

Imunitní odpověď při infekci virem hepatitidy B

J. Uhlíř

Základní body

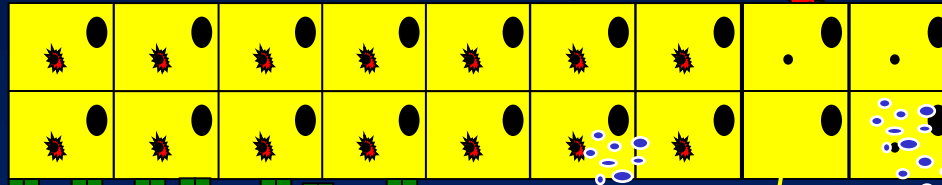
- 1. Časná odpověď přirozené a adaptivní imunní odpovědi v závislosti na kinetice virové replikace – akutní fáze**
- 2. Charakteristika HBV-specifické T-buněčné odpovědi v chronickém stádiu infekce**
- 3. Je možné navození účinné protektivní anti-virové odpovědi u pacientů v chronickém stadiu onemocnění??**

Základní body

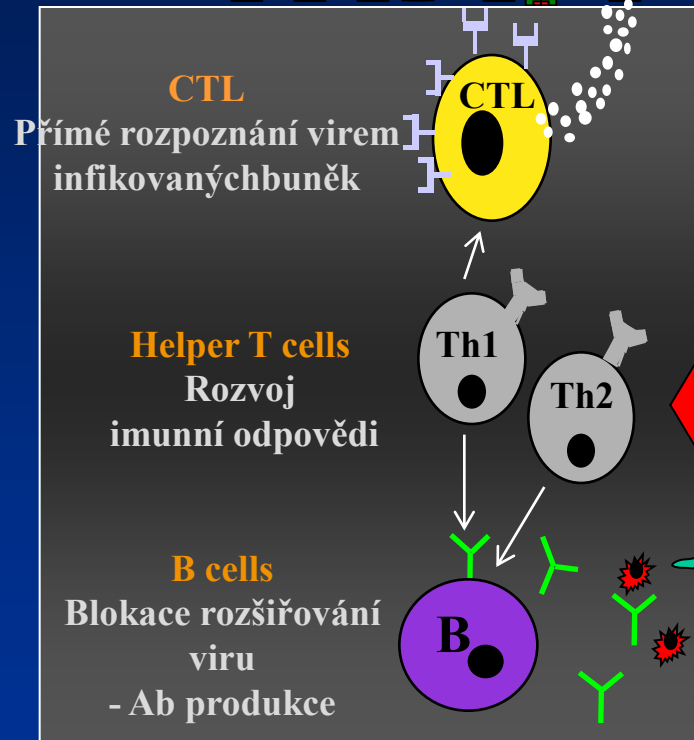
- 1. Časná odpověď přirozené a adaptivní imunní odpovědi v závislosti na kinetice virové replikace – akutní fáze**
- 2. Charakteristika HBV-specifické T-buněčné odpovědi v chronickém stádiu infekce**
- 3. Je možné navození účinné protektivní anti-virové odpovědi u pacientů v chronickém stadiu onemocnění??**

Infikovaná buňka

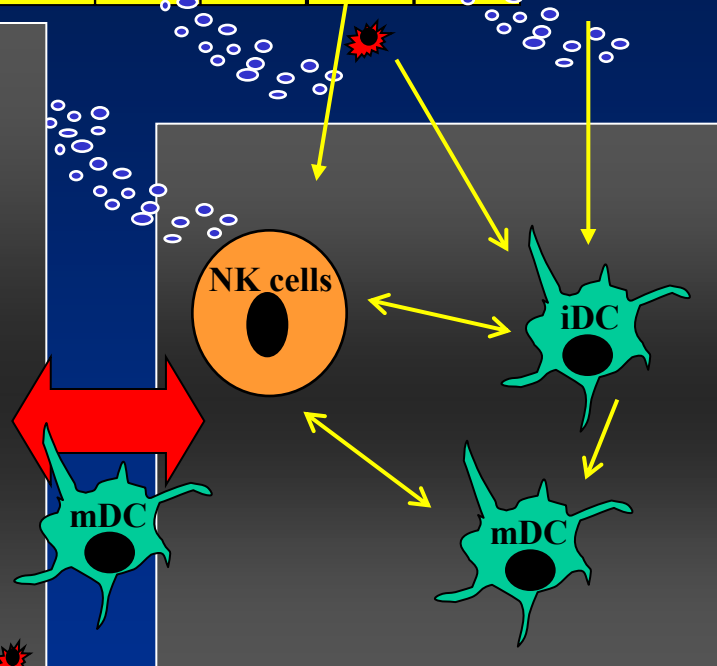
Virus



1. Typ I IFN (α - β)
exprese



Adaptivní odpověď:
finální a perzistentní
kontrola infekce

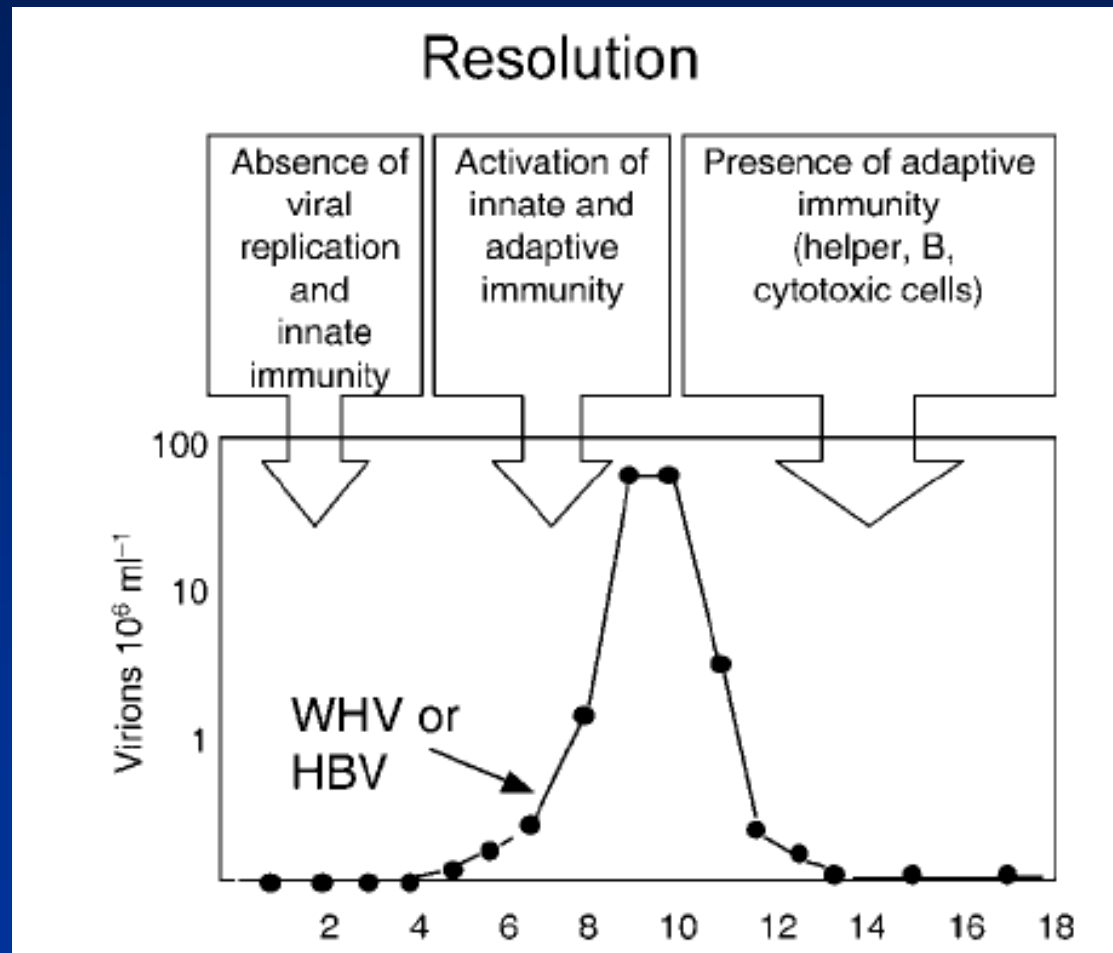


2. NK aktivace
DC maturace

Přirozená odpověď:
Časná kontrola virové
infekce
maturace adaptivní imunity

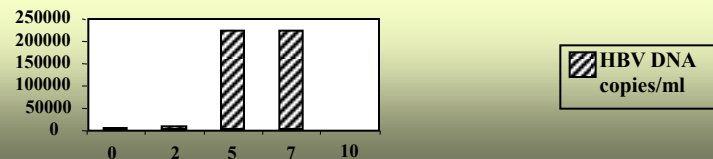
3. T- a B- cell
aktivace

Kinetika virové replikace a HBV-imunitní odpovědi časně po infekci



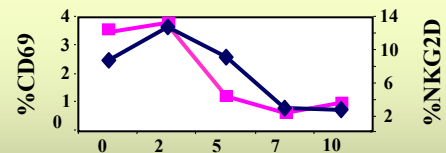
KINETIKA PŘIROZENÉ IMUNNÍ ODEZVY – NK buňky

HBV DNA

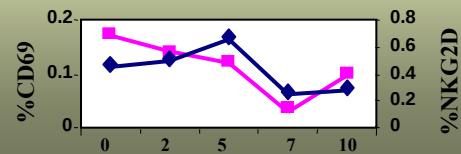


FENOTYP

NK

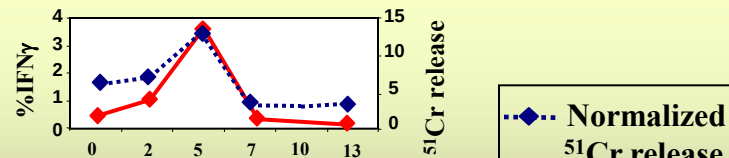


NKT

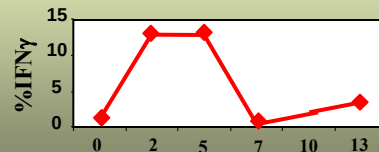


FUNKCE

NK

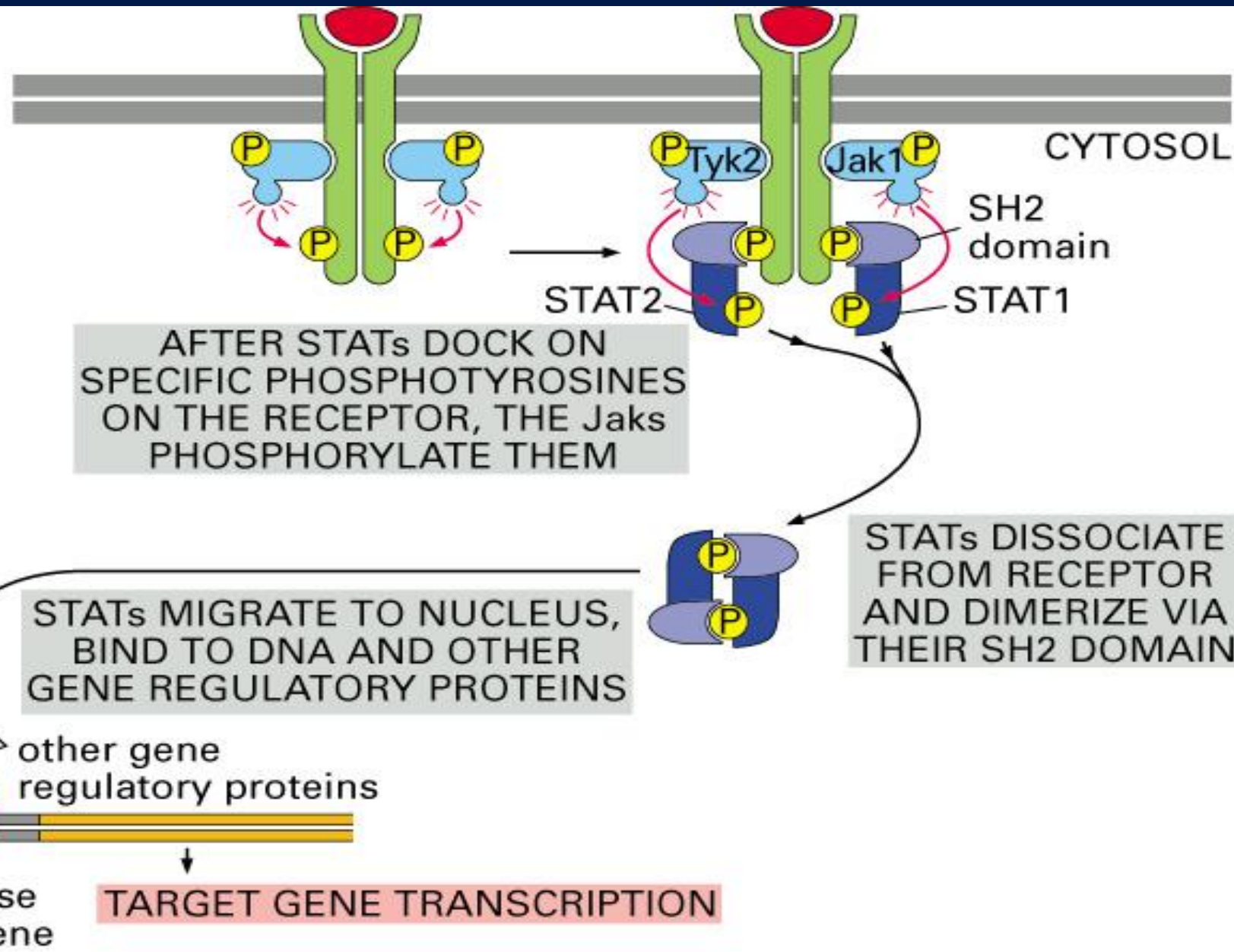


NKT



Týdny od HBsAg detekce

MoA interferon α typu I



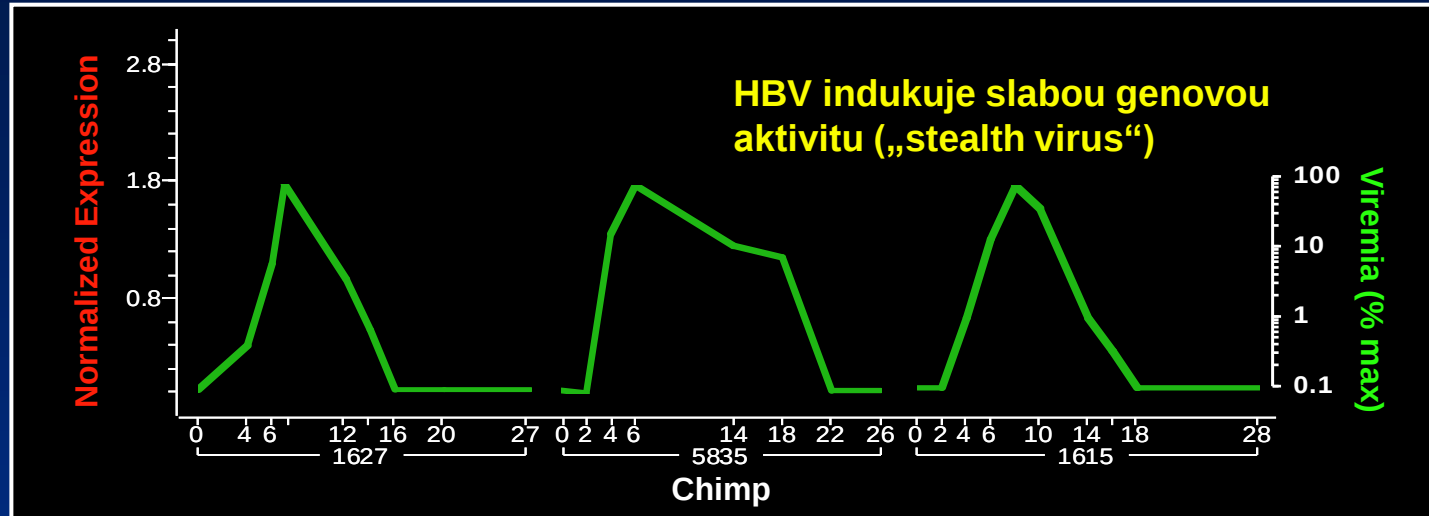
Antivirový efekt interferonu α

Široký antivirový efekt je vysvětlován expresí více než 20 proteinů indukovaných interferonem alfa, které inhibují různé biochemické cesty využívané viry při reprodukci

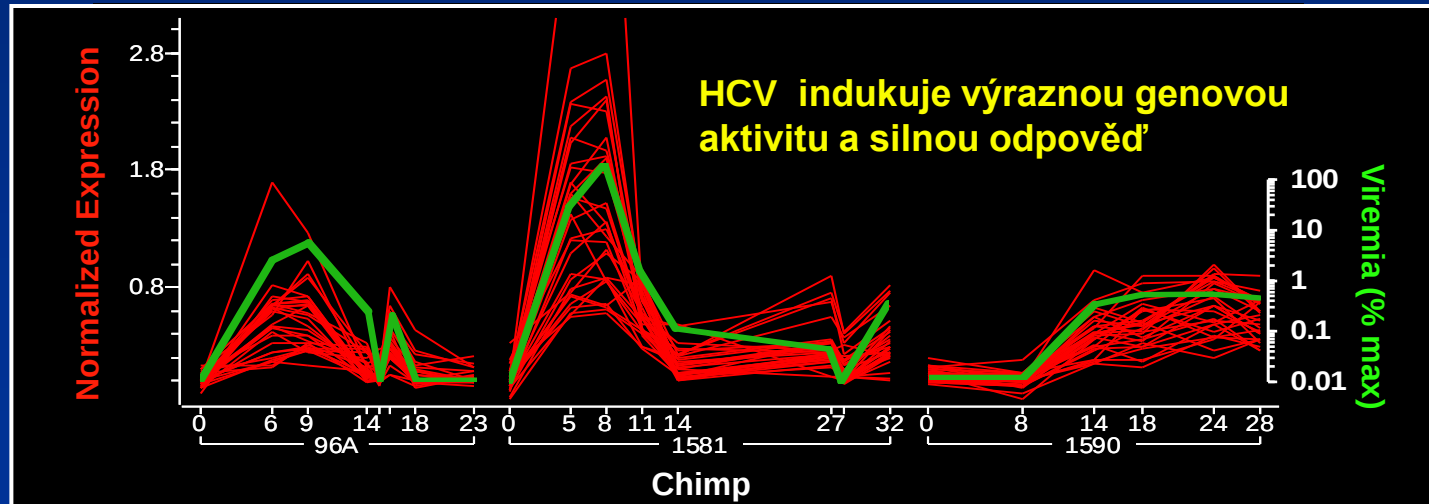
- Mx protein (blokuje syntézu mRNA)
- PKR (Protein kináza R)
 fosforylace ELF_2 -inhibice translace)
 apoptóza
- 2',5',-oligoadenylát syntetáza
 aktivace RNAázy L (*latentní endonukléáza*)→
 degradace virové mRNA

indukce genové exprese - HBV- vs HCV

HBV

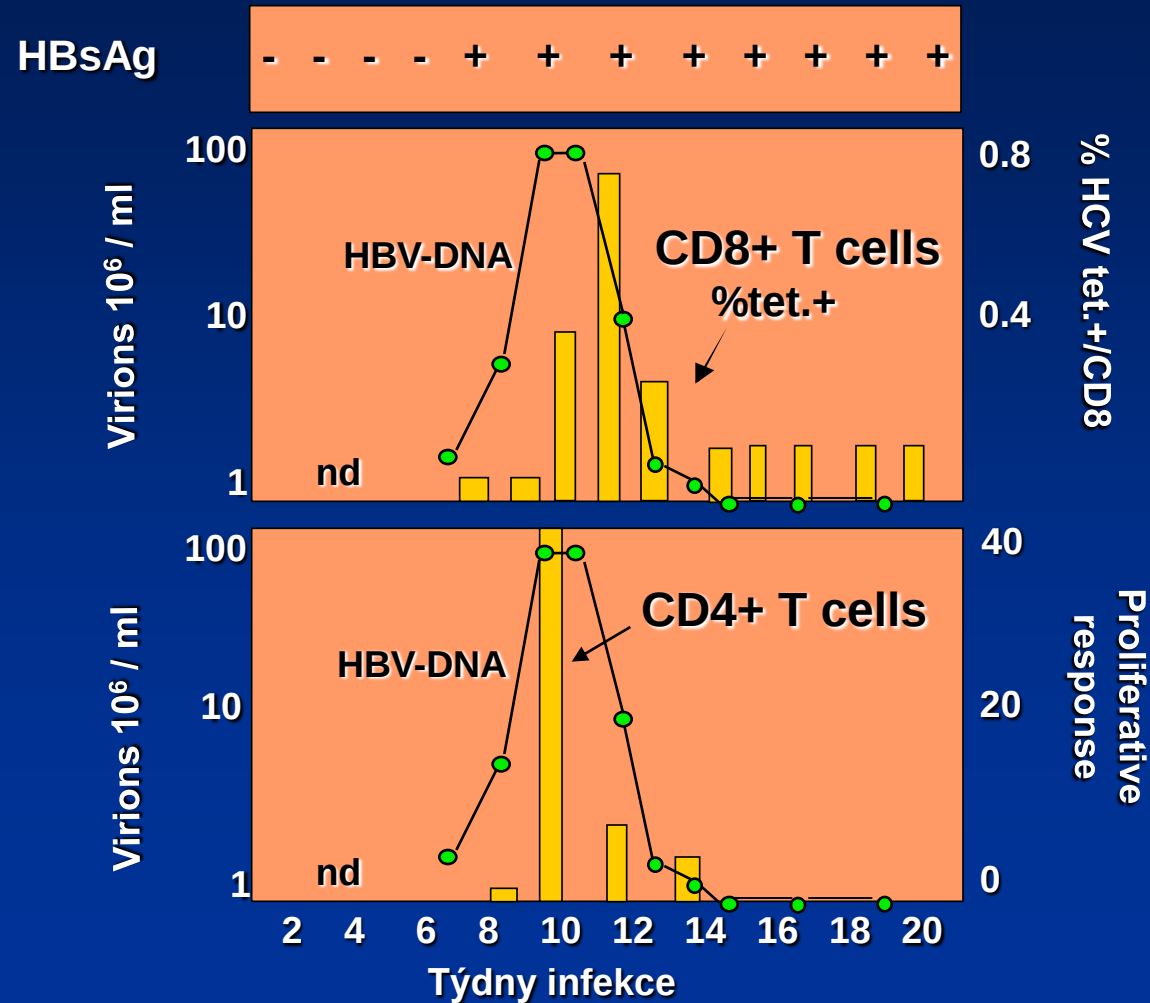


HCV



Kinetika virové replikace a HBV-specifické adaptivní odpovědi časně po infekci

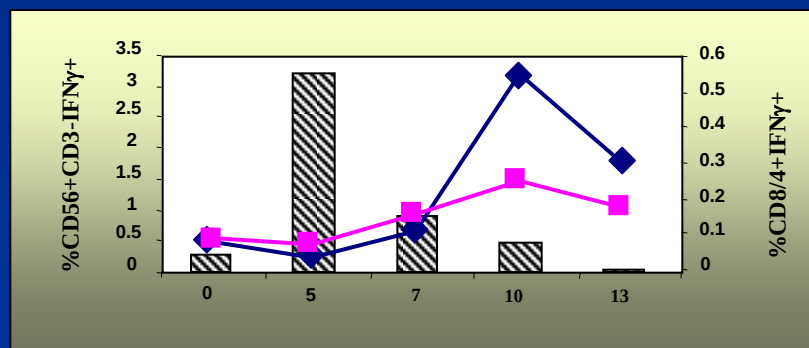
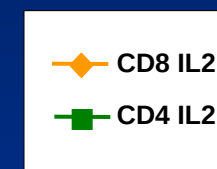
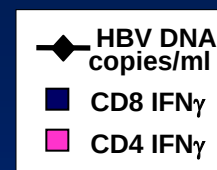
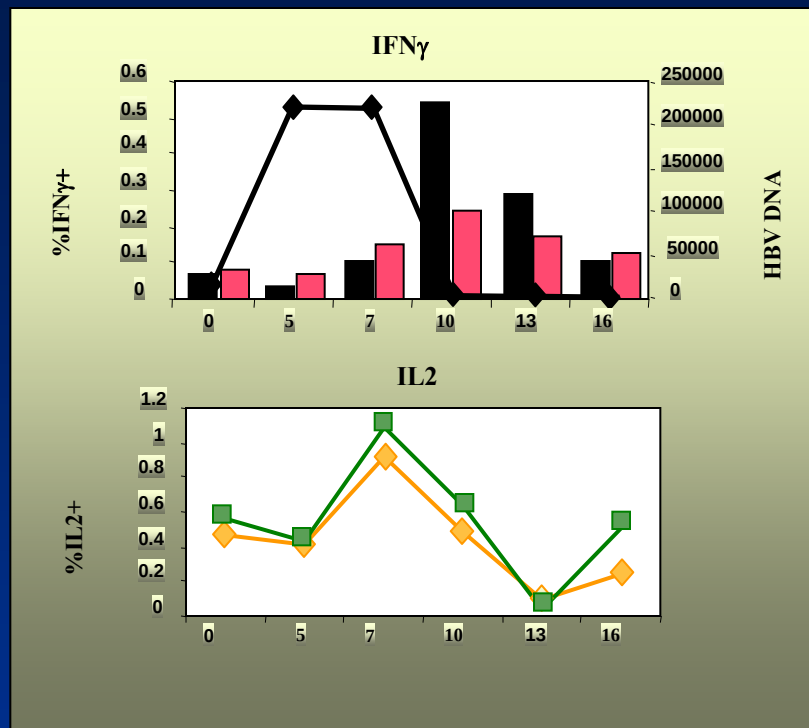
Webster G, R. et al, *Hepatology* 32, 1395-406 (2000)



Webster G, R. et al, *Hepatology* 32, 1395-406 (2000)

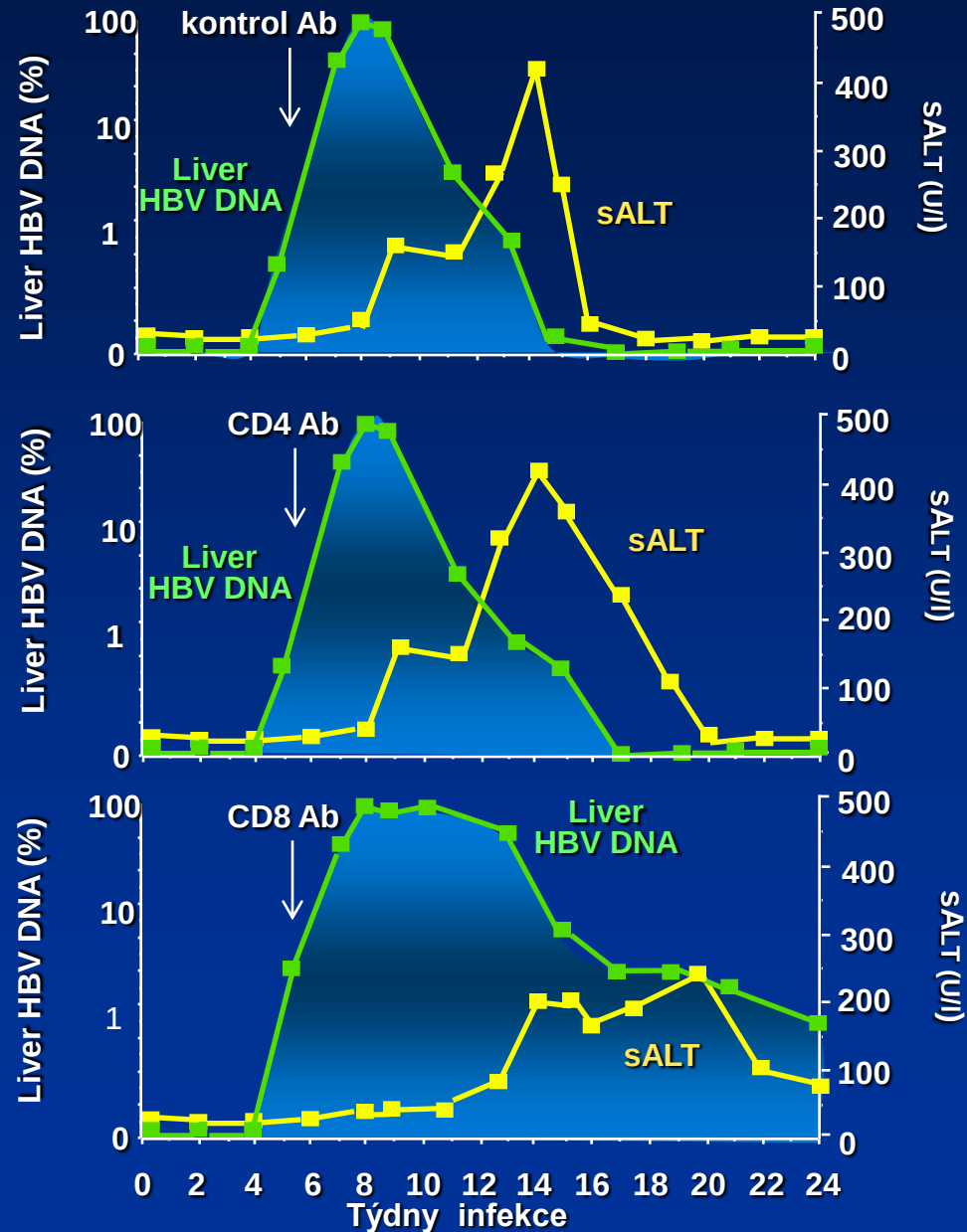
KINETIKA ADAPTIVNÍ IMUNNÍ ODETVY

(Fisicaro P. et al submitted)



Týdny od HBsAg detekce

CD8+ buňky představují hlavní efektorový mechanismus zodpovědný za odstranění viru a za patogenézi onemocnění během akutní fáze



Ch. 1627

bez deplece

Ch. 1615

CD4 deplece

Ch. 1620

CD8 deplece

Charakterizace specifických CD4 (Th) lymfocytů

CD4 (pomocné T-lymfocyty)

- **několik epitopů indukuje aktivaci Th**

infekční proces – imunodominantní sekvence 50-69 core epitope (stimulace Th asi u 90% testovaných pacientů).

vakcinace – „envelope“-specifické Th

Diference v imunogenicitě e-ag při vakcinaci a během přirozené infekce naznačuje jinou cestu aktivace imunity během přirozeho procesu infekce a při vakcinaci (prezentace antigenu, syntetické/“přírodní“ adjuvans...)

- *Zdá se, že dominantní odpověď na nukleokapsidový antigen koreluje se schopností eradikovat vir;*
- *doposud není moc známo o efektu Th odezvy na epitopy přítomné na polymeráze či X proteinu...*

Charakterizace specifických CD8 (cytotoxických) T-lymfocytů

CD8(cytotoxické T-lymfocyty)

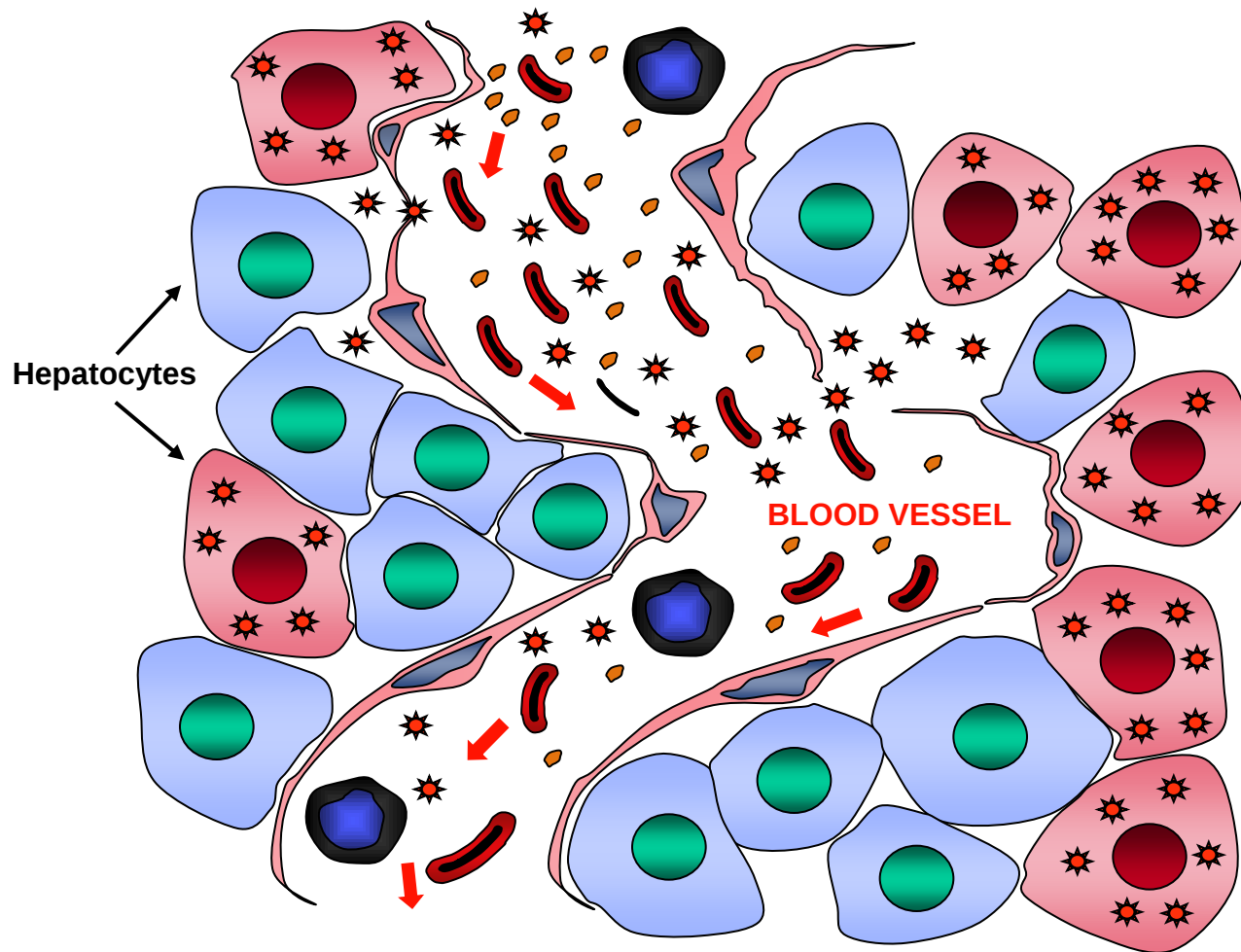
- **Vyšší CD8 odpověď u spontánně mizející formy**
 - **Perzistuje desítky let po vyléčení akutní formy onemocnění**
 - **Existuje i po „vyléčení“ chronické fáze**
-
- Sekvence 18-27 core epitope reprezentuje imunodominantní epitop CD8 lymfocytů

Mutace v této oblasti je spojena s inhibicí CD8 lymfocytů se specifitou k tomuto epitopu a vyskytuje se u pacientů s chronickou hepatitidou B.

Specifické CD8 proti core 18-27 epitopu nebyly nalezeny u pacientů v chronické fázi bez ohledu na profil onemocnění , a to v případě, že HBV DNA $\geq 10^7$ kopií/ml
(v tomto případě jsou přítomny pouze CD8 se specifitou proti polymeráze a e-epitopům; vykazují minimální antivirový efekt)

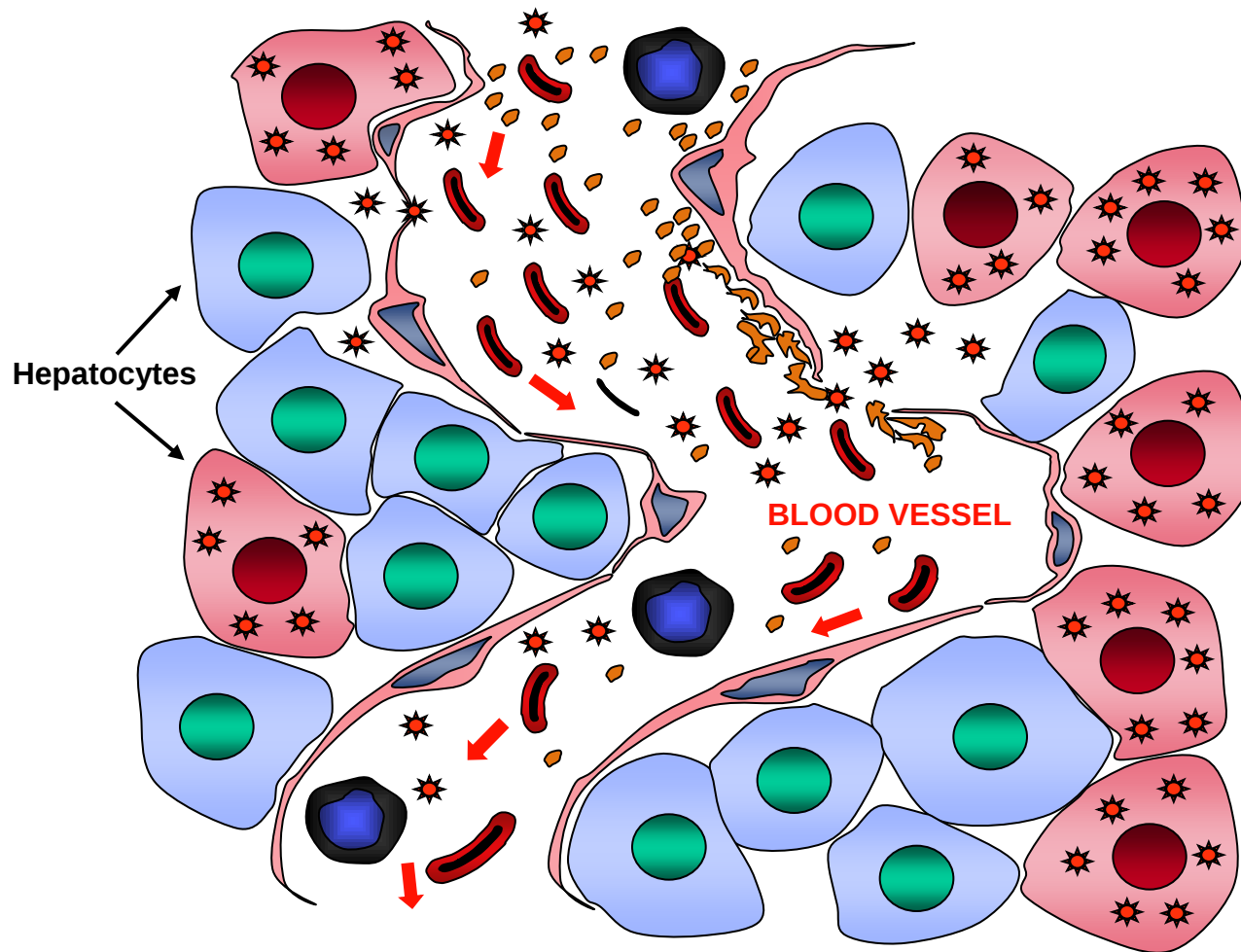
Role Cytotoxických lymfocytů a trombocytů

Pracovní model



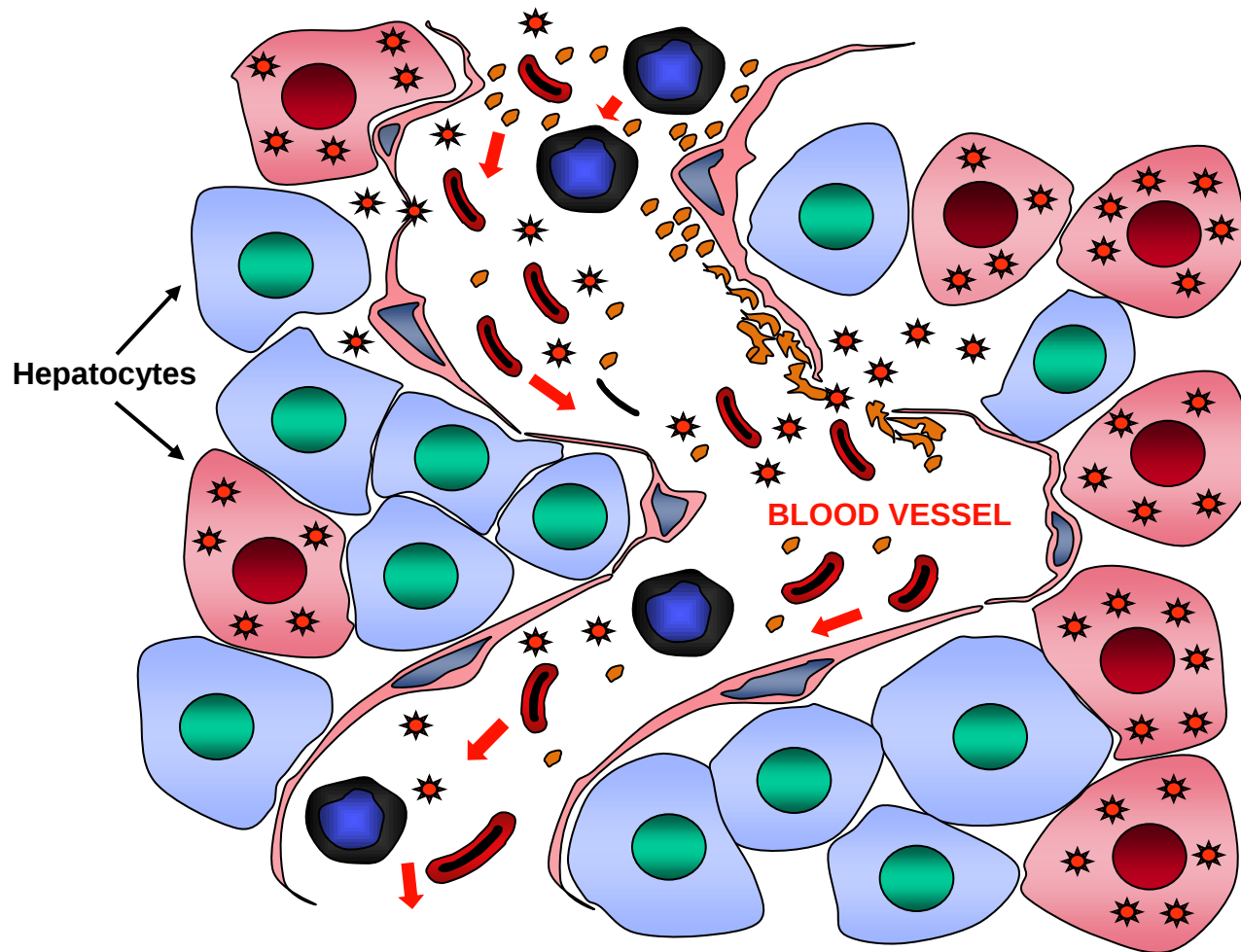
Role Cytotoxických lymfocytů a trombocytů

Pracovní model



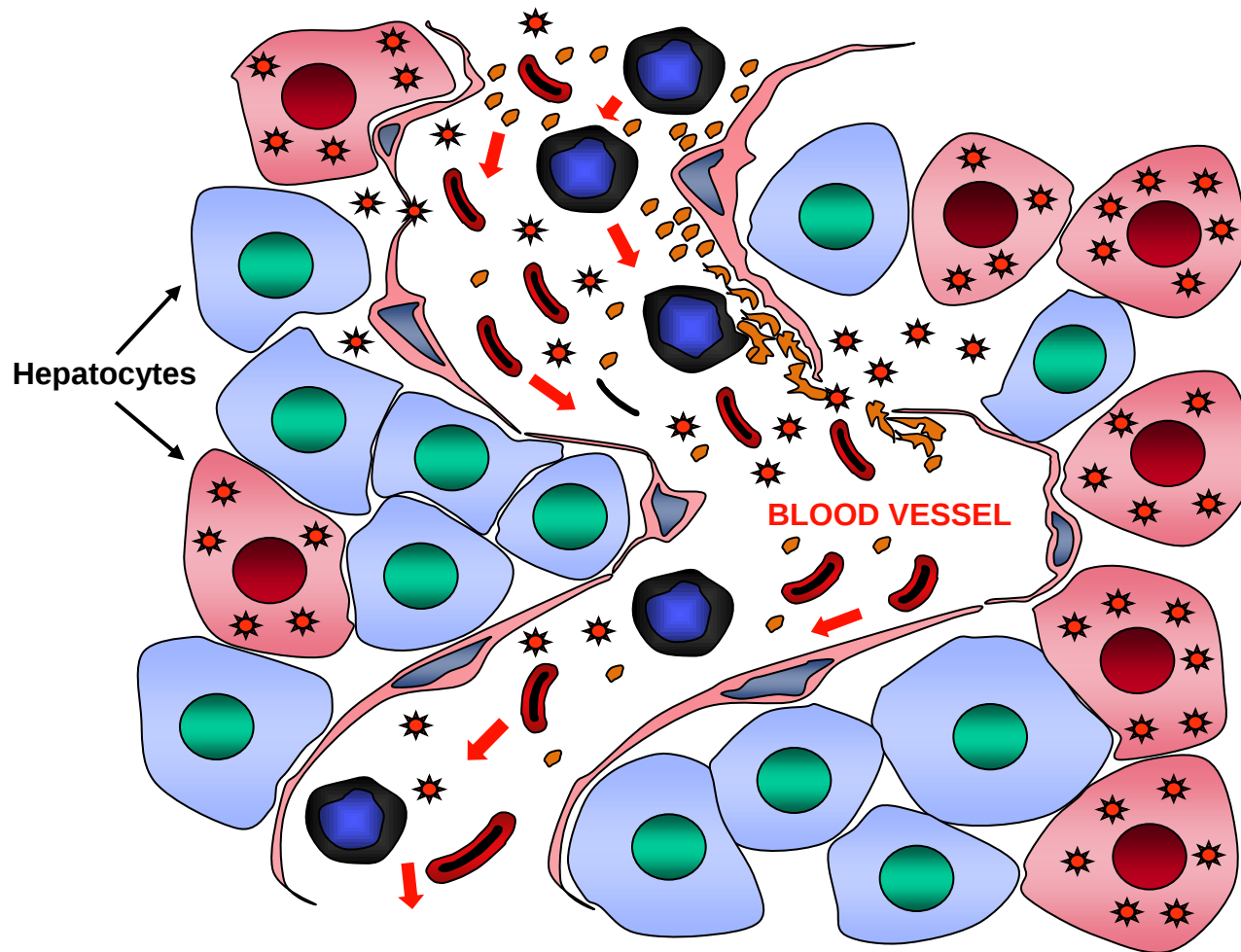
Role Cytotoxických lymfocytů a trombocytů

Pracovní model



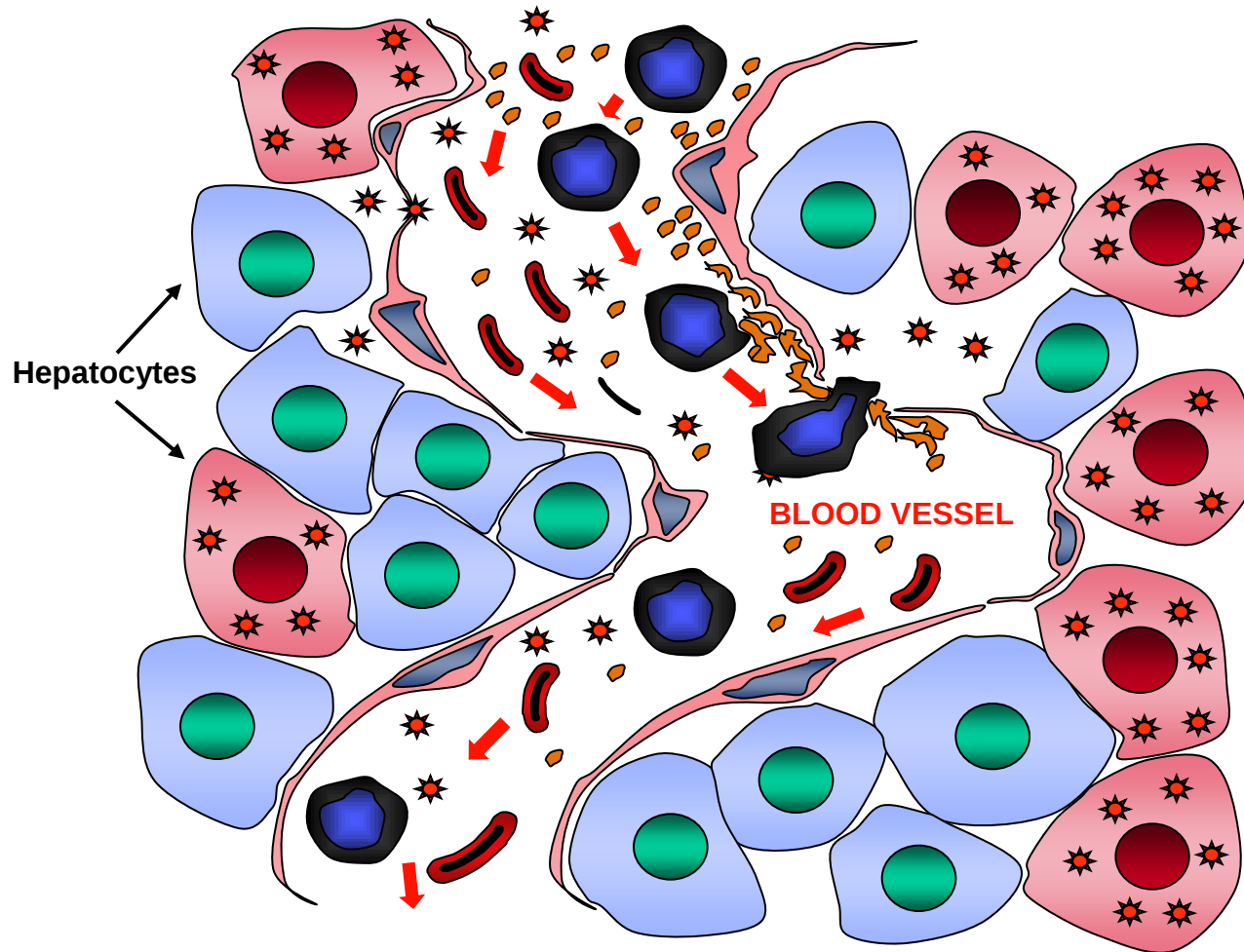
Role Cytotoxických lymfocytů a trombocytů

Pracovní model



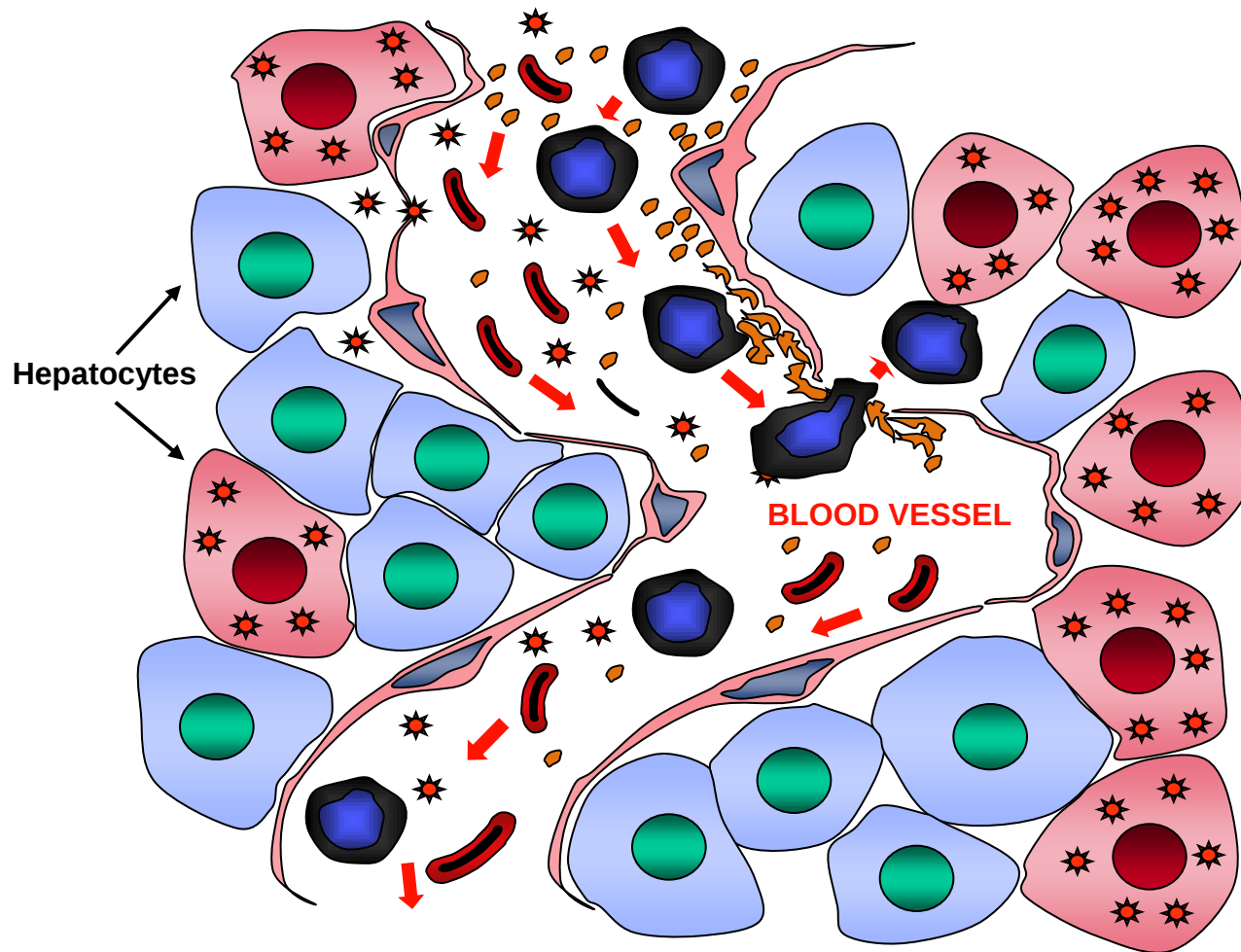
Role Cytotoxických lymfocytů a trombocytů

Pracovní model



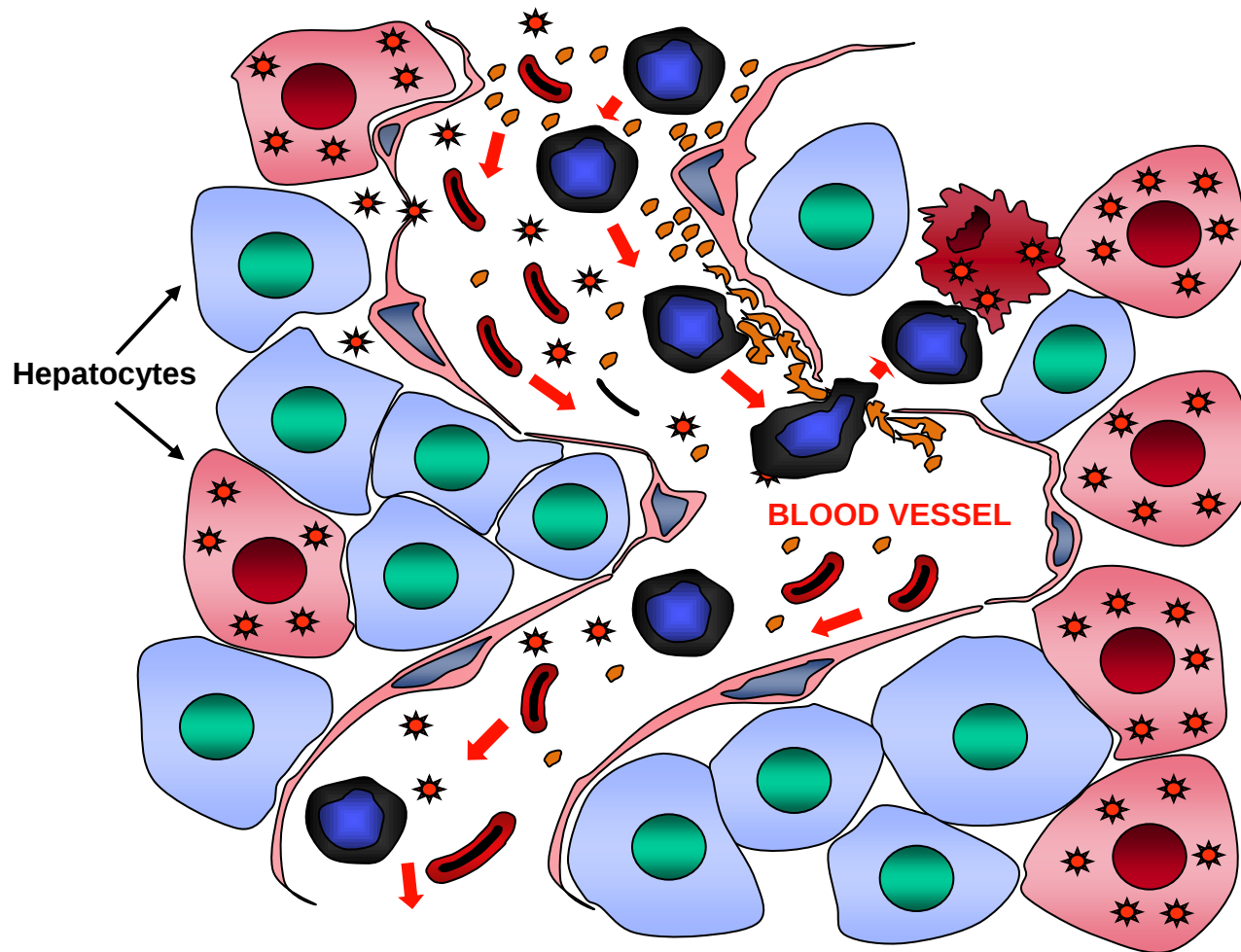
Role Cytotoxických lymfocytů a trombocytů

Pracovní model



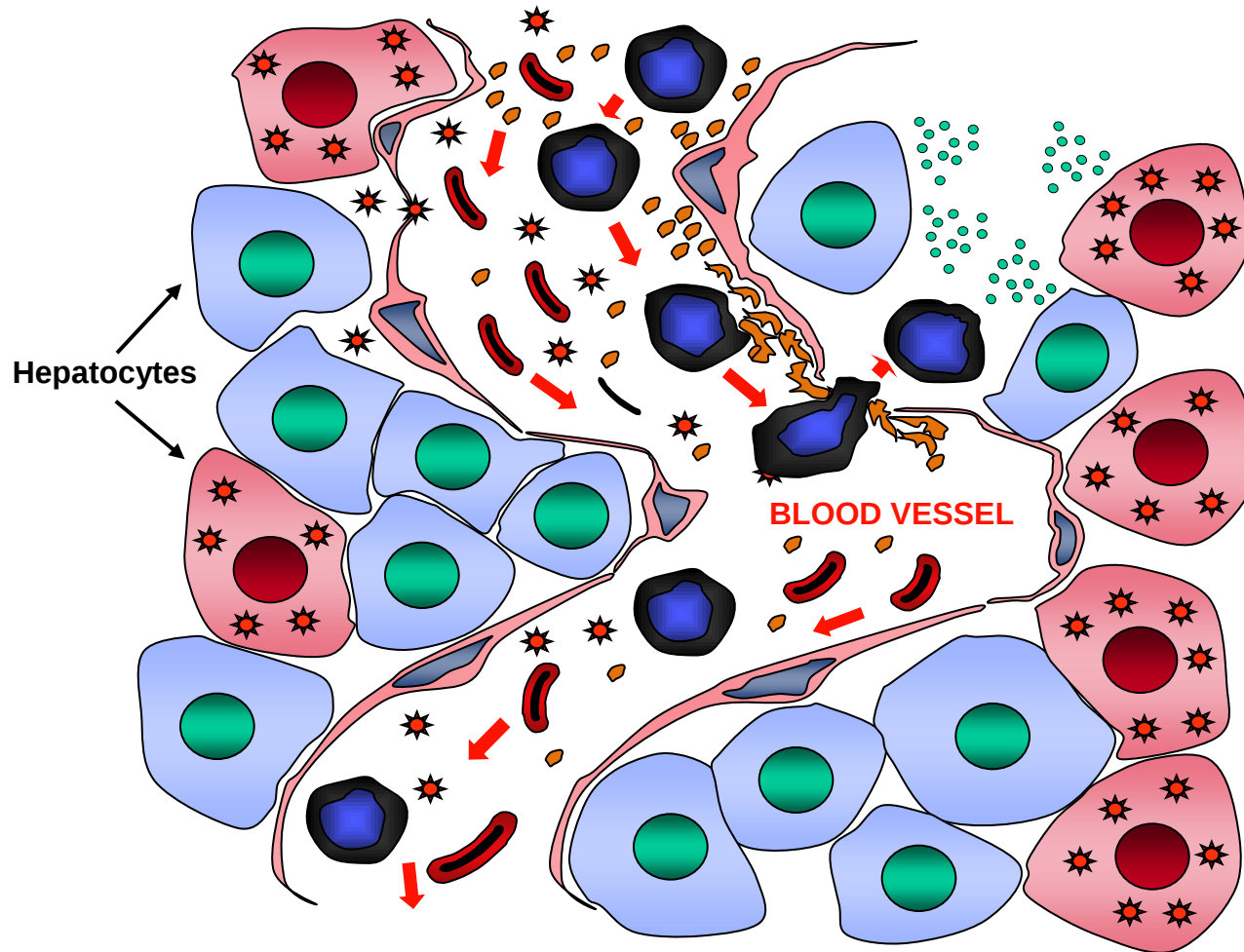
Role Cytotoxických lymfocytů a trombocytů

Pracovní model



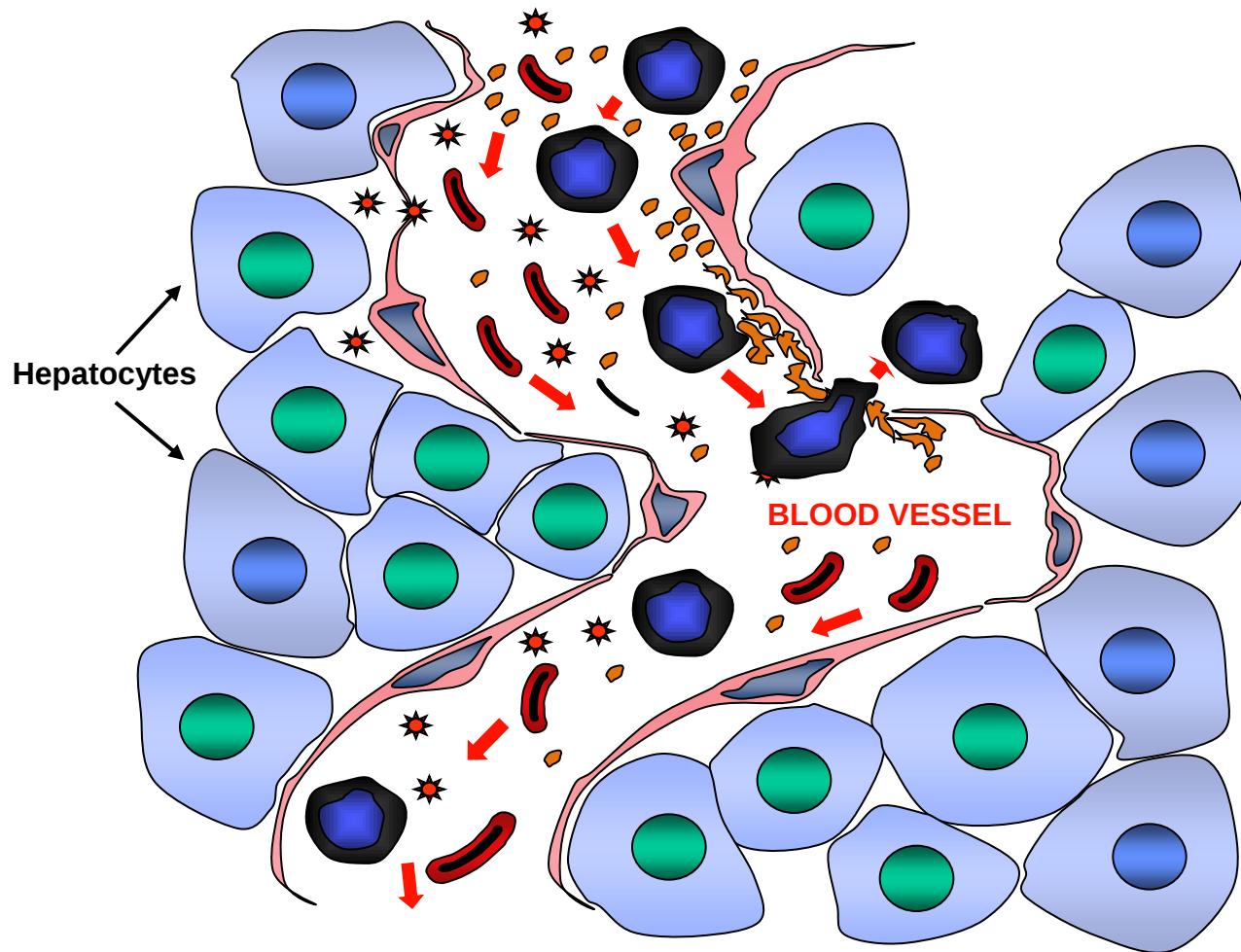
Role Cytotoxických lymfocytů a trombocytů

Pracovní model



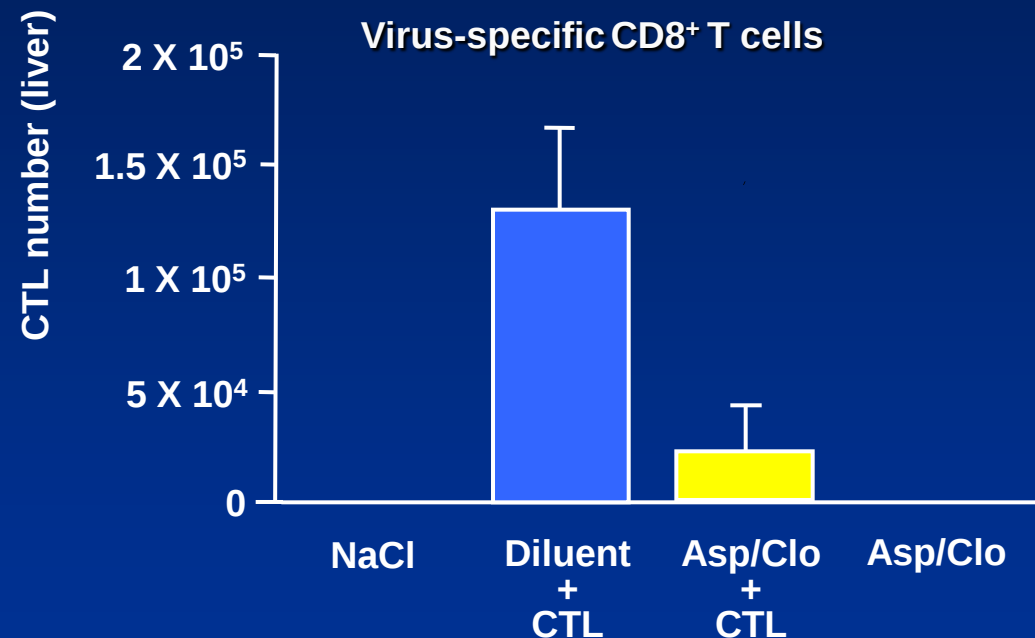
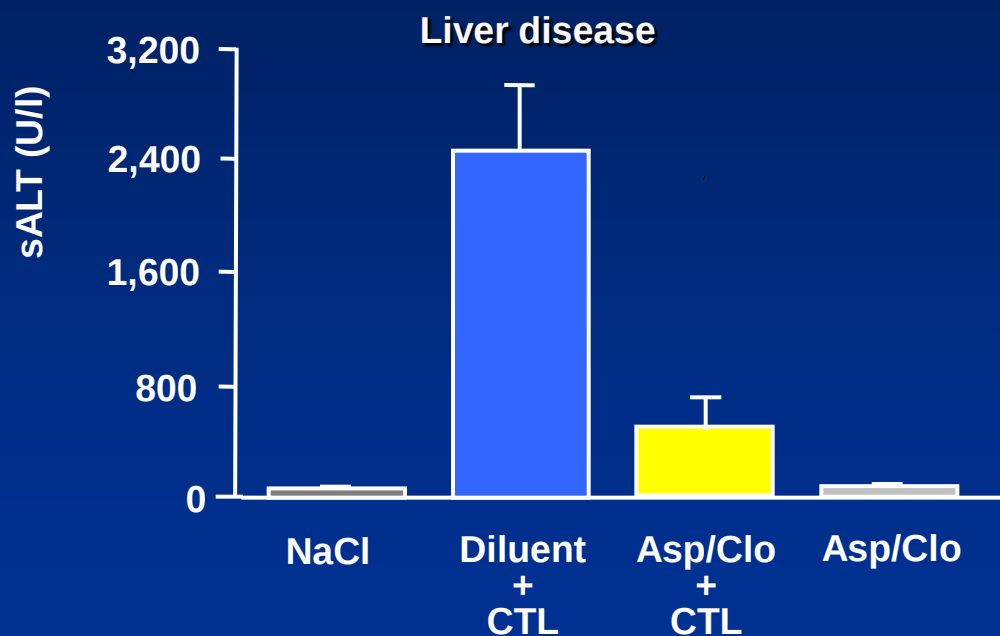
Role Cytotoxických lymfocytů a trombocytů

Pracovní model



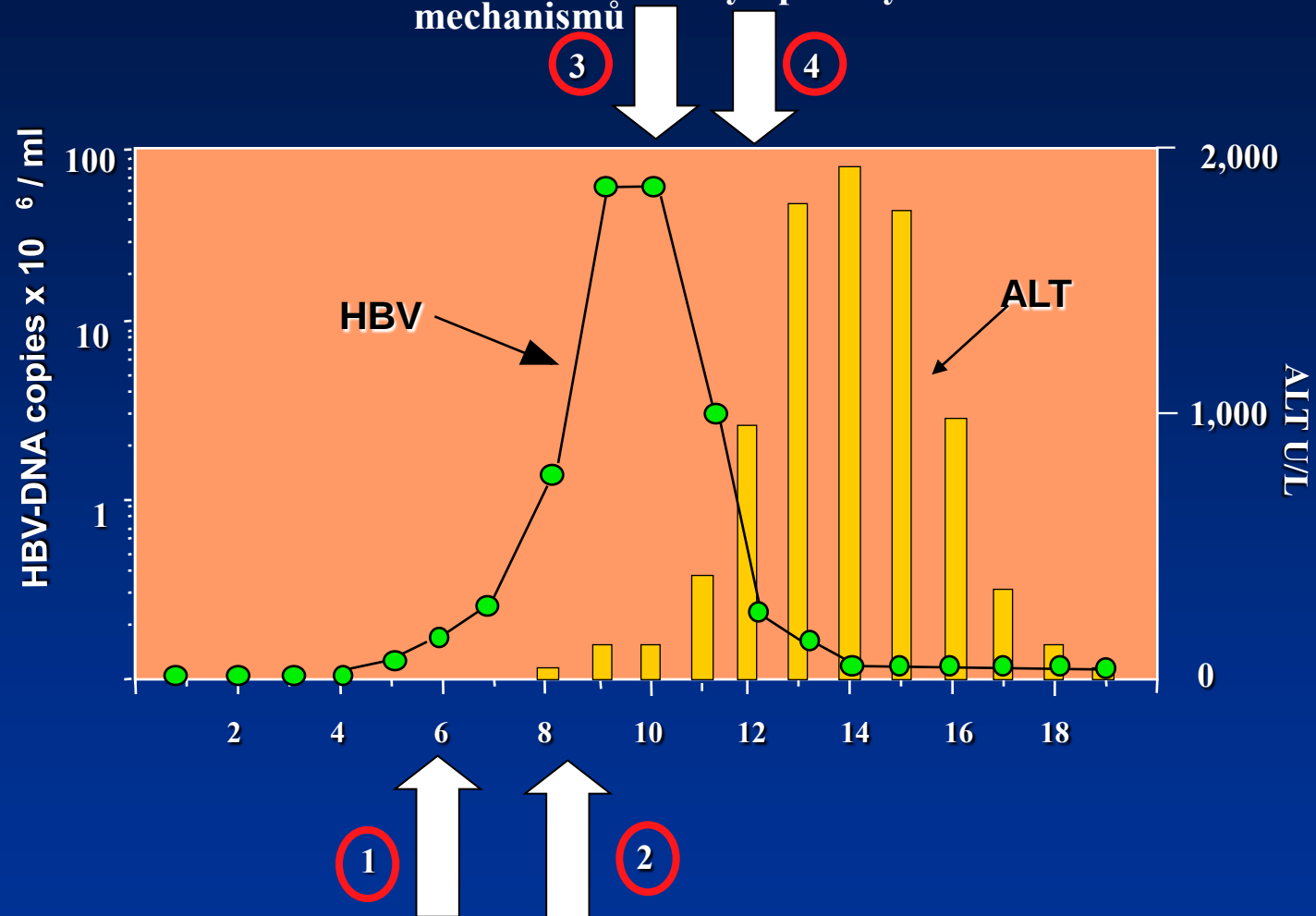
„Anti-platelet“ terapie redukuje jaterní poškození inhibicí usídlování CTL v játrech

Aspirin 5 mg/kg/day i.p.
Clopidogrel 2 mg/kg/day i.p.



Začíná HBV-
DNA clearance
prostřednictvím
imunitních
mechanismů

Objevuje se jaterní poškození
způsobené eliminací
infikovaných buněk
cytopatickým mechanismem



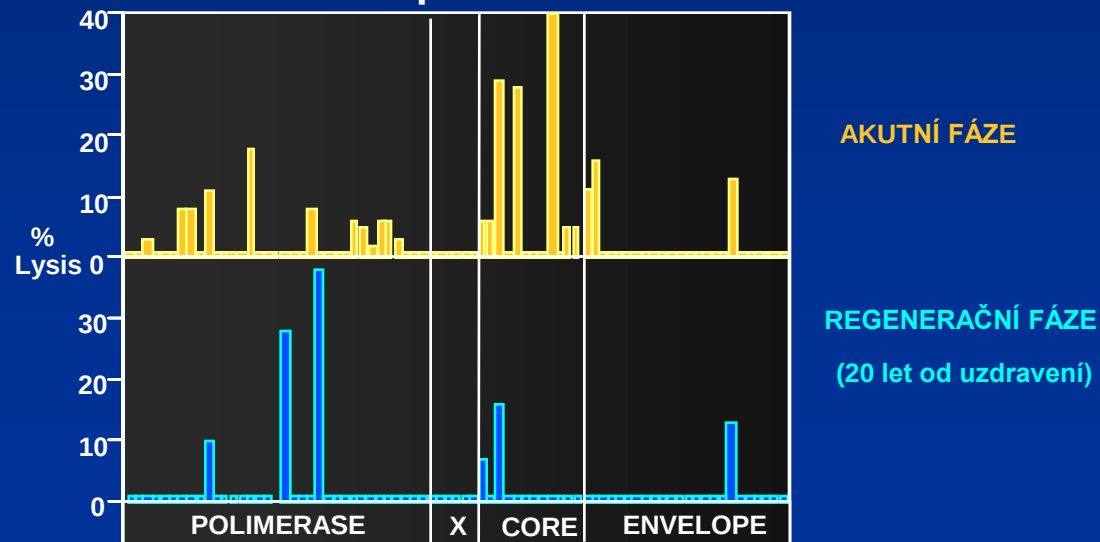
Časná indukce přirozené imunity Účinná a včasná indukce adaptivní imunity

HBV INFECTION

Akutní fáze

Intenzivní, T1
orientované,
multispecifická
odpověď akutní fáze

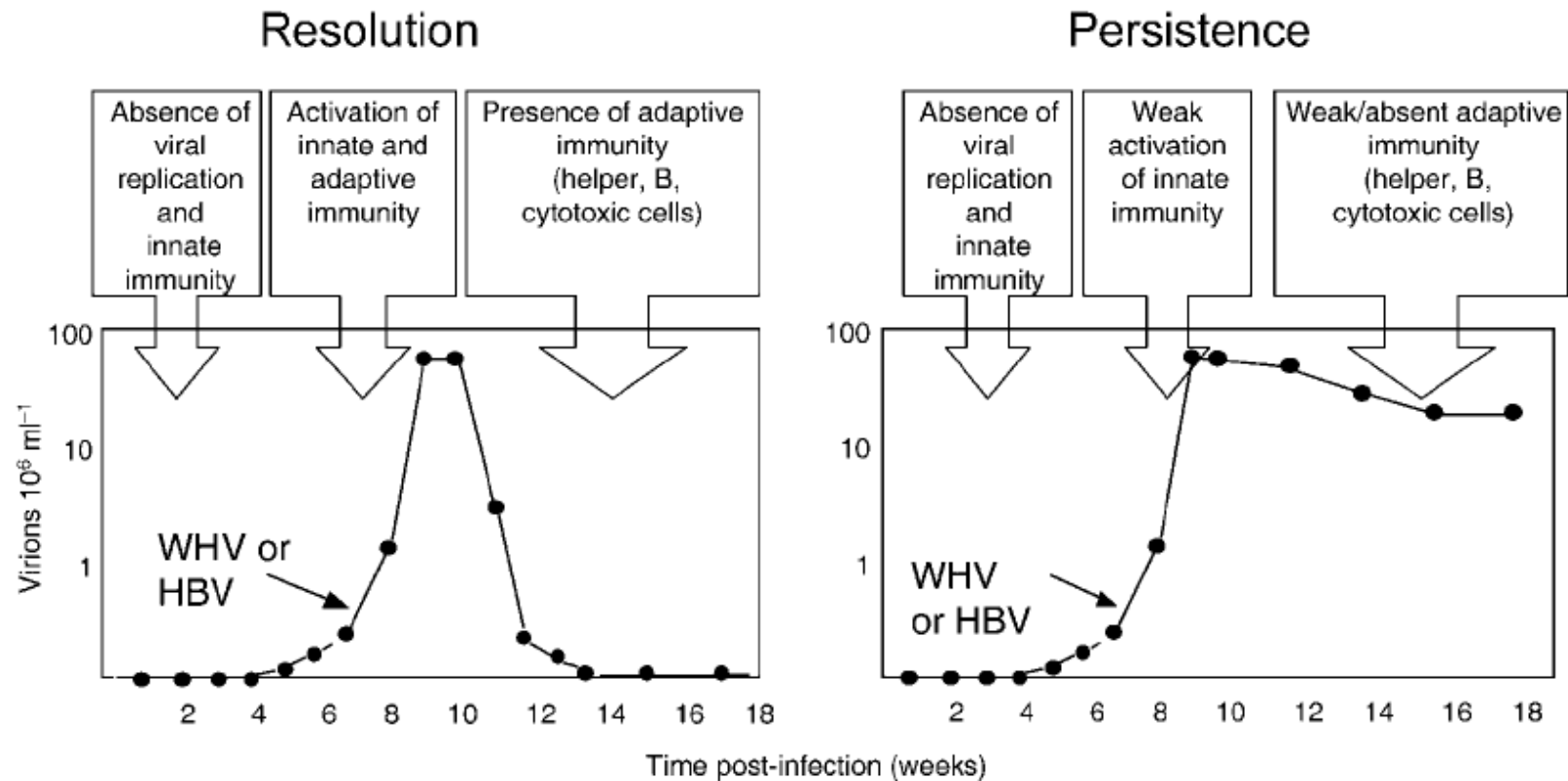
Dlouhotrvající
protektivní
odpověď



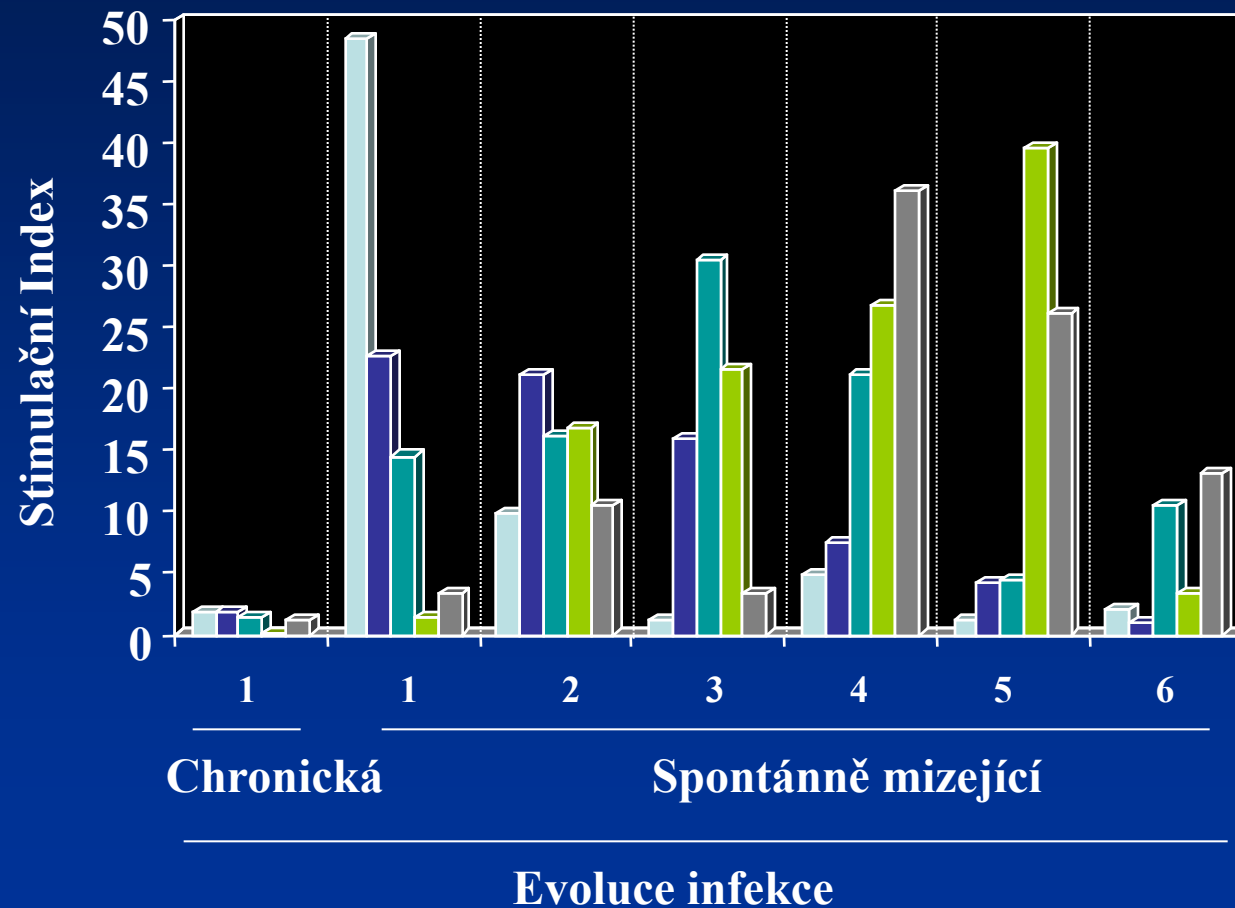
Základní body

- 1. Časná odpověď přirozené a adaptivní imunní odpovědi v závislosti na kinetice virové replikace – akutní fáze**
- 2. Charakteristika HBV-specifické T-buněčné odpovědi v chronickém stádiu infekce**
- 3. Je možné navození účinné protektivní anti-virové odpovědi u pacientů v chronickém stadiu onemocnění??**

Kinetika virové replikace a HBV-specifické odpovědi eradikace - chronicita

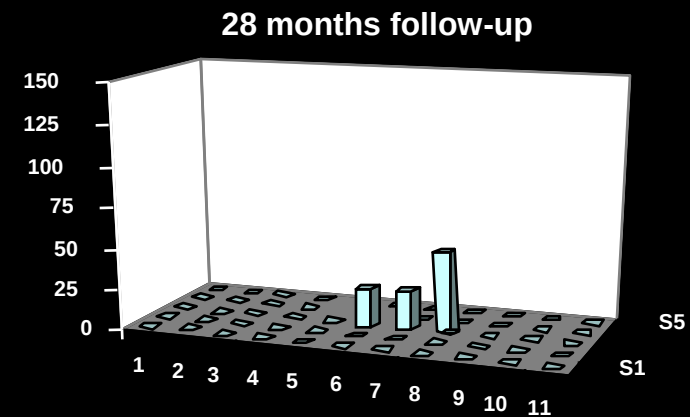
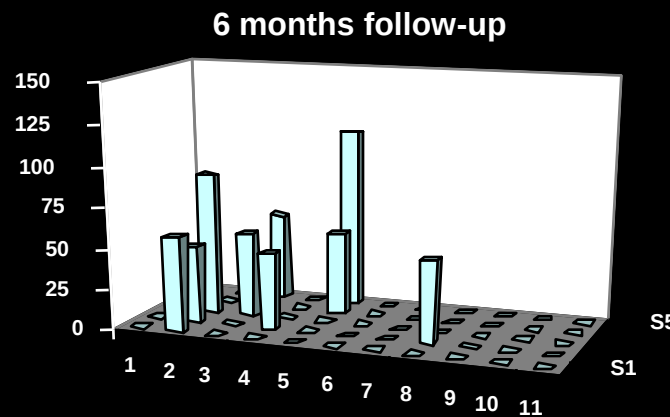
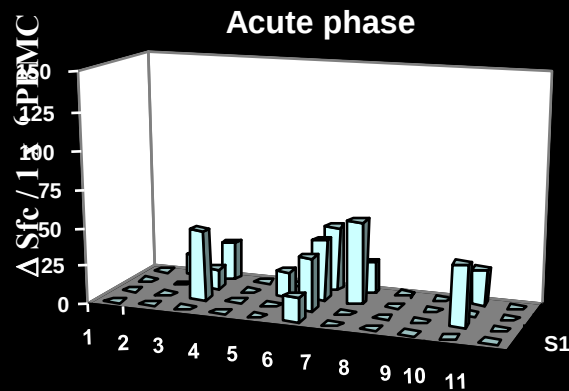


CD4-ZPROSTŘEDKOVANÁ ODEZVA NA HBV ANTIGENY U PACIENTŮ V AKUTNÍ A CHRONICKÉ FÁZI HBV INFEKCE

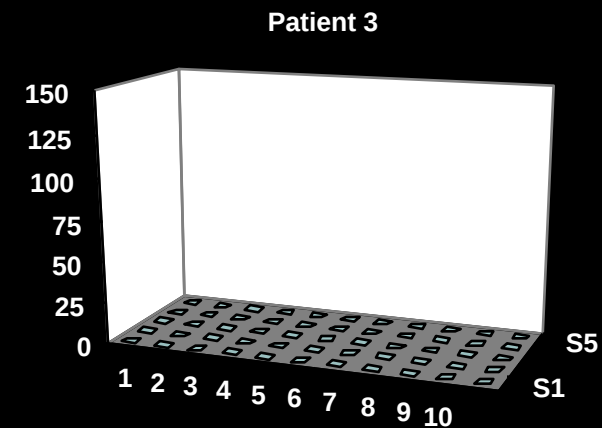
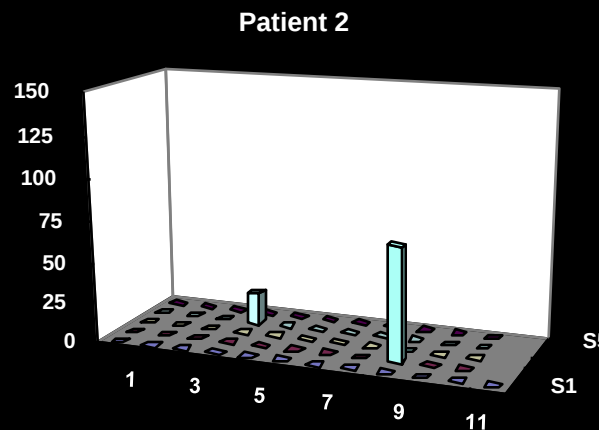
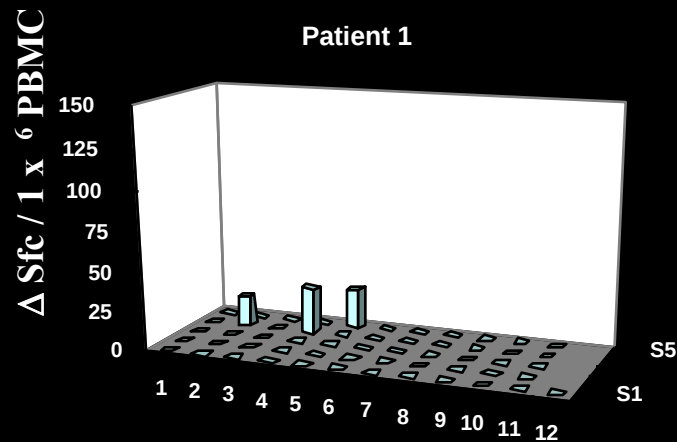


Specifická CD8 odpověď v akutní a chronické fázi HBV infekci

(ELISPOT analysis with 56 synthetic 8-10 mer peptides)

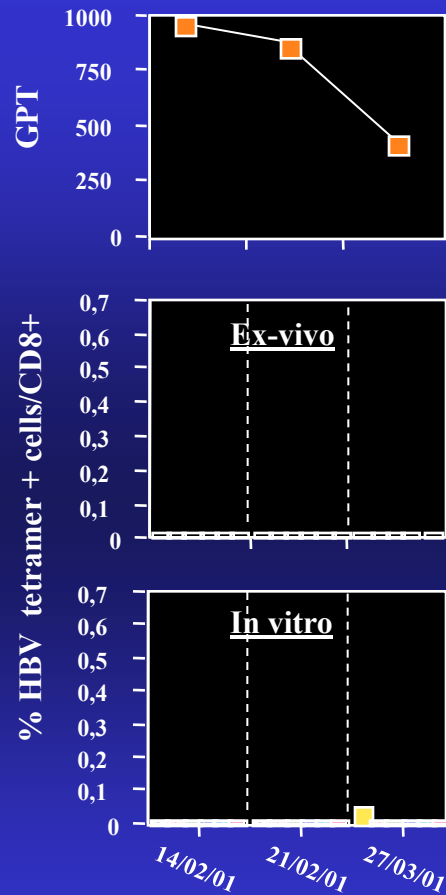


Dlouhotrvající chronická HBV infekce



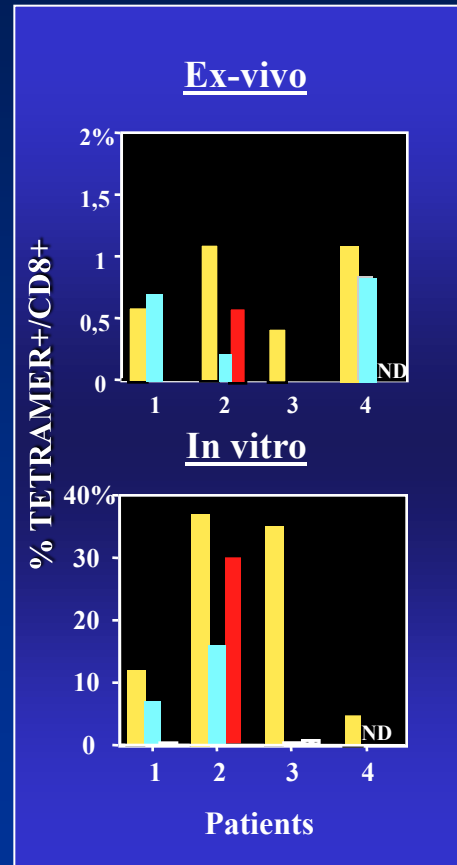
HBV-SPECIFICKÁ CD8 AKTIVITA

Chronická fáze



Time points

„Self-limited“



Ex-vivo

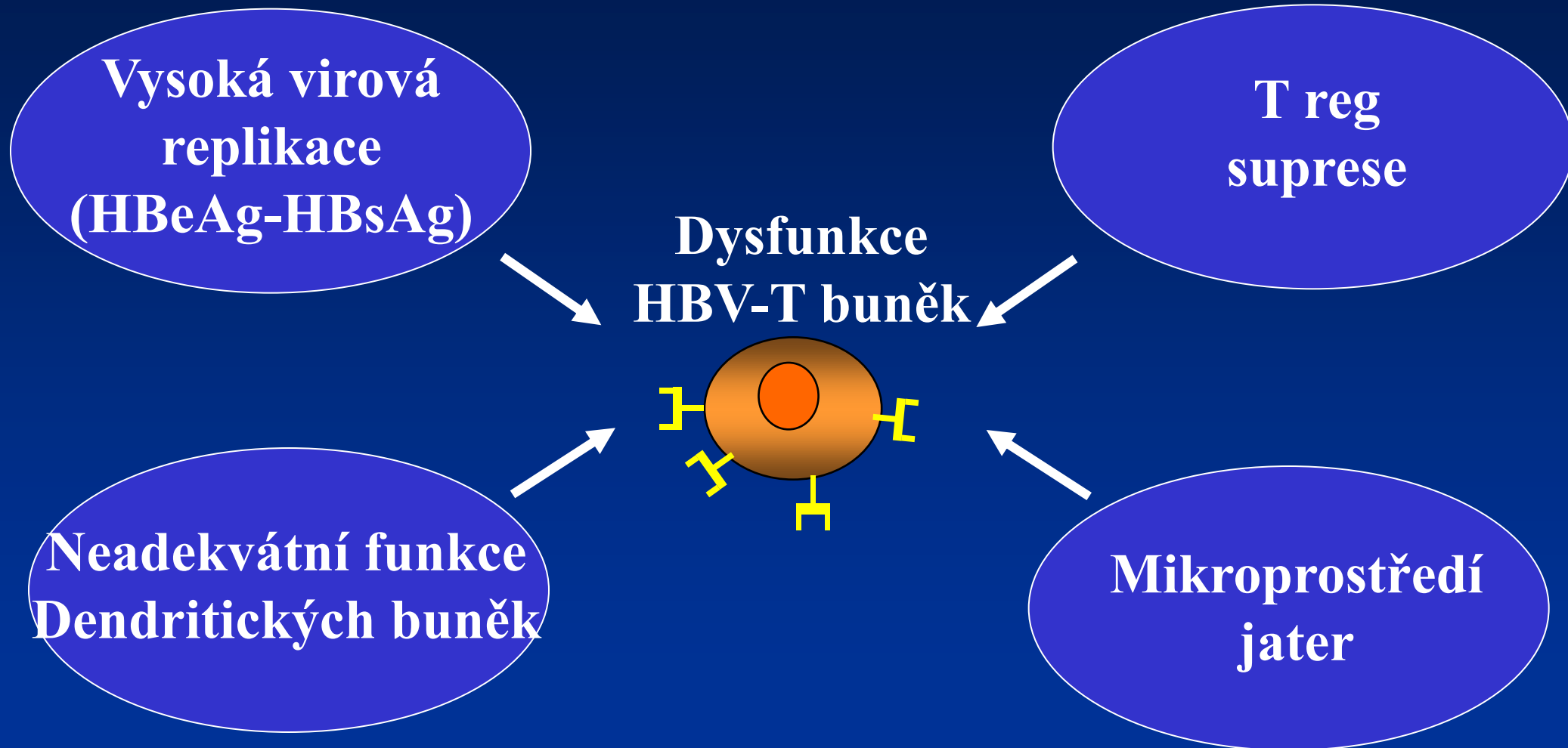
In vitro

Patients

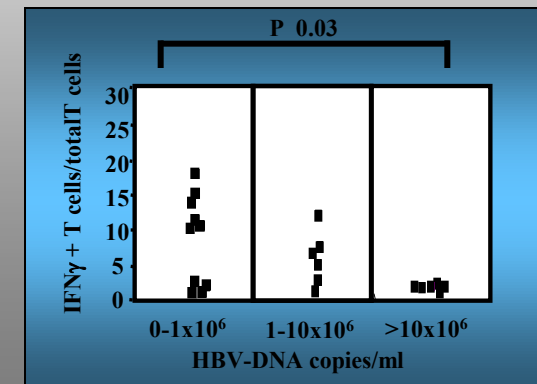
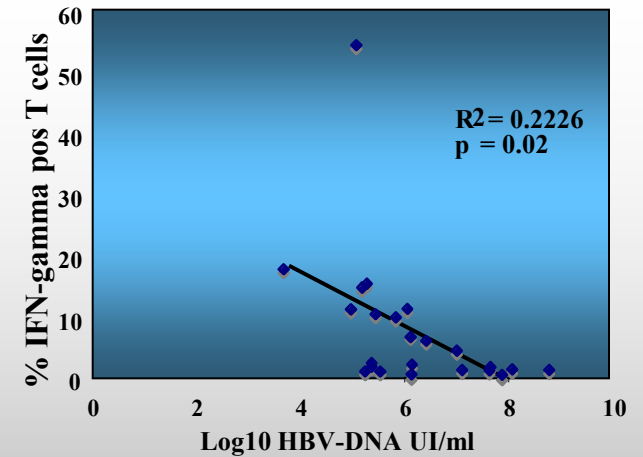
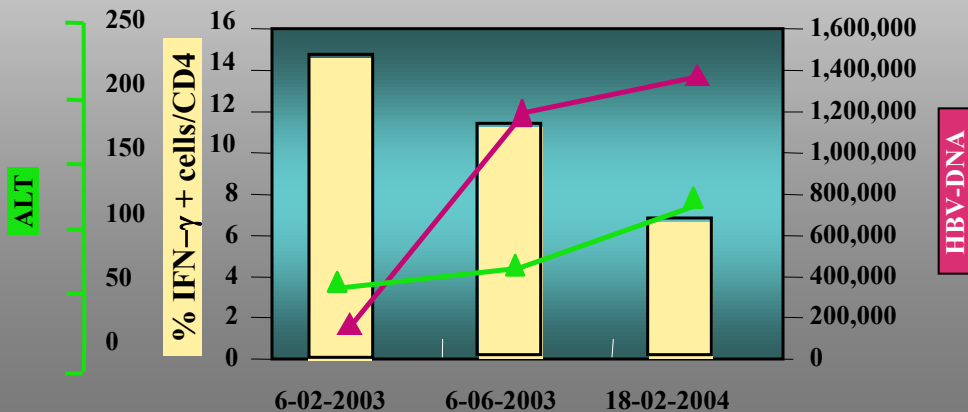
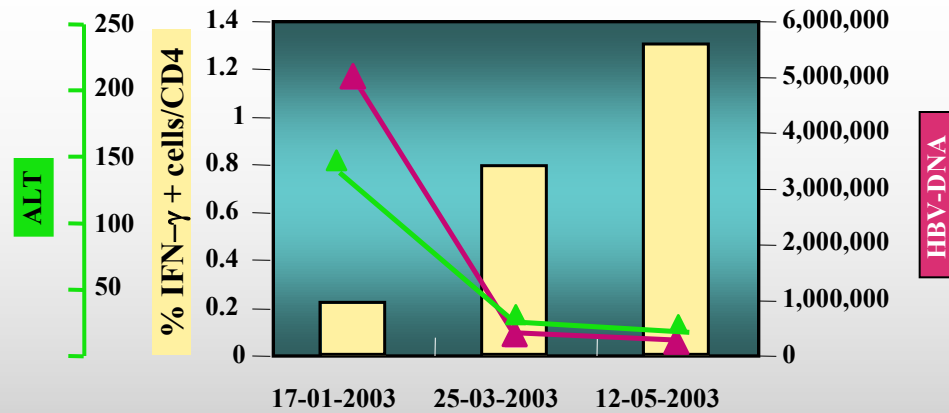


Dysfunkce HBV-T buněk

možné příčiny



Negativní korelace mezi T-buněčnou imunitou a virovou náloží/aktivitou onemocnění



Chronická HBV infekce

Vysoká antigenní nálož

Vyčerpání

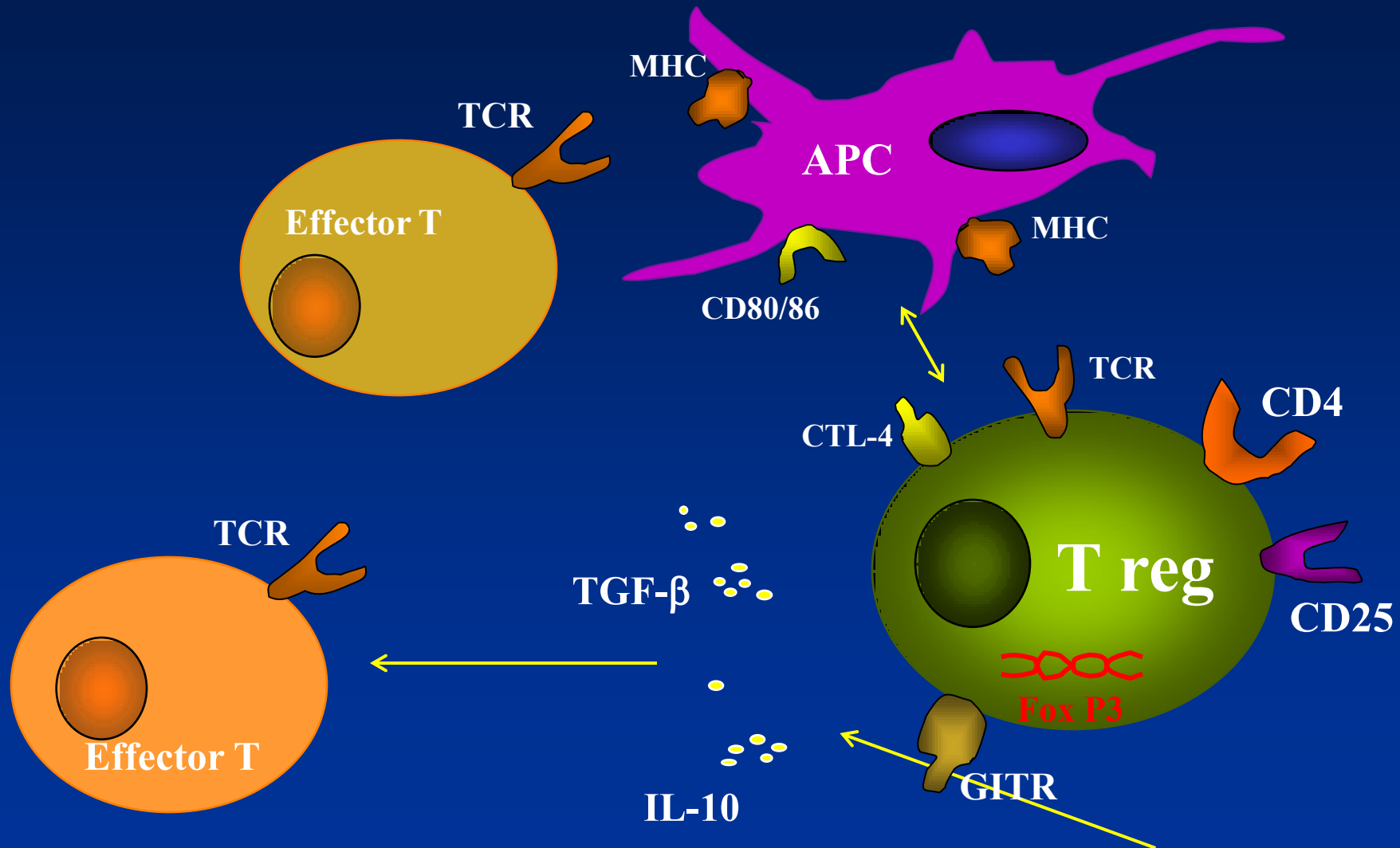
T-buněčné odpovědi

T buněčná

Snížená odpovědávost

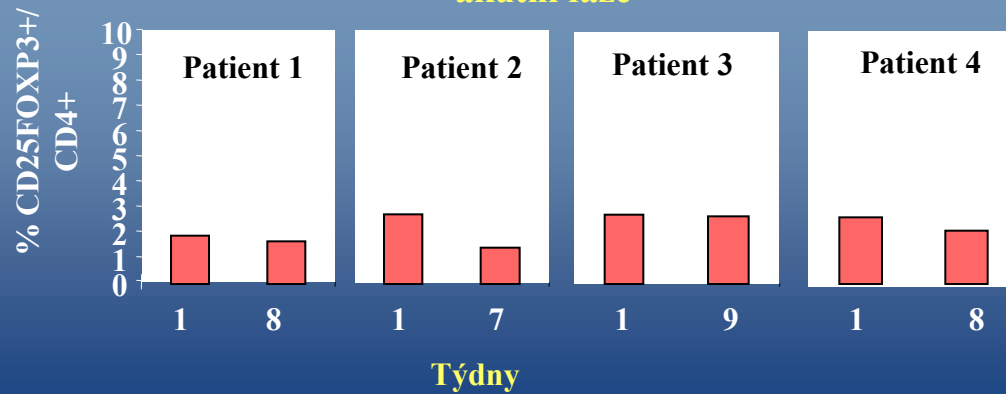
**ZTRÁTA IMUNOLOGICKÉ
KONTROLY NAD VIREM**

Regulatory T cells: suppression antigen-reactive T-lymphocytes

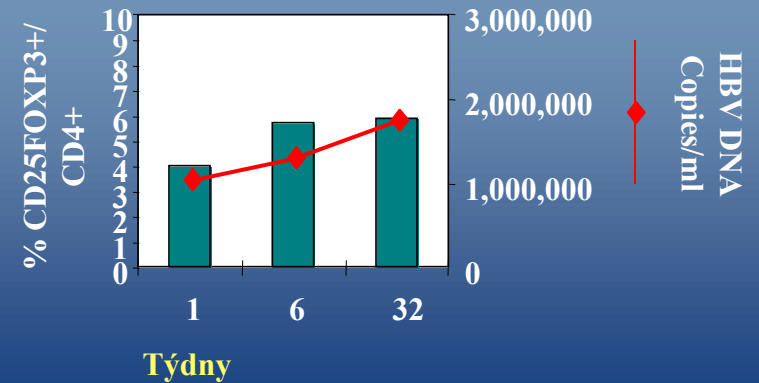


Treg (CD25+/CD4+) – vztah ke stavu CHB

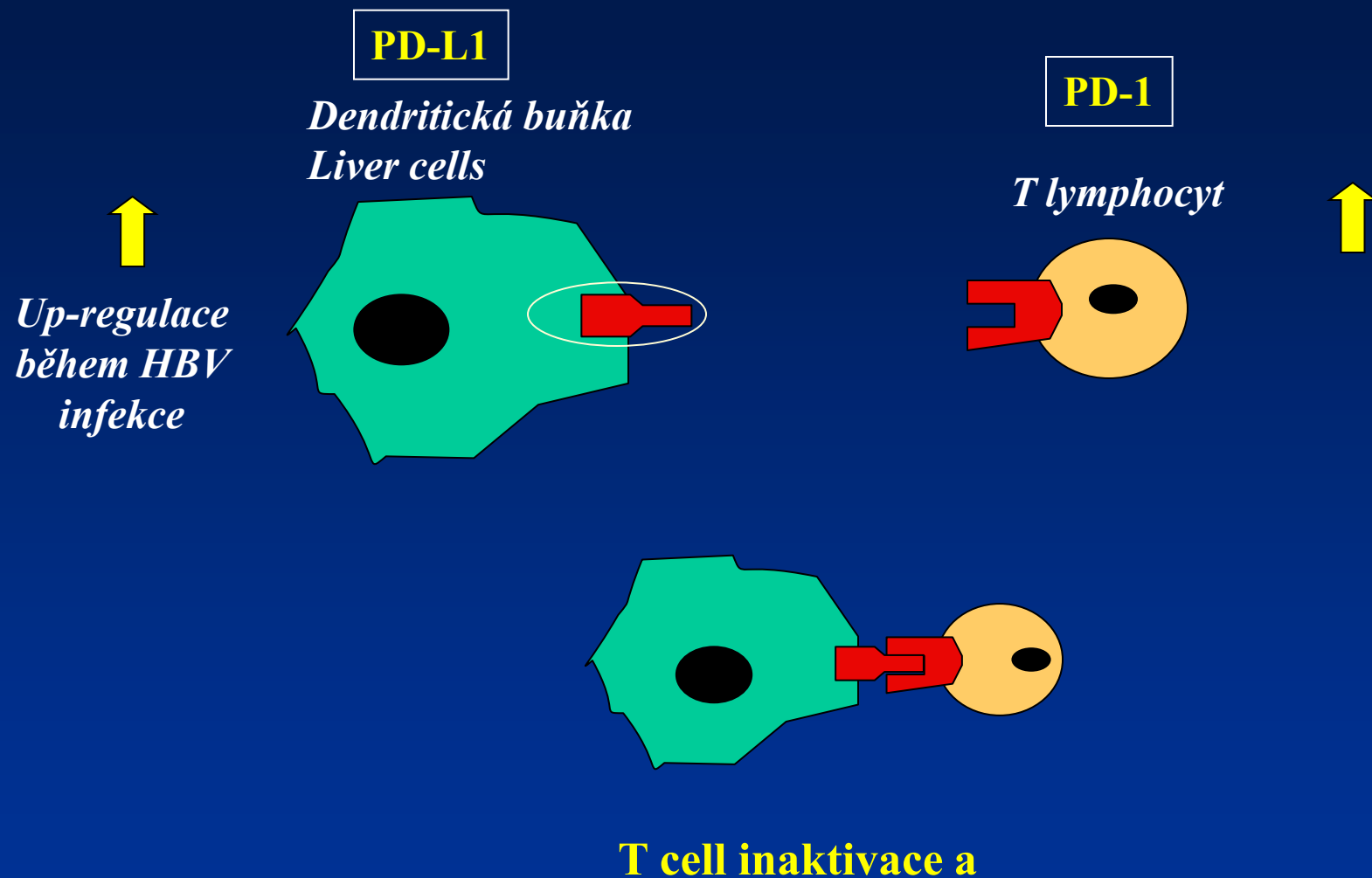
„Self-limited“
akutní fáze



Vývoj do chronicity



Efekt dendritických buněk (PD-1/PD-L1 Pathway)



Mikroprostředí jater

Mikroprostředí jater má některé specifické rysy, které „favorizují indukci tolerance“

- proliferace a aktivace CD8 T-lymfocytů je snížena po aktivaci jaterními APC ve srovnání s jinými APC
 - hepatocyty exprimují až 100x méně MHC-třídy I,
- zvýšená apoptóza aktivovaných T-lymfocytů přes FasL exprimovaném hepatocyty;
- hepatocyty jsou velice odolné proti perforin/granzym likvidaci)

HBV

„Self-limited“
infekce



Intenzivní,
Th1 multispecifická
odezva akutní fáze



Dlouhotrvající
protektivní
odpověď

Chronická
infekce



Nedostatečná
odpověď
přirozené imunity



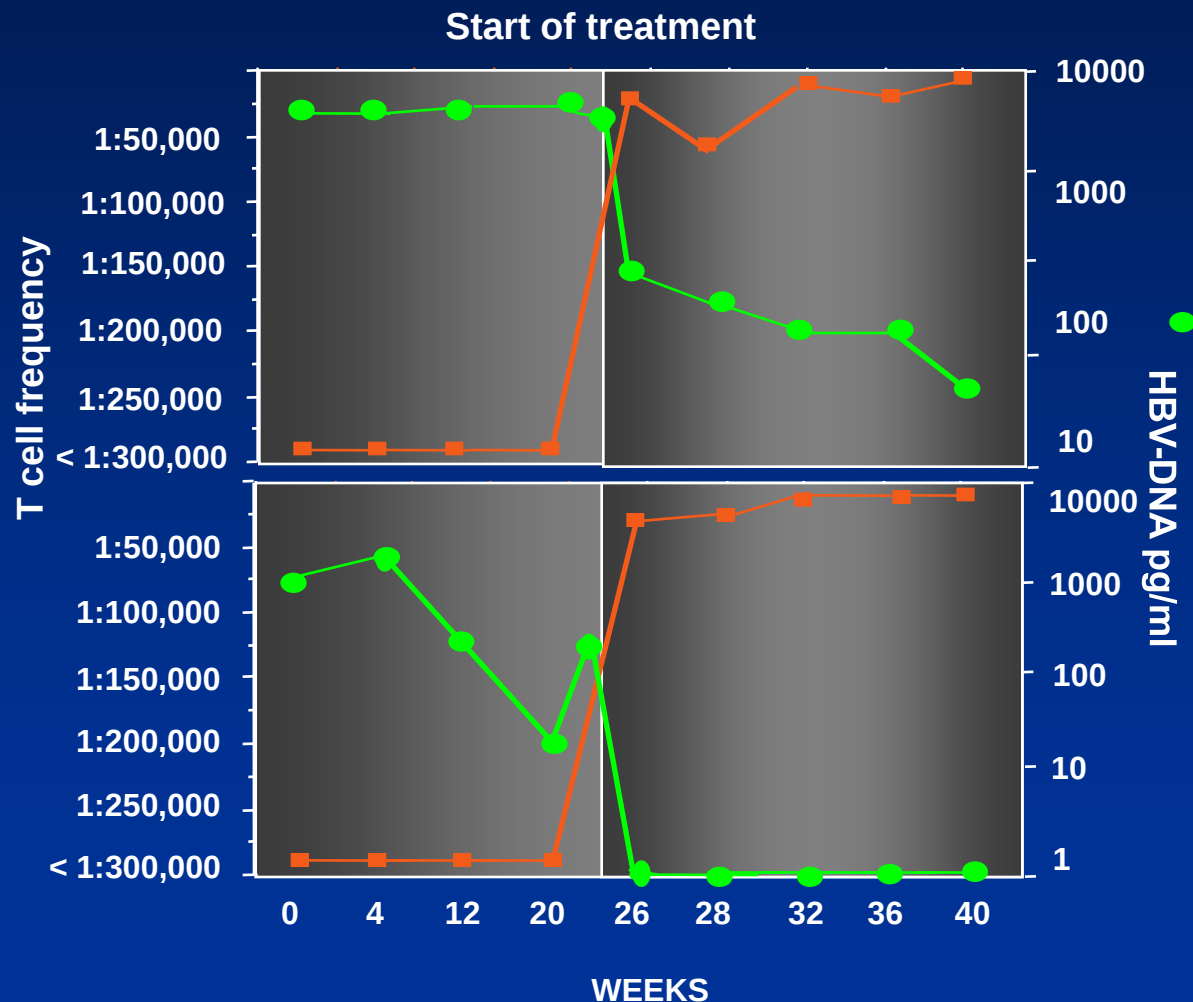
Progresivní a perzistentní
kolaps adaptivní imunity

Základní body

1. Časná odpověď přirozené a adaptivní imunní odpovědi v závislosti na kinetice virové replikace – akutní fáze
2. Charakteristika HBV-specifické T-buněčné odpovědi v chronickém stádiu infekce
3. Je možné navození účinné protektivní anti-virové odpovědi u pacientů v chronickém stadiu onemocnění??

Obnovení HBV-Specifické CD4 odpovědi po snížení virové nálože u HBeAg+ pacientů

Je možné
navození účinné
protektivní anti-
-virové odpovědi
snížením virové
nálože
antivirotiky??



POTENTIÁLNÍ TERAPIE CHRONICKÉ HEPATITIDY B

Snížení virové nálože antivirotiky

+

Transfer plně funkčních,
specifických T-lymfocytů.

Terapeutická vakcinace

Aplikace vybraných cytokinů

Modulace funkce
dendritických buněk
PD-1/PD-L1 blokáda

Modulace apoptózy



ELIMINACE HBV