KOSMOS
PROBLEMY NAUK BIOLOGICZNYCH

Tom 68 2019
Numer 3 (324)
Strony 339–353

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika

ANNA BIAŁA, ELŻBIETA KOŁACZKOWSKA

Zakład Hematologii Eksperymentalnej
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych
Uniwersytet Jagielloński
ul. Gronostajowa 9
30-387 Kraków
E-mail: ela.kolaczkowska@uj.edu.pl

Jedyną rzeczą, której uczy historia, jest to, że większości ludzi niczego nie uczy.
Winston Churchill

PRZEPIS NA PIERWSZĄ W HISTORII SZCZEPIONKĘ: CHORE BYDŁO, MLECZARKI I WIEJSKI LEKARZ. DLACZEGO I JAK STWORZONO PIERWSZĄ SZCZEPIONKĘ?

WSTĘP

Co może łączyć konie i krowy chorujące na ospę (krowiankę), mleczarki i lekarza wiejskiego? Jedno z najważniejszych odkryć w dziedzinie medycyny – stworzenie pierwszej szczepionki. Szczepionki, która chroniła ludzi przed ospą prawdziwą. Ten artykuł będzie o tym, że obserwacje otaczającego nas świata, wyciąganie z nich wniosków, a także odwaga do wdrażania swoich idei w czyn, mogą zmieniać bieg historii i doprowadzać do przełomowych odkryć.

Historia ludzkości wiąże się z nowymi odkryciami: geograficznymi, technologicznymi, z zakresu medycyny i farmacji. Najwięcej z nich dokonano w przeciągu kilku ostatnich stuleci ubiegłego millenium. Przy czym w medycynie zdecydowanie najwięcej w XIX i XX w., choć pierwsze przełomowe odkrycia pojawiły się już w XVIII w. Nowym odkryciom zawsze towarzyszyły kontrowersje wynikające częściowo ze strachu przed tym co nieznane, częściowo z niepowodzeń, zwłaszcza w pierwszych latach stosowania nowych procedur, a także z przekonań ludzi – religijnych czy ideowych. Przykładowo, pobyt w szpitalu bardzo długo uważano za wyrok śmierci, bo istotnie umieralność w czasie pobytu w lazaretach była bardzo wysoka. Wynikało to z braku wiedzy o istnieniu mikroorganizmów i nieprzestrzegania zasad higieny i sterylizacji, które obecnie są standardem. Również pełny rozwój chirurgii nastąpił dopiero po odkryciu metod znieczulania i pełnej anestezji. Poprzednio, wysoka śmiertelność towarzysząca operacjom wynikała bowiem nie tylko z bardzo powszechnych zakażeń, ale także z szoku spowodowanego bólem. Wystarczy sobie wyobrazić najprostszy zabieg chirurgiczny (np. zszycie rany ciętej), czy operację usunięcia wyrostka robaczkowego, której towarzyszy otwarcie powłok brzusznych (skóry, mięśni, otrzewnej), całkowicie bez znieczulenia. Z kolei współczesnym przykładem zróżnicowanych poglądów na procedury medyczne jest stosunek do przetaczania krwi w trakcie operacji dla ratowania życia, co wiąże się z niektórymi wyznaniami religijnymi zakazującymi takiej procedury.

Inna kategoria kontrowersji to takie, które powracają po latach, a nawet stuleciach stosowania ustalonych już procedur. Mogą one wynikać z nowych odkryć, które podważają poprzedni stan wiedzy, lub z nurtów społecznych, w tym takich, które są zainicjowane przez doniesienia medialne i zosta-

Słowa kluczowe: Edward Jenner, ospa prawdziwa, szczepienie, szczepionka, wakcynologia, wariolizacja

ły rozpropagowane przez znane, publiczne osoby, a następnie „żyją własnym życiem". Przykładem tego ostatniego jest obecna fala kontrowersji związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania szczepień. Bo chociaż publikacja w prestiżowym czasopiśmie the Lancet z 1998 r., mająca wykazywać powiązanie pomiędzy szczepieniami a rozwojem autyzmu, została z niego wycofana przez redakcję (w świecie nauki oznacza to zakwestionowanie wyników przedstawionych w danej publikacji), wszyscy autorzy, oprócz dwóch (przy czym z jednym nie udało się redakcji skontaktować, a drugim jest główny autor publikacji, Andrew Wakefield) wycofali się z wniosków zawartych w tej pracy, a sąd w Wielkiej Brytanii odebrał prawo wykonywania zawodu Wakefieldowi, w świadomości publicznej zaszczepiło to (*nomen omen*) rezerwę w stosunku do szczepionek (LANCET 2010). Dziś, 20 lat po tej publikacji, ruchy anty-szczepionkowe podnoszą dodatkowe pytania: o adjuwanty (tzn. substancje inicjujące/wzmacniające działanie szczepionek) i konserwanty (substancje zapewniające ich trwałość, tak jak te dodawane do żywności czy kosmetyków) zawarte w szczepionkach, o szczepionki wieloskładnikowe (równocześnie chroniące przed kilkoma chorobami), a w niektórych przypadkach wręcz kwestionowana jest sama idea szczepień: szczepionki mają być nieskuteczne i stworzone przez „big pharma" – konsorcja farmaceutyczne, jako źródło ogromnych dochodów.

Niniejszy artykuł nie ma na celu bezpośredniego włączenia się w dyskusję nad kontrowersjami dotyczącymi szczepionek (choć obie autorki czują się w obowiązku podkreślić, że w pełni popierają ideę szczepień), a przedstawienie faktów, okoliczności i ludzi, którzy doprowadzili do powstania pierwszej szczepionki. Zdarzeń, które nie były inicjowane przez firmy farmaceutyczne, a wręcz były inicjowane oddolnie, przez zwykłych mieszkańców, lokalnych farmerów, wiejskich lekarzy. Dlaczego pod koniec XVIII w., kiedy dopiero co wynaleziono silnik parowy (James Watt), pierwszy raz oświetlono miasto gazem (Würzburg, Niemcy), odbyto pierwszy lot balonem (a samolotem dopiero za ponad 100 lat), kiedy nie znano jeszcze anestezji i antyseptyki (odkrytych i stosowanych dopiero w następnym wieku), a każda nowa procedura medyczna wiązała się ze strachem i nieufnością, dlaczego nie przestraszono się pierwszych szczepień? Dlaczego każdy kto mógł, poddawał się im? Czy dlatego, że po prostu każdy mógł się przekonać, że chronią przed śmiertelnymi chorobami? Oto dlaczego 1796 r., będący zwieńczeniem obserwacji, prób i błędów wieków poprzednich, stał się przełomowym. I dlaczego doprowadził do popularyzacji w społeczeństwie idei szczepień przez następne stulecia. Aż do kryzysu z początków XXI w.

EPIDEMIE I PANDEMIE

Kiedy dana choroba pojawia się w populacji i nie są to pojedyncze przypadki, ale też nie są one bardzo liczne, a choroba nie rozprzestrzenia się poza pewien obszar (np. szpitala), to mówimy o ognisku choroby. Jeżeli jednak w tym samym czasie zaczyna się rozprzestrzeniać na coraz to większy obszar (np. miasta, państwa) i obejmuje coraz więcej osób, w liczbie wyraźnie większej niż we wcześniejszym okresie, mówimy o epidemii. Skrajnym przypadkiem epidemii jest pandemia, kiedy choroba rozprzestrzenia się na inne kontynenty i zaczyna mieć charakter globalny. Pandemie jednak są odnotowywane głównie począwszy od czasów masowego przemieszczania się ludzi. Za jedną z pierwszych uważa się pandemię zwaną „czarną zarazą"/„czarną śmiercią", która była pandemią dżumy w XIV w. Jej pierwsze ogniska znajdowały się w Azji Środkowej, skąd najprawdopodobniej została przeniesiona do Europy przez kupców z tzw. jedwabnego szlaku (łączącego Europę z Chinami), być może także na statkach. Szacuje się, że czarna śmierć mogła zabić nawet ¼ ówczesnej populacji świata. Innym, bardziej współczesnym przykładem, jest pandemia grypy, tzw. „hiszpanki", która na początku XX w., w okresie zaledwie 12 miesięcy, zabiła co najmniej 50 milionów ludzi w Europie, Azji, Afryce i Ameryce Północnej. Lata 1918-1919, na które przypadła ta pandemia, nie były przypadkowe, toczyła się bowiem I wojna światowa, a żołnierze często zmieniali fronty, np. żołnierze Amerykańscy przywieźli „hiszpankę" do Francji (wbrew nazwie, pierwsze ognisko chorobowe znajdowało się w USA) (TRILLA i współaut. 2008).

Różne epidemie i pandemie nękały ludzkość od jej zarania. Przez tysiąclecia nie znano metod ich powstrzymywania (zapobiegania) lub leczenia gdy już zaistniały, ale obserwowano ich przebieg. Pierwsze wzmianki dotyczące naturalnie nabytej odporności pojawiły się ok. 430 roku p.n.e. i dotyczyły epidemii dżumy, która zaatakowała ludność Aten w starożytnej Grecji, powodując wysoką śmiertelność (DE GREGORIO i RAPPUOLI 2014). Mieszkańcy, opierając się na doświadczeniu z poprzednich epidemii, wywnioskowali, iż sposobem powstrzymania rozprzestrzeniania się choroby jest opieka nad chorymi przez osoby, które miały już wcześniej kontakt z tą chorobą i ją przeżyły. Z poprzednich obserwacji wynikało bowiem, że takie osoby nie ulegają ponownie zara-

żeniu, gdyż uzyskały odporność na dżumę po pierwszym kontakcie z tą chorobą (De Gregorio i Rappuoli 2014). Oczywiście w czasach starożytnych nieznane były mechanizmy funkcjonowania układu odpornościowego, nie wiedziano nawet, że taki układ istnieje. Konsekwentnie, nie rozumiano w jaki sposób wcześniejszy kontakt z czynnikiem wywołującym daną chorobę łagodzi jej przebieg przy wtórnej infekcji, ale wyciągano wnioski z tej obserwacji.

OSPA PRAWDZIWA

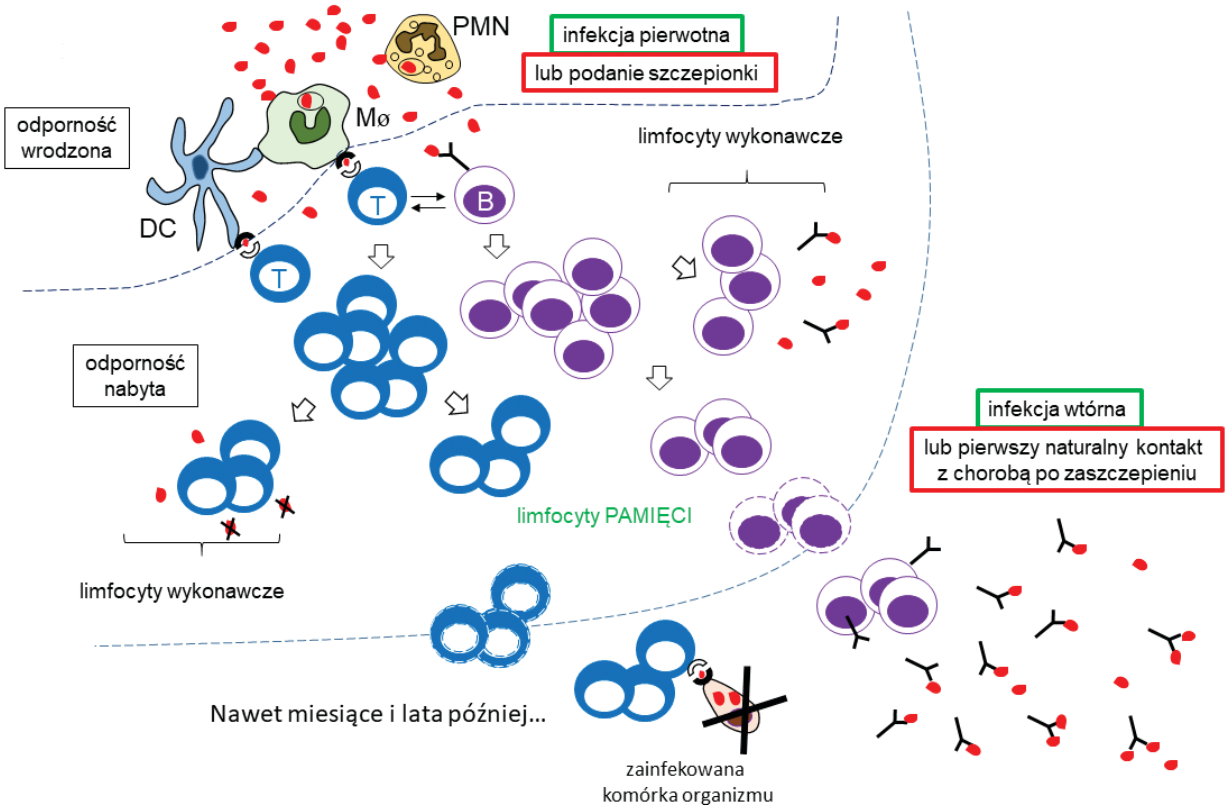
Ospa prawdziwa (ang. smallpox), zwana też potocznie czarną ospą, była jedną z najniebezpieczniejszych chorób, powodującą masową śmierć zarażonych. W zależności od epidemii i zjadliwości wirusa, umierało na nią od 30 do 95% zarażonych osób. Ospa prawdziwa jest wywoływana przez wirusy *Variola minor* lub *Variola maior,* które wnikają do organizmu przez płuca i są przenoszone przez krew do narządów wewnętrznych (węzłów chłonnych, śledziony i szpiku kostnego), i zakażają ich komórki (Kennedy i współaut. 2009). Rozprzestrzeniają się także na skórę, namnażając się i powodując widoczną wysypkę (Voigt i współaut. 2016). Wiele objawów ospy prawdziwej jest niespecyficznych, gdyż choroba charakteryzuje się wysoką gorączką, bólem głowy, bólem pleców i wymiotami pojawiającymi się około 12 dni po ekspozycji na wirusa. Wysypka pojawia się trzy dni później, początkowo jako różowe plamy, które rosną i stają się bardziej wypukłe, przekształcając się w pęcherze o średnicy około 6 mm, położone głębiej w skórze. Pęcherze ostatecznie kurczą się, wysychają i przekształcają w strupy, które odpadają, pozostawiając rozległe blizny (Zaimeche i współaut. 2006). Przez wieki, po wystąpieniu objawów zarażenia wirusem ospy prawdziwej, metody leczenia tej choroby nie były znane.

Ospa prawdziwa występowała już przed narodzeniem Chrystusa (Zaimeche i współaut. 2006). Ciągle odnajduje się zmumifikowane ciała, które noszą ślady przebycia ospy prawdziwej, jak 300-letnia mumia znaleziona na Syberii. Uważa się też, że blizny na zmumifikowanym ciele faraona Ramzesa V sprzed ponad 3200 lat też zostały spowodowane ospą prawdziwą (McCollum i współaut. 2014). Z czasem, wirus rozprzestrzenił się na inne kontynenty, do Europy dotarł najprawdopodobniej w VI w., następnie został przetransportowany na kolejne kontynenty przez wyprawy kolonizatorskie. W Nowym Świecie wirus ospy prawdziwej spowodował zdziesiątkowanie wielu plemion Indian i Azteków - szacuje się, że w ciągu dwóch lat spowodował on śmierć 3-4 mln tej ostatniej społeczności, przyczyniając się do jej upadku i wyginięcia (Zaimeche i współaut. 2006). Ospa dotykała każdej grupy społecznej, bez względu na posiadany status społeczny lub materialny. Znane są przypadki śmierci królów i cesarzy, którzy tak jak inni ludzie, zmarli w wyniku epidemii tego wirusa (Zaimeche i współaut. 2006). Ospa prawdziwa stanowiła jedno z głównych niebezpieczeństw w okresie, w którym żyli m.in. królowa Anglii Elżbieta I, Wolfgang Amadeusz Mozart, George Washington i Abraham Lincoln. Jednak nie wszystkie przypadki zarażenia powodowały zgon. Osoby, które przeżyły, łagodniej przechodząc chorobę, cierpiały z powodu rozległych blizn na ciele w miejscach, w których wcześniej rozwinęły się pęcherze. Doprowadziło to do podejmowania prób ukrycia tych nieestetycznych skaz - stąd też wśród kobiet pojawiła się moda na noszenie sztucznych pieprzyków lub welonów (Zaimeche i współaut. 2006).

Fal epidemii ospy prawdziwej było bardzo wiele. Jedna z największych przetoczyła się przez Europę w pierwszych dziesięcioleciach XVIII w., co bezpośrednio doprowadziło do wydarzeń 1796 r., w których główną rolę odegrał lekarz wiejski Edward Jenner. Jednak podobnie jak w przypadku innych wielkich przełomów w nauce, jego eksperymenty nie byłyby możliwe bez wcześniejszych odkryć i doświadczeń. Edward Jenner był bowiem na pewno bardzo dobrym obserwatorem otaczającego go świata, ale *Homo sapiens* podjął już wcześniej próby walki z ospą prawdziwą, tworząc metodę immunizacji (uodparniania) zwaną wariolizacją (łac. *variola vera*, ospa prawdziwa).

DZIAŁANIE SZCZEPIONEK „W PIGUŁCE"

Zanim omówimy jak można sztucznie wytworzyć odporność za pomocą wariolizacji lub szczepień, warto przypomnieć, co dzieje się w organizmie po zakażeniu patogenem (np. wirusem lub bakterią). Nasz układ immunologiczny, czyli odpornościowy może eliminować zakażenie przez jeden z dwóch głównych typów odpowiedzi: odpowiedź wrodzoną (jej elementy znajdują się we wszystkich grupach organizmów, są obecne i u bezkręgowców i u człowieka) i nabytą (nowszą ewolucyjnie, gdyż jest obecna dopiero u zwierząt kręgowych, a więc i u ludzi). Odpowiedź wrodzona ulega aktywacji od razu po zakażeniu (bądź samym uszkodzeniu tkanek) i opiera się na działaniu fagocytów, czyli takich komórek jak makrofagi czy neutrofile (Ryc. 1). Jeżeli tym komórkom nie uda się całkowicie wyeliminować patogenu,



Ryc. 1. Mechanizmy reakcji odpornościowej prowadzące do nabycia odporności naturalnej (po przebyciu choroby) i sztucznej, po zaszczepieniu.

Początkowo aktywacji ulega odpowiedź wrodzona, w czasie której fagocyty, takie jak neutrofile (PMN, komórki polimorfonuklearne) oraz makrofagi (Mø) i komórki dendrytyczne (DC), pochłaniają i niszczą patogeny lub ich fragmenty i toksyny. Niektóre z tych komórek, Mø i DC, prezentują następnie limfocytom T peptydy (krótkie sekwencje białkowe) pochodzące z patogenów. Limfocyty T rozpoznające te peptydy (antygeny) ulegają proliferacji klonalnej. Komórki potomne dzielą się na limfocyty wykonawcze eliminujące patogeny lub usuwające białka podane w szczepionce, oraz na limfocyty pamięci. Te drugie mogą przeżyć w organizmie wiele lat. Kiedy ten sam patogen ponownie wniknie do naszego organizmu (wtórna infekcja) lub po raz pierwszy (ta sytuacja dotyczy tylko osób zaszczepionych), limfocyty pamięci pomagają wyeliminować go bardzo szybko. W ten sposób Ci z nas, którzy przejdą daną chorobę zakaźną, a przede wszystkim Ci, którzy zostali zaszczepieni – są chronieni przez resztę życia przed skutkami ubocznymi infekcji i przed śmiercią z jej powodu.

aktywowana jest następnie odpowiedź nabyta, w której najważniejszą rolę odgrywają limfocyty. Komórki te dzielimy na limfocyty B i T, z których te pierwsze wytwarzają przeciwciała, a limfocyty T albo pomagają limfocytom B (są to limfocyty T pomocnicze) albo same bezpośrednio, lub pośrednio, eliminują komórki zainfekowane przez patogeny (limfocyty T cytotoksyczne). Ważnym jest podkreślenie, że limfocyty T wymagają z kolei pomocy ze strony komórek uczestniczących w odpowiedzi wrodzonej – komórki takie jak makrofagi muszą im pomóc rozpoznać patogen. Co bardzo ważne, gdy limfocyty po raz pierwszy rozpoznają dany patogen (np. konkretnego wirusa „X") intensywnie się dzielą, co prowadzi do powstania identycznych komórek potomnych (klonów). Wśród komórek klonalnych wyróżniamy takie, które uczestniczą w eliminacji bieżącej infekcji (dzięki czemu zdrowiejemy) oraz takie, które nie uczestniczą w tej walce. Zadaniem tych drugich jest przetrwanie wielu miesięcy lub lat w naszym organizmie, po to aby, gdy po raz kolejny zakazimy się tym samym wirusem „X", nasz układ immunologiczny mógł go bardzo szybko wyeliminować (Ryc. 1). Komórki te nazywamy limfocytami pamięci immunologicznej. Istnieje powiedzenie „na niektóre schorzenia chorujemy tylko raz w życiu". Nie jest ono prawdziwe, choć opisuje rzeczywistość. Jak jest to możliwe? Otóż z dużą dozą prawdopodobieństwa można stwierdzić, że w ciągu swojego życia kilkakrotnie jesteśmy zakażani tymi samymi patogenami, ale przy kolejnych (wtórnych) infekcjach, nasz układ odpornościowy tak efektywnie eliminuje patogeny (dzięki limfocytom pamięci), że nie obserwujemy żadnych (lub prawie żadnych) objawów choroby (stąd

pozornie „nie chorujemy"). Przede wszystkim jednak, nasze szanse przeżycia infekcji wtórnej bardzo znacząco wzrastają oraz istotnie spada szansa zaistnienia skutków ubocznych choroby (np. uszkodzenia mięśnia sercowego po przebyciu zakażenia wirusem grypy). Na czym zatem polega szczepienie? W szczepionce podawane są patogeny (współcześnie są to albo całe zabite mikroorganizmy albo ich fragmenty lub toksyny), na które organizm reaguje jak na każdą infekcję – fagocyty zaczynają eliminować/usuwać podane w szczepionce patogeny i wraz ze znajdującymi się w niej adjuwantami, aktywują limfocyty. Dlatego po szczepieniu możemy mieć niektóre oznaki zapalenia (zaczerwienie miejsca podania, lekką jego bolesność itp.), co jest dowodem tego, że organizm zareagował na szczepionkę. Co jednak najważniejsze, powstają limfocyty pamięci, które na wiele kolejnych lat przygotowują nasz organizm na szybką odpowiedź w przypadku kontaktu z tym konkretnym patogenem. Jest to tak zwana odporność „sztuczna", ale „czynna", bo nasz organizm sam wytwarza komórki i inne czynniki (np. przeciwciała) w reakcji na podanie „sztucznej" szczepionki. Zatem osoby, którym uda się przeżyć jakąś potencjalnie śmiertelną chorobę, nabywają taką samą odporność jak po szczepieniu, ale jest ona „naturalna czynna". Różnica polega na tym, czy świadomie podamy (unieszkodliwione) patogeny, czy one same nas zainfekują, ale przede wszystkim na tym, że szczepionka nie zawiera wirulentnych patogenów – czyli takich, które mogłyby zagrażać naszemu życiu, jak przy naturalnej infekcji. Należy podkreślić, że mechanizmy powstawania pamięci immunologicznej poznano dopiero w XX w., zatem przez ponad wiek stosowano szczepienia nie rozumiejąc w pełni mechanizmu ich działania. Wiedząc jednak jak ten proces przebiega, będzie nam (czytelnikom) łatwiej zrozumieć dlaczego te pierwsze próby się powiodły.

WARIOLIZACJA

Przed odkryciem Jennera w XVIII w., metodą stosowaną do zapobiegania zarażeniu ospą prawdziwą była tak zwana (obecnie) wariolizacja. Polegała ona na celowym zakażaniu niewielką ilością żywego ludzkiego wirusa ospy prawdziwej, pochodzącego od chorych z łagodnym przebiegiem choroby (LOMBARD i współaut. 2007). Taka procedura, choć ryzykowna i dla osoby ją wykonującej i dla pacjenta, wywoływała łagodną formę ospy prawdziwej i prowadziła do nabycia odporność na tę infekcję. Istnieją dowody, że w Chinach około 1070 r. pojawiły się pierwsze w historii próby wariolizacji, ale bardziej udokumentowane informacje pochodzą od chińskiego autora Wan Quan z 1549 r. Początkowo wariolizacja nie była szeroko rozpowszechniona, zmieniło się to dopiero w czasach panowania cesarza Longqinga z dynastii Ming, w drugiej połowie XVI w. (ZAIMECHE i współaut. 2006). Pierwsze zapiski dotyczące metody są niedokładne, zawierają często tylko pojedyncze elementy składowe całego procesu. Ale pojawia się w nich pierwsza informacja o aplikacji wirusa do nosa (NEEDHAM i GWEI-DJEN 2004). Jest to niezwykle ważna informacja, dokumentująca świadomość znaczenia dróg oddechowych w zarażaniu się wirusem ospy prawdziwej. Z czasem w opisach pojawiły się pierwsze szczegóły procedury, w której niezwykle ważna była selekcja krost, z których pobierano płyn użyty do inokulacji (wprowadzenia do organizmu) wirusa (NEEDHAM i GWEI-DJEN 2004). Musiały być to krosty odpowiednio twarde i grube, a nie płaskie i nieprawidłowo ukształtowane. Do wykonania zabiegu należało użyć siedmiu strupów – dziś zapewne powiedzielibyśmy, że musiały one zawierać odpowiednią dawkę (liczbę cząsteczek) wirusa, która pozwalała na uodpornienie, ale nie wywołanie pełnoobjawowej choroby. Strupy były rozdrabniane w mleku z dodatkiem piżma, które nadawało mieszaninie walorów zapachowych (jest ono obecnie używane w perfumach). Następnie niewielki kłębek waty lub wełny był zanurzany w powstałym płynie i umieszczany w nosie pacjenta, ale na nie dłużej niż 6 godzin. Po około tygodniu od przeprowadzenia zabiegu, u dotąd zdrowej osoby, pojawiała się gorączka i czerwona wysypka widoczna początkowo na karku. Wysypka ulegała zmianie w kilka krost, które z czasem przekształcały się w strupy, które można było ponownie stosować u innych pacjentów (NEEDHAM i GWEI-DJEN 2004).

Z biegiem lat i zwiększającą się liczbą przeprowadzanych wariolizacji, w Chinach wypracowano 3 główne metody tego zabiegu:

– metoda wodna – nasączanie kłębka wełny lub waty płynem pobranym z krost i umieszczenie go w nozdrzach pacjenta;

– metoda sucha – wysuszone strupy mielono na proszek i przy użyciu tubki wykonanej ze srebra wdmuchiwano wprost do nozdrzy pacjenta;

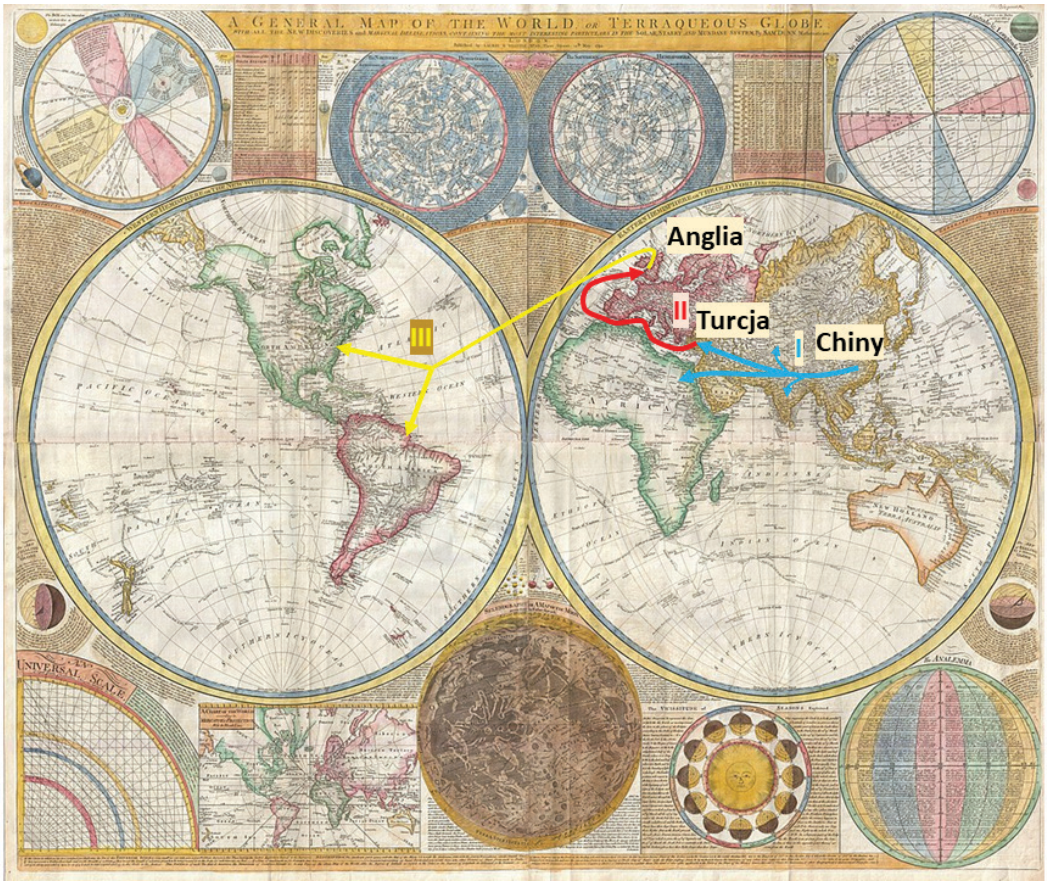
– ubierano pacjentów w odzież osób zarażonych wirusem.

Spośród wymienionych metod najczęściej stosowano metodę wodną. Natomiast niektóre źródła mówią o stosowaniu wszystkich wymienionych metod w kolejności: trzecia, druga i pierwsza, w celu uzyskania całkowitej odporności na zarażenie wirusem ospy

prawdziwej oraz zminimalizowania skutków ubocznych (NEEDHAM i GWEI-DJEN 2004).

W Chinach pojawiła się także pierwsza, pierwotna metoda atenuacji wirusów, czyli procesu osłabienia ich zjadliwości (NEEDHAM i GWEI-DJEN 2004). W tym celu zebrane strupy były zawijane w papier i umieszczane w małej butelce dokładnie uszczelnionej korkiem. Taki pojemnik nie mógł być wystawiony na światło słoneczne ani ogrzewany. Strupy powinny wyschnąć w jego wnętrzu w sposób naturalny, jednak nawet po ich wysuszeniu zawartość wykazywała aktywność chorobotwórczą do 40 dni, po czym zaczynała ona powoli spadać. Określenie aktywności wirusowej w wysuszonych krostach miało duże znaczenie w oszacowaniu odpowiedniej ilości proszku, który podczas zabiegu był wdmuchiwany do nosa pacjenta (NEEDHAM i GWEI-DJEN 2004). Wariolizacja nie była bowiem metodą ani doskonałą ani bezpieczną. Wykonanie tego zabiegu wiązało się z możliwością pojawienia się u pacjenta niepożądanych reakcji, które w niektórych przypadkach powodowały śmierć. Choć bezpośrednia śmiertelność osób poddanych wariolizacji stanowiła jedynie 1–2%, jednak istniało duże ryzyko wystąpienia po wykonaniu zabiegu niebezpiecznych powikłań, które później mogły doprowadzić do śmierci (VOIGT i współaut. 2016). Istniało także niebezpieczeństwo, że osoba poddana wariolizacji zarazi inne osoby ze swojego otoczenia, które zachorują na ospę prawdziwą z wszystkimi konsekwencjami tej choroby, nawet śmiercią.

W wiekach późniejszych metodą wariolizacji posługiwano się także w Afryce i Turcji, a w kolejnych stuleciach rozprzestrzeniła się do Europy i Ameryki (Ryc. 2). Jed-



Ryc. 2. Droga popularyzacji i stosowania wariolizacji, zaznaczona na oryginalnej mapie z końca XVIII wieku (1794 r.).

Wariolizacja została po raz pierwszy zastosowana najprawdopodobniej w Chinach i była tam stosowana od XI wieku. Następnie rozprzestrzeniła się do Azji, na Bliski Wschód, Kaukaz i do Afryki (kolor niebieski, I). W Europie najpierw zastosowano ją w Turcji, a w Anglii wprowadziła ją Lady Mary Montagu (kolor czerwony, II). Tam też, dzięki działalności Edwarda Jennera, zamiast wariolizacji zaczęto stosować szczepienia wirusem krowianki. Tę ostatnią metodę, wywodzącą się z Europy, rozpropagowano w Nowym Świecie dzięki wyprawom kolonizacyjnym (kolor żółty, III). Cyfrowy plik mapy pochodzi z Wikimedia Commons gdzie został udostępniony przez Geographicus Rare Antique Maps. Mapa znajduje się w domenie publicznej (CC-PAD), plik: 1794 Samuel Dunn Wall Map of the World in Hemispheres – Geographicus – World2-dunn-1794.jpg

nak na długo przed stworzeniem szczepionki przeciwko ospie prawdziwej w Europie, w latach 90. XVII w., ludzie w Azji, na Bliskim Wschodzie, Kaukazie i w Afryce wiedzieli, że małe ilości żywego wirusa ospy prawdziwej, które zostały wstrzyknięte pod skórę, wywołują łagodną postać choroby, która uodparnia na pełnoobjawową chorobę (ZAIMECHE i współaut. 2006).

OD WARIOLIZACJI DO SZCZEPIEŃ – XVIII-WIECZNA ANGLIA

Jak wspomniano, wariolizacja była również praktykowana w Turcji. W latach 1714–1716, dwa raporty o tureckiej metodzie wariolizacji zostały złożone do naukowego Towarzystwa Królewskiego w Anglii przez Emmanuela Timoniego, lekarza powiązanego z Ambasadą Brytyjską w Stambule, oraz Giacomo Pylariniego (ZAIMECHE i współaut. 2006). Metoda ta polegała na nacinaniu nadgarstków, nóg i czoła pacjenta, umieszczaniu w naciętej ranie krosty zdrapanej od osoby chorej, a następnie opatrywaniu i bandażowaniu nacięcia. Po około 8 dniach obserwowano u pacjentów łagodne objawy zarażenia wirusem ospy prawdziwej, które nie zagrażały życiu, natomiast były wyznacznikiem uzyskania odporności na tę chorobę (ZAIMECHE i współaut. 2006).

Lady Mary Montagu (1689–1762), która była żoną Edwarda Wortley Montagu, brytyjskiego ambasadora w Turcji, odkryła podczas pobytu na terenie Imperium Osmańskiego lokalną praktykę ochrony (wariolizacji) przeciwko ospie prawdziwej (ZAIMECHE i współaut. 2006). Brat Lady Mary zmarł na tę chorobę, a ona sama cierpiała na łagodną postać ospy prawdziwej przed wyjazdem do Turcji, dlatego będąc świadomą niebezpieczeństwa, które grozi jej dzieciom, postanowiła zapewnić im ochronę przed zarażeniem wirusem poprzez poddanie ich wariolizacji. Podczas pierwszego roku pobytu w Turcji, Lady Montagu zetknęła się z zabiegiem przeprowadzanym przez starsze kobiety, które wykonywały cztery do pięciu nacięć lub niewielkich nakłuć na ramieniu osoby zdrowej i wprowadzały do ich wnętrza materiał pobrany z krost pacjentów, którzy mieli łagodne objawy choroby. Lady Mary była zafascynowana nowopoznaną metodą i w trosce o zdrowie swojego potomstwa, w 1718 r., zleciła wykonanie tej procedury chirurgowi Charlesowi Maitlandowi, który miał poddać wariolizacji jej 5-letniego syna, a po powrocie do Londynu w 1721 r., także jej wówczas 4-letnią córkę. Była to pierwsza profesjonalnie przeprowadzona wariolizacja na terytorium Anglii (ZAIMECHE i współaut. 2006). Po powrocie do rodzinnego kraju, Lady Montagu rozpoczęła kampanię na rzecz wprowadzenia masowych zabiegów ochronnych opartych na metodzie wariolizacji. Wykorzystując swoje wpływy w otoczeniu arystokratów, udało jej się dotrzeć do księżnej Walii oraz innych członków rodziny królewskiej, którzy byli początkowo sceptycznie nastawieni do nowej procedury medycznej, wyrazili jednak zgodę na przeprowadzenie prób wariolizacji. Chirurg Charles Maitland uzyskał królewską licencję na przeprowadzenie zabiegu na sześciu więźniach (3 kobietach i 3 mężczyznach) w Newgate w dniu 9 sierpnia 1721 r. Więźniowie Ci mieli otrzymać pełne ułaskawienie jeśli poddadzą się tak zwanemu Królewskiemu Eksperymentowi. Proces ten obserwowali lekarze sądowi oraz 25 członków Towarzystwa Królewskiego i Kolegium Lekarskiego. Zabieg przebiegł pomyślnie, zarówno wariolizacja, jak i nabycie odporności, a więźniowie zostali ułaskawieni. W następnym etapie eksperymentu wariolizacji poddano sześcioro dzieci z pobliskiego sierocińca, a gdy również w tym przypadku zaobserwowano wywołanie odporności przy braku niepokojących skutków ubocznych, księżna Walii zdecydowała się na poddanie temu zabiegowi swoje dwie córki. Nastąpiło to 17 kwietnia 1722 r. i zakończyło się sukcesem (ZAIMECHE i współaut. 2006). Mimo wielu spekulacji dotyczących niebezpieczeństwa jakie niesie za sobą powszechne stosowanie tej orientalnej metody, wariolizacja szybko rozprzestrzeniała się w całej Europie. Należy zaznaczyć, że przeprowadzenie eksperymentów na więźniach i sierotach wydaje się obecnie wysoce nieetyczne, a nawet skandaliczne, w poprzednich epokach było jednak procedurą standardową.

ROLNIK – BENJAMIN JESTY

Benjamin Jesty (1737–1816) był farmerem i hodowcą krów w małej wiosce położonej w pobliżu Sherborne w Anglii. Wraz z żoną Elizabeth i trójką dzieci: Robertem (3 lata), Benjaminem (2 lata) oraz córką w wieku niemowlęcym, w 1774 r. zamieszkiwali w gospodarstwie Upbury (PEAD 2003). Benjamin Jesty był człowiekiem zaradnym, inteligentnym i pracowitym, dzięki czemu otrzymał zasłużone miejsce członkowskie w radzie lokalnej społeczności. W 1771 r. epidemia ospy prawdziwej dotarła do mieszkańców pobliskiego hrabstwa, a w konsekwencji także do tej niewielkiej wioski. Członkowie rady podczas spotkań konsultowali się w sprawie zastosowania możliwych środków leczenia i zapobiegania tej chorobie (PEAD 2003). Jednak ich działania były bardzo ograniczone. Nie istniało dotąd znane, skuteczne lekarstwo, a przebieg cho-

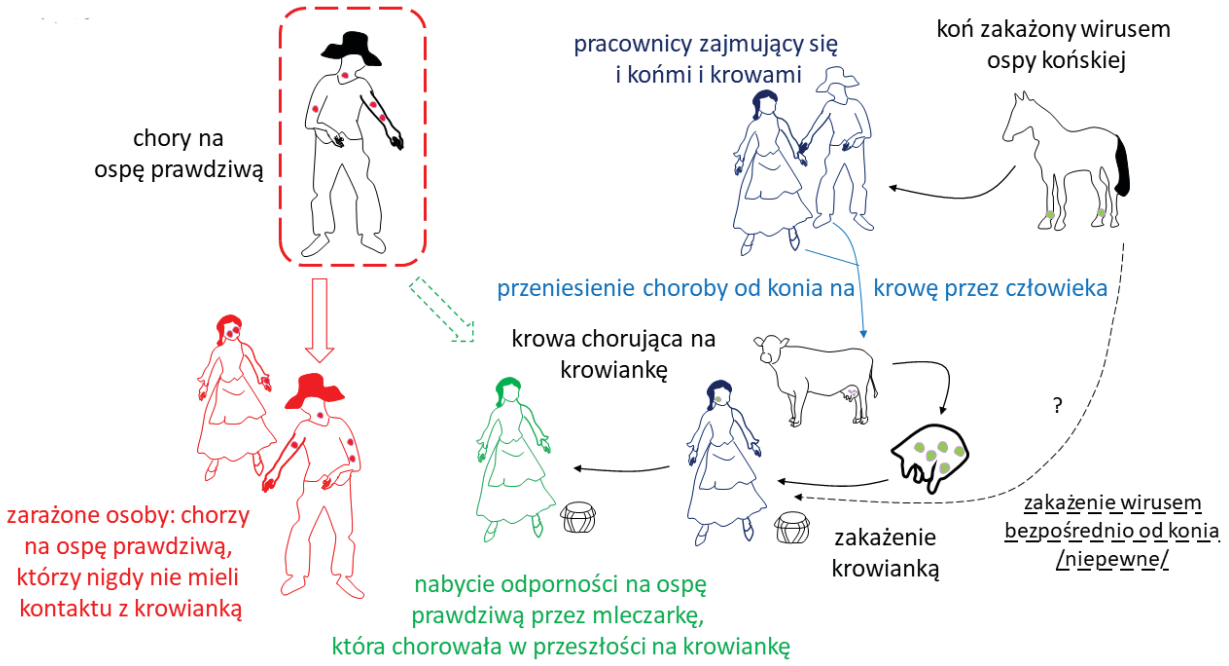
roby w większości przypadków miał śmiertelny skutek. Jesty i inni członkowie rady dysponowali jedynie doniesieniami z kraju, które mówiły o rosnącej liczbie ofiar oraz pogłoskami spoza granic o jedynym znanym sposobie walki z epidemią – wariolizacji. Zdecydowano zatem, że należy podjąć działania mające na celu ograniczenie dalszego rozprzestrzeniania się choroby. Henry Meech, chirurg i aptekarz w Cerne Abbas, został poproszony przez radę o wariolizację 10 mieszkańców wioski według technik stosowanych w innych krajach, polegających na pobraniu materiału z rany osoby chorej i wszczepieniu jej w ramię osoby zdrowej (PEAD 2003). Jednak Jesty zdecydował się na inną metodę. Na podstawie własnych obserwacji wysunął wniosek, że osoby mające kontakt z wirusem krowianki atakującej bydło unikają zachorowania na ospę prawdziwą. Dlatego postanowił użyć wirusa krowianki do wywołania ochrony przed ospą prawdziwą. Był to krok milowy, gdyż oznaczał uniknięcie podania potencjalnie śmiertelnego wirusa ludzkiego, a w zamian, podanie niegroźnego dla życia człowieka wirusa odzwierzęcego. Krowianka (ang. cowpox) jest bowiem chorobą wirusową krów, ale mogą zarazić się nią także ludzie, jednak u ludzi wirus ten powoduje rozwój ospo-podobnej infekcji, która nie jest niebezpieczna dla ich życia. U osób zakażonych pojawia się wysypka, co najmniej na dłoniach, oraz może wystąpić gorączka i bardzo złe samopoczucie, wyłączające chorego z codziennych czynności na kilka dni. W 1774 r. Jesty wraz z żoną i dziećmi stanęli w obliczu realnego zagrożenia zarażenia śmiertelnym wirusem ospy, dlatego zabrał on żonę i synów na jedno z pól, na których wypasane były jego krowy, których większość wykazywała symptomy zarażenia krowianką (PEAD 2003). Jesty naciął wymię jednej z krów, na którym znajdowały się rany charakterystyczne dla ostrej infekcji wirusem, a pobrany z rany materiał przeniósł do nacięcia wykonanego na ramieniu żony. Następnie powtórzył tą samą czynność u chłopców. Wkrótce potem u Elizabeth w okolicy nacięcia pojawił się przejściowy stan zapalny oraz gorączka, natomiast u chłopców nie było żadnych niepokojących objawów (PEAD 2003). Wszyscy przeżyli ten zabieg i uzyskali odporność na wirusa ospy prawdziwej. Wydarzenie to szybko stało się tematem wielu publicznych dyskusji w całym hrabstwie i choć Benjamin Jesty spotykał się niejednokrotnie z krytyką, kontynuował przeprowadzanie zabiegów wariolizacji krowianką wśród osób, które w obawie przed epidemią ospy prawdziwej zapragnęły uzyskać ochronę (PEAD 2003).

LEKARZ WIEJSKI – EDWARD JENNER

Trudno powiedzieć czy Edward Jenner (1749–1823) znał sukcesy Benjamina Jesty'ego sprzed dwudziestu lat czy też jego obserwacje były zupełnie niezależne. Faktem jest, że Jenner również dostrzegł zależność między występowaniem krowianki a niską zapadalnością na ospę wśród mleczarek i możliwością podania tego pierwszego wirusa w celu wywołania odporności na ospę prawdziwą. Według niektórych źródeł,s pierwsze obserwacje tego typu zrobił już jako kilkunastolatek, ale nie znalazł zrozumienia wśród lokalnych lekarzy. Od Benjamina Jesty'ego różniło go to, że podanie wirusa krowianki poddał eksperymentom, zaszczepione osoby opisał jako „przypadki medyczne", a swoje wyniki opublikował w dziele, które obecnie nazwalibyśmy naukowym. Przy czym to ten pierwszy element był krytyczny.

Edward Jenner urodził się w 1749 r. w małym mieście Berkeley, gdzie spędził większą część swojego życia. Przez 7 lat, od 14 roku życia, przyuczał się u doktora Daniela Ludlowa, a następnie przez 2 lata pobierał nauki w dziedzinie medycyny u Johna Huntera - słynnego chirurga pracującego w Szpitalu Św. Jerzego w Londynie (MORGAN i PARKER 2007). Jednak Jenner postanowił powrócić do swojego rodzinnego miasta i właśnie tam rozpocząć praktykę medyczną. Posiadał wiele zainteresowań, m.in. geologią, chorobami serca, konstrukcją balonów i badaniem populacji kukułek. Z największym oddaniem wypełniał jednak swoje lekarskie powołanie niosąc pomoc mieszkańcom Berkeley. W wielu kwestiach opierał się na radach lekarzy weterynarii, co było jednym z czynników składających się na sukces Jennera w badaniach nad krowianką.

Jenner, śledząc postępy nauk medycznych, znał procedury poprzednich prób uodparniania osób zdrowych na zarażenie wirusem, w tym wariolizację, którą sam stosował, i której sam był poddany jako dziecko. Ponadto, na podstawie własnych obserwacji z praktyki lekarskiej był świadomy, że pierwszy kontakt z patogenem zapewnia uzyskanie ochrony przed ponownym zarażeniem. Jenner nie wiedział jednak, że choroby powodują mikroorganizmy ani nie znał mechanizmu działania stosowanej szczepionki. Dopiero w następnym wieku Robert Koch i Louis Pasteur udowodnili, że za infekcje odpowiedzialne są patogenne mikroorganizmy (ULLMANN 2009). Pracując jako lekarz wiejski, Jenner spotkał się wielokrotnie z chorymi na ospę prawdziwą, a także na choroby odzwierzęce, takie jak krowianka. Zaczął notować swoje obserwacje łączące zapadalność na te choroby z warunkami pracy i kontak-

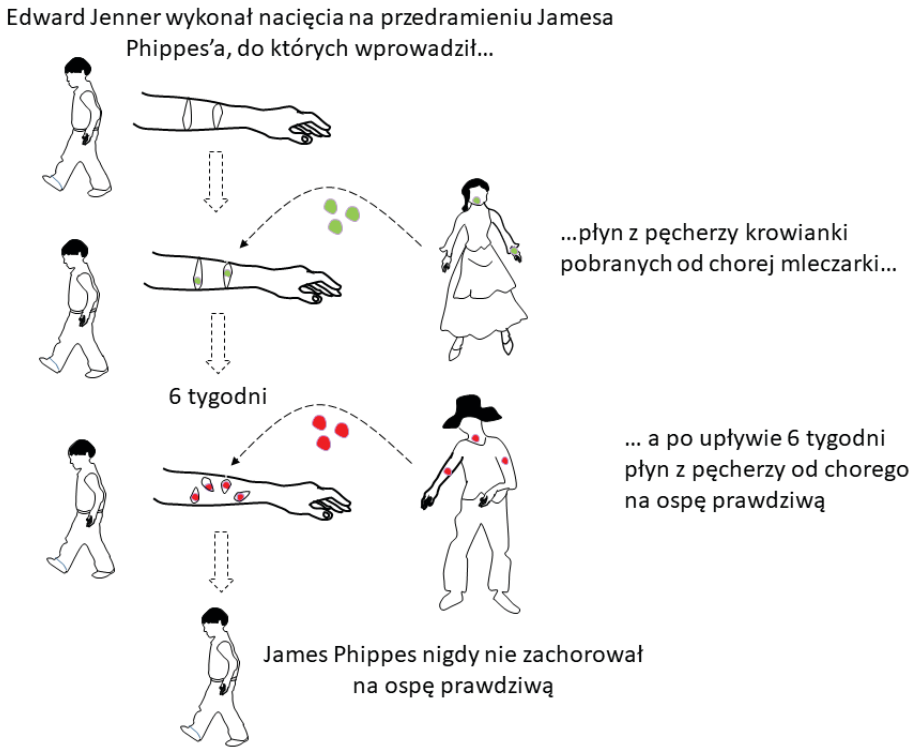


Ryc. 3. Obserwacje Benjamina Jesty'ego i Edwarda Jennera.

Osoby mające kontakt z bydłem, zwłaszcza z krowami, takie jak mleczarki, rzadko chorowały na ospę prawdziwą. Mleczarki zarażały się krowianką, miały pęcherze podobne do wywoływanych przez wirus ospy prawdziwej, ale łagodnie przechodziły tę chorobę. Obserwacja ta doprowadziła obu mężczyzn do wniosku, że przejście krowianki uodparnia na ospę prawdziwą, choć nie rozumieli mechanizmu tego zjawiska.

tem ze zwierzętami hodowlanymi, a zachęcony pierwszymi wnioskami zaczął także przeprowadzać doświadczenia na swoich pacjentach, mające zweryfikować jego teorię. Bo jeszcze w czasie studiów w Londynie, Hunter przekazał Jennerowi wskazówkę (udzieloną oryginalnie przez Williama Harvey'a, wybitnego lekarza, który wiek wcześniej opisał szczegółowo anatomię układu krwionośnego) – „Nie myśl: próbuj…" (Don't think; try…), którą Jenner stosował przez całe zawodowe życie. Zachęcony wynikami oraz wsparciem znajomych lekarzy i dygnitarzy, Jenner opublikował wyniki swoich wieloletnich badań w 1798 r., w dziele *„An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, Particularly Gloucestershire, and Known by the Name of the Cow Pox"* [*„Dochodzenie (badanie) powodów i efektów ospy krowiej (krowianki), choroby odkrytej (występującej) w hrabstwach zachodniej Anglii, zwłaszcza w hrabstwie Gloucestershire, znanej jako krowianka"*]. W pracy tej Jenner opisuje XXIII przypadki (ludzkie), które doprowadziły go do wyciągnięcia wniosków i stwierdzenia, że (1) przejście krowianki chroni ludzi przed ospą prawdziwą (Ryc. 3), (2) również odwrotnie - przejście ospy prawdziwej chroni przed krowianką, i co najważniejsze, w związku z powyższym, (3) że świadome podanie ludziom wirusa krowianki chroni ich przed zachorowaniem na ospę prawdziwą (Esparza i współaut. 2017).

Badając rozwój epidemii w swoim rodzinnym mieście Jenner stwierdził, że zwłaszcza mleczarki, które najczęściej przebywają w otoczeniu krów zarażonych krowianką, są odporne na wirus ospy prawdziwej, a po zarażeniu wirusem ospy, nie wywołuje on u nich śmiertelnych skutków (Morgan i Parker 2007) (Ryc. 3). We wspomnianym już dziele *„Inquiry …"* najważniejsze z opisanych są przypadki XVI i (zwłaszcza) XVII. Przypadek XVI to Sarah Nelmes, mleczarka pochodząca z Berkeley, która w maju 1796 r. zachorowała na krowiankę i była leczona przez Jennera. Na jej rękach rozwinęły się charakterystyczne krosty/strupy, w tym w miejscu, które było uprzednio zranione. Płyn pobrany z jej krost został przeniesiony do dwóch nacięć wykonanych uprzednio na ramieniu zdrowego, 8-letniego Jamesa Phipps'a (przypadek XVII), syna lokalnego farmera (Ryc. 4). Zabieg ten miał miejsce 14 maja 1796 r. i obecnie uważa się, że było to pierwsze w pełni świadome szczepienie (Morgan i Parker 2007). Chłopiec został poddany obserwacji, i choć początkowo nie wykazywał żadnych niepokojących objawów, po tygo-



Ryc. 4. Przełomowy eksperyment doktora Edwarda Jennera, który odprowadził do masowych szczepień wirusem krowianki przeciwko ospie prawdziwej.

Na ramieniu chłopca, Jamesa Phippesa, Jenner wykonał nacięcia, do których wprowadził płyn z krost pobranych od zarażonej krowianką mleczarki Sarah Nelmes. Miał nadzieję, że kontakt z krowianką wywoła u chłopca odporność na ospę prawdziwą. Po upływie 6 tygodni, 14 maja 1796 r., Jenner wykonał nowe nacięcia na ramieniu Phippesa, do których tym razem wtarł zawartość pęcherzy osoby chorej na ospę prawdziwą. Jeżeli jego teoria była poprawna, chłopiec nie powinien zachorować na ospę prawdziwą i tak też się stało. Tym samym James Phippes stał się pierwszą osobą na świecie świadomie zaszczepioną przeciwko zakaźnej chorobie.

dniu jego stan przejściowo się pogorszył, po czym powrócił do normy. Po upływie 6 tygodni, 1 lipca 1796 r., Jenner ponownie wykonał kilka mniejszych nacięć i nakłuć na ramieniu chłopca, podając substancję wyizolowaną z krosty osoby chorej na ospę prawdziwą (Ryc. 4). Kluczowa była reakcja organizmu Phipps'a. Chłopiec nie zachorował na ospę ani wtedy, ani kilka miesięcy później, gdy Jenner ponowił inokulację ospy prawdziwej, ani nigdy później. Pozostający w dobrym zdrowiu chłopiec był pierwszą osobą, która dzięki szczepieniu uzyskała odporność na chorobę zakaźną, wiadomo także, że James Phipps dożył starości (MORGAN i PARKER 2007). Nazwę określającą procedurę immunizacji przeciwko ospie prawdziwej – szczepienie (ang. vaccination), stworzył chirurg Richard Dunnin na podstawie łacińskiego słowa *vacca* – krowa w 1803 r. (DE GREGORIO i RAPPUOLI 2014). Natomiast sam Louis Pasteur zaproponował nazwanie tak procedury uodporniania na wszelkie choroby, na cześć nieżyjącego już Jennera, co miało miejsce podczas XVII Międzynarodowego Kongresu Medycznego w Londynie w 1881 r.

Pierwsze szczepienie przeprowadzone przez Jennera było przełomowe i zapoczątkowało serię zdarzeń, które doprowadziły do rozpowszechnienia szczepień w większości krajów Europy. Idea szczepień popierana była przez przedstawicieli krajowych władz, ponieważ dostrzegli oni dotąd nieznaną szansę na zmniejszenie liczby osób zarażonych wirusem ospy prawdziwej. Wśród zwolenników nowej metody opracowanej przez Jennera zaleźli się m.in.: prezydent Stanów Zjednoczonych Ameryki – George Washington, car Rosji – Paweł I, król Szwecji – Gustaw IV Adolf, cesarz Francji - Napoleon I oraz pasza (pan) Egiptu – Ali Mohammed. W 1812 r. Napoleon I ogłosił obowiązek szczepień ochronnych, w obliczu epidemii ospy prawdziwej, wśród żołnierzy swojej armii (LOMBARD i współaut. 2007). Szczepienia zyskały tak szerokie poparcie ze względu na ich dużą skuteczność, bezpieczeństwo i gwarancję utrzymania dobrego stanu zdrowia pacjenta po wykonaniu zabiegu, czego w wielu przypadkach brakowało w czasie stosowania wariolizacji.

VACCINATION CZY EQUINATION?

Jak już wspomniano, oryginalna nazwa szczepień wywodzi się od słowa *vacca* (krowa), gdyż (jak bardzo długo sądzono) Jenner i jego zwolennicy używali wirusa krowianki do uodparniania na ospę prawdziwą. Ale czy na pewno? XX-wieczne badania przyniosły zaskakujące dane, że wirus ospy prawdziwej i krowianki nie są blisko spokrewnione. Zatem jak to możliwe, że krowianka uodparniała na ospę ludzką? Otóż bieżące badania wskazują, że w pierwszych szczepieniach użyto w rzeczywistości wirusa *Variola equina* wywołującego ospę u koni (ang. horsepox), który był przenoszony z koni na krowy przez stadium człowieka (ESPARZA i współaut. 2017). Tę uaktualnioną wiedzę uwzględniono na Ryc. 3, podczas gdy tradycyjnie szczenienia Jennera łączono tylko z krowianką odbydlęcą.

W 1939 r. przeprowadzono badania, które wykazały, że wirus ospy prawdziwej pod względem serologicznym jest spokrewniony z wirusem krowianki, jednak różni się od niego genetycznie i biochemicznie (DAMASO 2018). Wirus ospy prawdziwej być może powstał w wyniku mutacji lub rekombinacji wirusa krowianki, innej odmiany wirusa ospy lub nieznanego dotąd przodka z rodzaju Orthopoxvirus. Najbardziej prawdopodobne jest jednak, że przodkiem wirusa ospy prawdziwej był wirus powodujący ospę u koni (ESPARZA i współaut. 2017). Zsekwencjonowanie całego genomu obu wirusów potwierdziło, że genom wirusa używanego do masowej produkcji pierwszych szczepionek przez H.K. Mulford, jedną z wiodących firm działających w XX w., wykazuje 99,7% podobieństwa z genomem wirusa atakującego konie (SCHRICK i współaut. 2017).

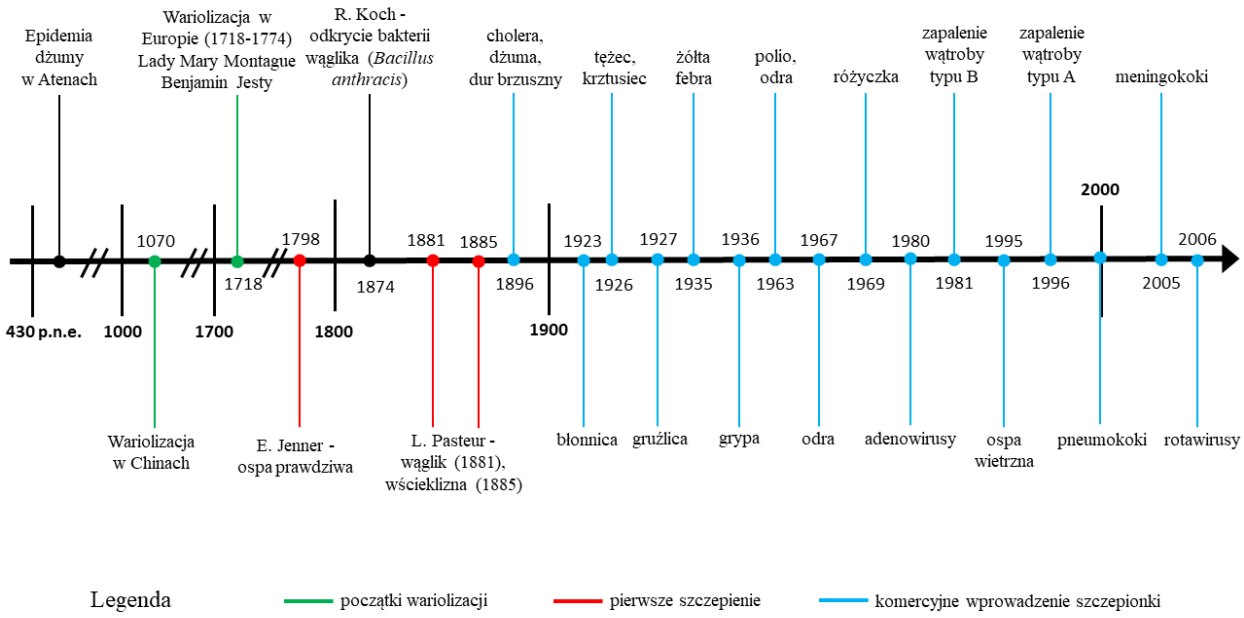
Horsepox jest chorobą skóry, zazwyczaj o charakterze przewlekłym. W niektórych przypadkach może powodować powstawanie stanów zapalnych skóry i kończyn wołów, mułów i osłów. Klasyczne objawy pozwalające na zdiagnozowanie tej choroby to obecność wysypki wokół pyska oraz na kończynach, z widocznymi krostami, wyglądem przypominającymi wirusa krowianki (ESPARZA i współaut. 2017). Mimo wielu nowych informacji dotyczących wirusa powodującego ospę u koni, zagadką nadal pozostaje kwestia pierwszej szczepionki użytej przez Jennera. Czy była to szczepionka powstała na bazie wirusa krowianki, czy też wirusa powodującego horsepox? Międzynarodowa nazwa „szczepienia" pochodzi od łacińskiego słowa *vacca* – krowa, zatem czy szczepionki nie zostały błędnie nazwane? Być może zamiast vaccination – szczepienie, bardziej odpowiednim słowem byłoby equination – pochodzącym od łacińskiej nazwy konia. Pozostaje to nadal kwestią sporną. Znane są jednak pozostałe aspekty związane z początkiem badań nad szczepionkami oraz kontrowersjami w kwestii użycia wirusa krowianki, czy wirusa powodującego horsepox, w celu ochrony przed zachorowaniem na ospę prawdziwą. Edward Jenner w swojej pracy „*An Inquiry into the Causes and Effects of Variolae Vaccinae*" opublikowanej w 1789 r. opisał obserwacje na temat pojawienia się wirusa ospy u koni i jego związku z krowianką (ESPARZA i współaut. 2017). Jenner zauważył, że pojawiające się przypadki krów zarażonych krowianką występują zazwyczaj na farmach lub pastwiskach, na których obecne są także zarażone wirusem konie. Ludzie pracujący w gospodarstwach, w tym mleczarki, mieli kontakt nie tylko z bydłem, ale również z końmi, dlatego według Jennera to oni byli odpowiedzialni za przeniesienie wirusa z koni na krowy (ESPARZA i współaut. 2017). Zainteresowany tym zjawiskiem Jenner szukał potwierdzenia swoich obserwacji. Przeprowadził serię eksperymentalnych szczepień, które miały na celu wykazanie czy szczepionka zawierająca wirus krowianki jest jedyną, dostępną formą zwalczenia epidemii ospy prawdziwej. Wśród wspomnianych już XXIII przypadków opisanych w dziele Jennera, przynajmniej 5 z 23 pacjentów (XII, XIV, XV, XVIII i XX) otrzymało szczepionkę zawierającą materiał pobrany z krosty na ciele konia zarażonego ospą. Pacjent XV był jednym z nich, jednak po upływie 20 lat po wykonaniu szczepienia zachorował na ospę prawdziwą. Na tej podstawie Jenner wysunął wniosek, że ten rodzaj szczepienia nie gwarantuje pełnej ochrony, ponieważ w procedurze konieczny jest etap przeniesienia materiału, najpierw z krost na ciele konia do nacięcia wykonanego na ciele krowy, aby następnie przenieść go pod skórę człowieka (ESPARZA i współaut. 2017). Pierwsza opisana, udana próba szczepień z użyciem wirusa powodującego ospę u koni, miała miejsce w 1801 r. i została przeprowadzona przez Johna Loya (ESPARZA i współaut. 2017). Natomiast w 1813 r. Edward Jenner postanowił ponowić próby szczepień z materiałem pochodzącym od koni zarażonych wirusem ospy, tym razem eksperymenty zakończyły się sukcesem, a praktykowanie tej metody przejęli także inni medycy.

Znana jest również inna przyczyna rozpowszechnienia szczepionek o nietypowym składzie, bez zawartości używanego dotąd materiału z krost będących objawem krowianki. Odmiana ospy atakująca krowy, w przeciwieństwie do wszechobecnej wtedy epidemii ludzkiej ospy prawdziwej, była bowiem stosunkowo rzadka. Miejscami naturalnie

pojawiających się ognisk zarażenia krowianką były obszary o bardzo ograniczonym zasięgu geograficznym takie jak: Gloucestershire, Lombardy i Londyn (RUSNOCK 2009). Edward Jenner był zmuszony zawiesić swoje eksperymenty na ponad dwa lata z powodu niewystarczającej liczby bydła chorego na krowiankę – być może była to jedna z przyczyn zainteresowania Jennera wirusem ospy u koni (RUSNOCK 2009). Sytuacja, w której na początkowym etapie rozpowszechniania szczepionek pojawiła się przeszkoda w postaci ograniczonej możliwości pobierania i analizowania materiału podawanego pacjentom w celu ochrony ich zdrowia, stała się bardzo niebezpieczna. Brak nowych szczepionek oznaczał coraz więcej zdiagnozowanych przypadków zachorowania na ospę prawdziwą, dlatego tak ważne stało się opracowanie skutecznych metod transportu krowiej limfy na duże odległości. Nastąpił dynamiczny rozwój technologii medycznych i narzędzi umożliwiających transport limfy, w którym czynny udział brali lekarze, wiele zamożnych rodzin, filantropi, duchowieństwo, członkowie armii oraz przedstawiciele rządu (RUSNOCK 2009). Konieczność transportowania wirusa krowianki stała się głównym tematem w mediach, publikacjach naukowych, a nawet w prywatnych rozmowach. Co ciekawe, początki transportu limfy były bardzo chaotyczne i odbywały się przez sieć prywatnych kontaktów oraz w postaci oficjalnych wymian pomiędzy różnymi terytoriami. Wyróżniono 3 główne sposoby transportu materiału niezbędnego do produkcji szczepionek: w postaci wysuszonej, płynnej i w tak zwanym transporcie „ramię w ramię" (RUSNOCK 2009). Pierwsza metoda została zapożyczona bezpośrednio ze znanej już praktyki wariolizacji stosowanej w Chinach i polegała na suszeniu materiału pobranego z pęcherzy występujących na ciele zarażonych krów. Transport limfy w postaci płynnej, głównie jako płynu umieszczonego na końcu lancetu (narzędzia chirurgicznego), nie był najlepszym z wymienionych sposobów, ponieważ konieczne było użycie płynu w terminie do dwóch dni, w przeciwnym razie lancet rdzewiał. Dlatego też rozpoczęto produkcję nowych form tego narzędzia – tworzono złote, srebrne lub platynowe powłoki, aby umożliwić dłuższe przechowywanie limfy na ostrzu. Ostatnią z metod, polegającą na transporcie limfy „ramię w ramię", wykorzystywano także do utrzymania infekcji krowianką wśród ludzi, którzy dzięki temu stawali się następnymi dawcami limfy dla innych mieszkańców (RUSNOCK 2009). Transfer limfy pochodzącej od osoby zaszczepionej wirusem krowianki do osoby, która nie otrzymała dotąd szczepionki przebiegał w następujący sposób: od 6 do 10 dni po podaniu szczepionki, od pacjenta pobierano próbkę limfy i za pomocą narzędzia chirurgicznego wprowadzano ją do wcześniej wykonanego nacięcia na ramieniu kolejnego pacjenta. Była to jednak pod wieloma względami niebezpieczna procedura - istniało duże ryzyko rozwoju wielu chorób zakaźnych takich jak róża, kiła i trąd, spowodowanych przez zanieczyszczoną bakteriami powierzchnię używanego w tej procedurze narzędzia, co zagrażało zdrowiu i życiu szczepionych osób. W 1799 r. powstała pierwsza klinika specjalizująca się w wykonywaniu szczepień, London Vaccine-Pock Institution, w której ten zabieg wykonywano pod nadzorem medycznym (RUSNOCK 2009).

METODA SZCZEPIENIA JENNERA PODBIJA NOWY ŚWIAT

Jedną z najbardziej złożonych i spektakularnych metod transferu limfy było organizowanie wypraw morskich, które miały służyć zwiększeniu zasięgu występowania krowianki. Najsłynniejsza wyprawa, z 1803 r., zwana wyprawą Balmis (od nazwiska kapitana i głównego lekarza wyprawy), wyruszyła z Hiszpanii w kierunku tak zwanego Nowego Świata, czyli Ameryki (RUSNOCK 2009). Rejs ufundowany został przez króla Hiszpanii Karola IV Burbona, który, zafascynowany dziełem Edwarda Jennera, zapragnął ochronić przed epidemią ospy prawdziwej ludność zamieszkującą hiszpańskie kolonie. Francisco Xavier Balmis, chirurg służący królowi, wraz z załogą oraz 20 sierotami w wieku nieprzekraczającym 10 lat, wyruszył od portu do portu. Dzieci otrzymywały wirusa krowianki parami, po czym były zostawiane na najbliższym lądzie (porcie) wraz z wieloma kopiami broszur, zawierających instrukcje wykonania szczepienia oraz szczegółowe rysunki ran oraz krost pojawiających się po wykonaniu prawidłowego szczepienia (RUSNOCK 2009). Wiemy, że zakończyło się to sukcesem i udało się rozprzestrzenić wirusa krowianki, który był stosowany do szczepień w koloniach hiszpańskich. Obecnie takie zachowania wydają się być niemoralne, jednak nie są znane przyczyny zorganizowania wyprawy w taki, a nie inny sposób, czy był to sposób na zdobycie chwały dla króla, czy też rzeczywista troska o dobro społeczeństwa? Faktem jest natomiast to, że wyprawa morska Balmis umożliwiła transport limfy na tereny Kuby, Meksyku, Gwatemali, Panamy, Argentyny, Chile, Peru, Filipin i do Chin, rozprzestrzeniając ideę szczepień oraz przyczyniając się do ocalenia wielu ludzi (RUSNOCK 2009). Co więcej, Balmis starał się również stworzyć instytucje, które propagowałyby szczepienia krowianką w koloniach. Choć jego



Ryc. 5. Chronologiczny schemat przedstawiający historię od czasu pierwszych prób walki z chorobami zakaźnymi – od wariolizacji, przez wprowadzenie pierwszych szczepień, do czasów współczesnych.

Nazwa choroby oznacza odkrycie (rozpoczęcie stosowania) chroniących przed nią szczepionek.

pierwotne wysiłki nie do końca zakończyły się sukcesem, z czasem takie instytucje zostały utworzone. Podobną wyprawę, choć na mniejszą skalę, zorganizowało także Imperium Brytyjskie na obszarach położonych wzdłuż Morza Śródziemnomorskiego (m.in. Gibralatar, Maltę, Minorkę, Sycylię), szczepiąc swoich żołnierzy tam rezydujących, a w niektórych wypadkach także lokalną ludność (RUSNOCK 2009).

DZIEDZICTWO JENNERA

Od czasów Jennera postęp w pracach nad kolejnymi szczepionkami był bardzo znaczny, choć zasadniczy przełom nastąpił dopiero ponad pół wieku później dzięki badaniom Ludwika Pasteura i Roberta Kocha, którzy wiedzieli już, że choroby są powodowane przez mikroorganizmy i pracowali nad szczepionkami skierowanymi przeciwko konkretnym bakteriom lub wirusom. W kolejnych latach postęp badań i wprowadzanie nowych szczepionek, udoskonalanie już istniejących, bądź zastępowanie ich nowszymi wariantami, było nieprzerwane (Ryc. 5).

Ale historia szczepień przeciwko ospie prawdziwej ma jeszcze jeden ważny element – epilog wieńczący sukces. Dzięki prawie 200 latom szczepień, ospa prawdziwa została pierwszą całkowicie wyeliminowaną chorobą zakaźną. Jeszcze w latach 60. XX w., na świecie co roku chorowało na nią 10-15 milionów ludzi. Dlatego Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) zdecydowała się przeprowadzić kampanię propagującą powszechne, obowiązkowe szczepienia, co doprowadziło do całkowitego wyeliminowania tej choroby do końca 1977 r. Zaledwie w dekadę, intensywne, powszechne szczepienia wyeliminowały tę jedną z najgroźniejszych chorób nękającą ludzkość od tysiącleci. Choroba została wyeliminowana, ale dla celów badawczych pozostawiono kilka fiolek zawierających wirusa ospy prawdziwej w dwóch tajnych laboratoriach na terenie USA i Rosji (lokalizacja w tych właśnie krajach to pozostałość „zimnej wojny"; ponieważ każda ze stron miała dostęp do wirusa, wykorzystanie go jako broni biologicznej przez drugą stronę nie miałoby sensu, gdyż doprowadziłoby do kontrataku). I tak w 1978 r. ospa prawdziwa przeszła do historii. Naukowcy ogłosili to oficjalnie w 1979 r., a WHO potwierdziło rok później.

TU I TERAZ

Szczepienia są najbardziej efektywną procedurą medyczną, jaka kiedykolwiek została wprowadzona. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia szczepienia zapobiegają śmierci 12 milionów osób rocznie (RAPPOULI i współaut. 2014). Szacuje się, że na świe-

cie, w ciągu każdej minuty szczepionki ratują życie 5 osób. Obecnie, dzięki rozwojowi nowych technologii, szczepionki potencjalnie mają szansę zapobiegać nie tylko chorobom zakaźnym, ale także zaburzeniom neurodegeneracyjnym (RAPPOULI i współaut. 2014). Ale jest jeden warunek: powszechność szczepień. Bo szczepionki mają dwa główne zadania: bezpośrednią ochronę zaszczepionej osoby (cel indywidualny), ale także ochronę całej populacji (całej rodziny-grupy znajomych-populacji miasta czy kraju). Bo tylko w tym drugim wariancie można przerwać łańcuch zachorowań, tylko wtedy można wyeliminować chorobę. Problem polega na tym, że, w zależności od choroby, zaszczepionych musi być co najmniej 80–95% ludzi. Dla odry to wartość 95%, podczas gdy w Polsce wyszczepialność spadła poniżej tej normy w 2017 r. A dowodem na to, że istotnie istnieje zależność pomiędzy szczepieniami a zachorowalnością jest ognisko odry, które pojawiło się pod Warszawą na przełomie października i listopada 2018 r. Może te wydarzenia pomogą zmienić wymowę powiedzenia Winstona Churchilla i dowiodą, że ludzkość umie uczyć się z historii i że warto pamiętać o dziedzictwie Edwarda Jennera.

STRESZCZENIE

Współczesna medycyna przyczyniła się do podwojenia średniej długości życia człowieka od XIX w. Zawdzięczamy to nowym procedurom medycznym i zaawansowanym technologicznie urządzeniom, lekom coraz to nowszych generacji, a także... szczepieniom. W obecnych czasach, w których kwestia szczepień spotyka się z krytyczną opinią części społeczeństwa, warto przypomnieć jak i dlaczego doszło do powstania i stosowania pierwszych szczepionek. Czym była wariolizacja, kim byli pionierzy pierwszych procedur wariolizacji/szczepień i dlaczego szczepienia stały się powszechne. Niniejszy artykuł przedstawia najważniejsze wydarzenia od wieków średnich do 1796 r., kiedy to wiejski lekarz, Edward Jenner, dokonał pierwszego szczepienia.

LITERATURA

DAMASO CR., 2018. *Revisiting Jenner's mysteries, the role of the Beaugency lymph in the evolutionary path of ancient smallpox vaccines.* Lancet Infect. Dis. 18, e55-e63.

DE GREGORIO E., RAPPUOLI R., 2014. *From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development.* Nat. Rev. Immunol. 14, 505-514.

ESPARZA J., SCHRICK L., DAMASO CR., NITSCHE A., 2017. *Equination (inoculation of horsepox): An early alternative to vaccination (inoculation of cowpox) and the potential role of horsepox virus in the origin of the smallpox vaccine.* Vaccine 35, 7222-7230.

KENNEDY R., OVSYANNIKOVA I., JACOBSON R., POLAND G., 2009. *The immunology of smallpox vaccines.* Curr. Opin. Immunol. 21, 314-320.

LANCET, 2010. *Retraction: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children.* Lancet 375, 445.

LOMBARD M., PASTORET P. P., MOULIN A. M., 2007. *A brief history of vaccines and vaccination.* Rev. Sci. Tech. 26, 29-48.

MCCOLLUM A. M., LI Y., WILKINS K., KAREM K. L., DAVIDSON W. B., PADDOCK C. D., REYNOLDS M. G., DAMON I. K., 2014. *Poxvirus viability and signatures in historical relics.* Emerg. Infect. Dis. 20, 77-84.

MORGAN A. J., PARKER S., 2007. *Translational mini-review series on vaccines: The Edward Jenner Museum and the history of vaccination.* Clin. Exp. Immunol. 147, 389-394.

NEEDHAM J., GWEI-DJEN L., 2004. *Science and civilisation in China. Volume 6.* Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom.

PEAD P. J., 2003. *Benjamin Jesty: new light in the dawn of vaccination.* Lancet 362, 2104-2109.

RAPPUOLI R., PIZZA M., DEL GIUDICE G., DE GREGORIO E., 2014. *Vaccines, new opportunities for a new socjety.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 111, 12288-12293.

RUSNOCK A., 2009. *Catching cowpox: the early spread of smallpox vaccination, 1798-1810.* Bull. Hist. Med. 83, 17-36.

SCHRICK L., TAUSCH S. H., DABROWSKI P. W., DAMASO C. R., ESPARZA J., NITSCHE A., 2017. *An early American smallpox vaccine based on horsepox.* N. Engl. J. Med. 377, 1491-1492.

TRILLA A., TRILLA G., DAER C., 2008. *The 1918 "Spanish flu" in Spain.* Clin. Infect. Dis. 47, 668-673.

ULLMANN A., 2009. *Louis Pasteur. French chemist and microbiologist.* Encyclopedia Britannica. https://www.britannica.com/biography/Louis-Pasteur.

VOIGT E., KENNEDY R., POLAND G., 2016. *Defending against smallpox: a focus on vaccines.* Expert. Rev. Vaccines. 15, 1197-1211.

ZAIMECHE S., AL-HASSANI S., SALEM A., 2006. *Lady Montagu and the introduction of smallpox inoculation to England.* Muslim Heritage. http://www.muslimheritage.com/article/lady-montagu-and-introduction-smallpox-inoculation-england.

KOSMOS Vol. 68, 3, 339–353, 2019

Anna Biała, Elżbieta Kołaczkowska

Department of Evolutionary Immunology and Biomedical Research, Institute of Zoology, Jagiellonian University, 9 Gronostajowa Str., 30-387 Krakow, E-mail: ela.kolaczkowska@uj.edu.pl

A PRESCRIPTION FOR THE ORIGINAL VACCINE: SICK CATTLE, MILKMAIDS AND A COUNTRYSIDE PHYSICIAN. WHY AND HOW THE FIRST VACCINE WAS MADE?

Summary

Advances in contemporary medicine doubled average global life expectancy since 1900. We owe it to novel procedures and advanced hi-tech devices, to constantly improved drugs of new generation, and to… vaccination. Nowadays, when vaccination is a subject of controversy for some members of our society, it is important to be reminded of how and why first vaccines were created and applied. What variolation was, who were the pioneers of variolation/vaccination and why they became commonly accepted by the society of the time. Herein we present milestones, from Middle Ages to 1796, leading to the first vaccination performed by a country-side physician Edward Jenner.

Key words: Edward Jenner, smallpox, vaccination, vaccine, vaccinology, variolation