

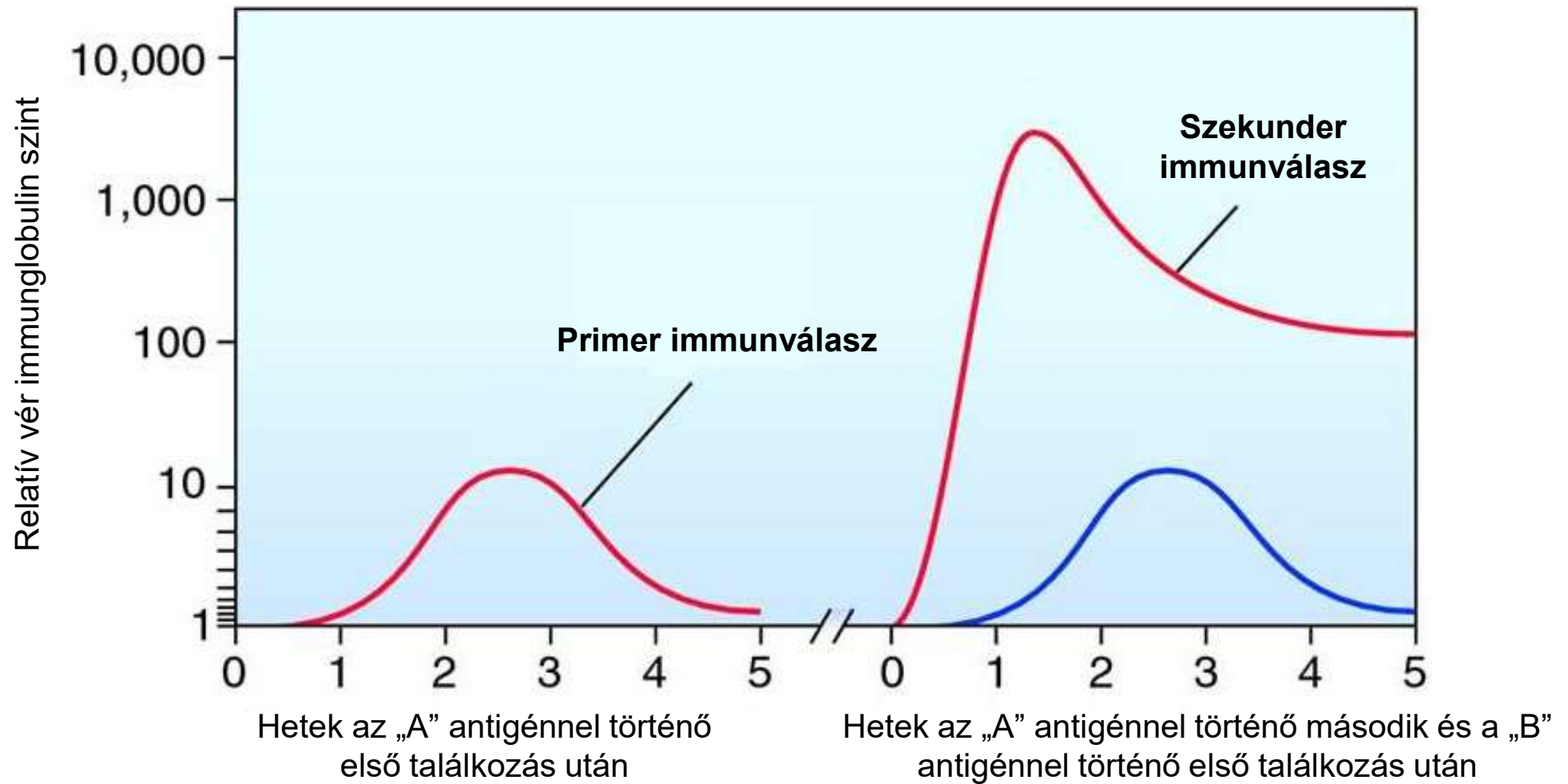
Az immunológia alapjai

14. előadás

Védőoltások

Engelmann Péter

A primer és a szekunder immunválasz



Vakcinálás

- Vacca, -ae (f): tehén
- Edward Jenner – 1796
- Varioláció - Vakcinálás



Edward Jenner (1749-1823)



Passzív és aktív immunitás

Természetes aktív



Természetes úton lezajló
fertőzés



Immunológiai memória

Természetes passzív



Szoptatás: anyai
immunglobulinok
átmenetileg védik az
újszülöttet.

Mesterséges aktív



Védőoltás (aktív immunizálás
antigénnel)



Immunológiai memória

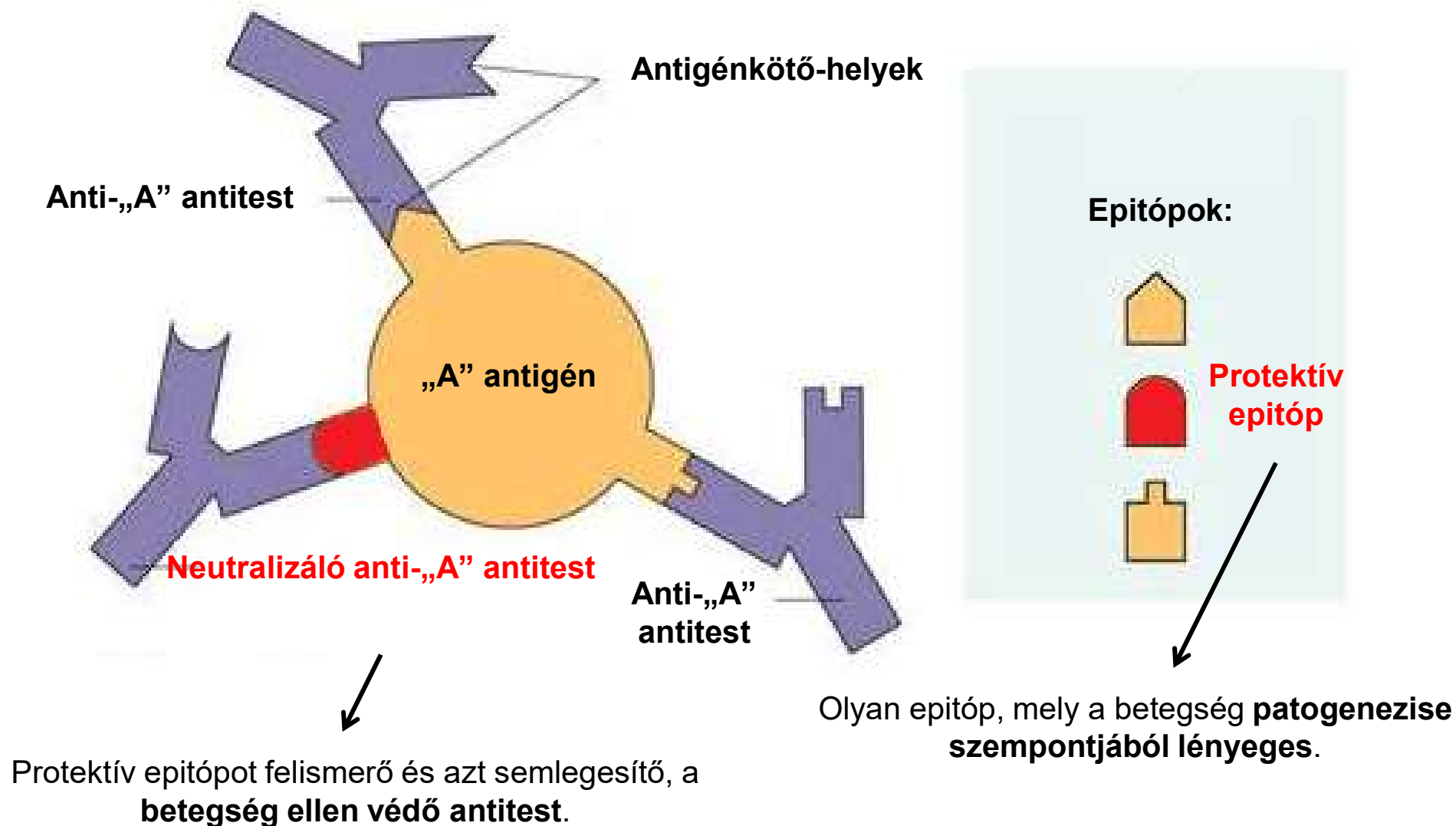
Mesterséges passzív

Ellenszérumok (passzív
immunizálás ellenanyagokkal)



**Gyors, átmeneti humorális
védelem**

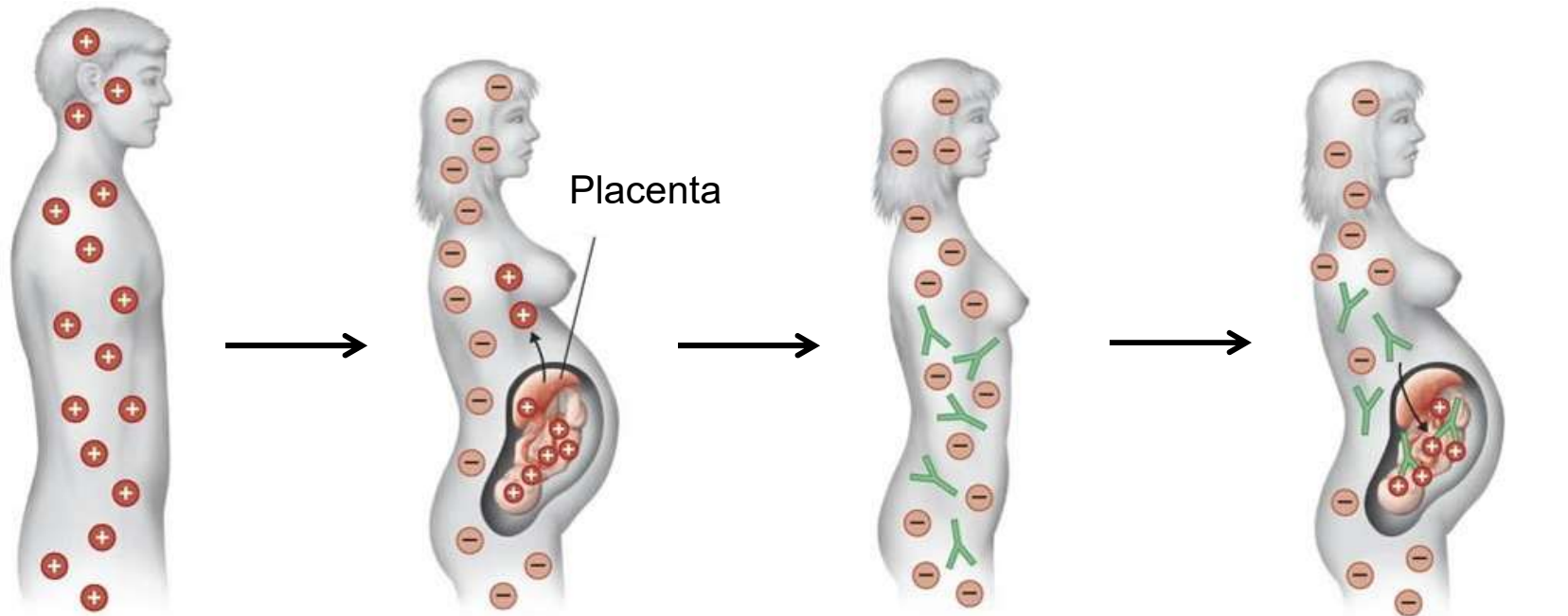
Neutralizáló antitest fogalma



Passzív immunizálás

- Anti-Rh(D) antitest
- Tetanus antitoxin
- Anti-HBsAg

Rh alloimmunizáció



Rh+ apa

Rh- anya első Rh+
terhessége

Anya immunizálódik

2. Rh+ terhesség

A terhesség alatt az anyai és a
magzati **vér nem keveredik!**

Anti-Rh antitest

Anti-Rh IgG átjut a placentán,
károsítja a magzati vvt-eket!

Szülés során azonban valamennyi
magzati vér **bejut az anyába.**

Rh alloimmunizáció megelőzése

Rh- anyát az első Rh+ terhességekor a **szülést követően anti-Rh(D) antitesttel kezelik.** (RhIG)



Humán anti-Rh(D)
immunglobulin

↓

Az antitest **eliminálja** az anya vérébe került **Rh+ magzati vörösvérsejteket.**

↓

Megakadályozza, hogy az **anyai immunrendszer felismerje és anti-Rh antitestet termeljen ellene.**

↓

Második Rh+ terhessége esetén **nem lesz a magzatot károsító immunglobulin.**

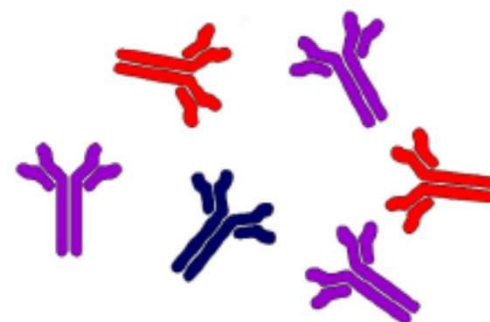
Ellenmérgek



Mérges kígyó fejése,
„A” méreg összegyűjtése



„A” méreg beoltása
nyúlba (**nyúl aktív
immunizálása**)



„A” méreg **neutralizációja**

Kígyómarás esetén a nyúl antitestek beadása (**ember passzív immunizálása**)

iv. Poliklonális nyúl anti-„A” antitestek

Aktív immunizálás

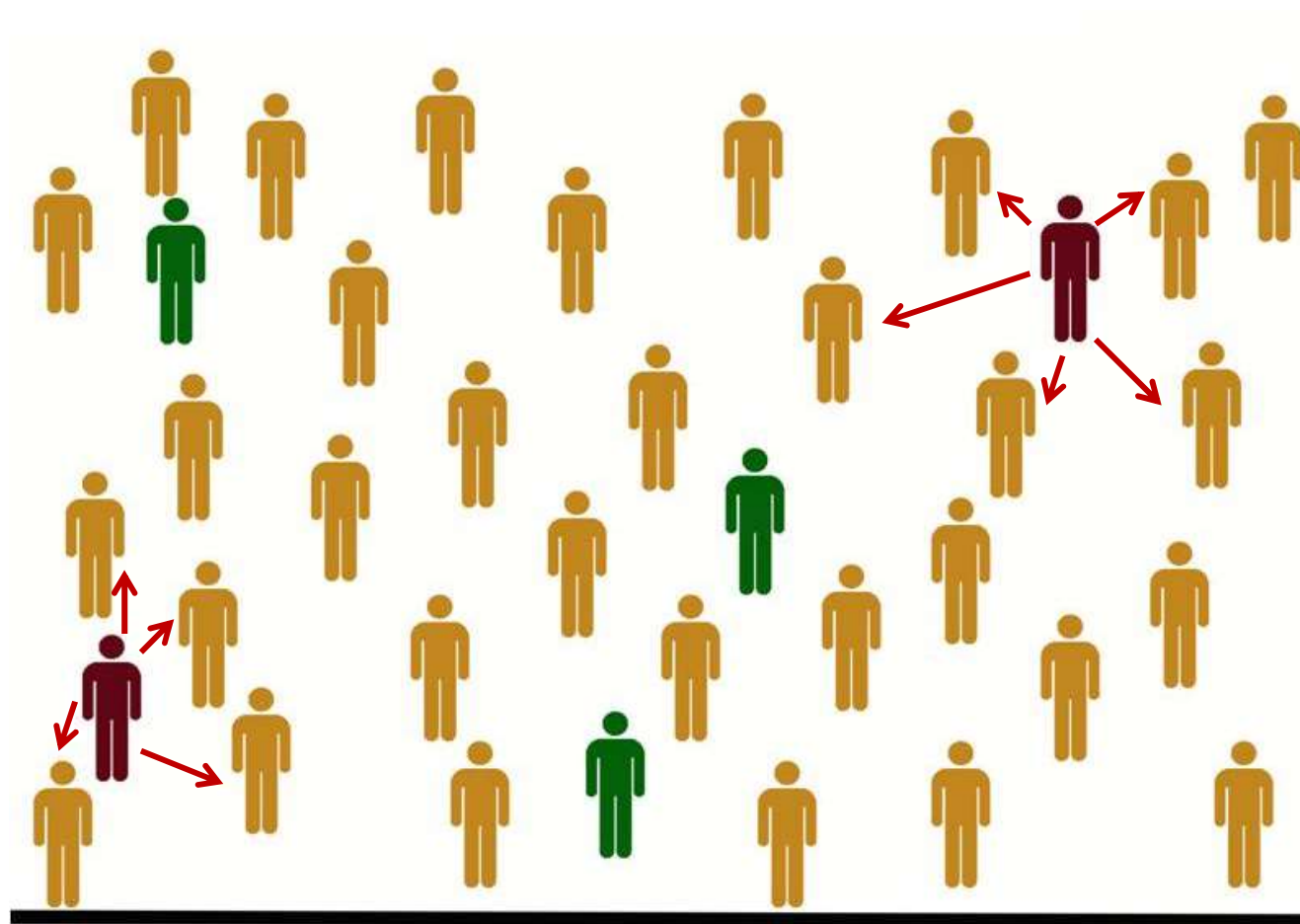
- Lényeg: **antigén** bejuttatása a szervezetbe azzal a céllal, hogy **immunválaszt váltsunk ki**.
- Állatok esetén:
 - Antitestek termeltetése** (pl. hibridóma-technika, ellenmérgek)
 - Kóros **autoimmunitás kiváltása** (pl. humán porc proteoglikán-indukálta artritisz egérben), a humán **betegségek modellezése** miatt
- Ember esetén:
 - A beoltott antigénen keresztül a **kórokozót** vagy annak **toxinját** semlegesítő tartós **immunológiai memória** kialakítása
- **Adjuváns** → Immunválasz ↑^[9.]
- **Nyájimmunitás**: A nem oltottakat is védi.^[10.]
- Első oltás: **Edward Jenner** a fekete himlő ellen tehén himlővel oltott. vacca = tehén latinul

↓
Vakcináció



Edward Jenner (1749-1823)

Nyájimmunitás I.



Ha az általános áttoltottság magas.

A **fertőzés nem terjed**, azok is védve vannak, akiket nem immunizáltak.



Egészséges,
immunizált

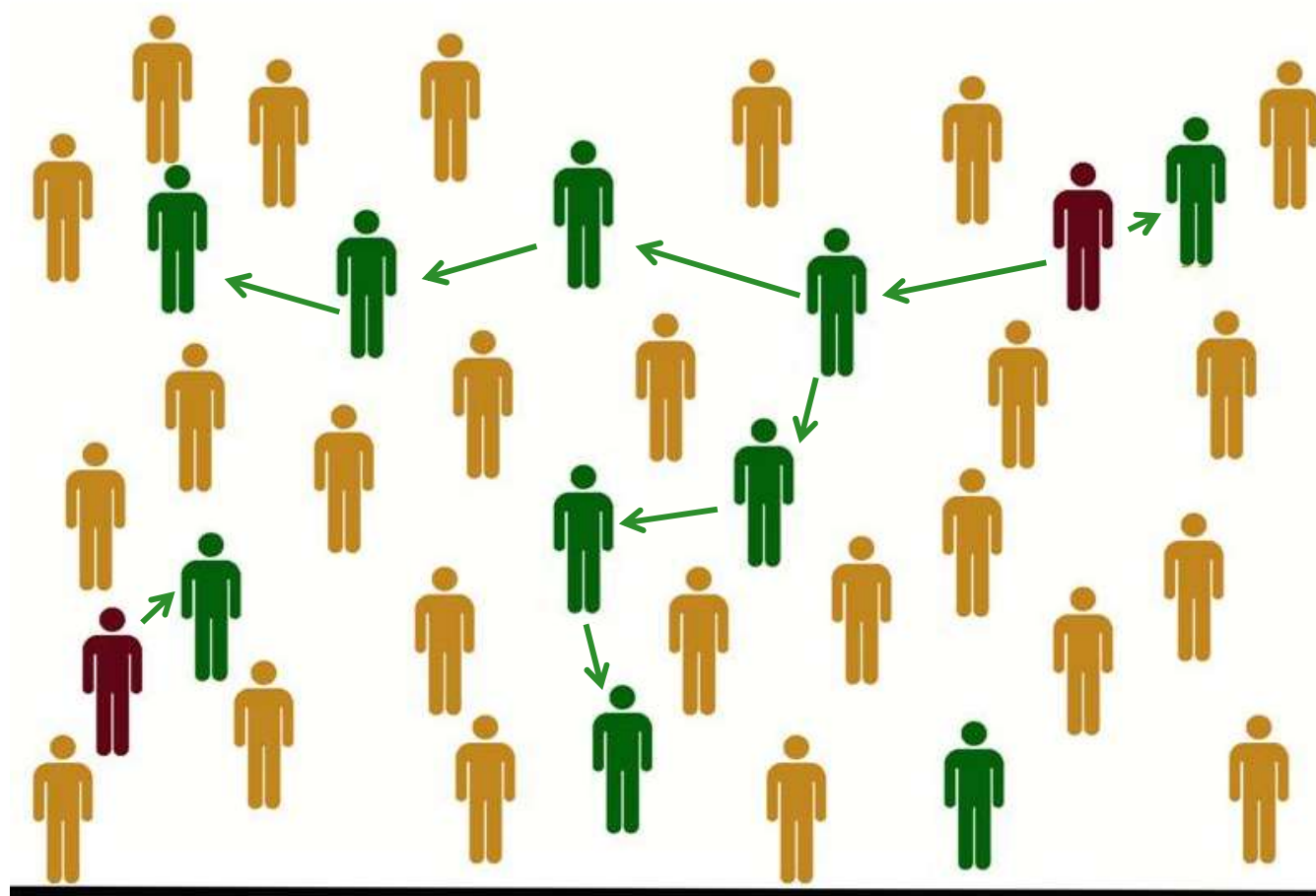


Egészséges,
nem immunizált



Fertőző beteg

Nyájimmunitás II.



Ha az általános ártoltottság nem kellően magas.

A **fertőzés képes terjedni** a populációban.



Egészséges,
immunizált



Egészséges,
nem immunizált



Fertőző beteg

Az MMR botrány

- 1998. február: A brit Andrew Wakefield és munkatársai a Lancet-ban (egyik vezető orvosi folyóirat) számolnak be az **MMR oltás és az autizmus összefüggéséről**.^[22.]
- Az MMR ekkor sok országban (köztük Magyarországon is) **kötelező védőoltás**.



MÉDIASZENZÁCIÓ, BOTRÁNY

- 2002-2003 között egyre több Wakefieldnek ellentmondó tudományos közleményt publikáltak^[23.], egyre több orvosi társaság és hivatalos szerv (pl. az amerikai CDC) jelenti ki, hogy **NINCS BIZONYÍTHATÓ ÖSSZEFÜGGÉS** az MMR és az autizmus között.
- 2004: a brit Sunday Times riportere kideríti, hogy Wakefieldnek **anyagi érdeke fűződött** az MMR-t gyártó gyógyszercég lejáratásához, melyről kollegáinak sem számolt be, emellett munkájukban **adatokat hamisítottak**.^[24,25,26.]
- A Lancet 2004-ben részlegesen, majd 2010-ben teljesen **visszavonta Wakefield cikkét**.^[27.]
- Wakefieldet 2010-ben a **Brit Orvosi Kamara (GMC) kizárta és eltiltotta az orvoslástól**.^[28.]



Dr. Andrew Wakefield a GMC épülete előtt 2010 májusában, amikor megfosztották az orvosi kamarai tagságától.

„A legkártékonyabb orvosi hoax az elmúlt 100 évben^[29.]”



HATÁSA: A KÖZVÉLEMÉNY ÁLTALÁNOS BIZALOMVESZTÉSE A NYUGATI ORVOSLÁS IRÁNT.

MMR



Morbilli (kanyaró, **angolul measles vagy rubeola!**)



Mumpsz (Parotitis epidemica)



Rubeóla (rózsahimlő, **angolul rubella!**)



Közös:

- **Egyik ellen sincs specifikus kezelés!**
- Mindhárom **súlyos szövődményekkel járhat.**

Aktív immunizálás

1. Élő, attenuált vakcinák

- Ezek **fertőzőképes, élő kórokozót tartalmaznak**.^[16.]
- A kórokozók jelentősen **csökkent virulenciával** rendelkeznek, emberben erősen **korlátozott a szaporodásuk**.
- A gyengítést pl. vírusok esetén idegen fajban (sejttenyészet vagy élő állat) való tartós tenyésztéssel szokták elérni. (Pl. a vírus fokozatosan adaptálódik az új gazdaszervezethez, közben csökken az emberrel szembeni virulenciája)
- **Előnyök:**
 - Ez **modellezi legjobban a valódi fertőzést**, mind a **humorális**, mind a **celluláris** immunválaszt kiváltja, tartós védettséghez vezet. (ritkábban van szükség emlékeztető oltásokra)
- **Hátrányok:**
 - A kórokozó az oltást követően **visszanyerheti virulenciáját**. → **Kiválthatja a betegséget**, ami ellen oltunk.
 - Immunhiányos betegeknek nem adhatók.**
 - Tárolása és szállítása nehézkes, **csak hűtve tárolhatók.**
 - Baktériumok attenuálása nehéz**, az ilyen oltások zömmel vírusokat tartalmaznak.

Példák élő, attenuált vakcinákra

- Virális:
 - MMR** (morbilli-mumpsz-rubeóla kombinált vakcina) → Kanyaró, mumpsz és rózsahimlő ellen
 - LAIV^[17.] (live attenuated influenza vaccine) → Influenza elleni megelőző orrspray, szezonális influenza oltás egy formája
 - Varicella vakcina → Bőrányhimlő ellen
 - OPV** (orális polió vakcina, Sabin-csepp) → Poliovírus elleni orális készítmény (járványos gyermekbénulás vírusa)
 - Rotavírus vakcina^[18.] → Rotavírus (hasmenést okoz csecsemőkben) elleni orális vakcina
 - Rabies vakcina^[19.] (vadállatok megelőző célzatú oltására) → Veszettség ellen
 - Fekete himlő elleni oltások^[20.] (ma már sehol sem adják, lásd később)
- Bakteriális:
 - BCG** (Bacillus Calmette–Guérin vakcina) → Tuberkulózis ellen
 - Ty21a^[21.] → Hastífusz ellen (A *Salmonella typhi* Ty2 nevű, gyengített törzsét tartalmazza, orálisan adják)

BCG



BCG oltás helyén kialakult heg.

- Gyengített *Mycobacterium bovis* baktériumot tartalmaz.
 - A súlyos **TBC megelőzése**, a **szövődmények csökkentése**.
 - Hólyagrák kezelésére** is használják, ilyenkor a húgyhólyag lumenébe adják.^[32.] (lásd majd urológiából)
- Intradermálisan adják, tartós **heget hagy**.
- **Hatékonyága változó**, jelenleg is vita tárgya.^[33,34,35.]
- Sok országban nem kötelező. (pl. az Egyesült Királyságban 2005-ig az volt, az USA viszont soha nem vezette be) **Magyarországon kötelező!**
- **WHO ajánlása:** Azokon a területeken minden kisgyermek kapja meg, ahol a **tuberkulózis endémiás**, mert védelmet nyújt a **miliáris TBC** és a **tuberkulotikus agyhártyagyulladás** ellen.^[36.]
- Bár emiatt külön nem adják, de részlegesen véd a **lepra ellen is**.^[37.]

Aktív immunizálás

2. Inaktivált vakcinák

- **Elölt, teljes kórokozót** tartalmaznak. (a vírusokat általában hővel vagy formaldehiddel inaktiválják)
- **Előnyök:**
 - **Biztonságosabbak**, mint az élő, attenuált vakcinák
 - Egyszerűbben tárolhatók és szállíthatók
- **Hátrányok:**
 - Kevésbé markáns immunválaszt váltanak ki, a kialakult **védelem nem olyan erős**
 - **Ismételt oltásokra van szükség** („booster shot”)
- **Példák:**
 - **IPV** (inaktivált polió vakcina) → Járványos gyermekbénulás ellen
 - **Éves influenza oltások** → 3 vagy 4 előlt influenza vírustörzset tartalmaznak



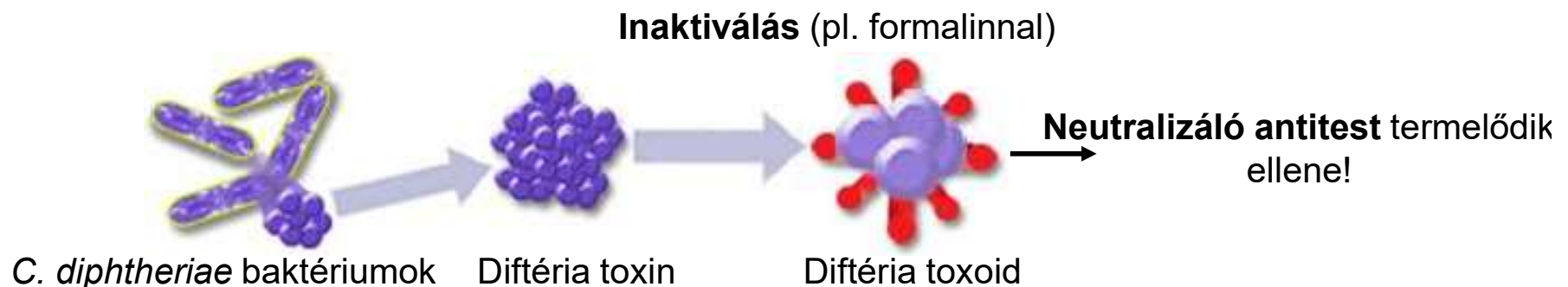
Aktív immunizálás

3. SUBUNIT VAKCINÁK:

- Nem a teljes mikróbát, hanem annak kiválasztott **antigénjeit** tartalmazzák.
- Még az inaktiválthoz képest is **biztonságosabbak**.
- Előállítása történhet:
 - A mikroba tenyésztése, majd az antigén tisztítása
 - Rekombináns technológiával, pl. élesztőben (**Rekombináns subunit vakcina**)

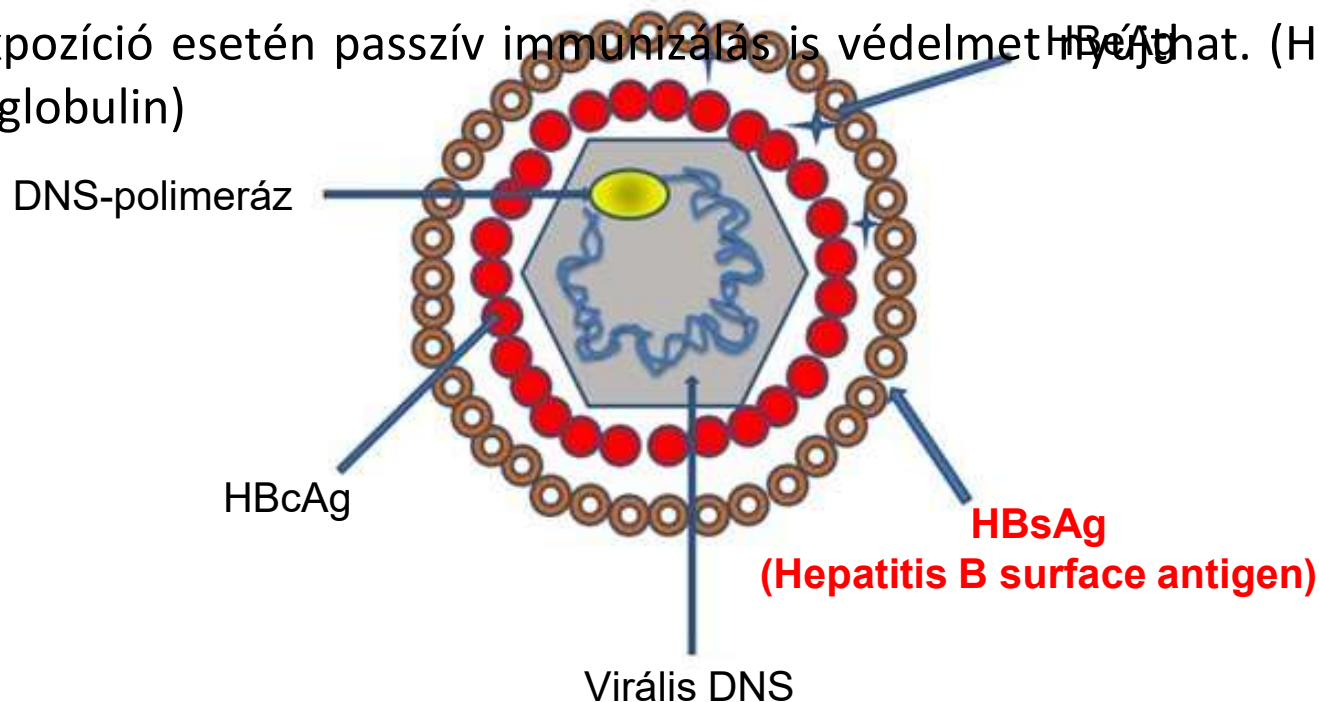
4. TOXOID VAKCINÁK:

- **Inaktivált toxint** (ún. toxoid) tartalmaznak.
- A toxoid **megtartja a toxin antigenitását**, de **nem toxikus**.
- Azon betegségek ellen hatékonyak, amiket valamilyen termelt toxin idéz elő.



HBV vakcina

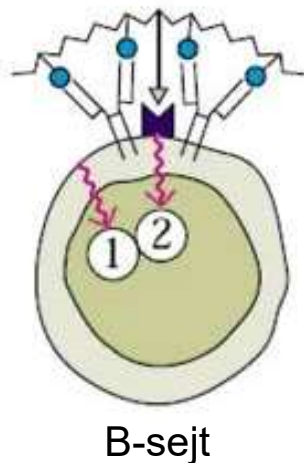
- A vakcina a hepatitisz B vírus (HBV) **felszíni antigénjét** (HBsAg) tartalmazza.
- **Rekombináns subunit vakcina**, módosított **élesztő termeli** a vírus antigénjét.^[39.]
- Többszöri primer oltásokra van szükség, a védettséget az **anti-HBsAg antitestek** biztosítják. → A hosszú távú védettség kérdéses, az **antitest szintek mérhetők**.
- **Magyarországon kötelező!**
- **Kombinálható más vakcinákkal**^[42,43.], pl. DTaP+IPV+Hib+Hep B, de **itthon külön adják**.
- HBV expozíció esetén passzív immunizálás is védelmet nyújthat. (HBIG= hepatitisz B immunglobulin)



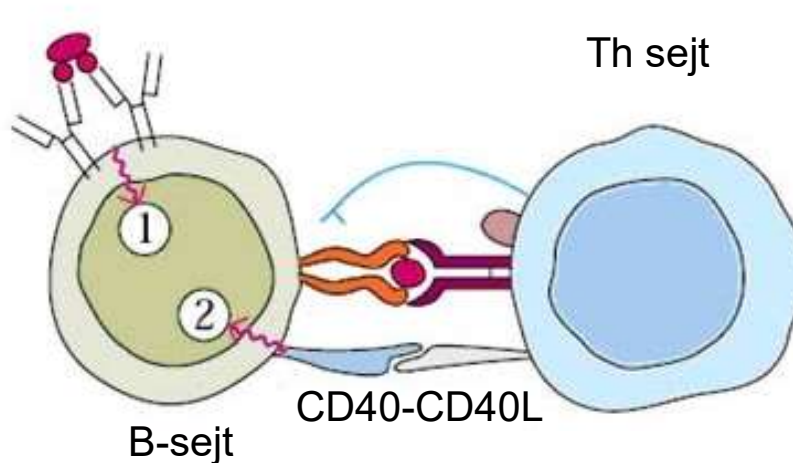
5. Konjugált vakcinák

- Sok kórokozó **gyenge antigenitású** poliszacharid tokkal rendelkezik.
 - Haemophilus influenzae*
 - Neisseria meningitidis*
 - Streptococcus pneumoniae*
- Gennykeltők, pl. **gennyes agyhártyagyulladás** (gyermekekben, lépeltávolított betegeken)
- Poliszacharid = **T-independens antigén**: T-sejteket a többségük nem aktiválja:
 - Az így termelt antitestek **alacsony affinitásúak**, zömmel **IgM** típusúak.
- Különösen **gyermekek veszélyeztetettek**.
- Megoldás: poliszacharid antigének **hozzákötése fehérje hordozóhoz**.^[48.]

T-independens:

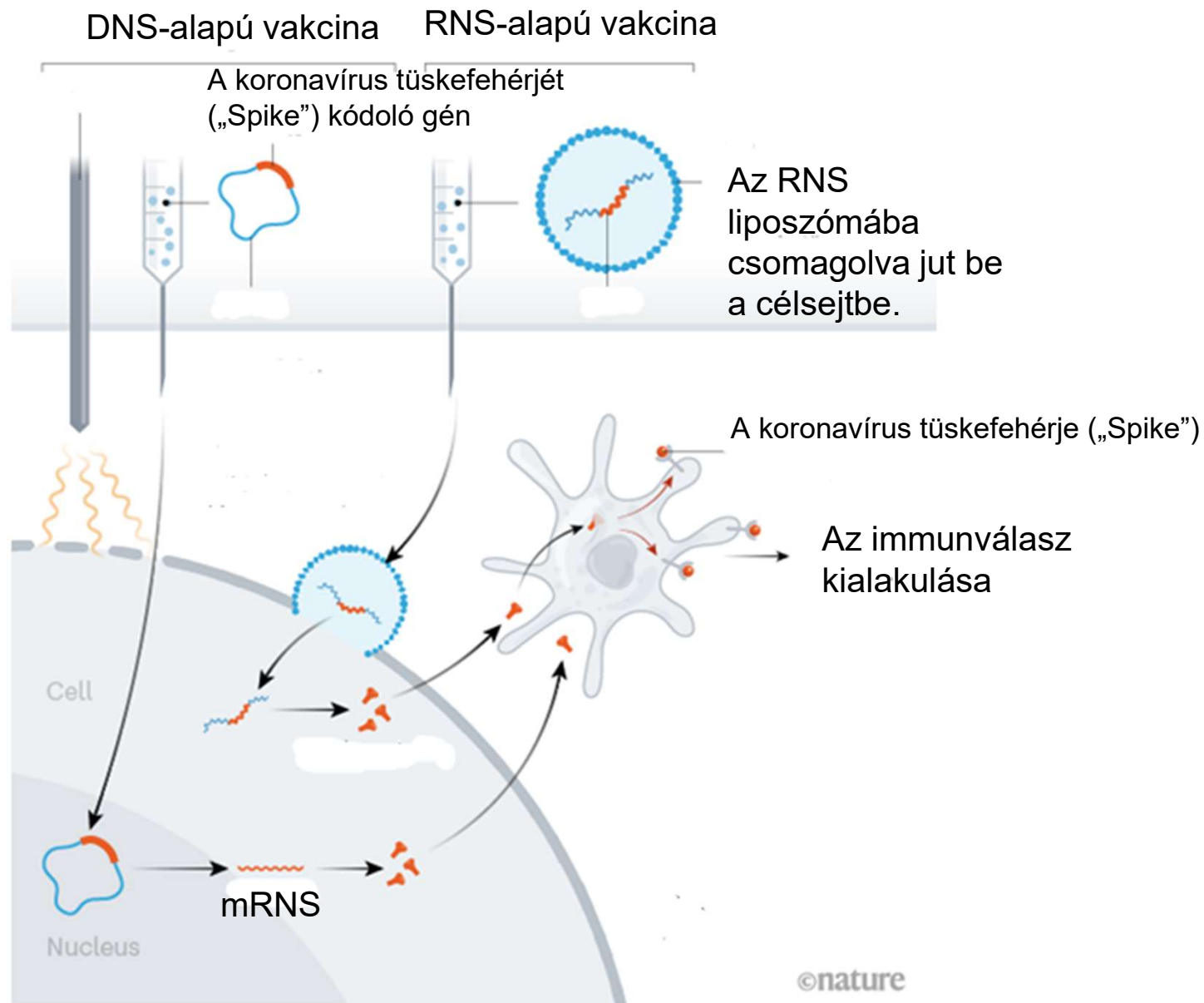


T-dependens:



Aktív immunizálás

6. Nukleinsav-alapú védőoltások



Néhány figyelemfelkeltő eset



2014. december: Kanyaró járvány tört ki az az amerikai Disneylandből kiindulva, 189 beteg, többségük nem kapott kanyaró ellen védőoltást.^[54.]

First Case of Diphtheria in Spain Since 1986 After Parents Shun Vaccination

TIME

2015. júniusa: Egy 6 éves kisfiú meghalt torokgyíkban Spanyolországban, ahol 1986 óta nem fordult elő ez a betegség. A szülők oltásellenesek voltak, nem oltatták kisebb korában a gyermeküket.^[55.]

Children paralysed in Ukraine polio outbreak

BBC

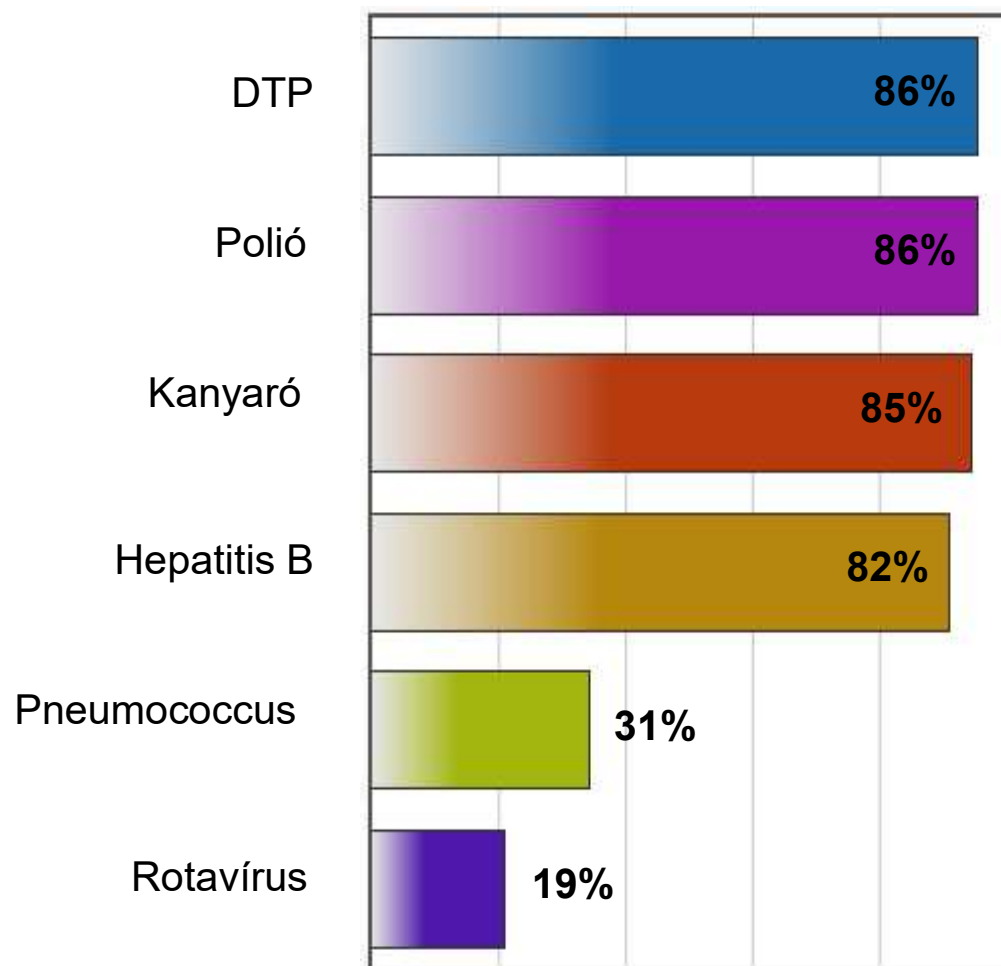
By James Gallagher
Health editor, BBC News website

🕒 2 September 2015 | **Health**

5 év után újra feltűnt a polió Európában 2015-ben.^[56.]

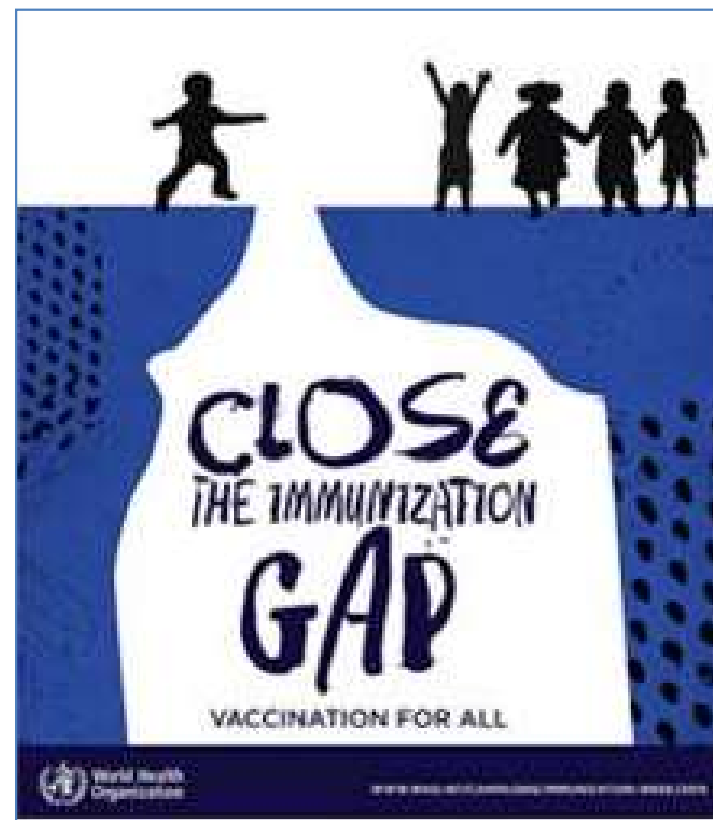
Hol tart a WHO?

Világgraszoló átoltottság az egyes vakcinák vonatkozásában 2014-ben^[59.]:



Global Vaccine Action Plan célja:

- >90% átoltottság
- **POLIÓ ERADIKÁLÁSA**



Köszönjük a figyelmet!



Emil Adolf von Behring

1901-es Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj: A szérum terápia, különös tekintettel a diftéria ellenszérum kifejlesztéséért.^[60.]



Max Theiler

1951-es Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj: A sárgaláz terén végzett kutatásaiért és a sárgaláz elleni védőoltás kifejlesztéséért.^[61.]