

Vnímavost k meningokokovým onemocněním, související s genem pro lektin vížícím manosu.

(Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease).

Hibberd M. L. , Sumiya, M. , Summerfieldt, J. A. , Booy, R. , Levin, M.

(Výzkumná skupina meningokokových infekcí).

Lancet, Vol. 353, 1999, č. 9158, s. 1049-53.

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn:

Nevíme proč jen u malého podílu nosičů meningokoků dojde k onemocnění. Soudí se na souvislost s rozdílnou reakcí hostitele na bakteriální kolonizaci, neboť vnímavé k meningokokovým nemocem bývají osoby s nějakým deficitem terminálních složek řetězce komplementu nebo properdinu. Předpokládali jsme, že podobně mohou tuto vnímavost ovlivňovat geneticky dané varianty lektinu vížícího se na manózu (mannose-binding lectin = MBL), které podmiňují další aktivaci komplementu.

Ve dvou samostatných studiích zjišťovali frekvenci variant genu MBL u 266 dětí s meningokokovým onemocněním a v kontrolní skupině 382 dětí pomocí PCR, digesce restriktivním enzymem a potvrzení sekvencováním DNA.

Ukázalo se, že obranný mechanismus MBL má rozhodující úlohu při vnímavosti k meningokokovému onemocnění, a že genetické varianty MBL se mohou podílet asi na třetině všech případů meningokokových nemocí.

Asi u 1 % populace lze v nosohltanu najít patogenní kmeny *Neisseria meningitidis* jako neškodné komensály. U některých osob však může stejný mikrob způsobit těžké, až smrtelné onemocnění. Není jasné, proč tato invazivní infekce vzniká jen u malé části nosičů. Byť některé kmeny *N meningitidis* jsou virulentnější než jiné, samotný rozdíl ve virulenci nestačí, neboť tentýž kmen bývá izolován jak od pacientů, tak od zdravých nosičů.

Delší dobu se předpokládá, že významnou roli má při vnímavosti k meningokokovému onemocnění (MO) odlišnost imunitní re

akce hostitele. Serologické studie ze šedesátých let ukázaly, že vnímavost souvisí s chyběním specifické baktericidní aktivity séra. Nejvyšší incidence nemoci bývá ve věku 6 měsíců, kdy koncentrace mateřských protilátek klesla a dítě si ještě nevytvořilo vlastní specifické protilátky. V průběhu dětského věku pak incidence MO postupně klesá a současně stoupá podíl dětí s baktericidními protilátkami. K malému vzestupu incidence pak dochází ve vyšším dorostovém věku, což souvisí s častější nákazou novými kmeny meningokoků. Vzácnost onemocnění dospělých se přičítá vysoké prevalenci baktericidních protilátek mezi nimi.

I když specifické protilátky aktivované komplementem

jsou velmi účinným obranným mechanismem proti MO, je určitou slabinou této imunitní odpovědi pozdní rozpoznání nového patogenu a opožděná tvorba ochranné hladiny protilátek. Specifické protilátky jsou nalézány až za 1-4 týdny po usídlení nového kmene meningokoka v nosohltanu, zatímco invazivní infekce obvykle vzniká již za několik dnů po akviraci meningokoků. Je tedy zřejmé, že mimo protilátek ovlivňují rozdílnou vnímavost ještě další faktory.

Podobně jako vývojově nová získaná imunitní reakce, existuje i fylogeneticky starší vrozená imunitní odpověď, spočívající v řadě rozpustných a s buněčným obalem spojených bílkovin, které se vážou na invadující mikroby a usnadňují jejich likvidaci. Tuto vrozenou imunitu máme již od narození a na rozdíl od získané imunity neuplatňuje se při ní tvorba specifických protilátek. To napovídá, že vrozená imunita se může uplatňovat v ochraně před *N meningitidis* dříve, než vzniknou specifické protilátky.

K usmrcení meningokoků a řady dalších patogenů je nezbytný komplement, který může být aktivován jak specifickými protilátkami (klasický způsob), tak bílkovinami vrozené imunitní reakce. Potřeba komplementu k ochraně před MO je doložena pozorováním, že osoby s jeho deficitem jsou náchylné k opakovaným MO i když mají specifické protilátky.

Vrozená imunitní reakce zahrnuje dvě možnosti aktivace komplementu na povrchu bakterií. Prvá je založena na interakci faktoru b, faktoru d a properdinu, při níž vzniká C3b aktivující komplementární systém. Osoby s vrozeným deficitem těchto složek jsou vnímavější k MO. Při druhé cestě dochází ke vrozené aktivaci komplementu pomocí lektinu vířícího manózu (MBL). Je to lektin v plasmě, závisící na přítomnosti kalciových iontů a váže se na uhlohydráty mikrobiálního povrchu. Aktivuje dvě s MBL spojené proteázy. V pokusech in vitro a na zvířatech se ukázalo, že defekt této cesty má asi hlavní dopad na vrozenou aktivaci komplementu.

Množství MBL v lidské plasmě je dáno geneticky. V genu pro MBL byly zjištěny tři různé alély kódující strukturální variety lektinu. Homozygotní osoby, nebo které mají dvě heterozygotní varianty, mívají v plasmě koncentraci lektinu nižší než 1% koncentrace ostatních osob. Heterozygoti dosahují asi 10% koncentrace lektinu ostatních osob. Alély pro MBL jsou spojeny s vyšší vnímavostí na různé infekce jak u dětí, tak u dospělých.

K ověření hypotézy, že mutace MBL může podobně jako defekty klasické či alternativní cesty komplementového systému zvyšovat vnímavost k MO, jsme porovnali prevalenci strukturálních variant MBL ve dvou velkých kohortách pacientů s MO a v kontrolních skupinách.

Výsledky

Výskyt variant MBL byl u hospitalizovaných pacientů významně častější než v kontrolní skupině ($p=0,0002$). Pravděpodobnost nálezu vnímavosti k MO byla dvojnásobná. Podobné výsledky byly zjištěny i ve studii u pacientů z ambulantních zařízení.

Byl také ověřován význam variant MBL pro závažný průběh MO. U hospitalizovaných osob s homozygotními variantami byl průběh MO poněkud mírnější (očekávaná letalita byla 19%, zjištěná byla nulová), než u heterozygotů (oček. letalita

30%, skutečná 13%) a u ostatních osob (očekávaná letalita 37%, skutečná 17%), ale rozdíly nebyly statisticky významné. Posuzováno dle potřeby intenzivní péče byl průběh MO lehčí u homozygotů (33% na JIP), než u heterozygotů (50% na JIP) a u ostatních typů (72% na JIP).

Průměrný věk při začátku MO se u jednotlivých variant MBL nelišil (3, 4 vs 3, 3 roku u hospitalizovaných a 15, 7 vs 14, 2 roku u pacientů z terénu). Infekci u všech pacientů vyvolaly jen meningokoky seroskupiny B nebo C. Ze 266 pacientů jen u jednoho došlo k opakované infekci.

Diskuse

Vznik získané imunity vedl u obratlovců k unikátnímu ochráněmu mechanismu. Specifické protilátky vznikající proti téměř neomezenému počtu antigenů, představují účinný mikrobicidní systém. Obranné pochody při získané imunitě však mají dvě nevýhody: 1) časovou prodlevu 1-4 týdnů mezi expozicí a produkcí velkých kvant specifických protilátek a 2) potřebu proniknutí antigenu, nebo být předložen antigenprezentujícími buňkami, před zahájením tvorby specifických protilátek. To znamená, že je nutná přítomnost dalších obranných mechanismů, které poskytují ochranu v kritickém období tvorby specifických protilátek a které jsou schopny mikroby fagocytovat a předložit je ve fázi chybění specifických protilátek antigenprezentujícím buňkám.

Složky vrozené imunity synergicky spolupracují s novějším a přizpůsobivějším systémem získané imunity vůči patogenům. Odpovědi jak vrozené, tak získané imunity, zahrnují v sobě aktivaci komplementu. Nedostatky v tom či onom systému imunity vedou ke zvýšené vnímavosti na meningokoková onemocnění.

Od objevu úlohy MBL při aktivaci komplementu stoupalo podezření, že strukturální varianty MBL, provázené nižšími hladinami bílkovin v plasmě, souvisí s vnímavostí k řadě infekcí dětí i dospělých osob.

Ukázali jsme, že ve srovnání s kontrolní skupinou se mezi pacienty s MO významně častěji nachází osoby s homozygotními i heterozygotními genotypy variant MBL. Výsledky svědčí o tom, že vnímavost k MO je kriticky ovlivněna variantami genotypu MBL.

Aby vzniklo invazivní MO musí *N meningitidis* nejprve proniknout nosní sliznicí a pak přežít a množit se v krevním oběhu.

Meningokoky seroskupiny B s větší invazivitou do epitelu nosohltanu vykazují slabší expresi polysacharidového obalu a mají nízkomolekulární typ lipopolysacharidu. Tyto mutanty jsou velmi citlivé na působení MBL.

N meningitidis je jedním ze skupiny závažných lidských patogenů, k níž patří také *Streptococcus pneumoniae* a *Haemophilus influenzae*. U velkého počtu lidí se uplatňují jako neškodní komenzálové sliznic, kteří však u určitých osob mohou vyvolat závažná invazivní onemocnění. Podobně jako meningokoky také pneumokoky a hemofily vyvolávají častá onemocnění malých dětí v době maximálního úbytku transplacentárně získaných protilátek.

Geneticky podmíněné rozdíly v přítomnosti lektinu vížícího manosu, snad také další složky vrozené imunity, mohou vysvětlit schopnost některých bakterií způsobit

invazivní infekci během období před vznikem ochranných protilátek. Další studium variant MBL může přinést odhalení predispozice k širšímu okruhu patogenů, než jen meningokoků.

32 citací, kopie u překladatele

- 4 -

Poznámka překladatele

Odhalení příčiny vzniku invazivní meningokokové infekce a nosičství, související s genetickou výbavou jedince, vysvětluje zejména dosud záhadná onemocnění kojenců, pro něž není obvyklých provokačních faktorů.

Jak uvádí D. S. Stephens (Lancet, Vol. 353, 1999, č. 9157, s. 941 až 942) je podle střízlivých odhadů mezi 6 miliardami lidí na světě asi 500 milionů nosičů *Neisseria meningitidis*. Nosičství je nejméně časté u malých dětí, ale u mladistvých a mladých dospělých je nejčastější. Asi u 25% osob trvá nosičství dlouho, až několik měsíců, u další třetiny osob je intermitentní, u zbylých 40% je krátkodobé nebo ojedinělé. V běžné populaci není přenos meningokoků častý. Mnohem častější přenos a vyšší podíl nosičů je v populačních skupinách, žijících v uzavřených kolektivech, jako jsou rekruti a internátně ubytovaní. K tomu přistupují i další faktory v podobě kouření a respiračních infekcí. V práci Andersona bylo prokázáno, že během jediného měsíce se novým kmenem meningokoka infikovalo 5-15% rekrutů. Samotný podíl nosičů, zjišťovaný výtěry z nosohltanu, však nestačí k předpovědi vzniku meningokokové epidemie.

Nosičství meningokoků vede k celkové protilátkové odpovědi a ke vzniku imunity. Vyjma seroskupiny B jsou specifické kapsulární polysacharidy meningokoků v séru osob kolonizovaných *N meningitidis* cílovými antigeny baktericidních protilátek. Ke vzniku a udržení přirozeně získané imunity však přispívají také subkapsulární antigeny. Většina kmenů meningokoků v nosohltanu nosičů je málo patogeních. Stejně tak většinu epidemických i sporadických případů invazivních MO vyvolává jen nevelký počet geneticky definovaných skupin klonů meningokoků. Příkladem mohou být komplexy ET-37, ET-5, klonální skupiny seroskupiny A, elektroforetické typy (ET) při onemocněních vyvolávaných seroskupinou Y atd.

Některé z těchto skupin klonů se vyznačují častým onemocněním po usídlení v nosohltanu, zvláště jsou-li pro danou populaci nové. Např. klony patřící do komplexu ET-37 (převážně seroskupina C) působí invazivní MO v relaci 1 na 20 až 400 akvirací.

Během cirkulace dochází v populaci k rozšíření a následnému mizení virulentních klonů meningokoků díky jejich transformaci, genetickým rekombinacím, imunitní selekci a mutaci. Kmeny patřící ke komplexu ET-5 (převážně ze seroskupiny B) převládaly v severní Evropě v osmdesátých a devadesátých letech, kde se nyní uplatňují kmeny seroskupiny C patřící ke komplexu ET-37.

Zjištění nosičů virulentních klonů pomocí citlivých molekulárních metod a selektivní eradikace těchto kmenů pomocí chemoprophylaxe se může stát účinnou strategií omezování výskytu MO v populaci. Klíčem efektivní kontroly MO je však imunoprophylaxe.

Současné polysacharidové vakcíny vedou jen ke krátké ochraně některých populačních skupin. Na nosičství a jeho vznik mají nepatrný vliv ač jde o zásadní problém. Úspěch konjugované hemofilové vakcíny je z velké části dán neočekávaným snížením nositelství Hib u dětí a vznikem kolektivní imunity.

Vývoj nových meningokokových vakcín musí směřovat ke stimulaci kolektivní imunity, ke snížení počtu nosičů a rizika akvirace virulentních klonů meningokoků. Také naše nedávno nabyté zkušenosti dávají za pravdu tomuto požadavku.