

Vakcinák

•2011. / 9

•**Immunológiai és Biotechnológiai Intézet**

•**PTE KK**

Bevezetés

- Fertőzőes megbetegedések elleni küzdelem
- Himlő, diphtheria, tetanus, poliomyelitis, kanyaró, szamárköhögés, mumpsz, rubeola
- A vakcináció a legnagyobb sikere a modern orvostudománynak a XX. században

- **Edward Jenner (1749 – 1823)**

1796: himlő elleni védelem kialakítása

vacca (=tehén)

vakcináció



Aktív és passzív vakcináció

- **Aktív vakcináció**

- Mesterséges antigén bejuttatás a szervezetbe
- Hosszútávú ag. specifikus memória kialakítása
- A védelem kialakulása hosszabb folyamat

Példa: tetanus toxoid vakcina, HBsAg vakcina

- **Passzív vakcináció**

- Kész ag. specifikus antitestet adnak a betegnek
- Nincs memóriái, a védettség pár hétig tart
- Azonnali védelem

Példa: tetanus antitoxin, anti-HBsAg vakcináció csecsemőknél

Protektív epitópok

- **Epitóp:** az antigén-specifikus receptorok által felismert molekuláris struktúra
- **Protektív epitóp:** patogén-eredetű epitóp, amelynek fontos szerepe van a molekuláris pathogenezisben (pl. kolonizáció, invázió)
- **Neutralizáló antitest:** antitest, amely a protektív epitóphoz kötődve gátolja a patogén kolonizációt/inváziót/fertőzést

Vakcinafejlesztés irányai

- **Jelenlegi vakcinák tökéletesítése**
- **Új vakcinák fejlesztése (HIV, HCV, malária, stb.)**
- ***empirikus módszerek* vs. biotechnológiai vakcina *design***

A (nem létező) „ideális” vakcina

- 100%-os hatékonyság minden egyénben, minden életkorban
- Egyszeri alkalmazás után már hatékony
- Nincsenek mellékhatások
- Stabilitás különféle körülmények között
- Egyszerű beadhatóság (főleg szájon át)
- Korlátlan mennyiségben előállítható
- Olcsó

Élő, attenuált vakcinák

- **Attenuált pathogen (sorozatos passzázs)**
- **Korlátozott szaporodóképesség emberben**
- **Hosszan jelenlevő antigén stimuláció**
- **Humorális és celluláris immunválaszt egyaránt kivált**
- **Hosszantartó memória, hatékony védelem**

- **Immunszupprimált betegnek nem/óvatosan adható**
- **Virulens reverzió veszélye**

Élő, attenuált vakcinák

- **BCG vakcina**
- Bacillus Calmette-Guérin: *M. bovis* attenuált törzse
- 1921 óta változatlan
- Hatékony védelem a disszeminált TBC/TBC-s meningitis ellen
- Korlátozott védelem a pulmonáris TBC ellen
- Allergiás betegségek elleni védelem?
- GM TBC vakcinák: klinikai vizsgálatok

Élő, attenuált vakcinák



- **MMR vackcina**
- Mumpsz, Kanyaró, Rubeola (3 attenuált pathogen 1 vakcinában)
- Hatékony védelem: a betegségek gyakorlatilag eltűntek a fejlett országokból
- Kanyaró-asszociált autizmus: nem megalapozott média-generálta pánik miatt az átoltottság csökkent

Élő, attenuált vakcinák



- **OPV – Oral Polio Vaccine**
- 2005 óta nem kötelező Magyarországon
- Poliomyelitis – vad vírusfertőzés nincsen a fejlett országokban, kisebb, helyi járványok a fejlődő országokban
- Az orális vakcina hatékony mukózális immunitást nyújt
- 1 / 1millió az esély a virulens reverzióra
- IPV: biztonságosabb, kevésbé hatékony védelem

Inaktivált vakcinák

- Biztonságosabbak: nincs virulens reverzió
- Celluláris immunválasz gyenge
- Többszöri újraoltás (booster vakcináció) ajánlott
- 1. generáció: teljes inaktivált kórokozó
alacsony hatékonyság, gyakori mellékhatások
- 2. generáció: Tisztítás. Subunit vakcinák.
tetanus, diphtheria toxoid vakcinák, acelluláris pertussis vakcinák
- 3. generáció: bakteriális poliszacharidok fehérje hordozóhoz konjugálva. pl: Hib, PCV, MCV vakcinák

Inaktivált vakcinák

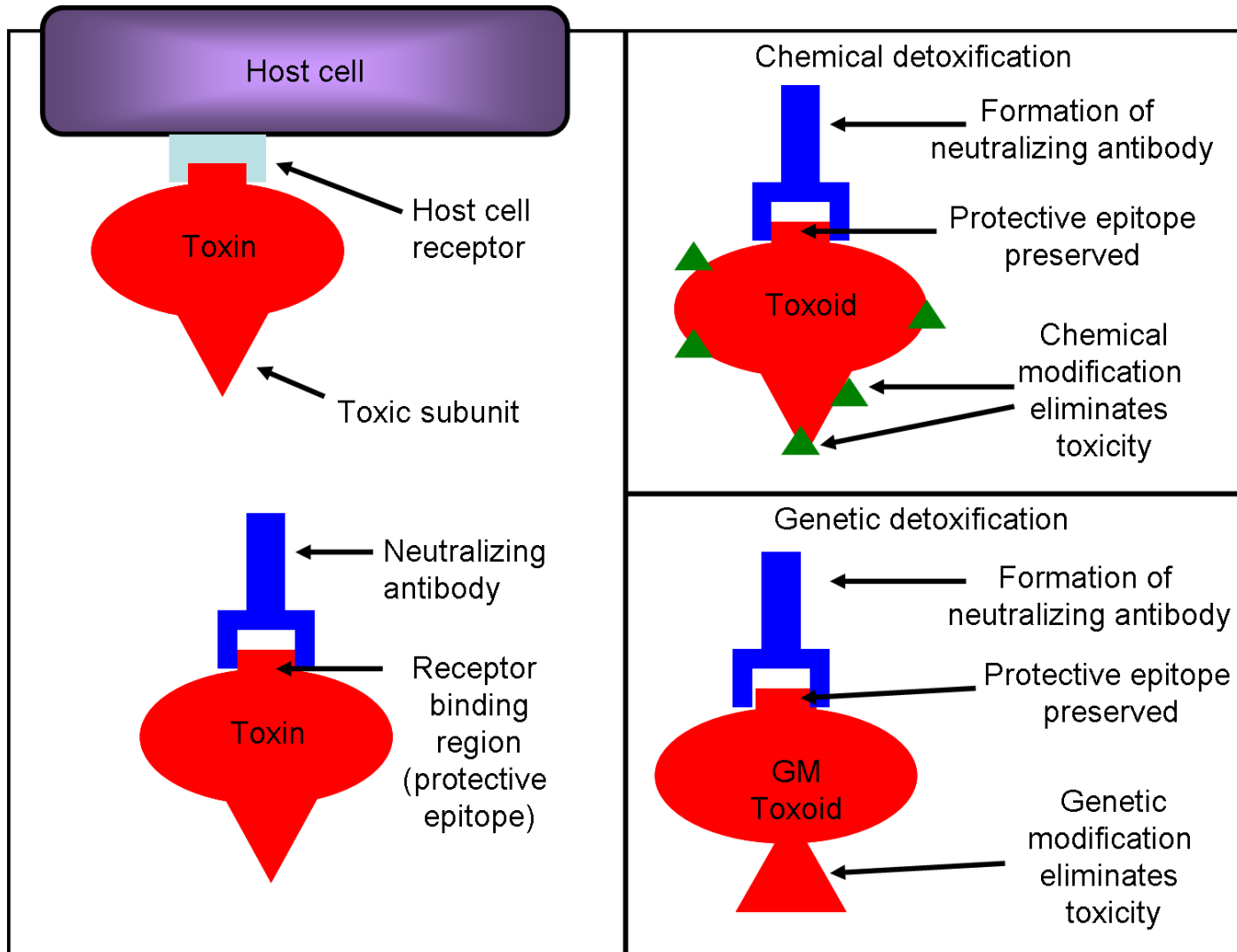
■ **Diphtheria,**

■ **Tetanus,**

■ **Pertussis**

- Bakteriális exotoxinok a legfontosabb pathogenetikai faktorok
- Toxin inaktiváció → toxoid
- Inaktiváció: kémiai / hő / genetikai
- A toxoid megtartja immunogenitását
- Toxoidok mint carrier fehérjék
- Ma: DTaP: acelluláris pertussis komponens. Sokkal enyhébb mellékhatások.

Toxin vs. Toxoid



Inaktivált vakcinák

- **IPV – Inaktivált Polio Vakcina**
- Formaldehiddel inaktivált teljes vírus
- Biztonságos – nincs virulens reverzió
- Kevésbé hatékony, mint az OPV
- Gyenge mukózális immunitás
- A fejlett országokban áttértek IPV-re
- Magyarországon 2005 óta csak IPV vakcináció van

Inaktivált vakcinák

- 3. generációs subunit vakcinák *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ellen
- A tisztított bakteriális poliszacharidok nem alkalmasak csecsemők immunizálására, mert nem válaszolnak TI antigénekre
- Poliszaharid vakcinák : PPV23 (Pneumococcus), MPSV (Meningococcus)
- Poliszaharidok fehérje carrierhez kapcsolva (e.g. diphtheria toxoid) Hib (*H. influenzae*), PCV7 (Pneumococcus), MCV (Meningococcus)
- A konjugált vakcinák TD antigének, csecsemőkben is hatékony

Inaktivált vakcinák

- **Influenza vakcina**
- Gyermek, öregek és krónikus betegek a rizikócsoporthoz
- Inaktivált vírusok: 3-3 törzs az A és B szerotípusból
- Minden évben az előrejelzések szerint fertőző törzsekből új vakcinát készítenek
- Az előrejelzés pontatlanságai miatt a védelem korlátozott

Modern rekombináns alegység vakcinák

- Rekombináns fehérjék élesztőben vagy emlős sejtekben expresszálva
- Könnyen termelhető
- Jó és állandó minőség
- Nagyon biztonságosak
- Hordozó fehérjébe illesztett idegen patogén-eredetű szekvenciák is lehetségesek (pl. HBsAg-kapcsolt malária szekvencia: kísérleti vakcina)

Modern rekombináns alegység vakcinák

- **Hepatitis B vaccine**
- rekombináns HBsAg élesztőben expresszáva
- VLP – vé állnak össze a tisztított fehérjemolekulák
- Nagyon biztonságos, hatékony humorális immunválasz
- Gyermek és/vagy serdülő rutinszerű immunizációja ajánlott
- Megkérdőjelezték a hosszú távú hatékonyságot

Modern rekombináns alegység vakcinák

- **Human papillomavirus (HPV) vakcina**
- 4 HPV szerotípus felelős a méhnyakrákos esetek 70%-áért
- A quadrivalens HPV vakcinát 2006-ban engedélyezték az EU-ban és az USA-ban
- Rekombináns HPV kapszid fehérjék élesztőben expresszáva
- A vakcina Al-hidroxidhoz adszorbeált VLP-kből áll
- Leginkább fiatal lányoknak (9-10 é) ajánlott (a szexuális aktivitás kezdete előtt)

Genetikailag módosított élő-attenuált vakcinák

- **Élő-attenuált influenza vakcina (LAIV)**
- 2003-ba engedélyezték az USA-ban
- A mutáns legyengített vírusok szaporodása 37°C-on leáll
- Kiválasztott „alapvírusok” genetikai modifikációja: antigenitás megváltoztatása a szezonális előrejelzések szerint
- 5-49é egészséges emberek számára ajánlott, orrspray formuláció

Genetikailag módosított élő-attenuált vakcinák

- **Élő-attenuált rotavírus vakcina**
- Előző vakcinát 1999-ben visszavonták az intussuscepció megnövekedett veszélye miatt
- Új, biztonságos vakcinát 2006-ban engedélyezték az USA-ban
- GM humán és szarvasmarha vírusok expresszálnak 5 tokfehérje antigént
- 2-6 hónapos csecsemők orális vakcinációja

Kombinált vakcinák

- Cél: injekciók számának csökkentése
- Alapvető szabály: élő-attenuált és inaktivált vakcinákat NEM LEHET kombinálni egymással
- Jelenleg forgalomban levő kombinációk:
 - TDaP+HBV+Hib+IPV (inaktivált)
 - MMR+Varicella (élő-attenuált)
- Jövőbeni irányvonal:
 - több antigén együttes expressziója egy élő vektor felszínén (pl. BCG, Varicella)
 - Nukleinsav vakcinák

A vakcinafejlesztés irányai

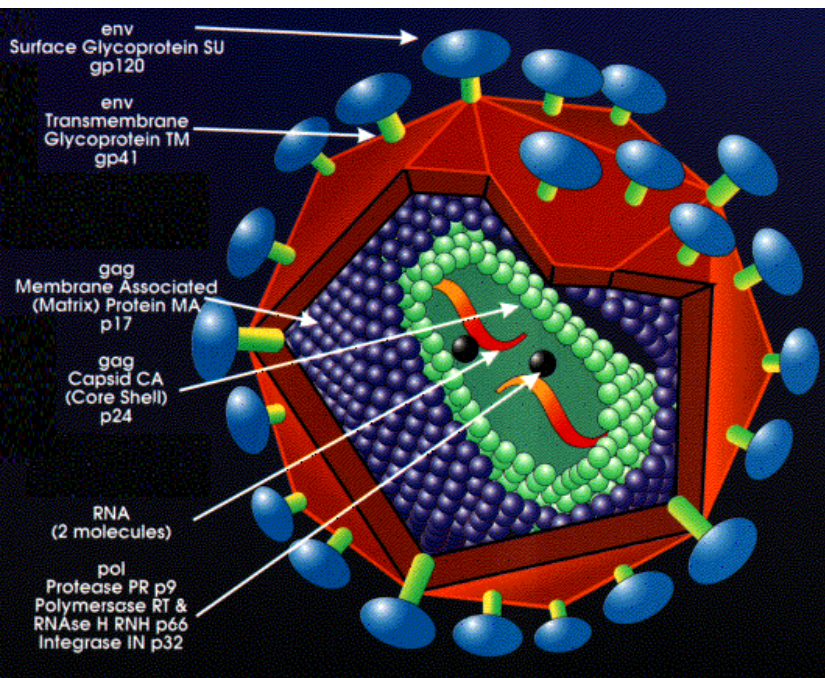
- **TBC elleni kísérletes vakcinák**
- A TBC újra nagy problémát okoz (immunszupprimált betegek, AIDS)
- GM BCG baccillus alapú vakcinák:
 - Az immundomináns fehérjék overexpressziója
 - GM BCG: transzlokáció a fagoszómából a citoplazmába: hatékonyabb ag.prezentáció
- Vaccinia vektor mycobacteriális ag-ket expresszál

A vakcinafejlesztés irányai



- **Malária elleni kísérletes vakcinák**
- *Plasmodium* sp. jelenleg 1 millió halálesetet okoz évente
- Jelenleg nincsen hatékony vakcina engedélyezve
- *Plasmodium* életciklus bonyolult és nagy az antigén variabilitás
- Kísérletes vakcinák Fázis I/II kipróbálás alatt:
 - Malária-parazita eredetű protektív epitóp beillesztése HBsAg carrier-be
 - Vakcinia vektor malária-antigéneket expresszál

A vakcinafejlesztés irányai



- **HIV ellenes kísérleti vakcinák**
- A HIV pandemia nagy probléma a fejlett és a fejlődő országokban is
- Rövidtávon nem valószínű a „sterilizáló” hatékonyságú HIV vakcina kifejlesztése
- HIV vakcinafejlesztés nehézségei:
 - Envelope antigének (gp120, gp41) sűrűn glikoziláltak → immundomináns epitópok elfedése
 - Rendkívül változékony domináns „csali”-epitópok: nem-protéktív antitestek képződését segítik
- Jelenlegi klinikai tesztek: rekombináns: gp120, Ad5 adenovírus vektor gp120-at expresszál

A vakcinafejlesztés irányai



HCV miatt kialakuló cirrhosis

- **HCV elleni kísérletes vakcinák**
- Fejlett országokban elterjedt betegség, HCC kialakulásának veszélye
- HCV vakcinafejlesztés nehézségei:
 - Envelope antigenek magas variabilitása
 - Az eddig tesztelt rekombináns fehérje vakcinák nem indukáltak megfelelő mértékű celluláris immunválaszt
- DNS vakcinák (egéren végzett) kísérletek: HCV core Ag-t kódoló plazmidok.
- DNS vakcinák jelenleg alacsony hatékonyságúak és az etikai kérdések tisztázatlanok.
- DC-alapú vakcináció: egér DC-k rekombináns HCV core Ag-vel feltöltve. Humán adatok jelenleg nincsenek.

Tumor vakcinák

- Az immunrendszer képes tumorelles immunválaszra
- A tumor vakcinák elméleti alapja: áttörni a tumorra szemben kialakult toleranciát
- A tumor vakcinák fejlesztésének nehézségei:
 - Hatékony celluláris immunválasz indukálása szükséges
 - A klinikailag manifeszt tumorokkal szemben toleráns az immunrendszer
 - A tumoros beteg immunszuppresszált (tumor-indukálta és terápia-indukálta immunszuppresszió)

Tumor vakcinák

- ***Jelenlegi tumorvakcina koncepciók:***
 - Passzív vakcináció antitestekkel
 - Passzív vakcináció T-sejtekkel (adoptív transzfer)
 - Vakcináció tumor-asszociált antigénekkal
 - Vakcináció tumor-specifikus antigénekkal (anti-idiotypus vakcinák)
 - Tumorsejtekkel történő vakcináció
 - DC alapú tumorvakcinák

Tumor vakcinák

- **Vakcináció GM tumorsejtekkel**
- Allogén vagy autológ tumor sejtek
- *Ex vivo* GM-CSF transzfekció
- Irradiált tumor sejtek beadása a betegnek
- GVAX® vakcina jelenleg Fázis III klinikai tesztek:
 - GM-CSF expresszáló allogén humán prosztatarák sejtek
 - 2 különböző sejtvonal
 - PC-3: nem-metasztatikus HRPC sejtvonal
 - LNCaP: metasztatikus HRPC sejtvonal

Tumor vakcinák

- **Passzív vakcináció anti-tumor antitestekkel**
- Az antitestek tumorellenes effektor mechanizmusokat indítanak el (ADCC, C' -mediált lízis)
- A régebben használt rágcsáló antitesteknek súlyos mellékhatásai voltak (anaphylaxis, szérumbetegség)
- Kiméra és humanizált antitestek csökkentették a mellékhatásokat
- Példák:
 - Rituximab (Mabthera®, kiméra a-huCD20)
 - Trastuzumab (Herceptin®, humanizált a-huHER2)

Tumor vakcinák

- **Tumor-specifikus T-sejtek adoptív transzfere**
- Beteg-eredetű T-sejtek és tumorsejtek *ex vivo* együtt-tenyésztése IL-2 jelenlétében
- Tumor-Infiltráló Lymphocyták (TIL) *ex vivo* felszaporítása és visszaadása
- GM T-sejtek tumor-specifikus T-sejt receptorokkal
- Ellentmondásos humán klinikai adatok
- A rutinszerű, széleskörű klinikai alkalmazás rövidtávon nem valószínű

Tumor vakcinák

- DC-alapú tumor vakcinák

