

18.

IMUNODEFICIENCIA

DEFEKTY NEADAPTIVNÍ (PŘIROZENÉ) ČÁSTI IMUNITNÍHO SYSTÉMU

- Chybění některých složek komplementu (*Neisseria*; akumulace imunokomplexů) vážný defekt – chybění C1 inhibitoru
- Defekty NADPH oxidasy (chronická granulomatosní nemoc)
- Chédiak-Higashi syndrom: porucha fúze lysosomů s fagosomy
- Syndrom deficiencie adheze leukocytů (LAD): defekt leukocytárních integrinů (leukocytosa, defektní extravasace, netvoří se hnis)

LAD-2 – defekt L-selektinu

DEFEKTY PREZENTACE ANTIGENŮ

- **“Syndrom holých lymfocytů”**: chybí MHC II (defekt regulačního transkripčního faktoru).

Chybí CD4⁺ T

Velmi vzácně – **chybí MHC I** (defekt v transportu peptidů). Velmi málo CD8⁺ T

DEFEKTY B-LYMFOCYTŮ A PRODUKCE Ig

Agamaglobulinémie vázaná na X-chromosom (XLA):

téměř žádné B buňky a Ig (O.C.Bruton 1952; první popsáný imunodefekt)

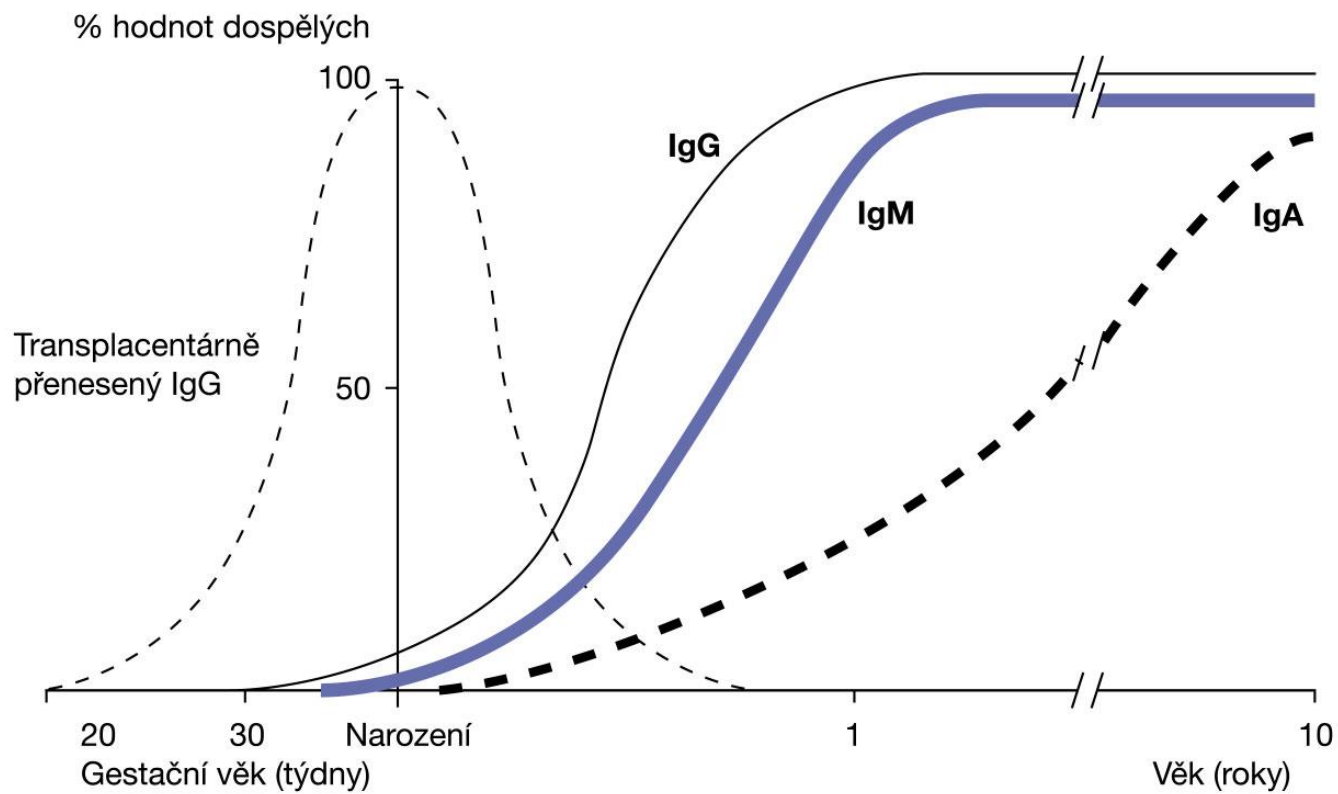
Defekt v tyrosin kinase Btk

Hyper-IgM syndrom vázaný na X-chromosom

Defekt CD40L (na T_H): nedochází k afinitní maturaci, izotypovému přesmyku, chybí paměť. Pouze velká množství IgM proti antigenům nezávislým na T_H.

Selektivní Ig (např. IgA) deficiency

Překvapivě mírné důsledky; náchylnost k respiračním infekcím, alergiím, riziko při transfúzi (anti-IgA!)



DEFEKTY T-BUNĚK

DiGeorgův syndrom – vývojový defektů anatomické abnormality včetně **chybění thymu**.

Nu/nu myši – důležitý model

Deficience adenindeaminasy (ADA):

Chybí T-buňky. Pokusy o genovou terapii.

Těžká kombinovaná imunodeficience vázaná na X-chromosom (SCID):

defekt ve společné podjednotce α_c receptorů pro cytokiny IL-2, -4, -7, -9, -13, -15.

Podobné těžké poruchy při defektech v několika jiných signálních molekulách.

Autozomální recesivní SCID – defekt **rekombinace Ig a TCR** genů. Chybí T, B.

Nu/nu myš (athymická)



ZÍSKANÉ IMUNODEFICIENCE

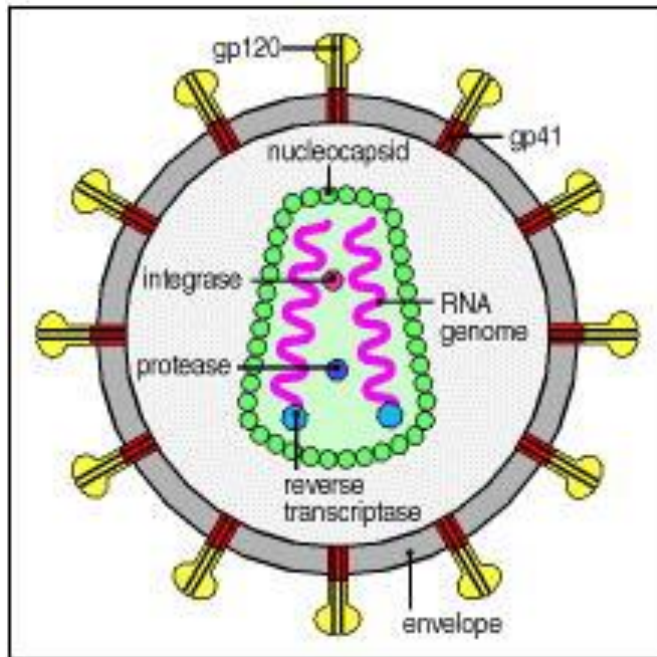
Dočasně nebo trvale – výsledek některých **infekcí**, **podvýživy**, **malignit**, **stresů** (poúrazové trauma), **ozáření**, **chemikálie** (vysoké dávky antibiotik, imunosupresiva)

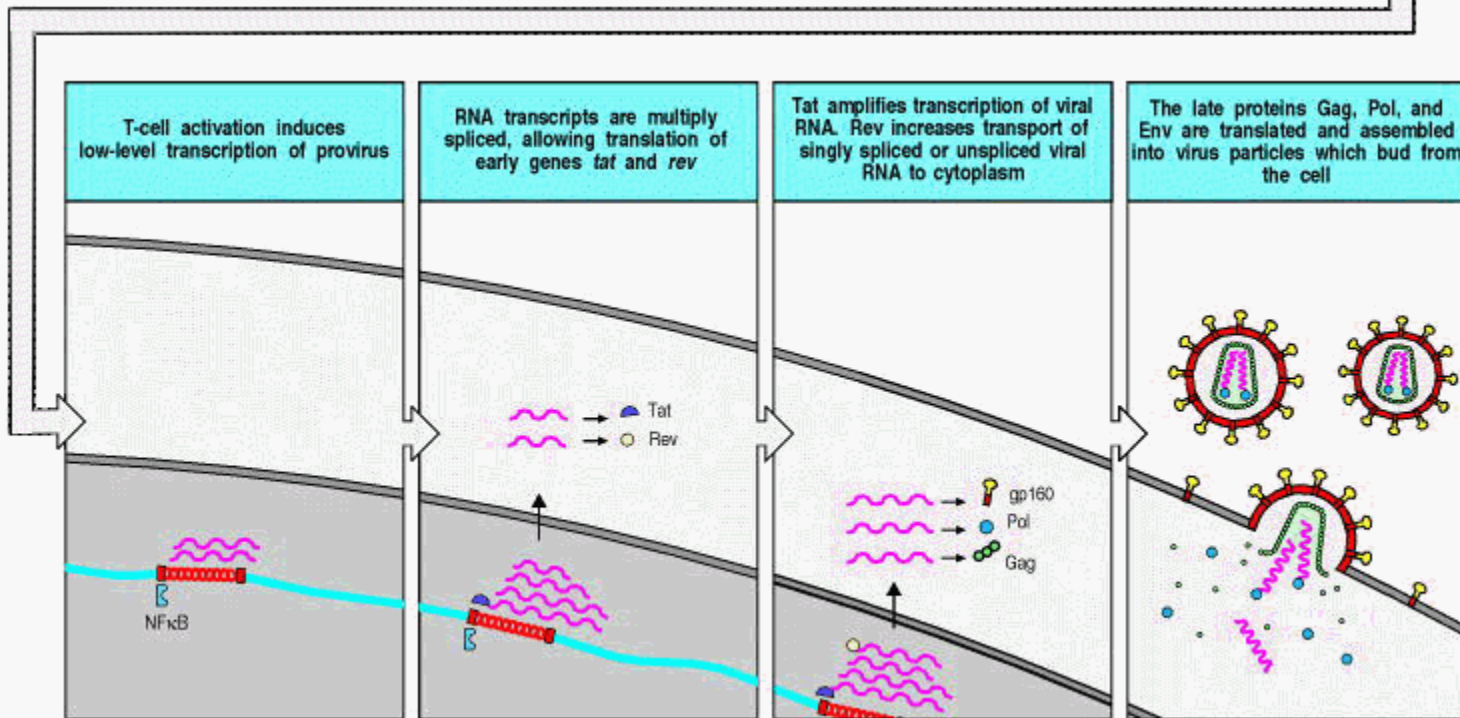
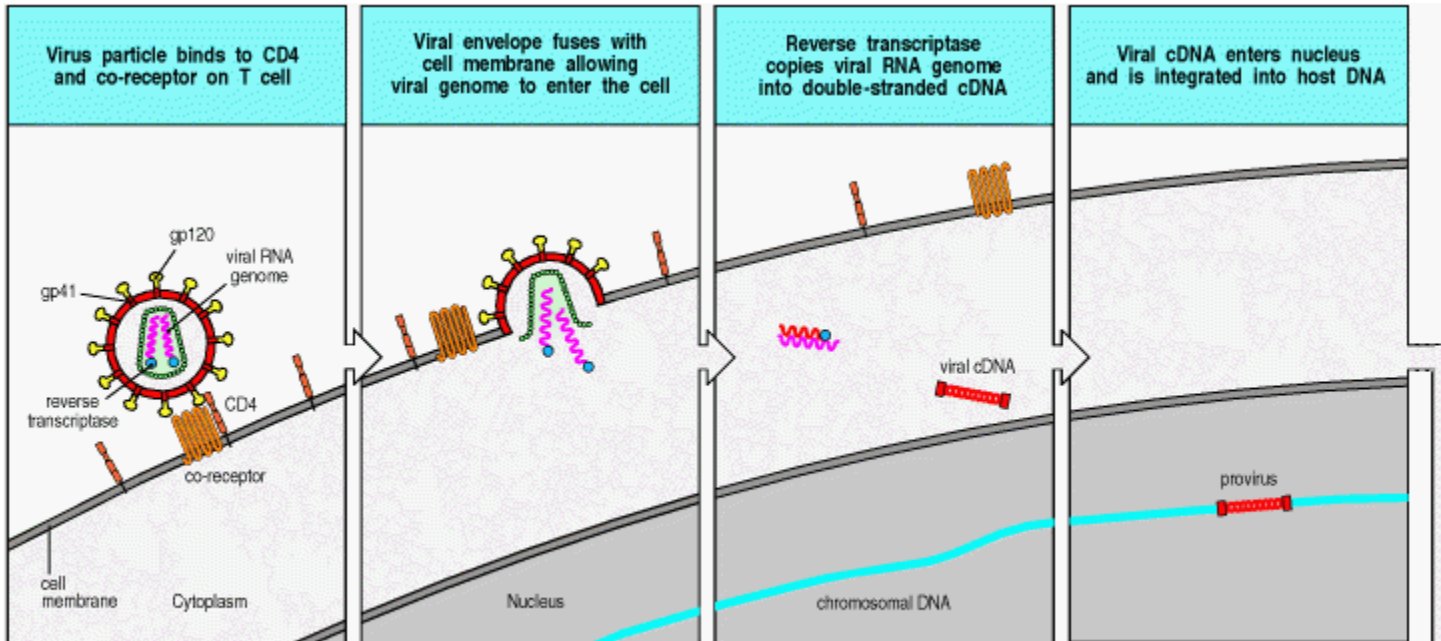
AIDS: infikováno > 40 000 000 lidí

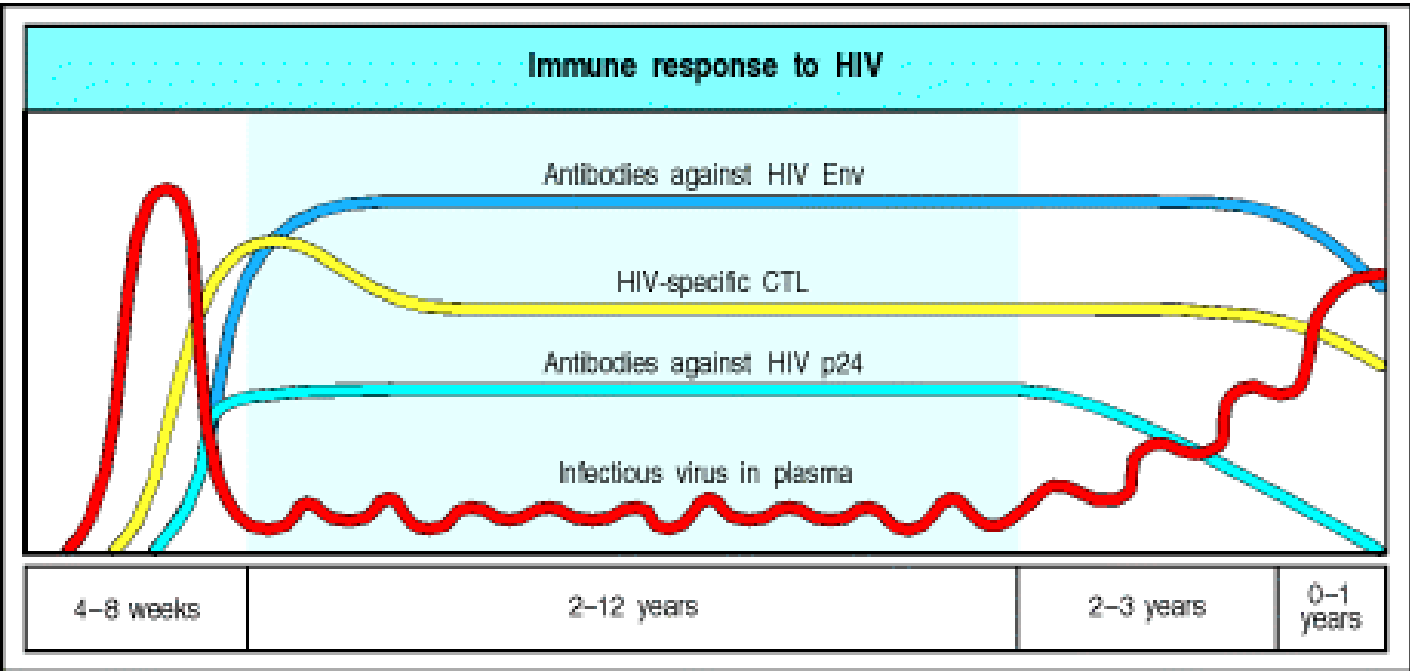
HIV – retrovirus (lentivirus); tropismus pro **CD4⁺ T**, **monocyty/makrofágy**

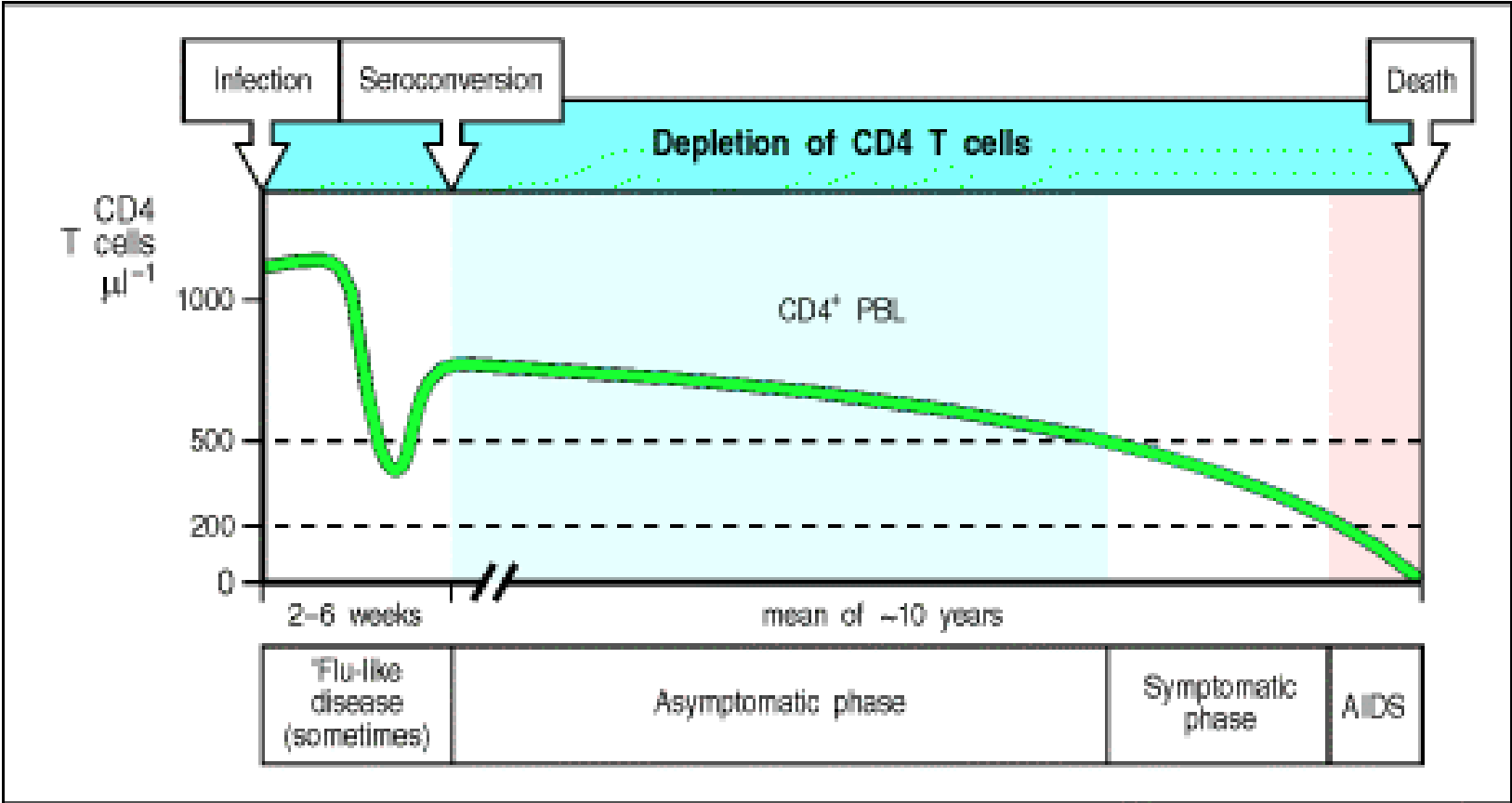
Potenciálně řada možných mechanismů destrukce imunitního systému, např.:

- přímé a nepřímé ničení T_H
- ničení APC včetně FDC
- ovlivnění T_H1 x T_H2
- ztráta paměťových T-buněk

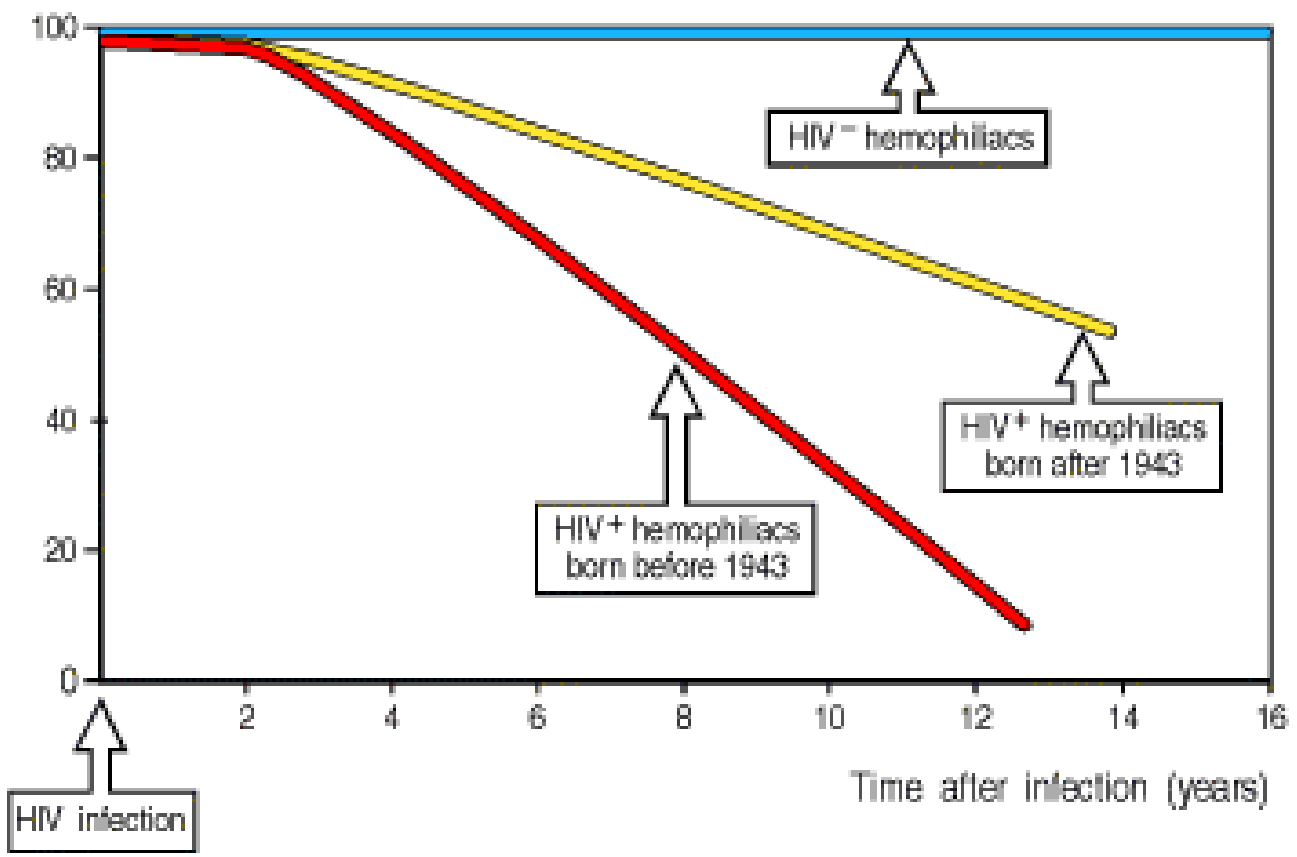








Percentage of persons without AIDS



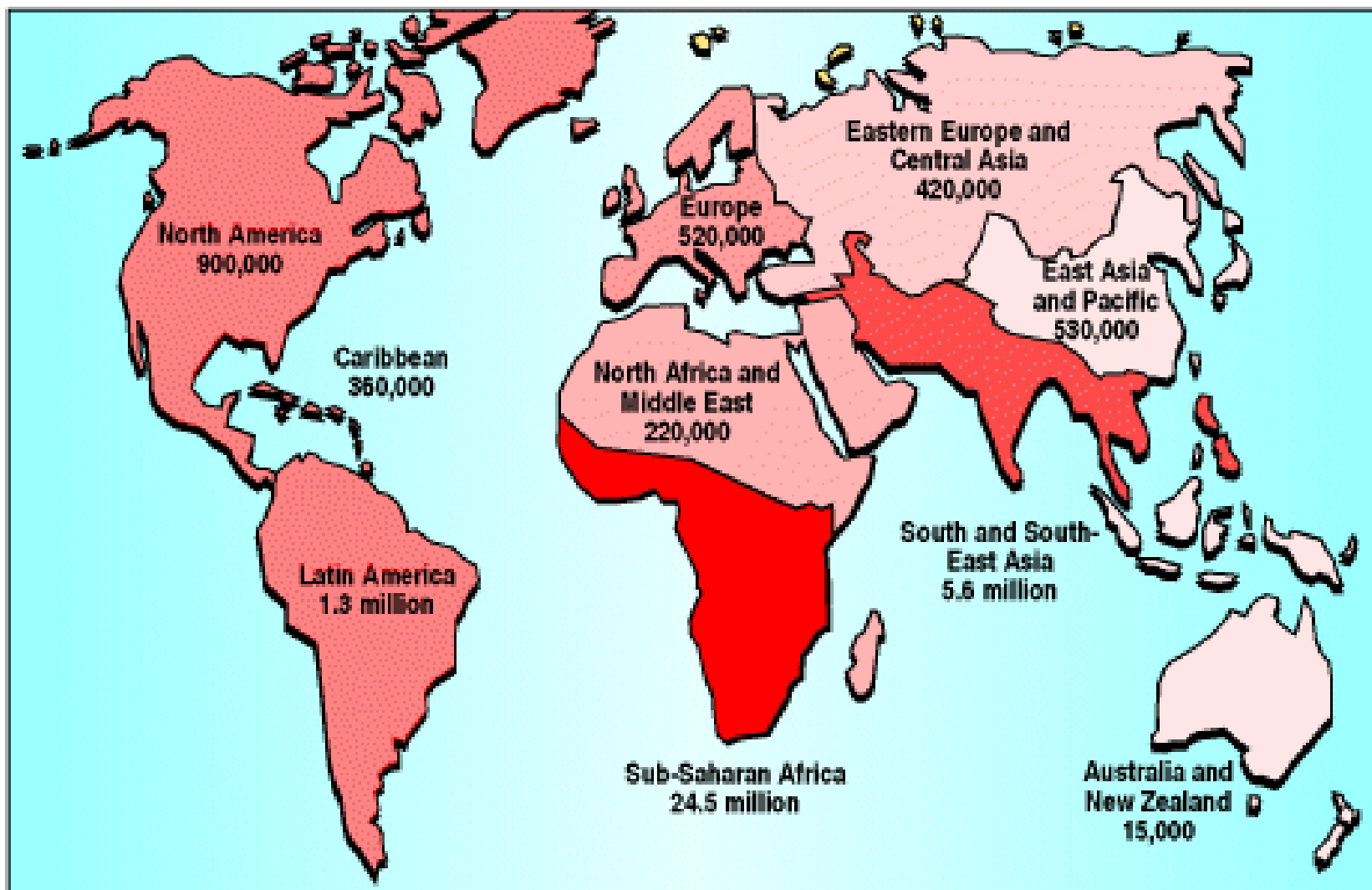
HIV- hemophiliacs

HIV+ hemophiliacs born after 1943

HIV+ hemophiliacs born before 1943

HIV infection

Time after infection (years)



AIDS - terapie:

- virostatika – HAART
- vývoj vakcín
- vzácné případy přirozené odolnosti (absence chemokinových receptorů)

(úspěšná imunizace; blokuující mAb; HIV-2; šimpanzi)

19.
IMUNOPROFYLAXE A
IMUNOTERAPIE

PRAKTICKÉ APLIKACE:

VAKCINACE (EMPIRICKÉ...)

MÁLO ÚČINNÝCH APLIKACÍ ZÁKLADNÍCH POZNATKŮ?

**„PŘEKLOPIT“ NEŽÁDOUCÍ TYP ODPOVĚDI (ALERGIE),
POTLAČIT NEŽÁDOUCÍ AKTIVITU (TRANSPLANTACE,
AUTOIMUNITA)**

IMUNOPROFYLAXE

POJMY:

Aktivní, pasivní imunizace

Vakcíny: mikroorganismy nebo jejich komponenty

- Oslabené (atenuované) mikroorganismy
- Inaktivované mikroorganismy
- “Podjednotkové“ vakcíny
- Toxoidy

Profylaktické x terapeutické vakcinace

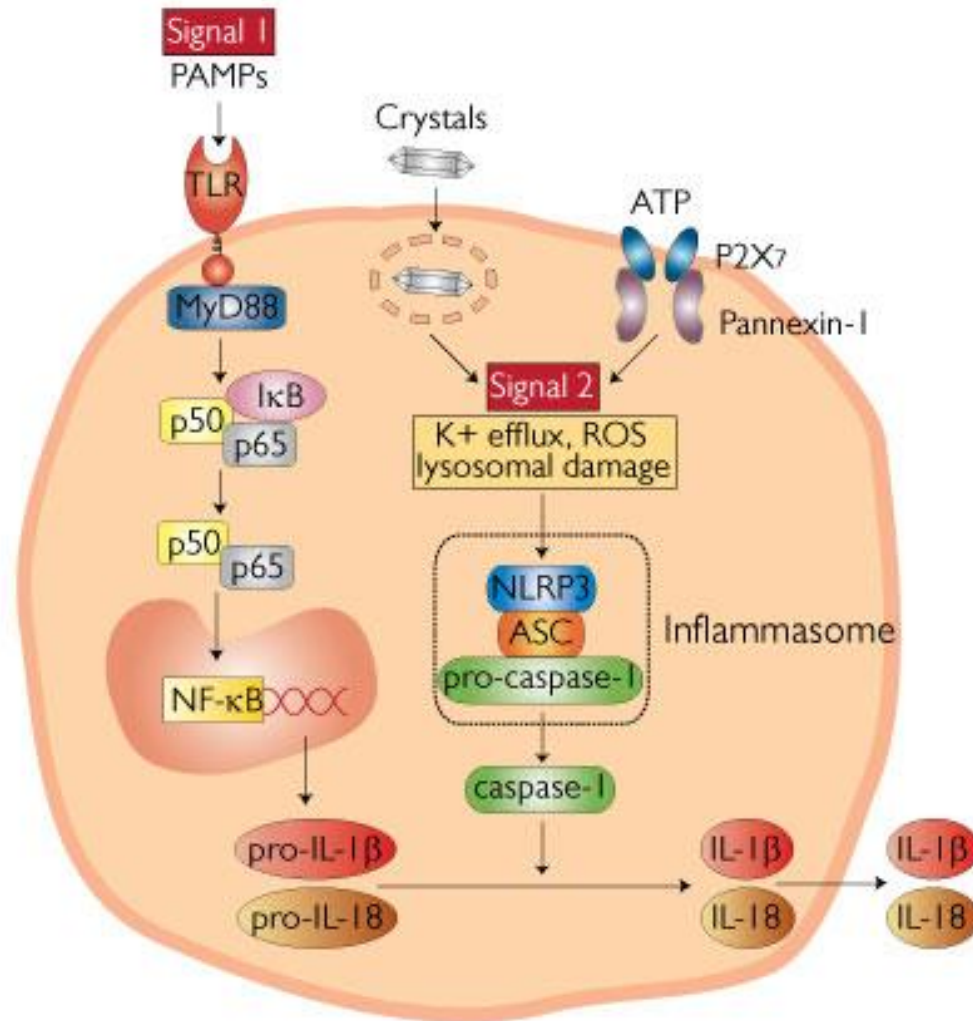
Nebezpečí vyvolání infekce nebo anafylaxe

Adjuvancia (nekompletní, kompletní Freundovo adjuvans; alum)

Důležitost způsobu podání – imunogenní x tolerogenní:

- monomerní x polymerní, agregovaný antigen
- do krve x podkožně x perorálně

ADJUVANCIA - ALUM

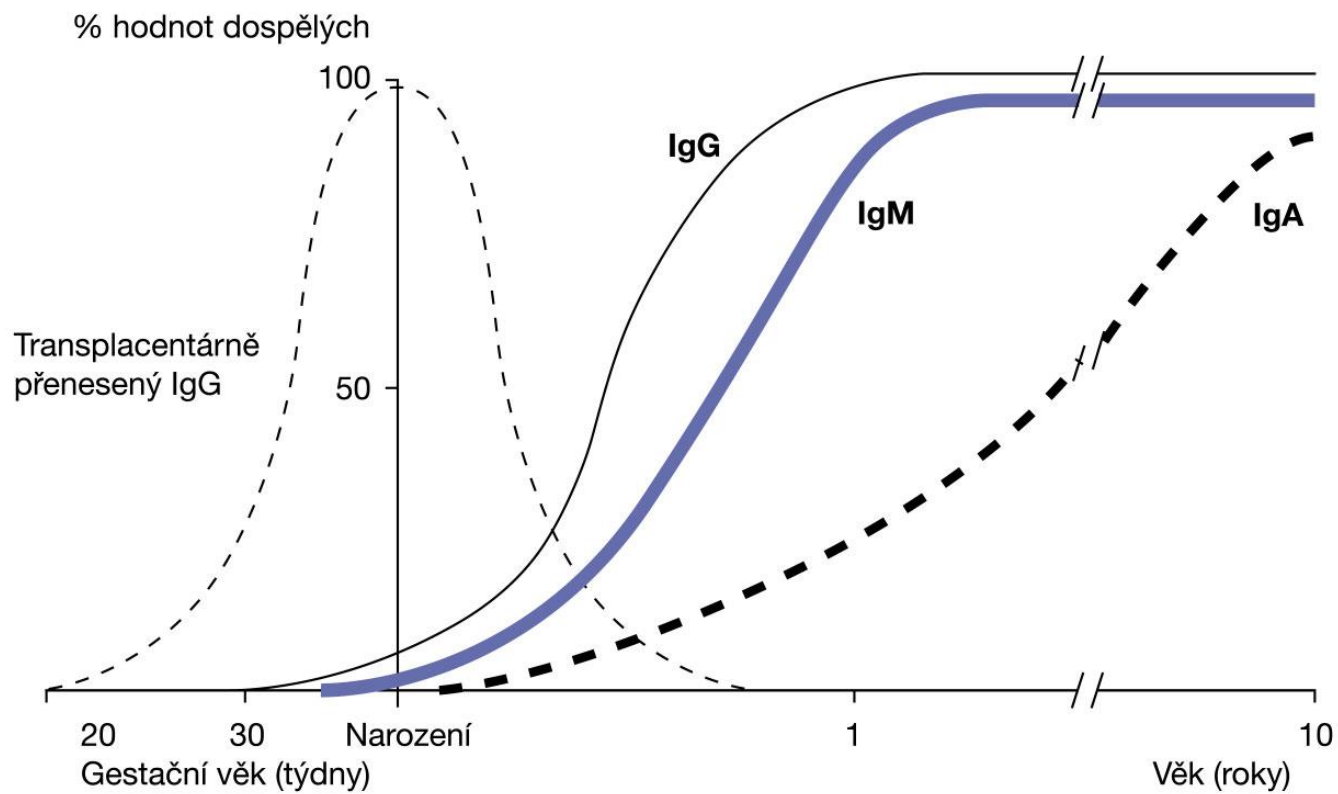


PASIVNÍ IMUNIZACE

Přirozená – mateřské protilátky (transplacentálně, mlékem)

Profylaktická, terapeutická:

- zvířecí antiséra proti toxinům (nebezpečí anafylaxe při opakovaném podání)
- lidský imunoglobulin (hepatitida, vzteklna, tetanus; Ig-deficience); intramuskulárně resp. **vysoce čištěný** intravenózně
- Anti-Rh (zabránění vzniku vlastních anti-Rh)



AKTIVNÍ IMUNIZACE

**E. Jenner: *Vaccinia* – proti neštovicím
(ERADIKACE 1970!)**

Oslabené živé vakcíny (nejúčinnější)

spalničky, příušnice, zarděnky, obrna (perorálně),
žlutá zimnice, tuberkulóza (BCG – jen u rizikových lidí,
celkem již 2,5 miliardy)

Podjednotkové vakcíny (v adjuvans)

záškrť (toxoid), hepatitida B (rekombinantní povrchový
antigen), hemofilus, meningokok (polysacharidové
antigeny)

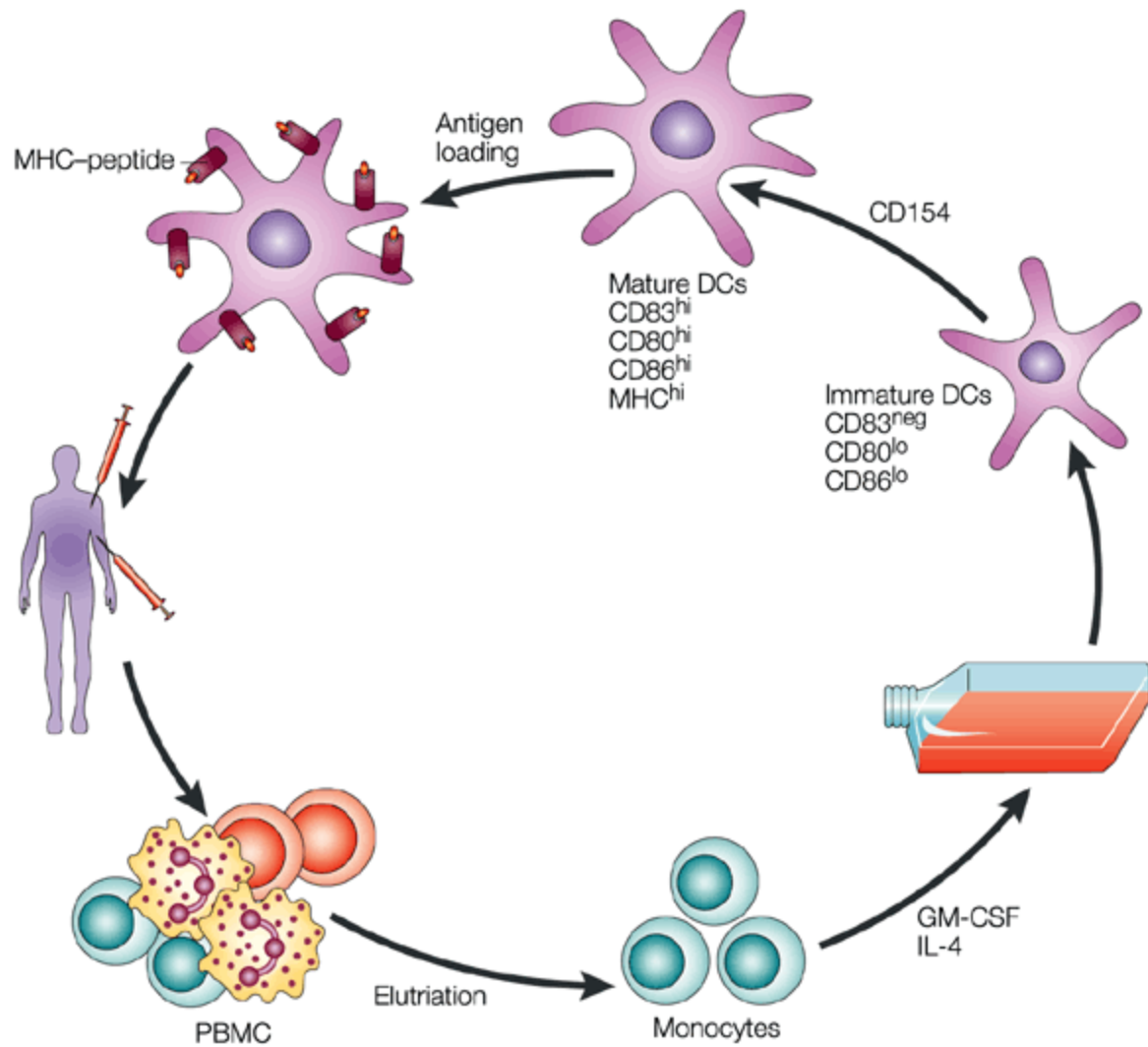
Usmrcené bakterie, inaktivované viry

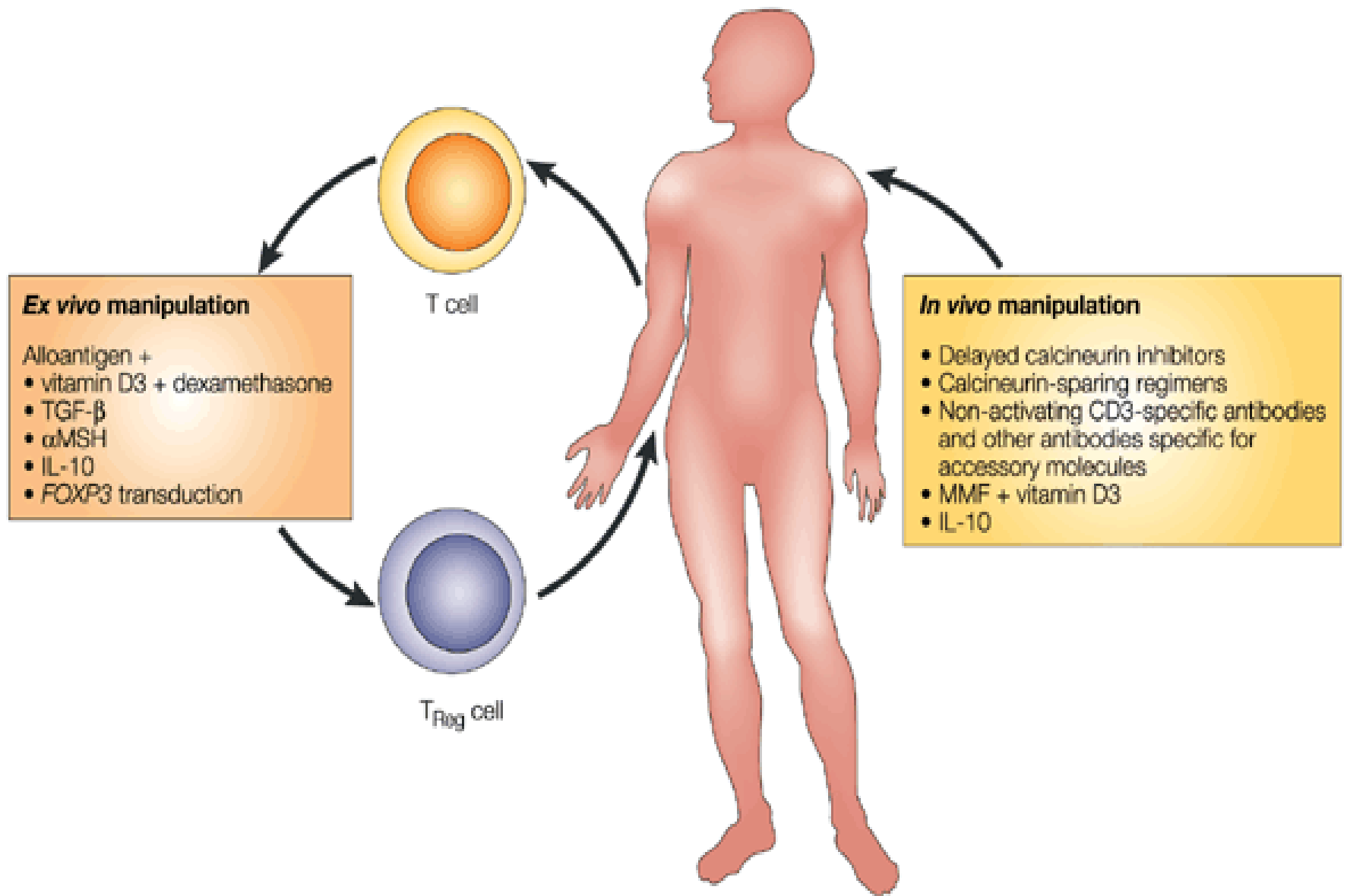
černý kašel, tetanus, cholera, mor, tyfus;
chřipka, vzteklna (terapeutická imunizace
“předběhne“ pomalou infekcí!)

NOVÉ TYPY VAKCÍN (VE VÝVOJI)

- **Rekombinantní Vaccinia virus** nebo jiné vektory (ptačí poxviry, adenoviry, geneticky upravená **Salmonella**, **BCG** a jiné bakterie)
- Futuristický přístup – **exprese v jedlých rostlinách**
- **“Genetická vakcinace“** přímo expresním plastidem (injekce do svalů, “gene gun“)
- **Lepší adjuvancia a imunostimulační látky**

Experimentálně – nosič KLH, imunostimulátory (cytokiny, LPS); nepříjemné vedlejší účinky





VÝRAZNÝ ÚSPĚCH – TERAPEUTICKÉ MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY:

Objev 1976, Nobelova cena 1984.

Nepatentováno...

>15 let technické potíže při terapeutických aplikacích

Posledních cca 15 let – obrovský rozvoj (**humanizované mAb**), nejdynamičtější obor farmaceutického průmyslu, přes 20 mld. USD roční obrat...

Cca 30 schválených FDA, dalších cca 100 v testování

TERAPIE AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ

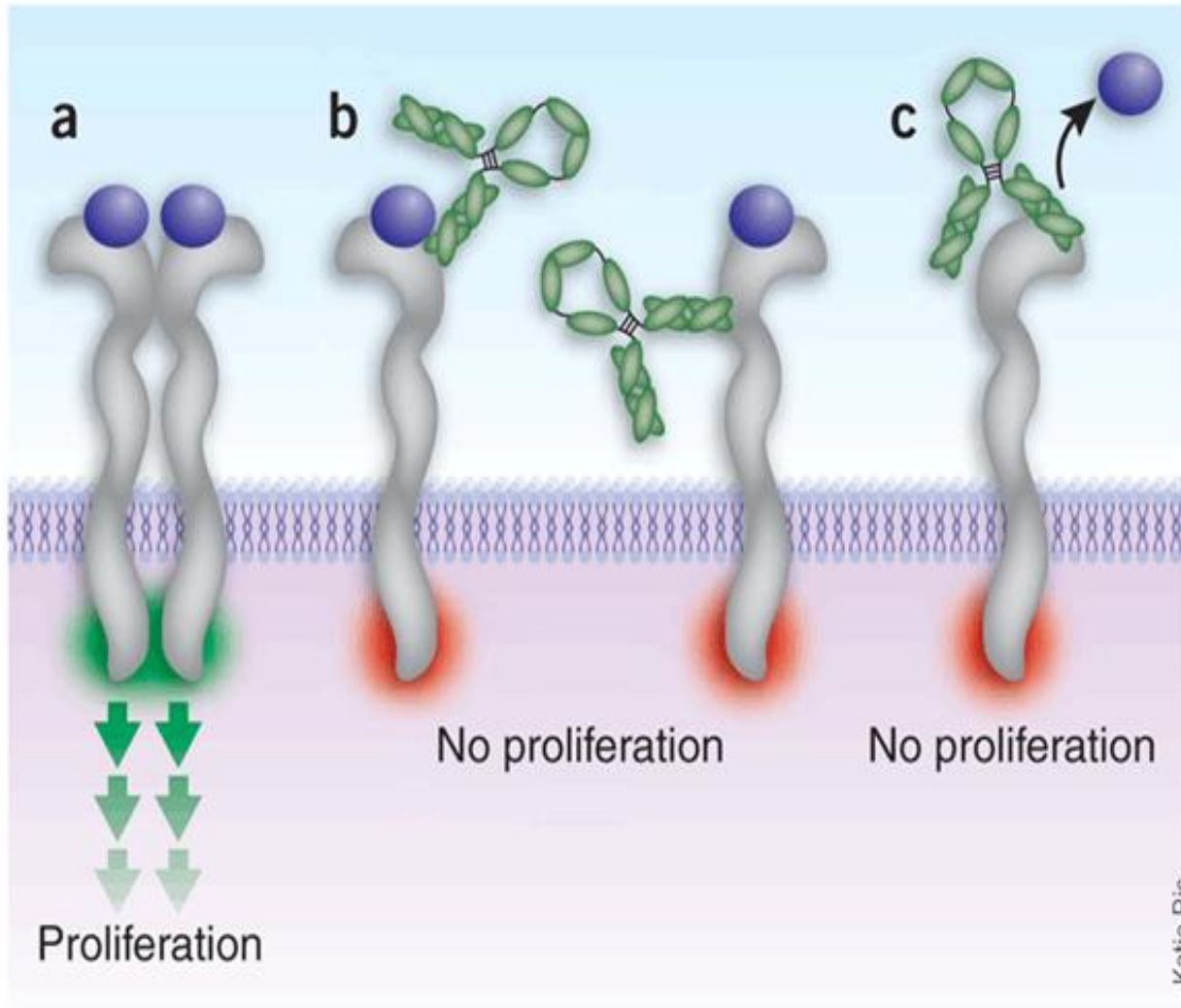
„Biologická léčba“ - mAb proti TNF a
jiným zánětlivým cytokinům

IMUNOTERAPIE NÁDOVÝCH **ONEMOCNĚNÍ**

Nekonjugované monoklonální protilátky

Trastuzumab (Herceptin)	Humanized	Human IgG1	HER2/<i>neu</i>	Breast cancer	1998
Rituximab (Rituxan)	Murine-human chimeric	Human IgG1	CD20	Lymphoma	1997
Cetuximab (Erbix)	Murine-human chimeric	Human IgG1	EGF receptor	Colorectal cancer	2004
Bevacizumab (Avastin)	Murine-human chimeric	Human IgG1	VEGF	Colorectal, lung cancers	2004
Alemtuzumab (Campath-1H)	Humanized	Human IgG1	CD52	Chronic lymphocytic leukemia	2001

Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) together with rituximab	Murine	^{90}Y-radiolabeled murine IgG1	CD20	Lymphoma	2002
Tositumomab and ^{131}I tositumomab (Bexxar)	Murine	^{131}I-radioabeled murine IgG2a	CD20	Lymphoma	2003
Gemtuzumab (Myelotarg)	Human (drug derived from streptomycete)	Human IgG4 conjugated to calicheamicin	CD33	Acute myelogenous leukemia	2000



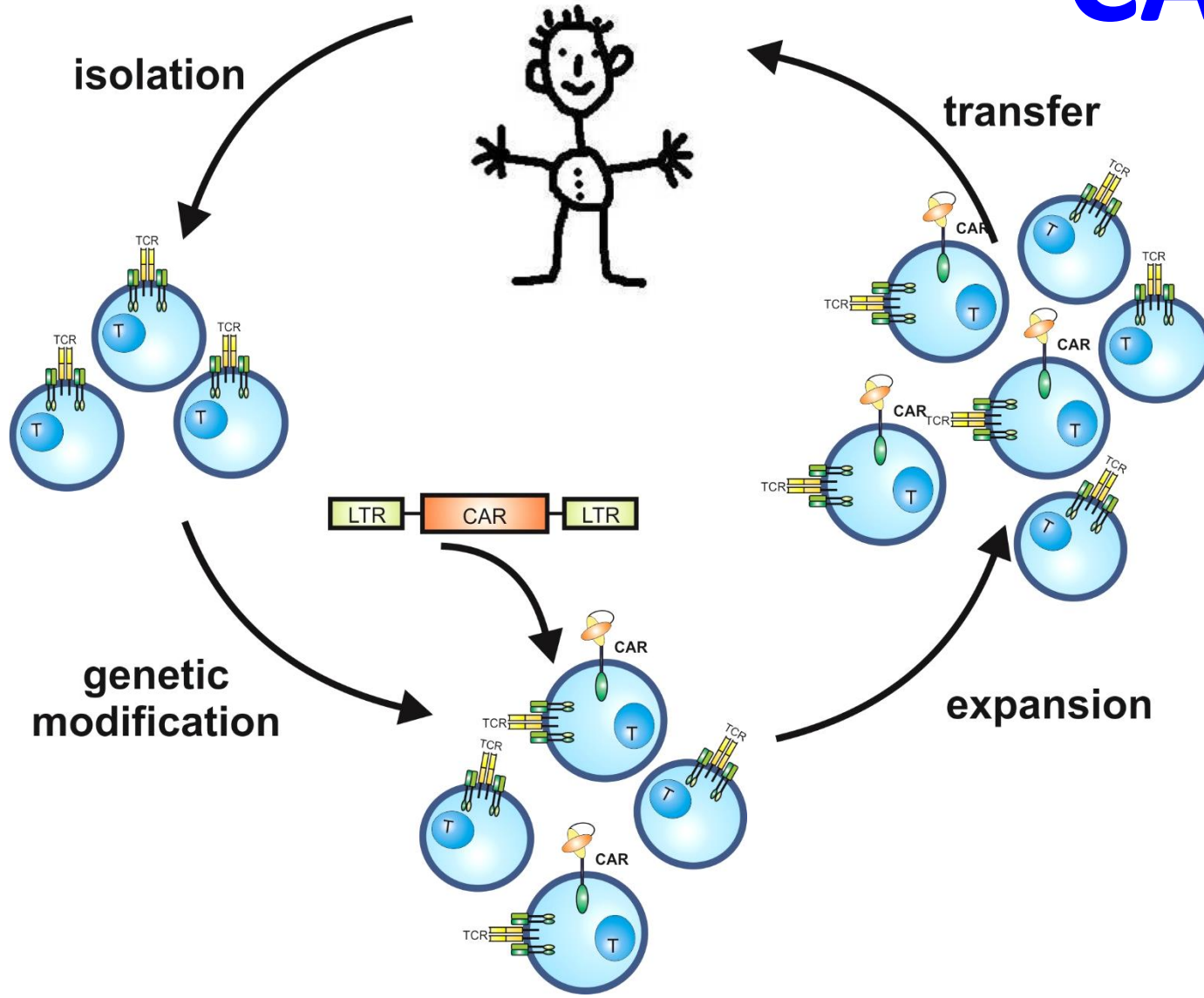
Katie Ris

NEJNOVĚJŠÍ HIT V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH CHOROB:

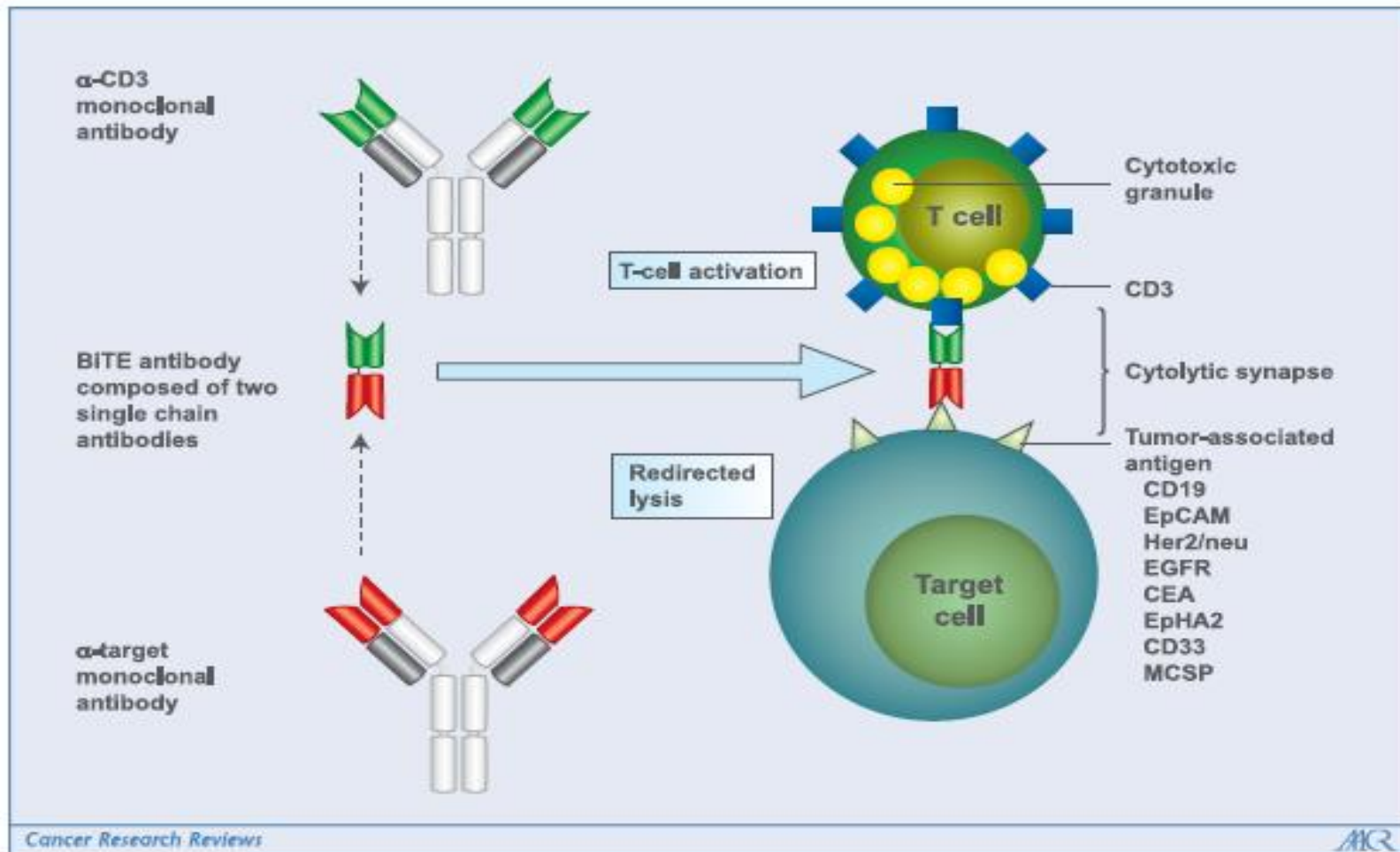
MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY BLOKUJÍCÍ „BRZDY“ T
LYMFOCYTŮ (PD-1, CTLA-4)

„NAMÍSTO CHEMOTERAPIE IMUNOTERAPIE?“

CARs



BISPECIFICKÉ PROTLÁTKY



DOUFEJME, ŽE V BUDOUCNU:

- **LEPŠÍ VAKCÍNY** (HIV, SLABÉ A NÁDOROVÉ ANTIGENY?)
- **ÚČINNĚJŠÍ IMUNOSUPRESE** (AUTOIMUNITNÍ CHOROBY, ALERGIE, TRANSPLANTACE)
- **ÚČINNÉ IMUNOTERAPIE NÁDORŮ** (VELMI NADĚJNÉ...)