

Zvyšují nebo snižují vakcíny náchylnost k jiným nemocem, než proti kterým chrání?

[sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X23015062](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X23015062)

''''

Abstraktní

Na rozdíl od zažitého přesvědčení, že účinky vakcín jsou specifické pro nemoc, kterou byly vytvořeny; přesvědčivé důkazy prokázaly, že vakcíny mohou vykazovat pozitivní nebo škodlivé nespecifické účinky (NSE). V tomto přehledu jsme sestavili výzkumné zprávy za posledních 40 let, které byly nalezeny na základě pátrání PubMed po epidemiologických a imunologických studiích nespecifických účinků (NSE) nejběžnějších lidských vakcín. Analýza informací ukázala, že živé vakcíny indukují pozitivní NSE, zatímco neživé vakcíny indukují několik negativních NSE, včetně zvýšené úmrtnosti žen spojené se zvýšenou náchylností k jiným infekčním chorobám, zejména v rozvojových zemích. Tyto negativní NSE jsou dány vakcinační sekvencí, koncentrací antigenu ve vakcínách, typem použité vakcíny (živá vs. neživá) a také opakovaným očkováním. Nedoporučujeme přestat používat neživé vakcíny, protože prokázaly, že chrání před jejich cílovým onemocněním, takže se navrhuje, že jejich škodlivé NSE lze minimalizovat jednoduše změnou aktuálního pořadí očkování. Vysoké hladiny protilátek IgG4 generované v reakci na opakované očkování vakcínami mRNA COVID-19 by mohly být spojeny s vyšší úmrtností na nesouvisející nemoci a infekce potlačením imunitního systému. Vzhledem k tomu, že většina zemí očkovaných COVID-19 hlásí vysoké procento nadměrné úmrtnosti, kterou nelze přímo připsat úmrtím na takové onemocnění, měly by být do hloubky prostudovány NSE vakcín mRNA na celkovou úmrtnost.

Úvod

Lidské vakcíny byly vytvořeny k ochraně proti infekčním chorobám, jako jsou spalničky, neštovice, obrna a tuberkulóza. Edward Jenner (1749–1823) je obecně označován za otce technologie očkování, protože jeho vakcína proti neštovicím předznamenala éru očkování jako hlavní preventivní terapeutickou strategii, která nakonec vyvrcholila vymýcením pravých neštovic [1], [2]. Často se nezdůrazňuje, že Jennerova vakcína proti neštovicím a všichni ti, kteří ji následovali, zapadali do rámce konceptu „magic bullet“ v chemoterapii, který později uvedl Paul Ehrlich (1854–1915) [3]. Jennerovo první použití viru kravských neštovic jasně ukázalo, že vakcíny mohou vést k vedlejším výhodám u jiných nemocí, než jsou ty, které jsou důsledkem patogenu, který se používá pro návrh vakcíny. Fungování biologického světa bylo klasicky nahlíženo a interpretováno z hlediska biologické specifičnosti na buněčné a molekulární úrovni [4]. V kontextu enzymů a protilátek se koncept specifity změnil tak, aby vyhovoval „zkřížené reaktivitě“. Rozpoznání tohoto rysu poměrně brzy vedlo k tomu, že se zvláště nezajímáme o imunitní odpověď na virus kravských neštovic chránící před virem pravých neštovic.

Hypotéza „zámku a klíče“ byla ukotvením paradigmatu jedna struktura – jedna biologická funkce, což mělo zastřešující dopad na naše názory na způsob, jakým biologická specifita funguje ve světě biologických systémů *in vivo* i *in vitro*. To vše se postupem času ukázalo jako přílišné zjednodušení. Například proteiny mohou být vysoce nespecifické, jak je vidět na jevech proteinové promiskuity a měsíčního svitu. Tyto jevy byly využívány při návrzích léků a vedly ke konceptu přeskupování drog [5], [6], [7], [8]. Není tedy divu, že i vakcíny se ukazují jako nespecifické ve smyslu ovlivnění imunitních odpovědí nemocí, pro které nebyly navrženy. Abychom byli jednoznační, tyto nespecifické účinky nejsou založeny na zkřížené reaktivitě protilátek apod. Objevují se u nemocí, které spolu na rozdíl od kravských neštovic a neštovic zcela nesouvisí.

V nedávné době tyto nespecifické efekty nabyly velkého významu s širšími perspektivami. Tento přehled se týká nedostatečné specifičnosti pozorované u mnoha vakcín, která je obecně popisována jako „Nespecifické účinky“ (NSE) vakcín. Diskutujeme také o tom, že při pohledu na NSE jsme vtaženi do velmi kontroverzního a diskutabilního problému používání živých oslabených virů vs. usmrcené (inaktivované) viry jako vakcíny. Tato debata stále neskončila a nadále ovlivňuje politická rozhodnutí v mnoha zemích světa. Tato debata začala vážně v případě dětské obrny a nyní se propletla s diskusí o NSE vakcín. NSE vakcín také vyvolaly několik dalších otázek, které si zaslouží bližší pozornost. Doufáme, že aktualizované informace a kritický pohled na NSE v tomto přehledu budou užitečné v budoucích očkovacích programech.

Úryvky oddílů

Metodologie

Byly zpracovány výzkumné zprávy za posledních 40 let. PubMed byl hledán pro epidemiologické a imunologické studie o nespecifických účincích (NSE) nejběžnějších lidských vakcín. Za tímto účelem jsme použili vyhledávací výrazy „nespecifické účinky dětských vakcín“ a „nespecifické účinky očkování“, abychom našli odpovídající články. Tato vyhledávání vytvořila 345 výsledků, z nichž byla vyloučena většina přehledových článků a výzkumných studií, které se netýkaly lidských vakcín. Výsledné

Vliv NSE na celkový přínos očkování

Neoficiální údaje z minulosti naznačují, že vakcína proti neštovicím snížila pravděpodobnost rozvoje několika onemocnění [9]. Již v roce 1931 si Albert Calmette, spoluvynálezce vakcíny Bacillus Calmette-Guérin (BCG) všiml, že „Obecná úmrtnost 8 075 očkovanych dětí

vystavených tuberkulózní infekci ve věku od jednoho měsíce do jednoho roku, kontrolovaná 114 ambulancemi, byla 4,6 %, zatímco u neočkovaných dětí stejného věku, žijících v podobných podmínkách, je

Živé a zabitě patogeny a další návrhy vakcín

Obecně lze říci, že různé návrhy vakcín, které se používají, jsou následující [27], [28]. Důležitou třídou je, kde byly použity živé, ale oslabené organismy. Viry spalniček, příušnic a zarděnek (společně tvoří MMR vakcínu), žlutá zimnice, varicella-zoster a Sabinova vakcína proti obrně. Klasická vakcína Bacille Calmette-Guérin (BCG) proti tuberkulóze také používá živý nevirulentní kmen *Mycobacterium bovis*. Organismy, když se v takových případech použijí jako vakcína, ano

Živé vakcíny vyvolávají prospěšné NSE

Objevil se zajímavý vzorec, ve kterém se účinky živých atenuovaných vakcín a neživých vakcín lišily. Živé atenuované vakcíny mají obecně pozitivní nesespecifické přínosy, které jsou patrné při poslední imunizaci [26]. Například africké děti, které byly injekčně aplikovány živými vakcínami, měly mnohem nižší úmrtnost ze všech příčin než děti, které tak nečinily, a tento rozdíl nelze vysvětlit rozdíly v úmrtnosti v důsledku infekce, kterou vakcína představuje.

Neživé vakcíny indukují negativní NSE

Na rozdíl od živých vakcín mohou neživé vakcíny, i když chrání proti onemocnění, pro které byly navrženy, za určitých okolností také zvýšit riziko jiných onemocnění, zejména u žen [88]. Například v prostředí s nízkými příjmy dívky, které dostaly neživou vakcínu proti záškrtu, tetanu a černému kašli (DTP), umíraly rychlostí, která byla 1,5–2krát vyšší než u dívek, které vakcínu nedostaly, a srovnatelně zvýšené riziko vyšší než u mužských příjemců DTP vakcíny [88]. The

Vliv sekvence očkování na úmrtnost

Podle současného modelu očkování nezáleží na pořadí a kombinaci vakcín; například je málo významné, pokud je DTP podáván před MV, MV je podáván před DTP nebo jsou DTP a MV podávány současně, pokud jde o imunitu proti pertusi nebo spalničkám [26]. Nicméně studie o DTP, inaktivovaných vakcínách proti dětské obrně a hepatidě B naznačují, že neživé vakcíny aplikované po živých oslabených vakcínách zhoršují pozitivní nespecifické účinky

Vliv koncentrace vakcinačního antigenu na úmrtnost na spalničky

Významně příznivé NSE byly spojeny se čtyřmi živými vakcínami. Prvním zajímavým pozorováním bylo, že vysoká koncentrace antigenu (s více než $10^{4,7}$ jednotkami tvořícími plak) ve vakcíně proti spalničkám s vysokým titrem (HTMV), což je také živá vakcína, vyvolala škodlivé NSE. Kromě toho standardní vakcína proti spalničkám (MV), která měla 10^3 až 10^4 jednotek tvořících plak, vyvolala významnější prospěšné NSE u žen, zatímco HTMV byla spojena s vyšší úmrtností žen [12]. MV je často

Imunologické mechanismy pro nespecifické účinky (NSE) vakcín

Porovnali jsme živé a inaktivované viry pro návrh orálních vakcín v případě viru obrny. Klíčová ponaučení z tohoto historického případu se většinou ukázala jako obecná. V této části rozšiřujeme mechanické poznatky o omezeních vakcín na bázi neživých virů. Hlavním lákadlem těchto vakcín je jejich lepší bezpečnost. Snaha o překonání jejich omezení a nevýhod pokračuje. Tyto strategie také stručně nastíníme

Mohly by možné NSE vakcín mRNA COVID-19 zahrnovat imunosupresi zprostředkovanou IgG4?

Podle nedávných studií [176], [177] lidé, kteří dostali 2 nebo více injekcí mRNA vakcíny COVID-19, měli neobvykle zvýšené koncentrace protilátek IgG4. Bylo také prokázáno, že vakcíny proti HIV, malárii a černému kašli vyvolávaly vyšší než normální produkci IgG4, což souvisí se sníženou ochranou proti infekcím [178], [179], [180]. Předpokládá se, že zvýšení hladin IgG4 poskytuje ochranu snížením imunologické hyperaktivity,

Navrhovaná řešení

Bylo předloženo několik návrhů na snížení škodlivých NSE neživých vakcín: V první řadě bylo doporučeno, aby každé dítě v Africe bylo při narození imunizováno proti BCG [154]. V současné době však méně než 50 % dětí v Africe dostává BCG vakcínu během prvního měsíce života, i když bylo prokázáno, že to snižuje novorozeneckou úmrtnost o více než jednu třetinu [15]. Pro posílení imunitního systému kojence by BCG vakcína měla být prodávána jako a

Závěry a výhledy do budoucna

Současný model očkování předpokládá, že vakcíny poskytují ochranu pouze proti konkrétní infekci, že účinné vakcíny snižují úmrtnost, pokud jde o podíl všech úmrtí připadajících na cílovou infekci, a že výsledky vakcín jsou stejné pro chlapce i dívky. Epidemiologické výzkumy vakcín však přinesly zjištění, která tyto předpoklady popírají a naznačují, že vakcíny mají významný nespecifický dopad na zdraví populace [26]. To

prohlášení o autorském příspěvku CRediT

Alberto Rubio-Casillas: Konceptualizace, validace, formální analýza, správa dat, psaní – originální návrh, psaní – kontrola a editace, supervize. **Cesar Manuel Rodriguez-Quintero:** . **Elrashdy M. Redwan:** Validace, Formální analýza, Správa dat, Psaní – recenze a úpravy. **Munishwar Nath Gupta:** . **Vladimir N. Uversky:**

Konceptualizace, Validace, Formální analýza, Kurátorství dat, Psaní – originální návrh, Psaní – kontrola a editace, Supervize. **Mikolaj Raszek**: Formální analýza, Data

Prohlášení o konkurenčním zájmu

Autoři prohlašují, že nemají žádné známé konkurenční finanční zájmy nebo osobní vztahy, které by se mohly zdát ovlivnit práci uvedenou v tomto článku.

Reference (196)

- MN Gupta *a kol.*
Proteinová promiskuita při objevování léků, přeměně použití léků a odolnosti vůči antibiotikům

Biochimie

(2020)
- P. Aaby *a kol.*
Rozvíjení konceptu příznivého nespecifického účinku živých vakcín s epidemiologickými studiemi

Clin Microbiol Infect

(2019)
- P. Aaby *a kol.*
Rozdíly v úmrtnosti žen a mužů po vakcině proti spalničkám s vysokým titrem a souvislost s následnou vakcinací záškrtem, tetanem, černým kašlem a inaktivovaným poliovirem: reanalýza západoafrických studií

Lanceta

(2003)

- CS Benn *a kol.*
Malý úder – velký účinek: nespecifická imunomodulace vakcínami
Trends Immunol
(2013)
- CS Benn *a kol.*
Vakcinologie: čas změnit paradigma?
Lancet Infect Dis
(2020)
- S. Prentice *a kol.*
BCG-indukované nespecifické účinky na heterologní infekční onemocnění u ugandských novorozenců: randomizovaná kontrolovaná studie zaslepená zkoušejícím
Lancet Infect Dis
(2021)
- A. Schoeps *a kol.*
Žádný účinek další časně dávky vakcíny proti spalničkám na hospitalizaci nebo mortalitu u dětí: randomizovaná kontrolovaná studie
Vakcína
(2018)
- P. Welaga *a kol.*
Méně očkování mimo pořadí a snížení dětské úmrtnosti v severní Ghaně
Vakcína
(2017)

- E. Seppälä *a kol.*
Virové interference vyvolané živou atenuovanou virovou vakcínou (OPV) mohou zabránit zánětu středního ucha

Vakcína

(2011)

- P. Aaby *a kol.*
Rutinní očkování a přežití dětí ve válečné situaci s vysokou úmrtností: vliv pohlaví

Vakcína

(2002)

Citováno podle (0)

1

Aktuální adresa: 508/blok 3, Kirti Apts., Mayur Vihar Phase 1 Extension, New Delhi 110091, Indie.

Zobrazit celý text

© 2023 Elsevier Ltd. Všechna práva vyhrazena.