

עובדות לגבי חיסונים נגד קורונה, המבוססים על רנ"א שליח (mRNA)

1. האם מדובר בטכנולוגיה חדשה לחלוטין?

לא,

רנ"א שליח (mRNA) הנושא את הקוד ליצירת חלבון מתאים, התגלה ב-1961 והיכולת ליצור תרופות בעזרתו תוארה כבר ב-1989-90, מאז ועד היום פורסמו עשרות מחקרים בנושא, מה שאפשר פיתוח מואץ של חיסון נגד ה-COVID 19.

מה שבלם את הטכנולוגיה הזו מלהפוך לרחבת היקף, עד כה, הוא בעיקר הקושי הלוגיסטי הנדרש עקב שרשרת הקירור, במקרה זה הקפאה עמוקה.

2. כיצד פועל חיסון זה?

על כך יש ידע רב:

ב"קו הראשון" של מערכת החיסון, נמצאים תאים המכונים "תאים מציגי אנטיגנים",

ה-mRNA נכנס לתאים הללו, נקשר לריבוזום (שהוא האיבר בתא האחראי לייצור חלבון ע"פ תבנית ה-mRNA), ועובר תרגום לחלבון מסוים של נגיף הקורונה המכונה חלבון הספייק.

חלבון זה נבחר כמטרה לחיסון כיוון שזהו החלבון שבעזרתו הנגיף חודר לתא, ונטרול שלו ימנע הידבקות.

חלבוני הספייק שנוצרו בגוף של מקבל החיסון, מפעילים את כל זרועות מערכת החיסון, ויוצרים תגובה חיסונית חזקה.

לצורך ההשוואה חיסונים inactivated ("מומתים") מודרניים, הם ברובם חיסונים חלקיקיים, מטהורים, ולכן נזקקים לתוסף לצורך הפעלה יעילה של מערכת החיסון. התגובה החיסונית המצוינת שמשרים חיסוני ה-mRNA מייתרת את השימוש בתוספים הללו.

מולקולת ה-mRNA אינה חודרת לגרעין, ואינה יכולה להשתלב או לשנות את ה-DNA שבתוכו. למעשה, בגוף האנושי אין אנזים המסוגל להפוך RNA ל-DNA.

חיסוני ה-mRNA הינם חיסונים הגורמים להפעלה טובה של מערכת חיסון, על כל זרועותיה, הדומה ליכולתם של חיסונים חיים מוחלשים.

בניגוד לחיסונים "מומתים" לא נעשה שימוש בוירוס חי בתהליך יצור החיסון מאחר וזהו mRNA סינטטי. תהליך זה הינו בטוח מאוד והחיסון טהור ביותר.

יתרון נוסף של חיסונים אלה הוא הגמישות הרבה, במידה ומתרחש שינוי בעקבות מוטציה או הופעה של זן שונה, ניתן במהירות יחסית להתאים את החיסון לזן החדש.

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

לא !

mRNA אינו חודר או מתחבר לחומר הגנטי התאי, ואינו נשאר בגוף, אלא מהווה מעין הוראה זמנית לייצור חלבון, במקרה של חיסון mRNA ל COVID-19 - חלבון הספייק.

הוראה זו היא אחת מתוך 5000 בדיקה הקיימות בכל תא במקביל, ועוברת פירוק תוך זמן קצר 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 ?

קיים מידע רב:

היות שהטכנולוגיה נחקרת כבר עשרות שנים, קיים מידע רב לגבי בטיחות שיטת חיסון זו כנגד מגוון מחוללים וכן סרטן.

תוארו תופעות לוואי מקומיות וכלליות – חם, כאב שרירים, חולשה,

מאמר שסקר את נתוני הבטיחות במבוגרים בחיסוני mRNA כנגד COVID-19 הראה כי תופעות הלוואי הנפוצות ביותר במבוגרים מעל גיל 18 שנים הינן מקומיות, תוך 7 ימים מקבלת החיסון, ונפוצות יותר לאחר המנה השנייה, ברובן בדרגה קלה-בינונית, לא דווחו תופעות לוואי מקומיות בדרגה חמורה.

ע"פ המידע שפורסם על ידי רשות התרופות הבריטית תופעות הלוואי שדווחו לאחר מתן חיסון פייזר :

- נפוצות מאד ($1/10 \leq$) כאב ראש, כאב שרירים, כאב פרקים, חולשה, חם, כאב במקום ההזרקה
- נפוצות ($1/100 \leq - \geq 1/100$) אודם ונפיחות במקום ההזרקה
- לא נפוצות ($1/1000 \leq - \geq 1/1$) - לימפאדנופתיה

מה הסיכוי לחם לאחר החיסון של פייזר?

- בבני 18-55 17% אחרי המנה הראשונה והשנייה,
- בבני 65-85: 0% אחרי המנה הראשונה ו-8% אחרי המנה השנייה.
- בכל המקרים המדווחים החום היה נמוך או בינוני.

במחקרים השונים שבוצעו ניתנו עד כה 70,000 מנות חיסון, כך שהצטברו נתוני בטיחות רבים שטרם פורסמו במלואם. עד כה לא נראה כי יש ראיות לבעיית בטיחות משמעותית.

נעדכן כאשר יתפרסמו תוצאות המחקרים הללו הצפויים להתפרסם ב- 10 בדצמבר.

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.

5. האם העובדה שהחיסון פותח במהירות מעידה על קיצורי דרך שנעשו על חשבון בטיחות החיסון?

לא,

בעבר פיתוח חיסונים לקח שנים ארוכות, כיום הטכנולוגיה השתכללה וניתן לקצר משמעותית את התהליך, מה שקיצר משמעותית את תהליך הפיתוח.

החריג היחיד בחיסונים הנוכחים, הוא שהנוהל הרגיל הוא לקבל אישור בנפרד לכל אחד משלבי המחקר, ורק כשמתקבל אישור להמשיך לשלב הבא, פה ניתן אישור מיוחד להמשיך ולהתקדם, אך בסופו של התהליך הכל נבדק ויפורסם.

6. האם אין חשש מתופעות לוואי שיצוצו בהמשך, כאשר החיסון יעבור לשימוש המוני?

תמיד יש לוודא ולבדוק:

בהיסטוריה של פיתוח חיסונים היו מקרים של תופעות לוואי קשות לאחר חיסון, אך הן הופיעו תוך שבועות ממתן החיסון,

היות שהזמן הזה כבר חלף, אין סיבה להניח שתצוץ תופעת לוואי שכזו.

כמובן שיש להמשיך ולנטר תופעות שקורות למקבלי חיסונים, ולוודא האם הן קשורות או לא לחיסון, כפי שהדבר מבוצע בכל עת, לגבי כל חיסון.

7. מה ידוע על בטיחות החיסון בילדים?

על כך בינתיים המידע מועט:

חיסוני פיזר נבדקו מעל גיל 12 שנים, עד כה לא בוצעו מחקרים בחיסון מודרנה לילדים.

טרם פורסמו נתוני יעילות ובטיחות ספציפיים לגבי ילדים.

לסיכום,

חיסוני רנ"א שליח (mRNA) נחקרים עשרות שנים.

הטכנולוגיה מאפשרת ייצור סינטטי וטהור של רנ"א שליח (mRNA) לחלבון, אותו אנו מעוניינים שמערכת החיסון תתקוף.

ה-mRNA הסינטטי אינו חודר / מתחבר לחומר הגנטי התאי, ועובר פירוק מהיר.

החיסון הוא נקי מ"מומת" (inactivated), אך בדומה לחיסון חי מוחלש, מפעיל בצורה משמעותית את כל זרועות מערכת החיסון.

ממידע ומעקב ארוך טווח על נסיינים של חיסונים קודמים, וכן ממה שפורסם עד כה לגבי חיסוני ה-covid-19, נראה כי אין ראיות 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, Mc Cafferty S, Couck L, Van Den Broeck W, Gorlé 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. Regulatory approval of Pfizer / BioNTech vaccine for COVID-19 - GOV.UK [Internet]. [cited 2020 Dec 4]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19>

17. 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.