

Hagyományos vakcinák

PTE-ÁOK

Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

Bevezetés

- Fertőzőes megbetegedések elleni küzdelem
- A modern orvostudomány egyik legnagyobb sikere
- **Edward Jenner** (1749 – 1823)
1796: himlő elleni védelem kialakítása
vacca (=tehén) → vakcináció



Bevezetés



Louis Pasteur
1822-1895

Lépfene
Veszétség
Kolera



Albert Calmette
1863-1933

BCG



Albert Sabin
1906-1993

Orális
Polio
Vakcina

Vakcináció célja

- Hosszú-távú
- Antigén-specifikus
- Immunológiai memória

kialakítása az oltott egyedben
és populációban

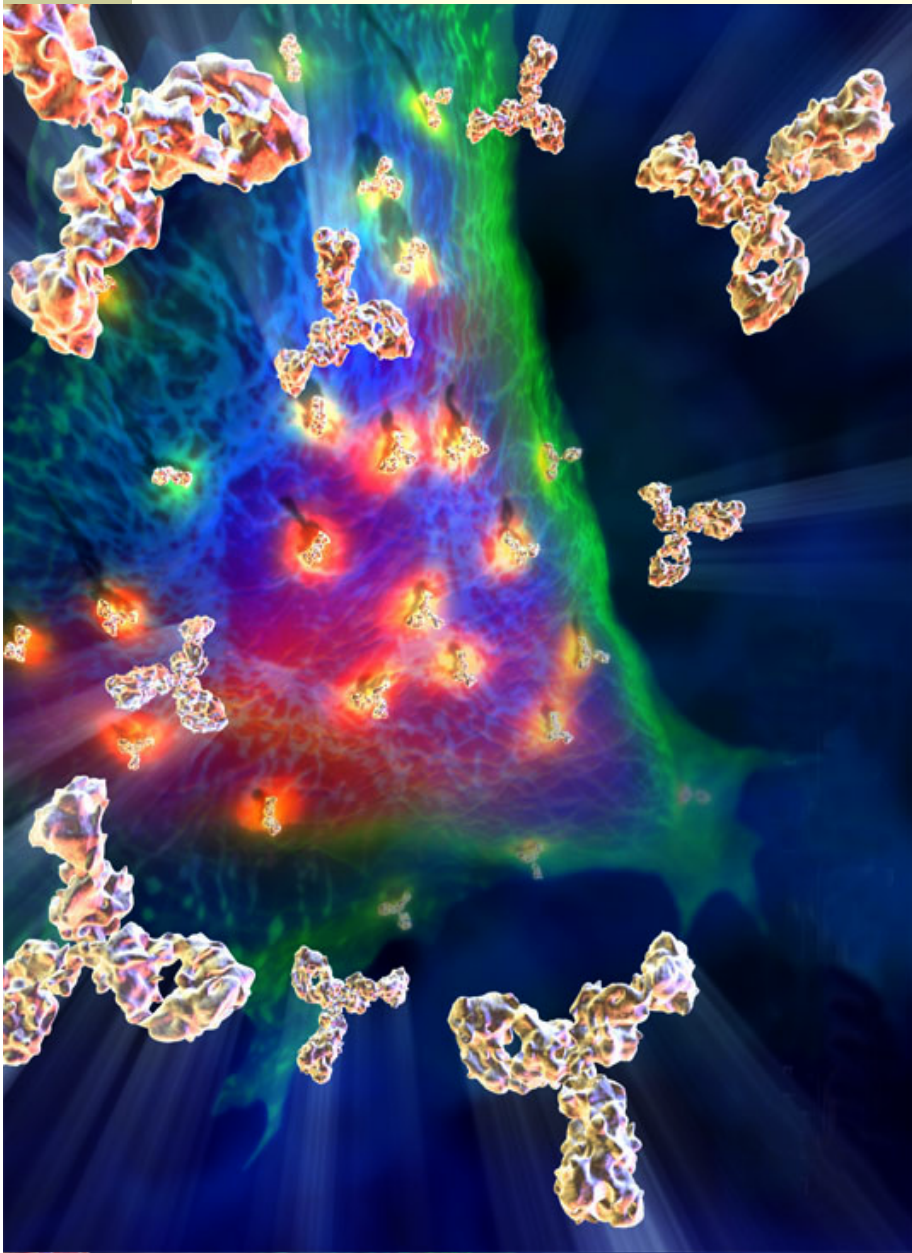
Aktív vs. Passzív immunizálás

■ Aktív immunizálás

- antigén mesterséges bejuttatása
- hosszú távú antigén-specifikus memória kialakulása
- A védettség kialakulása hetek-hónapok alatt jön létre
- **Példa:** tetanus toxoid vakcina, HBsAg vakcina

■ Passzív immunizálás

- preformált Ag-specifikus antitestet adunk
- nem alakul ki memória, a védettség pár hétig tart
- a védettség azonnal kialakul
- **Példa:** tetanus antitoxin, anti-HBsAg immunizálása HBsAg pozitív anyák újszülötteinek



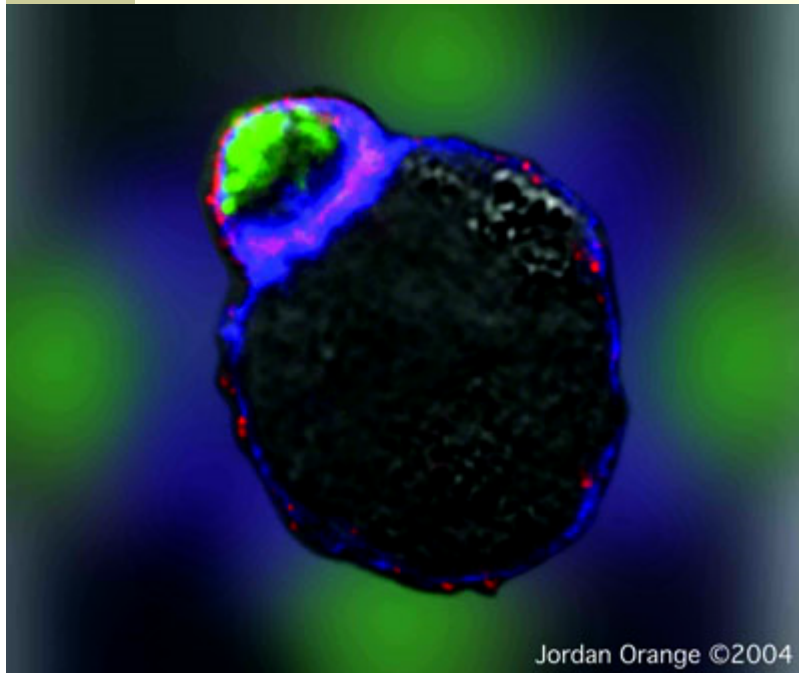
Humorális vs. Celluláris immunválasz

- **Humorális immunválasz**
- Elsősorban extracelluláris patogének ellen
- Extracelluláris baktériumok:
Pneumococcus,
Meningococcus
- Extracelluláris paraziták:
Egysjtűek, (*Enatamoeba histolytica*) férgek
(májmetely, *Fasciola hepatica*)
- Gombák: *Candida albicans*

Humorális vs. Celluláris immunválasz

- **Humorális immunválasz**
- A humorális immunválaszt főleg szolubilis molekulák mediálják: Immunglobulinok, komplement, más immunrendszerben fontos fehérjék
- Hatékonysága korlátozott az intracelluláris kórokozók ellen
- Humorális immunválasz könnyen indukálható vakcinációval
- Inaktivált vakcinák is hatékonyan kiváltanak humorális immunválaszt

Humorális vs. Celluláris immunválasz

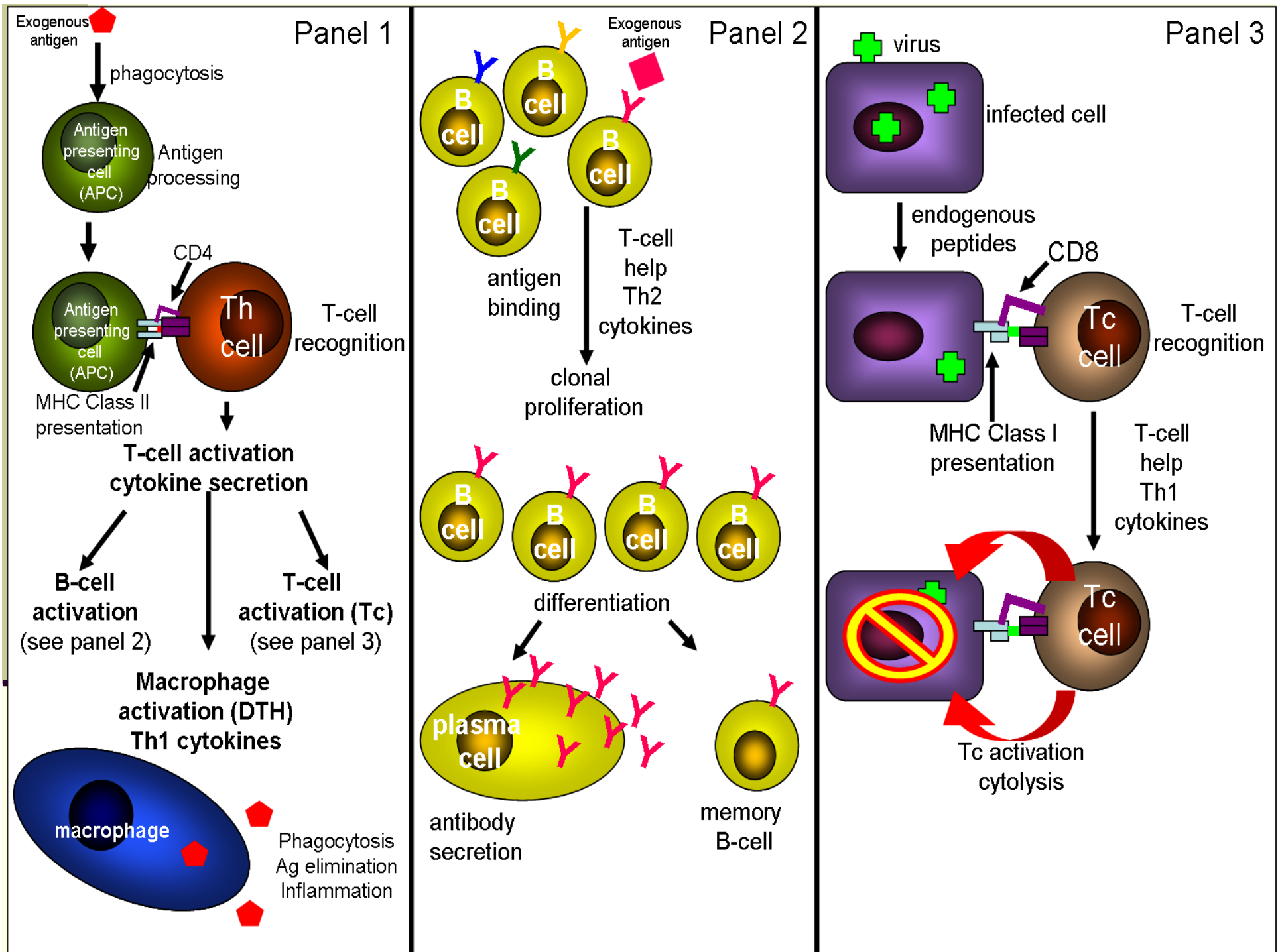


- **Celluláris immunválasz**
- Elsősorban intracelluláris patogének ellen
- Tumor vakcinációban is ez hatékony
- Vírusok: *Kanyaró*, *Mumpsz*, *Rubeola*
- Intracelluláris baktériumok: *Mycoplasma pneumoniae*
- Intracelluláris paraziták: *Plasmodium sp.*

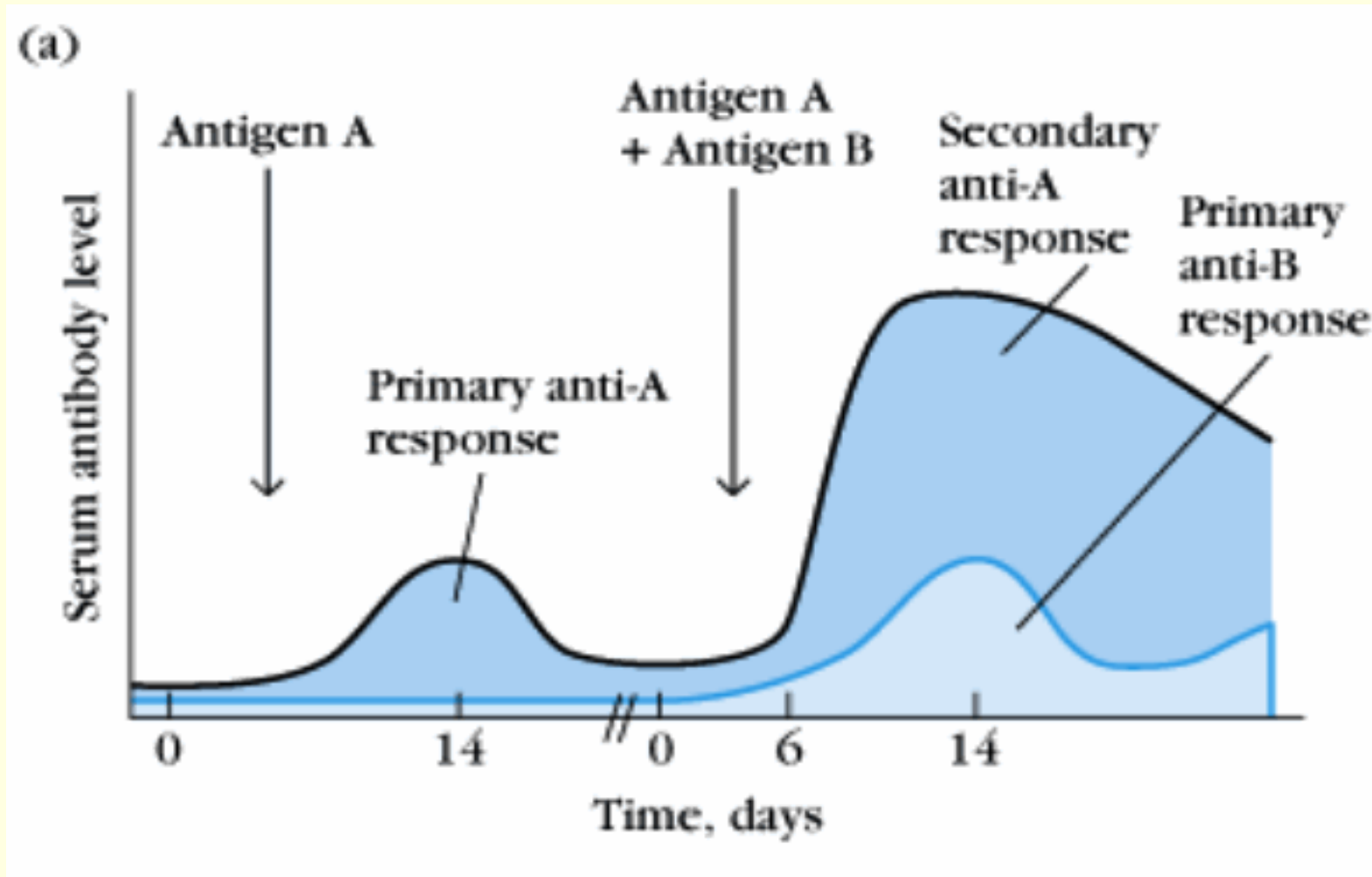
Humorális vs. Celluláris immunválasz

■ **Celluláris immunválasz**

- A celluláris immunválaszt sejtek mediálják:
Tc sejtek, NK sejtek, Makrofágok, Neutrofilek, Bazofilek
- Hatékony védekezés az intracelluláris intracelluláris kórokozók ellen
- Hatékony celluláris immunválaszt általában élő-attenuált vakcinák képesek kiváltani
- Inaktivált vakcinák celluláris immunvédekezést indukáló hatása korlátozott



Primer vs. Szekunder immunválasz



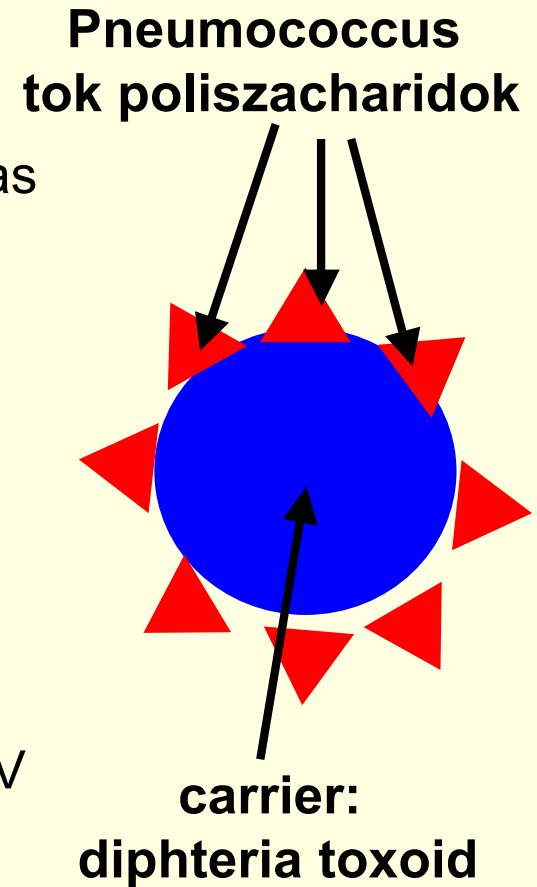
Primer vs. Szekunder immunválasz

TABLE 11-4 COMPARISON OF PRIMARY AND SECONDARY ANTIBODY RESPONSES

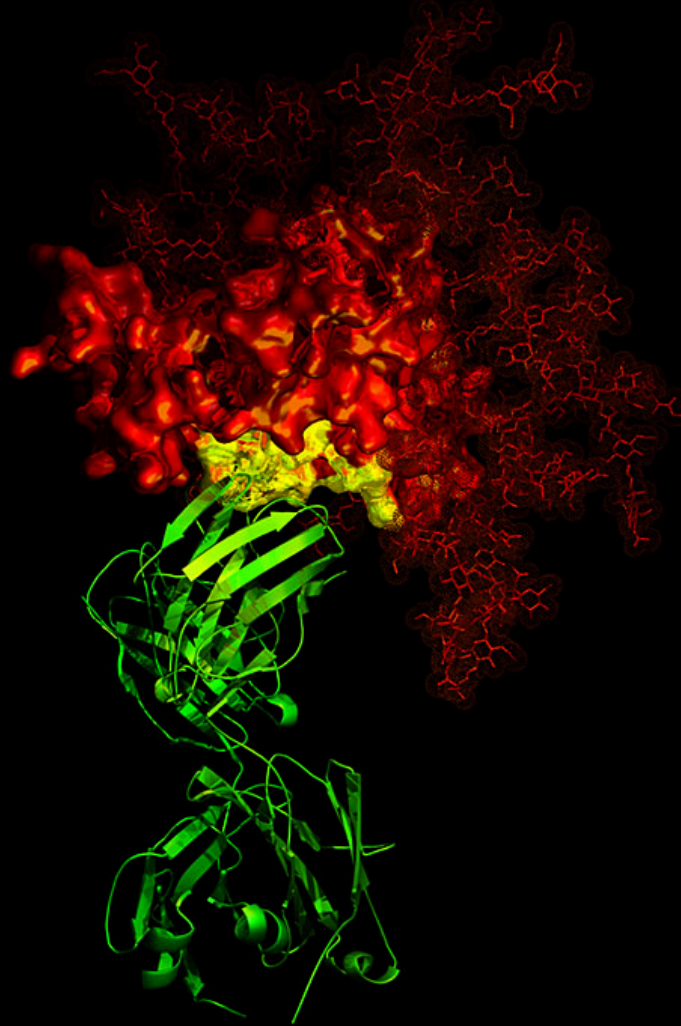
Property	Primary response	Secondary response
Responding B cell	Naive (virgin) B cell	Memory B cell
Lag period following antigen administration	Generally 4–7 days	Generally 1–3 days
Time of peak response	7–10 days	3–5 days
Magnitude of peak antibody response	Varies depending on antigen	Generally 100–1000 times higher primary response
Isotype produced	IgM predominates early in the response	IgG predominates
Antigens	Thymus-dependent and thymus-independent	Thymus-dependent
Antibody affinity	Lower	Higher

T-dependens vs. T-independens antigének

- **T-dependens (TD) antigének:**
 - tipikusan fehérjék
 - T-sejtek aktiválva, T-B kooperáció
 - Hatékony és hosszú távú memória, magas affinitású antitestek
- **T-independens (TI) antigének**
 - tipikusan poliszacharidok tandem ismétlődő epitópokkal
 - B-sejtek önmagukban aktiválódnak T-sejtek nélkül
 - sejtes immunválasz nincs
 - memória kialakulása kevésbé kifejezett
- **Példa:** Pneumococcus vakcina: PCV vs. PPV



Protektív epitópok

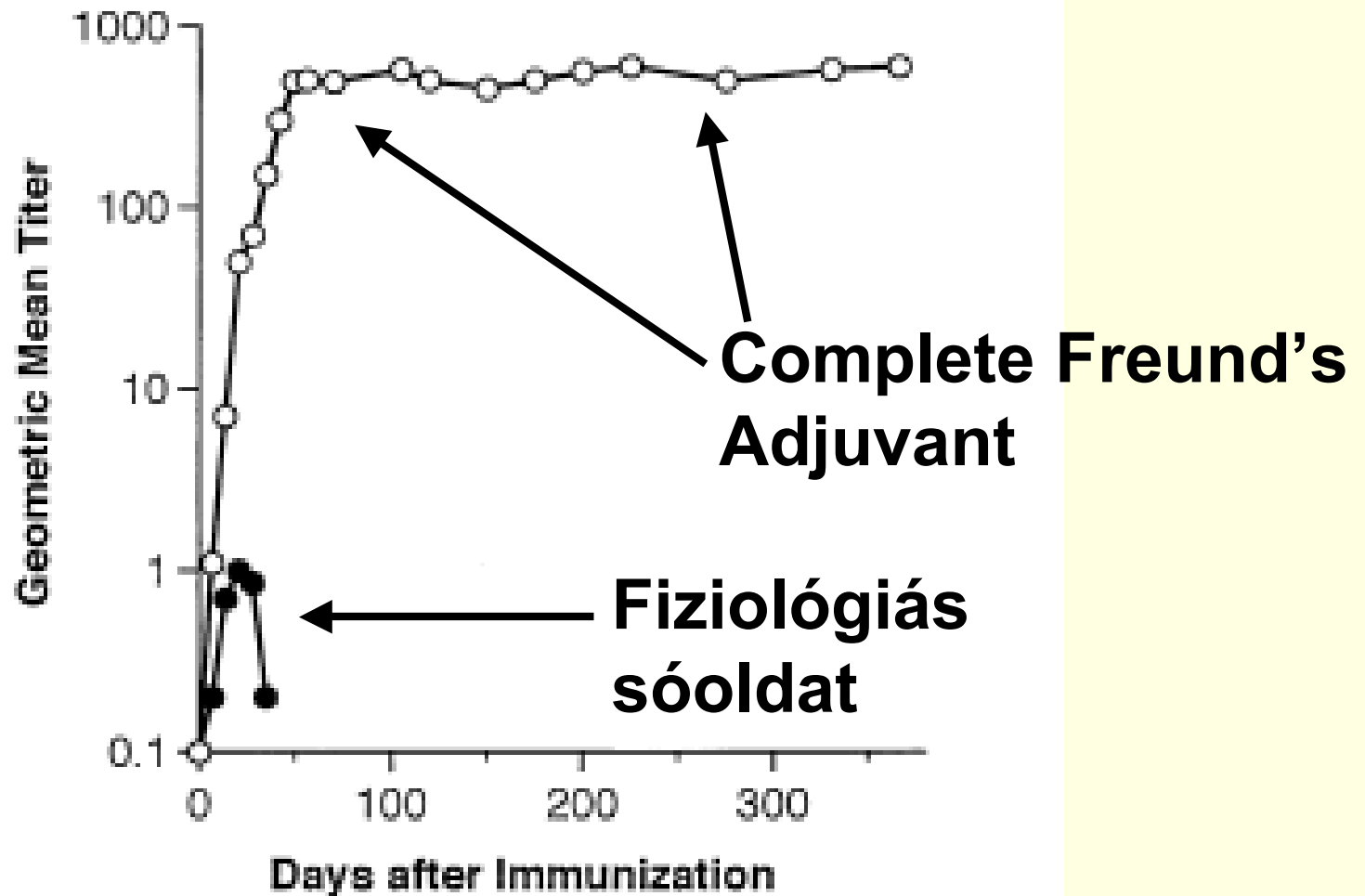


Epitóp: Antigen-specifikus receptorok által felismert molekuláris struktúrák

Protektív epitóp: olyan molekuláris struktúra a patogénezen, amelynek kiemelkedő szerepe van a betegségokozás során

Neutralizáló antitest: olyan antitest, amely a protektív epitophoz kötődve gátolja a patogén inváziót/kolonizációt/szaporodást

Adjuváns hatása az immunválaszra



Immunogenitást befolyásoló faktorok

- Immunogenitási sor

Fehérjék>>>Polyszacharidok>>Lipidek, nukleinsavak

Gyakorlatilag a lipidek és nukleinsavak csak fehérjékhez konjugálva immunogének

- T-sejt és B-sejt epitópok: MHC-prezentáció, sejtfelszíni epitópok

- Molekulasúly

- Kontextus: „Danger signal” elmélet. Adjuvánsok

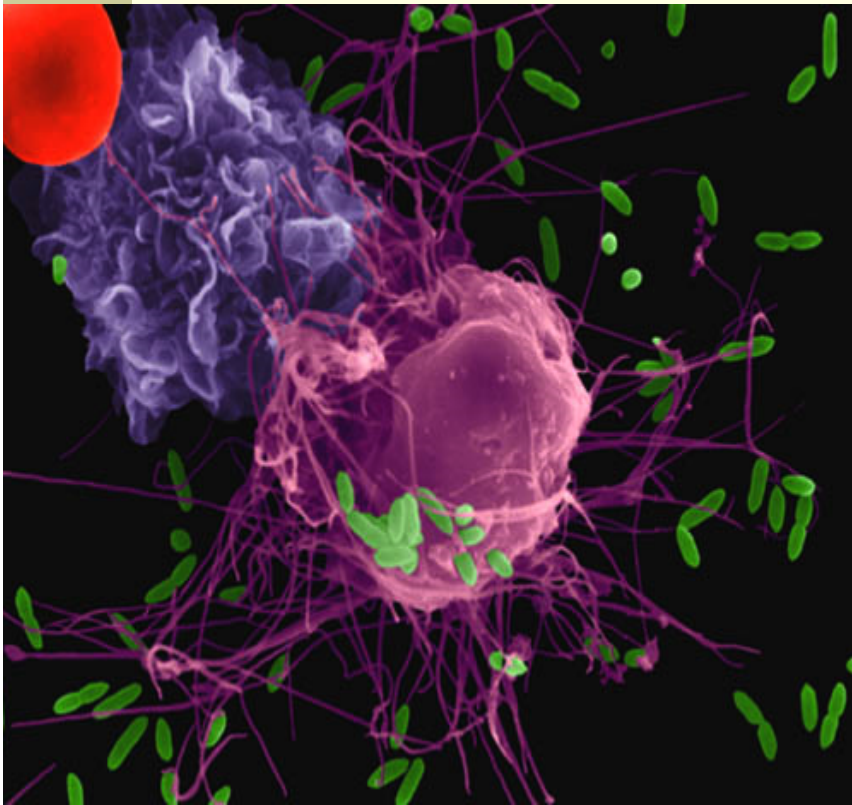
Adjuvászok



DANGER

- Humán használatra engedélyezett adjuvászok: alumínium sók, squalene (MF59C1).
- Állatgyógyászatban: Freund adjuvász: legáltalánosabb
- Liopszómák: lipidek, koleszterin, nem-ionos detergensek.
- ISCOM: szaponin tartalmú nanorészecske, állatgyógyászatban használatos

Adjuvánsok



A vakcináció sikeressége nem csak a vakcina tulajdonságain múlik, hanem a beadás módján is.

Adjuvánsok: képesek fokozni az antigénre adott humorális ill. celluláris immunválaszt

- Szervetlen adjuvánsok:
Aluminium sók (aluminium hidroxid, aluminium foszfát)
- Szerves adjuvánsok: Ásványolaj
- Biológiai adjuvánsok:
Veleszületett immunrendszer stimulációja. TLR stimuláció.
- CpG: TLR9; LPS: TLR4;
dsRNS/poli I:C: TLR3

Az „ideális” vakcina

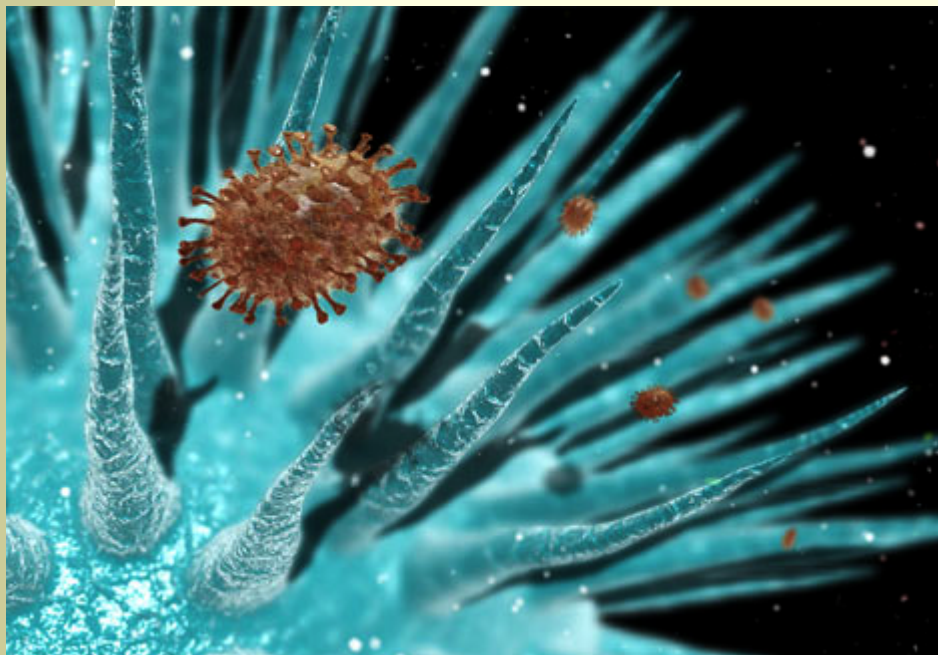
- 100%-os hatékonyság minden egyénben, minden életkorban
- Egyszeri alkalmazás után már hatékony
- Nincsenek mellékhatások
- Stabilitás különféle körülmények között
- Egyszerű beadhatóság (főleg szájon át)
- Korlátlan mennyiségben előállítható
- Olcsó

Hagyományos vakcinák csoportosítása



- 1. Élő, attenuált kórokozó**
- 2. Inaktivált kórokozó
(kémiaailag vagy hővel előlt
bakt. v. vírus)**
- 3. Alegység (patogén
kivonatok, tisztított
fehérjék, poliszacharidok,
esetenként adjuvánsokkal
kombinálva)**

Hagyományos élő-attenuált vakcinák



- Attenuált patogén (sorozatos passzázs nem-emberi gazdában)
- Előnyök:
 - Korlátozott szaporodóképesség emberben
 - Hosszan fenntartott ag. jelenlét
 - Humorális ÉS celluláris immunválasz
 - Hosszan tartó memória, hatékony védelem
 - Sokszor egyetlen oltás is hatékony védelmet biztosít
- Hátrányok:
 - Immunszupprimált betegnek NEM ADHATÓ
 - Virulens reverzió kockázata fennáll
- Példák: MMR, BCG, OPV, YF

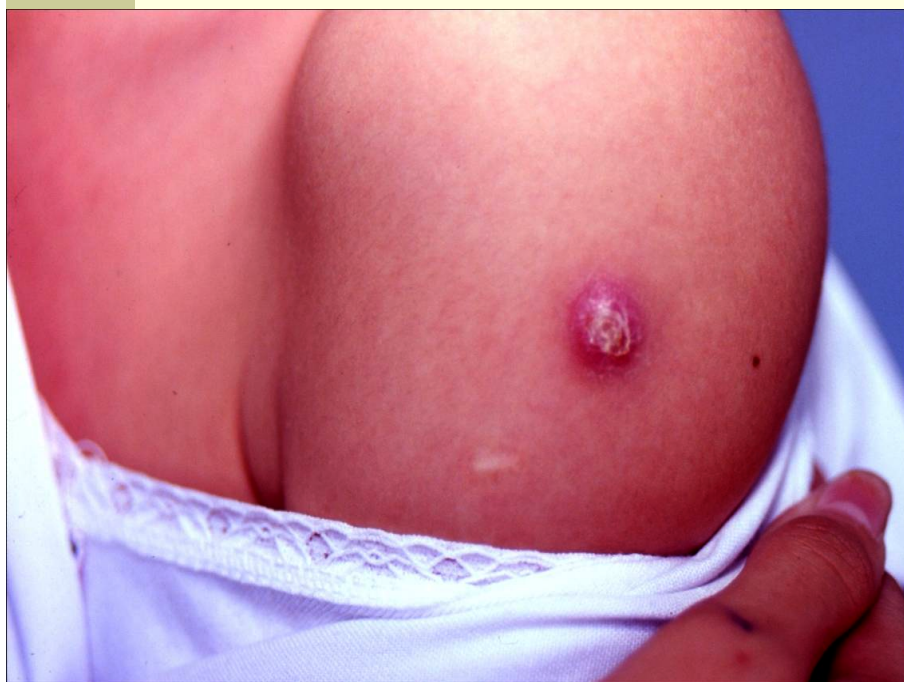
Hagyományos élő-attenuált vakcinák



- **MMR vakcina (Mumpsz-Kanyaró-Rubeola)**
- Ma a Mumpsz és Kanyaró vírust csirkeembrióban, a Rubeola vírust humán sejt kultúrában tenyésztik
- A vírusok sorozatos passzázs során attenuálódott törzsek
- Beadás: sc. vagy im. injekció
- MMR miatti autizmus: sajtópánik a '90-es években
- Több nagy esetszámú klinikai tanulmány cáfolta az MMR-autizmus kapcsolatot

Hagyományos élő-attenuált vakcinák

- **BCG (Bacillus Calmette-Guérin)**
- 1922 óta használatos a TBC megelőzésére
- *M. bovis* sorozatos laboratóriumi passzázs
- Beadás: id. vagy sc.
- Ma a BCG gyakran használatos VEKTORKÉNT
- Erős celluláris immunválaszt indukál
- Új, mutáns BCG törzsek fejlesztése és tesztelése új TBC vakcinákhoz



Hagyományos inaktivált vakcinák

- Nagyon biztonságosak-nincs virulens reverzió
- Általában minimális celluláris immunválasz
- Több „booster” vakcináció szükséges
- **1. generáció:** elölt teljes kórokozó
kis hatékonyság, sok mellékhatás
- **2. generáció:** tisztítás. Alegység vakcinák.
tetanus, diphteria toxoid vakcinák, sejtmentes pertussis vakcinák
- **3. generáció:** Tisztított bakteriális poliszaccharidok, protein hordozóhoz kapcsolva. TI→TD
antigenitás eltolódás
Példák: PCV, Hib, MCV

Hagyományos inaktivált vakcinák



■ 1. generáció: elölt teljes baktérium/vírus

- Kolera, tífusz, pertussis, IPV
- Elölt baktériumok is tartalmazznak endotoxint
- Súlyos mellékhatások a toxikus bakteriális poliszacharidok / LPS miatt
- A hatékonyság alacsony: nem megfelelő a celluláris immunválasz
- Használatban van még: IPV: Inaktivált Polio Vakcina

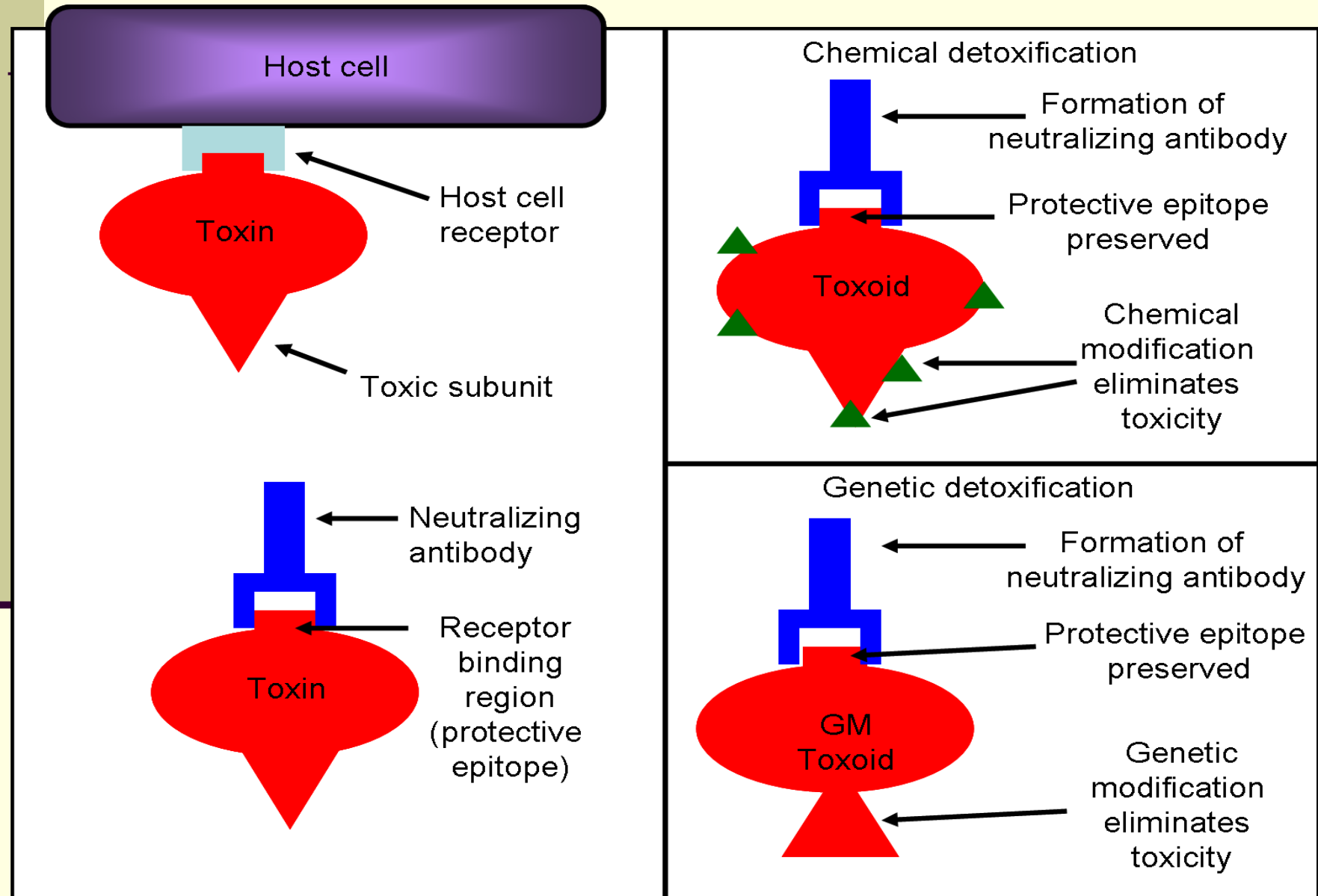


Hagyományos inaktivált vakcinák

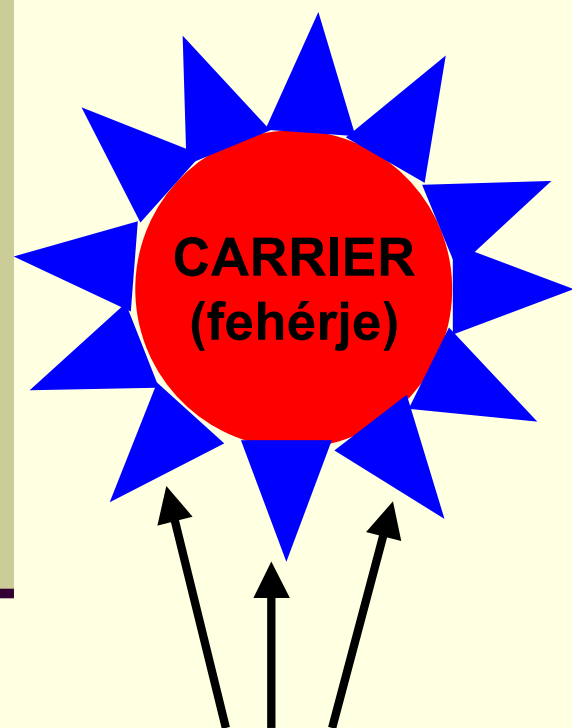
Di ftéria
Per tussis
Te tanus

- **2. generáció:** tisztított alegység vakcinák
- 1940 óta 3-as kombináció: DTP
- DT: diphteria és tetanus toxoid
- DTP: DT+elölt *B. pertussis*
- Sejtmentes pertussis vakcinák:
 - DTaP: (a = acellular) gyerekeknek
 - DTap: felnőtteknek a DTP helyett (kis dózisú pertussis toxoid)
 - Tdap: Tetanus „booster”: (kis dózisú diphteria és pertussis toxoid)

Toxin vs. toxoid



Hagyományos inaktivált vakcinák



Poliszaharid epitópok

- **Poliszaharid vakcinák:**
- Önmagukban T-independens antigének (alacsony szintű immunológiai memória)
- 3. generációs alegység vakcinák:
- Módosítás: fehérje carrierhez kötve a poliszacharidok T-dependens antigénként viselkednek
- Példa:
 - PPV23 (Pneumovax®) TI antigén. Nem hatékony <2év életkorban.
 - PCV7: Diphtheria toxoid konjugátum. 2 hónapos életkorban már lehet adni.

Kombinált vakcinák



Ok: kevesebb alkalommal kelljen oltani.

Pl.: DTaP + IPV + Hib + HBV
MMR + Varicella

Gyógyszerészeti problémák:

Különféle komponensek összeférhetetlensége pl.:
formaldehid tart. vakcina
inaktiválhatja a kombináció egy másik tagját

Immunológiai problémák: az oltások sorrendjének helyes megválasztása

Megoldás: vaccinia vírus hordozón expresszált többféle antigén;
nukleinsav vakcinák

Szabályozás, klinikai felhasználás

A vakcinák gyártóinak engedélyét az adott ország törvényei szabályozzák.

A vakcinák minőségi követelményeit a WHO szabályozza.

Új vakcinák kipróbálására hasonló szabályok vonatkoznak, mint más új gyógyszerek esetében.

„Modern Vaccine Technologies” – vakcinák gyártási stratégiája.

Modern vakcinák

PTE-ÁOK

Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

Jelenlegi fejlődési irányok

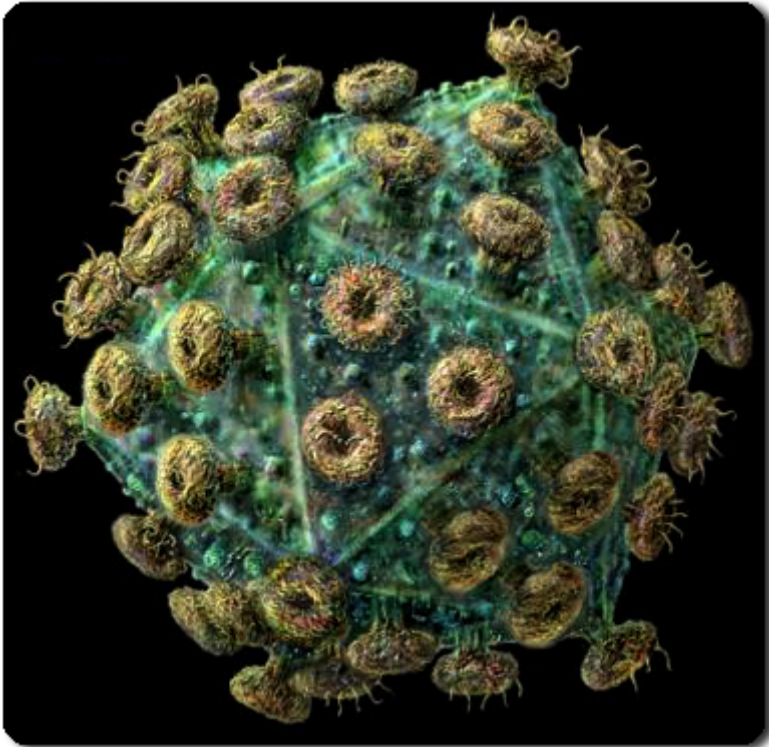
- **Már meglévő vakcinák tökéletesítése**
- **Vakcinák fejlesztése új kórokozók ellen (HIV, HCV)**
- ***empirikus* módszereket felváltják a biotechnológiai módszerekkel *tervezett* vakcinák**

Modern vakcinák csoportosítása



- **Genetikailag módosított élő vakcinák**
- **Rekombináns és genetikailag módosított alegység vakcinák**
- **Szintetikus peptid vakcinák**
- **Nukleinsav vakcinák**
- **Dendritikus sejt vakcinák**

Genetikailag módosított élő vakcinák



■ Genetikailag attenuált mikroorganizmusok

- A genetikai módosítás előfeltétele a patogén virulencia faktorainak, életciklusának és antigén struktúráinak pontos ismerete.
- Példa: experimentális orális cholera vakcina
V. cholerae egy nem toxikus GM toxoidot expresszál

■ Rekombináns fehérjét expresszáló vektorok

- Élő, ártalmatlan (nem patogén v. attenuált vírus/bakt. hordozza más patogén antigénjeit
- Példa: experimentális Malária vakcina
Vaccinia vektor expresszálja *Plasmodium* sp. immunodomináns antigénjét

Genetikailag módosított élő vakcinák

- **LAIV (Live-attenuated Influenza Vaccine)**
- Nazális orrspray formuláció
- Szezonális vakcina, 3-3 A és B típusú törzs
- Alapvírusok: hideg-adaptált, hőérzékeny mutánsok. Minden szezonban az előrejelzés szerinti HA és NA immunodomináns ag-ket kódoló régiókat illesztik az alapvírusok genomjába
- Csirkeembrióban tenyésztik a rekombináns vírusokat
- Nem kínál univerzális védelmet!

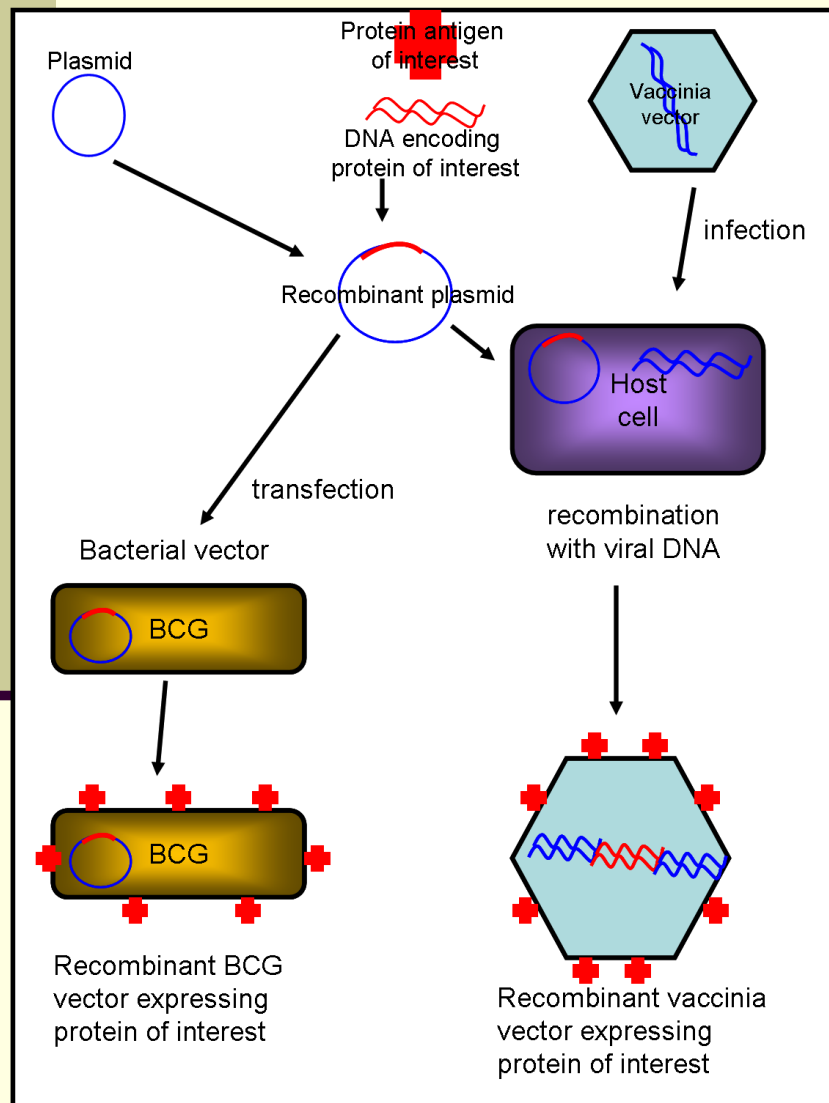


Genetikailag módosított élő vakcinák

- **Élő-attenuált Rotavírus vakcina (Rotateq®)**
- 2006. óta az USA-ban és az EU-ban
- Orális adagolású pentavalens vakcina.
- Emberi és szarvasmarha attenuált törzsek 5 szerotípusba tartozó humán pathogén rotavírus kapszidfehérjét expresszálnak
- A rekombináns vírusokat majom sejtvonalban tenyésztik
- Nem tapasztaltak intussuscepciót mellékhatásként (1999-ben a másik rotavírus vakcinát emiatt vonták vissza)

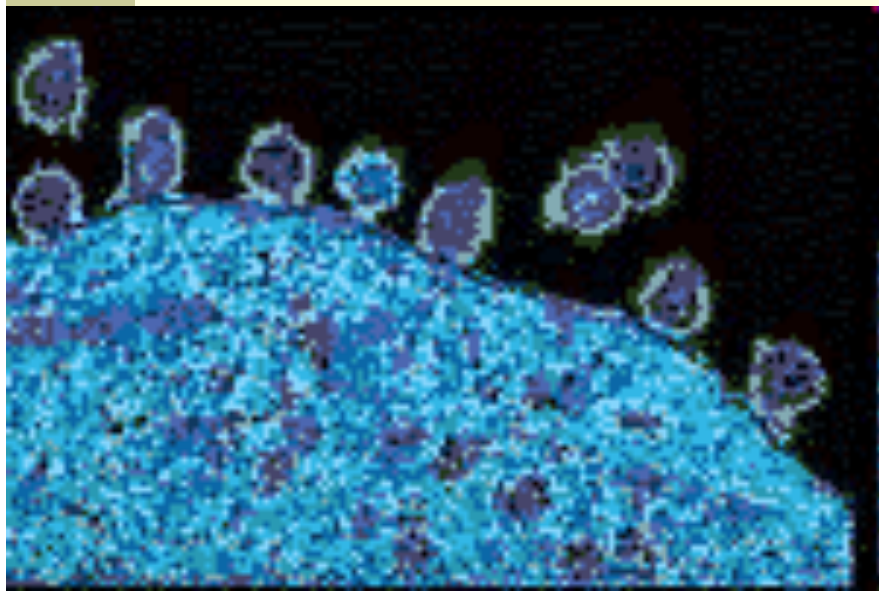


Rekombináns fehérjét expresszáló élő vektorok



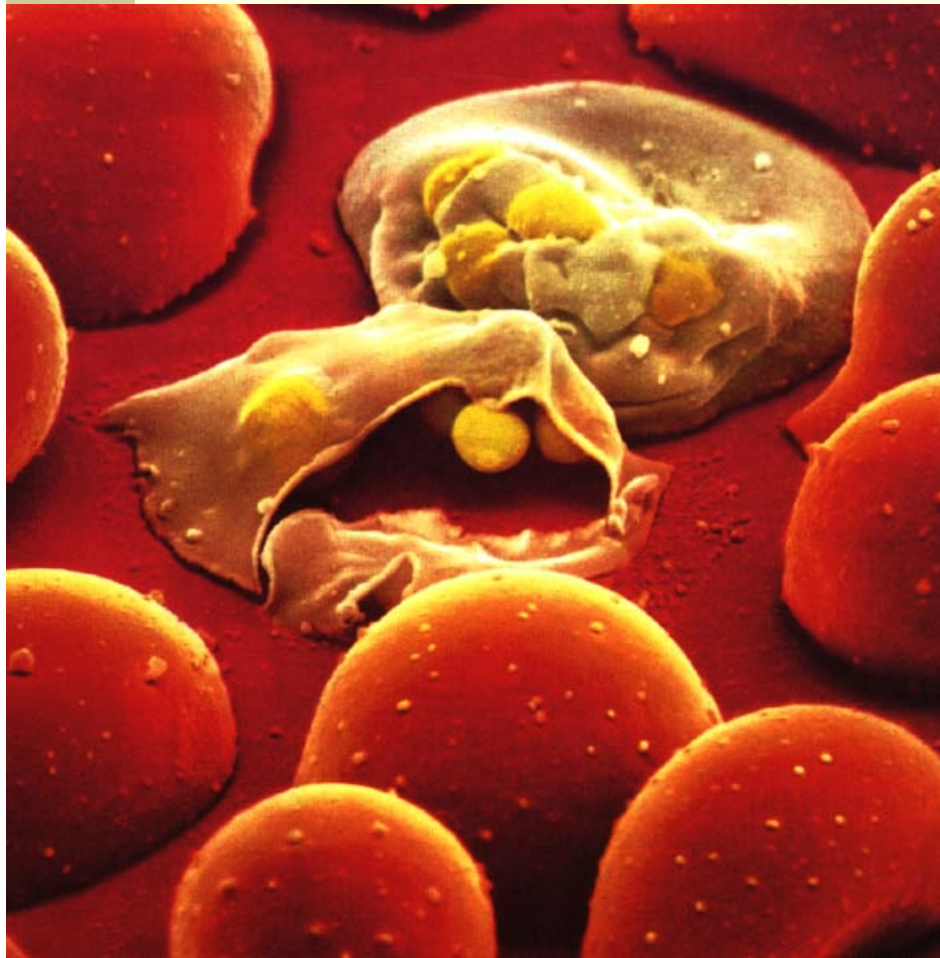
- Pathogének immundomináns ag-jeit kódoló régiókat ártalmatlan vektorba illesztnek
- Élő vektor korlátozott szaporodásra képes
- Jó celluláris immunválasz
- Biztonságos
- Több, ezzel a technológiával készült kísérleti vakcinát tesztelnek

Rekombináns fehérjét expresszáló élő vektorok



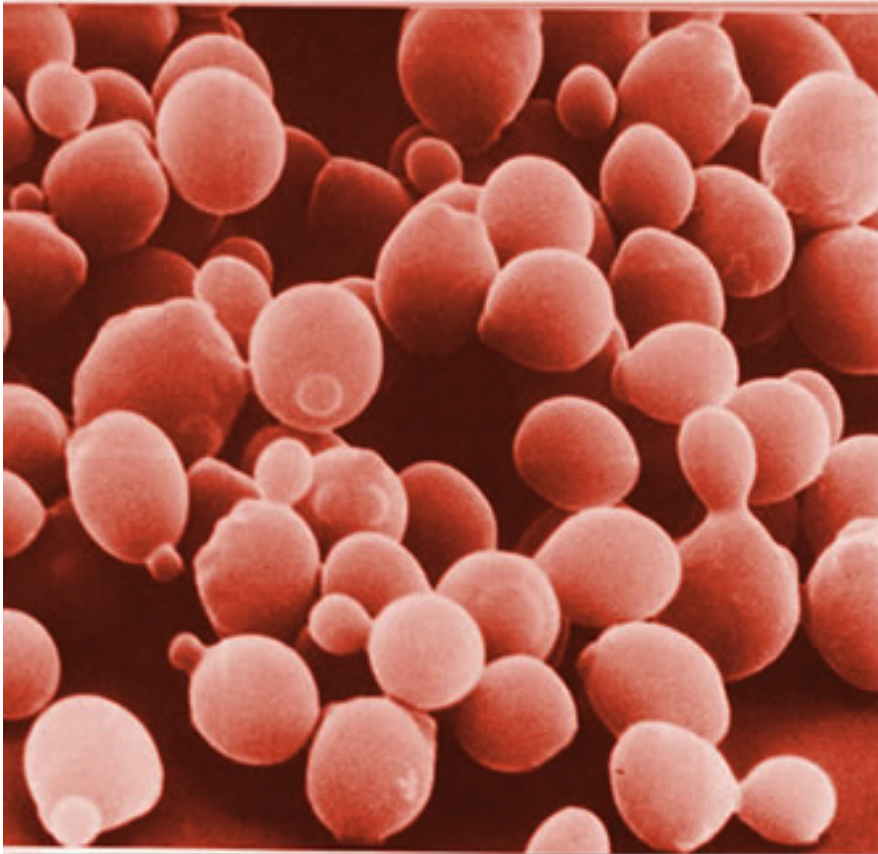
- **MVA (Modified Vaccinia Ankara) vektor**
- Sorozatos passzázatok során szélsőségesen alkalmazkodott madár sejtekben való szaporodáshoz
- Egérben, patkányban és emberben teljesen avirulens, és soha nem fordult elő virulens reverzió
- Alkalmas immundeficiens betegek immunizálására is (HIV-fertőzöttek, immunszupprimáltak, stb.)
- Humorális ÉS celluláris immunválasz kiváltása
- A lineáris DNS genomba 50kb(!) nagyságú inszerció lehetséges

Rekombináns fehérjét expresszáló élő vektorok



- **Kísérleti malária vakcina MVA vektorral**
 - Különböző *Plasmodium* pre-erythrocyta antigének expressziója MVA vektorban különböző „prime-boost” kombinációkban
 - Leghatékonyabb: Prime: DNS, Boost: MVA (100% védelem egerekben)
- **Kísérleti HIV / SIV vakcina MVA vektorral**
 - HIV és SIV felszíni antigének DNS / MVA prime-boost immunizációja majmokon
 - Hatékony humorális és celluláris immunválasz
 - A majmok ellenállóvá váltak a mesterséges SIV fertőzéssel szemben

Rekombináns fehérje vakcinák



- Az immunogén fehérjét kódoló DNS szakasz expressziós vektorba illesztése
- Az expresszált fehérje tisztítása és formulációja
- Leggyakrabban alkalmazott expressziós vektorok: *E. coli*, *S. cerevisiae*, rovarsejtek, emlős sejtek
- **Előnyök:**
 - Nagy mennyiségben termelhető
 - Konzisztens, könnyen reprodukálható minőség
 - Viszonylag egyszerű tisztítási lépések
 - Nagyon biztonságos vakcinák
- **Hátrányok:**
 - Alacsony szintű celluláris immunválasz
 - Hosszútávú memória nem biztosított

Rekombináns fehérje vakcinák



A HBV vakcina az első rákos megbetegedést is megelőző vakcina

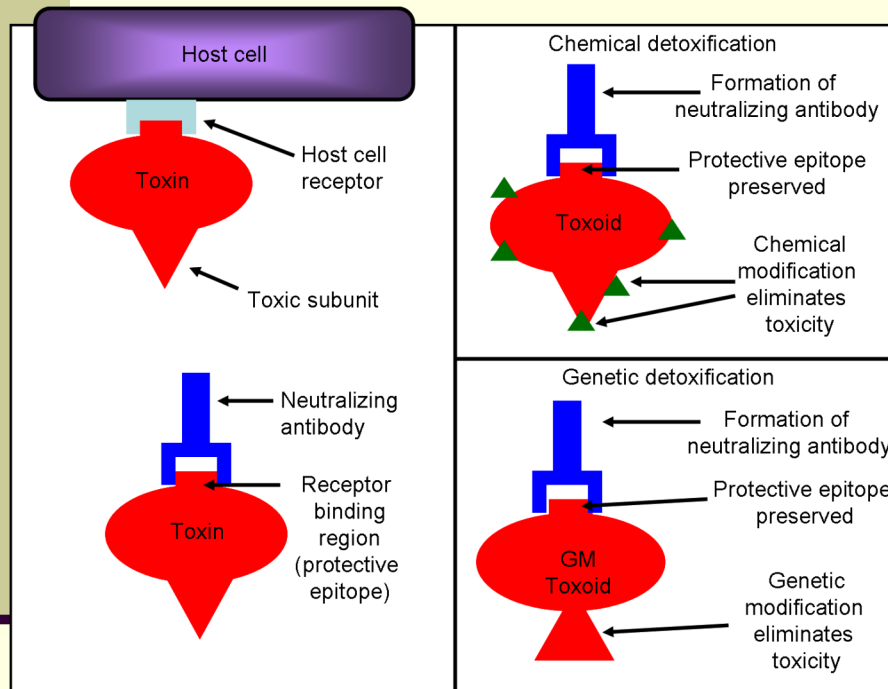
- **HBsAg vakcina**
- HBV: vérrel, szexuális úton terjedő DNS vírus
- Akut és krónikus hepatitiszt és májrákot okozhat
- HBsAg: a HBV felszíni antigénje
- Élesztőben expresszált HBsAg partikulumok spontán összeszerelődnek VLP-vé
- A HBsAg vakcina 0-12 év között alkalmazható
- Magas szintű humorális immunválaszt vált ki
- Celluláris immunválasz korlátozott
- Ma sokszor más inaktivált vakcinákkal kombinálják
- Hosszútávú védőhatás megkérdőjeleződött

Rekombináns fehérje vakcinák



- **Human Papilloma Virus (HPV) vakcina**
- Szexuális úton terjedő betegség, méhnyakrák egyik fő rizikófaktora
- 2006-ban engedélyezték az USA-ban és az EU-ban
- 4 „high-risk” szerotípusú HPV kapszidfehérje élesztőben expresszáva
- HPV VLP-k + alumínium – hidroxifoszfát-szulfát adjuváns felszínére adszorbálva
- 9-23 éves nők számára ajánlott
- A HPV vakcina hatékony és biztonságos a jelenlegi adatok alapján
- Hosszú távú hatékonysági adatok nem állnak rendelkezésre

Genetikailag módosított alegység vakcinák

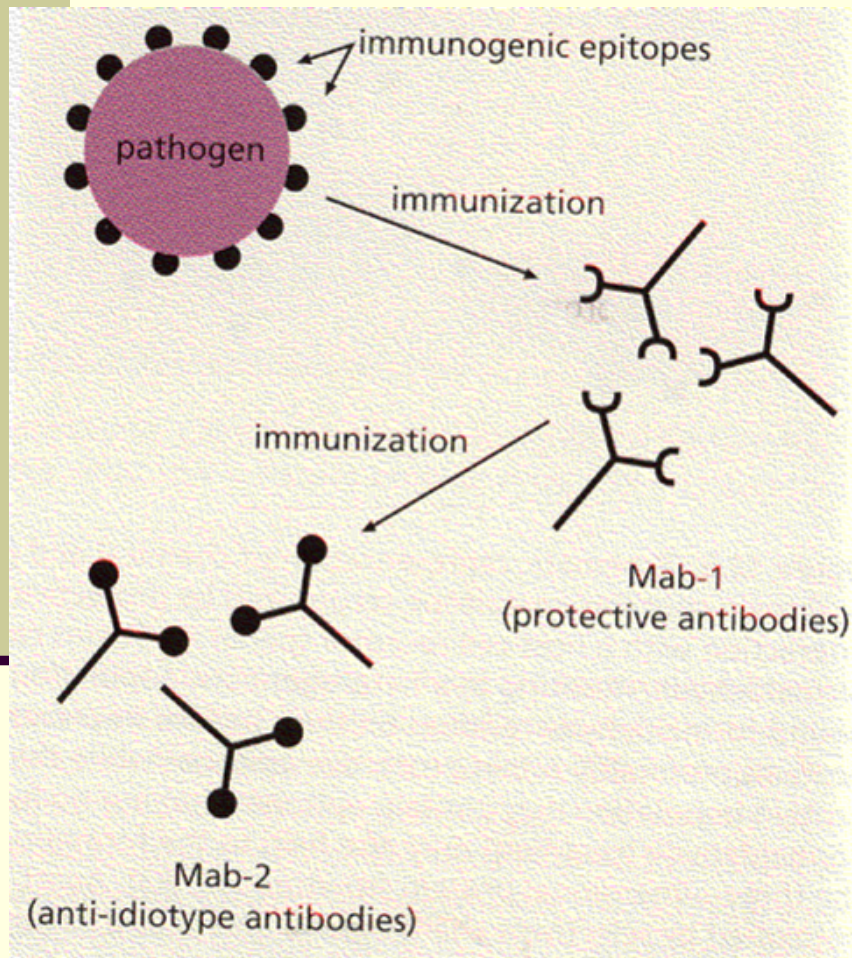


- Szükséges a protektív epitóp és a toxikus alegység molekuláris patogenitásának pontos ismerete
- A protektív epitóp megőrzésével a toxikus alegység genetikai detoxifikálását végzik el
- Ma több vakcinában használnak GM diphteria toxoidot carrier-ként

Genetikailag módosított alegység vakcinák

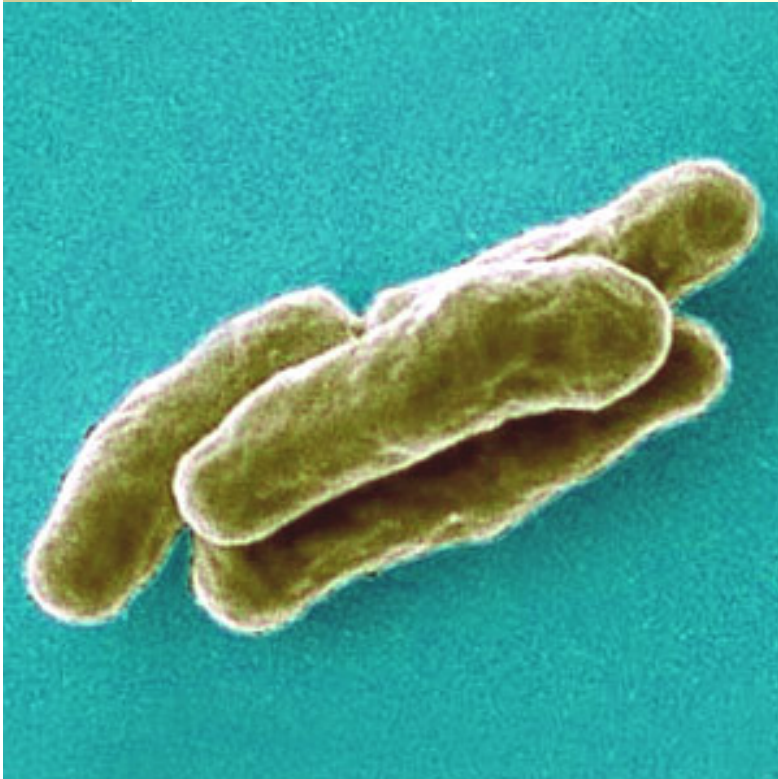
- **Kísérleti rekombináns malária vakcina**
- Ismert CSP (=circumsporozoite (CS) protein) protektív epitop szekvencia HBsAg hordozó szekvenciába illesztve
- Rekombináns fúziós fehérje élesztőben expresszálva
- Kísérleti vakcinációk:
 - Csak fehérje
 - Prime: DNS; boost: fehérje
 - Prime: Ag-t expresszáló MVA vektor; boost: fehérje
- Jelenleg fázis-II/III tesztelés folyik Afrikában maláriával fertőzött területeken

Anti-idiotypus vakcinák



- Az „Ab2” hipervariábilis régiójának 3D szerkezete leképezi (molekuláris mimikri) az Ag epitóp szerkezetét – „belső kép”
- Nagy mennyiségben előállítható monoklonális antitestek tették lehetővé az alkalmazását (hibridóma technika)

Anti-idiotipus vakcinák



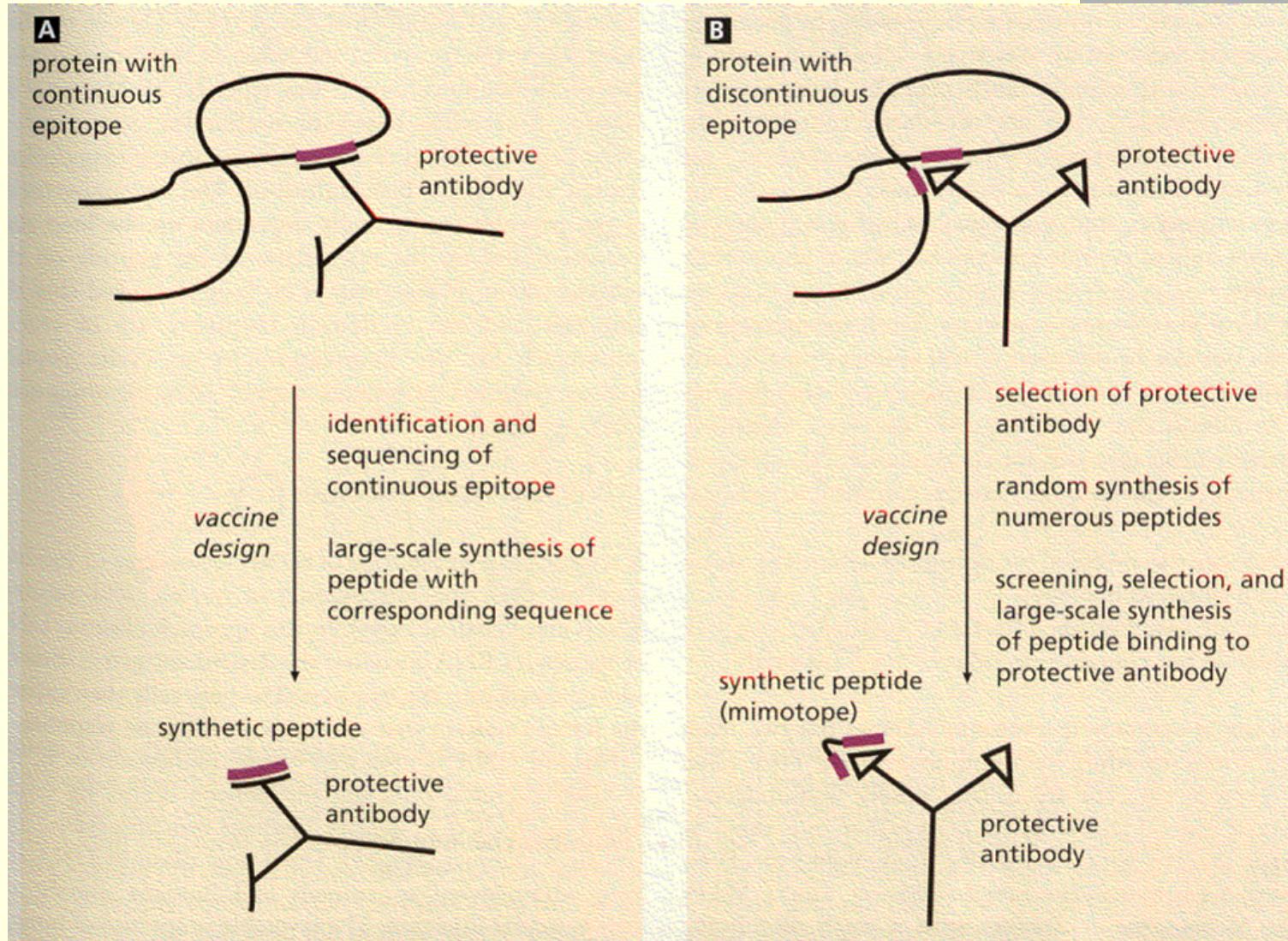
- **Bakteriális eredetű antigének**
- Bakteriális antibiotikum rezisztencia egyre nagyobb problémát okoz
- Poliszachrid / LPS antigén ellenes kísérleti vakcinák
- például *MRSA*, *Pseudomonas aeruginosa*
- Előnyök: toxikus poliszacharid ill. glikoprotein antigének helyettesíthetők
- Problémák emberi felhasználásban: nem humán antitestekkel szembeni immunológiai reakciók
- Megoldás lehet az antitestek humanizálása

Szintetikus peptid vakcinák



- Szintén molekuláris mimikrin alapszik
- A protektív epitop és a neutralizáló antitest ismerete feltétlenül szükséges
- Előnyök:
 - Rendkívül könnyű tisztítani (HPLC)
 - nincsenek toxikus szennyeződések (pl. LPS)
 - Szilárd fázisú peptid szintézis: olcsó és nagy mennyiségben előállítható peptidek
- Hátrányok:
 - Peptidek 3D konformációja (megoldás: ciklizáció)
 - Diszkontinuus epitopok (megfelelő antitesttel előzetes szelekció szükséges)
 - Önmagukban gyenge immunogének (MAP=multiple antigenic peptide, carrier konjugáció)

Szintetikus peptid vakcinák



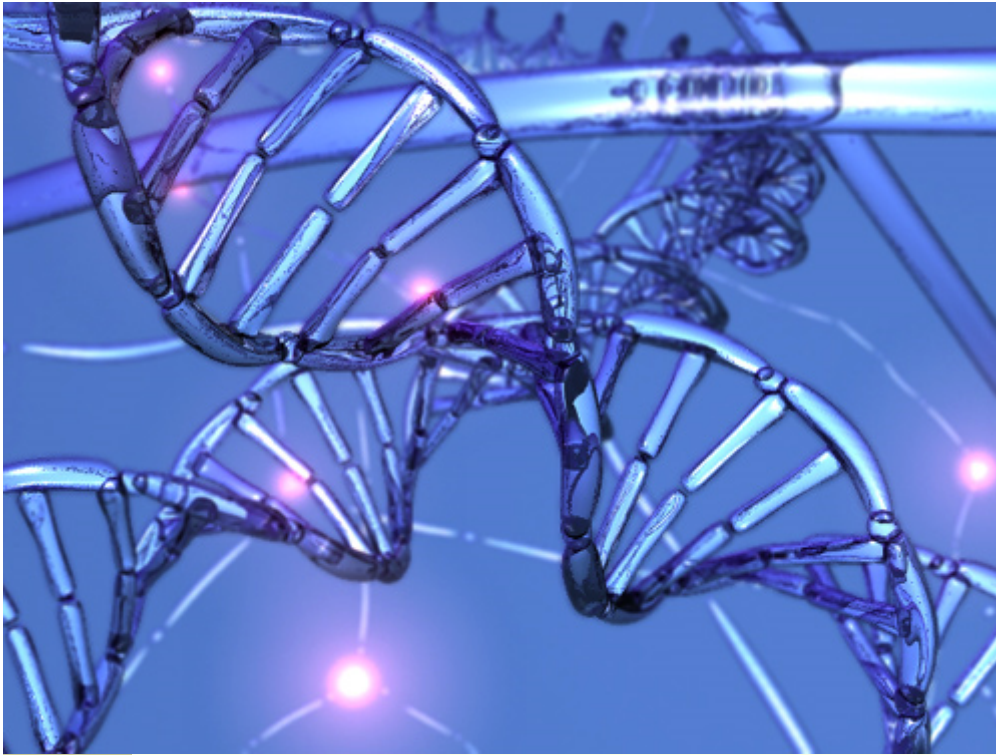
Szintetikus peptid vakcinák

- **A megfelelő peptidszekvencia kiválasztása után:**
- Peptidek ciklizációja: Neutrális szakasz beillesztése. A 3D konformáció stabilizálódik, alkalmasabb immunogén, az epitop 3D stuktúrája megőrzött
- MAP szintézis: oligolizin maghoz kovalens konjugáció. Ugyanazon epitop többszöri ismétlődése, molekulatömeg magasabb, hatékony immunizáció
- Carrier konjugáció: Magasabb molekulatömegű fehérjéhez kovalens konjugáció. Egy carrier felszínén több peptid. Hatékony immunizálás.
- Humán célra alkalmazott carrierek: diftéria toxoid, tetanus toxoid, HBsAg

Nukleinsav vakcinák



- Immunizálás DNS-el: az antigéneket kódoló DNS direkt bejuttatása a szervezetbe
- Intramusculáris injekció, „génpuska”, DNS-el fedett mikropartikulumok
- Harántcsíkolt izomsejtek felveszik a DNS-t és expresszálják a kódolt antigén(ek)et.
- Egyelőre a módszer kevésbé hatékony : nagyon nagy mennyiségű DNS-t kell bejuttatni a megfelelő szintű expresszióhoz és a megfelelő szintű immunválaszhoz
- Jövőben megfelelő adjuvánsok tesztelése a legfontosabb



Nukleinsav vakcinák

Hátrányok:

- Idegen nukleinsav beépülésének hosszú távú hatásai nem ismertek
- Nukleinsav-ellenes antitestek képződésének veszélye
- Csak peptid vagy protein antigének esetén használható a módszer
- A módszer egyelőre nem hatékony, technikai finomításra szorul

Előnyök:

- Nukleinsavak kevésbé immunogének, immunológiai mellékhatások valószínűsége kicsi
- Több antigént kódoló DNS bevitele egy időben
- Hosszú ideig jelen van az antigén permanens stimulációt biztosítva
- Megfelelő szintű celluláris immunválasz indukálása valószínű
- Egyelőre a módszer kevésbé hatékony : nagyon nagy mennyiségű DNS-t kell bejuttatni a megfelelő szintű expresszióhoz és a megfelelő szintű immunválaszhoz

Nukleinsav vakcinák



- **Kísérleti Hepatitis C (HCV) DNS vakcina**
- A HCV nem tenyésztethető, nem izolálható
- Effektív celluláris immunválasz szükséges a védettség kialakulásához
- Ideális jelölt a DNS vakcináció tesztelésére
- Immunizáció HCV core-protein kódoló plazmidokkal
 - „csupasz” DNS-el
 - DNS-fedett mikrogöngyökkel
- Egyelőre egérmodellben tanulmányozták az immunogenitást
- Celluláris és humorális immunválaszt is indukálni tudtak
- További vizsgálatok szükségesek
- Növeli kell az immunizáció hatékonyságát

Tumorelleses vakcinák



- **Tumorelleses vakcináció nehézségei:**
- Az immunrendszer képes a tumorok eliminációjára Az immunrendszer felismeri a tumorokat, ám tolerálja őket
- Sok tumor „bypass” mechanizmust fejleszt ki, hogy kikerüljön az „immunológiai őrzőjárat” látóteréből
- **A tumorelleses vakcináció fő célja: a tolerancia áttörése!**

Tumorelleses vakcinák

- **Tumorelleses vakcináció nehézségei:**
- Az immunrendszer toleráns a tumor iránt
- A tumor sokszor lokális vagy szisztémás immunszuppressziót okoz
- A beteg a sokszor a tumorelleses terápia miatt is immunszuppresszált

- A tumorelleses vakcinák fejlesztőinek ezekkel a nehézségekkel kell szembenézni

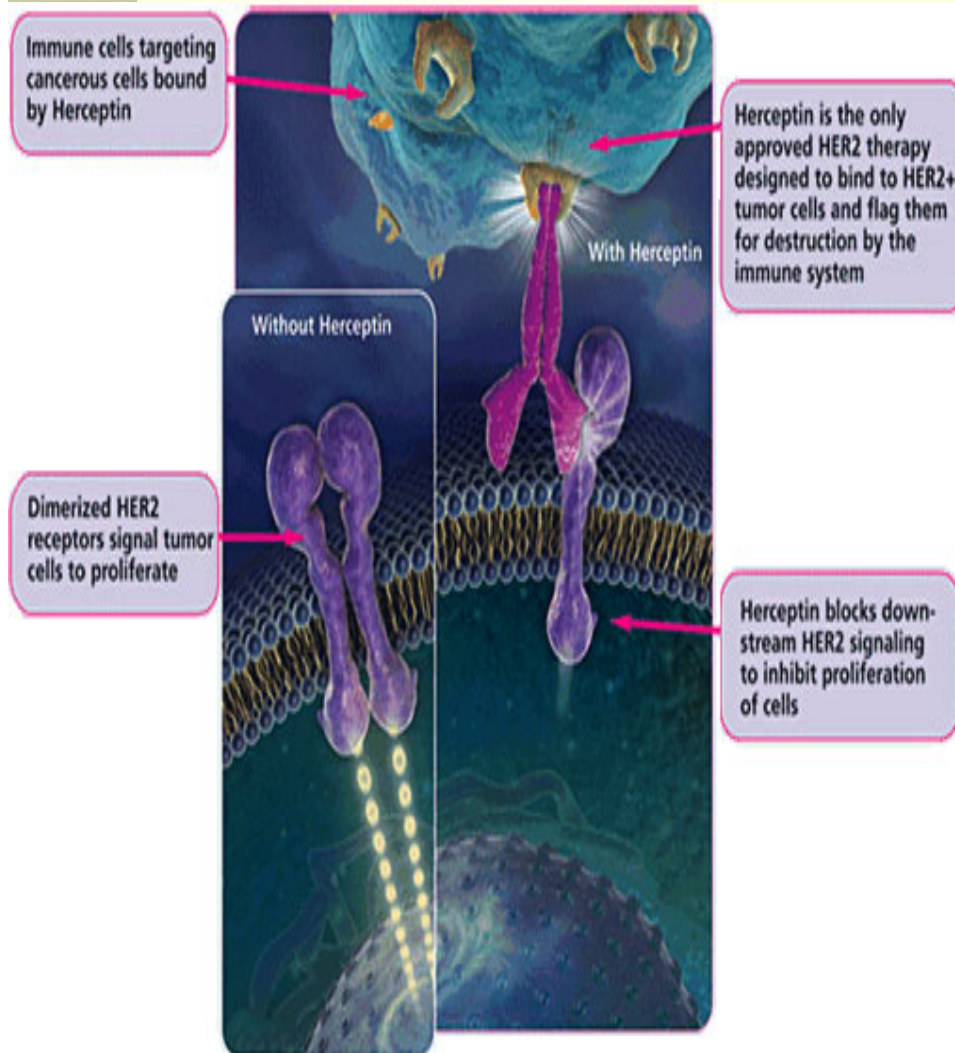
Tumor ellenes vakcinák



- Passzív vakcináció:
 - Passzív vakcináció: antitestek
 - Passzív vakcináció: Adoptív T-sejt transzfer

- Aktív vakcináció:
 - Tumor-asszociált antigének
 - Tumor-specifikus antigének (anti-idiotypus)
 - Genetikailag módosított tumorsejtek
 - Dendritikus sejt vakcinák

Tumorellenes antitest-therápia



- Kiméra és humanizált monoklonális antitestek alkalmazása tumortherápiában
- Adverz immunológiai reakciók számát sikeresen csökkentették
- Jelenleg 9 monoklonális antitest van engedélyezve humán tumorok terápiájában
- Az antitestek sejtfelszíni TAA-hoz kötődve effektor mechanizmusokat aktiválnak
- ADCC, komplement mediált lízis

Tumorellenes antitest-therápia

Alemtuzumab (Campath, 2001)	humanizált	CD52	Krónikus lymphoid leukémia
Bevacizumab (Avastin, 2004)	humanizált	VEGF	Colorectalis carcinoma
Cetuximab (Erbix, 2004)	kiméra	EGF-R	Colorectalis carcinoma
Rituximab (Rituxan, Mabthera, 1997)	kiméra	CD20	Non-Hodgkin lymphoma
Trastuzumab (Herceptin, 1998)	humanizált	ErbB2	Emlőcarcinoma

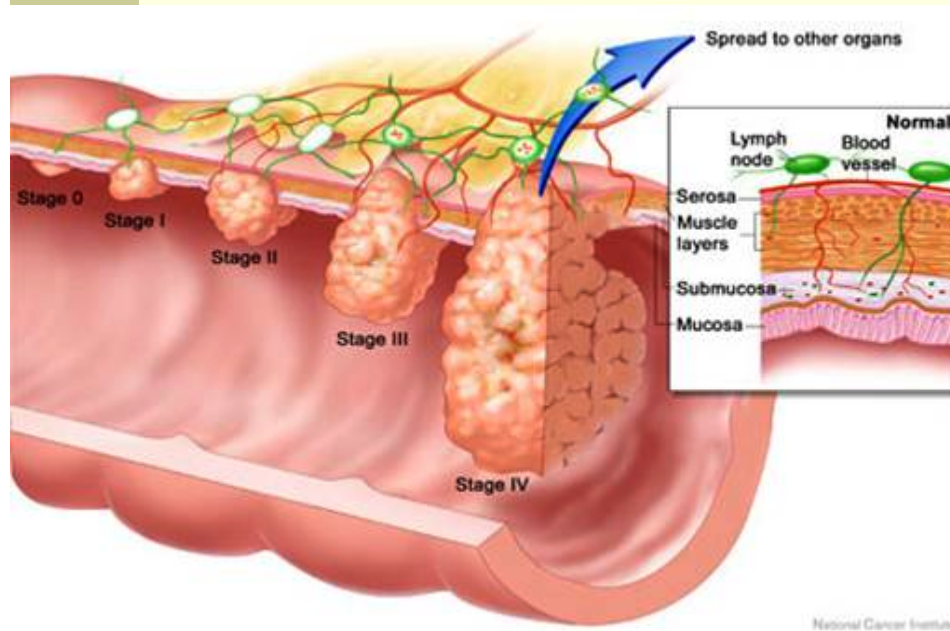
Vakcináció Tumor Asszociált Antigénekkkel (TAA)

- **Tumor Asszociált Antigének (TAA)**
- Nem tumorspecifikusak, de sokszor magas szinten expresszálja ezeket a tumor
- Jelenleg széles körben használatosak a tumordiagnosztikában
- TAA szintek monitorozása elengedhetetlen a...
 - ...tumor diagnózisában.
 - ...tumor stageing-ben.
 - ...terápia hatásosságának monitorozásában.
 - ...tumor recidíva diagnózisában.

Vakcináció Tumor Asszociált Antigénekkel (TAA)

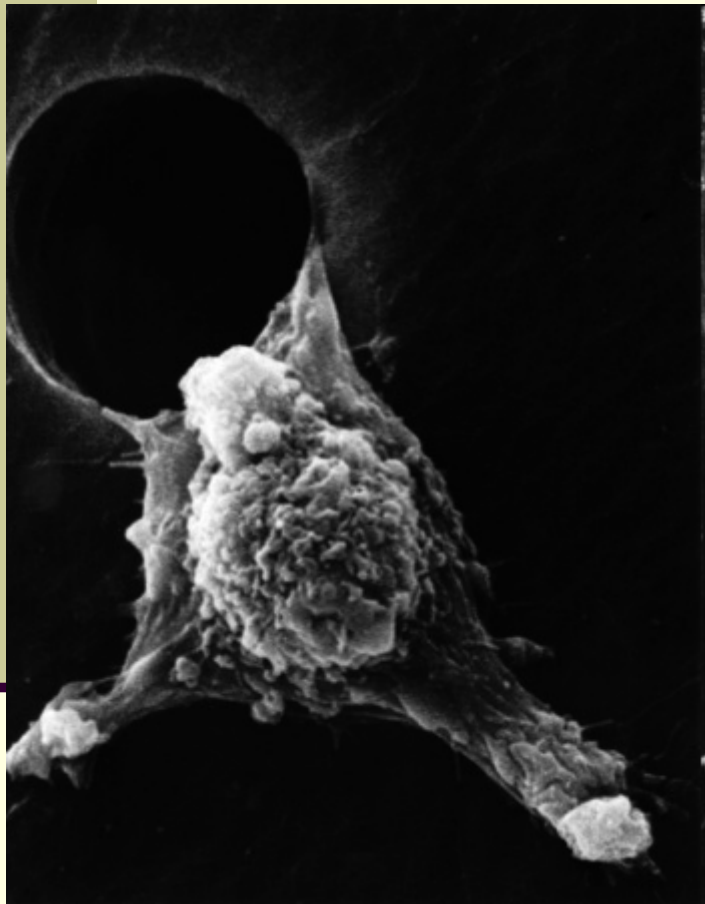
- **Tumor Asszociált Antigének (TAA)**
- Proszтата carcinoma: PSA
- Colorectalis carcinoma: CEA
- Hepatocelluláris carcinoma: AFP
- Heretumorok: β -hCG
- Emlőtumorok: HER-2
- ...és még sokan mások...

Vakcináció Tumor Asszociált Antigénekkkel (TAA)



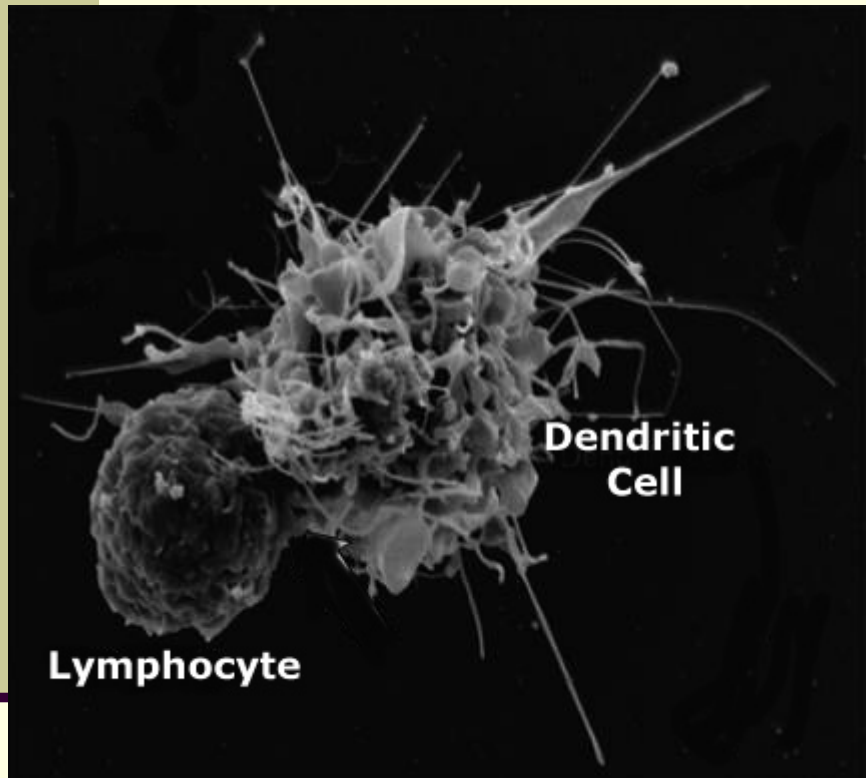
- **Kísérleti CEA vakcináció colorectalis carcinomában**
- Rekombináns CEA subcutan adása: nem indukált hatékony celluláris immunválaszt
- CEA + GM-CSF adjuváns: sokkal hatékonyabb
- GM-CSF hatékonyan stimulálja az APC-ket (makrofágok és dendritikus sejtek)
- Celluláris immunválasz is hatékony volt
- Egyelőre nem ismert a vakcináció klinikai hatékonysága

Vakcináció GM tumorsejtekkel



- Az élő sejt vakcinák minden esetben hatékonyabbak, mint az inaktivált vakcinák
- Hatékony celluláris immunválasz
- GVAX vakcinák klinikai tesztelés alatt:
 - prostata carcinoma
 - akut leukaemia
 - pancreas carcinoma
- GVAX technológia: besugárzott nem-pacienst eredetű tumorsejtek, amik huGM-CSF-et szekretálnak (virális transzfekció)
- A GM tumorsejtek nem osztódnak (besugárzás)
- Hatékony APC stimuláció: GM-CSF adjuváns szerepe

Dendritikus sejt vakcinák



- Dendritikus sejtek (DC): fő antigén prezentáló sejtek (APC)
- Minden szövetben jelen vannak
- Folyamatos fagocitózis és antigén prezentáció a T-sejtek felé
- Éretlen DC-k → tolerancia
- Érett DC-k → agresszív immunválasz

Dendritikus sejt vakcinák

- Mo-ból differenciáltatott DC-k: citokin koktél szükséges. (GM-CSF, IL-4) intermedier érettség
- Antigén: paciens eredetű tumorsejtek
- Az intermedier érettségű DC-ket teljesen ki kell érlelni, ekkor képesek agresszív immunválasz indukálására (T-sejt aktiváció)
- Érett DC-k differenciációja: $TNF\alpha$, $IFN\gamma$
- Ígéretes eredmények tumorvakcinációban