

Historia polio

dr hab. Ryszard Witold Gryglewski, prof. Uniwersytetu Jagiellońskiego, Katedra Historii Medycyny UJ CM

Choroba Heinego-Medina, czyli *poliomyelitis anterior acuta*, najczęściej określana po prostu jako polio, budziła i nadal budzi uzasadniony lęk. Przypuszczamy, że mogła towarzyszyć ludziom jeszcze w czasach prehistorycznych, chociaż nie ma na to jednoznacznych dowodów. Deformacje układu kostnego, które są odnajdywane w trakcie badań paleopatologicznych, mogły powstać na skutek porażenia towarzyszącego tej chorobie, mogą jednak mieć inne podłoże. Podobnie sporo niejasności pozostawiają przetrwałe do naszych czasów opisy, jak chociażby te dotyczące fizycznych ułomności rzymskiego cesarza Klaudiusza. Trudno nam dzisiaj ostatecznie zweryfikować informacje zawarte w pismach Hipokratesa i Galena. Innymi słowy nie wykluczając stałej obecności polio w ludzkim habitacie, nie posiadamy przekonujących dowodów, że wywoływane przez nie zmiany były łączone w opis, który możemy identyfikować z tym schorzeniem. Po raz pierwszy zyskujemy pewniejszy trop dzięki relacji pozostawionej nam przez szkockiego pisarza **Waltera Scotta** o przebytej przez niego we wczesnym dzieciństwie chorobie oraz jej następstwach. Szczegółowość podanych przez Scotta informacji pozwala nam dzisiaj przyjąć, z dużym prawdopodobieństwem, że przebył on zakażenie polio. Natomiast stan „osłabienia kończyn dolnych” po przebytej ciężkiej infekcji w 1789 roku opisał angielski lekarz położnik **Michael Underwood**. Prawie ćwierć wieku później, w 1813 roku włoski chirurg **Giovanni Battista Monteggia** przekazał nam kliniczny opis choroby, a w ponad dwie dekady później londyński lekarz **Charles Badham** szczegółowo przedstawił ostry stan porażenia u czwórki dzieci.

Jednak **to rok 1840 okazał się przełomowy w historii badań nad polio**, gdy niemiecki lekarz **Jacob Heine** opublikował monografię, w której szczegółowo omówił 29 przypadków chorych pacjentów, których badał i leczył na przestrzeni kilkunastu lat. Dzięki dużym zdolnościom diagnostycznym i skrupulatnie prowadzonej dokumentacji klinicznej Heine potrafił wyodrębnić osobną grupę chorych, różną od tych z mózgowym porażeniem dziecięcym, upośledzeniem umysłowym, krzywicą lub zapaleniem mózgu. Pacjenci Heinego dotknięci byli bez wyjątku wiotkim porażeniem, obejmującym jedną lub dwie kończyny bądź przejawiającym się hemiparezą, czyli niedowładem połowicznym.

Powyższy stan Heine powiązał z infekcją we wczesnym dzieciństwie, której towarzyszyły uogólnione objawy, występujące podczas żąbkowania, co wówczas łączył z rozległym stanem zapalnym rogów przednich w rdzeniu kręgowym.

Kiedy Heine wydawał swoją monografię polio było chorobą rzadką, a w każdym razie nie przybierającą jeszcze rozmiarów epidemicznych. I chociaż praca niemieckiego lekarza była przedmiotem szerszej dyskusji, szczególnie wśród neurologów i pediatrów, to jednak, podobnie jak druga praca jego autorstwa z 1860 roku przynosząca opis 120 przypadków, pozostawała w kręgu zainteresowania w sumie wąskiego kręgu specjalistów.

Dopiero w 1887 roku, gdy wybuchła pandemia polio, która swym zasięgiem objęła półkulę północną, choroba wzbudziła zrozumiałe zainteresowanie uczonych. W 1890 roku, podczas kolejnego ataku polio w Europie i Stanach Zjednoczonych szwedzki pediatra **Karl Oskar Medin** przeprowadził szczegółową analizę choroby i wskazał na jej zakaźny charakter oraz rozważał możliwe drogi jej rozprzestrzeniania się.

Dopiero w 1887 roku, gdy wybuchła pandemia polio, która swym zasięgiem objęła półkulę północną, choroba wzbudziła zrozumiałe zainteresowanie uczonych

Musiało jednak minąć kolejne 15 lat by w 1905 roku przebadawszy ponad

1000 chorych dzieci, uczeń Medina, **Otto Ivar Wickman** dostarczył przekonujących dowodów klinicznych i statystycznych, wspartych wynikami badań w terenie, że polio może być istotnie przenoszone z człowieka na człowieka. Ostateczne wnioski z badań przedstawił w swojej napisanej po niemiecku dysertacji doktorskiej. W 1907 roku, honorując wkład Heinego i Medina we właściwe rozpoznanie oraz charakterystykę schorzenia, **Wickman nadał polio nazwę choroby Heinego-Medina**. Kwestią nadal nierozwiązaną pozostawała natura czynnika patogenego odpowiedzialnego za zakażenie.

Dnia 18 grudnia 1908 roku na posiedzeniu Towarzystwa Lekarskiego w Wiedniu Karl Landsteiner i jego asystent Erwin Popper zaprezentowali wysokiej próby preparaty mikroskopowe z materiału pozyskanego z rdzenia kręgowego człowieka i dwóch małp, a ukazujące znany już wówczas obraz histopatologiczny ostrego stanu zapalnego polio. Badacze pobrali wyciągi z rdzenia od zmarłego na tę chorobę chłopca i zaszczepili je wytypowanym do eksperymentu przedstawicielom naczelnym – makakowi i pawianowi, wywołując u zwierząt objawy polio, potwierdzone następnie w badaniu histopatologicznym. Ponieważ nie udało się wówczas wyodrębnić patogenu, obaj badacze

postawili, jak dzisiaj wiemy słusznie, hipotezę o wirusowym podłożu polio, określając wówczas czynnik chorobotwórczy mianem „zarazka pozawidzialnego”.

W 1907 roku, honorując wkład Heinego i Medina we właściwe rozpoznanie oraz charakterystykę schorzenia, Wickman nadał polio nazwę choroby Heinego-Medina

W rok później niezależnie od siebie w paru zespołach badawczych udało się

pasażować wirusa. Kwestią sporną pozostawały drogi jakimi odbywa się zakażenie, co ostatecznie udało się ustalić dopiero na początku lat 1940., kiedy **Albert Sabin oraz Robert Ward**, prowadząc intensywne badania sekcyjne wykazali, że wirus jest transmitowany głównie poprzez dwa układy: pokarmowy i nerwowy.

Wirus polio, jak dzisiaj wiemy, rozwijał się w środowisku wodnym, najlepiej w wolno stojących zbiornikach i mógł z łatwością przetrwać w glebie, odpadkach czy fekaliach. Wykazywał się dużą odpornością na czynniki zewnętrzne takie jak temperatura lub chemikalia, a czas jego inkubacji mógł przekroczyć nawet miesiąc. Słowem był wyjątkowo podstępny patogenem, który z dużą łatwością potrafił sprowokować epidemię.

Co gorsze polio zagrażało w pierwszym rzędzie dzieciom i ludziom młodym, wywołując strach, nierzadko przeradzający się w panikę. Nikt nie był pewny swego losu. Zdrowe i prawidłowo rozwijające się dziecko nagle słabło i przechodziło gwałtownie rozwijającą się infekcję. Jeśli wirus poraził mięśnie klatki piersiowej, jedynym ratunkiem dla chorych stawały się tzw. żelazne płuca, które pozwalały wymusić akcję oddechową. Jeszcze przed wybuchem drugiej wojny światowej w USA powołano do życia Narodową Fundację Paraliżu Dziecięcego. Powierzone jej opiece środki finansowe przeznaczono na potrzeby rozwoju laboratoriów i programów badań wirusologicznych, których celem stało się opracowanie skutecznej szczepionki.

Pierwsze próby podjęto już wcześniej, gdyż w 1934 roku. Wówczas Anglik **Maurice Brodie** przeprowadził testy szczepionki z inaktywowanym 10% roztworem formaliny wirusem polio. Materiał do szczepionki pobrano z zainfekowanego małpiego rdzenia kręgowego, a pierwsze próby wykonano na 20 zwierzętach doświadczalnych. O ile testy na zwierzętach wypadły pomyślnie, o tyle doświadczenia kliniczne przeprowadzone na grupie 3000 dzieci w stanie Kalifornia dały na tyle złe wyniki, że nie podjęto dalszych badań na ludziach. W tym samym czasie próbom poddano szczepionkę opracowaną przez **Johna Kolmera** z równie złym rezultatem.

Tymczasem jeszcze u progu lat 1930. para australijskich lekarzy **Frank Macfarlane Burnet i Jean Macnamara** opublikowała doniesienie, w którym informowano, że istnieją

różnice antygenowe między różnymi szczepami wirusa polio. Początkowo ich wyniki przyjęto z daleko posuniętym sceptycyzmem, lecz już w parę lat później coraz więcej dowodów eksperymentalnych wskazywało, że Burnet i Macnamara mieli rację. Wirus polio nie był jednorodny i można było wyróżnić jego trzy odrębne serotypy.

W 1948 roku, **John Franklin Enders, Thomas Huckle Weller i Frederick Chapman Robbins** opracowali technikę umożliwiającą namnażanie się wszystkich trzech typów wirusa polio w różnych typach tkankach naczelnych w warunkach *in vitro*, w tym również w tkance nerwowej oraz potrafili sprowokować szybki rozrost kultur o szczególnej podatności na metody izolacji wirusa. Podali również prostą metodę dokładnego ilościowego oznaczenia stopnia zakaźności wirusa. Słowem stworzyli solidne podstawy do prac nad szczepionką. W sześć lat później cała trójka badaczy otrzymała nagrodę Nobla.

W drugiej połowie lat 1940. epidemia polio przybrała na sile, stając się niebawem prawdziwą plagą w powojennym świecie. Nie dziwi zatem, że zintensyfikowano badania zmierzające w kierunku znalezienia skutecznej metody eradykacji choroby. W szeregu zespołów badawczych podjęto prace eksperymentalne. Wszyscy mieli świadomość, że stawka jest wysoka.

Przebywający od 1944 roku na stałe w USA polski wirusolog, wychowanek Uniwersytetu Warszawskiego, **Hilary Koprowski**, znalazł się w gronie tych, którzy poszukiwali skutecznej szczepionki. Koprowski założył, że punktem wyjścia dla jego modelu eksperymentalnego będzie wytypowanie takiego gatunku zwierzęcia, które w warunkach naturalnych nie choruje na *poliomyelitis*, lecz będąc jego nosicielem jest w stanie obniżyć wirulencję patogenu. Zwierzęciem tym okazał się być szczur bawełniany. Procedura była prosta i zakładała pobieranie od wcześniej zakażonych szczurów wycinków mózgów mieszanych następnie z solą fizjologiczną. Tak przygotowany płyn Koprowski wstrzykiwał następnej grupie gryzoni. Od nich ponownie pobierano wycinki mózgów i sporządzano mieszaninę. Po kilkunastu pasażach otrzymano żywego, ale zarazem wyraźnie osłabionego wirusa. Gdy testom poddano małpy, okazało się, że jest ona nie tylko skuteczna, ale również bezpieczna. Żadne ze zwierząt nie zachorowało. Nie znaleziono też żadnych efektów ubocznych. Osiągnięto zatem cel, jakim było uzyskanie odporności poprzez naśladowanie naturalnej drogi zakażenia wirusem, który co prawda może swobodnie replikować się w jelitach, jednak został pozbawiony możliwości wywołania paraliżu dziecięcego.

W 1949 roku Koprowski jako pierwszy zażył szczepionkę przeciwko II typowi wirusa polio. Ani u niego, ani u jego współpracowników, którzy idąc w jego ślady także wypili obrzydliwy w smaku „koktajl”, nie wystąpiły żadne objawy choroby. 27 lutego 1950 roku zespół Koprowskiego przeprowadził pierwszą kliniczną próbę z atenuowaną doustną szczepionką przeciwko chorobie Heinego-Medina (Oral Polio Vaccine – OPV). Dalsze badanie wykazało, że organizm dziecka wytworzył, tak jak tego oczekiwano przeciwciała. Nie obserwując żadnych niepokojących symptomów, Koprowski zdecydował się podać szczepionkę grupie kolejnych 19 dzieci. I ponownie brak było jakichkolwiek oznak choroby, natomiast u wszystkich zaszczepionych wytworzyły się przeciwciała.

Wiosną 1951 roku podczas konferencji zorganizowanego przez Narodową Fundację Paraliżu Dziecięcego (National Foundation of Children's Paralysis) w Hershey w Pensylwanii Koprowski publicznie przedstawił wyniki przeprowadzonych testów, a w rok później ukazała się publikacja podsumowująca wysiłek badawczy całego zespołu.

Prezentacja Koprowskiego wywarła wrażenie, lecz nie spowodowała, jakby należało oczekiwać, natychmiastowej reakcji ze strony służb sanitarnych i epidemiologicznych w USA. Podnoszono, że choć pierwsze wyniki są nader obiecujące, to jednak krytykowano Koprowskiego za nazbyt pochopne przejście od badań na zwierzętach do zastosowania szczepionki na ludziach. **Albert Sabin**, już wówczas poszukujący własnej szczepionki OPV, zarzucił Koprowskiemu wprost naruszenie zasad etyki lekarskiej. I chociaż rozumiano doniosłość pracy polskiego wirusologa, to jednak nie rekomendowano jego szczepionki, uznając, że należy poddać ją dalszym testom na zwierzętach. To zahamowało dalsze próby kliniczne.

Pierwsze masowe szczepienie „metodą Koprowskiego” wykonano dopiero w 1958 roku w ówczesnym Kongo Belgijskim, gdzie w ciągu zaledwie sześciu tygodni objęto nią ponad 250 tysięcy dzieci i niemowląt. Jesienią 1959 roku dzięki staraniom profesora Feliksa Przesmyckiego, ówczesnego dyrektora Państwowego Zakładu Higieny, wprowadzono szczepienia przeciwko wirusowi polio w Polsce, wykorzystując w tym celu szczepionkę Koprowskiego. Tak samo postąpiono w Chorwacji. Do 1960 roku doustną szczepionkę Koprowskiego przyjęło 13 milionów ludzi.

Pierwsza inaktywowana szczepionka przeciwko polio (Inactivated Polio Vaccine - IPV) została stworzona w zespole kierowanym przez **Jonasa Salka**. Użyto wtenczas wirusa polio wyhodowanego na komórkach nerki małpy, a następnie inaktywowanego formaliną. W 1954 roku szczepionka Salka została przetestowana w badaniu

kontrolowanym placebo, w którym wzięło udział 1,6 miliona dzieci w Kanadzie, Finlandii oraz Stanach Zjednoczonych. W rok później IPV została dopuszczona do stosowania w prewencji choroby Heinego-Medina i jakkolwiek okazała się skuteczna, to jednak wraz z upływem lat wykazano, że nie do końca bezpieczna. Podjęto się zatem dalszych prac nad jej modyfikacją.

Tymczasem inny zespół badawczy Alberta Sabina pracował intensywnie nad wynalezieniem skutecznej szczepionki. Sabin, analizując wyniki badań sekcyjnych ofiar zmarłych na chorobę Heinego-Medina zdołał wykazać, że wirus polio namnażał się i atakował wpierw jelita, a dopiero później przenikał do ośrodkowego układu nerwowego. Szczepionka w założeniu Sabina miała nie tylko być tania i prosta w użyciu, lecz również działać jednocześnie na wszystkie trzy typy wirusa polio. Przeprowadziwszy testy na zwierzętach, w 1955 roku Sabin zdecydował się podać swoją doustną szczepionkę po raz pierwszy ludziom. Wyniki były zachęcające. Ponieważ w Stanach Zjednoczonych już wówczas przyjęto rozwiązanie Salka za obowiązujące, Sabin, podobnie jak Koprowski, był zmuszony prowadzić testy poza USA. Dopiero u progu lat 1960. szczepionka doustna Sabina ostatecznie została uznana za pewniejszą i bezpieczniejszą metodę ochrony przed polio. Szczepionka Koprowskiego nie została dopuszczona do obrotu w Stanach Zjednoczonych.

Ryszard W. Gryglewski

Bibliografia:

- Baicus A. (2012) *History of polio vaccination*, World Journal of Virology” 1(4): 108-114. <https://doi.org/10.5501/wjv.v1.i4.108>
- Chorąży M. (2013) *Prof. Hilary Koprowski (1916–2013). Wspomnienie*. NOWOTWORY Journal of Oncology, 63 (3): 263-266.
- Eggers H. J. (1999) *Milestones in early poliomyelitis research (1840 to 1949)* „Journal of Virology”, 73 (6): 4533-4535.
- Pietrzak K., Grzybowski A., Kaczmarczyk J. (2017) *Jacob Heine (1800-1879)*, „Journal of Neurology” 264 (7): 1545-1546 <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8454-7> [dostęp: 21.03.2020].

- Racaniello V. R. (2006) *One hundred years of poliovirus pathogenesis*, „Virology” 344 (1): 9-16. doi: 10.1016/j.virol.2005.09.015. PMID: 16364730.
- Sabin A. B., Boulger L. R. (1973) *History of Sabin attenuated poliovirus oral live vaccine strains*, „Journal of Biol Stand.” 1: 115-118.