**Rekombinanta proteinvaccin mot SARS-CoV-19**

**Av: Raghda Faleh, Albin Tranberg, Jesper Arvidsson, Rita Lahdo, Rowaida Qasem, Claudia Sanjinez**

**Bakgrund**
I december 2019 började ett nytt coronavirus spridas i världen. Många har drabbats av allvarlig sjukdom eller dött under pandemins gång, vilket har utmanat läkemedelsföretagen att utveckla vaccin mot viruset i rekordfart. Detta PM ger en översikt kring proteinbaserade vaccin, dess effekt, adjuvans samt aktuell situation kring det.

Proteinvaccin baserar sig på rekombinant DNA teknik. Principen är att genom kartläggning av virusets patogenicitet kunna hitta komponenter av viruset som kan användas som en antigen för vaccinet. Därefter isolerar man det genom som kodar för komponenterna av intresse och sätter in det, med hjälp av en vektor, i en värdcell för att i framtiden rena fram protein. Värdcellen ska ha ett bra expressionssystem för att producera ett protein som är rätt veckat. Tillverkningsprocessen ska även vara skalbar, följa good manufacturing practice (GMP), ske kostnadseffektivt och i snabb takt (1).

Olika vaccinkandidater utnyttjar varierande cellkulturer för att producera det önskvärda antigenet, där exempelvis Novavax och Sanofi utgick från cellkulturer baserade på insektsceller. Olika expressionsystem har sina för- och nackdelar. E.coli, som är billigare att använda jämfört med djurceller som cellkultur saknar däremot förmågan att utföra posttranslationella modifieringar viktiga för vissa protein så att det kan veckas på rätt sätt (1).

**Val av antigen**SARS-CoV 2 har fyra strukturprotein som möjligen kan fungera som antingenkandidater för vaccinet, dessa är spike (S), membrane (M), envelope (E) samt nucleocapsid (N) protein.
Valet av antigen baseras till stor del på att kunna inducera ett skyddande immunsvar, samtidigt som det är säkert och inte förvärrar sjukdomen via exempelvis antibody dependent enhancement (ADE). Utav dessa strukturprotein har störst fokus lagt på S-proteinet, då M och E verkar vara för små och inte inducerar tillräcklig immunrespons, medan N-proteinet som antigen har förknippats i tidiga studier för SARS-CoV med att inte ge ett adekvat skydd och försämrad pneumoni.
S-proteinet består av två subenheter, S1 och S2. S1-delen är ansvarig för inbindning till värdcellen genom receptor-binding-domän (RBD), medan S2 är ansvarig för fusionen som krävs för inträdet av viruset till cellen (3). Olika vaccinutvecklare har valt att använda sig av antigendelar av S-proteinet eller hela proteinet (1), i vissa fall har även mutationer införts, exempelvis har Novavax valt att byta ut vissa aminosyror i spikeproteinet för att göra det mer stabilt (2).

**Adjuvans**Adjuvans definieras som en substans som ökar det immunologiska svaret mot vaccinets antigen. Verkningsmekanismerna för olika adjuvans kan skilja sig, men generellt ger dessa ökad tillförsel av komponenter i det medfödda immunförsvaret till injektionsplatsen, samt stimulerar antigenpresenterande celler till ökat upptag och presentation av antigen. Tillsammans ökar detta sannolikheten att det adaptiva immunförsvaret aktiveras. Adjuvans utnyttjas när antigenet i rimlig dos enskilt inte ger önskvärt immunologiskt svar, detta är vanligt för proteinbaserade vaccin (1,4). Vilken adjuvans som används styrs av vilket sorts immunsvar vaccinet/antigenet skall åstadkomma. Exempelvis uppmanade U.S. Food and Drug Administration (FDA), till utveckling av covid-19 vaccin som ger T-hjälparcell 1 (TH1), detta kan delvis styras genom valet av adjuvans (1).

Novavax använder sig av adjuvansen ”Matrix M” som ska stimulera både TH1- och TH2-svar, Matrix M består av två olika nanopartiklar byggda av två olika saponiner, fosfolipider och kolesterol. Sanofi Pasteur/GlaxoSmithKline använder sig av en vatten-i-olja emulsion, kallad AS03, som också skall stimulera både TH1- och TH2-svar (1,4).

**Fördelar och nackdelar**Proteinbaserade vaccin som är konstruerade med rekombinant teknik har en fördel i att metoden är billig, tillgänglig och har en välbeprövad användning. Rekombinanta protein undviker viral kontamination eftersom levande virus inte används i tillverkningen, därmed anses rekombinanta proteinbaserade vaccin säkrare att använda än vaccin som använder sig av hela eller delar av levande virus. (1)

Immunresponsen hos rekombinanta protein är generellt svag och kräver oftast tillägg av adjuvans till proteinet för att bilda större partiklar, vilket genererar en bättre immunrespons och som i sin tur minskar dos antigen som krävs för ett immunsvar. (1)

Proteinerna som används behöver odlas i cellkulturer och därefter renas fram, vilket är en tidskrävande process. Detta hindrar möjligheten att effektivt kunna möta nya virusmutationer då det inte är möjligt att enkelt och snabbt bygga om sin tillverkningsprocess för att tillverka nya protein anpassade efter nya mutationer. En nackdel jämfört med mRNA-vaccin där det enkelt går att ändra i mRNA:t för att möta nya virusmutationer. (5)

Hos virala vektorvaccin finns risk att användning av samma virala vektor, vid upprepade vaccindoser, får immunförsvaret att känna igen vektorn som ett antigen, vilket startar ett immunsvar innan vektorn hunnit infektera celler och påbörja sin effekt. Denna risk finns inte hos rekombinanta proteinvaccin då det färdiga proteinet som injiceras verkar direkt. (1)

Proteinbaserade vaccin är mindre krävande för förvaring transport jämfört med mRNA. I Novavax studie kunde man utsätta själva proteinet för olika temperaturintervall utan att proteinets bindningsförmåga påverkades av det. Vilket då visar på en bättre stabilitet jämfört med mRNA vaccin som måste förvaras vid väldigt låga temperaturer. (2)

**Aktuellt**Nuvarande situation kring rekombinanta proteinvaccin är att vi har två kandidater som är under utvärdering av EMA, Sanofi och Novavax. Det finns idag inga godkända rekombinanta proteinvaccin i Europa. Detta kan bero på olika faktorer, men jämfört med de godkända vaccin som finns idag är förvaring kring proteinvaccin mindre ansträngande, men däremot har produktion och utveckling av den varit mer tidskrävande. Därav kan proteinvaccin ses som ett bra alternativ till länder med sämre förvaringsmöjligheter, och något vi lär se på marknaden i framtiden.

 **Referenslista:**

1. Pollet J, Chen WH, Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. Advanced Drug Delivery Reviews. 2021; 170: 71-82.

2. Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al. SARS-COV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. Nature communications. 2021;12(372).

3. Dai L och Gao GF. Vital targets for vaccines against COVID-19. Nature reviews immunology. 2021;21:73-82.

4. Liang Z, Zhu H, Wang X, Jing B, Li Z, Xia X, et al. Adjuvants for Coronavirus Vaccines. Frontiers in Immunology. 2020;11:589833.

5. Riesbeck K. Vaccin mot covid-19-så funkar det. [Internet]. Lund: Vetenskap och hälsa. [Uppdaterad 18 mars 2021; citerad 6 september 2021]. Tillgänglig vid: <https://www.vetenskaphalsa.se/vaccin-mot-covid-19-sa-funkar-de/>

**Bidrag**

* Intro om covid, pandemin, syfte - Raghda
* Bakgrund - Rita
* Val av antingen - Jesper
* Adjuvans - Albin
* Referenslista, källförteckning- Rowaida
* Fördelar, nackdelar - Claudia
* Avslutade del - Raghda
* Faktainsamling, diskussion, samläsning och korrigering av den slutgilitiga texten - Alla