

Tvö mRNA-bóluefni gegn COVID-19 samþykkt á Íslandi

Már Kristjánsson

yfirlæknir á smitsjúkdómadeild Landspítala

markrist@landspitali.is



Lyfjastofnun hefur veitt markaðsleyfi fyrir tvö bóluefni gegn COVID-19; Comirnaty frá BioNTech og Pfizer og COVID-19 Vaccine Moderna frá Moderna. COVID-19 faraldurinn geisar um þessar mundir sem aldrei fyrr. Fjöldi nýsmitaðra af völdum SARS-CoV-2 veirunni er í hæstu hæðum með um 300.000 tilfelli daglega í Bandaríkjunum og um 100.000 daglega í Evrópu. Mikilvægi bólusetningar þjóða með framangreindum bóluefnum sem hvort um sig veitir vörn í um 95% tilvika er gríðarlegt.

Bæði framangreind bóluefni sem samþykkt hafa verið eru mRNA-kjarnsýrubóluefni með lípíð-nanóhjúp. Það hefur verið þekkt um áratugaskeið að nakin RNA-sameind kemst lítt eða ekki inn í frumur líkamans. Þar kemur margt til. Sameindin er óstöðug og brotnar niður fyrir tilstilli RNasa. Þá örvar hún ósértæka ónæmiskerfið (*innate immune system*) sem að fyrir milligöngu margvíslegra boðefna upprætir utanfrumu mRNA-sameindir.

Þekkingaröflun síðastliðna áratugi, frá 1989 að telja, hefur leitt í ljós að með því að breyta mRNA á þann hátt að við 5' enda hennar er tengd hetta (*cap*), í stað úridíns er notað „pseudo“-úridín (niturbasi er snúinn um 180° í tengingu við ríbósa hluta karnisins) og 3' endinn er lengdur (fjöl-adenókirni (*polyadenosine*)). Auk þessa þarf tvennt til viðbótar til þess að unnt sé á skilvirkan hátt að koma mRNA-sameindinni inn í frumur; fjölpættur jónandi lípíð (*ionized lipids*) hjúpur sem umlykur sameindina og hreinsuð mRNA-sameind með *high pressure liquid chromatography*.

Framangreindar breytingar á mRNA auk fyrirkomulag sameindarinnar í lípíðhjúp gerir það að verkum að stöðugleiki sameindarinnar eykst til muna. Heppilegast er að sameindin skrái einn lesramma (*open reading frame*, ORF) sem skráir eitt

tiltekið prótín. Á þessu formi líkir hin breytta sameind eftir fyrirkomulagi mRNA í einkjarna frumu (*eukaryotic cell*).

Þau mRNA-bóluefni sem skráð eru á Íslandi hafa nákvæmlega sömu grunnbyggingu og lýst er að framan. Um er að ræða allt gaddaprótín (*spike protein*) SARS-CoV-2 veirunnar sem veldur COVID-19 sjúkdómnum. Þau eru bæði breytt þannig að eftir tjáningu í þeim frum sem taka bóluefnið upp eru þau læst í þeirri stöðu sem að gaddaprótín veirunnar hefur áður en það tengist ACE-2 viðtökum öndunarvegans. Það er einmitt í þeirri stöðu sem hlutleysandi (*neutralizing*) mótefni bindast við gaddaprótínin og varna henni frá því að sykja frumur mannlíkamans.

Helstu kostir mRNA-mótefna felast í góðu mótefnasvari og góðu frumubundnu ónæmissvari gegn veirunni. Um þetta vitna hjáverkanir beggja bóluefnanna, og um er fjallað í greinun í heimildum 4 og 5, sem eiga það sameiginlegt að fleiri fá viðbragð við seinni skammt en þann fyrri. Reynslan af fyrstu 1,8 milljón skömmtum sem að hafa verið gefnir í Bandaríkjunum sýnir ofnæmislost eftir fyrstu gjöf Pfizer bóluefnis í 11.1 tilfelli af hverjum milljón skömmtum sem eru gefnir. Engin dauðsföll vegna ofnæmislosts voru skráð. Moderna-bóluefnið var ekki með í þessari rannsókn þar sem rannsóknin náði yfir tímabilið 14.-23. desember en bólusetning með Moderna hófst ekki fyrr en 21. desember. Framangreind grein gefur gott yfirlit um alla einstaklingana sem fengu lost.

Vert er að ítreka, þar sem um nýtt bóluefni er að ræða, mikilvægi þess að lækna séu kunnáttusamir um gerð bóluefnanna og geti gefið sjúklingum réttar upplýsingar til þess að allir geti tekið upplýsta ákvörðun um hvort þeir vilji láta bólusetja sig eða ekki. Það hafa alls kyns bábiljur

verið á sveimi á miðlum hérlendis og erlendis. Meðal annars er um það rætt að þar sem um kjarnsýru bóluefni sé að ræða geti það breytt erfðaeftni viðkomandi. Auk þess hefur verið ýjað að því að unnt sé að fylgja fólki eftir með rakningu sporefnis.

Allar slíkar hugmyndir eru úr lausu lofti gripnar. mRNA-bóluefni eru afar skilvirk leið til þess að búa til ónæmissvar í einstaklingum á stuttum tíma sem veitir góða vörn svo mánuðum skiptir. Rannsóknir næstu missera og ára munu skera úr um hversu lengi slíkt ónæmissvar varir og hvort bóluefnið hemji einungis sjúkdóminn eða bæði sjúkdóminn og smitun á milli einstaklinga.

Þeir sem vilja kynna sér betur þróun mRNA-bóluefna er bent á afar gott yfirlit sem birtist í Nature Reviews árið 2018.

Heimildir

1. Bóluefni gegn COVID-19. lyfjastofnun.is/lyf/covid-19/boluefni-gegn-covid-19/ - janúar 2021.
2. United States COVID-19 Cases and Deaths by State. covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#cases_casesper100klast7days - janúar 2021.
3. COVID-19 situation update for the EU/EEA, as of week 2 2021. ec.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea - janúar 2021.
4. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383: 2603-15.
5. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med 2020; NEJMoa2035389
6. Shimabukuro T, Nair N. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA 2021; Jan 21.
7. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov 2018; 17: 261-79.