Infekční onemocnění

BANT ZS/2020

Anna Pankowská

ESF II projekt Západočeské univerzity v Plzni, reg. č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/18_056/0013239

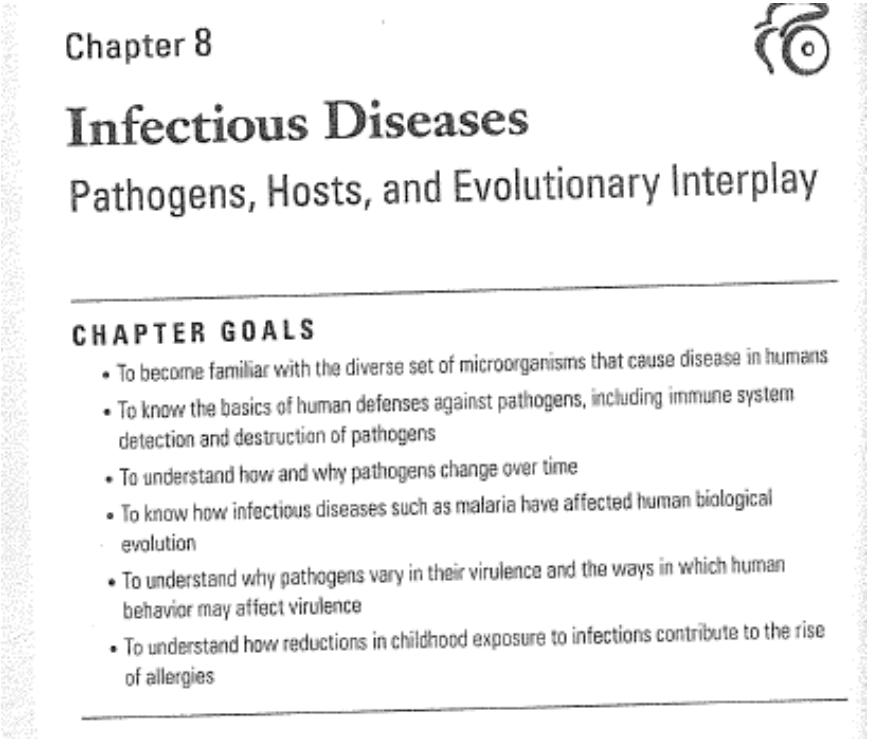


EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



Obsah

- Infekční agens
  - Koevoluce, původ infekčních onemocnění a lidská adaptace
- Vakcinace
  - Proč a proti čemu očkujeme
  - Anti-vakcinační hnutí
- Strategie patogenů
- Resistence na antibiotika
- Virulence



Chapter 8

Infectious Diseases

Pathogens, Hosts, and Evolutionary Interplay

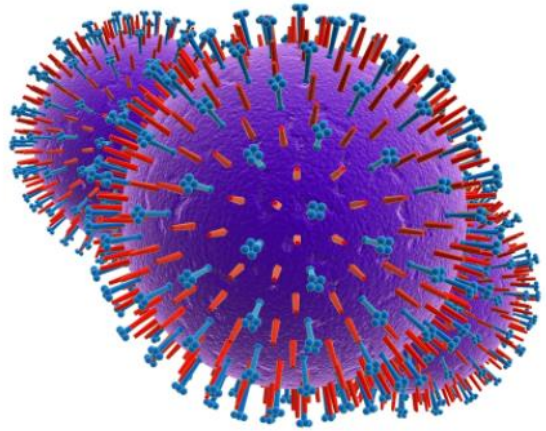
CHAPTER GOALS

- To become familiar with the diverse set of microorganisms that cause disease in humans
- To know the basics of human defenses against pathogens, including immune system detection and destruction of pathogens
- To understand how and why pathogens change over time
- To know how infectious diseases such as malaria have affected human biological evolution
- To understand why pathogens vary in their virulence and the ways in which human behavior may affect virulence
- To understand how reductions in childhood exposure to infections contribute to the rise of allergies

Infekční nemoc

- Poškození hostitelského **makroorganismu** prostřednictvím **mikroorganismu (patogenu/agens)**.

- Mikro v makro narušuje vnitřní prostředí, ve kterém získává prostor k vlastnímu růstu a množení.



Infekční agens

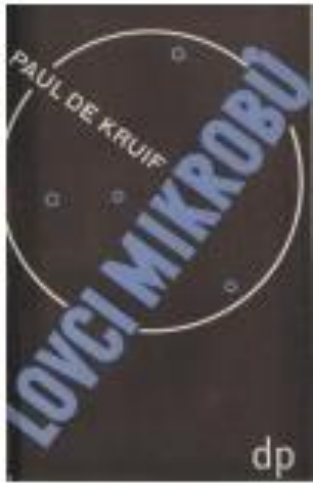
1. **VIRY**
2. **JEDNOBUNĚČNÉ ORGANISMY**
   A. Prokaryota
      - **Bakterie** (*Streptococcus*, *Staphyloccocus*, *Yesernia*, *Mycobacterium*, *Treponema*, *Mycoplasma*, *Chlamydie*, *Rickettsia* atd.)

   B. Eukaryota
      - Houby (mykózy).
      - Prvoci (*Toxoplazma gondii*: toxoplazmóza, *Plasmodium falciparum* aj.: malárie)
3. **MNOHOBUNĚČNÉ ORGANISMY**
   A. Červy (např. ploštěnci, hlístice)
   B. Hmyz (vši: pedikulóza, roztoči)

Historie mikrobiologie

19. století: „Lovci mikrobů“: objevy původců infekcí člověka i zvířat.

- **Antoni van Leeuwenhoek**: první pozorování bakterií (1676)
- **Louise Pasteur**: zakladatel mikrobiologie jako vědy
- **Robert Koch**: postuláty, systematický výzkum, bakterie TBC
- **Joseph Lister**: antisepse
- **Alexander Fleming**: penicilin
    - Howard Walte Florey a Ernst Boris Chain



Kochovy postuláty

Tzv. Kochovy postuláty jsou výčtem čtyř kritérií, která jsou nutná k tomu, aby byl daný mikroorganismus (MO) uznán za původce určité nemoci.

1) **MO** musí být přítomen u nemocného organismu (**O**) ve všech případech a nesmí být přítomen ve zdravém **O**.
2) **MO** musí být kultivován v čisté kultuře.
3) Je-li vykultivovaný **MO** injektován do zdravého **O**, musí se vyvinout onemocnění.
4) **MO** musí být znovu izolován z nemocného **O**, je nutno prokázat, že se jedná o stejný organismus.

Koevoluce

Původ infekčních onemocnění

- Coevolution—two species evolve together due to their close relationship. When one evolves, the other evolves too!



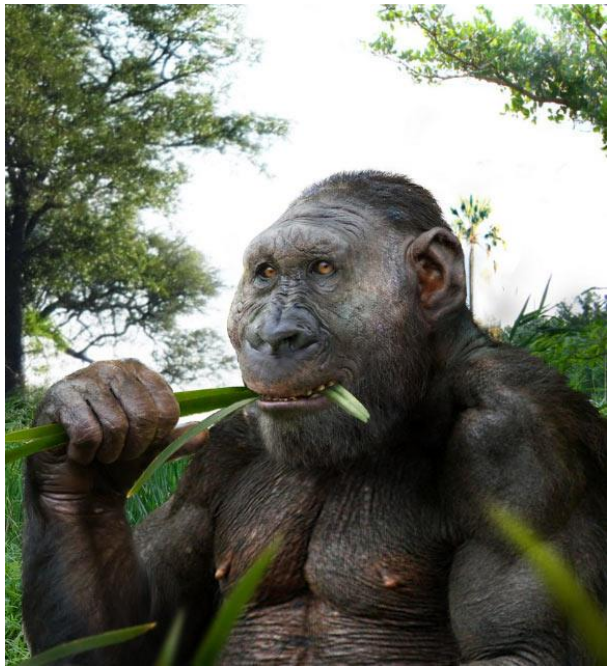
- Patogeny jsou součástí našeho vnitřního prostředí a slouží jako motor přírodního výběru, tj. ovlivňují naše přežití a reprodukci.

- Původ lidských patogenů
- Malárie
- Jak patogeny reagují na lidskou adaptabilitu
- Jak lidské chování ovlivňuje virulenci patogenu
- Jak časná expozice vůči patogenu může ovlivnit alergii

Původ infekčních onemocnění

- Vystavení člověka vůči patogenům po celou dobu evoluce.

- Dlouhá koexistence s cizopasníky **tropického pralesa, např.**:
  - Vši (Anoplura)
  - Blechy (Siphonaptera)
  - Klíšťatovití (Ixodidae)
  - Červy (Helminthes)
  - Prvoci (Protozoa)



Zoonózy a potravou přenášené nemoci

- 2 mil.: konzumace masa (*Homo erectus*): parazité v mase = **zoonózy**.

- *500 tis.* let: oheň. Tepelná úprava potravy. Redukce patogenů v mase. Nárůst získané energie za kratší dobu.

Zoonóza: infekce přirozeně přenosné mezi zvířaty a lidmi.

Změna ekologie člověka a interakce mezi patogeny

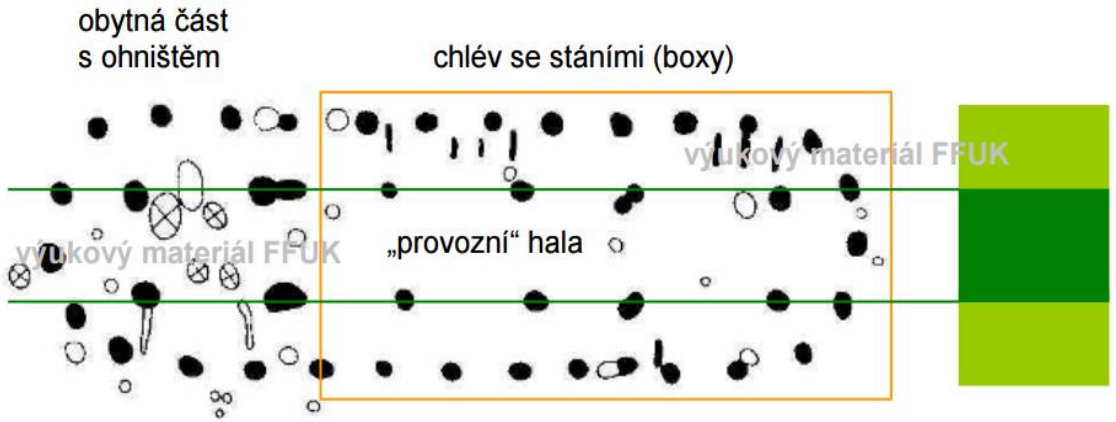
1. Paleolit a neolit

- **Lovci sběrači** = občas náhodná infekce přes vektor.

X

- **Zemědělci**

- Usedlý způsob života = vyšší hustota obyvatel.
- Odpad a fekálie v osadách = znečištění, kontaminace vody.
- Zemědělství
  - Nadprodukce, zásoby = škůdci.
  - Domestikace zvířat a život ve společných domech.
  - Jednotvárná strava = podvýživa = oslabení imunitního systému.
  - Odlesnění = nový ekosystém pro patogeny a jejich vektory.



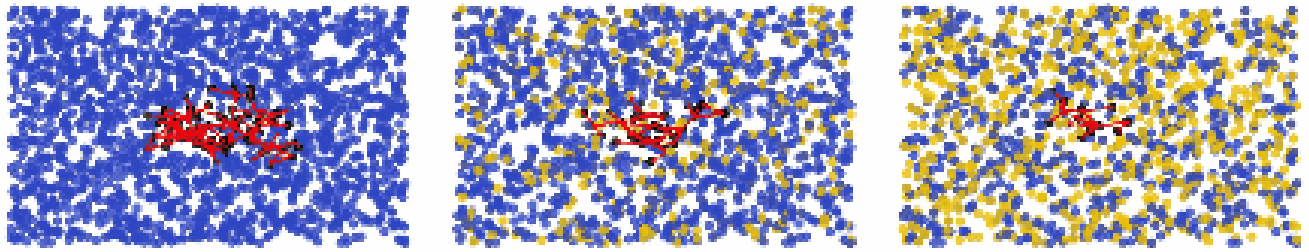
https://cz.pinterest.com (mohylová kultura)

Zoonózy

Onemocnění	Patogen	Zdroj (živočich)
Spalničky (*Morbilli*)	*Orthomyxoviridae*	Pes domácí, tur domácí
Černý kašel (*Pertusis*)	*Bordetella pertussis*	Prase domácí, ovce domácí
Záškrt (*Diphtheria*)	*Corynebacterium diphtheriae*	Tur domácí
Neštovice (*Variola*)	*Poxviridae*	Tur domácí
Mor	*Yersinia pestis*	Blecha; vektor: hlodavec
Chřipka (*Influenza*)	*Myxovirus influenzae*	Prase domácí, slepice domácí
Skvrnitý tyfus (*Typhus exanthemicus*)	*Rickettsia prowazekii*	Vektor: veš šatní
Toxoplazmóza	*Toxoplasma gondii*	Kočka domácí, ovce domácí, prase domácí
Chlamydia	*Chlamydia trachomatis*	Domestikované ptactvo

Šíření mikrobů v populaci

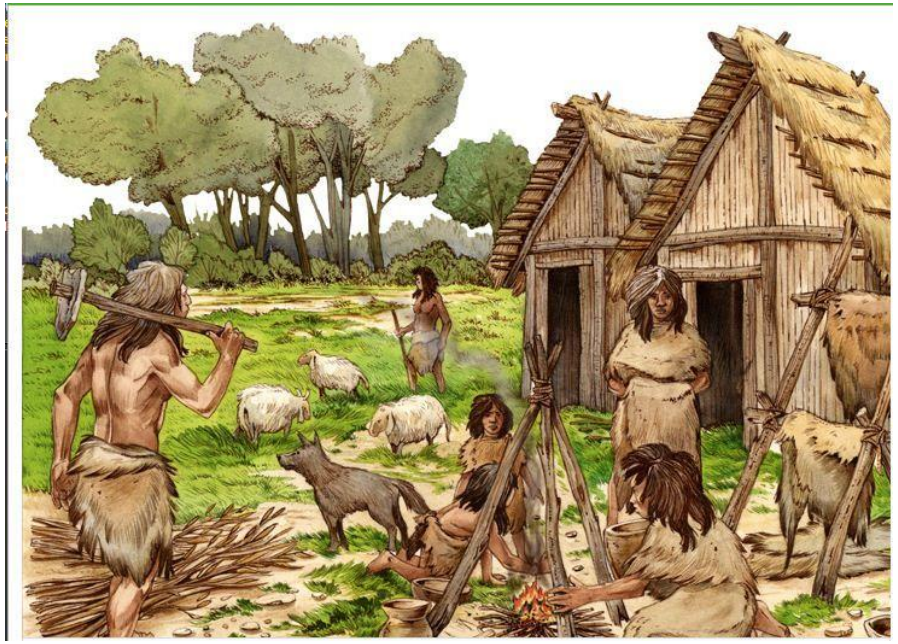
- Vzduchem, vodou, kůží, potravou.



- Pokud nemá patogen k dispozici žádný živočišný nebo půdní rezervoár, kde by se mohl udržovat: infekce tak místně vymizí.

- PROTO SE JÍ DOBŘE DAŘÍ VE VELKÉ POPULACI, KTERÁ SE OBMĚŇUJE NEUSTÁLE

  = hromadné epidemické nemoci



Lovci a sběrači?

Jiný charakter infekčních onemocnění:

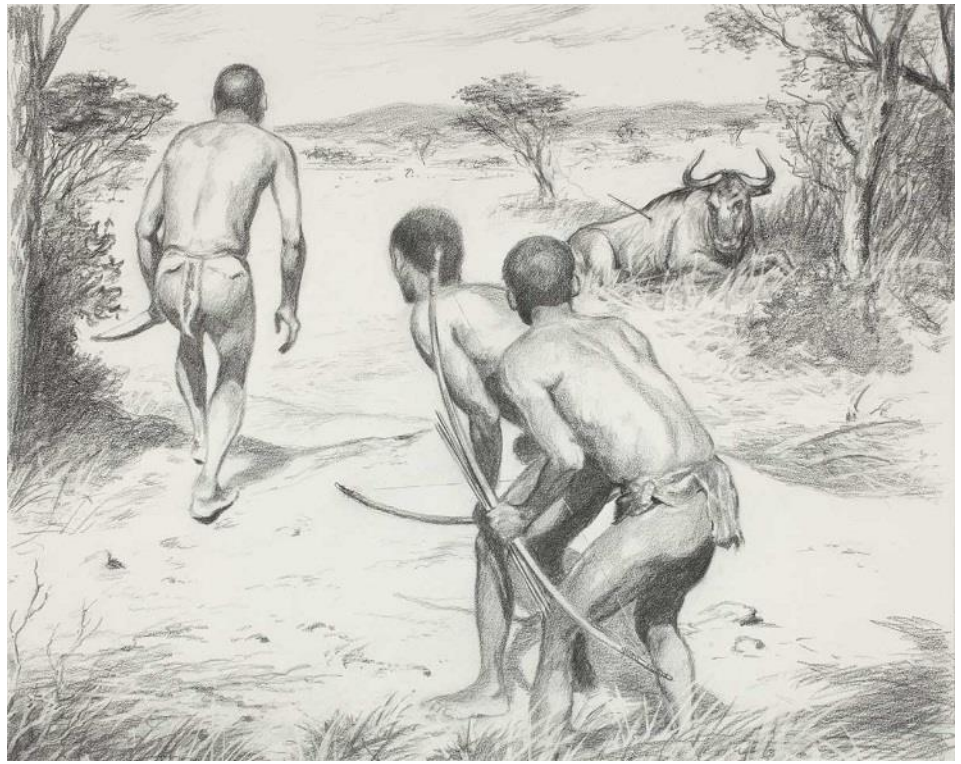
1. Patogeny se neomezují pouze na člověka (tetanus, žlutá zimnice, trichinelóza).

2. Mnohé z infekčních nemocí nemají akutní průběh, ale chronický (lepra).

3. Většina nepřináší trvalou imunitu: člověk, který se z jednoho záchvatu nemoci vyléčí, může dostat stejnou nemoc znovu.

Lovci a sběrači?

- Nemají imunitu z dětství.
- Při kontaktu z infekcí často podlehnou i dospělí.
- Nízký populační růst.



The Origins of Agriculture: Population Growth During a Period of Declining Health

George J. Armelagos
University of Florida
Alan H. Goodman
Hampshire College
Kenneth H. Jacobs
University of Montreal

ELSEVIER

Social Science & Medicine 61 (2005) 755–765

SOCIAL SCIENCE & MEDICINE

www.elsevier.com/locate/socscimed

Evolutionary, historical and political economic perspectives on health and disease

George J. Armelagos*,[1], Peter J. Brown, Bethany Turner

Department of Anthropology, Emory University, Atlanta, Georgia 30322, USA

Available online 26 November 2004

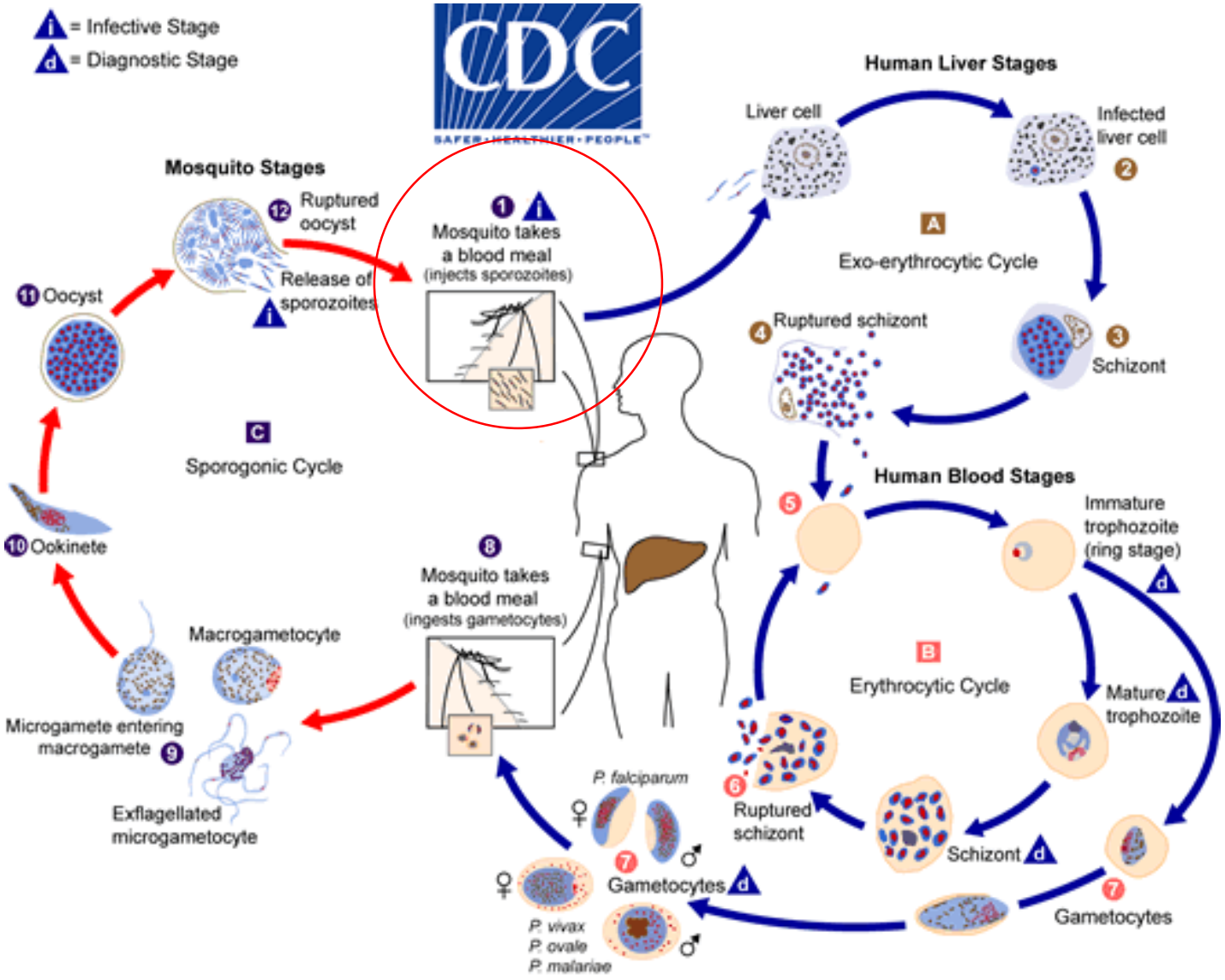
Malárie vs. zemědělství

- Onemocnění, které je výrazně ovlivněno rozšiřujícím se zemědělstvím.
- 2018: 228 mil./ročně (0,4 mil. mrtvých), zejm. Afrika, děti do 5 let (www.cdc.gov/malaria).

- Periodická vzplanutí (horečky).

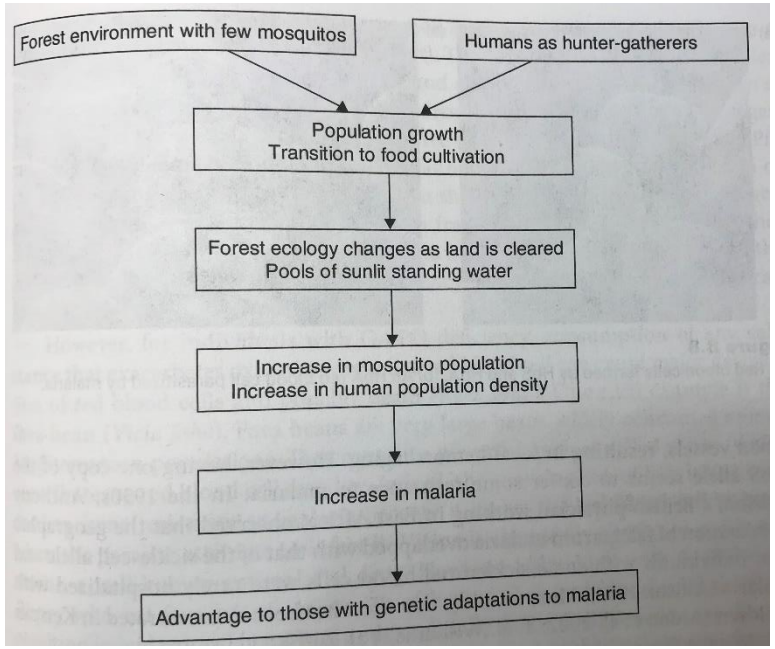
- Příčina: čtyři druhy zimniček (*Plasmodium vivax*, ***P. falciparum***, *P. ovale, P. malariae*).

- Vektor: komár z rodu *Anopheles*.


i = Infective Stage
d = Diagnostic Stage
CDC
SAFER·HEALTHIER·PEOPLE™
Human Liver Stages
Liver cell
Infected liver cell
2
A
Exo-erythrocytic Cycle
3 Schizont
4 Ruptured schizont
Human Blood Stages
5
Immature trophozoite (ring stage)
d
B
Erythrocytic Cycle
Mature trophozoite
d
6 Ruptured schizont
Schizont
d
7 Gametocytes
Gametocytes
P. falciparum
P. vivax
P. ovale
P. malariae
8 Mosquito takes a blood meal (ingests gametocytes)
Macrogametocyte
Microgamete entering macrogamete
9
Exflagellated microgametocyte
10 Ookinete
11 Oocyst
12 Ruptured oocyst
Release of sporozoites
i
Mosquito Stages
1 i
Mosquito takes a blood meal (injects sporozoites)
C
Sporogonic Cycle

Léčba

- Artemisinová kombinovaná terapie (ACT).
- Problém je dostupnost (potřeba až 500 mil. léčebných terapií/rok = realita max 90 mil.).
- Moskytiéra.
- Vakcína 1 RTS,S: S/AS01 redukovala nakažení malárií za 12 měsíců o 31,3 a 36,6 %.
- Vakcína 2 PfSPZ (Epstein et al., 2011).





Pod 2000 m.n.m., výskyt 45 s.š.– 30 j.š, nad 20°C

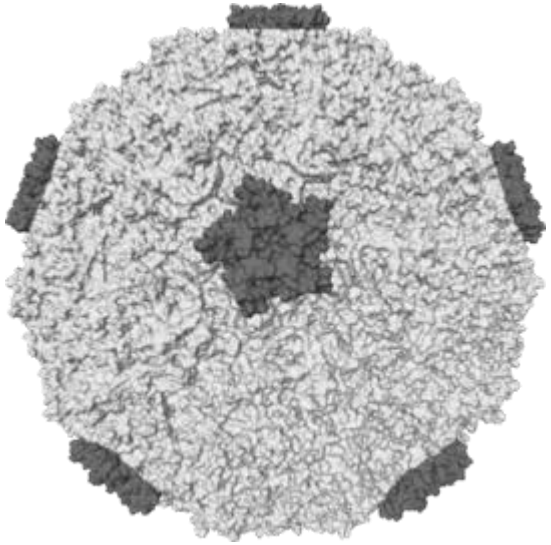
Teplo, vlhko (stojatá voda), slunné plochy.

- Malárie byla součástí lovecko-sběračských skupin.
- Rozšířila se vlivem zemědělství. Později, během kolonializmu, do celého světa.
- Kombinace odlesnění, vytvoření nového ekosystému vhodného pro komáry, zvýšení hustoty obyvatel.
- Malárie funguje jako silný selekční faktor (př. srpkovitá anémie).

ADAPTACE HOSTITELSKÉHO ORAGANISMU

Bariéry, reakce:

- Kůže: mechanické porušení = jednoduchý vstup.
- Zachycení do hlenu: vykašlání, vysmrkání = zbavení se patogenu.
- Žaludek (nízké pH: 1 až 2) zabije většinu bakterií.
- Zvracení.
- Průjmová onemocnění (Shigelóza).
- Horečka = vysoká teplota znemožňuje rozmnožování bakterií.



Rhinovirus

IMUNITNÍ REAKCE

Article

December 24, 1973

Adverse Effect of Lomotil Therapy in Shigellosis

Herbert L. DuPont, MD; Richard B. Hornick, MD

» Author Affiliations

JAMA. 1973;226(13):1525-1528. doi:10.1001/jama.1973.03230130013006

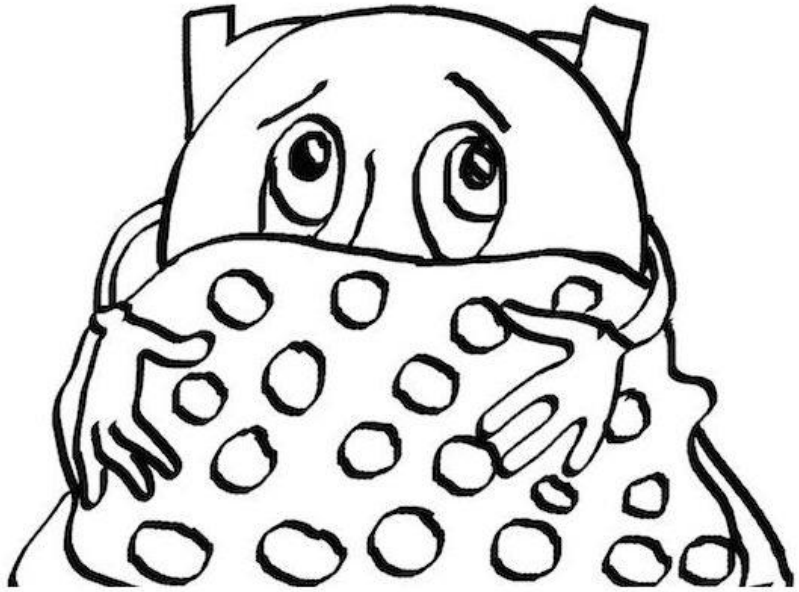
Abstract

Twenty-five men with induced shigellosis received a mixture of diphenyoxylate hydrochloride with atropine (Lomotil), placebo and oxolinic acid (Oxabid), or a second placebo in four randomly assigned treatment groups. Diarrhea was decreased by oxolinic acid or Lomotil therapy, while fever was prolonged in the group receiving only Lomotil. Two men who received Lomotil alone had fever until the drug regimen was discontinued five days later. Shigellae were eradicated from stool in four of six men treated with oxolinic acid alone, but in only one of six men receiving oxolinic acid and Lomotil.

Lomotil may be contraindicated in shigellosis. Diarrhea may represent a defense mechanism when disease is caused by a bacterial pathogen that must penetrate the intestinal epithelium to produce illness where increased intestinal motility (diarrhea) may decrease contact time between the invasive bacteria and mucosal cells.

(NE)ADAPTACE

- Dlouhotrvající adaptivní symptomy (horečka, průjmy, zvracení aj.).
- Adaptivní symptom pro jedince = nevyhovující pro populaci (výhoda pro šíření patogenu: kašel, průjem aj.).



„To treat or not to treat“?

- Společenské přesvědčení: nemusíme nepříjemné symptomy snášet.

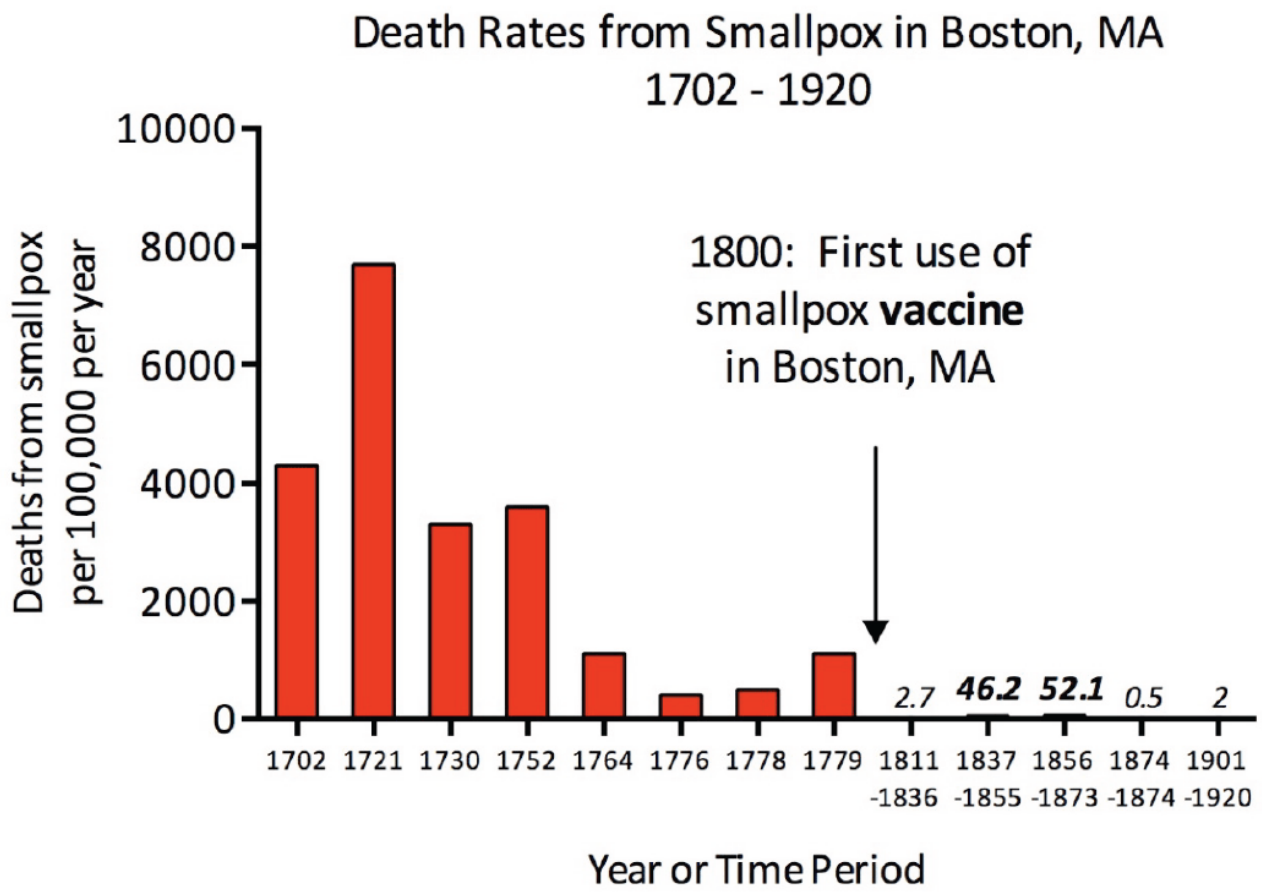
- Ekonomický profit.
  - Farmaceutický průmysl.
  - Zaměstnanec: sociálně-ekonomický aspekt.

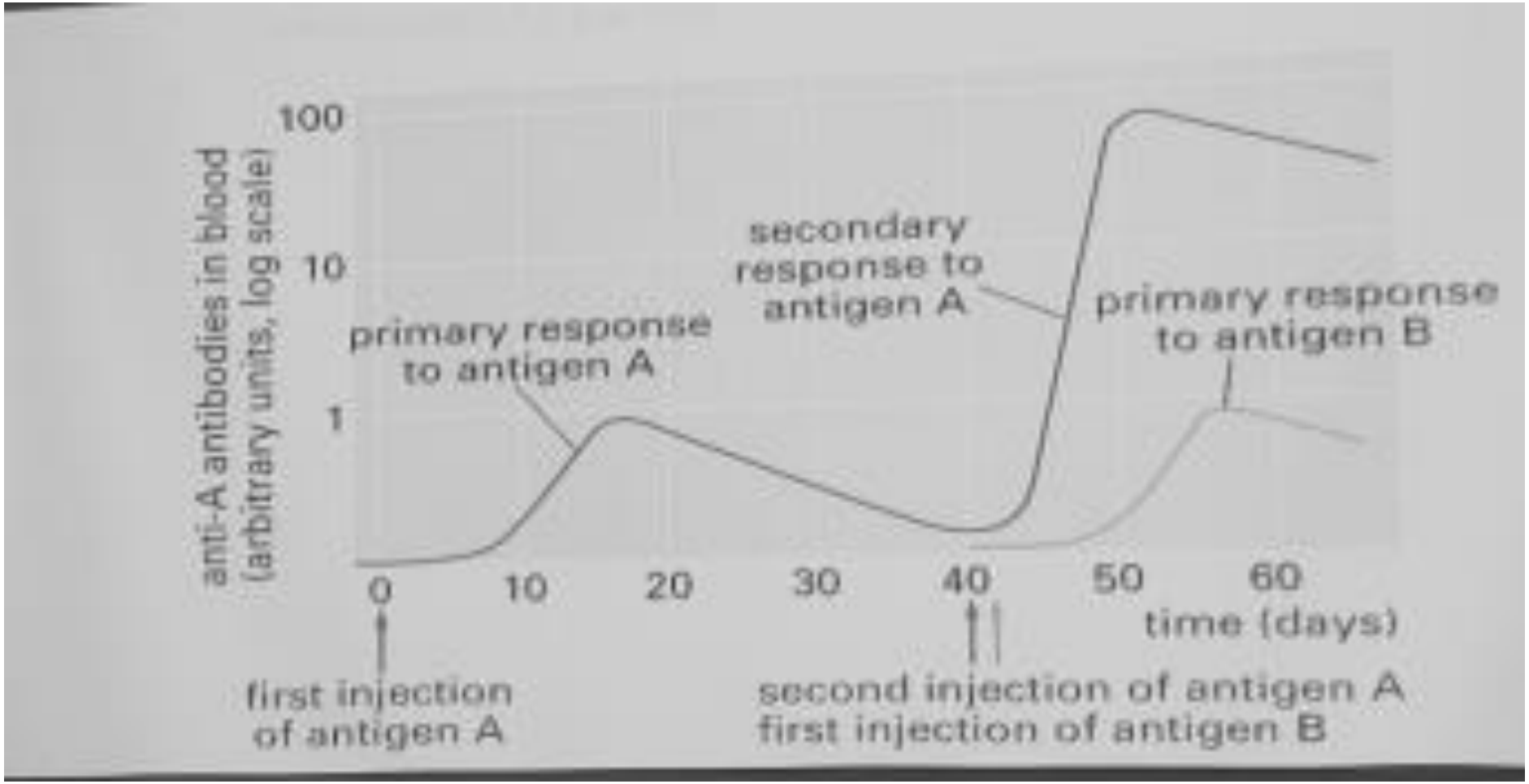
?

Vakcinace: jak funguje a proti čemu očkujeme?

Vakcinace

- Aplikace očkovací látky za účelem stimulace imunitního systému a vzniku následné ochranné imunitní odpovědi.
- Výsledkem je imunizace.
- Využívá schopnosti imunitního systému zapamatovat si patogen.
- Nejefektivnější metoda prevence přenosných infekčních onemocnění.
- Původ slova od: „**Vacca**" (latinsky kráva).
- 1796: Eduard Jenner použil virus kravských neštovic k vakcinaci.

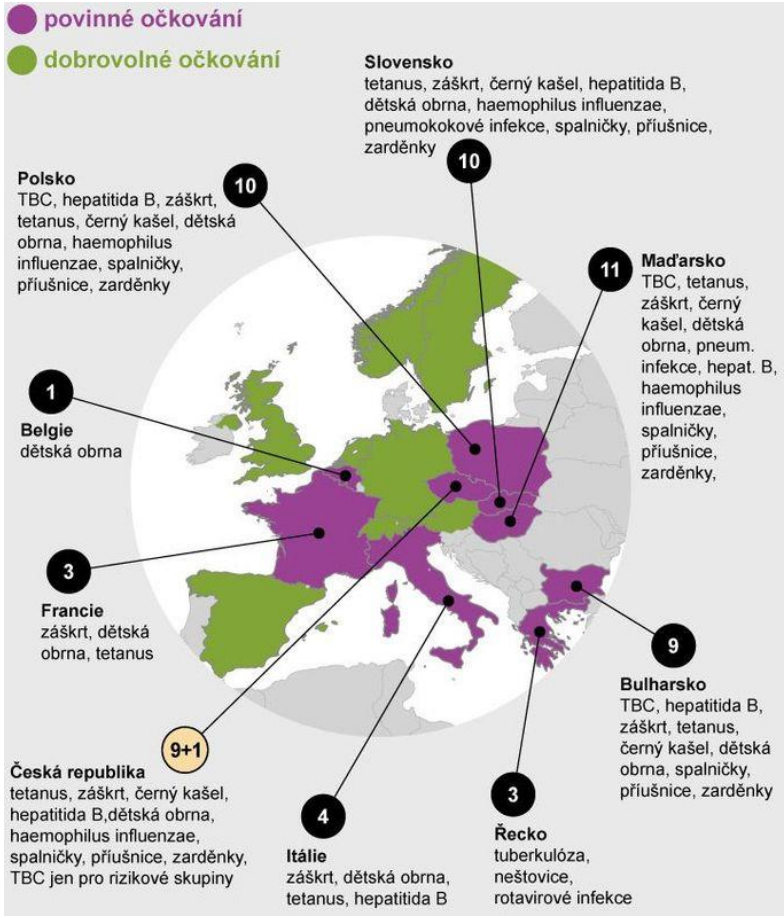

Death Rates from Smallpox in Boston, MA
1702 - 1920
Deaths from smallpox per 100,000 per year
10000
8000
6000
4000
2000
0
1800: First use of smallpox vaccine in Boston, MA
2.7
46.2
52.1
0.5
2
1702
1721
1730
1752
1764
1776
1778
1779
1811 -1836
1837 -1855
1856 -1873
1874 -1874
1901 -1920
Year or Time Period



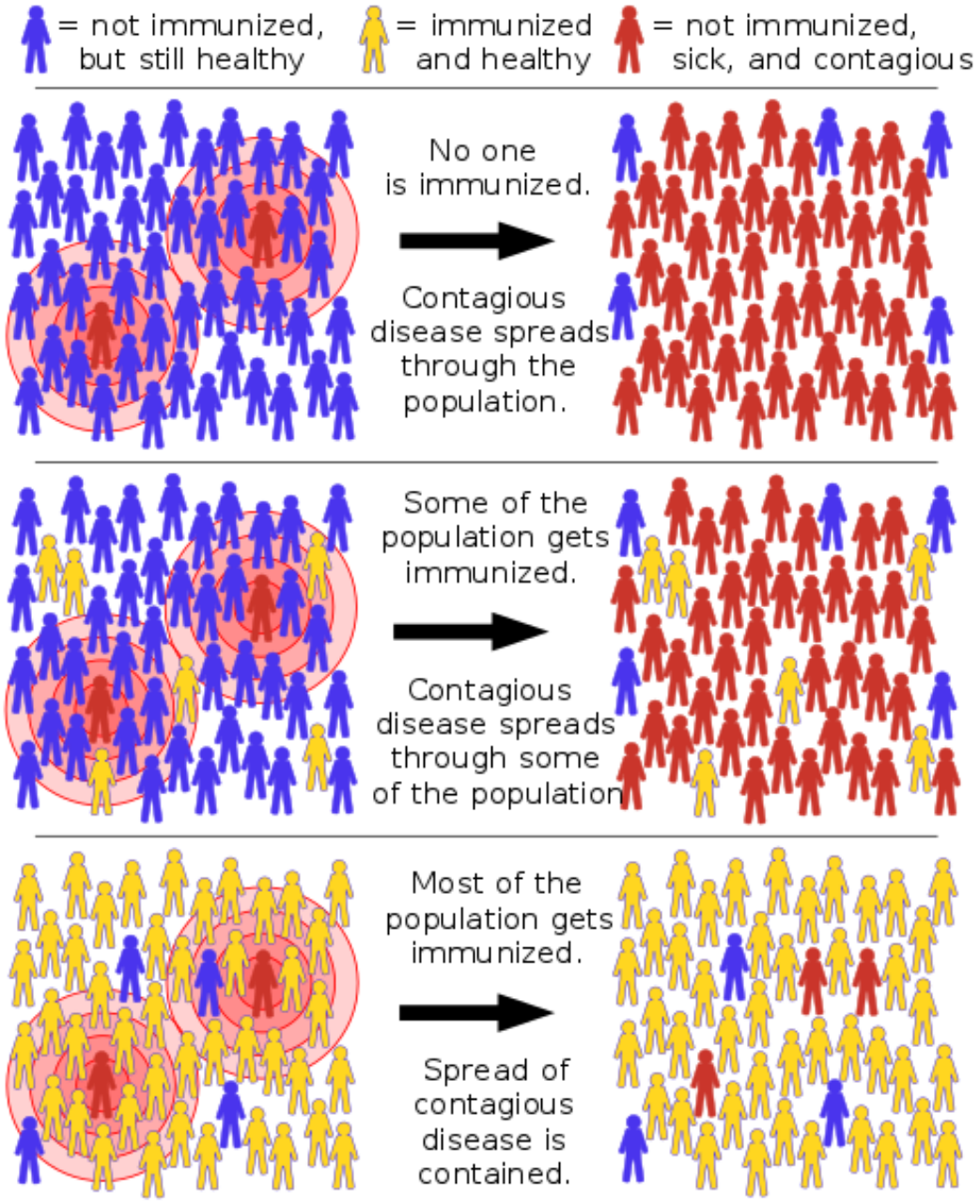
Imunitní systém, podle doc. Jan Černý

Proti čemu očkujeme v ČR?

- Povinné očkování:
  - černý kašel
  - dětská obrna
  - haemophilus influenzae
  - příušnice
  - spalničky
  - zarděnky
  - tetanus
  - záškrt
  - žloutenka typu B
- Povinné pro děti s rizikem:
  - tuberkulóza



Aktuálně.cz



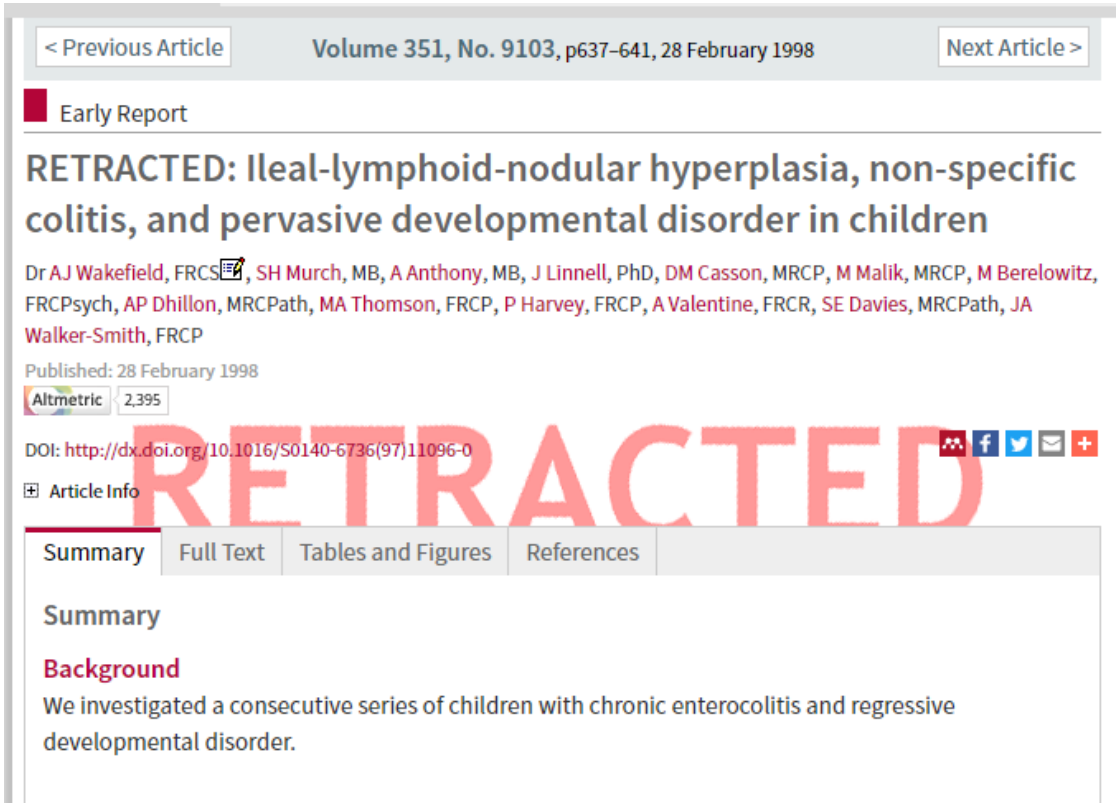
Kolektivní imunita,
Stav společnosti, kdy je míra protilátkami chráněných jedinců proti konkrétnímu onemocnění natolik vysoká, že se nemoc v populaci jen velmi obtížně šíří.

Rok	Dětská obrna	Záškrt	Dávivý kašel	Tetanus	Spalničky	Zarděnky	Příušnice	TBC
1946	16	828	433	85 (56)	160	0	3	749
1950	13	139	166	57 (36)	179	0	1	306
1955	3	81	46	18 (3)	42	1	2	53
1960	1	13	4	1 (1)	48	1	0	11
1961–1970	0	12	12	1	291	1	4	26
1971–1980	0	0	0	0	0	0	3	3
1981–2000	0	0	0	0	0	0	1	1

Honzík a Pařízek (2015)

Anti-vakcinační hnutí

Skupina, která se vyznačuje odmítáním povinného očkování dětí a zvířat.



< Previous Article | Volume 351, No. 9103, p637–641, 28 February 1998 | Next Article >

Early Report

RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

Dr AJ Wakefield, FRCS, SH Murch, MB, A Anthony, MB, J Linnell, PhD, DM Casson, MRCP, M Malik, MRCP, M Berelowitz, FRCPsych, AP Dhillon, MRCPath, MA Thomson, FRCP, P Harvey, FRCP, A Valentine, FRCR, SE Davies, MRCPath, JA Walker-Smith, FRCP

Published: 28 February 1998

Altmetric 2,395

DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11096-0

RETRACTED

Article Info

Summary | Full Text | Tables and Figures | References

Summary

Background

We investigated a consecutive series of children with chronic enterocolitis and regressive developmental disorder.



Trebichavský (2016)

Důvody odmítání očkování

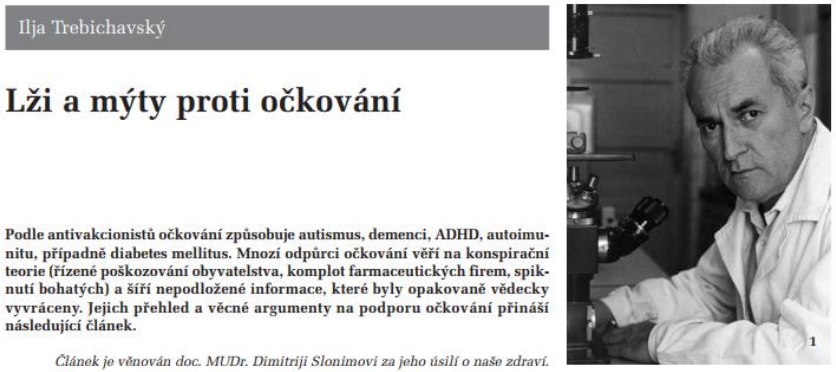
- Autismus.
- Velké množství antigenů najednou.
- Adjuvans (hliník; hydroxid nebo fosforečnan hlinitý a olejové emulze ve vodě – např. squalen MF59) obsažený ve vakcínách.
- Autoimunitní onemocnění.

Skutečná rizika

- Neúčinná vakcína.
- Fyziologická reakce: dočasný vzestup teploty, průjem.
- Vyvolání onemocnění, proti kterému se očkuje (vrozený imunodeficit).
- Chybná aplikace (infekce).
- Technologická chyba (vadné vakcíny).
  - 2010: prasečí cirkoviry a v USA kontaminace rotavirových vakcín.

Média

- Společnosti pacientů poškozených očkováním a stovky aktivních antivax webů.
- Šíření „fám“.
- Konspirační teorie.
- Choroby neexistují!
  - Protože se očkuje.
- Ekonomické zájmy = detoxikační prostředky „zmírňující následky očkování“.



Ilja Trebichavský

Lži a mýty proti očkování

Podle antivakcionistů očkování způsobuje autismus, demenci, ADHD, autoimunitu, případně diabetes mellitus. Mnozí odpůrci očkování věří na konspirační teorie (řízené poškozování obyvatelstva, komplot farmaceutických firem, spiknutí bohatých) a šíří nepodložené informace, které byly opakovaně vědecky vyvráceny. Jejich přehled a věcné argumenty na podporu očkování přináší následující článek.

Článek je věnován doc. MUDr. Dimitriji Slonimovi za jeho úsilí o naše zdraví.

1

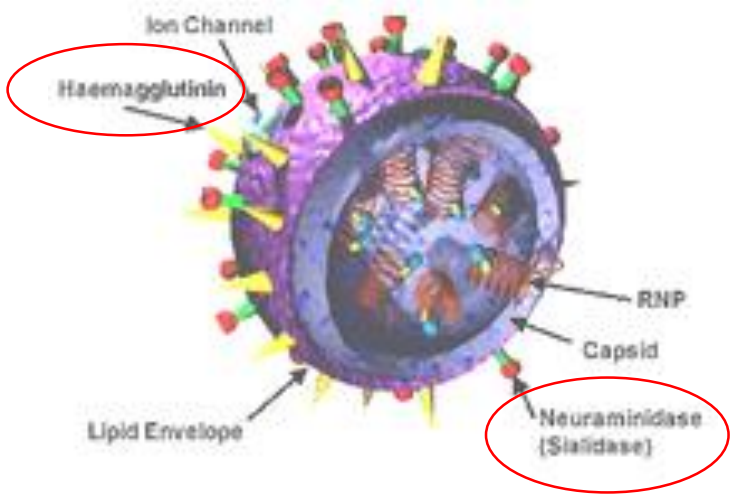
Živa 3/2016

Strategie patogenů

- Antigenní variabilita
- Mimikry a maskování
- Napadení imunitního systému
- Resistence na antibiotika

Antigenní variabilita

Účinná strategie patogenů vůči imunitnímu systému je **variabilita** (proměnlivost) **povrchových molekul**.



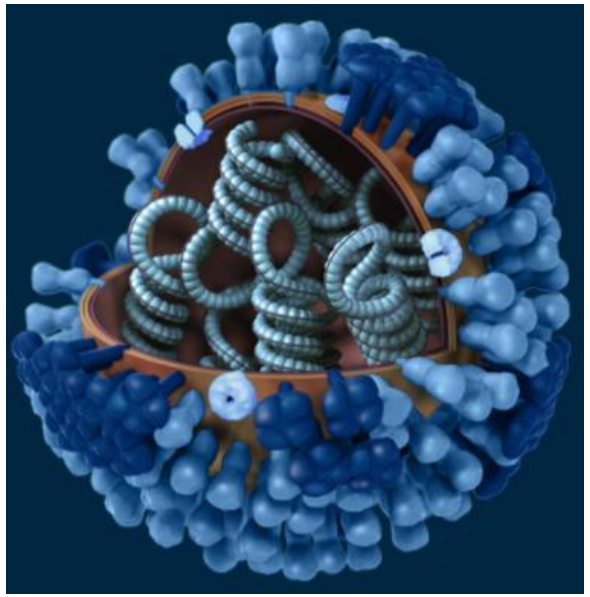
Chřipka typu A

- Klasifikace podle virových **obalových glykoproteinů – hemaglutininu (H**) a **neuraminidázy (N).**

- Celkem 16 typů **hemaglutininu** a 9 typů **neuraminidázy**.

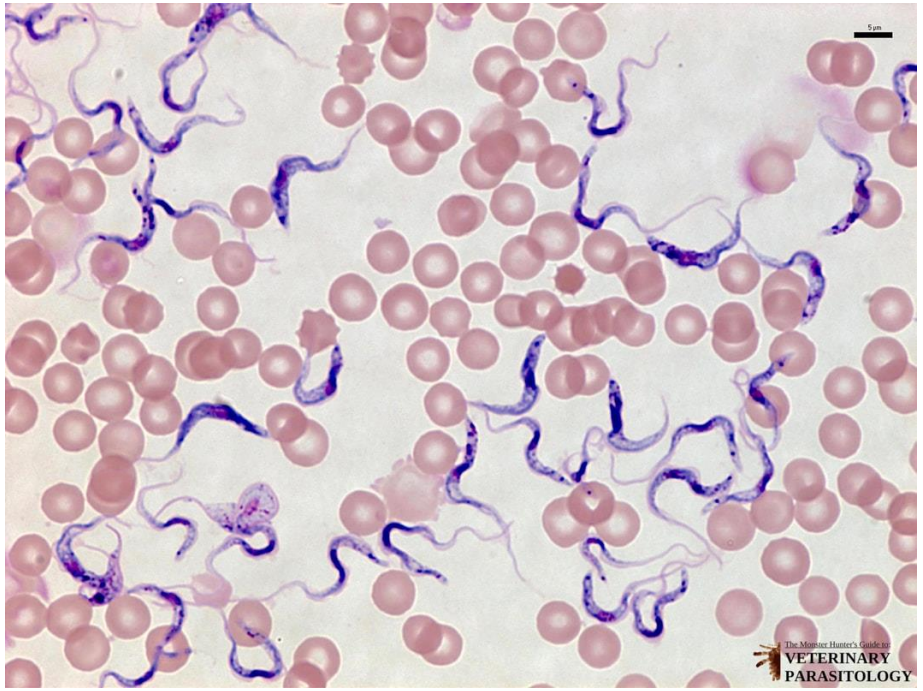
- Důležitou biologickou vlastností chřipkových virů A je schopnost vytvářet antigenní variace:

- **Antigenní posun** (drift): mutace v části genomu kódující H a N, malé změny: opakující se nové epidemie.
- **Antigenní zvrat** (shift): rekombinace genomů virů: vytváří úplně nový podtyp chřipkového viru (původ od zvířat).



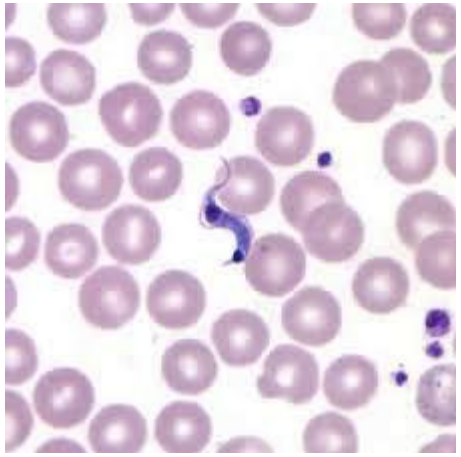
Antigenní variabilita

- Původce spavé nemoci trypanosoma spavičná (*Trypanosoma brucei rhodesiense* a *T. b. gambiense).*
- Lamblie střevní (*Giardia intestinalis*), původce průjmového onemocnění giardiózy.



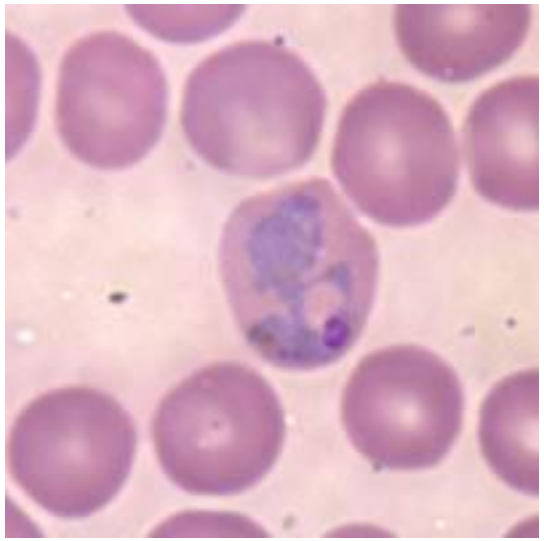
Mimikry, maskování

- Cíl: splynout s prostředím. Vypadat jako buňka hostitele.
- *Trypanosoma cruzi* (Chagasova choroba).



Úkryt v nitru hostitelské buňky

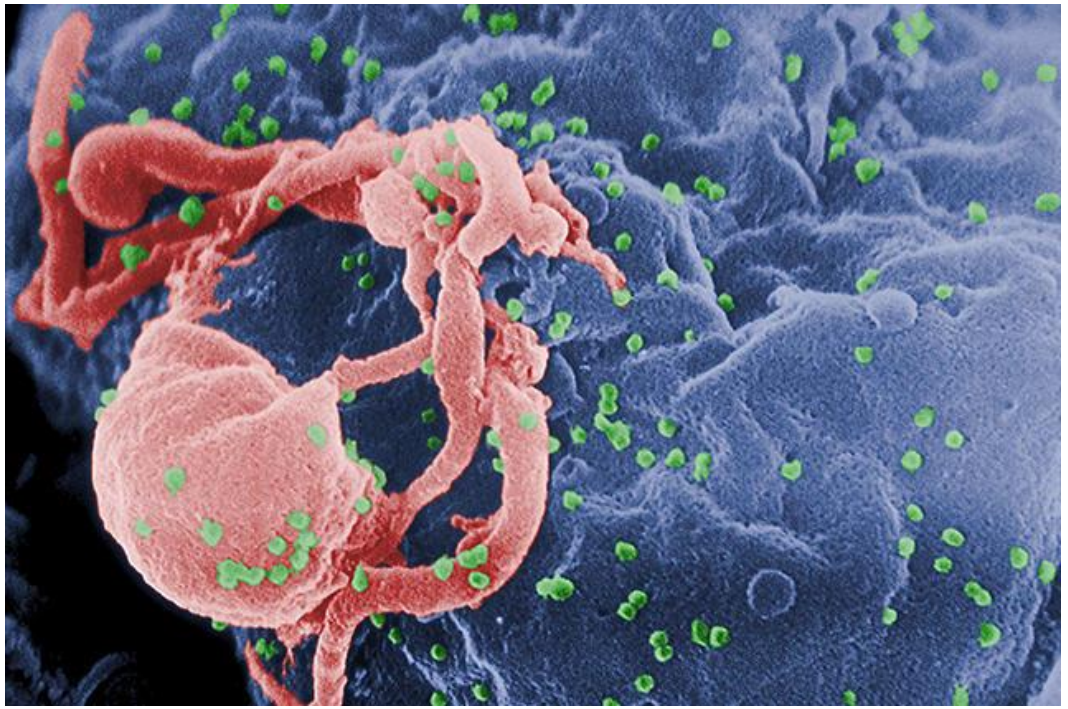
- *Plasmodium* (malárie), *Toxoplasma* (toxoplasmóza), *Leishmania* (leishmanióza) a opět *Trypanosoma cruzi*.



- *Leishmania*

Napadení imunitního systému

- Proniknutí do makrofága (*Toxoplasma gondii, Trypanosoma cruzi, Listeria monocytogenes).*
- Napadnutí T lymfocytů a integrace do genomu hostitele (HIV).



Human Immunodeficiency Virus (HIV) a Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)

- Lidský virus imunodeficience (imunitní nedostatečnost).
- HIV napadá T-lymfocyty (helpers), čímž oslabuje imunitní systém.
  - Množí se v nich a zabijí.
- S oslabováním imunitního systému se rozvíjí AIDS (= Acquired Immune Deficiency Syndrome, získaný syndrom imunitní nedostatečnosti).



Penicillium chrysogenum

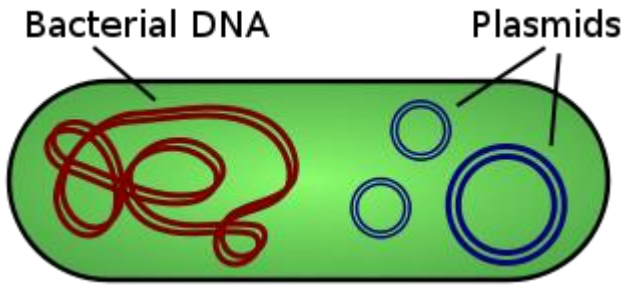
Rezistence na antibiotika

- **Antibiotická rezistence** je odolnost infikujících organismů vůči antibiotikům.

- Rezistence je následkem evoluce bakteriálního genomu a selekčního tlaku prostředí.

Antibiotická rezistence

- *Penicillium* (štětičkovec): Sir Alexander Fleming, 1928 objev, 1943 penicilin jako lék.
- Centrální kruhová DNA a plazmidová DNA.
- Genom bakterie může obsahovat geny resistence.



Přírodní výběr

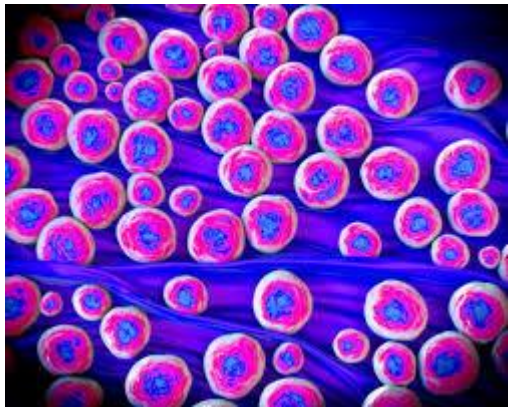
- Podle evoluční teorie bude mít výhodu ten mikroorganismus, jehož vlastnosti budou v dané chvíli nejvýhodnější.

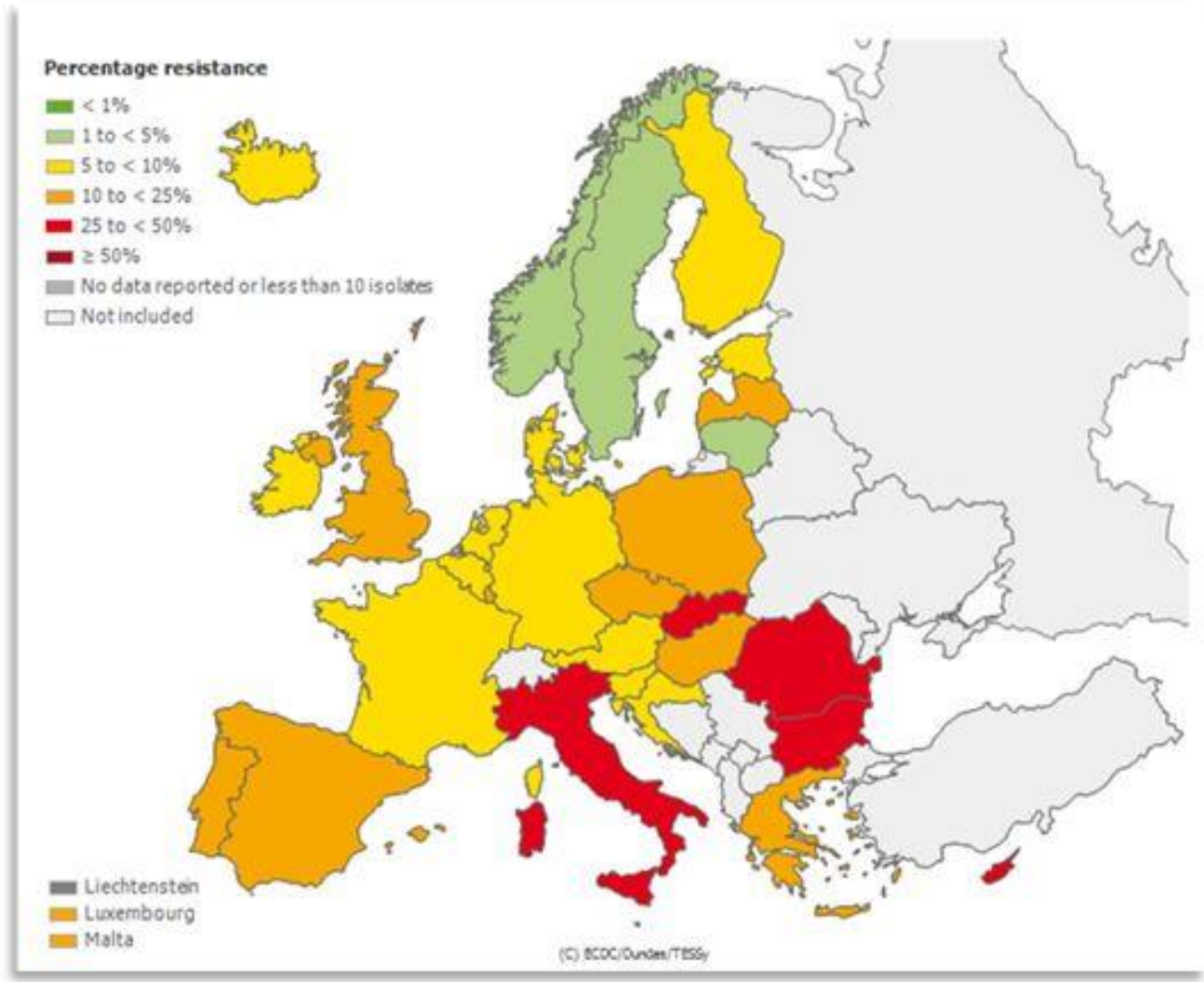
- Při častém používání antibiotik do celého procesu uměle zasahujeme a provádíme nechtěnou selekci.

- Nárůst rezistence v současnosti je způsoben nadužíváním antibiotik a jejich preventivnímu užívání u hospodářských zvířat.

MRSA

- ***M***ethicilin-***R***ezistentní ***S***taphyloccocus ***A***ureus.
- Bakterie *Staphylococcus aureus.*
- Za rezistenci je zodpovědný **gen *mecA***, který kóduje enzym PBP2 a (*penicillin-binding protein*).
- „superMRSA“ se nazývá VRSA (***Vancomycin***-*R*ezistentní ***S***taphyloccocus ***A***ureus).




Percentage resistance
< 1%
1 to < 5%
5 to < 10%
10 to < 25%
25 to < 50%
≥ 50%
No data reported or less than 10 isolates
Not included
Liechtenstein
Luxembourg
Malta
(C) ECDC/Dundee/TESSy

Virulence patogenů

Virulence

- Klinický lékař: vliv patogenu na mortalitu a morbiditu.

- Evoluční lékař, medicínský antropolog: vliv patogenu na biologickou zdatnost hostitele.

- **Jak chování hostitele ovlivňuje šíření a virulenci patogenu? (Paul Ewald, 1994)**

Rychlé šíření a prudký zásah.

Pomalé šíření a minimální zásah (avirulence).

- Jaká je výhoda rychlého šíření a prudkého zásahu? A naopak je pomalé šíření a mírný zásah adaptační?

- Rychlost patogenu se reprodukovat a produkovat toxiny je energeticky velmi náročné (Ewald, 1994).

Typy přenosu a virulence

1. Přímý (kůže, kapénky, pohlavní styk) = chřipka, respirační infekce.

2. Přes vektor (přenašeč) = malárie, žlutá zimnice.
3. Prostřednictvím tekoucí vody = cholera.
4. Predací = toxoplasmosa.

Přímý přenos

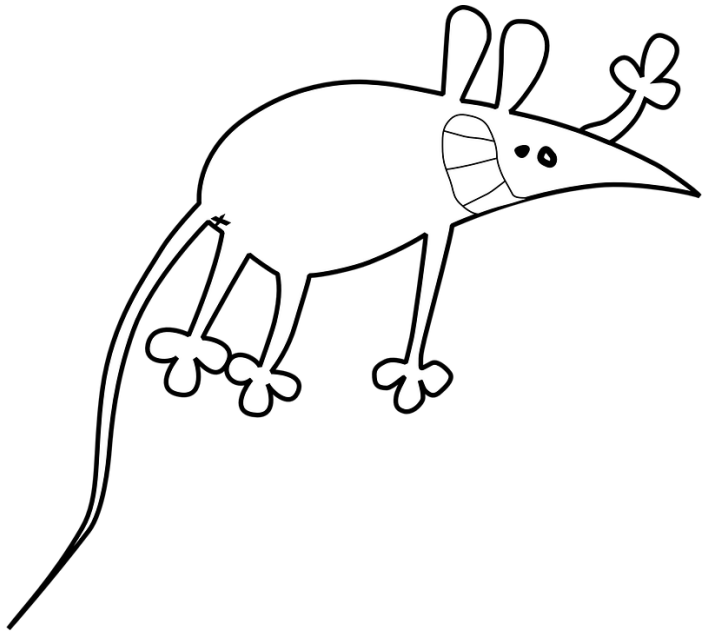
- Přímý kontakt nakažených – malá virulence (čím méně poškozen hostitel, tím více kontaktů).

- Sexuálně přenosné choroby – malá virulence, manipulace promiskuita.
  - Závisí na počtu sexuálních kontaktů, nikoli na velikosti populace. Faktor ovlivňující virulenci.

- Ewald (1994), Boldin and Kisdi (2012): Patogeny potřebují, aby byl hostitel k dispozici pro přenos.

Přes vektor

- Paraziti přenášení vektory mají většinou velkou virulenci. Není třeba, aby nakažený pobíhal.
- „*sit-and-wait*“ patogeny = dlouho přežívají mimo tělo hostitele. Čím delší období přežívá mimo hostitele, tím vyšší úmrtnost způsobuje.



Prostřednictvím vody

- Mimořádně velká virulence.
- Cca 4—20 mil. úmrtí ročně (většinou průjmy u dětí).

Nemusí být cílem zdravotního systému
eliminace onemocnění, ale změna podmínek =
vytvoření benigní formy.

Virulentní
Shigelóza



Kulturní filtr
Hygiena
Kanalizace



Benigní forma nemoci
(aby měla alespoň
nějakou šanci)

Predace

- Projevy virulence mohou mít charakter cílené manipulace, např. poškození hostitelského organismu zvyšující pravděpodobnost ulovení nakaženého jedince dravcem.



Toxoplazmóza

Zatímco mne evoluce naprogramovala k tomu, abych se snažil přežít a pokud možno se i rozmnožit, toxoplasmu evoluce naprogramovala přimět, abych se nechal sežrat kočkovitou šelmou (Jaroslav Flégr, 2.4. 2011).

