

עובדות לגבי חיסוני mRNA

מסמך מס' 1 – 29 לנובמבר 2020

1. האם מדובר בטכנולוגיה חדשה לחלוטין ?

ה mRNA התגלה ב 1961 ע"י (1) Brenner et al , והיכולת ליצור תרופות בעזרתו תוארה כבר ב 1989-90 (2,3), ומאז ועד היום פורסמו עשרות מחקרים בנושא, כולל מחקר על חיסון כנגד נגיף ה MERS (4), מה שאפשר פיתוח מואץ של חיסון נגד ה SARS CoV-2.

תמונה מס' 1

תיאור התקדמות מחקר בשימוש ב mRNA כפלטפורמה לחיסונים וטיפול בסרטן

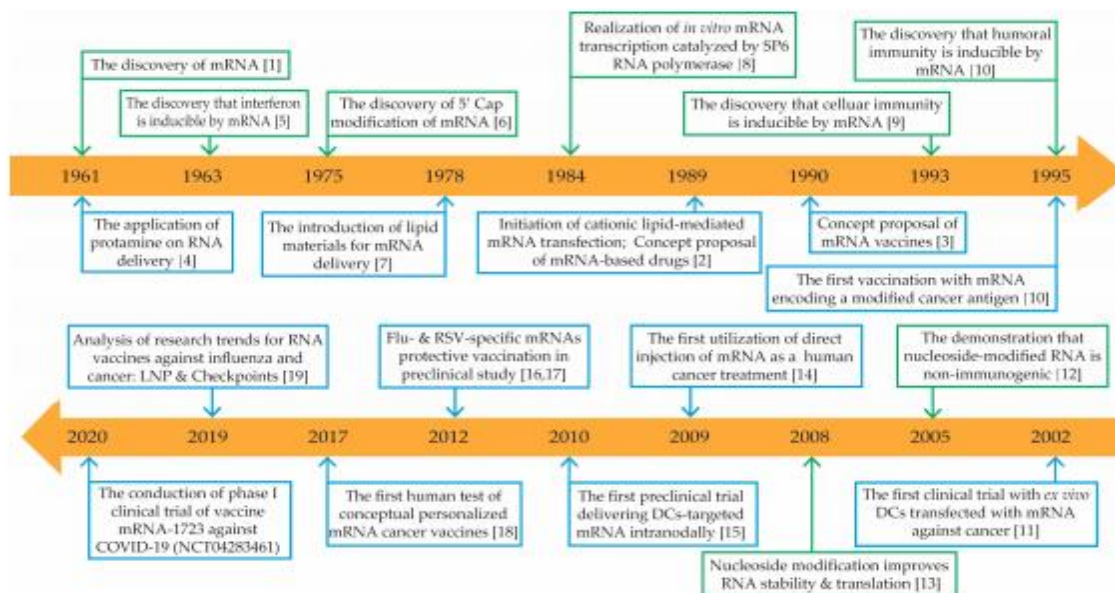


Figure 1. Timeline of some key discoveries and advances in the development of mRNA-based drug technology. Green boxes represent discoveries and advances in mRNA mechanisms; blue boxes represent discoveries and advances in mRNA-based drug applications. Abbreviations: mRNA, messenger RNA; 5' cap, five-prime cap; LNP, lipid nanoparticles; COVID-19, coronavirus disease 2019; DCs, dendritic cells.

2. כיצד עובד חיסון ה mRNA ?

- בעזרת תבנית של קוד DNA מייצרים in vitro רצפי mRNA היכולים להיות חד גדיליים (ssRNA) או דו גדיליים (dsRNA). ה-mRNA נכנס לתא ע"י אנדוציטוזיס, חלקו עובר אינטגרציה עם הריבוזום של תאי המאכסן, ועובר תרגום בהצלחה לחלבון לו הוא מקודד.
- מולקולת ה mRNA אינה חודרת לגרעין, ואינה יכולה להשתלב או לשנות את הDNA שבתוכו.
- חלבוני האנטיגן עוברים בציטופלסמה דגרדציה לפפטידים, ומוצגים לתאי T ציטוטוקסים (cytotoxic T lymphocytes (CTLs)) באמצעות I major histocompatibility complex (MHC), או לחילופין מופרשים מתא המאכסן ונקלטים ע"י תאים דנדריטים, המציגים אותם לתאי T helper ותאי B ע"י מנגנון MHC-II. תאי B יכולים גם לזהות ישירות את החלבונים המשוחררים.
- נוסף על כך, לחיסונים מבוססי mRNA יכול דמוית אדג'ובנט עצמית: מספר סוגי קולטני "הכרה" (recognition receptors – PRR's) יכולים לזהות את תוצרי תרגום ה-mRNA וכך מעוררת הפרשה של ציטוקינים פרו-אינפלמטורים I type 1 interferon, הללו מביאים לתגובה חזקה, הן הומורלית והן תאית.
- (*כמות "עודפת" של mRNA תגרום לוויסות שלילי של התגובה הדלקתית, כך שדרושה התאמת מינון מדויקת)
- לצורך ההשוואה חיסונים inactivated (ה"מומתים") המודרניים, הם ברובם חיסונים חלקיקיים, מטוהרים, ואינם מסוגלים לשפעל PRR's, ולכן נזקקים לתוספת של אדג'ובנט לצורך הפעלת מערכת החיסון האדפטיבית. השיטה החדשה מייתרת, לכן, את השימוש באדג'ובנטים הללו.
- חיסוני ה mRNA הינם חיסונים inactivated, עם כל היתרונות של אפשרות מתן למדוכאי חיסון וכו', אך יכולת האדג'ובנט העצמית שלהם מביאה ליכולת עירור טובה בהרבה של מערכת חיסון, על כל זרועותיה, התאית וההומורלית, הדומה ליכולתם של חיסונים חיים מוחלשים. בניגוד לחיסונים "מומתים" לא נעשה שימוש בוירוס חי בתהליך יצור החיסון, מה שהופך את התהליך לבטוח מאוד ואת החיסון לטהור ביותר.
- יתרון נוסף של חיסונים אלה הוא הגמישות העצומה, במידה ומתרחש שינוי באנטיגן המקודד בעקבות מוטציה או הופעה של זן שונה. גמישות זו היא זו שאפשרה התאמה מהירה של חיסון שפותח במקור כנגד חלבון ה spike של נגיף קורונה אחר, נגיף ה MERS, לחלבון ה spike של ה SARS-CoV2, ואפשרה פיתוח מהיר יחסית של החיסונים הנוכחים.

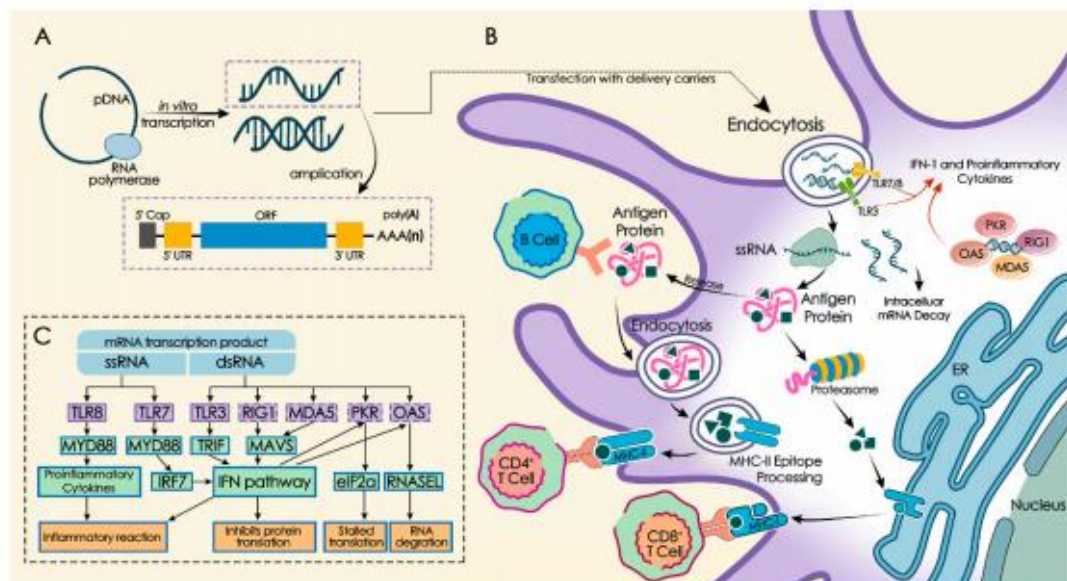


Figure 2. mRNA in vitro transcription and innate immunity activation. (A) mRNA in vitro transcription. Using DNA with the antigen-encoding sequence as template, mRNA in vitro transcription products contain single-stranded RNA (ssRNA), double-stranded RNA (dsRNA), etc. The ssRNA structure normally includes five-prime cap (5' cap), five-prime untranslated region (5' UTR), open reading frame (ORF) region, three-prime untranslated region (3' UTR), and poly (A) tail structure. (B) RNA translation and antigen presentation. Through endocytosis, mRNAs enter the cytoplasm. Some mRNAs combine with ribosomes of the host cell and translate successfully. Antigen proteins can be degraded to antigenic peptides by proteasome in the cytoplasm and presented to cytotoxic T lymphocytes (CTLs) via major histocompatibility complex (MHC) I pathway. Or, they can be released out of the host cell and taken up by DCs. Then, they are degraded and presented to helper T cells and B cells via MHC-II pathway. B cells can also recognize released antigen proteins. (C) Self-adjunct effect. Various of pattern recognition receptors (PRRs) can recognize mRNA in vitro transcription product. ssRNA can be recognized by endosomal innate immune receptors (e.g., Toll-like receptor 7 (TLR7), TLR8). dsRNA can be recognized by endosomal innate immune receptors (e.g., TLR3) and cytoplasmic innate immune receptors (e.g., protein kinase RNA-activated (PKR), retinoic acid-inducible gene I protein (RIG-I), melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5), and 2'-5'-oligoadenylate synthase (OAS)). Based on those, mRNA products can stimulate the secretion of pro-inflammatory cytokines and type I interferon (IFN), which leads to antigen-presenting cells (APCs) activation and inflammatory reaction. However, they can also activate antiviral enzymes that cause stalled mRNA translation and mRNA degradation.

Xu et al. mRNA Vaccine Era—Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection
Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(18) (5)

3. האם חיסוני ה mRNA עלולים להשפיע על המטען הגנטי של המאכסן?

כפי שכבר הזכרנו, mRNA אינו עובר אינטגרציה לחומר הגנטי התאי ואינו נשאר בגוף, אלא מהווה מעין הוראה זמנית לייצור חלבון, במקרה של חיסון mRNA - חלבון אנטיגני.

הוראה זו היא אחת מתוך 5000 בדקה הקיימות בכל תא במקביל, ועוברת דגרדציה תוך זמן קצר(6), כך שניתן לדמותה ל"סטורי" בפייסבוק / באינסטגרם, המופיע לזמן קצוב, רק כדי להעלים תוך זמן קצוב אחרי שמילא את תפקידו.

4. מה ידוע לגבי בטיחות החיסון ?

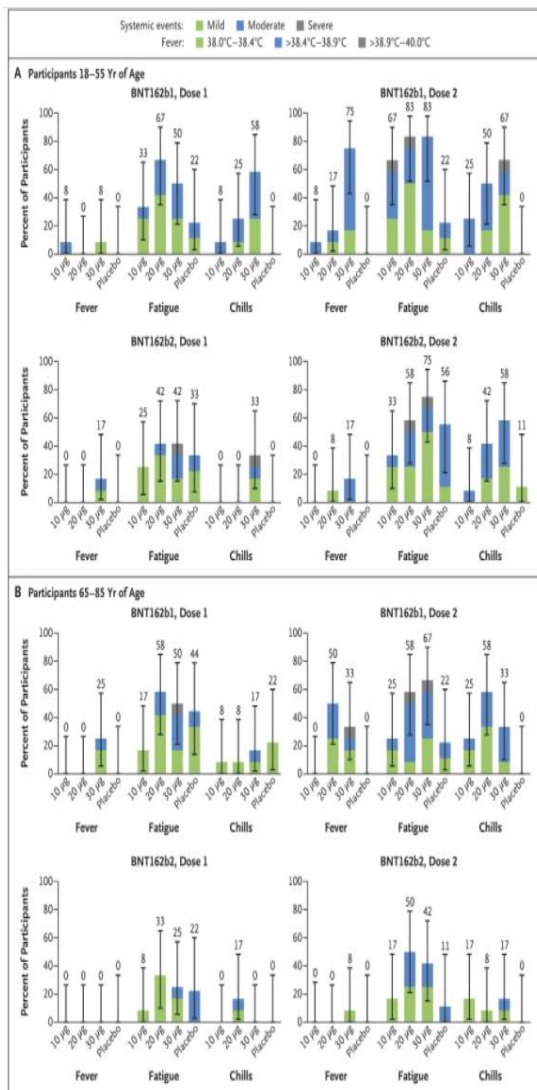
היות שהטכנולוגיה נחקרת כבר עשרות שנים, קיים מידע רב לגבי בטיחות שיטת חיסון זו כנגד מגוון מחוללים וכן סרטן. (7-11). תוארו תגובות פיזיקליות כתופעות לוואי, ייתכן עקב שפעול אינטרפרון (7,12). חלק מהתופעות שתוארו בעבר היו קשורות לצורת האריזה של המולקולות הללו ויתרונם של דור החיסונים הנוכחי במניעה של חשיפה למולקולות חופשיות טרם החדירה לתוך התא.

מאמר שסקר את נתוני הבטיחות במבוגרים בחיסוני mRNA כנגד COVID-19 (13) הראה כי תופעות הלוואי הנפוצות ביותר במבוגרים מעל גיל 18 שנים הינן מקומיות, תוך 7 ימים מקבלת החיסון, ונפוצות יותר לאחר המנה השנייה. (14,15). ברובן בדרגה קלה-בינונית, לא דווחו ת"ל מקומיות בדרגה חמורה. תופעות סיסטמיות – חם סיסטמי של 38°C דווח ב 75% מהמתחסנים (15).

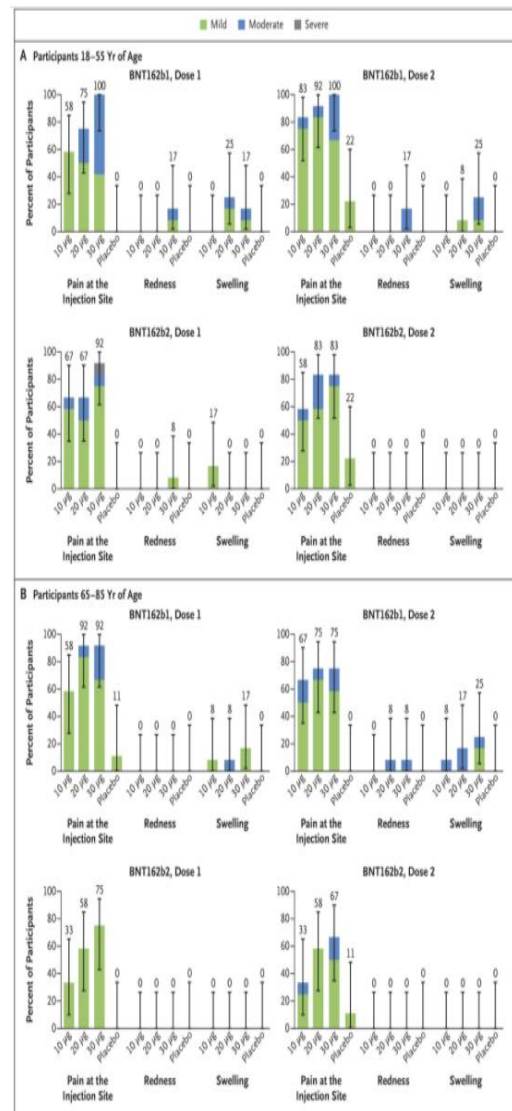
מתחסנים מעל גיל 65 שנים סבלו פחות מתופעות סיסטמיות, אך דווחו על עייפות, וכאב ראש. כשליש מהקבוצה המבוגרת יותר דווחה על חם $\leq 38^{\circ}\text{C}$.

תמונה 3 – תופעות לוואי במבוגרים מעל גיל 18

3 ב' – תופעות לוואי סיסטמיות



3 א' – תופעות לוואי מקומיות



במחקרים השונים שבוצעו – ניתנו עד כה 70,000 מנות חיסון, כך שהצטברו נתוני בטיחות רבים שלא פורסמו עדיין במלואם, עד כה לא נראה כי יש ראייה לבעיית בטיחות משמעותית. נעדכן כאשר יתפרסמו תוצאות המחקרים הללו, חשוב לציין כי ניטור תופעות הלוואי במחקרי שלב 3 נעשה על ידי ועדות עצמאיות שאינן קשורות ליצרניות החיסונים וכל הנתונים יבדקו על ידי רשויות הבריאות לקראת אישור השיווק הראשוני. (16)

5. מה ידוע על בטיחות החיסון בילדים ?

חיסוני פייזר נבדקו מעל גיל 12, עד כה לא בוצעו מחקרים בחיסון moderna לילדים, טרם פורסמו נתוני אימונוגניות ובטיחות ספציפיים לגבי ילדים.

לסיכום

חיסוני mRNA הינם פלטפורמה שנחקרת עשרות שנים, הטכנולוגיה מאפשרת ייצור סינטטי של mRNA לחלבון, אותו אנו מעוניינים שמערכת החיסון תתקוף, ה mRNA הסינטטי אינו עובר אינטגרציה לחומר הגנטי התאי, ועובר דגרדציה מהירה. החיסון הוא inactivated, אך מפעיל את כל זרועות מערכת החיסון, ההומורלית והתאית, בדומה לחיסון חי מוחלש. ממידע ומעקב ארוך טווח על נסיינים של חיסונים קודמים, וכן ממה שפורסם עד כה לגבי חיסוני ה covid-19, נראה עד כה, כי אין ראייה לבעיית בטיחות משמעותית.

1. Brenner S, Jacob F, Meselson M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature*. 1961 May 13;190:576–581.
2. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 1990 Mar 23;247(4949 Pt 1):1465–1468.
3. Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989 Aug;86(16):6077–6081.
4. Developing Therapeutics and Vaccines for Coronaviruses | NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet]. [cited 2020 Nov 29]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses-therapeutics-vaccines>
5. Xu S, Yang K, Li R, Zhang L. mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 9;21(18).
6. Tourrière H, Chebli K, Tazi J. mRNA degradation machines in eukaryotic cells. *Biochimie*. 2002 Aug;84(8):821–837.
7. Zhong Z, Portela Catani JP, McCafferty S, Couck L, Van Den Broeck W, Gorié N, et al. Immunogenicity and Protection Efficacy of a Naked Self-Replicating mRNA-Based Zika Virus Vaccine. *Vaccines (Basel)*. 2019 Aug 23;7(3).
8. Jong W de, Leal L, Buyze J, Pannus P, Guardo A, Salgado M, et al. Therapeutic Vaccine in Chronically HIV-1-Infected Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase IIa Trial with HTI-TriMix. *Vaccines (Basel)*. 2019 Dec 6;7(4).
9. Weide B, Carralot J-P, Reese A, Scheel B, Eigentler TK, Hoerr I, et al. Results of the first phase I/II clinical vaccination trial with direct injection of mRNA. *J Immunother*. 2008 Mar;31(2):180–188.
10. Leal L, Guardo AC, Morón-López S, Salgado M, Mothe B, Heirman C, et al. Phase I clinical trial of an intranodally administered mRNA-based therapeutic vaccine against HIV-1 infection. *AIDS*. 2018 Nov 13;32(17):2533–2545.
11. Weide B, Pascolo S, Scheel B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK, et al. Direct injection of protamine-protected mRNA: results of a phase 1/2 vaccination trial in metastatic melanoma patients. *J Immunother*. 2009 Jun;32(5):498–507.
12. Pepini T, Pulichino A-M, Carsillo T, Carlson AL, Sari-Sarraf F, Ramsauer K, et al. Induction of an IFN-Mediated Antiviral Response by a Self-Amplifying RNA Vaccine: Implications for Vaccine Design. *J Immunol*. 2017 May 15;198(10):4012–4024.
13. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020 Oct 14;
14. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*. 2020 Sep 30;586(7830):594–599.
15. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020 Aug 12;586(7830):589–593.
16. Data and Safety Monitoring Board (DSMB) Guidelines | National Institute of Dental and Craniofacial Research [Internet]. [cited 2020 Nov 29]. Available from: <https://www.nidcr.nih.gov/research/human-subjects-research/toolkit-and-education-materials/interventional-studies/data-and-safety-monitoring-board-guidelines>

חברי קבוצת העבודה:

יו"ר – ד"ר מיכל שטיין, חברים – פרופ' שי אשכנזי, פרופ' דודי גרינברג, פרופ' אילן דלאל, ד"ר גילת ליבני, ד"ר גיל צ'פניק, פרופ' חן שטיין – זמיר.