

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΜΒΟΛΙΑ

26/05/2004

ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΕΠΙΚΤΗΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΣ:

1. Η **πρόσληψη** του αντιγόνου και η **παρουσίασή** του στα λεμφοκύτταρα
2. Η **αναγνώριση** του αντιγόνου (Αντιγονικοί υποδοχείς των λεμφοκυττάρων)

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ανοσία (T κύτταρα)

Ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων από ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς
Εξάλειψη των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών.

ΧΥΜΙΚΗ ανοσία (B κύτταρα → αντισώματα για εξωκυττάρια αντιγόνα)

Ενεργοποίηση των B λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων
Δραστικοί μηχανισμοί: Η εξάλειψη των εξωκυττάρων μικροοργανισμών και τοξινών

Προφύλαξη: Παθητική μεταφορά της ανοσίας

Εμβόλια

Εμβολιασμός

(Η διέγερση προστατευτικών απαντήσεων της επίκτητης ανοσίας κατά μικροοργανισμών, μέσω της **έκθεσης σε μη παθογόνες** μορφές, ή σε συστατικά, των μικροοργανισμών)

Βάση: α. ανοσιακή μνήμη

β. ανοσοποίηση με ‘συγγενικά’ αντιγόνα

- **Ο Jenner, οι αγελάδες, ο ιός της ευλογιάς και το επικίνδυνο πείραμα**

Jenner



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

CASE XI.

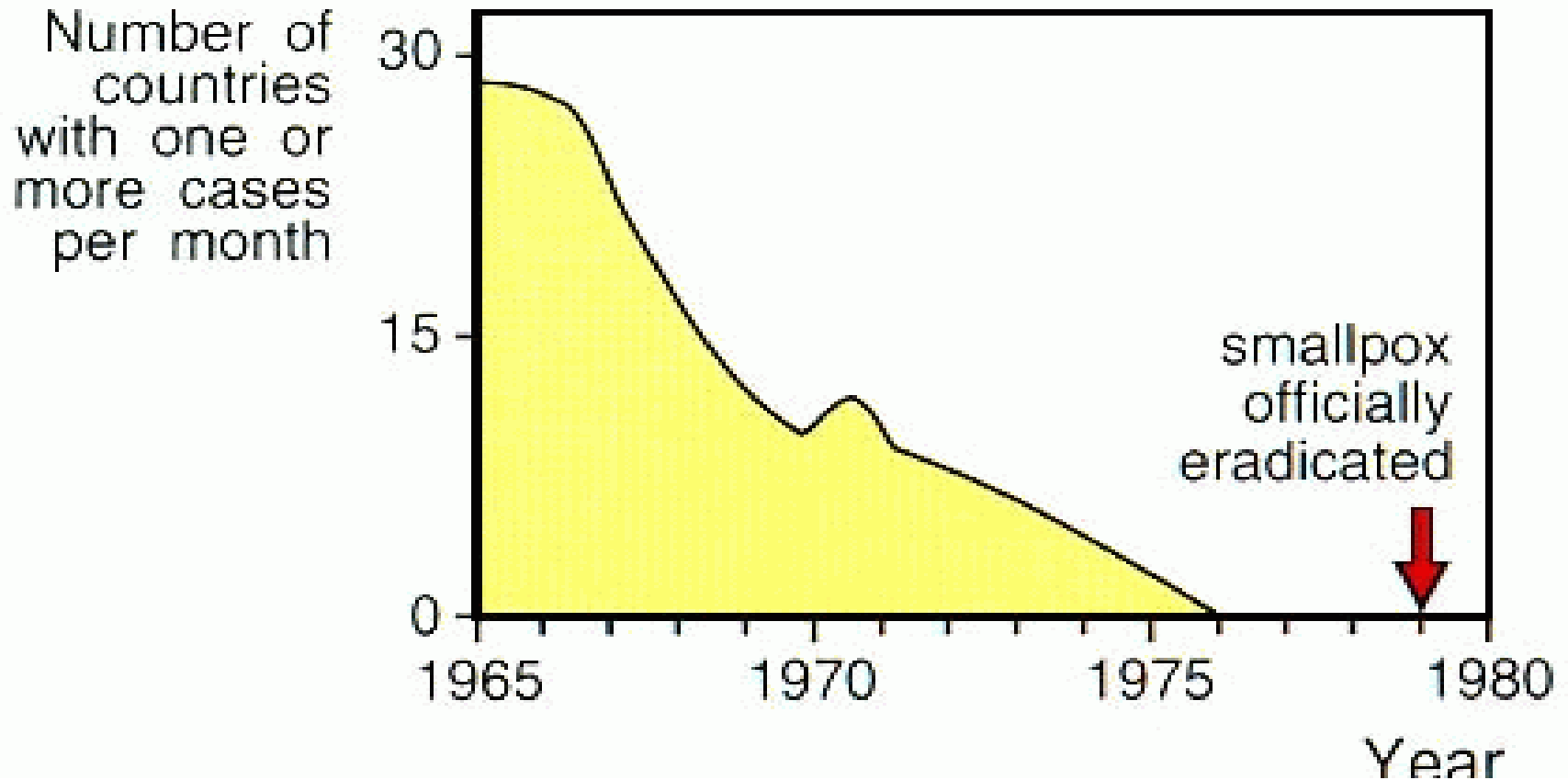
WILLIAM STINCHCOMB was a fellow servant with Nichols at Mr. Bromedge's Farm at the time the cattle had the Cow Pox, and he was unfortunately infected by them. His left hand was very severely affected with several corroding ulcers, and a tumour of considerable size appeared in the axilla of that side. His right hand had only one small sore upon it, and no sore discovered itself in the corresponding axilla.

[25 .]

In the year 1792 Stinchcomb was inoculated with variolous matter, but no consequences ensued beyond a little inflammation in the arm for a few days. A large party were inoculated at the same time, some of whom had the disease in a more violent degree than is commonly seen from inoculation. He purposely associated with them, but could not receive the Small Pox.

During the sickening of some of his companions, their symptoms so strongly recalled to his mind his own state when sickening with the Cow Pox, that he very pertinently remarked their striking similarity.

Παγκόσμια εξαφάνιση της ευλογιάς



Απαραίτητοι παράγοντες για ένα επιτυχημένο εμβόλιο

<u>ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ</u>	<u>ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ</u>
Αποτελεσματικότητα	Πρέπει να προκαλεί προστατευτικά επίπεδα ανοσίας: <ul style="list-style-type: none">➤ στο κατάλληλο σημείο➤ κατάλληλης μορφής➤ επαρκούς διάρκειας
Διαθεσιμότητα	Εύκολο στην καλλιέργεια σε μεγάλες ποσότητες ή προσιτή πηγή των υπομονάδων
Σταθερότητα	Σταθερό υπό ακραίες κλιματολογικές συνθήκες, κατά προτίμηση να μην απαιτεί ψύξη
Χαμηλό κόστος	Ό,τι είναι φθηνό στη Δύση είναι πιθανόν ακριβό στις αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά η οργάνωση WHO προσπαθεί να βοηθήσει
Ασφάλεια	Εξάλειψη κάθε παθογονικότητας

Στρατηγικές εμβολιασμού

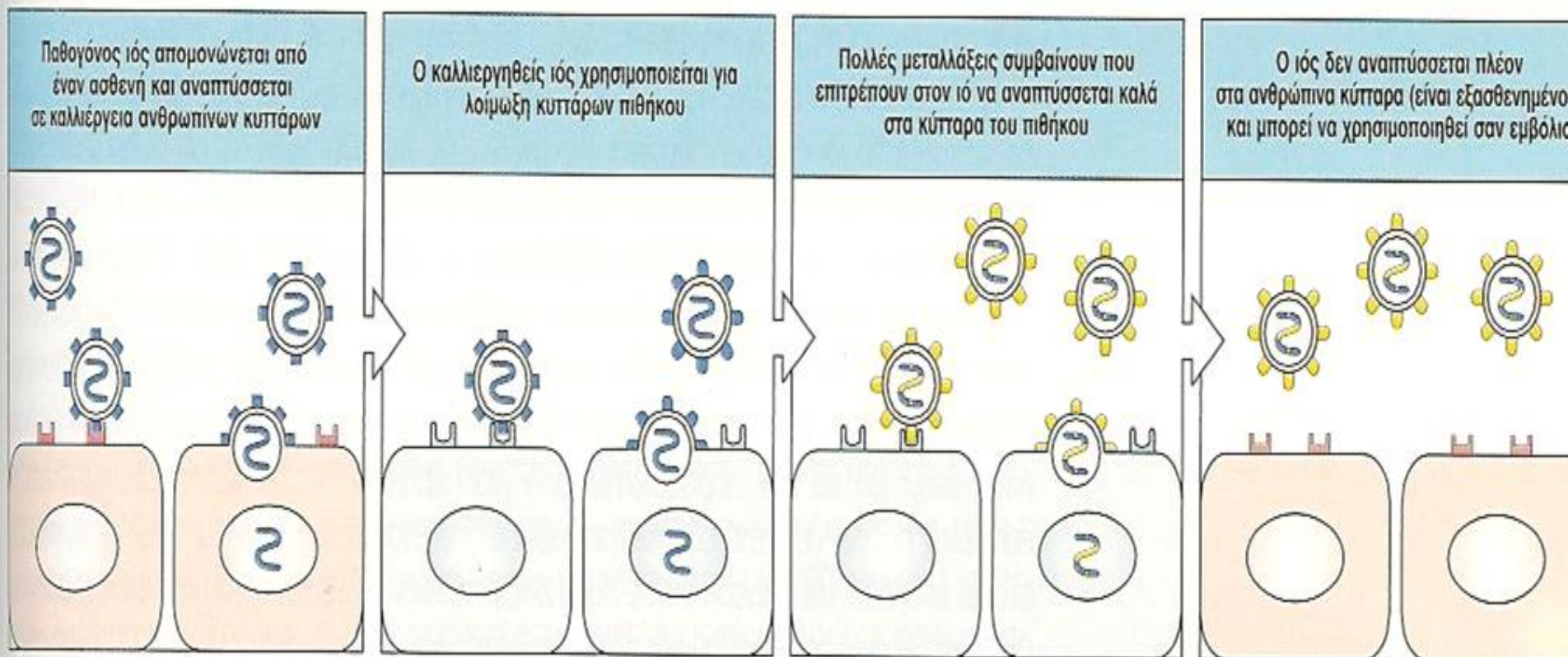
Τύπος εμβολίου	Παραδείγματα	Τρόπος προστασίας
Εξασθενημένα ή νεκρά βακτήρια	Χολέρα	Αντισωματική απάντηση
Εξασθενημένοι ιοί	Πολιομυελίτιδα, λύσσα	Αντισωματική και κυτταρική απάντηση
Εμβόλια υπομονάδων (μόρια)	Τοξοειδές του τετάνου, τοξοειδές της διφθερίτιδας	Αντισωματική απάντηση
Συζευγμένα εμβόλια (πολυσακχαρίτες σε πρωτεΐνες-φορείς)	<i>Haemophilus influenza</i>	Αντισωματική απάντηση
Συνθετικά εμβόλια (ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες)	Ηπατίτιδα	Αντισωματική απάντηση
Ιοί φορείς	Κλινικές δοκιμές με αντιγόνα του HIV σε φορέα του ιού canary pox	Κυτταρικές και χυμικές απαντήσεις
Εμβόλια DNA	Κλινικές μελέτες	Κυτταρικές και χυμικές απαντήσεις

Νεκροί μικροοργανισμοί ως εμβόλια

- Διατήρηση της αντιγονικότητας
- Εξασφάλιση πλήρους αδρανοποίησης
- Υψηλή διαθεσιμότητα (βακτήρια, ιοί)

Εξασθενημένοι μικροοργανισμοί ως εμβόλια

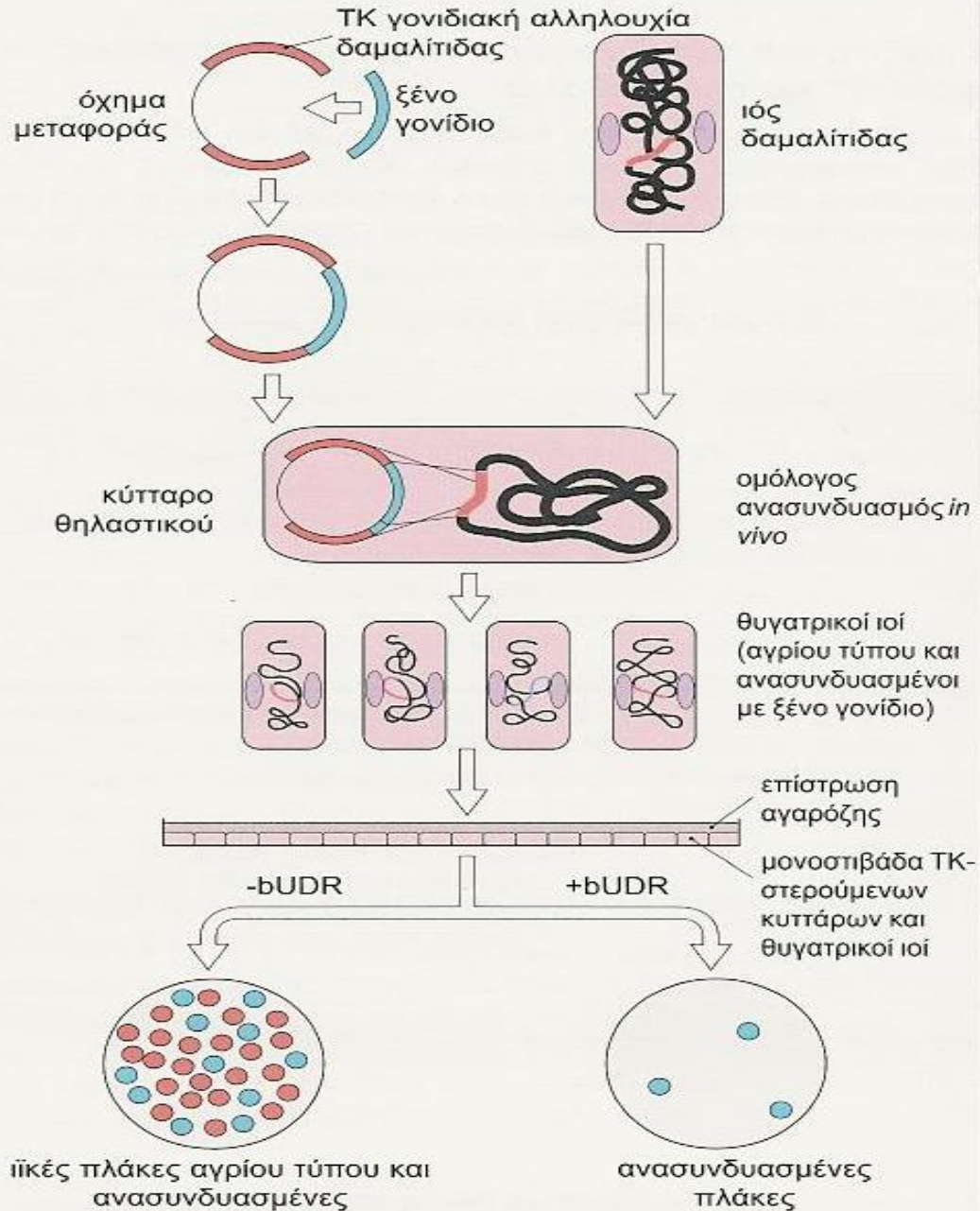
- Πειράματα των Jenner
- Χρήση ετερόλογου ή τεχνητά εξασθενημένου στελέχους
- Πλεονεκτήματα
 - Διάρκεια παραμονής του αντιγόνου
 - Αυξανόμενη ποσότητα αντιγόνου
 - Απόκριση στο σημείο της φυσικής μόλυνσης
 - Ευνοούν την κυτταρική ανοσία
- Μειονεκτήματα
 - Κίνδυνος εμφάνισης της νόσου με επανεμφάνιση της παθογονικότητας του μικροβίου



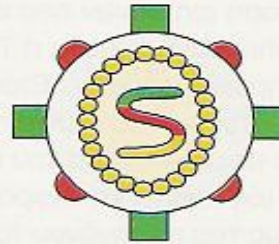
Εικόνα 12.26. Παραδοσιακά, οι ιοί (πριν γίνουν εμβόλια), εξασθενούνται με επιλογή για ανάπτυξη σε μη ανθρώπινα κύτταρα. Για την παραγωγή ενός εξασθενημένου ιού, ο ιός πρέπει να απομονωθεί με ανάπτυξη του σε καλλιέργεια ανθρώπινων κυττάρων. Το παρασκεύασμα του ιού, προσαρμόζεται ακολούθως για ανάπτυξη σε κύτταρα διαφορετικών ειδών, μέχρις ότου δοκιμασθεί εκ νέου σε ανθρώπινα κύτταρα και αποδειχθεί ότι αναπτύσσεται

πολύ φτωχά σ' αυτά. Η προσαρμογή είναι ένα αποτέλεσμα μεταλλάξεων, συνήθως ένας συνδυασμός κάμποσων σημειακών μεταλλάξεων. Συνήθως είναι δύσκολο να πούμε ποια από τις μεταλλάξεις στο γένωμα ενός εξασθενημένου ιού είναι σημαντική για την εξασθένιση. Ένας εξασθενημένος ιός θα αναπτύσσεται φτωχά στον ανθρώπινο ξενιστή και συνεπώς θα προκαλεί ανοσία αλλά όχι νόσο.

Δημιουργία ανασυνδυασμένου ιού δαμαλίτιδας για την έκφραση ενός ξένου γονιδίου



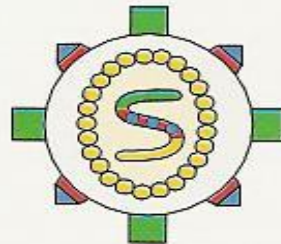
Απομόνωση του παθογόνου ιού



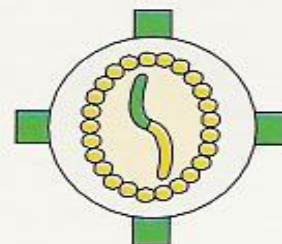
Απομόνωση του γονιδίου μαλυσματικότητας



Μετάλλαξη του γονιδίου μαλυσματικότητας



Απάλειψη του γονιδίου μαλυσματικότητας



Ο ιός που αναπτύσσεται είναι βιώσιμος, ανοσογονικός, αλλά όχι μολυσματικός. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εμβόλιο

Ζωντανά, εξασθενημένα εμβόλια

	ασθένεια	παρατηρήσεις
ιοί	πολιομυελίτιδα	τύποι 2 και 3 μπορεί να ξαναγίνουν αγρίου τύπου, υπάρχει και ως νεκρό εμβόλιο
	ιλαρά παρωτίτιδα	80% αποτελεσματικό
	ερυθρά	χορηγείται πλέον και στα δύο φύλα
	κίτρινος πυρετός	σταθερό από το 1937
	ευλογιά-ζωστήρ	κυρίως στη λευχαιμία
	ηπατίτις A	υπάρχει και ως νεκρό εμβόλιο
βακτήρια	φυματίωση	σταθερό από το 1921, παρέχει και κάποια προστασία εναντίον της λέπρας

Εμβόλια υπομονάδων

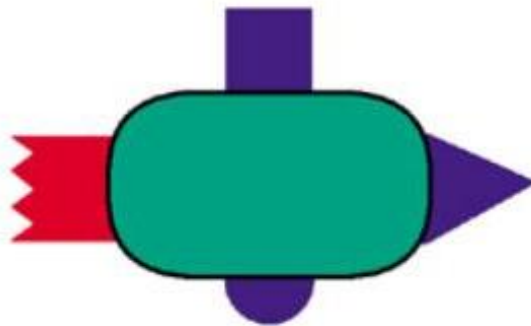
- Αποφυγή προβλημάτων (υπερευαισθησία κλπ)
- Εξωτοξίνες (πχ από βάκιλο διφθερίτιδας και τετάνου) → ανατοξίνες
- Ανασυνδυασμένα αντιγόνα και τμήματά τους (π.χ. για ηπατίτιδα) – προβλήματα έκφρασης κλπ.
- Γονίδια σε πλασμίδια ως εμβόλια (εύκολα, σταθερά, φθηνά)

Μετατροπή της τοξίνης σε ακίνδυνη ανατοξίνη (toxoid)

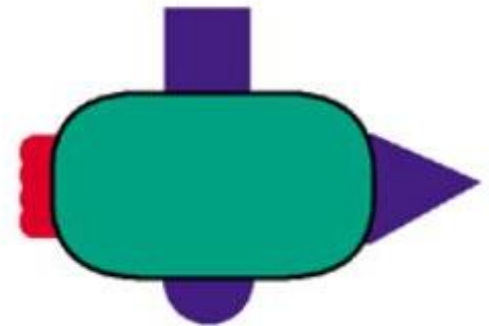
ΠΑΘΟΓΟΝΟΣ ΕΞΩΤΟΞΙΝΗ

ΑΚΙΝΔΥΝΟ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑ (ΑΝΑΤΟΞΙΝΗ)

ΠΕΡΙΟΧΗ ΣΧΕΤΙΚΗ
ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΗΝ
ΠΑΘΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ



ΧΗΜΙΚΗ
ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ

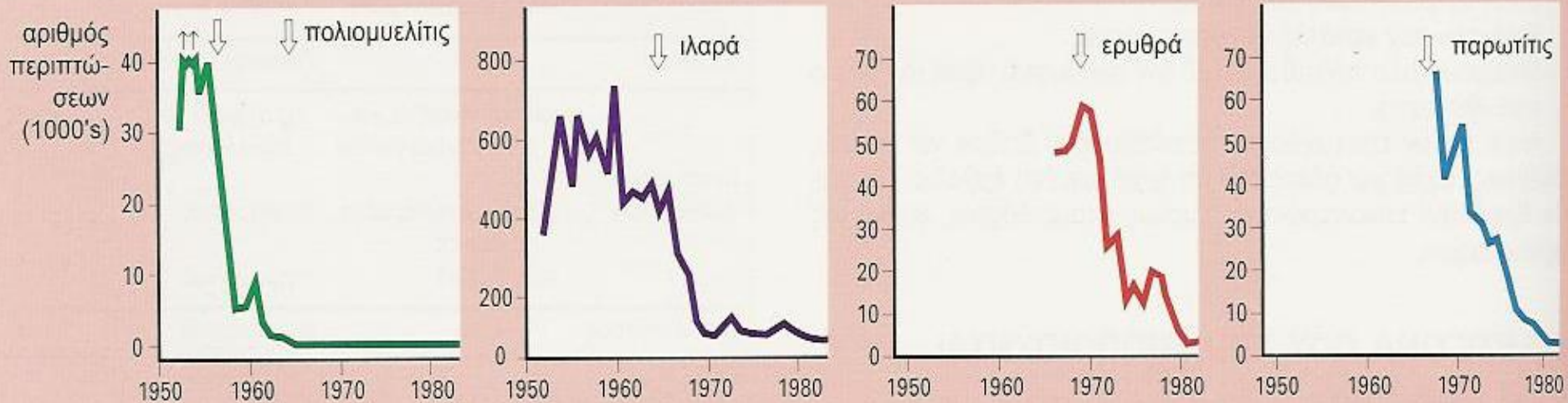


ΕΠΙΤΟΠΟΙ

Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού για κοινά λοιμώδη νοσήματα στις ΗΠΑ

Νόσος	Μέγιστος αριθμός περιπτώσεων	Έτος του μέγιστου αριθμού περιπτώσεων	Αριθμός περιπτώσεων το 1999	Διαφορά %
Διφθερίτιδα	206939	1921	1	-99,999
Ιλαρά	894134	1941	60	-99,99
Παρωτίτιδα	152209	1968	352	-99,77
Κοκίτης	265269	1934	6031	-97,73
Πολιομυελίτιδα (παραλυτική)	21269	1952	0	-100,00
Ερυθρά	57686	1969	238	-99,59
Τέτανος	1560	1923	33	-97,88
Αιμόφιλος της Γρίπης τύπου Β	~20000	1984	1165	-94,18
Ηπατίτιδα Β	26611	1985	6495	-75,59

Επίδραση του εμβολιασμού στη συχνότητα των ιικών ασθενειών



Εικ. 19.3 Η επίδραση του εμβολιασμού στη συχνότητα εμφάνισης ποικίλων ιικών ασθενειών στις Η.Π.Α. είναι τέτοια ώστε οι περισσότερες μολύνσεις εκδήλωσαν μια δραματική πτωτική τάση μετά την εισαγωγή των εμβολίων (βέλη).

Προβλήματα ασφαλείας των εμβολίων

τύπος εμβολίου	πιθανά προβλήματα ασφαλείας	παραδείγματα
εξασθενημένα εμβόλια	επιστροφή στον άγριο τύπο	ειδικά οι τύποι 2 και 3 της πολιομυελίτιδας
	σοβαρές ασθένειες σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς	δαμαλίτιδα, BCG, ιλαρά
	εμμένουσες μολύνσεις	ευλογιά-ζωστήρ
	υπερευαισθησία σε ιικά αντιγόνα	ιλαρά
	υπερευαισθησία σε αντιγόνα αυγών	ιλαρά, παρωτίτιδα
νεκρά εμβόλια	όχι νεκρό εμβόλιο	ατυχήματα με πολιομυελίτιδα στο παρελθόν
	μόλυνση από ζυμομύκητα	ηπατίτις Β
	μόλυνση με ιούς ζώων	πολιομυελίτιδα
	μόλυνση με ενδοτοξίνη	κοκκύτης

Εικ. 19.11 Τα πιθανά προβλήματα ασφαλείας που προκύπτουν με τα εμβόλια τονίζουν την ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης τόσο της παραγωγής όσο και της χορήγησης.

Εμβόλια περιορισμένα σε κάποιες ομάδες

ασθένεια	εμβόλιο	επιλεγμένες ομάδες
φυματίωση	BCG	τροπικές περιοχές: κατά τη γέννηση Αγγλία: 10-14 ετών Η.Π.Α.: μόνο σε επικίνδυνα περιστατικά
ηπατίτις Β	επιφανειακό αντιγόνο	άτομα που εκτίθενται (προσωπικό Νοσοκομείων κλπ.), ναρκομανείς, άρρενες ομοφυλόφιλοι, γνωστές επαφές φορέων
λύσσα	νεκρό	άτομα που εκτίθενται (όσοι εργάζονται με ζώα) ακόμη και μετά τη μόλυνση
μηνιγγίτις κίτρινος πυρετός τυφοειδής, χολέρα ηπατίτις Α	πολυσακχαρίτης εξασθενημένο νεκρά ή μεταλλαγμένα νεκρά ή εξασθενημένα	ταξιδιώτες
γρίπη	νεκρό	άτομα που εκτίθενται, ηλικιωμένοι
πνευμονιοκοκκική πνευμονία	πολυσακχαρίτης	ηλικιωμένοι
ευλογιά-ζωστήρ	εξασθενημένο	λευχαιμικά παιδιά

Εικ. 19.13 Εμβόλια τα οποία χορηγούνται σήμερα σε ορισμένες μόνον ομάδες.

Σημαντικές ασθένειες για τις οποίες δεν υπάρχουν εμβόλια

	ασθένεια	προβλήματα
ιοί	HIV	αντιγονική παραλλαγή, ανοσοκαταστολή;
	ιός του έρπητος	φόβος για επανενεργοποίηση; (όμως ο ιός ευλογιά-ζωστήρ εμφανίζεται ασφαλής)
	αδενοϊοί, ρινοϊοί	πολλαπλοί ορότυποι
βακτήρια	σταφυλόκοκκοι στρεπτόκοκκοι ομάδας A	} τα πρώτα εμβόλια αναποτελεσματικά (αρχικώς, τα αντιβιοτικά καλύτερα)
	<i>Mycobacterium leprae</i>	
	<i>Treponema pallidum</i> (σύφιλις) χλαμύδια	άγνοια περί αποτελεσματικής ανοσίας τα πρώτα εμβόλια αναποτελεσματικά.
μύκητες	<i>Candida</i> <i>Pneumocystis</i>	} άγνοια περί αποτελεσματικής ανοσίας
πρωτόζωα	ελονοσία	αντιγονική παραλλαγή
	τρυπανοσωμίαση: ασθένεια ύπνου ασθένεια Chagas λεισμανίαση	εξαιρετική αντιγονική παραλλαγή ανοσοπαθολογία, αυτοανοσία, ενθαρρυντικές δοκιμές
σκώληκες	σχιστοσωμίαση	(ενθαρρυντικές δοκιμές σε ζώα)
	ονχοκερκίαση	άγνοια περί αποτελεσματικής ανοσίας

Παθητική ανοσοποίηση

ασθένεια	πηγή αντισωμάτων	ένδειξη
διφθερίτις τέτανος	άνθρωπος, άλογο	προφύλλαξη, θεραπεία
ευλογιά-ζωστήρ	άνθρωπος	αγωγή στις ανοσοανε- πάρκειες
αεριογόνος γάγγραινα βουτιλινισμός δάγκωμα φιδιού τρύπημα σκορπιού	άλογο	μετά την έκθεση
λύσσα	άνθρωπος	μετά την έκθεση (με εμβόλιο)
ηπατίτις Β	άνθρωπος	μετά την έκθεση
ηπατίτις Α ιλαρά	συναθροισμένη ανοσοσφαιρίνη ανθρώπου	προφύλλαξη (ταξείδι) μετά την έκθεση