

## VIRUSNE VAKCINE

Virusi su submikroskopski stanični paraziti, submikroskopski znači da ih ne vidimo svjetlosnim već samo elektronskim mikroskopom, njihova veličina se izražava u nanometrima. Stanični paraziti znači da se mogu umnožavati samo unutar žive stanice. Virusi se nalaze na granici živog i neživog svijeta, točnije, oni su neživa organska tvar sve dok ne dođu u specifičnu domaćinsku stanicu, najznačajnije svojstvo nežive tvari kojim se odlikuju virusi je njihova sposobnost kristaliziranja, a virusni kristali se mogu uočiti svjetlosnim mikroskopom. Prema građi virusi mogu biti jednostavni (nukleinska kiselina, DNA ili RNA, i proteinski omotač, kapsida) i složeni (postoji još i vanjska ovojnica). Vakcina ili cjepivo sadrži uzročnike bolesti ili njihove dijelove, proizvedene na način da potaknu imunosti odgovor, ali ne uzrokuju bolest. Vakcinacija ili cijepljenje je postupak promišljene stimulacije imunološkog sustava u svrhu zaštite od bolesti. Specifična imunost može se steći aktivno ili pasivno, prirodnim putem, ali i umjetnim putem. Aktivni imunitet je imunološki odgovor pojedinca nakon izlaganja antigenu. Može biti prirodan (nakon preboljele bolesti (varicella) ili se postiže vakcinacijom (umjetan). Pasivni imunitet obuhvaća transfer antitijela. Također, može biti prirodan (preko placente ili mlijeka s majke na dijete) i umjetan (injektiranjem seruma koji sadrži antitijela protiv virusa bjesnoće).

Najraniji postupak prevencije velikih boginja bilo je poznat kao variolacija, a provodio se u Indiji i Kini, te je uključivao udisanje smrvljenih krasti ili unos virusa u kožu. Stari kineski liječnici su variolaciju izvodili tako što su pamučnu vatu namakali gnojem iz gnojnih vezikula bolesnika, a potom je stavljali u nos zdravom čovjeku. Na taj način bi zdrav čovjek prebolio blaži oblik bolesti te tako stekao prirodni imunitet.

Latinska riječ za kravu je *vacca*, a za kravlje boginje *vaccinia*; stoga je Jenner odlučio nazvati ovaj novi postupak vakcinacijom (cijepljenje). Početak suvremene vakcinacije obilježio je Edward Jenner koji je primijetio da žene koje su se mužnjom krava zarazile kravljim boginjama, virusom srodnim velikim boginjama, ne oboljevaju od velikih boginja. Jenner je odlučio testirati tu priču te je uzeo uzorak iz kraste na ruci Sarah Nelmes koja je imala simptome zaraze virusom kravljih boginja te ga je injektirao u mišić zdravog osmogodišnjeg dječaka Jamesa Phippsa. Između 7. i 9. dana u dječaka se pojavio blagi oblik bolesti. Cijepljenje ekstraktom kravljih boginja je postao primarni način obrane protiv velikih boginja. Nakon infekcije kravljim boginjama, tijelo stekne sposobnost prepoznati srodan virus – virus velikih boginja, te je u stanju učinkovitije se boriti protiv te bolesti. 1796. godine je otkriveno cjepivo protiv velikih boginja, a 1980. godine, Svjetska zdravstvena organizacija objavila je globalno suzbijanje tog virusa.

Sredinom prošlog stoljeća javila se epidemija poliomijelitisa (dječje paralize).

Ova infektivna bolest središnjeg živčanog sustava uzrokovana je poliovirusom iz porodice Picornaviridae. Sredinom 50-ih godina prošlog stoljeća, Jonas Salk je razvio cjepivo protiv poliovirusa. Salkova vakcina sadržavala je virus poliomijelitisa inaktiviran formaldehidom (tzv. IPV – inaktivirana polio-vakcina). Istraživači predvođeni Albertom Sabinom su smatrali kako je živa vakcina (vakcina s oslabljenim virusom) bolja jer pruža dugotrajniju zaštitu. Od 1964. godine Sabinova oralna polio-vakcina (OPV) je uvedena u široku upotrebu umjesto Salkovog IPV-a.

Vakcine s inaktiviranim virusom sadrže cijele mrtve viruse ili njihove sastavne dijelove koji se ne mogu replicirati i koji sami ne izazivaju bolest, ali potiču imunosti odgovor. Virusi se inaktiviraju kemikalijama, toplinom ili zračenjem. Primjer : Salkovo cjepivo, cjepivo za gripu, bjesnoću.

Vakcina s oslabljenim virusom se dobiva na način da se virus atenuira, najčešće pasažiranjem kroz drugog domaćina ili kulturu stanica. Na taj način postupno se akumuliraju mutacije koje

virus čine manje sposobnim za izazivanje bolesti (primjer: cjepivo protiv ospica, rubeole, zaušnjaka...).

Cjepiva od proteinskih podjedinica (glikoproteini i proteini ovojnice ili kapside) ne sadrže nukleinsku kiselinu koja je uzrok infektivnosti te su vrlo stabilna.

Žive rekombinantne vakcine su dobivene tehnologijom rekombinantne DNA koja omogućuje kloniranje prikladnih virusnih gena koji kodiraju za antigen u nepatogene viruse kao vektore. Takvi virusi kreirani su kao pokusne vakcine s genima virusa bjesnoće, hepatitisa B, gripe, parainfluence, respiratornog sincicijskog virusa, herpes simpleksa...

Vakcine s virusima sličnim česticama su strukture složene od virusnih proteina, ali ne sadrže nukleinsku kiselinu te se mogu smatrati sigurnijima od vakcina koje sadrže oslabljene ili inaktivirane viruse. Virusima slične čestice se također dobivaju rekombinantnom DNA tehnologijom. Primjer: vakcina protiv HPV-a.

DNA vakcine, koje su također priređene rekombinantnom DNA tehnologijom, sadrže plazmidne DNA-vektore koji kodiraju za antigen od interesa i prilikom vakcinacije direktno se unose u stanicu. Rađeni su pokušaji pripreme ovakvih vakcina za brojne viruse, uključujući HIV-1, virus Zapadnog Nila i virus slinavke i šapa.

Vakcine od sintetičkih peptida predstavljaju fragmente sekvenci proteina antigena, koji su sintetizirani iz aminokiselina i organizirani su u jednu molekulu ili supramolekularni kompleks. Prepoznaje ih imunosni sustav i potiče imunosni odgovor.

Provedbeni program obveznog cijepljenja u Hrvatskoj u 2021. godini obuhvaća cijepljenje protiv dječje paralize, ospica, zaušnjaka, rubeole, hepatitisa B. Ospice su zarazna virusna bolest, karakterizirana osipom. Uzročnik je virus morbila. Zaušnjaci (mumps) su virusna, zarazna bolest koja najprije zahvaća žlijezde slinovnice, no upalom mogu biti zahvaćeni i ostali organi i tkiva (središnji živčani sustav, testisi, gušterača itd.). Uzročnik bolesti je virus parotitisa. Rubeola je virusna zarazna bolest karakterizirana svijetlo ružičastim mrljastim osipom, natečenim limfnim žlijezdama iza uha i na zatiljku. Uzročnik je virus rubeole. Hepatitis B je zarazna bolest jetre koju uzrokuje virus hepatitisa B.

Humani papiloma virus, skraćeno HPV, obuhvaća grupu od više od 150 tipova virusa. Naziv dolazi od bradavica, lat. papiloma, koje uzrokuju neki od tipova virusa. Određeni tipovi virusa mogu dovesti do nekih vrsta raka. Infekcija HPV-om se širi intimnim dodiranjem kože ili sluznice. Sva cjepiva sadrže virusima slične čestice i ne sadrže virusnu DNA te ne mogu inficirati ljudske stanice, ne mogu se razmnožavati niti prouzročiti bolest.

Virus gripe na svojoj površini ima proteine H i proteine N (od naziva proteina hemaglutinina i proteina neuraminidaza) pomoću kojih virus ulazi u stanicu domaćina, odnosno oslobađa se nakon umnožavanja. Tri su tipa virusa gripe – tip A, B i C. Prema podvrstama samih proteina H i N razlikujemo daljnje podtipove virusa. Uzročnik bolesti kod ljudi najčešće je virus tipa A/podtip H1N1, te H3N2. Jedna od značajki virusa gripe je njegova sposobnost mutacije, tj. stalnog mijenjanja. Već niz godina dostupna su inaktivirana cjepiva protiv gripe (tzv. "mrtva cjepiva").

Novi koronavirus koji je otkriven u Kini krajem 2019. godine, nazvan je SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2).

Četiri su vrste cjepiva o kojima puno slušamo ovih dana.

mRNA cjepiva sadrže genetski materijal koji se naziva glasnička RNA (mRNA), a koji upućuje stanice da naprave dio proteina koronavirusa (spike protein), na koji će onda reagirati naš imunološki sustav i stvoriti protutijela. Tvrtke Pfizer i Moderna razvijaju mRNA cjepiva protiv COVID-19. Vektorska cjepiva koriste posrednika (vektor) pomoću kojega se u tijelo čovjeka unose genetske upute za stvaranje spike proteina koji se nalaze na površini koronavirusa. Taj vektor koji nosi genetsku uputu je drugi virus, koji je bezopasan. Tvrtke

AstraZeneca, Janssen i Sputnik koriste vektorska cjepiva protiv COVID-19. Cjepiva s proteinskim podjedinicama sadrže samo male dijelove ciljnog virusa koji cirkuliraju u našem tijelu kako bi ih imunološki sustav mogao pronaći i prepoznati. Takvo cjepivo protiv COVID-19 razvijaju Novavax i Sanofi. Cjelovita cjepiva s inaktiviranim virusom: najprije se moraju uzgojiti serije koronavirusa, zatim kemikalijama ili toplinom učiniti bezopasnima, i tek onda napraviti cjepivo koje se može ubrizgati u čovjeka kako bi se izazvao odgovor imunološkog sustava. Takvo cjepivo protiv COVID-19 razvija Sinovac. U Republici Hrvatskoj se provodi cijepljenje cjepivom proizvođača AstraZeneca, kao i proizvođača Moderna i Pfizer.