

VACCINUTVECKLING UTAN MOTSTYCKE

Minst ett 70-tal möjliga vacciner mot sars-cov-2 är nu på gång

I takt med att viruset sars-cov-2 (och sjukdomen som det orsakar, covid-19) sprider sig är loppet igång för att utveckla ett vaccin mot viruset. Problemet vid en pandemi av denna kaliber är naturligtvis tidsbristen. Det är ofrånkomligt att det tar tid att utveckla nya vacciner. Vaccin ges i de allra flesta fall till friska individer för att förebygga sjukdom, inte till sjuka för att behandla en redan etablerad sjukdom. Därför är det särskilt viktigt att påvisa säkerhet hos nya vacciner genom att göra gedigna kliniska prövningar.

Vanligtvis kan det ta ca 10-15 år och kostar flera hundra miljoner dollar att utveckla ett vaccin, från prekliniska studier till kliniska studier följda av produktion och distribution. Det finns delade meningar om hur snabbt ett vaccin kan tas fram mot covid-19, men de mest positiva framhåller att ett vaccin kan finnas om 12-18 månader. Ett sätt att påskynda vaccinutvecklingen är att utnyttja redan befintliga teknologier som använder vaccinkomponenter från andra vacciner som en ryggrad, men som här anpassas efter den aktuella patogenen. Då kan tiden för produktion och för att genomföra de kliniska prövningarna minskas avsevärt. Tidtabellen pressas även genom att prekliniska djurstudier och kliniska prövningar körs parallellt i stället för konsekutivt. Detta



Susannah Leach, med dr, ST-läkare, avdelningen för mikrobiologi och immunologi, Göteborgs universitet; klinisk farmakologi, Verksamhet läkemedel, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
 ● susannah.leach@gu.se

är inte riskfritt, då frågor som vanligtvis besvarats under preklinisk testning, om toxicitet, immunogenitet och oväntade immunologiska reaktioner, fortfarande är obesvarade när vaccinet ges till människor i tidiga kliniska prövningar. Det kvarstår dessutom flera grundläggande frågetecken om vilket antigen som är bäst, vilken typ av immunrespons som ger effektivast skyddande immunitet och hur länge vi kan förvänta oss att immuniteten varar.

Gensekvensen för sars-cov-2 publicerades den 11 januari [1], och den 29 mars var minst 68 olika vacciner mot infektion med det nya coronaviruset under utveckling (sökning i GlobalData, 29 mars 2020) [2]. För två vacciner har kliniska prövningar redan påbörjats, 46 vacciner är under preklinisk utveckling och övriga klassificeras som under upptäckt eller med okänd status. De flesta vaccinkandidaterna mot covid-19 bygger på redan existerande teknologiska plattformar. Många är utvecklingar av vacciner som tagits fram vid de tidigare coronavirusutbrotten, sars (svår akut respiratorisk sjukdom, 2002-2004) och mers (Mellanöstern-respiratoriskt syndrom, från 2012 och pågående). Flera av projekten finansieras av CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), ett innovativt globalt samarbete som koordinerar vaccinutveckling mot nya patogener och har som mål att snabbt kunna ta fram vacciner vid framtida pandemier [3].

Nedan ger jag en översikt över några av de vacciner som är under utveckling mot covid-19, med fokus på dem som kommit längst i utvecklingen. Trots att det har publicerats enorma mängder studier om sars-cov-2 på rekordkort tid finns information om vaccinutvecklingen till största del bara i form av pressmeddelanden.

Vacciner under utveckling

Subenhetsvacciner. Sars-cov-2 är ett enkelsträngat RNA-virus med hölje som binder till ACE-2-receptorn på humana celler via sitt trimeriska spike-glykoprotein

på ytan [4]. Många forskargrupper och företag utvecklar subenhetsvacciner mot covid-19 baserade på virusets spike-protein. Proteinbaserade subenhetsvacciner mot virus är ett välkänt koncept - det finns mycket effektiva sådana vacciner mot till exempel hepatit B och HPV (humant papillomvirus). En nackdel med tillvägagångssättet är dock att det framför allt uppstår ett antikroppssvar mot dessa vaccinantigener, inte ett CD8-positivt cytotoxiskt T-cellssvar som kan vara av värde vid immunitet mot virus. Subenhetsvacciner är inte heller särskilt immunogena och behöver som regel ett adjuvans för att få ett adekvat immunsvär.

En grupp vid University of Queensland i Australien har funnit att spike-protein-trimeren är instabil i sin form som fri subenhet. Företaget har därför utvecklat ett sätt att stabilisera virusets spike-protein-

»För två vacciner har kliniska prövningar redan påbörjats, 46 vacciner är under preklinisk utveckling och övriga klassificeras som under upptäckt eller med okänd status.«

trimer och menar att antikroppar bör vara specifika mot den stabiliserade formen för att vara effektiva och förhindra virusinbindning. Tekniken kallas »molecular clamp« [5]. Preklinisk testning pågår och målet är att påbörja kliniska prövningar till sommaren.

Företaget Clover Biopharmaceuticals i Kina utvecklar också ett subenhetsvaccin baserat på kovalent bundna trimeriska spike-proteiner [6]. Båda dessa grupper har inlett ett samarbete med Glaxo Smith

HUVUDBUDSKAP

- Minst 68 vacciner är under utveckling mot sars-cov-2.
- Flera vaccinkonstruktioner används: inaktiverade, subenhetsvacciner, attenuerade vacciner, virusvektorer samt DNA- och mRNA-vacciner.
- Det tog drygt 9 veckor från publiceringen av virusets gensekvens till att det påbörjades klinisk prövning för det första vaccinet, en utvecklingstakt som helt saknar motstycke.

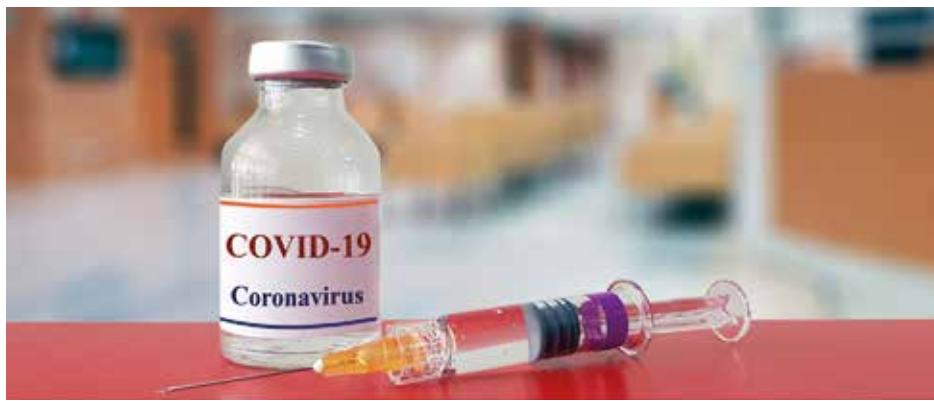


Foto: Shutterstock/TT

De flesta vaccinkandidaterna mot covid-19 bygger på redan existerande teknologiska plattformar. Många har tagits fram vid de tidigare coronavirusutbrotten av sars och mers.

Kline, en av de största vaccinproducenterna, och får därmed tillgång till Glaxo Smith Klines pandemiska adjuvanssystem. Även Novavax Inc i USA utvecklar ett vaccin som är riktat mot ytproteiner som består av nanopartiklar som de planerar att kombinera med sitt saponinbaserade Matrix-M-adjuvans [7].

Inaktiverade vacciner. Inaktiverade (avdödade) virusvacciner, till exempel mot hepatit A och polio, förser immunförsvaret med flera proteiner att bilda antikroppar mot. Endast två inaktiverade vacciner mot covid-19 är under preklinisk utveckling, varav ett av kinesiska Sinovac, som tidigare utvecklat ett liknande vaccin mot sars, vilket testades i fas 1-prövningar [8].

Attenuerade vacciner/virusvektorer. Att attenuera (försvaga) virus för att göra vaccin, som MPR-vaccinet (mot mässling, påssjuka och röda hund), har varit ett synnerligen framgångsrikt koncept. Smittkoppsvaccinet, det första vaccinet som utvecklades för över 200 år sedan, är ett sådant vaccin och gav dessa läkemedel sitt namn (»vacca« är latin för ko, och smittkoppsvaccinet byggde ursprungligen på kokoppor). Under modern tid har även virusvektorer utvecklats, vilka är virus som genmodifierats för att uttrycka antigener från andra patogener, men inget sådant vaccin har ännu registrerats för human användning. Till skillnad från subenhetsvacciner är dessa vacciner oftast mycket immunogena. Eftersom viruset när det används behåller förmågan att infektera celler, får man oftast ett robust B- och T-cellsvar - både CD4-positiva hjälparceller och CD8-positiva cytotoxiska T-celler, vilket kan vara av stort värde vid virusimmunitet. Dessa vacciner måste dock odlas, vilket kan vara komplext och tidsödande när vaccinet ska produceras i stor mängd.

Endast ett kandidatvaccin mot covid-19 är ett traditionellt levande försvagat virus,

utvecklat av Codagenix (USA) i samarbete med Serum Institute of India [9]. Hela 15 stycken virusvektorvacciner modifierade för att uttrycka ytantigen från sars-cov-2 är under utveckling, varav 10 är under preklinisk utveckling. Exempelvis utvecklar forskare vid Oxfords universitet (Storbritannien) vektorvaccinet ChAdOx1 nCoV-19 baserat på ett schimpansadenovirus, som tidigare använts för ett mers-vaccin som testats i fas 1-prövningar [10]. CanSino Biologics i Kina utvecklar Ad5-nCoV baserat på ett adenovirus och har påbörjat kliniska prövningar [11].

DNA-/mRNA-vacciner. DNA-vacciner är plasmider (runda extrakromosomala DNA-molekyler) med sekvenser som kodar för virusantigener, till exempel spikeproteinet. När DNA-vaccinet har givits produceras virusproteinerna av våra egna cellers proteinsyntes. mRNA-vacciner fungerar på samma vis, men börjar ett steg nedströms i proteinsyntesen. Teoretiskt härmar dessa vacciner sättet på vilket virusproteiner produceras och bearbetas vid en infektion. På detta vis ska B-celler samt både CD4-positiva och CD8-positiva T-celler aktiveras, det vill säga ge ett antikroppssvar och ett cytotoxiskt T-cellsvar.

Minst fem DNA-vacciner är under utveckling, inklusive ett på Karolinska institutet, där preklinisk testning snart ska påbörjas. Amerikanska Inovio, som tidigare utvecklat ett DNA-vaccin mot mers som testats i en fas 1-prövning, har nu snabbt producerat vaccinet INO-4800 på sin DNA-läkemedelsplattform och planerar att påbörja kliniska prövningar under april [12]. Även 10 mRNA-vacciner är under utveckling, till exempel vaccinet mRNA-1273 (Moderna, USA, i samarbete med amerikanska National Institutes of Health, NIH) [13].

En klar fördel med denna vaccintyp är att själva vaccinet kan designas och pro-

duceras mycket snabbt - Inovio påstår att deras INO-4800 var färdigdesignat 3 timmar efter att gensekvensen för sars-cov-2 publicerades den 11 januari. Modernas vaccin mRNA-1273 är det första covid-19-vaccinet för vilket kliniska prövningar (som sker parallellt med djurstudier) påbörjats, den 16 mars, en utvecklingshastighet som saknar motstycke. mRNA-vacciner anses också vara stabila och kostnadseffektiva, och produktionen är förhållandevis lätt att skala upp. Dock har inga DNA- eller mRNA-vacciner blivit registrerade för användning hos människor trots många års utveckling. Det är därmed även okänt hur långvarig immunitet man kan förvänta sig av dessa.

Konklusion

Vaccination är det enda sättet att på ett kontrollerat vis skapa flockimmunitet för att sakta ner eller helt förhindra spridningen av en patogen. Förhoppningsvis kommer minst ett av alla vacciner under utveckling mot covid-19 att visa sig vara både säkert och effektivt. Oavsett om vaccinet kommer i tid för att hinna dämpa eller på annat sätt göra nytta i nuvarande pandemi kommer lärdomarna från denna vaccinutveckling att rusta oss bättre för nästa gång. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:F3MZ

REFERENSER

1. Genbank. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 11 feb 2020 [citerat 19 mar 2020]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
2. World Health Organization (WHO). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines - 20 March 2020. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf?ua=1>
3. Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). <https://cepi.net/>
4. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.
5. Chappell K, Watterson D, Young P. Rapid response pipeline for stabilized subunit vaccines. *Vaccine Technology VII*. 20 jun 2018. https://dc.engconfintl.org/vt_vii/111
6. Clover Biopharmaceuticals. Clover successfully produced 2019-nCoV subunit vaccine candidate and detected cross-reacting antibodies from sera of multiple infected patients [pressmeddelande]. 10 feb 2020 [citerat 19 mar 2020]. <http://www.cloverbiopharma.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=11&id=41>
7. Novavax. Novavax advances development of novel COVID-19 vaccine [pressmeddelande]. 26 feb 2020 [citerat 19 mar 2020]. <http://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-advances-development-novel-covid-19-vaccine>
8. Lin JT, Zhang JS, Su N, et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther*. 2007;12(7):1107-13.
9. Codagenix, Inc. Codagenix and Serum Institute of India initiate co-development of a scalable, live-attenuated vaccine against the 2019 novel coronavirus, COVID-19. 13 feb 2020 [citerat 19 mar 2020]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/codagenix-and-serum-institute-of-india-initiate-co-development-of-a-scalable-live-attenuated-vaccine-against-the-2019-novel-coronavirus-covid-19-301004654.html>
10. ClinicalTrials.gov. Safety and immunogenicity of a candidate MERS-CoV vaccine (MERS001). NCT03399578 [citerat 20 mar 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399578>
11. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR). A phase I clinical trial for recombinant novel coronavirus (2019-COV) vaccine (adenoviral vector). ChiCTR2000030906. 18 mar 2020 [citerat 29 mar 2020]. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=51154>
12. Inovio. Inovio accelerates timeline for COVID-19 DNA vaccine INO-4800 [pressmeddelande]. 3 mar 2020 [citerat 19 mar 2020]. <http://ir.inovio.com/news-and-media/news/press-release-details/2020/Inovio-Accelerates-Timeline-for-COVID-19-DNA-Vaccine-INO-4800/default.aspx>
13. ClinicalTrials.gov. Safety and immunogenicity study of 2019-nCoV vaccine (mRNA-1273) to prevent SARS-CoV-2 infection. NCT04283461 [citerat 29 mar 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>

SUMMARY

At least 68 vaccine candidates under development

The development of vaccines against SARS-CoV-2 is progressing at an unparalleled speed. As of the 29th of March, there were at least 68 vaccine candidates comprising several different vaccine designs, including whole killed virus, subunit, attenuated, viral vector, DNA and mRNA vaccines. Whilst it usually takes 10-15 years to develop a vaccine, it has only taken just over 9 weeks from the publication of the viral genetic sequence for the first vaccine candidate to reach clinical testing. Development has been expedited by using existing technological platforms and by performing preclinical and clinical testing simultaneously.