



# Cepiva in Covid -19

prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm.

UKC Maribor, Sept 2021

# Preprečevanje nalezljivih bolezni

- Črne koze (smallpox) → 500.000 smrti na leto (Evropa, 18. stoletje)
- Opažanja:
  - Posamezniki, ki so preboleli in preživeli črne koze ob naslednji izpostavitvi ne zbolijo
  - Posamezniki, ki zbolijo za boleznijo kravjih koz (*Variola vaccinia*) so imuni na virus črnih koz (*Poxvirus hominis*)
- **Edward A. Jenner** (“oče imunologije”): **1798** – uvede pojem vakcina
  - Z virusom kravjih koz okuži **sina svojega vrtnarja**, ki je posledično postal imun na virus črnih koz
  - Prvo uspešno cepivo



# Kaj je cepivo?

**Enciklopedija Britannica:** *cepivo je suspenzija živih oslabljenih ali mrtvih mikroorganizmov, njihovih **produkrov ali delcev**, ki se uporablja za povzročitev aktivne imunosti.*

VRSTE CEPIV:

## Živa oslabljena (atenuirana):

- posebno gojenje (in selekcija)
- gensko spremenjene (delecije virulenčnih genov)

## “Mrtva” (inaktivirana):

- obdelava s toploto in/ali kemikalijami (formaldehid,  $\beta$ -propiolakton)

## Cepiva iz očiščenih delov mikroorganizmov

- površinski antigeni (glikoproteini, polisaharidi)
- Toksidi (inaktivirani bakterijski toksini)

## Konjugirana cepiva

- površinski antigen povezan s proteinskim nosilcem

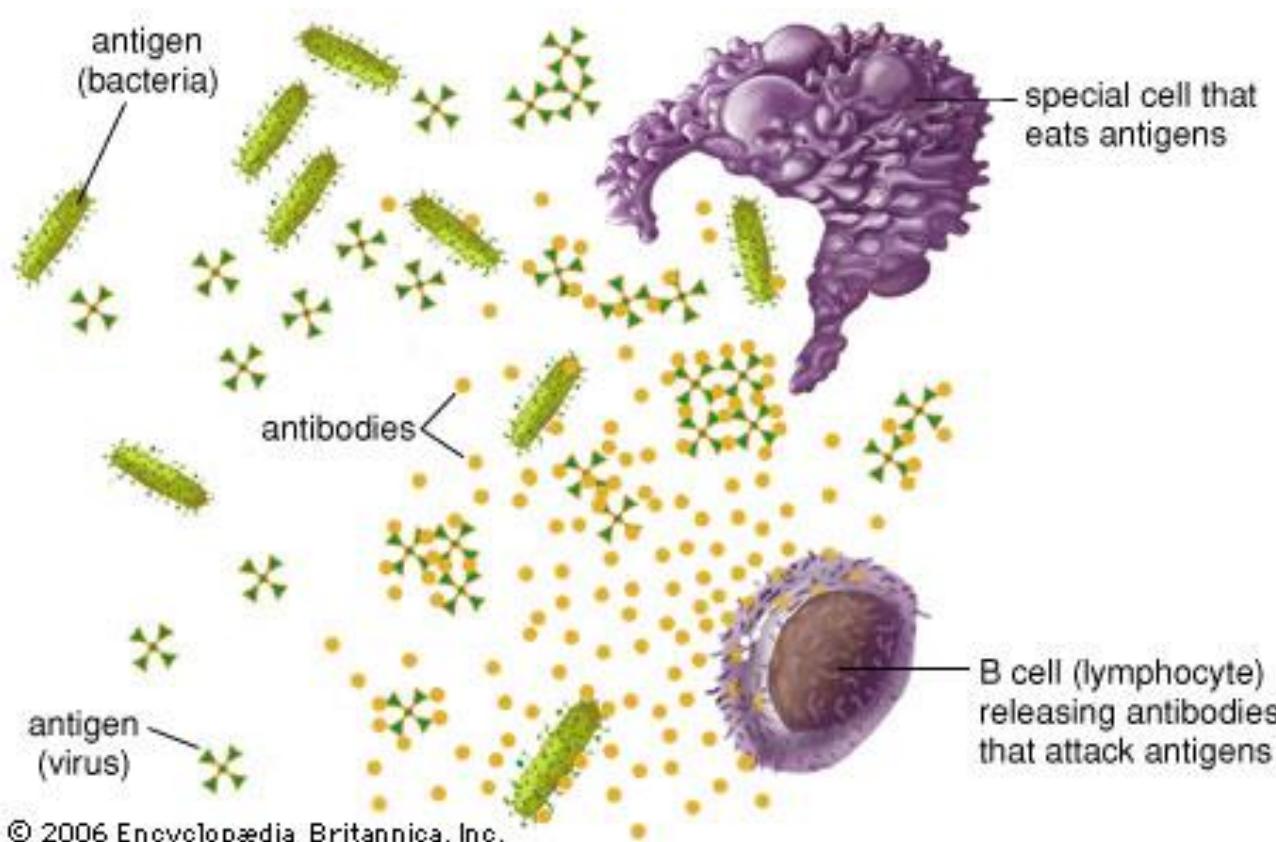
## Rekombinantna cepiva

rekombinantni beljakovinski antigen plus adjuvans

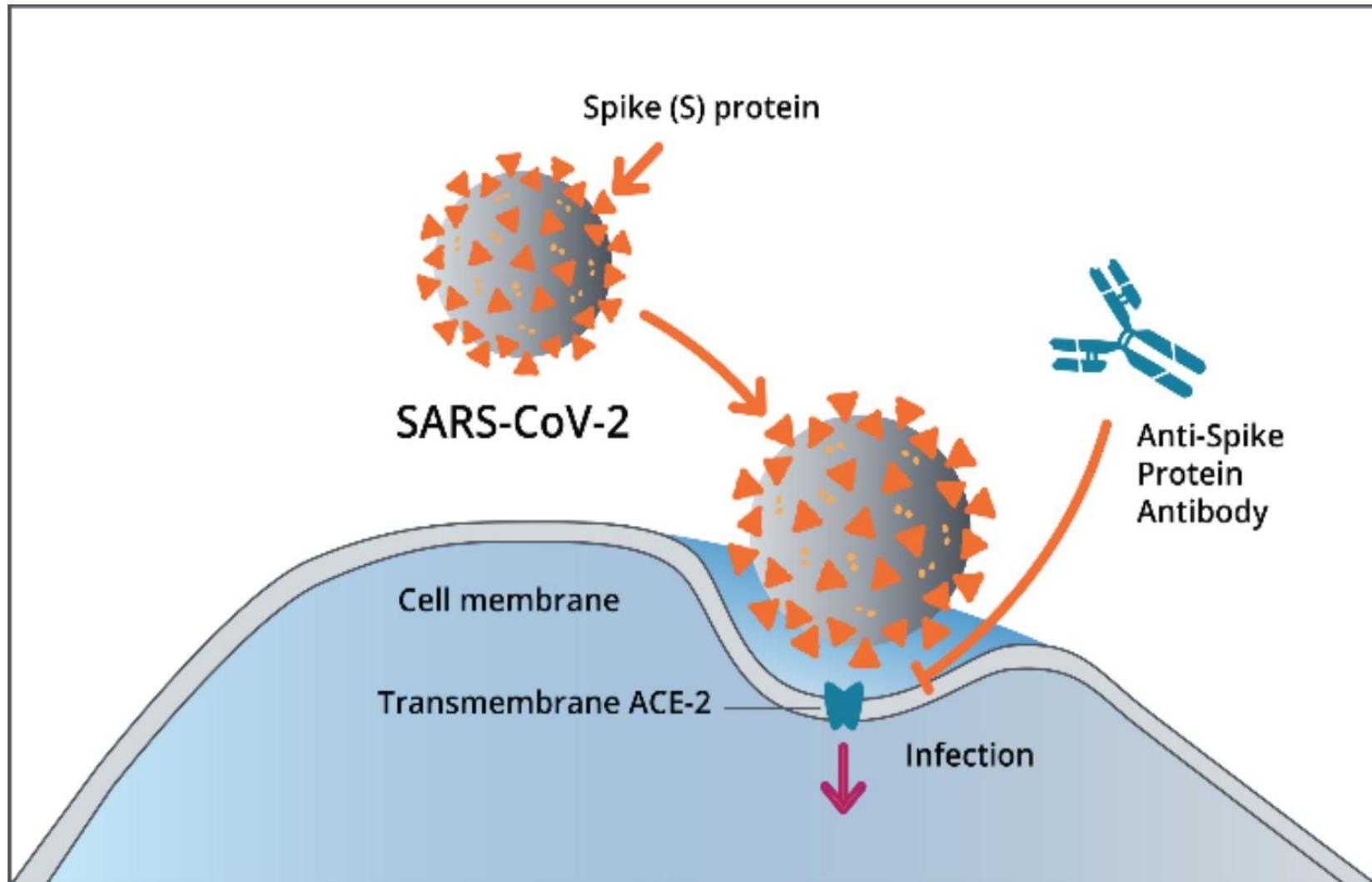
## RNA/DNA cepiva

# Kaj je antigen?

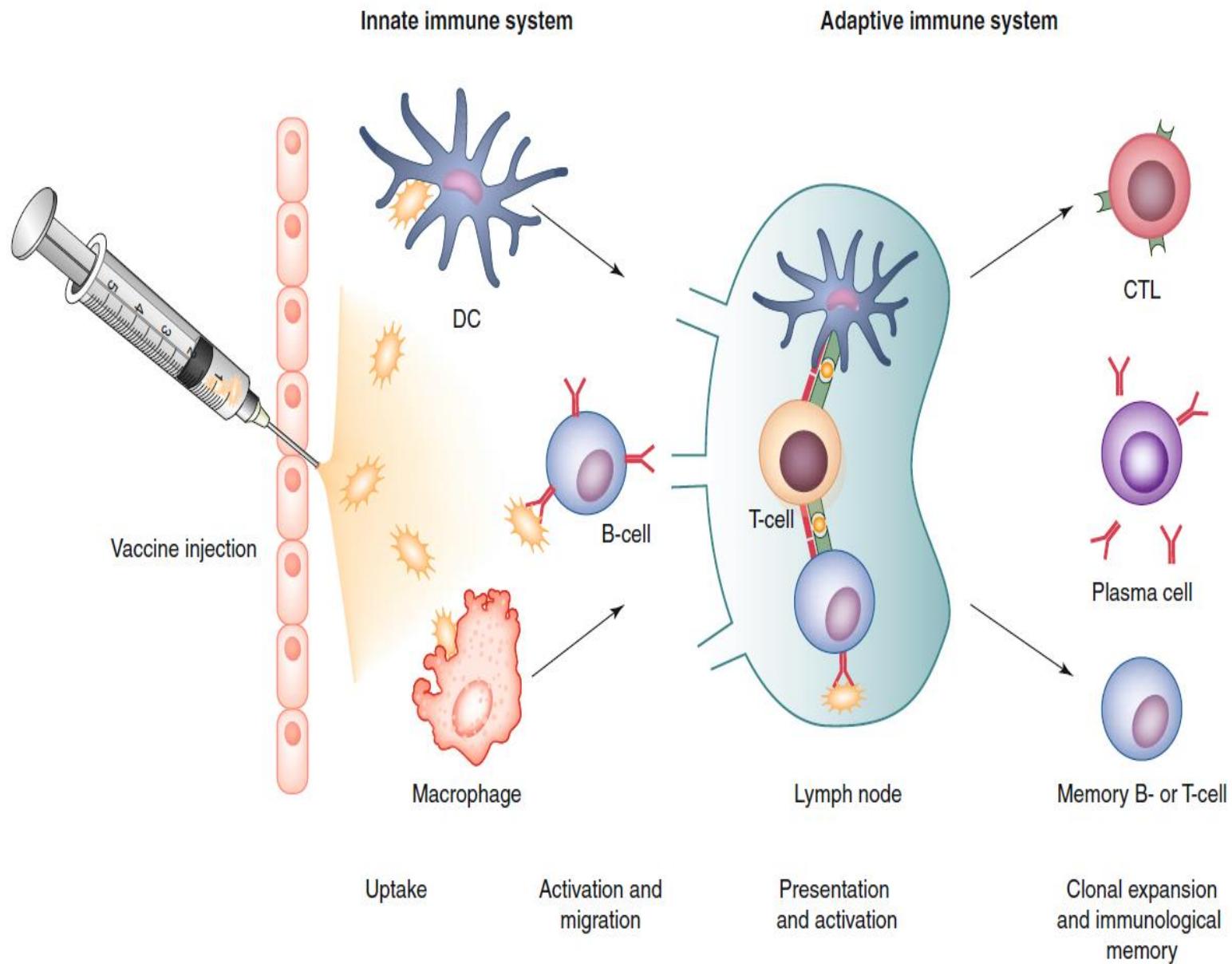
- Velika, kompleksna molekula (protein, glikoprotein, polisaharid)
- Pri virusih in bakterijah na površini



# Najbolj izpostavljen antigen pri SARS-CoV-2 je S-protein



# Kaj se zgodi po vstopu antigena v organizem?



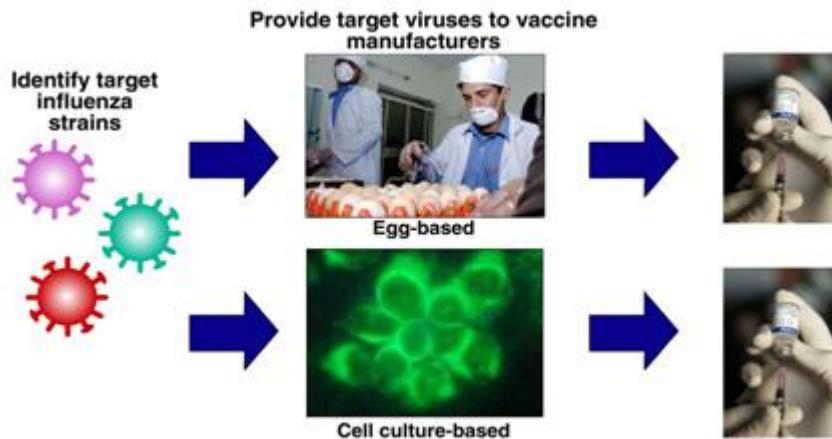
# Razvojna pot cepiv

-Ne glede na vrsto cepiva, je pot razvoja cepiv natančno določena po smernicah ICH, WHO, EMA, FDA). Faze razvoja so:

- Izbira vrste cepiva in optimizacija laboratorijske faze ter kasneje proizvodnje
- Predklinična testiranja, ki zajemajo določanje imunogenosti in toksičnosti
- Klinična testiranja varnosti in učinkovitosti (Faze I-III)
- Registracijski postopek
- Izdelava, kontrola kakovosti in spremljanje vseh učinkov skozi daljše obdobje

# Pridobivanje cepiv

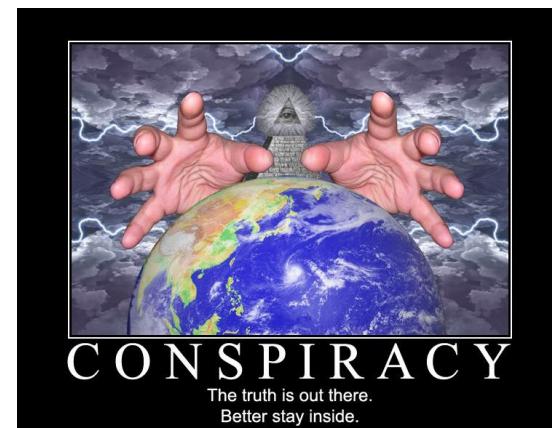
- **UČINKOVINA:** → antigen (*virus, bakterija, rekombinantni protein, DNA, mRNA*)



- - **adjuvansi** → snovi, ki okrepijo imunski odgovor na vnesen antigen
    - Al-soli (*Al-K-sulfat, Al-hidroksid*), skvalen, ...
  - **konzervansi**: 2-fenoksietanol, tiomersal (ga opuščajo, v SLO ga ni)
  - **stabilizatorji**: sladkorji, albumini, želatina...
  - **antioksidanti**: askorbinska kislina
  - **soli**: izotoničnost, evhidričnost
  - **voda za injekcije**

## • **CEPIVA NE VSEBUJEJO!**

- , nanočipov, rakavih celic,
- repogramiranih genomskih sistemov
- drog...



# Gojenje virusov na oplojenih kokošjih jajcih



# Gojitev virusov v sesalskih celičnih kulturah (He-La, HEK-293)



# So cepiva učinkovita?

*Obolenost in smrtnost zaradi nalezljivih bolezni na letni ravni v ZDA*

	Obdobje pred cepljenjem (1930-1960)		Obdobje po cepljenju (2004-2006)	
Bolezen	Oboleli	Umrli	Oboleli	Umrli
Davica	21 053	1822	0	0
Ošpice	530 217	440	55	0
Otroška paraliza	16 316	1879	0	0
Oslovski kašelj	200 752	4034	15 632	27
Tetanus	580	472	41	4
Vodene koze	4 085 120	105	48 445	19
Hepatitis A <small>(cepivo uvedeno leta 1995)</small>	117 333	137	3579	18

Vir: Roush SW et al. JAMA 298(18), 2007.

# So cepiva varna?

## Vsa cepiva imajo neželene učinke!

- **Lokalni (NI NEŽELEN UČINEK)**
  - *rdečina, bolečina, otekлина na mestu cepljenja*
- **Sistemski**
  - *povišana telesna temperatura,*
  - *pojav blage oblike bolezni, sinkopa (omedlevica)*
- **Alergične reakcije**
  - *urtikarija, anafilaktični šok (1/1.000.000 cepljenj)*

## Slovenija (2012)

**578.318 odmerkov cepiv – 374 prijav neželenih učinkov (0,06%, 1/1500 ljudi)**

- *Samo lokalni – 99 primerov (26,5%)*
- *Sistemski (+lokalni) – 275 primerov (73,5%)*
  - *Utrujenost, glavobol, povišana temperatura (211)*
  - *Encefalopatija (1)*
  - *Krči po telesu (9)*
  - *Težja alergijska reakcija (0)*

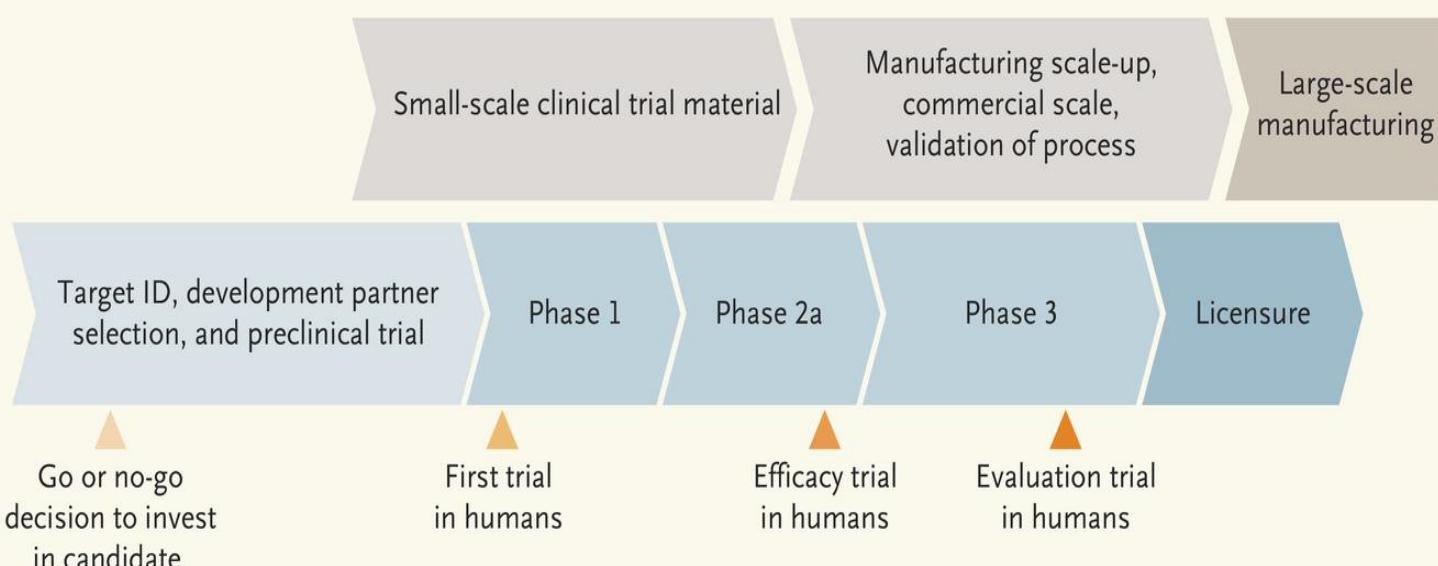
**Amoksicilin: neželeni učinki 1/10-100 ljudi!!!**

# Razvoj cepiv pri pandemijah

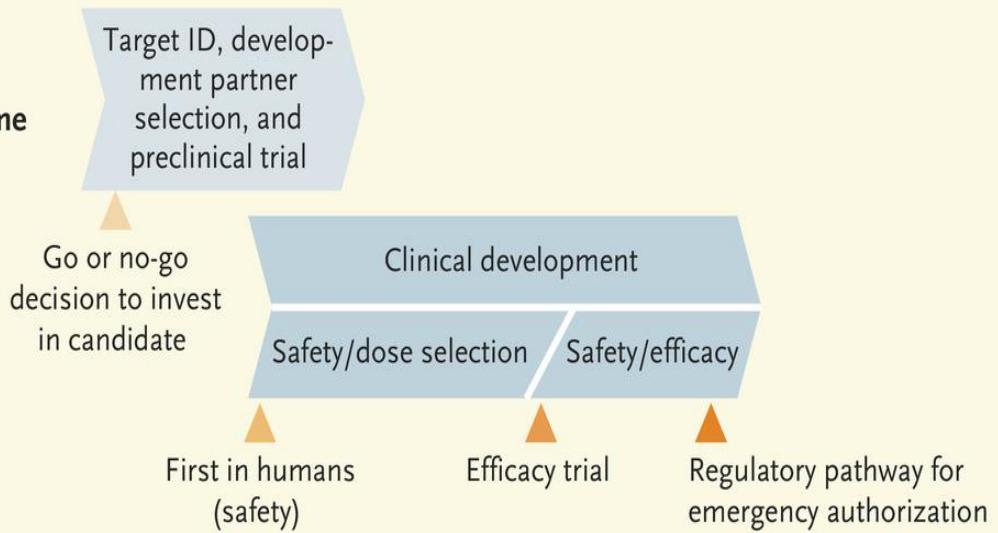
1. Pandemijo razglasí WHO!
2. Že pred razglasitvijo farmacevtske družbe/konzorciji začnejo z aktivnostmi na osnovi izkušenj, kalkulacij in ocene velikosti serij!
3. Farmacevtske družbe podajo odločitev (**finančni vložek, kapacitete**)
4. Družbe zaprosijo za dodatno finančno pomoč in regulatorne oblasti (EMA, FDA) za skrajšan postopek odobritve (**iz 210 dni na 70 dni**)
5. V fazi II že vključijo povečanje zmogljivosti (tudi do 50X) za proizvodnjo
6. Dovoljeno je združevati klinične faze : I/II, II/III

**KAJ ČE V FAZI II/III ZAČNE KROŽITI RAZLIČICA VIRUSA Z MUTIRANIM ANTIGENOM? (V primeru SARS-CoV-2 verjetno mutiranim „spike“ proteinom)?**

## Traditional Paradigm — Multiple Years



## Outbreak Paradigm — Overlapping Phases Shorten Development Time



Manufacturing development, scale-up,  
clinical trial material, commercial  
scale, validation of process

Large-scale manufacturing

# Razvoj cepiv proti virusu SARS-CoV-2 na dan 17.05.2021

**82 cepiv** v fazah kliničnega preskušanja (50% tradicionalnih cepiv, 50% na osnovi cepiv RNA in DNA)

**24 cepiv** v fazi III kliničnega razvoja

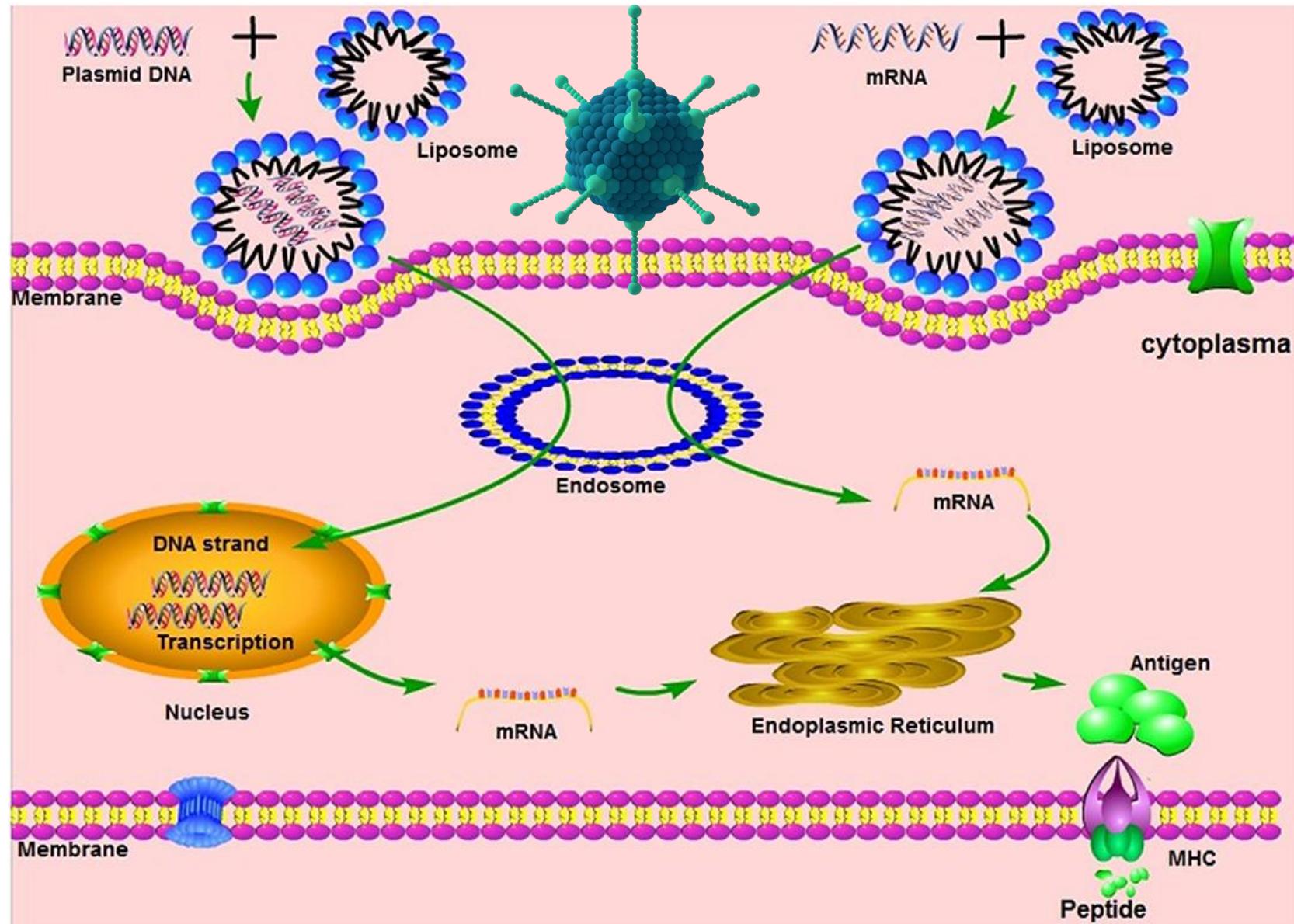
**8 cepiv** odobrenih (4 na Kitajskem, 2 v Rusiji, 2 v zahodnem svetu: ZDA (2), Anglija, Švica, Kanada (1) ([Pfizer/Biontech](#), [Moderna Therapeutics](#), [Astra Zeneca](#), [J&J](#))

**4 cepiva:** prekinitve razvoja v Fazi II/III

# NOV PRISTOP PRI COVID-19: DNA, RNA cepiva: **Hitrost razvoja**

- 1) Tehnologija se že uporablja v veterini (3 cepiva)
- 2) Tehnologija se razvija od leta 2013 (virus Ebola, Zika), nova cepiva v onkologiji (glavno delovanje BionTecha)
- 3) Izjemno veliko strokovnjakov, laboratoriјev, pridobljenega znanja in finančnega vložka je vloženo v razvoj novih tehnologij
- 4) Regulatorni pristop FDA, EMA: spremljanje postopka razvoja v času faze II in III, skrajšanje časa odločive in izdaja omejenega dovoljenja do konca farmakovigilančne presoje

# Mehanizem delovanja novih DNA in RNA cepiv



Vrsta cepiva	Razvojna osnova	Tarčni antigen	Proizvajalec	Klinična faza
Gen za virusni S-protein v APS	Gensko spremenjene APS z lentivirusnim vektorjem	S-protein, virusne proteaze	Shenzhen Geno-Immune Institute, Kitajska	Fazal/II
Gen za virusni S-protein v APS in citotoksični limfociti T	Gensko spremenjene APS z lentivirusnim vektorjem, i.v. infuzija limfocitov T	S-protein, poliproteinska proteaza	Shenzhen Geno-Immune Institute, Kitajska	Fazal/II
Rekombinantni adenovirus Ad26-nCov z genom za S-protein	Adenovirusni Ad26 vektor, i.m.	S-protein	JOHNSON&JOHNSON	Odobritev 11.3.
Rekombinantni adenovirus AZD1222	(z delecijo za podvojevanje) hA-dOx1	S-protein	Univerza Oxford /AstraZeneca	odobren
Rekombinantni adenovirus Gam-COVID-Vac	Adenovirusni rekombinantni vektor 5 in 26, i.m.	S-protein	Gamaleya Institute, Rusija	odobren
Plazmid INO-4800	Gen za S-protein, vnos z elektroporacijo	S-protein	INOVIO Pharmaceuticals	Faza II
Plazmid in adjuvans AG0301	Gen za S-protein, i.m.	S-protein	AnGes/Univerza Osaka	Faza I/II
Plazmid GX-19	DNA, i.m.	S- protein	Genexin Inc, Južna Koreja	Faza I/II
Lipidni nanodelec z mRNA 1273	mRNA, i.m.	S-protein	Moderna Therapeutics, ZDA	odobren
Lipidni nanodelec z mRNA BNT162	mRNA, i.m.	4 virusni antigeni	BioNTech, Nemčija / Pfizer, ZDA	odobren
Lipidni nanodelec z mRNA CVnCoV	mRNA, i.m.	S-protein	CureVac, Nemčija	Faza III
Lipidni nanodelec z mRNA COVAC1	mRNA, i.m.	S-protein	Imperial College London, Anglija	Faza I/II
Protein + adjuvans NVX-CoV 2372	Proteinsko cepivo, i.m.	S-protein + Matrix adjuvans	Novavax, ZDA	Faza III
Protein + adjuvans SCB-2019	Proteinsko trimerno cepivo	S-protein, AS03, CpG + Al adjuvans	Clover Biopharma/GSK, Avstralija	Faza I/II
SARS-CoV-2 virus PiCoVacc	Inaktiviran virus	Celoten virus + Al adjuvans	SinoVac, Kitajska	odobren
SARS-CoV-2 virus	Inaktiviran virus	Celoten virus	Kitajska akademija medicinskih znanosti	Faza I/II
SARS-CoV-2 virus	Inaktiviran virus	Celoten virus	Sinopharm, Kitajska	odoren

# RNA in DNA cepiva

- ***Indikacija***

Zaščita pred izbruhom bolezni Covid-19 (**idealna**), pred hospitalizacijo (**osnovna**), običajno 2 odmerka (J&J 1 odmerek)

- ***Katerim skupinam je namenjen?***

Vsem nad 16 let (Moderna) 18 let ostali

- ***Ali se lahko cepijo nosečnice, bodoče mamice, otroci ?***

Ker klinična preskušanja niso vključila nosečnic in otrok pod 16 letom, zaenkrat proizvajalci odločitev prepuščajo osebnemu zdravniku. Zaradi velike varnosti RNA cepiv priporočamo cepljenje nosečnic z RNA cepivi.

Zanositev: 2 meseca po drugem odmerku

- ***Ali se lahko cepijo bolniki s kroničnimi vnetnimi boleznimi?***

• DA (njim ne priporočamo konvencionalnih živih cepiv)

- ***Ali se lahko cepijo bolniki, zdravljeni z imunosupresivi?***

• DA, a bo stopnja učinkovitosti mogoče nekoliko manjša

- ***Ali so vektorska cepiva nevarnejša za ženske v rodnem obdobju (dolgoročni neželeni učinek cepiv)?*** NE (napačno povzemanje in razumevanje članka iz tuge literature)

# Pojav novih podtipov virusa SARS-CoV-2

Kaj je mutacija:

- a) zamenjava ene ali več AK
- b) Delecija ene ali več AK
- c) Tiha mutacija brez sprememb AK

Virusi RNA (gripa, korona) hitreje mutirajo!

Mutacija lahko vpliva na hitrost širjenja ali resnost bolezni, lahko oslabi virus (pandemija izzveni) ali virus ojača v virulentnosti

Cepiva na osnovi RNA in DNA : različice že vsebujejo mutacije S proteina!!

# ZAKLJUČKI

- Za vsako učinkovito in varno cepivo je potrebno strogo načrtovati, izvesti in upoštevati vse smernice in navodila
- Cepljenje naj bo prostovoljno, po možnosti brezplačno za uporabnika, a z veliko mero odgovornosti posameznika
- Resni neželeni učinki pri cepljenju so zelo redki (1-5/ milijon, povprečno skozi leta in vse vrste cepiv).
- Inovativni pristop in izjemno hiter razvoj cepiv proti virusu SARS-CoV-2 s popolnoma novimi, inovativnimi tehnologijami (vnos genskih konstruktov na osnovi RNA ali DNA) ne smejo biti vzrok za manjšo varnost!
- Z novimi pristopi razvijamo univerzalne platforme za hiter, učinkovit in varen razvoj cepiv proti drugim, prihajajočim novih virusnih in baterijskih patogenov.