

Ze szczepionką za pan brat

Umożliwiają zbudowanie immunologicznej tarczy, chroniącej przed drobnoustrojami. Budzą sporo kontrowersji. Mają wielu zwolenników, ale i mnóstwo przeciwników. Naprawdę ich potrzebujemy czy jest to kolejny chwyt marketingowy? Poznajmy całą prawdę o szczepionkach.

Joanna Stojak

Garść informacji

Zadaniem szczepionki jest wytworzenie „pamięci immunologicznej”, co oznacza, że podanie szczepionki zawierającej określony antygen stymuluje układ odpornościowy do rozpoznawania tego antygeny jako obcy, niszczenia go oraz wytwarzania natychmiastowej odpowiedzi w przypadku ponownego kontaktu z nim. Odpowiedź wtórna ma być szybsza i silniejsza, uniemożliwiając tym samym wykształcenie się typowych objawów choroby. Szczepionki monowalentne (np. przeciw tężcowi) skierowane są przeciwko jednemu czynnikowi chorobotwórczemu, poliwalentne – przeciwko kilku. Typowym przykładem szczepionki poliwalentnej jest szczepionka na gripę, zawierająca kilka serotypów tego samego gatunku drobnoustrojów. W przypadku poliwalentnej szczepionki skierowanej przeciwko ludzkiemu brodawczakowi preparat

zawiera jeden gatunek drobnoustroju, jednak aż kilka jego serotypów.

Szczepionki swoiste mają za zadanie zapobiegać konkretnej chorobie (np. ospie), podczas gdy podanie szczepionki nieswoistej zwiększy jedynie poziom ogólnej odporności.

Większość szczepionek podawanych jest w postaci zastrzyku, ale na przykład szczepionka na gripę może zostać rozpylona do nosa, a szczepionka na polio zawsze aplikowana jest doustnie. Ciekawostką stanowi fakt, że szczepień na ospę prawdziwą dokonywano metodą skaryfikacji (poprzez zadrażnienie naskórka).

Szczepionki ewoluują – przyjrzyjmy się zatem, co lekarze mają nam do zaoferowania.

Przegląd szczepionek

Przy produkcji szczepionek wykorzystuje się izolowane szczepy drobnoustrojów, posiadające określone właściwości, m.in. zmniejszoną zjadliwość. Drobnoustroje te mogą być martwe (w celu ich uśmiercenia stosuje się wysoką temperaturę, środ-

ki chemiczne lub promieniowanie jonizujące), niechorobotwórcze dla człowieka (np. szczepionka przeciw gruźlicy, którą produkuje się na bazie prątków wyizolowanych z bydła) lub atenuowane (wykształcające poszukiwane właściwości w sposób sztuczny, np. rozmnażając się w zmienionej temperaturze – takie drobnoustroje nadal są żywe).

Szczepionki klasyczne w pełni zachowują wirulencję. Jedyną stosowaną do dziś tego typu szczepionką jest ta przeciw ospie prawdziwej, zawierająca całego wirusa krowianki. Dopiero Ludwik Pasteur pod koniec XIX wieku wprowadził pojęcie szczepionek atenuowanych. Szczepionki te są bezpieczne, zawsze jednak istnieje ryzyko przejścia nowych, atenuowanych szczepów w formę w pełni wirulentną, z której przecież powstały.

W trosce o bezpieczeństwo pacjenta powstały szczepionki zawierające jedynie martwe drobnoustroje, nie jest to jednak dobre wyjście. Preparaty tego rodzaju (np. szczepionka na krztusiec) wywołują

Słowniczek

Epitop (determinanta antygenowa) – część antygeny, która bezpośrednio łączy się z przeciwciałem, stanowiąca linowy lub przestrzenny układ kolejnych aminokwasów w łańcuchu peptydowym, rozpoznawany przez to przeciwciało.

Paratop (antydeteterminanta) – część przeciwciała, która bezpośrednio łączy się z epitopem na danym antygenie. Jest to najbardziej zmienny fragment w cząsteczce przeciwciała, odpowiadający za powstawanie idiotypów. Paratop zbudowany jest z dwóch części: jednej wchodzącej w skład części zmiennej łańcucha lekkiego, drugiej – z łańcucha ciężkiego.

Siłę, z jaką paratop wiąże się do antygeny, nazwano powinowactwem, natomiast siłę wiązania poliwalentnego antygeny z kilkoma paratopami nazwano awidnością.

Przeciwciało (immunoglobulina) – białko wydzielane przez pobudzone limfocyty B (komórki plazmatyczne) w trakcie humo-

ralnej odpowiedzi immunologicznej. Ich głównym zadaniem jest wiązanie antygeny, umożliwiając procesy aktywacji dopełniacza, opsonizacji (neutralizacja patogenu i usunięcie na drodze fagocytozy), neutralizacji toksyn, blokowania adhezyn bakteryjnych oraz cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała.

Budowa przeciwciała wszystkich klas jest bardzo podobna. Składają się na nie dwa dłuższe łańcuchy ciężkie (ang. *heavy*, H), związane ze sobą mostkami dwusiarczkowymi, oraz dwa łańcuchy lekkie (ang. *light*, L), również połączone wiązaniami dwusiarczkowymi. Region zawiasowy, utworzony właśnie w miejscu połączenia łańcuchów ciężkich, umożliwia rozchylanie ramion przeciwciała. Wykorzystanie enzymu papainy pozwoliło na rozcięcie cząsteczki przeciwciała powyżej regionu zawiasowego na trzy oddzielne fragmenty: fragment krystalizujący Fc (ang. *fragment crystallizable*), pełniący funkcję efektorową, rozpoczynający proces wiązania antygeny, oraz dwa frag-

odporność krótkotrwałą (pobudzając odpowiedź humoralną). Z kolei w produkcji popularnej szczepionki przeciw tężcowi i błonicy wykorzystuje się pozbawione zjadliwości toksyny, tzw. anatoksyny, wciąż jednak posiadające właściwości antygenowe.

Obecnie, w dobie szybkiego i skutecznego rozwoju biotechnologii, powstają tzw. szczepionki nowej generacji. Na przykład żywe, atenuowane patogeny otrzymuje się poprzez znacznie bardziej wysublimowane i skuteczne modyfikacje genetyczne, a nie środowiskowe. Rozwój ten umożliwia produkcję szczepionek skojarzonych, uodparniających na więcej niż jedną chorobę i to w pewniejszy i dłuższy sposób niż te same antygeny, podane w osobnych preparatach.

Zupełną nowością, którą zazwyczaj biotechnologii i inżynierii genetycznej właśnie, są szczepionki DNA. Najczęściej składają się na nie koliste cząsteczki plazmidów zawierających geny kodujące antygeny, przeciwko którym tworzona jest szczepionka. Preparat ten, podany pacjentowi domięśniowo, ma za zadanie uruchomić ekspresję genów zawartych w plazmidzie i produkcję kodowanych białek, wchodzących w interakcję z układem immunologicznym. Wprowadzenie do plazmidu genów kodujących kilka epitopów pobudza układ odpornościowy do wytworzenia pamięci dla kilku

różnych czynników chorobotwórczych. Oczywiście aby mogło dojść do zamierzonej ekspresji tych genów, należy wprowadzić do szczepionki „czynniki pomocnicze”. W tym celu tworzy się na przykład kompleksy DNA z lipidami, co znacznie ułatwia penetrację komórek pacjenta i dotarcie plazmidu w odpowiednie miejsce, a także promotory wirusowe, na przykład wirusa CMV. Dzięki temu szczepionki DNA wywołują długotrwałą i znaczącą odpowiedź immunologiczną, gdyż zakodowane w plazmidzie białka patogenów częściej są ekspozowane na powierzchni komórek, razem z antygenami zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex* I, MHC I), a ich trwałość i termostabilność pozwalają na zachowanie właściwości w różnych środowiskach. Niestety, jak większość leków biotechnologicznych, szczepionki DNA są nowością, która wciąż wymaga wielu badań i pozytywnego przejścia badań klinicznych. Wprawdzie przeprowadzone do tej pory eksperymenty na ludziach i zwierzętach potwierdziły ich bezpieczeństwo, nie można jeszcze jednak ze stuprocentową pewnością wykluczyć powikłań. Co więcej, szczepionki DNA nie dają pożądanego efektu w przypadku patogenów, których antygeny zawierają reszty cukrowe – przecież kodować mogą jedynie polipeptydy. Mimo to prace trwają. Optymiści twierdzą, że niedługo,

dzięki metodzie szczepionek DNA, uda się wyprodukować szczepionki nie tylko na wściekliznę, wirusowe zapalenie wątroby czy malarię, ale i przeciw HIV, alergiom, chorobom warunkowanym genetycznie czy chorobom nowotworowym!

W przeglądzie szczepionek nie wolno zapomnieć o preparatach acelularnych (bezkomórkowych), dość popularnych na forach internetowych. Szczepionki te zawierają zapakowane w bezpieczne osłonki białkowe bezkomórkowe ekstrakty antygenowe, produkty metabolizmu patogenów, wyizolowane antygeny białkowe czy polisacharydy otoczek bakteryjnych.

Nowym pomysłem jest zastosowanie w immunologii nanocząstek. Są to bardzo małe cząsteczki wielkości nanometra, tj. 10^{-9} metra (dla porównania: szerokość helisy DNA wynosi około 2,5 nanometra, a łańcucha białkowego do 50 nanometrów). Dzięki swojej „maleńkości” mogą przenikać przez prawie wszystkie struktury komórkowe – z łatwością przedostają się do jądra komórkowego i DNA.

Powstaje zatem pytanie, jak wyprodukować szczepionkę.

Tajniki produkcji szczepionek

Produkcja szczepionek odbywa się w kilku etapach. Etap inaktywacji ma za zadanie przygotować antygen, który następnie jest oczyszczany i łączony z adiuwantem, stabi-

menty wiążące antygen Fab (ang. *fragment antigen binding*), odpowiadające ramionom przeciwciała, zawierające paratop.

Co więcej, każdy łańcuch posiada część stałą (ang. *constant*, C), identyczną u przeciwciał wszystkich klas, i część zmienną (ang. *variable*, V), wprowadzającą różnice w swoistości.

Dokładną budowę przeciwciała przedstawiono na rys. 1.

Ze względu na występowanie pięciu form łańcucha ciężkiego wyróżnia się pięć klas przeciwciał (immunoglobuliny M, A, G, D, E).

IgM – wydzielane podczas wczesnych stadiów odpowiedzi humoralnej, eliminujące patogeny w momencie, gdy odpowiednia ilość IgG wciąż nie została jeszcze wyprodukowana. IgM znajdujące się na powierzchni limfocytów B pełnią funkcję receptorów antygenowych.

IgA – odgrywają rolę w mechanizmach odpornościowych w obrębie błon śluzowych, np. układu oddechowego, pokarmowego (składnik śliny, łez), zapobiegając kolonizacji patogenów.

IgG – podstawowa klasa immunoglobulin, odpowiedzialna za odpowiedzi immunologiczne.

IgD – receptory antygenów na powierzchni komórek B.

IgE – odpowiadają za reakcje alergiczne, powodując uwalnianie histaminy z mastocytów (komórki tkanki łącznej oraz błon śluzowych).

Natomiast ze względu na różnice w budowie poszczególnych łańcuchów (lub ich fragmentów) wyróżniono jeszcze trzy inne typy przeciwciał: izotypy, allotypy oraz idiotypy.

Izotypy różnią się na podstawie różnic w planie budowy łańcuchów, a drobne zmiany w ich obrębie, warunkowane zmiennością genetyczną (np. zmiany aminokwasowe), prowadzą do utworzenia allotypów. Z kolei idiotypami nazwano grupy przeciwciał cechujące się identyczną swoistością i częścią stałą, różniące się jednak budową części zmiennej.

zatorami i środkami konserwującymi, aż do wytworzenia końcowego produktu. Na początku należy wyprodukować antygen, hodując wirusy, bakterie (np. w bioreaktorach) czy linie komórkowe (np. dla wirusowego zapalenia wątroby typu B) na odpowiednim medium. Białka lub części drobnoustrojów mogą być generowane w układzie drożdżowym.

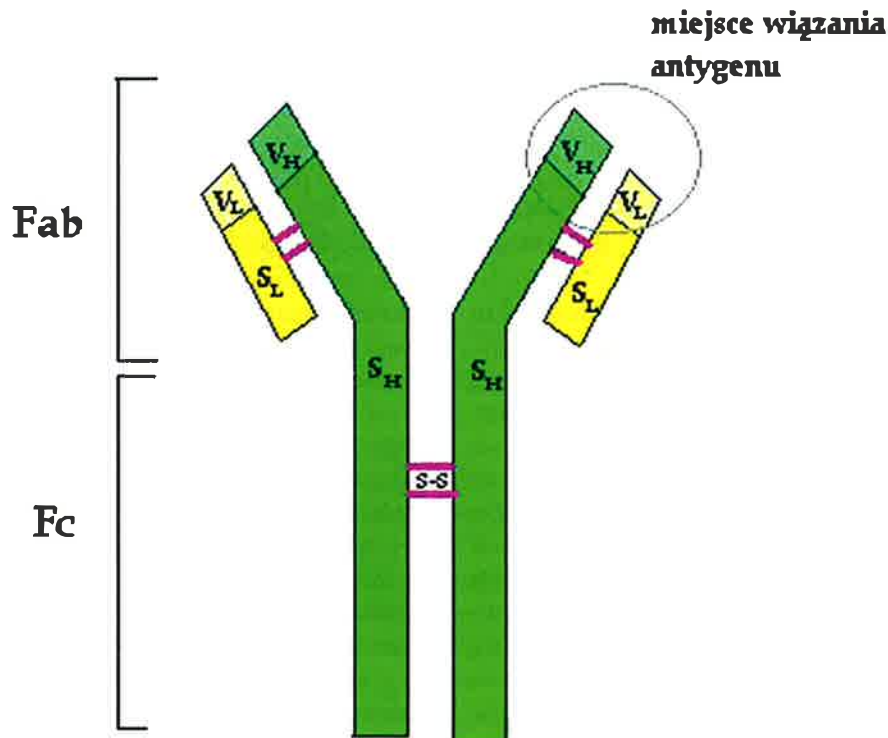
Następnie antygen należy z hodowanych komórek wyizolować – często jest to bardzo pracochłonne, na przykład w przypadku zrekombinowanych białek, których wydobycie wymaga wielu etapów ultrafiltracji i oczyszczania (np. na kolumnach chromatograficznych), zanim trafią one do dalszej obróbki.

W skład szczepionki, jak już wspomniano wyżej, wchodzi także inne substancje. Adiuwanty (np. wodorotlenek aluminium) mają zwiększać, wzmacniać odpowiedź immunologiczną organizmu na przyjęty antygen poprzez utrzymywanie antygenów blisko miejsca wstrzyknięcia, tym samym były łatwo dostępne dla komórek układu immunologicznego. Stabilizatory (np. glutaminian sodu, żelatyna) wydłużają działanie szczepionki, chroniąc ją przed szkodliwym działaniem światła, temperatury czy wilgoci. Z kolei środki konserwujące (np. formaldehyd) zapobiegają rozkładowi poszczególnych składników, chroniąc preparat przez zniszczeniem lub inaktywacją, a także zakażeniami bakteryjnymi. W celu ochrony szczepionki przed bakteriami niektóre firmy dodają do niej także antybiotyki (np. neomycynę w przypadku szczepionki na gripę).

Jeden ze środków konserwujących, tiomersal, występujący w starszych typach szczepionek, zawierał rtęć, przez co był bardzo toksyczny. Obecnie jest zakazany przez Unię Europejską, ale powikłania i kontrowersje z nim związane nadwerżyły opinię i zaufanie społeczeństwa do szczepionek.

Czy szczepionki są nam potrzebne?

Zmieniana co roku szczepionka na gripę (wirus grypy charaktery-



Rys. 1.

zuje się dużą zmiennością antygenową) daje umiarkowane zabezpieczenie przed chorobą, a w niektórych sezonach zachorowań może nie zapewniać go wcale.

Należy przyznać, że szczepionki nie gwarantują całkowitej ochrony. Może być to spowodowane nieadekwatną odpowiedzią układu immunologicznego lub brakiem produkcji limfocytów B, zdolnych do tworzenia przeciwciał (m.in. u osób przyjmujących leki steroidowe, cukrzyków czy zainfekowanych wirusem HIV). Układ odpornościowy takiej osoby jest zbyt słaby, by podjąć walkę z antygenem.

Skuteczność szczepionki zależy od kilku czynników, m.in. rodzaju choroby i szczepu wykorzystanego do stworzenia szczepionki (niektóre szczepy są bardziej skuteczne niż inne), a także reakcji indywidualnej organizmu (przyczyną braku odpowiedzi mogą być np. czynniki genetyczne lub etniczne). Przetestowanie skuteczności szczepionki w ściśle kontrolowanych warunkach klinicznych nie do końca pozwala na przewidzenie wszelkich oddziaływań w populacji ludzkiej. O ile do połowy XX wieku szczepienia faktycznie mogły ratować życie z powodu chociażby braku antybiotyków, o tyle obecnie apteki pękają

w szwach od nadmiaru leków zwalczających choroby zakaźne, dlatego szczepionki nie są już tak niezbędne jak kiedyś. Co więcej, wielu zastanawia się nad ewentualną szkodliwością preparatów.

Szczepienia mogą stanowić zagrożenie dla osób o osłabionej zdolności samooczyszczania organizmu lub tych z nadaktywnym układem odpornościowym. W takich przypadkach podanie szczepionki może wywołać reakcję autoimmunologiczną, podczas której organizm atakuje własne organy, również mózg. Podobno jest to możliwe w przypadku nawet 30% ludzkiej populacji.

Oczywiście szczepienia, podobnie jak inne zabiegi medyczne, wiążą się z ryzykiem. Niektóre szczepionki są niezbędne, inne niekonieczne. Ustawodawca pozostawił nam wybór, z którego powinniśmy skorzystać. Do szczepień nikt nas nie zmusi, ale w zależności od grupy ryzyka, do której możemy potencjalnie należeć, warto rozważyć postawione przed nami możliwości. Grypa, odkleszczowe zapalenie opon mózgowych, WZW typu B?

Najważniejsze, aby nie dać się zwariować!

mgr Joanna Stojak

Instytut Biologii Ssaków PAN w Białowieży