Principy aktivní imunizace. Je očkování zátěž?

MUDr. Eva Jílková
Centrum imunologie a mikrobiologie, odd. očkování a cestovní medicíny
Zdravotní ústav se sídlem v Ústí nad Labem

Článek podává stručný přehled o imunitních mechanizmech, ke kterým dochází po očkování. Klíčovou úlohu při vakcinaci hraje charakter podaného antigenu. Podle typu antigenu je možné v zásadě rozlišit tři odlišné způsoby, jakým imunitní systém reaguje na aplikovanou očkovací látku a zpracuje podaný antigen. Pro jednoznačnou odpověď na otázku zátěže organizmu očkováním chybí objektivní způsob hodnocení. Pečlivé zvažování kontraindikací, rizik a a individuální posouzení vhodnosti očkování u každého jedince je předpokladem racionálního přístupu k minimalizaci zátěže.

Klíčová slova: aktivní imunizace, imunologická paměť, specifické protilátky.

Principles of active immunization. Is vaccination a stress on the immune system?

The article provides a brief overview of immune mechanisms developed as a result of vaccination. A key role in vaccination is played by the character of the antigen applied. Based on the type of antigen the immune system reacts to the vaccine in three different ways of processing the antigen. There is not an objective way for assessment of the stress on the immune system so that we are not able to say whether vaccination is a stress or not. A careful consideration of risks and contraindications and individual approach are basic conditions for a reasonable approach to this issue.

Key words: active immunization, immunological memory, specific antibodies.

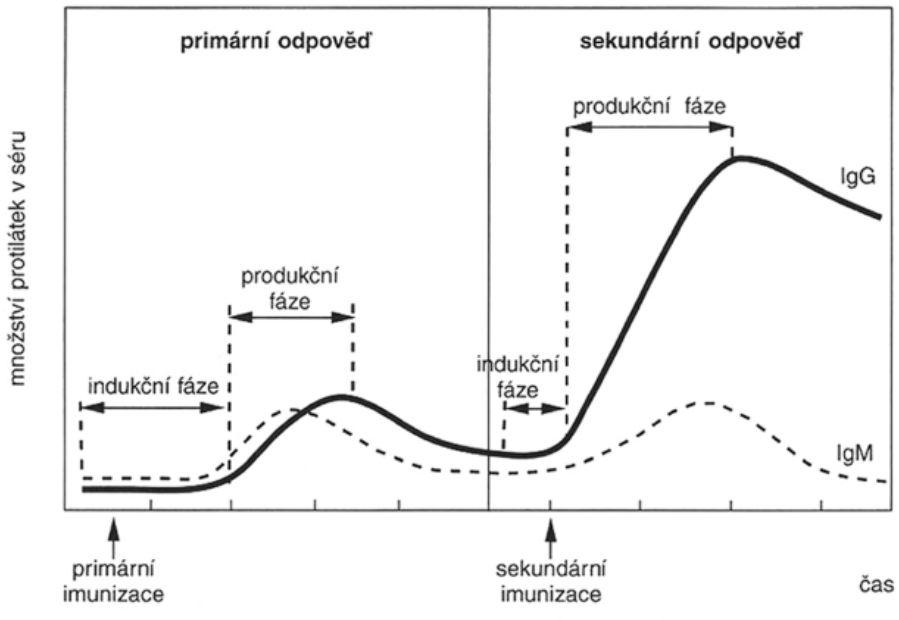
Interní Med. 2012; 14 (8 a 9): 336–338

Vakcinologie, přesněji spíše vývoj nových technologií, ale i přístupů využívaných při vakcinaci, zažívá v posledních třech dekádách bezprecedentní rozvoj, který je logicky provázen poklesem zátěže populace infekčními nemocemi a úmrtími na ně. Paradoxně první očkovací látky byly vyvinuty a používány na základě empirických přístupů, a to jak v případě prvního v Evropě historicky zdokumentovaného podání očkovací látky proti pravým neštovicím (1796), tak i později. Jenner – venkovský lékař, pečlivý pozorovatel a zároveň odvážný lékař, netušil nic o reálných podkladech imunologické paměti a existenci mechanizmů zkřížené imunity (cross immunity) založené na podobnosti antigenů přirozeného patogenního agens a použitého vakcinálního antigenu. Pravé neštovice díky dokonalé znalosti epidemiologie onemocnění zažily druhou prioritu, když se staly první nemocí, která byla celosvětově eradikována, tj. vymýcena. Cirkulace jejího původce – viru varioly byla přerušena.

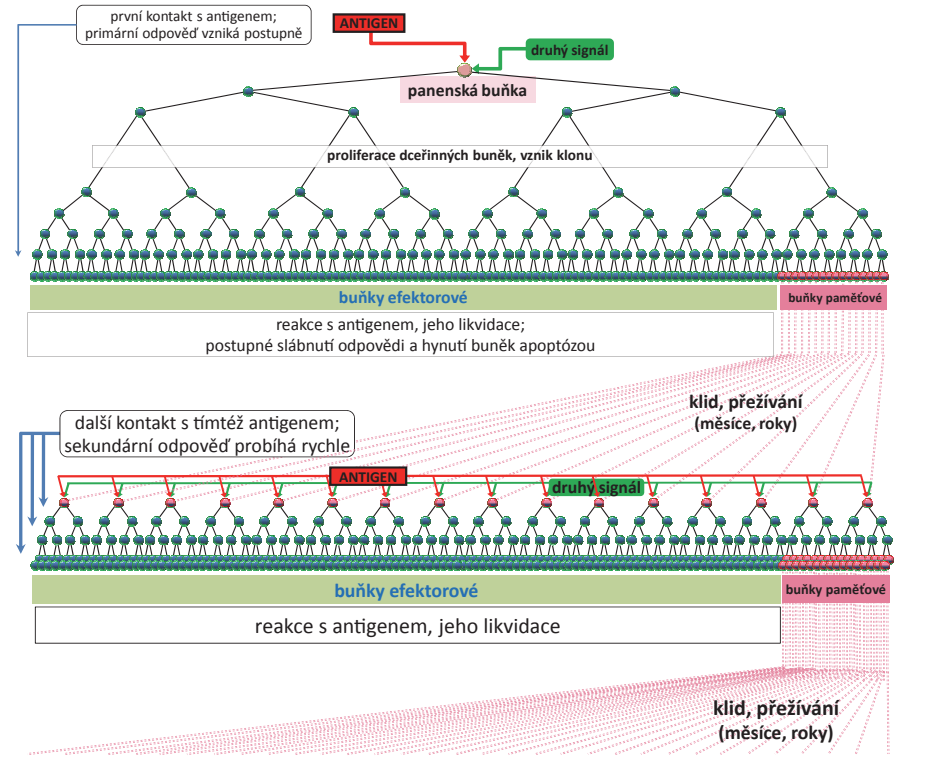
Aktivní imunizace je postup, kterým je zajišťována ochrana vnímavých osob proti infekčnímu onemocnění podáním vhodně připraveného antigenu. V tomto pojetí se jedná o individuální ochranu jedince, nicméně zaváděním a realizací plošných očkovacích programů se vytváří i tzv. kolektivní imunita (herd immunity), která prostřednictvím proočkované populace a nedostatkem vnímavých jedinců znemožňuje etiologickému agens v populaci cirkulovat. Tím dochází nepřímo k ochraně osob, které nemohou být z důvodu kontraindikace očkované nebo nejsou schopné dostatečně na vakcinaci odpovědět. Právě charakter antigenu hraje klíčovou roli v tom, jak proběhne imunitní odpověď. Další faktory, které ovlivňují úspěšnost imunitní odpovědi, jsou především dávka antigenu, přídatné složky očkovací látky (zejména adjuvancia), použité očkovací schéma, způsob aplikace, stav a věk imunizovaného jedince.

Ve většině případů je cílem a smyslem vakcinace vytvoření ochranných hladin neutralizačních protilátek a dlouhotrvající imunologické paměti, která je schopná odpovědět velmi rychle a robustně při dalším setkání s infekčním agens a spustit tzv. sekundární odpověď (obrázky 1, 2). K té dochází v případě podání dodatečné dávky vakcíny (tzv. booster – přeočkování), které se provádí u většiny vakcín při poklesu specifických protilátek pod ochrannou hladinu. Stejný mechanismus probíhá i v případě setkání

Obrázek 1. Primární a sekundární odpověď po podání antigenu (5)



Obrázek 2. Schematické znázornění vzniku imunologické paměti a efektorové odpovědi po aktivní imunizaci (7)



s přirozeným infekčním agens. Taková odpověď je zajištěna kooperací všech složek imunitního systému, zejména ale evolučně mladší – adaptivní (získanou) složkou imunitního systému, která se vyznačuje existencí obrovského množství receptorových struktur na povrchu T a B lymfocytů, které zajišťují specificitu imunitní odpovědi. Mechanizmy humorální odpovědi jsou založené na tvorbě specifických protilátek a zajišťují je B lymfocyty, T lymfocyty jsou odpovědné za buňkami zprostředkovanou specifickou odpověď. Vedle buňkami zprostředkované specifické odpovědi mají T lymfocyty důležitou roli i při regulaci imunitní odpovědi.

Po antigenním podnětu dochází k aktivaci a diferenciaci imunokompetentních buněk a výsledkem je klonální expanze specifických T a B lymfocytů. K rozvoji specifické imunitní reakce je třeba několika dnů, event. 2–3 týdnů, a právě charakter antigenu a použitý adjuvantní systém významně ovlivňují způsob, jakým imunitní odpověď proběhne, které imunokompetentní buňky se budou podílet a zda ve výsledku bude převažovat nebo bude v rovnováze vytvoření specifických protilátek nebo imunologické paměti. Rozsah, kvalita a přetrvávání získané specifické odpovědi jsou významně ovlivněny neadaptivní složkou imunitní odpovědi (innate imunity – vrozená imunita), která je charakterizována jen limitovanou specificitou a absencí imunitní paměti. Tyto imunitní mechanizmy jsou založeny na molekulách a buňkách, které jsou v organizmu připraveny předem a jsou účinné proti mnoha různým patogenům. I tyto nespecifické mechanismy jsou tvořeny humorálními (cytokiny, komplement) a buněčnými složkami (fagocytující buňky, NK buňky).

Při imunizaci dochází – ve většině případů – k arteficiálnímu způsobu podání antigenu (tj. podání jiným způsobem, než jakým dochází k přirozené infekci). Ačkoli většina vakcín indukuje dobrou imunitní paměť, charakter antigenu průběh imunitní odpovědi a kvalitu paměťové složky imunitní odpovědi významně ovlivňuje. V zásadě lze rozlišit tři způsoby, jak imunitní systém naloží s podaným vakcinálním antigenem.

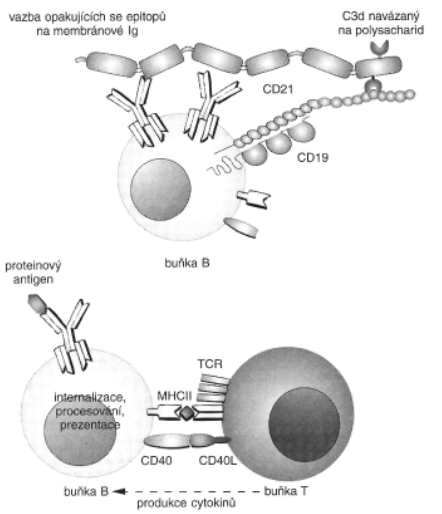
Antigeny nezávislé na tymu (T- nezávislé, T-independentní) aktivují B lymfocyty k diferenciaci v plazmatickou buňku a následně tvorbě protilátek přímo, aniž by musely být zpracovány antigen prezentující buňkou (APC). Takto se chovají polysacharidové antigeny (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*), které vzhledem k velikosti molekuly nemohou být APC fagocytovány, a proto se svými opakujícími epitopy molekul zkříženě váží na receptory na povrchu B lymfocytů a aktivují je přímo (obrázek 3). Plazmatická buňka produkuje především protilátky třídy IgM, ale i třídy IgG2. Paměťové B lymfocyty nevznikají, imunologická paměť se nevytváří nebo jen velmi chabá (paměťové T lymfocyty).

Antigen závislý na tymu (T-závislé, T-dependentní) – exogenní je zpracován, tak jak je běžné i u přirozené infekce běžným mikrobiálním agens – po chemotaxi imunokompetentních buněk dochází k fagocytóze a vzniku fagolysozómu a pomocí enzymů k hydrolýze na nízkomolekulární fragmenty. Ty se dostávají prostřednictvím vezikul endoplazmatického retikula, ve kterém jsou zachyceny, molekulami II. třídy hlavního histokompatibilního systému (HLAII) k prezentaci na povrchu buňky. Tyto antigenní fragmenty jsou prezentovány lymfocytům T a tak dochází k jejich aktivaci a produkci cytokinů, které spouštějí a regulují diferenciaci B lymfocytů v plazmatické buňky produkující protilátky. Přitom se vytváří paměťové B lymfocyty (obrázky 3, 4).

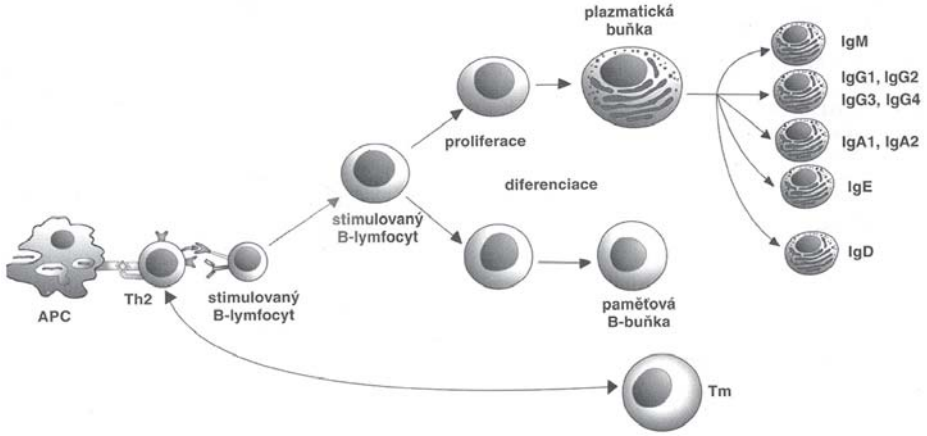
Celý průběh lze charakterizovat jako následně i současně probíhající děje nejprve nespecifických imunitních dějů (chemotaxe, fagocytóza, prezentace antigenu), které jsou zakončeny vysoce specifickou odpovědí složek imunitního systému – tvorba specifických protilátek, vytvoření buněčné paměti (obrázek 2).

Zejména u živých očkovacích látek (BCG, MMR-spalničky, zarděnky a příušnice), u kterých dochází k intracelulárnímu patogennímu působení virů nebo bakterií, se mechanizmus imunitní odpovědi odlišuje od extracelulárně působících antigenů. Tuto odpověď je také možno označit jako zpracování ***antigenu závislého na tymu (T-dependentní), ale endogenního charakteru***. Antigeny, ale i peptidy vytvořené již infikovanou buňkou jsou zpracovány APC a prezentovány v komplexu HLA I. třídy, čímž dochází k aktivaci specifických T cytotoxických lymfocytů. Výsledkem je lýza, event. apoptóza

Obrázek 3. Aktivace lymfocytů B T-nezávislými (nahoře) a T-závislými (dole) antigeny. MHC II – hlavní histokompatibilní systém II třídy, TCR- T receptor (5)



Obrázek 4. Aktivace lymfocytů, tvorba specifických protilátek a paměťových buněk *(2)*



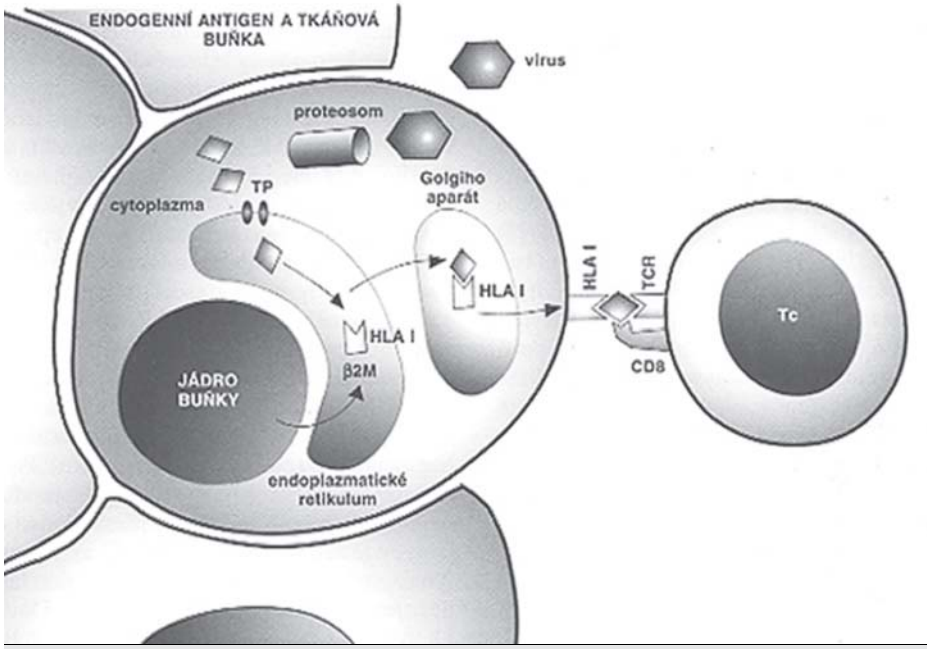
Zkratky: APC – antigen prezentující buňka; TH – T pomocný lymfocyt

infikovaných buněk a vznik paměťových cytotoxických T lymfocytů (obrázek 5).

Dlouhodobá imunita je zajištěna vytvořením antigen specifické imunitní efektorové odpovědi, tj. tvorbou specifických protilátek a T lymfocytů a vytvořením imunitních paměťových buněk. Tím je zajištěna dostatečně efektivní a rychle reaktivovatelná imunitní odpověď v případě sekundárního setkání s antigenem – patogenem. V individuální protekci hraje významnou roli i patogeneze infekce, proti které se vakcinace provádí. U infekcí s krátkou inkubační dobou je třeba, aby hladina protilátek dosahovala stabilně ochranných hladin (např. klíšťová meningoencefalitida, meningokokové infekce), u infekcí s dlouhou inkubační dobou je pro účinnou imunitní odpověď důležitá právě imunitní paměť (např. VHB). Očkovací látky jsou konstruovány se zohledněním uvedených pravidel a v klinických studiích jsou testována a potvrzována optimální očkovací schémata.

Odpověď na často kladenou otázku – zda je očkování zátěž, je možné a vhodné zrelativizovat. Vyjádřit se obecně k fyziologii imunitní odpovědi po očkování jako zátěži pro imunitní systém je složitá otázka pro imunologa – jak lze změřit či posoudit „zátěž" imunitního systému? Přestože se vakcinace provádí i v plošných očkovacích programech, je nutné k očkování každého jedince přistupovat individuálně. Odborník má možnosti a také odpovědnost, jakým způsobem posoudí jednotlivé případy. Hlavním kritériem je porovnání benefitu očkování jedince vzhledem k riziku a následkům infekce a onemocnění. Ale i v těchto případech je nutné mít na mysli význam kolektivní imunity z důvodu ochrany více zranitelných jedinců. U zdravých osob při dodržování správné očkovací praxe, kontraindikací a individuálního přístupu nelze očkování posuzovat jako zátěž pro imunitní systém. Relativita ještě zřetelněji vyvstává, porovnáváme-li otázku vakcinace v kontextu s okolním světem. V rozvojových zemích, kde dětská úmrtnost na infekční choroby je vysoká, představuje každé zvýšení ochrany před dopady infekcí významnou prioritu. V globálním měřítku je díky aktivní imunizaci zabráněno dvěma milionům úmrtí dětí ročně, což dokumentuje, že aktivní imunizace je nejefektivnější způsob, jak zabránit vzniku a šíření infekčních chorob v populaci.

Obrázek 5. Prezentace intracelulárních proteinových antigenů s účastí molekul HLA I. třídy (endogenní cesta) *(2)*



Zkratky: HLA I – hlavní histokompatibilní systém I. třídy; TCR – T receptor; CD8 – povrchový znak cytotoxických T lymfocytů (Tc)

Literatura

1. Amanna IJ, et al. Duration of Humoral Imunity to common Viral and Vaccine Antigens, N. Engl. J. Med. 2007: 357.
2. Beran J, Havlík J, Vonka V. Očkování. Minulost, přítomnost, budoucnost. Praha: Galén 2005.
3. Castellino F, et al. Generating memory with vaccination, Eur. J. Immunol. 2009; 39: 2100–2105.
4. Esser MT, et al. Memory T cells nd vaccines. Vaccine 2003: 21.
5. Ferenčík M, Rovenský J, Macha V. Ilustrovaný imunologický slovník. Praha: Galén, 2004.
6. Hořejší V, Bartůňková J. Základy imunologie. 4. vydání. Praha: Triton 2009.
7. Jílek P. Základy imunologie, 2. Anyway, Praha, 2008.
8. Krejsek J, Kopecký O. Klinická imunologie. Nukleus HK, 2004.
9. Moylett EH, et al. Immunization. J Allergy Clin Immunol, 111 (2).
10. Plotkin S, Orenstein W, Offtit P. Vaccines, 5th edition, Elsevier Inc, 2008.
11. Rappuoli R, Blafl S, Lambert PH. New decade of vaccines 2, Lancet 2011; 378: 360–368.
12. Škovránková J. Fyziologie imunitní odpovědi po aplikaci vakcín. Čs pediatr., 1997; 52(10).

Článek přijat redakcí: 9. 1. 2012
Článek přijat k publikaci: 3. 4. 2012

MUDr. Eva Jílková
Centrum imunologie a mikrobiologie
Zdravotní ústav se sídlem
v Ústí nad Labem
Moskevská 15, 400 01 Ústí nad Labem
eva.jilkova@zuusti.cz