

Detaljni izvedbeni nastavni plan za kolegij:
Adjuvanti i formulacije cjepiva

Akadska godina: 2024/2025

Studij: Preddiplomski studij Biotehnologija i istraživanje lijekova

Kod kolegija: EBIL185

ECTS bodovi: 3

Jezik na kojem se izvodi kolegij: Hrvatski

Nastavno opterećenje kolegija: 30 sati (20P + 10S)

Preuvjeti za upis kolegija: N/A

Nositelj kolegija i kontakt podaci:

Titula i ime: prof.dr.sc. Ruža Frkanec

Adresa: Lea Mullera 28a, 10 000 Zagreb

tel: 091 557 9526

e-mail: rfrkanec@unizg.hr

Vrijeme konzultacija: on-line uvijek / fizički -prije i poslije predavanja

Izvođači i nastavna opterećenja (suradnici, asistenti, tehničar/laborant): Ruža Frkanec

Obavezna literatura:

1. Vaccine Adjuvants and Delivery Systems, Manmohan Singh (Editor) Wiley, 2007, ISBN: 978-0-470-13492-4
2. Vaccine Adjuvants, Immunological and Clinical Principles, Charles J. HackettDonald A. HarnJr. (Editors), Springer Link, 2006, ISBN: 978-1-59259-970-7.
3. Vaccine Adjuvants, Preparation Methods and Research Protocols, Derek T. O'Hagan (editor) Springer Link 2000.
4. De Gregorio, E., Tritto, E. & Rappuoli, R. Alum adjuvanticity: unraveling a century old mystery. Eur. J. Immunol. 38, 2068–2071 (2008).
5. Reed, S. G., Orr, M. T. & Fox, C. B. Key roles of adjuvants in modern vaccines. Nat. Med. 19, 1597–1608 (2013).
6. Kwissa, M., Kasturi, S. P. & Pulendran, B. The science of adjuvants. Expert Rev. Vaccines 6, 673–684 (2007).
7. O'Hagan DT, Friedland LR, Hanon E, Didierlaurent AM. Towards an evidence based approach for the development of adjuvanted vaccines. Curr Opin Immunol. 2017 Aug;47:93-102. doi: 10.1016/j.coi.2017.07.010.

8. Del Giudice, G., Rappuoli, R., & Didierlaurent, A. M. (2018). Correlates of adjuvanticity: A review on adjuvants in licensed vaccines. *Seminars in Immunology*. doi:10.1016/j.smim.2018.05.001
9. Pulendran, B., S. Arunachalam, P. & O'Hagan, D.T. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov* 20, 454–475 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>
10. European union regulatory developments for new vaccine adjuvants and delivery systems. Sesardic D, Dobbelaer R. *Vaccine*. 2004 Jun 23;22(19):2452-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2003.11.071.

Preporučena dodatna literatura (izborna):

1. Biodegradable polymers for modern vaccine development. Bose RJ, Kim M, Chang JH, Paulmurugan R, Moon JJ, Koh WG, Lee SH, Park H. *J Ind Eng Chem*. 2019 Sep 25;77:12-24. doi: 10.1016/j.jiec.2019.04.044.
2. Vaccine adjuvant systems: enhancing the efficacy of sub-unit protein antigens. Perrie Y, Mohammed AR, Kirby DJ, McNeil SE, Bramwell VW. *Int J Pharm*. 2008 Dec 8;364(2):272-80. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.04.036
3. Awate S, Babiuk LA, Mutwiri G. Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol*. 2013;4:114. Published 2013 May 16. doi:10.3389/fimmu.2013.00114
4. J de Souza Apostólico, V A Santos Lunardelli, FC Coirada, S B Boscardin, D S Rosa, "Adjuvants: Classification, Modus Operandi, and Licensing", *Journal of Immunology Research*, vol. 2016, Article ID 1459394, 16 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1459394>
5. Z. Liang et al., Adjuvants for Coronavirus Vaccines, *Front. Immunol.*, 06 November 2020, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.589833>
6. Nanishi, Etsuroa,b,c; Dowling, David J.a,b,c; Levy, Ofer,a,b,c,d Toward precision adjuvants: optimizing science and safety, *Current Opinion in Pediatrics*: February 2020 - Volume 32 - Issue 1 - p 125-138 doi: 10.1097/MOP.0000000000000868
7. Rossmann L, Bagola K, Stephen T, Gerards AL, Walber B, Ullrich A, Schülke S, Kamp C, Spreitzer I, Hasan M, David-Watine B, Shorte S, Bastian M, van Zandbergen G (2021): Distinct single component adjuvants steer 1 human DC-mediated T cell polarization via Toll-like receptor signaling towards a potent antiviral immune response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 118: e2103651118.
8. Jazayeri S D, Lim H X, Shamel K, Yeap S K, Poh C L, (2021) Nano and Microparticles as Potential Oral Vaccine Carriers and Adjuvants Against Infectious Diseases, *Frontiers in Pharmacology* ,12 , DOI=10.3389/fphar.2021.682286

Opis predmeta (sažetak i ciljevi kolegija): Cilj kolegija je upoznati studente s pojmovima adjuvant, imunostimulatori i imunomodulatori imunološkog sustava te s vrstama, funkcijom kao i različitim formulacijama cjepiva. Također, upoznat će razloge i važnost razvoja i primjene adjuvanta u različitim formulacijama cjepiva. Adjuvanti su osim zbog pojedinih cjepiva, razvijenih pomoću genomike i proteomike, koja su sigurnija i bolje se podnose ali im

je nedostatak slaba imunogeničnost, potrebni i za razvoj snažnog i dugotrajnog imunološkog odgovora kod pacijenata koji slabo odgovaraju na cijepljenje kao što je pedijatrijska i starija populacija te imunokompromitirani i kronični pacijenti. Smanjenje količine antigena u cjepivima i savladavanje kompeticije između antigena u kombiniranim cjepivima je pragmatičan i važan razlog za razvoj uspješnog adjuvanta.

Pregledno će se predstaviti razvoj adjuvanta od prve generacije do najnovijih adjuvantnih sustava koji se koriste u trenutno dostupnim cjepivima. Predstavit će se sastav, građa i funkcija različitih formulacije cjepnih antigena i upoznati adjuvantirana cjepiva.

Studenti će upoznati strukturu i princip djelovanja adjuvanata kao što su aluminijske soli, emulzije ulja u vodi, emulzije vode u ulju, liposomi, PLGA čestice, virosomi, QS21, TLR ligandi, te još neke, kao i aspekte pretkliničkog i kliničkog razvoja adjuvantnih cjepiva. Zasebna tema biti će upoznavanje adjuvanata koji se temelje na dijelovima bakterijske stanične stijenke, od otkrića i identifikacije muramil dipeptida (MDP) iz staničnog zida Mycobacterium tuberculosis kao najmanje komponente koja ima adjuvantski učinak do kemijske sinteze brojnih novih molekula koje su pokazale značajnu imunostimulacijsku aktivnost („small molecules immuno potentiators“, SMIPs). Kroz diskusiju o tome kakav treba biti idealan adjuvant: siguran i učinkovit, bez neželjenih nuspojava, lako dostupan iz jednostavnih i jeftinih komponenti, biorazgradiv i kompatibilan s različitim cjepnim antigenima, upoznat će se važnost multidisciplinarnih znanstvenih istraživanja usmjerenih prema tom cilju.

Ishodi učenja:

Nakon odslušanog kolegija „Adjuvanti i formulacije cjepiva“ te položenog ispita iz ovoga kolegija studenti će biti sposobni definirati pojam adjuvanta te opisati ulogu adjuvanta u formulaciji cjepiva. Moći će razlikovati pojedine adjuvante koji se koriste u cjepivima i usporediti njihova svojstva i razumjeti primjenu. Također studenti će biti sposobni argumentirati i pravilno razumjeti primjenu adjuvanata u formulacijama različitih cjepiva.

Detaljni sadržaj kolegija (teme/naslovi predavanja, seminara i vježbi):

A. Predavanja:

P1. UVOD ADJUVANTI - DEFINICIJA, ULOGA I ZNAČENJE

U uvodnom dijelu definirat će se pojam adjuvant, objasniti uloga i značenje primjene adjuvanata u cjepivima te će se dati kratki povijesni pregled primjene adjuvanata u formulacijama klasičnih bakterijskih i virusnih cjepiva koja sadrže mrtve ili oslabljene patogene odnosno pročišćene komponente određenog mikroorganizma.

Detaljno će biti obrađena struktura i princip djelovanja aluma, aluminijske soli, koji je prvi i najdulje korišteni adjuvant u cjepivima za humanu upotrebu. Upoznate ćemo formulacije bakterijskih i virusnih cjepiva koja su razvijena po Pasteur-ovu principu „izolirati, inaktivirati i inicirati“ određeni patogen. Objasnit će se adjuvantski učinak aluma u tim cjepivima koji je rezultat njegovih fizikalno-kemijskih svojstava, objasniti adsorpciju antigena na čestice aluma i stabilizaciju antigena, te objasniti depo-učinak aluma, zadržavanje antigena na mjestu iniciranja.

P2. KLASIFIKACIJA ADJUVANATA

Upoznavanje s adjuvantima prve generacije, emulzije ulja i vode, liposomi i različite polimerne čestice, pregled njihove kemijske građe, strukture i mehanizma djelovanja sa odgovarajućim primjerima u formulacijama cjepiva.

P3. ZNAČAJKE ADJUVANATA I NJIHOV ODABIR

Upoznavanje sa značajkama koje utječu na odabir odgovarajućeg adjuvanta (cjepni antigen, način administracije, nuspojave, ciljana populacija..)

P4. MURAMIL DIPEPTID (MDP) i DESMURAMILPEPTIDI. Upoznavanje adjuvanata koji se temelje na dijelovima bakterijske stanične stijenke, od otkrića i identifikacije MDP iz staničnog zida Mycobacterium tuberculosis kao najmanje komponente koja ima adjuvantski učinak do kemijske sinteze brojnih novih molekula koje su pokazale značajnu imunostimulacijsku aktivnost („small molecules immuno potentiators“, SMIPs).

P5. LIPOSOMI – GRAĐA I ADJUVANTNA SVOJSTVA

Pregledno će biti izložena građa i svojstva liposoma, te uloga liposoma u ciljanoj dostavi antigena. Analizirat će se prednosti i nedostaci liposoma i dati pregled metoda pripreve. Analizirat će se struktura virosoma na primjeru cjepiva protiv influence. Obradit će se kationski liposomi i njihova uloga u cjepivima temeljenim na DNA/RNA tehnologiji.

P6. ADJUVANTI NOVE GENERACIJE – ADJUVANTIRANE FORMULACIJE CJEPIVA

Upoznavanje s razvojem III generacije cjepiva temeljenih na sintetskim peptidima i adjuvantnim nanoformulacijama. Pregled novih pristupa u razvoju adjuvantiranih cjepiva, sistemska vakcinologija, obrnuta vakcinologija, imunoproteomika, metabolomika. Upoznavanje s testovima i tehnikama potrebnim za formuliranje i karakterizaciju cjepiva s adjuvantom.

P7. PREDKLINIČKA ISPITIVANJA SIGURNOSTI ADJUVANTIRANIH CJEPIVA I SUSTAVA ZA DOSTAVU – TRENUTNO STANJE I PERSPEKTIVA

Razmotrite će se generalni problemi koje mogu uzrokovati adjuvanti, lokalne i sistemske nuspojave; Definirati razliku između upotrebe cjepiva u prevenciji i terapiji bolesti. Razmotrit će se nedostaci predkliničkog modela za ispitivanje sigurnosti adjuvanata i definiranih imunoloških funkcija kao i referentnih vrijednosti koje se prate tijekom predkliničkih studija. Pregled trenutnih istraživanja u području razvoja adjuvanata i sustava za dostavu cjepnih antigena.

B. Seminari:

S1. Izabrani primjeri iz recentnih znanstvenih radova s temom adjuvanata i formulacija cjepiva

S2. Izabrani primjeri iz recentnih znanstvenih radova s temom adjuvanata i formulacija cjepiva

S3. Izabrani primjeri iz recentnih znanstvenih radova s temom adjuvanata i formulacija cjepiva

Obveze, način praćenja i vrednovanje studenata:

Obveze studenata

Studenti su obavezni redovito prisustvovati predavanjima, pripremiti seminarski rad te položiti pismeni ispit.

Ispitni rokovi:

1. Ispitni rok održat će se u dogovoru sa studentima nakon održanih predavanja i seminarskih radova.
2. Ispitni rok održat će u dogovoru sa studentima

Formiranje ocjene (prema Pravilniku o studijima Sveučilišta u Rijeci):

Na primjeru kolegija u kojem studenti tijekom kontinuirane nastave mogu steći maksimalno 70% ocjenskih bodova, a na završnom ispitu 30%. Studenti koji su tijekom kontinuiranog dijela nastave ostvarili:

- od 0 do 34,9% ocjenskih bodova ne mogu pristupiti završnom ispitu
- više od 35% ocjenskih bodova mogu pristupiti završnom ispitu.

(Ako se odlučite za raspodjelu ocjenskih bodova na Vašem kolegiju 50% kontinuirana nastava i 50% završni ispit, tada vrijedi

Studenti koji su tijekom kontinuiranog dijela nastave ostvarili:

- od 0 do 24,9% ocjenskih bodova ne mogu pristupiti završnom ispitu
- više od 25% ocjenskih bodova mogu pristupiti završnom ispitu.)

Prema postignutom ukupnom broju ocjenskih bodova dodjeljuju se sljedeće konačne ocjene:

Postotak usvojenog	ECTS ocjena	Brojčana ocjena
--------------------	-------------	-----------------

znanja i vještina		
90% do 100%	A	Izvrstan (5)
75% do 89,9%	B	Vrlo dobar (4)
60% do 74,9%	C	Dobar (3)
50% do 59,9%	D	Dovoljan (2)
0% do 49,9%	F	Nedovoljan (1)

Konačna ocjena je zbroj bodova ostvarenih tijekom nastave i bodova ostvarenih na završnom ispitu, a prolazne ocjene su izvrstan (5), vrlo dobar (4), dobar (3) i dovoljan (2).

Raspored nastave:

Plan predavanja za godinu 2024./2025.*

Datum	Grupa	Vrijeme	Mjesto	Sat	Oblik nastave	Naslov
26.5.2025. Ponedjeljak	svi	13.00-16.00	O-269	3	P	1.UVOD ADJUVANTI-DEFINICIJA, ULOGA I ZNAČENJE
27.5.2025. Utorak	svi	12.00-15.00	O-269	3	P	2.KLASIFIKACIJA ADJUVANATA
28.5.2025. Srijeda	svi	8:30- 11:30	O-030	3	P	3.ZNAČAJKE ADJUVANATA I NJIHOV ODABIR
29.5.2025. Četvrtak	svi	12.00-15.00	O-269	3	P	4.MURAMIL DIPEPTID (MDP) i DESMURAMILPEPTIDI.
2.6.2025. Ponedjeljak	svi	13.00-17.00	O-269	4	3 P + 1 S	5.LIPOSOMI – GRAĐA I ADJUVANTSKA SVOJSTVA
3.6.2025. Utorak	svi	9.00-13.00	O-269	4	3 P + 1 S	6.ADJUVANTI NOVE GENERACIJE ADJUVANTIRANE FORMULACIJE CJEPIVA
4.6.2025. Srijeda	svi	9.00-13.00	O-269	4	2 P + 2 S	7.PREDKLINIČKA ISPITIVANJA SIGURNOSTI ADJUVANTIRANIH CJEPIVA I SUSTAVA ZA DOSTAVU – TRENUTNO STANJE I PERSPEKTIVA
5.6.2025. Četvrtak	svi	9.00-12.00	O-269	3	S	Izabrani primjeri iz recentnih znanstvenih radova s temom adjuvanata i formulacija cjepiva
6.6.2023. Petak	svi	11.00-14.00	O-269	3	S	Izabrani primjeri iz recentnih znanstvenih radova s temom adjuvanata i formulacija cjepiva

*Raspored vrijedi za sve studente; točno vrijeme predavanja i broj predavaonice će biti naknadno oglašeno; predavač je prof.dr.sc. Ruža Frkanec. ** Budući je 30.5.2025. državni praznik, 3 h seminarskih radova su raspoređeni uz predavanja u drugom tjednu održavanja kolegija

Dodatne informacije:

Mole se svi studenti da se odazovu vrednovanju kvalitete nastavnog rada nastavnika i suradnika kako bi se na temelju procjena i sugestija mogla unaprijediti nastava na ovom kolegiju. Vrednovanje nastave putem ISVU sustava provodi se aplikacijom „studomat“ na obrascu definiranom na razini Sveučilišta u Rijeci, a rezultati su anonimni. Više informacija o svim aspektima ovog procesa možete pronaći u Priručniku za kvalitetu studiranja Sveučilišta u Rijeci.

Akadska čestitost

Studenti su dužni poštovati načela akademske čestitosti te se upućuju na dokumente Sveučilišta u Rijeci: *Etički kodeks Sveučilišta u Rijeci* te *Etički kodeks za studente*.