



IMMUNOLÓGIAI ÉS
BIOTECHNOLÓGIAI
INTÉZET

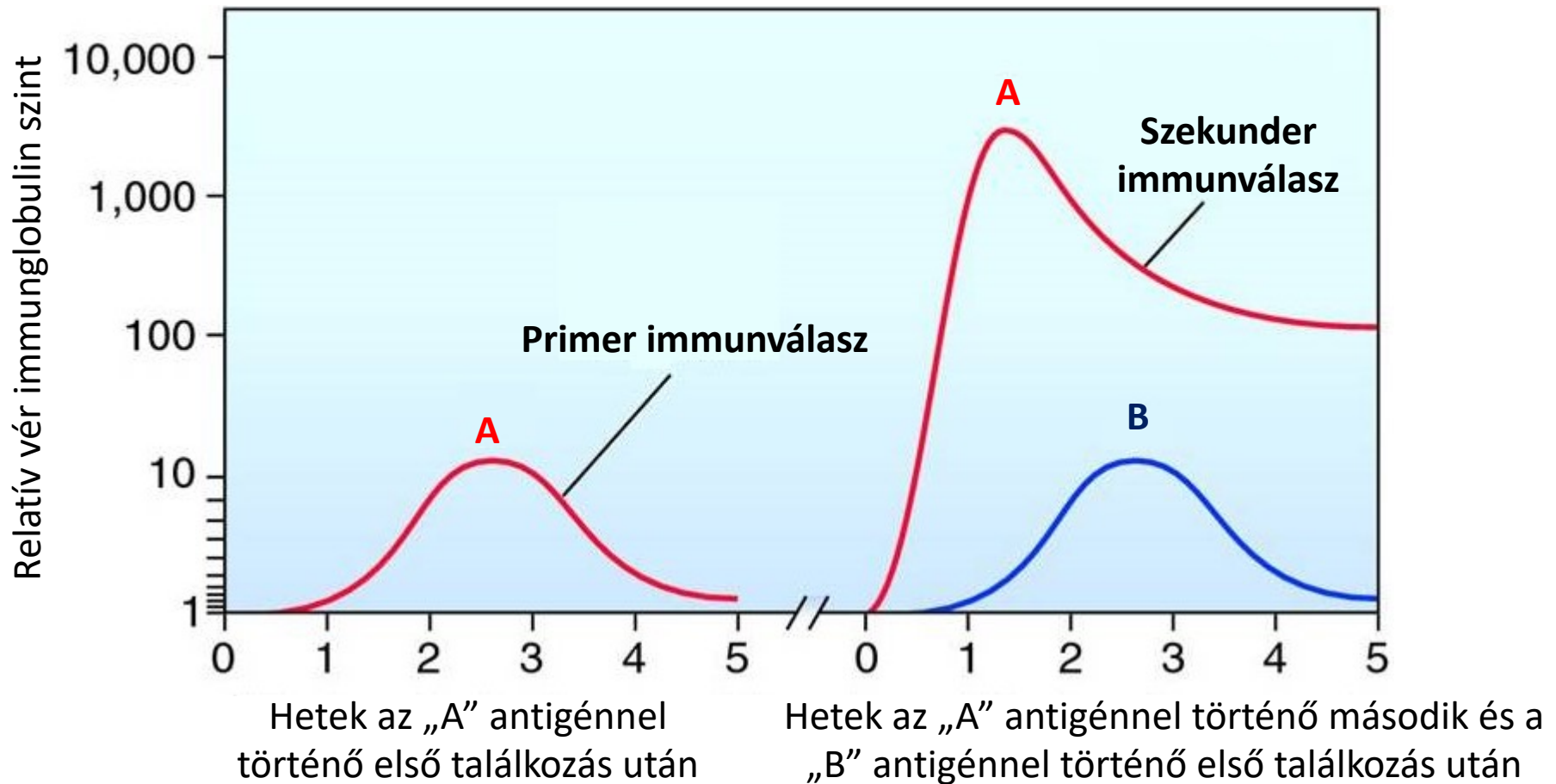


10. gyakorlat: Védőoltások

Az immunológia alapjai

PTE-KK, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet
Pécs

A primer és a szekunder immunválasz



CSONTVELŐ

Prekurzor B-sejt

Éretlen B-sejt

IgG
IgA
IgE

IgM

VDJ
rekombináció

Hosszú életű
plazmasejt

NYIROKCSOMÓ

Érett B-sejt

IgM

Izotípus-váltás

Memória
B-sejt

ANTIGÉN

IgM

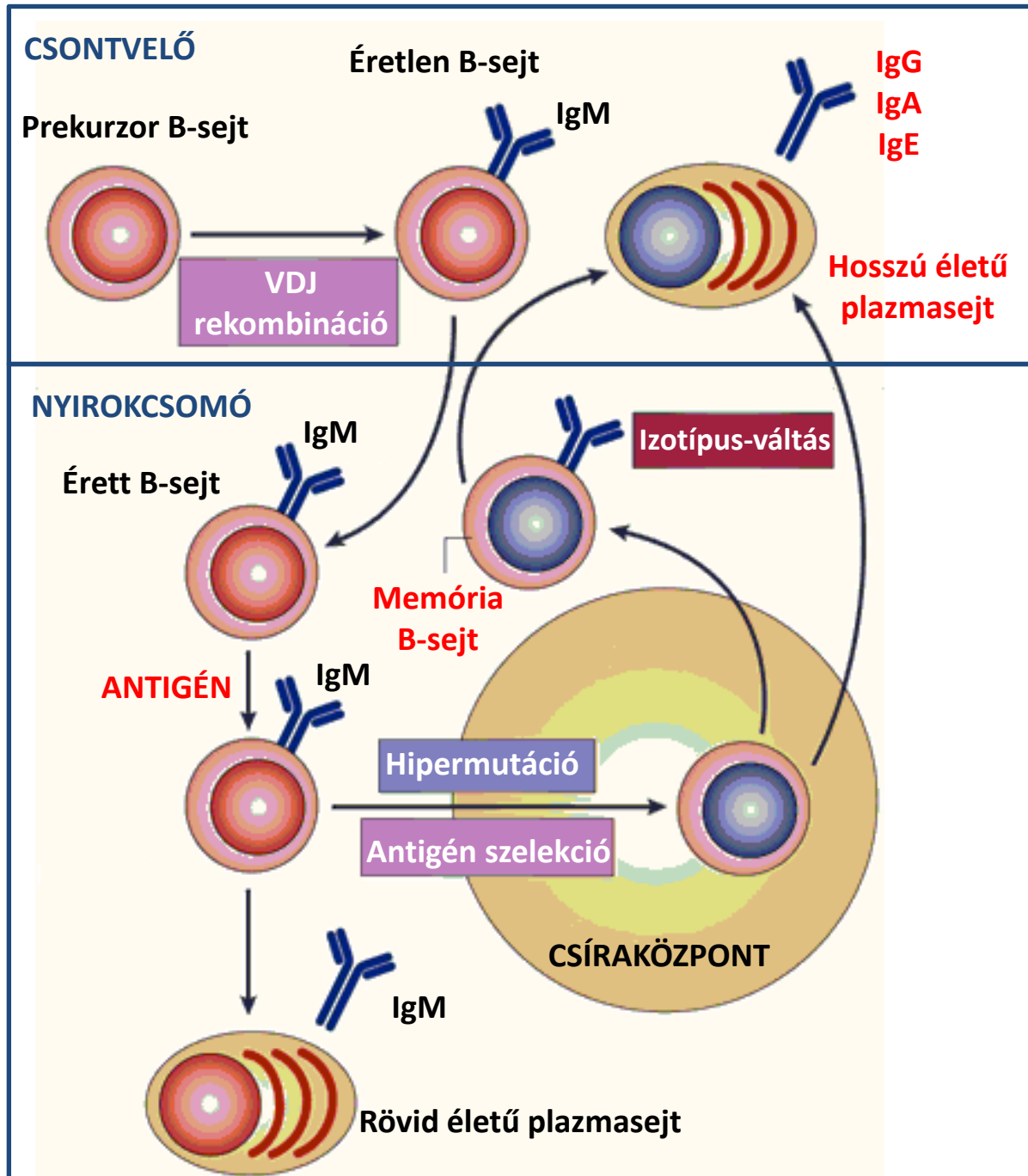
Hipermutáció

Antigén szelekció

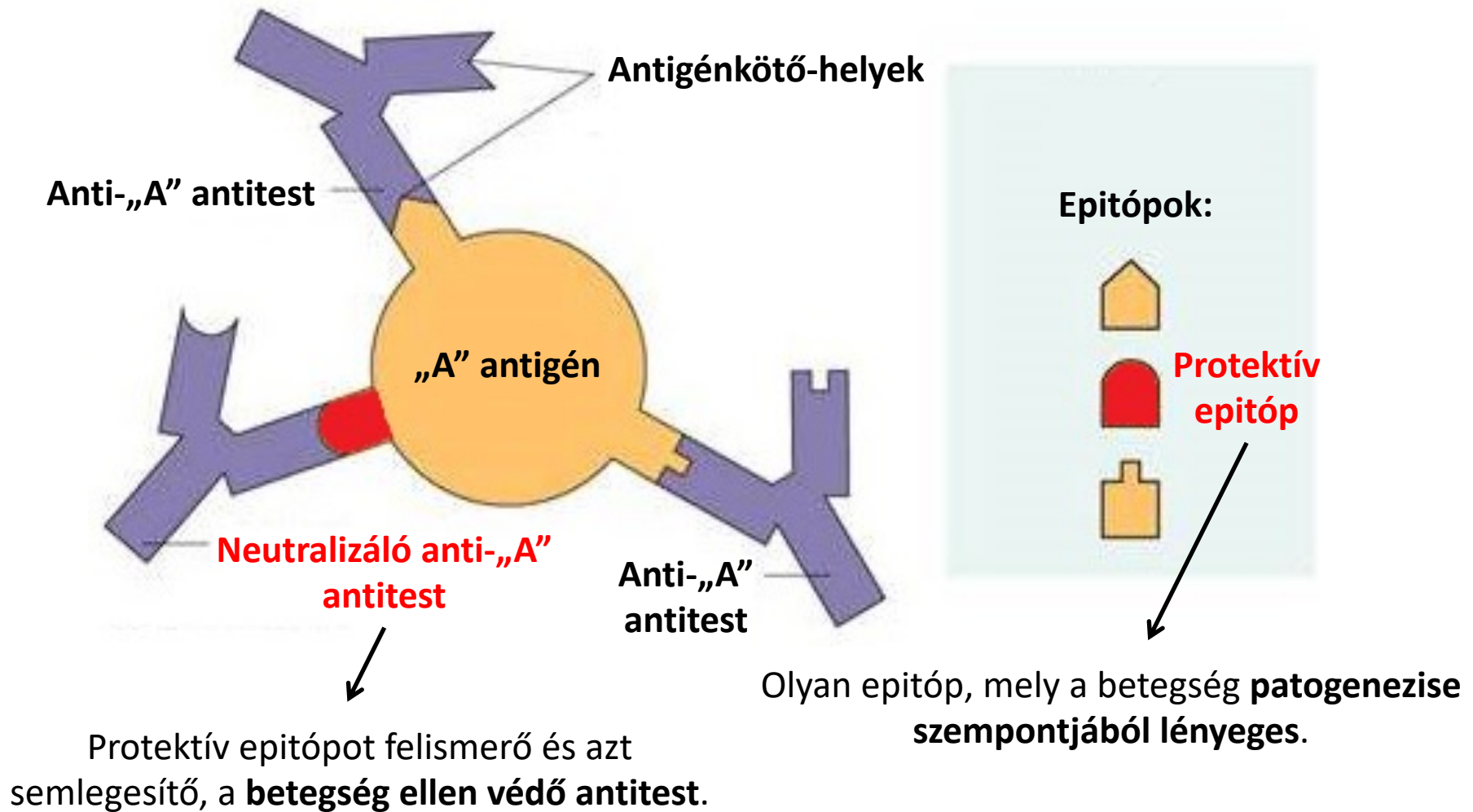
CSÍRAKÖZPONT

IgM

Rövid életű plazmasejt



Neutralizáló antitest fogalma



Passzív és aktív immunitás

Természetes aktív



Természetes úton
lezajló **fertőzés**



Immunológiai memória

Természetes passzív



Szoptatás: anyai
immunglobulinok
átmenetileg védik
az újszülöttet.

Mesterséges aktív



Védőoltás (aktív
immunizálás antigénnel)



Immunológiai memória

Mesterséges passzív

Ellenszérumok (passzív
immunizálás ellenanyagokkal)



**Gyors, átmeneti
humorális védelem**

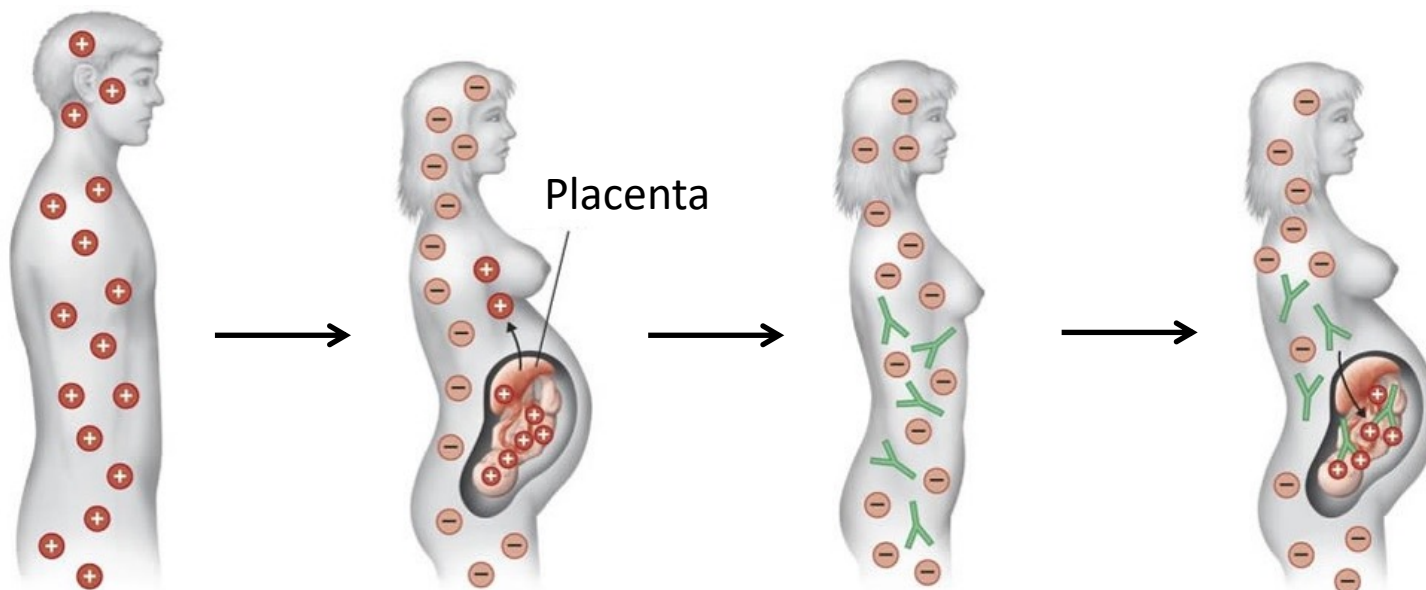
Passzív immunizálás

- **Kész ellenanyagokat** adunk be valamilyen konkrét antigénnel szemben. → A már a szervezetbe jutott toxin/kórokozó gyors **neutralizációja**. → Gyors, de **átmeneti védelem**. Pl.:
 - **Anti-Rh(D) immunglobulin:** (RhIG) Rh alloimmunizáció megelőzése terhességnél^[1,2.]
 - **Tetanusz antitoxin** (a tetanusz toxint semlegesíti^[3.])
 - **Anti-HBsAg immunglobulin** (HBIG, a hepatitisz B vírus egyik antigénje ellen^[4.])
 - **Mérgező állatok** mérgeivel szembeni immunglobulinok (pl. kígyók, skorpiók, pókok ellen, hétköznapi szóhasználatban „ellenmérgek”^[5,6.])
 - **Veszett állat harapása esetén** a veszettség vírusa elleni immunglobulinok (pl. HRIG = Human Rabies Immunoglobulin^[7.], rabies = veszettség)
- Az ellenanyagok (különösen az ellenmérgek) **sokszor állati eredetűek** (embert nem immunizálnak kígyóméreggel...), amik **fajidegen fehérjeként** komplikációkat okozhatnak, de **használatuk ÉLETMENTŐ** sok esetben.^[8.]



Állati eredetű diftéria ellenszérum 1895-ből.

Rh alloimmunizáció



Rh+ apa

Rh- anya első
Rh+ terhessége

Anya immunizálódik

2. Rh+ terhesség

A terhesség alatt az anyai és a
magzati **vér nem keveredik!**

Szülés során azonban valamennyi
magzati vér **bejut az anyába.**

Anti-Rh antitest

Anti-Rh IgG átjut a placentán,
károsítja a magzati vvt-eket!

Rh alloimmunizáció megelőzése

Rh- anyát az első Rh+ terhességekor a **szülést követően anti-Rh(D) antitesttel kezelik.** (RhIG)



Az antitest **eliminálja** az anya vérébe került **Rh+ magzati vörösvérsejteket.**



Megakadályozza, hogy az **anyai immunrendszer felismerje** és anti-Rh antitestet termeljen ellene.



Második Rh+ terhessége esetén **nem lesz a magzatot károsító immunglobulin.**



Humán anti-Rh(D)
immunglobulin

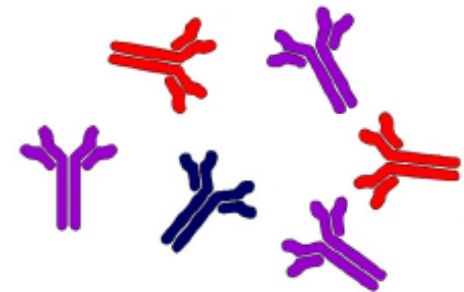
Ellenmérgek



Mérges kígyó fejése,
„A” méreg összegyűjtése



„A” méreg beoltása
nyúlba (**nyúl aktív
immunizálása**)



Poliklonális nyúl anti-„A”
antitestek



„A” méreg
neutralizációja



Kígyómarás esetén a nyúl antitestek iv.
beadása (**ember passzív immunizálása**)

Aktív immunizálás

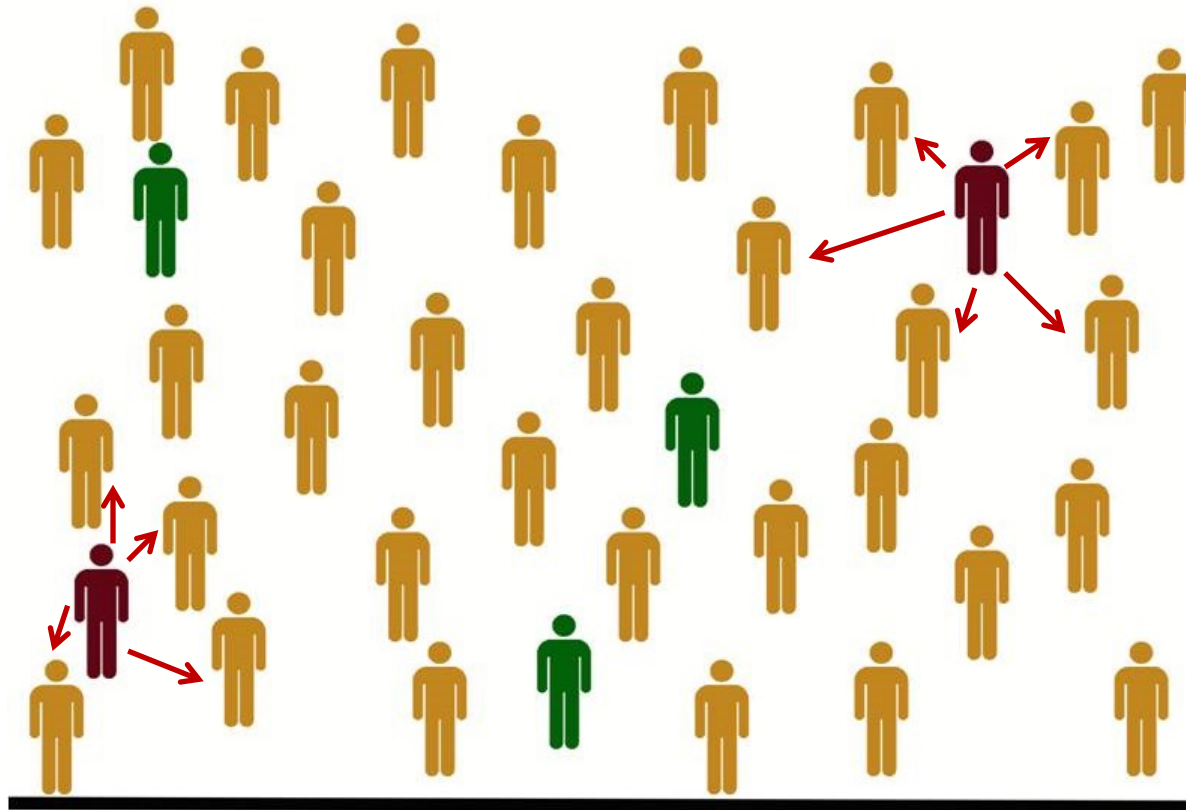
- Lényeg: **antigén** bejuttatása a szervezetbe azzal a céllal, hogy **immunválaszt váltsunk ki**.
- Állatok esetén:
 - **Antitestek termeltetése** (pl. hibridóma-technika, ellenmérgek)
 - Kóros **autoimmunitás kiváltása** (pl. humán porc proteoglikán-indukálta artritisz egérben), a humán **betegségek modellezése** miatt
- Ember esetén:
 - A beoltott antigénen keresztül a **kórokozót** vagy annak **toxinját** semlegesítő tartós **immunológiai memória** kialakítása
- **Adjuváns** → Immunválasz[↑]^[9.] (lásd 3. gyakorlat)
- **Nyájimmunitás**: A nem oltottakat is védi.^[10.]
- Első oltás: **Edward Jenner** a fekete himlő ellen
tehén himlővel oltott. vacca = tehén latinul

↓
Vakcináció



Edward Jenner
(1749-1823)

Nyájimmunitás I.



Ha az általános átteltség magas.



A fertőzés nem terjed, azok is védve vannak, akiket nem immunizáltak.



Egészséges,
immunizált

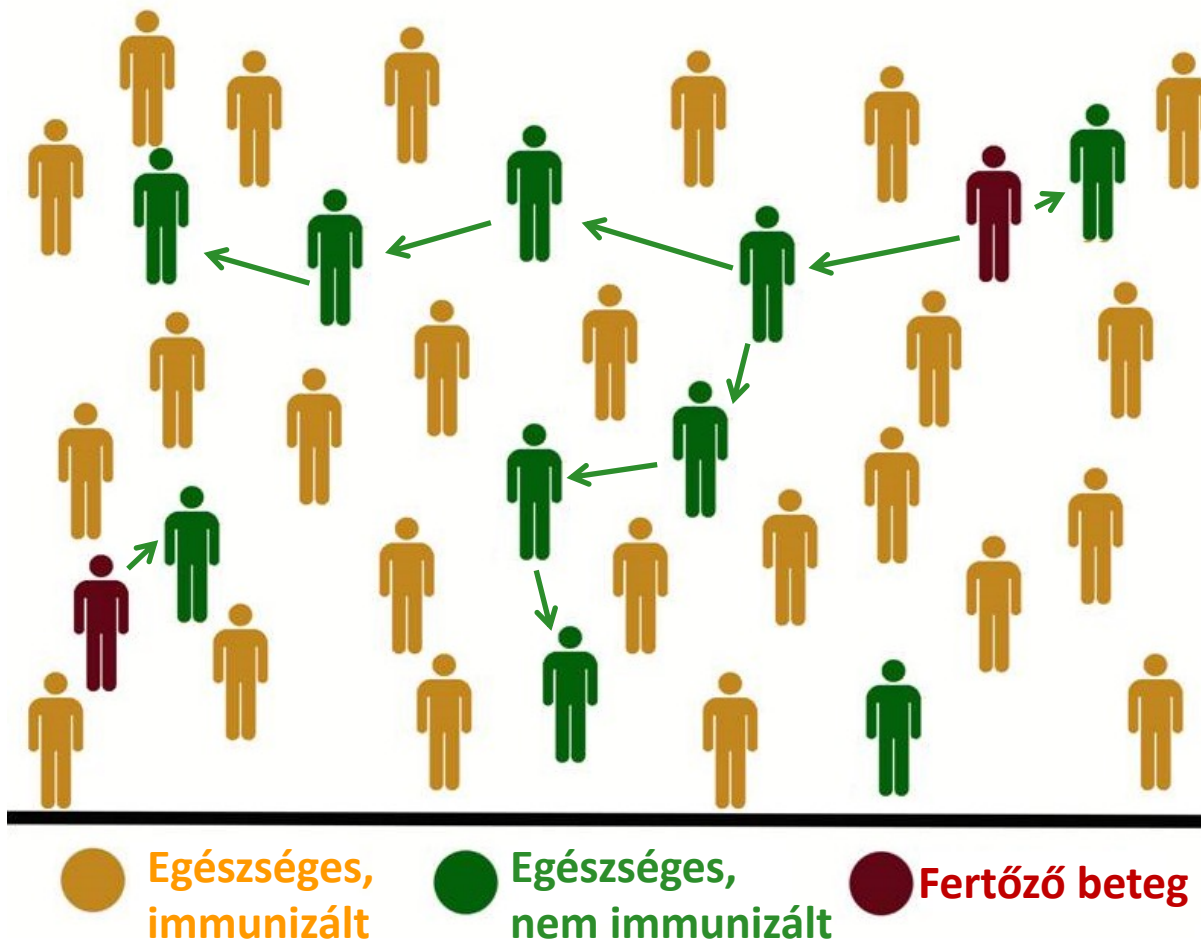


Egészséges,
nem immunizált



Fertőző beteg

Nyájimmunitás II.



Ha az általános áttoltottság nem kellően magas.



A fertőzés képes terjedni a populációban.

Oltási reakciók, szövődmények I.

Az oltások is rendelkezhetnek **mellékhatásokkal**. Ezek jelentősége különösen nagy, mivel az oltásokat **egészséges** egyéneknek adják.

- **Oltási reakció** → Sokszor együtt jár vele, **NEM KÓROS!** Néhány példa:
 - Bőrpír és/vagy duzzanat, fájdalom a beadás helyén
 - Hőemelkedés, rossz közérzet
- **Oltási szövődmény** → **Nem megjósolható, az átlagostól eltérő** mellékhatás. **KÓROS!** Néhány példa:
 - **Anafilaxiás reakció**^[11.] (súlyos **túlérzékenység** az oltás valamelyik komponensével szemben)
 - Fekély, tályog az oltás helyén^[12.] (pl. szennyezett oltóanyag vagy nem megfelelő beadás esetén)
 - Autoimmun folyamatok kialakulása (pl. Guillain-Barré szindróma influenza oltást követően^[13.])

Oltási reakciók, szövődmények II.



MMR oltást követően test szerte megjelenő csalánkiütés (túlérzékenységi reakció^[14.])



BCG oltás után a hónalji nyirokcsomókban kialakult nem-gennyes gyulladás^[15.]

Mindkettő **oltási szövődmény!**

Vakcinák típusai

1. **Élő, attenuált** vakcina: gyengített, de **élő kórokozót** tartalmaz
2. **Inaktivált** vakcina: egész **elölt kórokozót** tartalmaz
3. **Alegység** (angolul: **subunit**) vakcina: nem a teljes kórokozót, hanem csak bizonyos antigénjeit tartalmazza
4. **Toxoid** vakcina: **inaktivált toxint** tartalmaz
5. **Konjugált** vakcina: a **poliszacharid természetű antigént** fehérje **toxoidhoz kötik** és azt adják be
6. **RNS, DNS** vakcina: a kórokozó antigénjét kódoló RNS-t, DNS-t oltják be.
7. **Rekombináns vektor** vakcina: attenuált **virális vektorral** viszik be a **kórokozó antigénjét kódoló génszakaszt**.
8. **Tumor vakcinák** (értsd: daganat ellenes vakcinák, a legtöbb kísérleti stádiumban van, lásd 12. gyakorlat)

Élő, attenuált vakcinák

- Ezek **fertőzőképes, élő kórokozót tartalmaznak.**^[16.]
- A kórokozók jelentősen **csökkent virulenciával** rendelkeznek, emberben erősen **korlátozott a szaporodásuk.**
- A gyengítést pl. vírusok esetén idegen fajban (sejttenyészet vagy élő állat) való tartós tenyésztéssel szokták elérni. (Pl. a vírus fokozatosan adaptálódik az új gazdaszervezethez, közben csökken az emberrel szembeni virulenciája)
- **Előnyök:**
 - Ez **modellezi legjobban a valódi fertőzést**, mind a **humorális**, mind a **celluláris** immunválaszt kiváltja, tartós védettséghez vezet. (ritkábban van szükség emlékeztető oltásokra)
- **Hátrányok:**
 - A kórokozó az oltást követően **visszanyerheti virulenciáját.** → **Kiválthatja a betegséget**, ami ellen oltunk.
 - **Immunhiányos betegeknek nem adhatók.**
 - Tárolása és szállítása nehézkes, **csak hűtve tárolhatók.**
 - **Baktériumok attenuálása nehéz**, az ilyen oltások zömmel vírusokat tartalmaznak.

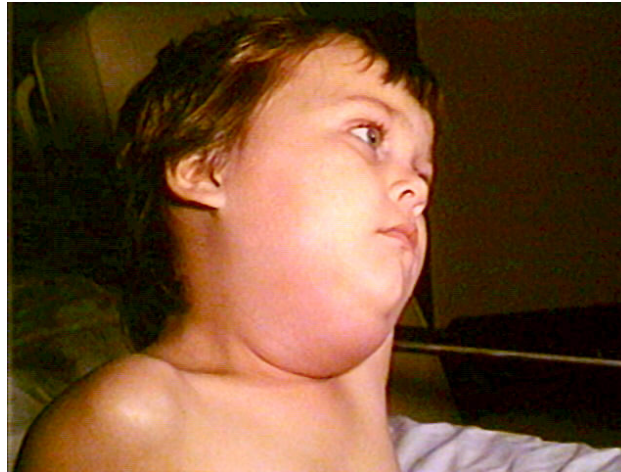
Példák élő, attenuált vakcinákra

- Virális:
 - **MMR** (morbilli-mumpsz-rubeóla kombinált vakcina) → Kanyaró, mumpsz és rózsahimlő ellen
 - LAIV^[17.] (live attenuated influenza vaccine) → Influenza elleni megelőző orrspray, szezonális influenza oltás egy formája
 - Varicella vakcina → Bórányhimlő ellen
 - **OPV** (orális polió vakcina, Sabin-csepp) → Poliovírus elleni orális készítmény (járványos gyermekbénulás vírusa)
 - Rotavírus vakcina^[18.] → Rotavírus (hasmenést okoz csecsemőkben) elleni orális vakcina
 - Rabies vakcina^[19.] (vadállatok megelőző célzatú oltására) → Veszettség ellen
 - Fekete himlő elleni oltások^[20.] (ma már sehol sem adják, lásd később)
- Bakteriális:
 - **BCG** (Bacillus Calmette–Guérin vakcina) → Tuberkulózis ellen
 - Ty21a^[21.] → Hastífusz ellen (A *Salmonella typhi* Ty2 nevű, gyengített törzsét tartalmazza, orálisan adják)

MMR



Morbilli (kanyaró, **angolul measles vagy rubeola!**)



Mumpsz (Parotitis epidemica)



Rubeóla (rózsahimlő, **angolul rubella!**)



Közös:

- **Egyik ellen sincs specifikus kezelés!**
- **Mindhárom súlyos szövődményekkel járhat.**

Az MMR botrány

- 1998. február: A brit Andrew Wakefield és munkatársai a Lancet-ban (egyik vezető orvosi folyóirat) számolnak be az **MMR oltás és az autizmus összefüggéséről**.^[22.]
- Az MMR ekkor sok országban (köztük Magyarországon is) **kötelező védőoltás**.



MÉDIASZENZÁCIÓ, BOTRÁNY

- 2002-2003 között egyre több Wakefieldnek ellentmondó tudományos közleményt publikáltak^[23.], egyre több orvosi társaság és hivatalos szerv (pl. az amerikai CDC) jelenti ki, hogy **NINCS BIZONYÍTHATÓ ÖSSZEFÜGGÉS** az MMR és az autizmus között.
- 2004: a brit Sunday Times riportere kideríti, hogy Wakefieldnek **anyagi érdeke fűződött** az MMR-t gyártó gyógyszercég lejáratásához, melyről kollegáinak sem számolt be, emellett munkájukban **adatokat hamisítottak**.^[24,25,26.]
- A Lancet 2004-ben részlegesen, majd 2010-ben teljesen **visszavonta Wakefield cikkét**.^[27.]
- Wakefieldet 2010-ben a **Brit Orvosi Kamara (GMC) kizárta és eltiltotta az orvoslástól**.^[28.]



Dr. Andrew Wakefield a GMC épülete előtt 2010 májusában, amikor megfosztották az orvosi kamarai tagságától.

„A legkártékonyabb orvosi hoax az elmúlt 100 évben^[29.]”



HATÁSA: A KÖZVÉLEMÉNY ÁLTALÁNOS BIZALOMVESZTÉSE A NYUGATI ORVOSLÁS IRÁNT.

OPV

- Orálisan, cseppként adják, **élő, gyengített poliovírust tartalmaz.** (Sabin-csepp)
- Magyarországon 2005-ig volt kötelező, azóta **felváltotta az IPV.** (lásd később)
- Előnye: **erős immunválaszt vált ki**, jó védelmet biztosít. (és a természetes fertőzés is szájon át történik)



Egy kislány Sabin-cseppet kap.

Fő veszélye: **A vírus virulenciája visszatérhet!**



Vakcina-indukálta poliomielitisz

VDPV (Vaccine-derived polio virus): Az oltóanyagból származó, **virulenciáját visszanyert poliovírus törzs.**^[30.]

WHO: **2000 óta közel 3 milliárd OPV-t adtak be** gyermekeknek világszerte, ezzel **13 millió esetet előztek meg**, összesen ez idő alatt **760 VDPV-okozta betegség fordult elő.**^[31.]

Poliomielitisz (járványos gyermekbénulás)



BCG



BCG oltás helyén kialakult heg.

- Gyengített *Mycobacterium bovis* baktériumot tartalmaz.
 - A súlyos **TBC megelőzése**, a **szövődmények csökkentése**.
 - **Hólyagrák kezelésére** is használják, ilyenkor a húgyhólyag lumenébe adják.^[32.] (lásd majd urológiából)
- Intradermálisan adják, tartós **heget hagy**.
- **Hatékonyága változó**, jelenleg is vita tárgya.^[33,34,35.]
- Sok országban nem kötelező. (pl. az Egyesült Királyságban 2005-ig az volt, az USA viszont soha nem vezette be) **Magyarországon kötelező!**
- **WHO ajánlása:** Azokon a területeken minden kisgyermek kapja meg, **ahol a tuberkulózis endémiás**, mert védelmet nyújt a **miliáris TBC** és a **tuberkulotikus agyhártyagyulladás** ellen.^[36.]
- Bár emiatt külön nem adják, de részlegesen véd a **lepra ellen is**.^[37.]

Inaktivált vakcinák

- **Elölt, teljes kórokozót** tartalmaznak. (a vírusokat általában hővel vagy formaldehiddel inaktiválják)
- **Előnyök:**
 - **Biztonságosabbak**, mint az élő, attenuált vakcinák
 - Egyszerűbben tárolhatók és szállíthatók
- **Hátrányok:**
 - Kevésbé markáns immunválaszt váltanak ki, a kialakult **védelem nem olyan erős**
 - **Ismételt oltásokra van szükség** („booster shot”)
- **Példák:**
 - **IPV** (inaktivált polió vakcina) → Járványos gyermekbénulás ellen
 - **Éves influenza oltások** → 3 vagy 4 elölt influenza vírustörzset tartalmaznak

IPV

- Formalinnal **előlt poliovírust tartalmaz**.^[38.]
- AZ OPV-hez képest **gyengébb védetség**, különösen a **mukozális immunitás** terén.
- **Nem áll fenn a vakcina-indukálta poliomielitisz veszélye.**
- Intramuszkuláris injekció, ismétlő oltások szükségesek.
- **Drágább**, mint az OPV.
- Endémiás területeken nem elégséges, a poliómentes területeken azonban ez a javasolt oltás, **Magyarországon kötelező.**
- **Kombinálható** más vakcinákkal, pl:
 - **DTaP** = Diphtheria-Tetanus-acelluláris Pertussis oltás
 - **Hib** = Haemophilus influenzae B oltás

A francia Sanofi Pasteur® cég Pentacel® készítménye:

DTaP + IPV + Hib **kombinált oltás** ^[39.]



Szezonális influenza

- **Influenza ≠ Nátha!** (részletesen lásd majd a klinikumban)
- A szezonális influenza járványok a **hideg, téli időszakokban** fordulnak elő.
- Becslések szerint évente **250-500 ezer áldozatot** szed a világban.
- Veszélyeztetett csoportok^[40.] (WHO szerint őket ajánlott elsősorban oltani):
 - Várandós nők
 - 0,5-5 éves gyermekek
 - ≥65 éves, idős emberek
 - Krónikus betegségekben szenvedők
 - **EGÉSZSÉGÜGYI DOLGOZÓK**



Az amerikai CDC felhívása.



Szezonális influenza oltások

- Az influenza vírusa **nagyon gyorsan változtatja az antigénjeit**. (mutációk és antigén shift révén → 10. gyakorlat)
- Tri- vagy kvadrivalens vakcina (3 vagy 4 különböző influenza vírustörzset tartalmaz)
 - H1N1 altípus
 - H3N2 altípus
 - 1 vagy 2 B-típusú influenza törzs

} A-típusú influenza
- Az említett altípusokon belüli pontos vírustörzseket minden évben a **WHO előrejelzése alapján** választják ki.

↓

Nem biztos, hogy pont ezek fognak cirkulálni az adott évben.

↓

KORLÁTOZOTT VÉDELEM



A Sanofi Pasteur® cég 2015/16-os Fluzone® kvadrivalens készítménye.

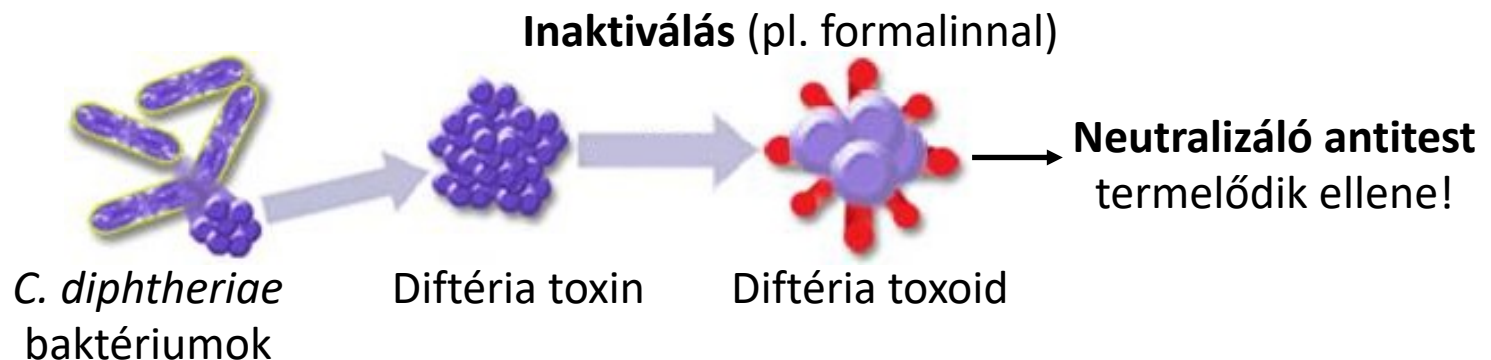
Subunit és toxoid vakcinák

SUBUNIT VAKCINÁK:

- Nem a teljes mikróbát, hanem annak kiválasztott **antigénjeit** tartalmazzák.
- Még az inaktíválthoz képest is **biztonságosabbak**.
- Előállítása történhet:
 - A mikroba tenyésztése, majd az antigén tisztítása
 - Rekombináns technológiával, pl. élesztőben (**Rekombináns subunit vakcina**)

TOXOID VAKCINÁK:

- **Inaktivált toxint** (ún. toxoid) tartalmaznak.
- A toxoid **megtartja a toxin antigenitását**, de **nem toxikus**.
- Azon betegségek ellen hatékonyak, amiket valamilyen termelt toxin idéz elő.

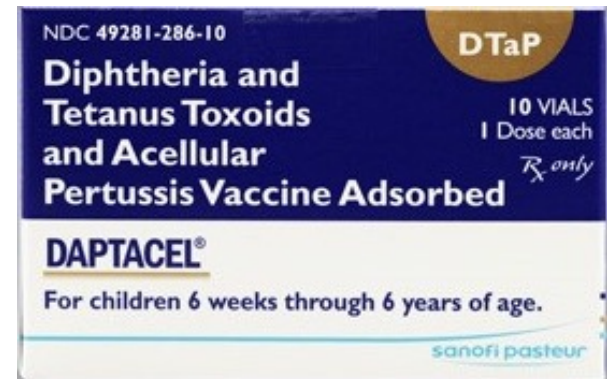


DTaP

- **Kombinált oltás**, DTaP = Diphtheria, Tetanus, acelluláris Pertussis
- Diftéria és tetanusz ellen toxoidot, a számarköhögés ellen pedig a kórokozó antigénjeit tartalmazza (subunit vakcina).
- **Kombinálható más oltásokkal**, általában az **IPV**-vel és a **Hib**-el (*Haemophilus influenzae* B) együtt adják be, **Magyarországon a DTaP+IPV+Hib kötelező!**



A GlaxoSmithKline® cég Magyarországon is kapható Infanrix® készítménye: DTaP+IPV+Hib kombinált vakcina



A Sanofi Pasteur® cég Daptacel® készítménye: DTaP



Diftéria
(torokgyík)

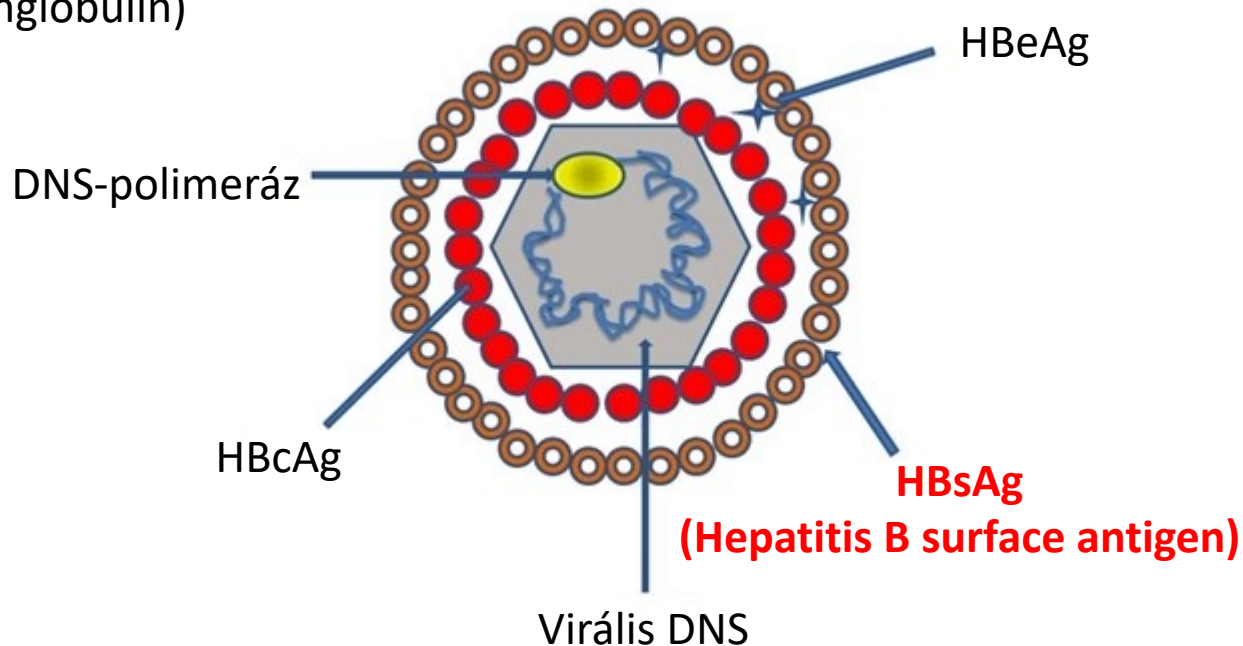


Tetanusz
(merevgörcs)



HBV vakcina

- A vakcina a hepatitisz B vírus (HBV) **felszíni antigénjét** (HBsAg) tartalmazza.
- **Rekombináns subunit vakcina**, módosított **élesztő termeli** a vírus antigénjét.^[39.]
- Többszöri primer oltásokra van szükség, a védettséget az **anti-HBsAg antitestek** biztosítják. → A hosszú távú védettség kérdéses, az **antitest szintek mérhetők**.
- **Magyarországon kötelező!**
- **Kombinálható más vakcinákkal**^[42,43.], pl. DTaP+IPV+Hib+Hep B, de **itthon külön adják**.
- HBV expozíció esetén passzív immunizálás is védelmet nyújthat. (HBIG= hepatitisz B immunglobulin)



HPV vakcina

- **Rekombináns subunit vakcina**, a HPV (humán papillómavírus) néhány kiválasztott törzsének antigénjeit tartalmazza. Magyarországon **választható, 7. osztályos korban térítésmentesen**^[44.], utána önköltségre.
- Három vakcina van törzskönyvezve^[45.]:
 - Cervarix®: **HPV-16 és 18** ellen véd (bivalens)
 - Gardasil®: **HPV-16 és 18** mellett a **6 és 11** ellen is (kvadrivalens)
 - Gardasil 9®: 9-féle HPV ellen (nők és férfiak vakcinálására is bejegyzett)
- HPV-16 és 18: A **méhnyakrák** 70, anális rák 80, vaginális rák 60 százalékát okozzák.^[46.]
- HPV-6 és 11: **Genitális szemölcsök** 90 százalékát okozzák.
- WHO ajánlása: Elsősorban a fiatal, 9-13 éves lányokat, még a **szexuális aktivitás előtt** célszerű oltani.^[45.]

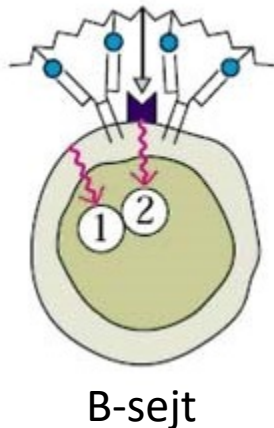


Konjugált vakcinák

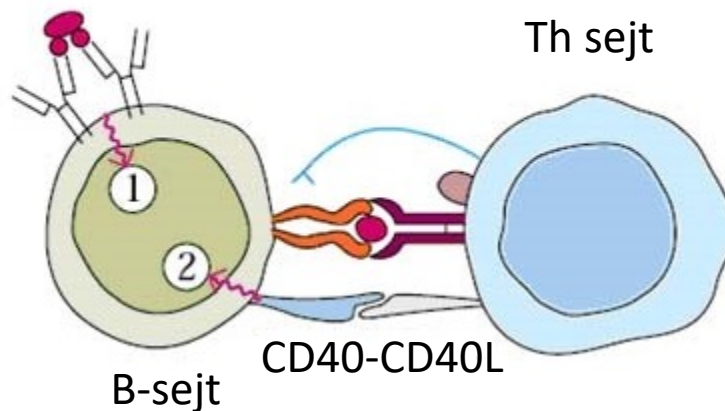
- Sok kórokozó **gyenge antigenitású** poliszacharid tokkal rendelkezik.
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Streptococcus pneumoniae*

Gennykeltők, pl. **gennyes agyhártyagyulladás** (gyermekben, lépeltávolított betegekben)
- Poliszacharid = **T-independens antigén**: T-sejteket a többségük nem aktiválja:
 - Az így termelt antitestek **alacsony affinitásúak**, zömmel **IgM** típusúak.
- Különösen **gyermekek veszélyeztetettek**.
- Megoldás: poliszacharid antigének **hozzákötése fehérje hordozóhoz**.^[48.]

T-independens:



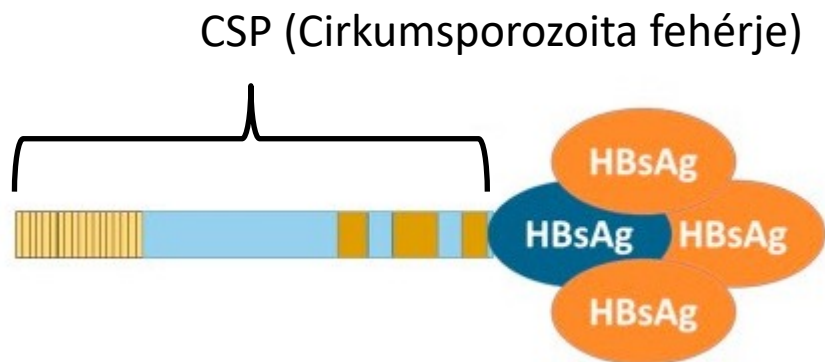
T-dependens:



Újdonságok I.

RTS,S (Mosquirix®)

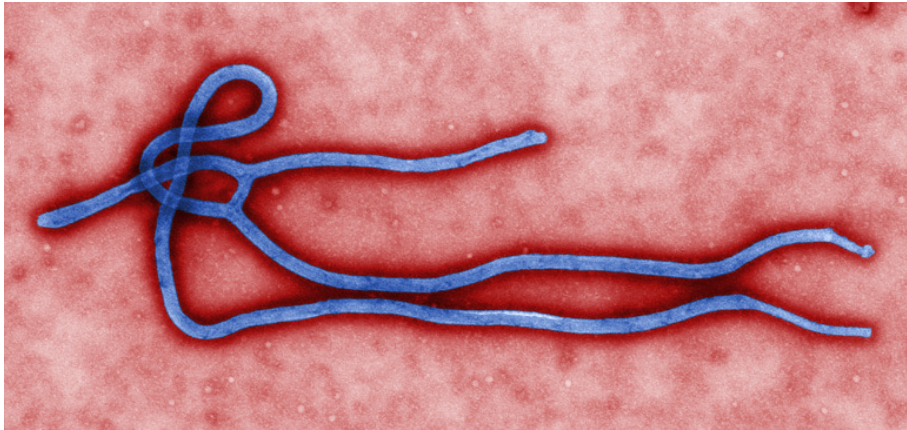
- Az első, 2015-től az EU-ban is bejegyzett **parazita ellenes védőoltás a malária ellen.**
- Hatékonysága kb. **25-50 százalék** között mozog gyermekek esetén.^[49.]
- Rekombináns technológiával előállított vakcina:
 - Liposzóma-alapú adjuváns
 - **Rekombináns fúziós fehérje: *P. falciparum* CSP fehérje egyes epitópjai + HBsAg**



A CNN beszámolója a Mosquirix® európai törzskönyvezéséről.

Újdonságok II.

Ebola ellenes vakcinák



Ebola-vírus (Transzmissziós elektronmikroszkópos felvétel)

- **2014-es nyugat-afrikai ebola járvány** → általános pánik, ebolával kapcsolatos kutatások felgyorsultak

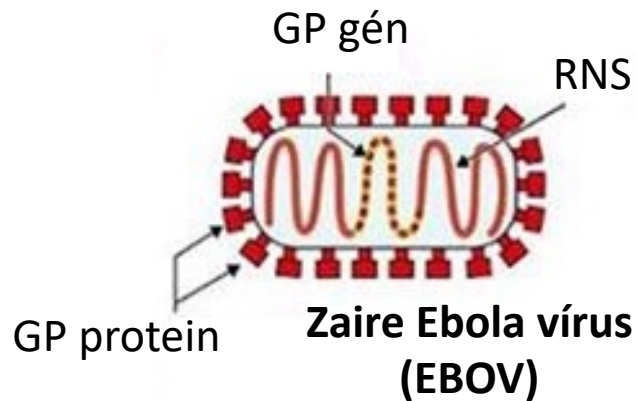


- Több ebola ellenes vakcina is kifejlesztésre került, egy esetében 2015-ben a humán fázis III. klinikai vizsgálat során **közel 100 százalékos** hatékonyságot találtak^[50.]:

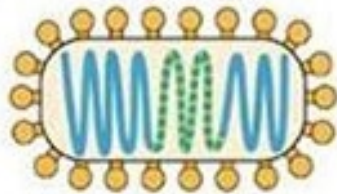


VSV-EBOV

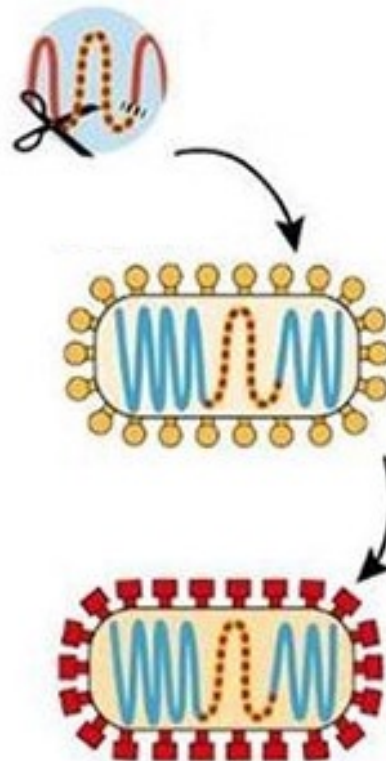
VSV-EBOV vakcina



Vezikuláris sztomatitisz vírus (VSV, nem emberi patogén)

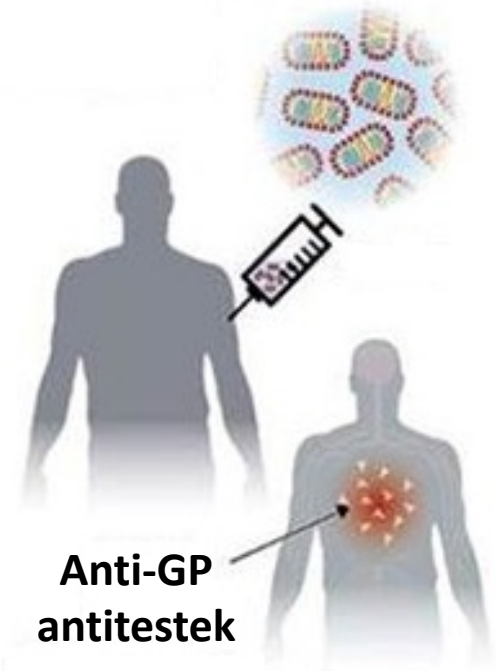


GP gén beültetése a VSV-be



Rekombináns VSV az EBOV GP fehérjével

Rekombináns VSV beoltása



Anti-GP antitestek

A védőoltások jelentősége

A születéskor **várható élettartam** alakulása a világban^[51,52.]:

1900 → 31 év (fejlett országokban is csak 50 alatt)

1950 → 48 év

2013 → 71 év (egyes országokban elérte a 80-at)

Okai:

- Általános **életkörülmények javulása** (pl. higiénia)
- **Háborúk** számának csökkenése
- Az orvostudomány döntően két úton járult ehhez hozzá:
 - **Antibiotikumok** megjelenése
 - Hatékony **vakcinálási programok**



1979: A WHO hivatalosan is **eradikáltnak minősítette a fekete himlőt**, mely globálisan 1967-ben még 15 millió fertőzést és 2 milliós halálozást okozott.^[53.]



Fekete himlő (variola vera)

Néhány figyelemfelkeltő eset



2014. december: Kanyaró járvány tört ki az az amerikai Disneylandből kiindulva, 189 beteg, többségük nem kapott kanyaró ellen védőoltást.^[54.]

First Case of Diphtheria in Spain Since 1986 After Parents Shun Vaccination

TIME

2015. június: Egy 6 éves kisfiú meghalt torokgyíkban Spanyolországban, ahol 1986 óta nem fordult elő ez a betegség. A szülők oltásellenesek voltak, nem oltatták kisebb korában a gyermeküket.^[55.]

Children paralysed in Ukraine polio outbreak

BBC

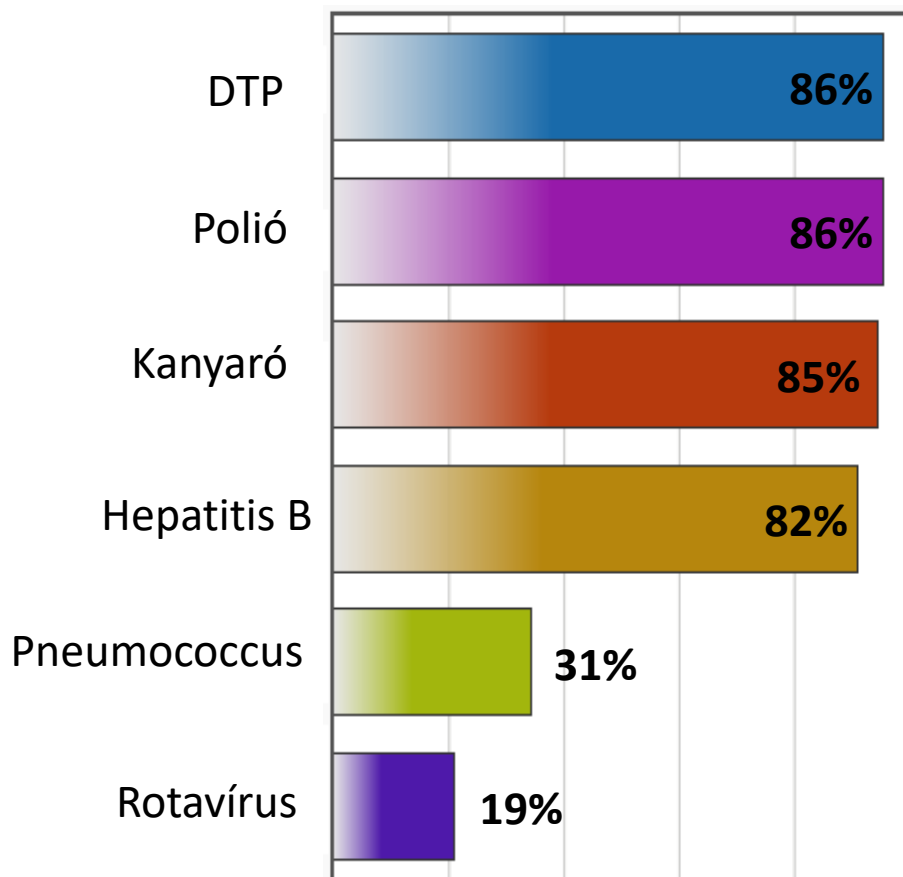
By James Gallagher
Health editor, BBC News website

🕒 2 September 2015 | Health

5 év után újra feltűnt a polió Európában 2015-ben.^[56.]

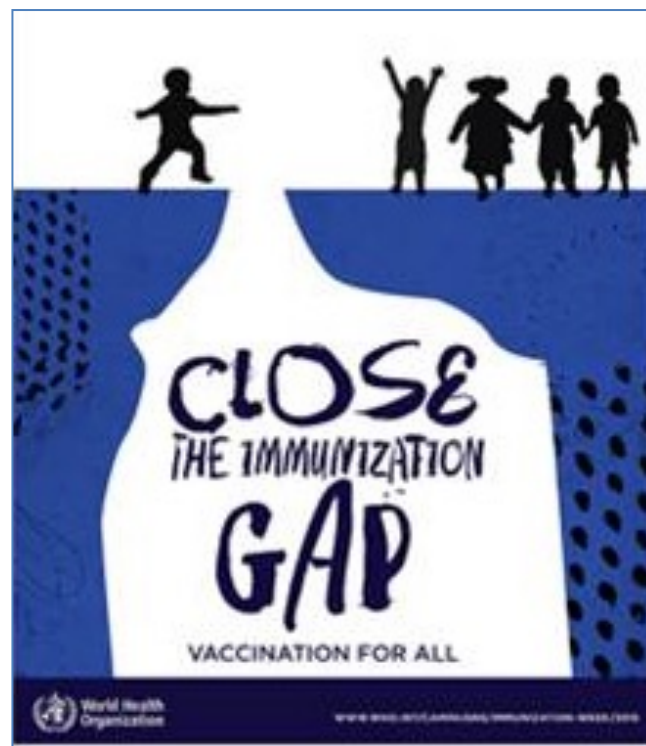
Hol tart a WHO?

Világgraszoló átoltottság az egyes vakcinák vonatkozásában 2014-ben^[57.]:

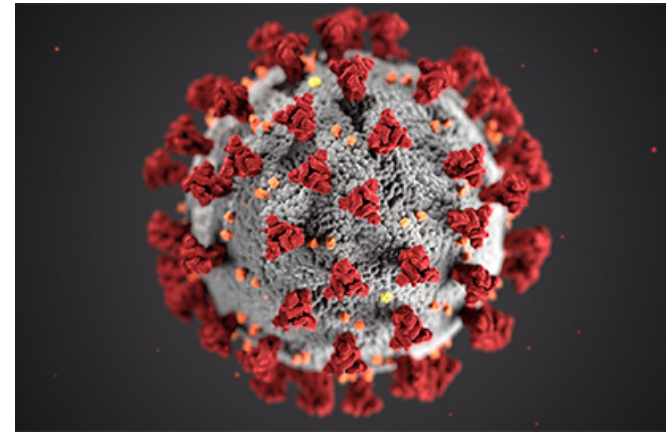
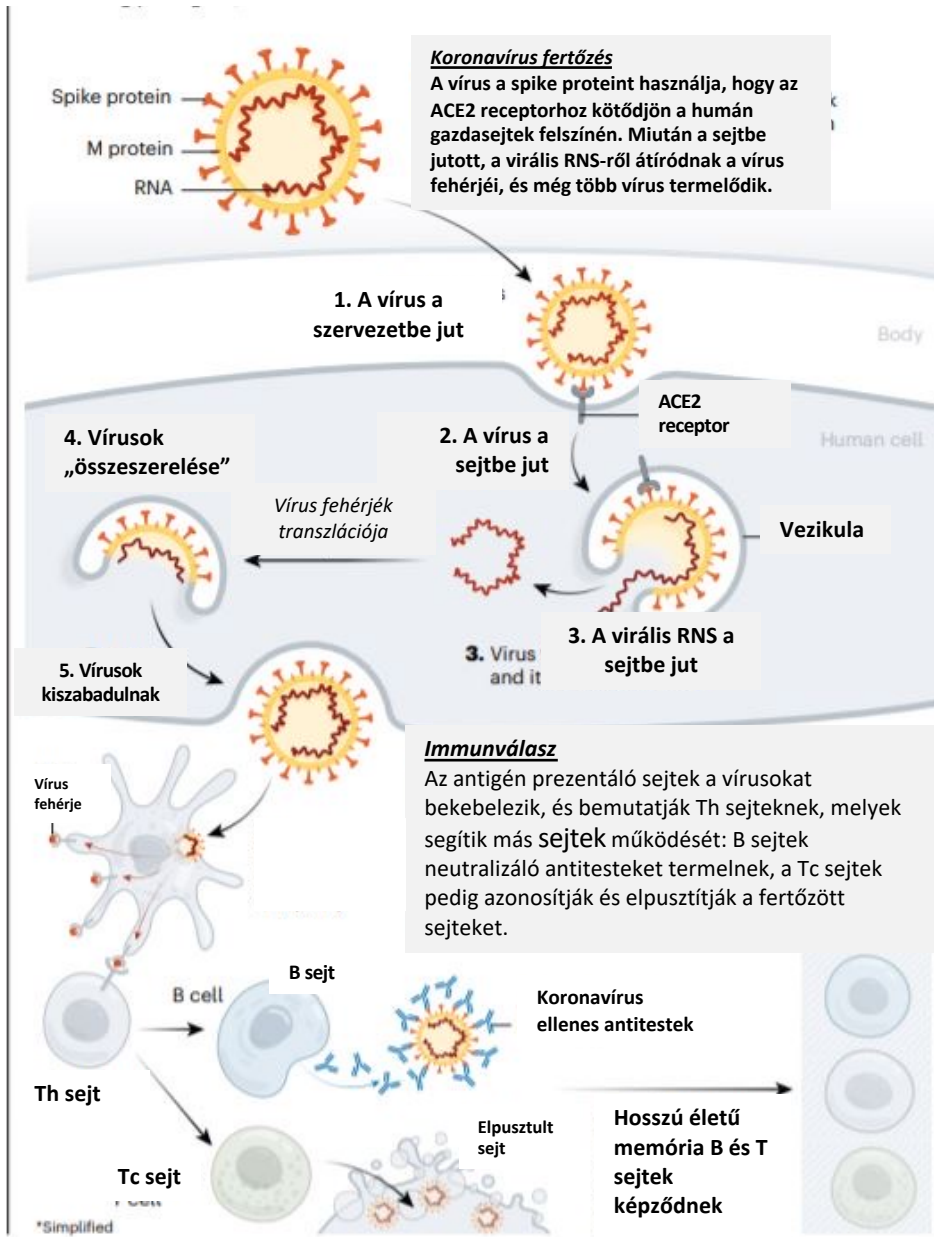


Global Vaccine Action Plan célja:

- >90% átoltottság
- **POLIÓ ERADIKÁLÁSA**



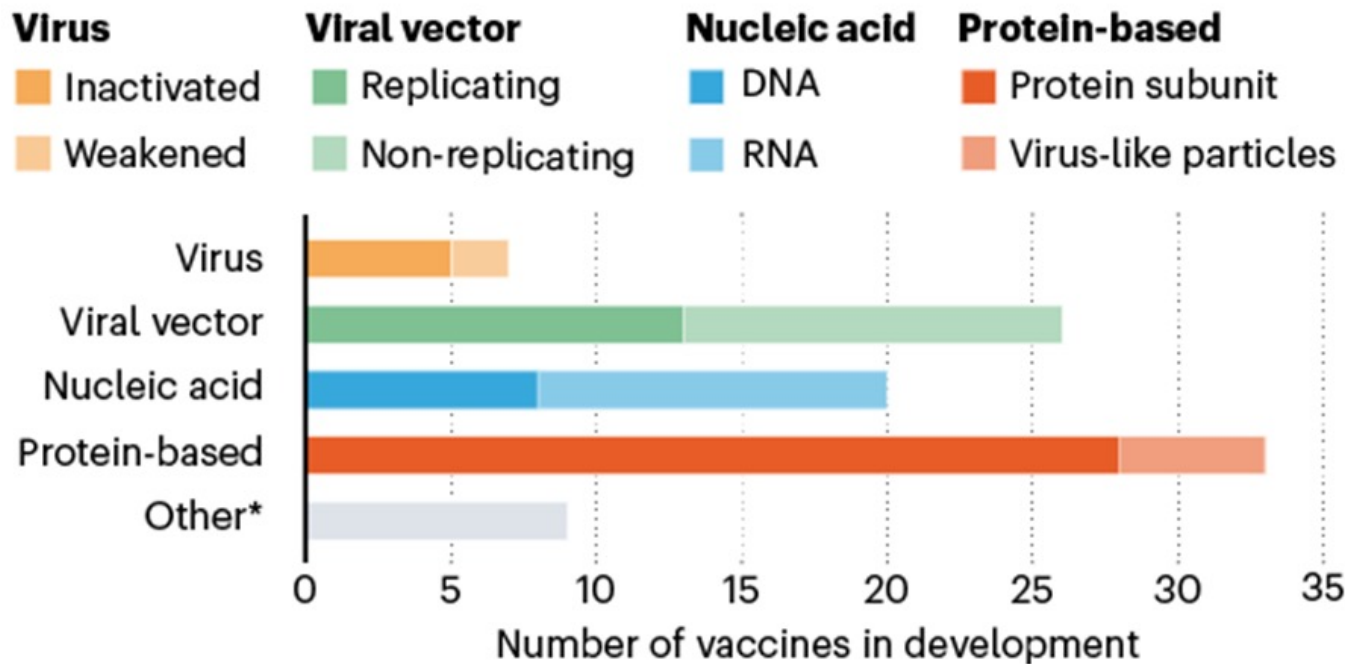
Az immunválasz lépései vírusfertőzés során



SARS-Cov2 vírus. Nevét a felszínén lévő tüskeszerű fehérjéről kapta, amely koronaszerű megjelenést kölcsönöz neki. Ez az ún. **Spike-1 (S1) fehérje** felelős a vírus emberi sejtekhez való kötődéséért.

Folyamatban lévő vakcina fejlesztési stratégiák

AN ARRAY OF VACCINES

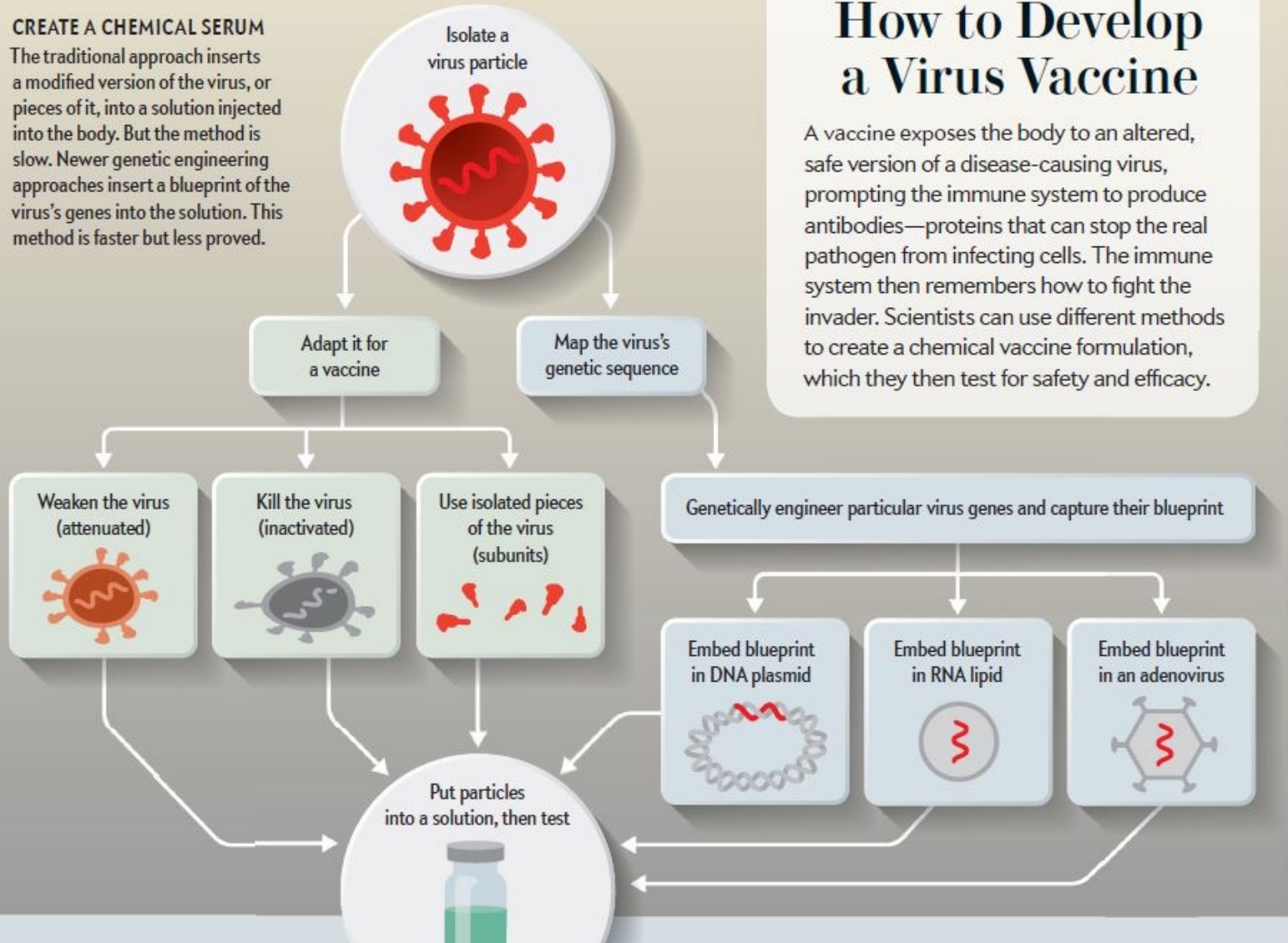


* Other efforts include testing whether existing vaccines against poliovirus or tuberculosis could help to fight SARS-CoV-2 by eliciting a general immune response (rather than specific adaptive immunity), or whether certain immune cells could be genetically modified to target the virus.

A vakcina fejlesztés lépései 1.

CREATE A CHEMICAL SERUM

The traditional approach inserts a modified version of the virus, or pieces of it, into a solution injected into the body. But the method is slow. Newer genetic engineering approaches insert a blueprint of the virus's genes into the solution. This method is faster but less proved.



How to Develop a Virus Vaccine

A vaccine exposes the body to an altered, safe version of a disease-causing virus, prompting the immune system to produce antibodies—proteins that can stop the real pathogen from infecting cells. The immune system then remembers how to fight the invader. Scientists can use different methods to create a chemical vaccine formulation, which they then test for safety and efficacy.

A vakcina fejlesztés lépései 2.

TEST IN ANIMALS AND PEOPLE

Testing starts in lab dishes and animals, then proceeds to humans, advancing from a handful to tens of thousands. If the vaccine causes serious side effects or does not produce antibodies or protect large numbers of people, it is abandoned.

PRECLINICAL TRIALS

Test in lab cultures and animals

Is it too toxic?



No

Yes

Does it prompt the immune system's cells to produce antibodies that will identify and attach to the virus?



No

Yes

CLINICAL TRIALS Human testing

Phase 1:

Is the vaccine safe?
Are bad side effects avoided? Does the immune system produce antibodies?

No

Yes

People tested:
10-100

Phase 2:

Is the vaccine safe?
Is the immune response strong?
Is the dosage correct?

No

Yes

People tested:
100s

Phase 3:

Does it safely prevent infection and disease across a large number of people?

Yes

People tested:
10,000s +

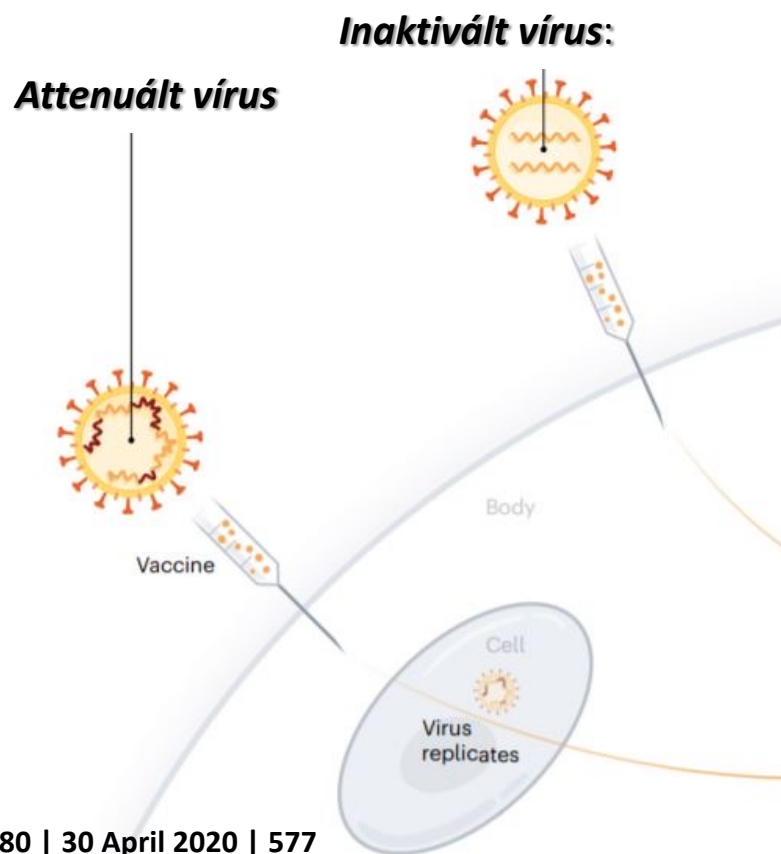
PRODUCTION

A successful vaccine must be approved by regulators, then manufactured in volume and tested for product quality.



Stop testing

Koronavírus vakcinák



- A New York-i *Farmingdale-i Codagenix* az *indiai Serum Intézettel (vakcinagyár Puneban)* együttműködve próbálják a **SARS-CoV-2-t gyengíteni**, úgy hogy annak genetikai kódját úgy változtatják meg, hogy a vírusfehérjék kevésbé hatékonyan termelődjenek.
- 2020-ban a Pekingi Biological Products Intézet kifejlesztett egy **inaktivált koronavírus** vakcinát, **BBIBP-CorV** néven. Az állami tulajdonú **Sinopharm** vállalat által végzett klinikai vizsgálatok szerint a vakcina **hatékonysága 79 százalék** volt.

Replikálódó vírusvektor

Az Ebola vakcina egy jó példa a vírus-vektor vakcinára, amely szaporodni képes a sejtekben. Az ilyen vakcinák általában biztonságosak és erős immunválaszt váltanak ki. A vektorral szembeni meglévő immunitás azonban tompíthatja a vakcina hatékonyságát.

Nem replikálódó vírusvektor

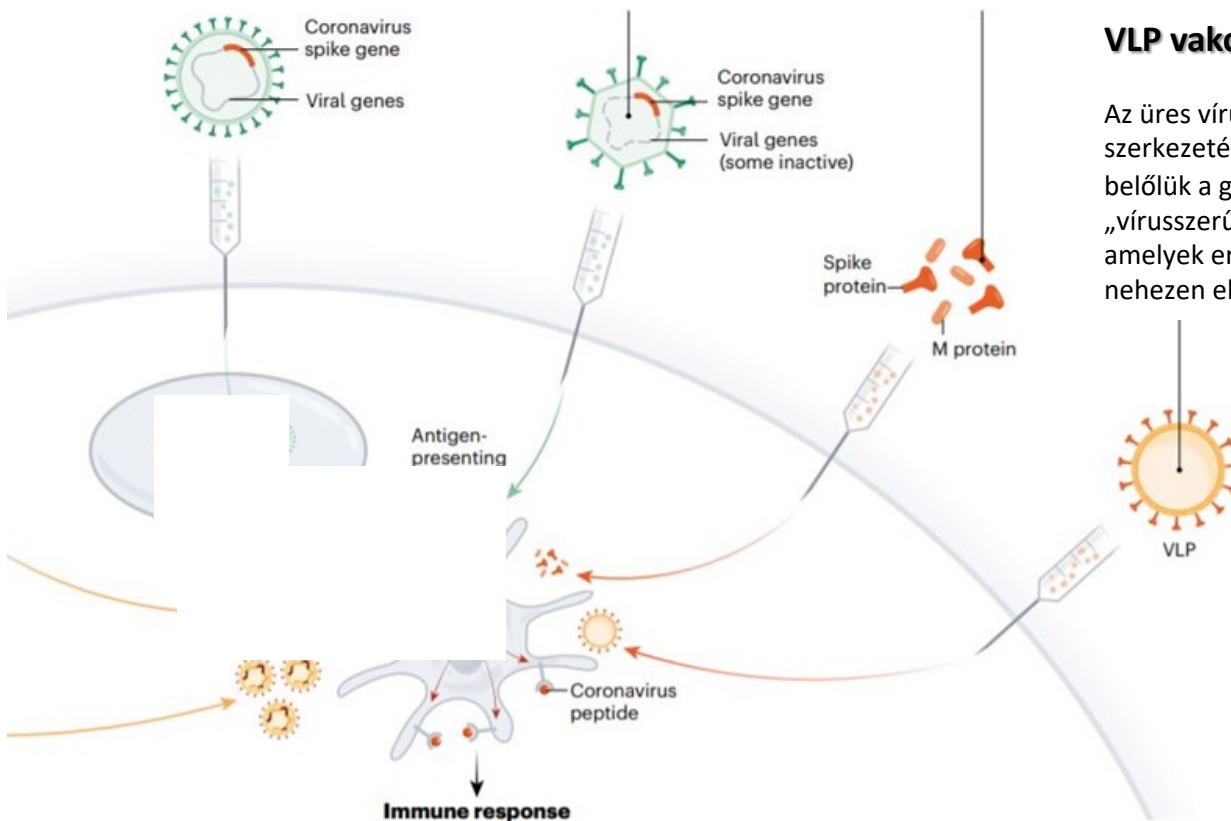
- **Johnson & Johnson:** Ad26, 66% hatékonyság
- **Sputnyik V:** Ad26/Ad5, 91,6% hatékonyság
- **AstraZeneca-Vaxzevria:** csimpánz adenovírus, 70% hatékonyság
- **Covishield:** astrazeneca együttműködés Serum Institute of Indiával
- **Convidencia:** Ad5, 91% hatékonyság

Fehérje alegység vakcinák

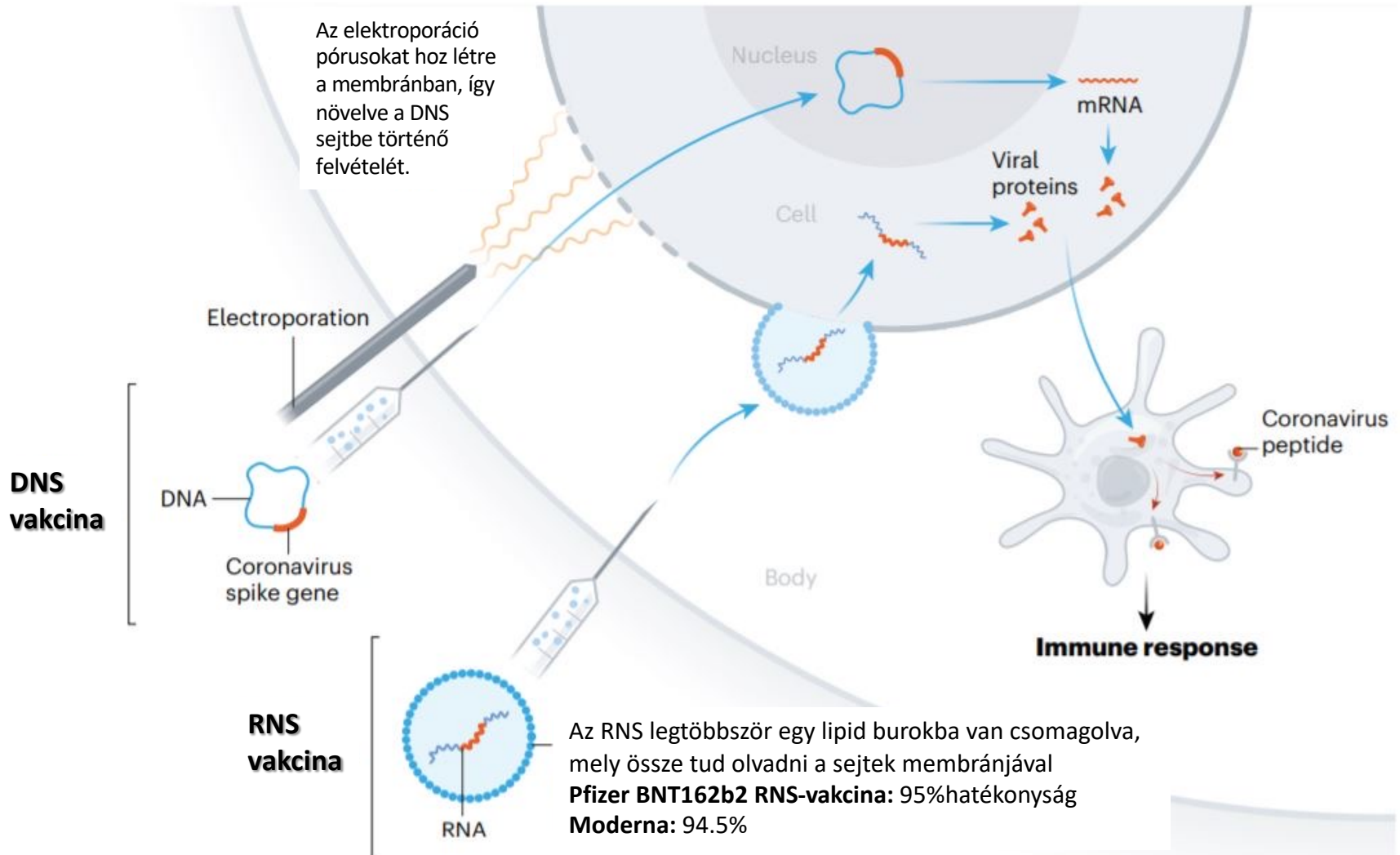
28 csoport dolgozik vírusfehérje alegység vakcinákon - többségük a vírus tüskefehérjéjére vagy annak kulcsfontosságú részére, a receptorkötő doménre koncentrálnak. A SARS vírus elleni hasonló oltások megvédték a majmokat a fertőzéstől, de embereken még nem tesztelték őket. A működéshez ezeknek az oltóanyagoknak szükség lehet adjuvánssok alkalmazására, valamint több dózissal.

VLP vakcinák (virus-like particles)

Az üres vírushéjak utánozzák a koronavírus szerkezetét, de nem fertőznek, mivel hiányzik belőlük a genetikai anyag. Öt csoport dolgozik a „vírusszerű részecskék” (VLP) oltásokon, amelyek erős immunválaszt válthatnak ki, de nehezen előállíthatók.



Nukleinsav vakcinák



Köszönjük a figyelmet!



Emil Adolf von Behring

1901-es Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj: A szérum terápia, különös tekintettel a diftéria ellenszérum kifejlesztéséért.^[58.]



Max Theiler

1951-es Fiziológiai és orvostudományi Nobel-díj: A sárgaláz terén végzett kutatásaiért és a sárgaláz elleni védőoltás kifejlesztéséért.^[59.]

Köszönjük a figyelmet!

2023 Nobel Prize

Katalin Kariko and Drew Weissman were awarded the 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine for their discoveries that gave the world a vaccine to fight the COVID-19 pandemic



Katalin Kariko



Drew Weissman

October 2, 2023 Source: Penn Medicine



Hivatkozások 1.

1. Moise KJ¹: **Red blood cell alloimmunization in pregnancy.** *Semin Hematol.* 2005 Jul;42(3):169-78.
2. McBain RD¹, Crowther CA, Middleton P: **Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 3;9:CD000020.
3. Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S: **Pharmacological management of tetanus: an evidence-based review.** *Crit Care.* 2014 Mar 26;18(2):217. doi: 10.1186/cc13797.
4. Nelson NP¹, Jamieson DJ², Murphy TV: **Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission.** *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014 Sep;3(Suppl 1):S7-S12.
5. Gutiérrez JM¹, et al.: **Antivenoms for snakebite envenomings.** *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011 Oct;10(5):369-80.
6. WHO: **Snake antivenom guideline** (PDF-ben, http://www.who.int/bloodproducts/snake_antivenoms/SnakeAntivenomGuideline.pdf)
7. Both L¹, et al.: **Passive immunity in the prevention of rabies.** *Lancet Infect Dis.* 2012 May;12(5):397-407. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70340-1.
8. León G¹, et al.: **Pathogenic mechanisms underlying adverse reactions induced by intravenous administration of snake antivenoms.** *Toxicon.* 2013 Dec 15;76:63-76. doi: 10.1016/j.toxicon.2013.09.010. Epub 2013 Sep 20.
9. Reed SG¹, Orr MT, Fox CB: **Key roles of adjuvants in modern vaccines.** *Nat Med.* 2013 Dec;19(12):1597-608. doi: 10.1038/nm.3409. Epub 2013 Dec 5.
10. Rashid H¹, Khandaker G, Booy R: **Vaccination and herd immunity: what more do we know?** *Curr Opin Infect Dis.* 2012 Jun;25(3):243-9. doi: 10.1097/QCO.0b013e328352f727.
11. Chung EH¹: **Vaccine allergies.** *Clin Exp Vaccine Res.* 2014 Jan;3(1):50-7. doi: 10.7774/cevr.2014.3.1.50. Epub 2013 Dec 18.
12. Banu A¹, Loganathan E²: **Inadvertent Intramuscular Administration of High Dose Bacillus Calmette Guerin Vaccine in a Pre-term Infant.** *J Family Med Prim Care.* 2013 Jan;2(1):95-7. doi: 10.4103/2249-4863.109967.

Hivatkozások 2.

13. Martín Arias LH¹, et al.: **Guillain-Barré syndrome and influenza vaccines: A meta-analysis.** *Vaccine*. 2015 Jul 17;33(31):3773-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.013. Epub 2015 May 18.
14. Rosenblatt AE¹, Stein SL²: **Cutaneous reactions to vaccinations.** *Clin Dermatol*. 2015 May-Jun;33(3):327-32. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.12.009. Epub 2014 Dec 8.
15. Venkataraman A¹, et al.: **Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions.** *Vaccine*. 2015 Oct 5;33(41):5470-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.103. Epub 2015 Aug 12.
16. Minor PD¹: **Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges.** *Virology*. 2015 May;479-480:379-92. doi: 10.1016/j.virol.2015.03.032. Epub 2015 Apr 8.
17. Carter NJ¹, Curran MP: **Live attenuated influenza vaccine (FluMist®; Fluenz™): a review of its use in the prevention of seasonal influenza in children and adults.** *Drugs*. 2011 Aug 20;71(12):1591-622. doi: 10.2165/11206860-000000000-00000.
18. Wang CM^{1,2}, Chen SC^{1,3,4}, Chen KT^{5,6,7}: **Current status of rotavirus vaccines.** *World J Pediatr*. 2015 Nov;11(4):300-8. doi: 10.1007/s12519-015-0038-y. Epub 2015 Oct 11.
19. Mähl P¹, et al.: **Twenty year experience of the oral rabies vaccine SAG2 in wildlife: a global review.** *Vet Res*. 2014 Aug 10;45:77. doi: 10.1186/s13567-014-0077-8.
20. Sánchez-Sampedro L¹, et al.: **The evolution of poxvirus vaccines.** *Viruses*. 2015 Apr 7;7(4):1726-803. doi: 10.3390/v7041726.
21. Date KA¹, et al.: **Typhoid fever vaccination strategies.** *Vaccine*. 2015 Jun 19;33 Suppl 3:C55-61. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.028. Epub 2015 Apr 19.
22. Wakefield AJ¹, et al.: **Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children.** *Lancet*. 1998 Feb 28;351(9103):637-41.
23. Madsen KM¹, et al.: **A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism.** *N Engl J Med*. 2002 Nov 7;347(19):1477-82.
24. Brian Deer (Sunday Times): **Andrew Wakefield investigated: part 1 of 3** (<http://briandeer.com/mmr-lancet.htm>)

Hivatkozások 3.

25. Brian Deer (Sunday Times): **Fitness of practise panel hearing 28 January 2010** (by GMC, PDF-ben) (<http://briandeer.com/solved/gmc-charge-sheet.pdf>)
26. Godlee F, Smith J, Marcovitch H: **Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent.** *BMJ*. 2011 Jan 5;342:c7452. doi: 10.1136/bmj.c7452.
27. No authors listed: **Retraction--Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children.** *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):445. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60175-4.
28. The Guardian: **The medical establishment shielded Andrew Wakefield from fraud claims** (<http://www.theguardian.com/science/blog/2011/jan/12/andrew-wakefield-fraud-mmr-autism>)
29. Flaherty DK¹: **The vaccine-autism connection: a public health crisis caused by unethical medical practices and fraudulent science.** *Ann Pharmacother*. 2011 Oct;45(10):1302-4. doi: 10.1345/aph.1Q318. Epub 2011 Sep 13.
30. Burns CC¹, et al.: **Vaccine-derived polioviruses.** *J Infect Dis*. 2014 Nov 1;210 Suppl 1:S283-93. doi: 10.1093/infdis/jiu295.
31. WHO: **What is vaccine-derived polio?** (<http://www.who.int/features/qa/64/en/>)
32. Babjuk M¹, et al.: **EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013.** *Eur Urol*. 2013 Oct;64(4):639-53. doi: 10.1016/j.eururo.2013.06.003. Epub 2013 Jun 12.
33. Colditz GA¹, et al.: **Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature.** *JAMA*. 1994 Mar 2;271(9):698-702.
34. Fine PE¹: **Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity.** *Lancet*. 1995 Nov 18;346(8986):1339-45.
35. Roy A¹, et al.: **Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis.** *BMJ*. 2014 Aug 5;349:g4643. doi: 10.1136/bmj.g4643.
36. WHO: **BCG position paper 2004**
(PDF-ben, http://www.who.int/immunization/wer7904BCG_Jan04_position_paper.pdf)

Hivatkozások 4.

37. Setia MS¹, et al.: **The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis.** *Lancet Infect Dis.* 2006 Mar;6(3):162-70.
38. WHO: **Inactivated polio vaccine (IPV)** (<http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/polio/ipv/en/>)
39. Dhillon S¹, Keam SJ: **DTaP-IPV/Hib vaccine (Pentacel).** *Paediatr Drugs.* 2008;10(6):405-16. doi: 10.2165/0148581-200810060-00008.
40. WHO: **Influenza (Seasonal)** (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>)
41. McAleer WJ, et al.: **Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast.** *Nature.* 1984 Jan 12-18;307(5947):178-80.
42. Dhillon S¹: **DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix hexa): A Review of its Use as Primary and Booster Vaccination.** *Drugs.* 2010 May 28;70(8):1021-58. doi: 10.2165/11204830-000000000-00000.
43. McCormack PL¹: **DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexaxim®) : a review of its use in primary and booster vaccination.** *Paediatr Drugs.* 2013 Feb;15(1):59-70. doi: 10.1007/s40272-013-0007-7.
44. ÁNTSZ: **HPV oltás** (<https://www.antsz.hu/hpv>)
45. Handler NS¹, et al.: **Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Vaccine efficacy.** *J Am Acad Dermatol.* 2015 Nov;73(5):759-67. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.041.
46. De Vuyst H¹, et al.: **Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis.** *Int J Cancer.* 2009 Apr 1;124(7):1626-36. doi: 10.1002/ijc.24116.
47. WHO: **Human papillomavirus (HPV)** (<http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>)
48. Mond JJ¹, Kokai-Kun JF: **The multifunctional role of antibodies in the protective response to bacterial T cell-independent antigens.** *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;319:17-40.

Hivatkozások 5.

49. RTS,S Clinical Trials Partnership: **Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial.** *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):31-45. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60721-8. Epub 2015 Apr 23.
50. Henao-Restrepo AM¹, et al.: **Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial.** *Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):857-66. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61117-5. Epub 2015 Aug 3.
51. WHO: **Seminar in 2006** (PDF-ben www.who.int/global_health_histories/seminars/presentation07.pdf)
52. WHO: **Life expectancy**
(http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends_text/en/)
53. WHO: **Smallpox** (<http://www.who.int/biologicals/vaccines/smallpox/en/>)
54. CDC: **Measles Cases and Outbreaks** (<http://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html>)
55. Time: **First Case of Diphtheria in Spain Since 1986 After Parents Shun Vaccination**
(<http://time.com/3908566/spain-diphtheria-infection-disease-disease-vaccination-infection-anti-vaxxer/>)
56. BBC: **Children paralysed in Ukraine polio outbreak** (<http://www.bbc.com/news/health-34130620>)
57. WHO: **Immunization coverage** (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>)
58. Nobelprize.org: **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1901**
(http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1901/)
59. Nobelprize.org: **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1951**
(http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1951/)