

HVA ER EN VAKSINE

Petter Frost, Intervet Schering-Plough

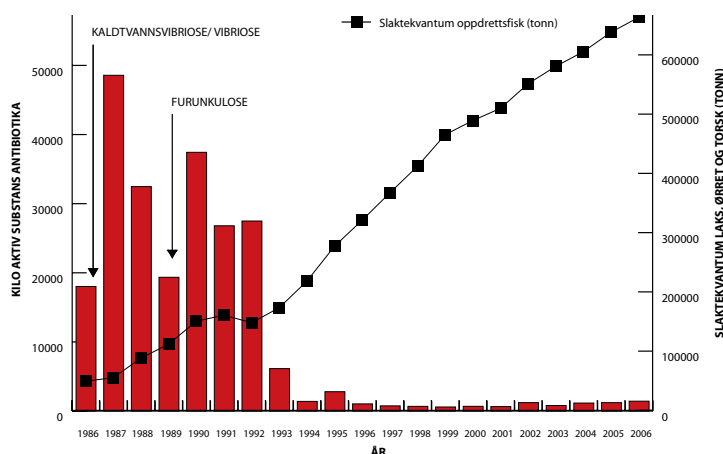
Ordet vaksine, utledet fra det latinske ordet *vacca* som betyr ku, ble først brukt av Edvard Jenner (1749-1823) da han oppdaget at mennesker som jobbet med kyr ofte var immun mot sykdommen kopper. Senere viste det seg at disse menneskene var immune mot kopperviruset fordi de først hadde vært smittet med kukopper. Viruset som forårsaker kopper hos mennesker er svært lik det som forårsaker kopper hos kyr, men viruset som forårsaker kukopper gir ikke alvorlig sykdom når det formerer seg i mennesker. Dette førte til at når de som først hadde vært smittet med kukopper senere ble smittet med kopper, ble viruset tilintetgjort før det fikk spredt seg i kroppen og gi sykdom.

Årsaken til at de som hadde vært i kontakt med kukopperviruset ikke fikk kopper er at immunsystemet i virveldyr kan "huske" strukturen til virus og bakterier det har nedkjempet før (primærinfeksjon) og derfor nedkjempe en ny infeksjon (sekundærinfeksjon) så effektivt at sykdomsfremkallende virus/bakterie ikke rekker å formere seg tilstrekkelig til å gi sykdom.

Denne naturlige evnen immunsystemet har til å huske ulike virus og bakterier er prinsippet bak vaksinasjon. Ved vaksinasjon påføres et smittestoff på en slik måte at man ikke blir syk (f.eks. fordi det er drept), men samtidig på en slik måte at kroppens immunsystem reagerer og kan "huske" smittestoffet. Dette er også grunnen til at en vaksine ikke fungerer optimalt dersom immunsystemet er svekket, f.eks. pga dårlig fysisk form, stress, feil ernæring eller pågående sykdom.

De første vaksiner ble utviklet da Luis Pasteur (1822-95) på 1870 tallet utviklet metoder for å isolere bakterier fra syke personer og dyrke disse i laboratoriet. Virusvaksiner ble derimot først industrielt utviklet etter andre verdenskrig da teknologi for å dyrke celler i laboratoriet ble etablert. Vaksiner mot sykdom i laks ble i Norge utviklet industrielt på 1980 og 90-tallet. Først kom vaksiner mot "Hitrasyke" og noen år senere ble det utviklet effektive vaksiner mot sykdommen Furunkulose. I tiden før effektive vaksiner var tilgjengelig ble det benyttet store mengder antibiotika for å begrense tapene som følge av sykdomsutbruddene. Dette svekket næringens renommé og gav betydelig risiko for utvikling av antibiotikaresistente bakteriestammer. Utvikling av effektive fiskevaksiner resulterte raskt i en nesten total slutt på bruk av antibiotika i norsk lakseoppdrett (Figur 1).

Figur 1



Vaksinetyper

Det finnes i prinsippet to hovedtyper vaksiner; vaksiner basert på levende materiale og vaksiner basert på dødt materiale (for eksempel formalindrepte bakterier). I vaksiner basert på levende materiale er den sykdomsfremkallende organismen (sykdomsagens) endret eller svekket (attenuert) slik at den ikke gjør pasienten alvorlig syk. Den beste vaksinasjonseffekt oppnåes i de fleste tilfeller dersom man gjennomgår en naturlig infeksjon, hvor hele kroppens immunsystem blir stimulert (immunrespons) på en riktig måte.. Dette er også bakgrunnen for at levende vaksiner generelt er mer effektive enn vaksiner basert på døde bakterier eller virus (innaktiverede vaksiner). Ved sykdomsagens som gir alvorlig sykdom eller død, er direkte bruk av det levende naturlige smittestoffet selvsagt ikke en god strategi, både med tanke på

pasienten og med tanke på smittespredning.

I en ideell vaksine fjernes sykdomsagensets evne til å forårsake sykdom uten at evnen til å stimulere immunsystemet endres. Veldig forenklet kan man si at fisken får mulighet til å hilse på en potensiell fiende og deretter bygge opp et forsvar/

Dette skulle tilsi at de fleste vaksiner burde være levende vaksiner. Grunnen til at så ikke er tilfelle er sikkerhetsvurderinger.

Historisk sett er mange levende vaksiner laget mot virussykdommer. Årsaken til det er blant annet at mange virus endrer egenskaper mye raskere enn for eksempel bakterier. I vaksinesammenheng har dette blitt utnyttet til å svekke (attenuere) virus ved å dyrke de i laboratoriet i mange generasjoner og så lete etter varianter der sykdomsfremkallende egenskaper tilfeldigvis har forsvunnet. Det faktum at et slikt attenuert virus teoretisk kan reversere til en sykdomsfremkallende form når det formerer seg i vaksinerte individer vurderes imidlertid som et sikkerhetsproblem. I motsetning til inaktiverede vaksiner kan slike attenuerte vaksiner derfor teoretisk gi sykdom istedenfor å forebygge sykdom, selv om dette i de fleste tilfeller er usannsynlig. I tillegg til å ikke forårsake sykdom på den arten som skal vaksineres bør vaksinen heller ikke medføre sykdom på andre arter i miljøet. Dette blir særlig aktuelt i åpne oppdrettsanlegg der de vaksinerte dyrene går i sjøen med et mangfold av andre frittlevende fisk rundt seg. Levende vaksiner i en populasjon kan også gjøre det vanskelig å skille vaksineagens og smitte fra miljøet, noe som er viktig i overvåking av smittespredning.

Ovennevnte er hovedgrunnene til at de fleste vaksiner til fisk i dag er inaktiverede vaksiner med adjuvans, og at det finnes færre vaksiner mot virussykdommer enn mot bakteriesykdommer. Ny teknologi gjør det imidlertid sannsynlig at det kan utvikles trygge levende vaksiner med "merkelapper" som kan gjøre det mulig å skille virus fra vaksinerte og virus fra naturlig smittede dyr. Det er også mulig at slike levende virusvaksiner i fremtiden vil kunne brukes som "bærer" av delkomponenter fra flere ulike sykdomsfremkallende agens. Slike vaksiner vil imidlertid være basert på GMO (GenModifiserte Organismer) som både er komplisert og kostnadskrevenne å utvikle, samt svært krevende å få godkjent.

Vaksiner mot bakteriesykdommer og mot virussykdommer, hva er forskjellen?

Smittsomme sykdommer skyldes typisk virus eller bakterier, som er svært ulike både i størrelse, oppbygging og livssyklus. Virus er generelt mye mindre og enklere i oppbyggingen enn bakterier. Bakterier som f.eks. Furunkulose -og Vibriosebakterien, formerer seg ved deling. Virus derimot, som f. eks IPN, PD og ILA-virus, må komme seg inn i levende celler for å kunne formere seg. Mens de fleste bakterier er frittlevende er virus altså egentlig parasitter inne i levende celler (intracellulære) der de må overta kontrollen og bruke cellene til å lage nye viruspartikler. Hvilke celletype (les organer) ulike virus bruker, og ødelegger, varierer fra virus til virus og det gir seg utslag i ulike sykdomssymptomer.

Forskjellene på hvordan virus og bakterier formerer seg under en infeksjon har stor betydning for hvordan immunsystemet "angriper" infeksjonen. (og dermed hvordan naturlig immunologisk hukommelse opparbeides). Immunsystemet er et komplisert nettverkssystem, der bakterieinfeksjoner og virusinfeksjoner bekjempes på ulike måter. Svært forenklet kan man si at selve bakterien angripes av immunforsvaret under en bakterieinfeksjon. Ved en virusinfeksjon må både fritt virus og de virusinfiserte cellene (fiskens egne smittede celler) gjenkjennes og tilintetgjøres av immunforsvaret.

To ulike deler av immunsystemet

Den grenen av immunsystemet som er spesialisert i å raskt gjenkjenne og tilintetgjøre virusinfiserte celler (det cellulære immunsystem) stimuleres i hovedsak når slik virusproduksjon pågår, altså av levende virus. Grenen som angriper bakterier og ferdigprodusert virus (det humorale immunsystem) stimuleres selv om bakteriene/virus ikke lever, men da generelt svakere jo mindre av bakterien/viruset som finnes. Det er dette som er hovedgrunnen til at større mengder antigen og adjuvans ofte må brukes i inaktiverede vaksiner sammenlignet med levende vaksiner, med bieffekter som resultat. Det er også grunnen til at inaktiverede vaksiner mot bakteriesykdommer i fisk generelt virker bedre og er lettere å utvikle (unntatt intracellulære bakterier som f. eks BKD og Piscirickettsiose) enn inaktiverede vaksiner mot virussykdommer.

I tillegg til at inaktiverede agens ikke stimulerer det cellulære immunsystemet godt, er problemet med inaktiverede virusvaksiner høye produksjonskostnader. De fleste bakterier kan relativt enkelt dyrkes i store mengder ved hjelp av kunstige medier (næringsstoffer). For å dyrke virus i laboratoriet må imidlertid vertscellene viruset trenger for å formere seg dyrkes først. Det faktum at dette er mer komplisert, langt mer kostbart og vanskeligere å oppskalere til industriell skala, gjør at det kommersielt finnes færre inaktiverede virusvaksiner enn bakterievaksiner, særlig når lav pris er viktig. For kjæledyr eller verdifulle veddeløpshester vil det typisk finnes flere inaktiverede virusvaksiner enn for dyr i matproduksjon, særlig for oppdrettslaks der prisen pr vaksinedose må være lav samtidig som relativt store doser trengs.

Delkomponentvaksiner og DNA-vaksiner

Ved bruk av rekombinant teknologi kan man imidlertid lage vaksiner som har betydelig lavere produksjonskostnader enn vaksiner basert på inaktivert virus. I slike rekombinante delkomponentvaksiner kan man ved å dyrke bakterien få laget en viruskomponent (delkomponenten) uten å måtte dyrke virus i verts-celler. I 1995 lanserte Intervet Norbio verdens første rekombinante delkomponentvaksinen mot en fiskevirus-sykdom (IPN).

Rekombinante delkomponenter vil imidlertid også være på utsiden av celler og derfor primært stimulere det humorale immunsystemet. I såkalte DNA-vaksiner kan imidlertid delkomponenten bli produsert inne i dyrets egne celler og derfor også teoretisk stimulere en bedre cellulær immunrespons. Ved DNA vaksinasjon injiseres ikke delkomponenten fra viruset, isteden injiseres kopier av genet som koder for delkomponenten. Dette genet skrues på inne i enkelte av dyrets celler og delkomponenten produseres der, noe tilsvarende som om cellene var infisert med viruset. Slike DNA-vaksiner har vært utprøvd i fisk, foreløpig med varierende resultat. I Europa har utesting og eventuell industrialisering av DNA-vaksiner vært begrenset av et restriktivt lovverk.

Sykdomsagens endring over tid

Et annet aspekt som kan gjøre det komplisert å utvikle effektive vaksiner mot virussykdommer er at virus kan endre sine egenskaper raskere enn bakterier. Derfor kan det naturlig finnes flere ulike varianter av det samme viruset, og i noen tilfeller kan disse endringene være slik at en vaksine kan få noe redusert effekt. Dette krever ekstra forskningsinnsats ved utvikling av virusvaksiner sammenlignet med utvikling av bakterievaksiner.

Hjelpestoffer (adjuvans) i vaksiner, effekt og bieffekt

Ikke-levende vaksiner gir en relativt svak immunrespons sammenlignet med levende vaksiner. For å forsterke immunresponsen og forlenge varigheten av den oppnådde beskyttelsen (forsinker nedbrytingen av antigenene) tilsettes hjelpestoffer, såkalt adjuvans til mange vaksiner.

Prinsippet med adjuvans ble oppdaget på 1920 tallet da man blant annet så at hester som fikk betennelse ved injeksjonsstedet for vaksinen, fikk en forsterket immunrespons. Infeksjonen i stikkstedet gav opphav til betennelsesceller og denne bieffekten forsterket samtidig immunresponsen mot vaksinen som var lokalisert samme sted. På omtrent samme tid som denne oppdagelsen ble gjort ble det eksperimentert med å tilsette så forskjellige ting som brødsuler metallsalter og agar til for å øke antistoffproduksjonen i hest mot toksiner fra difteribakterien. Slike tilsetninger skaper på samme måte som en betennelse i injeksjonsstedet økt irritasjon og stimulans av immunsystemet med en forsterket immunrespons som resultat. Siden den gang har en lang rekke substanser blitt vist å kunne virke som adjuvanter i vaksiner.

Adjuvansens rolle og samspill med øvrige vaksinekomponenter

Bivirkningssymptomene adjuvanter gir er som nevnt et resultat av at de virker og bivirkninger er således uunngåelig dersom adjuvanter må brukes for å få tilstrekkelig effekt. I utvikling av vaksiner med adjuvans er det derfor balansen mellom god nok/langvarig nok effekt og akseptable bivirkninger som er utfordringen. I praksis vil det da være summen av en rekke ulike vurderinger som vil være avgjørende for hvilket produkt som utvikles, for eksempel om det kan vaksineres en eller flere ganger, hvor injeksjonsstedet er, og hvor kompleks vaksinen må være.

Dersom vaksinen inneholder mange ulike vaksineantigener, slik tilfelle er for dagens flerkomponent (multivalente) vaksiner til laks, så vil det være det "dårligste" vaksineantigenet som bestemmer hvor kraftig adjuvans som trengs. I dagens laksevaksiner var det historisk sett furunkulosekomponenten som først gjorde det nødvendig å bruke oljeadjuvans, mens vibriosebakteriene i prinsippet ikke trenger en kraftig adjuvans for å virke. I kaldblodige organismer som fisk kan i tillegg graden av bieffekter variere mellom ulike vaksinerte grupper av samme fiskeart avhengig av vanntemperatur, fiskestørrelse ved vaksinasjon og andre driftsforhold.

Noen adjuvanter virker primært fordi de forsinker nedbrytingen av vaksineantigenet mens andre er laget for å stimulere helt spesifikke celler i immunsystemet. Aluminium hydroksid, den eneste godkjente adjuvans i humane vaksiner, er primært et leveringsystem der aluminiumssaltet gjør at vaksineantigener blir partikulære, noe som forsinker nedbrytingen. Denne depot effekten gjør at immunsystemet eksponeres for vaksinen over lengre tid, noe som er gunstig for stimulering av immunsystemets hukommelse. Oljeadjuvanter, som er mye brukt i veterinære vaksiner, er primært også et leveringsystem som sikrer vaksinedepot over tid, men den lokale betennelsesresponsen oljedepotet skaper forsterker i tillegg immunsystemets respons.

Immunsystemet i laks har i forhold til pattedyr tilsynelatende dårlig "hukommelse". Dette, samt at én dose skal beskytte fisken hele livet, er grunnen til at relativt store volum av vaksinedepot brukes i fisk. Dette kan medføre økonomisk motiverte begrensninger når det gjelder valg av både adjuvantstype og hvilke vaksineantigen som kan brukes industrielt.