

různých typů imunitních buněk (1). Proteiny, které pomáhají mikroorganismům imunomodulovat a aktivně se vyhýbat obraně hostitele, jsou strukturálně a funkčně podobné hostitelským proteinům (1).

## Narušení činnosti komplementu

Antimikrobiální působení komplementu zahrnuje neutralizaci a opsonizaci, lýzu buněk a zesílení zánětlivé a specifické imunitní odpovědi. Příkladem narušení funkce komplementu je protein VCP viru vakcinie (vaccinia virus complement control protein), který vykazuje podobnost s komplementovým receptorem 1 (CR1) a s vazebným proteinem pro C4b (C4BP – C4b-binding protein), které oba hrají roli v inhibici komplementu (1). Receptor CR1 inhibuje komplement a působí protizánětlivě, nachází se na erytrocytech, monocytech, makrofázích, neutrofilech, eosinofilech, B lymfocytech a některých T lymfocytech. Váže C3b a C4b složky komplementu a tím umožňuje jejich proteolytickou degradaci faktorem I, který je centrálním inhibítozem komplementu. Jako kofaktory pro faktor I působí C4BP a faktor H. Složka komplementu C3b se za normálních okolností váže na bakteriální povrch, který opsonizuje pro fagocyty. C4b je nezbytná pro další pokračování kaskády komplementu. Virový protein VCP díky podobnosti s CR1 a C4BP podporuje degradaci a inaktivaci C3b a C4b. VCP zamezuje aktivaci komplementu rovněž disociací C3 a C5 konvertáz, které jsou nezbytné pro zahájení a udržení aktivace kaskády (1, 6).

*Yersinia enterocolitica* exprimuje vnější membránové proteiny YadA (*Yersinia adhesin A*) a Ail (*attachment invasion locus*), které váží C4BP a faktor H, čímž blokuje působení komplementu pomocí faktoru I (5). *Trypanosoma brucei gambiense* vytváří povrchový glykoprotein ISG65 (*invariant surface glycoprotein 65*), který váže složku komplementu C3b, čímž zabraňuje aktivaci C5 konvertázy, která je zodpovědná za tvorbu konečného komplexu MAC (7). *Staphylococcus aureus* produkuje SCIN (*staphylococcal complement inhibitor*), který se váže na C3 konvertázu. Tím inhibuje tvorbu C3b a zabraňuje tak opsonizaci (2). Dále produkuje stafylokinázu, která aktivuje plazminogen na plazmin, který po vazbě na povrch bakterie štěpí imunoglobulin G (IgG) a C3b a zabraňuje tak opsonizaci. Dalším jeho produktem je Efb (*extracellular fibrinogen-binding protein*), který vazbou na C3 zabraňuje odštěpení C3b a může se vázat i na C3b na povrchu bakterie. Efb váže také fibrinogen, jehož tenká vrstva na povrchu bakterie zakrývá receptory pro C3b (2).

## Interference s cytokiny

Příkladem narušení hladiny a aktivity cytokinů jsou některé viry. Poxviry produkují rozpustné analogy receptorů pro IL-1 $\beta$  (IL – interleukin) a IFN- $\alpha/\beta$  (IFN – interferon) a tím blokuje jejich funkci. IL-1 $\beta$  je důležitý pro modulaci zánětlivé odpovědi. Interferony jsou nezbytné v antivirové imunitní odpovědi, v buňkách navozují antivirový stav. Herpesviry mají obdobné proteiny jako poxviry, ale mají je navázané na membránu. Cytomegalovirus (CMV) a herpes simplex virus produkují analog receptoru pro IL-8, čímž tento cytokin inaktivují. IL-8 má za úkol přitahovat a aktivovat neutrofile v oblasti zánětu. Virus Epstein-Barrové (EBV) dokáže syntetizovat homolog IL-10. Ten se váže na IL-10 receptor pomocných Th1 lymfocytů (T helper cell) a NK buněk a snižuje u nich produkci IFN- $\gamma$  (1). IFN- $\gamma$  je významný pro potlačení replikace virů.

Příkladem blokády syntézy cytokinů je *Yersinia enterocolitica*, která blokuje produkci TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alfa) makrofágy. Její protein YopB (*Yersinia outer protein B*) tlumí u makrofágů expresi mRNA (messenger ribonucleic acid) pro TNF- $\alpha$ . Její lipopolysacharid obsahuje tetra-acylovaný lipid A, který blokuje receptor TLR4 makrofágů, takže se nespustí produkce TNF- $\alpha$  (5). EBV produkuje homolog IL-10, který svou vazbou na IL-10 receptor monocytů/makrofágů inhibuje sekreci IL-1, IL-12 a TNF- $\alpha$  (1). IL-1 je prozánětlivý, působí na buňky účastnící se zánětu, stimuluje lymfocyty. IL-12 je prozánětlivý, aktivuje diferenciaci Th1 lymfocytů, které podporují buněčnou cytotoxicitu. TNF- $\alpha$  je prozánětlivý, hraje roli v lokální zánětlivé odpovědi a v aktivaci endotelu.

## Modulace apoptózy buněk

Apoptózu imunitních buněk moduluje např. *Yersinia enterocolitica*. Její plazmid kóduje sekreční systém typu III. Produkty tohoto systému způsobují v napadených fagocytech destabilizaci aktinového cytoskeletu, supresi produkce cytokinů a indukují apoptózu (5, 8). Naopak zabránit apoptóze napadených makrofágů dokáže např. *Legionella pneumophila* nebo *Chlamydia trachomatis* inhibicí nebo degradací BH3-only proteinů, které hrají roli v aktivaci nebo inhibici apoptózy (9).

## Narušení prezentace antigenu

Zpracování a prezentace antigenu je ovlivněno snížením exprese molekul MHC (major histocompatibility complex) na povrchu virem napadených buněk. Např. EBV produkuje LMP2A (*latent membrane protein 2 A*), který snižuje expresi MHC II na napadených B lymfocytech, čímž omezuje předkládání antigenu Th lymfocytům (10). HIV (human immunodeficiency virus), adenovirus 12 a respirační syncytiální virus způsobují snížení exprese MHC I a tím brání rozpoznání napadených buněk cytotoxickými T lymfocyty (1). Adenovirový protein E3 váže antigeny MHC I v endoplazmatickém retikulu a blokuje jejich transport na buněčný povrch (1). Schopnost blokovat prezentaci antigenu je obecná vlastnost herpesvirů (1).

## Narušení rozpoznávání imunoglobulinů

Inhibicí rozpoznávání imunoglobulinů neutrofile (často společně s inhibicí kaskády komplementu) nacházíme např. u *Staphylococcus aureus*, který se tímto způsobem vyhýbá opsonizaci a fagocytóze (2). Jeho povrchový protein A na sebe váže Fc $\gamma$  oblast imunoglobulinu G (IgG), čímž brání napojení IgG na Fc $\gamma$  receptor neutrofilů. Dalším produktem je Sbi (*second binding protein of immunoglobulin*), který rovněž váže IgG. Volná forma Sbi se váže na C3 a indukuje jeho degradaci. Protein SSL10 (*staphylococcal superantigen-like protein 10*) váže IgG a složku komplementu C1q. Protein SSL7 (*staphylococcal superantigen-like 7*) váže IgA a inhibuje jeho vazbu na receptor Fc $\alpha$ R neutrofilů, blokuje fagocytózu i nábor neutrofilů, dále váže C5 a inhibuje vznik C5a podjednotky.

## Vliv na dendritické buňky

Některé patogeny ovlivňují zrání a funkce dendritických buněk, jejichž úkolem je rozpoznání typu patogenu, prezentace antigenu a směřování imunitní reakce k Th1 nebo Th2 odpovědi (3). *Trypanosoma cruzi* snižuje četnost molekul MHC I a kostimulačních molekul na