

IMUNOMODULACE VAKCINACE

Kauzální léčba

Transplantace kmenových buněk

Těžké vrozené poruchy imunity

Lymfoidní, myeloidní buňky

Genová terapie

Deficience adenosin-deaminasy

Deficit společného γ -řetězce receptoru cytokinů

Substituční léčba

Substituční léčba = náhrada chybějícího produktu imunitního systému

- Intravenózní imunoglobuliny
- C1 inhibitor
- Růstové faktory
- (Autologní transplantace kmenových buněk)

Nespecifická imunomodulační léčba

Nespecifická imunosupresivní léčba

- Autoimunitní onemocnění
- Alergie
- Orgánové transplantace

- Kortikosteroidy
- Imunosupresiva zasahující do metabolismu DNA
- Imunosupresiva selektivně zasahující T-lymfocyty

Nespecifická imunomodulační léčba

Kortikosteroidy

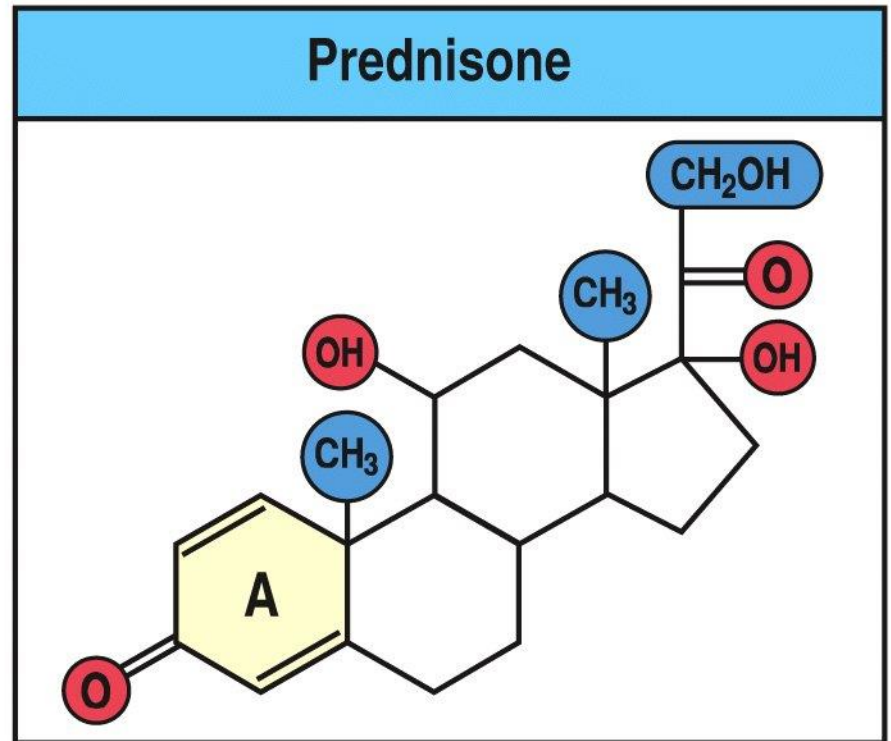
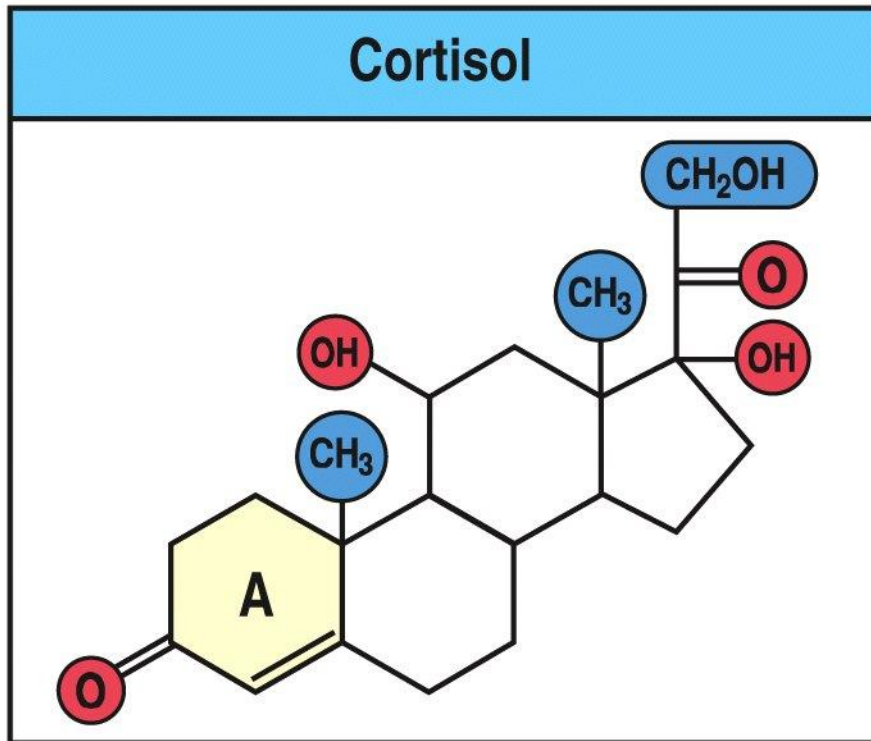


Figure 14-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Nespecifická imunomodulační léčba

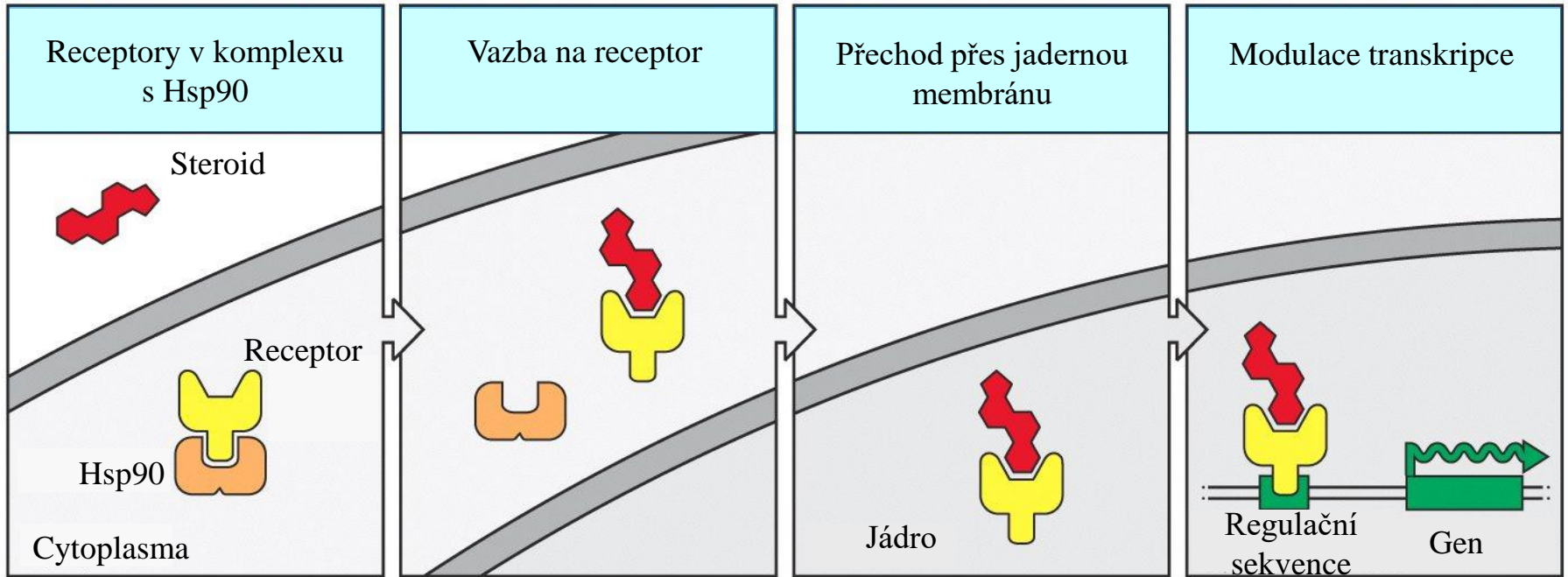


Figure 14-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Nespecifická imunomodulační léčba

Léčba kortikosteroidy	
Cílová molekula	Fyziologický účinek
↓ IL-1, TNF- α , GM-CSF ↓ IL-3, IL-4, IL-5, CXCL8	↓ Zánět způsobený cytokiny
↓ NOS	↓ NO
↓ Fosfolipasa A ₂ ↓ Cyklooxygenasa 2 ↑ Lipocortin-1	↓ Prostaglandiny ↓ Leukotrieny
↓ Adhezivní molekuly	Snížená emigrace leukocytů z cév
↑ Endonukleasy	Indukce apoptózy v lymfocytech a eosinofilech

Figure 14-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Nespecifická imunomodulační léčba

Imunosupresiva zasahující do metabolismu DNA

inhibice replikace DNA

alkylační látky (cyklofosfamid)

antagonisté purinových bazí (azathioprin)

antimetabolity kyseliny listové (methotrexát)

Nespecifická imunomodulační léčba

Imunologické účinky cyklosporinu A a FK506

Buňky	Účinky
T-lymfocyty	Snížená exprese IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, TNF- α Snížena proliferace Snížená exocytóza serinových esteráz Inhibice apoptózy
B-lymfocyty	Inhibice proliferace (důsledek snížené produkce cytokinů T-lymfocyty) Indukce apoptózy
Granulocyty	Snížená exocytóza serinových esteráz

Figure 14-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Nespecifická imunomodulační léčba

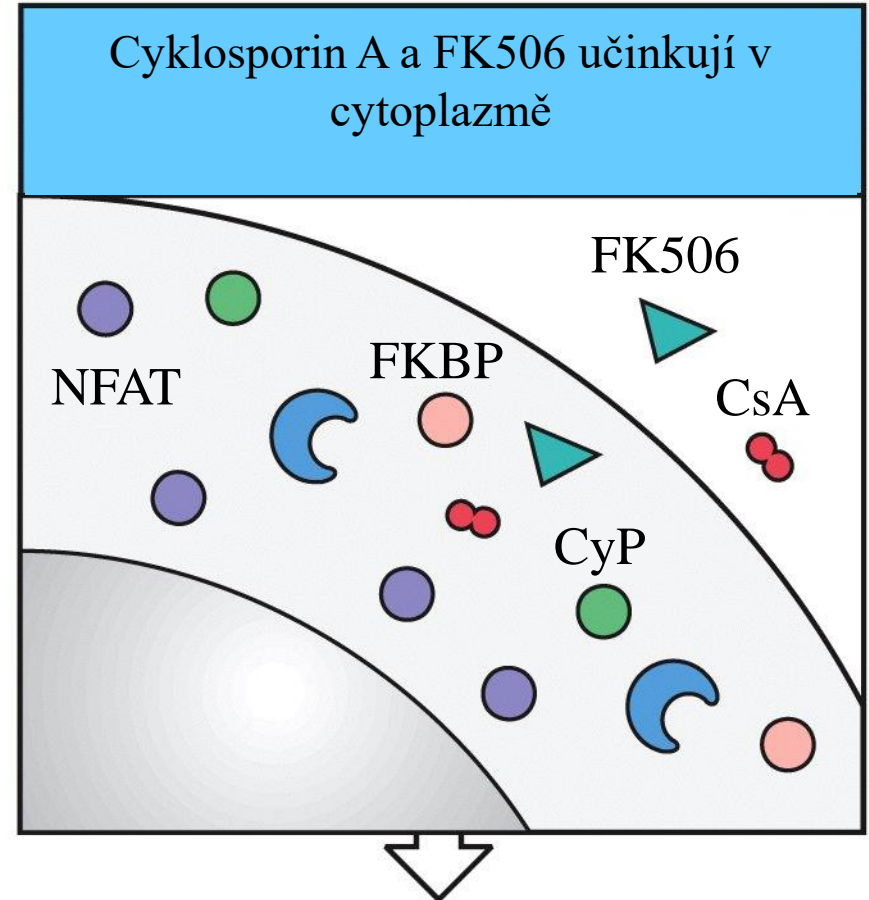
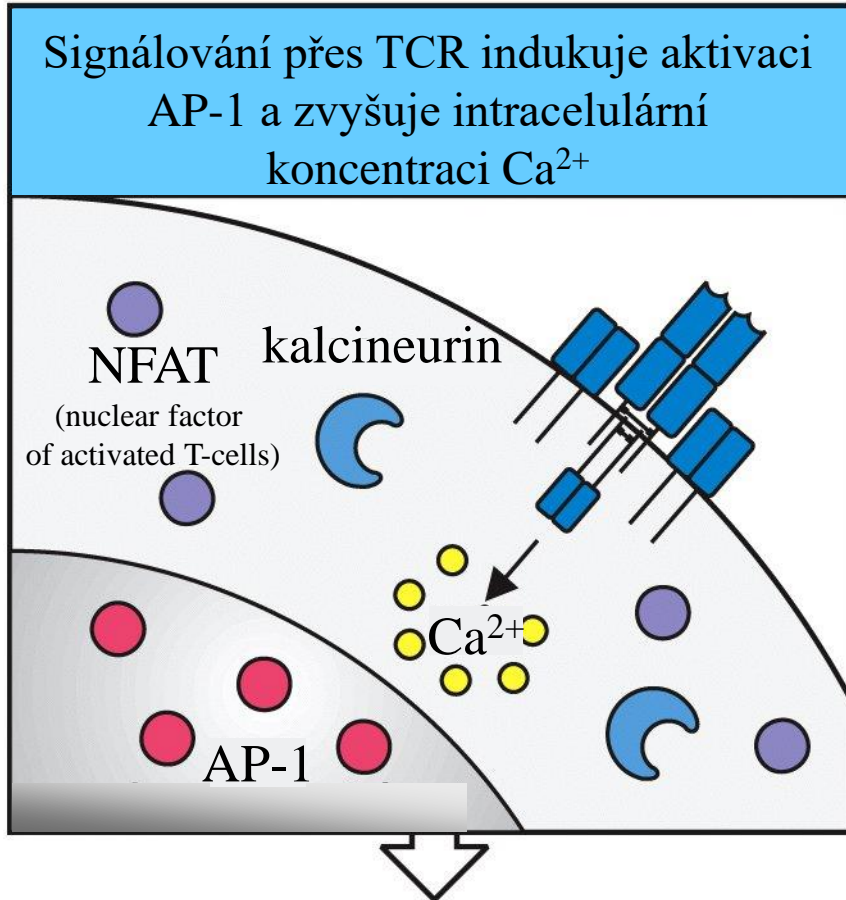


Figure 14-5 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Nespecifická imunomodulační léčba

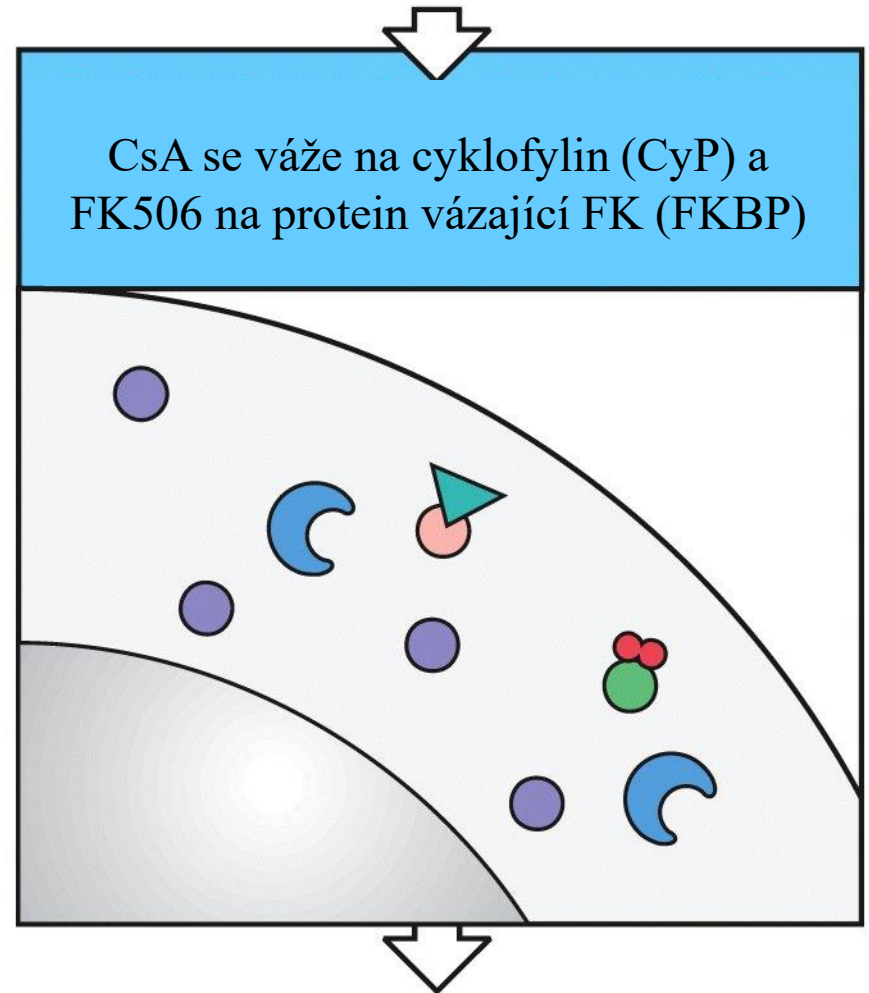
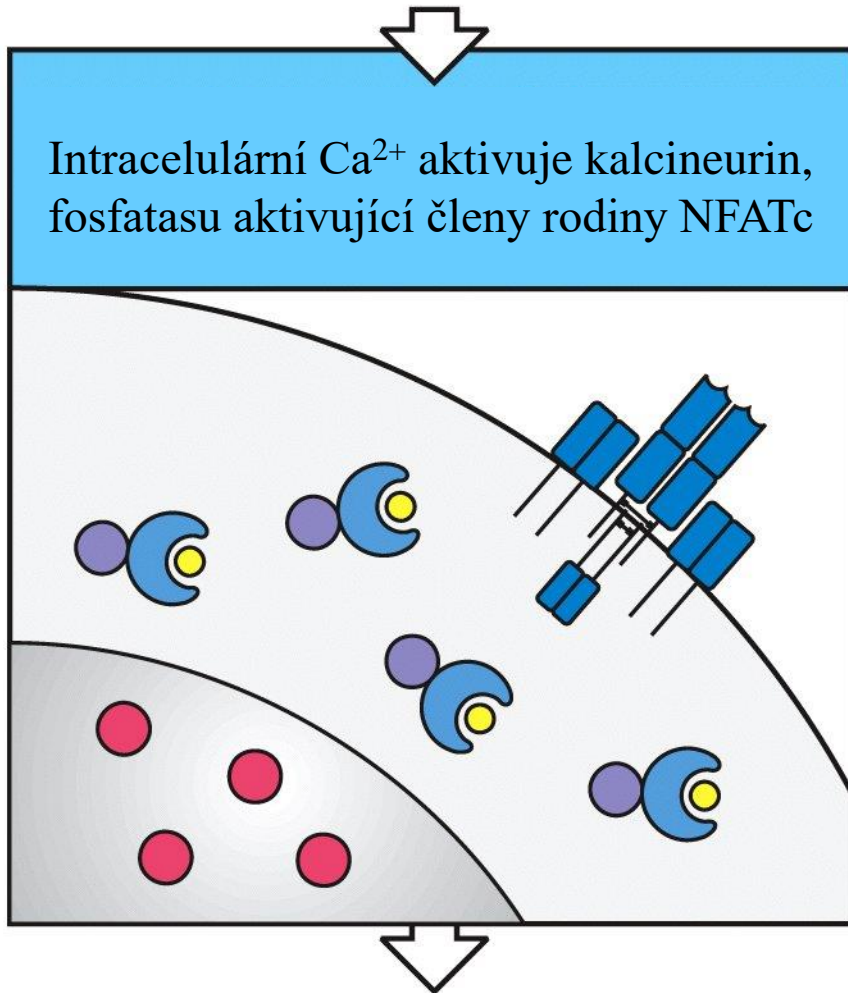


Figure 14-5 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Nespecifická imunomodulační léčba

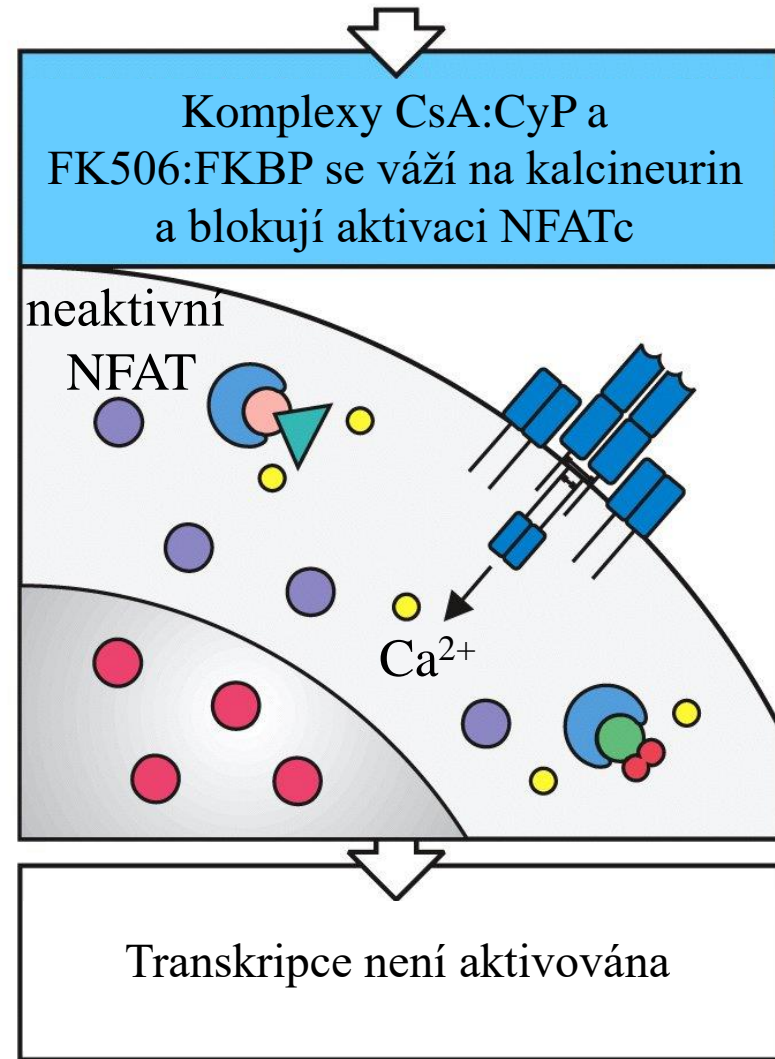
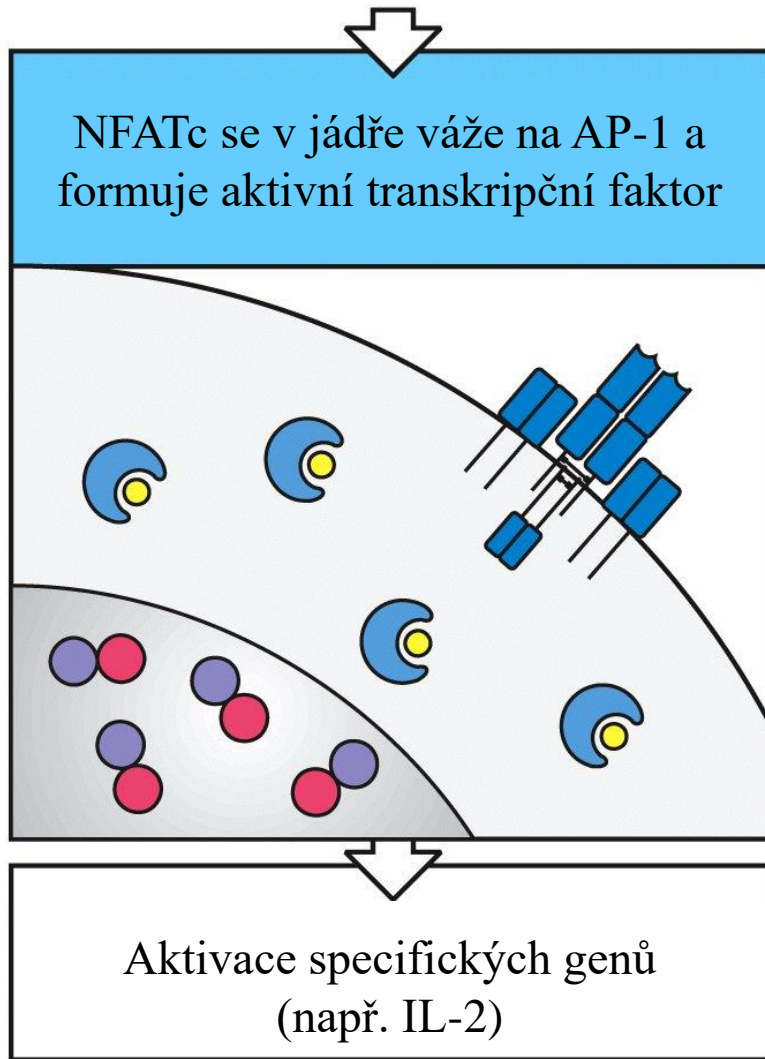


Figure 14-5 part 3 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Nespecifická imunomodulační léčba

Protizánětlivá a antialergická léčba

- Nesteroidní protizánětlivé látky (NSAIDS)
- Antihistaminika
- Inhibitory prozánětlivých cytokinů

Nespecifická imunomodulační léčba

Nespecifická imunostimulační léčba

- Syntetické imunomodulátory – např. isoprinosin
- Bakteriální extrakty
- Produkty imunitního systému
 - Thymové hormony
 - Cytokiny

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Aktivní imunizace

Čína (kolem roku 900) – variolace (vpravení infekčního materiálu do kůže nebo nosní dutiny zdravých příjemců)

Zakladatel E. Jenner koncem 18. století - prevence neštovic (využití kravských neštovic)

V Československu bylo v roce 1919 očkování dětí proti variole uzákoněno jako povinné.

Neštovice jsou první chorobou, která byla zásluhou očkování celosvětově zcela zlikvidována, a proto se od konce sedmdesátých let proti ní již neočkuje.



Antigenně specifická imunomodulační léčba

Aktivní imunizace

- prevence (předcházením vzniku onemocnění)
- profylaxe (ochrana před určitou nemocí)
- terapeutická vakcinace

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Živé atenuované (neboli oslabené) vakcíny

- živé mikroorganismy v nepatogenní formě (získané např. několikerým pomnožením patogenního organismu za zvláštních podmínek ve specifické buněčné kultuře)
- kmen mikroorganismu, který je pro člověka nepatogenní

Antigenně specifická imunomodulační léčba

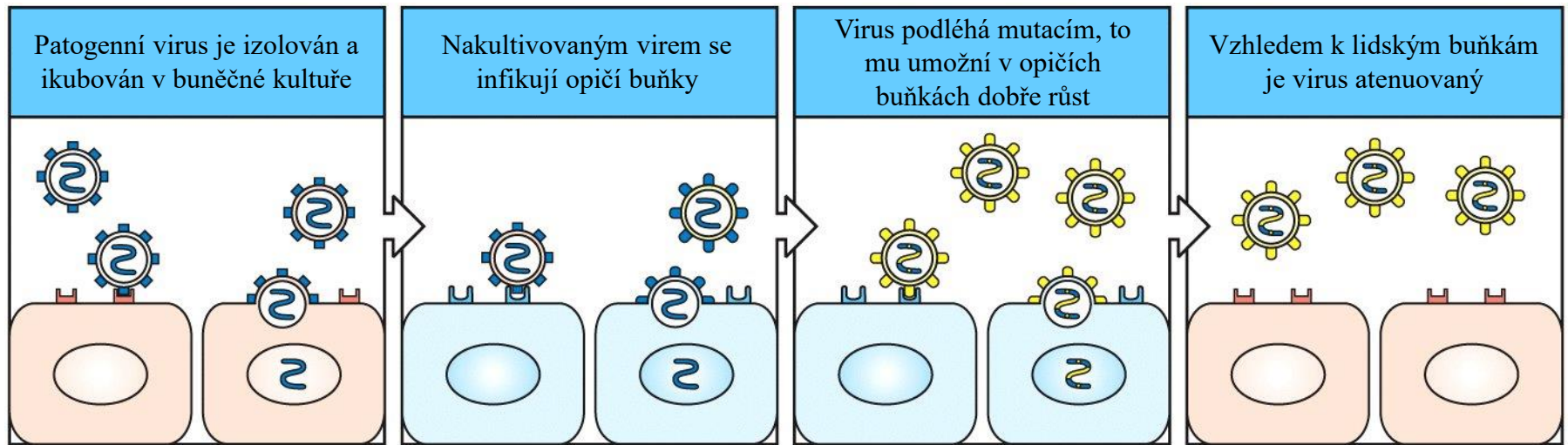


Figure 14-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Antigenně specifická imunomodulační léčba

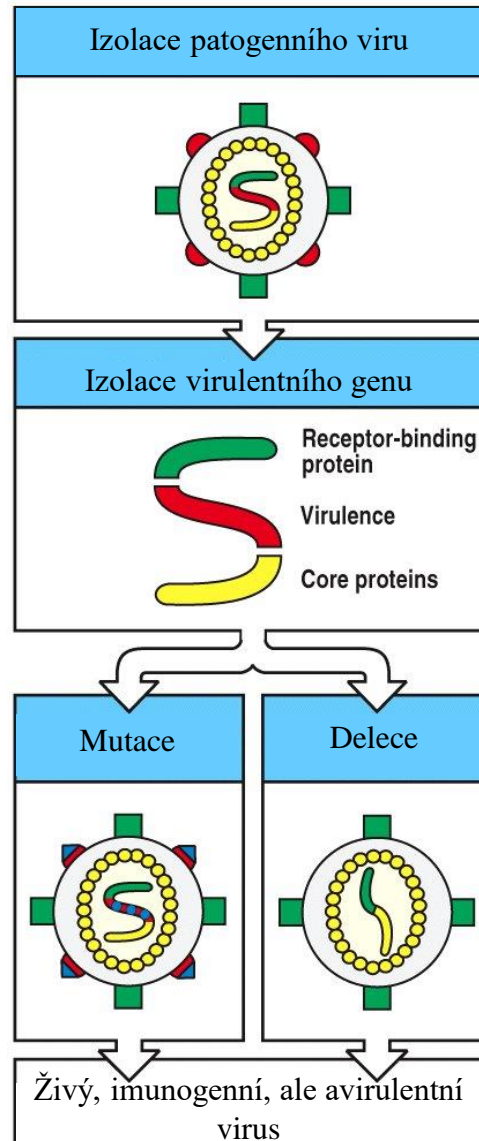


Figure 14-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Inaktivované (usmrcené) vakcíny

- celobuněčné vakcíny obsahují patogeny, které jsou usmrceny a jsou zbaveny schopnosti replikace v hostitelském organismu
- patogeny jsou inaktivovány tepelně nebo chemicky tak, aby zejména povrchové antigeny nebyly poškozeny

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Subjednotkové vakcíny

- obsahují pouze určitou složku patogenní částice, která vyvolává imunitní odpověď a má imunizační vlastnosti
- eliminací reziduálních složek celého mikroorganismu se sníží četnost nežádoucích účinků
- subjednotkové vakcíny získané izolací imunogenů z celobuněčných organismů
- vakcíny připravené ze syntetických peptidů
- vakcíny na základě rekombinantně konstruovaných imunogenů
- DNA vakcíny

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Adjuvancia

- napomáhají pohlcení antigenu APC
- zvyšují retenci antigenu
- napomáhají nespecifické stimulaci úvodních fází imunitní odpovědi

- nekompletní Freundovo adjuvans
 - emulze minerálních olejů
- kompletní Freundovo adjuvans
 - emulze minerálních olejů + usmrcené mykobakterie
- hydroxid hlinitý (alum)

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Vlastnosti účinných očkovacích látek:

Bezpečnost – vakcína nesmí sama způsobit nemoc nebo smrt

Ochrana – vakcína musí chránit proti chorobě, vyvolané expozicí danému živému patogenu

Trvalost – ochrana proti chorobě musí přetrvávat několik let

Indukce T-lymfocytů – některé patogeny jsou lépe eliminovány mechanismy buněčné imunity

Praktické vlastnosti – cenová dostupnost, biologická stabilita, jednoduchá imunizace, žádné vedlejší účinky

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Historie očkování v ČR:

- Československo a ČR vždy patřily mezi průkopnické státy v zavádění celoplošného očkování proti různým infekčním chorobám (spalničky, příušnice, zarděnky, záškrť, dávivý kašel apod.)
- 60. léta - vymizení přenosné dětské obrny

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Povinné očkování:

- regulováno a hrazeno státem
- cílem je:
 - zabránit těžkým projevům infekčních onemocnění s trvalým postižením
 - vyloučit úmrtí z infekcí
 - zabránit šíření infekcí a vzniku epidemií

Dobrovolné očkování:

- např. proti chřipce, meningokokovým nákazám, virové hepatitidě typu A, klíšťové encefalitidě, bakteriální hemofilové nákaze typu b, břišnímu tyfu, choleře apod.

Antigenně specifická imunomodulační léčba

pravidelné očkování - celoplošné očkování dětí podle očkovacího kalendáře

zvláštní očkování - u osob vystavených riziku příslušné infekce (proti virové žloutence typu B nebo proti tuberkulóze u osob pracujících ve zdravotnictví, proti vzteklině laborantů pracujících s viry vztekliny apod.)

mimořádné očkování - vznikne-li nebezpečí epidemie nebo vyžadují-li to jiné důležité zdravotní okolnosti

očkování osob do/z ciziny - podle celosvětového nařízení Světové zdravotnické organizace v závislosti na výskytu epidemií

očkování při úrazech, poraněních a nehojících se ranách - proti tetanu při úrazech, poraněních, bércových vředech a jiných nehojících se ranách; proti vzteklině po pokousání nebo poranění zvířetem podezřelým z infekce vztekliny

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Očkovací kalendář v ČR platný od 1. 1. 2018				
věk	povinné očkování	poznámka	doporučené očkování	poznámka
1. měsíc	tuberkulóza	očkování se provede pouze u dětí s indikacemi uvedenými v příloze č. 2 vyhlášky č. 355/2017 Sb., kterou se mění vyhláška č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem		
2. měsíc			pneumokokové nákazy	Hrazeno z veřejného zdravotního pojištění, jestliže byly všechny dávky očkovací látky aplikovány do sedmého měsíce věku
			gastroenteritidy s průjimy vyvolané rotaviry	
3. měsíc (od 9. týdne)	záškrť (diftérie) tetanus dávivý/černý kašel (pertusse) dětská obrna (poliomyelitida) žloutenka typu B (hepatitida B) onemocnění vyvolaná původcem Haemophilus influenzae typu B	U nedonošených dětí se očkování provede třemi dávkami očkovací látky podanými v intervalech nejméně jednoho měsíce mezi dávkami, a čtvrtou dávkou podanou nejméně šest měsíců po podání třetí dávky (tedy schéma 3+1)		
5. měsíc	záškrť (diftérie) tetanus dávivý/černý kašel (pertusse) dětská obrna (poliomyelitida) žloutenka typu B (hepatitida B) onemocnění vyvolaná původcem Haemophilus influenzae typu B			
11.-13. měsíc	záškrť (diftérie) tetanus dávivý/černý kašel (pertusse) dětská obrna (poliomyelitida) žloutenka typu B (hepatitida B) onemocnění vyvolaná původcem Haemophilus influenzae typu B			
13.-18. měsíc	spalničky zarděnky příušnice			
5.-6. rok	spalničky zarděnky příušnice			
	Záškrť (diftérie) tetanus dávivý/černý kašel (pertusse)			
10.-11. rok	Záškrť (diftérie) tetanus dávivý/černý kašel (pertusse) dětská obrna (poliomyelitida)			
13.-14. rok			očkování proti lidským papilomavírům	Hrazeno z veřejného zdravotního pojištění, jestliže je očkování provedeno od dovršení třináctého do dovršení čtrnáctého roku věku
25. rok	přeočkování tetanus	další přeočkování se provede po každých 10 až 15 letech		

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Vakcíny proti COVID-19

- cca 300 kandidátních vakcín
- cca 60 vakcín v klinické fázi testování
 - tolerance vakcíny lidským organismem (místní i celková)
 - rozšířená bezpečnost
 - množství antigenu ve vakcíně
 - nejvhodnější vakcinační schéma, velikost a počet dávek
 - účinnost vakcíny
 - délka ochrany s případnou nutností přeočkování
 - interakce s jinými běžně podávanými vakcínami

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Vakcíny proti COVID-19

- Inaktivované nebo živé oslabené virové vakcíny
 - je třeba vybalancovat riziko, že mohou stimulovat imunitní systém až příliš
- Virové vektorové vakcíny
 - dají se snadno a relativně levně vyrobit
 - mohou způsobit běžné nachlazení/chřipku
 - protilátky, které mohou být namířené proti vakcíně, která je pak neúčinná
 - v ojedinělých případech mohou následovat i extrémní reakce
- Vakcíny na bázi bílkovin
 - bezpečné, ale mohou být málo imunogenní
- DNA a RNA vakcíny
 - relativně snadná, rychlá a levná výroba ve velkých množstvích a dobrá bezpečnost
 - očkovací látka musí proniknout přímo do nitra buněk

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Pasivní imunizace

Přestup mateřských protilátek do krve plodu

Terapeutické využití zvířecích protilátek proti různým toxinům (hadí jed, některé bakteriální toxiny)

Profylaktické využití lidských imunoglobulinů z imunizovaných jedinců

Antigenně specifická imunomodulační léčba

Specifická imunoprese

- Autoantigeny
- Alergeny
- Alloantigeny