

## 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 virových patogenů s IS

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

Retrovirus, 9 genů, vstup do **Th lymfocytů** přes receptor CD4 a receptory pro chemokiny (CCR5, CXCR4)

Důležité Tc virově specifické, protilátky moc ne.

Fáze: akutní, asymptomatická, symptomatická, konečná

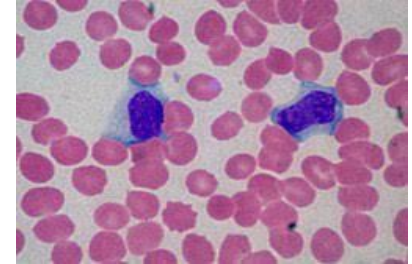
## **Epstein - Barrové virus** (infekční mononukleóza)

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

Má geny pro molekuly ovlivňující imunitní systém:

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

Snižuje také expresi HLA I



## **Virus spalniček**

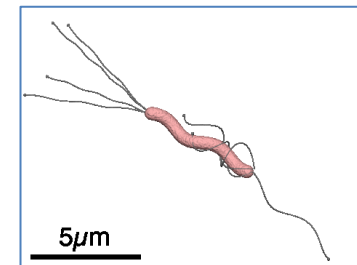
Vstup přes CD 46, dočasné lymfopenie

## **chřipkový virus**

apoptóza lymfocytů

# Helicobacter pylori

G- tyčinka, 50 – 80% infikovaných



<https://www.wikiskripta.eu/>

Patogen nebo prospěšný činitel??

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

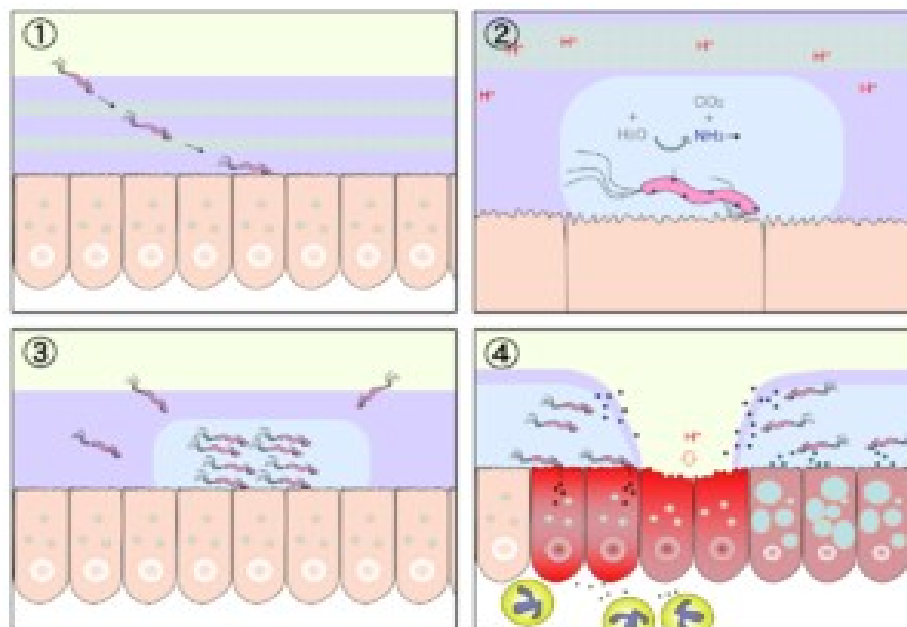
Ureáza rozkládá močovinu na amoniak – změna pH a poškozování sliznic

Typ I víc patogenní – „ostrov patogenity“ – cca 40 genů → slizniční eroze a IL- 8

Autoimunitní reakce proti ATPáze.

Navozuje apoptózu epitelu.

Spojován s příznaky imunodeficience:  
únavový syndrom, subfebrilie  
recidivující infekce, kopřivka aj.



# Lymeská borrelióza



Nové případy v ČR ročně řádově 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

## Stadia onemocnění:

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

## Problémy při diagnostice:

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

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!

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



# Mykobakterie, TBC

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

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

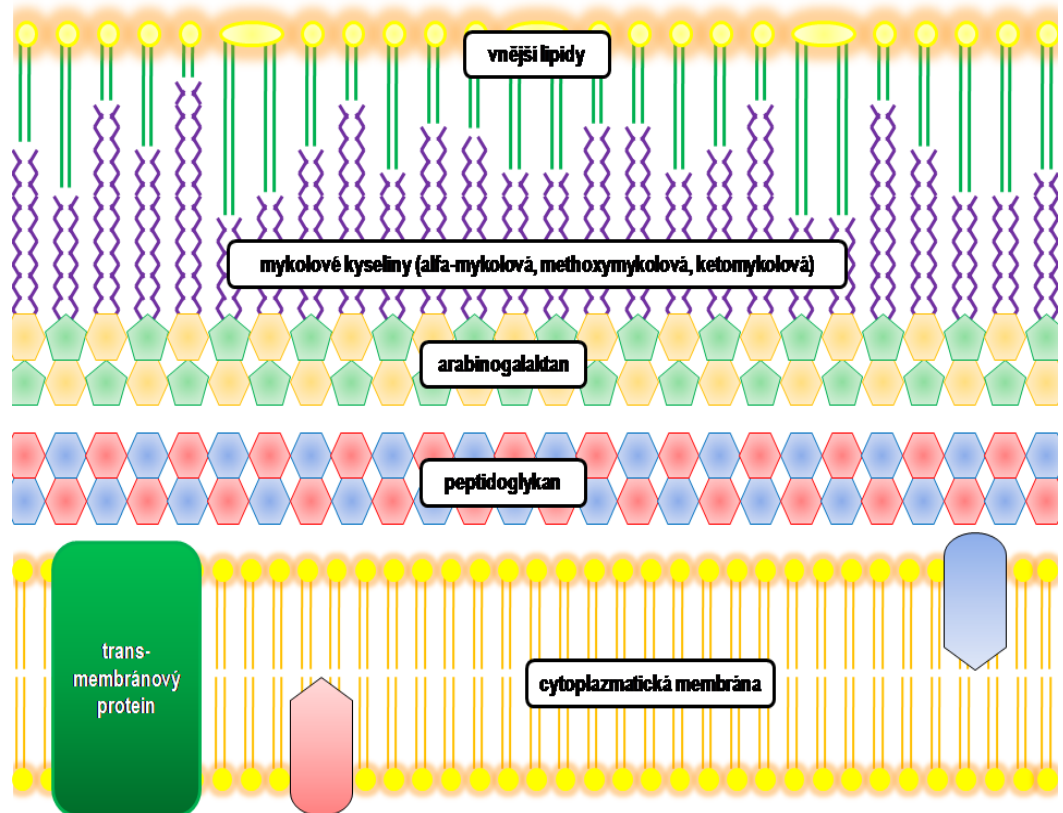
Unikátní stavba buněčné stěny:

hodně lipidů

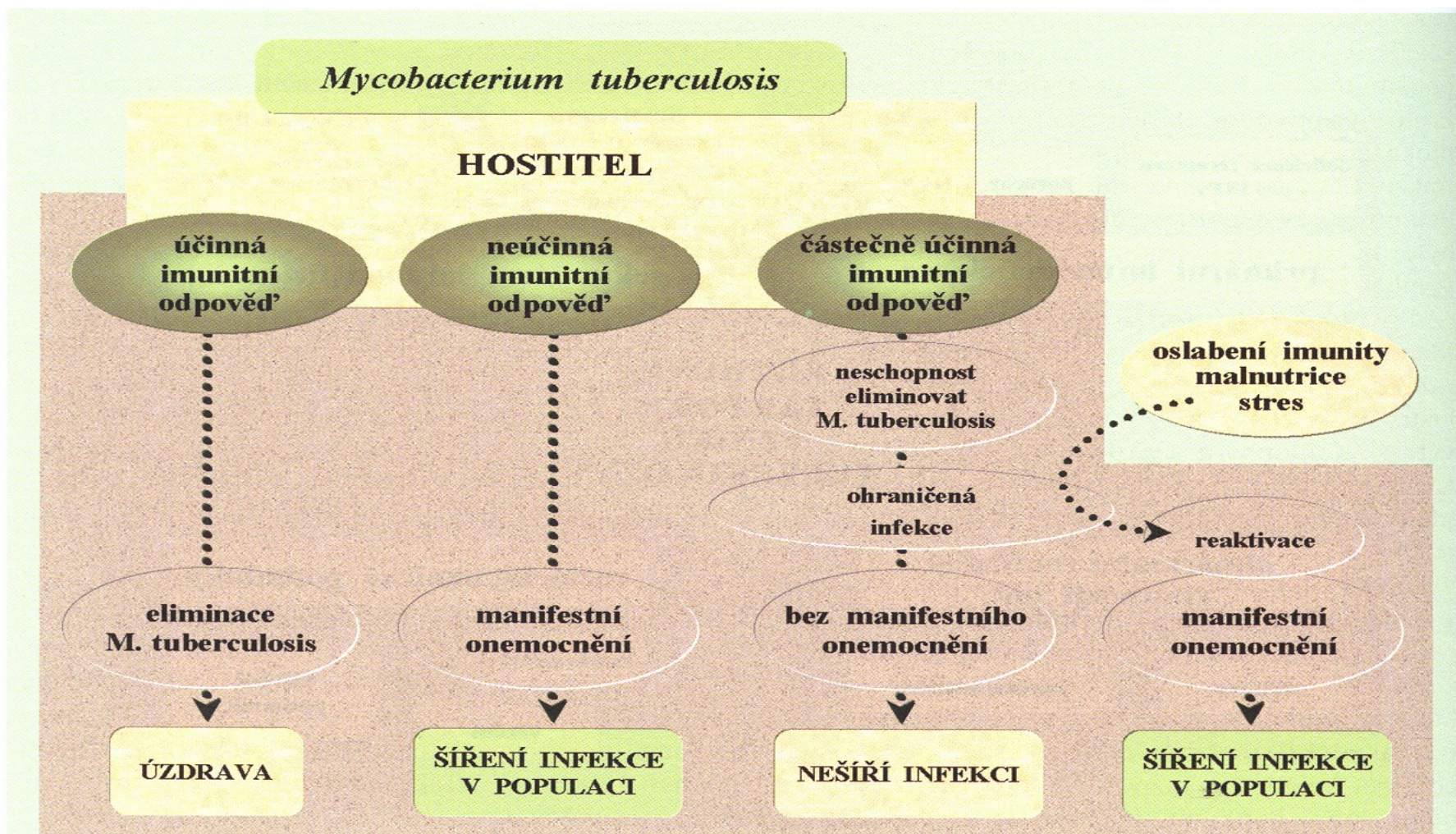
kyselina mykolová

arabinogalaktan

lipoarabinomanan



# Interakce s hostitelem



# 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

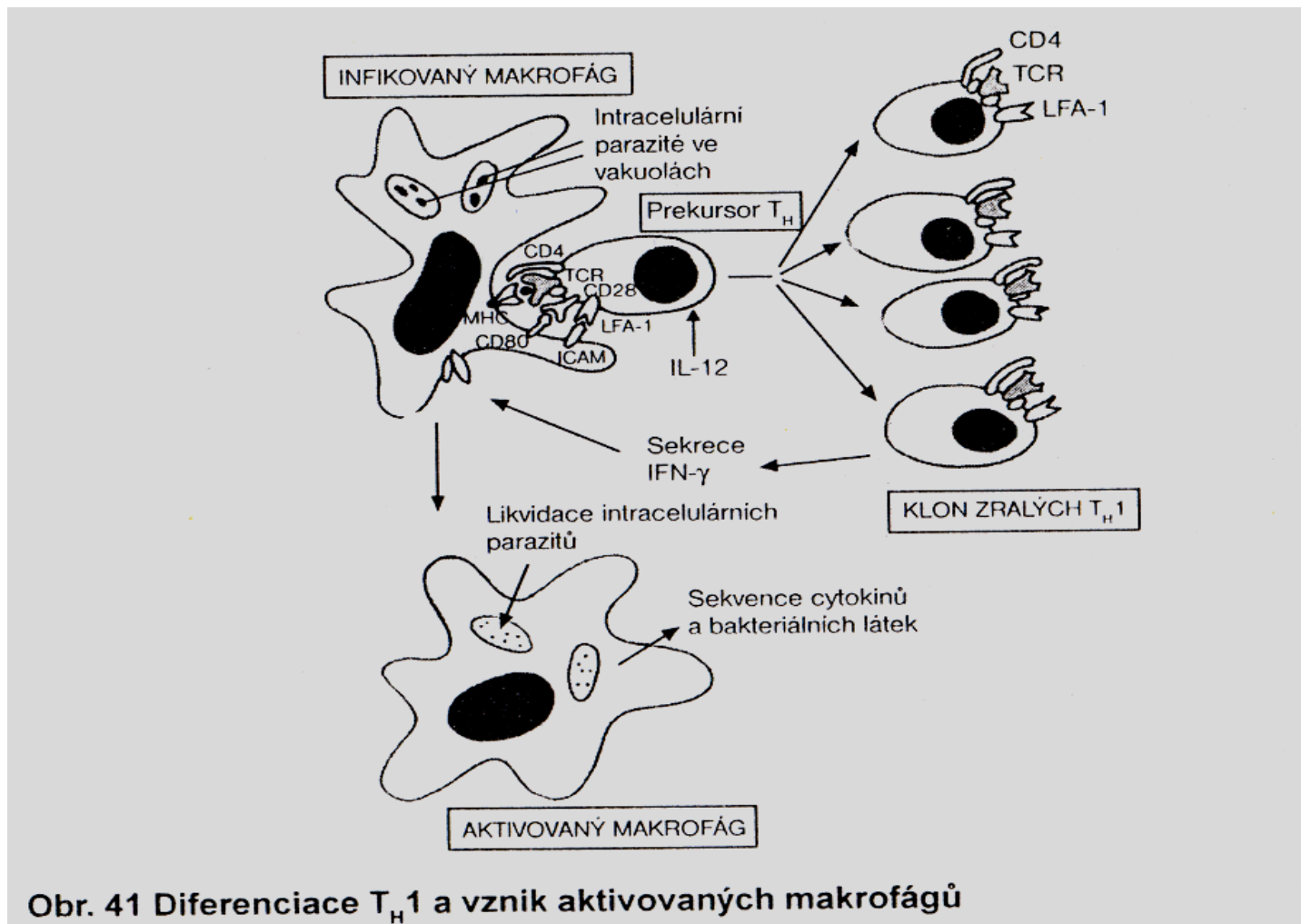
## Pro eliminaci nutné:

- aktivace Mo/Mf
- Th1 reaktivita IS
- cytokiny: TNF $\alpha$  a IFN  $\gamma$ , 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



Obr. 41 Diferenciace T<sub>H</sub>1 a vznik aktivovaných makrofágů

## Příčiny rozdílné genetické vnímavosti jedinců:

- polymorfismus v genech pro cytokiny (TNF)
- protein NRAMP – natural resistance-associated macrophage protein – vliv na funkci fagosomu, odstraňuje Fe – kofaktor bakteriální katalázy.

## Možnosti úniku mykobaktrií před IS:

- Inhibice aktivace Mf díky lipoarabinomananu
- Inhibice tvorby fagolyzozomu
- Invaze do cytoplasmy MF – únik před enzymy
- Zvýšit pH ve fagosomu (brání tak fúzi s lyzozomem) – snižují konc. vápenatých iontů

# 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 test: *tuberkulin* – purifikovaný proteinový derivát intradermálně, po 48 hod se hodnotí

*Diagnostika latentní infekce*: využití tvorby IFN  $\gamma$  pacientovými lymfocyty po stimulaci ESAT-6 (early secretory antigenic target) je lepší než stanovení pomocí tuberkulinového testu

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

# Problematika vakcinace proti TBC

