



Jedlé vakcíny

SVĚT BIOTECHNOLOGIÍ

Toto speciální číslo **bulletinu SVĚT BIOTECHNOLOGIÍ** s tématem jedlých vakcín vzniklo s podporou České technologické platformy pro potraviny – ČTPP.

OBSAH	Str.		Str.
Úvod	1	První výzkumy a Další milníky	4
Počátky vakcinace	1	Biofortifikované rostliny	5
Antigenní látky	2	HLAVNÍ DRUHY ROSTLIN K PRODUKCI JEDLÝCH VAKCÍN	5-7
Výroba a typy vakcín	2	Vakcíny na bázi řas, hmyzích buněk, kvasinek a bakterií	8-9
Role WHO	2	POUŽITÍ JEDLÝCH VAKCÍN	9-11
Limity konvenčních vakcín	2	Regulace použití jedlých vakcín	11
Slizniční imunita	3	Budoucnost jedlých vakcín	12
JEDLÉ VAKCÍNY	4	Seznam zdrojů	13

Úvod

Slova očkování a vakcíny patří mezi ta, která se v poslední době velmi často skloňují. Nikoho dnes již nepřekvapí, že důvodem je epidemie onemocnění COVID-19 (způsobené koronaviry, jmenovitě virem SARS-CoV-2), které se objevilo na podzim roku 2019 a stále ještě – na jaře roku 2021 – plní přední stránky novin.

Vývoj a používání vakcín patří bezesporu mezi největší úspěchy 19. století. Náš imunitní systém dokáže likvidovat choroboplodné zárodky (patogeny) a chránit naše tělo před jejich invazí. Pokud ale imunitní systém není dostatečně silný, aby mohl rychle a účinně proti patogenům bojovat, přichází ke slovu právě očkování pomocí vakcín.

Ty hrají klíčovou roli i v 21. století, a to navzdory různorodým diskuzím mezi zastánci a odpůrci očkování.

Moderní doba se zároveň snaží reagovat na otázky dostupnosti a aplikovatelnosti vakcín, a tak je možné, že v blízké budoucnosti si pod pojmem vakcína nebudeme představovat pouze injekční stříkačku, ale vybaví se nám také v podobě tzv. jedlých vakcín (angl. *edible vaccines*).

Počátky vakcinace

První doložené pokusy o vakcinaci pocházejí již ze 16. století. Jednalo se o prevenci pravých (též černých) neštovic, kdy se očkovaný záměrně nakazil sušeným hnisem z puchýřů, v němž je původce neštovic (virus *Variola*, čeleď *Poxviridae*) oslabený. Nebylo však možné dopředu odhadnout průběh nemoci, navíc očkovaný byl infekční a mohl šířit nemoc dál; tento způsob se proto neujal.

Skutečný boj proti neštovicím zahájil v roce 1796 Edward Jenner, jenž se stal průkopníkem očkování v moderním slova smyslu. Vyzoroval, že lidé, kteří prodělali kravské neštovice (jiný virus ze stejné čeledi *Poxviridae*), tedy podstatně lehčí onemocnění, nemívají pravé neštovice. Jako vakcínu tedy využil kravské neštovice (název vakcinace pochází ze slova *vacca*, latinsky kráva), které vytvořily odolnost (imunitu) proti pravým neštovicím bez toho, aby byl nakažený ohrožen na zdraví nebo životě.

V Jennerově práci později pokračovali Louis Pasteur (francouzský vědec, který definoval základy imunizace, vypracoval obecné postupy pro přípravu vakcín a několik jich sám vyvinul), Robert Koch (německý mikrobiolog a

zakladatel bakteriologie, který se mimo jiné zabýval očkováním proti tuberkulóze) a další. Vakcíny pomohly omezit šíření infekčních onemocnění, jako je záškrť, tetanus, obrna, spalničky, zarděnky, hepatitida a mnoho dalších.

Antigenní látky

Vakcinací neboli očkováním se rozumí proces, při kterém je jedinec vystaven specifickým antigenům infekčního činitele, což u něj vyvolává imunitní odpověď. Imunitní systém jedince se naučí rozpoznávat příslušné antigeny, a očkovaný by tak měl být chráněn před nákazou nebo alespoň před vážným průběhem onemocnění v případě, že se setká se skutečným původcem onemocnění.

Antigen je látka obvykle bílkovinné povahy, která svou (potenciální) škodlivostí provokuje buňky imunitního systému k produkci jedné nebo více protilátek. Každá protilátka se váže specificky na příslušný antigen, čímž je antigen zneškodněn (zničen nebo neutralizován).

Jinými slovy, buňky imunitního systému rozpoznávají antigeny a tvoří proti nim protilátky. Slovo „antigen“ vzniklo z anglického termínu *antibody generator* a označovalo molekulu, na kterou se specificky váže protilátka. Nyní se ale termín používá obecně pro molekuly nebo molekulární fragmenty, které mohou být vázány hlavním histokompatibilním komplexem (MHC) a prezentovány T-buněčnému receptoru.

Antigenní látka připravená z původce choroby nebo její syntetické náhražky tedy může být úspěšně použita k zajištění imunity proti jedné nebo více chorobám. Tato látka (antigen) může po vpravení do organismu zajistit stimulaci imunitního systému, takže si organismus vytvoří mechanismus obrany proti konkrétnímu onemocnění bez toho, aby skutečně onemocněl. Obrana organismu je zajišťována protilátkami na buněčné úrovni.

Výroba a typy vakcín

Výroba klasických vakcín obvykle zahrnuje čtyři hlavní kroky:

- propagace – množení organismu použitého ve vakcíně,
- izolace – oddělení organismu,
- čištění – odstraňování nežádoucích látek a

- formulace – vyčištěný organismus je upraven na vakcínu.

Je-li to nutné nebo vhodné, přidávají se další doplňující látky, např. konzervační, či tzv. adjuvans, tedy látky zesilující imunitní reakci na podaný antigen.

Dnes se začínají používat vakcíny, které tento postup částečně zjednodušují. Jedná se zejména o tzv. genové vakcíny. Ty obsahují molekuly mRNA (messenger RNA), které nesou informaci pro výstavbu bílkoviny (proteinu) patogenního organismu (virus, bakterie atd.), případně může jít o mRNA proteinu nádorové buňky (protinádorové vakcíny).

Vakcíny mohou být profylaktické nebo terapeutické. Profylaktické vakcíny zabraňují infekcím. Terapeutické vakcíny pomáhají předcházet komplikacím u probíhajících infekcí, vč. chronických, jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), hepatitida B (HBV) a lidské papilomaviry (HPV), posilováním imunitního systému (jsou stále předmětem výzkumu).

Role WHO

Pokud vakcína projde důkladným hodnocením příslušných údajů, testováním vzorků a kontrolou Světové zdravotnické organizace (angl. *World Health Organization*, WHO) v příslušných výrobních podnicích a výsledek je pozitivní, je zahrnuta do seznamu prekvalifikovaných vakcín WHO. To znamená, že:

- splňuje standard WHO pro standardy kvality, bezpečnosti a účinnosti vakcín, jak byl schválen odborným výborem WHO pro biologickou standardizaci (ECBS),
- je vhodná pro cílovou populaci (v souladu s doporučenými imunizačními plány) a pro použití s vhodnými souběžnými přípravky,
- splňuje provozní specifikace pro balení a prezentace organizací OSN, které mají zájem o pořízení této vakcíny.

V současnosti je u WHO registrováno více jak 160 takovýchto vakcín proti široké řadě onemocnění.

Limity konvenčních vakcín

Konvenční vakcíny prokázaly svoji účinnost a nezbytnost, a přestože jejich výhody

jednoznačně převažují, stejně jako vše ostatní mají i určitá omezení.

Jejich hlavní nevýhodou, zejména pro aplikace v rozvojových zemích, může být častá potřeba skladování v chladu; to může být při distribuci na větší vzdálenosti obtížné. Nadto většina vakcín se podává parenterálně („mimo střevo“), nejčastěji injekčně, a aplikace tedy vyžaduje zdravotnický personál. Často je nutné použít více dávek pro zajištění optimálního účinku.

Vzhledem k tomu vyvstává myšlenka na alternativní způsoby přípravy a tím i podávání vakcín, které by uvedená úskalí alespoň částečně eliminovaly.

A tady je prostor pro vývoj vakcín naopak „střevem absorbovaných“, tj. takových, které lze konzumovat v podobě běžně dostupných potravin.

Perorální vakcíny jsou samozřejmě ohroženy degradací proteinů v žaludku (v důsledku působení žaludečních enzymů a nízkého pH) a ve střevech, což by omezovalo imunitní odpověď.

Rostlinné buňky ale díky odolné buněčné stěně poskytují proteinům (nebo obecně antigenům) větší ochranu před žaludečními kyselinami a enzymy, protože lidské enzymy mají sníženou schopnost rozkládat glykosidické vazby sacharidů rostlinných buněčných stěn. Vnější stěna rostlinné buňky tak působí jako bio-kapsule, která je následně ve střevě postupně rozložena v důsledku působení mikrobiálních enzymů. Antigeny se tak z ní mohou uvolňovat.

Slizniční imunita

Na rozdíl od konvenční vakcíny jsou jedlé vakcíny schopné vyvolat také slizniční imunitu, tedy stimulovat slizniční imunitní systém (angl. *mucosal immune system*, MIS).

Nejběžnějším vstupním bodem pro patogeny (viry, bakterie, kvasinky, plísně a další) je slizniční epitel lemující zažívací, dýchací a močopohlavní trakty, které jsou společně největšími imunologicky aktivními tkáněmi v těle.

MIS je první linií obrany, protože zde patogeny začínají vyvolávat infekci, a tedy i účinné místo pro obranu proti těmto patogenům.

Cílem perorální vakcíny je stimulovat slizniční i humorální imunitu proti patogenům, což rostlinami produkované vakcíny principiálně

mohou. Na naší straně bojují také zdraví prospěšné, v těle se přirozeně vyskytující mikroorganismy – zejména laktobacily, bifidobakterie a „hodné“ druhy *E. coli*.

Střevní sliznice představuje největší díl našeho slizničního imunitního systému (angl. *mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) – celková plocha našich sliznic (spolu s kožní lymfoidní tkání) je u dospělého člověka kolem 400 m².

Princip slizniční imunity vychází z několika aspektů. Prvním krokem je vychytávání nositelů antigenů ze slizničního povrchu a jejich transport skrz epitel do slizniční lymfatické tkáně. To je zprostředkováno speciálními, tzv. M-buňkami (angl. *microfold cells*). M-buňky jsou přítomny jak ve sliznici dýchacích cest, tak i ve střevech, ale antigen nezpracovávají ani jej neprezentují.

To je úkolem tzv. antigen prezentujících buněk (APC) v MALT, např. alveolárních makrofágů a dendritických buněk. Tato aktivace vede k tomu, že makrofágy prezentují fragmentované peptidy pomocným T-lymfocytům, které dále produkují protilátky.

APC rozeznají cizorodou strukturu, fagocytují (pohlcují) ji, následně vystaví na povrch její antigeny. Na APC buňky se vážou naivní T-lymfocyty (tj. ty, které se ještě nesetkaly s antigenem) nebo efektorové buňky.

Po prezentaci antigenu CD4+ T-lymfocytům dochází k rozvoji imunitní reakce s aktivací specifických klonů B a T-lymfocytů. Ty poté opouštějí MALT a cestou lymfatických cév, spádových lymfatických uzlin a mízního kmenu přecházejí do krevního řečiště.

Následně se krevní cestou dostávají do tkání a na sliznice místa určení – do sliznice dýchacích cest, nosohltanu, zažívacího a močopohlavního traktu atd.

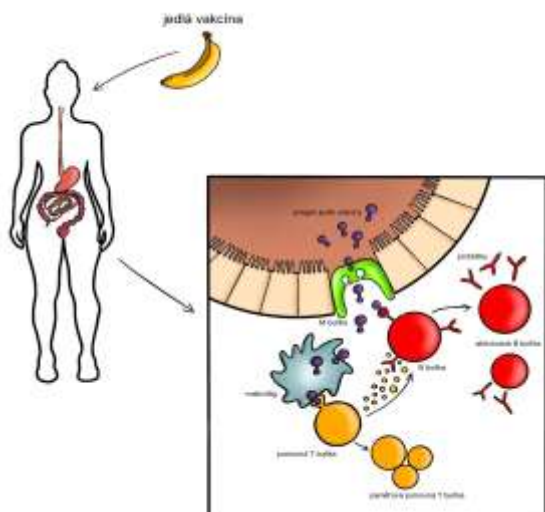
Zde dochází působením produktů aktivovaných T-lymfocytů k přeměně B-lymfocytů na plazmatické buňky (bílé krvinky specializované na produkci protilátek, imunoglobulinů) a k produkci protilátek vyloučených na povrch sliznice, sIgA.

Tyto sIgA jsou polyreaktivní a obvykle rozpoznávají cizorodé antigeny. Protilátky se mohou při další expozici přichytávat na cizorodé částice či invazivního patogena tím, že reagují s jejich specifickými antigenními epitopy, a neutralizovat pak následně tyto cílové molekuly.

JEDLÉ VAKCÍNY

I rostliny mají svůj účinný imunitní systém, jenž je chrání před nežádoucími cizorodými vlivy různých patogenů či škůdců. Pomáhá také udržovat jejich genetickou identitu obranou proti vnesení cizích genů v procesech pohlavního rozmnožování. Na druhé straně se aktivně podílí na mechanismech různých prospěšných symbióz bakteriálního či houbového typu.

Rostlinný systém těchto imunologických procesů je však zcela rozdílný od živočišného. Příprava rostlinných vakcín tedy nevychází z nějaké „imunizace“ dané rostliny. Je založena na principu syntézy požadovaných antigenů v důsledku parasexuálního přenosu příslušných genů cestou transgenóze (genetické modifikace). Obsah pletiv těchto geneticky modifikovaných (dále GM) plodin výsledně interaguje se střevními M-buňkami konzumenta.



První výzkumy

V roce 1990 představil Dr. Arntzen (americký rostlinný molekulární biolog) koncept používání transgenních rostlin k výrobě a produkci podjednotkových vakcín (tj. vakcín, kdy je imunitnímu systému vystaven jeden nebo více antigenů, aniž by do organismu byly zavedeny celé částice patogenu) a poprvé použil výraz „jedlé vakcíny“.

Do rostliny je transformací zaveden požadovaný gen či úsek DNA a jeho exprese je získán v rostlinných produktech specifický antigen (zpravidla protein). Rostlinné produkty jsou pak konzumovány lidmi nebo zvířaty a

antigen může mít stejný účinek jako běžné vakcíny, které se dnes široce používají.

Arntzen ukázal, že rostlinné vakcíny mohou eliminovat omezení při výrobě a použití tradičních vakcín. Vědecká fráze „necht je potravina lékem“ velmi přesně popisuje termín „jedlá vakcína“.

Vycházel přitom zejména z průkopnických prací dvou amerických týmů.

Barta a kolegové jako první transkribovali v roce 1986 chimérický gen nopalin-syntázy a lidského růstového hormonu ve slunečnicových a tabákových rostlinách.

Hiatt a spolupracovníci v roce 1989 formulovali principy postupu pro výrobu rostlinné vakcíny. DNA odvozenou z myši hybridomové mRNA použili k transformaci segmentů tabákových listů s následnou regenerací celých rostlin. Rostliny exprimující jednotlivé gama nebo kappa imunoglobulinové řetězce pak zkřížili, čímž vzniklo potomstvo, v němž byly oba řetězce exprimovány současně.

Další milníky

Dalším milníkem výroby jedlých vakcín byla pak práce z roku 1992, kdy byl v transgenních (GM) rostlinách tabáku exprimován povrchový antigen viru HBV (HBsAg). Protože HBsAg produkovaný v transgenních rostlinách byl antigenně i fyzicky podobný částicím HBsAg odvozeným z lidského séra a rekombinantních kvasinek (které se používají jako vakcíny), dospěli autoři k závěru, že transgenní rostliny mají potenciál jako nízkonákladový systém pro produkci vakcín.

Souběžně s výrobou vakcín v tabáku byla také zkoušena produkce HBV a tepelně labilního toxinu B v rostlinách brambor.

V roce 1998 pak byla zahájena nová éra v aplikaci vakcín, když vědci podporovaní Národním ústavem pro alergie a infekční choroby (angl. *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, NIAID) poprvé ukázali, že jedlá vakcína může bezpečně generovat i u lidí významnou imunitní odpověď.

Doposud bylo vyvinuto vícero rostlinných vakcín a řada z nich byla podrobena různým fázím klinického hodnocení. Většina z nich je cílena proti virům a bakteriím, které infikují člověka či zvířata a způsobují vážná či smrtelná onemocnění. Zatím ale neexistuje žádná jedlá vakcína schválená americkým lékovým

úřadem (*Food and Drug Administration* = FDA), mimo jiné i díky charakteru jedlých vakcín, které se řadí mezi GM plodiny. A ty, jak známo, nejsou veřejností vítány.

Biofortifikované rostliny

Základní technologie přípravy jedlých vakcín se obecně řadí mezi již několik desítek let známé principy tzv. „molekulárního zemědělství“ nebo „molekulárního farmaření“ (z angl. *molecular farming*). Jeho počátky jsou charakterizovány konstrukcemi různých typů tzv. biofortifikovaných rostlin, s obohaceným obsahem výživově či zdravotně významných metabolitů. Těmi jsou např. různé antioxidanty či vitaminy.

Asi nejznámějším a nejvýznamnějším příkladem je tzv. zlatá rýže (*Golden Rice*) s vysokou hladinou beta-karotenu v endospermu zrna, coby účinným nástrojem léčby nedostatku vitamínu A. Jiný příklad představují GM rostliny syntetizující látky nerostlinného původu jako např. lidský inzulin. V poslední době byly také rostliny široce používány k navrhování nových biofarmaceutických systémů, které usnadňují skládání exogenních proteinů do vhodných konfigurací a které jsou ekonomicky životaschopné.

Probíhají četné klinické studie purifikovaných antigenů generovaných v rostlinách tabáku (*Nicotiana benthamiana*) a použitelných v injekčních formách. Např. již byly provedeny preklinické nebo klinické studie s rostlinnými vakcínami proti chřipce, HBV, choleře, vzteklině či enterotoxigenní *E. coli* a dalším chorobám.

Jiným příkladem je úspěšné použití experimentálního léčiva ZMapp proti Ebole, které bylo vyrobeno v rostlinách tabáku a vedlo ke zvýšení viditelnosti a zájmu o molekulární zemědělství.

Na rozdíl od výroby podobných biomolekul v rostlinách však jedlé vakcíny nevyžadují žádné ošetření ani purifikaci před podáním, což dále snižuje náklady spojené s jejich použitím.

HLAVNÍ DRUHY ROSTLIN K PRODUKCI JEDLÝCH VAKCÍN

Jako parenterální vakcíny lze použít nejrůznější jedlé produkty – kromě rostlin je

možné použít i řasy, buňky hmyzu, kvasinky a bakterie mléčného kvašení.

Dosud bylo použito pro produkci jedlých vakcínových antigenů široké množství druhů rostlin, jako je hlávkový salát, rajče, brambor, papája, mrkev, merlík a tabák.

Protože vaření nebo jiná kuchyňská úprava může zničit většinu antigenních proteinů, brambory nemusí být tou nejlepší volbou pro jedlé vakcíny.

Jasnější budoucnost budou mít asi jiné rostliny, včetně rajčat, kukuřice, banánů, mrkve a arašídů. Každá z jmenovaných rostlin však má své výhody i nevýhody pro praktické použití.

Brambory

Brambory byly zvoleny jako vhodný model pro výrobu vakcín proti tetanu, záškrtu, HBV a viru Norwalk.

První pokus o vyvinutí jedlé vakcíny v bramborách byl proti zánětu tenkého střeva způsobeného patogenním kmenem *E. coli*.

Ve studii Lékařské fakulty Tulane University (USA) snědli zdraví dospělí jedinci – dobrovolníci kousky syrových brambor, které byly geneticky upraveny tak, aby produkovaly část toxinu vylučovaného *E. coli* způsobující průjem.

V pravidelně odebíraných vzorcích krve a stolice (pro vyhodnocení schopnosti vakcíny stimulovat jak systémovou, tak intestinální imunitní odpověď) od dobrovolníků byl u deseti z 11 osob (91 %), které požíly tyto transgenní brambory, potvrzen v určitém okamžiku po imunizaci čtyřnásobný vzestup sérových protilátek a 6 z nich (55 %) také vykazovalo čtyřnásobné zvýšení střevních protilátek.

Brambory byly dobře snášeny a nikdo nezaznamenal závažné nežádoucí vedlejší účinky.

Brambor byl také testován pro orální posílení účinku vakcín proti HBV na dobrovolnících.

V bramborách byla vyvinuta jedlá vakcína proti napadení parvovirem MEV (*Mink Enteritis Virus*).

Dále byla testována jedlá vakcína proti králičímu hemoragickému viru u divokých králíků.

Hlavní výhodou výroby jedlých vakcín z brambor by byla snadná transformace, jejich

snadné množení a možnost skladování mimo chladicí zařízení.

Hlavní nevýhodou pro uplatnění v lidské populaci však zřejmě bude nutnost vaření brambor, což vede většinou k denaturaci antigenu. Již krátkodobý var bohužel rozkládá i přes 50 % „vakcínových“ bílkovin. Zatímco některé bílkoviny jsou tolerantnější k teplu, pro většinu z nich by bylo nutné zvýšit množství bílkovin v upravených bramborách, pokud mají být před konzumací vařeny.

Banán

Banán je běžně používaný druh rostlin při pokusech o produkci jedlých vakcín. Banánovníky dobře rostou v tropických oblastech, kde jsou vakcíny nejvíce potřebné. Mnohé banány navíc nepotřebují vaření, a cílové proteiny by tak nebyly ničeny při kuchyňské úpravě. Produkce banánů je ve srovnání s jinými rostlinami levná.

V rostlinách banánů byl úspěšně exprimován např. HBsAg.

Hlavní nevýhodou je, že novým banánovým rostlinám trvá přibližně 12 měsíců i déle, než plodí ovoce, a že se banány po uzrání rychle kazí. Po čase jsou rostliny zlikvidovány a je nutné vysadit novou generaci „očkovacích“ rostlin.

Banánová vakcína by mohla stát pouhé 2 centy za dávku ve srovnání se 125 dolary za současnou injekční vakcínu.

Rajče

Rajčata jsou vynikajícím kandidátem na producenty jedlých vakcín, protože se snadno geneticky upravují a běžně je konzumujeme v syrovém stavu. V rajčatech byla poprvé připravena účinná vakcína proti akutnímu respiračnímu syndromu SARS (způsobená koronavirem SARS-CoV). Následně bylo testováno využití rajčat proti řadě dalších původců onemocnění. Byly vyrobeny vakcíny proti viru Norwalk, které vykazovaly lepší účinek než vakcíny vyrobené z brambor. Jinými příklady jsou:

- upravená rajčata, jejichž listy, stonky, plody a další tkáň měly schopnost exprimovat proteiny podjednotky B cholera toxinu z *Vibrio cholera*,
- rajčata upravená k expresi HBsAg
- rajčata s expresí beta-amyloidových proteinů, která by mohla být

potenciálně využita jako vakcína proti Alzheimerově chorobě,

- rajčata pro vývoj vakcíny proti pneumonii (zápal plic), septikémii (otrava krve) a dýmějovému moru,
- rostliny rajčete, které exprimovaly gen pro glykoprotein (G-protein), který obaluje vnější povrch viru vztekliny.
- jedlé vakcíny proti malárii v různých transgenních rostlinách rajčete byly navrženy Chowdhurym a Bagasarou v roce 2007; ti předpokládali, že imunizace jedinců proti 2–3 antigenům a každé fázi životního cyklu vícestupňových parazitů by mohla být účinným, levným a bezpečným způsobem očkování.

Existuje řada odrůd rajčat lišících se velikostí, tvarem a barvou, což nabízí zajímavou možnost rozeznání různých vakcín i širokou laickou veřejností. Rajčata rychle rostou, mohou se široce kultivovat, ale také se snadno kazí.

Nevýhodou je, že nerostou dobře v oblastech, kde jsou jedlé vakcíny nejpotřebnější, mohou být ale sušena nebo zpracována na pastu pro usnadnění distribuce vakcíny. Vysoký obsah vitamínu A v rajčatech navíc může zvýšit imunitní odpověď.



Listový salát

Tato rostlina je zajímavým modelovým systémem při vývoji vakcín proti střevním chorobám způsobeným *E. coli* u zvířat i lidí.

Byl vyvinut salát obsahující glykoprotein E2 viru klasického prasečího moru (*Classical Swine Fever Virus, CSFV*).

Salát byl také použit při pokusech o imunizaci proti HBV – rostlinná pletiva produkující

mikrogramy HBsAg na g čerstvé hmotnosti měla příznivé účinky proti HBV.

Výhodou této rostliny je její možné použití v syrové formě, která je jednou z nejučinnějších při použití jako jedlé vakcíny.

Rýže

Rýže je dalším rostlinným druhem používaným k vývoji jedlých vakcín a je u ní možné dosáhnout vysoké exprese antigenu. Výhodou oproti jiným rostlinám je to, že se běžně používá v dětské výživě. Pro skladování nevyžaduje chlazení. Ukázalo se, že po 18 měsících skladování při pokojové teplotě byla schopnost indukovat imunitní odezvu nezměněná.

Již v roce 2007 studie provedená na transgenní rýži ukázala, že je možné produkovat významné množství B-podjednotky tepelně labilního enterotoxinu *E. coli*. Funkční exprese HBsAg v semenech rýže byla potvrzena v roce 2008.

Podářilo se také přenést genetický materiál z bakterie *Vibrio cholerae* odpovědné za produkci cholera toxinu do rostliny rýže; rostliny produkovaly toxin a při krmení myši rýžovými zrny vyvolaly imunitu proti této bakterii.

Jedlé vakcíny vyvinuté v rýži by mohly mít obrovský vliv na veřejné zdraví tam, kde je rýže hlavním zdrojem potravy. Problémem ale může být opět potřeba tepelné úpravy.

Kukuřice

Kukuřice je mimo jiné pokusně používána jako vektor pro různé jedlé vakcíny.

Egyptští vědci geneticky upravili rostliny kukuřice tak, aby produkovaly protein HBsAg, který vyvolává imunitní odpověď proti HBV a může být použit jako vakcína.

Kdyby byly tyto snahy úspěšné, mohly by z nich profitovat více než 2 miliardy lidí infikovaných HBV, z nichž asi 350 milionů se potýká s vysokým rizikem vážného onemocnění a úmrtí na poškození jater a rakovinu jater.

Je docela možné, že kukuřičná vakcína by u lidí fungovala, i kdyby jedli kukuřičné lupínky či tortilly nebo cokoli, co obsahuje kukuřici.

Transgenní kukuřice také byla experimentálně použita pro vakcínu proti Newcastleké chorobě (pseudomor drůbeže způsobené paramyxovirem PMV-1). Je to jedno z

nejzávažnějších onemocnění ptáků, hlavní zabiják drůbeže v rozvojových zemích.

Pokusy byly prováděny s expresí proteinu nacházejícího se na povrchu opičí formy HIV a glykoproteinů viru vztekliny.

Špenát

Pro vývoj jedlých vakcín byl také zvažován GM špenát. Špenát byl testován jako jedlé vehikulum (tj. látka ředící nebo objemově zvětšující lék pro jeho snadnější přípravu nebo podávání) pro vakcínu proti antraxu nebo pro regulační protein HIV-1, Tat (potenciální kandidát na vakcínu).

Výhodou špenátu je možnost konzumace jeho listů v syrovém stavu.

Tabák

Tabák není jedlá rostlina, ale používá se jako model pro vývoj jedlých vakcín, nebo se jako jedlá vakcína pokusně podával zvířatům.

V roce 1996 byla v tabáku vyvinuta vakcína proti viru Norwalk. Transgenní tabák úspěšně exprimoval protein VP1 proti kuřecí infekční anémii.

Byl také využit při vývoji vakcíny proti kokcidióze, proti HPV nebo pro přípravu protilátky proti bakteriím způsobujícím tvorbu zubního kazu.

Suspenze tabákových buněk byla použita k výrobě první jedlé vakcíny proti chorobám drůbeže, která byla schválena Ministerstvem zemědělství Spojených států amerických (USDA) v roce 2006.

Vojtěška

Vojtěška je rostlina používaná k vývoji jedlých vakcín hlavně pro veterinární účely.

Transgenní vojtěška obsahující glykoprotein E2 viru prasečího moru byla vyvinuta v roce 2005. Tyto rostliny exprimovaly kandidátní proteiny Eeg95 a EgA31 z *Echinococcus ganulosus*, tasemnice způsobují tkáňové infekce.

Mrkev

Mrkev je nejen zdravá a chutná, ale také ji lze využít pro aplikaci jedlých vakcín.

V transgenních mrkvích již byly pokusně produkovány vakcíny vykazující potenciální účinky proti HIV, *E. coli* a *Helicobacter pylori*. V roce 2012 schválila FDA biofarmaceutický protein glukocerebrisdáza proti Gaucherově chorobě připravený v buňkách mrkve.

Jedlé vakcíny na bázi řas

Zelené řasy se ukázaly jako velmi cenné pro přípravu proteinů pro řadu průmyslových a zpracovatelských aplikací, zejména pro komplexní proteiny nebo proteiny s výraznými disulfidickými vazbami.

V transgenních řasách může docházet k expresi rekombinantního proteinu jak z jaderných, tak z chloroplastových genomů.

Jednobuněčné zelené řasy mají všechny pozitivní rysy rostlinných struktur pro použití jako vakcíny, navíc oproti suchozemským rostlinám mají několik dalších stěžejních výhod.

Akumulace řasové biomasy je velmi rychlá a k výrobě vakcín lze použít celou vyprodukovanou biomasu. Jejich produkce nezávisí na úrodnosti půdy. Nemůže nastat křížová kontaminace plynoucí ze souběžného pěstování transgenních a netransgenních plodin, protože zelené řasy lze pěstovat pomocí oddělených či uzavřených, relativně jednoduchých bioreaktorů.

Navíc, s ohledem na legislativní hledisko, jsou zelené řasy, např. *Chlamydomonas reinhardtii*, FDA běžně vnímány jako bezpečné (angl. *generally recognized as safe*, GRAS).

V neposlední řadě mohou být řasy účinně lyofilizovány a po vysušení skladovány při pokojové teplotě po dobu až 20 měsíců, aniž by došlo ke ztrátě antigenní účinnosti.

Buněčná stěna řas také zaručuje bioenkapsulaci a bylo prokázáno, že působí proti rychlé degradaci antigenu prostředím a proteiny zažívacího traktu.

Existuje ale i několik překážek pro využití řas k produkci vakcín, např. většinou nízké hladiny exprese antigenních proteinů (podařilo se ale vytvořit stabilní transformované linie zelených řas poskytujících zvýšený výtěžek exprimovaných antigenů) a jejich neexistující nebo nevhodná glykosylace.

Na druhou stranu fakt, že proteiny produkované v chloroplastech nejsou glykosylovány, může být v některých aplikacích užitečný.

Příkladem může být produkce protilátek, které jsou podobné nativním protilátkám v jejich schopnosti rozpoznat antigen, ale jejichž nedostatek glykosylace jim brání v aktivaci „zabíjácích“ buněk.

Některé vakcíny na bázi řas jsou v preklinických a klinických studiích, např.

proti HPV, HBV, slintavce a kulhavce (FMDV). Stále jsou ale řešeny zmíněné specifické problémy, jako je nízká úroveň exprese z jaderného genomu či absence glykosylace (když je potřebná) po expresi z chloroplastů.

Dosavadní výzkumy naznačují, že i další řasy mohou produkovat složité antigeny, které mohou stimulovat imunogenní reakce a jsou vhodné pro vývoj vakcín.

Vakcíny na bázi hmyzích buněk

V důsledku rychlého vývoje biotechnologií a pokračujících inovací se začaly pro generování rekombinantních proteinů, včetně podjednotkových vakcín, používat i další expresní systémy, jako jsou buněčné kultury hmyzích buněk a bakulovirů (hmyzí patogeny). BEVS (*Baculovirus Expression Vector System*) a technologie kultivace hmyzích buněk byly doposud omezeny hlavně na výzkumné laboratoře pro vývoj cílených léčivých proteinů.

Lze je ale účinně použít také k produkci monomerních nebo oligomerních a komplexních proteinových struktur rekombinantních proteinů, jako jsou tzv. virům podobné částice (angl. *virus-like particles*, VLP). To je typ podjednotkové vakcíny založené na proteinech odvozených od viru, sestavených do formy částice.

Expresní schéma bakuloviru není v zásadě omezeno jen na samotné kultivované buňky, pro výrobu bílkovin lze použít také larvy nebo kukly hmyzu.

Např. larvy a kukly bource morušového již byly použity při hromadné produkci rekombinantních proteinů a jsou zajímavé jako udržitelný způsob produkce vakcín i ve světle těch jedlých.

Navzdory tomuto vývoji ale nedostatek standardních protokolů využívajících larvy nebo kukly hmyzu omezuje zatím užitečnost tohoto expresního systému pro lidské zdraví. I tady pokračuje také společenská debata o jeho možném využití.

Vakcíny na bázi kvasinek

Průmyslové využití kvasinkových buněk pro produkci rozličných proteinů je dobře známé. Schopnost provádět translační změny tohoto systému, stav GRAS (jejich bezpečnost) a buněčná stěna kvasinek, která by mohla

chránit antigen v celém zažívacím traktu, činí kvasinky zajímavé pro přípravu vakcín.

Hlavním problémem pro jejich širší využití je hyperglykosylace rekombinantních proteinů, ale jsou již známé kmeny kvasinek s narušenou N-glykosylací.

Byla studována schopnost celobuněčných kvasinkových vakcín generovat imunitní odpověď. Stávající data prokazují, že tento systém může vyvolat ochranu sliznice.

Proběhlo několik preklinických studií založených na perorálně podávaných *Saccharomyces cerevisiae* a vyvinutých pro různé chřipkové patogeny, HPV a *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Zajímavým rysem může být zvýšená imunogenita kvasinek způsobená podpůrnou aktivitou β -glukanů v jejich buněčné stěně.

V nedávné době proběhly dvě klinické studie, GS-4774 pro léčbu chronické HBV (fáze 2) a GI-5005 pro léčbu chronické hepatitidy C (také fáze 2).

Vakcíny na bázi bakterií

Bakterie mléčného kvašení (angl. *lactic acid bacteria*, LAB) jsou grampozitivní, nesporulující a nepatogenní bakterie používané po generace k produkci a konzervaci potravin.

Lze je ale také úspěšně použít pro expresi upravených genů heterologních protilátek; např. v *Lactobacillus jensenii*-1153 se dají produkovat neutralizační fragmenty protilátek scFV-m9, dAb-m36 a dAb-m36.4 proti různým subtypům HIV-1. Tyto bakterie byly a jsou považovány za potenciální kandidáty na vektory slizničních vakcín díky schopnosti LAB generovat specifickou imunitní odpověď na rekombinantní cizí antigeny.

Také tento aplikační systém může poskytnout ochranu antigenu proti poškození v trávicím traktu a vyvolat vrozené i adaptivní imunitní odpovědi.

Mnoho LAB bylo použito v preklinických studiích proti různým nakažlivým chorobám a výzkum přinesl zajímavé výsledky; všechny dokázaly vyvolat imunitní odpověď.

Důležitou vlastností LAB jsou přirozené podpůrné účinky a účinky zvyšující obranyschopnost organismu, ale tento molekulární mechanismus není dosud zcela objasněn. Další studie navíc uváděly účinek na

zránění dendritických buněk a vyvolání sekrece cytokinů.

Rekombinantní LAB jsou nadějně jako vektory pro slizniční vakcíny a mají též slibné výsledky získané z testů na myších.

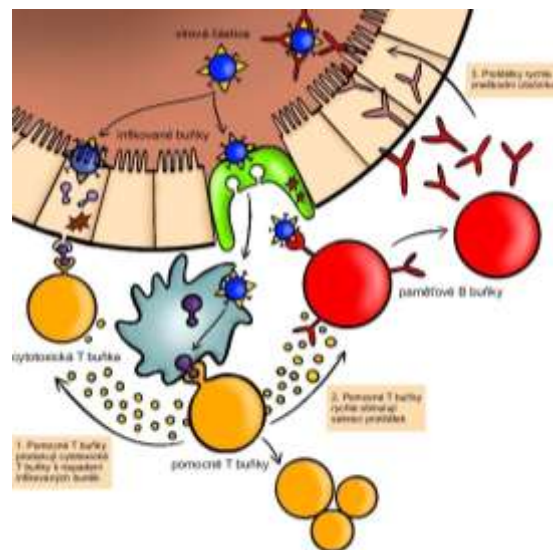
Na druhou stranu je třeba vzít v úvahu např. to, že kmeny vakcín (i když jsou uváděny jako GRAS) nemohly být označeny jako avirulentní (tj. neschopné vyvolat onemocnění), a to kvůli možnému přechodu antibiotických selekčních markerů na mikroby.

Pokrok vakcín založených na LAB vyžaduje zvažování různých aspektů, jako je role nebo umístění každého exprimovaného antigenu a způsob podání (protože různé způsoby budou mít různé imunizační účinky).

Obecně je k vývoji účinných vakcín založených na LAB zapotřebí více studií, včetně těch klinických.

POUŽITÍ JEDLÝCH VAKCÍN

Existuje celá řada terapeutických a diagnostických aplikací jedlých vakcín. Níže jsou popsána některá onemocnění, u kterých pokračují výzkumné práce.



Obr.: Mechanismus působení vakcín, když se objeví infekční agens.

Malárie

Nezměrné úsilí a mnoho aktivit se zaměřovalo na pokusy vyvinout vakcínu proti malárii.

Nedávno byly vybrány tři antigeny pro vývoj jedlých vakcín proti malárii. Byly jimi

membránové proteiny nacházející se na povrchu merozoitu, rané fáze životního cyklu prvoků, tzv. merozoitové povrchové proteiny (angl. *merozoite surface proteins*, MSP) z *Plasmodium falciparum* a *Plasmodium yoelii*.

Perorální podání rekombinantních MSP spolu s podpůrným cholera toxinem B u myší vyvolaly protilátkové odpovědi proti parazitům v krevním stádiu.

Podle některých zkušeností bude nutné stimulovat imunitní mechanismus proti 10–15 antigenním cílům pro ochranu před různými stádii malárie infekce. Vzhledem k antigenní kompetici by nebylo vhodné použít velký počet cílů k vakcinaci formou jednorázové dávky.

Pokud by bylo možné stanovit imunizační plány, stabilita klasických vakcín nesoucích různé malarické antigeny, jejich transport a logistika očkování by byla finančně téměř nemožným úkolem.

Jediný způsob, jak tyto obtíže obejít, by mohlo být vyvinutí anti-malarické jedlé vakcíny. Pokusně již byla vyvíjena antimalarická jedlá vakcína v rostlinách transgenních rajčat.

Spalničky

Spalničky jsou virové infekční onemocnění napadající dýchací soustavu a jejich původcem je ssRNA virus rodu *Morbillivirus* z čeledi *Paramyxoviridae*. Jediným přirozeným hostitelem jsou lidé, proto je teoreticky možné tuto nemoc celosvětově vymýtit.

I když je k dispozici bezpečná a nákladově efektivní vakcína, v roce 2018 bylo celosvětově zaznamenáno více než 140 000 úmrtí na spalničky, většinou u dětí mladších pěti let.

Živá oslabená vakcína (angl. *live-attenuated vaccine*, LAV) proti spalničkám není účinná při orálním podávání a je nutné ji udržovat až do podání chlazenou. Navíc přítomnost mateřských protilátek snižuje účinnost LAV vakcín, efekt interference mateřských protilátek tak může být příčinou neúspěšné vakcinace).

Je proto na místě hledat i další způsoby vakcinace proti spalničkám, které by umožnily snazší distribuci a poskytovaly stejný účinek.

Dosavadní výsledky nasvědčují tomu, že např. jedlé vakcíny z tabáku by mohly být nadějnou cestou; vzorky stolice zvířat krmených

tabákem exprimujícím MV-H vykazovaly přítomnost protilátek IgA v dané studii.

Dále jsou vyvíjeny transgenní rýže, salát a dětská výživa proti spalničkám. Jiná studie naznačuje, že nejlepší volbou pro vakcíny proti spalničkám může být transgenní mrkev.

Hepatitida (infekční žloutenka)

Hepatitida je nejčastěji způsobena virem hepatitidy A, B, C, D a E; hepatitidám A, B a D lze předcházet imunizací.

Zejména typy B a C vedou k chronickým onemocněním u stovek milionů lidí (kteří zůstávají přenašeči viru) a společně jsou nejčastější příčinou jaterní cirhózy, rakoviny a úmrtí na virové hepatitidy.

Odhaduje se, že 325 milionů lidí na celém světě žije s hepatitidou B (HBV) a/nebo C a pro většinu z nich testování a léčba zůstávají mimo dosah.

Podle WHO umírá na infekce HBV po celém světě každý rok téměř 780 000 lidí.

Pro vývoj jedlých vakcín proti hepatitidě je často volen brambor, ale bylo použito také rajče a hlávkový salát.

K výrobě jedlých vakcín proti HBV je používán povrchový antigen HBsAg. Expres HBsAg v transgenních bramborách však není dostatečná pro použití jako perorální vakcína.

Probíhají další studie ke zvýšení hladiny HBsAg pomocí různých promotorů, např. patatinového promotoru a různých prvků regulujících transkripci.

Expres HBsAg je úspěšnější v kořenech než v jiných částech rostliny.

Autoimunitní nemoci

Jedlé vakcíny se dají použít při boji nejen s patogeny, ale např. i s autoimunitními onemocněními, jako jsou lupus, revmatoidní artritida, odmítnutí transplantátu, roztroušená skleróza aj.

V případech autoimunitních onemocnění, jako je diabetes typu 1, je hlavním důvodem vzniku cukrovky poškození beta buněk a následná nedostatečná produkce inzulínu. Lék u diabetu 1. typu je inzulín, ten ale nedokáže nemoc vyléčit.

Výzkumy ukázaly, že u myší lze předcházet cukrovce, a to tak, že byly krmeny bramborami schopnými exprimovat inzulín či protein GAD (dekarboxyláza kyseliny glutamové) spojené případně

s B podjednotkou toxinu cholery (CTB, působící jako adjuvans). V těchto studiích se při podávání jedlých vakcín prokázal opožděný nástup vysoké hladiny cukru v krvi, došlo potlačení imunitní reakce.

Průjmové nemoci

Průjmová onemocnění vyvolaná infekcemi zažívacího traktu jsou třetí hlavní příčinou úmrtnosti indických dětí. Patogeny odpovědnými za tyto infekce jsou bakterie, viry a různé parazitické organismy.

Bylo vyvinuto mnoho orálních vakcín pro prevenci průjmových onemocnění, ale pouze několik slizničně aktivních vakcín proti patogenům je nadějných.

Existují jedlé vakcíny proti vzteklině či enterotoxigenní *E. coli* (ETEC), choleře a noroviru, které prostředí zažívacího traktu částečně odolávají. V rámci výzkumu byly geny kódující LTB (syntetický modifikovaný gen pro beta-podjednotku enterického toxinu z *E. coli*) v ETEC přeneseny do listů brambor a tabáku prostřednictvím *Agrobacterium tumefaciens*. U myší, které konzumovaly tyto brambory nebo tabákové listy, se vyvinuly sérové IgG a slizniční IgA proti LTB.

Jako kandidát na jedlou vakcínu proti ETEC se také používá transgenní kukuřice exprimující LTB. Expresí bílkovin je v kukuřici stabilní a doba potřebná pro vývoj kukuřice je kratší. V preklinických studiích transgenní kukuřice také aktivuje IgG a IgA odpovědi u myší.

Dalším vážným bakteriálním průjmovým onemocněním je cholera, která má příznaky podobné ETEC infekcím. Séroskupiny bakterií *Vibrio cholerae* O1 a O139 mohou produkovat cholera toxin, který vyvolává toto onemocnění. Ochrana poskytovaná vakcínou proti *Vibrio cholerae* je daná odpovědí proti anticholerovým toxinům.

Transgenní brambory obsahující CTB indukují produkci střevních a sérových anti-CTB protilátek u myší.

Noroviry jsou tzv. enterické viry, které se šíří orálně fekální cestou. Spadají do čeledi *Calciviridae* a jsou v současnosti považovány za převládající celoroční příčinu epidemií střevních chřipek v rozvinutých i rozvojových zemích. Norwalk virus je jedním ze zástupců uvedené čeledi.

U GM bramboru a tabáku exprimujících Norwalk virus byly v preklinických studiích na

myších pozorovány reakce na fekální a sérové protilátky.

Antrax

Antrax je vysoce infekční onemocnění býložravých savců a lidí, které je způsobeno bakterií *Bacillus anthracis*. Odolné antraxové endospory mohou inhalací způsobit u lidí až smrt. Antrax (a neštovice) představují nejnebezpečnější potenciální biologické zbraně, proti nimž jedinou ochranu poskytuje očkování.

Antraxový ochranný antigen (angl. *protective antigen*, PA) vyvolává protilátky k neutralizaci toxinu antraxu. I zde se mohou jedlé vakcíny uplatnit. Rostliny tabáku exprimující PA mohou být použity při léčbě antraxové choroby skotu. Dělají se také pokusy s přenosem genu kódujícího PA do rostlin rajčat a špenátu pro budoucí praktické studie.

HIV

HIV je retrovirus, který způsobuje syndrom získané imunodeficiencie (AIDS), což je stav, při kterém progresivní selhání imunitního systému umožňuje rozvíjení život ohrožujícím oportunním infekcím a rakovině. Vakcínu schopnou chránit před infekcí HIV je velmi obtížné získat – hlavní překážkou je rychlá replikace viru spojená s vysokou rychlostí mutací a rekombinací tohoto viru.

Počátečního úspěchu při výrobě jedlé vakcíny bylo dosaženo při vložení HIV proteinu do viru mozaiky vigny (angl. *Cowpea mosaic virus*, CPMV).

Ve špenátu byl úspěšně exprimován protein Tat klonovaný do viru mozaiky tabáku (angl. *Tobacco mosaic virus*, TMV). Ukázalo se, že každý gram listové tkáně špenátu obsahuje až 300–500 µg Tat antigenu.

Geny dvou HIV proteinů byly úspěšně zavedeny do rajčat a přítomnost exprimovaného proteinu byla prokázána pomocí PCR (polymerázové řetězové reakce) v různých částech rostliny (také v rostlinách druhé generace) včetně zralých plodů.

Regulace použití jedlých vakcín

Již v lednu 2005 uspořádala WHO schůzku týkající se regulačního hodnocení rostlinných vakcín. Setkání skončilo závěrem, že při výrobě jedlých vakcín lze použít stávající pokyny pro

vývoj, hodnocení a použití vakcín vyrobených konvenčními metodami.

Vakcíny pocházející z rostlin by měly být klinicky testovány jako nové léčivé přípravky a musejí také splňovat všechny regulační požadavky i náležitosti správné výrobní praxe (angl. *good manufacturing practice*).

Vedle toho je také potřeba brát v úvahu, že se jedná o GM organismus a při jeho schvalování tedy postupovat zároveň v souladu s platnou legislativou pro GMO, lišící se v různých částech světa.

Před uvedením jedlé vakcíny na trh je třeba posoudit např. i míru alergenicity takového nového produktu. Rostlinné perorální vakcíny mohou v důsledku posttranslačních modifikací způsobit alergické reakce a při současném podávání s perorálními adjuvans může být vyvolána hypersenzitivní reakce na jiné proteiny obsažené v denní stravě.

Opakované podávání rostlinných jedlých perorálních vakcín může také zvýšit regulační stimulaci T-buněk a v případě alergie na pyl nebo alergie na potraviny také způsobit hypersenzitivní reakce.

Není tak divu, že schválených rostlinných vakcín je zatím velmi málo.

Společnost Dow Agro Sciences oficiálně obdržela od USDA povolení k výrobě první rostlinné vakcíny proti viru newcastleské choroby (NDV) již v roce 2006 poté, co byla pozorována 90% ochrana proti vysokému množství virového patogenu.

Tato rostlinná vakcína je ale produkována v buněčné suspenzi tabáku a je aplikována injekčně. Vyvinutý systém má schopnost produkovat velké množství vakcinačního antigenu v krátkém období, ale společnost nepřistoupila k výrobě pro nutnost injekčního podání.

Dále byl vydán americký patent (20050048074) na optimalizovanou sekvenci proteinu hemagglutinin-neuraminidasy pro produkci vakcíny z rostlinných buněk chránící kuřata před NDV.

Úspěchem z oblasti rostlinných vakcín je i léčba Gaucherovy choroby s pomocí mrkvových buněk s exprimovaným enzymem glukocerebrosidázou, kterou schválil americký FDA v roce 2012.

Rostlinné či obecně jedlé lidské vakcíny však stále ještě nejsou komerčně dostupné.

Budoucnost jedlých vakcín

Vakcíny hrají důležitou roli v prevenci infekcí. Nebezpečná onemocnění, jako je obrna, spalničky a další, velmi ztrpčovala život dřívějším generacím a pod kontrolu se dostala jen díky vývoji a použití vakcín.

Velmi významný je fakt, že vakcíny jsou schopné výrazně snížit používání antibiotik, což může hrát velmi důležitou roli v době, kdy se rezistence vůči antibiotikům stává velkou hrozbou.

Konvenční vakcíny jsou relativně drahé, vyžadují chlazení, většinou se podávají injekčně a vyvolávají pouze mírnou slizniční odpověď.

Ve srovnání s tradičními vakcínami nevyžadují jedlé vakcíny složité vybavení a přístroje pro výrobu. Jedlé vakcíny jsou bezpečné, nevyžadují sterilní podmínky při aplikaci, skladovací zařízení atd. Jedlé vakcíny stimulují jak systémové, tak slizniční reakce.

Kromě výhod oproti konvenčním vakcínám však přináší jedlé vakcíny i určité výzvy, které bude třeba překonat.

Problémem může být nejistota při výpočtu a přesné aplikaci vhodné perorální dávky, navíc se koncentrace peptidu nebo proteinu jedlé vakcíny může lišit generaci od generace, od rostliny k rostlině a od produktu k produktu.

Optimalizace očkovacího protokolu může trvat několik kol, než se dosáhne účinného terapeutického účinku, což by zvyšovalo konečné náklady.

Budoucnost jedlých vakcín však závisí i na dalších faktorech.

Důležité je, aby byly dobře přijímány obyvatelstvem, takže je nutné informovat společnost o jejich podstatě, používání a výhodách.

Situaci komplikuje fakt, že se jedná o GM rostliny, které jsou v některých oblastech považovány přímo za hrozbu („GMO jsou jako zlí duchové“, „ničící svět“ apod.), takže pro úřady je zde klíčový úkol vymanit lidi z těchto mýtů.

Bohužel, politicko-správní sféra hraje v tomto ohledu někdy spíše opačnou roli. Připomeňme např. příběh zlaté rýže – GM rýže obohacená o provitamin A, která potřebovala zhruba dvacet let k prvním vládním souhlasům s jejím použitím.

Pokud by se podařilo využít potenciál jedlých vakcín, mohlo by být možné celosvětově

vymýtit mnoho nemocí a zachránit miliony životů. Výhody jedlých vakcín jsou natolik výrazné, aby se pokračovalo ve snahách o překonání technických problémů a omezení jejich vedlejších účinků.

Další výzkum může zlepšit v současnosti dostupné techniky očkování a zajistit lepší prevenci infekčních nemocí.

I když se zdá, že v poslední době zájem o tuto problematiku poněkud poklesl (údaje o posledních klinických testech jsou téměř 10 let staré), stále platí, že orální imunizace se může stát klíčovou strategií pro účinnou prevenci infekčních nemocí zejména v rozvojových v zemích.

Seznam zdrojů:

- Allen D., Ruan C-H, King B & Ruan K-H, Recent advances and near future of insulin production and therapy. Future Medicinal Chemistry, Vol. 11, No. 13 (2019):
- Arntzen C. Plant-made pharmaceuticals: from 'Edible Vaccines' to Ebola therapeutics. Plant Biotechnol J. 2015 Oct; 13(8): 1013–1016.
- Barta A, Sommergruber K, Thompson D, Hartmuth K, Matzke MA, Matzke AJ. The expression of a nopaline synthase - human growth hormone chimaeric gene in transformed tobacco and sunflower callus tissue Plant Mol Biol . 1986 Sep;6(5):347-57.
- Concha C, Cañas R, Macuer J, Torres MJ, Herrada AA, Jamett F, Ibáñez V. Disease Prevention: An Opportunity to Expand Edible Plant-Based Vaccines? Vaccines (Basel). 2017 Jun; 5(2): 14. https://en.wikipedia.org/wiki/Edible_vaccines. <https://www.sciencedaily.com/releases/1998/04/980430033424.htm>.
- Gunasekaran B, Gothandam KM. A review on edible vaccines and their prospects. Braz J Med Biol Res. 2020 Jan 24;53(2):e8749.
- Hiatt A, Cafferkey R, Bowdish K. Production of antibodies in transgenic plants Nature 1989 Nov 2;342(6245):76-78.
- Insulin Grown In Plants Relieves Diabetes In Mice: Holds Promise For Humans. University of Central Florida. ScienceDaily, 31 July 2007.
- Kurup VM, Thomas J. Edible Vaccines: Promises and Challenges. Mol Biotechnol. 2020 Feb;62(2):79-90.
- Mason HS, Lam D M, Arntzen CJ. Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic plants Proc Natl Acad Sci USA 1992 Dec 15;89(24):11745-9.
- Massa S, Presenti O, Benvenuto E. Engineering Plants for the Future: Farming with Value-Added

Harvest. Progress in Botany Vol. 80. 2019; 80: 65–108.

- Munshi A et al. Edible Vaccines. Omics Technologies and Bio-Engineering. 2018: 129–141.
- Poljak V. (2001): Antrax (internimedica.cz) <https://patents.google.com/patent/WO2003076595A2/en>.
- Potrykus, I. (2003): Nutritionally enhanced rice to combat malnutrition disorders of the poor. Nutrition Reviews, 61, S101-S104.
- Sahoo A, Mandal AK, Dwivedi K, Kumar V. A cross talk between the immunization and edible vaccine: Current challenges and future prospects. Life Sci. 2020 Nov 15;261:118343.
- Salyaev RK and Rekoslavskaya NI. Plant-Based Peroral Vaccines. Multifunctional Systems for Combined Delivery, Biosensing and Diagnostics. 2017: 193–210.
- Shakoov S et al. Role of oral vaccines as an edible tool to prevent infectious diseases. Acta Virol. 2019;63(3):245-252.
- <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?>.
- Torti, S. et al.: Transient reprogramming of crop plants for agronomic performance.-Nature Plants <https://doi.org/10.1038/s41477-021-0851-y>.
- Zhu Q, Berzofsky JA. Oral vaccines: directed safe passage to the front line of defense. Gut Microbes. 2013 May-Jun;4(3):246-52.

Autor textů: Petr Žák, člen BIOTRINU, z.s.

Revize textů: Ing. Simona Lencová (VŠCHT v Praze) a prof. RNDr. Zdeněk Opatrný, CSc. (emeritní profesor PřF UK v Praze), členové BIOTRINU, z.s.

Autorka ilustrací: Ing. Barbora Teplá (VŠCHT v Praze)

Publikace vznikla v rámci Priority D (Bezpečnost potravin) výboru pro bezpečnost potravin a důvěru spotřebitele České technologické platformy pro potraviny ve spolupráci s Potravinářskou komorou České republiky za finanční podpory Ministerstva zemědělství ČR (dotační titul 10.E.a/2021).

Další informace o biotechnologiích najdete na www.biotrin.cz.

Zasílání pravidelných novinek z oblasti biotechnologií je možné přihlásit na info@biotrin.cz.