

**РАЗВОЈ ВАКЦИНА ПРОТИВ БЕСНИЛА И ВАРИОЛЕ НА
КУЛТУРИ ЋЕЛИЈА – ДОПРИНОС ДР ПАВЛА ФЕЊЕА
DEVELOPMENT OF THE RABIES AND SMALLPOX VACCINES
FROM CELL CULTURE – CONTRIBUTION OF DR PAUL FENJE**

Душан Лалошевић^{1,2}, Светлана Павин¹

¹ Медицински факултет Нови Сад, Србија

² Пастеров завод Нови Сад, Србија

Сажетак

Павле Фење рођен је 1915. године у Новом Саду. Медицински факултет завршио је 1940. године у Загребу, а постдипломске студије 1949. на Институту за хигијену у Београду и постао доктор наука и специјалиста микробиологије. Од 1955. до 1958. радио је као први шеф Одељења за хуману вирусологију у Пастеровом заводу у Новом Саду. Са породицом је 1958. емигрирао у Канаду, где је наставио фасцинантну каријеру.

Већ 1960. године објавио је рад у којем је представио нову технологију производње вакцине против беснила на култури ткива. Средином шездесетих др Фење је спровео и прво клиничко испитивање нове вакцине на добровољцима. Показао је да интерферон спречава развој беснила; показао је и најпогоднији начин и време примене интерферона.

Године 1962. установио је нове истраживачке приоритете и интензивирао производњу лиофилизоване вакцине против великих богиња. Побољшао је методе замрзавања и сушења и стандардизовао методе за тестирање потентности и стабилности вакцине, напуштајући традиционалне тестове на зечевима. У децембру 1964. године Фењеова лиофилизирана вакцина задовољила је глобалне СЗО стандарде а 1966. почела је њена масовна производња. 1968. године представио је прву потпуно стерилну вакцину а 1969. произвео је и вакцину пречишћену фреоном.

У време највећих епидемија вариоле путовао је широм света као званични консултант СЗО и обучавао локалне произвођаче о новим методама производње и умногоме помогао званични програм ерадикације.

Пре одласка у пензију, које се временски поклопио са званичним проглашавањем глобалне ерадикације вариоле, 1979. створио је залихе вакцине ради потенцијалне будуће потребе. Посебно признање за залагање у ерадикацији уручено му је 2003. Павле Фење умро је 2010. године у Викторији, Канада.

Кључне речи: Павле Фење, беснило, велике богиње, вакцинација

Summary

Paul Fenje was born in 1915 in Novi Sad. Faculty of Medicine finished in Zagreb 1940, post-graduated in 1949 from the Institute of Hygiene in Belgrade and became a PhD and specialist of microbiology. From 1955 to 1958 he worked as the first Head of the Department for Human Virology of Pasteur Institute in Novi Sad. In 1958 emigrated with his family to Canada where he continued a great career.

In 1960 he published paper in which present a new production technology of rabies vaccine on tissue culture. By the middle of 1960s Dr. Fenje conducted the first clinical trials of the new vaccine on volunteers. He also demonstrated that interferon prevents rabies and optimal method and time of its application.

In 1962 established a new research priorities and intensified production of dried vaccine. He improved methods of freezing and drying, standardized methods for testing the potency and stability of the vaccine, leaving the traditional tests on rabbits. In December 1964, Fenje's freeze-dried vaccine meet the WHO global standards and in 1966 started its mass production. Fenje presented the first completely sterile vaccine in 1968 and in 1969 produced Freon-purified vaccine.

At the time of the greatest epidemics of smallpox, traveled around the world as official WHO consultant and trained locale producers on new production methods and greatly helped the official program of eradication.

Prior to retirement, which coincide with the official proclamation of the global eradication of smallpox, in 1979 created a stock of vaccine for potential future needs. Special recognition for eradication effort he received in 2003. Paul Fenje died in Victoria, Canada, in 2010.

Key words: Paul Fenje, rabies, smallpox, vaccination

Увод

Од Џенера је почела производња вакцине против вариоле од вируса из гноја крављих богиња са телади, а од Пастера 1885, вакцина против беснила која се производила од нервног ткива кунића. На темељима ових великана, многи научници давали су свој максимум, да би се разли-

читим медицинским и технолошким методама дошло до што квалитетнијих вакцина. Један од људи који је произвео вакцину против беснила новом технологијом, са културе ћелија; а такође и произвео вакцину против великих богиња која је довела до ерадикације ове болести, је др Павле Фење [1].

Живот др Павла Фењеа у Југославији

Др Павле Фење рођен је у Новом Саду 14. јуна 1915. године. Слободно би се могло рећи да је имао идилично детињство, које је поред класичног образовања укључивало и бављење спортом, учење страних језика и музичко образовање. У Новом Саду је завршио Државну мушку реалну гимназију краља Александра Првог. Као млад човек са многим талентима, Павле је говорио чак девет језика и такмичио се у мачевању на националном нивоу. Свирао је клавир са много страсти и био изврстан млади музичар. Међутим, музичко образовање и свирање клавира напустио је када се одлучио да пође стопама оца и деде и да, по породичној традицији, постане лекар. Медицински факултет завршио је у Загребу 1940. године, а потом стажирао у новосадској болници.

Његов живот и планове пореметило је избијање рата. Регрутован је од стране југословенске армије да као медицински официр брани отаџбину од сила Осовине. Од стране мађарске војске је заробљен 1942. године. За време заробљеништва радио је као лекар заробљеника у Мађарској и Украјини све док 1944. није побегао у Будимпешту где се прикључио југословенском отпору. Убрзо потом је опет заробљен. Тада је, све до марта 1945. године, радио у каменолому код Салзбурга. Одатле је премештен у концентрациони логор Маутхаузен и изабљиван у оближњем руднику соли. Одмах по ослобођењу, у мају 1945. тешко је оболео од трбушног тифуса (у једном тренутку имао је око 40 кг), али иако у тешким условима, ову опаку болест преживео је захваљујући унутрашњој снази и памети. По повратку у Нови Сад, пронашао је оца који је био пореклом из јеврејске породице, а који је преживео Аушвиц. Касније, 1952. године, оженио се с Љиљаном, својом љубави из детињства, са којим је имао три сина.

Иако је Фење желео да се бави, како је и сам говорио „тражењем узрока или разлога који доводе до болести, у лабораторији“, комунистички режим који је владао после рата није му то омогућавао у мери у којој је он то желео. По завршетку рата, 1945–1946. године, радио је добровољно као надлежни лекар за неколико села, као окружни медицински службеник у Македонији. У периоду од 1946. до 1948. године радио је у Новом Саду у Хигијенском Заводу. Специјализовао је микробиологију. Докторирао је на Институту за Хигијену у Београду 1949. Затим, од 1950. до 1954. радио као начелник Хигијенско–епидемиолошке лабораторије у Сремској Митровици.

Године 1955. именован је за првог шефа Одељења за Хуману вирусологију у Пастеровом заводу у Новом Саду, где је радио до 1958. када, незадовољан условима живота и рада, са породицом емигрира у Канаду, у Монреал.

Током своје каријере у Србији, др Павле Фење објавио је неколико истраживања на различитим пољима: „Епидемија тифуса у средњим школама у Сремској Митровици” (1954), „Виремија и лимфоцитни хориоменингитис” (1957), „Имуни серум и мождана баријера” (1957), „Пут вируса лимфоцитног хориоменингитиса после периферне инокулације” (1959).

Живот др Павла Фењеа у Канади

С обзиром на то да је посао др Фењеу био потребан одмах по доласку у Канаду, прво га је потражио на Институту за микробиологију у Монреалу. Међутим, тамо су могли мало тога да му понуде, као и на Мек Гил Универзитету. Породица Фење се затим сели у Торонто, где је Павле имао уговорен сусрет са др Фергусоном, директором Института Конахт (Connaught Institute) који је тада био део Универзитета у Торонту. Фење је раније чуо за Конахт, али је знао мало о њиховим лабораторијама. Одмах импресиониран Фењеовом способношћу да говори преко 6 језика и постојањем потребе за неким ко има искуства у производњи вакцине против беснила, која је тада била неопходна да помогне заустављању алармантног избијања болести међу ескимским псима, Фергусон га одмах ангажује.

Рад на вакцини против беснила

Током првих неколико година рада на Конахт институту, Фење је био фокусиран на припремању и побољшању вакцине против беснила. Већ 1960. године, Фење је описао адаптацију соја вируса беснила Street-Alabama-Dufferin (SAD) на раст у култури ћелија бубрега хрчка. После инактивације вируса он је направио прву вакцину против беснила нове технологије, са културе ћелија. Средином шездесетих година др Фење је спровео и прво клиничко испитивање нове вакцине на добровољцима. Већ од седамдесетих година многе земље развиле су производњу вакцине против беснила са разних култура ћелија по узору на Фењеово откриће [2].

Раних седамдесетих година Фење је сарађивао са др Бошком Поштићем, Новосађанином који је живео и радио у Питсбургу. Поштић и Фење су радили на изучавању деловања интерферона на вирус беснила. Кроз неколико студија („Ефекат интерферона на вирус беснила код

зечева“, 1970, „Профилактика експерименталног рабијеса комплексом полирибоинозинске и полирибоцитидилне киселине“ и „Заштита зечева од експерименталног рабијеса полирибоинозинском и полирибоцитидилном киселином“, 1971) они су показали да интерферон превенира развој беснила, указавши на начин и време примене који су најпогоднији за постизање максималног учинка интерферона.

Оно је што је умногоме помогло Павлу током првих година рада у емиграцији било је то што се његови захтеви за потребном опремом и средствима нису одбијани, а формални буџетски планови ретко су били потребни, што беше поприлично ново за њега.

Иако је дао значајан допринос у развоју вакцине против беснила, заувек ће бити упамћен по развоју лиофилизоване вакцине против великих богиња, која је на крају довела до искорењивања ове болести.

Рад на вакцини против великих богиња

Најзначајнији допринос Фењеа је његова водећа улога у унапређењу и глобалној стандардизацији вакцине против великих богиња, посебно лиофилизоване вакцине у оквиру програма СЗО о ерадикацији [3,4,5]. Иницијални програм СЗО о ерадикацији великих богиња 1955. године нашао се у застоју, јер је у вакцини коју је донирао Совјетски Савез утврђено да постоји контаминација неким страним вирусом. Глобална претња од епидемије, повећавала се нарочито због развоја интернационалног ваздушног саобраћаја, а циљеви искорењивања ове опаке болести захтевали су нови приступ. Почетком шездесетих због појаве епидемија у земљама у развоју и алармантних епидемија широм Европе појачано је заузимање за програм ерадикације. Тако су 1962. године установљени нови истраживачки приоритети за даљи развој вакцине под руководством др Фењеа, који интензивира производњу вакцине у Конахту, која се после тестирања показала као чиста.

Настављајући развој вакцине свог претходника, др Амиса, Фење је посебну пажњу посветио експерименталним методама за прераду вакцине. Он је побољшао методе замрзавања и сушења и стандардизовао методе за тестирање потентности и стабилности вакцине, напуштајући традиционалне тестове на зечевима. Заиста, стандардизација је за Фења била неопходна. Темпо Фењеовог рада убрзан је у другој половини 1962. због страха од појаве великих богиња у Торонту и великих међународних напора да се развије вакцина по стандардима СЗО.

Фењеова веза са колегама из других земаља и његова позиција међу њима значајно је порасла на Међународном симпозијуму о вакцини против великих богиња који је одржан у Лиону у децембру 1962. Током те посете Европи Фење је обилазећи Пастеров завод у Паризу, Листеров Институт у Лондону и Институт за здравље у Билтховену, анализирао процес припреме и помагао добијање што квалитетније вакцине.

У јуну 1963. у свом првом годишњем извештају истраживања нагласио је да је недавно постигнут значајан међународни напредак у производњи сушене вакцине али и то да постоје велике варијације у квалитету, нарочито у степену контаминације, и тако апеловао на произвођаче. Такође, описао је напоре употребљене у његовој лабораторији ради контролисања контаминације. У то време радио је и на утврђивању предности једног типа вакцине, тј. поређењу вакцина произведених са разних култура ћелија и других, базираних на инактивацији вируса вакциније различитим физичким и хемијским методама. Своје закључке сумирао је 1964. у тексту *Напредак имунопрофилактике великих богиња* у коме је нагласио да неке теоријске предности новог приступа имају ограничену практичну примену и да их је тешко прилагодити захтевима велике производње.

Уверен у своје методе за производњу супериорне вакцине, Фење је суочен и са све већим притиском да прошири производњу, нарочито што је СЗО радила на интензивирању програма ерадикације. У децембру 1964. лиофилизирана вакцина произведена под надзором Павла Фењеа задовољила је СЗО стандарде. Тако да у наредних неколико година Фење даље унапређује вакцину како би задовољила све строжије глобалне стандарде. Године 1966. у Конахт Институту изградњом нове зграде створени су услови за велику производњу лиофилизиране вакцине.

Током 1967. и 1968. Фење је радио на припреми суве стерилне вакцине за цет-инјектор, који је омогућавао брзу масовну имунизацију. Од раних шездесетих година Фењеов циљ је био да произведе потпуно бактериолошки стерилну лиофилизирану вакцину. Иако су међу лабораторијама широм света кружиле приче да је таква вакцина произведена у Торонту, Фење је тек почетком 1968. могао са сигурношћу да потврди да је произвео такву вакцину.

Павле Фење и Роберт Вилсон именовани су 1967. године за консултанте Pan American Health Organization за Јужну Америку. Њих двојица су у тој години обишли преко 15 лабораторија у 12 земаља Јужне Америке како би локалним произвођачима помогли да побољшају лош квалитет и слабу потентност вакцине. Конахт лабораторија је исте године именована за један од два светска референтна центра СЗО за вакцину против великих богиња, који је покривао целу западну хемисферу, а Фење је био домаћин бројним техничарима и научницима како би их даље упутио у методе за производњу вакцине.

Фење је био прилично озбиљан у својој тврдњи о „галактичкој надмоћи“ његове осушене вакцине. Његова способност да константно припрема стерилну вакцину импресионирала је како канадске, тако и америчке власти, као и челнике СЗО. Такође су били одушевљени његовом фреон-пречишћеном вакцином коју је усавршио 1969. Ова вакцина била је произведена истом методом као и стандардна, али је Фење у овом случају за пречишћавање користио фреон за уклањање беланчевинастих продуката ћелија.

Током 1971. начињен је значајан напредак у глобалном програму ерадикације, посебно у Латинској Америци. Велике богиње су нестајале. Међутим, хитна ванредна ситуација у Бангладешу 1972. подсетила је на сталну претњу великих богиња. Фење је скратио време тестирања вакцине на минимум и заложиио се за административно олакшање зарад што брже испоруке 5 милиона доза вакцине. Отприлике у исто време догодила се и епидемија у Југославији, домовини др Павла Фењеа, што је додатно појачало важност стварања залиха вакцине. Тако је после исцрпног анализирања које вакцине и колико доза, Фење припремио у Копахту залиху од милион доза сушене вакцине.

Иако су прве залихе вакцине постојале још 1974. године, Фењеу је било јасно да ће бити потребно још залиха. Тада је, по захтевима СЗО у Торонту направљена залиха од 25 милиона доза у случају евентуалне потребе за подручје Јужне Америке. Тако, у марту 1979. године свестан предстојећег одласка у пензију, Фење је убрзао припремање залиха.

Последње упориште великих богиња било је у Сомалији, где је последњи случај забележен у октобру 1977. После две године пажљивог праћења, у Сомалији а ни било где на свету, ниједан нови случај није забележен. Ерадикација у Африци званично је проглашена 26. октобра 1979. године, а после нешто више од месец дана 9. децембра 1979. СЗО је прогласила и глобалну ерадикацију.

Др Павле Фење пензионисао се у децембру 1979. Његов одлазак у пензију поклопило се са ерадикацијом великих богиња наводећи његове колеге да потврде његов јединствени допринос. На првој Канадској конференцији о борби против тероризма и јавном здрављу, одржаној у Торонту крајем октобра 2003. посебна признања додељена су Фењеу, Хендерсону и Вилсону од стране Канадске Асоцијације за јавно здравље. Признање овом тиму дато је поводом производње нових залиха вакцине против великих богиња за канадску владу изведених из материјала који је Фење припремио 1979. године и ускладиштио у случају могуће будуће потребе.

Др Павле Фење преминуо је у деведесетпетој години, 18. марта 2010. у Викторији [6].

Литература

1. Лалошевић Д. Пастеров завод у Новом Саду, 90 година рада на профилакси беснила. *Medical Data Rev* 2010;2(4): 271-272.
2. Лалошевић Д, Лазаревић-Иванц Љ, Станков С. Могућност економичне производње вакцине против беснила са културе ћелија. *Мед Прегл* 1997; 50(11-12): 565-568
3. Fenner F: *Smallpox and Its Eradication*, Geneva: World Health Organization, 1988
4. Barreto L, Rytty CJ. *The speckled monster*. Canada, smallpox

and its eradication. *Can J Public Health*. 2002;93(4):11-20. English, French. Pub Med PMID: 12154540.

5. Rytty C. Canadian Vaccine Research, Production and International Regulation: Connaught Laboratories and Smallpox Vaccines, 1962-1980. In Kroker K, Keelan J: *Crafting Immunity: Working Histories of Clinical Immunology*, Ashgate, 2008.

6. Rytty CJ. OBITUARY: Paul Fenje, MD, DPH: 1915-2010. *Canadian Journal of Public Health*. Canadian Public Health Association. 2010. *HighBeam Research*. 29 June 2012 <<http://www.highbeam.com>>.