

Sebolab 2011/12



Z meče pluh

Aneb od toxinu manipulujícího imunitní
odpovědí k nástroji pro imunology

P. Šebo
MBÚ AV ČR
sebo@biomed.cas.cz

OBEČNĚ:

Baktérie byly na Zemi ~3,5 miliardy let před námi

Vyvíjely se stovky miliónů let v kontaktu s vyššími organismy

Trénováním kolonizace na prvocích, červech, hmyzu a nižších obratlovcích si vyvinuly si úžasné „nářadí“ k pro kolonizaci savců a člověka

Mikrobiální orgán člověka

nosíme si sebou cca. 10^{13} našich vlastních buněk a na 10^{14} mikroorganismů

kůže 10^{12}

Staph. aureus
Staph. epidermidis
Ps. aeruginosa

nos 10^8

Staph. aureus
Staph. epidermidis
Staph. pneumoniae

Toto soužití s mikroflórou občas naruší vetřelci

patogenní mikroorganismy

vybavené pro manipulaci s imunitou hostitele

po přemnožení vyvolají poškození a případný přenos

močová trubice a vagina 10^8

Staph. epidermidis
Streptococci
Lactobacilli
Veillonella
etc.

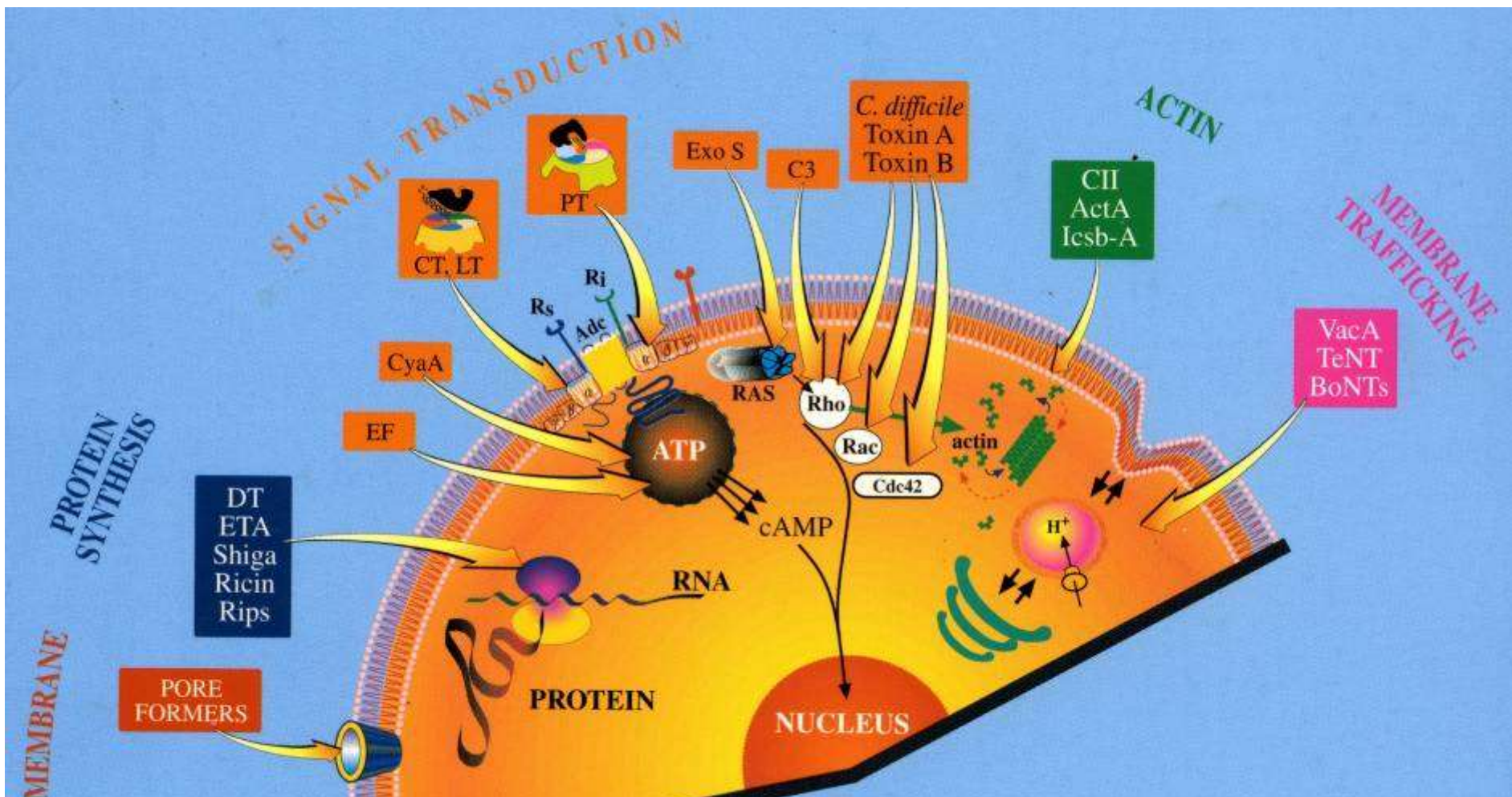


střeva 10^{14} ~220g

Bacteroides spp.
Bifidobacter spp.
Bacillus spp.
Eubacteria
Ruminococcus albus
cca. 1000 druhů

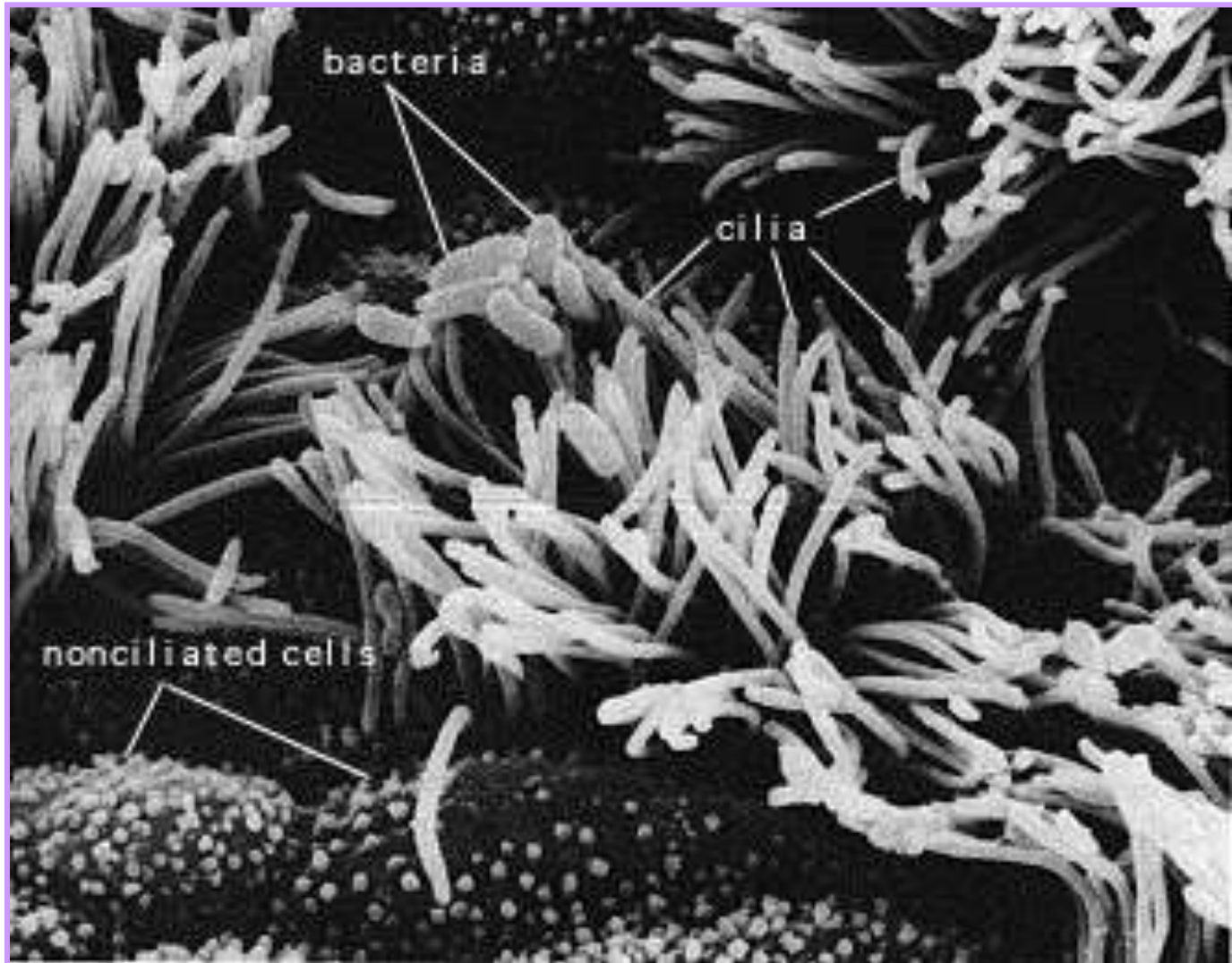
(Wilson et al, 2002)

Bakteriální toxiny jsou “mazané, krásné a užitečné”



Snad není buněčný proces který by toxiny nemanipulovaly...

Bordetella pertussis **původce dávivého kašle**



Colonisation of respiratory epithelium by *B. pertussis*
www.textbookofbacteriology.net

Před zavedením očkování patřil dávivý (černý) kašel k hlavním příčinám kojenecké úmrtnosti.

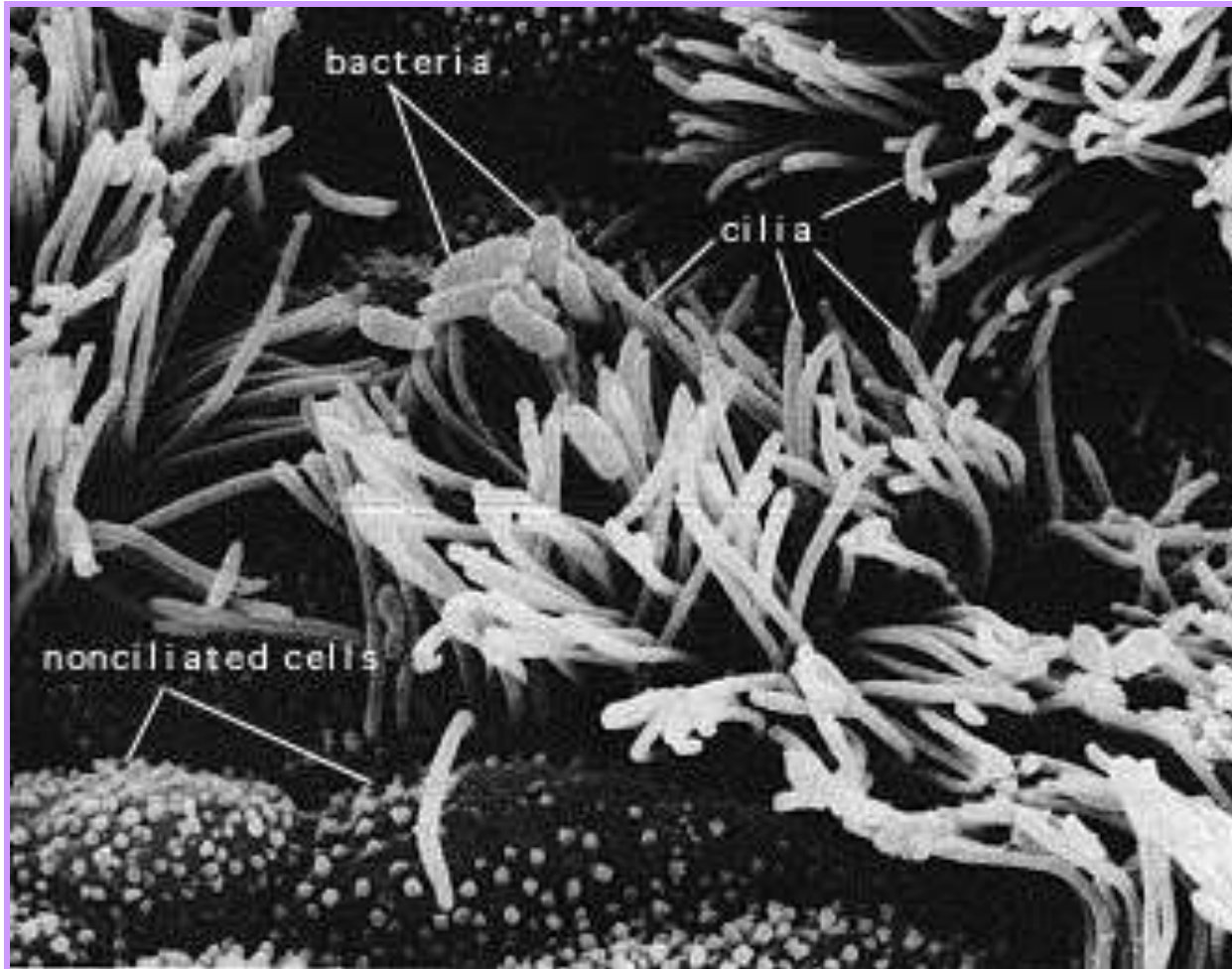
Letos zase očekáváme 3000 onemocnění dávivým kašlem...

Zemřelí na dávivý kašel v Československu podle věkových skupin, 1949 - 1957

Procházka J., Kryl R. Praktický lékař, 6/1959

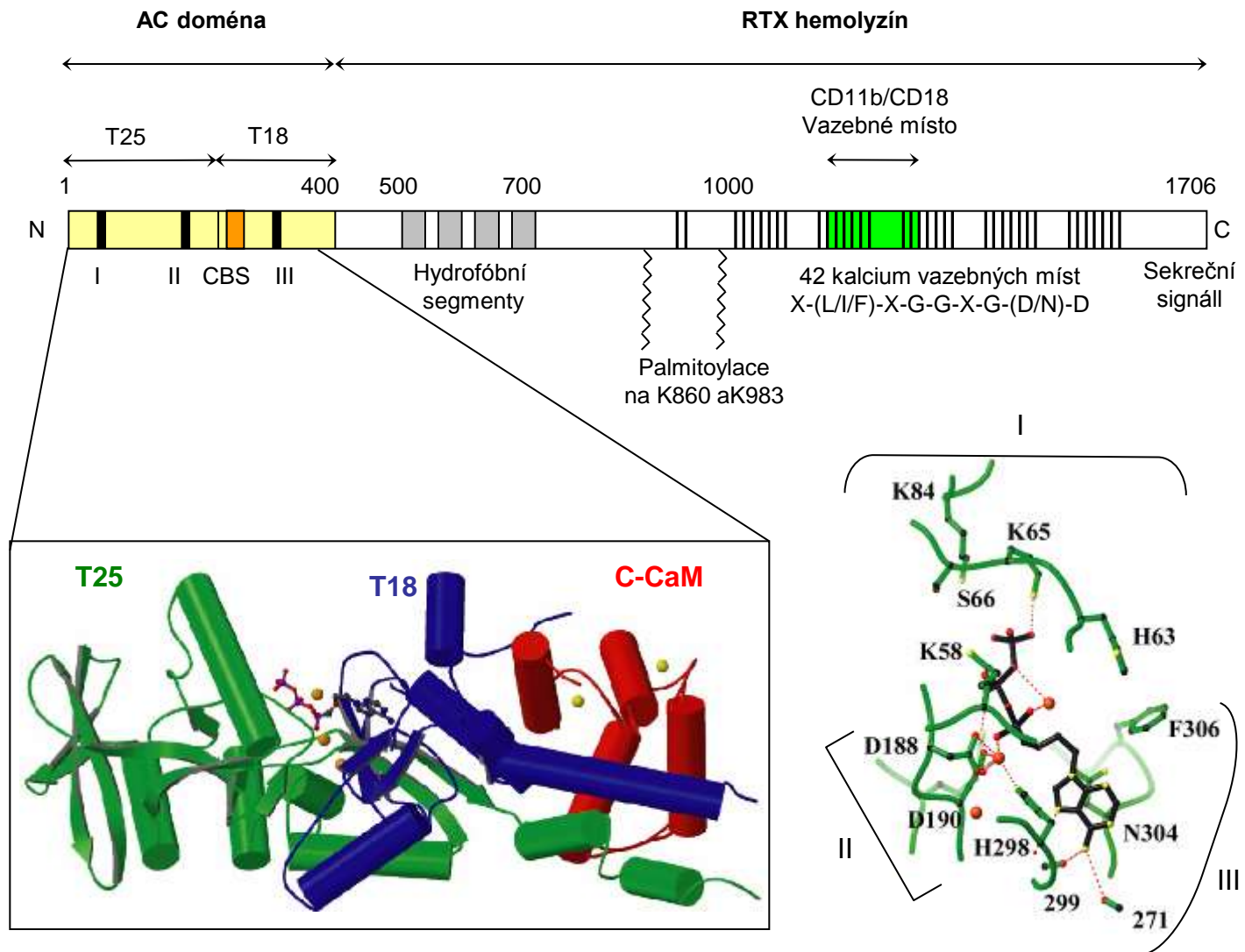
Věk v měsících	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	Celkem 1949-1956	Celkem %	1957	1957 %
- 1	673	280	463	234	276	157	89	87	2259	76,0	114	66,0
1-2	126	49	113	45	56	46	15	25	475	16,0	96%!!!	34,0
2-3	30	11	16	12	13	21	11	9	123	4,1		
3-4	15	3	8	1	6	13	4	1	51	1,7		
4-5	3	0	6	2	4	5	1	1	22	0,7		
5-9	6	4	7	0	7	7	0	1	32	1,1		
10-14	2	1	0	0	0	1	0	1	5	0,2		
15-19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0		
20-24	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0,0		
25-29	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0,2		
55-59	0	0	1	0	0	0	0	0	1			
Nezn. věk	0	0	2	0	0	0	0	0	2			
Celkem	856	348	616	295	362	250	120	125	2972	100,0	173	100,0

**bez Adenylyl cyklázového toxinu
Je *Bordetella pertussis* avirulentní**



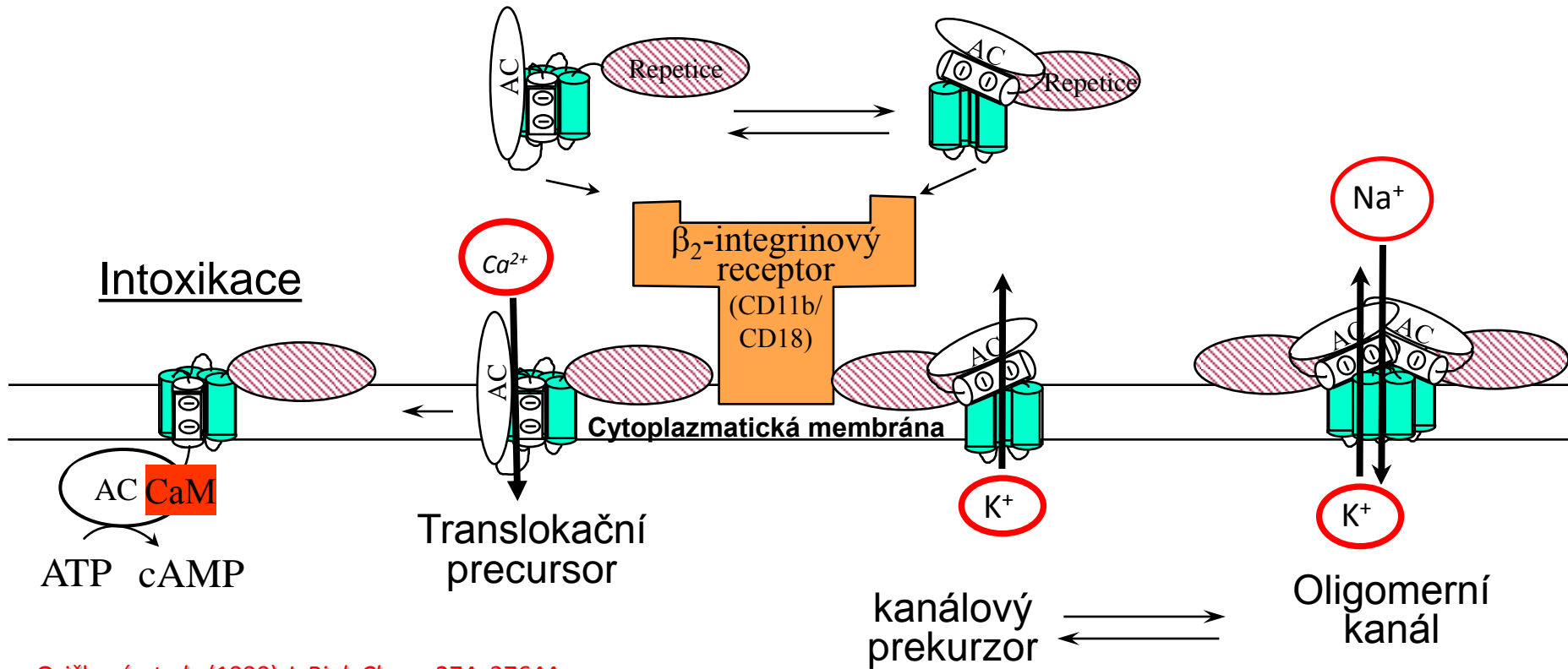
Colonisation of respiratory epithelium by *B. pertussis*
www.textbookofbacteriology.net

Nedávno byla určena struktura AC domény



Tři cytotoxické aktivity ACT

již nízké koncentrace ACT (CyaA) navozují imunosupresi na sliznici...



Osíčková et al., (1999) *J. Biol. Chem.* 274, 37644

Vojtová et al., 2006, *Curr. Op.. Microbiol.* 9, 69-75

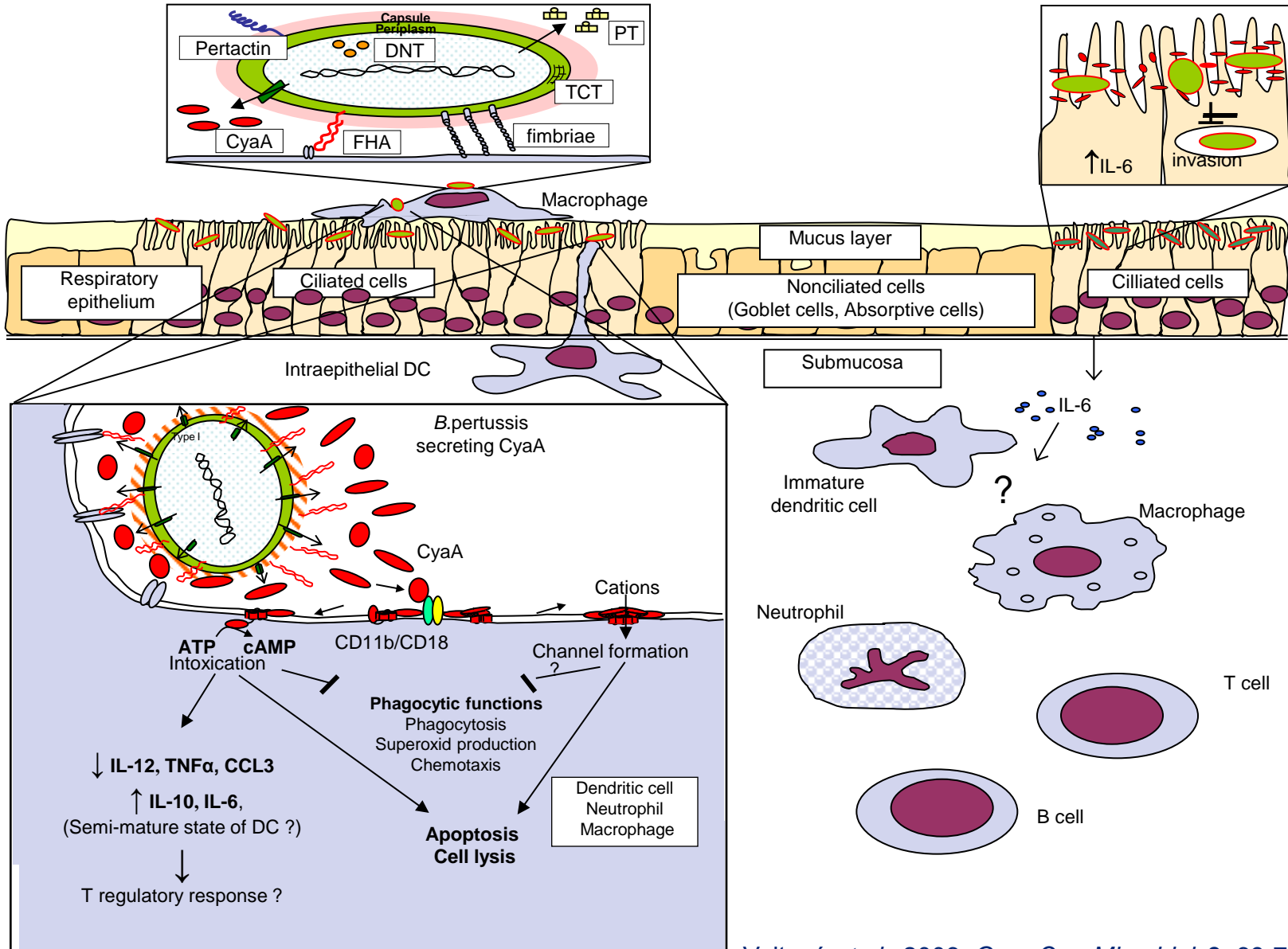
Fišer et al. (2007) *J. Biol. Chem.* 282, 2808

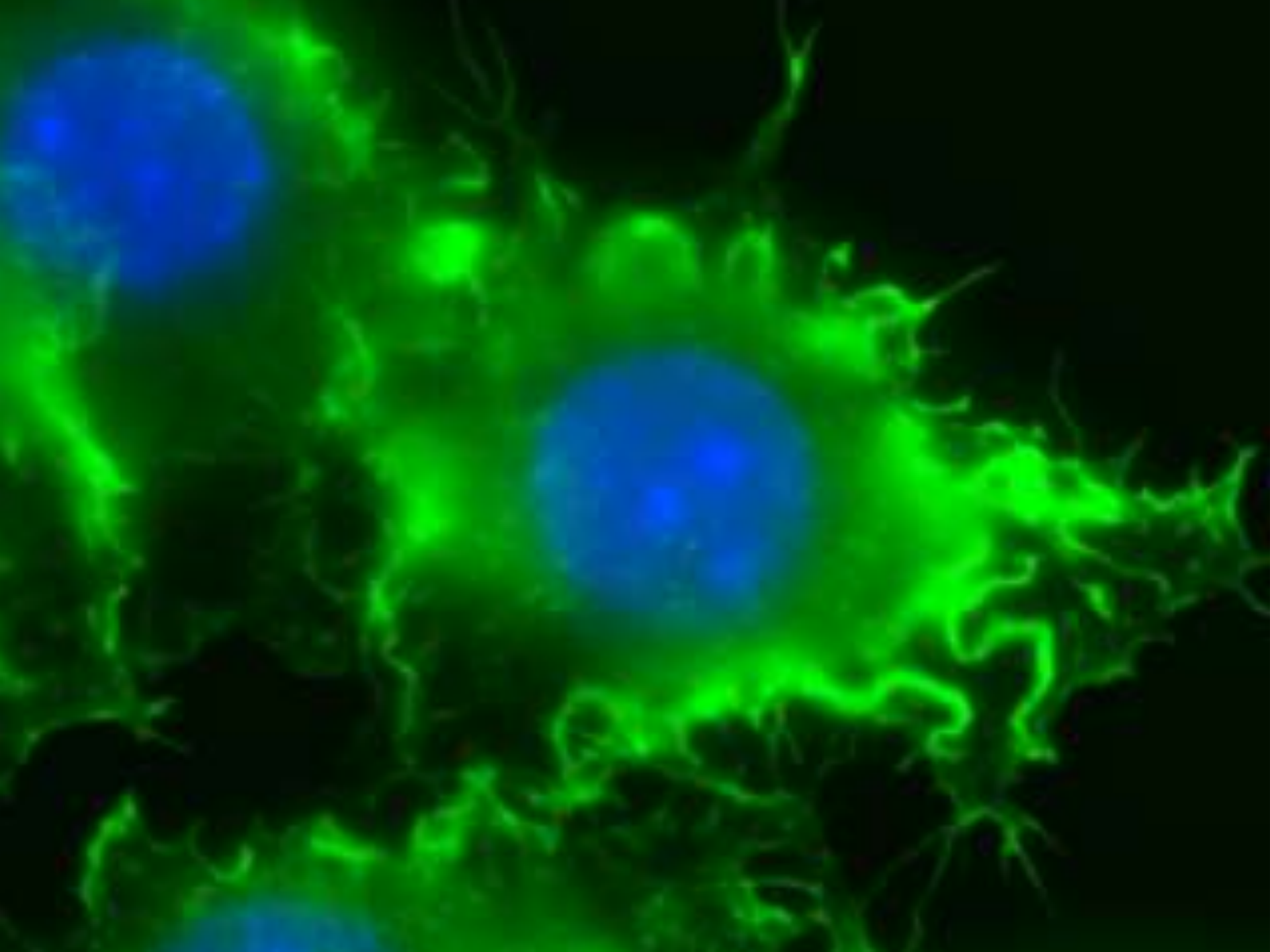
Kamanová et al. (2008) *J. Immunol.* 181, 5587-5597

Vojtová et al. (2009) *FASEB J.* 23, 2381-2843

Osíčková et al. (2010) *Mol. Microbiol.* 75, 15450-1562

Aktivita ACT na sliznici průdušnice



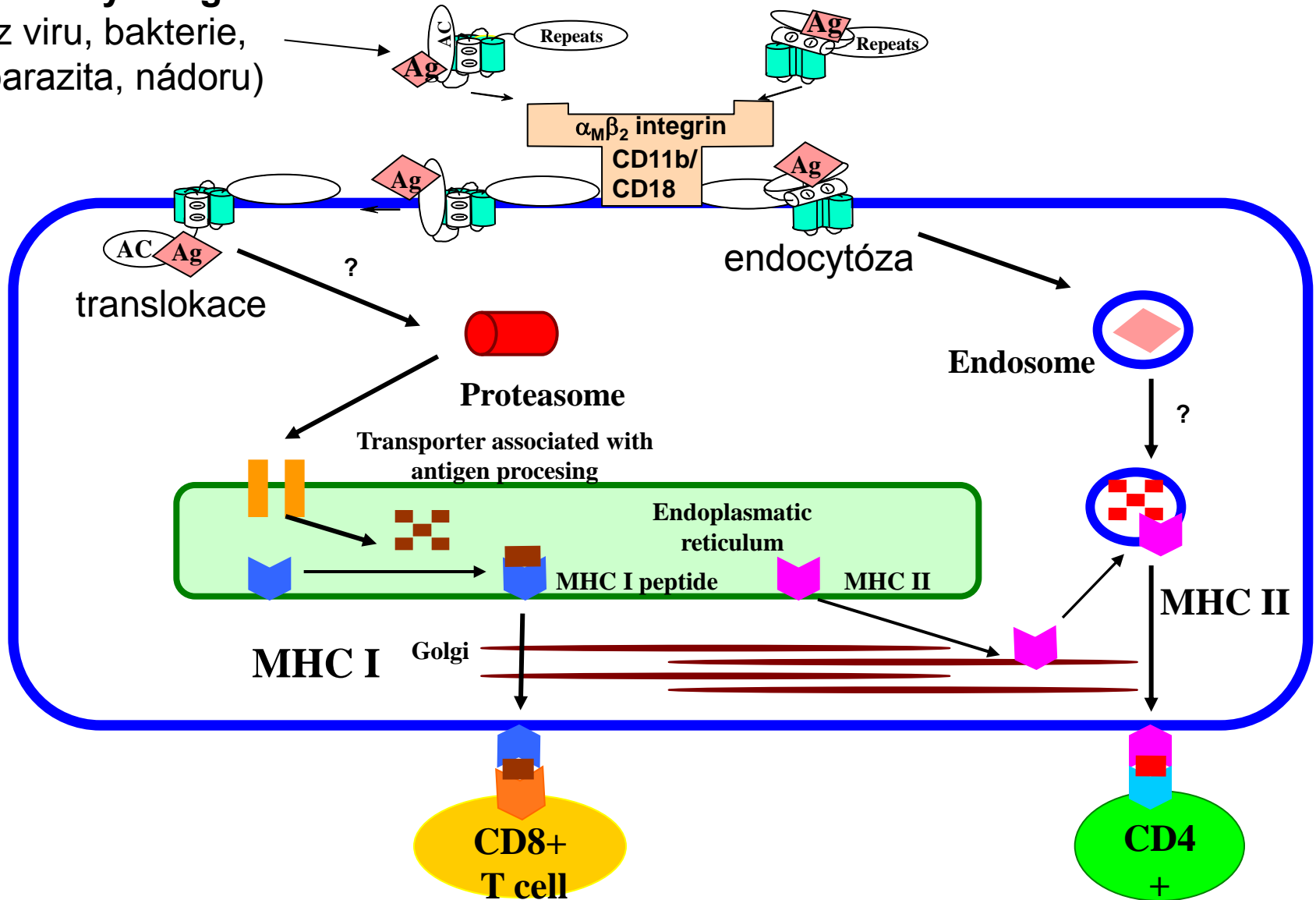


III.

Detoxifikovaný ACT jako užitečný
nástroj pro imunology

dACT jako dopravce antigenů

Vložený antigen
(z viru, bakterie,
parazita, nádoru)





GENTICEL
GENTLE T CELL VACCINES

www.genticel.com

Září 2012 - Genticel S.A. úspěšně ukončila I. fázi klického testování preparátu určeného k imunoterapii kanceróz děložního čípku vyvolaných papilomavirou infekci HPV16/18

S pomocí adenylát-cyklázového toxoidu dopravujícího E7 antigen HPV do Langerhansových buněk v kůži pro indukci CTL odpovědi

Preparát se ukázal být dobře bezpečný, imunogenní, indukující specifickou CD8⁺ CTL odpověď a u očkovaných žen došlo ke snížení výskytu HPV 16/18 viru v epiteliálních buňkách děložního čípku

Probíhá II. fáze klinických testů – testování účinnosti

Genticel Sarl 4. dubna 2014 udělal IPO na burze Euronext a získal 34 mil. Euro na další vývoj...

Občas se nás sejde i více

