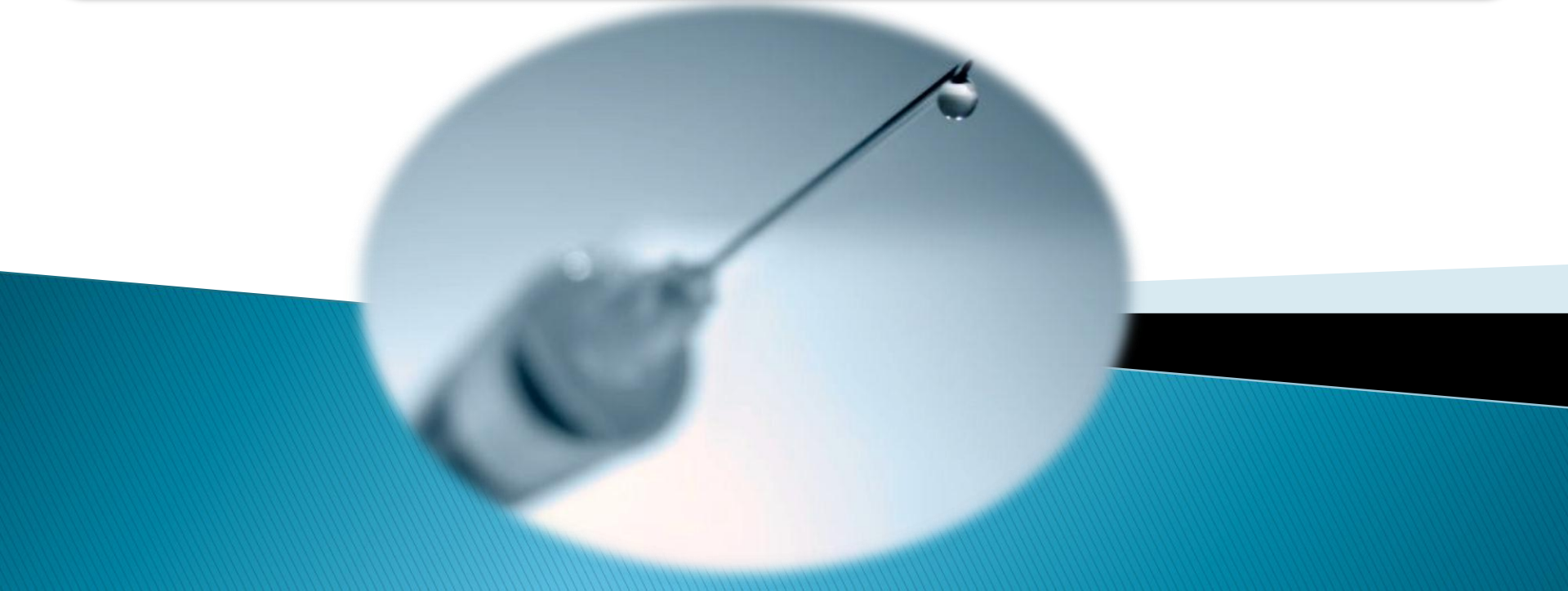
เอกสารประกอบการสอนวิชาวิทยาไวรัส (01419424)

เรื่อง Virus vaccine

โดย อ.ดร. อิงอร กิมกง

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์



What is a vaccine?

- วัคซีน (vaccine) คือ สารที่กระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกัน เพื่อต่อต้านการเกิดโรค ซึ่งสารส่วนใหญ่มาจากเชื้อแบคทีเรีย, ไวรัส, หรือสารพิษของเชื้อ

- **Prophylactic vs. Therapeutic vaccines**

Vaccination

- 960-1280, China, first records of “variolation” against smallpox (Poxviridae family, Orthopoxvirus genus)

- 1796, Edward Jenner, used cowpox for vaccination against smallpox

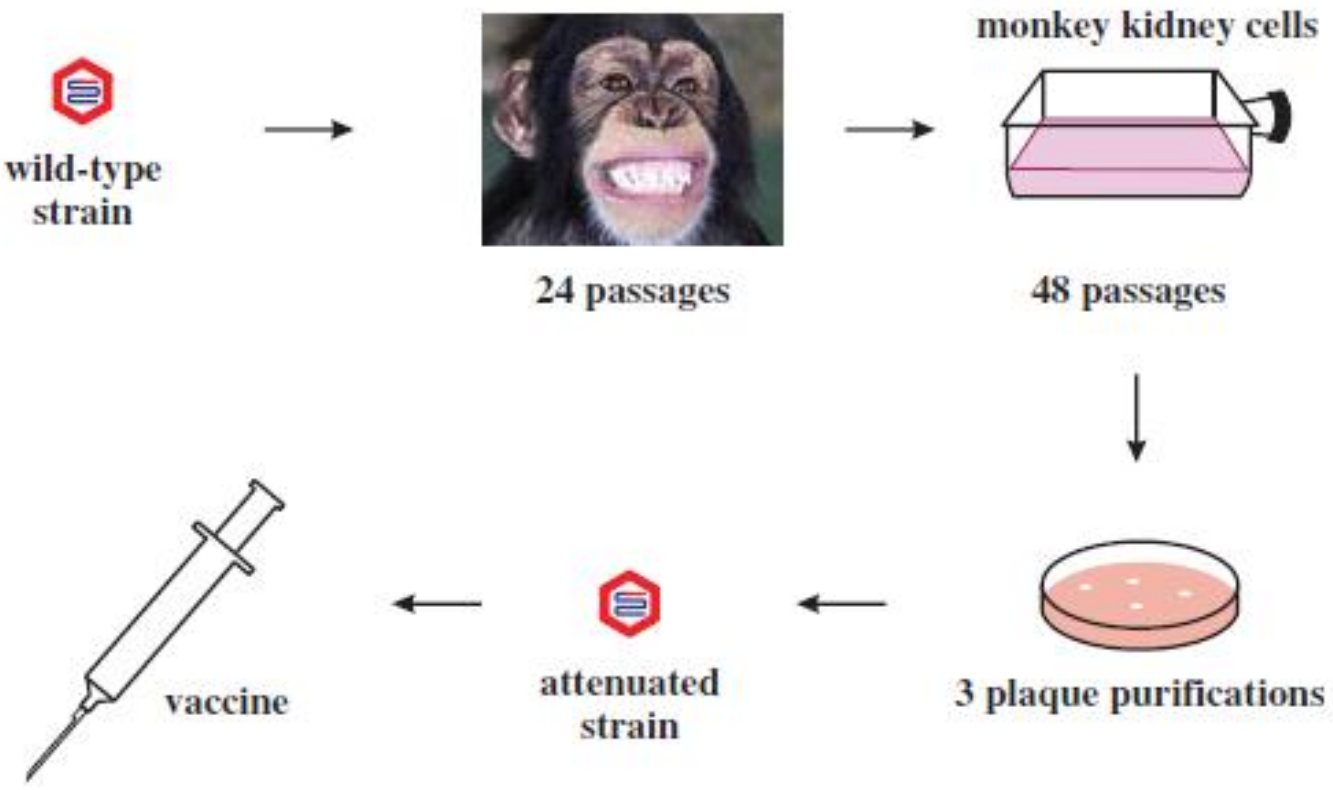
Ideal vaccine

- Highly immunogenicity
- Long-term immunity
- Safety
- Stability
- Ease of administration
- Requires only a single dose
- Inexpensive

Type of vaccines

1. Live attenuated virus vaccines

- เป็นวัคซีนที่ทำจากเชื้อที่มีชีวิตอยู่ แต่ทำให้อ่อนฤทธิ์ลง สามารถติดเชื้อได้ แต่ไม่สามารถก่อโรคได้



Human viral vaccines

Virus	Vaccine type	Route of administration
Polio	Inactivated (Salk)	Intramuscular
Polio	Live, attenuated (Sabin)	Oral
Measles	Live, attenuated	Subcutaneous
Mumps	Live, attenuated	Subcutaneous
Rubella	Live, attenuated	Subcutaneous
Rabies	Inactivated	Intramuscular
Influenza	Inactivated	Intramuscular
Yellow fever	Live, attenuated	Subcutaneous
Varicella zoster (chicken pox)	Live, attenuated	Subcutaneous
Rotavirus	Live, attenuated	Oral
Hepatitis A	Inactivated	Intramuscular
Hepatitis B	Subunit (surface antigen)	Intramuscular
Tick-borne encephalitis	Inactivated	Intramuscular
Japanese encephalitis	Inactivated	Subcutaneous
Smallpox (variola)	Live, attenuated (vaccinia)	Subcutaneous
Human papilloma viruses	Subunit (coat proteins)	Intramuscular

1. Live attenuated virus vaccines

ข้อดี
1. กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ทั้ง HMI และ CMI
2. ไม่ต้องใช้ adjuvant
3. ต้องการ boost เพียงแค่ครั้งเดียว

ข้อเสีย
1. ค่อนข้างไม่คงตัว ไม่ค่อยทนต่อความร้อน
2. อาจเปลี่ยนกลับไปเป็นรูปแบบที่ก่อโรคได้

Adjuvants that enhance immune responses

Adjuvant name	Composition	Mechanism of action
Incomplete Freund's adjuvant	Oil-in-water emulsion	Delayed release of antigen; enhanced uptake by macrophages
Complete Freund's adjuvant	Oil-in-water emulsion with dead mycobacteria	Delayed release of antigen; enhanced uptake by macrophages; induction of co-stimulators in macrophages
Freund's adjuvant with MDP	Oil-in-water emulsion with muramyldipeptide (MDP), a constituent of mycobacteria	Similar to complete Freund's adjuvant
Alum (aluminum hydroxide)	Aluminum hydroxide gel	Delayed release of antigen; enhanced macrophage uptake
Alum plus *Bordetella pertussis*	Aluminum hydroxide gel with killed *B. pertussis*	Delayed release of antigen; enhanced uptake by macrophages; induction of co-stimulators
Immune stimulatory complexes (ISCOMs)	Matrix of Quil A containing viral proteins	Delivers antigen to cytosol; allows induction of cytotoxic T cells

Figure A-4 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Type of vaccines

2. Killed หรือ inactivated virus vaccines

- เป็นวัคซีนที่ได้จากเชื้อที่ตายแล้วโดยการให้ความร้อนหรือใช้สารเคมี เช่น formaldehyde หรือ phenol

ข้อดี
1. ค่อนข้างคงตัว ทนต่อความร้อนมากกว่า live attenuated vaccine
2. ปลอดภัยกว่า live attenuated vaccine

ข้อเสีย
1. กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้เฉพาะ HMI
2. ต้องใช้ adjuvant
3. ต้อง boost หลายครั้ง

Human viral vaccines

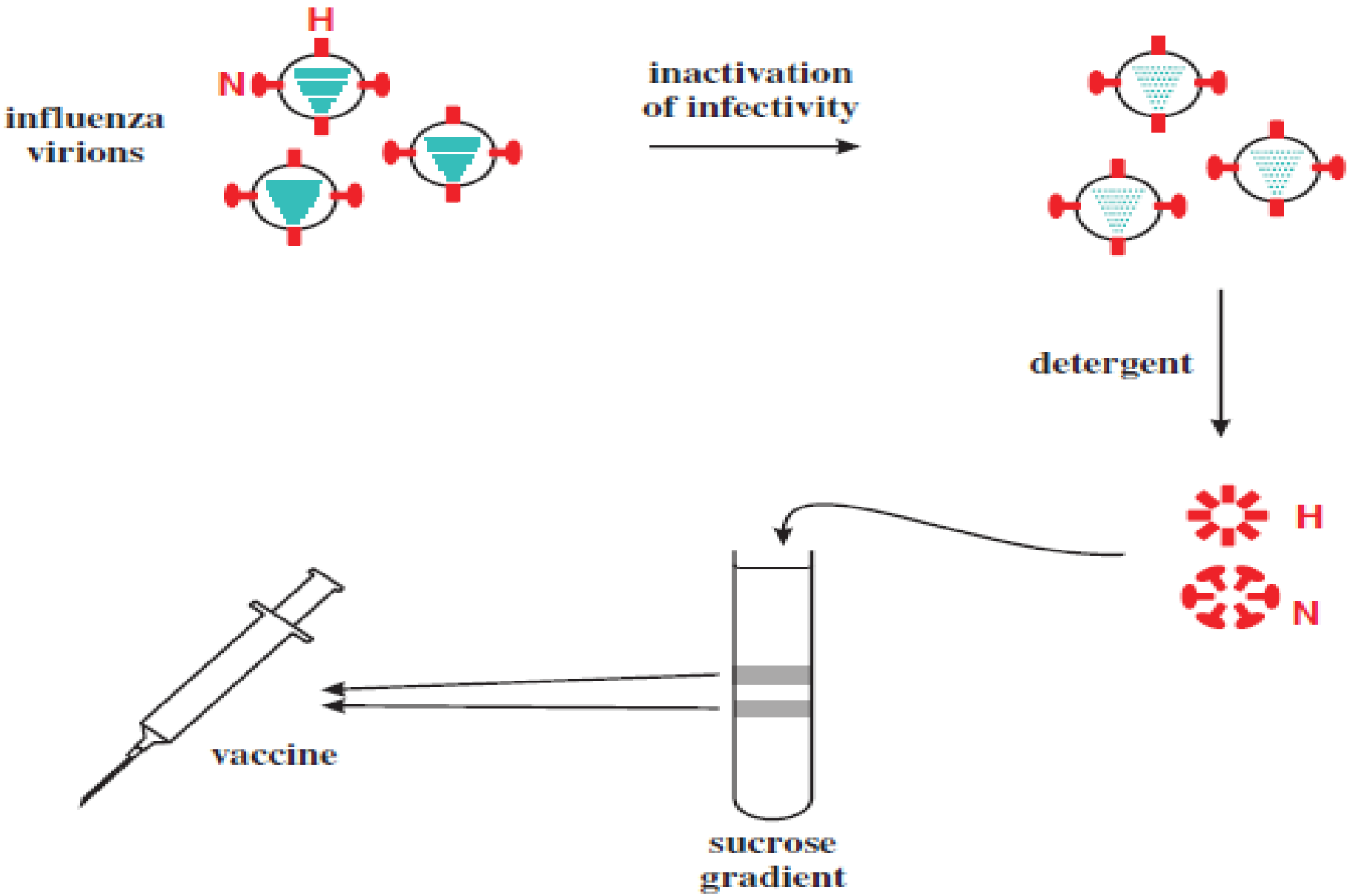
Virus	Vaccine type	Route of administration
Polio	Inactivated (Salk)	Intramuscular
Polio	Live, attenuated (Sabin)	Oral
Measles	Live, attenuated	Subcutaneous
Mumps	Live, attenuated	Subcutaneous
Rubella	Live, attenuated	Subcutaneous
Rabies	Inactivated	Intramuscular
Influenza	Inactivated	Intramuscular
Yellow fever	Live, attenuated	Subcutaneous
Varicella zoster (chicken pox)	Live, attenuated	Subcutaneous
Rotavirus	Live, attenuated	Oral
Hepatitis A	Inactivated	Intramuscular
Hepatitis B	Subunit (surface antigen)	Intramuscular
Tick-borne encephalitis	Inactivated	Intramuscular
Japanese encephalitis	Inactivated	Subcutaneous
Smallpox (variola)	Live, attenuated (vaccinia)	Subcutaneous
Human papilloma viruses	Subunit (coat proteins)	Intramuscular

Type of vaccines

3. Virion subunit vaccines

- เป็นวัคซีนที่ได้จากบางส่วนของเชื้อไวรัส ตัวอย่างเช่น วัคซีนไข้หวัดใหญ่ (influenza) และวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus; HBV)

การผลิต influenza virus subunit vaccine



วัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีจะผลิตจากส่วนผิวนอกของเชื้อ แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. ชนิดที่ผลิตจากพลาสม่า (plasma-derived vaccine)

   -> ทำโดยแยก HBsAg ออกจากพลาสม่าของผู้ที่เป็นพาหะแล้วนำไปทำให้บริสุทธิ์

2. ชนิดที่ผลิตด้วยวิธีทางพันธุวิศวกรรม (recombinant vaccine)

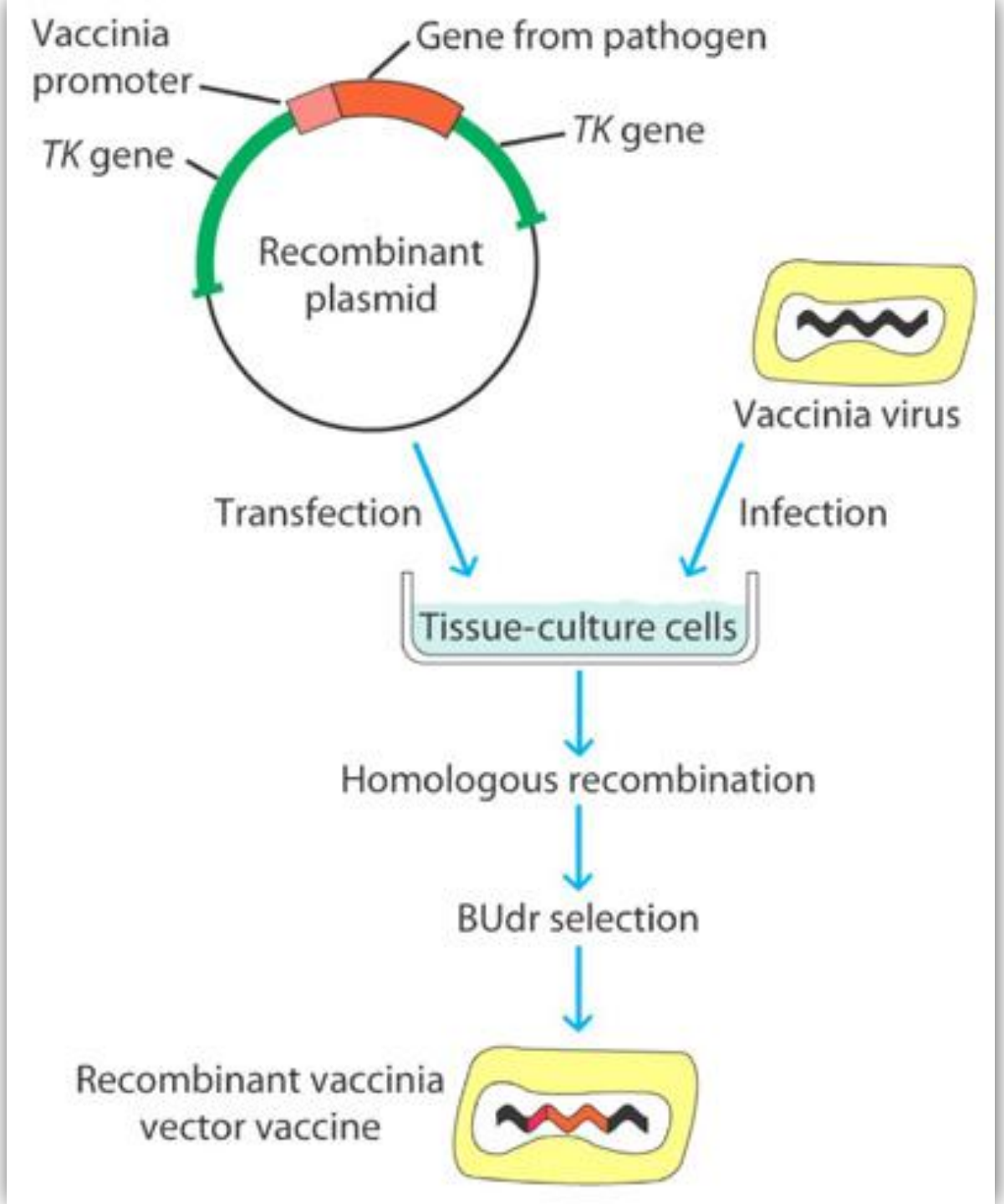
   -> ทำโดยการสอดแทรกยีนที่กำหนดการสร้าง HBsAg เข้าไปในเวคเตอร์ และ express ในเซลล์ยีสต์หรือเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมแล้วนำไปทำให้บริสุทธิ์

Type of vaccines

4. Live recombinant viral vector vaccines

- เป็นวัคซีนที่ได้จากการสอดแทรกยีนที่กำหนดการสร้างแอนติเจนที่ต้องการไปในจีโนมของเวคเตอร์ ซึ่งมักจะเป็นไวรัสที่ไม่มีความรุนแรง ไม่สามารถทำให้เกิดโรคได้ แต่มีความสามารถที่จะ infect คนหรือสัตว์ได้ เช่น vaccinia virus

Recombinant vaccinia vector vaccines



4. Live recombinant viral vector vaccines

ข้อดี 1. สามารถผลิตได้จำนวนมาก เนื่องจาก vaccinia virus มีความสามารถในการแบ่งตัวได้เร็ว

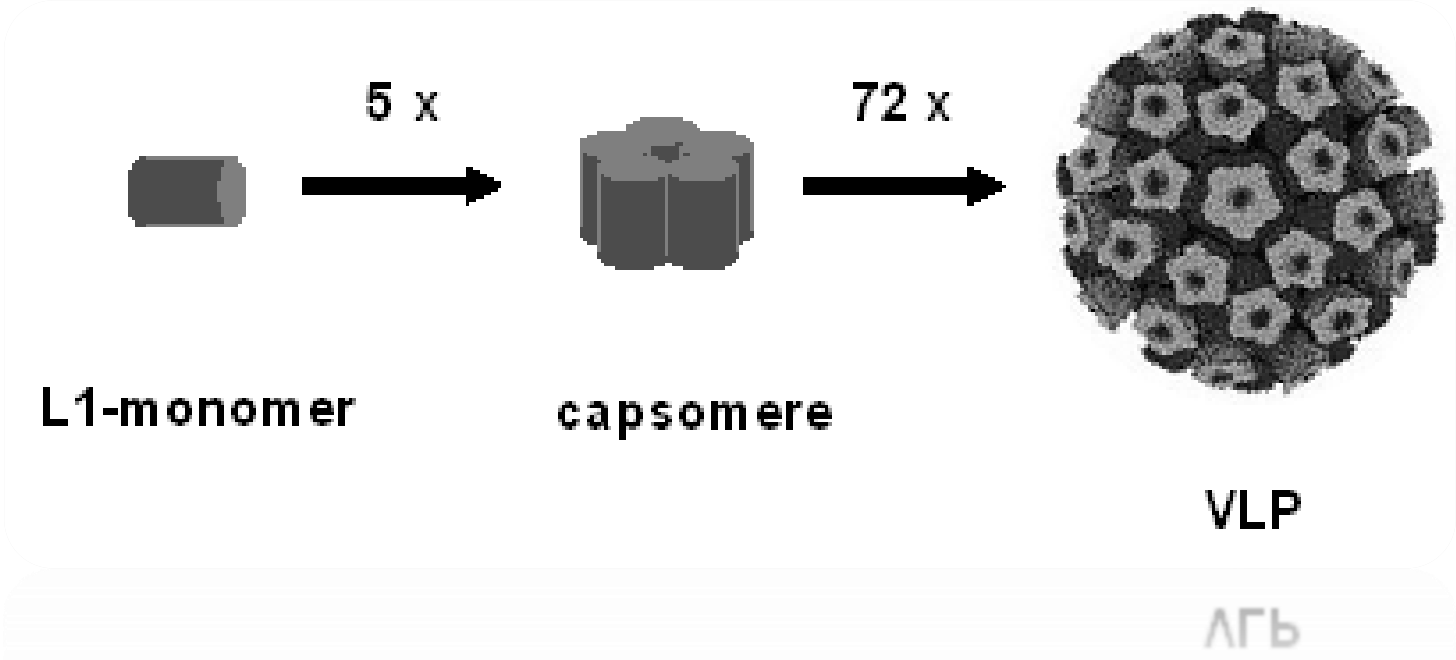
2. กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ทั้ง HMI และ CMI

ข้อเสีย 1. vaccinia ที่ใช้เป็น live attenuated virus อาจเปลี่ยนกลับไปเป็นรูปแบบที่ก่อโรคได้

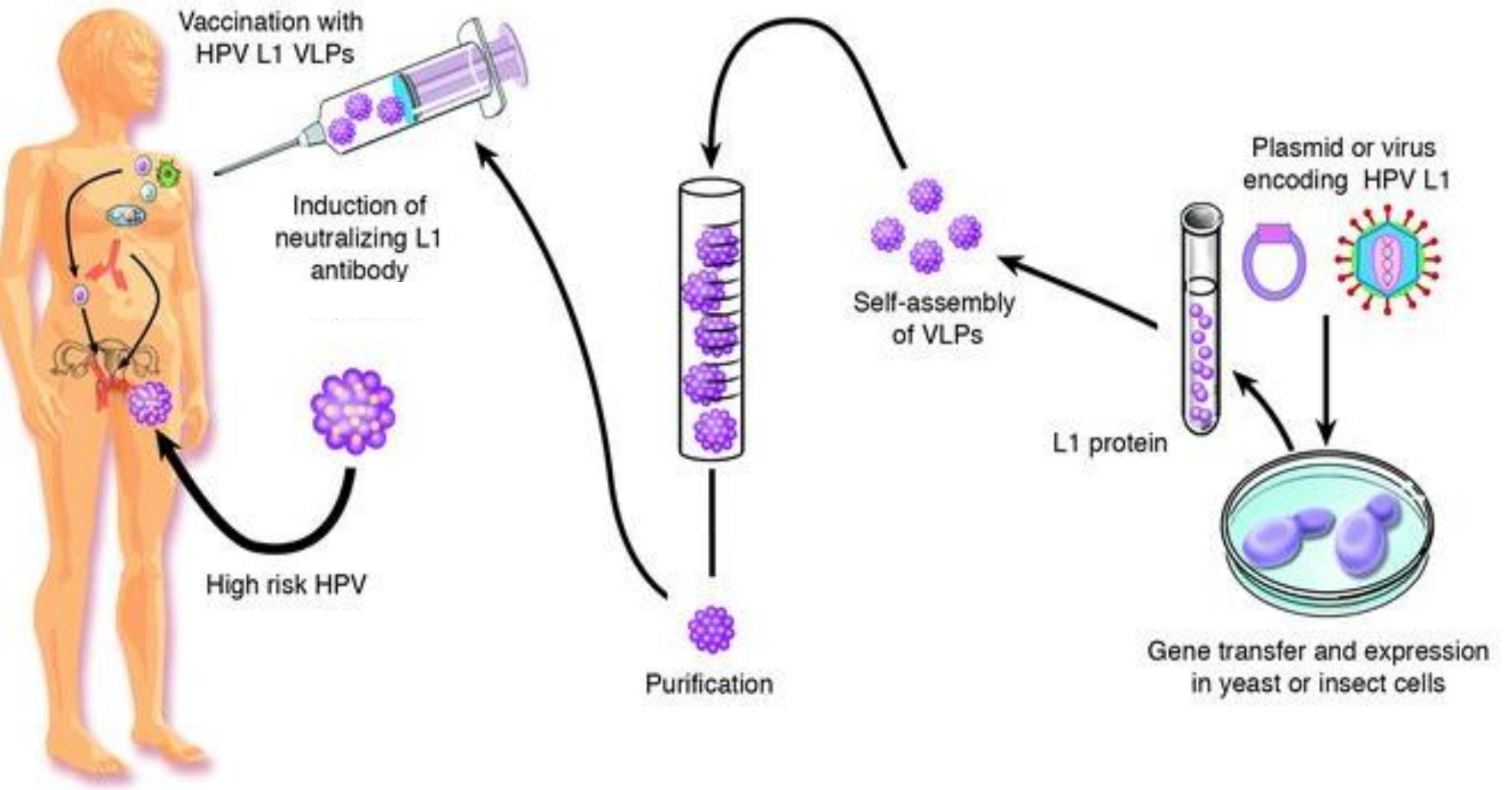
Type of vaccines

5. Virus-like particles (VLPs)

- เป็นโครงสร้างที่นำโปรตีนของไวรัสมาประกอบเป็นอนุภาคที่คล้ายตัวไวรัส เพียงแต่ไม่มีกรดนิวคลีอิค เช่น วัคซีนป้องกันมะเร็งปากมดลูก (Human Papillomavirus; HPV)



Vaccination against HPV infection



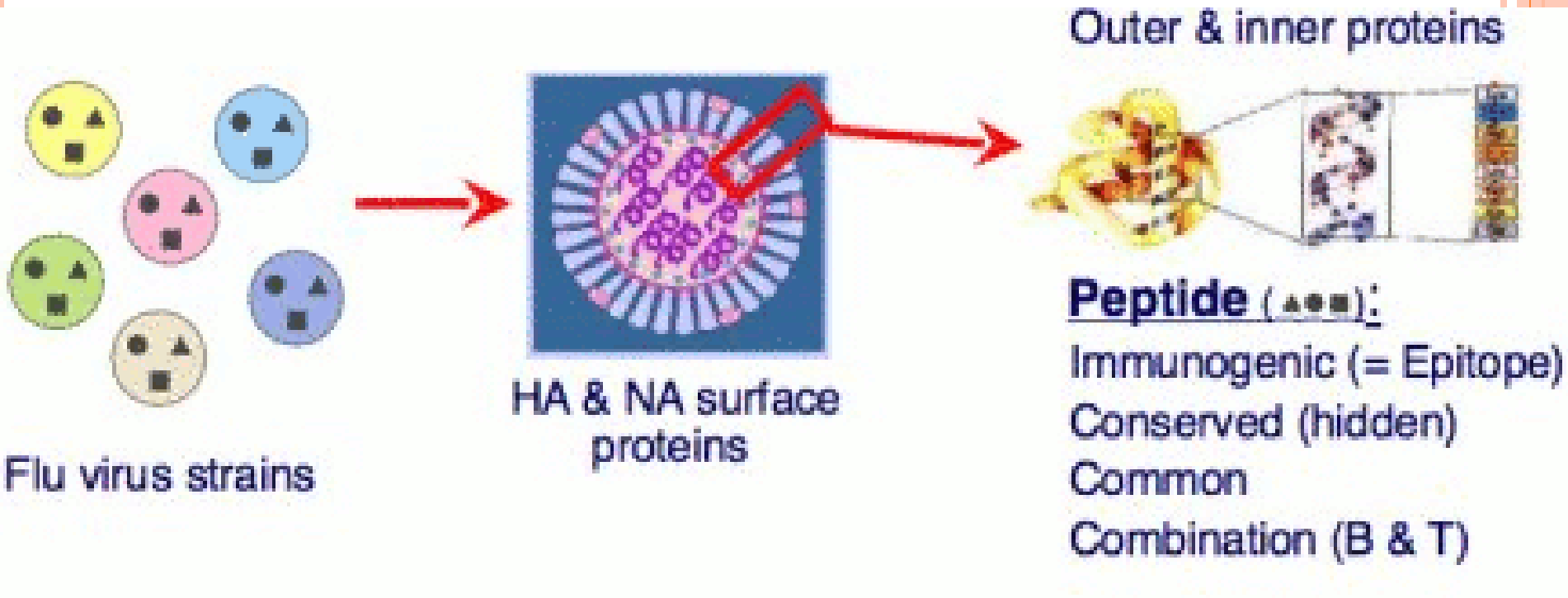
Type of vaccines

6. Synthetic peptide vaccines

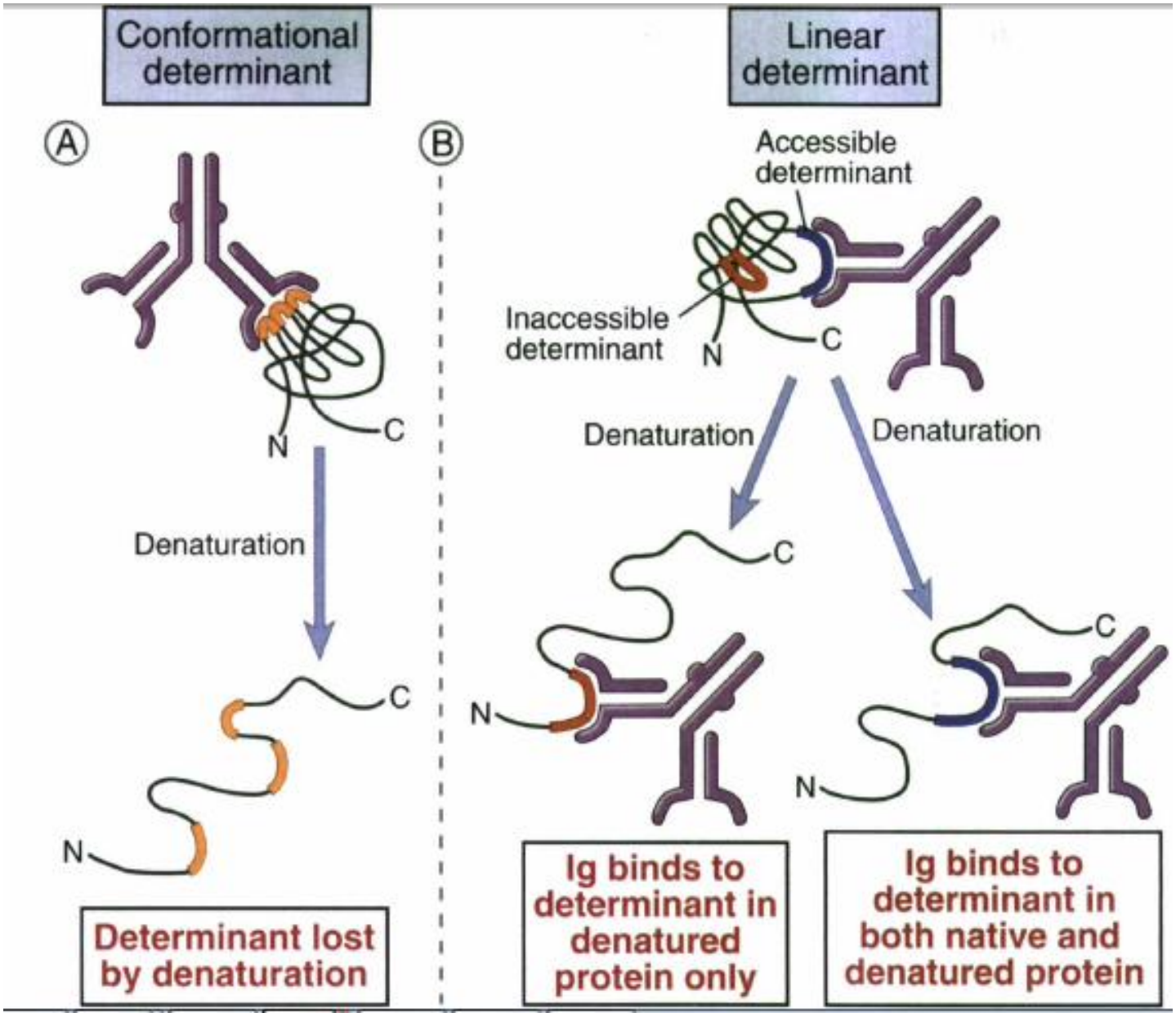
- เป็นเปปไทด์สังเคราะห์ ไม่ได้มีโครงสร้างตามธรรมชาติ
- การกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิด HMI ต้องอาศัย B cell epitopes
- ส่วน CMI ต้องอาศัย T cell epitopes เพื่อนำเสนอบน MHC molecules

Epitopes (Antigenic or immunogenic determinants)

- หน่วยย่อยของแอนติเจนที่กระตุ้น immune response

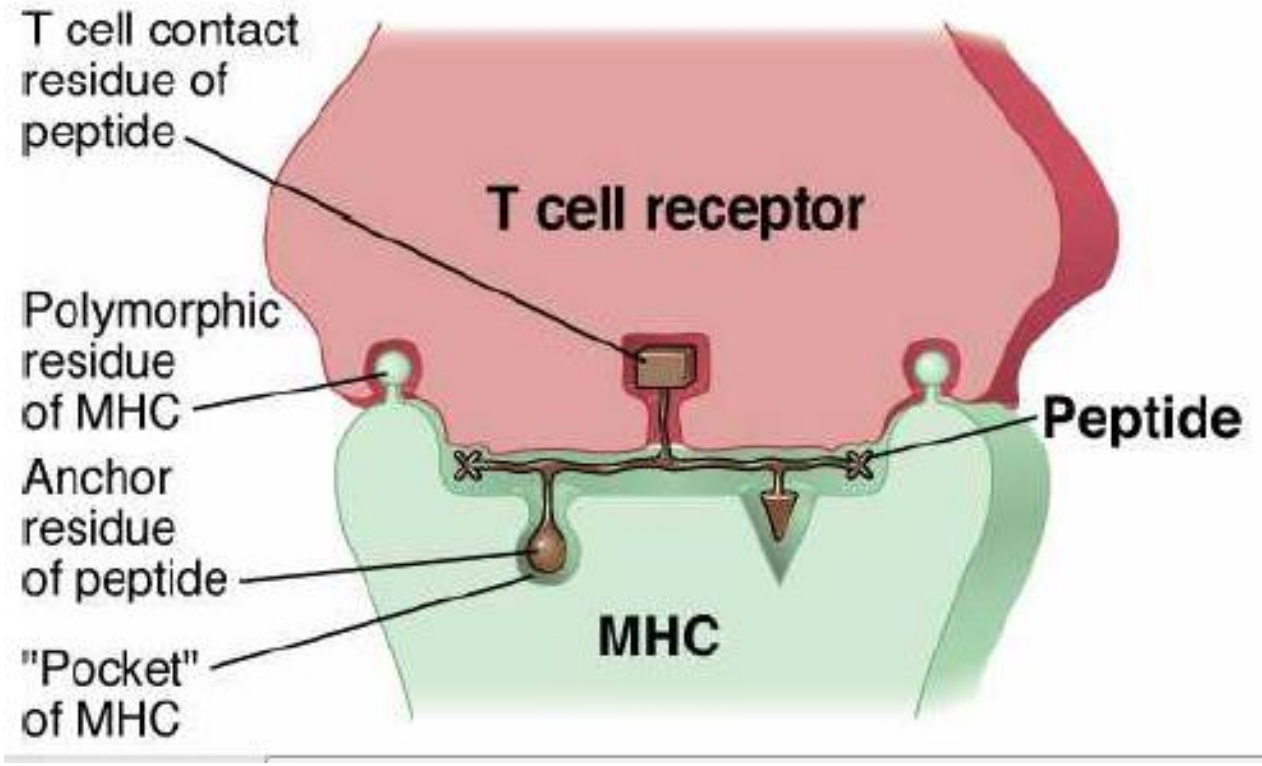


B cell epitopes (8-22 aa)



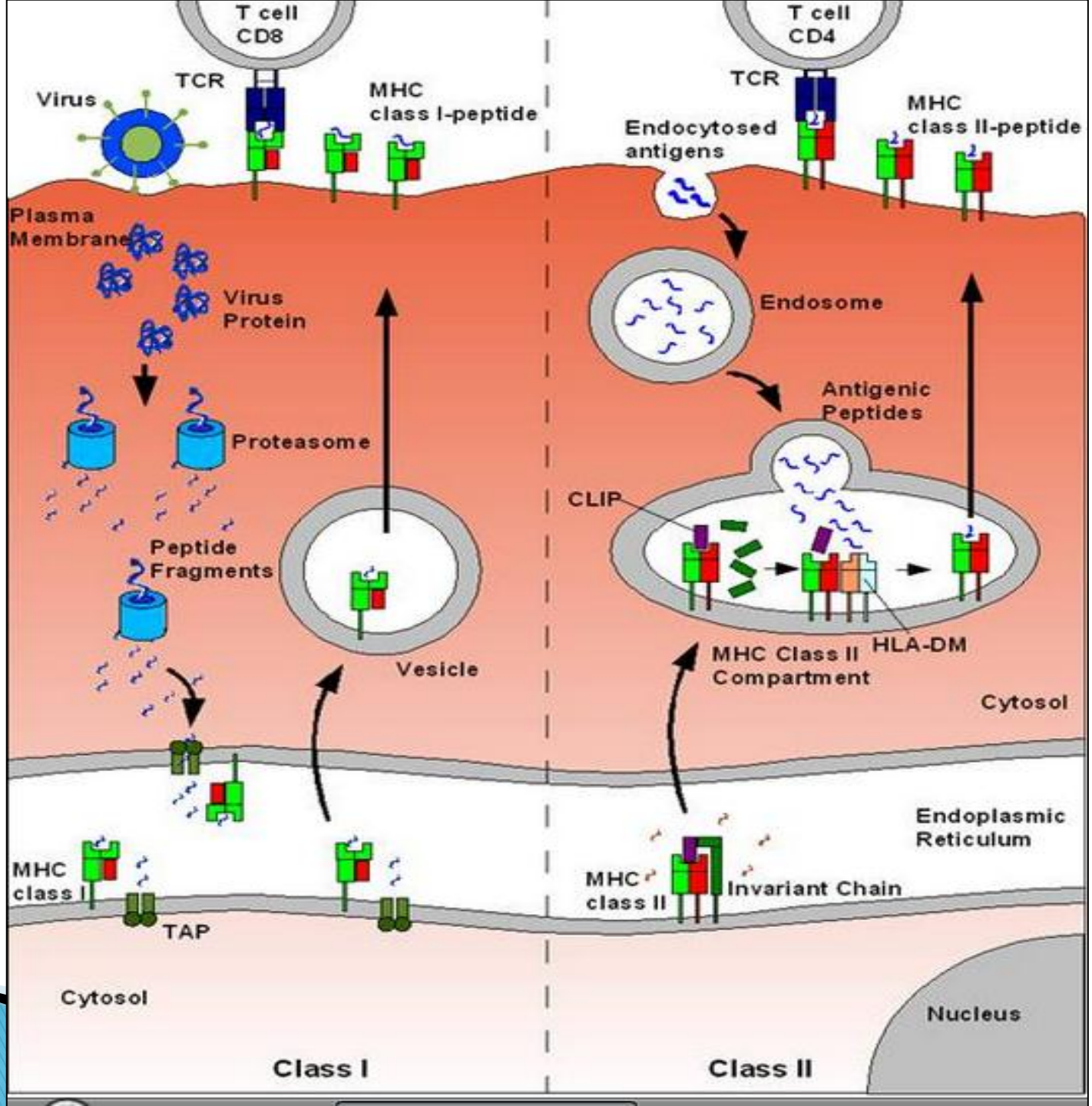
T cell epitopes

(MHC I = 8-11 aa; 8-22 MHC II)



Human MHC = HLA

Because MHC molecules are on cells and can display only peptides, T lymphocytes can recognize only cell-associated protein antigens


T cell
CD8
TCR
Virus
MHC
class I-peptide
Plasma
Membrane
Virus
Protein
Proteasome
Peptide
Fragments
Vesicle
MHC
class I
TAP
Cytosol
Class I
T cell
CD4
TCR
MHC
class II-peptide
Endocytosed
antigens
Endosome
Antigenic
Peptides
CLIP
HLA-DM
MHC Class II
Compartment
Cytosol
Endoplasmic
Reticulum
MHC
class II
Invariant Chain
Nucleus
Class II

6. Synthetic peptide vaccines

ข้อดี 1. ปลอดภัยและง่ายในการเก็บรักษา

2. กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ทั้ง HMI และ CMI

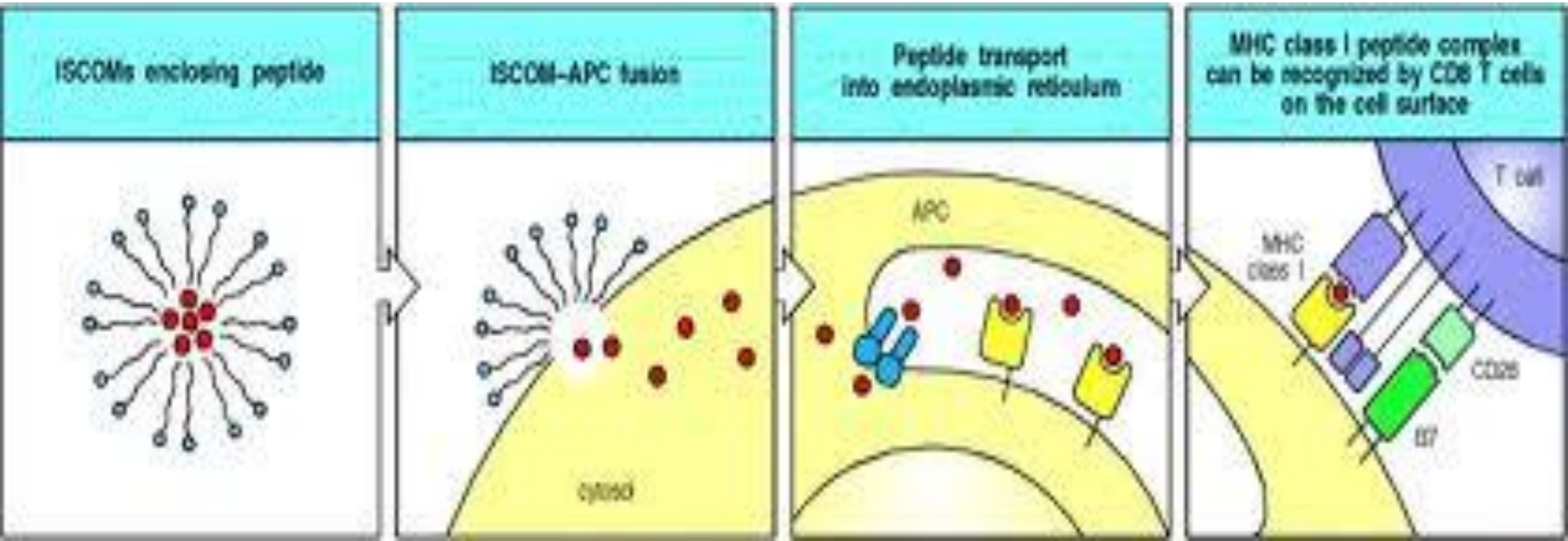
ข้อเสีย 1. ภูมิคุ้มกันขึ้นช้า เพราะคุณสมบัติในการเป็นแอนติเจนไม่ดีเท่าโปรตีน

2. ประสิทธิภาพในการชักนำภูมิคุ้มกันต่ำ บางครั้งได้เฉพาะ HMI ส่วน CMI จะต่ำมาก

Type of vaccines

7. Multivalent subunit vaccines

- เช่น อาศัย ISCOMs (immunostimulating complexes) หรือ liposomes เป็นตัวพา peptides เข้าสู่ cytoplasm ของ antigen presenting cells (APC) โดยตรงเพื่อนำเสนอบน Class I MHC

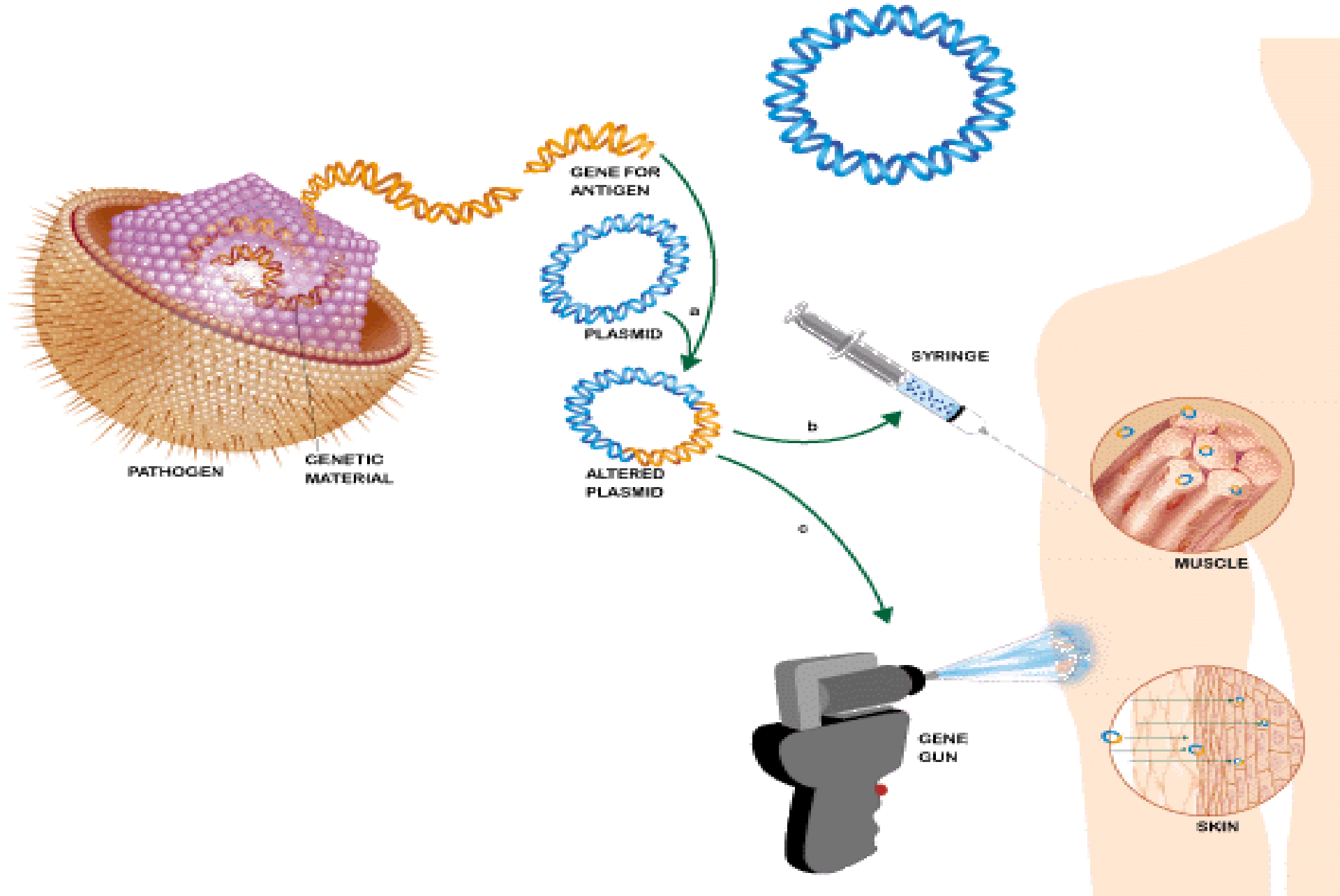


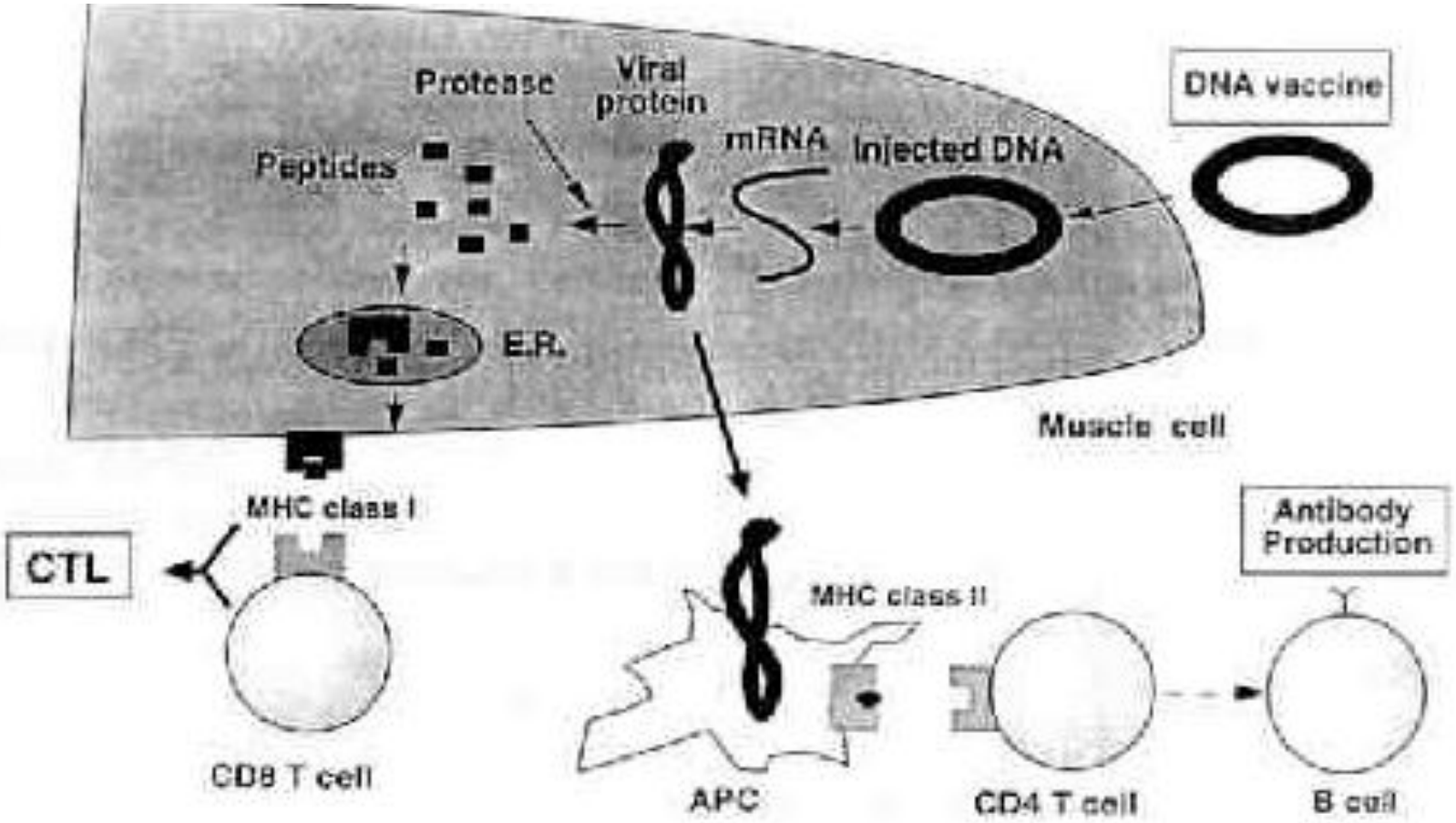
Type of vaccines

8. DNA vaccines

- การผลิต DNA vaccines โดยการสอดแทรกยีนสำหรับแอนติเจนที่ต้องการไปใน plasmid และฉีด plasmid DNA เข้าไปในกล้ามเนื้อ (muscle) หรือใช้ gene gun ส่ง DNA-coated gold beads เข้าไปยังผิวหนังโดยตรง DNA ที่เข้าไปจะแสดงออกเป็นโปรตีนแอนติเจนที่ต้องการ
- มีความปลอดภัย, มีความสามารถในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ทั้ง HMI และ CMI ได้ดี, มีความคงตัวสูง และเก็บไว้ได้นาน

DNA vaccines




Protease
Viral protein
mRNA
Injected DNA
DNA vaccine
Peptides
E.R.
Muscle cell
MHC class I
CTL
MHC class II
Antibody Production
CD8 T cell
APC
CD4 T cell
B cell