

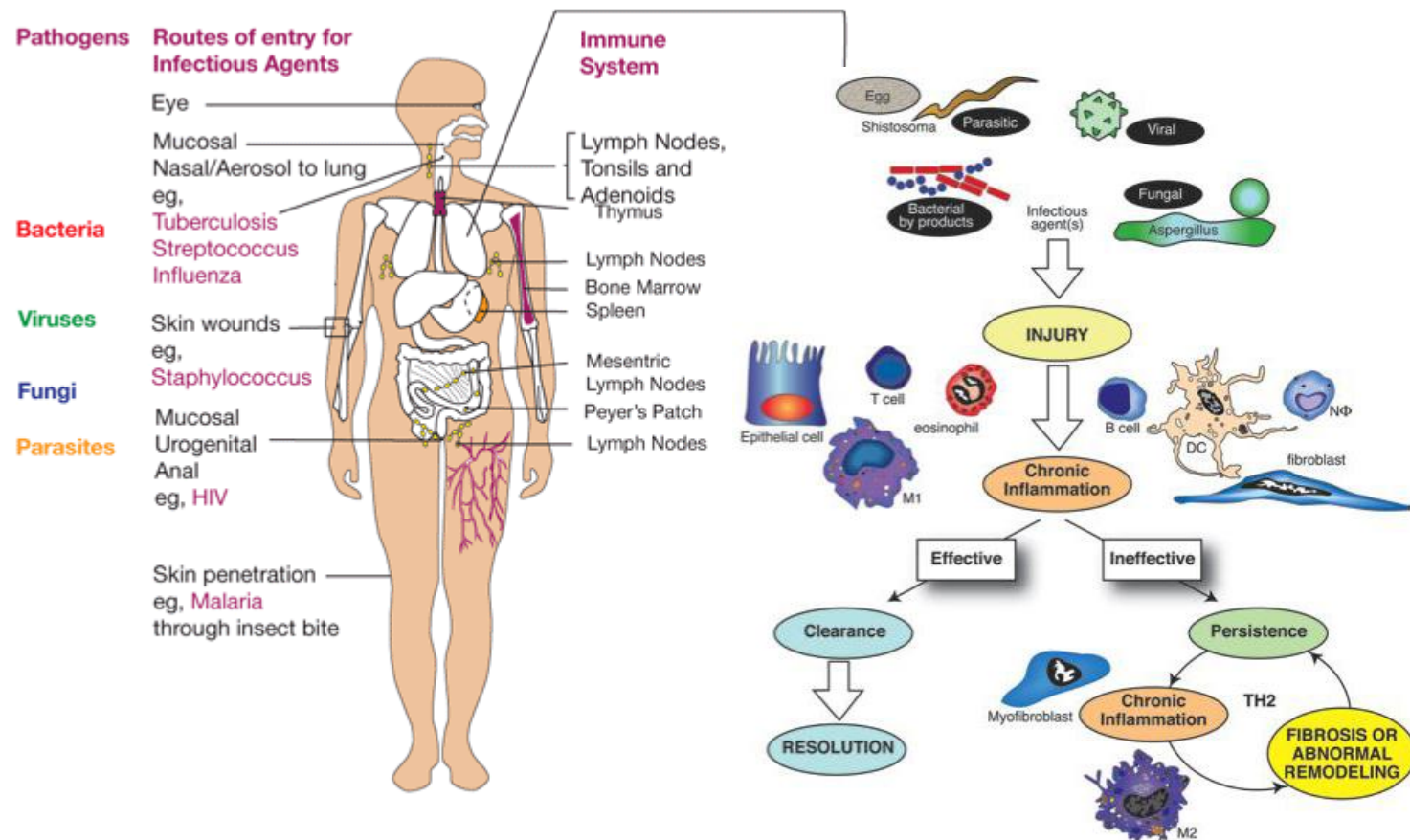
Mechanizmy obrony przed patogenami

Grażyna Korczak-Kowalska
Zakład Immunologii
Wydział Biologii UW

**Najważniejszą funkcją układu odpornościowego
jest utrzymanie homeostazy
i obrona organizmu przed mikroorganizmami**

Drogi wnikania patogenów

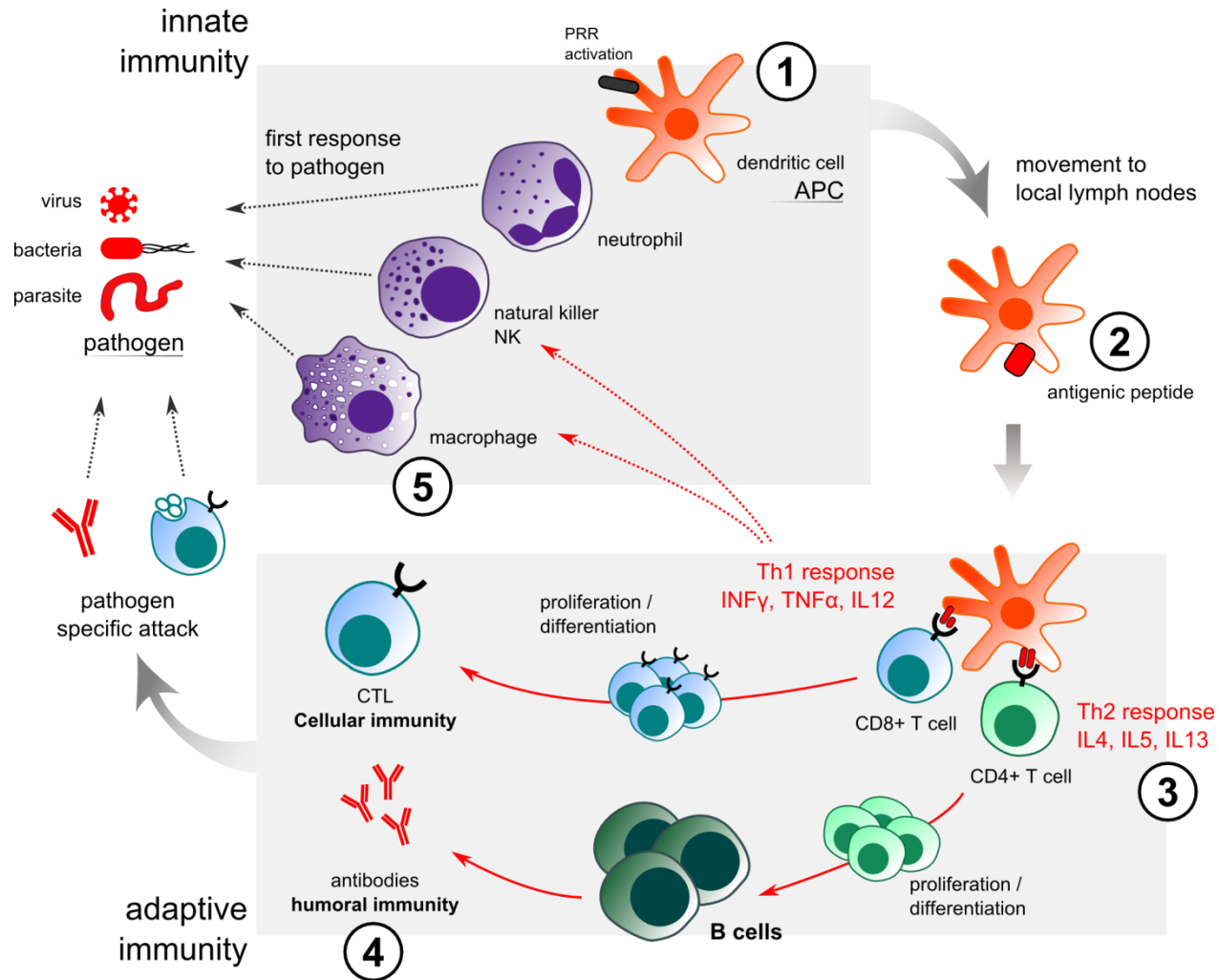
Najważniejsze etapy infekcji: wniknięcie mikroorganizmu, inwazja, kolonizacja tkanek gospodarza.



Mikroorganizmy mogą powodować choroby poprzez:

- Bezpośrednie zabijanie komórek tkanki
- Produkcję toksyn uszkadzających tkanki
- Stymulację odpowiedzi immunologicznej powodującej uszkodzenie tkanek.

Kooperacja pomiędzy wrodzoną i nabytą odpornością w odpowiedzi na patogeny

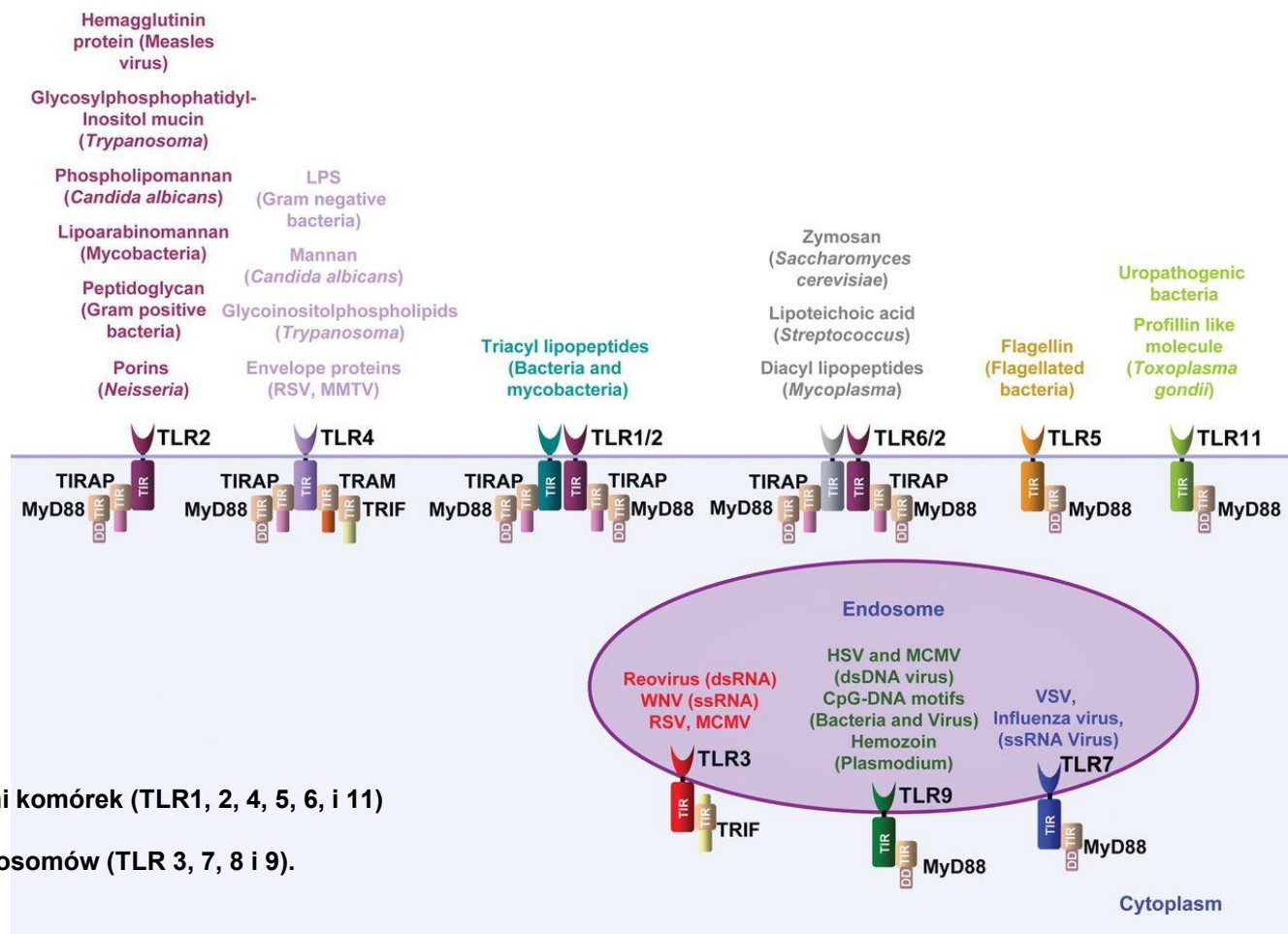


Receptory PRR (*pattern recognition receptors*) rozpoznają cząsteczki PAMP (*patogen-associated molecular patterns*) obecne na wirusach, bakteriach, pasożytach i grzybach.

Rozpoznają również wewnętrzne sygnały „niebezpieczeństwa” poprzez rozpoznanie cząsteczek DAMP (*danger-associated molecular patterns*).

Receptory PRR:

- TLRs (Toll-like receptors)
- NLRs (NOD-Like receptors)
- RLRs (RIG-I-Like receptors)
- CDS (cytosolic DNA sensors)
- CLRs (C-type lectin receptors)

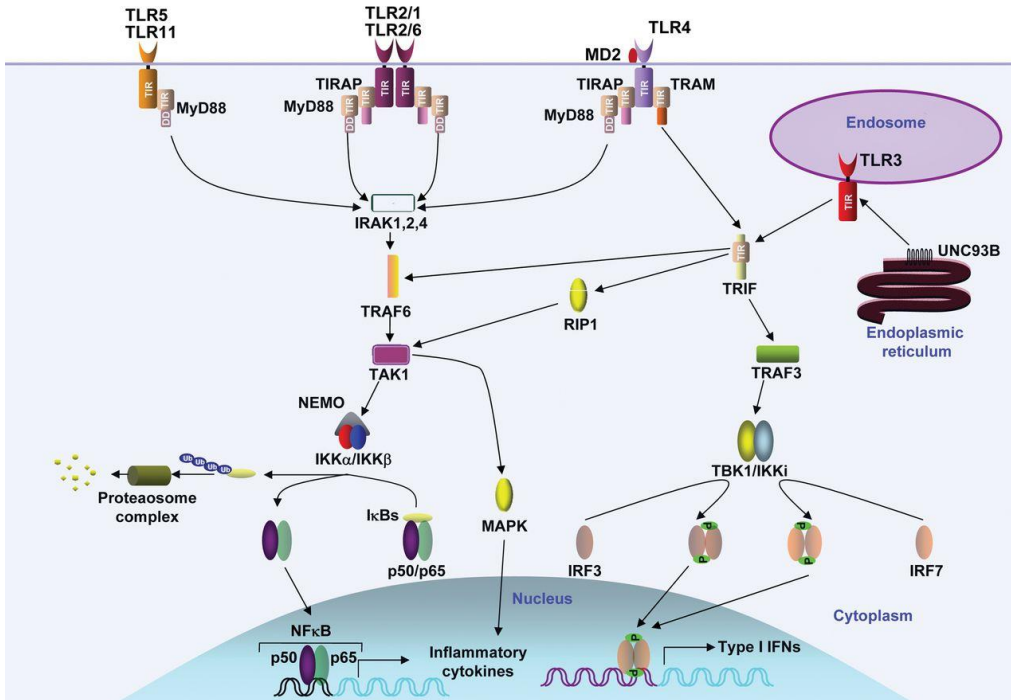


Receptory TLR występują na powierzchni komórek (TLR1, 2, 4, 5, 6, i 11)

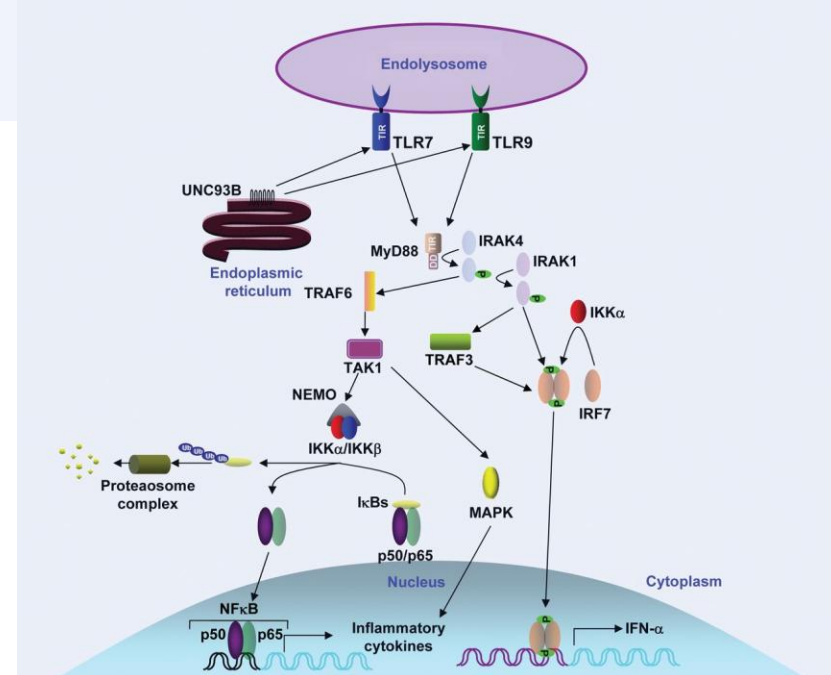
oraz wewnątrzkomórkowo na błonie endosomów (TLR 3, 7, 8 i 9).

TLR2 tworzy dimery z TLR1 i TLR6.

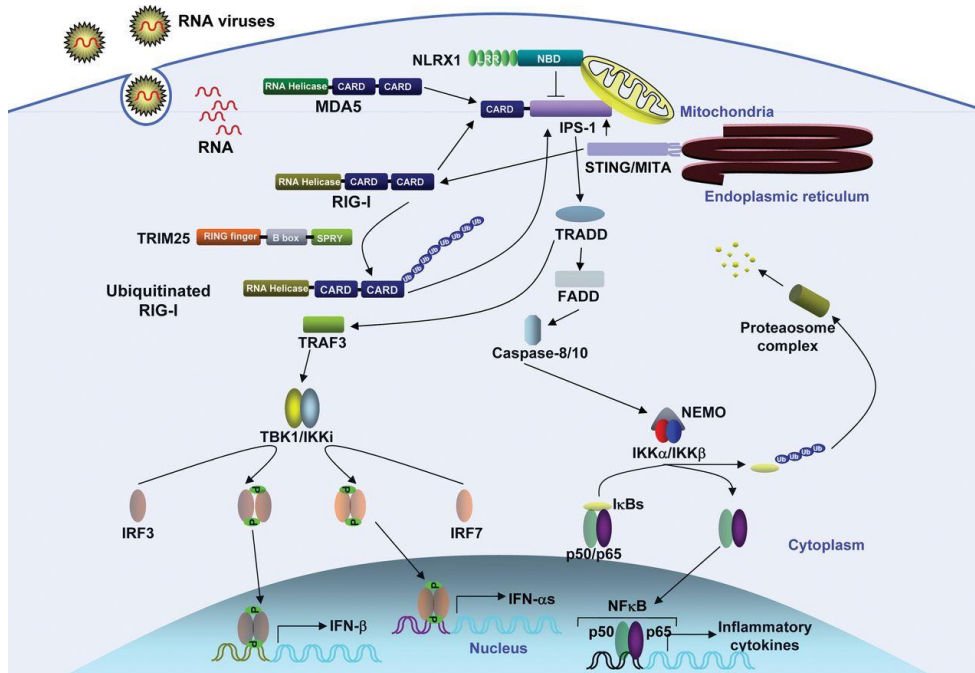
Szlaki sygnałowe TLR w konwencjonalnych DC i makrofagach



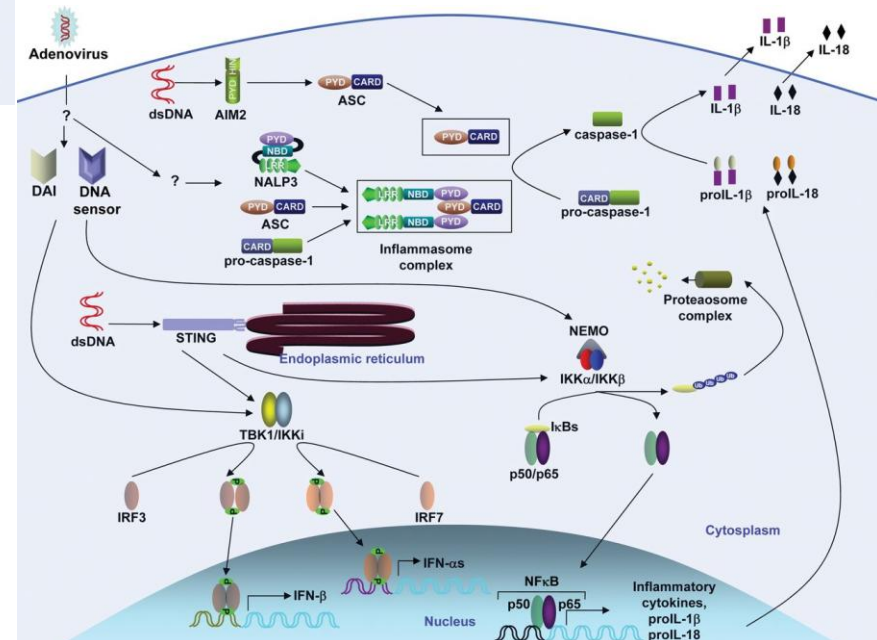
Szlaki sygnałowe TLR w plazmacytoidalnych DC

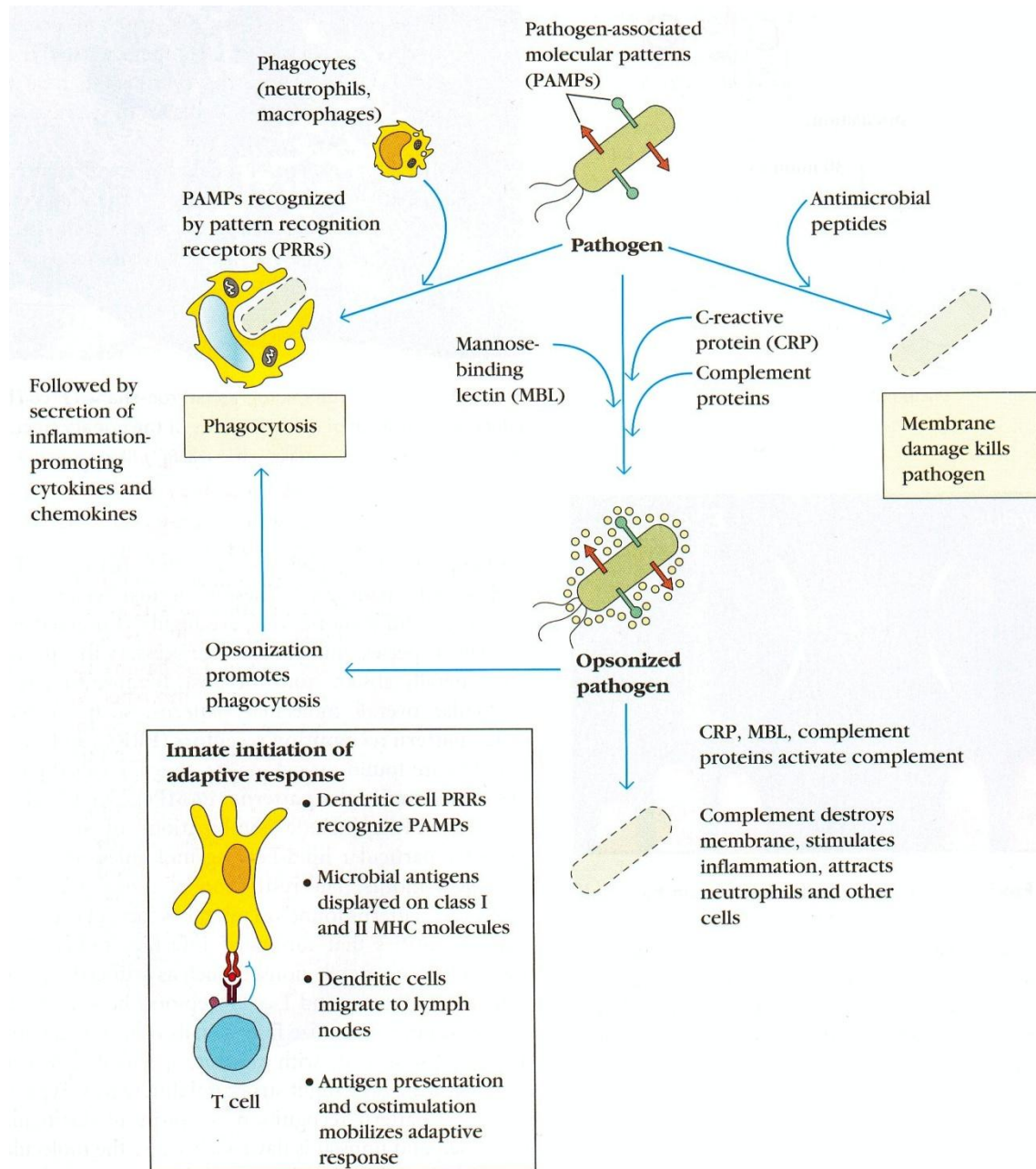


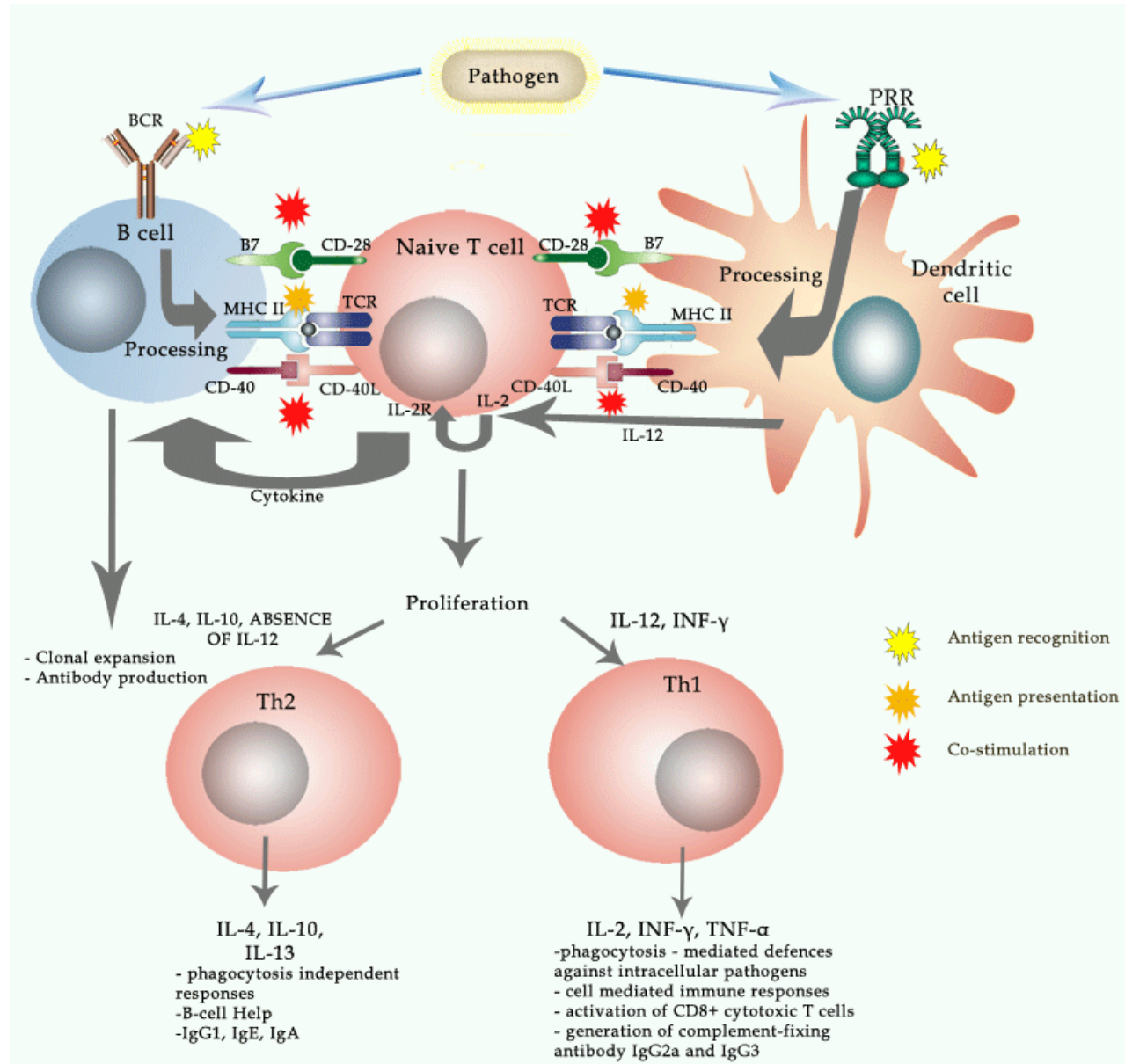
Rozpoznanie RNA i RNA wirusów przez receptory RLR (RIG-I-Like receptors)



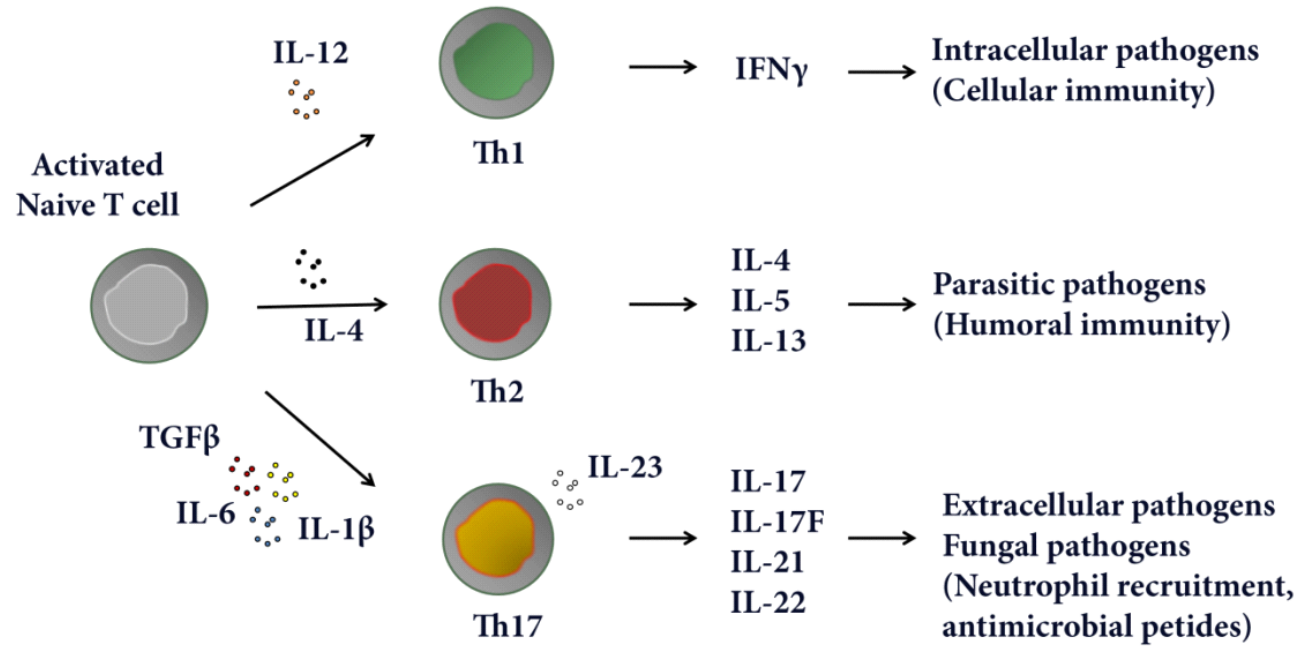
Rozpoznanie DNA i DNA wirusów przez czujniki DNA - CDS (cytosolic DNA sensors)



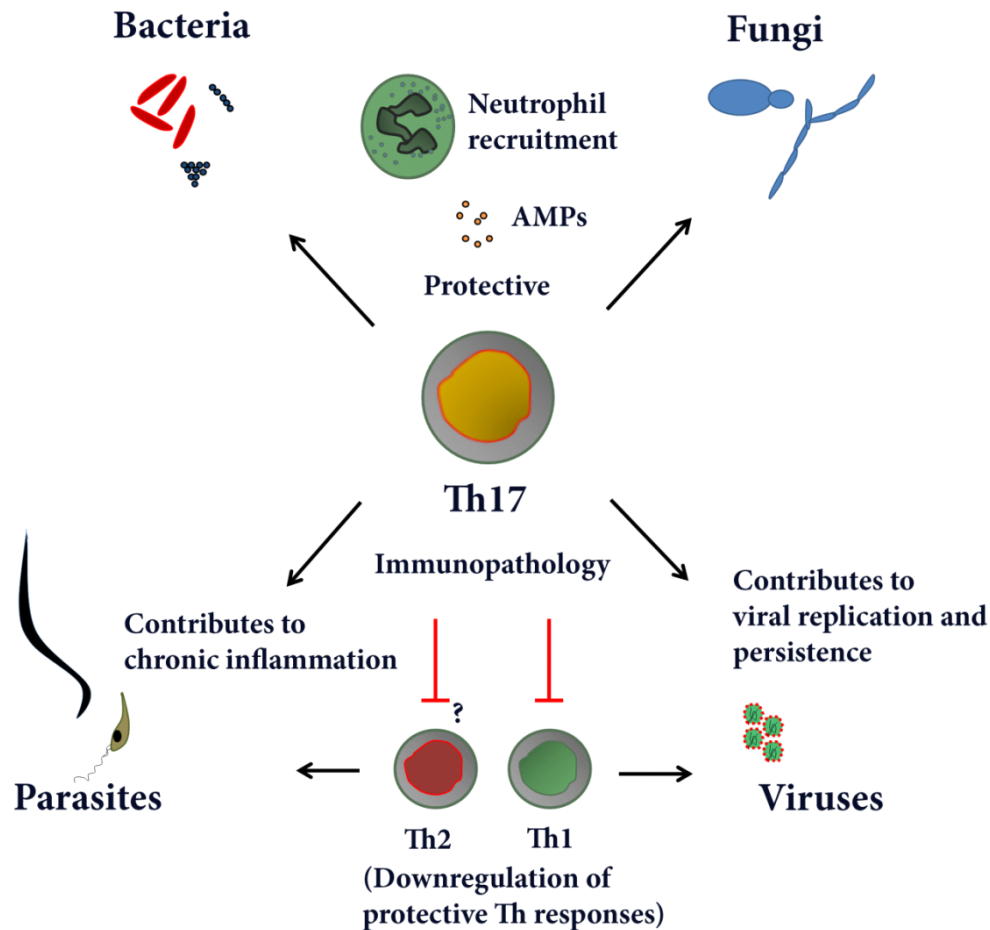




Trzy główne subpopulacje limfocytów T pomocniczych (Th) oraz cytokiny odpowiedzialne za ich różnicowanie z naiwnych limfocytów T.



Odpowiedź limfocytów Th17 na infekcje, balans pomiędzy działaniem ochronnym a immunopatogenezą.



Odpowiedź limfocytów Th17 jest korzystna dla organizmu w zakażeniach bakteriami zewnątrzkomórkowymi i grzybami, zwiększając napływ neutrofilów i stymulując syntezę białek skierowanych przeciw mikroorganizmom (AMPs).

Z drugiej strony, odpowiedź limfocytów Th17 przyczynia się do rozwoju przewlekłych stanów zapalnych i może sprzyjać patogenom, jak pasożyty i wirusy.

REAKCJA ZAPALNA

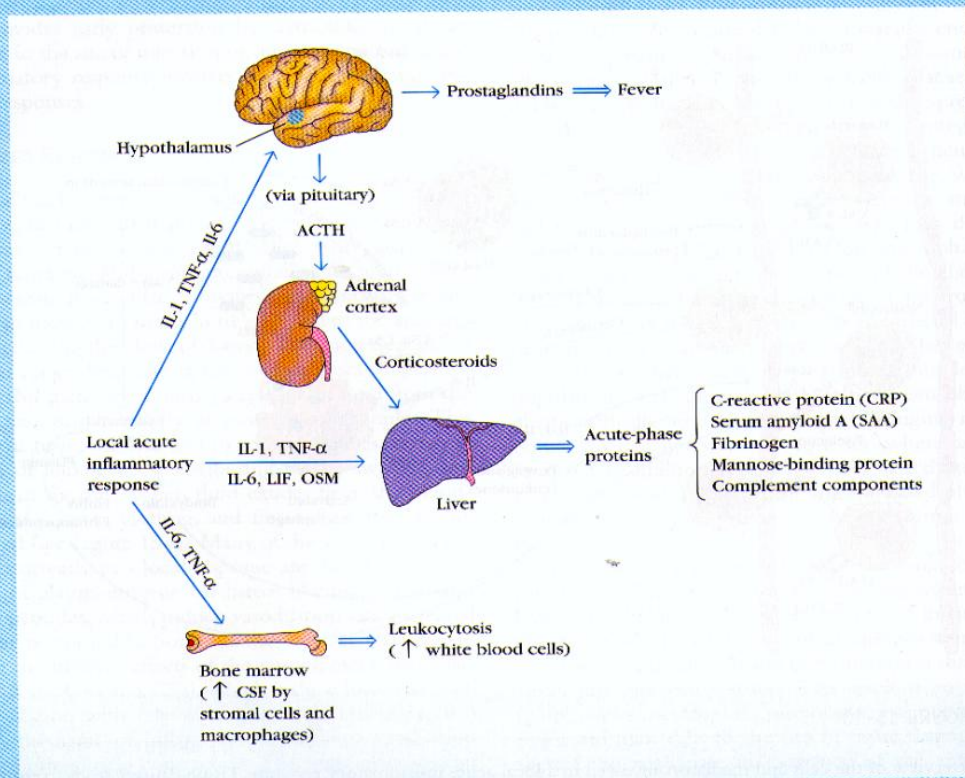


FIGURE 15-11

Overview of the organs and mediators involved in a systemic acute-phase response. IL-1, IL-6, and TNF- α , which are produced by activated macrophages at the site of inflammation, are particularly important in mediating acute-phase effects. LIF = leukemia inhibitory factor; OSM = oncostatin M.

Białka ostrej fazy:

TNF, IL-1 i IL-6 indukują w hepatocytach syntezę białek ostrej fazy.

Białka surowicy krwi, których stężenie wzrasta w ostrej fazie: CRP (białko C-reaktywne), białko wiążące mannozę, plazminogen, fibrynogen, prokalcytonina, ferrytyna, składniki dopełniacza C3 i C4, haptoglobina, α 1-antytrypsyna.

Białka, których stężenie ulega obniżeniu: albuminy, transferyna, antytrombina.

- Rozszerzenie naczyń włosowatych
- Zwolnienie przepływu krwi
- Zwiększona przenikalność ściany naczyń dla komórek, białek
- Wydzielanie substancji biologicznie czynnych

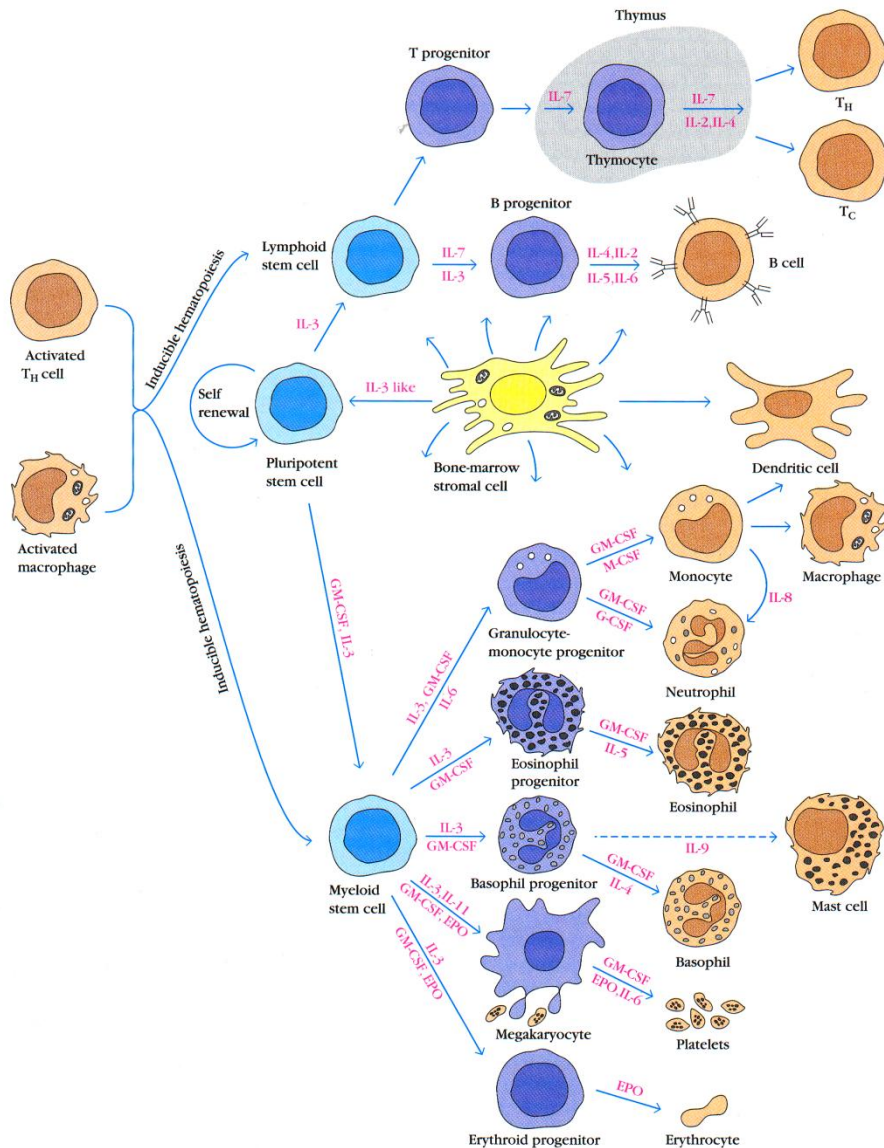
Objawy:

- zaczerwienienie
- obrzęk
- podwyższona temperatura
- ból

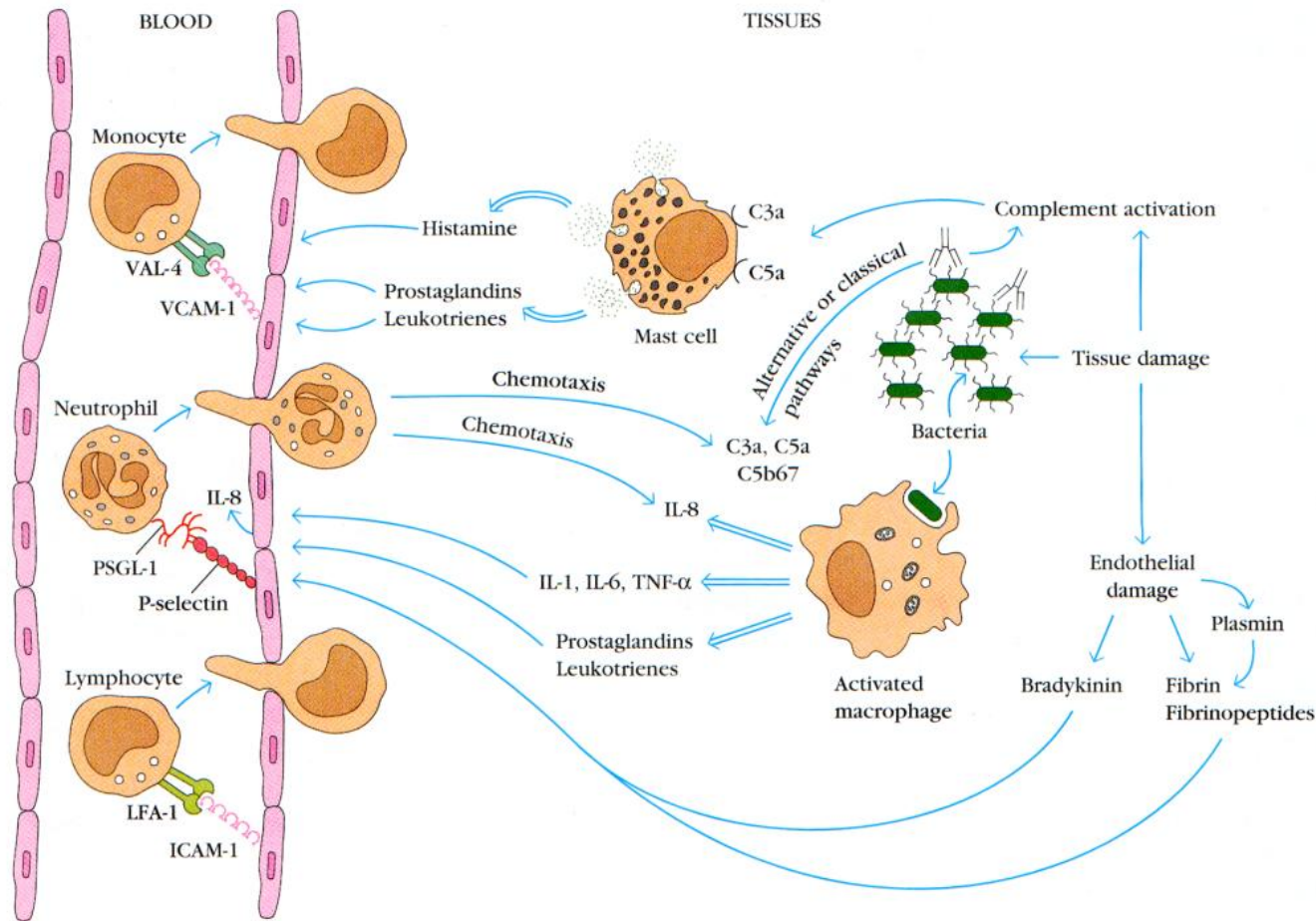
Wzrost temperatury:

- pirogeny wewnętrzne: cytokiny uwalniane przez makrofagi
- pirogeny zewnętrzne: patogeny i ich metabolity

Visualizing Concepts



Visualizing Concepts

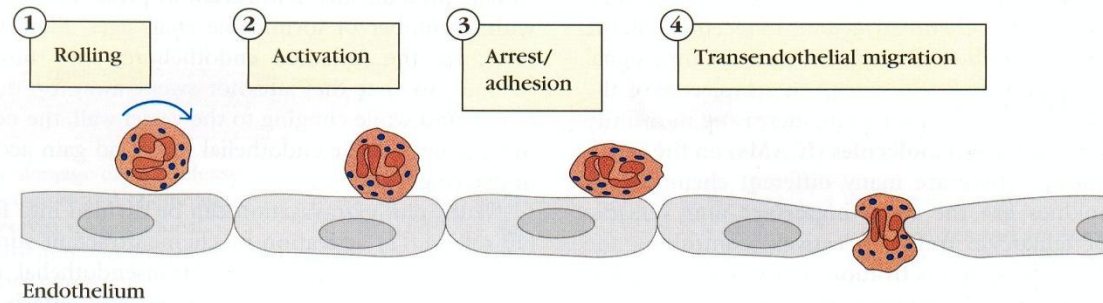


Goldsby A., Kindt T.J., Osborne B.A., Kuby J., *Immunology*, 2007.

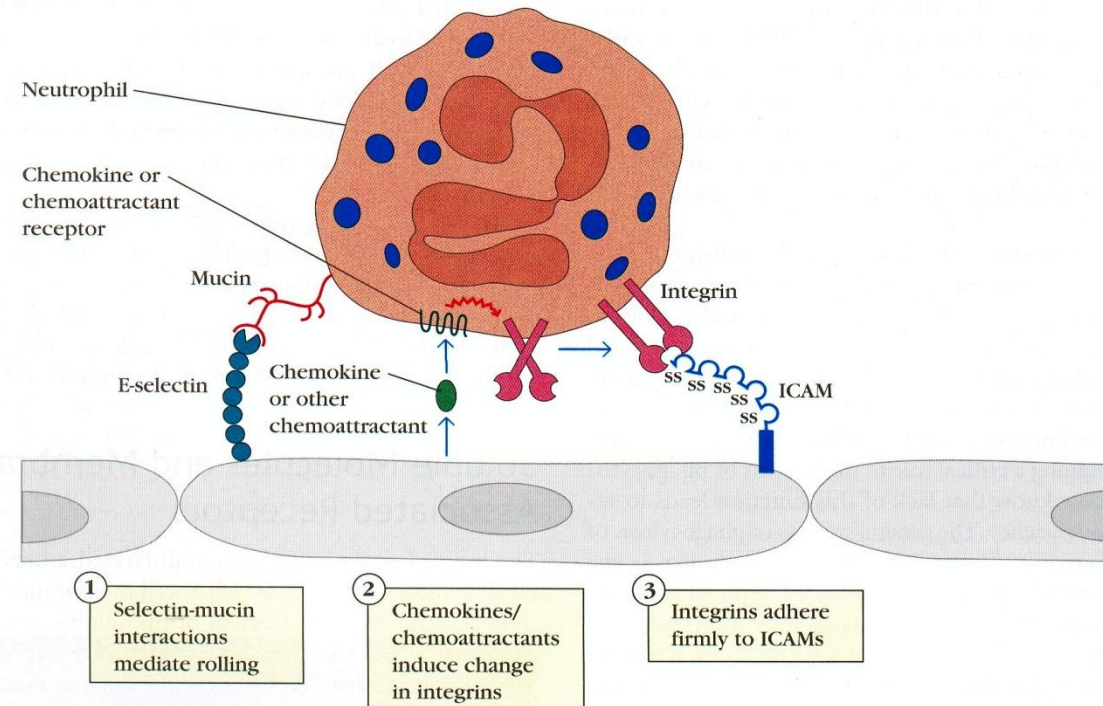
Rozwój reakcji zapalnej regulują chemokiny, produkty układów enzymatycznych osocza [układ krzepnięcia, fibrynolizy (plazminy), kinin i dopełniacza] oraz mediatory naczynioruchowe, uwalniane przez leukocyty.

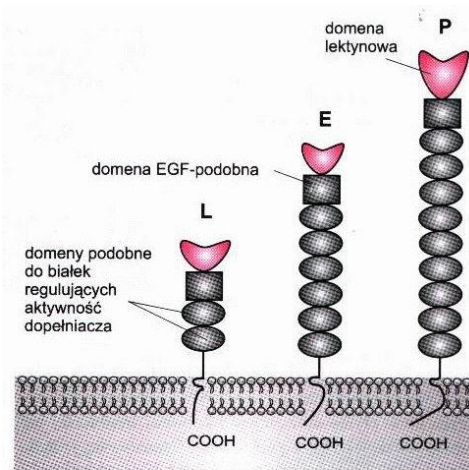
Mediatory zapalenia: histamina, serotonina, czynnik aktywujący płytki (PAF), czynnik chemotaktyczny dla neutrofilów (NCF), IL-8, C3a, C5a, bradykinina, fibrynopeptydy i produkty rozpadu fibryny, prostaglandyna E₂ (PGE₂), leukotrien B₄ (LTB₄), leukotrien D₄ (LTD₄).

(a) Rolling and extravasation



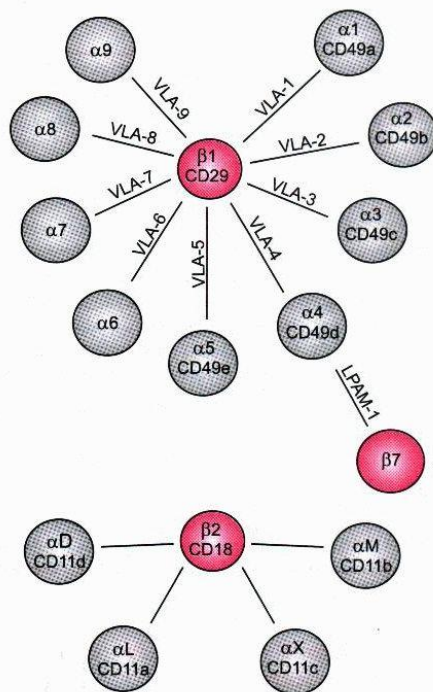
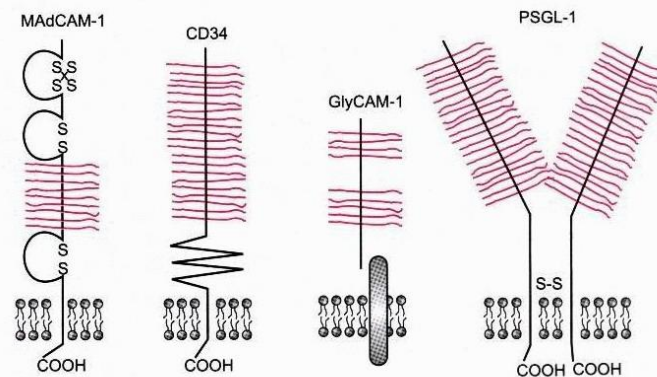
(b) Initiation of extravasation



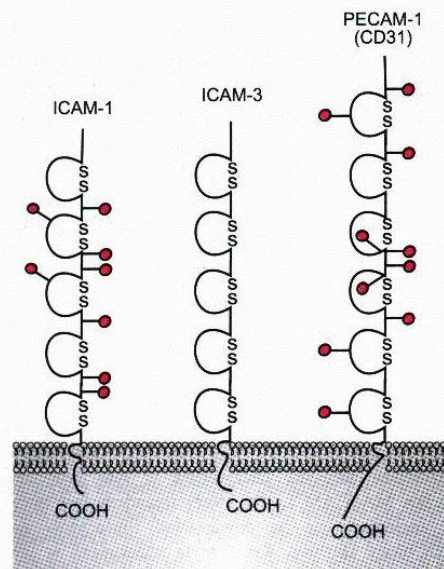


Ryc. 10.4. Budowa selektyn

Ryc. 10.6. Ligandy dla selektyn. Ligandy dla selektyn to glikoproteiny, które mogą być zakotwiczone w błonie komórkowej (leukocytów lub komórek śródbłonna – CD34, PSGL-1, MAdCAM-1) lub zawieszone w glikokaliksie komórek śródbłonna (GlyCAM-1), mające liczne łańcuchy cukrowe (różowe linie)



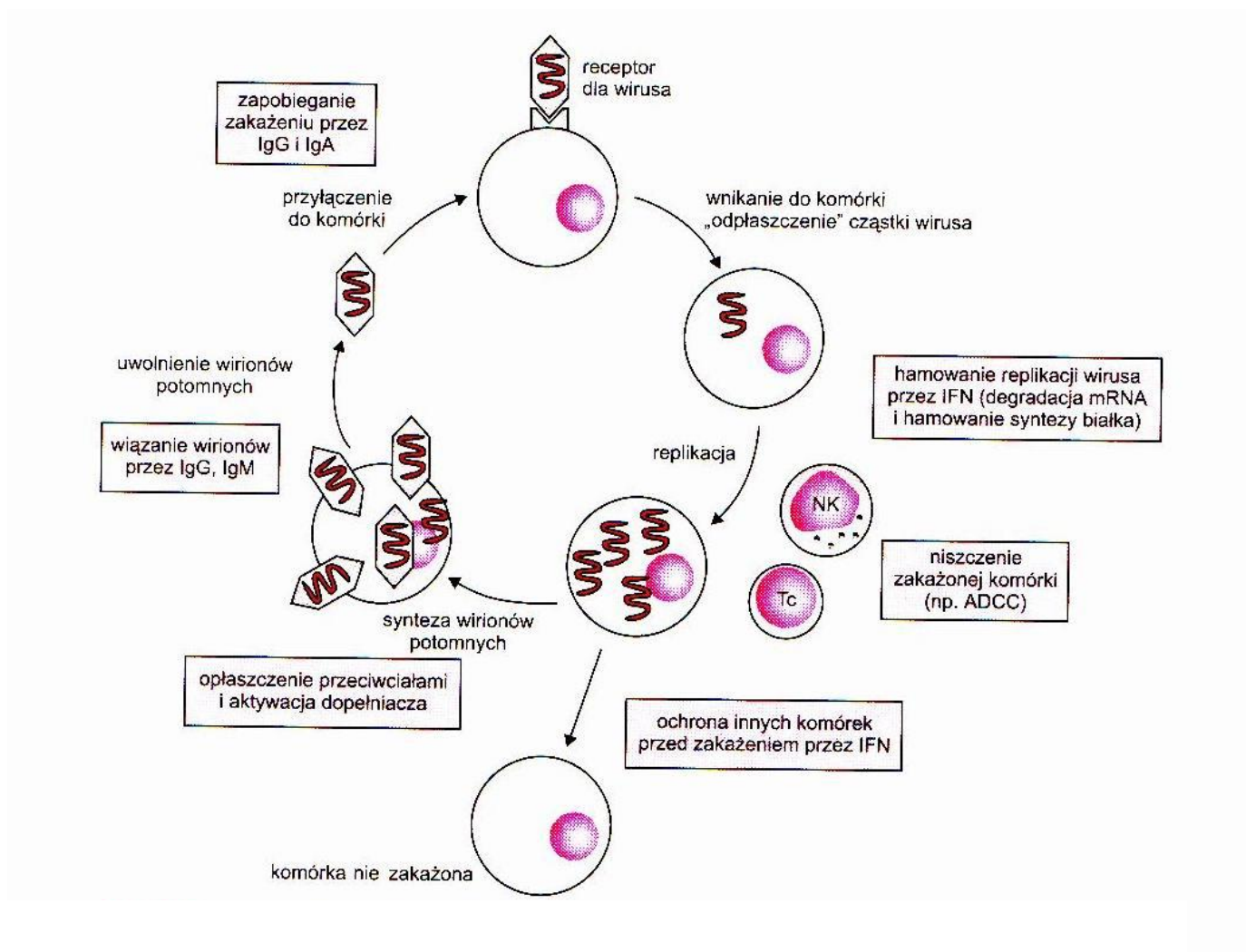
Ryc. 10.13. Rodziny integryn. Przedstawiono integryny grupy $\beta 1$ i $\beta 2$, które uczestniczą w interakcjach limfocytów z komórkami śródbłonna i białkami macierzy pozakomórkowej



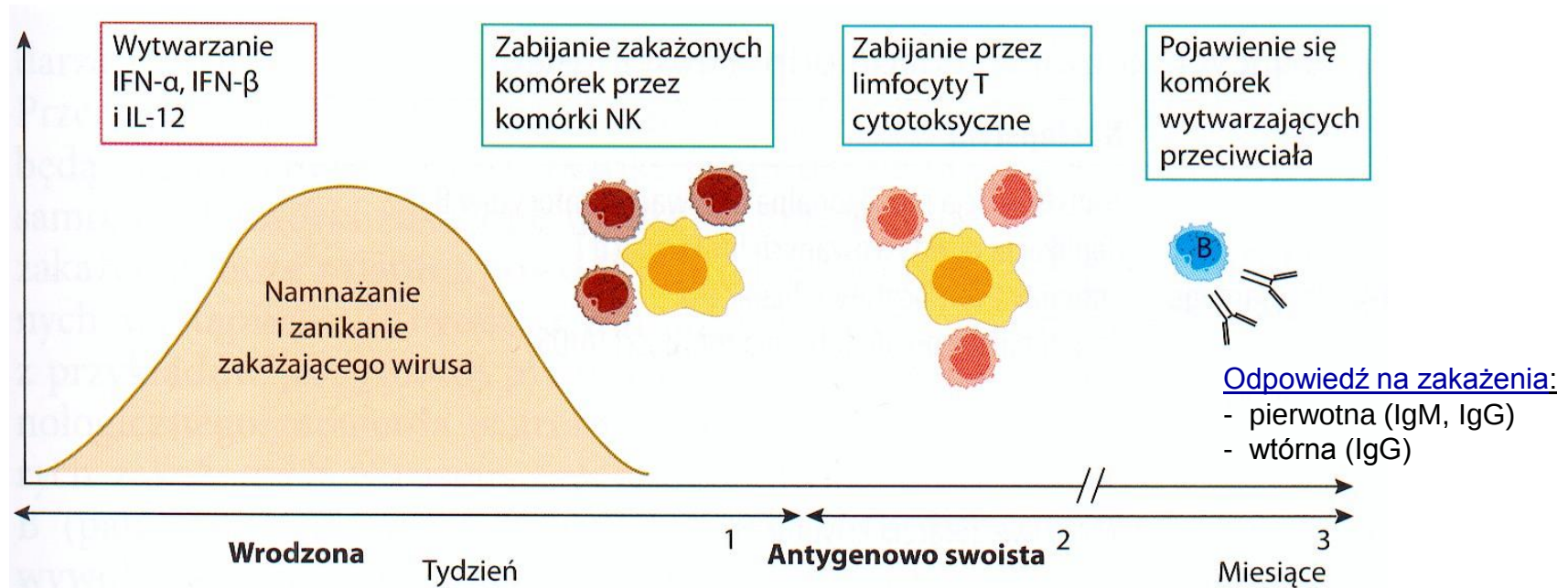
Ryc. 10.14. Częsteczki immunoglobulinopodobne. Jest to grupa cząsteczek adhezyjnych licząca kilkaset glikoprotein. Liczba domen immunoglobulinowych waha się od jednej do kilkunastu. Na rycinie przedstawiono trzy cząsteczki tej rodziny: ICAM-1, ICAM-3 i PECAM-1 (CD31)

Odporność w zakażeniach wirusowych

Wirusy są przykładem obligatoryjnych patogenów wewnątrzkomórkowych



Przebieg odpowiedzi immunologicznej na zakażenia wirusowe



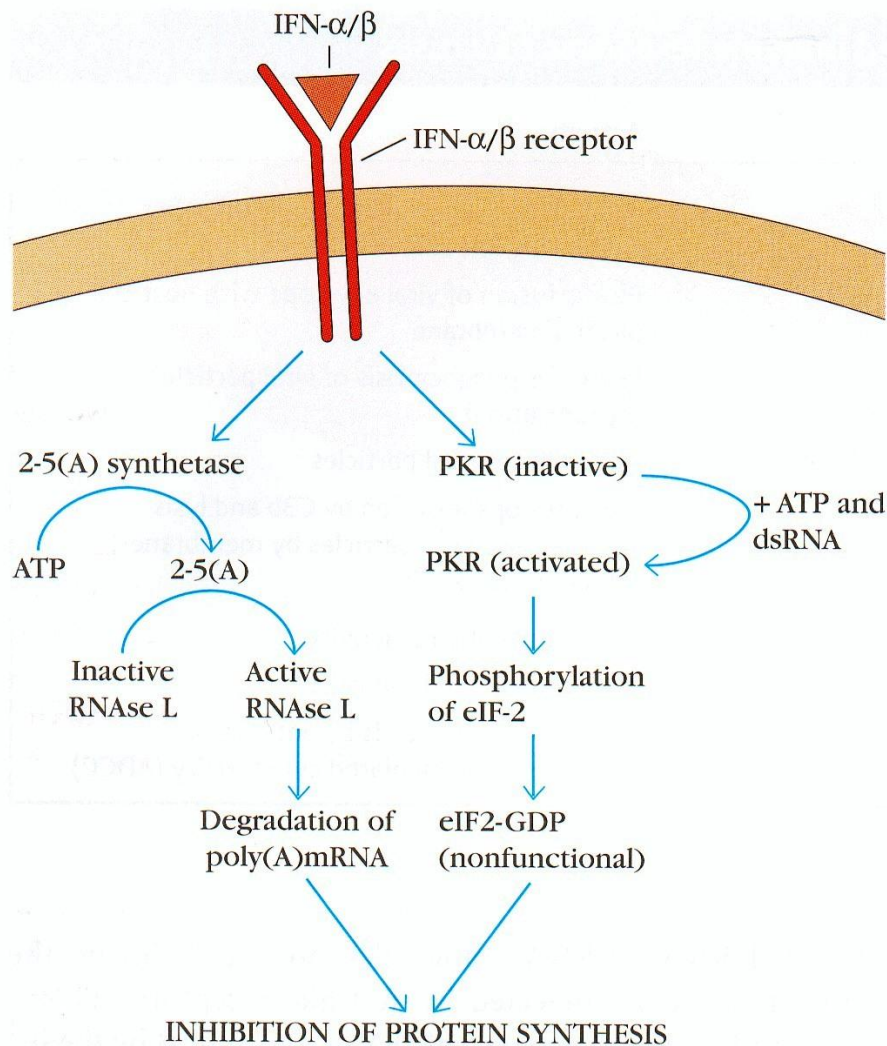
Odporność przeciwwirusowa:

- **Mechanizmy nieswoiste** [bariery mechaniczne, interferony, deaminazy cytydyny (rodzina enzymów indukowana przez interferon, wprowadzają do genomu wirusa mutacje przekształcając cytozynę w uracyl), **inflamasom** (wewnątrzkomórkowy kompleks białek aktywujący kaspazę 1), **teteryny** (białka, które poprzez dwa hydrofilowe końce mogą połączyć się jednocześnie z błoną komórkową i pączkującym wirusem co powoduje zatrzymanie pączkujących wirionów), **komórki NK i NKT**, **komórki dendrytyczne**],

- **Mechanizmy swoiste** (komórki APC, limfocyty T cytotoksyczne, limfocyty T pomocnicze, limfocyty B, przeciwciała neutralizujące).

Komórki DC mają zdolność krzyżowej prezentacji antygenów.

Rola interferonów α i β



Odporność wrodzona w odpowiedzi na infekcję wirusową obejmuje indukcję syntezy interferonów typu I (IFN- α i IFN- β).

dsRNA (double-stranded RNA) produkowane w czasie cyklu życiowego wirusa są rozpoznawane przez receptory TLR i indukują syntezę IFN- α i IFN- β przez komórki zakażone.

IFN- α i IFN- β w wyniku związania z receptorem dla IFN α/β indukują przeciwwirusową odpowiedź, aktywując szlak JAK-STAT, co powoduje transkrypcję szeregu genów.

Jeden z tych genów koduje enzym **2'-5'-oligo-adenylo syntetazę**, który aktywuje rybonukleazę (RNase L), która degradowe RNA wirusa.

Inne geny aktywowane w wyniku połączenia IFN- α i IFN- β z ich receptorem również uczestniczą w hamowaniu replikacji wirusa, np. ulega indukcji **dsRNA-zależna kinaza białkowa (PKR)**. Kinaza ta hamuje syntezę białka, blokując replikację wirusa w zakażonej komórce.

Związanie IFN- α i IFN- β z komórką NK indukuje jej aktywność lityczną w stosunku do komórek zakażonych wirusem.

Po wnikięciu wirusa do komórki, ważne w obronie przeciwwirusowej stają się mechanizmy odpowiedzi komórkowej.

Mechanisms of humoral and cell-mediated immune responses to viruses		
Response type	Effector molecule or cell	Activity
Humoral	Antibody (especially secretory IgA)	Blocks binding of virus to host cells, thus preventing infection or reinfection
	IgG, IgM, and IgA antibody	Blocks fusion of viral envelope with host cell's plasma membrane
	IgG and IgM antibody	Enhances phagocytosis of viral particles (opsonization)
	IgM antibody	Agglutinates viral particles
	Complement activated by IgG or IgM antibody	Mediates opsonization by C3b and lysis of enveloped viral particles by membrane-attack complex
Cell mediated	IFN- γ secreted by T _H or T _C cells	Has direct antiviral activity
	Cytotoxic T lymphocytes (CTLs)	Kill virus-infected self cells
	NK cells and macrophages	Kill virus-infected cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)

Szczególną rolę odgrywają limfocyty CD8+TC i CD4+TH1.

Aktywowane limfocyty TH1 syntetyzują cytokiny IL-2, IFN- γ , TNF, które hamują infekcję wirusową.

IL-2 i IFN- γ aktywują komórki NK, które odgrywają ważną rolę w pierwszych dniach obrony przeciwwirusowej.

IL-2 uczestniczy w rozwoju limfocytów efektorowych z prekursorów komórek CTL. Komórki te zaczynają pełnić swoją funkcję 3-4 dni od infekcji wirusowej, a szczyt ich działania przypada na 7-10 dni.

Strategie unikania odpowiedzi immunologicznej przez wirusy

- **Mutageneza, zmienia się epitop rozpoznawany przez swoiste limfocyty T cytotoksyczne**
- **Stan utajenia (latencji), wszystkie ludzkie herpeswirusy przechodzą okresowe cykle aktywacji i replikacji,**
- **Genom wirusa pozostaje wewnątrz komórek gospodarza, ale nie dochodzi do ekspresji antygenów wirusa. Kiedy dochodzi do zachwiania równowagi pomiędzy wirusem a mechanizmami obronnymi gospodarza, wirus może ulec aktywacji (np. wirus opryszczki)**
- **Wirusy wykorzystują komórkowe receptory i zjawisko krążenia leukocytów (np. komórek DC).**

Zmienność antygenowa (wirus grypy A): przesunięcie antygenowe, odchylenie antygenowe

Schemat budowy wirusa grypy

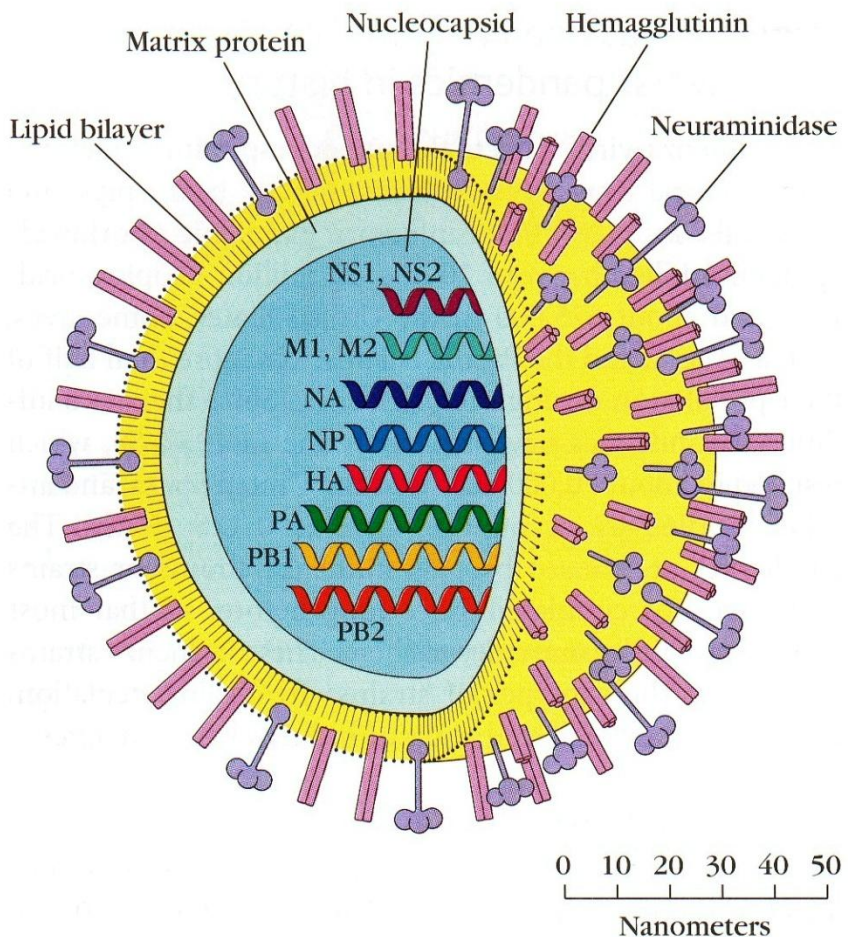
Do otoczki wirusa grypy wbudowane są dwie glikoproteiny, hemaglutynina (HA) i neuraminidaza (NA). Hemaglutynina odpowiedzialna jest za łączenie z komórką gospodarza. Neuraminidaza zwiększa proces wiązania z komórką.

Głębiej znajduje się warstwa białek otaczająca nukleokapsyd.

Genom wirusa stanowi jednoniciowy RNA, mający 8 segmentów, które kodują 10 białek: PB1, PB2, PA, HA (hemaglutynina), NP (nukleoproteina), NA (neuraminidaza), M1, M2, NS1, NS2.

Wyróżniamy trzy typy wirusa grypy:

- **typ A**, najczęściej występujący, wywołujący pandemie
- **typ B**, atakujący ludzi, może powodować epidemie
- **typ C**, wywołujący słabsze infekcje u ludzi.



Zgodnie z nomenklaturą WHO każdy typ wirusa jest opisywany z uwzględnieniem:

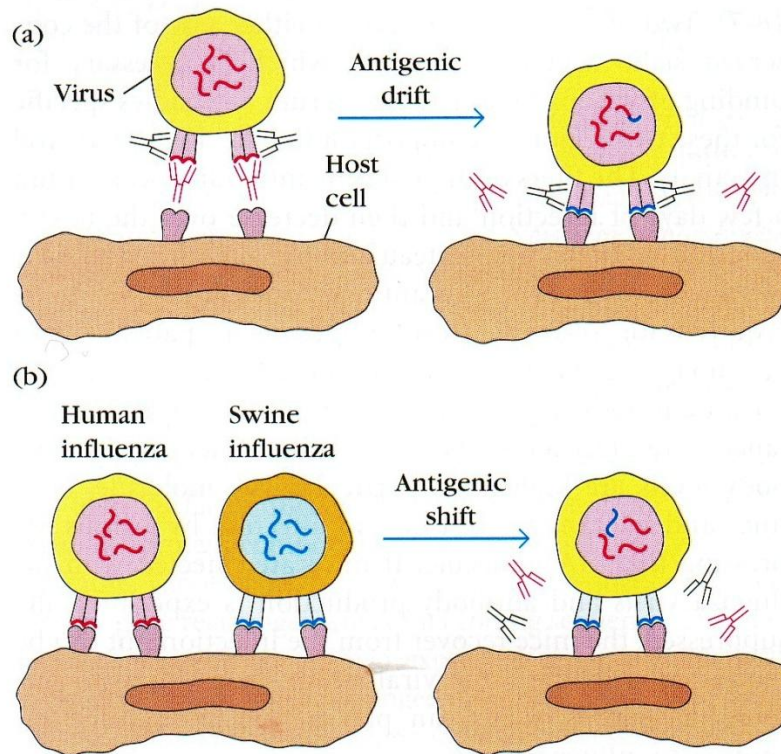
- charakterystyki gospodarza (typu),
- rejonu występowania,
- numeru szczepu,
- roku izolacji,
- opisu hemaglutyniny (HA) i neuraminidazy (NA).

Za 90% „przeziębień” odpowiedzialne są wirusy z rodziny rynowirusów i adenowirusów, rzadziej wirusy grypy i paragrypy.

Some influenza A strains and their hemagglutinin (H) and neuraminidase (N) subtype		
Species	Virus strain designation	Antigenic subtype
Human	A/Puerto Rico/8/34	H0N1
	A/Fort Monmouth/1/47	H1N1
	A/Singapore/1/57	H2N2
	A/Hong Kong/1/68	H3N2
	A/USSR/80/77	H1N1
	A/Brazil/11/78	H1N1
	A/Bangkok/1/79	H3N2
	A/Taiwan/1/86	H1N1
	A/Shanghai/16/89	H3N2
	A/Johannesburg/33/95	H3N2
	A/Wuhan/359/95	H3N2
	A/Texas/36/95	H1N1
	A/Hong Kong/156/97	H5N1
Swine	A/Sw/Iowa/15/30	H1N1
	A/Sw/Taiwan/70	H3N2
Horse (equine)	A/Eq/Prague/1/56	H7N7
	A/Eq/Miami/1/63	H3N8*
Bird	A/Fowl/Dutch/27	H7N7
	A/Tern/South America/61	H5N3
	A/Turkey/Ontario/68	H8N4
	A/Chicken/Hong Kong/258/97	H5N1 [†]
*H3N8 has recently been shown to cause flu-like illness in dogs; the species shift occurred with no reassortment of genes. [†]As of 2006, a dangerous new H5N1 avian strain has infected approximately 175 humans with 50% mortality.		

Dużym problemem dla układu odpornościowego jest **zmienność antygenowa wirusa grypy**. W dużej mierze jest to spowodowane zmianami w cząsteczkach hemagglutynin (HA) i neuraminidaz (NA).

Dwa mechanizmy powodują zmienność w HA i NA:



- **dryft antygenowy**
(obejmuje szereg spontanicznych mutacji punktowych)

- **shift antygenowy**
(nagłe pojawienie się nowych subtypów grypy).

Skutki działania wirusów

Tropizm wirusa (wirusy łączą się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki):

- wirus EBV łączy się z receptorem C3d (CD21)
- wirus HIV łączy się z CD4, CCR5, CXCR-4
- wirus SARS wykorzystuje enzym ACE-2 (enzym konwertujący angiotensynę-2)

Wirusy mogą zabijać komórki bezpośrednio:

- mogą blokować enzymy niezbędne do replikacji białek lub przemian metabolicznych (np. wirus polio i adenowirusy)
- mogą powodować uszkodzenie struktur wewnątrzkomórkowych np. lizosomów
- niektóre białka wirusowe, wbudowane w błonę komórkową, mogą zmieniać jej integralność (np. wirus odry)
- mogą zmieniać czynności komórek bez ich zabijania (np. wirus HIV)
- mogą powodować transformację komórek gospodarza (wirusy onkogenne)
- niektóre wirusy mogą interferować z odpowiedzią immunologiczną.

Wirusy a nowotwory złośliwe:

- Niektóre białaczki T-limfocytarne (wirus ludzkiego chłoniaka T-limfocytarnego/ HTLV-1)
- Rak szyjki macicy (wirus opryszczki pospolitej/typ 2, wirus ludzkich brodawczaków/HPV, wirus Ebsteina-Baar/EBV)
- Chłoniak Burkitta (wirus EBV)
- Rak noso-gardzieli (wirus brodawczaka)
- Rak skóry (wirus zapalenia wątroby typu B/HBV)
- Rak wątrobowo-komórkowy (wirus zapalenia wątroby typu C/HCV)
- Mięsak Kaposiego ((HHV-8)

Uszkodzenia tkanek związane z odpowiedzią immunologiczną na zakażenia wirusowe

- Zakażenia wirusowe mogą powodować zaburzenia tolerancji własnych antygenów,
- mogą być poliklonalnymi aktywatorami limfocytów B (np. wirus EBV),
- wirus może łączyć się z antygenami gospodarza i tworzyć nowe antygeny, przeciwciała skierowane przeciwko takim antygenom będą rozpoznawały komórki gospodarza, choroby z autoagresji (np. wirus HBV),
- niektóre wirusy indukują wytwarzanie niewłaściwych przeciwciał, które ułatwiają wirusowe uszkodzenia tkanek (np. wirus dengi),
- uszkodzenia powodowane przez limfocyty T to limfocytowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i pajęczynówki u myszy.

**Odpowiedź immunologiczna przeciw mikroorganizmom musi być dokładnie regulowana i kontrolowana, tak aby została osiągnięta równowaga między usuwaniem patogenu a nasileniem stanu zapalnego.
Brak takiej równowagi może doprowadzić do przewlekłego zakażenia i uszkodzenia tkanek.**

Odporność w zakażeniach bakteryjnych

Mechanizmy immunologiczne w odpowiedzi na infekcję bakteriami zewnątrzkomórkowymi

Przejsięcie bakterii przez ranę zapoczątkowuje **reakcję zapalną**. Do miejsca infekcji przechodzą komórki żerne (neutrofile, makrofagi, monocyty) oraz związki o działaniu przeciwważnym.

Bakterie zewnątrzkomórkowe indukują syntezę przeciwciał, które biorą udział w usuwaniu bakterii i inaktywacji toksyn.

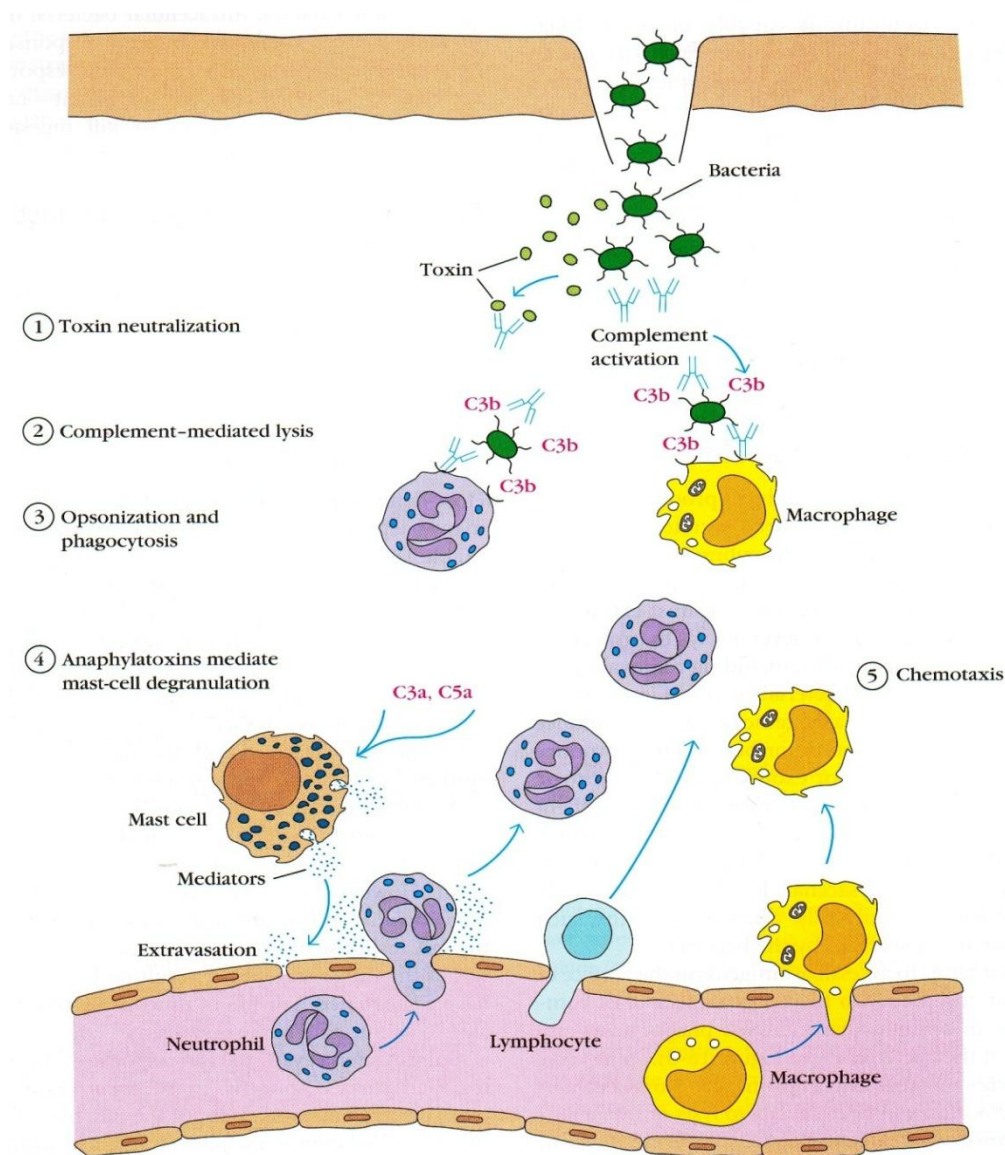
Mogą być patogenne ponieważ indukują lokalną reakcję zapalną lub produkują **toksyny**, które mogą działać cytotoksycznie lub blokować syntezę białka (błonica).

Endotoksyny (np. LPS) są zwykle składnikami ściany komórkowej bakterii, a **egzotoksyny** (np. toksyna błonica) są wydzielane przez bakterie.

Przeciwciało wiążące się z antygenem na powierzchni bakterii oraz składnik C3b dopełniacza mogą działać jako opsoniny i ułatwiać **fagocytozę bakterii**.

Aktywacja układu dopełniacza w przypadku bakterii gram-ujemnych może prowadzić do lizy bakterii.

Składniki C3a i C5a działają jako anafilatoksyny powodując degranulację komórek tucznych i w konsekwencji napływ leukocytów do tkanki. Inne czynniki mogą działać chemotaktycznie.



Mechanizmy immunologiczne w odpowiedzi na infekcję bakteriami zewnątrzkomórkowymi - rola odporności wrodzonej

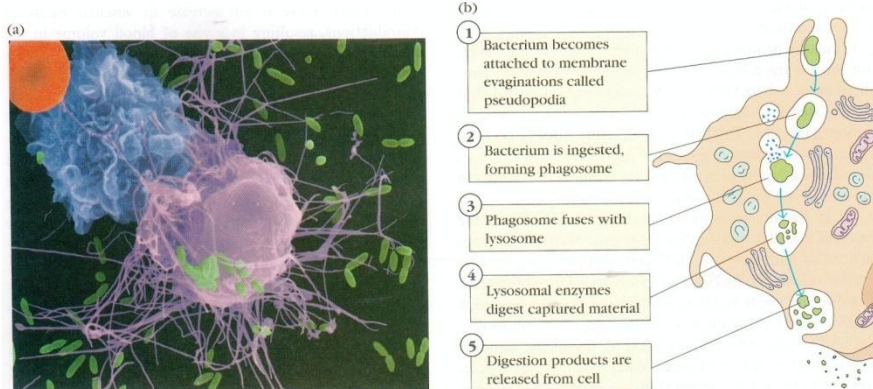
Aktywacja układu dopełniacza

Peptydoglikany ściany komórkowej bakterii Gram-dodatnich i LPS bakterii Gram-ujemnych aktywują układ dopełniacza na drodze alternatywnej.

Bakterie, które posiadają mannozę na swojej powierzchni mogą aktywować układ dopełniacza na drodze lektynowej.

Efekty: opsonizacja (ułatwiona fagocytoza), liza bakterii (kompleks atakujący błonę), działanie chemotaktyczne i anafilatoksyczne.

Fagocytoza (neutrofile i makrofagi)

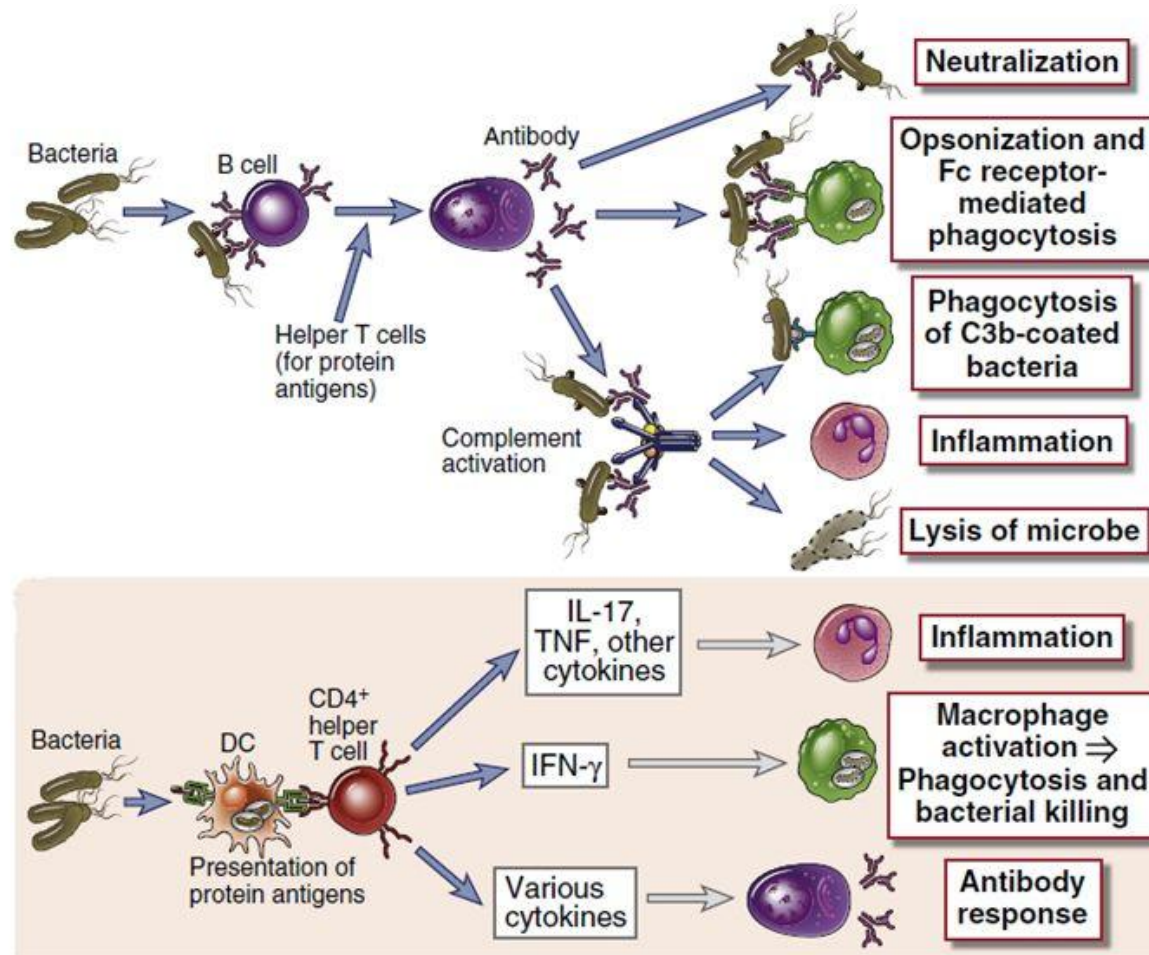


Receptory dla mannozy
Receptory scavenger

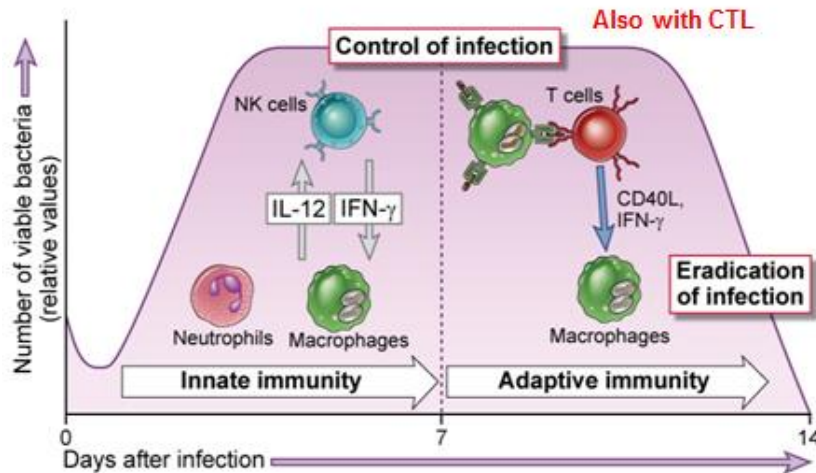
Fc receptory (rozpoznają bakterie opłaszczone przeciwciałami)
Receptory dla dopełniacza (rozpoznają bakterie opłaszczone białkami dopełniacza)

Reakcja zapalna

Mechanizmy immunologiczne w odpowiedzi na infekcję bakteriami zewnątrzkomórkowymi - rola odporności nabytej



Mechanizmy immunologiczne w odpowiedzi na infekcję bakteriami wewnątrzkomórkowymi- odporność wrodzona i nabyta



Odpowiedź przeciw bakteriom wewnątrzkomórkowym:

- Aktywacja mechanizmów nieswoistych

Neutrofile, makrofagi,

Pod wpływem cytokin przyciągane są komórki DC, które fagocytują mikroorganizmy, dojrzewają i migrują do lokalnych węzłów limfatycznych,

Prezentacja antygenów limfocytom T i wydzielanie cytokin IL-6, IL-12, IL-18 przez DC,

Rola komórek NK i NKT.

- Aktywacja mechanizmów swoistych

Najważniejszym mechanizmem jest aktywacja limfocytów T i komórek fagocytydujących,

W odpowiedzi na bakterie wewnątrzkomórkowe ważne są cytokiny produkowane przez aktywowane limfocyty CD4+, a szczególnie IFN- γ aktywujący makrofagi,

Rola limfocytów T $\gamma\delta$ (rozpoznają antygeny prezentowane przez cząsteczki CD1).

Host immune responses to bacterial infection and bacterial evasion mechanisms

Infection process	Host defense	Bacterial evasion mechanisms
Attachment to host cells	Blockage of attachment by secretory IgA antibodies	Secretion of proteases that cleave secretory IgA dimers (<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>) Antigenic variation in attachment structures (pili of <i>N. gonorrhoeae</i>)
Proliferation	Phagocytosis (Ab- and C3b-mediated opsonization) Complement-mediated lysis and localized inflammatory response	Production of surface structures (polysaccharide capsule, M protein, fibrin coat) that inhibit phagocytic cells Mechanisms for surviving within phagocytic cells Induction of apoptosis in macrophages (<i>Shigella flexneri</i>) Generalized resistance of gram-positive bacteria to complement-mediated lysis Insertion of membrane-attack complex prevented by long side chain in cell-wall LPS (some gram-negative bacteria)
Invasion of host tissues	Ab-mediated agglutination	Secretion of elastase that inactivates C3a and C5a (<i>Pseudomonas</i>)
Toxin-induced damage to host cells	Neutralization of toxin by antibody	Secretion of hyaluronidase, which enhances bacterial invasiveness

Mechanizmy obronne bakterii:

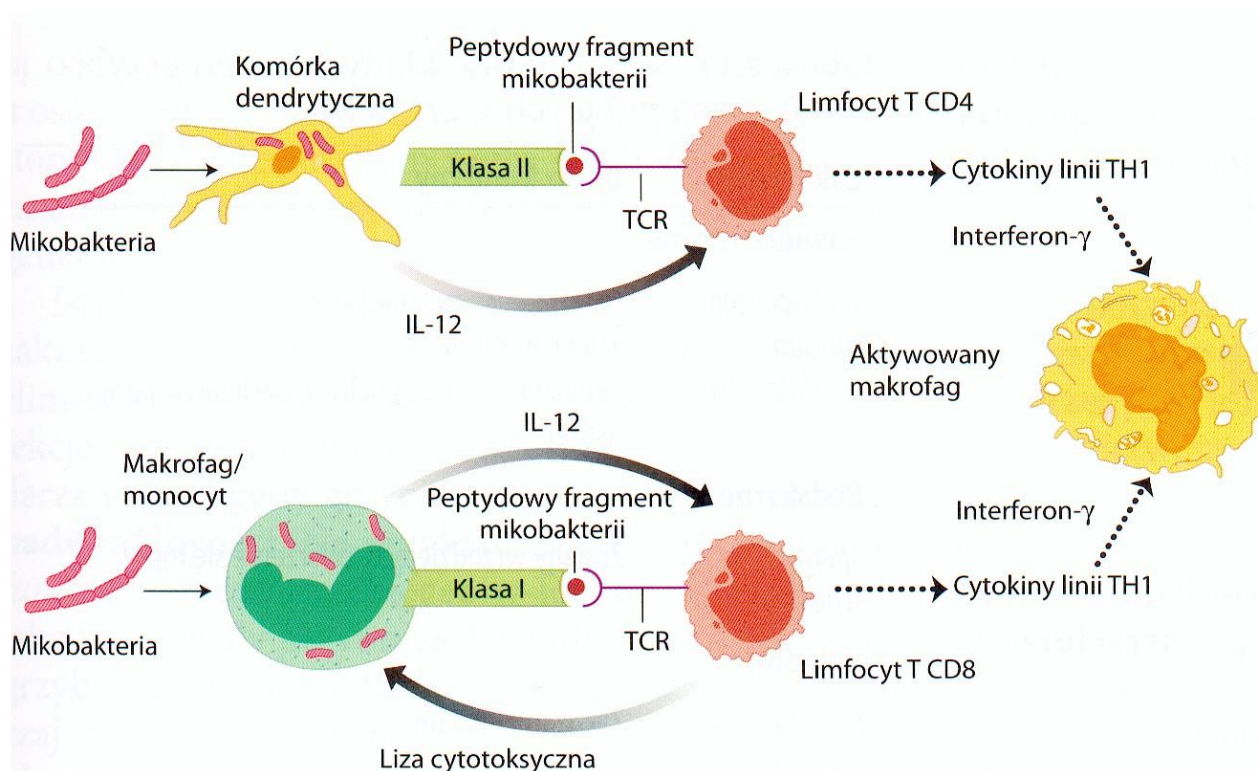
- niektóre bakterie posiadają cząsteczki, które zwiększają ich zdolność wiązania z komórkami gospodarza (bakterie gram-ujemne/fimbrie, *Bordetella pertussis*/wydziela molekuly adhezyjne wiążące bakterię i komórki nabłonka)
- niektóre bakterie (*Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*) wydzielają proteazy tnące wydzielnicze IgA (fragmenty Fab i Fc nie mają zdolności aglutynacji mikroorganizmów)
- niektóre bakterie (*N. gonorrhoeae*) zmieniają ich antygeny powierzchniowe unikając połączenia z IgA
- niektóre bakterie (*Streptococcus pneumoniae*) posiadają struktury powierzchniowe hamujące ich fagocytozę
- bakterie gram-ujemne wykazują oporność na lizę z udziałem układu dopełniacza

Host immune responses to bacterial infection and bacterial evasion mechanisms

Infection process	Host defense	Bacterial evasion mechanisms
Attachment to host cells	Blockage of attachment by secretory IgA antibodies	Secretion of proteases that cleave secretory IgA dimers (<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>) Antigenic variation in attachment structures (pili of <i>N. gonorrhoeae</i>)
Proliferation	Phagocytosis (Ab- and C3b-mediated opsonization) Complement-mediated lysis and localized inflammatory response	Production of surface structures (polysaccharide capsule, M protein, fibrin coat) that inhibit phagocytic cells Mechanisms for surviving within phagocytic cells Induction of apoptosis in macrophages (<i>Shigella flexneri</i>) Generalized resistance of gram-positive bacteria to complement-mediated lysis Insertion of membrane-attack complex prevented by long side chain in cell-wall LPS (some gram-negative bacteria)
Invasion of host tissues	Ab-mediated agglutination	Secretion of elastase that inactivates C3a and C5a (<i>Pseudomonas</i>)
Toxin-induced damage to host cells	Neutralization of toxin by antibody	Secretion of hyaluronidase, which enhances bacterial invasiveness

- Pseudomonas* wydziela elastazę, która inaktywuje składniki C3a i C5a osłabiając lokalną reakcję zapalną
- niektóre bakterie (*Listeria monocytogenes*) żyją w komórkach żernych dzięki ucieczce z fagolizosomu do cytoplazmy
- niektóre bakterie (*Mycobacterium avium*) blokują fuzję lizosomu z fagosomem
- niektóre mykobakterie są odporne na działanie aktywnych związków tlenu

Odpowiedź układu odpornościowego na mykobakterie



Rola limfocytów T:

- pacjenci z zakażeniem wirusem HIV są szczególnie wrażliwi na zakażenie *Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC),
- pacjenci z defektem receptorów dla IFN-γ są bardziej wrażliwi na zakażenia MAC,
- IFN-γ jest skuteczny jako lek wspomagający u chorych z gruźlicą,
- delecja genu dla IFN-γ powoduje, że myszy stają się wrażliwe na zakażenie niską liczbą *M. tuberculosis*,
- myszy z niedoborem limfocytów T CD8+ (w następstwie delecji genu dla β2-mikroglobuliny) nie są zdolne do opanowania zakażenia *M. tuberculosis*,
- chorzy leczeni czynnikami neutralizującymi aktywność TNF są szczególnie narażeni na ryzyko zachorowania i postępu gruźlicy.

Mechanizmy unikania odpowiedzi immunologicznej przez mykobakterie:

- fagocytoza z wykorzystaniem receptorów układu dopełniacza- zapobiega zniszczeniu przez wybuch tlenowy,
- hamowanie aktywacji makrofagów przez kompleks lipoarabino-mannanu mykobakterii
- hamowanie tworzenia fagolizosomu
- szybkie przedostawanie się do cytoplazmy makrofaga chroni mykobakterie przed zabiciem w fagolizosomach
- wnikanie do fagocytów „nieprofesjonalnych”, np. wnikanie do osłonowych komórek mielinowych Schwanna przez *Mycobacterium leprae*.

Zakażenia mykobakteriami

Mycobacterium tuberculosis (wywołuje głównie gruźlicę płuc, ale prątki mogą przechodzić również do układu pokarmowego, węzłów chłonnych, układu moczowo-płciowego, kręgosłupa, stawów, opon i osierdza).

Czynniki ryzyka zachorowania na gruźlicę:

- upośledzenie odporności typu komórkowego
 - zakażenie wirusem HIV
 - leczenie immunosupresyjne
- podeszły wiek
- niedożywienie białkowe
- alkoholizm
- uzależnienie od narkotyków dożylnych.

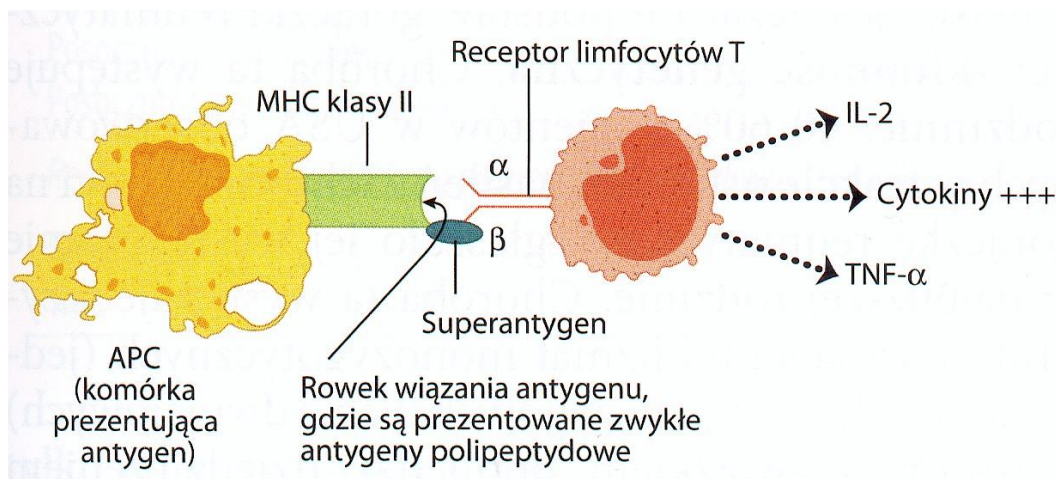
Objawy chorobowe mogą rozwijać się nie w wyniku działania patogenu, ale odpowiedzi immunologicznej na jego antygeny.

Endotoksyny niektórych bakterii gram-ujemnych aktywują makrofagi do produkcji dużych ilości IL-1 i TNF- α , co powoduje **szok septyczny**.

Niektóre bakterie, bytujące w komórkach, powodują ciągłą stymulację limfocytów T CD4+, co prowadzi do uszkodzenia tkanki w wyniku reakcji nadwrażliwości typu późnego.

W gronkowcowym zatruciu pokarmowym i zespole szoku toksycznego, egzotoksyny wydzielane przez patogeny działają jako **superantygeny** i aktywują limfocyty T (posiadające tę samą domenę V β), które syntetyzują duże ilości cytokin.

Stymulacja limfocytów T indukowana przez superantygen
(np. toksyny paciorkowcowe)



Choroby powiązane z działaniem superantygenów:

- Zespół wstrząsu toksycznego
 - paciorkowcowy
 - gronkowcowy
 - wywołany przez *Clostridia*
 - wywołany przez *Yersinia*
- Choroba Kawasaki

Przykłady chorób wywołanych przez odczyny odpornościowe na antygeny bakteryjne

Odczyny odpornościowe	Choroby
<i>Antygeny reagujące krzyżowo (nadwrażliwość typu II)</i>	
Ludzkie serce i paciorkowce Grupy A	Reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego
Ludzki mózg i paciorkowce Grupy A	Pląsawica Sydenhama
<i>Skojarzenie antygenów czynnika zakaźnego z autoantygenami (nadwrażliwość typu II)</i>	
Antygeny mikoplazm i krwinki czerwone	Niedokrwistość autoimmunohemolityczna
<i>Tworzenie kompleksów immunologicznych (nadwrażliwość typu III)</i>	
Podostre bakteryjne zapalenie wsierdzia	Zapalenie naczyń, zapalenie stawów, kłębuszkowe zapalenie nerek
Zakażenia wstawek komorowo-przedsionkowych	
Kiła drugorzędowa	Zapalenie naczyń, zapalenie stawów
Posocznica gonokokowa	
Posocznica meningokokowa	
<i>Reakcje nadwrażliwości typu późnego (nadwrażliwość typu IV)</i>	
Gruźlica	Powstawanie zmian jamistych w płucach i włóknienie płuc
Trąd	Neuropatia obwodowa

Odporność w zakażeniach pasożytniczych

Cykl życiowy *Plasmodium*

Cykl życiowy *Plasmodium*

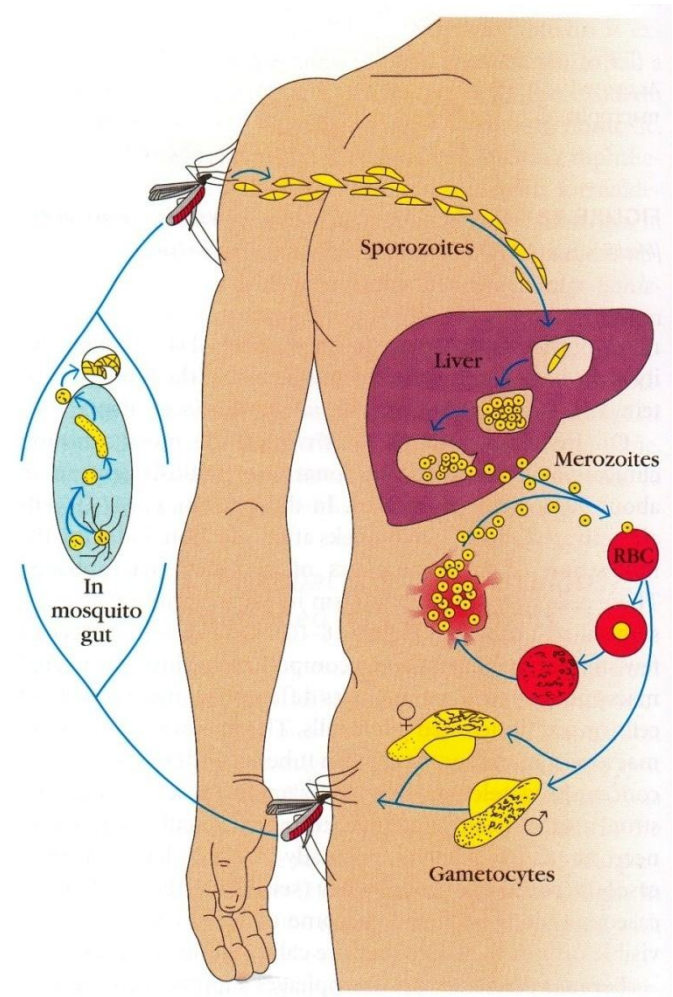
Sporozoity zarodźca dostają się do krwi po ukąszeniu zakażonego komara *Anopheles*.

Sporozoity migrują do wątroby, gdzie w hepatocytach przebiega dalsza faza rozwojowa. Sporozoity zmieniają swój kształt, tworząc formę schizonta, które dzielą się wielokrotnie, przekształcają i ostatecznie pękają uwalniając merozoity, które przedostają się do krwi.

Merozoity zakażają czerwone krwinki i w efekcie dochodzi do rozpadu erytrocytów, co powoduje wystąpienie objawów chorobowych malarii.

W erytrocytach zachodzi albo proces schizogonii krwinkowej, kiedy powstają w dużej liczbie schizonty lub wytwarzane są gametocyty.

Gametocyty pobrane z krwią mogą zarażać samice komara, gdzie w przewodzie pokarmowym tworzą gamety, a po zapłodnieniu zygotę. Zygota przekształca się w oocystę, w której powstają sporozoity. Po pęknięciu oocysty, sporozoity przemieszczają się do jamy ciała, a następnie do gruczołów ślinowych komara.



Odpowiedź immunologiczna na zakażenia pierwotniakami

Ważnym mechanizmem obronnym jest fagocytoza (neutrofile, makrofagi).

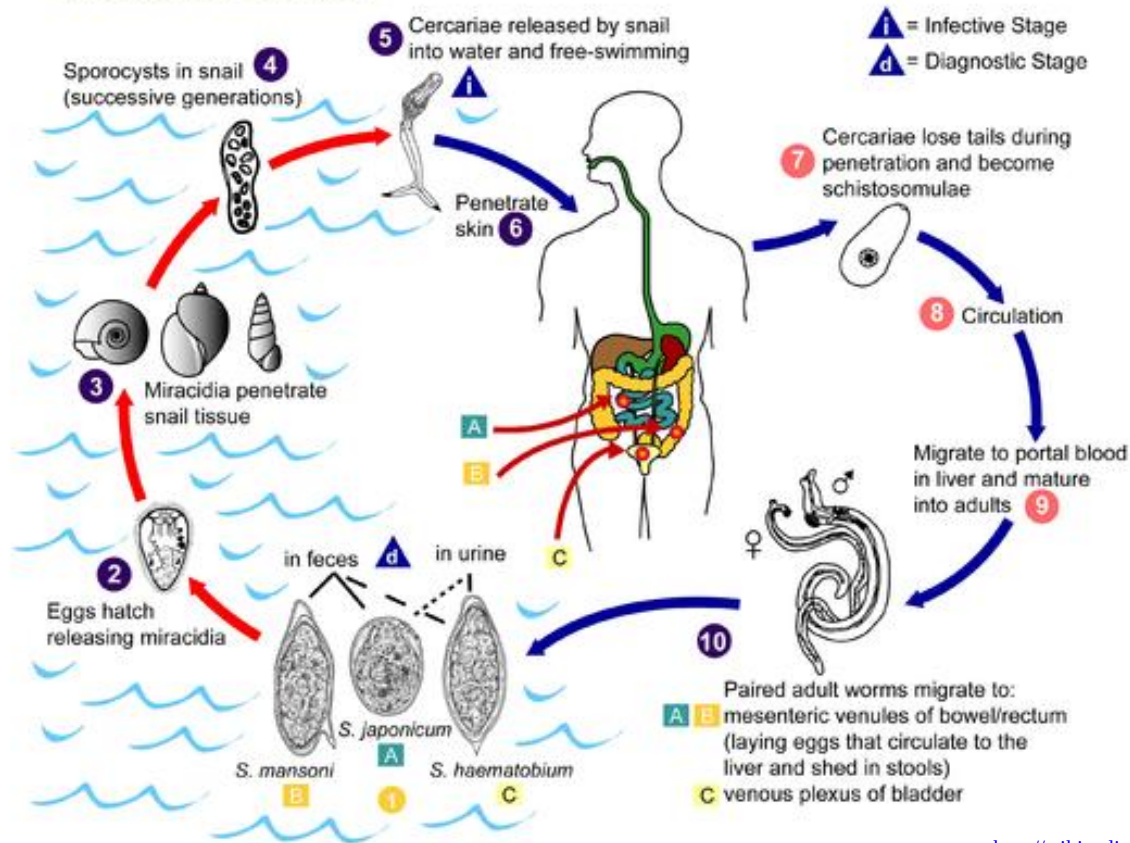
Wczesna odpowiedź obejmuje aktywację makrofagów i monocytów oraz wydzielanie cytokin: TNF, IL-1 i IL-6.

Przeciwciała IgM i IgG wytwarzane są w odpowiedzi na większość dorosłych postaci pierwotniaków.

Ważnym elementem obrony są aktywowane limfocyty T, i cytokiny typu Th1 (IFN- γ , IL-2, TNF, IL-12).

Pierwotniaki żyjące w komórkach indukują odpowiedź komórek cytotoksycznych CTL.

Schistosomiasis



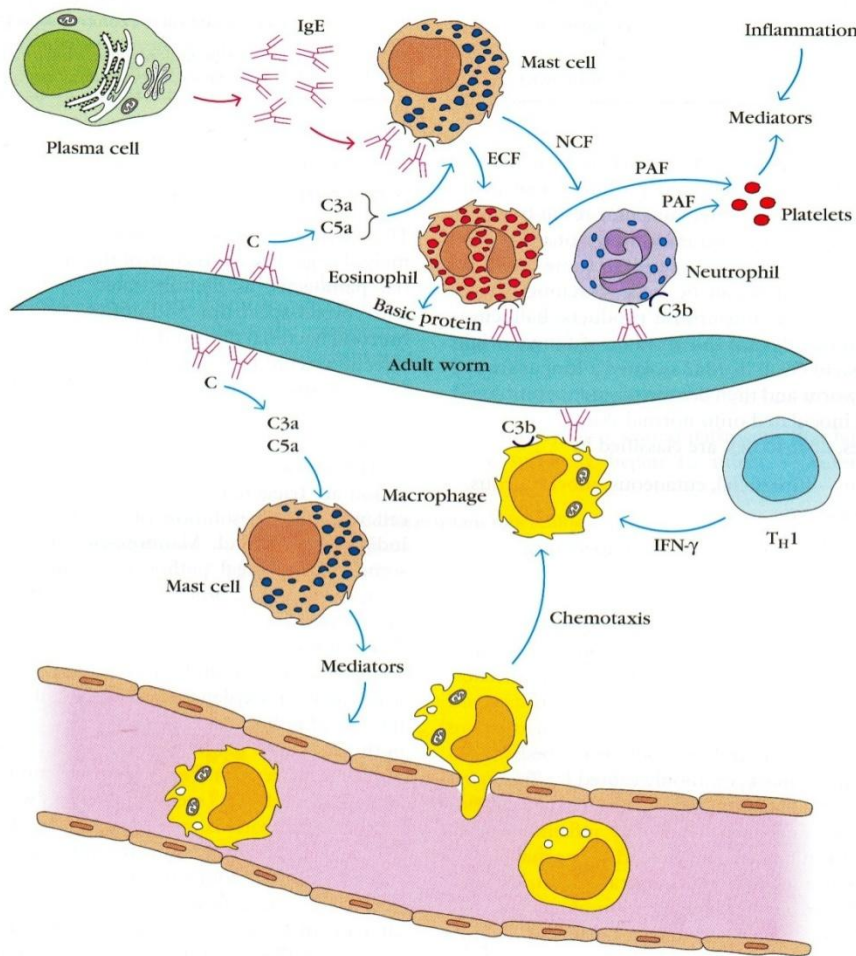
<http://wikipedia.org/wiki/Schistosomatozoa>

Stadium larwalne wolno pływającej przywry (cercaria), *Schistosoma mansoni*, penetruje uszkodzoną skórę człowieka.

Po wnikięciu przekształcają się w schistosomulę, która wędruje z prądem krwi przez krążenie płucne do wątroby. Tam przywra indukuje reakcje zapalne, z tworzeniem ziarnin.

Od chwili, gdy schistosomula znajdzie się w układzie wrotnym, dojrzewa do postaci dorosłego pasożyta i zajmuje miejsce docelowe w małych żyłkach drenujących jelita. Stamtąd wydalają jaja do światła jelita.

Odpowiedź immunologiczna przeciwko *Schistosoma mansoni*



Zarażenie pasożytami jelitowymi powoduje zwiększoną syntezę IgE, wzrost liczby eozynofilów i komórek tucznych. Odpowiedź immunologiczna jest regulowana przez limfocyty Th2.

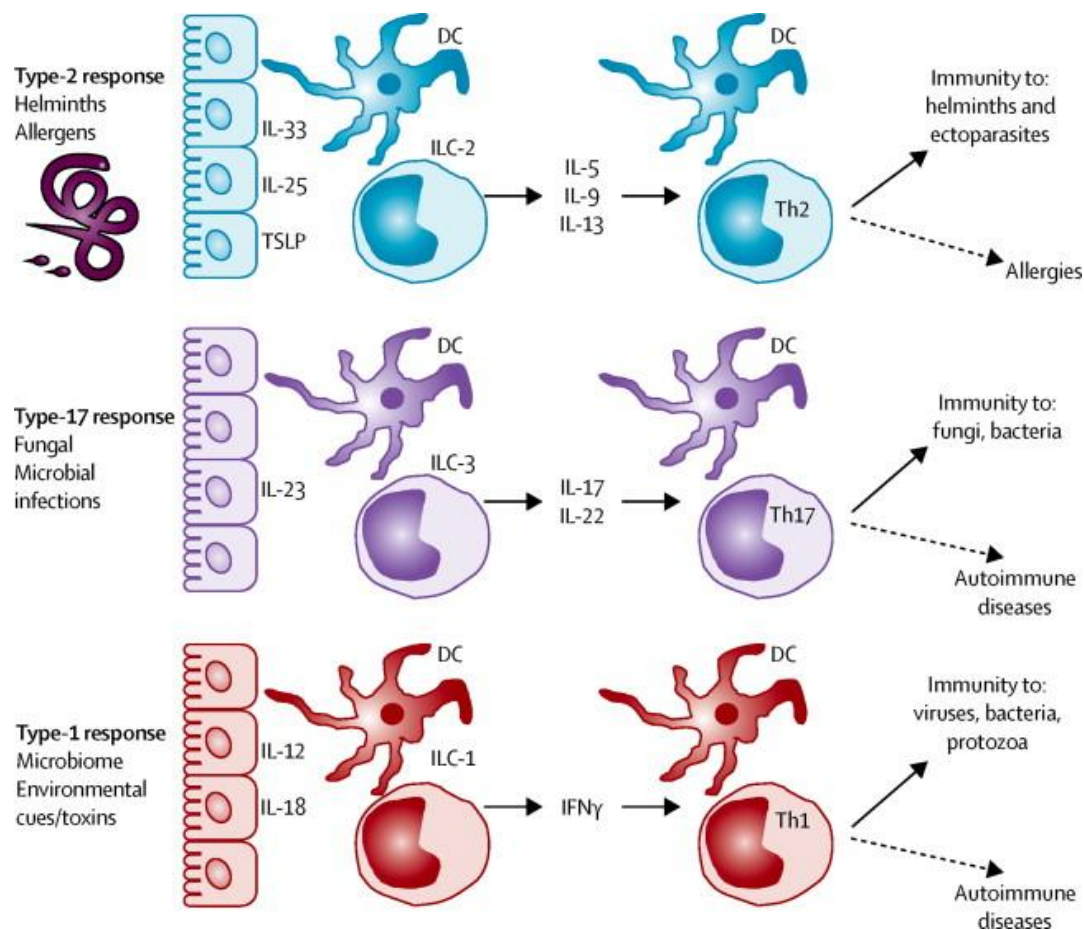
Swoiste dla pasożyta przeciwciała IgE reagują z antygenami powierzchniowymi pasożytów jelitowych i powodują uwolnienie mediatorów z komórek tucznych, eozynofilów i bazofilów. Mediatory te wywołują reakcję zapalną i migrację komórek.

IL-5 powoduje wzrost liczby eozynofilów w zakażeniach robakami pasożytniczymi. Eozynofile wiążą się z powierzchnią pasożyta ulegają degranulacji, uwalniając główne białko zasadowe MBP oraz eozynofilowe białko kationowe, które powodują powstanie niewielkich otworów w powłokach robaków pasożytniczych.

The response includes an IgE humoral component (top) and a cell-mediated component involving CD4⁺ T cells (bottom). C = com-

plement; ECF = eosinophil chemotactic factor; NCF = neutrophil chemotactic factor; PAF = platelet-activating factor.

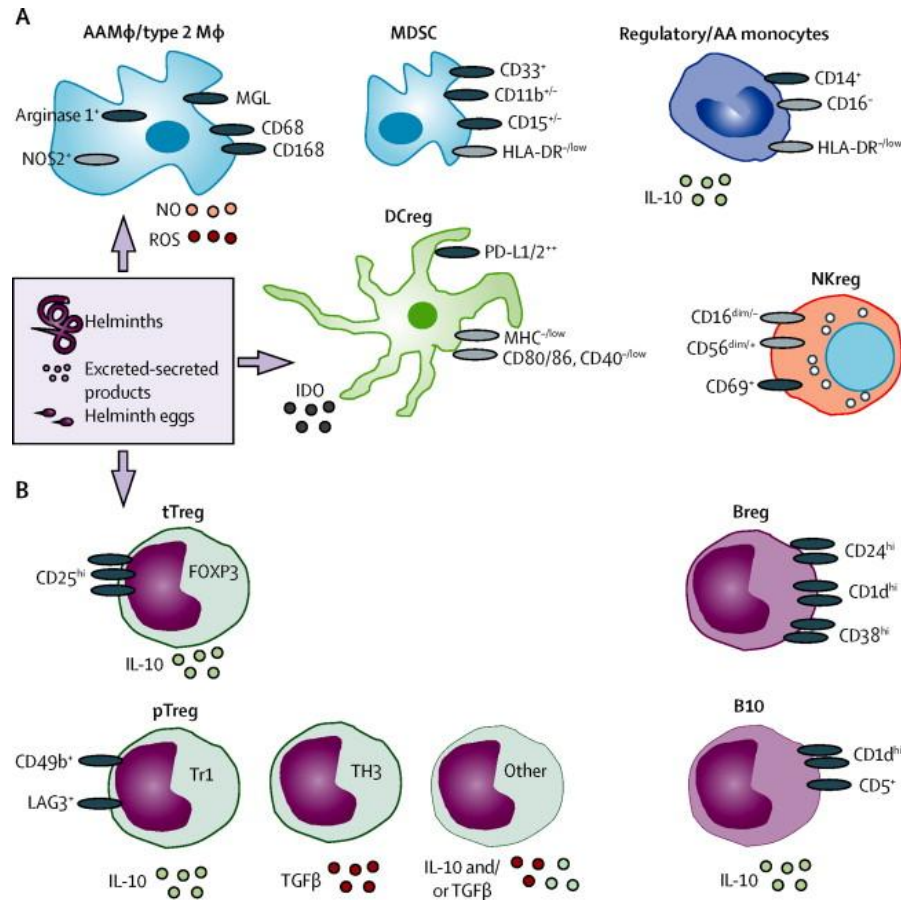
Polaryzacja odpowiedzi limfocytów T na patogeny i czynniki środowiska



Powierzchnie błon śluzowych rejestrują zmiany i zagrożenia pojawiające się w środowisku. Zależnie od działającego czynnika produkowane są odpowiednie cytokiny, które wpływają na różnicowanie odpowiedniej populacji limfocytów Th, które zwalczają inwazyjne mikroorganizmy.

Kiedy jednak odpowiedź immunologiczna wymyka się spod kontroli, komórki te mogą prowadzić do rozwoju chorób.

Regulacja odpowiedzi immunologicznej na pasożyty



Komórki odporności wrodzonej uczestniczące w regulacji odpowiedzi immunologicznej: alternatywnie aktywowane makrofagi (AAMQ), mieloidalne komórki supresorowe (MDSC), regulatorowe komórki dendrytyczne (DReg), regulatorowe komórki NK (NKreg), regulatorowe monocyty/makrofagi.

Komórki odporności nabytej uczestniczące w regulacji odpowiedzi immunologicznej: limfocyty T regulatorowe (Treg), limfocyty B regulatorowe (Breg).

Pasożyty lub wydzielane przez nie związki mogą regulować odporność wrodzoną i nabytą.

Mechanizmy przeżycia pierwotniaków i przywr

- zahamowanie odpowiedzi immunologicznej gospodarza (*Malaria, leishmanioza, schistosomatoza*)
- indukcja limfocytów T regulatorowych wytwarzających IL-10 hamującą eliminację pasożytów (*Leishmanioza*)
- zahamowanie wydzielania IL-12 (*Leishmanioza*)
- zahamowanie czynności komórek dendrytycznych (*Leishmanioza, trypanosomatoza, malaria*)
- zmienność antygenowa (*Trypanosomatoza, malaria*)
- modulacja antygenowa (*Leishmanioza*)
- zmiana ekspresji antygenów (*Schistosomatoza*)
- oporność śródzakązna (*Schistosomatoza*)
- oporność na zabicie przez makrofagi (*Leishmanioza, toksoplazmoza, trypanosomatoza*)
- oporność na rozpad po aktywacji kaskady dopełniacza (*Leishmanioza, trypanosomatoza*)
- *Leishmania* może obniżać ekspresję cząstek MHC klasy I na makrofagach, co obniża skuteczność limfocytów Tc
- *Toxoplasma* wytworzyła mechanizmy zapobiegające fuzji fagosomów (zawierających pasożyty) z lizosomami.

Uszkodzenia tkanek towarzyszące odpowiedzi immunologicznej na zarażenia pierwotniakami i robakami pasożytniczymi

Natychmiastowa reakcja nadwrażliwości (typu I), występuje w ostrych stadiach glistnicy i wielu innych zarażeniach robakami pasożytniczymi.

Reakcja nadwrażliwości typu II jest wywoływana przez przeciwciała dla antygenów powierzchniowych komórek. Antygeny pasożytnicze, które reagują krzyżowo z tkankami gospodarza, albo antygeny gospodarza zaadsorbowane na powierzchni pasożyta, mogą indukować powstawanie przeciwciał, które rozpoznają własne antygeny.

Krążące kompleksy immunologiczne złożone z antygenów pasożyta i przeciwciał powodują uszkodzenia tkanek (*malaria, trypanosomatoza, schistosomatoza*).

Odporność w zakażeniach grzybiczych

Classification of fungal diseases		
Site of infection	Superficial Cutaneous Subcutaneous Deep or systemic	Epidermis, no inflammation Skin, hair, nails Wounds, usually inflammatory Lungs, abdominal viscera, bones, CNS
Route of acquisition	Exogenous Endogenous	Environmental, airborne, cutaneous or percutaneous Latent reactivation, commensal organism
Virulence	Primary Opportunistic	Inherently virulent, infects healthy host Low virulence, infects immunocompromised host

W 1843 roku wykazano (David Grub) u chorego z liszajem obrączkowym, że choroba jest pochodzenia grzybiczego.

Choroby grzybicze charakteryzowane są na podstawie:

- miejsca infekcji
- drogi wnikania patogenu
- wirulencji

Grzyby mogą być patogenami wewnątrzkomórkowymi i zewnątrzkomórkowymi.

Odporność wrodzona kontroluje większość infekcji grzybiczych

Fagocytoza przez neutrofile i makrofagi jest ważnym mechanizmem obronnym przeciw infekcji grzybiczej.

Wiele grzybów rozwijających się poza komórką wywołuje silną odpowiedź Th17.

Składniki ściany komórkowej większości grzybów aktywują alternatywną i lektynową drogę aktywacji układu dopełniacza, czyniąc go ważnym mechanizmem obrony.

Białko wiążące mannozę rozpoznaje ważniejsze patogeny grzybicze (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*).

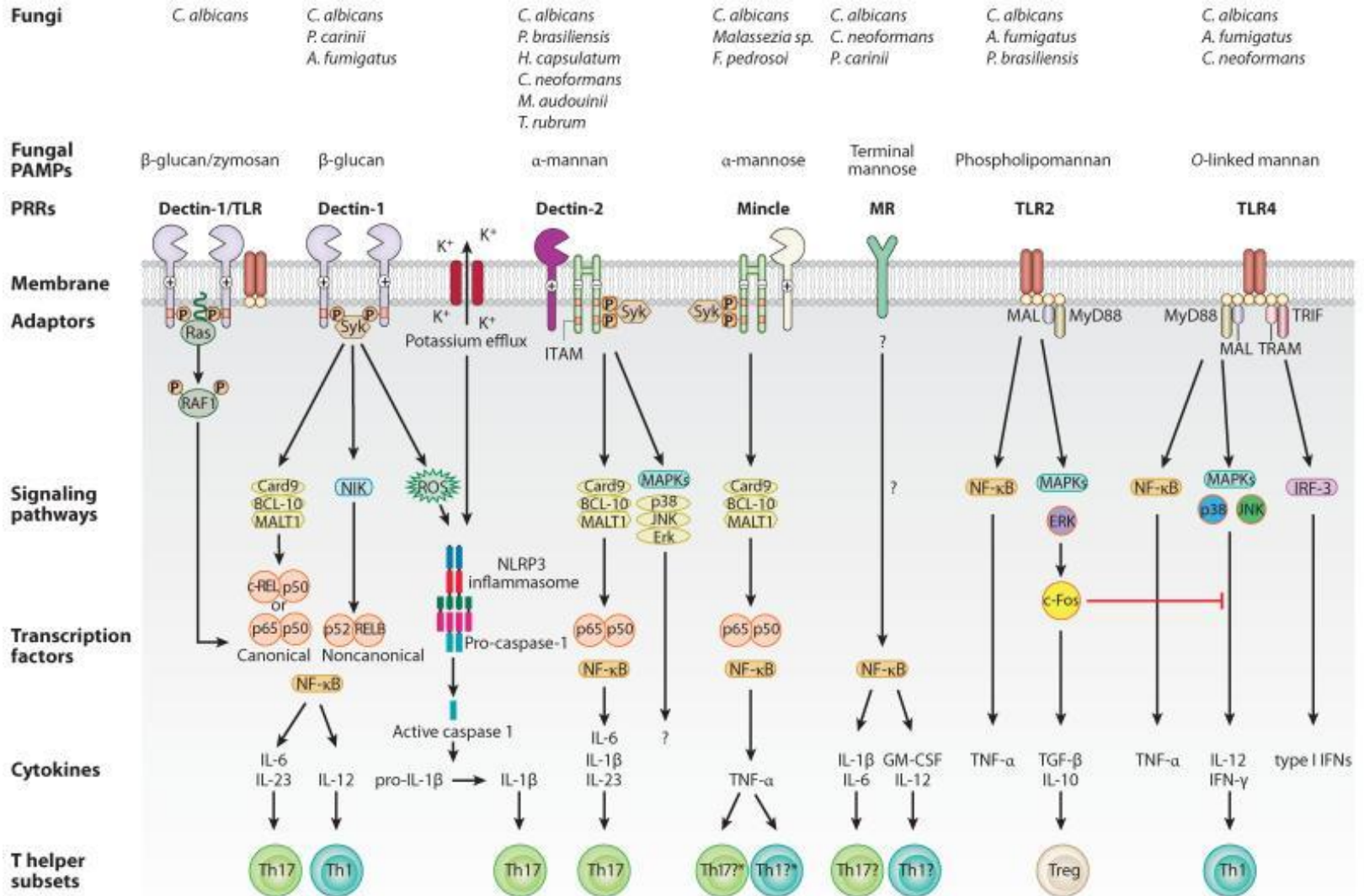
Receptory dla dopełniacza CR1, CR3 i CR4 wiążą białka grzybów i ułatwiają ich fagocytozę.

Udział receptorów TLR2 i TLR4 oraz detektyn w odpowiedzi na *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*.

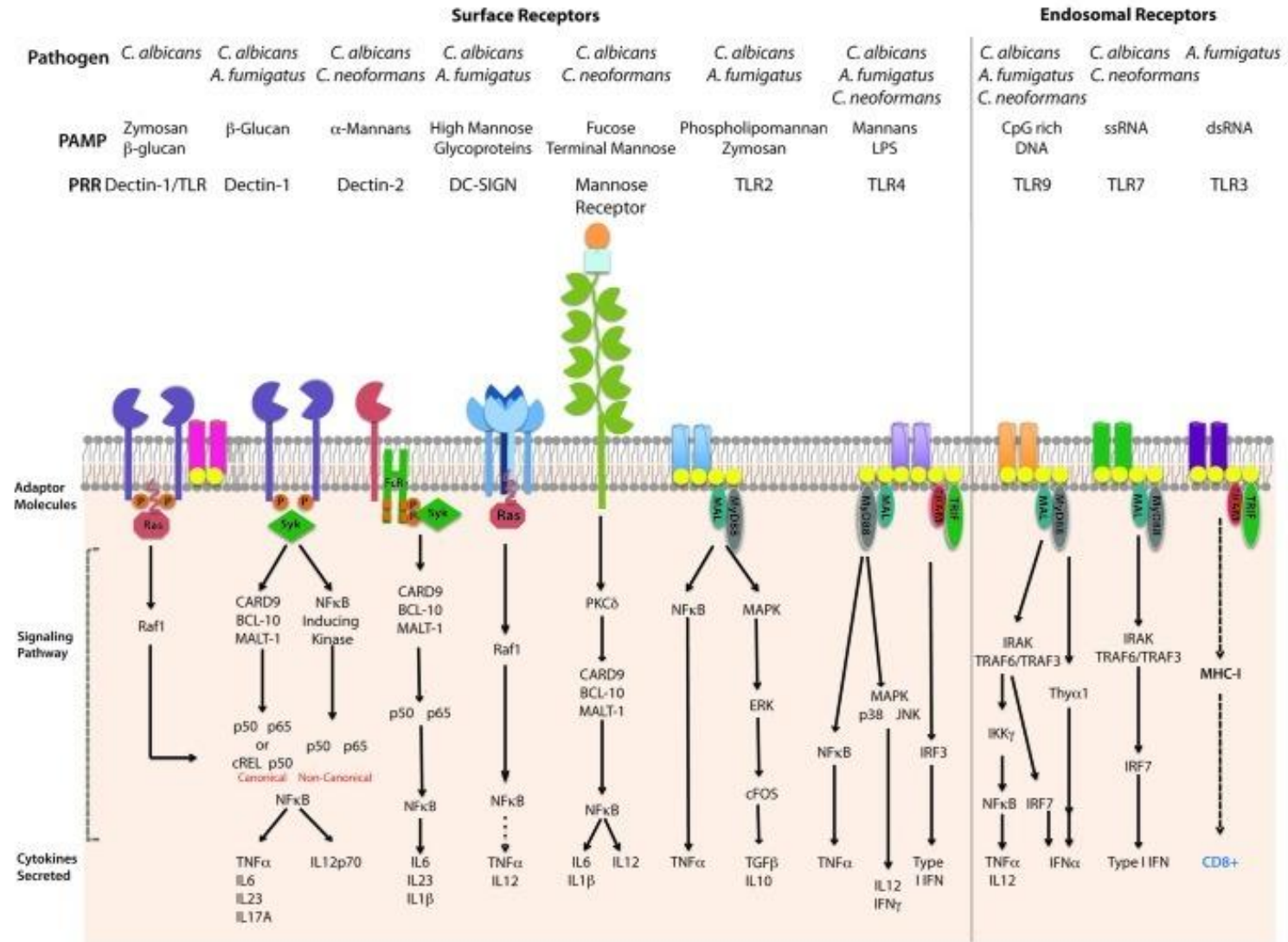
Komensale kontrolują wzrost wielu grzybów.

Najważniejszą rolę w zwalczaniu infekcji grzybiczych przypisuje się neutrofilom, makrofagom i limfocytom T.

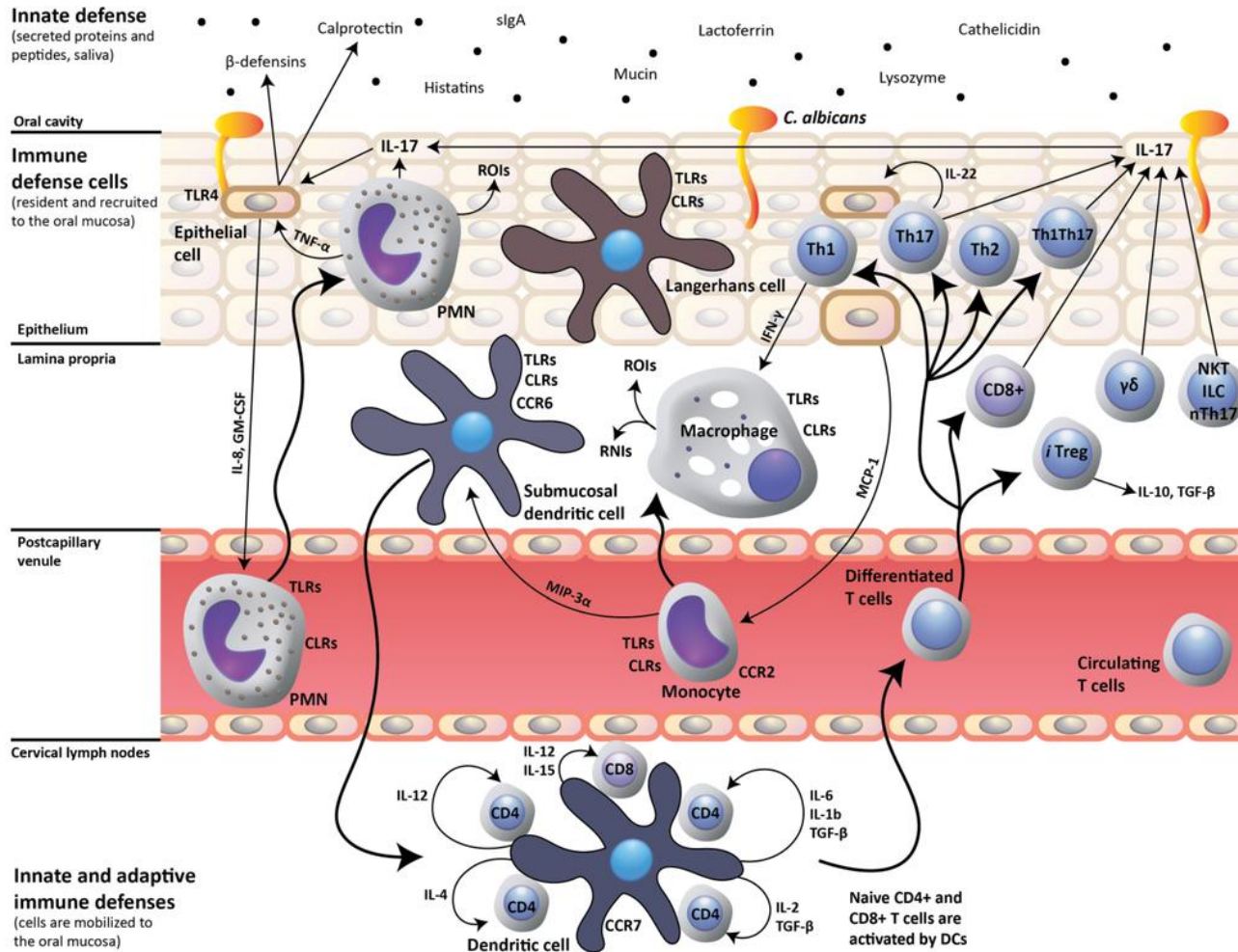
Receptory TLR i receptory lektynowe CLR odpowiedzialne za rozpoznanie antygenów grzybiczych oraz szlaki sygnałowe uczestniczące w odpowiedzi na infekcje grzybicze



Receptory TLR i CLR na komórkach DC odpowiedzialne za rozpoznanie *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* i *Aspergillus fumigatus* i szlaki sygnałowe uczestniczące w odpowiedzi przeciwko grzybom.



Odpowiedź immunologiczna na ustną inwazję *Candida albicans*.



Odpowiedź immunologiczna na ustną infekcję *Candida albicans* zależy od rozwoju limfocytów Th17, które poprzez syntezę IL-17 powodują wzrost produkcji białek odporności wrodzonej (β -defensyna, kalprotektyna) przez komórki nabłonkowe. IL-17 powoduje również wzrost syntezy IL-8 i GM-CSF przez komórki nabłonkowe, co skutkuje napływem neutrofilów do błony śluzowej gardła. W odpowiedzi immunologicznej uczestniczą również inne komórki syntetyzujące IL-17 (limfocyty $T\gamma\delta$, komórki NKT, ILC i nTh17).

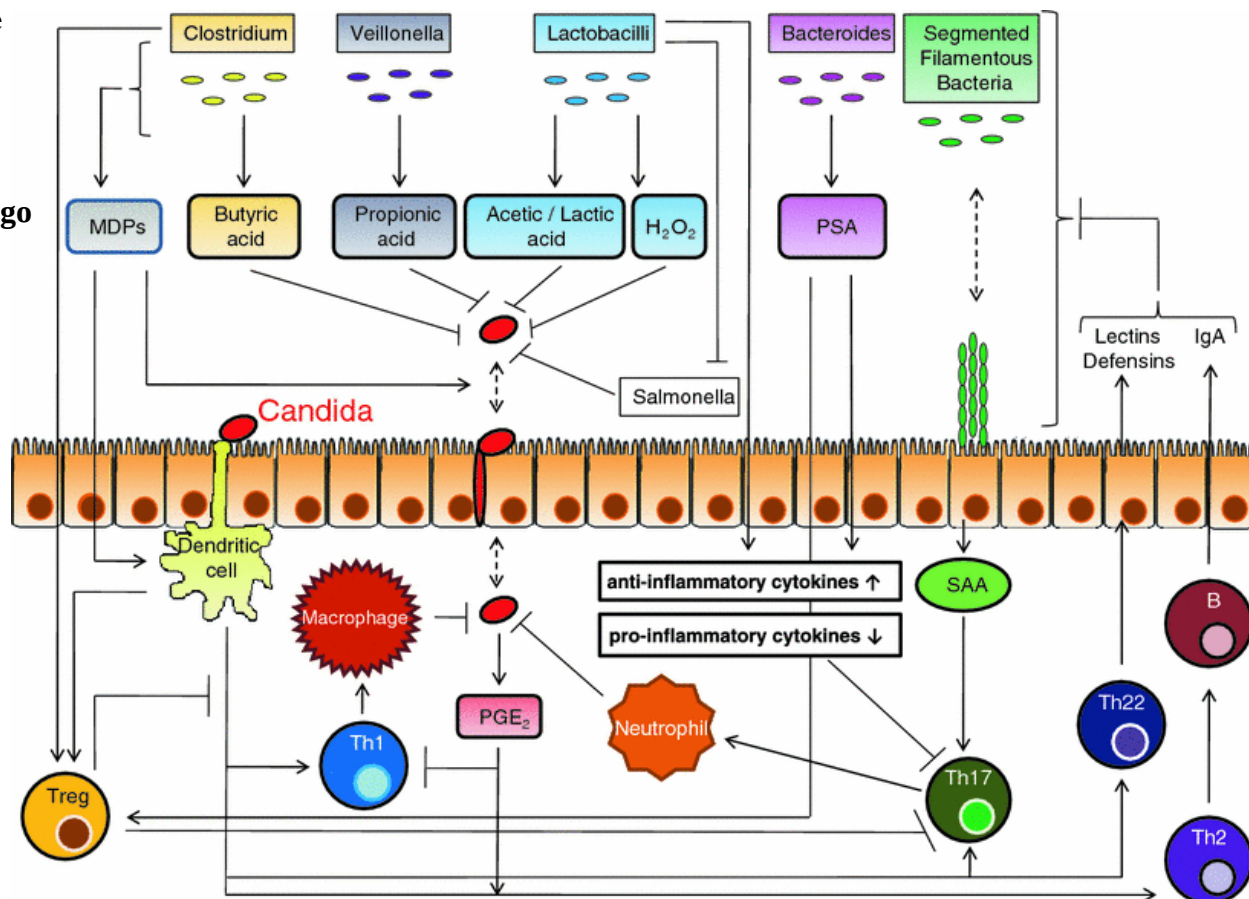
Główne mechanizmy oddziaływania pomiędzy komórkami układu odpornościowego i *Candida albicans* w układzie pokarmowym

Mikroorganizmy układu pokarmowego produkują szereg krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, które hamują wzrost *Candida albicans*. Równolegle wydzielają dwupeptyd muramylowy (MDP), który powoduje wzrost infekcyjnego działania *Candida albicans*.

Candida albicans jest pochłaniana przez komórki dendrytyczne, które wpływają na różnicowanie wielu komórek (Treg, Th1, Th2, Th17, Th22).

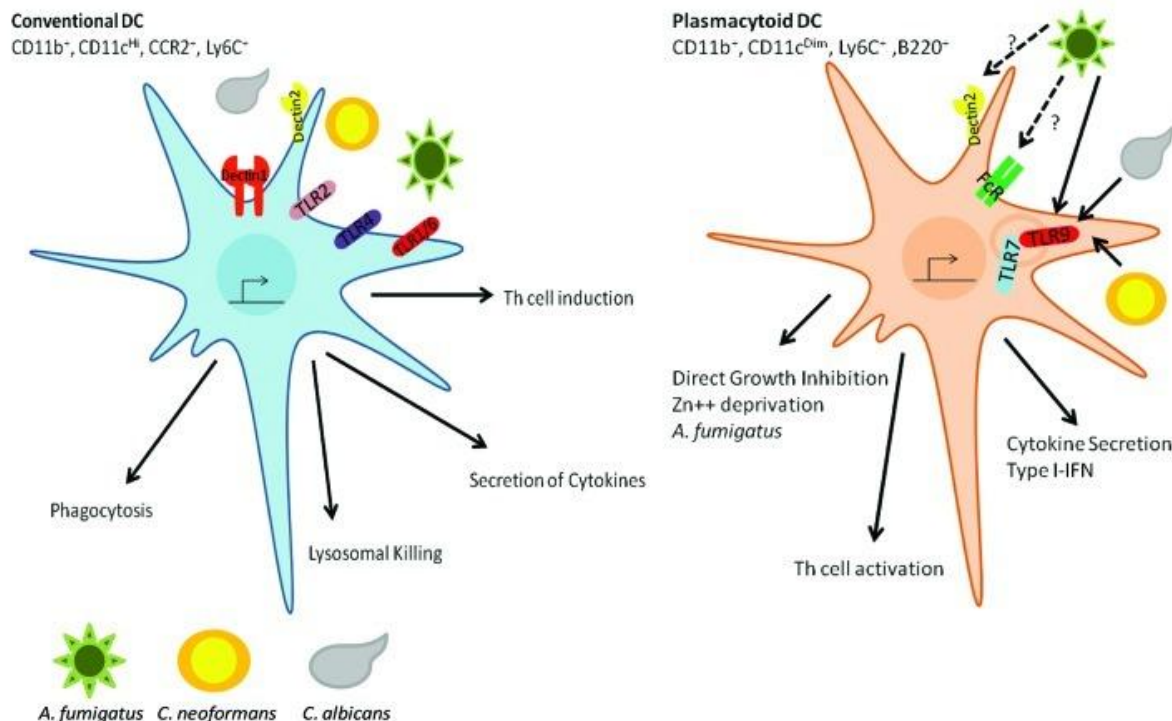
Synteza prostaglandyny E2 wpływa na odpowiedź immunologiczną przez hamowanie różnicowania limfocytów Th1 i promowanie Th2.

Opisano szereg antagonistycznych działań pomiędzy komensalami i *Candida albicans*, ale wiele bakterii ułatwia rozwój tolerancji na grzyby. *Bacteroides fragilis* poprzez produkcję polisacharydu A (PSA) i *Clostridium* aktywują limfocyty Treg.



Lactobacilli tłumią tworzenie limfocytów Th17 poprzez regulowanie syntezy cytokin pro- i przeciwzapalnych. Bakterie nitkowate segmentowe (SFB) wywierają efekt przeciwny promując różnicowanie Th17 poprzez syntezę amyloidu A (SAA) przez komórki nabłonka jelita. Aktywacja limfocytów Th17 powoduje napływ neutrofili, które wraz z makrofagami neutralizują *Candida albicans*.

Rola komórek dendrytycznych w odpowiedzi na infekcje grzybicze



Na konwencjonalnych komórkach DC ulegają ekspresji receptory TLR (TLR1, TLR2, TLR4, TLR6) i receptory lektynowe CLR (dektyna1, dektyna2, DC-SIGN).

Po zetknięciu z antygenem grzybiczym w komórkach DC ulegają aktywacji ścieżki sygnałowe powodujące:

- Fagocytozę antygeny grzyba
- Zabicie patogenu i połączenie antygenów z cząsteczkami MHC w celu prezentacji limfocytom T
- Wydzielanie cytokin i chemokin w celu komunikacji z innymi komórkami i rozwinięcia odpowiedzi immunologicznej
- Indukcję odpowiedzi odpowiedniej populacji limfocytów Th.

W plazmacytoidalnych komórkach DC ulegają ekspresji endosomalne receptory TLR (TLR7, TLR9), receptory FcR γ , dektyna 2.

Plazmacytoidalne komórki DC odpowiadają za:

- rozpoznanie egzogenego DNA i RNA oraz zapoczątkowanie reakcji zapalnej,
- rozwinięcie odpowiedzi limfocytów Th
- bezpośrednie zabicie strzępek *Aspergillus fumigatus*.

Uszkodzenia tkanek towarzyszące odpowiedzi immunologicznej na zakażenia grzybicze

Reakcje nadwrażliwości: występują gdy grzyb nie zostanie skutecznie wyeliminowany albo powoduje powtarzające się reinfekcje.

Aspergillus fumigatus może przebiegać w formie rozsianej lub jako przetrwały grzybniak kropidlakowy, zasiedlając jamy w płucach. Może pojawić się alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna u chorych z atopią w wyniku reakcji nadwrażliwości zależnej od IgE na antygeny tej pleśni.

Gdy antygeny grzybicze zostaną zainhalowane przez osobę, u której występują przeciwciała precypitujące, w układzie oddechowym chorego mogą tworzyć się **kompleksy antygen-przeciwciało**, np. płuco farmera (stan spowodowany nadwrażliwością na kompleksy immunologiczne wobec grzyba *Micropolyspora faeni*, występującego w spleśniałym sianie).

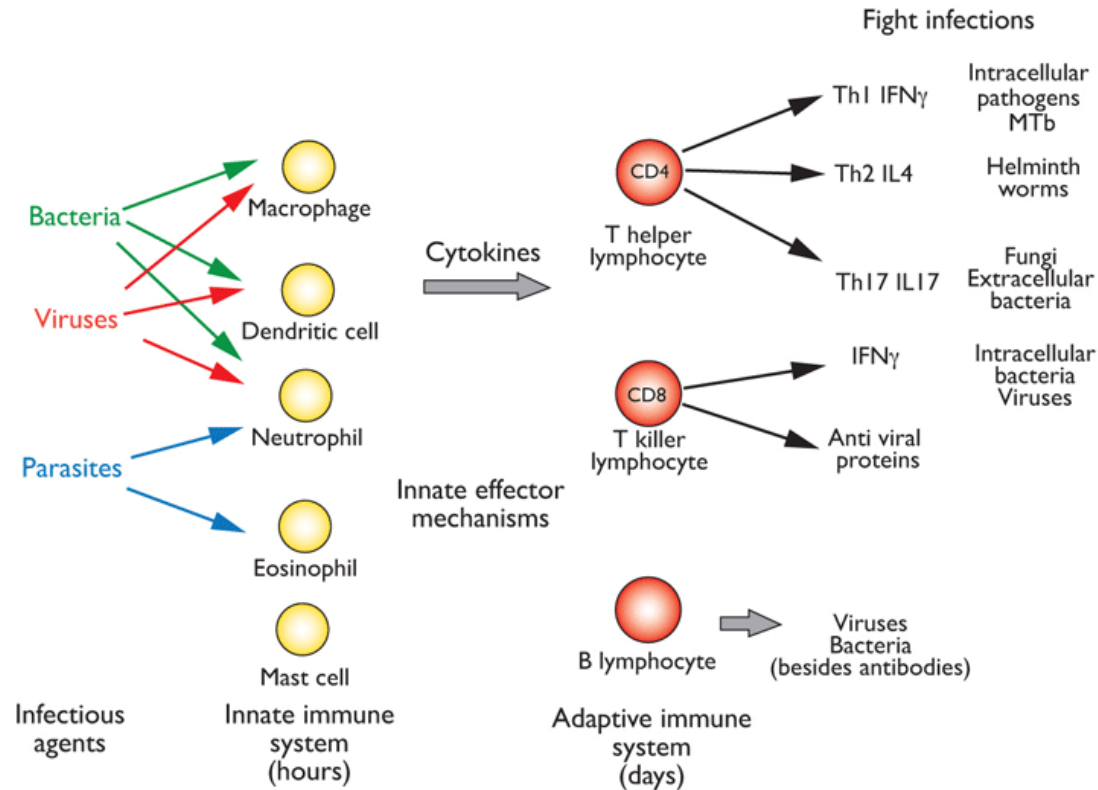
Przykłady zakażeń grzybiczych występujących u człowieka

Zakażenie	Obraz kliniczny
Powierzchnowe	
<i>Trichophyton rubrum</i>	Grzybica twarzy i pachwin
<i>Candida albicans</i>	Stopa atlety
	Zapalenie sromu i pochwy, pleśniawki jamy ustnej
Podskórne	
<i>Sporotrichium schenckii</i>	Zmiany wrzodziejące, tworzenie się ropni
Układowe	
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Zakażenia płucne
<i>Coccidioides immitis</i>	Ostre ziarniniakowe zapalenie płuc
<i>Candida albicans</i>	Choroba oskrzelowo-płucna, zapalenie przełyku
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, łagodne zmiany płucne
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Grzybniak kropidlakowy (<i>Aspergilloma</i>), ropnie mózgu, zakażenia oczu
<i>Pneumocystis carinii</i>	Zapalenie płuc

Prawidłowa flora makrobiotyczna pełni prawdopodobnie najważniejszą rolę w zapobieganiu kolonizacji grzybiczej i dalszej inwazji.

Zaburzenia składu środowiska przewodu pokarmowego, np. po stosowaniu antybiotyków lub w następstwie urazów czy zmian hormonalnych są istotnymi czynnikami predysponującymi do przewlekłego powierzchownego zakażenia drożdżakami z rodzaju *Candida*.

The immune response to pathogens



Swoista odporność na zakażenia

Typy odporności swoistej:

1. bierna

naturalna- przechodzenie przeciwciał przez łożysko
sztuczna- podawanie przeciwciał

2. czynna

naturalna- przebycie zakażenia
sztuczna- szczepienia



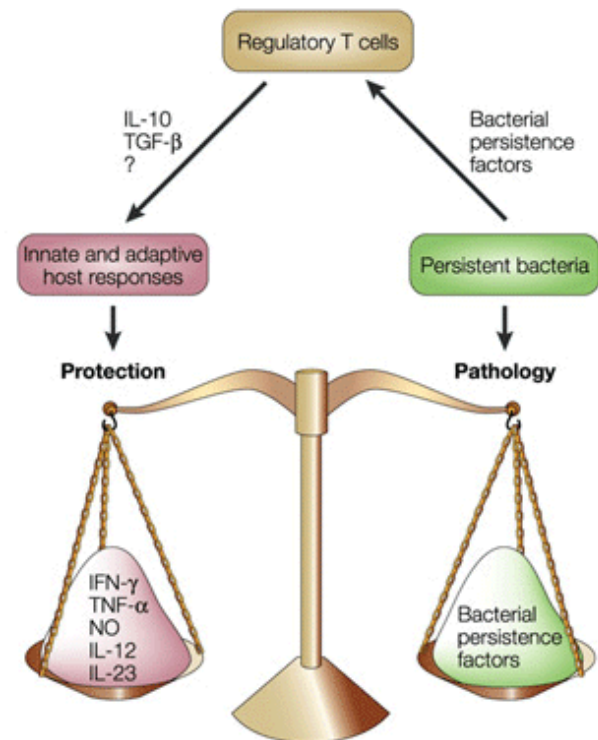
Czynniki wpływające na zakres i ciężkość zakażenia

Czynniki zależne od patogenu:

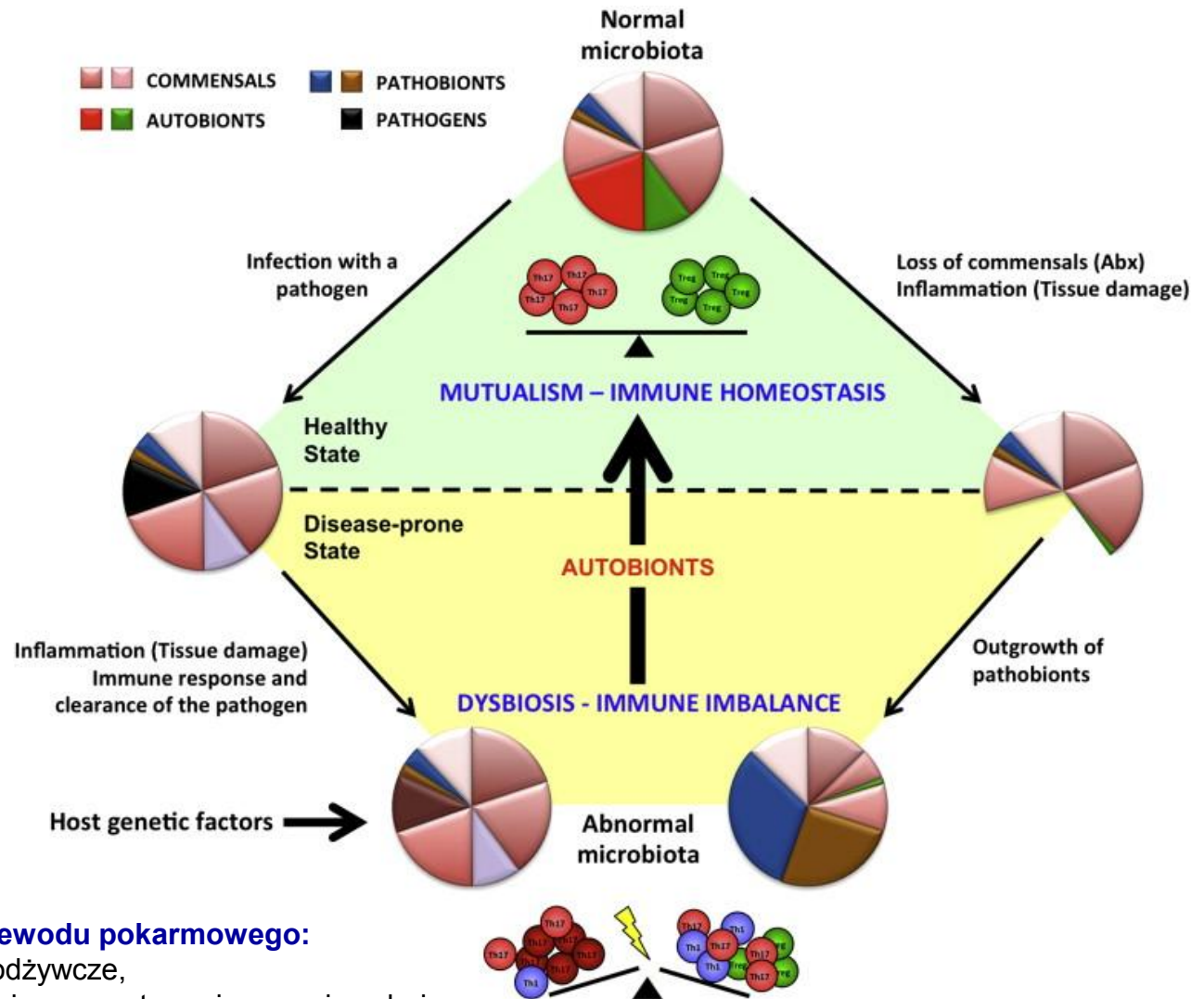
- liczba
- wirulencja mikroorganizmu
- droga wniknięcia.

Czynniki zależne od gospodarza:

- skuteczność mechanizmów odporności nieswoistej
- wydolność układu odpornościowego
- genetyczna zdolność do skutecznej odpowiedzi wobec określonego mikroorganizmu
- uprzednia ekspozycja na patogen
- występowanie współzakażeń.



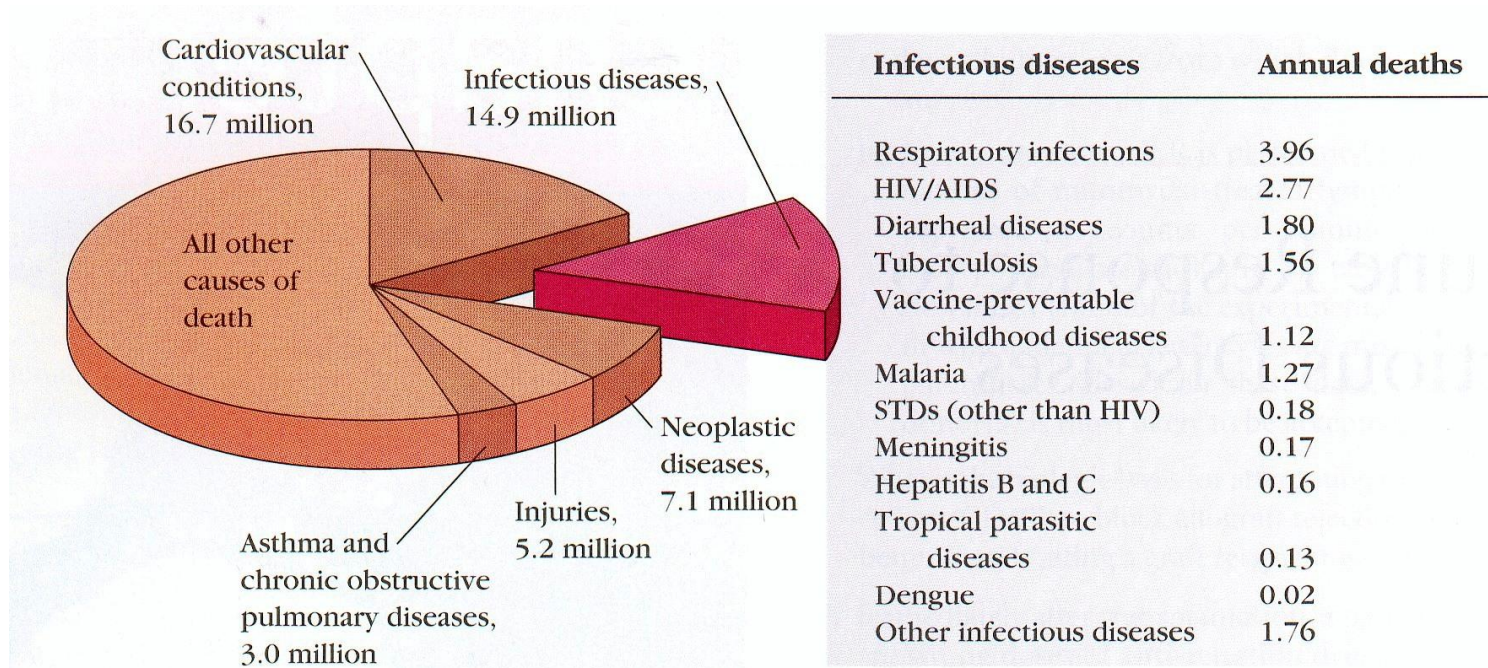
Nature Reviews | Microbiology

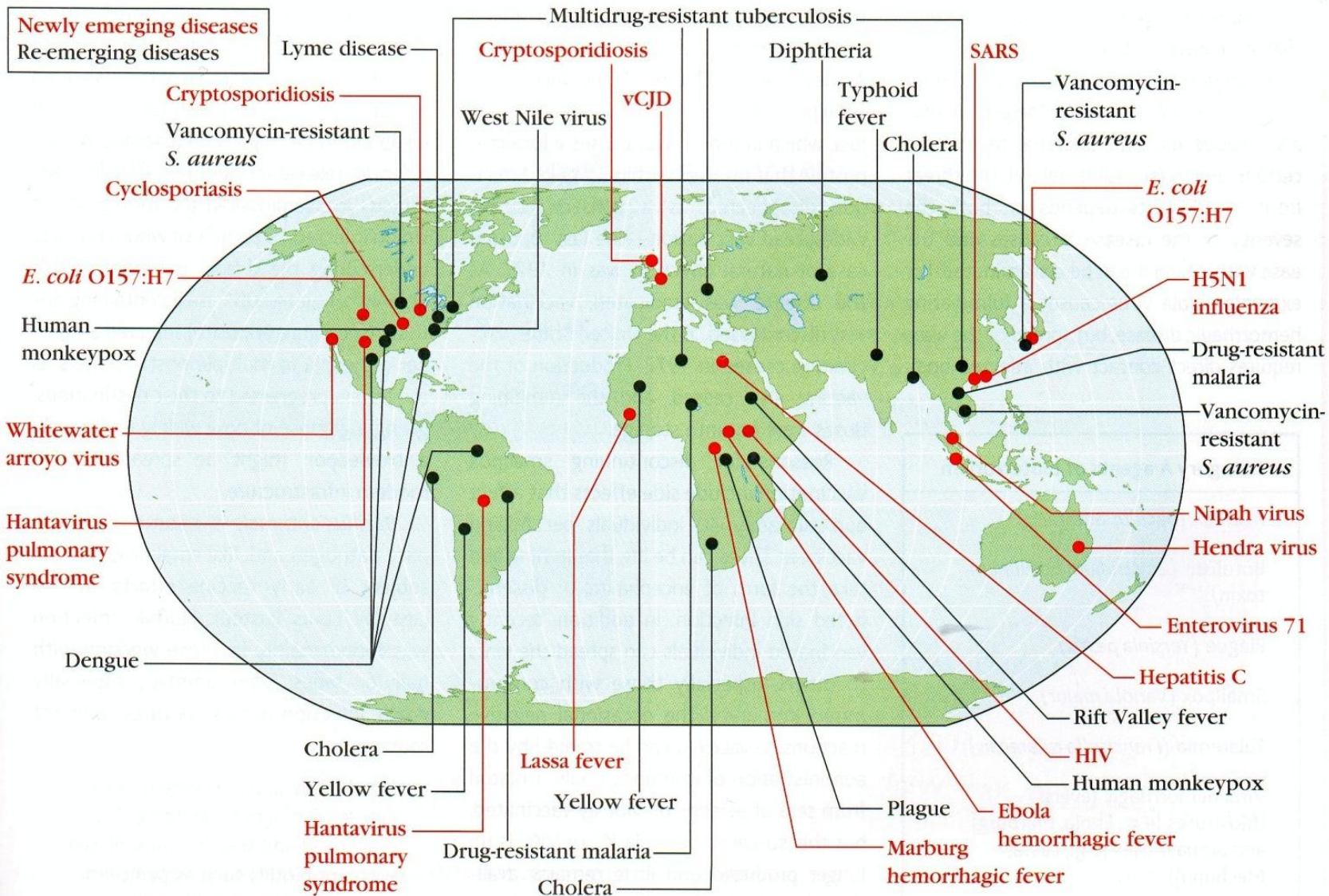


Rola prawidłowej mikroflory przewodu pokarmowego:

- współzawodniczenie o składniki odżywcze,
- kompetycja w procesie wiązania się z receptorami na powierzchni komórek nabłonka, uniemożliwiająca bakteriom chorobotwórczym przyleganie do nabłonka,
- stymulacja wytwarzania naturalnych przeciwciał reagujących krzyżowo z antygenami mikroorganizmów chorobotwórczych,
- wytwarzanie bakteriocyn, czynników zabójczych dla bakterii patogennych.

Choroby infekcyjne należą do najważniejszych przyczyn śmierci wśród ludzi





Dziękuję za uwagę

Egzamin: Immunologia

9 czerwca 2020

godz. 10⁰⁰

sala 103B