**mRNA-vaccin mot SARS-CoV-2**

**Introduktion**

Viruset severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) tillhör familjen coronavirus som i dagsläget omfattar sju varianter, varav fyra ger upphov till förkylningssymptom. Sedan 1960-talet har man varit bekant med coronavirus, SARS-CoV-2 är numera känt som ett av de dödliga coronavirusen (1). Detta virus är beklätt av ytprotein, som benämns spike-proteiner, och är små taggar som sticker ut från virusets yta, och med hjälp av dessa tar det sig in i kroppens celler.

Genomet hos SARS-Cov-2 kodar för totalt 25-28 proteiner, varav ett av dessa är spike-proteinet. mRNA:t som kodar för spike-proteinet har isolerats och utnyttjats för vaccinutveckling. mRNA:t har satts in i lipidpartiklar för att kunna ta sig in i celler, skydda från immunsystemet och förhindra nedbrytningen (2). mRNA vaccinet påverkar inte människans arvsmassa eftersom RNA inte tas in i cellkärnan. Vaccinet innehåller även fetter, socker, salt och vatten (3).

**Bakgrund om mRNA-vaccin**

Eftersom virus består av ett genom inkapslat av olika proteiner, började man för ungefär 30 år sedan utforska möjligheten att utnyttja detta för utveckling av vacciner. Genom att kartlägga virusets genom, kunde man lokalisera sekvenser som kodade för specifika proteiner, som kunde användas för att stimulera en immunrespons och ge upphov till immunitet mot viruset i fråga (4). Genom att enbart använda de sekvenser av mRNA som krävdes för att stimulera en immunrespons, kunde man undvika interaktion mellan värdcellen och ett patogent genom, vilket gav en bättre säkerhetsprofil (5).

Många svårigheter fanns dock gällande förvaring och administration av ett sådant vaccin. mRNA är i sin natur instabila, och exogena strukturer stimulerar en stark inneboende immunrespons, vilket bryter ned mRNA:t innan det hunnit få sin immunmodulerande verkan. Genom att kapsla in mRNA i lipidpartiklar, modifiera ingående nukleosideroch använda sig av end-capping, kunde mRNA-baserade vaccin till slut göras stabila nog för att vara effektiva (4,6).

Mekanismen för mRNA-vaccin är inte helt känd, men teorin är att mRNA-sekvensen i vaccinet når ribosomer i värdcellen vilka kan producera de protein mRNA:t kodar för. Proteinet tar sig antingen ut ur värdcellen eller presenteras direkt via MHC. Dessa proteiner känns igen av immunsystemet som exogena, och ger en respons som resulterar i antikroppsproduktion och minnesceller (6).

**Jämförelse mellan vektor- och mRNA-vaccin**

Under pandemin har flera vacciner utvecklats mot Covid-19 där Astrazeneca har utvecklat ett vektorvaccin och Pfizer ett mRNA vaccin. I tabell 1 och 2 visas generella för och nackdelar mellan vaccinerna.

|  |  |
| --- | --- |
| **Fördelar Vektor** | **Fördelar mRNA** |
| Enkla att framställa (7) | Snabb tillverkningsprocess. (10) |
| Enkla att förvara och relativt billiga(förvaring i kylskåp) (7) | Billig och icke-komplicerad. (12) |
| Acceptabel efficacy för Covid (60%) (8) | Hög efficacy (90%) för covid. (9) |
| Flexibla administreringssätt. (7) | Flexibel och kan lätt utvecklas vidare. (11) |
|  | Ger bra immunsvar utan adjuvans. (11) |
|  | Behöver inte komma in i cellkärnan för proteintillverkning. (10) |

Tabell 1. Jämförelse av fördelarna med vektor- respektive mRNA-vaccin.

|  |  |
| --- | --- |
| **Nackdelar vektor** | **Nackdelar mRNA** |
| Genetiskt instabila (7) | väldigt känsligt för nedbrytning(kräver kylkedja)(11) |
| Risk för immunsvar mot vektorn (7) |  |
| Risk för integrering i genomet (7) |  |

Tabell 2. Jämförelse av nackdelar med vektor- respektive mRNA-vaccin.

Utifrån tabellerna kan man se att båda vaccinerna är lätta att tillverka och modifiera trots nackdelen att båda är instabila och behöver kylförvaras. Dock finns det fler möjligheter för mRNA att utvecklas då den ger ett bra immunsvar med hög efficacy och kan tillverkas för att angripa nya mål inom virologi och onkologi med en låg risk för immunsvar mot vaccinkomponenterna.

**Framtidsutsikter**

mRNA cancervaccin

Tidigare cancervaccin har utforskat möjligheten att använda differentierings-relaterade antigener, cancer/testis antigener, och andra antigener som uttrycks i högre grad hos cancerceller jämfört med friska celler. Studier har dock visat på låg klinisk effekt (13). Nämnda antigen uttrycks till viss del även av friska celler, och en möjlig förklaring till den låga effektiviteten kan därför vara den centrala immuntoleransen, processen som sållar bort immunceller som reagerar på endogena celler och därigenom skyddar mot autoimmunitet. Ett sätt att komma runt detta problem är att använda sig av neoantigen, tumörspecifika protein som har muterat i cancercellerna (14). Neoantigen är oftast unika för individuella patienter, men nya framsteg inom sekvensering har öppnat upp möjligheten att använda dessa som mål för vaccination (13,14). Vaccin med mRNA som kodar för neoantigener har visats ge T-cells aktivering och kliniska resultat i patienter med melanom (15).

Self-amplifying RNA

Self-amplifying RNA (saRNA) skiljer från mRNA då sekvensen inte enbart kodar för ett antigen, utan även enzymet RNA-replikas (16). När saRNA translateras kan RNA-replikas sedan amplifiera saRNA-strängen och skapa flera kopior. Fördelarna med saRNA över mRNA skulle vara att man behöver en mindre dos av ett potentiellt vaccin för att uppnå likgiltig effektivitet jämfört med ett mRNA vaccin, vilket har visats stämma för influensavaccinering av möss (16). Detta skulle även innebära att man skulle kräva mindre material för att producera ett saRNA vaccin, något som väckte oro under COVID-19 pandemin. Nackdelarna med saRNA vaccin skulle vara en svårare produktion och sämre stabilitet då RNA-strängarna är längre än för mRNA (16).

Avslutningsvis ser framtidsutsikterna för mRNA vaccin-fältet ljust ut, med flertalet möjliga användningsområden i olika terapeutiska områden.

Referenser

1. Vaccinutveckling i raketfart | Karolinska Institutet [Internet]. [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid:<https://ki.se/forskning/vaccinutveckling-i-raketfart>
2. Mascellino MT, Timoteo FD, Angelis MD, Oliva A. Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety. IDR. 31 augusti 2021;14:3459–76.
3. Vanliga frågor om mRNA-vaccin - Infektionssjukdomar och vaccinationer - THL [Internet]. Institutet för hälsa och välfärd. [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid:<https://thl.fi/sv/web/infektionssjukdomar-och-vaccinationer/aktuellt/aktuellt-om-coronaviruset-covid-19/vacciner-och-coronaviruset/vanliga-fragor-om-mrna-vaccin>
4. Why are mRNA vaccines so exciting? [Internet]. Harvard Health. 2020 [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid:<https://www.health.harvard.edu/blog/why-are-mrna-vaccines-so-exciting-2020121021599>
5. Schlake T, Thess A, Fotin-Mleczek M, Kallen K-J. Developing mRNA-vaccine technologies. RNA Biol. 01 november 2012;9(11):1319–30.
6. Bouvet M, Ferron F, Imbert I, Gluais L, Selisko B, Coutard B, m.fl. [Capping strategies in RNA viruses]. Med Sci (Paris). april 2012;28(4):423–9.
7. Kremer EJ. Pros and Cons of Adenovirus-Based SARS-CoV-2 Vaccines. Mol Ther. 04 november 2020;28(11):2303–4.
8. DIMITROVA EK. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
9. DIMITROVA EK. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
10. Olika typer av vaccin | Läkemedelsverket [Internet]. [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/vaccin/utveckling-av-vaccin/olika-typer-av-vaccin>
11. Ny i vaccingänget | Karolinska Institutet [Internet]. [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid:<https://ki.se/forskning/ny-i-vaccinganget>
12. Vaccinering och covid-19 – hur fungerar det? [Internet]. Vaccinering och covid-19 – hur fungerar det? [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid:<https://www.hkr.se/nyheter/2021/vaccinering-och-covid-19--hur-fungerar-det/>
13. Cafri G, Gartner JJ, Zaks T, Hopson K, Levin N, Paria BC, m.fl. mRNA vaccine–induced neoantigen-specific T cell immunity in patients with gastrointestinal cancer. J Clin Invest. 130(11):5976–88.
14. Targeting the Heterogeneity of Cancer with Individualized Neoepitope Vaccines | Clinical Cancer Research [Internet]. [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid:<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/22/8/1885.long>
15. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer | Nature [Internet]. [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid:<https://www-nature-com.ezproxy.its.uu.se/articles/nature23003>
16. Self-Amplifying RNA Vaccines Give Equivalent Protection against Influenza to mRNA Vaccines but at Much Lower Doses [Internet]. [citerad 06 september 2021]. Tillgänglig vid:<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.its.uu.se/pmc/articles/PMC5835025/>

Medförfattarnas insatser:
Introduktion: Nefya Ayas och Rusul Alsaadi

Bakgrund om mRNA-vaccin: Johanna Swedberg Strugar

Jämförelse mellan vektor- och mRNA-vaccin: Alexander Rajha och Baraa Ds

Framtidsutsikter: Adam Mattsson