



Imunológia

Infekčných ochorení

preventabilných očkovaním

doc. MUDr. Mgr. **Miloš Jeseňák**, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA

Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM, Martin
Klinika pneumológie a ftizeológie JLF UK a UNM, Martin
Oddelenie klinickej imunológie a alergológie UNM, Martin

Imunitný systém & Infekcie

úvod

Vrodená a získaná schopnosť organizmu udržiavať rovnováhu vnútorného prostredia

Imunitný systém = nositeľ imunity

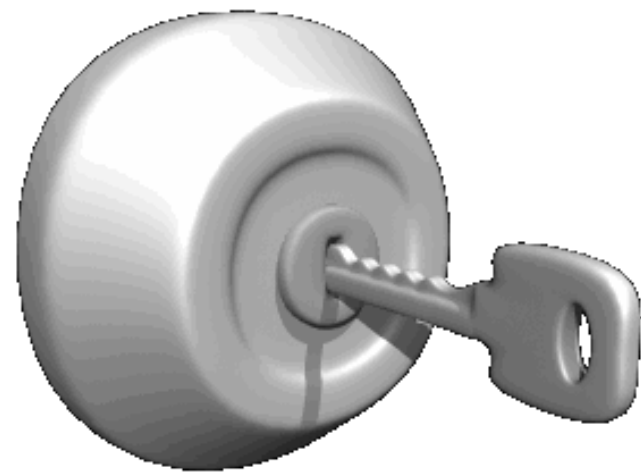
Vývoj imunitného systému a imunity začína veľmi skoro po koncepcii

Každé obdobie života má svoje osobitosti vo vzťahu k imunitným funkciám a ich poruchám

Dozrievanie odpovede ako aj schopnosti získania ochrany pred rôznymi mikroorganizmami

Imunitný systém

rozpoznávanie ohrozenia



PAMP = molekulové vzorce patogénnosti mikroorganizmov
(lipopolysacharid, kys. teichoová, lipoproteíny, ssRNA...)

DAMP = molekulové vzorce ohrozenia (nebezpečia) = **ALARMÍNY**
(kryštáliky kyseliny močovej, cytokíny...)

PRR = receptory rozoznávajúce vzorce = **VZORKOVÉ RECEPTORY**
(TLR – receptory skupiny Toll, NOD-like receptory...)

Imunitný systém disponuje kompletným spektrom
„zámkov“ pre celé spektrum patogénov

Imunitný systém

verzus riziko infekčných ochorení

**Každá veková kategória má svoje špecifiká
vo vzťahu k:**

charakteristikám imunitného systému a jeho funkcií

riziku infekčných chorôb

možnostiam prevencie ochorení očkovaním

Faktory ovplyvňujúce imunitnú odpoveď



Gény regulujúce imunitnú odpoveď

Druh a množstvo antigénu (infekcia/vakcína)

Použitie adjuvans (vo vakcíne príp. mimo)

Stav imunitného systému a vek jedinca

Farmakoterapia (imunosupresíva, imunoglobulíny...)

Frekvencia expozície/schéma očkovania

Predchádzajúci kontakt a imunitná pamäť

Imunitné reakcie

extracelulárne baktérie

Potrebná opsonizácia (komplement, lektíny, protilátky)

Konečná likvidácia → neutrofilné granulocyty

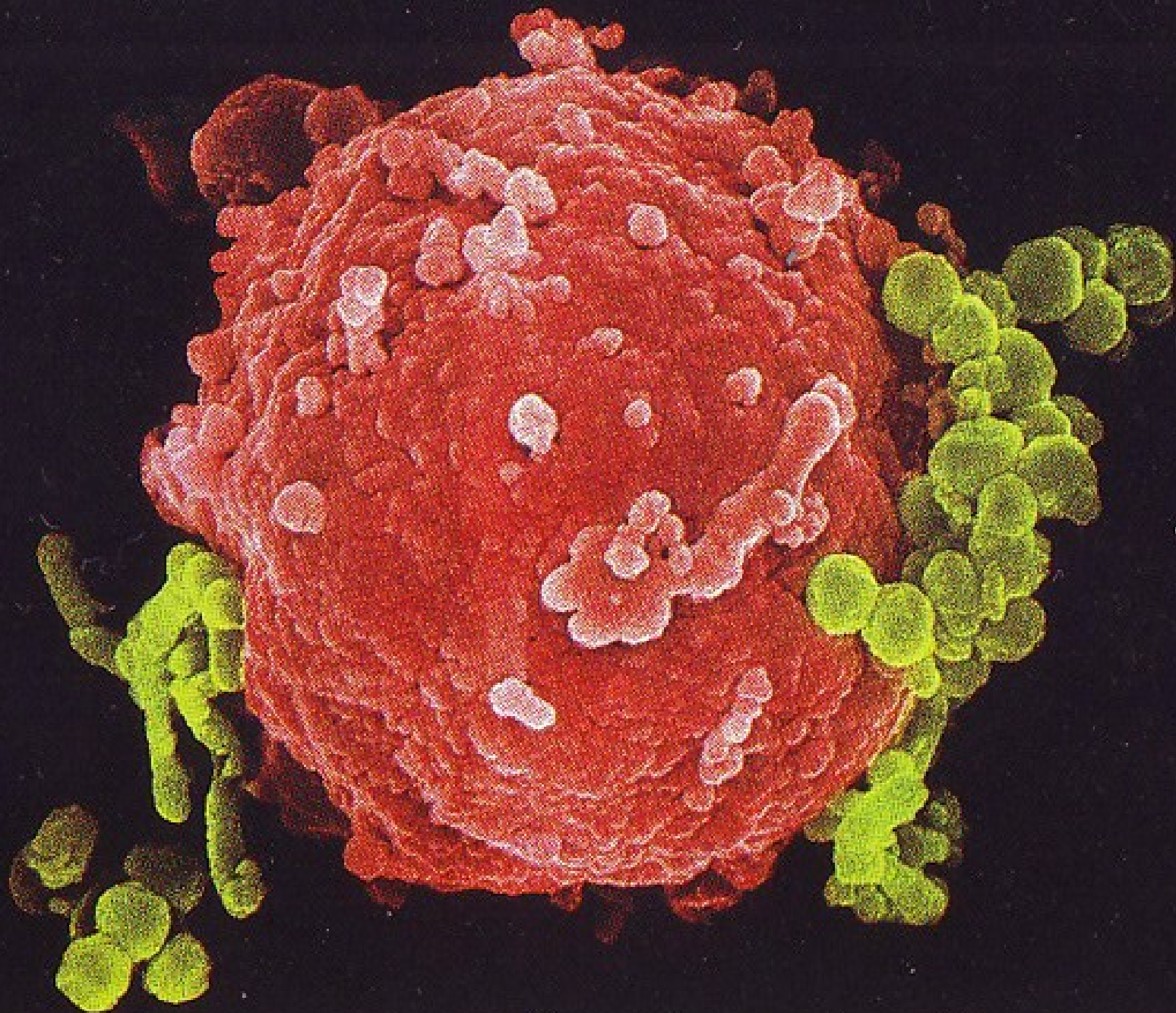
Cytokíny a produkty baktérií (napr. LPS)

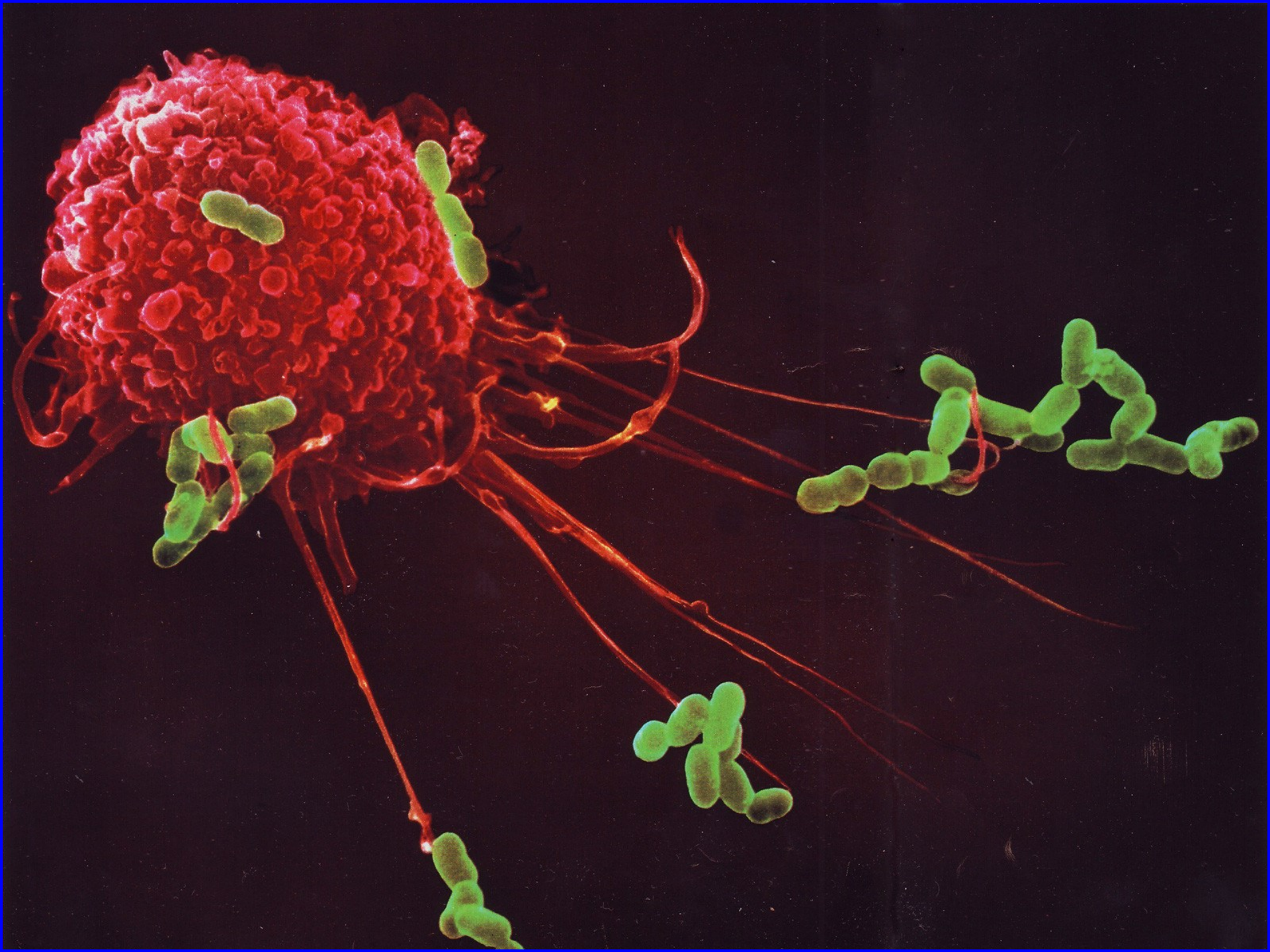
V úvode IgM → neskôr IgG₁ ev. IgA

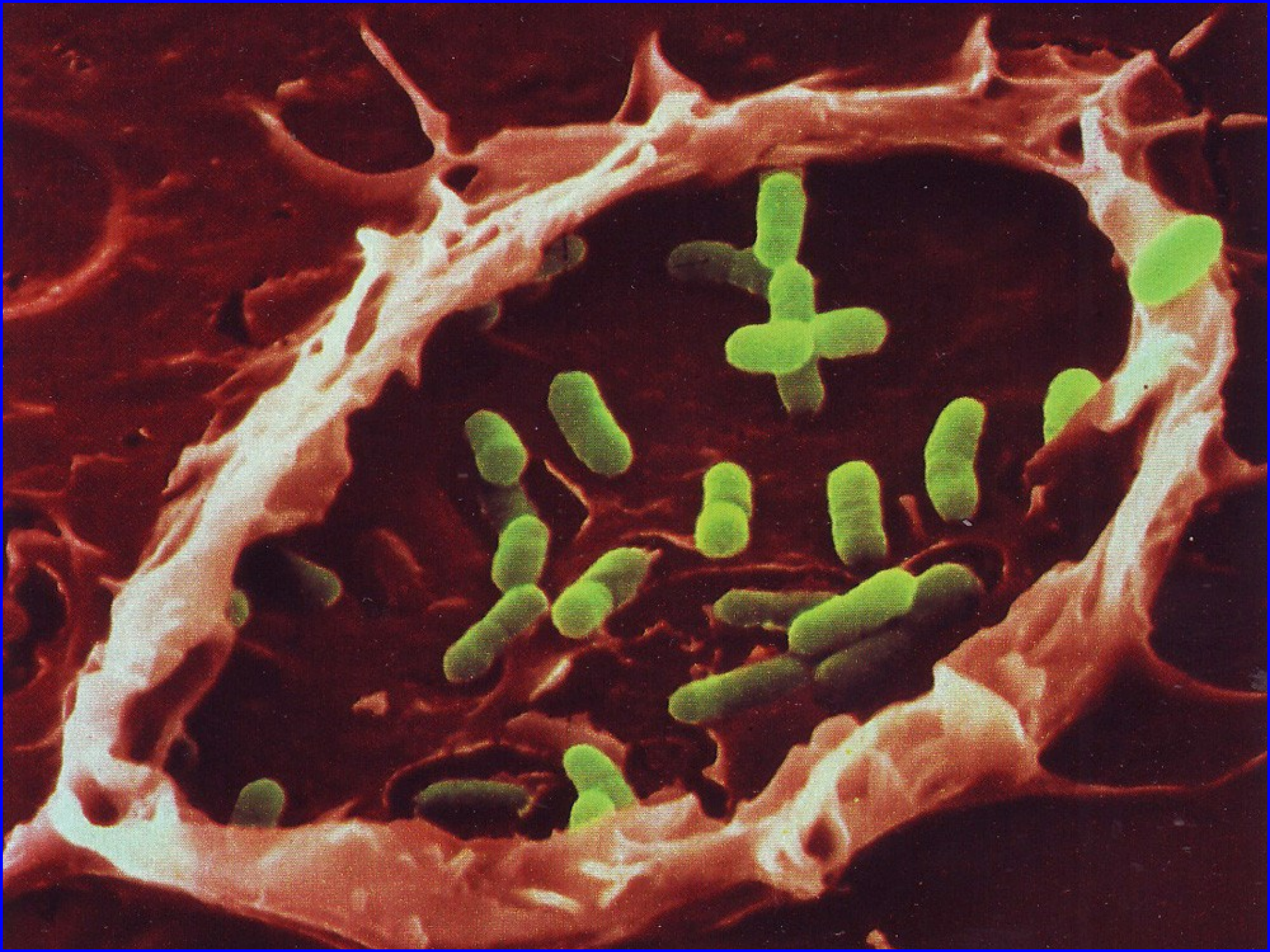
T-nezávislé a T-závislé antigény (T = týmus, T-lymfocyty)

Neutralizačné protilátky proti toxínom

Pamäťové protilátky (IgG príp. IgA) a B- a T-lymfocyty







Vývoj imunity

v kontexte infekčných ochorení

Prvé mesiace a roky života

nezrelosť B-lymfocytov

chýbanie imunitnej pamäte

↓ odpoveď na polysacharidové antigény

hypogamaglobulinémia a ↓ komplementu

↑↑↑ **riziko infekcií opúzdrenými baktériami**

Očkovanie verzus prekonanie infekcie

Baktérie s polysacharidovým puzdrom
(pneumokoky, meningokoky, Hib)

slabá imunogenita (najmä v prvých rokoch života ale aj senu)

nezanechávajú efektívnu imunitu → riziko rekurencie infekcie

sklon k invazivite a fulminantnému priebehu infekcie →
málo času pre rozvoj obrannej imunitnej reakcie

Jednoznačná preferencia OČKOVANIA
(a to aj po prekonaní ochorenia)

Očkovanie verzus prekonanie infekcie

Tetanus

slabá imunogenita samotnej baktérie

tetanický toxín je slabo imunogénny

vytvorené protilátky neutralizujú toxín

Preferencia očkovania
(aj u infikovaného pacienta)

Pertussis

slabá imunogenita samotnej baktérie

prekonanie nezabezpečí celoživotnú
imunitu

následky prekonania ochorenia

Preferencia očkovania
(s opakovanými booster dávkami)

Imunitné reakcie

intracelulárne baktérie a plesne

Pohltenie makrofágmi alebo dendritickými bunkami

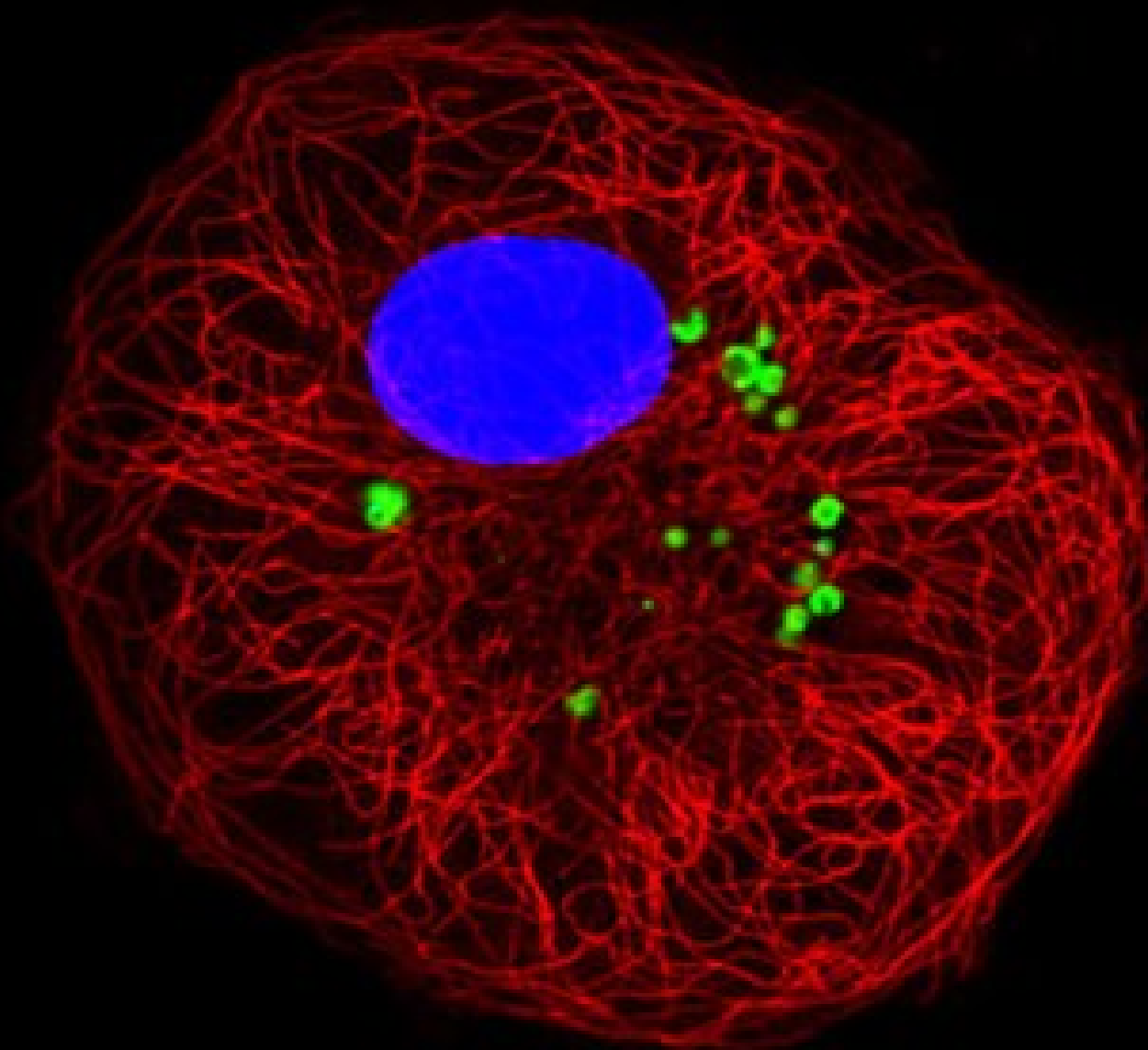
IL-12 → ↑ T_H1 → ↑ interferón gama → kyslíkové a dusíkové radikály → usmrtenie mikroorganizmu

Stimulujúci vplyv IgG₂ na makrofágy

Schopnosť spolupráce makrofágov a T_H1 lymfocytov

Prozápalový účinok IL-17 → aktivácia obrany

Cytotoxické T-lymfocyty (napr. pri listérii)



Novorodenecké obdobie & intracelulárne patogény

Novorodenec & imunitný systém

neutrofília (ale ↓ schopnosť oxidačného vzplanutia)

↓ funkcia a koncentrácia zložiek komplementového systému

↑ pomeru CD4/CD8 ($\approx 3,5-4,1$) → ↓ cytotoxických T-lymfocytov

↑ T_H2 odpovede → ↓ interferónov

↑↑↑ riziko infekcií intracelulárnymi patogénmi

Imunitné reakcie

vírusy

1. línia = antigénne-nešpecifické mechanizmy:
systém interferónov a NK-buniek

Interferóny uvoľňované z infikovaných buniek

IL-12 z infikovaných makrofágov → stimulácia NK-bb.

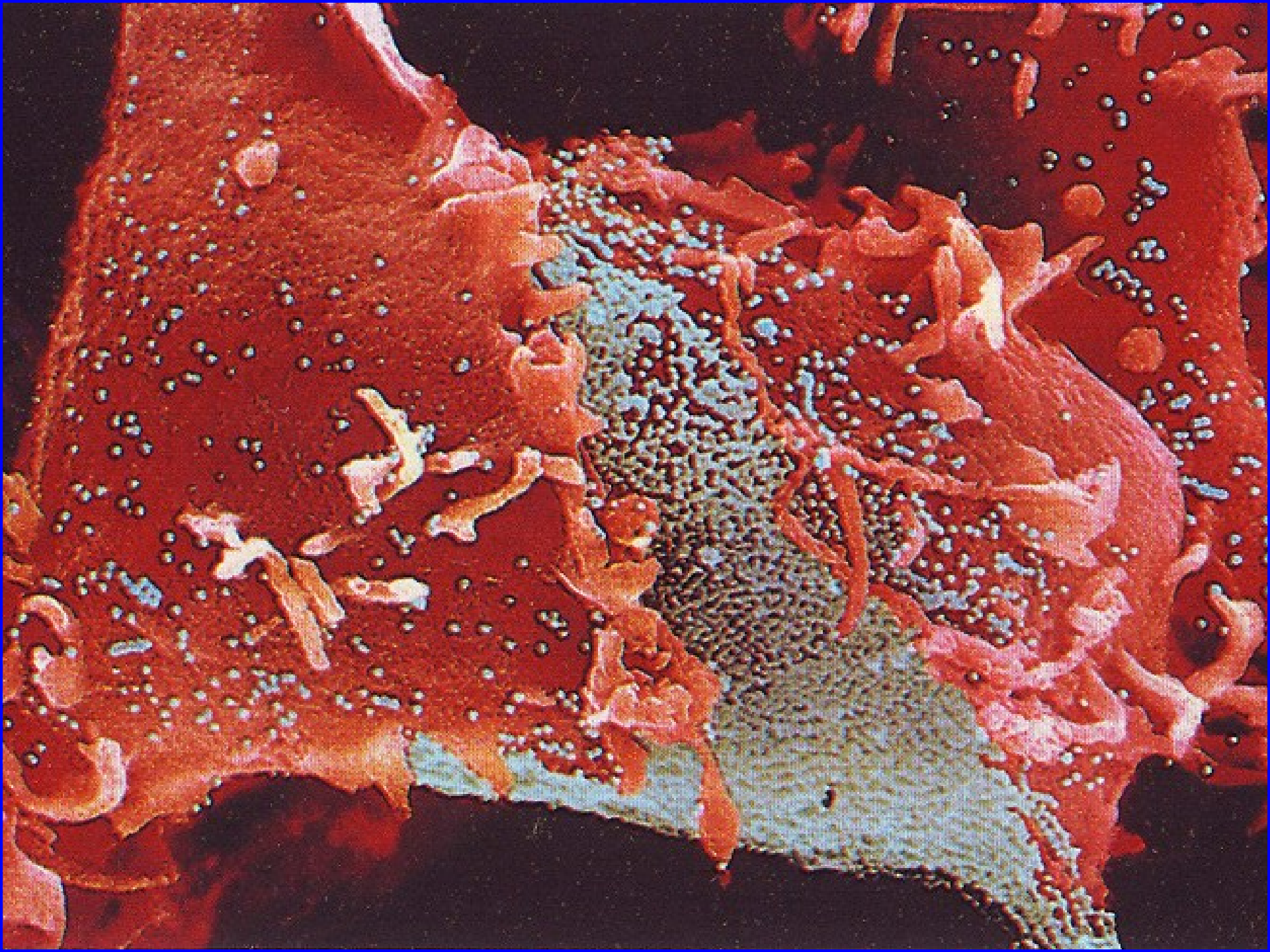
Sekrečné IgA na povrchu slizníc

Neutralizačné IgG (príp. IgM) v krvi

Membránolytická aktivita komplementu

Podobnosť s extracelulárnymi baktériami

Cytotoxické T-lymfocyty



Chrípka *Imunitná odpoveď*

Komplexná odpoveď v ramene **vrodenej** aj **adaptívnej** imunity

Úvodná odpoveď: **respiračný epitel** → tvorba protivírusových a chemotaktických látok → atrakcia NK bb., monocytov a neutrofilov → **protivírusová obrana** ale aj **negatívne dôsledky**

Rozpoznanie vírusu chrípky cez systém **vzorkových receptorov**: TLR-3, TLR-7, TLR-8, RIG-1 a NOD-like receptory a i.

Tvorba **interferónov** a neskôr **neutralizujúcich protilátok** (proti HA ale aj NA)

Aktivácia tvorby **prozápalových cytokínov** → TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18

Mechanizmy celulárnej imunitnej obrany → NK bunky, makrofágy, dendritické bunky, CD8⁺ T cytotoxické lymfocyty

Front Microbiol 2016

Cobby B. et al. Curr Opin Virol 2017

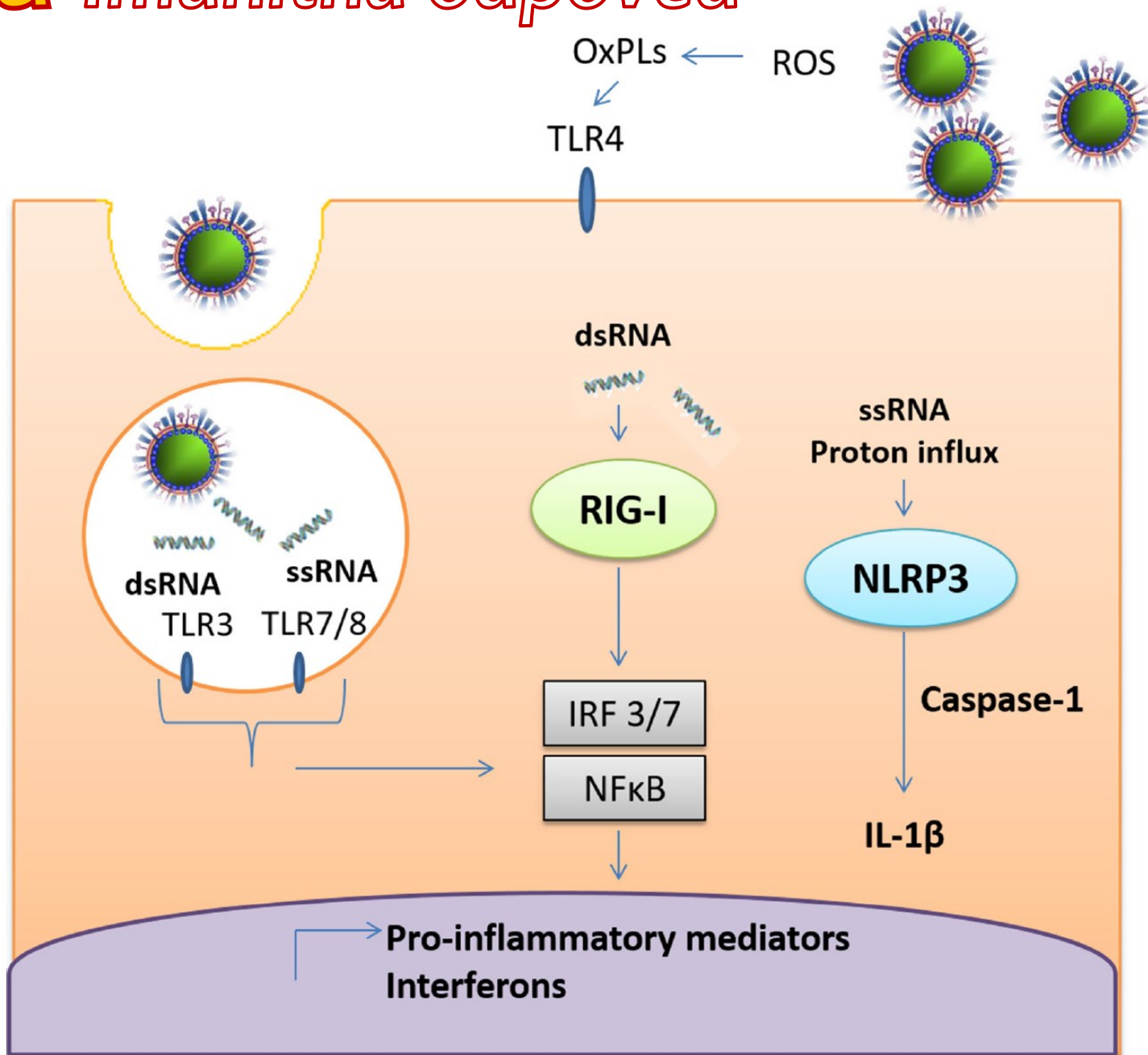
Cole SL. et al. Clin Sci 2017

Tavares L. et al. Inflamm Res 2017

Valenzuela-Sanchez F. et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016

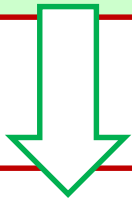
Wu Y. et al. J Virol 2015

Chřípka *Imunitná odpověď*



Chrípka Zápalová odpoveď

↓ zápalová
odpoveď



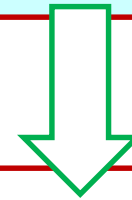
↑ proliferácia vírusu

↑ vylučovanie a šírenie vírusu

↑ náchylnosť na sekundárne
infekcie

↑ výskyt komplikácií
a mortalita

↑ zápalová
odpoveď

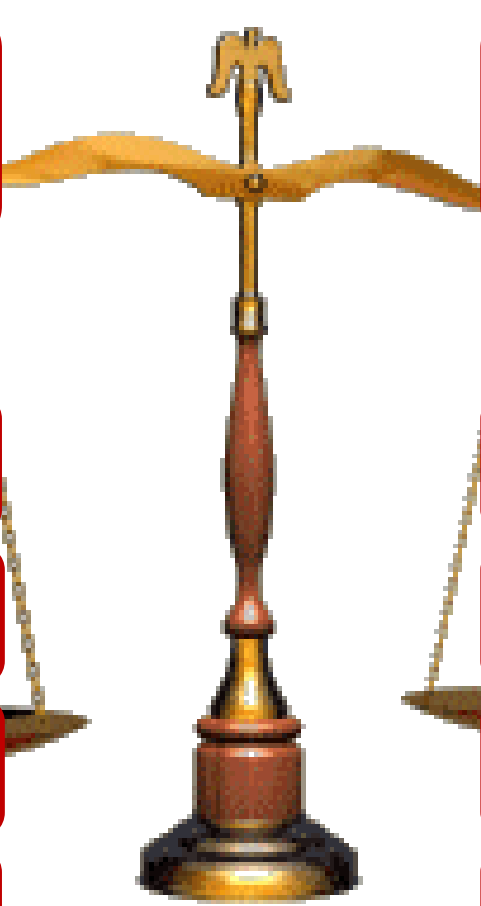


↑ poškodenie pľúc

↑ remodelácia tkanív

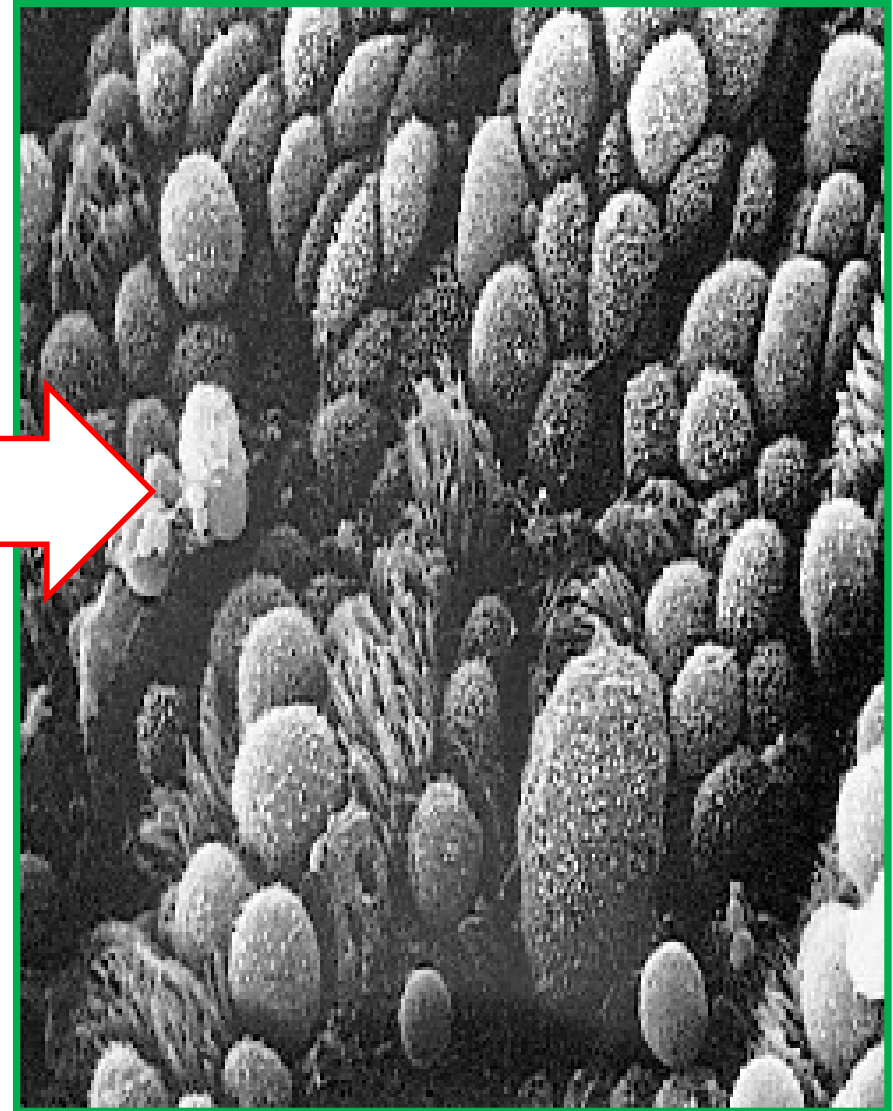
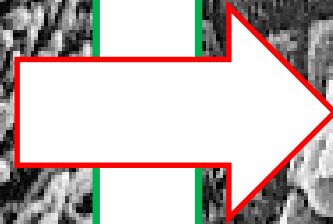
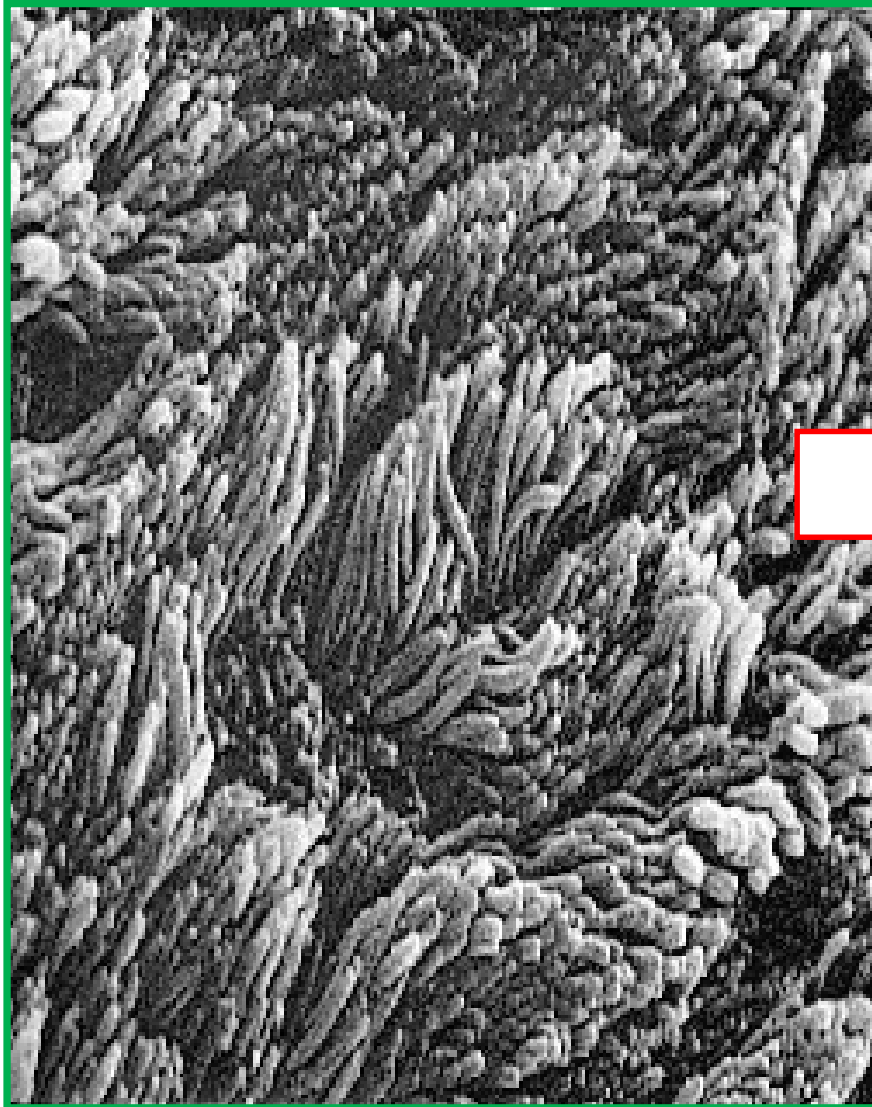
↑ závažnosť klinických
príznakov

↑ výskyt komplikácií
a mortalita



Potreba vyváženej a regulovanej imunitnej odpovede →
napr. v teréne pripravenom očkovaním

Chrípka *Zmeny respiračného epitelu*



Chrípka & koinfekcia pneumokokom

Koinfekcia pneumokokom

↑ proliferácia vírusu ako aj pneumokoka

↓ počtu B-lymfocytov a protilátok proti chrípke

↓ T-bunkovej odpovede

↑ mortality v animálnom modeli

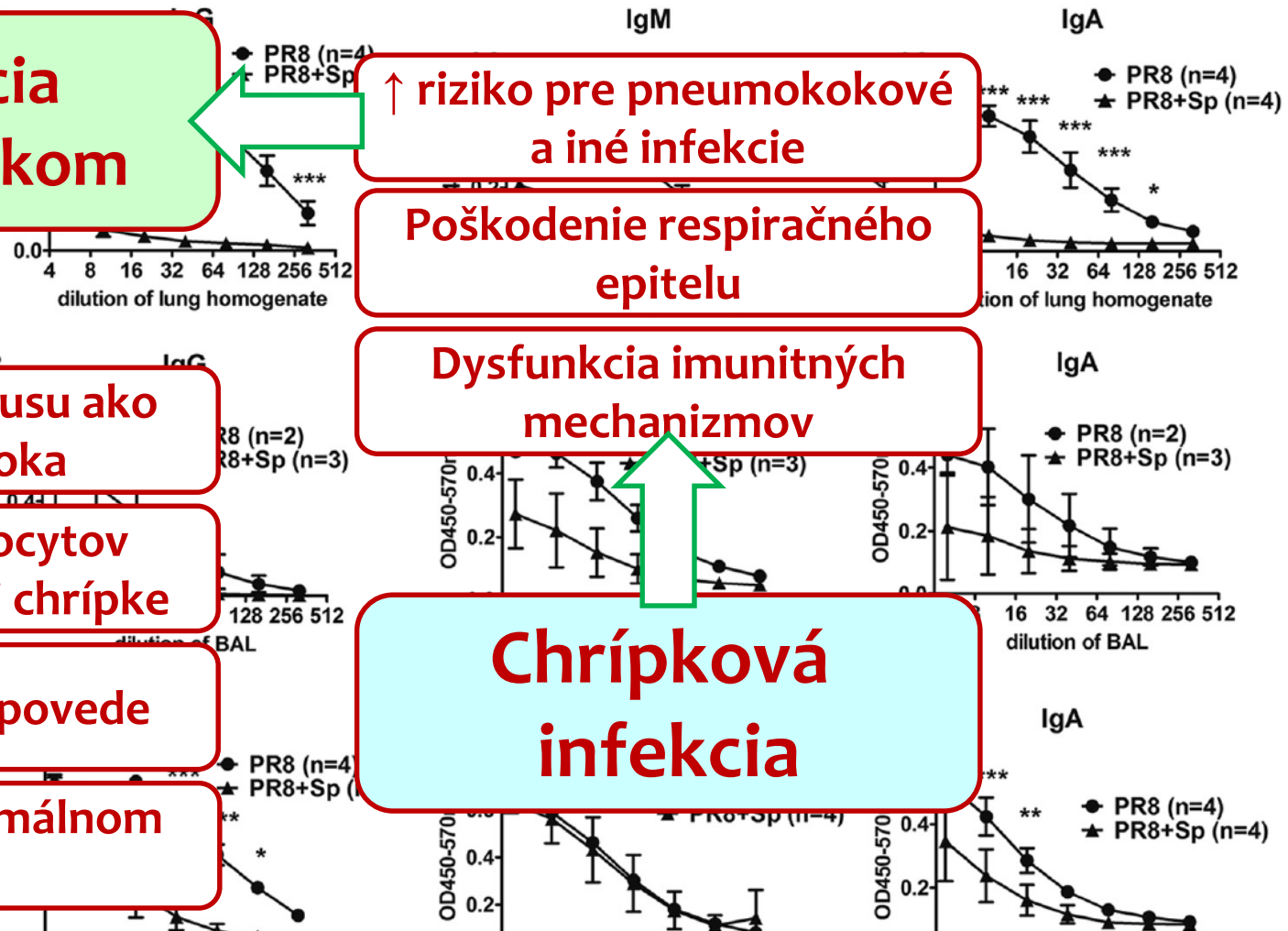
Efektívna obranyschopnosť proti chrípke (napr. po očkovaní) dokáže priamo aj nepriamo ↓ riziko sekundárnych infekcií

↑ riziko pre pneumokokové a iné infekcie

Poškodenie respiračného epitelu

Dysfunkcia imunitných mechanizmov

Chrípková infekcia



Očkovanie verzus prekonanie infekcie

Rotavírusy

závažný priebeh primoinfekcie

dlhá reštitúcia črevného epitelu

prechodná slizničná imunita

Preferencia očkovania

dojčené deti → isté ↓ rizika RVGE

HPV

intraepiteliálna infekcia

bez zanechania obrannej imunity

↑ riziko perzistencie infekcie a re-infekcií

Preferencia očkovania

Human papillomavirus entry into NK cells requires CD16 expression and triggers cytotoxic activity and cytokine secretion

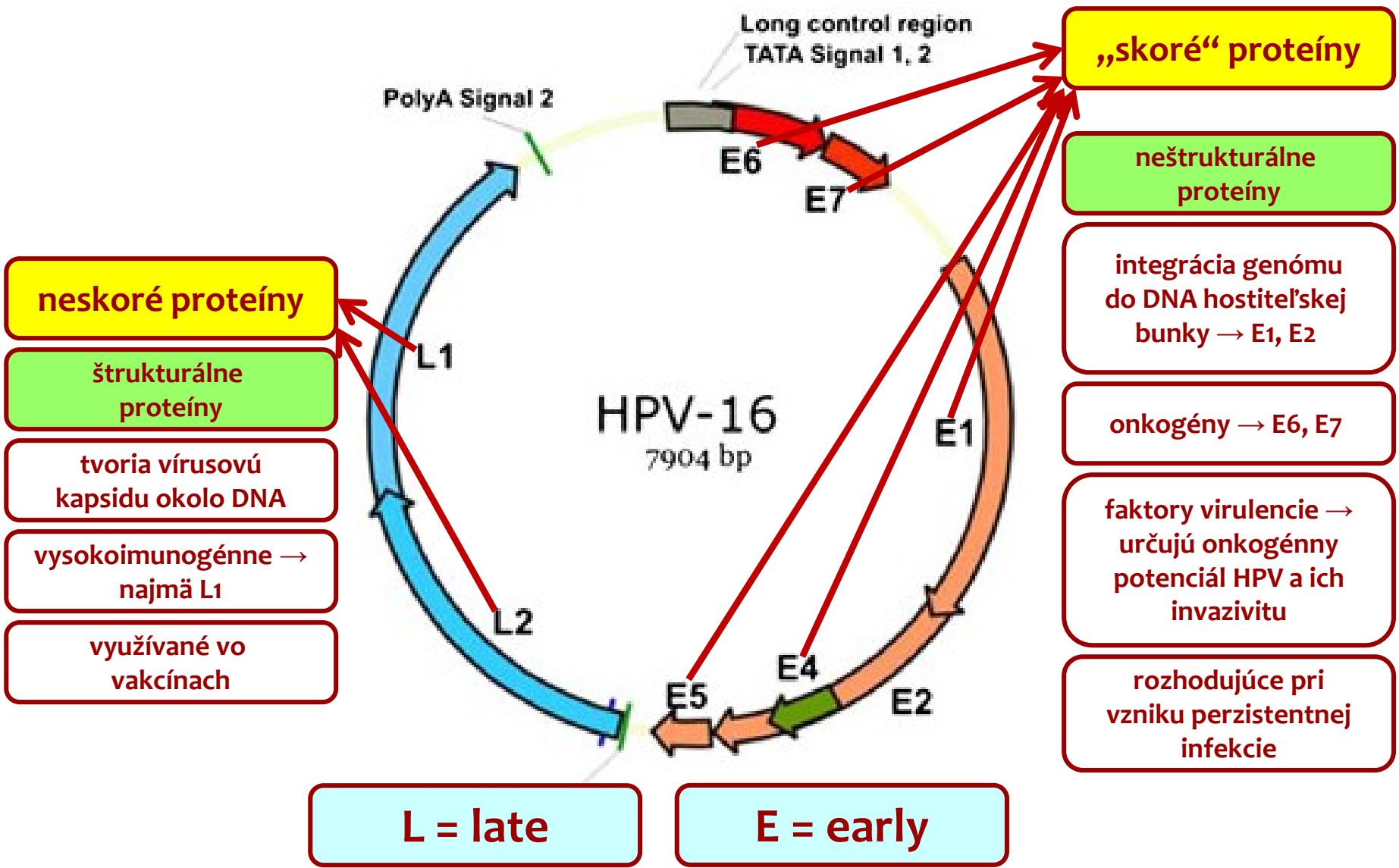
Eur. J. Immunol. 2011. 41: 3240–3252

Virginie M. Renoux¹, Bettina Bisig¹, Inge Langers¹, Estelle Dortu¹,
Béatrice Clémenceau², Marc Thiry³, Christophe Deroanne⁴, Alain Colige⁴,
Jacques Boniver¹, Philippe Delvenne¹ and Nathalie Jacobs¹

90 % všetkých HPV infekcií →
spontánny clearance v priebehu 2 rokov



HPV vírus genóm



E1

integrácia genómu HPV do DNA
hostiteľskej bunky;
replikácia vírusu

E2

E4

tvorba vírusových častíc

E5

E6

E7

porucha apoptózy;
nesmrteľnosť buniek;
iniciácia bunkového cyklu

Human papillomavirus 16 E7 protein inhibits interferon- γ -mediated enhancement of keratinocyte antigen processing and T-cell lysis

Fang Zhou, Graham R. Leggatt and Ian H. Frazer

E7

inhibícia tvorby interferónov

stimulácia tvorby HIF- α \rightarrow angiogénny podnet

E6

inhibícia supresívneho účinku proteínu p53 cez jeho \uparrow degradáciu

inhibícia apoptózy

významné faktory vplývajúce jednak na rezistenciu HPV proti imunitným reakciám ako aj na onkogenézu

HPV infekcia

zlyhanie imunitnej obrany

Vrodená imunita:

↓ expresie TLR-9

↓ expresie chemokínových
receptorov a ligandov

↓ aktivácia Langerhansových
buniek

deplécia Langerhansových
buniek

↓ tvorba interferón, TNF,
niektorých interleukínov (IL-8)

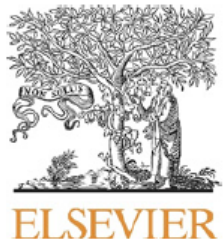
rezistencia na TNF- α

Získaná imunita:

↓ T_H1 odpoveď → ↓ IL-2, IFN- γ

↓ reaktivita cytotoxických
lymfocytov

↑ reaktivita T regulačných
lymfocytov

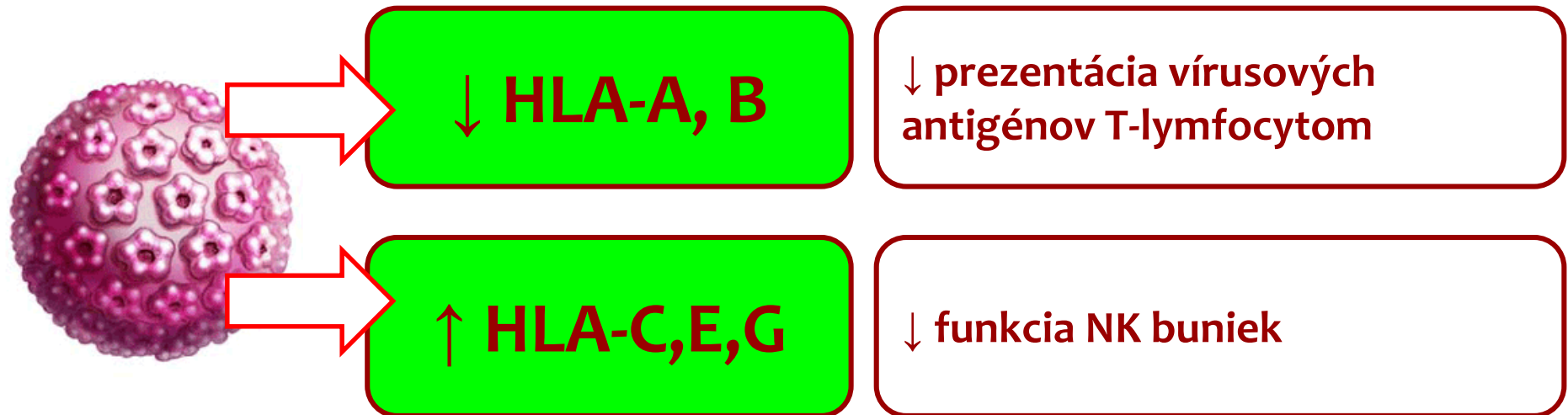


Contents lists available at ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/humimm

Human leukocyte antigen (HLA)-E and HLA-G polymorphisms in human papillomavirus infection susceptibility and persistence

Rhea Ferguson ^{a,b}, Agnihotram V. Ramanakumar ^b, Harriet Richardson ^c, Pierre-Paul Tellier ^d, François Coutlée ^e, Eduardo L. Franco ^{a,b}, Michel Roger ^{e,f,*}



HPV infekcia

zlyhanie obranyschopnosti

WHIM syndróm →

(**W**arts, **H**ypogamaglobulinémia, **R**ecurrent bacterial **I**nfections, **M**yelokathexia)

genitálne bradavice → HPV

hypogamaglobulinémia

recidivujúce infekcie

myelokatexia

vrodená porucha imunity

1. opis v literatúre: 2003

mutácia chemokínového
receptora CXCR4

infaustná prognóza

Imunitná odpoveď

Infekcia verzus vakcína



Rozdielna dynamika imunitnej odpovede

Chýbanie indukcie efektívnej imunitnej obrany
(napr. exotoxíny baktérií - tetanus)

Rôzna imunogenita (toxín verzus toxoid)

„Nedostatok“ času pri infekcii na budovanie imunity

Iná forma expozície antigénom

Rozdiely v zapojení jednotlivých zložiek imunity

Rôzne trvanie imunitnej ochrany

Očkovanie

To be or not to be...

Nedostatočná imunita po prekonaní niektorých ochorení

Charakteristiky imunitného systému a jeho reakcií (vek)

↑ závažnosť infekcie a mortalita

Kolektívna imunita po očkovaní

Pri infekcii aj napriek očkovaníu → modifikovaný priebeh

ĎAKUJEM ZA POZORNOSŤ