

Elementy składowe szczepionek

Autor: **Marcelina Olszak**

Szczepionka to preparat biologiczny o silnych właściwościach immunogennych, zdolny do indukcji mechanizmów immunologicznych, które prowadzą do powstania trwałej odporności nie wywołując przy tym działań toksycznych [6].

W skład szczepionek wchodzi cztery podstawowe elementy:

- antygeny,
- adiuwanty,
- substancje stabilizujące,
- substancje konserwujące.

Oprócz wymienionych, często dodawane są w ilościach śladowych tak zwane substancje dodatkowe. Mają one na celu zwiększenie skuteczności preparatu. Należą do nich na przykład białka jaj kurzych, białka drożdży, aldehyd glutarowy, betapropiolakton.

Antygen - substancja, która po wprowadzeniu do organizmu immunologicznie kompetentnego wywołuje powstanie odpowiedzi immunologicznej: humoralnej (powstawanie przeciwciał) oraz komórkowej (powstawanie swoiście uczulonych komórek).

Antygen charakteryzują dwie główne cechy:

- **immunogenność** - zdolność do wywołania odpowiedzi immunologicznej organizmu,
- **antygenowość** - zdolność do łączenia się z wolnymi immunoglobulinami, które są receptorami limfocytów B oraz z receptorami limfocytów T [6].

W produkcji szczepionek dużą rolę przywiązuje się do immunogenności antygeny. Zależy ona od:

- wielkości cząsteczki (im większy antygen białkowy tym dłużej będzie przebywał w organizmie),
- budowy cząsteczki (obecność takich ugrupowań chemicznych, które normalnie nie występują w organizmie immunizowanym bądź takich, które w zdrowym organizmie nie mają kontaktu z komórkami immunologicznie kompetentnymi),
- drogi podania (wprowadzenie tego samego antygeny domięśniowo i dożylnie może wywołać różne reakcje organizmu immunizowanego) [6].

Przy projektowaniu szczepionki ważna jest także zależność: im więcej antygenów drobnoustroju jest w preparacie tym jest skuteczniejszy. Lepsze są też żywe organizmy niż zabite, ponieważ są bardziej immunogenne [10].

Typy antygenów i przykłady szczepionek, w których występują: 1. naturalne żywe drobnoustroje - wirus krowianki (przeciwko ospie prawdziwej), wirus polio (Sabina- szczepionka przeciwko polio myelitis), 2. atenuowane drobnoustroje - różyczka, odra, świnka,

3. pełne, zabite drobnoustroje bakteryjne - krztusiec, dur plamisty, dżuma,
4. pełne, zabite drobnoustroje wirusowe -tyfus, polio (Salk), wścieklizna,
5. fragmenty komórkowe (antygen powierzchniowy) - zapalenie wątroby typu B
6. fragmenty komórkowe (wielocukry otoczkowe) - dwoinka zapalenia płuc,
7. toksoidy - błonica, tężec,
8. rekombinanty DNA (geny kodowane w komórkach, geny wyrażane w wektorach, nagi DNA) [10].

Adiuwanty to substancje dodawane do szczepionek, które zawierają zbyt małe cząsteczki będące niewystarczająco skutecznymi antygenami. Adiuwanty w sposób nieswoisty wzmagają immunogenność antygenów szczepionkowych, a co za tym idzie reakcję immunologiczną immunizowanego organizmu. Ingerują one zarówno w odporność komórkową jak i humoralną [2].

Adiuwanty zwiększają skuteczność preparatu poprzez:

- wpływ na wysokość miana przeciwciał, czasu trwania ich produkcji, ich izotypu, a także siły kompleksu antygen-przeciwciało [7],
- stymulację miejscowej reakcji immunologicznej, ochronę przed enzymami proteolitycznymi [6],
- powolne uwalnianie antygeny szczepionkowego - dłużej pozostaje on w układzie immunologicznym i dłuższy jest czas jego oddziaływania z komórkami prezentującymi antygen oraz limfocytami [2],
- podniesienie skuteczności działania słabych immunogenów, np. antygenów syntetycznych wysoko oczyszczonych lub rekombinowanych [3],
- działanie immunostymulujące poprzez aktywację dopełniacza, przyciągają i aktywują komórki prezentujące antygen (makrofagi i komórki dendrytyczne), zwiększają syntezę cytokin (IFN, IL-1, IL-4, IL-6) i selekcję odpowiedzi subpopulacji limfocytów T pomocniczych Th1 i/lub Th2,
- zwiększenie reaktywności komórek układu odpornościowego u osobników niedojrzałych immunologicznie (noworodków, osób w podeszłym wieku, osób po radio- lub chemioterapii) [2; 3],
- w szczepionkach złożonych wspomagają w przełamaniu współzawodnictwa między antygenami, a także poprawiają efektywność szczepień i obniżają ich koszty, dzięki zmniejszeniu dawki antygeny bądź częstotliwości uodparniania [2].

Przykłady stosowanych adiuwantów szczepionkowych:

- **związki chemiczne** - związki glinu (wodorotlenek glinu, siarczan glinu, fosforan glinu) [4]. Prowadzono badania także nad azotanem ceru, siarczanem cynku, chlorkiem wapnia oraz koloidalnym wodorotlenkiem żelaza [5].
- **emulsje olejowe** - mieszaniny oleju oraz wody z dodatkiem tanzydów. **Tanzydy** są substancjami powierzchniowo czynnymi, które stabilizują obie fazy emulsji [2]. Przykładem takiego adiuwantu jest kompletny adiuwant Freuda (FCA) - emulsja oleju parafinowego w wodzie zawierająca emulgator i inaktywowane termicznie prątki *Mycobacterium tuberculosis* lub *Mycobacterium butyricum*. Bezpieczniej w stosowaniu jest niekompletny adiuwant Freuda (FIA), który jest emulsją wodno-olejową pozbawioną mykobakterii [5].
- **produkty pochodzenia bakteryjnego** np. lipopolisacharyd ściany komórkowej bakterii G- (LPS), lipid A, lipoproteina ściany komórkowej bakterii G- (LP).
- **toksoidy** - nieaktywne i nietoksyczne dla organizmu toksyny (np.: toksoid krztuścowy, błonicy).
- **saponiny** - ich przydatność jest ograniczona ze względu na toksyczność np.: saponina Quil A [9].

Substancje konserwujące dodaje się do szczepionek celem zabicia lub powstrzymania rozwoju drobnoustrojów, zwłaszcza bakterii i grzybów.

Przykłady substancji konserwujących:

- fenol dodawany do opakowań wielodawkowych
- tiomersal - związek organiczny zawierający etylortęć. Działa bakteriobójczo i grzybobójczo w stężeniach 0,001 - 0,01%, poprawia jakość mikrobiologiczną antygenów, ułatwia także ich termiczną inaktywację oraz stabilizuje je.
- formaldehyd obecny w niektórych szczepionkach dla dzieci jak np. przeciwko grypie czy polio, jego dodatek eliminuje szkodliwe skutki obecnych w tych preparatach toksyn bakteryjnych.
- 2-fenoksyetanol zapobiega bakteryjnym i grzybiczym zakażeniom szczepionek.
- antybiotyki dodawane w śladowych ilościach do szczepionek wirusowych, np.: neomycyna, streptomycyna oraz polimyksyna B. Osłabiają one wzrost zanieczyszczeń zewnętrznych, które mogły zanieczyścić preparat w momencie namnażania wirusa.

Do opakowań jednodawkowych unika się dodawania substancji konserwujących [8].

Substancje stabilizujące stosowane w szczepionkach są niezbędne dla zapewnienia stabilności preparatu. Dzięki nim szczepionka jest termostabilna oraz oporna na zmiany, a więc bezpieczna i immunogenna. Związki te zapobiegają także przyleganiu antygenu szczepionkowego do ścianek fiolki.

Powszechnie stosowanymi stabilizatorami są:

- cukry - laktoza i sacharoza,
- glicerol, sorbitol,
- aminokwasy – glicyna, kwas glutaminowy,
- białka – żelatyna, albumina ludzka,
- chlorek magnezu, siarczan magnezu, miód [1].

Literatura:

1. Barbour EK. *Evaluation of 12 stabilizers in a developed attenuated Salmonella Enteritidis vaccine. Vaccine, 20, 17-18, 2249-53, 2002.*
2. Chodaczek G.: *Adiuwanty jako czynniki podnoszące skuteczność szczepionek, Postępy Hig. Med. Dosw. (online), 58: 47–59, 2004.*
3. Dzierzbicka K., Kołodziejczyk A.M.: *Adiuwanty – niezbędne składniki szczepionek nowej generacji. Postępy Biochemii; 52, 2: 204-211, 2006.*
4. Górka P.: *Adiuwanty oraz substancje konserwujące i stabilizujące zawarte w szczepionkach. W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A. Wakcynologia (2-gie wydanie. Bielsko-Biała: α-medica press; 68, 2007.*
5. Gupta R.K., et al.: *Adjuvants – a balance between toxicity and adjuvanticity. Vaccine; 11, 3: 293-306, 1993.*

6. Kandefer-Szerszeń M.: *Ćwiczenia z immunologii*, wyd. Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin, 2006.
7. Kayser O., Muller R.H.: *Biotechnologia farmaceutyczna*, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003.
8. Mrozińska M., Bernatowska E., Szenborn L. i wsp.: *Skład szczepionek - korzyści i zagrożenia*, 2003.
9. Skene C.D., Sutton P.: *Saponin-adjuvanted particulate vaccines for clinical use. Methods*; 40, 1: 53-59, 2006.
10. Żeromski J., *Immunologia. 19: Szczepienia*; 1996.