



**Dr Leszek Borkowski**, 2021-02-02 09:26

Dr n. farm. Leszek Borkowski:

## Szczepionka AstraZeneca przeciw SARS-CoV-2



Fot. arch. pryw.

Immunizacja organizmu pacjenta zachodzi poprzez kontakt z białkiem S SARS-CoV-2, którego proces ekspresji odbywa się wewnątrz komórki. Dlatego DNA czy mRNA musi być dostarczone do wnętrza komórki organizmu szczepionego.

W przypadku szczepionek mRNA Pfizer/Biontech czy Moderna funkcje transportową pełnią nanocząsteczki lipidowe. W szczepionce AstraZeneca do transportu wykorzystano szympaniego adenowirusa, ale tak zmodyfikowanego, aby nie wywoływał zakażenia człowieka.

Szczepionka wektorowa jako taka została po raz pierwszy opracowana w 1972 roku [1]. Zaletą szczepionki wektorowej jest indukcja odpowiedzi humoralnej i komórkowej [2].

Wektor adenowirusowy szympaniego był testowany wcześniej w poszukiwaniu potencjalnej immunizacji przeciwko wirusowi MERS-CoV. Wykazano jego immunogenność i bezpieczeństwo stosowania u zwierząt i ludzi [3-5].

Produkt leczniczy Vaccine AstraZeneca składa się z niezdolnego do replikacji, szympaniego wektora

adenowirusowego nazwanego ChAdOx1, który zawiera sekwencję DNA kodującą pełnej długości białko szczytowe (białko S, ang. *spike protein*) wirusa SARS-CoV-2 poprzedzoną sekwencją wiodącą tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA, tissue plasminogen activator) [6].

Sekwencja tPA jest adjuwantem białkowym i służy do odpowiedniego „zaadresowania” powstającego białka S – pozwala ona na wydajną sekrecję powstającego antygeny na zewnątrz komórki, co zwiększa jego immunogenność [5, 6].

W przypadku szczepionki AstraZeneca z genomu szympaniego adenowirusa typu dzikiego usunięto regiony E1 i E3, co pozwoliło na uzyskanie wirusa, który nie jest zdolny do replikacji (nie może wywołać choroby) i dodatkowo może pomieścić kasetę genową większych rozmiarów [7]. Powodem zastosowania adenowirusa pochodzenia szympaniego, a nie ludzkiego, jest fakt, że ludzkie adenowirusy (wywołujące przeziębienie) są szeroko rozpowszechnione w populacji i w związku z tym u ludzi może występować naturalna odporność przeciwko nim. Zjawisko takie mogłoby prowadzić do potencjalnego obniżenia skuteczności szczepionki [8]. Zastosowanie adenowirusa szympaniego pozwala na ominięcie potencjalnie istniejącej odpowiedzi odpornościowej przeciwko samemu wektorowi [9].

Szczepionka AstraZeneca przeciw SARS-CoV-2 produkowana jest w genetycznie zmodyfikowanych ludzkich embrionalnych komórkach nerki ( HEK293 ) [10]. Komórki te wyizolowano w 1973 roku z nerki zarodka ludzkiego w Danii.

Linia komórkowa HEK293 jest często stosowana w badaniach biomedycznych, bo jest łatwa w hodowli i charakteryzuje się szybkim wzrostem. Linie komórkową MRC-5 otrzymano w 1966 roku [11].

Technologia produkcji szczepionek z zastosowaniem linii komórkowych wywodzących się z tkanek zarodka ludzkiego jest stosowana powszechnie, np. w szczepionkach przeciwko różyczce, odrze, śwince, ospie wietrznej czy WZW typu A [12].

W finalnym składzie obecnie dostępnych szczepionek wektorowych nie ma komórek pochodzących z linii komórkowej [6].

Mechanizm działania szczepionki AstraZeneca przeciw SARS-CoV-2 polega na wniknięciu wektora adenowirusowego w następstwie podania domięśniowego szczepionki w mięsień naramienny górnej części tułowia. We wnętrzu komórki człowieka dochodzi do uwolnienia fragmentu DNA kodującego białko S i jego translokacji do jądra komórkowego. Dalej mamy proces translacji czyli przepisanie DNA na mRNA, mówimy o procesie ekspresji genu.

DNA zawarte w szczepionce nie wbudowuje się do genomu ludzkiego i nie powoduje zmian w ludzkim DNA czego dowodem jest sam współczesny człowiek poddawany przez tysiące lat kontaktowi z DNA i RNA innych organizmów.

W ciągu doby licząc od momentu podania szczepionki dochodzi do syntezy białka S wirusa SARS-CoV-2. Powstałe białko S rozpoczyna powolną indukcję odpowiedzi odpornościowej szczepionego człowieka [13-15].

Powstające w wyniku szczepienia immunogenne białko S wirusa SARS-CoV-2 jest trimerem w konformacji sprzed fuzji; sekwencja kodująca nie została zmodyfikowana w celu stabilizacji powstającego białka S w konformacji sprzed fuzji. Po podaniu dochodzi do miejscowej syntezy glikoproteiny S wirusa SARSCoV-2, wytwarzania przeciwciał neutralizujących i stymulacji komórkowej odpowiedzi immunologicznej, co może przyczynić się do ochrony przed chorobą COVID-19 [6].

Proces seroprotekcji, czyli zdobywania odporności na koronawirusa, pojawia się po około 3 tygodniach

licząc od dnia podania pierwszej dawki szczepionki AstraZeneca. Pełna, czyli około 60% skuteczność, może być po 15 dniach licząc od daty podania drugiej dawki [6].

Szczepionka AstraZeneca była badana w kohorcie 23 745 uczestników w wieku  $\geq 18$  lat. W wyniku randomizacji połowa znalazła się w grupie kontrolnej. Spośród 23 745 osób, 12 021 uczestników otrzymało co najmniej jedną dawkę szczepionki a 8 266 uczestników otrzymało dwie dawki. Mediana czasu obserwacji wynosiła 62 dni po podaniu drugiej dawki [6].

Wskazania do stosowania szczepionki AstraZeneca to czynne uodparnianie osób w wieku 18 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie COVID-19 wywołanej przez wirusa SARS-CoV-2. Są kraje gdzie w oparciu o wyniki badań klinicznych wstrzymuje się jej podanie osobą powyżej 60. roku życia, mimo iż eksperci naukowcy uznają, że szczepionka może być stosowana u osób starszych. Podstawą są dotychczasowe doświadczenia z innymi szczepionkami przeciw SARS-Cov-2 w tym także informacje na temat bezpieczeństwa w tej populacji (plan zarządzania ryzykiem).

Dzisiaj znaczącym problemem jest czas oraz procent zaszczepionej populacji całkowitej.

Piśmiennictwo:

1. Jackson D.A., Symons R.H., Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA molecules containing lambda

phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1972;69:2904-2909

2. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in Viral Vector-Based Vaccines. Vaccines (Basel). 2014;2(3):624-641. Published 2014 Jul 29. doi:10.3390/vaccines2030624

3. Neeltje van Doremalen et al. A single dose of ChAdOx1 MERS provides protective immunity in rhesus macaques. Science advances. 20 Jun 2020

4. Folegatti P et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled phase 1 trial. Lancet Inf Dis volume 20, issue 7, July 2020, 816-826

5. Alharbi NK, Padron-Regalado E, Thompson CP, et al. ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. Vaccine. 2017;35:3780-3788

6. Charakterystyka Produktu Leczniczego COVID-19 Vaccine AstraZeneca

7. Kou, Y., Xu, Y., Zhao, Z., Liu, J., Wu, Y., You, Q., ... & Jiang, C. (2017). Tissue plasminogen activator (tPA) signal sequence enhances immunogenicity of MVA-based vaccine against tuberculosis. Immunology letters, 190, 51-57

8. Dicks MDJ, Spencer AJ, Edward N et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. PLoS One. 2012;7:e40385

9. Abbink P. et al. Comparative Seroprevalence and Immunogenicity of Six Rare Serotype Recombinant Adenovirus Vaccine Vectors from Subgroups B and D. Journal of Virology Apr 2007, 81 (9) 4654-4663

10. Morris SJ et al. Future Virol. 2016;11:649-659.

11. HEK293 Protocols: Cell Culture, Transfection, Protein Protection. <https://www.hek293.com/>. dostęp 30.11.2020.

12. [https://catalog.coriell.org/0/Sections/Search/Sample\\_Detail.aspx?Ref=AG05965-D](https://catalog.coriell.org/0/Sections/Search/Sample_Detail.aspx?Ref=AG05965-D) dostęp 30.11.2020

13. Human Cell Strains in Vaccine Development. 15 / <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/human-cell-strains-vaccine-development>. dostęp 30.11.2020

14. Wadman M. Vaccines that use human fetal cells draw fire. *Science* 12 Jun 2020; Vol. 368, Issue 6496, pp 1170-1171; DOI 10.1126/science.368.6496.1170
15. *Current Opinion in Immunology* 2016, 41:47-54