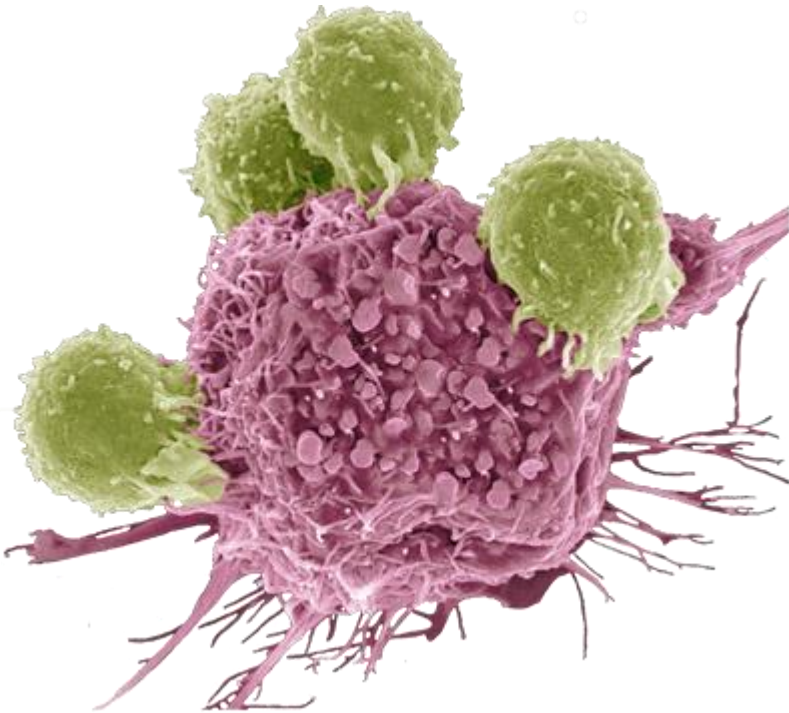


Imunoterapii – Vaccinuri

Curs 6



Objective

- Descrierea diferențelor dintre imunizarea activă, care implică utilizarea vaccinurilor și imunitatea pasivă, care implică folosirea anticorpilor produși în alte specii sau în sisteme *in vitro*
- Înțelegerea diferențelor dintre vaccinurile vii, atenuate și inactivate
- Descrierea diferențelor dintre metoda clasică a lui Pasteur și noua metodă genomică a vaccinologiei de reversie
- Enumerarea schemelor de administrare a vaccinurilor recomandate pentru diverse grupe de vârstă și situații clinice
- Recunoașterea efectelor adverse ale vaccinurilor și înțelegerea mecanismelor imunologice inductoare
- Descrierea preparatelor de anticorpi utilizate în imunizarea pasivă
- Înțelegerea contribuției vaccinurilor la sănătatea publică a ultimului secol

Cuprins

1. Tehnici și tehnologii imunologice utilizate pentru producerea vaccinurilor
2. Tipuri de vaccinuri
 - 2.1. Vaccinuri vii atenuate
 - 2.2. Vaccinuri inactivate
 - 2.3. Vaccinuri de generație nouă: vaccinuri subunitare purificate, vaccinuri conjugate
 - 2.4. Rolul adjuvanților
3. Siguranța vaccinării
4. Complicații mediate imun ale vaccinurilor
5. Imunoterapia pasivă

1. Tehnici și tehnologii utilizate pentru producerea vaccinurilor

Imunizare activă = utilizarea vaccinurilor; inițierea imunității apare după expunerea la antigen; declanșează stimularea imunității umorale (limfocite B) și a imunității celulare (limfocite T)

Imunizare pasivă = transferul anticorpilor sau a imunoglobulinelor gamma (deja formate în alte gazde sau în sisteme *in vitro*) pentru a conferi unui recipient neimunizat protecție față de o anumită boală infecțioasă sau imunosupresie, în cazul afecțiunilor mediate imun

- În secolul 5 BC, în Grecia antică s-a observat că indivizii care supraviețuiau ciumei din Atena nu mai contractau boala
- În China antică se utilizau pulberi preparate din crustele leziunilor cutanate din bolile infecțioase pentru imunizarea inhalatorie
- Injectarea intradermică a pulberilor din crustele variolice – variolizare – a fost practică în Orientul Mijlociu și adusă în Europa de **Lady Mary Montague**
- Vaccinarea a dus la eradicarea variolei (smallpox, red plague) – ultimul caz de variola a fost declarat în 26 octombrie 1977 (Somalia).

1. Tehnici și tehnologii utilizate pentru producerea vaccinurilor



Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762)



Edward Jenner (1749-1823)



Administrarea vaccinului viu anti-variolă de către Scalbert



Vaccinarea unui copil cu vaccin anti-variolă, ilustrând efectul vârstei asupra eficacității vaccinării

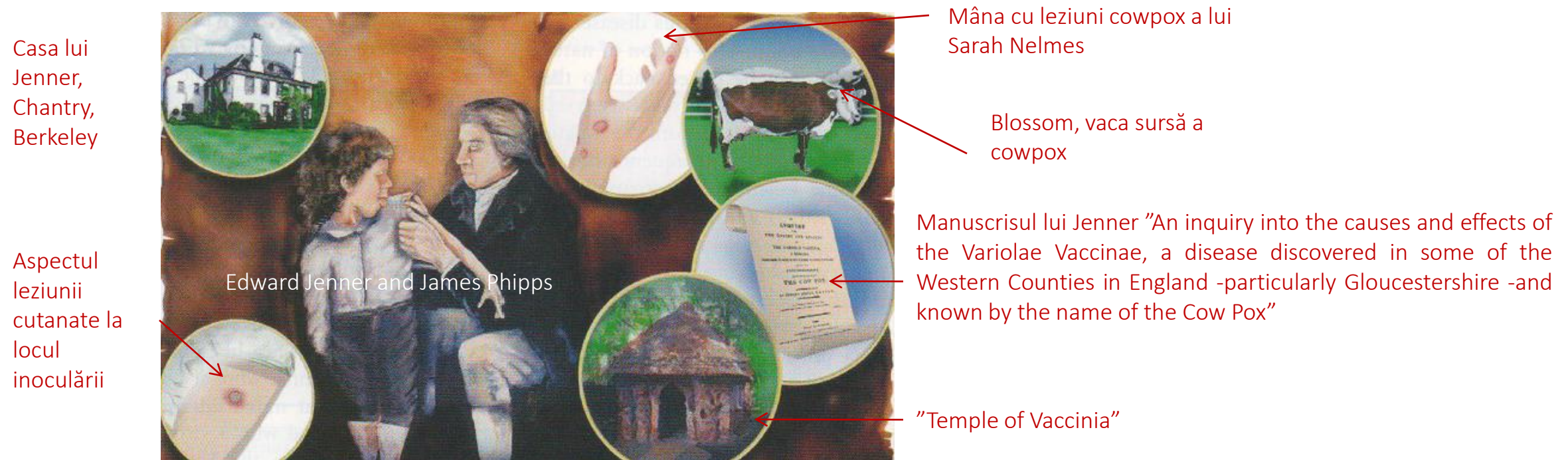
Vaccinarea a fost primită cu scepticism la introducerea ei



1. Tehnici și tehnologii utilizate pentru producerea vaccinurilor

Edward Jenner – părintele Imunologiei

- A observat că lăptăresele care intrau în contact cu vacile infectate cu un virus similar variolei – vaccinia (lat. vacca)- erau protejate împotriva variolei
- A utilizat materialul obținut din leziunile pustulare ale lăptăreselor pentru a inocula un băiat de 8 ani și a observat că acest copil a devenit imun la infecțiile ulterioare cu variolă



1. Tehnici și tehnologii utilizate pentru producerea vaccinurilor

- Observațiile jenneriene au fost urmate de un secol de cercetări aprofundate și au dus la nașterea Microbiologiei în secolul 19 și descoperirea de către Koch și Pasteur că bolile infecțioase sunt cauzate de microorganisme
- În secolul 19, Louis Pasteur și colab. au dezvoltat primul **vaccin antirabic (hidrofobie)** și au stabilit principiile de bază ale vaccinurilor – "izolarea, inactivarea și injectarea agenților infecțioși"

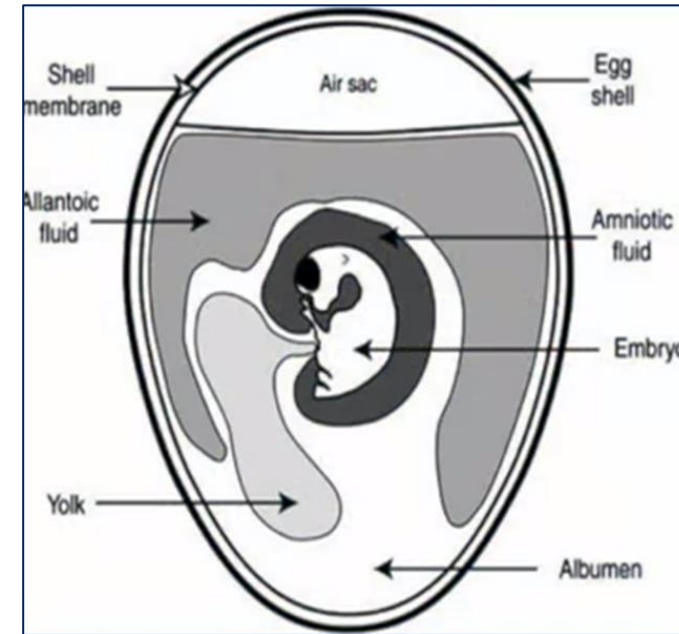


Istoric



Ernest Goodpasture

- A descoperit că virusurile se pot multiplica la nivelul membranei corioalantoide care înconjoară embrionul de găină
- A arătat că cel puțin 30 de tipuri de virusuri cresc pe ouă embrionate
- A creat o alternativă ieftină pentru creșterea virusurilor și producerea vaccinurilor



Istoric



Thomas Francis Jr.

- A propagat virusurile gripale în ouă embrionate (folosind tehnica Goodpasture)
- A omorât virusurile gripale (influenza A și B) cu formaldehidă (folosind tehnica Brodie)
- A descoperit modificările virusurilor gripale = antigenic drift

Istoric

Culturi celulare

Hugh și Mary Maitland

- Creșterea virusurilor pe rinichi de pui mărunțiți
- Creșterea virusurilor în laborator este mai ușoară decât creșterea acestora pe piele (smallpox), măduva spinării (rabie, polio), sau în animalul de experiment



Cultivare monostrat în plăci de cultură – eprubete de sticlă

Istoric

Vaccinul anti-polio

John Kolmar and Maurice Brodie

- Au folosit creierul și măduva spinării – întârziere de 20 de ani a cercetărilor pentru vaccinul anti-polio

Jonas Salk – inactivat (IPV 1955)

- 3 doze de vaccin au fost administrate la 420.000 copii
- 200.000 copii au fost inoculați cu placebo și 1,2 mil. au fost observați, fără a fi inoculați
- Eficacitate: 65% împotriva tipului 1, 100% împotriva tipului 2 și 96% împotriva tipului 3 de virus

Albert Sabin – atenuat (OPV 1961)



Istoric

John F. Enders – Prof. Bacteriologie și Imunologie

Thomas H. Weller – Prof. Medicină Tropicală

Frederick C. Robbins - Reserve Medical School Cleveland



1954

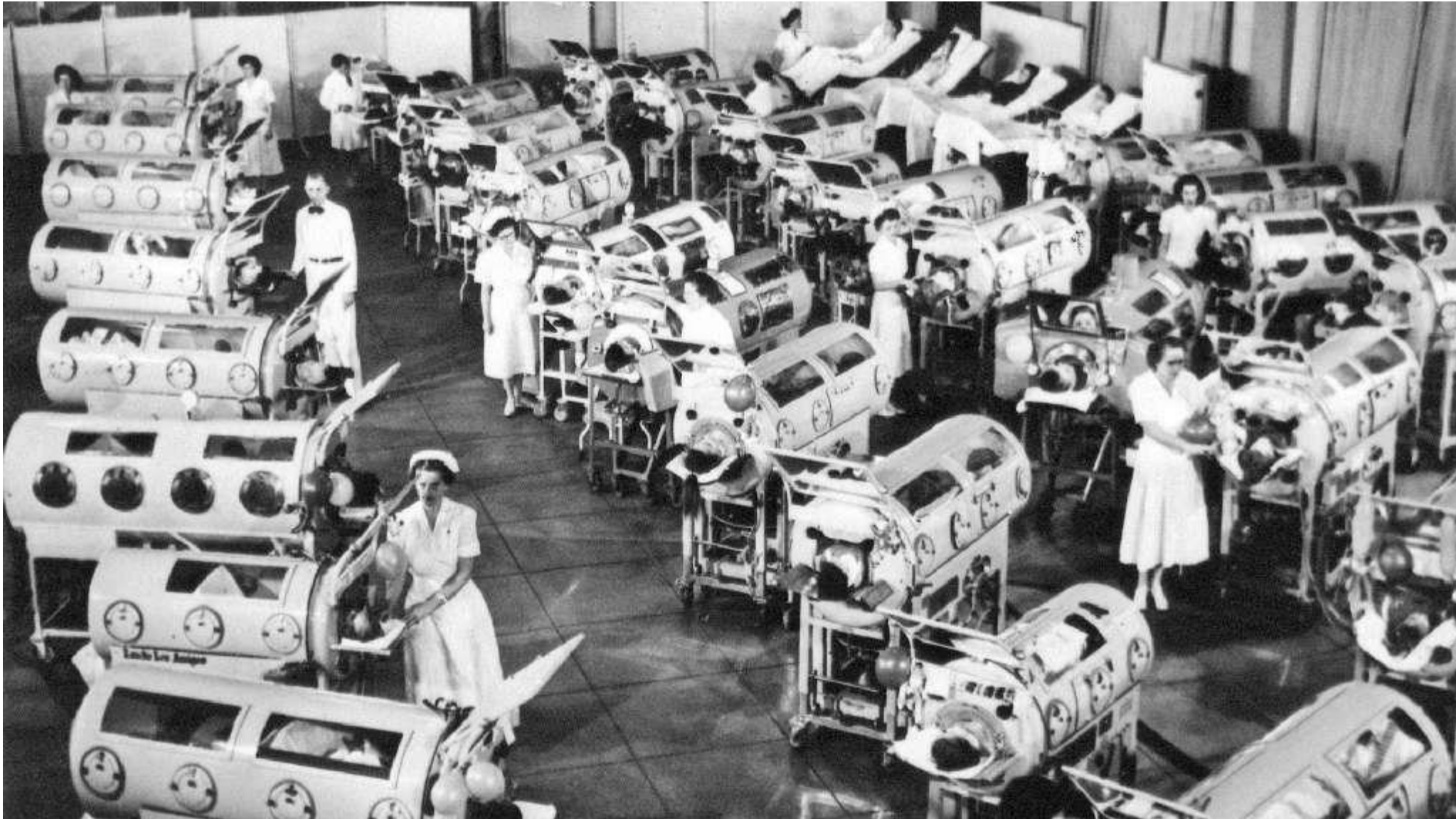
Inventas vitam juvat excoluisse per artes

Să îmbogățim viața prin știință și artă (Eneida - Virgil)



- Au adaptat virusul polio pentru a crește în culturi celulare
- A permis creșterea unor cantități mari de virus
- A exclus utilizarea măduvei spinării a maimuțelor ca sursă a virusului

Istoric



Istoric

Max Theiler

- Folosind tehnica Maitland, Theiler pasează virusul febrei galbene în creier de șoarece, embrioni de șoarece și embrioni de găină
- Concluzionează că pasajele seriale în celule de origine non-umană duc la atenuarea creșterii virale în celulele umane

Asibi, supraviețuitor din Africa de Vest al febrei galbene, care a oferit mostre de sânge din care a fost izolat virusul, folosit ulterior în cercetări extensive



Istoric



Max Theiler primind Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină de la Regele Gustaf Adolf VI, 10 decembrie 1951



Inventas vitam juvat excoluisse per artes

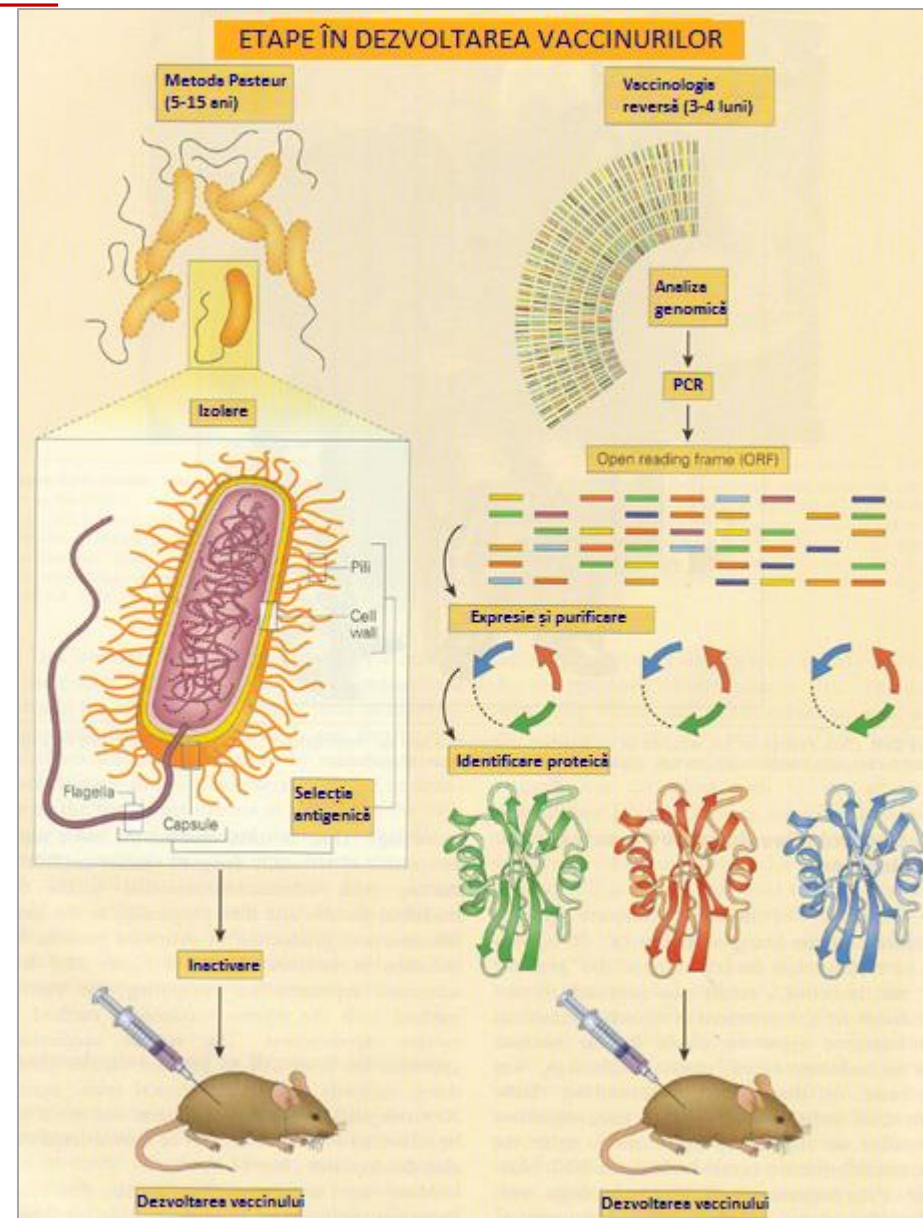
1. Tehnici și tehnologii utilizate pentru producerea vaccinurilor

- 1920-1980 – tehnologii simple pentru controlul infecțiilor precum tetanos, difterie, poliomielită, pertusis, pojar, rubeolă, care aveau o rată crescută de mortalitate și morbiditate în întreaga lume;
- 1970 – nevoia de a dezvolta noi vaccinuri pentru noile boli – HIV, hepatita C, virusul West Nile, gripa aviară
- 1980 – tehnologii bazate de recombinarea ADN – pentru rotavirusuri, virusurile hepatitei A și B, vaccinul acelular pentru *Bordetella pertussis*
- Tehnologiile de conjugare – polizaharide (antigen timic-independent) + proteină transportoare (antigen timic-dependent) → vaccinuri împotriva *Haemophilus influenzae tip b* (Hib), *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*
- 1995 – secvențierea genomului unui organism viu – *H. influenzae* → era genomică = vaccinologie reversă

1. Tehnici și tehnologii utilizate pentru producerea vaccinurilor

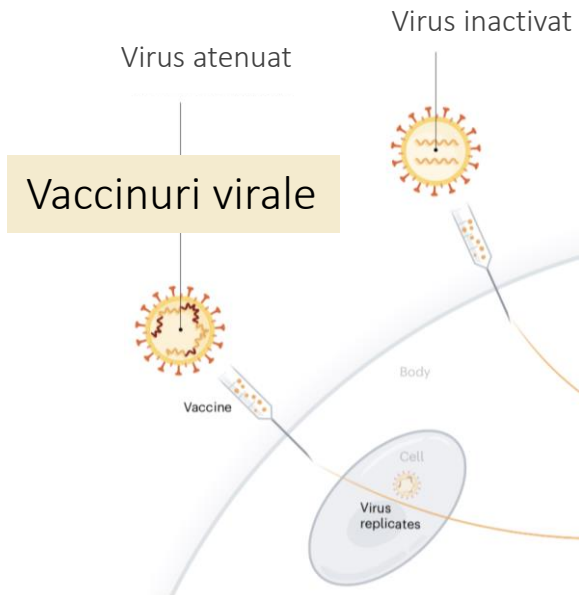
Dezvoltarea vaccinului pentru Meningococ B (**MenB**) – prima realizare a utilizării vaccinologiei reverse

- Meningococul setotip B este responsabil pentru 50% din meningitele meningococice
- Bacteria este refractară la dezvoltarea vaccinurilor datorită polizaharidului bacterian identic cu polizaharidul uman self → nu induce reacție imună
- **Vaccinologia reversă a identificat > 90 de antigene de suprafață** anterior neidentificate, dintre care 29 sunt capabile să inducă sinteza de anticorpi bactericizi protectori, după imunizare

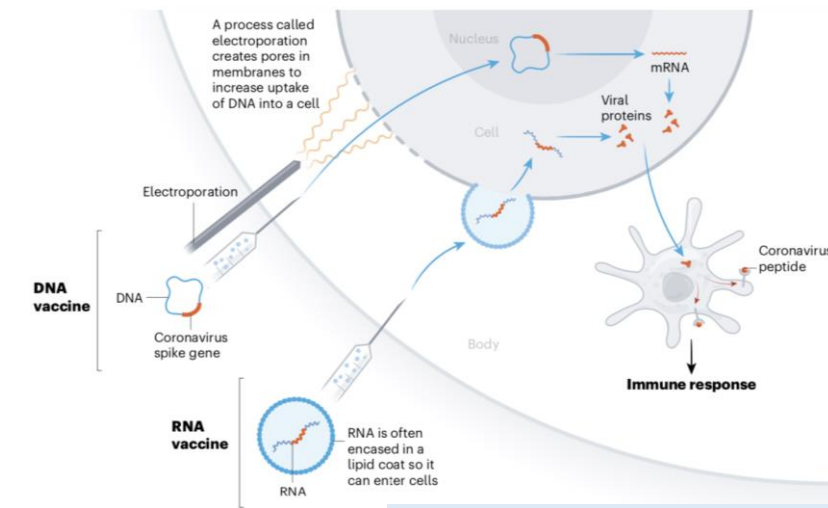


2. Tipuri de vaccinuri

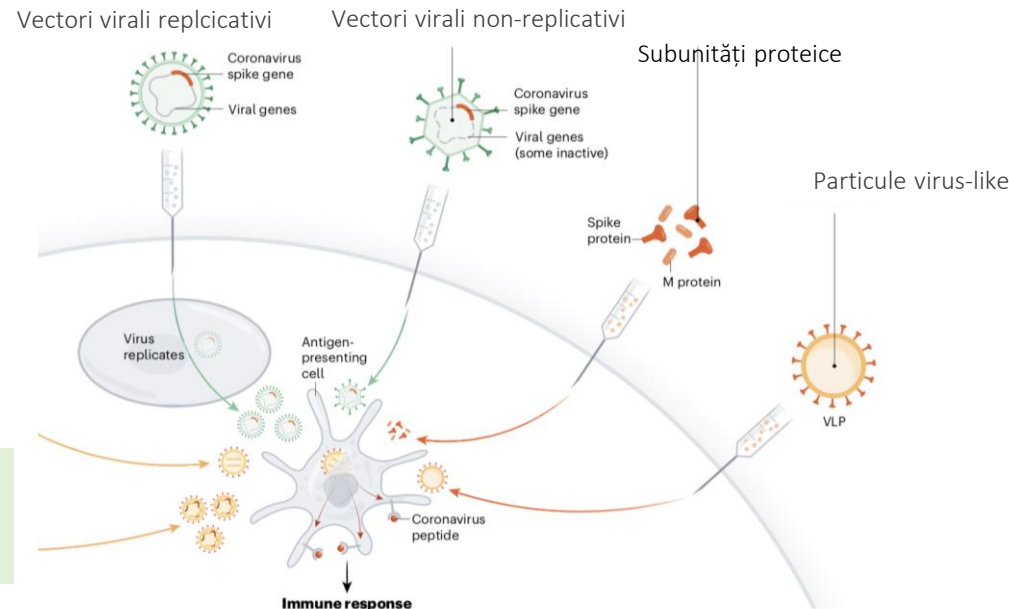
1. Vaccinuri vii atenuate
2. Vaccinuri inactivate (omorâte)
3. Vaccinuri subunitare purificate
4. Rolul adjuvanților



Vaccinuri pe bază de vectori virali



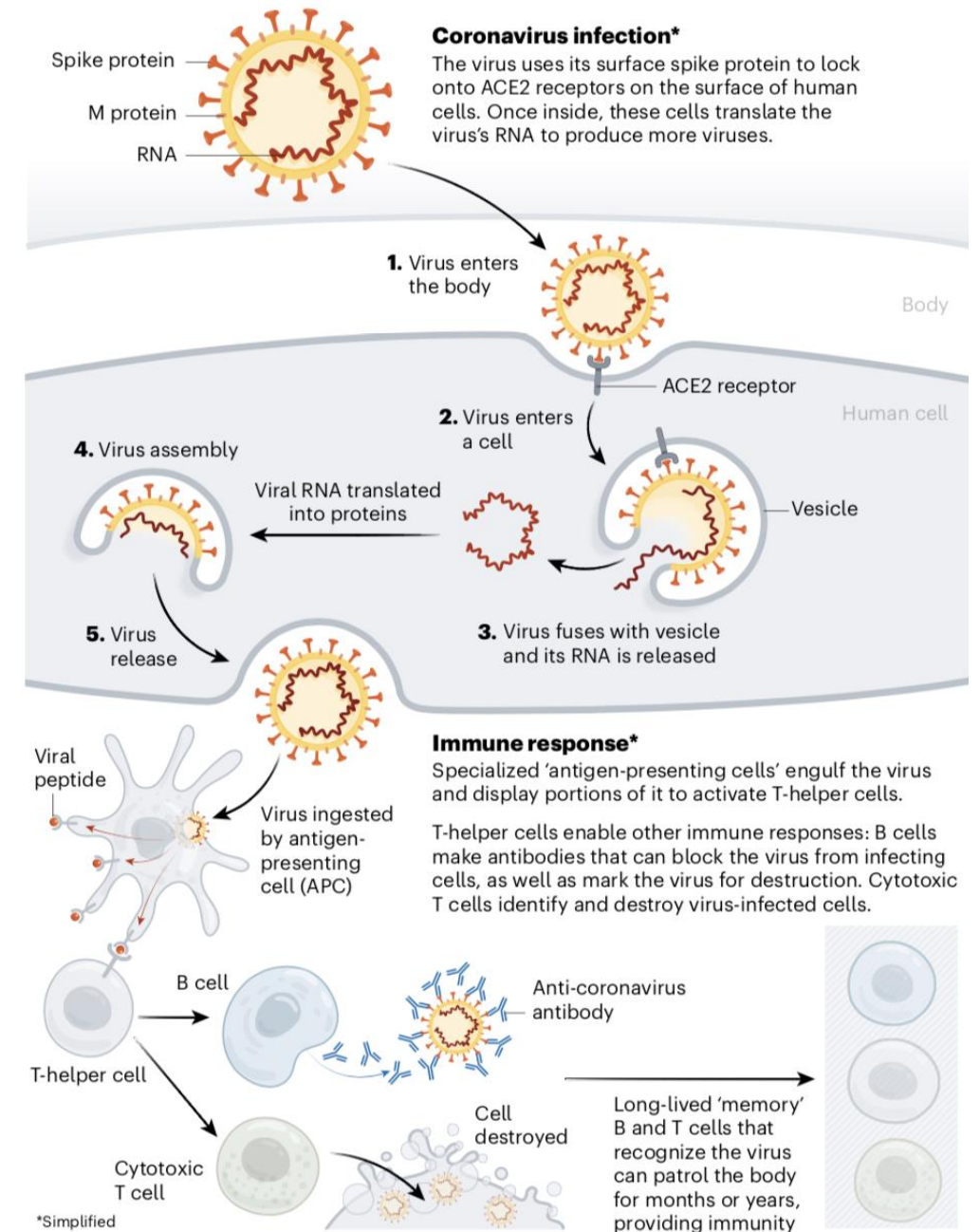
Vaccinuri pe bază de acizi nucleici



Vaccinuri proteice/peptidice

2. Tipuri de vaccinuri

Modelul teoretic al răspunsului imun la infecția cu SARS-CoV-2



The race for coronavirus vaccines. Ewen Callaway, design by Nik Spencer. *Nature*, 2020

2.1. Vaccinuri vii atenuate

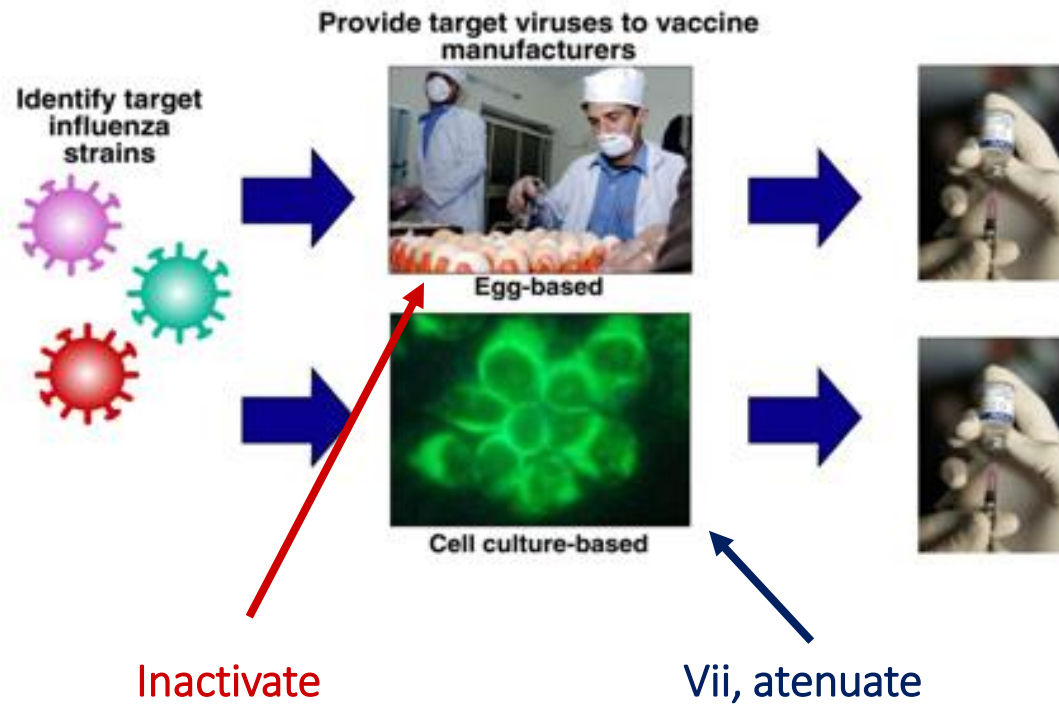
Proprietăți:

- Rezultă prin modificarea virusurilor/bacteriilor care produc boala (tipul sălbatic - wild), care își pierde aproape toate proprietățile patogenice
- Microorganismele conținute în astfel de vaccinuri au capacitate replicativă foarte scăzută și nu induc apariția bolii
- Răspunsul imun al organismului este similar cu cel produs de infecția naturală
- Induc imunitate umorală și imunitate mediată celular
- Sunt eficiente la administrarea unei singure doze (cu excepția celor administrate oral)

Limitări:

- Starea de graviditate
- Existența anticorpilor circulanți împotriva agentului patogen conținut de vaccin
- Persoane imunocompromise (agenții patogeni atenuați se dezvoltă mai mult la aceste persoane) – leucemii, tratamente imunosupresoare, infecție HIV, imunodeficiențe primare
- Agentul patogen își poate pierde atenuarea în timpul procesării – reversie sau mutații compensatorii în site-ul secundar (OPV → IPV)
- Risc de contaminare cu alți patogeni vii în timpul procesului de fabricare
- Trebuie manipulare și depozitate în condiții speciale, ferite de lumină și căldură (→ inactivare)

2.1. Vaccinuri vii atenuate



Cultivare pe ouă embrionate



2.2. Vaccinuri inactivate

Proprietăți:

- Rezultă prin inactivarea virusurilor/bacteriilor cu ajutorul căldurii sau substanțelor chimice (formaldehida, batapropiolactona)
- Nu conțin agenți patogeni vii, nu se replică în organismul gazdă, nu pot induce apariția bolii → pot fi administrate persoanelor imunocompromise
- Toate antigenele agentului patogen sunt incluse în vaccin
- Nu sunt afectate de prezența anticorpilor circulanți (pot fi administrate la copii și la persoanele care au primit transfuzii)
- Induc majoritar **imunitate umorală** (imunitate mediată celular este redusă/absentă)

Limitări:

- Necesită o concentrație mai mare de antigen pentru a fi eficiente
- Necesită administrarea de doze repetate (rapeluri) – prima doză nu induce protecție imună, ci doar activează (prime) sistemul imun
- **Necesită utilizarea adjuvanților pentru modularea răspunsului imun**

2.2. Vaccinuri inactivate

Flu vaccine production - the old way

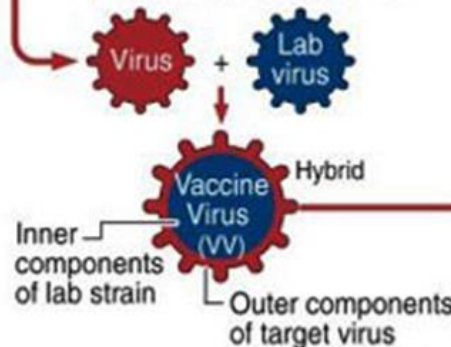
It takes an average 5 to 6 months to mass produce an influenza vaccine using the traditional egg-based technology

Main stages

By the World Health Organization

1 Identification of seasonal virus

2 Preparation of vaccine virus
A safe version of virus created for manufacture of vaccine



3 Make reagents
Tests vaccine
Ensures correct dose

AFP Source: WHO

By pharmaceutical companies

4 Injects vaccine virus into eggs



Incubated for 2-3 days

5 Millions of VVs harvested from egg white



6 Virus killed, purified



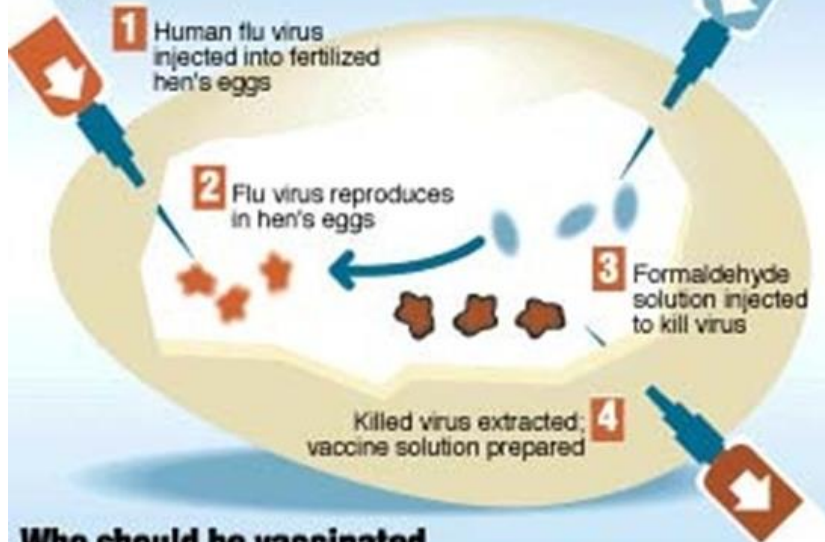
Tested with reagent

7 Diluted, packed into vials, syringes



How flu vaccine is prepared

Each year's influenza vaccine is 85% effective against the dominant flu strain.



Who should be vaccinated



People with:

- ▶ Immune system disorders
- ▶ Heart or lung disease
- ▶ Diabetes
- ▶ Chronic kidney disease
- ▶ Anemia



▶ People over age 65



▶ Health care workers
▶ Home care-givers

Influenza vaccine myths

Myth
Vaccine can cause flu
Truth
Vaccine viruses cannot invade healthy tissue

Myth
Body builds up immunity against flu
Truth
Different strains of flu appear each year

Myth
Vaccine causes side effects
Truth
May cause temporary redness, soreness in inoculated area

SOURCES: Baylor College of Medicine, World Book Health & Medical Annual, research by BRENNIA SINK

Proprietăți comparative ale vaccinurilor inactivate/moarte și a celor vii atenuate

Proprietăți	Non-replicative (vaccinuri inactivate sau moarte)	Replicative (vaccinuri vii atenuate)
Exemplu	Difterie, tetanus, pertusis acelar (DTaP) Unele vaccinuri anti-virale (poliovirus inactivat – IPV, influenza, hepatita B)	Viral (rubeola, rujeola, oreion – ROR/MMR), poliovirus oral (OPV), febra galbenă, rotavirus, influenza
Calea de administrare	Sistemică: subcutan	Sistemic: subcutan (MMR, febra galbenă); oral (OPV, rotavirus); nazal (influenza)
Principiul de imunizare	Masă antigenică pre-formată	Auto-replicare
Efectul anticorpilor serici pasivi	Fără efect inhibitor	Poate împiedica realizarea imunizării, (în cazul vaccinurilor sistemice); efect scăzut în cazul vaccinurilor nazale
Durata imunizării	Relativ scurtă; necesită rapeluri	Relativ lungă (mimează o infecție naturală); nu necesită rapeluri
Mecanismul de activare a imunității	Umoral (IgG)	Umoral (IgG, IgA); imunitate celulară

2.3. Vaccinuri de generație nouă: vaccinuri subunitare purificate, vaccinuri conjugate

Proprietăți:

- Rezultă prin purificarea unei sau mai multor componente ale agenților microbieni, conținând antigenele majore patogenice
- Pot fi excluse antigenele care induc efecte secundare nedorite
- Primul vaccin a fost dezvoltat în 1920 pentru toxinele tetanice și difterice (inactivate cu formalină) → anticorpi neutralizanți anti-toxină
- Vaccinurile polizaharidice se adresează bacteriilor încapsulate (*N. meningitidis* grup A – MenA, grup C – MenC, grup Y – MenY, grup W135 – MenW135, 23 de serotipuri de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* (Hib), *Salmonella typhi*)

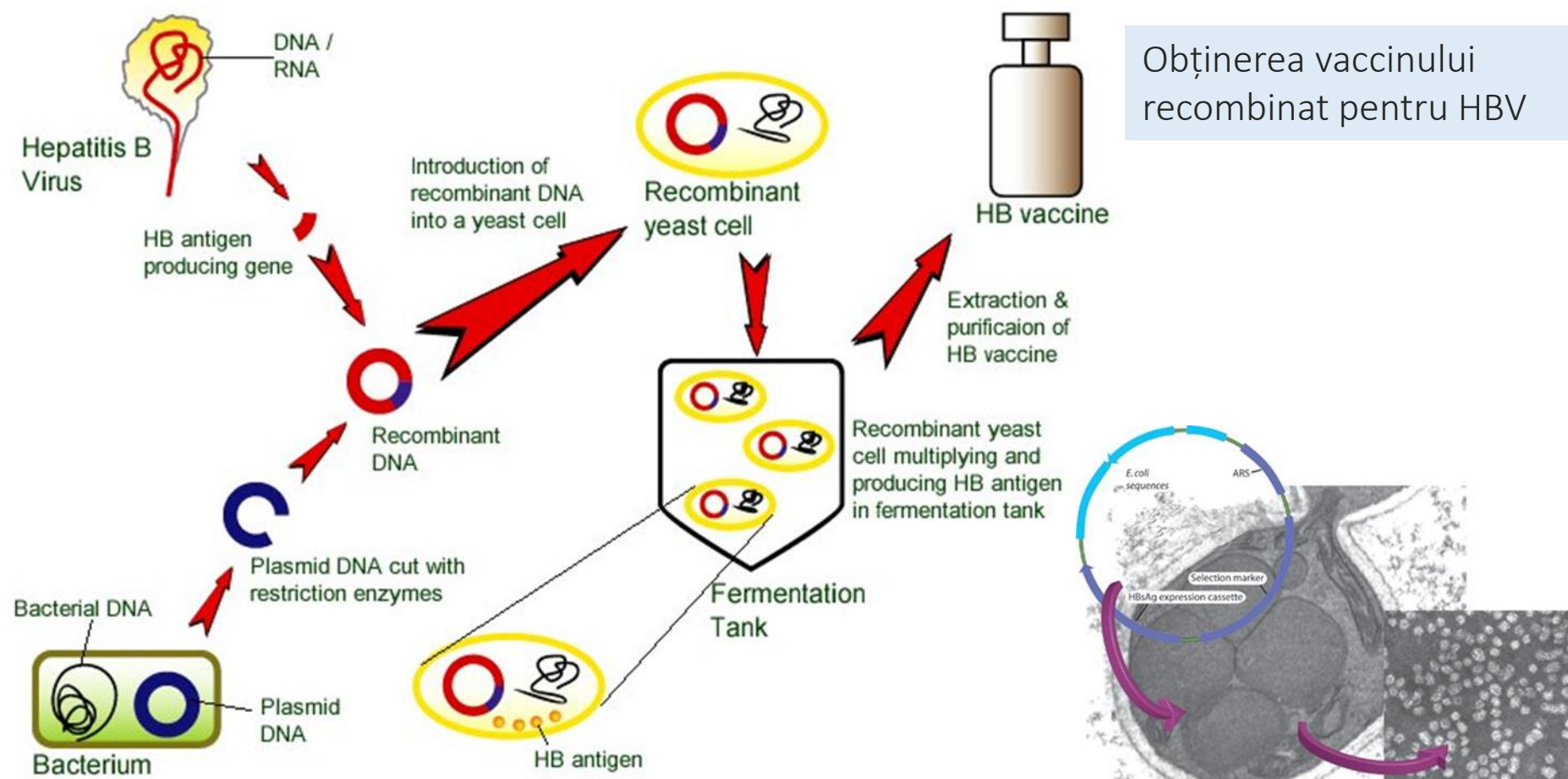
Limitări:

- Trebuie identificat corect imunogenul
- Sunt mai puțin eficiente comparativ cu vaccinurile inactivate
- **Necesită adjuvanți pentru a induce un răspuns imun protector eficient**
- Vaccinurile polizaharidice:
 - Antigenele polizaharidice sunt antigene T-independente
 - Induc răspuns imun umoral de scurtă durată (izotipuri IgM și IgG2)
 - Imunogenicitate și eficacitate scăzută la copii (mai ales copii < 2 ani)
 - Antigenele polizaharidice nu induc memorie imunologică, iar imunizarea repetată nu crește titrurile de anticorpi specifici
 - Au fost descrise și situații de apariție a toleranței imune

2.3. Vaccinuri subunitare – noua generație

Proprietăți:

- Folosesc tehnica recombinării ADN → vaccinuri recombinante (ex.: vaccinuri recombinante împotriva hepatitei B – HBV, vaccinuri aceluare împotriva *B. pertusis*, împotriva human papilomavirus - HPV)



2.3. Noua generație de vaccinuri – vaccinuri anti-SARS-CoV-2

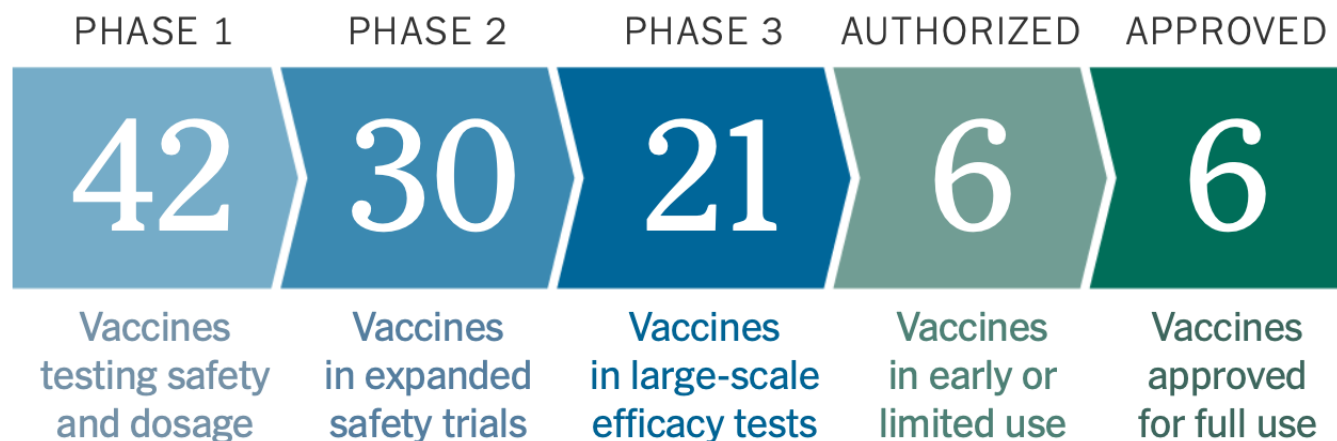
Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines

9 March 2021 | Publication



Protein Subunit	on S-protein and other epitopes; COVID-19 XWG-03 truncated S (spike) proteins	Innovax/Xiamen Univ./GSK	SARS-CoV2	Pre-Clinical
Protein Subunit	Adjuvanted microsphere peptide	VIDO-InterVac, University of Saskatchewan	SARS-CoV2	Pre-Clinical
Protein Subunit	Synthetic Long Peptide Vaccine candidate for S and M proteins	OncoGen	SARS-CoV2	Pre-Clinical
Protein Subunit	Oral E. coli-based protein expression system of S and N proteins	MIGAL Galilee Research Institute	SARS-CoV2	Pre-Clinical
Protein Subunit	Nanoparticle vaccine	LakePharma, Inc.	SARS-CoV2	Pre-Clinical
Protein Subunit	Plant-based subunit (RBD-Fc + Adjuvant)	Baiya Phytopharm/ Chula Vaccine Research Center	SARS-CoV2	Pre-Clinical

93 de vaccinuri în studii clinice, 182
vaccinuri în studii pre-clinice, inclusiv
propunerea de vaccin a OncoGen



2.3. Noua generație de vaccinuri – vaccinuri anti-SARS-CoV-2

RNA ⓘ

[Moderna](#)
mRNA-1273



Approved in 40 countries
7 trials in 1 country

RNA ⓘ

[Pfizer/BioNTech](#)
BNT162b2



Approved in 68 countries
12 trials in 9 countries

Protein Subunit ⓘ

[FBRI](#)
EpiVacCorona



Approved in 1 country
3 trials in 1 country

Non Replicating Viral Vector ⓘ

[CanSino](#)
Ad5-nCoV



Approved in 3 countries
6 trials in 6 countries

Non Replicating Viral Vector ⓘ

[Janssen \(Johnson & Johnson\)](#)
Ad26.COV2.S



Approved in 4 countries
8 trials in 17 countries

Non Replicating Viral Vector ⓘ

[Oxford/AstraZeneca](#)
AZD1222



Approved in 74 countries
22 trials in 13 countries

Non Replicating Viral Vector ⓘ

[Serum Institute of India](#)
Covishield



Approved in 17 countries
2 trials in 1 country

Non Replicating Viral Vector ⓘ

[Gamaleya](#)
Sputnik V



Approved in 45 countries
19 trials in 6 countries

Inactivated ⓘ

[Bharat Biotech](#)
Covaxin



Approved in 3 countries
5 trials in 1 country

Inactivated ⓘ

[Sinopharm \(Beijing\)](#)
BBIBP-CorV



Approved in 20 countries
6 trials in 7 countries

Inactivated ⓘ

[Sinopharm \(Wuhan\)](#)
Inactivated (Vero Cells)



Approved in 2 countries
6 trials in 7 countries

Inactivated ⓘ

[Sinovac](#)
CoronaVac



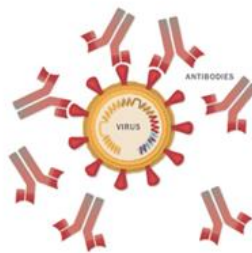
Approved in 16 countries
13 trials in 6 countries

Răspunsul imun în urma administrării vaccinului

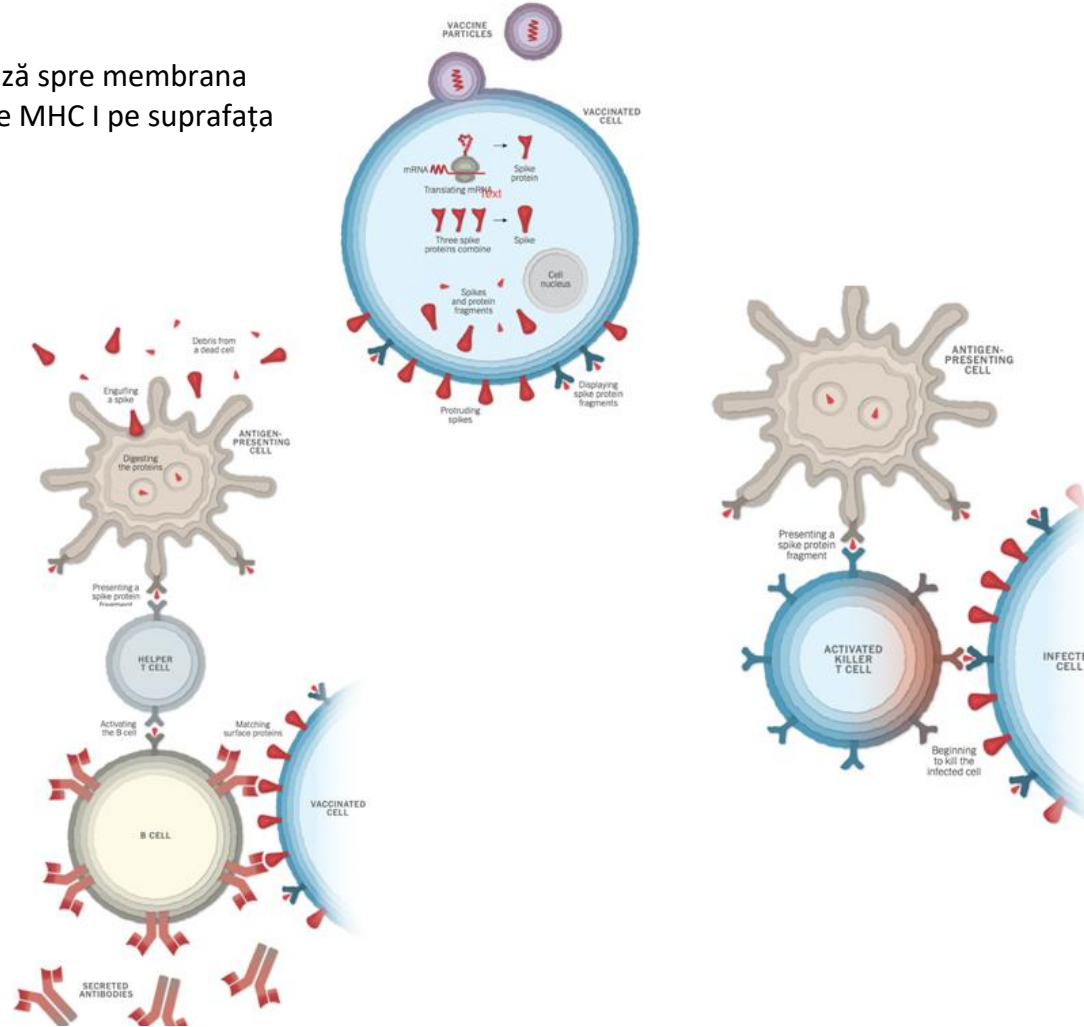
Proteina Spike virală, produsă pe baza ARNm, migrează spre membrana celulară sau este clivată în fragmente și prezentată de MHC I pe suprafața celulei vaccinate.

Imunitatea mediată prin anticorpi

Celula prezentatoare de antigen activează limfocitul T helper, care activează limfocitul B ce a recunoscut prin receptorul de antigen epitopi specifici.



Limfocitul B secretă anticorpi anti-Spike, care blochează infecția și opsonizează virusul pentru a fi distrus de sistemul imun.



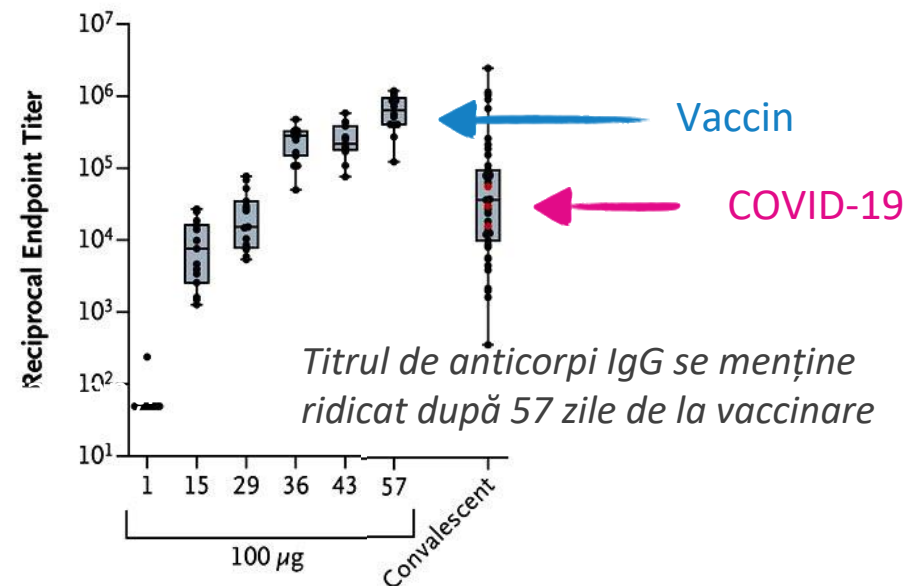
Imunitatea mediată celular

Celulele prezentatoare de antigen activează limfocite T citotoxice, care distrug celulele care prezintă pe suprafața lor fragmente de proteină Spike.

Răspunsul imun după vaccinare

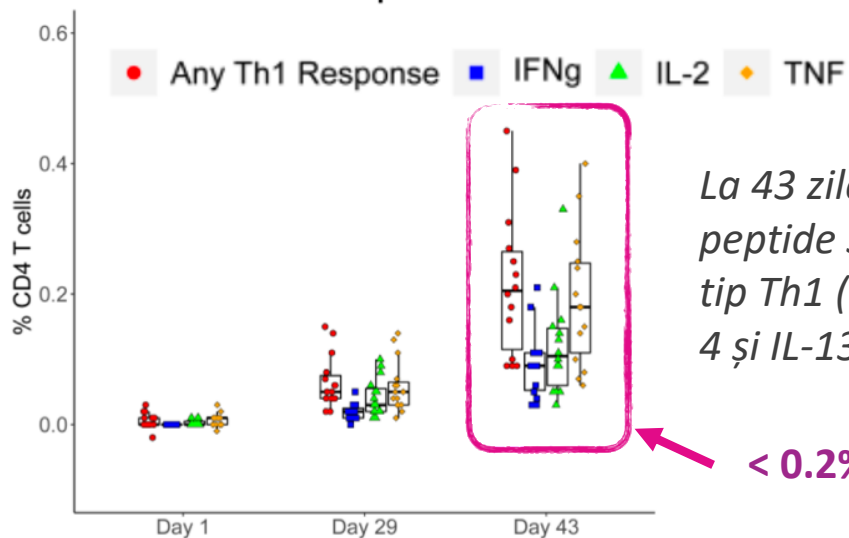
Studiu clinic de faza I asupra vaccinului **mRNA-1273**
(*New England Journal of Medicine*, Nov 2020)

Receptor-Binding Domain

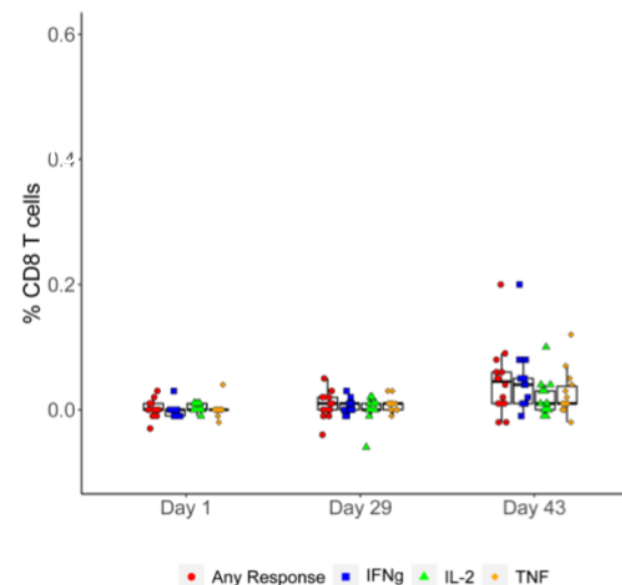


moderna

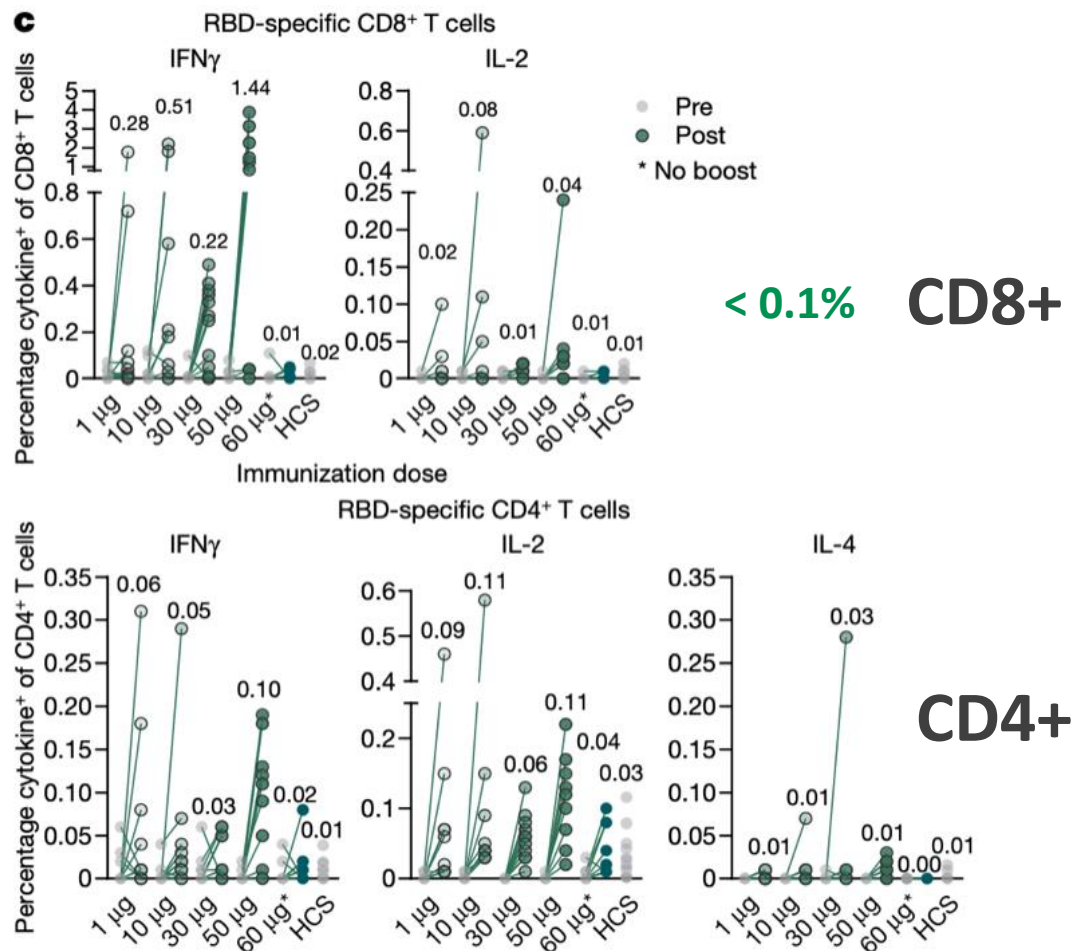
Th1 Response



La 43 zile de la vaccinare, PBMC stimulate cu peptide Spike, prezintă intracelular citokine de tip Th1 (TNFα>IL-2>IFNγ), dar nu de tip Th2 (IL-4 și IL-13)



La 7 zile de la rapel, PBMC stimulate cu peptide RBD, prezintă intracelular citokine de tip Th1



Răspunsul imun după vaccinare

Studiu clinic de faza I/II asupra vaccinului **BNT162b1**
(Nature, Oct 2020)

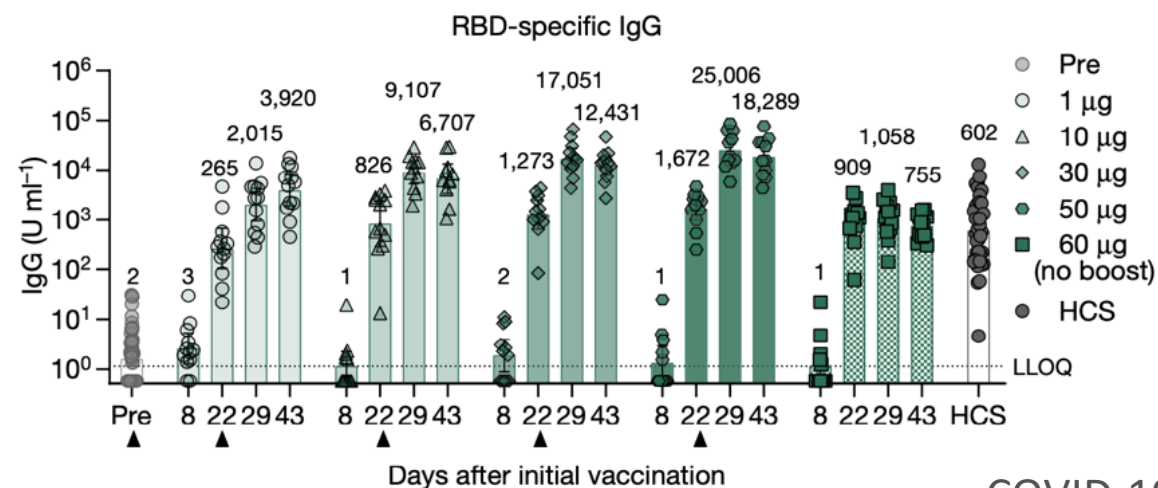
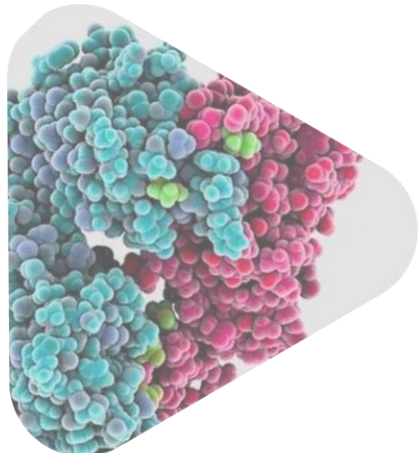


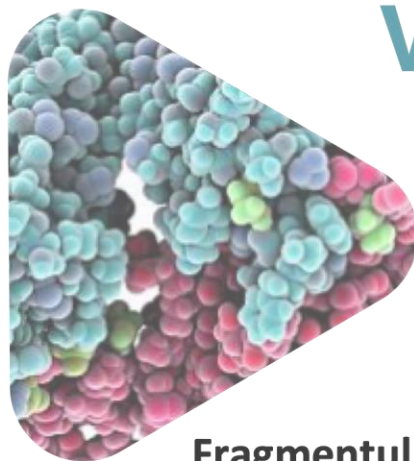
Fig. 1 | BNT162b1-induced IgG concentrations.

Răspuns imun robust prin anticorpi după vaccinare

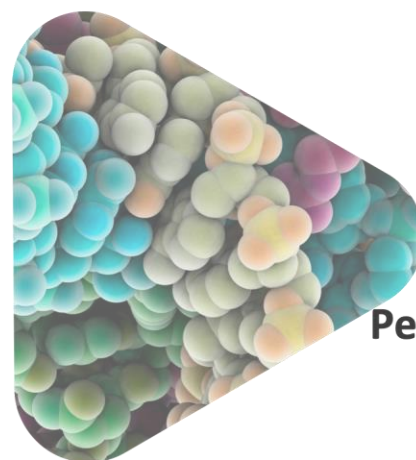
Vaccinurile bazate pe proteine



Proteina S full-length



Fragmentul RBD



Peptide multiepitopi



COVAXX 

Multitope Peptide-based
Vaccine (MPV)
EpiVacCoron
CoVac-1

COVAXX

Vektor Laboratories, Russia
University Hospital Tübingen



BEKTOP

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



Peptides

Chemical synthesis
Peptides

Activarea limfocitelor T

O nouă platformă de vaccin

Strategia OncoGen

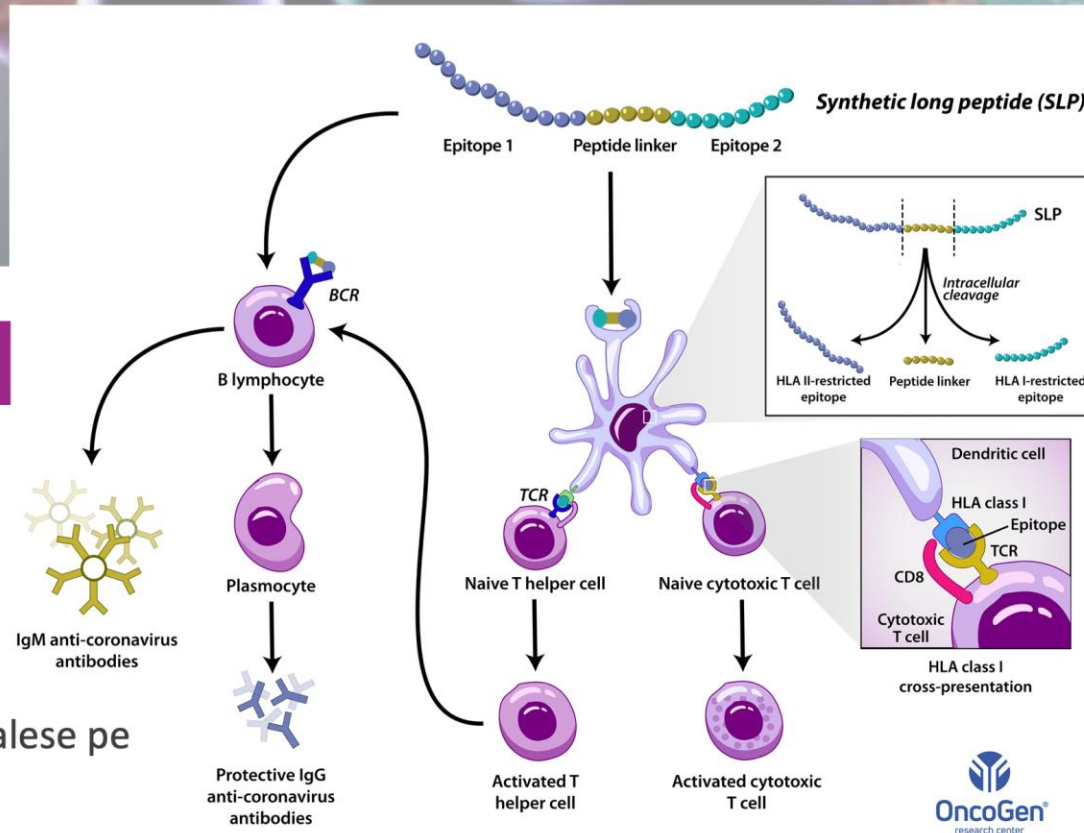
Synthetic Long Peptides

9 peptide de tip **SLP**, care includ combinații de epitopi potențial imunogene pentru 85-90% din populația din România

Unicul vaccin de acest tip

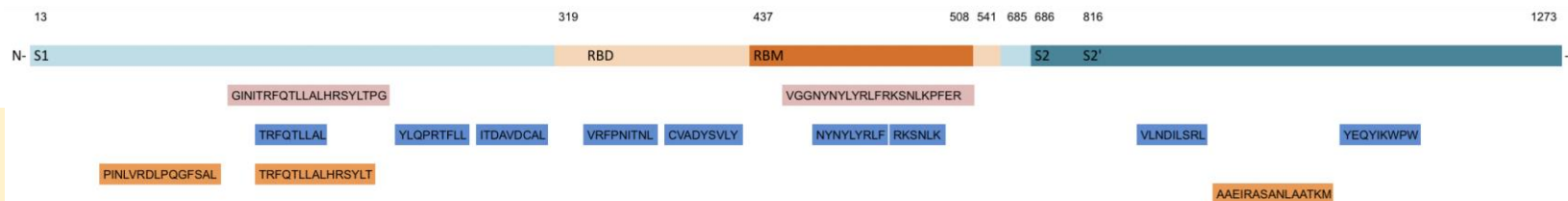
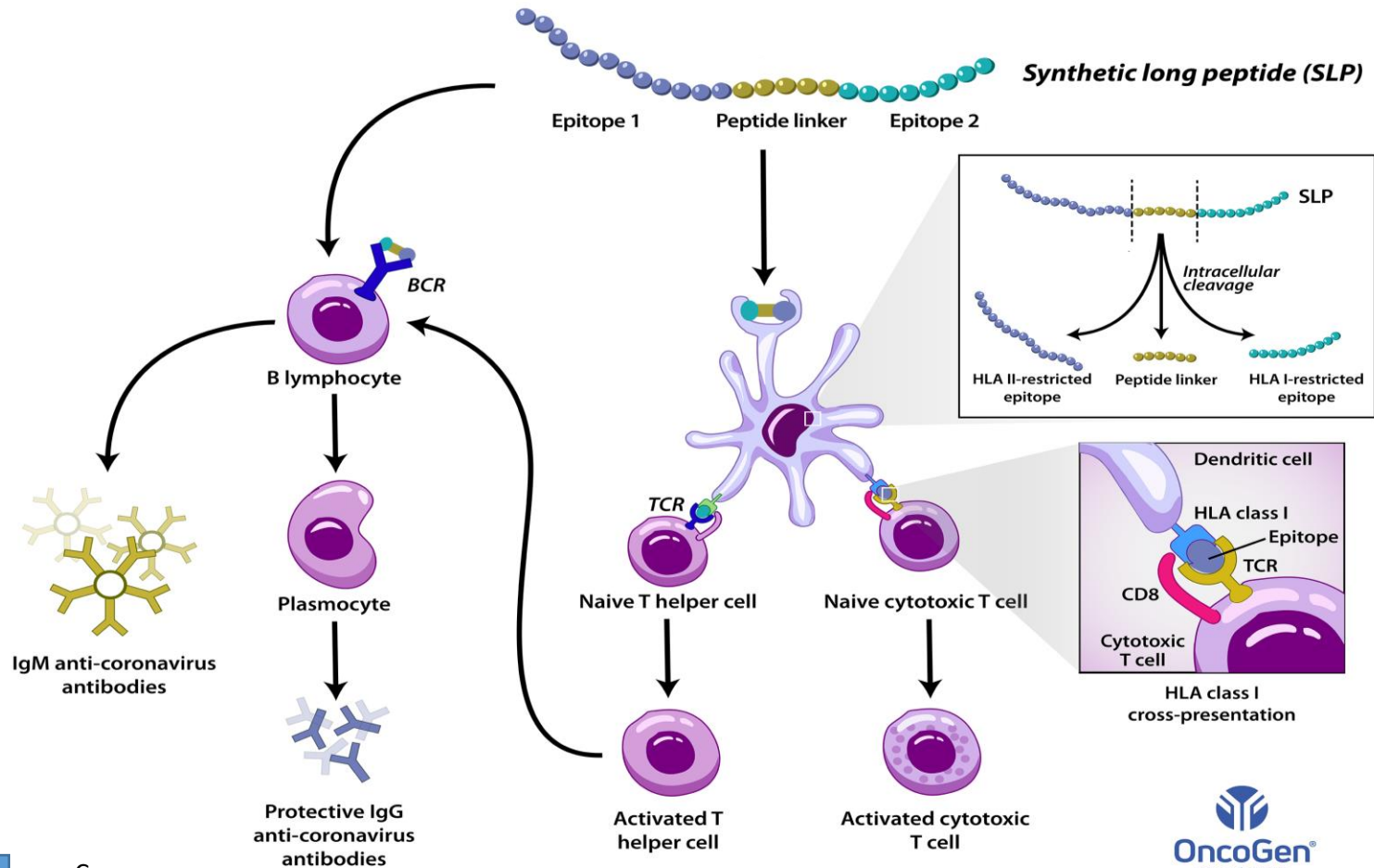
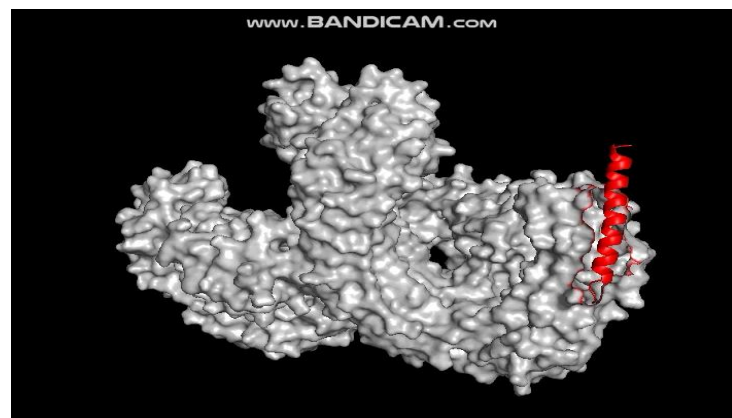
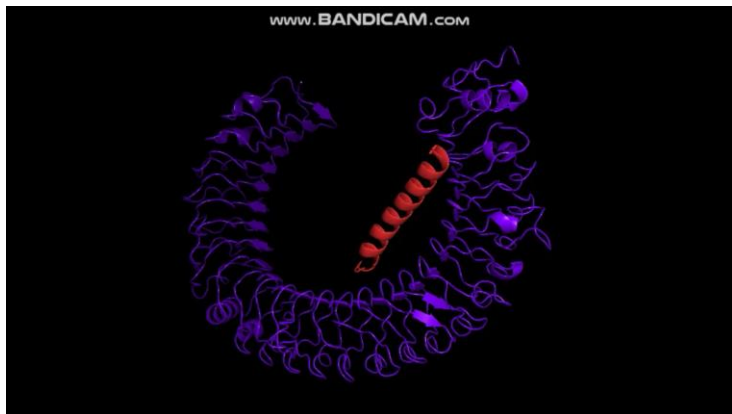
Bojin F, Gavriluc O, Margineanu M, Paunescu V.
Design of an Epitope-Based Synthetic Long Peptide Vaccine to Counteract the Novel China Coronavirus (2019 nCoV). Preprints, February 7, 2020.

Secvențele epitopilor liniari au fost alese pe baza predicțiilor serverului IEDB.



Unicul vaccin de acest tip

Am construit peptide de 28-30 aminoacizi, în care un epitop recunoscut de limfocitele T helper este legat printr-un linker clivabil enzimatic de un epitop recunoscut de limfocitele T citotoxice.



Bojin F, Gavriluc O, Margineanu M, Paunescu V. Design of an Epitope-Based Synthetic Long Peptide Vaccine to Counteract the Novel China Coronavirus (2019 nCoV). *Preprints*, February 7, 2020.

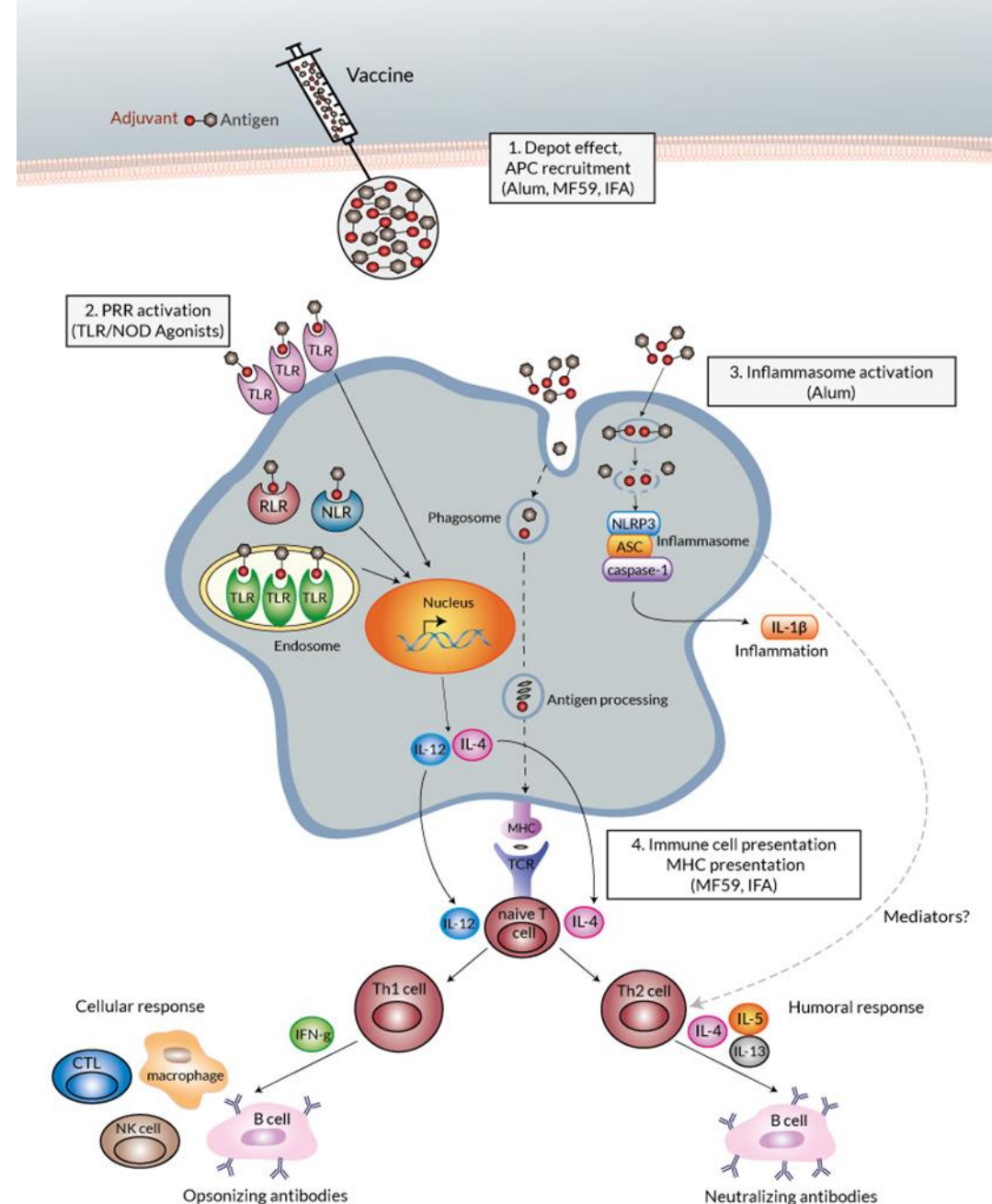
2.4. Rolul adjuvanților

1. Inițierea răspunsului imun

- Răspuns imun mai rapid
- Răspuns imun augmentat (eliberare de citokine și chemokine)
- Efectul de "depozit de antigene" – contact de lungă durată a sistemului imun cu antigenul

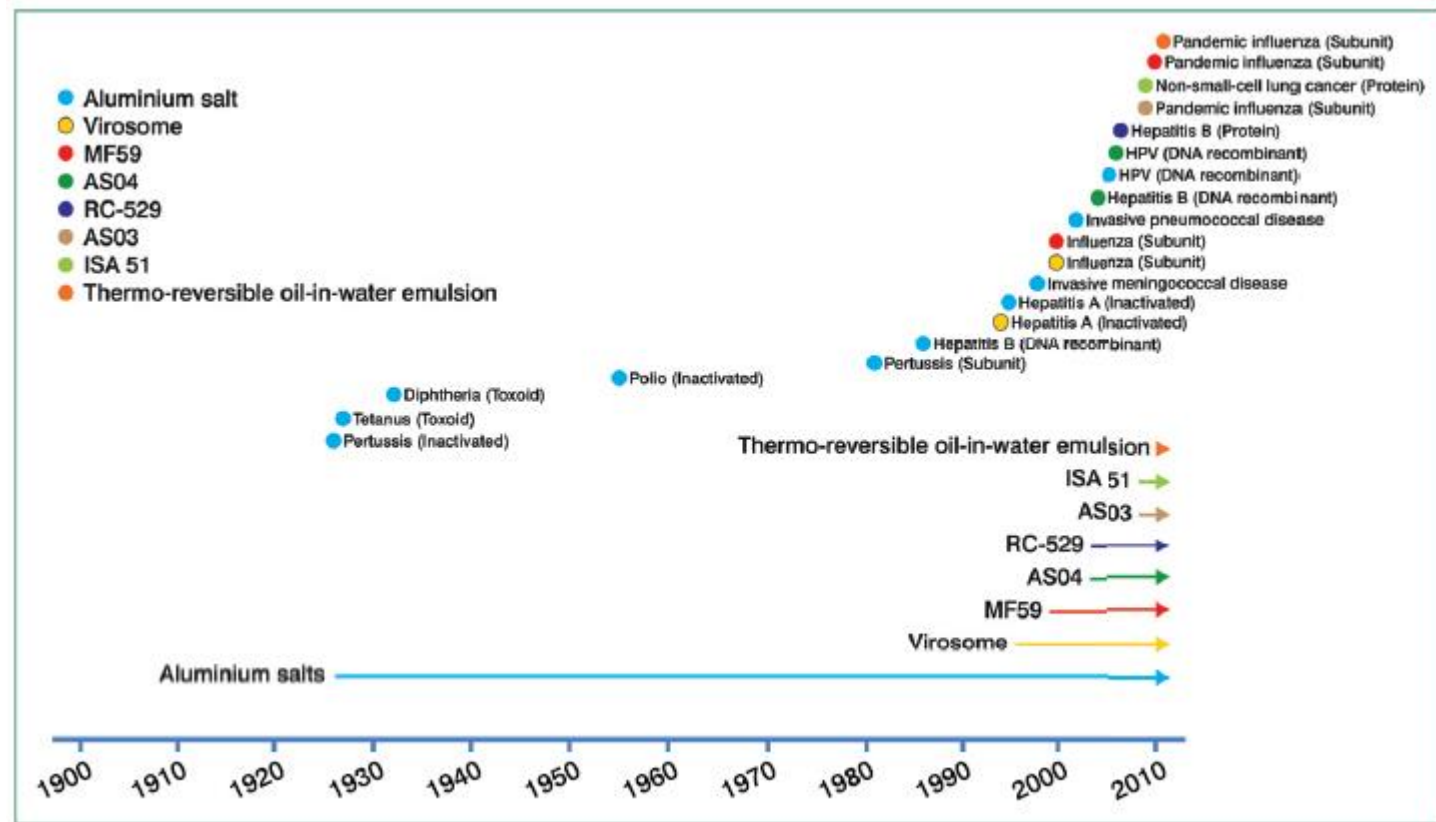
2. Creșterea răspunsului imun eficient și specific mai ales în populația cu răspuns imun scăzut (vârstnici și persoane imunocompromise)

3. Reducerea cantității de antigen utilizată în vaccinuri (important mai ales în cazuri de pandemie, când trebuie produse mai multe doze de vaccin specific)



2.4. Rolul adjuvanților

- **Alum:** hidroxid de aluminiu (încărcat pozitiv, leagă proteine acide) și fosfat de aluminiu (încărcat negativ, leagă proteine bazice)
- **MF59:** emulsie ulei în apă (diametrul 160 nm) care induce recrutarea și activarea APC
- **AS04:** combinație de adjuvanți (Adjuvant System) – lipopolizaharid (LPS) și monofosforil lipid A (MPL – leagă TLR4)
- **AS03:** α -tocoferol (vitamina E) și scuolen în emulsie ulei în apă
- **ISA51** (Montanide): ulei mineral și manid-mono-oleat (adjuvant împreună cu EGF în CimaVax pentru NSCLC)



Vaccinurile recomandate, vârsta, dozele și numărul de doze

Vaccin și nr. doze	Vârsta recomandată	Vârsta minimă	Intervalul recomandat pentru următoarea doză	Intervalul minim până la doza următoare
Hepatita B-1	Naștere	Naștere	1-4 luni	4 săptămâni
Hepatita B-2	1-2 luni	4 săptămâni	2-17 luni	8 săptămâni
Hepatita B-3	6-18 luni	24 săptămâni	-	-
Difteria-tetanus-pertusis acelar (DTaP)-1	2 luni	6 săptămâni	2 luni	4 săptămâni
DTaP-2	4 luni	10 săptămâni	2 luni	4 săptămâni
DTaP-3	6 luni	14 săptămâni	6-12 luni	6 luni
DTaP-5	4-6 ani	4 ani	-	-
Haemophilus influenzae, tip b (Hib)-1	2 luni	6 săptămâni	2 luni	4 săptămâni
Hib-2	4 luni	10 săptămâni	2 luni	4 săptămâni
Hib-3	6 luni	14 săptămâni	6-9 luni	8 săptămâni
Hib-4	12-15 luni	12 luni	-	-

Vaccinurile recomandate, vârsta, dozele și numărul de doze

Vaccin și nr. doze	Vârsta recomandată	Vârsta minimă	Intervalul recomandat pentru următoarea doză	Intervalul minim până la doza următoare
Poliovirus inactivat (IPV)-1	2 luni	6 săptămâni	2 luni	4 săptămâni
IPV-2	4 luni	10 săptămâni	2-14 luni	4 săptămâni
IPV-3	6-18 luni	14 săptămâni	3,5 ani	6 luni
IPV-4	4-6 ani	4 ani	-	-
Conjugat pneumococic (PCV)-1	2 luni	6 săptămâni	8 săptămâni	4 săptămâni
PCV-2	4 luni	10 săptămâni	8 săptămâni	4 săptămâni
PCV-3	6 luni	14 săptămâni	6 luni	8 săptămâni
PCV-4	12-15 luni	12 luni	3-5 ani	4 săptămâni
Rubeolă, oreion, rujeolă (ROR); measles, mumps, rubella (MMR)-1	12-15 luni	12 luni	3-5 ani	4 săptămâni
MMR-2	4-6 ani	13 luni	-	-

Vaccinurile recomandate, vârsta, dozele și numărul de doze

Vaccin și nr. doze	Vârsta recomandată	Vârsta minimă	Intervalul recomandat pentru următoarea doză	Intervalul minim până la doza următoare
Varicela (Var)-1	12-15 luni	12 luni	3-5 ani	12 săptămâni
Var-2	4-6 ani	15 luni	-	-
Hepatita A (HepA)-1	12-23 luni	12 luni	6-18 luni	6 luni
HepA-2	18-41 luni	18 luni	-	-
Influenza (inactivat) (TIV)	De la 6 luni	6 luni	1 lună	4 săptămâni
Influenza (viu, atenuat) (LAIV)	24 luni-49 ani	24 luni	1 lună	4 săptămâni
Conjugat meningococic (MCV)	11-12 ani	2 ani	-	-
Meningococic polizaharidic (MPSV)-1	-	2 ani	5 ani	5 ani
MPSV-2	-	7 ani	-	-
Tetanus-difteria-pertusis aceluilar (Tdap)	> 11 ani	10 ani	-	-
Tetanos-difteria (Td)	11-12 ani	7 ani	10 ani	5 ani

Vaccinurile recomandate, vârsta, dozele și numărul de doze

Vaccin și nr. doze	Vârsta recomandată	Vârsta minimă	Intervalul recomandat pentru următoarea doză	Intervalul minim până la doza următoare
Pneumococic polizaharidic (PPSV)-1	-	2 ani	5 ani	5 ani
PPSV-2	-	7 ani	-	-
Human papillomavirus (HPV)-1	11-12 ani	9 ani	2 luni	4 săptămâni
HPV-2	11-12 ani (+ 2 luni)	109 luni	4 luni	12 săptămâni
HPV-3	11-12 ani (+ 6 luni)	114 luni	-	-
Rotavirus (RV)-1	2 luni	6 săptămâni	2 luni	4 săptămâni
RV-2	4 luni	10 săptămâni	2 luni	4 săptămâni
RV-3	6 luni	14 săptămâni	-	-
Herpes Zoster	60 ani	60 ani	-	-

Schema națională de vaccinare obligatorie a Ministerului Sănătății 2020

Vârsta recomandată	Tipul de vaccinare	Comentarii
Primele 24 ore, 2-7 zile de la naștere	Vaccin hepatitic B (HepB) Vaccin de tip Calmette Guérin (BCG)	Maternitate
2 luni	Vaccin hexavalent (dTPa-VPI-Hib-HepB) Vaccin pneumococic conjugat	Medic de familie
4 luni	Vaccin hexavalent (dTPa-VPI-Hib-HepB) Vaccin pneumococic conjugat	Medic de familie
11 luni	Vaccin hexavalent (dTPa-VPI-Hib-HepB) Vaccin pneumococic conjugat	Medic de familie
12 luni	Vaccin rujeolic-rubeolic-oreion (ROR)	Medic de familie
5 ani/7 ani	Vaccin rujeolic-rubeolic-oreion (ROR)	Medic de familie
6 ani	Vaccin tetravalent diftero-tetano-pertusis acelar (dTPa-VPI / VPI)	Medic de familie
8 ani	Vaccin poliomieltic inactivat (VPI)	Medic de familie
14 ani	Vaccin diftero-tetanic / vaccin diftero-tetano-pertusis acelar (dT / dTPa)	Medic de familie

3. Siguranța vaccinării

Contraindicații și precauții

- **Contraindicație** = vaccinul nu trebuie administrat
- **Precauție** = situații în care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse severe; sunt specificate condiții în care vaccinul poate fi administrat dacă aduce un beneficiu major stării de sănătate a individului
- Majoritatea contraindicațiilor și precauțiilor sunt temporare
- Singura contraindicație aplicabilă tuturor vaccinurilor este reacția alergică anterioară la vaccin sau la componenții acestuia
- Alte **contraindicații** clare:
 - administrarea vaccinurilor vii atenuate persoanele cu imunosupresie severă
 - administrarea vaccinului pentru Pertusis la copiii care au avut encefalopatie la mai puțin de 7 zile de la administrarea vaccinului dTP sau dTPa
 - administrarea vaccinurilor vii atenuate la femeile însărcinate – risc pentru făt
 - administrarea vaccinurilor vii atenuate la copiii cu boli neurologice evolutive
- **Precauții**: afecțiuni moderate sau acute severe ± febră

3. Siguranța vaccinării

Efecte adverse suspectate la administrarea vaccinurilor

Vaccin	Probleme de siguranță	Rezultat
MMR (ROR)	Autism, boală inflamatorie intestinală	Infirmate
Pertusis	Encefalopatie cronică	Infirmată
Polio	Infecția cu HIV	Infirmată
Thimerosal (conservant)	Autism Dezvoltare neurologică întârziată	Infirmată Nedocumentată științific
Hepatită B	Scleroză multiplă, diabet	Infirmate
Hib conjugat	Diabet	Infirmat
Lyme (retras)	Boli autoimune	Nedocumentat științific
Ser bovin	Boală prionică	Nedocumentată științific
Antrax	Sindromul Războiului din Golf	Nedocumentat științific
Produse din aluminiu (adjuvanți)	Miofascită macrofagică, astm	Nedocumentat științific
DTP	Atopie, sindromul morții subite	Nedocumentată științific
IPV	Cancer datorită contaminării SV40	Infirmat

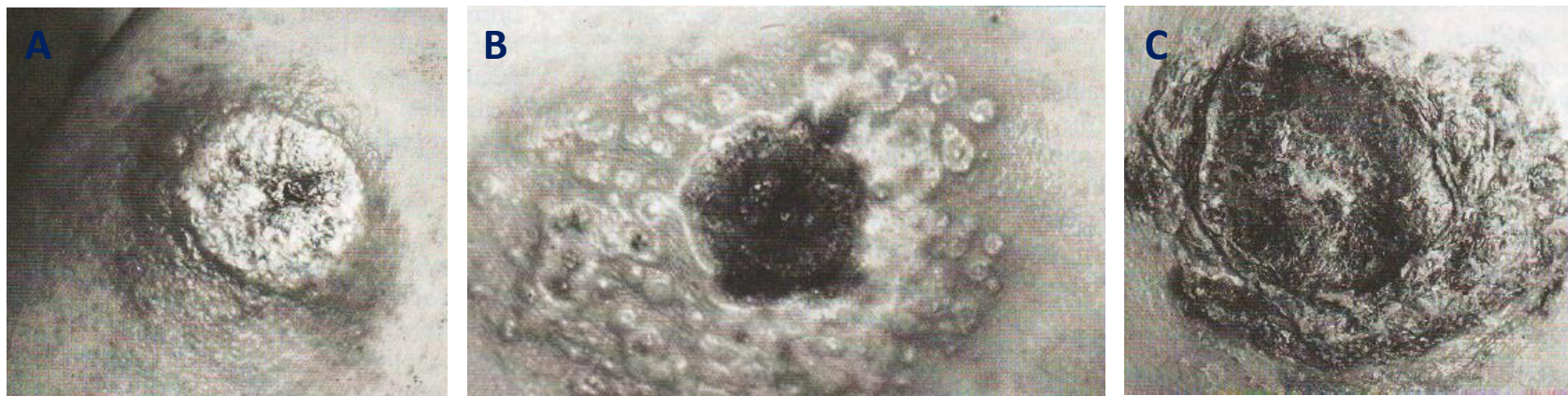
4. Complicații mediate imun ale vaccinării

Vaccin	Problemă	Comentariu	Rezultat
Virus respirator sincițial omorât	Amplificarea bolii după expunerea la virus	-	Nu a fost introdus
Virus polio adm. oral	Revenirea la virulența virală, cu paralizie la cei vaccinați și contact	Este responsabil de eradicarea poliomielitei	Vaccinurile vii necesită astăzi mult mai multe deleții pentru a fi stabile
Rotavirus viu adm. oral	Probleme intestinale (invaginări)		Vaccin scos de pe piață
Rujeolă inactivat	Rujeolă atipică, reacție Arthus		Vaccin scos de pe piață
ROR	Anafilaxie	Datorită reacțiilor alergice rare la gelatină	
Rujeolă (doze mari)	Mortalitate crescută la femei		Nu a fost aprobat
Antrax – vaccin acelar filtrat	Reactogenic		Proteina recombinată purificată va fi disponibilă
Gripa porcină 1976	Sindrom Guillain-Barre	Mimicism molecular al unui component care a cross-reacționat cu țesutul neural	S-a întrerupt vaccinarea
Vaccinul celular pertusis	Crize febrile, encefalopatie	Datorită componentei pertusis	Scos de pe piață în majoritatea țărilor

4. Complicații mediate imun ale vaccinării

4.1. Reacții adverse la persoanele compromise imunologic

- după administrarea vaccinurilor vii atenuate la persoane cu imunodeficiențe (SCID) → tratament cu imunoglobuline i.v. (VIG) și transplant de celule stem (HSC)
- vaccinul BCG (bacillus Calmette-Guerin) → la persoanele cu imunodeficiențe (leucemii, limfoame, tratament imunosupresor) bacilul diseminează → infecție severă
- la femeile însărcinate există o scădere a imunității mediate celular → nu se administrează vaccinuri vii atenuate (ROR)



Imagini ale vaccinia gangrenosa care apare la un pacient cu imunodeficiență a limfocitelor T după vaccinarea anti-variolă. A. Stadiile incipiente ale leziunii; B. Stadiul progresiv care arată leziuni satelite care înconjoară leziunea primară; C. Faza necrotică

4. Complicații mediate imun ale vaccinării

4.2. Reacții adverse de hipersensibilizare la persoanele alergice (atopice)

- Deoarece majoritatea vaccinurilor sunt obținute pe culturi celulare sau ouă embrionate, există posibilitatea contaminării cu proteine heterologe sau substanțe care pot induce reacții mediate imun (alergii) la persoanele atopice:
 - proteine din ou
 - gelatina (mediul de cultură)
 - antibiotice
- A fost testat virusul gripal A H1N1 la copiii alergici la proteinele din ou și se recomandă administrarea vaccinului și la acești copii

4. Complicații mediate imun ale vaccinării

4.3. Efecte adverse la persoane normale legate de antigenul vaccinului sau calea de administrare

- **Virusul rujeolei**

- În 1960 a fost introdus vaccinul cu virusul rujeolei inactivat cu formalină
- 15-60% dintre copiii vaccinați au fost expuși natural la tipul sălbatic de virus → formă severă de boală = rujeola atipică (febră, erupție peteșială, pneumonie severă)
- Copiilor imunizați li s-a administrat subcutan vaccinul rujeolic cu virus viu atenuat → reacție Arthus-like la 12 ore de la vaccinare
- Vaccinul a fost retras în 1967

- **Virusul sincițial respirator**

- În 1961 a fost dezvoltat vaccin inactivat cu formalină împotriva RSV (pe culturi celulare de rinichi de maimuță și celule embrionare renale umane)
- 1966-1967 copiii imunizați au fost expuși la RSV în comunitate → bronhoconstricție, pneumonie, 2 decese (mai ales cei seronegativi pentru RSV anterior imunizării) → autopsie: bronhopneumonie, atelectazie, pneumotorax, infiltrat monocitic și eozinofilic peribronhiolar, titruri crescute de RSV
- Vaccinul a fost retras de pe piață și nu s-a dezvoltat un alt vaccin până în prezent

5. Imunoterapia pasivă

Produs	Abreviere	Utilizare
Imunoglobuline serice umane standard (HISG, gama globuline)		
Imunoglobuline i.v.	IVIG, IGIV	Tratamentul deficiențelor de anticorpi, boala Kawasaki
Imunoglobuline i.m.	IG, ISG	Tratamentul deficiențelor de anticorpi, prevenția rujeolei, hepatitei A
Imunoglobuline serice umane specifice pentru administrare i.m. sau s.c.		
Imunoglobuline pentru Hepatită B	HBIG	Prevenția hepatitei B
Imunoglobuline pentru varicela-zoster	VZIG	Prevenția sau modificarea varicelei
Imunoglobuline anti-rabice	RIG	Prevenția rabiei
Imunoglobuline anti-tetanice	TIG	Prevenția/tratament tetanus
Imunoglobuline anti-boltulinice	BIG	Tratamentul botulismului la nou-născuți
Imunoglobuline umane specifice cu administrare i.v.		
Imunoglobuline anti-CMV	CMV-IVIG, CytoGam	Prevenția/tratamentul infecției cu CMV
Imunoglobuline anti-RSV	RSV-IVIG, RespiGam	Prevenția infecției cu RSV
Anticorpi monoclonali		
Palivizumab (anti-RSV-F)	Synagis	Prevenția infecției cu RSV

5. Imunoterapia pasivă

Boala Kawasaki

- Boală acută febrilă, cu etiologie necunoscută, care afectează în principal nou-născuții și copiii, asociată cu erupție cutanată polimorfă
- Modificări histopatologice: vasculită sistemică cu implicarea mai ales a arterelor medii și mici
- **Criterii de diagnostic:**
 - Febră cel puțin 5 zile
 - Prezența a cel puțin 1 din cele 5 simptome:
 1. Afectare conjunctivală bilaterală
 2. Modificări ale mucoasei orofaringelui
 3. Edem sau eritem la nivelul mâinilor/picioarelor; descuamare (periunghială) în convalescență
 4. Erupție cutanată (trunchi) polimorfă non-veziculară
 5. Limfadenopatie latero-cervicală
- **Tratament:**
 - reducerea febrei și a simptomelor inflamatorii
 - prevenția dezvoltării anomaliilor vasculare la nivelul arterelor coronare (anevrism, ischemie miocardică), evitarea trombozei coronariene (anti-agregante plachetare)
 - Imunoglobuline i.v. (IVIG) – bolus, 2 g/kg
 - Aspirină – doze mari (până la normalizarea VSH, CRP, PLT – 4-6 săptămâni)

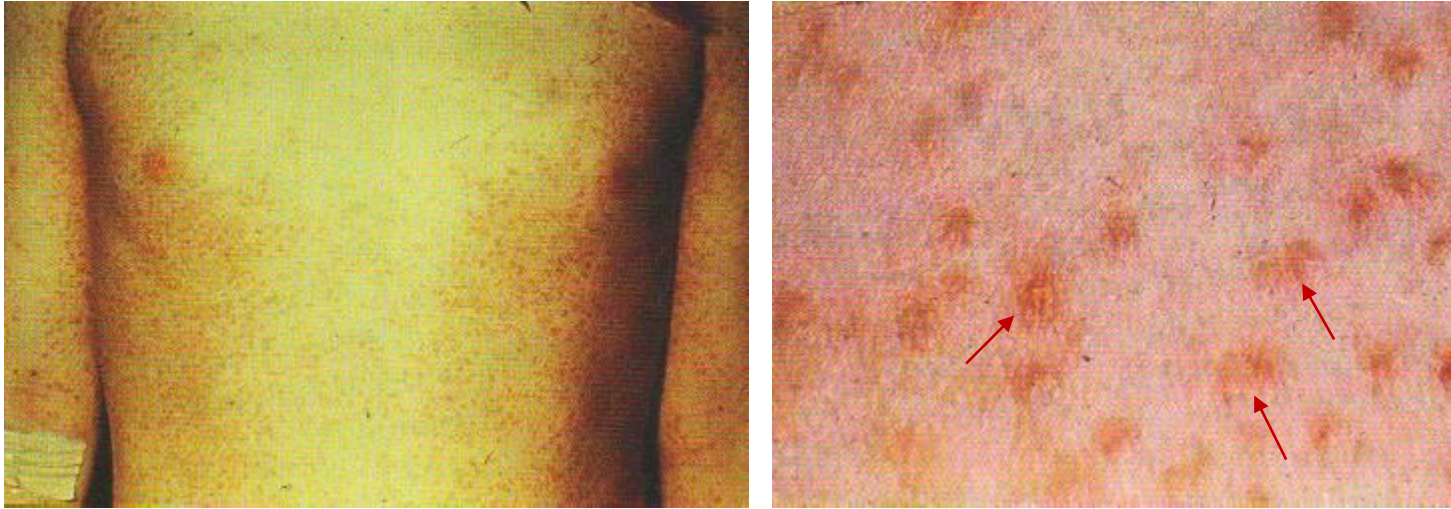
Studiu de caz

- Subiect caucazian, anterior sănătos, în vârstă de 18 ani, este spitalizat datorită febrei, stare de rău, greață, vărsături, dureri otice, fotofobie, însoțite de coriză și tuse neproductivă; simptomele au debutat în urmă cu 5 zile.
- 1 zi înaintea internării a prezentat o erupție la nivelul încheieturii mâinii și partea dorsală a plantei
- La vârsta de 5 ani a primit 3 vaccinuri rujeolice omorâte la interval de 1 lună între doze
- După internare, a prezentat febră 39° C
- Conjunctiva și faringele posterior erau eritematoase, dar fără exudat
- Secreții nazale clare, ganglioni cervicali anteriori și posteriori palpabili
- Raluri și murmur vezicular diminuat la baza plămânului drept
- Ritm cardiac regulat și un murmur de eiecție sistolică grad II/VI la bază, fără galop

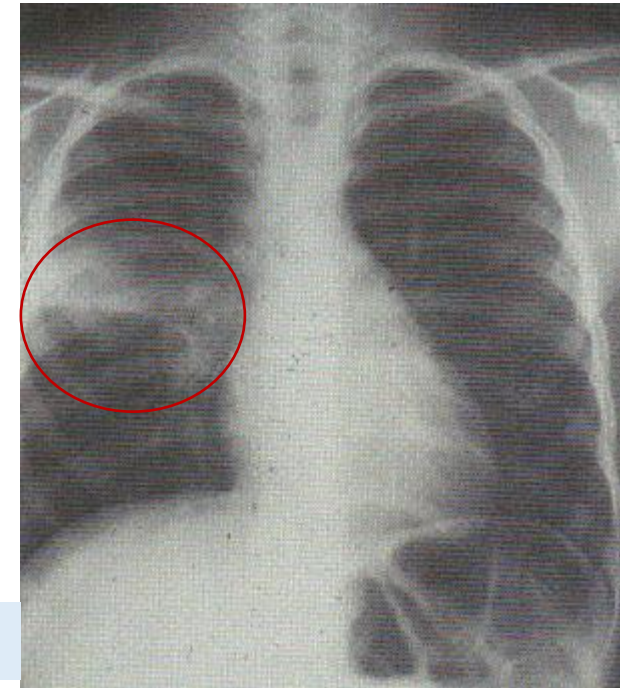
Studiu de caz

- Eruptia a progresat gradat și s-a localizat în special la nivelul trunchiului, brațelor și mâinilor, dar nu la nivelul feței. Eruptia avea aspect maculopapular, eritematos, nepruriginos, unele dintre leziuni devenind peteșiale, cu aspect papular la 24 de ore.
- Date de laborator la internare: HGB = 11,2 g/dl, WBC = 5000/mm³, Ne = 63% (8% segmentate), Ly = 11% (1% Ly atipice), Mo = 15%, Eo = 2%, PLT = 107000/mm³, LDH = 242 UI/ml, aglutinine la rece, VDRL negativ, heterofil negativ, titrul proteus OX-19 negativ.
- După 3 zile de spitalizare pacientul a devenit afebril, parametrii cardiaci și respiratori normali. A fost externat după 6 zile
- Titrurile fixării complementului pentru rujeola acută și de convalescență au fost de 1:512

Studiu de caz



Erupție rujeolică atipică. A. Erupție peteșială hemoragică localizată pe trunchi și la nivelul membrelor superioare. B. Erupția peteșială mărită, care arată un aspect papular.



Rx torace arată infiltrat la nivelul lobului mijlociu drept pulmonar

Relevanța cazului clinic

- La câțiva ani de la imunizarea cu vaccinul pentru rujeolă omorât pot apare 2 tipuri de reacții: 1. reacție sistemică, care apare după expunerea naturală la virus; 2. reacție localizată, care apare la locul injectării ulterioare a vaccinului cu **virus viu atenuat**;
- Forma sistemică sau generalizată este denumită **rujeolă (pojar) atipic** și este caracterizată prin: febră înaltă, toxicitate și leziuni cutanate cu distribuție atipică, similare celor descrise în cazul de față;
- În contrast cu rujeola naturală, care debutează la nivelul feței și are tendința de distribuție caudală, **forma atipică** debutează la nivelul membrelor inferioare și se distribuie superior, fără a apare la nivelul feței; în plus, a fost raportată incidența crescută a pneumoniilor și efuziunilor pleurale în aceste cazuri;
- Au fost sugerate **2 explicații majore** pentru patogeneza acestei boli:
 1. imunitatea umorală, prin formarea de complexe antigen-anticorp, este responsabilă pentru erupția cutanată atipică, pentru bronșiolită și alte manifestări ale bolii; reacțiile eritematoase localizate indurate au fost observate la copii la 24 de ore de la injectarea vaccinului, o manifestare caracteristică clasică a reacției de tip Arthus;
 2. imunitatea celulară exacerbată
- **Vaccinul omorât nu a indus apariția anticorpilor protectivi**, iar la întâlnirea cu virusul sălbatic (post-vaccinal) s-au format complexe imune și a fost declanșat un răspuns imun al limfocitelor T CD4+, polarizat spre Th2
- **Concluzie:** afecțiunea prezentată a rezultat datorită unui răspuns imun disproporționat la întâlnirea cu virusul de tip sălbatic, în absența anticorpilor imunoprotectori.

MCQs

1. Care dintre următoarele afirmații referitoare la vaccinuri este falsă?
 - a. Vaccinul oral anti-polio este un exemplu de vaccin viu atenuat
 - ☒ b. Durata imunizării este în general mai lungă pentru vaccinurile inactivate comparativ cu vaccinurile vii atenuate
 - c. Haemophilus influenzae tip b (Hib) este un exemplu de vaccin conjugat
 - d. Vaccinurile inactivate necesită rapeluri
 - e. Imunizarea unui pacient cu vaccinuri vii atenuate este un exemplu de contraindicație a vaccinării

2. Care dintre următoarele afirmații referitoare la rujeola atipică este falsă?
 - ☒ a. Pacienții afectați prezintă erupție cutanată care debutează la nivelul feței și se extinde progresiv caudal
 - b. Poate apare la copiii care au primit vaccin cu virus omorât
 - c. Este caracterizată prin incidența crescută a infiltratelor pulmonare
 - d. Este cauzată de formarea complexelor imune
 - e. Localizarea leziunilor la locul injectării vaccinului viu la un subiect care a primit vaccin omorât este un tip de reacție Arthus