

Czy szczepionka przeciw COVID-19 wybawi nas od lęku?

—
mgr farm. Małgorzata Prusak
mgr Michalina Maciejewska

Aktualnie dostępne zaawansowane technologie medyczne dają niezwykle możliwości w leczeniu i zapobieganiu chorob. Za pomocą wysokospecjalistycznych technik otrzymujemy między innymi szczepionki najnowszych generacji. Wprowadzenie do lecznictwa szczepionek przyniosło wiele korzyści: prawie udało się wyeliminować niektóre choroby zakaźne (całkowicie jedynie ospę prawdziwą), a w przypadku wielu – ograniczyć ich zasięg i występowanie. Stosowanie szczepionek jest użyteczne tak w odniesieniu do konkretnej osoby – poprzez zapobieżenie lub modyfikowanie przebiegu choroby, jak też dla społeczeństwa – poprzez kontrolowanie rozpowszechniania się chorobotwórczych mikroorganizmów (patogenów) w populacji i w rezultacie zmniejszenia kosztów poniesionych na leczenie chorób wywołanych przez te patogeny (mniej wizyt lekarskich, hospitalizacji).

Niestety istnieje ryzyko wykorzystania najnowszej techniki nie tylko dla dobra człowieka, ale też do realizacji innych celów, takich jak ekonomiczne, ideologiczne czy polityczne [1]. W konsekwencji skuteczność i potrzeba zastosowania szczepionki mogą być przeceniane, może też być wprowadzony nieuzasadniony obowiązek, a nawet przymus szczepień kosztem tak bardzo dzisiaj akcentowanej autonomii pacjenta i związanej z nią prawa do wyrażenia zgody na udzielenie świadczenia zdrowotnego.

W czasie pandemii wywołanej koronawirusem SARS-CoV-2 (2019/2020) toczy się ożywiona dyskusja na temat obowiązkowego zastosowania szczepionki, która ma być dostępna w ciągu roku od wybuchu epidemii. Pojawiają się pytania, czy możliwe jest wykonanie bezpiecznej szczepionki w tak krótkim czasie i czy jej zastosowanie przyniesie oczekiwane rezultaty. Jak dotąd nie udało się wyprodukować szczepionki na żadną chorobę o stuprocentowej skuteczności. Zaszczepienie zmniejsza ryzyko infekcji, nie daje jednak pewności niezachorowania. Zanim jednak spróbujemy odpowiedzieć na pojawiające się wątpliwości, warto przypomnieć, czym jest szczepionka i jakie są jej rodzaje. To wyjaśnienie stanowić będzie punkt wyjściowy do dalszych analiz.

CZYM JEST SZCZEPIONKA?

Człowiek od zawsze stykał się z wieloma drobnoustrojami. Niektóre z nich są niezbędne do funkcjonowania jego organizmu, inne atakują go, wywołując różne choroby. Organizm ludzki jest wyposażony w mechanizmy służące obronie przed szkodliwymi mikroorganizmami. Gdy patogen dostanie się do organizmu człowieka, jego układ odpornościowy wytwarza swoiste przeciwciała nacelowane na specyficzne białko patogenu (antygen), rozpoznane przez organizm człowieka jako obce. Wytworzone przeciwciała mają za zadanie „obezwładnienie” lub zniszczenie drobnoustroju. W zależności od siły odpowiedzi immunologicznej oraz skuteczności przeciwciała może dojść do zwalczania drobnoustroju lub rozwoju choroby. Po przechorowaniu choroby specjalne komórki wytwarzające przeciwciała, zwane „komórkami pamięci immunologicznej”, pozostają w organizmie, chroniąc go przed ponownym zachorowaniem przez wytwarzanie przeciwciała przy powtórnym zetknięciu się z drobnoustrojem. Właśnie ta umiejętność zapamiętywania swoistej odpowiedzi na patogeny przez układ odpornościowy stanowi podstawę zapobiegania chorobom poprzez szczepienia. Szczepionki zwykle zawierają antygeny, które mogą stanowić całe uśmiercone lub osłabione drobnoustroje, ich fragmenty czy też wyizolowane lub syntetyzowane substancje. Po podaniu szczepionki układ odpornościowy wytwarza swoiste przeciwciała skierowane przeciw antygenom zawartym w szczepionce. W rezultacie można uzyskać odporność na chorobę zakaźną bez zachorowania. Jeśli dojdzie do kontaktu z drobnoustrojem, który zawiera takie same antygeny, jak w szczepionce, układ odpornościowy będzie przygotowany i skutecznie zwalczy zakażenie, zanim dojdzie do rozwoju choroby [2]. Zatem szczepionka jest preparatem pochodzenia biologicznego, zawierającym antygeny (pochodzące z drobnoustroju chorobotwórczego), które w kontrolowany sposób stymulują układ odpornościowy organizmu do wytworzenia nabytej odporności (tzw. uodpornienie poszczepienne), porównywalnej z uodpornieniem naturalnym nabywanym po zakażeniu dzikim drobnoustrojem z pominięciem konieczności przebycia pierwotnej infekcji (choroby) [2]. Ze względu na omawiany temat najpierw zostaną omówione rodzaje szczepionek przeciwwirusowych.

MODELE SZCZEPIONEK PRZECIWWIRUSOWYCH

W zależności od sposobu przygotowania wyróżniamy trzy generacje szczepionek.

1. **Szczepionki pierwszej generacji**, zawierające całe organizmy drobnoustrojów, ich osłabione żywe lub uśmiercone formy:
 - a. żywe drobnoustroje pozbawione chorobotwórczości lub poddane działaniu zmniejszającemu ich chorobotwórczość (atenuowane) przy zachowaniu wystarczających właściwości antygenowych. Skuteczność żywych szczepionek zawierających drobnoustroje o zminimalizowanej zjadliwości wynika z namnażania się drobnoustrojów szczepionkowych w organizmie osoby zaszczipionej, co naśladuje naturalny przebieg infekcji. Do tego typu szczepionek wirusowych należą szczepionki przeciwko wirusom odry, świnki, różyczki, ospy wietrznej, rotawirusom, niektóre szczepionki przeciwko wirusom grypy, szczepionka przeciw żółtej gorączce oraz doustna szczepionka przeciw wirusowi polio. Wadą szczepionek żywych jest ryzyko wywołania zakażenia u osób z niedoborami odporności nawet przez osłabione drobnoustroje szczepionkowe. Takich szczepionek nie należy podawać osobom poddanych immunosupresji oraz kobietom ciężarnym;
 - b. wirusy, które zostały inaktywowane (zabite) chemicznie lub fizycznie bez zniszczenia ich właściwości antygenowych. Uśmiercone wirusy nie mogą replikować informacji genetycznej – z tego powodu są bezpieczne, ale mniej immunogenne niż szczepionki żywe. Do szczepionek zawierających inaktywowane wirusy należą między innymi szczepionki przeciwko polio, wściekliźnie, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A oraz kleszczowemu zapaleniu mózgu.
2. **Szczepionki drugiej generacji**, składające się z oczyszczonych białkowych immunogennych antygenów lub rekombinowanych składników białkowych (uzyskanych za pomocą zmodyfikowanych genów), które są otrzymane z drobnoustrojów metodą ekstrakcji, wydalone przez nie lub stworzone metodą inżynierii genetycznej:
 - a. wysoce oczyszczone szczepionki zawierające wyizolowane antygeny. Do tej grupy należą niektóre rodzaje szczepionek przeciw grypie. Zawierają one rozkawałkowane cząstki wirusa, które stanowią mieszaninę wielu różnorodnych antygenów (tzw. rozszczepione, ang. *split vaccine*). Jeszcze inne szczepionki przeciw grypie zawierają wysoce oczyszczone najbardziej immunogenne antygeny (białka) pochodzące z powierzchni wirusa. Są to tzw. szczepionki podjednostkowe (ang. *subunit vaccine*). Szczepionki zawierające wyizolowane antygeny są bardziej jednorodne i powtarzalne niż szczepionki zawierające całe drobnoustroje, są jednak mniej immunogenne;
 - b. szczepionki uzyskane metodą inżynierii genetycznej – żywe szczepionki rekombinowane. Niepatogenne lub atenuowane (osłabione) drobnoustroje modyfikuje się genetycznie w ten sposób, że stanowią one nośnik dla antygenów białkowych innego chorobotwórczego drobnoustroju. Przykładem jest szczepionka rekombinowana przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV). Szczepionka ta zawiera oczyszczony antygen powierzchniowy wirusa HBV (HbsAg), otrzymany z hodowli zmodyfikowanych genetycznie drożdży, które wytwarzają ten antygen dzięki wprowadzeniu do ich genomu genu, który go koduje. Innym przykładem jest pierwsza na świecie szczepionka przeciwko gorączce krwotocznej Ebola, dopuszczona do stosowania u ludzi w listopadzie 2019 r. Zawiera ona żywe rekombinowane (genetycznie modyfikowane) wirusy wektorowe (nośnikowe) pęcherzycy zapalenia jamy ustnej, w których geny glikoproteinowej otoczki zastąpiono genomem wirusa eboli [3]. Sekwencja DNA antygeny pochodzącego z wirusa eboli jest podawana do organizmu



człowieka za pomocą wirusa nośnika. Następnie komórka mięśniowa osoby zaszczepionej zakażona wirusem nośnikiem nie produkuje wirusów będących nośnikiem informacji genetycznej, lecz antygeny wirusa chorobotwórczego eboli. W odpowiedzi na tak wyprodukowane antygeny układ odpornościowy wytwarza odpowiednie przeciwciała. Prace nad tą szczepionką trwały ponad 20 lat [4];

- c. szczepionki eksperymentalne uzyskane metodą inżynierii genetycznej, będące w trakcie badań. W grupie szczepionek doświadczalnych znajdują się szczepionki wytworzone na bazie białek fuzyjnych, posiadających oprócz fragmentów antygenowych sekwencje ułatwiające ich oczyszczanie. Białka te otrzymuje się metodami inżynierii genetycznej poprzez połączenie genu białka nośnikowego z genem kodującym fragment antygenu drobnoustroju chorobotwórczego. Tak uzyskane geny fuzyjne wszczepia się do drobnoustroju (np. komórek drożdży), który będzie wytwarzał białko fuzyjne. Następnie z hodowli tak zmodyfikowanego genetycznie drobnoustroju izoluje się i oczyszcza białko fuzyjne, które będzie służyło do produkcji inaktywowanej szczepionki. Tą metodą opracowuje się szczepionkę przeciw wirusowi HIV oraz nową szczepionkę przeciwko gruźlicy [5]. Poza doświadczalną fazę badań nie wychodzą również, jak dotąd, szczepionki antyidiotypowe, zawierające przeciwciała skierowane przeciwko przeciwciałom, które chcielibyśmy wzbudzić. Przeciwciała antyidiotypowe w miejscu wiązania antygeny tworzą strukturę analogiczną do właściwego antygeny i dzięki temu mogą być stosowane do czynnego uodpornienia, szczególnie w przypadku, gdy właściwy antygen jest źle tolerowany i wywołuje silne działania niepożądane. Przeciwciała antyidiotypowe stosuje się w opracowywanych szczepionkach przeciwnowotworowych, podobnie jak syntetyczne peptydy (białka) jedno- lub wieloantygenowe, skoniugowane (połączone) z immunogennym białkiem nośnikowym.

3. Szczepionki trzeciej generacji, zawierające cząstkę DNA lub RNA, która koduje syntezę specyficznego białka patogenu (antygeny). Są to szczepionki eksperymentalne w trakcie badań klinicznych. Metoda zastosowana w szczepionkach zawierających kwas deoksyrybonukleinowy (DNA) polega na domięśniowym wstrzyknięciu „nagiego syntetycznego DNA”, które koduje pożądaną antygen drobnoustroju chorobotwórczego. Następnie komórki mięśniowe wchłaniają podany z zewnątrz DNA, potem w jądrze komórkowym przepisują informację zawartą w DNA na mRNA (matrycowy RNA), po czym w rybosomach produkują właściwy antygen, wywołując odpowiedź humoralną (produkcja przeciwciał) bądź komórkową (aktywacja limfocytów T cytotoksycznych) [2]. Do tej pory nie została zatwierdzona do stosowania u ludzi szczepionka zawierająca DNA. Od 2015 r. trwają prace nad szczepionką DNA przeciw wirusowi Zika (wyizolowanemu po raz pierwszy w 1947 r.), który – jak się podaje – może być niebezpieczny dla kobiet ciężarnych, gdyż może spowodować wady wrodzone u dzieci głównie w postaci małogłównia [6]. Jednakże na podstawie dostępnych danych trudno jest oszacować, jak wielkie jest ryzyko wystąpienia tej wady rozwojowej po kontakcie kobiety ciężarnej z wirusem Zika [7]. Szczepionkę DNA, jak na razie, stosuje się jedynie w weterynarii w celu ochrony koni przed wirusem zachodniego Nilu. Innymi szczepionkami w tej grupie są szczepionki zawierające kwas rybonukleinowy (RNA lub inaczej mRNA), kodujący białka patogenu. Nośnikami RNA są najczęściej nanocząsteczki lipidowe. RNA może być także wprowadzony do organizmu za pomocą wektorów wirusowych bądź przez wstrzyknięcie „nagiego” RNA. Po wprowadzeniu RNA w formie szczepionki następuje synteza białek antygeny, które wywołują odpowiedź immunologiczną. Obecnie nie istnieją żadne szczepionki RNA zatwierdzone do stosowania u ludzi.

Szczepionki mogą zawierać antygeny jednego rodzaju drobnoustroju chorobotwórczego i tym samym uodparniają przeciwko jednej chorobie (szczepionki monowalentne), np. szczepionka przeciwko

wirusowemu zapaleniu wątroby typu B czy też typu A. Inne zawierają wiele drobnoustrojów lub antygenów (szczepionki poliwalentne). Mogą także zawierać drobnoustroje zróżnicowane w obrębie jednego gatunku, od kilku do kilkudziesięciu podtypów antygenów, np. trójskładnikowa szczepionka przeciw grypie czy szczepionki przeciw brodawczakowi ludzkiemu HPV. Szczepionki te uodparniają przeciwko jednej chorobie zakaźnej. Wyróżniamy też szczepionki skojarzone, będące mieszaninami różnych szczepionek mono- i poliwalentnych, które uodparniają przeciwko kilku chorobom, np. szczepionka skojarzona przeciwko wirusowi świnki, odry i różyczki. W technologii wytwarzania szczepionek wirusowych korzysta się z wirusów hodowanych w organizmach zwierząt, embrionach ptaków (zarodki kurze), hodowcach komórkowych oraz tkankach lub hodowcach komórkowych poddanych modyfikacji genetycznej. Do produkcji wirusów lub wektorów wirusowych (np. adenowirusów) stosuje się hodowlane ludzkie linie komórkowe, pochodzące z krwi pępowinowej lub łożyska (np. K562), lub pozyskane w sposób niegodziwy z abortowanych dzieci (np. PERC.6; HEK293) [8]. Często zwiększa się immunogenność szczepionki (miarę pobudzenia układu odpornościowego) poprzez agregację, polimeryzację lub koniugowanie (łączenie) antygeny z silnie immunogennym nośnikiem, np. białkiem. Szczepionki zawierające wyizolowane antygeny wymagają użycia adiuwantów – nośników wspomagających ich transport, ekspozycję i trwałość.

KORONAWIRUS SARS-COV-2

Rodzina koronawirusów, zidentyfikowana w latach 60. ubiegłego wieku, jest odpowiedzialna za dużą część (3-11 proc.) przebiegów i innych infekcji górnych dróg oddechowych. Koronawirusy mogą też być przyczyną poważniejszych chorób układu oddechowego, jak zapalenie oskrzeli czy zapalenie płuc, szczególnie u noworodków, małych dzieci, osób starszych i osób z obniżoną odpornością (w tym 10-20 proc. wymagających hospitalizacji). W 2002 r. został odkryty koronawirus SARS-CoV-1, który powoduje ostry zespół niewydolności oddechowej (SARS, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) z wysokim ryzykiem zgonu. W latach 2002-2003 odnotowano ponad 8000 zakażeń, w tym prawie 800 śmiertelnych [9]. Innym niebezpiecznym koronawirusem okazał się wirus MERS-CoV, który zidentyfikowano na Bliskim Wschodzie w 2012 r. Może on wywołać zespół oddechowy (MERS, *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) podobny do SARS, lecz o większej śmiertelności. Od 2012 r. odnotowano prawie 2500 zakażeń oraz niemal 900 zgonów [10]. Pod koniec 2019 r. w mieście Wuhan w Chinach wychwycono koronawirus SARS-CoV-2, powodujący chorobę o nazwie COVID-19 (od ang. *Coronavirus Disease 2019*). COVID-19 ma zróżnicowany przebieg: od łagodnej choroby układu oddechowego (podobnej do przeziębienia) po ciężkie zapalenie płuc z zespołem ostrej niewydolności oddechowej i (lub) wielonarządowej [11]. Do 7 października 2020 r. zarejestrowano na świecie nieco ponad 36 mln zakażeń oraz ponad milion zgonów [12].

Śmiertelność spowodowana wirusem SARS-CoV-2, obliczona na podstawie stosunku osób pozytywnie zdiagnozowanych na obecność koronawirusa do liczby zgonów, wydaje się zawyżona. Gdyby w Polsce śmiertelność grypy liczono w ten sam sposób, to w 2019 r. wyniosłaby 3,2 proc. (4831 zachorowań potwierdzonych / 154 zgony), co – jak wiadomo – nie odpowiada rzeczywistości. Musiałoby wtedy w Polsce umrzeć z powodu grypy około 150 000 osób [20].

Warto wskazać tu na badanie obejmujące populację europejską, w których oszacowano, że ogólna śmiertelność przypisywana grypie z jakiegokolwiek przyczyny w latach 2017-2018 wyniosła 25,4 na 100 000 mieszkańców (118,2 dla osób w wieku 65 lat). Przekłada się to na ogółem 152 000 zgonów w Europie, a w Polsce – około 10 000 zgonów (tymczasem w sezonie grypowym 2017/2018 Państwowy Zakład Higieny odnotował 47 zgonów z powodu grypy) [21]. Zatem grypa i jej powikłania wywołują większą śmiertelność niż się na ogół podaje.

Można także przypuszczać, że śmiertelność z powodu zakażenia SARS-CoV-2 jest dużo mniejsza, gdyż obliczenia nie obejmują liczby osób, u których wystąpiła choroba z objawami lekkimi i które nie były poddane badaniu laboratoryjnemu na obecność koronawirusów. Ponadto obliczenia nie uwzględniają błędów testów fałszywie dodatnich bądź fałszywie ujemnych. Problematyczne jest także ustalenie właściwej przyczyny zgonów osób pozytywnie zdiagnozowanych na obecność koronawirusa – na ile powodem był COVID-19, a na ile inne choroby współistniejące.

Na mniejszą śmiertelność z powodu COVID-19 wskazują badania przesiewowe wykonane na obecność przeciwciał w stanie Nowy Jork. Szacuje się, że 12,3 proc. tamtejszej populacji zakaziło się wirusem SARS-CoV-2 (na dzień 1 maja 2020 r.). Natomiast w samym mieście Nowy Jork wykryto przeciwciała u 19,9 proc. mieszkańców. Oznaczałoby to, że w Nowym Jorku zachorowało około 1,7 mln osób (z 8,4 mln mieszkańców). Tymczasem potwierdzono wówczas jedynie 170 000 zakażeń, czyli 10 razy mniej, oraz zarejestrowano 18 000 zgonów. Ustalono jednak, że na skutek COVID-19 zmarło około 5000 osób więcej niż było zarejestrowanych [22]. Z dalszych obliczeń wynika, że współczynnik śmiertelności z powodu infekcji (IFR, *Infection Fatality Rate*) wynosi 1,4 proc. (23 tys./1,7 mln), prawdopodobieństwo zgonu zaś (CMR, *Crude Mortality Rate*) wynosi 0,28 proc. (23 tys./8,4 mln) [23]. Należy zwrócić uwagę, że ogólny współczynnik śmiertelności CMR wraz z większą liczbą infekcji i zgonów będzie wzrastał, a współczynnik

IFR – małał. Wraz ze wzrostem zarejestrowanych w świecie zakażeń SARS-CoV-2 współczynnik IFR znacznie się zmniejsza. Na początku lipca 2020 (3 lipca 2020 r.) wynosił 4,7 proc. (11 087 439 zakażeń w świecie / 526 416 zgonów), natomiast na początku października 2,92 proc. (36 121 677 zakażeń / 1 055 941 zgonów na dzień 7 października 2020 r.) [12]. Natomiast w USA, gdzie zakażeń jest nieco ponad 7 mln, IFR wynosi 2,79 proc. (7 726 175 zakażeń / 215 909 zgonów na dzień 7 października 2020 r.) [24]. Interesujące wyniki uzyskuje się, zestawiając liczbę zgonów osób zakażonych SARS-CoV-2 do liczby osób w danej populacji. Wtedy prawdopodobieństwo zgonu z powodu infekcji (CMR) jest bardzo małe i nie zależy od wprowadzonych obostrzeń sanitarnych. Szwecja i Białoruś nie narzuciły tak daleko idących ograniczeń sanitarnych jak inne kraje, a wskaźnik CMR jest porównywalny do krajów, w których je restrykcyjnie przestrzegano. Podobnie nie ma wpływu liczba wykonywanych testów w przeliczeniu na jednego mieszkańca. Warto zauważyć, że w Polsce co roku umiera około 110 000 osób na raka (0,29 proc. populacji); podczas pandemii koronawirusa (od marca do września 2020 r.) zmarło w Polsce ponad 50 000 chorych na raka (0,14 proc. populacji) [25] – prawie 23 razy więcej niż osób zarażonych SARS-CoV-2.

Najbardziej narażone na ciężki przebieg choroby COVID-19 są osoby w wieku powyżej 65 lat. Zauważono, że spośród 15 230 osób zmarłych w Nowym Jorku (do dnia 12 maja 2020 r.), u których potwierdzono obecność SARS-CoV-2, tylko u 690 (4,5 proc. wszystkich zmarłych) pacjentów w wieku poniżej 65 lat nieobciążonych dodatkowymi chorobami wystąpił zgon. Natomiast w grupie wiekowej ponad 75 lat zgon wystąpił u 48,7 proc. zakażonych i tylko u 14,3 proc. osób nieobciążonych innymi chorobami [26].

Koronawirus	Liczba odnotowanych zakażeń/ liczba zgonów	Współczynnik śmiertelności do liczby odnotowanych zakażeń
SARS-CoV-1 (2002-2003)	8096 zakażeń/774 zgonów [9]	9,6 proc.
MERS-CoV (2012-2019)	2494 zakażeń/858 zgonów [10]	34,4 proc.
SARS-CoV-2 (2019-2020) świat – z dnia: 07.10.2020	36 121 677 zakażeń / 1 055 941 zgonów [12]	2,92 proc.
SARS-CoV-2 (2019-2020) Polska – z dnia: 07.10.2020	107 319 zakażeń / 2792 zgonów [13]	2,60 proc.
Wirus grypy	Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowań/ liczba zgonów	Współczynnik śmiertelności do liczby szacowanych zakażeń
A/H1N1 (2009-2010) świńska grypa	Szacuje się, że na świecie 1 na 5 osób zachorowała, zmarło około 200 000 osób (WHO). W USA zachorowało 60,8 mln osób, zmarło około 12 500 osób [14].	0,013-0,02 proc.
Grypa sezonowa – świat	Według danych WHO rocznie na grypę o ciężkim przebiegu choruje 3-5 mln osób, w tym umiera od 290 000 do 650 000 (9,6-13 proc.) [15].	0,1-0,5 proc. [16]
Grypa sezonowa – Europa	Szacunkowo rocznie 4-50 mln zachorowań w EU, w tym 15 000 – 70 000 umiera z przyczyn związanych z grypą [17].	0,14-0,4 proc.
Grypa sezonowa – Polska	4,8 mln szacowanych zachorowań na grypę w 2019 roku, w tym 18 198 (0,38 proc.) hospitalizacji. W 2019 roku potwierdzono 4831 przypadki zachorowań na grypę, w tym 154 zgony [18].	około 0,1 proc. [19]

Tabela nr 1. Liczba zachorowań oraz śmiertelność osób zakażonych wirusami SARS i MERS w porównaniu z grypą

SZCZEPIONKA PRZECIW COVID-19

Koronawirusy SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2 wykazują znaczącą stabilność, dużą przeżywalność w środowisku, charakteryzując się dużą zaraźliwością [27]. Najnowsze badania wskazują, że wirus SARS-CoV-2 mutuje jak inne wirusy, lecz nie ma dowodów, że te mutacje mają istotny wpływ na właściwości samego wirusa, w tym na jego chorobotwórczość [28]. Ma to duże znaczenie, gdyż jeśli patogen ewoluje powoli, jest większa szansa na opracowanie skutecznych, długotrwałych szczepionek, a skuteczne leczenie pacjentów z określonego regionu geograficznego będzie prawdopodobnie skuteczne w przypadku pacjentów z innych obszarów. Z drugiej strony, jeśli patogen (szczególnie geny kodujące główne antygeny) ewoluje szybko, zarówno skuteczny program terapeutyczny, jak i szczepień mogą być problematyczne. Od 2003 r. zgłoszono sporadyczne przypadki zakażeń SARS-CoV-1, jednakże z tego względu, że mogłyby pojawić się nowe ogniska zakażeń wywołane w sposób naturalny bądź celowy (np. jako broń biologiczna), przystąpiono wtedy do opracowywania szczepionki. Z tego samego powodu bardzo wcześniej rozpoczęto prace nad stworzeniem szczepionek przeciw MERS-CoV [29] oraz przeciw wszystkim koronawirusom [30]. Analogicznie po zidentyfikowaniu wirusa SARS-CoV-2 wiele ośrodków niezwłocznie podjęło badania w kierunku opracowania szczepionki przeciwko temu wirusowi. Według listy opublikowanej przez WHO (17 września 2020 r.) 36 jednostek opracowujących szczepionkę jest w fazie badań klinicznych, a 146 – w fazie badań przedklinicznych [31]. Szczepionki przeciw COVID-19 są przygotowywane różnymi metodami: szczepionki zawierające żywe atenuowane wirusy, oparte na genetycznie modyfikowanym nośniku wektorowym, zawierające antygen białkowy, DNA lub RNA. Większość z tych technologii wykorzystuje zaawansowaną inżynierię genetyczną [32].

Analizując dane dotyczące podmiotów przeprowadzających badania kliniczne nad szczepionkami przeciw COVID-19, można zauważyć, że część z nich wykonuje szczepionki przeciw COVID-19 na podstawie wcześniej opracowywanych szczepionek przeciw SARS-CoV-1 lub MERS-CoV [31]. Najbardziej zaawansowane szczepionki przeciw COVID-19 nie są wytwarzane od nowa, lecz stanowią kontynuację badań trwających prawie 20 lat. Między innymi szczepionka opracowywana przez Uniwersytet w Oksfordzie (we współpracy ze szwedzką firmą Astra Zeneka) jest przedłużeniem prac nad szczepionką przeciw MERS-CoV, odpowiednią także dla wirusa SARS-CoV-2. Zastosowano w niej bezpieczną wersję adenowirusa, który został tak zmodyfikowany genetycznie, aby nie mógł się rozmnażać w organizmie człowieka. Dodano do niego genetyczny kod wytwarzania białka kolca koronawirusa [33]. Adenowirus po zaszczepieniu nie produkuje

nowych adenowirusów, lecz białko powierzchni kolca (*spike glikoprotein*), o którym wiadomo, że znajduje się na powierzchni SARS-CoV-2. Do pierwszych prób klinicznych w lutym 2020 r. użyto szczepionki ChAdOx1 MERS, służącej do zwalczania koronawirusa MERS-CoV [34], której badania kliniczne na większą skalę rozpoczęto w grudniu 2019 r. w Arabii Saudyjskiej [35]. Z tego też względu zredukowano czas przygotowań do badań klinicznych dla szczepionki COVID-19. Badania kliniczne fazy 1/2 nad szczepionką ChAdOx1nCoV-19 rozpoczęto już 23 kwietnia 2020 r. [36]. W szczepionce mRNA, przygotowywanej przez firmę Moderna, gen białka S kolca koronawirusa jest wstawiony do platformy RNA, opatentowanej przez tę firmę w marcu 2020 r. Pierwszą dawkę tej szczepionki podano ochotnikom już 16 marca 2020 r. Naukowcy z firmy Moderna i NIAD (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, USA) byli w stanie szybko opracować mRNA-1273 z powodu wcześniejszych badań nad pokrewnymi koronawirusami SARS i MERS [37].

Znamienny jest fakt, że pierwsze kliniczne testy szczepionki przeciw COVID-19 na ludziach rozpoczęły się już w tydzień po ogłoszeniu pandemii przez WHO (11 marca 2020 r.) [38].

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIONEK PRZECIWWIRUSOWYCH

Za pomocą szczepionek nie udało się wyeliminować całkowicie chorób wirusowych. Mimo dużych wysiłków nie opracowano do tej pory skutecznej szczepionki przeciwko wirusowi HIV, wirusowemu zapaleniu wątroby typu C, malarii czy wirusowi opryszczki (*Herpes*). Szczepionki zasadniczo nie zapobiegają infekcji, ale mają ułatwić usuwanie komórek zainfekowanych wirusem w celu zmniejszenia ciężkości choroby i zapobiegnięcia uporczywym (powtarzającym się) zachorowaniom. Po zetknięciu się z wirusem chorobotwórczym (w sposób naturalny lub poprzez podanie szczepionki) organizm ludzki produkuje przeciwciała. Mogą być one na tyle trwałe, że tylko raz w życiu zachoruje się na daną chorobę zakaźną. Tak jest w przypadku odry, różyczki czy ospy wietrznej. Jednak przeciwko wielu wirusom organizm wytwarza przeciwciała o okresowej żywotności. Na przykład w przypadku wirusa grypy odporność poszczepienna rozwija się po około 14 dniach po zaszczepieniu i utrzymuje się tylko przez 6 do 12 miesięcy, dlatego też konieczne jest ponawianie szczepień (także z powodu mutacji wirusa grypy szczepionki te trzeba co roku aktualizować). Ogólna skuteczność szczepień przeciw grypie w USA w latach 2004-2019 wahała się od 10 do 60 proc., natomiast w okresie od 23 października 2019 do 25 stycznia 2020 r. wynosiła 45 proc. [39]. Zatem szczepionka przeciw grypie daje umiarkowaną ochronę, a na pewno nie tak dużą, jak się ogólnie wydaje. Na skuteczność szczepionek wpływają wiek, płeć, środowisko wewnętrzne, dieta, zanieczyszczenie środowiska

Kraj	% zarejestrowanych zakażeń w populacji	% zgonów w populacji (CMR)	% testów wykonanych w populacji	Populacja (mln)
USA	2,04	0,060	28,60	331,4
Brazylia	2,04	0,062	6,86	212,9
Włochy	0,48	0,059	16,78	60,4
UK	0,55	0,061	30,19	67,9
Polska	0,19	0,006	8,09	37,8
Białoruś	0,75	0,008	17,86	9,9
Szwecja	0,84	0,016	13,77	10,1

Tabela nr 2. Procent zarejestrowanych zakażeń SARS-CoV-2 oraz zgonów (CMR) w przeliczeniu na liczbę osób w danej populacji (na dzień 15.09.2020) [12]

i sam rodzaj drobnoustroju. Wśród wymienionych czynników istotne znaczenie ma wiek osoby zaszczepionej, ponieważ wraz z nim obniża się zdolność układu odpornościowego do reagowania na obce i własne antygeny, a co za tym idzie – zmniejsza się zdolność wytwarzania przeciwciał i usuwania obcych komórek. Obserwuje się zmniejszoną aktywność limfocytów, w tym niszczących obce komórki komórek NK (ang. *natural killer*), uczestniczących w produkcji przeciwciał limfocytów T oraz limfocytów B, uczestniczących w wytwarzaniu cytokin. Wydolności układu odpornościowego nie sprzyja też rozwijający się często w wieku podeszłym chroniczny stan zapalny [40]. Na obniżoną skuteczność szczepionek w starszym wieku wskazuje między innymi badanie przeprowadzone w Kanadzie. Oceniano w nim skuteczność inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, aktualnej w sezonie epidemicznym 2019/2020. Ogółem skuteczność rzeczywista tej szczepionki w zapobieganiu zachorowaniom na gripę wymagającym porady lekarskiej w placówce pozaszpitalnej wyniosła 58 proc., w tym u dzieci i młodzieży w wieku 1-19 lat – 74 proc., u dorosłych w wieku 20-64 lata – 55 proc., a u osób starszych w wieku równym i powyżej 65 lat – tylko 18 proc. [41]. Poza osobami starszymi najbardziej narażone na infekcje są noworodki. Jednocześnie skuteczność szczepionek w tych grupach jest najmniejsza. W celu zwiększenia odpowiedzi immunologicznej w szczepionkach dla noworodków stosuje się adiuwanty, które specyficznie stymulują limfocyty T [42].

Istnieją przekonujące dane kliniczne pokazujące, że mężczyźni i kobiety różnią się wrodzonymi, humoralnymi i komórkowymi odpowiedziami na szczepionki [43]. Układ odpornościowy kobiet jest bardziej aktywny (estrogeny), z tego względu większa jest ich wrażliwość na szczepionki, występuje u nich też większa częstotliwość i nasilenie skutków ubocznych szczepienia. Cięża może również znacząco zmieniać odpowiedzi immunologiczne na szczepionki [43]. Mężczyźni są mniej odporni na infekcje, gdyż ich układ immunologiczny jest mniej aktywny (testosteron), starzeje się szybciej, z tego też powodu obserwuje się u nich mniejszą skuteczność szczepionek. Również zanieczyszczenie środowiska może zmieniać przebieg odpowiedzi odpornościowej. Cząstki występujące w powietrzu ułatwiają rozwój alergii, zaburzają homeostazę w układzie odpornościowym, wpływając na rozwój limfocytów i ich prawidłowy rozkład w narządach limfoidalnych. Wszelkie choroby autoimmunologiczne mogą także wpływać na przebieg odpowiedzi odpornościowej po zastosowaniu szczepionki. Szczepienie osób z nieprawidłowo działającym układem odpornościowym wiąże się ze zmniejszoną skutecznością szczepionek oraz z ryzykiem zaostrzenia choroby.

Jak przedstawiono, wiele czynników wpływa na skuteczność szczepionek. Na podstawie obecnego stanu wiedzy trudno ocenić, czy wywołana odporność organizmu po zastosowaniu szczepionki przeciw COVID-19 zapewni rzeczywistą ochronę przed rozwinięciem

się choroby i na ile ochrona ta będzie trwała. Poza tym pojawiły się doniesienia o ponownym zakażeniu osób, które przebyły już chorobę COVID-19 [44], co sugeruje, że odporność nabyta po naturalnym zakażeniu jest krótkotrwała. Nie budzi to zdziwienia, gdyż zakażenie innymi ludzkimi koronawirusami (HCoV-229E, HCoV-OC43) wywołującymi choroby układu oddechowego nie zapewnia długotrwałej ochrony, nawet jeśli wykrywa się jeszcze przeciwciała w organizmie [33]. Badania wcześniejsze sugerują, że naturalne infekcje SARS-CoV-1 i MERS-CoV, wywołujące choroby o łagodnym przebiegu, mogą nie generować długotrwałych odpowiedzi immunologicznej (przeciwciała nie były wykrywane po roku) [45]. W badaniach klinicznych, jak dotąd, przetestowano szczepionki przeciw SARS i MERS zawierające inaktywowane wirusy, oparte na DNA i wektorach wirusowych. W badaniu klinicznym szczepionki przeciw MERS-CoV wytworzonej na bazie DNA w 2016 r. odpowiedź immunologiczną po dwóch szczepieniach uzyskano u 85 proc. uczestników badania. Utrzymywała się ona przez rok. Przeciwciała neutralizujące wykryto u 50 proc. uczestników badania, a odpowiedź limfocytów T zaobserwowano u 71 proc. uczestników po dwóch szczepieniach [46]. Natomiast w opublikowanych w kwietniu 2020 r. badaniach klinicznych przeprowadzonych nad szczepionką przeciw MERS-CoV-1 (w 2018 r.), uzyskaną za pomocą wektorów adenowirusowych, u 44 proc. uczestników badania wykryto przeciwciała neutralizujące żywego wirusa, a u 79 proc. uczestników – przeciwciała neutralizujące wirusa pseudotypowego stworzonego na potrzeby badań. Podanie tej szczepionki spowodowało znaczny wzrost odpowiedzi limfocytów T swoistych na MERS, która utrzymywała się przez rok po szczepieniu [47]. Wstępne badania (faza kliniczna 1/2) szczepionki przeciw COVID-19 na bazie wektora adenowirusowego, opracowywanej przez zespół badawczy z Uniwersytetu Oxford oraz firmy AstraZeneca, wskazują na jej wysoką immunogenność, tak na poziomie przeciwciał, jak też odpowiedzi komórkowej [36]. Podobnie w pierwszych badaniach klinicznych szczepionki zawierającej mRNA, przygotowanej przez firmę Moderna i NIAID, opublikowanych w lipcu 2020 r., u wszystkich uczestników badania (45 osób) po podaniu dwóch dawek szczepionki zarejestrowano odpowiedź immunologiczną [48]. Chociaż u wszystkich uczestników przytoczonych badań klinicznych szczepionki przeciw COVID-19 wykryto przeciwciała neutralizujące, to jednak nie wiadomo jeszcze, jak silną odpowiedź immunologiczną należy wywołać, aby skutecznie chronić przed wystąpieniem choroby COVID-19.

Na podstawie wcześniejszych badań nad szczepionkami przeciw SARS-CoV-1 i MERS-CoV i obecnych przeciw SARS-CoV-2 nie można w tej chwili zapewnić, że za pomocą szczepionki przeciw COVID-19 uzyska się długoterminową immunogenność i pełną ochronę osób narażonych na zakażenie SARS-CoV-2.

Wiek	Liczba zgonów	Ogólny % zgonów	Liczba zgonów z chorobami współistniejącymi	Liczba zgonów bez chorób współistniejących*	% zgonów osób bez chorób współistniejących*
0-17 lat	9	0,06	6	3	0,02
18-44 lata	601	3,9	476	125	0,8
45-64 lata	3413	22,4	2851	562	3,7
65-74 lata	3788	24,9	2801	987	6,5
75+	7419	48,7	5236	2183	14,3
Ogółem	15 230	100	11 370	3860	25,3

Tabela nr 3. Liczba zgonów chorych na COVID-19 przedstawiona w kategoriach wiekowych (dane do dnia 12 maja 2020 r., Nowy Jork USA)

* do tej grupy zaliczono także osoby, o których nie wiadomo, czy miały choroby współistniejące [26]

BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIONEK PRZECIWWIRUSOWYCH

W przeszłości wystąpiły przypadki wprowadzenia na rynek szczepionek, które ze względu na bezpieczeństwo zostały wycofane. Przykładem są szczepionki przeciwko świńskiej grypie wywołanej wirusem H1N1, opracowane w przyspieszonym trybie w pięć miesięcy od rozpoczęcia epidemii w 2009 r. Zastosowano je u ponad 38 mln osób na przetomie 2009/2010 r., w tym 30,5 mln osób zaszczepiono preparatem Pandemrix. W sierpniu 2010 r. odnotowano pierwsze zgłoszenia narkolepsji po szczepieniu szczepionką Pandemrix u dzieci i młodzieży. Jest to nieuleczalna choroba powodująca nadmierną senność, napady snu w ciągu dnia, nagłe utraty kontroli mięśniowej (katapleksja). Do 2014 r. do EMA (Europejska Agencja Leków, *European Medicines Agency*) dotarło ponad 900 zgłoszeń występowania tej choroby jako działania niepożądane po zastosowaniu tej szczepionki. Około 600 osób do dzisiaj otrzymuje wysokie odszkodowania. Do tej pory nie ustalono dokładnych przyczyn zwiększonej zachorowalności (o 12,7 proc.) na narkolepsję po podaniu szczepionki Pandemrix.

Przypuszcza się, że wywołała ona w komórkach nerwowych mózgu agresywną reakcję układu odpornościowego, prowadząc do uszkodzenia czynników regulujących sen u osób, które przed zaszczepieniem uległy zakażeniu wirusem świńskiej grypy [49]. Podłoże immunologiczne narkolepsji powinno być potwierdzone, aby ustalić rolę antygenów wirusa grypy oraz zawartych w szczepionce adiuwantów czy też wpływ wykorzystanej technologii w procesie produkcyjnym szczepionek. Z tych względów zapewnienie bezpieczeństwa stosowania szczepionki przeciwko COVID-19 powinno być kluczowe przed wprowadzeniem jej na rynek.

Pomimo że badania dotyczące bezpieczeństwa szczepionek opracowywanych przeciw wirusom SARS-CoV-1 i MERS-CoV są nieliczne, to jednak warto się im przyjrzeć, gdyż mogą rzucić pewne światło na bezpieczeństwo szczepionek przeciw podobnemu do nich wirusowi SARS-CoV-2. Tym bardziej że koronawirusy SARS-CoV-2 i SARS-CoV-1 mają w 79,6 proc. identyczną sekwencję, używają tego samego receptora ACE2 i powodują podobne ostre zespoły

Rodzaj	Dawka	Podmiot opracowujący/ Wytwórca	Charakterystyka	Faza badań klinicznych	Inne szczepionki
RNA	2: 0,28 dni, IM*	Moderna/NIAID	Nanocząsteczki lipidowe zawierające mRNA kodujące białko S wirusa SARS-CoV-2	1;2;3	MERS
	2: 0,28 dni, IM*	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer		1/2;3	–
	2: 0,28 dni, IM*	Curevac		1;2	MERS,InfA,ZIKV,DEN,NIPV
Nośnik wektorowy	1, IM*	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Niereplikujący adenowirus jako nośnik genów replikujących proteinę S wirusa SARS-CoV-2	1;2;3	MERS, Ebola,
	1, IM*	University of Oxford/Astra Zeneca		1/2;2;3	MERS, grypa, TB,Chikungunya, Zika, MenB, plague
	2: 0,21 dni, IM*	Gamaleya Research Institute		1;1/2;3	–
	2: 0,56 dni, IM*	Janssen Pharmaceutical Companies		1;1/2;3	Ebola, HIV,RSV
Wirus inaktywowany	2: 0,14 lub 0,28 dni IM*	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Wirusy inaktywowane chemikaliami lub napromieniowaniem, z adiuwantem lub bez, powodują, że genom wirusa jest niezakaźny przy zachowaniu struktury wirusa, która jest antygenowo podobna do żywego wirusa	1/2;3	–
	2: 0,14 lub 0,28 dni IM*	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm		1/2;3	–
	2: 0,14 dni, IM*	Sinovac		1;1/2;2;3	SARS
	2: 0,14 dni, IM*	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences		1;1/2	SARS
Podjednostkowa, białka	2: 0,28 dni, IM*	Novavax	Rekombinowane nanocząsteczki kompletnej glikoproteiny S z opatentowanym systemem adiuwantowym Martrix MTM	1/2 ;2	SARS, MERS, RSV, CCHF, HPV, VZV, EBOV
DNA	2: 0,28 dni, ID**	Inovio Pharmaceutical/ International Vaccine Institute	Plazmid DNA kodujący białko S wirusa SARS-CoV-2	1/2	MERS, Lassa, Nipah, HIV, filovirus, HPV, cancer indications, Zika, hepatitis B

Tabela nr 4. Niektóre szczepionki przeciw COVID-19 będące w fazie badań klinicznych wg danych WHO (na dzień 17 września 2020 r.) [31]
* podanie domięśniowe, ** podanie metodą elektroporacji (odwracalne uszkodzenie błony komórkowej za pomocą pola elektrycznego bądź elektromagnetycznego)

oddechowe [52]. W modelach zwierzęcych w przypadku szczepionek przeciw SARS-CoV-1 [53] pewne obawy budzi możliwość indukcja wzmożonej odpowiedzi immunologicznej przy naturalnej ekspozycji na antygen pochodzący z dzikiego wirusa lub po kontakcie z innymi koronawirusami [54]. Problem wzmożonej odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu szczepionkami zawierającymi glikoproteinę S próbowano rozwiązać przez użycie skróconej wersji tej proteiny. Wydaje się, że jest niewiele dowodów potwierdzających to rozwiązanie, jednak testowane szczepionki uzyskane z tą zmianą w przypadku zwierząt dają pewną ochronę. Zjawisko to jest także obserwowane podczas opracowywania szczepionek przeciw koronawirusom dla zwierząt. Dodatkowo zauważono, że nieneutralizujące przeciwciała zwiększały wnikanie wirusów do komórek gospodarza. Niektórzy na podstawie testów szczepionki przeciw MERS-CoV wykonywanych na królikach twierdzą, że osoby narażone na wirusa MERS-CoV, u których po zastosowaniu szczepionki nie powstałyby neutralizujące przeciwciała albo gdy miano (liczba przeciwciał w surowicy) tych przeciwciał by spadło, mogą być narażone na ciężką chorobę płuc po ponownym zakażeniu MERS-CoV [55]. W trakcie badań na zwierzętach obserwowano, że niektóre szczepionki przeciw SARS-CoV-1 (zawierające inaktywowane wirusy bądź antygen glikoproteiny S) wywoływały zapalenie wątroby bądź reakcję immunologiczną w płucach. Szczepienie myszy inaktywowaną szczepionką przeciw MERS-CoV powodowało u tych zwierząt nacieki płucne po prowokacji żywym wirusem. Warto zauważyć, że zwierzęta zainfekowane wirusem SARS-CoV-1 nie były chronione przed wirusem MERS-CoV (i odwrotnie), co może powodować niepożądane skutki po wtórnej infekcji. Aby ich uniknąć, dodawano do szczepionek adiuwanty wzmacniające i modyfikujące immunogenność oraz skuteczność szczepionek. W przypadku zastosowania w szczepionce przeciw SARS adiuwantu polisacharydu delta inuliny udało się uniknąć immunotoksyczności w obrębie płuc w trakcie testów na myszach [33].

Jednakże modele zwierzęce mogą być niewystarczające dla określenia bezpieczeństwa szczepionek przeciwko chorobie COVID-19. Choroba ta związana jest z infekcją wirusową dróg oddechowych, deregulacją układu odpornościowego (reakcja hyperimmunologiczna) oraz koagulopatią (zaburzenia krzepnięcia krwi). Współcześnie znane modele zwierzęce nie obejmują wszystkich tych aspektów razem [56]. Przeszkodą w prowadzeniu testów bezpieczeństwa i skuteczności na zwierzętach jest to, że wirus rozwija się inaczej u zwierząt (np. myszy) niż u ludzi. Największy problem stanowi zrozumienie, w jaki sposób układ odpornościowy oddziałuje z patogenem i samą szczepionką. Ma to kluczowe znaczenie dla uniknięcia zjawiska ADE (*antibody-dependent enhancement*), w którym wirus wykorzystuje niektóre przeciwciała do rozwoju infekcji (ułatwiają wnikanie wirusa do komórek za pomocą receptorów FcR). Zjawisko ADE może sprzyjać wytworzeniu stanu zapalnego i niszczeniu tkanek, w tym ostrego uszkodzenia płuc. Dlatego powinno zostać w pełni uwzględnione w ocenie bezpieczeństwa przygotowywanych szczepionek przeciwko SARS-CoV-2, tym bardziej że pojawiało się ono w badaniach nad szczepionkami przeciw SARS-CoV-1 [57]. Z pewnością w badaniach nad szczepionką przeciw COVID-19 należy uwzględnić występowanie immunotoksyczności, zjawisko ADE oraz występowanie innych działań niepożądanych, jakie się pojawiły w przypadku SARS-CoV-1 oraz MERS-CoV. Nawet jeśli ujawniły się tylko w niektórych modelach zwierzęcych i schematach szczepień, to nadal istnieje ryzyko ich wystąpienia u ludzi w przypadku zastosowania szczepionki przeciw SARS-CoV-2. Dlatego też powinny być one wykluczone podczas badań klinicznych na ludziach.

W pojedynczo zaślepionym, randomizowanym badaniu I/II fazy brytyjsko-szwedzkiej szczepionki wektorowej ChAdOx1 nCoV-19 uczestniczyło 1077 osób dorosłych w wieku 18-55 lat. Grupie badanej podawano szczepionkę eksperymentalną w dawce 5×10^{10} cząstek wirusa, grupie kontrolnej – szczepionkę skoniugowaną przeciw meningokokom MenACWY. Badania bezpieczeństwa wykazały, że miejscowe i układowe niepożądane odczyny poszczepienne

występowały częściej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, ale niektóre z nich (tj. ból, gorączkę, dreszcze, ból mięśni, ból głowy, złe samopoczucie) można było załagodzić, podając przed szczepieniem paracetamol. Nie zaobserwowano poważnych działań niepożądanych [36]. Badania nad tą szczepionką są kontynuowane w kolejnej, III fazie badań klinicznych. Wstępne wyniki badań nad szczepionką mRNA według firmy Moderna nie wskazują na jej poważną toksyczność. Badania przeprowadzono na nielicznej grupie osób, obejmującej 45 zdrowych dorosłych w wieku od 18 do 55 lat, którzy w odstępie 28 dni otrzymali dwie szczepionki mRNA-1273 w dawkach 25 µg, 100 µg lub 250 µg. W każdej grupie dawkowania było 15 uczestników. Oczekiwane działania niepożądane, które wystąpiły u ponad połowy, obejmowały zmęczenie, dreszcze, ból głowy, bóle mięśni i ból w miejscu wstrzyknięcia. Ogólnoustrojowe działania niepożądane występowały częściej po drugim szczepieniu, szczególnie przy najwyższej dawce, a trzech uczestników (21 proc.) w grupie z dawką 250 µg zgłosiło jedno lub więcej poważnych działań niepożądanych (np. gorączka 39,6°C) [48].

Nie ulega wątpliwości, że przyspieszony proces opracowywania szczepionek przeciwko COVID-19 musi iść w parze z zapewnieniem bezpieczeństwa ich stosowania. Dlatego też powinny być przestrzegane wszystkie standardy i wymagania dotyczące badań przedklinicznych oraz klinicznych. W szczególności istotne są wytyczne dla badań toksykologicznych wykonywanych na zwierzętach, w tym badań histopatologicznych narządów zwierząt (szczególnie gonad), dotyczących wpływu szczepionki na płodność i rozwój embrionalny człowieka. Omijanie ich (do badań klinicznych nad szczepionkami COVID-19 przystąpiono bez zakończenia badań przedklinicznych na zwierzętach) oraz niedostateczne informowanie społeczeństwa o wynikach badań może podważyć zaufanie do ich bezpieczeństwa, a w konsekwencji przyczynić się do tego, że wiele osób będzie odmawiało ich przyjęcia.



Niedawny skandal związany z publikacją niewiarygodnych wyników badań na temat zastosowania leków hydroksychlorochiny i chlorochiny w leczeniu COVID-19 w czasopiśmie „Lancet” [58] pokazuje, że pomyłki są możliwe. Poza tym szczepionki zawierające DNA bądź RNA nie były dotąd zatwierdzone do stosowania u ludzi. Fragmenty mRNA zawarte w szczepionce mogą inicjować nadmierną odpowiedź immunologiczną oraz powodować indukcję interferonu typu I, która jest związana z wywoływaniem odpowiedzi autoimmunologicznych i reakcji zapalnych. Dlatego też podanie szczepionki zawierającej RNA osobom mających predyspozycje do problemów autoimmunologicznych może być problematyczne. Poza tym, jak już wykazano we wcześniejszych badaniach, pozakomórkowe RNA zwiększa przepuszczalność komórek, powodując obrzęki, oraz ma właściwości prokoagulacyjne stwarzające ryzyko powstania zakrzepów [59]. Podczas stosowania szczepionek zawierających DNA istnieje ryzyko wbudowania obcego materiału genetycznego do genomu osoby zaszczepionej. Nie występuje ono w szczepionkach zawierających RNA, gdyż nie jest ono wprowadzane do jądra komórkowego [36]. Z tych względów powinno się zachować szczególną ostrożność i staranność podczas badania bezpieczeństwa szczepionek wytworzonych tymi technologiami [50].

KOINFEKCJE

Nie wiadomo, jak zastosowanie szczepionki przeciw COVID-19 wpłynie na zachorowania wywołane przez inne koronawirusy czy też grype. Wiadomo, że koronawirusy występują często w zakażeniach mieszanych. Mogą wywoływać współzakażenia innymi wirusami (RSV – *Respiratory syncytial virus*, metapneumowirus HMPV, wirusami grypy lub enterowirusami). Szacuje się, że ok. 45-60 proc. zakażeń wywołanych przez koronawirusy dotyczy koinfekcji [60]. Niektórzy naukowcy sugerują, że szczepionki przeciw grypie mogą zmniejszać nieswoistą odporność organizmu chroniącą przed zakażeniami innymi wirusami i tym samym zwiększać podatność na inne infekcje wirusowe [61]. Inni twierdzą, że szczepionka przeciw grypie zmniejsza ryzyko zachorowania o 40 proc. bez wpływu na zachorowania wywołane koronawirusami [62]. Ostatecznie nie ma dowodów, że szczepionka przeciw grypie chroni przed zachorowaniem na COVID-19. Pośrednio może zmniejszyć liczbę zakażeń grypą i powikłań wywołanych grypą wymagających wizyty u lekarza bądź hospitalizacji, odciążając tym samym służbę zdrowia. Jednak ta korzyść nie może zwolnić producentów szczepionek z przeprowadzenia badań wpływu zastosowania szczepionki przeciw grypie (lub innych) na zachorowalność na COVID-19 oraz bezpieczeństwa użycia tych dwóch (lub innych) szczepionek równocześnie.

ZASTRZEŻENIA ETYCZNE

Obecnie wiele szczepionek przeciw COVID-19 znajduje się w drugiej i trzeciej fazie badań klinicznych. Proces wytwarzania niektórych z nich budzi kontrowersje etyczne. Dotyczy to głównie szczepionek wykorzystujących zmodyfikowane genetycznie adenowirusy jako nośniki informacji genetycznej antygeny SARS-CoV-2 (przykłady tych szczepionek w tabeli nr 5). Adenowirusy same w sobie nie mają zdolności rozmnażania się, dlatego do ich wytworzenia stosuje się zmodyfikowane linie komórkowe, w tym ludzkie – pochodzące z płodów ludzkich poddanych planowanemu aborcjom [63]. Linie te były także stosowane w pracach nad szczepionkami DNA i RNA [64]. Nie wykorzystuje się ich tu do produkcji szczepionek, lecz do testowania skuteczności i immunogenności (DNA, Invivo) bądź też namnażania koronawirusa SARS-CoV-2 przed izolacją białka S (mRNA, NIAD – USA) [65]. Zastosowanie linii komórkowych pochodzących z abortowanych płodów ludzkich wywołuje sprzeciw osób nieakceptujących żadnej formy zabijania nienarodzonych dzieci. Sprzeciw ten jest jak najbardziej zasadny w sytuacji, gdy istnieją inne metody przygotowania (a potem produkcji) szczepionki, które nie wykorzystują materiału biologicznego etycznie wrażliwego. Od wielu lat dostępne są ludzkie linie komórkowe pobrane metodą niebudzącą obiekcji moralnych (za pomocą amniopunkcji), stworzone do hodowli adenowirusów. Uwzględnienie zastrzeżeń etycznych świadczy o tym, że instytucje

(oraz stojące za nimi osoby) opracowujące szczepionki szanują godność każdej osoby ludzkiej. Nikt nie może być bowiem traktowany jako potencjalny materiał stosowany w badaniach naukowych kosztem pozbawienia go życia. Stosowanie godziwych metod produkcji szczepionek wyraża także szacunek wobec sumienia wszystkich osób, bez wykluczania żadnej grupy [63]. Wiele organizacji, w tym niektóre episkopaty Kościoła katolickiego, wystosowało apele zarówno do podmiotów opracowujących szczepionki, jak i władz państwowych o uwzględnienie etycznych zastrzeżeń odnośnie do sposobu przygotowania szczepionek przeciw COVID-19 [66].

Lekceważenie zastrzeżeń etycznych dotyczących opracowywania szczepionek, zwłaszcza wtedy, gdy ich uwzględnienie jest możliwe, podważa zaufanie do intencji podmiotów odpowiedzialnych za opracowanie szczepionek, a potem do etycznej godziwości ich produkcji. Niepokojące są także doniesienia o zwolnieniu tych podmiotów z odpowiedzialności za bezpieczeństwo stosowania szczepionek przeciw COVID-19. Rządy wielu krajów przejęły na siebie ewentualne konsekwencje finansowe mogących się ujawnić poważnych działań niepożądanych po zastosowaniu szczepionki [68]. Jak najbardziej zasadne są tu pytania: Czy można z góry założyć, że szczepionka nie wywoła niebezpiecznych dla zdrowia skutków ubocznych? Czy w sytuacji, gdy wytwórca nie bierze odpowiedzialności za bezpieczeństwo stosowania leku, pacjent może odmówić jego przyjęcia? W żadnym przypadku nie może on być zmuszony do jego użycia. Nikt bowiem nie może być zobowiązany do uczestniczenia w „eksperymentach medycznych”, gdyż tak należałoby nazwać stosowanie „leków”, których bezpieczeństwo nie jest w pełni potwierdzone i za które producent nie bierze odpowiedzialności. Jak już wspomniano, wcześniejsze koronawirusy SARS i MERS były o wiele zjadliwsze niż SARS-CoV-2, co tłumaczy początkową panikę. Jednak przy obecnym stanie wiedzy podtrzymywanie w społeczeństwie nadmiernego lęku przed zakażeniem prowadzi u wielu osób do wystąpienia lub nasilenia problemów związanych ze zdrowiem psychicznym oraz do osłabienia układu odpornościowego.

LĘK OSŁABIA UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

Wzbudzanie lęku nie wpływa korzystnie na układ odpornościowy, stanowiący główną ochronę organizmu przed wszelkimi zakażeniami. Jest on powiązany z innymi układami organizmu i na jego funkcjonowanie wpływa wiele czynników. Zalicza się do nich – poza czynnikami genetycznymi, wiekiem, płcią, stanem odżywiania czy aktywnością fizyczną – również procesy emocjonalne oraz stres [69]. Stres i radzenie sobie z nim – skuteczne i nieskuteczne – skutkuje wywołaniem konkretnych emocji: pozytywnych lub negatywnych [70]. Emocje te będą oddziaływały na niedobór bądź nadreaktywność układu odpornościowego. Istnieje ścisły związek pomiędzy układem immunologicznym a układem nerwowym. Podczas doznawanego stresu sygnał wysyłany z układu limbicznego [71] dociera do podwzgórza, indukując uwalnianie hormonu kortykolibertyny, stymulującego wydzielanie kortykotropiny z komórek tropowych przysadki. Zadaniem kortykotropiny jest natomiast pobudzanie komórek kory nadnerczy do syntetyzowania oraz wydzielania glikokortykoidów, które blokują czynniki transkrypcyjne, destabilizują równowagę cytokin Th1/Th2, uwalniają czynniki prozapalne oraz hamują namnażanie się limfocytów [72]. Drugą osią, która wpływa na funkcjonowanie układu immunologicznego, jest układ współczulny – rdzeń nadnerczy. Organizm, odpowiadając na sygnały z układu limbicznego, produkuje przez rdzeń nadnerczy adrenalinę, a przez pozostałe narządy efektorowe – noradrenalinę [73]. Umiarkowany stres powoduje przesunięcie równowagi produkcji cytokin jako odpowiedzi limfocytów Th2. Ostry stres natomiast powoduje obniżenie poziomu limfocytów i namnażanie komórek T, a to z kolei koreluje z wysokim poziomem kortyzolu [69]. Doskonałym przykładem silnego stresu, występującego przewlekłe, jest depresja. Chorzy na depresję prezentują, w badaniach laboratoryjnych, obniżenie liczby limfocytów T, CD3+, CD8+ oraz obniżoną liczbę limfocytów B. Ponadto badania wykazują u chorych na depresję wzrost komórek NK, które mogą sugerować,

że w organizmie trwa utajona infekcja wirusowa. Przewlekły stres psychiczny prowadzi do wytwarzania zwiększonej ilości cytokin prozapalnych [74]. Zauważalny jest wzrost liczby chorych na depresję u pacjentów, cierpiących z powodu choroby, w którą zaangażowany jest układ immunologiczny [75]. I odwrotnie: u osób cierpiących na choroby związane z układem immunologicznym wzrasta liczba zachorowań na depresję. Analizując związek pomiędzy układem odpornościowym a nerwowym, zauważyć można, że zakończenia nerwów współczulnych w szpiku, grasicy, węzłach chłonnych i śledzionie tworzą wraz z limfocytami połączenia charakterystyczne dla zakończeń synaptycznych w układzie nerwowym [76]. Na podstawie badań można zauważyć, że urazy mózgu – przede wszystkim w obszarze podwzgórza i układu limbicznego – lub stymulacja niektórych szlaków nerwowych bardzo często prowadzą do zaburzeń funkcjonowania układu immunologicznego, choćby poprzez zmniejszenie liczby przeciwciał [77].

Powyższe spostrzeżenia dotyczące wpływu psychiki na stan organizmu stanowią podstawę do rozpatrywania stanu zdrowia oraz stanu choroby w szerszych zakresach. Stres może doprowadzić zarówno do zatamania równowagi psychicznej w postaci dezintegracji psychicznej, jak też do dezadaptacji stosowanych mechanizmów obronnych [77]. Stres może być także czynnikiem zaburzającym sen, co w konsekwencji może także doprowadzić do zmian w parametrach układu immunologicznego [77].

W obecnej sytuacji wywołanej obostrzeniami związanymi z pandemią wzbudzenie lęku i strachu pogłębionego przez izolację z jednej strony przyczynia się do obniżenia funkcjonowania układu odpornościowego, który odgrywa decydującą rolę w radzeniu sobie z czynnikami zakaźnymi. Z drugiej zaś – może służyć do wygenerowania emocjonalnego zapotrzebowania na szczepionkę poprzez przedstawianie jej jako jedynej nadziei na poradzenie sobie z lękiem i niepewnością.

PODSUMOWANIE

W walce z chorobami wywołanym przez drobnoustroje chorobotwórcze najbardziej pomagają rzetelna informacja o zagrożeniu i rzeczywistych grupach ryzyka oraz poszukiwanie skutecznych terapii, w tym sprawdzonych i bezpiecznych szczepionek. Szczepionki powinny być stosowane z najwyższą ostrożnością u osób

ze zmniejszoną odpornością. Liczne przewlekłe stany chorobowe i (lub) zaawansowany wiek mogą zakłócać i utrudniać skuteczną odpowiedź na szczepionkę, która ingeruje w układ odpornościowy w sposób jeszcze niezbadany.

Szczepionki przeciw COVID-19 nie wybawią nikogo z lęku przed chorobą, gdyż żadne z nich w 100 proc. nie uchronią nikogo przed zakażeniem wirusem SARS-CoV-2. Dotychczasowe badania nie dają przy tym jednoznacznych odpowiedzi, a wręcz zachęcają do zachowania ostrożności i przestrzegają przez zbyt pochopnymi wnioskami na temat skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciw koronawirusom. Dlatego też szczepionki przeciwko COVID-19 powinny przejść pełen zakres wiarygodnych i zweryfikowanych badań przedklinicznych i klinicznych. Szczepienia powinny być dobrowolne, z pełną informacją na temat związanego z nimi ryzyka. Wówczas trwająca pandemia nie stanie się okazją do testowania nowych, jeszcze niesprawdzonych technik medycznych, które mogą okazać się bardziej groźne w skutkach niż sam koronawirus.

Należałoby też do badań i produkcji używać materiału i komórek, których pochodzenie nie jest etycznie problematyczne, co przy obecnym zaawansowaniu biotechnologii i inżynierii genetycznej jest możliwe. Istnieje niebezpieczeństwo kreowania popytu na szczepionki za pomocą zarządzania strachem poprzez nieuzasadnione podtrzymywanie stanu pandemii, a także przecenianie skuteczności szczepionek. Większą uwagę należałoby zwrócić na poszukiwanie skutecznych terapii dla chorych o ciężkim przebiegu i rzetelną diagnostykę. Nadmierna nieuzasadniona koncentracja na chorobie COVID-19 blokuje służbę zdrowia, zaburzając proces leczenia osób chorych na inne choroby. Prowadzi to do nierównego traktowania pacjentów i zaniedbań w całym systemie służby zdrowia. Leczenie chorych jest niejednokrotnie opóźniane przez niewydolne służby medyczne sparaliżowane strachem przed zarażeniem koronawirusem.

Piśmiennictwo, uzupełniające komentarze oraz informacje o autorach dostępne pod adresem: <https://mgr.farm/pismiennictwo-covid-19/>



Sponsor	Kraj	Rodzaj szczepionki	Linie komórkowe
CanSino Biologics, Inc. Institute of Biotech., Acad. Military Med. Sciences	Chiny	Adenovirus vaccine „Ad5-nCoV”2	HEK293
University of Oxford Astrazeneca	UK, Szwecja	Adenovirus vaccine „AZD1222”, „ChAdOX1nCoV-19”	HEK293
Janssen Res. & Devel., Inc. Johnson & Johnson	USA	Adenovirus vaccine „Ad26”	PER.C6
Univ. of Pittsburgh	USA	Adenovirus expressed recombinant proteins „PittCoVacc”	HEK293
Altimune	USA	Adenovirus vaccine „AdCOVID” (RD-Ad5)	PER.C6

Tabela nr 5. Niektóre szczepionki przeciw SARS-CoV-2 (COVID-19) produkowane w oparciu o linie komórkowe pozyskane w nieetyczny sposób (aktualizacja 19 czerwca 2020 r.) [67]