

I.4. Kako delujejo cepiva in imunost

Alojz Ihan

Okužba (infekcija) je proces, pri katerem mikrobi (na primer bakterije) vdrejo v telo, kjer se razmnožujejo. Posledica je moteno in nato tudi okvarjeno delovanje tkiv in organov, čemur sledi razvoj bolezenskih znakov. Zato vsi večcelični organizmi preprečujejo vdiranje mikrobov v notranjost tkiv in organov. Organizem ima proti mikrobom različne obrambne mehanizme: fizikalne in kemične pregrade, kot so koža, sluznice in njihovi protimikrobni sestavi (na primer želodčna kislina, zaklopke v mehurju, črevesna peristaltika, sluz in ciliarni prenos v dihalih). Vendar so nekatere (patogene) vrste mikrobov razvile načine (tvorbo toksinov, encimov), da kljub pregradam vdirajo v organizem. Zato imajo vsi kompleksni organizmi razvit imunski sistem. Sestavljajo ga celice, tkiva in organi, ki skrbijo za uničevanje in odstranjevanje mikrobov, kadar skozi pregrade (kožo, sluznice) vdrejo v notranjost organizma. Čeprav je delovanje imunskega sistema zapleteno, je njegova osnovna naloga preprosta: prepoznati mora tujek, mobilizirati obrambne celice in ustvariti ustrezno vrsto imunskega odziva, ki ga bo uspešno odstranil. Pri tem morajo biti imunski odzivi ustrezne vrste in ustreznega obsega glede na naravo tujka (bakterije, viruse, parazite, glive), pa tudi primerni za mesto okužbe (kožo, sluznico, notranje organe) in njeno obsežnost (lokalna ali sistemska okužba). Zlasti pomembno je, da so imunski odzivi in posledično vnetje uravnavani tako, da organizmu ne povzročajo pretirane škode. Namen imunskega odziva je preživetje organizma, ne pa uničenje tujka za vsako ceno.

Osrednja značilnost imunskega sistema je njegova zmožnost razlikovanja med lastnimi molekulami (proizvodi 'lastnega' genoma) in tujim molekulami. V imunskih tkivih in organih imunske celice prepoznajo tuje molekule, ki so potencialno sestavni deli mikrobov. Prepoznavanju tujka sledi organizacija določene vrste imunskega odziva, katerega namen je uničenje in odstranitev tujka iz organizma. Med evolucijo so se razvile različne vrste imunskih celic in imunskih odzivov, ki se medsebojno razlikujejo predvsem po mehanizmih, s katerimi sprožijo odstranitev tujkov. Način uničevanja bakterij je namreč drugačen kot za odstranjevanje virusov ali parazitov. Poznamo različne vrste imunskih odzivov, ki jih klinično opazimo kot raznolike vnetne odzive (ali alergije, kadar gre za patologijo). V vsakem primeru pa mora biti ob okužbi imunski odziv po eni strani dovolj učinkovit, da ustavi okužbo, po drugi strani pa dovolj natančno uravnavan, da vnetje povzroči čim manjšo škodo in čim manj časa moti normalno delovanje organizma. Zato v nekaterih tkivih (prebavna sluznica, jetra, možgani, očesno zrklo), kjer bi vnetje izrazito ogrozilo organizem, navzočnost tujkov praviloma sproži nastanek nevnetnih imunskih odzivov (napr. protiteles IgA) ali celo tolerančnih imunskih odzivov (napr. nastanek regulatornih limfocitov T). Podobno se zgodi tudi v primerih, ko v telo pride velika količina tujkov.

1.4.1. Imunski odziv po vnosu živih in mrtvih cepiv

Živa cepiva, pretežno virusna, vsebujejo mikrobo, ki se lahko razmnožujejo, vendar imajo inaktivirane ali odstranjene patogene gene. Ker so mikrobi živi, vsebujejo poleg antigenskih molekul tudi take, ki se vežejo na makrofagne receptorje PRR («Pattern Recognition Receptors», kot so na primer virusna RNK, bakterijski LPS ali glivni manan. Prav cepljenje z živimi virusi izredno učinkovito aktivira imunski odziv. Vbrizganju namreč sledi razsoj virusa po krvi, ki je podoben drugi fazi naravne virusne okužbe, ko virus po razmnoževanju na mestu okužbe (skozi sluznico) vdre v kri. Cepljeni živi virus pride z raznosom po telesu v stik z makrofagi in dendritičnimi celicami, ki prepoznajo virusne delce z receptorji PRR. Ker se to dogaja hkrati mnogokje po organizmu, je imunski odziv na živo virusno cepivo zelo močan, zato so tudi koncentracije zaščitnih protiteles IgG navadno dovolj velike, da pridejo iz krvi tudi v sluz (prebavil, dihal) in preprečujejo naselitev povzročitelja (sterilizacijska imunost). Zaradi razsoja živega virusnega cepiva po organizmu ni preveč pomembno niti mesto vnosa cepiva, saj je intramuskularno cepljenje enako učinkovito kot podkožno.

V nasprotju z živimi ostanejo mrtva cepiva na mestu vnosa in še to razmeroma kratek čas. Zato je mesto vnosa važno za učinkovanje cepiva. Ker je v koži zelo veliko dendritičnih celic, ki so ključne za prenos antigena do bezgavk, zadošča pri intradermalnem cepljenju za aktivacijo imunskega odziva manj antigena (tudi do 10-krat manj) kot pri podkožnem cepljenju. Njegova slabost pa je, da kožne dendritične celice vzbudijo predvsem celični (Th1) imunski odziv, manj pa nastanek protiteles (Th2 odziv). Dendritičnih celic je tudi razmeroma veliko v mišicah, pri čemer njihovo usmerjanje imunskega odziva ni vnaprej določeno v smeri citotoksične (Th1) imunosti. Ker je z dodatkom ustreznega adjuvansa v cepivo imunski odziv pri intramuskularnem cepljenju mogoče zanesljivo usmeriti v nastajanje protiteles, uporabljamo cepljenje v mišico za večino mrtvih cepiv. V maščevju je malo dendritičnih celic, zato pri slabo imunogenih cepivih ni priporočljivo podkožno dajanje, oziroma je pri manj odzivnih ljudeh priporočljivo s podkožnega preiti na mišični vnos (na primer pri cepljenju dializnih ali neodzivnih bolnikov na cepljenje proti hepatitisu B).

Mrtva cepiva izzovejo nastanek dovolj velikih koncentracij protiteles v krvi in medceličnih prostorih, da lahko preprečijo širitev mikrobov po organizmu, zato se klinična bolezen praviloma ne razvije. Toda mrtvim cepivom v nasprotju z živimi navadno ne uspe izzvati tvorjenja tako velike količine protiteles, da bi nastale tudi zaščitne koncentracije IgG v sluzi, ki bi preprečile sluznično kolonizacijo s patogeni. V tem primeru lahko postane cepljeni človek prenašalec okužbe (vektor), čeprav sam ne zbolí. Seveda je kljub temu prenašalec mnogo manjše jakosti, kot bi bil v primeru sistemske okužbe in bolezni.

Današnja cepiva zato omogočajo zaščito, ker ustvarijo dovolj velike koncentracije zaščitnih protiteles IgG v krvi. Protitelesa v krvi je namreč mogoče razmeroma enostavno izmeriti, zato so njihove meritve poglaviti parameter pri razvoju in dokazovanju učinkovitosti cepiv. Učinke celične imunosti je zaradi heterogenosti molekul MHC («Mean Histokompatibility Complex» - molekule poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti) v populaciji zelo težko

standardizirano meriti, zato proizvajalci cepiv testov celične imunosti praviloma ne navajajo v dokumentaciji za pridobitev registracije cepiva. Celice, ki omogočajo celično (citotoksično) imunost, se tudi ne prenašajo z enega človeka na drugega (transplantacijska reakcija!), zato je izdelava preparatov »celičnih cepiv« v praksi težko izvedljiva. Zaščitna protitelesa, ki po cepljenju nastanejo v enem organizmu, pa je mogoče enostavno, z odvzemom krvi, pridobiti in jih uporabiti za zaščito drugega organizma (pasivno cepljenje). S skoraj vsemi današnjimi cepivi je na tak način mogoče zaščititi pred boleznijo še necepljeni organizem. To je hkrati tudi dokaz, da cepivo deluje zaradi spodbude tvorjenja zaščitnih protiteles v krvi. Med današnjimi cepivi je protituberkulozno edina izjema, ko prenos protiteles v drug, necepljeni organizem, ne zaščiti pred boleznijo v zadostni meri kot aktivna imunizacija. To je dokaz, da pri zaščiti proti tuberkulozi nimajo glavne vloge protitelesa, temveč ga ima citotoksični imunski odziv (limfociti T). Res pa je, da je tudi pri večini drugih cepiv zaščita pred okužbo večja, zlasti dolgotrajnejša, ob aktivni imunizaciji (ko se razvije tudi odziv limfocitov T) kot zgolj pasivnem vnosu protiteles. To tudi pojasnjuje nekatere primere dolgotrajne zaščite po cepljenju, ki traja kljub izginotju protiteles; primer je zaščita proti oslovskemu kašlju, ki jo verjetno omogočajo limfociti T. Tudi cepljenje šestmesečnih dojenčkov proti ošpicam pogosto ne vzbudi nastanka protiteles; razlog je lahko nezrelost imunskega sistema ali inaktivacija cepilnih antigenov z materinimi protitelesi, ki jih pred rojstvom dobi prek placente. Vendar kljub temu cepljeni dojenčki ne zbolijo za hujšimi oblikami ošpic, verjetno zaradi nastanka spominskih limfocitov T.

Med zanimivimi mesti za uporabo mrtvih cepiv, ki bi močno olajšala logistiko cepljenja, je zlasti možnost vnosa mrtvih cepiv skozi sluznico. Na žalost imajo sluznice veliko mehanizmov, ki preprečujejo imunogenost – od intenzivnega razgrajevanja in čiščenja antigenov do usmerjanja imunskega odziva v tolerančni odziv. Zato je sluzničnim cepivom treba dodajati veliko adjuvansov, kar pa lahko povzroči tudi več stranskih učinkov zaradi cepljenja (na primer paralizo facialisa po sluzničnem cepljenju proti gripi).

Za lažjo logistiko cepljenja in manj stranskih učinkov (zlasti preobčutljivostnih reakcij tipa 2, 3 in 4, ki se pogosteje pojavljajo po večkratnih vbrizganjih enake snovi v cepilnem pripravku, na primer enakega adjuvansa) je zanimiva možnost hkratna uporaba več cepiv. Zlasti pri mrtvih cepivih interferenca med njimi ni vprašljiva, saj mrtva cepiva z mesta cepljenja 'odnesejo' makrofagi in dendritične celice v lokalne bezgavke. Ker se odziv ne prenese v istovrstne bezgavke druge polovice telesa, hkratno dajanje več mrtvih cepiv na različna mesta (na primer v levo in desno ramo) zanesljivo ne interferira. Vsako mrtvo cepivo navadno potrebuje svojo formulacijo adjuvansov, katerih namen je lokalno zadrževanje vsebovanih antigenov (adsorpcija) in aktivacija makrofagov in dendritičnih celic (prek receptorjev PRR) ter njihova ustrezno usmeritev v zaželeno vrsto imunskega odziva.

Priporočena literatura:

Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998; 392: 245–52.

Luster AD. The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 129–35.

Lu P, Wang YL, Linsley PS. Regulation of self-tolerance by CD80/CD86 interactions. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 858–62.

Palucka AK, Laupeze B, Asford C, et al. Immunotherapy via dendritic cells. *Adv Exp Med Biol* 560:105–114, 2005.

Hoebe K, Janssen E, Beutler B. The interface between innate and adaptive immunity. *Nat Immunol* 5:971–974, 2004.

Barton GM, Medzhitov R. Toll-like receptors and their ligands. *Curr Top Microbiol Immunol* 270:81–92, 2002.

Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 5:987–995, 2004.