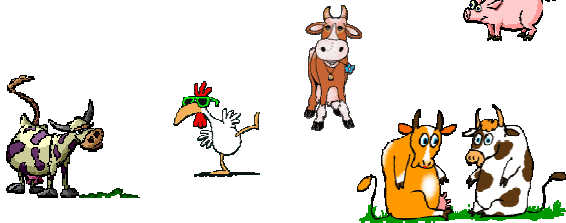


Hvordan virker dræbte og levende vacciner?

Gregers Jungersen, dyrlæge, ph.d.
Faggrubeleder for adaptiv immunologi og parasitologi

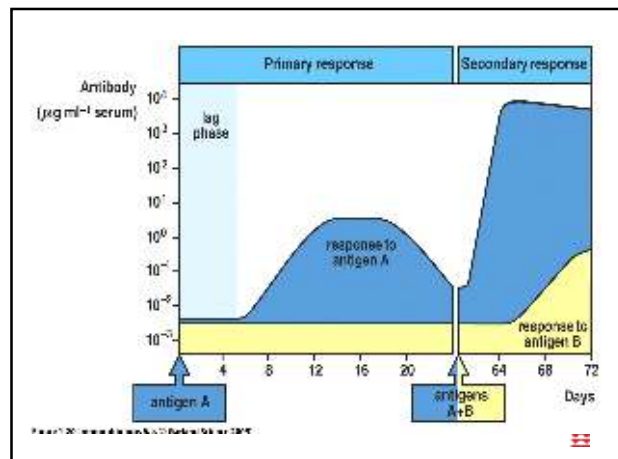
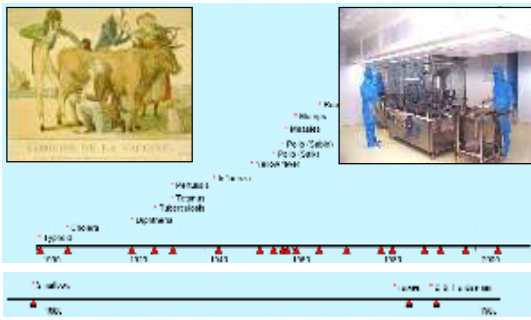


Hvordan virker dræbte og levende vacciner?

- Den ideelle vaccine
- Hvad er levende vacciner?
- Etablering af et beskyttende immunvar overfor virusinfektioner
- Hvad er dræbte vacciner?
- Adjuvanser
- Forskelle mellem dræbte og levende vacciner
- Anbefalinger ved dræbte og levende vacciner

Vaccine design før og nu

...until now, the contribution of immunology to the development of antibacterial vaccines has been minimal." Stefan H.E. Kaufmann, Nature Reviews Microbiology 2007



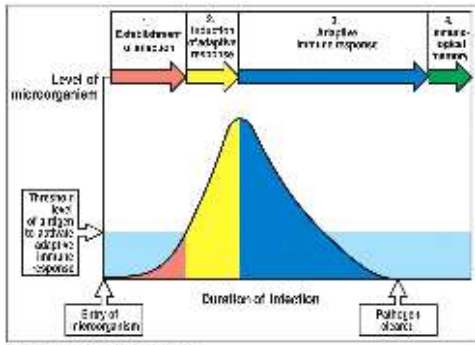
Den ideelle veterinære vaccine

- **Potent**
 - Hurtig og lang beskyttelse
 - Single "shot" dosering, gerne med drikkevand
 - Beskytte multiple varianter og serotyper
- **Sikker**
 - Ingen bivirkninger
 - Ingen virulens
- **Håndterbar**
 - Nem at dosere
 - Stabil
 - Billig

Hvad er levende virus vacciner?

- En eller anden form for svækket virus stamme
 - Multiple passager i celler eller hønseæg
- Virus stamme med tilfældigt indhold af adjuvanser
 - Selektion for lav virulens
- DNA manipulerede virus
 - Mårettet eliminering af bestemt gen
 - Kun én deletion øger risiko for revertering
- Kimære virus
 - Kombination af to virus genomer
 - PCV2 capsid i PCV1 "backbone"
 - H5N1 HA gen + H2N3 NA gen i H1N1 backbone giver H5N3 vaccine med beskyttelse mod H5N1 virus
 - West Nile Virus strukturgener i velkendt attenueret gul feber virus
- Vektorede virus vacciner
 - Poxvirus kan i sit genom "huse" fremmede gener, så protein udtrykkes i store mængder i inficerede celler. Poxvirus kan være manipuleret til ikke at dele sig.

Forløbet af en infektion



National Veterinary Institute

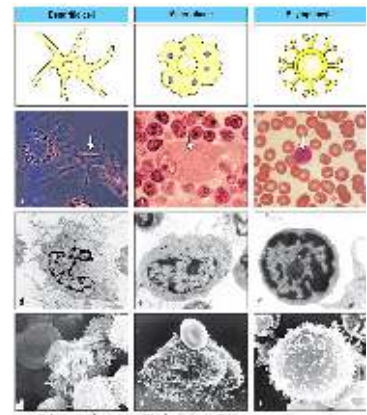


Tre celletyper kan præsentere fremmed antigen.

Dendritiske celler og makrofager er de professionelle antigenpræsentierende celler

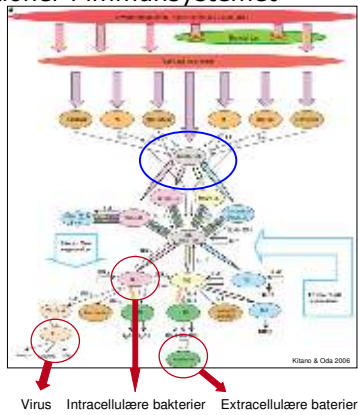
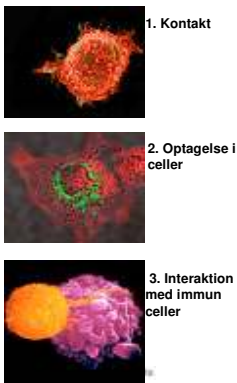
Makrofager "sitter" i vævet og kan ikke vandre

Dendritceller vandrer til lymfeknuden og er nøglen til immunsvaret



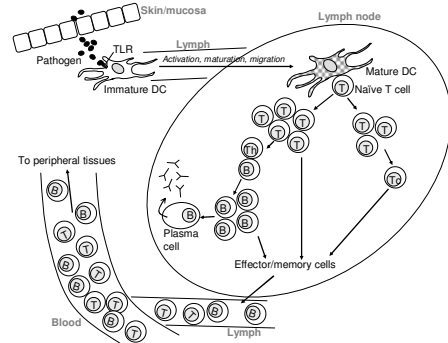
National Veterinary Institute

Komplekse interaktioner i immunsystemet



Witke & Gold 2008

Starten på et immunsvaret efter infektion

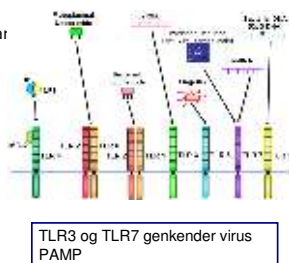


Natanson



Dendrit celler aktiveres af PAMP strukturers binding til PRR på celleoverfladen

- Immunsystemets antigenpræsentierende celler har igennem evolutionær tid udviklet receptorer, såkaldte **pattern recognition receptors, PRR**, i stand til at genkende...
- **Pathogen-associated molecular patterns, PAMP:** Molekylære mønstre fælles for store grupper af mikroorganismer - essentielle for deres overlevelse - f.eks. lipopolysaccharider, peptidoglycaner, DNA.



TLR3 og TLR7 genkender virus PAMP

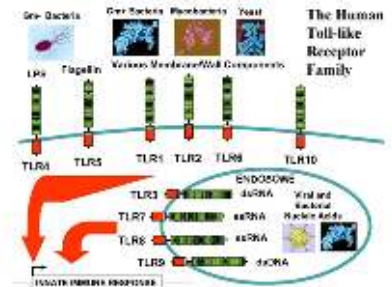
National Veterinary Institute



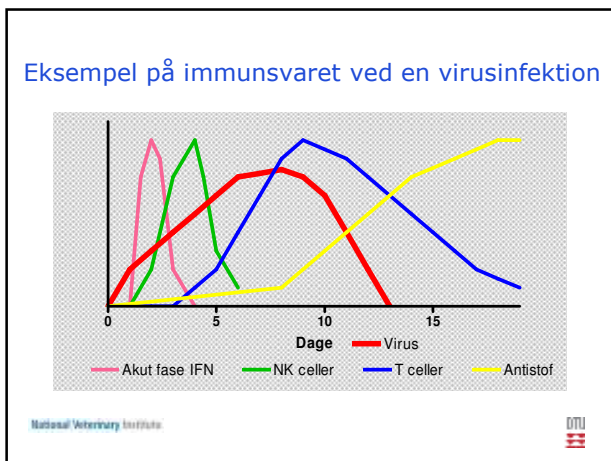
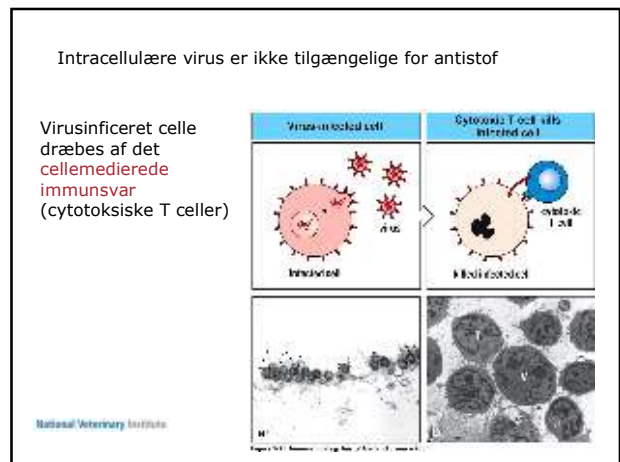
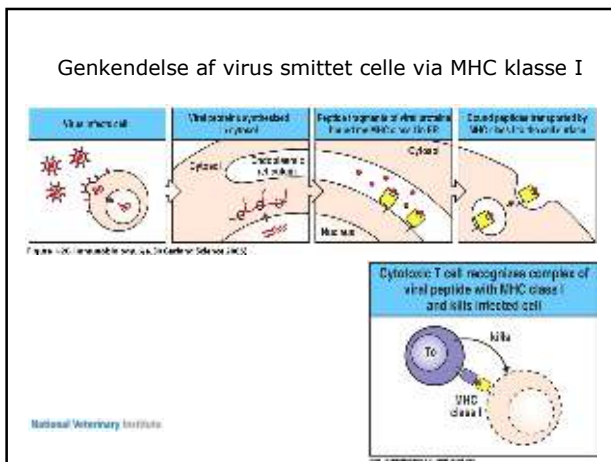
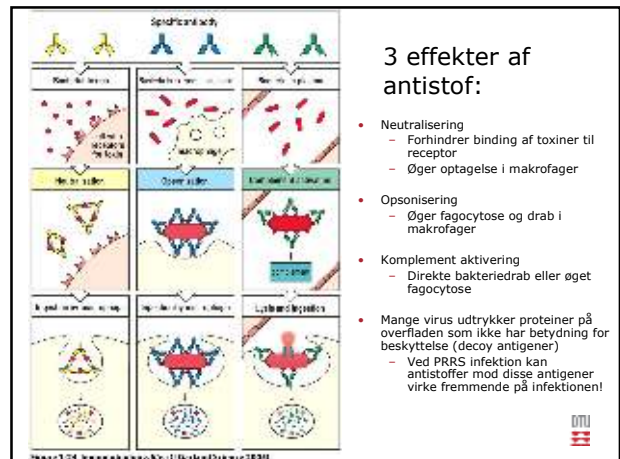
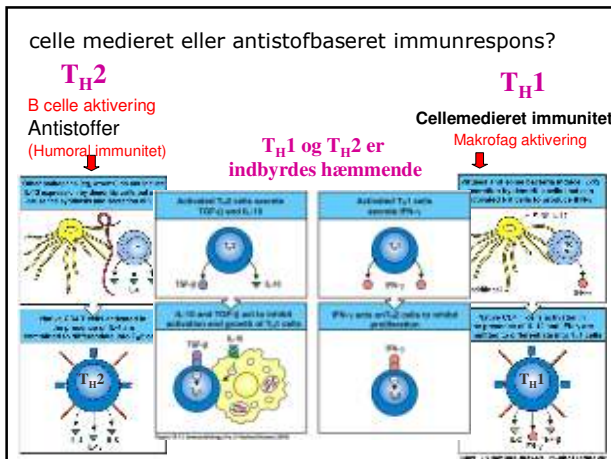
Toll Like Receptors (TLR) - "Fare-sensorer" på dendritceller

Binding af PAMP-strukturer til TLR inducerer en aktiveringskaskade der starter produktion af inflammatoriske cytokiner, IL-1, IL-6 and IL-8, TNF- α , IL-12, and co-stimulatoriske molekyler nødvendige for aktiveringen af naive T-celler

De forskellige TLRs placering afspejler, om deres ligand findes på mikroorganismens overflade eller eksponeres inde i cellen...



National Veterinary Institute




Hvad er dræbte virus vacciner?

- Typisk en inaktiveret viruskultur med hele viruspartikler
 - Kan inaktiveres med f.eks. Formaldehyd og β -propionlacton
 - Hvis der er 100.000.000 virus partikler i en dosis skal inaktivering løbe lang tid for at sikre alle er døde. I den periode kan der nemt ske et tab af immunogenicitet
- Subunit vacciner
 - Udvalgte antigener fra virus i oprenset form
 - PCV2 ORF2 protein produceret af gensplejede baculovirus
- Ingen aktiv infektion**
 - Kræver adjuvans
 - Kræver gentagne dosis

Hvad nu med adjuvanser?

Levende vacciner

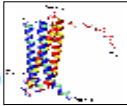
- Aktiv infektion giver god immunogenicitet
- Øget risiko for toxicitet (altid en fare for fostre) og bivirkninger
- Ikke muligt at styre immunsvaret mod et ønsket respons



→ Immune response

Dræbte vacciner; hele eller udvalgte dele af virus

- Ingen aktiv infektion giver mindre immunogenicitet
- Høj sikkerheds profil
- Vaccinen kan (i teorien) skræddersys til at give ønsket immunsvaret



+adjuvans → Immune response

National Veterinary Institute DTU




Adjuvans typer

Traditionelle "depot/slow release" adjuvanser

Aluminium salt adjuvans → Th2

Emulsion-baserede adjuvans → Th2
Mineralsk olie/vand suspensioner
Acceptable bivirkninger

Freunds Komplette adjuvans → Th1
Inaktiverede Mycobacterier i olie/vand emulsion
Totalt uacceptable bivirkninger (e.g. abscesses)

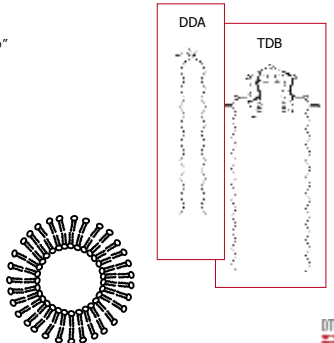




National Veterinary Institute DTU

Ny nanopartikulær adjuvans teknologi

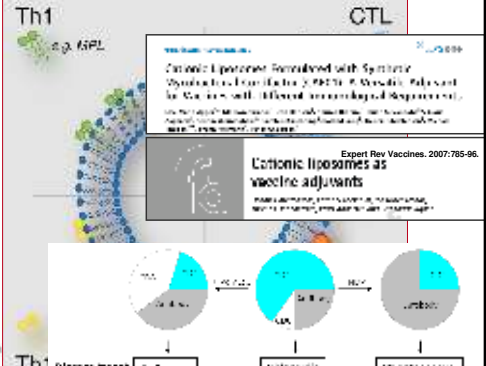
P. Andersen et al. (SSI)

- Dimethyldioctadecylammonium (DDA)
 - Cationic surfactant
 - Hydrophilic "head-group"
 - » Positively charged quaternary amine
 - Hydrophobic "tail"
 - » Two alkyl chains
- α,α' -trehalose 6,6'-dibehenate (TDB)
 - Synthetic analogue of mycobacterial cord factor
 - Immunostimulatory
 - Stabilizes the liposomes



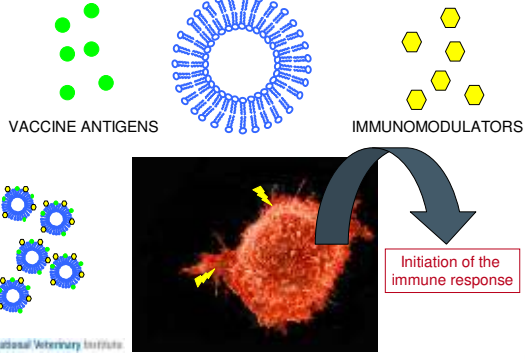
National Veterinary Institute DTU

PAMP motiver på CAF01 nanopartikler kan skræddersy et ønsket immune respons



National Veterinary Institute DTU

Styring af immunrespons med nanopartikler



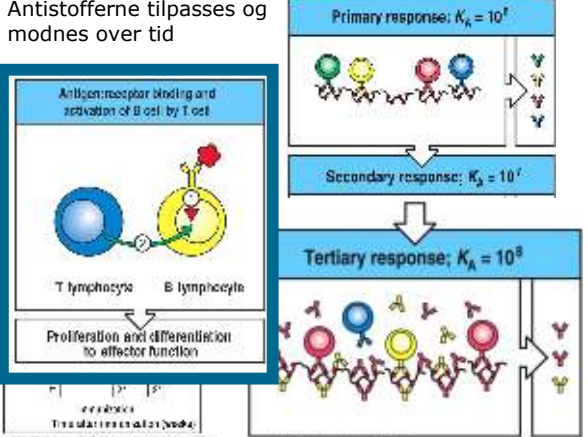
VACCINE ANTIGENS

IMMUNOMODULATORS

Initiation of the immune response

National Veterinary Institute DTU

Antistofferne tilpasses og modnes over tid



Primary response; $K_A = 10^1$

Secondary response; $K_A = 10^4$

Tertiary response; $K_A = 10^8$

Antigen:receptor binding and activation of B cell by T cell

Proliferation and differentiation to effector function

T lymphocyte B lymphocyte

National Veterinary Institute DTU

Forskelle mellem levende og dræbte vacciner

Levende vacciner

- Langvarig immunitet
- Både celledieret og antistoffer
- Kan revertere til virulens
- Adjuvans sjældent nødvendig
- Som regel tilstrækkeligt med enkelt dosis
- Lille risiko for allergisk reaktion
- Holdbare som frysetørret
- Labile i opløsning
- Risiko for immunosuppression

Dræbte vacciner

- Kortvarig immunitet
- Kun antistoffer
- Kan ikke give oprindelig sygdom
- Adjuvans nødvendig
- Boosting nødvendig
- Risiko for allergisk reaktion
- Lette at opbevare (som regel)
- Sjældent immunosuppression

National Veterinary Institute

Skema adapteret fra Veterinærmedicinsk Produktkatalog



Anbefalinger ved levende og dræbte vacciner

Levende vacciner

- Kan revertere til virulens
 - Brug kun godkendte vacciner
- Som regel tilstrækkeligt med enkelt dosis
 - Hvis den er opbevaret korrekt
 - Hvis vaccination er før sygdom
- Cave ved drægtighed
 - Fostre er bare sårbare
- Risiko for immun suppression
 - Giv flere vacciner samtidigt, eller vent nogle uger

Dræbte vacciner

- Kortvarig immunitet
- Kun antistoffer
- Adjuvans nødvendig
- Boosting nødvendig
 - Brug hele dosis
- Risiko for allergisk reaktion
 - Indberet bivirkninger
- Sjældent immunosuppression
 - Andre vacciner kan gives uafhængigt

National Veterinary Institute

Skema adapteret fra Veterinærmedicinsk Produktkatalog



TAK
for invitationen,
for
opmærksomheden
og fortsat god
fornøjelse



National Veterinary Institute

