

Aktuálne poznatky o adjuvanciách v očkovacích látkach

MUDr. Jarmila Pertinačová

Regionálny úrad verejného zdravotníctva, Bratislava

Pri adjuvantných látkach sa využíva ich depotný a imunomodulačný efekt na zvýšenie imunitnej odpovede. Zlúčeniny hliníka sú najstaršími, ale stále najviac používanými adjuvanciami. Sú nerozpustné vo vode a po aplikácii vakcíny sa rozpúšťajú v intracelulárnych tekutinách. Ich hlavnou funkciou je postupné uvoľňovanie malého množstva antigénov po veľmi dlhý čas. Absorpcia hliníka po podaní vakcíny prebieha v konštantnom pomere a v žiadnom okamihu nepresahuje miera hliníka minimálnu úroveň rizika u detí. Mnohé štúdie potvrdili, že neexistuje kauzálna súvislosť medzi Alzheimerovou chorobou a prítomnosťou hliníka v organizme. Súčasťou adjuvantných systémov (MF59 a ASO3) je skvalén, ktorý je prirodzenou súčasťou ľudského organizmu. Vakcíny s obsahom skvalénu sú bezpečné, nebola dokázaná súvislosť so syndrómom Perzského zálivu. Kombinovaný adjuvantný systém ASO4 indukuje vysokú bunkovú i humorálnu imunitnú odpoveď. Vývoj nových vakcín vedie k akútnej potrebe zavádzania nových adjuvancií.

Kľúčové slová: adjuvantný efekt, zlúčeniny hliníka, skvalén, ASO4.

Current knowledge of adjuvants in vaccines

Depot and immunomodulatory effect of the adjuvants is used to amplify the immune response. Aluminum compounds are the oldest but still the most used adjuvants. They are insoluble in water and after administration of the vaccine should be dissolved in the intracellular fluids. Their main function is to gradually release a small amount of antigens over a very long period. Absorption of aluminum after the vaccine administration runs at a constant proportion and the amount of aluminium never exceeds a minimum level of risk in children. A number of studies have confirmed that there is no causal relationship between Alzheimer's disease and the presence of aluminum in the body. Squalene, which is part of the adjuvant systems (MF59 a ASO3), is a natural part of the human body. Vaccines containing squalene are safe, link with the Gulf War syndrome was not proven. Combined adjuvant system ASO4 induces high cellular and humoral immune response. Development of new vaccines leads to an acute need for the introduction of new adjuvants.

Key words: adjuvant effect, aluminium compounds, squalene, ASO4.

Pediatr. prax, 2014, 15(2): 77–80

Úvod

Cieľom očkovania je vytvorenie optimálnej imunitnej odpovede, ktorá zabezpečuje dlhodobú ochranu pred vznikom infekčného ochorenia. Z hľadiska podaného antigénu patria medzi najefektívnejšie živé atenuované vakcíny, ktoré prirodzeným spôsobom aktivujú viaceré zložky imunitného systému, a tak indukujú kvalitnú imunitnú odpoveď s dlhodobou pamäťou. Na rozdiel od živých očkovacích látok majú inaktivované vakcíny (od celobunkových, až po rekombinantné) vo väčšine prípadov obmedzenú imunogenitu. Pre zlepšenie imunitnej odpovede sa tieto vakcíny kombinujú s adjuvantnými látkami (1, 2).

Adjuvantné látky

Adjuvanciá (z latinského slova *adjuvare* – pomáhať) sú súčasťou očkovacích látok a vedú k aktivácii, smerovaniu a prehĺbeniu imunitnej odpovede na relatívne málo imunogénne antigény. Adjuvantný efekt umožňuje zvýšenie imunogenity antigénu, použitie menšieho množstva antigénu, zníženie počtu očkování a zlepšenie účinnosti vakcíny u dojčiat, seniorov alebo imunodeficientných osôb (3). Niektoré adjuvantné látky zvyšujú imunogenitu vakcíny postupným uvoľňovaním malého

množstva antigénu a majú tak výrazný depotný efekt. Imunomodulátory sú adjuvanciá, ktoré prirodzene pôsobia na imunitný systém a aktivujú ako prirodzenú, tak i adaptačnú imunitnú odpoveď (4, 5). Kombinované adjuvanciá spájajú vlastnosti klasických depotných a moderných imunomodulačných adjuvancií a sú schopné stimulovať tvorbu bunkovej i humorálnej odpovede (2). Pri výbere adjuvancií je potrebné prihliadať na kompatibilitu s antigénom vo vakcíne, požadovanú imunitnú odpoveď, minimálny výskyt nežiaducich reakcií a spôsob aplikácie. V ideálnom prípade by adjuvantné látky mali byť stabilné s dlhou trvanlivosťou, biologicky odbúrateľné, cenovo dostupné, bez vytvárania imunitnej odpovede namierenej proti sebe a zabezpečujúce požadovanú imunitnú odpoveď na antigén. Okrem účinnosti musia spĺňať aj prísne kritériá bezpečnosti (3, 6).

Medzi prvé a najstaršie adjuvantné látky patria zlúčeniny hliníka. Prakticky až do 90. rokov minulého storočia boli jedinou adjuvantnou látkou používanou v registrovaných vakcínach. Až v posledných dvoch desaťročiach bol zaznamenaný rozvoj v oblasti adjuvancií. Schválené a registrované boli vakcíny s adjuvantnými látkami MF95, ASO3 (emulzia olej vo vode), virozómami

a ASO4 (kombinácia monofosforyl lipidu A so zlúčeninami hliníka) (1). Avšak i napriek pokroku vo vývoji, patria zlúčeniny hliníka stále k dominantným a najširšie používaným adjuvanciám. Vakcíny s obsahom zlúčenín hliníka boli aplikované po celom svete miliardám ľudí všetkých vekových kategórií (7). Vzhľadom na široké používanie zlúčenín hliníka aj v pediatrických vakcínach, bolo vykonaných mnoho vedeckých štúdií, ktoré poukázali na ich bezpečnosť a toleranciu i pre novorodencov a dojčatá (8). V súčasnosti sa však stretávame s mylnými názormi a rôznymi konšpiračnými teóriami, ktoré vedú k obavám z možného poškodenia zdravia v dôsledku prítomnosti „hliníka vo vakcínach“. Z uvedeného dôvodu je potrebné venovať sa tejto problematike a poukázať na aktuálne poznatky o hliníkových zlúčeninách obsiahnutých vo vakcínach.

Registrované adjuvantné látky vo vakcínach

1. Zlúčeniny hliníka

Hlavnou funkciou zlúčenín hliníka (hydroxid hlinitý, fosforečnan hlinitý) vo vakcíne je **depotný účinok** v mieste vpichu, ktorého výsledkom je

postupné uvoľňovanie malého množstva antigénu **po veľmi dlhý čas** (2, 3, 4). Preto vakcíny obsahujú **hliníkové soli, ktoré sú nerozpustné vo vode** a ich prienik do krvného obehu je spomalený (9, 10). Ak by došlo k okamžitému rozpusteniu, stratili by tak úlohu depotného mechanizmu a ich obsah **by bol vo vakcínach zbytočný**. Hliníkové soli **nerozpustné vo vode** sa po injekčnom podaní do svaly postupne v priebehu času **rozpúšťajú v medzibunkových tekutinách** (8, 11). **Preto z dávky hliníka vo vakcínach berieme do úvahy len tú časť, ktorá sa už rozpúšťala v medzibunkových tekutinách** a môže byť vstrebaná do krvi, distribuovaná do tkanív a vylúčená močom. Na očkovanie dojčiat sa používa hexavakcína (v jednej dávke je 0,5 mg hydroxidu hlinitého a 0,32 mg fosforečnanu hlinitého) a 10-valentná pneumokoková vakcína (PCV 10), ktorá obsahuje 0,5 mg fosforečnanu hlinitého v jednej dávke. Európsky liekopis určuje, že maximálne povolené množstvo hliníka **v jednej dávke vakcíny** (nie na očkovaciu akciu) je 1,25 mg (12). Žiadna z vakcín registrovaná na Slovensku neprekračuje limity stanovené Európskym liekopisom (obsah hliníka sa pohybuje v rozpätí 0,125 – 0,85 mg na jednu dávku).

1. 1. Hliník v životnom prostredí

Hliník je tretím najrozšírenejším prvkom v zemskej kôre a je prítomný v pôde, vode, vzduchu a potravinách (tabuľka 1). Tepelne spracované potraviny môžu obsahovať vyššie množstvo hliníka. Použitie prášku do pečiva (obsahuje hliník v množstve 10 mg/g) pri pečení chleba alebo koláča zvyšuje obsah hliníka na 5 – 15 mg v jednej porcii koláča (krajca chleba). Hliník sa bežne nachádza v pitnej vode (do 200 µg/l) a vo vzduchu (1,0 – 10 µg/m³) (13, 14). V materskom mlieku je obsah hliníka 40 µg/l a v dojčenskej výžive od 225 µg/l do 1 150 µg/l (9).

1. 2. Spracovanie hliníka v organizme

Expozícia dávka je množstvo hliníka, ktoré podáme do organizmu (jedlo, voda, vakcína, lieky, inhalácia vzduchu). Pod **biologickou dostupnosťou** sa rozumie to množstvo hliníka, ktoré je schopné absorpcie do krvného obehu. Biologická dostupnosť perorálne podaného hliníka je veľmi nízka (od 0,3 % do 1 %), najvyššia je pri inhalácii (1 – 2 %). Keď sa hliník dostane do krvného obehu, jeho následné spracovanie je rovnaké a nezávisí od cesty podania do organizmu (13). Asi 90 % hliníka sa naviaže v krvi na transferín, kde však železo nenahrádza, nakoľko väzobná afinita hliníka k transferínu je 100 x nižšia ako pri železe. Zvyšných cca 10 % hliníka sa viaže na citrát, fosfát a citrát-fosforečné komplexy (8, 13).

Tabuľka 1. Obsah hliníka v potravinách (13)

potravina	µg/100 g	potravina	µg/100 g
pšenica	400 – 1 600	špenát	970
mrkva	380	hovädzie mäso	100 – 840
cibuľa	500 – 1 000	vajcia	20 – 140
paradajky	20 – 110	mlieko	70
jablká	20 – 90	syr – parmezán	1 900
pomaranče	40	voda	do 200 µg/l
chlieb	540	ovocné šťavy	50 – 1 053 µg/l

1. 3. Vylučovanie a ukladanie hliníka v tkanivách

Biologicky dostupný hliník sa vo viac ako 98 % vylučuje z krvi cez obličky močom. Sila väzby hliníka na transferín je veľmi slabá a v obličkách je hliník ľahko odstránený a následne vylúčený močom. Zo zostávajúcich 2 % hliníka je 0,5 % prítomného v plazme a zvyšok sa ukladá do rôznych tkanív a orgánov (13). Hlavným miestom pre ukladanie hliníka je kostra, ktorá obsahuje najvyššie množstvo hliníka, viac ako 50 % z celkovej telesnej záťaže 50 – 100 g (8, 13). Nízka afinita hliníka k mäkkým tkanivám vedie k veľmi nízkej akumulácii v týchto tkanivách nasledovne: obličky > slezina > pečeň > srdce > lymfatické uzliny > mozog (9, 10, 13). Obsah hliníka v mozgu je značne nižší ako v iných tkanivách (pečeň, slezina). Hliník sa dostáva i do placenty, telesná záťaž novorodenca je 0,4 mg hliníka pri narodení (8).

1. 4. Dostáva sa hliník z vakcín 100 % do krvného obehu?

Podľa FDA (Úrad pre kontrolu potravín a liečiv v USA) je norma hliníka u detí **so zníženou funkciou obličiek** pre infúzne roztoky 5 µg/kg/deň, t. j. 30 µg pre 6 kg dieťa (infúzia ide intravenózne a biologická dostupnosť hliníka je 100 %) (12). Hranica akútnej otravy hliníkom je cca 100 µg/l krvi. Pri očkovaní hexavakcínou a PCV10 je dieťa **exponované** hliníkom v množstve 1 320 µg. Odporcovia očkovania zavádzajú rodičov informáciou, že po očkovaní sa všetok hliník (1 320 µg) dostáva veľmi rýchlo priamo do krvi dieťaťa. To by však znamenalo **13,2-násobné** prekročenie hranice akútnej otravy, ktorá by sa **logicky u všetkých očkovaných detí** (nezávisle od funkcie obličiek) musela prejaviť akútnou otravou – náhle kŕče, myoklonické záškľby, ochrnutie, kóma, až smrť. **Príznaky akútnej otravy nie je možné prehliadnuť.** Tvrdenie, že z vakcín sa celé množstvo hliníka (100 %) dostáva okamžite priamo do krvného obehu **je zavádzajúce, nelogické a vedecky nepodložené.**

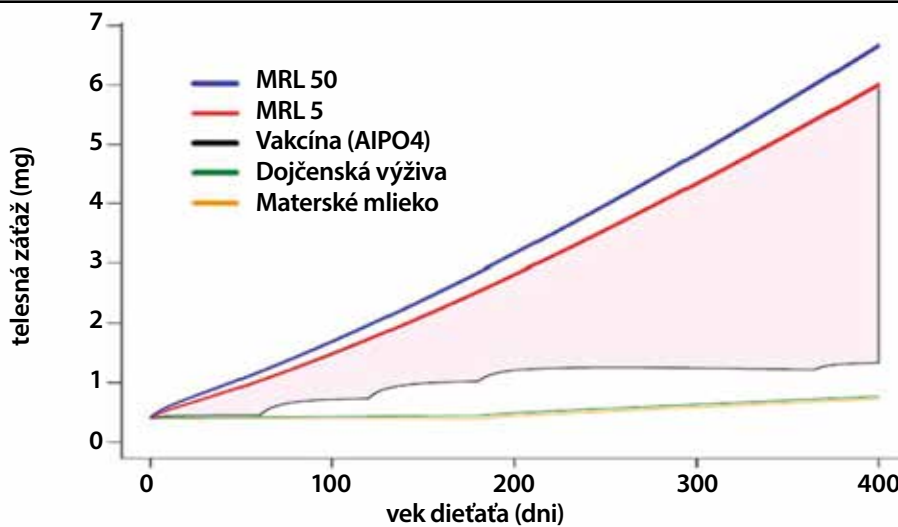
1. 5. Biologická dostupnosť hliníka z vakcín

Štúdie preukázali, že absorpcia (biologická dostupnosť) hliníka z fosforečnanu hlinitého (AP) a hydroxidu hlinitého (AH) **nie je okamžitá ani úplná v priebehu jedného mesiaca** po aplikácii do svaly. Amorfný AP vykazuje rýchlejšie tempo rozpúšťania a absorpciu ako kryštalický AH, avšak rozpúšťanie pri obidvoch látkach **je veľmi pomalé** a absorpcia hliníka v mieste vpichu prebieha v konštantnom pomere v priebehu 28 dní (8, 11). Obrázok 1 a 2 ukazujú telesnú záťaž hliníkom zo stravy a vakcín v porovnaní s minimálnou úrovňou rizika (MRL). Vakcíny (hexa + PCV) boli aplikované podľa očkovacej schémy v USA (2., 4., 6. a 12. mesiac veku dieťaťa). MRL bola vypočítaná na základe aktuálnych poznatkov telesnej hmotnosti dieťaťa (hmotnosť sa po pôrode zvyšuje), diétnej expozície dojčiat pre materské mlieko a detskú výživu, nízkej absorpcie hliníka z tráviaceho traktu a činnosti obličiek u dojčiat (predpokladá sa nižšia funkcia obličiek a hliník nie je vylučovaný močom tak rýchlo ako u dospelých) (8, 9). MRL bola upravená pre deti strednej (MRL 50) a nízkej pôrodnej hmotnosti (MRL 5).

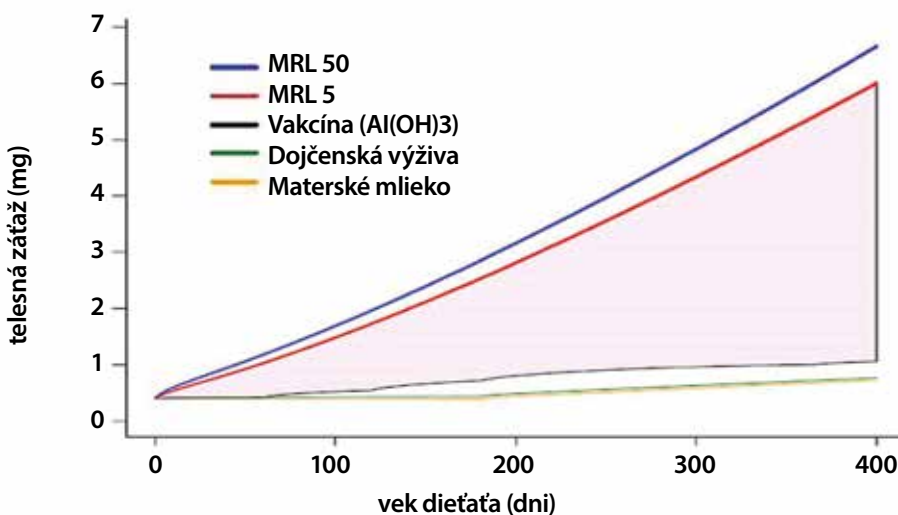
Z obrázkov je vidno, že v dôsledku pomalého uvoľňovania hliníka z miesta vpichu do krvného obehu sú **hladiny hliníka u dojčiat výrazne nižšie** ako krivky MRL pre strednú alebo nízku hmotnosť u detí a miera hliníka nepresahuje **v žiadnom okamihu bezpečné hodnoty telesnej záťaže**. So zvyšujúcim sa vekom postupne narastá rozpätie medzi záťažou hliníka z vakcíny a MRL (rozpätie znázornené v ružovej farbe) (8). Vzhľadom na očkovaciu schému u nás (3., 5., a 11. mesiac) by sa krivka záťaže z vakcín posunula viac vpravo (nižšia záťaž) a rozpätie medzi MRL a záťažou z vakcín by sa ešte viac zvýšilo. Po podaní vakcíny do svaly sa v priebehu prvých 28 dní vstrebuje do krvného obehu 17 % AH a 51 % AP. Absorpcia hliníka v mieste vpichu prebieha v konštantnom pomere v priebehu 28 dní, pričom amorfný AP vykazuje 3 x rýchlejšie tempo absorpcie ako kryštalický AH (10, 13).

Množstvo hliníka z vakcinačnej dávky bolo sledované v mäkkých tkanivách a jeho obsah po 28 dňoch bol nasledovný: obličky 0,014

Obrázok 1. Telesná záťaž zo stravy a vakcín (fosforečnan hlinitý) vzhľadom k hodnotám MRL u dojčiat. Telesná záťaž hliníka nedosahuje pri narodení nulové hodnoty, pretože deti sú vystavené hliníku od matky v maternici (8)



Obrázok 2. Telesná záťaž zo stravy a vakcín (hydroxid hlinitý) vzhľadom k hodnotám MRL u dojčiat. Telesná záťaž hliníka nedosahuje pri narodení nulové hodnoty, pretože deti sú vystavené hliníku od matky v maternici (8)



μg/g, slezina 0,004 μg/g, pečeň 0,002 μg/g, srdce 0,0005 μg/g, lymfatické uzliny 0,0003 μg/g, mozog 0,00008 μg/g (10). Množstvo hliníka, ktoré sa dostane z vakcín do mozgu (0,00008 μg/g) je také nízke, že v žiadnom prípade nemôže ovplyvniť normálnu funkciu mozgu, ani vyvolať jeho poškodenie. Neexistuje žiadne riziko zvýšenia množstva hliníka v mozgu v súvislosti s vakcínami.

1. 6. Intoxikácia hliníkom

Vysoké hladiny hliníka v mozgu dialyzovaných pacientov vznikali po rokoch dialýzy v súvislosti s používaním dialyzačných tekutín obsahujúcich vysokú koncentráciu hliníka (200 μg/l roztoku intravenózne), ktoré dialyzačné zariadenie nedokázalo filtrovať. Zníženie koncentrácie hliníka (50 μg/l) a zlepšenie dialyzačných techník viedlo k obmedzeniu výskytu tohto ochorenia (9, 13). Pretože i Alzheimerova choroba

(AD) sa prejavuje demenciou (nie autizmus!), predpokladal sa i u týchto pacientov zvýšený obsah hliníka v mozgu. Vykonal sa mnohé štúdie sledujúce hladiny hliníka u pacientov s AD a kontrolných zdravých osôb. Nebolo zistené žiadne zvýšenie množstva hliníka v mozgu alebo iných orgánoch u pacientov s AD v porovnaní so zdravými osobami (tabuľka 2). Mnohé štúdie potvrdili, že neexistuje žiadna príčinná súvislosť medzi AD a prítomnosťou hliníka v organizme (13).

1. 7. Sú vakcíny v súčasnosti väčšou záťažou (množstvo antigénov, hliníka) pre deti ako v minulosti, a preto sú zodpovedné za vznik alergií, autoimunitných ochorení a autizmu?

Dnešné deti sú v jednej vakcíne očkované proti 6 ochoreniam (hexavakcína), avšak dostanú ako záťaž len 10 antigénov a 0,82 mg hliníka.

Od roku 1958 do roku 2000 sa dojčatá plošne očkovali v jednej vakcíne len proti 3 ochoreniam (záškrt, tetanus, čierny kašeľ), ale záťaž bola až 3 002 antigénov a množstvo hliníka dosahovalo 2 mg na 1 dávku tejto vakcíny (15). Dnešná stredná a staršia generácia dostala oveľa väčšiu záťaž očkovaním (300, 2-krát viac antigénov, 2,4-krát vyšší obsah hliníka, thiomersal) ako deti v posledných 10 – 15 rokoch. Ak by bolo očkovanie zodpovedné za vznik uvedených ochorení, tak v súčasnosti, keď záťaž z očkovania (počet antigénov, množstvo hliníka) výrazne klesá, je logické, že by mali klesať i alergie a autoimúnne ochorenia. Ak však dochádza k nárastu týchto ochorení, tak je evidentné, že príčinu je potrebné hľadať niekde inde.

2. Emulzia olej vo vode: MF59 a ASO3

Súčasťou adjuvančných systémov typu emulzie olej vo vode je skvalén, ktorý sa vo forme oleja získava z pečene žralokov (16). Používanie vakcín s obsahom skvalénu (MF59, ASO3) je v súčasnosti schválené vo viac ako 20 krajinách sveta. Adjuvančný systém MF59 je súčasťou vakcíny proti sezónnej chrípke (Fluad®) a pandemickej vakcíny proti chrípke A H1N1 (Focetria®). Prvýkrát bol použitý v roku 1997 vo vakcíne proti sezónnej chrípke a odvtedy bolo aplikovaných vyše 80 miliónov dávok týchto vakcín vo všetkých vekových skupinách s výborným bezpečnostným profilom (5, 17). Adjuvančný systém ASO3 bol registrovaný a použitý v roku 2009 v pandemickej vakcíne A H1N1 (Pandemrix®) (1, 5).

2. 1. Skvalén

Skvalén je prírodná olejovitá látka, ktorá sa prirodzene nachádza v rastlinách, živočíšnom a ľudskom organizme. U človeka sa syntetizuje v pečeni a koži ako prekurzor cholesterolu a steroidných hormónov (v množstve asi 1 000 mg/deň), v krvnom obehú je transportovaný lipoproteínmi s veľmi nízkou a nízkou hustotou. Vylučuje sa mazovými žľazami a je biodegradovateľný (18). Pri vakcínach s obsahom skvalénu sa potvrdila výraznejšia imunitná odpoveď, dlhšie pretrvávanie špecifických protilátok a vytvorenie cross-reaktívnej imunity proti kmeňom chrípky neprítomných vo vakcíne. Doterajšie klinické štúdie a bezpečnostné dáta nepokázali na závažné nežiaduce účinky vakcín s obsahom skvalénu (17).

2. 2. Syndróm Perzského zálivu (Gulf War Syndrome)

Po vojne v Perzskom zálive v roku 1991 sa u mnohých veteránov objavilo široké spektrum príznakov (únava, depresie, výpadky pamäte, nočné potenie a rôzne autoimunitné ochorenia),

Tabuľka 2. Obsah hliníka u zdravých osôb a pacientov s AD (13)

orgán v ľudskom tele	zdravé osoby v µg/g suchej váhy	pacienti s AD v µg/g suchej váhy
frontálna časť mozgu	1,8 +- 0,7	1,7 +- 0,7
temporálna časť mozgu	1,4 +- 0,3	1,5 +- 0,5
pečeň	2,0 +- 1,3	2,0 +- 1,2
hlavica stehennej kosti	2,4 +- 1,6	2,2 +- 1,0

ktoré boli označené ako syndróm Perzského zálivu. Uvedené príznaky sa dávali do súvisu s pozitívou protilátok na skvalén u vojakov očkovaných proti antraxu (18, 19). Neskôr sa však potvrdilo, že na vyšetrenie protilátok sa použila nevalidovaná technika a zistili sa i ďalšie výrazné nedostatky vrátane skutočnosti, že antraxové vakcíny **vôbec neobsahovali skvalén** (17, 18). Preto bola opakovane hodnotená prítomnosť protilátok proti skvalénu v uskladnených sérach veteránov a ich korelácia s výskytom chronických chorôb, pričom sa **nepotvrdila kauzálna súvislosť** medzi prítomnosťou protilátok na skvalén a udávanými klinickými prejavmi. Taktiež hodnoty protilátok u vojakov, ktorí sa nezúčastnili tejto vojny, boli porovnateľné a nevykazovali odchýlky od protilátok vojakov prítomných v uvedenej vojne (19). Ďalšie štúdie dokázali, že protilátky proti skvalénu sú prítomné v nízkych hodnotách u mnohých zdravých ľudí z rôznych geografických oblastí, ktorí nikdy nedostali vakcíny alebo lieky s obsahom skvalénu. Po očkovaní týchto osôb vakcínami s obsahom skvalénu nedošlo k vzostupu antiskvalénových protilátok (16, 18, 19). Na základe vedeckých poznatkov je **v súčasnosti vylúčená kauzálna súvislosť** so syndrómom Perzského zálivu. Okrem toho podobné symptómy boli opakovane opísané u neočkovaných vojakov po účasti v niektorých vojnových, vrátane americkej občianskej vojny (18).

3. Monofosforyl lipid A (MPL)

Adjuvantný systém označovaný ako ASO4 vznikol kombináciou MPL a zlúčenín hliníka, takže navodzuje nielen imunomodulačný, ale i depotný efekt (5). MPL je netoxický derivát lipopolysacharidu z baktérie *Salmonella minnesota* s veľmi dobrými imunostimulačnými vlastnosťami (1, 4). Prvýkrát bol adjuvantný systém ASO4 registrovaný v roku 2005 vo vakcíne Fendrix® proti hepatitíde typu B (VHB), ktorá je určená špeciálne pre osoby s ochorením obličiek a hemodialyzovaných pacientov (7). V porovnaní so

štandardnou vakcínou indukuje táto vakcína oveľa vyššie a dlhšie pretrvávanie titrov protilátok s menším počtom dávok (6). ASO4 je taktiež súčasťou licencovanej vakcíny Cervarix™ proti ľudskému papilomavírusu (HPV), kde navodzuje skríženú ochranu i proti iným onkogénnym typom HPV, ktoré nie sú obsiahnuté vo vakcíne. Uvedené vakcíny s obsahom ASO4 sú schválené v mnohých krajinách sveta. Aplikácia niekoľkých miliónov dávok poukázala, že sú bezpečné, dobre tolerované a vytvárajú mohutnú, dlhodobú a komplexnú imunitnú odpoveď (1, 6).

4. Virozomy: IRIV (Immunopotentiating reconstituted influenza virosomes)

IRIV sú proteolipozomy zložené zo zmesi fosfolipidov a povrchových glykoproteínov chrípky. Ide vlastne o prázdne chrípkové vírusové častice, ktoré sú zbavené vnútorného jadra a genetickej informácie. Virozomy stimulujú imunitný systém podobným spôsobom ako prekonanie ochorenia a navodzujú bunkovú i humorálnu imunitnú odpoveď (20). Adjuvantná látka IRIV je súčasťou registrovanej vakcíny proti hepatitíde typu A (Epaxal®) a sezónnej chrípke (Inflexal®) (5). Od registrácie v roku 1997 bolo distribuovaných po celom svete viac ako 41 miliónov dávok adjuvantnej IRIV vakcíny proti sezónnej chrípke (7). Virozomy sú úplne biologicky rozložiteľné, takže vakcíny založené na technológii virozomov spájajú vysokú účinnosť s čistotou a sú bezpečné i pre deti a osoby s poruchou imunity (20).

Záver

I napriek explózii poznatkov v oblasti imunológie v uplynulých desaťročiach, zostávajú zlúčeniny hliníka dominantnou adjuvantnou látkou v používaných vakcínach. Avšak vývoj nových vakcín hlavne proti intracelulárnym patogénom (malária, HIV, TBC), ako i terapeutických vakcín proti onkologickým a chronickým ochoreniam, vedie k akútnej potrebe výskumu a zavádzaniu nových adjuvantných látok.

Literatúra

1. Montomoli E, Picciarella S, Khadang B, Mennitto E, et al. Current adjuvants and new perspectives in vaccine formulation. *Expert Rev. Vaccines*. 2011;10(7):1053–1061.
2. Beran J, Havlík J, et al. Lexikon očkování. Praha: Maxdorf; 2008: 352.
3. Pertovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Imun and Cell Biology*. 2004;(82):488–496.
4. Reed SG, Bertholet S, Coler RN, Friede M. New horizons in adjuvants for vaccine development. *Trends in Immunology*. 2008;30(1):23–32.
5. Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of Action of Adjuvants. *Frontiers in Immunology*. 2013;4:(114).
6. Aguilar JC, Rodríguez EG. Vaccine adjuvants revisited. *Vaccine*. 2007;25(19):3752–3762.
7. Dekker CL, Gordon L, Klein J. Dose Optimization Strategies for Vaccines: The Role of Adjuvants and New Technologies. NVAC Meeting [online]. 2008. Available from: <http://www.hhs.gov/nvpo/nvac/subgroups/doseoptimizationstrategies_200802.doc>. Accessed February, 2014.
8. Mitkus RJ, King DB, Hess MA, et al. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine*. 2011;29:9538–9543.
9. Keith LS, Jones DE, Chou CSJ. Aluminium toxicokinetics infant diet and vaccinations *Vaccine*. 2002;20:13–17.
10. Flarend RE, Hem SL, White JL, Elmore D, et al. In vivo absorption of aluminum –containing vaccine adjuvants using 26Al. *Vaccine*. 1997;15(12/13):1314–22.
11. Hem SL. Elimination of aluminum adjuvants. *Vaccine*. 2002;20(3):40–43.
12. FDA 2012: Study Reports Aluminum in Vaccines Poses Extremely Low Risk to Infants [online]. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/ucm284520.htm>. Accessed February 2, 2014.
13. Priest ND. The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *J Environ Monit*. 2004;6(5):375–403.
14. Caballero B, Allen L, Prentice A. Aluminium. *Encyklopedia of Human Nutrition*. 2006. ISBN 0-12-150110-8
15. Offit AP. Addressing Parents' Concerns: Do Multiple Vaccines Overwhelm or Weaken the Infant's Immune System? *Pediatrics*. 2002;110:124–129.
16. Lippi G, Targher G, Franchini M. Vaccination, squalene and anti-squalene antibodies: Facts or fiction? *European Journal of Internal Medicine*. 2010;21(2):70–73.
17. Fox CB. Squalene Emulsions for Parenteral Vaccine and Drug Delivery. *Molecules*. 2009;14:3286–3312.
18. Del Giudice G, Fracapane E, Bugarini R, et al. Vaccines with the MF59 Adjuvant Do Not Stimulate Antibody Responses against Squalene. *Clin Vaccine Immun*. 2009;23(9):1010–1013.
19. Phillips CJ, Matyas GR, Hansen CJ, Alving CR, et al. Antibodies to squalene in US Navy Persian Gulf War veterans with chronic multisymptom illness. *Vaccine*. 2009;27(29):3921–3926.
20. Zampari E, Little D. Immunogenicity and effectiveness of virosomal adjuvanted vaccines against influenza: a brief review of their utility in the elderly population. *J Prev Med Hyg*. 2011;52(3):116–119.

MUDr. Jarmila Pertinačová

Odbor epidemiológie,
RÚVZ Bratislava hl. m., Bratislava
Ružinovská 8, 820 09 Bratislava 29
ba.pertinacova@uvzs.sk

