

# mRNA vakcína proti covid-19

## mRNA vaccine against covid-19

### Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, NRL pro chřipku a nechřipkovou respirační virovou onemocnění, CEM – SZÚ

#### Souhrn • Summary

Technologie mRNA vakcín jsou nové, ale neznámé – vývoji se vědci věnují dekády. Vakcíny neobsahují živý virus. Shodně s jiným vakcínami nepředstavují riziko, že by u očkované osoby vyvolaly onemocnění, proti kterému se očkuje (zde covid-19). mRNA obsažená ve vakcíně nikdy nemůže vstoupit do buněčného jádra a poškodit nebo reagovat s DNA (genetický materiál) očkované osoby.

*The technology of mRNA vaccines is new, but not unknown: researches have been involved in the developing of these vaccines for decades. The mRNA vaccines do not use the live virus. Similar to other vaccines, covid-19 vaccines do not put the vaccinated person at risk of developing the disease. The mRNA present in the covid-19 vaccines never enters the cell nucleus and thus is not able to cause damage to or interact with DNA (genetic material) of the vaccinated person.*

Zprávy CEM (SZÚ, Praha) 2020; 29(12): 475–477

**Klíčová slova:** covid-19, očkování, mRNA vakcína

**Key words:** covid-19, vaccination, mRNA vaccine

#### Základní údaje o mRNA covid-19 vakcíně

- Technologie mRNA je nová, ale neznámá – vědci se jejímu vývoji věnují posledních 30 let. Tato technologie byla již využita k přípravě vakcín proti virům, např. chřipce, onemocnění virem Zika, vzteklině a cytomegaloviru, a proti některým typům nádorů. U těchto vakcín byla na začátku klinických studií zjištěna nestabilita volné RNA v organismu, neočekávané zánětlivé projevy a nízká imunitní odpověď. Technologické pokroky v oblasti biologie a chemie posledních let vedly ke zlepšení stability, bezpečnosti a účinnosti vakcín připravených touto technologií. V onkologii, je vakcinace mRNA v rámci preklinických a klinických studií používána ke kódování nádorových antigenů stimulujících imunitní odpověď zaměřenou na odstranění nebo zmenšení maligních nádorů.
- mRNA vakcíny neobsahují živý virus a není tedy žádné riziko, že by u očkované osoby vyvolaly onemocnění, proti kterému se očkuje;
- mRNA obsažená ve vakcíně nikdy nemůže vstoupit do buněčného jádra a poškodit nebo reagovat s DNA očkované osoby, **tedy nemůže měnit nebo upravovat DNA očkovného;**
- mRNA se dá jednoduše popsat jako nosič informace s pokynem pro diferencované buňky svalové, kožní a specializované imunitní buňky (dendritické), aby vyrobily kousek „spike proteinu“, který je jedinečný pro SARS-CoV-2. Protože se vyrobí jen část S proteinu, nemůže očkované osobě uškodit, ale i tato malá část S proteinu je schopna vyvolat u očkovného nejen tvorbu protilátek proti covid-19, ale indukovat komplexní imunitní odpověď, a tím očkovného chránit před onemocněním covid-19.

#### Výhody mRNA vakcín:

- při srovnání s tradičními vakcínami neobsahuje mRNA vakcína žádnou infekční částici;
- vakcínu lze vyrobit v kratší době než tradiční vakcíny;
- mRNA technologii lze použít pro výrobu vakcín proti mnoha nemocem;
- mRNA vakcíny lze vyvíjet v laboratoři za použití vzorku DNA a snadno dostupných materiálů;
- v budoucnosti může vést technologie mRNA k vývoji jedné vakcíny proti více nemocem.

#### Proč vakcíny nemohou změnit váš genetický materiál?

- Naše DNA je vzácný zdroj. Každá z našich buněk nese kompletní instrukční sadu pro bílkoviny, které udržují naše tělo v chodu, a změna tohoto kódu (DNA) může někdy vést k onemocnění. **Proto je tento kód dobře chráněn uvnitř buněčného jádra ohraničeného jadernou membránou, do jádra mRNA neumí vstoupit.**
- Naše DNA nikdy neopustí jádro, ochrannou bublinu pokrytou membránou, která se nachází v našich buňkách. Aby se podle DNA kódu vytvořily proteiny, enzym zvaný DNA dependentní RNA polymeráza rozbíjí části naší dvouvláknové DNA a vytvoří kopii jednovláknové RNA, která je transportována přes jadernou membránu do buněčné cytoplazmy. Na počátek této molekuly je buněčnými enzymy nasazena tzv. čepička, a současně je k ní přidán úsek obsahující vícekrát se opakující nukleotid A, tzv. poly A sekvence. Tyto úpravy vytvoří z RNA specializovanou messenger RNA, ve zkratce mRNA (messenger = posel) a umožní její rozpoznání ribozomy.
- mRNA je jako lístek s poznámkou, který používáte k opsání receptu z kuchařské knihy kamarádky; její kuchařka

patří do jejího domu, ale můžete si zkopírovat její pokyny a připravit si večeři.

- Tato mRNA se chová jako dobrý posel, který se dostává z jádra do zbytku buňky, kde se na ni jako korálky na nit navazuje ribozomy. Ty spolu s tzv. hrubým endoplazmatickým retikulem jsou v buňkách továrnami na bílkoviny. Ribozomy si přečtou recept nesený mRNA a pomocí nástrojů buňky, celé řady dalších enzymů a specializovaných jiných jednovláčkových tRNA (transportních) sestaví řetězce aminokyselin, které se nakonec stanou proteinem. Každá tRNA (transfer = přenos) umí navázat a dopravit do prodlužujícího se řetězce bílkoviny pouze jeden druh aminokyseliny. Postupně tak vzniká řetězec aminokyselin, kterému, je-li dostatečně dlouhý, říkáme bílkovina.

- Vakcíny mRNA proti onemocnění covid-19 využívají výhody tohoto integrovaného (zabudovaného – built-in) buněčného systému. Aplikací vakcíny dostávají naše buňky mikroskopický balíček nesoucí speciálně navrženou sekvenci mRNA. Když se tato mRNA setká s našimi ribozomy, použijí ji k přípravě proteinu, který napodobuje virus SARS-CoV-2 – konkrétně část jeho bílkovinného obalu. Naše ribozomy použijí tuto novou mRNA, jako by šlo o mRNA vytvořenou z naší vlastní DNA, ale DNA uvnitř jádra buňky zůstává nedotčená. Po použití je mRNA buněčnými enzymy velmi rychle odbourána (degradována, rozložena).

- Takto vytvořený S protein je následně buňkou dopraven na její povrch, kde je vystaven spolu s hlavním histokompatibilním komplexem, tzv. HLA. (HLA napovídá specializovaným buňkám imunitního systému, co je tělu vlastní a co je tělu cizí). Když si přítomnosti cizorodé struktury na povrchu buněk, tedy spike proteinu SARS-CoV-2, všimnou specializované buňky imunitního systému, vidí to jako hrozbu, a zahájí likvidaci těchto buněk. To vede k indukci, nastartování tvorby protilátek. Samotný S protein nám nemůže ublížit; není to součástí replikujícího se a šířícího se viru, který ničí naše buňky tak, že onemocníme. Samotný S protein, či dokonce jeho část, však stačí k tomu, aby přiměl imunitní buňky k vybudování protilátkové ochrany – a tak budou lidé po očkování chráněni před onemocněním covid-19.

- mRNA vakcíny jsou velmi zajímavé, protože nepoužívají žádný skutečně cizí virový materiál; používají vylepšené verze ingrediencí, které jsou součástí každodenních buněčných procesů. Vědci se domnívají, že by to mohlo znamenat, že tento druh vakcín vyvolá méně nežádoucích účinků než vakcíny jiného typu. Podle údajů od společností Pfizer / BioNTech a Moderna má většina lidí po očkování nežádoucí účinky, jako je únava a zvýšená teplota, které ale nejsou natolik závažné, aby vakcína nebyla zpřístupněna veřejnosti.

- Tyto druhy vakcín se v těle rozpadají během několika hodin, což může snížit pravděpodobnost dlouhodobých nežádoucích účinků. To je také jedním z důvodů, proč vývoj vakcín mRNA trval desítky let. Vědci totiž museli přijít na to, jak přimět mRNA, aby zůstala nedotčena dostatečně dlouho v buňkách, aby účinkovala.

- Teoreticky mají vakcíny mRNA také potenciál pro výrobu dalších vakcín. S rychlým pokrokem v sekvenčních technologiích, lze velmi rychle určit genetickou informaci virů, i těch zcela nových, a je tedy možné velmi rychle připravit specifickou mRNA potřebnou k vytvoření v nich obsažených klíčových proteinů. To znamená, že budoucí vakcíny by mohly být vyráběny stejně rychle jako vakcíny Pfizer / BioNTech a Moderna covid-19.

### Shrnutí odborných informací o mRNA vakcínách

1. mRNA vakcíny nejsou genové, ani genomové
2. mRNA vakcíny jsou připraveny genetickým inženýrstvím.
3. mRNA vakcíny tedy neobsahují žádné infekční agens.
4. mRNA je specializovaná nukleová kyselina, která je v buňce využita pro syntézu bílkovin.
5. Vyskytuje se přirozeně a nese specifické signální struktury, které znemožňují inkorporaci do jádra, mRNA zůstává v cytoplazmě, kde se stává přirozenou součástí translačního aparátu. Translační aparát je komplex molekul, který využívá mRNA jako předlohu pro tvorbu bílkovin, pořadí bazí určuje pořadí aminokyselin.
6. Krátce po syntéze bílkoviny dochází k přirozené degradaci mRNA
7. Na základě vpravení pouhé mRNA do buněk nelze dosáhnout syntézy viru, ani změny původní genetické informace cílových buněk, lze dosáhnout pouze syntézy bílkoviny, pro kterou je mRNA matricí.
8. mRNA vakcíny jsou konstruovány tak, že se mRNA inkorporuje pouze do diferencovaných buněk svalových, kožních a dendritických. Dendritické buňky jsou specializované buňky na prezentaci antigenu na svém povrchu a současně ke stimulaci komplexní buněčné odpovědi.
9. Po zavedení mRNA do buněk se po omezenou dobu vytváří bílkovina, kterou daná mRNA kóduje. Většinou se jedná o takové bílkoviny, struktury viru, které vyvolávají virus neutralizační odpověď.
10. Tyto bílkoviny jsou vystaveny na povrchu kožních, svalových a dendritických buněk, a to v asociaci s hlavním histokompatibilním komplexem. Tento jev se odborně nazývá prezentace antigenu. Právě prezentace cizorodého antigenu ve spojení s histokompatibilním komplexem na povrchu buněk vede k rozpoznání cizí/vlastní. Tyto buňky jsou následně rozpoznány jako cizí. Právě toto je podstatou funkce mRNA vakcín.
11. Rozpoznání buněk obsahujících vakcínální mRNA jako cizí vede k indukci komplexní imunitní odpovědi a vede ke stimulaci lymfocytů, specializovaných buněk bílé krevní řady. Tedy B buněk, B lymfocytů, které vytváří protilátky, vede ke stimulaci T buněk, T lymfocytů, které stimulují diferenciaci a tvorbu specializovaných B buněk a současně stimulují i buněčnou odpověď.

12. Právě stimulace buněčné složky imunitní odpovědi je velkým bonusem mRNA vakcín, tato specializovaná jednotka imunitního systému v konečném důsledku zlikviduje buňky nesoucí mRNA a současně zpětně stimuluje T a B odpověď směrem k imunitní paměti.
13. mRNA je přirozeně vysoce nestabilní molekula a je velmi rychle degradována buněčnými enzymy. Proto je hlavním problémem při tvorbě vakcín uchránit mRNA před degradací dříve, než je inkorporována do cílových buněk. Proto se využívají další vysokomolekulární sloučeniny, které nejsou toxické a které obalují a stabilizují mRNA.
14. Právě tato nestabilita je příčinou nutnosti uchovávání a transportu vakcíny při minus 70 stupních Celsia.
15. Všechny dostupné informace naznačují, že mRNA vakcíny jsou ze své podstaty bezpečnější než tradičně užívané.
16. mRNA vakcíny jsou užívány především v nádorové terapii a k rychlé přípravě vakcín proti virům.
17. Výroba mRNA vakcín je rychlejší a pružnější.

*Oddělení epidemiologie infekčních nemocí,  
NRL pro chřipku a nechřipková  
respirační virová onemocnění CEM – SZÚ*