

# Bylting í þróun bóluefna

Kórónuveiran SARS-CoV-2 sem veldur COVID-19 var raðgreind í janúar 2020. Fljótlega var sýnt að veiran notar broddprótíníð (*spike*) sem binst ACE2-viðtaka til að sýkja frumur en hún fjölgar sér í umfrymi þeirra og mótefni gegn broddprótíninu hindra sýkingu frumna. Flest bóluefni í þróun miða að því að vekja ónæmissvar gegn broddprótíni SARS-CoV-2.

Á síðastliðnu ári varð bylting í þróun bóluefna. Á innan við ári tókst að þróa og fá leyfi eftirlitsstofnana fyrir notkun tveggja bóluefna í mönnum, sem venjulega tekur nær 10 ár. Nú hafa 10 bóluefni gegn COVID-19 fengið markaðsleyfi (4 dauðar veirur, 3 veirufurjur, 2 mRNA og 1 prótín).<sup>1</sup> Bóluefni af nýrri gerð, fituhjúpaðar mRNA óragnar, sem höfðu ekki áður fengið leyfi til notkunar í mönnum, reyndust bæði örugg og veita betri vernd (Pfizer; 95%,<sup>2</sup> Moderna; 94,1%<sup>3</sup>) en flest þekkt bóluefni. Einnig veirufurjubóluefni, sem hafa lítið verið notuð í mönnum (AstraZeneca; 70,1% vernd,<sup>4</sup> Gamaleya; 91,6% vernd eftir einn skammt,<sup>5</sup> J&J/Janssen; 66% vernd eftir einn skammt) og prótínbóluefni blönduð ónæmisglæði (*adjuvant*) (NOVAVAX; 89,3% vernd). Bóluefnin veita svipaða vernd hjá eldri en 60-65 ára (niðurstöður vantar frá AstraZeneca). Fyrstu þrjú bóluefnin hafa markaðsleyfi meðal annars í Evrópu og sótt hefur verið um mat Lyfjastofnunar Evrópu fyrir hin. Opinberar upplýsingar eru takmarkaðar um önnur bóluefni sem hafa markaðsleyfi í ýmsum löndum en ekki leyfi lyfjastofnana Evrópu eða Bandaríkjanna. Þá eru 63 bóluefni í fasa 1 til 3 og 179 í dýratilraunum.<sup>1</sup>

Aðalkostur mRNA og veirufurjubóluefna er að þau virkja T-drápsfrumur, sem eyða veirusýktum frumum og koma í veg fyrir veirufjölgu, betur en aðrar gerðir bóluefna, svo sem dauðra veira, auk þess að vekja mótefnamyndun og frumubundið ónæmissvar. Annar kostur er hve einfalt er að breyta mRNA eða DNA í veirufurju sem broddprótíníð myndast eftir, til að bæta vernd gegn nýjum afbrigðum veirunnar. Bóluefni Pfizer og Moderna mynda mótefni sem hlutleysa suður-afríska afbrigði SARS-CoV-2 heldur verr en upprunalega afbrigðið og bóluefni J&J/Janssen og AstraZeneca vernda vel gegn suður-afríska afbrigðinu. Vernd gegn breska afbrigðinu er almennt góð. Ekki er ólíklegt að í framtíðinni verði gefnar blöndur bóluefna gegn mest útbreiddum afbrigðum SARS-CoV-2. Áhersla er á að bæta stöðugleika mRNA bóluefnanna við hærri hitastig en nú þarf við geymslu.

Ónæmisglæðar sem blandað er í bóluefni geta aukið ónæmissvar og vernd, einkum hjá þeim sem svara bólusetningum verr, svo sem ungbörnum og eldra fólki. Sumir ónæmisglæðar hafa skammtasparandi áhrif, sem skiptir máli þegar framleiðslu-

geta bóluefna er takmarkandi. Í prótínbóluefni NOVAVAX er ónæmisglæðirinn Matrix M, sem eykur mótefna- og T-frumusvör gegn prótínnum SARS-CoV-2. Unnið er að rannsóknum á eflingu ónæmissvars með því að gefa ólíkar gerðir bóluefna í fyrri og seinni skammti (*prime-boost*), til dæmis veirufurju eða mRNA fyrst og prótín með ónæmisglæði síðar.

Til að hraða bóluefnaþróuninni voru fasar klínískra prófana látnir skarast. Í fasa 3 var ekki eingöngu ungt hraust fólk eins og oftast er, heldur líka einstaklingar í aukinni áhættu á alvarlegum COVID-19, svo sem eldra fólk og fólk með undirliggjandi sjúkdóma. Þannig fengust strax upplýsingar um öryggi og gagnsemi bóluefnanna hjá áhættuhópum. Nú er öryggi og gagnsemi bóluefnanna hjá fullorðnum þekkt og þróun hafin í börnum frá 12 ára aldri. Ráðgjafanefnd Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar um bólusetningar gegn COVID-19 hefur gagnrýnt að barnshafandi konur voru ekki í fasa 3 rannsóknum, þar sem konur á barneignaldri eru stór hluti framínustarfsfólks í heilbrigðiskerfinu.

Eftirlitsstofnanir hafa stýtt matstíma, í áfangamati er farið yfir niðurstöður jafnóðum og þær verða til, og því fljótlegt að meta lokaniðurstöður og ráðleggja um veitingu markaðsleyfa. Enginn afsláttur er gefinn á kröfum eða mati á öryggi.

Öflugt alþjóðlegt samstarf rannsóknastofnana, fyrirtækja, eftirlitsaðila, ríkisstjórna og alþjóðasamtaka, svo sem WHO, GAVI, CEPI, COVAX og Gates-stofnunarinnar, um þróun bóluefna og uppbyggingu framleiðslugetu hefur skipt sköpum. En við þurfum að gera betur þegar kemur að jöfnum og sanngjörnum aðgangi að bóluefnum og dreifingu á heimsvísu. Munum líka að enginn er öruggur fyrr en við erum öll örugg.

Reynslan af þróun bóluefna gegn COVID-19, prófunum, mati og framleiðslu, verður ómetanleg við þróun nýrra og betri bóluefna gegn þekktum sýklum og komandi faröldrum af völdum óþekkttra sýkla.

## Heimildir

1. The COVID-19 vaccine race - weekly update. [gavi.org/vaccineswork/covid-19-vaccine-race](https://gavi.org/vaccineswork/covid-19-vaccine-race) - febrúar 2021.
2. 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.
3. Baden LR, Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403-16.
4. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99-111.
5. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; S0140-6736: 00234-8.



## Ingileif Jónsdóttir

prófessor í ónæmisfræði við læknadeild Háskóla Íslands, deildarstjóri smit- og bólgusjúkdóma hjá Íslenskrí erfðagreiningu

[Ingileif.Jonsdottir@decode.is](mailto:Ingileif.Jonsdottir@decode.is)

**Reynslan af þróun bóluefna gegn COVID-19, prófunum, mati og framleiðslu, verður ómetanleg við þróun nýrra og betri bóluefna.**

## Revolutionary vaccine development

Ingileif Jónsdóttir, Fil.Dr. Professor of immunology, Faculty of Medicine, University of Iceland, Head, infectious and inflammatory diseases, deCODE genetics, Reykjavik, Iceland

doi 10.17992/lbl.2021.03.623