

# Превенција и терапија имунолошких болести

*Интравенски имуноглобулини*

*Кортикостероиди*

*Нестероидни антиинфламаторни лекови*

*Имуномодулаторне супстанце*

*Моноклонска антитела*

*Имунотоксини*

*Цитокини, антитела на цитокине и солубилни  
рецептори*

*Вакцине*

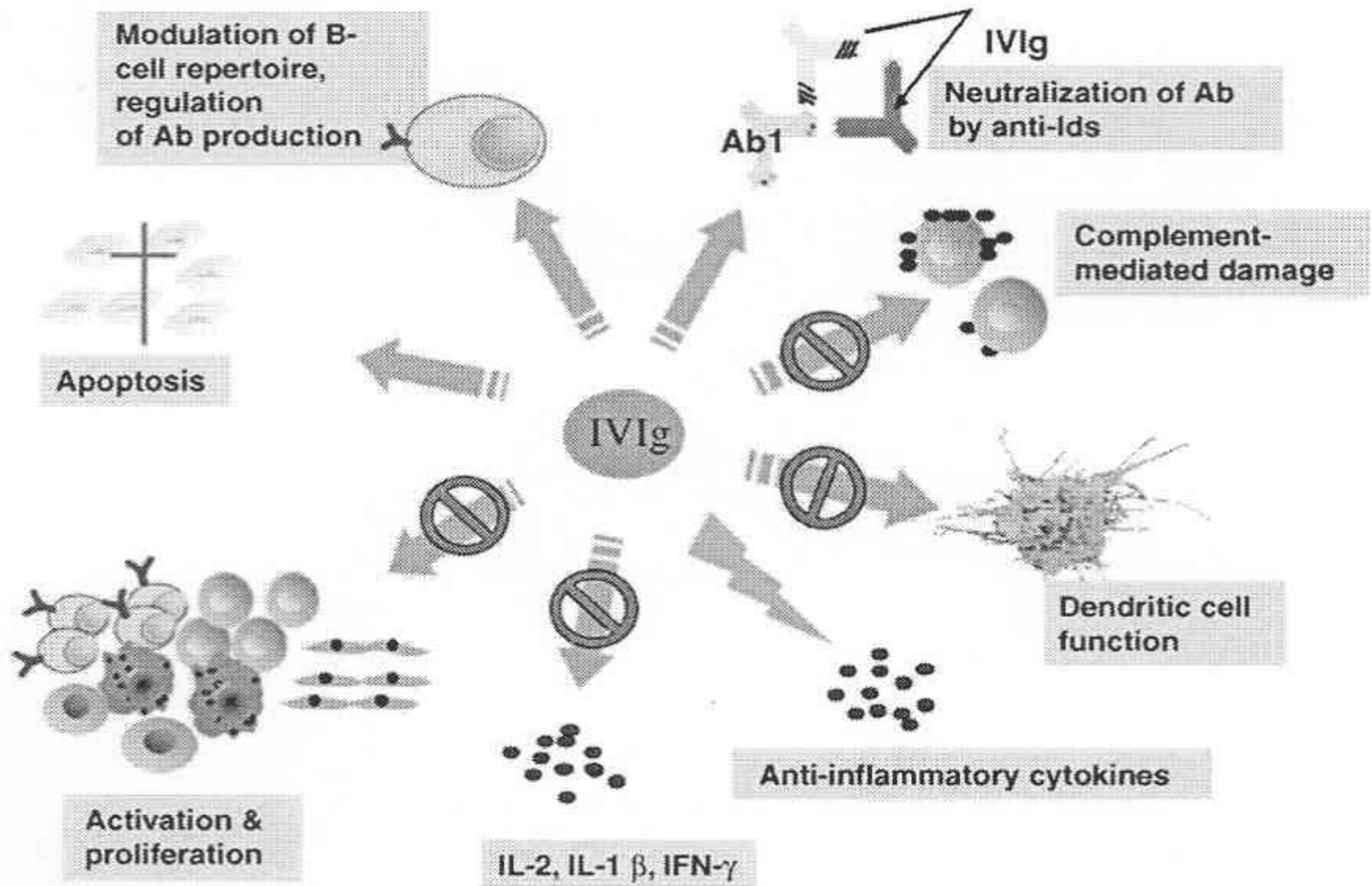
# **Интравенски имуноглобулини (IVIG)**

Интравенски имуноглобулини су пуловани IgG  
преузети из плазме преко 1000 донора.  
*У траговима могу бити присутни и IgM и IgA.*

Препарати имуноглобулина могу бити добијени од:

- здравих људи као „пул“ већег броја давалаца  
(**интравенски имуноглобулини**) или
- од давалаца који имају висок титар релевантних  
антитела у серуму (**хиперимуни гамаглобулини**) који  
се могу давати у профилакси специфичних инфекција

# Интравенски имуноглобулини остварују бројне **имуномодулаторне** и **антиинфламаторне** ефекте



# Интравенски имуноглобулини

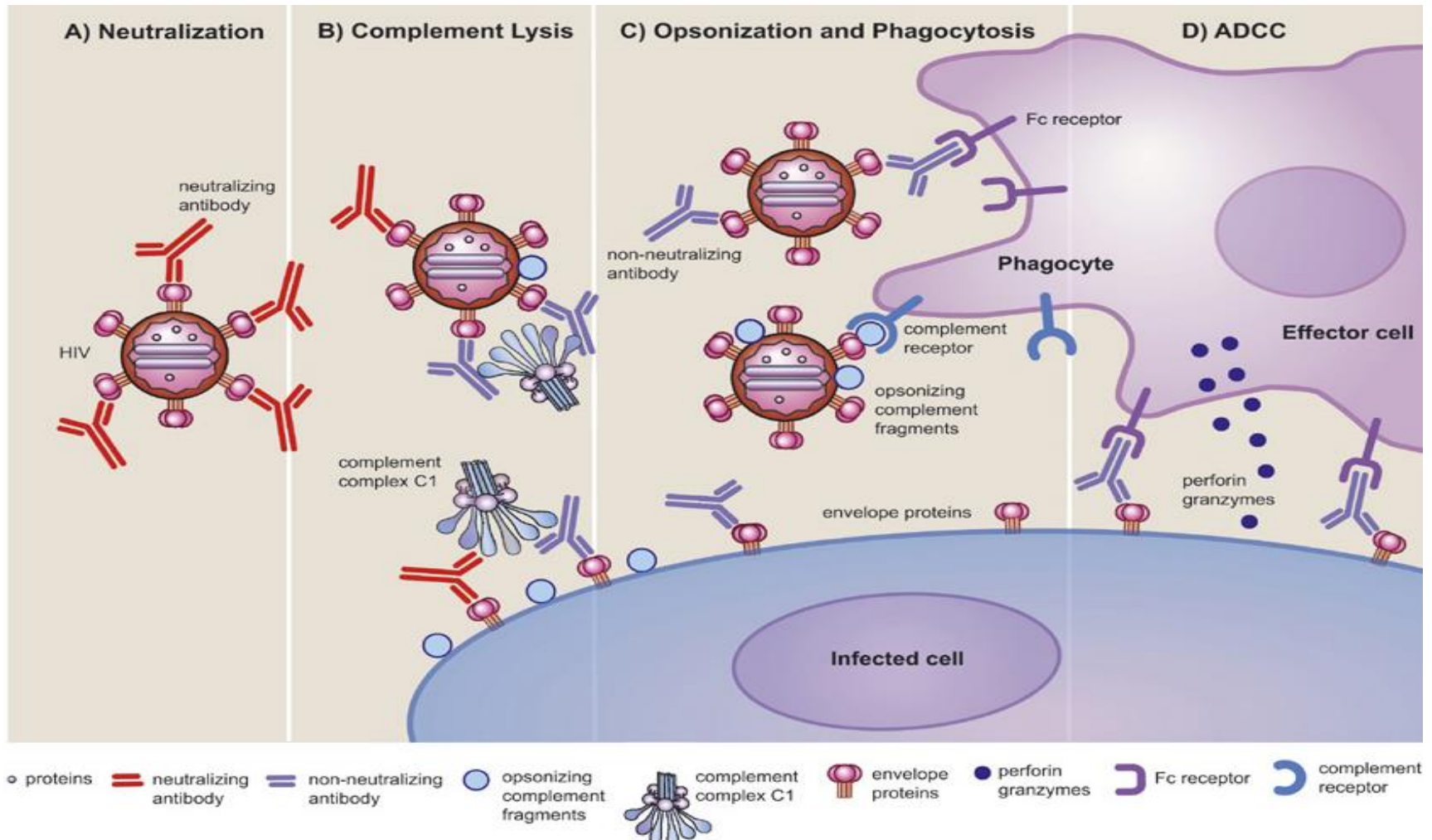
## - Механизам дејства-

- ✓ Преко **Fab фрагмента-неутрализација**
  1. неутралишу микроорганизме и токсине;
  2. неутралишу C3a и C5a анафилотоксине.
  
- ✓ Преко **Fc фрагмента- антиинфламаторно дејство**
  3. модулишу сазревање и функцију В лимфоцита;
  4. компетитивно инхибирају везивање антитела за FcRn;
  5. инхибирају таложење C3b и C4b компоненте комплекса;
  6. инхибирају активацију макрофага;
  7. активирају регулаторне Т лимфоците.

# Механизам дејства

## 1. Неутрализација микроорганизама и токсина

- За неутрализацију је **одговоран Fab фрагмент**
- Користе се у **лечењу имунодефицијенција**



## Механизам дејства

### 2. Неутрализација C3a и C5a анафилотоксина

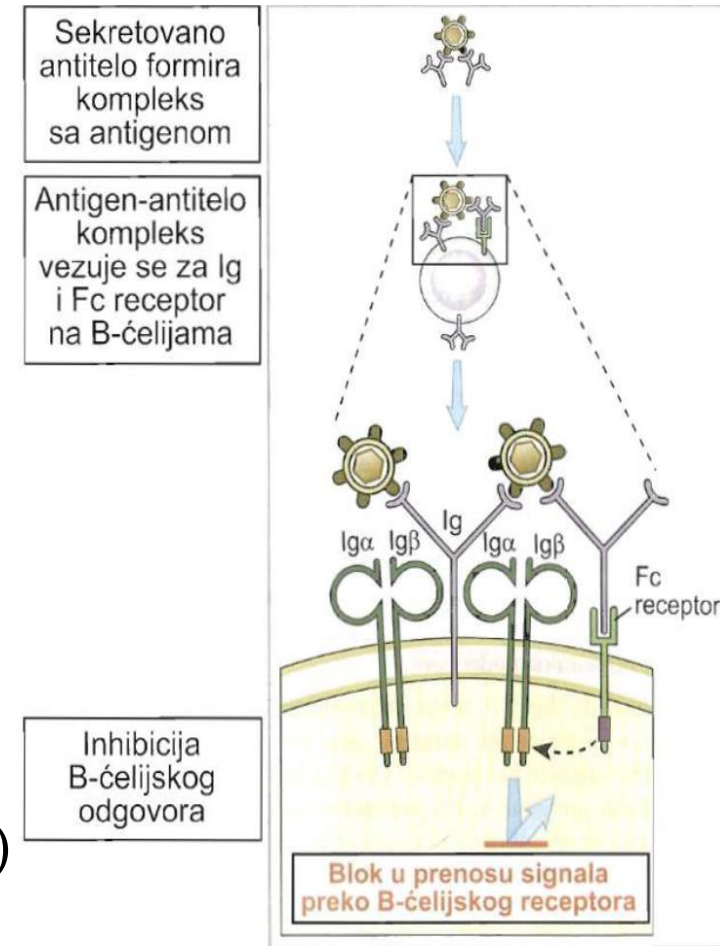
- Експериментално је показано да примена IVIG може да неутралише анафилатоксине C3a и C5a
- Механизам дејства IVIG остварују **посредством Fab фрагмента**
- Резултати повољног терапијског ефекта забележени су ипак само на анималним моделима и то: на **експерименталном моделу астме** (миш) и на **експерименталном моделу шока** (свиња)
- Ипак, у клиничким студијама терапије астме примена IVIG није показала задовољавајуће резултате



# Механизам дејства

## 3. Модулација сазревања и функције В лимфоцита

- Овај механизам дејства IVIG остварују **посредством Fc фрагмента имуноглобулина** који се везује за **Fc $\gamma$ RII (CD32)**
- IVIG се везују за Fc $\gamma$ RII (CD32) исказан на В лимфоцитима, и на тај начин покрећу се инхибиторни сигнали активацијом SHIP (*SH2-containing inositide phosphatase*) фосфатазе која хидролизује фосфатифилинозитол и ремети функцију унутарћелијске сигнализације која се одвија посредством BTK (*Bruton's tyrosine kinase*) и PLC $\gamma$  (*phospholipase C $\gamma$* )
- Инхибицијом BTK и PLC $\gamma$**  ремети се сазревање и активација В лимфоцита

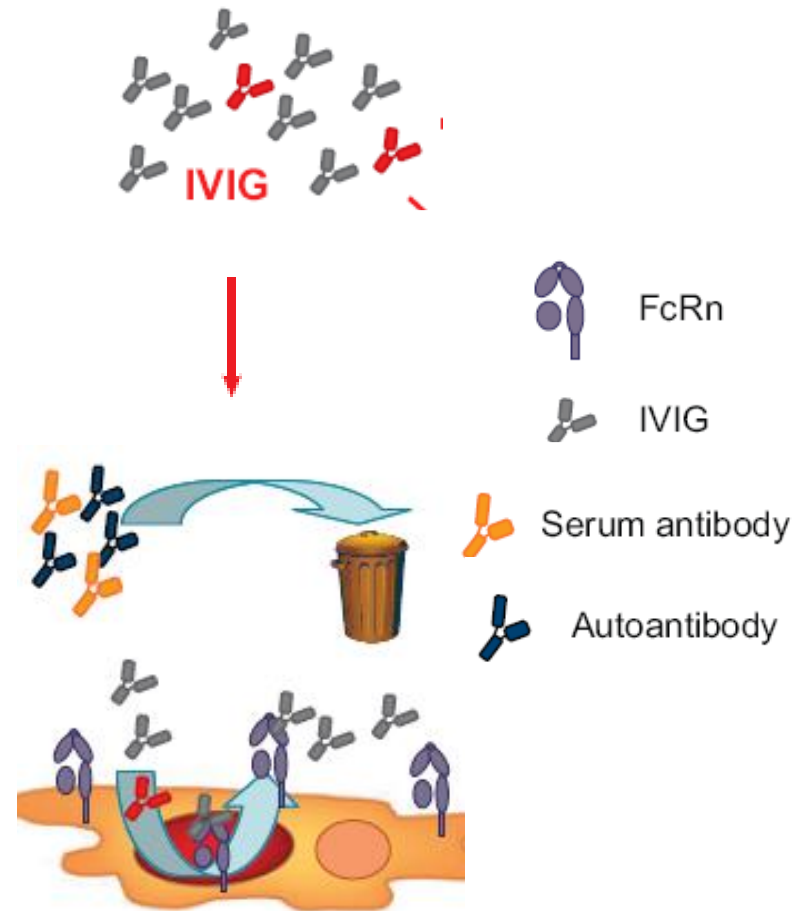




# Механизам дејства

## 4. Компетитивна инхибиција везивања антитела за FcRn

- Својим Fc рецептором антитела се везују за **Fc рецептор новорођенчади**, експримиран на ендотелним ћелијама и ентероцитима. Антитела се интернализују у ћелију и на тај начин је спречена њихова протеолитичка разградња што за последицу има продужен век антитела
- Један од механизма дејства IVIG је компетитивна инхибиција за FcRn са ауто-антителима
- Након примене IVIG један број антитела, присутан у IVIG „коктелу“ се везује за FcRn чиме онемогућава везивање антитела присутних у крви пацијента
- На овај начин могуће је **лечити аутоимунске болести посредоване аутоантителима**



# Механизам дејства

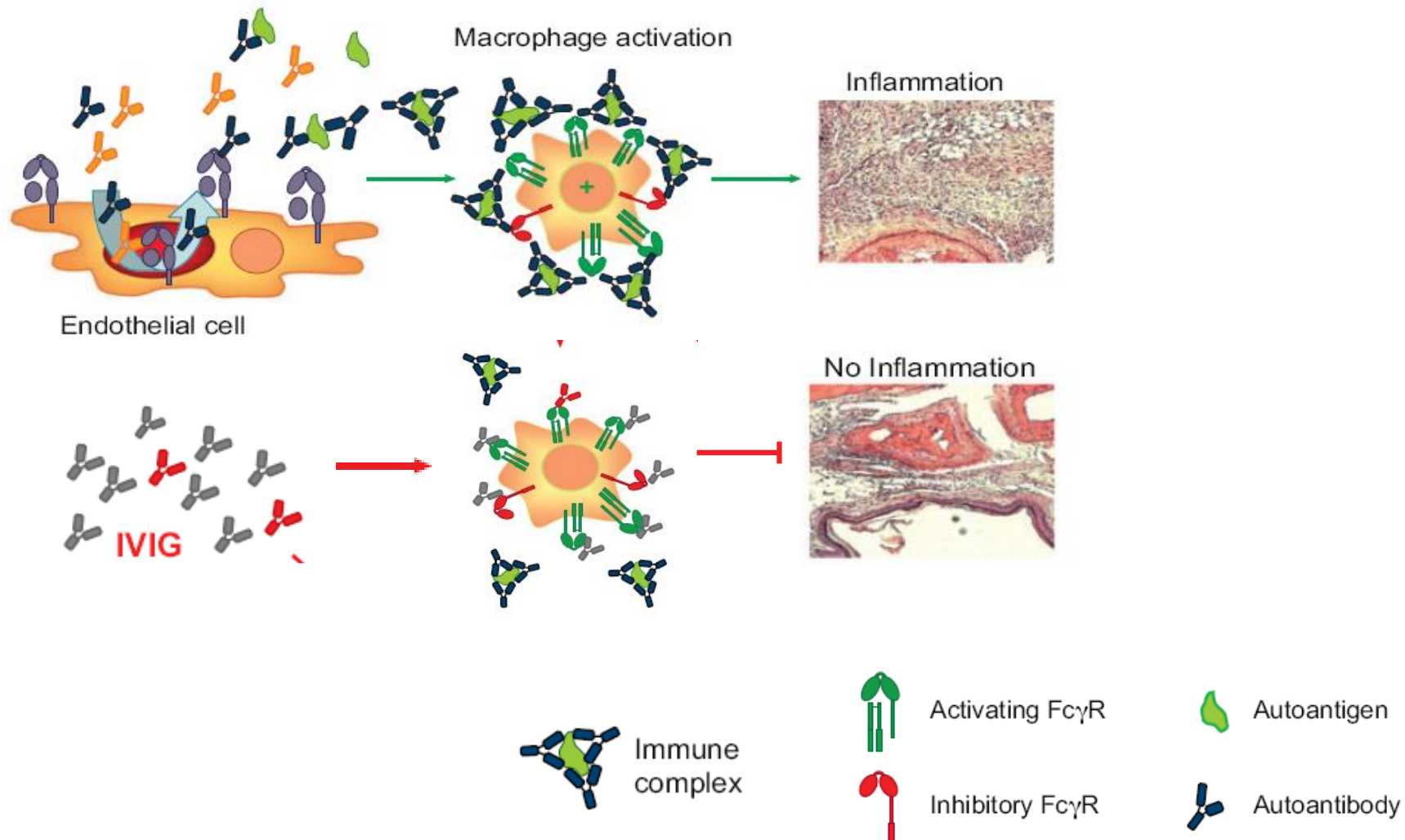
## 5. Инхибиција таложења C3b и C4b компоненте комплемента

- За овај ефекат IVIG је **одговоран Fc фрагмент**
- IVIG се везују за C3b и C4b и на тај начин **спречавају депоновање имунских комплекса** у ткиву као и **инфламацију**
- Још увек се користи само у претклиничким истраживањима и дискутабилно је да ли се овај механизам дејства може применити у клиничким студијама

# Механизм дејства

## 6. Инхибиција активације макрофага

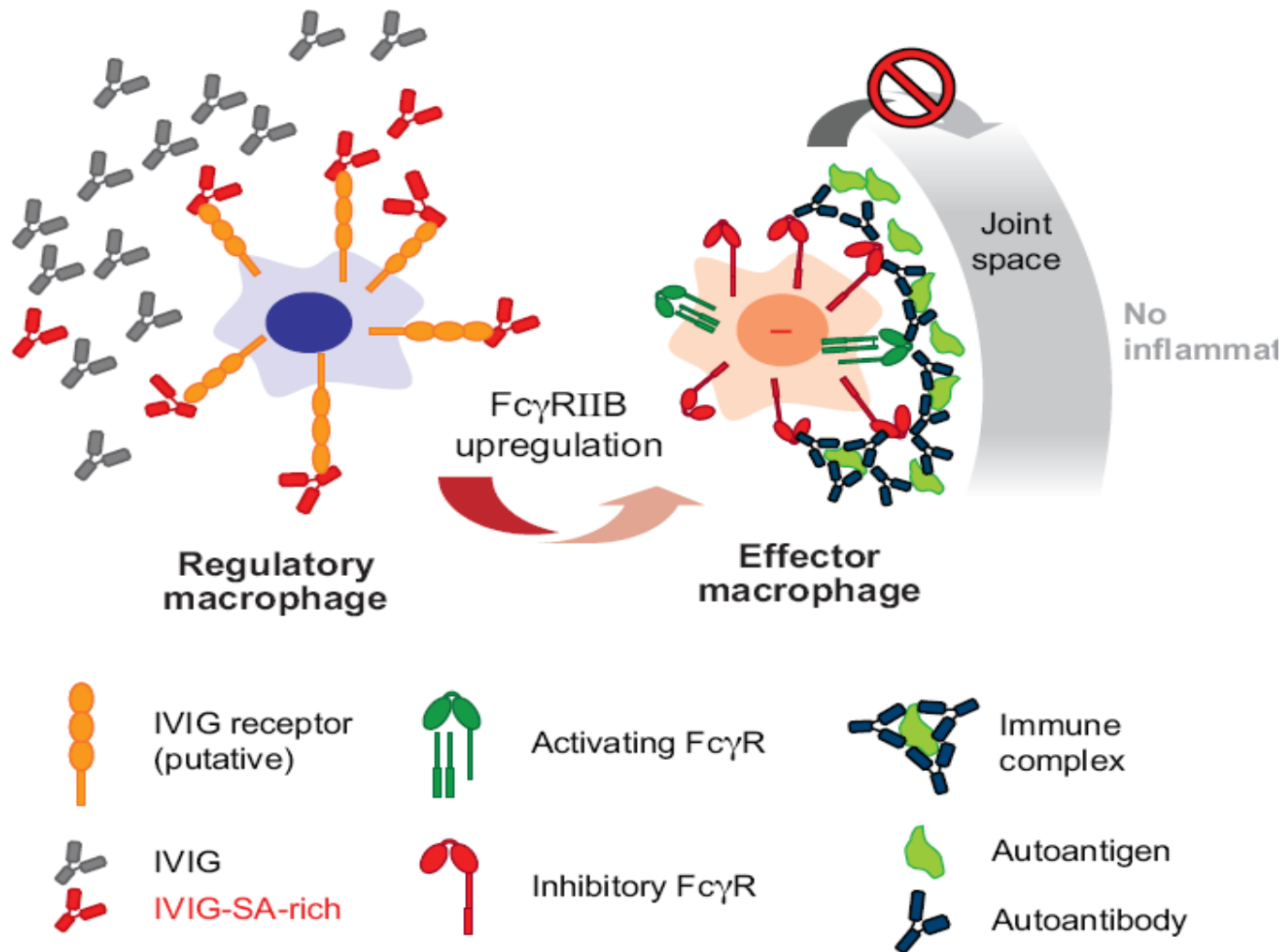
### 6А. Блокирањем активационих Fc $\gamma$ рецептора макрофага



# Механизм дејства

## 6. Инхибиција активације макрофага

### 6Б. Подстицањем експресије инхибиторног FcγRII на мембрани макрофага



# Механизам дејства Активација регулаторних Т лимфоцита

У последњих неколико година на основу резултата у експерименталним моделима аутоимунских болести као и клиничких истраживања сматра се да је вероватно главни механизам терапијског ефекта имуноглобулина активација Т (CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup> регулаторних ћелија)

# Интравенски имуноглобулини

## -Терапијска примена-

Имунодефицијенције (супституциона терапија),  
аутоимунске болести (анти-инфламаторно дејство)

- ✓ Трансплантација алогене костне сржи
- ✓ Хронична лимфоцитна леукемија
- ✓ Идиопатска тромбоцитопенична пурпура
- ✓ HIV код деце
- ✓ Примарне имунодефицијенције
- ✓ Kawasaki синдром
- ✓ Хронична инфламаторна демијелинизирујућа полинеуропатија

# Интравенски имуноглобулини

## -Нежељена дејства-

- Јављају се у мање од 5% пацијената
- Најчешће се јављају **одмах после инфузије**, у виду црвенила образа, главобоље, језе, вртоглавице, појачаног знојења, грчева, бола и осетљивости на месту убода, умора, бола у мишићима и у доњем делу леђа, мучнине и пада крвног притиска
- Ако се нежељена дејства јаве током третмана, инфузија треба да буде успорена или прекинута



# Интравенски имуноглобулини

## -Нежељена дејства-

1. Анафилакса
2. Асептични менингитис
3. Кардиоваскуларни поремећаји
4. Поремећај функције бубрега
5. Остала нежељена дејства:
  - Пост-инфузиона хиперпротеинемија
  - Псеудо-хипонатремија
  - Тромбоза
  - Васкулитис
  - Екцеми

Пацијенту се могу дати антихистаминици и  
/или интравенски хидрокортизон

# Кортикостероиди

# Кортикостероиди

- **Кортикостероиди** су велика група стероидних хормона који се синтетишу у току **метаболизма холестерола**, у **кори надбубрежне жлезде**
- Укључени су у регулацију бројних процеса:
  - реакција на стрес
  - имунски одговор
  - запаљење
  - метаболизам угљених хидрата и протеина
  - баланс воде и електролита
- Постоје две групе кортикостероида:
  - 1. Гликокортикоиди (кортизол)**
    - има антиинфламаторно дејство
    - контролише метаболизам угљених хидрата, масти и протеина
  - 2. Минералокортикоиди (алдостерон)**
    - контролише ниво воде и електролита

# Кортикостероиди

Кортикостероиди су снажни анти-инфламаторни лекови који мењају транскрипцију многих гена

Два најчешће употребљавана  
кортикостероида су **кортизон** и  
**преднизон** који су инактивни док се *in*  
*vivo* не конвертују у одговарајуће активне  
форме: **кортизол** и **преднизолон**

# КОРТИКОСТЕРОИДИ-МЕХАНИЗМ ДЕЈСТВА

## АКТИВАЦИЈА ИЛИ РЕПРЕСИЈА ТРАНСКРИПЦИЈЕ РЕГУЛИСАНОГ ГЕНА

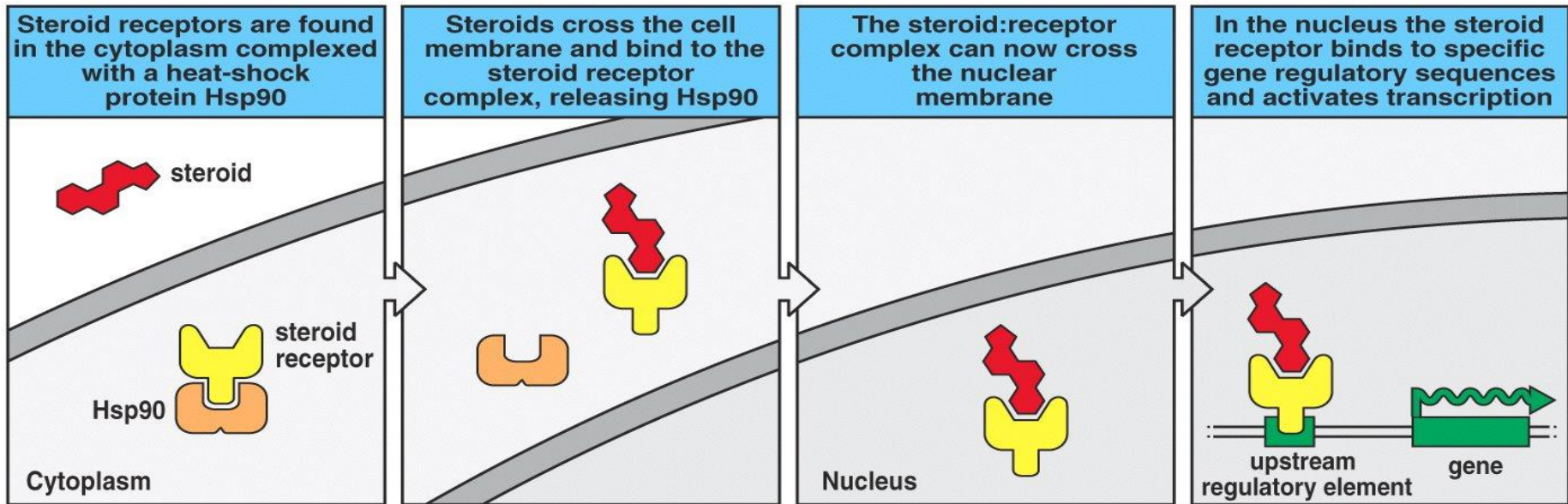


Figure 14-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Кортикостероиди су липосолубилни молекули који у ћелију улазе дифузијом кроз плазма мембрану и везују се за своје рецепторе у цитоплазми. Везивањем кортикостероида за димер рецептор-HSP90, HSP90 се одваја и ослобађа ДНК-везујуће место на рецептору. Комплекс кортикостероид-рецептор улази у једро и везује се за промотер циљног гена чију експресију регулише.

# Гликокортикоиди

## -имуносупресивни и антиинфламаторни ефекти-

Кортикостероидна терапија	
Дејство кортикостероида на:	Физиолошки ефекат
↓ IL-1, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, CXCL8	↓ Инфламација ↓ посредована цитокинима
↓ NOS	↓ NO
↓ Фосфолипаза A2 ↓ COX-2 ↑ Липокортин-1	↓ Простагландини ↓ Леукотријени
↓ Адхезиони молекули	Смањена миграција леукоцита из крвних судова
↑ Ендонуклеазе	Индукција апоптозе лимфоцита и еозинофила

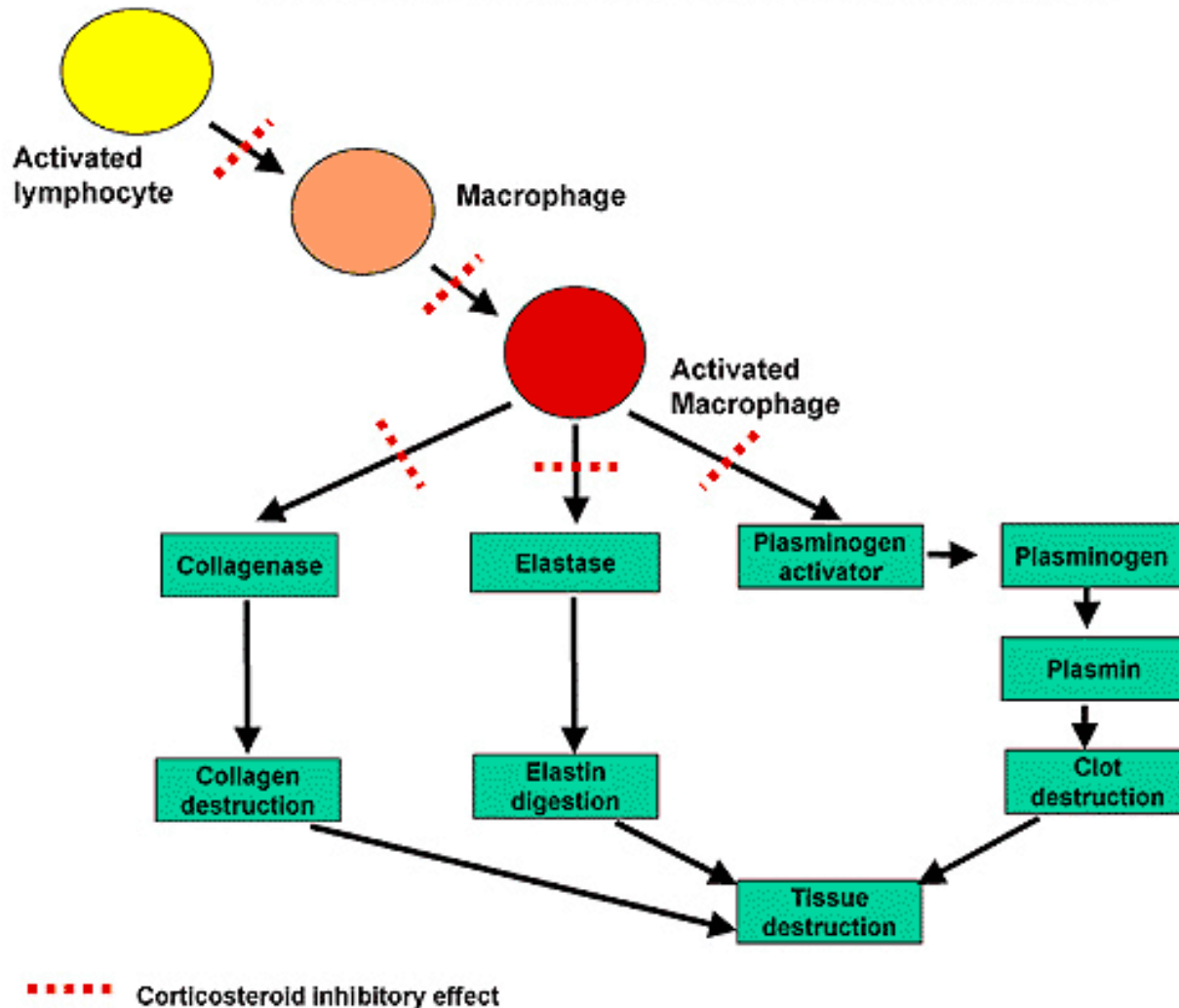


# Гликокортикоиди

## -имуносупресивни и антиинфламаторни ефекти-

Medscape® www.medscape.com

Figure 1. Anti-inflammatory actions of corticosteroids.



# Кортикостероиди

## -Нежељена дејства-

Два главна облика нежељених ефеката кортикостероида настају услед дуготрајног узимања високих доза или услед наглог прекида терапије



### Најчешћа нежељена дејства:

- остеопороза
- појачан апетит
- центрипетална гојазност
- отежано зарастање рана
- повећан ризик од инфекција
- поремећај раста код деце

**Друге честе последице:** миопатија, аваскуларна некроза, хипертензија, пурпуре, хиперлипидемија, еуфорија или депресија, дијабетес, катаракта

# Нестероидни антиинфламаторни лекови

# Нестероидни антиинфламаторни лекови

## -Механизам дејства-

Нестероидни антиинфламаторни лекови су најчешће коришћени лекови који испољавају три главна ефекта:

- ✓ **антиинфламаторни:** ублажавају инфламаторну реакцију;
- ✓ **аналгетички:** ублажавају бол;
- ✓ **антипиретички:** снижавају повишену телесну температуру.

Најпознатији лекови из ове групе су **аспирин, ибупрофен, и напроксен.**

# Нестероидни антиинфламаторни лекови

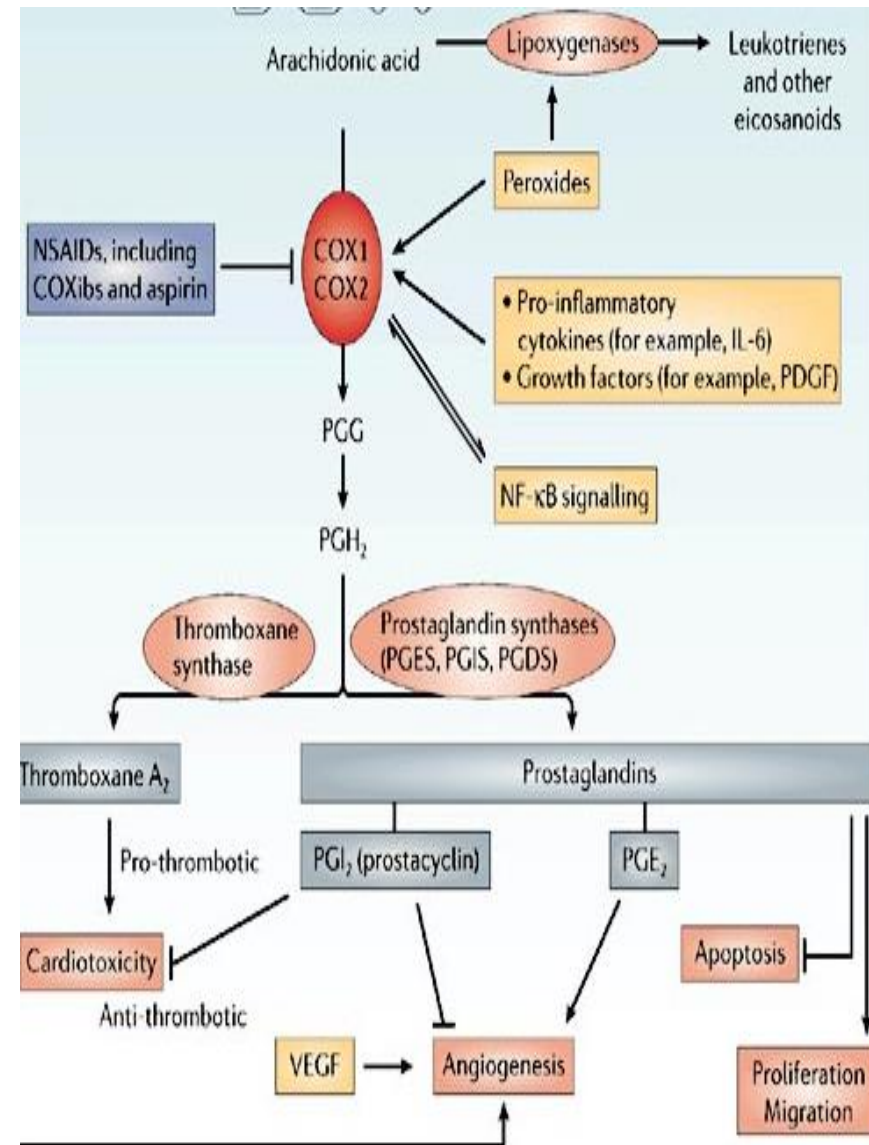
## -Механизам дејства-

**Блокада циклооксигеназе (COX) -**  
**смањена продукција**  
**простагландина и тромбосана:**

-антиинфламаторни ефекат: смањују  
вазодилатацију и индиректно  
смањују едем, али при томе не  
смањује акумулацију инфламаторних  
ћелија

-аналгетички ефекат: смањују  
сензитизацију ноцицептивних  
нервних завршетака

- антипиретички ефекат: смањују  
синтезу простагландина који утичу  
на центар за терморегулацију, у  
хипоталамусу.



# Нестероидни антиинфламаторни лекови

## -Механизам дејства-

- Циклооксигеназа (COX) има бар две различите изоформе:

**COX-1** је конститутивна изоформа, присутна у многим ткивима, и конвертује арахидонску киселину у класе простагландина који у метаболизму стимулишу физиолошке функције – **неселективно дејство – нежељени ефекти**

**COX-2** је индуцибилна изоформа, настаје у запаљењским стањима, а индукују је медијатори инфламације – **анти-инфламаторно дејство**

# Имуномодулаторне супстанце

*Механизам и нежељена дејства*



# Имуномодулаторне супстанце

Супстанце које **модулишу** активност имунског система тако што делују:

- **имуносупресивно** (супримирају имунски одговор) или
- **имуностимулаторно** (појачавају имунски одговор)

Код трансплантације и аутоимунских обољења циљ терапије је да се сузбије имунски одговор.

Код тумора и имунодефицијенција циљ терапије је да се поспеши имунски одговор.

# Имуномодулаторне супстанце

- Супстанце изоловане из неких врста гљива и бактерија показале су се као одлични имуносупресивни лекови, без нежељених токсичких дејстава ако се дају у мањим дозама
- Ове супстанце су од посебно великог значаја у спречавању трансплантационох реакција као што је одбацивање калема
- Највише коришћени су **циклоспорин А** и **такролимус** који инхибирају пролиферацију и активност у првом реду Т лимфоцита, али и других леукоцита

# Имунски ефекти циклоспорина А и такролимуса

## Инхибитори калцинеурина

### Имунски ефекти циклоспорина А и такролимуса

Тип ћелије	Ефекат
Т лимфоцити	Смањење експресије IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF- $\alpha$ Смањење пролиферације као последица смањене продукције Смањена Ca <sup>2+</sup> –зависна егзоцитоза гранула Инхибиција апоптозе индуковане антигеном
В лимфоцити	Инхибиција пролиферације као последица смањене продукције цитокина од стране Т лимфоцита Инхибиција пролиферације након везивања површинских имуноглобулина Индукција апоптозе као последица активације В лимфоцита
Гранулоцити	Смањена Ca <sup>2+</sup> –зависна егзоцитоза гранула

# МОНОКЛОНСКА АНТИТЕЛА ПРОТИВ МЕМБРАНСКИХ МОЛЕКУЛА

Нобелова награда:  
Georges Kohler и  
Cesar Milstein  
1984. год



Georges Köhler  
Basel Institute of Immunology



César Milstein  
Medical Research Council,  
Cambridge, England

# МОНОКЛОНСКА АНТИТЕЛА ПРОТИВ МЕМБРАНСКИХ МОЛЕКУЛА

*Моноклонска антитела су скуп имуноглобулина, произведених in vitro или in vivo, који имају иста физичко-хемијска својства и само једну специфичност за антиген (Један клон В лимфоцита производи антитела исте специфичности (моноспецифична))*

- Много су ефикаснија (имају већи афинитет) и специфичнија за антиген од стандардних антисерума па се могу давати у мањим количинама што смањује опасност од серумске болести и других облика алергијских реакција
- Будући да су специфична само за један, одабрани, лимфоцитни антиген, могућа је селективна инактивација појединих популација лимфоцита

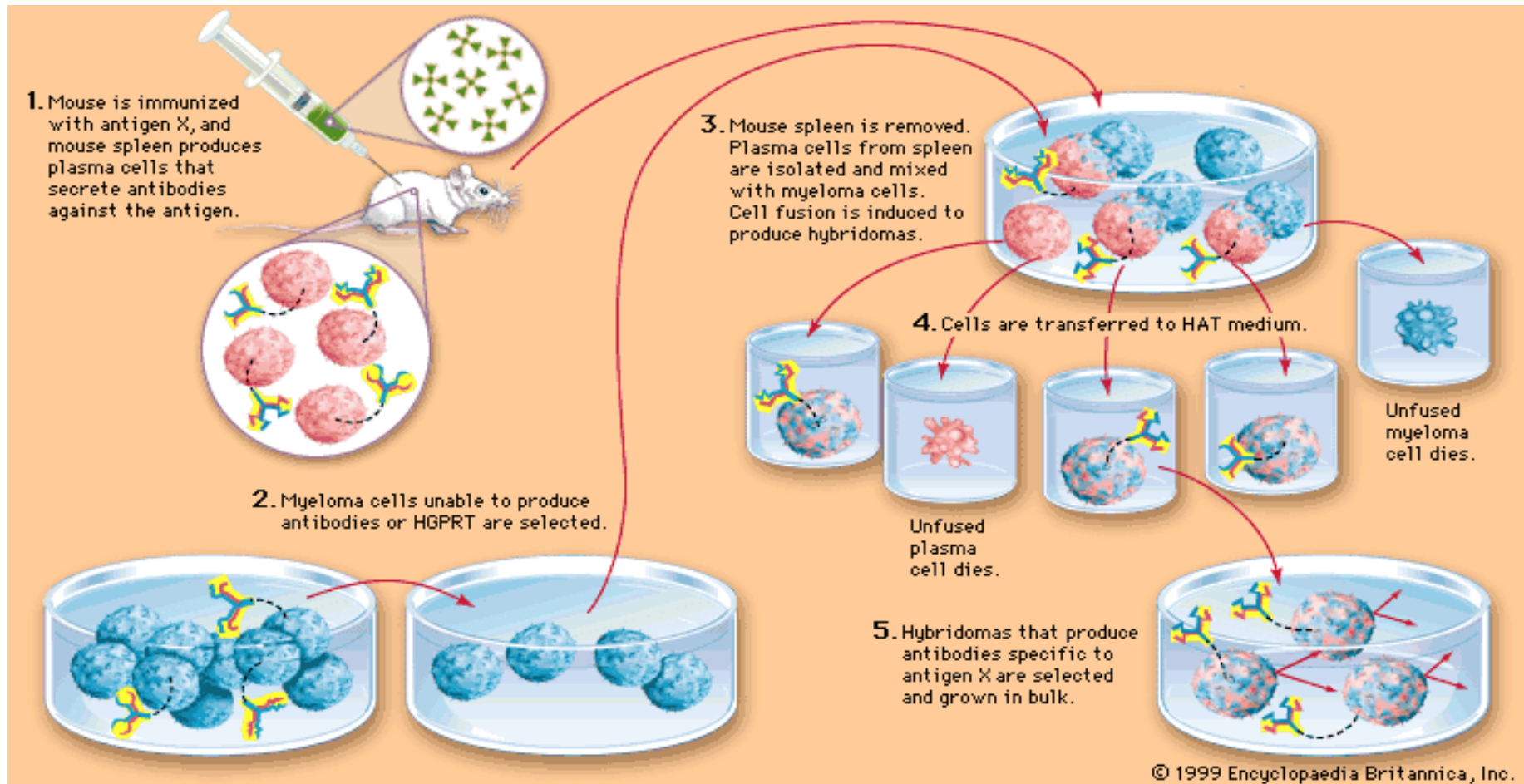
# МОНОКЛОНСКА АНТИТЕЛА ПРОТИВ МЕМБРАНСКИХ МОЛЕКУЛА

## -механизам дејства-

- Уништавање циљних лимфоцита  
механизмом цитотоксичности посредоване  
антителима или активацијом фагоцита и NK  
ћелија
- Супримирање функције лимфоцита након  
везивања за функционалне лимфоцитне  
молекуле, чиме је онемогућено везивање  
активационих молекула

# ТЕХНОЛОГИЈА ПРОИЗВОДЊЕ МОНОКЛОНСКИХ АНТИТЕЛА

Стварање хибридома – фузија плазмоцита жељене специфичности и бесмртних ћелија мултиплог мијелома





# Мишја моноклонска антитета

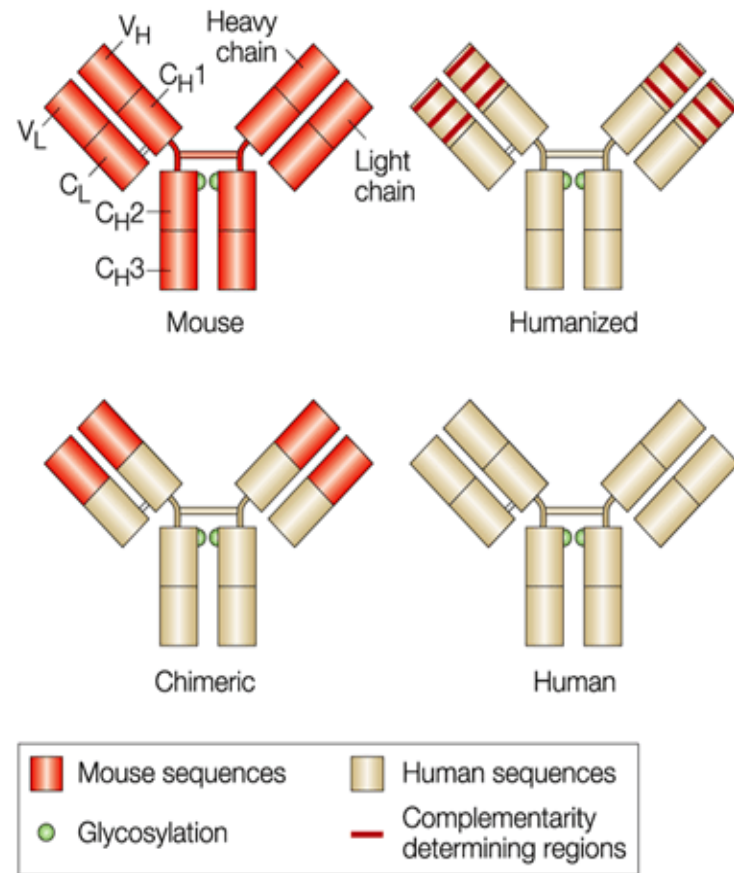
## - проблеми и ограничења -

- На почетку клиничке употребе моноклонска антитета су се производила имунизацијом мишева или пацова одређеним антигеном, тако да су се након примене **ксеногених имуноглобулина** стварала антитета која су прекидала њихово деловање и изазивала **алергијске реакције**.
- Осим тога, антитета могу понекад изазвати веома озбиљне пропратне ефекте, као што је **цитокинска олуја** – нагло ослобађање велике количине цитокина након активације макрофага и NK ћелија ксеногеним Fc фрагментом.

# Превазилажење проблема: хуманизација мишијих моноклонских антитела

**Химерично антитело** се добија генетском фузијом варијабилних региона мишијих антитела са константним регионима хуманог антитела

**Хуманизовано антитело** се добија спајањем хиперваријабилних делова мишијег антитела са осталим регионима хуманог антитела. Другим речима у варијабилне регионе хуманог антитела се инсертују мишији хиперваријабилни региони.



# ТЕРАПИЈСКЕ МОГУЋНОСТИ МОНОКЛОНСКИХ АНТИТЕЛА

## ПРИМЕР 1.

### Експериментални аутоимунски енцефалитис

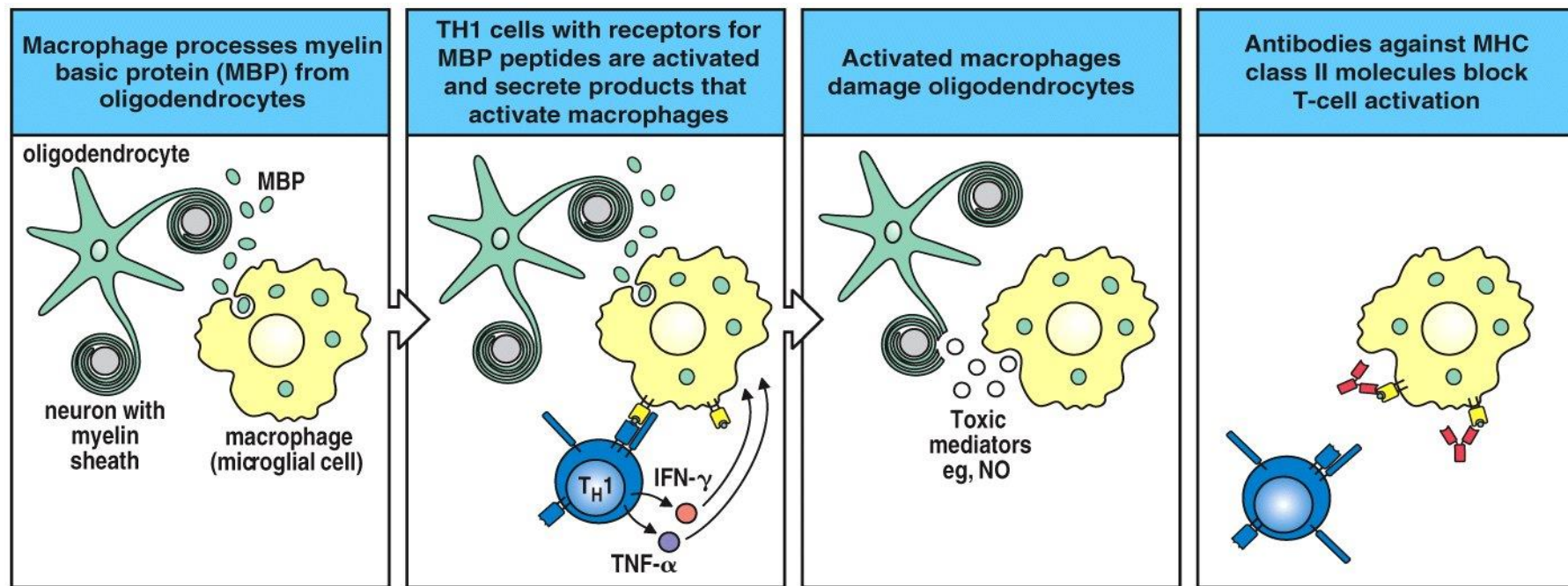


Figure 14-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Антитела против МНС молекула II класе могу инхибирати индукцију експерименталног аутоимунског енцефалитиса на тај начин што се везују за МНС молекул на антиген-презентујућим ћелијама (макроглијална ћелија) и спречавају активацију Т лимфоцита

# ТЕРАПИЈСКЕ МОГУЋНОСТИ МОНОКЛОНСКИХ АНТИТЕЛА

## Мултипла склероза

### ПРИМЕР 2.

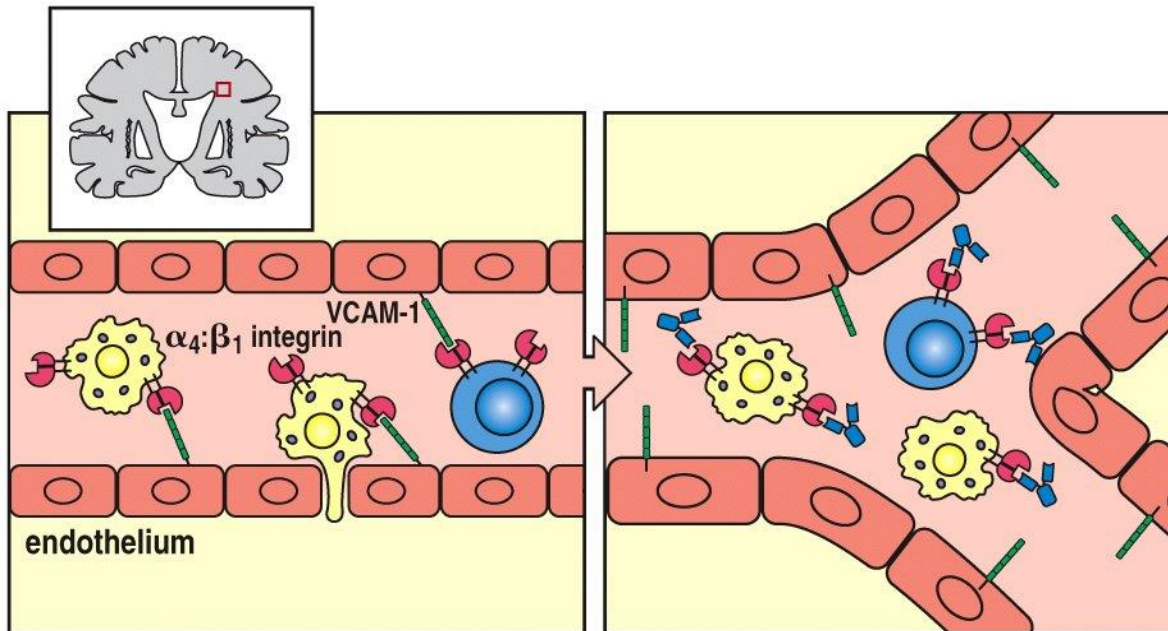
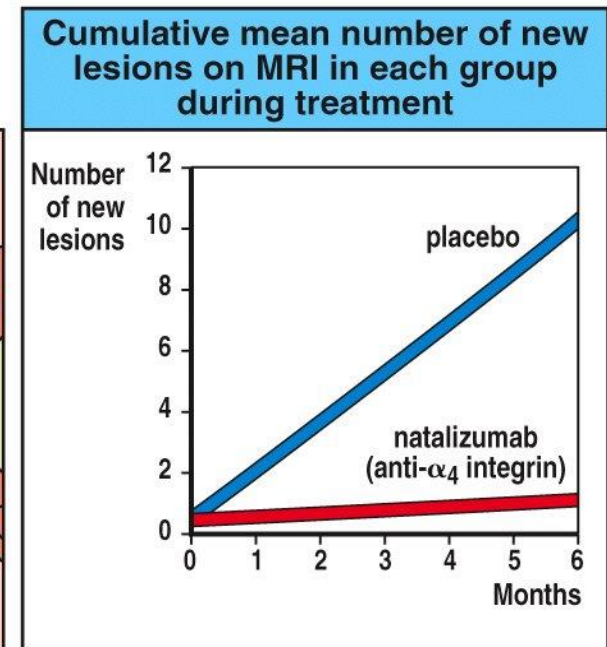


Figure 14-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



Антитела против  $\alpha_4$  интегрин а онемогућавају адхезију ефекторских ћелија за ендотелијум и на тај начин онемогућавају њене ефекте на нервне елементе и индукцију инфламације



# ТЕРАПИЈСКЕ МОГУЋНОСТИ МОНОКЛОНСКИХ АНТИТЕЛА ПРИМЕР 3.

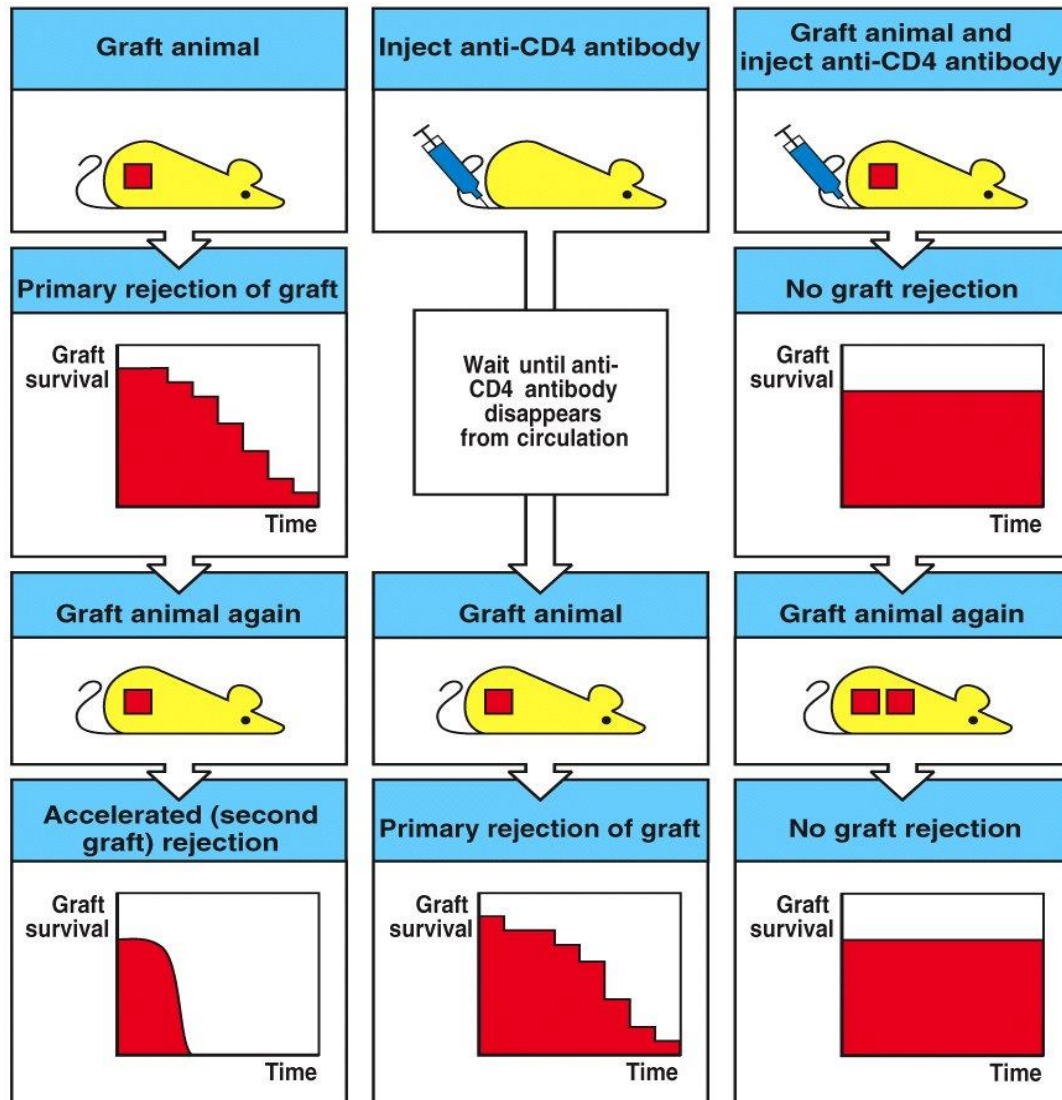


Figure 14-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## Терапија одбацивања калема

Анти-CD4 антитела  
дата заједно са  
графтом могу  
спречити имунски  
одговор и индуковати  
дуготрајну имунску  
толеранцију  
посредовану антиген  
специфичним Т  
регулаторним  
ћелијама

- У КЛИНИЧКОЈ ПРАКСИ СЕ НАЈЧЕШЋЕ КОРИСТЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ:

- лимфоцитних маркера свих или појединих популација Т лимфоцита
- лимфоцитног рецептора за антиген
- костимулаторних и адхезивних молекула
- МНС молекула
- цитокина и цитокинских рецептора

**Анти-CD52** (маркер који исказују Т и В лимфоцити и макрофаги) антитело → лечење тешких аутоимунских болести (мултипла склероза, васкулитиси, реуматоидни артритис)

**Анти-CD3** (маркер зрелих Т лимфоцита) и **анти-CD25** (маркер активираних Т лимфоцита) антитела → имуносупресија (терапија одбацивања калема)

Интензивно се истражује могућност употребе антитела против различитих адхезивних и костимулаторних молекула: **анти-CD40L, анти-LFA-1, CTLA-4 молекула везан за Fc фрагмент IgG антитела, анти-ICAM-1, анти-CD45** итд.

# Имунотоксини

- Антитела за која су хемијски везани токсини, најчешће биљног или микробног (*Pseudomonas aeruginosa* - Егзотоксин А) порекла.
- Служе за постизање селективне цитотоксичности
- Антитела обезбеђују селективност, а токсини токсичност
- Прављење ДНК рекомбинантним техника
- Углавном се користе у лечењу тумора

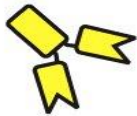


# Компоненте имунотоксина

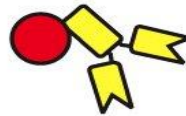
- У прављењу **имунотоксина** користи се **Fab фрагмент** антитела који везује за рецептор на циљни ћелији.
- Са **токсина** се уклања **природни везујући домен**. Након везивања антитела за циљни рецептор токсин продире у ћелију и усмрћује је.

# Имунотоксини – механизм дејства

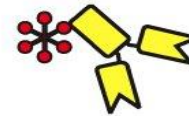
**Tumor-specific  
antibody**



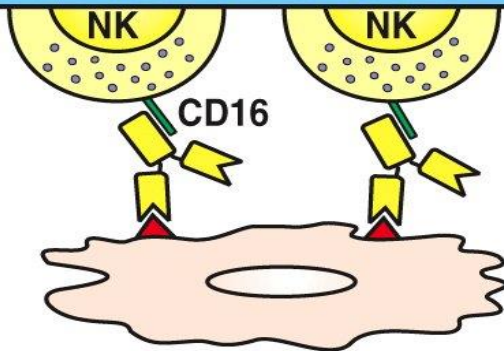
**Tumor-specific antibody  
conjugated to toxin**



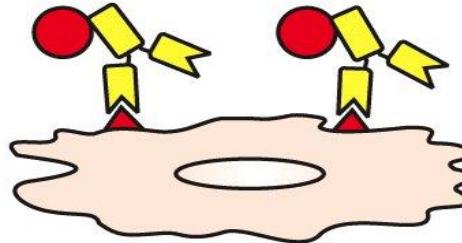
**Tumor-specific antibody  
conjugated to radioisotope**



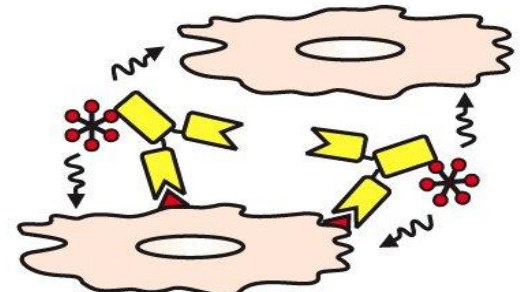
**Antibodies bind to the  
tumor cell**



**Antibody-toxin conjugates  
bind to the tumor cell**



**Radioactive antibody  
binds to the tumor cell**



**NK cells with Fc receptors  
(CD16) are activated to kill  
the tumor cells**

**Conjugates are internalized,  
killing the cell**

**Radiation kills the tumor cell  
and neighboring tumor cells**

# Антитуморска моноклонска антитела одобрена за клиничку употребу:

- антитела против онкогена **Her-2/Neu** за лечење карцинома дојке
- **анти-CD20** и **анти-CD10** за лечење В-лимфоцитног лимфома
- **анти-СЕА** (канцероембрионални антиген) за лечење карцинома дебелог црева и плућа
- **анти-СА125** за лечење карцинома јајника и др.

# ТЕРАПИЈСКА ПРИМЕНА ЦИТОКИНА, АНТИТЕЛА НА ЦИТОКИНЕ И СОЛУБИЛНИХ РЕЦЕПТОРА

- **IFN- $\alpha$ :** вирусни хепатитис (хепатитис-В и –С), condylomata acuminata, папиломатоза гркљана, херпетични кератоконјуктивис, мултипли мијелом, не-Хоџкинов лимфом, малигни меланом, карцином бубрега, бешике и јајника.
- **IFN- $\beta$ :** мултипла склероза и глиом.
- **IFN- $\gamma$ :** AIDS (Капошијев сарком и опортунистичке инфекције) и идиопатска плућна фиброза.
- **Нежељена дејства** су: синдром сличан грипу, анорексија, грозница, артралгија, мијалгија и поремећај у функционисању јетре.

# Анти-TNF агенси (анти-TNF- $\alpha$ антитела и солубилни TNF- $\alpha$ рецептор)

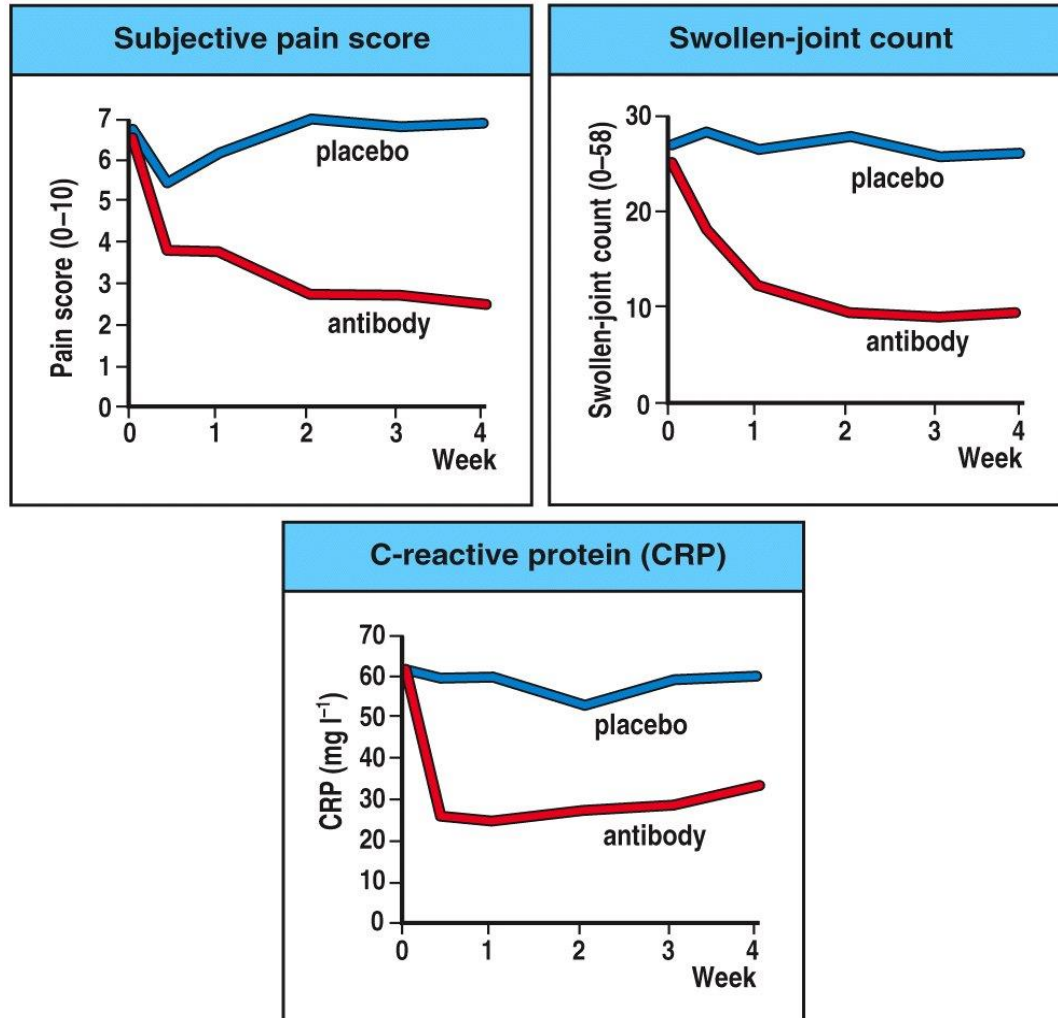
- **Infliximab** је хуманизовано мишје моноклонско антитело које се везује за TNF- $\alpha$  и на тај начин блокира његово везивање за рецептор

## Индикације за примену:

- Реуматоидни артритис
- Улцерозни колитис
- Кронова болест

С обзиром да TNF- $\alpha$  игра важну улогу у инфламацији и у заштити, инхибиција овог цитокина може да повећава ризик за инфекције и малигна обољења.

# Анти-TNF- $\alpha$ моноклонско антитело у терапији реуматоидног артритиса



- 24 пацијента је праћено 4 недеље након лечења моноклонским антителом против TNF- $\alpha$  (10mg/kg) или плацебом. Анти- TNF- $\alpha$  терапија је довела до редукције симптома и знакова болести (бола и отока), као и системске инфламације (С-реактивни протеин акутне фазе).

# ВАКЦИНЕ

Прва вакцина, 1796.

година: **ПРОТИВ**  
**ВЕЛИКИХ БОГИЊА**

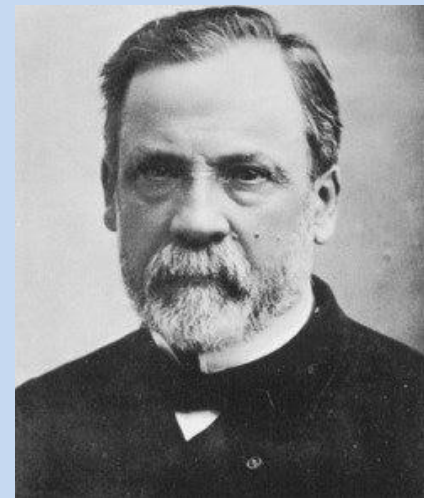
**Edward Jenner**

(1749 - 1823)



Louis Pasteur, 1885.

година  
**ВАКЦИНА ПРОТИВ**  
**БЕСНИЛА**



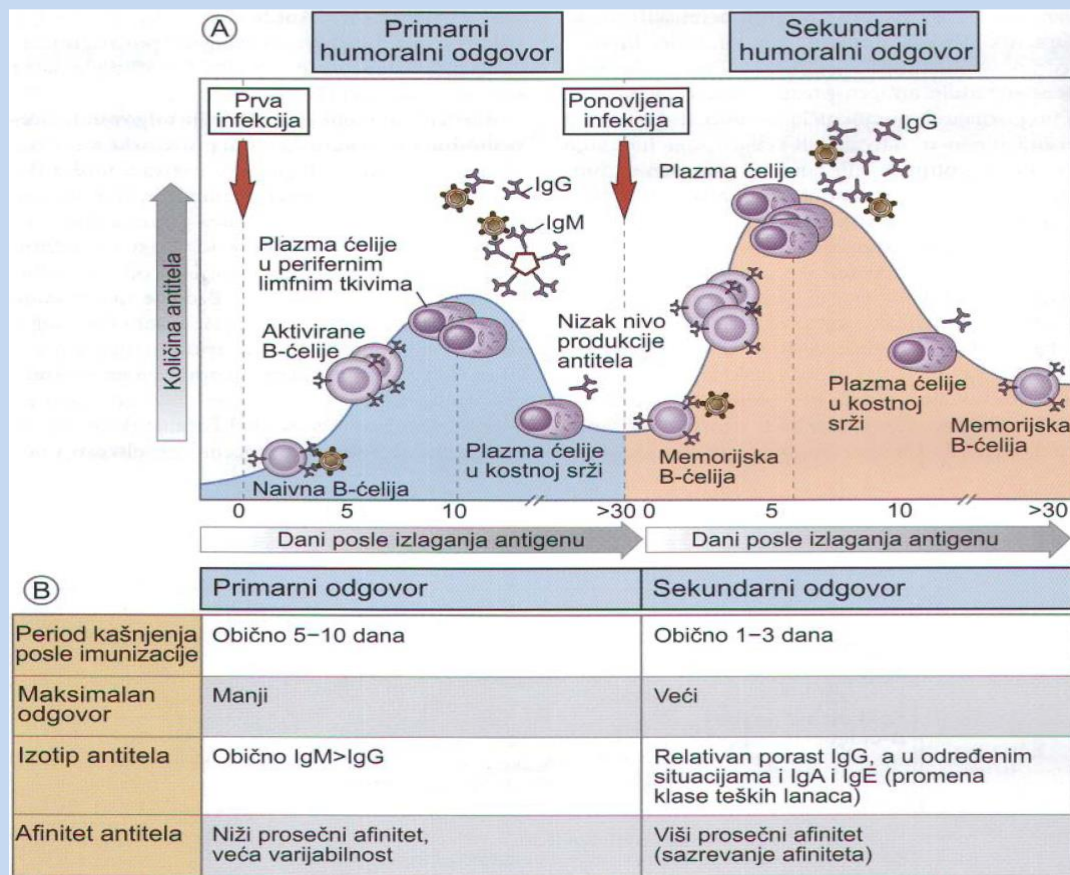
# ИМУНИЗАЦИЈА

АКТИВНА ↔ ПАСИВНА



# АКТИВНА ИМУНИЗАЦИЈА УСМЕРЕНА НА СПЕЦИФИЧНИ МИКРООРГАНИЗАМ НАЗИВА СЕ

Функција вакцине је да индукује меморијски имунски одговор без изазивања обољења, тако да микроорганизам након првог контакта са пацијентом индукује ефикаснији, секундарни имунски одговор.



# 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 је:

- **Ефикасна** - високо имуногена и обезбеђује комплетну и дуготрајну (доживотну) заштиту
- **Безбедна** - без нежељених реакција
- **Стабилна**
- **Јефтина**

	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		

# Безбедност вакцине -могући нежељени ефекти-

Једини медицински третман који се спроводи на здравим људима

## 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

Тип вакцине (антигена)	Примери
Атенуисане (живе) вакцине	Велике богиње, морбили, мумпис, рубела, полиомијелитис (Sabin-ова вакцина), жута грозница, варицела, BCG, колера
Инактивисане (мртве) вакцине које садрже целе узрочнике	Беснило, инфлуенца, полиомијелитис (Salk-ова вакцина), хепатитис А, пертузис, тифус, колера
Инактивисане субјединичне вакцине које садрже антигенске фрагменте	Meningococcus, Pneumococcus, Haemophilus influenzae, хепатитис В, *Gonococcus, *E. coli
Токсоиди као вакцине	Тетанус, дифтерија
Рекомбиноване вакцине	Хепатитис В, *маларија, *HIV, *инфлуенца

\*Вакцине у експерименталној фази испитивања

# Атенуисане вакцине

*Садрже активне (живе), али мутантне микроорганизме који су изгубили вируленцију, а сачували антигеност*

## предности

- добра и дуготрајна заштита
- довољна је једна доза и мали инокулум
- адјуванс није потребан

## недостаци

- проблем атенуације и безбедности – имунодефицијенци је и трудноћа !
- стабилност



# Атенуација микроорганизма представља процес индукције спонтаних мутација генома патогена након излагања неповољним условима средине

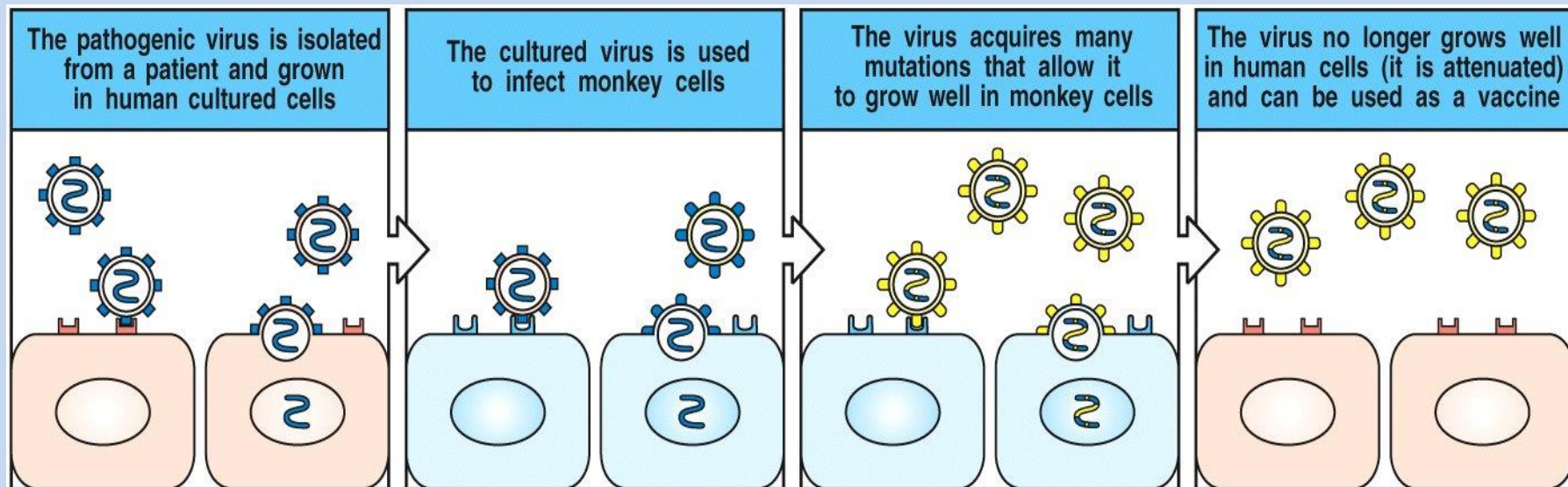


Figure 14-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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.



# Инактивисане (мртве) вакцине

- **целе вакцине**, које садрже инактивисане целе 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- $\gamma$ , могу имати адјувансну активност

# Токсоиди као вакцине

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

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

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

**MMR – Morbilli, Mumps, Rubella**

**DiTePer – Diphtheria, Tetanus,  
Pertussis**

# Вакцине добијене генском рекомбинацијом

## Атенуација микроорганизма

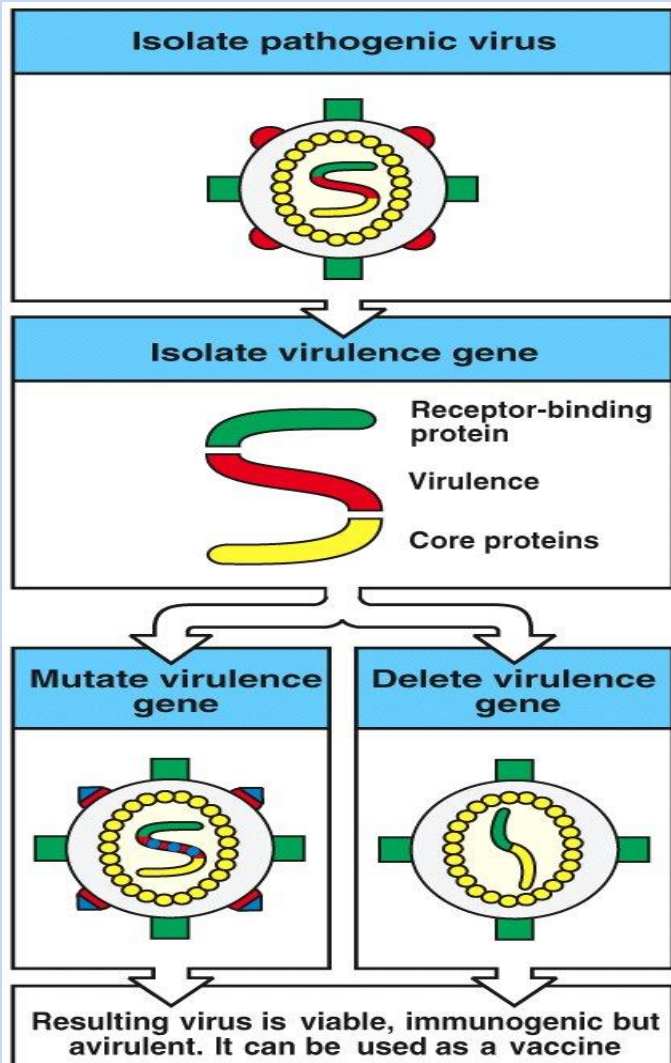


Figure 14-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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.

# Вакцине добијене генском рекомбинацијом

## Инокулација ДНК секвенце која кодира антиген

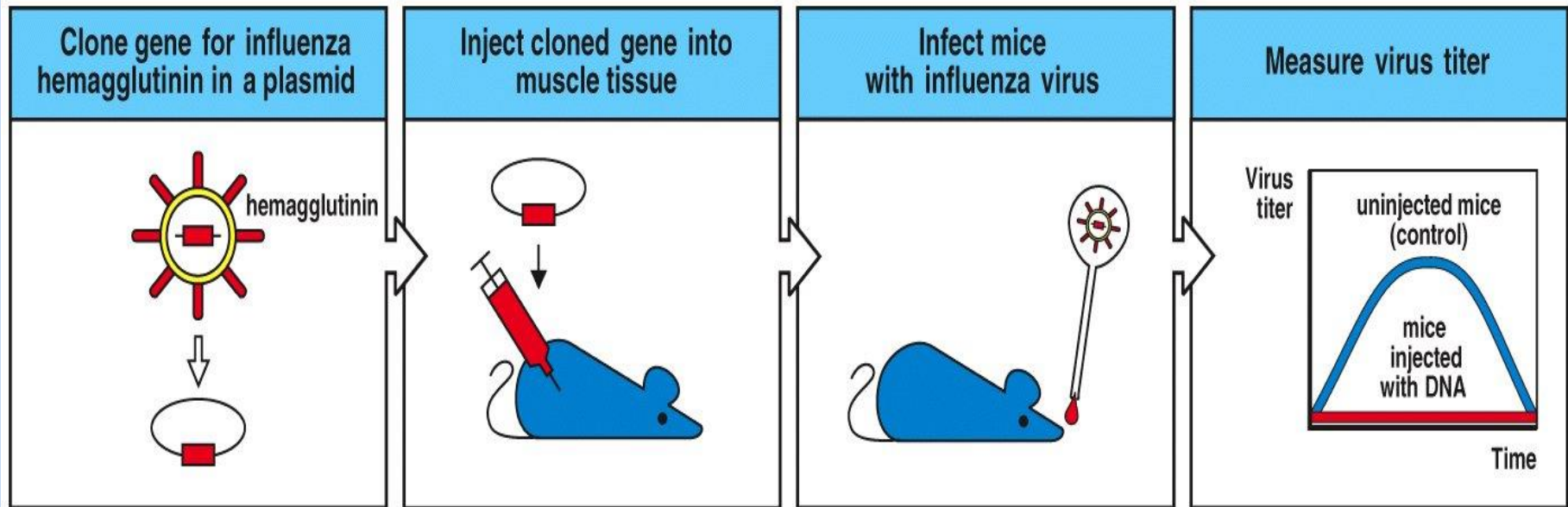


Figure 14-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ДНК која кодира антиген (нпр. хемаглутинин вируса инфлуенце) 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.

# Пример

## Вакцина против грипа

Широм света у употреби су три типа вакцине против грипа:

- Вакцина која садржи **целе** вирионе
- **Сплит** вакцина која садржи унутрашње и спољашње компоненте вируса
- **Субјединична** вакцина која садржи спољашње гликопротеине вируса инфлуенце (хемаглутинин и неураминидаза)

**Субјединична вакцина је мање имуногена, али се боље толерише.**

**Цела и сплит вакцина садрже више антигенских епитопа, па се сматрају више имуногеним.**