

# Vakcíny

Ing. Eva Benešová, Ph. D.  
[Eva.Benesova@vscht.cz](mailto:Eva.Benesova@vscht.cz)

Acquired immunity			
Natural		Artificial	
Active	Passive	Active	Passive
results from natural infection – “ <b>post-infectious</b> ” immunity	follows by passage of maternal <i>IgG</i> through placenta or transfer of <i>IgA</i> from mother’s breast milk or colostrum	is due to <b>vaccination</b>	is due to introducing of <b>presynthesized antibodies</b> or <b>sensitized lymphocytes</b> from another individual or animal

# Pasivní imunizace

Ochrana způsobená produkty jiného lidského či zvířecího organismu.

Obvykle pouze dočasná ochrana v důsledku degradace použitých protilátek (týdny, měsíce).

**Přirozeně** - matka a dítě – přestup protilátek přes placentu  
- protilátky v prvním mléce (kolostru)

**Terapeuticky** – využití zvířecích protilátek proti toxinům (hadí jedy, tetanický toxin, botulotoxin) a lidských imunoglobulinů při akutním ohrožení infekcí (tetanus, vzteklna) či u pacientů immunosuprimovaných (plané neštovice)

- 1. úspěšný pokus – 1890 (Shibasaburo Kitasato a Emil von Behring) – morče - záškrť



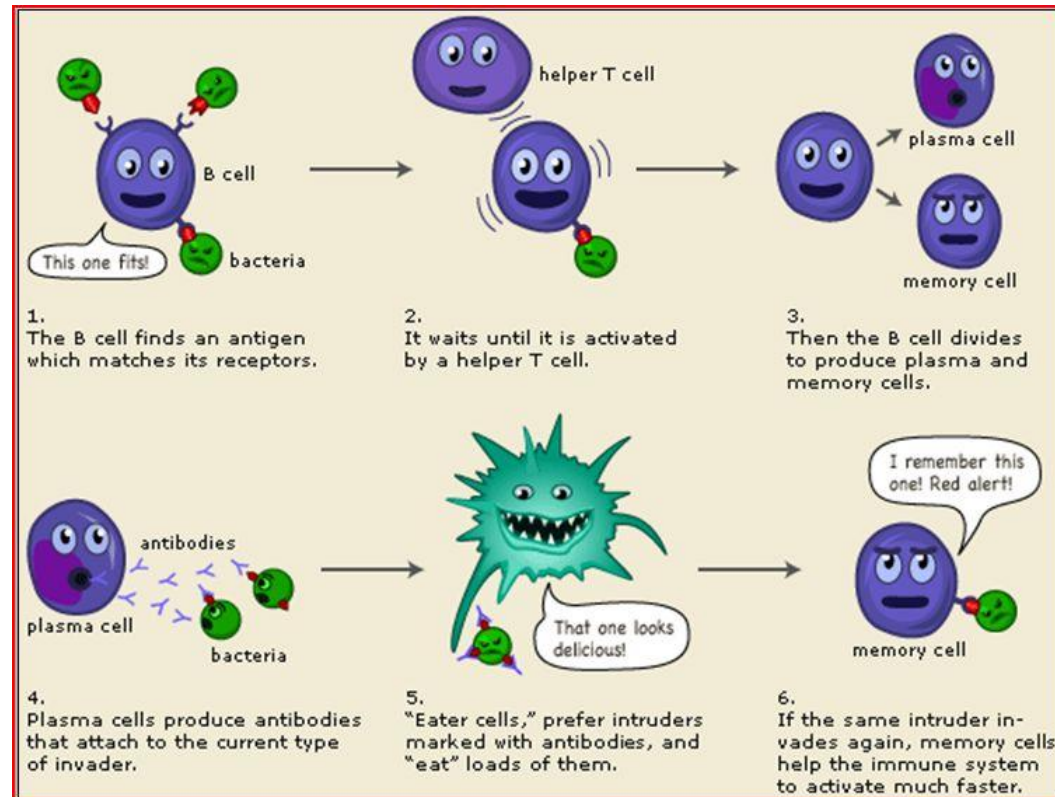
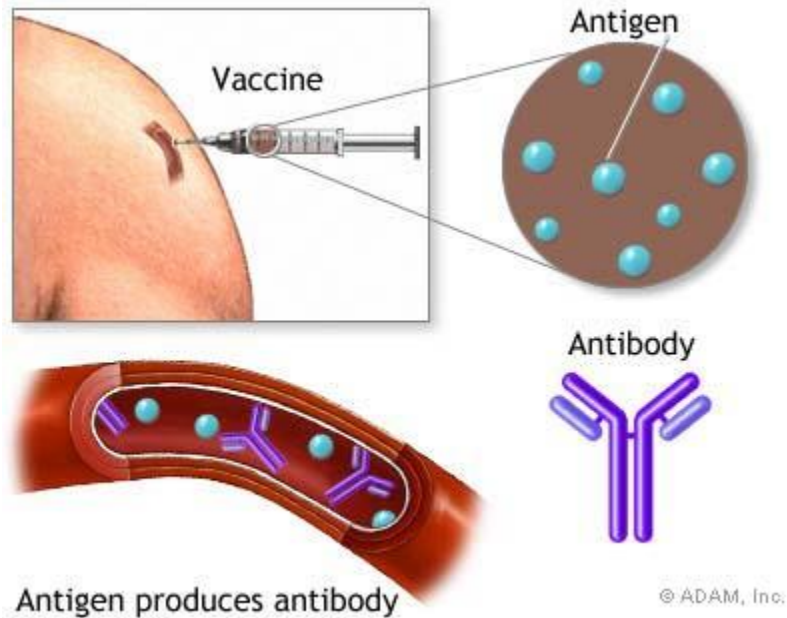
Transfer of antibodies from an immunised donor to a non-immunised person.

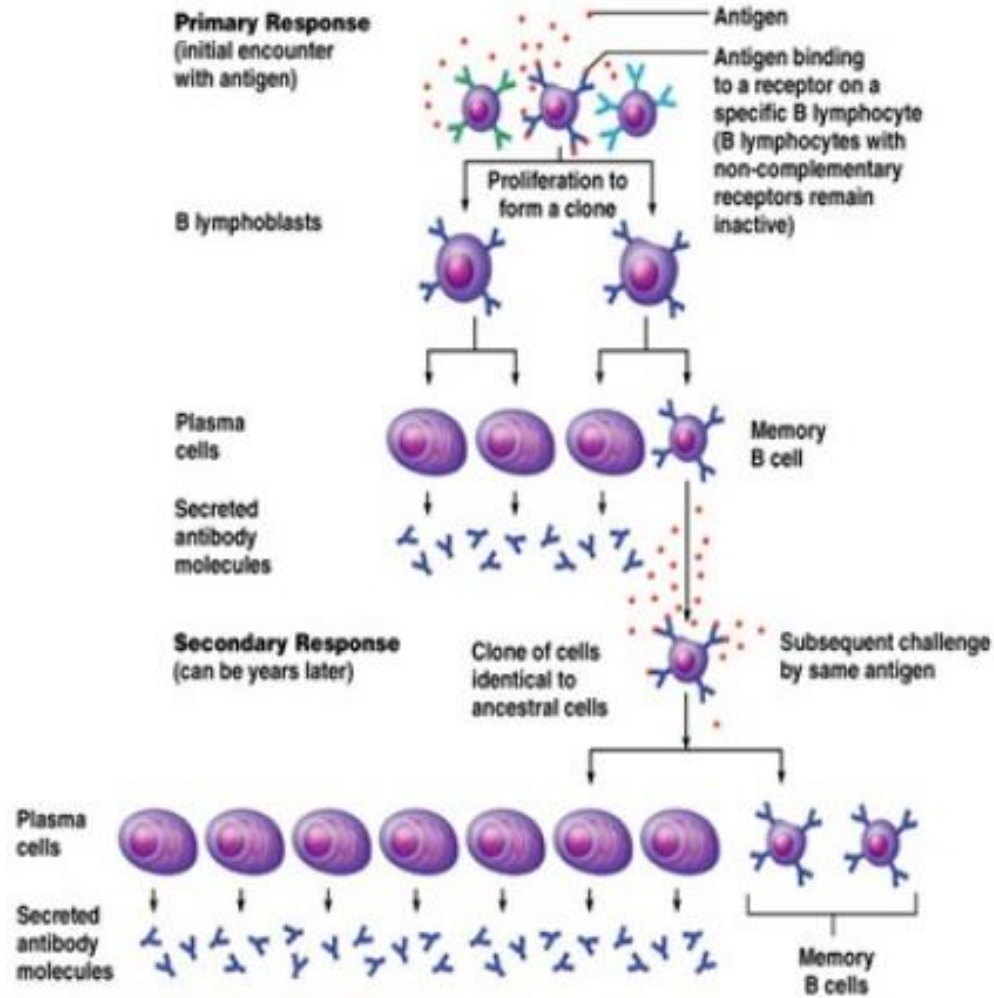
# Aktivní imunizace

Využívá vlastní imunitní systém jedince.  
Obvykle trvalá.

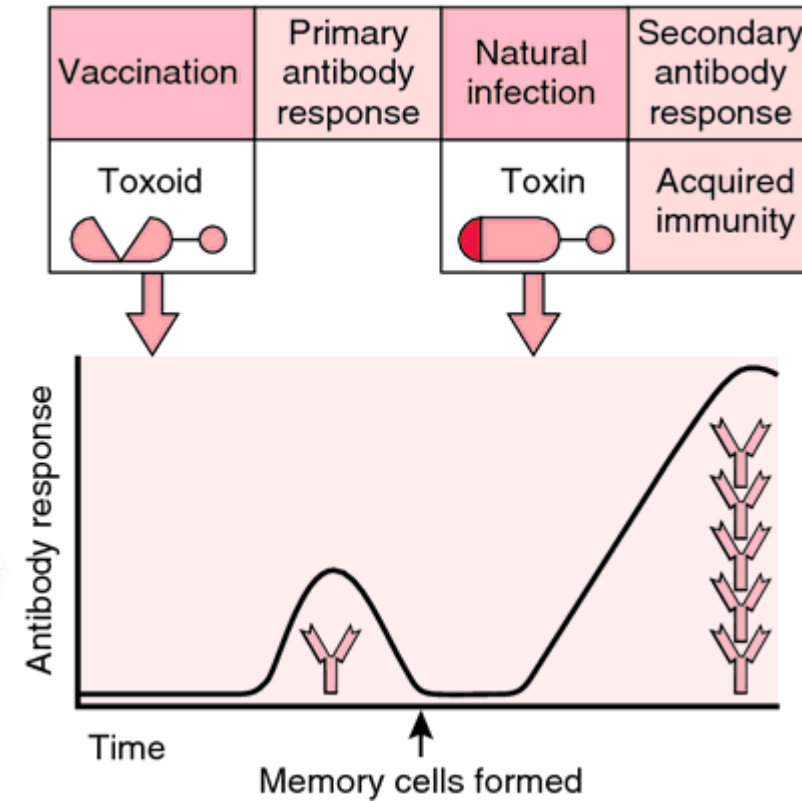
**Přirozená** – po prodělání dané choroby

**Získaná** - použití antigenu k vyvolání imunitní reakce





Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.



# Trocha historie

**10. století** - Čína – pravé neštovice - variolizace  
– vpich tekutiny z puchýřků pod kůži  
- vdechování prachu ze strupů po neštovicích

**1721** – lady Mary Wortley Montaguová  
– manželka britského velvyslance v Turecku  
- variolizace vězňů  
- **1746** – variolizační ústav v Londýně



[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Edward\\_Jenner\\_by\\_James\\_Northcote.jpg](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Edward_Jenner_by_James_Northcote.jpg) (23.11.2013)

**konec 18. století** – Edward Jenner - prevence neštovic - aktivní imunizace  
Krávské neštovice jako ochrana proti pravým neštovicím

**1796** – nakažení osmiletého Jamese Phippse krávkými neštovicemi (vaccinia) – po vyléčení nakažení pravými neštovicemi

**1798** - *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ* – Jenner v této publikaci nazval svou metodu vakcinací (kráva = vacca)  
(<http://www.bartleby.com/38/4/1.html>)

**Počátek 60. let 20. století** – pokus o celosvětové vymýcení pravých neštovic (SZO) – koncepci vypracoval Karel Raška - první choroba celosvětově kompletně zlikvidována díky očkování (1979)

# Trocha teorie

Vakcína je biologický preparát který zvyšuje imunitu ke konkrétní nemoci.  
- Cílem je prevence dané nemoci

Antigen stimuluje imunitní systém, aby ho rozeznal jako cizí, zbavil se ho a ponechal si o tom záznam.

Antigen mimikuje nemoc-způsobující agens.

Vakcíny – monovalentní  
polyvalentní  
kombinované

Různé způsoby využití:

- Ve chvíli konkrétního nebezpečí
- Při cestování do rizikových destinací
- Podávání pouze vybraným skupinám
- Celoplošné očkování

## Dětský očkovací kalendář v ČR platný k 1. 1. 2014

\*hrazeno ze zdravotního pojištění

Termín	Pravidelné očkování		Doporučené očkování	
	Nemoc	Očkovací látka	Nemoc	Očkovací látka
do 24 hodin po narození	Žloutenka typu B (pouze u novorozenců HBsAg pozitivních matek)*	Energit B-10 + hyperimunní gamaglobulin HBIG		
od 4. dne – 6. týdne	Tuberkulóza (pouze u rizikových dětí s indikací)	BCG vaccine SSI		
od 6. týdne	* u novorozenců HBsAg pozitivních matek se pokračuje aplikací 4 dávek hexavakcíny dle SPC	Infanrix hexa, Hexacima	Rotavirové nákazy	Rotarix, Rotateq (1. dávka)
od započatého 9. týdne # od dovršení 2. měsíce	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná <i>Haemophilus influenzae</i> typu b  Pneumokoková onemocnění (pouze u rizikových dětí s indikací)	Infanrix hexa, Hexacima (1. dávka)	Pneumokoková onemocnění*	Synflorix*, Prevenar 13 (1. dávka)
3. měsíc	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná <i>Haemophilus influenzae</i> typu b  Pneumokoková onemocnění (pouze u rizikových dětí s indikací)	Infanrix hexa, Hexacima (2. dávka - nejméně jeden měsíc po první dávce)	Pneumokoková onemocnění*	Synflorix*, Prevenar 13 (2. dávka - za měsíc po 1. dávce)
4. měsíc	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná <i>Haemophilus influenzae</i> typu b  Pneumokoková onemocnění (pouze u rizikových dětí s indikací)	Infanrix hexa, Hexacima (3. dávka - nejméně jeden měsíc po druhé dávce)	Pneumokoková onemocnění*	Synflorix*, Prevenar 13 (3. dávka - za měsíc po 2. dávce)
11.-15. měsíc	Pneumokoková onemocnění (pouze u rizikových dětí s indikací)	Synflorix*, Prevenar 13 (přeočkování)	Pneumokoková onemocnění*	Synflorix*, Prevenar 13 (přeočkování)
15. měsíc	Spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix (1. dávka)	Plané neštovice, spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix-Tetra (1. dávka)
nejpozději před dovršením 18. měsíce	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna, žloutenka typu B, onemocnění vyvolaná <i>Haemophilus influenzae</i> typu b	Infanrix hexa, Hexacima (4. dávka)		
21. až 25. měsíc	Spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix (2. dávka - za 6-10 měsíců po 1. dávce)	Plané neštovice, spalničky, zarděnky, příušnice	Priorix-Tetra (2. dávka)
od dovršení 5. do dovršení 6. roku	Záškrt, tetanus, černý kašel	Infanrix (přeočkování)		
od dovršení 10. do dovršení 11. roku	Záškrt, tetanus, černý kašel, dětská obrna	Boostrix polio (přeočkování)		
od dovršení 13. do dovršení 14. roku (jen dívky)			Onemocnění lidským papilomavírem (karcinom děložního čípku)*	Cervarix, Silgard (2-3 dávky)
14. rok (u neočkovaných v 10-11 letech)	Tetanus	Tetavax, Tetanol Pur (přeočkování)	Záškrt, tetanus, černý kašel	Boostrix, Adacel (přeočkování)

Doporučené očkování proti meningokokovým onemocněním. [http://www.mzcr.cz/Vercine/dokumenty/doporuzeni-ceske-vakcinologicke-spolecnosti-pro-ockovani-proti-invazivnim-mening-8893\\_1985\\_5.html](http://www.mzcr.cz/Vercine/dokumenty/doporuzeni-ceske-vakcinologicke-spolecnosti-pro-ockovani-proti-invazivnim-mening-8893_1985_5.html)  
Doporučené očkování proti chřipce. [http://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/chripka\\_doporuceni\\_2013final.pdf](http://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/chripka_doporuceni_2013final.pdf)

[http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/2014\\_CR\\_ockovaci\\_kalendar.pdf](http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/2014_CR_ockovaci_kalendar.pdf) (29-11-2017)

# Změny od 1. 1. 2018

## Změny v očkovacím kalendáři platné od 1. 1. 2018

dané vyhláškou č. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem

dosavadní stav

nově od 1. 1. 2018

Očkování proti: tetanu, záškrtu, černému kašli, dětské přenosné obrně, haemofilu influenzae b, žloutence typu B

očkovací schéma	3 + 1 posilující dávka	2 + 1 posilující dávka (u nedonošených dětí zůstává schéma 3+1)
rozestup mezi jednotlivými dávkami (měs.)	0-1-1-6	0-2-6
dolní věková hranice (od kdy lze zahájit očkování)	9 týdnů	9 týdnů
horní věková hranice (do kdy je nutno naočkovat)	18 měsíců	13 měsíců

Očkování proti: spalničkám, zarděnkám, příušnicím

1. dávka	od 15. měsíce (horní hranice nebyla stanovena)	13. - 18. měsíc
2. dávka	21. - 25. měsíc	5. - 6. rok
Přeočkování: tetanus, černý kašel, záškrt	5. - 6. rok	5. - 6. rok
Přeočkování: tetanus, černý kašel, záškrt, dětská přenosná obrna	10. - 11. rok	10. - 11. rok

Očkování se mj. řídí údaji v příbalové informaci (SPC) jednotlivých vakcín. Možnost odložit očkování do pozdějšího věku zůstává nezměněna. Nová vyhláška nijak nemění podmínky přijetí dítěte do mateřské školy - stále zůstává podmínka hexavakcína ve schématu 2+1 a 1 dávka vakcíny MMR, přičemž nezáleží, v jakém věku byly dítěti dávky aplikovány, musí být dle zákona naočkovány před zahájením docházky. Vytvořeno: XI/2017.

Pro volbu  
OČKOVÁNÍ + ZDRAVÍ + INFORMOVANOST

[www.provolbu.cz](http://www.provolbu.cz)

<https://www.facebook.com/ProVolbu/>

<http://provolbu.cz/od-ledna-2018-plati-novy-ockovaci-kalendar/> (29-11-2017)

Reakce po očkování nutné hlásit na SÚKL.

Nelogičnosti v současném stavu legislativy.



# Typy vakcín

**a) Oslabené živé bakterie či viry** – *modifikací nemoc způsobujícího patogenu - Organismus se dále množí a je schopen vyvolat imunitní odpověď, nezpůsobuje však nemoc. Silná imunitní odpověď, často celoživotní. Nižší stabilita vakcín, možný návrat k patogenitě.*

bakterie – tuberkulóza

viry – spalničky, příušnice, zarděnky

**b) Inaktivované bakterie či viry** - *Chemická či tepelná inaktivace patogenu. Nehrozí nebezpečí návratu k virulentní formě. Slabší imunitní odpověď – opakované podání (booster)*

bakterie – cholera, černý kašel

viry – hepatitida A, dětská obrna

**c) Podjednotkové vakcíny** – *Obsahují pouze antigen stimulující imunitní systém. Menší nebezpečí vedlejších reakcí.*

antigen pocházející přímo z patogenu

antigen připravený REKOMBINANTNÍ TECHNOLOGIÍ

# Typy vakcín

- d) **Toxoidy** - využití formalinem inaktivovaného toxinu tj. toxoidu – potlačená toxicita, zachovaná antigenicita
  - záškrt, tetanus
- d) **Konjugované vakcíny** – imunitní systém malých dětí není schopen odpovědět na polysacharidové antigeny – problém je řešen vazbou na protein (např. tetanický či difterický toxoid)
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Neisseria meningitidis*
- e) **DNA vakcíny** – využití znalosti genů kódující dané antigeny. Pacientovi není aplikován přímo antigen, ale DNA nesoucí informaci pro jeho syntézu. Výhoda ve snadném navržení a levném provedení.
- f) **Vakcíny s upravenými virovými či bakteriálními vektory** – Obdoba DNA vakcín, využívají k přenosu DNA atenuované viry či bakterie – ty pak exprimují antigeny virulentních MO
  - testovány jako možnost očkování proti HIV

# Ideální vakcína?

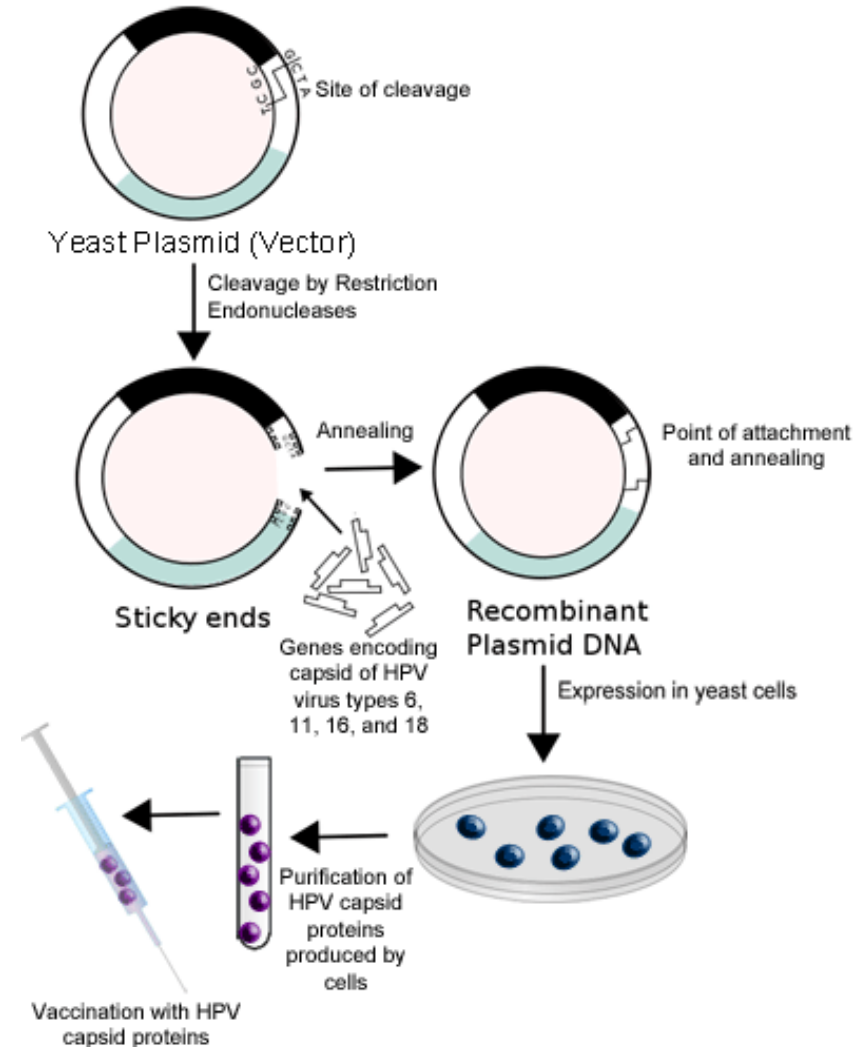
## The ideal vaccine

- Is 100 % efficient in all individuals of any age
- Provides lifelong protection after single administration
- Does not evoke an adverse reaction
- Is stable under various conditions (temperature, light, transportation)
- Is easy to administer, preferably orally
- Is available in unlimited quantities
- Is cheap

Nevýhody rekombinantních vakcín: nižší imunogenicita a vyšší výrobní cena.

# Rekombinantní vakcíny

Hepatitis B  
Rakovina děložního čípku  
Cholera  
Meningitida  
Chřipka  
Rakovina prostaty  
Lymfská borelioza



# Hepatitida B

-Purifikovaný rekombinantí protein HBsAg

-Produkce v *Saccharomyces cerevisiae*

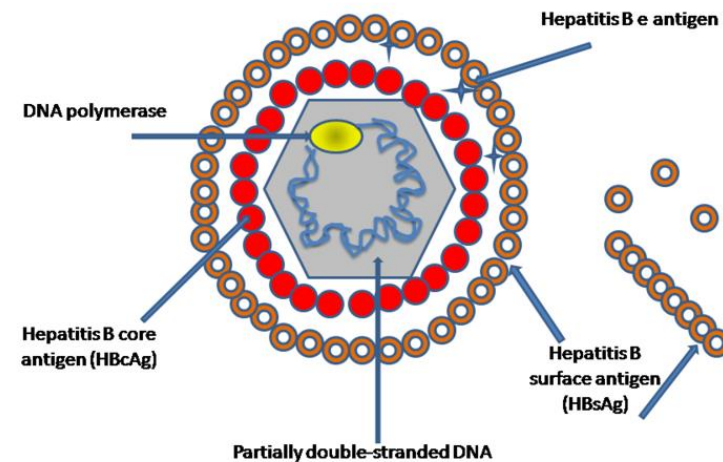
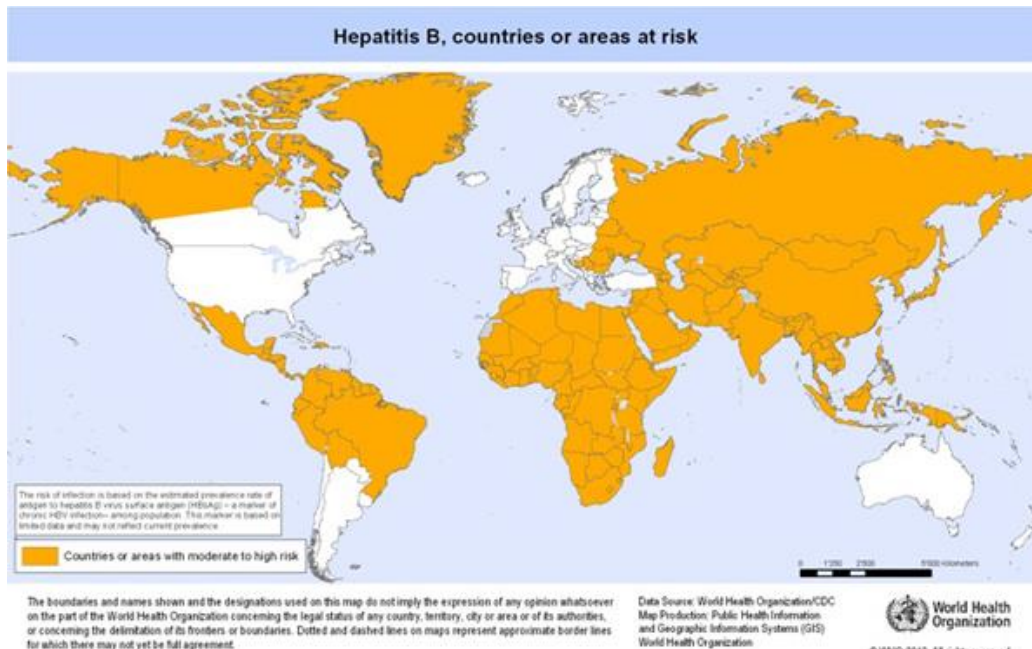
Široké spektrum přípravků:

**ENGERIX B**

**INFANRIX HEXA, HEXACIMA** – záškrt, tetanus, dávivý kašel, hepatitida B, *Haemophilus influenzae*, dětská obrna

**TWINRIX ADULT a TWINRIX PEDIATRIC** – hepatitida A a B

**FENDRIX** – Engerix-B a AS04 adjuvans



[http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hepatitis\\_B\\_virus.png](http://en.wikipedia.org/wiki/File:Hepatitis_B_virus.png) (24.11.2013)

# Lidský papilomavirus (HPV)

Inaktivované podjednotkové vakcíny.

Antigen - hlavní kapsidový protein L1 – tvorba VLP (virům podobné částice)

- není infekční, není onkogenní

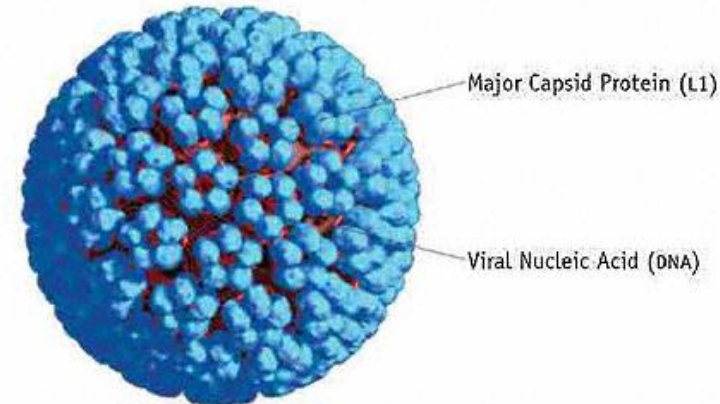
## **SILGARD/GARDASIL (Merck)**

- L1 proteiny HPV 6,11,16 a 18
- produkce v *Saccharomyces cerevisiae*
- Prevence rakoviny děložního čípku a vzniku kondylomat

## **CERVARIX (GlaxoSmithKline)**

- L1 proteiny HPV typů 16 a 18
- produkce v tkáňových kulturách ovariálních buněk mūr *Trichoplusia ni* pomocí bakulovirového expresního systému
- prevence rakoviny děložního čípku
- adjuvans AS04

**THREE-DIMENSIONAL MODEL OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS**



© Physicians' Research Network, Inc. All rights reserved.  
Published in The PRN Notebook, Volume 6, Number 3, September 2001 and  
The PRN Notebook Online at [www.prn.org](http://www.prn.org)  
Three-dimensional model of HPV Created by Louis E. Henderson, PhD,  
Frederick Cancer Research Center.

[http://www.prn.org/index.php/provider\\_resources/prn\\_art/human\\_papillomavirus\\_virus\\_hpv\\_3\\_d\\_model/](http://www.prn.org/index.php/provider_resources/prn_art/human_papillomavirus_virus_hpv_3_d_model/) (20.11.2013)

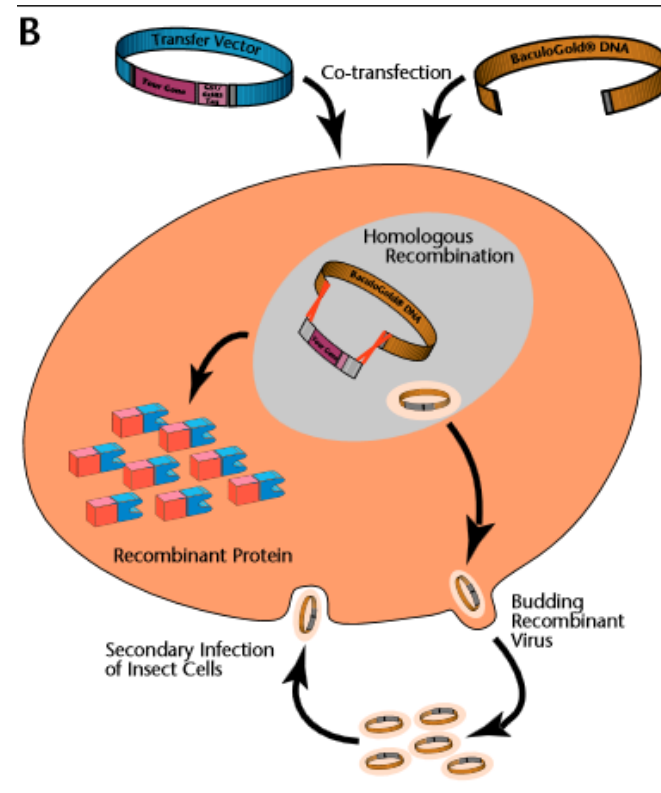
# Chřipka

## FluBlok (Protein Sciences)

- schválena v lednu 2013
- jediná rekombinantní vakcína na trhu, většina ostatních – inaktivované, jedna atenuovaná
- směs tří rekombinantních purifikovaných proteinů (hemagglutinin) z chřipkového viru typu A a B
- produkce ve hmyzích buňkách (*Spodoptera frugiperda*) pomocí bakulovirového expresního systému



[http://www.butterfliesandmoths.org/species/Spodoptera-frugiperda?order=field\\_recorddate\\_value\\_1&sort=asc](http://www.butterfliesandmoths.org/species/Spodoptera-frugiperda?order=field_recorddate_value_1&sort=asc) (27.11.2013)

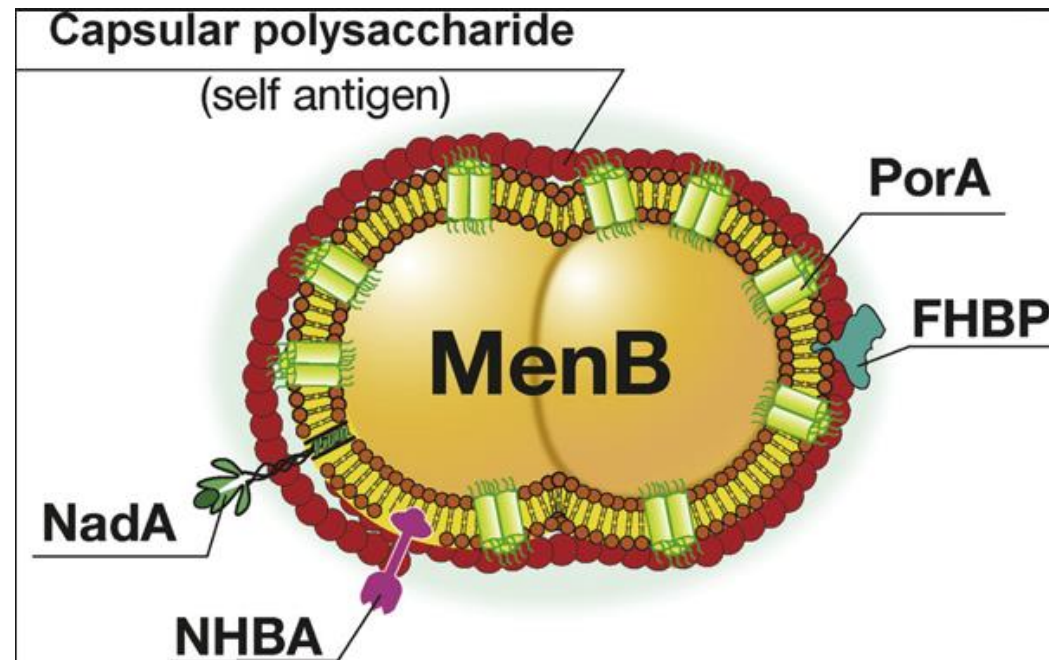


[http://www.bdbiosciences.com/documents/Baculovirus\\_vector\\_system\\_manual.pdf](http://www.bdbiosciences.com/documents/Baculovirus_vector_system_manual.pdf) (27.11.2013)

# Vakcinace proti meningokokům skupiny B

## **Bexsero (Novartis)**

- schválena 2013
- obsahuje antigeny NHBA, NadA, fHbp a PorA P1.4 bakterie *Neisseria meningitidis*
- produkce v *E. coli*
- závažné, rychle postupující a život ohrožující infekce – zánět mozkových blan
- rizikové skupiny – malé děti (0-4 roky) – možnost aplikace od 2 měsíců věku

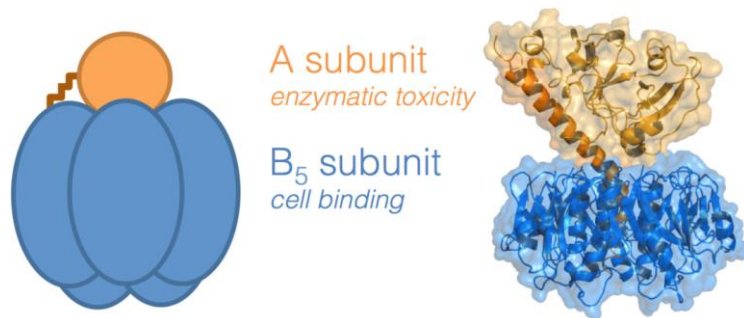




# Vakcinace proti choleře

## Dukoral (SBL Vaccin AB)

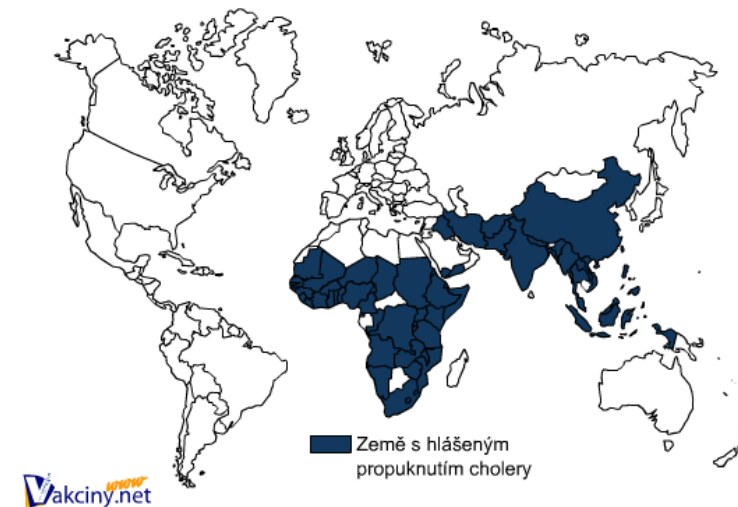
- schválena 2004
- obsahuje usmrcené bakterie *Vibrio cholerae* (4 kmeny) a rekombinantní B podjednotku cholera toxinu (podobnost s toxinem enterotoxigenní *E. coli* – ochrana proti cestovatelskému průjmu)
- doporučena při cestování do rizikových oblastí
- podávána ve formě nápoje
- produkce v *E. coli*



<https://sites.tufts.edu/quorumsensing/qs-in-vibrio-cholerae/pathogenicity-of-cholera/> (staženo 29-11-15)

Celosvětový výskyt (Incidence) cholery

## cholery (2009)

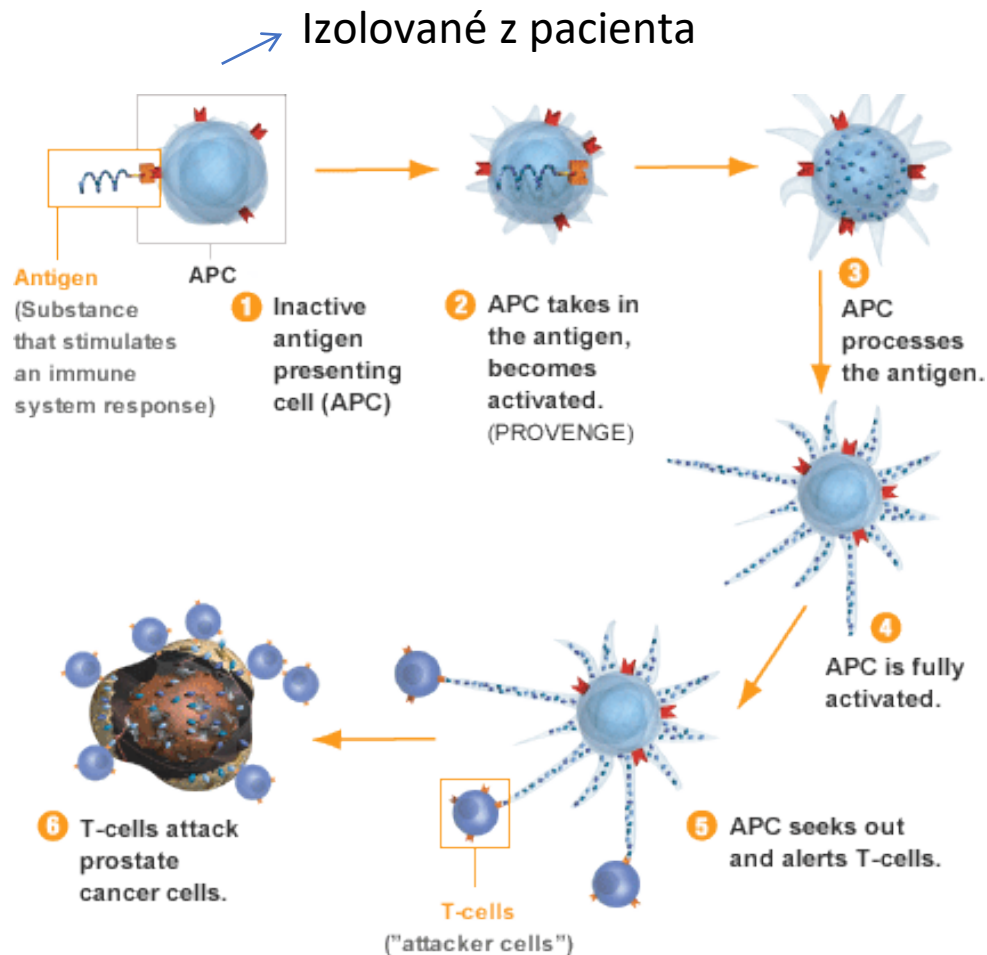


[http://www.vakciny.net/ockovani\\_cizina/cholera.html](http://www.vakciny.net/ockovani_cizina/cholera.html) (staženo 29-11-15)

# Vakcinace proti rakovině

Prevence – Cervarix, Silgard

Terapie – **PROVENGE** (sipuleucel-T) – rakovina prostaty – Dendreon Corp.



Antigen: rekombinantní protein složený z faktoru stimulujícího kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF) ve fúzi s kyselou prostatickou fosfatase (PAP) - Produkce v *Spodoptera frugiperda* pomocí bakulovirového expresního vektoru

**Video popisující mechanismu účinku:**

<https://www.youtube.com/watch?v=UPjYnUly2fM>

# Lymská borelióza

## **LYMErix (SmithKline Beecham/nyní GlaxoSmithKline)**

- obsahuje lipoprotein OspA z *Borrelia burgdorferi sensu stricto* ZS7
- produkce v *E.coli*
- FDA schválena 21. prosince 1998
- podezření na vyvolání autoimunitních reakcí
- únor 2002 – stažena z trhu

## **ImuLyme (Pasteur Mérieux Connaught/nyní Sanofi Pasteur S.A.)**

- obdoba vakcíny LYMErix
- vývoj opuštěn na začátku roku 2000 ve třetí fázi klinických testů

V SOUČASNÉ DOBĚ NENÍ NA TRHU VAKCÍNA PROTI BORELIÓZE PRO HUMÁNNÍ POUŽITÍ.

Firma **Baxter** – 2 fáze klinických testů – chimerický OspA

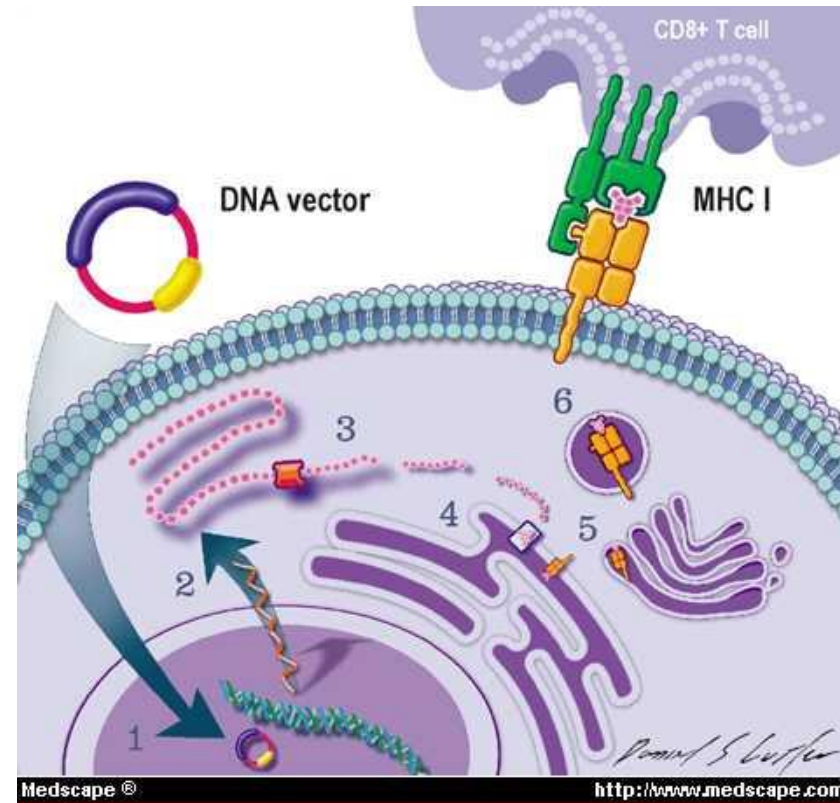
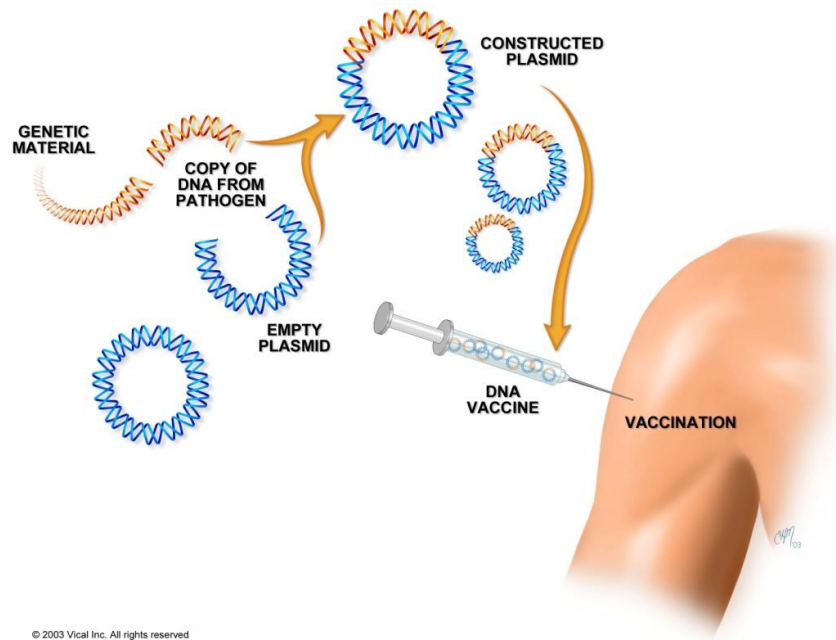
## **Na trhu jsou vakcíny pro veterinární použití (psi)**

- 3 typy, z toho 2 rekombinantní – cílení na OspA a OspC



# DNA vakcíny

Obsahují DNA kódující vhodný antigen, nikoli přímo daný antigen.  
Tělo následně produkuje cizorodý antigen.  
Komplikace – slabá imunitní odpověď.



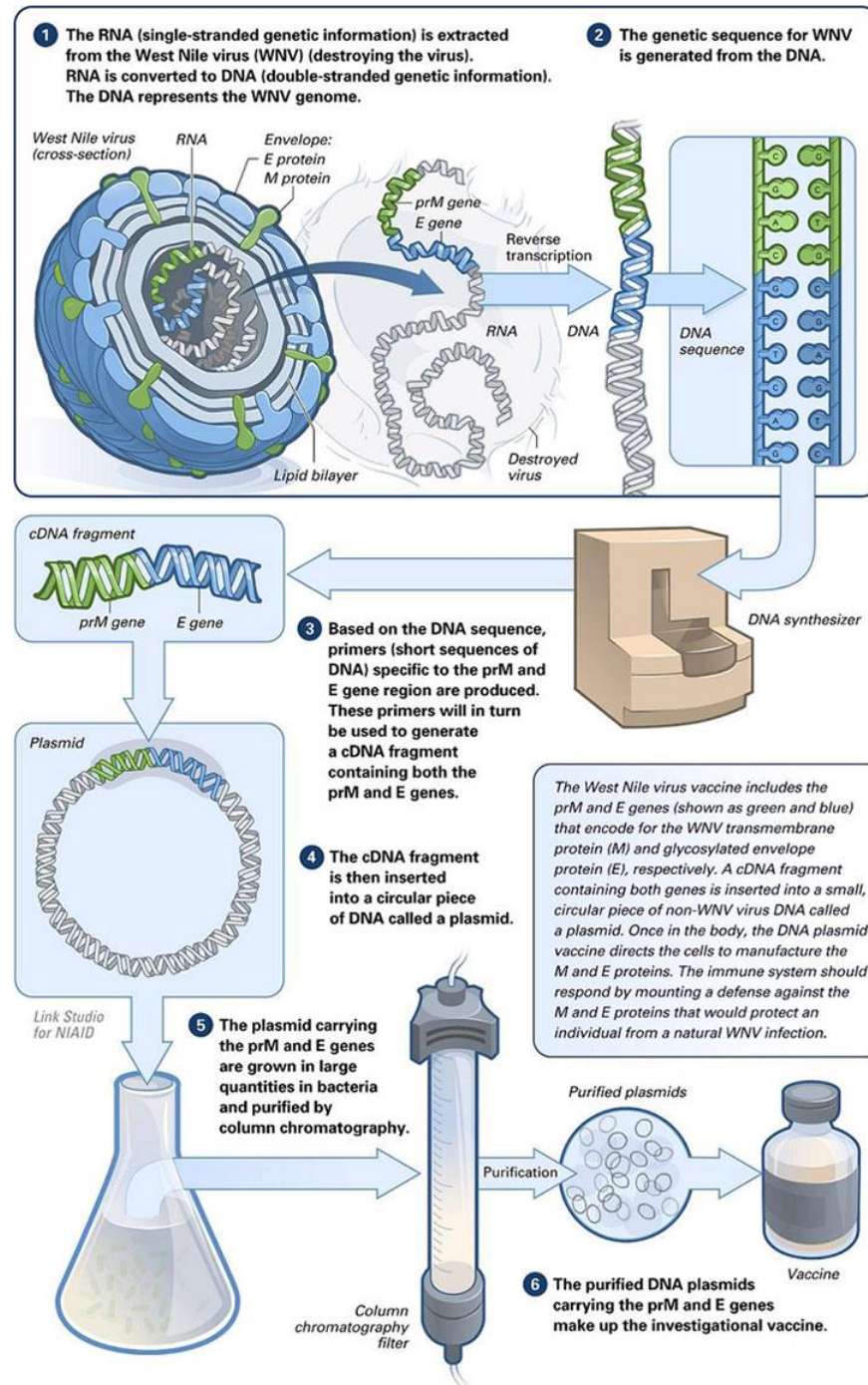
<http://www.vical.com/technology/dna-technology/default.aspx> (22.11.2013)

[http://www.medscape.com/viewarticle/715527\\_8](http://www.medscape.com/viewarticle/715527_8) (22.11.2013)

Humanní vakcíny – ve stádiu výzkumu (HIV, SARS, malárie, ebola, nádorová onemocnění atd.)  
Na trhu jsou DNA vakcíny pro veterinární účely: **ONCEPT**  
**APEX-IHN**

# Západonilská horečka

1. povolená DNA vakcína
  - Koně



# Co vše mohou obsahovat vakcíny

- Antigen
- Adjuvancia
- Antibiotika
- Konzervační přípravky
- Stabilizátory

## **Adjuvans - (adiuvare = pomáhat)**

- Zvýšení imunitní odpovědi organismu na vakcinaci
- Zlevnění celého procesu
- nejpoužívanější – soli hliníku
- Součást vakcinologického výzkumu
  
- **Různé mechanismy účinku:**
- depótní (postupné uvolňování účinné složky),
- zánětlivý (vznik zánětu v místě vpichu s odpovídající odpovědí buněk imunitního systému)
- pohlcovací (usnadnění pohlcení antigenu antigen prezentujícími buňkami).