



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



ВАКЦИНЕ

Имунски одговор

Имунски одговор: координисани одговор ћелија,
ткива и молекула на инфективне микроорганизме

Имунски одговор

Имунски одговор: координисани одговор ћелија, ткива и молекула на инфективне микроорганизме

Ако микроорганизам инфицира наше тело једном, велика је вероватноћа да ће покушати исто опет

Имунски одговор

Имунски одговор: координисани одговор ћелија, ткива и молекула на инфективне микроорганизме

Ако микроорганизам инфицира наше тело једном, велика је вероватноћа да ће покушати исто опет

Након великог ангажовања имунског система да се елиминише инфекција први пут, била би штета да се исти поступак понавља изнова

Имунски одговор

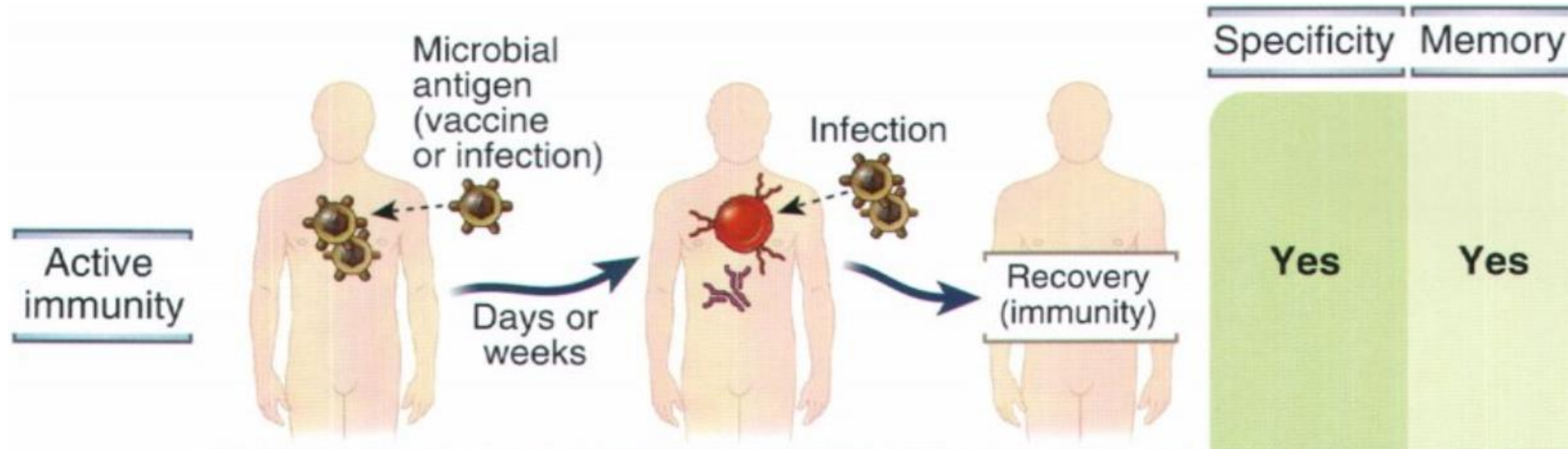
Имунски одговор: координисани одговор ћелија, ткива и молекула на инфективне микроорганизме

Ако микроорганизам инфицира наше тело једном, велика је вероватноћа да ће покушати исто опет

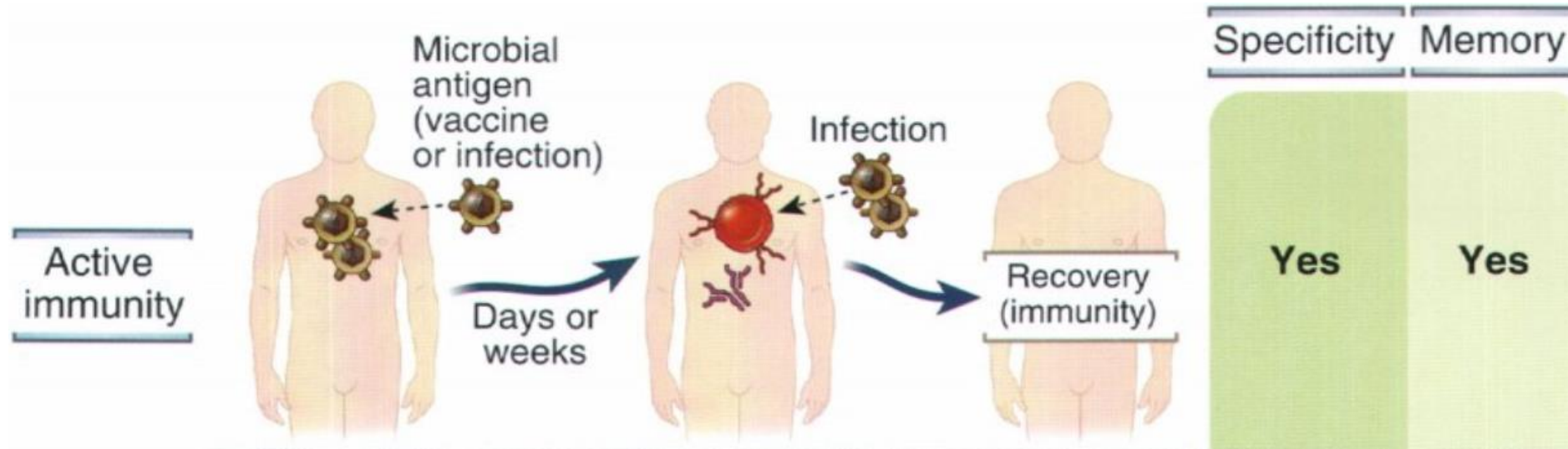
Након великог ангажовања имунског система да се елиминише инфекција први пут, била би штета да се исти поступак понавља изнова

Карактеристика имунског система је да памти инфективне микроорганизме против којих се борио

Имунски одговор- настанак меморијских лимфоцита

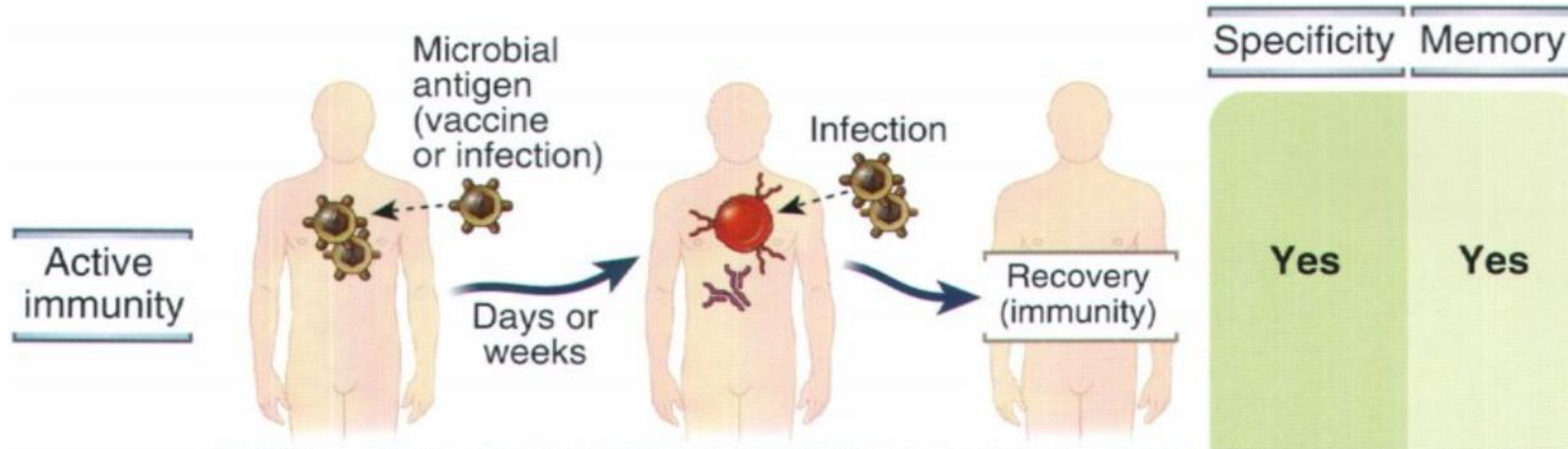


Имунски одговор- настанак меморијских лимфоцита



На крају борбе између имунског система и инфекције, неке имунске ћелије се претварају у Меморијске лимфоците

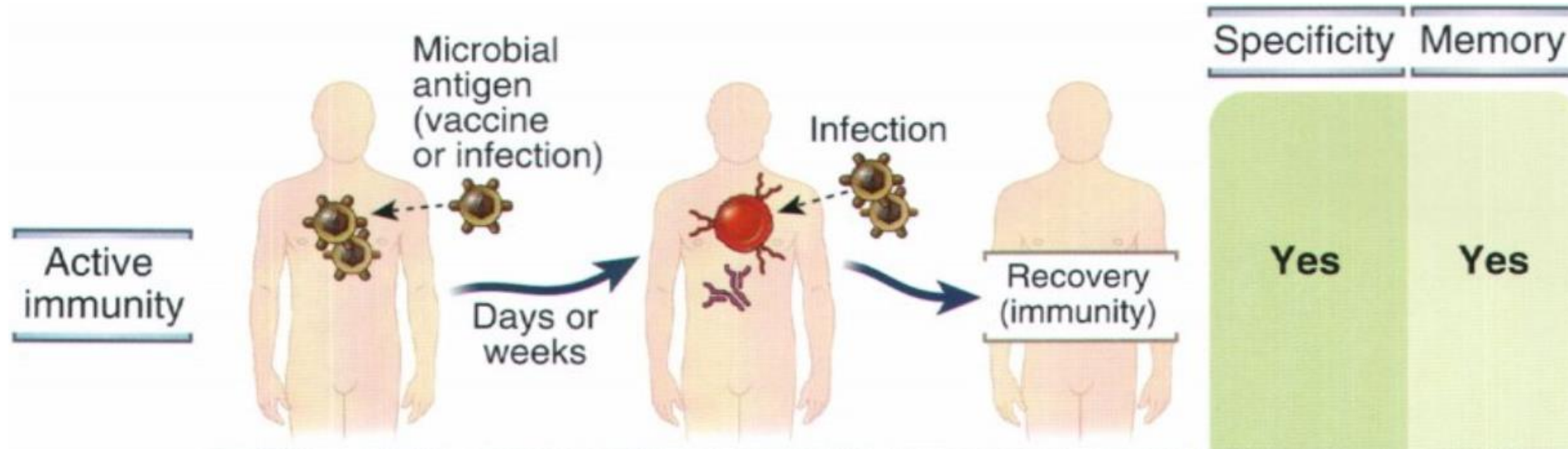
Имунски одговор- настанак меморијских лимфоцита



На крају борбе између имунског система и инфекције, неке имунске ћелије се претварају у Меморијске лимфоците

Меморијски лимфоцити памте микроорганизме против којих су се борили

Имунски одговор- настанак меморијских лимфоцита

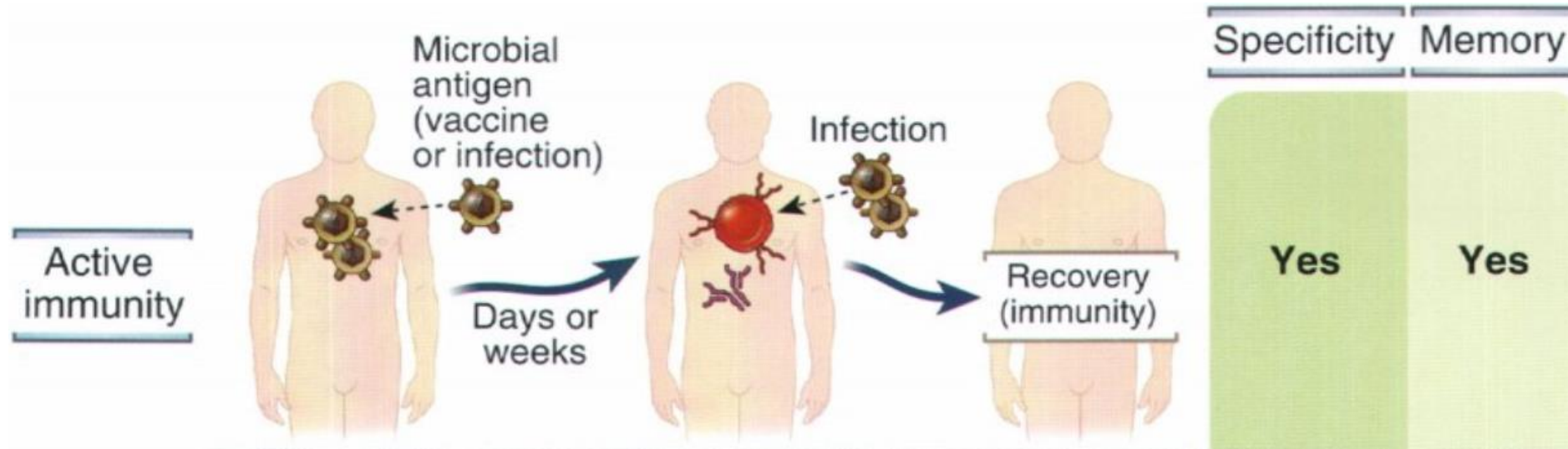


На крају борбе између имунског система и инфекције, неке имунске ћелије се претварају у Меморијске лимфоците

Меморијски лимфоцити памте микроорганизме против којих су се борили

Живе у нашем телу дуго (40 година)

Имунски одговор- настанак меморијских лимфоцита



На крају борбе између имунског система и инфекције, неке имунске ћелије се претварају у Меморијске лимфоците

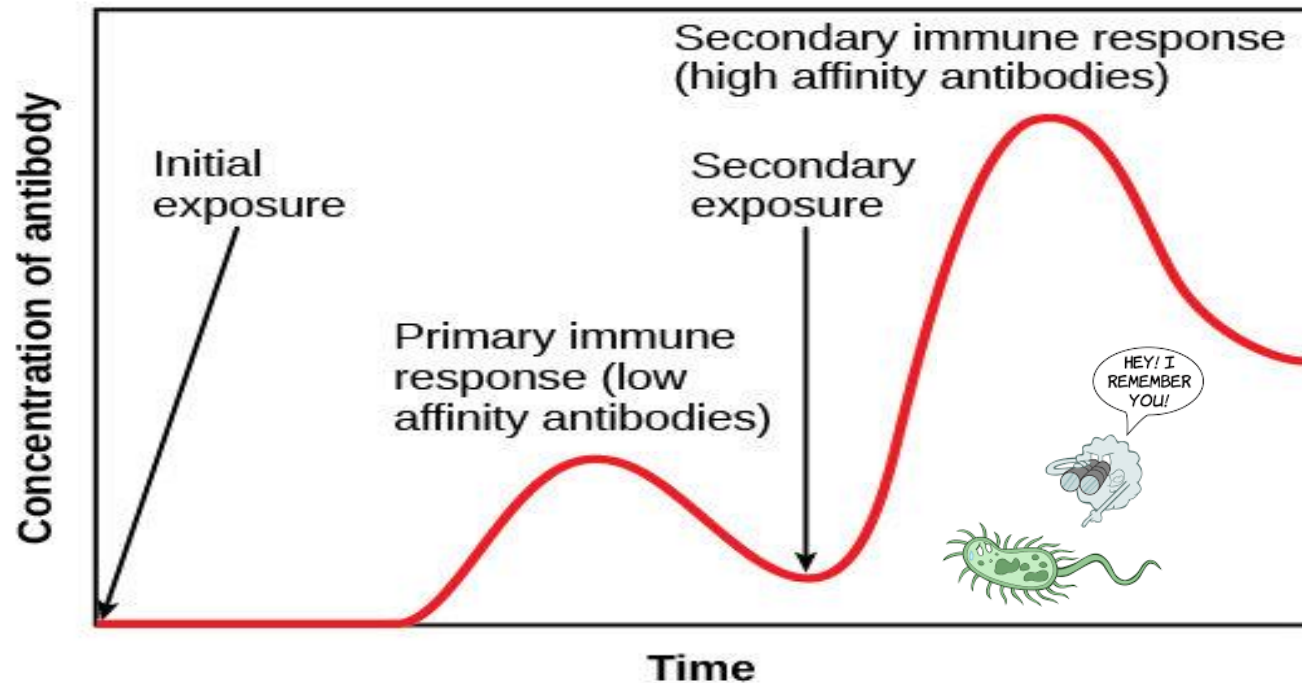
Меморијски лимфоцити памте микроорганизме против којих су се борили

Живе у нашем телу дуго (40 година)

Остају у приправности да брзо препознају и нападну сваки микроорганизам који се врати

Примарни vs. Секундарни имунски одговор

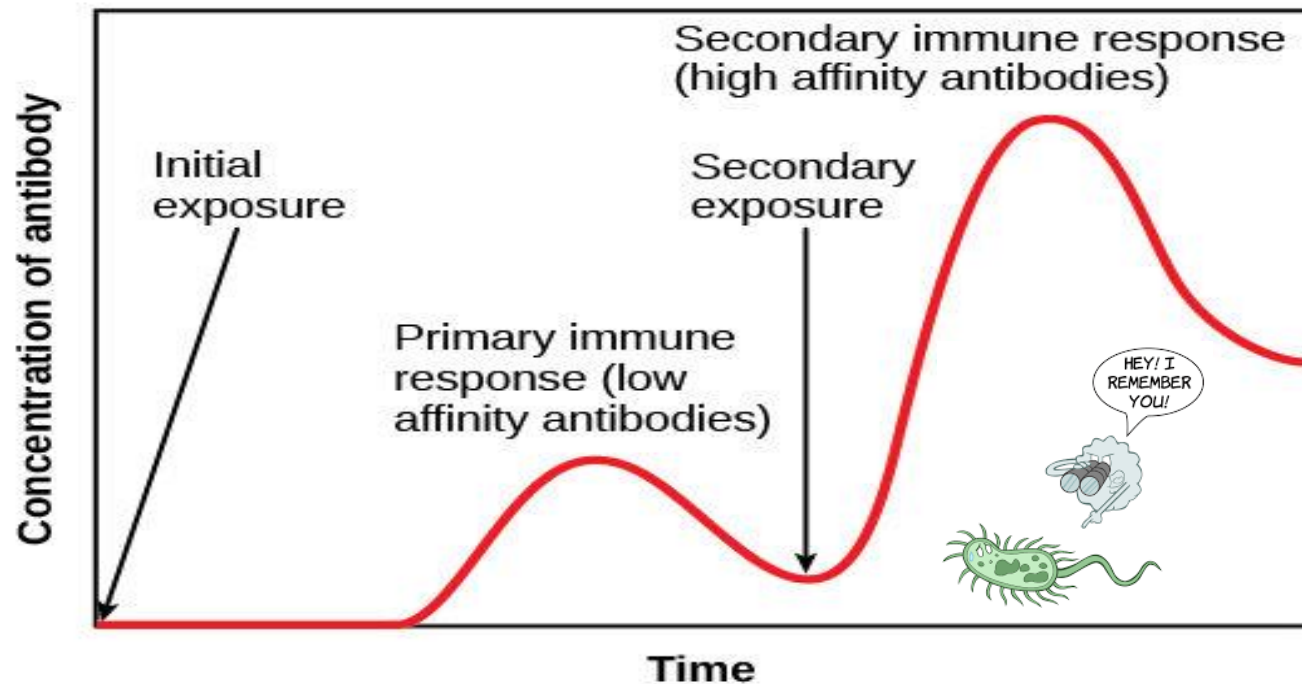
Примарни имунски одговор: Први пут када се имунски систем бори против неког микроорганизма, потребно је до **15 дана** да се створи довољно антитела за елиминацију инфекције.



Примарни vs. Секундарни имунски одговор

Примарни имунски одговор: Први пут када се имунски систем бори против неког микроорганизма, потребно је до **15 дана** да се створи довољно антитела за елиминацију инфекције.

Секундарни имунски одговор: Захваљујући Меморијским лимфоцитима, током поновљеног сустреча са микроорганизмима, имунски систем остварује исти ефекат за **5 дана**. Такође, ствара 100 пута више антитела него током примарног одговора.

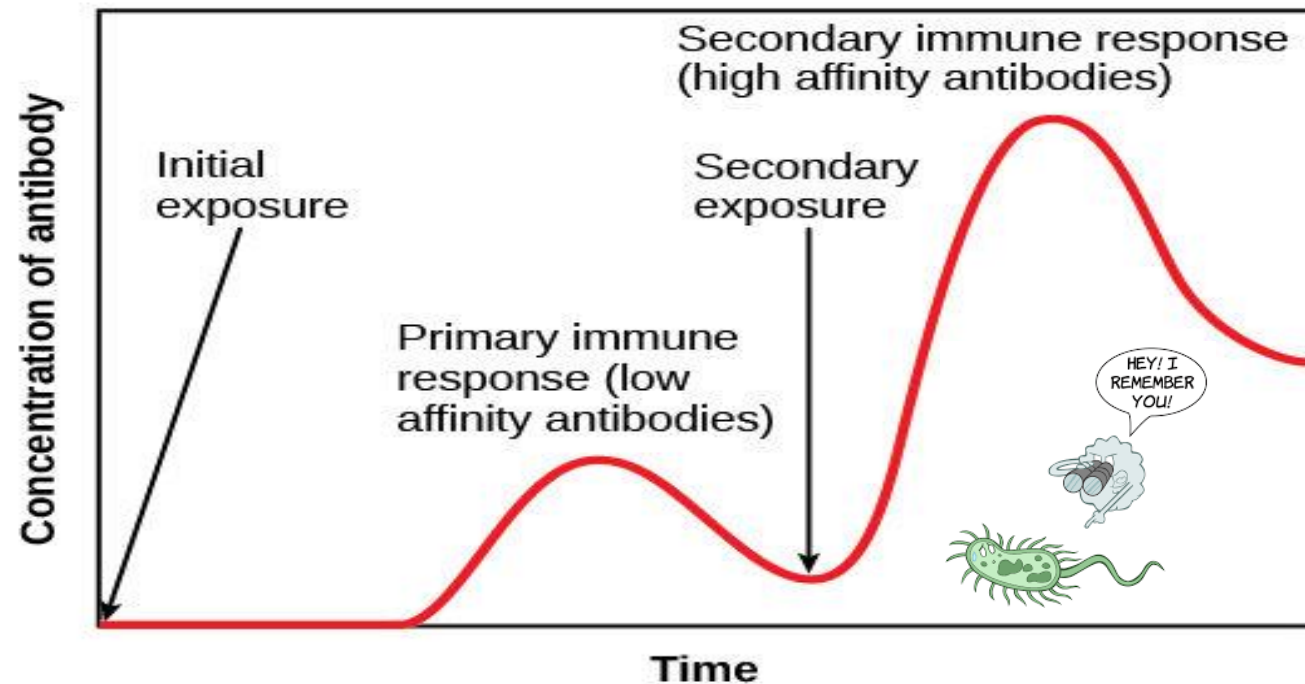


Примарни vs. Секундарни имунски одговор

Примарни имунски одговор: Први пут када се имунски систем бори против неког микроорганизма, потребно је до **15 дана** да се створи довољно антитела за елиминацију инфекције.

Секундарни имунски одговор: Захваљујући Меморијским лимфоцитима, током поновљеног сустреча са микроорганизмима, имунски систем остварује исти ефекат за **5 дана**. Такође, ствара 100 пута више антитела него током примарног одговора.

Што брже имунски систем ствара антитела, брже ће елиминисати микроорганизме. Помоћу меморијских лимфоцита, можемо се решити микроорганизма и пре него се болест манифестује. Овај феномен се назива стицање имуности.



Постоји ли други начина за стицање имуности
(меморијских лимфоцита)?

Имуност се може стећи инфекцијом (природни
пут) или вакцинацијом.

Вакцине

Постоји ли други начина за стицање имуности (меморијских лимфоцита)?

Имуност се може стећи инфекцијом (природни пут) или вакцинацијом.

Вакцине су ослабљени или мртви микроорганизми (или њихови делови) који индукују развој меморијских лимфоцита.

Како вакцине омогућавају стицање имуности (меморијских лимфоцита) без разбољевања, представљају посебно погодну заштиту од веома опасних заразних болести.



Прва вакцина : против великих богиња

Едвард Џенер (1749 - 1823)

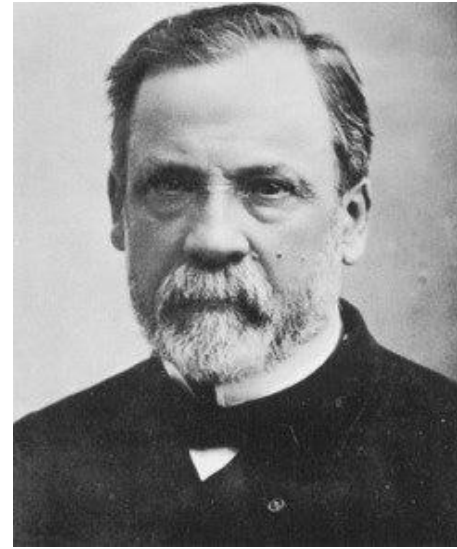


1796: Џејмс Фипс примио прву вакцину

1798: “An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease Discovered in some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox”

Прве бактеријске вакцине

Луј Пастер (1822 – 1895)



1879: вакцина за заштиту живине од **кокошије колере**

1881: вакцина за заштиту крава од **антракса**

1885: вакцина против **беснила**

Јозеф Мајер

Имунски одговор који индукују вакцине

серумска антитела (IgG и IgM)

за **екстрацелуларне бактерије** (опсонизација, фагоцитоза, комплемент), бактеријске **егзотоксине** (неутрализација) и **вирусе**

мукозна антитела (IgA)

за **екстрацелуларне бактерије** (инхибиција адхеренције) и **вирусе**

ћелијска имуност (Т лимфоцит - макрофаг) за **интрацелуларне бактерије и вирусе**

Идеална вакцина

Ефикасна - високо имуногена и обезбеђује комплетну и дуготрајну (доживотну) заштиту

Природна – безболна и једнократна апликација

Безбедна - без нежељених реакција

Стабилна

Јефтина

Безбедност вакцина - нежељене реакције

токсичне/инфламацијске реакције

локалне, системске

инфекције

имунопатолошке реакције

реакције преосетљивости

Безбедност вакцина - нежељене реакције

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)

Врсте вакцина

1. Живе

- атенуисане
- вирулентне
- рекомбинантне

2. Мртве

- Инактивисане
цели
микроорганизми
- Субјединичне
пурификоване
синтетске
рекомбинантне

3. ДНК вакцине

Врсте вакцина

Тип вакцине (антигена)	Примери
Живе вакцине	Велике богиње, морбили, мумпс, рубела, полиомијелитис (Сејбинова вакцина), жута грозница, варицела, 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, полисаха-ридне, коњуговане)	Meningococcus, Pneumococcus, H. influenzae, хепатитис В, тетанус, дифтерија, пертусис
ДНК вакцине	*Инфлуенца, HIV

*Вакцине у експерименталној фази испитивања

Карактеристике изазваног имунског одговора

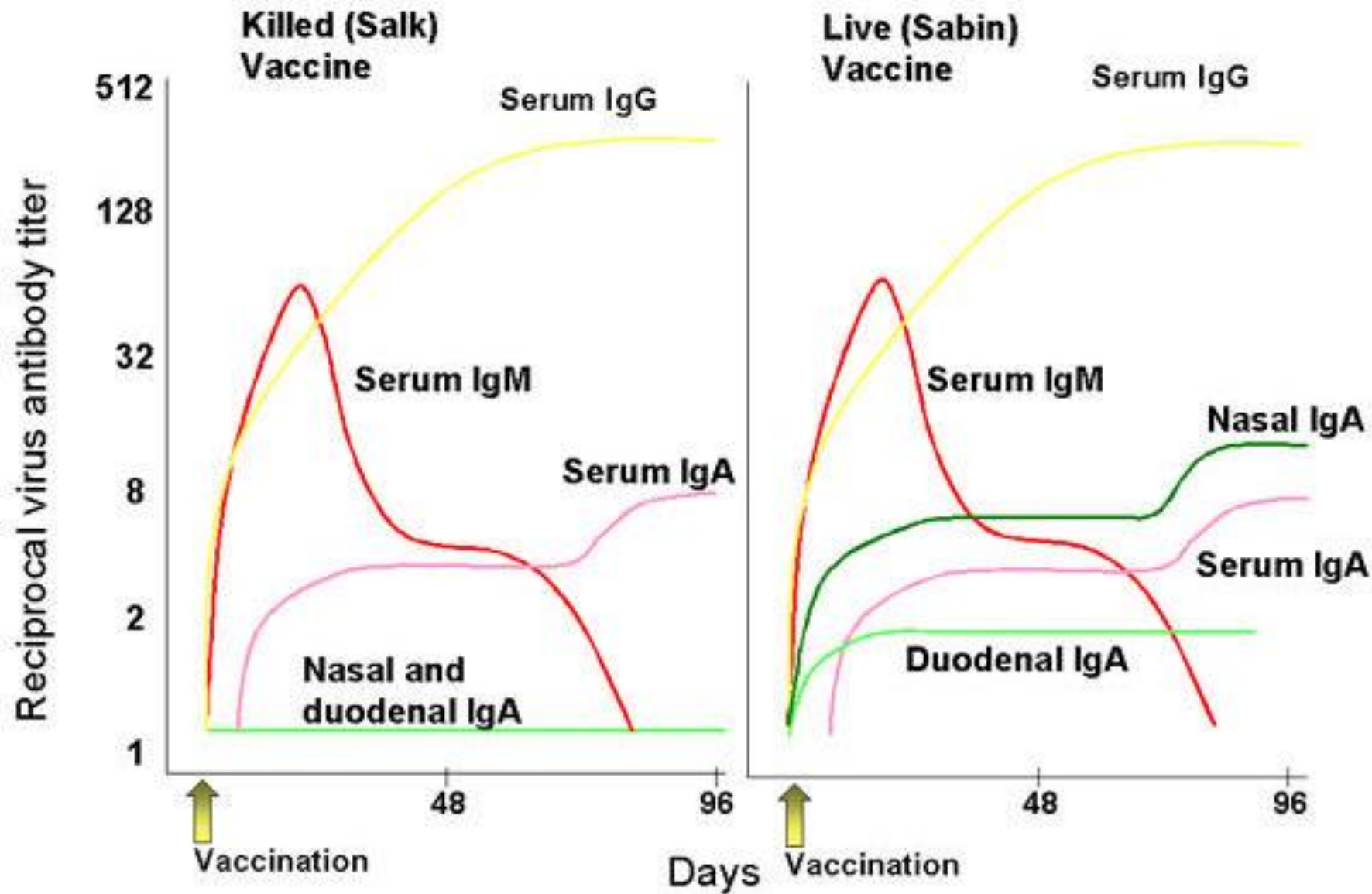
Живе вакцине

добар хуморални и ћелијски имунски одговор
добра имунска меморија
имунски одговор који следи природну инфекцију

Мртве вакцине

добар хуморални имунски одговор
варијабилно: ћелијски имунски одговор и имунска меморија

Карактеристике изазваног имунског одговора



Живе атенуисане вакцине

Садрже живе, али ослабљене микроорганизме који су изгубили вируленцију, а сачували антигеност

предности

- активирају и хуморални и ћелијски имунски одговор
- дају се тако да имитирају природан пут инфекције
- стимулишу продукцију интерферона
- добра и дуготрајна заштита
- довољан је мали инокулум
- адјуванс није потребан

недостаци

- проблем атенуације и безбедности
- могућност повратка вируленције
- интерференција са вирулентним вирусима
- имунодефицијенције и трудноћа !
- стабилност

Живе вирулентне вакцине

Слична антигенска грађа сродних вируса омогућава
индукцију унакрсног имунског одговора

- ▶ *v. vaccinia*/*v. variolae*
- ▶ мајмунски/хумани ротавируси

Живе рекомбинантне вакцине

▶ Векторске вакцине

▶ *Садрже живе авирулентне вирусе (векторе) у које је инсертован ген вирулентног вируса одговоран за синтезу протективног антигена*

▶ У геном вектора се клонира ген одговоран за синтезу кључног антигена.

▶ Најчешћи вектори: *v. vaccinia* и други покс вируси

▶ Као вакцина се даје **вектор са рекомбинантним геном**

▶ У вакцинисаном организму вектор се умножава и синтетише довољну количину антигена

▶ Вакцине против HBV, HSV

▶ Делециони мутанти

▶ *Садрже живе инфективне вирусе којима је рекомбинантним техникама мутиран или уклоњен ген одговоран за вируленцију*

Мртве вакцине

инактивисане вакцине, које садрже *целе* инактивисане микроорганизме и *субјединичне вакцине* које се састоје од *антигенских* фрагмената микроорганизама.

предности

- прави се од потпуно вирулентног микроорганизма
- стабилност
- безбедност

недостаци

- тип и трајање заштите
- потребан већи број доза
- потребан адјуванс

Адјуванси

Повећавају имуногеност антигена и користе се као адитиви у инактивисаним вакцинама

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

Инактивисане вакцине

Применом физичких или хемијских поступака се уништава инфективност вируса, али се задржава њихова имуногеност

Недостаци:

Стимулишу продукцију неутралишућих антитела али у nižем титру од живих вакцина

Индукују слаб целуларни имунски одговор

Не индукују локални имунски одговор

Краткотрајан имунитет

Субјединичне вакцине

*Садрже пречишћене и концентрисане
антигене микроорганизама*

Предност:

Нешкодљиве

Недостаци:

Слабија имуногеност

Не индукују целуларни имунски одговор

Субјединичне протеинске вакцине

Дифтерија

ТОКСОИД (анатоксин)

Corynebacterium diphtheriae

Тетанус

ТОКСОИД (анатоксин)

Clostridium tetani

Пертусис

ТОКСОИД (анатоксин), адхезини

Bordetella pertussis

Токсоиди као антигени у вакцинама

Токсоиди су хемијски и температурно модификовани бактеријски токсини који су **изгубили токсичност**, а **задржали антигеност** (дифтерија, тетанус, пертусис)

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

Субјединичне полисахаридне вакцине

У превенцији инфекција које изазивају
инкапсулиране бактерије

Састав: полисахариди капсуле

Haemophilus influenzae тип b

Streptococcus pneumoniae 23 серотипа

Neisseria meningitidis 4 серотипа (A, C, Y, W135)

Полисахариди као антигени у вакцинама

- ▶ **Т независни антигени:** имунски одговор увек има карактеристике **примарног** одговора
- ▶ **Изостаје:**
 - ▶ стимулација Т лимфоцита односно кооперација Т - Б лимфоцита;
 - ▶ промена класе Иг;
 - ▶ сазревање афинитета имунског одговора;
 - ▶ имунска меморија;

Субјединичне конјуговане вакцине

полисахаридни Аг + протеински носач

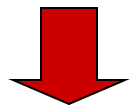
протеински носачи:

- токсоид токсина *C. diphtheriae*
- токсоид токсина *C. tetani*

Субјединичне конјуговане вакцине

У превенцији инфекција које изазивају:

Haemophilus influenzae тип b



обољевање 95-100%

Streptococcus pneumoniae - 7 серотипова



обољевање 95%

Neisseria meningitidis - 2 серотипа



обољевање 92%

Комбиноване вакцине

Састоје се од комбинације неколико токсоида или инактивисаних патогена који се дају симултано

MMR – Morbilli, Mumps, Rubella

DiTePer – Diphteria, Tetanus, Pertussis

Субјединичне рекомбинантне вакцине

Садрже пречишћене антигене добијене
рекомбинантним техникама

- ▶ *In vitro* експресија појединачних гена за протективне антигене
 - ▶ Инсерција гена који је одговоран за синтезу кључног антигена у геном експресионог вектора (бактерије или кваснице).
 - ▶ Клонирани вектор у *in vitro* условима производи велике количине антигена који се затим пречишћава.
- ▶ Као вакцина се даје пречишћени антиген
- ▶ Актуелна вакцина против хепатитис В вируса

DNAвакцине

- ▶ Унос НЕ АНТИГЕНА већ ГЕНА микроорганизама
 - ▶ конструкција ДНК плазмида који садржи ген одговоран за синтезу кључног Аг
 - ▶ трансформацијом га преузима бактерија
 - ▶ умножавање бактерије и амплификација плазмида
 - ▶ пречишћавање плазмидске ДНК
 - ▶ унос у циљне ћелије (миоцити, кератиноцити)
 - ▶ транскрипција и транслација циљног гена
- ▶ Вакцинисани организам развија имунски одговор на хетерологни протеин који стварају његове сопствене ћелије

DNA вакцине- предности

- ▶ Плазмиди се могу добити лако и у великим количинама
 - ▶ Јефтино
- ▶ ДНК је стабилна
 - ▶ Складиштење и транспорт олакшани
- ▶ ДНК секвенце се могу лако изменити
 - ▶ Брз одговор на промене инфективног агенса
- ▶ Протеин антигена 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
- ▶ Могу се користити мешавине плаزمида
 - ▶ Комбиноване вакцине
- ▶ Плазмид се не репликује и кодира само протеин од интереса
 - ▶ Нема имунског одговора на векторски микроорганизам
- ▶ Антиген се презентује у склопу ГХК молекула прве класе
 - ▶ Индукција CTL

*DNA*вакцине

- ▶ Потенцијална **интеграција** плазмида у геном
 - ▶ Инсерциона мутагенеза
 - ▶ Индукција аутоимунског одговора
 - ▶ Индукција имунолошке толеранције на антиген

	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		
		Anthrax		
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		

Ефикасност вакцина против честих инфективних болести

Bolest	Maksimalan broj slučajeva (godina)	Broj slučajeva u 2014.	Procentualna promena
Difterija	206.939 (1921)	0	−100
Male boginje	894.134 (1941)	669	−99,93
Zauške	152.209 (1968)	737	−99,51
Veliki kašalj	265.269 (1934)	10.631	−95,99
Poliomijelitis (paralitički oblik)	21.269 (1952)	0	−100
Rubela	57.686 (1969)	2	−99,99
Tetanus	1.560 (1923)	8	−99,48
<i>Haemophilus influenzae</i> tip B	oko 20.000 (1984)	34	−99,83
Hepatitis B	26.611 (1985)	1.098	−95,87

Смањење инциденце инфективних болести против којих су направљене ефикасне вакцине

Ефикасност вакцина против честих инфективних болести

Bolest	Maksimalan broj slučajeva (godina)	Broj slučajeva u 2014.	Procentualna promena
Difterija	206.939 (1921)	0	−100
Male boginje	894.134 (1941)	669	−99,93
Zauške	152.209 (1968)	737	−99,51
Veliki kašalj	265.269 (1934)	10.631	−95,99
Poliomijelitis (paralitički oblik)	21.269 (1952)	0	−100
Rubela	57.686 (1969)	2	−99,99
Tetanus	1.560 (1923)	8	−99,48
<i>Haemophilus influenzae</i> tip B	oko 20.000 (1984)	34	−99,83
Hepatitis B	26.611 (1985)	1.098	−95,87

Смањење инциденце инфективних болести против којих су направљене ефикасне вакцине

MONTH

DAY

YEAR

PM

HOUR

MIN

OCT

26

1985

09

00

DESTINATION TIME

MONTH

DAY

YEAR

PM

HOUR

MIN

OCT

22

2000

00

00

PRESENT TIME

MONTH

DAY

YEAR

PM

HOUR

MIN

NOV

22

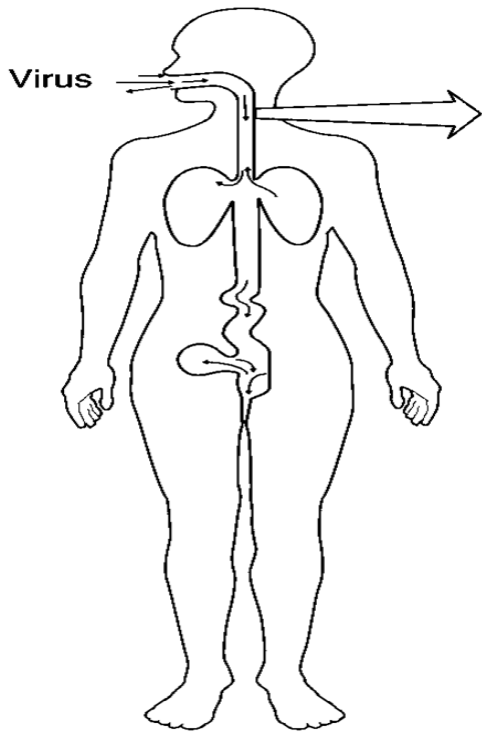
2000

00

00

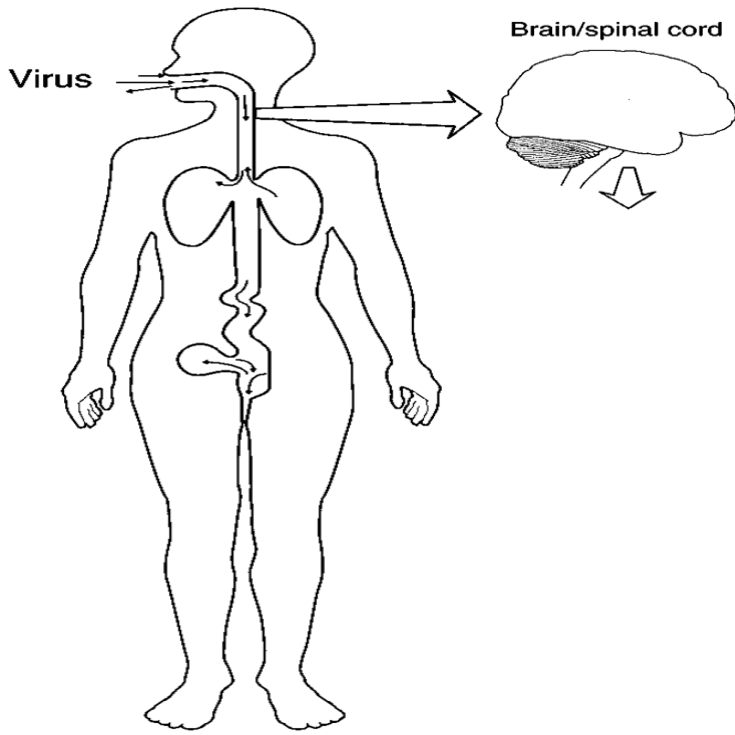
Полио вирус

година: 1955



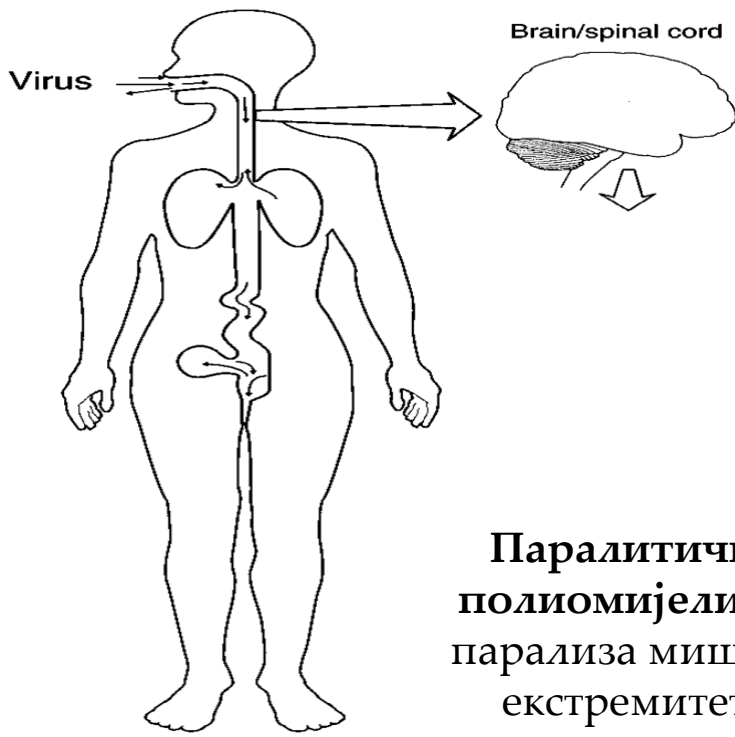
Полио вирус

година: 1955

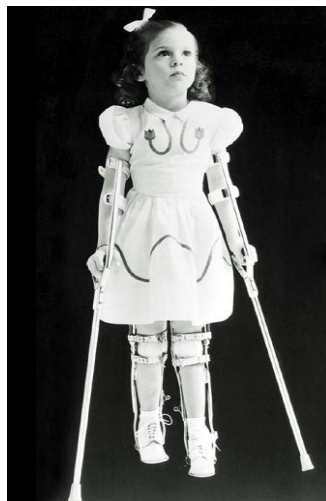


Полио вирус

година: 1955

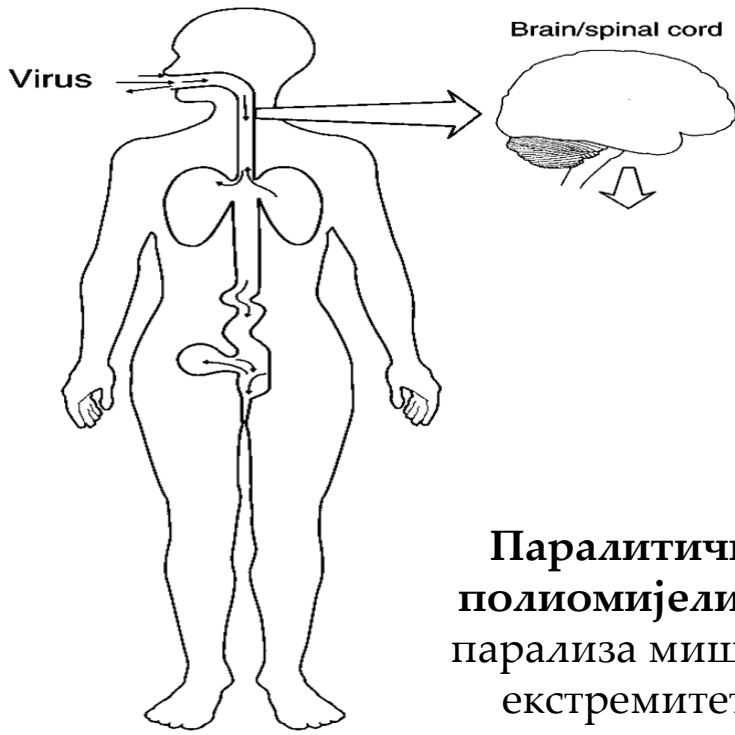


Паралитички
полиомијелитис
парализа мишића
екстремитета



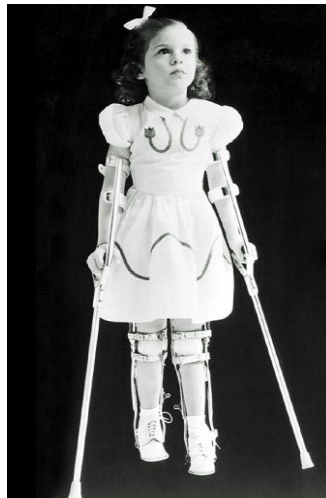
Полио вирус

година: 1955



Булбарни
полиомијелитис
парализа
респираторне
мускуларуре

Паралитички
полиомијелитис
парализа мишића
екстремитета



Полио вакцине

Полио вакцине

Салкова
вакцина
1955

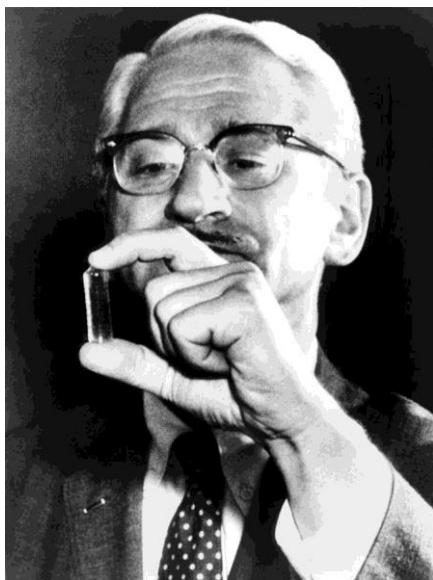


Polio vaccines

Салкова
вакцина
1955



Сејбинова
вакцина
1960



Полио вакцине

- ▶ Слаб одзив на вакцинацију
- ▶ Разлози?

Полио вакцине

- ▶ Страх од непознатог
- ▶ Неповерење становништва

Полио вакцине

- ▶ Страх од непознатог
- ▶ Неповерење становништва



Backstage at CBS Studio 50, before airing of The Ed Sullivan Show, 1956

Полио вакцине

- ▶ Страх од непознатог
- ▶ Неповерење становништва



Backstage at CBS Studio 50, before airing of The Ed Sullivan Show, 1956



The Herald journal



Parents and children lined up for Sabin oral polio vaccine at Stratford Manor Clinic in Madisonville. 1960.

Полио вакцине

Проценат
изунизованих у САД
расте са **0.6%** на **80%**
за само 6 месеци



Backstage at CBS Studio 50, before airing of The Ed Sullivan Show, 1956



The Herald journal



Parents and children lined up for Sabin oral polio vaccine at Stratford Manor Clinic in Madisonville. 1960.

BACK 
TO THE FUTURE

Имунски одговор нам обезбеђује меморију,
која нас чини имуним на микроорганизме.

Имунски одговор нам обезбеђује меморију,
која нас чини имуним на микроорганизме.



Једном стечена, имуност нас штити до 40
година од истог микроорганизма.

Имунски одговор нам обезбеђује меморију, која нас чини имуним на микроорганизме.



Једном стечена, имуност нас штити до 40 година од истог микроорганизма.



Вакцинација је јатрогени начин стицања имуности (меморије).

Имунски одговор нам обезбеђује меморију, која нас чини имуним на микроорганизме.



Једном стечена, имуност нас штити до 40 година од истог микроорганизма.



Вакцинација је јатрогени начин стицања имуности (меморије).



Вакцинација води ерадикацији инфективних болести.