

*Magyar Honvédség Egészségügyi Központ,
Járványvédelmi és Tudományos Kutató Intézet*

A COVID-19 megelőzésére szolgáló vakcinák összetétele, működési elve*

**Deli Gábor, Dr.Pataki Ágnes PhD,
Emődy-Kiss Blanka, Takács Edina,
Papp Sándor és Dr. Fent János**

Kulcsszavak: COVID-19, vakcina, mRNS, vektor, adenovírus

A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 járvány rendkívüli gyorsasággal elterjedt az egész világon. A vírus visszaszorítására hozott intézkedések csak a járvány kordában tartására elegendők, és gyorsan kiderült, hogy a járvány elleni küzdelem legesélyesebb módja az oltások kifejlesztése lehet. Világszerte sok vállalat kezdett oltásokat fejleszteni, és soha nem látott gyorsasággal, kevesebb, mint egy év alatt számos oltást készítettek. A SinoPharm és a SinoVac hagyományosan, inaktivált vírusokból készített vakcinákat, a Johnson & Johnson, az AstraZeneca és az Orosz Egészségügyi Minisztérium kutatóközpontja rekombináns DNS-t csomagolt különböző adenovírusokból felépített vektorokba, a Pfizer és Moderna módosított mRNS vakcinákat fejlesztettek ki mesterséges lipid nanorészecskék felhasználásával. Ezenkívül számos, új ötlet alapján született oltóanyag jutott el klinikai vizsgálatig. A SARS-CoV-2 vírus olyan újabb mutációi, melyek elősegítik a vírus terjedését, újabb járványhullámokat okoznak. A tavaszi járványt a tüskefehérje D614G kicserélődése okozta. A Dél-Afrikában, Brazíliában, Angliában azonosított mutációk szintén megnövelik a fertőzés kockázatát és manapság számos új megbetegedést okoznak. A világ népességének nagy részét be kell oltani a járvány elleni küzdelemhez szükséges nyájimmunitás elérése érdekében, ezért az oltás kérdése mindannyiunkat érint. Jelen közlemény célja egy magyar nyelvű, molekuláris biológiai szemléletű képet nyújtani a SARS-CoV-2 vírus ellen kifejlesztett vakcinák működési elvéről.

* Jelen tanulmány kézírata 2021. 03. 31-én érkezett Szerkesztőségünkbe. A Honvédorvos 2020. 1–2. számának nyomtatása késésben volt, így a közlemény témájának aktualitása miatt ebben a kötetben kerül közzétételre.

A COVID-19 világjárvány kitörésével és a vírus elleni vakcinák kifejlesztésével a védőoltásokkal kapcsolatos kérdések is előtérbe kerültek. Célunk a SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) vírus ellen kifejlesztett, engedélyezett vakcinák rövid ismertetése és összehasonlítása.

Az első mesterséges immunizálás Edward Jenner angol sebész oltóanyagával történt, amely az első védőoltás volt a világon. Jenner megfigyelte, hogy a tehénhimlővel (variola vaccinae) fertőzött fejőnők és tehenészek nem kapják el az emberi himlőt. A vakcina kifejlesztését Jenner használta. Az új módszerének a „vaccination” elnevezést adta, a tehén latin neve (vacca) után. Jennernek azonban nem volt magyarázata, hogy miért működött a módszere, mert akkor még senki sem látta a szubmikroszkopikus méretű Poxvirus variolae vírust [1]. Az immunizáció hatásmechanizmusának alapjait az immunrendszer működése adja, a veleszületett és a szerzett immunitás nem egymástól függetlenül, hanem egymásra épülve működik. A kórokozó a veleszületett immunitás sejtjes és humorális elemeivel találkozik először. A védekezésnek ez a módja a kórokozóra nézve nem fajlagos. Az adaptív immunválasz során a T-sejtek és a B-sejtek közreműködésével memóriasejtek keletkeznek, ezáltal kialakulhat az immunmemória. Ez a védőoltások alapja [2]. A Jenner-féle oltási eljárás olyannyira sikeres volt, hogy a feketehimlő azóta az egész világból eltűnt.

A járványügyi védekezés részeként számos betegség ellen kötelező védőoltások segítségével lépünk fel (pl.: BCG, hepatitis-B), melyek körét Magyarországon a 18/1998. NM rendelet (a fertőző betegségek és a járványok megelőzése érdekében szükséges járványügyi intézke-

désekről) szabályoz. Ezeken a védőoltásokon kívül léteznek ajánlott védőoltások, amelyek beadása nem kötelező jellegű ugyan, azonban számos esetben egyes munkakörök betöltésének, utazások vagy missziók feltételei lehetnek.

A COVID-19 járvány kezdetén sokan bíztak a nyájimmunitás spontán kialakulásában. Ez tarthatatlan állapotokat idézett elő és az egészségügyi rendszert összeomlással fenyegette. Ma már látjuk, hogy a vakcináció nem mellőzhető, ha csak nem sikerül más, hatékony gyógy-módot találni.

1. SARS-COV-2 vírus

1.1 A SARS-COV-2 vírus felépítése

Különálló csoportként 1968-ban írták le először a koronavírusokat [3]. A Baltimore-féle osztályozás szerint a IV. osztályba sorolják a pozitív egyszálú RNS-sel rendelkező vírusokat [4], ide tartoznak a *Coronaviridae* család tagjai is. A genom méretük 26–32 kilobázis között van, az RNS vírusok közül a legnagyobb genommal rendelkeznek [5]. A koronavírusok gömb alakú 120 nm átmérőjű vírusok, felszínükön 20 nm hosszú szíromlevélszerűen elrendezett tüskefehérjék (S) láthatóak. További két struktúrfehérje ágyazódik a lipidburokba az envelope (E) és az integrális membránprotein (M). Az egyik víruscsoport tagjai még egy további felszíni antigént hordoznak, ez a hemagglutinin-észteráz (HE) glikoprotein (ami a SARS-COV-2 vírusból hiányzik). A burkon belül 14–16 nm hosszúságú elektronmikroszkopos képen helikális formába rendeződött ribonukleoprotein core található, ami az RNS genomból és a nucleokapszid fehérjéből (N) áll [6]. Valamennyi koronavírus hasonlóságot mutat genomjának elrendeződésében és kifejeződésében, 16 nem strukturális protein az 5' vég felől néz-

ve ORF 1a/b szakasszal (Open Reading Frame) és a négy strukturális fehérje a 3' vég felőli oldalon egy másik ORF szakasszal kódolva [5]. Ezeknek a proteineknek számos immunmoduláló hatása ismert. A koronavírusok egyedülálló replikációs stratégiával rendelkeznek [7].

Hét koronavírus ismert, amely képes embert megbetegíteni, ezek a 229E, OC43, NL63, HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV [5], SARS-CoV-2, amelyek közül az első négy kevésbé veszélyes, náthaszerű tüneteket okoz, míg az utóbbi három akár halálos kimenetelű betegséget is okozhat.

A COVID19 járványt okozó SARS-CoV-2 vírust (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) a Betacoronavirus genusba, a Sarbecovirus subgenusba sorolják [8][9]. A fentebb említett négy strukturális fehérje építi fel, a burokba ágyazott S, E, M glikoproteinek és a magban kötött N fehérje.

A trimereket alkotó tüskefehérje S1 és S2 alegységből áll. Az S protein a receptor binding domain (RBD) által kapcsolódik a gazdasejthez. A strukturális analízis szerint a vírus S1 alegysége a humán angiotenzin konvertáz-2 enzimhez (ACE-2) kötődik [8], amelyért a RBD régiójának C-terminális felőli kis szakasza, a receptor binding motif (RBM) felelős [10]. Megállapították, hogy a SARS-CoV-2 S fehérje nagyobb affinitással kötődik az ACE-2 enzimhez, mint a 2003. évi járványt okozó SARS-CoV-1 vírus S proteinje [11]. A gazdasejthez való kötődés során a vírus egy teljes membránburkot képez maga körül, miután a sejtmembránhoz kötött szerin-proteáz (TMPRSS2) lehasítja az S1 alegységet az S2 alegységről és ezáltal feltárul a hidrofób fúziós peptid, amely lehetővé teszi a vírus és gazdasejt membrán összeolvadását. A vírus endoszómaként bekerül

a sejtbe, ahonnan a ribonukleoprotein magja a savas közeg vagy a katepszin enzim működése révén a citoplazmába jut és elkezdődik a replikáció.

1.2 COVID-19 mutációk, a Pango-nomenklatura

A vírusok szaporodásuk során számtalan mutáción mennek keresztül. Szemben az eukarióta sejtekkel, nem rendelkeznek számottevő hibajavító mechanizmussal, így az egyes mutációk tovább öröklítése leginkább csak azon múlik, hogy az adott mutáció jelent-e valamilyen előnyt a vírusnak a szaporodás szempontjából. A mutációs ráta – különösen az RNS vírusok esetén – meglehetősen nagy érték is lehet. Méréseken alapuló becslések szerint egy sejt megfertőződése során 10^{-3} – 10^{-6} eséllyel következik be mutáció valahol a vírusgenomban [12]. Figyelembe véve, hogy a betegség során egy szervezetben sejtek milliói fertőződnek meg, a mutációk létrejötte bizonyosra vehető. A kérdés az, hogy milyen gyakran fordul elő olyan mutáció, amelyik képes dominánssá válni. Minél többen betegszenek meg, annál nagyobb kópiaszámban található meg a populációban a vírus, annál nagyobb az esély arra, hogy még veszélyesebb mutációk jöjjenek létre.

Ez az általános törvényszerűség a Covid-19 járvány során is megfigyelhető volt.

A tüskefehérjében a 614. aminosav még aszparaginsav volt a vírus megjelenésekor Kínában 2019-ben, de ma már ezen a helyen többnyire glicin van, a B.1 variáns általánosan elterjedt. Bebizonyosodott, hogy a tüskefehérjében bekövetkezett egyetlen aminosav cseréje a SARS-CoV-2 fertőzőképességének emelkedésével jár [13].

Az SG614-et hordozó vírusok hatékonyabban jutnak be az ACE2-t ex-

presszáló sejtekbe, mint az SD614-et tartalmazó vírusok. Ez a megnövekedett belépési képesség korrelál a kevesebb S1-domén sheddinggel és a hatékonyabb S-fehérje beépüléssel a virionba [14].

Az egyre több és több mutáció azonosítása tette szükségessé egy nómenklátúra rendszer kidolgozását. A Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages (PANGOLIN) egy szoftvereszköz, amelyhez webalkalmazás is kapcsolódik. Célja a Pango-nómenklátúra néven ismert SARS-CoV-2 törzsek dinamikus nevezéktanának megvalósítása [15]. A név egy szójáték, mert a pangolin tobzoskát jelent, ami a denevér mellett szerepet játszhatott a SARS-COV-2 vírustörzs kialakulásában.

Ebben a rendszerben a brit variáns az 1.1.7, a cseh a B.1.258, a brazil az B.1.1.28.1 (P1), a dél-amerikai a B.1.351 azonosítóval szerepel.

A variánsokat szekvenálással azonosítják, az egyes variánsok több mutációval eltérnek az eredeti vuhanitól. Vannak több variánsban előforduló közös eltérések, de vannak egy adott variánsra jellemző egyedi mutációk is, amelyek lehetővé teszik a variáns azonosítását akár egy PCR vizsgálattal is.

A mutációk kiemelt jelentőségét az adja, hogy minden kifejlesztett vakcina esetén kérdéses, hogy egy-egy újabb variáns ellen is hatékony marad-e? Nem változnak-e meg a mutáció következtében a vírus antigének olyan mértékben, hogy a vakcina elveszíti hatékonyságát?

2. Az oltás módja

Az oltások védetté teszik (immunizálják) a szervezetet a különböző kórokozókkal szemben. Ez az immunizáció történhet passzív és aktív módon is.

2.1. Passzív immunizálás – a COVID-19-en átesett gyógyult emberek szérumával

Jellegéből adódóan erre a módszerre akkor kerülhet sor, ha a fertőzés már bekövetkezett és a szervezet önerőből nem képes leküzdeni a kórokozót. A passzív immunizációnál egy bizonyos kórokozó ellen már kész ellenanyagot, azaz specifikus antitesteket juttatunk a szervezetbe. Ezen esetben a szervezet készen kapja az immunglobulinokat, nem kell megtermelnie saját magának, ehhez nem kell aktiválódnia a T- és B-sejteknek. Passzív immunizálás során nem alakul ki immunmemória.

A beadott immunglobulin lehet biotechnológiailag mesterségesen előállított vagy származhat a fertőzésen már átesett ember szérumából. Közismert példa erre a tetanusz betegség kialakulásának megelőzésében alkalmazott immunglobulin: a TETIG [16]. A magyarok elsők között voltak, akik a COVID fertőzésen átesett és gyógyult emberek vérplazmáját eredményesen használták gyógyításra [17].

2021. elején veszélyhelyzeti engedélyt kapott Lilly cég által kifejlesztett, bamlanivimab (LY-CoV555) nevű készítmény [18], amely mesterségesen gyártott, S protein ellenes immunglobulint tartalmaz. A kezdeti eredmények biztatóak [19]. REGEN-COV néven kapott engedélyt az USA-ban [20] az egyszerre két (casirivimab és imdevimab) rekombináns technológiával előállított humán IgG-t tartalmazó oltóanyag is.

Itt kell megemlítenünk azokat a hasonló technológiával előállított, de nem immunglobulin szerkezetű biologikumokat is, amelyek hatásukban a passzív immunizáláshoz hasonlatosak. Ilyen például az a magyar fejlesztésű szer, amely az ACE-2 analógjaként a vírus S proteinjéhez kap-

csolódik, és hordoz egy opszonizáló hatású immunglobulin Fc régiót. Jelenleg a kutatások *in vitro* fázisban vannak [21].

2.2 Aktív immunizálás – a COVID-19 oltások működési elve

Populáció szintű védetség kialakítása a gyakorlatban csak tömeges, aktív immunizálás segítségével lehetséges. Ebben az esetben az előlt vagy legyengített kórokozót, illetve annak egy nem fertőző, de immunogén részletét adják be a szervezetbe. Betegség nem alakul ki, azonban létrejön az immunválasz, immunológiai memória is kialakul, amely a továbbiakban már védetséget biztosít a valódi kórokozóval szemben.

A vakcina akkor hatékony, ha megfelel az alábbi kritériumoknak Erdei Anna [2] szerint:

- aktiválja az antigén-bemutató sejteket, így azok citokineket termelnek, és prezentálják az antigént;
- a T- és a B-sejtek stimulálása memóriasejtek keletkezését eredményezi;
- a T-sejtek számos epitópra specifikusak, hogy leküzdjék a patogén antigén-variációit, és kivédjék a gazdaszervezet immunválaszának az MHC-polimorfizmusból adódó variabilitását;
- az antigén sokáig fennmaradjon a limfoid szövetek csíráközpontjainak follikuláris dendritikus sejtjein, ahol a nagy affinitású B sejt receptorral rendelkező B-limfociták pozitív selekciója végbemegy és kialakulnak a memória B-sejtek.

2.3 Keresztreakciók és edzett immunitás

A SARS-COV-2 mutánsok kapcsán feltelezhető, hogy az egyik variánsal történő immunizálás, kisebb mértékben ugyan, de az új variáns ellen is védelmet biztosít. A COVID-19 járvány kitörése után

röviddel kiderült, hogy még egyes, a béta koronavírusoktól rendszertanilag távol álló kórokozók ellen kialakult immunitás is nyújt – populációs szinten kimutatható – védetséget a COVID-19 betegséggel szemben. A védetség alapja valószínűleg az epitópok hasonlóságában rejlik, mind a B-sejtek, mind a T-sejtek esetén [22, 23].

Ezenkívül a veleszületett immunválaszok hosszú távú fellendítése, amelyet bizonyos élő vakcinák (BCG, orális gyermekbénulás elleni vakcina, kanyaró) kiváltanak, amit „edzett immunitásnak” nevezünk, a veleszületett immunsejtek epigenetikus, transzkripció és funkcionális átprogramozása révén heterológ védelmet vált ki a fertőzések ellen [24].

A Covid-19 járvány első hulláma által leginkább azok az országok voltak érintettek, ahol nem alkalmaztak rendszeres BCG-vakcinációt, bár a képet bonyolítja, hogy ezek az országok gazdaságilag többnyire fejlettek. A halálozás tekintetében is ugyanez a különbség látszik [25]. Urbán és mtsai. megvizsgálták a BCG-Pasteur törzs proteomjának T-sejt és B-sejt epitópjait a SARS-CoV-2 immunogén peptidjeivel való hasonlóság szempontjából. A BCG törzs proteomjában 112 MHC-I-korlátozott T-sejt-epitópot és 690 B sejt-epitópot találtak hasonlóknak a SARS-CoV-2 epitópokhoz, beleértve a tüskeglikoprotein receptor-kötő doménjét is [22].

A kanyaró-mumpsz-rubeola (MMR) oltottság is negatívan korrelál a 2019-es koronavírus betegség súlyosságával [26]. Az MMR egy vagy több komponense szerkezetileg hasonló lehet az immunrendszer által felismert SARS-CoV-2 epitópokhoz és hozzájárulhat a kereszt-immunitáshoz. Ezért a tüskefehérje receptorkötő doménjének (RBD) és a SARS-CoV-2 nukleokapszid fehérjéjének homológiai elemzését végezték [23] a ka-

nyaró, mumpsz és rubeola proteomokkal a BLAST segítségével. Nyilvánvaló hasonlóságot találtak a COVID19-t okozó koronavírus tüskefehérje RBD-je és a kanyaró fúziós glikoproteinjének B lánc között.

3. Első generációs vakcinák

3.1 Elölt vagy inaktivált COVID-19 elleni vakcinák: A Bharat Biotech, Sinopharm és a SinoVac oltóanyagok

Egyes vakcinák inaktivált, de korábban virulens mikroorganizmusokat tartalmaznak, amelyeket vegyszerekkel, hővel vagy sugárzással pusztítottak el. Az egész kórokozót tartalmazza az oltás. Ilyen például az IPV (inaktivált poliovírus vakcina), a hepatitis A, a veszettség elleni és a legtöbb influenza vakcina. Hátrányuk, hogy egyes esetekben lázkeltőek lehetnek és hogy a tartós immunitás kialakulásához az oltást többször ismételni kell. A COVID-19 kapcsán is történtek vakcinafejlesztések az inaktivált vírus módszerrel.

A SinoPharm (Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd.) BBIBP-CorV vakcinája a 19nCoV-CDC-Tan-HB02 SARS-COV-2 törzset tartalmazza, amelyet VERO (Cercopithecus aethiops vese hám) sejtvonalon szaporítanak, a felülszóból β -propiolaktonnal való inaktiválás, koncentráció és tisztítás után alumínium-hidroxid adjuvánssal adszorbeálják az elölt vírusokat a folyékony vakcina formulálásához. Előre töltött fecskendőben vagy injekciós üvegben, hűtve (2-8 °C-on), fénytől védve tárolandó és szállítandó [27].

A CoronaVac (Sinovac Life Sciences, Beijing, China) az CN02 SARS-COV-2 törzset tartalmazza, ugyancsak VERO sejteken szaporítják, β -propiolaktonnal inaktiválják és alumíniumhidroxidot tartalmaz [28].

A Bharat Biotech International Limited, India, BBV152 oltóanyaga a NIV-2020-770 vírustörzset tartalmazza, amiről szekvenálás során megállapították, hogy a tavaszi D614G mutációt hordozza. Ezt szintén β -propiolaktonnal inaktiválják. A vakcinát két segédanyaggal formulálták meg: Algel (alumínium-hidroxid) és Algel-IMDG, egy imidazokinolin molekulát (TLR7 és TLR8 agonista) adszorbeáltak az Algelre. Ez az első inaktivált SARS-CoV-2 vakcina, amely igazoltan Th1-irányú választ vált ki [29] szemben a többi vakcinára jellemző B sejttes válasszal.

Az inaktivált vírusokkal legalább egyszer meg kell ismételni az oltást, ezzel szimulálva az antigén hosszas jelenlétét a szervezetben, ami által remélhetőleg kellő mennyiségű ellenanyag és elegendő memóriasejt jön létre.

Mindhárom vakcina könnyen kezelhető, mivel egyiket sem kell fagyaszttva tárolni. A SinoPharm vakcinájával már Magyarországon is oltanak (2021. február óta), a másik kínai oltóanyag a CoronaVac és az indiai Bharat Biotech is klinikai fázisban van már.

3.2 Élő attenuált vakcinák – USA: Codagenix

Ezek az oltások legyengített kórokozókat tartalmaznak. Ezek olyan mesterségesen előállított mikroorganizmusok, amelyek az emberi szervezetben csak lassan képesek szaporodni, és betegség kialakítására nem képesek (elvesztették megbetegítő képességüket az előállítás során) ugyanakkor erőteljes immunitást hagynak maguk után. Az ilyen típusú vakcinák hátránya, hogy csak egészséges immunrendszerű emberek kaphatják. Azok, akik valamely oknál fogva gyengült immunrendszerrel rendelkeznek (pl. szervátültetésben részesültek, vérképzőrend-

szeri megbetegedésük van, AIDS-esek, gyengült immunrendszerrel születettek), nem kaphatják meg ezeket az oltásokat, mivel bennük a vírus veszélyesen elszaporodhat. Ilyen oltások: MMR (kanyaró, mumpsz, rubeola), varicella (bárányhimlő), sárgaláz, BCG (tuberculosis) Orális polio vakcina (OPV) [16].

A COVID-19 ellen az USA-ban a Codagenix cég ilyen típusú vakcinát fejleszt, amelyet a honlapjukon adtak hírül [30]. A COVI-VAC egyadagos, élő attenuált vírusokat tartalmazó vakcina a COVID-19 ellen, melynek különlegessége az intranazális alkalmazhatóság. A vakcinában felhasznált vírust a Codagenix saját fejlesztésű deoptimalizációs technológiájával állítottak elő. A módszer elvi alapja, hogy olyan nukleotid pár változtatásokat végeznek a genomban, ami rontja az mRNS stabilitását, csökkenti a translációt, de nem változtat az aminosav sorrenden, tehát a vírus szaporodása gyengül, de antigenitása nem változik [31]. A COVI-VAC biztonságos volt és már egy adag után is védettséget biztosított a preklinikai állatmodellben [30], és jelenleg I. fázisú klinikai vizsgálatban van. A COVI-VAC-t úgy tervezték, hogy immunitást hozzon létre a SARS-CoV-2 összes, és ne csak a tüske felületi fehérjéivel szemben. Az élő attenuált vakcinák erős immunválaszt váltanak ki, és hosszú távú celluláris immunitáshoz kapcsolódnak. *Az intranazális beadáshoz nincs szükség tűkre vagy speciálisan képzett egészségügyi szolgáltatókra, ezért egyedülállóan alkalmas tömeges immunizációs kampányra.*

4. Második generációs vakcinák: alegység vakcinák

Alegység vakcináról akkor beszélünk, ha nem a teljes kórokozót adják be, mert egyes esetekben lázkeltő lehet, hanem an-

nak csak egy részét (például felszíni antigéneket), így kiváltva az immunválaszt. Ez lehet a tokos baktériumok esetén pl. poliszacharid alegység vakcina, ilyenkor tokjának egy részét adják be. Például: Pneumococcus elleni oltás. Ma már inkább az acelluláris és alegység vakcinákat alkalmazzák. Például: influenza, veszettség (ezekre a betegségekre létezik inaktivált vírus típusú oltás is), szamárköhögés.

A SARS-COV-2 vírus esetén a felületen elhelyezkedő spike fehérje alkalmazása tűnik kézenfekvőnek.

4.1 A módosított tüskefehérje

A második és a harmadik generációs COVID-19 vakcinák esetében gyakran nem a vadon előforduló tüskefehérjét (vagy genomját a harmadik generációs vakcinák esetében), hanem annak mesterségesen módosított változatát alkalmazzák.

Példának okáért a Novavax és a Johnson & Johnson az oltás tervezése esetén az S proteint módosították úgy, hogy az S1/S2 (furin) hasítási helyen több bázikus aminosavat tartalmazó RRAR aminosav szekvenciát QQAQ-ra változtatták annak érdekében, hogy proteáz-rezisztenssé tegyék [32, 33, 34].

Még 2 prolin-szubsztitúciót is létrehozta mesterségesen a K986 és V987 aminosavak helyére, az S2 fúziós centrumban, a fokozott stabilitás érdekében [33]. Ezeket a prolin szubsztitúciókat alkalmazzák a Novavax, a Johnson & Johnson, a Pfizer és a Moderna vakcinákban is [32][35][36].

4.2 A Novavax (USA), Medicago (Kanada), Vektor (Oroszország) vakcinája

Az Egyesült Államokbeli Novavax a NVX-CoV2373 vakcinája fejlesztéséhez a teljes spike fehérjét rovarsejtekben

expresszálják, majd megtisztítják, majd 0,01% (v/v) poliszorbát 80 (PS80) detergensben formulálják. A SARS-CoV-2-3Q-2P teljes, 1273 aminosav hosszúságú tüske fehérjéjét (3Q-2P-FL) a teljes hosszúságú SARS-CoV-2 tüskegéből tervezték, ami a transzmembrán domént (TM) és a citoplazmatikus farkat (CT) is tartalmazza. A rekombináns, nanopartikulumokat alkalmazó technológia a Novavax szabadalmaztatott, szaponinbázisú Matrix-M™ vivőanyagát alkalmazza a vakcinagyártás során, a vivőanyag az immunrendszert stimulálja. A vakcina 2–8 °C közötti hőmérsékleten, azaz hűtött körülmények között stabil, és azonnal felhasználható folyékony formában kerül kiszállításra. Fázis III eredmények szerint csaknem 90%-os hatásosságot mutatott [32].

Az orosz novoszibirszi Vektor virológiai és biotechnológiai kutatóközpont által kifejlesztett EpiVacCorona a Szputnyik V vakcinával szemben nem egy újabb adenovírus-alapú vektorvakcina, hanem egy szintetikus platformon előállított peptid vagy epitópvakcina, amelynek (közel) százszázalékos az immunológiai hatékonysága az új koronavírusos fertőzéssel szemben a klinikai tesztek alapján – közölte az orosz fogyasztóvédelmi felügyelet [37]. A vakcina fejlesztői nem kértek fel gyógyszeripari partnert a gyógyszer előállításához, de már 15 ezer adagot bocsátottak ki saját gyártókapacitásuk felhasználásával. Az Izvestia-nak erről az Állami Virologiai és Biotechnológiai Kutatási Központban („Vector”) nyilatkoztak. A vakcina a SARS-CoV-2 vírus fehérjéinek kémiai szintetizált, 20–31 aminosavból álló peptid antigénjeit tartalmazza, egy rekombináns baktériumrendszerben szintetizált, nem allergén hordozófehérjéhez konjugálva és alumíniumot tartalmazó adjuvánson adszorbeálva. A hordozófehérje a „Vector” know-how-ja, ezért a

szakértők még nem hozzák nyilvánosságra. A „Vector” szakemberei azt sem árulják el, hogy a SARS-CoV-2 mely részei alapján tervezték a gyógyszerhez kémiai szintetizált peptideket [38].

A kanadai Medicago és a GSK (GlaxoSmithKline) bejelentette az adjuváns, COVID-19 vakcina jelölt 2/3-os fázisú klinikai kísérleteinek kezdetét. Az előállításához növényi platformot használnak az oltóanyag fejlesztéséhez. Ez a megközelítés az élő növényeket használja bioreaktorként a vírusszerű részecskének (VLP-ek) előállításához. A VLP-k utánózzák a vírusok natív szerkezetét, ezzel elősegítve az immunrendszer felismerő működését. Genetikai anyagot nem tartalmaznak, ami miatt nem fertőzőek és nem képesek szaporodni. A koronavírus-szerű részecske COVID-19 vakcinajelölt (CoVLP) expresszált rekombináns tüske glikoproteinből áll. A GSK által kifejlesztett adjuvánsnak bizonyítottan dózismegtakarító szerepe van és jelentős immunválaszt vált ki [39].

5. Harmadik generációs vakcinák

5.1 Rekombináns DNS vakcinák

A COVID-19 vakcinák esetében minden gyártó nem replikálódó adenovírus vektorokba építette be a koronavírus valamely antigénjét, leginkább az S proteint kódoló génszakaszt. Más betegségek elleni vakcinák esetében egyéb vírusokkal is történtek próbálkozások, de leghatékonyabbnak az adenovírus látszik.

5.1.1 Az adenovírusok

Az adenovírus egy lipidburok nélküli, kettősszájú DNS örökítőanyagú vírus. A DNS és vele a magfehérjék egy 20 háromszögből álló ikosaéder alakú kapszidban foglalnak helyet. A kapszidot nagyrészt a hexon nevű fehérje alkotja.

A kapszid 12 csúcán hosszú rost helyezkedik el, az ikozaéder felszínére merőleges helyzetben, amely az alapjánál egy pentamer struktúrához kapcsolódik, amelynek neve: penton bázis, a végénél pedig egy globuláris „gomb” domént képez. Ez utóbbi kötődik a megfertőződő sejt receptorához, vírustípustól függően a coxsackievírus és adenovírus receptorhoz (CAR), a heparánszulfáthoz, $\alpha\beta 3$ integrinhez, szialsavhoz vagy a CD46 receptorokhoz [40], a penton bázis pedig előmozdítja a vírus bejutását a sejtbe [41].

Az adenovírusok genomját egy darab lineáris, kettős szálú DNS alkotja, melynek hossza fajtól függően 26-48 ezer bázispár lehet, és 23-46 fehérje íródhat át róla. Jellegzetessége, hogy a DNS mindkét végéhez egy 55 kilodalton méretű fehérje kapcsolódik kovalensen, amely a DNS másolását képes elindítani. A gének csoportokba tömörülnek, például a humán adenovírus E 38 génjéből 17 átírási egységben lesz mRNS, amelyet aztán egy enzim a megfelelő darabokra vág szét. A génszakaszokról splicinggal alternatív fehérjék is átíródhatnak, magát a splicing jelenségét is az adenovírusoknál fedezték fel [42].

A sejtek fertőződéséhez két receptor kell: az adenovírus-receptor, amely megköti a viriont, és az integrin receptor, amely az endocitózist teszi lehetővé [34]. A létrejövő endoszómából a vírusmag kitor a citoplazmába, majd az örökítő anyag bejut a sejtmagba, de ott nem épül be a genomba, hanem extrakromoszómális formában expresszája a terápiás gént [43].

Az adenovírusok számos változata emberben szaporodik, például a Humán adenovírus 5-ös (Ad5) és a 26-os (Ad26) szerotípusa, de vannak nem emberi adenovírusok is, mint például csimpánz adenovírusok (ChAd3, ChAd6, ChAd63).

5.1.2. Az adenovírusok, mint vektorok

Az adenovírusok azért ideális vektorok, mert lineáris, kettősszálú DNS-t tartalmaznak, amibe könnyedén akár 8 kilobázisnyi transzgén-csomag is bevitethető. Ezek a gének hatékonyan expresszálnak [43]. A vektorból ugyanakkor kivesszük azokat a géneket, amelyek a vírus szaporodásához szükségesek. Az ezzel a technológiával működő vakcinák nem igényelnek adjuvánsokat sem, mivel a víruskomponensek stimulálják a veleszületett immunrendszert.

Hátrányuk lehet, hogy mivel az emberek gyakran találkoznak adenovírusokkal, amelyek légzőszervi, gyomor-bélrendszeri és szemfertőzéseket okoznak, az emberek többségében már kialakultak ellenük antitestek, amelyek inaktívalhatják a vírust, mielőtt az elérné a célsejtet. Ezért olyan adenovírusokat használnak, amelyek ritkák vagy más fajokat fertőznek meg, amelyek ellen az emberek nem rendelkeznek immunitással, ugyanakkor képesek humán sejtekbe is bejutni. Ugyanezen okból következik, hogy egy adott szerotípussal nem célszerű több alkalommal oltani, még másik gén bevitele esetén sem. Hátránya lehet, hogy azoknál az embereknél, akik életük során már megfertőződtek egyszer pont ugyanennek az adenovírusnak a vad típusával, akkor az immunrendszer azelőtt neutralizálja a módosított adenovírust, mielőtt az bejuttathatná a sejtekbe a koronavírus tüskefehérjét kódoló DNS-t, vagyis a vakcina hatástalan lesz [44].

5.1.3 Az adenovírus vektorok előállítás

A nem replikálódó adenovírus alapú vektorokat úgy állítják elő, hogy az eredetileg vad típusú adenovírust úgy módosítják, hogy a DNS-ében a korai régió egy részét cserélik le a terápiás génre. A korai régió hivatott megindítani azok-

nak a fehérjéknek a transzlációját, amelyek a vírus replikációjához szükségesek, így azok hiányában a vírus nem képes önálló replikációra. Elszaporításához tehát olyan sejtekre van szükség, amelyek genomjába előzőleg beillesztették a vírus DNS-ének replikációjához szükséges géneket. Ezeket nevezzük becsomagoló sejteknek. Az így előállított – terápiás gént tartalmazó – adenovírus virionokat juttatják a szervezetbe az oltás során.

5.1.4 Az adenovírus vektorral működő rekombináns DNS vakcinák: Sputnik, AstraZeneca és Johnson & Johnson, CoviShield és Convidecia vakcinák

Sputnik V Gamaleya – Sputnik V (Gam-COVID-Vac) – Az Orosz Egészségügyi Minisztériumhoz tartozó FGBU N. F. Gamaleya Nemzeti Epidemiológiai és Mikrobiológiai Kutatóközpont által kifejlesztett, több gyártóhelyen is előállított Sputnik-V vakcina a vektorvakcinák közé tartozik. DNS tartalmú, a SARS-CoV-2 tüskefehérjét (S) kódoló gént tartalmazza vektorba építve az immunválasz stimulálása érdekében. Kétféle adenovírus vektort használ, mindkettő humán típusú. Az első adagban az Ad26 nevű vektort tartalmazó oltóanyagot juttatják be, majd 21 nappal később, a másodikban az Ad5 nevű szerotípusú adenovírus vektort tartalmazó vakcinát. Mindkét adenovírus ritka, ezért kicsi az esélye annak, hogy a hatékonyságot rontó immunitás áll fenn a beoltott személyben [45]. A vakcina előállítása biotechnológiai úton történik, az emberekre nézve fertőzőképes SARS-CoV-2 vírus felhasználása nélkül. A humorális immunválasz vizsgálata során az önkéntesektől vett szérummintákban a SARS-CoV-2 vírus S-glikoproteinjének receptorkötő doménjére specifikus antitesteket vizsgáltak. A Gam-COVID-Vac készítménnyel való immunizálás kifejezett antigénspecifikus,

sejt mediálta immunitást váltott ki a koronavírussal szemben, gyakorlatilag az önkéntesek 100%-ánál. Igazolták mind az antigénspecifikus helper (segítő) T-sejtek (CD4+), mind a szintén antigénspecifikus ölő (killer) T-sejtek (CD8+) termelődését, illetve a gamma-interferon szekréciójának statisztikailag szignifikáns növekedését. Magyarországon 2021. január 20-án engedélyt kapott veszélyhelyzeti alkalmazásra. A gyógyszerforma oldatos injekció intramuszkuláris alkalmazásra. Tárolása –18 °C-on vagy még alacsonyabb hőmérsékleten lehet, sötétben. Felolvasztva maximum 2 óráig tárolható, visszafagyasztása tilos [46].

Az AZD1222 vakcina (Oxfordi Egyetem, AstraZeneca, Egyesült Királyság) egy replikációdeficiens majom adenovírus vektoron (ChAdOx1) alapszik, ami az S-fehérjét kódolja, valamint egy az 5'-végén lévő szöveti plazminogén aktivátort (tPA) humán bevezető (leader) szekvenciát, a citomegalovírus (CMV) promotert és szarvasmarha-növekedési hormon (BGH) poli-A szignálszekvenciát. Kimutatták, hogy a leader tPA szekvenciák fokozzák az immunogenitást és növelik a rekombináns fehérjék expressziós szintjét [34].

A vírusvektort genetikailag módosított humán embrionális vesesejtekben (human embryonic kidney, HEK-293), rekombináns DNS-technológiával állítják elő. Magyarországon már engedélyezték a veszélyhelyzeti használatát 2021. január 27-én. A hatékonysága 60% körül van. Előnye, hogy nem igényel fagyasztást: normál hűtés (2-8 °C) elég a biztonságos szállításához és tárolásához legalább 6 hónapon át. Ezenkívül viszonylag olcsón előállítható. A vakcinát normál hűtött körülmények (2-8 °C között) lehet tárolni, szállítani és kezelni a gyártást követően legalább 6 hónapon keresztül [34, 47].

Az amerikai és izraeli együttműködésével kifejlesztett Johnson & Johnson Janssen Pharmaceuticals (Johnson & Johnson) és Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC): Ad26.COV2.S vagy JNJ-78436735 – szintén vektorvakcina, ez az oltóanyag is adenovírus vektort tartalmaz. Az AdVac® Viral vektortechnológia (Janssen, Belgium) alapján a humán Ad26 vektort alkalmazták az Ad26CoV2-S vakcina kifejlesztésére, amely egy prefúziós állapotban stabilizált S fehérjét kódol, amely tartalmazza a vad típusú leaderszekvenciát, a teljes hosszúságú S szekvenciát a furin hasítási hely mutációjával és két prolin mutációjával is, így stabilizálva a fehérjeszerkezetet [34]. *Előnye, hogy csak egyszer kell alkalmazni a vakcinációt*, viszont a hatékonysága csak 62–90%-os. Ez a vakcina a hosszútávú tároláshoz –20 °C-ot igényel. Így a szavatossági ideje 2 év. 3 hónapig viszont tárolható 2–8 °C-on is. Az egyszeri oltás után bizonyos mértékű védettség már 14 nappal később kialakul, de a teljes védettség kialakulásához szükséges idő 28 napra tehető [34].

2020 márciusában további 2 vektorvakcina kapott vészhelyzeti engedélyt Magyarországon. A hatóság döntése értelmében két új vakcina, a CanSino és a CoviShield oltóanyagai válhatnak a közeljövőben elérhetővé hazánkban. Az indiai CoviShield vakcina az AstraZeneca által a Serum Institute of India számára átadott licence és technológiája alapján készül. A kínai CanSino Convidecia vakcinája egydózisos vektorvakcina. Mindkettő a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjét tartalmazza adenovírusba csomagolva.

5.2 RNS vakcinák: Pfizer, Moderna

A genetikai információ sejtbe juttatásának egy másik elvi lehetősége, hogy nem az előző fejezetben tárgyalt DNS-t, hanem

közvetlenül a mRNS-t használjuk erre. A fehérjéket kódoló in vitro gyártott mRNS-ek jelentős terápiás alkalmazási lehetőségekkel bírnak, ígéretes eszközök a védőoltás szempontjából is.

A rendszer egyszerűbb, nem kell DNS-t a sejtbe juttatni, és *a hatás várhatóan csak átmeneti lesz, hiszen a mRNS a sejt rendszer működése során lebomlik.* Az mRNS-alapú terápia szintén elkerüli azokat a *káros mellékhatásokat* (például a kromoszómákba történő integrálódás), amelyek korlátozzák a legtöbb vírus- és DNS-alapú vektor klinikai alkalmazását, komoly hátránya viszont az mRNS instabilitása.

A nukleozid-módosítás hatékony megközelítés az mRNS stabilitásának és transzlációs képességének növelésére, miközben csökkenti annak immunogénitását *in vivo* [48].

5.2.1 A pszeudouridineket tartalmazó mRNS-ek nagyobb transzlációs kapacitással bírnak

Az mRNS a természetes formájában labilis, a sejtben mindenütt jelen lévő RNázok hatására gyorsan lebomlik. Karikó és munkatársai tesztelték az mRNS molekulák nukleozidjainak számos, természetesen előforduló módosítását, beleértve a pszeudouridint, az 5-metilcitidint, az N6-metiladenozint, az 5-metiluridint és a 2-tiouridint. Ezen változatok közül azt találták, hogy az N1-metil-pszeudouridin (m1Ψ) beépülése az uridin helyett a transzláció tízszeres növekedéséhez vezetett a módosítatlan mRNS-hez képest. N1-metil-pszeudouridinben az uracil nem a szokásos 1-es pozícióban levő nitrogénen keresztül kapcsolódik a ribózhoz, hanem az 5-ös helyen levő szénen keresztül, az 1-es pozícióban levő nitrogénre pedig egy metil szubsztituens kerül [48].

5.2.2 A *pszeudouridineket* tartalmazó *mRNS-ek kevésbé immunogének*

Az mRNS a természetes formájában erősen immunogén jellege miatt nem alkalmas klinikai felhasználásra. Aktiválja a veseszületett immunrendszer sejtjeit a Toll-szerű receptorok (TLR), különösen a TLR3, TLR7 és TLR8 stimulálásával, magas interferon- α (IFN- α) szérumszintet indukál. Karikó és munkatársai azt is ki tudták mutatni, hogy a pszeudouridineket tartalmazó mRNS-molekulák nem indítottak el kórokozóhoz kapcsolódó molekuláris mintázat-érzékelő mechanizmusokat. Ez elengedhetetlen a túlzott gyulladás elkerülése érdekében, amely nemkívánatos oltási mellékhatásokat okozhat [48]. Ezen okok miatt a két nemrégiben engedélyezett mRNS-vakcina gyártója, az mRNA1273 (Moderna) és a BNT162b2 (Pfizer, BioNTech) elfogadta ezt az m1 Ψ mRNS-módosítást a vakcina gyártása során.

5.2.3 Az *mRNS vakcinák működése*

Ahhoz, hogy az RNS bejusson a sejtbe, a vakcinában liposzómába vagy ún. lipid-nanorészecskébe csomagolva található, így védett marad az RNázok általi lebontástól és biztosított a sejtmembránnal való fúzió lehetősége is. A bejuttatott egyszálú mRNS-molekulák, egy bizonyos fehérje, jelen esetben a SARS-Cov-2 tüskefehérje, felépítésének genetikai információját tartalmazzák. Mivel a pszeudouridinnel módosított mRNS nem aktiválja a citoplazmatikus RIG-1 molekulát, ami a patogén RNS-ek receptora, ezért a sejt citoszóljában ezen fehérje szintézise riboszómák segítségével megtörténik.

A szervezet szintjén vizsgálva a lipid nanorészecskékbe (LNP) csomagolt mRNS-vakcina beadása után intramuszkulárisan átmeneti lokális gyulladás jelentkezik, amely során a neutrofilek és az

antigént bemutató sejtek (APC-k) jutnak el az oltás helyére. Az APC-k képesek az LNP felvételére és a fehérje expressziójára, és ezt követően át tudnak vándorolni a helyi nyirokcsomókba. Ott főleg dendritikus sejtek és szubkapszuláris szinusz makrofágok expresszálják a fehérjét [36]. Az immunrendszer felismeri az idegen fehérjét és neutralizáló antitesteket kezd termelni, valamint CD4 + és CD8 + T-sejt válasz indukálódik [49].

Mind a Pfizer/BioNTech által gyártott Comirnaty (BNT162b2), mind pedig a Moderna mRNS-1273 vakcinára jellemző, hogy a benne lévő mRNS a SARS-CoV-2 teljes hosszúságú tüskefehérjét (S fehérje) kódolja [35][36]. Azonban mindkét oltóanyagban két egymást követő prolinmutációt vezettek be (K986P és V987P) annak érdekében, hogy rögzítsék az S fehérje receptorkötő doménjét a prefúziós konformációban, ezzel is növelve az előállított fehérje immunogenitását [50].

5.2.4. Az *mRNS vakcina gyártási folyamata*

Az mRNS vakcinák előnye – túl azon, hogy erős immunválaszt váltanak ki – az, hogy viszonylag olcsón előállíthatók.

Az RNS-t lineáris DNS-ből szintetizálják *in vitro* transzkripció (IVT) lépésben, *Escherichia coli* baktériumok felhasználásával. Az IVT lépést számos tisztítási és szűrési lépés követi. Az mRNS-t ezután – a jelenlegi vakcinák esetén – lipid nanorészecskék belsejébe juttatják. Végül a lipidbe zárt RNS-t végső szűrésnek vetik alá, mielőtt adagolják és fagyasztva tárolják [50].

Mind a Pfizer/BioNTech, mind a Moderna vakcinája a következő segédanyagokat tartalmazza: koleszterin, 1,2-disztearoil-sn-glicero-3-foszfokolin (DSPC), víz és szacharóz.

A Pfizer/BioNTech vakcinája ezen felül tartalmaz még 2 – [(polietilén-glikol (PEG)) -2000] -N, N-ditetradecil-acetamid (ALC-0159)-et, ((4-hidroxi-butil) azandiil) -bis (hexán-6,1-diil) -bis (2-hexil-dekanoát) (ALC-0315)-et, kálium-kloridot, kétfázisú nátrium-foszfát-dihidrátot, nátriumkloridot, egyfázisú kálium-foszfátot.

Moderna vakcina tartalmaz még 1,2-dimirisztoil-rac-gliceró-3-metoxi-polietilén-glikol-2000 (PEG2000-DMG)-t, SM-102 lipidet, trometamin (trisz (hidroximetil) -amino-metánt, trometamin-hidrokloridot, nátriumacetátot, ecetsavat [50] [51].

5.2.5. Pfizer/BioNTech vakcina (Comirnaty néven)

A vakcina használatát az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) 2020. december 21-hagyta jóvá [35].

A vakcinában egyszálú, 5'-capped mRNS található. A poli (A) farok hossza fontos az mRNS stabilitása és a transzlációs hatékonyság szempontjából. Ezenkívül a BNT162b2 vektorgerincének szerkezeti elemeit optimalizálták az antigént kódoló RNS hosszantartó és erős transzlációjához.

A BNT162b2 (30 µg) vakcinát intramuszkulárisan adják be a hígított vakcinaoldat két 30 µg-os dózisában, 21 napos különbséggel 16 évesnél idősebbeknek. *A vakcina 95%-os hatékonyságot mutat a tüneti COVID fertőzés megelőzésében két adag után.* Szállítási hőmérséklete -70°C ($\pm 10^{\circ}\text{C}$). Az injekciós üvegeket szokásos hűtőszekrényben legfeljebb öt napig lehet tárolni. A vakcinát szobahőmérsékletre olvasztás után 30 perc és két óra között kell felhasználni [35]. A legújabb vizsgálatok alapján 2 hétig normál fagyasztási körülmények között (-25°C -tól -15°C) is stabil marad [52].

5.2.6 A Moderna vakcina

A Moderna vakcina használatának EMA jóváhagyása 2021. január 6-án történt [36].

A Moderna vakcina a második dózis után 93,6%-ban hatékony volt a tüneti COVID-19 fertőzés megelőzésben.

Az oltóanyag -20°C fagyasztó hőmérsékleten szállítható és tartható. Az injekciós üvegeket normál fagyasztóban legfeljebb hat hónapig lehet tárolni.

Az oltóanyag egy szokásos hűtőszekrényben legfeljebb 30 napig maradhat. A vakcinát szobahőmérsékleten 12 órán belül fel kell használni. Ez az oltás készen áll a beadásra. Hígítás nem szükséges. 18 éves és idősebb emberek kaphatják. Két oltás szükséges, 28 nap különbséggel.

6. Az oltások hatékonysága az egyes vírus variánsokra

Az engedélyezett oltóanyagok adnak bizonyos fokú védetséget az újonnan megjelenő variánsokkal szemben is. Ennek vizsgálata történhet nagyszámú beoltott vagy betegségen átesett ember nyomon követésével, azonban így gyors eredmény nem várható, és kicsi elemszám mellett sok változót kell figyelembe venni.

Jó közelítést adhat egy *in vitro* vizsgálat, mikor is a beoltott vagy a betegségen átesett emberek szérumát ismert epitópokat hordozó (vuhani vagy a B.1. variáns és valamelyik későbbi variáns) mesterséges antigénjével reagáltatják, és a reakció hatásfokát az eredeti antigénre adott válasszal vetik össze. A Pfizer oltással oltott emberek immunszérumában a B.1.1.7 törzzsel szemben enyhén csökkent, de még jelentős titerértéket kaptak. Az eredmények a Pfizer oltás hatékonyságát jelentik [53].

A Moderna a közelmúltban közölt *in vitro* vizsgálati adatai szerint a

I. táblázat. A Magyarországon 2021 márciusában forgalomban lévő vakcinák adatainak összefoglalása

Gyártó cég, vakcina neve	Hatóanyag	Vivőanyag	Hány adagban kell adni?	Szállítási, tárolási hőfok
AstraZeneca AZD1222 (Brit)	Rekombináns DNS a SARS-CoV-2 tüskefehérje génjének DNS-re átírt verziója.	Adenovírus vektor vakcina – csimpánz, vektor a ChAdOx1	Kétadagos vakcina	2–8 °C között
Janssen Pharmaceuticals (Johnson & Johnson) és Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC): Ad26. COV2.S (USA, Izrael)	Rekombináns DNS a SARS-CoV-2 tüskefehérje génjének DNS-re átírt verziója. Az S1 / S2 hasítási helyen proteáz-rezisztens. K986P és V987P csere a stabilitás érdekében	Vektorvakcina, humán (adenovírus 26 szerotípus PerC6 sejtvonalon szaporítva)	Egyetlen adagos vakcina	2–8 °C között
Moderna mRNA-1273 (USA)	Szintetikus nukleoziddal módosított mRNS (modRNS) – a SARS-CoV-2 spike proteint kódolja K986P és V987P csere a stabilitás érdekében	lipid nano-részecske	Kétadagos vakcina	2–8 °C-on 30 napig, –20 °C-on 4 hónapig
Pfizer-BioNTech, BNT162b2 (USA, Németország)	Szintetikus nukleoziddal módosított mRNS (modRNS) – a SARS-CoV-2 spike proteint kódolja K986P és V987P csere a stabilitás érdekében	lipid nano-részecske	Kétadagos vakcina 21 nap különbséggel	–80-tól –60 °C (–25-től –15°C-on 2 hétig)
Sinopharm, BBIBP-CorV (Kína)	Inaktivált SARS-CoV-2 vakcina, inaktivált teljes vírus	vero sejt – majom vese sejtvonalon tenyésztik a vírust	Kétadagos vakcina	Normál fagyasztási körülmények között
Sinovac Biotech, CoronaVac (Kína)	Inaktivált SARS-CoV-2 vakcina, inaktivált teljes vírus	vero sejt – majom vese sejtvonalon tenyésztik a vírust	Kétadagos vakcina	Normál fagyasztási körülmények között
Sputnik V Gamaleya (Oroszország)	Rekombináns DNS a SARS-CoV-2 tüskefehérje génjének DNS-re átírt verziója.	vektorvakcina, humán típusú, az első adagban az Ad26 nevű, a másodikban az Ad5 nevű vektor van.	Kétadagos vakcina	2–8 °C
Convidecia (CanSino vagy Ad5-nCoV néven is ismert), Kína	Rekombináns DNS a SARS-CoV-2 tüskefehérje génjének DNS-re átírt verziója.	Adenovírus vektor vakcina – Ad5 vektor	Egyadagos vakcina	2–8 °C

B.1.351 variáns neutralizálásánál a hatásosság jelentősen lecsökken mind a vakcinájával (*mRNA-1273*) oltott, mind a természetesen, a régi B.1. variánssal fertőződött és gyógyult emberek vérmájával mérve [54].

A Novavax egy kisebb betegszámú fázis IIb vizsgálat eredményei szerint az oltóanyag sokkal kevésbé (60%), bizonyult hatásosnak azzal a variánssal szemben, amit először Dél-Afrikában azonosítottak [32].

Sok vizsgálat eredménye erősíti azokat az aggodalmakat, amelyek szerint *a folyamatosan változó vírus elleni profilaxisban a későbbiekben új oltóanyagokra lehet szükség* [54] [55].

7. Összefoglalás

A Föld népességének növekedése, és a megnövekedett mobilitás világjárványok veszélyét hordozza. A hivatkozott közlemények dátumából látszik, hogy a járvány nem érte teljesen felkészületlenül az emberiséget, az oltóanyagokat nem a nulláról kiindulva kellett fejleszteni, valamint köszönhetően a tudósoknak és a finanszírozásnak, logisztikának, ma, egy évvel a járvány kitörése után, már több oltóanyaggal is megindult a vakcináció. Magyarországon jelenleg már több oltóanyagot jóváhagytak és megkezdődött velük az oltás (lásd: *I. táblázat*).

Bizonyos mértékű védettséget mind-egyik vakcina ad. Külön kérdés az egyes vakcinák hatékonysága az egyre szaporodó mutáns vírusokkal szemben. Ennek a megválaszolására napjainkban is fokozatosan gyűlnek az adatok. A vakcinák egyelőre csak vészhelyzeti engedélyt kaptak, hiszen nem volt még idő arra, hogy a hosszú távú hatásokat ellenőrizték. A biztonságosságot ezért nem szabad félvállról venni. Rövidtávon nagyon

sok oltott emberről van már – kedvező – tapasztalat, de a tapasztalat kevesebb, mint fél évet fog át. Ugyanakkor a vakcinák vagy régi, bevált módszerrel készülnek (kínai) vagy elméletileg erősen megalapozott módon (molekuláris genetikai módszerekkel). Az új (mRNS) vakcinák tervezése, tesztelése is már évtizedekre [56] nyúlik vissza. Elvileg késői mellékhatások sem várhatók. Ezek alapján biztonságosnak véljük az összes vakcinát.

A leggyakoribb mellékhatások az injekció beadásának helyén jelentkező fájdalom, majd fáradtság, fejfájás, izomfájdalom, hidegrázás, ízületi fájdalom és láz. Nagyon ritka esetben felléphet allergiás reakció.

A Magyar Honvédségnél dolgozó egészségügyi személyzet a polgári foglalkozású orvosokkal egyidőben kaphatta meg (önkéntes alapon) a Pfizer BNT162b2–Comirnaty vakcináját. [57] A kormány által felállított prioritási sorrendnek megfelelően a katonák tömeges oltása a rendvédelmi dolgozókkal közel egyidőben, 2021 márciusában kezdődött, és e cikk írásakor is tart.

Katonaorvosi szempontból megállapítható, hogy vakcinálás kevés mellékhatása miatt nem rontja a hadrafoghatóságot, sőt, fontos a védettség a katonaélet sajátosságai miatt.

Irodalom

- [1] Riedel, S.: Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination, Proc. (Bayl Univ. Med. Cent.). 2005, 18(1): 21–25. DOI: 10.1080/08998280.2005.11928028
- [2] Erdei A., Sármay G., Prechl J.: Immunológia, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2012, ISBN: 978 963 226 370 0
- [3] Hierholzer, J. C., Kemp, M. C., Tannock, G. A.: The RNA and proteins of human coronaviruses, Adv. Exp. Med. Biol., 1981, 142:43–67. DOI:10.1007/978-1-4757-0456-3_4

- [4] Baltimore, D.: Expression of Animal Virus Genomes, *Bacteriological Reviews*, 1971, 35(3): 235–241.
- [5] Su, S., Wong, G., Shi, W., et al.: Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses, *Trends in Microbiology*, 2016, 24(6) <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- [6] Lai, M. M., Cavanagh, D.: The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.*, 1997, 48:1–100. doi: 10.1016/S0065-3527(08) 60286-9.
- [7] McIntosh, K.: Coronaviruses in the Limelight, *The Journal of Infectious Diseases*, 2005, 191: 489–91.
- [8] Lu, R., Zhao, X., Li, J. et al.: Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395, Issue 10224, 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- [9] Gorbalenya, A. E., Baker, S. C. et al.: The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.*, 2020, 5: 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- [10] Letko, M., Marzi, A., Munster, V.: Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.*, 2020, 5(4): 562–569. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y
- [11] Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S. et al.: Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, 367: 1260–1263.
- [12] Sanjuán, R., Nebot, M.R., Chirico, N. et al.: Viral Mutation Rates. *Journal of Virology*, 2010, 84(19): 9733–9748. doi:10.1128/JVI.00694-10
- [13] Volz, E., Hill, V., McCrone, J. T. et al.: Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell*, 2021, 184(1): 64–75.e11. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.020
- [14] Zhang, L., Jackson, C. B., Mou, H.: SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nat. Commun.*, 2020, 11: 6013. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19808-4>
- [15] Rambaut, A., Holmes, E. C., O’Toole, A. et al.: A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat. Microbiol.*, 2020, 5(11): 1403–1407. doi: 10.1038/s41564-020-0770-5
- [16] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A tetanusz – merevgörcs-fertőzés profilaxisa, http://fts.pte.hu/docs/protokollok/INFtetanus_MEGJELENT_EuK_2007.1.sz.doc.pdf
- [17] Bobek I, Gopcsa L, Réti M. et al.: Az első két sikeres, convalescens friss fagyasztott plazmával történő terápia hazai alkalmazása intenzív osztályon kezelt, kritikus állapotú, COVID-19-fertőzésben szenvedő betegekben. *Orvosi Hetilap*, 2020, 161(27): 1111–1121. doi: 10.1556/650.2020.31901
- [18] FDA: Emergency Use Authorization (EUA) for bamlanivimab 700 mg IV Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Review <https://www.fda.gov/media/144118/download>
- [19] Gottlieb, R. L., Nirula, A., Chen, P., et al.: Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2021, 325(7): 632–644. DOI: 10.1001/jama.2021.0202.
- [20] FDA: Fact sheet for health care providers Emergency Use Authorization (EUA) of casirivimab and imdevimab <https://www.fda.gov/media/143892/download>
- [21] MTA Orvosi Tudományok Osztálya Hírlévlé COVID-19 <https://mta.hu/data/dokumentumok/hirlevelek/2020/covid-hirlevel-01.pdf>
- [22] Urbán S., Paragi G., Burián K., et al.: Identification of similar epitopes between severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and Bacillus Calmette–Guérin: potential for cross-reactive adaptive immunity. *Clinical & Translational Immunology*, 2020; e1227. DOI: 10.1002/cti2.1227
- [23] Marakasova, E., Baranova, A.: MMR Vaccine and COVID-19: Measles Protein Homology May Contribute to Cross-Reactivity or to Complement Activation Protection. *MBio.*, 2021, 12(1): e03447-20. DOI: 10.1128/mBio.03447-20

- [24] Netea, M. G., Giamarellos-Bourboulis, E. J., Domínguez-Andrés, J. et al.: Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Cell.*, 2020, 181(5): 969-977. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.042
- [25] Emődy-Kiss B., Pataki Á., Deli G. et al.: Az új koronavírus okozta járvány első hulláma jellemzői és esetleges kapcsolata a tuberkulózis elleni oltottsággal. *Orv. Hetil.*, 2021, 162(4): 123–134. DOI: 10.1556/650.2021.32107
- [26] Gold, J. E., Baumgartl, W. H., Okay, R. A. et al: Analysis of Measles-Mumps-Rubella (MMR) Titers of Recovered COVID-19 Patients. *MBio.*, 2020, 11(6): e02628-20. DOI: 10.1128/mBio.02628-20
- [27] Sinopharm SARS-CoV-2 vakcina (Vero Cell) vakcina alkalmazási előírás, Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Sinopharm_Tajekoztato%20szakemberek-nek.pdf
- [28] Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H.: Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet*, 2021, 21(2):181-192.
- [29] Ella, R., Vadrevu, K.M., Jogdand, H. et al.: Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2021, S1473-3099(20)30942-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30942-7.
- [30] Codagenix Inc., <https://codagenix.com/vaccine-programs/covid-19/>
- [31] Coleman, R., Papamichail, D., Skiena, S., et al.: Virus Attenuation by Genome-Scale Changes in Codon Pair Bias. *Science*, 2008, 320(5884): 1784-1787. DOI: 10.1126/science.1155761
- [32] Orvostovábbképző szemle online, Tudnivalók a Novavax COVID-19 vakcinájáról, http://otszonline.hu/covid-19-info/cikk/tudnivalok_a_novavax_covid_19_vakci_najarol
- [33] Bangaru, S., Ozorowski, G., Turner, H. L. et al.: Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science*, 2020, 370(6520): 1089-1094.
- [34] Pushparajah, D., Jimenez, S., Wong S, et al.: Advances in gene-based vaccine platforms to address the COVID-19 pandemic. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 170: 113–141.
- [35] Comirnaty COVID-19 mRNS vakcina alkalmazási előírás, Európai Gyógyszerügynökség, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_hu.pdf
- [36] COVID-19 Vaccine Moderna vakcina alkalmazási előírás, Európai Gyógyszerügynökség, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_hu.pdf
- [37] Pharmindex, 2021.01.19., <https://www.pharmindex-online.hu/hirek-cikkek/koronavirus-orosz-hatosag-100-szazalekos-a-masodik-orosz-vakcina-immunologiai-hatekonysaga>
- [38] Izvestia, 2020.11.18., <https://iz.ru/1088600/2020-11-18/razrabotchiki-raskryli-sostav-vaktciny-epivakkorona>
- [39] Medicago's COVID-19 Development Programs, <https://www.medicago.com/en/covid-19-programs/>
- [40] Custers, J., Kim, D., Leyssen, M. et al.: Vaccines based on replication incompetent Ad26 viral vectors: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine*, 2020, 39: 3081-3101 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.018>
- [41] Zhang, Y., Bergelson, J. M.: Adenovirus Receptors. *Journal of Virology*, 2005, 79(19): 12125–12131. DOI:10.1128/JVI.79.19.12125–12131.2005
- [42] Berget, S. M., Moore, C., Sharp, P. A.: Spliced segments at the 5' terminus of adenovirus 2 late mRNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, 74(8): 3171-3175.
- [43] Szeberényi József: Molekuláris sejtbiológia, Dialóg Campus Kiadó – Nordex Kft., 2014, ISBN 978-615-5376-44-3
- [44] Tatsis, N., Ertl, H. C. J.: Adenoviruses as Vaccine Vectors. *Molecular Therapy*, 2004, 10(4), DOI: 10.1016/j.ymthe.2004.07.013
- [45] Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Zubkova, O. V. et al.: Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous

- prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020, 396: 887–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
- [46] Gam-COVID-Vac vakcina alkalmazási előírás, https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/Sputnik_V_vakcina_magyar_nyelvu_tajekoztato.pdf
- [47] COVID-19 Vaccine AstraZeneca vakcina alkalmazási előírás, Európai Gyógyszerügynökség, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_hu.pdf
- [48] Karikó K., Muramatsu, H., Welsh, F. A. et al.: Incorporation of Pseudouridine Into mRNA Yields Superior Nonimmunogenic Vector With Increased Translational Capacity and Biological Stability. *Molecular Therapy*, 2008, 16(11), 1833–1840.
- [49] Chung, J. Y., Thone, M. N., Kwon, Y. J.: COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021, 170: 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.011>
- [50] Comirnaty COVID-19 mRNS vakcina áttekintés, Európai Gyógyszerügynökség, https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview_en.pdf
- [51] COVID-19 Vaccine Moderna vakcina tájékoztató, Moderna Inc. <https://www.modernatx.com/covid19vaccine-eua/eua-fact-sheet-recipients.pdf>
- [52] Pfizer Inc, <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-submit-covid-19-vaccine-stability-data>
- [53] Muik, A., Wallisch, A. K., Sängler, B. et al.: Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science*. 2021, 371(6534): 1152–1153. doi: 10.1126/science.abg6105
- [54] Edara, V.V., Norwood, C., Floyd, K. et al.: Reduced binding and neutralization of infection- and vaccine-induced antibodies to the B.1.351 (South African) SARS-CoV-2 variant. *BioRxiv*, 2021, 2021.02.20. 432046. doi: 10.1101/2021.02.20.432046. Preprint
- [55] Yuan, M., Huang, D., Lee, C. C. D. et al.: Structural and functional ramifications of antigenic drift in recent SARS-CoV-2 variants. *BioRxiv*, 2021, 2021.02.16.430500. DOI: 10.1101/2021.02.16.430500. Preprint
- [56] Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., Weissman, D.: mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2018, 17: 261–279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
- [57] Tájékoztató oldal a koronavírusról, Magyarországra érkezett vakcinák típusa és mennyisége, <https://koronavirus.gov.hu/cikkek/magyarorszagra-erkezett-vakcinak-tipusa-es-mennyisege-7>

**G. Deli, Á. Pataki PhD,
B. Emődy-Kiss, E. Takács,
S. Papp, J. Fent MD**

Composition and working principle of COVID-19 vaccines

The COVID-19 epidemic caused by the SARS-CoV-2 virus has spread around the world at an extraordinary rate. Measures to curb the virus are only enough to keep the epidemic under control and it quickly became clear that the only way to fight the epidemic could be to develop vaccines. Many companies around the world have begun to develop vaccines and have produced a number of vaccines in less than a year at an unprecedented rate. SinoPharm and SinoVac have traditionally made vaccines made from inactivated viruses, and research centers from Johnson & Johnson, AstraZeneca and the Russian Ministry of Health have packaged recombinant DNA into vectors constructed from various adenoviruses. Pfizer's and Moderna's modified mRNA vaccines have been developed encapsulated in artificial lipid nanoparticles. In addition, a number of vaccines based on new ideas have

reached clinical trials. Newer mutations in the SARS-CoV-2 virus that promote the spread of the virus cause new waves of epidemics. The spring epidemic was caused by the replacement of the spike protein D614G, and the mutations identified in South Africa, Brazil and England also increase the risk of infection and cause a number of new diseases today. A large part of the world's population needs to be vaccinated in order to achieve the flock immunity

needed to fight the epidemic, so the issue of vaccination affects us all. The aim of this paper is to provide a molecular biological picture in Hungarian of the working principle of vaccines developed against the SARS-CoV-2 virus.

Key-words: *COVID-19, vaccine, mRNA, vector, adenovirus*

Deli Gábor

1134 Budapest, Róbert Károly krt. 44.