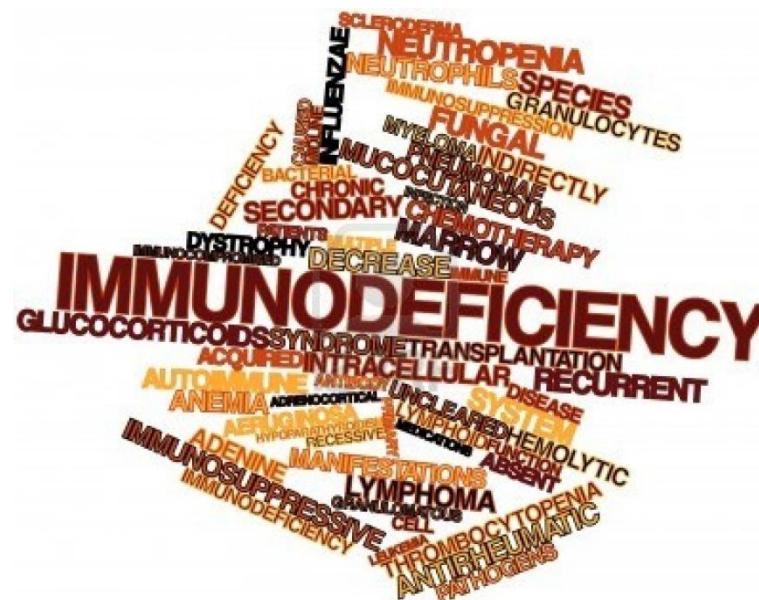


Niedobory odporności

Grażyna Korczak-Kowalska
Zakład Immunologii
Instytut Biologii Funkcjonalnej i Ekologii
Wydział Biologii UW



**Niedobór odporności występuje wtedy,
gdy układ odpornościowy zawodzi
w obronie organizmu przed patogenami
lub komórkami nowotworowymi**

**Zaburzenia jednego lub więcej składowych układu odpornościowego
może powodować nieprawidłową (nieodstateczną)
odpowiedź immunologiczną.**

Większa podatność na rozwój infekcji

Większa wrażliwość na rozwój niektórych nowotworów

Niektóre niedobory odporności mogą prowadzić do rozwoju procesów autoimmunizacyjnych

Niedobory odporności

- Pierwotne (wrodzone)

Wynikają z zaburzeń genetycznych lub rozwojowych układu odpornościowego.

- Wtórne (nabyte)

Wynikają z utraty funkcji obronnych układu, są skutkiem działania czynnika zewnętrznego lub współistniejącej choroby.

Pierwotne niedobory odporności

Pierwotne niedobory odporności

Pierwotne niedobory odporności mogą dotyczyć odporności :

- **wrodzonej** (zaburzenia fagocytoza, układu dopełniacza),
- **nabytej** (zaburzenia rozwoju limfocytów T i B oraz zaburzenia odpowiedzi limfocytów na stymulację antygenem).

Większość pierwotnych niedoborów odporności jest dziedziczna, kliniczne objawy obserwuje się najczęściej we wczesnym dzieciństwie.

Podział pierwotnych niedoborów odporności na podstawie typu komórek objętych wadą:

- limfocytów B
- limfocytów T
- mieszane
- komórek żernych

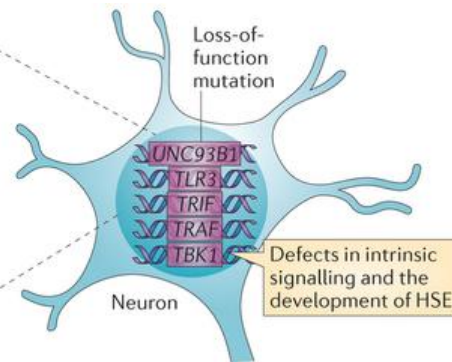
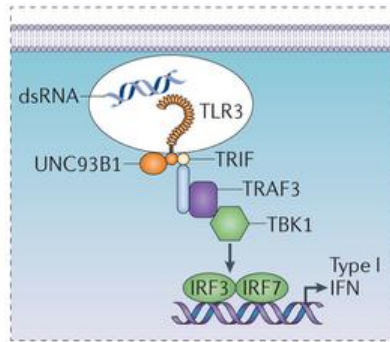
oraz

- składników dopełniacza.

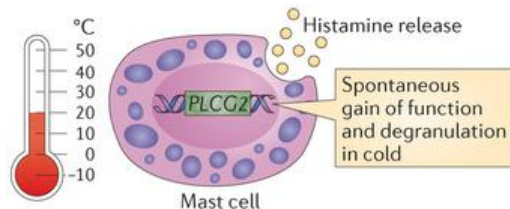
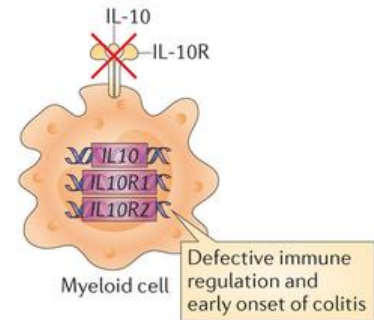
Podział pierwotnych niedoborów odporności na podstawie mechanizmu:

- dojrzewanie limfocytów
- przełączanie klas przeciwciał w limfocytach B
- prezentacja antygeny
- migracja leukocytów
- mechanizmy zabijania patogenów
- regulacja odpowiedzi immunologicznej
- mechanizmy naprawy DNA

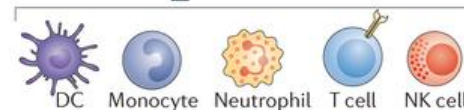
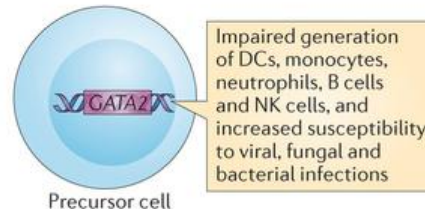
Mutacje w genach *UNC93B1*, *TRIF*, *TRAF3*, *TBK1*, *TLR3*, predysponują do rozwoju opryszczkowego zapalenia mózgu, spowodowanego zaburzoną wewnętrzną sygnalizacją w neuronach i oligodendrocytach.



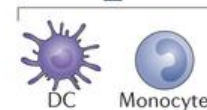
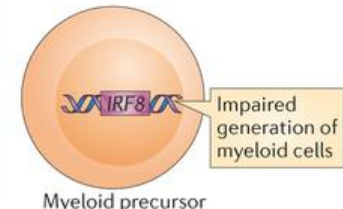
Sygnal z IL-10 w komórkach mieloidalnych i innych komórkach krwiotwórczych wydaje się być ważny w hamowaniu wczesnych etapów zapalenia okrężnicy.



Nieprawidłowa ekspresja białka PLCG2 czyni komórki posiadające zmutowane białko (szczególnie komórki tuczne) wrażliwymi na spontaniczną aktywację i degranulację w niskiej temperaturze.

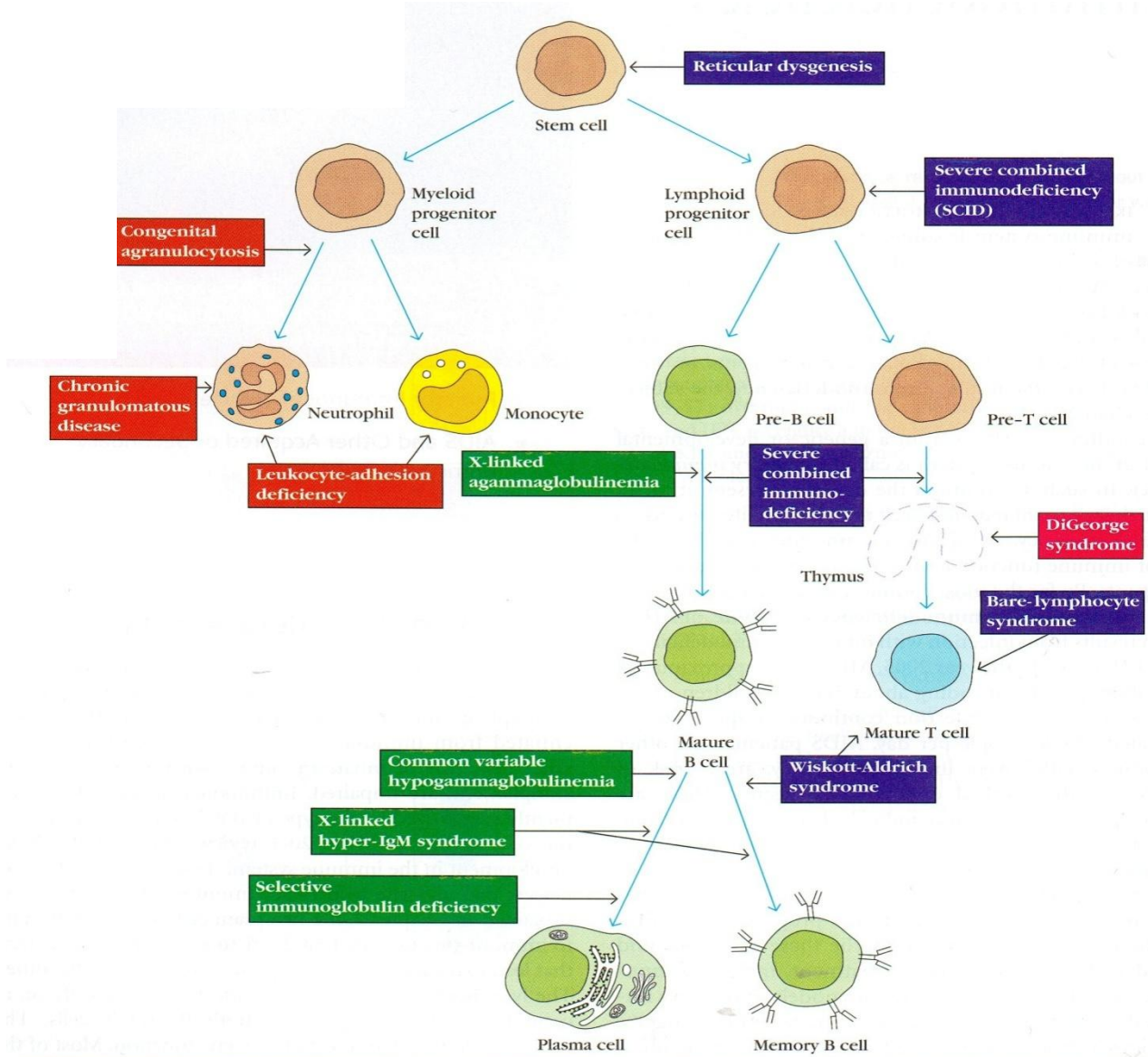


Mutacje genu *GATA2* zaburzą rozwój komórek DC, monocytołów, neutrofilów, limfocytołów B i T, komórek NK, co prowadzi do rozwoju infekcji wirusowych, grzybiczych, mykobakteriami. Mogą prowadzić do mielodysplazji szpiku.



Mutacja genu *IRF8* zaburza rozwój i aktywację komórek DC i innych komórek mieloidalnych.

Wady wrodzone, które zatrzymują hematopoezę lub zaburzają funkcjonowanie komórek układu odpornościowego, prowadzą do rozwoju chorób.



Orange boxes = phagocytic deficiencies, green = humoral deficiencies, red = cell-mediated deficiencies, and purple = combined

immunodeficiencies, defects that affect more than one cell lineage.

Some primary human immunodeficiency diseases and underlying genetic defects

Immunodeficiency disease	Specific defect	Impaired function	Inheritance mode*	Chromosomal defect
Severe combined immunodeficiency (SCID)	RAG-1/RAG-2 deficiency	No TCR or Ig gene rearrangement	AR	11p13
	ADA deficiency	Toxic metabolite in T and B cells	AR	20q13
	PNP deficiency		AR	14q13
	JAK-3 deficiency	Defective signals from IL-2,-4,-7,-9,-15,	AR	19p13
	IL-2R γ -deficiency		XL	Xq13
	ZAP-70 deficiency	Defective signal from TCR	AR	2q12
Bare-lymphocyte syndrome	Defect in MHC class II gene promoter	No class II MHC molecules	AR	16p13
Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)	Cytoskeletal protein (CD43)	Defective T cells and platelets	XL	Xp11
Interferon gamma receptor	IFN- γ -receptor defect	Impaired immunity to mycobacteria	AR	6q23
DiGeorge syndrome	Thymic aplasia	T- and B-cell development	AD	22q11
Ataxia telangiectasia	Defective cell-cycle kinase	Low IgA, IgE	AR	11q22
Gammaglobulinemias	X-linked agammaglobulinemia	Bruton's tyrosine kinase (Btk); no mature B cells	XL	Xq21
	X-linked hyper-IgM syndrome	Defective CD40 ligand	XL	Xq26
	Common variable immunodeficiency	Low IgG, IgA; variable IgM	Complex	
	Selective IgA deficiency	Low or no IgA	Complex	
Chronic granulomatous disease	Cyt p91 ^{phox}	No oxidative burst for bacterial killing	XL	Xp21
	Cyt p67 ^{phox}		AR	1q25
	Cyt p22 ^{phox}		AR	16q24
Chediak-Higashi syndrome	Defective intracellular transport protein (LYST)	Inability to lyse bacteria	AR	1q42
Leukocyte adhesion defect	Defective integrin $\beta 2$ (CD18)	Leukocyte extravasation	AR	21q22

*AR = autosomal recessive; AD = autosomal dominant; XL = X linked; "Complex" indicates conditions for which precise genetic data are not available and that may involve several interacting loci.

Zaburzenia odporności nabytej

Zaburzenia liczby, aktywacji i funkcji limfocytów B

Zaburzenia liczby, aktywacji i funkcji limfocytów T

Niedobory odporności

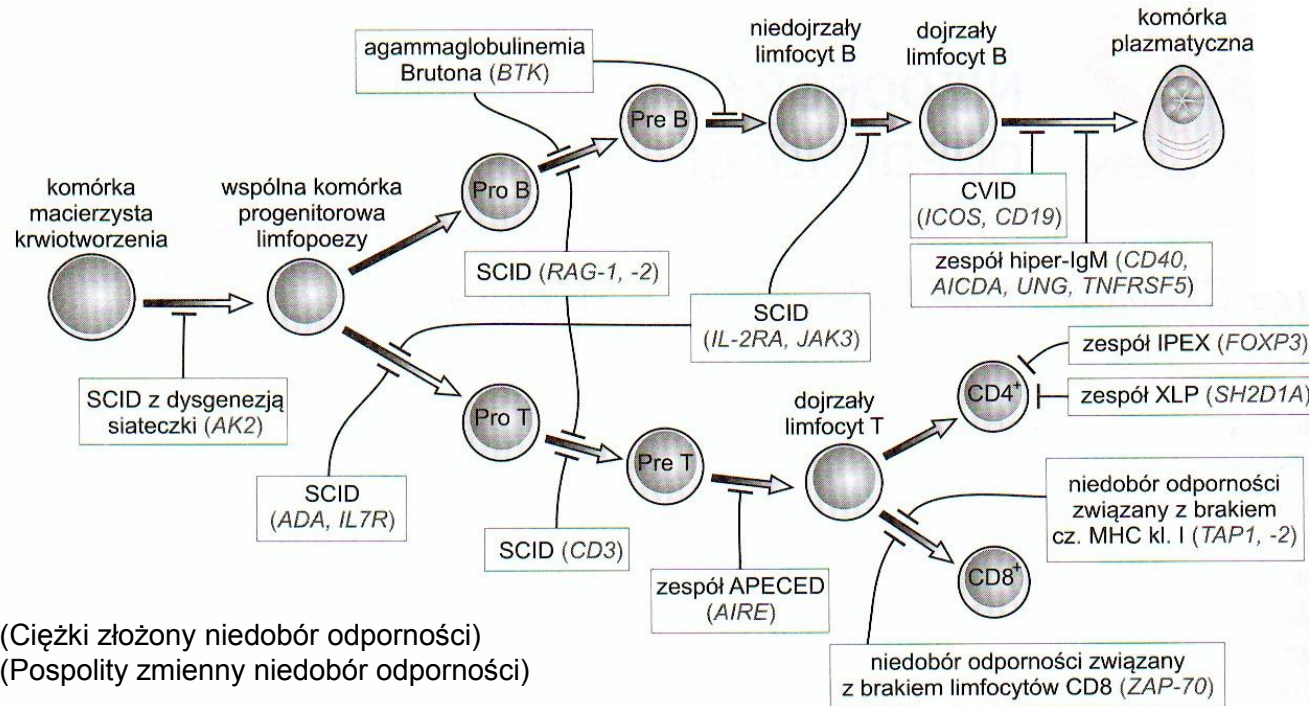
z przewagą zaburzeń wytwarzania przeciwciał

Są najczęściej występującymi niedoborami odporności u ludzi i stanowią ponad 70% diagnozowanych pierwotnych niedoborów odporności.

Pierwsze objawy obserwuje się zwykle 3-24 miesięcy po urodzeniu.

Niedobory odporności związane z zaburzeniami wytwarzania przeciwciał cechuje zwiększona częstość zakażeń górnych dróg oddechowych powodowanych przez bakterie otoczkowe (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*).

Przyczyny wybranych pierwotnych niedoborów odporności



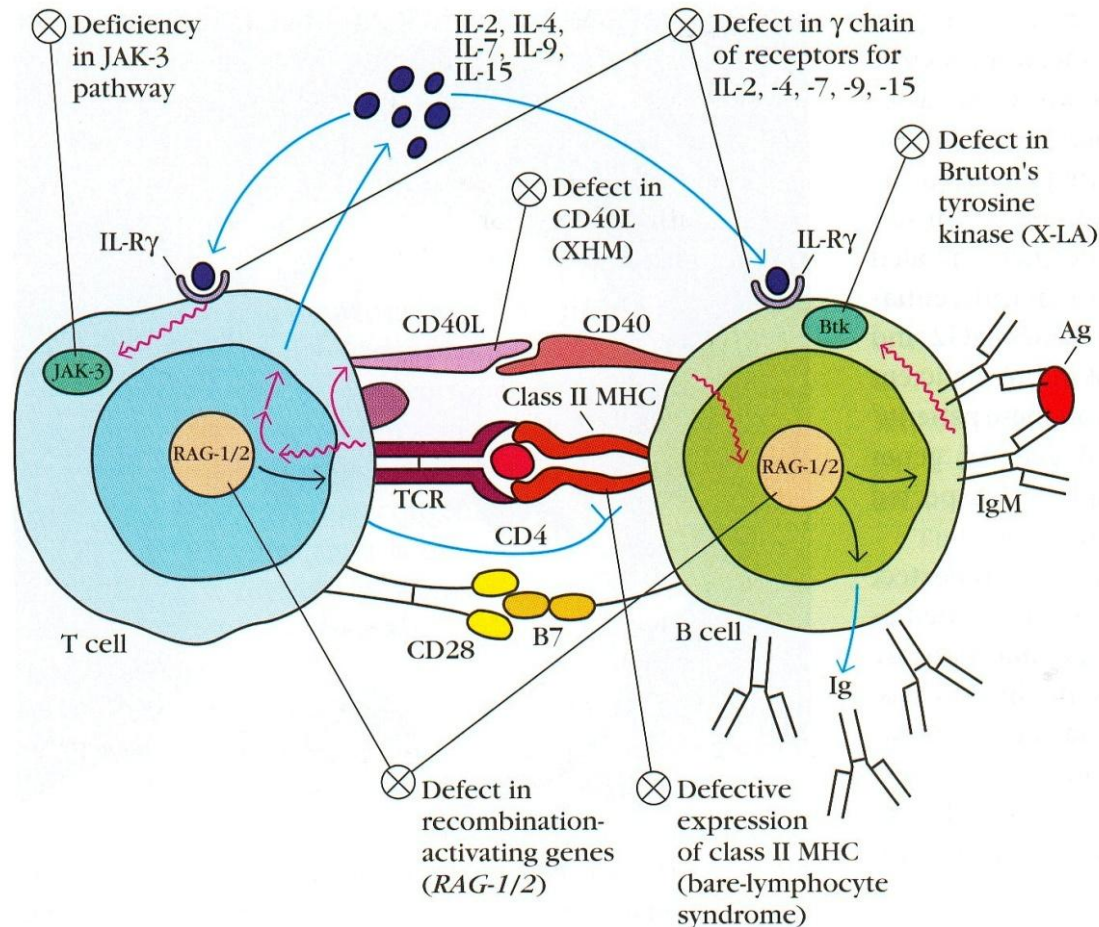
SCID (Ciężki złożony niedobór odporności)

CVID (Pospolity zmienny niedobór odporności)

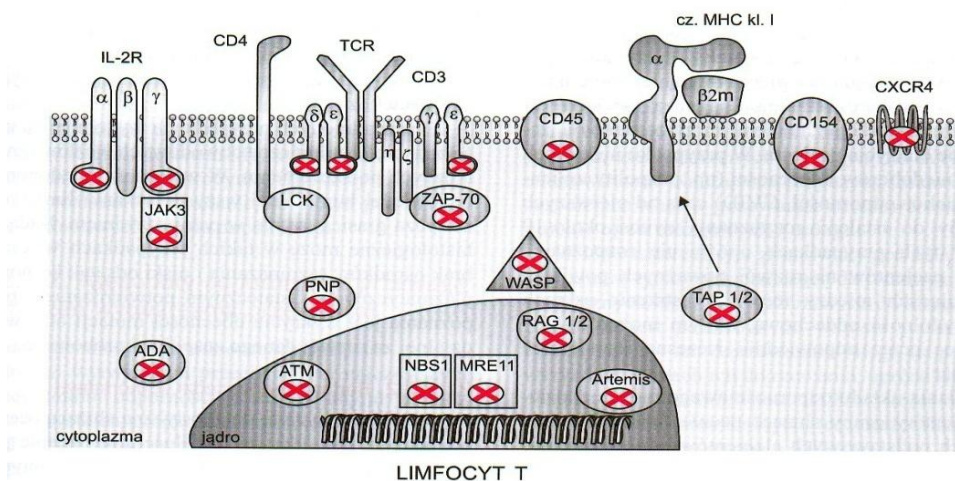
Podział pierwotnych niedoborów odporności na podstawie typu komórek objętych wadą:

- limfocytów B (50%)
- limfocytów T (10%)
- mieszane (20%)
- komórek żernych (18%)

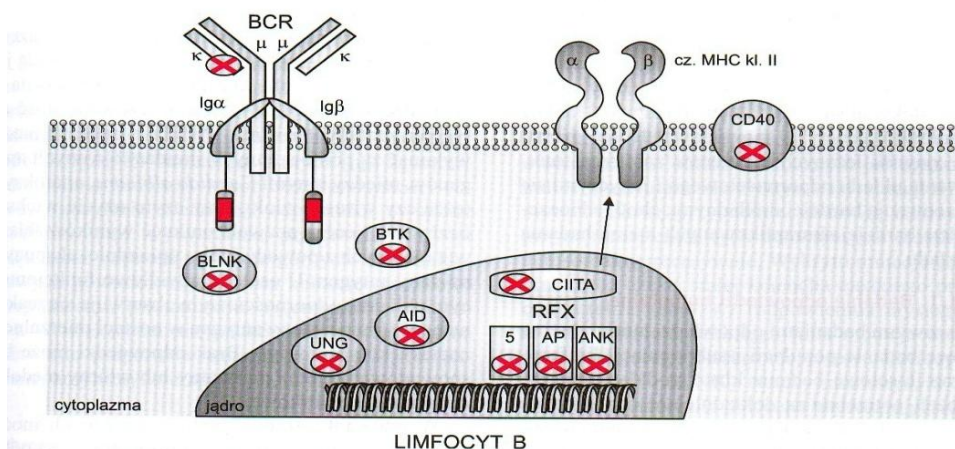
Zaburzenia w kooperacji między komórkami i przesyłaniu sygnałów mogą prowadzić do ciężkich zaburzeń odporności



Lokalizacja wybranych białek w limfocycie T (A) oraz w limfocycie B (B), w których genach wykryto mutacje warunkujące powstanie pierwotnych niedoborów odporności.



Mutacje tych samych genów mogą mieć różny fenotyp i różnie objawiać się klinicznie.



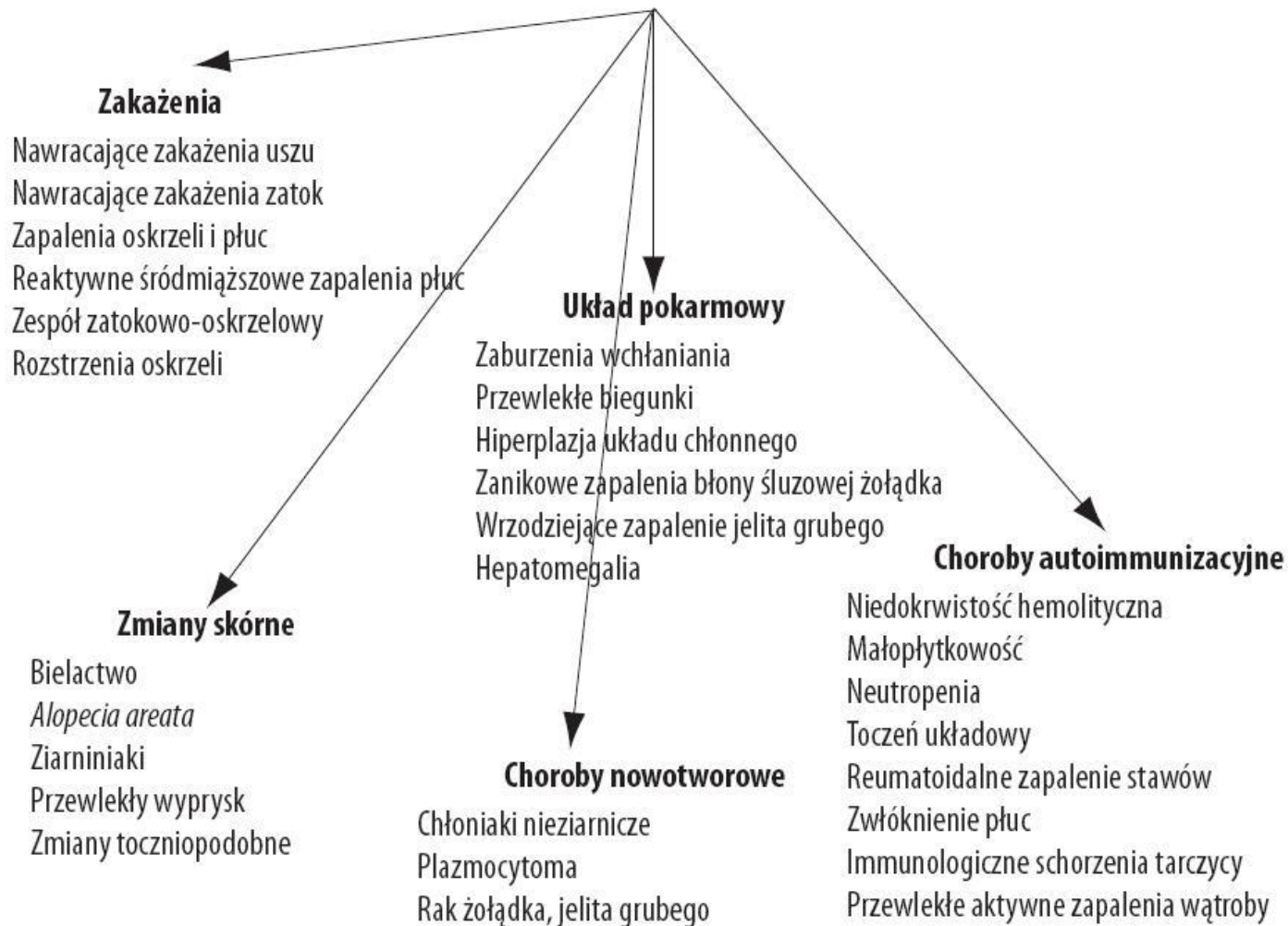
Defekt niektórych białek może dotyczyć zarówno limfocytów T, jak i B (np. ADA, ATM, NBS1, MRE11, TAP1/2, RAG1/2).

Może również dotyczyć innych komórek układu odpornościowego, np. fagocytów [czynniki transkrypcyjne dla cząsteczek MHC klasy II, WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein)].

Niedobory limfocytów B powodują szerokie spektrum zaburzeń, od całkowitego braku dojrzałych krążących limfocytów B, komórek plazmatycznych i immunoglobulin do selektywnego braku określonej klasy immunoglobulin.

Chorzy mają zwykle zaburzoną odporność na infekcje bakteryjne, ale prawidłową na infekcje wirusowe i grzybicze.

Najczęstsze zachorowania obserwowane w przebiegu pierwotnych niedoborów odporności przebiegających z zaburzeniami syntezy przeciwciał



Agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (Brutona)

Charakteryzuje się całkowitym brakiem przeciwciał i śladową obecnością limfocytów B (<1%). W szpiku wykrywa się zwiększoną liczbę limfocytów pre-B, nie posiadających receptorów immunoglobulinowych.

Odsetek limfocytów T jest prawidłowy.

Dominują nawracające zakażenia bakteryjne dróg oddechowych.

Leczenie polega na podawaniu przeciwciał izolowanych od dawców krwi.

Pospolity zmienny niedobór odporności oraz izolowany niedobór IgA

Pospolity zmienny niedobór odporności (*common variable immunodeficiency-CVID*) objawia się w 2 i 3 dekadzie życia.

U chorych stwierdza się zmniejszone stężenie IgG i IgA, a u połowy także IgM.

Liczba limfocytów B jest prawidłowa lub obniżona, ich proliferacja w odpowiedzi na antygen jest niezmienniona, jednak nie różnicują się do komórek plazmatycznych.

Obserwuje się upośledzoną odpowiedź na szczepienia.

Pierwsze objawy choroby to nawracające zakażenia dróg oddechowych, których przyczyną są bakterie *Haemophilus*, paciorkowce, mykoplazmy.

Leczenie polega na podawaniu immunoglobulin.

Izolowany niedobór IgA (stężenie IgA w surowicy i wydzielinach jest mniejsze niż 0,05g/l), stężenie przeciwciał innych klas pozostaje prawidłowe.

Brak dotyczy zarówno IgA1, jak i IgA2.

Objawami niedoboru są nawracające zakażenia bakteryjne dróg oddechowych, może być również brak objawów.

Zwykle nie wymaga leczenia.

Niedobór odporności związany ze zwiększonym stężeniem IgM

Jest to grupa heterogennych zespołów o różnym podłożu genetycznym i sposobach dziedziczenia:

- niedobór odporności ze zwiększonym stężeniem IgM sprzężony z chromosomem X
- inne postacie zespołu hiper-IgM dziedziczone autosomalnie recesywnie.

Defekt obejmuje zaburzenie przełączania klas przeciwciał, obserwuje się bardzo małe lub niewykrywalne stężenia IgA i IgG oraz podwyższone lub normalne stężenia IgM.

Liczba limfocytów B jest prawidłowa.

Objawami są nawracające zakażenia bakteryjne dróg oddechowych i przewodu pokarmowego.

Leczenie polega na podawaniu przeciwciał.

Niedobory podklas IgG

Niedobory w obrębie podklas IgG są trudne do diagnostyki.

Izolowany niedobór IgG1 występuje bardzo rzadko, zwykle jest elementem pospolitego zmiennego niedoboru odporności. U dzieci najczęściej występuje niedobór IgG2, a u dorosłych IgG3.

Niedobór odporności ze zwiększonym stężeniem IgE (zespół hiper-IgE, zespół Joba)

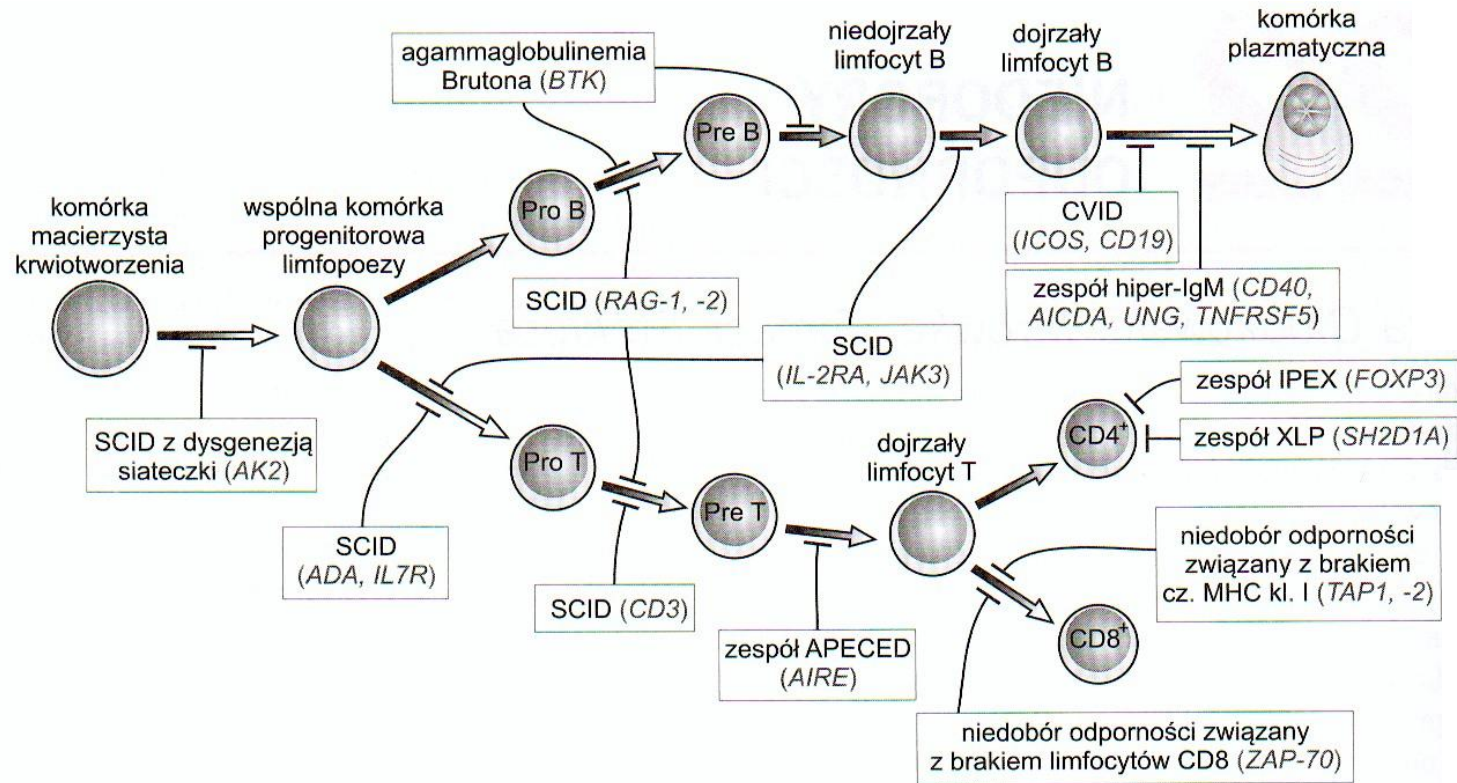
Obserwuje się podwyższone stężenie IgE i eozynofilię.

Liczba leukocytów i stężenia innych przeciwciał w surowicy są prawidłowe.

Niedobory odporności

z przewagą zaburzeń czynności limfocytów T

Przyczyny wybranych pierwotnych niedoborów odporności



Zespół SCID (Ciężki złożony niedobór odporności)

Zespół APECED (Autoimmunizacyjny zespół niedoczynności wielogruczowej typu 1)

Zespół IPEX (Zaburzenia odporności, enteropatia)

Zespół XLP (Zespół limfoproliferacyjny związany z chromosomem X)

Niedobory limfocytów T dotyczą zarówno odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej.

Zaburzenia odpowiedzi komórkowej mają charakter ciężki, z obniżeniem nadwrażliwości typu późnego oraz cytotoksyczności komórkowej.

Obserwuje się zwiększoną wrażliwość na infekcje wirusowe, pierwotniakami i grzybicze.

Zespół delecji 22q11.2 (zespół DiGeorge'a)

Zespół jest spowodowany zaburzeniami w rozwoju embrionalnym, których przyczyną w 90% przypadków są delecje fragmentu chromosomu 22.

Dzieci urodzone z tym zespołem mają deformację części twarzowej czaszki, wady serca i dużych naczyń oraz brak lub niedorozwój grasicy i przytarczyc.

Objawy wahają się w zależności od liczby limfocytów T.

Terapia ciężkich postaci zespołu polega na przeszczepie grasicy lub macierzystych komórek krwiotwórczych.

Selektywny niedobór limfocytów T ze zmniejszoną aktywnością fosforylasy nukleozydów purynowych

Zespół spowodowany jest defektem w genie kodującym fosforylase nukleozydów purynowych (gromadzą się toksyczne metabolity: deoksyguanozyny, deoksyGTP). Limfocyty T są bardziej wrażliwe na akumulację tych związków.

Niedobór odporności z brakiem limfocytów CD8⁺

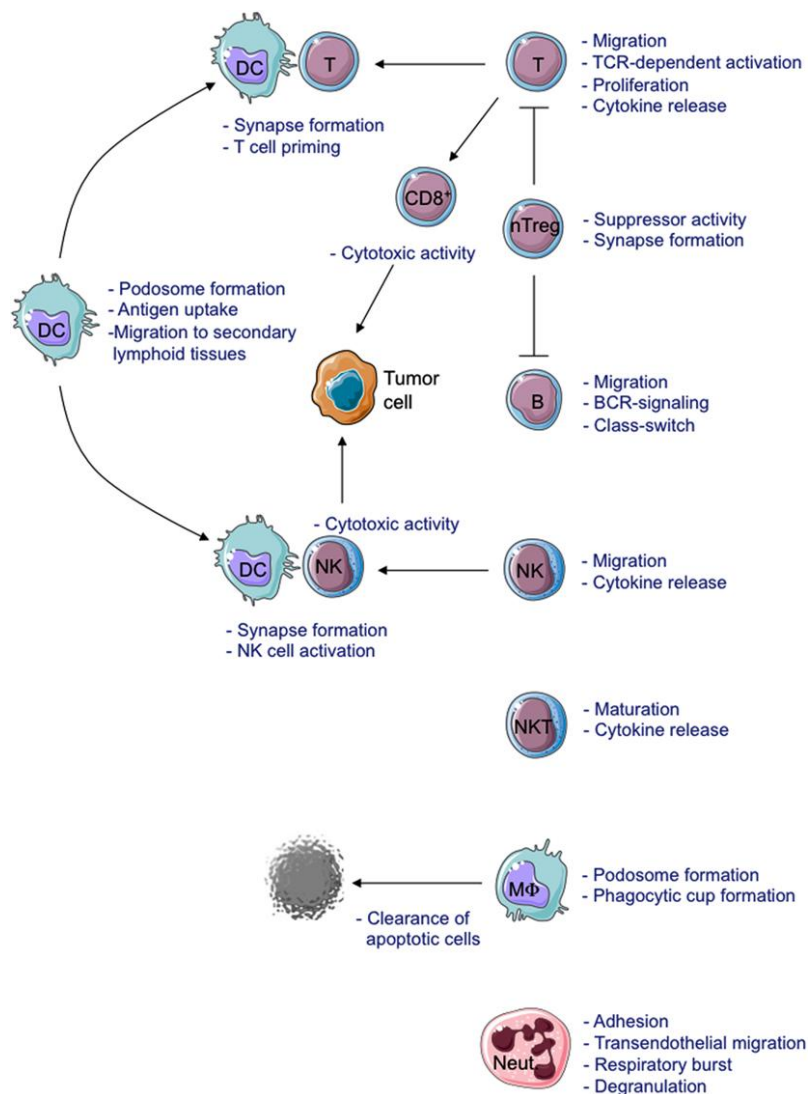
Defekt dotyczy kinazy tyrozynowej ZAP-70, uczestniczącej w przekazywaniu sygnału w limfocytach T.

Liczba limfocytów CD4⁺ jest prawidłowa lub podwyższona przy całkowitym braku limfocytów CD8⁺.

Niedobory odporności

**o charakterze mieszanym (z upośledzeniem
odpowiedzi typu komórkowego i humoralnego)**

Brak lub nieznaczna ekspresja białka WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein) powoduje zaburzenia w funkcjonowaniu wszystkich komórek układu odpornościowego



Zespół Wiskotta-Aldricha

Przyczyną jest mutacja genu kodującego białko WASP (Wiskott-Aldrich syndrome protein), wiążącego się z aktyną oraz CDC42 (z rodziny białek z Rho).

Zespół jest dziedziczony z płcią (średni czas życia chłopców z tym zespołem nie przekracza 15 lat). Charakterystyczną cechą jest skaza krwotoczna.

Obserwuje się zmniejszoną liczbę płytek krwi, zmniejszoną liczbę limfocytów T.

Stężenie przeciwciał jest prawidłowe.

W makrofagach i komórkach dendrytycznych izolowanych od chorych z defektem WASP obserwuje się upośledzoną zdolność do polaryzacji oraz upośledzoną ruchliwość.

Makrofagi mają również upośledzoną zdolność do fagocytozy przez receptor FcγR.

Terapia polega na przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Ciężkie złożone niedobory odporności (*severe combined immunodeficiency-SCID*)



Niedobory odporności powodowane różnymi defektami molekularnymi, natomiast o podobnym obrazie klinicznym.

Wszystkie postacie SCID charakteryzują się albo głębokim upośledzeniem, albo całkowitym brakiem odpowiedzi humoralnej i komórkowej.

Najczęściej spotykane są zakażenia drożdżakami (*Candida sp.*), adenowirusami, wirusami typu *Herpes*, wirusem para grypy typu 3, również patogenami oportunistycznymi.

Dziedziczą się autosomalnie recesywnie lub w sposób związany z płcią.

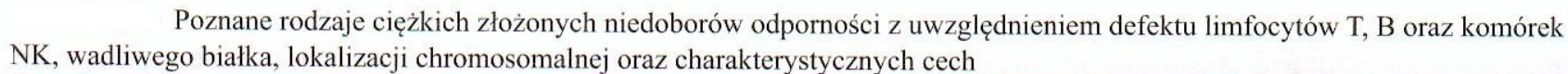
Opisano 11 jednostek chorobowych spowodowanych przez mutacje różnych genów.

Terapia polega głównie na przeszczepianiu krwiotwórczych komórek macierzystych. Terapia genowa.

Wyróżnia się 4 podstawowe fenotypy SCID na podstawie zaburzeń w liczbie i funkcjonowaniu limfocytów T, B oraz komórek NK:

- SCID T(-) B(+) NK(-)
- SCID T(-) B(+) NK(+)
- SCID T(-) B(-) NK(+)
- SCID T(-) B(-) NK(-)





Gołab J., Jakóbisiak M., *et al.*, *Immunologia*, Warszawa 2012, s. 390.

Niedobory odporności związane z zaburzeniami ekspresji cząsteczek MHC

- Niedobór odporności związany z brakiem cząsteczek MHC klasy II (zespół „nagich” limfocytów)
W zespole tym jest brak ekspresji cząsteczek MHC klasy II, przy prawidłowej lub zmniejszonej ekspresji cząsteczek MHC klasy I.

Zmutowane są geny kodujące czynniki transkrypcyjne niezbędne do ekspresji cząsteczek MHC klasy II.

Chorzy mają bardzo małą liczbę limfocytów CD4+ przy prawidłowej lub zwiększonej liczbie limfocytów T CD8+.

Liczba limfocytów B jest prawidłowa.

- Niedobór odporności związany z brakiem cząsteczek MHC klasy I

Przyczyną jest mutacja białek transportujących TAP1 lub TAP2. Przy braku peptydu cząsteczka MHC ulega degradacji w cytoplazmie.

Obserwuje się obniżoną liczbę limfocytów T CD8+ przy prawidłowej liczbie limfocytów T CD4+ oraz limfocytów B.

Obserwuje się wyższą liczbę i aktywność komórek NK i limfocytów T $\gamma\delta$.

Niedobory odporności związane z zaburzeniami mechanizmów naprawy DNA

- Ataksja teleangiektazja
- Zespół ATLD (ataxia-teleangiectasia like disease)
- Zespół Nijmegen

Niedobory odporności

**związane z zaburzeniami regulacji aktywności
odpowiedzi immunologicznej**

Wybrane niedobory odporności związane z zaburzeniami regulacji aktywności odpowiedzi immunologicznej

Zespół chorobowy	Zmutowany gen	Cechy charakterystyczne
Zespół IPEX (immunodysregulation, polyendocrinopathy and enteropathy, X-linked syndrome)	<i>FOXP3</i>	• początek we wczesnym dzieciństwie • objawy: biegunka, wyprysk, choroby autoimmunizacyjne (najczęściej cukrzyca typu I), zahamowanie wzrostu
Zespół limfoproliferacyjny związany z chromosomem X (XLP)	<i>SH2D1A</i> <i>XIAP</i>	• niekontrolowana proliferacja limfocytów T po zakażeniu wirusem Epsteina–Barr (EBV) bez eliminacji wirusa (często występują chłoniaki związane z EBV, mononukleozą ma ciężki, nawet śmiertelny przebieg)
Autoimmunizacyjny zespół z poliendokrynopatią, drożdżycą i dystrofią ektodermalną (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy syndrome, zespół APECED)	AIRE	• przewlekłe zakażenia drożdżakowe skóry i błon śluzowych • poliendokrynopatia o podłożu autoimmunizacyjnym (najczęściej choroba Addisona) • inne choroby autoimmunizacyjne (między innymi bielactwo, łysienie plackowate, autoimmunizacyjne zapalenie wątroby)
Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny (zespół ALPS – autoimmune lymphoproliferative syndrome)	<i>TNFRSF6</i> (gen dla receptora Fas–CD95), <i>TNFSF6</i> (gen dla Fas ligand–CD95L) oraz <i>CASP8</i> i <i>CASP10</i> (geny dla kaspazy 8 i 10)	• adenopatia • splenomegalia • choroby autoimmunizacyjne • zwiększone ryzyko chłoniaków • nawracające zakażenia bakteryjne i wirusowe

Zaburzenia odporności wrodzonej

Wrodzone zaburzenia komórek żernych,

Wrodzone zaburzenia szlaków TLR,

Wrodzone zaburzenia szlaków sygnałowych IL-12 i IFN- γ ,

Wrodzone zaburzenia układu dopełniacza.

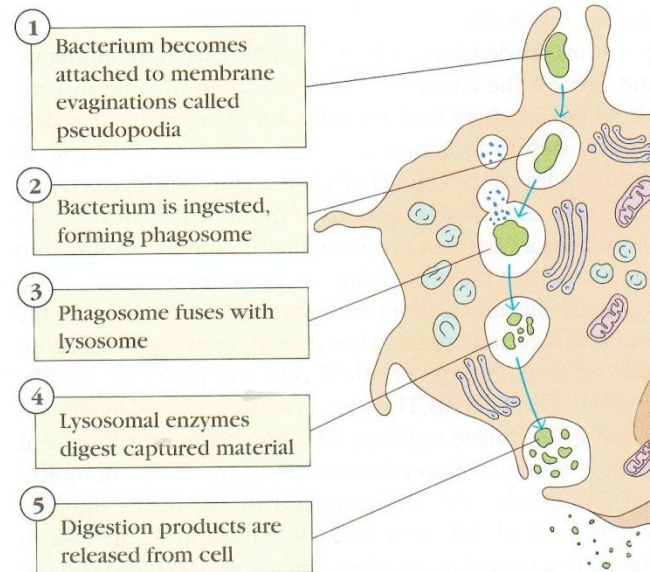
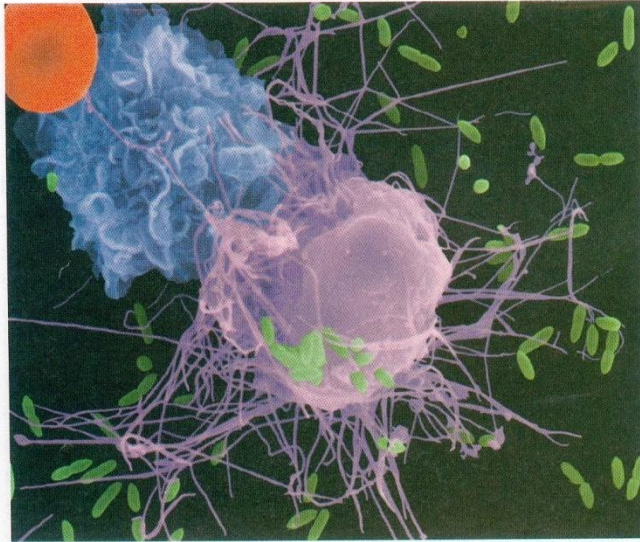


Niedobory odporności

związane z zaburzeniami liczby i czynności komórek żernych

Niedobory odporności mogą wynikać zarówno z mniejszej liczby komórek żernych,
jak i z zaburzeń ich czynności (chemotaksja, fagocytoza, zabijanie mikroorganizmów)

Większość zaburzeń dotyczy procesu fagocytozy



Zaburzenia komórek żernych mogą powodować zakażenia skóry i zakażenia układu oddechowego bakteriami lub grzybami.

Neutrofile

Niedobór neutrofili może obejmować prawie całkowity brak komórek (agranulocytoza) lub obniżoną liczbę komórek w krwi obwodowej poniżej $1500/\text{mm}^3$ (granulocytopenia lub neutropenia).

Wrodzona neutropenia dotyczy zwykle defektów genetycznych obejmujących komórki prekursorowe linii mieloidalnej.

We wrodzonej agranulocytozie, komórki macierzyste linii mieloidalnej są obecne w szpiku, ale rzadko różnicują powyżej stadium promielocyta. Ten defekt genetyczny jest związany z obniżoną syntezą G-CSF.

Nabyta neutropenia występuje częściej niż wrodzona.

Czynniki takie, jak promieniowanie czy określone leki (np. w chemioterapii) uszkodzają komórki i powodują neutropenię.

Neutropenia może powstawać w niektórych chorobach autoimmunizacyjnych. W zespole Sjögrena czy SLE autoprzeciwciała mogą niszczyć neutrofile.

Przejściowe neutropenie mogą pojawiać się po niektórych infekcjach wirusowych i bakteryjnych.

Wrodzone neutropenie

- Ciężka wrodzona neutropenia i cykliczna neutropenia

W **ciężkiej wrodzonej neutropenii** stwierdzono zahamowanie dojrzewania komórek mieloidalnych na etapie promielocytów.

Za >50% przypadków odpowiadają mutacje w genie *ELANE* kodującym elastazę neutrofilów.

Większość to mutacje typu zmiany sensu dziedziczone autosomalnie dominująco.

Na skutek mutacji prawdopodobnie dochodzi do syntezy nieprawidłowego białka, które indukuje stres siateczki, na skutek czego dochodzi do śmierci komórki w procesie apoptozy.

Zaburzenia mogą dotyczyć również mutacji genów *G6PC3* i *HAX1*.

Korzystny wpływ ma terapia rekombinowanym G-CSF.

W **cyklicznej neutropenii** obserwuje się cykliczne (co 3 tygodnie) epizody głębokiej neutropenii (<200 komórek/mm³), która trwa 3-6 dni.

Chorobę powodują mutacje genu *ELANE*. Mutacje powodują zaburzenia obróbki potranskrypcyjnej.

- Zespół WHIM

Nazwa to akronim od słów: warts, hypogammaglobulinemia, immunodeficiency, myelokathexis.

Zespół ten ma cechy mieszanego niedoboru odporności z neutropenią.

Defekt dotyczy genu kodującego receptor dla chemokin CXCR4.

Mutacja ma charakter aktywujący i powoduje zatrzymanie neutrofilów w szpiku.

W terapii stosuje się rekombinowane czynniki wzrostu: G-CSF, GM-CSF.

Properties of integrin molecules that are absent in leukocyte-adhesion deficiency

Property	INTEGRIN MOLECULES*		
	LFA-1	CR3	CR4
CD designation	CD11a/CD18	CD11b/CD18	CD11c/CD18
Subunit composition	α L β 2	α M β 2	α X β 2
Subunit molecular mass (kDa)			
α chain	175,000	165,000	150,000
β chain	95,000	95,000	95,000
Cellular expression	Lymphocytes Monocytes Macrophages Granulocytes Natural killer cells	Monocytes Macrophages Granulocytes Natural killer cells	Monocytes Macrophages Granulocytes
Ligand	ICAM-1 (CD 54) ICAM-2 (CD 102)	C3bi	C3bi
Functions inhibited with monoclonal antibody	Extravasation CTL killing T-B conjugate formation ADCC	Opsonization Granulocyte adherence, aggregation, and chemotaxis ADCC	Granulocyte adherence and aggregation
*CR3 = type 3 complement receptor, also known as Mac-1; CR4 = type 4 complement receptor, also known as gp150/95; LFA-1, CR3, and CR4 are heterodimers containing a common β chain but different α chains designated L, M, and X, respectively.			

LAD (leukocyte adhesion deficiency), defekt dotyczy łańcucha β wspólnego dla integrzyn LFA-1, Mac-1 i gp150/95.

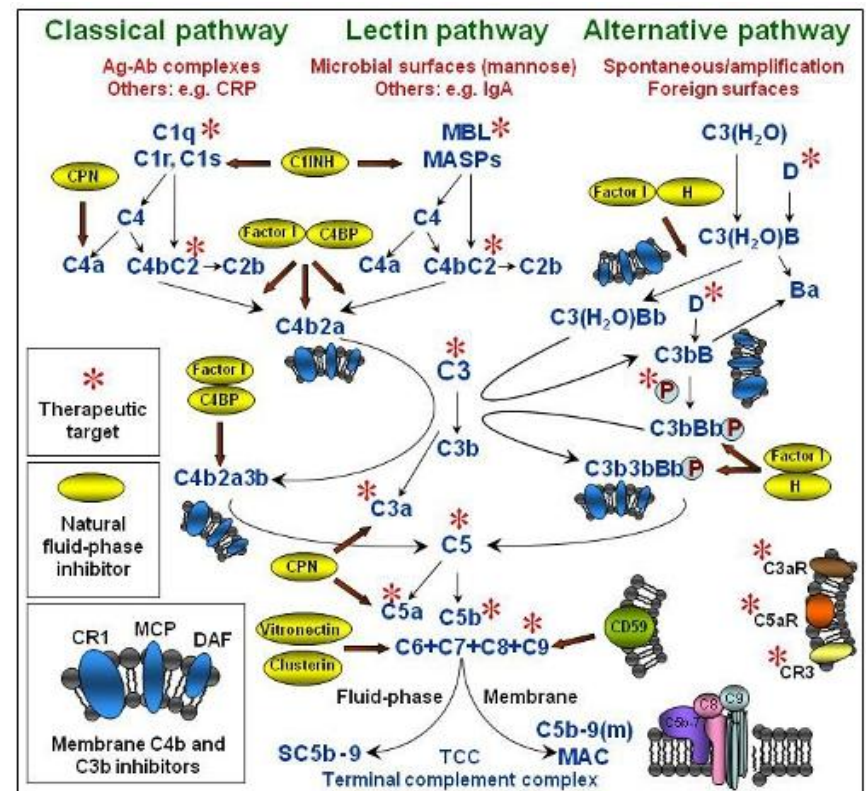
Defekt ten ogranicza napływ komórek do miejsca zapalenia i powoduje zwiększoną wrażliwość na infekcje bakteriami gram-dodatnimi i gram-ujemnymi, grzybicze oraz wirusowe.

Niedobory

składników układu dopełniacza

Defekt genetyczny może dotyczyć prawie każdego składnika klasycznej i alternatywnej drogi aktywacji układu dopełniacza oraz białek regulatorowych.

Większość niedoborów odporności związanych z brakiem poszczególnych składników dopełniacza dziedziczy się autosomalnie recesywnie.



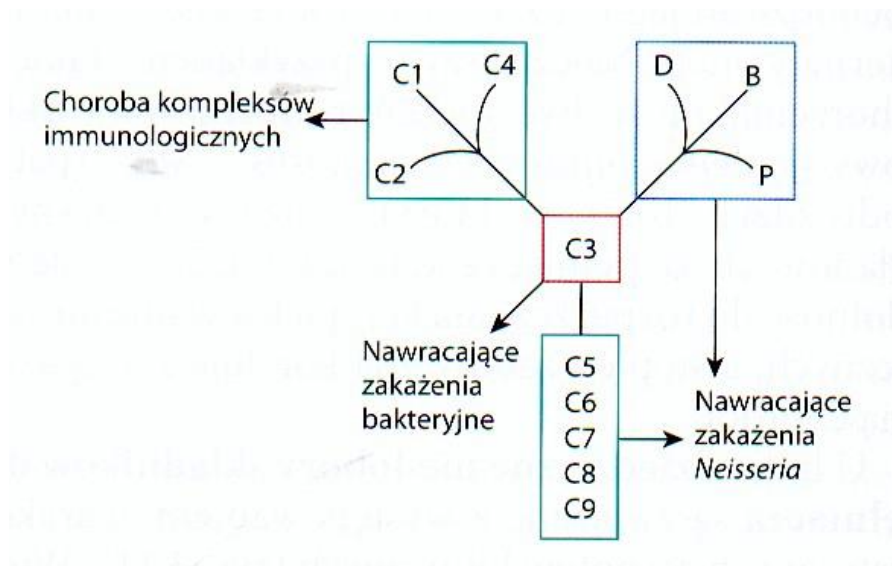
Zaburzenia układu dopełniacza

Zaburzenia układu dopełniacza powodują niedobory odporności lub choroby kompleksów immunologicznych.

Zaburzenia układu dopełniacza związane są z większą wrażliwością na infekcje bakteryjne i z rozwojem chorób kompleksów immunologicznych.

Niedobór properdyny, która stabilizuje konwertazę C3 w drodze alternatywnej, jest powodowany defektem genu zlokalizowanego w chromosomie X.

Defekt lektyny wiążącej mannozę (MBL) powoduje zwiększoną podatność na infekcje bakteryjne i grzybicze.



Wtórne niedobory odporności

Przyczyny nabytych niedoborów odporności

- Niedożywienie (niedobory lub nadmierne spożycie niektórych składników pokarmowych)
- Nowotwory
- Zakażenia (HIV, odra, gruźlica, malaria)
- Niektóre leki (środki immunosupresyjne i cytotoksyczne)
- Promieniowanie UV, promieniowanie jonizujące
- Alkoholizm
- Narkotyki i substancje psychoaktywne
- Stany po urazach (zabiegi chirurgiczne, splenektomia, oparzenia)
- Przewlekła niewydolność nerek
- Choroby autoimmunizacyjne
- Zaburzenia czynności gruczołów dokrewnych
- Cięża
- Związane z wiekiem (wcześniaki, noworodki, osoby starsze)

Niedożywienie

Niedożywienie może dotyczyć:

- ograniczenia pożywienia,
- osób cierpiących na choroby przewlekłe powodujące zaburzenia wchłaniania (np. choroby zapalne jelit, stanu po resekcji części przewodu pokarmowego),
- kacheksji (choroby nowotworowe).

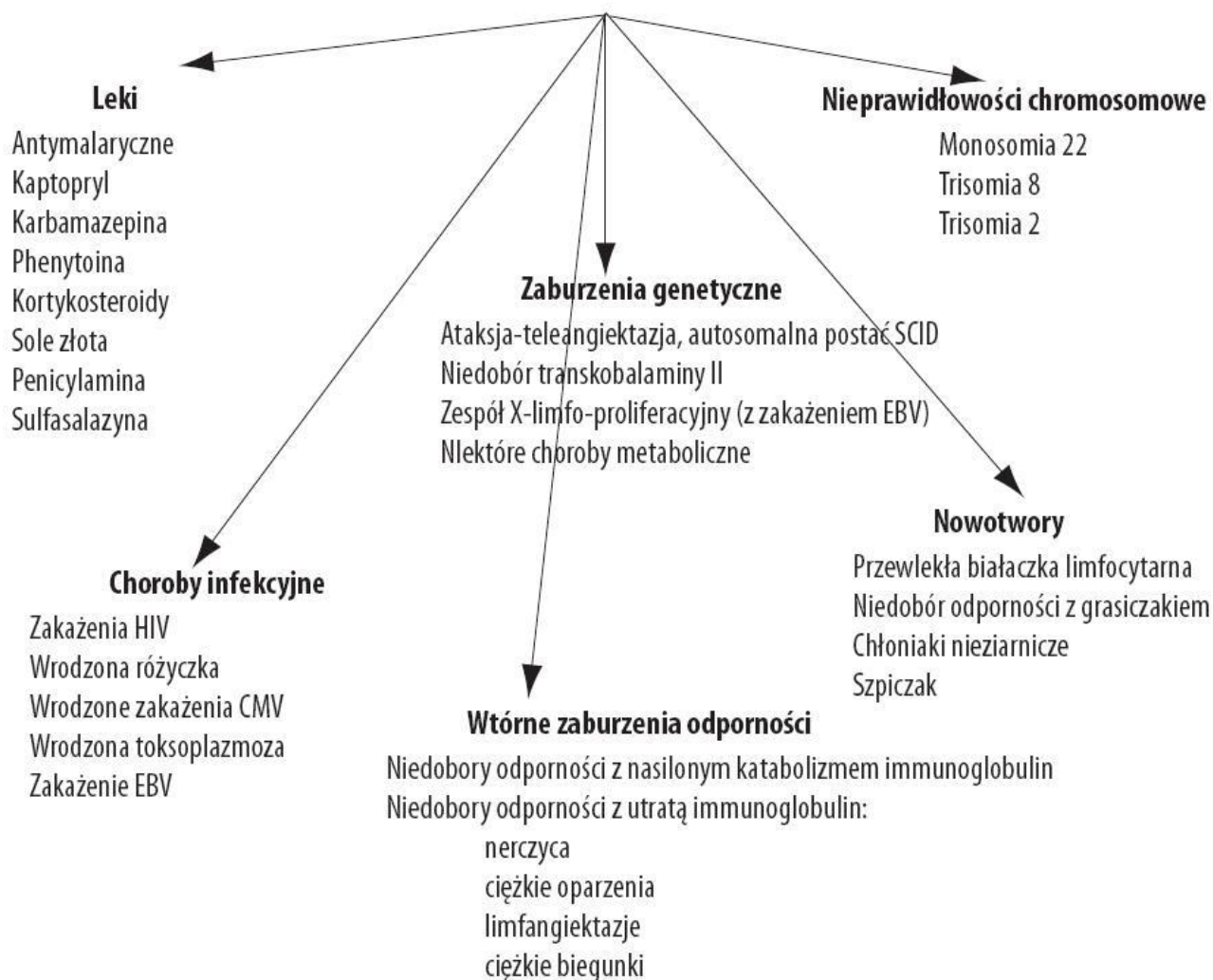
Upośledzona jest odpowiedź komórkowa, funkcje fagocytarne, synteza cytokin, synteza wydzielniczych IgA i czynność układu dopełniacza.

Cechą ciężkiego niedoboru białka i kalorii jest zanik grasicy i stref grasiczozależnych węzłów limfatycznych. Powodem jest zahamowanie syntezy białek i DNA.

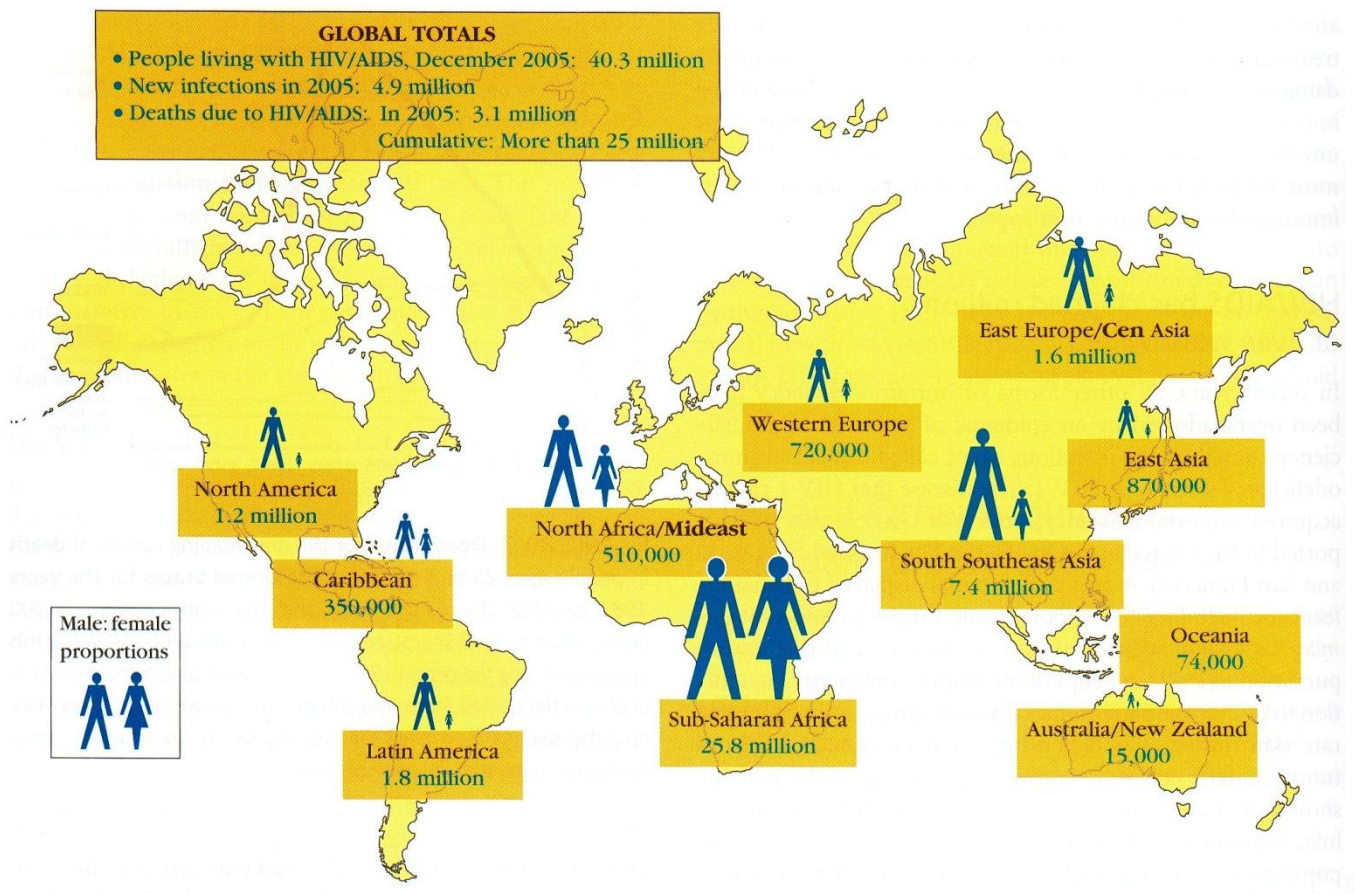
Niedobór w diecie cynku, żelaza, witamin A, E, B i kwasu foliowego może powodować zaburzenia czynności limfocytów T.

Witamina D bierze udział w regulacji aktywności makrofagów, dojrzewaniu komórek prezentujących antygen, kontroli aktywacji limfocytów T i powstawaniu limfocytów regulatorowych.

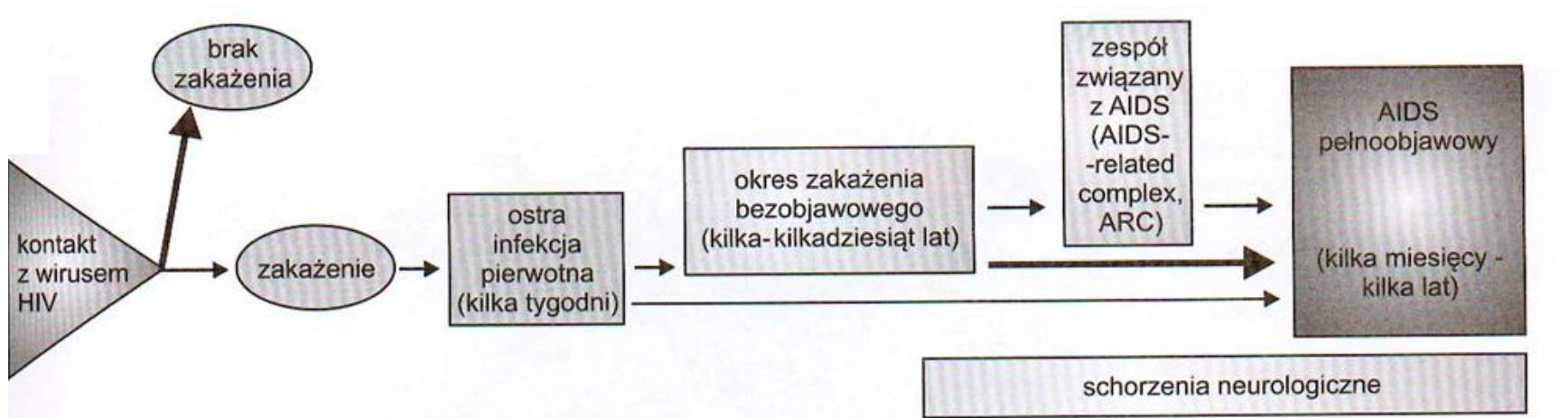
Przyczyny niedoboru immunoglobulin inne niż pierwotne niedobory odporności przebiegające z przewagą zaburzeń syntezy przeciwciał



Zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS)



Schemat klinicznego przebiegu zakażenia wirusem HIV



Chorobę tę wywołuje wirus ludzkiego niedoboru odporności (human immunodeficiency virus- HIV).

AIDS jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się głębokim upośledzeniem układu odpornościowego.

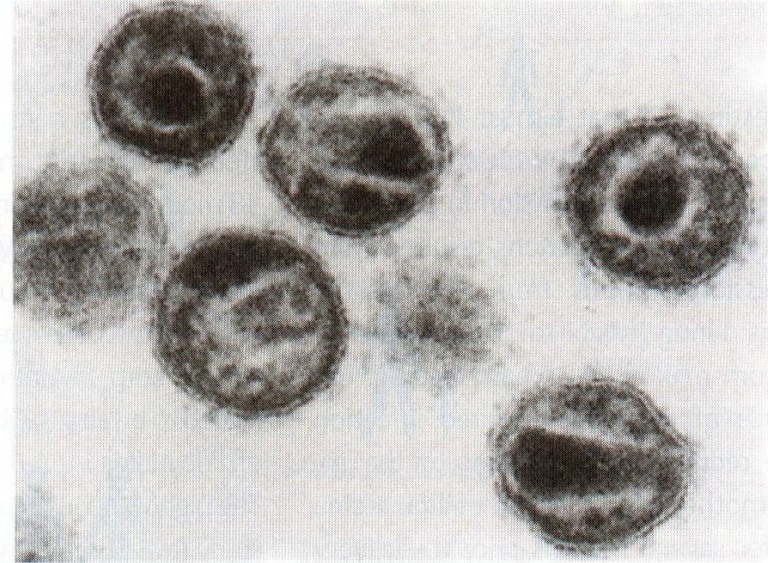
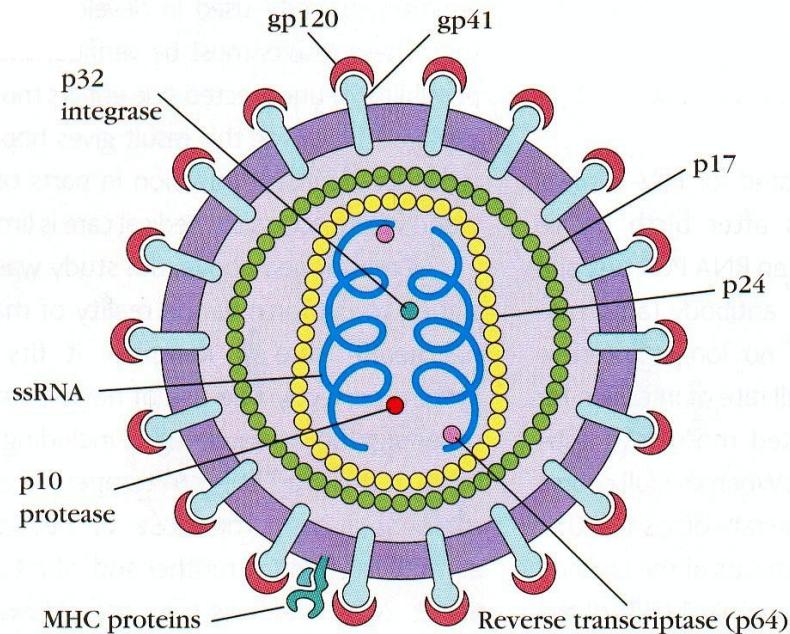
Zespół AIDS obejmuje infekcje spowodowane przez patogeny oportunistyczne (np. *Pneumocystis sp.*, *Mycobacterium sp.*, *Candida albicans*, wirusy), nowotwory, proces degeneracji ośrodkowego układu nerwowego.

Przenoszenie wirusa następuje w drodze:

- kontaktów seksualnych (hetero- i homoseksualnych),
- przez zakażoną krew i preparaty krwiopochodne,
- z matki na dziecko: w ostatnim trymestrze ciąży, podczas porodu, podczas karmienia piersią.



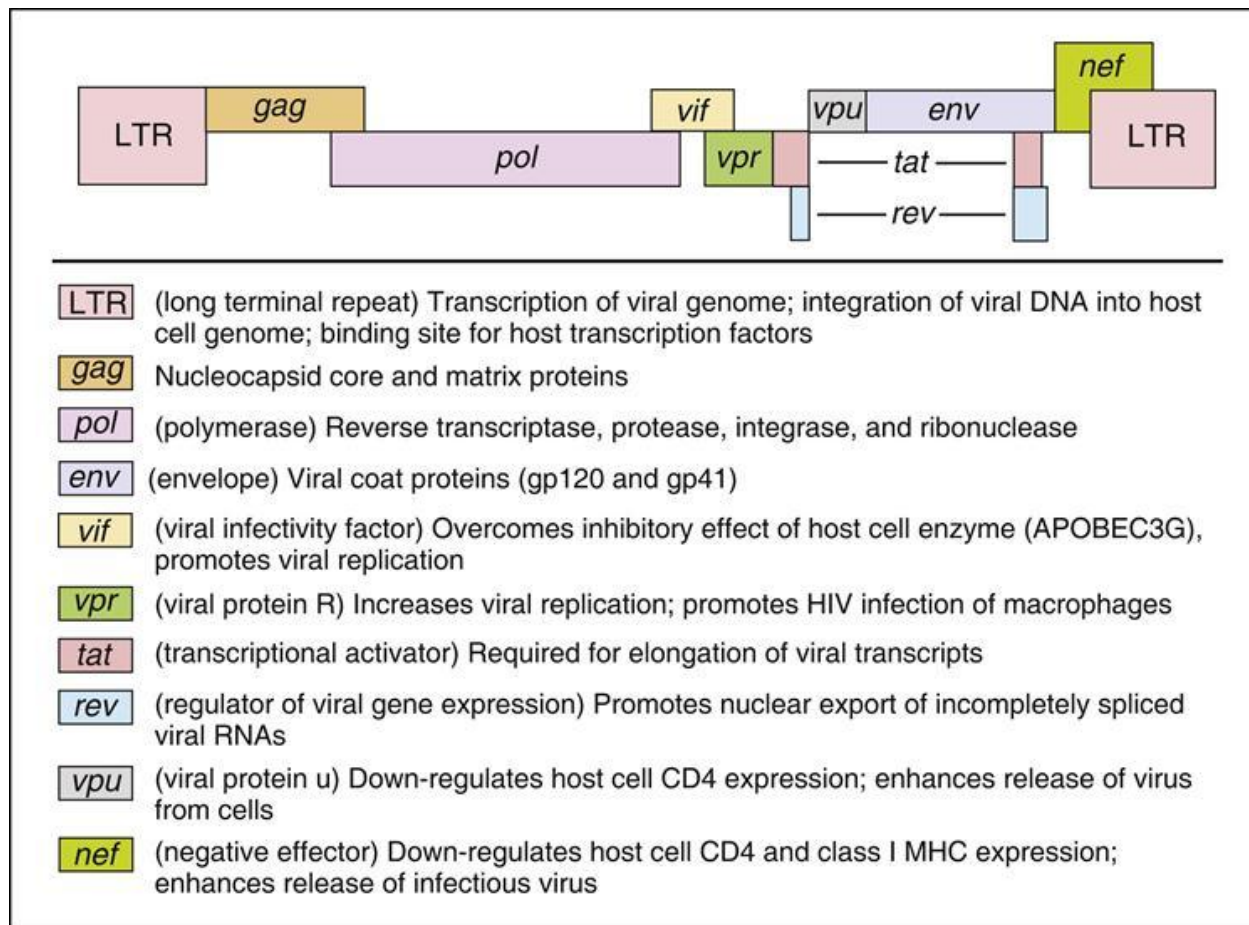
Schemat budowy wirusa HIV



Wyróżnia się dwa podtypy wirusa: HIV-1 (dominuje na świecie) i HIV-2.

Wirus HIV należy do retrowirusów. Wirus ma kształt kuli o średnicy ok. 100 nm.

Otoczka wirusa pokryta jest kilkudziesięcioma wypukłymi oligomerami, których zewnątrz błonową część stanowią glikoproteiny gp120 (receptor wirusa dla cząsteczki CD4), a część wewnątrz błonową gp41.



Genom wirusa składa się z 2 identycznych nici RNA, zawiera trzy geny wspólne dla retrowirusów (*Gag*, *Pol*, *Env*) oraz geny regulatorowe.

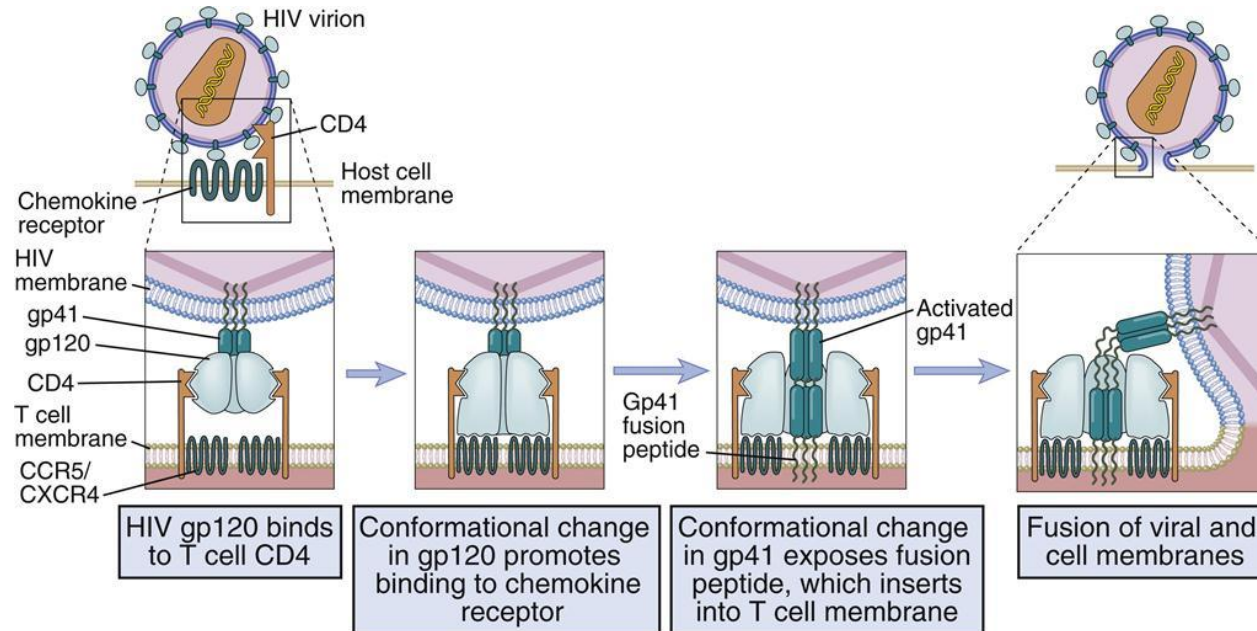
Kodują one 15 białek, w tym białka macierzy, enzymy, białka otoczkowe oraz białka regulatorowe (*Tat*, *Rev*, *Nef*, *Vif*, *Vpu*, *Vpr*).

Transkrypcja genów prowirusa regulowana jest przez powtarzalne sekwencje końcowe (LTR).

Geny HIV-1 i ich najważniejsze funkcje

Gen	Białko	Funkcja (wybrane, najważniejsze)
Gag	prekursor p55	białka strukturalne, tworzące macierz, kapsyd i nukleokapsyd wirusa
	dojrzałe białka:	
	– MA (macierz, p17)	białko znajdujące się pod błoną białkowo-lipidową wirusa, odgrywa rolę w formowaniu wirionów – kieruje białka prekursorowe Gag oraz Gag-Pol do błony komórkowej; dodatkowo białko to umożliwia integrację prowirusa w komórkach będących w fazie G0, np. makrofagach
	– CA (kapsyd, p24)	tworzy rdzeń wirusa, odgrywa również rolę w rozpakowywaniu wirusa
	– NC (nukleokapsyd, p7)	białko to okrywa wirusowe RNA, jego główną funkcją jest dostarczenie RNA do tworzącego się wirionu
	– p6	odgrywa ono rolę w wiązaniu białka Vpr w trakcie formowania wirionu
Pol	enzymy:	
	– odwrotna transkryptaza (RT)	odpowiedzialna jest za syntezę komplementarnego dwuniciowego DNA oraz degradację wirusowego RNA
	– integraza (IN)	integruje prowirusa (dwuniciowe DNA) z genomem gospodarza
	– proteaza (PI)	rozszczenia prekursorowe białka Gag oraz Gag-Pol
Env	prekursor gp160:	
	dojrzałe białka	białka otoczki wirusa
	– gp120	rozpoznaje i wiąże na komórce docelowej cząsteczkę CD4, następnie wskutek zmian konformacji odpowiedni koreceptor
	– gp41	umożliwia fuzję błony wirusowej z błoną komórkową i wniknięcie do komórki
Tat	Tat	aktywuje transkrypcję wszystkich genów wirusa (czynnik elongacyjny dla polimerazy II), obniża ekspresję cząsteczek MHC klasy I, uwalniane w formie rozpuszczalnej, indukuje apoptozę niezakażonych komórek
Rev	Rev	umożliwia transport niepokiętego mRNA z jądra do cytoplazmy
Nef	Nef	zmniejsza ekspresję cząsteczek CD4 na powierzchni zakażonej komórki, zwiększając poziom jego endocytozy z powierzchni, obniża także ekspresję cząsteczek MHC klasy I
Vif	Vif	odpowiedzialne za neutralizację enzymów z grupy deaminaz cytydyny (np. APOBEC3), będących elementami wewnątrzkomórkowej nieswoistej odporności przeciwwirusowej
Vpu	Vpu	degraduje CD4 na etapie syntezy białek (w zakażonej komórce równoczesna synteza CD4 i gp160 powoduje ich wiązanie w siateczce śródplazmatycznej), umożliwiając transport białek otoczkowych na powierzchnię komórki; doprowadza również do degradacji białek należących do nieswoistej odporności przeciwwirusowej – teteryn
Vpr	Vpr	białko to zawiera sekwencje lokalizacji jądrowej i uczestniczy w transporcie prowirusa do jądra komórkowego

Mechanizm wnikania wirusa HIV do komórki



Cząsteczka CD4 rozpoznawana jest przez białko otoczkowe wirusa gp120. Połączenie gp120 z CD4 powoduje odsłonięcie pętli V3 (zmiennego fragmentu gp120), który wiąże jeden z koreceptorów.

To powoduje zmiany w glikoproteinie gp41, która zakotwicza wirusa w błonie komórkowej i umożliwia jego endocytozę.

Wirus HIV zakaża komórki docelowe wykorzystując cząsteczkę CD4 oraz receptory dla chemokin: CCR5 i CXCR4.

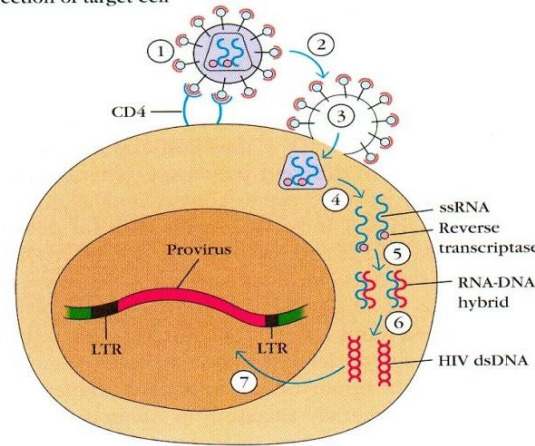
Po wnikięciu do cytoplazmy następuje utrata zewnętrznej otoczki wirusa i rozpoczyna się przepisywanie materiału genetycznego wirusa z RNA na DNA (wirusowa odwrotna transkryptaza syntetyzuje komplementarną nić DNA).

Rybonukleaza H degradowuje nić RNA w miarę powstawania łańcucha DNA. W następnej kolejności powstaje druga nić DNA.

Dwuniciowy łańcuch DNA (prowirus) jest transportowany do jądra komórkowego, gdzie integraza wbudowuje materiał genetyczny HIV do genomu komórki.

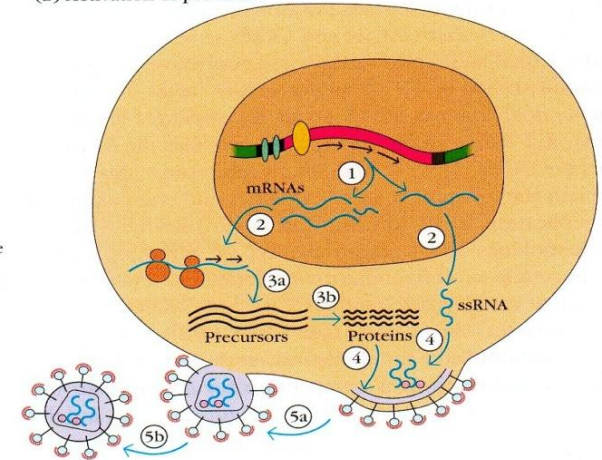
Po integracji może nastąpić okres latencji.

(a) Infection of target cell

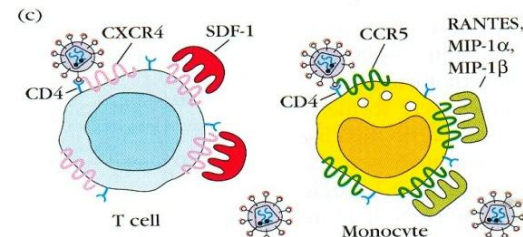


- ① HIV gp120 binds to CD4 on target cell.
- ② Fusogenic domain in gp41 and CXCR4, a G-protein-linked receptor in the target-cell membrane, mediate fusion.
- ③ Nucleocapsid containing viral genome and enzymes enters cells.
- ④ Viral genome and enzymes are released following removal of core proteins.
- ⑤ Viral reverse transcriptase catalyzes reverse transcription of ssRNA, forming RNA-DNA hybrids.
- ⑥ Original RNA template is partially degraded by ribonuclease H, followed by synthesis of second DNA strand to yield HIV dsDNA.
- ⑦ The viral dsDNA is then translocated to the nucleus and integrated into the host chromosomal DNA by the viral integrase enzyme.

(b) Activation of provirus



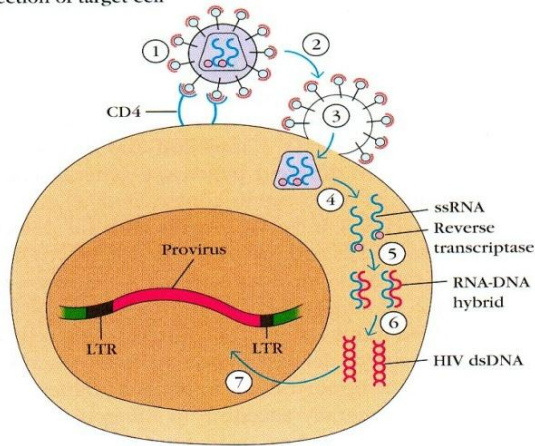
- ① Transcription factors stimulate transcription of proviral DNA into genomic ssRNA and, after processing, several mRNAs.
- ② Viral RNA is exported to cytoplasm.
- ③a Host-cell ribosomes catalyze synthesis of viral precursor proteins.
- ③b Viral protease cleaves precursors into viral proteins.
- ④ HIV ssRNA and proteins assemble beneath the host-cell membrane, into which gp41 and gp120 are inserted.
- ⑤a The membrane buds out, forming the viral envelope.
- ⑤b Released viral particles complete maturation; incorporated precursor proteins are cleaved by viral protease present in viral particles.



(a) Following entry of HIV into cells and formation of dsDNA, integration of the viral DNA into the host-cell genome creates the provirus. (b) The provirus remains latent until events in the infected cell trigger its activation, leading to formation and release of viral particles. (c) Although CD4 binds to the envelope glyco-

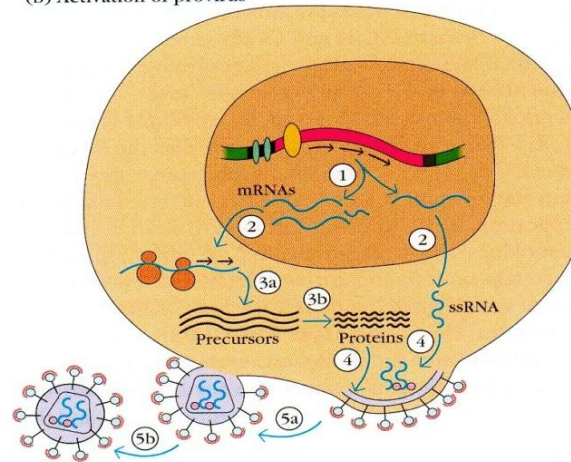
protein of HIV-1, a second receptor is necessary for entry and infection. The T-cell-tropic strains of HIV-1 use the coreceptor CXCR4, whereas the macrophage-tropic strains use CCR5. Both are receptors for chemokines, and their normal ligands can block HIV infection of the cell.

(a) Infection of target cell



- ① HIV gp120 binds to CD4 on target cell.
- ② Fusogenic domain in gp41 and CXCR4, a G-protein-linked receptor in the target-cell membrane, mediate fusion.
- ③ Nucleocapsid containing viral genome and enzymes enters cells.
- ④ Viral genome and enzymes are released following removal of core proteins.
- ⑤ Viral reverse transcriptase catalyzes reverse transcription of ssRNA, forming RNA-DNA hybrids.
- ⑥ Original RNA template is partially degraded by ribonuclease H, followed by synthesis of second DNA strand to yield HIV dsDNA.
- ⑦ The viral dsDNA is then translocated to the nucleus and integrated into the host chromosomal DNA by the viral integrase enzyme.

(b) Activation of provirus



- ① Transcription factors stimulate transcription of proviral DNA into genomic ssRNA and, after processing, several mRNAs.
- ② Viral RNA is exported to cytoplasm.
- ③a Host-cell ribosomes catalyze synthesis of viral precursor proteins.
- ③b Viral protease cleaves precursors into viral proteins.
- ④ HIV ssRNA and proteins assemble beneath the host-cell membrane, into which gp41 and gp120 are inserted.
- ⑤a The membrane buds out, forming the viral envelope.
- ⑤b Released viral particles complete maturation; incorporated precursor proteins are cleaved by viral protease present in viral particles.

Rozpoczęcie transkrypcji genów HIV jest związane z aktywacją komórki.

Białka wirusa po syntezie w cytoplazmie ulegają obróbce i licznym modyfikacjom.

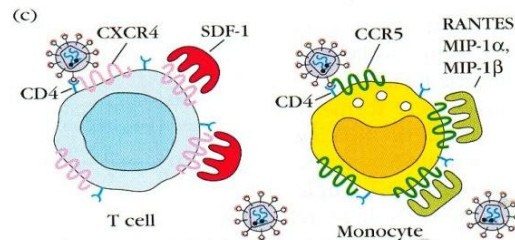
Proteaza HIV rozszczepia białka prekursorowe Gag oraz Gag-Pol. Komórkowe endoproteazy rozszczepiają prekursor Env (gp160).

Wirus HIV jako otoczkę wykorzystuje błonę komórkową z obecnymi w niej antygenami błonowymi.

Następuje rozpad komórki.

Można wyróżnić dwa szczepy wirusa:

T-tropowe (X4) wykazują tropizm do limfocytów krwi obwodowej, wykorzystują receptor CXCR4.



M-tropowe (R5) wykazują tropizm do makrofagów i limfocytów, wykorzystują receptor CCR5.

(a) Following entry of HIV into cells and formation of dsDNA, integration of the viral DNA into the host-cell genome creates the provirus. (b) The provirus remains latent until events in the infected cell trigger its activation, leading to formation and release of viral particles. (c) Although CD4 binds to the envelope glyco-

protein of HIV-1, a second receptor is necessary for entry and infection. The T-cell-tropic strains of HIV-1 use the coreceptor CXCR4, whereas the macrophage-tropic strains use CCR5. Both are receptors for chemokines, and their normal ligands can block HIV infection of the cell.

Odpowiedź immunologiczna

W błonach śluzowych wirus zakaża komórki dendrytyczne i limfocyty T. Mieloidalne DC wykazują ekspresję receptora lektynowego DC-SIGN, który wiąże wirusa HIV. DC-SIGN wiąże zarówno szczepy R5, jak i X4.

Następnie DC wędrują do lokalnych węzłów limfatycznych, gdzie zakażają limfocyty T. Limfocyty Th giną zarówno bezpośrednio niszczone przez wirusa HIV, jak i przez limfocyty Tc (CTL).

Głównym siedliskiem wirusa staje się GALT (gut-associated lymphoid tissue). Giną głównie limfocyty T pamięci o fenotypie $CD4^+CCR5^+$.

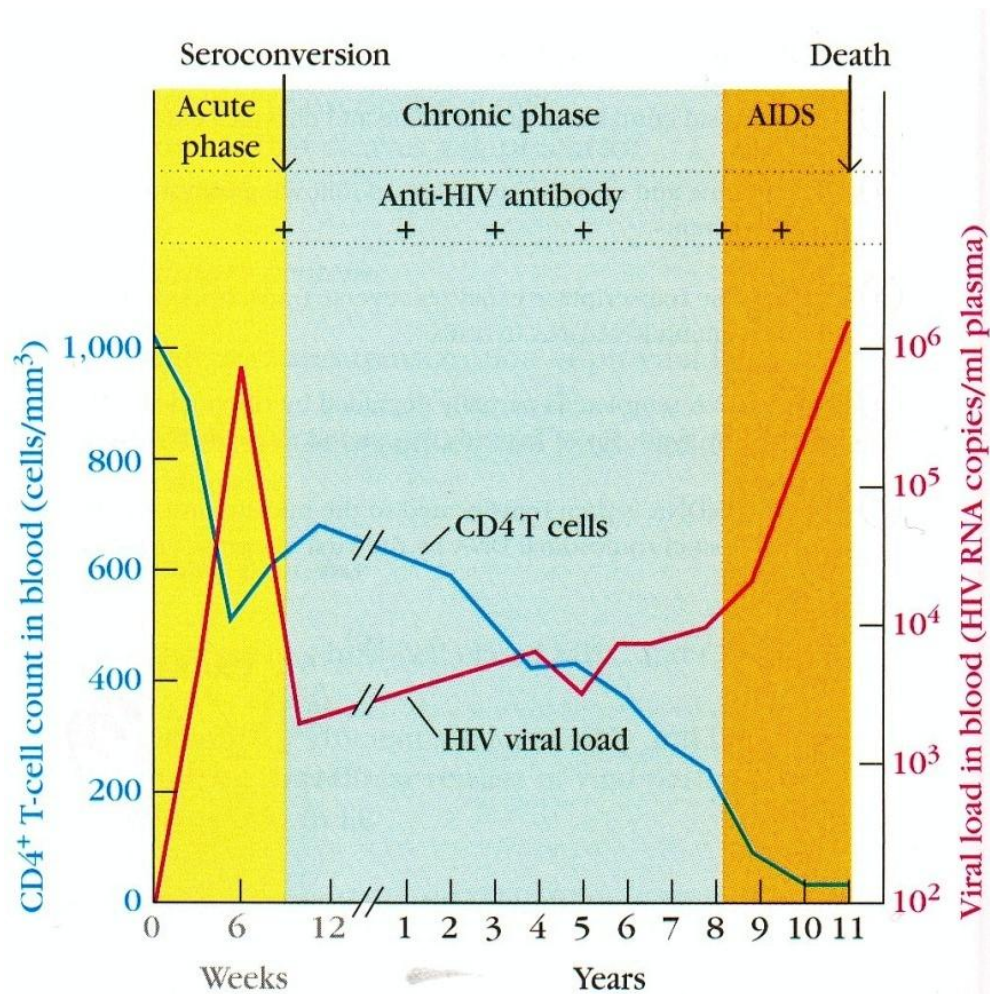
HIV namnaża się również w innych narządach limfatycznych (węzły limfatyczne, grasicę, szpik), stopniowo niszcząc je.

Ogromnym problemem jest zmienność genetyczna wirusa HIV.

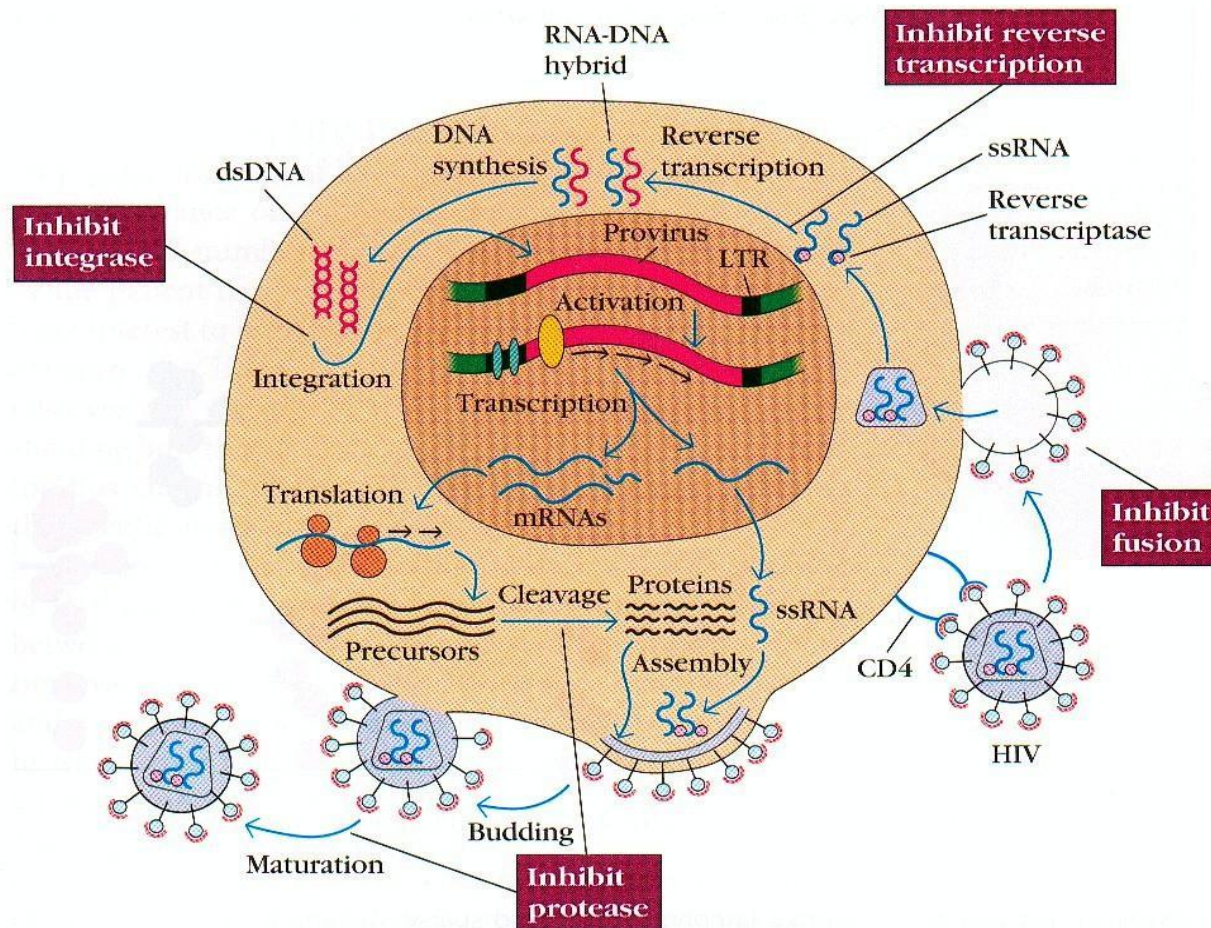
Cechą charakterystyczną zakażenia HIV jest stan przewlekłej aktywacji układu odpornościowego.

Immunologic abnormalities associated with HIV infection	
Stage of infection	Typical abnormalities observed
LYMPH NODE STRUCTURE	
Early	Infection and destruction of dendritic cells; some structural disruption
Late	Extensive damage and tissue necrosis; loss of follicular dendritic cells and germinal centers; inability to trap antigens or support activation of T and B cells
T HELPER (T _H) CELLS	
Early	No in vitro proliferative response to specific antigen
Late	Decrease in T _H -cell numbers and corresponding helper activities; no response to T-cell mitogens or alloantigens
ANTIBODY PRODUCTION	
Early	Enhanced nonspecific IgG and IgA production but reduced IgM synthesis
Late	No proliferation of B cells specific for HIV-1; no detectable anti-HIV antibodies in some patients; increased numbers of B cells with low CD21 and enhanced Ig secretion.
CYTOKINE PRODUCTION	
Early	Increased levels of some cytokines
Late	Shift in cytokine production from T _H 1 subset to T _H 2 subset
DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY	
Early	Highly significant reduction in proliferative capacity of T _H 1 cells and reduction in skin-test reactivity
Late	Elimination of DTH response; complete absence of skin-test reactivity
T CYTOTOXIC (T _C) CELLS	
Early	Normal reactivity
Late	Reduction but not elimination of CTL activity due to impaired ability to generate CTLs from T _C cells

Serologiczny profil infekcji HIV wykazuje trzy stadia infekcji.



Etapy w cyklu replikacji wirusa HIV, które stanowią cel terapii

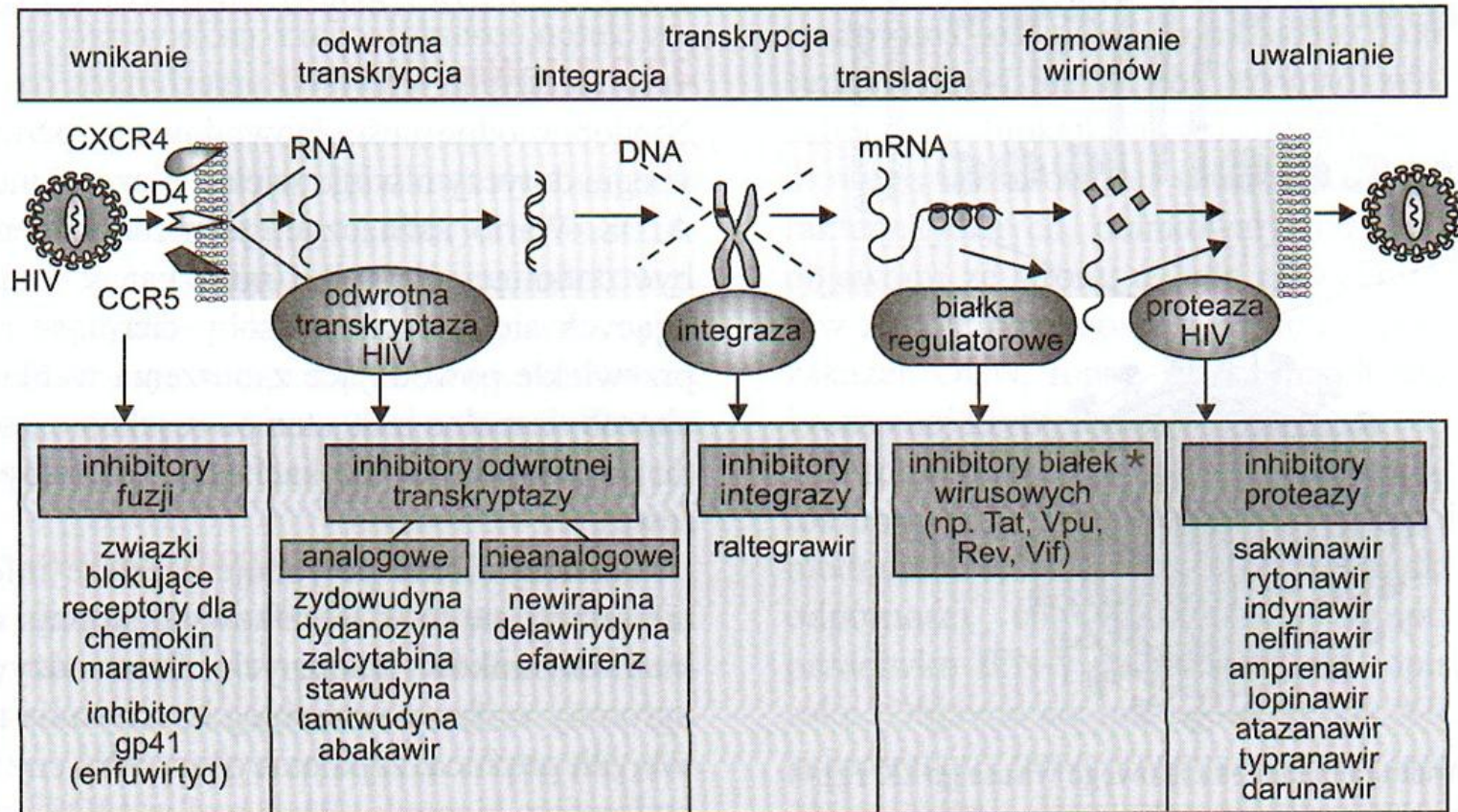


Blokowanie wnikania wirusa do komórki.

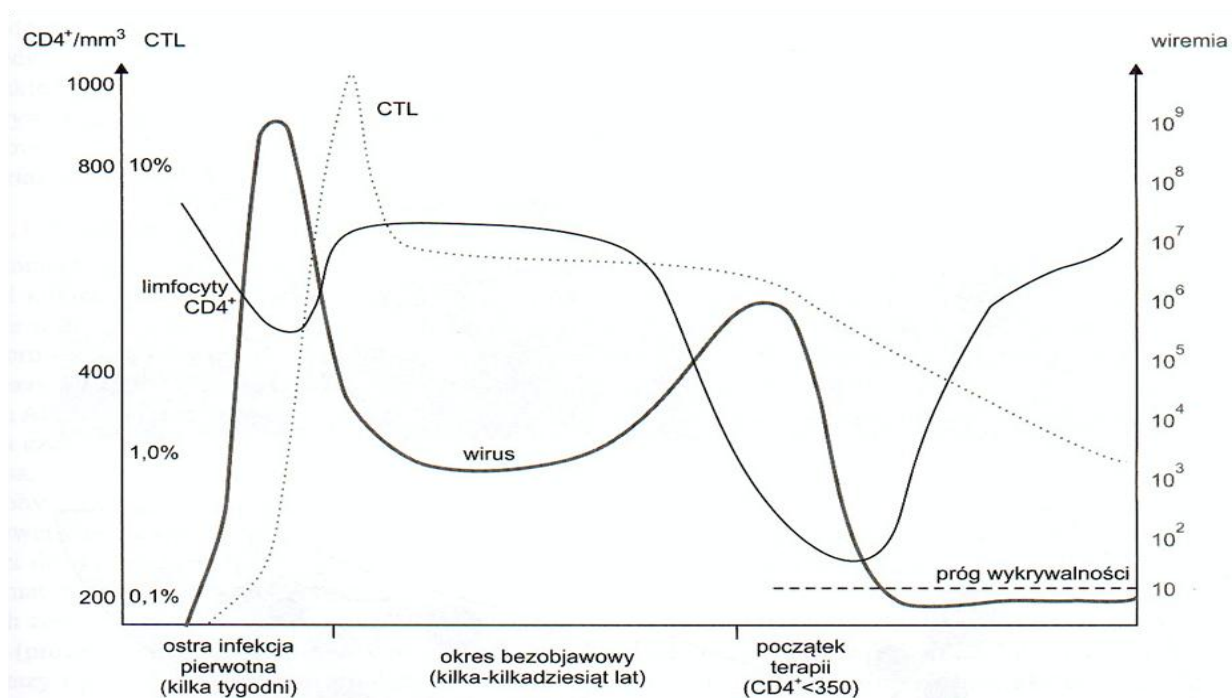
Blokowanie wirusowej odwrotnej transkryptazy i integrazy.

Blokowanie proteazy rozszczepiającej białka prekursorowe.

Farmakoterapia zakażenia HIV polega na blokowaniu różnych etapów cyklu życiowego wirusa



Liczba limfocytów i wiremia we krwi w przebiegu zakażenia HIV oraz wpływ terapii przeciwwirusowej (ART) na te parametry.



Liczba limfocytów CD4+ jest wyrażona na ml krwi,

poziom limfocytów cytotoksycznych (CTL) jako procent swoistych wobec HIV we krwi obwodowej,

wiremia jako liczba kopii RNA wirusowego/ml krwi.

Why AIDS does not fit the paradigm for classic vaccine development

Classic vaccines mimic natural immunity against reinfection generally seen in individuals recovered from infection; there are no recovered AIDS patients.

Most vaccines protect against disease, not against infection; HIV infection may remain latent for long periods before causing AIDS.

Most vaccines protect for years against viruses that change very little over time; HIV-1 mutates at a rapid rate and efficiently selects mutant forms that evade immunity.

Most effective vaccines are whole killed or live attenuated organisms; killed HIV-1 does not retain antigenicity, and the use of a live retrovirus vaccine raises safety issues.

Most vaccines protect against infections that are infrequently encountered; HIV may be encountered daily by individuals at high risk.

Most vaccines protect against infections through mucosal surfaces of the respiratory or gastrointestinal tract; the great majority of HIV infection is through the genital tract.

Most vaccines are tested for safety and efficacy in an animal model before trials with human volunteers; there is no suitable animal model for HIV/AIDS at present.

SOURCE: Adapted from A. S. Fauci, 1996, An HIV vaccine: breaking the paradigms, *Proceedings of the Association of American Physicians* 108:6.

Brak dowodów, że układ odpornościowy potrafi wyeliminować wirusa HIV z organizmu.

Nie sprawdziły się szczepionki oparte na rekombinowanych białkach otoczkowych (gp120 lub gp160).

Szczepionki oparte na całym wirusie są niebezpieczne.

Dziękuję za uwagę