Adenovirus-vaccin mot

SARS COV-2

Hanna Gottlieb, Sara Haddad, Jenny Leong, Dina Raed Refky Motoshaleh,

Asia Suleiman, Rebecca Tillgren Ohlsson

Farmaceutisk bioteknologi och immunologi 3FN401

Uppsala universitet, A7

2021-09-09

**Introduktion- COVID-19**

Sjukdomen coronavirus 2019 (COVID19) orsakas av allvarligt akut respiratoriskt syndrom-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). COVID19 har klassificerats som pandemi eftersom allt fler miljoner bekräftade fall av viruset har rapporterats sedan 2019. Coronavirusfamiljen innehåller sju kända typer av Coronavirus (CoV) som kan infektera människor och orsaka betydligt allvarligare luftvägssjukdomar. Underfamiljen *Orthocoronavirinae* i familjen *Coronaviridae* är indelade i fyra huvudsläkten: α-CoV, β-CoV, γ-CoV och δ-CoV. SARS-CoV-2 är från släktet ꞵ-CoV som infekterar huvudsakligen fladdermöss men också människor och andra typer av däggdjur (1,2). CoV har sina gener i form av en positivkänslig och lång enkelsträng av RNA (30 000 baspar) som är omsluten av bland annat membran- (M) spikglykoproteiner på ytan, som har ett kronliknande utseende under ett elektronmikroskop och det är därför som viruset har kallats Corona, från den latinska termen coronam (krona). CoV består också av stora sfäriska partiklar och osegmenterade nukleokapsid- (N) proteiner som är kopplade till den enkelsträngade RNA-helixen (2).

**Vektor-vaccin**

Virala vektorer började utvecklas cirka 40 år sedan då Vaccina viruset användes som vektor för att uttrycka hepatit B yt-antigenet HBsAg. Djurförsök på schimpans visade ett framgångsrikt skydd mot Hepatit B infektion (3). Sedan dess har ett flertal olika virusfamiljer används för att utveckla vektor vaccin (4).

Det finns fyra olika metoder för hur virala vektorer agerar vid infektion av en cell för att skapa ett immunsvar: replikations-kompetenta, replikations-defekta, singel-cykel och multi-segmenterade virala vektorer. Adenovirus vektorer använder sig utav de två förstnämnda metoderna (4).

**Adenovirus**

Adenovirus är ett dubbelsträngat DNA samt saknar hölje och visat sig användbara vid utveckling av virala vektor vaccin, både ekonomiskt samt i avseende av termostabilitet har tekniken visat fördelar jämfört med ex. mRNA vaccin (5).

Framställning

Vid utveckling av adenovirus-vektor-vaccin modifieras och optimeras genomet samt kapsiden för önskad effekt. Genom att ta bort replikationsgenerna E1 respektive E3 möjliggörs insättning av ett specifikt transgenom (5). Utformningen av adenovirusvaccin mot COVID-19 skiljer sig beroende på läkemedelsföretag. Ad26.COV2-S gjorde bland annat en redigering vid klyvningsområdet för furin för att ge ökad stabilitet (5). I framställning av ChAdOX1-nCoV (Vaxzevria) gjordes även ändringar i E4, där delar av genen ersattes med humant genom. Vaxzevria baserades på ett tidigare vaccin som utvecklats i samband med spridning av MERS-CoV, vaccinet framtogs genom att adenovirus isolerats från schimpansavföring och som sedan använts för utformning av vektorn (5).

Mekanism

I adenovirusvektor vaccinet mot Sars-CoV-2 har man syntetiserat genen för Sars-CoV-2 S-proteinet som ett DNA i adenovirusets DNA. När vaccinet väl injiceras kommer det ta sig in i cellen via receptormedierad endocytos vilket kommer sätta igång frisättningen av cytokiner och kemokiner. Vaccinet förs sedan vidare in till cellkärnan där genen för S-proteinet transkriberas till ett mRNA varpå det transporteras till cytoplasman för att translateras av ribosomer. Det färdiga S-proteinet transporteras ut till membranet via exocytos. Det kommer även att degraderas och tas upp av MHC I och MHC II som sedan kommer presentera proteinet på membranet och ge upphov till ett immunsvar (6).

Företag

För närvarande finns det två godkända Adenovirusvaccin i Europa, Vaxzevria utvecklat av AstraZeneca och COVID-19 Vaccine Janssen av Janssen (7). Sputnik V som också är ett Adenovirusvaccin av Gamaleya Institute är i nuläget under utvärdering för godkännande av Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) (8). Många vaccin är även under pågående klinisk fas och undersöks löpande av både nationella och internationella myndigheter som Världshälsoorganisationen (WHO) och EMA (9).

Användning och säkerhet

Det har visats en förekomst av fall av vaccin-inducerad trombos trombocytopeni (VITT) vid användning av adenovirus-vaccin. Genom ELISA har en överaktivitet av antikroppar mot koagulationsfaktor 4 (PF4) påvisats, vilket i sin tur har en koppling till uppkomsten av VITT hos vaccinerade (10,11). Reaktionen kan även bero på proteinföroreningar i vaccinet som utlöst ökad immunrespons (5). Folkhälsomyndighet har på grund av brist i säkerhet beslutat att avsluta vaccinering av Adenovirusvaccin bland åldersgrupper <65 år då man med risk-nytta bedömning bedömt att yngre personer har högre risk för dessa biverkningar (12). På grund av sin åldergräns har de bestämt att ta bort exponering av vaccinet helt för dessa (13). Adenovirusvaccin har visat sig vara säkert för människor som inte lider av andra sjukdomar, till exempel koagulationssjukdomar och blodkärl sjukdomar (14).

I media har det skapats kontroverser kring Adenovirusvaccin vilket fått dessa vaccin att framstå som negativa, men viktigt att komma ihåg är att dessa vaccin har visats vara effektiva och har gott skydd mot COVID-19. Adenovirusvaccin mot COVID-19 används fortfarande ute på världsmarknaden, det är en ständig utveckling inom förbättring av utformningen och andra typer av vaccin, hur det kommer utvecklas i framtiden återstår att se.

**Referenser**

*(1) Enjuanes, L. Zuniga, S. Castano-Rodriguez, C. Gutierrez-Alvarez, J. Canton, J. Sola, Molecular basis of coronavirus virulence and vaccine development. Adv Virus Res, 96 (2016), pp. 245-286.*

*(2) Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V. K., & Saxena, S. K. (2020). Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics, 23–31.*

*(3) Smith G.L, Mackett M., Moss B. Infectious vaccinia virus recombinants that express hepatitis B virus surface antigen. Nature. 1983 April 7;302(5908):490-51.*

*(4) Vrba S.M., Kirk N.M., Brisse M.E., Liang Y. och Ly H. Development and Applications of Viral Vectored Vaccines to Combat Zoonotic and Emerging Public Health Threats. Vaccines (MDPI). 13 November 2020; 8, 680.*

*(5) Mendonça SA, Lorincz R, Boucher P, Curiel DT. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. npj Vaccines. 05 augusti 2021;6(1):1–14.)*

*(6) Heinz F, Stiasny K. Profiles of current COVID-19 vaccines. Wiener klinische Wochenschrift. 2021;133(7-8):271-283.*

*(7) Coronavaccin, vaccin mot coronaviruset (covid‍-‍19) [Internet]. [citerad 03 september 2021]. Tillgänglig vid:* [*https://www.lakemedelsverket.se/sv/coronavirus/coronavaccin*](https://www.lakemedelsverket.se/sv/coronavirus/coronavaccin)

*(8) PINHO AC. EMA starts rolling review of the Sputnik V COVID-19 vaccine [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citerad 03 september 2021]. Tillgänglig vid:* [*https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sputnik-v-covid-19-vaccine*](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sputnik-v-covid-19-vaccine)

*(9) GLANVILLE D. COVID-19 vaccines: under evaluation [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citerad 03 september 2021]. Tillgänglig vid:* [*https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation*](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation)

*(10) Kashir J, Ambia AR, Shafqat A, Sajid MR, AlKattan K, Yaqinuddin A. Scientific premise for the involvement of neutrophil extracellular traps (NETs) in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT). Journal of Leukocyte Biology [Internet]. [citerad 03 september 2021]. Tillgänglig vid:* [*http://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/JLB.5COVR0621-320RR*](http://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/JLB.5COVR0621-320RR)

*(11) Olivieri B, Betterle C, Zanoni G. Vaccinations and Autoimmune Diseases. Vaccines. augusti 2021;9(8):815.*

# *(12) Folkhälsomyndigheten. Information om vaccination med Astra Zenecas vaccin till personer som är 65 år och äldre. Solna: Folkhälsomyndigheten; [uppdaterad 2021-05-31; citerad 2021-09-03]. Hämtad från:*[*https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/om-vaccinerna-mot-covid-19/information-om-fortsatt-vaccination-av-astra-zenecas-vaccin-till-personer-som-ar-65-ar-och-aldre/*](https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/om-vaccinerna-mot-covid-19/information-om-fortsatt-vaccination-av-astra-zenecas-vaccin-till-personer-som-ar-65-ar-och-aldre/)

*(13) Folkhälsomyndigheten. Vägledning och fördjupad information om vacciantion mot covid-19. Solna: Folkhälsomyndigheten;[uppdaterad 2021-09-01; citerad 2021-09-03]. Hämtad från:* [*https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/for-personal-inom-vard-och-omsorg/for-personal-inom-halso--och-sjukvard/Vagledning-och-fordjupad-information-om-vaccination-mot-covid-19/*](https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/for-personal-inom-vard-och-omsorg/for-personal-inom-halso--och-sjukvard/Vagledning-och-fordjupad-information-om-vaccination-mot-covid-19/)

*(14) European Medicines Agency. Produktresumé Vaxzeria. [citerad 2021-09-03]. Hämtad från:* [*https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information\_sv.pdf*](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_sv.pdf)

**Insatser**

Rebecca- framställning, bakgrund ad-vaccin

Dina- användning & säkerhet

Hanna- vectorvaccin

Jenny- företag, användning & säkerhet

Sara - mekanism

Asia- introduktion