

Meri Uusi-Mäkelä, Minna Hankaniemi, Suvi Heinimäki, Vesna Blazevic, Vesa Hytönen ja Mika Rämetsä

Kilpa COVID-19-rokotteen kehittämiseksi – syntykö uusi rokotekehityksen maailmanennätys?

COVID-19-pandemia on aiheuttanut valtavan haasteen yhteiskunnille. Taudin selittäminen vaatii biolääketieteellisiä läpimurtoja hoidon ja erityisesti ehkäisemisen osalta. Laumasuojan saavuttaminen edellyttää laajojen ihmismäärien rokottamista, minkä vuoksi toimivaa rokotetta pyritään kehittämään kuumeisesti. Nopeamman rokotekehityksen mahdollistamiseksi käytetään tavanomaisten menetelmien lisäksi uusia rokotekehitysaihioita, joissa hyödynnetään yksityiskohtaista tietoa taudinaiheuttajien perimästä ja rakenteesta. COVID-19-rokotesuunnittelussa hyödynnetään myös tietoa aikaisempiin SARS- ja MERS-koronavirus-epidemioihin liittyvästä tutkimuksesta ja rokotekehityksestä. Nopeutettu rokotekehityskään ei voi ohittaa riittävää tehokkuuden ja turvallisuuden selvittämistä ennen kuin rokotteita annetaan laajamittaisesti sellaisille ryhmille, kuten lapsille, joilla tauti on yleensä sangen lievä.

C OVID-19 on SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome corona virus 2) -koronaviruksen aiheuttama tauti. Sen leviäminen alkoi Kiinassa vuoden 2019 lopulla, ja pandemiaksi se julistettiin maaliskuussa 2020. COVID-19 on vaatinut jo yli 270 000 ihmisen hengen ja varmennettuja sairastuneita on jo yli neljä miljoonaa. Infektio aiheuttaa osalle potilaista hengenvaarallisen virusperäisen keuhkokuumeen ja monielinvaurion. Paras keino estää COVID-19:n leviäminen olisi suojaava rokote. Rokotekehitys on kuitenkin tyypillisesti hidas prosessi: kokeellisen rokotteen matka laboratorion kliinisten kokeiden kautta käyttöön kestää nykyisen lainsäädännön ja tutkimuskäytäntöjen puitteissa useita vuosia (1).

Vuosien 2014–2016 ebolaepidemia aktivoi WHO:ta reagoimaan mahdolliseen uuteen pandemiaan (tauti X) mahdollisimman nopeasti, mikä osittain selittää COVID-19-rokotekandidaattien poikkeuksellisen nopeaa pääsyä klinisiin kokeisiin. Rokotteen kehittämises-

sä on kuitenkin muistettava, että turvallisuusarvioinnin laiminlyönti saattaa pahimmillaan johtaa rokotteesta johtuviin haittoihin.

Koronavirusrokotekehityksen kohdeantigeenit ja niiden tuottama immuunivaste

Mahdollisimman hyvin toimivan rokotteen suunnittelemista helpottaa patogeenin virulenssimekanismien tunteminen. SARS-CoV-2 on läheistä sukua vuonna 2002 SARS (severe acute respiratory syndrome) -epidemian aiheuttaneelle toiselle koronavirukselle, SARS-CoV:lle. Kiinnittyäkseen kohdesoluun ja tunkeutuakseen sen sisään molemmat virukset käyttävät pinnallaan olevia piikkiproteiineja (S-proteiini, spike proteini).

SARS-CoV:n ja SARS-CoV-2:n S-proteiinit ovat keskenään hyvin samankaltaisia (2). S-proteiinit, ja erityisesti niiden toiminnallinen alue, reseptoria sitova domeeni (receptor-binding domain, RBD), saavat aikaan neutra-

TAULUKKO 1. Rokotetekniikat, joilla on tuotettu rokotteita SARS- ja MERS-koronaviruksille (12–15).

Rokotetekniikka	Tuotantotapa	Antigeeni	Edut	Haitat
Inaktivoidut virukset	Infektiivisyys tuhotaan kemikaalilla tai säde-tyksellä	Koko SARS- tai MERS-virus	Tehokas neutraloivien vasta-aineiden aktiivointi	Kallis tuotanto, riski epätavallisesta infektiivisyyden tuhoamisesta
Heikennetyt virukset	Infektiivisyys heikennetään pistemutatioilla tai deleetioilla	Mutatoitu SARS- tai MERS-virus tai rekombinaatio muun heikennetyn viruksen kanssa	Tehokas immuniteetin aktiivointi	Kallis tuotanto, ei suositella riskiryhmille, riski infektiivisyyden palautumisesta
Viruksen kaltaiset partikkelit	Tuotetaan viruksen kuoren rakenneproteiineja (kapsideja)	RBD, S, S1, M ja E yksin sekä erilaisina yhdistelminä	Edullinen, turvallinen, säilyttää viruksen rakenteen	Syntynyt immuunivaste voi poiketa kokonaisen viruksen aiheuttamasta vasteesta
Virusvektorit	Virusgenomi muunnetaan kyvyttömäksi jakautumaan	S tai S1 (ChAd tai MVA)	Tehokas immunogeeni	Mahdollinen altistuminen kuljettavan vektorin antigeeneille
Viruksen osat	Tuotetaan viruksen osia rekombinantti-proteiineina	S, S1, RBD tai N	Turvallinen, helppo tuottaa	Heikko immuniteetti, kustannustehokkuus vaihtelee
DNA-vektorit	Tuotetaan DNA-vektori (antigeenia syntyy kohdesoluissa)	S tai S1	Nopea tuottaa, hyvä immunogeeni	Vaaditaan tehokas annostelujärjestelmä, genomiin integroitumisen vaara

ChAd = simpanssin adenovirus -vektori; E = E-proteiini (kuoriproteiini, envelope protein); M = M-proteiini (membraani-proteiini); MVA = muunneltu *vaccinia Ankara* -vektori; N = N-proteiini (nukleokapsidiproteiini); RBD = reseptoria sitova domeeni; S = S-proteiini (piikkiproteiini, spike protein); S1 = S1-domeeni

loivien vasta-aineiden muodostumisen (3,4). Vasta-aineet estävät viruksen sitoutumisen kohdesolun solukalvossa oleviin angiotensiini-konvertaasi 2 (ACE2) -reseptoreihin ja siten infektion (3,4).

Neutraloiva monoklonaalinen vasta-aine S-proteiinia kohtaan on yksi mahdollisuus vaikeaan tautimuotoon sairastuneiden hoitamiseksi tai niiden, joiden sairastumisriski on suuri, suojaamiseen taudilta. Tällaisen prevention toimivuudesta on hyvä näyttö suuren riskin ryhmään kuuluvien imeväisten suojaamisessa vaikealta RS-virusinfektiolta (5). Vastaavasti koronavirusen pääsy kohdesolujen sisään voidaan ehkäistä ainakin solu- ja organoidimalleissa liukoisella ACE2-reseptorilla (6).

S-proteiinia pidetään tärkeänä kohdeantigeenina myös COVID-19-rokotteiden kehityksessä. S-proteiinia sisältävän rokotteiden synnyttämien neutraloivien vasta-aineiden uskotaan hyvin todennäköisesti suojaavan COVID-19:ltä. Ensimmäinen COVID-19-rokote, mRNA-1273 (clinicaltrials.gov: NCT04283461), perustuukin juuri SARS-CoV-2:n S-proteiinin sekvenssiin, ja rokotteita annettiin vapaaehtoisille maaliskuussa 2020 Seattlessa Yhdysvalloissa ensimmäisen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa häm-

mästyttävästi vain 63 vuorokautta viruksen sekvenssin selvittämisen jälkeen. Jos rokotekehitystä – taudin tunnistamisesta kaupalliseen käyttöön hyväksytyksi rokotteeksi – verrataan maratoniin, niin ainakin ensimmäisen kilometrin kohdalle on saavuttu ylivoimaisessa ennätysvauhdissa.

Toistaiseksi tiedetään hyvin vähän niin luonnollisen SARS-CoV-2-infektion kuin erilaisten rokotusten aikaansaamien immuunivasteiden laadusta ja kestosta. Useissa SARS-CoV-tutkimuksissa on esitetty, että vasta-ainevälitteisen immuniteetin lisäksi myös soluvälitteisellä immuniteetillä eri rakenneproteiineja kohtaan on suojaavaa vaikutusta. Neutraloivien vasta-aineiden induktiokyvyn lisäksi S-proteiini on avaintekijä myös soluvälitteisen immuniteetin synnyssä (3,7).

Suojan kannalta tärkeänä pidetään lisäksi erilaisia vasteita vahvasti immunogeenista ja virusrakenteesta runsaasti esiintyvää nukleokapsidiproteiinia (N-proteiini) kohtaan, mutta niiden aikaansaama suojavaikutus ei perustu neutraloiviin vasta-aineisiin. Sen sijaan on pystytty osoittamaan, että SARS-CoV:n N-proteiini indusoi sytotoksisten T-solujen muodostumisen DNA-rokotteella immunisoiduissa hiirissä (8).

TAULUKKO 2. Yhteenveto COVID-19-rokotteiden valmistustekniikoista sekä niiden kliinisestä kehitysvaiheesta (tilanne 27.4.2020) (16).

Rokotetekniikka	Prekliininen	Ensimmäinen vaihe	Toinen vaihe	Kolmas vaihe	Lisensioitu
Inaktivoidut virukset	2	1	0	0	0
Heikennetyt virukset	2	0	0	0	0
Virusen kaltaiset partikkelit	5	0	0	0	0
Virusvektorit	19	1	1	0	0
Virusen osat	31	0	0	0	0
DNA-vektorit	10	1	0	0	0
RNA-rokotteet	12	2	0	0	0
Muut (tekniikka tuntematon)	29	3	0	0	0
Yhteensä	110	8	1	0	0

Lisäksi vuoden 2012 MERS (Middle East respiratory syndrome) -koronavirusepidemias-ta toipuneiden potilaiden T-soluvasteet ovat olleet erityisen vahvoja N-proteiinista peräisin olevia peptidejä kohtaan (9). Erona lyhytikäisille vasta-aineasteille, S- ja N-proteiineja kohtaan muodostuneiden T-soluvasteiden uskotaan antavan pitkäaikaisuojan (9–11). Koska koronavirus tarttuu silmien, nenän ja suun limakalvojen kautta, paikallisella immu-niteetilla uskotaan systeemisen immu-niteetin lisäksi olevan merkittävä vaikutus tartuntojen ehkäisemisessä. Tämän vuoksi yksi COVID-19-rokotekehityksen päätaivoitteista onkin kehittää rokote, jolla pystyttäisiin saavuttamaan tarvittava suojavaste limakalvojen pinnoilla, esimerkiksi inhaloitavilla rokotteilla.

Rokotteet koronaviruksia vastaan

Aiemmat SARS- ja MERS-rokotteet ohjaavat COVID-19-rokotteiden kehittämistä. Niitä on valmistettu sekä tavanomaisilla kokonaisu-in viruksiin perustuvilla menetelmillä että uusilla tekniikoilla (TAULUKKO 1) (12–15). Eri rokote-tyypeillä on omat etunsa ja rajoitteensa.

Tavanomaisten kokonaisu-in viruksiin perustuvien rokotteiden valmistus on huomatta-van kallista, mutta etuna on jo olemassa oleva infrastruktuuri. Niiden annosteluvaiheeseen voi liittyä turvallisuusriskejä, mikäli viruksen infektiivisyyden tuhoaminen epäonnistuu tai heikennetty virus palautuu takaisin infektiiviseen muotoonsa. Immuunipuutteiset henkilöt saattavat sairastua heikennettyä virusta sisältä-västä rokotteesta ja levittää virusta.

Uudet, esimerkiksi viruksen kaltaisiin partik-keleihin (VLP) perustuvat rokotetekniikat ovat siten merkittävästi turvallisempia riskiryhmiin kuuluville. Lisäksi uusien tehokkaiden tekni-koiden ansiosta rokotteiden valmistuskustan-nukset voivat pienentyä, jolloin rokotteet ovat paremmin saatavilla globaaliin käyttöön. Kii-vasta ja monipuolista COVID-19:ään liittyvää rokotekehitystä kuvaa se, että tiedossa olevia rokotekandidaatteja on tätä kirjoitettaessa 119 kappaletta ja klinisiin kokeisiin on jo edennyt useita rokotteita (TAULUKKO 2) (16,17).

RNA- ja DNA-rokotteet rokoteaihoina

Moderna Therapeuticsin valmistama mRNA-1273-rokote valmistui hämmästyttävän no-peasti epidemian puhjettua. Nopeuden takana oli uusi RNA-rokoteteknologia, jota on ajateltu uudeksi täsmäseeksi mahdollisten pandemioiden tukahduttamiseen. DNA- ja RNA-rokotteiden erityinen hyöty on niiden muokattavuus, sillä rokote muodostuu pelkän geenisekvenssin perusteella. Siksi niiden tuottamisprosessi on suoraviivainen ja muokkaaminen kulloiseenkin epidemiatilanteeseen mahdollista. Toisin kuin proteiinipohjaisiin rokotteisiin, niihin ei liity molekyylien laskostumisongelmia, eikä esimerkiksi RNA-rokotteen säilytys kylmäkui-vattuna aseta erityisvaatimuksia (rokote säilyy 5–25 °C:ssä 36 kuukautta ja 40 °C:ssä 6 kuu-kautta) (18).

RNA-rokotteen toimintaperiaate esitetään KUVASSA 1 (19). RNA-rokote ei voi integroitua genomiin, mikä vähentää huolta geneettisis-

tä muutoksista verrattuna DNA-rokotteisiin. RNA-rokotetekniikan voidaan ajatella muisuttavan RNA-virusten replikaatiota, sillä ne hyödyntävät solun proteiinin tuotantoa kopioidakseen itsensä. Ainakin kaksi RNA-rokotetta ja yksi DNA-rokote on edennyt kliinisiin kokeisiin (clinicaltrials.gov: NCT04283461 ja NCT04336410 sekä EudraCT number: 2020-001038-36). Kuitenkaan toistaiseksi ainoatakaan DNA- tai RNA-rokotetta ei ole vielä hyväksytty käytettäväksi ihmisten rokottamiseen.

Rokotteena voidaan käyttää pelkkää RNA-juostetta, mutta RNA:ta voidaan myös pakata nanokapseliin. Kapseloinnilla voidaan kohdentaa RNA antigeenien esittelystä vastaaville soluille tai tehostaa sen kuljetusta soluihin, mikä lisäksi kapselointi mahdollistaa esimerkiksi suonensisäisen antotavan (19). Kapselointiin voidaan käyttää jo tunnettuja ja kliiniseen käyttöön hyväksytyjä polymeerejä tai esimerkiksi itsessään immunogeenisiä nanoliposomeja (20). Riskejä aiheuttavat kapselin immunogeenisuus sekä mahdollinen kaksijuosteisen RNA:n aiheuttama kontaminaatio, joka voisi aktivoida immuunivastetta Tollin kaltaisten reseptorien (TLR) kautta (19). Toisaalta RNA ja sen kapseli voivat toimia myös immunoaktivaattoreina tai adjuvantteina RNA-rokotteessa.

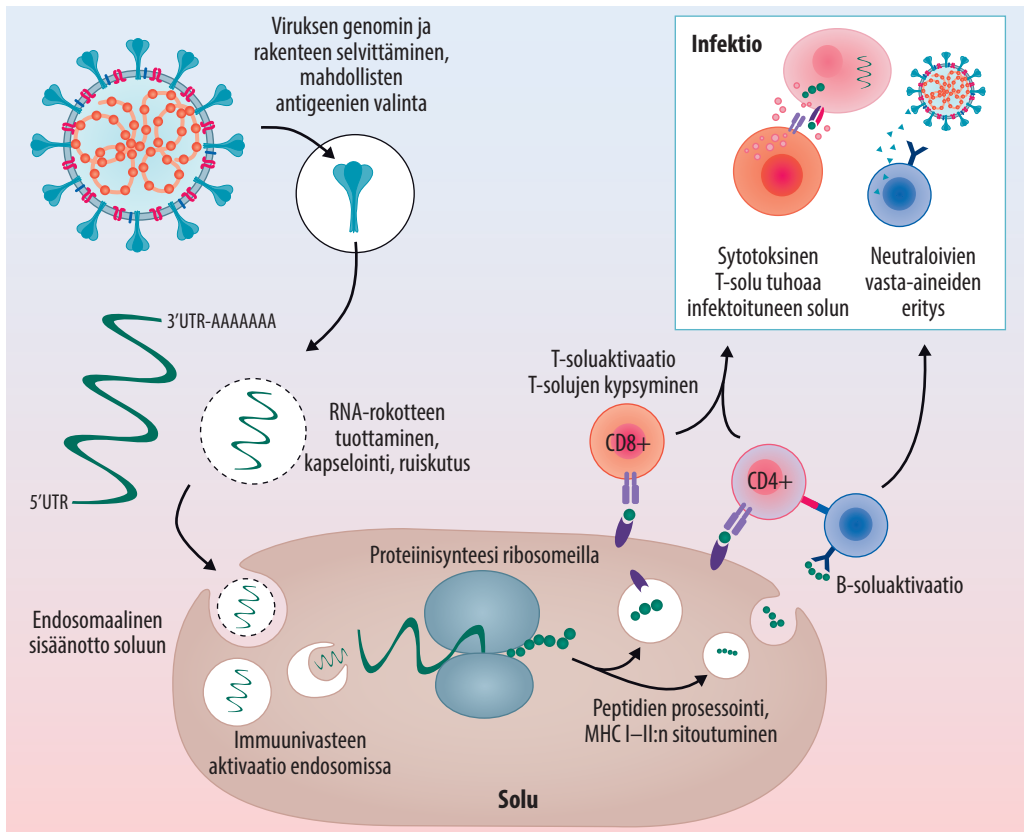
Suurin RNA-rokotteisiin liittyvä huolenaihe koskee turvallisuuden sijasta niiden tehoa. Ihmiskoenäyttö RNA-rokotteiden toimivuudesta on äärimmäisen niukkaa ja perustuu yhteen ainoaan RNA-rokotteeseen. RABV-G-proteiinia koodaavaa CV7201-rokotetta vesikauhua vastaan on tutkittu ensimmäisen vaiheen kliinisissä kokeissa, joissa se havaittiin hyvin siedetyksi ja sen todettiin tuottavan spesifisen immuunivasteen ilman merkittäviä haittavaikutuksia (18). Samassa tutkimuksessa havaittiin, että immuunivaste riippui rokotteen antamistavasta: tavanomaisella ruiskeella ei saatu aikaan vasteita, vaan täytyi käyttää erityistä neulatonta antamistekniikkaa (18). Prekliinisessä kokeessa havaittiin myös, että RABV-G-RNA-rokotteen pakkaaminen nanoliposomeihin lisäsi sen immunogeenisuutta (21). Vaikka RNA-rokotteet ovatkin siis lupaavia, niiden toimivuus pandemian tukahduttamisessa on vähintäänkin epävarmaa.

Muokatut virukset ja VLP:t rokoteaihioina

Viruksiin pohjautuvat rokoteteknologiat muisuttavat läheisesti virusten luonnollista elinkaarta, joskin virusten monistuminen on niissä estetty tai hidastettu. Kaksi kliinisiin kokeisiin edenneistä rokoteaihioista perustuu tällaisiin solulinjoissa tuotettaviin adenovirusvektoreihin (17,22). Esimerkiksi Oxfordin yliopiston ChAdOx-1-rokoteaihiossa simpanssin adenovirusta on muunneltu siten, että se kuljettaa solun sisään geenin, joka ilmentää koronavirusen S-proteiinia (23). Solussa syntyvästä S-proteiinista pilkkoutuvat peptidit esitellään immuunivasteen soluille vastaavasti kuin RNA-rokotteiden tuottamat peptidit.

Adenovirusrokotteisiin liittyy kuitenkin riski kuljettimen aiheuttamasta ei-toivotusta immuunivasteesta sekä olemassa olevasta immuunivasteesta adenoviruskohtaan. Huh-tikuusta 2020 lähtien Oxfordin yliopiston ChAdOx-1-pohjaisista COVID-19-rokotetta annetaan kliinisessä kokeessa vapaaehtoisille, joista puolet saavat COVID-19- ja puolet aivokalvotulehdusrokotteen (22). Samaan strategiaan perustuvalla ChAdOX-1-MERS-rokotteella saatiin aikaan neutraloivien vasta-aineiden syntyminen ja suojaava immuunivaste hiirissä (23). Vastaava adenovirusvektoriin pohjautuva COVID-19-rokote on tiedotusvälineiden mukaan kehitteillä Suomessakin. Tavoitteena on tuottaa rokote, joka annettaisiin sumutteena nenän limakalvoille (24).

VLP:t muistuttavat ulkomuodoltaan viruksia, mutta ne eivät kykene monistumaan soluissa. VLP:itä valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla. Tyypillisesti VLP sisältää vain osan viruksen rakenneosista. Jos VLP tuotetaan esimerkiksi niin, että se sisältää ainoastaan viruksen kapsidin rakenneoset, syntyy tyhjiä viruskapsideja, joista puuttuu viruksen perimä (KUVA 2). Tällaiset partikkelit ovat ulkoiselta rakenteeltaan viruksen kaltaisia ja voivat sitoutua soluihin aktiivisten virusten tapaan, mutta ne eivät aiheuta infektiota. Keskeisin etu verrattuna muunneltuun virusvektoriin (esimerkiksi adenovirus) on, että tällöin vältetään altistuminen kuljettavan vektorin antigeeneille. Siten



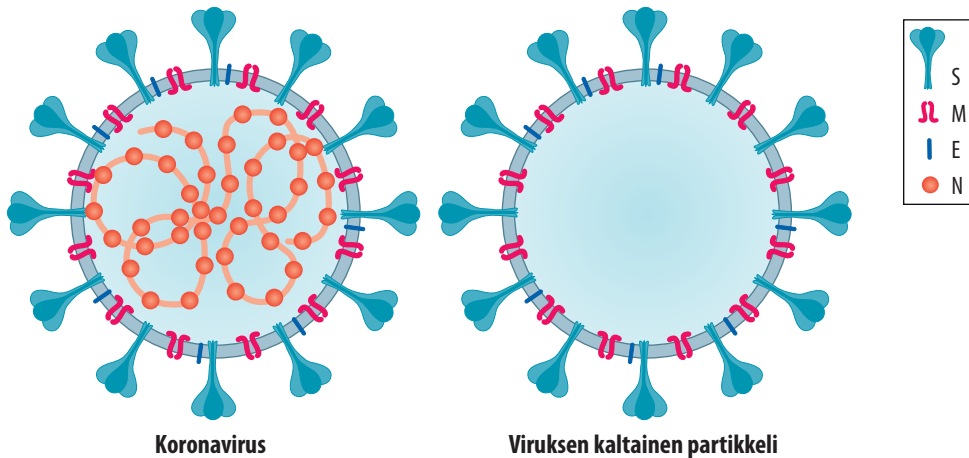
KUVA 1. RNA-rokotteen toiminta. DNA- ja RNA-rokoteteknologiat perustuvat synteettiseen in vitro -tuotettuun geeniin, joka koodaa antigeenista proteiinia. RNA-rokote suunnitellaan viruksen genomia pohjalta, ja kohde-antigeenin valintaan käytetään tietoa viruksen rakenteesta ja sen pääsystä soluun. Yksinkertaisin RNA-versio sisältää vain antigeenin lukukehyksen, translaation ulkopuoliset alueet ja polyadeniinihännän. RNA tuotetaan in vitro ja se voidaan soluun siirtämisen tehostamiseksi kapseloida. Endosomeissa RNA-partikkeli aktivoi soluvälitteistä immuunivastetta Tollin kaltaisten reseptorien (TLR) kautta. Sytoplasmiaan päässyt RNA:tä käytetään templaattina proteiinisynteesille, ja näin syntyvät proteiinit ja peptidit prosessoidaan ja kuljetetaan joko reseptoriin (major histocompatibility complex I-II, MHC I-II) sitoutuneina solun pinnalle tai eritetään solun ulkopuolelle. Imusolmukkeissa HLA-peptidikompleksi stimuloi T-soluja, ja solun ulkopuolelle erittyvät peptidit stimuloivat B-soluja. T- ja B-soluvälitteinen immuunivaste laukaisee infektoituneiden solujen perforiini- tai Fas-välitteisen tuhoamisen taikka neutraloivien vasta-aineiden syntymisen virusta vastaan. UTR = untranslated region

saatu immuunivaste on tarkemmin ennustettavissa. Maailmalla kliinisessä käytössä olevia rekisteröityjä VLP-rokotteita ovat esimerkiksi papillomavirusrokotteet Gardasil ja Cervarix.

VLP voi sisältää myös rakenneosia, joita ei löydy alkuperäisestä viruksesta. Koska VLP aiheuttaa tehokkaasti immuunivastetta, muodostuu myös siihen liitettyä antigeenia vastaan tyypillisesti voimakas vaste. Etuna tässä lähestymistavassa on se, että voidaan hyödyntää sellaista VLP:tä, jonka tuottaminen on tehokasta ja joka on havaittu toimivaksi ja turvalliseksi ”kantajapartikkeliksi”. Esimerkki tällaisesta ro-

kotteesta on malariarokote Mosquirix (25). Se koostuu hepatiitti B -viruksen ydinproteiinin muodostamasta VLP:stä, jonka pinnalla ilmenetään peptidiantigenideterminanteja *Plasmodium falciparum* -loisen sirkumsporotsoiitti-proteiinista. Nämä VLP:t muodostuvat *Escherichia coli* -bakteereissa, ja niiden on havaittu tuottavan suojaa malariaa vastaan (25).

VLP-pohjaisista SARS- ja MERS-rokotteista on havaittu, että tuotetut viruksen kuoren rakenneproteiinit järjestäytyvät virusta muistuttaviksi partikkeleiksi ja ovat immunogeenisiä prekliinisissä kokeissa (26–33). VLP:ihin poh-



KUVA 2. Koronaviruksen ja sen kaltaisen partikkelin (korona-VLP) rakenne. Virus sisältää lipidikalvon, ja kolmen rakenneproteiineista (M, E ja S) on ankkuroitunut lipidikalvoon. Membraaniproteiini (M) ja kuoriproteiini (E, envelope protein) ovat edellytys partikkelin muodostumiselle. Koronaviruksille tunnusomainen ulokkeinen rakenne syntyy piikkiproteiinin (S, spike protein) kiinnittyessä osaksi partikkelia. Viruksen RNA-genomiin liittyy nukleokapsidiproteiini (N). Rakenneproteiinien lisäksi koronaviruksen genomien avulla tuotetaan virusinfektion yhteydessä useita muita proteiineja, joilla on tehtäviä viruksen monistumisessa ja rakentumisessa sekä solun toiminnan säätelijöinä. VLP voi sisältää erilaisia viruksen rakenneproteiinien yhdistelmiä. Tässä esitetty VLP rakentuu S-, M- ja E-proteiineista, eikä siinä ole viruksen perimäainesta.

jautuvilla COVID-19-rokotteilla samoin kuin virusvektoreihin pohjautuvilla ratkaisuillakin on teknisesti mahdollista edetä sängen nopeasti maailmanlaajuiseen käyttöön. Tämä edellyttää kuitenkin lupaavia tuloksia prekliinisistä ja kliinisistä kokeista.

Koronavirusrokotteisiin liittyvät mahdolliset riskit

Aikaisempi kokemus SARS-rokotteiden kehityksestä on nopeuttanut huomattavasti COVID-19-rokotteiden kehitystä (TAULUKKO 1). Esiin on kuitenkin noussut erilaisia huolenaiheita rokotteiden turvallisuudesta ja lopullisesta suojaavasta tehosta. Vaikka erilaisissa eläinmalleissa testatut SARS-CoV-rokotecandidaatit (esimerkiksi inaktivoituneet virukset, VLP:t, rekombinanttiproteiinit ja virusvektorit) voivat saada aikaan rokotettuja eläimiä suojaavan immuunivasteen, saattavat nämä erilaiset rokotteen aiheuttamat myös haitallisia immuunipuolustuksen reaktioita.

Haitallisia vasteita ovat esimerkiksi väärällä tavalla polarisoitunut immuunivaste (niin sanottu Th2-polarisaatio, jossa IL-4- ja IL-5-syto-

kiinien ilmentyminen on voimistunut, ja tulehdusta hillitsevien IL-10- ja TGF- β -sytokiinin tuotanto vähentynyt) (34–36). Pahimmillaan haitalliset immuunipuolustuksen reaktiot johtavat infektion lisääntymiseen virusaltistuksen jälkeen ja jopa lisäävät vakavia sairastumisia. Tutkimuksissa immunopatologiset reaktiot on yhdistetty N-proteiiniin sekä vähäisemmässä määrin täyspitkään S-proteiiniin (34,36,37).

Kuinka todennäköisiä COVID-19-rokotteeseen liittyvät mahdolliset haittavaikutukset sitten ovat? Historian perusteella ne ovat ainakin mahdollisia, sillä inaktivoitunut RS-virukseen perustuva rokote ei 1960-luvulla ainoastaan epäonnistunut bronkioliitin ehkäisyssä vaan pahensi tautia. Tällöin 80 % RS-virusta vastaan rokotetuista lapsista sairastui poikkeuksellisen vakavaan tautiin altistuessaan RS-virukselle rokotuksen jälkeen (38).

Haitallisia rokotteiden aiheuttamia vasteita voi ilmetä epätoivotun immuunivasteen polarisaation lisäksi vasta-aineiden haitallisen vaikutuksen kautta. Vasta-aineriippuvaista taudin vaikeutumista (antibody dependent enhancement, ADE) on havaittu myös koronavirusrokotteiden yhteydessä (39). Ilmiö voi

johtua vasta-aineita tunnistavan Fc-gamma-reseptorin kautta tapahtuvasta lisääntyneestä viruksen sisäänotosta tai vasta-aineen käynnistämistä komplementtivälitteisestä immuunivasteesta (39).

Suojaavan immuunivasteen laadun ymmärtäminen helpottaa rokotteiden suunnittelua ja käytettävien tehosteaineiden valintaa, jolloin haitallisten reaktioiden todennäköisyys vähenee. Mahdollisten haittavaikutusten vuoksi varovaisuutta ja huolellisuutta tulee kuitenkin noudattaa ennen COVID-19-rokotteiden etenemistä laajoihin klinisiin rokotetutkimuksiin. Useiden kymmenien eri rokoteaihioiden kehitys COVID-19:ää vastaan mahdollistaa sen, että eläinkokeiden perusteella voidaan valita laajamittaisiin ihmiskokeisiin ne rokotet ja antigeenit, jotka antavat pitkäaikaisen ja tehokkaan suojan tautia vastaan ilman haittavaikutuksia. Alustavat raportit kahden hyvin erilaisen koronarokotteen (toisessa inaktivoitu virus, toinen perustuu adenovirusvektoriin) suojaatehosta apinoilla ilman rokotteeseen liittyviä keuhkovaurioita ovat huojentavia.

Lopuksi

SARS-CoV-2 on aiheuttanut yhteiskuntia lamaavan pandemian. On mahdollista, että virus aiheuttaa tulevaisuudessa muuntuessaan kausittaisia epidemioita. Paras keino pysäyttää COVID-19:n eteneminen olisi suojaavan immuunivasteen tuottava rokote. Pitkään käytössä olleiden viruksen inaktivoimiseen tai heikentä-

MERI UUSI-MÄKELÄ, FM

Kokeellisen immunologian tutkimusryhmä, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
Twitter: @meriuusimakela

MINNA HANKANIEMI, FT

Proteiinidynamiikan tutkimusryhmä, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
Twitter: @MHankaniemi

SUVI HEINIMÄKI, FT

Rokotekehityksen ja immunologian tutkimusryhmä ja rokotetutkimuskeskus, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

VESNA BLAZEVIC, FT

Rokotekehityksen ja immunologian tutkimusryhmä ja rokotetutkimuskeskus, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
Twitter: @VesnaBlazevic1

Ydinasiat

- ▶ COVID-19-pandemia asettaa uusia vaatimuksia lääke- ja rokotekehitykselle, sillä turvallisuusselvityksineen kliiniset kokeet kestävät nykyisellään vuosia.
- ▶ Toimivaa COVID-19-rokotetta voidaan kehittää SARS- ja MERS-epidemioiden rokotekehityksestä saadun tiedon pohjalta.
- ▶ Uudet rokoteaihiot perustuvat rationaaliin rokotesuunnitteluun, mutta niiden turvallisuus on selvittävä ennen kuin rokotetta voidaan antaa muille kuin riskiryhmille.
- ▶ Viruksen kaltaisiin partikkeleihin tai RNA:han perustuvilla tekniikoilla voidaan tuottaa rokotekandidaatteja, joiden suunnittelu perustuu viruksen rakenteeseen ja genomiin.

miseen perustuvien rokotetekniikoiden lisäksi hyödynnetään uusia teknologioita, kuten viruskuljetin-, VLP- ja RNA-rokotetekniikoita. Näiden käytöstä rokotekehityksessä on kuitenkin vasta rajallisesti näytöä.

Kansallisesti olisi hyvä pohtia, luotetaanko rokotteiden saatavuudessa pelkästään ulkomaisiin toimittajiin vai hyödynnetäänkö myös vahvaa suomalaista osaamista rokotteiden kehittämisessä ja ylipäätään lääketieteellisessä bioteknologiassa. Kun lupaavat raportit ensimmäisten rokotteiden apinakokeista otetaan huomioon, koronarokotteen kehitys etenee ennätysvauhdissa. ■

VESA HYTÖNEN, FT, dosentti, apulaisprofessori

Proteiinidynamiikan tutkimusryhmä, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
Fimlab-laboratoriot, Tampere
Twitter: @HytonenL

MIKA RÄMET, LT, professori

Kokeellisen immunologian tutkimusryhmä ja rokotetutkimuskeskus, lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto
PEDEGO-tutkimusyksikkö, Oulun yliopisto ja Oulun yliopistollinen sairaala

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

KIRJALLISUUTTA

1. Nohynek H. Koronavirusrokotekehitys on kilpajuoksua ajan kanssa. Duodecim, julkaistu verkossa 09.04.2020 www.duo-decimlehti.fi.
2. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, ym. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260–3.
3. Du L, He Y, Zhou Y, ym. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:226–36.
4. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, ym. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181:281–92.
5. Wegzyn C, Toh LK, Notario G, ym. Safety and effectiveness of palivizumab in children at high risk of serious disease due to respiratory syncytial virus infection: a systematic review. *Infect Dis Ther* 2014;3:133–58.
6. Monteil V, Kwon H, Prado P, ym. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE-2. *Cell*, julkaistu verkossa 17.4.2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.004.
7. Fan YY, Huang ZT, Li L, ym. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol* 2009;154:1093–9.
8. Zhu MS, Pan Y, Chen HQ, ym. Induction of SARS-nucleoprotein-specific immune response by use of DNA vaccine. *Immunol Lett* 2004;92:237–43.
9. Zhao J, Alshukairi AN, Baharoon SA, ym. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses. *Sci Immunol*, julkaistu verkossa 4.8.2017. DOI: 10.1126/sciimmunol.aan5393.
10. Peng H, Yang LT, Wang LY, ym. Long-lived memory T lymphocyte responses against SARS coronavirus nucleocapsid protein in SARS-recovered patients. *Virology* 2006; 351:466–75.
11. Tang F, Quan Y, Xin ZT, ym. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J Immunol* 2011;186:7264–8.
12. Wang N, Shang J, Jiang S, ym. Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. *Front Microbiol* 2020;11:298.
13. Yong CY, Ong HK, Yeap SK, ym. Recent advances in the vaccine development against Middle East respiratory syndrome-coronavirus. *Front Microbiol* 2019;10: 1781.
14. Schindewolf C, Menachery VD. Middle East respiratory syndrome vaccine candidates: cautious optimism. *Viruses*, julkaistu verkossa 17.1.2019. DOI: 10.3390/v11010074.
15. Song Z, Xu Y, Bao L, ym. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*, julkaistu verkossa 14.1.2019. DOI:10.3390/v11010059.
16. Vaccine Centre at the London School of Hygiene & Tropical Medicine. COVID-19 vaccine development pipeline [verkko-sivu]. https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/.
17. Update on WHO Solidarity Trial – Accelerating a safe and effective COVID-19 vaccine. Geneva: WHO 2020. <https://who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-trial-accelerating-a-safe-and-effective-covid-19-vaccine>.
18. Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, ym. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet* 2017;390:1511–20.
19. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, ym. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today* 2019;28: 100766.
20. Geall AJ, Verma A, Otten GR, ym. Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines. *PNAS* 2012;109:14604–9.
21. Armbruster N, Jasny E, Petsch B. Advances in RNA vaccines for preventive indications: a case study of a vaccine against rabies. *Vaccines*, julkaistu verkossa 27.9.2019. DOI:10.3390/vaccines7040132.
22. Oxford COVID-19 vaccine begins human trial stage. University of Oxford press 23.4.2020. <http://ox.ac.uk/news/2020-04-23-oxford-covid-19-vaccine-begins-human-trial-stage>.
23. Alharbi NK, Padron-Regalado E, Thompson CP, ym. ChAdOx1 and MVA based vaccine candidates against MERS-CoV elicit neutralising antibodies and cellular immune responses in mice. *Vaccine* 2017; 35:3780–8.
24. Huippututkijat kehittävät nenäsumutteena annettavaa koronakotetta. Itä-Suomen yliopisto, 15.4.2020. <https://uef.fi/fi/uutinen/huippututkijat-kehittavat-nenasumutteena-annettavaa-koronakotetta>.
25. Agnandji ST, Lell B, Fernandes JF, ym. A phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African infants. *N Engl J Med* 2012; 367:2284–95.
26. Naskalska A, Dabrowska A, Nowak P, ym. Novel coronavirus-like particles targeting cells lining the respiratory tract. *PLoS One* 2018;13:e0203489.
27. Tseng YT, Wang SM, Huang KJ, ym. SARS-CoV envelope protein palmitoylation or nucleocapsid association is not required for promoting virus-like particle production. *J Biomed Sci* 2014;21:34.
28. Liu YV, Massare MJ, Barnard DL, ym. Chimeric severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) S glycoprotein and influenza matrix 1 efficiently form virus-like particles (VLPs) that protect mice against challenge with SARS-CoV. *Vaccine* 2011;29:6606–13.
29. Lu B, Huang Y, Huang L, ym. Effect of mucosal and systemic immunization with virus-like particles of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mice. *Immunology* 2010;130:254–61.
30. Lan J, Deng Y, Song J, ym. Significant spike-specific IgG and neutralizing antibodies in mice induced by a novel chimeric virus-like particle vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virolog Sin* 2018;33:453–5.
31. Coleman CM, Venkataraman T, Liu YV, ym. MERS-CoV spike nanoparticles protect mice from MERS-CoV infection. *Vaccine* 2017;35:1586–9.
32. Wang C, Zheng X, Gai W, ym. MERS-CoV virus-like particles produced in insect cells induce specific humoral and cellular immunity in rhesus macaques. *Oncotarget* 2017;8:12686–94.
33. Wang C, Zheng X, Gai W, ym. Novel chimeric virus-like particles vaccine displaying MERS-CoV receptor-binding domain induce specific humoral and cellular immune response in mice. *Antiviral Res* 2017;140:55–61.
34. Deming D, Sheahan T, Heise M, ym. Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants. *PLoS Med* 2006;3:e525.
35. Bolles M, Deming D, Long K, ym. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic pro-inflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol* 2011;85:12201–15.
36. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, ym. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* 2012;7:e35421.
37. Yasui F, Kai C, Kitabatake M, ym. Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. *J Immunol* 2008;181:6337–48.
38. Castilow EM, Olson MR, Varga SM. Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine-enhanced disease. *Immunol Res* 2007;39:225–39.
39. Smatti MK, Al Thani AA, Yassine HM. Viral-induced enhanced disease illness. *Front Microbiol* 2018;9:2991.

SIDONNAISUDET

Meri Uusi-Mäkelä: Ei sidonnaisuuksia

Minna Hankaniemi: Ei sidonnaisuuksia

Suvi Heinimäki: Ei sidonnaisuuksia

Vesna Blazevic: Apuraha (Icon Genetics, Germany)

Vesa Hytönen: (Vactech, Fimlab Laboratories, Herantis Pharma, ArcDia)

Mika Rämet: Luottamustoimet (Biotieteiden, terveyden ja ympäristön tutkimuksen toimikunnan jäsen, Suomen Akatemia: useiden akatemiaohjelmien johtokunnan puheenjohtajuuksia, Apurahalautakunnan puheenjohtaja, Stiftelsen Alma och K. A. Snellman Säätiö VTR-seurantarvymän jäsen, STM), hankkeet (MEDigi-hanke, lastentautialojen jaoston puheenjohtaja)

SUMMARY

Race for the COVID-19 vaccine – a new record in vaccine development?

COVID-19 pandemic has imposed an enormous challenge on societies. Overcoming the disease requires biomedical breakthroughs in treatment and prevention. Herd immunity by vaccination requires immunization of vast populations, and therefore a search for an effective vaccine is of high priority. In order to speed up the process, new methods based on detailed understanding of the genome and the structure of the pathogen are applied in addition to the traditional methods. COVID-19 vaccine development also largely benefits from previous experience in vaccine development against the SARS and MERS corona virus epidemics. However, even an accelerated vaccine development can't surpass the need for safety and efficiency studies, so that new vaccines can be broadly administered to demographics such as children who primarily manifest only a mild form of the disease.