



Základy imunologie a očkování

PharmDr. Jakub Treml, Ph.D.



Imunitní systém

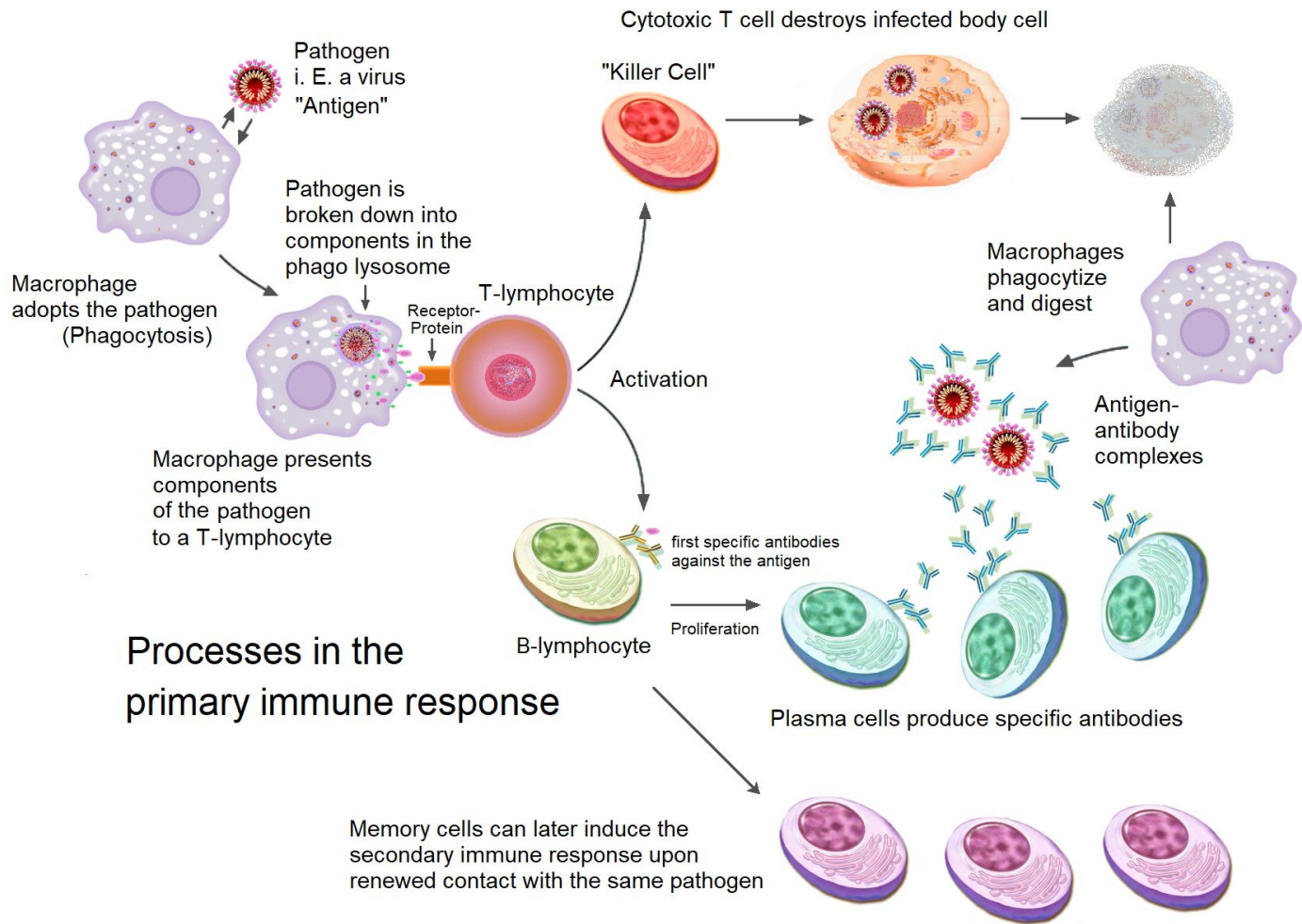


- **rozpoznává** škodlivé od neškodlivého a **chrání** organismus

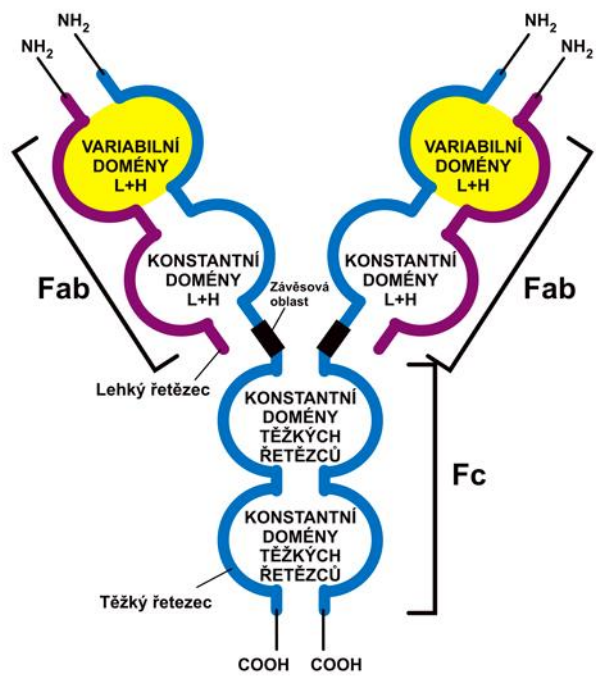
- **přírozená** imunita (antigenně nespecifická; vrozená):
 - ✓ buněčná: fagocyty, makrofágy, NK buňky
 - ✓ humorální: komplement, interferony
 - ✓ reakce v minutách, bez paměti

- **specifická** imunita (získaná adaptivní):
 - ✓ buněčná: T-lymfocyty
 - ✓ humorální: B-lymfocyty -> protilátky

Imunitní systém



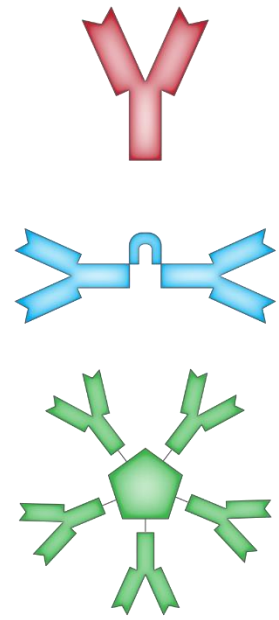
Protilátky



STRUKTURA MONOMERU IMUNOGLOBULINU

CC: Malmstajn

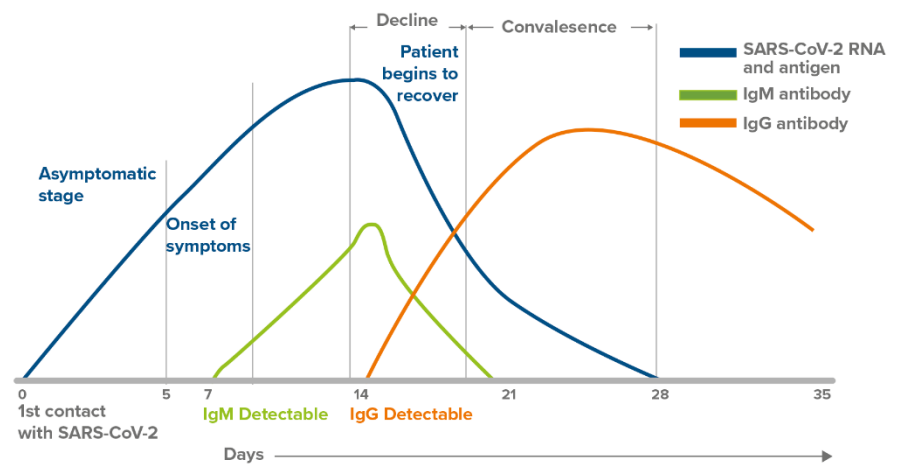
CC: bandlee86



Monomer
IgD, IgE, IgG

Dimer
IgA

Pentamer
IgM



<https://dianax.eu/covid-19-testing/>

Imunizace (vakcinace)



- **Aktivní:** jedná se o indukci specifické imunity proti určitému antigenu (po prodělané infekci nebo očkováním) = tělo si *tvoří* protilátky samo
- **Pasivní:** jde o podání protilátek (tělo si je *netvoří* samo) – buď přirozeně (IgG od matky) nebo uměle



Edward Jenner – 14. května 1796

- lidé pracující s dobyt看em nemají pravé neštovice
- přenos hnisu kravských neštovic
- 8 letý James Phipps – po 6 týdnech nakažen a bez nemoci
- lat. *vacca* = kráva
- 1980 – WHO - eradikace

Aktivní imunizace

Typy očkovacích látek:

1. **atenuované:** živé a oslabené pasážováním (virus ztrácí patogenitu – pomnožením v médium nebo na buňkách) – např. spalničky, zarděnky, příušnice, Sabinova poliovakcína perorální - 1957, BCG vakcína (*Mycobacterium bovis* oslabená - Bacillus Calmette–Guérin; intraderm. do 2010 v ČR) - výhodou je, že se původce množí
2. **usmrcené (inaktivované):** mrtvé viry nebo bakterie, zachovaná antigenní struktura (chřipka, černý kašel, hepatitida A,...) – inaktivace tepelně nebo chemicky - obecně častější vedlejší reakce, pro nastavení imunity jsou třeba boosterové dávky – na rozdíl od (1) se nezvrhne do nemoci; větší stabilita a lepší distribuce



Aktivní imunizace

Typy očkovacích látek:

3. **toxoidy (anatoxiny):** bakteriální toxiny s potlačenou toxicitou, ale zachovanými antigeny – tetanus (přeočkování po úrazech), záškrť – toxicita potlačena chemicky formaldehydem nebo teplem
4. **subjednotkové:** štěpené a purifikované virové částice (výhodou je méně NÚ - chřipka např.) – izolace imunogenů z celobuněčných organismů (nutné zvolit správnou část)
 - a) **konjugované:** polysacharidový antigen spojený s imunogenním proteinem (nosič) – vhodné pro malé děti – např. pneumokok, meningokok, *Haemophilus influenzae* typ B
 - b) **rekombinantní:** antigen tvořený klonem kvasinek (acelulární vakcína na černý kašel)
 - c) **syntetické** (peptidy; spíš prototypy)



Pasivní imunizace

Podávané druhy protilátek:

- zvířecí: heterologní, xenogenní globuliny
- lidské: homologní globuliny – normální nebo hyperimunní (od dárců s vysokým titrem protilátek)

Příklady:

- ✓ botulismus immune globulin
- ✓ antitetanický globulin
- ✓ antirabický globulin – v případě pokousání nebo poranění zvířetem podezřelým z nákazy



Dělení očkování

1. **pravidelné** – vyhl. č. 355/2017 Sb. – očkovací kalendář
- povinně u dětí: **hexavakcína** (záškrť, tetanus, dávivý kašel, hepatitida B, poliomyelitida, *Haemophilus infl. B*), **MMR** (spalničky, zarděnky, příušnice)
2. **zvláštní** – u osob s vyšším rizikem v práci (hepatitida B u zdravotníků, vzteklna u veterinářů, atd.)
3. **mimořádné** – např. při záplavách v postižené oblasti
4. **cestování** do/z určených zemí (žlutá zimnice, břišní tyfus, atd.)
5. **úrazy** – tetanus, vzteklna
6. **na žádost osob:**
 - ❖ klíšťová encefalitida, chřipka, rotaviry, hepatitida A (doporučené = nehrazené)
 - ❖ *pneumokoky, papilomaviry, meningokoky* (dobrovolné = nepovinné, ale hrazené)



Očkování a NÚ


- **lokální** reakce na očkování: edém, zčervenání, bolestivost
- **celkové**: zvýšená teplota, bolest hlavy, bolest kloubů a svalů
- **neobvyklé**: absces v místě vpichu, $t > 38^{\circ}\text{C}$, meningeální dráždění, postvakcinační encefalitis

Neobvyklé NÚ podléhají hlášení na SÚKL – údaje za 2017: celkem 794 hlášení (nejvíce hexa; nejčastěji zvýšená teplota a horečka, bolestivost v místě vpichu; minoritně neurologické projevy)

Návrh MZd na odškodnění – 2019???



Antivax

- za nedodržení očkovací povinnosti až 10 000 Kč pokuta
- leden 2016 rozhodnutí ÚS – lze odmítnout kvůli svobodě svědomí (ale za určitých podmínek!)
- cca 1 % rodičů zcela odmítá očkování dětí
- veřejná ochrana zdraví  právo rodiče na výchovu
- přítomnost neočkovaných osob přispívá k šíření infekce (min. 95% proočkovanost)
- souběh MMR a výskytu příznaků autismu (cca 3. rok)

Vztah mezi očkováním
MMR a autismem – článek
stažen 2010 pro
nečestnost a porušení
etiky



THE LANCET

EARLY REPORT | VOLUME 351, ISSUE 9233, P637-641, FEBRUARY 26, 1998

RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

Dr AJ Wakefield, FRCS, FRCR, SH Murch, MB, A Anthony, MB, J Linnell, PhD, DM Casson, MRCP, M Malik, MRCP, et al

[Show all authors](#)

DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11096-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11096-0)

Summary

References

Article info

Linked Article

View fulltext

Summary

Background

We investigated a consecutive series of children with chronic enterocolitis and regressive developmental disorder.

Methods

12 children (mean age 6 years, range 3-10), 11 boys) were referred to a paediatric gastroenterology unit with a history of normal development followed by loss of acquired skills, including language, together with diarrhoea and abdominal pain. Children underwent gastroenterological, neurological, and developmental assessment, and review of developmental records, ileocolonoscopy and biopsy sampling, magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG), and lumbar puncture were done under sedation. Barium follow-through radiography was done where possible. Biochemical, haematological, and immunological profiles were examined.

Covid-19

vakcíny schválené pro použití v EU (v 29. 11. hlášeno 9379; 129 úmrtí):

- ✓ Comirnaty (Pfizer/BioNtech) – mRNA obalená liposomy (21. 12. 2020 – podmíněné schválení)
- ✓ Spikevax (Moderna) – mRNA obalená liposomy
- ✓ Vaxzevria (AstraZeneca) – vektorová (adenovirus ChAdOx1) – 2 dávky
- ✓ Janssen (Johnson&Johnson) – vektorová (adenovirus Ad26)

v procesu schválení:

- ✓ Nuvaxovid (Novavax) – proteinová, adjuvovaná
- ✓ Sputnik V (Gam-COVID-Vac) – vektorová (adenovirus)
- ✓ VERO CELL (Sinovac) – inaktivovaná virová



mRNA vakcíny

- ✓ 1961: objev mRNA (Brenner; Watson)
- ✓ 1993: liposom+mRNA stimulace T-lymfocytů v myších
- ✓ 2001: *ex vivo* dendritické buňky – transfekce – klinická studie na lidech pro léčbu rakoviny
- ✓ 2013: první klinická studie mRNA vakcínou proti inf. onemocnění (vzteklina)

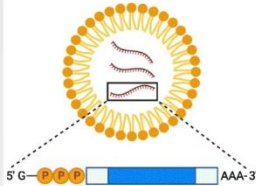
- ✓ vpich do svalu (mRNA kódující S-protein)
- ✓ mRNA se musí dostat **do buňky** – příliš velké pro vstup **difuzí**, dále **negativní náboj** (elektrostatické odpuzování), **RNázy** na kůži a v krvi
- ✓ *ex vivo* postupy × *in vivo* postupy
- ✓ během distribuce: - 80°C

- ✓ účinnost v klinických studiích až 95%

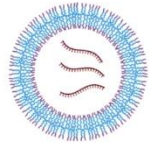


mRNA vakcíny

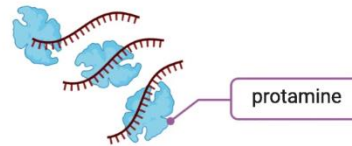
Lipid-based Delivery



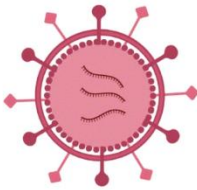
Polymer-based Delivery



Peptide-based Delivery



Virus-like Replicon Particle



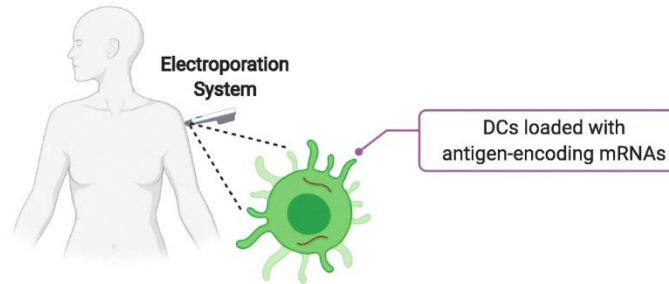
Cationic Nanoemulsion



Naked mRNAs



Dendritic Cell-Based mRNA Vaccines



Pfizer/BioNTech:

((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate)

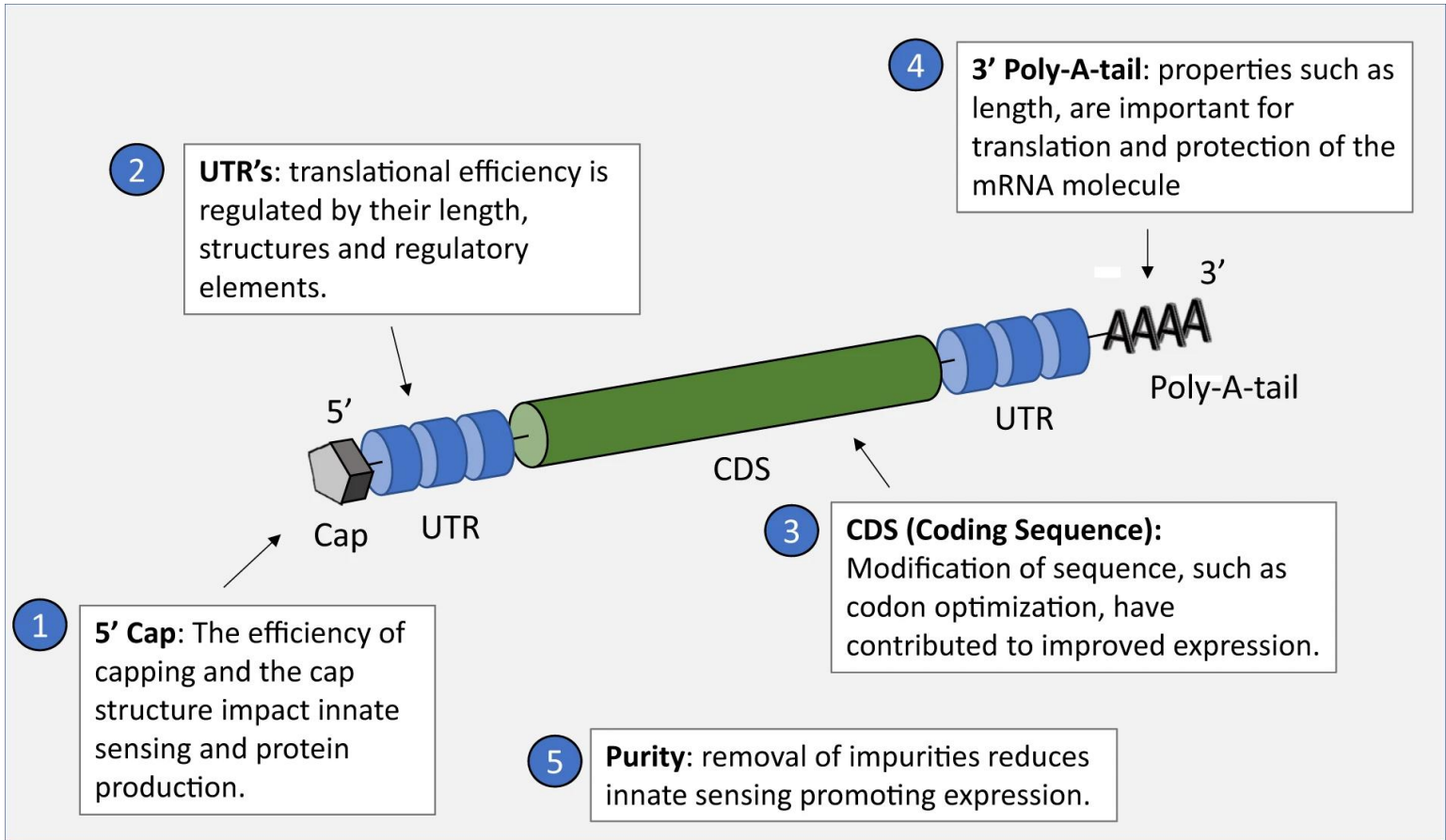
2-[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine

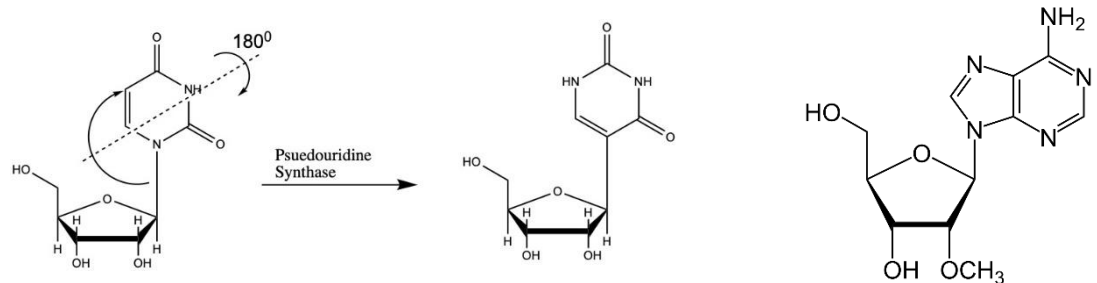
cholesterol



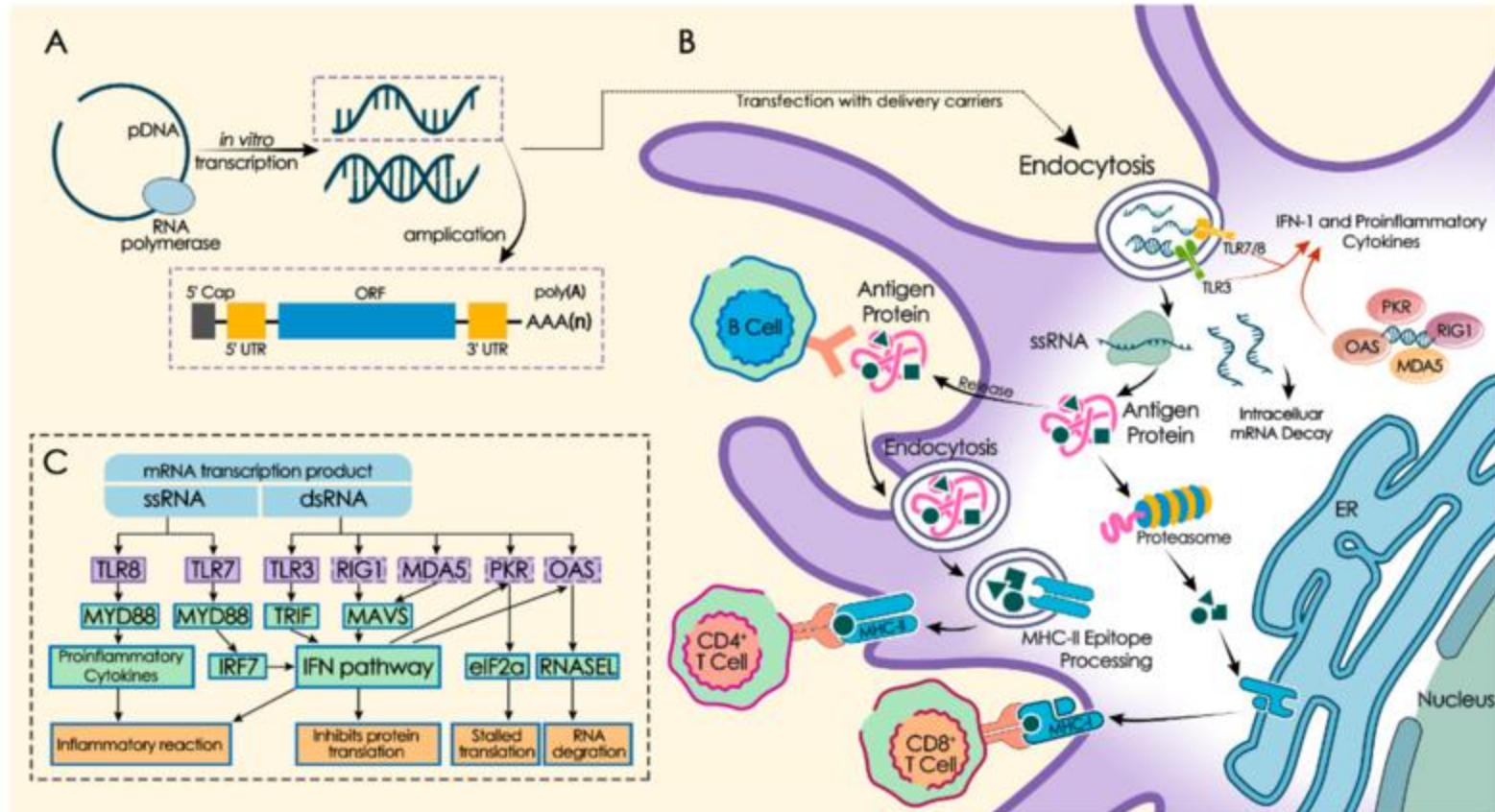
mRNA vakcíny



CC: Guest2625
CC: Srudinru



mRNA vakuíny



mRNA vakcíny +/-

- ✓ není sama o sobě infekční
- ✓ aktivuje buněčnou i humorální imunitu
- ✓ produkční a tvůrčí výhoda (Moderna designovala mRNA za 2 dny; samotná produkce zabere 22 dnů)
- ✓ produkce v cytosolu (nevstupuje do jádra)
- ✓ zvýšená stabilita modifikacemi
- ✓ „protein si tělo tvoří samo“

- ✓ mRNA je velmi velmi nestabilní
- ✓ neznámé účinky a risk (reverzní transkriptáza? – stejný risk u očkování nebo infekce)

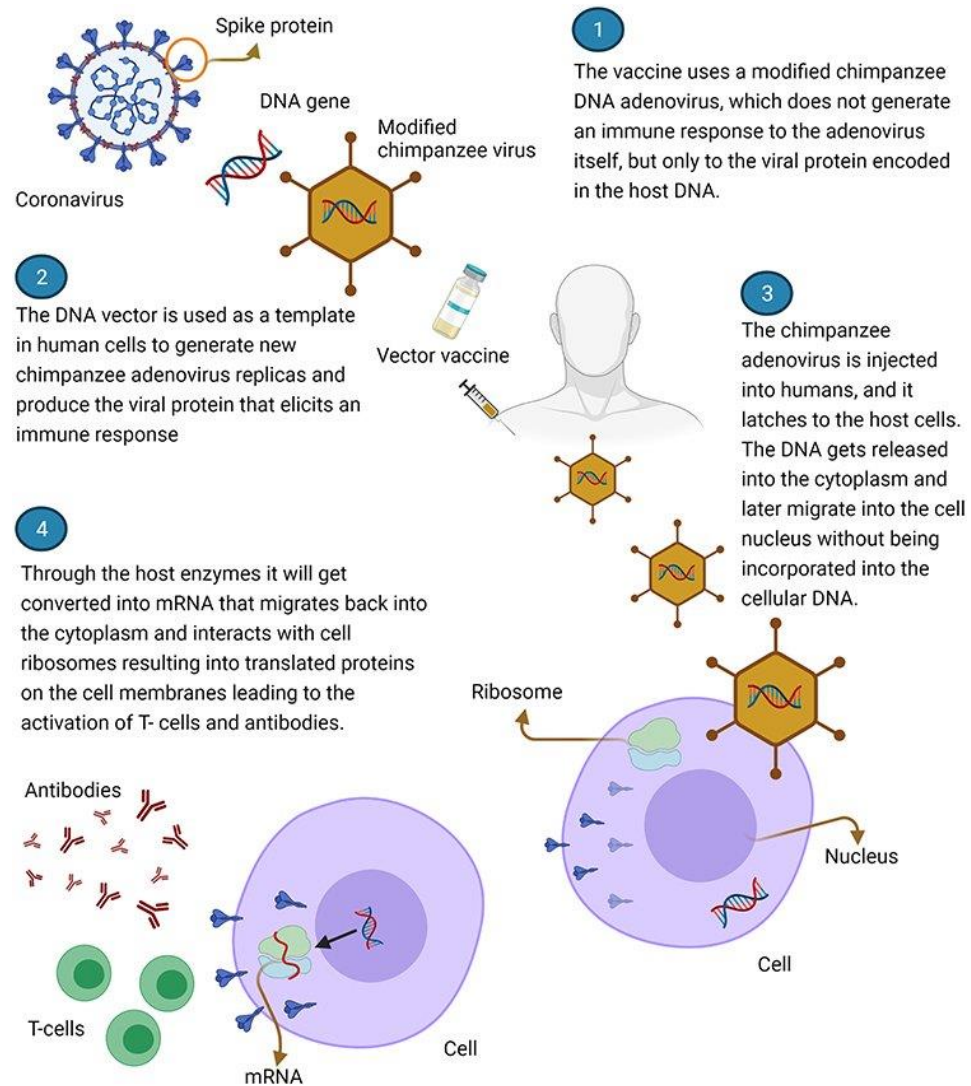


Adenovirové vakcíny

- ✓ virový vektor (neškodný adenovirus): obsahuje DNA pro S-protein viru
- ✓ **adenovirus**: neobalený dsDNA virus – respirační infekce
- ✓ vysoká míra transdukce, široký tropismus
- ✓ nevýhodou je existující imunita díky předchozí expozici – využívá se šimpanzí
- ✓ Oxford-AstraZeneca – 2 dávky, účinnost 81%; otázky ohledně vlivu na srážlivost – EMA: 222 případů v dubnu 2021 na 447 mil. lidí)

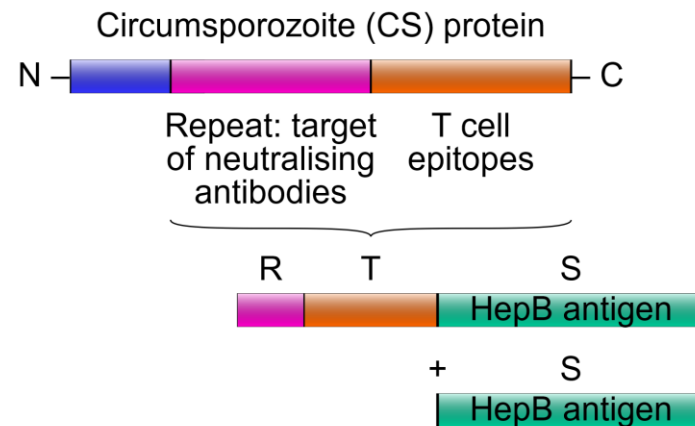


Adenovirové vakcíny

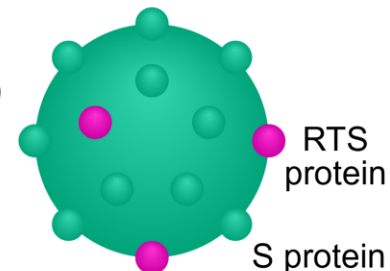


Vakcína proti malárii

- ✓ říjen 2021: **Mosquirix** (RTS,S/AS01) – podpořeno WHO
- ✓ rekombinantní vakcína (účinnost u dětí: 26 – 50 %) – klinické studie v Africe – 4 injekce
- ✓ zaplaceno z nevýdělečných zdrojů (PATH iniciativa, nadace Gatesových)



Co-expression of **RTS** (fusion protein) and HBS protein that assemble into mixed particles, in *S. cerevisiae*



CC: Cmglee

