

## W drodze po szczepionkę przeciwko SARS-CoV-2: Postępy prac w pierwszych dziewięciu miesiącach epidemii COVID-19

### *The road to a vaccine against SARS-CoV-2: Progress of work in the first nine months of the COVID-19 epidemic*

Piotr Rzym ski<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Zakład Medycyny Środowiskowej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Integrated Science Association (ISA), Universal Scientific Education and Research Network (USERN), Poland

#### Streszczenie

Bezprecedensowa skala odpowiedzi świata nauki na pandemię COVID-19 umożliwiła rozpoczęcie w krótkim czasie licznych prac nad szczepionką przeciwko beta-koronawirusowi SARS-CoV-2. Niniejszy artykuł omawia główne typy kandydatów na szczepionkę, przybliża chronologię prowadzonych nad nimi prac oraz prezentuje preparaty, które w przeciągu pierwszych dziewięciu miesięcy epidemii COVID-19 dopuszczone zostały do fazy III badań klinicznych. Do połowy września 2020 r. na różnym etapie rozwoju i badań było ponad 320 preparatów. Rozmach prowadzonych na świecie działań napawa nadzieją na opracowanie bezpiecznych i skutecznych szczepionek dostępnych w różnych częściach świata. Należy jednak podkreślić, iż mimo ogromnego zapotrzebowania na szczepionkę i presji, by otrzymać ją w możliwie najkrótszym czasie, decyzje o dopuszczeniu jakiegokolwiek preparatu do użytku nie mogą mieć wymiaru politycznego i powinny być podejmowane tylko i wyłącznie na podstawie wyników starannie przeprowadzonych badań, obejmujących duże i zróżnicowane grupy uczestników. Tylko na tej drodze można bowiem w wystarczający sposób ocenić ich bezpieczeństwo i skuteczność oraz osiągnąć cel, jakim jest pokonanie pandemii COVID-19. (*Farm Współ 2020; 13: 131-140*)

*Słowa kluczowe: COVID-19, SARS-CoV-2, szczepionka, odpowiedź immunologiczna, badania kliniczne*

#### Abstract

The unprecedented scientific response to the COVID-19 pandemic has led to a rapid focus on the development and testing of vaccine candidates against beta-coronavirus SARS-CoV-2. This paper presents the main types of vaccine candidates under the development and testing, the chronology of ongoing works in this regard, and lists those formulations that have reached the phase III clinical trials within the first nine months since the COVID-19 outbreak was reported in Wuhan, China. By mid-September, more than 320 vaccine candidates were under the various stages of development and testing. The enormous scale of worldwide efforts that have been undertaken raises hope for a safe and effective vaccine. It must be, however, stressed that despite high and pressuring demand for the COVID-19 vaccine, any approval decision should not be undertaken due to political reasons and should only be based on the results of the carefully conducted and large trials. This is the only way to ensure their safety and effectiveness and reach the ultimate goal of winning over the COVID-19 pandemic. (*Farm Współ 2020; 13: 131-140*)

*Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccine, immune response, clinical trials*

#### Wstęp

O nowej chorobie COVID-19 wywołanej przez beta-koronawirusa, sklasyfikowanego przez Międzynarodowy Komitet Taksonomii Wirusów jako SARS-CoV-2 [1], pierwszy raz doniesiono pod koniec grudnia 2019 r. w chińskim Wuhan [2]. Wkrótce, na skutek wysokiej zakaźności na drodze człowiek-

-człowiek oraz czynników związanych z globalizacją, COVID-19 rozprzestrzenił się poza granicę Chin i kontynentu azjatyckiego [3]. W Ameryce Północnej i Australii pierwsze przypadki zidentyfikowano w drugiej połowie stycznia 2020 r., pod koniec tego samego miesiąca – w Europie, a w lutym 2020 r. – w Afryce i Ameryce Południowej. W marcu 2020 r. Światowa

Organizacja Zdrowia (WHO) oficjalnie uznała, iż sytuacja epidemiologiczna ma rozmiar pandemiczny [4].

COVID-19 spotkał się z bezprecedensową odpowiedzią środowiska naukowego, którego prace, od pierwszych tygodni epidemii, skupiały się między innymi na poznaniu budowy molekularnej SARS-CoV-2, mechanizmów patogenezы, zdolności do przetrwania w środowisku pozaustrojowym, tle klinicznym choroby i charakterystyki odpowiedzi immunologicznej na zakażenie oraz modelowaniu matematycznym i prognozowaniu dalszego rozwoju transmisji wirusa [5-7]. W sytuacji braku skutecznych środków farmakoterapii i preparatów szczepionkowych, proponowano różne rozwiązania terapeutyczne oraz uruchamiano badania kliniczne, głównie dostępnych leków o innym zastosowaniu. Jak podaje Nowakowska i wsp., w pierwszych trzech miesiącach opublikowano na łamach 578 anglojęzycznych czasopism indeksowanych w bazach PubMed i Scopus aż 2062 artykuły poświęcone COVID-19 oraz 1425 pre-printów dostępnych na serwerach arXiv, bioRxiv, medRxiv oraz MDPI Preprints [5].

Odpowiedź naukowa na COVID-19, a zwłaszcza szybka identyfikacja czynnika zakaźnego, upowszechnienie analizy jego genomu, poznanie mechanizmów patogenezы oraz charakteru odpowiedzi immunologicznej, umożliwiła szybkie rozpoczęcie prac nad potencjalną szczepionką. W sytuacji, w której do połowy września 2020 r. potwierdzono na świecie ponad 29,5 mln przypadków zakażenia SARS-CoV-2 i odnotowano ponad 900 tys. zgonów, a wdrożenie rygorystycznych kroków mających ograniczenie łańcuchów szerzenia się zakażenia wywołuje istotne straty ekonomiczne [8] i negatywne skutki o charakterze społeczno-psychologicznym [9-12], wprowadzenie bezpiecznej i skutecznej szczepionki oraz masowa wakcynacja wydaje się najlepszą strategią ograniczenia rozprzestrzeniania się COVID-19. Biorąc jednak pod uwagę, iż przeciętny czas upływający od rozpoczęcia prac nad szczepionką, poprzez fazę testów przedklinicznych i trójfazowe badania kliniczne aż do ostatecznego dopuszczenia preparatu do użytku wynosi 10-11 lat [13], uzyskanie szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 wymaga liberalizacji obowiązujących dotychczas procedur. Z jednej strony wydaje się to w pełni uzasadnione, z drugiej natomiast zwiększa ryzyko niespełnienia wszystkich wymogów gwarantujących bezpieczeństwo i skuteczność, a także podejmowania decyzji o charakterze politycznym, a nie

opartych na dowodach naukowych [14,15].

Wprowadzone do użycia preparaty szczepionkowe muszą zostać zweryfikowane pod względem tolerancji oraz immunogenności. Istotne jest ustalenie stopnia indukcji odpowiedzi humoralnej i komórkowej oraz określenie okresu trwania wytworzonej pamięci immunologicznej [16]. Ponadto, z uwagi na zachodzenie mutacji w materiale genetycznym wirusa, niezbędna jest również ocena uniwersalności proponowanej szczepionki przeciwko różnym izolatom SARS-CoV-2 [17]. Osobnym zagadnieniem wymagającym dyskusji jest ustalenie czy szczepienia przeciwko COVID-19 powinny mieć charakter obowiązkowy, a także czy jakiegokolwiek grupy powinny być objęte wakcynacją w sposób priorytetowy. Słusznym pomysłem wydaje się szczepienie w pierwszej kolejności m.in. personelu medycznego, z uwagi na podwyższone ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 w warunkach klinicznych [18]. Uzasadnione wydaje się również, by szczepieniom podlegały w pierwój osoby starsze i z innych grup ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Z drugiej strony, nie należy zapominać, iż osoby młode i zdrowe, z uwagi na częsty przebieg asymptotyczny lub skąpoobjawowy, stanowią istotne źródło szerzenia się zakażenia w populacji [19]. Wreszcie, w przypadku dopuszczenia preparatów szczepionkowych do użytku ważną kwestią będzie zapewnienie sprawiedliwego dostępu do szczepionki na świecie, obejmującego również państwa o niskim poziomie rozwoju gospodarczego [20]. Z uwagi na skalę problemu COVID-19, zapotrzebowanie na szczepionkę przekraczać będzie produkcyjne możliwości pojedynczego koncernu farmaceutycznego. Najbardziej optymalną sytuacją byłoby uzyskanie przynajmniej kilku bezpiecznych i skutecznych preparatów szczepionkowych, produkowanych w różnych częściach świata, ścisła współpraca w ramach międzynarodowej sieci producentów oraz dostosowanie cen do lokalnych możliwości gospodarczych.

W niniejszym artykule omówiono najważniejsze rodzaje proponowanych i badanych szczepionek przeciwko SARS-CoV-2 oraz przedstawiono chronologię prowadzonych nad nimi prac w przeciągu pierwszych 9 miesięcy epidemii.

### **Rodzaje opracowywanych szczepionek**

Celem opracowywanych szczepionek na COVID-19 jest ekspozycja na antygen, w odpowiedzi na który spowodowana ma zostać pożądana odpowiedź immunologiczna obejmująca produkcję przeciwciał specy-

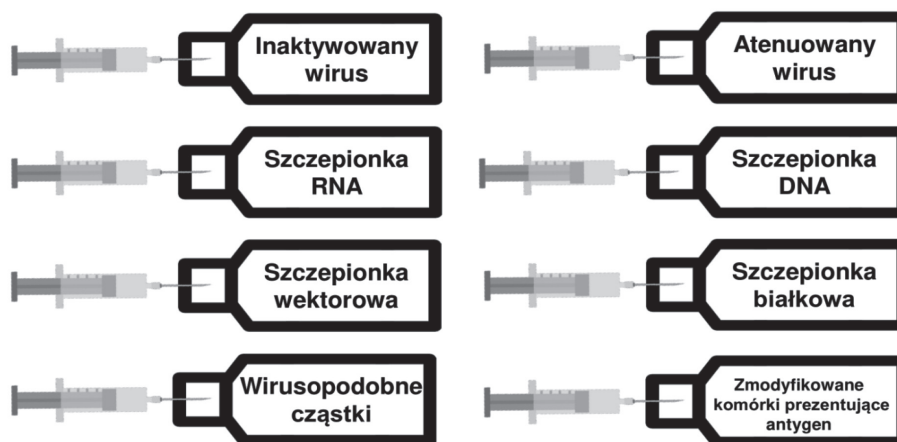
ficznych dla SARS-CoV-2, w tym immunoglobulin neutralizujących, indukcję odpowiedzi komórkowej i wytworzenie pamięci immunologicznej. W przeciągu dziewięciu miesięcy trwania epidemii COVID-19 rozpoczęto pracę nad preparatami szczepionkowymi przeciwko SARS-CoV-2, które można zaliczyć do ośmiu głównych rodzajów (Rycina 1). Najważniejszym antygenem szczepionkowym jest białko szczytowe S koronawirusa, jednak niektóre zespoły badawcze skupiają się również na białku nukleokapsydu (N) [21]. Większość z rozwijanych i badanych preparatów przyjmuje formę zastrzyku domięśniowego, ale opracowywane są również szczepionki w formie zastrzyku podskórnego, aerozolu donosowego, tabletki doustnej i plastra.

Do najbardziej konwencjonalnych rozwiązań należą szczepionki opierające się na żywych, atenuowanych (uzyskanych poprzez pasażowanie w hodowli zwierzęcej lub komórkowej) lub inaktywowanych (na drodze chemicznej lub termicznej) szczepach SARS-CoV-2. W porównaniu do szczepionek żywych, podanie szczepionki inaktywowanej słabiej indukuje odpowiedź komórkową i zwykle wymaga stosowania większych dawek oraz adjuwantów, by osiągnąć skuteczny poziom odporności [22].

Większość z pozostałych rodzajów opracowywanych szczepionek przeciwko SARS-CoV-2 nie wymaga bezpośredniej pracy z wirusem. Jest to niewątpliwą

zaletą, gdyż pozwala istotnie przyspieszyć sam etap opracowywania preparatu. Do tego typu szczepionek należą m.in. preparaty wykorzystujące wektory zdolne do replikacji (np. atenuowany, rekombinowany szczep wirusa odry) lub pozbawione tej możliwości. Ograniczeniem dla stosowania tych pierwszych może być istniejąca u szczepionych osób wytworzona wcześniej odporność na czynnik zakaźny wykorzystywany jako wektor. Z kolei preparaty oparte o niezdolne do replikacji wektory mogą opierać się np. na rekombinowanych lentiwirusach lub adenowirusach. Do propozycji szczepionek opartych o adenowirusy należy m.in. opracowany przez chińskie konsorcjum CanSino Biologicals preparat Ad5-nCoV, który wykorzystuje typ 5 ludzkiego wirusa [23] oraz oparta na rekombinowanym szympansim adenowirusie szczepionka AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) [24]. W obu przypadkach wykorzystywany genom wirusa rozszerzono o gen S koronawirusa SARS-CoV-2. Zarówno preparat chiński, jak i brytyjski zostały dopuszczone w sierpniu 2020 r. do fazy trzeciej badań klinicznych (tabela I).

Innym z proponowanych rozwiązań są szczepionki oparte na kwasach nukleinowych: DNA lub RNA. Przykładem tej pierwszej jest preparat INO-4800 przygotowany przez amerykańską firmę Inovio, który składa się kolistego plazmidu pGX9501 zawierającego syntetyczne cDNA kodujące białko S koronawirusa. Preparat ten nie wymaga mrożenia, gdyż według



Rycina 1. Rodzaje zaproponowanych preparatów szczepionek przeciwko SARS-CoV-2, które w przeciągu pierwszych 9 miesięcy znajdowały się na różnych etapach rozwoju i badań

Figure 1. Types of SARS-CoV-2 vaccine candidates under the development and testing during the first nine months of the COVID-19 pandemic

przeprowadzonych badań jest stabilny przez rok w warunkach temperatury pokojowej, a w 37°C przez ok. miesiąc [25]. To niewątpliwe ułatwienie w przypadku, w którym miałyby być masowo dystrybuowane. Natomiast w celu zwiększenia efektywności wnikania plazmidu z DNA do komórek, po podskórnym podaniu szczepionki niezbędne jest natomiast zastosowanie metody elektroporacji, przy pomocy urządzenia wytwarzającego pole elektryczne – powoduje to powstawanie porów w błonach komórkowych, zwiększając tym samym ich przepuszczalność [26].

Do preparatów wykorzystujących kwasy nukleinowe, które również znajdują się w kręgu zainteresowań w kontekście COVID-19, należą szczepionki RNA. Ich niewątpliwą zaletą jest krótki czas potrzebny do ich opracowania. Podobnie jak w przypadku szczepionek DNA, ich wytworzenie nie wymaga pracy z wirusem, a jedynie dostępu do kluczowych danych molekularnych (sekwencji genów kodujących białka będące antygenami) [27]. Dotychczas głównym ograniczeniem w potencjalnym stosowaniu szczepionek RNA były techniczne problemy z ich stabilnością oraz niska efektywność dostarczania ładunku RNA do komórek organizmu – rozwój naukowo-technologiczny ostatnich lat pozwolił jednak w dużej mierze je rozwiązać [28,29]. Przykładem szczepionek RNA przeciwko SARS-CoV-2 będących w opracowaniu jest szczepionka amerykańskiej Moderna – mRNA-1273 [30] oraz preparat BNT162 niemieckiej firmy BioNTech [31]. Obie szczepionki opierają się na zsintetyzowanym, krótkim odcinku mRNA, który koduje domenę wiążącą receptor białka S koronawirusa SARS-CoV-2. Kwas nukleinowy umieszczony jest w nanocząsteczkach lipidowych. Ich stosowanie niesie ze sobą istotne zalety. Po pierwsze, mają one działanie ochronne i skutecznie przeciwdziałają szybkiej degradacji mRNA. Po drugie, po wprowadzeniu do organizmu mogą być z łatwością przenoszone różnymi drogami (naczynia limfatyczne, krwiobieg). Wreszcie, odpowiednie modyfikacje nanocząsteczek umożliwiają wprowadzanie mRNA tylko do określonych typów komórek [32]. Dotychczas nie dopuszczono do użytku jakichkolwiek szczepionek RNA.

Na początku września 2020 r. kilkadziesiąt zespołów badawczych pracowało nad szczepionką białkową – większość preparatów tego typu znajdowała się na najwcześniejszym etapie opracowania [21]. Przyjmują one formę oczyszczonych lub rekombinowanych podjednostek białkowych koronawirusa. Podstawowe

zastosowanie w tym względzie ma podjednostka domeny wiążącej receptor (RBD) białka szczytowego S, z uwagi na jej kluczową rolę w wiązaniu receptora konwertazy angiotensyny typu 2 (ACE-2) na powierzchni ludzkich komórek [33] oraz fakt, że jest to główna domena indukująca produkcję przeciwciał neutralizujących i odpowiedź komórek T [34]. Inną tego typu podjednostką, jest N-terminalna domena białka szczytowego S [35]. Ograniczeniem szczepionek peptydowych jest na ogół konieczność ich kilkukrotnego podawania oraz stosowania adjuwantów [36].

Z początkiem września 2020 r. w kręgu zainteresowań były również preparaty oparte na wirusopodobnych cząstkach (ang. virus-like particles, VLP). Większość z nich znajdowała się na najwcześniejszym etapie prac związanych z samym wytworzeniem [21]. Szczepionki tego typu oparte są na cząstkach naśladujących strukturę wirusa, które nie zawierają jego materiału genetycznego, nie są zatem zdolne do namnażania się i nie posiadają właściwości patogennych [37]. Są natomiast rozpoznawane przez układ odpornościowy i mogą wywołać reakcję immunologiczną przeciwko SARS-CoV-2 [37]. Ograniczeniem preparatów tego typu jest sama trudność w ich wytworzeniu – wymaga to więcej czasu i pracy niż w przypadku szczepionek innego rodzaju (np. szczepionek RNA). W celu spotęgowania odpowiedzi układu odporności oraz zmniejszenia poziomu podawanej dawki, szczepionki oparte na VLP wymagają stosowania adjuwantów [38]. Do początku września tylko jedna szczepionka tego typu dotarła do badań klinicznych I fazy – był to preparat CoVLP, badany we współpracy pomiędzy firmami GSK i Medicago [21].

Jeszcze inną z proponowanych strategii opracowywania szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 jest wykorzystywanie zmodyfikowanych genetycznie komórek prezentujących antygen. Przykładem tego rodzaju preparatu jest opracowana przez Medyczny Instytut Genoimmunologiczny w Shenzhen szczepionka LV-SMENP-DC, która opiera się na komórkach dendrytycznych (DC), zmodyfikowanych przy pomocy rekombinowanego lentiwirusa, w celu uzyskania ekspresji genów SARS-CoV-2 oraz genów odpowiedzialnych za modulację odpowiedzi immunologicznej. Głównym celem tak przygotowanych DC jest silna aktywacja limfocytów T, w tym limfocytów T cytotoksycznych [39]. Z początkiem września 2020 r., prace nad preparatem LV-SMENP-DC były na etapie badań klinicznych I/II fazy.



## Chronologia rozwoju szczepionki przeciwko SARS-CoV-2

Kluczowymi momentami dla rozpoczęcia prac nad różnymi rodzajami szczepionek przeciwko SARS-CoV-2 były:

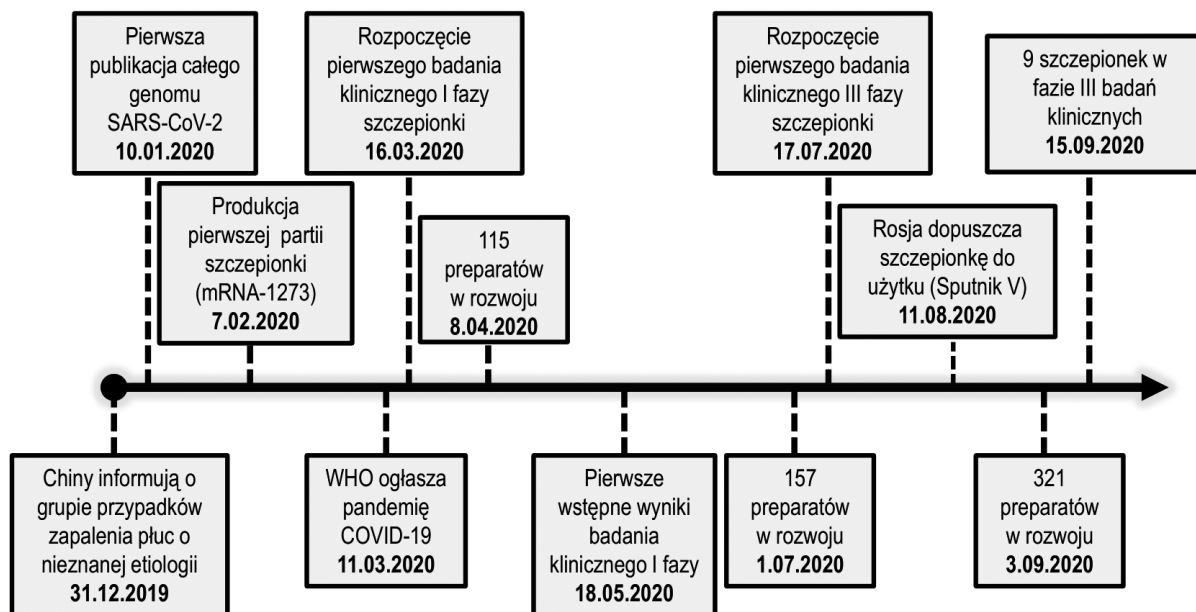
1. Opublikowanie przez zespół chińskich naukowców sekwencji całego genomu SARS-CoV-2 w dniu 10 stycznia 2020 r. (numer dostępu GenBank: MN908947) [40]. Pozwoliło to na poznanie sekwencji genetycznych kodujących białka kluczowe dla patogenyzy SARS-CoV-2 i będące potencjalnymi antygenami.
2. Wyizolowanie pod koniec stycznia 2020 r. SARS-CoV-2 przez zespół australijskich badaczy i utrzymanie go w hodowli komórkowej. Umożliwiło to udostępnianie próbek wirusa innym laboratoriom, rozpoczęcie prac nad mechanizmem infekowania komórek oraz próby atenuowania i inaktywowania wirusa.
3. Poznanie w lutym 2020 r. podstaw mechanizmu infekowania komórki przez SARS-CoV-2, procesie, w którym ze strony ludzkich komórek bierze udział receptor ACE-2 i proteaza TMPRSS2, a w przypadku koronawirusa – białko szczytowe S (ang. spike protein) [33]. Dzięki temu, białko S zostało uznane za najważniejszy antygen, wobec którego potencjalne szczepionki na COVID-19 powinny wywoływać odpowiedź immunologiczną [41].

Prace nad szczepionką, jej badania i dopuszczenie do użytku jest długoterminowym procesem. Wprowadzenie preparatu szczepionkowego podejmowane jest na podstawie wyników przeprowadzonych badań klinicznych. Samo dopuszczenie kandydata na szczepionkę do takich badań poprzedza się fazą przedklinikzną, obejmująca badania z udziałem zwierząt. W przypadku COVID-19 modelem do takich badań mogą być łasicowate (na ogół fretki), transgeniczne gryzonie z humanizowaną wersją receptora ACE-2 i naczelnie (np. makaki, szympany) [42-44]. Co ciekawe, niektóre ze szczepionek przeciwko SARS-CoV-2 (np. mRNA-1273, szczepionka RNA amerykańskiej firmy Moderna) zostały dopuszczone do badań klinicznych pierwszej fazy z pominięciem etapu testów *in vivo*. Należy natomiast nadmienić, iż faza ta została ostatecznie przeprowadzona, a jej wyniki opublikowane [45]. Badania kliniczne szczepionek, poprzedzające potencjalne dopuszczenie preparatu do użytku, powinny przebiegać trójfazowo [46]. Pierwsza,

najbardziej wstępna faza, której celem jest zebranie podstawowych danych dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji szczepionki, obejmuje niewielką grupę uczestników, na ogół od 20 do 100 osób i może trwać do 2 lat. Z kolei druga faza, na ogół obejmująca kilkuset uczestników, również pozwala ocenić bezpieczeństwo szczepionki, zbierając jednocześnie dane dotyczące jej immunogenności, a także ocenia skuteczność działania różnych dawek preparatu. W przypadku obiecujących wyników dwóch pierwszych faz, szczepionka może być dopuszczona do fazy trzeciej, która obejmuje bardzo dużą grupę ochotników, na ogół więcej niż 10 tys. Badania tej fazy, trwające do 4 lat i obejmujące grupy w różnym wieku, pozwalają zebrać wystarczającą ilość danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności szczepionki, by zostać poddane ewaluacji przez organy rejestrujące i nadzorcze pod kątem dopuszczenia preparatu do użytku [46]. W związku z tym, czas potrzebny dotychczas na wprowadzenie szczepionki na rynek, począwszy od prac związanych z jej wytworzeniem po zakończenie badań klinicznych III fazy, wyniósł przeciętnie 10-11 lat [13].

Z uwagi na wyjątkowość sytuacji pandemii COVID-19 oraz współczesne możliwości naukowo-technologiczne, organizacyjne i logistyczne możliwe stało się przyspieszenie procedur badań klinicznych, np. poprzez jednoczesne uruchamianie pierwszej i drugiej fazy, a w przypadku wstępnych, krótkoterminowych, ale obiecujących wyników, dopuszczanie preparatu do fazy trzeciej. Osobną rolę w tym względzie odgrywają również instytucje nadzorujące takie badania, które w obecnej sytuacji skracają formalne procedury i procedują wnioski w ramach tzw. szybkiej ścieżki ewaluacyjnej.

Na rycinie 2 zilustrowano progres prac nad szczepionką przeciwko SARS-CoV-2 w okresie pierwszych 9 miesięcy epidemii – od końca grudnia 2019 r. do połowy września 2020 r. Zaprezentowane tempo związane z wytwarzaniem i badaniem preparatów nie ma precedensu w historii. Pierwszy kandydat na szczepionkę wyprodukowany został zaledwie 38 dni po zgłoszeniu przez Chińskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób grupy przypadków zapalenia płuc o nieznannej etiologii i 28 dni po pierwszym upublicznieniu całego genomu SARS-CoV-2 (znanego wtenczas pod prowizoryczną nazwą 2019-nCoV). Preparatem tym była, zaproponowana przez amerykańską firmę biotechnologiczną Moderna, szczepionka RNA (mRNA-1273). Był to jednocześnie pierwszy pre-



Rycina 2. Progres prac nad szczepionkami przeciwko SARS-CoV-2 w okresie pierwszych dziewięciu miesięcy epidemii (styczeń-wrzesień 2020 r.)

Figure 2. Progress of work on vaccines against SARS-CoV-2 during the first nine months of the epidemic (January-September 2020)

parat na świecie, który w ramach badań klinicznych fazy I został podany wolontariuszom – stało się to dokładnie 5 dni po uznaniu COVID-19 przez WHO za chorobę o charakterze o pandemicznych [47].

W pierwszej połowie kwietnia 2020 r., na różnych etapach rozwoju i badań znajdowało się już 115 preparatów szczepionkowych [48]. W przeciągu następných 5 miesięcy liczba ta zwiększyła się ponad 2,5-krotnie. Na początku września 2020 r. prowadzono prace nad 321 kandydatami, w tym 33 z nich znajdowało się w fazie badań klinicznych [21]. W rozwój szczepionki zaangażowane były podmioty z ponad 170 państw [49]. Pierwszą szczepionką, dla której z powodu obiecujących wyników dotyczących bezpieczeństwa i immunogenności rozpoczęto badania kliniczne III fazy była BIBP, opracowana przez chiński Sinopharm. W połowie września 2020 r., do fazy tej dopuszczono już 9 kandydatów na szczepionkę (4 szczepionki wektorowe, 3 szczepionki inaktywowane i 2 szczepionki RNA) i dla większości z nich rozpoczęto rekrutację uczestników (tabela I).

W momencie przygotowywania tej pracy do użytku dopuszczona została tylko jedna szczepionka, Sputnik V, opracowana przez zespół rosyjski zwią-

zany z Instytutem Epidemiologii i Mikrobiologii im. Gamaleya w Rosji. Podawana w zastrzyku domięśniowym heterologiczna szczepionka typu prime-booster jest oparta na dwóch rekombinowanych szczepach adenowirusów, typu 5 i typu 26, będących wektorem genu białka szczytowego S koronawirusa. Decyzję o jej zatwierdzeniu podjęto 11 sierpnia 2020 r., przy braku upublicznionych danych badań klinicznych preparatu szczepionkowego i na podstawie, jak wynikało z doniesień medialnych, ograniczonej w swoim zakresie fazy I/II badań klinicznych [50]. Należy podkreślić, że taka droga zatwierdzenia szczepionki do masowego użycia nie jest zgodna z obowiązującymi praktykami i stanowi niebezpieczny precedens. Wyniki przeprowadzonych badań zostały wprawdzie opublikowane 4 września 2020 r. w czasopiśmie *The Lancet* [51], niemniej w żaden sposób nie wspierają one podjętej w Rosji decyzji. Po pierwsze, przeprowadzone testy kliniczne I/II fazy prowadzone były bez zaślepienia, bez randomizacji i bez grupy placebo, nie spełniając tym samym „złotego standardu” dla tego typu badań. Po drugie, obserwacje uczestników badań klinicznych I fazy prowadzono przez 28 dni, a w przypadku fazy II – przez okres 42 dni. Są to zatem badania krótkoterminowe,

Tabela I. Szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 dopuszczone w połowie września 2020 r. do badań klinicznych III fazy

Table I. The list of vaccines against SARS-CoV-2 approved for phase III clinical trials by mid-September 2020

Nazwa	Typ	Kraj pochodzenia	Główny podmiot	Numer rejestracyjny badania
Ad5-nCoV	Wektorowa (rekombinowany adenowirus typu 5)	Chiny	CanSino Biologics	NCT04526990 NCT04540419
AZD1222 (ChAdOx1-S)	Wektorowa (rekombinowany adenowirus szympansa)	Wielka Brytania	Uniwersytet Oksfordzki/ AstraZeneca	NCT04516746 NCT04536051 ISRCTN89951424 NCT04540393 NCT04400838
CoronaVac	Inaktywowany wirus	Chiny	Sinovac	NCT04456595 NCT04508075
mRNA-1273	RNA	USA	Moderna	NCT04470427
BIBP (Sinopharm BBIBP-CorV)	Inaktywowany wirus	Chiny	China National Pharmaceutical Group (Sinopharm)	ChiCTR2000034780
Sputnik V (Gam-COVID-Vac)	Wektorowa (adenowirus typu 5+typu 26)	Rosja	Instytut Epidemiologii i Mikrobiologii im. Gamaleya	NCT04530396
Janssen Ad26COVS1	Wektorowa (adenowirus typu 26)	Holandia	Janssen Vaccines & Prevention B.V.	NCT04505722
WIBP vaccine	Inaktywowany wirus	Chiny	China National Biotech Group Company Limited	NCT04510207
BNT162	RNA	Niemcy	BioNTech/Pfizer	NCT04368728

które nie są w stanie dostarczyć pełnego spektrum informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności opracowanego preparatu szczepionkowego. Po trzecie, badania schematu podania szczepionki, w którym ma być docelowo wykorzystywana (podanie preparatu z adenowirusem typu 5 i po 3 tygodniach, drugiego z adenowirusem typu 26) obejmowały jedynie 40 uczestników (20 osobom podano preparat w formie mrożonej i kolejnym 20 osobom w formie liofilizatu). Należy zatem podkreślić, że tak niewielka grupa nie jest w żaden sposób reprezentatywna dla populacji osób, która po zatwierdzeniu preparatu miałaby go otrzymać. Ponadto do badania zrekrutowano osoby relatywnie młode – choć zakres ich wieku wynosił od 18 do 60 lat, to średni wiek uczestników badań wynosił zaledwie 27 lat. W procesie dowodzenia bezpieczeństwa i skuteczności preparatu będącego kandydatem na szczepionkę konieczne jest objęcie fazą badań klinicznych zróżnicowanych i reprezentatywnych grup wiekowych, chociażby z uwagi na potencjalnie inną odpowiedź immunologiczną u osób starszych. Dodatkowo, w przypadku COVID-19, wiek stanowi

istotny czynnik ryzyka ostrzejszego przebiegu choroby [52], stąd osoby >60 roku życia są jedną z głównymi grup będących adresem proponowanych szczepionek.

Jednocześnie należy zaznaczyć, iż zgodnie z opublikowanymi wynikami, podanie szczepionki prowadziło do pożądanego wzrostu poziomu przeciwciał specyficznych dla SARS-CoV-2, w tym immunoglobulin neutralizujących, a także do oczekiwanej odpowiedzi proliferacyjnej komórek CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup>. Z drugiej jednak strony, obserwowana odpowiedź immunologiczna nie musi być jednoznaczna z prewencją COVID-19 – kwestia ta może zostać wyjaśniona jedynie na drodze długoterminowych badań klinicznych obejmujących duże grupy uczestników [53]. Warto także nadmienić, iż grono ekspertów niezwiązanych z prowadzonymi badaniami wyraziło, w formie otwartego listu, istotne wątpliwości, co do niektórych danych prezentowanych przez autorów pracy [54]. Dotyczą one przede wszystkim bardzo podobnego rozkładu wartości parametrów, analizowanych pośród różnych pacjentów, biorących udział w różnych schematach eksperymentalnych. Podsumowując, prezentowane

wyniki badań klinicznych I/II fazy, na podstawie których najprawdopodobniej podjęto w Rosji decyzję o zatwierdzeniu szczepionki do użytku, stanowią, co najwyżej, preludeum do dalszych analiz. Jak podkreślają w publikacji sami autorzy: „Potrzebne są dalsze badania dotyczące skuteczności szczepionki w prewencji Covid-19” [51]. W świetle tego dopuszczenie preparatu do stosowania jest decyzją nieodpowiedzialną i niebezpieczną, mogącą znaleźć naśladowców i dostarczającą argumentów tzw. ruchom antyszczepionkowym, które podważają samą ideę wakcynacji.

## Podsumowanie

Stopień i rozmach prac nad szczepionką przeciwko SARS-CoV-2 nie ma precedensu w historii nauki. W przeciągu pierwszych dziewięciu miesięcy epidemii COVID-19 rozpoczęto opracowywanie i badanie 321 preparatów szczepionkowych różnych rodzajów. W tym samym okresie czasu aż 9 kandydatów zostało, z uwagi na obiecujące wyniki dotyczące bezpieczeństwa i immunogenności, dopuszczone do badań klinicznych III fazy. Ogromna presja, by otrzymać szczepionki na COVID-19 prowadzi jednak do szeregu

zakulisowych rozgrywek, podpisywania wstępnych umów na produkcję oraz niekiedy do decyzji podejmowanych z powodów politycznych, a nie uzasadnionych naukowo. Należy więc raz jeszcze podkreślić, iż sytuacja pandemii COVID-19 nie zwalnia z obowiązku oceny bezpieczeństwa i stopnia immunogenności proponowanych szczepionek – jego spełnienie jest możliwe tylko i wyłącznie na drodze starannie zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych, obejmujących zróżnicowane i duże grupy uczestników.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Piotr Rzymiski

Zakład Medycyny Środowiskowej

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Rokietnicka 8; 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 854 76 04

✉ rzymskipiotr@ump.edu.pl

## Piśmiennictwo/References

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536-44.
2. Jiang S, Xia S, Ying T, et al. A novel coronavirus (2019-nCoV) causing pneumonia-associated respiratory syndrome. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:554-4.
3. Burki T. Outbreak of coronavirus disease 2019. *Lancet Inf Dis.* 2020;20:292-3.
4. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis.* 2020;91:157-60.
5. Nowakowska J, Sobocińska J, Lewicki M, et al. When science goes viral: The research response during three months of the COVID-19 outbreak. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110451.
6. Gong Y, Ma T-C, Xu Y-Y, et al. Early research on COVID-19: A bibliometric analysis. *Innovation.* 2020;1:100027.
7. Fan J, Gao Y, Zhao N, et al. Bibliometric analysis on COVID-19: A comparison of research between English and Chinese studies. *Front Public Health.* 2020;8. doi:10.3389/fpubh.2020.00477.
8. Bonaccorsi G, Pierrri F, Cinelli M, et al. Economic and social consequences of human mobility restrictions under COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:15530-5.
9. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. Woodland, L. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020;395:912-20.
10. Sidor A, Rzymiski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. *Nutrients.* 2020;12:1657.
11. Fontanesi L, Marchetti D, Mazza C, et al. The effect of the COVID-19 lockdown on parents: A call to adopt urgent measures. *Psychol Trauma.* 2020;12(S1):S79-S81.
12. Thakur K, Kumar N, Sharma N. Effect of the pandemic and lockdown on mental health of children. *Indian J Pediatr.* 2020. doi: 10.1007/s12098-020-03308-w.
13. Pronker ES, Weenen TC, Commandeur H, et al. Risk in vaccine research and development quantified. *PLoS One.* 2013;8:e57755.
14. Jiang S. Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs without sufficient safety guarantees. *Nature.* 2020;579:321.
15. Rzymiski P, Nowicki M, Mullin GE, et al. Quantity does not equal quality: Scientific principles cannot be sacrificed. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106711.
16. Kerboua KE. The perplexing question of trained immunity vs adaptive memory in COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92:1858-63.



17. Mercatelli D, Giorgi FM. Geographic and genomic distribution of SARS-CoV-2 mutations. *Front Microbiol.* 2020;11. doi: 10.3389/fmicb.2020.01800.
18. Nguyen LH, Drew DA, Joshi AD, et al. Risk of COVID-19 among frontline healthcare workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;5:475-83.
19. Davies NG, Klepac P, Liu Y, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med.* 2020;26:1205-11.
20. Yamey G, Schäferhoff M, Hatchett R, et al. Ensuring global access to COVID-19 vaccines. *Lancet.* 2020;395:1405-6.
21. Le TT, Cramer JP, Chen R, et al. Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020. doi: 10.1038/d41573-020-00151-8.
22. Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: Current state and future trends. *Immunol Cell Biol.* 2004;82:488-96.
23. Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020;395:1845-54.
24. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396:467-78.
25. Smith TRF, Patel A, Ramos S, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun.* 2020;11:2601. doi:10.1038/s41467-020-16505-0.
26. Sardesai NY, Weiner DB. Electroporation delivery of DNA vaccines: prospects for success. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:421-9.
27. Leitner WW, Ying H, Restifo NP. DNA and RNA-based vaccines: principles, progress and prospects. *Vaccine.* 1999;18:765-77.
28. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:261-79.
29. Jackson NAC, Kester KE, Casimiro D, et al. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *npj Vaccines.* 2020;5:11.
30. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 – Preliminary Report. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.
31. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al. Phase 1/2 study to describe the safety and immunogenicity of a COVID-19 RNA vaccine candidate (BNT162b1) in adults 18 to 55 years of age: interim report. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.06.30.20142570.
32. Reichmuth AM, Oberli MA, Jaklenec A. mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Ther Deliv.* 2016;7:319-34.
33. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-80.
34. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181:281-92.
35. Chi X, Yan R, Zhang J, et al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. *Science.* 2020;369:650-5.
36. Marintcheva B. Chapter 8 – Viruses as Tools for Vaccine Development. In *Harnessing the Power of Viruses*, Marintcheva, B., Ed. Academic Press: 2018, pp.217-42.
37. Xu R, Shi M, Li J, et al. Construction of SARS-CoV-2 virus-like particles by mammalian expression system. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:862.
38. Gao Y, Wijewardhana C, Mann JFS. Virus-like particle, liposome, and polymeric particle-based vaccines against HIV-1. *Front Immunol.* 2018;9:345.
39. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114-4.
40. Zhang Y-Z. Novel 2019 coronavirus genome. <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319> (dostęp 15 września 2020).
41. Salvatori G, Luberto L, Maffei M, et al. SARS-CoV-2 spike protein: an optimal immunological target for vaccines. *J Transl Med.* 2020;18:222.
42. Kim Y-I, Kim S-G, Kim S-M, et al. Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets. *Cell Host Microbe.* 2020;27:704-9.
43. Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature.* 2020;583:830-3.
44. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature.* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2608-y.
45. Vabret N. Preclinical data from SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *Nature Reviews Immunology.* 2020;20:461.
46. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med.* 2011;123:194-204.
47. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 – Preliminary Report. *New Eng J Med.* 2020.
48. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Roman RG, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19:305-6.
49. WHO. 172 countries and multiple candidate vaccines engaged in COVID-19 vaccine Global Access Facility. Available online: <https://www.who.int/news-room/detail/24-08-2020-172-countries-and-multiple-candidate-vaccines-engaged-in-covid-19-vaccine-global-access-facility> (dostęp 15 września 2020).
50. Mahase E. Covid-19: Russia approves vaccine without large scale testing or published results. *BMJ.* 2020.370:m3205.
51. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.

52. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Internal Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
53. Burki TK. The Russian vaccine for COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30402-1.
54. Abbott A. Researchers highlight 'questionable' data in Russian coronavirus vaccine trial results. *Nature.* 2020. doi: 10.1038/d41586-020-02619-4.