



Regionaalhaigla

mRNA vaktsiinid

Karl Mitt

01.04.22



DNA



mRNA



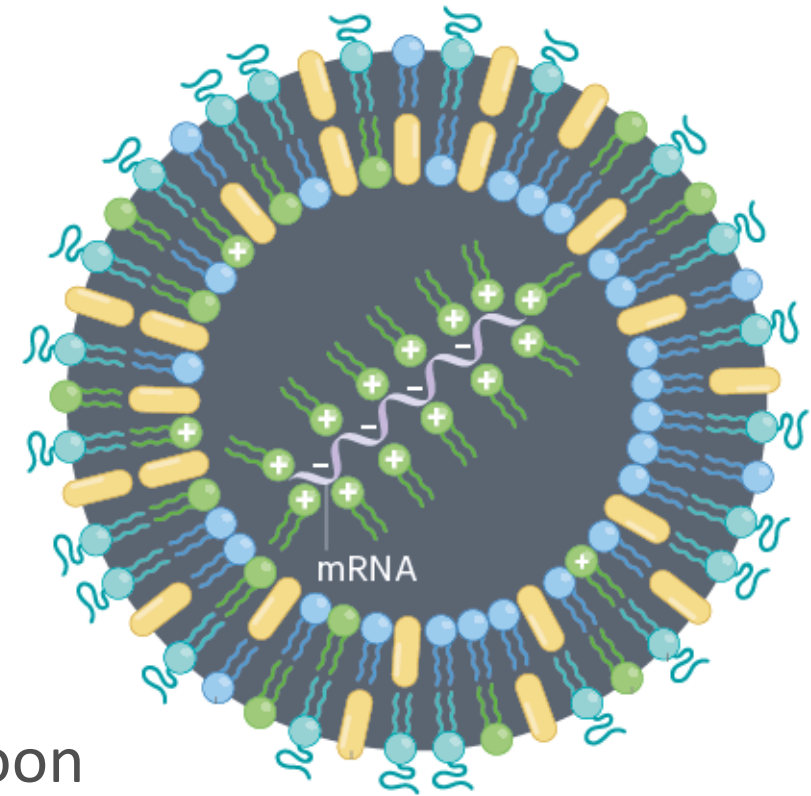
Protein

mRNA vaktsiinid - kuidas me siia jõudsime?

- 1978 – Nature artiklid kirjeldasid liposoomidesse pakitud mRNA poolt indutseeritud valgusünteesi
- 1984 – Harvardi teadlased sünteesisid mRNA-d laboritingimustes
- 1987 – mRNA rakkudesse transportimiseks kasutati positiivselt laetud liposoomi
- 1993 – Liposoomidesse pakitud mRNA tekitas hiirtes spetsiifilise antiviraalse immuunreaktsiooni

mRNA vaktiinid - kuidas me siia jõudsim?

- ▶ 2000. aastate alguses arendati välja neljast lipiidist koosnev lipiid-nanopartikkel
 - ▶ Võimalik masstootmine
 - ▶ Kõrgem stabiilsus
 - ▶ Pikem säilivusaeg
 - ▶ Organismile vähem toksiline
- ▶ 2005. aastal asendati uridiin pseudouridiiniga
 - ▶ Pseudouridiin on enim levinud RNA modifikatsioon
 - ▶ Parandab mRNA stabiilsust
 - ▶ Vähendab märkimisväärselt manustamisjärgseid põletikureaktsioone



SARS-CoV-2 mRNA vaktsiin – kuidas nii kiiresti?

- ▶ mRNA vaktsiinide tehnoloogiat on arendatud juba üle 40 aasta
 - ▶ Tehnoloogia oli pandeemia saabudes küps
- ▶ Viiruse genoom ja muu kaasuv info avalikustati väga kiiresti
 - ▶ Kogu maailm töötas ühise eesmärgi nimel
- ▶ SARS-CoV (2003) ja MERS-CoV (2012) olid põhjalikult uuritud
 - ▶ Ogavalk oli juba eelnevalt tuntud
- ▶ Maailmas enneolematu olukord, kus teadusel ei olnud eelarvepiiranguid
 - ▶ Piisav rahastus võimaldas katseid viia läbi samaaegselt

Kas mRNA vaktsiinid on ohutud?

- 14.12.2020 – 14.06.2021 manustati USA-s 298 792 852 doosi mRNA vaktsiine
- VAERS süsteemis 340 485 teatist kõrvaltoimete osas
 - 164 669 – Pfizer-BioNTech
 - 175 816 – Moderna

Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe

Hannah G Rosenblum, Julianne Gee, Ruiling Liu, Paige L Marquez, Bicheng Zhang, Penelope Strid, Winston E Abara, Michael M McNeil, Tanya R Myers, Anne M Hause, John R Su, Lauri E Markowitz, Tom T Shimabukuro, David K Shay

Summary

Background In December, 2020, two mRNA-based COVID-19 vaccines were authorised for use in the USA. We aimed to describe US surveillance data collected through the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), a passive system, and v-safe, a new active system, during the first 6 months of the US COVID-19 vaccination programme.

Lancet Infect Dis 2022
Published Online
March 7, 2022
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00054-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00054-8)

Kas mRNA vaktsiinid on ohutud?

- ▶ 313 499 olid leebed (peavalu, väsimus, palavik, külmavärinad ja süstekoha valu)
- ▶ 22 527 olid rasked (hingamisraskused, kõrge palavik, väsimus ja peavalu)
- ▶ 4471 (0.0015%) olid surmateatised (südame- ja veresoonkonna haigused, COVID-19, muud hingamisteede haigused, halvaloomulised kasvaja; keskmine vanus 76 a)
 - ▶ Kohustuslik oli teavitada kõikidest uuringuperioodil aset leidnud surmadest, olenemata põhjusest ja kas seos vaktsineerimisega oli olemas
 - ▶ Teavitati ka õnnetussurmad, enesetapud jne
 - ▶ Viiendik leidsid aset pikaaegsete haigetega hooldekodudes
 - ▶ 4 surma põhjuseks märgitud vaktsiin (ca 1 / 75 mln doosi kohta)
- ▶ mRNA vaktsiini saajate seas täheldati madalamat suremust võrreldes mittevaktsineeritutelega (11 mln inimese andmetel)

Mis on hästi ja mis vajab veel täiustamist?

➤ Kitsaskohad

- Hoiustamine nõuab spetsiifilisi tingimusi (külmruumid, -80°C külmkapid)
- Manustamine nõuab oskustöötajaid
- Tootmine on vaja muuta soodsamaks ning veelgi efektiivsemaks

➤ Eelised

- mRNA järjestuse muutmine mõjutab vaktsiinide tootmist väga vähe, oluline on leida õige antigeen
- Tootmine ja arendus on väga kiire, ei vaja rakusüsteeme
- Gripivaktsiini saaks toota vahetult enne gripihooaja algust

mRNA vaktsiinide tulevik

- Hetkel on loomisel üle 40 mRNA vaktsiini
 - Gripiviirus
 - Tuberkuloos
 - C-hepatiit
 - Malaaria
 - Marutaud
 - HIV
 - Dengue viirus
 - Vähivaktsiinid

Program Indication	ID #	Preclinical development	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Commercial
COVID-19 vaccine	mRNA-1283	Next generation (2-5 °C)				
Flu vaccine	mRNA-1010	Phase 3 prep				
COVID + Flu vaccine	mRNA-1073	mRNA-1273 mRNA-1010				
Older Adults RSV vaccine	mRNA-1345					
COVID-19 (adolescents)	mRNA-1273	TeenCOVE				
COVID-19 vaccine (pediatrics)	mRNA-1273	KidCOVE				
Pediatric RSV vaccine	mRNA-1345					
Pediatric hMPV+PIV3 vaccine	mRNA-1653					
Pediatric RSV + hMPV vaccine	mRNA-1365					
CMV vaccine	mRNA-1647					
EBV vaccine (to prevent infectious mononucleosis)	mRNA-1189					
EBV vaccine (to prevent EBV sequelae)	mRNA-1195					
HSV Vaccine	mRNA-1608					
VZV Vaccine	mRNA-1468					
HIV vaccine	mRNA-1644					
HIV vaccine	mRNA-1574					
Zika vaccine	mRNA-1893					
Nipah vaccine	mRNA-1215					

mRNA vaktsiinide tulevik

- Mõnede haigustekitajate vaktsiini loomine on just antigeeni leidmise tõttu keeruline
 - HIV on muteeruv ning eri maailma piirkondades domineerivad erinevad tüved
 - mRNA vaktsiinikandidaadid kliiniliste uuringute 1. faasis
 - bnAb (*broadly neutralizing HIV-1 antibodies*)
 - Dengue palavikku põhjustab 4 viiruse serotüüpi, vaktsiin peaks mõjuma kõigile
 - Teistkordsel põdemisel kulgeb haigus raskemalt
 - *Antibody dependent enhancement*
 - Vaktsiin peab mõjuma kõigile tüvedele tüvespetsiifiliselt

mRNA vaktsiinide tulevik - vähivaktsiinid

Vähivaktsiinide eri lähenemisviisid

- Võtta sihtmärkideks enamlevinud vähki põhjustavad mutatsioonid
 - Vähitüüpe on palju ning neid põhjustavaid mutatsioone veel rohkem
 - Raske välja töötada vaktsiini, mis mõjuks võimalikult laialdaselt
 - Välja töötamisel mutatsioonipõhised ja vähitüübi põhised vaktsiinid
- Võtta sihtmärkideks mutatsioonid inimesespetsiifiliselt
 - Võetakse vereproovid ja biopsia, mis sekveneeritakse
 - Analüüsitakse kasvaja mutatsioone, luuakse personaalne terapeutiline mRNA vaktsiin



Regionaalhaigla

Aitäh!

Kasutatud kirjandus

- ▶ Dimitriadis, G. Translation of rabbit globin mRNA introduced by liposomes into mouse lymphocytes. *Nature* 274, 923–924 (1978). doi.org/10.1038/274923a0
- ▶ Ostro, M., Giacomoni, D., Lavelle, D. et al. Evidence for translation of rabbit globin mRNA after liposomemediated insertion into a human cell line. *Nature* 274, 921–923 (1978). doi.org/10.1038/274921a0
- ▶ Melton, D.A., Krieg, P.A., Rebagliati, M.R. et al. Efficient *in vitro* synthesis of biologically active RNA and RNA hybridization probes from plasmids containing a bacteriophage SP6 promoter, *Nucleic Acids Research*, Volume 12, 18, 7035-7056 (1984). doi.org/10.1093/nar/12.18.7035
- ▶ Martinon, F., Krishnan, S. et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes *in vivo* by liposome-entrapped mRNA. *Eur. J. Immunol.*, 23: 1719-1722. (1993). doi.org/10.1002/eji.1830230749
- ▶ Malone, R. W., Felgner, P. L. & Verma, I. M. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 86, 6077–6081 (1989). doi.org/10.1073/pnas.86.16.6077
- ▶ Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 23:165-75. (2005) doi:10.1016/j.immuni.2005.06.008 pmid:16111635
- ▶ Jeffs, L., Palmer, L., Ambegia, E. et al. A Scalable, Extrusion-Free Method for Efficient Liposomal Encapsulation of Plasmid DNA. *Pharm Res* 22, 362–372 (2005). doi.org/10.1007/s11095-004-1873-z

Kasutatud kirjandus

- ▶ Elie Dolgin. The tangled history of mRNA vaccines. *Nature* 597, 318-324 (2021) doi.org/10.1038/d41586-021-02483-w
- ▶ Megan Scudellari. The sprint to solve coronavirus protein structures — and disarm them with drugs. *Nature* 581, 252-255 (2020) doi.org/10.1038/d41586-020-01444-z
- ▶ Pardi, N., Hogan, M., Porter, F. *et al.* mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 17, 261–279 (2018). doi.org/10.1038/nrd.2017.243
- ▶ Rosenblum, H. G., Gee, J. et al. Safety of mRNA vaccines administered during the initial 6 months of the US COVID-19 vaccination programme: an observational study of reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System and v-safe. *The Lancet*. (2022) doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00054-8
- ▶ Moderna. Moderna's therapeutics: personalized cancer vaccine (PCV) (mRNA-4157). <https://investors.modernatx.com/static-files/77ce1b6b-afef-4407-aab2-9a2a2d2ffd16>
- ▶ HIV kliinilised uuringud. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05001373>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05217641>, vaadatud 31.03.2022
- ▶ Moderna mRNA *pipeline*. <https://www.modernatx.com/pipeline>, vaadatud 31.03.2022
- ▶ BioNTech mRNA *pipeline*. <https://biontech.de/science/pipeline>, vaadatud 31.03.2022
- ▶ Morris, L. mRNA vaccines offer hope for HIV. *Nat Med* 27, 2082–2084 (2021). doi.org/10.1038/s41591-021-01602-4

Kasutatud kirjandus

- ▶ Hitti FL, Weissman D. Debunking mRNA Vaccine Misconceptions-An Overview for Medical Professionals. *Am J Med.* 2021;134(6):703-704. doi:10.1016/j.amjmed.2021.02.004
- ▶ Xu S, Huang R, Sy LS, et al. COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk - Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(43):1520-1524. Published 2021 Oct 29. doi:10.15585/mmwr.mm7043e2
- ▶ Copur M. Messenger RNA Vaccines: Beckoning of a New Era in Cancer Immunotherapy. *Oncology (Williston Park).* 2021 Apr 21;35(4):190-198. doi: 10.46883/ONC.2021.3504.0198.
- ▶ Geall, A. J. *et al.* Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 109, 14604–14609 (2012) doi.org/10.1073/pnas.1209367109
- ▶ Scheid, J., Mouquet, H., Feldhahn, N. *et al.* Broad diversity of neutralizing antibodies isolated from memory B cells in HIV-infected individuals. *Nature* 458, 636–640 (2009). <https://doi.org/10.1038/nature07930>
- ▶ Extance A. mRNA vaccines: hope beneath the hype *BMJ* 2021;375:n2744 doi.org/10.1136/bmj.n2744
- ▶ Rosa SS, Prazeres DMF, Azevedo AM, Marques MPC. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccine.* 2021;39(16):2190-2200. doi:10.1016/j.vaccine.2021.03.038