

VIRUSVACCINER og IMMUNSYSTEMET

Claus Koch

Immunologi og Mikrobiologi

Syddansk Universitet

- De ikke-levende vacciner
 - Hel-celle vacciner
 - Polio-vaccinen – Vero-celler
 - Hepatitis A vaccinen – diploide celler
 - JE-vaccinen (tidligere musehjerneceller – nu Vero-celler)
 - Rabies – diploide celler / æg
 - TBE æg
 - Komponent-vacciner
 - Split-vacciner – Influenza æg
 - Rekombinante vacciner – Hepatitis B, HPV

- De levende, svækkede vacciner
 - MFR (MF:æg, R:humane diploide celler)
 - Variceller (vero)
 - Gul feber (æg)
 - Rota-virus (vero)
 - Drikkevaccine

Beskyttende immunitet ved virus

- Antistoffer
 - Neutraliserende
 - Opsoniserende/komplementaktiverende (?)
 - ADCC – NK-celler
- Cellulær immunitet
 - T_C -lymfocytter
 - (T_H1 -hjælpeceller)
 - NK-celler

Jeg vil fokusere på

- Vaccinationer og de naive lymfocytter versus memory lymfocytter
- Generelle vaccinationsprincipper
 - De dårlige respondere
- Begrebet OAS, på dansk: Den oprindelige antigenes arvesynd
- Bivirkninger/overfølsomhed

- Virusvacciner er alle T-celle afhængige vacciner
 - De levende kan inducere Tc/T_H1-svar, antistofsvaret og memory
 - De ikke-levende inducerer antistofsvaret og memory

Immunsystemet og vaccination

- Enhver sygdomsfremkaldende mikroorganisme har et "trick" som den bruger til at omgå det ellers så effektive immunsystem
- Hyppigst er det tidsfaktoren, der er afgørende: det adaptive immunsystem har en latenstid
- Vaccination nedsætter denne latenstid - og bevirker ofte et forstærket immunsvare
- Den immunologiske hukommelse er derfor af største betydning
 - man kan derfor nok undre sig over at memory efter vaccination i dag nærmest er et fy-ord

Hvad er det vi ønsker

eller: hvilken immunstatus er nødvendig?

- Er det nødvendigt med beskyttende niveau af antistoffer/effektor T-lymfocytter ”på dagen”?
- Er det den immunologiske hukommelse der er ”målet”?
- Vaccineproducenterne mener det første, immunologer det sidste (med få undtagelser)

Det adaptive immunsvær bygger på

- At naive lymfocytter bliver stimuleret og bliver til effektorceller
- Klonselektion ud fra det enorme repertoire
- Lymfocytternes recirkulation mellem sekundære lymfoide organer – som er det sted hvor lymfocytterne møder antigenet

Det adaptive immunsystem er redundant

- Vi har et repertoire på i størrelsesorden 10^{12} specificiteter
- På et givent tidspunkt er kun en mere begrænset del af repertoireet tilgængelig - "dagsformen"
- Første gang et antigen præsenteres, trækkes på den naive population
- Der udvikles effektorceller og hukommelsesceller
- Når der er opbygget hukommelse er det hukommelses-cellerne vi kan udnytte. Vi kan ikke mere trække fra de naive celler

Hukommelse

- Kræver hukommelse at der er antigen til stede - altså er den "tidsbegrænset"?
- Eller handler det om at hukommelsesceller har en anden måde at komme rundt i kroppen - og at de holdes i live af cytokinspejlet i områder med inflammation?
- I dag må vi konkludere, at når hukommelsescellerne een gang er kommet har vi dem resten af livet

Hvad er det der skal ske når man vaccinerer?

- Vaccinen (antigenet) skal effektivt transporteres til den regionale lymfeknude
- Denne transport fremmes af et adjuvans
- Brug forskellige lymfeknudeområder ved indgift af flere vacciner samtidig
 - Separate vacciner der gives til samme regionale område vil blive præsenteret af separate APC'er
 - Kombinerede vacciner vil blive præsenteret af de samme APC'er
- Der er en hitliste mht hvor man indgiver vaccinen:
 - Intracutant
 - Subcutant
 - intramuskulært
- Pas på granulomdannelse!

- De ikke-levende vacciner
 - Hel-celle vacciner
 - Polio-vaccinen – Vero-celler
 - Hepatitis A vaccinen diploid
 - JE-vaccinen
 - Komponent-vacciner
 - Split-vacciner - Influenza
 - Rekombinante vacciner – Hepatitis B, HPV

Adjuvans

- Det hyppigst anvendte er $\text{Al}(\text{OH})_3$
- Mange vacciner har indbygget adjuvanseffekt
- Fastholder vaccinen, så den ikke dissemineres i kroppen
- Inducerer en betændelsesreaktion
- De i dag anvendte vacciner er typiske T_H2 -adjuvanser – man kunne ønske sig at bruge T_H1 -adjuvanser til virusvacciner

Der er individuelle forskelle i immunsvaret

- Vi kan i princippet lave antistoffer mod alt (og effektor-T-lymfocytter mod alle ikke-selv proteiner)
- Repertoiret er i størrelsesordenen een million millioner
- Alligevel er der individuelle forskelle
- På et givent tidspunkt har repertoiret en begrænset størrelse
- Den enkeltes vævstype spiller en mindre rolle
- Nogle er generelt dårlige antistofdannere

- Eksempel: Hepatitis B-vaccinen

Hukommelsessvaret

- Kommer hurtigere
- Er mere højaffint
- Har undergået klasseskift
- Behøver ikke adjuvans
- Kræver meget mindre antigen

Første gang dårligt - altid dårligt

- Man kan ikke længere "trække" på det naive repertoire
- Det nytter ikke noget at blive ved med at genvaccinere

- Problemet er i virkeligheden "kampen" mellem de naive celler og hukommelsescellerne
- Når der er hukommelsesceller kan man ikke mobilisere naive celler
 - Der er flere af dem - og de er affinitetsmodnede
 - Tilstedeværende antistof vil "slukke" de naive celler

- De levende, svækkede vacciner
 - MFR (MF:æg, R:humane diploide celler)
 - Variceller (vero)
 - Gul feber (æg)
 - Rota-virus (vero)
 - NB Drikkevaccine

Den oprindelige antigene arvesynd

- Vi kender udmærket fænomenet:
- Vi udnytter det ved Rhesus-profylaksen
 - Indgives IgG-antistoffer i forbindelse med at der går Rh+ celler over i moderen vil kun hukommelses-celler kunne stimuleres
 - Og da moderen kun har naive celler og ingen hukommelsesceller induceres ikke immunitet
 - Har kvinden antistoffer i forvejen pgr af en tidligere immunisering vil hun booste sit antistofniveau

- OAS er også årsagen til at man ikke bør vaccinere med levende virusvacciner før de maternelle antistoffer er væk
- De stadig store problemer har vi med de mikroorganismer der kan modificeres i populationen (ex influenza) eller i organismen (HIV)
- Eller mikroorganismer af samme art men med forskellige virulensfaktorer

Hvad vil det sige at være immun?

- Man har protektiv eller beskyttende immunitet
 - Beskyttende niveau af antistoffer
 - Beskyttende niveau af effektor T-lymfocytter
- Man har immunologisk hukommelse
 - Hurtig etablering af beskyttende immunitet

Er det nødvendigt med et beskyttende niveau af immunitet når vi udsættes for den infektion, vi gerne vil beskyttes imod?

- Det er fx toksinerne der er problematiske. Men det gælder også for de vacciner, der ikke kan inducere memory
- Ellers er hukommelsen så effektiv, at den når at være beskyttende

Kommentarer til enkelte vacciner

- Rabies immuniseringsvejen?
- Gul feber boost hver 10. år?
- JE gammel/ny? Alder? Kombination med andre vacciner?

Generelle retningslinier

Hvad når man giver flere vacciner samtidig

- Giv vaccinerne, så de transporteres til forskellige lymfeknude områder
- Begrebet "antigenic competition" spiller dog kun meget sjældent ind
- Men der er stor forskel på om vaccinerne er separate eller om de alle er adsorberede på samme adjuvans

Intervaller mellem **forskellige** vacciner

- Dette spørgsmål er kun relevant ved flere på hinanden følgende levende virusvacciner
 - Har at gøre med IFN'er
 - Der bør være interval på mindst 4 uger
- Levende bakterievacciner og ikke-levende vacciner er tidsmæssigt uproblematisk
- Dog bør man lade en BCG-lymfeknude i fred (angives op til 3 måneder)

Intervaller mellem flere doser af samme vaccine

- Booster-effekten beror på hukommelsesceller - dem må man vente på
- Hukommelsescellerne er generelt høje efter een måned og forbliver så stort set uændrede
- Man opnår ikke noget ved at gen-immunisere for tidligt
- Derfor skal intervaller opfattes som minimum-intervaller
- Omvendt bliver det aldrig for sent at genvaccinere.
- Man skal aldrig starte forfra!!

Hvor hurtigt virker en vaccine?

- T-lymfocytterne kommer først, efter 4-5 dage
- Antistofferne - først IgM - efter ca 10 dage

Er hukommelsen tilstrækkelig?

- Ja, i de fleste tilfælde.
- Men hvorfor booster-vaccinerer man så??
- Booster-vaccinationer indebærer affinitetsmodning
- Men boostervaccinationer giver kun marginal forbedret memory

Vigtige punkter

- Vær meget omhyggelig med den første immunisering - den afgør fremtiden
- Memory er optimal efter ca 1 måned
- Intervaller mellem vaccinationer skal betragtes som minimumintervaller
- Man skal aldrig starte forfra med en vaccinationsserie