

Grunnrannsókn sem lofar góðu

■ ■ ■ Hávar Sigurjónsson

Þórunn Ásta Ólafsdóttir líffræðingur varði doktorsritgerð sína um áhrif bólusetninga á nýbura í músamódeli við læknaeild Háskóla Íslands þann 23. september síðastliðinn. Heiti ritgerðarinnar er *Ónæmissvör nýbura við bólusetningu – Nýir ónæmisglæðar og ónæmisvakar til verndar gegn pneumókokka- og inflúensusjúkdómum*. Verkefnið var styrkt af Háskólasjóði Eimskipafélags Íslands, Vísindasjóði Landspítalans og PATH's Pneumococcal Vaccine Project, Bandaríkjunum.

Leiðbeinandi við verkefnið var prófessor Ingileif Jónsdóttir. Andmælendur voru Richard Malley dósent í barnalækningum við Harvard Medical School og læknir við smitsjúkdómadeild Children's Hospital í Boston, og Magnús Gottfredsson, prófessor við læknaeild Háskóla Íslands og sérfræðingur í smitsjúkdómum á Landspítala.

Þórunn Ásta lauk BS-gráðu í líffræði árið 2002 og meistaraþrófi í heilbrigðisvísindum 2005. Hún starfar á ónæmisfræðideild Landspítala en stefnir á frekari vísindarannsóknir erlendis á næsta ári.

„Markmið verkefnisins var að kanna áhrif bólusetninga á nýbura. Rannsóknin var gerð í músamódeli þar sem ekki er hægt að gera svona grunnrannsókn á mönnum. Ég var að kanna áhrif bólusetninga gegn tveimur alvarlegum sýklum sem herja á ungbörn, *Streptococcus pneumoniae* (pneumókokkar) og inflúensuveiru. Með þetta markmið í huga notaði ég mismunandi bóluefni og bætti út í þau ónæmisglæðum en þeir hafa þann tilgang að yfirvinna takmarkanir á ónæmiskerfi nýbura og svörun við bólusetningum,“ segir Þórunn Ásta um rannsóknarverkefnið.

Músamódelið sem Þórunn Ásta notaði voru sjö daga gamlar mýs en ónæmiskerfi þeirra og nýbura manna hefur sambærilegan þroska. „Ég rannsakaði áhrif bólusetninganna

með tilliti til vessabundinna og frumubundinna ónæmissvara sem eru nauðsynlegir til að vernda gegn þessum tveimur sýklum, en með því að nota músamódel get ég skoðað nákvæmlega hvaða frumugerðir og sameindir virkjast í milta, eitlum og blóði. Ómögulegt væri að gera slíkar rannsóknir í mönnum því þær takmarkast við mælingar á blóðsýnum. Annar kostur sem dýramódel eins og okkar hefur, er að við getum framkallað sýkingar og þannig metið beint verndandi áhrif bólusetninganna gegn sjúkdómnum. Á rannsóknarstofunni okkar hefur verið þróað sýkingarmódel í músum þar sem sýkt er um nef til að líkja eftir náttúrulegri sýkingu pneumókokka, og síðan er sýking í lungum og blóði metin með því að telja bakteríurnar.“

Færri skammtar mikilvægari

Pneumókokkar eru algeng baktería í nefkoki ungbarna og er oft án einkenna, en ef hún nær sér á strik getur hún valdið eyrnabólgu, lungnabólgu, heilahimnubólgu og alvarlegum blóðsýkingum. „Það eru kannski ekki mörg börn sem deyja af völdum pneumókokka í hinum vestræna heimi, þar sem hægt er að gefa sýklalyf, en þó ber að hafa í huga að sýklalyfjaónæmum pneumókokkum fer sífellt fjölgandi. Ekki má heldur draga úr því að pneumókokkasýkingar eru mjög algengar á heimsvísu, sérstaklega hjá börnum yngri en tveggja ára og eldra fólki. Í þróunarlöndunum eru pneumókokkar algeng orsök ungbarnadauða og á hverju ári deyr um ein milljón barna í heiminum af völdum þessarar bakteríu.“

Þórunn Ásta segir hluta rannsóknarverkefnis síns hafa beinst að því að þróa breiðvirkara bóluefni sem verndar gegn fleiri gerðum bakteríunnar en nú tíðkast. „Prótíntengt fjölsykrubóluefni gegn pneumókokkum sem notað er við ungbarnabólusetningar

nú, virkar vissulega mjög vel en hefur samt ýmsar takmarkanir. Það er ekki mjög breiðvirk og virkni þess er því breytileg eftir heimssvæðum, einnig er það mjög dýrt í framleiðslu og það þarf að gefa það í þremur skömmtum á fyrsta ári barnsins, sem gerir það að verkum að það er of dýrt fyrir flest þróunarlönd. Bakterían fyrirfinnst með 90 mismunandi hjúpgerðir. Þau bóluefni sem notuð eru nú virka á 10 eða 13 þeirra en það fer eftir bóluefnaframleiðendum.

Mitt rannsóknarverkefni snerist að hluta til um að auka ónæmisvekjandi eiginleika prótíntengds fjölsykrubóluefnis með því að bæta ónæmisglæðum út í bóluefnið, þannig að hægt sé að gefa það sem fyrst eftir fæðingu og vekja vernd með færri skömmtum af því. Ég kannaði einnig virkni nýs bóluefnis á nýbura sem inniheldur vel varðveitt prótín úr bakteríunni og gæti því veitt vernd gegn öllum 90 hjúpgerðunum. Þetta bóluefni yrði ódýrara í framleiðslu en pneumókokkabóluefni sem nú eru á markaði. Kjarni rannsóknarinnar snerist því annars vegar um að efla virkni þeirra bóluefna sem eru til með því að bæta út í þau ónæmisglæðum og hins vegar að finna öflugra og ódýrara bóluefni sem henta myndi nýburum.“

Ein bólusetning nægi

Rannsókn Þórunnar Ástu á bóluefni gegn inflúensuveiru snerist um að finna bóluefni fyrir ungbörn sem eru alla jafna ekki bólusettt fyrir inflúensu innan við sex mánaða aldur. „Ungbörn eru þó í hættu að fá alvarlegar sýkingar af völdum inflúensuveiru. Ein af ástæðum þess að við vildum rannsaka þetta er að mikilvægt er að finna bóluefni sem er í senn öflugt og að nota megi sem minnstan skammt af bóluefninu, sérstaklega með yfirvofandi heimsfaraldur inflúensu í huga. Til að tryggja verndandi ónæmissvar barna



„Það væri mikill áfangi ef hægt væri að bólusetja börn í þróunarlöndunum með einni bólusetningu strax við fæðingu,“ segir Þórunn Ásta Ólafsdóttir nýbakaður doktor.

undir níu ára aldri sem er bólusett í fyrsta skipti gegn influensu þarf að bólusetja það tvisvar með fjögurra vikna millibili. Þar sem endurhanna þarf influensubóluefni á hverju ári er oft knappur tími fyrir endurtekna bólusetningar áður en influensufaraldur gerir vart við sig. Rannsóknin snerist því að talsverðu leyti um að finna rétt hlutfall bóluefnis og ónæmisglæðis til að ein nýburabólusetning myndi nægja til að veita verndandi svar gegn influensu.

Heildarniðurstaða verkefnisins er að nýburabólusetningar gegn pneumókokkum og influensuveiru eru raunhæfur kostur hvað músamódelið varðar,“ segir Þórunn Ásta. „Eflaust er enn töluvert í að nýburabólusetningar gegn þessum sýklum verði kannaðar í mönnum og erfitt að yfirfæra niðurstöðurnar beint úr músum í menn. En þetta lofar mjög góðu. Ónæmissvörun í nýburum er mjög Th2-sveigð, sem þýðir að ónæmissvörunin er

ekki mjög góð gagnvart veirusýkingum, en þar viljum við helst sjá Th1- eða Th17-svörun. Ég gat hins vegar haft skammtasparandi áhrif með því að gefa ónæmisglæði með bóluefninu og náði jafnframt að sveigja ónæmissvar nýburamúsanna í veirudrepandi átt. Einnig náðum við að draga verulega úr pneumókokkasýkingum eftir einungis eina nýburabólusetningu með prótíntengdu fjölsykrubóluefni og öflugum ónæmisglæði. Niðurstöðurnar gáfu því til kynna að með réttum hlutföllum af bóluefni og ónæmisglæði mætti ná fram verndandi ónæmissvari með nýburabólusetningum.“

Þórunn Ásta segir rannsóknir á ónæmisglæðum hafa aukist mjög seinustu ár. „Þetta er flokkur efna sem ýtir undir ónæmissvörun og hefur skammtasparandi áhrif. Ekki eru hins vegar komin leyfi fyrir því að nota nema mjög fáa ónæmisglæða í mönnum og enn vantar ónæmisglæða á markað

sem nýst gætu við nýburabólusetningar.“

Hún segir að hluti rannsóknarinnar hafi snúist um að finna leið til að bólusetja ungbörn fyrir en tíðkast í dag og um leið að komast af með eina bólusetningu í stað fleiri yfir lengra tímabil. „Fyrir ástandið í þróunarlöndunum er þetta mjög mikilvægt því þar fá mæður og nýburar kannski ekki heilbrigðisþjónustu nema rétt í kringum fæðinguna. Í heiminum deyja árlega um 3,6 milljónir barna á fyrstu fjórum vikunum eftir fæðingu. Þriðjungur þeirra deyr af völdum sýkinga. Það væri því mikill áfangi að geta bólusett börnin með einni bólusetningu strax við fæðingu. Rannsóknir hafa líka sýnt að ef börn bera pneumókokkabakteríuna í nefkoki á þeim tíma sem þau eru bólusett með prótíntengdu fjölsykrubóluefni, dregur það úr virkni bóluefnisins. Þar er önnur ástæða þess hversu mikilvægt er að geta bólusett þau sem fyrst eftir fæðingu.“