
CEPIVA
in
CEPLJENJE
Ali so strahovi upravičeni?
ALEŠ PRAPROTNIK

CEPIVA *in* CEPLJENJE

Ali so strahovi upravičeni?

ALEŠ PRAPROTNIK

Aleš Praprotnik

CEPIVA in CEPLJENJE

Ali so strahovi upravičeni?

© Aleš Praprotnik, 2025

Vse pravice pridržane.

Slika na naslovnici:
Aktivirani makrofag, slikan z elektronskim mikroskopom (vir: Steve Gschmeissner/Science Photo Library/Alamy Stock Photo)

Slika na zadnji strani:
zgoraj: limfociti T, slikani z elektronskim mikroskopom (vir: ameriški Nacionalni inštitut za alergije in nalezljive bolezni; NIAID/Flickr)
spodaj: virusi influence A, slikani z elektronskim mikroskopom (vir: ameriški Nacionalni inštituti za zdravje; NIH/Flickr)

Strokovna recenzija:
dr. Teja Čelhar, mag. farm.
izr. prof. dr. Nataša Karas Kuželički, mag. farm.
izr. prof. dr. Janja Zupan, mag. farm.
prof. dr. Tomaž Bratkovič, mag. farm.
izr. prof. dr. Martina Gobec, mag. farm.
dr. Veronika Učakar, dr. med., specialistka epidemiologije
doc. dr. Nina Graselli Kmet, dr. med., specialistka infektologije in intenzivne medicine
doc. dr. Alenka Šmid, mag. farm.
asist. dr. Jasna Omersel, mag. farm.

Lektura: Mojca Blažej Cirej

Oblikovanje: Tanja Kaštrun

Izdala in založila: POST PRODUKCIJA, Mirjana Radičanin s.p.

Tisk: Didigatni tisk Primus

Naklada: 300 izvodov

Ljubljana 2025

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana
614.47
615.371.065
PRAPROTNIK, Aleš, 1979-
Cepiva in cepljenje : ali so strahovi upravičeni? / Aleš Praprotnik. - Ljubljana : Post produkcija, 2025
ISBN 978-961-96954-0-1
COBISS.SI-ID 229373187

4

ZGODOVINA CEPIV IN CEPLJENJA

Zgodovina cepiv in cepljenja

Cepljenje se je v različnih delih sveta v svoji najbolj primitivni obliki pojavilo že vsaj okoli 500 let nazaj. Zdrave ljudi so izpostavljali okuženim krastam bolnikov s črnimi kozami, tako da so jih ljudem med drugim vtirali v napraskano kožo ali so jih ti zdrobljene inhalirali skozi nos. Temu postopku rečemo **variolacija**. V Indiji so brahmani, predstavniki najvišje kaste, prakticirali obliko variolacije že v 16. stoletju. Tudi na Kitajskem so uporabljali variolacijo, kar dokazujejo medicinska besedila iz sredine 18. stoletja. Variolacija se je razširila tudi drugam, med drugim v Turčijo, kjer je to prakso spoznala lady Mary Wortley Montagu, žena britanskega veleposlanika, katere brat je umrl za črnimi kozami, sama pa je bila zaradi njih iznakažena. Variolacija je bila v Turčiji splošno razširjena in Wortley Montagu je opažala, da črne koze v tej državi ne prizadenejo tolikšnega števila ljudi kot v Angliji. Leta 1721 je bila njena hči prvi človek, na katerem so v Angliji izvedli variolacijo. Angleški zdravniki so že v letih 1713 in 1716 izvedeli za to prakso, ko sta jo v svojih pismih angleški znanstveni akademiji (The Royal Society) opisala zdravnika Emanuel Timoni in Giacomo Pilarino, vendar ni vzbudila širšega zanimanja. Sta pa pismi vzbudili pozornost ameriškega puritanskega duhovnika Cottona Matherja, ki je začel promovirati variolacijo v Bostonu v Združenih državah. Variolacija je učinkovito zaščitila veliko večino prejemnikov [1]. Ljudje, ki so bili izpostavljeni variolaciji, so običajno razvili simptome, podobne črnim kozam (vročino, izpuščaje) [2], vendar pa ta postopek ni bil zanesljiv in varen (po današnjih standardih), saj je obenem do 3 % ljudi umrlo, ker so zaradi variolacije dobili črne koze [1].

V podeželskih predelih Anglije so se od časa do časa pojavljali izbruhi govejih koz pri živini. Ljudje so začeli opažati, da kmetje, ki so zboleli za govejimi kozami, kasneje niso zbolevali za črnimi kozami. Leta 1774 je angleški kmet Benjamin Jesty namerno okužil ženo in dva otroka z govejimi kozami, da bi jih



Slika 1: Edward Jenner (vir: portret James Northcote/ Wellcome Images)

zaščitil pred izbruhom črnih koz. Eksperiment je deloval in Jesty je prvi, ki je uspešno cepil proti **črnim kozam**. Leta 1796 je dr. Edward Jenner dokazal, da se goveje koze lahko širijo s človeka na človeka. To je omogočalo cepljenje širše množice ljudi brez potrebnega zanašanja na občasne izbruhe bolezni med živino. Svoje izsledke je objavil v knjigi *Variolae Vaccinae* leta 1798 in vzbudil pozornost medicinske javnosti. Tako se je razvila prva oblika cepljenja proti črnim kozam, in sicer načrtni prenos s človeka na človeka (z roke na roko). Prvi, ki je (leta 1800) uporabil izraz 'cepljenje' (vaccination), pa je bil Jennerjev prijatelj Richard Dunning. Kasneje so začeli virus načrtno gojiti v kravah in ljudi cepili z limfo okužene živali. Do sredine 19. stoletja je ta metoda prevladala. Nato so na podlagi priporočil Roberta Kocha začeli uporabljati glicerin za večjo obstojnost limfe, kar je omogočilo stabilnejšo dobavo in bolj kakovostno limfo. Ob koncu 19. stoletja je uporaba z glicerinom obdelane telečje limfe postala standard [1].



Slika 2: Louis Pasteur (vir: Félix Nadar/ Wellcome Images)

Naslednje veliko delo je opravil Louis Pasteur, ki je uporabil koncepte, ki so se razvijali desetletja pred tem: oslabitev in modifikacija povzročiteljev bolezni, povrnitev virulence in potrebo po nadomestitvi prenosa z osebe na osebo z nečim bolj varnim. Konec 70-ih let 19. stoletja je začel s poskusi na piščancih (s piščančjo kolero) in prvi uspel oblikovati sodoben koncept izdelave cepiv: v laboratoriju z uporabo mikroorganizma, ki povzroča bolezen. Začel je razvijati tudi cepivo proti **antraksu** (povzročitelja tega je leta 1850 prvi odkril Casimir Davaine). Vendar je bil veterinar Henry Toussaint prvi, ki mu je uspelo razviti cepivo proti antraksu (leta 1880). Toussaint je okuženo kravjo kri segreval 10 minut na 55 ^{0}C, jo obdelal s fenolom in filtriral ter z njo naredil uspešne poskuse na živalih. Kasneje je poskuse, ki so dejanjsko predstavljali prve takšne nadzorovane znanstvene eksperimente, uspešno ponovil še Pasteur [1].

Pasteur je leta 1885 tudi prvi uspešno cepil proti **steklini,** in sicer človeka, ki ga je ugriznil stekel pes. Njegovo cepivo je vsebovalo posušeno okuženo zajčjo hrbtenjačo. Javnost (tudi medicinska) je bila zgrožena in je Pasteurjevemu posegu nasprotovala, vendar se je z leti izkazalo, da njegovo cepivo deluje, saj je s tem rešil na desetine ljudi, ki bi sicer razvili steklino in umrli [1].

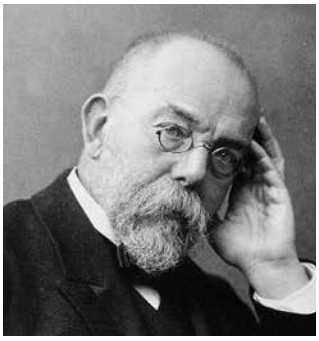
Filippo Pacini je že leta 1854 odkril povzročitelja kolere, bakterijo *Vibrio cholerae*, ki pa jo je uspelo izolirati šele Robertu Kochu leta 1883 [3]. Leta 1880 je nemški patolog Karl Eberth odkril povzročitelja tifusa, *Salmonello typhi*, leta 1884 pa je Georgu Gaffkyju prvemu uspelo bakterijo namnožiti v kulturi [4]. Leta 1883 je Edwin Klebs odkril bakterijo, ki povzroča davico, *Corynebacterium diphtheriae,* leto kasneje pa jo je Friedrich Löffler uspešno namnožil v kulturi [5]. Leta 1894 sta Shibasaburo Kitasato in Alexandre Yersin neodvisno odkrila povzročitelja kuge, bakterijo *Yersinio pestis* [1].

Leta 1884 je Elie Mečnikov skoval **teorijo o celični imunosti**. Celice, ki požirajo in uničujejo neželene mikroorganizme, je poimenoval fagociti. Leta 1888 sta Emile Roux in Alexandre Yersin ugotovila, da bakterija davice izloča močan toksin, dve leti kasneje pa sta Kitasato in Emil von Behring v serumu živali, okuženih z nizkimi odmerki tetanusnega in davičnega toksina, odkrila 'protitoksin'. V resnici sta odkrila **protitelesa** (termin, ki ga je prvi uporabil Paul Ehrlich, ki je močno prispeval k razumevanju interakcij med antigeni in protitelesi) [1].

Po letu 1886 se je z znanstvenim delom Američanov Daniela Elmerja Salmona in Theobalda Smitha ter Francozov Emila Rouxa in Charlesa Chamberlaina na cepivu proti koleri pojavil koncept mrtvih inaktiviranih cepiv. Desetletje kasneje so poleg cepiva proti **koleri** (Wilhelm Kolle) razvili tudi inaktivirana cepiva proti **tifusu** (Richard Pfeiffer, Wilhelm Kolle, Almroth Wright) in **kugi** (Waldemar Haffkine). Haffkine je prav tako bistveno prispeval k znanju o pravilnem izvajanju nadzorovanih eksperimentov [1].

Na začetku 20. stoletja so bila torej v uporabi naslednja cepiva: proti črnim kozam, proti steklini, proti tifusu, koleri in kugi, poleg tega so opravljali imunizacijo s protitoksini (protitelesi) **davice** in **tetanusa**. Kmalu so odkrili, da toksina davice in tetanusa lahko kemično inaktivirajo. Theobald Smith je leta 1907 dokazal, da inaktivirana toksina davice in tetanusa (toksoida) vzbudita imunski odziv pri morskih prašičkih. Toksoide so nato še vedno

aplicirali skupaj z antitoksini. Leta 1923 pa sta Alexander Glenny in Barbara Hopkins uspela inaktivirati toksin davice s formalinom, istega leta je Gaston Ramon razvil tudi toksoid davice, ki ga je bilo možno za cepljenje uporabiti neodvisno. Skupaj s Christianom Zoellerjem sta nekaj let kasneje razvila prvo samostojno cepivo proti tetanusu [1].



Slika 3: Robert Koch (vir: Wilhelm Fechner/ Wikimedia Commons)

Leta 1882 je Robert Koch uspel izolirati povzročitelja tuberkuloze, bakterijo *Mycobacterium tuberculosis* [6]. Kochova raziskovalna skupina je prav tako razvila kulturo iz agarja (za gojenje mikroorganizmov) in posodico petrijevko (v kateri jih razmnožujejo) [3]. Leta 1906 sta Albert Calmette in Camille Guérin začela s kultivacijo bakterije, ki običajno povzroča tuberkulozo pri živini (*Mycobacterium bovis*), z namenom izdelati cepivo proti človeški **tuberkulozi**. Trajalo je trinajst let slabljenja bakterijskega seva, da sta prišla do seva, ki ga zdaj poznamo kot BCG (bacilus Calmette-Guérin). S kliničnimi študijami na otrocih so začeli leta 1921, cepivo proti tuberkulozi pa je prišlo na trg leta 1927 [1].

Istega leta sta dve raziskovalni skupini v Afriki neodvisno uspeli izolirati virus **rumene mrzlice**. Štiri leta kasneje je E. W. Goodpasture uvedel gojenje virusov v kokošjih jajcih, kar je predstavljalo precejšen napredek v stroškovnem smislu kot tudi v smislu varnosti v primerjavi s prejšnjimi tehnikami gojenja (denimo v dihurjih in miših) [1]. Max Theiler in Hugo Smith sta s pomočjo kokošjih fibroblastov uspela razviti oslabljeni sev 17D, ki se je izkazal za varnega in učinkovitega in se še danes uporablja v cepivih proti rumeni mrzlici [1] [7].

Leta 1933 so Wilson Smith, Patrick Laidlaw in Christopher Andrewes uspeli izolirati virus influence A (ki povzroča gripo), tri leta kasneje pa so Frank Horsfall in sodelavci na tej podlagi uspeli izdelati živo cepivo proti **gripi**, Thomas Francis in Thomas Magill pa inaktivirano cepivo proti gripi. Leta 1940 sta Francis in Magill uspela izolirati virus influence B in postalo je jasno, da gripo povzroča več različnih sevov. V sezoni 1947, ko cepivo proti gripi ni učinkovito delovalo, pa je postalo jasno, da je virus vsako leto antigensko drugačen [1].



Slika 4: Pearl Kendrick (vir: Wellcome Images/ Wikimedia Commons)

Leta 1900 sta Jules Bordet in Octave Gengou prvič uspela opazovati povzročitelja oslovskega kašlja, bakterijo *Bordetello pertussis,* šest let kasneje pa jima jo je uspelo tudi namnožiti. Prve klinične študije glede učinkovitosti cepiva proti **oslovskemu kašlju** je izvedel Thorvald Madsen na Ferskih otokih v letih 1923 in 1924. Ugotovil je, da ni preprečilo bolezni, je pa pri cepljenih zmanjšalo smrtnost in možnosti za težji potek bolezni. V 30-ih letih 20. stoletja sta Grace Eldering in Pearl Kendrick izboljšali postopek gojenja bakterije in razvili mrtvo celično cepivo proti oslovskemu kašlju ter ga uspešno testirali v klinični študiji na okoli 1500 otrocih. Do srede 40-ih let 20. stoletja so začeli cepivo v ZDA na široko uporabljati. Leta 1948 je na trg prišlo prvo kombinirano cepivo proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (DTP) [1].

V drugi polovici 20. stoletja je na razvoj cepiv močno vplivala tehnika gojenja virusov v celičnih kulturah. Prva sta celično kulturo uspešno uporabila Hugh in Mary Maitland z Univerze v Manchestru leta 1928. Njuno delo so po drugi svetovni vojni v pediatrični bolnišnici v Bostonu v ZDA nadaljevali John Enders, Fred Robbins in Thomas Weller, ki jim je uspelo namnožiti viruse v človeški celični liniji. Prvo cepivo, ki so ga izdelali s pomočjo celične linije, je bilo 3-valentno inaktivirano cepivo proti **otroški paralizi**, ki ga je v 50-ih letih 20. stoletja razvil Jonas Salk. Leta 1954 so izvedli veliko randomizirano dvojno slepo klinično študijo na več kot milijon in pol otrocih. Rezultati so leto kasneje pokazali, da je cepivo učinkovito in varno, zato so ga tudi takoj odobrili za uporabo. Dovoljenje za izdelavo cepiva je dobilo šest podjetij, ki pa niso ustrezno nadzorovala kakovosti. Nekatera cepiva so bila premalo oslabljena, zato je 260 otrok razvilo paralitično obliko otroške paralize, 10 pa jih je umrlo. Po poostritvi varnostnih standardov je program cepljenja naprej

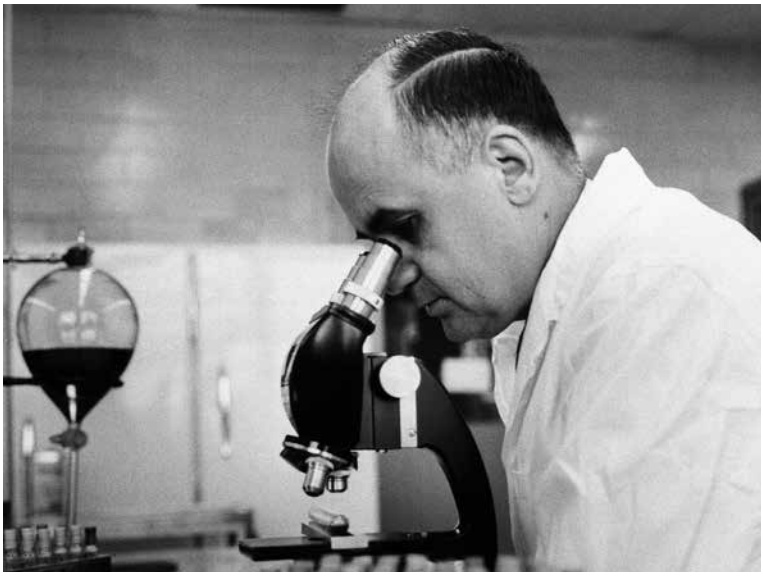


Slika 5: Jonas Salk (vir: prirejeno po SAS Scandinavian Airlines/ Wikimedia Commons)

potekal nemoteno brez takšnih neželenih učinkov. Kljub uspehu Salkovega cepiva so nekateri drugi raziskovalci razvijali tudi živo cepivo proti otroški paralizi. Ker v ZDA ni dobil dovoljenja za izvedbo klinične študije za cepivo, jo je Albert Sabin uspešno izvedel v Sovjetski zvezi. Dokazal je, da je oralno živo cepivo učinkovito in leta 1960 je dobilo dovoljenje za promet tudi v ZDA [1]. Več o cepivu proti otroški paralizi in naporih za njeno izkoreninjenje lahko preberete v poglavju *Napori za izkoreninjenje otroške paralize*.

Leta 1954 sta John Enders in Thomas Chalmers Peebles uspela izolirati virus ošpic [5]. V 60-ih letih 20. stoletja so uspeli izolirati virus rdečk in ga oslabiti v celični kulturi (Tom Weller). Enak uspeh so dosegli z virusoma ošpic (Maurice Hilleman, Anton Schwarz) in mumpsa (Maurice Hilleman) [1]. Leta 1963 so razvili cepivo proti ošpicam, leta 1971 pa je Maurice Hilleman razvil kombinirano cepivo proti **ošpicam, mumpsu in rdečkam** (cepivo OMR) [8].

V 70-ih letih 20. stoletja je Michiaki Takahashi razvil cepivo proti **noricam**, ki so ga pred odobritvijo na Japonskem in v nekaterih evropskih državah uspešno preizkusili v velikih kliničnih študijah. Leta 1995 so ga odobrili tudi v ZDA. Že v 19. stoletju so opazili povezavo med noricami in pojavom pasovca. Leta 2006 so v ZDA odobrili cepivo proti **pasovcu** (Zostavax) [1].



Slika 6: Dr. Maurice Hilleman leta 1963 preverja razmnoževanje virusov v kulturi (vir: Associated Press/Alamy Stock Photo)

Leta 1965 so na Japonskem razvili in odobrili cepivo proti **japonskemu encefalitisu**. Dolgo časa so ga izdelovali s pomočjo mišjih možganov, vendar so nato zaradi večje varnosti prešli na izdelavo s pomočjo celic vero (ledvična celična linija afriške zelene opice). To cepivo druge generacije so v ZDA odobrili leta 2009. Z leti so izboljšali tudi izdelavo cepiva proti steklini (viruse so začeli gojiti s pomočjo humanih diploidnih celic) [1].

Leta 1979 sta Maurice Hilleman in Phil Provost uspela namnožiti virus **hepatitisa A** v celični kulturi, leta 1986 pa sta uspela izdelati tudi prvo inaktivirano cepivo proti bolezni, ki jo pozroča [1].

Leta 1980 so Heinz, Kunz in Fauma uspeli izboljšati inaktivirano cepivo proti **klopnemu meningoencefalitisu** [1].

Proti koncu 70-ih let 20. stoletja je tehnologija tako napredovala, da so bili znanstveniki sposobni identificirati različne dele bakterijskih oziroma virusnih povzročiteljev bolezni. Pojavila se je nova kategorija podenotnih (subunit) cepiv iz očiščenih delov mikroorganizmov (proteinov, polisaharidov, konjugirana cepiva). Na ta način so v 80-ih letih 20. stoletja uspeli izdelati acelularno cepivo proti oslovskemu kašlju, pa tudi izboljšati cepiva proti **pnevmokokom** in **meningokokom** ter **hemofilusu influence tipa B** [1].

Leta 1965 je Baruch Blumberg odkril virus **hepatitisa B** [8]. Po odkritju, da je površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg) imunogen, vendar ne povzroča bolezni, so se začeli napori za izdelavo cepiva. To je leta 1981 uspelo Hillemanu in sodelavcem. Cepivo prve generacije so izdelovali na podlagi krvne plazme okuženih ljudi, vendar pa so že pet let kasneje uspeli izdelati prvo rekombinantno cepivo [1].

Leta 1975 so prvič opisali bolezen **lymsko boreliozo**, leta 1999 pa je na trg prišlo rekombinantno cepivo proti tej bolezni. Samo tri leta kasneje so ga prenehali izdelovati [1]. Zakaj točno, lahko preberete v poglavju *Kaj se je zgodilo s cepivom proti lymski boreliozi (boreliji)?*

Razvoj cepiva proti **humanemu papiloma virusu** je trajal petnajst let in leta 2006 je prišlo na trg prvo 4-valentno rekombinantno cepivo (leta 2014 so odobrili 9-valentno cepivo proti HPV) [1].

V 90-ih letih 20. stoletja so se pojavile nove tehnike izdelave cepiv: preraz-vrščanje genetskega materiala, reverzna genetika in adaptacija virusov, da se lahko razmnožujejo pri nižjih temperaturah (denimo pri 32 ^{0}C v nosni votlini, ne pa pri 37 ^{0}C v telesu). To je omogočilo razvoj bolj imunogenih intranazalnih **živih cepiv proti gripi** [1].



Slika 7: H. Fred Clark, levo, in Paul Offit, desno, leta 2009 (vir: Children's Hospital of Philadephia/Wikimedia Commons)

Albert Kapikian in sodelavci so leta 1998 razvili oralno cepivo proti **rotavirusu**, vendar je leto kasneje sistem spremljanja neželenih učinkov po cepljenju zaznal povečano tveganje za razvoj uvihanja črevesja, zato so cepivo umaknili iz prometa. Sedem let kasneje je na trg prišlo izboljšano cepivo, ki so ga razvili H. Fred Clark, Paul Offit in Stanley Plotkin. Cepivo so pred tem klinično testirali na približno 60.000 otrocih [1].

Leta 1995 so uspeli sekvencirati prvi genom določenega povzročitelja bolezni (*H. influenzae*), deset let kasneje pa so bile znane sekvence še za sto drugih povzročiteljev bolezni. S pomočjo uporabe novejših pristopov (med drugim DNK mikromrež, sekvenciranja naslednje generacije, proteomike in reverzne vakcinologije) lahko znanstveniki veliko hitreje najdejo in določijo možne proteine patogenega mikroorganizma (antigene), ki bi bili primerni za izdelavo cepiv [1].

Naj omenim samo reverzno vakcinologijo. Klasična vakcinologija (znanost razvoja cepiv in odziva imunskega sistema nanje [9]) je s svojimi orodji omejena pri razvoju cepiv proti določenim patogenom: tistim, ki jih je težko gojiti, proti antigenom, ki se v laboratoriju ne izrazijo, ali proti patogenom, ki imajo veliko število različnih sevov. Reverzna vakcinologija zato začne raziskovanje pri poznavanju celotnega genoma mikroorganizma in nato

uporabi računalniške programe, da določi možne uporabne antigene. Pionir tega pristopa je Rino Rappuoli, ki je skupaj s sodelavci na ta način določil 570 površinskih proteinov bakterije *Neisserie meningitidis B*, ki povzroča meningokokni meningitis. Od teh so jih 350 lahko klonirali in proizvedli s pomočjo bakterijie *E. coli*. S poskusi na miših so nato našli 28 proteinov, ki so vzbudili imunski odziv. Na koncu so našli tri najbolj primerne in jih uspešno uporabili za razvoj cepiva proti **meningokoku B**. Cepivo Bexsero je bilo v Evropski uniji registrirano leta 2013 [10].

Cepivo proti **malariji** so začeli razvijati že sredi 60-ih let 20. stoletja, vendar pa je razvoj potekal počasi zaradi številnih ovir, ki jih predstavlja okužba s paraziti plazmodiji [11] (malarijo pri človeku povzroča 5 vrst plazmodijev: *P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale in P. knowlesi* [12]). Največje ovire so bile kompleksna biologija parazita, njegov zapleten življenjski cikel in velik genom v primerjavi z virusi ali bakterijami ter tudi dejstvo, da naravna okužba ne vzbudi enotnega imunskega odziva, prebolevanje okužbe pa pusti samo šibko in delno naravno imunost. Po petdesetih letih raziskav in poskusov so znanstveniki vendarle uspeli narediti prvo kandidatno cepivo, ki je kazalo vzpodbudne rezultate. Po tretji fazi kliničnih študij, ki so leta 2015 pokazale, da je monovalentno rekombinantno cepivo RTS,S zmerno učinkovito in varno, so leta 2019 začeli pilotni program cepljenja v treh afriških državah (Malaviju, Gani in Keniji). Program se je izkazal za uspešnega in oktobra 2021 je Svetovna zdravstvena organizacija odobrila cepivo RTS,S (Mosquirix) [11]. Kasneje je odobrila še cepivo R21/Matrix-M. Cepivi zmanjšata možnost za malarijo brez zapletov za okoli 40 %, za malarijo s težjim potekom za okoli 30 % in smrtnost za 13 % [13].

Virus **ebole** so prvič odkrili leta 1976. Okoli leta 2004 so kanadski raziskovalci razvili prvo cepivo za varnostne potrebe vojske, kasneje pa se je razvoj cepiva usmeril v civilne potrebe. Cepivo temelji na neškodljivem oslabljenem virusu vezikularnega stomatitisa, ki so mu zamenjali transmembranski glikoprotein G z glikoproteinom virusa ebole. Večji izbruh ebole v zahodni Afriki med letoma 2014 in 2016 je ponudil priložnost za izvedbo kliničnih študij za dokazovanje varnosti in učinkovitosti. Novembra 2019 je bilo cepivo Ervebo odobreno v EU [14].

Decembra 2020, samo eno leto po prvem zaznanem primeru **covida-19**, so na trg prišla prva cepiva proti tej bolezni, nekatera so razvili na podlagi

poznavanja genoma virusa SARS-CoV-2 in nove mRNK tehnologije [8]. Več o razvoju mRNK tehnologije in cepiv proti covidu-19 lahko preberete v poglavju *Cepiva proti covidu-19: Premalo testirana in bolj nevarna kot sama bolezen*.

Prvo (inaktivirano) cepivo proti **respiratornemu sincicijskemu virusu** (RSV), ki je zaradi možnosti okužbe spodnjih dihal nevaren predvsem za otroke, mlajše od dveh let, in za starejše od 60 let, so testirali v 60-ih letih 20. stoletja, vendar so ugotovili, da so cepljeni dobili hujšo respiratorno bolezen, povzročeno z RSV kot necepljeni [15]. Skrbi glede varnosti kot tudi ovire samega patogena (izogibanje prirojenemu imunskemu sistemu, odsotnost naravne imunosti po preboleli bolezni, omejena uporabnost živalskih modelov) so dolga desetletja ovirale uspešen razvoj cepiva [16]. Kljub temu ga je raziskovalcem uspelo razviti. Leta 2023 so v EU in ZDA odobrili prvo takšno cepivo Arexvy (rekombinantno, vsebuje F protein), nato pa še dve cepivi, in sicer Abrysvo (rekombinantno, vsebuje F protein) in mRESVIA (mRNK cepivo, vsebuje informacijo za izdelavo F proteina) [15] [17]. Vsa tri cepiva so namenjena starejšim od 60 let in ščitijo pred širitvijo okužbe na spodnja dihala (pojavom bronhitisa in pljučnice) [18] [19] [20].

Morda bomo v prihodnosti, tako kot to že razvijajo v polju personalizirane medicine, s pomočjo genetike in opisanih novih orodij začeli izdelovati personalizirana cepiva, ki bodo prilagojena posamezniku (oziroma skupinam posameznikov) in bodo torej izzvala boljši imunski odziv z manj neželenimi učinki [21].

Cepiva in znanstvena metoda

Na razvoj znanosti na splošno kot tudi na uspešen razvoj zdravil in cepiv je bistveno vplivalo odkritje oziroma oblikovanje znanstvene metode, ki na sistematičen način išče odgovore na vprašanja o svetu, ki nas obdaja. Na ta način postopoma, prek kasnejše potrditve prvotnih rezultatov od različnih znanstvenikov ali znanstvenih skupin, gradi znanje o določenem pojavu oziroma témi [22].

1. **Koraki v** znanstveni metodi v splošnem vključujejo:

- *opazovanje* določenega pojava (škotski biolog Alexander Fleming je leta 1928 denimo opazil, da se je v eni eksperimentalni petrijevki razrasla plesen, v neposredni bližini katere pa ni bilo razrasta bakterij) [22] [23],

- *oblikovanje hipoteze* oziroma predloga rešitve določenega raziskovanega problema na podlagi opazovanja pojava (Flemingova hipoteza je bila, da mora bodisi plesen sama bodisi njen izloček zavirati razmnoževanje bakterij) [23],
- *testiranje hipoteze* z eksperimentom (Fleming je s ponovitvijo razmer v petrijevkah z različnimi škodljivimi bakterijami odkril, da plesen izloča določeno snov, ki ubija bakterije) [23],
- *analiza in interpretacija podatkov* pridobljenih s pomočjo eksperimenta (podatki so kazali na to, da bi lahko bila ta snov koristno zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb, in tako smo 13 let po Flemingovem odkritju dobili prvi antibiotik penicilin) [23] [24].

2. **Koraki za identifikacijo povzročitelja bolezni** (Robert Koch in Friedrich Loeffler), t. i. Kochovi postulati:

- isti mikroorganizmi so prisotni pri vseh, ki so zboleli za isto boleznijo;
- mikroorganizme lahko izoliramo iz obolelega človeka in jih neodvisno namnožimo v čisti kulturi;
- če namnožene mikroorganizme iz čiste kulture vstavimo v zdravo osebo, bodo povzročili bolezenske simptome, ki so enaki kot pri obolelem človeku, iz katerega smo jih izolirali;
- mikroorganizme nato spet lahko izoliramo iz poskusne okužene osebe [22].

3. **Uporaba kontrolnih skupin** (Pearl Kendrick): za raziskovanje, ali so cepiva, ki jih razvijamo, učinkovita in varna, uporabimo dve skupini oseb: ena prejme cepivo, druga prejme placebo. Pearl Kendrick je v 30-ih letih 20. stoletja prva uporabila kontrolne skupine za dokazovanje učinkovitosti cepiva proti oslovskemu kašlju [22].

4. **Zasnova dvojno slepih randomiziranih študij** (Jonas Salk): testne osebe naključno razporedimo bodisi v eksperimentalno bodisi v kontrolno skupino, obenem pa nihče (ne testne osebe, ne zdravstveni delavci, ki dajejo cepivo oziroma placebo, in ne raziskovalci, ki preverjajo zdravje testnih oseb) ne ve, ali je določena oseba prejela pravo cepivo ali samo placebo. Prvič je

ta pristop uporabil Jonas Salk v petdesetih letih 20. stoletja za preverjanje učinkovitosti in varnosti cepiva proti otroški paralizi [22].

Kako se oblikovanje in vpeljava določenih elementov znanstvene metode odraža v znanosti razvoja cepiv danes, bomo pogledali v poglavju *Cepiv ne testirajo zadovoljivo,* hierarhija znanstvenih dokazov v naslednjem poglavju pa nam bo razkrila, kje v njej so dvojno slepe randomizirane študije.

4

Literatura

[1] S. A. Plotkin, P. A. Offit, W. A. Orenstein, and K. M. Edwards, *Plotkin's vaccines*. Elsevier, 2018.

[2] Centers for Disease Control and Prevention, "History of Smallpox." Accessed: Jan. 18, 2023. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/smallpox/history/history.html

[3] J.-M. Cavaillon and S. Legout, "Louis Pasteur: Between Myth and Reality," *Biomolecules*, vol. 12, no. 4, p. 596, Apr. 2022, doi: 10.3390/biom12040596.

[4] J. V. Ashurst, J. Truong, and B. Woodbury, "Typhoid Fever (Salmonella Typhi) (Archived)," in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Accessed: Oct. 30, 2024. [Online]. Available: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519002/

[5] E. Hall, P. Wodi A., J. Hamborsky, V. Morelli, and S. Schillie, *Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 14th ed. Washington: Public Health Foundation, 2021. Accessed: Mar. 15, 2021. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/chapters.html

[6] I. Barberis, N. L. Bragazzi, L. Galluzzo, and M. Martini, "The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus," *J. Prev. Med. Hyg.*, vol. 58, no. 1, pp. E9–E12, Mar. 2017.

[7] M. Likar, *Cepiva danes in jutri*. Arkadija, 2004.

[8] World Health Organization, "A Brief History of Vaccination." Accessed: Jan. 18, 2023. [Online]. Available: https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination

[9] Public Health Agency of Canada, "Basic immunology and vaccinology: Canadian Immunization Guide." Accessed: Oct. 31, 2024. [Online]. Available: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-14-basic-immunology-vaccinology.html

[10] M. Michalik, B. Djahanshiri, J. C. Leo, and D. Linke, "Reverse Vaccinology: The Pathway from Genomes and Epitope Predictions to Tailored Recombinant Vaccines," *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*, vol. 1403, pp. 87–106, 2016, doi: 10.1007/978-1-4939-3387-7_4.

[11] A. A. El-Moamly and M. A. El-Sweify, "Malaria vaccines: the 60-year journey of hope and final success—lessons learned and future prospects," *Trop. Med. Health*, vol. 51, no. 1, p. 29, May 2023, doi: 10.1186/s41182-023-00516-w.

[12] S. Sato, "Plasmodium—a brief introduction to the parasites causing human malaria and their basic biology," *J. Physiol. Anthropol.*, vol. 40, p. 1, Jan. 2021, doi: 10.1186/s40101-020-00251-9.

[13] Centers for Disease Control and Prevention, "Malaria Vaccines." Accessed: Nov. 01,

2024. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/malaria/php/public-health-strategy/malaria-vaccines.html

[14] E. M. Anderson and B.-A. G. Coller, "Translational success of fundamental virology: a VSV-vectored Ebola vaccine," *J. Virol.*, vol. 98, no. 3, p. e01627, Feb. 2024, doi: 10.1128/jvi.01627-23.

[15] X. Topalidou, A. M. Kalergis, and G. Papazisis, "Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines," *Pathogens*, vol. 12, no. 10, p. 1259, Oct. 2023, doi: 10.3390/pathogens12101259.

[16] B. S. Graham, "Biological Challenges and Technological Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccine Development," *Immunol. Rev.*, vol. 239, no. 1, pp. 149–166, 2011, doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00972.x.

[17] Centers for Disease Control and Prevention, "Healthcare Providers: RSV Vaccination for Adults 60 Years of Age and Over." Accessed: Nov. 01, 2024. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/older-adults.html

[18] European Medicines Agency, "Arexvy." Accessed: Nov. 01, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy

[19] European Medicines Agency, "Abrysvo." Accessed: Nov. 01, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo

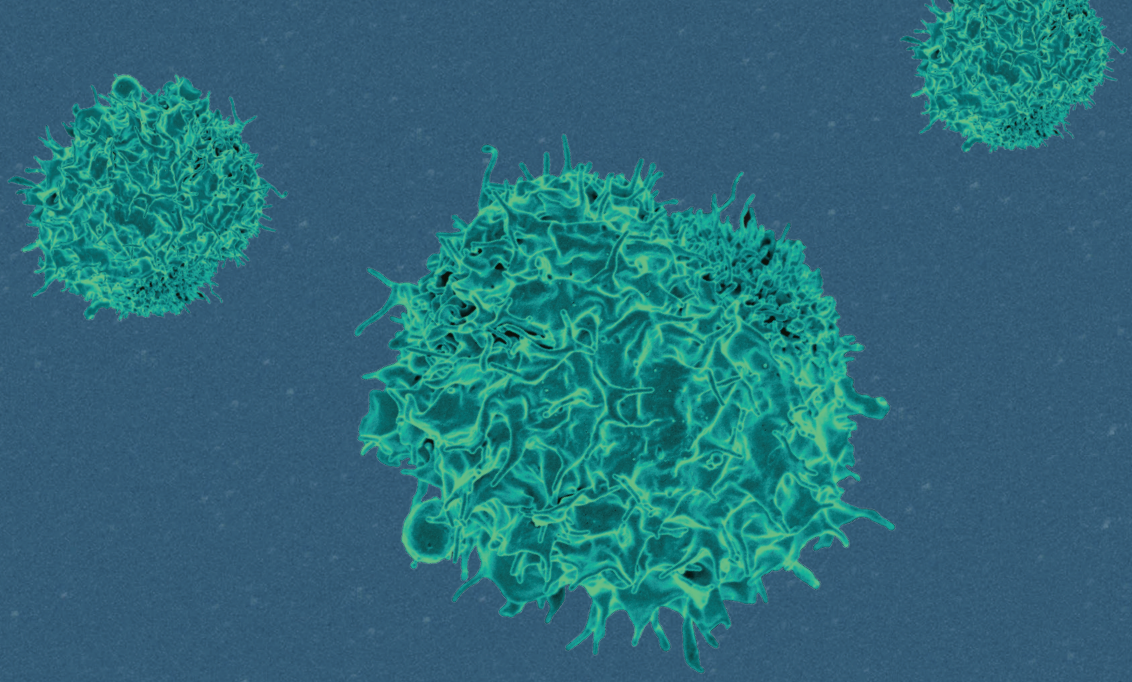
[20] European Medicines Agency, "mResvia." Accessed: Nov. 01, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mresvia

[21] J. Omersel and N. Karas Kuželički, "Vaccinomics and Adversomics in the Era of Precision Medicine: A Review Based on HBV, MMR, HPV, and COVID-19 Vaccines," *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 11, Art. no. 11, Nov. 2020, doi: 10.3390/jcm9113561.

[22] The College of Physicians of Philadelphia, "The Scientific Method in Vaccine History." Accessed: Jan. 18, 2023. [Online]. Available: https://cpp-hov.netlify.app//vaccines-101/how-are-vaccines-made/scientific-method-vaccine-history

[23] S. Y. Tan and Y. Tatsumura, "Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin," *Singapore Med. J.*, vol. 56, no. 7, p. 366, Jul. 2015, doi: 10.11622/smedj.2015105.

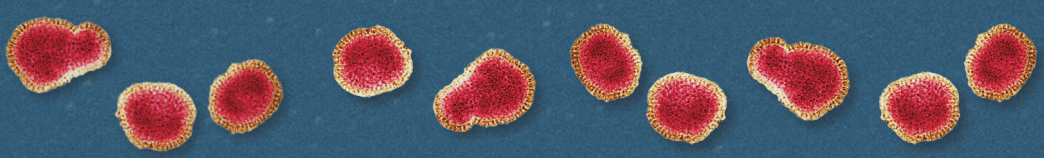
[24] R. Gaynes, "The Discovery of Penicillin—New Insights After More Than 75 Years of Clinical Use," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 23, no. 5, p. 849, May 2017, doi: 10.3201/eid2305.161556.



Ali držijo trditve nasprotnikov cepljenja, da so cepiva škodljiva in nepotrebna?

Besedilo, napisano na podlagi 1400 virov, na temeljit, a obenem razumljiv način odgovarja na vprašanja, kot so:

- Ali nam prikrivajo resnico o cepivih in avtizmu?
- Ali cepiva dovolj testirajo preden dobijo dovoljenje za promet?
- Kako jih izdelujejo?
- Ali so sestavine cepiv strupene in nevarne?
- Ali cepiva povzročajo številne hude neželene učinke?
- Ali je prebolevanje nalezljivih bolezni manj nevarno od cepljenja?
- Ali so sistemi poročanja o neželenih učinkih po cepljenju nezanesljivi?
- Ali je cepljenje proti HPV smiselno?
- Kako so razvijali cepiva proti covidu-19 in ali so jih dovolj testirali?
- Kako je s cepljenjem v Sloveniji?
- Ali so alternativne metode zdravljenja učinkovite in varne?



9 789619 695401

37,90 €