

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Biotechnologia szczepionek

praca zbiorowa pod redakcją
Andrzeja Mackiewicza

Poznań 2024

Monografia recenzowana

Skład i łamanie
Beata Łakomiak

Projekt okładki
Bartłomiej Wąsiel

ISBN 978-83-7597-480-5

Copyright © Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2024

Monografia jest zbiorem obronionych prac licencjackich. Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za ich treść, formę i styl.

Zdjęcie na okładce: kjpgarter na Freepik



ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań
www.wydawnictwo.ump.edu.pl

Ark. wyd. 33,5. Ark. druk. 43,4.
Format B5. Zam. nr 155/24.
Przekazano do druku w grudniu 2024.

Szanowni Państwo,

wzorem lat ubiegłych oddajemy w Wasze ręce monografię pod tytułem „**Biotechnologia szczepionek**”, która jest spójnym tematycznie zbiorem prac licencjackich absolwentów rocznika 2022 studiów pierwszego stopnia kierunku biotechnologia medyczna na Wydziale Medycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. To ósme już wydanie z serii tematycznych opracowań, a tym razem skupia się na jakże ważnym aspekcie zdrowia publicznego, jakim są szczepionki. Monografia, którą oddajemy w Państwa ręce, zawiera 15 prac przeglądowych, które dotyczą różnych aspektów biotechnologii szczepionek i przedstawiają pełne spektrum wiedzy na ten temat – od historycznych i przełomowych odkryć przez typy i rodzaje szczepionek, mechanizmy ich działania, procesy produkcyjne aż po współczesne wyzwania związane z ich stosowaniem. Znajdą tu Państwo informacje dotyczące szczepionek przeciwnowotworowych, przeciwwirusowych, ale co również interesujące – przeciwbakteryjnych.

Publikacja, w której autorzy dzielą się zdobytą wiedzą, stanowi doskonały punkt wyjścia i może służyć jako przewodnik lub podręcznik dla studentów kierunków biologicznych lub biotechnologicznych, ale również dla uczniów szkół licealnych, którzy przygotowują się do olimpiad lub innych konkursów. Monografia opiera się na zwięzłym przeglądzie najnowszej literatury i w związku z tym może równocześnie służyć badaczom i pedagogom do aktualizacji ich wiedzy, ale też do monitorowania postępów nauki w danej dziedzinie.

Wszystkie prace zostały przygotowane według jednakowego schematu i ocenione przez promotorów i recenzentów. Tom traktowany jest jako dzieło zbiorowe, którego współautorami są studenci. Efekt napawa ogromną dumą, przynosi satysfakcję oraz daje poczucie, że wysiłek włożony w pisanie pracy nie pójdzie w zapomnienie wraz z momentem obrony tytułu licencjata. Jestem głęboko przekonany, że prezentowana monografia stanie się realną formą pomocy dydaktycznej. Serdecznie zachęcam do lektury.

Andrzej Mackiewicz

Spis treści

Maria Kachel

Od Pasteura do Pfizera – historia produkcji szczepionek

1. Pierwsze szczepionki	19
2. Rozwój badań nad szczepionkami	20
3. Odporność zbiorowiskowa	22
4. Kalendarze szczepień	23
5. Szczepionka	25
5.1. Działanie szczepionek – wywoływanie odporności swoistej.	25
5.2. Adiuwanty	28
5.3. Administracja szczepionek	28
5.4. Klasyczne szczepionki	29
5.4.1. Szczepionki atenuowane	29
5.4.2. Szczepionki inaktywowane	30
5.4.3. Szczepionki podjednostkowe	31
5.5. Współczesne szczepionki	32
5.5.1. Szczepionki oparte o syntetyczne antygeny	32
5.5.2. Szczepionki rekombinowane	33
5.5.3. Szczepionki oparte o kwasy nukleinowe	34
6. Podsumowanie	37
7. Piśmiennictwo	40

Antonina Dola

Wpływ zmienności antygenowej wirusów na skuteczność szczepionek

1. Wstęp	57
2. Wirus grypy	57
2.1. Klasyfikacja wirusów grypy	57
2.2. Struktura wirusów grypy typu A i B	58
2.3. Mechanizm infekcji	59
3. Zmienność antygenowa wirusa grypy	60
3.1. Przesunięcie i skok antygenowy	61
3.2. Zmienność antygenowa HA i NA	61
3.3. Antygenowy „grzech pierworodny”	63
4. Typy szczepionek przeciwko grypie	64
4.1. Szczepionki inaktywowane	64
4.1.1. Szczepionki inaktywowane zawierające całego wirusa	64
4.1.2. Szczepionki inaktywowane typu split	65
4.1.3. Szczepionki inaktywowane podjednostkowe	65
4.2. Żywe atenuowane szczepionki	65
4.3. Szczepionki rekombinowane na bazie HA	66
4.4. Szczepionki dostępne w Unii Europejskiej	66
5. Wybór szczepu do produkcji szczepionek	66
6. Skuteczność szczepień na grypę	67
6.1. Efektywność szczepionek u dzieci	68
6.2. Efektywność szczepionek u dorosłych	69
6.3. Efektywność szczepionki rekombinowanej opartej na HA	69
7. Dyskusja	70

7.1. Perspektywy szczepionek na grypę	70
7.1.1. Szczepionki oparte na NA	70
7.1.2. Szczepionki oparte na kwasach nukleinowych	70
7.2. Szczepionki przeciwko innym wirusom RNA	71
8. Wnioski	71
9. Piśmiennictwo	72

Dominika Adamczak

Substancje pomocnicze w szczepionkach

1. Wstęp	79
2. Składniki szczepionek	81
2.1. Adiuwanty	83
2.1.1. Związki aluminium	84
2.1.2. MF59	86
2.1.3. AS03	87
2.1.4. CpG 1018	88
2.1.5. Liposomy	89
2.1.6. Adiuwanty polisacharydowe	89
2.2. Środki stabilizujące	90
2.2.1. Składniki białkowe	90
2.2.1.1. Aminokwasy	90
2.2.1.2. Żelatyna	91
2.2.1.3. Ludzka albumina	91
2.2.2. Cukry i ich związki	92
2.3. Środki konserwujące	92
2.3.1. Tiomersal	92
2.3.2. 2-fenoksyetanol (2-PE)	96
2.4. Pozostałości po procesach produkcyjnych	97
2.4.1. Formaldehyd	97
2.4.2. Hodowle komórkowe	98
2.4.3. Białka jaja kurzego	98
2.4.4. Antybiotyki	98
3. Podsumowanie	99
4. Piśmiennictwo	102

Agata Andrzejczak

Zastosowanie technologii mRNA do produkcji leków i szczepionek - przegląd systematyczny

Wykaz skrótów	111
1. Wstęp teoretyczny	113
2. Cel pracy	114
3. Materiał i metody	114
4. Wyniki i dyskusja	114
4.1. Szczepionki oparte o technologię mRNA	114
4.1.1. Szczepionki przeciw SARS-CoV-2	115
4.1.2. Szczepionki przeciwko wirusom grypy	119
4.1.3. Szczepionki przeciwko wirusowi HIV	121
4.1.4. Szczepionki przeciwnowotworowe	123

4.2. Leki oparte o technologię mRNA	124
4.2.1. Białkowa terapia zastępcza (protein replacement therapy)	125
4.2.2. Immunoterapia nowotworów	126
4.2.3. Edytowanie genów (gene editing)	127
4.2.4. Przeprogramowanie komórkowe (cellular reprogramming)	129
5. Wnioski	130
6. Piśmiennictwo	131

Mikołaj Kubiak

Szczepionki DNA w leczeniu chorób wirusowych

1. Wstęp	137
2. Szczepionki DNA	140
2.1. Mechanizm działania szczepionek DNA	140
2.2. Budowa szczepionek DNA	142
2.2.1. Struktura wektorów	142
2.2.2. Wektory wirusowe	143
2.2.3. Dobór antygeny	145
2.2.4. Białka fuzyjne i antygeny chimeryczne	147
2.2.5. Promotory	148
2.3. Adiuwanty	151
2.3.1. Adiuwanty chemiczne	151
2.3.2. Adiuwanty genetyczne	153
3. Dostępne przeciwwirusowe szczepionki DNA	156
3.1. Szczepionki DNA przeciwko COVID-19	159
4. Podsumowanie	161
5. Piśmiennictwo	161

Marek Giers

Szczepionki przeciw SARS-CoV-2

Wykaz skrótów	175
1. Wstęp	177
2. Budowa i charakterystyka SARS-CoV-2	179
2.1. Genom i struktura SARS-CoV-2	179
2.2. Mechanizm fuzji komórkowej i replikacji	181
2.3. Warianty SARS-CoV-2	183
2.4. Odpowiedź immunologiczna przeciwko SARS-CoV-2	185
3. Szczepionki przeciwko SARS-CoV-2	187
3.1. Rodzaje szczepionek	187
3.2. Opis wybranych szczepionek przeciwko SARS-CoV-2	191
3.3. Skuteczność szczepionek przeciwko SARS-CoV-2	195
3.4. Bezpieczeństwo szczepionek przeciwko SARS-CoV-2	198
4. Podsumowanie	207
5. Piśmiennictwo	208

Wiktoria Majewska

Szczepionki białkowe vs szczepionki oparte na kwasach nukleinowych

1. Wstęp	221
1.1. Definicja szczepionki	221

1.2. Cechy szczepionek	221
1.3. Istotność szczepień	221
1.4. Powstawanie odporności po szczepieniu	223
1.5. Odporność stadna	224
2. Szczepionki białkowe	224
2.1. Szczepionki podjednostkowe	225
2.2. Szczepionki rekombinowane	225
2.3. Produkcja szczepionek białkowych	226
2.3.1. Systemy ekspresyjne szczepionek rekombinowanych	226
2.3.2. Oczyszczanie szczepionek białkowych	227
2.4. Szczepionka białkowa – Influvac	228
3. Szczepionki DNA	229
3.1. Historia szczepionek DNA	229
3.2. Działanie szczepionek DNA	230
3.3. Produkcja szczepionek DNA	231
3.4. Bezpieczeństwo szczepionek DNA	233
3.5. Transfer szczepionek DNA	233
3.6. Szczepionka DNA – SARS-Cov-2	235
3.7. Przeciwnowotworowe szczepionki DNA	236
4. Szczepionki RNA	237
4.1. Historia szczepionek RNA	238
4.2. Działanie szczepionek RNA	238
4.3. Produkcja szczepionek RNA	239
4.4. Transfer szczepionek RNA	240
4.5. Skuteczność szczepionek RNA	241
4.6. Szczepionki RNA – HIV	241
4.7. Szczepionki RNA – SARS-CoV-2	242
5. Podsumowanie	242
6. Wnioski	243
7. Piśmiennictwo	243

Dorota Piechowiak

Szczepionki oparte o komórki dendrytyczne

1. Wstęp	253
2. Komórki dendrytyczne	253
2.1. Klasyfikacja komórek dendrytycznych	254
2.2. Proces różnicowania	254
2.3. Klasyczne komórki dendrytyczne typu I – cDC1	255
2.4. Klasyczne komórki dendrytyczne typu II – cDC2	256
2.5. Plazmacytoidalne komórki dendrytyczne – pDC	257
3. Komórki dendrytyczne w immunoterapii	257
3.1. Prezentacja krzyżowa	258
3.2. Interakcje komórek dendrytycznych z limfocytami	259
3.3. Wpływ mikrośrodowiska guza na komórki dendrytyczne	260
3.4. Typy szczepionek	261
3.5. Rodzaje komórek używanych do produkcji szczepionek	262
4. Szczepionki oparte o komórki dendrytyczne w terapii nowotworów	263
4.1. Czerniak	263

4.2. Rak prostaty	264
4.3. Rak jajnika	266
5. Perspektywy na zwiększenie skuteczności terapeutycznej szczepionek	270
5.1. Chemioterapia	270
5.2. Adoptywna terapia komórkowa (ACT)	270
5.3. Stymulacja TLR	271
5.4. Stymulacja CD40	272
6. Wnioski	272
7. Piśmiennictwo	273

Zofia Szulc

Szczepionki oparte na indukowanych komórkach pluripotentnych

Wykaz skrótów	287
1. Wstęp	289
2. Indukowane komórki pluripotentne	289
2.1. Czynniki wpływające na reprogramowanie iPSC	291
2.2. Metody reprogramowania komórek somatycznych do indukowanych pluripotentnych komórek macierzystych	293
2.3. Zastosowanie iPSC	295
3. Immunoterapia nowotworów	296
4. Szczepionki oparte o indukowane pluripotentne komórki macierzyste	297
4.1. Immunogenność iPSC	297
4.2. Szczepionki oparte o antygeny onkopłodowe	299
4.3. Technologia iPSC w immunoterapii nowotworów jako potencjalna szczepionka przeciwnowotworowa	300
4.4. Szczepionka oparta o iPSC w raku trzustki	302
4.5. Szczepionka oparta o iPSC w czerniaku	303
4.6. Szczepionka oparta o iPSC w raku piersi o działaniu przeciwnowotworowym i przeciwprzerzutowym	304
4.7. Szczepionka oparta o iPSC w raku płuca	305
4.8. Podsumowanie	306
5. Przyszłość	308
5.1. Autologiczne a allogeniczne szczepionki oparte na iPSC	308
5.2. Możliwe zastosowania szczepionki opartej na iPSC	308
5.3. Zagrożenia związane z zastosowaniem szczepionki opartej na iPSC u pacjentów	309
5.4. Przyszłość badań nad szczepieniami opartymi na iPSC	310
6. Zakończenie	310
7. Piśmiennictwo	311

Natalia Guźniczak

Peptydowe szczepionki przeciwnowotworowe

Wykaz skrótów	325
1. Wstęp	327
2. Peptydowe szczepionki przeciwnowotworowe	328
2.1. Otrzymywanie peptydów	330
2.2. Rodzaje peptydów	332
2.3. Personalizowane szczepionki	333

2.4. Dostarczanie peptydów	336
3. Adiuwanty	338
4. Terapie kombinowane	341
4.1. Terapie kombinowane wykorzystujące szczepionki peptydowe i chemioterapię	342
4.2. Terapie kombinowane łączące szczepionki peptydowe i radioterapię	343
4.3. Terapie kombinowane wykorzystujące szczepionki peptydowe i inhibitory punktów kontrolnych	344
5. Badania kliniczne	346
5.1. Klasyfikacja pacjentów	347
5.2. Biomarkery predykcyjne	347
5.3. Wyniki zakończonych badań klinicznych	348
5.4. Trwające badania kliniczne	351
5.4.1. Badania aktywne, nierekrutujące	351
5.4.2. Badania rekrutujące	353
5.4.3. Zawieszane badania	354
5.4.4. Przerwane i wycofane badania	354
6. Wady i zalety szczepionek peptydowych	356
7. Perspektywy na przyszłość	356
8. Podsumowanie	358
9. Piśmiennictwo	359

Aleksandra Wojtkowiak

Szczepionki oparte na genetycznie modyfikowanych komórkach nowotworowych

Wykaz skrótów	371
1. Wstęp	372
2. Lecznicze szczepionki rakowe	372
2.1. Szczepionki peptydowe	373
2.1.1. Syntetyczne antygeny	375
2.1.2. Lizaty komórkowe	376
2.1.3. Szczepionki komórkowe niemodyfikowane	377
2.2. Szczepionki na bazie genetycznie modyfikowanych komórek nowotworowych	378
2.2.1. Czerniak	378
2.2.2. Rak płuc	382
2.2.3. Rak trzustki	384
3. Systemy transferu genów do komórek	385
3.1. Metody wirusowe	385
3.1.1. Wektory retrowirusowe	386
3.1.2. Wektory lentiwirusowe	387
3.1.3. Wektory adenowirusowe	388
3.1.4. Wektory AAV	390
3.2. Metody niewirusowe	392
3.2.1. Elektroporacja	392
3.2.2. Chlorek wapnia	393
3.2.3. Lipofekcja	395

4. Podsumowanie	396
5. Piśmiennictwo	396

Marcel Mohr

Szczepionki przeciwczerśniakowe

Wykaz skrótów	405
1. Wstęp	407
2. Czerniak złośliwy	407
2.1. Typy czerniaka złośliwego	407
2.2. Czynniki ryzyka czerniaka złośliwego	408
2.2.1. Środowiskowe czynniki ryzyka	408
2.2.2. Czynniki ryzyka związane z gospodarzem	409
2.2.3. Mutacje w genach podatności na czerniaka	410
2.2.4. Mutacje w obrębie genu BRAF	410
2.2.5. Mutacje NRAS	411
2.2.6. Mutacje genu NF1	411
2.2.7. Wpływ środowiska na geny związane z czerniakiem złośliwym	412
2.2.8. Proces nowotworzenia czerniaka złośliwego	412
2.3. Epidemiologia czerniaka złośliwego	413
2.3.1. Zachorowalność w Polsce	413
2.3.2. Zachorowalność na świecie	414
2.3.3. Profilaktyka czerniaka złośliwego	415
2.3.4. Profilaktyka pierwotna	415
2.3.5. Profilaktyka wtórna	416
2.4. Czynniki prognostyczne czerniaka złośliwego	417
2.4.1. Pierwotne ognisko czerniaka (I i II stopień zaawansowania)	417
2.4.2. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (III stopień zaawansowania)	417
2.4.3. Przerzuty w odległych narządach (IV stopień zaawansowania)	417
2.4.4. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego czerniaka	417
2.4.5. Długość przeżycia chorych na czerniaka	418
2.5. Leczenie czerniaka złośliwego	419
2.5.1. Leczenie regionalnych węzłów chłonnych	419
2.5.2. Leczenie w przypadku choroby przerzutowej	419
2.6. Immunoterapia czerniaka złośliwego	420
2.6.1. Wykorzystanie interferonu- α 2b w terapii czerniaka złośliwego	420
2.6.2. Wykorzystanie interleukiny-2 w terapii czerniaka złośliwego	420
2.6.3. Blokada cytotoksycznego receptora związanego z limfocytami T4	421
2.6.4. Blokada programowanej śmierci komórkowej	421
3. Szczepionki przeciwczerśniakowe.	422
3.1. Historia i przebieg badań nad szczepionkami przeciwczerśniakowymi	422
3.2. Szczepionki komórkowe	425
3.2.1. Autologiczne szczepionki komórkowe	426
3.2.2. Allogeniczne szczepionki komórkowe	427
3.3. Szczepionki dendrytyczne	428
3.4. Szczepionki peptydowe	429
3.5. Szczepionki gangliozydowe	430
3.6. Szczepionki DNA	431

3.7. Wektory wirusowe	431
4. Nowe perspektywy terapii przeciwczeraniakowej	432
4.1. Badania kliniczne szczepionek w połączeniu z innymi terapiami	432
4.1.1. Badanie kliniczne NCT00118274 (70)	432
4.1.2. Badanie kliniczne NCT00003222 (72)	432
4.1.3. Badanie kliniczne NCT00518206 (73)	433
4.2. Wykorzystanie technologii mRNA w szczepionce przeciwczeraniakowej	433
5. Wnioski	434
6. Piśmiennictwo	435

Daria Szczepaniak

Szczepionki przeciwko rakowi szyjki macicy

Wykaz skrótów	443
1. Wprowadzenie. Rak szyjki macicy jako problem zdrowia publicznego w Polsce i na świecie	444
2. Rak szyjki macicy	445
2.1. Ogólna charakterystyka raka szyjki macicy	445
2.2. Czynniki ryzyka raka szyjki macicy	445
2.2.1. Wirus brodawczaka ludzkiego	445
2.2.2. Inne czynniki zwiększające ryzyko zachorowania na raka szyjki macicy	447
2.3. Patogeneza raka szyjki macicy po zakażeniu wirusem brodawczaka ludzkiego	448
2.4. Objawy kliniczne raka szyjki macicy	449
2.5. Diagnostyka raka szyjki macicy	450
2.6. Leczenie raka szyjki macicy	450
2.7. Profilaktyka raka szyjki macicy w Polsce i na świecie	451
3. Szczepionki przeciwko rakowi szyjki macicy	453
3.1. Początek badań nad szczepionkami przeciwko rakowi szyjki macicy	453
3.2. Mechanizm działania szczepionek profilaktycznych przeciwko rakowi szyjki macicy	454
3.3. Dostępne na rynku szczepionki profilaktyczne przeciwko HPV	456
3.4. Sposób otrzymywania szczepionek profilaktycznych przeciwko HPV	456
3.5. Profilaktyczna szczepionka dwuwalentna przeciwko HPV	457
3.6. Profilaktyczna szczepionka czterowalentna	458
3.7. Profilaktyczna szczepionka dziewięciowalentna	459
4. Perspektywy na przyszłość – szczepionki terapeutyczne, innowacyjne szczepionki profilaktyczne	460
4.1. Szczepionki terapeutyczne przeciwko rakowi szyjki macicy	460
4.2. Innowacyjne szczepionki profilaktyczne przeciwko HPV	461
4.3. Perspektywy na przyszłość szczepionek terapeutycznych i profilaktycznych	462
5. Piśmiennictwo	463

Julia Mierzejewska

Szczepionka anty-HPV – zagrożenia, a społeczne korzyści

1. Charakterystyka wirusa HPV	471
1.1. Klasyfikacja i typy onkogenne HPV	471

1.2. Dystrybucja wirusa HPV w populacji	472
1.3. Epidemiologia zakażeń HPV na świecie	473
2. Objawy zakażenia HPV	474
2.1. Patogeneza	474
2.2. Symptomatologia	475
2.2.1. Kłykciny kończyste	475
2.2.2. Rak szyjki macicy	475
2.2.3. Pozostałe nowotwory odbytowo-płciowe oraz raki głowy i szyi	475
2.2.4. Brodawki i torbiele naskórkowe	476
3. Metody prewencji zakażeń HPV	476
4. Historia badań nad szczepionkami HPV	478
5. Szczepionki anty-HPV	478
5.1. Rodzaje szczepionek anty-HPV	478
5.2. Schematy i strategie szczepień przeciwko HPV	479
5.3. Poszczepienne objawy niepożądane	480
5.4. Skuteczność szczepień przeciwko HPV	480
6. Kontrowersje wokół szczepionki przeciwko HPV	481
7. Zagrożenia wynikające z braku immunizacji	482
8. Piśmiennictwo	483

Katarzyna Kaczmarek

Zastosowanie szczepionek przeciwko pneumokokom w prewencji zakażeń dróg oddechowych

Wykaz skrótów	489
1. Wstęp	490
2. Patogeneza, przebieg, leczenie i prewencja zakażeń dróg oddechowych	490
2.1. Budowa dróg oddechowych	490
2.2. Przyczyna zakażeń dróg oddechowych	491
2.3. Infekcje dróg oddechowych	494
2.4. Choroby pneumokokowe	496
2.5. Charakterystyka <i>Streptococcus pneumoniae</i>	498
2.5.1. Morfologia i budowa otoczki <i>Streptococcus pneumoniae</i>	498
2.5.2. Mechanizmy bakteryjne zwiększające wirulencje	498
2.5.3. Przebieg infekcji	500
2.6. Diagnostyka i leczenie	501
2.7. Powikłania	502
2.8. Profilaktyka	503
3. Zastosowanie szczepionek przeciwko pneumokokom w prewencji zakażeń dróg oddechowych	505
3.1. Typy szczepionek przeciwko pneumokokom	505
3.2. Mechanizm działania szczepionek pneumokokowych	508
3.3. Produkcja szczepionek	510
3.4. Skuteczność szczepionek	513
4. Podsumowanie i wnioski	514
5. Piśmiennictwo	515