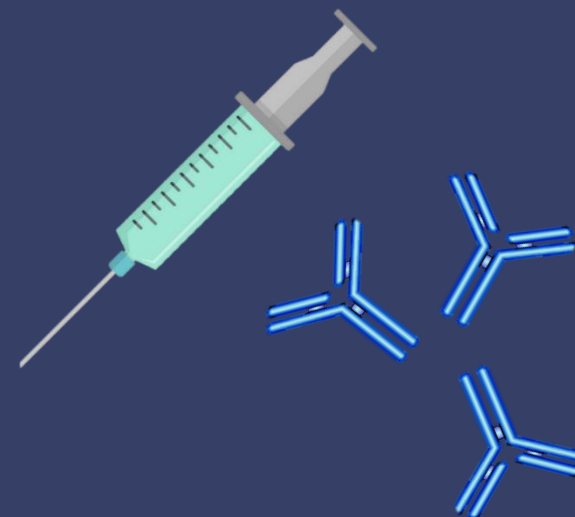


# Hvordan vaksiner virker

Lisbeth Meyer Næss  
Seniorforsker, PhD  
FHI



Vaksinedag 30. oktober 2024

- Medfødt og spesifikt immunforsvar
- Prinsippet for vaksinasjon
- Antigen
- Antistoffer
- T-celler
- Adjuvans

# Tema

# Immunforsvaret

## Medfødt forsvar (naturlig immunitet)

Førstelinjeforsvaret

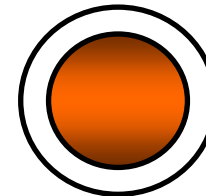


Fagocytter

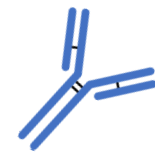
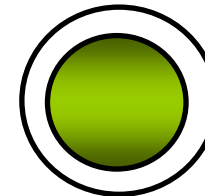


Komplementsystemet

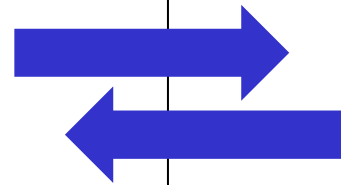
## Spesifikt (adaptivt / tilpasset) forsvar (spesifikk immunitet)



Lymfocytter  
T- og B-celler



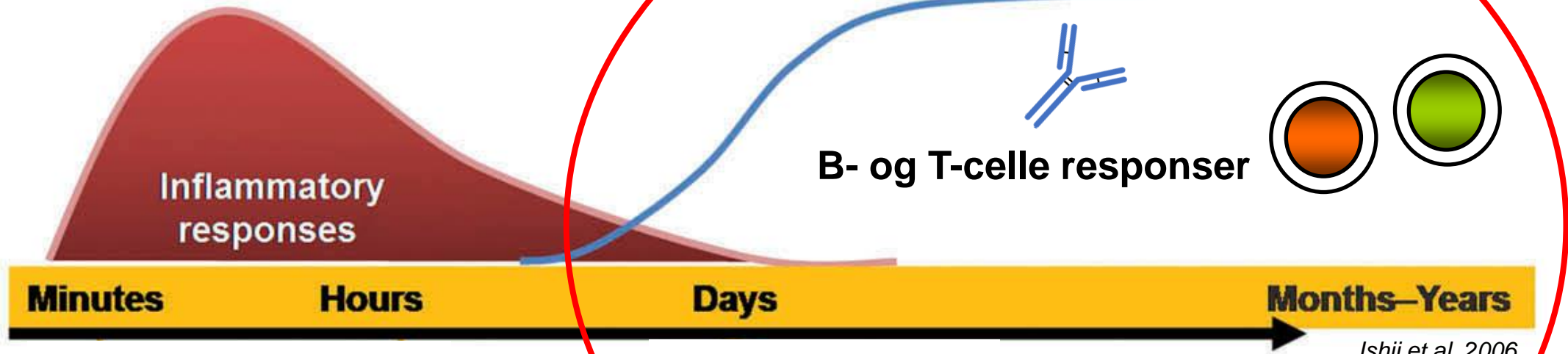
Antistoff  
(immunglobulin)



SAMSPILL

## Medfødt forsvar

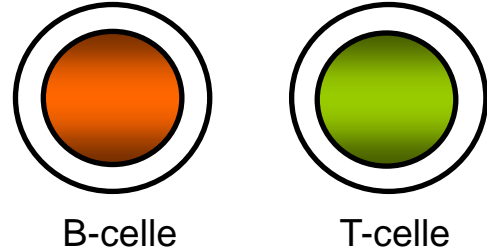
## Spesifikt forsvar



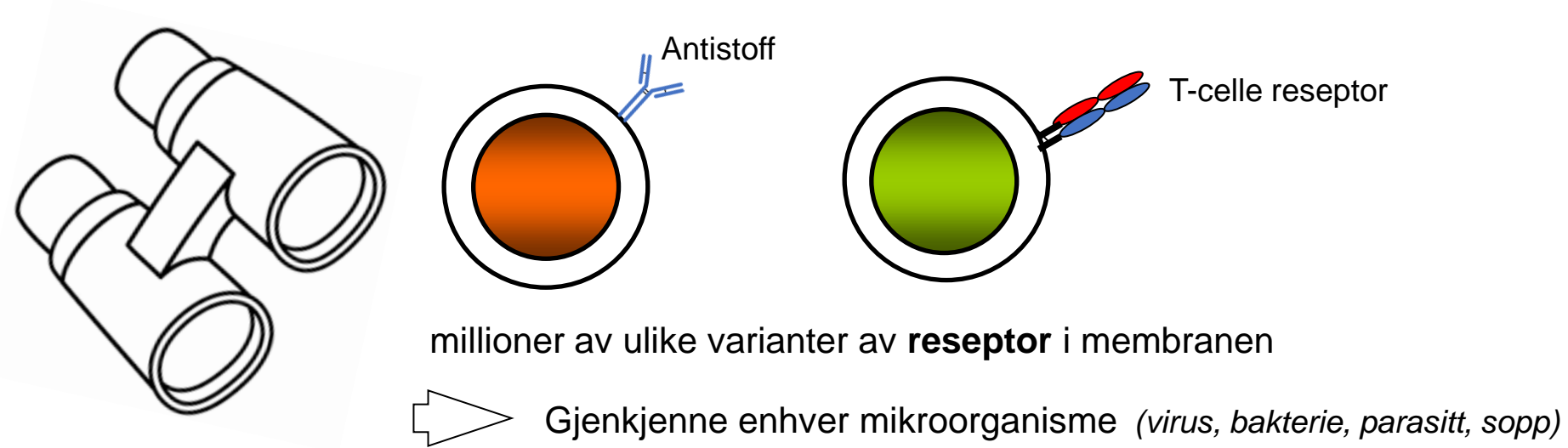
- Raskt - minutter, timer
- Lite spesifikt
- Lite hukommelse

- Mindre raskt – dager, uker
- Spesifikt
- Hukommelse

B- og T-celler er de viktigste cellene i det spesifikke forsvaret



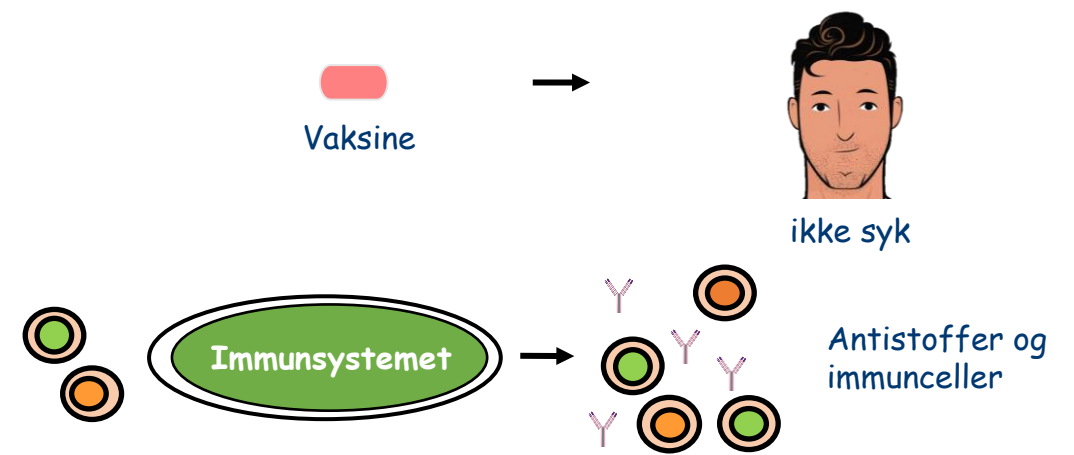
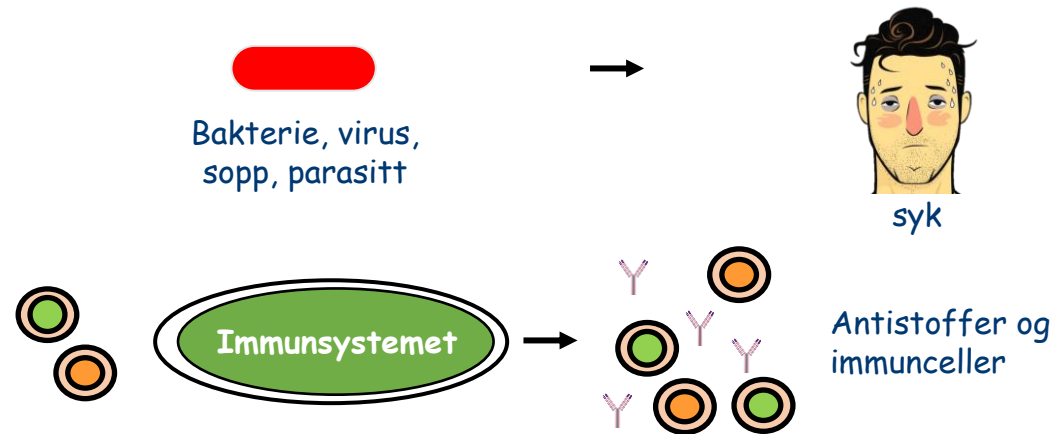
Hvordan klarer B- og T-cellene å gjenkjenne alle mikrober?



# Prinsippet for vaksinasjon

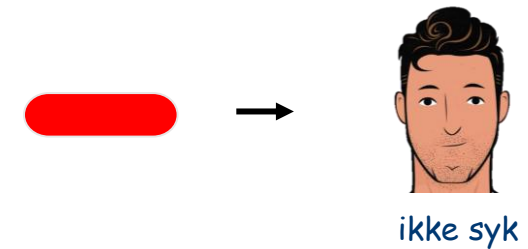
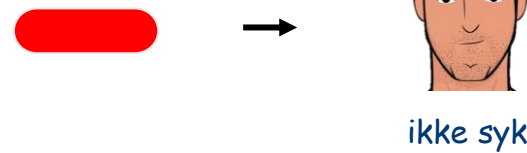
## Immunitet ved naturlig infeksjon

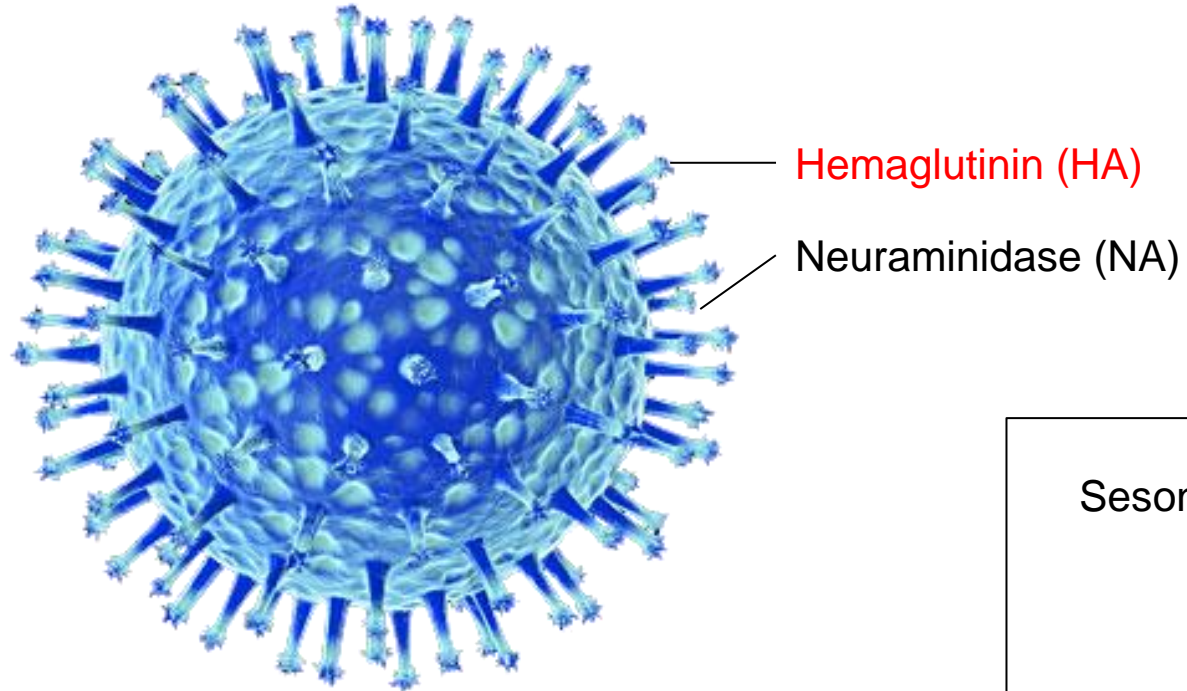
## Immunitet ved vaksinering



Immunsystemet 'husker' mikroben

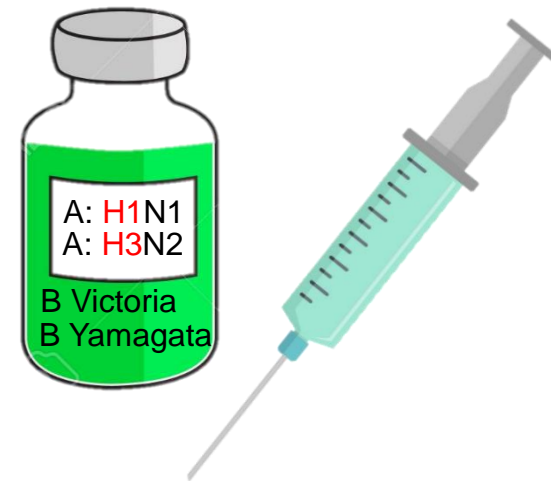
Immunsystemet gjenkjenne den 'ekte' mikroben





Influenzavirus

Sesonginfluenzavaksine 2024/25

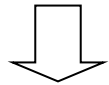


# Hva er et antigen?

**Antigen (Ag)** = antistoff generator

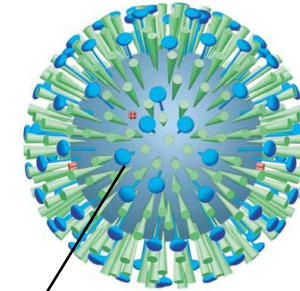
Substans som gjenkjennes av immunsystemet og som kan sette i gang en immunrespons

mikroorganisme (bakterie, virus, sopp, parasitt)



makromolekyl (**protein**, polysakkarid, DNA, RNA)

Influenzavirus

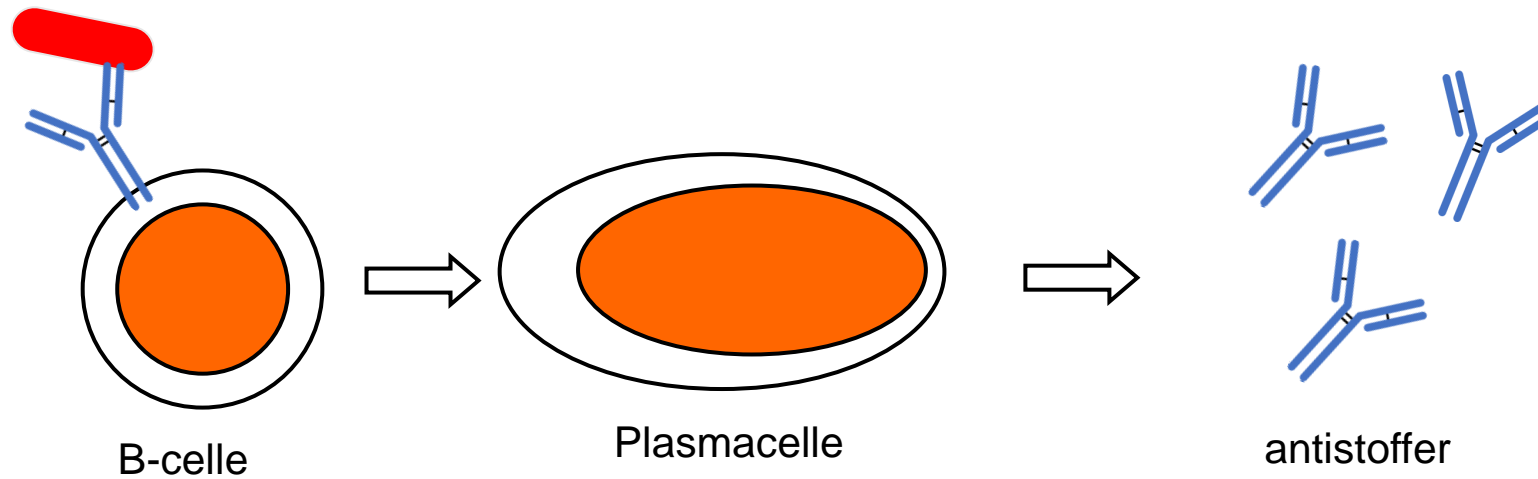


hemagglutinin

**Vaksineantigen** = Substans i vaksine som kan indusere en immunrespons



# B-celler gjenkjenner antigen og lager antistoffer



# Antistoffer (Immunglobuliner)

- Grunnlaget for beskyttelse ved de fleste vaksiner
- Hovedoppgave: gjenkjenne og binde seg til mikroben (**antigen**)

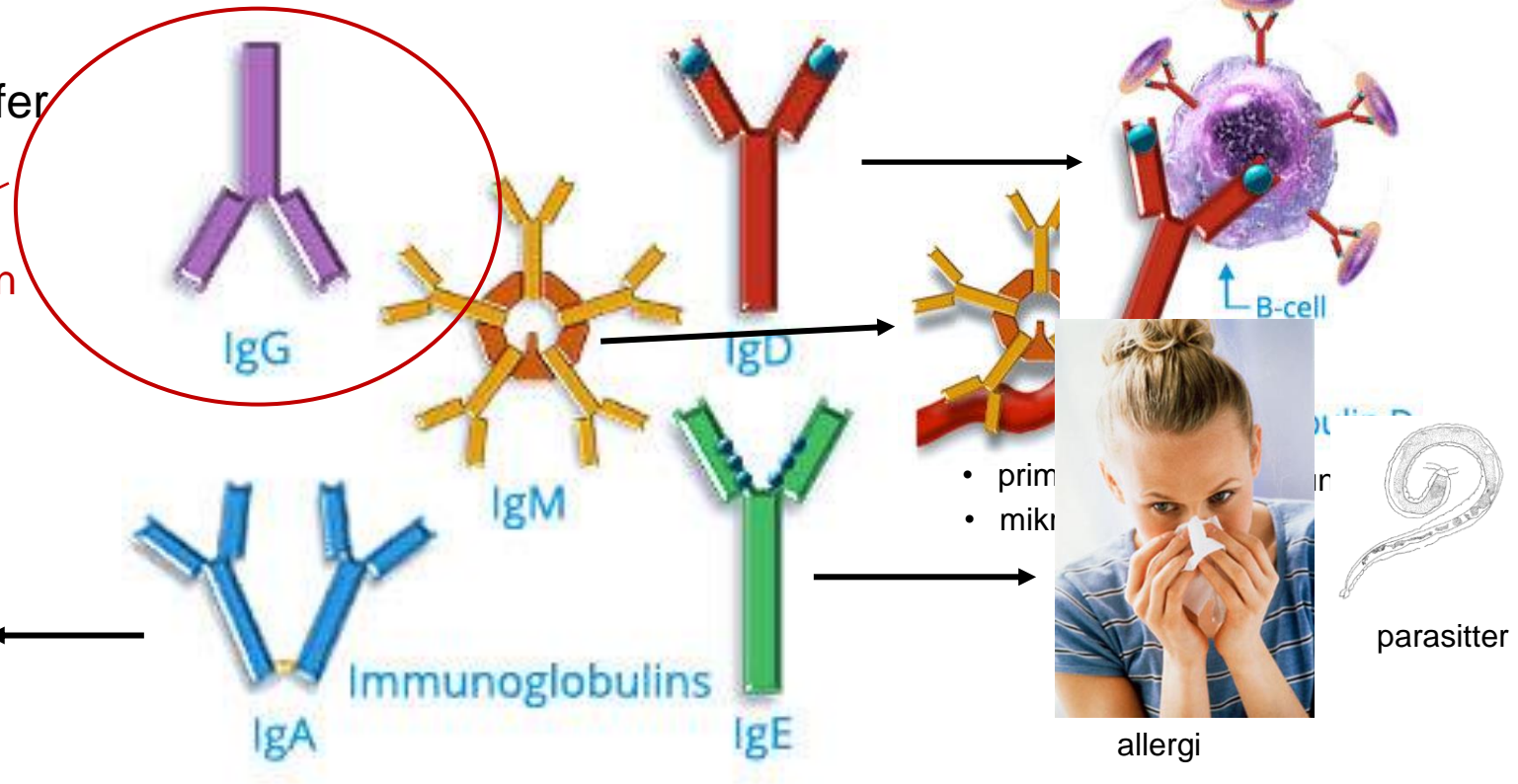
➡ uskadeliggjøre mikroben

- 5 ulike typer antistoffer

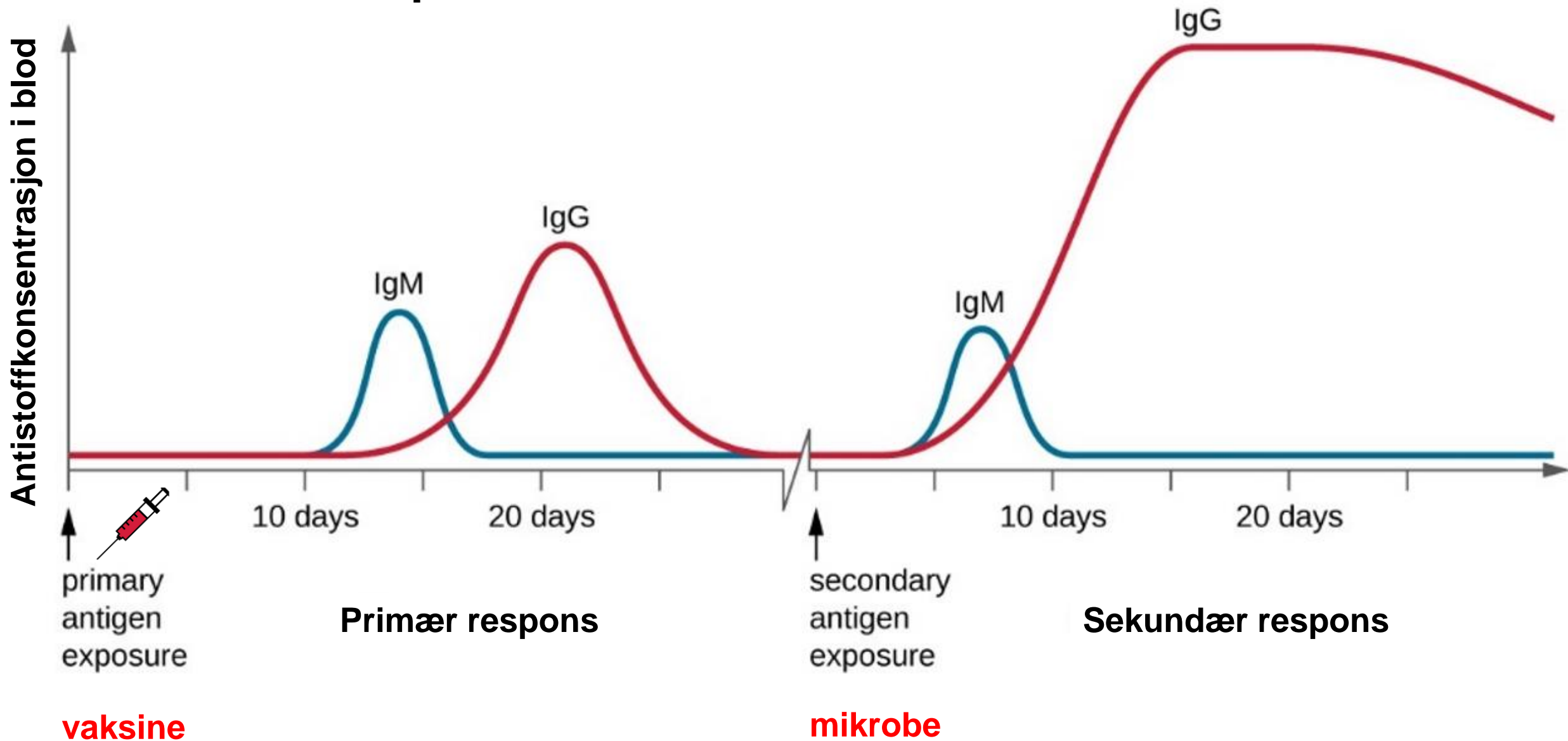
IgG viktigste ved vaksinasjon



Immunoglobulin A (secretory)  
• slimhinner, sekret



# Antistoffresponsen



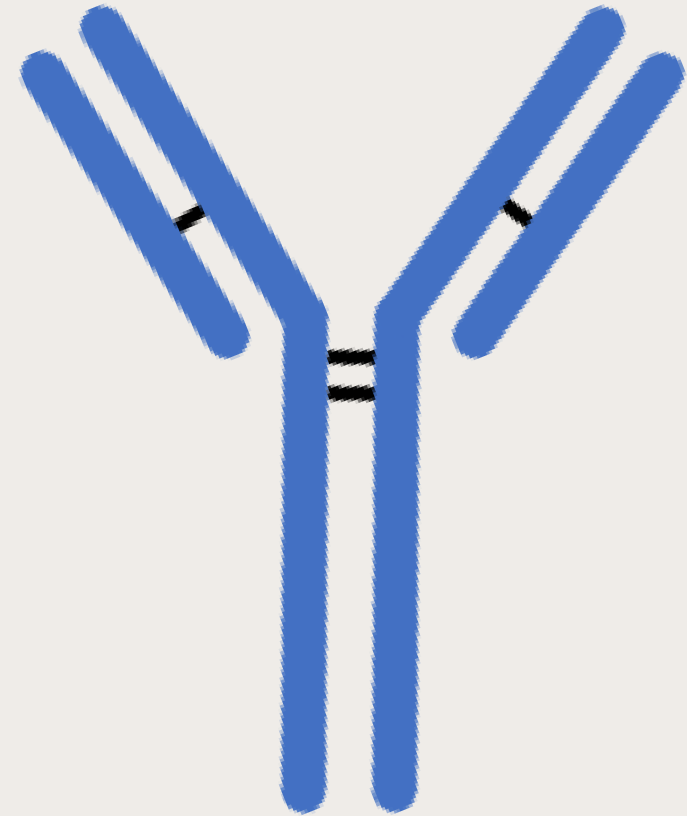
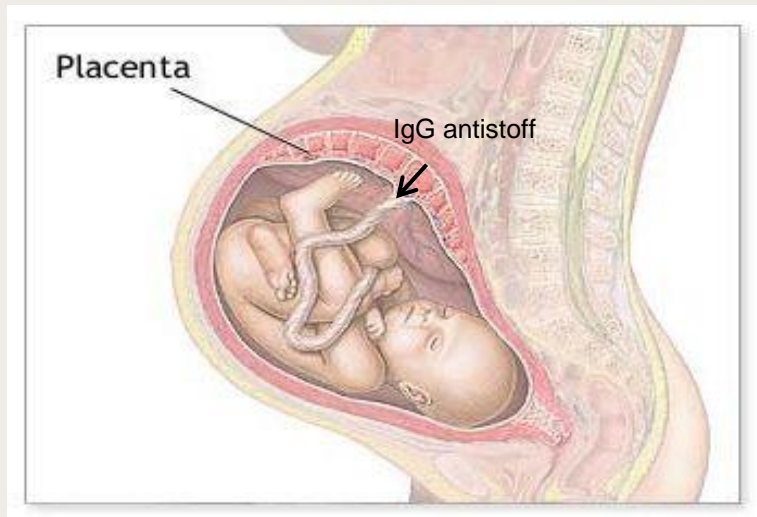
# IgG antistoffer

- Viktigste immunglobulin for bekjempelse av infeksjoner



## Grunnlaget for beskyttelse for de fleste vaksiner

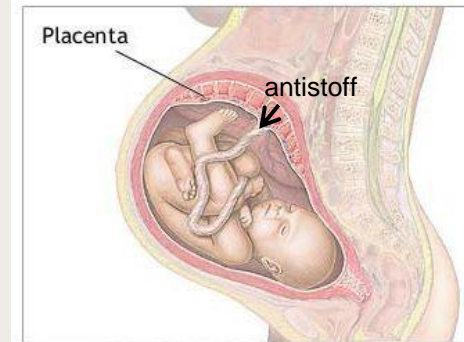
- Eneste immunglobulin som transporteres fra mor via morkaken til foster



**Passiv immunitet** = Immunitet oppnås ved at kroppen får tilført antistoffer (immunglobuliner) utenfra  
Rask, kortvarig effekt fordi antistoffene brytes ned over tid (uker, mnd)

### Naturlig

- Overføring av antistoffer fra mor til foster via morkaken
- Overføring av antistoffer via morsmelk



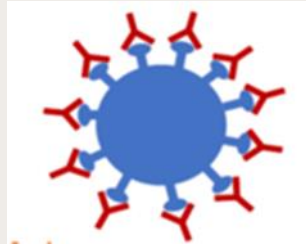
### Injeksjon

- Overføring av antistoffer fra andre immune individer (blodgivere)
  - *IVIG (immunglobulin ved immunsvikt, autoimmune sykdommer)*
  - *Immunglobulin mot vannkopper, rabies, hepatitt B og tetanus*
- Monoklonale antistoff (mAbs)
  - *RS-virus*



# Hvordan virker antistoffer?

- Nøytralisasjon

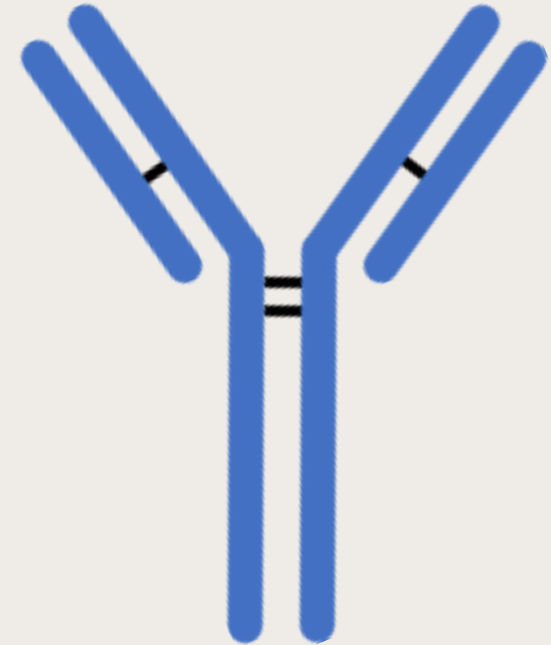


Hindrer viruset i å binde seg til kroppens egne celler

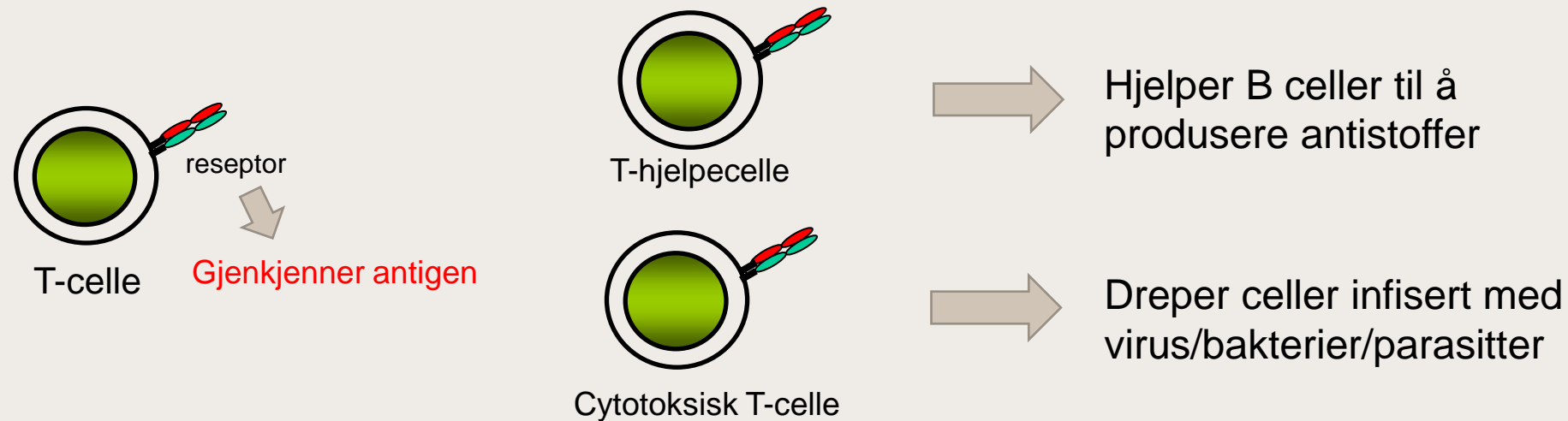
- Hjelper det medfødte forsvaret med å uskadeliggjøre mikrober



fagocytter og komplementsystemet i blodet



# T-celler ⇒ Cellulære immunresponser (CMI)



## Hvorfor er T-celler viktige?

- Forsvaret mot virus, intracellulære bakterier, tumorceller
- For å bli kvitt en infeksjon
- God antistoffrespons
- God immunologisk hukommelse
- Regulering av immunresponser

# Hvor skjer den spesifikke immunresponsen?





# Adjuvans

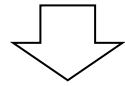
=

**Stoff som tilsettes vaksiner for å gjøre de mer effektive**

Adjuvans øker den spesifikke immunresponsen til vaksineantigener

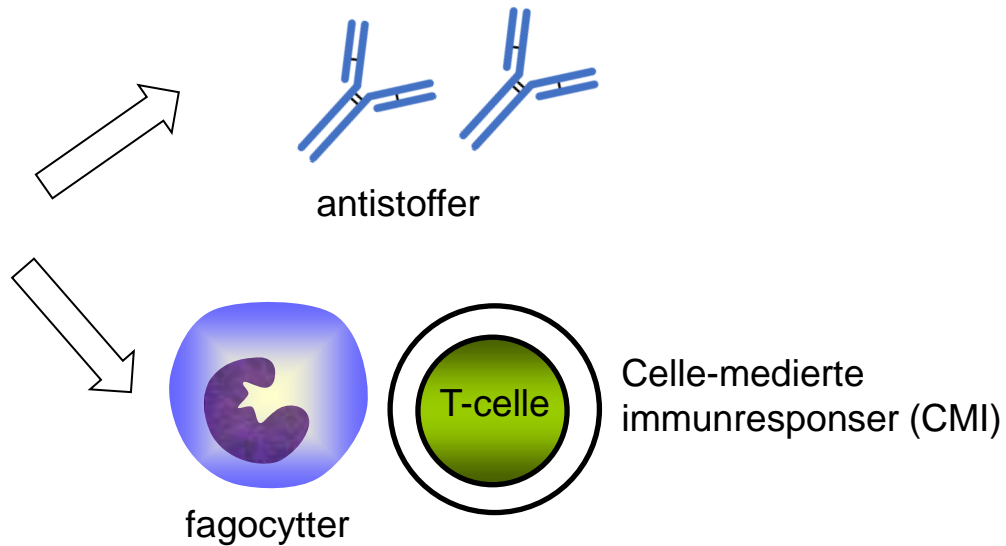
# Hvordan virker adjuvans?

Adjuvans aktiverer det medfødte immunforsvaret



- kraftigere spesifikk immunrespons  
(f.eks mer antistoff, beskyttelsen varer lenger, trenger lavere/færre doser)

- styre immunresponsen



# Mange vaksiner inneholder aluminium som adjuvans

Aluminium – mest brukte adjuvansen i vaksiner  
I bruk siden 1920-tallet med gode sikkerhetsdata

- DTP-IPV-Hib-HepB (difteri, tetanus, pertussis, polio, *Haemophilus influenza type b*, hepatitt B)
- Hepatitt A
- HPV
- Pneumokokk
- Meningokokk

## Aluminiumsalter

- Aluminiumhydroksid
- Aluminiumfosfat

## Hvordan virker aluminiumsalter som adjuvans?

- Stimulerer det medfødte forsvaret
  - Økt lokalreaksjon ved stikkstedet - betennelse
  - Aktiverer fagocytter
- Depoteffekt - frigjør antigen langsomt fra stikkstedet
- Stimulerer dannelse av antistoffer



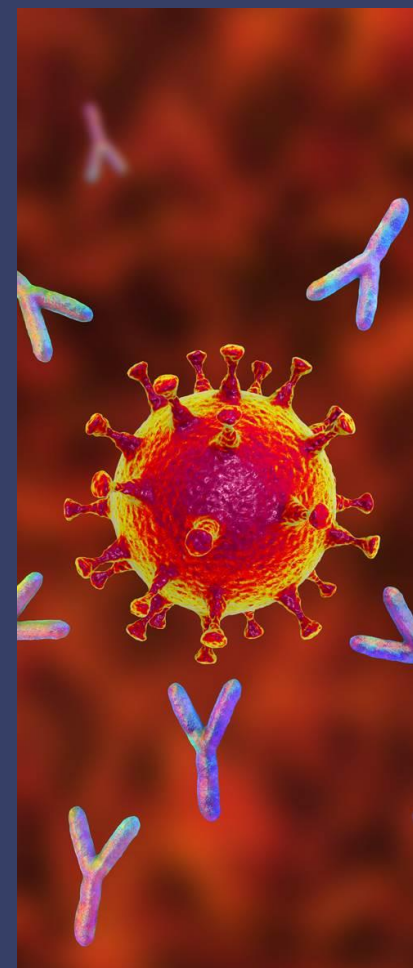
# Andre typer adjuvans

- **MPL (Monofosforyl Lipid A)** - ikke-toksisk fettderivat fra bakterier
  - AS04 – **MPL, Aluminiumsalt** (Fendrix hepatitt B vaksine; Cervarix HPV vaksine)
- **MPL + QS-21** - naturlig komponent fra såpebarktreet
  - AS01<sub>B</sub> (Shingrix herpes zoster vaksine)
- **Olje-i -vann-emulsjoner**
  - MF59 - **skvalen, polysorbat, sorbitantrioleat** (Fluad Tetra influensavaksine)
- **LNP (Lipid NanoPartikkel)** - mRNA vaksiner mot covid-19, Moderna og BioNTech



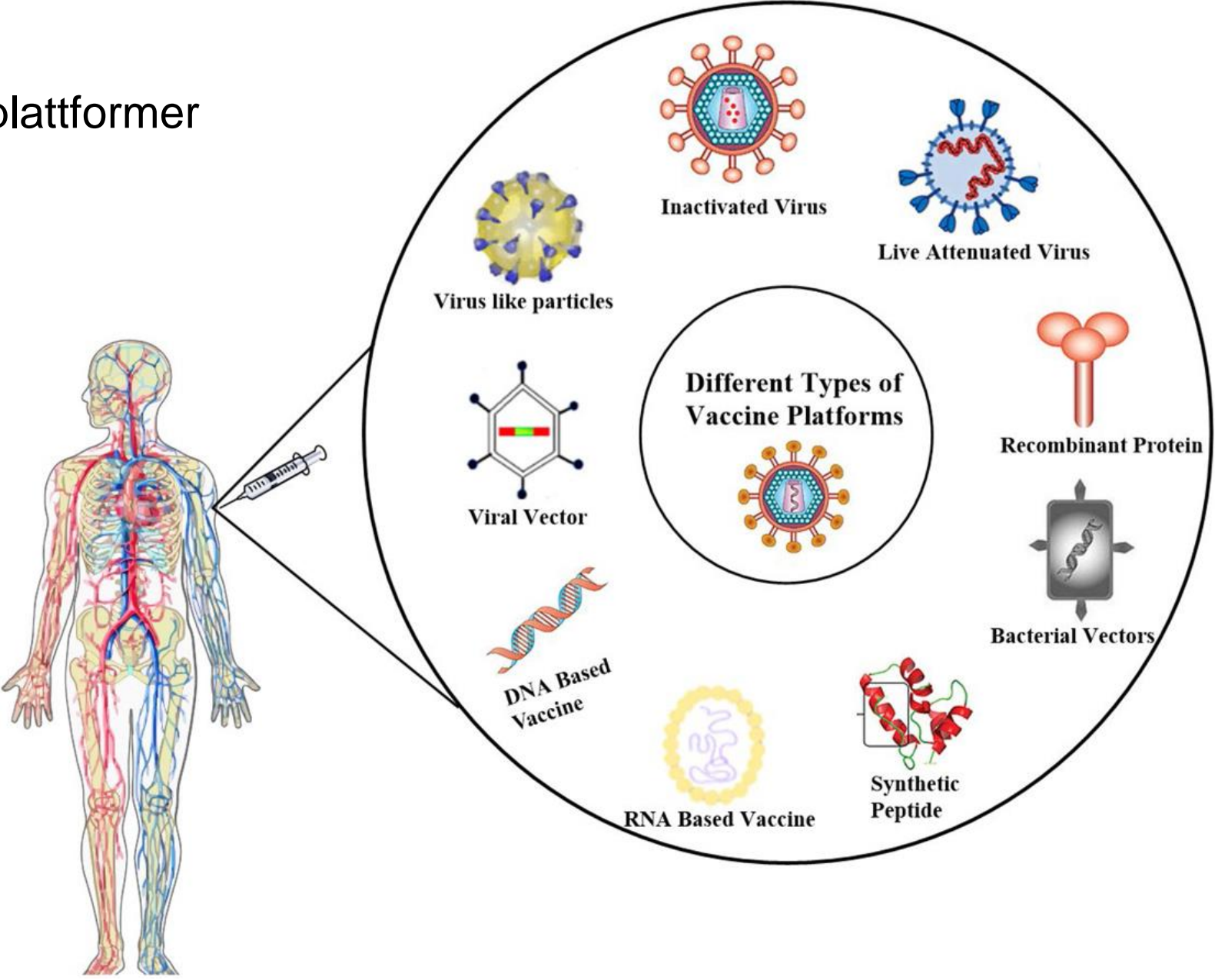
*Quillaja saponaria* (Chile)

Takk for oppmerksomheten!



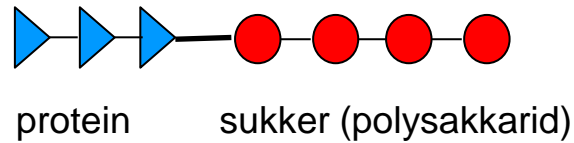
# Prinsippet for vaksinasjon - NOTATSIDE

# Ulike vaksineplattformer





# Hvordan få stimulert T-cellene og få en bedre immunrespons mot polysakkarid?



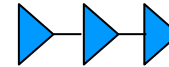
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib)



Første konjugatvaksinen (1980-tallet)

- Effektive vaksiner
- Virker hos barn < 2 år
- immunologisk hukommelse

## Bærerprotein



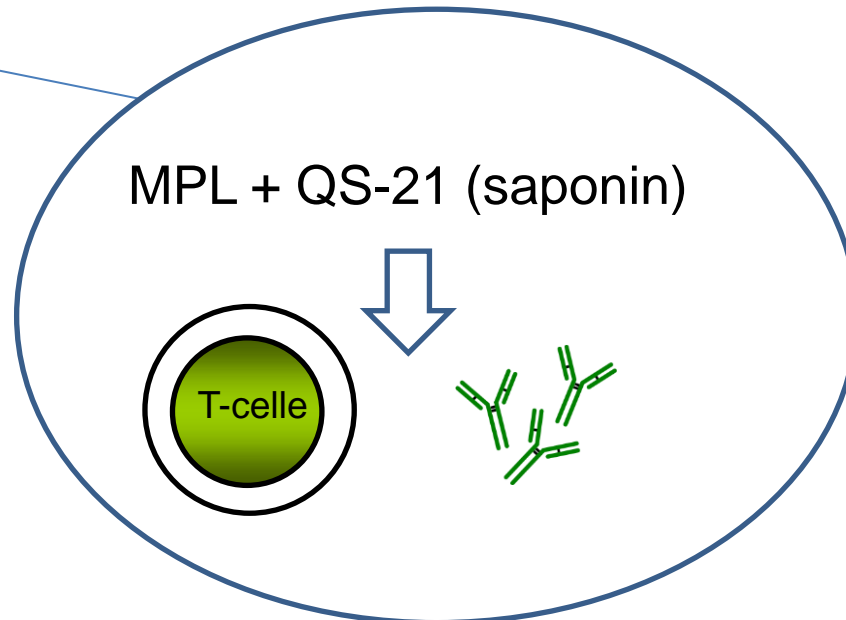
- tetanus toksoid
- difteri toksoid
- CRM – difteriprotein
- meningokokkprotein

1990- og 2000 -tallet får vi konjugatvaksiner mot:

- Meningokokksykdom (A,C,Y,W)
- Pneumokokker (PKV7, PKV13)

# Ny vaksine mot herpes zoster – Shingrix (GSK)

- Godkjent for bruk i Europa (EMA) i 2018 for voksne > 50 år
- Ikke-levende, rekombinant vaksine  
Glykoprotein E + AS01<sub>B</sub> adjuvans



*Quillaja saponaria* (Chile)

- 2 doser (i.m) 2-6 mnd mellomrom

# Vaksinetyper

- **Levende, svekkede (attenuerte) bakterier eller virus**
- **Ikke-levende (inaktiverte) bakterier eller virus**
- **Subenhet** (protein, toksoid, polysakkarid, konjugat, VLP - virus-liknende partikkel)
- **Virusvektorvaksiner**
- **Nukleinsyrevaksiner** (DNA, mRNA)

## Pandemrix AS03 'olje-i-vann emulsjon'



Skvalen, vitamin E, polysorbat (Hvitaktig væske)

naturlig olje

emulgator

(Celpan – uten adjuvans)

*Ca 90 mill doser gitt av Pandemrix/Arepanrix) Arepanrix hovedsakelig brukt i Canada*

2010 Sikkerhetssignal – Ass med narkolepsi

Type 1 narkolepsi ass med mangel på hypokretin (Orexin) i CNS  
Katapleksi er vanlig

Stadig mer evidens for at narkolepsi er en autoimmun sykdom, genetiske faktorer involvert og det er selve H1N1 proteinet – knyttet til HLA Class II DQB1\*06:02 allelet, selve mekanismen fortsatt ukjent (Spanskesyken også H1N1) Også ass med streptokokkinfeksjoner (S- pyogenes men ingen sekvenshomologi peptider H1N1 og S. pyogenes)

Økt risiko for narkolepsi etter H1N1 infeksjon i Kina (der pandemivaksine ikke ble brukt)

*(Rapporterte bivirkninger lavere for Pandemrix enn for andre pandemi vaksiner) (Svein Rune og Rune Kjekken i Dagens Medisin – tilsvar til Bjørg Anderssen*

*Pandemrix ble godkjent i EMA på bakgrunn av H5N1 mock vaksine med AS03 for å få rask godkjenning*

## Ulike typer vaksiner

Vaksiner kan inndeles i fem hovedgrupper etter de aktive virkestoffene de inneholder:

- levende, svekkede (attenuerte) bakterier eller virus
- ikke-levende (inaktiverte) bakterier eller virus
- subenhet (protein, toksoid, polysakkarid, konjugat, VLP)
- virusvektorvaksiner
- nukleinsyrevaksiner (DNA, mRNA)

I prinsippet kan vaksiner tilføres på ulike måter: injeksjon, via slimhinner (dråper som svelges, nesedråper)

### Levende vaksiner

Levende vaksiner består av virus eller bakterier som er blitt svekket (attenuert) ved langvarig dyrking i kultur, vanligvis i flere år, slik at de har mistet sin sykdomsfremkallende evne. Alternativt kan virus modifieres vha genteknologi. En levende vaksine kan formere seg i kroppen.

### Inaktiverte (drepte) vaksiner

Ikke-levende vaksiner framstilles ved at virus eller bakterier dyrkes i kultur og deretter drepes (inaktiveres) med varme eller kjemikalier. Denne typen vaksiner formerer seg ikke i kroppen, derfor trengs vanligvis flere doser (f.eks. vaksine mot hepatitt A, rabies og polio).

### Subenhetvaksiner

I subenhetvaksiner brukes deler av mikroben som vaksine i stedet for hele mikroben. Man har valgt ut de delene (antigenene) av mikroben som gir beskyttende immunitet. Vanligvis må det gis flere doser av en subenhetvaksine, og mange må tilsettes adjuvans (se senere).

Vaksinen kan bestå av et enkelt protein som i hepatitt B-vaksine, eller flere proteiner som i acellulær kikholdvaksine.

Noen bakteriesykdommer skyldes et toksin (giftstoff) som bakterien skiller ut. Dette gjelder bla difteri og tetanus.

Vaksinen kan også bestå av polysakkarid (karbohydrat) som i injeksjonsvaksinen mot tyfoidfeber og den 2. dosen av tyfoidvaksinen.

Konjugatvaksiner er en forbedring av polysakkaridvaksinene. Konjugatvaksiner består av kapselpolysakkarid og protein.

Virus-liknende partikler (VLP) er vaksiner som består av proteiner som spontant danner strukturer som likner viruspartikler.

### Virusvektorvaksiner

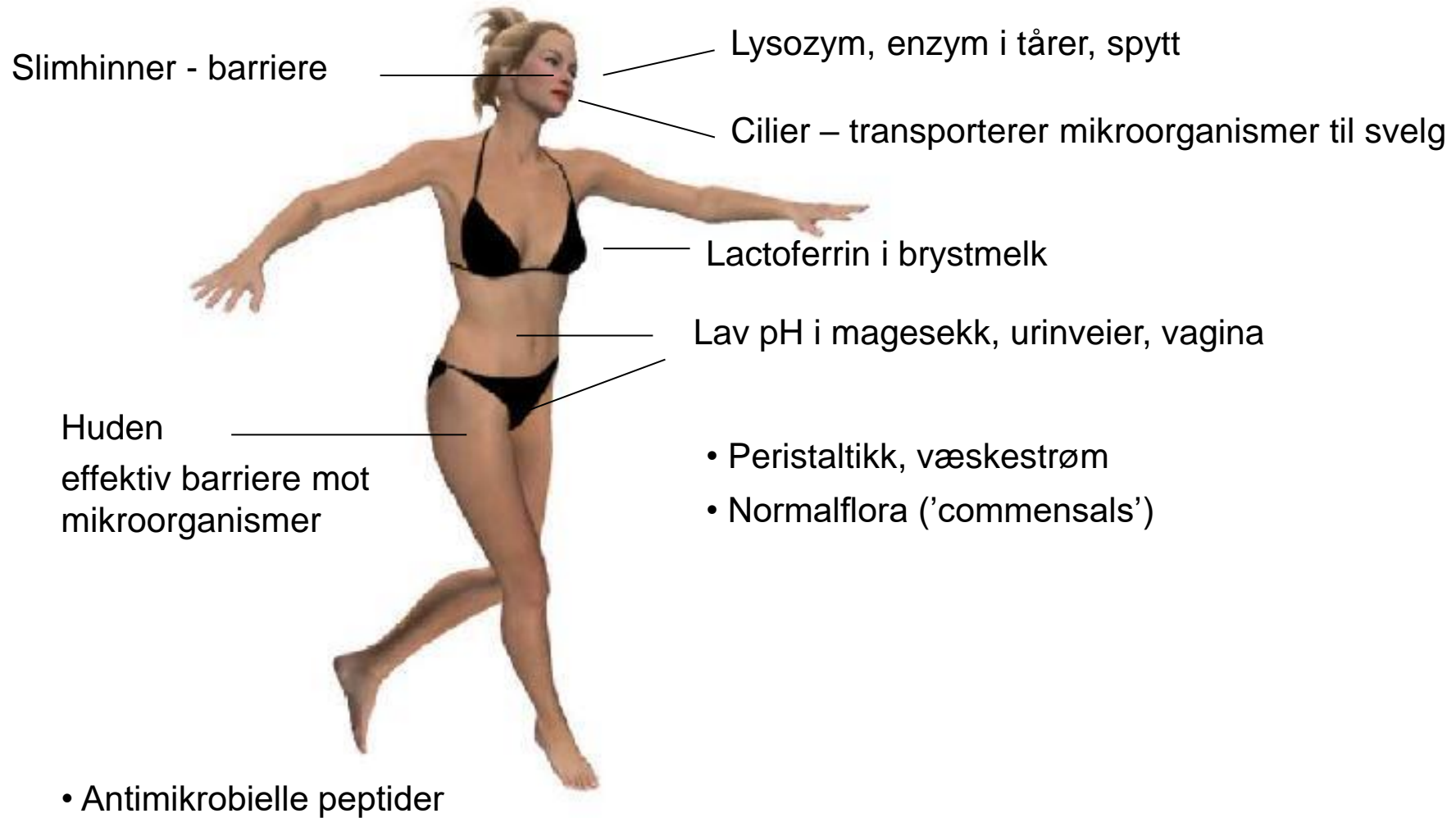
Vaksiner der et modifisert, ufarlig virus (vektor) brukes til å transportere genetisk informasjon som koder for et protein fra et annet sykdomsfremkallende virus kalles for virusvektorvaksiner. Kroppen vil da selv produsere og presentere proteinet for immunforsvaret.

### Nukleinsyrevaksiner (DNA, mRNA)

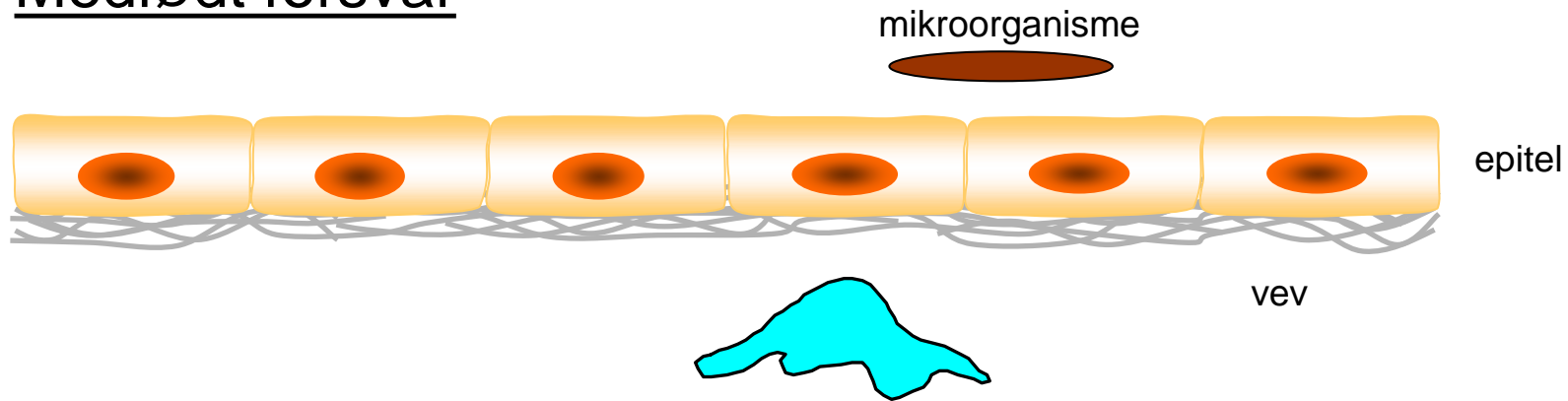
Dette er vaksiner som inneholder genetisk informasjon (arvemateriale) fra en mikrobe (enten DNA eller RNA) som koder for et protein som gir beskyttende immunresponser. Når vaksinen kommer inn i celler i kroppen vil cellen starte med å lage proteinet det kodes for.

Tabell 1: Levende og ikke-levende vaksiner, angitt etter sykdom		
Virus- vaksiner	Levende vaksiner:	Ikke-levende vaksiner:
	Dengue Gulfeber Influensa nasal Kusma Meslinger Polio oral (OPV) Rotavirus sykdom Røde hunder (rubella) Varicella (vannkopper)	Hepatitt A Hepatitt B Herpes zoster (helvetesild) Humant papillomavirus (HPV) Influensa (injeksjonsvaksine) Japansk encefalitt Polio injeksjon (IPV) Koronavaksiner Rabies Skogflåttencefalitt
Bakterie-vaksiner	Tuberkulose (BCG) Tyfoid (oral levende vaksine)	Difteri <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) Kikhoste Kolera Meningokokk sykdom Pneumokokk sykdom Tetanus Tyfoid (polysakkaridvaksine)

# Medfødt forsvar



## Medfødt forsvar



Hvis mikroorganismen har klart å trenge inn i kroppen støter den på:

**Fagocytter i vev, blod.**

Spesialiserte celler som gjenkjenner, spiser og nedbryter mikroorganismer

**Cytotoksiske celler.**

Spesialiserte celler som dreper mikroorganismer vha toksiske molekyler

**Proteinmolekyler i blodet.**

Komplementsystemet





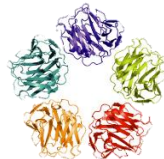
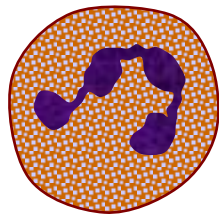
# Immunforsvaret inndeles i:

## Medfødte forsvaret (naturlig immunitet)

Førstelinjeforsvaret



Fagocytter



CRP



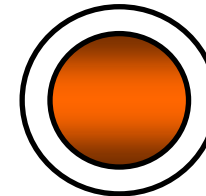
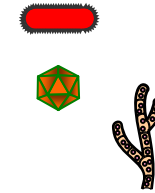
Komplement  
proteiner



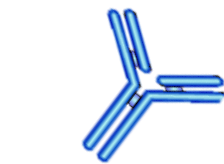
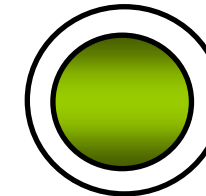
Cytokiner

- Raskt - minutter, timer
- Lite spesifikt
- Ikke hukommelse

## Det spesifikke (ervervede) forsvaret (spesifikk immunitet)



Lymfocytter



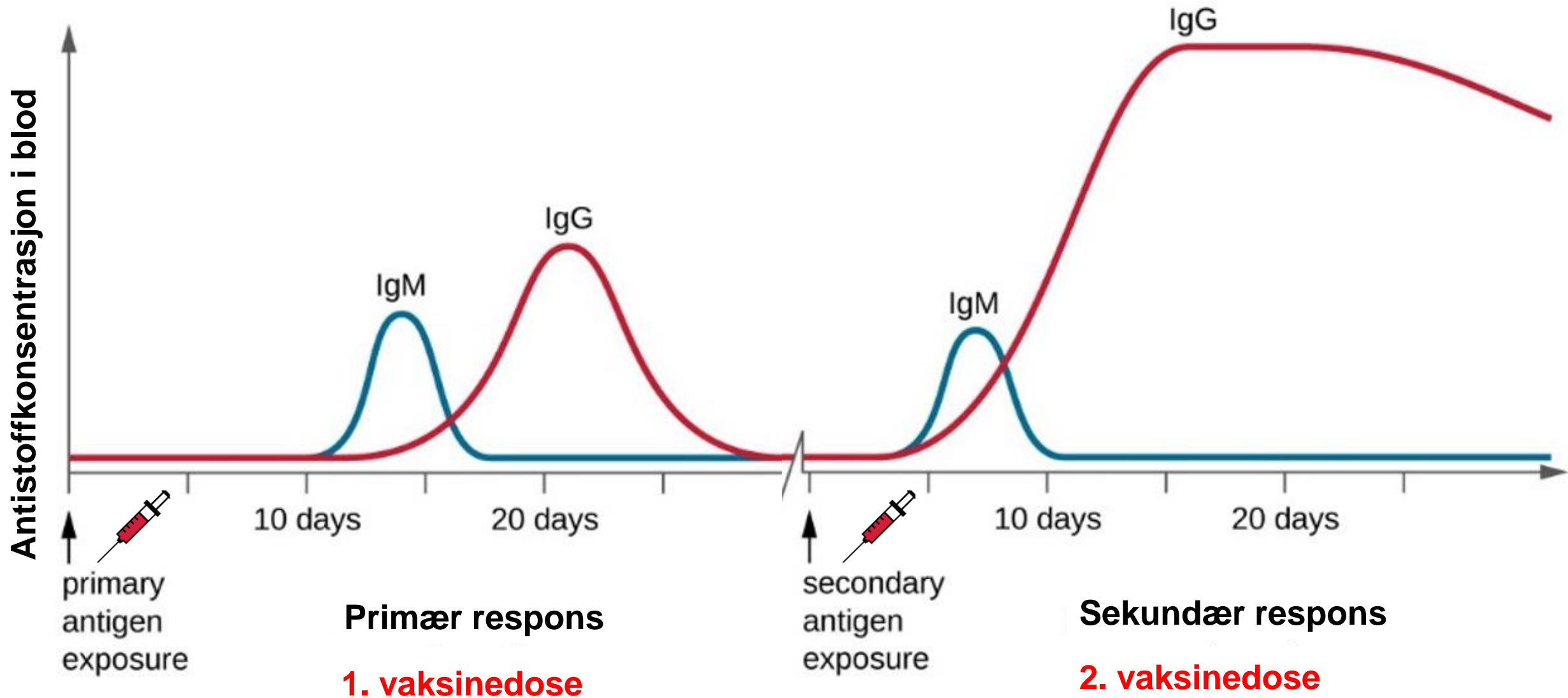
Antistoff  
(immunglobulin)

- Mindre raskt – dager, uker
- Spesifikt
- Hukommelse



Cytokiner

# Primær respons vs sekundærrespons



**Adjuvans**     *adjuvare (latin) = å hjelpe*

=

**Stoff som tilsettes vaksiner for å gjøre de mer effektive**

Adjuvans øker den spesifikke immunresponsen til vaksineantigener

# Andre typer adjuvans

- **MPL (Monofosforyl Lipid A)** - ikke-toksisk fettderivat fra bakterier
  - AS04 – **MPL, Aluminiumsalt** (Fendrix hepatitt B vaksine; Cervarix HPV vaksine)
- **MPL + QS-21** - naturlig komponent fra såpebarktreet
  - AS01<sub>B</sub> (Shingrix herpes zoster vaksine)
- **Olje-i -vann-emulsjoner**
  - MF59 - **skvalen, polysorbat, sorbitantrioleat** (Fluenz influensavaksine)
- **CpG 1018** - Syntetisk form av bakterie DNA (Heplisav B hepatitt B vaksine)
- **LNP (Lipid NanoPartikkel)** - mRNA vaksiner mot covid-19, Moderna og BioNTech



*Quillaja saponaria* (Chile)



# Hvordan virker antistoffer?

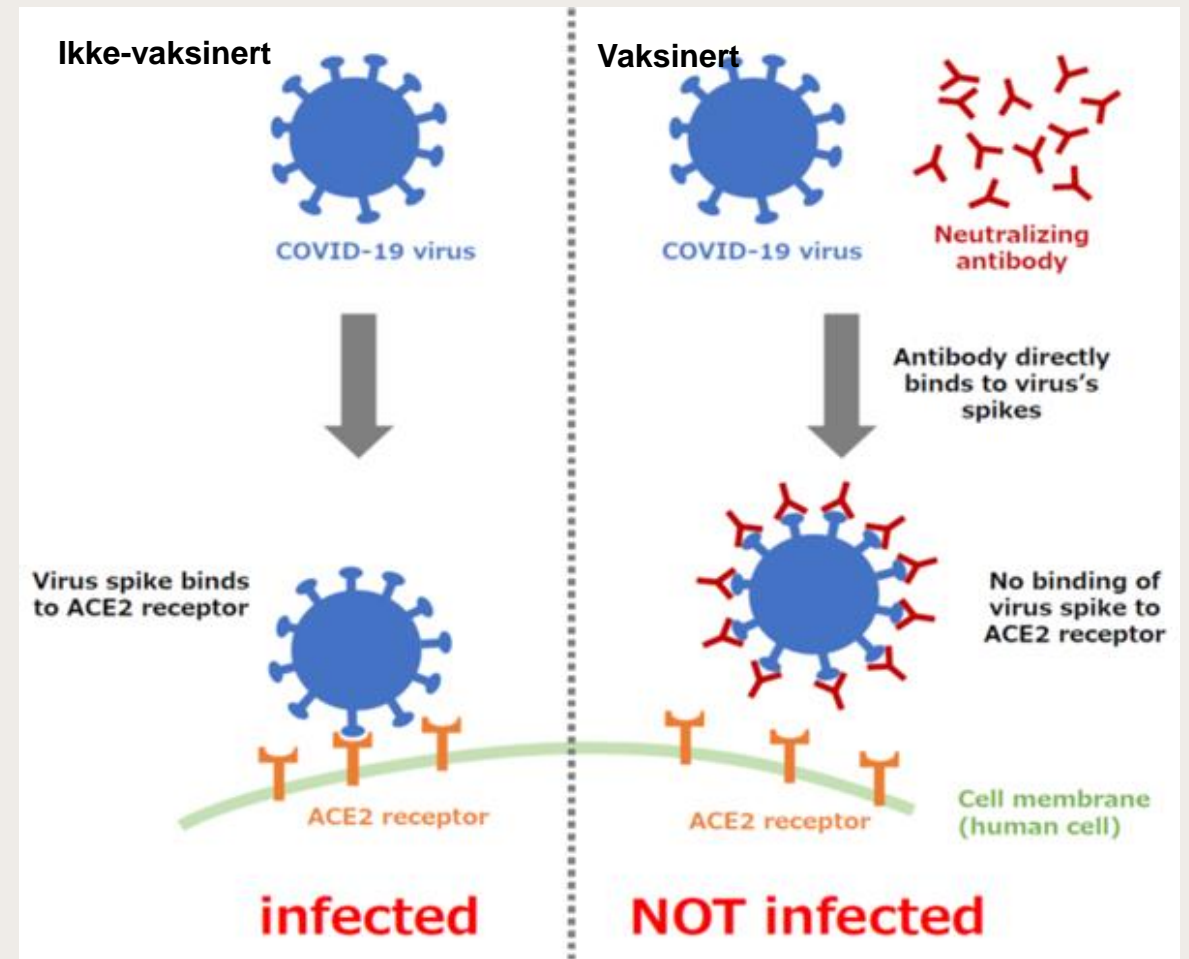
- Nøytralisasjon



Hindrer viruset i å binde seg til kroppens egne celler

- Hjelper det medfødte forsvaret med å uskadeliggjøre mikrober  
Hjelper fagocytter og komplementsystemet i blodet

## SARS-CoV-2



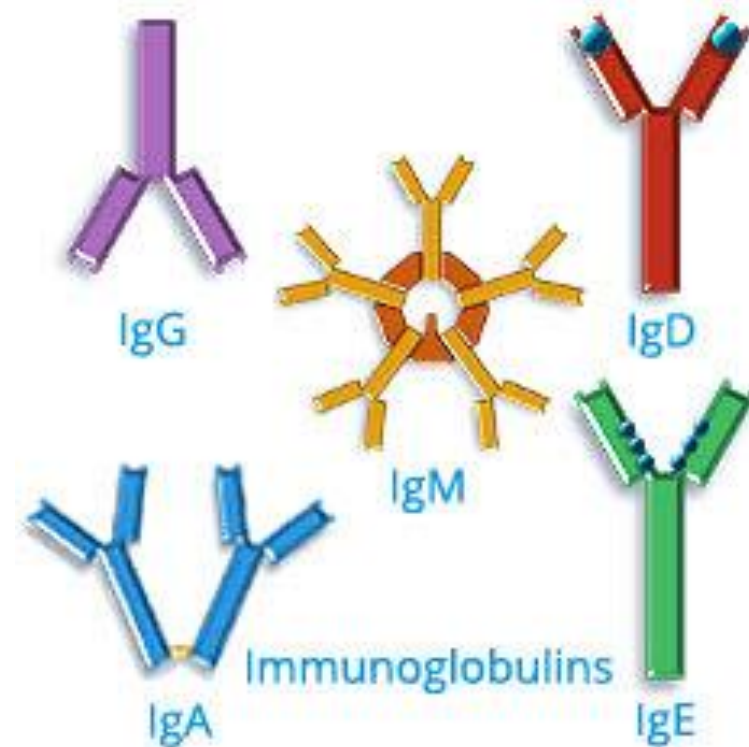
# Antistoffer (Immunglobuliner)

- Grunnlaget for beskyttelse ved de fleste vaksiner
- Hovedoppgave: gjenkjenne og binde seg til mikroben (**antigen**)



uskadeliggjøre mikroben

- 5 ulike typer antistoffer

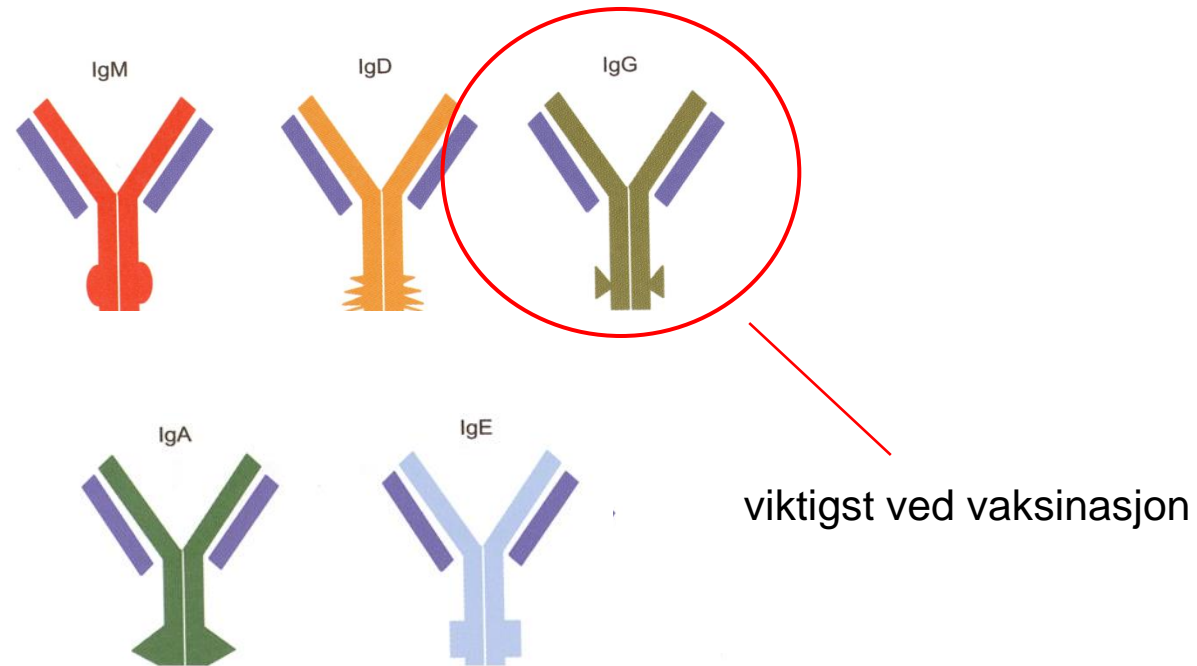


# Antistoffer (Immunglobuliner)

- Hovedoppgave: gjenkjenne og binde seg til mikrober (**antigen**)

 uskadeliggjøre mikroben

- 5 ulike typer antistoffer





# Oppsummering

- **Prinsippet for vaksinasjon**

Ved å vaksinere med antigener fra mikroben (hele virus/bakterier/parasitter eller biter) dannes antistoffer og T- og B-celler som raskt vil kunne gjenkjenne og uskadeliggjøre mikroben hvis man senere skulle bli utsatt for den.

- **Vaksineantigen (Ag) - virkestoffet i vaksiner**

Kan være protein, polysakkarid, RNA eller DNA fra mikroben eller hele mikroben som vil gjenkjennes av immunforsvaret og sette i gang en immunrespons

- **B-celler og antistoffer**

IgG antistoffer danner grunnlaget for beskyttelse ved de fleste vaksiner. En ønsker derfor vanligvis at vaksinen skal indusere høye nivåer av IgG.

IgG er det eneste immunglobulinet som overføres fra mor til barn via placenta under graviditeten. IgA kan overføres fra mor til barn via brystmelk. Dette er viktig for å beskytte spedbarnet mot infeksjoner de første levemånedene.

- **T-celler (Cellulære immunresponser, CMI)**

Cellulære immunresponser (T-celler) kan også være viktig for beskyttelse (gjelder f.eks BCG vaksinen der antistoffer ikke virker beskyttende)