Waxy, hydrophobic cell wall containing mycolic acids and other lipids	Resistance against lysosomal enzymes	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. leprae</i>
Escape from phagosome	Production of hemolysins (e.g., listeriolysin O)	Lysis of phagosome; escape into cytosol	<i>L. monocytogenes</i> , <i>Shigella</i> spp.

Komplikace ochrany proti extracelulárním bakteriím

- Septický šok – při průniku bakterií do krevního oběhu a jejich dalším množením
- Při masivním rozpadu bakterií se uvolňuje LPS – endotoxinový šok

Systemová zánětová odpověď organismu

- SIRS - systemic inflammatory response syndrome – může vést až k sepsi = celková reakce organismu na infekci.
- Ovlivněno rychlostí a průniku cytokinů do oběhu: TNF- α , IL-1, IL-6 a IFN- γ – vznik časně odpovědi: horečka, tachypnoe, tachykardie leukocytóza nebo leukopenie
- Pozdní odpověď - účinek TNF- α a IL-1 – dysfunkce endotelu:
 - Vznik mikrotrombů, hromadění granulocytů a trombocytů = porucha mikrocirkulace
 - Vazodilatace, DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace) a septický šok s únikem intravazálních tekutin mimo oběh

SIRS-Systemic Inflammatory Response Syndrom

- G- i G+, kvasinky, viry...
- **Imunitní odpověď – 2 fáze**
 - Nepřiměřená, autodestruktivní, sebezsilující
 - Deprese imunitní reakce
- **Počátek rozvoje SIRS**
 - Aktivace přirozené imunitní odpovědi- monocyty, makrofágy, vazba LPS+CD14 na mono, produkce pluripotentních prozánětlivých cytokinů (TNF α , IL-1, IL-12, IL-6)
 - TNF α : indukce IL-6, aktivace C (C3a, C5a)
 - IL-12 : stimulace Th1

Hladina TNF α a IL-1 koreluje se závažností SIRS

SIRS

- Snížená exprese receptoru pro C3 na ery
- Změna adhesivních molekul na endoteliích a leukocytech (E-, P-selektiny)...dezintegrace tkání
- Aktivace koagulační kaskády
- Přímé poškození buněk organismu působením TNF α a IL-1
- **Pozdější fáze SIRS – imunodeprese**
 - Snížená exprese HLA DR na mono
 - Endogenní kortikosteroidy
 - lymfopenie
 - Protizánětlivé cytokiny
 - Apoptóza buněk imunitního systému (TNF α)

SIRS

- K rozvoji SIRS dochází u nemocných, kteří jsou geneticky predisponováni ke zvýšené reaktivitě imunitního systému
- Otázka: působení ATB x kortikosteroidy
 - ATB: protiinfekční působení, uvolňování LPS do krevního oběhu
 - Kortikoidy: protizánětlivé, tlumí transkripci prozánětlivých cytokinů, indukce apoptózy buněk imunitního systému

Monitorování nastupujícího SIRS

- Monitorování nastupujícího SIRS:
 - Hladiny CRP, prokalcitoninu, TNF α , IL-8, exprese HLA-DR na monocytech
- Terapie:
 - Vyvazování LPS pomocí monoAb
 - Vyvazování TNF α pomocí monoAb
 - Tlumení TNF α (pentoxyfilin)
 - Inhibitory IL-1

Imunitní ochrana proti parazitům

- Infekce způsobené prvoky, červy a ectoparazity
- Parazité existují v různých formách - prezentace různých Ag v průběhu životního cyklu
- Parazitické infekce jsou chronické – malá nespecifická imunitní odpověď + schopnost uniknout specifické imunitní odpovědi

Obrana proti prvokům

- Podobné jako u bakterií
 - Extracelulární (Entamoeba histolytica, Giardia lamblia).....protilátky
 - Intracelulární (Leishmania, Toxoplasma, Plasmodium).....aktivované makrofágy + Th1

Intracelulární prvoci a imunitní systém

- **Charakteristika invaze**

napadají buňky - často makrofágy, ale i enterocyty, erytrocyty aj.
často složitý životní cyklus s několika hostiteli

- **Únikové a imunosupresivní mechanismy**

sekvestrace antigenu

inhibice fagocytózy (zábrana vzniku fagolysozomu)

imunosuprese (např. IL-10)

- **Obrana hostitele**

NK buňky, T- lymfocyty $\gamma\delta$

Th1 odpověď - aktivace makrofágů (IFN γ)

přímá cytotoxicita Tc lymfocytů

Extracelulární prvoci a imunitní systém

- **Charakteristika invaze**

žijí mimo buňky hostitelského organismu, často v krvi

- **Únikové a imunosupresivní mechanismy**

antigenní variabilita - HAT trypanosóm - exprimují pouze jeden Variant Surface Glykoprotein (VSG) - častá změna vede ke kolísání hladiny parazitémie, rezistence ke komplementu

nespecifická imunosuprese – makrofágy, polyklonální aktivace B-lymfocytů

- **Obrana hostitele**

protilátková TH2

protilátky (IgM) usnadňují fagocytózu (v Kupferových buňkách)
k likvidaci asi není nutný komplement

Helminti a imunitní systém

- **Charakteristika**
 - mnohobuněčné organismy
 - řada druhů s různou patogenezí
- **Únikové a imunosupresivní mechanismy**
 - antigenní variabilita
 - antigenní mimikry
 - imunosuprese
 - imunopatologické procesy
- **Obrana hostitele**
 - zánětlivá reakce (opouzdření)
 - hypersenzitivita I. typu - IgE, žírné buňky, eosinofily, histamin
 - hypersenzitivita IV. typu
 - buněčná cytotoxicita závislá na protilátkách (ADCC)

Vývoj imunitní reakce proti helmintům

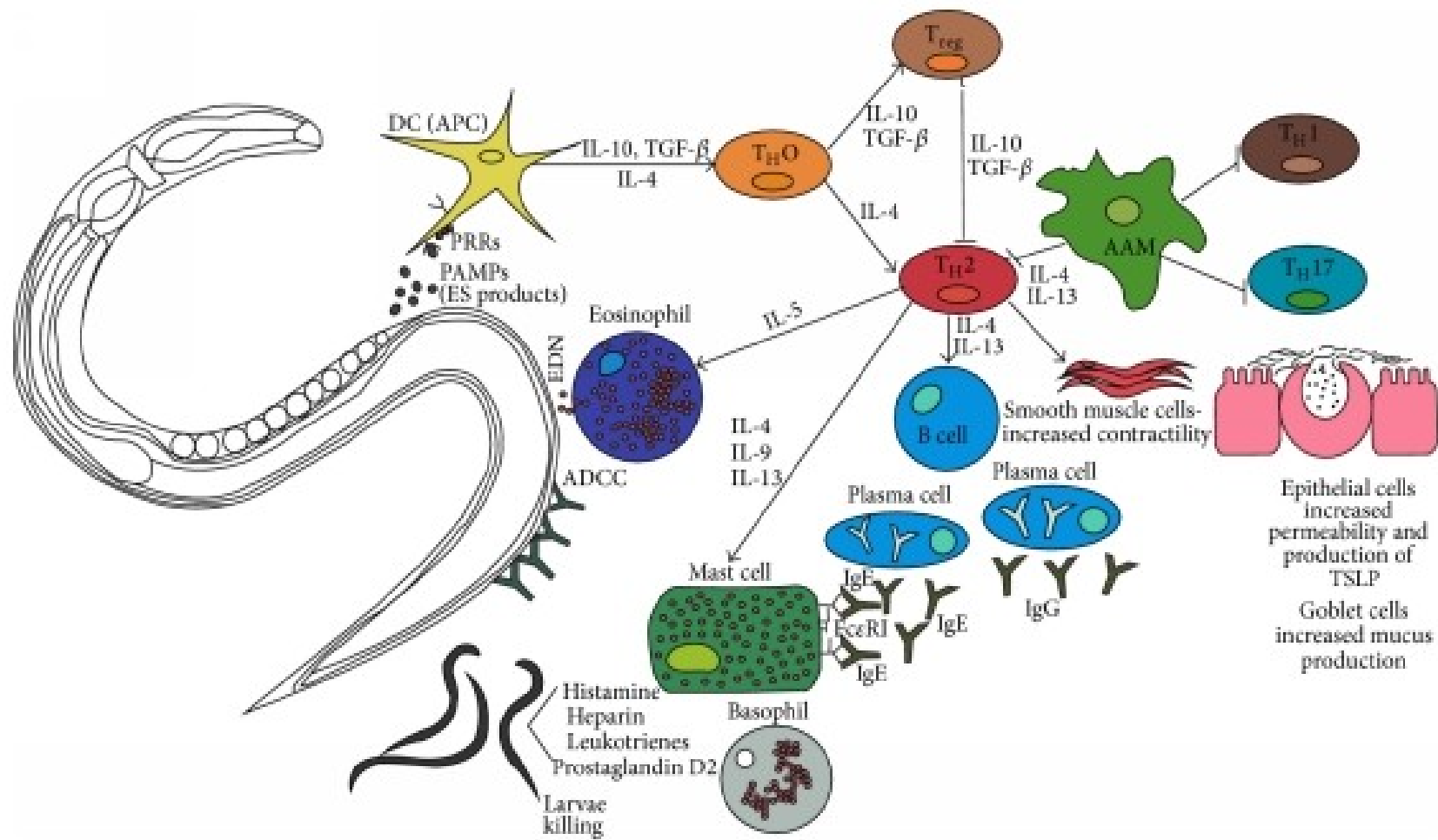
- kontakt žírných buněk, bazofilů, eosinofilů s parazitem
- produkce IL-4 (žírné b.) - diferenciaci TH2 lymfocytů
- stimulace a proliferace specifických klonů B lymfocytů
- pod vlivem IL-4 cytokinový přesmyk k produkci IgE
- IgE obsazují Fc receptory basofilů a vyvolávají hypersenzitivní reakci I.typu
- pod vlivem IL-5 se aktivují eosinofily k fagocytóze či ADCC
- později se zapojují i mechanismy Th1 lymfocytů a produkce protilátek jiných izotypových tříd

Mastocyty a obrana proti parazitům

- IgE se váží na FcεRI mastocytů a bazofilů ("antigenně specifické receptory")
- Navázání multivalentního antigenu (mnohobuněčného parazita) pomocí IgE na vysokoafinní Fc receptor pro IgE (FcεRI)
- Agregace několika molekul FcεRI

Mastocyty a obrana proti parazitům

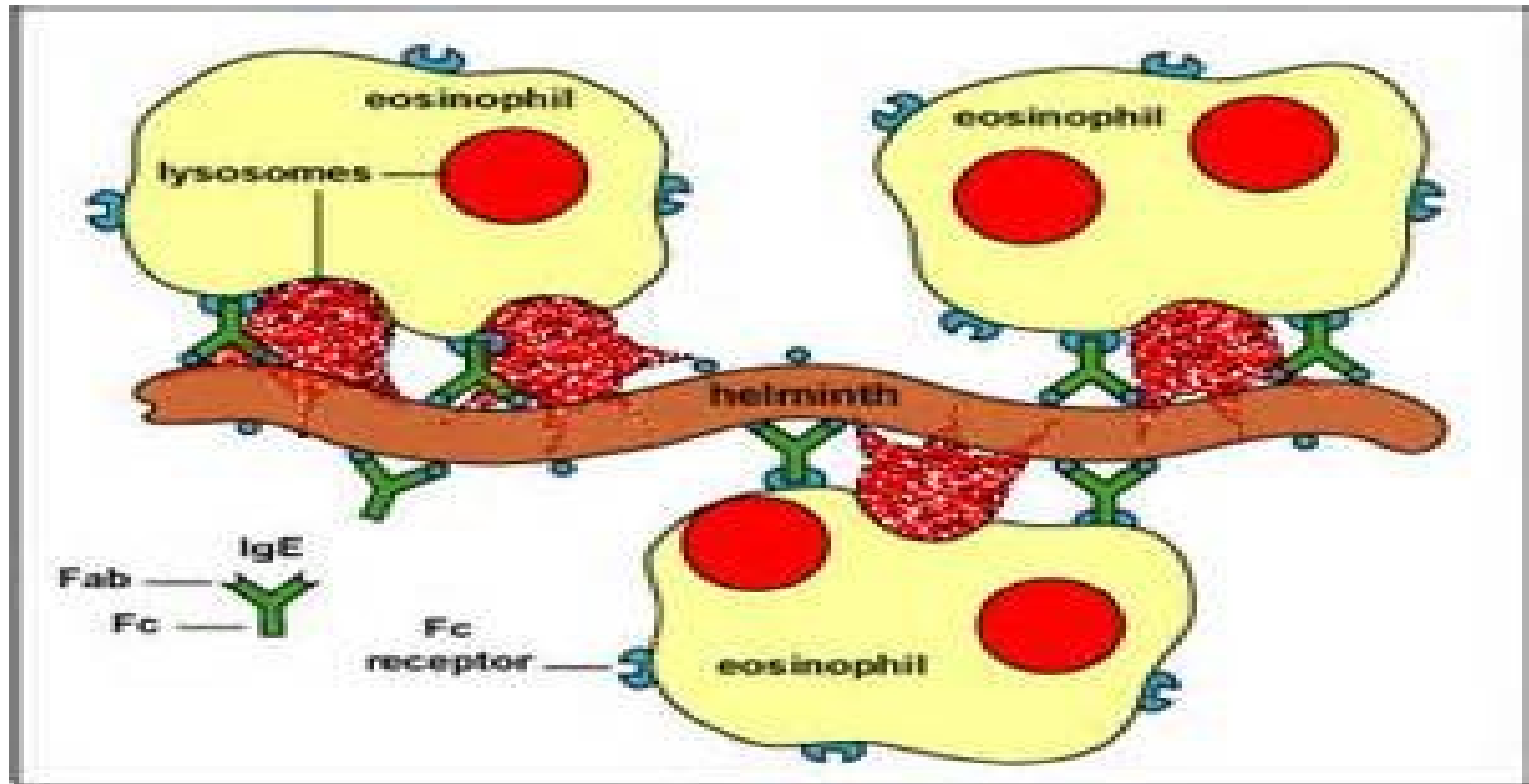
- iniciace degranulace mastocytu (fúze cytoplazmatických granulí s povrchovou membránou a uvolnění jejich obsahu) – uvolnění histaminu
- Histamin způsobuje vasodilataci, zvýšení vaskulární permeability, erytém, edém, svědění, kontrakci hladké svaloviny bronchů, zvýšení peristaltiky střev, zvýšení sekrece hlenu slizničními žlázkami v respiračním traktu a GITu.
- aktivace metabolismu kyseliny arachidonové (leukotrien C4, prostaglandin PGD2) - amplifikace zánětlivé reakce
- zahájení produkce cytokinů (TNF, TGF β , IL-4,5,6...) mastocytem



Imunita proti parazitům - pozdější stadium infekce

- Th1, produkce Ab vyšších tříd
- Eosinofily:
 - Aktivace vlivem IL-5 (z Th2)
 - fagocytóza komplexu IgE+parazitární částice prostřednictvím svých IgE receptorů
 - eosinofily proti parazitům používají extracelulární baktericidní látky uvolněné z granulí (eosinofilní kationický protein, proteázy)

Funkce eosinofilů



Mechanismy úniku parazitů před obrannými reakcemi organismu

- Antigenní variace –Trypanosoma, Plasmodium
- Získaná rezistence ke komplementovému systému
- Inhibice hostitelovy imunitní odpovědi
- Snížení exprese Ag

Tkáňové poškození infekcemi

- Přímé mechanismy – toxiny, cytopatický efekt
- Nepřímé mechanismy – poškozující reakce
 - přechodné
 - chronický zánět – trvalé, autoimunita

Možnosti léčebného ovlivnění imunitního systému

Záměrné a cílené ovlivnění imunity

- **Imunizace** aktivní (vakcinace)
 pasivní („hyperimunní“ antiséra)
- **Imunosubstituce**
 „normální“ gamaglobulin
- **Imunomodulace**
 imunoprese
 imunostimulace
 plasmaferéza a imunoadsorpce

Imunizace aktivní a pasivní

Imunizace

- Aktivní
- Pasivní

Aktivní imunizace

Pasivní imunizace

Rychlost nástupu

Opožděná

Okamžitá

Délka účinnosti

Dlouhodobá

**Krátkodobá
(maximálně týdny)**

Použití

**Dlouhodobá
profylaxe**

**Terapie, krátkodobá
profylaxe**

Pasivní 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), 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)

Nespecifické imunoglobulinové preparáty

- Podávají se u imunosuprimovaných jedinců.
- Extrakcí etanolem je možno ze séra získat imunoglobulinovou frakci – 16% roztok je používán jako „normální imunoglobulin“. Obsahuje zejména IgG, stopy dalších tříd jsou terapeuticky zanedbatelné.
- Další manipulací (odstranění polymerů IgG, které by se vážaly na Fc receptory a aktivovaly komplement) je možno získat deriváty k intravenóznímu podání.
- Nově jsou používány i imunoglobuliny pro subkutánní léčbu.

Nespecifické imunoglobulinové deriváty

(příprava z plasmy 15 000-60 000 zdravých dárců krve)

Intravenózní - 5%:

7S - intaktní molekula IgG

5S - molekula IgG rozštěpena v pantové oblasti na fragmenty Fab₂ a Fc (Gama-Venin)

IgM, obohacené preparáty (Pentaglobin)

Intramuskulární 16% roztok převážně IgG

Subkutánní - jedná se v podstatě o intravenózní deriváty zahuštěné na 16%.

Využití imunoglobulinových preparátů

Identifikace a kvantifikace antigenů (mikrobiologie, hematologie, transplantologie, klinická imunologie)

Imunoterapie a imunoprolaxe

(klasická pasivní imunizace, terapie nádorů, imunomodulace, především imunosuprese)

Izolace a purifikace antigenních preparátů

Indikační skupiny imunoglobulinové léčby

Substituce tvorby protilátek

Primární imunodeficiencie

Sekundární imunodeficiencie

Imunoregulace

Autoimunitní choroby

Vaskulitidy

Alergická onemocnění

Léčba infekčních chorob –

substituce i imunoregulace

Aktivní imunizace

Vakcinace je hodnocena z medicínského i ekonomického pohledu jako jeden z nejefektivnějších způsobů prevence vzniku a šíření infekčních chorob.

Na individuální úrovni chrání jedince před onemocněním.

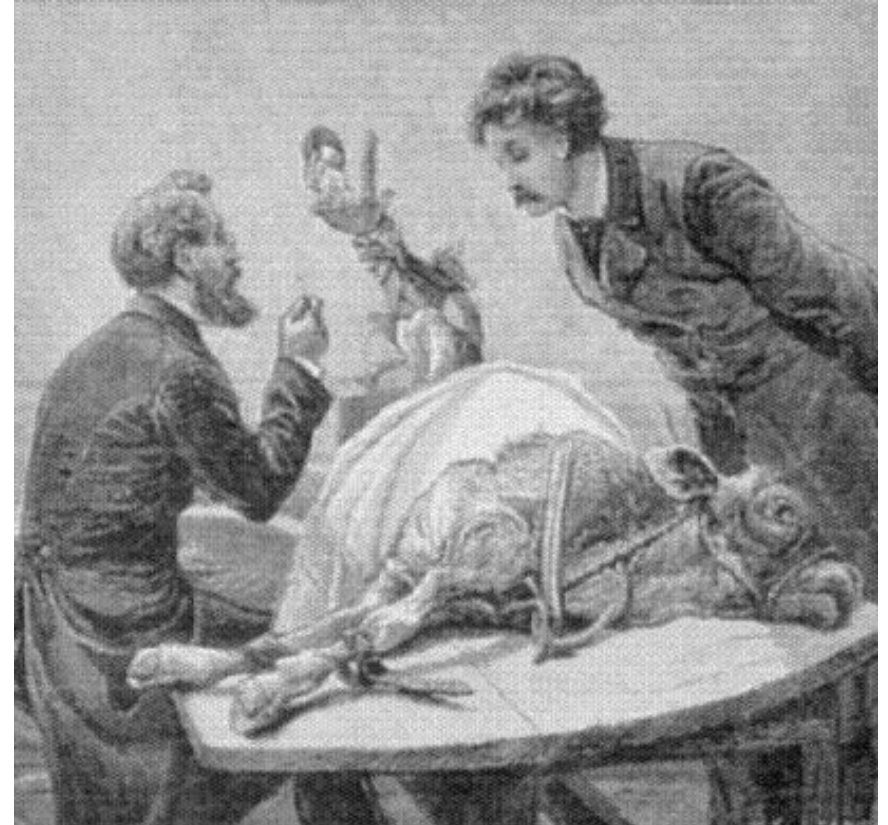
Na populační úrovni (kolektivní imunita daná vysokou proočkovaností populace) brání šíření infekčních agens a ochrání i neočkované osoby.

Aktivní imunizace

- Použití Ag k vyvolání imunitní reakce, která později chrání před patogenem nesoucí tento nebo podobný antigen.
- Zakladatel E. Jenner – jako první v roce 1798 naočkoval virus kravských neštovic.
- Vyvolání je mírného onemocnění a především ochrana před pravými neštovicemi.

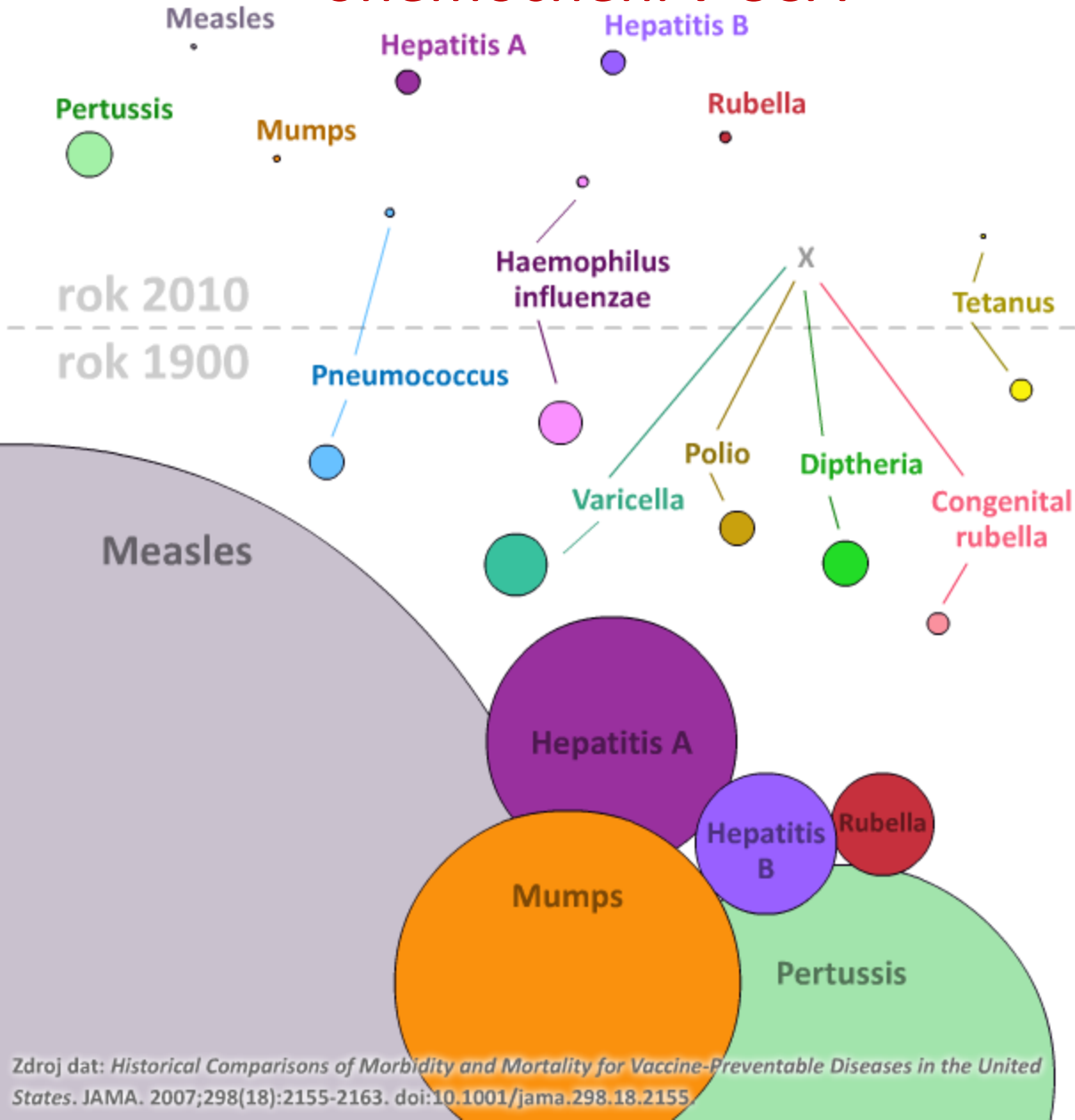


Edward Jenner



Discovery of small pox vaccine (1798)

Vliv očkování na výskyt infekčních onemocnění v USA



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

Imunologické adjuvans

- Anorganické či organické chemické látky, makromolekuly nebo celé buňky některých usmrcených bakterií, které nespecificky zesilují imunitní reakci na podaný antigen.
- Váže antigen, zabraňuje jeho rychlému uvolnění z místa aplikace a jeho degradaci.
- Mohou antigen prezentující buňky antigen lépe fagocytovat.
- Může aktivovat monocyty a makrofágy, nebo podporovat produkci cytokinů.

Adjuvans

Zesiluje a udržuje imunogenost antigenu.

Účinně moduluje imunitní reakci.

Redukuje potřebné množství antigenu i nutnost opakovaného podání.

Zlepšuje účinnost vakcín u novorozenců, starých osob i nemocných s podlomenou imunitou.

Jejich význam je zvlášt důležitý u strukturálně jednoduchých preparátů.

Adjuvans:

základní mechanismy účinku

- „Doručení“ antigenu buňkám a orgánům imunitního systému
 - minerální soli
 - emulze
 - liposomy
 - virosomy,
 - biodegradovatelné polymerní mikrosféry,
 - ISCOM (immune stimulating complexes)
- Imunostimulace aktivace buněk vrozené imunity
ligandy TLR, cytokiny, saponiny, bakteriální exotoxiny
- Budoucnost mají komplexní adjuvantní systémy (integrovaná adjuvancia); je nutno vzít v úvahu zvláštnosti patogeneze i rozdílné imunogenní vlastnosti

Adjuvans aktivuje dendritické buňky

Aktivace přímá

interakce složek adjuvans charakteru „PAMP“
s TLR i dalšími PRR

Aktivace nepřímá

prostřednictvím „DAMP“ uvolňovaných při
poškození tkání mikroby (kyselina močová,
ATP, HMGB-1)

Význam „fylogeneticky konservovaných“ struktur mikrobů.

Freudovo adjuvans

- Tvořeno směsí minerálních olejů, vosků a inaktivovaných *Mycobacterium tuberculosis*.
- Nekompletní adjuvans pak obsahuje pouze olejovou emulzi.
- Používá se ve veterinárním lékařství.

Adjuvans v humánní medicíně

- hydroxid hlinitý
 - hexavakcína,
 - samostatné očkování tetanickým toxoidem
- fosforečnan hlinitý
 - očkování proti hepatitídě B
- fosforečnan vápenatý
 - alergenové vakcíny

Moderní adjuvans

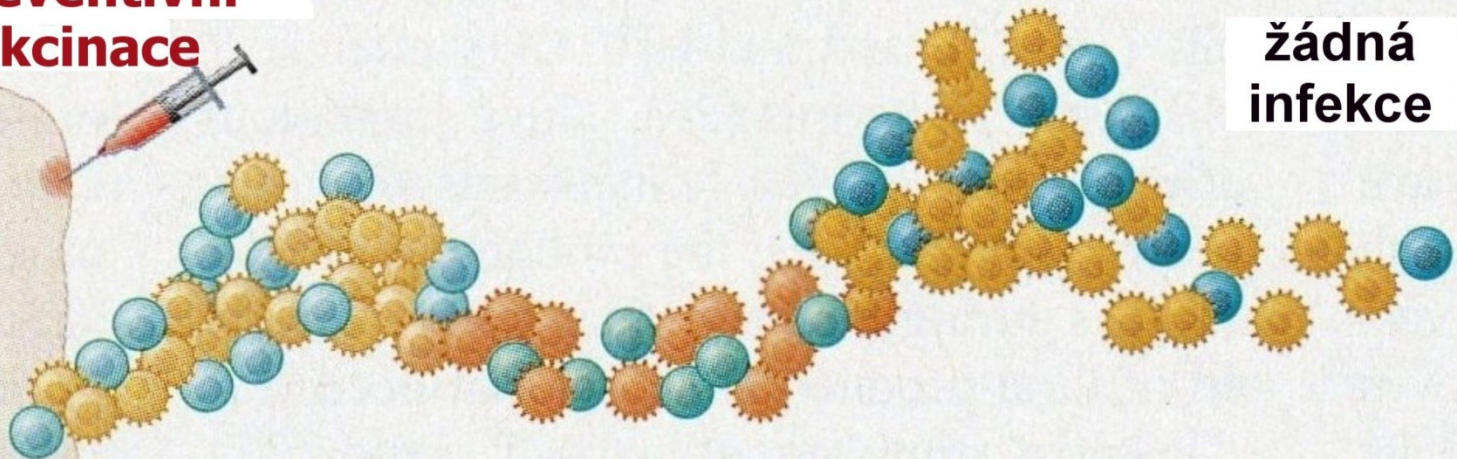
- Vakcína proti rakovině děložního čípku obsahující AS04 (deacylovaný lipopolysacharid adsorbovaný na hydroxidu hlinitém).
- Indukuje vyšší a delší protilátkovou odpověď, ale také mnohem silnější specifickou imunitní paměť ve srovnání s hodnotami pozorovanými po vakcinaci pouze s aluminiovou solí.

A

**preventivní
vakcinace**



**žádná
infekce**



patogen

Expanze
T/B efektorových
buněk

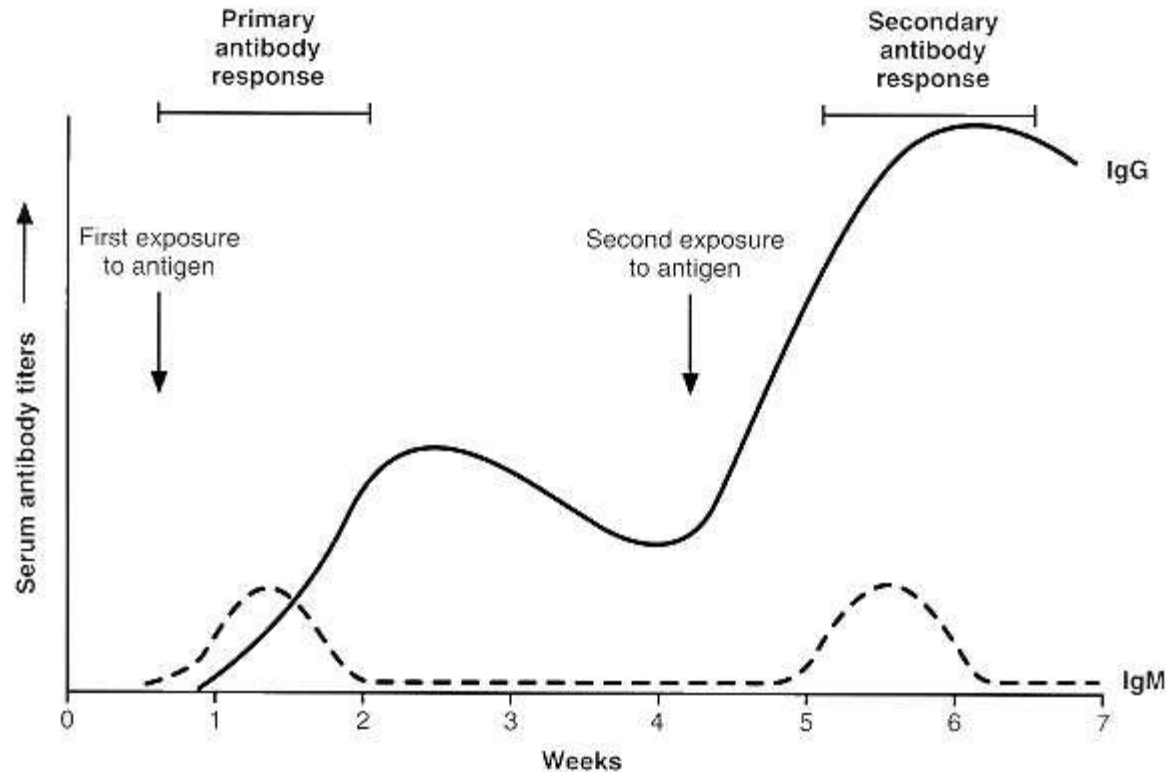
Vytvoření
T/B paměťových
buněk

Další expanze
T/B efektorových
buněk

Imunologická paměť a vakcinace

Otevřeným problémem protektivní účinnosti vakcinace je, zda se paměťové buňky, které jsou indukovány vakcinací, dokáží aktivovat a diferencovat do efektorových elementů ještě před tím, než se patogen začne projevovat.

Primární a sekundární imunitní odpověď



„Klasické“ vakcíny

- **Atenuované mikroby:** spalničky, zarděnky, příušnice, rotaviry, varicella, BCG (proti TBC), poliomyelitis (dětská obrna) (Sabinova), cholera, žlutá zimnice
- **Inaktivované mikroorganismy:** poliomyelitis (Salkova), vzteklna, hepatitis A, klíšťová encefalitida, cholera, mor, dříve pertusse
- **Toxoidy** (chemicky modifikované, inaktivované): tetanus, záškrt

Atenuované virové a bakteriální vakcíny

- Atenuace mikrobů znamená ztrátu patogenity, avšak uchování schopnosti omezeného růstu v hostiteli.
- Atenuace bývá, dosaženo kultivací patogenních kmenů bakterií nebo virů v abnormálních kultivačních podmínkách.
- Dlouhodobá kultivace v těchto podmínkách vede k selekci mutant, které jsou lépe přizpůsobeny k růstu v abnormálních podmínkách a proto špatně rostou v přírodním hostiteli.
- Např: atenuovaný kmen *Mycobakterium bovis* zvaný Bacillus Calmette-Guerin (BCG) byl získán kultivací *M. bovis* v mediu obsahujícím zvýšenou koncentraci žluči.
- Po 13 letech se bakterie adaptovaly na toto medium a staly se atenuovanými, takže mohly být užity jako vakcína proti tuberkulóze.

Atenuované virové a bakteriální vakcíny

- Poliovirus užitý v **Sabinově vakcíně** byl získán pasážováním v buňkách **opičích ledvin**.
- Výhodou atenuovaných vakcín je, že díky určité perzistenci v organismu nevyžadují opakovanou imunizaci a jsou zvláště vhodné pro indukci buněčné imunity(obr.2).
- Hlavní nevýhodou atenuovaných vakcín je možnost jejich reverze na virulentní formu. Např. u Sabinovy **vakciny**, je frekvence této reverze **4 z miliónu**.
- Techniky genového inženýrství poskytují možnosti **selektivního odstranění genů virulence**, což vylučuje reverzi na virulentní kmeny.

Inaktivované virové a bakteriální vakcíny

- Příprava tepelnou nebo chemickou inaktivací patogena tak, aby nebyl schopen se replikovat v hostiteli.
- Je důležité, aby se při inaktivaci udržela struktura povrchových epitopů.
- Tepelná inaktivace často vede k denaturaci proteinů, lepší je chemická inaktivace **formalínem** nebo **alkylačními látkami**.
- Mrtvé vakcíny vyžadují opakování imunizace, aby se udržel imunní stav jedince.
- Kromě toho tyto vakcíny indukují převážně **humorální imunitu**.

Purifikované makromolekuly jako vakcíny

- Některé nevýhody předchozích typů vakcín mohou být vyřešeny užitím vyčištěných makromolekul k imunizaci.
- Polysacharidové vakcíny jsou limitovány jejich neschopností aktivovat T_H buňky. Aktivují B buňky pouze k produkci IgM protilátek.
- Tato nevýhoda se obchází konjugací polysacharidu k proteinovému nosiči. Např. u vakcíny proti *Haemophilus influenzae* je **kapsulární polysacharid** kovalentně navázán na tetanický toxoid.
- Získaný konjugát je imunogennější než samotný polysacharid a aktivuje T_H buňky.

„Moderní“ vakcíny

- **Podjednotkové** (izolované složky mikroorganismů): chřipková, pertusse
- **Polysacharidové** (polysacharidová pouzdra): Haemophilus influenzae B (konjugovaná), Meningococcus (skupina A a C, konjugované i nekonjugované), Pneumococcus (konjugovaná i nekonjugovaná)
- **Rekombinantní**: konkrétní gen z viru, bakterie či parazita, který je kóduje vznik specifického antigenu. Tento gen se inkorporuje do jiného organismu jež poté produkuje specifický antigen hepatitis B
- **Virus-like particles** (neobsahují DNA): papilomaviry

Rekombinantní vakcíny

- Řada genů virových, bakteriálních a protozoálních patogenů byla úspěšně **klonována** a použita k vývoji vakcín.
- První rekombinantní vakcína vyzkoušená u lidí byla vakcína proti hepatitidě B.
- Základem vakcíny byl vyklonovaný gen pro hlavní povrchový antigen viru (HBsAg) v kvasinkových buňkách.
- Další rekombinantní vakcíny zahrnují beta subjednotku cholerového toxinu, cirkumsporozoitový Ag *Plasmodium malariae* a glykoproteinový membránový Ag EB viru.
- Nevýhodou takto získaných proteinových nebo glykoproteinových vakcín je to, že jsou zpracovávány **jako exogenní antigeny** a proto **neaktivují T_c buňky**.

Rekombinantní vektorové vakcíny

- Využívají možnosti vložit geny pro hlavní antigeny virulentních patogenů do atenuovaných virů či bakterií.
- **Atenuovaný mikroorganismus slouží jako vektor**, který se replikuje v hostiteli a exprimuje genové produkty patogena.
- Jako vektory slouží virus vakcinie, atenuovaný poliovirus, atenuované kmeny salmonel nebo BCG.
- Např. virus vakcinie (variola) obsahující asi 200 genů, může nést několik tuctů cizích genů aniž by ztratil schopnost infikovat hostitelské buňky a množit se v nich.
- Jestliže je cizí genový produkt exprimovaný vakcinií virový obalový protein, je vložen do membrány infikované buňky a indukuje jak T buněčnou, tak humorální imunitu(obr.3).
- Rekombinantní vakcína, ve které byly geny *Vibrio cholerae* vloženy do vektora *Salmonella typhimurium* využívá toho, že salmonela infikuje mukózní povrchy a indukuje produkci sekrečního IgA.

Syntetické peptidové vakcíny

- B epitopy většinou tvořeny terciární konfigurací proteinu, ukázalo se, že není vyloučeno užití lineárních peptidů jako vakcín.
- Jednou z metod hledání imunodominantních epitopů bylo testování různých peptidů odvozených z primární struktury antigenu na reaktivitu s protilátkami jedinců imunních proti danému patogenu.
- Peptidy byly nalezeny např. u viru hepatitidy B.
- Imunodominantní T epitopy představují vnitřní membránové lineární peptidy.

Multivalentní subjednotkové vakcíny

- Nevýhodou syntetických a rekombinantních vakcín je to, že jsou málo imunogenní a indukují většinou pouze humorální odpověď.
- Snaha připravit vakcíny obsahující imunodominantní B i T epitopy.
- Jedním z přístupů je příprava **komplexů**, ve kterých je antigen navázan na protilátku vázanou na pevný nosič. Volbou vhodných monoklonálních Ab je možno navázat do komplexu T i B imunodominantní epitopy.
- Jiným přístupem je užití detergentu k inkorporaci proteinových nebo peptidových Ag do lipidických.

Multivalentní subjednotkové vakcíny

- Jiným přístupem je užití detergentu k inkorporaci proteinových nebo peptidových Ag do lipidických měchýřků (liposomů), imunostimulujících komplexů (ISCOM) nebo proteinových micel.
- Micely jsou tvořeny smícháním proteinů v detergentu a následným odstraněním detergentu. J
- jednotlivé proteiny se orientují svými hydrofilními zbytky směrem k vodnému prostředí a hydrofobními dovnitř. Liposomy obsahující proteinové antigeny se připravují smícháním proteinů se suspenzí fosfolipidů. Proteiny jsou inkorporovány do fosfolipidové dvojvrstvy hydrofilními zbytky ven.
- ISCOM se připravují smícháním proteinu s detergentem a glykosidem zvaným Qui1 A, který tvoří micely interagující s Ag. Protein nebo peptid je pak exprimován jako multivalentní komplex na povrchu micel.
- Kromě zvýšené imunogenity liposomi a ISCOM vnášejí Ag do buněk a proto mohou indukovat buněčnou imunitu.

Ostatní biologicky významné součásti vakcín

Antibiotika (kanamycin, neomycin)

Konservační prostředky (thiomersal)

Stabilizátory: struktura a konformační integrita epitopů je ovlivněna především teplotou a pH.

Chlorid hořečnatý, humánní albumin, laktóza, sorbitol, želatina.

Látky z technologického procesu (např. OVA)

Národní imunizační programy ČR

Vyhláška č. 537/2006 Sb.
o očkování proti infekčním nemocem

Novela: Sbírka zákonů č. 299/2010 (zejména BCG)

Pravidelné očkování v ČR 2011

(Vyhláška 537/2006, novela 299/2010 Sb.)

povinné plošné očkování proti

záškrtu, tetanu, černému kašli, hemofilové invazivní infekci, virové hepatitidě B, dětské obrně, spalničkám, zarděnkám, příušnicím

doporučená očkování

u rizikových dětí proti tbc (BCG)

proti pneumokokovým a meningokokovým (A+C)
onemocněním,

klíšťové encefalitidě, virové hepatitidě A, planým neštovicím, infekci lidskými papilomaviry, chřipce

Povinné očkování - vymahatelnost

Rozhodnutí Ústavního soudu (únor 2011):

V obecné rovině je povinné očkování ospravedlnitelné nejen ve vztahu k Úmluvě na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny, ale i k dalším základním právům občana podle Ústavy ČR a Listiny základních práv a svobod. Jde o opatření nezbytné pro ochranu veřejné bezpečnosti, zdraví a práv a svobod druhých.

Hexavakcína

Záškrt, tetanus, pertuse, virová hepatitida B, dětská obrna, infekce způsobené H. influenzae b.
Ukončení do 18 měsíců věku, přeočkování.

Spalničky, zarděnky, příušnice

Od 13. měsíce, přeočkování za 6-10 měsíců
(„vychytávací“, „catch up“ dávka)

Očkovací kalendář ČR 2018

Obchodní název vakcíny	Očkování proti	Dávka	Očkovací kalendář dle vyhlášky	Odložený očkovací kalendář v rámci nejzazších termínů daných vyhláškou	Odložený očkovací kalendář v rámci nejzazších termínů daných SPC vakcíny
Hexacima	záškrtu, tetanu, černému kašli, hemofilovým nákazám typu b, virové hepatitidě typu B a dětské přenosné obrně	1. dávka	3. měsíc (od 9. týdne)	5. měsíc	16. měsíc ¹⁾
		2. dávka	5. měsíc	7. měsíc	18. měsíc ¹⁾
		3. dávka	11. - 13. měsíc	13. měsíc	24. měsíc ^{1), 2)}
Priorix	spalničkám, zarděnkám a příušnicím (MMR)	1. dávka	13. - 18. měsíc	18. měsíc	není stanoveno, nejčastěji před nástupem do MŠ
		2. dávka	5. - 6. rok ³⁾	před dovršením 6 let ³⁾	není stanoveno, vakcína určená pro děti i dospělé
Adacel	záškrtu, tetanu a černému kašli	přeočkování	5. - 6. rok ³⁾	před dovršením 6 let ³⁾	není stanoveno, vakcína určená k přeočkování od 4 let a v dospělosti
Boostrix polio	záškrtu, tetanu, černému kašli a dětské přenosné obrně	přeočkování	10. - 11. rok	před dovršením 11 let	není stanoveno, vakcína určená k přeočkování od 4 let a v dospělosti

Principy správné vakcinace

Individuální přístup k očkovanému.

Dodržování absolutních a relativních kontraindikací.

Dodržování správné očkovací techniky.

Použití vhodné vakcíny podle věku.

Vybrání vhodného místa aplikace.

Desinfekce místa vpichu (alkohol).

Zdravotnický dohled po dobu 30 min.