



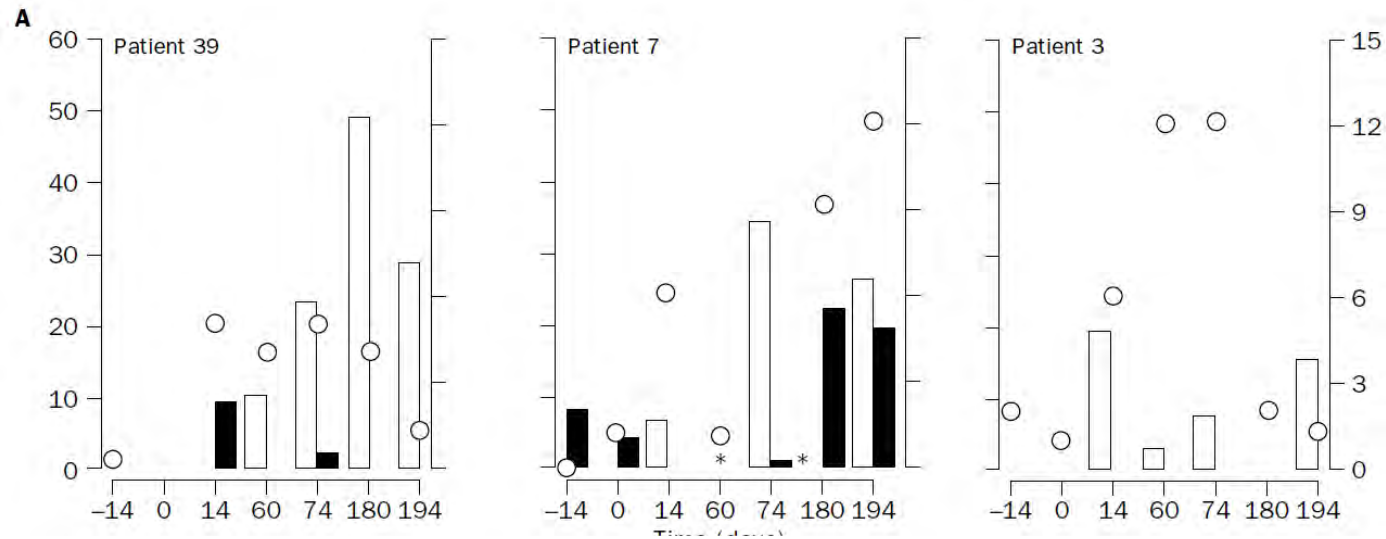
Etiske forsvarlighetsvurderinger ved DNA-vaksiner på friske, frivillige personer

Gunnveig Grødeland

Oct 19, 2023

DNA-vaksiner: Første kliniske studie i 1998

- Første kliniske studie med en DNA vaksine ble gjennomført i Sverige (Calarota et al, Lancet, May 1998):

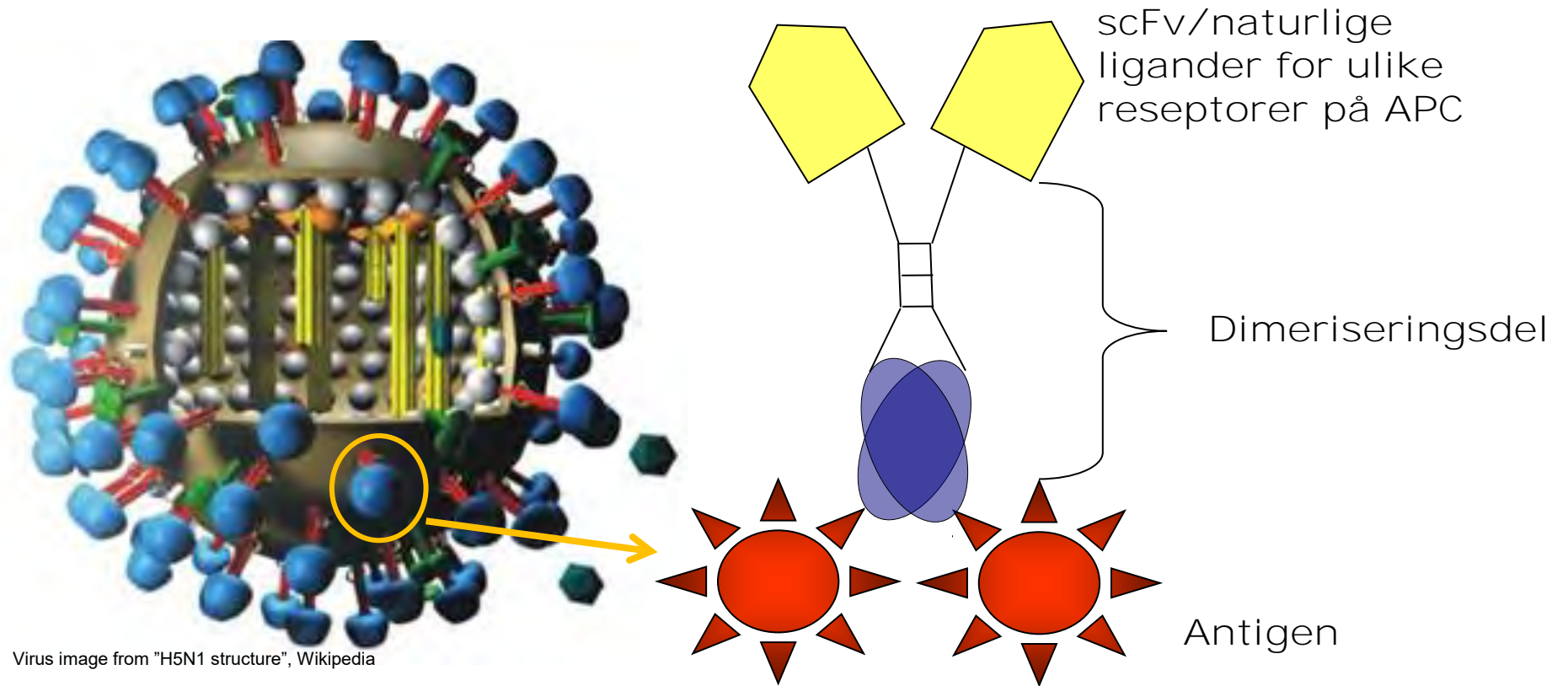


- Andre studie ble publisert i juli: 15 HIV-infiserte personer ble vaksinerte med terapeutisk DNA vaksine (MacGregor RR, et.al., 1998, Journal of Infectious Diseases)
 - Liten økning i antistoffer mot gp120 i høydosegrupper
 - Ingen signifikant endring i nivåer av CD4/CD8 T-celler
 - Ingen endring i nivåene av HIV i plasma

- DNA vaksiner har siden 1998 vist en god sikkerhetsprofil i kliniske studier
- Største utfordringen har vært effekt
- 2005: West Nile virus, hester
 Infeksiøs hematopoetisk nekrose, laksefisk
- 2010: Melanoma, hunder



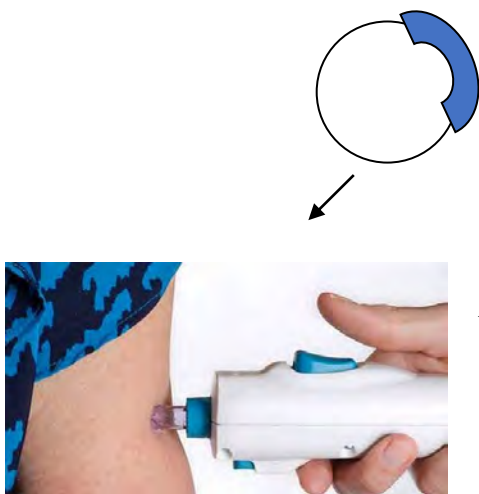
DNA-vaksiner: Målstyring mot APC



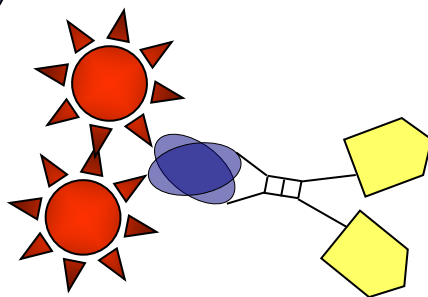
Virus image from "H5N1 structure", Wikipedia

Rask produksjon: DNA-levering

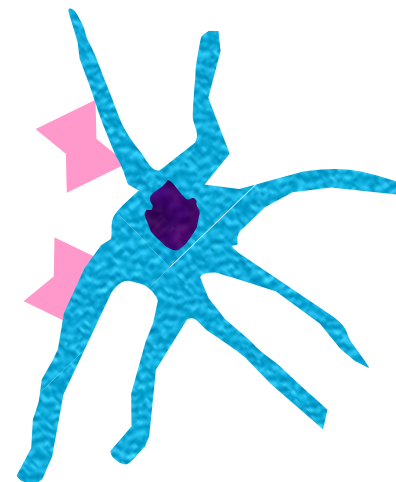
DNA vaksine



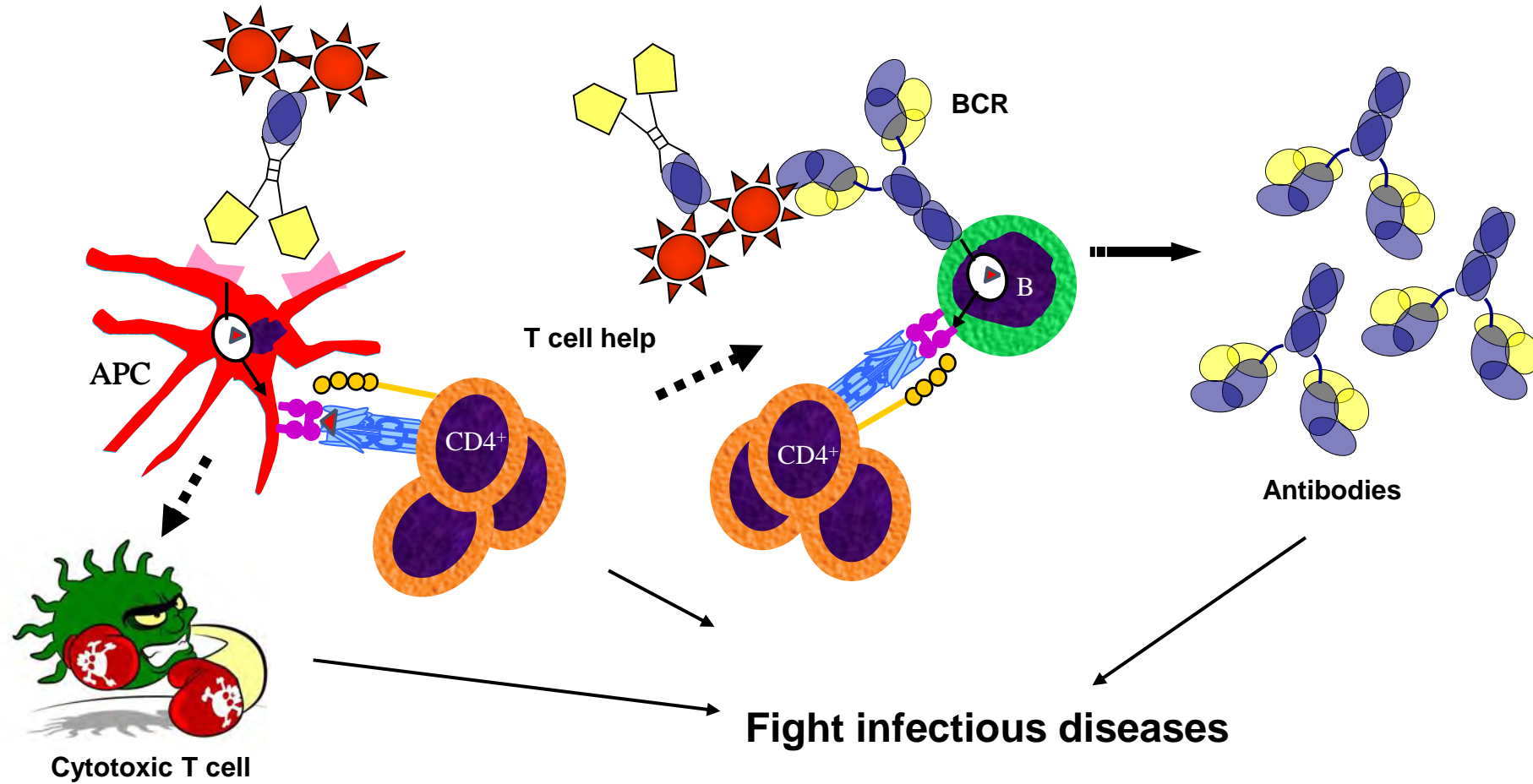
Utskillelse av
vaksineproteiner



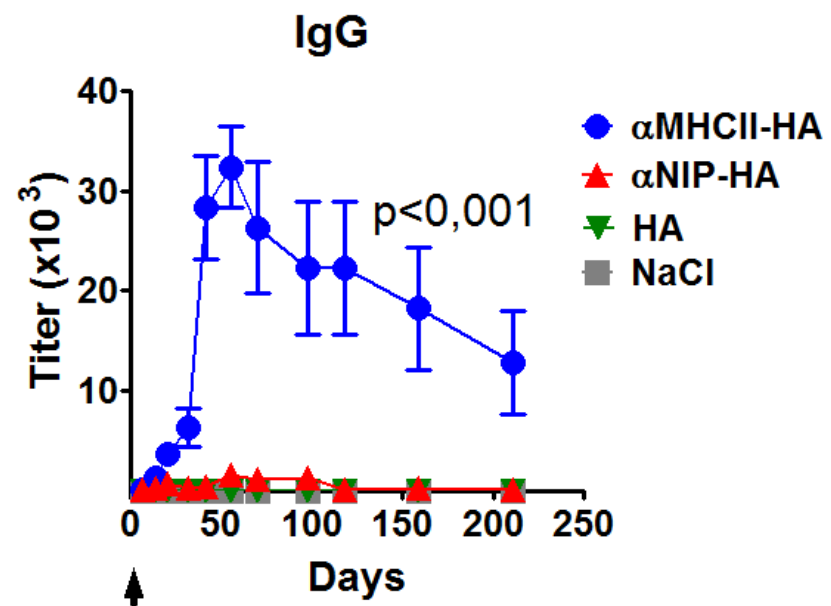
Målstyring mot APC



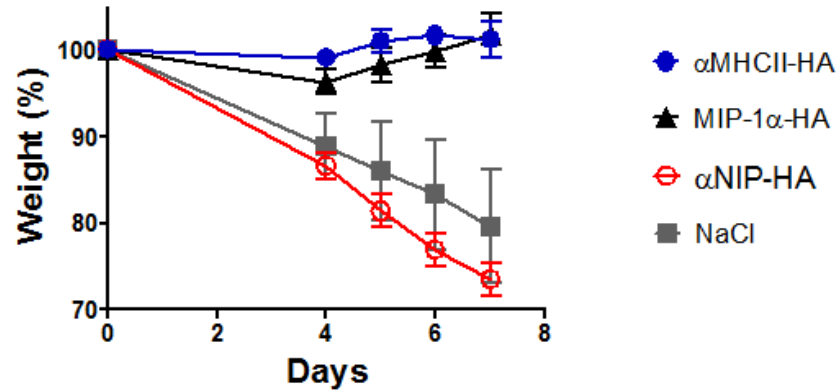
Målstyring mot utvalgte reseptorer på APC



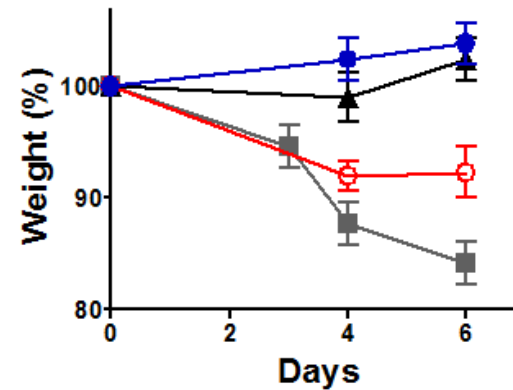
APC-målstyring øker effekt



α MHCII-HA og MIP1 α -HA beskytter mus mot influensa



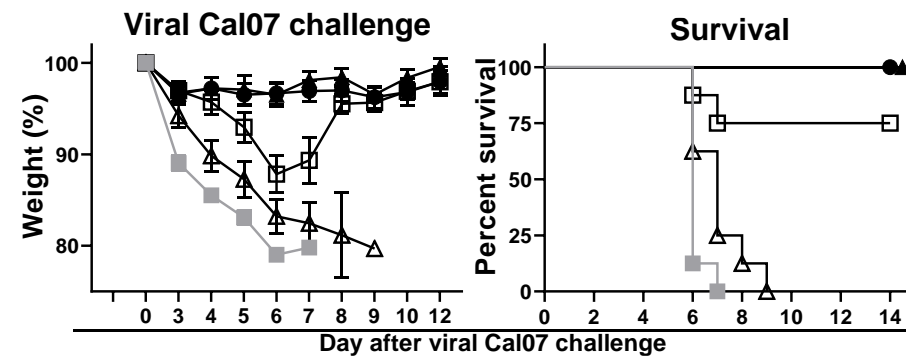
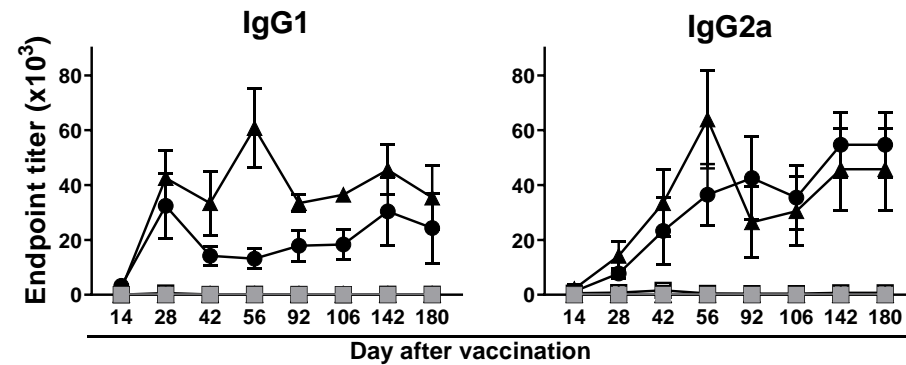
Mice were infected with 5xLD50 at 14 days post a single vaccination



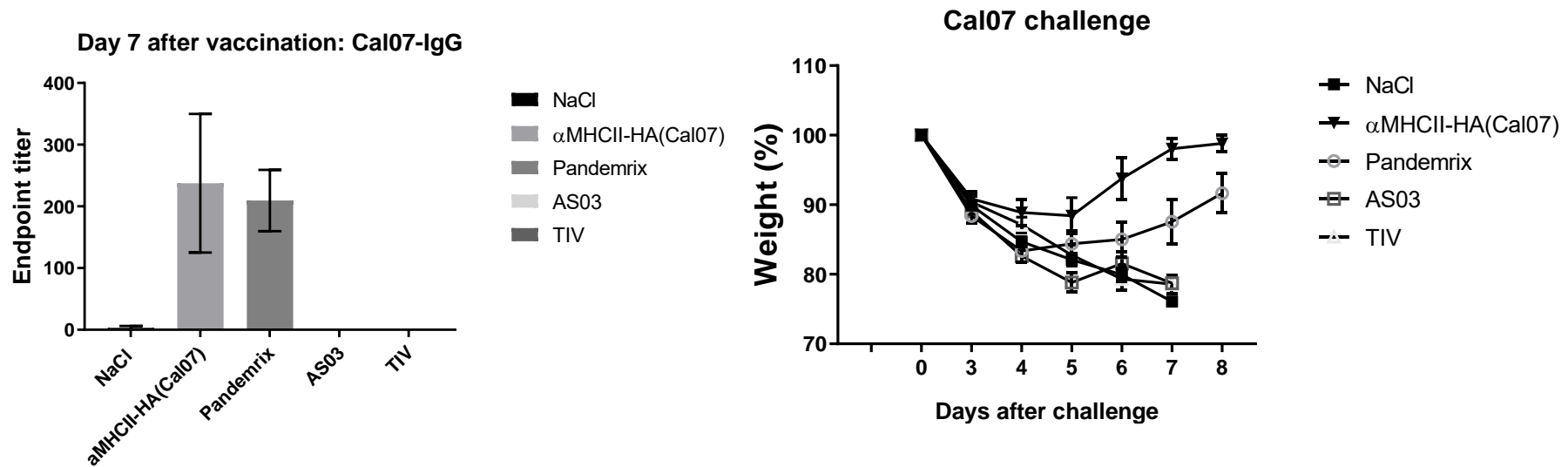
Mice were infected with 5xLD50 9 months post a single vaccination

Benchmarking mot konvensjonelle vaksiner

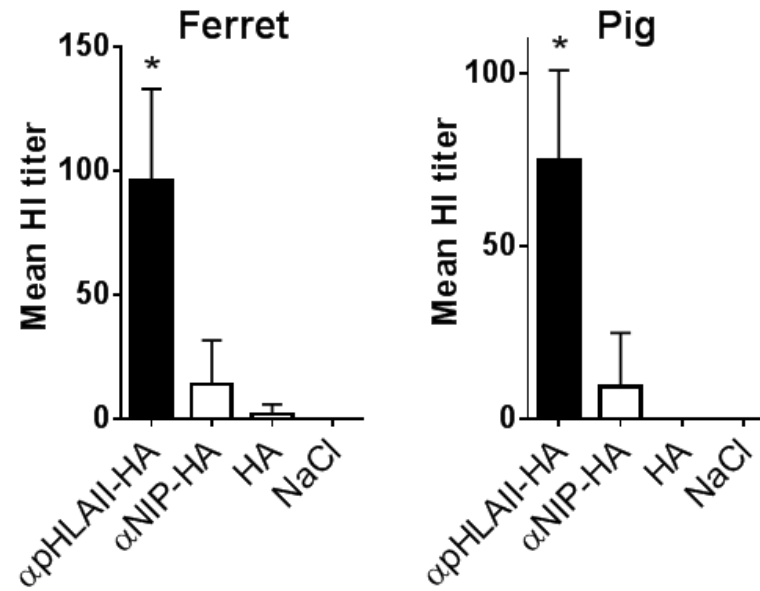
■ NaCl ● α MHCII-HA(Cal07) □ TIV ▲ Pandemrix △ AS03



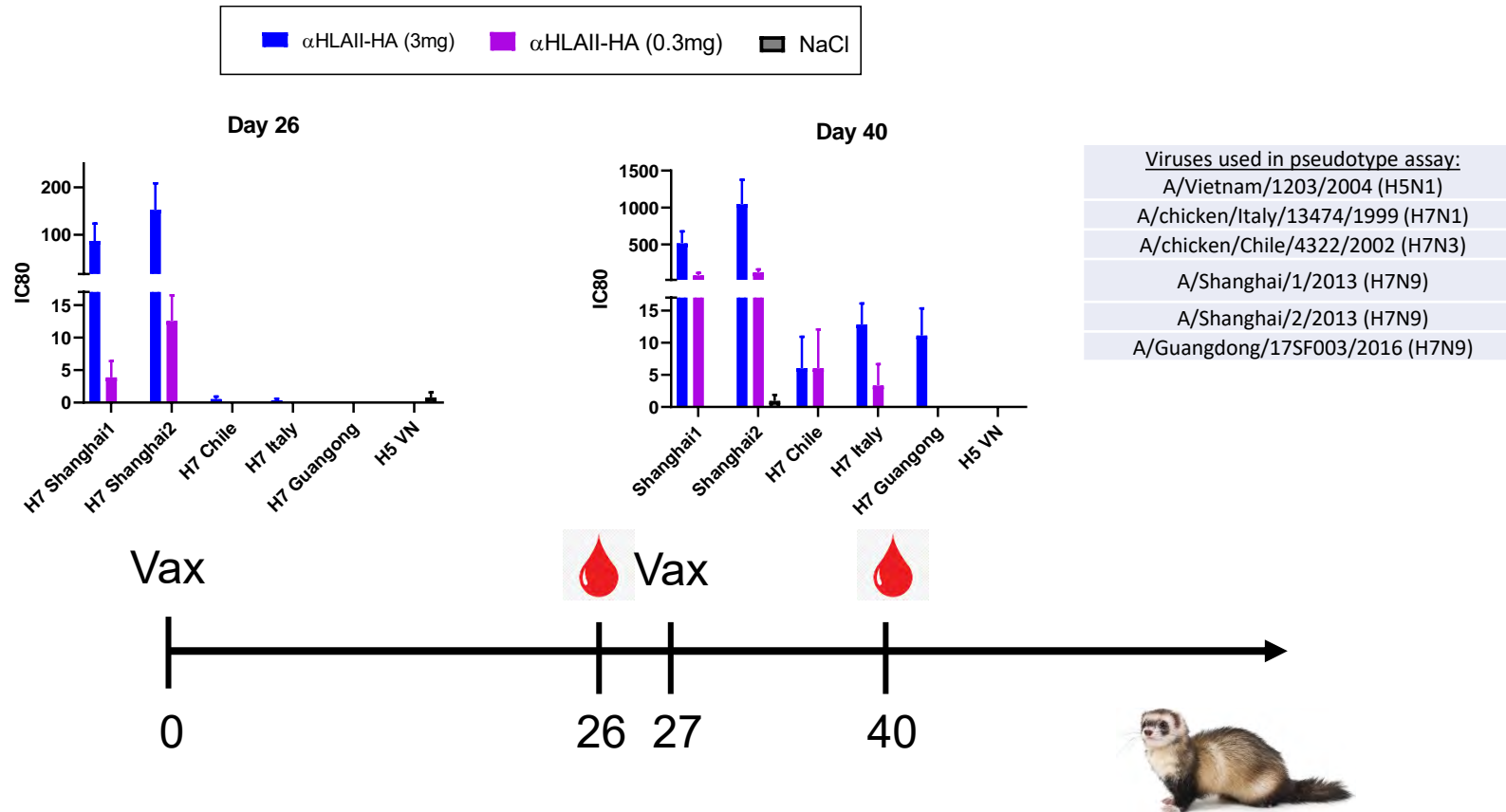
Dag 7 og 8 etter vaksinerings: Benchmarking mot konvensjonelle vaksiner



DNA-vaksinering (H1N1) av ildere og griser

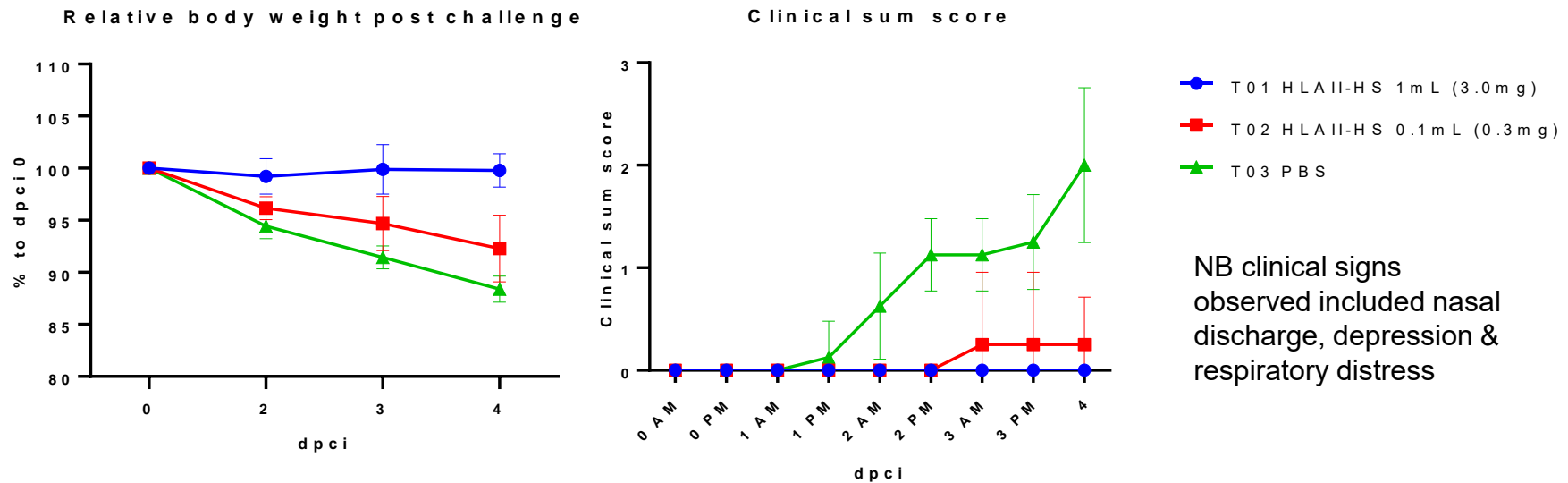


Nøytraliserende antistoffer i ilder (fugleinfluenza H7N9)



Pseudotype assay: collaboration with Rebecca Cox and Fan Zhou, University of Bergen

Beskyttelse mot H7N9 influensa i ildere



NB clinical signs observed included nasal discharge, depression & respiratory distress

Challenge: 10^5 TCID₅₀* of H7N9 A/Anhui/01/2013 by intra-tracheal route (in 3mL)



Fase 1-studie med vaksine mot fugleinfluensa H7N9

WHO blueprint list of priority diseases (2018):

- Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF)
- Ebola virus disease and Marburg virus disease
- Lassa fever
- Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)
- Nipah and henipaviral diseases
- Rift Valley fever (RVF)
- Zika
- Disease X

Other diseases and viruses were discussed, but considered less likely:

- Arenaviral hemorrhagic fevers other than Lassa Fever
- Chikungunya
- highly pathogenic coronaviral diseases other than MERS and SARS
- emergent non-polio enteroviruses (including EV71, D68)
- Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome (SFTS)

Hvilket virus vil forårsake neste pandemi?



2020: Ville fugler i Rogaland
2021: Kyllingfarm Rogaland
2022: Mink i Spania



2023: Villfugl i Nord-Norge
(og en rekke andre steder I verden)

DNA-vaksiner er trolig det beste alternativet for å hindre fremtidige pandemier

- Svært enkelt å sette inn et nytt vaksineantigen i eksisterende format
- Rask og enkel produksjon
- Temperaturstabilitet tillater enkel global distribusjon
- DNA er billig å produsere

→ Det store hinderet for DNA-vaksiner har så langt vært effekt i større dyr og mennesker

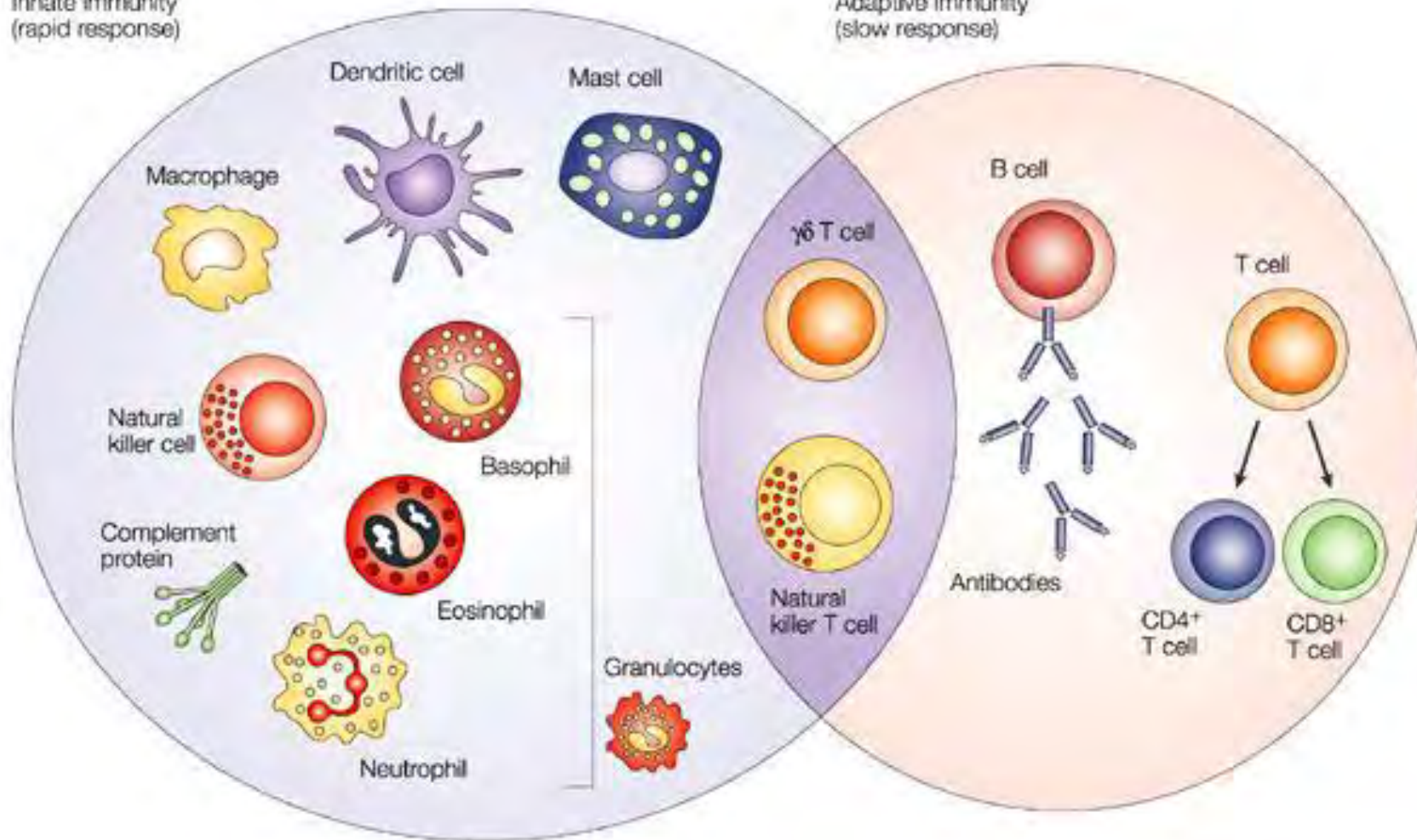
Hvilke bivirkninger kan man vente ved vaksinerings?

- Smerter på injeksjonsstedet
- Feber
- Rødhet
- Hevelse
- Stølhet
- Utmattelse
- Hodepine
- osv

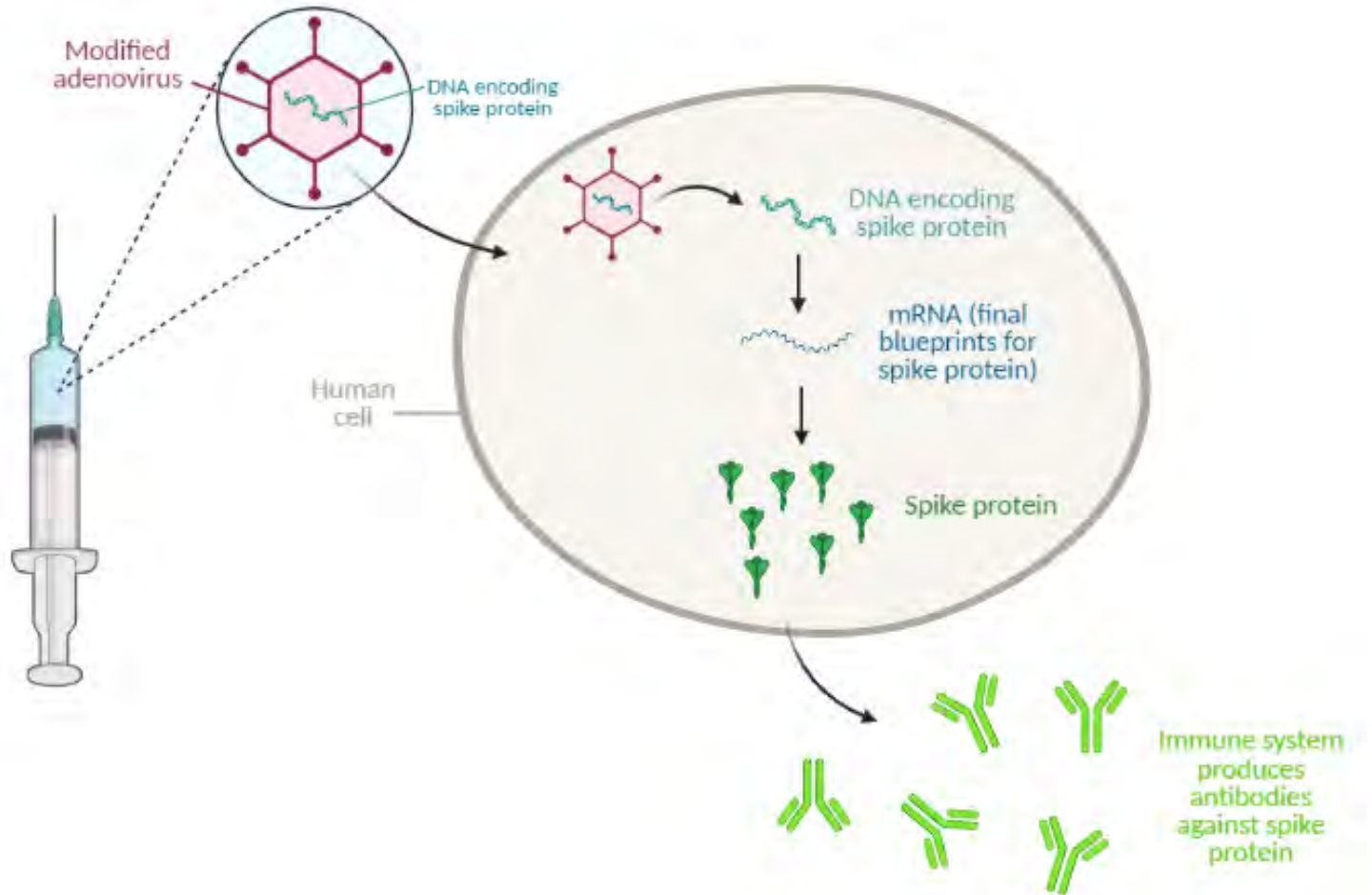


Innate immunity
(rapid response)

Adaptive immunity
(slow response)



Adenovirale vektorvaksiner (f.eks. Janssen og AstraZeneca) er DNA-vaksiner



Courtesy: Jessica Scott, March 10, 2021



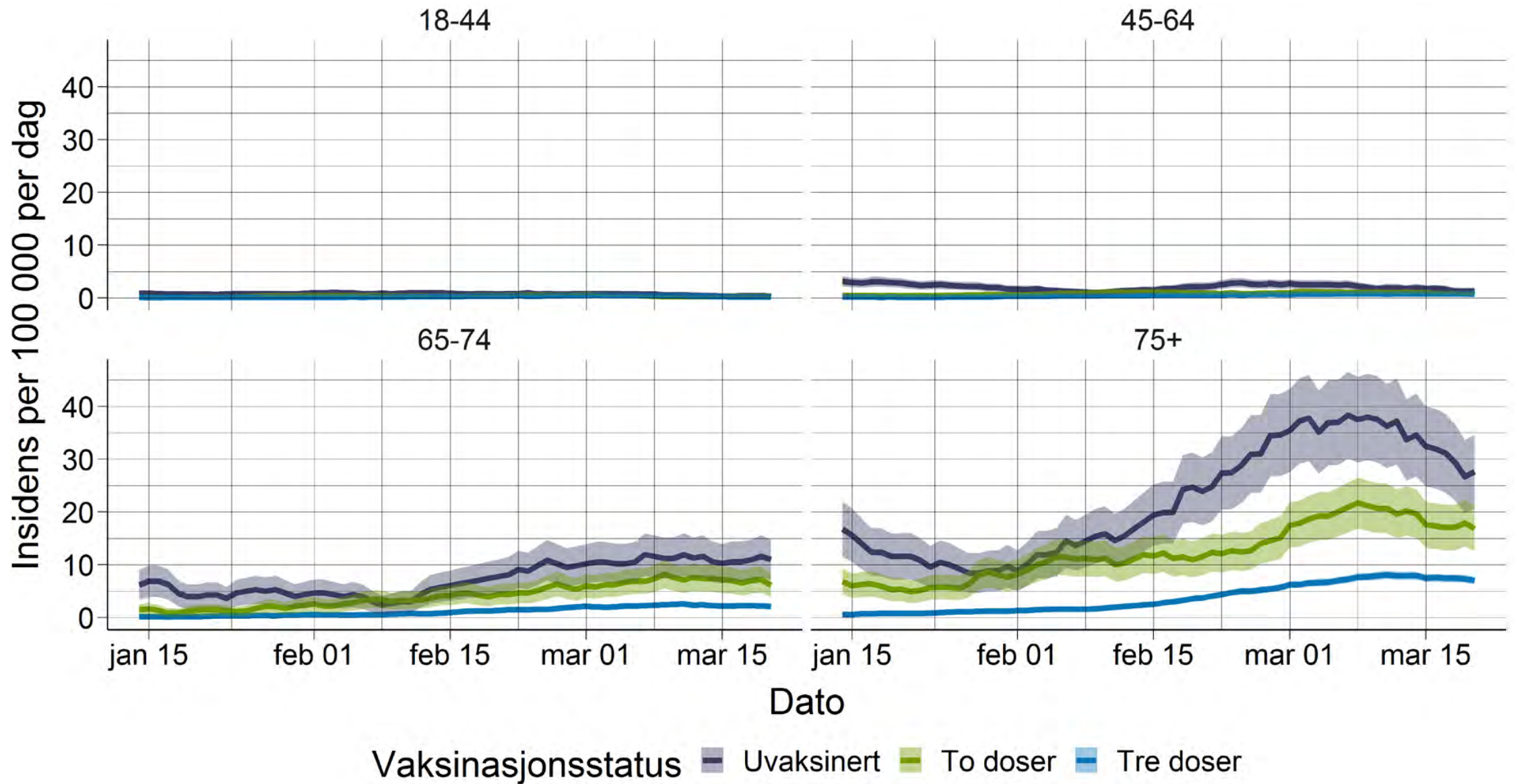
Mer langvarige og alvorlige bivirkninger ved vaksinerings?

- VITT
- Long Covid?
- Narkolepsi
- Myo-/perikarditt
- Autoimmune responser

→ Kliniske studier vil i liten grad kunne fange disse opp

Nøkkelspørsmål ved vaksinerings

- Hva ønsker du å oppnå ved vaksinerings?
 - Kontekst: Pandemi? Epidemi? Barnesykdom?
 - Beskyttelse fra spredning? Bred beskyttelse mot mange ulike varianter?
 - Beskyttelse av individet? Beskyttelse av samfunnet?
- Hvem er vaksinen for?
 - Effekten av (og behovet for) Vaksinerings varierer med alder, kjønn, geografisk bosted, helsetilstand, og masse andre faktorer.



Hvorfor vaksinere mot SARS-CoV-2?

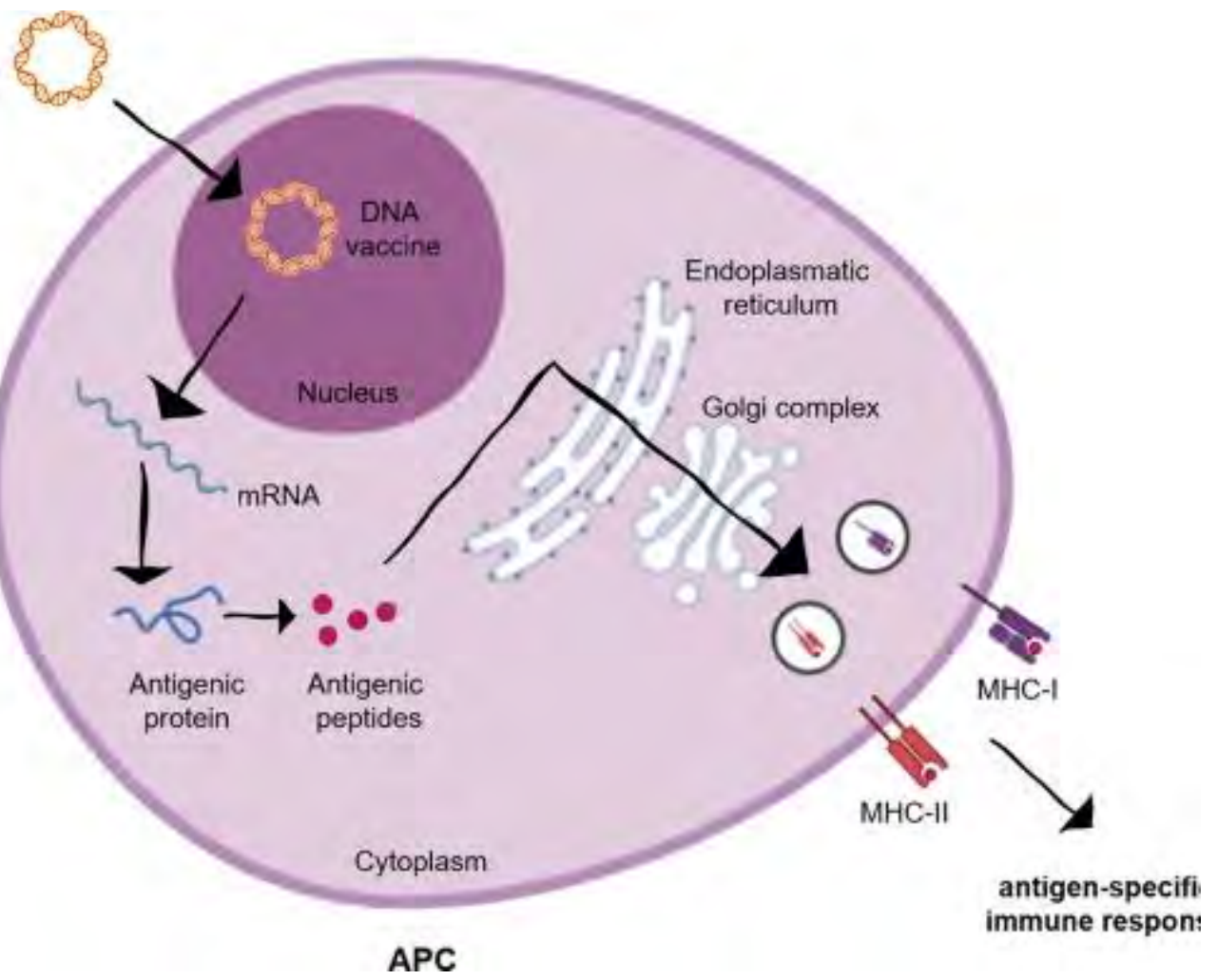
- Tidlig 2021 (Alpha kom høsten 2020/Delta våren 2021):
 - Beskytte høyrisikogrupper fra alvorlig sykdom og død
- Sommer og høst 2021:
 - Beskytte befolkningen generelt (individnivå)
 - Hindre spredning i samfunnet?
- 2022 (etter omicron):
 - Beskytte høyrisikogrupper fra alvorlig sykdom og død
 - (Vaksiner er med omicron irrelevante når det gjelder å hindre smitte og spredning i samfunnet)

→ Befolkningen forsto i liten grad forskjellen på en faktisk anbefaling og frivillig vaksinerings

Når utgjør vaksinerne en så stor forskjell at de bør brukes?



DNA vaccine administration

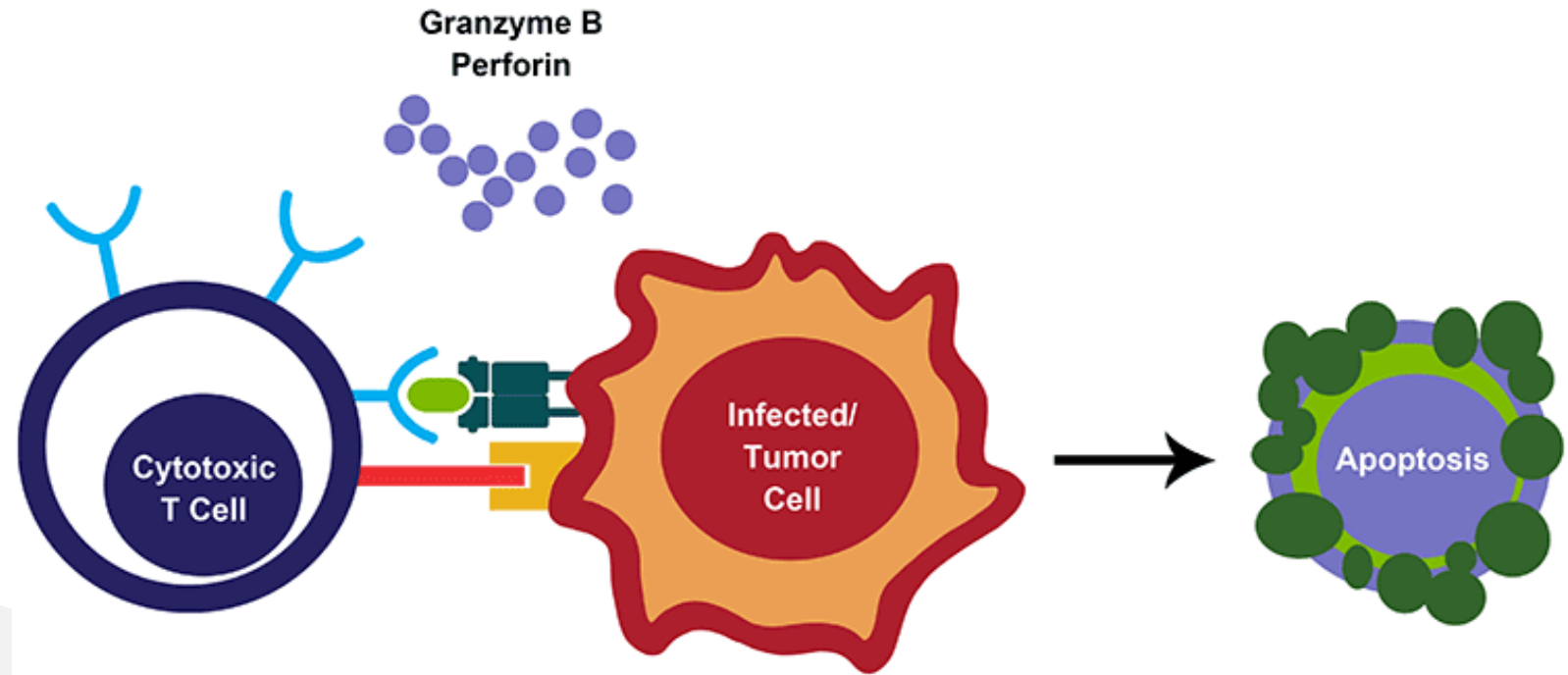


Hva skiller DNA-vaksiner fra andre vaksiner?
- Potensialet for genomisk integrasjon

Genomisk integrasjon:

- Innsetting i gener vil kunne forstyrre produksjon av enkelte “husholdningsproteiner”
- Innsetting i regioner som kontrollerer genuttrykk vil kunne forårsake ubalanse i cellen
- Innsetting vil kunne medføre kontinuerlig produksjon av vaksineproteiner
- Innsetting i ikke-kodende regioner vil trolig ikke ha så mye å si

- Merk: Disse endringene er på cellenivå (somatiske celler!)
- Studier viser typisk tilstedeværelse av plasmider på infeksjonsstedet i noen uker, men uten at man ser genomisk integrasjon



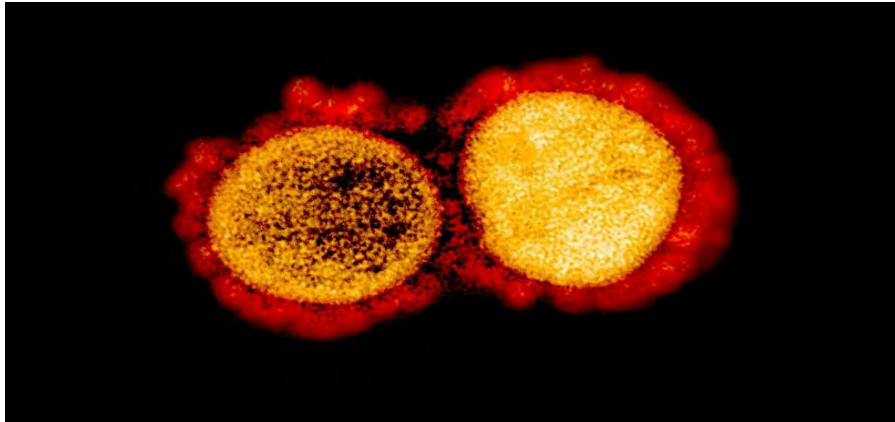
Genomisk integrasjon: mest trolige scenario er at immunsystemet fjerner den aktuelle cellen

I sum: Jeg er ikke bekymret for genomisk integrasjon etter DNA-vaksinering

Er derimot bekymret for vettløs bruk av vaksiner

Coronaviruset: Bekymret for redusert vaksineeffekt

(Dagbladet: 3.november, 2021)



Corona Så raskt forsvinner vaksinebeskyttelsen

I en ny studie har forskerne funnet ut hvor mye vaksineeffekten taper seg over tid i møte med ulike varianter av coronaviruset.

(Dagbladet: 18.november, 2021)



Nye tall fra Israel: Immuniteten faller etter seks måneder

En ny studie fra Israel viser at vaksineeffekten synker etter seks måneder – hos både eldre og yngre.
(VG: 18.august, 2021)

Pfizer tror vaksine-effekt synker etter 6 måneder

Pfizers sjef forsker tror en tredje vaksinedose kan bli nødvendig fordi fullvaksinerte ser ut til å være dårligere beskyttet 6 måneder etter andre dose. (NRK: 9.juli, 2021)

Oppsummere DNA vaksiner og etikk

- DNA-vaksiner har de samme sikkerhetsutfordringer som alle andre vaksiner
- I tillegg kommer et teoretisk potensiale for genomisk integrasjon
- For alle vaksiner må man enten det er kliniske studier eller bruk i befolkningen kunne tilby solide forklaringer på hvorfor vaksinen skal brukes, og hvorfor akkurat den som er valgt er den best egnede typen



Acknowledgement:

Grødeland group:

Ane Marie Anderson
Tor Kristian Andersen
Elias Tjærnhage
Kristin Lunder Klausen
Taissa de Matos Kasahara
Zsofia Fedorcsak
Thea Madicken Eugenie
Bildsten
Furkan Ozan Cöven

University of Oslo:

Victor Greiff
Bjarne Bogen
Dag Kvale

Jan Terje Andersen

Sanofi, France/USA:

Daniel Larocque

GSK, Italy/Belgium:

Guglielmo Roma
Marie Toussaint

Institute of Public Health, Norway

Siri Mjaaland

University of Bergen, Norway

Rebecca J. Cox

Fan Zhou

Scripps Research Institute, San Diego, US:

David Nemazee

Helmholtz Centre for Infection Research:

Michael Meyer-Herman

Technical University of Denmark, Denmark:

Morten Nielsen

Biomedical Primate Research Centre, Rijswijk, The Netherlands:

Gerrit Koopman

Petra Mooij

Wageningen Bioveterinary Research, Lelystad, The Netherlands:

Norbert Stockhofe

Rineke de Jong



Translasjon fra DNA til protein

- Informasjon fra gener (DNA) overføres til mRNA i cellekjernen.
- mRNA transporteres ut til cytoplasma, der informasjonen overføres til peptidkjeder (protein)

