

# *ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΕΜΒΟΛΙΩΝ.*

*Μαρία Χατζηστυλιανού – Σιδηροπούλου  
Ομότιμη Καθηγήτρια Παιδιατρικής – Ανοσολογίας  
Τμήματος Ιατρικής, ΣΕΥ, ΑΠΘ*

**ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ**

**ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ**

**ΠΑΘΗΤΙΚΗ**

**ΦΥΣΙΚΗ**  
**(ΝΟΣΗΣΗ)**

**ΤΕΧΝΗΤΗ**  
**(ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ)**

**ΦΥΣΙΚΗ**  
**(ΜΗΤΡΙΚΑ**  
**ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ)**

**ΤΕΧΝΗΤΗ**  
**(ΑΝΟΣΟΙ ΟΡΟΙ)**

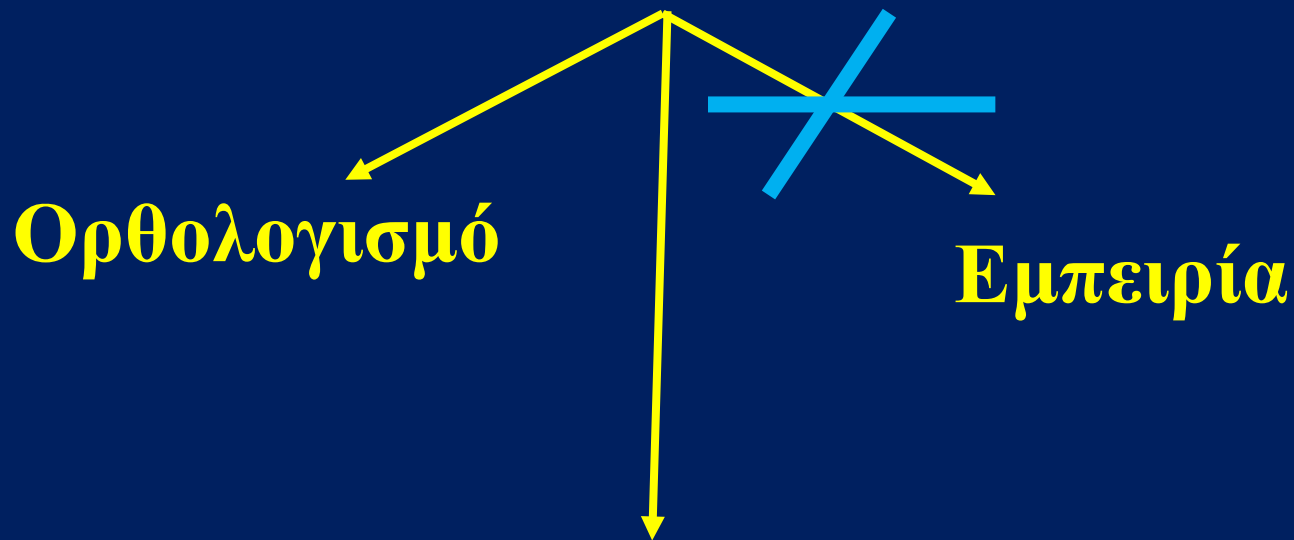
## Τα εμβόλια είναι

βιολογικά σκευάσματα που προκαλούν τεχνητή ενεργητική ανοσοποίηση μέσω της εισαγωγής στον οργανισμό παθογόνων μικροοργανισμών, εξασθενημένων ή αδρανοποιημένων, συστατικών ή προϊόντων τους.

**Το όφελος που παρέχουν τα εμβόλια είναι σημαντικότατο.**

**Τροποποιούν την αντιδραστικότητα του ανοσιακού συστήματος και μειώνουν τα οξέα φαινόμενα των φλεγμονωδών αντιδράσεων.**

# Σχεδιασμός των εμβολίων



- ◆ **Ανοσιακοί μηχανισμοί**
- ◆ **Χαρακτηριστικά μικροοργανισμών**
- ◆ **Χαρακτηριστικά λοιμώξεων**
- ◆ **Δυνατότητες βιοτεχνολογίας**

Τα εμβόλια περιέχουν ένα ανοσογόνο παράγοντα

- ✓ ολόκληρος ο μικροοργανισμός (εξασθενημένος ή αδρανοποιημένος),
- ✓ απομονωμένα μακρομόρια (πολυσακχαριτικό βακτηριακό έλυτρο),
- ✓ τοξοειδή,
- ✓ ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες,
- ✓ γενετικά τροποποιημένοι φορείς,
- ✓ DNA του μικροοργανισμού.

# Τα εμβόλια περιέχουν

- ❖ έκδοχα τα οποία είναι διαλύτες (αποστειρωμένο νερό, φυσιολογικός ορός, υγρό καλλιέργηματος ιστών),
- ❖ αντιβιοτικά (νεομυκίνη, στρεπτομυκίνη)
- ❖ συντηρητικά,
- ❖ σταθεροποιητικοί παράγοντες και
- ❖ ανοσοενισχυτικούς παράγοντες (στυπτηρία συνήθως βακτηριακοί πολυσακχαρίτες το αποτοξινωμένο παράγωγο μονοφωσφορυλ λιπιδίου A (MPL), 3-deacylated monophosphoryl lipid A, το AS04 κ.α..

Η ανοσιακή απόκριση στα εμβόλια εξαρτάται από το περιεχόμενο του εμβολίου,

◆ (α) ζωντανοί εξασθενημένοι ή αδρανοποιημένοι μικροοργανισμοί,

◆ (β) πρωτεΐνες (θυμοεξαρτώμενα αντιγόνα) ή πολυσακχαρίτες (μη θυμοεξαρτώμενο αντιγόνο) και

◆ γ) το είδος του ανοσοενισχυτικού του εμβολίου (adjuvant).



Το ανοσιακό σύστημα έχει αναπτύξει ποιοτικά διαφορετικούς τύπους αποκρίσεων για προστασία από διαφορετικά παθογόνα που περιέχονται στα εμβόλια.

Ανοσογόνο παράγοντα



Ανοσοενισχυτικό

ανάλογο μονοπάτι ενεργοποίησης φυσικής και ειδικής ανοσίας

## Ανοσογόνος παράγων

Τα εμβόλια που περιέχουν ζωντανούς εξασθενημένους μικροοργανισμούς

- θεωρούνται τα χρυσά πρότυπα (gold standard) των εμβολίων
- μιμούνται τη φυσική ανοσοποίηση, η οποία οφείλεται σε ιογενή λοίμωξη
- τα εμβόλια αυτά παρέχουν στον εμβολιαζόμενο μακροχρόνια ανοσία ακόμη και με μία δόση.

# Ο ανοσογόνος παράγοντας

```
graph TD; A[Ο ανοσογόνος παράγοντας] --> B[Θυμοεξαρτώμενο ή Τ εξαρτώμενο αντιγόνο, π.χ. οι πρωτεΐνες]; A --> C[Μη θυμοεξαρτώμενο ή Β εξαρτώμενο αντιγόνο, π.χ. οι πολυσακχαρίτες]; B --> D[➤ Ισχυρά αντιγόνα]; B --> E[➤ Ανοσία μεγαλύτερο χρονικό διάστημα]; B --> F[➤ Μικρός αριθμός δόσεων]; B --> G[➤ Ενεργοποίηση Τ & Β]; B --> H[➤ IgG, IgA, IgM Abs]; B --> I[➤ Μνημονικά Τ και Β λεμφοκύτταρα]; C --> J[✓ Μεγάλα μόρια]; C --> K[✓ Ενεργοποιούν απευθείας τα Β]; C --> L[✓ Βραχύβια IgM και IgG2 Abs]; C --> M[✓ Ελάχιστα Β μνημονικά]; C --> N[✓ Προστασια μικρό χρονικό διάστημα];
```

**Θυμοεξαρτώμενο ή Τ  
εξαρτώμενο αντιγόνο, π.χ.  
οι πρωτεΐνες**

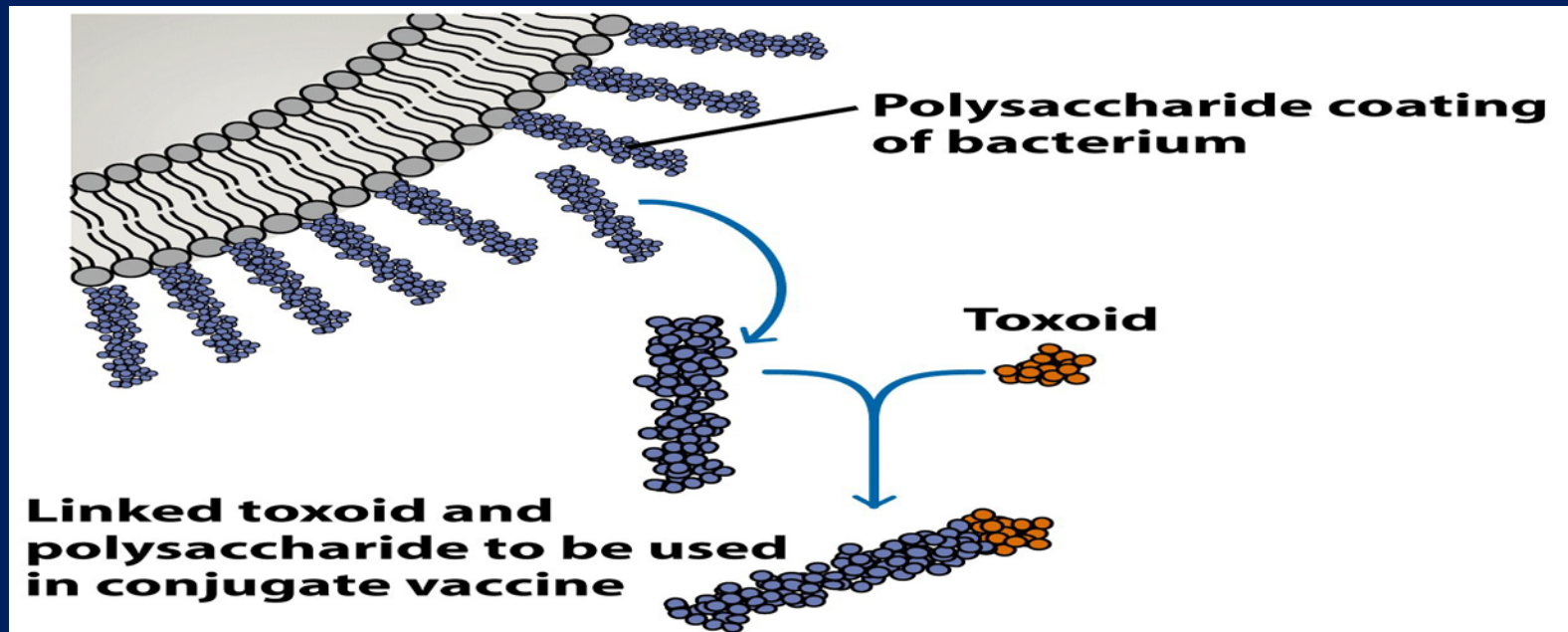
- Ισχυρά αντιγόνα
- Ανοσία μεγαλύτερο χρονικό διάστημα
- Μικρός αριθμός δόσεων
- Ενεργοποίηση Τ & Β
- IgG, IgA, IgM Abs
- Μνημονικά Τ και Β λεμφοκύτταρα

**Μη θυμοεξαρτώμενο ή Β  
εξαρτώμενο αντιγόνο, π.χ. οι  
πολυσακχαρίτες**

- ✓ Μεγάλα μόρια
- ✓ Ενεργοποιούν απευθείας τα Β
- ✓ Βραχύβια IgM και IgG2 Abs
- ✓ Ελάχιστα Β μνημονικά
- ✓ Προστασια μικρό χρονικό διάστημα

# Συζευγμένα εμβόλια

Πολυσακχαρίτες των εμβολίων μηνιγγιτιδοκόκκου, πνευμονιοκόκκου και αιμοφίλου, συνδέθηκαν χημικώς με μία πρωτεΐνη φορέα (π.χ. CRM197 και τοξοειδές τετάνου),  
➤ η οποία βελτίωσε την ανοσογονικότητα του πολυσακχαρίτη  
➤ καθίσταται ισχυρό θυμοεξαρτώμενο αντιγόνο που παρέχει πύ ισχυρή και μακροχρόνια ανοσία.



# Τα ανοσοενισχυτικά εμβολίων βάση των προτεινόμενων μηχανισμών δράσης



**Συστήματα παροχής**



**αποθήκη ανοσογόνου**

**ανοσοδιεγερτικά**



**ενεργοποιούν κύτταρα της φυσικής ανοσίας**

Ο Janeway χαρακτηριστικά αναφέρει ότι τα ανοσοδιεγερτικά είναι το «βρώμικο μικρό μυστικό των ανοσολόγων».

## Τα ανοσοενισχυτικά χρησιμοποιούνται για:

(α) την αύξηση της απόκρισης έναντι του εμβολίου στον γενικό πληθυσμό



να παρέχει προστασία στην κοινότητα

(β) την αύξηση του μέσου τίτλου αντισωμάτων κυρίως στους ηλικιωμένους και στα βρέφη, όπου το ανοσιακό σύστημα έχει μειωμένη απόκριση στα αντιγόνα.

(γ) τη χρησιμοποίηση και τη χορήγηση μικροτέρων ποσοτήτων αντιγόνου

(δ) τη χορήγηση μικρότερου αριθμού δόσεων εμβολίου.

(ε) τη μείωση του χρόνου εκδήλωσης της αρχικής απόκρισης

(ζ) τη μεταβολή του εύρους και της ειδικότητας της απόκρισης

**Το εμβόλιο μετά την χορήγησή του παρεντερικά ή από  
του στόματος ή της ρινός**

**αντιγόνο**



**ανοσοενισχυτικό παράγοντα**

**Ικανό σήμα “κινδύνου” για την έναρξη της ανοσιακής απόκρισης**

**Φλεγμονώδη αντίδραση**



**διαμεσολαβείται από κύτταρα της φυσικής  
ανοσίας υποδοχείς αναγνώρισης παθογόνων  
(PRRs).**

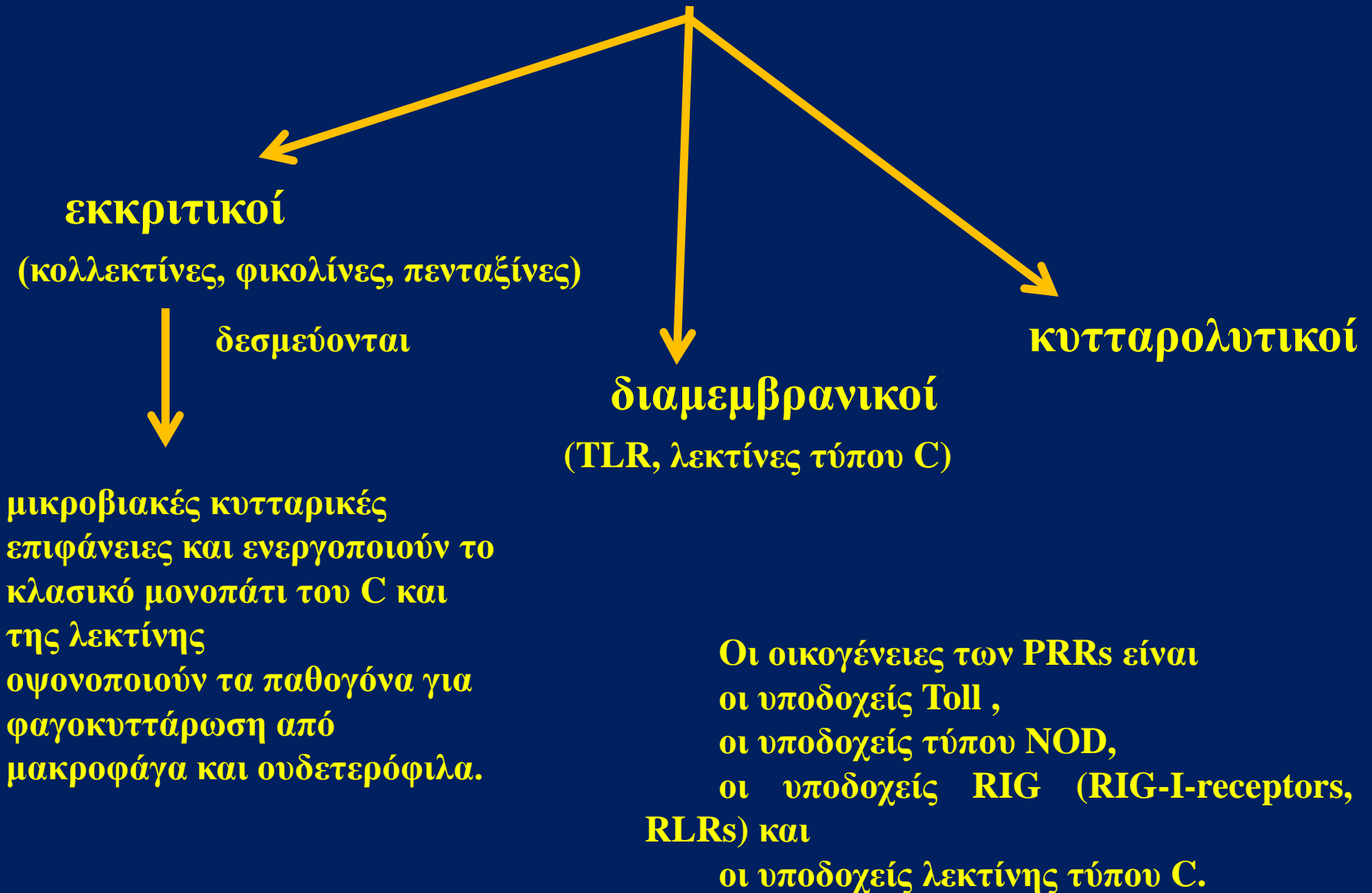
**Ομάδα υποδοχέων που εκφράζεται στα δενδριτικά, μονοκύτταρα-μακροφάγα,  
ουδετερόφιλα και NK κύτταρα**

**ενεργοποίηση**

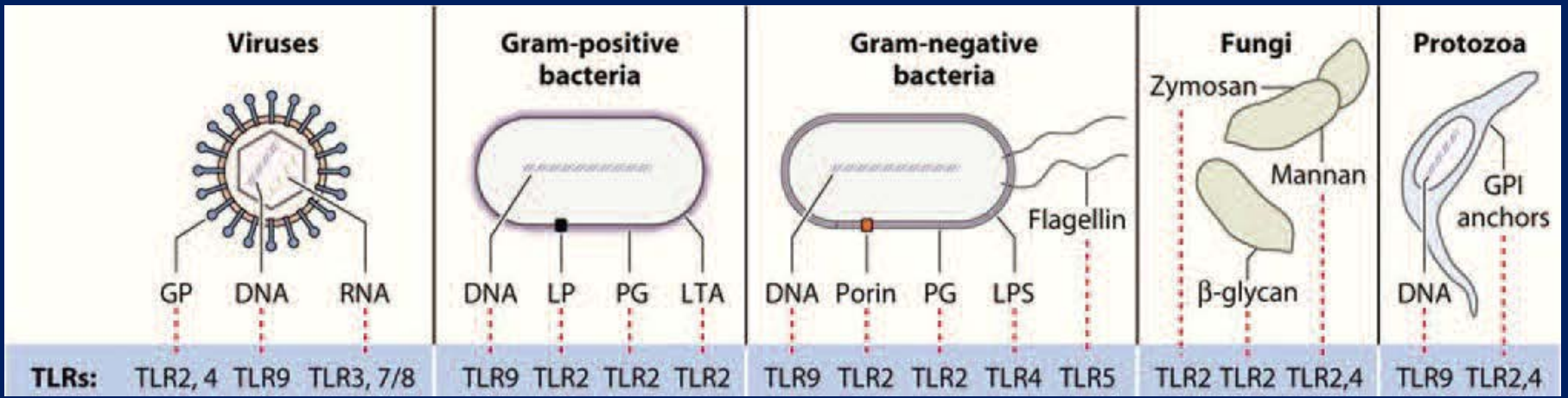


**T και B λεμφοκύτταρα της ειδικής ανοσίας.**

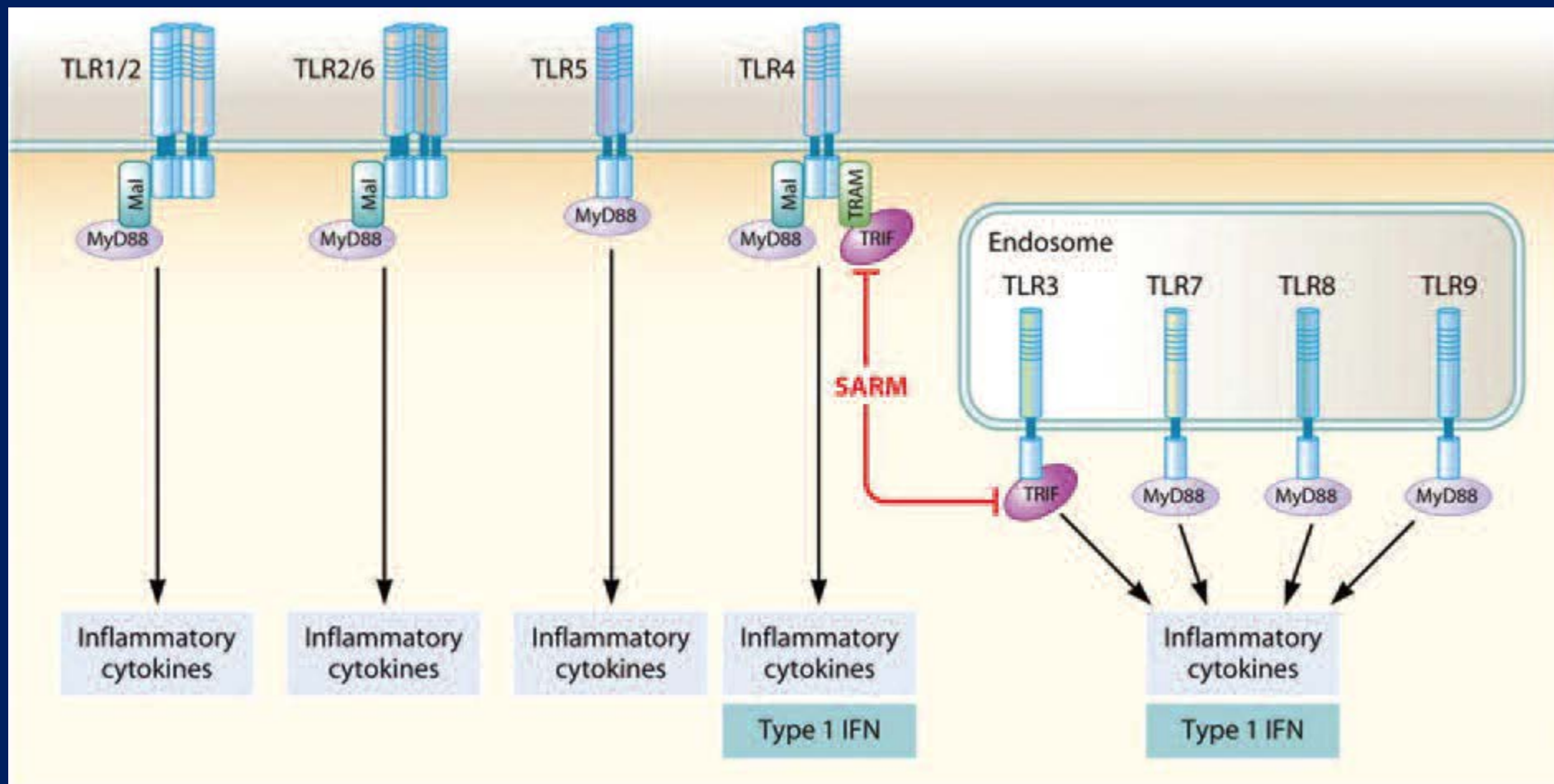
# Υποδοχείς αναγνώρισης παθογόνων (PRRs).



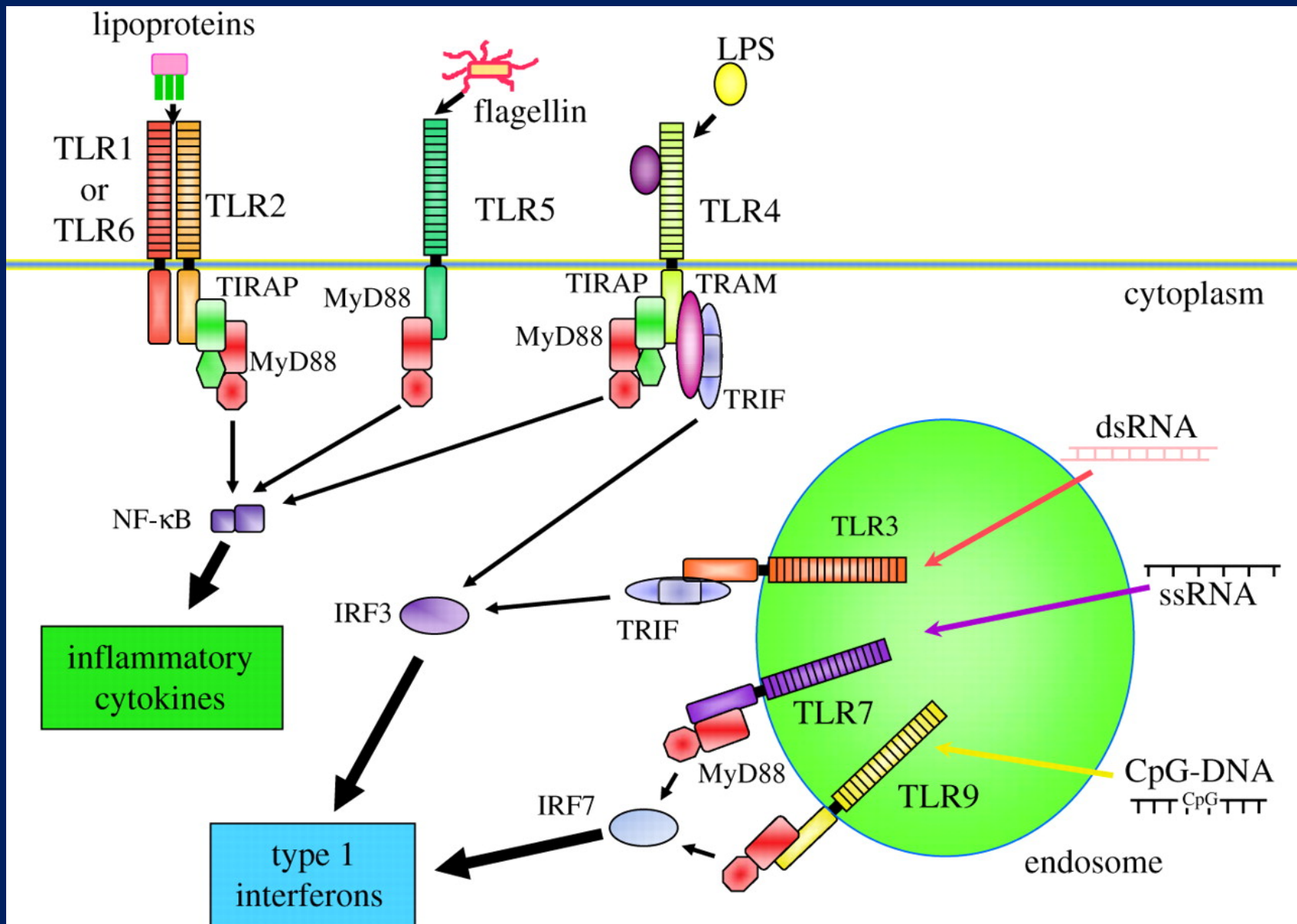




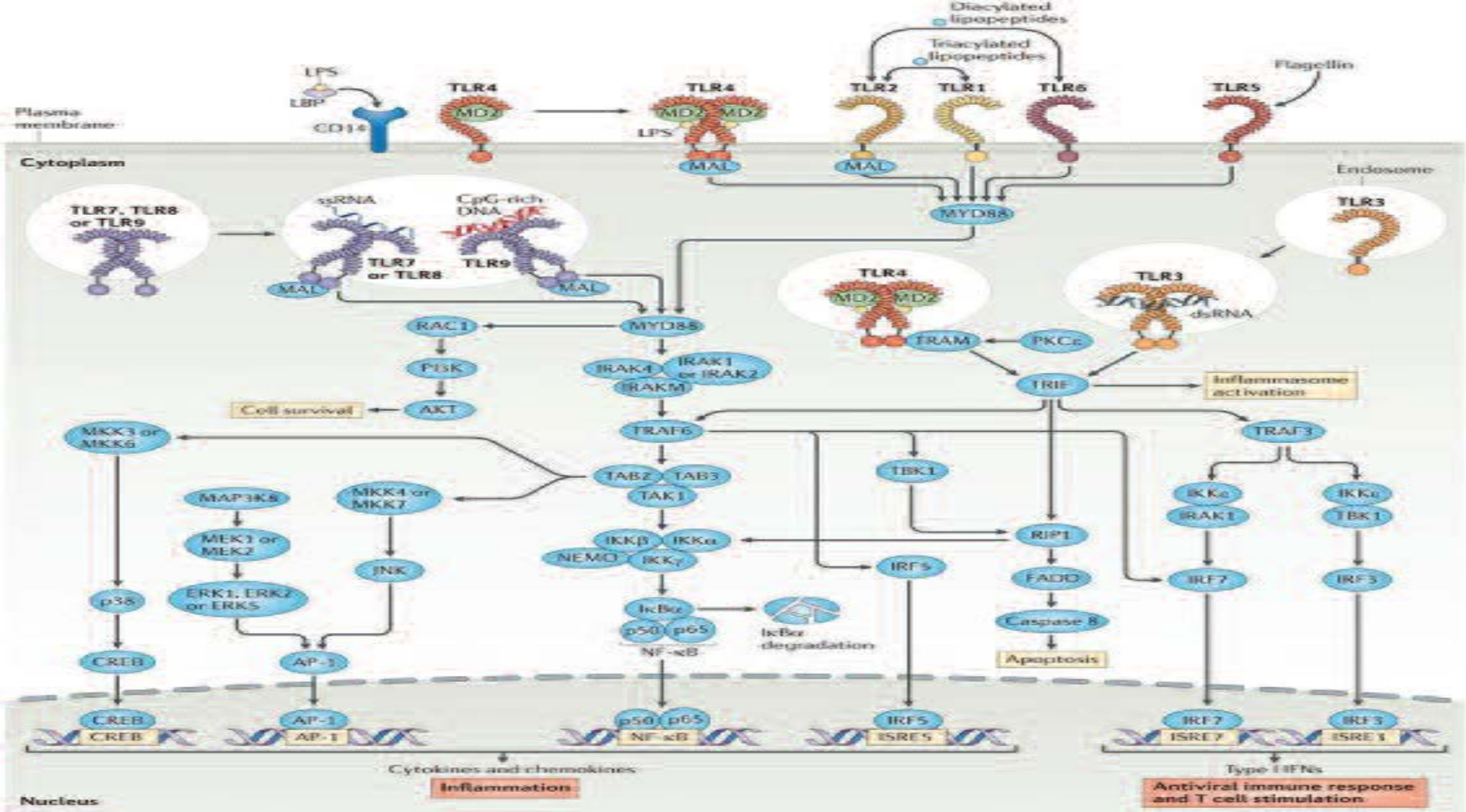
Οι Toll-like υποδοχείς και οι συνδέτες τους. Χαρακτηριστικοί συνδέτες είναι τα νουκλεϊνικά οξέα, όπως το DNA, το dsRNA, το ssRNA και το 5'-τριφωσφορικό RNA, καθώς και οι επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες-GP, λιποπρωτεΐνες-LP και τα συστατικά της μεμβράνης (πεπτιδογλυκάνη-PG, λιποτειχοϊκό οξύ-LTA, LPS και GPI).



**Οι TLRs είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς που αναγνωρίζουν παθογόνους μικροοργανισμούς και πυροδοτούν οδούς μεταγωγής μηνυμάτων, οι οποίες οδηγούν σε παραγωγή και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών ή ιντερφερονών. Οι TLRs εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη ή στα ενδοσώματα.**



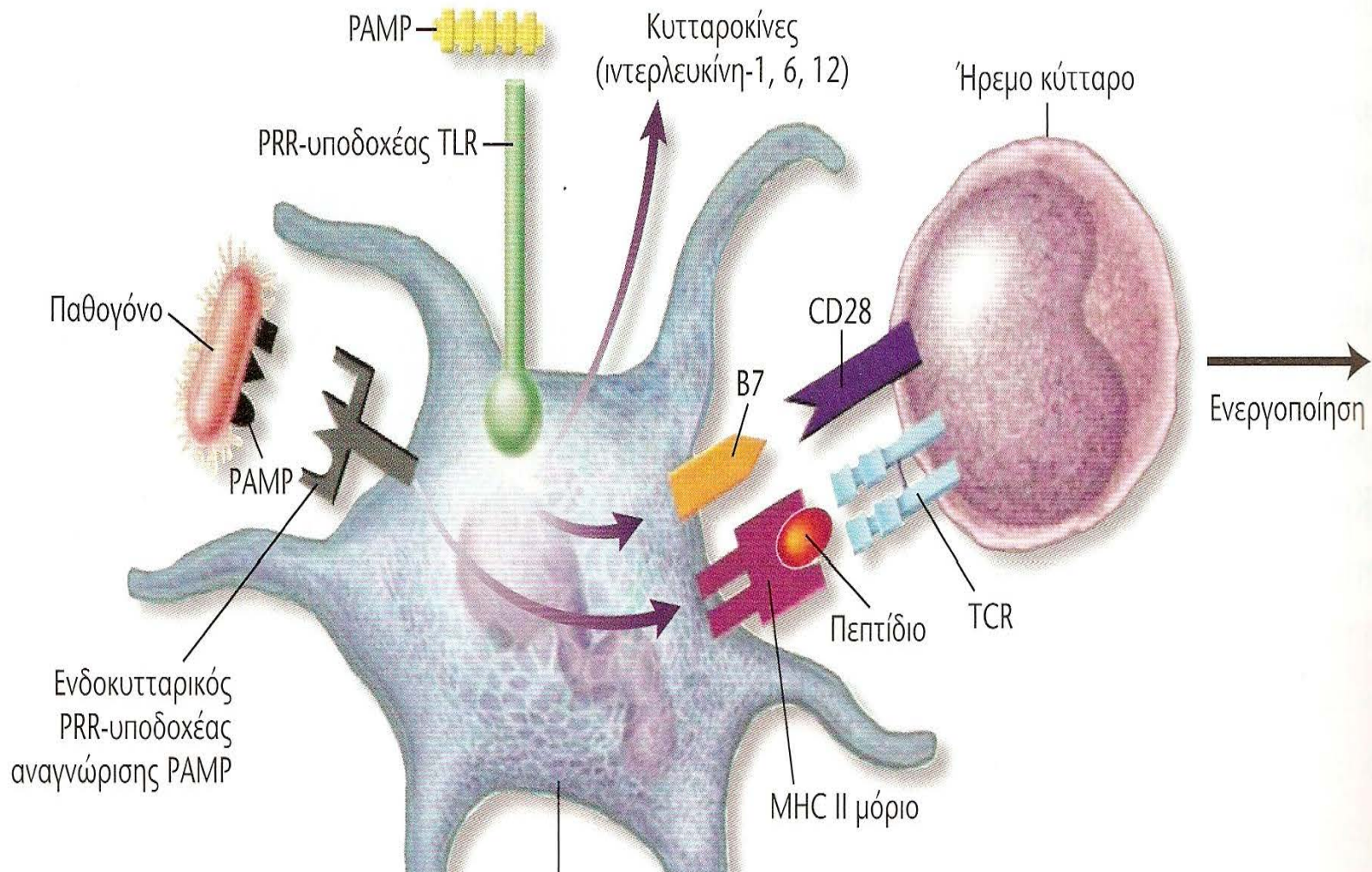




ενεργοποιούνται διαφορετικές ομάδες υποδοχέων αναγνώρισης παθογόνων (PRRs) σηματοδοτούν διαφορετικό μονοπάτι ενεργοποίησης

Οι Toll μετά την ενεργοποίησή τους διαμορφώνουν την έκφραση επιφανειακών μορίων και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών. Επάγουν την εξαγγείωση στο φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον των μονοκυττάρων, των ανώριμων δενδρικών, των ουδετεροφίλων και των NK κυττάρων.

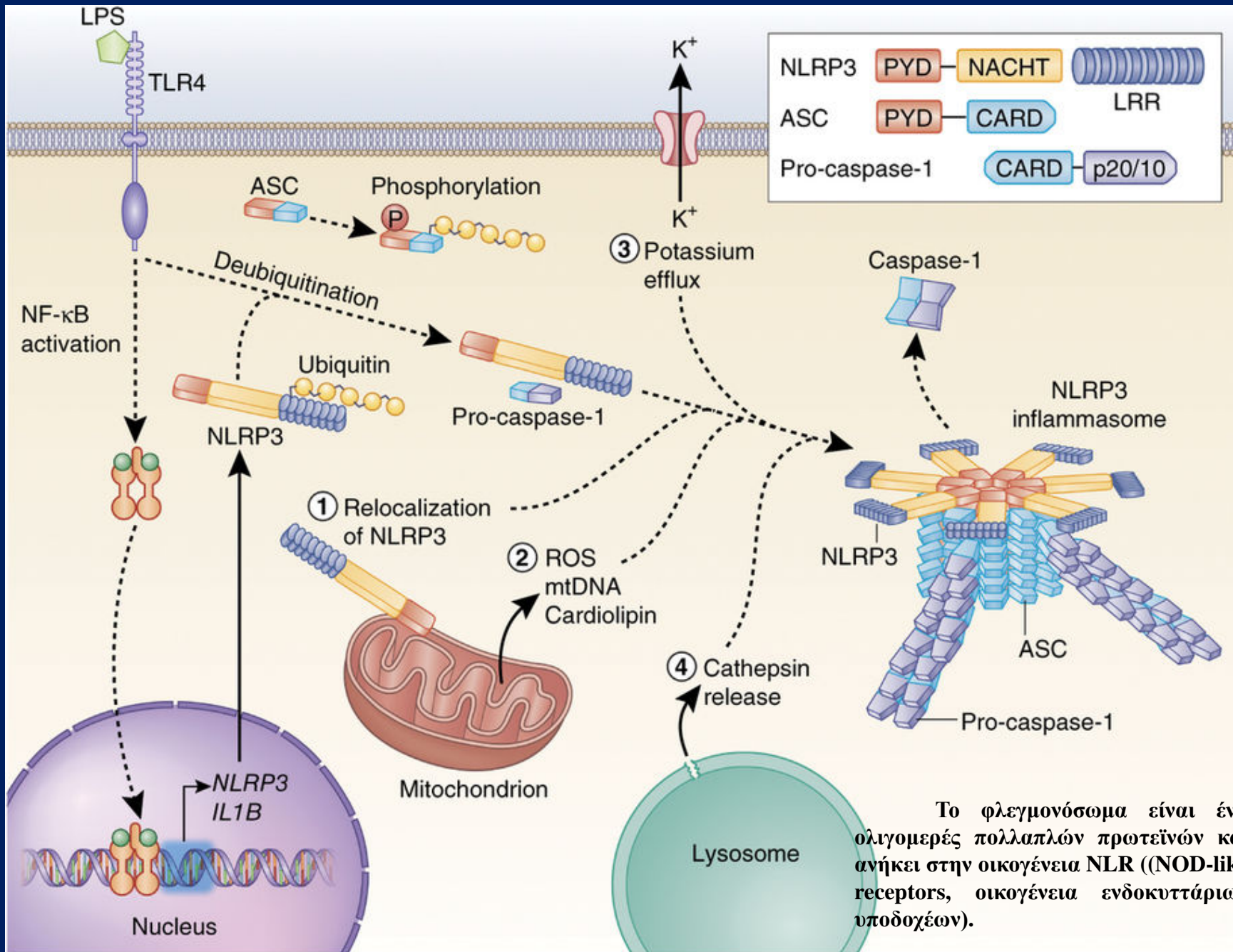
# Υποδοχείς που παίρνουν μέρος στην αλληλεπίδραση των μηχανισμών της φυσικής και ειδικής ανοσίας



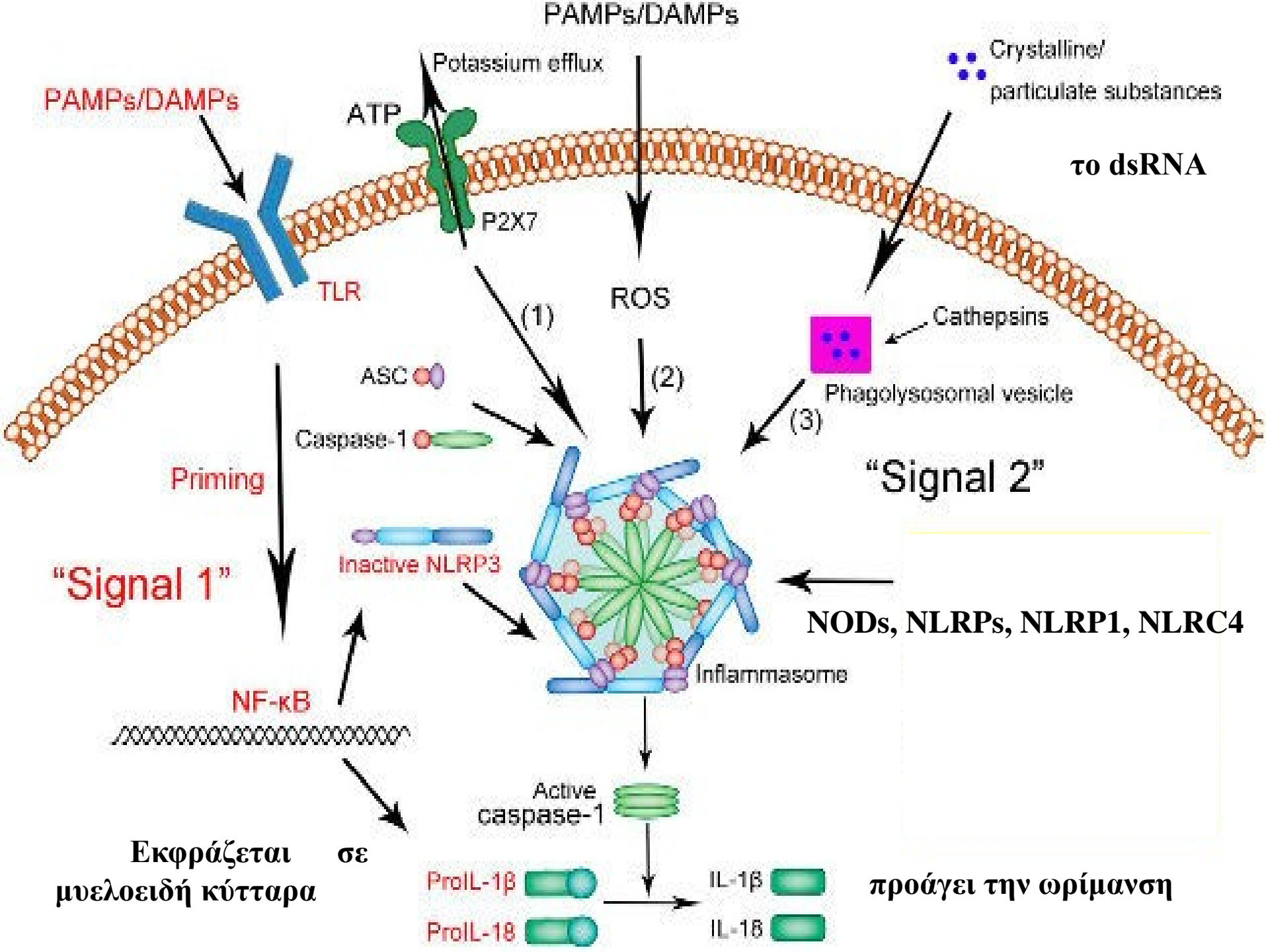
## Μηχανισμοί δράσης ανοσοενισχυτικών για την πρόκληση ανοσοαποκρίσεων

- 1) Παρατεταμένη απελευθέρωση αντιγόνου στη θέση της έγχυσης (δράση αποθήκης).
- 2) Ρύθμιση των κυτταροκινών και χημειοκινών, που οδηγούν σε στρατολόγηση κυττάρων στο σημείο της έγχυσης.
- 3) Κυτταρική πρόσληψη στο σημείο της έγχυσης, αυξημένη πρόσληψη του αντιγόνου και της παρουσίας του σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα.
- 4) Ενεργοποίηση και ωρίμανση των αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων (αύξηση της έκφραση του MHC τάξης II και των συνδιεγερτικών μορίων) και μετανάστευση τους στους επιχώριους λεμφαδένες .
- 5) Ενεργοποίηση των φλεγμονοσωμάτων.





Το φλεγμονόσωμα είναι ένα ολιγομερές πολλαπλών πρωτεϊνών και ανήκει στην οικογένεια NLR ((NOD-like receptors, οικογένεια ενδοκυττάρων υποδοχέων).

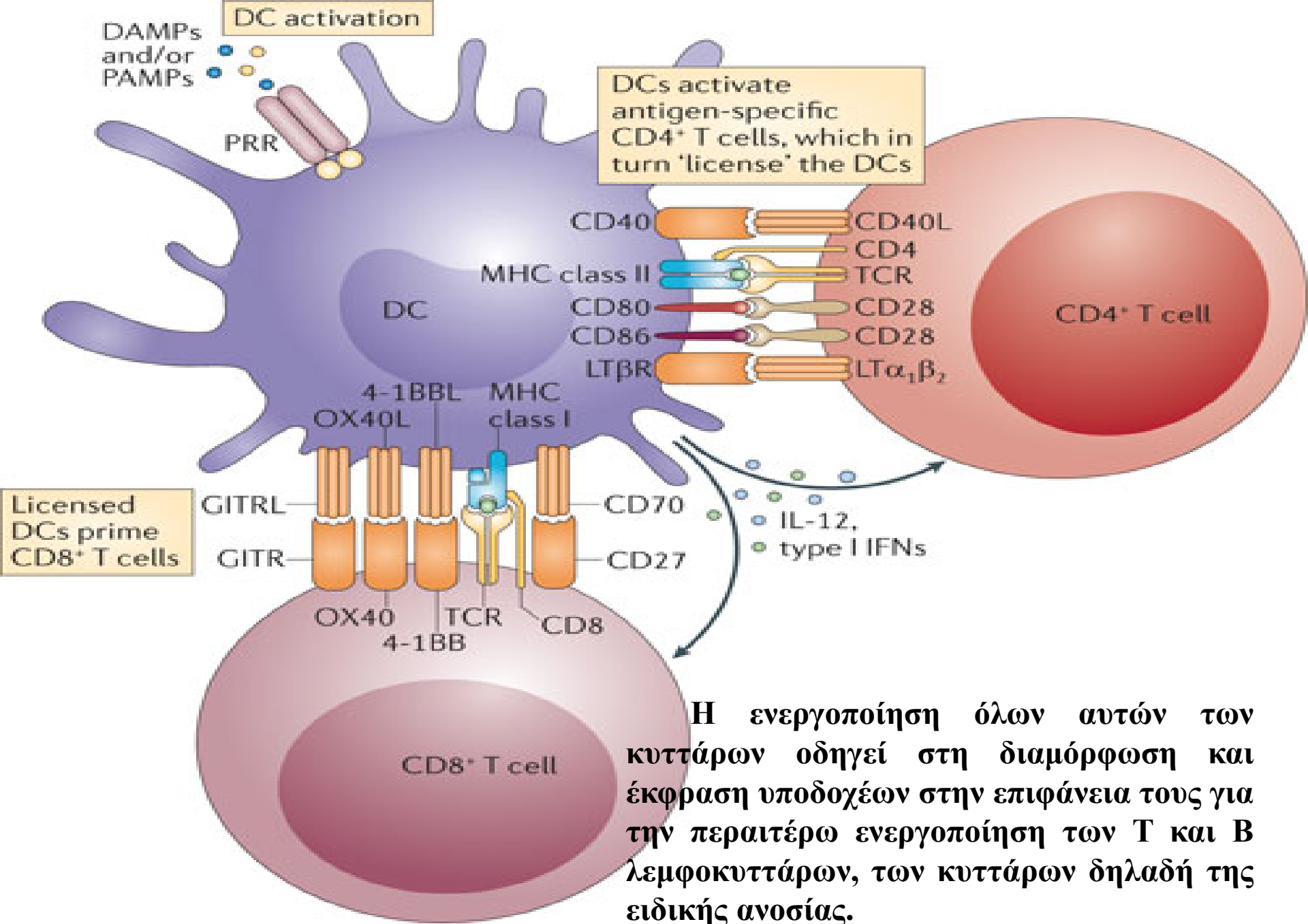




Κάθε TLR κατανέμεται και ενεργοποιεί ξεχωριστή υποομάδα δενδριτικών κυττάρων (ΔΚ).

Τα ανώριμα ΔΚ στην θέση εμβολιασμού υπόκεινται σε πρόγραμμα ωρίμανσης που χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκφραση συνδιεγερτικών μορίων και φλεγμονωδών κυτταροκινών και μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες.

Τα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών και χημειοκινών στο σημείο του εμβολιασμού έχουν επίσης ως αποτέλεσμα την εξαγγείωση επιπλέον μονοκυττάρων και προδρόμων ΔΚ από το αίμα στο φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον του εμβολιασμού.



Η ενεργοποίηση όλων αυτών των κυττάρων οδηγεί στη διαμόρφωση και έκφραση υποδοχέων στην επιφάνεια τους για την περαιτέρω ενεργοποίηση των T και B λεμφοκυττάρων, των κυττάρων δηλαδή της ειδικής ανοσίας.

Αποτελεί όμως αντικείμενο έρευνας να διευκρινισθεί ποιές ακριβώς παράμετροι της ενεργοποίησης της φυσικής ανοσίας ρυθμίζουν

(α) την παραγωγή μακρόβιων εξουδετερωτικών αντισωμάτων από ειδικά αντιγονοειδικά πλασματοκύτταρα,

(β) την παραγωγή CD4+ και CD8+ T λεμφοκυττάρων και

(γ) την μετανάστευση των ειδικών αντιγονοειδικών T και B λεμφοκυττάρων σε θέσεις βλεννογόνου όταν τα εμβόλια χορηγούνται από του στόματος ή στην ενδορινική χορήγηση εμβολίου.

## Τα ΔΚ που φέρουν το αντιγόνο του εμβολίου



περιοχές των δευτερογενών λεμφικών οργάνων που είναι πλούσιες σε Τ λεμφοκύτταρα

Συντονισμένη δράση των μόνιμων ΔΚ και των ΔΚ που μεταναστεύουν  
εξειδικευμένο για να εκτελεί ξεχωριστές λειτουργίες, όπως είναι

- ✓ η μεταφορά του αντιγόνου στην περιοχή,
- ✓ η διασταυρούμενη παρουσίαση στα CD8 + Τ λεμφοκύτταρα,
- ✓ η έκκριση IL-12 και
- ✓ η έκκριση IFN-α.

Στα δευτερογενή λεμφικά όργανα τα ΔΚ συναντώνται με τα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα

Αυξημένη πυκνότητα συμπλόκων αντιγόνου-MHC, συνδιεγερτικών μορίων και  
προφλεγμονωδών κυτταροκινών

Τα ώριμα ΔΚ αναπτύσσουν πολλούς μακρούς δενδρίτες, οι οποίοι μπορούν να  
καλύψουν μιά σημαντική επιφάνεια, αυξάνοντας έτσι την πιθανή ζώνη των επαφών  
μεταξύ ΔΚ-Τ λεμφοκυττάρων.

Επαφή ΔΚ-Τ λεμφοκυττάρων 3 φάσεις ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων.

## 1<sup>η</sup> φάση :

η φάση «κλωνικής επέκτασης» (“clonal expansion” phase) η οποία αρχίζει αμέσως μετά τον εμβολιασμό και διαρκεί 7-10 ημέρες.

Ο ρυθμός της Τ κυτταρικής επέκτασης είναι:

- ❖ συνάρτηση του αριθμού των παρθένων Τ κυττάρων που συμμετέχουν στην ανοσοαπόκριση,
- ❖ του ρυθμού πολλαπλασιασμού των Τ λεμφοκυττάρων και
- ❖ του ρυθμού του κυτταρικού θανάτου.
- ❖ Τα παρθένα Τ λεμφοκύτταρα μπορεί να αυξηθούν κατά 100.000 φορές

Ο πολλαπλασιασμός αυτών των Τ λεμφοκυττάρων εξαρτάται από

- ✓ τον ρυθμό αναγνώρισης του αντιγόνου,
- ✓ την ποσότητα του αντιγόνου και
- ✓ τη διάρκεια έκθεσης του αντιγόνου κατά την φάση αυτή της κλωνικής επέκτασης.

Αυτά τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα διαφοροποιούνται σε δραστικά Τ βοηθητικά ή κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα.

Είναι σημαντική η ενίσχυση αυτής της φάσης διότι έτσι επιταχύνεται η παραγωγή των δραστικών CD8+ Τ λεμφοκυττάρων.

Αυτά τα CD8+ Τ λεμφοκυττάρων μπορούν να ελέγξουν το παθογόνο που περιέχεται στο εμβόλιο.

## 2<sup>η</sup> φάση της αριθμητικής μείωσης («κλωνικής συρίκνωσης» (“clonal contraction” phase)).

Η φάση αυτή η οποία αρχίζει μετά την απομάκρυνση του αντιγόνου συνήθως διατηρείται 2-4 εβδομάδες.

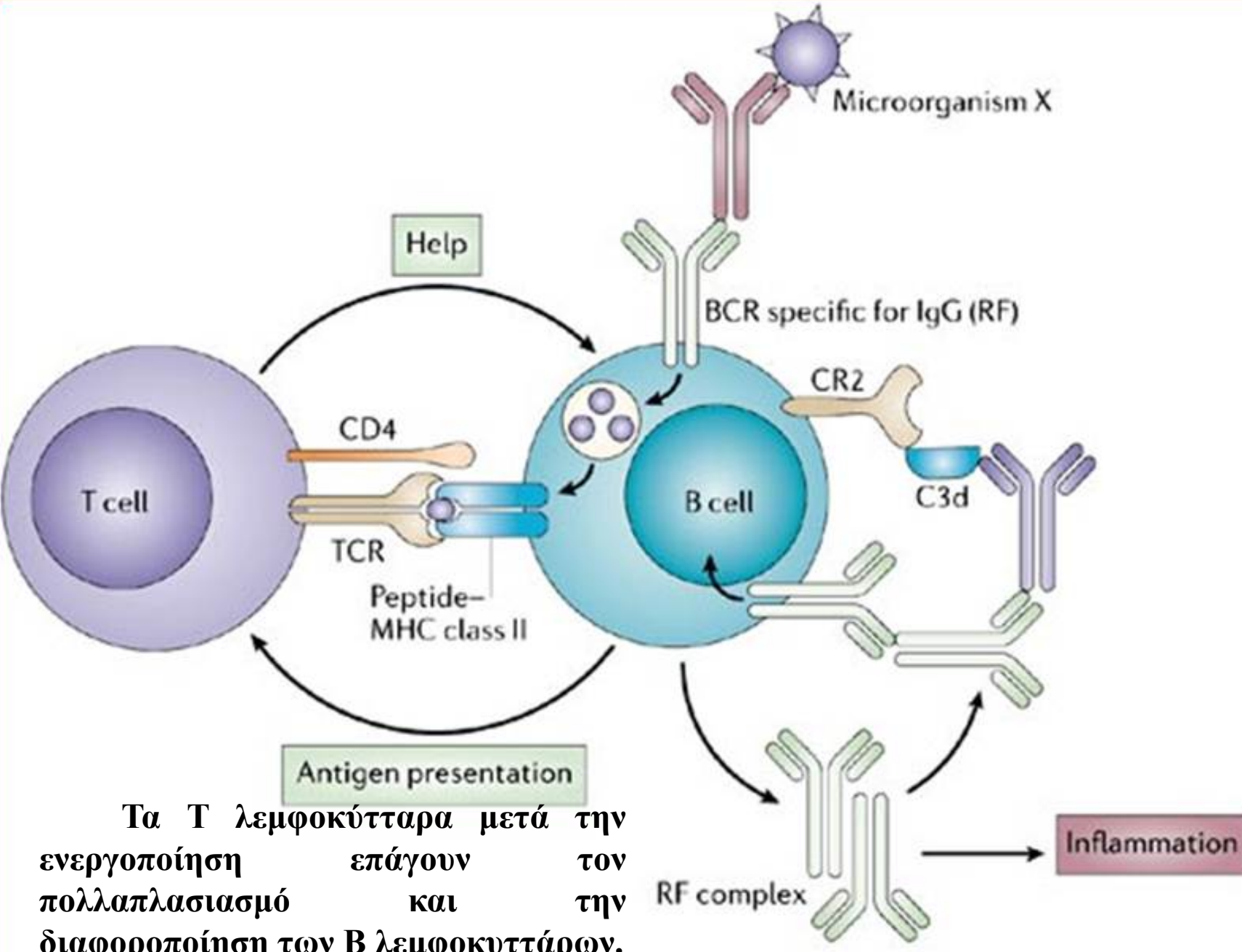
Στην φάση αυτή οι υποπληθυσμοί των δραστικών T λεμφοκυττάρων επιβιώνουν και διαφοροποιούνται περαιτέρω σε μακράς διάρκειας μνημονικά T λεμφοκύτταρα, των οποίων οι αριθμοί διατηρούνται στο πέρασμα του χρόνου.

## 3<sup>η</sup> φάση “φάση διατήρησης της μνήμης” (“maintenance of memory” phase).

Σημαντική θεωρείται η ενίσχυση του αριθμού των μνημονικών T λεμφοκυττάρων, διότι έτσι ενισχύεται η προστασία του ανοσιακού συστήματος από το παθογόνο.

Η ενίσχυση αυτή ρυθμίζεται

- με την ενίσχυση της φάσης κλωνικής επέκτασης,
- ελάττωση της φάσης κλωνικής συρίκνωσης,
- σταθεροποίηση της φάσης διατήρησης της μνήμης και/ή κάποιος συνδυασμός αυτών των στρατηγικών.



Τα T λεμφοκύτταρα μετά την ενεργοποίηση επάγουν τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων.

## ΑΝΑΠΑΝΤΗΤΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

Ο ρόλος της φυσικής ανοσίας στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των T λεμφοκυττάρων μετά τον εμβολιασμό έχει διευκρινισθεί μέχρι σήμερα σε μεγάλο βαθμό.

Αντίθετα, ο ρόλος της φυσικής ανοσίας στην ενεργοποίηση και διαφοροποίηση των B λεμφοκυττάρων σε μικρής ή μακράς διάρκειας ζωής πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν εξουδετερωτικά αντισώματα ή η διαφοροποίησή τους σε μνημονικά κύτταρα είναι ασαφής.

Παραμένει αναπάντητη η ερώτηση ποιός είναι ο ρόλος των ειδικών υποομάδων των ΔΚ και των ειδικών TLRs ή άλλων PRRs στην άμεση πυροδότηση των B λεμφοκυττάρων για να δημιουργηθούν πλασματοκύτταρα τα οποία εκκρίνουν εξουδετερωτικά αντισώματα και μακρού ή βραχέος χρόνου επιβίωσης μνημονικών B λεμφοκυττάρων



# ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ



*The Cow-Pock — or — the Wonderful Effects of the New Inoculation! — See the Publications of the Anti-Vaccinist Society.*