

У тебя есть одна сигарета братичка? avagy az adenovírus-vektoros oltásokról

Tauber Zsófia

*Two things are infinite, the universe and human stupidity,
and I am not yet completely sure about the universe.*
(Albert Einstein)

*Egész életemben párizsit ettem, de most nem oltatod be magad,
mert nem tudod, mi van benne.*
(Ismeretlen szerző)

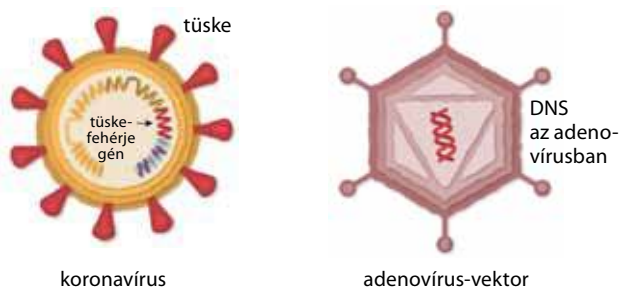
A BIOTECHNOLÓGIA A HÁTTÉRBE

Az elv gyakorlatilag ugyanaz, mint a messenger RNS-alapú oltásoknál, egy üzenetet, utasítást, tervrajzot kapnak a sejtjeink a tüskefehérje legyártására, amit aztán a sejt felszínükön bemutatnak. A különbség az, hogy az üzenet kódja és a boríték is más, jelen esetben egy adenovírus.

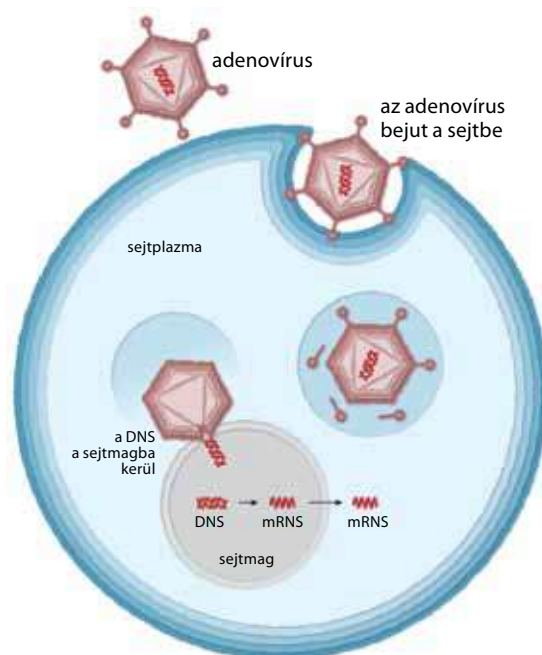
Azt nevezzük vírusvektornak, amikor úgy módosítanak egy vírust, hogy az hordozójaként (taxijaként) működjön egy kívánt génnek, ez esetben a SARS-CoV-2 tüskefehérjét kódoló génnek. Az adenovírusok egyébként enyhe náthát okozó vírusok, melyeknek genetikai anyaga kétszálú DNS, ráadásul a genom viszonylag nagy, így sok hely van benne trükközni. Ezt a vírust alkalmatlanná teszik a szaporodásra, és a DNS-ének egy részletét kicserélik a tüskefehérje génjének DNS-re átírt verziójára (1. ábra). Tehát a kód formátuma ez esetben DNS lesz (az mRNS-től abban különbö-

zik, hogy uracil helyett timin van benne a három másik bázis mellett), a boríték pedig egy ártalmatlanított vírus, mely sejteket fertőzni képes (tehát genetikai anyaga a sejtbe jut), de odabent szaporodni nem tud, ami értelem szerűen pozitív dolog.

Ha a DNS molekulában hordozott tüskefehérje gén a sejtbe kerül, annak sejtmagjába vándorol, de a génjeinkbe *nem* épül be, ezt úgy mondjuk szép magyar



1. ábra: Az adenovírus DNS-ének egy részletét kicserélik a tüskefehérje génjére¹

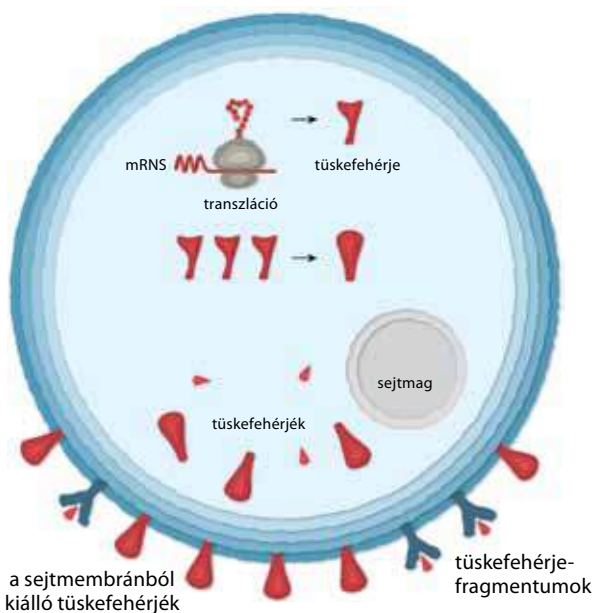


2. ábra: Az adenovírus bejuttatja a DNS-t a sejtmagba, ahol arról mRNS készül¹

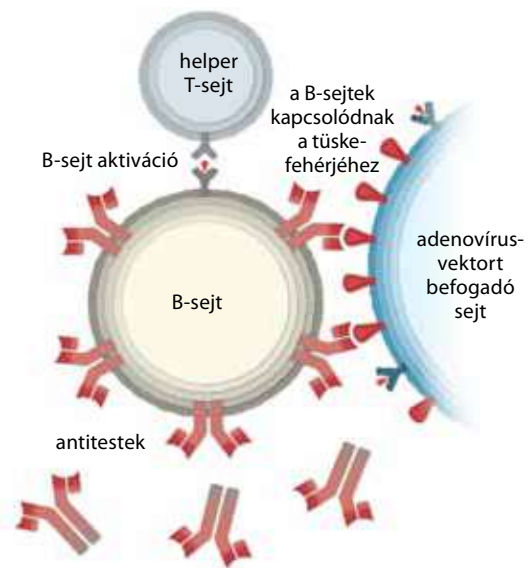
szóvirággal, hogy extrakromoszomálisan van jelen (2. ábra). Innentől pedig gyakorlatilag ugyanaz történik, mint a messenger RNS-alapú oltásoknál, csak egyetlen lépéssel több. Ugyanis természetes módon a sejtjeinkben a DNS-ben foglalt kódról először messenger RNS képződik, mindenféle enzim és más fehérje közreműködésével, ami aztán a sejtmagból a sejtplazmába jut és a riboszómáink, ahogy korábban az mRNS oltásnál is, itt is tüskefehérjét fognak előállítani (3. ábra).

A tüskefehérje a sejtfelszínen bemutatódik, citotoxikus és segítő T-sejteket is aktivál (4. ábra). A helper T-sejtek pedig a megfelelő B-sejtekkel kapcsolatba lépve azokat osztódásra, antitesttermelésre készítetik (5. ábra). Mindkétféle immunsejt a reakció befejezéseként memóriasejtté is alakul, és így teszünk szert az immunrendszerünk emlékezőképességére. Ezáltal, ha a vírussal találkozik a szervezetünk, már megvan neki a fegyvere, amivel védekezhet a betévedő koronavírusok ellen. Ez esetben is fennáll az, hogy nem fogunk örökélet plusz egy napig végtelen mennyiségű tüskefehérjét gyártani, mert a bejutott DNS lebomlik, hasonlóan az mRNS oltásokban lévő kódhoz.

Előnyök A DNS molekula sokkal kevésbé érzékeny, mint az RNS, elviseli a mínusz 20-tól plusz 2-8 fokig terjedő hőmérsékletet is. Ennek köszönhetően könnyebben szállíthatóak és eltarthatóak az ezzel a technológiával készült védőoltások, így nyilván az ár-



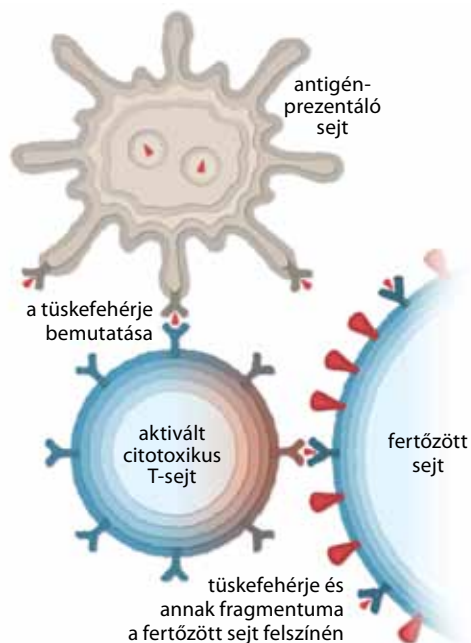
3. ábra: Az mRNS elhagyja a sejtmagot és a riboszómák megkezdik a tüskefehérjék termelését, melyek kikerülnek a sejt felszínére!



5. ábra: A helper T-sejtek aktiválják a B-sejteket, azok kapcsolódnak az adenovírus-vektort befogadó sejtek felszínéhez, és megkezdik a specifikus antitestek termelését!

képzésük is kedvezőbb. Nem utolsó dolog még, hogy kevés mellékhatással (hiszen a vektor nem betegít meg) képesek hatékony immunválaszt elérni.

Hátrány Ha véletlenül találkozunk már életünk során pont azzal az adenovírustal, ami az oltásban csomagolásként funkcionál, akkor lehetséges, hogy még mielőtt hatna, az immunrendszerünk semlegesítheti az át nem adott üzenettel együtt. Ennek elkerülésére természetesen azért vannak megoldások.



4. ábra: Az antigén-prezentáló sejtek aktiválják a citotoxikus T-sejteket, és ezek megsemmisítik a fertőzött sejteket!

MELY OLTÁSOK ILYENEK?

AstraZeneca (AZD1222)

Egyféle adenovírus-vektort tartalmaz, ez a vektor a ChAdOx1 (csednullaszoregy), amely egy csimpánzokat fertőző adenovírusból van megmolekulárisbiológiázva. Azért ebből, mert valószínűleg a csimpánzok vírusára az emberek nem lesznek immunisak, lásd előbb. Kétadagos vakcina, melyből az első fél, a második egész dózis, hogy miért: erről majd később.

Sputnik V (Gam-COVID-Vac) Szputnyik vé, nem öt. Szóval ez az oltás is kétadagos, de kétféle vektort használ, mindkettő humán típusú. Az első adagban az Ad26 nevű, a másodikban az Ad5 nevű vektor van.

Johnson & Johnson Egyetlen Ad26 vektort tartalmaz és egyadagos vakcinának készült.

TÉVHITEK

„Túl új a technológia”

Nem új. Ugyanaz igaz rá, mint az mRNS oltásokra: évtizedek óta kutatják. Annyi a különbség, hogy ilyen oltásból már volt egy engedélyezett ebola-vakcinája a Johnson & Johnson cégnek, tehát az adenovírus-vektor vakcinákat még azal sem lehet megvádolni, hogy COVID-19-re engedélyezik majd először. Emellett sok más kórokozó ellen és tumoros betegségek esetén is vannak előrehaladott kísérletek velük.

„Beépülhet a DNS-be”

Nagyon nagyon távol tartom magam attól, hogy bárkit megnevezek, mert egyből rámsütik a személyeskedő, lejárató, magát felsőbbrendűnek képzelő bélyeget, úgyhogy most sem teszem ezt meg, viszont itt nem tudom ki-kerülni azt, hogy ne szólaljak meg egy hibáról. Fél éve egy népszerű rádiócsatornán vita volt a COVID-19-re akkor épp készülő oltásokról. Ebben a vitában elhangzott egy súlyos tévedés az orosz vakcináról, miszerint *adeno-asszociált* vírus alapú lenne, és ez beépül a DNS-be. Az ott jelenlévő professzor próbálta elmondani, hogy ez nincs így, mert az orosz adenovírus alapú és nem adeno-asszociált vírus alapú. Kis kü-

lönbségnek hangozhat, de nem az, ugyanis az adeno-asszociált valóban beépülhet a genomba, az adeno viszont *nem* teszi ezt meg. Később ez a személy még a youtube-videója alá is szakirodalmat linkelt, ami azt bizonyította, hogy az adeno-asszociált beépül, csakhogy ezt senki nem vitatta, mivel az adeno-asszociált valóban beépülhet. Az egész okfejtésben mindössze annyi a probléma, hogy *ez nem az a technológia*.

„Abortált embrió sejteket tartalmaz”

Terjedt a facebookon egy videó, miszerint az AstraZeneca vakcinája abortált embrió sejteket tartalmazna. Nem tartalmaz. Az MRC-5 egy sejtvonal, ami valóban egy embrió sejtjeitől származik, de ezek már nem azok a sejtek. MRC-5 szerepelt egy *külön* kísérletsorozatban, melyet nem is Oxfordban, hanem a Bristoli Egyetemen végzett el az AstraZeneca a klinikai fázisok előtt. Meg kellett nézni ugyanis, hogy a kész vektor (a ChAdOx1) működőképes-e, és ezt sejtvonalakon lehet megcsinálni. Az egyik ezek közül valóban ez a sejtvonal volt, de nem az oltásba került bele. Tehát még egyszer: ezen a sejtvonalakon nézték meg először, hogy a vektor jól működik-e. Nem szedték ki belőlük, és rakták az oltásba aztán, de sajnos a mai napig látom, hogy ez ijeszgetésnek annyira bevált, hogy sokan már minden vakcinával összefüggésbe hozzák.

Chip ezekben sincs, nem maradnak ezek sem a szervezetünkben, és nem tanulunk meg oroszul. Vannak persze hiányos adatok, de technológiailag az adenovírus-vektor vakcinák jók.

KOMMUNIKÁCIÓS HIBÁK

Nyilván bizalomvesztés történik akkor, ha átpolitizálódik egy olyan kérdés, aminek nem lenne szabad. A két, jelenleg elérhető adenovírus-vektor alapú védőoltás közül az egyik nyugati, a másik keleti, és bizony mindkettőnél előfordultak kommunikációs baklövések, amik miatt meginoghatott az emberek bizalma. Nézzük meg ezeket a két oltás esetén időrendben.

Sputnik V (Gam-COVID-Vac)

- Júniusban elkezdődött az oltás Fázis I/II vizsgálata.
 - Augusztus 11-én az orosz elnök bejelentette, hogy feltételesen engedélyezték a vakcinát. Ez nem fura, más országok is tettek ilyet, viszont ez esetben a motiváció politikai volt, innentől „az első regisztrált vakcina”-ként emlegették, ami valljuk be, kissé kontraproduktív lépésre sikerült, mert a laikus is észrevette, hogy ez „napersze” kategóriás.
 - Szeptember 4-én az első két fázis eredményei megjelentek a Lancetben. Röviden: 76 ember 18–60 éves kor között, az oltás enyhe oltási reakciókat váltott csak ki, illetve ellenanyag-termelést indított a tesztalanyokban⁸.
 - Október 17-én elkezdődött a harmadik klinikai fázis Fehéroroszország, az Egyesült Arab Emírségek, Venezuela és India részvételével.
 - November 11-én újabb kontraproduktív lépés Oroszország részéről. A harmadik fázis részeredményeinek nyilvánosságra hozatala után a vakcinát olyan gyorsan kezdték árulni, hogy még annyit sem tudtunk mondani, hogy здравствуйте. Ezekben a részeredményekben (a tesztalanyok között történt 20 COVID-19 megbetegedéssel) 92%-os hatékonyság szerepelt.
 - December 14-én a fázis hármasklinikai vizsgálata elérte a 22 714 főt (oltott csoport: placebo csoport 3:1 arányban). Két hónap után 78 megbetegedés történt (16 az oltott csoportban [17 032 főből] és 62 a placebo csoportban [5,682 főből]), ennek alapján a hatékonyságot 91,4%-ban állapították meg⁹.
 - December 29-én Argentína és Fehéroroszország engedélyezte a Sputnik V-t sürgősségi felhasználásra.
 - Február 2-án a harmadik fázis fent említett eredményei is publikálásra kerültek.
- Kimondhatjuk tehát azt, hogy milyen kár, hogy nagy részben – ha nem is teljesen egészében, mert bőségesen van előítélet is abban a bizonyos kalapban – különböző politikai indíttatású lépések hatottak úgy az emberekre, hogy elveszítették a bizalmukat egy amúgy

jó oltásban. A fázis három is volt elég alapos ahhoz, hogy egy neves szaklapban megjelenhessen, így a tudomány mögötte rendben van, a szakmai sztenderdeknek ellenőrzötteen megfelel. És éppen ez az, amiben manapság megbízhatunk, nem pedig az, hogy akármilyen öltönyös ember nyilatkozik valamit a tévében/rádióban/újságban/filmhíradóban.

AstraZeneca (AZD1222)

- Késő novemberben az AstraZeneca a négy folyamatban lévő vizsgálata közül kettőnek az eredményei (Egyesült Királyság és Brazília) alapján – kb. 4 hónap utánkövetési adat birtokában – jelentett 70%-os hatékonyságot.
- Kis idővel később ennek a jelentésnek a nyilvánosságra kerülésekor elég nagy hibára derült fény. Kiderült ugyanis, hogy az Egyesült Királyságban élő tesztalanyoknak egy számítási hiba miatt⁶ fél dózist adtak első alkalommal (light dose, LD), majd 4 héttel később a második oltásnál teljes dózist (standard dose, SD). Tehát a két területen összesen nagyjából 3000 ember kapott fél + teljes és 9000 ember kapott két teljes dózist^{10,11}.
- Ez az egész ráadásul azt a furcsa eredményt hozta, hogy hatásosabbnak bizonyult a fél dózis + teljes dózis kombináció (90%) a két teljes szemben (62%).
- Hogy miért, arra két hipotézis létezik: az egyik, hogy a kisebb első dózis jobban „utánozta” a vírusfertőzést, így jobb immunválaszt tudott kiváltani (személy szerint én ezt tartom valószínűnek). A másik az, hogy akik a kisebb első dózist kapták, azok között nem volt 55 év feletti, így lehetséges, hogy ez a csoport általánosan jobb egészségnek örvendett, mint azok, akiket két teljes dózissal oltottak. Így úgy látszott, mintha a hatékonyság alacsonyabb lenne abban a csoportban, alapozva arra, hogy az életkor az egyik legnagyobb rizikófaktora a COVID-19 megbetegedésnek.
- Itt bőven voltak olyan problémák, ami miatt a bizalomvesztés bekövetkezhet a társadalomban. Az első, mégcsak nem is maga a hiba, hanem az, hogy nem lett volna szabad 70%-ot

mondani, amikor a valós az 62% és 90% volt ezekben a csoportokban, a 70% egyiket sem reprezentálja. Ez rendkívül rossz kommunikációnak bizonyult. Illetve az AstraZeneca vizsgálatát egy nem várt betegség miatt egy időre leállították. Ez teljesen normális dolog, kivizsgálták az esetet, és nem volt a vakcinához köthető a hatás, de ezt – hogy leállították emiatt a vizsgálatokat egy időre – nem kommunikálták kifelé¹².

KONKLÚZIÓ

Jelen helyzetben minden oltásnak megvan a helye a világban, és bármelyik oltás jobb, mint a betegség. A adenovírus-vektoros készítmények is jó technológiával készültek, sok-sok előnnyel bíró oltások, de a példájukon láthatjuk, mennyire fontos lenne az őszinteség, a transzparencia, mert hamar képesek vagyunk kételkedni, ha a kommunikációt elrontja akár egy politikus, akár egy cég.

Ennek az írásnak az az üzenete, hogy próbáljuk mindig több árnyalatban látni a világot, ne csak abban a kettőben, amit mások ránk erőltetnek. Érdemi vitára, beszélgetésre, érvek ütköztetésére lenne szükség úgy, hogy közben a tényeket sem hagyjuk figyelmen kívül.

És a végső kérdés: én magam oltatnék-e adenovírus-alapú vakcinával. Érdekes, mert erre korábban csak egy váratlan, feltételes igent mondtam volna, de ma már – a publikációk és minden melléklet átnézése után –, azt mondom, hogy igen, bármelyikkel. ■

FORRÁSOK

1. Corum J, Zimmer C. How the Oxford-AstraZeneca vaccine works. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine.html> (Updated Feb. 3, 2021)
2. Repurposing adenoviruses as vectors for vaccines. <https://thenativeantigencompany.com/repurposing-adenoviruses-as-vectors-for-vaccines/>
3. Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, et al. Viral vectors as vaccine platforms: from immunogenicity to impact. *Curr Opin Immunol* 2016; 41: 47-54.
4. Tatsis N, Ertl HCJ. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol Ther* 2004; 10(4): 616-629.
5. Afkhami S, Yao Y, Xing Z. Methods and clinical development of adenovirus-vectored vaccines against mucosal pathogens. *Mol Ther (Methods & Clinical Development)* 2016; 3: 16030
6. Zhang C, Zhou D. Adenoviral vector-based strategies against infectious disease and cancer. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016; 12(8): 2064-2074.
7. Feng L, Wang Q, Shan C, et al. An adenovirus-vectored COVID-19 vaccine confers protection from SARS-CoV-2 challenge in rhesus macaques. *Nat Commun* 11, 4207 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18077-5>
8. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, 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(10255): 887-897.
9. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397(10275): 671-681.
10. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet* 2021; 397(10269): 72-74.
11. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397(10269): 99-111.
12. Robbins R, Mueller B. After admitting mistake, AstraZeneca faces difficult questions about its vaccine. <https://www.nytimes.com/2020/11/25/business/coronavirus-vaccine-astrazeneca-oxford.html>

AMEGA FÓRUM

www.amegaforum.hu



DEBRECEN
2022. január 28-29.

PÉCS
2021. április 9-10.

BUDAPEST
2021. október 1-2.