**ВАКЦИНЕ**

**ИМУНИЗАЦИЈА**

Особа може постати имуна на одређено инфективно обољење уз помоћ два артефицијелна метода:

**Активна имунизација** представља давање (инокулацију) антигена који индукују специфични имунски одговор.

**Пасивна имунизација**, којом пацијент стиче привремену отпорност на одређену инфекцију, подразумева трансфер преформираних антитела из друге јединке (људских или анималних).

Активна имунизација усмерена на специфични микроорганизам назива се **вакцинација**. Име је добила у част пионирског открића Edward-a Janner-a из 1796. године да се превенција појаве великих богиња може спровести инокулацијом вируса крављих богиња (Vaccinia, лат. Vacca – крава). Иако је Lui Paster 1980. године показао да је могућа имунизација и против других инфективних обољења, термин вакцинација се одржао до данас. Развој специфичног имунског одговора након вакцинације базиран је на особини ћелија стечене имуности (В и Т лимфоцитити) да након контакта са антигеном диферентују у меморијске ћелије. Функција вакцине је да индукује меморијски имунски одговор без изазивања обољења, тако да микроорганизам након првог контакта са пацијентом индукује ефикаснији, секундарни, пре него примарни имунски одговор. Вакцине могу деловати на активацију и диференцијацију или Т или В лимфоцита, иако већина индукује одговор обе врсте лимфоцита. Имунски одговор који индукују вакцине подразумева:

* продукцију антитела (IgG и IgM) за екстрацелуларне бактерије (опсонизација, фагоцитоза, комплемент), бактеријске егзотоксине (неутрализација) и вирусе
* продукцију антитела мукоза (IgA) за екстрацелуларне бактерије (инхибиција адхеренције) и вирусе
* индукцију ћелијске имуности (Т лимфоцит - макрофаг) за интрацелуларне бактерије и вирусе

**ОСОБИНЕ ВАКЦИНА**

Не постоје вакцине против свих болести, а разлог томе је што вакцина, да би била у употреби, мора да задовољава следеће критеријуме. Вакцина мора бити:

**Ефикасна**

Идеална вакцина је високо имуногена и обезбеђује комплетну и дуготрајну (доживотну) заштиту од инфекције. Захваљујући успешној вакцинацији, неке болести као што су велике богиње и дифтерија су данас проглашене искорењеним. За друге болести, као што су мале богиње, рубела, заушке, полиомијелитис или тетанус, се очекује ерадикација у блиској будућности. Ипак, и поред постојећих вакцина, бројне инфективне болести остају и даље значајан медицински проблем. Као пример наводе се инфлуенца, беснило и туберкулоза. Разлози за смањену ефикасност вакцина против ових болести су различити. На пример, вирус инфлуенце подлеже интензивним антигенским варијацијама, тако да је веома тешко ускладити примењену вакцину са актуелним сојем изазивача обољења. Коначно, за велики број инфективних болести данас, још увек не постоје ефикасне вакцине (нпр. прехлада, стафилококне инфекције, као и практично све гљивичне и паразитарне ифекције) (Табела 1).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **ВИРУСИ** | **БАКТЕРИЈЕ** | **ГЉИВЕ** | **ПАРАЗИТИ** |
| **Вакцине у општој употреби** | Poliomyelitis | Difteria  Tetanus  Pertussis |  |  |
|  | Morbili  Mumps  Rubella | BCG (у неким земљама) |  |  |
|  | Hepatitis B |  |  |  |
| **Вакцине које се дају особама које су у повећаном ризику од обољевања** | Influenza | BCG |  |  |
|  | Жута грозница | Тифус |  |  |
|  | Hepatitis A | Pneumococcus |  |  |
|  | Rabies | Meningococcus |  |  |
|  | Varicella-zoster virus | Haemophilus |  |  |
|  |  | Antrax |  |  |
| **Вакцине које још нису доступне за употребу** | Adenovirus | Staphylococcus | Candida | Маларија |
|  | Rhinovirus | Streptococcus | Pneumocystis | Leishmania |
|  | Herpes virusi | Gonococcus |  | Schistosomiasis |
|  | Respiratory syncicial virus (RSV) | Syphilis |  | Filaria |
|  | HIV | Лепра |  |  |

Табела 1.

**Безбедна**

Давање вакцина је једини медицински третман који се спроводи на здравим људима. Отуда, сваки акцидент повезан са вакцинацијом представља веома важан и скуп здравствени проблем. Главни нежељени ефекти и ограничења за примену вакцина су приказани у Табели 2.

|  |
| --- |
| **Ограничења и проблеми од стране вакцина** |
| Инактивисане вакцине – микроорганизми нису адекватно убијени |
| Атенусани микроорганизми могу да се трансформишу у дивљи тип и поврате вируленцију (нпр. polioviruses типови 2,3) |
| Инклузија токсичног материјала (нпр. тифус, велики кашаљ) |
| Контаминација анималним вирусима |
| Контаминација протеинима јаја (хиперсензитивност, алергија) |
| Крос реакција са сопственим (аутоимунске болести) |
| **Ограничења и проблеми од стране пацијента** |
| Имунодефицијенција (живи микроорганизми могу изазвати озбиљна обољења) |
| Локална инфламаторна реакција, често на адјуванс |
| Преосетљивост на вакцину (нпр. тетанус) |
| Интерференција између вакцина које се дају истовремено (не увек) |

Табела 2.

Најчешћи проблем повезан са вакцинама је њихова блага токсичност. Неке вакцине, нарочито целе вакцине које садрже адјуванс, могу изазвати бол на месту инокулације неколико сати или дана након апликације. У ретким случајевима, токсичност може довести до појаве системске реакције праћене лошим општим стањем и појавом грознице. Много озбиљнији проблем је могућа појава анафилактичке реакције на неку од компонената вакцине, као што су протеини јаја (нпр. вакцина против грипа где се узрочници узгајају у пилећем ембриону), адјуванси или презервативи. Трећи значајан проблем повезан са имунизацијом је резидуална вируленција узрочника. Атенуисани вируси могу повремено да изазову обољење не само код имунодефицијентних особа или фетуса, већ и код здраве деце и одраслих. Добар пример за то је атенуисана жива вакцина против полиомијелитиса. Иако се ради о веома ефикасној вакцини, једно од 2 милина деце развије клинички манифестну болест након вакцинације. Овај проблем је превазиђен увођењем инактивисане, мртве вакцине у употребу.

**Стабилна**

Стабилност вакцина је нарочито важна, с обзиром да се вакцине најчешће примењују у срединама удаљеним од места њихове производње. Овај проблем је нарочито значајан када су у питању живе вакцине.

**Јефтина**

Већина вакцина је веома јефтина, па се вакцинација као вид превенције инфективних болести сматра најисплативијом. Ипак, у многим деловима света, примена вакцина је и даље значајан економски проблем. Такође постоје и вакцине чија је производња и даље веома скупа (нпр. вакцина против хепатитиса В).

Научници непрестано теже справљању максимално ефикасне и безбедне вакцине. У сваком случају, патоген бива измењен или инактивисан тако да не може да изазове болест. Ипак, нису све вакцине једнако ефикасне и безбедне. Ефикасност може бити праћена одређивањем титра антитела (IgG и IgM) у крви. Уколико је ниво антитела низак, он може бити рестимулисан давањем веће количине антигена – бустер (енгл. booster) имунизација.

**ВРСТЕ ВАКЦИНА**

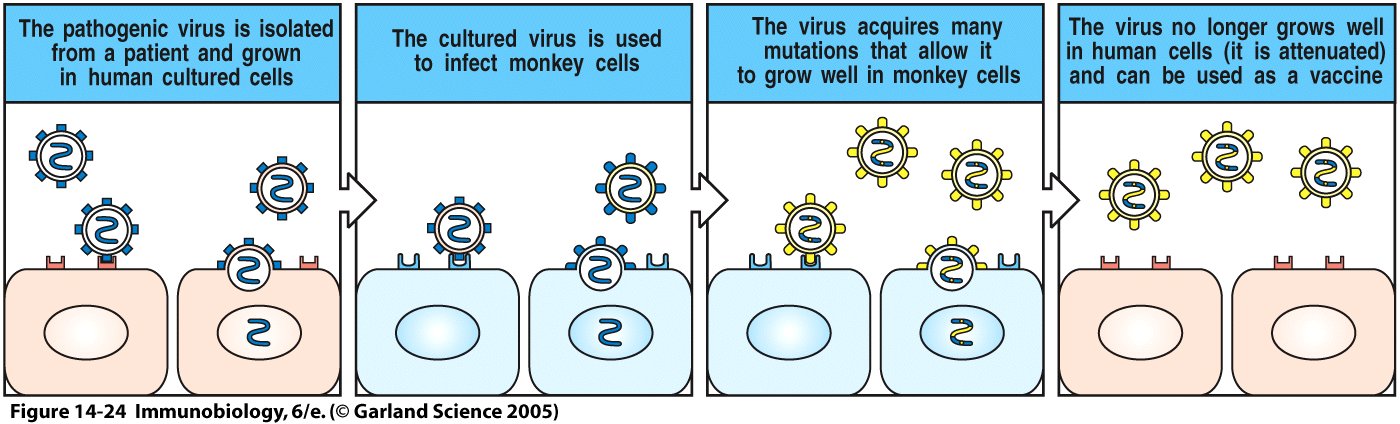
Вакцине, од којих свакa има своје предности и недостатке, подељене су према врсти антигена које садрже. Вакцине се генерално могу поделити у три групе:

1. **Живе вакцине** које садрже живе микроорганизме могу бити: атенуисане, вирулентне и рекомбинантне.
2. **Мртве вакцине** могу бити инактивисане (садрже целе микроорганизме) или субјединичне (садрже антигенске фрагменте) које се према пореклу антигена деле на пурификоване, синтетске или рекомбинантне.
3. **ДНК вакцине** које не садрже антигене микроорганизама већ садрже ДНК секвенце које кодирају протективе антигена микроорганизама.

Примери су приказани у Табели 3.

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип вакцине (антигена)** | **Примери** |
| **Живе вакцине** | Велике богиње, морбили, мумпс, рубела, полиомијелитис (Сејбинова вакцина), жута грозница, варичела, BCG, колера, рота вирус |
| **Мртве (инактивисане) вакцине које садрже целе узрочнике** | Беснило, инфлуенца, полиомијелитис (Салкова вакцина) хепатитис А, пертусис, тифус, колера |
| **Мртве (субјединичне) вакцине које садрже антигенске фрагменте (протеинске, полисахаридне, коњуговане)** | Meningococcus, Pneumococcus, H. influenzae, хепатитис В, тетанус, дифтерија, пертусис |
| **ДНК вакцине** | \*Инфлуенца, HIV |

**Живе атенуисане вакцине** садрже атенуисане микроорганизме и називају се и модификоване живе вакцине. Садрже активне (живе), али авирулентне микроорганизме, тако да у нормалним условима могу проузроковати благе инфекције, али не и клинички развијену болест. Атенуација микроорганизма представља процес индукције спонтаних мутација генома патогена након излагања неповољним условима средине (нпр. ниска температура, недостатак хранљивих материја и сл.) и селекцију мутантних сојева који су изгубили вируленцију, а сачували антигеност (Слика 1).



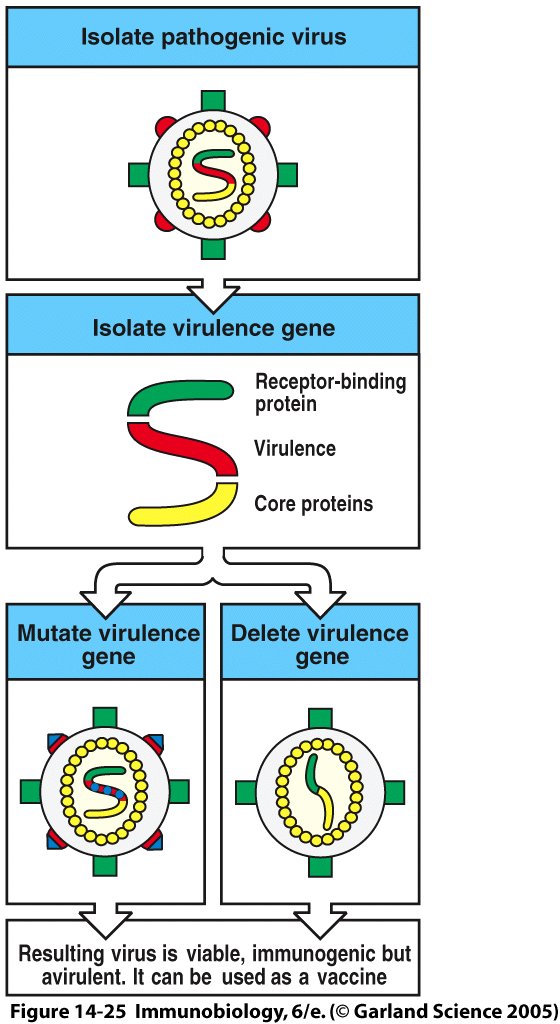
Слика 1. Да би се добио атенуисани вирус, најпре се узгаја у култури хуманих ћелија. Након тога, исти сој се адаптира на раст у култури ћелија друге врсте све док му не ослаби способност раста у хуманим ћелијама. Адаптација је резултат поинт мутација вирусног генома. Атенуисани вирус расте споро у култури хуманих ћелија – индукује имунски одговор, али не и болест.

**Живе вирулентне вакцине** садрже вирулентне микроорганизме који нису патогени за човека, али слична антигенска грађа сродних вируса (анималних и хуманих) омогућава индукцију унакрсног имунског одговора. Класичан пример живе вирулентне вакцине је вакцина против вируса великих богиња (*v. variolae*) која садржи генетски сродан вирус крављих богиња (*v. vacciniae*).

**Живе рекомбинантне вакцине** садрже живе узрочнике који су рекомбинантним техникама измењени тако да не могу проузроковати клинички развијену болест, али могу да покрену имунски одговор. У ову групу вакцина спадају. Векторске вакцине које садрже живе авирулентне вирусе (векторе) у које је инсертован ген вирулентног вируса одговоран за синтезу протективног антигена. У вакцинисаном организму вектор се умножава и синтетише довољну количину антигена. Као вектори најчешће се користе *v. vacciniae* и други покс вируси који су због свог великог генома погодни за инсерцију новог гена (нпр. вакцине против аденовируса, херпесвируса, поксвируса и салмонеле).

- Делециони мутанти које садрже живе инфективне вирусе којима су рекомбинантним техникама мутирани или уклоњени гени који кодирају факторе вируленције при чему се добија иреверзибилно атенуисан микроорганизам (Слика 2).

Слика 2. Уколико се идентификује вирусни ген одговоран за вируленцију, али не и за раст и имуногеност, рекомбинантним ДНК техникама може бити мутиран или уклоњен. Овакав вирус је авирулентан и може се користити као вакцина



Живе вакцине се најчешће дају тако да имитирају природан пут инфекције. С обзиром да живе вакцине садрже активне микроорганизме, велики број антигена је у могућности да индукује ефикасан имунски одговор, тако да ове вакцине активирају и хуморални и ћелијски имунски одговор, стимулишу продукцију интерферона, пружају добру и дуготрајну заштиту. Поред бројних предности, живе вакцине имају и недостатке. Мање су стабилне у односу на мртве вакцине и захтевају послебне услове складиштења. Вакцинисане особе могу бити инфективне за друге у окружењу, тзв. контактни имунитет. Иако су веома ефикасне, атенуисане вакцине могу бити веома опасне за имунокомпромитоване пацијенте, тј. модификовани микроорганизми могу задржати резидуалну вируленцију и изазвати болест код особа са имунодефицијенцијом. Живе вакцине не треба давати трудницама због могућности да патогени прођу плаценталну баријеру и изазову инфекцију плода. Понекад, модификовани вируси могу да поврате вируленцију или да мутирају у форму која може да изазове болест, тако да се препоручује строга процена ризика за примену ових вакцина.

**Мртве вакцине** су подељене на две подврсте: **инактивисане вакцине**, које садрже инактивисане целе микроорганизме и **субјединичне** **вакцине** које се састоје од антигенских фрагмената микроорганизама. Ове вакцине су безбедније од живих зато што се мртви патогени или њихови антигени не могу репликовати, немају резидуалну вируленцију и не могу да мутирају у дивљи сој. Ипак, с обзиром да инактивисани микроорганизми не могу да се репликују често је потребно неколико бустер доза да би се развио комплетан имунски одговор. Примена мртвих вакцина не може да проузрокује контактни имунитет. Неантигенски делови микроорганизама могу понекад да допринесу појави болне инфламације. Због тога се данас употреба мртвих узрочника изазивача пертусиса замењује субјединичном вакцином.

Овакве вакцине су антигенски слаби стимулатори имунског одговора, па се зато морају давати у већим или понављаним дозама, што може довести до појаве алергијских реакција. Посебан приступ овом проблему је додавање хемијских једињења која се називају **адјуванси,** који повећавају имуногеност антигена и користе се као адитиви за справљање инактивисаних вакцина.Адјуванси повећавају ефикасност (антигеност) вакцине стимулацијом и активацијом Toll-like рецептора. Сами по себи, неки цитокини као што су IL-1, IL-2 и IFN-γ, могу имати адјувансну активност. Артефицијелне липидне везикуле познате као липозоми се користе за транспорт антигена до антиген-презентујућих ћелија. Нежељена реакција која настаје као последица повећања антигености вакцине је могућност појаве локалне инфламације.

**Инактивисане вакцине**. Приликом инактивације патогена је важно да антигени за имунизацију остану што сличнији онима код живих микроорганизама. Најчешће се за инактивацју користи топлота или формалдехид за денатурацију протеина и нуклеинскух киселина. С обзиром да инактивисани микроорганизми у мртвим вакцинама не могу да се репродукују, они презентују мањи број антигена од живих вакцина. С обзиром да имунски систем препознаје мртве узрочнике инактивисаних вакцина као егзогене антигене, оне пре свега стимулишу развој хуморалне имуности и продукцију антитела.

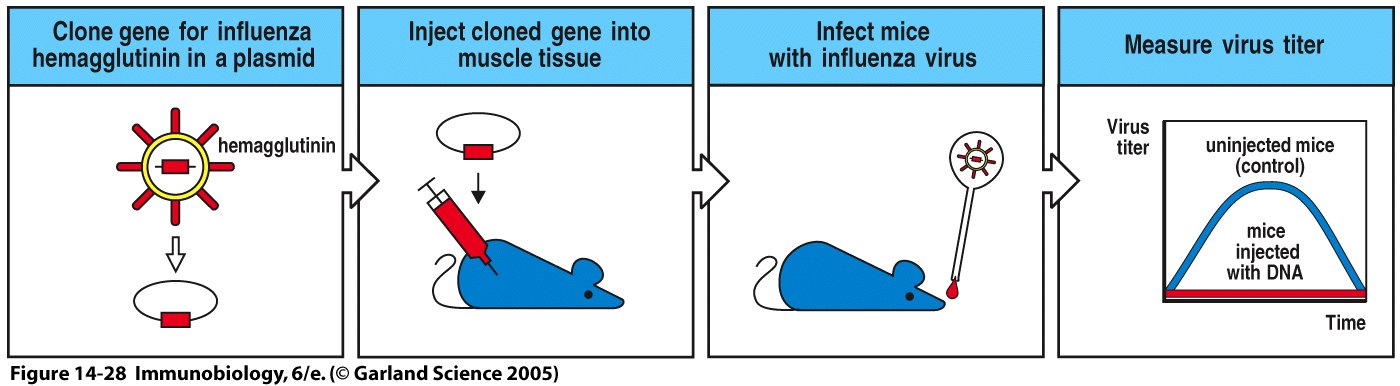
**Субјединичне вакцине**. Према пореклу антигена које садрже ове вакцине се деле на пурификоване, синтетске или рекомбинантне. Пурификоване вакцине се добијају из култура микроорганизама и садрже пречишћене и концентроване антигене микроорганизама. Синтетеске вакцине садрже синтетске пептиде чији је редослед аминокиселина идентичан пептидима микроорганизама. Рекомбинантне вакцине садрже пречишћене антигене добијене рекомбинантним техникама. Овим техникама се добијају велике количине веома чистих вирусних или бактеријских антигена. У овом процесу, изоловани циљни ген се инсертује у геном бактерије, кваснице или неке друге ћелије. Клониран вектор у in vitro условима производи велике количине антигена који се затим пречишћава. На овај начин се производи вакцина против хепатиса В у ћелијама квасница.

**Токсоиди као вакцине**

За неке бактеријске инфекције је ефикаснија индукција имунског одговора применом токсина него целуларним антигенима (нпр. тетанус и дифтерија). Токсоиди су хемијски и температурно модификовани бактеријски токсини који су задржали антигеност. Као и код мртвих вакцина, токсоиди индукују хуморални имунски одговор и продукцију специфичних антитела. С обзиром да токсоиди имају мање антигенских детерминанти, ефикасна имунизација захтева понављане дозе вакцинације у детињству, као и ревакцинације на сваких 10 година током живота.

**Комбиноване вакцине** се састоје од комбинације неколико токсоида и инактивисаних патогена који се дају симултано. Неколико комбинованих вакцина је у општој употреби. Примери су MMR вакцина која садржи атенуисане узрочнике morbila, mumps-a и rubelle, или DiTePer вакцина која садржи токсоиде дифтерије и тетануса, као и мртве узрочнике пертузиса.

**ДНК вакцине.** Иако су се до сада коришћене вакцине показале ефикасним, научници непрестано трагају за ефикаснијом, безбеднијом и јефтинијом вакцином, као и справљањем вакцина које још увек нису доступне у медицинској пракси. Најновији метод имунизације подразумева инокулацију ДНК секвенце која кодира антиген, уместо примене самог антигена (нпр. хемаглутинин вируса инфлуенце). ДНК која кодира антиген патогена се инсертује у плазмид, који се као вектор инокулира у тело пацијента. Ћелије организма преузимају плазмид и транскрибују га. Продукт гена који кодира антиген индукује ћелијски имунски одговор (Слика 3.). На тај начин, вакцинисани организам развија имунски одговор на хетерологни протеин који стварају његове сопствене ћелије.



Слика 3.

Предности ДНК вакцина су бројне. Плазмиди се могу добити лако и у великим количинама. Производња плазмида је јефтина, а плазмидна ДНК је стабилна, што олакшава транспорт и складиштење. ДНК секвенце плазмида се могу лако изменити, што омогућава брз одговор на промене инфективног агенса (сезонске варијације вируса грипа). Протеини синтетисани на основу плазмидне ДНК секвенце се у нашим ћелијама пост-транслационо модификује на исти начин као у току природне инфекције. Такав антиген је бољи од антигена који се производе у експресионим векторима у in vitro условима. Поред тога, могу се користити мешавине плазмида што омогућава справљање комбинованих вакцина. ДНК вакцине потенцијално имају и мањи број нежељених дејстава. Плазмид се не репликује и кодира само протеин од интереса, тако да се не развија имунски одговор на нежељене антигене или векторски микроорганизам. Тако добијени антиген се се презентује у склопу ГХК молекула прве класе што омогућава и активацију ћелијског имунског одговора и настанак цитотоксичних лимфоцита. Потенцијални недостаци ових вакцина су везани за могућност интеграције плазмида у геном домаћинских ћелија што за последицу може имати настанак инсерционе мутагенезе, индукцију аутоимунског одговора или чак индукција имунолошке толеранције на антиген.