

Bólusetningar eru besta forvörnin gegn smitsjúkdómum

– segir Ingileif Jónsdóttir prófessor í ónæmisfræði

■ ■ ■ Hávar Sigurjónsson

Ingileif Jónsdóttir, prófessor í ónæmisfræði við læknaeild Háskóla Íslands, forstöðunáttúrufræðingur á ónæmisfræðideild Landspítala og deildarstjóri hjá Íslenskri erfðagreiningu, er handhafi heiðursverðlauna úr Verðlaunasjóði Ásu Guðmundsdóttur Wright árið 2017. Það var Guðni Th. Jóhannesson, forseti Íslands, sem afhenti Ingileif verðlaunin við hátíðlega athöfn í Þjóðminjasafninu þann 27. desember. Verðlaun úr sjóði Ásu Guðmundsdóttur Wright eru veitt íslenskum vísindamanni sem náð hefur framúrskarandi árangri á sínu sérsviði í vísindum eða fræðum og miðlað þekkingu sinni til framfara í íslensku þjóðfélagi. Þetta var í 49. sinn sem verðlaunin eru veitt.

Ingileif hefur stýrt bóluefnarannsóknum við ónæmisfræðideild Landspítala frá árinu 1997 og rannsóknum smit- og bólgusjúkdóma hjá Íslenskri erfðagreiningu frá árinu 2005 ásamt því að starfa sem prófessor við Háskóla Íslands frá árinu 2006. Hún var dósent í ónæmisfræði við læknaeild Háskóla Íslands frá 2000 til 2005 og dósent í ónæmisfræði við Hjúkrunarfræðideild Háskóla Íslands frá 1994-1999.

Ingileif er í fremstu röð íslenskra vísindamanna í lífvísindum og þátttakandi og stjórnandi í rannsóknasamstarfi með vísindafólki frá virtum háskólum og rannsóknastofnunum bæði innan lands og utan. Hún hefur ritað ótal greinar í alþjóðleg og virt ritrýnd vísindatímarit auk þess að hafa setið í ritnefndum virtra tímarita á

sviðum ónæmisfræða. Hún hefur leiðbeint fjölda nema í rannsóknarnámi, í BS-, MS- og doktorsnámi. Ingileif sat í Vísinda- og tækniráði frá árinu 2003 til 2009 og hefur gegnt formennsku Vísindasiðanefndar Íslands og Norrænu vísindasiðanefndarinnar auk þess sem hún sat fyrir Íslands hönd í stjórnarnefnd um 4., 5., og 6. rannsóknaráætlun Evrópusambandsins.

Læknablaðinu lék hugur á að kynna nánar rannsóknir Ingileifar og samstarfsmanna hennar og fékk hana til að segja frá rannsóknarferli sínum.

Áherslan færðist yfir á bólusetningar

„Þegar ég kom heim frá doktorsnámi mínu í Stokkhólmi 1984 fékk ég rannsóknarstöðu við læknaeild Háskóla Íslands með aðstöðu á ónæmisdeild Landspítala. Þar vann ég í nokkur ár hjá prófessor Helga Valdimarssyni að rannsóknum á þætti ónæmiskerfisins í meingerð Psoriasis, einkum ónæmisviðbrögðum í húð og blóði og einnig tengslum við hálsbólusýkingar af völdum streptókokka. Síðan færðist áherslan yfir á bólusetningar og ég fór að vinna að rannsóknum á bólusetningum gegn pneumókokkum, sem valda lungnabólgu en einnig eyrnabólgu í börnum og blóðsýkingu. Við gerðum rannsókn á fullorðnum einstaklingum sem voru bólusettir með fjölsykrubóluefni og við mældum magn, gerð og verndargetu mótefna sem þeir mynduðu, það var skemmtileg rannsókn. Við hófum síðan samstarf við tvo frumkvöðla á Heilbrigðisstofnun

Bandaríkjanna, John B. Robbins og Rachel Schneerson, sem höfðu þróað próteintengt fjölsykrubóluefni gegn lungnabólubakteríunni. Fjölsykrubóluefnið sem gefið er fullorðnum vekur ekkert ónæmissvar í börnum, en bóluefnið sem þau höfðu þróað byggir á því að hengja fjölsykrurnar við prótein og þá fæst miklu betra ónæmissvar hjá börnum frá nokkurra mánaða aldri.“

Þegar Ingileif er beðin að lýsa rannsókninni nánar segir hún:

„Rannsóknarvinnan var tvíþætt, annars vegar gerðum við klínískar rannsóknir á börnum frá þriggja mánaða aldri og á ungum fullorðnum og eldra fólki með lungnabembu. Þetta gaf mjög góðan árangur og var með fyrstu tilraunum sem gerðar voru með próteintengdu fjölsykrubóluefni gegn pneumókokkum í fólki. Í framhaldinu fórum við í samstarf við lyfjafyrirtæki sem voru að þróa próteintengd fjölsykrubóluefni gegn mörgum stofnum bakteríunnar. Við gerðum nokkrar klínískar rannsóknir hér sem voru meðal annars doktorsverkefni Sigurveigar Þ. Sigurðardóttur barnalæknis, en hún sá um klínískan þátt rannsókna og ég um mælingarnar á ónæmissvörum.“

Bólusetningar þungaðra kvenna til verndar nýburum

„Samtímis setti ég upp rannsóknir á músum þar sem við prófuðum bóluefni með svokölluðum ónæmisglæðum, sem eru efni sem hvetja ónæmissvarið, og



„Mér finnst það nánast ófyrirgefanlegt þegar foreldrar neita að láta bólusetja börnin sín þar sem þau eru ekki einungis að setja sín eigin börn í hættu heldur líka önnur börn, einkum þau yngstu sem eru ekki búin að mynda verndandi ónæmi,“ segir Ingileif Jónsdóttir prófessor í ónæmisfræði sem í lok síðasta árs hlaut verðlaun úr verðlaunastjóði Ásu Guðmundsdóttur Wright.

könnuðum myndun verndandi ónæmis gegn pneumókokkasýkingum. Einnig tókum við sermi úr börnum sem höfðu verið bólusettt og sprautuðum í mýs og sýndum fram á að það verndaði mýsnar gegn bæði lungnabólgu og blóðsýkingu af völdum pneumókokka. Við bólusetttum þungaðar mýs til að athuga hvort mætti vernda afkvæmin. Niðurstöðurnar voru mjög jákvæðar. Bólusetning þungaðra kvenna og verðandi mæðra hefur verið mjög mikilvæg í þróunarlöndum og hefur verið notuð til að vernda nýbura gegn stífkrampa, þar sem börnin smitast snemma, áður en þau eru sjálf farin að mynda ónæmissvar. Þetta hafði lítið verið prófað gegn fjölsykruhjúpuðum bakteríum, en eitt af því sem rannsóknir okkar leiddu í ljós er að hægt er að nota bólusetningar mæðra til að verja yngstu afkvæmin gegn pneumókokkasýkingum.

Eftir þetta fór ég að rannsaka bólusetningar í gegnum slímhúð og bera árangur-

inn saman við bólusetningu með sprautu. Best væri ef hægt að væri bólusetja hvern einstakling aðeins einu sinni, helst í frumbernsku og gjarnan í gegnum slímhúð. Það er yfirleitt ekki svo heldur þarf að gefa marga skammta, nema þegar bólusettt er með lifandi veikluðum sýklum. Þessar rannsóknir gáfu mjög skemmtilegar niðurstöður og sýndu kosti slímhúðarbólusetninga gegn öndunarferasýkingum.“

Ónæmisglæðar sem bæta ónæmissvörun nýbura

„Í upphafi þessarar aldar færði ég mig yfir í að rannsaka ónæmiskerfi nýbura og bólusetningar nýbura. Vandinn er sá að því yngri sem börnin eru því verr svara þau bólusetningum og rannsóknir okkar hafa beinst að því að finna þá þætti sem eru mest takmarkandi í ónæmiskerfi nýbura og hvernig er hægt fá fram betri ónæmissvörun. Eitt af því fyrsta sem við

gerðum var að bera saman áhrif bólusetninga með stungu og í gegnum slímhúð nefsins. Þá sáum við að ónæmiskerfi í slímhúð þroskast fyrr, en það þarf hjálparefni til að koma bóluefninu yfir slímhúðina til ónæmiskerfisins í öndunarveginum. Okkar vinna hefur því mikið beinst að því að rannsaka hvaða hjálparefni má nota til að koma bóluefninu yfir slímhúð og hvaða þætti ónæmiskerfisins þau hafa áhrif á. Rannsóknirnar sýndu að bólusetning með nefdropum gaf að minnsta kosti jafngott verndandi ónæmi í nýburamúsum og ef bólusettt var með sprautu.

Vikugamlar mýs samsvara ágætlega eins mánaðar gömlum börnum hvað varðar þroska ónæmiskerfisins og þriggja vikna mýs samsvara ungbörnum á aldrinum tveggja til tólf mánaða. Þetta er músamódelið sem við höfum notað fyrir nýbura og ungbörn. Við sýndum fyrst allra fram á að með því að gefa nýburamúsum ákveðinn ónæmisglæði með bóluefni,

Þroskuðust kímstöðvarnar í eitilvef fyrir en ella, en þær eru eins konar uppeldisstöðvar fyrir mótefnamyndandi ónæmisfrumur sem gerir það að verkum þær þroskast fyrir og fara fyrir inn í beinmergin þar sem þær framleiða síðan mótefni í lengri tíma. Undanfarin ár höfum við verið að skoða ýmsa aðra ónæmisglæða og kanna hvaða áhrif þeir hafa og reyna að skilja hvaða ferlar það eru sem þeir hafa áhrif á. Við höfum beint sjónum okkar að milta, eitlum og beinmergnum. Við höfum sýnt að mótefnaseytandi B-frumur sem fara í beinmergin lifa stutt í nýburamúsnum, en með því að gefa ónæmisglæða haldast þær lifandi vikum og mánuðum saman. Með þessu myndast ónæmið mun fyrr og helst lengur en það myndi annars gera. Áherslan í rannsóknum mínum og þeirra sem starfa með mér hefur beinst að þessu: hvaða frumur seyta lifunarboðunum í beinmerg og hvaða þættir það eru í ónæmisferfinu öllu sem ónæmisglæðarnir hafa áhrif á og bæta ónæmissvör nýbura.“

Minna magn bóluafnis með ónæmisglæðum

„Núna erum við að skoða hvort ónæmisglæðarnir hafa áhrif á tjáningu ákveðinna gena og hvaða líffræðilegu ferlar það eru sem skipta máli. Þannig erum við að tengja öll þau áhrif á ónæmiskerfið sem við getum mælt, mótefnamagn, T-frumu starfsemi, lifun B-frumna og minnisfrumna við aukna tjáningu á ákveðnum genum og virkni líffræðilegra ferla. Það er mikill áhugi á að nota ónæmisglæða en sumir þeirra eru toxískir og valda bólgulíkum einkennum sem hvetja ónæmissvarið, en má ekki vera of mikið. Unnið er að þróun ónæmisglæða sem hafa sem jákvæðust áhrif en valda sem minnstum aukaverkunum. Við höfum líka gert rannsóknir á bólusetningu gegn meningókokkum sem valda heilahimnubólgu, bæði meningókokkum B og C. Einnig höfum við unnið að rannsóknum á bólusetningum nýburamúsa gegn ýmsum stofnum influensu. Eitt af því sem við höfum sýnt fram á er að með því að gefa ónæmisglæða má minnka skammtinn af bóluafninu sjálfu en fá fram verndandi ónæmissvar. Þetta er mikilvægt því þegar stefnir í faraldur af influensu nýtist bóluafnið fleirum en einn stærsti flöskuhálsinn er getan til að framleiða nægilegt magn af



Ingileif tók við verðlaunum úr sjóði Ásu Guðmundsdóttur Wright úr hendi Guðna Th. Jóhannessonar, forseta Íslands, við hátíðlega athöfn í Þjóðminjasafninu þann 27. desember síðastliðinn. Ljósmynd Arni Sæberg.

bóluafni fyrir alla, því tíminn sem gefst frá því að influensustofninn er greindur og þar til bóluafnið þarf að vera tilbúið er aðeins nokkrir mánuðir. Rannsóknir beinast núna meðal annars að þróun fjölvirks bóluafnis sem getur verndað gegn mörgum stofnum influensu og einnig að nýjum og hraðvirkari aðferðum til framleiðslu bóluafna. Doktorsnemar, mastersnemar og nýdóttorar hafa unnið með mér að þessum rannsóknum, frábært teymi á ónæmisfræðadeild Landspítalans. Dr. Stefanía P. Bjarnarson, dósent við læknaeild, hefur unnið með mér í áratug og er nú að taka við þessum rannsóknum. Við trúum því að aukinn skilningur á því hvernig má yfirvinna takmarkanir í ónæmiskerfi nýbura geti leitt til betri og öruggari bólusetninga.

Síðastliðin 10 ár hef ég samhliða starfi mínu við læknaeild unnið hjá Íslenskri erfðagreiningu. Ég hef meðal annars unnið að rannsóknum á erfðafræði berkla. Rannsókn okkar sem birtist í fyrra var

merkileg fyrir margra hluta sakir, berklum hefur verið nær útrýmt á Íslandi en við skráðum allar tiltækar upplýsingar um berkla á 20. öldinni á Íslandi og fengum rúmlega 4000 af þeim rúmlega 11.000 Íslendingum sem höfðu fengið berkla til að taka þátt. Þetta er fyrsta stóra erfðarannsóknin á berklum meðal fólks af evrópskum uppruna sem sýnir fram á tengsl erfðabreytileika sem tengjast hættunni á að fá berkla. Þeir erfðabreytileikar eru á svokölluðu HLA svæði á litningi 6, sem stýrir ónæmissvörum líkamans, og hefði því ekki átt að koma á óvart. Annars er ótrúlega lítið vitað um erfðabreytileika sem tengjast smitsjúkdómum, þar er sýkillinn sjálfur svo yfirgnæfandi áhættuþáttur að þar er erfitt að finna áhrif erfða. Ég hef líka verið að vinna hér hjá ÍE að rannsókn á áhrifum erfða og annarra þátta á svör við bólusetningum. Við vorum að birta niðurstöður úr rannsókn á áhrif aldurs, kyns og undirliggjandi

sjúkdóma á ónæmissvör við influensubólusetningu 1860 Íslendinga á aldrinum 18 til 105 ára. Við sýndum fram á að fyrri kynni af influensuveirunni, sýking eða bólusetning, hefur mest áhrif, og með hækkandi aldri svarar fólk bólusetningunni verr. Kyn hefur ekki áhrif og við gátum ekki sýnt að undirliggjandi sjúkdómar hafi áhrif. Við höfum enn ekki fundið erfðabreytileika sem tengjast svörum við influensubólusetningum en höldum enn í vonina um að finna þá. Fyrir utan erfðafræði smitsjúkdóma hef ég unnið að rannsóknum sem tengjast ónæmiskerfinu, bólgusjúkdómum eins og asthma og ofnæmissjúkdómum, sjálfsofnæmissjúkdómum, lungnaþembu og kæfisvefni. Hjá Íslenskri erfðagreiningu vinnur öflugur hópur vísindamanna, aðstaða og samstarf er frábært. Sú hugmyndafræði sem Kári Stefánsson lagði upp með hefur svo sannarlega skilað árangri. Íslensk erfðagreining er öflugasta rannsóknarstofnun í mannerfðafræði í heiminum í dag, það eru sannkölluð forréttindi að vinna hér.“

Ekkert sem bendir til að bólusetningar séu skaðlegar

„Mér finnst það nánast ófyrirgefanlegt þegar foreldrar neita að láta bólusetja börnin sín þar sem þau eru ekki einungis að setja sín eigin börn í hættu heldur líka önnur börn, einkum þau yngstu sem eru ekki búin að mynda verndandi ónæmi. Við vitum að um leið og bólusetningatíðnin er komin niður fyrir 85-90% geta sýklarnir farið að smitast milli manna. Þá eru ungbörnin sem enn eru of ung fyrir bólusetningu í mestri hættu. Við höfum séð á síðustu árum að mislingar brjótast út í löndum eins og Þýskalandi, Bretlandi og Bandaríkjunum, af því að fólk heldur að betra sé að láta náttúruna hafa sinn gang og treysta á lukkuna í stað þess að bólusetja börn til að vernda þau gegn illvígum smitsjúkdómum, sem börn dóu úr áður en bóluefni voru þróuð, og deyja enn úr í fátækari löndum heims. Við vitum að þeir sem ekki bólusetja börnin sín trúu því að bólusetningar geti verið barninu skaðlegar en það er ekkert sem bendir til þess. Einstaka bóluefni geta valdið aukaverkunum en slíkt er

afar sjaldgæft. Með bólusetningu er hægt koma í veg fyrir 25 smitsjúkdóma en bilið á milli fátækra landa og ríkra er gríðarlegt hvað þetta varðar. Til dæmis má nefna að árið 2010 voru 85% barna í efnaðri löndum heimsins bólusett gegn pneumókókkum en í fátæku löndum heimsins voru 98% barna ekki bólusett. Það er sorglegt að bóluefni sem eru til og hafa útrýmt alvarlegum sýkingum og dregið úr barnadaða í efnaðri löndum heimsins eru ekki notuð sem skyldi í þróunarlöndunum vegna fátæktar. Til dæmis var notkun þriggilda bóluefnisins gegn stífkrampa, kíghósta og barnaveiki um 30% minni í fátækum en ríkum löndum árið 2010 og þó er þetta bóluefni sem hefur verið í notkun í áratugi. Hið sama á við um mislingabóluefnið, notkun þess í fátækari löndum heims er enn of lítil. Síðan vantar sárlega betri bóluefni gegn ýmsum smitsjúkdómum eins og berklum og malaríu. Fyrst og fremst er það efnahagsleg misskipting í heiminum sem veldur því að þekkt og góð bóluefni eru ekki notuð til að koma í veg fyrir barnadaða og alvarlegar afleiðingar sýkinga.“

Þörf fyrir efnahagslegt og pólitískt átak

„Árið 2012 var sett af stað verkefni sem kallast *Global Vaccination Action Plan* og fyrsta markmið þess er að öll lönd setji sér það markmið að allir njóti bólusetninga. Annað markmið er að stjórnvöld allra ríkja krefjist þess að allir séu bólusettir, það sé réttur þegnanna og skylda stjórnvalda. Síðan koma markmið sem okkur þykja eflaust sjálfsögð en eru það alls ekki í stórum hluta heimsins; að öflugt bólusetningarprógram sé hluti af heilbrigðisþjónustunni. Einnig að

rannsóknir séu auknar á nýjum bóluefnum og þróun á nýtingu og gjöf þeirra bóluefna sem til eru. Þetta síðastnefnda hefur verið eitt meginviðfangsefni *Global Vaccination and Immunization Research Forum*, þar sem ég hef verið í vísindaráðgjafahópi í allmörg ár. Þar er verið að kortleggja vandann og hvernig best sé að standa að rannsóknum til að flýta þróun og framleiðslu bóluefna, bæta nýtingu, auka þol við geymslu og flutninga, auk þróunar nýrra bóluefna. Að verkefninu standa Alþjóðaheilbrigðisstofnunin, Heilbrigðisstofnun Bandaríkjanna á sviði smitsjúkdóma og Bill and Melinda Gates Foundation. Sú stofnun hefur gert gríðarlegt átak í að styrkja rannsóknir á bóluefnum og uppbyggingu innviða heilbrigðiskerfis í þróunarlöndum. Það gleymist gjarnan að í þróunarlöndunum er allt að 50% munur á tíðni bólusetninga eftir því hvort um dreifbýli eða þéttbýli er að ræða en skortur á innviðum er enn meiri í dreifbýlinu. Mikið hefur áunnist á undanförunum árum en það þarf að gera stóratæk alþjóðlega til að tryggja öllum bólusetningar óháð búsetu og efnahag. Það er margsannað að bólusetningar eru besta forvörn gegn sjúkdómum sem til er og þær eru líka efnahagslega hagkvæmar því kostnaðurinn við að missa fólk úr sjúkdómum sem hægt er að fyrirbyggja er gríðarlegur. Þetta hafa hagfræðingar sýnt fram á með óyggjandi hætti. Það eru sannarlega sterk rök og kannski þau sem stjórnáamenn skilja best. Það þarf átak á bæði pólitísku og efnahagslegu sviði til að bóluefni komist til allra sem þurfa á þeim að halda og þau nýtist sem best. Það eru sjálfsögð mannréttindi allra, ekki bara okkar sem búum í ríku samfélagi.“

LÆKNASTOFUR

Hef lausar nokkrar stofur í nýnnréttáðri klíník að Grensásvegi 13, á mótum Grensásvegjar og Miklubrautar.

Húsnæðið hentar hóp, stökum læknum eða tannlæknum.

Við höfum ekki haft bílastæðavandamál.

Áhugasamir vinsamlegast hafið samband við undirritaðan á netfangið bolli@utlitslaekning.is eða í síma 892 3755.

Bolli Bjarnason læknir