

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Интегрисане академске студије фармације

Г06 – Фармацеутска биотехнологија

# ТЕХНОЛОГИЈА ПРОИЗВОДЊЕ ВАКЦИНА

13. НЕДЕЉА НАСТАВЕ

Летњи семестар 2022/2023. године

Крагујевац

## Вакцине

- Вакцине имају важну улогу у хуманој и ветеринарској медицини и представљају најчешће коришћени профилактички приступ у контроли многих заразних болести.
- Глобални програми имунизације значајно су смањили учесталост многих болести, као што су богиње, дечја парализа и туберкулоза.
- Вакцине су биолошки препарати који садрже атенуисане или мртве микроорганизме (м.о.) или антигене који потичу од њих.
- Вакцине користе природне одбрамбене механизме имунског система. Омогућавају стварање имунске меморије кроз индукцију дугоживећих плазма ћелија и меморијских Т- и Б-лимфоцита на сличан начин као што то чини природна инфекција, без излагања пацијента обољењу и његовим могућим компликацијама.

## Вакцине

- Када се пацијент који је примио вакцину изложи патогену, антитела створена од дугоживећих плазма ћелија обезбеђују непосредну заштиту од патогена, док меморијске ћелије успостављају секундарни имунски одговор који је снажнији, бржи и ефикаснији.
- У већини случајева, након примене вакцине активирају се елементи хуморалног и целуларног имунског одговора. На овај начин имунолошки индукована заштита дугорочно спречава инфекцију истим, или антигенски сродним патогенима.
- Иако су неке вакцине активне када се примене перорално, већина се примењује парентерално. Вакцине се најчешће примењују у две или више поновљених доза у одговарајућем временском интервалу. Такве *booster* дозе служе да максимално појачају имунски одговор.

## Вакцине

<b>Вакцина</b>	На рођењу	са навршених месец дана живота	са навршених 2 месеца живота	са навршених 3,5 месеци живота	у 6.месецу живота	са навршених 6 месеци живота	са навршених 12 месеци живота	са навршених 18 месеци живота	у 7.години живота (пред полазак у школу)	у 12. години живота (у 6.разреду)	у 14. години жовота
Вакцина против туберкулозе	<b>BCG</b>										
Вакцина против хепатитиса Б у првој или у 12. години живота	<b>Hep B</b> 1.доза	<b>Hep B</b> 2.доза				<b>Hep B</b> 3.доза				<b>Hep B</b> (1,2 и 3. доза) код невакцинисаних	
Вакцина против дифтерије, тетануса и великог кашља			<b>DTaP</b> 1.доза	<b>DTaP</b> 2.доза	<b>DTaP</b> 3.доза			<b>DTaP</b> 1.ревакцина			
Вакцина против дечије парализе			<b>IPV</b> 1.доза	<b>IPV</b> 2.доза	<b>IPV</b> 3.доза			<b>IPV</b> 1.ревакцина	<b>bOPV (IPV)</b> 2.ревакцина		<b>bOPV (IPV)</b> 3.ревакцина
Вакцина против обољења изазваних хемофилусом инфлуенце тип б			<b>Hib</b> 1.доза	<b>Hib</b> 2.доза	<b>Hib</b> 3.доза			<b>Hib</b> 1.ревакцина			
Вакцина против обољења изазваних стрептококом пнеумоније			<b>PCV</b> 1.доза	<b>PCV</b> 2.доза	<b>PCV</b> 3.доза		<b>PCV</b> Ревакцина				
Вакцина против малих богиња, заушка и рубеле							<b>MMR</b> 1.доза		<b>MMR</b> Ревакцина		
Вакцина против дифтерије, тетануса и великог кашља									<b>Tdap (DT)</b> 2.ревакцина		
Вакцина против дифтерије, тетануса и великог кашља за одрасле											<b>Tdap (Td)</b> 3.ревакцина

## Конвенционалне вакцине

- Конвенционалне вакцине су углавном усмерене против вирусних и бактеријских патогена, као и неких бактеријских токсина и, у мањој мери, паразитских агенаса (нпр. изазивача маларије).
- Термин конвенционалне вакцине односи се на вакцине које су произведене пре коришћења рекомбинантне ДНК технологије.

## Конвенционалне вакцине

- Конвенционалне вакцине се деле на:
  - I. Живе атенуисане бактеријске (нпр. *Bacillus Calmette-Guerin* (BSG), који се користи за имунизацију против туберкулозе);
  - II. Мртве инаktivисане бактеријске (нпр. вакцине против колере и пертусиса);
  - III. Живе атенуисане вирусне (нпр. вирусне вакцине против богиња, заушки и жуте грознице);
  - IV. Мртве инаktivисане вирусне (нпр. хепатитис А и полио (Салкова) вирусне вакцине);
  - V. Токсоидне (нпр. вакцине против дифтерије и тетануса);
  - VI. Антигенске (нпр. вакцине против хепатитиса Б, менингокока, пнеумокока и *Haemophilus influenzae*).

## **Живе атенуисане бактеријске вакцине**

- Живе атенуисане бактеријске вакцине садрже целе, живе бактерије, које су специфичним процесима атенуације изгубиле способност да изазову болест. Атенуација представља процес елиминације или значајног смањења вируленције патогена. Атенуација живих бактеријских вакцина постиже се:
  - хемијским третманом;
  - топлотом;
  - растом у неповољним условима;
  - размножавањем у другом домаћину.
- Живе атенуисане бактерије могу да се размножавају у организму домаћина и да покрећу имунски одговор који је готово идентичан имунском одговору посредованом природном инфекцијом.

## Живе атенуисане бактеријске вакцине

- Атенуисани производ мора да задржи способност реаговања са имунским системом, као и патоген.
  - Пример атенуисане бактеријске вакцине је BCG вакцина. BCG је сој туберкулозног бацила који не изазива туберкулозу, али задржава већи део антигености патогена.
- Иако се ретко дешава, теоријски постоји опасност да се ослабљени патоген активира и да му се поврати патогени потенцијал.
- Ове вакцине су веома ефикасне, подстичу дуготрајан, често доживотан имунитет.
- Ове вакцине се не примењују код имунокомпромитованих пацијената и трудница, јер код њих и низак ниво вируленције може изазвати проблем.



## Мртве инактивисане бактеријске вакцине

- Инаktivација бактерија у циљу добијања инактивисаних бактеријских вакцина постиже се:
  - 1) Физичким агенсима (топлотом, UV зрацима);
  - 2) Хемијским агенсима (формалдехидом, ацетоном, бета-пропиолактоном, фенолом).
- Инактивисане бактерије немају способност репликације, па је имунски одговор знатно слабији и траје краће у односу на живе вакцине. Код ових вакцина је због тога неопходна примена већег броја доза уз додатак адјуванаса.
- У односу на живе вакцине ове вакцине су:
  - Безбедније (повратак вируленције није могућ);
  - Стабилније (мање су осетљиве на услове чувања и складиштења).

## Живе атенуисане и мртве инактивисане вирусне вакцине

- Вируси који се користе за добијање вакцина углавном се размножавају у погодној култури анималних ћелија, у оплођеним јајним ћелијама или културама ткива пилећих ембриона.
- Вакцине које се тренутно употребљавају у клиничкој пракси претежно се састоје од атенуисаних вируса.
- Вакцине против заушки састоје се од живих атенуисаних сојева *Paramyxovirus parotitidis*. У многим деловима света користи се рутински за вакцинацију деце, често као део комбиноване вакцине против морбила, заушки и рубеоле (ММР).
- Развијено је неколико атенуисаних сојева за производњу вакцина против заушки. Најчешће се користи сој *Jeryl Linn*, који се размножава у ћелијској култури пилећих ембриона. Ова вакцина је примењена код преко 50 милиона људи широм света са стопом сероконверзије >97%.

## Живе атенуисане и мртве инактивисане вирусне вакцине

- Сабинова вакцина је вакцина против полиомијелитиса, која се примењује перорално и припада атенуисаним вирусним вакцинама. Ова вакцина се састоји од водене суспензије вируса полиомијелитиса, који се узгаја у културама ткива бубрега мајмуна. Садржи око 1 милион честица неког од сојева полиомијелитиса (1, 2, 3) или комбинацију сва три.
- Вакцина против хепатитиса А је пример вакцине која садржи инактивисане честице вируса. Састоји се од препарата *НМ 175* вируса хепатитиса А инактивисаног формалдехидом. Вирусне честице се иницијално размножавају у хуманим фибробластима.

## Токсоидне вакцине

- Одређене бактерије ослобађају токсине, штетне протеине и када се припремају вакцине против оваквих бактерија циљ је створити заштиту на токсин, а не на бактерију.
- Када дође у контакт са токсином имунски систем на исти начин као што препознаје антигене на површини бактерија препознаје и ове токсине и на њих покреће имунски одговор.
- Токсоидне вакцине се припремају инаktivацијом токсина и добијањем токсоида који нису штетни, а покрећу снажан имунски одговор.
- Вакцине против дифтерије и тетануса су две најчешће коришћене токсидне вакцине.

## Токсоидне вакцине

- Иницијални стадијум производње вакцине против дифтерије подразумева раст *Corynebacterium diphtheriae*. Токсоид се затим припрема третирањем активног токсина дифтерије формалдехидом. На тржишту се налази у облику стерилног воденог препарата.
- Сличан приступ се примењује за производњу вакцине против тетануса. *Clostridium tetani* се узгаја у одговарајућим медијумима, док се издвојени токсин инаktivира третманом формалдехидом. Формулише се у облику стерилног воденог препарата.

## Антигенске вакцине

- Антигенске вакцине садрже продукте или делове м.о. који имају антигенска својства.
- У зависности од њиховог састава сврставају се у две групе:
  - Протеинске (садрже структурни протеин м.о. или модификовани токсин бактерија):
  - Полисахаридне.
- Антигенске вакцине се добијају на два начина:
  - Конвенционално – пречишћавањем м.о.;
  - Генским инжењерингом – употреба рекомбинантне ДНК технологије (протеинске антигенске вакцине)

## Антигенске вакцине

- Конвенционалне антигенске вакцине састоје се од одговарајућих антигенских делова патогена, а то су најчешће површински антигени и то површински полисахариди (најчешће из капсула бактерија).
- Полисахариди су мање имуногени од протеина, па настају слаби имунски одговори код људи, посебно код новорођенчади. Антигеност ових супстанци може се повећати коњугацијом са протеинским антигеном. Постоји неколико коњугованих вакцина против *H. influenzae* код којих је капсуларни полисахарид хемофилуса на различите начине коњугован са токсинском дифтерије, тетанусним токсинском или протеином спољашње мембране *Neisseria meningitidis* (група Б).

## Антигенске вакцине

- Прва антигенска вакцина била је површински антиген хепатитиса Б (rHBsAg), одобрена од стране FDA 1986. године. Преко две милијарде људи заражено је хепатитисом Б широм света, док 350 милиона људи има хроничну инфекцију, а више од милион инфицираних пацијената умире сваке године од придружених компликација цирозе и/или карцинома јетре.
- Пре него што је одобрен рекомбинантни облик, вакцине против хепатитиса Б састојале су се од HBsAg пречишћеног директно из крви оболелих од хепатитиса Б. Када је присутан у крви, HBsAg не постоји у облику мономера, већ у карактеристичним полимерним структурама пречника 22  $\mu\text{m}$ .



## Антигенске вакцине

- Производња вакцине против хепатитиса Б директним изоловањем из хумане крви оболелих има два главна недостатка:
  - 1) Количина финалног производа је ограничена доступношћу инфициране хумане плазме.
  - 2) Полазни материјал је вероватно контаминиран интактним, одрживим вирусним честицама хепатитиса Б (и можда додатним вирусима, попут ХИВ-а).
- Ово захтева увођење стриктних поступака пречишћавања како би се обезбедило потпуно уклањање интактних вирусних честица из финалног производа.

## Антигенске вакцине

- Рекомбинантна ДНК технологија омогућила је производњу великог броја полипептида који су присутни на површини већине патогена. Ови полипептиди, када се пречисте из ћелије домаћина (нпр. *E. coli*, *S. cerevisiae*) могу се користити као антигенске вакцине.
- Ова метода производње вакцина има неколико предности у односу на конвенционалне:
  - безбедни производ - Полипептид који потиче од патогена се експримира у непатогеном рекомбинантном домаћину. Међутим, то не искључује могућност да финални производ садржи недетектовани патоген.
  - неограничене количине - Раније је производња неких вакцина била ограничена количином доступног сировог биолошког материјала (нпр. површински антиген хепатитиса Б).
  - Конзистентна производња дефинисаног производа због чега је смањена вероватноћа појаве неочекиваних нежељених дејстава.

## Антигенске вакцине

- Велики број рекомбинантних антигенских вакцина је одобрен за клиничку употребу, а међу њима вакцине против хепатитиса Б и хуманих папилома вируса.
- Технологија производње ових вакцина рекомбинантном ДНК технологијом подразумева инсерцију гена од интереса (ген који кодира жељени протеин, тј. вакцинални антиген) у вектор за клонирање (плазмид) и потом се тако настала рекомбинантна ДНК уноси у произвођачке ћелије (*E. coli*, кваснице и др.).

## Антигенске вакцине

- Ћелије произвођачи се потом култивишу у хранљивим медијумима, чиме се осигурава производња протеина за вакцину. Синтетисани протеин се потом изолује, пречишћава и комбинује са адјувансом и другим ексципијенсима у циљу формулације вакцине.
- Производ који се комерцијално користи је произведен у *S. cerevisiae*. Ћелије квасца не само да су способне да експримирају ген, већ и да стварају полипептидни производ у облику честица сличних онима које се налазе у крви инфицираних појединаца. Овај производ се показао безбедним и ефикасним у медицини и ветерини.



Схематски приказ процеса производње HBsAg вакцине  
(*Recombivax*<sup>®</sup>)

## Антигенске вакцине

- Антигенска рекомбинантна HBsAg вакцина (*Engerix B*<sup>®</sup>) је 1989. године одобрена за клиничку употребу и садржи пречишћен рекомбинантни површински антиген хепатитиса Б. Индикована је за активну имунизацију против инфекције изазване свим познатим серотиповима хепатитис Б вируса.
- rHBsAg се производи у инжењерисаном соју *S. cerevisiae* и након ферментације се пречишћава хроматографским методама. Финални производ се формулише као стерилна суспензија антигена са додатком алуминијум хидроксида (адјуванс), а пакује у бочице или шприцеве за једнократну употребу. Садржи NaCl и компоненте фосфатног пуфера као помоћне супстанце. Примењује се *i.m.* путем.

## Антигенске вакцине

- Стандардни дозни режим подразумева примену иницијалне дозе, а затим *booster* доза након 1 и 6 месеци.
- Ефикасност ове вакцине је доказана у бројним испитивањима код одојчади, деце и одраслих. Забележена стопа серопротекције (мерено као титар антихепатитис Б антитела у серуму  $>10 \text{ mIU/ml}$ ) је  $>95\%$ .
- Најчешћи нежељени ефекти су:
  - локалне реакције на месту примене;
  - грозница;
  - главобоља;
  - вртоглавица.

## Антигенске вакцине

- *Twinrix*<sup>®</sup> садржи мешавину инаktivисаног вируса хепатитиса А и рекомбинантног HBsAg.
- *Tritanrix*<sup>®</sup> садржи конвенционално произведене токсоиде против дифтерије и тетануса, заједно са rHBsAg.
- *Dukoral*<sup>®</sup> је рекомбинантна вакцина која садржи протеине, а индикована је за активну имунизацију против болести изазване *Vibrio cholerae* (серогрупа 01). Производ садржи рекомбинантни токсин колере, подјединицу Б и четири цела соја (инаktivисана топлотом или формалином) *V. cholerae*.
- Још један пример антигенских вакцина је вакцина против *Bordetella pertussis* (Грам негативни кокобацил), који се преноси капљично и узрочник је инфекције горњих дисајних путева која се назива "велики кашаљ".



## Антигенске вакцине

- Антигенске вакцине не садрже целе м.о., већ њихове делове те због тога имају мањи број нежељених дејстава од целоћелијских вакцина.
- Недостатак је подстицање слабије имуности те се морају примењивати у више доза и уз додатак адјуванса.
- Антигенске вакцине су веома ефикасне, али су скупље у односу на целоћелијске, нарочито уколико су произведене рДНК технологијом.

## Новe стратегије у производњи вакцина

- Све конвенционалне вакцине и антигенске вакцине добијене рДНК технологијом су успешне у превенцији инфективних болести изазваних патогенима који имају малу антигенску варијабилност и за које заштита зависи од продукције антитела. Међутим, уколико патоген поседује висок степен антигенских варијација, циркулишућа антитела неће препознати антиген при наредним инфекцијама.
- Изузев атенуисаних вакцина, све набројане вакцине слабо стимулишу цитотоксични одговор CD8+ лимфоцита значајан за елиминацију интрацелуларних м.о. Што у највећем броју случајева води ка развоју перзистентних, хроничних инфекција (нпр. HIV, *Mycobacterium tuberculosis*). Стога је највећи изазов развити вакцине које ће управо деловати на ове патогене.

## Пептидне вакцине

- Вакцине се производе и директном хемијском синтезом. Пептидне вакцине идентичних аминокиселинских секвенци се релативно једноставно и јефтино могу синтетисати као антигени кратких ланаца који потичу од патогена. Овакав приступ први пут је потврђен `60-их година прошлог века.
- Такође су синтетисане сличне вакцине које пружају имунолошку заштиту против бактеријских токсина, укључујући токсине дифтерије и колере. Иако је за изазивање имунског одговора неопходно везивање за носач, неки носачи нису адекватни због њихове способности да изазову реакције преосетљивости, нарочито када се инјекције примењују више пута. Такве потешкоће могу се избећи правилним избором носача.

## Векторске вакцине

- Векторске вакцине садрже атенуисани вирус или бактерију који има улогу вектора тј. носача за ген (ДНК секвенцу) патогена.
- Ген патогена се у вектор уграђује употребом рДНК технологије те се ове вакцине још називају и рекомбинантне векторске вакцине или хибридне вакцине. Наиме, овом стратегијом се умеће ген комплементарне ДНК за антиген патогена у непатогене врсте. Ако добијени рекомбинантни вектор експримира генски продукт на површини, онда се може користити за имунизацију против патогена од интереса.
- Када вектор доспе у ћелије домаћина, инсертовани ген се у ћелијама транскрибује и преводи у антиген који покреће имунски одговор.

## Векторске вакцине

- Живи вектори су биолошки активни и стварају вирусно потомство код вакцинисане особе, с тим да им је вируелнца атенуисана због мутација у вектору, химерне природе вакцине, коришћења вектора у хетерологом домаћину или услед комбинације ових фактора.
- Вирусни вектори могу бити толико снажно атенуисани да немају комплетан циклус репликације у ћелијама домаћина. Након што оваква вакцина доспе у организам домаћина није ни неопходно да се вектор умножава, већ само да стимулише експресију инсертованог гена чији ће производ (антиген) покренути имунски одговор.

## Векторске вакцине

- Векторске вакцине које се данас највише користе су на бази:
  - поксвируса,
  - пикорнавируса,
  - аденовируса.
- Ови рекомбинантни вирусни вектори изазивају снажан хуморални, а нарочито целуларни имунски одговор, за разлику од антигенских вакцина код којих је имунски одговор (нарочито целуларни) слабији.
- Вируси су развили ефикасне механизме за улазак у ћелију и искоришћавање њене биосинтетске машинерије за експресију сопствених протеина. Ово својство је вирусе учинило атрактивним вектором за транспорт гена од интереса у ћелију.

## Векторске вакцине

- Поксвируси и вирус *Vaccinium* су велики дволанчани ДНК вируси са омотачем и најбоље су окарактерисани векторски системи. Они су једини ДНК вируси који могу да се репликују у цитоплазми инфицираних ћелија.
- Најбоље проучени чланови ове фамилије вируса су вариола (узрочник великих богиња) и вакцинија. Вакцинија је антигенски повезана са вариолом, али није патогена и користи се за имунизацију против великих богиња. Програми вакцинације засновани на *Vaccinium* довели су до глобалног искорењивања ВЕЛИКИХ богиња, почетком `80-их година.

## Векторске вакцине

- Бројне особине чине *Vaccinium* вирус атрактивним векторским системом:
  1. способност инсерције велике количине ДНК у геном;
  2. претходна историја широко распрострањене и успешне употребе као средстава за вакцинацију;
  3. способност индуковања дугорочног имунитета;
  4. једноставност и ниски трошкови производње;
  5. стабилност лиофилизираног производа са вакцином.



## Векторске вакцине

- Аденовируси такође имају потенцијал да се користе као вектори. Ови дволанчани ДНК вируси садрже геном од 36 kbp и кодирају приближно 50 гена. Описано је неколико ендемских серотипова хуманог аденовируса који се разликују према антигенима. Аденовируси могу изазвати инфекције дисајних путева и, у мањој мери, инфекције гастроинтестиналног и урогениталног тракта.
- Аденовируси су ефикасни вектори за вакцине, изазивају асимптоматску инфекцију и веома су безбедни.
- У аденовирусу постоји неколико места у геному у која се може уградити страна ДНК без нарушавања функције вируса. Међутим, количина стране ДНК која се може инкорпорирати у вирусни геном је ограничена.

## Векторске вакцине

- Са друге стране, регија од око 3 kbp може се уклонити из дела генома названог Е3 регион, што олакшава уградњу патогена или друге ДНК.
- На овај начин су добијени рекомбинантни аденовируси који садрже ген за површински антиген хепатитиса Б, ген за p160 HIV-а, ген за F протеин респираторног синцицијалног вируса и ген за гликопротеин Б *Herpes simplex* вируса.
- Многи су тестирани на животињама и сматра се да индукују хуморални и целуларни имунитет против патогена од интереса.

## Векторске вакцине

- Употреба рекомбинантних вирусних вектора као средстава за вакцинацију је потенцијално врло значајна за клиничку примену.
- Међутим, недостатак је могућност неиспољавања терапијске ефикасности производа уколико је прималац претходно био изложен вирусу који се користи као вектор. На претходно излагање указује присуство имунских меморијских ћелија у циркулацији које би могле покренути непосредни имунски одговор након поновног контакта вируса и домаћина.

## ДНК вакцине

- ДНК вакцине представљају плазмиде бактеријског порекла, који кодирају експресију антигена од интереса у циљу подстицања имунског одговора.
- Производи се рДНК технологијом тако што се ген који кодира антиген инсертује у плазмид, а даље се тај плазмид уноси у бактерију најчешће *E. coli*. Бактерије са плазмидом се култивишу у погодном медијуму како би се добио већи број клонова трансформисане *E. coli* (она која садржи плазмид). Потом се се из бактерије изољује плазмид, пречишћава и инкорпорира у вакцину.

## ДНК вакцине

- Због безбедности примене ових вакцина, плазмидима се уклањају нефункционалне секвенце, нарочито гени за резистенцију на антибиотик. Развијене су кратке ДНК секвенце, попут полусинтетских или потпуно синтетских секвенци које искључиво кодирају само антиген од интереса.
- Након што се плазмид нађе у ћелији домаћина, започиње синтеза антигена. Антиген се у ћелији домаћина експримира на сличан начин као и у току вирусне инфекције. Синтетисани антигени могу да се прерађују као протеини синтетисани у цитоплазми или као екстрацелуларни протеини.

## ДНК вакцине

- Пuteви администрације ДНК вакцина:
  - Генски пиштољ, млазни инјектори, *in vivo* електропорација (класичне игле не омогућавају унос вакцине у ћелију, већ је она заробљена у међућелијском простору);
  - Инкапсулација у липозоме, адсорпција на полимере или инкапсулација у биоразградиве наночестице.
- Оваквом применом се повећава преузимање ДНК од стране ћелија и последично се повећава експресија антигена.

## ДНК вакцине

- У циљу модификације и побољшања имунског одговора користе се различити приступи:
  - Увођење молекуларних адјуванаса (лиганди за рецепторе, цитокини) који могу бити инкорпорирани у плазмид у коме се налази вакцинална ДНК или други плазмид који се примењује истовремено са вакцином.
  - Усмеравање антигена ка одређеним ћелијама или ћелијским органелама (ендоплазматски ретикулум, лизозоми).
- Овим приступима се повећава презентовање антигена и стимулише имунски одговор.

## ДНК вакцине

- Предности:
  - Стимулишу мукозни и системски имунски одговор
  - Стимулишу хуморални и целуларни имунски одговор
  - Јефтине су
  - Лако се дизајнирају
  - Стабилне су на собној температури
  - Могу се давати у већем броју доза (не развијају се антитела као на векторске вакцине).
- Недостаци:
  - Потенцијална интеграција вакциналне ДНК у геном домаћина, што може условити мутагенезу и онкогенезу
  - Експресија цитокина или костимулаторних молекула који се користе за повећање имуности може довести до имуносупресије, хроничне инфламације или аутоимуности.



## **иРНК вакцине**

- Ове вакцине садрже информациону РНК која служи као матрица за синтезу ендогеног протеина код вакцинисаних особа.
- Постоје две врсте иРНК вакцина:
  - Нерепликујуће (конвенционалне) и
  - Самоамплификујуће.

## иРНК вакцине

- Нерепликујуће иРНК вакцине кодирају само антиген од интереса.
- Самоамплификујуће иРНК вакцине су углавном базиране на геному алфа вируса у којем су генским инжењерингом гени који кодирају структурне протеине замењени геном од интереса, док су гени који кодирају РНК репликациону машинерију и даље присутни. Захваљујући присуству гена за репликациону машинерију ове вакцине самостално диригују сопствену репликацију.
- Предност самоамплификујућих иРНК вакцина је то што је омогућена већа експресија протеина од интереса, уз примену релативно мале дозе вакцине.
- Предност конвенционалних иРНК вакцина је једноставност дизајна, мала величина РНК и одуство било ког додатног кодираног протеина који би могао довести до нежељеног имунског одговора.

## иРНК вакцине

- Да би иРНК вакцина остварила ефекат, мора dospети до цитоплазме ћелије домаћина и у одређеним случајевима потребно јој је повећати имуногеност. С тим у вези, начини примене и формулације иРНК вакцина су:
  - Генски пиштољ, електропорација
  - Повезивање са различитим компонентама:
    - Катјонским пептидом протамином који штити иРНК од деградације;
    - Липидним и полимерним наночестицама;
    - Дендритским ћелијама.

## Вакцине против карцинома

- Идентификација туморских антигена могла би да омогући развој вакцина против карцинома. Бројни туморски антигени су већ описани. Теоријски, примена туморских антигена може ефикасно имунизовати појединца против било које врсте карцинома која се карактерише експресијом тог антигена.
- Истовремена примена снажног адјуванса била би корисна, јер би подстакла појачани имунски одговор. То је од великог значаја, јер је већина туморских антигена слабо имуногена. Примена антигенских вакцина, првенствено би стимулисала хуморални имунски одговор.
- Употреба вирусних вектора би требало да буде најефикаснија, с обзиром да се сматра да одговор Т-лимфоцита има централну улогу у уништавању ћелија карцинома.

## Вакцине против карцинома

- Овакав приступ је примењен у експерименталним студијама које су проучавале малигни меланом. Ове трансформисане ћелије експримирају значајно веће нивое површинског гликопротеина *p97* у односу на здраве ћелије. Почетне анималне студије су показале да примена вектора рекомбинантне вакциније која експримира *p97* има протективни ефекат против ћелија меланом.
- Међутим, дуготрајне студије би у овом или сличним случајевима требало да докажу да такве вакцине неће индуковати аутоимунски одговор уколико антиген није у потпуности специфичан за тумор. Развој ефикасних вакцина против карцинома захтева свеобухватније разумевање ових трансформисаних фенотипова и начина на који те ћелије избегавају имунски одговор. Одређен број клиничких студија у овом пољу се већ спроводи.

## Адјуванси

- Самостална примена многих вакцина, нарочито антигенских, подстиче слабу имунску реакцију домаћина.
- Адјуванс се дефинише као супстанца која појачава целуларни и/или хуморални имунски одговор на антиген.
- Адјуванси изазивају бржу, снажнију и дуготрајнију имунску реакцију против истовремено примењеног антигена. Поред тога, употреба адјуванса често може омогућити примену мање количине антигена за постизање адекватног имунског одговора. Тиме се смањују трошкови производње, што је значајно имајући у виду да је производња вакцина (посебно антигенских и векторских) доста скупља од производње адјуванаса.

## Адјуванси

- До данас је развијен већи број различитих адјуванаса. Међутим, већина њих поседује неку придружену токсичност (што је адјуванс потентнији, већа је и његова токсичност).
- У ветеринарској медицини се користи неколико различитих адјуванаса. Међутим, у хуманој медицини се из безбедносних разлога једино рутински користе адјуванси на бази **алуминијума**.
- Адјуванси који се користе за формулацију вакцина могу се поделити у следеће групе:
  - 1) Минерални адјуванси;
  - 2) Адјуванси на бази емулзија;
  - 3) Адјуванси бактеријски производи;
  - 4) Додатни адјуванси.

# Адјуванси

Адјуванси	
Минерали	Алуминијум фосфат Алуминијум хидроксид Калцијум фосфат
Бактеријски продукти	Микобактерије Компоненте микобактерија (трехалоза димиколат - ТДМ и мурамил дипептид - МДП) <i>Corynebacterium</i> <i>B. pertusis</i> LPS
Емулзије	Комплетни/некомплетни <i>Freundov</i> адјуванс (FCA/FIA) Скробно уље
Сапонини	<i>Quil A</i>
Липозоми	
Имуностимулаторни комплекси (ISCOM)	
Неки цитокини	IL-1, IL-2



## Адјуванси

- Најчешће се користе адјуванси на бази алуминијума, док се калцијум фосфат и адјуванси на бази емулзија ограничено примењују.
- Идеални адјуванс треба да поседује следеће карактеристике:
  - 1) безбедан (нема неочекиваних локалних/системских одговора);
  - 2) изазива заштитни имунитет, чак и против слабих имуногена;
  - 3) апироген;
  - 4) хемијски дефинисан (олакшава конзистентну производњу и тестирање контроле квалитета);
  - 5) ефикасан код новорођенчади/мале деце;
  - 6) стабилна формулација са антигеном;
  - 7) биоразградив;
  - 8) неимуноген.

## Механизам дејства адјуванаса

- Адјуванси су хетерогена фамилија супстанци, како у погледу њихове хемијске структуре, тако и у погледу њиховог механизма дејства.
- Адјувантно дејство може се остварити на један или више начина:
  - Таложење и споро ослобађање антигена са места примене, што обезбеђује његово дуготрајно излагање имунском систему;
  - Појачана презентација антигена ћелијама имунског система;
  - Директна индукција имуностимулишућих молекула, посебно интерлеукина и других цитокина.

## Минерални адјуванси

- Бројне минералне супстанце испољавају адјувантни ефекат. Иако калцијум фосфат, калцијум хлорид и соли различитих метала (нпр. цинк сулфат и церијум нитрат) имају адјувантни ефекат, адјуванси на бази алуминијума су најпотентнији. Најчешће се користе алуминијум хидроксид и алуминијум фосфат. Њихов адјувантни ефекат уз доказану безбедност, чини их посебно значајним за формулацију вакцина за децу.
- Главна метода којом се припремају вакцине са алуминијумским адјувансима подразумева мешање раствора антигена са преципитатом алуминијум-фосфата (или хидроксида) под хемијски дефинисаним условима (нпр. рН вредност). Потом следи адсорпција антигена на гелу на бази алуминијума, при чему се такви препарати углавном називају „вакцине адсорбоване алуминијумом“; 1 mg алуминијум хидроксида адсорбује 50 - 200 µg протеина.

## Минерални адјуванси

- Главни механизам дејства производа јесте формирање депоа на месту примене. Антиген се полако ослобађа из гела, обезбеђујући трајно излагање антигена имунском систему.
- Такође, једињења алуминијума могу да активирају систем комплемента, при чему настаје локални инфламаторни одговор, са последичним привлачењем имунокомпетентних ћелија на место примене.
- Међутим, адјуванси на бази алуминијума имају одређене недостатке:
  - Стимулишу само хуморални имунски одговор;
  - Не могу се смрзавати или лиофилизovati, јер такви процеси могу довести до уништавања њихове гел структуре;
  - Немају или изазивају слаб адјувантни ефекат у комбинацији са неким антигенима (нпр. капсуларни полисахариди тифуса или *H. influenzae* тип Б).

## Адјуванси на бази емулзија

- Предности нафтних емулзија првобитно су препознате у раним 1900-им годинама. Међутим, први такав производ је развијен 1937. године и зове се *Freundov* комплетни адјуванс (FCA). Овај производ садржи мешавину парафинског (тј. минералног) уља и мртвих микобактерија и формулисан је као В/У емулзија. *Arlacel A* (манид моно-олеат) се најчешће додаје као емулгатор.
- Фреундов некомплетни адјуванс (FIA) је сличан производ са слабијим адјувантним ефектом, јер за разлику од FCA нема компоненту микобактерија.
- Механизам дејства FIA се у великој мери приписује формирању депоа. Компоненте микобактерија у FCA имају додатне директне имуностимулишуће ефекте. Иако је један од најпотентнијих познатих адјуванаса, FCA је сувише токсичан за хуману употребу.

## Адјуванси на бази емулзија

- Такође су развијени и неки адјуванси типа У/В, нпр. емулзија сквалена у води. Емулгатори који се најчешће користе су полиалкохоли, као што су *Tween* и *Span*.
- У неким случајевима могу се инкорпорирати имуностимулишући молекули (МДП и ТДМ) како би се побољшао адјувантни ефекат. Они се и даље детаљно испитују и представљају групу потенцијално корисних адјуванаса у будућности.

## Бактерије/бактеријски производи као адјуванси

- Идентификовани су одређени м.о. који могу покренути снажан имунски одговор. Њихова имуностимулаторна својства су их учинила потенцијалним адјувансима. Примери су разне микобактерије, *Corynebacterium parvum*, *Corynebacterium granulosum* и *Bordetella pertusis*.
- Иако се неки м.о. користе као антигени у вакцинама, сматрају се превише токсичним да би се користили искључиво као адјуванси. Истраживачи су покушали да идентификују специфичне биомолекуле из м.о. који су одговорни за имуностимулаторна својства. Сматрало се да ће ове материје, када се пречисте, изазивати мање или уопште неће изазивати токсичне нежељене ефекте уз задржавање имуностимулишуће способности.

## Бактерије/бактеријски производи као адјуванси

- Фракционисање микобактерија довело је до идентификације две ћелијске имуностимулишуће компоненте, ТДМ и МДП. Обе се налазе у ћелијском зиду микобактерија.
- ТДМ се састоји од молекула трехалозе (дисахарида који се састоји од два молекула  $\alpha$ -D-глукозе повезаних  $\alpha$ -1 гликозидном везом), повезаног са два молекула миколне киселине (дуголанчане алифатичне угљоводоничне киселине). Иако задржава своју адјувантност, ТДМ је релативно нетоксичан.
- Откривено је да је структура нативних имуностимулишућих МДП-а заправо N-ацетил мурамил-аланил-D-изоглутамин (N-ацетил мурамична киселина је основна компонента бактеријског пептидогликана). Нативни ТДМ је моћан пироген и превише је токсичан да би се користио као адјуванс. Молекуларна основа његовог адјувантног ефекта није у потпуности разјашњена.



## Бактерије/бактеријски производи као адјуванси

- Међутим, познато је да примена МДП активира бројне типове ћелија које имају директну/индиректну улогу у имунској функцији и индукује продукцију различитих имуномодулаторних цитокина.

Активирани типови ћелија	Индуковани цитокини и други молекули
Макрофаги Мастоцити Полиморфонуклеарни леукоцити Ендотелне ћелије Фибробласти Тромбоцити	IL-1 CSF Фактор активације фибробласта Фактор раста Б ћелија Простагландини

## Бактерије/бактеријски производи као адјуванси

- Синтетисани су бројни деривати у циљу идентификације модификованог облика који би задржао своју адјувантност, а смањио токсичност. Поједини деривати, нарочито треонил-МДП, мурамил трипептид и мурабутид имају обећавајући ефекат.
- На пример, треонил-МДП је део формулације познате као *Syntex adjuvant formulation-1* (SAF-1). Анималне студије показале су да је овај адјуванс нетоксичан и да индукује добар одговор Б- и Т-лимфоцита.
- Додатна бактеријска компонента која поседује значајан адјувантни ефекат је фракција честице *p40* из *C. granulorum*. *p40* се састоји од фрагмената пептидогликана ћелијског зида и сличних гликопротеина.

## Додатни адјуванси

- Поред претходно поменутих имуностимулаторних супстанци, испитују се адјувантне особине и других супстанци, као што су сапонини, липозоми и ISCOM.
- Сапонини су фамилија гликозида који су широко распрострањени у биљкама. Сваки сапонин се састоји од угљенохидратне компоненте која је везана за 'сапогенин' (стероид или тритерпен). Имуностимулаторна својства сапонина изолованих из коре дрвета *Quillaja* су одавно позната.
- *Quil A* (који се састоји од мешавине повезаних сапонина) користи се као адјуванс код одређених ветеринарских вакцина. Међутим, његов хемолитички потенцијал спречава употребу у вакцинама за хуману примену. Истраживачки напори се настављају у покушају да се идентификују безбедни и ефикасни сапонини (или њихови деривати) за употребу у хуманој медицини.

## Додатни адјуванси

- Липозоми су супрамолекулске честице које поседују мембрану састављену од више концентричних липидних слојева одвојених воденим фазама.
- Првобитно су развијени као носачи лекова у облику двослојних фосфолипидних липозома, док се у новије време синтетишу нефосфолипидни липозоми.
- Предности липозома зависе од њиховог састава, броја слојева и наелектрисања. Они су ефикасни адјуванси протеинских и угљенохидратних антигена и помажу у стимулацији и Б- и Т-ћелијских одговора.
- Претпостављени механизам дејства подразумева формирање депоа, али такође могу појачати презентацију антигена макрофагима. Међутим, тачан молекуларни механизам којим стимулишу Т-ћелијски одговор још увек није у потпуности разјашњен, али се сматра да је повезан са њиховом хидрофобношћу.

## Додатни адјуванси

- ISCOM (енгл. *immunostimulating complex*) су стабилни (нековалентни) комплекси састављени од мешавине *Quil A*, холестерола и (амфипатског) антигена.
- ISCOM стимулишу хуморални и целуларни имунски одговор и користе се у производњи неких ветеринарских вакцина. Међутим, њихова употреба код људи још увек није одобрена, због проблема безбедности компоненте *Quil A*.
- До сада су идентификовани и развијени бројни адјуванси, али њихова потенцијална токсичност спречава широку примену (посебно код људи). Међутим, истраживања се настављају са циљем развоја безбеднијих и ефикаснијих адјуванаса.

# Вакцине

## -регистроване за примену у Р. Србији

Генерички назив	Заштићен назив	Тип вакцине	Индикације	Формулација
Вакцина против менингокока	<i>Menactra</i>	Вакцина против менингитиса полисахаридна(серотип А, С, W, Y135= коњугована за токсид дифтерије)	Превенција обољења изазваних <i>Neisseria meningitidis</i> ,серотипови А, С, W, Y135	Раствор за инј.
Вакцина против пнеумокока	<i>Prevenar 13</i> <i>Synflorix</i> <i>Pneumovax 23</i>	Пнеумококна полисахаридна коњугована вакцина	Превенција болести које изазива <i>S. pneumoniae</i>	Сусп. за инј.(шприц)
Вакцине против грипа	<i>Influvac</i> <i>Influvac Tetra</i> <i>Vaxigrip</i> <i>Vaxigrip Tetra</i>	Инактивисане фрагментисане вирусне честице	Превенција грипа	Сусп. за инј. (шприц)
Вакцина против туберкулозе	BCG вакцина лиофилизована	Живе бактерије <i>Bacillus Calmette Guerin</i>	Превенција туберкулозе код деце и одраслих	Прашак за сусп.за инј.

# Вакцине

## *-регистроване за примену у Р. Србији*

Генерички назив	Заштићен назив	Тип вакцине	Индикације	Формулација
Вакцине против тетануса	<i>Tetavaksal T</i>	Токсоид тетануса	Примарна имунизација и ревакцинација деце и одраслих против тетануса	Сусп. за инј.
Вакцине против тетануса и дифтерије	<i>Ditevaksal-T</i>	Токсоид дифтерије+токсоид тетануса	Активна имунизација деце 3 м – 7 год. код којих је контраиндикувана <i>Tripacel</i> вакцина	Сусп. за инј.
Вакцине против тетануса и дифтерије	<i>Ditevaksal-T</i> за одрасле	Токсоид дифтерије+токсоид тетануса	Превенција дифтерије и тетануса код деце 8 - 14 год.	Сусп. за инј.
Вакцина против великог кашља, дифтерије и тетануса	<i>Aldipete-T</i> <i>Boostrix</i>	Токсоид дифтерије + токсоид тетануса + инактивисане целе ћелије <i>B.</i> <i>pertusis</i>	Превенција дифтерије, тетануса и великог кашља код деце	Сусп. за инј.

# Вакцине

## -регистроване за примену у Р. Србији

Генерички назив	Заштићен назив	Тип вакцине	Индикације	Формулација
Вакцина против тифуса	<i>Typhim VI</i>	Капсуларни антиген <i>S. typhi</i>	Превенција трбушног тифуса код деце >2 год. и одраслих	Раств. за инј. (шприц)
Вакцина против хепатитиса Б	<i>Engerix B</i> <i>Euvax B</i>	Антиген HBsAg	Превенција свих подтипова хепатитиса Б и Д уколико није присутна истовремена инфекција хеп. Б	Сусп. за инј. (шприц)
Вакцина против хепатитиса А	<i>Avaxim 160 U</i> <i>Havrix</i>	Инактивисани вирус хепатитиса А	Превенција хепатитиса А	Сусп. за инј. (шприц)
Комбинована вакцина против хепатитиса А и хепатитиса Б	<i>TwinRix Adult</i>	Вакцина против хепатитиса А (инактивисана) и хепатитиса Б (рекомбинантна, адсорбована)	Имунизација одраслих особа против инфекције и вируса хепатитиса А и хепатитиса Б	Сусп. за инј. (шприц)
Вакцина против малих богиња, заушки и рубеле	<i>M-MRVAXPRO</i> <i>Priorix</i>	Живи атенуисани вируси паротитиса, рубеле и морбила	Превенција паротитиса, рубеле и морбила	Прашак и растварач за сусп. за инј.



# Вакцине

## -регистроване за примену у Р. Србији

Генерички назив	Заштићен назив	Тип вакцине	Индикације	Формулација
Вакцина против дијареје изазване <i>Rotavirus</i>	<i>Rotarix</i>	Хумани <i>Rotavirus</i> , жива атенуисана вакцина	Превенција гастроентеритиса изазваног <i>Rotavirus</i> код одојчади	Орална сусп.
Вакцина против дијареје изазване <i>Rotavirus</i>	<i>Rota Teq</i>	Жива вакцина против гастроентеритиса изазваног ротавирусима (серотип G1, G2, G3, G4, P1)	Превенција гастроентеритиса изазваног <i>Rotavirus</i> код одојчади	Орални раствор
Вакцина против овчијих богиња (варичеле)	<i>Varilrix</i> <i>Varivax</i>	Жива вакцина против варичеле	Превенција варичеле	Прашак за раствор за инј.

# Вакцине

## *-регистроване за примену у Р. Србији*

Генерички назив	Заштићен назив	Тип вакцине	Индикације	Формулација
Вакцина против полиомијелитиса (дечје парализе)	<i>Imovax Polio</i>	Инактивисани <i>Polio</i> вирус 1,2 и 3	Примарна имунизација и ревакцинација против полиомијелитиса	Сусп. за инј. (шприц)
Перорална вакцина против дечје парализе	Двовалентна орална вакцина против полиомијелитиса тип 1 и 3	Вакцина против дечје парализе тип 1 и 3	Допунска имунизација против полиомијелитиса	Орална сусп.
Вакцина против беснила ( <i>Rabies</i> )	<i>Verorab</i>	Инактивисани вирус <i>Rabies</i>	Превентивна и постинфективна вакцинација против беснила	Прашак и растварач за сусп. за инј.

# Вакцине

## -регистроване за примену у Р. Србији

Генерички назив	Заштићен назив	Тип вакцине	Индикације	Формулација
Вакцина против жуте грознице	<i>Stamaril</i>	Живи атенуисани вирус жуте грознице	Превенција жуте грознице	Прашак и растварач за сусп. за инј.
Вакцина против хуманог <i>Papiloma</i> вируса (HPV)	<i>Gardasil</i>	Рекомбинантна адсорбована вакцина против HPV (типови 6, 11, 16, 18)	Превенција преканцерогених гениталних и аналних лезија, карцинома грлића материце и ануса изазваних онкогеним типовима HPV	Сусп. за инј. (шприц)
Вакцина против HPV	<i>Cervarix</i>	Рекомбинантна вакцина против HPV (типови 16, 18)	Превенција интраепителних неоплазија грлића материце, карцинома грлића материце повезаним са HPV	Сусп. за инј. (шприц)

# Вакцине

## -регистроване за примену у Р. Србији

Генерички назив	Заштићен назив	Тип вакцине	Индикације	Формулација
9-овалентна вакцина против HPV	<i>Gardasil 9</i>	Рекомбинантна адсорбована вакцина против HPV (типови 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)	Превенција премалигних лезија и карцинома повезаним са HPV	Сусп. за инј. (шприц)
Комбинована вакцина против дифтерије, тетануса и полиомијелитиса	<i>Dultavax</i>	Токсоид дифтерије, тетануса и инактивисани полиовируси типа 1, 2, 3	<i>Booster</i> доза претходне вакцинације за превенцију дифтерије, тетануса и полиомијелитиса	Сусп. за инј. (шприц)
Комбинована вакцина против дифтерије, тетануса, пертусиса и полиомијелитиса	<i>Tetraxim</i>	Пречишћени токсиди дифтерије, тетануса, пертусиса и инактивисани полиовируси типа 1, 2, 3	Превенција дифтерије, тетануса, великог кашља и дечје парализе	Сусп. за инј. (шприц)

# Вакцине

## -регистроване за примену у Р. Србији

Генерички назив	Заштићен назив	Тип вакцине	Индикације	Формулациј а
Комбинована вакцина против дифтерије, тетануса, <i>H. influenzae</i> Б, пертусиса и полиомијелитиса	<i>Pentaxim</i>	Полисахарид <i>H. influenzae</i> Б, токсиди дифтерије и тетануса, антигени <i>B. pertusis</i> инактивисани полиовируси типа 1, 2, 3	Превенција болести изазваних <i>H. influenzae</i> тип Б, дифтерије, тетануса, великог кашља и дечје парализе	Прашак за сусп. и сусп. за инј.
Комбинована вакцина против дифтерије, тетануса, <i>H. influenzae</i> Б, пертусиса, хепатитиса Б и полиомијелитиса	<i>Hexaxim</i>	Вакцина против дифтерије, <i>H. influenzae</i> тип Б (коњугована адсорбована), великог кашља (ацелуларна компонента), тетануса и хепатитиса Б (рекомбинантна), дечје парализе (инактивисана)	Примарна вакцинација и ревакцинација деце против дифтерије, тетануса, великог кашља, дечје парализе, хепатитиса Б и болести изазаваних <i>H. influenzae</i> тип Б	Сусп. за <i>i.m.</i> инј. (шприц)

# Вакцине

## -регистроване\* за примену у Р. Србији

Генерички назив	Заштићен назив	Тип вакцине	Индикације	Формулација
Вакцина против SARS-CoV-2 вируса	<i>Comirnaty</i> <sup>#</sup> (Pfizer-BioNTech)	mRNA вакцина против Covid-19 са модификованим нуклеозидом (иРНК са капом на 5` крају која кодира комплетни ланац протеина шиљка SARS-CoV-2)	Превенција болести COVID-19 код особа узраста 16 година и старијих	Концентрат за суспензију за инјекцију
Вакцина против SARS-CoV-2 вируса	<i>Gam-KOVID-Vac (Sputnik V)</i> (NRCEM N.A. N.F. GAMALEYA)	Векторска аденовирусна вакцина против инфекција коронавирусом изазваних SARS-CoV-2	Превенција болести COVID-19 код одраслих старости 18-60 година	Раствор за <i>i.m.</i> инј.

\*имају Дозволу за хитну употребу (у ванредним ситуацијама)

<sup>#</sup> регистрована вакцина са привременом дозволом

# Вакцине

## -регистроване\* за примену у Р. Србији

Генерички назив	Заштићен назив	Тип вакцине	Индикације	Формулација
Вакцина против SARS-CoV-2 вируса	<i>BBIBP-CorV (Vero Cell)</i> (Sinopharm)	Инактивисана вакцина против SARS-CoV-2 који је инокулисан на <i>Vero ћелијама</i>	Превенција болести COVID-19 код одраслих старости преко 18 година	Сусп. за <i>i.m.</i> инј.
Вакцина против SARS-CoV-2 вируса	<i>ChAdOx1-S (COVISHIELD, Vaxzevria)</i> (AstraZeneca)	Рекомбинантна векторска аденовирусна вакцина која кодира гликопротеин шилџка вируса SARS-CoV-2 ( <i>ChAdOx1-S</i> )	Превенција болести COVID-19 код одраслих старости преко 18 година	Сусп. за инј.

\*имају Дозволу за хитну употребу (у ванредним ситуацијама)

# регистрована вакцина са привременом дозволом

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Хвала на пажњи