

## Szczepienia ochronne spersonalizowane?

### Personalized vaccination?

Henryka Długońska

Zakład Immunoparazytologii, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki; ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; E-mail: hdlugo@biol.uni.lodz.pl

**ABSTRACT.** Several studies revealed a close relation between the sex and immunity including the immune responses to bacteria, viruses and parasites antigens. Dimorphic immune reactions in females versus males and an influence of sex factors on the efficacy and side effects of vaccines as well as a new approach in the construction of prophylactic vaccines dependent on the sex and genetic background of vaccinated individuals (personalized vaccinology) are presented in the article.

**Key words:** vaccine, sex, HLA, immunity

#### Wprowadzenie

Różnice w podatności samców i samic na infekcje zaobserwowano u wielu filogenetycznie odległych gatunków. Większość opublikowanych obserwacji dokonano na ssakach, co może mieć znaczenie praktyczne w weterynarii i medycynie. Należy jednak zwrócić uwagę, że również u niższych zwierząt takie różnice istnieją i trudno je tłumaczyć wyłącznie testosteronem, bo hormonu tego nie wykryto np. u owadów [1].

#### Płeć a odporność

Zarówno częstość infekcji, jak i ich natężenie oraz skutki są zależne od płci. Te obserwacje, poczynione najpierw w warunkach naturalnych i dotyczące głównie infekcji pasożytniczych, zostały wielokrotnie potwierdzone w laboratorium. Z pewnymi wyjątkami (np. inwazji pierwotniaka *Toxoplasma gondii*), samce ulegają częściej infekcji, a ich przebieg jest bardziej poważny [2]. Jak zilustrowali na podstawie literatury Klein i wsp. [3], różnice w zakresie naturalnej oraz swoistej odporności u samic i samców opierają się na trzech zmiennych czynnikach: genach związanych z płcią, hormonach płciowych oraz genach odpowiedzi immunologicznej. Badania na ludziach i gryzoniach doświadcza-

nych wskazują, że liczba i aktywność komórek odpornościowych (np. komórek prezentujących antygen) oraz nasilenie reakcji zapalnych są większe u samic, co niestety prowadzi u nich do większej częstości chorób autoimmunizacyjnych, np. toczenia rumieniowatego układowego [4,5]. Większa liczba komórek naturalnej odporności i ich wzmożona aktywność skutkuje wzrostem poziomu limfocytów T i B. Silnie rozwinięta odpowiedź z udziałem limfocytów pomocniczych Th2, wraz ze wzrostem syntezy typowych dla nich limfokin (IL-4, IL-5 i IL-13), zapoczątkowuje intensywną syntezę swoistych przeciwciał.

Z eksperymentów *in vitro* wynika, że stymulacja komórek monojądrzastych krwi obwodowej (PMBC) poliklonalnym aktywatorem limfocytów, fitohemaglutyniną, prowadzi do ekspansji klonów limfocytów Th2 u kobiet, a Th1 u mężczyzn [6]. Badania *in vivo* na transseksualistach wskazują ponadto, że testosteron profiluje odpowiedź PMBC po stymulacji tym samym mitogenem w kierunku Th1, a estrogen – w kierunku Th2 [7].

Jak się sądzi, niekompetencja immunologiczna samców wynika z zasadniczo różnych strategii życiowych: samice wyszukują najlepszego partnera – ojca swych dzieci i wkładają energię w potomstwo, samce zaś są mniej wybredne i zużywają energię na możliwie najczęstszą kopulację, co upośledza

sprawność ich systemu odpornościowego, m.in. przez zaangażowanie receptorów dla testosteronu na komórkach odpornościowych i immunosupresyjnym działaniu tego hormonu [1,8].

### **Płeć a odpowiedź immunologiczna na szczepionki**

Zróżnicowaną, zależną od płci odpowiedź immunologiczną stwierdzono u dzieci i dorosłych po podaniu zarówno szczepionek przeciwbakteryjnych, np. przeciwbłoniczej [9], jak i przeciwwirusowych, np. przeciw wzv B [10]. Szczegółowa analiza wyników szczepień domięśniowych potrójną szczepionką przeciw grypie sezonowej, przeprowadzona przez Englera i wsp. [11] w latach 2004–2005, wykazała, że kobiety szczepione tylko połową dawki szczepionki wytwarzały porównywalny lub nawet wyższy poziom przeciwciał niż mężczyźni immunizowani pełną dawką, i to niezależnie od składu szczepionki, czyli szczepów wirusa. Silniejsza odpowiedź humoralna korelowała niestety także z nasileniem efektów ubocznych szczepienia (ból mięśniowy i stawowy, ból głowy itd.). W starszej grupie wiekowej (50–64 lata) efektywność szczepionki okazała się niższa. Wskazuje to, że dawka szczepionki powinna być zróżnicowana zależnie od płci oraz wieku.

Kobiety wykazują silniejsze reakcje niepożądane po szczepieniu przeciw różyczce, błonicy-tężcowi-krztuścowi i odrze, ale z kolei ostrzejsze zapalenie mózgu po szczepieniu przeciw żółtej gorączce obserwuje się u mężczyzn [12]. Różnice płciowe w odpowiedzi humoralnej na szczepionki nie są jednak zależne tylko od hormonów płciowych, ponieważ są one także widoczne przed okresem dojrzewania i w okresie menopauzy u kobiet niepoddanych terapii hormonalnej.

### **Immunogenetyka a szczepionka przeciw toksoplazmozie**

Dotychczasowe strategie i ocena skuteczności szczepień opierają się raczej na empirii niż na racjonalnym przewidywaniu. Uwagi dotyczące skuteczności szczepionek przeciwbakteryjnych i przeciwwirusowych zależnie od płci można przenieść najprawdopodobniej na szczepionki przeciw pasożytnicze, ale z powodu małej liczby takich komercyjnych szczepionek trudno na razie o wiarygodne uogólnienia. Ciekawy nurt stanowi natomiast badanie efektywności szczepionek w zależności od kompozycji

genów zgodności tkankowej, zwłaszcza głównego układu, MHC (H-2 u myszy i HLA u ludzi). Odnosząc to do szczepionki przeciw toksoplazmozie i doświadczeń kilkadziesiąt lat, liczne próby użycia zabitych komórek, lizatów czy surowych ekstraktów *T. gondii* okazały się mało skuteczne [13]. Z modelu doświadczalnego (mysiego) wiadomo, że haplotypy H-2a i H-2b wiążą się z wysoką podatnością, podczas gdy H-2d i H-2k – z wysoką odpornością naturalną na doświadczalne zarażenie [14]. Różne haplotypy MHC odpowiadają za selektywną prezentację określonych peptydów pasożyta, co oznacza, że *de facto* posiadanie lub brak jakiejś części układu MHC prezentującej dany peptyd pasożyta rozstrzyga o losach infekcji. Co dodatkowo ważne, los zarażonych osobników zależy także od drogi infekcji. Na przykład, po infekcji pokarmowej *T. gondii* (szczepami słabo zjadliwymi genotypu II) u myszy wysoce wrażliwych na toksoplazmozę C57BL/6 (H-2b) rozwija się śmiertelne zapalenie przewodu pokarmowego, podczas gdy infekcja dotrzewnowa ma łagodniejszy przebieg [15]. Jak wiadomo, odporność przeciw *T. gondii* ma charakter kompleksowy. Pasożyt posiada wiele ligandów dla rodziny receptorów naturalnej odporności typu Toll-like (TLR): TLR2 i TLR4 (u myszy i innych ssaków, z wyjątkiem człowieka, dodatkowo TLR11) oraz receptora chemokinowego CCR5, stymulujących mechanizmy odporności wrodzonej [16]. Wytworzona IL-12 indukuje rozwój limfocytów pomocniczych CD4+ (Th1) oraz cytotoksycznych CD8+, które zabijają komórki syngeniczne zarażone *T. gondii*. Limfocyty te skutecznie ograniczają liczbę wytwarzanych w fazie przewlekłej zarażenia cyst tkankowych pasożyta i zapobiegają toksoplazmowemu zapaleniu mózgu [17].

Wyzwaniem wakcynologii staje się więc dostarczenie takich komponent antygenowych, które będą reagować z cząsteczkami MHC możliwie największej populacji ludzi (lub zwierząt) w celu wytworzenia ochronnej i trwałej odporności. Odporność indukowana przez szczepionkę powinna odtwarzać reakcje wzbudzone przez naturalne zarażenie. Problem złożoności antygenowej może być wyeliminowany przez użycie kompozycji epitopów antygenowych pochodzących z różnych stadiów rozwojowych pasożyta. Biorąc pod uwagę konieczność stymulacji swoistych limfocytów zarówno pomocniczych CD4+Th1, jak i cytotoksycznych CD8+, powinny być dostarczone peptydy pasożyta prezentowane przez antygeny MHC żywiciela klasy II (MHC II/CD4+Th1) oraz MHC klasy I

(MHC I/CD8+) [18]. Tan i wsp. [19] wytypowali ostatnio grupę takich protekcyjnych peptydów z antygenów GRA3, 6 i 7 oraz antygeny SAG1 *T. gondii*, „współpracujących” z ludzkimi haplotypami HLA-A02+, HLA-A03+ i HLA-B07+ i indukujących rozwój swoistych cytotoksycznych limfocytów CD8+. Wzmiankowane 3 haplotypy są bardzo szeroko reprezentowane wśród ludzi (80–90% populacji), niezależnie od grupy etnicznej [20].

## Podsumowanie

Zaobserwowane wielokrotnie różnice w odpowiedzi immunologicznej w zależności od płci wskazują na konieczność zbadania efektywności szczepionek na reprezentatywnych grupach kobiet i mężczyzn oraz wprowadzenia zróżnicowanego ich dawkowania, nie tylko odpowiednio do wieku, co funkcjonuje w przypadku niektórych szczepionek (np. Havrix przeciw wzw B, 3 dawki), ale również od płci oraz z uwzględnieniem genów odpowiedzi immunologicznej i aktualnego poziomu hormonów osoby poddawanej szczepieniu. W tym kontekście, wstępna ocena efektywności i efektów ubocznych szczepień, powinna uwzględniać m.in. podgrupę kobiet ciężarnych, u których tło hormonalne i immunologiczne różni się zasadniczo od kobiet niebędących w ciąży. Niewykluczone nawet, że w niedalekiej przyszłości procedurę szczepień poprzedzać będzie szczegółowe badanie laboratoryjne, na podstawie którego określone zostanie indywidualne dawkowanie szczepionki. Warto też zauważyć, że zróżnicowaniu powinna też ulec terapia chemiczna, ponieważ farmakokinetyka oraz farmakodynamika leków są różne u kobiet i mężczyzn. Mężczyźni i kobiety różnią się z reguły masą ciała, zawartością tkanki tłuszczowej, szybkością spalania pokarmu i aktywnością enzymów wątrobowych metabolizujących leki [21,22]. Wszystko to stanowi podstawy rozwoju prawdziwie spersonalizowanej medycyny, w której procedury odnoszą się nie do ogółu pacjentów, ale do pojedynczych osób.

## Literatura

- [1] Zuk M., Stoehr A.M. 2010. Sex differences in susceptibility to infection: an evolutionary perspective. W: *Sex hormones and immunity to infection* (Eds. S.L. Klein, C.W. Roberts). Springer Verlag, Berlin: 1-51.
- [2] Klein S.L. 2004. Hormonal and immunological mechanisms mediating sex differences in parasite infection. *Parasite Immunology* 26: 247-264.
- [3] Klein S.L., Jedlicka A., Pekosz A. 2010. The Xs and Y of immune responses to viral vaccines. *The Lancet Infectious Diseases* 10: 338-349.
- [4] Weinstein Y., Ran S., Segal S. 1984. Sex-associated differences in the regulation of immune responses controlled by MHC of the mouse. *Journal of Immunology* 132: 656-661.
- [5] Spitzer J.A. 1999. Gender differences in some host defense mechanisms. *Lupus* 8: 380-383.
- [6] Giron-González J.A., Moral F.J., Elvira J., Garcia-Gil D., Guerrero F., Gavilán I., Escobar L. 2000. Consistent production of higher TH1: TH2 cytokine ratio by stimulated T cells in men compared with women. *European Journal of Endocrinology* 143: 31-36.
- [7] Giltay E.J., Fonk J.C.M., von Blomberg B.M.E., Drexhage H.A., Schalwijk C., Gooren L.J.G. 2000. *In vivo* effects of sex steroids on lymphocyte responsiveness and immunoglobulin levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85: 1648-1657.
- [8] Roberts C.W., Klein S. L. 2010. Epilogue: challenges for the future. W: *Sex hormones and immunity to infection* (Eds. S. L. Klein, C. W. Roberts). Springer Verlag, Berlin: 303-311.
- [9] Völzke H., Kloker K.M., Kramer A., Guertler L., Dören M., Baumeister S. E., Hoffmann W., John U. 2006. Susceptibility to diphtheria in adults: prevalence and relationship to gender and social variables. *Clinical Microbiology and Infection* 12: 961-967.
- [10] Yu A.S., Cheung R.C., Keeffe E.B. 2004. Hepatitis B vaccines. *Clinics in Liver Disease* 8: 283-300.
- [11] Engler R.J., Nelson M.R., Klote M.M., VanRaden M.J., Huang C.Y., Cox N.J., Klimov A., Keitel W.A., Nichol K.L., Carr W.W., Treanor J.J. 2008. Half-vs full-dose trivalent inactivated influenza vaccine (2004-2005): age, dose, and sex effects on immune responses. *Archivum of Internal Medicine* 168: 2405-2414.
- [12] Cook I.F. 2008. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine* 26: 3551-3555.
- [13] Kur J., Holec-Gasior L., Hiszczyńska-Sawicka E. 2009. Current status of toxoplasmosis vaccine development. *Expert Review Vaccines* 8: 791-808.
- [14] McLeod R., Johnson J., Estes R., Mack D. 1996. Immunogenetics in pathogenesis of and protection against toxoplasmosis. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 219: 95-112.
- [15] Johnson A.M. 1984. Strain-dependent, route of challenge-dependent, murine susceptibility to toxoplasmosis. *Zeitschrift für Parasitenkunde* 70: 303-309.
- [16] Miller C.M., Bouter N.R., Ikin R.J., Smith N.C. 2009. The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. *International Journal for Parasitology* 39: 23-39.
- [17] Jongert E., Lemiere A., Van Genderachter J., De Craeye S., Huygen K., D'Souza S. 2010. Functional

- characterization of *in vivo* effector CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cell responses in acute toxoplasmosis: an interplay of IFN-gamma and cytolytic T cells. *Vaccine* 28: 2556-2564.
- [18] Henriquez F.L., Woods S., Cong H., McLeod R., Roberts C.W. 2010. Immunogenetics of *Toxoplasma gondii* informs vaccine design. *Trends in Parasitology* 26: 550-555.
- [19] Tan T.G., Mui E., Cong H., Witola W.H., Montpetit A., Muench S.P., Sidney J., Alexander J., Sette A., Grigg M.E., Maewal A., McLeod R. 2010. Identification of *T. gondii* epitopes, adjuvants, and host genetic factors that influence protection in mice and humans. *Vaccine* 28: 3977-3989.
- [20] Sette A., Sidney J. 1999. Nine major HLA class I supertypes account for the vast preponderance of HLA-A and HLA-B polymorphisms. *Immunogenetics* 50: 201-212.
- [21] Fish E.N. 2008. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nature Reviews Immunology* 8: 737-744.
- [22] Wizemann T.M., Pardue M.L. 2001. Exploring the biological contributions to human health: does sex matter? (Appendix B), National Academy Press, Washington DC: 233-238.

Wpłynęło 29 października 2010  
Zaakceptowano 25 listopada 2010