



**Financováno
Evropskou unií**
NextGenerationEU



**Národní
plán
obnovy**

Příprava studijních materiálů studijního programu „Veterinární virologie“

Imunopatogeneze virových onemocnění zvířat

Doktorský studijní program Veterinární virologie

Fakulta veterinárního lékařství

Veterinární univerzita Brno

Vytvoření doktorského studijního programu „Veterinární virologie“ na Veterinární univerzitě Brno

Specifický cíl B: Tvorba nových studijních programů v progresivních oborech

Projekt NPO registrační číslo NPO_VETUNI_MSMT-16594/2022

Výstup č. 2, vazba na cíl projektu č. 2, volitelný indikátor U3



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

IMUNOPATOGENEZE VIROVÝCH ONEMOCNĚNÍ ZVÍŘAT

Prof. MVDr. Miroslav Toman. CSc

Ústav infekčních chorob a mikrobiologie
Fakulta veterinárního lékařství
VETUNI



INTERAKCE VIRŮ S IMUNITNÍM SYSTÉMEM

Viry jsou obligátní intracelulární parazité, kteří ke své replikaci potřebují genetický a metabolický aparát buňky

Patogeneze se liší podle jejich struktury (DNA, RNA, obal aj.) a faktorů virulence

Podle průběhu lze odlišit tři různé typy virové infekce

lytický průběh u cytopatogenních virů

persistentní infekce u necytopatogenních virů

transformace napadených buněk u onkogenních virů

Reakce virů s imunitním systémem se liší i podle způsobu průniku do organismu a místa působení



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

INTERAKCE VIRŮ S IMUNITNÍM SYSTÉMEM

Reakce virů s imunitním systémem na různých úrovních:

navázání na povrchové receptory

pomnožování v buňkách imunitního systému

narušení cesty prezentace antigenu

inhibice regulačních a efektorových mechanismů

navození imunopatologického stavu

Řada z těchto interakcí vede k imunosupresi



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

REAKCE S POVRCHOVÝMI RECEPTORY BUNĚK

receptor T lymfocytů CD4 - virus HIV, FIV

receptor B lymfocytů CD21 - EB virus

adhesivní receptor ICAM-1 - rinoviry

acetylcholinový receptor - virus vztekliny

ACE receptor na epiteliálních b. - SARS CoV2



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

POMNOŽOVÁNÍ VIRŮ V BUŇKÁCH IMUNITNÍHO SYSTÉMU

buňky	skupina	virus
makrofágy	paramyxoviry	virus psinky, respirační syncytiální virus, virus Newcastle
	herpesviry	virus IBR, v. Aujezskyho choroby
	parvoviry	virus parvovirózy psů, virus kočičí panleukopenie
	pestiviry	virus BVD-MD, virus moru prasat, virus PRRS
	lentiviry	felinní imunodeficientní virus (FIV), BIV



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

POMNOŽOVÁNÍ VIRŮ V BUŇKÁCH IMUNITNÍHO SYSTÉMU

buňky	skupina	virus
B lymfocyty	herpesviry	virus EB
	birnaviry	virus infekční bursitidy ptáků
	retroviry	FIV (HIV nikoliv), virus bovinní leukózy
T lymfocyty	paramyxoviry	virus psinky, BRSV, virus Newcastle
	pestiviry	BVD-MD, virus moru prasat
	herpesviry	virus Markovy choroby
	lentiviry	HIV, FIV, BIV



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

ÚNIKOVÉ MECHANISMY

antigenní variabilita

antigenní posun (drift)

antigenní zlom (shift)

antigenní mimikry

diverzní virové proteiny

“rezistence” k imunitním mechanismům

latentní infekce

imunotolerance



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

DIVERZNÍ VIROVÉ PROTEINY

skupina inhibitorů

účinek inhibitoru

mimikry cytokinů

virokiny

mimikry receptorů

viroreceptory

inhibitory cytokinové
odpovědi

inhibitory signálních cest a sekrece cytokinů
inhibitory syntézy cytokinů
inhibitory transkripčních faktorů

inhibitory rozpoznání
antigenu

inhibitory prezentace antigenu
inhibitory exprese MHC molekul



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

IMUNOPATOLOGICKÉ PROCESY VYVOLANÉ VIRY

sekundární imunodeficeence

napadení a likvidace buněk imunitního systému

inhibice imunitních mechanismů

imunologická tolerance

lymfoproliferativní bujení

patologické působení imunokomplexů

autoimunitní choroby



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

OBRANNÉ MECHANISMY PROTI VIROVÉ INFEKCI

NESPECIFICKÉ

interferony ($\text{IFN}\alpha$, $\text{IFN}\beta$)

NK buňky

(zánět)

SPECIFICKÁ IMUNITA

přímá cytotoxicita (Tc)

cytotoxicita závislá na protilátce

regulační a efektorové působení
cytokinů ($\text{IFN}\gamma$ \square $\text{TNF}\alpha$)

neutralizační protilátky (IgG v
oběhu)

slizniční protilátky (sIgA na povrchu
sliznic)



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

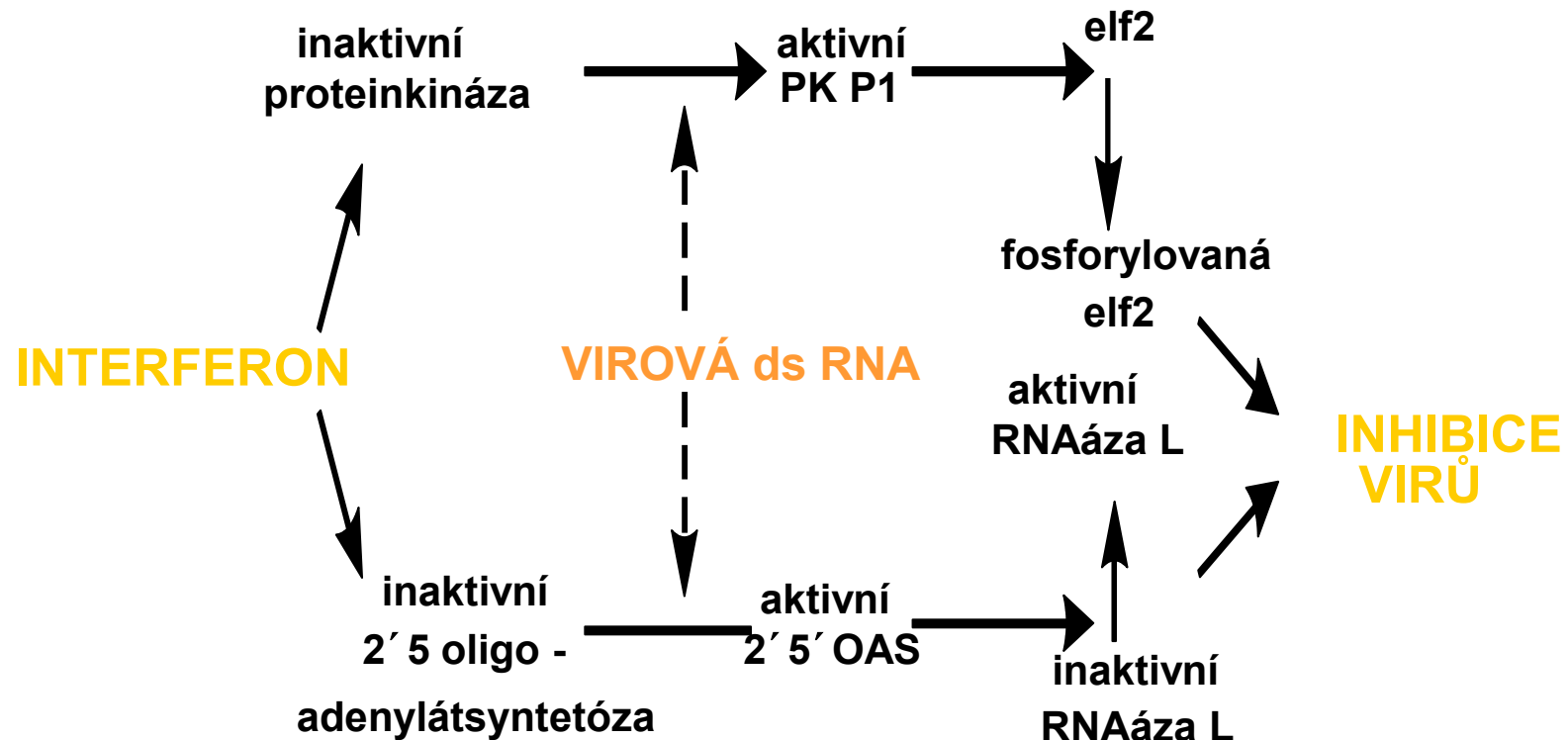
MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

MECHANISMUS ÚČINKU INTERFERONŮ

Interferony účinkují jednak přímo – aktivací RNAáz
jednak obsazením receptorů sousedních buněk a zábraně šíření viru



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

OCHRANA PODLE CHARAKTERU INFEKCE

Generalizované infekce s předchozí virémií

sérové (neutralizační) protilátky mají ve fázi virémie většinou ochranný charakter - vzteklnina

Generalizovaná nebo lokální infekce bez předchozí virémie

buněčná imunita působící v místě infekce – BVD, herpesviry, parvoviry

velmi důležité je, zda se jedná o akutní nebo persistentní (latentní) infekci

respirační trakt, dolní cesty a plíce – IgG protilátky z krve – těžké formy virových infekcí, zejména u imunokompromitovaných jedinců

Lokální infekce na sliznici

IgA protilátky zabrání šíření agens a následné infekci

střevní trakt – rotaviry, koronaviry (účinná je i laktogenní imunita)

respirační trakt, horní cesty – influenza, parainfluenza, BRSV, koronaviry



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

IMUNOPROFYLAXE INFEKČNÍCH CHOROB

SPECIFICKÁ ANTIINFEKČNÍ IMUNITA

aktivní

pasivní

infekce

vakcinace

kolostrální imunita
laktogenní imunita

podání protilátek
(i.m., p.o.)

VIRULENTNÍ
VAKCÍNA

ŽIVÁ
VAKCÍNA

INAKTIVOVANÁ
VAKCÍNA

REKONVALESCENTNÍ
HYPERIMUNNÍ SÉRUM



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

PŘÍKLADY IMUNOPATOGENEZE VYBRANÝCH INFEKČÍ



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Infekční rinotracheitida skotu

Charakteristika původce

- Bovinní ds DNA herpesvirus 1 (BHV1)

Patogeneze onemocnění

- Akutní forma – primární pomnožení v epiteliální vrstvě horních cest dýchacích. Odtud se šíří
 - do krve a vyvolává virémii
 - do dalších orgánů, zejména plic, pohlavního aparátu, placenty nebo spojivky
- Je schopen se šířit mezibuněčnými můstky, takže odolává působení protilátek, účinná je jen buněčná imunita
- Je schopen přejít do nervových ganglií a navodit latentní formu infekce - při ní není virus detekován a nerozvíjí se imunitní odezva



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Infekční rinotracheitida skotu

Imunitní odpověď

- Nejprve se uplatňuje zánětlivá reakce v místě primární infekce + produkce interferonů α a β a NK aktivita
- V pozdější fázi se uplatňuje specifická buňkami zprostředkovaná imunita (Tc lymfocyty, případně makrofágy stimulované IFN γ)
- Protilátky se tvoří opožděně a nejsou účinné mimo fázi virémie
- Imunita se netvoří v latentní fázi infekce

Imunoprophylaxe - vakcinace

- Existuje řada inaktivovaných i atenuovaných vakcín – živé jsou účinnější než inaktivované
- V národním ozdravovacím programu se použila geneticky modifikovaná vakcína s deletovaným genem pro gE.



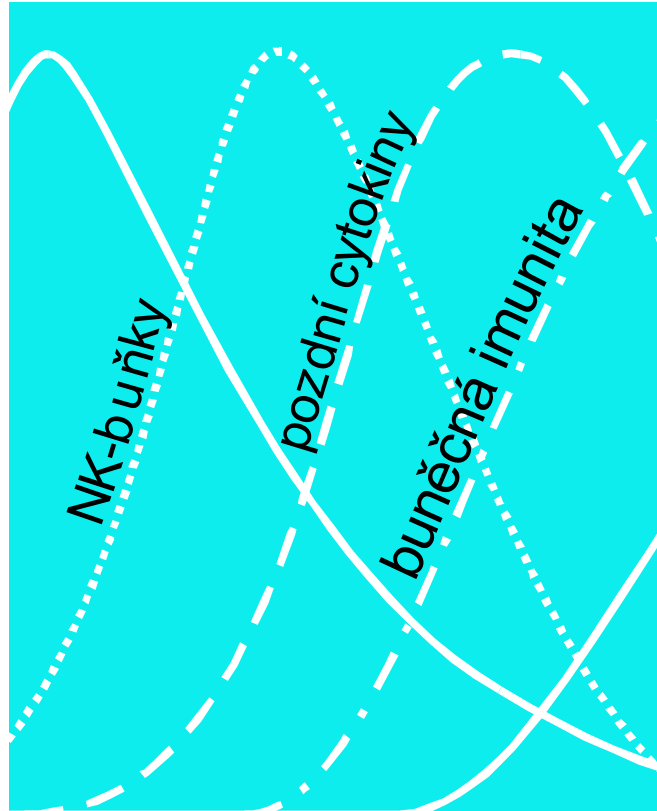
Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

DYNAMIKA IMUNITNÍ REAKCE PŘI AKUTNÍ VIROVÉ INFEKCI



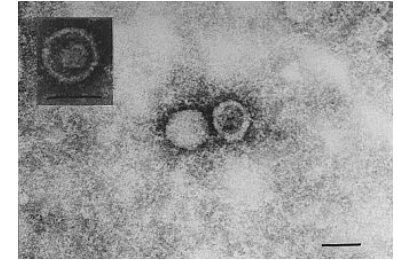
Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Infekce virem PRRS



Charakteristika patogena

- Arterivirus - geneticky velmi proměnlivý, dva genotypy, řada podtypů
- Jeden z nejvýznamnějších patogenů v našich chovech prasat

Charakteristika infekce

- Vyvolává akutní i chronické infekce – záleží na virulenci, stupni promoření (endemický n. epidemický výskyt)
- Iniciální akutní virémie, záchvatovitý kašel zejm. u selat
- Stádium perzistentní infekce s relativně nevýraznými příznaky
- Patologické nálezy intersticiální pneumonie
- Poruchy reprodukce



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

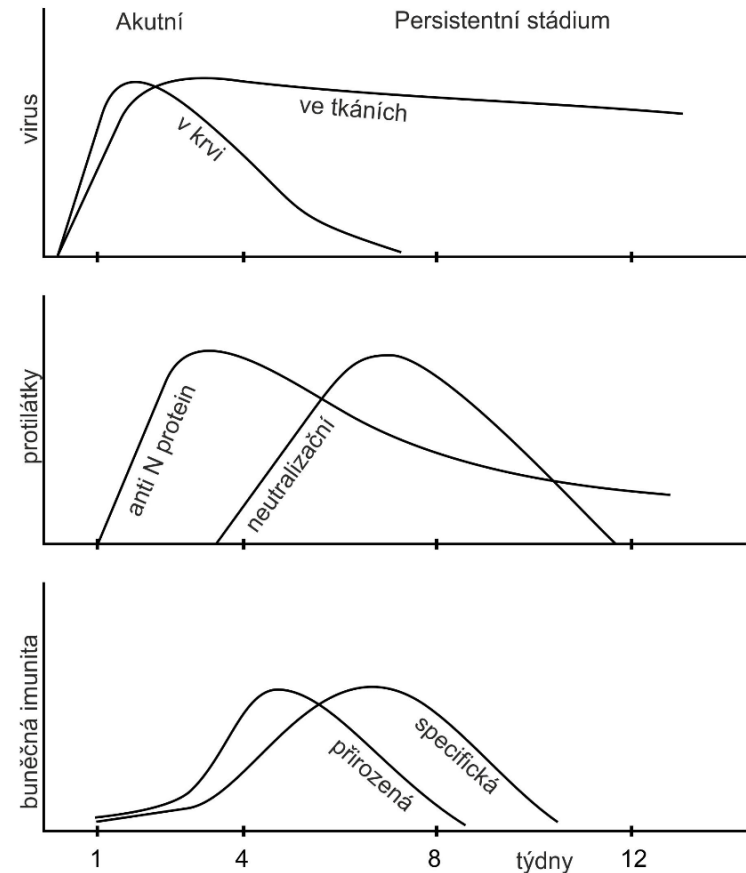


Národní
plán
obnovy

Infekce virem PRRS

Imunopatogeneze je komplikovaná, jedná se o chronickou infekci s narušenou imunitní reakcí

- **U velmi mladých selat napadá thymus, vyvolá rozvrat vývoje T lymfocytů**
- **Protilátky jsou detekovatelné od 5.-7. dne po infekci, dosahují maxima ve 3 – 5 týdnech po infekci, ale nejsou spojeny s neutralizací.**
- **Až později, od 4. týdne se objevují neutralizační protilátky**
- **Protilátky proti nsp2 mohou sloužit ke snadnější infekci makrofágů (Trojský kůň)**
- **Objevují se cytokiny a buňky, které tlumí imunitní reakci – IL-10, Treg**
- **Buněčná odpověď není detekovatelná před 4. týdnem po infekci a je spojená s produkcí IFN- γ**



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Imunoprofylaxe PRRS

Charakteristika vakcín

- **Inaktivovaná** umrtvený virus + silné adjuvans
 - vyvolává protilátkovou odezvu, buněčná imunita je nejistá
 - užívá se ke kontrole chovů s reprodukčními problémy
- **Živá atenuovaná** obsahuje oslabený virus
 - vyvolává silnou protilátkovou i buněčnou imunitu, už po první dávce
 - obecně použitelná v pozitivním chovu, kde chceme tlumit infekci



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Chřipka - influenza



Charakteristika původce

- Virus influenzy typu A,
- Různé subtypy u různých druhů zvířat
- Ze savců nejvíce kůň

Charakteristika onemocnění

- Endemický až epidemický výskyt (výjimečně pandemický)
- Akutní horečnaté respirační onemocnění s nízkou mortalitou (pokud na ni nenaváže bakteriální infekce)
- Virus napadá buňky respiračního epitelu



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Chřipka - influenza

Imunita

- Ochranu zajišťují protilátky na sliznicích i celkově
 - protilátky proti hemaglutininu mají neutralizační charakter, zabraňují vazbě na buňky a vzniku infekce,
 - protilátky proti neuraminidáze brání uvolňování viru z buňky
- Buněčná imunita se uplatňuje při eliminaci viru z organismu

Charakteristika vakcín

- Inaktivovaná vakcína (pro koně, případně prasata) obsahující virus typu A různých subtypů + adjuvans
- Indukuje tvorbu neutralizačních a hemaglutinačně inhibičních protilátek



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Parvoviróza (psů)

Patogeneze onemocnění

vnímavá jsou velmi mladá štěňata

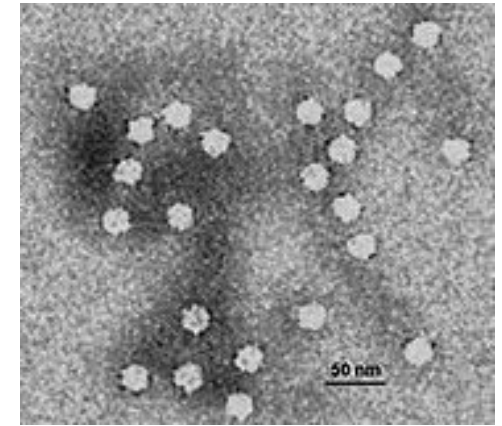
orální cesta infekce

pomnožení v tonzilách

hematogenní cestou (virémie) do rychle se množících buněk – mízní uzliny, krypty střeva, kostní dřeň

střevní forma – destrukce intestinálních krypt, krvavý průjem, zvracení, dehydratace, přestup střevní mikroflóry do krve – sepse

srdeční forma (v současné době vzácná) – infekce uterinní nebo brzy po narození, nekróza srdeční svaloviny s mononukleárním infiltrátem



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Parvoviróza (psů)

Imunita

Funkční zejména buňkami
zprostředkovaná imunita

Protilátky ve fázi virémie

Imunoprophylaxe - vakcinace

Ochrana štěňat kolostrálními
protilátkami (do cca 6. týdne)

Účinné jsou živé atenuované vakcíny
(aplikované po 6. týdnu života), které vyvolávají buňkami
zprostředkovanou imunitu



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Koronavirové infekce zvířat a lidí

Prase Tři různé koronaviry, dva vyvolávají průjmy, jeden respirační onemocnění

Skot Koronavirus vyvolávající průjmy novorozených telat

Pes Koronavirus vyvolávající průjem štěňat, buď samostatně nebo spolu s parvovirem

Kočka Dva typy koronavirů, jeden vyvolává průjem, druhý infekční peritonitidu

Člověk



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Koronavirový (rotavirový) průjem

Vnímavost k infekci

Novorozená selata, telata, štěňata, (děti)

Patogeneze onemocnění

orální cesta infekce

infekce horních 2/3 klků tenkého střeva – zralé enterocyty

bez virémie (IgG protilátky v oběhu nechrání)

klinické příznaky: 1-14 dní trvající páchnoucí průjem, většinou ne krvavý



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Koronavirový (rotavirový) průjem

Imunita

IgA protilátky v lumen střeva

Imunoprophylaxe - vakcinace

Vakcinace matek – ochrana mláďat laktogenní imunitou – protilátkami v mléce

Vakcinace mláďat málo účinná (m.j. pro nedostatek času)



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Koronaviry vyvolávající respirační onemocnění

Vnímavost k onemocnění

Selata po odstavu, lidé (SARS Cov2) – jsou to odlišné viry!

Patogeneze onemocnění

intranasální cesta infekce

infekce epiteliálních b. respiračního traktu

patogeneze SARS CoV2 je složitější (i systémové projevy)

klinické příznaky: především respirační (u lidí i jiné)



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Koronaviry vyvolávající respirační onemocnění

Imunita

- u prasat především IgA protilátky v horních cestách dých.
- u člověka neutralizační protilátky, ale i buněčná imunita nedoceněna zůstává lokální imunita v respiračním traktu

Imunoprolaxe - vakcinace

- U prasat neexistuje
- U lidí mRNA vakcína navázaná na liposomy
n. rekombinantní antigen navázaný na adenoviry



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

Infekce lentiviry (FIV)

Charakteristika patogena

- Lentivirus (HIV, FIV) patří mezi retroviry
- Antigenně vysoce variabilní

Patogeneze a imunitní odezva

- Vyvolává chronické, trvalé infekce (organismus se patogena neumí zbavit)
- Napadá lymfocyty (především Th)
- Do buňky vstupuje přes CD4, lymfocyty postupně likviduje
- Výsledkem je trvalý úbytek lymfocytů a vznik trvalé, výrazné imunodeficience
- Tvoří se protilátky, které ale nechrání, žádná buněčná imunita
- Zvířata hynou na banální infekce, atypické nádory, celkové vyčerpání, kachexii, renální selhání apod.



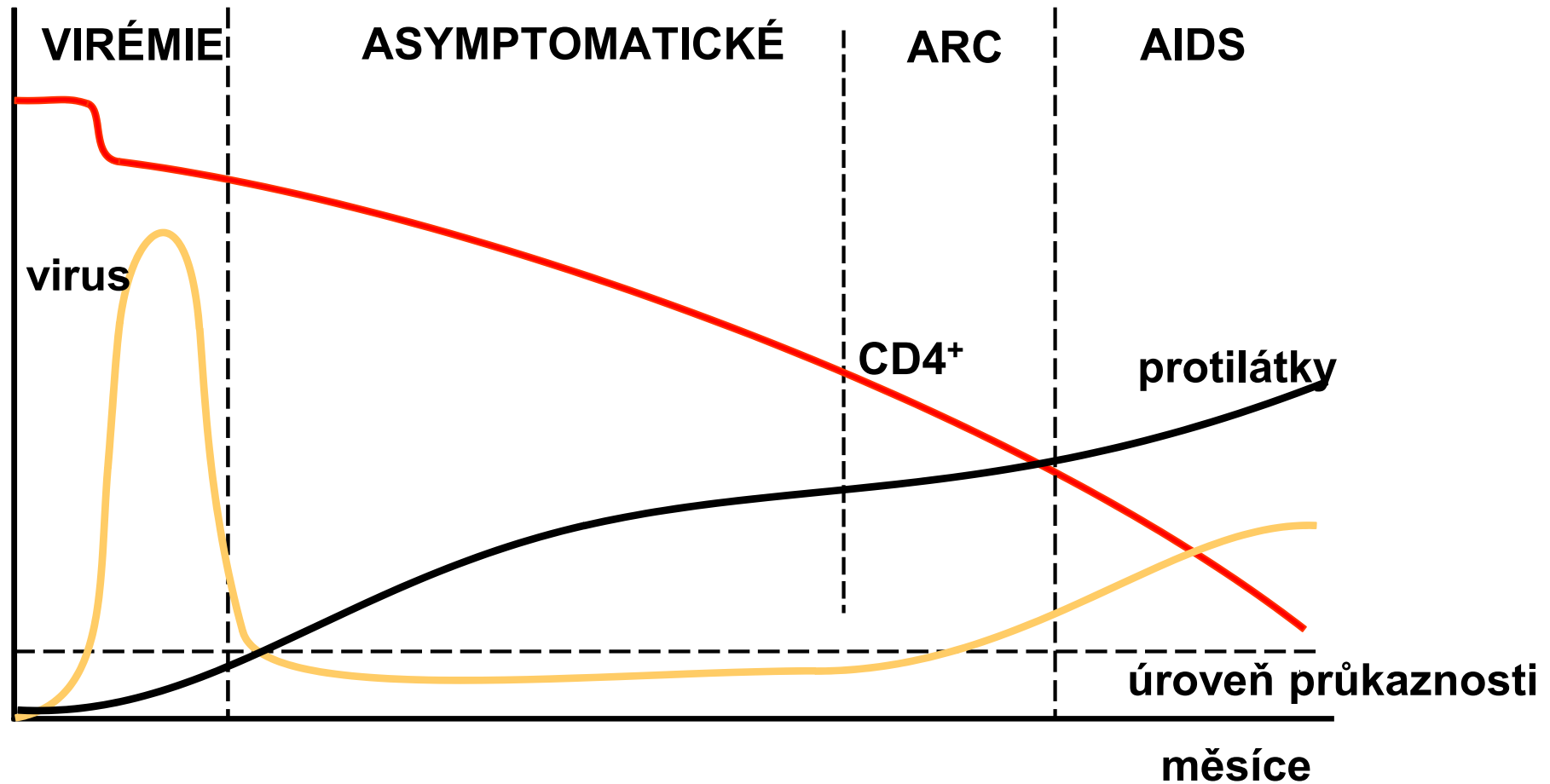
Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy

PRŮBĚH LENTIVIROVÉ INFEKCE



Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Národní
plán
obnovy