

*Wiesława Janaszek*

## SZCZEPIONKI PRZECIWI ODRZE

Zakład Badania Surowic i Szczepionek, Państwowy Zakład Higieny w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. J. Ślusarczyk

*W pracy przedstawiono przegląd stosowanych dotychczas szczepionek przeciw odrze, omawiając ich zalety i wady oraz główne kierunki obecnie prowadzonych badań, zmierzających do uzyskania szczepionki nowej generacji.*

Opracowana 30 lat temu żywa, atenuowana szczepionka przeciw odrze okazała się bardzo skuteczna w zwalczaniu choroby. Do 1982 roku wszystkie kraje wprowadziły szczepienia przeciw odrze do swoich programów szczepień ochronnych. Wieloletnie stosowanie atenuowanej szczepionki spowodowało znaczny spadek zapadalności i umieralności na odrę wśród dzieci na całym świecie. W oparciu o tę szczepionkę Światowa Organizacja Zdrowia opracowała program eliminacji odry w regionie Europejskim.

Najlepszą metodą osiągnięcia tego celu okazało się zmniejszenie w populacji odsetka osób wrażliwych na zakażenie wirusem odry do określonego poziomu i utrzymanie takiego stanu przez dłuższy okres czasu za pomocą intensywnych szczepień ochronnych. W tej strategii odgrywa istotną rolę jakość stosowanej szczepionki. Jednak aktualnie stosowane atenuowane szczepionki przeciw odrze posiadają poza szeregiem niewątpliwych zalet, kilka istotnych wad utrudniających proces eliminacji tej choroby, szczególnie w krajach rozwijających się.

W pracy omówiono rodzaje stosowanych dotychczas szczepionek przeciw odrze oraz główne kierunki badań zmierzających do uzyskania szczepionki nowej generacji.

### 1. INAKTYWOWANE SZCZEPIONKI ODRÓWE

Wkrótce po wyizolowaniu wirusa odry przez Endersa i Peeblesa w 1954 roku, rozpoczęto równoległe prace nad przygotowaniem zabitej oraz opracowaniem żywej, atenuowanej szczepionki przeciw odrze. Szczep Edmonston był inaktywowany formaliną lub mieszaniną tweenu i eteru, a następnie adsorbowany na wodorotlenku glinu (52). Zabita szczepionka uzyskała po raz pierwszy licencję w Stanach Zjednoczonych w 1963 r. Zwykle stosowano dwie dawki szczepionki inaktywowanej oraz 1 dawkę szczepionki żywej lub 3 dawki szczepionki inaktywowanej podawane co miesiąc. Uzyskiwano wysoki poziom serokonwersji u szczepionych dzieci oraz niski odsetek niepożądanych odczynów poszczepiennych (16, 29, 52).

Z czasem zauważono jednak, że u około 15% szczepionych osób przy zetknięciu się z dzikim wirusem odry dochodziło do zachorowania na odrę o atypowym przebiegu i poważnych powikłaniach (17). Sytuacja taka mogła wystąpić w różnym czasie po szczepieniu od 1-16 lat (18).

Po upływie 1-2 tygodni od zakażenia u chorych występowały bóle głowy, bóle mięśni, bóle brzucha oraz gorączka, które poprzedzały pojawiającą się dystalnie wysypkę o charakterze krwotocznym lub pęcherzykowym. Chorobie często towarzyszyło rozsiane, a czasami guzowate zapalenie płuc.

Okazało się, że traktowanie *paramyxowirusów* mieszkanką tweenu i eteru lub formaldehydem może spowodować zmiany w strukturze białka F tych wirusów. Chorzy, u których rozwinęła się atypowa odra nie mieli przeciwciał skierowanych przeciw białku F, wykrywanych testem zahamowania hemaglutynacji, posiadali natomiast wysokie miana przeciwciał skierowanych przeciw białku H (2, 35). Pod względem odporności komórkowej u chorych z atypową odrą stwierdzono zredukowaną odpowiedź komórek CD8<sup>+</sup> i zmienione odpowiedzi komórek CD4<sup>+</sup> na antygeny zawarte w szczepionce inaktywowanej (21).

Wykazano ponadto, że odporność u dzieci uzyskana w wyniku szczepienia inaktywowaną szczepionką jest krótkotrwała. Szybkie opadanie miana swoistych przeciwciał rozpoczynało się wkrótce po szczepieniu. Nie udokumentowano także indukowania długotrwałej odporności komórkowej po szczepieniu.

W związku z powyższym, w 1967 r. zaprzestano stosowania zabitej szczepionki przeciw odrze w Stanach Zjednoczonych, a następnie również w Europie.

## 2. ŻYWE, ATENUOWANE SZCZEPIONKI PRZECIWIW ODRZE

W celu osłabienia zjadliwości wyizolowanego wirusa odry, szczep, Edmonston był pasażowany 24 razy w pierwotnej hodowli komórek nerki w temperaturze 35-36°C. Następnie pasażowano go 28 razy w pierwotnej hodowli ludzkich komórek owodni i adaptowano do fibroblastów zarodków kurzych (6 pasaży) (13, 14). W ten sposób uzyskano pewien stopień atenuacji szczepu umożliwiający przygotowanie szczepionki przeciw odrze.

W 1963 r. żywa, atenuowana szczepionka Edmonston B uzyskała licencję w Stanach Zjednoczonych. Szczepionka ta powodowała wysoki odsetek niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP). Wysoka temperatura ( $\geq 39,4^{\circ}\text{C}$ ) występowała u 20-40% szczepionych, a wysypka u około 50% szczepionych osób.

O połowę niższe odsetki dotyczące NOP uzyskano podając równocześnie ze szczepionką małe dawki swoistej gammaglobuliny.

Większość aktualnie używanych na świecie szczepionek przeciw odrze wywodzi się ze szczepu Edmonston. Szczepionki bardziej atenuowane, stosowane w różnych krajach różnią się warunkami przygotowania jak: liczba i temperatura pasaży w hodowlach komórkowych, typ stosowanych hodowli komórkowych, a także pochodzenie izolatów wirusowych (13, 14, 24, 30, 36, 46).

Dwie szczepionki przygotowane z bardziej atenuowanych szczepów wywodzących się ze szczepu Edmonston uzyskały licencję w Stanach Zjednoczonych w latach 60-tych.

W 1965 r. zarejestrowano szczepionkę ze szczepu Schwarz, a w 1968 r. szczepionkę ze szczepu Moraten.

Szczep Schwarz wywodzi się ze szczepu Edmonston, który w porównaniu ze szczepem Edmonston B, został przepasażowany dodatkowo 85 razy w 32°C (44, 45). Szczep Moraten jest słabiej atenuowany. Powstał on w wyniku dodatkowego pasażowania szczepu Edmonston w obniżonej temperaturze (32°C) tylko 40 razy (23). Szczepionka ze szczepu Moraten (Attenuvax, firmy Merck Sharp&Dohme) jest obecnie jedyną szczepionką używaną w Stanach Zjednoczonych, natomiast szczepionka ze szczepu Schwarza jest szeroko rozpowszechniona w Europie (10).

Szereg innych atenuowanych szczepionek opracowano w Japonii. Należą do nich AIK-C, Schwarz F-88, CAM-70, TD-97 (24, 30, 36, 46). W Związku Radzieckim opracowana została szczepionka przeciw odrze ze szczepu Leningrad-16, którą zarejestrowano w 1967 r. Szczepionka ta przez wiele lat była stosowana w krajach Europy Wschodniej, wykazując wysoką immunogenność i niską odczynowość (27, 28, 34, 38). Jest zaledwie kilka szczepionek, które nie wywodzą się ze szczepu Edmonston. Należą do nich wspomniane wyżej szczepionki CAM-70, TD-97 oraz szczepionki używane w Chinach przygotowywane ze szczepu Tanabe (25, 36, 46). Większość obecnie produkowanych szczepionek przygotowywana jest w hodowlach fibroblastów zarodków kurzych. Tylko kilka szczepionek przygotowywanych jest w podłożu ludzkich komórek diploidalnych (np. szczepionka jugosłowiańska Edmonston-Zagreb).

## 2.1. SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO SZCZEPIONEK ATENUOWANYCH

Chociaż zauważono pewne różnice w skuteczności pomiędzy atenuowanymi szczepionkami, analiza sekwencji nukleotydowej wykazała, że są one wysoce jednorodne (31, 41, 49, 53). Szczepy szczepionkowe wykazują natomiast wyraźną odrębność w stosunku do aktualnie krążących wirusów dzikiego typu (5). Te różnice stwierdzone w sekwencji nukleotydów nie są skorelowane z istotnymi różnicami biologicznymi. Specyficzne determinanty zjadliwości wirusa odrzy nie są znane.

Ogólnie, uważa się żywe, atenuowane szczepionki przeciw odrze za wysoce skuteczne jeśli podane są prawidłowo i w odpowiednim wieku (32).

Bardzo ważnym czynnikiem wpływającym na skuteczność szczepienia jest wiek szczepionego dziecka. Szczepionka jest najbardziej immunogenna jeżeli podawana jest dziecku, które utraciło już matczyne przeciwciała przeszkadzające w replikacji wirusa szczepionkowego. W krajach rozwiniętych, dzieci tracą przeciwciała otrzymane od matki w wieku około 1 roku, dlatego szczepienie jest zalecane w 12-15 m.ż. Uważa się, że szczepionka jest wówczas skuteczna w 90-95%. W krajach rozwijających się, utrata przeciwciał przekazanych przez matkę następuje znacznie wcześniej, dlatego szczepienie przeciw odrze zalecane jest już od 9 m.ż. Jednak skuteczność szczepionki podawanej w tym czasie jest niższa i wynosi 80-90% (15).

Wciąż badana jest długość utrzymywania się odporności po szczepieniu. Pojawiają się prace świadczące o tym, że zarówno odpowiedź humoralna jak i komórkowa mogą utrzymywać się kilkanaście do kilkudziesięciu lat po szczepieniu (6, 50). Poland i wsp. wykazali ponadto, że czynniki genetyczne i środowiskowe mają istotny wpływ na poziom przeciwciał wywołanych szczepieniem (39, 40).

Obecnie używane na świecie żywe atenuowane szczepionki odrowe należą do szczepionek bezpiecznych. Wiadomo, że pierwotne szczepienie przeciw odrze dzieci w wieku 1-2 lat wywołuje NOP w postaci: wysypki u 1-5%, gorączki u 5-15%, zapalenia spojówek u około 2% oraz złego samopoczucie i poirytowania u 1-6% szczepionych dzieci. Drgawki występują z częstością 1/3 000 szczepionych osób, a zapalenie mózgu 1/1 000 000 podanych dawek. Częstość występowania anafilaksji waha się od 1/100 000 do 1/1 000 000 osób szczepionych. Trombocytopenia występuje z częstością 1/30 000-1/40 000 osób szczepionych (12).

Jak już wyżej wspomniano, podstawową wadą atenuowanych szczepionek jest to, że podane bardzo małym dzieciom interferują z przeciwciałami otrzymanymi od matek.

Wysiłki zmierzające do rozwiązania tego problemu sprowadzają się albo do innego sposobu podawania szczepionki lub do podwyższenia miana wirusa w szczepionce. Zakażenie wirusem odry następuje drogą kropelkową. Wrotami zakażenia jest układ oddechowy. Przeciwciała otrzymane od matki są surowicze, a zatem w nieznacznym stopniu są przenoszone na powierzchnie śluzówkowe. Można zatem oczekiwać, że szczepionki w aerosolu podawane do jamy nosowo-gardłowej będą mogły ominąć u niemowląt barierę przeciwciał otrzymanych od matki.

Badania w różnych krajach przyniosły różne wyniki, niektóre wykazały wysoką skuteczność donosowego podawania szczepionki odrowej (11, 42, 43). Obecnie, wysiłki badaczy skupiają się na przygotowaniu prostego, skutecznego urządzenia, które mogłoby być używane w terenie do podawania szczepionki w aerosolu.

### 3. ŻYWE, ATENUOWANE SZCZEPIONKI O WYSOKIM MIANIE

Zaobserwowano, że niektóre szczepy używane do produkcji żywej szczepionki odrowej indukują wyższą serokonwersję niż inne w obecności przeciwciał matczynych. Szczepionka o wysokim mianie ( $> 10^{4.7} \log_{10} \text{TCID}_{50}$ ) została przygotowana z atenuowanego szczepu Edmonston-Zagreb na ludzkich fibroblastach. Charakteryzowała się ona zdolnością do uodparniania niemowląt w wieku 4-6 miesięcy w stosunkowo wysokim odsetku (26, 31, 49, 53).

W 1989 r. Ś.O.Z. rekomendowała tę szczepionkę dla dzieci w 6 miesiącu życia lub nieco starszych w krajach, gdzie odra była istotną przyczyną zgonów wśród dzieci w wieku poniżej 9 m.ż. (56).

Wstępne wyniki badań przeprowadzonych w Gambii, Gwinei-Bissau, Senegal, Togo, Sudanie, Haiti, Meksyku i Peru były zachęcające. Problemy, które wyłoniły się w późniejszym czasie, dotyczyły nie tylko trudności w uzyskaniu na skalę produkcyjną dostatecznie dużej ilości szczepionki o tak wysokim mianie ale o wiele ważniejszej sprawy, a mianowicie zaobserwowanego związku między szczepieniem a wzrostem umieralności u dzieci w różnym okresie czasu po szczepieniu.

Zgony dzieci, którym podano szczepionkę o wysokim mianie nie były spowodowane odrą ale innymi powszechnie występującymi zakażeniami jak: infekcje górnych dróg oddechowych, malaria, niedożywienie, biegunka. Zgony częściej występowały wśród dziewcząt. Udokumentowane badania potwierdzające te spostrzeżenia przeprowadzono w Senegal, Gwinei-Bissau i Haiti (1, 20).

Prawdopodobnie przyczyną wzrostu umieralności była immunosupresja spowodowana szczepionką o wysokim mianie. Poczynione obserwacje stały się przyczyną dyskwalifikacji szczepionki o wysokim mianie i wycofania rekomendacji Ś.O.Z. (22, 57).

Obecnie, powszechnie używane atenuowane szczepionki odrowe posiadają szereg zalet ale i pewne wady. Niewątpliwą ich zaletą jest to, że indukują odporność bardzo przypominającą odporność uzyskaną po naturalnym zakażeniu wirusem odry. Atenuowane szczepionki odry utraciły zdolność szerzenia się na otoczenie (jak to ma miejsce w przypadku żywej szczepionki przeciw polio). Szczepionki żywe są bezpieczne i skuteczne. Istnieją jednak pewne niedogodności związane z ich stosowaniem. Jak już wcześniej wspomniano, pierwotne szczepienie przeciw odrze zalecane jest w wieku powyżej 12 miesięcy. Jednak w krajach rozwijających się odra powoduje wiele zgonów u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia. Potrzebna jest zatem szczepionka, która by nie interferowała z przeciwciałami otrzymanymi od matki w życiu płodowym.

Ponadto żywa szczepionka odrowa nie może być stosowana u osób z obniżoną odpornością ze względu na wysokie ryzyko poważnych powikłań.

Szczepionka atenuowana jest termolabilna i traci łatwo w podwyższonej temperaturze swoje właściwości immunogenne. Wymaga zatem w czasie transportu i przechowywania zachowania warunków łańcucha chłodniczego (temperatury 2-8°C) Ze względu na parenteralną drogę podawania, atenuowane szczepionki indukują bardzo niskie poziomy swoistych przeciwciał wydzielniczych klasy IgA, które nie zapobiegają replikacji dzikiego wirusa odry na błonach śluzowych górnych dróg oddechowych. Może to mieć istotny wpływ na proces eliminacji odry.

Aby ominąć powyższe niedogodności związane ze stosowaniem żywej, atenuowanej szczepionki przeciw odrze prowadzi się szereg wielokierunkowych badań mających na celu opracowanie szczepionki nowej generacji.

#### 4. SZCZEPIONKI REKOMBINOWANE

Wykorzystując techniki biologii molekularnej w przygotowaniu szczepionek rekombinowanych, klonuje się i wbudowuje w genom nośnika (wirusa lub bakterii) wyselekcjonowane geny wirusa odry kodujące białka odgrywające ważną rolę w indukowaniu odporności.

Ważnym kandydatem nośnika (wektora) dla takiej rekombinowanej szczepionki jest wirus krowianki (vaccinia virus) (55). Posiada on ogromny genom, do którego obce geny mogą być włączane bez zakłócania jego własnych zdolności replikacyjnych.

Wirus krowianki jest termostabilny i podczas transportu i przechowywania nie wymaga zachowywania łańcucha chłodniczego. Wykazano, że rekombinant tego wirusa z wirusem odry jest skuteczny w indukowaniu odpowiedzi odpornościowej przeciw odrze u zwierząt. Myszy immunizowane rekombinantami wyrażającymi pojedyncze geny wirusa odry (kodujące białka H, F lub N) lub wszystkie 3 geny razem w tym samym rekombinancie indukowały zarówno neutralizujące przeciwciała wirusowe (skierowane przeciw białkom H i F) jak i cytotoksyczne limfocyty CTLs (przeciw białkom H i N) (4, 55). Podobny wynik otrzymano na modelu małpim (7). W obu modelach biernie podane przeciwciała hamowały odpowiedź humoralną

ale nie hamowały odpowiedzi komórkowej (CTL) (7, 19). Zwierzęta szczepione tymi szczepionkami były chronione przed zakażeniem (55).

Wadą wirusa krowianki jako nośnika jest jego względna patogenność, która może stanowić ryzyko dla ludzi, szczególnie dla osób z obniżoną odpornością.

Przed wprowadzeniem takich szczepionek należy zbadać jak długo utrzymuje się odporność po szczepieniu tymi szczepionkami, czy wobec eradykacji ospy prawdziwej usprawiedliwione będzie wprowadzenie wirusa krowianki do populacji i czy osoby szczepione w przeszłości tym wirusem mogą być efektywnie rewakcywowane.

Ze względu na powyższe wątpliwości zainteresowano się ptasimi pokswirusami (avipoxvirus) jako nośnikami dla szczepionek rekombinowanych (3, 47). Wirusy te wywołują jedynie poronną infekcję u ssaków. W szeregu pracach wykazano, że białka wirusa odry wyrażone w tych nośnikach indukują odporność (3, 54). Ostatnio, dużą nadzieję wiąże się z canarypox wirusem, w którym zostały wyrażone F i H glikoproteiny (48). Wykazano na modelach zwierzęcych, że takie rekombinanty indukują odpowiedzi odpornościowe. Rekombinanty wirusów canarypox wyrażające białka H i F wirusa odry dawały silniejszą odpowiedź niż rekombinanty wirusa krowianki.

## 5. SZCZEPIONKI PODJEDNOSTKOWE

W skład szczepionek podjednostkowych wchodzi swoiste białka wirusa odry, które zostają dla wzmocnienia immunogenności wbudowane w matrycowy adiuwant ISCOM tworząc immunostymulujące kompleksy (37, 51). ISCOM jest otwartą strukturą, podobną do sieci lub klatki, o średnicy 40 nm, wytworzoną w wyniku interakcji saponin z cholesterolem i fosfolipidem. Immunogenne ISCOMS są to takie struktury, do których wnętrza zostały wbudowane białka lub inne immunogenne cząsteczki. ISCOMS tworzą nową formę prezentacji antygeny (białek powierzchniowych wirusa) i są bardzo skuteczne w indukowaniu wysokich poziomów biologicznie aktywnych przeciwciał, odpowiedzi komórkowej i ochronią przed zakażeniem (33). Immunizacja przy użyciu ISCOM jest obecnie stosowana w niektórych szczepionkach weterynaryjnych. W badaniach zmierzających do opracowania skutecznej, podjednostkowej szczepionki przeciw odrze stwierdzono, że preparaty ISCOM zawierające 2 glikoproteiny (F i H) wirusa odry, indukowały u myszy swoiste dla wirusa odry przeciwciała neutralizujące, hamujące hemaglutynację (HAI), nie hamujące hemaglutynacji (non HAI) oraz hamujące hemolizę (HLI) (51). ISCOMS badano także jako adiuwant dla szczepionki inaktywowanej, zawierającej całe zabite wirusy odry. Całe inaktywowane wirusy odry – ISCOMS indukowały przeciwciała neutralizujące i przeciwciała HAI ale nie indukowały przeciwciał non HAI ani HLI. Białko F wirusa odry wbudowane w ISCOMS indukowało wysokie poziomy przeciwciał HAI i przeciwciał neutralizujących (51).

Szczepionka ta indukowała także odpowiedź komórkową badaną odczynem opóźnionej nadwrażliwości oraz obecnością klonów CD4<sup>+</sup> komórek izolowanych ze szczepionych zwierząt. Preparaty zawierające białko F jak i całe zabite wirusy odry, chroniły myszy przed śmiertelną dawką adaptowanego szczepu wirusa zarazy bydła.

Badania przeprowadzone na myszach i małpach wykazały, że preparat zawierający cały wirus odry, wbudowany w ISCOMS indukował zarówno humoralną, jak i komórkową odpowiedź w obecności biernie przeniesionych homologicznych swoistych przeciwciał odrowych.

## 6. SZCZEPIONKI DNA

Eksperymentalne szczepionki genowe przeciw odrze składają się z plazmidów zawierających fragmenty DNA (cDNAs), kodujące wirusowe białka H, F i N.

Szczepionki podaje się najczęściej w postaci wstrzyknięć domięśniowych lub do komórek skóry czy błon śluzowych przy użyciu specjalnego urządzenia.

W doświadczeniach przeprowadzonych na myszach obserwowano humoralną i komórkową (CTL) odpowiedź po podaniu takich preparatów (8, 9, 58).

Podstawowe immunologiczne mechanizmy związane ze szczepieniem DNA są mało poznane. Wiadomo, że domięśniowo podane DNA indukuje odpowiedź Th 1 CD4<sup>+</sup> komórek. Dla uzyskania takiej odpowiedzi wymagana jest jednak duża ilość DNA (100 µg/mysz) (8).

Metoda wstrzykiwania DNA w skórę w formie precypitatu poprawiała znacznie skuteczność podawanego preparatu ale uzyskana odpowiedź była typu Th 2. Badania idą w kierunku wytypowania odpowiedniej tkanki, w której wstrzyknięte DNA będzie mogło skutecznie wyrazić zakodowane białka. A te z kolei zaprezentowane komórkom układu odpornościowego będą w stanie indukować odpowiedź komórkową typu Th 1.

Wspomniane wyżej kierunki badań dążą do opracowania szczepionki przeciw odrowej, która byłaby stabilna i łatwa w użyciu, omijałaby u niemowląt barierę przeciwciał otrzymanych od matki przeszkadzających w replikacji wirusa szczepionkowego, byłaby bezpieczna dla osób z obniżoną odpornością, indukowałaby długotrwałą odporność typu zarówno humoralnego jak i komórkowego, a także wysokie poziomy wydzielnicy IgA na błonach śluzowych układu oddechowego uniemożliwiającej replikację dzikiego wirusa odrzy u osób szczepionych. Opracowanie takiej szczepionki bardzo ułatwiłoby proces eliminacji odrzy.

*W. Janaszek*

## MEASLES VACCINES

## SUMMARY

The World Health Organization has settled the goal of measles elimination in European Region by the year 2007. The proposed measles elimination strategy is to reduce an estimated proportion of susceptible individuals in the population to low levels by intensive vaccination and to maintain these low levels for some years. In this strategy, the quality of measles vaccine used for immunization is crucial. The different kinds of measles vaccines used at present in the world and novel generations of vaccines are presented.

## PIŚMIENNICTWO

1. Aaby P, Knudsen K, Whittle H i in. Long-term survival after Edmonston-Zagreb measles vaccination in Guinea-Bissau: increased female mortality rate. *J Pediatr* 1993; 122: 904-908.
2. Annuziati D, Kaplan MH, Hull HF, i in. Atypical measles syndrome: pathologic and serologic findings. *Pediatrics* 1982; 70: 203-209.

3. Baxby D, Paoletti E. Potential use of non-replicating vectors as recombinant vaccines. *Vaccine* 1992; 10: 8-9.
4. Beauverger P, Buckland R, Wild TF. Measles virus antigens induce both type-specific and canine distemper virus cross-reactive cytotoxic T-lymphocytes in mice: localization of a common Ld-restricted nucleoprotein epitope. *J Gen Virol* 1993; 74: 2357-2366.
5. Bellini WJ. Virology of measles virus. *J Infect Dis* 1994; 170 (suppl 1): 15-23.
6. Bin D, Zhihui C, Qichang L i in. Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China. *Bull WHO* 1991; 69: 415-423.
7. Binnendijk RS van, Poelen MCM i in. Protective immunity in macaques vaccinated with live attenuated recombinant, and submit measles vaccines in the presence of passively acquired antibodies. *J Infect Dis* 1997; 175: 524-532.
8. Cardoso AI, Blixenkrone-Moller M, Fayolle J i in. Immunization with plasmid DNA encoding for the measles virus hemagglutinin and nucleoprotein leads to humoral and cell mediated immunity. *Virology* 1996; 225: 293-299.
9. Cardoso AI, Sixt N, Vallier A i in. Measles virus DNA vaccination: antibody isotype is determined by the method of immunization and by both the antigen and the coimmunized antigen. *J Virol* 1998; 72: 2516-2518.
10. Clements CJ, Milstein JB, Grabowsky M i in. Research into alternative measles vaccines in the 1990's. Expanded Programme on Immunization, World Health Organization, 1998; Gen/88, 11 Rev 1.
11. Cutts FT, Clements, CJ, Bennett JV. Alternative routes of measles immunization: a review. *Biologicals* 1997; 25: 323-338.
12. Cutts FT. Revaccination against measles and rubella. *BMJ* 1996; 312: 589-590.
13. Enders JF, Katz SL, Milovanovic MV i in. Studies on an attenuated measles-virus vaccine. I. Development and preparation of the vaccine: Technics for assay of effect of vaccination. *N Engl J Med* 1960; 263: 153-159.
14. Enders JF. Measles virus. Historical review, isolation and behaviour in various systems. *Am J Dis Child* 1962; 103: 282-287.
15. Expanded Program on Immunization. Measles immunization. *Wkly Epidemiol Rec* 1979; 54: 337-339.
16. Feldman HA. Protective value of inactivated measles vaccine. *Am J Dis Child* 1962; 103: 423-424.
17. Frey HM, Krugman S. Atypical measles syndrome: unusual hepatic, pulmonary, and immunologic aspects. *Am J Med Sci* 1981; 281: 51-55.
18. Fulginiti VA, Helfer RE. Atypical measles in adolescent siblings 16 years after killed measles virus vaccine. *JAMA* 1980; 244: 804-806.
19. Galetti R, Beauverger P, Wild TF. Passively administered antibody suppresses the induction of measles virus antibodies by vaccinia-measles recombinant viruses. *Vaccine* 1995; 13: 197-201.
20. Garenne M, Leroy O, Beau JP i in. Child mortality after high-titre measles vaccines prospective study in Senegal. *Lancet* 1991; 338: 903-907.
21. Griffin DE, Ward BJ, Esolen LM. Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune responses. *J Infect Dis* 1994; 170 (Suppl 1): s 24-31.
22. Halsey NA. Increased mortality after high titer measles vaccines: too much of a good thing. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 462-465.
23. Hilleman MR, Buynak EB, Weibel RE i in. Development and evaluation of the Moraten measles virus vaccine. *JAMA* 1968; 206: 587-590.
24. Hirayama M. Measles vaccine used in Japan. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 495-503.
25. Jianzhi X, Zhihui C. Measles vaccine in the People's Republic of China. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 506-510.
26. Job JS, Hasley NA, Boulos R i in. Successful immunization of infants at 6 months of age with high dose Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 303-311.



27. Kańtoch M, Naruszewicz-Lesiuk D, Polna I i in. Odpowiedź immunologiczna i odczynы poszczepienne u dzieci objętych akcją szczepień przeciw odrze. II. Ocena poziomu przeciwciał oraz serokonwersji po szczepieniu. *Przeg Epidemiol* 1974; 38: 325-331.
28. Kańtoch M., Naruszewicz-Lesiuk D, Polna I i in. Odpowiedź immunologiczna i odczynы poszczepienne u dzieci objętych akcją szczepień przeciw odrze. III. Utrzymanie się przeciwciał odrowych u dzieci szczepionych przeciw odrze w 1972 roku. *Przeg Epidemiol* 1976; 30: 235-241.
29. Karzon DT, Rush D, Winkelstein W. Immunization with inactivated measles virus vaccine: Effect of booster dose and response to natural challenge. *Pediatrics* 1965; 36: 40-50.
30. Makino S. Development and characteristics of live AIK-C measles virus vaccine: A brief report. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 504-505.
31. Markowitz LE, Sepulveda J, Diaz-Ortega JL i in. Immunization of six-month old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines. *N Engl J Med* 1990; 322: 580-587.
32. Ministry of Health, Kenya: World Health Organization. Measles immunity in the first-year after birth and the optimum age for vaccination in kenyan children. *Bull WHO* 1977; 55: 21-31.
33. Morein B, Sundquist B, Höglund S i in. Iscom, a novel structure for antigenic presentation of membrane proteins from enveloped viruses. *Nature* 1984; 308: 457-459.
34. Naruszewicz-Lesiuk D, Kańtoch M, Polna I. Odpowiedź immunologiczna i odczynы poszczepienne u dzieci objętych akcją szczepień przeciw odrze. I. Ocena odczynów poszczepiennych. *Przeg Epidemiol* 1974; 28: 315-324.
35. Norrby E, Enders-Ruckle G, ter Meulen V. Differences in the appearance of antibodies to structured components of measles virus after immunization with inactivated and live virus. *J Infect Dis* 1975; 132: 262-269.
36. Okuno Y, Ueda S, Kurimura T i in. Studies on further attenuated live measles vaccine. VII. Development and evaluation of CAM-70 measles virus vaccine. *Biken J* 1971; 14: 253-258.
37. Pederson IR, Hansen TC, Dalsgaard K i in. Iscom immunization with synthetic peptides representing measles virus hemagglutinin. *Virus Res* 1992; 24: 145-159.
38. Peradze TV, Smorodinstev AA. Epidemiology and specific prophylaxis of measles. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 487-490.
39. Poland GA, Jacobson RM, Colbourne A i in. Measles antibody seroprevalence rates among immunized Inuit, Innu and Caucasian subjects. *Vaccine* 1999; 17: 1525-1531.
40. Poland GA, Jacobson RM, Schaid D i in. The association between HLA class I alleles and measles vaccine-induced antibody response: evidence of a significant association. *Vaccine* 1998; 16: 1869-1871.
41. Rota JS, Wang ZD, Rota P i in. Comparison of sequences of H, F, and N coding genes of measles virus vaccine strains. *Virus Res* 1994; 31: 317-330.
42. Sabin AB, Albrecht P, Takeda AK i in. High effectiveness of aerosolized chick embryo fibroblast measles vaccine in seven-month old and older infants. *J Infect Dis* 1985; 152: 1231-1237.
43. Sabin AB. Immunization against measles by aerosol. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 514-523.
44. Schwarz AJF, Anderson JT, Ramos-Alvarez M i in. Extensive clinical evaluations of a highly attenuated live measles vaccine. *JAMA* 1967; 199: 84-88.
45. Schwarz AJF. Preliminary tests of a highly attenuated measles vaccine. *Am J Dis Child* 1962; 103: 386-389.
46. Suzuki K, Morita M, Katoh M i in. Development and evaluation of the TD97 measles virus vaccine. *J Med Virol* 1990; 32: 194-201.
47. Taylor J, Paoletti E. Fowlpox virus as a vector in non-avian species. *Vaccine* 1988; 6: 466-467.
48. Taylor J, Weiberg R, Tartaglia J i in. Nonreplicating viral vectors as potential vaccines: recombinant canarypox virus expressing measles virus fusion (F) and hemagglutinin (HA) glycoproteins. *Virology* 1992; 187: 321-328.

49. Tidjani O, Grunitsky B, Guerin N i in. Serological effects of Edmonston-Zagrab, Schwarz and AIK-C vaccine strains given at ages 4-5 or 8-10 months. *Lancet* 1989; 2:1357-1360.
50. Toyoda M, Ihara T, Nakano T i in. Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor  $\alpha$  and CD45RO antigen on T-lymphocytes cultured with measles virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. *Vaccine* 1999; 17:1369-1375.
51. Vries P de, Binnendijk RS, Marel P van der i in. Measles virus fusion protein presented in an immune-stimulating complex (iscom) induces haemolysis-inhibiting antibodies, virus specific T cells and protection in mice. *J Gen Virol* 1988; 69: 549-559.
52. Warren J, Gallian MJ. Concentrated inactivated measles-virus vaccine. Preparation and antigenic potency. *Am J Dis Child* 1962; 103: 418-423.
53. Whittle HC, Mann G, Eccles M i in. Effects of dose and strain of vaccine on success of measles vaccination of infants aged 4-5 months. *Lancet* 1988; 1: 963-966.
54. Wild F, Giraudon P, Spehner R i in. Fowlpox virus recombinant encoding the measles virus fusion protein: protection of mice against fatal measles encephalitis. *Vaccine* 1990; 8: 441-442.
55. Wild TF, Berbard A, Spehner D i in. Construction of vaccinia virus recombinants expressing several measles virus proteins and analysis of their efficacy in vaccination of mice. *J Gen Virol* 1992; 73: 359-367.
56. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization. Global Advisory Group. Measles immunization before 9 months of age (part I). *Wkly Epidemiol Rec* 1990; 65: 5-12.
57. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization. Safety of high titer measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1992; 67: 357-361.
58. Yang K, Musyafa F, Valsamakis A i in. Early studies on DNA-based immunizations for measles virus. *Vaccine* 1997; 15: 888-891.

Adres autora:

dr Wiesława Janaszek  
Zakład Badania Surowic i Szczepionek  
Państwowy Zakład Higieny  
00-791 Warszawa ul. Chocimska 24