**Postęp prac nad szczepionką przeciwko SARS-CoV-2**

06.04.2020

mgr Małgorzata Ściubisz, dr n. med. Jacek Mrukowicz

**Skróty:** CEPI – Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, mRNA – matrycowe RNA, SARS-CoV-2 – (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) – koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2, COVID-19 – choroba koronawirusowa wywołana zakażeniem SARS-CoV-2

Szczepienia ochronne są najskuteczniejszą metodą zapobiegania i kontroli chorób zakaźnych. Pandemia COVID-19 zmobilizowała zespoły badawcze na całym świecie do intensywnych badań i nawiązania współpracy w celu przyspieszenia prac nad opracowaniem skutecznej szczepionki przeciwko SARS-CoV-2. Byłaby ona krokiem milowym w walce z pandemią COVID-19, ułatwiając kontrolę zakażeń SARS-CoV-2 w przyszłości. Pytanie jednak, jak szybko uda się ją wprowadzić do masowego użytku w praktyce, mimo iż badania te uzyskały aktualnie priorytet we wsparciu finansowym, a instytucje regulacje zapaliły zielone światło dla uproszczonej ścieżki testowania i rejestracji szczepionek przeciwko COVID-19.

Opracowanie nowej szczepionki to długi i złożony proces. Każdy preparat eksperymentalny musi pomyślenie ukończyć kilka etapów badań przedklinicznych i klinicznych, w których ocenia się jego immunogenność, skuteczność i bezpieczeństwo. Najbardziej optymistyczny scenariusz zakłada, że szczepionka przeciwko COVID-19 będzie dostępna nie wcześniej niż w ciągu najbliższych 12–18 miesięcy. Oznacza, to że przynajmniej 1 z 2 szczepionek, które w marcu br. weszły we wstępną fazę badań klinicznych, ukończy pomyślenie wszystkie ich etapy. Z dotychczasowych doświadczeń wynika, że statystycznie rzecz ujmując tylko 1 na 10 eksperymentalnych szczepionek przechodzi pomyślenie wszystkie etapy badań klinicznych i może się starać się o rejestrację oraz dopuszczenie do obrotu przez odpowiednie organy nadzoru.1 Dlatego im więcej zespołów badawczych jednocześnie pracuje nad szczepionką, wykorzystując przy tym różne technologie, tym większa szansa na sukces. Aby jeszcze bardziej przyspieszyć postęp prac nad szczepionką przeciwko COVID-19, wiele organizacji rządowych, pozarządowych, firm farmaceutycznych, biotechnologicznych i uniwersyteckich ośrodków naukowych nawiązało współpracę.

**Wymiana doświadczeń, wiedzy i wsparcie finansowe**

Aktualnie nad szczepionką przeciwko COVID-19 pracuje kilkadziesiąt zespołów badawczych na całym świecie (p. tab.). Wiele z nich nawiązało współpracę badawczo-rozwojową w celu wymiany doświadczeń i wiedzy.

Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) – organizacja pozarządowa koordynująca prace nad szczepionkami przeciwko nowym chorobom zakaźnym, finansowana przez brytyjską organizację charytatywną Wellcome Trust, Fundację Billa i Melindy Gatesów, Komisję Europejską oraz rządy Australii, Belgii, Kanady, Etiopii, Niemiec, Japonii, Norwegii oraz Wielkiej Brytanii – podjęła szereg projektów współpracy na całym świecie. Aktualnie koordynuje i współfinansuje prace badawcze nad 8 eksperymentalnymi szczepionkami przeciwko COVID-19, a łączna suma inwestycji w badania przedkliniczne i przygotowania do I fazy badań klinicznych wnosi ponad 29 mln dolarów amerykańskich (USD). Wśród projektów realizowanych pod auspicjami CEPI warto wymienić:

* współpracę z koncernem farmaceutycznym GlaxoSmithKline (GSK); GSK udostępni CEPI swój system adiuwantowy, który z sukcesem był już stosowany w czasie pandemii grypy
* współpracę z Instytutem Pasteura we Francji, do której zaproszono również austriacką firmę Themis oraz Uniwersytet w Pittsburghu w Stanach Zjednoczonych; podmioty rozpoczęły badania nad szczepionką wykorzystującą wektor wirusowy jako nośnik antygenów SARS-CoV-2; w ramach powstałego konsorcjum CEPI na rozpoczęcie badań przekazało 4 900 000 USD
* współpracę z Uniwersytetem w Hong Kongu; CEPI przekazała Uniwersytetowi w Hong Kongu 620 000 USD na rozpoczęcie badań przedklinicznych.

CEPI zapewniła również początkowe finansowanie prac nad szczepionką przeciwko COVID-19 dla Curevac Inc., Inovio Pharmaceuticals Inc., Moderna Inc., Novavax Inc. oraz dla Uniwersytetu w Oksfordzie w Wielkiej Brytanii i Uniwersytetu w Queensland w Australii. Z kolei wsparcia finansowego dla CEPI udzieliły rządy Danii, Finlandii, Niemiec, Norwegii i Wielkiej Brytanii przeznaczając ponad 185 milionów USD na badania szczepionki COVID-19.1-5

Lista podmiotów, które współdziałają w celu opracowania szczepionki przeciwko COVID-19 jest jednak jeszcze dłuższa:1,6,7

* firma CSL Limited/Seqirus dostarcza wiedzę naukową, techniczną i swój system adiuwantowy MF59 dla naukowców z Uniwersytetu w Queensland w Australii; naukowcy pracują nad eksperymentalną szczepionką, w której wykorzystano nowoczesną technologię „*molecular-clamp*” („klips molekularny”, czyli polipeptyd, który utrwala strukturę przestrzenną [czwartorzędową] i domeny antygenowe białek strukturalnych wirusa, aby po ich wyizolowaniu z kapsydu cząsteczki wirusowej– np. w szczepionkach typu „split” [„rozszczepiony wirus”] lub podjednostkowych produkowanych metodą rekombinacji genetycznej – nie utraciły swoich optymalnych właściwości antygenowych)
* firma GSK podjęła współpracę z firmą biotechnologiczną Clover Biopharmaceuticals; w ramach tej współpracy GSK dostarczy swój system adiuwantowy stosowany w szczepionkach przeciwko grypie pandemicznej; w połowie marca GSK rozszerzyła swoją współpracę i aktualnie pracuje z 5 firmami partnerskimi i grupami badawczymi na całym świecie, m.in. w Stanach Zjednoczonych i Chinach
* firma Janssen Pharmaceutical Companies należąca do koncernu Johnson & Johnson nawiązała współpracę z Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) w Bostonie; w badaniach zostaną wykorzystane technologie stosowane już wcześniej przez Janssen Pharmaceutical Companies przy pracach nad szczepionkami przeciwko wirusowi gorączki ebola, wirusowi zika i HIV; strony rozpoczęły testy przedkliniczne kilku potencjalnych szczepionek, tak aby jeszcze w 2020 roku rozpocząć pierwsze badania kliniczne; Janssen Pharmaceutical Companies rozszerzyła także współpracę z amerykańską agencją rządową zajmującą się badaniami biomedycznymi (Biomedical Advanced Research and Development Authority [BARDA])
* współpracę z BARDA podjęła również firma Sanofi Pasteur; badania prowadzone są w kierunku wykorzystania technologii rekombinacji DNA, którą Sanofi stosowała już wcześniej w badaniach nad szczepionką przeciwko SARS; Sanofi współpracuje również z CEPI dzieląc się swoim doświadczeniem badawczo-rozwojowym dotyczącym szczepionek
* firma Pfizer i BioNTech wspólnie rozwijają badania nad szczepionką opartą na matrycowym RNA (mRNA); naukowcy deklarują, że dzięki współpracy być może już w kwietniu 2020 roku rozpoczną pierwszą fazę badań klinicznych; firmy weszły we współpracę już w 2018 roku w celu opracowania szczepionki przeciwko grypie opartej na mRNA.

**Różne technologie, to większa szansa na sukces**

Technologie stosowane do opracowania szczepionki przeciwko COVID-19 są bardzo zróżnicowane (p. tab.). Aktualnie trwające badania kliniczne i przedkliniczne dotyczą szczepionek:

* na bazie kwasów nukleinowych (zawierające RNA lub DNA kodujące białka strukturalne wirusa [czyli wchodzące w skład kapsydu cząsteczki wirusowej])
* wykorzystujących niereplikujący się wektor wirusowy jako drogę dostarczenia antygenów do organizmu
* „żywych” (atenuowanych)
* inaktywowanych
* podjednostkowych, zawierających wybrany antygen lub antygeny wirusa(zazwyczaj rekombinowane) w postaci izolowanej, cząsteczek wirusopodobnych (*virus-like particles* [VLP] – rekombinowane białka strukturalne wirusa, które po syntezie naturalnie tworzą kapsyd wirusa, ale niezawierający jego materiału genetycznego, tzw. „pusty” kapsyd) lub białkowych nanocząsteczek.

Każda z tych technologii ma swoje wady i zalety. Szczepionki „żywe” silnie pobudzają odpowiedź immunologiczną, ale wymagają bardziej skomplikowanych i szerszych badań bezpieczeństwa. Z kolei szczepionki oparte na wybranych białkach wirusowych lub kwasach nukleinowych kodujących informację o antygenach wirusa kluczowych dla ochronnej odpowiedzi immunologicznej, choć są łatwiejsze w ocenie bezpieczeństwa, to zazwyczaj wiążą się ze słabszą odpowiedzią immunologiczną i wymagają dodatkowych działań w celu jej wzmocnienia (np. stosowania adiuwantów). Szczepionki na bazie kwasów nukleinowych zazwyczaj najszybciej wchodzą do fazy badań klinicznych, jednak pomimo ponad 20-letniej historii badań jak dotąd żadna szczepionka oparta na tej technologii nie została zarejestrowana do stosowania u ludzi w profilaktyce jakiejkolwiek choroby zakaźnej.8,9

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabela. Aktualnie prowadzone projekty badawcze nad szczepionką przeciwko SARS-CoV-2a** | | |
| **Zastosowana technologia** | **Rodzaj szczepionki (składnik aktywny)** | **Zespół badawczy** |
| **szczepionki w I fazie badań klinicznych** | | |
| wektor wirusowy niezdolny do replikacji | rekombinowany adenowirus (typu 5) zawierający geny kodujące kluczowe antygeny SARS-CoV-2 | CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology |
| RNA | mRNA zawarte w nanocząsteczkach lipidowych | Moderna/NIAID |
| **szczepionki na etapie badań przedklinicznych** | | |
| DNA | plazmidowy DNA podawany metodą elektroporacjib | Inovio Pharmaceuticals |
| DNA | Takis/Applied DNA Sciences/Evvivax |
| plazmidowy DNA | Zydus Cadila |
| inaktywacja | wirus inaktywowany formaldehydem + adiuwant glinowy | Sinovac |
| atenuacja wirusa (szczepionka „żywa”) | wirus SARS-CoV-2 atenuowany metodą deoptymalizacji kodonów | Codagenix/Serum Institute of India |
| wektor wirusowy niezdolny do replikacji | geny kodujące VLP w wektorze MVA | GeoVax/BravoVax |
| wektor adenowirusowy (Ad26) samodzielnie lub dodatkowo wzmocniony MVA | Janssen Pharmaceutical Companies |
| wektor adenowirusowy (konstrukt ChAdOx1) | University of Oxford |
| wektor adenowirusowy (opatentowana technologia NasoVaxTM) zawierający gen kodujący białko „kolca” SARS-CoV-2 | Altimmune |
| wektor adenowirusowy (adenowirus typu 5, opatentowana technologia GREVAXTM) | Greffex |
| szczepionka doustna wykorzystująca opatentowaną technologię nośnika VAASTTM | Vaxart |
| białkowa podjednostkowa | VLP wytwarzane w systemie ekspresji białek w komórkach *Drosophila* linii S2 | ExpreS2ion |
| białko S „kolca” SARS-CoV-2 | WRAIR/USAMRIID |
| białko S-Trimer | Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK |
| peptydowa | Vaxil Bio |
| peptydowa | AJ Vaccines |
| hybryda antygenu SARS-CoV-2 z opatentowanym peptydem li-KeyTM | Generex/EpiVax |
| białko S „kolca” SARS-CoV-2 | EpiVax/University of Georgia |
| białko S „kolca” SARS-CoV-2, ekspresja w systemie bakulowirusa | Sanofi Pasteur |
| trimery/nanocząsteczki kompletnego białka S z opatentowanym systemem adiuwantowym Matrix MTM (zawiera saponiny) | Novavax |
| kilka antygenów SARS-CoV-2 w opatentowanym systemie nośnikowym gp-96TM | Heat Biologics/University of Miami |
| białko S „kolca” stabilizowane technologią „klipsa molekularnego” („*molecular clamp*”) | University of Queensland/GSK |
| podjednostka S1 lub RBD białka S („kolca” wirusa) | Baylor College of Medicine |
| podjednostka białka, ekspresja w komórkach roślinnych | iBio/CC-Pharming |
| podjednostkowa | VIDO-InterVac/University of Saskatchewan |
| mikrosfery peptydowe z systemem adiuwantowym | University of Saskatchewan |
| wektor wirusowy zdolny do replikacji | zmodyfikowany, atenuowany wirus odry | Zydus Cadila |
| zmodyfikowany, atenuowany wirus odry | Institute Pasteur/Themis/University of Pittsburg Center for Vaccine Research |
| zmodyfikowany wirus ospy końskiej zawierający gen białka S („kolca”) SARS-CoV-2 | Tonix Pharma/Southern Research |
| RNA | mRNA kodujące VLP (LNP jako nośnik) | Fudan University/Shanghai JiaoTong University/RNACure Biopharma |
| mRNA kodujące RBD (LNP jako nośnik) | Fudan University/Shanghai JiaoTong University/RNACure Biopharma |
| mRNA | China CDC/Tongji University/Stermina |
| mRNA | Arcturus/Duke-NUS |
| mRNA | BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer |
| saRNA | Imperial College London |
| mRNA | Curevac |
| VLP | VLP (system ekspresji w komórkach roślin) | Medicago Inc. |
| bd | bd | University of Hong Kong |
| bd | bd | ImmunoPrecise |
| bd | bd | MIGAL Galilee Research Institute |
| bd | bd | Doherty Institute |
| bd | bd | Tulane University |
| a Opracowano na podstawie 13. pozycji piśmiennictwa (stan w dniu 20 marca 2020 r.) b Elektroporacja – metoda polegająca na zastosowaniu pola elektrycznego lub elektromagnetycznego do odwracalnego uszkodzenia błony komórkowej w celu wprowadzania do komórek kwasów nukleinowych; po raz pierwszy zastosowano ją w latach 1980. jako alternatywę dla zmodyfikowanych genetycznie wektorów wirusowych i metod chemicznych, które także wykorzystywano w tym celu.  Skróty: bd – brak danych, LNP – nanocząsteczki lipidowe, mRNA – matrycowe RNA, MVA – wirus krowianki, NIAID – National Institute of Allergy and Infectious Diseases, RBD – domena wiążąca receptor podjednostki S1 białka S („kolca”) SARS-CoV-2, saRNA – samoreplikujący się RNA, VLP – cząstki wirusopodobne | | |

**Szczepionki przeciwko SARS-CoV -2 na etapie badań klinicznych**

Aktualnie 2 eksperymentalne szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 weszły do I fazy badań klinicznych. W obu przypadkach są to na razie badania bez randomizacji prowadzone metodą próby otwartej w celu ustalenia optymalnej dawki szczepionki.

**Pierwsze badanie** nadzoruje amerykański National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) należący do rządowych National Institutes of Health. Szczepionkę dostarczyła firma biotechnologiczna Moderna (prace badawcze prowadzono w ścisłej współpracy z NIAID i wsparciu CEPI). Badanie prowadzone jest w 2 ośrodkach, w Instytucie Szczepionek i Chorób Zakaźnych Kaiser Permanente Washington Health Research Institute w Seattle oraz w Klinice Chorób Zakaźnych Dzieci Emory Children's Center należącego do Uniwersytetu Medycznego Emory w Atlancie. Protokół przewiduje włączenie do badania 45 zdrowych ochotników w wieku 18–55 lat. Rekrutację do badania rozpoczęto 3 marca br. Badacze wstępnie ocenią bezpieczeństwo i immunogenność eksperymentalnej **szczepionki zawierającą mRNA** („mRNA-1273”) kodujący białko S „kolca” SARS-CoV-2, którego nośnikiem są nanocząsteczki lipidowe (*lipid nanoparticle* – LNP). Protokół badania przewiduje podanie domięśniowo 2 dawek w odstępie 1 miesiąca. Pierwszą dawkę szczepionki podano zdrowemu ochotnikowi 16 marca br.10,11

**Drugie badanie** nadzoruje Insitute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences w Chinach. Jego celem jest wstępna ocena bezpieczeństwa i immunogenności eksperymentalnej **rekombinowanej szczepionki opartej na wektorze adenowirusowym** (adenowirus typu 5) niezdolnym do replikacji. Wektory wirusowe, zwłaszcza adenowirusowe, to system stosowany już wcześniej w terapii genowej. Protokół przewiduje włączenie do badania 108 zdrowych ochotników w wieku 18–60 lat, a rekrutację rozpoczęto 16 marca br. Badanie jest finansowane ze środków publicznych Ministerstwa Nauki i Technologii Chińskiej Republiki Ludowej.12

**Piśmiennictwo:**

1. IFPMA. Novel coronavirus (COVID-19) – Industry’s R&D efforts. [www.ifpma.org](https://www.ifpma.org/subtopics/novel-coronavirus-covid-19-industrys-rd-efforts/)   
2. CEPI and GSK announce collaboration to strengthen the global effort to develop a vaccine for the 2019-nCoV virus. [www.gsk.com](https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/cepi-and-gsk-announce-collaboration-to-strengthen-the-global-effort-to-develop-a-vaccine-for-the-2019-ncov-virus/)   
3. CEPI partners with University of Hong Kong to develop COVID-19 vaccine. [www.cepi.net](https://cepi.net/news_cepi/cepi-partners-with-university-of-hong-kong-to-develop-covid-19-vaccine/)   
4. CEPI collaborates with the Institut Pasteur in a consortium to develop COVID-19 vaccinewww.cepi.net/news\_cepi/cepi-collaborates-with-the-institut-pasteur-in-a-consortium-to-develop-covid-19-vaccine/   
5. CEPI gets €140 million funding boost from Germany while expanding coronavirus vaccine search. [www.cepi.net](https://cepi.net/news_cepi/cepi-gets-e140-million-funding-boost-from-germany-while-expanding-coronavirus-vaccine-search/)   
6. Johnson & Johnson Announces Collaboration with the Beth Israel Deaconess Medical Center to Accelerate COVID-19 Vaccine Development. [www.jnj.com](https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-collaboration-with-the-beth-israel-deaconess-medical-center-to-accelerate-covid-19-vaccine-development)   
7. Pfizer and Biontech to co-develop potential covid-19 vaccine. [www.pfizer.com](https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_and_biontech_to_co_develop_potential_covid_19_vaccine)   
8. Coronavirus vaccine: Everything you need to know. [www.medicalnewstoday.com](https://www.medicalnewstoday.com/articles/coronavirus-vaccine#development)   
9. Wilson J. C. Approaches for creating a COVID-19 vaccine. [www.pharma.elsevier.com](https://pharma.elsevier.com/pharma-rd/approaches-for-creating-a-covid-19-vaccine/)   
10. Phase I, Open-Label, Dose-Ranging Study of the Safety and Immunogenicity of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) in Healthy Adults. NCT0428346. [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461)   
11. NIH clinical trial of investigational vaccine for COVID-19 begins. [www.nih.gov](https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins)   
12. A phase I clinical trial for recombinant novel coronavirus (2019-COV) vaccine (adenoviral vector). ChiCTR2000030906. [www.chictr.org.cn](http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=51154)   
13. WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 20 March 2020. [www.who.int](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf)