

Vakcinomika – budúcnosť personalizácie v očkovaní?

Markocsy A.^{1,2}, Urbančíková I.^{3,4,5}, Čereš A.², Ružinák Bobčáková A.^{1,2,6},
Petrovičová O.^{1,2,6}, Jeseňák M.^{1,2,6}

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

²Ústav klinickej imunológie a lekárskej genetiky, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

³Klinika detí a dorastu, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach a Detská fakultná nemocnica v Košiciach, Slovensko

⁴Ústav epidemiológie, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Slovensko

⁵Klinika infektológie a cestovnej medicíny, Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach a Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice, Slovensko

⁶Klinika pneumológie a ftizeológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin, Slovensko

SÚHRN

Očkovanie je jednou z najefektívnejších metód prevencie infekčných ochorení v medicíne. Vybrané druhy vakcín sú aplikované prevažnej časti populácie, a tým je pri niektorých prenosných chorobách podporovaná aj kolektívna ochrana. Tento prístup je významný aj preto, že imunitná odpoveď na vakcíny sa medzi jednotlivcami líši z hľadiska intenzity, komplexnosti, trvania. K týmto odlišnostiam prispievajú aj genetické faktory, konkrétne nosičstvo vybraných genetických polymorfizmov. Genetické polymorfizmy môžu ovplyvniť nielen efektivitu imunitnej odpovede, ale aj riziko nežiaducich reakcií. Vakcinomika je výskumný odbor, ktorý sa zameriava na štúdium genomických a molekulárno-biologických charakteristík ľudského organizmu. Jej cieľom je objasniť príčiny interindividuálnych rozdielov v imunitnej odpovedi po aplikácii vakcín. Adversomika sa zaoberá nežiaducimi reakciami po očkovaní. Vakcinomika by mohla pomôcť identifikovať jedincov, ktorí môžu profitovať z alternatívnych schém alebo výberu špecifického typu vakcín, avšak väčšina doteraz popísaných asociácií si ešte vyžaduje nezávislú validáciu.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

očkovanie – vakcinomika – adversomika – DNA variant – polymorfizmus

ABSTRACT

**Markocsy A., Urbančíková I., Čereš A., Ružinák Bobčáková A., Petrovičová O., Jeseňák M.:
Vaccinomics – The future of personalized vaccination?**

Vaccination is one of the most effective methods for the prevention of infectious diseases. Selected types of vaccines are administered to the majority of the population, thereby supporting herd immunity against certain transmissible diseases. Importantly, the immune response to vaccines – regarding its intensity, complexity, and duration – varies among individuals. These differences are partly influenced by genetic factors, specifically the presence of selected genetic polymorphisms that may affect not only the effectiveness of the immune response but also the risk of adverse reactions. Vaccinomics is a research field focused on the study of genomic and molecular biological characteristics of the human organism with the aim of elucidating the causes of interindividual differences in immune responses following vaccination. Adversomics deals with adverse reactions after vaccination. Vaccinomics may help to identify individuals who could benefit from alternative vaccination schedules or the selection of specific vaccine types. However, the majority of associations reported to date still require independent validation.

KEYWORDS

vaccination – vaccinomics – adversomics – DNA variant – genetic polymorphism

Epidemiol Mikrobiol Imunol, 2026; 75(3): 113–121

<https://doi.org/10.61568/emi/11-6760/20260624/143936>

SYSTÉMOVÁ VAKCINOLÓGIA, VAKCINOMIKA A ADVERSOMIKA

Miera imunitnej odpovede ľudského organizmu na očkovanie je ovplyvnená mnohými faktormi vonkajšieho aj vnútorného prostredia. Tieto faktory skúma **sys-**

témová vakcinológia [1]. Z vonkajších faktorov je to napríklad forma podania vakcíny, prítomnosť adjuvancií alebo množstvo samotnej účinnej látky (antigénu). Z vnútorných faktorov je primárne sledovaná funkcia imunitného systému v zmysle produkcie protilátok a množstva pamäťových B- a T-lymfocytov. Dôležitými

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

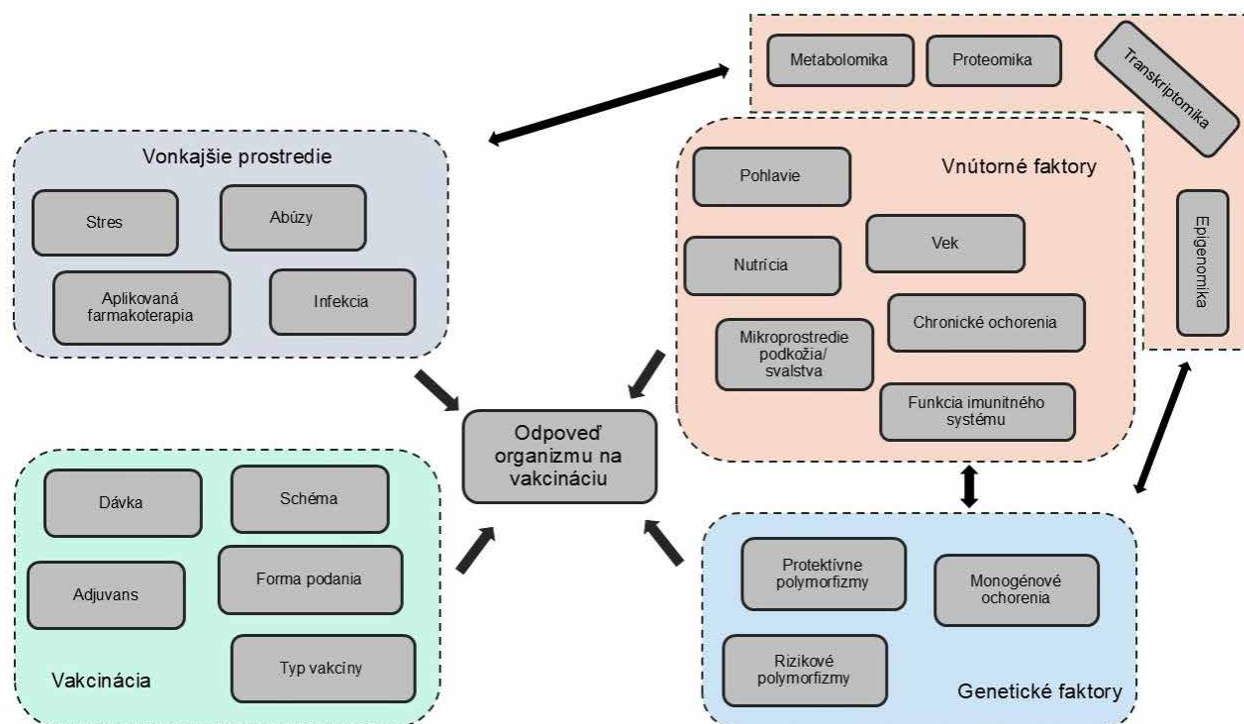
faktormi sú tiež vek, pridružené chronické ochorenia a aplikovaná liečba, hormonálny profil, telesná konštitúcia, ale napríklad aj biologické procesy v rámci mikroprostredia podkožia (pri subkutánných vakcínach) a svalu (pri intramuskulárnych vakcínach) [1–3]. Ukazuje sa, že genetická variabilita v rámci populácie má určitý vplyv na účinnosť vakcinácie. Vplyv individuálnej genetickej variability na imunitnú odpoveď po vakcinácii študuje odbor nazývaný **vakcinomika** (tab. 1). Jej pododborom je **adversomika**, ktorá sa zaoberá vplyvom genetickej variability na riziko nežiaducich účinkov na vakcináciu [1].

V rámci vakcinomiky je možné z pohľadu imunitnej odpovede a rizika vzniku nežiaducich účinkov rozdeliť očkované osoby na dve skupiny. Jednou z nich sú pacienti s vrodenými poruchami imunity, u ktorých sa môžu po aplikácii špecifických vakcín vyvinúť závažné, až život ohrozujúce komplikácie. Na druhej strane môže byť ich imunitná odpoveď významne znížená a efekt očkovania nedostatočný. Druhou skupinou sú zdravé osoby, ktoré sú nosičmi špecifických polymorfizmov v rôznych častiach ľudského genómu. Polymorfizmy ovplyvňujú imunitný systém v menšej miere ako samotné monogénové choroby.

Tabuľka 1. Základné pojmy

Table 1. Basic concepts

Tabuľka základných pojmov	
Očkovanie (vakcinácia)	preventívny zdravotný výkon, pri ktorom sa podáva očkovacia látka s cieľom navodenia špecifickej imunitnej odpovede očkovanej osoby proti konkrétnym antigénom infekčného agens
Systémová vakcinológia	vedný odbor zaoberajúci sa faktormi vonkajšieho a vnútorného prostredia, ktoré ovplyvňujú mieru imunitnej odpovede ľudského organizmu na očkovanie
Vakcinomika	vedný odbor (<i>pododbor systémovej vakcinológie</i>) zaoberajúci sa vplyvom individuálnej genetickej variability na imunitnú odpoveď po vakcinácii
Adversomika	vedný odbor (<i>pododbor systémovej vakcinológie</i>) zaoberajúci sa vplyvom individuálnej genetickej variability na riziko nežiaducich účinkov na vakcináciu
DNA variant	trvalá zmena v nukleotidovej sekvencii DNA (starší pojem pre patogénny variant bol mutácia)
Monogénová choroba	choroba spôsobená patogénnym variantom v konkrétnom géne, ktorý má veľký biologický efekt a je v populácii zriedkavý
Genetický polymorfizmus	variant v špecifickom mieste ľudského genómu, ktorý má relatívne vysokú frekvenciu (viac ako 1 % populácie je nosičom daného polymorfizmu)



Obr. 1. Faktory ovplyvňujúce odpoveď organizmu na vakcináciu

Figure 1. Factors that influence response to vaccination

Na pomedzí systémovej vakcinológie a vakcinomiky vznikajú nové prístupy, ktoré skúmajú procesy spojené s prepisovaním genetickej informácie do štruktúry proteínov a ich funkcií. **Transkriptomika** skúma zmeny v expresii génov prostredníctvom analýzy RNA transkriptov (molekúl vznikajúcich prepisom z DNA) [4]. Po vakcinácii je možné identifikovať gény, ktoré sa aktívne prepisujú v rôznych imunitných bunkách. **Proteomika** sa zameriava na analýzu celkového súboru proteínov, ktoré sa tvoria v bunkách alebo uvoľňujú do cirkulácie [4]. V kontexte vakcinológie ide najmä o sledovanie cytokínov, chemokínov, povrchových markerov na bunkách a tvorby špecifických protilátok. Tie odrážajú aktiváciu vrodenú a adaptívnu imunitu a sú nositeľmi postvakcinačnej imunitnej ochrany. **Metabolomika** hodnotí profil metabolitov, ktoré vznikajú ako produkty bunkového metabolismu [4]. Zmeny v ich koncentráciách po očkovaní ovplyvňujú bunkový metabolizmus, ktorý je nevyhnutný pre efektívnu imunitnú odpoveď [3].

Integrácia týchto informácií umožňuje komplexne charakterizovať imunitný systém a lepšie porozumieť variabilite odpovede na vakcíny (obr. 1) [1].

MONOGÉNOVÉ CHOROBY S RIZIKOM KOMPLIKÁCIÍ PRI VAKCINÁCI

Niektoré monogénové choroby sú asociované so zvýšeným rizikom vzniku závažných až fatálnych komplikácií po vakcinácii. Zaraďujeme tu predovšetkým vrodené poruchy imunity (VPI). Je potrebné dodať, že

tieto riziká sú spojené len so špecifickými nozologickými jednotkami. Napríklad komplementové deficiencie nie sú kontraindikáciou podania vakcín. Neživé (inaktivované) vakcíny sú vo všeobecnosti bezpečné a nie sú z tohto pohľadu univerzálne kontraindikované [5, 6].

Medzi choroby, pri ktorých sú kontraindikované všetky živé vakcíny, patrí napríklad ťažká kombinovaná imunodeficiencia (SCID), X-viazaná agamaglobulinémia (XLA), kompletný DiGeorgeov syndróm. Pri menej závažných bunkových a kombinovaných imunodeficienciách (inkompletný DiGeorgeov syndróm, niektoré formy Hyper-IgM syndrómu, Wiskott–Aldrichov syndróm) je rozhodujúci aj laboratórny fenotyp (tab. 2) [6, 7]. U pacientov s dostatočným počtom pomocných T-lymfocytov (> 500 buniek/ mm^3) a cytotoxických T-lymfocytov (> 200 buniek/ mm^3) je možné podávať aj živé atenuované vakcíny (napr. vakcínu proti osýpkam, príušniciam a ružienke (MMR), monovalentnú vakcínu proti varicеле) [5, 6].

Zložitejší je manažment pacientov s poruchami počtu a/alebo funkcie neutrofilov. V prípade poruchy osi IL-12/IFN- γ (IFN- γ receptorová deficiencia, defektná produkcia alebo signalizácia IL-12, *STAT1 loss-of-function*) a pri chronickej granulomatóznej chorobe sú kontraindikované živé bakteriálne vakcíny (napr. BCG vakcína). V prípade chronickej granulomatóznej choroby sú živé atenuované vírusové vakcíny považované za bezpečné. Pri poruche na úrovni dráhy IFN- α/β (*TLR3* deficiencia, deficit podjednotky receptora pre IFN- α/β , deficit IFN regulačných faktorov) sú kontraindikované živé vírusové vakcíny. V prípade poruchy NF- κB dráhy (*IKBKG* (NEMO)

Tabuľka 2. Podávanie špecifických typov vakcín pri vrodených poruchách imunity*

Table 2. Administration of specific types of vaccines in congenital immunodeficiencies**

Očkovanie pri vrodených poruchách imunity			
Vrodené poruchy imunity:	Živé baktériové vakcíny	Živé vírusové vakcíny	Inaktivované vakcíny
Protilátkové (závažné)	nie	nie	áno
Protilátkové (mierne)	áno (okrem BCG vakcíny)	áno (okrem vakcíny proti žltej zimnici)	áno
Bunkové a kombinované (kompletné)	nie	nie	áno
Bunkové a kombinované (parciálne)	nie	Podľa počtu T-lymfocytov	áno
Fagocytové	nie	áno	áno
Komplementové	áno	áno	áno

*Závažné protilátkové poruchy imunity sú definované zlyhaním tvorby protilátok (X-viazaná agamaglobulinémia, závažnejšie formy Bežnej variabilnej imunodeficiencie). Mierne protilátkové poruchy sú definované selektívnym deficitom alebo dysreguláciou tvorby protilátok (Selektívny IgA deficit, Deficit podtriedy IgG, Špecifické protilátkové deficity). Kompletné bunkové a kombinované poruchy imunity sú charakterizované absenciou alebo nefunkčnosťou T-lymfocytov (Ťažký kombinovaný imunodeficit, kompletný DiGeorgeov syndróm). Parciálne bunkové a kombinované poruchy imunity sú definované zníženým množstvom/ funkciou T-lymfocytov (parciálny DiGeorgeov syndróm, Wiskott–Aldrichov syndróm).

Legenda: BCG vakcína – vakcína proti tuberkulóze (Bacillus Calmette–Guérin)

**Severe antibody-mediated immunodeficiencies are characterised by a failure in antibody production

(X-linked agammaglobulinemia, more severe forms of common variable immunodeficiency). Mild antibody disorders are defined as a selective deficiency or dysregulation of antibody production (selective IgA deficiency, IgG subclass deficiency, specific antibody deficiencies). Complete cellular and combined immunodeficiencies are characterized by the absence or dysfunction of T lymphocytes (severe combined immunodeficiency, complete DiGeorge syndrome). Partial cellular and combined immunodeficiencies are characterised by reduced numbers or function of T lymphocytes (partial DiGeorge syndrome, Wiskott–Aldrich syndrome).

Legend: BCG (Bacillus Calmette–Guérin) vaccine – tuberculosis vaccine

deficit, *MYD88* deficit, *NFKB1*, *NFKB2* haploinsuficiencia) sú kontraindikované všetky typy živých vakcín [5].

Vplyv monogénových chorôb na účinnosť vakcinácie

Znížená účinnosť vakcinácie pri vybraných VPI môže byť spôsobená povahou choroby ako aj jej terapiou. Prevažne protilátkové imunodeficiencie a kombinované imunodeficiencie sú spojené so zníženou tvorbou postvakcinačných protilátok [7]. Taktiež terapia, ktorá je založená na intravenózne či subkutánnej (eventuálne intramuskulárnej) substitúcii imunoglobulínov interferuje s podávaním živých atenuovaných vakcín. Tieto vakcíny sa teda počas substitučnej liečby neaplikujú z dôvodu neúčinnosti a nie pre potenciálne nežiaduce účinky [6, 9, 10]. Živé vakcíny možno podať s odstupom obvykle 3–11 mesiacov od poslednej dávky imunoglobulínov (v závislosti od podávanej dávky) (tab. 3). Výnimkou je podávanie nazálnej živej atenuovanej vakcíny proti chrípke, vakcíny proti žltej zimnici, živej atenuovanej perorálnej vakcíny proti brušnému týfusu. Perorálne rotavírusové vakcíny u detí matiek, ktoré boli počas gravidity liečené imunoglobulínmi, možno bez obmedzení podať u dieťaťa v odporúčanom veku. Po očkovaní živými vakcínami sa imunoglobulíny nepodávajú 2, eventuálne až 4 týždne [9, 10]. Pokiaľ sú imunoglobulíny podané do 14 dní od vakcinácie živou očkovacou látkou, je potrebné zvážiť opakovanie vakcinácie.

Postvakcinačná odpoveď nie je sprostredkovaná len tvorbou protilátok, ale zahŕňa aj dôležitú zložku bunkovej imunity, ktorá významne prispieva k účinnosti postvakcinačnej ochrany, najmä pri živých atenuovaných, vektorových a mRNA vakcínach. Imunodeficiencie postihujúce bunkovú imunitu, preto taktiež ovplyvňujú postvakcinačnú odpoveď. Proteínové a konjugované vakcíny spúšťajú T-dependentnú B-lymfocytárnu odpoveď, kedy je pre tvorbu protilátok dôležitá prezentácia antigénu pomocným (CD4⁺) T-lymfocytom. Tie

následne stimulujú B-lymfocyty k tvorbe protilátok. Na druhej strane polysacharidové vakcíny primárne aktivujú T-independentnú B-lymfocytárnu odpoveď. Poruchy vrodenej imunity (poruchy fagocytózy) a komplementové imunodeficiencie majú zachovanú odpoveď na vakcináciu [7].

VPLYV POLYMORFIZMOV NA ÚČINNOSŤ VAKCINÁCIE

Polymorfizmus je pojem používaný v genetike na označenie situácie, keď sa v rámci populácie vyskytuje viacero alternatívnych variantov v špecifickom mieste ľudského genómu, pričom každý z nich má relatívne vysokú frekvenciu (viac ako 1 % populácie je nosičom daného polymorfizmu) [11, 12]. Ide teda o genetické varianty, ktoré sú bežnou súčasťou genetickej diverzity populácie. Nepredstavujú typickú patologickú zmenu, akou je spravidla veľmi zriedkavý patogénny variant spôsobujúci monogénovú chorobu.

Najčastejšou formou sú jednonukleotidové polymorfizmy (*single nucleotide polymorphism*, SNP), pri ktorých dochádza k zámene jednej nukleotidovej bázy za inú. Ďalšími formami sú napríklad mikrosatelitové polymorfizmy, založené na rozdielnom počte krátkych tandemových opakovaní (repetícií), alebo malé inzercie a delécie (indely) [13]. Pri kombinácii viacerých polymorfizmov, môže byť ovplyvnený fenotyp jedinca – napríklad vzhľadové črty, metabolizmus liekov či odpoveď na infekcie a vakcíny. Z tohto dôvodu majú určitý význam vo farmakogenomike, imunogenetike a personalizovanej medicíne [12].

Štúdium vplyvu polymorfizmov na fenotyp jedinca je založené na skúmaní vzťahov medzi špecifickými zmenami v genóme a konkrétnym fenotypom – celogenómové asociačné štúdie (*genome-wide association study*, GWAS) [14]. GWAS sa realizuje porovnaním veľkých súborov jedincov, ktorí sa líšia vo svojej odpovedi na

Tabuľka 3. Intervaly odstupov podávania imunoglobulínov a aplikácie vakcín
Table 3. Intervals between immunoglobulin infusions and vaccinations

		Interval		
Neživé vakcíny	IVIG/ SCIG	žiadny		vakcína
	vakcína	žiadny		IVIG/ SCIG
		dávka	interval	
Živé vakcíny	IVIG/ SCIG	100 – 200 mg/kg	3 – 5 mesiacov	vakcína
		400 – 600 mg/kg	8 – 9 mesiacov	
		1 – 2 g/kg	10 – 11 mesiacov	
		špecifický Ig	3 – 5 mesiacov	
	vakcína	-	2 – 4 týždne	IVIG/ SCIG

Legenda: Ig – imunoglobulín, IVIG – intravenózna substitúcia imunoglobulínov, SCIG – subkutánna substitúcia imunoglobulínov
Legend: Ig – immunoglobulin, IVIG – intravenous immunoglobulin, SCIG – subcutaneous immunoglobulin

Tabuľka 4. Vybrané polymorfizmy asociované s možnou zvýšenou imunitnou odpoveďou na vakcináciu
Table 4. Selected polymorphisms associated with a possible enhanced immune response to vaccination

Zvýšená imunitná odpoveď na vakcináciu	
Gén / Polymorfizmus	Vakcína proti
HLA [DRB1*01:01, DRB1*08:03, DQB1*06:02, DQB1*05:01, DPB1*04:02]	hepatitída B
ADAR rs2229857	rubeole
HLA [DPB1*0401, DPB1*1501]	rubeole
HLA [A*11:01, A*68:01, DPB1*04:01, DQB1*05:02, DRB1*03, DRB1*04, DRB1*04:01, DRB1*11:04, DRB1*13, DRB1*15, DRB1*16:01]	chrípke
HLA [B*07, B*35:03]	osýpkam
IL4 c.-589 C>T	dištérii

vakcínu – napríklad vysoká a nízka koncentrácia protilátok alebo prítomnosť/absencia nežiaducich účinkov. Následnou bioinformatickou analýzou sa vyhľadávajú genetické varianty asociované s danými rozdielmi. Klinická interpretácia týchto štúdií je však limitovaná. Jednotlivé SNP majú spravidla len malý efekt na fenotyp. Nízky počet jedincov v súbore, populačne špecifické polymorfizmy alebo väzbová nerovnováha (*linkage disequilibrium*) môžu viesť k falošnej asociácii. Väzbová nerovnováha je stav, keď sa alely na rôznych lokusoch vyskytujú spolu častejšie, než by sa očakávalo pri ich nezávislom dedení. Varianty lokalizované blízko seba na chromozóme sa kvôli obmedzenej rekombinácii (*crossing-over*) často prenášajú spoločne. Identifikovaný SNP preto nemusí byť kauzálny, ale môže predstavovať iba variant nachádzajúci sa vo väzbovej nerovnováhe so skutočným kauzálnym variantom [15].

Z hľadiska funkcie imunitného systému je dôležité štúdium polymorfizmov v rámci ľudského hlavného histokompatibilného komplexu (HLA). HLA zahŕňa skupinu génov lokalizovaných na krátkom ramene 6. chromozómu. Produkty týchto génov sú povrchové glykoproteíny, ktoré zohrávajú zásadnú úlohu v imunitnom systéme [12]. Ich hlavnou funkciou je prezentácia antigénov T-lymfocytom. Tým zabezpečujú rozpoznávanie vlastných a cudzích štruktúr, a zároveň ovplyvňujú imunitnú odpoveď, náchylnosť na infekcie, riziko vzniku autoimunitných ochorení, ako aj úspešnosť transplantácií [16–19].

HLA I. triedy (HLA-A, HLA-B, HLA-C) sú exprimované na povrchu takmer všetkých jadrových buniek. Prezentujú endogénne antigény pochádzajúce z vnútra bunky, ako sú vírusové alebo nádorové proteíny. Rozpoznávajú ich cytotoxické T-lymfocyty (CD8⁺), ktoré následne zničia bunky nesúce cudzorodé alebo patologicky zmenené štruktúry [16].

HLA II. triedy (HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR) sa nachádzajú predovšetkým na antigén prezentujúcich bunkách, ako sú dendritické bunky, makrofágy či B-lymfocyty. Prezentujú antigény pochádzajúce z vonkajšieho prostredia, napríklad bakteriálne proteíny alebo toxíny. Rozpoznávajú ich pomocné T-lymfocyty (CD4⁺), ktoré

následne koordinujú imunitnú odpoveď a stimulujú tvorbu protilátok [16].

Polymorfizmy v génoch kódujúcich triedy HLA môžu ovplyvňovať ich väzobnú kapacitu pre jednotlivé epitopy alebo silu väzby s antigénom. Ak alela (konkrétna forma génu) viaže antigén silno, vyvolá to silnú T-bunkovú odpoveď s vyššou produkciou cytokínov a protilátok (tzv. super-responderi). Na druhej strane, ak alela viaže antigén slabo alebo vôbec, bude odpoveď imunitného systému slabá alebo dokonca úplne chýbajúca (tzv. non-responderi), pričom sa protektívne koncentrácie protilátok v dostatočnom množstve vôbec nevytvoria [12].

Okrem samotnej väzby antigénu zohrávajú úlohu aj varianty v génoch podieľajúcich sa na spracovaní a rozklade antigénov (proteazómy). Tie určujú, aké peptidy sú prezentované na povrchu buniek [20]. Intenzitu odpovede modifikujú aj polymorfizmy v génoch pre T-lymfocytové receptory a kostimulačné molekuly (napr. CD28, CTLA-4), ktoré môžu ovplyvniť prah aktívácie T-lymfocytov [21]. Polymorfizmy sú prítomné aj v génoch pre cytokíny alebo ich receptory (IL-2, IL-10, IFN-γ) [22]. Tie regulujú diferenciáciu a efektorové funkcie imunitných buniek.

Zvýšená imunitná odpoveď na vakcináciu

Zvýšená odpoveď na vakcináciu bola vo viacerých štúdiách asociovaná so špecifickými HLA polymorfizmami [1, 23, 24]. Bolo identifikované možné spojenie medzi nosičstvom špecifických HLA polymorfizmov a zlepšenou odpoveďou na vakcínu proti hepatitíde B, rubeole, chrípke alebo osýpkam (tab. 4) [1, 23–26].

Z polymorfizmov v iných génoch je príkladom polymorfizmus c.1151A>T v géne ADAR (NM_001111.5), ktorý by mohol ovplyvňovať účinnosť vakcíny proti rubeole. Proteín ADAR (*adenosine deaminase, RNA-specific 1*) je enzým, ktorý je dôležitý pri editácii RNA. ADAR mení adenosín na inozín v bunkovej mRNA a vírusovej dvojvláknovej RNA (dsRNA), čo by mohlo viesť ku regulácii génovej expresie a mať vplyv na tlmenie antivírusovej (interferónovej) imunitnej odpovede [25]. Vakcína proti rubeole je živá atenuovaná vírusová vakcína, ob-

SOUHRNNÉ SDĚLENÍ

sahujúca oslabený RNA vírus rubeoly. Polymorfizmus v géne *ADAR* by mohol spôsobovať zníženie množstva proteínu, čo by následne viedlo k zníženiu editácie vírusovej RNA vo vakcíne a zvýšenej imunogenicite. Uvedený mechanizmus by ale bolo potrebné overiť ďalšími štúdiami.

Ďalším je polymorfizmus c.-589 C>T (rs2243250) v promótorovej oblasti génu pre IL-4, ktorý by mohol viesť k vyššej afinite transkripčných faktorov, zvýšenej expresii IL-4 a stimulácii Th2 bunkovej odpovede [26].

Znížená imunitná odpoveď na vakcináciu

Aj v tejto skupine sú študované asociácie predovšetkým pri vakcínach proti hepatitíde B, rubeole, chrípke, osýpkam, diftérii a tetanu (tab. 5) [1, 23, 24, 27].

Polymorfizmy (c.1234C>G; rs5743305) v promótorovej oblasti génu *TLR3* (NM_003265.3), ktoré by mohli znížovať produkciu proteínu, boli v niektorých štúdiách spojené so zníženou odpoveďou na vakcínu proti osýpkam. Potenciálne to možno vysvetliť dôležitosťou *TLR3* proteínu v rozpoznávaní dvojvláknovej RNA v endozómoch. Aktivácia *TLR3* pravdepodobne indukuje produkciu IFN- α/β , čo by viedlo k aktivácii dendritických buniek, stimulácii T-buniek a podpore tvorby neutralizačných protilátok [28].

Polymorfizmus c.98-156A>G (rs2724384[G]) v intrónovej oblasti génu *CD46* (NM_172351.3) by mohol spôsobovať zníženie exprese komplement regulačného proteínu CD46 na povrchu buniek. Znížená expresia CD46 pravdepodobne vedie k obmedzenej väzbe vakcinálnych kmeňov vírusu osýpok na antigén prezentujúce bunky (APC), čo by sa prejavovalo zníženou imunitnou odpoveďou [27, 29, 30].

Tak ako u študovaných asociácií polymorfizmov so zvýšenou imunitnou odpoveďou na vakcináciu, aj v tejto kategórii prezentujeme príklady predpokladaných mechanizmov, ktoré by bolo potrebné overiť ďalšími nezávislými štúdiami.

Vplyv polymorfizmov na riziko komplikácií pri vakcinácii

Febrilné krče po vakcinácii proti osýpkam boli v niektorých štúdiách častejšie pozorované u jedincov s polymorfizmom c.98-156G>A (rs2724384[A]) génu *CD46* (NM_172351.3). Ten by mohol zvyšovať transkripciu a expresiu CD46 proteínu, čo by viedlo k výraznejšej väzbe vakcinálnych vírusov osýpok, zvýšenej produkcii proinflamačných cytokínov a tým k výraznejšej imunitnej odpovedi (tab. 6) [1, 23, 24, 31].

Tabuľka 5. Vybrané polymorfizmy asociované s možnou zníženou imunitnou odpoveďou na vakcináciu

Table 5. Selected polymorphisms associated with a possible reduced immune response to vaccination

Znížená imunitná odpoveď na vakcináciu	
Gén / Polymorfizmus	Vakcína proti
HLA [DQB1*04:01, DPB1*05:01, DRB1*03, DRB1*07]	hepatitída B
HLA [B*27]	rubeole
TRIM5 rs3740996	rubeole
TLR3 rs3775291, rs5743305	osýpkam
HLA [DQB1*03:03, DRB1*07, DRB1*13:03]	chrípke
CD46 rs2724384	osýpkam
HLA [DQA1*02:01, DQB1*02:01]	osýpkam
HLA [DRB1*01]	difterii, tetanu

Tabuľka 6. Vybrané polymorfizmy asociované s možným zvýšeným rizikom vzniku nežiaducich účinkov po vakcinácii

Table 6. Selected polymorphisms associated with a possible increased risk of vaccine adverse events

Zvýšené riziko nežiaducich účinkov po vakcinácii		
Gén / Polymorfizmus	Súvisiaca vakcína proti	Typ nežiaducich účinkov
HLA [A*29:02, B*57:01, C*06:02, C*14:02, DRB1*15]	osýpkam	febrílie
CD46 rs1818653	osýpkam	febrilné krče
IFI44L rs273259	osýpkam	febrilné krče
HLA [DQB1*06:02]	chrípke	narkolepsia
	<i>Pandemrix</i> (adjuvant AS03)	
Gén / Polymorfizmus	Adjuvans	Typ nežiaducich účinkov
HLA [HLA-DRB1*01]	hydroxid hlinitý (Al(OH) ₃)	makrofágová myofascitída

Historicky zaujímavou bola vakcína proti pandemickej chrípke H1N1 (Pandemrix®), pretože po jej aplikácii bol hlásený zvýšený výskyt prípadov **narkolepsie**. Štúdiou väčších kohort pacientov bola identifikovaná možná spojitosť medzi HLA polymorfizmom DQB1*06:02 a rozvojom narkolepsie po očkovaní touto vakcínou. Etiológia vzniku nie je úplne objasnená. Mechanizmus bol vysvetľovaný prítomnosťou molekulárnej mimikry medzi adjuvans vakcíny (AS03) a orexínovými neurónmi CNS [31, 32]. Tieto tvrdenia by ale bolo potrebné potvrdiť ďalšími štúdiami.

Ďalším príkladom možnej asociácie adjuvans s postvakcinačnými komplikáciami sú soli hliníka (napr. hydroxid hlinitý, fosforečnan hlinitý, síran draselno-hlinitý), ktoré sa nachádzajú v bežne používaných vakcínach (niektoré vakcíny proti hepatitíde B, HPV, diftérii, tetanu, pertussis a iné). Jedinci s HLA polymorfizmom DRB1*01 mali v sledovanej kohorte vyššie riziko rozvoja **makrofágovej myofascitídy**, ktorá sa prejavila lokálnou reakciou v mieste vpichu, ale aj systémovými prejavmi (myalgie, artralgie, svalová slabosť, horúčka). Diskutabilné je, že tieto komplikácie sa objavili v rozmedzí 3 mesiacov až 8 rokov po vakcinácii [33]. Schoenfeld et al. (2011) opísali koncept autoimunitného/inflamačného syndrómu indukovaného adjuvans (**ASIA syndróm**), ktorý je klinicky heterogénnou skupinou chorôb. Medzi asociované klinické prejavy autori zaradili myalgie, myozitídu, artralgie, artritídu, únavový syndróm, kognitívny deficit, horúčku a neurologické prejavy spojené s demyelinizáciou [34]. Makrofágová myofascitída patrí práve do spektra ASIA syndrómu. Ide o kontroverzný a nejednotne prijímaný koncept, a to predovšetkým z hľadiska nekvality pôvodných dát pri kreovaní tohto konceptu ako aj neexistencie robustných epidemiologických dát, ktoré by potvrdili vyšší výskyt autoimunitných ochorení u očkovaných osôb v porovnaní s neočkovanými. Okrem toho navrhované kritériá sú veľmi nešpecifické a obsahujú viaceré veľmi časté príznaky aj v bežnej populácii (napr. únava, poruchy spánku a pod.). Navyše, väčšina prác venovaná ASIA syndrómu je založená na opise kazuistických prípadov alebo sérií týchto prípadov, čo môže viesť k zámene časovej súslednosti s kauzalitou. V súčasnosti ide v odbornej komunite o spochybňovaný a neakceptovaný koncept [35–37].

REGULÁCIA GÉNOVEJ EXPRESIE A VAKCINOLOGIA

Okrem trvalých zmien DNA (variantov, polymorfizmov) môžu odpoveď organizmu na vakcináciu ovplyvniť aj dynamické zmeny genómu, ktoré neovplyvňujú primárnu sekvenciu DNA. Označujú sa ako **epigenetické modifikácie**. Určujú, ktoré gény sú v bunkách imunitného systému a ďalších tkanív aktívne (prepisujú sa do proteínov) a ktoré zostávajú neaktívne. Medzi

epigenetické mechanizmy patrí napr. metylácia DNA, modifikácie histónov a remodelácia chromatinu [11].

Pri metylácii DNA sa na cytozín viaže metylová skupina, čím vzniká 5-metylcytozín. Tento proces vytvára väzobné miesta pre proteíny regulujúce génovú expresiu a spravidla spôsobuje útlm génovej expresie. Metylácia sa vo veľkej miere vyskytuje na cytozínach v oblastiach bohatých na guaníny (CpG ostrovčeky). Bunky imunitného systému exprimujú vybrané gény v závislosti od endogénnych aj exogénnych signálov [11].

Niektoré epigenetické zmeny korelujú s procesmi trénovanej imunity alebo so starnutím organizmu, a tým aj s imunosenescenciou – fyziologickým poklesom funkcie imunitného systému s vekom. V štúdiu od Zimmermann et al. (2016) bola hypometylácia oblastí HLA-B a HLA-DQB2 spojená so zníženou imunitnou odpoveďou na vakcínu proti chrípke u jedincov vo veku 50–74 rokov [38]. Gény *RUSC1_AS1* a *TROVE2*, ktoré sú zapojené v regulácii imunitného systému, boli v sledovanej kohorte častejšie hypermetylované u jedincov s nízkou imunitnou odpoveďou na vakcínu proti hepatitíde B [39]. Hypometylácia *RNF39* (*ring finger protein 39*), transkripčného faktoru MHC I. triedy, bola častejšie prítomná u jedincov so zníženou odpoveďou na vakcínu proti hepatitíde B [40]. Aj tieto asociácie boli zatiaľ identifikované len v jednotlivých štúdiách a je potrebné ich validovať.

VYUŽITIE V KLINICKEJ PRAXI

Vakcinomika je v dnešnej dobe skôr predmetom výskumných projektov. Uvedené príklady rizikových a protektívnych polymorfizmov je potrebné hodnotiť s nadhľadom, nakoľko odpoveď na vakcináciu je ovplyvnená komplexnými procesmi imunitného systému, ako aj ďalšími rizikovými faktormi (chronické ochorenia, vek, aplikovaná farmakoterapia) a vplyvmi vonkajšieho prostredia (stres, nutriícia, možná prebiehajúca infekcia).

Prezentované príklady asociácií polymorfizmov s ovplyvnením vakcinácie je potrebné validovať ďalšími štúdiami. Rovnako je potrebný ďalší výskum mechanizmov ich účinku.

Prítomnosť izolovaného rizikového polymorfizmu u jedinca nedefinuje jednoznačnú odpoveď na otázku ovplyvnenia vakcinácie. Jednotlivé SNP majú spravidla len malý efekt na fenotyp. Navyše daný jedinec môže v iných lokusoch niesť protektívne polymorfizmy. Riešením by bolo vyšetrovanie komplexných panelov polymorfizmov spojených s odpoveďou na vakcináciu. Tie bude potrebné najskôr vytvoriť a následne správne interpretovať aj s ohľadom na ďalšie faktory v rámci prístupu systémovej vakcinológie. Využívanie prístupov vakcinomiky v klinickej praxi je preto zatiaľ otázkou budúcnosti.

ZÁVER

Vakcinomika predstavuje perspektívny výskumný smer, ktorý môže v budúcnosti prispieť k individualizácii vakcinačných stratégií. To by mohlo pomôcť zvýšiť bezpečnosť a účinnosť imunizácie predovšetkým u rizikových skupín obyvateľstva a jedincov s pozitívnou rodinnou anamnézou závažných nežiaducich účinkov po očkovaní. Jej rutinné klinické využitie je však zatiaľ limitované a vyžaduje ďalšiu validáciu dostupných genetických asociácií. Tie musia byť interpretované v kontexte veku, komorbidít, typu vakcíny a ďalších negenetických faktorov.

LITERATÚRA

- Montin D, Santilli V, Beni A, et al. Towards personalized vaccines. *Front Immunol.*, 2024;15:1436108. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1436108>.
- Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Adv Nutr.*, 2016; 7:66–75. doi: <https://doi.org/10.3945/an.115.010207>.
- Maurya R, Namdeo M. Chapter 7 – Leptin: an immunological adjuvant to improve vaccine response in infectious diseases. In: Prajapati V, editor. *System Vaccinology, Academic Press*; 2022:153–76. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85941-7.00004-8>.
- Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol.*, 2017;18:83. doi: <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1215-1>.
- Sobh A, Bonilla F.A. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2016;4:1066–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.09.012>.
- Jeseňák M, Urbančíková I. Očkovanie v špeciálnych situáciách. 2., prepracované a rozšírené vydanie. Praha: Mladá fronta; 2019.
- Jeseňák M, Bánovčin P. Vrodené poruchy imunity. 1. vydanie. Bratislava: A-medi management s.r.o.; 2014.
- Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine*, 2014;32:3725–3371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.05.022>.
- Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*, 2015;7:1273–1292. doi: <https://doi.org/10.2217/IMT.15.74>.
- Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol.*, 2023;75:333–48. doi: <https://doi.org/10.1002/art.42386>.
- Strachan T, Read AP. Human molecular genetics. 5th ed. Boca Raton, Florida: CRC press, Taylor & Francis group; 2019.
- Jin P, Wang E. Polymorphism in clinical immunology – From HLA typing to immunogenetic profiling. *J Transl Med.*, 2003;1:8. doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-1-8>.
- Ellegren H. Microsatellites: simple sequences with complex evolution. *Nat Rev Genet.*, 2004;5:435–45. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg1348>.
- Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.*, 2017;101:5–22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.005>.
- Marsh J. Linkage Disequilibrium Statistics and Block Visualization. *Methods Mol Biol.*, 2022;2443:483–96. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2067-0_25.
- Medhasi S, Chantrata N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. *J Immunol Res.*, 2022;2022:9710376. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/9710376>.
- Liu S, Wei S, Sun Y, et al. Molecular Characteristics, Functional Definitions, and Regulatory Mechanisms for Cross-Presentation Mediated by the Major Histocompatibility Complex: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.*, 2023;25:196. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25010196>.
- Graňák K, Vnučák M, Kleinová P, et al. Association of HLA Alleles with IgA Nephropathy and Its Recurrence After Kidney Transplantation. *Ann Transplant.*, 2025;30:e949689. doi: <https://doi.org/10.12659/AOT.949689>.
- Blichova T, Kleinová P, Vnučák M, et al. Diagnostic Methods in the Determination of Immunological Risk in a Patient before Kidney Transplantation. *Acta Medica Martiniana*, 2024;24:49–54. doi: <https://doi.org/10.2478/acm-2024-0007>.
- Yang X, Lan T, Zhang B, et al. Targeting ubiquitination in disease and therapy. *Sig Transduct Target Ther.*, 2025;10:424. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02392-8>.
- Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.*, 2013;13:227–42. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3405>.
- Huang Y, Yang H, Borg BB, et al. A functional SNP of interferon- γ gene is important for interferon- α -induced and spontaneous recovery from hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007;104:985–90. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0609954104>.
- Nishida N, Sugiyama M, Sawai H, et al. Key HLA-DRB1-DQB1 haplotypes and role of the BTNL2 gene for response to a hepatitis B vaccine. *Hepatology* 2018;68:848–58. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29876>.
- Dudley MZ, Gerber JE, Budigan Ni H, et al. Vaccinomics: A scoping review. *Vaccine*, 2023;41:2357–67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.009>.
- Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, Umlauf BJ, et al. Genetic polymorphisms in host antiviral genes: associations with humoral and cellular immunity to measles vaccine. *Vaccine*, 2011;29:8988–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.043>.
- Baynam G, Khoo S-K, Rowe J, et al. Parental smoking impairs vaccine responses in children with atopic genotypes. *J Allergy Clin Immunol.*, 2007;119:366–74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.09.018>.
- Haralambieva IH, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, et al. Genome-wide associations of CD46 and IFI44L genetic variants with neutralizing antibody response to measles vaccine. *Hum Genet.*, 2017;136:421–35. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1768-9>.
- Dhiman N, Ovsyannikova IG, Vierkant RA, et al. Associations between SNPs in toll-like receptors and related intracellular signaling molecules and immune responses to measles vaccine: preliminary results. *Vaccine*, 2008;26:1731–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.01.017>.
- Clifford HD, Hayden CM, Khoo S-K, et al. CD46 measles virus receptor polymorphisms influence receptor protein expression and primary measles vaccine responses in naive Australian children. *Clin Vaccine Immunol.*, 2012;19:704–10. doi: <https://doi.org/10.1128/CI.05652-11>.
- Haslund MM, Sørensen JK, Graff Stensballe L. Genetics and measles, mumps and rubella vaccine response in childhood and adolescence-A systematic review. *Scand J Immunol.*, 2023;97:e13266. doi: <https://doi.org/10.1111/sji.13266>.
- Sarkanen T, Alakuijala A, Julkunen I, et al. Narcolepsy Associated with Pandemrix Vaccine. *Curr Neurol Neurosci Rep.*, 2018;18:43. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0851-5>.
- Julkunen I, Partinen M. Neuroimmunology: Disease mechanisms in narcolepsy remain elusive. *Nat Rev Neurol.*, 2014;10:616–7. doi: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.191>.
- Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, et al. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2011;41:163–8. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-010-8212-4>.
- Wadat A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol.*, 2017;28:64–9. doi: <https://doi.org/10.31138/mjr.28.2.64>.
- Ameratunga R, Gillis D, Gold M, et al. Evidence Refuting the Existence of Autoimmune/Autoinflammatory Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2017;5:1551–1555. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.06.033>.
- Seida I, Alrais M, Seida R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): past, present, and future implications. *Clin Exp Immunol.*, 2023;213:87–101. doi: <https://doi.org/10.1093/cei/uxad033>.

37. Hawkes D, Benhamu J, Sidwell T, et al. Revisiting adverse reactions to vaccines: A critical appraisal of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). *J Autoimmun.*, 2015;59:77–84. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.02.005>.
38. Zimmermann MT, Oberg AL, Grill DE, et al. System-Wide Associations between DNA-Methylation, Gene Expression, and Humoral Immune Response to Influenza Vaccination. *PLoS One*, 2016;11:e0152034. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152034>.
39. Ferraresi F, Anticoli S, Salvioli S, et al. Epigenetic Drift Is Involved in the Efficacy of HBV Vaccination. *Vaccines (Basel)* 2024;12:1330. Doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines12121330>.
40. Lu Y, Cheng Y, Yan W, et al. Exploring the molecular causes of hepatitis B virus vaccination response: an approach with epigenomic and transcriptomic data. *BMC Med Genomics*, 2014;7:12. Doi: <https://doi.org/10.1186/1755-8794-7-12>.

Do redakce došlo dne 27. 1. 2026.

Adresa pro korespondenci:

**prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric.,
MHA, FAAAAI**

Univerzitná nemocnica Martin
Kollárova 2
036 59 Martin
Slovenská republika
e-mail: milos.jesenak@uniba.sk