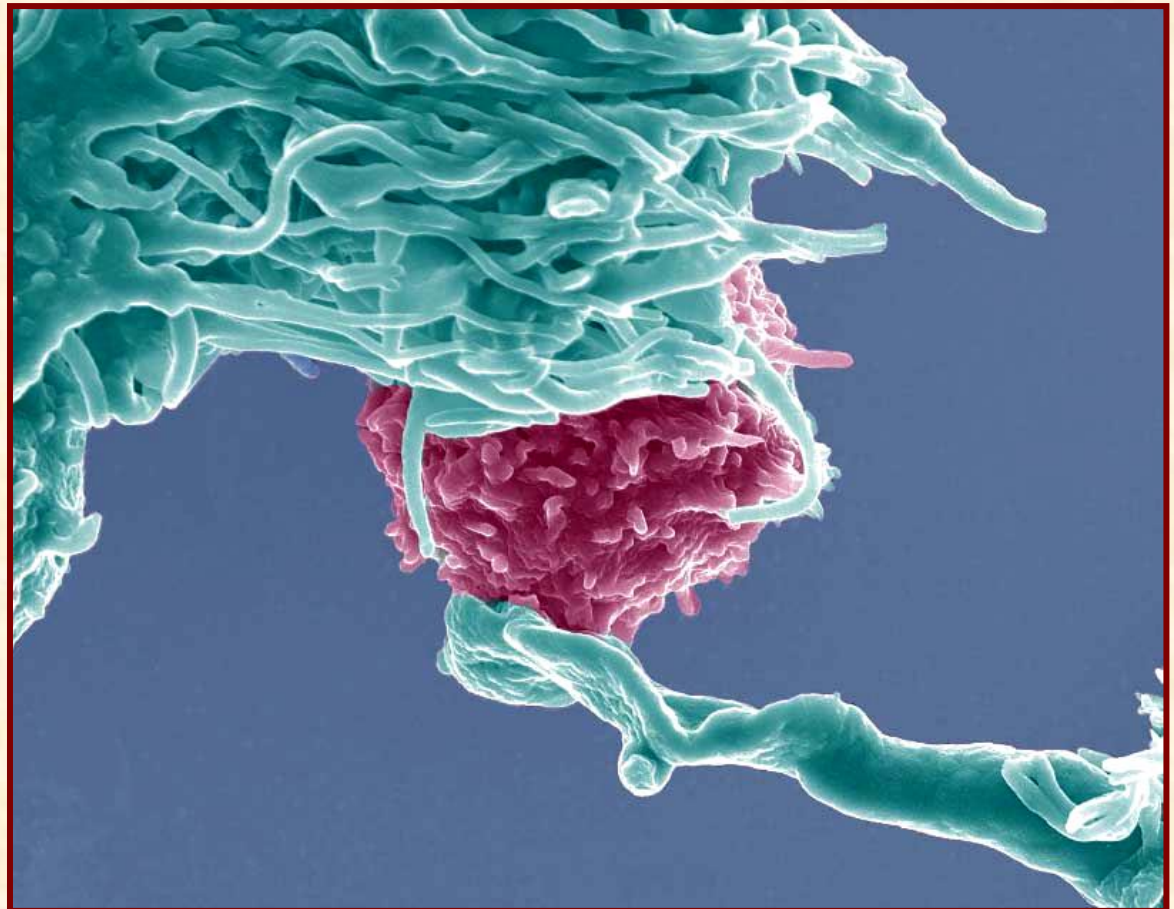


Immunologiczne aspekty szczepień

Nadzieja Drela
Wydział Biologii UW
Instytut Zoologii
Zakład Immunologii
ndrela@biol.uw.edu.pl



Szczepionka - definicja

Preparat o właściwościach immunogennych stosowany do indukcji odporności na patogen (Kuby Immunology, Owen J., Punt J., Stranford S., Jones P. wyd. W.H. Freeman and Company, USA, 2013)

Immunizacja i wakcynacja:

Immunizacja – proces wywołujący stan długotrwałej odporności na patogen powodujący chorobę. Przebycie choroby jest jednym ze sposobów immunizacji.

Wakcynacja – immunizacja wywołana celową ekspozycją na formę patogenu, która nie wywołuje choroby.

Stan ochrony odpornościowej można uzyskać wskutek iniekcji surowicy odpornościowej, transferu przeciwciał matki do płodu.

**Odpowiedź układu
odpornościowego na szczepionki**

jest

klasyczną

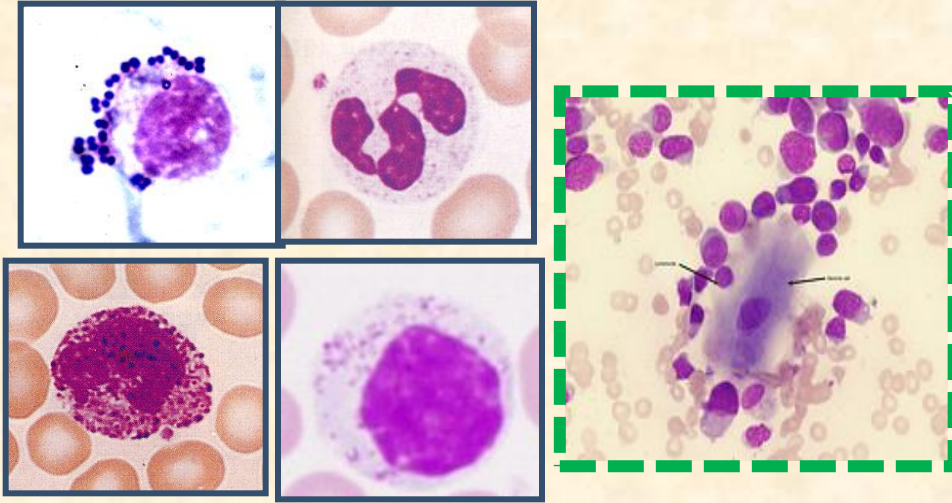
odpowiedzią układu odpornościowego

z

**udziałem komórek odporności
wrodzonej i nabytej**

Komórki odpornościowe i główne cechy odporności

Odporność wrodzona



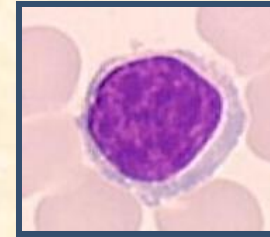
DC

➤ **Szybka**

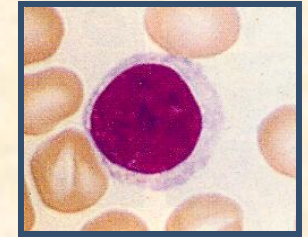
- Receptory dla antygenów nie zmieniają się w ciągu życia, a ich specyficzność jest ograniczona

Odporność nabyta

Odpowiedź humoralna



Odpowiedź komórkowa

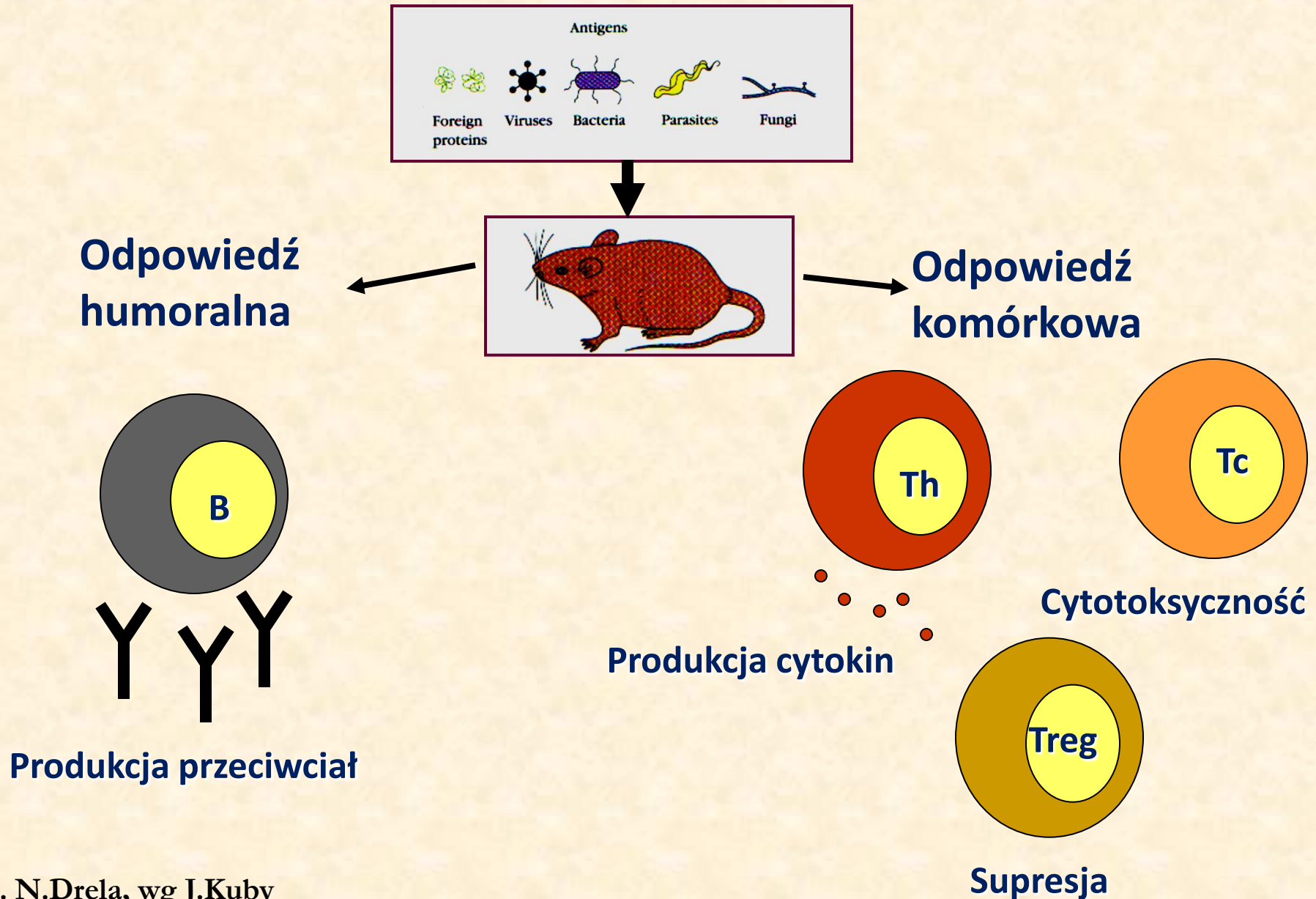


➤ **Rozwija się powoli**

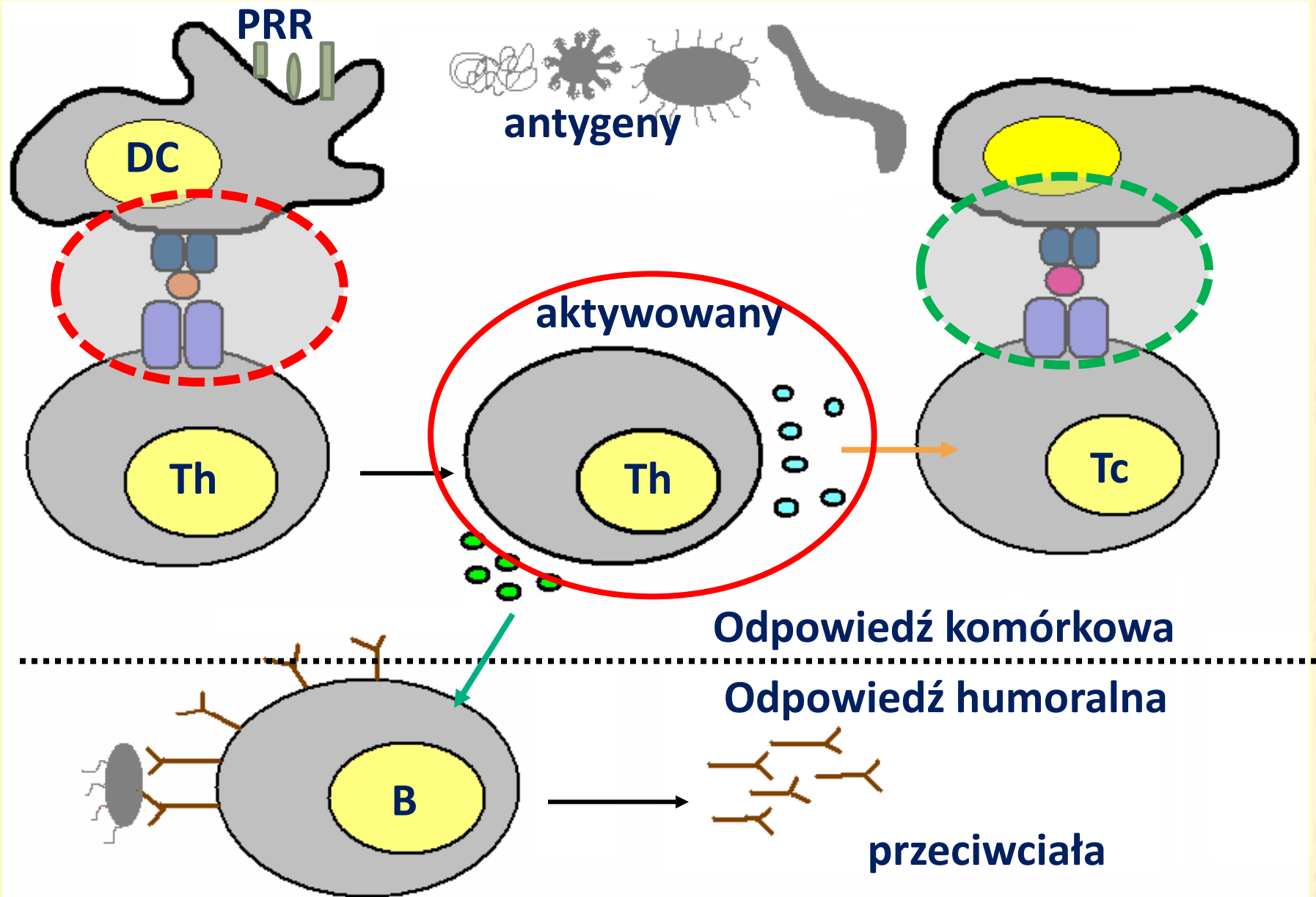
- Receptory dla antygenów wykształcają się wielokrotnie w ciągu życia i wykazują bardzo dużą specyficzność

➤ **Pozostawia pamięć**

Typy odpowiedzi w odporności nabytej



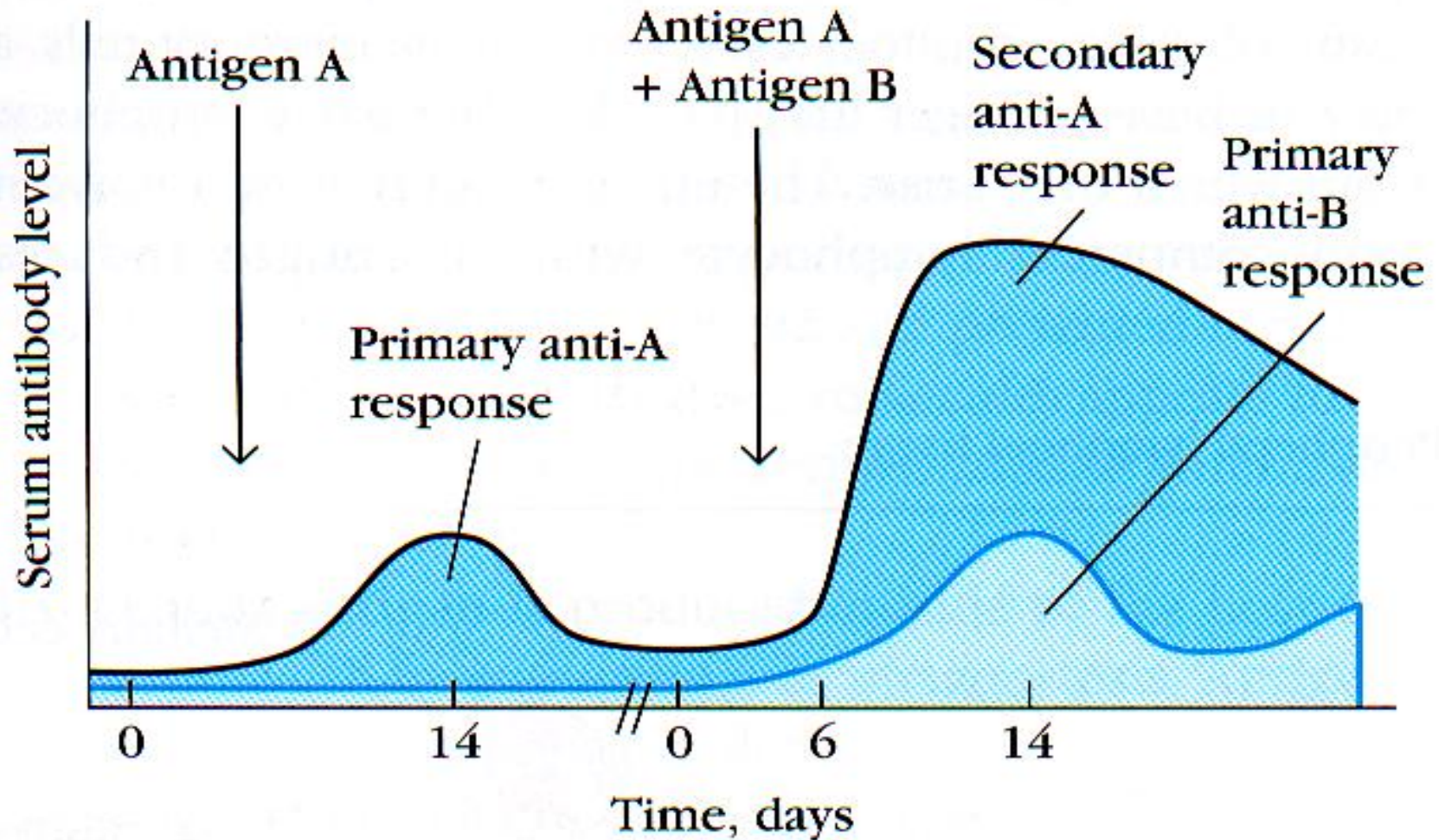
Schemat rozwoju odporności nabytej



Pamięć immunologiczna

- 1 infekcja → pamięć → 2 infekcja
- | | |
|---|---|
| <i>wolna odpowiedź</i> | <i>szybka odpowiedź</i> |
|  |  |
| <i>patogen namnaża się</i> | <i>patogen zabity</i> |
| <i>choroba</i> | <i>brak choroby</i> |
| <i>objawy kliniczne</i> | <i>brak objawów</i> |

Pamięć i specyficzność – kluczowe cechy odporności nabytej



Pamięć immunologiczna i wakcynacja

- Naturalne infekcje:

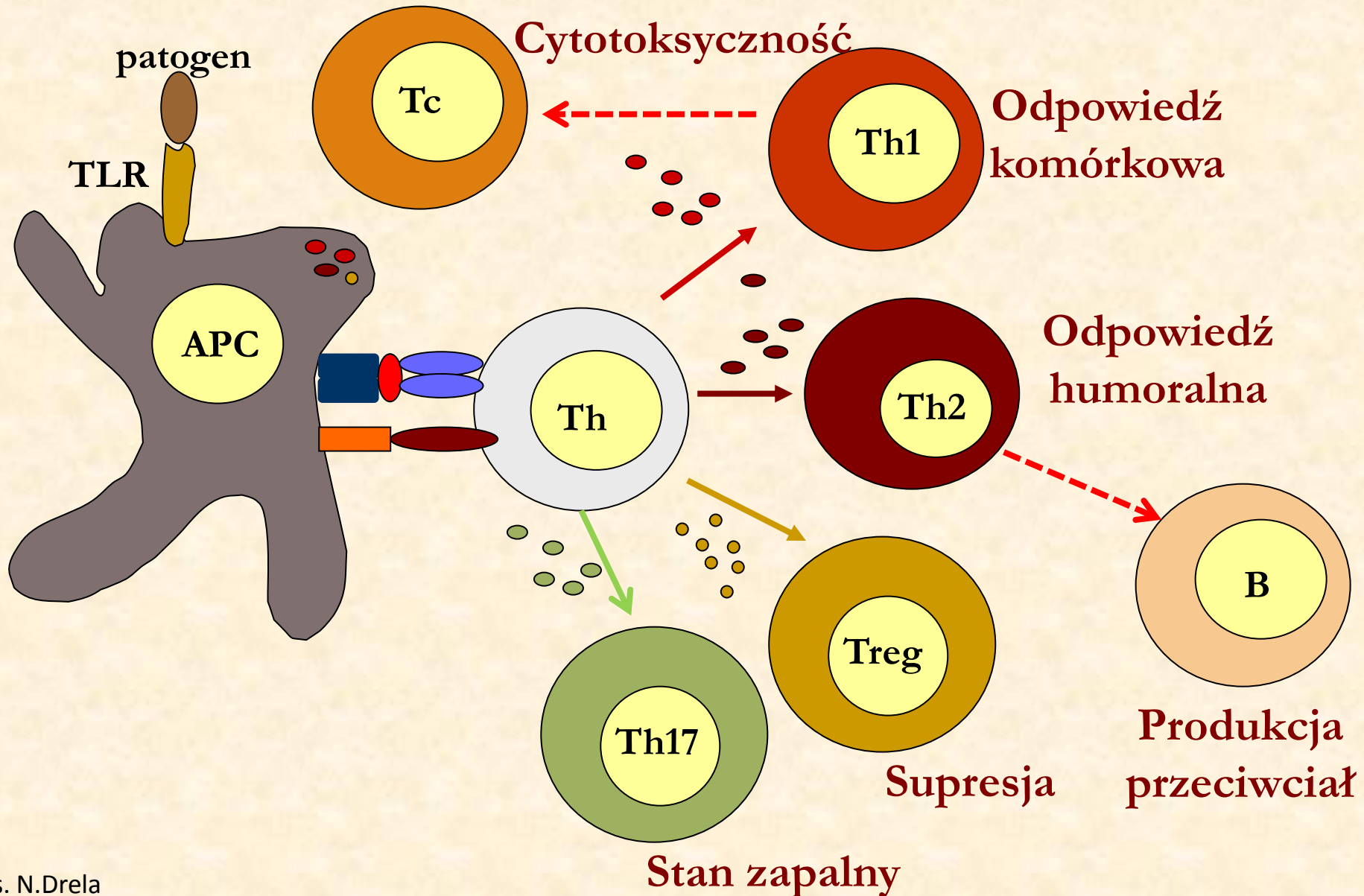
1 infekcja →	pamięć →	2 infekcja
<i>wolna odpowiedź</i>		<i>szybka odpowiedź</i>
<i>patogeny dzielą się</i>		<i>patogeny unieszkodliwione</i>
<i>objawy/choroba</i>		<i>brak choroby</i>

- Wakcynacja → pamięć → naturalne infekcje

<i>brak choroby</i>		<i>szybka odpowiedź</i>
		<i>patogen unieszkodliwiony</i>
		<i>brak choroby</i>

**Wakcynacja chroni przed infekcją
wskutek indukcji odporności nabytej,
z pominięciem konieczności przebycia
pierwotnej infekcji.**

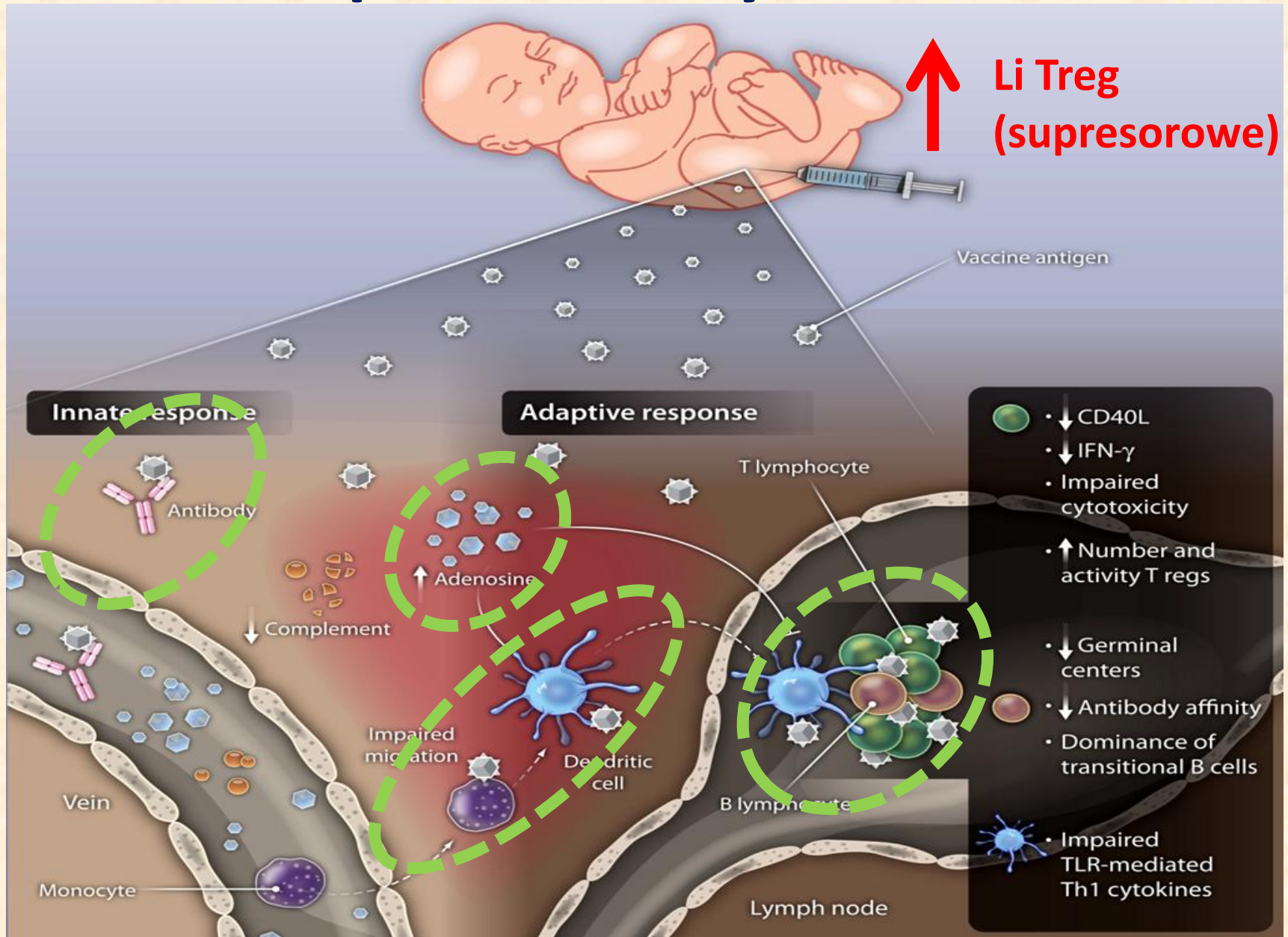
Odpowiedź odpornościowa: proces o wielu poziomach regulacji



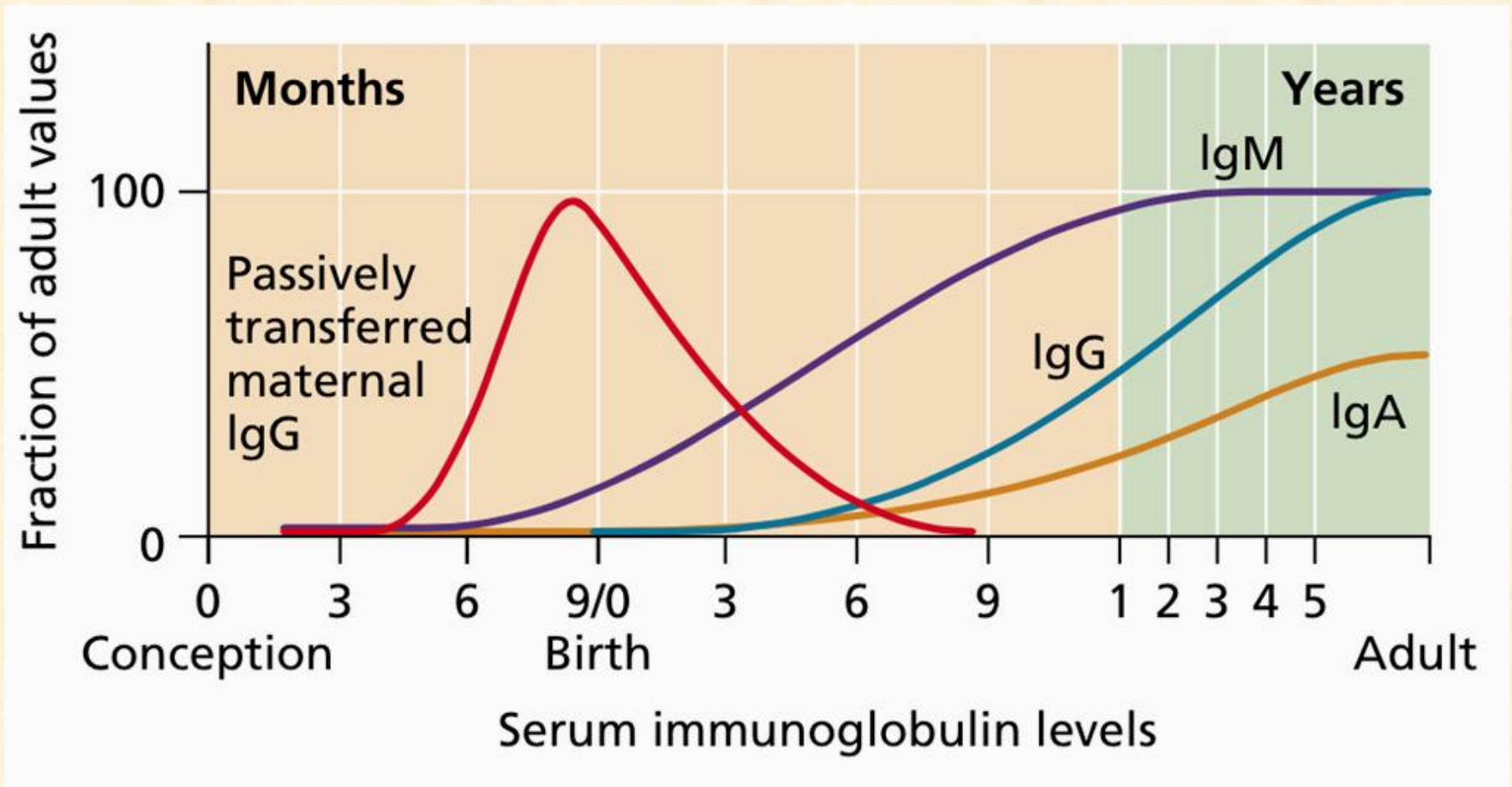
Czynniki wpływające na skuteczność szczepionek

- **Wiek**
- **Płeć**
- **Środowisko wewnętrzne**
 - **Dieta**
- **Zanieczyszczenia środowiska**

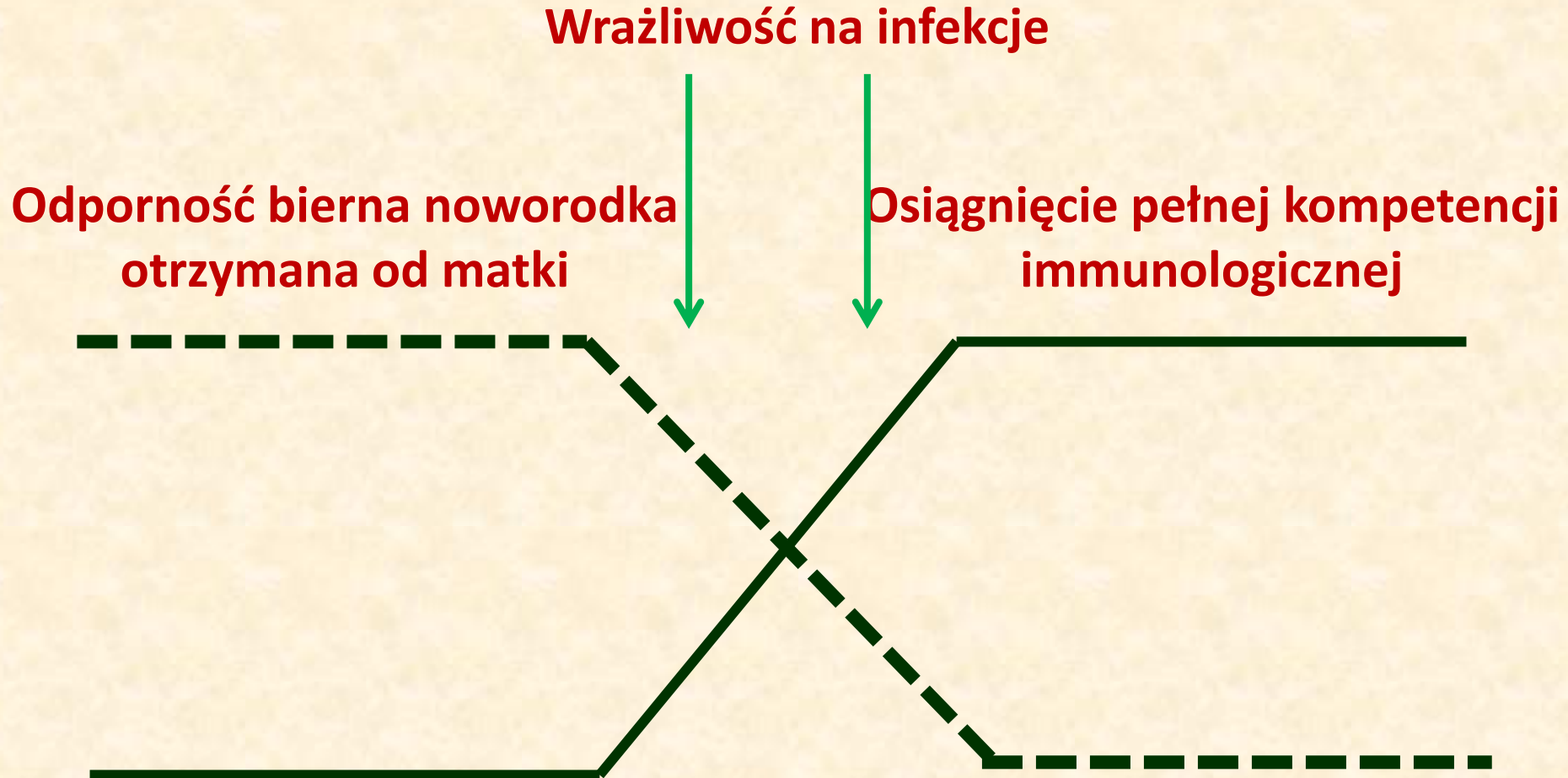
Układ odpornościowy noworodków



Odporność naturalna bierna

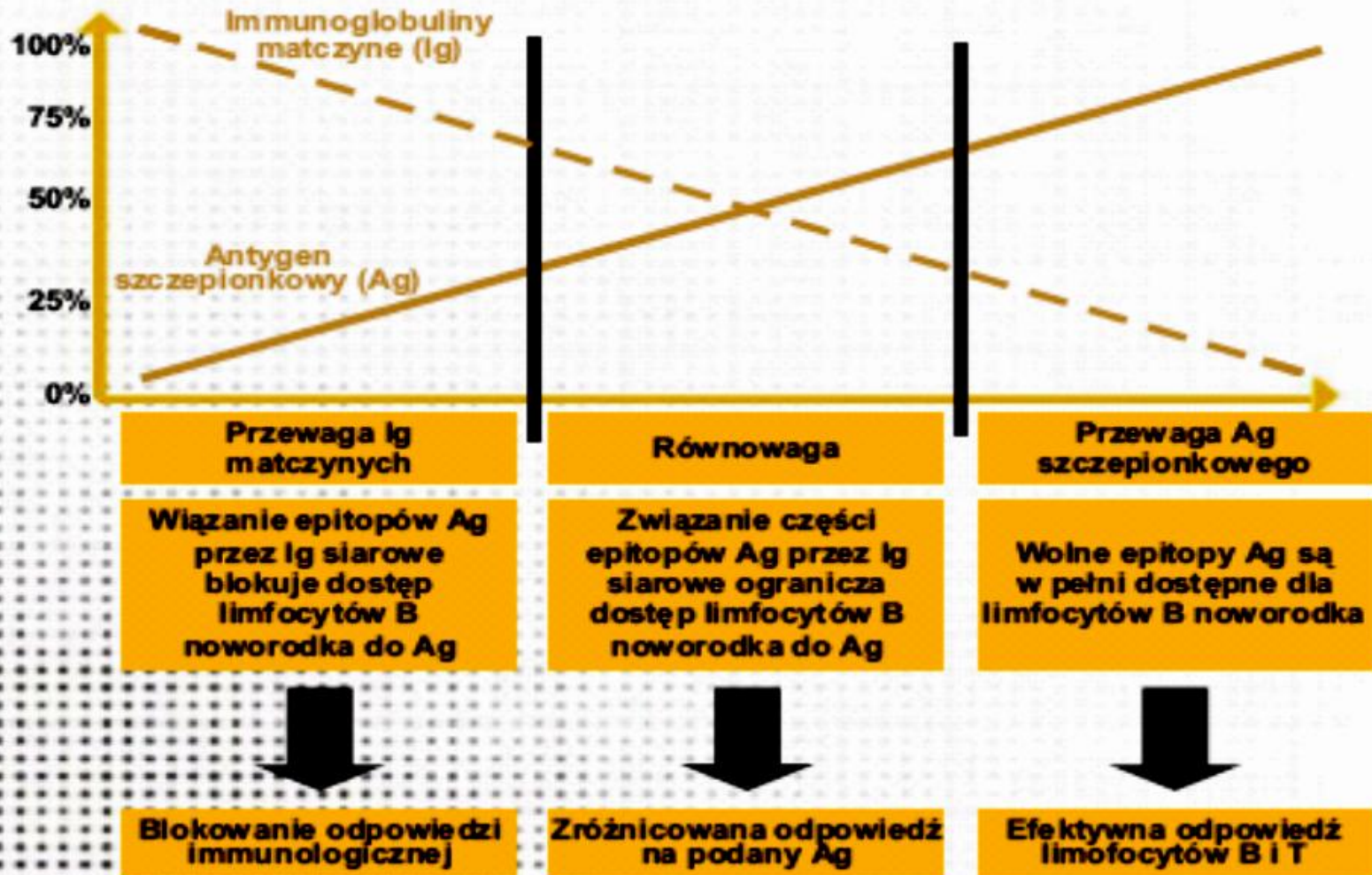


Charakterystyka poziomu odporności noworodka przeciwko chorobie zakaźnej

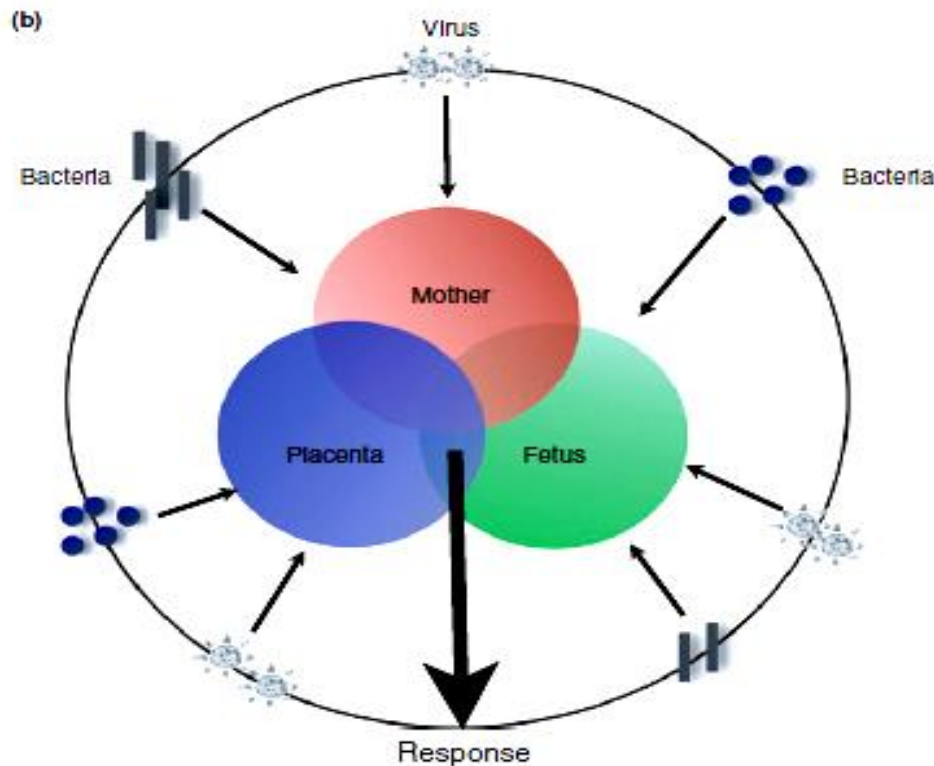
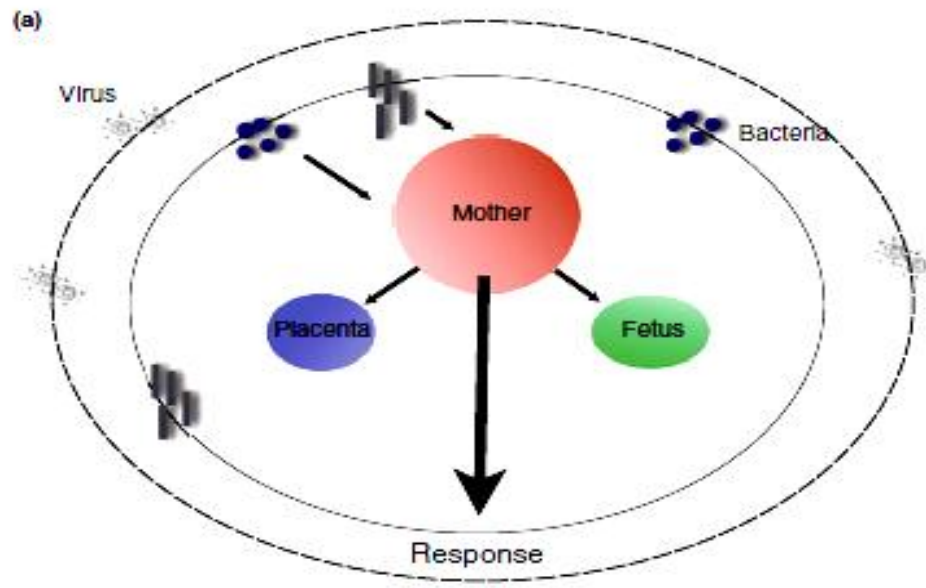


Zróżnicowana odpowiedź noworodków na podaną szczepionkę

Zahamowanie odpowiedzi immunologicznej u potomstwa (%)



Układ odpornościowy podczas ciąży: stare i nowe podejście

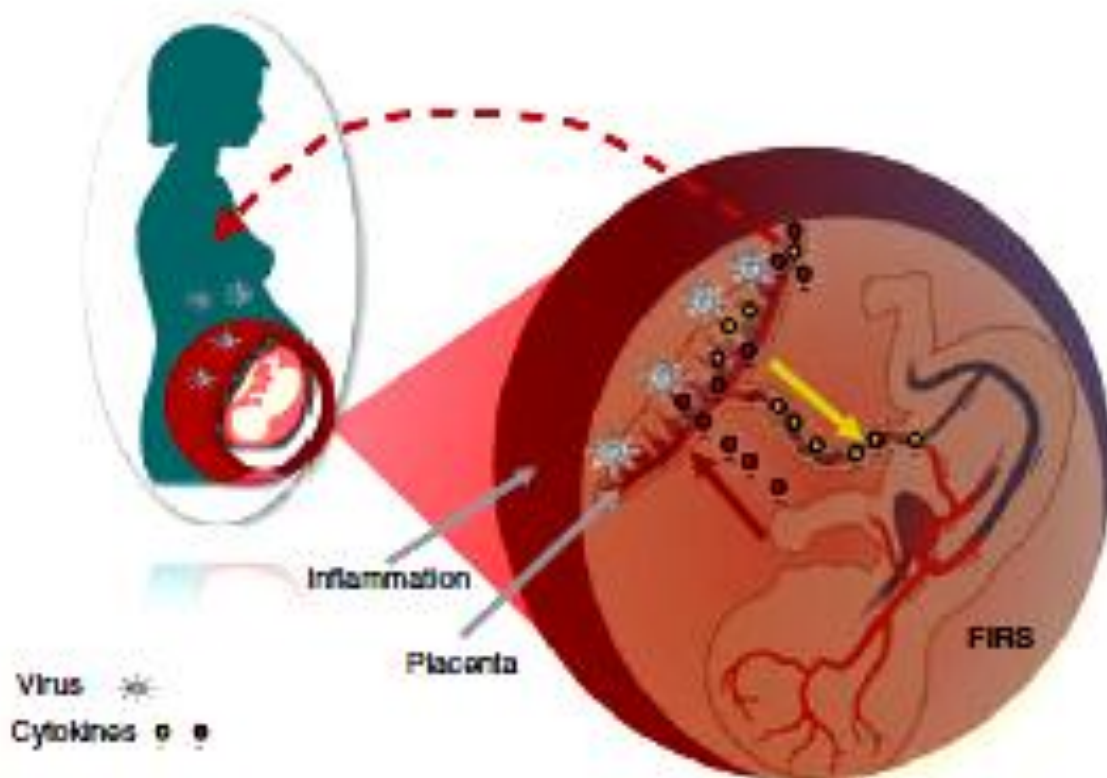


a/ Układ odpornościowy matki jako jedyny w reakcji na tkanki płodu i mikroorganizmy. Udział płodu i łożyska jest ograniczony

b/ integrujące działanie łożyska, płodu i matki (P. Medawar, ponad 50 lat temu, 1960 r. Nagroda Nobla, F Burnet, P. Medawar)

Matka-łożysko-płód: kompleksowa odpowiedź na infekcje

- ❑ Łożysko to narząd odpornościowy, a nie bariera oddzielająca płód od matki.
- ❑ Stan zapalny w łożysku – działanie dwukierunkowe, aktywuje układ odpornościowy matki i płodu.
- ❑ FIRS – fetal inflammatory response syndrome, stan zapalny płodu charakteryzujący się dużym stężeniem IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α (IFN- γ , MCP-1).
Konsekwencje FIRS u noworodków i w życiu dorosłym (zwiększenie ryzyka autyzmu, schizofrenii, zaburzenia funkcji ukł. nerwowego).

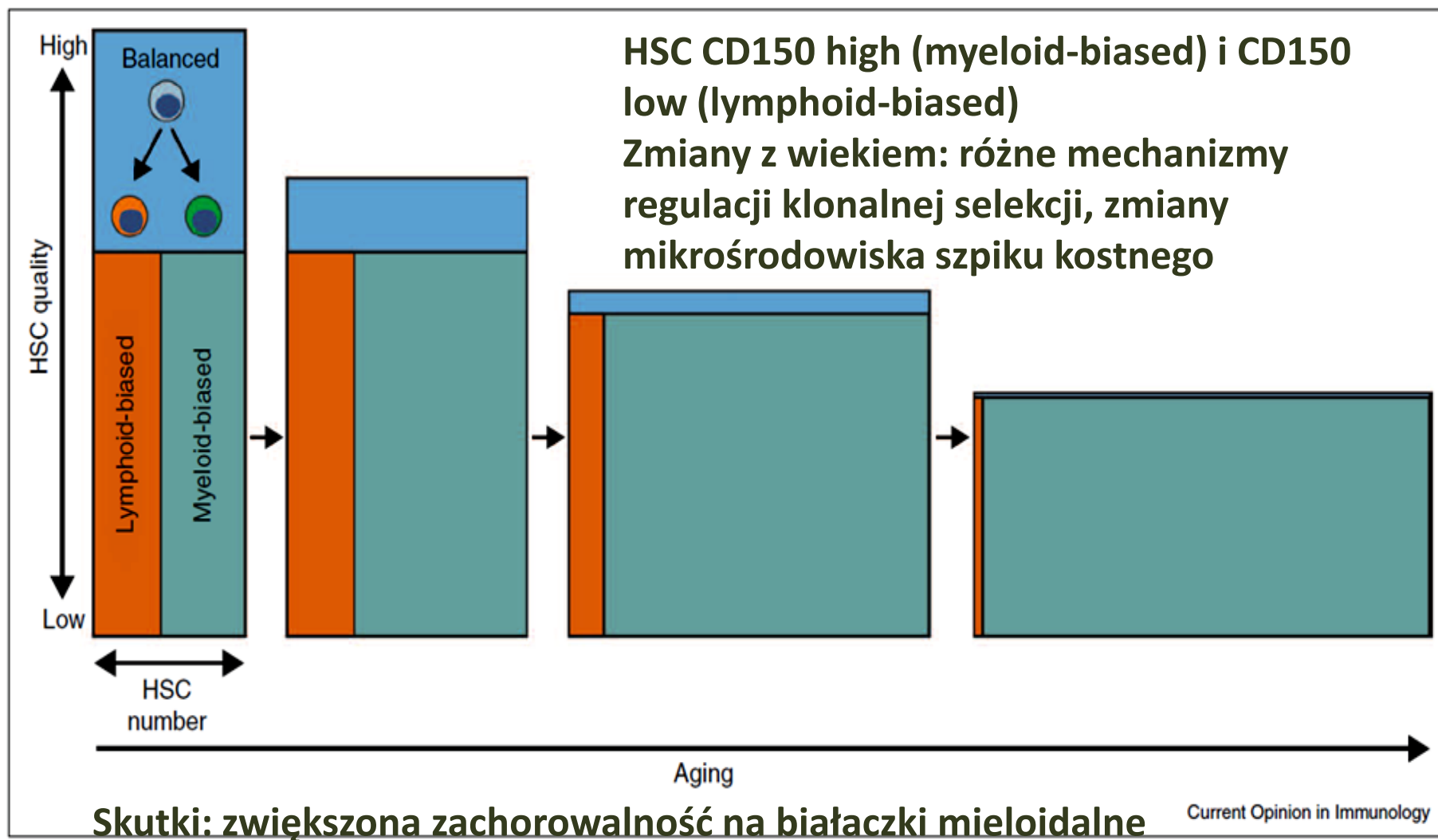


Zmiany w układzie odpornościowym w procesie starzenia

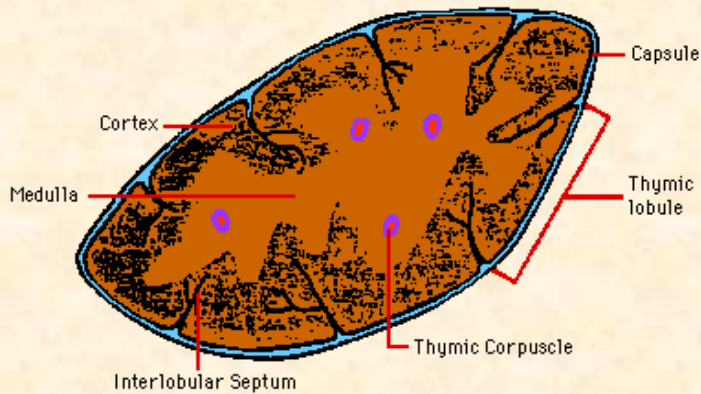
Immunologiczna teoria starzenia

- Starzenie może być spowodowane zmniejszającą się zdolnością układu odpornościowego do reagowania na obce oraz reagowania na własne antygeny; zmniejszona zdolność usuwania komórek obcych i rakowych; ogólny spadek odporności
- Z wiekiem rozwija się chroniczny stan zapalny, który sprzyja rozwijaniu się wielu chorób wieku podeszłego

Starzenie szpiku kostnego



Grasica – zmiany związane z wiekiem



inwolucja grasicy

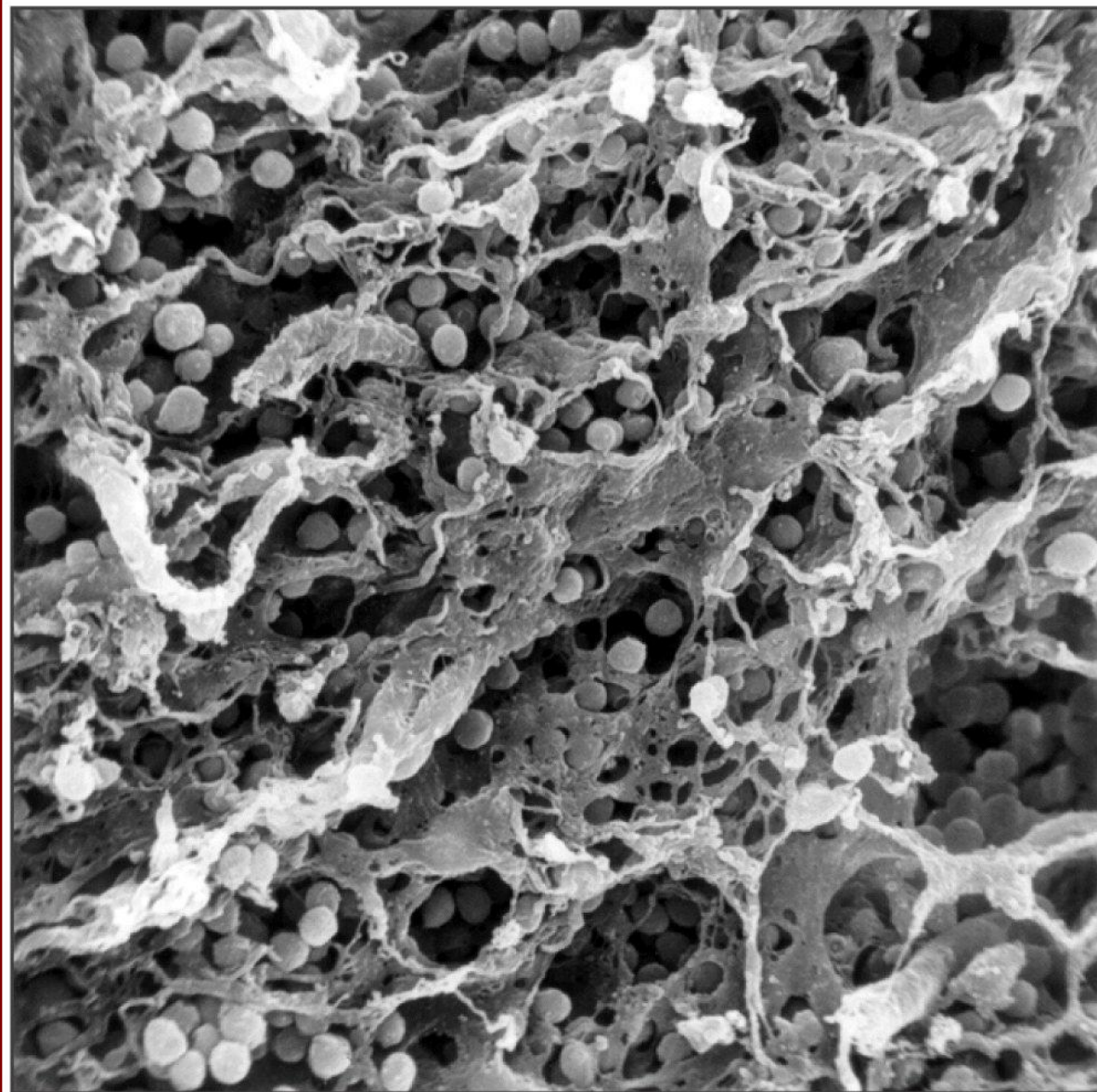
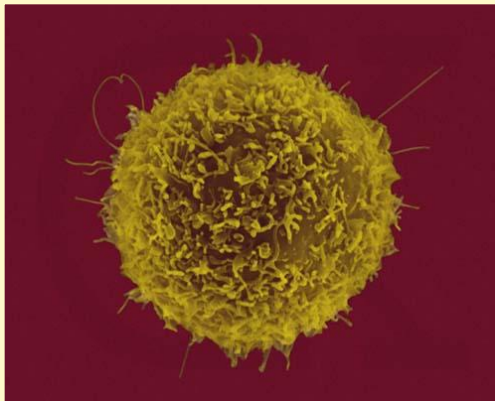
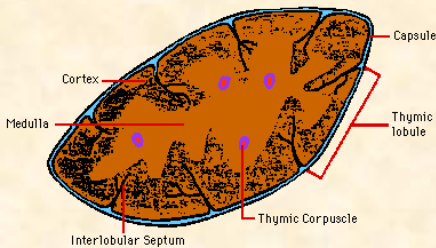


Figure 7-9 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

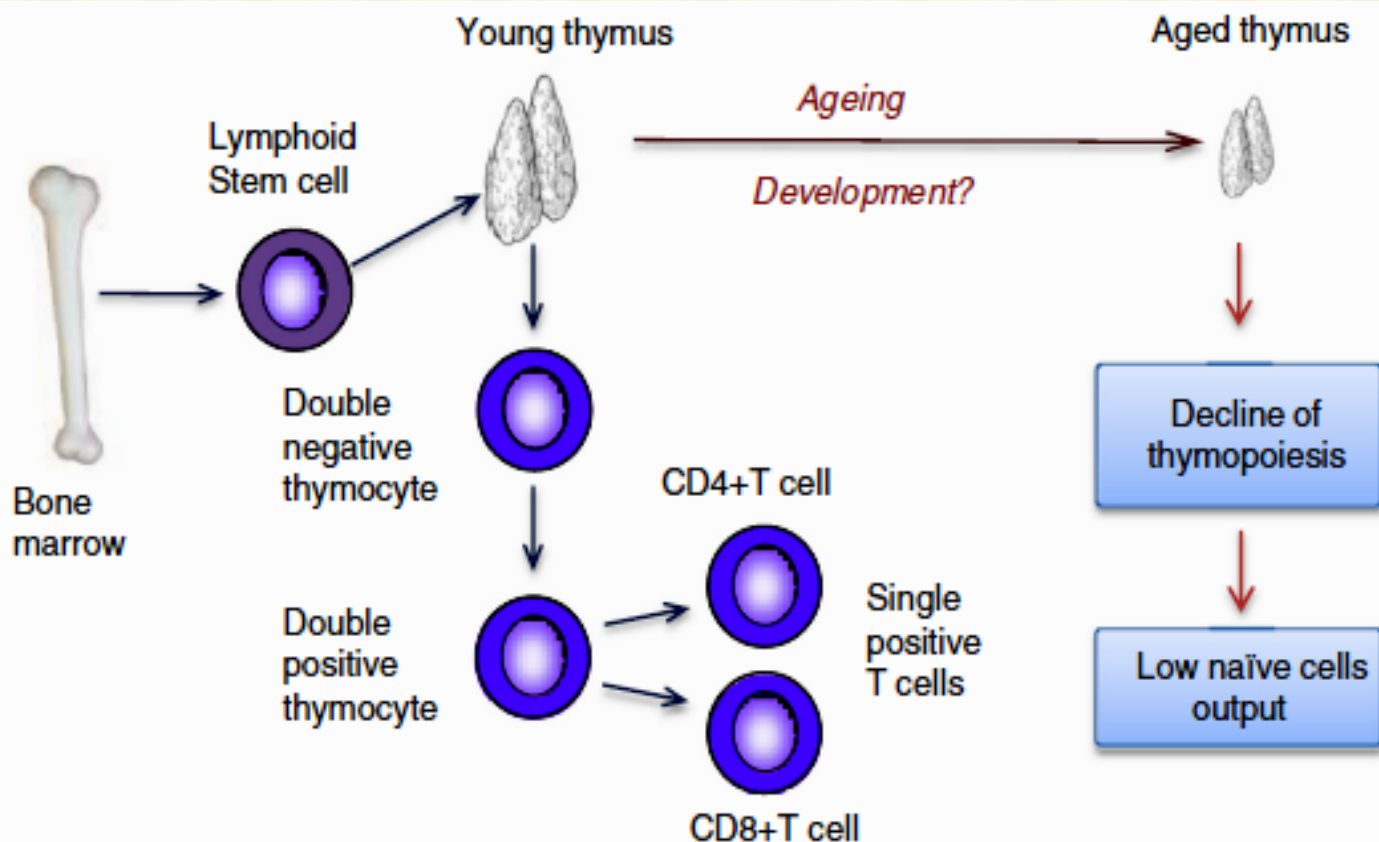
REVIEW

Open Access

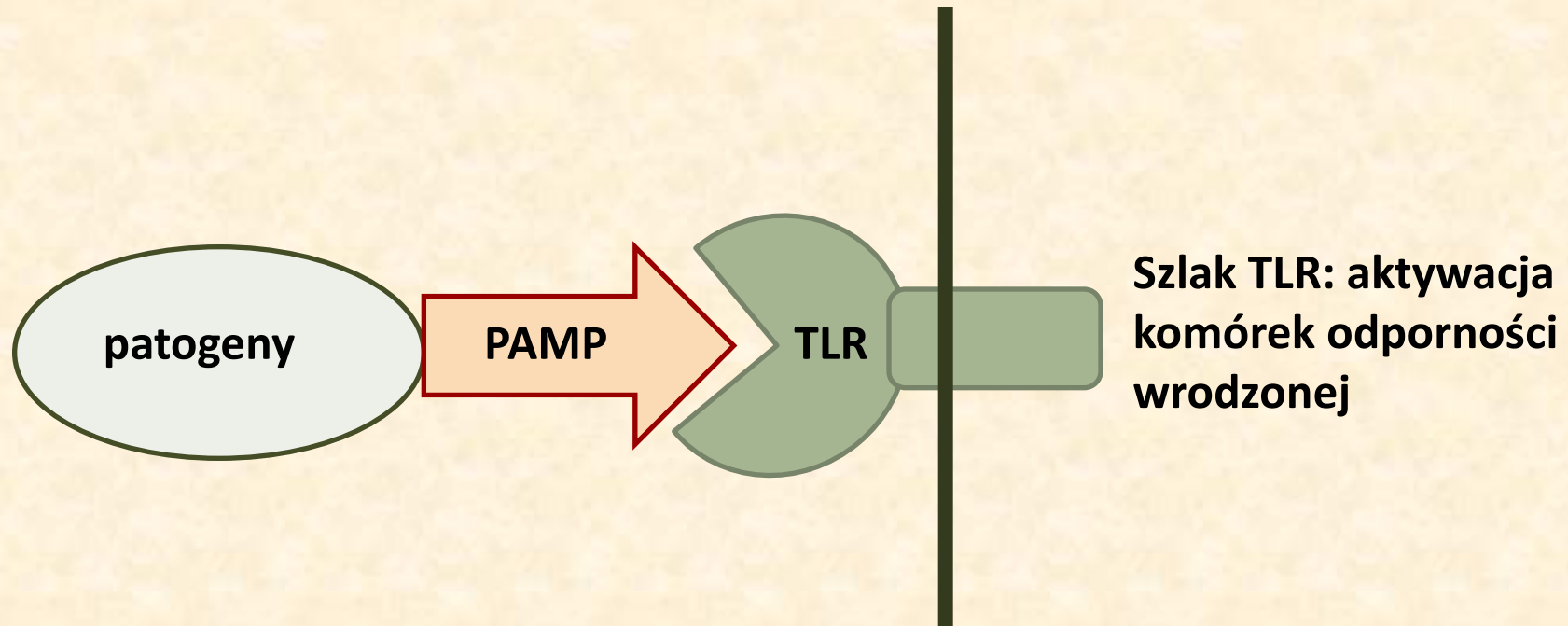
Immunosenescence in vertebrates and invertebrates

Ludmila Müller^{1*}, Tamas Fülöp² and Graham Pawelec³

Inwolucja grascicy i tymopoeza



Odporność wrodzona



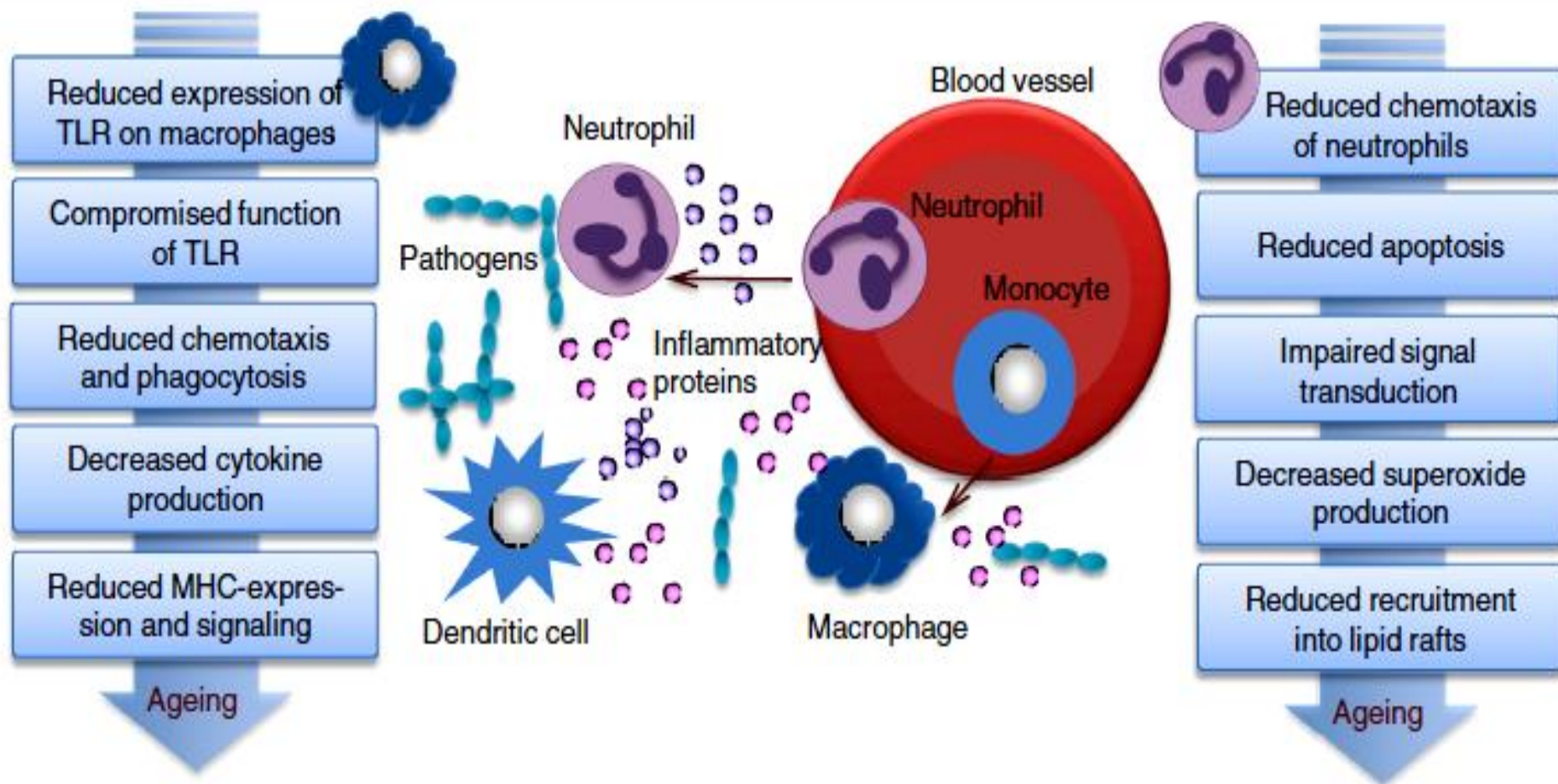
REVIEW

Open Access

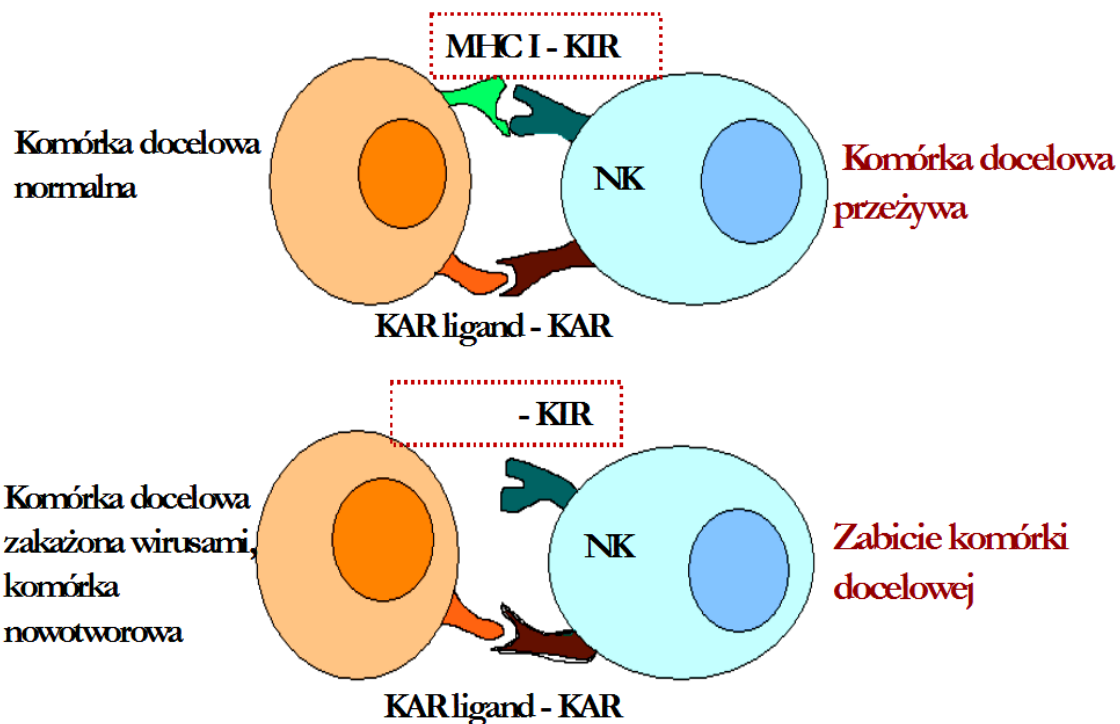
Immunosenescence in vertebrates and invertebrates

Ludmila Müller^{1*}, Tamas Fulöp² and Graham Pawelec³

Odporność wrodzona: zmiany zależne od wieku



Zmiany aktywności komórek NK



aktywność
cytotoksyczna

odpowiedź na
cytokiny

transdukcja sygnału

synteza cytokin

kompensacyjne
zwiększenie liczby

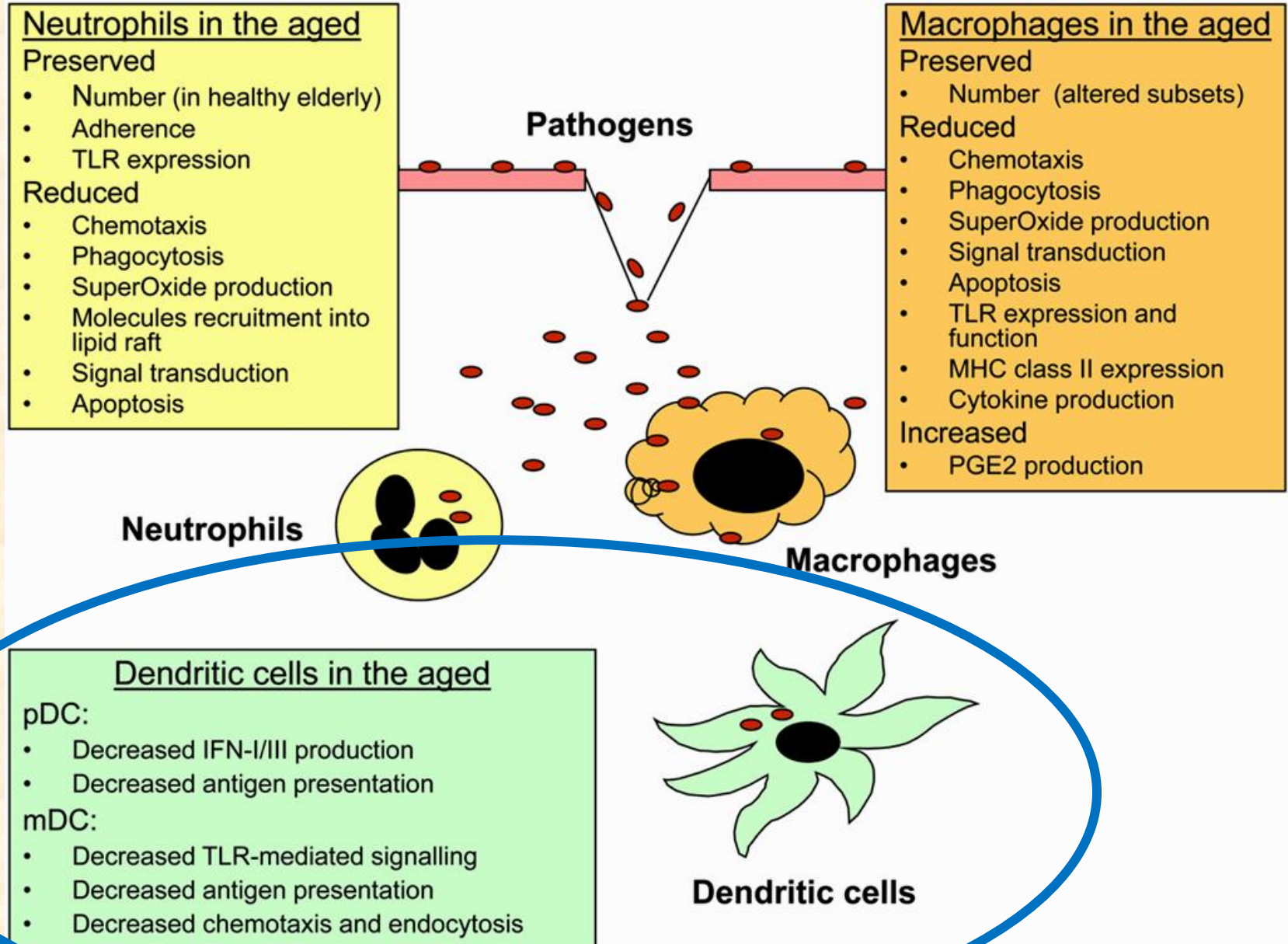
Rola komórek NK w obronie przeciwwirusowej u ludzi starszych

- profilaktyczne działanie szczepionki przeciw grypie, ale skuteczność u osób starszych jest mała: 17-53% vs 70-90% u młodych

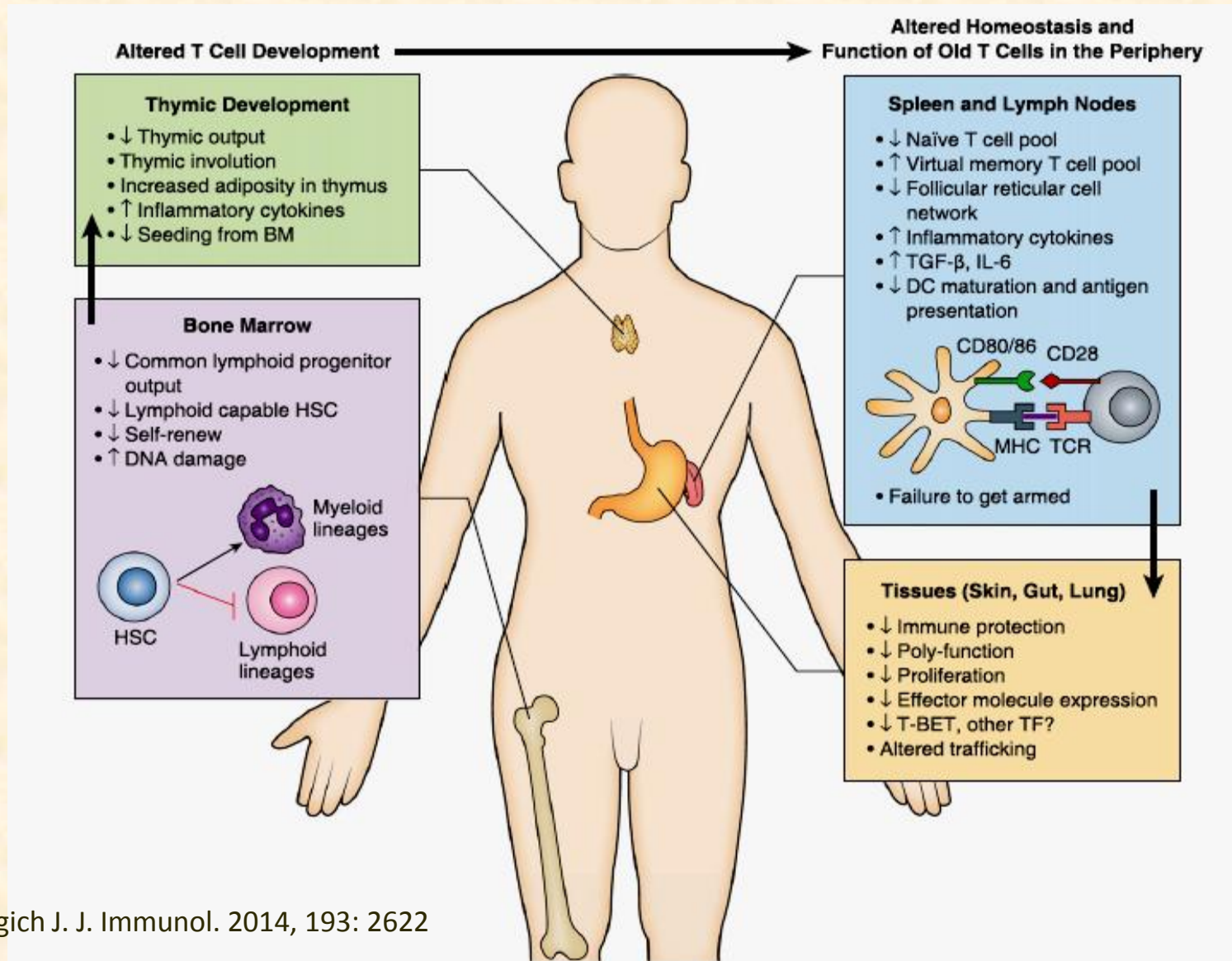
Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* (2006) 24:1159–69. doi:10.1016/j.vaccine.2005.08.105

- zmniejszenie aktywności komórek NK z wiekiem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem infekcji
- w błonie śluzowej układu oddechowego komórki NK pojawiają się 48 godzin po infekcji wirusem grypy, ulegają aktywacji wskutek interakcji hemaglutyniny wirusa (HA) z receptorami NKp44 i NKp46
- brak komórek NK skutkuje zahamowaniem produkcji przeciwciał i cytokin prozapalnych po immunizacji antygenem (infekcja, szczepionka)
- próby wzmocnienia odpowiedzi komórek NK poprzez adiuwantowe działanie probiotyków, pobudzenie aktywności DC

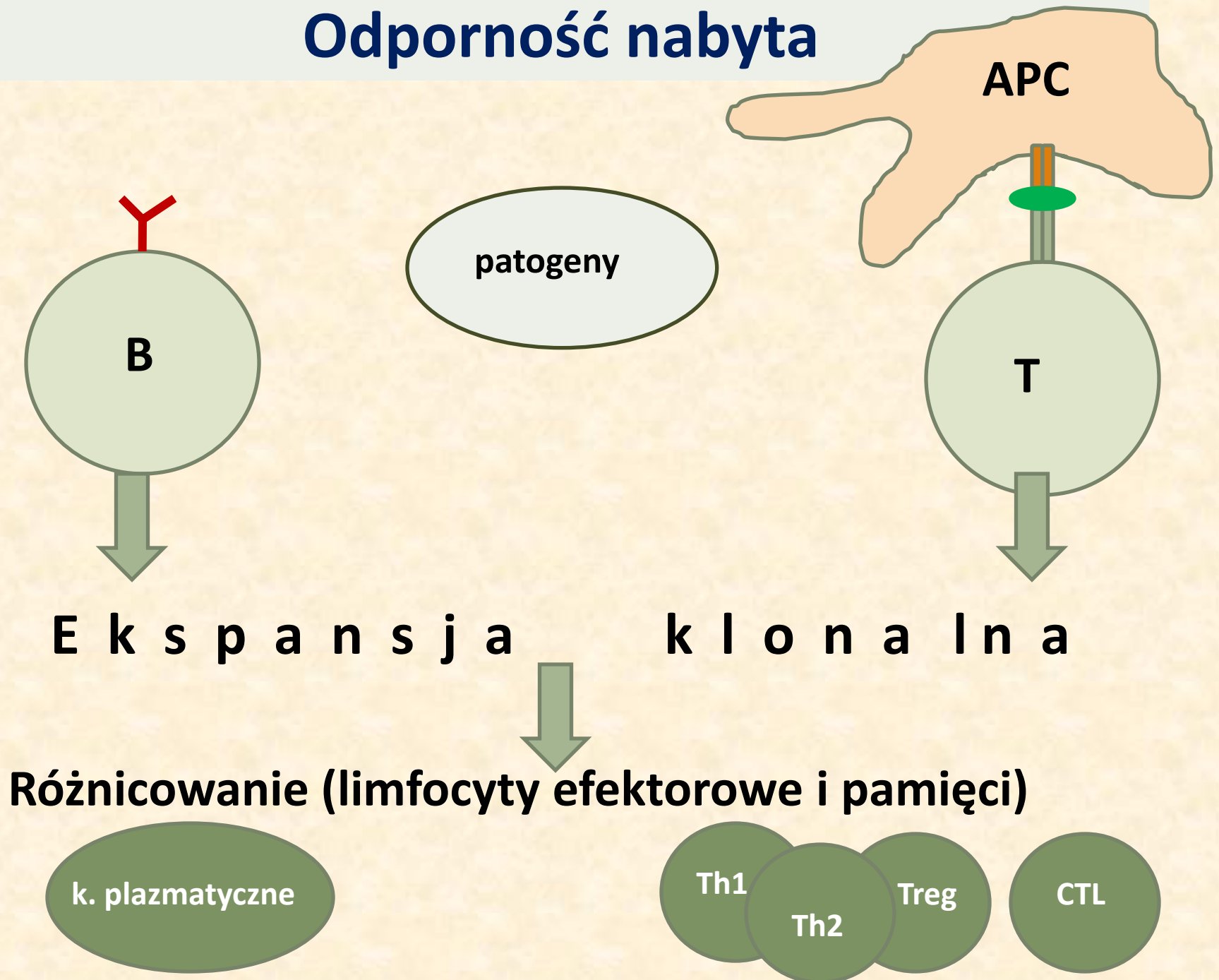
Zmiany w aktywności komórek odporności wrodzonej



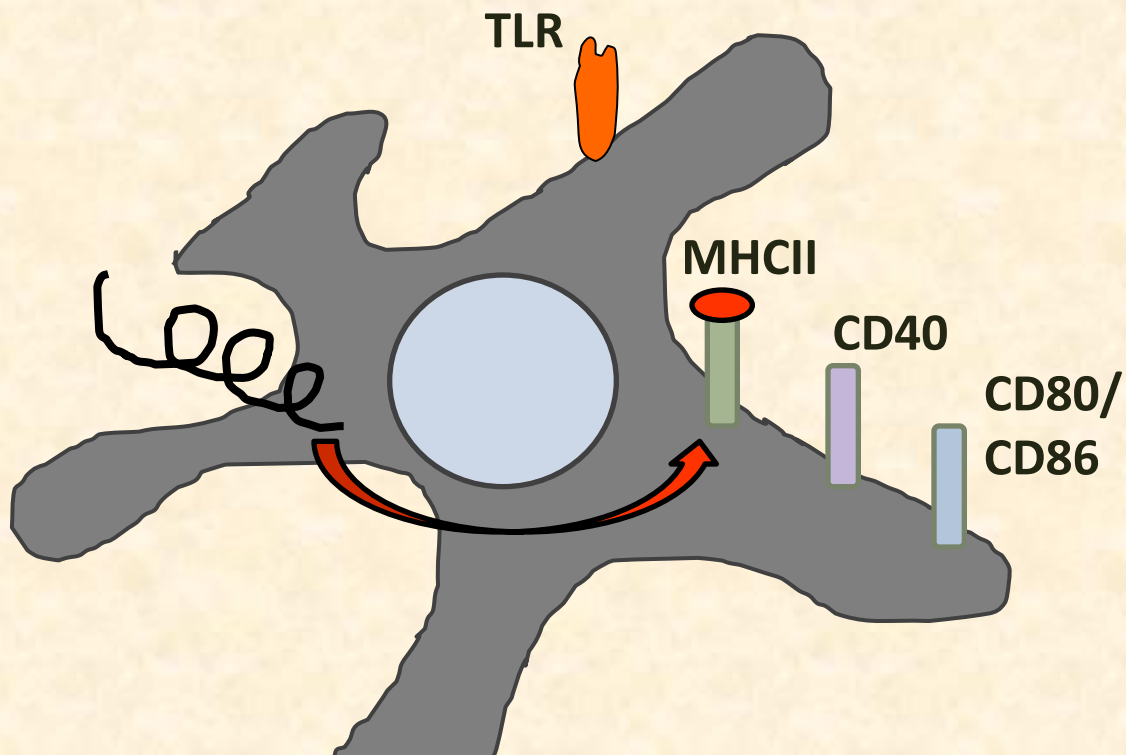
Zmiany w układzie odpornościowym w procesie starzenia skutkują zaburzeniem odporności nabytej



Odporność nabyta



Zmiany aktywności komórek dendrytycznych



**Zmniejszenie zdolności do
prezentacji antygenów i aktywacji
limfocytów T**

Liczba DC, LC

Ekspresja TLR

Ekspresja MHCII

Ekspresja cząsteczek
kostymulatorowych

Synteza cytokin

Aktywność
endocytarna

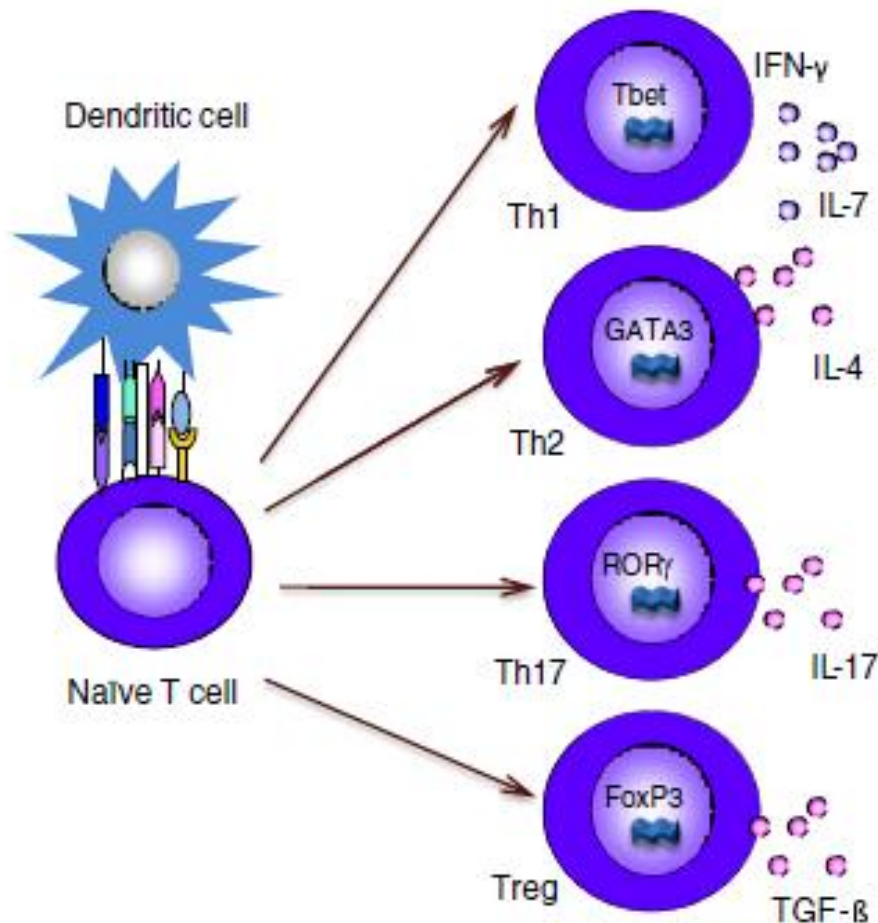
REVIEW

Open Access

Immunosenescence in vertebrates and invertebrates

Ludmila Müller^{1*}, Tamas Fülöp² and Graham Pawelec³

Starzenie limfocytów T



Zmiany w strukturze receptorów dla Ag

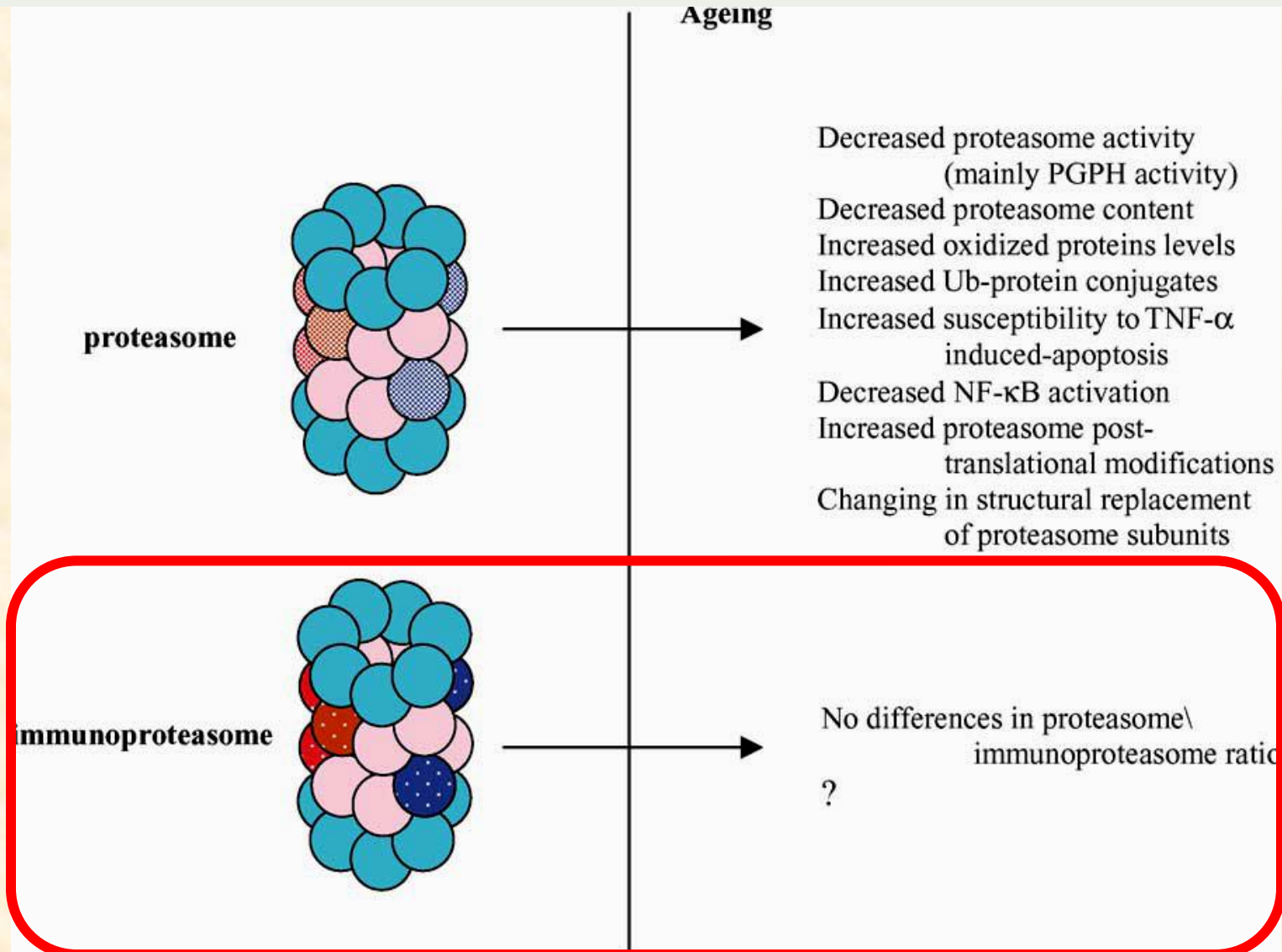
Zaburzenie transdukcji sygnałów

Zaburzenie tworzenia signalosomów

Zaburzenie ekspresji receptorów kostymulatorowych

Nieprawidłowa aktywacja limfocytów T

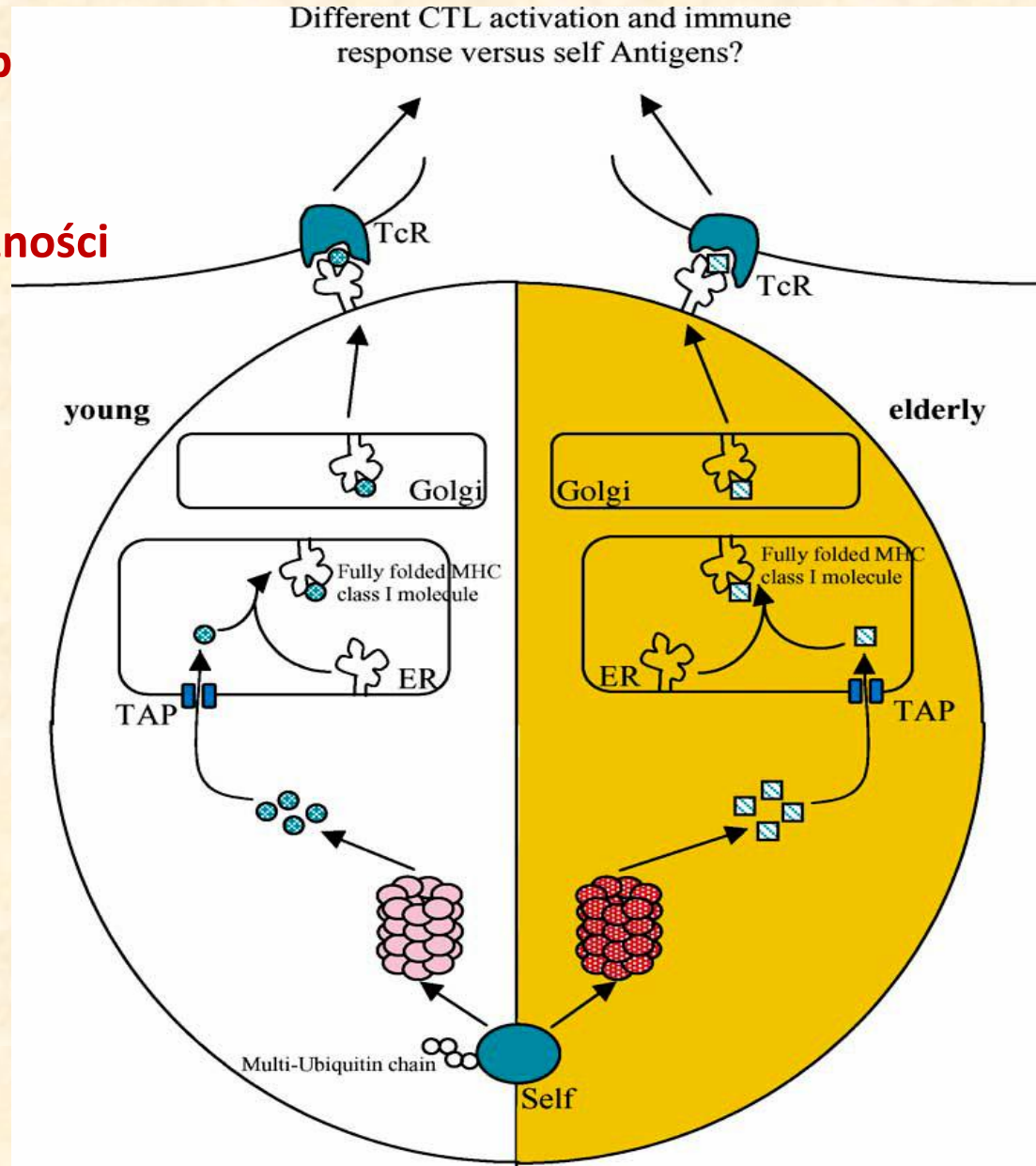
Proteasom i immunoproteasom w przebiegu starzenia



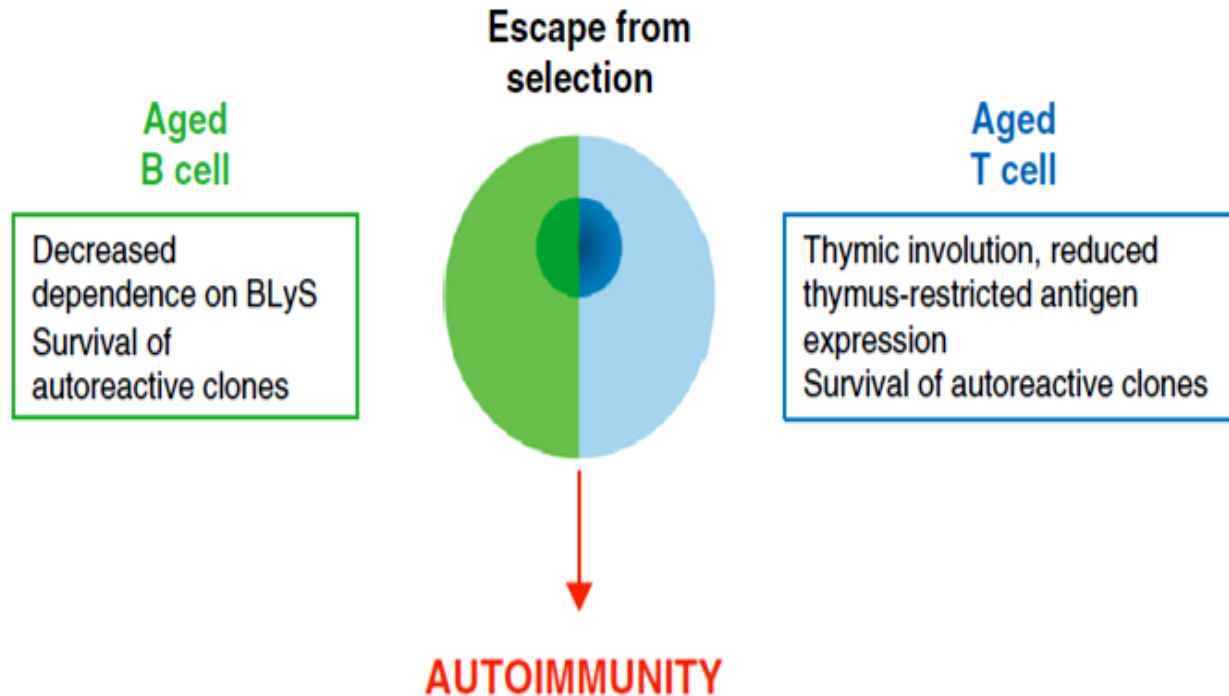
Aktywność immunoproteasomu w przebiegu starzenia

Udział w indukcji chorób autoimmunizacyjnych?

Przyczyna braku skuteczności szczepionek?



Limfocyty T i B w przebiegu starzenia



Zmiany hormonalne w przebiegu starzenia

Changes of hormonal systems during aging^a

System	What happens during aging ?
Adreno – senescence	↓ Androstenedione ↓ Dehydroepiandrosterone sulfate ↓ Dehydroepiandrosterone ↓ Progesterone
Gonado – senescence	↓ Estrogen ↓ Testosterone
Somato – senescence	↓ Growth hormone ↓ Insulin-like growth factor I

Typowe zmiany w układzie odpornościowym związane z wiekiem

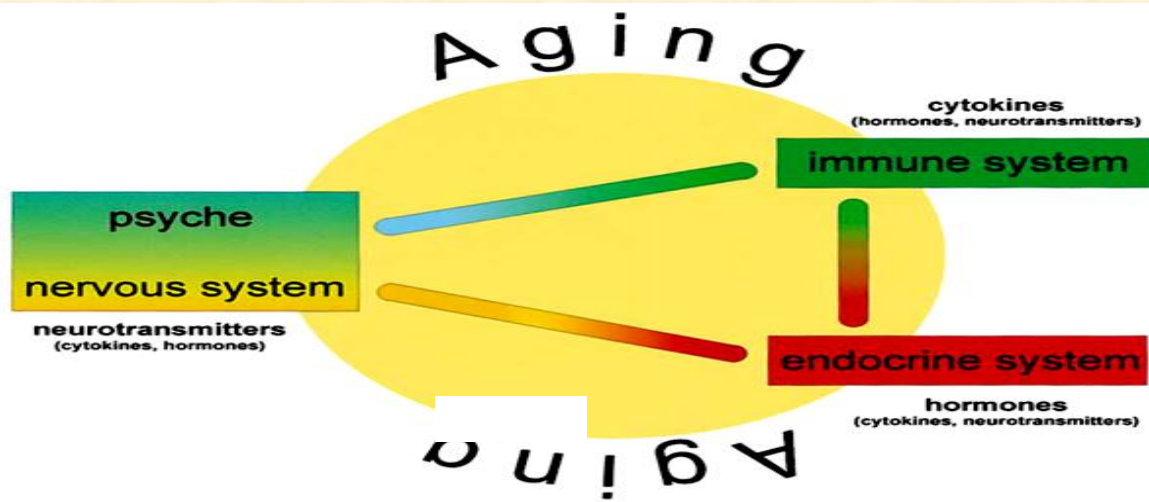


Fig. 2

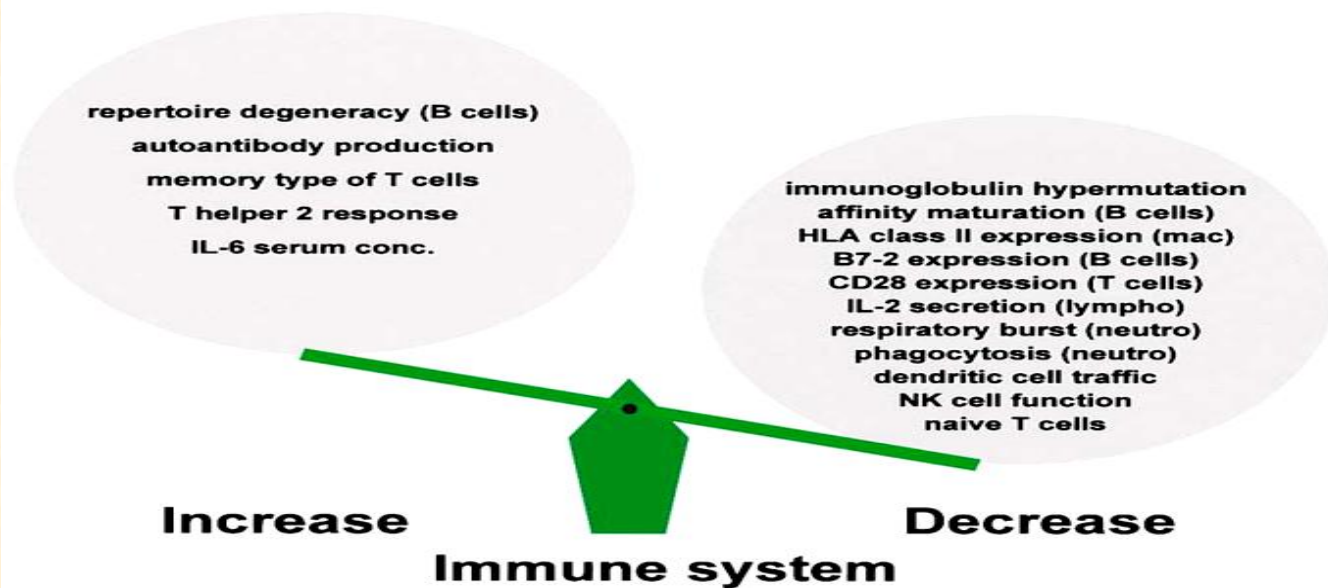
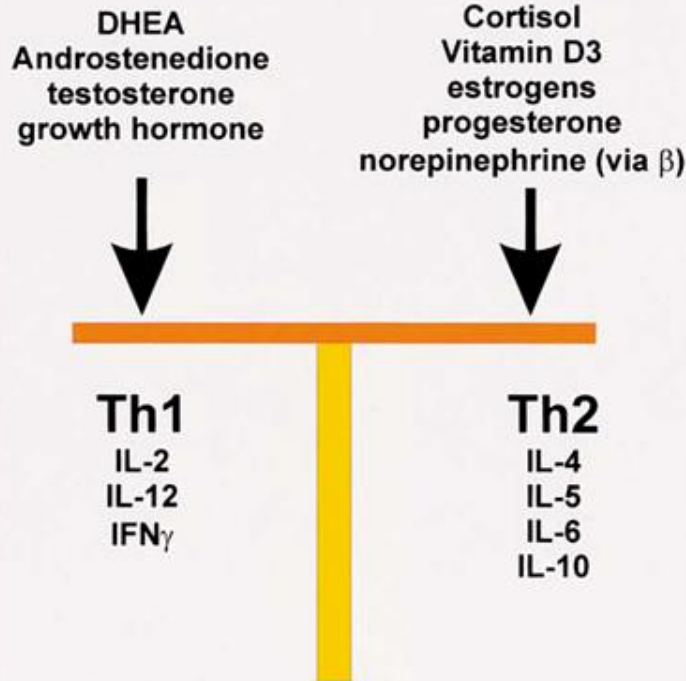


Fig. 3

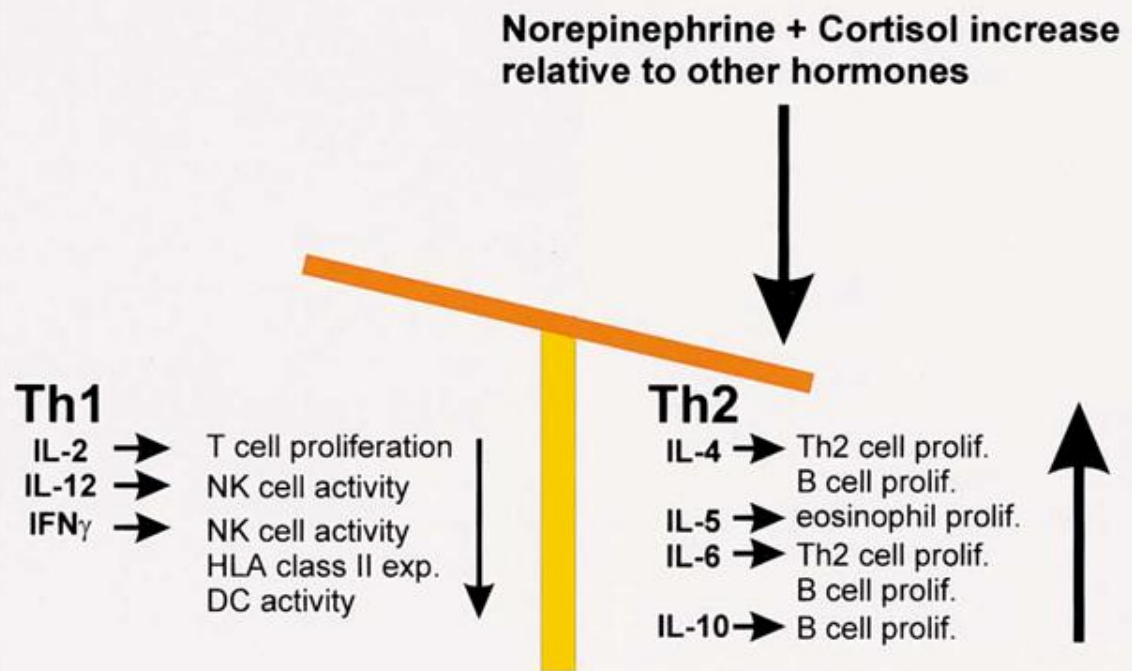
Zależność typu odpowiedzi immunologicznej od wieku



20 - 40 years

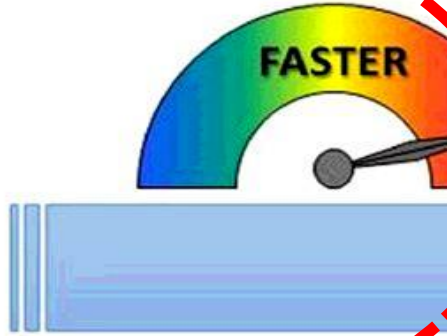


60 - 80 years



Starzenie układu odpornościowego zależy od płci

Dymorfizm płciowy układu odpornościowego



Układ odpornościowy kobiet jest bardziej aktywny (estrogeny), większa jest również skuteczność szczepionek



Mężczyźni są bardziej wrażliwi na infekcje, układ odpornościowy jest mniej aktywny (testosteron), starzeje się szybciej, mniejsza skuteczność szczepionek

Co wiadomo o skutkach szczepień ludzi starszych i noworodków

- noworodki i osoby starsze są najbardziej narażone na infekcje, ale jednocześnie skuteczność szczepień w tych grupach jest najmniejsza
- w układzie odpornościowym ludzi starszych przeważają limfocyty T pamięci, w grasicy powstaje coraz mniej naiwnych li T, co skutkuje ograniczeniem różnorodności TCR
- jaką przyjąć strategię szczepień? Jeśli utrata specyficznych naiwnych komórek T u osób w podeszłym wieku jest rzeczywiście przyczyną zmniejszonej odpowiedzi na szczepienie, ochrona osób starszych może wymagać szczepienia w młodszym wieku. Jeśli różnorodność receptorów limfocytów T w naiwnych limfocytach T u osób starszych nie jest czynnikiem ograniczającym, strategie szczepionek dla osób starszych mogą skupiać się na zwiększeniu odpowiedzi immunologicznej.

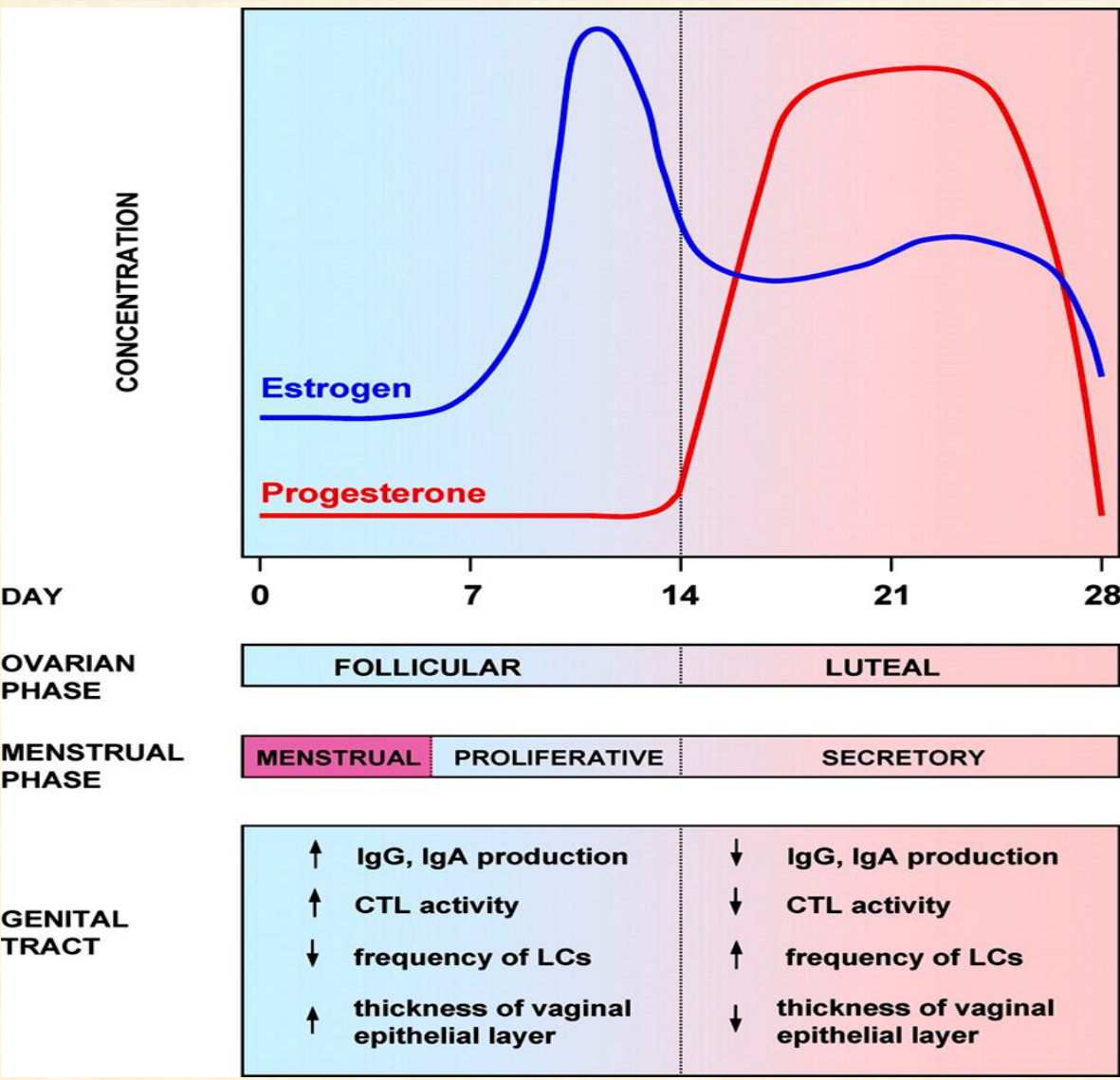
Co wiadomo o skutkach szczepień ludzi starszych i noworodków c.d.

- mała skuteczność szczepień noworodków jest całkowicie odmienna: w układzie odpornościowym przeważają limfocyty naiwne uważane do niedawna za niezdolne do wytworzenia długotrwałej odpowiedzi obronnej
- strategia szczepień także odmienna: stosowanie adiuwantów, które specyficznym stymulują limfocyty T naiwne
- zatem jeden typ szczepionki nie wykazuje takiej samej skuteczności u noworodków i osób starszych

Dymorfizm płciowy układu odpornościowego

- odporność wrodzona silniejsza u kobiet
 - odporność humoralna silniejsza u kobiet
 - silniejsza odpowiedź typu komórkowego u kobiet
 - więcej limfocytów Th u kobiet
 - więcej cytokin typu Th1 u kobiet, silniejsza odpowiedź typu Th2 u mężczyzn
-
- w badaniach klinicznych szczepionek kobiety rzadziej uczestniczą w charakterze grupy poddanej szczepieniu, skutek: nieodpowiedni dobór dawki do płci
 - szczepionka przeciwko grypie, różnice w dawkowaniu,
 - podobnie HBV A i B, odra, żółta febra, w przypadku HBV B podobna zależność od płci również u dzieci,
 - skutkiem większej wrażliwości kobiet na szczepionki są także częściej występujące u kobiet niż mężczyzn efekty niepożądane na wszystkie zalecane szczepionki (badania prowadzone we Włoszech, 2013, 56% vs 46%)

Wpływ cyklu hormonalnego na odporność w błonach śluzowych dróg rodnych oraz odporność organizmu



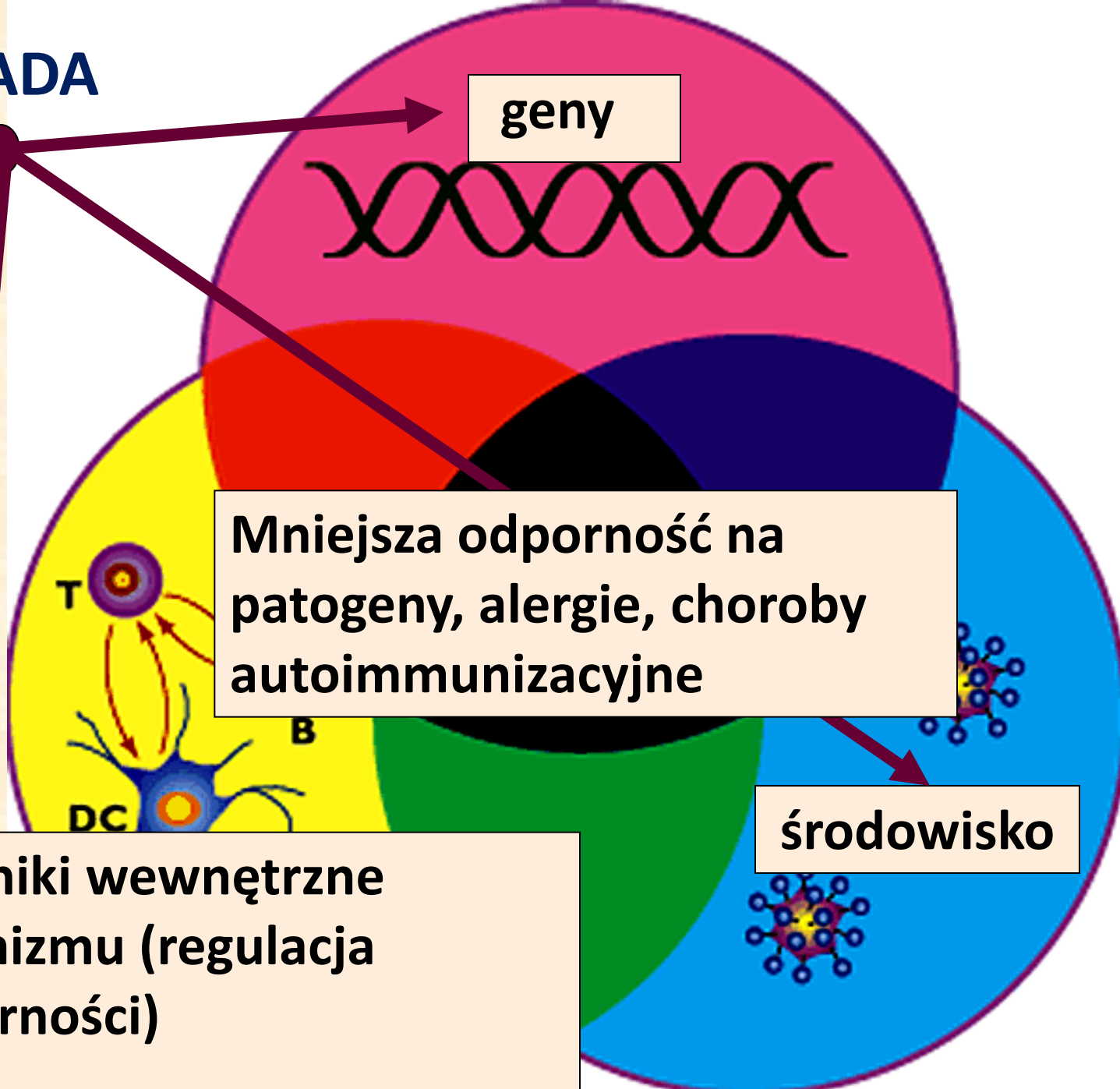
TRIADA

geny

Mniejsza odporność na
patogeny, alergie, choroby
autoimmunizacyjne

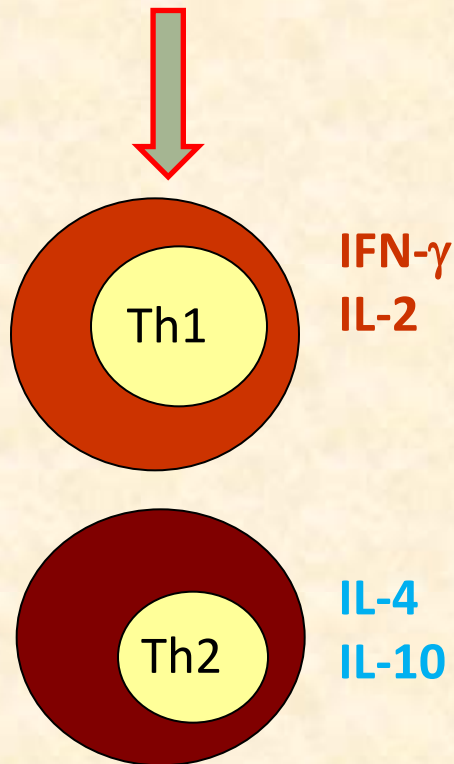
środowisko

Czynniki wewnętrzne
organizmu (regulacja
odporności)

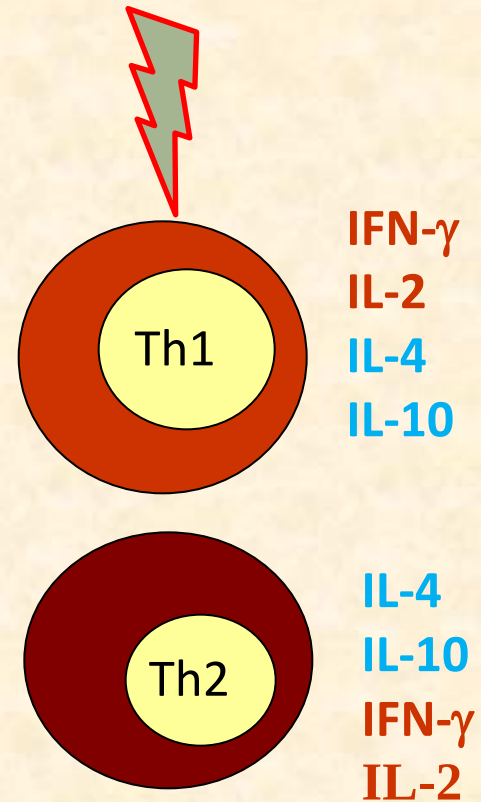


Czy układ odpornościowy można zdenerwować?

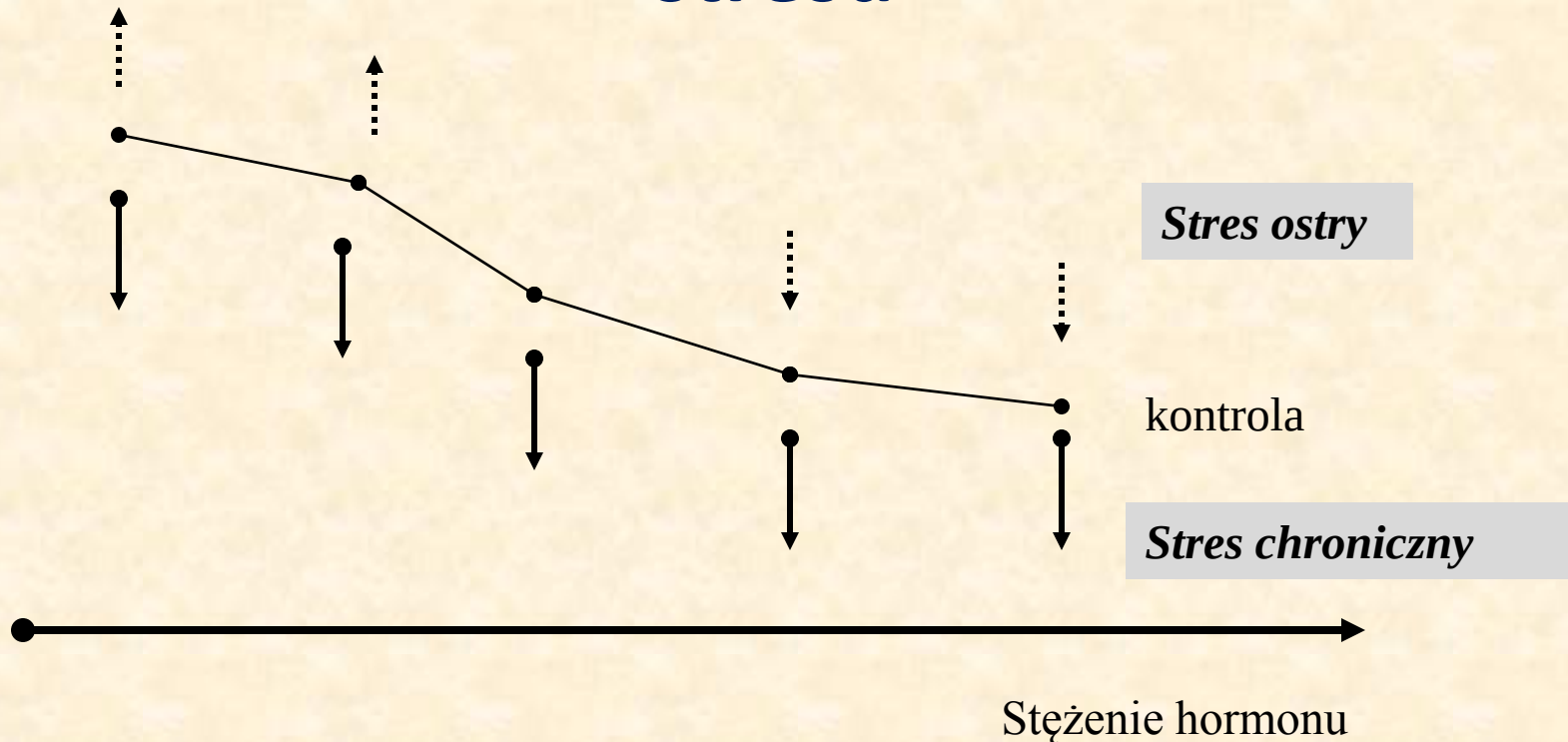
Stymulacja antygenowa



Stymulacja neuropeptydami

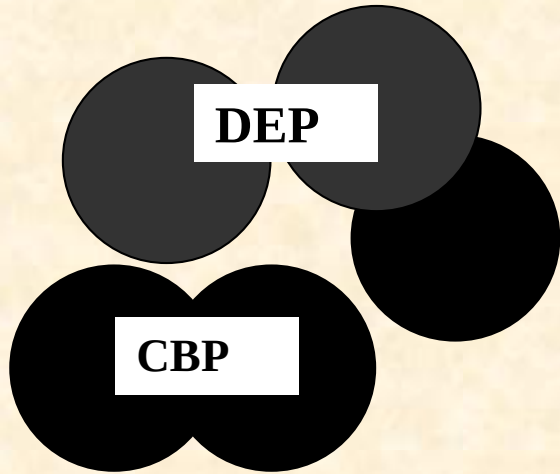


Wrażliwość komórek odpornościowych na hormony stresu uzależniona jest od rodzaju stresu

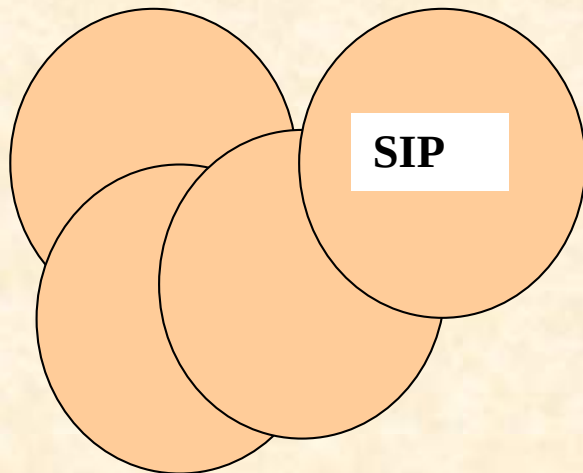


- w stresie ostrym: dwufazowy efekt kortykosteronu/kortyzolu i adrenaliny (efekt stymulujący małych dawek i efekt hamujący dużych dawek)
- w stresie chronicznym obserwowano jedynie efekt hamujący

Cząstki występujące w środowisku naturalnym



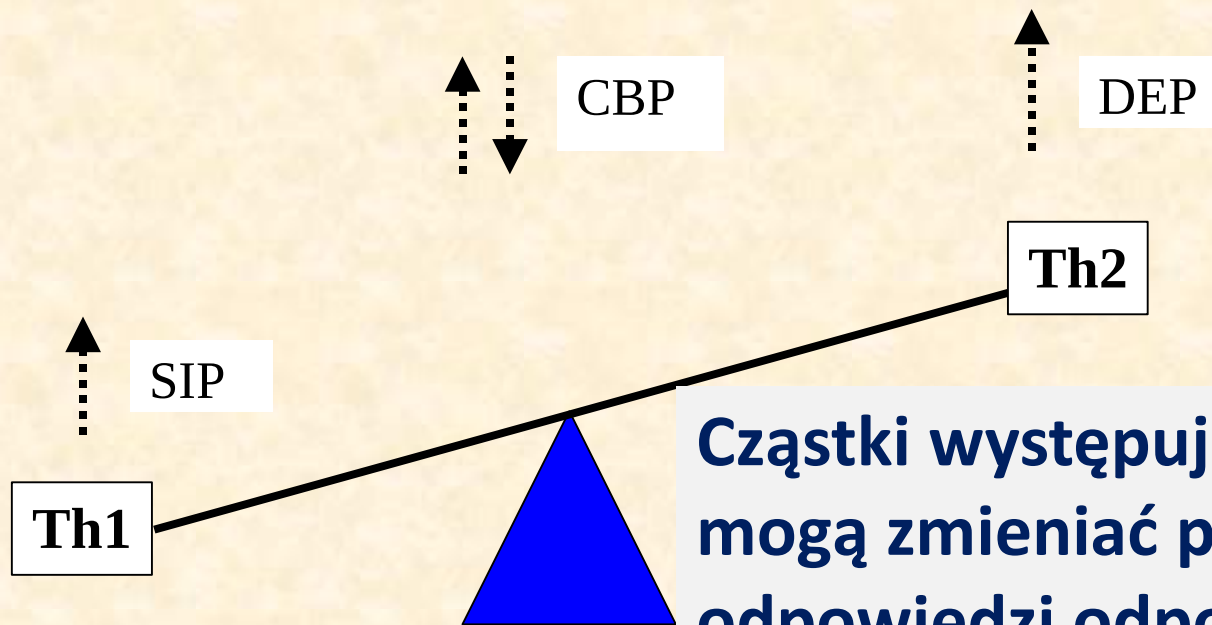
Cząstki węglowe: DEP (diesel exhaust particles); CBP (carbon black particles), występują we frakcji cząstek $<0.1 \mu\text{m}$ i $0.1-2.5 \mu\text{m}$



SIP (silica particles)- występują głównie we frakcji cząstek $2.5-10 \mu\text{m}$

Charakterystyka cząstek występujących w środowisku naturalnym

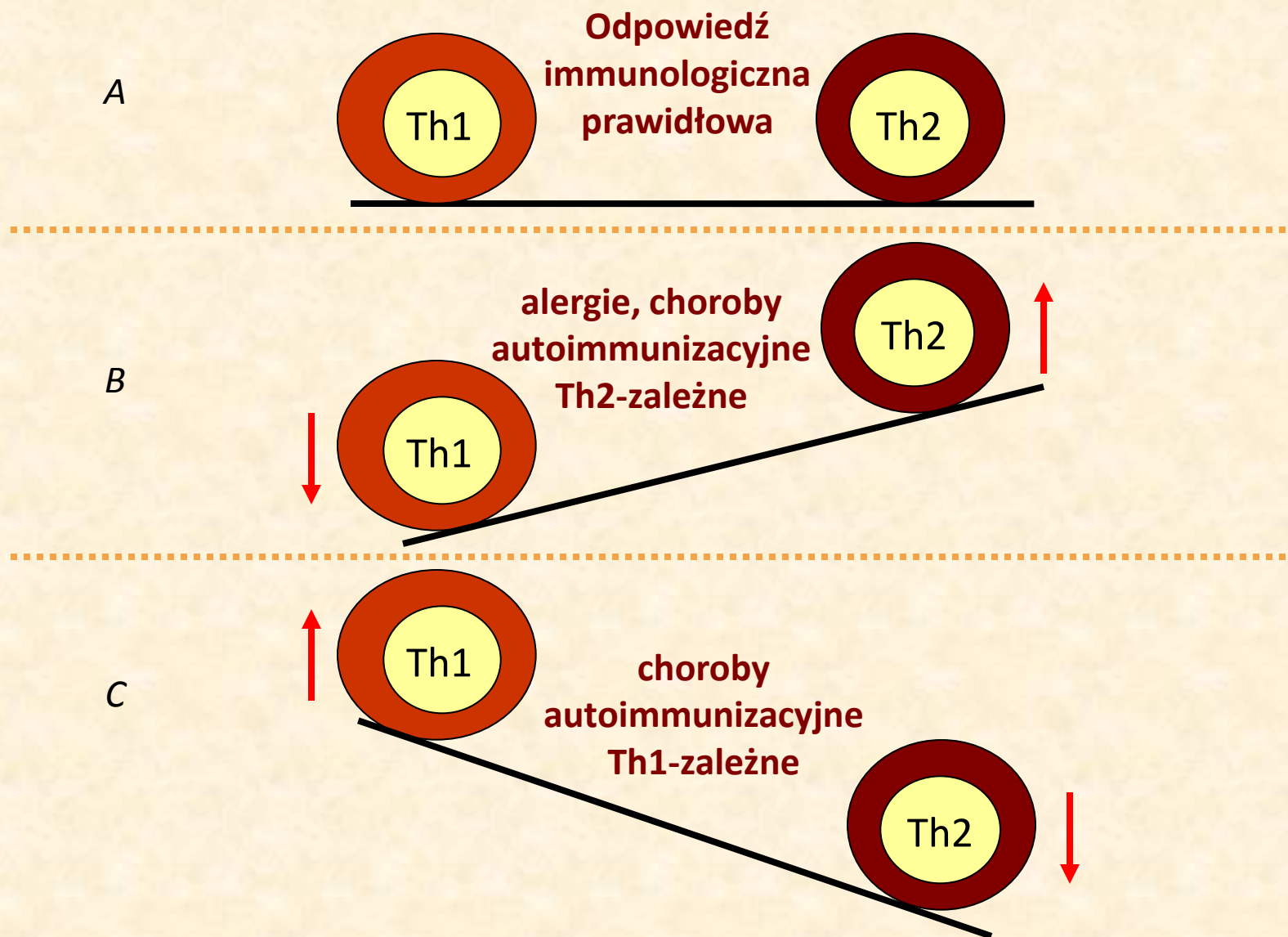
Parametry	PM ₁₀	PM _{2.5}
<u>Właściwości fizyczne i chemiczne</u>		
Średnica aerodynamiczna	2.5-10 µm	0.1-2.5 µm
Węgiel organiczny	+	++/+++
Węglany	+++	+
PAH i HAH	+	+ / +++
Metale ciężkie	+++	++
Dominujące cząstki	SIP	DEP, CBP
<u>Główne efekty biologiczne</u>		
Właściwości adiuwantu	+	+
Generowanie wolnych rodników	+	++
Uszkodzenia mitochondriów	—	+
Modulacja odpowiedzi Th1/Th2	+	+
Indukcja cytokin prozapalnych	+	+



Cząstki występujące w środowisku mogą zmieniać przebieg odpowiedzi odpornościowej

Cząstki występujące w powietrzu ułatwiają rozwój alergii, zaburzają homeostazę w układzie odpornościowym (rozwój limfocytów i ich prawidłowy rozkład w narządach limfoidalnych)

Równowaga Th1/Th2 i skutki jej zaburzenia



HIPOTEZA HIGIENY:

**zmniejszenie zachorowalności na
choroby infekcyjne**

**Brak ekspozycji na patogenne bakterie
i wirusy powoduje przesunięcie równowagi
w układzie odpornościowym w kierunku
typu odpowiedzi ułatwiającej rozwój alergii**

D.P.Strachan, 1989

**Poprawka do HIPOTEZY HIGIENY: kluczowa rola mikrobioty
jelitowej w rozwoju odporności**

Czy szczepionki mogą być groźne?

Fakty i mity

Szczepionka MMR i autyzm:

niepotwierdzony związek (Gerber J.S., Offit P.A. Vaccines 2009, 48, podsumowanie badań w UK, USA, Finlandii, Danii i Kanadzie)

Sama szczepionka
Thimerosal
Za dużo w jednym

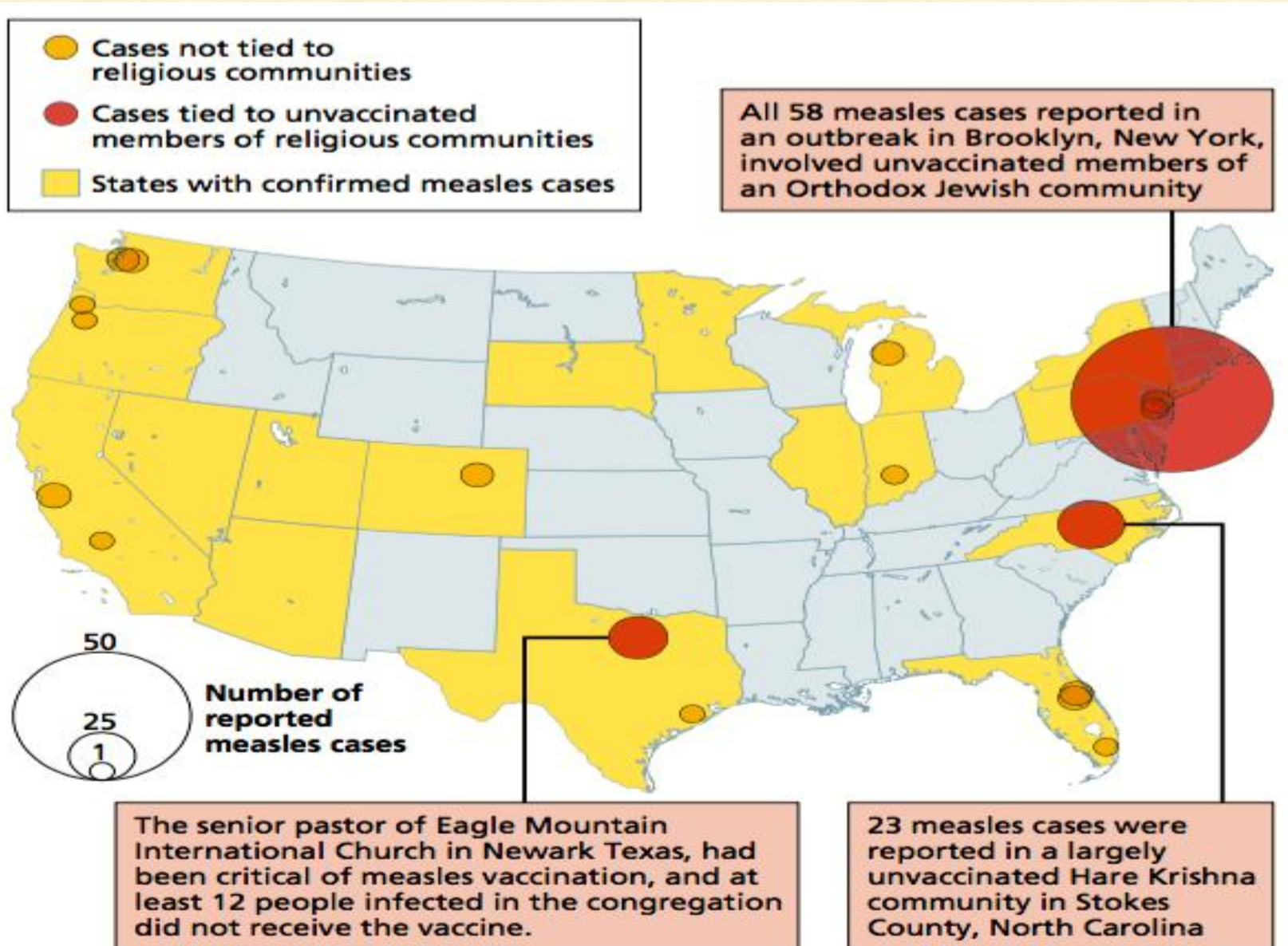
Szczepionka DPT (błonica, tężec, krztusiec) indukuje nawracające drgawki i objawy ostrej encefalopatii:

Pojedyncze doniesienia (Patel M.K., Patel T.K., Tripathi C.B., Case report, J. Pharmacol. Pharmacother. 2012, 3)

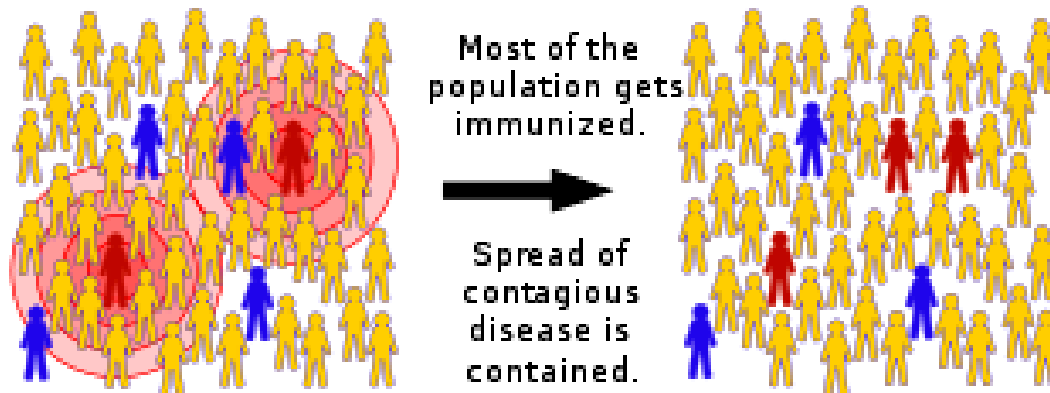
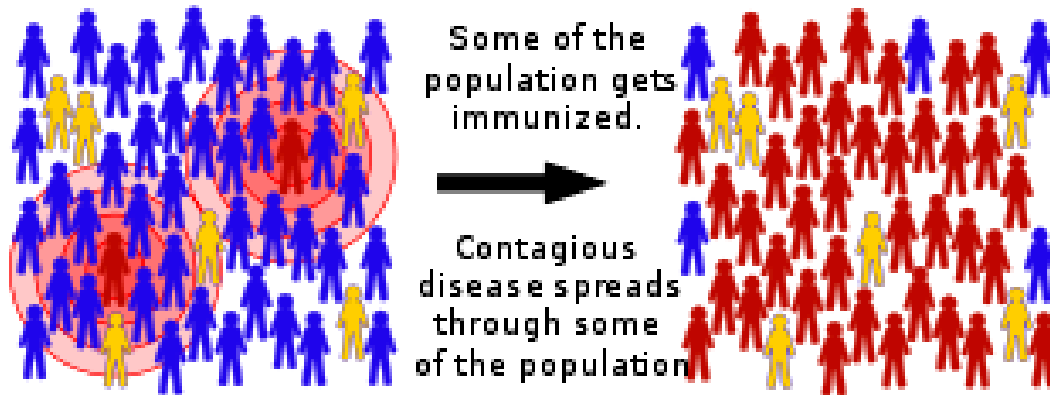
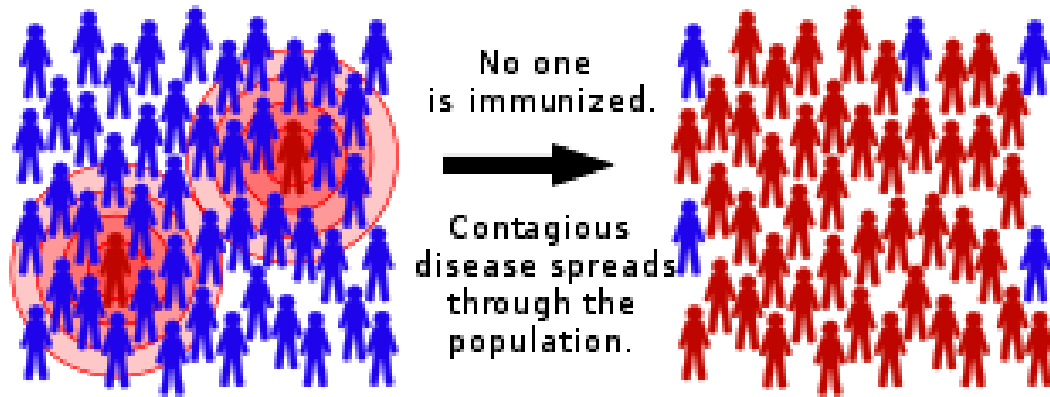
MMR (odra, świnka, różyczka), varicella zooster, grypa, hepatitis B, meningokokki, tężec: reakcje anafilaktyczne

Raport Instytutu Medycyny, National Academy of Sciences USA

Program szczepień zależy od społecznej akceptacji ich znaczenia w zapobieganiu groźnym chorobom



 = not immunized, but still healthy  = immunized and healthy  = not immunized, sick, and contagious



Odporność stada (Herd immunity)

Próg krytyczny
prawdopodobieństwa infekcji zależy
od patogenu i cech populacji
Ospa: 80-85%
Odra: 93-95%
Żadna szczepionka nie wykazuje
100% skuteczności

Jest problem, czy go nie ma?

Bazą wszystkich krajowych PSO jest profilaktyka błonicy (D), tężca (T), krztuśca (P), zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), *poliomyelitis* (IPV) oraz – w krajach endemicznego występowania tej choroby – wirusowego zapalenia wątroby (WZW) typu B.

Programy szczepień w krajach europejskich różnią się także pod względem wieku dzieci, w którym rozpoczyna się ich szczepienie preparatami zawierającymi DTP – w większości krajów UE jest to 2. miesiąc życia, a w pozostałych jako wiek rozpoczęcia immunizacji przyjmuje się 3 miesiące. Krajowe zalecenia wskazują także różne odstępy pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego (1–2 mies.) oraz różny wiek zakończenia szczepień pierwotnych (4–6 mies.).

Duże rozbieżności dotyczą terminu podania dawki uzupełniającej (10–18 mies. po zakończeniu szczepienia pierwotnego), przy zaleceniach ustalających odstęp pomiędzy trzecią a czwartą dawką na co najmniej 6 lub 12 miesięcy. W trzech krajach czwartej dawki szczepienia DTP nie podaje się w 2. roku życia, ale po ukończeniu 2 lat (Estonia) albo w wieku 3 (Wielka Brytania) lub 4 lat (Irlandia).

Różnice w kalendarzu szczepień w krajach UE



	General recommendation
	Recommendation for specific groups only
	Catch-up (e.g. if previous doses missed)
	Vaccination not funded by the National Health system
	Mandatory vaccination

	Birth	Weeks	Months								Years									
		6	2	4	5	6	7	9	13	16	6	10	11	12	14	18	19	50	≥ 55	
tuberculosis	BCG ²																			
rotavirus infection		ROTA																		
diphtheria			D	D	D					D	D			d			d ³			
tetanus			TT	TT	TT					TT	TT			TT			TT ³			
pertussis			wcP ⁴	wcP ⁴	wcP ⁴					wcP ⁴	acP			acp						
poliomyelitis				IPV	IPV					IPV	IPV									
Haemophilus influenzae type b infection			Hib	Hib	Hib					Hib										
hepatitis B	HepB ²		HepB				HepB													
pneumococcal disease ¹			PCV	PCV					PCV									PCV		
meningococcal disease			MenC				MenC													
measles									MEAS			MEAS	MEAS ⁵							
mumps									MUMPS			MUMPS	MUMPS ⁵							
rubella									RUBE			RUBE	RUBE ⁵							
varicella								VAR												
human papillomavirus infection														HPV ⁶						
influenza						IIV3														IIV3

Polish vaccine calendar (Source: ECDC)

Różnice w kalendarzu szczepień w krajach UE

	Birth	Months						Years		
		1	2	3	5	12	15	4	5	12
diphtheria				D	D	D			D	
tetanus				TT	TT	TT			TT	
pertussis				acP	acP	acP			acP	
poliomyelitis				IPV	IPV	IPV			IPV	
Haemophilus influenzae type b infection				Hib	Hib	Hib				
hepatitis B	HepB ¹	HepB ²	HepB ²	HepB ²						
pneumococcal disease				PCV13	PCV13	PCV13				
measles							MEAS ³	MEAS		MEAS ⁴
mumps							MUMPS ³	MUMPS		MUMPS ⁴
rubella							RUBE ³	RUBE		RUBE ⁴
human papillomavirus infection										HPV ⁵

System monitorowania szczepień

Szczepionka jak każdy lek może wywołać skutki uboczne. **Przyczyną skutków ubocznych nie musi być szczepionka, składniki szczepionki, lecz podanie jej w niekorzystnej dla organizmu sytuacji.**

VAERS, termin zaproponowany przez CDC i FDA, Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990 r. Około 30 000 zgłoszeń rocznie. Między 10-15% stanowią zgłoszenia poważnych efektów ubocznych wymagających hospitalizacji, a nawet kończące się śmiercią. Jest to system opierający się na dobrowolnych zgłoszeniach.

Są one analizowane pod kątem bezpośredniego związku z szczepionką.

CDC monitoruje i analizuje:

- nowe, rzadko spotykane skutki uboczne szczepionek
- częstość zgłaszanych podobnych przypadków
- potencjalny czynnik ryzyka dla różnych rodzajów skutków ubocznych
- związek z określoną serią szczepionki
- bezpieczeństwo nowych szczepionek (przy braku zgłoszeń niepożądanych skutków ubocznych)

Skutki monitorowania: wycofanie pierwszej szczepionki przeciwko rotavirus (1999); opisanie niekorzystnego działania szczepionki przeciwko żółtej febrze na układ nerwowy i pokarmowy.

Plotkin SA et al. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2008: wskazanie konieczności badań związku między MMR i zaburzeniami krzepnięcia krwi, przypadkami encefalopatii i innych zaburzeń czynnościowych (utrata przytomności, osłabienia, omdlenia) po immunizacji.

Czy każdy może być szczepiony?

<https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/should-not-vacc.html>

CDC Centers for Disease Control and Prevention



Szczepionka jak każdy lek może wywołać skutki uboczne:

Szczepionka przeciwko grypie: alergie zagrażające życiu, zespół Guillain-Barre (ostre zapalenie demielinizacyjne z neuropatią ruchową)

MMR (Measles, Mumps, Rubella, odra, świnka, różyczka): w przypadku alergii, przy niedoborach odporności, w czasie terapii sterydowej, immunoterapii, chemioterapii, radioterapii

TDP (combined Tetanus, Diphtheria, Pertussis, tężec, błonica, krztusiec): w przypadku alergii, w przypadku wcześniejszych objawów niepożądanych w czasie 7 dni po szczepionce, GBS,

Varicella (chickenpox, ospa wietrzna): alergie, ciąża, niedobory odporności, układ odpornościowy zaburzony działaniem sterydów, radioterapia, chemioterapia, immunoterapia, terapia salicylanami

Szczepionki pozostają niezastąpione w eliminacji groźnych patogenów (w organizmie, populacji, środowisku) i chorób, które wywołują.

Badania podstawowe vs badania kliniczne:

Analiza, modelowanie

Uwzględnienie nowych hipotez

Badania podstawowe

Próby kliniczne, skuteczność, bezpieczeństwo

Aspekt społeczny: rozpoznanie problemu

- spadek liczby szczepień, wątpliwości dotyczące szczepień powszechnych, NOP
- skutek: „ruch antyszczepionkowy”, ale czy właściwie rozpoznany?
- zjawisko znane od ponad 150 lat, występujące cyklicznie, nie nowe, nie niezrozumiałe, nie świadczy o patologii społecznej, wymaga wyzbycia się uprzedzeń
- sceptyczne nastawienie do szczepień vs szczepienie zgodne z narzuconym kalendarzem
- przypadek skrajny: bezwzględni „antyszczepionkowcy” przeciwko bezwzględnym „proszczepionkowcom”, czyli „ciemnota” vs „elita”, po obu stronach argumentacja budowana na strachu i nienaukowych argumentach (szczepionki szkodzą vs nie ma żadnych przeciwwskazań), poziom debaty adwersarzy podobny
- choroba szwedzka: dobry przykład z dalekiej przeszłości

Dziękuję za uwagę

