

## Sérologická kontrola očkování a diagnostika infekčních onemocnění

Ivo Lochman  
Spadia Lab., Ostrava

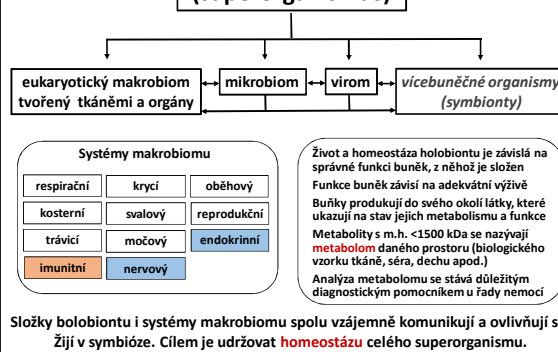
Lochman I.: Imunitní systém, mikrobiom a infekční sérologie.  
35. RDKB, Karlova Studánka 9. 12. 2016  
37. RDKB, Karlova Studánka, 14. 12. 2018

### Výchozí premisy a definice pojmů.

- Sérologické metody patří mezi imunoanalytické metody
- Imunoanalytické metody jsou metody založené na reakci antigenů s protilátkami
- Imunoanalytické metody dnes ještě nelze standardizovat  
některé vzorky analyzované různými metodami nebo různými diagnostiky mohou vykazovat rozdílné výsledky  
nesouhlasí-li výsledek s anamnézou, použij jinou metodu, jiná diagnostika (ACAAI a CLSI pro dg sp.IgE 2009)
- Výkon funkce imunitního systému (IS) ani jeho nástrojů, mezi které patří i protilátky, není založen na přísné specifičnosti
- První fáze reakce IS na antigenní podnět je vždy nespecifická (přirozená imunita), adaptivní imunita se zapojuje postupně
- Nejen adaptivní, ale i přirozená imunita má svou paměť, která zajišťuje rychlejší a efektivnější reakci IS na opakovaný podnět.

## Co je a jak funguje imunitní systém člověka

### Člověk je holobiont (superorganismus)



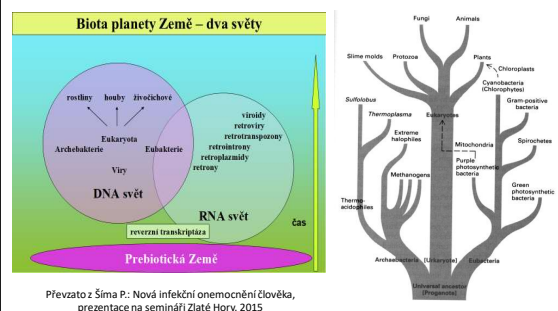
**Homeostáza** je stav dynamické funkční rovnováhy zajišťované vzájemně koordinovanými a hierarchicky uspořádanými regulačními systémy, které vyrovnávají výchyly vyvolané externími vlivy (Šíma P., skripta Imunologie, PĚF UK Praha, 2014/2015)

**Imunitní systém (IS)** je homeostatický systém, který spolu s ostatními homeostatickými systémy zajišťuje vnitřní integritu a vnější individualitu organismu (Lokaj J., skripta Základy imunologie, LF UJEP Brno, 1978)

I prokaryota (baktérie) mají svůj imunitní systém realizovaný **CRISPR/Cas** mechanismem, zajišťující jim rezistenci vůči cizím genetickým elementům, jako jsou plazmidy nebo fágy, a představuje tedy formu získané (adaptivní) imunity.

**CRISPR** - Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats, **Cas** – CRISPR associated Palindromy jsou sledy znaků, které lze číst stejně zepředu i odzadu. Např. kobyla má malý bok nebo GATC – CTAG (Třebichavský I., Živa 6/2012)

**Imunita je stará jako sám život.** Imunologové si dříve mysleli, že specifickou imunitu a s ní související imunologickou paměť mají jen obratlovci. Ale její náznaky byly nalezeny i u nižších živočichů, rostlin a bakterií. Šíma P., Třebichavský I. Rozhovor dvou imunologů nejen o imunitě. Živa 2012; 12: 117-119



### Funkce imunitního systému

**IS je homeostatický systém, který s ostatními homeostatickými systémy zajišťuje vnitřní integritu a vnější individualitu organismu**

**analytická**

- prostřednictvím svého aparátu přijímá signály z vnějšího i vnitřního prostředí organismu, jehož homeostázu zajišťuje, které musí vyhodnocovat
- chová se při tom jako systém informační, tzn., že má určitý rozsah, ve kterém dokáže reagovat
- rozhoduje nejen kvalita, ale i kvantita signálů, prostor a čas ve kterém a po který působí

**Informační funkce IS**

tolerance z vysoké dávky

analytický rozsah

tolerance z nízké dávky

**výkonná**

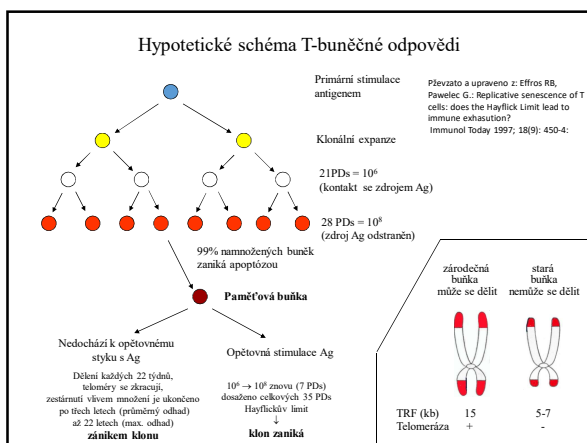
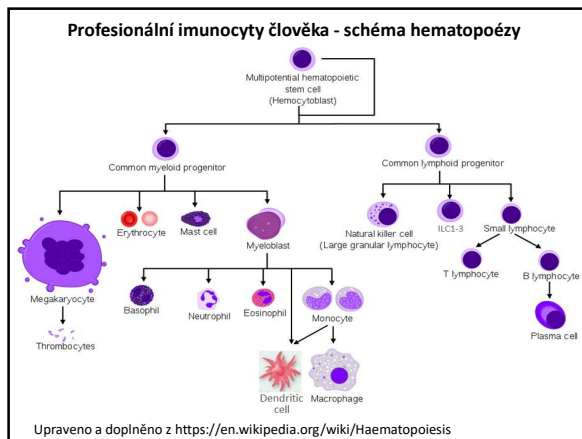
směřuje k zachování a obnovení narušené homeostázy.

Děje se tak:

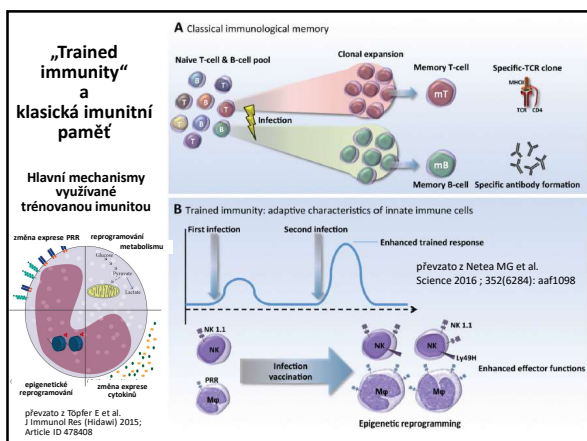
- reparaci poškozených buněk
- odstraněním poškozených buněk nebo cizorodého materiálu v procesu fagocytózy, který je provázen vždy zánětem
- izolací cizorodého materiálu (např. vznik cyst a granulomů)
- adaptaci na nové prostředí (symbióza).

vzhledem k tomu, že se IS rozhoduje na základě vyhodnocení několika signálů v daném prostoru a čase, není jím používaná logika kategoriální (boolean), ale je pravděpodobnostní (fuzzy)

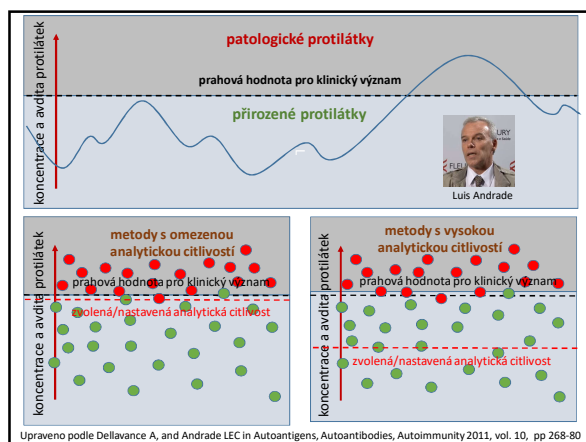
**funkce IS není založena na přísné specifitě**



- Navození doživotní imunity po vakcinaci proti infekčním agens není možné, pokud není člověk přirozeně nebo cíleně boostován a agens se vyskytuje v jeho životním prostředí.
- Protilátky jsou jen jedním ze znaků imunitní odpovědi na antigenní podnět. Intenzita a délka přetrvávání protilátkové odpovědi se individuálně liší a tzv. ochranné koncentrace protilátek jsou jen statistickým číslem.
- Při silném antigenním podnětu ani relativně vysoké koncentrace protilátek nemusí být dostatečnou ochranou
- Především u virových infekcí je významnější buněčná větev imunitní odpovědi než humorální (QFN testy).
- Řada mikrobů a virů dokáže přežít v eukaryotickém organismu v dormantních formách, které jsou imunitním systémem tolerovány. Dormantní formy bakterií nejsou obvykle citlivé ani na atb.
- Atb terapie, ale i biologická léčba založená na systémovém vyřazení některé části imunitní odpovědi by měla být jen krátkodobá a pomáhat překlenout nevládnutou imunitní odpověď.



- ### Problémy utváření homeostázy holobiontu člověka
- Bakterie se dokážou adaptovat na nové prostředí v holobiontu výrazně rychleji než jeho makrobiom
  - Bakterie dokážou vytvářet nebo vázat obranné prostředky eliminující obranné funkce makrobiomu, resp. jeho IS (H.pylori – CD59)
  - V nepříznivých podmínkách přecházejí do dormantních forem, často rezistentních na antibiotika a nestimulujících IS a dokážou tak přežít i řadu let (borelie, chlamydie aj.)
  - Bakterie mikrobiomu se nevyskytují v holobiontu volně, ale v organizovaných strukturách (např. biofilmch), kde jsou tolerovány IS makrobiomu a částečně také chráněny před antibiotiky.
  - Některé patogenní bakterie (intracelulární patogeny) a viry přežívají chráněné před IS uvnitř buněk nebo útvarů jako jsou granulomy nebo cysty (chlamydie, mykobakterie, listerie, herpetické viry aj.) a problémy působí jen při jejich uvolnění z těchto buněk nebo útvarů. Pak na ně reaguje i IS. Sérologická diagnostika infekcí je pak u těchto bakterií a virů problematická a často zavádějící.
  - Pokud jsou viry zabudovány do genomu hostitele, způsobují klinické problémy jen tehdy, je-li aktivován segment DNA, kde jsou zabudovány (př. VHB).



- Sérologická diagnostika u mykobakterií a intracelulárně přežívajících bakterií (listerie, francisely) a virů (herpes viry) je zavádějí. U Mtb to konstatoval již J. Šterzl v 50. letech.
- Pro interpretaci výsledků sérologických metod ať již v dg infekce nebo při kontrole imunitní odpovědi po vakcinaci je nutné dobře znát anamnézu pacienta a jeho stav při odběru vzorku krve.
- QFN testy říkají nejen to, zda se jedinec s infekčním agens setkal, ale i jak na ně bude reagovat při opětovném setkání.
- U transplantací solidních orgánů je proto CMV-QFN test již součástí guidelinů zvláště u pacientů, u nichž je dárce nebo příjemce, popř. oba, pozitivní na protilátky proti CMV a tudíž zřejmě jeho nositel.
- Vylepšení predikce a diagnostiky přinese přidání stanovení dalších biologicky aktivních látek k IFN $\gamma$  po stimulaci příslušnými agens v supernatantech kultur vyšetřovaných pacientů (IL-2) nejlépe multiplexovými metodami.

### Sérologická kontrola očkování a diagnostika infekčních onemocnění

### Kontroverzní úpravy očkování v ČR

#### Pertuse

Dávivý kašel je vysoce nakažlivá kapénková infekce, jejímž původcem je gram-negativní bakterie *Bordetella pertussis*. Pravidelné očkování proti pertusi bylo v Československu zahájeno již v roce 1958 a její incidence následně poklesla na naprosté minimum. V roce 2003 byla zavedena acelulární vakcína a v roce 2007 základní očkování hexavakcínou s acelulární pertusovou složkou. Postupně se však bohužel ukazuje, že acelulární vakcína nemá dostatečnou účinnost a onemocnění je tak opět na vzestupu.

Petr Šebo, XXII. Hradecké pneumologické dny, 21.6.2018

#### TBC

Vyhláškou č.299/2010 Sb s účinností od 1.11.2010 bylo zrušeno celoplošné očkování proti tuberkulóze BCG vakcínou zahájené v Československu v r. 1953, takže na novorozeneckých odděleních již očkování neprobíhá včetně souvisejících kontrol a případných přeočkování. Očkují se pouze děti zařazené do některé rizikové skupiny. Důvod: nízká incidence onemocnění v ČR (10 případů na 100 000 obyvatel ročně) nízká účinnost stávající očkovací látky riziko pro imunodeficitní novorozence  
Problémy: latentní mimoplicní infekce Mtb a její diagnostika QFN testem a biologická léčba

Děkuji za pozornost