

Interakce vybraných patogenů s imunitním systémem

(Sekundární imunoprese vyvolaná infekčním činitelem)

Interakci mikroorganismu s hostitelem musíme chápat jako vzájemné působení. Na straně patogena hrají roli mechanismy jeho infekčnosti, invazivity, obecně patogenity, kterými působí na buňky a tkáně hostitele ale i přímo na jeho imunitní systém. Např. virus HIV se přímo váže na receptory T lymfocytů. Na straně hostitele je zase důležitá např. jeho předchozí antigenní zkušenost, genetické faktory, aktuální fyzický stav aj. Některé patogeny mají schopnost přímo působit imunopresi (HIV) a pacient, z různých příčin imunoprimovaný, je zase náchylnější k infekci.

Infekční činitele nejčastěji dělíme z hlediska jejich působení na IS do tří skupin:

Extracelulární bakterie: škodlivě působí hlavně jejich toxiny, proti kterým IS tvoří protilátky. Toxiny mohou být jednak produkty bakterií nebo součástí jejich stěn, či jiných částí bakteriální buňky. Toxiny některých bakterií, např. stafylokoků tvoří tzv. superantigeny, které se mohou vázat na TCR receptor mimo specifické vazebné místo pro antigen a způsobovat tak polyklonální aktivaci velkého množství lymfocytů. To může vyvolat nadměrnou produkci cytokinů nebo protilátek (v případě aktivace B lymfocytů), což paradoxně působí v konečném důsledku imunopresivně.

Intracelulární bakterie: mohou přežívat v buňkách monocyto-makrofágové řady a svou přítomností tlumit jejich funkce.

Viry: ovlivňují IS produkcí tzv. diverzních virových proteinů, které mohou:

- vazbou na receptory imunitních buněk měnit jejich funkční vlastnosti
- v buňkách inhibovat syntézu cytokinů
- interagovat se signálními dráhami spouštěnými interferony a tím blokovat účinek interferonů
- blokovat transport antigenních štěpů na povrch APC buňky
- přežívat a množit se v imunitních buňkách a způsobovat jejich úbytek nebo útlum

Interakce vybraných virů s imunitním systémem:

Herpetické viry: Epstein-Barrové EBV je lymfocytotropní virus, většina populace se s ním setká, vstupuje přes sliznici dutiny ústní, proto se laicky nazývá „nemoc z líbání.“ Průběh je většinou asymptomatický, u dospívajících může způsobovat infekční mononukleózu. Virus napadá B lymfocyty do kterých vstupuje přes receptor CD 21. Tyto infikované B lymfocyty jsou likvidovány Tc lymfocyty, které jsou detekovatelné ve značném množství v periferní krvi jako velké mononukleární buňky – odtud název nemoci. Může docházet k infiltraci jater lymfocyty, játra se mohou zvětšovat a hrozí poškození jaterního parenchymu. V průběhu imunitní reakce na virovou infekci se tvoří protilátky proti EBV viru, ale samotný virus působí jako polyklonální aktivátor B lymfocytů. To znamená, že se vytváří vysoké titry různých protilátek s nejasnou specifitou, ale touto cestou se mohou tvořit i autoprottilátky. Po uzdravení může virus v latentní formě přetrvávat v B lymfocytech a i v epitelu nosohltanu. V této latentní podobě přetrvává po celý život a v případech imunoprese pacienta se může aktivovat a vyvolat např. lymfoproliferativní onemocnění, nasofaryngeální karcinom, některé formy Hodgkinovy choroby aj.

Virus má několik nástrojů, kterými může interagovat s IS ve smyslu suprese, např.:

- tvoří protein, který je virovým analogem molekuly CD 40 na B lymfocytech, tento receptor interaguje normálně s CD40L, tedy ligandem na T lymfocytech při protilátkové imunitní odpovědi. Při interakci viru s B lymfocylem dochází k ovlivnění signální dráhy CD40 molekuly a v důsledku toho stoupá exprese adhezivních molekul, stoupá syntéza IgM a IL-6 (vztah k únavovému syndromu) a stoupá proliferace B lymfocytů. Tyto procesy jsou však příliš intenzivní a ve svém důsledku patologické.

- tvoří proteiny, které interagují s procesem apoptózy, tak, že brání infikované buňce vstoupit do apoptózy.

- snižují expresi HLA I molekul

- produkují proteiny, které mají podobný účinek jako IL-10, tedy imunosupresivní

Virus spalniček: způsobuje přechodnou imunosupresi, kdy pacienti jsou ohroženi oportunními infekcemi, do buněk vstupuje přes komplementový regulační receptor CD 46, infikuje lymfocyty a způsobuje dočasnou lymfopenii. Apoptózu může virus navodit i u neinfikovaných lymfocytů a tím prohlubovat lymfopenii.

Chřipkové viry: navozují apoptózu lymfocytů, na takto oslabený terén potom snadno nasedá bakteriální infekce.

HIV: vyvolává nejzávažnější poruchu imunity. Jeho šíření začalo v 80. letech minulého století a infikovány byly desítky miliónů lidí. Je to retrovirus, rozlišuje se HIV I a HIV II, genom obsahuje 9 genů. Infikuje především Th lymfocyty, kde se váže na CD4 receptor a jako koreceptory používá receptory pro chemokiny CCR5 a CXCR4. Bylo prokázáno, že pokud chybí receptor CCR5, je nižší riziko infekce u těchto osob.

Kromě Th lymfocytů může ale virus napadat i makrofágy, buňky CNS i B lymfocyty, do posledně jmenovaných vstupuje přes Fc receptory.

Projevy nemoci lze rozdělit do tří fází: akutní, asymptomatické a konečné.

- akutní: je vysoká koncentrace viru v krvi pacienta a probíhá buněčná i humorální reakce. Poté poklesne počet CD 4 lymfocytů, po několika týdnech se však obvykle vrací k normálu. Počet virových částic v krvi klesá, objevují se ani HIV protilátky a jsou přítomny i specifické klony lymfocytů. Probíhá tedy vcelku normální imunitní odpověď. Důležité pro tuto fázi jsou Tc specifické lymfocyty, které jsou schopny likvidovat virové epitopy navázané na HLA I. Ukázalo se např. že tyto specifické lymfocyty se vyskytly u osob, které byly ve vysokém riziku infekce HIV, ale infikovány nebyly. Jako kdyby tyto lymfocyty byly zodpovědné za protektivní imunitu proti HIV.

- asymptomatická fáze: trvá různě dlouho, průměr je 7 let a doba závisí na udržení rovnováhy mezi obnovou a imunitních buněk a mírou virové replikace v T h lymfocytech, která vede k jejich likvidaci. Dále průběh této fáze závisí na vlastnostech viru i hostitele, např. na variantě viru, na koreceptoru, který používá pro vstup do buněk a na míře exprese tohoto koreceptoru, na HLA výbavě hostitele – např. alela B 35 je asociována s vyšším rizikem progresu nemoci. Ukazuje se, že je dobré pro pacienta, když má hodně Tc lymfocytů a málo anti HIV protilátek, tedy, že rozhodující je zde buněčná imunita více než protilátková. Faktory, např. genetické, které posilují protilátkovou odpověď, nejsou v tomto kontextu příznivé. Ale i když je Tc buněk

hodně, postupně ubývá Th lymfocytů a vážne tak jejich pomoc, kterou Tc pro svůj vývoj potřebují. Navíc aktivované Tc mohou trochu exprimovat i CD4 znak (tzv. dvojité pozitivní CD4 i CD8) a mohou tak být také napadány virem. Tedy postupně Tc klesají. Důležité je také to, že virus se replikuje zejména v aktivovaných lymfocytech, tedy každá prodělaná infekce či antigenní stimulace zvyšuje progres nemoci.

- symptomatická fáze: po vyčerpání kompenzační kapacity stoupá počet virových částic, klesají Tc i Th a začne selhávat většina imunitních funkcí. Snižuje se odolnost k infekcím, stoupá riziko nádorových onemocnění (typicky např. Kaposiho sarkom) stoupá výskyt autoimunit a alergií. V konečné fázi procesu klesají CD4 lymfocyty na nulu, pacient je napadán oportunními infekcemi, zejména plísněmi, viry atypickými mykobakteriemi, ale i běžnou patogenní bakteriální florou.

Interakce vybraných bakterií s imunitním systémem:

Stejně jako u virů je i v případě bakteriálních infekcí důležité vzájemné působení patogen – hostitel. Některé druhy bakterií zejména při chronickém průběhu onemocnění mohou vyvolat sekundární imunosupresi. Stejně tak v nějakém směru imunodeficitní hostitel může mít problém s eliminací infekce a ta pak přechází do chronické formy a může stávající imunodeficit dále prohlubovat nebo posouvat jiným směrem.

Helicobacter pylori: už na konci 19. století byly pozorovány spirální bakterie v mikroskopických preparátech z povrchu žaludeční sliznice. Tento objev však zapadl, protože převládl názor, že v nízkém pH žaludku nemohou bakterie přežít. Teprve za sto let od této první zmínky byla provedena úspěšná kultivace na obohacených půdách a bylo zjištěno, že mikrob si kolem sebe neutralizuje mikroprostředí díky produkci ureázy. Tento enzym rozkládá močovinu přítomnou v žaludeční šťávě na čpavek a ten neutralizuje HCl. Dále mikroba chrání hlen. Do hlubších vrstev sliznice mikrob neproniká, zato byly objeveny druhy žijící ve střevních kryptách.

Jedná se o spirální, gram-negativní bakterii, která kolonizuje žaludeční sliznici, kde žije v hlenové vrstvě a má mechanismy, aby přežila i v nízkém pH žaludku. Přenáší se oro-orální cestou, také např. přes nádoby, potraviny. Ve vyspělých státech se vyskytuje až u 50 % lidí a v rozvojových státech až u 80 %. Vyšší výskyt je prokázán u pacientů se žaludečními a dvanáctíkovými vředy ve srovnání se zdravou populací. Právě asociace s výskytem žaludečních vředů a silné podezření, že vřed je důsledkem infekce *H. pylori* vedla ke zvýšení zájmu o tuto bakterii. Interakce bakterie s hostitelem ale může mít u různých jedinců odlišný průběh. V každém případě vzniká zánětlivý proces v žaludeční sliznici, doprovázený infiltrací neutrofilů do tkáně. Zánět může mít asymptomatický průběh, nebo může vzniknout gastritida akutní nebo chronická, přičemž chronická vede ke vzniku žaludečního vředu. V průběhu dlouhotrvajícího zánětu se zvyšuje pravděpodobnost genetických změn v buňkách epitelu sliznice, mohou vznikat metaplazie (změna buněčného typu na jiný, který ale na daném místě být nemá a nedokáže plnit funkce původního typu), adenokarcinomy (zhoubný nádor ze žlázoového epitelu) nebo lymfomy (vlivem chronické infekce se začnou v žaludeční stěně tvořit lymfatické folikuly, které tam normálně být nemají a pak může nastat maligní zvrát na lymfom.

Někdy je však diskutována otázka, zda *H. pylori* je jednoznačně patogen, může totiž působit i protektivně:

- bylo zjištěno, že infekce *H. pylori* chrání do určité míry před rakovinou jícnu
- kolonizace jednice v časném období života může poskytovat ochranu před střevními viry. Pravděpodobně díky *H. pylori* je silnější infiltrace tkáně imunitními buňkami, což působí protektivně. Naopak kolonizace jedince v pozdějším věku (což je většinou případ vyspělého světa) vede k rozvoji poškozujícího zánětu.

Na průběh interakce hostitel – patogen má vliv i kmen patogenu. Typ I je víc patogenní, protože díky své genetické výbavě produkuje látky s imunomodulačním účinkem (látku působící podobně jako chemokin IL-8) a dále toxin, který způsobuje vakuolizace v epitelových buňkách sliznice, a to vede dále k tvorbě erozí a následně vředů.

Také už zmíněná ureáza může ovlivňovat imunitní systém a zvyšovat patogenní působení:

- Vzniklý amoniak zesiluje cytotoxické působení oxidantů z neutrofilů
- Jedna podjednotka ureázy má prokázané chemotaktické účinky na neutrofile
- Ureáza aktivuje monocyty a ty pak produkují prozánětlivé cytokiny

Tyto zmíněné faktory patogenity mohou na rozdíl od mikroba pronikat i do hlubších vrstev sliznice a podporovat zde zánětlivou reakci a produkci prozánětlivých cytokinů (IL-1, TNF α , IL-12).

H. pylori má také vztah k autoimunitě: jeho povrchový lipopolysacharid vykazuje určitou podobnost s komplexem H⁺ K⁺ ATPázové pumpy v žaludku. Imunitní systém pak může likvidovat tyto vlastní iontové pumpy, protože je považuje za struktury patogenu – tomuto mechanismu se říká molekulární mimikry.

Lymeská borelióza: původce byl popsán až v roce 1981, ačkoli nálezy klinické, epidemiologické a bakteriologické byly známy už mnohem dříve. Nemoc sama o sobě má poměrně výrazné projevy, např. kožní, ale i orgánové a tyto projevy samostatně byly popisovány už na přelomu 19. a 20. století, ale nedávány do souvislosti s původcem. Např. migrující erytém - erythema migrans byl popsán už v roce 1909, neurologická formy boreliózy v roce 1922. V roce 1977 byly popisovány případy artritid v návaznosti na přísáté klíště a toto bylo popsáno jako nová nosologická jednotka (nosologie – nauka o třídění nemocí). Hlavním místem výskytu bylo okolí města Old Lime v Connecticutu. Teprve v roce 1981 objevil W. Burgdorfer v zažívacím traktu klíštěte spirochéty. Stejně spirochéty poté byly prokázány i v bioptických vzorcích z erythema migrans a obojí bylo dáno do souvislosti.

Borelie se řadí do kmene *Spirochaetes*, který zahrnuje velkou skupinu pohyblivých bakterií způsobujících různá onemocnění (kromě borelií sem patří například původce syfilis *Treponema pallidum*).

Rod *Borrelia* se rozděluje na dvě skupiny:

- původce lymeské nemoci a příbuzné druhy (označované také jako komplex *Borrelia burgdorferi sensu lato*)

- původce návratné horečky a příbuzné druhy

Komplex *Borrelia burgdorferi sensu lato* v současnosti zahrnuje 22 druhů, z nichž 11 bylo zaznamenáno v Evropě. Mezi druhy, které jsou patogenní pro člověka patří např.

Borrelia burgdorferi sensu stricto (zejm. v Severní Americe) způsobuje hlavně artritidy

Borrelia garinii (zejm. v Evropě a v Asii) způsobuje hlavně neurologickou formu

Borrelia afzelii (zejm. v Evropě a v Asii) způsobuje hlavně kožní formu onemocnění

Borrelia valaisiana

Borrelia lusitaniae

Afinita jednotlivých druhů borelií k určitým orgánům je způsobena odlišnostmi v antigenní výbavě těchto druhů.

Kožní projevy boreliózy:

erythema migrans červená skvrna, která se objevuje po několika dnech od přisátí klíštěte v místě kde bylo, ale jsou popisovány i případy, kdy se může objevit jinde na těle. Skvrna může mít velikost i 10 a více cm a může přetrvávat i po několik týdnů. Ve svém středu bývá skvrna světlejší barvy. Podobné skvrny se ale mohou objevit i po štípnutí komárem a nemají souvislost s boreliózou. Určité procento pacientů ale výskyt erythema migrans neudává, přestože se u nich borelióza potvrdí.

boreliový lymfocytom červené až nafialovělé zduření na určitých místech jako ušní lalůček, nos, prsní bradavka, šourek. Vyskytuje se v rámci druhého stadia nemoci.

kožní atrofická dermatitida je příznakem třetího stadia nemoci, postižena je nejčastěji kůže na rukách, dochází k jejímu ztenčení díky úbytku elastických vláken, změně pigmentace a postižení může přecházet i na klouby v daném místě.

Onemocnění probíhá zpravidla ve dvou stádiích. Pokud přejde do chronické fáze, tak se to popisuje jako třetí stadium. První stadium je charakteristické vznikem erythema migrans a příznaky podobné mírné chřipce, ve druhém stadiu bývá akutní postižení některých orgánů např. kloubů, nervového systému nebo srdce a tyto akutní stavy může přecházet do chronicity tedy třetího stadia. To zahrnuje chronické, obtížně léčitelné postižení příslušných orgánů. Postižené je zde způsobeno kromě vlastního působení patogenu také zánětlivou reakcí organismu, která se stává deregulovanou.

Nervová forma: borelie mají schopnost pronikat hematoencefalickou bariérou a interagovat s neurony nebo gliovými buňkami. V mozkomíšním moku lze stanovovat protilátky proti boreliím. V akutní fázi hovoříme o boreliové meningoencefalitidě s bolestmi hlavy, závratěmi, zvracením a obrnou lícního nervu (důležitý příznak). V chronickém třetím stadiu může docházet k demyelizaci, parézám a vzniku presenilní demence. U pacientů s roztroušenou sklerózou a i u dalších autoimunitních nemocí jsou často zachyceny i antiboreliové protilátky, takže se možná borelie mohou spolupodílet na jejich patogenezi.

Kloubní forma: postihuje svaly, klouby a svalové úpony. V prvním stadiu se objevují bolesti svalů a kloubů, ve druhém stadiu potom nastupují artritidy malých kloubů, později potom i postižení velkých nosných kloubů, často koleno, loket, rameno. V kloubech se objevují otoky, výpotky, bolestivost až znehybnění.

Srdeční forma: není příliš častá, je doprovázena arytmiemi z důvodu poruch vedení vzruchu.

Léčba a prognóza: při včasné nasazení ATB léčby (erytromycin, doxycyklin) je prognóza dobrá, i po vyléčení ale u některých pacientů může přetrvávat dlouhou dobu pozitivní titr protilátek, pokud jsou pacienti bez potíží, nijak se to dál neřeší. Otázkou zůstává, proč u některých pacientů není infekce eliminována a přechází do druhého, resp. třetího stadia. Zdá se, že borelie v těchto případech působí jako spouštěč deregulace imunitních mechanismů a tkáně jsou pak poškozovány vlastním zánětlivou reakcí. Svou roli hrají i látky z klíštěte, např. ze slin, které mohou mít imunopresivní a protizánětlivé působení. V poslední době se popisují tzv. cystické formy borelií, které vznikají v nepříznivých podmínkách při kultivaci, ale i v organismu po působení ATB nebo vlivem imunitního systému. Předpokládá se, že z těchto cystických forem se může borelie opět přeměnit na živé, pohyblivé formy a infekce by se tak mohla vracet i po léčbě.

Diagnostika: borelie se jen těžko kultivují, pro svůj růst vyžadují obohacené tekuté půdy a rostou neochotně a pomalu. Přímý průkaz tedy není vhodnou diagnostickou metodou. Lze prokázat DNA patogena pomocí PCR, ale neporokáže se tím, zda jsou bakterie živé v těle pacienta. Další možností je sérologie, konkrétně průkaz protilátek pomocí ELISA metody nebo Western blott. Zde se musí brát v úvahu diagnostické okno, kdy je už přítomný patogen v hostiteli, ale ještě nejsou vytvořeny protilátky. Stanovení protilátek však nemusí být 100% spolehlivé. Protilátky proti LB má cca 10% populace v ČR, což je hodně vysoké číslo a neodpovídá počtům ročně hlášených případů LB (okolo 4 – 4 500). Důvodem může být:

- zkřížená reaktivita v ELISA testu proti jiným, třeba i nepatogenním spirochétám. Test v takovém případě reaguje i na jiné antigeny než na ten, který sledujeme.
- fakt, že borelií se u nás vyskytuje víc druhů a rozdíly mezi nimi jsou dost velké – potom antigen, kterým je potažena jamka v ELISA testu nemusí některý druh zachytit, zejména ty méně běžné druhy
- je známo, že u osob, které trpí autoimunitními onemocněními je vyšší titr antiboreliových protilátek, hlavně u antifosfolipidového syndromu je to popisováno. Jedná se asi zase o nějakou formu křížové reaktivity autoprottilátek s antigenem na destičce.

Genom *B. burgdorferi* je vcelku dobře prozkoumán, je tvořen lineárním chromosomem, na kterém jsou geny pro základní životní funkce, jako transkripce, transkripce, geny pro transportní proteiny a energetický metabolismus.

Zbytek genomu tvoří plasmidy, ty jsou lineární nebo cirkulární. Na plazmidech jsou kódovány např. proteiny vnější membrány, tzv. OSP proteiny (outer surface protein), z nichž nejlíp prozkoumané jsou OspA a OspC. Při přechodu borelie z klíštěte do člověka nebo zvířete klesá OspA↓ a stoupá OspC↑. OspA je teoreticky použitelný pro konstrukci vakcíny, OspC se nejeví z tohoto pohledu jako vhodný, protože se dosti liší mezi jednotlivými druhy borelií.

***Mycobacterium tuberculosis* (původce TBC)** (též Bacil Kochův) je středně dlouhá, aerobní tyčinka. Patří mezi obligátně patogenní mykobakteria a je původcem tuberkulózy. Je blízké *Mycobacterium bovis*, která způsobuje tuberkulózu skotu. *M. tuberculosis* je asi nejvýznamnější bakteriální původce lidských onemocnění. Odhaduje se, že zhruba třetina celosvětové populace je infikována a ročně cca tři miliony lidí v důsledku této infekce umírají. Příbuzným patogenem – *Mycobacterium leprae* jsou infikovány desítky milionů lidí v celosvětovém měřítku.

V posledních letech roste výskyt a význam atypických forem mykobakteriálního onemocnění, které jsou způsobeny multirezistentními druhy. Naopak méně patogenní druhy způsobují onemocnění lidí s AIDS nebo jinak imunosuprimovaných osob.

Existuje také odlišná situace v rozvojovém a vyspělém světě: ve vyspělém světě výskyt a mortalita klesá v důsledku aktivní imunizace, léčby nemocných a zlepšení socioekonomických podmínek. V rozvojovém světě tento trend patrný není. Existují zde sice také různé vakcinační programy, nejsou ale většinou plošné a špatné socioekonomické podmínky přispívají k jejich nekomplexnosti. Zhruba od 90. let je velké riziko zavlečení nákazy díky vzrůstající migraci z rozvojových oblastí do vyspělých států.

Historie: první doklady na kosterních pozůstatcích, které svědčí o prodělané kostní formě TBC, pocházejí z neolitu. Výskyt onemocnění souvisí s akumulací lidí do větších center, protože patogen potřebuje určitou hustotu populace, aby se mohl šířit. Starověký lékař Galén popsal onemocnění TBC a předpokládal, že jsou rodové dispozice k němu. Ve středověku TBC moc rozšířené nebylo, větší význam pak mělo v době renesance, což asi opět souvisí s urbanizací.

Původce onemocnění popsal Robert Koch v roce 1882, který také prováděl kultivace. Aktivní imunizace byla poprvé provedena 1921 a léčba antituberkulotiky začala 1944.

Z imunologického hlediska je TBC vlastně granulomatózní nemoc, nejčastěji jsou tvorbou granulomů postiženy plíce, ale také CNS, kosti, kůže, urogenitální soustava aj. Zdrojem infekce je nemocný člověk, šíří se kapénkovou infekcí, bakterie z kapének při vdechnutí pronikají až do alveolů v plicích. U 90 % nakažených alveolární makrofágy spolu s Tc lymfocyty infekci eliminují a jedině, co zůstává je pozitivita pacienta v tzv. tuberkulinovém testu. U cca 5 % nakažených se nepodaří infekci eliminovat po týdny až měsíce a vzniká tzv. primární forma TBC. Infekce se šíří do uzlin a krví je diseminována do dalších orgánů. Takový jedinec je zdrojem nákazy – uvolňuje mikroby do sputa. U asi 5 % nakažených se vytvoří granulom – ohraničená infekce, kdy v centru granulomu mohou být přítomny živé mikroby a při oslabení imunity se mohou aktivovat a znovu šířit.

U mykobakterií je unikátní to, že mohou přežívat uvnitř buněk monocyto/makrofágové řady a unikat působení cidních mechanismů. Usmrcovat mykobakterie mohou pouze aktivované makrofágy, k jejichž vzniku je potřebný INF γ a TNF α z Th lymfocytů. Toto jsou dva klíčové cytokiny. Nedostatečná tvorba těchto cytokinů a polymorfismus v genech, které je kódují může být jednou z příčin odlišné individuální reaktivity. Přítomnost mykobaktérií v buňce blokuje fúzi fagosomu s lysosomen, tak brání vzniku fagosómů a uniká působení lysosomálních

enzymů. Dalším možným důvodem individuálních rozdílů může být polymorfismus genu pro protein NRAMP na monocytech a Mf (natural resistance-associated macrophage protein). Tento protein má vliv na funkci fagosomu - odstraňuje z něj Fe, které je nutné pro bakterie jako kofaktor bakteriální katalázy. Pomocí této katalázy bakterie rozkládají peroxid vodíku a to jim umožňuje odolávat působení RKM. Nefunguje-li tento mechanismus, mikrob má více železa a lépe přežívá.

Dalším důvodem individuálních rozdílů může být genetické nastavení jedince – jestli spíše tvoří protilátky (Th2 dráha) nebo má spíše sklony reagovat Th1 zánětlivou dráhou. Druhá možnost je pro obranu před mykobakteriemi lepší, ale silná zánětlivá reakce může poškozovat vlastní tkáň.

Tuberkulinový test: spočívá v intradermální aplikaci 0,1 ml roztoku PPD (purifikovaný proteinový derivát), což je purifikovaný extrakt z mykobaktérií zvaný též tuberkulin. Aplikuje se na předloktí a po 48 hod se hodnotí indurace – měří se na milimetry. Podstatou této kožní reakce je tzv. reakce oddálené přecitlivělosti, kdy otok a zarudnutí v místě vpichu je způsobeno infiltrací monocytů, makrofágů a Th lymfocytů. Test nevypovídá o míře protekce proti mykobakteriím, pouze je dokladem toho, že se testovaný člověk setkal s mykobakteriemi, a to buď patogenními nebo i běžnými nepatogenními, které žijí např. v půdě. Obranná imunologická reakce proti mykobakteriím není zprostředkována protilátkami. Mykobakterie jsou intrabuněční mikrobi a organismus proti nim bojuje buněčnou zánětlivou reakcí, hlavně aktivovanými monocyty a makrofágy za přispění Th lymfocytů. Po imunizaci se u 90 % osob vytváří indurace v tuberkulinovém testu větší než 10 mm. Nejdříve je indurace patrná 2 týdny po kontaktu s patogenem.

K čemu je tedy tuberkulinový test dobrý? V populaci, kde se provádí nebo prováděla plošná imunizace proti TBC, tak celkem na nic. V ČR byla plošná imunizace zrušena v roce 2010, přičemž už v roce 2008 bylo zrušeno přeočkování. První dávka vakcíny se podávala několik dnů po narození – ještě v porodnici a přeočkování bylo cca ve 13 letech právě na základě výsledku z tuberkulinového testu (když byla indurace malá, přeočkovalo se). Právě argument, že se nejedná o protilátkovou imunitu byl jedním z těch, které podporovaly zrušení vakcinace.

V populaci, kde se neočkuje, pozitivita testu vypovídá o míře expozice lidí mykobakteriím a platí, že pokud je člověk silně pozitivní v tuberkulinovém testu, nemá smysl ho vakcinovat, protože oslabený vakcinační kmen se u takového člověka nemůže dostatečně pomnožit. Tomto ohledu by test měl smysl v rozvojovém světě před započítím vakcinačního programu.

Vakcína proti TBC: vyvinuli ji francouzský bakteriolog Calmette a veterinář Guerin (odtud termín *kalmetizace* pro očkování proti TBC) dlouhodobým pasážováním *Mycobacterium bovis* na chudých půdách, čímž mikroba oslabili. Tento upravený mikrob byl nazvaný Bacillus Calmette -Guerin – BCG kmen. Poprvé byla vakcinace provedena v roce 1921 a prováděla se perorálně. V průběhu dalších let byla vakcína v celosvětovém měřítku aplikována miliardám osob. Výsledek však není uspokojivý, počet případů výrazně neklesá, přesto že patogen má takové charakteristiky, že by jeho eliminace měla být snadná (je to výlučně lidský patogen, nemá mezihostitele a není u něj tzv. přírodní ohniskovost).

Proč je tedy vakcinace tak málo účinná:

Liší se vlastnosti vakcinačních kmenů užívaných v jednotlivých státech nebo oblastech světa. Za cca 100 let pasážování a udržování BCG kmene v laboratorních podmínkách se změnil jeho genom – molekulárně biologickými analýzami bylo zjištěno, že rozdíl mezi *M. tuberculosis* a BCG kmenem je asi 100 genů, které v původním vakcinačním kmeni buď vůbec nebyly, nebo zmizely v průběhu pasážování. Tento problém by vyřešilo vyvinutí nového vakcinačního kmene.

Způsob a časování vakcinace: čím dříve je vakcinace provedena tím lépe, když se už člověk setká s mykobakteriemi v prostředí (jsou časté ve vodě, v půdě zejména v tropech) oslabený vakcinační kmen se nepomnoží, ale normální *M. tuberculosis* se pomnožit může. Neúčinnost vakcinace může být také způsobena malnutricí nebo infestací parazity.

Individuální imunologická aktivita – liší se u jednotlivých osob a je také závislá na věku. Z imunologického hlediska je obrana proti mykobaktériím záležitostí Th1 zánětlivé reakce, ta je v době brzy po narození málo aktivní. Z tohoto pohledu by bylo lepší očkovat později, to už ale zase stoupá míra expozice environmentálním mykobaktériím. Nejvyšší aktivita Th1 dráhy je v časně dospělosti, tím se vysvětluje těžký průběh a vysoká smrtnost na TBC v této věkové kategorii. Th1 zánětlivá reakce má totiž velký potenciál kromě boje proti patogenu také poškozovat vlastní tkáň a vymykat se regulaci.

Je prokázáno, že aktivní imunizace chrání vcelku dobře před tzv. tuberkulózou dětského věku, která je lokalizována mimo plíce, často v CNS. Málo ale chrání před plicní formou TBC u dospělých. Dál je známo, že časná aplikace vakcíny v raném věku mobilizuje imunitní systém a zlepšuje odpověď na jiné vakcíny (např. proti hepatitidě). Asi dochází ke stimulaci maturace dendritických buněk, které jsou u novorozenců málo aktivní. Možná důležitější, než protekce proti TBC je u vakcíny modulace imunitního systému. To se trochu potvrdilo v době koronavirové epidemie, kdy byly publikovány zprávy, že v zemích, kde plošná vakcinace proti TBC byla nebo stále je, tak je nižší smrtnost na covid.

