

Jak mikroorganismy unikají imunitnímu systému

Karolína Absolonová, Petr Matucha, Ivan Šterzl

Oddělení klinické imunoendokrinologie, Endokrinologický ústav, Praha

Mikroorganismy si během evoluce vyvinuly širokou škálu strategií, jak uniknout vrozenému i adaptivnímu imunitnímu systému, a některým těmto strategiím se věnujeme v našem přehledu. Mikroorganismy mohou využívat podobnost svých proteinů s proteiny hostitele, produkovat protizánětlivé faktory, narušovat komplementový systém, ovlivňovat funkci a blokovat syntézu cytokinů, inhibovat rozpoznávání imunoglobulinů, snižovat expresi a modifikovat antigeny na svém povrchu, narušovat zpracování a prezentaci antigenu imunitními buňkami, vstupovat do imunitních buněk, ovlivňovat apoptózu buněk, modulovat funkce imunitních buněk nebo ovlivňovat produkci hormonů. S těmito únikovými strategiemi je nutné počítat při léčbě infekčních onemocnění.

Klíčová slova: únikové strategie mikroorganismů, vrozená a adaptivní imunita.

How microorganisms evade the immune system

Microorganisms have evolved a wide variety of strategies to evade both the innate and adaptive immune systems during evolution, and some of these strategies are addressed in our review. Microorganisms can use the similarity of their proteins to host proteins, produce anti-inflammatory factors, disrupt the complement system, affect the function and block the synthesis of cytokines, inhibit the recognition of immunoglobulins, reduce the expression and modify antigens on their surface, disrupt the processing and presentation of antigen by immune cells, enter immune cells, influence cell apoptosis, modulate immune cell functions or influence hormone production. These escape strategies must be taken into account when treating infectious diseases.

Key words: escape strategies of microorganisms, innate and adaptive immunity.

Úvod

Imunitní systém má složku vrozenou a adaptivní. Vrozená imunita představuje první linii obrany a je zprostředkována hlavně fagocyty, NK buňkami (natural killer cells), dendritickými buňkami a komplementem. Vrozený imunitní systém identifikuje mikroorganismy prostřednictvím tzv. PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) pomocí receptorů PRR (pattern-recognition receptors). Mezi tyto receptory patří například toll-like receptory (TLR). Rozpoznání typu patogenu (virus, bakterie, parazit) spustí odpovídající imunitní reakci hostitele – buňkami zprostředkovanou destrukci nebo tvorbu protilátek. Fagocyty v reakci na stimulaci TLR vylučují prozánětlivé cytokiny, které usnadňují zahájení a rozvoj imunitní odpovědi. Profesionální fagocyty přímo likvidují patogeny (neutrofily, monocyty/makrofágy, dendritické buňky, eozinofily, žírné buňky), některé navíc ještě zpracovávají a prezentují antigen pro T lymfocyty (monocyty/makrofágy, dendritické buňky). Komplement ničí patogeny prostřednictvím svého terminálního produktu MAC (mem-

brane attack complex) nebo usnadňuje fagocytózu jejich opsonizací. V pozdějších stádiích infekce vede adaptivní imunita zprostředkovaná B a T lymfocyty k eliminaci patogenu a tvorbě imunologické paměti.

Mikroorganismy si během evoluce vyvinuly různé mechanismy, kterými se mohou vyhnout imunitní odpovědi hostitele. Obranné a únikové strategie mikroorganismů jsou různé. Mezi aktivní mechanismy obrany patří produkce proteinů blokujících primární nebo sekundární imunitní reakci. Tyto proteiny mohou narušovat komplementový systém, interferovat s hladinou nebo aktivitou cytokinů, blokovat syntézu cytokinů, modulovat apoptózu buněk imunitního systému, narušovat zpracování a prezentaci antigenu (1). Mezi další způsoby obrany můžeme zařadit inhibici rozpoznávání imunoglobulinů (2), ovlivnění a inhibici funkcí imunitních buněk (2, 3), vstup do imunitních buněk (1), modulaci produkce hormonů (4), snížení exprese imunogenních proteinů a změny povrchových antigenů za účelem uniknout detekci imunitním systémem (1, 5). Některé mikroorganismy vstupují přímo do

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, monocitech, 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 blokují 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 β (IL – interleukin) a IFN- α/β (IFN – interferon) a tím blokují jejich funkci. IL-1 β 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- γ (1). IFN- γ je významný pro potlačení replikace virů.

Příkladem blokady syntézy cytokinů je *Yersinia enterocolitica*, která blokuje produkci TNF- α (tumor necrosis factor alfa) makrofágy. Její protein YopB (Yersinia outer protein B) tlumí u makrofágů expresi mRNA (messenger ribonucleic acid) pro TNF- α . Její lipopolysacharid obsahuje tetra-acylovaný lipid A, který blokuje receptor TLR4 makrofágů, takže se nespustí produkce TNF- α (5). EBV produkuje homolog IL-10, který svou vazbou na IL-10 receptor monocytů/makrofágů inhibuje sekreci IL-1, IL-12 a TNF- α (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- α 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

Inhibici 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 γ oblast imunoglobulinu G (IgG), čímž brání napojení IgG na Fc γ 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 α 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

dendritických buňkách, což vede ke zhoršení prezentace antigenu cytotoxickým T lymfocytům (3). *Plasmodium falciparum* působí prostřednictvím infikovaných erytrocytů, které přilnou k dendritickým buňkám a tím omezují jejich zrání a schopnost stimulovat T lymfocyty. Děje se tak prostřednictvím molekul CD36 a CD51 na dendritických buňkách, které se jinak podílejí na rozpoznávání apoptotických buněk (3). *Mycobacterium* spp. a *Toxoplasma gondii* inhibují produkci IL-12 dendritickými buňkami, který za normálních okolností podněcuje vývoj prozánětlivých Th1 lymfocytů (3). *Bordetella pertussis* a *Schistosoma mansoni* indukují produkci IL-10 dendritickými buňkami a tím aktivují T regulační lymfocyty (Treg), které potlačují Th1 imunitní odpověď (3). Th1 lymfocyty jsou prozánětlivé a hrají roli při likvidaci intracelulárních patogenů. *Leishmania* spp. a *Schistosoma mansoni* inhibují migraci dendritických buněk do sekundárních lymfatických orgánů, kde by předkládaly antigen T lymfocytům (3).

Ovlivnění činnosti neutrofilů

Prvními imunitními buňkami, které dosáhnou místa infekce, jsou obvykle neutrofily. Patogeny se proto snaží jim vyhnout. Např. *Staphylococcus aureus* to dokáže řadou různých způsobů (2), má arzenál faktorů virulence k inhibici aktivace neutrofilů, chemotaxe a fagocytózy. Produkuje množství toxinů, např. toxiny způsobující lýzu imunitních buněk, enzymy destruuující tkáň (proteáza, lipáza, hyaluronidáza), povrchové proteiny a adheziny. Hemoliziny a leukocidiny přímo ovlivňují funkci imunitních buněk – mnoho z nich způsobuje jejich lýzu pomocí tvorby pórů v buněčné membráně. Leukotoxin GH a Pantonův-Valentinův leukocidin ve vysokých koncentracích způsobují tvorbu pórů v membráně neutrofilů. Při sublytických koncentracích však mohou podporovat priming neutrofilů (tj. přípravu na setkání s aktivním signálem) a tím i zvýšenou vazbu, vychytávání a zabíjení *Staphylococcus aureus*.

Neutrofily v místě zánětu zpomalují svůj pohyb krevními cévami pomocí selektinu na aktivovaném endotelu a následuje úplné zastavení jejich pohybu díky interakci s integriny na endotelu. *Staphylococcus aureus* vylučuje proteiny SEIX (staphylococcal enterotoxin-like X) a SSL5 (staphylococcal superantigen-like protein 5), které inhibují vazbu PSGL-1 (P-selectin glycoprotein ligand-1) na povrchu neutrofilů na P-selektin endotelu.

Vycestování neutrofilů z krevních cév přes endoteliální bariéru je nutné pro migraci do místa infekce, kde dojde k fagocytóze bakterií. Rozpoznání patogenu neutrofilem probíhá pomocí TLR2, který identifikuje stafylokokové lipoproteiny asociované s peptidoglykanem. *Staphylococcus aureus* produkuje superantigen-like 3 protein, který se váže na TLR2 a inhibuje aktivaci neutrofilů.

Neutrofily zahajují svou činnost na základě setkání se složkami komplementu C3a a C5a, IFN- γ , IL-8 a TNF- α a s bakteriálními produkty, jako je N-formylmethionylpeptid, formyl-methionyl-leucylfenylalanin, peptidoglykan a cytolytické toxiny. *Staphylococcus aureus* produkuje např. Efb, Sbi a SCIN, které cílí na C3 konvertázu, aby zabránily tvorbě C3a a C3b.

Neutrofily jsou rekrutovány do místa infekce sledováním chemokinových gradientů (chemotaxe). Různé stafylokokové proteiny chemotaxi inhibují. Protein CHIPS (chemotaxis inhibitory protein of

Staphylococcus aureus) se váže na receptor pro C5a a na receptor pro bakteriální peptidy FPR (formyl peptide receptor). Receptory pro bakteriální peptidy FPR a FPRL1 (formyl peptide receptor-like 1) jsou dále blokovány inhibičními proteiny FLIPr (formyl peptide receptor-like 1 inhibitor) a jeho homologem FLIPr-like.

FLIPr a FLIPr-like se také vážou na receptor neutrofilů Fc γ R a blokují tak vazbu na IgG, čímž omezují fagocytózu opsonizované bakterie. Fagocytóze se *Staphylococcus aureus* vyhýbá rovněž inhibicí komplexu a rozpoznávání imunoglobulinů (viz výše). Fagocytóze brání také polysacharidové pouzdro stafylokoků.

Vstup do imunitních buněk

Některé viry (HIV, spalničky, enteroviry), bakterie (streptokoky, stafylokoky) a paraziti (leishmanie, zimničky, trypanozomy) mohou vstoupit přímo do imunitních buněk (1). Virus HIV využívá svůj protein Env (protein envelope), který se váže na CD4 receptor Th lymfocytů. Toto spojení vyvolá fúzi buněčné a virové membrány a zahájí infekci (11). Virus spalniček využívá receptor CD150, aby infikoval B a T lymfocyty v lymfatické tkáni, která je primárním místem jeho replikace. Replikace viru probíhá v naivních a paměťových B lymfocytech a v paměťových T lymfocytech (12). Enteroviry využívají infikované dendritické buňky a B lymfocyty ke svému šíření v organismu. Např. u enteroviru D68 se předpokládá, že infekce těchto buněk může přispět k systémové diseminaci viru, což je nezbytný krok k rozvoji mimorespiračních komplikací (13).

Leishmania spp. se množí intracelulárně v profesionálních fagocytech, *Trypanosoma cruzi* proniká i do neprofesionálních fagocytů (epiteliální a endoteliální buňky, fibroblasty, mezenchymální buňky). Vstup leishmanie do buněk probíhá pasivně fagocytózou za využití hostitelského opsoninu, případně aktivně vybuzením fagocytózy poškozením buněčné membrány hostitelské buňky. Uvnitř makrofágu parazit inhibuje respirační vzplanutí a množí se ve fagolysosomu, kde odolává proteolytickým enzymům a kyselému pH. Poté napadá další imunitní buňky. Migrace infikovaných dendritických buněk může přispět k šíření parazitů a visceralizaci leishmaniózy. Přežívání původce ve fibroblastech může vést k reinfekci u již vyléčených pacientů (14). Živý *Streptococcus pyogenes* byl nalezen v makrofázích na nezaníceném okraji zanícených měkkých tkání a dle autorů přispívají fagocyty s intracelulárními streptokoky k šíření závažných infekcí ran (15). *Staphylococcus aureus* může přežívat ve fagosomech makrofágů, vyhýbat se působení makrofágů a manipulovat s nimi (navození převahy protizánětlivých makrofágů M2, snížení fagocytózy), bránit náboru makrofágů a jejich degradačním schopnostem. Přežívání *Staphylococcus aureus* v makrofázích může být zdrojem diseminace bakterií v budoucnu (16).

Streptokoky a stafylokoky vstupují také do epiteliálních a endotelových buněk. *Streptococcus pyogenes* k tomu využívá M protein, H protein a protein PrtF (fibronectin binding protein F). M protein zajišťuje rezistenci k fagocytóze, adhezenci a intracelulární invazi, H protein zvyšuje invazi do endotelových buněk, PrtF funguje jako adhezín a invazin (17). *Staphylococcus aureus* používá pro invazi do endotelových buněk invazin FnBPA (fibronectin binding protein A) (18).

Vlastní produkce hormonů

Některé viry dokáží modulovat produkci hormonů. V syntéze steroidních hormonů hraje klíčovou roli 3 β -hydroxysteroidní dehydrogenáza (3 β -HSD), která v nadledvinách a gonádách mění pregnenolon na progesteron, 17-OH pregnenolon na 17-OH progesteron a dehydroepiandrosteron na androstendion. Vaccinia virus spouští syntézu steroidních hormonů pomocí vlastní 3 β -HSD, kódované genem A44L. Syntéza steroidních hormonů přispívá k virulenci viru tím, že potlačuje zánětlivou odpověď na infekci (4).

Molekulární mimikry

Molekulární mimikry spočívají v existenci podobných antigenů exprimovaných infekčními agens a jejich hostiteli, což může zabránit imunitní odpovědi hostitele. Zároveň mohou být molekulární mimikry jedním z mechanismů vzniku autoimunity. Podstatou tohoto jevu je, že existuje strukturní nebo sekvenční podobnost mezi cizím a vlastním antigenem. Tato podobnost spustí reakci autoreaktivních T a B lymfocytů (které unikly mechanismům centrální tolerance), které pak reagují proti vlastním antigenům namísto jim podobných cizích antigenů. Mezi příklady molekulárních mimikrů patří podobnost mezi M proteinem *Streptococcus pyogenes* a srdečním myosinem nebo mezi polysacharidy membrány *Campylobacter jejuni* a sacharidy v myelinovém pouzdru periferních axonů. Reakce T lymfocytů na ostrůvkový antigen GAD65 (glutamic acid decarboxylase 65) nebo proinsulin následující po infekci pásovým oparem, zarděnkami a virem coxsackie B mohou vyústit v diabetes 1. typu (19, 20).

Strukturální mimikry pomáhají patogenům přežít nebo uniknout imunitnímu systému hostitele (20). Viry produkují své vlastní cytokiny nebo receptory pro cytokiny hostitele, což má za následek imunomodulaci odpovědi hostitele ve prospěch viru. Např. CMV produkuje imunosupresivní cytokin IL-10 normálně produkovaný Treg lymfocyty. Orthopoxviry produkují receptory pro antivirové cytokiny INF- γ a IL-1 a tím je inaktivují. Protein A49 viru vakcinie zabraňuje aktivaci transkripčního faktoru NF κ B (nuclear factor kappa B), který slouží jako klíčový mediátor zánětlivých reakcí, indukuje expresi různých prozánětlivých genů a účastní se regulace zánětu. *Yersinia pseudotuberculosis* produkuje invazin, který se váže na buněčné povrchové receptory pro integrin β 1 a bakterie tak může vstoupit do buněk. Dále lze strukturální mimikry pozorovat také u patogenů a kmenových bakterií, které napodobují sialylní vzorce hostitele, aby se maskovaly před imunitním systémem.

Mnoho patogenů pokrývá svůj povrch kyselinou sialovou, která jim umožňuje vychytávat inhibiční siglekty (lektiny rozpoznávající kyselinu sialovou) nebo vychytávat faktor H (sérový protein, který omezuje alternativní dráhu komplementu), čímž tlumí vrozenou imunitní odpověď (20).

Variabilita povrchových antigenů

Antigenní variabilitu vlastních povrchových proteinů využívají např. trypanozomy, zimničky (*Plasmodium* spp.), virus chřipky, virus hepatitidy C a virus HIV (1). To jim umožňuje vyhýbat se rozpoznání imunitním systémem. Např. původce spavé nemoci *Trypanosoma brucei* využívá antigenní variaci svého povrchového glykoproteinu VSG (variant surface glycoprotein) (21). Její genom obsahuje několik tisíc silentních genů a pseudogenů pro VSG, u kterých dochází k rekombinacím. Dále má cca 15 telomerických expresních míst (ES – expression site), která řídí transkripci genu pro VSG. Pouze jedno ES je v buňce v určitý moment aktivní, ale tato ES se mohou střídát. Jednotlivé geny pro VSG se v nich vyměňují, když jsou aktivovány rekombinací a nahradí v ES předchozí gen. Změna VSG trypanozomě umožňuje využít časové okno, než u hostitele dojde k tvorbě protilátek (cca 5 dní) a mezitím změnit své antigeny. Tento mechanismus je aktivní pouze v savčím hostiteli, nikoli ve hmyzím přenašeči (22). Díky změnám VSG vždy malá část parazitů v hostiteli přežije a dochází k jejich opětovnému množení, projevem tohoto jevu je horečka přicházející ve vlnách.

Závěr

Vrozená a adaptivní složka imunitního systému hrají různé role v průběhu infekce. Vrozená složka rozpoznává typ patogenu a zahajuje velmi rychle imunitní reakci. Adaptivní složka reaguje pomaleji, avšak zajišťuje imunologickou paměť na specifický antigen. Obě složky imunitního systému mají v jednotlivých oblastech svého působení (v elementech humorální a buněčné imunity) i možnost blokáce svých funkcí. Toho využily během evoluce patogenní mikroorganismy a parazité, aby se působení imunitního systému vyhnuly. Tyto obranné strategie jsou rozmanité a jejich podrobný výčet dalece přesahuje možnosti tohoto článku. Je však důležité si uvědomit, že tyto strategie existují a počítat s nimi při léčbě infekčních onemocnění. Další velkou oblastí únikových strategií mikrobů, kterou zde podrobněji nezmiňujeme, ale kterou je nutné mít rovněž na zřeteli, je např. tvorba biofilmů nebo rezistence na antibiotika.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Kotwal GJ. Microorganisms and their interaction with the immune system. *J Leukoc Biol.* 1997 Oct;62(4):415-429.
2. Guerra FE, Borgogna TR, Patel DM, et al. Epic Immune Battles of History: Neutrophils vs. *Staphylococcus aureus*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:286.
3. Moll H. Dendritic cells and host resistance to infection. *Cellular Microbiology* 2003;5(8):493-500.
4. Reading PC, Moore JB, Smith GL. Steroid Hormone Synthesis by Vaccinia Virus Suppresses the Inflammatory Response to Infection. *J Exp Med* 2003;197(10):1269-1278.
5. Dhar MS, Virdi JS. Strategies used by *Yersinia enterocolitica* to evade killing by the host: thinking beyond Yops. *Microbes and Infection* 2014Feb;16(2):87-95.
6. Girgis NM, DeHaven BC, Xiao Y, et al. The Vaccinia Virus Complement Control Protein Modulates Adaptive Immune Responses during Infection. *J Virol.* 2011 Mar;85(6):2547-2556.
7. Sülzen H, Began J, Dhillon A, et al. Cryo-EM structures of *Trypanosoma brucei* gambiense ISG65 with human complement C3 and C3b and their roles in alternative pathway restriction. *Nat Commun.* 2023;14:2403.
8. Cupáková Š., Necidová L. *Yersinia enterocolitica* – významný původce onemocnění z potraavin. *Maso.* 2013;24(2):45-49.
9. Naderer T, Fulcher MC. Targeting apoptosis pathways in infections. *J Leukoc Biol.* 2018; 103:275-285.

10. Lin JH, Lin JY, Chou YC, et al. Epstein-Barr virus LMP2A suppresses MHC class II expression by regulating the B-cell transcription factors E47 and PU.1. *Blood*. 2015 Apr 2;125(14):2228-2238.
11. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: Cell Binding and Entry. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Aug;2(8):a006866.
12. Griffin DE. Measles immunity and immunosuppression. *Current Opinion in Virology*. 2021;46:9-14.
13. Laksono BM, Sooksawasdi Na Ayudhya S, et al. Human B cells and dendritic cells are susceptible and permissive to enterovirus D68 infection. *mSphere* 2024 Feb;9(2):e00526-23.
14. Valigurová A, Kolářová I. Unrevealing the Mystery of Latent Leishmaniasis: What Cells Can Host Leishmania? *Pathogens*. 2023 Feb;12(2):246.
15. Thulin P, Johansson L, Low DE, et al. Viable group A streptococci in macrophages during acute soft tissue infection. *PLoS Med*. 2006;3:e53.
16. Pidwill GR, Gibson JF, Cole J, et al. The Role of Macrophages in *Staphylococcus aureus* Infection. *Front Immunol*. 2020;11:620339.
17. Wang B, Cleary PP. Intracellular Invasion by *Streptococcus pyogenes*: Invasins, Host Receptors, and Relevance to Human Disease. *Microbiol Spectrum*. 2019;7(4):GPP3-0049-2018.
18. Edwards AM, Potts JR, Josefsson E, et al. *Staphylococcus aureus* Host Cell Invasion and Virulence in Sepsis Is Facilitated by the Multiple Repeats within FnBPA. *PLoS Pathog*. 2010 Jun;6(6):e1000964.
19. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun*. 2018 Dec;95:100-123.
20. Gowthaman U, Eswarakumar VP. Molecular mimicry - Good artists copy, great artists steal. *Virulence*. 2013 Aug 15;4(6):433-434.
21. Faria J, Briggs EM, Black JA, McCulloch R. Emergence and adaptation of the cellular machinery directing antigenic variation in the African trypanosome. *Current Opinion in Microbiology*. 2022;70:102209.
22. Lukeš J. Trypanozomy – mistři v převlékání kabátů. *Vesmír*. 1997;76:257.