

Hanna Nohynek

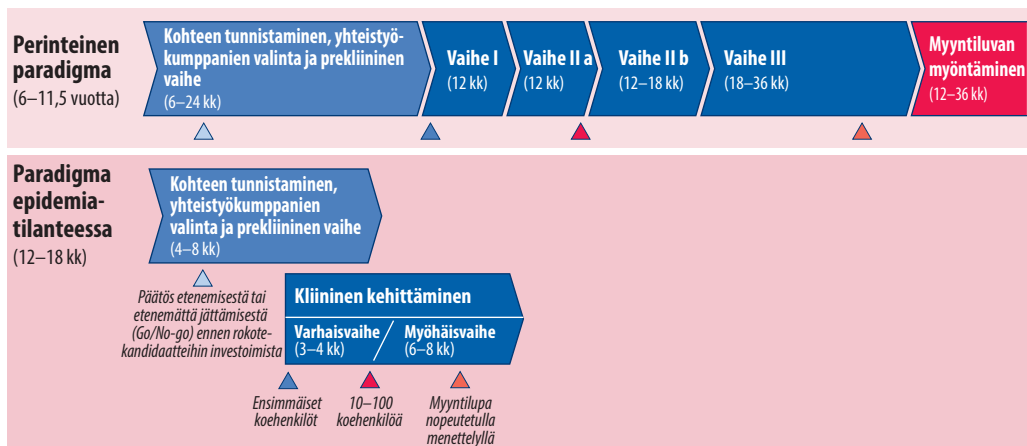
Koronavirusrokotekehitys on kilpajuoksua ajan kanssa

Kiinalaiset tutkijat julkaisivat SARS-CoV-2:n genomien tammikuun alussa (1). Ensimmäiset geenitekniikkaa hyödyntävät laboratoriot ryhtyivät rakentamaan koerokotteita jo samalla viikolla. Helmikuussa DNA-rokotetta ruiskutettiin ensimmäisiin koe-eläimiin Australiassa, ja maaliskuun puolivälissä RNA-rokotetta ihmisiin Yhdysvalloissa. Genomin julkaisusta ensimmäisiin ihmiskokeisiin oli kulunut ennennäkemättömän lyhyt aika, vain 63 päivää (2).

Rokotekehityksen aikajanaa mitataan yleensä vuosilla, ei kuukausilla. Uuden rokotteen kehitystyö vie yleensä runsaat kymmenen vuotta ja maksaa satoja miljoonia. Tästä viiveestä voidaan yhteistyöllä ja riittävällä rahoituksella leikata pois jonkin verran muttei määrättömästi. Kun kyse on täysin uuden rokotteen antamisesta terveille ihmisille, ei laatu- ja turvallisuusvaatimuksista voida lipsua. Jos on olemassa mallirokote, kaikkea ei tarvitse aloittaa aivan alusta.

Esimerkiksi vuoden 2009 influenssapandemiassa lintuinfluenssan mallirokotteisiin voitiin *AH5N1*-viruksen sijasta istuttaa *AH1N1*-viruksen osia.

COVID-19-taudin ehkäisyssä hyödytään aiempien SARS- ja MERS-virusrokotteiden kehitystyöstä (3). Mallirokotteita on jo olemassa. Vaikka SARS-CoV-2:n perimästä 79 % on yhtenevää aiemman SARS-viruksen kanssa, se ei vielä riitä (4). On tärkeää tietää tarkasti, mitkä uuden viruksen rakenneosat käynnistävät ihmisessä suojaavan vasteen. Tarvitaan tietoa taudin patogeenisistä ja niistä biologisista mekanismeista, jotka synnyttävät taudin. Lisäksi pitäisi tietää, miksi jotkut ihmiset sairastuvat hyvin vakavasti ja toisilla infektio taas on lievä, jopa oireeton (5). Näitä tietopalasia kerätään kuumeisesti avoimen tiedonvaihdon periaatteella, jotta ne olisivat mahdollisimman nopeasti lukuisten rokotteita kehittävien tutkimusryhmien käytössä.



KUVA. Rokotekehityksen aikajana normaalioloissa verrattuna epidemiatilanteeseen, jonka esimerkiksi COVID-19 on aiheuttanut. Tarvitaan paradigman muutos, jotta nopea tulokseen pääseminen on mahdollista. Kuvaa on mukauteltu Coalition for Epidemic Preparedness Innovationsin (CEPI) tieteellisen johtajan Melanie Savillen 2.4.2020 pitämän esityksen pohjalta.

Erilaisia rokotekandidaatteja COVID-19:n ehkäisemiseksi on jo ainakin 120 (6). Rokotetta testataan ensin eläinkokeissa, ja hengitystieinfektioiden tutkimiseen on käytetty yleensä hiiriä ja frettejä, joskus myös apinoita (KUVA). Kun eläinkokeissa on osoitettu, että rokote herättää suojaavan vasteen, voidaan siirtyä ihmisiin.

Ensimmäisessä kliinisessä vaiheessa selvitetään muutamalla kymmenellä koehenkilöllä rokotteen turvallisuutta. Toisessa kliinisessä vaiheessa varmistetaan edelleen turvallisuudesta ja testataan, synnyttäväkö rokote ihmisille suojaavaa vastetta. Yleensä vapaaehtoisia koehenkilöitä tarvitaan muutamia satoja. Kolmannessa kliinisessä vaiheessa testataan, suojaako uusi rokote juuri siltä taudilta, jota vastaan se on kehitetty. Tähän kuuluu runsaasti aikaa ja resursseja, ja koehenkilöitä tarvitaan yleensä tuhansia tai kymmeniätuhansia.

Jos epidemia laantuu ennen kuin rokote on valmis tehotutkimukseen, rokotetta ei päästä testaamaan tosielämässä, ja samalla sen tarve vähenee. Tämän vuoksi meillä ei vuosien kehitystyön jälkeenkään ole myyntiluvallista SARS-tai MERS-rokotetta, ainoastaan useita kymmeniä kokeellisia rokotteita, jotka ovat edenneet korkeintaan toiseen kliiniseen vaiheeseen (7).

Jos uusi virus ei enää kierrä väestössä, rokotteen tehoa on vaikea todentaa. Vaihtoehtoksi jää terveiden rokotettujen koehenkilöiden altistaminen virukselle tarkoin kontrolloiduissa laboratorio-olosuhteissa. Tämän koeasetelman eettisestä oikeutuksesta on uuden koronaviruksen osalta vastikään keskusteltu. Yhteisen hyvän nimissä altistuskoetta puolustetaan tärkeänä vaihtoehtona ajan ja ihmishenkien säästämiseksi (8).

COVID-19-rokotteen kehitystyön edellytykset ovat hyviä. Maailman terveysjärjestö WHO koordinoi tätä työtä, ja lääkeviranomaiset ovat alusta lähtien olleet mukana muodostamassa myyntilupakriteereitä. Asiantuntijat ovat päättäneet tutkimuksen vastemuuttujista ja kynnyskysymyksistä, joihin koeasetelmien on vastattava. Näihin kuuluu myös rokotteen riittävä turvallisuus.

Rokotehistoria tuntee kaksi varoittavaa esimerkkiä epäonnistuneista virusrokotteista, jotka lisäsivät tautiin sairastumista. Formaliinilla inak-

tivoitu RS-virusrokote lisäsi rokotettujen vauvojen RS-virustaudin ja siihen kuoleminen riskiä 1960-luvulla (9). Vuonna 2018 ensimmäinen denguevirusrokote lisäsi vakavan denguen riskiä lapsilla, jotka eivät olleet sitä aiemmin sairastaneet (10). Oleellista on ymmärtää suojaavan vasteen syntymekanismit riittävän hyvin, ja ymmärryksen kertymiseen kuluu aikaa.

Missä olemme COVID-19-rokotekehityksen aikajanalla? Optimistikin hämmästy, kun ensimmäinen rokotekandidaatti saatiin ihmiskokeisiin maaliskuussa. Ihmiskokeisiin kuluu kuukausia sen mukaan, täyttävätkö tulokset myyntilupaviranomaisten teho- ja turvallisuusvaatimukset. COVID-19-rokotteita voi olla saatavilla loppuvuodesta 2020, todennäköisimmin vuoden 2021 alusta. Jo nyt pitäisi suunnitella, ketkä valmistavat rokotteita, kuinka paljon ja millä hinnalla, jotta niitä riittäisi kaikille ensisijaisesti rokotettaville ihmisryhmille sekä alueille, joissa COVID-19 aiheuttaa edelleen kansanterveydellisen uhan. Näitäkin kysymyksiä on aiemmin ratkottu kansainvälisillä foorumeilla WHO:n avulla, ja erilaisia ratkaisu- ja rahoitusmalleja on olemassa (11).

On kuitenkin selvää, että COVID-19-rokotteista ei ole apua epidemian ensimmäisen aallon hallintaan. Eläimistä ihmisiin päätyneet koronavirusepidemiat sammuvat toisinaan itsestään. Näin tuskin käy tämän uuden koronaviruksen osalta, joka tarttuu herkästi jopa oireettomalta ja aiheuttaa laajan tautikirjon. Voisiko käydä niin, että koronavirus jää influenssaviruksen lailla kiertämään maailmaa, mutatoituu, muuttaa pintarakenteitaan ja palaa yhä uudelleen epidemiaksi? Silloin rokotteen tarve on pysyvä kannuste sen kehittämiseksi ja valmistamiselle. ■



HANNA NOHYNEK, LT, ylilääkäri, kansainvälisen terveydenhuollon erityispätevyys

Infektiotautien torjunta ja rokotukset -yksikkö, terveysturvallisuusosasto, THL
WHO:n Rokottamisen strategisen asiantuntijatyöryhmän (SAGE) jäsen
Twitter: @HNohynek

SIDONNAISUUDET

Luottamustoimet (IMI-rahoitteisen DRIVE-tutkimuksen päättökijä, WHO SAGE [Strategic Advisory Group of Experts, Vaccines] jäsenyys; WHO:n influenssarokotteiden asiantuntijaryhmän jäsen; ECDC:n kansallisten rokotusasiantuntijatyöryhmien koordinaatioryhmän jäsen; International Vaccine Institute, Seoul, Korea Board of Trustees jäsen; Duodecim valtuuskunnan jäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Novel 2019 coronavirus genome. Virological.org. <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319>.
2. Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. *Science* 2020;368:14–6.
3. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020;38:1–9.
4. Tang X, Wu C, Li X, ym. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Sci Rev*, julkaistu verkossa 3.3.2020. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>.
5. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:727–32.
6. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. WHO 19.5.2020. <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
7. Song Z, Xu Y, Bao L, ym. From SARS to MERS, Thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses* 2019;11. DOI 10.3390/v11010059.
8. Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensure. *J Infect Dis*, julkaistu verkossa 31.3.2020. DOI 10.1093/infdis/jiaa152.
9. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, ym. Epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;88:405–21.
10. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E, ym. Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med* 2018;379:327–40.
11. Yamey G, Schäferhoff M, Hatchett R, ym. Ensuring global access to COVID-19 vaccines. *Lancet*, julkaistu verkossa 31.3.2020. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30763-7.

Pääkirjoitukseen on päivitetty rokotekandidaattien lukumäärä ja sitä koskeva viite 20.5.2020.