

# TUBERKULÓZA VE SVĚTLE SOUČASNÝCH POZNATKŮ SE ZAMĚŘENÍM NA VÝVOJ NOVÝCH VAKCÍN

## TUBERCULOSIS IN THE LIGHT OF CURRENT KNOWLEDGE WITH A FOCUS ON THE DEVELOPMENT OF NEW VACCINES

JAN BĚLOHLÁVEK, BOHDANA REZKOVÁ

*Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Ústav veřejného zdraví, Brno, Česká republika*

### SOUHRN

Tuberkulóza je stále závažným globálním zdravotním problémem. Každoročně jí onemocní přes 10 milionů lidí a vyžádá si přes 1,5 milionu obětí. Přestože se jedná o onemocnění provázející lidstvo po tisíce let, teprve moderní technologie a rozvoj molekulární biologie pomáhají odhalit a vysvětlit mnohdy jen tušené souvislosti a pravdy o samotném původci, patogenezi onemocnění i jeho prevenci.

Současná příznivá epidemiologická situace ve vyspělých zemích je daná spíše socioekonomickými změnami a celkovým zlepšením zdravotního stavu populace než vlivem zavedeného očkování BCG vakcínou. Naopak země strádající chudobou a válečnými konflikty stále patří mezi ty s nejvyšší nemocností i úmrtností na toto onemocnění. Světová pandemie infekce HIV/AIDS a postupný nárůst antimikrobiální rezistence původce tuberkulózy (*Mycobacterium tuberculosis*) celou situaci do značné míry dále komplikují a nutí odborníky znovu intenzivně zaměřit svou pozornost na studium tohoto onemocnění, na jeho diagnostiku, léčbu a zejména na hledání nových cest prevence včetně vývoje nových vakcín.

Tato práce přináší přehled dosud známých informací o původci infekce, způsobu a podmínkách jeho šíření, aktuální epidemiologické situaci, samotném onemocnění a jeho prevenci s důrazem na nové poznatky, které přinášejí podněty k přehodnocení zažitých náhledů.

**Klíčová slova:** tuberkulóza – prevence, *Mycobacterium tuberculosis*, epidemiologie, očkování

### SUMMARY

Tuberculosis is still a major global health problem. It affects over 10 million people each year and claims over 1.5 million victims. Although it is a disease that has been with mankind for thousands of years, it is only modern technology and the development of molecular biology that have enabled to reveal and explain the often unsuspected links and truths about the causative agent, the pathogenesis of the disease and its prevention.

The current favourable epidemiological situation in developed countries is due to socio-economic changes and a general improvement in the health of the population rather than to the effect of the introduction of the BCG vaccine. On the other hand, countries suffering from poverty and war are still among those with the highest morbidity and mortality from this disease. The global pandemic of HIV/AIDS infection and the gradual increase in antimicrobial resistance of the causative agent of tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) have greatly complicated the situation and have forced experts to focus renewed attention on the study of the disease, its diagnosis, treatment and, above all, the search for new avenues of prevention, including the development of new vaccines.

This paper presents an overview of what is known so far about the causative agent of the infection, the mode and conditions of its spread, the current epidemiological situation, the disease itself and its prevention, with an emphasis on new findings that provide incentives to rethink the experiential views.

**Key words:** tuberculosis prevention, *Mycobacterium tuberculosis*, epidemiology, vaccination

<https://doi.org/10.21101/hygiena.a1831>

### Úvod

Tuberkulóza je stále závažným globálním zdravotním problémem. Každoročně jí onemocní přes 10 milionů lidí a vyžádá si přes 1,5 milionu obětí. V roce 2019 byla 13. nejčastější příčinou úmrtí celosvětově, do roku 2020 byla vedoucí příčinou úmrtí na jedno infekční agens (1). Nejvíce lidí onemocní v ekonomicky méně rozvinutých zemích a regionech, ve kterých jsou omezené možnos-

ti adekvátní diagnostiky i léčby. Světová zdravotnická organizace navrhla v roce 2014 *End TB Strategy* dávající si za cíl snížení incidence o 90 % a mortality o 95 % do roku 2035 v porovnání s hodnotami z roku 2015. WHO rovněž monitoruje epidemiologickou situaci tuberkulózy ve světě, její vývoj a každoročně publikuje analýzu získaných dat.

Tato práce přináší přehled dosud známých informací o původci infekce, způsobu a podmínkách jeho ší-

ření, aktuální epidemiologické situaci, samotném onemocnění a jeho prevenci s důrazem na nové poznatky, které přináší podněty k přehodnocení zažitých náhledů. Hlavní část práce shrnuje možnosti očkování, vakcinační strategie, charakteristiku, historii a použití BCG vakcíny, která po více než 100 letech od jejího prvního podání člověku stále patří mezi světový standard. V závěru se práce zabývá perspektivami vývoje nových vakcín a blíže popisuje 3 kandidátní vakcíny v pokročilých fázích klinických testů.

### Původce tuberkulózy

*Mycobacterium tuberculosis* jako původce onemocnění byl izolován Robertem Kochem roku 1882 (2). *Mycobacterium tuberculosis* se řadí mezi mykobakteria. Rod *Mycobacterium* obsahuje přes 190 známých druhů a s rozvojem molekulárně genetických metod identifikace jejich počet stále narůstá (3). Za striktně lidské patogeny jsou považovány *Mycobacterium tuberculosis* a *Mycobacterium leprae*. Mykobakterie jsou aerobní nepohyblivé tyčky s pomalým časem zdvojení a specifickým složením buněčné stěny odlišujícím je od ostatních bakterií (4). *M. tuberculosis* je primárně intracelulární patogen postihující mnoho orgánových systémů, přičemž nejčastější formou symptomatické infekce je forma plicní (4).

Dnes je rozlišováno 7 patogenních linií v komplexu *Mycobacterium tuberculosis* (MTBC) označovaných jako L1–L7. Kmeny L5 a L6 jsou označovány jako *Mycobacterium africanum*, zbylé tvoří *Mycobacterium tuberculosis sensu stricto* (5). Všechny jsou schopny vyvolat onemocnění u člověka. Oproti dřívějším představám, kdy bylo MTBC považováno za adaptovaný zvířecí patogen přenesený na člověka v počátcích domestikace zemědělských zvířat, ukazují výzkumy posledních desetiletí, že MTBC je patogen provázející lidská společenství mnohem déle (6).

Malé procento onemocnění je způsobeno příbuzným bacilem *Mycobacterium bovis* způsobujícím zoonotickou tuberkulózu (7). *Mycobacterium bovis* je zvířecím patogenem postihujícím nejčastěji skot. Lidé se infikují zpravidla alimentárně, nejčastěji konzumací nepasterizovaného mléka či mléčných výrobků. Interhumánní přenos je vzácný, ale možný (8).

Plicní, kožní i jiná onemocnění mohou způsobovat i netuberkulózní mykobakteria (NTM), někdy nazývaná atypická mykobakteria. Řadí se mezi ně například *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium intracellulare* (9). Jedná se o oportunní patogeny postihující oslabené a imunokompromitované pacienty (10). Nákaza je nejčastěji z prostředí, mezilidský přenos nebyl prokázán (9).

### Transmise a vnímavost k infekci tuberkulózy

K přenosu infekčního agens dochází vzdušnou cestou. Nemocný jedinec s otevřenou plicní tuberkulózou vylučuje infekční aerosol s viabilními bakteriemi, které přežívají ve vzduchu a jsou schopné po inhalaci vnímavým jedincem infikovat jeho respirační aparát (11, 12).

Ne každý nemocný s tuberkulózou je stejně infekční pro okolí. Infekčnost nemocného závisí na bakteriální náloži, kterou odráží množství vylučovaných bacte-

rií, dále na množství, složení a vlastnostech infekčního aerosolu, trajektorii a fyzikálních vlastnostech vzduchu, ve kterém se šíří (11, 13). Předpokladem je aktivní pneumonie, v patogenезi je významná nekróza a tvorba tuberkulózních kavitací, které poskytují optimální prostředí pro množící se mykobakterie (12, 14). Nejvíce infekčního aerosolu optimálních vlastností se tvoří při kašli, nicméně další činnosti jako zpěv, mluvení či dýchání mohou různou měrou přispívat k přenosu (11, 12). Množství tvořeného aerosolu je mezi nemocnými variabilní a důkazy ukazují pravděpodobný výskyt superpřenašečů v populaci, tedy jedinců schopných generovat velká množství infekčního aerosolu (11, 15). Po zahájení efektivní léčby dochází ke snížení infekčnosti pacientů v průběhu dvou týdnů, nicméně není zcela zřejmé, po jaké době od zahájení léčby je nemocný zcela bezinfekční (12) a je nutné počítat s možností výskytu rezistentních kmenů k první linii antituberkulotik.

K přenosu infekce dochází nejčastěji v uzavřených prostorech s blízkým kontaktem osob a dlouhou dobou expozice. Ideálním prostředím pro přenos infekce je sdílené obydlí s nemocným, kde dochází k dlouhodobému, často opakovanému kontaktu s nemocným. Metaanalýza z roku 2017 (16) ukazuje, že dítě, které sdílí domácnost s nemocným s tuberkulózou, má až 4krát vyšší šanci náklady oproti vrstevníkovi žijícímu ve stejných socioekonomických podmínkách, ale bez nemocného v domácnosti. Zároveň uvádí podíl přenosu v domácnosti méně než 20 % z celkového přenosu v populaci, tedy význam přenosu v domácnosti v populačním měřítku zůstává rozporuplný. Zejména v oblastech s vysokou prevalencí je významný komunitní přenos mimo domácnost, například ve školách, v pracovních zařízeních, hromadné dopravě či zdravotnických zařízeních (17) – stále tedy v prostorách s vysokou koncentrací lidí a delší dobou kontaktu.

Existují výrazné rozdíly v individuální vnímavosti vůči infekci *Mycobacterium tuberculosis* a rozvinutí symptomatického onemocnění. Faktory zodpovědné za vnímavost k infekci můžeme rozdělit na vnější a vnitřní či na genetické a negenetické. Tisíceletí koevoluce (6) některých populací a *Mycobacteria tuberculosis* vedly k adaptivním mechanismům a genetické selekci na obou stranách. Za jeden z prvních vědecky analyzovaných důkazů podporujících teorii vrozených predispozic k rozvinutí různě závažné formy infekce lze považovat takzvanou „Lübeckou tragédii“ (Lübeck disaster), kdy bylo v Lübecku roku 1929 nechtěně naočkováno 251 novorozenců BCG vakcínou kontaminovanou plně virulentním kmenem *Mycobacterium tuberculosis* (18). 174 dětí incident přežilo, což dokazuje vysokou míru přirozené rezistence v dané populaci. Navíc klinická závažnost onemocnění nekorelovala s mírou kontaminace vakcíny a ze 72 tragických úmrtí v přímém důsledku neštěstí byla pozorována atypicky rychle progredující infekce u 2 případů s nízkou kontaminovanou vakcínou (18, 19), což lze přisuzovat rozdílné vnímavosti k infekci v jinak velmi homogenním souboru novorozenců. Genetické vlivy na vnímavost organismu vůči onemocnění a na samotný průběh onemocnění lze tedy pozorovat u dospělé i dětské populace, přičemž je sledována jak mendelovská, tak složitá polygenní dědičnost (20).

Že existují genetické faktory ovlivňující heterogenitu samotné vnímavosti jedince k infekci *Mycobacterium*

*tuberculosis*, lze usuzovat ze studií sledujících reaktivitu v tuberkulinových testech a testech IGRA (Interferon- $\gamma$  release assays) u kontaktů nemocných (19). Mechanismus není zcela jasný, může se jednat o časnou clearance infekce či expozici bez zanechání známek adaptabilní imunity, avšak nereaktivita v testech může být rovněž v důsledku nedostatečné expozice infekčnímu prostředí v souboru (12).

Jednou z blíže definovaných genetických predispozic k onemocnění tuberkulózou je takzvaný „syndrom mendelovské náchylnosti k mykobakteriálním infekcím“ (MSMDs – syndrome of Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) (19, 20). Spadají sem defekty sledující klasickou monogenní dědičnost s identifikovanými mutacemi v genech podmiňujících funkci buněčné imunity na úrovni IL-12 a IFN- $\gamma$ . V roce 2021 bylo známo 17 genů asociovaných s MSMDs (21). Mezi projevy patří zvýšená tendence k rozvinutí závažné diseminované formy primární tuberkulózy u dětí (19), dále náchylnost k atypickým mykobakteriózám, onemocnění po vakcinaci BCG, ale i náchylnost k chorobám způsobovaným dalšími bakteriálními agens jako *Salmonella* sp. či *Listeria monocytogenes* (22).

Genetické faktory přispívající k náchylnosti či rezistenci k rozvinutí plicní formy, tedy nejčastější manifestaci postprimární tuberkulózy, jsou více či méně známy v oblasti kandidátních genů kódujících působky a determinanty související s imunitní odpovědí, jako například T lymfocytární receptory, interferony, TNF alfa či HLA molekuly (19, 23). Blíže prozkoumaným genem je například gen pro NRAMP1 (rovněž nazývaný SL-C11A1) kódující iontový přenašečový protein pro dvojmočné ionty (železo, mangan) na lysozomální membráně, funkčně související s imunitní odpovědí proti intracelulárním patogenům (24), jehož polymorfismy tak přispívají k variabilní vnímavosti k onemocnění plicní tuberkulózou (19, 25, 26).

Z negenetických rizikových faktorů lze uvést již výše zmíněný kontakt s nemocným v domácnosti, špatný stav nutriční, špatné socioekonomické podmínky, kouření a zvýšený příjem alkoholu (27, 28). Rizikovým faktorem je i mužské pohlaví (1, 29). Některé profese jsou ve vyšším riziku – pracovníci ve zdravotnických zařízeních, domech s ošetrovatelskou či sociální péčí (27) a dále například horníci (30), u kterých může být průběh obzvláště závažný se současně probíhající pneumokoniózou.

Imunitní odpověď proti infekci *M. tuberculosis* je velmi komplexní, s klíčovou rolí T-buněčné populace lymfocytů. Není tedy divu, že ve zvláště velkém riziku rozvoje závažného onemocnění jsou pacienti podstupující imunosupresivní léčbu a nemocní s infekcí HIV, kteří mají až 8krát vyšší riziko rozvoje onemocnění aktivní tuberkulózou (27). WHO ve svém ročním reportu z roku 2022 (1) akcentuje 5 rizikových faktorů: podvýživu, infekci HIV, abúzus alkoholu, kouření a diabetes mellitus.

Zvláštním rizikovým faktorem je věk hostitele, jenž má vliv na riziko rozvoje a závažnost primoinfekce i reinfekce (31). K rozvoji primární tuberkulózy jsou nejnáchylnější děti mladší 5 let s relativně nezralým imunitním systémem (32, 33). Nejvyšší riziko lze pozorovat při infekci v 1. roce věku, kde je riziko rozvoje onemocnění až 50 % – v této věkové skupině také značně častěji dochází k diseminaci onemocnění do formy miliární tuberkulózy či tuberkulózní meningitidy (34). Děti do

5 let věku mají rovněž nápadně vyšší riziko fatálního průběhu onemocnění (35). Děti školního věku od 5 do 10 let se zdají být vůči infekci relativně lépe chráněny (33, 34). Druhou vysoce rizikovou skupinou jsou děti starší 10 let a adolescenti, ačkoli přesné věkové vymezení termínu adolescent bývá napříč literaturou nejednotné (33). Dochází zde vedle primoinfekce i k reaktivaci infekce, nejčastěji pod obrazem pulmonární tuberkulózy dospělého typu či s pleurálním výpotkem (32, 34). Rovněž geriatrická populace je ve vyšším riziku onemocnění tuberkulózou v důsledku imunosenescence, komorbidit a imunosupresivní léčby (36). Toto je patrné zvláště ve vyspělých zemích. Ve Spojených státech amerických je incidence tuberkulózy nejvyšší v populaci starší 65 let (37).

### Formy a klinický průběh tuberkulózy

Tradiční pojetí klinického průběhu rozlišuje progresivní primární tuberkulózu – onemocnění, které vzniká po primoinfekci *M. tuberculosis*, latentní infekci tuberkulózou a postprimární (rovněž sekundární) tuberkulózu, která vzniká exogenní reinfekcí nebo endogenní reaktivací po poklesu imunitní ochrany po primoinfekci.

Primární tuberkulóza je typická pro dětský věk. Po inokulaci, nejčastěji v plicích, dochází k rozvoji onemocnění po 3–8 týdnech, s nejvyšším rizikem rozvoje vážných diseminovaných forem 1–3 měsíce po infekci (34). Imunokompetentní organismus reaguje na přítomnost infekce komplexní imunologickou odpovědí založenou predominantně na buněčné imunitě a pozdním typu přecitlivělosti s klíčovou rolí makrofágů a CD4<sup>+</sup> Th1 lymfocytů (38, 39). U takového jedince je průběh často mírný či subklinický. Rozvoj imunitní reakce je měřitelný pomocí tuberkulinového testu a testu IGRA (Interferon Gamma Release Assay) a nastává po 6–8 týdnech od infekce (12). Imunoreaktivita bez přítomnosti známek aktivního onemocnění je podkladem pro diagnózu latentní infekce tuberkulózou (LTBI – latent tuberculosis infection) (31) s rizikem progresu do aktivního onemocnění. Z důvodu neexistence zlatého standardu průkazu latentní infekce, spolu s nedostatky současně používaných testů a jejich vzájemné diskordance, je definice LTBI problematická (31). Stejně tak tradičně udávané riziko progresu v aktivní onemocnění 5–10 % závisí na mnoha faktorech (31, 38), z nichž mnohé byly zmíněny výše.

V neposlední řadě přibývá důkazů clearance infekce po primoinfekci, tedy důkazů rozporujících teorii doživotní perzistence životaschopných bakterií v organismu po infekci u všech osob splňujících současnou definici pro diagnózu LTBI. Celkový počet osob s perzistující infekcí v riziku progresu onemocnění tedy může být značně menší, avšak riziko progresu u těchto osob vyšší (40, 41). Současně je nesporné, že alespoň u části těchto pacientů infekce viabilními bakteriemi skutečně perzistuje a dochází k jisté formě imunologické rovnováhy mezi imunitní reakcí a patogenem (39). Je zřejmé, že v nadcházejících letech bude třeba další vývoj v rámci diagnostiky a lepší definice osob v riziku pro optimální zacílení preventivních i léčebných opatření a racionální distribuci prostředků.

K rozvoji postprimární tuberkulózy dochází po reaktivaci perzistující infekce či exogenní reinfekci. Postprimární tuberkulóza tvoří přibližně 80 % všech klinicky



manifestních onemocnění a odpovídá za téměř veškerý přenos onemocnění (14, 42). Většina případů je přisuzována reaktivaci perzistující infekce s výjimkou endemických oblastí s vysokou prevalencí tuberkulózy v populaci, kde převládá reinfekce jiným kmenem (39). Studium přirozeného rozvoje postprimární tuberkulózy s patologickými korelátami bylo po zavedení antituberkulózní léčby dlouho opomíjeno (42). Práce z posledních let (14, 42) navazující na výzkumy z preantibiotické éry ukazují, že postprimární tuberkulóza začíná jako pneumonie s exsudátem bohatým na pěníte makrofágy, jejíž nekroza dává vzniknout charakteristickým kavitacím bohatým na viabilní bakterie (14). Pneumonické okrsky, nekrózy a kavitace představují svým způsobem místní selhání imunologických mechanismů, které jinak brání progresi onemocnění v jiných částech těla (14). Mezi nejčastější symptomy patří perzistující kašel, subfebrilie či febrilie, ztráta váhy, anorexie, noční pocení a pocit snížené výkonnosti (43). Kašel je produktivní, při progresi je běžná hemoptýza. Vzácněji dochází k rozvoji mimoplicní manifestace či koincidentně plicního i mimoplicního postižení. Toto je relativně častější u HIV pozitivních jedinců (43). Klinická prezentace pak závisí na místě postižení, obdobně jako u primární tuberkulózy. Zasažena může být pleura, mimoplicní i plicní lymfatické uzliny, kosti, klouby, kůže, střeva a parenchymatózní orgány dutiny břišní či genitourinální systém. Zvláště u HIV pozitivních nebývá výjimkou ani miliární diseminace či tuberkulózní meningitida (43).

### Epidemiologie

Předpokládá se, že celosvětově je infikováno *M. tuberculosis* 1,7 miliardy lidí (44). Symptomatickou infekci vyvine každoročně kolem 10 milionů lidí. Odhady Světové zdravotnické organizace ukazují, že v roce 2021 onemocnělo 10,6 milionu osob, 1,4 milionu lidí na onemocnění zemřelo a dalších 200 000 lidí zemřelo na tuberkulózu při současné infekci HIV (1). Nejvíce zasaženy jsou země jihovýchodní Asie, ve kterých došlo v roce 2021 k rozvoji 45 % onemocnění a dále oblasti subsaharské Afriky, kde je nejvyšší podíl onemocnění tuberkulózou u HIV pozitivní populace (1).

V roce 2020 a 2021 po letech postupného poklesu zaznamenaný meziroční nárůst incidence i mortality v souvislosti s dopady pandemie covidu-19. Pro odhady incidence a mortality tuberkulózy při pandemii covidu-19 byly užity speciálně adaptované modely a kalkulace (1). Během pandemie covidu-19 významně poklesl počet hlášených případů onemocnění, s největší pravděpodobností v důsledku poddiagnostikování při probíhající pandemii. Vyšší počet nediagnostikovaných a neléčených případů během pandemie měl za následek vyšší transmissi onemocnění, stejně jako úmrtí v populaci (1). Užité modely zohlednily i faktory, které mohly přenos onemocnění ztížit, tedy lockdowny a užití ochrany dýchacích cest při protiepidemických opatřeních (1, 11). Skutečné dopady na celosvětovou úroveň i v jednotlivých státech bude možné pozorovat až v následujících letech (1).

Česká republika patří mezi země s nejnižším výskytem tuberkulózy ve světě i v Evropě. Klesající trend hlášených případů je patrný dlouhodobě. Tento příznivý vý-

voj podle očekávání neovlivnilo ani zrušení plošné kalmetizace v roce 2010. Zatímco v roce 2000 byl hlášený výskyt 1 425 případů (14,0 případů/100 000 obyvatel), v roce 2021 bylo v ČR hlášeno pouze 356 případů onemocnění tuberkulózou, což odpovídá incidenci 3,4 případů na 100 000 obyvatel (45). V roce 2022 sice dle předběžných zpráv Státního zdravotního ústavu došlo v České republice k nárůstu hlášených případů (k 22. 2. 2023 uváděno 362 případů, data zatím nejsou kompletní), dle odborníků se však nejedná o významné riziko pro populaci (46). Příčinu tohoto nárůstu je nutné dále analyzovat, zejména s ohledem na probíhající pandemii covidu-19 nebo válečný konflikt na Ukrajině.

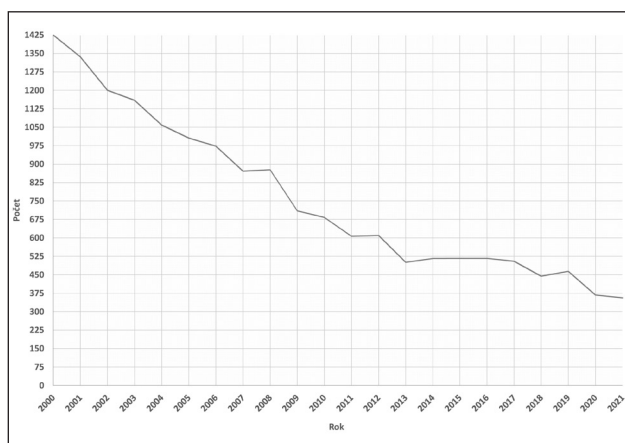
Data související s epidemiologickou situací v ČR jsou shromažďována v Registru tuberkulózy (RTBC). Do RTBC jsou hlášena všechna onemocnění a úmrtí na tuberkulózu či jiné mykobakterií v rámci povinného hlášení. Závaznými předpisy pro povinné hlášení je zákon č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví, a jeho prováděcí předpisy.

### Vakcinace

#### Historie BCG a vakcinační strategie

Snahy o vývoj efektivní vakcíny proti tuberkulóze následovaly v těsném závěsu za objevem kauzálního mikroorganismu, avšak až v roce 1921 Jean-Marie Camille Guérin (1872–1961) a Léon Charles Albert Calmette (1863–1933) podali novorozenci v Paříži efektivní, živou, atenuovanou vakcínu – kmen *Mycobacterium bovis*, který od roku 1906 pasážovali v kulturách rostoucích na bramborových plátcích nasáklých volskou žlučí a glycerinem (47). Získaný kmen je znám jako kmen BCG vakcíny (Bacillus Calmette–Guérin). Pro vakcinaci BCG vakcínou se užívá termín kalmetizace. Dnes se pro imunizaci lidí užívá výhradně intradermální podání BCG vakcíny. Původní perorální podání jím bylo nahrazeno již roku 1928 pro jeho vyšší spolehlivost a lepší dávkování (47).

I po více než 100 letech užívání zůstává BCG vakcína jedinou licencovanou vakcínou proti tuberkulóze. Mnohé z jejích účinků byly popsány až v posledních letech, objevují se nové možnosti jejího využití a dodnes zůstává mnoho neznámých ohledně její účinnosti a mechanismu působení. Například nové výzkumy na zvířecích modelech s experimentálním intravenózním



Obr. 1. Počet případů onemocnění tuberkulózou v ČR v letech 2000–2021. Zdroj: ÚZIS, RTBC 2000–2021

podáním pomáhají objasnit komplexní imunologické mechanismy (48) imunitní odpovědi na BCG vakcínu, a zároveň naznačují lepší protektivní vlastnosti BCG vakcíny při této cestě podání (47). Zcela specifickým využitím a cestou aplikace je intravezikální podání BCG v léčbě časných stadií uroteliálního karcinomu močového měchýře (47).

K roku 2021 se BCG vakcínou pravidelně očkuje ve 156 zemích světa s 84% pokrytím cílové populace v těchto zemích (49). Od roku 2019 je zaznamenán pokles z 88 % mimo jiné v souvislosti s horší dostupností vakcíny kvůli pandemii covidu-19 (49). V mnohých rozvinutých zemích s nízkou incidencí tuberkulózy bylo povinné očkování v posledních desetiletích zrušeno a některé z těchto zemí, včetně České republiky, stále očkují specifické skupiny (50, 51).

Na území České republiky se plošně očkovalo od roku 1953, plošná vakcinace byla zrušena v roce 2010 (52). Dnes se očkují pouze děti ve zvýšeném riziku, podle přílohy č. 2 vyhlášky č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem, ve znění pozdějších předpisů, a to do věku 6 týdnů.

### Účinnost a délka ochrany

Míra ochrany proti infekci tuberkulózou a délka jejího trvání po vakcinaci BCG vakcínou je stále předmětem debat a bádání. Nejlepších protektivních vlastností dosahuje v prevenci rozvoje miliární a meningeální formy tuberkulózy u dětí (53, 54) a je tak důležitou a levnou formou prevence zvláště v endemických oblastech (55). Míra ochrany proti plicní formě onemocnění v adolescentním věku a dospělosti je rozporuplnější. Dosud provedené studie popisují účinnost v rozsahu mezi 0–80 % (54).

Protože BCG vakcína je živou vakcínou, za 100 let její existence docházelo a dochází v důsledku mutací k diverzifikaci používaných kmenů. Užívané kmeny se mezi sebou liší virulencí i mírou stimulované imunitní reakce v experimentech (56, 57), avšak dopad na protektivní vlastnosti proti onemocnění tuberkulózou u lidí zatím nelze stanovit a používané kmeny jsou v současnosti považovány z tohoto hlediska za rovnocenné (54, 57).

Souvislost rostoucí vzdálenosti místa studie od rovníku s lepšími výsledky protektivního efektu BCG vakcíny bývá nejčastěji vysvětlována senzibilizací jedince časně po narození environmentálními netuberkulózními mykobakteriemi běžnými v tropických a subtropických oblastech, kterou se snižuje účinnost podané vakcíny (54). Další faktory, jako genetické pozadí obyvatelstva, vlastnosti infikujícího kmene *M. tuberculosis*, podvýživa či expozice parazitům, mohou přispívat k pozorované závislosti na zeměpisné šířce (54). Jako optimální se jeví kalmetizace po porodu či v prvních dnech života, tedy před výše zmíněnou senzibilizací, pro svou vyšší účinnost v prevenci plicních i mimoplicních forem a lepry (50, 54). U HIV pozitivních novorozenců se očkování odkládá z důvodu rizika rozvoje diseminovaného BCG onemocnění až do stabilizace stavu antiretrovirovou terapií (50).

### Nežádoucí reakce a nespecifické benefity vakcinace

Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří v souvislosti s tvorbou primárního komplexu kožní reakce v místě po-

dání a regionální lymfadenitida, nejčastěji axilární, méně často supraklavikulární či krční, která se může komplikovat vznikem abscesu a fistulací (47, 58). Mezi nejzávažnější komplikace spadá výše zmíněný rozvoj diseminovaného BCG onemocnění u jedinců s vrozenými či získanými imunodeficity včetně HIV. Jedná se o závažnou komplikaci s mortalitou přesahující 50 % (47, 59). Potřeba bezpečné a efektivní vakcíny pro tuto skupinu je naléhavá, zvláště pro výše diskutované riziko infekce a komplikovaného průběhu tuberkulózy u HIV pozitivních osob, a je tak jednou z preferovaných vlastností nové vakcíny dle WHO (60).

Již od třicátých let minulého století bývá pozorována nižší celková mortalita dětí očkovaných BCG vakcínou, která přesahuje efekt prevence tuberkulózy, což naznačuje nespecifické benefity kalmetizace v ochraně vůči dalším infekcím (47). S pokroky v imunologii a popsáním principů tzv. *trained immunity* (61), druhu imunologické paměti vrozené imunity na podkladě epigenetických změn na úrovni progenitorů imunitních buněk, narůstá zájem o tyto nespecifické benefity a o bližší porozumění imunologickým mechanismům (47, 48, 62).

Zůstává otázkou, zda omezení plošné vakcinace v mnoha státech s nízkou incidencí tuberkulózy bude mít za následek sledovatelný negativní dopad při absenci těchto nespecifických benefitů v nevakcinované populaci (47). Z literatury je zřejmé, že BCG vakcína například poskytuje částečnou imunitu i proti NTM infekcím prostřednictvím zkřížené reaktivní imunity. Tomu nasvědčuje i výrazný nárůst infekcí způsobených NTM v zemích, kde byla ukončena plošná vakcinace (63, 64). V nadcházejících desetiletích se nabízí i možnost bližší kvantifikace těchto účinků v populaci a srovnání benefitů s potenciálními novými vakcínami, u nichž nelze, vyjma živých vakcín, podobný efekt očekávat.

### Atenuace a imunogenicitá – význam rozdílů mezi virulentními a vakcinačními kmeny v genetickém kódu

Rozvoj genetických a laboratorních metod ukázal rozdíly v genetickém kódu, takzvané RD (region of difference), mezi virulentními kmeny *M. tuberculosis*, *M. bovis* a vakcinačními BCG kmeny (65, 66). Zvláště významnou pro atenuaci se zdá být ztráta RD1 regionu, jinak přítomného u patogeních kmenů *M. tuberculosis* a *M. bovis*, který konstantně chybí u atenuovaných BCG kmenů (65, 67, 68). Experimentální *in vitro* delece RD1 u virulentního kmene *M. tuberculosis* má za výsledek atenuovaný fenotyp podobný BCG (67). Stejně tak knock-in kmeny BCG a *M. microti* s obnoveným RD1 vykazovaly v experimentech vyšší virulenci (68). Mezi produkty genů tohoto regionu patří sekreční proteiny CFP-10 a ESAT-6 (67). Tyto proteiny podmiňují virulenci patogenních mykobakterií svým působením na reaktivitu imunitních buněk, zvláště inhibičním působením na makrofágy a vlivem na T buňky (69). Jsou tedy významné pro perzistenci infekce v organismu a rozvoj onemocnění. Navazující výzkumy ukázaly, že pro patogenní fenotyp bakterie je třeba transkripce více genů než pokrývá oblast RD1, tzv. ext-RD1, formující ESX-1 sekreční systém (70, 71). Samotná přítomnost jednotli-

vých genů RD1 a jejich produktů v pokusech nevede ke znatelně virulentnějšímu fenotypu, který je tedy výsledkem transkripce celého systému (72).

Přes vyšší virulenci, která je s produkcí ESX-1 spojována, dochází vlivem stimulace T-lymfocytů antigeny ESAT-6 a CFP-10 k výraznější imunitní odpovědi po vakcinaci kmeny rekombinantní BCG vakcínou obsahující geny RD1 regionu v porovnání s odpovědí stimulovanou BCG vakcínou na tyto produkty deficitní (73, 74). Jedná se tedy o duální povahu produktů těchto genů, zaprvé jako faktory virulence a zadruhé jako potenciální imunologické cíle pro další vývoj vakcín (69, 73). V současnosti je proto intenzivním cílem bádání možnost využití kmenů produkujících tyto proteiny ve vývoji živých vakcín, či užití subjednotkových vakcín obsahujících tyto molekuly (75).

### Vývoj nových vakcín a kandidátní vakcín

Technologické pokroky v rámci výzkumu, jako například nové vakcíny, jsou jedním z pilířů *End TB Strategy* Světové zdravotnické organizace (1). Mezi hlavní cíle výzkumů patří vývoj efektivní vakcíny pro adolescenty a dospělou populaci, ve které je nejvyšší incidence onemocnění, a zároveň zde dochází k největšímu počtu přenosu infekce, a dále vývoj vakcíny pro děti, která by vykazovala lepší bezpečnostní profil oproti BCG vakcíně a byla by vhodná k užití i u HIV pozitivních dětí (60). Dle primární indikace podání lze rozlišovat vakcíny v různých fázích klinického testování: 1. vakcíny proti infekci, 2. vakcíny proti rozvoji onemocnění, 3. vakcíny proti rekurenci či reinfekci onemocnění u osob v riziku po prodělané infekci, 4. terapeutické vakcíny k užití u osob s aktivní tuberkulózou k potenciaci chemoterapeutických režimů (60, 76). Dle typu vakcíny se v klinických testech nacházejí živé atenuované vakcíny, inaktivované mykobakteriální vakcíny, subjednotkové vakcíny a vakcíny využívající virového vektoru (76). K listopadu 2022 se v různých fázích klinického testování nachází 14 nových kandidátních vakcín a 2 režimy revakcinace BCG (76). Vakcíny v nejpokročilejších fázích klinického vývoje, zvláště 2 rekombinantní živé vakcíny MTBVAC a VPM1002 a subjednotková M72/AS01E, dávají podněty k optimismu.

VPM1002 a MTBVAC jsou obě rekombinantní živé vakcíny. VPM1002 je založená na rBCG vakcíně s výměnou genu pro ureázu C za gen pro lysteriolysin O (76). Únik antigenů z fagolysosomů do cytosolu, zprostředkovaný produkcí lysteriolysinu fagocytovanými bakteriemi v infikovaných makrofázích, by měl vést k lepší antigenní stimulaci a robustnější imunologické odpovědi organismu (77). V nedávno publikovaných výsledcích (77) byla fáze 2b klinického testování VPM1002 prokázána jako non-inferiorní vůči BCG z hlediska bezpečnosti při zkoumání závažných lokálních nežádoucích reakcí ve skupině novorozenců v Jižní Africe. Zároveň však výsledky sledování T-lymfocytární stimulace nasvědčují slabší imunogenicitě v porovnání s BCG vakcínou, avšak zatím nelze vyvozovat korelaci se skutečným protektivním efektem a až výsledky probíhající studie fáze 3 pomohou zodpovědět otázku účinnosti ve srovnání s BCG vakcínou (77).

MTBVAC je živá rekombinantní vakcína na bázi racionálně geneticky atenuovaného kmene *Mycobacterium tuberculosis* L4 linie (75). Jako taková obsahuje výše

diskutované produkty RD1 regionu asociované s lepší imunogenicitou, oproti BCG vakcíně (74). Atenuace bylo dosaženo selektivní delecí regulačního *phoP* genu, klíčového faktoru virulence, který je mimo jiné zapojený do sekrece ESAT6, a genu *fadD26*, který je významný pro syntézu lipidů buněčné stěny mykobakterií, tedy dalšího faktoru virulence (75). Zvláště testy na animálních modelech ukazují na lepší protektivní vlastnosti v porovnání s BCG. S dokončenými testy fáze 2a klinického testování a s výsledky čekajícími na publikaci (76, 78) se MTBVAC posune do 3. fáze klinických testů, která si dává za cíl prokázat účinnost ve srovnání s BCG u novorozenců v endemických oblastech subsaharské Afriky (79). Za zmínku stojí interference MTBVAC, jakožto kmene *M. tuberculosis*, se současně používanými IGRA testy pro diagnostiku infekce *M. tuberculosis*, které sledují reaktivitu na specifické antigeny CFP-10 a ESAT-6 (80). Tyto antigeny jsou integračními prvky designu MTBVAC a přispívají k její lepší imunogenicitě, jak bylo diskutováno výše.

Na rozdíl od přechodných vakcín je M72/AS01E subjednotkovou vakcínou skládající se z rekombinantního fúzního proteinu M72 s dílčí složkou dvou antigenů *M. tuberculosis* – Mtb32A a Mtb39A a adjuvantního činidla AS01E (81). Jedná se o vakcínu pro prevenci rozvoje aktivního onemocnění u dospělých pacientů latentně infikovaných *M. tuberculosis* (definováno pozitivitou testu IGRA). Analýzy dokončené fáze 2b klinických testů ukázaly v této indikaci účinnost vakcíny 50 % v prevenci rozvoje tuberkulózy s ochranou trvající alespoň 3 roky od vakcinace (81). Zvláště tyto výsledky jsou povzbudivé, protože se jedná o prevenci rozvoje onemocnění u dospělé populace, u které již nelze spoléhat na protektivní efekt BCG vakcinace, a u které zároveň dochází k většině transmise při rozvoji onemocnění. I přes výše diskutované nedostatky pojmu latentní infekce, ukazuje reaktivita účastníků studie v testech IGRA minimálně na senzibilizovanou populaci. Při srovnání s BCG vakcínou je tak imunogenita v této populaci důležitým zjištěním (82). V neposlední řadě i účinnost 50 % se může v budoucnu projevit jako efektivní intervence zvláště v endemických oblastech. V současnosti probíhá rovněž studie fáze 2b u HIV pozitivních jedinců ve věku 16–35 let s virovou supresí navozenou antiretrovirovou terapií (76, 83). Účinná vakcína u dospělé populace by mohla pomoci zaplnit mezeru v repertoáru uspokojivé prevence (60), avšak stále je třeba dalších studií pro dokončení klinického testování.

### Závěr

Dnes je zřejmé, že naše chápání této dlouho známé choroby bylo dlouho omezené mírou vědeckého poznání a technologickými limitacemi. Pokroky na poli imunologie a genetiky nám nyní konečně umožňují srovnat krok s touto komplexní chorobou. Současný racionální vývoj nových vakcín využívá těchto nových poznatků a je tedy pravděpodobné, že klíčová otázka uvedení nové vakcíny se v současnosti změnila z „jestli“ na „kdy“. Do té doby zůstává vakcinace BCG i přes své nedostatky cennou formou prevence závažného onemocnění u dětské populace.



Poděkování:

Podpořeno grantem MUNI/A/1366/2022.

Střet zájmů: žádný.

## ORCID

Bobdana Rezková <https://orcid.org/0000-0002-4281-4526>

## LITERATURA

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022.
- Burke DS. Of postulates and peccadilloes: Robert Koch and vaccine (tuberculin) therapy for tuberculosis. *Vaccine*. 1993;11(8):795-804.
- Meehan CJ, Barco RA, Loh YE, Cogneau S, Rigouts L. Reconstituting the genus *Mycobacterium*. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2021 Sep;71(9):004922. doi: 10.1099/ijsem.0.004922.
- Hurych J, Štícha R. Lékařská mikrobiologie: repetitorium. 3. vyd. Praha: Triton; 2021.
- Orgeur M, Brosch R. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Curr Opin Microbiol*. 2018 Feb;41:68-75.
- Brites D, Gagneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. *Immunol Rev*. 2015 Mar;264(1):6-24.
- Taye H, Alemu K, Mihret A, Wood JLN, Shkedy Z, Berg S, et al. Global prevalence of *Mycobacterium bovis* infections among human tuberculosis cases: systematic review and meta-analysis. *Zoonoses Public Health*. 2021 Nov;68(7):704-18.
- Sunder S, Lanotte P, Godreuil S, Martin C, Boschirolu ML, Besnier JM. Human-to-human transmission of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* in immunocompetent patients. *J Clin Microbiol*. 2009 Apr;47(4):1249-51.
- Jeon D. Infection source and epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2019 Apr;82(2):94-101.
- M. Heroutová, V. Herout, K. Brat. Netuberkulózní mykobakteriозa - doporučená léčba nejčastějších původců onemocnění. *Stud Pneumol Phthiseol*. 2019;79(5):176-83.
- Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med*. 2020 Sep;8(9):914-24.
- Turner RD, Chiu C, Churchyard GJ, Esmail H, Lewinsohn DM, Gandhi NR, et al. Tuberculosis infectiousness and host susceptibility. *J Infect Dis*. 2017 Nov 3;216(Suppl 6):S636-S643.
- Turner RD, Bothamley GH. Cough and the transmission of tuberculosis. *J Infect Dis*. 2015 May 1;211(9):1367-72.
- Welsh KJ, Risin SA, Actor JK, Hunter RL. Immunopathology of postprimary tuberculosis: increased T-regulatory cells and DEC-205-positive foamy macrophages in cavity lesions. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:307631. doi: 10.1155/2011/307631.
- Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep*. 2019 Feb 20;9(1):2348. doi: 10.1038/s41598-019-38808-z.
- Martinez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, Hill PC, Whalen CC. Transmission of mycobacterium tuberculosis in households and the community: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2017 Jun 15;185(12):1327-39.
- Sepkowitz KA. How contagious is tuberculosis? *Clin Infect Dis*. 1996 Nov;23(5):954-62.
- Fox GJ, Orlova M, Schurr E. Tuberculosis in Newborns: The Lessons of the "Lübeck Disaster" (1929-1933). *PLoS Pathog*. 2016 Jan 21;12(1):e1005271. doi: 10.1371/journal.ppat.1005271.
- Abel L, Fellay J, Haas DW, Schurr E, Srikrishna G, Urbanowski M, et al. Genetics of human susceptibility to active and latent tuberculosis: present knowledge and future perspectives. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):e64-e75.
- Alcaïs A, Fieschi C, Abel L, Casanova JL. Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *J Exp Med*. 2005 Dec 19;202(12):1617-21.
- Taur PD, Gowri V, Pandrowala AA, Iyengar VV, Chougule A, Golwala Z, et al. Clinical and molecular findings in mendelian susceptibility to mycobacterial diseases: experience from India. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12:631298. doi: 10.3389/fimmu.2021.631298.
- Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity. *Semin Immunol*. 2014 Dec;26(6):454-70.
- Bragina EY, Tiys ES, Rudko AA, Ivanisenko VA, Freidin MB. Novel tuberculosis susceptibility candidate genes revealed by the reconstruction and analysis of associative networks. *Infect Genet Evol*. 2016 Dec;46:118-23.
- Cellier MFM. Developmental control of NRAMP1 (SLC11A1) expression in professional phagocytes. *Biology (Basel)*. 2017 May 3;6(2):28. doi: 10.3390/biology6020028.
- Schluger NW. The pathogenesis of tuberculosis: the first one hundred (and twenty-three) years. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005 Apr;32(4):251-6.
- Liu Y, Zhao E, Zhu L, Zhang D, Wang Z. 3'UTR polymorphisms in NRAMP1 are associated with the susceptibility to pulmonary tuberculosis: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(23):e15955. doi: 10.1097/MD.00000000000015955.
- Narasimhan P, Wood J, Macintyre CR, Mathai D. Risk factors for tuberculosis. *Pulm Med*. 2013;2013:828939. doi: 10.1155/2013/828939.
- Silva DR, Muñoz-Torrico M, Duarte R, Galvão T, Bonini EH, Arbex FF, et al. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol*. 2018 Apr;44(2):145-52.
- Nhamoye-bonde S, Leslie A. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis*. 2014 Jul 15;209 Suppl 3:S100-6.
- Rambiki E, Dimba A, Banda P, Ng'ambi W, Banda K, Girma B, et al. The prevalence of pulmonary tuberculosis among miners from the Karonga, Rumphi, Kasungu and Lilongwe Districts of Malawi in 2019. *Malawi Med J*. 2020 Dec;32(4):184-91.
- Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection - revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Jul;95(4):373-84.
- Salazar-Austin N, Jain S, Dooley KE. Management of tuberculosis in special populations. In: Grosset JH, Chaisson RE, editors. *Handbook of tuberculosis*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 141-90.
- Basu Roy R, Whittaker E, Seddon JA, Kampmann B. Tuberculosis susceptibility and protection in children. *Lancet Infect Dis*. 2019 Mar;19(3):e96-e108.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselink AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 Apr;8(4):392-402.
- Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana RR, McLaughlin MM, Donald P, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Mar;17(3):285-95.

36. Byng-Maddick R, Noursadeghi M. Does tuberculosis threaten our ageing populations? *BMC Infect Dis.* 2016 Mar 11;16:119. doi: 10.1186/s12879-016-1451-0.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 2021 [Internet]. Atlanta: US CDC; 2022 [cited 2023 Jan 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2021/demographics.htm>.
38. Jasenosky LD, Scriba TJ, Hanekom WA, Goldfeld AE. T cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *Immunol Rev.* 2015 Mar;264(1):74-87.
39. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol.* 2012 Jul 13;12(8):581-91.
40. Emery JC, Richards AS, Dale KD, McQuaid CF, White RG, Denholm JT, et al. Self-clearance of *Mycobacterium tuberculosis* infection: implications for lifetime risk and population at-risk of tuberculosis disease. *Proc Biol Sci.* 2021 Jan 27;288(1943):20201635. doi: 10.1098/rspb.2020.1635.
41. Behr MA, Edelstein PH, Ramakrishnan L. Is *Mycobacterium tuberculosis* infection life long? *BMJ.* 2019 Oct 24;367:l5770. doi: 10.1136/bmj.l5770.
42. Hunter RL, Jagannath C, Actor JK. Pathology of postprimary tuberculosis in humans and mice: contradiction of long-held beliefs. *Tuberculosis (Edinb).* 2007 Jul;87(4):267-78.
43. Loddenkemper R, Lipman M, Zumla A. Clinical aspects of adult tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Feb 6;6(1):a017848. doi: 10.1101/cshperspect.a017848.
44. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016 Oct 25;13(10):e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.
45. Nováková T, Wallenfels J, Jarkovský J, Karolyi M, Slezák P, Loula Z a kol. Interaktivní prohlížeč dat Registru tuberkulózy [online]. Praha: ÚZIS ČR; 2023 [cit. 2023-01-11]. Dostupné z: <https://tbc.uzis.cz>.
46. Tisková zpráva SZÚ. Situace s výskytem TBC zůstává v ČR příznivá, ukazují data [online]. Praha: SZÚ; 22.2.2023 [cit. 2023-03-06]. Dostupné z: <https://szu.cz/aktuality/situace-s-vyskytem-tbc-zustava-v-cr-prizniva-ukazuji-data/>.
47. Lange C, Aaby P, Behr MA, Donald PR, Kaufmann SHE, Netea MG, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jan;22(1):e2-e12.
48. Kaufmann E, Sanz J, Dunn JL, Khan N, Mendonça LE, Pacis A, et al. BCG Educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis. *Cell.* 2018 Jan 11;172(1-2):176-90.e19.
49. Rachlin A, Danovaro-Holliday MC, Murphy P, Sodha SV, Wallace AS. Routine vaccination coverage - worldwide, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Nov 4;71(44):1396-400.
50. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine.* 2018 Jun 7;36(24):3408-10.
51. BCG World Atlas [Internet]. Montreal: McGill University; 2020 [cited 2023 Jan 12]. Available from: <http://www.bcgatlas.org/index.php>.
52. Doležalová K, Göpfertová D. Ten years' experience with the discontinuation of the *Bacillus Calmette-Guérin* vaccination in the Czech Republic. *Int J Mycobacteriol.* 2021 Apr-Jun;10(2):193-8.
53. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 1993 Dec;22(6):1154-8.
54. Mangani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014 Feb;58(4):470-80.
55. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet.* 2006 Apr 8;367(9517):1173-80.
56. Ritz N, Dutta B, Donath S, Casalaz D, Connell TG, Tebruegge M, et al. The influence of bacille Calmette-Guérin vaccine strain on the immune response against tuberculosis: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jan 15;185(2):213-22.
57. Zhang L, Ru HW, Chen FZ, Jin CY, Sun RF, Fan XY, et al. Variable virulence and efficacy of BCG vaccine strains in mice and correlation with genome polymorphisms. *Mol Ther.* 2016 Feb;24(2):398-405.
58. Kopřiva F. BCG očkování a jeho komplikace. *Pediatric Praxi.* 2003;4(3):140.
59. Hassanzad M, Valinejadi A, Darougar S, Hashemitari SK, Velayati AA. Disseminated *Bacille Calmette-Guérin* infection at a glance: a mini review of the literature. *Adv Respir Med.* 2019;87(4):239-42.
60. WHO preferred product characteristics for new tuberculosis vaccines. Geneva: World Health Organization; 2018.
61. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe.* 2011 May 19;9(5):355-61.
62. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Ifrim DC, Saeed S, et al. *Bacille Calmette-Guérin* induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Oct 23;109(43):17537-42.
63. Romanus V, Hallander HO, Wählén P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson PH, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis.* 1995 Aug;76(4):300-10.
64. Katila ML, Brander E, Backman A. Neonatal BCG vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood. *Tubercle.* 1987 Dec;68(4):291-6.
65. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J Bacteriol.* 1996 Mar;178(5):1274-82.
66. Behr MA, Wilson MA, Gill WP, Salamon H, Schoolnik GK, Rane S, et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science.* 1999 May 28;284(5419):1520-3.
67. Lewis KN, Liao R, Guinn KM, Hickey MJ, Smith S, Behr MA, et al. Deletion of RD1 from *Mycobacterium tuberculosis* mimics bacille Calmette-Guérin attenuation. *J Infect Dis.* 2003 Jan 1;187(1):117-23.
68. Pym AS, Brodin P, Brosch R, Huerre M, Cole ST. Loss of RD1 contributed to the attenuation of the live tuberculosis vaccines *Mycobacterium bovis* BCG and *Mycobacterium microti*. *Mol Microbiol.* 2002 Nov;46(3):709-17.
69. Ganguly N, Siddiqui I, Sharma P. Role of *M. tuberculosis* RD-1 region encoded secretory proteins in protective response and virulence. *Tuberculosis (Edinb).* 2008 Nov;88(6):510-7.
70. Gao LY, Guo S, McLaughlin B, Morisaki H, Engel JN, Brown EJ. A mycobacterial virulence gene cluster extending RD1 is required for cytolysis, bacterial spreading and ESAT-6 secretion. *Mol Microbiol.* 2004 Sep;53(6):1677-93.
71. Brodin P, Rosenkrands I, Andersen P, Cole ST, Brosch R. ESAT-6 proteins: protective antigens and virulence factors? *Trends Microbiol.* 2004 Nov;12(11):500-8.
72. Guinn KM, Hickey MJ, Mathur SK, Zakel KL, Grotzke JE, Lewinsohn DM, et al. Individual RD1-region genes are required for export of ESAT-6/CFP-10 and for virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol.* 2004 Jan;51(2):359-70.



73. Pym AS, Brodin P, Majlessi L, Brosch R, Demangel C, Williams A, et al. Recombinant BCG exporting ESAT-6 confers enhanced protection against tuberculosis. *Nat Med*. 2003 May;9(5):533-9.
74. Aguilo N, Gonzalo-Asensio J, Alvarez-Arguedas S, Marinova D, Gomez AB, Uranga S, et al. Reactogenicity to major tuberculosis antigens absent in BCG is linked to improved protection against *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Commun*. 2017 Jul 14;8:16085. doi: 10.1038/ncomms16085.
75. Arbues A, Aguilo JI, Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Uranga S, Puentes E, et al. Construction, characterization and preclinical evaluation of MTBVAC, the first live-attenuated *M. tuberculosis*-based vaccine to enter clinical trials. *Vaccine*. 2013 Oct 1;31(42):4867-73.
76. TB Vaccine Pipeline [Internet]. Geneva: Stop TB Partnership/UNOPS; 2023 [cited 2023 Jan 13]. Available from: <https://newtbvaccines.org/tb-vaccine-pipeline/>.
77. Cotton MF, Madhi SA, Luabeya AK, Tameris M, Hesselning AC, Shenje J, et al. Safety and immunogenicity of VPM1002 versus BCG in South African newborn babies: a randomised, phase 2 non-inferiority double-blind controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022 Oct;22(10):1472-83.
78. Martín C, Marinova D, Aguiló N, Gonzalo-Asensio J. MTBVAC, a live TB vaccine poised to initiate efficacy trials 100 years after BCG. *Vaccine*. 2021 Dec 8;39(50):7277-85.
79. Biofabri, S.L. Efficacy, safety and immunogenicity evaluation of MTBVAC in newborns in Sub-Saharan Africa (MTBVACN3) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2022 [cited 2023 Jan 12]. Report No.: NCT04975178. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04975178>.
80. Tameris M, Mearns H, Penn-Nicholson A, Gregg Y, Bilek N, Mabwe S, et al; MTBVAC Clinical Trial Team. Live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine MTBVAC versus BCG in adults and neonates: a randomised controlled, double-blind dose-escalation trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Sep;7(9):757-70.
81. Tait DR, Hatherill M, Van Der Meeren O, Ginsberg AM, Van Brakel E, Salaun B, et al. Final analysis of a trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2429-39.
82. Brazier B, McShane H. Towards new TB vaccines. *Semin Immunopathol*. 2020 Jun;42(3):315-31.
83. Bill & Melinda Gates Medical Research Institute. Safety and immunogenicity of a mycobacterium tuberculosis vaccine M72/AS01E in participants with well-controlled HIV (MESA-TB) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2022 [cited 2023 Jan 16]. Report No.: NCT04556981. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04556981>.

*Došlo do redakce: 6. 3. 2023*

*Přijato k tisku: 13. 3. 2023*

*MUDr. Bohdana Režková, Ph.D.*

*Masarykova univerzita*

*Lékařská fakulta*

*Ústav veřejného zdraví*

*Kamenice 753/5*

*625 00 Brno*

*Česká republika*

*E-mail: rezkova@med.muni.cz*