

Srovnání vakcín proti infekci covid-19. Jakou si vyberete?

Po mnoha špatných přícházejí i dobré zprávy: vakcíny proti koronaviru SARS-CoV-2 již existují a jsou účinné. A ještě lépe, vakcíny vyvíjejí různé společnosti, v tuto chvíli je jich 48, ale jasné, že jich brzy bude mnohem více.

Která vakcína je nejlepší? Odpověď je obtížná, protože do popisu „dobré“ vakcíny vstupuje mnoho faktorů. Například která vakcína je lepší? Ta, která nezpůsobuje žádné vedlejší účinky a má 80% účinnost, nebo ta, která způsobuje vzácné, ale závažné vedlejší účinky a je z 99% účinná? A 95% účinná vakcína s dostupností 20 milionů dávek je lepší než 62% až 90% účinná vakcína s dostupností 200 milionů dávek? Jinými slovy Pfizer a Moderna vyrábějí méně, ale účinnějších (a dražších) vakcín, zatímco AstraZeneca a další a též Sputnik V – resp. Centrum epidemiologie a biologie (a v budoucnu snad i Maďarsko) bude vyrábět větší počet méně účinných (a levnějších) vakcín.

JAK RŮZNÉ TYPY VAKCÍN FUNGUJÍ?

Pfizer i Moderna používají experimentální technologii využívající mRNA. V současné době není na trhu žádná vakcína používající mRNA, takže tyto vakcíny jsou první na světě. Vakcína AstraZeneca a ostatních společností je založena na časem prověřené technologii, která využívá neškodný virus (adenovirus), který byl geneticky modifikován tak, aby stimuloval imunitní odpověď proti koronaviru.

VĚTŠINA VAKCÍN OBSAHUJE TZV. ADJUVANS. O CO SE JEDNÁ?

Do vakcín se přidávají přísady – adjuvans ke zvýšení schopnosti vyvolá-

ní imunitní odpovědi, a zlepšila se tak celková účinnost vakcíny. Adjuvancia mohou také představovat další výhody, jako je snížení frekvence očkování a dávky antigenu, některá mohou poskytnout imunitu cross-clade (tj. imunitu proti různým typům virů nebo i bakterií), mohou i prodloužit stabilitu konečné formulace vakcíny. V současné době je pro použi-



tí při výrobě vakcín schváleno pět různých druhů adjuvans se zcela odlišným mechanismem účinku: hlinité soli (EU, USA), MF59 (EU), AS03 (EU), AS04 (EU, USA) a virozomy (EU). Nejčastěji se používají soli hliníku, označované také jako kamenec, které zahrnují síran hlinitodraselný, hydroxid hlinitý, fosforečnan hlinitý a amorfní hydroxyfosforečnan hlinitý.



PharmDr. Milan Krajčůek,
K2pharm s.r.o., Opava

MF59 a AS03 jsou adjuvans na bázi skvalenu a AS04 kombinuje hydroxid hlinitý s monofosforyl lipidem A. Virozomy se skládají z lipidové membrány obsahující proteiny odvozené od viru.

Nerozpustné soli hliníku se používají od roku 1926. Asi nejsou ideální, ale ospravedlněním pro jejich použití je přijatelný bezpečnostní profil, snadná příprava, stabilita, silná imunostimulační schopnost a hlavně nedostatek vhodných lepších alternativ.

Hlinité soli vážou antigeny s vysokou afinitou (adsorpce antigenu) a původně se předpokládalo, že vykonávají svou funkci vytvořením depa, které umožňuje vysokou koncentraci antigenu v místě injekce a kontinuální desorpce a disperzi antigenů z částic hlinitých solí. V dnešní době se předpokládá, že hlinité soli uplatňují své adjuvantní účinky stimulací odpovědi typu Th2 a produkcí protilátek aktivací B buněk, aktivací systému komplementu a náborem imunitních buněk do místa vpichu injekce. V místě vpichu je podporována adsorpce antigenu specializovanými imunitními buňkami prezentujícími antigeny nazývanými dendritické buňky a též i zráním dendritických buněk.

Tabulka vakcín

Název	Pfizer&BioNTech	Moderna	AstraZeneca	Johnson & Johnson	Sputnik V
Typ	mRNA	mRNA	adenovirový vektor	adenovirový vektor	adenovirový vektor
Dávkování	2 dávky	2 dávky	2 dávky	1 dávka	2 dávky
Účinnost	95%	94,5%	62 - 90%	99%	92%
Skladování	- 75°C / 6 měsíců 2-8°C / 5 dnů	- 20°C / 6 měsíců 2-8°C / 1 měsíc	2-8°C / 6 měsíců	2-8°C / 6 měsíců	2-8°C / 6 měsíců

Jedním důležitým aspektem adjuvans je velikost částic, která má značný vliv na imunitní odpověď. Adjuvans na bázi hydroxidu hlinitého se skládají z částic s rozměrem okolo 100 nm, zatímco částice fosforečnanu hlinitého jsou asi poloviční. Ve vodném roztoku se částice obou solí hliníku agregují za vzniku částic o velikosti 1 až 20 µm. Hydroxid hlinitý a fosforečnan hlinitý lze vyrábět v nanoměřítku o velikosti ≤ 200 nm, ale doposud se v nanoměřítku pro použití ve vakcínových přípravcích vyrábí pouze amorfní (nekrystalický pevný) hydrofosforečnan hlinitý. Čím menší částice,

tím více antigenů absorbují. Dodejme, že účinnost adjuvans ovlivňují také další faktory jako tvar, struktura a povrchový náboj.

ZÁVĚR

S původní myšlenkou použít u vakcín mRNA přišla maďarská vědkyně Katalin Karikó, bylo to někdy v roce 1990. Překonat přehršel technických a biologických problémů po desetiletích pokusů pomohl doktor Drew Weissman, imunolog s lékařským diplomem Ph.D. z Bostonské univerzity. To se stalo v roce 2005. Pak následovali další vědci, vynálezci a nadšenci,

kteří tvrdě pracovali a věřili, že technologie mRNA má budoucnost. Po první zprávě z Wuchanu věděli, že mají v rukou nástroj, jak nebezpečný virus porazit.

Technicky jsou krátké řetězce mRNA „zabaleny“ do syntetických lipidů (jedná se o jakési lipozomy) a ty nevyžadují použití adjuvancia. Obě vakcíny (Pfizer i Moderna) mají navíc za sebou třetí fázi klinického zkoušení. Takové vakcíně bych v dnešní době asi dal přednost.

Tabulka možných adjuvancií

Adjuvans	Součásti	Typ	Licencované vakcíny
Hliníkové adjuvans	hydroxid hlinitý / fosforečnan hlinitý	adjuvans obsahující hliníkové soli	vakcína proti záškrtu, černému kašli, tetanu, vakcína proti lidskému papilomaviru, vakcína proti viru hepatitidy B atd.
MF59	skvalen, tween80, span85	emulze olej ve vodě	vakcína proti chřipce
AS01	MPL, QS-21	lipozom	vakcína proti malárii, vakcína proti herpes zoster
AS02	MPL, QS-21	emulze olej ve vodě	-
AS03	α-tokoferol, skvalen, polysorbát 80	emulze olej ve vodě	vakcína proti chřipce
AS04	MPL, hydroxid hlinitý / fosforečnan hlinitý	hliníkové adjuvans a imunostimulant	vakcína proti lidskému papilomaviru, vakcína proti viru hepatitidy B
Virozomy	fosfolipid, virové špičkové glykoproteiny, jiné virové proteiny	lipozom	vakcína proti chřipce, vakcína proti viru hepatitidy A
ISA51	minerální olej, povrchově aktivní látka	emulze voda v oleji	nemalobuněčná vakcína proti rakovině plic
CpG ODN	cytosin, guanin	DNA	vakcína proti viru hepatitidy B

Tabulka nežádoucích účinků adjuvancií

Adjuvans	Imunitní mechanismus	Nežádoucí účinky
Hliníkové adjuvans	pro-fagocytový účinek, aktivátor zánětlivé kaskády	erytém, podkožní uzlíky, granulom, bolest, neurologická onemocnění, hypersenzitivita zprostředkovaná IgE
MF59	aktivace imunitních buněk, zvýšení diferenciací monocytů na dendritické buňky	zarudnutí a otok v místě vpichu, bolest, horečka, podrážděnost, ztráta chuti k jídlu
AS01	agonista TLR4	reakce v místě vpichu, myalgie, horečka
AS03	aktivace imunitních buněk	bolest v místě vpichu, narkolepsie, horečka, bolest hlavy, artralgie
AS04	agonista TLR4	bolest v místě vpichu, únava, bolest hlavy
Virozomy	prezentace antigenu	bolest v místě vpichu
ISA51	aktivace imunitních buněk	bolest v místě vpichu, horečka, únava, gastrointestinální onemocnění
CpG ODN	agonista TLR9	lokální reakce v místě vpichu, příznaky podobné chřipce

Pozn: TLR4 patří do rodiny toll-like receptorů (TLR), která zastává zásadní roli při rozpoznání patogenů a aktivaci vrozené imunity. TLR9 je důležitý receptor exprimovaný v buňkách imunitního systému včetně dendritických buněk, makrofágů, buňkách přirozených zabíječů a dalších buněk prezentujících antigen. TLR9 přednostně váže DNA přítomnou v bakteriích a virech a spouští signální kaskády, které vedou k prozánětlivé cytokinové reakci.