

# **Proč nemáme vakcínu proti HIV-1?**

**Jiří Městecký**

**Department of Microbiology**

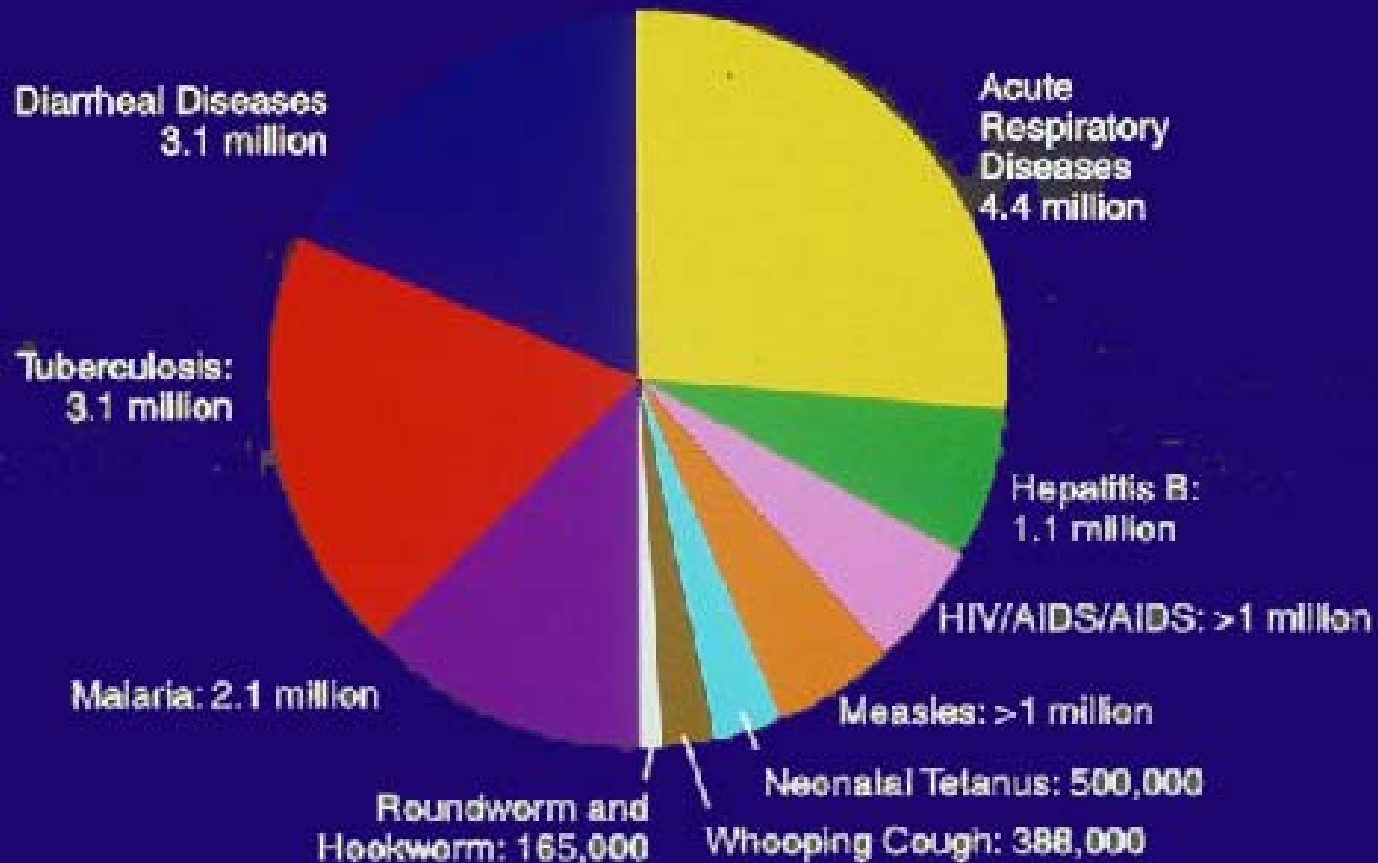
**University of Alabama at Birmingham USA**

# Pandemie HIV/AIDS

- 1983 Popsání prvních případů
- 2004 > 42 milionů lidí je infikováno  
> 20 milionů úmrtí
- 2010 ~ 45 milionů nových infekcí
- 2020 ~ 70 milionů celkových úmrtí

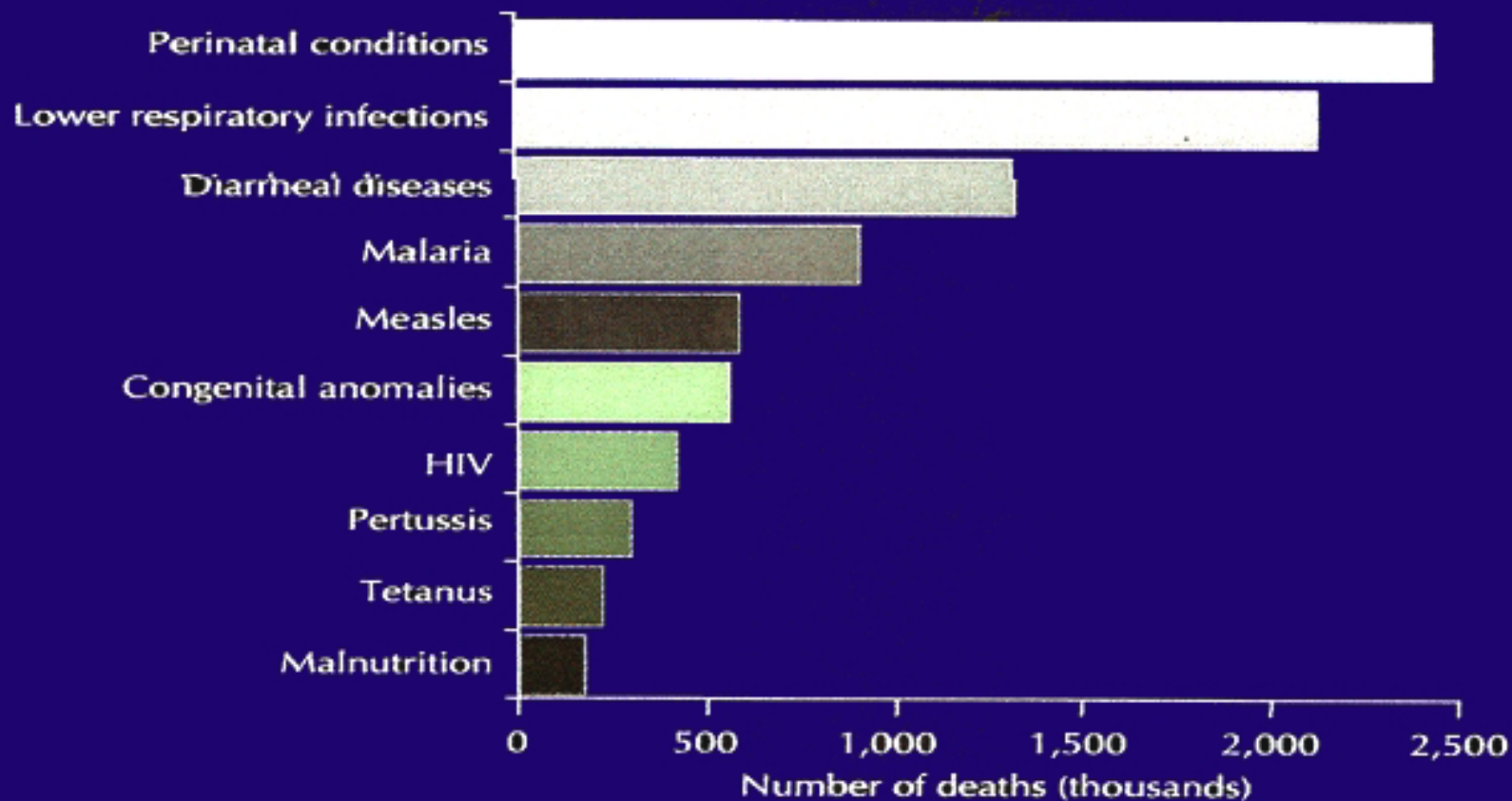
16 000 nových infekcí denně  $\approx$  660 / hodinu  
 $\approx$  11 / minutu

# Infekční nemoci s největší úmrtností (WHO, 1995)



Source: World Health Report, 1996

# Příčiny úmrtí dětí do 5 roků (celosvětově pro rok 2000)



# HIV infekce a imunita

- Rychlé šíření infekce do lymfatických uzlin a během hodin či dnů do celého organismu
- Úloha vakcíny:

INDUKCE PROTI LÁTEK  
NEUTRALIZUJÍCÍCH HIV VIRUS

INDUKCE BUNĚČNÉ IMUNITY  
CYTOTOXICKÝCH LYMFOCYTŮ

# HIV infekce a imunita

- Časné vymizení T lymfocytů v sliznicích hlavně střeva
- Obrovská produkce viru -  $10^{11}$  / den  
většinou neinfekční, neúplné viry které mají nefunkční povrchové antigeny indukující neprotektivní protilátky =  
**NESCHOPNÉ NEUTRALIZOVAT VIRUS**  
**SELHÁNÍ BUNĚČNÉ IMUNITY**

# **Proč nemáme vakcínu proti HIV-1?**

- 1. Neznáme mechanismy protekce**
- 2. Protilátky vs. buněčná imunita (T lymfocyty)**
- 3. Virus indukuje nízké hladiny neutralizačních protilátek**
- 4. Virus uniká imunitnímu dozoru - různorodost mutace - změny v cukerné struktuře povrchových virových antigenů**
- 5. Imunita proti jednomu viru nechrání vůči podobnému viru - superinfekce**

# " Zpětná vakcinologie "

- **Podrobná analýza obranných mechanismů u zvířat, která přežila smrtelnou dávku patogenního viru (SIV mac 239) =**

**NENÍ ZŘEJMÝ DOMINANTNÍ  
MECHANISMUS OBRANY**

**(neutralizační protilátky, buněčná imunita -  
různé fenotypy)**



# " Zpětná vakcinologie "

- **Podrobná analýza obranných mechanismů u lidí HIV infikovaných, kteří přežívají (non-progressors)**

**DEFEKTIVNÍ VIRUS**

**DELECE GENOMU (nef)**

**PROTILÁTKOVÁ A BUNĚČNÁ IMUNITA**

**VROZENÁ REZISTENCE**

**(CCR5, lektinové receptory NK buněk)**

**NEJASNÝ ZÁVĚR**

# **HIV-1 problémy vakcinace**

- **Slabý antigen**
- **Vysoký výskyt mutací v celém genomu**
- **Oslabený (atenuovaný) virus s génovými delekcemi je schopen kompletní reverze na standardní patogení typ během několika týdnů**
- **Důležité antigeny jsou překryty postranními cukry a peptidovými smyčkami = štít maskující virus**

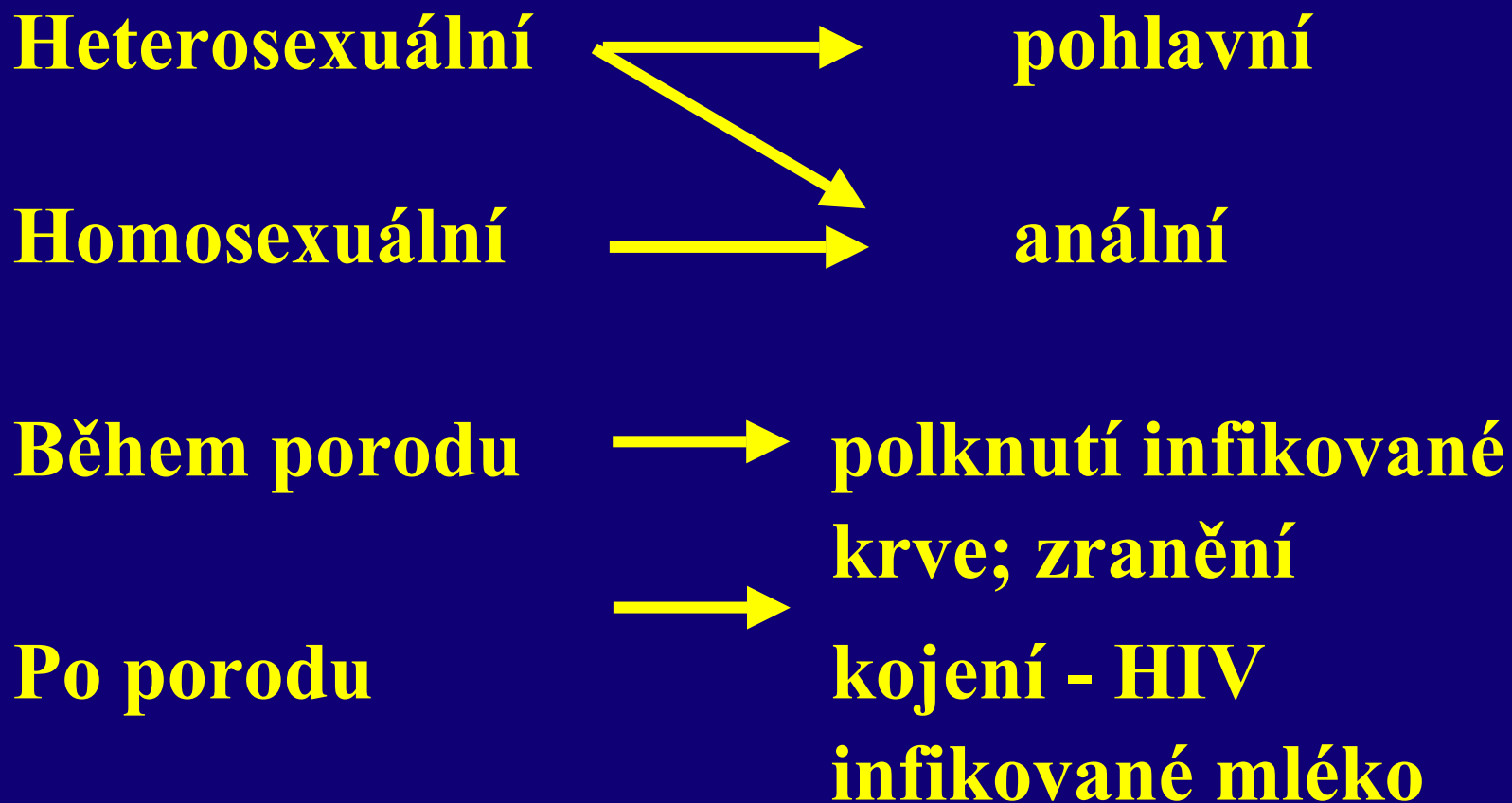
# **HIV infekce - nemoc slizničních tkání**

**80 - 90% HIV-1 infekcí**

**je přeneseno stykem přes slizniční povrchy a sekrety pohlavního a střevního traktu**

# **HIV infekce - nemoc slizničních tkání**

**80 - 90% HIV-1 infekcí**

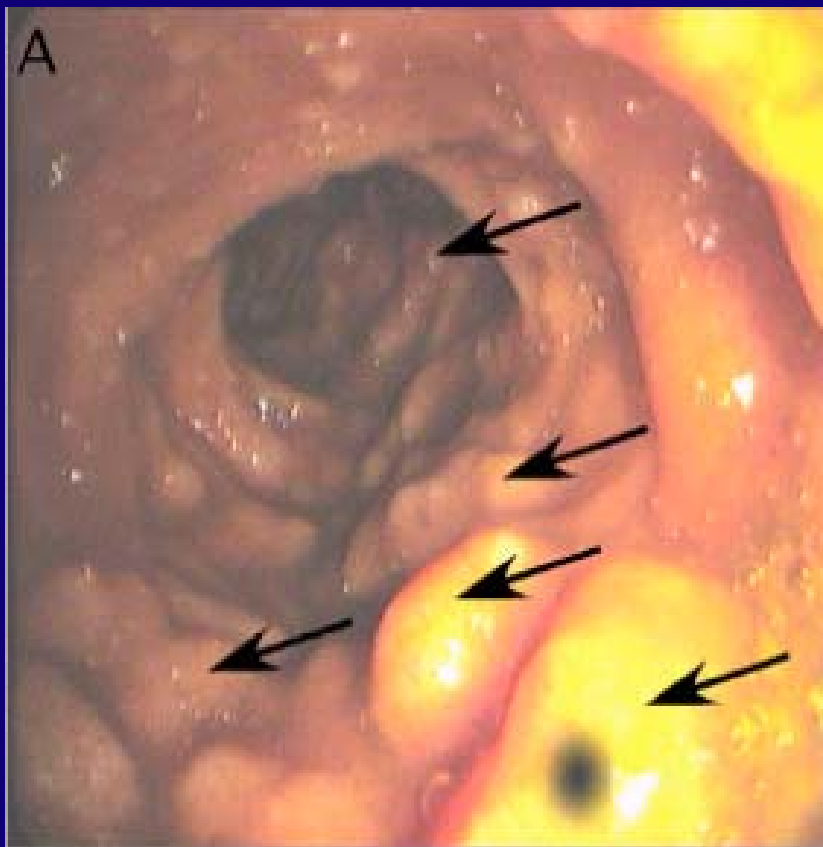


# **HIV infekce - nemoc slizničních tkání**

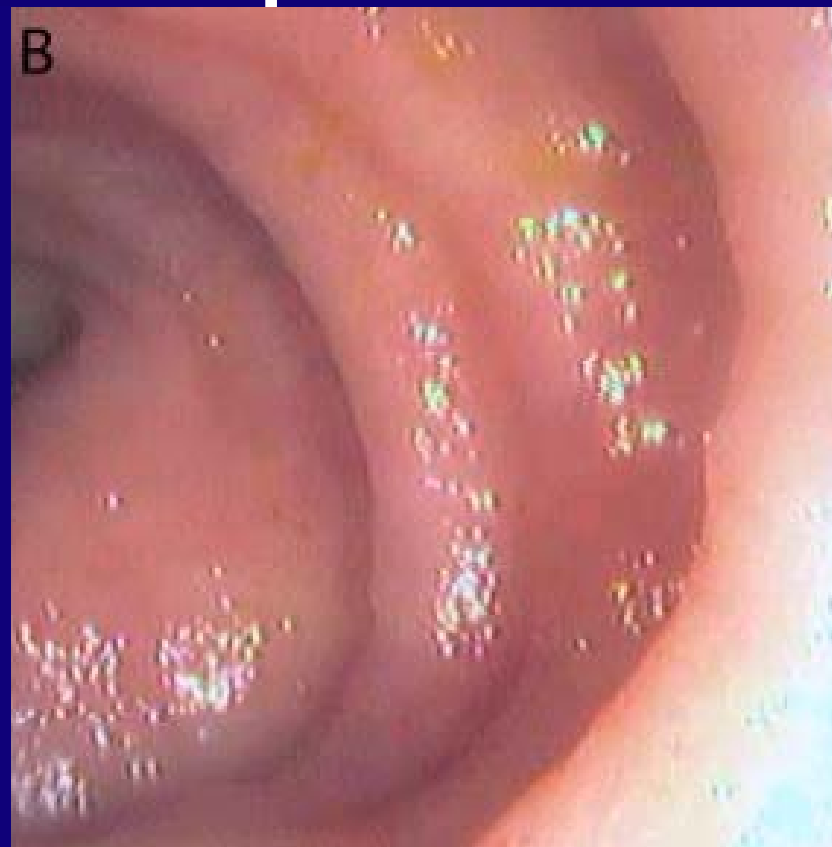
- Vstup viru přes poškozenou sliznici konečníku nebo pochvy
- Frekvence nákazy: **1 / 1000** vaginálních styků  
**1 / 100** análních styků
- Téměř okamžitá systémová infekce
- Ztráta T lymfocytů v slizničních tkáních zvláště střeva **během 4 dnů** - buněčná smrt  
**(nezávisí na cestě infekce)**

# HIV infekce - nemoc sliznic

Zdravé střevo



Střevo při HIV infekci

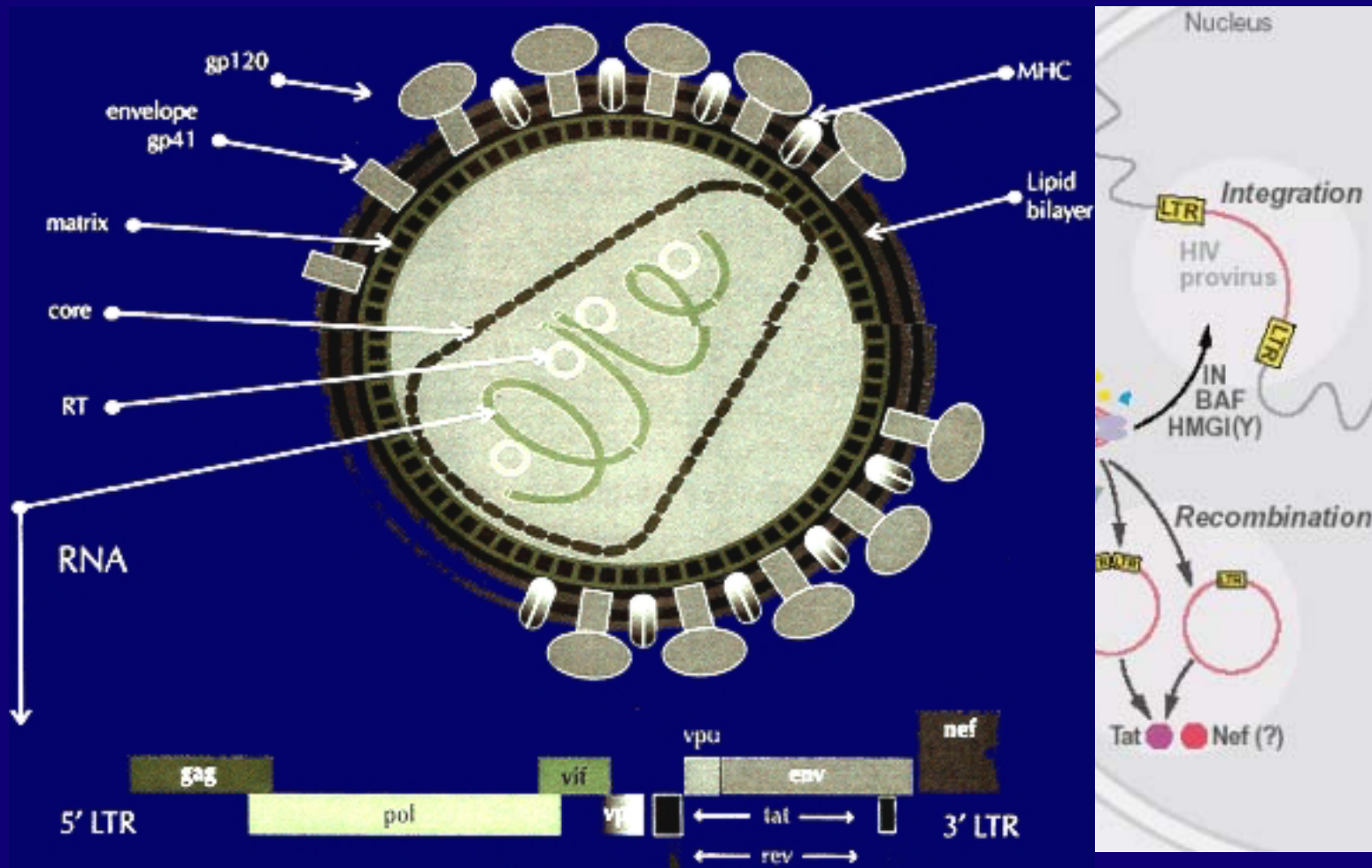


# HIV infekce a imunita

- Virus proniká v místě slizničního mikrotraumatu (vagína, rektum) a způsobí ohniskovou infekci buněk pod povrchovým epitelem
- Úloha vakcíny:

**POMOCÍ SPECIFICKÝCH PROTILÁTEK  
ZAMEZIT PRŮNIKU HIV-1**

# Struktura a funkce Env antigenu



Green and Peterlin 2002 Nature Medicine 8(7):673-680



# Spektrum HIV vakcín ve vývoji

## 1. Proteiny/glykoproteiny/peptidy vyskytující se na povrchu viru – rekombinantní

- Stimulace tvorby protilátek – nejsou většinou virus neutralizující
- Nedostatečná stimulace buněčné imunity

**ZATÍM NEEFEKTIVNÍ CESTA**

# Spektrum HIV vakcín ve vývoji

## 2. Usmrcený (inaktivovaný) HIV virus

- Stimulace tvorby protilátek
- Nedostatečná stimulace buněčné imunity

**OBAVA Z NEÚPLNÉ INAKTIVACE VIRU  
NEBEZPEČÍ HIV INFEKCE**

# Spektrum HIV vakcín ve vývoji

## 3. Viru podobné částice (VLP) a pseudoviriony

- Adekvátní protilátková a buněčná odpověď
- Obtíže při přípravě
  - reprodukibilita
  - stabilita preparátu

**NÍZKÁ KONCENTRACE**

**POVRCHOVÝCH GLYKOPROTEINŮ**

# Spektrum HIV vakcín ve vývoji

## 4. Oslabený (atenuovaný) HIV virus s pozměněným genomem

- Doposud nejlepší protilátková a buněčná imunitní odpověď (u pokusných zvířat)

**PŘESUNY GENŮ, GENOVÝCH ÚSEKŮ  
A ZPĚTNÉ MUTACE  
ZNOVUNABYTÍ PATOGENITY**

# Spektrum HIV vakcín ve vývoji

## 5. Mikrobiální vektory (viry, bakterie) nesoucí HIV geny

(Vaccinia, canarypox, adenovirus, alphavirus ..)  
(Salmonella, Lactobacillus ..)

Slabá protilátková a buněčná imunitní odpověď

Převažuje **VŽDY** odpověď proti vektoru -  
neúčinnost při opakovanému použití

**ODLIŠNÁ GLYKOSYLACE V BAKTERIÍCH**

# Spektrum HIV vakcín ve vývoji

## 6. Produkce HIV antigenů v rostlinách

(brambory, rajčata, hrách, řasy, alfa-alfa , tabák)

**NEDOSTATEČNÁ PRODUKCE ANTIGENŮ**

**NEADEKVÁTNÍ GLYKOSYLACE HIV  
ANTIGENŮ**

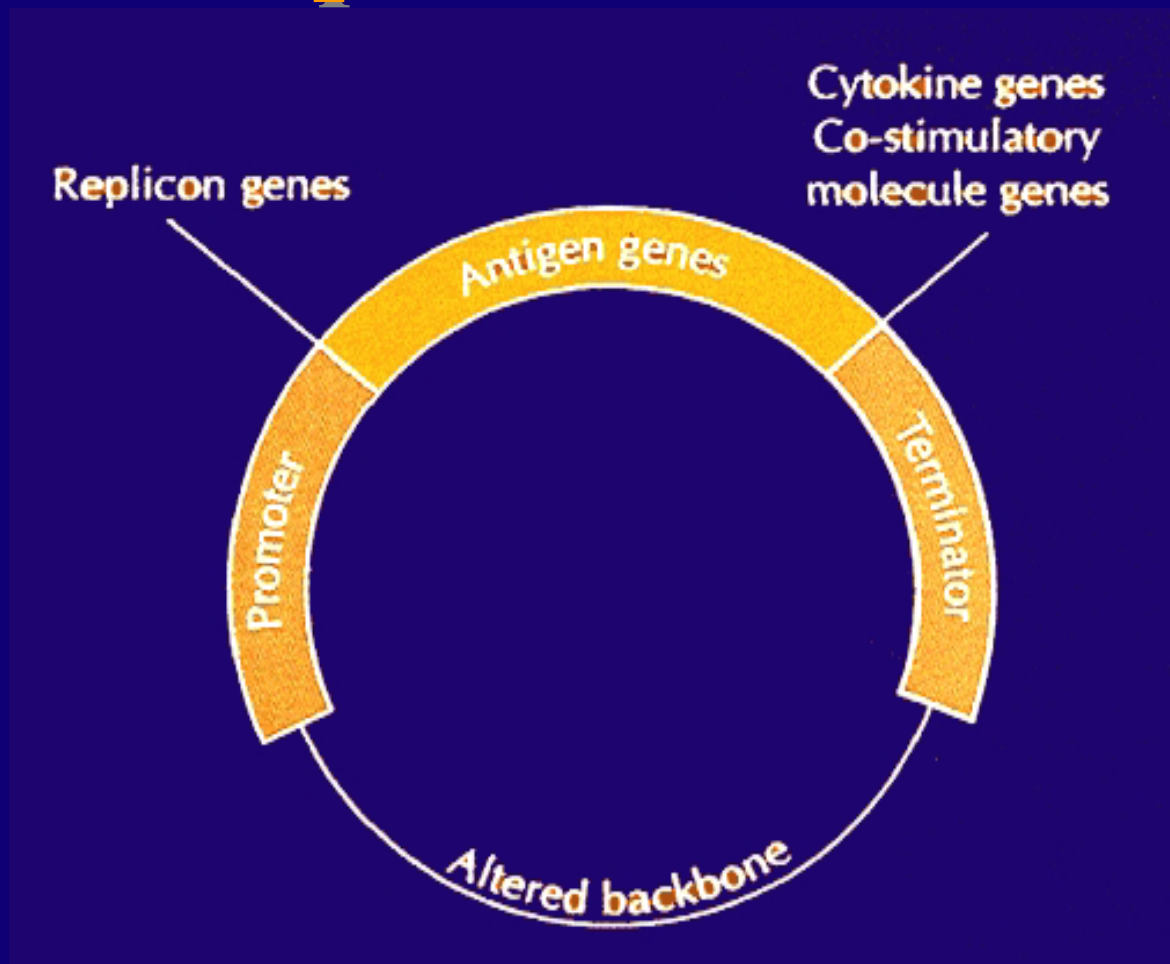
# Spektrum HIV vakcín ve vývoji

## 7. DNA vakcinace

- Antigen produkován buňkami imunizovaného přirozená forma (skládání, glykosylace)
- Stimulace protilátkové i buněčné imunity

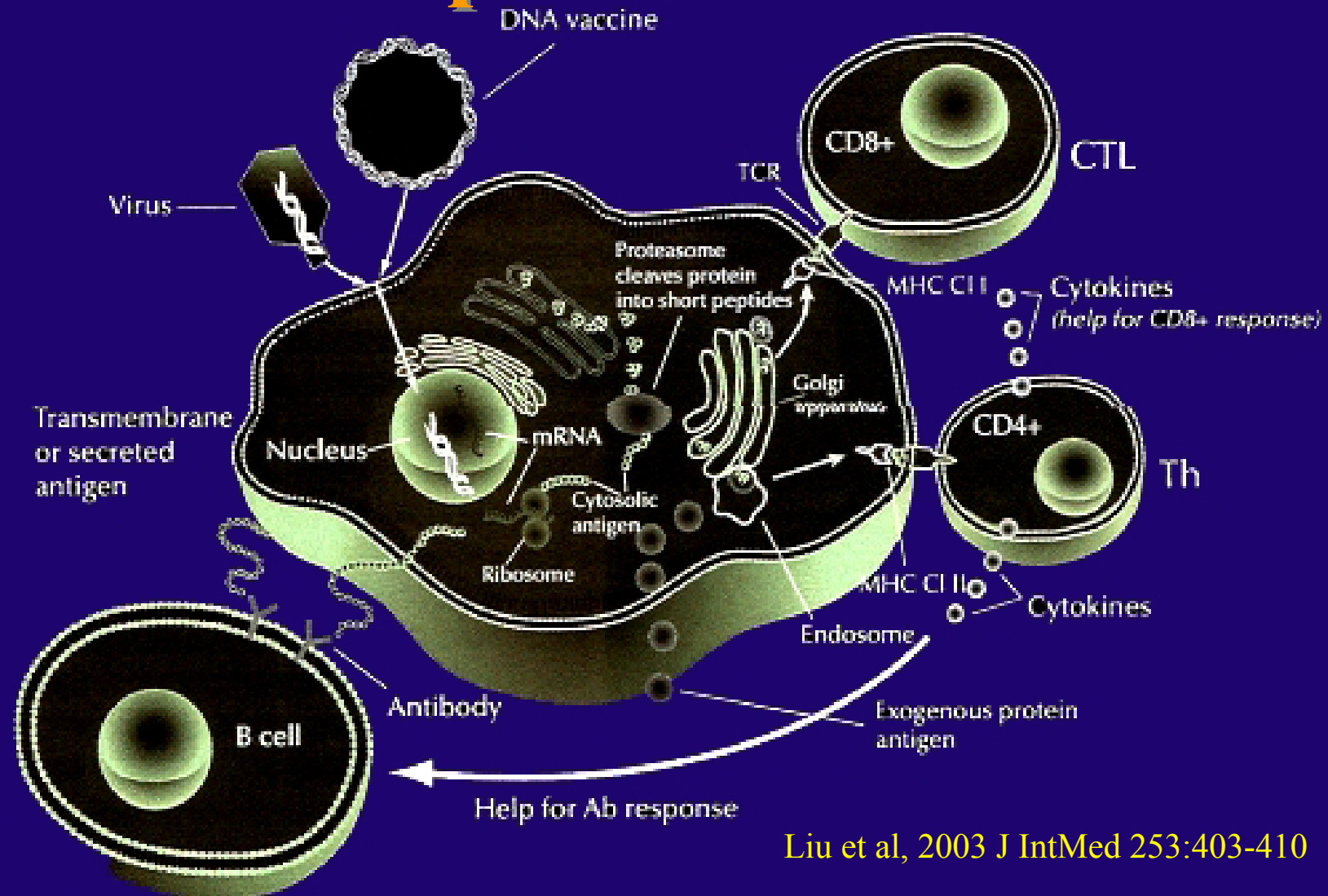
**NEDOSTATEČNÁ PRODUKCE ANTIGENŮ  
VE SVALU, KŮŽI A UZLINÁCH U PRIMÁTŮ  
VČETNĚ ČLOVĚKA**

# Imunitní odpověď na DNA vakcínu





# Imunitní odpověď na DNA vakcínu



# Současná situace

**Vakcína je naprosto nezbytnou součástí celosvětové prevence HIV-1 infekce**

1. DNA kódující společné (cukerné) protektivní antigeny
2. Oslabený ale stabilní, živý kmen

**KOMBINACE 1. + 2. analogie s poliovirem**

- brání rozvoji onemocnění (ale nebrání infekci)
- imunita populace

# **Současná situace**

**Realistický cíl vakcinace:**

- 1. Omezení vstupu viru slizničním povrchem**
- 2. U jedinců, kteří se přesto infikovali**  
**imunologická kontrola virové zátěže**  
**(i bez eradikace viru)**

**Objev HIV vakcíny se stal nejprestižnější  
záležitostí současné biomedicíny**