

## Adjuwanty i szczepionki dośluzówkowe

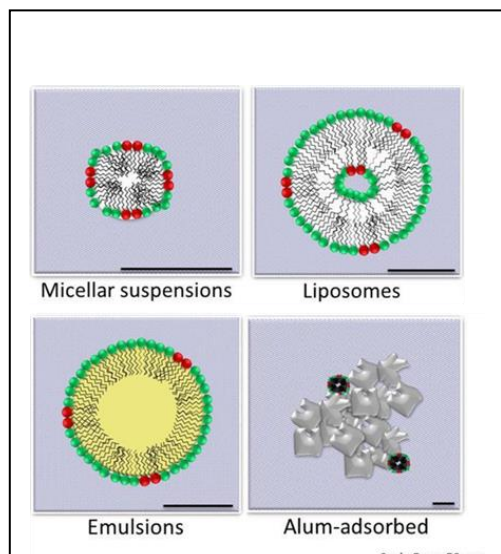
### Streszczenie

Szczepionki odniosły bezprecedensowy sukces w medycynie XX wieku. Zastosowanie szczepionek przyczyniło się do całkowitego wyeliminowania czarnej ospy a w niektórych regionach świata również odry i polio oraz istotnej redukcji śmiertelności spowodowanej takimi chorobami jak dyfteryt, tężec czy koklusz. Ciągłe jednak na choroby zakaźne, którym dzięki szczepionkom można zapobiec umiera rocznie około 10 milionów dzieci poniżej piątego roku życia. Wraz z dostępem do nowych szczepionek przeciwko wirusowi rota czy zakaźnemu zapaleniu płuc znaczna część dzieci jest obecnie ochroniona przed śmiercią czy nawet zachorowaniem. Dalszy rozwój

programu szczepień na całym świecie może znacznie ograniczyć zachorowalność i umieralność na takie choroby jak odra, tężec, koklusz, *Haemophilus influenzae* typ b. Nic więc dziwnego, że szczepienia są jedną z form najbardziej efektywnych i stosunkowo tanich interwencji medycznych. Potrzeba nowych ochronnych szczepionek przeciwko

### ▣ **Szczepienie: Historia**

- Wiek XVIII: Jenner użył wirusa krowianki jak szczepionki przeciwko czarnej ospie
- Wiek XIX: mikroorganizmy powodujące choroby były po raz pierwszy wyizolowane i rozpoczęły się prace nad szczepionkami
- Wiek XX: wydawało się, że dzięki szczepionkom i antybiotykom problem chorób zakaźnych został rozwiązany
- Przełom XX/XXI wieku: pojawienie się nowych chorób wirusowych (AIDS, SARS, Ebola, Dengue) przeciwko którym produkcja skutecznych szczepionek jest bardzo trudna



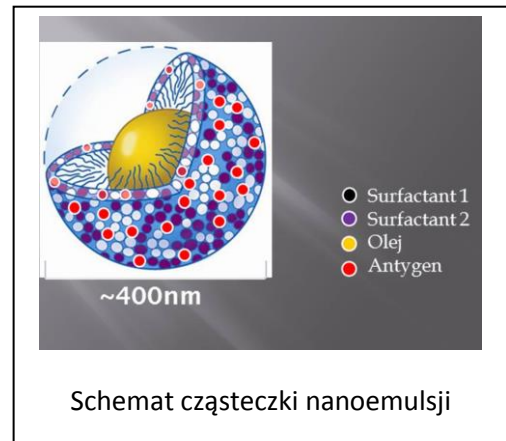
bakteryjnym, wirusowym i grzybiczym patogenom jest spowodowana wzrostem odporności patogenów na leki, wzrostem populacji ludzkiej na świecie i sposobem życia.

Idealna szczepionka powinna być bezpieczna i ochronna (tzn. indukować zarówno neutralizujące przeciwciała jak i silną odpowiedź komórkową). Bezpieczna to znaczy taka, że sama nie powoduje choroby albo powikłań (alergia czy zespół Guillain–Barré) a tym bardziej śmierci. Szczepionki powinny chronić szczepionego przed chorobą zakaźną. Ochrona szczepionego przed chorobą powinna trwać przynajmniej przez kilkanaście lat a najlepiej przez całe życie. W końcu taka szczepionka powinna być tania i bezinwazyjna.

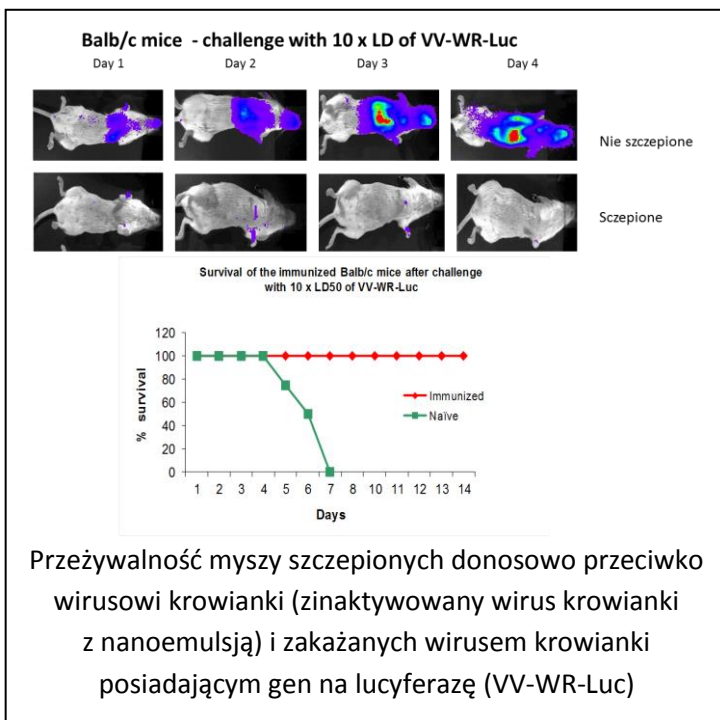
To oczywiście są pobożne życzenia, bo obecnym szczepionkom jest daleko do ideału. Bezpieczeństwo szczepionki jest problemem samym w sobie. Nie można udowodnić,

że jakkolwiek medyczny zabieg jest całkowicie bezpieczny, dla wszystkich ludzi i w każdych okolicznościach. Zawsze istnieje jakiś stopień zagrożenia, tak jak np. przy prowadzeniu samochodu. Problem drugi to brak szczepionki, która by indukowała długotrwałą ochronę przed chorobą w całej ludzkiej populacji. Ludzie starzy, niemowlęta czy ludzie z uszkodzonym układem immunologicznym będą odpowiadać na szczepionkę inaczej (zwykle gorzej) niż populacja ludzi młodych i zdrowych. Z tego też powodu potrzebne są różne rodzaje szczepionek w zależności od warunków zdrowotnych człowieka.

Zasadniczo szczepionki składają się z jakiegoś rodzaju antygeny i innych dodatków takich jak adjuwanty, które czynią szczepionkę bardziej skuteczną. Istnieją cztery typy szczepionek: zawierające osłabiony patogen, zawierające zainaktywowany patogen, zawierające dobrze zdefiniowane białka patogenu, w końcu szczepionki DNA. Szczepionki zawierające osłabiony patogen, który nie może wywołać choroby, ale może wyindukować odpowiedź odpornościową może nie być bezpieczny, szczególnie przy szczepieniu ludzi z uszkodzonym układem immunologicznym. Szczepionki zawierające zainaktywowane patogeny są bardziej bezpieczne, ale mogą nie być w pełni ochronne. Z kolei szczepionki z dobrze zdefiniowanym antygenem mogą nie być ochronne szczególnie przeciwko patogenom, które mutują antygeny z wysoką częstotliwością albo „ukrywają” się wewnątrz komórek gospodarza. W końcu szczepionki DNA, które są ciągle na etapie eksperymentów i nie są łatwo dostępne, mogą powodować przewlekłe zapalenia i alergie. Pomimo tych wszystkich problemów każda nowa generacja szczepionek jest bardziej bezpieczna i skuteczna.



W ciągu ostatnich lat prowadzone są intensywne badania nad szczepionkami przeciwko nowym groźnym patogenom, takim jak wirusy Dengue czy Ebola. Prowadzone są również badania, aby nowe szczepionki były podawane w miejsca, poprzez które najczęściej dochodzi do zakażeń. Uważa się że nowe szczepionki byłyby bardziej skuteczne od tradycyjnych podawanych podskórnie, śródskórnie czy domięśniowo, gdyby podawano je donosowo, doodbytniczo czy dopochwowo.

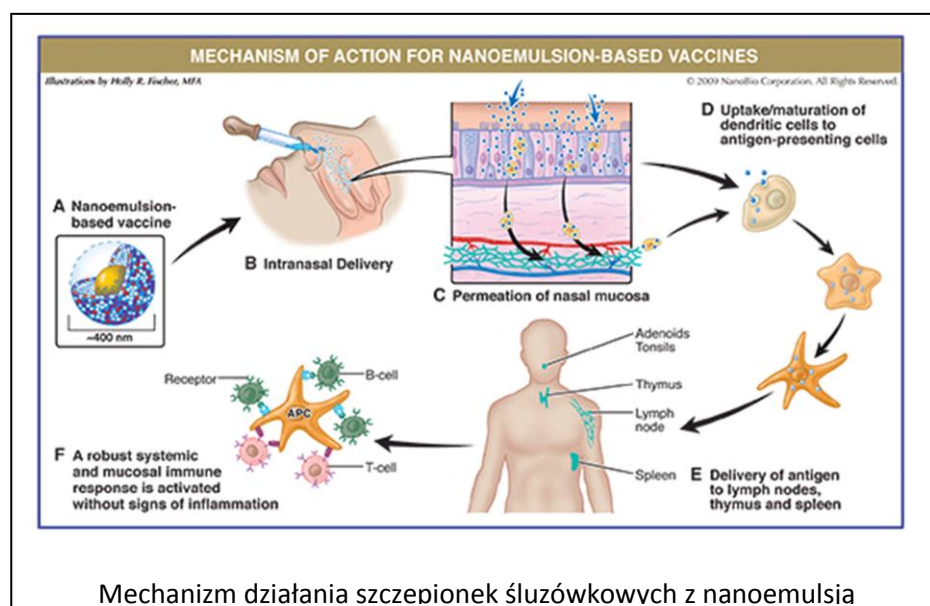


Na uwagę tutaj zasługuje fakt, że większość patogenów zakaża człowieka poprzez układ oddechowy, którego powierzchnia jest ogromna (90 m<sup>2</sup>). Szczepienia ochronne poprzez nos byłyby tu bardzo wskazane. Takie szczepionki wymagają jednak nowych adjuwantów niż powszechnie stosowane sole aluminium, które są bezużyteczne

w szczepionkach śluzówkowych (donosowych). Obecnie naukowcy pracują nad kilkoma innymi rodzajami adjuwantów: liposomy, np. wirosomy, emulsje, ligandy dla receptorów takich jak TLR, RLR, NOD2, nad osłabionymi składowymi toksyn i enterotoksyn oraz nad hybrydowymi adjuwantami zawierającymi cytokiny (IL1, IL2, IL12).

W naszych własnych badaniach skoncentrowaliśmy się na nanoemulsjach jako potencjalnym adjuwancie szczepionek śluzówkowych (donosowych). Wyprodukowaliśmy emulsje o wielkości cząsteczek mniejszych od mikrometra (stąd w nazwie jest nano), które składają się z oleju, obojętnego i dodatnio naładowanego emulgatora, organicznego rozpuszczalnika i wody. Wytworzone nanoemulsje charakteryzowały się stabilnością a niektóre z nich miały właściwości nieswoistych adjuwantów.

Takie nanoemulsje były przez nas użyte jako składowa donosowych szczepionek. W ten sposób otrzymane szczepionki zawierające różne antygeny (rozpuszczalne i cząsteczkowe) były testowane na wielu gatunkach zwierząt (myszy, szczury, psy, króliki, świnki morskie i fretki) na toksyczność i skuteczną indukcję odpowiedzi immunologicznej. Badane nanoemulsje wykazywały znikomą toksyczność w koncentracji do 20% i indukowały



swoistą i ochronną odpowiedź immunologiczną. Była to odpowiedź humoralna i komórkowa, zarówno systematyczna jak i śluzówkowa. Kliniczne badania potwierdziły, że do-nosowa szczepionka składająca się z nanoemulsji i antygeny (sezonowa szcze-

pionka przeciwko grypie zaaprobowana przez FDA) jest bezpieczna i skuteczna w szczepieniu donosowym ludzi. Adjuwant w kombinacji ze szczepionką okazał się bezpieczny i bez żadnych istotnych skutków ubocznych. Najwyższa dawka 20% nanoemulsji zmieszana z 10 µg swoistego antygeny indukowała klinicznie istotną odporność mierzona w surowicy testem HAI; GMT and  $\geq 70\%$  odporności przeciwko wszystkim trzem szczepom grypy w szczepionce, jak również zaobserwowano wyższe miano swoistych przeciwciał klasy IgA w popłuczynach z nosa, co świadczy, że po pojedynczej dawce szczepionki donosowej można było wyindukować zarówno systematyczną jak i śluzówkową odpowiedź immunologiczną.

Pomimo bezprecedensowego sukcesu szczepionek w zapobieganiu chorobom zakaźnym, w ostatnich latach można odnotować wzmożoną akcję przeciwko szczepionkom. Ludzie, którzy są przeciwko szczepionkom i szczepieniu nie zawsze są dobrze poinformowani, bo swoją wiedzę z reguły czerpią ze źródeł zamieszczanych w internecie, gdzie nie mogą sprawdzić wiarygodności źródła. Często są tam prezentowane półprawdy, nierzetelnie przedstawiane wyniki badań nad szczepionkami przez osoby, które podają się za autorytety

a którymi nie są, w końcu zwykle kłamstwa, które mają ludzi przestraszyć przed stosowaniem szczepionek.

Jednym z nieporozumień, jeśli chodzi o szczepionki jest ocena skuteczności szczepionek z dwóch perspektyw jednocześnie, z perspektywy jednostki i społeczeństwa. Z perspektywy jednostki – może się zdarzyć, że szczepionka okaże się nieskuteczna czy wręcz szkodliwa, z perspektywy społeczeństwa – szczepionki istotnie obniżają zachorowalność i śmiertelność populacji. Z perspektywy jednostki szczepionka może pomóc albo nie, z perspektywy społecznej trzeba policzyć bilans strat i zysków i zobaczyć, czy szczepionka jest korzystna dla społeczeństwa czy nie. Jeżeli ktoś decyduje o bezpieczeństwie większej ilości ludzi (prezydent, premier, minister), to jest zobowiązany do podejmowania określonych decyzji dla bezpieczeństwa całej społeczności, bez względu na to czy ta decyzja może zaszkodzić pojedynczemu człowiekowi.

Innym ważnym aspektem szczepień jest brak zaufania części społeczeństwa do rządów i firm farmaceutycznych. Ludzie boją się, że decydenci mogą dać się przekupić firmom farmaceutycznym, aby podjąć niekorzystne dla społeczeństwa decyzje, w tym wypadku niepotrzebnie szczepić całe społeczeństwo. Boją się też, że rząd może poprzez szczepionki eksperymentować na ludziach. W końcu boją się samych szczepionek, że nie są bezpieczne, bo firmy farmaceutyczne są nierzetelne. Oczywiście we wszystkich tych obawach ludzie mogą mieć trochę racji. Przekupny decydent może wziąć od firmy farmaceutycznej dużą łapówkę i zakupić szczepionki do zaszczepienia społeczeństwa. Nie tak dawno, bo jeszcze w pierwszej połowie zeszłego stulecia miały miejsce nieetyczne i bezprawne eksperymenty przeprowadzane na ludziach w USA. W końcu same szczepionki nie muszą być dla wszystkich szczepionych bezpieczne z takiego czy innego względu. Najczęściej jednak obawy odnośnie szczepionek wynikają z braku informacji. Potrzeba łatwo dostępnej i rzetelnej informacji w mediach i w internecie na temat szczepionek i szczepienia mogłaby skutecznie wyeliminować nieuzasadnione obawy obywateli.