

Kuga nekada i sad i imunosni odgovor tijela

Izradila: Marta Radošević

Studij: Diplomski sveučilišni studij Eksperimentalna biologija,

modul - Fiziologija i imunobiologija

Kolegij: Zdravstvena i veterinarska entomologija

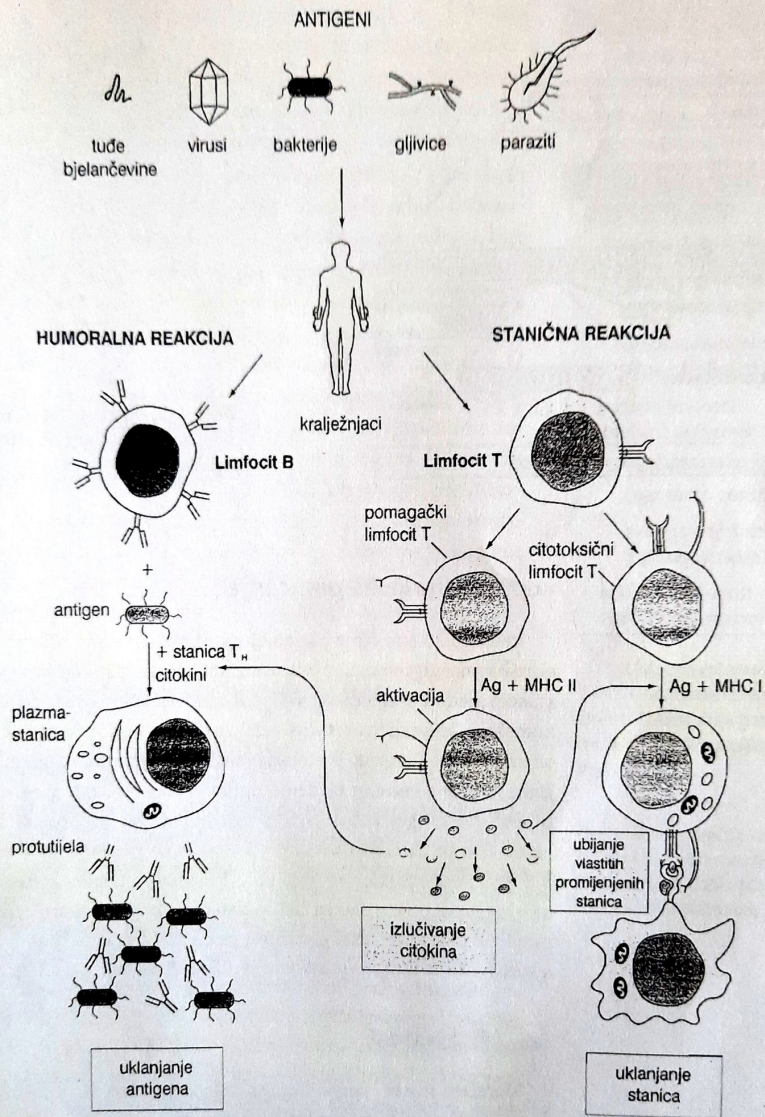
Voditelj kolegija: doc. dr. sc. Marija Ivković

Sadržaj

- Osnovni pojmovi imunologije
 - Nespecifična imunost
 - Specifična imunost
 - Cjepivo
- Socio-ekonomski utjecaj
 - Zaključak
 - Literatura

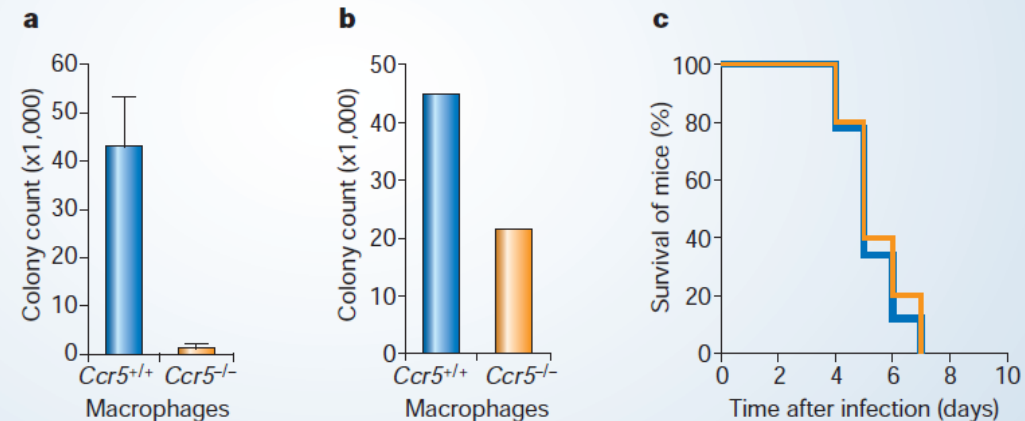
Osnovni pojmovi imunologije

- Nespecifična ili urođena imunost ^[1] - prva crta obrane organizma od patogena
 - Anatomske zapreke (koža, sluznice)
 - Fiziološke zapreke (temperatura, sadržaj kisika, pH tkiva, kemijske tvari)
 - Stanične zapreke (makrofagi, granulirani leukociti, NK stanice)
 - Upalne zapreke
- Specifična ili stečena imunost ^[1] – otpornost upravo na onaj antigen koji je ušao u organizam i izazvao reakciju
 - Humoralni odgovor = protutijela
 - Stanični odgovor = limfociti



Slika 1-3. Pregledni prikaz humoralne i stanične specifične imunoreakcije. Humoralna imunost nastaje nakon podražaja limfocita B antigenom, uz pomoć pomagačkih limfocita T. Diferencijacijom nastaju plazma-stanice koje izlučuju protutijela, koja zatim pomažu u uklanjanju antigena. U staničnom tipu imunosti različiti limfociti T prepoznaju tuđi antigen u sklopu vlastitih antigena na površini stanica. Zatim proizvode citokine, a nastaju i citotoksični limfociti T koji ubijaju vlastite promijenjene stanice.

Nespecifična imunost



- Anatomical zapreke – ugriz buhe probija kožu! [2]

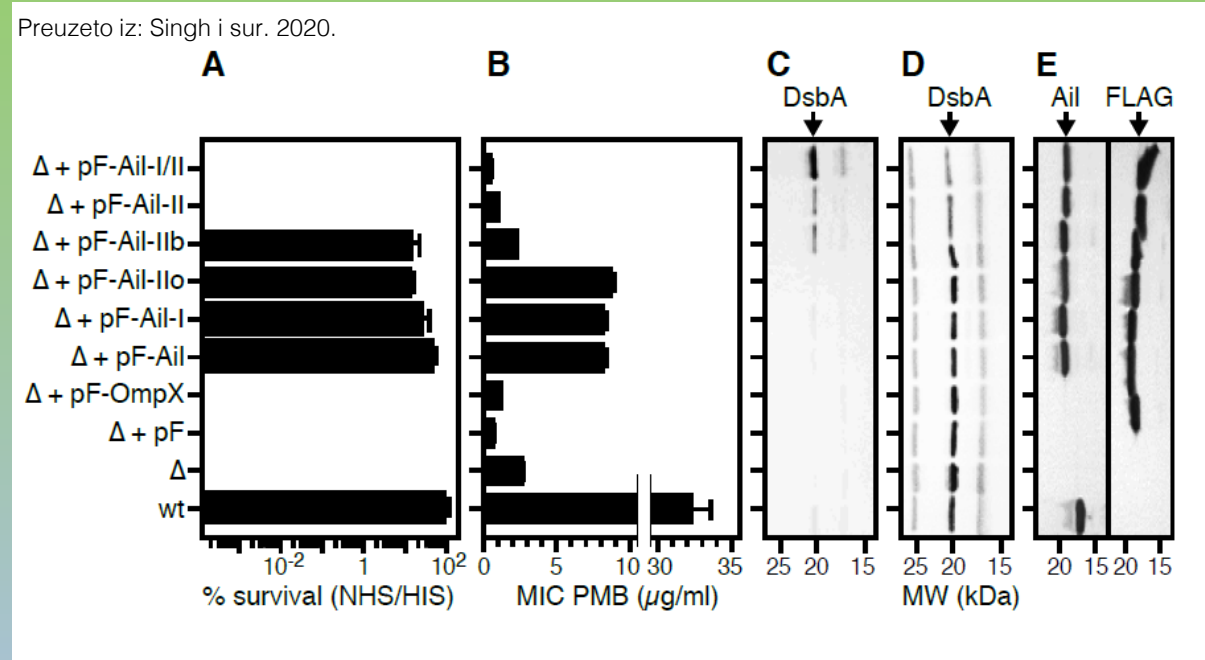
- Stanične zapreke - zaobilazi uobičajeni put fagocitoze -> koristi CCR5 na

makrofagu (*)

- proliferira u njemu i stvara virulentne faktore -> PhoPQ sustav^[3]

- Izbjegavanje imunskog odgovora - prilagodba strukture LPS-a^[4]
 - različita kompatibilnost sa TLR4 (Receptor nalik Toll-u 4)^[4]

- **Serumska rezistencija** – protein Ail i LPS (lipopolisaharidi) su glavni faktori rezistencije *Y. pestis* na normalni ljudski serum i antibiotike (polimiksin B) [5]



- **Antifagocitni faktori :**

a) Psa [6]

- homopolimerna makromolekula, tzv. adhezijski pilus
- sprječava prepoznavanje bakterije od strane domaćina vezanjem na lipoproteine

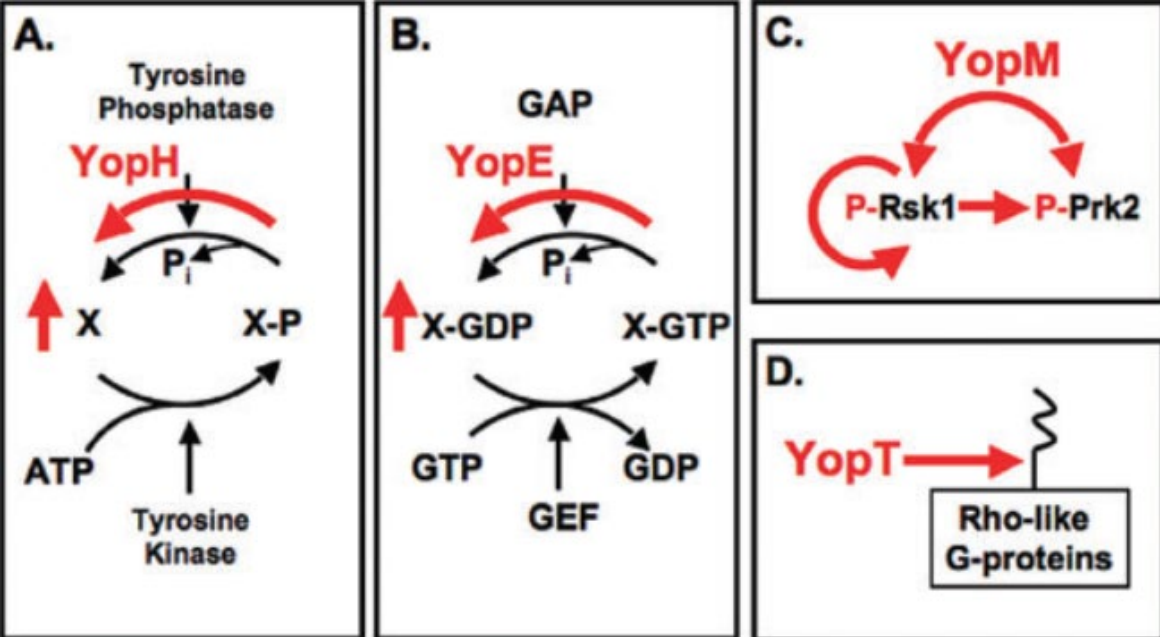
b) YOPS

(Yersinia outer membrane proteins)

-proteini koji sprječavaju fagocitozu

- YopH = defosforilacijom specifičnih proteina antagonizira fagocitozu posredovanu $\beta 1$ integrinom^[6]
- YopE = inaktivacijom malih RhoA nalik G proteina blokira se nizvodna signalna kaskada potrebna za regulaciju polimerizacije aktina^[6]
- YopT = premještanjem Rho GTP-aze remeti funkciju i paralizira nizvodne signalne puteve, utječe na aktinski citoskelet^[6]

...^[7]



Slika 5. Remećenje signalnih puteva sa Yersinia Yop molekulama

A. YopH remeti homeostazu fosforilacije tirozina tako što defosforilira protein X (p130Cas, FAK, paxillin, Lck, Fyb i SKAP-HOM).

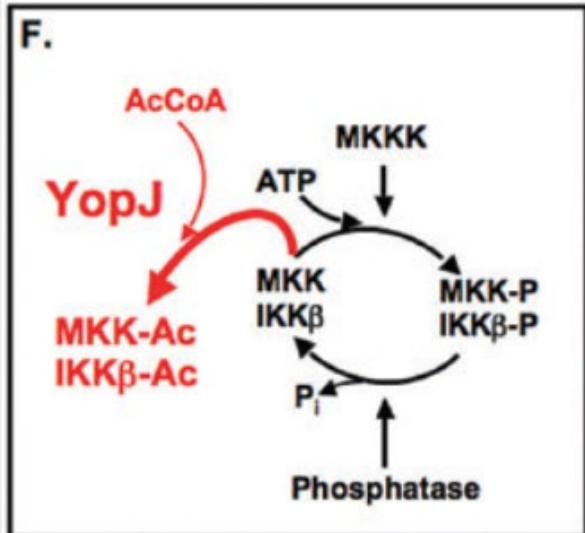
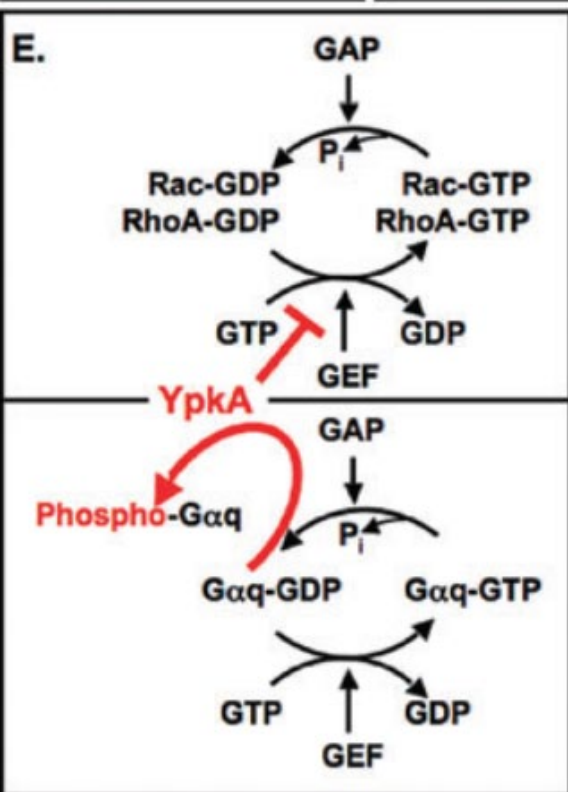
B. YopE uzrokuje aktivaciju malih G- proteina što uključuje Rac, RhoA i CDC42.

C. YopM inducira nepravilno slaganje i aktivaciju Rsk1 i Prk2.

D. YopT cijepa lipidne ogranke Rho-nalik G –proteina.

E. YpkA GDI domena inhibira izmjenu GTP-a za GDP od strana malih G-proteina. Modifikacija Gaq, fosforilacijom posredovanom YpkA, rezultira inhibicijom GTP vezanja.

F. YopJ sprječava aktivaciju posredovanu fosforilacijom MKK i IKK tako što acetilira njihovu aktivacijsku petlju.

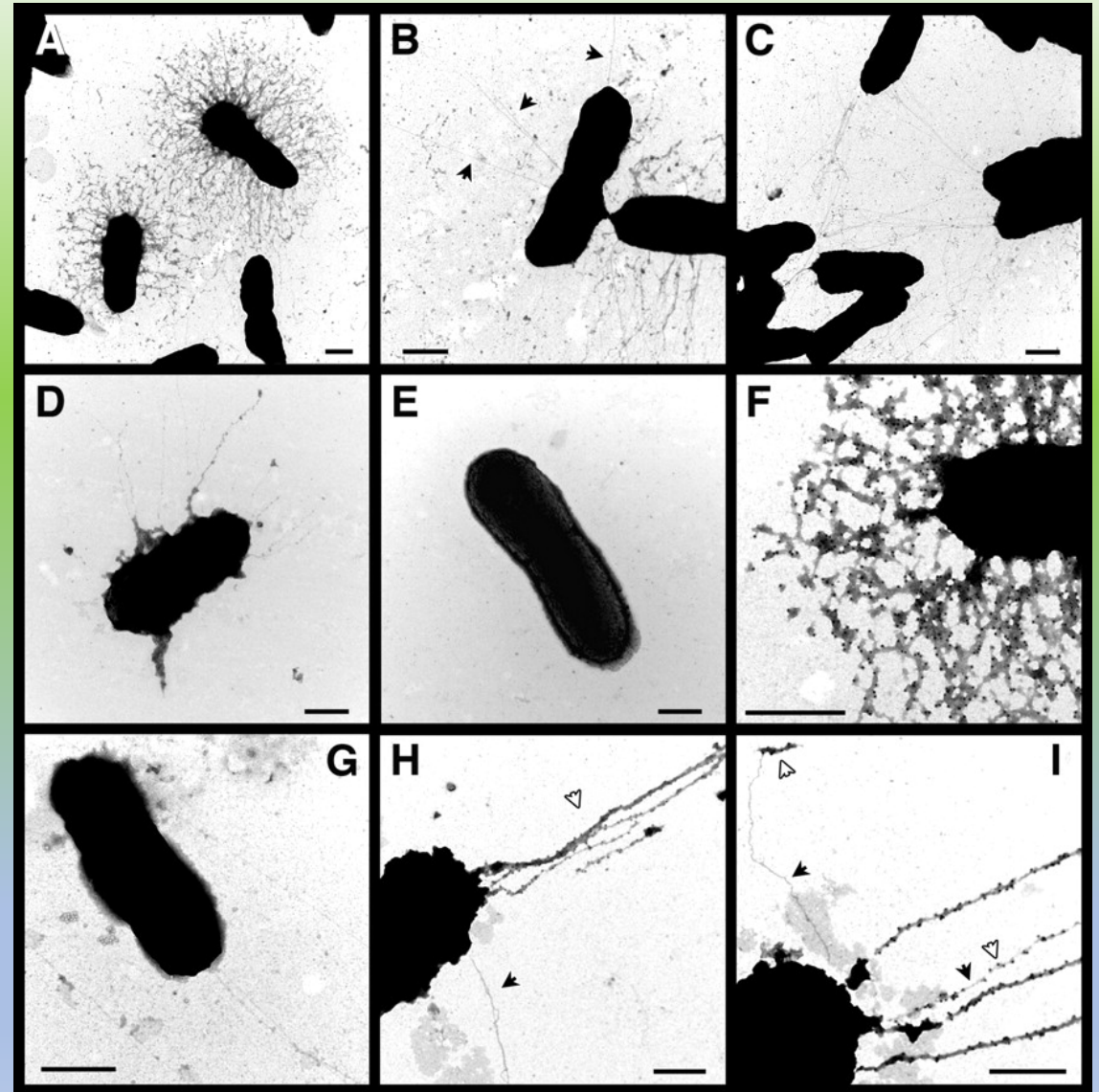


Preuzeto iz:
Trosky i sur., 2008.

c) **F1** [6]

- Frakcija 1 antigen (Fraction 1 antigen)
- eksprimiran u velikim količinama pri temperaturi od 37°C
- limitira fagocitozu

- **Blokada IL-1R** -> izlučivanjem IL-1RA koji djeluje antagonistički tj. protuupalno! [8]



Preuzeto iz: Runco i sur., 2008.

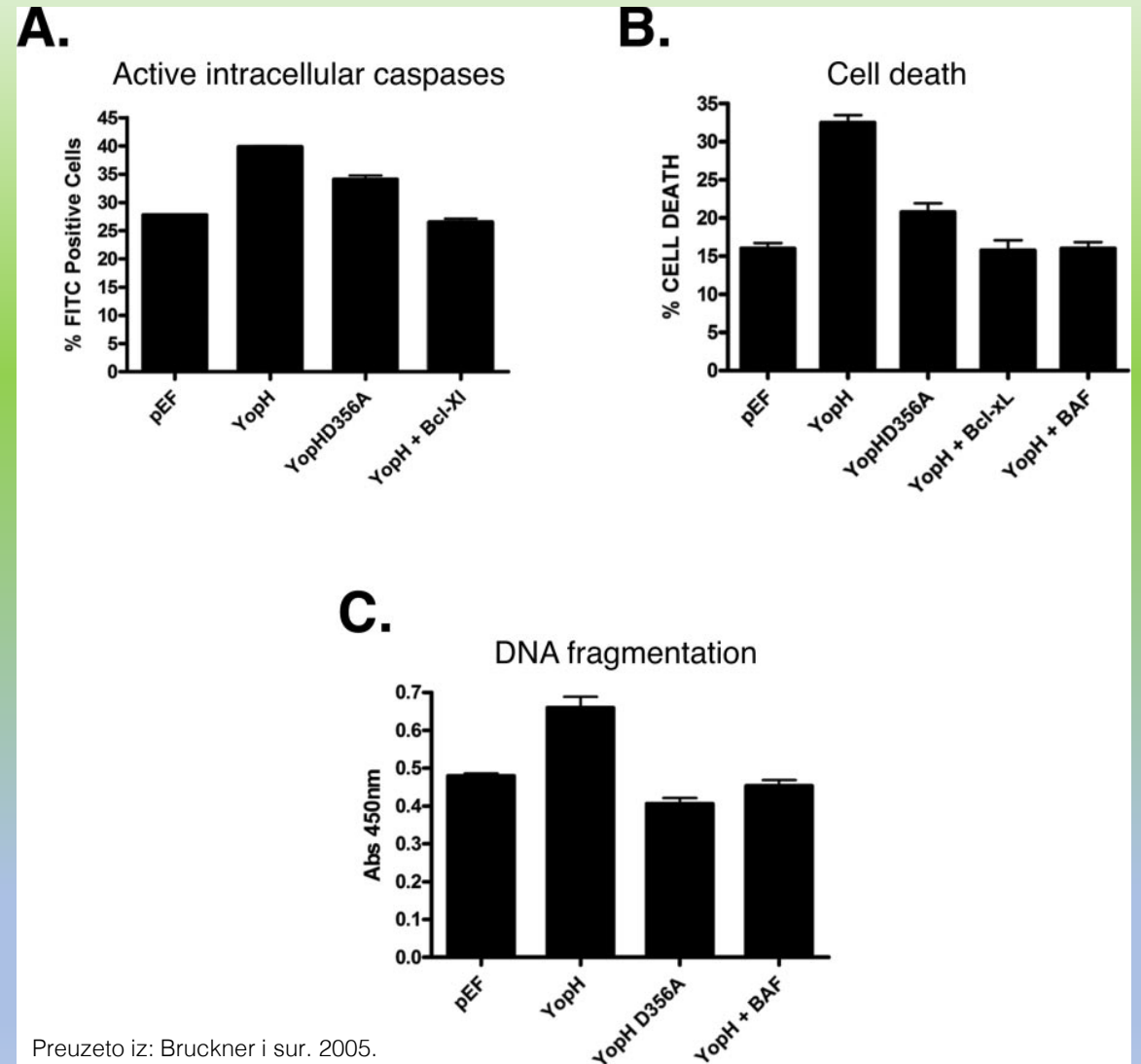
Specifična imunost

- Stanična imunost

I. Dendritičke stanice (DC) [9] – blokirana adhezija preko pCD1 kodiranim genima (ovisnim o temperaturi)

- sprječavanje migracije iz pluća u limfne čvorove

II. T stanice - paralizirane i vođene u staničnu smrt posredovanu mitohondrijima -> uloga YopH [10]



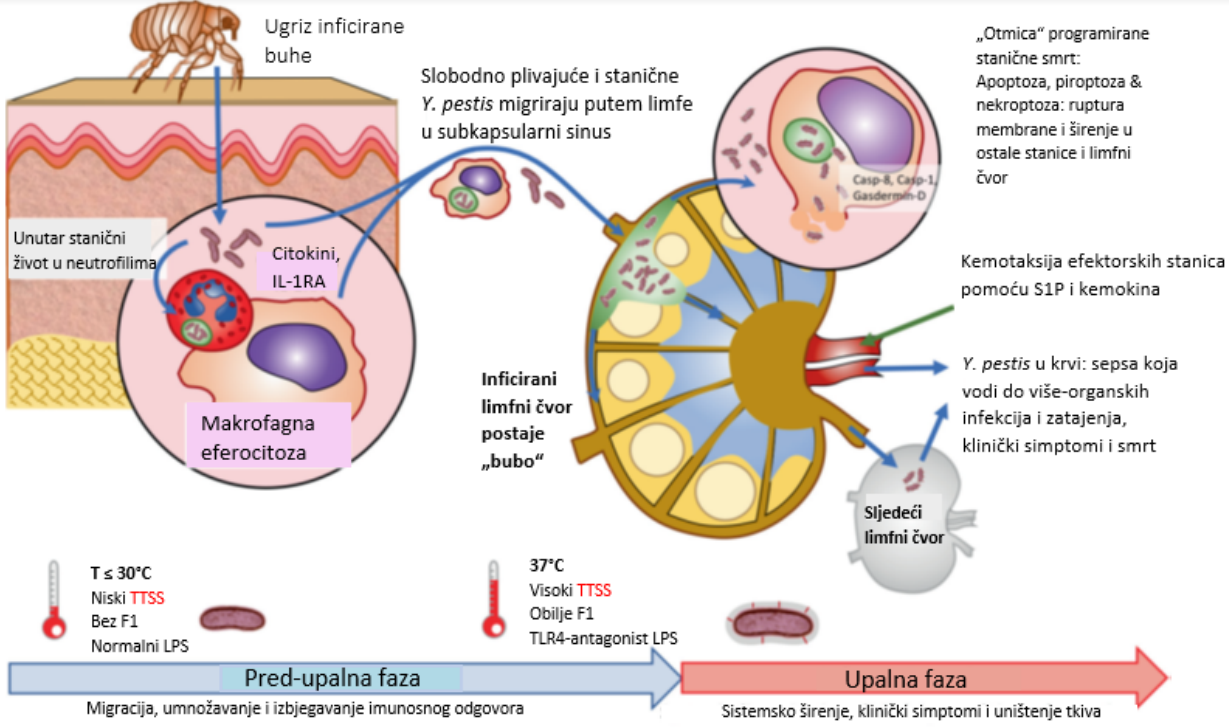
Preuzeto iz: Bruckner i sur. 2005.

III. IL-17 -> u inicijalnoj fazi = potiče produkciju antimikrobnih peptida i kemotaksiju neutrofila ^[8]

- dodatno potiče makrofage na lučene IFN γ ^[8]

- Th17 stanice = pokazale se kao ^[11]krucijalne za izlječenje plućne kuge!

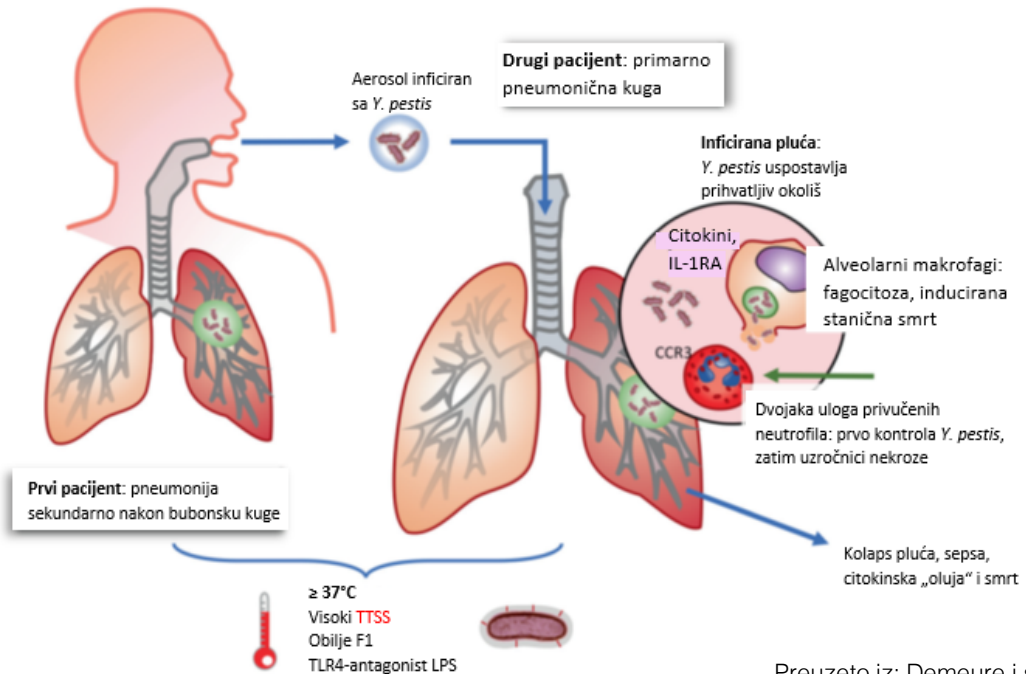
• **Humoralna imunost** - antitijela na NOVE antigene -> potencijalno poboljšanje cjepiva i serološke dijagnostike ^[12]



Slika 8. *Yersinia pestis* i izbjegavanje nespecifične imunosti.

Shematski prikaz transmisije i migracije *Y. pestis* u ljudskom tijelu tijekom zaraze bubonskom kugom (gornji dio) i pneumoničnom kugom (donji dio). Efekt temperature i njen utjecaj na bakterije je pokazan na različitim koracima.

Fokus se stavio na stanice nespecifične imunosti domaćina, koje se susreću sa patogenom i sudionici su mehanizma imunološkog izbjegavanja, a prikazana su kao uvećana područja.



Cjepivo ^[8]

- živo cjepivo *Y.pestis* EV -> Madagaskar, Azija i Rusija
 - ostale zemlje = nije odobreno
- najviše se teži razvitku cjepiva protiv pneumonične kuge!! -> opasnost bioterorizma
- najbolji kandidati -> trenutno u ispitivanju, nisu još dobili licencu
 - koriste kombinaciju F1 i V antigena
 - To su: Rf1-V, RypVax i SV1
- na glodavcima štite 100% od plućne i bubonske kuge
- kod primata neujednačeni rezultati! ->zato se ne zna još kolika bi učinkovitost bila kod čovjeka!

Socio-ekonomski utjecaj

- **Justinijanska kuga** (541. do 750./767.) – ljudske i socijalne posljedice ove pandemije ostaju kontroverzne! ^[18]
- neki autori iznose procjene u rasponu od 15 do 100 milijuna žrtava, ekvivalent 25% do 60% pretpostavljene tadašnje ljudske populacije ^[13]
- postavljaju hipoteze o teškim socijalnim i ekonomski posljedicama koje su inicirale kolaps civilizacije ^[14]



- novija istraživanja na temelju povijesnih i arheoloških podataka → predlažu da je smrtnost uvelike precijenjena i vjerojatno je iznosila oko 0.1% od ukupne pretpostavljene tadašnje populacije [15]
- sugeriraju da Justinijanska kuga nije značajno utjecala na demografiju, politiku i socijalne promjene [15]
- **Druga pandemija** (1346. do 18 st.) – prvo izbijanje bolesti dogodilo se u prvih sedam godina (1346. do 1353.) [16]
- ubilo je između $\frac{1}{4}$ i $\frac{1}{3}$ ljudske populacije i povijesno se naziva "crna smrt," [16]



- značajan utjecaj na socijalni život! [16]
- doprinijela je i kraju stogodišnjeg rata između francuskog i engleskog kraljevstva → što je poremetilo ekonomsku ekspanziju na kontinent i poremetilo radnu snagu [17]
- **Treća pandemija** (1772. do 1945.) - kronološka pauza između druge i treće pandemije je puno manje izražena nego između prve i druge! [18]
 - Širila se ubrzano zbog vojnika i izbjeglica tijekom pobune sljedbenika Muhameda [19]
 - između 1899. i 1900. se proširila na sve kontinente! [18]
 - Pokušaj uspostave kontrole nad širenjem zaraze → europske zdravstvene ustanove održale sastanak u Veneciji 1897. [20]

- od 3.- 28.4.1911. održana i "10 tisuća nacija" internacionalna konferencija u Mukdenu(današnji Shenyang) [21]
- konferencija je uspostavila sistem međunarodne suradnje kako bi se borili protiv širenja kuge u vrijeme razvoja parobroda i željeznica [21]



- nakon drugog svjetskog rata zadnji slučaj kuge u Europi se dogodio 1945. na Korzici i u Italiji [20]
- 1947. u Kalinjingradu [20]

Zaključak ^[8]

- Važna karakteristika infekcija *Y.pestis* je iznimna razlika između
 - 1) Prve faze zaraze (inicijalna faza) = bez kliničkih simptoma + izostanak imunološkog odgovora
 - 2) Druge faze zaraze (upalna faza) = razbuktana upala + fatalne sepsama + iznimno velika brojnost bakterija u organizmu
- Zaobilazi imunološki odgovor na staničnoj, ali i humoralnoj razini!
- Još treba istražiti:
 - a) ekologiju *Y.pestis* u okolišu
 - b) određene molekularne mehanizme virulencije
 - c) fiziopatologija

Literatura

[1] Andreis I., Batinić D., Čulo F., Grčević D., Lukinović-Škudar V., Marušić M., Taradi M., Višnjic D. (2010). Imunologija, sedmo, obnovljeno i dopunjeno izdanje. *Medicinska naklada, Zagreb*, str. 13.

[2] Li B., i Yang R. (2008). Interaction between *Yersinia pestis* and the host immune system. *Infection and immunity*, 76(5), 1804-1811.

[3] Rebeil R., Jarrett C. O., Driver J. D., Ernst R. K., Oyston P. C.F., Hinnebusch B. J. (2013). Induction of the *Yersinia pestis* PhoP-PhoQ regulatory system in the flea and its role in producing a transmissible infection. *Journal of bacteriology*, 195(9), 1920-1930.

[4]Montminy S. W., Khan N., McGrath S., Walkowicz M. J., Sharp F., Conlon J. E., Fukase S., Sweet C., Miyake K., Akira S., Cotter R.J., D Goguen J., Lien E. (2006). Virulence factors of *Yersinia pestis* are overcome by a strong lipopolysaccharide response. *Nature immunology*, 7(10), 1066-1073.

[5]Singh C., Lee H., Tian Y., Schesser Bartra S., Hower S., Fujimoto L. M., Yao Y., Ivanov S.A., Shaikhutdinova R.Z., Anisimov A.P., Plano G.V., Im W., Marassi, F. M. (2020). Mutually constructive roles of Ail and LPS in *Yersinia pestis* serum survival. *Molecular microbiology*, 114(3), 510-520.

[6]Ke Y., Chen Z., Yang R. (2013). *Yersinia pestis*: mechanisms of entry into and resistance to the host cell. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 3, 106.

[7]Trosky J. E., Liverman A. D., Orth K. (2008). *Yersinia* outer proteins: Yops. *Cellular microbiology*, 10(3), 557-565.

[8]Demeure C. E., Dussurget O., Fiol G. M., Le Guern A. S., Savin C., Savin C., Pizarro-Cerdá, J. (2019). *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. *Genes & Immunity*, 20(5), 357-370.

[9]Velan B., Bar-Haim E., Zauberman A., Mamroud E., Shafferman A., Cohen S. (2006). Discordance in the effects of *Yersinia pestis* on the dendritic cell functions manifested by induction of maturation and paralysis of migration. *Infection and immunity*, 74(11), 6365-6376.

[10]Bruckner S., Rhamouni S., Tautz L., Denault J. B., Alonso A., Becattini B., Salvesen G.S., Mustelin T. (2005). *Yersinia* phosphatase induces mitochondrially dependent apoptosis of T cells. *Journal of Biological Chemistry*, 280(11), 10388-10394.

[11]Lin J. S., Kummer L. W., Szaba F. M., Smiley, S. T. (2011). IL-17 contributes to cell-mediated defense against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *The Journal of Immunology*, 186(3), 1675-1684.

[12] Li B., Zhou D., Wang Z., Song Z., Wang H., Li M., Dong X., Wu M., Guo Z., Yang, R. (2008). Antibody profiling in plague patients by protein microarray. *Microbes and infection*, 10(1), 45-51.

[13] Harper K. (2017). *The fate of Rome: climate, disease, and the end of an empire*. Princeton University Press, Princeton, NJ.

[14] Meier M. (2016). The 'Justinianic Plague': the economic consequences of the pandemic in the eastern Roman empire and its cultural and religious effects. *Early Mediev Europe* 24:267–292.

[15] Mordechai, L., Eisenberg, M., Newfield, T.P., Izdebski, A., Kay, J.E., Poinar, H. (2019). The Justinianic Plague: an inconsequential pandemic? *Proc Natl Acad Sci U S A* 116:25546–25554.

[16] Benedictow, O.J. i Benedictow, O.L. (2004). *The Black Death, 1346–1353: the complete history*. Boydell & Brewer, Woodbridge, United Kingdom.

[17] Aberth J. 2013. *From the brink of the apocalypse: confronting famine, war, plague and death in the later Middle Ages*. Routledge, Abingdon, United Kingdom.

[18] Barbieri, R., Signoli, M., Chevé, D., Costedoat, C., Tzortzis, S., Aboudharam, G., Raoult, D., Drancourt, M., (2020). *Yersinia pestis*: the Natural History of Plague. *Clinical Microbiology Reviews*, 34(1).

[19] Pollitzer R., World Health Organization. (954). *Plague*. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

[20] Signoli M. (2012). Reflections on crisis burials related to past plague epidemics. *Clin Microbiol Infect* 18:218 –223.

[21] Knab C. 2011. Plague times: scientific internationalism and the Manchurian Plague of 1910/1911. *Itinerario* 35:87–105.

*Elvin S.J., Williamson E.D., Scott J.C., Smith J.N., Perez de Lema G., Chilla S., Clapham P., Pfeiffer K., Schlöndorff D., Luckow B. (2004). Evolutionary genetics: ambiguous role of CCR5 in *Yersinia pestis* infection. *Nature* 430: 417