

# Vaksinetyper – fra levende virus til mRNA

Marianne Arnemo

Sanofi Pasteur, Sanofi

E-post: [marianne.arnemo@sanofi.com](mailto:marianne.arnemo@sanofi.com)

## SAMMENDRAG

Vaksiner virker ved å stimulere immunsystemet slik at den som vaksineres, blir immun og beskyttet mot infeksjon uten å gjennomgå sykdom. Vaksiner har hatt en enorm påvirkning på den globale folkehelsen ved å redusere forekomsten av infeksjonssykdommer og forhindre sykdom og død.

Vaksinasjon som prinsipp har sin opprinnelse fra at man observerte at individer som overlevde infeksjonssykdommer, ikke ble syke på nytt. For å etterlikne den beskyttende effekten av en naturlig infeksjon, var løsningen å påføre individer smitte med svekkede eller inaktiverede sykdomsfremkallende agens. Vaksineutvikling basert på slik empiri, har vært en svært viktig strategi for utviklingen av mange effektive levende svekkede og inaktiverede vaksiner.

Geneteknologiens innmarsj på 1980-tallet la grunnlaget for en mer rasjonell tilnærming til design av nye vaksinetyper basert på enkeltkomponenter (for eksempel proteiner, polysakkarider og toksiner) fra virus og bakterier. Den teknologiske revolusjonen innen vaksinefeltet fortsetter stadig, og de siste årene har vi vært vitne til historiske begivenheter der nye vaksinetyper, som mRNA- og virusvektorvaksiner, har kommet på markedet. Denne artikkelen gir en oversikt over hvilke typer vaksiner som finnes på markedet i dag, hvordan vaksiner virker og hva de inneholder, samt vaksineutviklingens historie. Artikkelen er basert på ikke-systematiske litteratursøk.

## HOVEDBUDSKAP

Vaksiner er regnet som et av de mest effektive folkehelse tiltakene. De ulike vaksinetyper som finnes på markedet i dag representerer vaksineutviklingens historie de siste 100 årene, fra vaksiner basert på levende hele virus til enkeltproteiner og mRNA.

## INNLEDNING OG HENSIKT

Det å forebygge sykdom ved å vaksinere er basert på observasjonen av at gjennomgått infeksjon gir immunitet (motstandsdyktighet) mot den mikroorganismen (*patogenet*) som har forårsaket infeksjonen. En vaksine er et biologisk preparat som kan brukes til å stimulere immunsystemet slik at den som vaksineres, blir immun og beskyttet mot infeksjon uten å gjennomgå sykdom (1).

Utviklingen av sikre og effektive vaksiner er regnet som et av de viktigste folkehelse tiltakene noensinne introdusert (2). Vaksiner har hatt, og fortsetter å ha, en enorm betydning for den globale folkehelsen ved å redusere død og sykdom forårsaket av infeksjoner. Verdens helseorganisasjon (WHO) estimerer at vaksinasjonsprogrammer forhindrer 2–3 millioner dødsfall hvert år (3).

Hensikten med denne oversiktsartikkelen er å gi en oversikt over hvilke typer vaksiner som finnes på markedet i dag. For å kunne forstå prinsippet for de ulike vaksinetyper, er det hensiktsmessig å først beskrive hvordan vaksiner virker og hva vaksiner inneholder. De ulike vaksinetyper representerer mange hundre års erfaring med vaksiner, derfor inkluderer denne artikkelen også de ulike milepælene i vaksineutviklingens historie.

## KUNNSKAPSGRUNNLAG

Forfatteren har tatt utgangspunkt i vaksiner som er markedsført i Norge i dag. En oversikt over disse finnes i Felleskatalogen (ATC-kode J07). Artikkelen baserer seg på oversiktsartikler, samt originalartikler, publisert i fagfelleverderte internasjonale tidsskrifter. Ikke-systematiske litteratursøk (PubMed) ble benyttet for å identifisere artiklene. Informasjon om det norske barnevaksinasjonsprogrammet er hentet fra Folkehelseinstituttets vaksinasjonsveileder.

## HVORDAN VIRKER VAKSINER?

Immunsystemet kan deles i to: *det medfødte og det ervervede immunforsvaret*. Begge deler er viktig for effekt av vaksiner. Det medfødte immunforsvaret aktiveres umiddelbart etter vaksinasjon, mens aktiveringen av det ervervede immunforsvaret tar lengre tid. Til gjengjeld kan det ervervede immunforsvaret aktivere spesifikk *immunologisk hukommelse* (4). Her kommer en forenklet oversikt over de immunologiske prosessene for vaksineeffekt:

Ved vaksinasjon vil celler i det medfødte immunforsvaret (for eksempel nøytrofile granulocytter, makrofager og dendritiske celler) oppfatte vaksineinnholdet som faresignal på en infeksjon og vil skille ut signalmolekyler (for eksempel interleukiner og interferoner) for videre aktivering av immunforsvaret. Disse cellene aktiveres raskt ved at overflatereseptorer gjenkjenner og binder generelle strukturer/mønstre fra virus og bakterier. Noen av disse cellene er såkalte *antigenpresenterende celler* som tar opp, bryter ned og presenterer vaksineinnholdet på celleoverflaten. Dette er viktig for aktivering av det ervervede immunforsvaret (4).

De viktigste cellene i det ervervede immunforsvaret er B- og T-celler. Disse

**Tabell 1.** Innholdsstoffer i vaksiner; typer og funksjon (referanse 6, 9).

Ingrediens	Eksempler	Funksjon
Antigen	Protein, polysakkarid, hele virus og bakterier	Vaksinens virkestoff som skal aktivere en spesifikk og beskyttende immunrespons
Adjuvans	Aluminiumsalter, MF59 (olje-i-vann-emulsjon), AS04 (aluminiumhydroksid og monofosforyl lipid A)	Øker immunogenisiteten og forbedrer effekten av vaksinen
Konserveringsmiddel	Tiomersal (en type kvikksølvforbindelse), fenoksyetanol	Sikre holdbarhet etter anbrudd. NB! De fleste vaksiner i dag kommer som endose-sprøyter og dermed uten konserveringsmiddel. Det er ingen vaksiner med markedsføringsstillatelse i Norge i dag som inneholder kvikksølvforbindelser.
Stabilisatorer og emulgatorer	Sukrose, sukkeralkoholer (sukrose, mannitol, glycerol), albumin, gelatin, polysorbat 80)	Sikre stabiliteten av vaksinen under produksjon, transport og lagring
Surhetsregulerende stoffer	Saltsyre, natriumhydroksid, histidin	Sikre riktig pH (surhet) for stabilitet og redusere smerte ved injeksjon
Rester av stoffer brukt under produksjon. NB! Spormengder	Stoffer brukt til inaktivering (formaldehyd)	Inaktivering av virus og bakterier i produksjonsprosessen
	Antibiotika (neomycin, streptomycin, polymyxin B, gentamicin)	For å hindre uønsket bakterievekst i produksjonsprosessen. NB! For å unngå allergi blir de antibiotikatyperne som oftest gir allergiske reaksjoner ikke brukt i vaksineproduksjon.
	Dyrkningsmedium (egg, gjær)	Mediet brukt for å dyrke bakterier og virus i produksjonsprosessen

cellene har reseptorer på overflaten (B-cellerreseptorer og T-cellerreseptorer) og gjenkjenner komponentene fra vaksinen som er presentert på overflaten til de antigenpresenterende cellene. Generelt kan vi si at B-celler og antistoffer utgjør humoral/antistoffmediert immunrespons som er viktig for beskyttelse mot ekstracellulære patogener, mens T-celler utgjør cellemediert immunrespons som er viktig for beskyttelse mot intracellulære patogener (4).

Etter vaksinasjon vil B-celler aktiveres til plasmaceller som produserer og skiller ut antistoffer. Antistoffer er proteiner som kan binde spesifikke molekyler fra et patogen og videre uskadeliggjøre patogenet via tre hovedmekanismer: nøytralisering, opsonisering og komplementaktivering (5). Nøytralisering skjer ved at antistoffet binder patogenet og forhindrer at det binder seg til kroppens celler, og på denne måten forhindrer sykdom. Dette kalles nøytraliserende antistoffer. Antistoffbinding til et patogen kan også fungere som en type merkelapp (opsonisering) for at celler i det medfødte immunforsvaret skal ta opp og drepe patogenet (fagocytose). Den siste hovedmekanismen for antistoffer er aktivering av komplementsystemet, en gruppe proteiner som også bidrar til å uskadeliggjøre patogenet.

T-celler kan også, på lik linje med antistoffer, binde helt spesifikke molekyler på et patogen. Det finnes to hovedtyper T-celler; cytotoksiske T-celler (CD8-celler) og T-hjelpeceller (CD4-celler) (4). Aktiveringen av cytotoksiske T-celler er essensielle i beskyttelse mot virus og andre intracellulære patogener fordi de gjenkjenner og dreper virusinfiserte celler. T-hjelpeceller er viktige for å bidra til aktiveringen av B-celler og antistoffproduksjon. Selv om antistoffer danner grunnlaget for beskyttelse for de aller fleste vaksiner, trenger B-celler hjelp fra T-hjelpeceller for å produsere høye nivåer spesifikke antistoffer. For å oppnå god beskyttelse av en vaksine er det derfor ofte nødvendig å aktivere både god humoral og cellulær immunrespons (1). Etter vaksinasjon utvikles noen B- og T-celler til hukommelseceller som forblir i kroppen i årevis, dette kalles immunologisk hukommelse. Den dagen den vaksinerte utsettes for patogenet skal vaksinen beskytte mot, vil hukommelsecellene aktiveres raskere og mer spesifikt og uskadeliggjøre patogenet før det rekker å forårsake sykdom (4).

#### HVA INNEHOLDER VAKSINER?

For å oppnå immunitet må en vaksine inneholde ett eller flere *antigen*. Et antigen er

et molekyl som kan føre til aktivering av immunforsvaret. Antigen som brukes i vaksiner mot infeksjonssykdommer er molekyler som er avledet fra et patogen eller produsert syntetisk for å representere et patogen. Vaksinens antigen er den eller de molekylene som aktiverer en spesifikk immunrespons og kan klassifiseres som vaksinens virkestoff (6, 7). I tillegg til antigen, kan det i noen tilfeller være behov for en adjuvans (fra ordet *adjuvare*, det latinske ordet for å hjelpe) for optimal effekt av en vaksine. Adjuvanser er en heterogen gruppe substanser som øker antigenets evne til å aktivere immunforsvaret (immunogenisiteten) og effekten av vaksiner. Den mest brukte adjuvansen i dagens markedsførte vaksiner er aluminiumsalter, som har vært brukt i vaksiner i over 100 år (8). Det finnes andre innholdsstoffer i vaksiner som er viktig for stabilitet og holdbarhet. I tillegg kan det i noen vaksiner finnes spormengder av stoffer fra produksjonsprosessen som kan føre til forsiktighetsregler og kontraindikasjoner. For eksempel kan influensavaksiner inneholde spormengder av egg fordi vaksinene inneholder influensavirus dyrket i egg. Vaksineingredienser og deres funksjon er oppsummert i tabell 1 (6, 9).

**Tabell 2.** Oversikt over ulike vaksintyper og eksempler på disse.

Vaksintype	Antigen/ virkestoff	Sykdom	Administrasjonsform
Levende svekket vaksine	Levende svekket virus eller bakterie	Meslinger, kusma, rubella (MMR)	Injeksjon
		Gulfeber	Injeksjon
		Varicella zoster (vannkopper, helvetesild)	Injeksjon
		Tuberkulose	Injeksjon
		Rotavirus	Oral
		Tyfoidefeber	Oral
		Influenza	Nasal
Inaktivert vaksine	Inaktivert helvirus eller bakterie	Polio	Injeksjon
		Influenza	Injeksjon
		Japansk encefalitt	Injeksjon
		Skogflåttbåren encefalitt	Injeksjon
		Hepatitt A	Injeksjon
		Rabies	Injeksjon
		Kolera	Oral
Subenhetsvaksine	Protein	Hepatitt B	Injeksjon
		Meningokokksykdom (serogruppe B)	Injeksjon
		Kikhoste	Injeksjon
		Influenza	Injeksjon
	Polysakkarid	Pneumokokk (23 serotyper)	Injeksjon
		Meningokokk (serogruppe A, C, W, Y)	Injeksjon
		Tyfoidefeber	Injeksjon
	Polysakkarid-protein-konjugat	<i>Haemophilus influenzae</i> type B	Injeksjon
		Pneumokokk (13 serotyper)	Injeksjon
		Meningokokk (serogruppe A, C, W, Y)	Injeksjon
	Toksoid	Difteri	Injeksjon
		Tetanus	Injeksjon
		Kikhoste	Injeksjon
	Yttermembranvesikler	Meningokokk serogruppe B	Injeksjon
Virusliknende partikler	Humant papillomavirus	Injeksjon	
Virusvektorvaksiner	Bærervirus med genetisk kode og protein fra virus	Covid-19	Injeksjon
		Ebola	Injeksjon
Nukleinsyrevaksiner	mRNA	Covid-19	Injeksjon
	DNA	Covid-19 (betinget godkjenning i India)	Intradermal

## VAKSINEHISTORIKK

Prinsippet vaksinasjon kan spores tilbake til oldtidens Kina, kjent som «variolasjon». Prosedyren gikk ut på å føre innhold fra koppeblemmer fra en koppeinfisert person inn under huden på en frisk person for å gi den friske personen et lettere tilfelle av kopper. Målet med variolasjon var å fremkalle immunitet mot den meget smittsomme og dødelige virus sykdommen kopper, forårsaket av koppevirus (10, 11).

Prosessen variolasjon ble videreutviklet av den britiske legen Edward Jenner (1749–1823) som ofte krediteres for å ha utviklet den første vaksinen på slutten av 1700-tallet. Jenner demonstrerte at mennesker som hadde vært eksponert for kukopper, var beskyttet mot å få kopper. Selv om prinsippet

ikke var nytt, var Jenner den første som la frem vitenskapelig bevis for dette (12). Jenner påførte kukoppeverk fra storfe inn i den åtteårige James Phipps, for så å senere gi ham ekstrakt fra en koppeinfisert pasient. Dette ville normalt resultere i livstruende koppesykdom, men han forble frisk. Prosedyren ble kalt «vaksinasjon» (fra ordet *vacca*, det latinske ordet for ku) og førte til drastisk reduksjon i koppedødelighet og mange år senere til utryddelsen av kopper i 1980 (10, 11).

Det skulle gå nesten 100 år før neste store vaksinegjennombrudd. Louis Pasteur (1822–1895) utviklet i 1885 den første laboratorieutviklede humane vaksinen, en levende svekket vaksine mot rabies (13). Pasteurs elementære grunnregler «isolere, inaktivere

og injisere» førte til utviklingen av mange inaktiverede vaksiner basert på hele virus og bakterier. En senere milepæl var dyrkning av virus i cellekultur på 1950-tallet. Dette gjorde vaksineproduksjonen lettere og ga opphav til mange vaksiner som fortsatt brukes i dag, blant annet levende svekkede vaksiner mot meslinger, kusma og røde hunder (14, 15)

Fremgangen innen molekylærbiologi og genteknologi de siste 40 årene har revolusjonert vaksinologien og gitt grunnlag for et skifte fra empirisk til *rasjonell* vaksinedesign. I 1986 ble en ny hepatitt B-vaksine utviklet ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk (genspleising). I 1995 ble den første helgenomsekvenseringen av en levende organisme, bakterien *Haemophilus influenzae* type b, utført (16). Dette la grunnlaget for såkalt

revers vaksinologi, hvor man kan identifisere potensielle vaksineantigener i genomet *in silico* (via datamaskin), uten å måtte dyrke en spesifikk mikroorganisme først (*in vivo* og *in vitro*) (17).

## DE ULIKE VAKSINETYPENE

Det er vanlig å klassifisere vaksiner i grupper basert på egenskapen til antigenet. Vaksiner har tradisjonelt blitt klassifisert som levende eller ikke-levende. Gruppen av ikke-levende vaksiner blir ofte delt inn i to hovedgrupper: vaksiner basert på hele inaktiverede virus og bakterier (inaktiverede vaksiner) og vaksiner som inneholder en eller flere deler av et virus eller bakterie (subenhetsvaksiner). Det er spesielt i gruppen av subenhetsvaksiner de store gjennombruddene innen vaksine-teknologi har skjedd de siste tiårene. De ulike typene og eksempler på disse er oppsummet i tabell 2.

### Levende svekkede vaksiner

I denne vaksinetypen benyttes en levende svekket (også kalt *attenuert*) variant av et virus eller bakterie. For å oppnå denne svekkelsen kreves langvarig dyrkning, vanligvis i flere år, i cellekultur. Når virus og bakterier dyrkes i cellekultur, vil de akkumulere mutasjoner for å tilpasse seg og kunne vokse best mulig i denne kulturen. Slike mutasjoner gjør at de sykdomsfremkallende mekanismene i menneske vil avta (18).

Levende vaksiner virker ved at det svekkede viruset eller bakterien til en viss grad kan replikere (formere seg) i kroppens celler. Replikasjonen skal være tilstrekkelig til å danne en god immunrespons, men ikke forårsake signifikante sykdomstegn. Vaksinene er svært effektive fordi de aktiverer en immunrespons som likner den naturlige infeksjonen. Levende vaksiner gir generelt god antistoffdannelse og god cellulær immunitet, og det er ofte nok med en dose for livslang immunitet (18).

Det svekkede patogenet i vaksinen går til grunne etter få celledelinger hos personer med normalt immunforsvar, men kan potensielt replikere ukontrollert og føre til livstruende sykdom hos personer med medfødte immunsvikttilstander, hiv eller som står på immundempende behandling. På grunn av dette er levende vaksiner kontraindisert for immunosupprimerte personer. En annen utfordring med levende vaksiner er at de er ofte er meget ømfintlige for lys og varme under transport og lagring (18).

Eksempler på levende vaksiner fra det norske barnevaksinasjonsprogrammet er kombinasjonsvaksinen mot meslinger, kusma

og røde hunder (MMR-vaksinen) som gis til barn når de er 15 måneder og 11 år gamle. Den orale vaksinen mot rotavirus er også en levende vaksine, og denne gis i dråpeform i munnen til barn som er seks uker gamle. Andre eksempler på levende vaksiner på markedet i Norge er gulfebervaksinen, levende oral tyfoidebervaksine og en nesepneumovaksine mot influensa (9).

### Inaktiverede vaksiner

Inaktiverede vaksiner består av hele døde bakterier eller virus og kan derfor ikke forårsake sykdom hos immunosupprimerte. Disse vaksinene produseres ved å dyrke store mengder virus eller bakterier i cellekultur, som deretter inaktiveres ved hjelp av varme, stråling eller kjemikalier (for eksempel formaldehyd). Disse vaksinene har en bedre sikkerhetsprofil enn de levende vaksinene, men fordi de ikke kan replikere og dermed ikke lenger likner like mye på den naturlige infeksjonen, er immunogenisiteten og effekten ofte dårligere. Dette kan imidlertid ofte løses ved å tilsette en adjuvans eller at vaksinene gis i flere doser. Inaktiverede vaksiner stimulerer ofte til god antistoffdannelse, men noen gir dårligere cellulær respons (19). Antistoffnivåene som oppnås med en inaktivert vaksiner faller ofte over tid, og påfyllsdoser kan være nødvendig. Inaktiverede vaksiner er mer stabile under transport og oppbevaring enn de levende (1).

Eksempler fra det norske barnevaksinasjonsprogrammet er inaktivert vaksine mot polio, som har vært i bruk i programmet siden 1979. Vaksine mot rabies og hepatitt A er også inaktiverede vaksiner som ofte brukes i forbindelse med reise til land der disse sykdommene er endemiske (9).

### Subenhetsvaksiner

Subenhetsvaksiner er en stor heterogen gruppe vaksiner hvor man bruker en eller flere deler av patogenet som vaksineantigen. De aller fleste nye typer vaksiner som utvikles er innenfor denne gruppen. Det underliggende prinsippet for disse vaksinene er basert på observasjonen av at det ikke er nødvendig å bruke hele viruset eller bakterien for å oppnå en beskyttende immunrespons. I stedet inneholder vaksinen et immunogent fragment. På lik linje med de inaktiverede vaksinene, kan ikke subenhetsvaksiner replikere, og vaksinene fremstår enda mindre lik den naturlige infeksjonen. Dette medfører at subenhetsvaksiner ofte trenger tilsetning av en adjuvans, flere doser og/eller påfyllsdoser for å få god og langvarig effekt.

### Protein

Den beskyttende effekten av de aller fleste vaksiner er basert på et eller flere proteiner på et virus eller en bakterie. Med mer kunnskap om immunsystemet og spesifikt hvilke proteiner som danner beskyttende antistoffer, ble det mulig å plukke ut enkeltproteiner som vaksineantigen. Proteinvaksiner produseres enten ved rekombinant syntese av proteinet eller ved å dyrke patogenet i store mengder, for så å isolere og rense proteinet man er interessert i (1, 15).

Vaksine mot hepatitt B er en proteinvaksine som inneholder et rensed protein fra hepatitt B-viruset. Dette proteinet kalles hepatitt B-overflateantigen (HBsAg). Vaksinen lages ved at genet for HBsAg settes inn i gjærsopp. Gjærsoppkulturen vil så starte å produsere HBsAg, som etterpå kan renses opp og tilsettes adjuvans. Som andre proteinvaksiner virker hepatitt B-vaksinen ved at proteinantigenet (HBsAg) blir tatt opp og brutt ned av antigenpresenterende celler. Fragmenter av HBsAg blir så presentert på overflaten av disse cellene, slik at T-hjelpes-celler kan gjenkjenne og starte aktiveringen av B-celler til å produsere høyst spesifikke nøytraliserende antistoffer. Antistoffer kan også direkte binde HBsAg og danne en svak immunrespons, men trenger T-cellehjelp for å danne en sterk og spesifikk immunrespons. En andel av T- og B-cellene modnes til hukommelsesceller for fremtidig beskyttelse mot hepatitt B-viruset (20).

Eksempler på proteinvaksiner fra det norske barnevaksinasjonsprogrammet er vaksine mot hepatitt B og kikhoste. Vaksine mot hepatitt B ble introdusert for alle barn i 2017 og er en del av kombinasjonsvaksinen som gis til barn ved 3, 5 og 12 måneders alder (9, 21).

### Polysakkarid

Noen bakterier har en polysakkaridkapsel og disse polysakkaridene kan også aktivere antistoffproduksjon. Polysakkarider ble først brukt som antigen i vaksiner på 1960-tallet da det ble klart at individer som hadde spesifikke antistoffer mot polysakkarider på overflaten av meningokokker, var beskyttet mot meningokokksykdom. Dette ledet til utviklingen av rensede polysakkaridvaksiner mot flere bakterielle sykdommer (for eksempel meningokokksykdom og pneumokokksykdom) (15).

Vaksinene produseres ved å dyrke bakteriene i store fermentorer og så isolere og rense polysakkaridene. Rensede polysakkarider aktiverer ikke T-celle-respons og gir derfor dårlig immunologisk



hukommelse. Vaksinerne er effektive hos voksne, men virker dårlig hos barn under to år, har relativt kortvarig effekt og det hjelper sjeldent med påfyllsdoser (22).

Det finnes to polysakkaridvaksiner på markedet i Norge i dag: mot pneumokokksykdom og tyfoidfeber. Pneumokokker deles inn i såkalte serotyper fordi overflatepolysakkaridene varierer mellom ulike varianter av bakterien. Polysakkaridvaksinen mot pneumokokksykdom er en 23-valent vaksine som inneholder polysakkarider fra 23 ulike serotyper (9). Tidligere fantes det også polysakkaridvaksiner mot meningokokksykdom, men disse er nå erstattet med konjugatvaksiner.

### Toksoid

Et toksoid er et inaktivert (avgiftet) bakterielt eksotoksin. Eksotoksiner er proteiner som noen bakterier skiller ut. Disse toksinene har ofte en viktig funksjon i utviklingen av sykdom og er svært giftige for verten. I 1924 ble kjemisk inaktivering av bakterielle toksiner beskrevet av Gaston Ramon. Dette ledet til utviklingen av vaksiner mot difteri og tetanus (14). Toksoider produseres ved å dyrke opp store mengder bakterier i kultur, for så å rense opp og inaktivere toksinet med varme eller kjemikalier. Vaksinasjon med toksoider gir anti-toksoidantistoffer som binder og nøytraliserer de giftige effektene av det naturlige toksinet ved en bakteriell infeksjon. Disse vaksinerne er svært effektive mot bakterielle sykdommer der eksotoksiner er hovedårsak til sykdom (23).

Vaksiner mot difteri, stivkrampe og kikhoste er eksempler på toksoidvaksiner, og alle tre er inkludert i det norske barnevaksinasjonsprogrammet som en del av kombinasjonsvaksinen som gis ved 3, 5 og 12 måneders alder (9, 21, 24).

### Protein-polysakkarid-konjugat

Konjugatvaksiner er en forbedring av polysakkaridvaksinerne. De lages ved å kjemisk konjugere (koble) polysakkarider fra bakterien til et bærerprotein. Bærerproteinene som oftest blir brukt, er difteri- og tetanustoksoider. Ved å koble polysakkaridene til et protein vil man få aktivert T-celler og dermed bedre antistoffrespons og immunologisk hukommelse. Denne typen vaksiner ble først utviklet på 1980-tallet og har vist å være svært effektive, også hos barn under to år (22).

Det er utviklet konjugatvaksiner mot meningokokksykdom, *Haemophilus influenzae* type b og pneumokokksykdom. De to sistnevnte er inkludert i det norske barne-

vaksinasjonsprogrammet og gis ved 3, 5 og 12 måneders alder. Meningokokkvaksinen er en firevalent vaksine mot serogruppe A, C, W og Y. Pneumokokkvaksinen er en 13-valent vaksine, som beskytter mot 13 ulike pneumokokkserotyper (9, 21, 25).

### Yttermembranvesikler

Serogruppe B meningokokker står vanligvis for 50 prosent av alle tilfellene av meningokokksykdom i USA og Europa (26, 27). Polysakkarider fra serogruppe B meningokokker har imidlertid vist seg å være lite egnet som vaksineantigen på grunn av strukturelle likheter med overflatemolekyler i human vev. Dette gjør at disse polysakkaridene er lite immunogene, samt at det er en risiko for dannelsen av autoimmune antistoffer (27, 28). På grunn av dette var det vanskelig å lage polysakkarid- og konjugatvaksiner mot serogruppe B, og man rettet interessen mot proteiner i bakteriens yttermembran i stedet. Ved å bruke en detergent kan man ekstrahere såkalte yttermembranvesikler fra bakterien. Yttermembranvesikler inneholder immunogene proteiner i sin naturlige konformasjon, som viste seg å fungere effektivt som vaksiner mot serogruppe B. I forbindelse med serogruppe B-epidemier på 1980-tallet ble det blant annet i Norge utviklet og tatt i bruk en slik yttermembranvesikkelvaksine (27, 28). Yttermembranvesiklene egnet seg derimot ikke som en universell serogruppe B-vaksine, fordi de kun beskyttet mot den stammen som ble brukt til å produsere yttermembranvesiklene. Etter helgenomsekvenseringen av meningokokkbakterien ble mer universelle proteinantigener identifisert. Yttermembranvesiklene ble inkludert sammen med tre andre proteiner og utgjør en av de to markedsførte vaksinerne mot serogruppe B (25, 27).

### Virusliknende partikler

Virusliknende partikler er en sammensetning av et eller flere virusproteiner som har evnen til å spontant danne en partikkel som likner virusets overflate, form og størrelse. Proteinene som benyttes er viktige for dannelsen av beskyttende antistoffer. Proteinene fremstilles rekombinant ved bruk av celler fra gjærsopp, dyr eller planter. Partiklene likner viruset fra utsiden, men er i realiteten et tomt skall uten virusets genetiske materiale. På lik linje med andre subenhetsvaksiner, må vaksiner basert på virusliknende partikler gis i flere doser, men de gir generelt god og lang beskyttelse i form av både antistoffer og cellulær immunitet (29).

Vaksinerne mot humant papillomavirus

(HPV) er basert på virusliknende partikler laget av overflateproteiner fra viruset. HPV er et virus som kan forårsake ulike typer kreft, blant annet livmorhalskreft, og det finnes flere typer av viruset med ulik kreftisiko. På markedet i Norge finnes det to HPV-vaksiner, en som inneholder proteiner fra HPV-type 16 og 18, og en som i tillegg inneholder proteiner fra HPV-type 6, 11, 31, 33, 45, 52 og 58. Vaksinerne er tilsatt adjuvans for å forsterke immunresponsen. Vaksiner mot HPV ble tatt inn i barnevaksinasjonsprogrammet for jenter i 2009 og for gutter i 2018. Vaksinen gis i 7. klasse (21, 30). Nylige studier viser at disse vaksinerne er svært effektive og kan potensielt utrydde livmorhalskreft (31).

### Virusvektorvaksiner

Ordet vektor kommer fra latin og betyr «bærer». Virusvektorvaksiner inneholder et genetisk modifisert virus (virusvektor) som «bærer» med seg genetisk informasjon fra et annet virus. Virusvektorene som brukes i vaksiner er endret ved rekombinant genteknologi, slik at det selv ikke kan forårsake sykdom i menneske. Samtidig inneholder virusvektoren genetisk materiale som koder for et proteinantigen fra det viruset man ønsker at vaksinen skal beskytte mot. Virusvektorer som brukes i vaksiner kan være både replikerende (levende) og ikke-replikerende. Ved vaksinasjon vil ikke-replikerende virusvektorer bli tatt opp av våre celler, mens replikerende virusvektorer aktivt infiserer cellene. Kroppens celler vil så starte å produsere proteinet som det genetiske materialet koder for, og videre presentere proteinet på overflaten slik at det kan dannes en immunrespons. Disse vaksinerne kan også designes slik at virusvektoren uttrykker selve proteinet på overflaten. Dette vil gi en direkte immunrespons mot proteinet uten at kroppens celler må produsere proteinet først (19, 32). Virusvektorvaksiner stimulerer både god antistoffproduksjon og cellulær immunitet, og for noen virusvektorvaksiner er det nok med bare en dose for å oppnå tilstrekkelig beskyttelse. Ulempen er at vaksinerne vil være mindre effektive om de vaksinerte har immunitet mot selve bærerviruset fra før, for eksempel ved gjentatte doser av samme virusvektor. Det er utviklet ulike vektorsystemer for bruk i slike vaksiner, for eksempel modifiserte varianter av forkjølelseviruset adenovirus (19).

Selv om disse vaksinerne for alvor ble kjent etter utviklingen av vaksiner mot covid-19 i 2020, var det allerede utviklet og tatt i bruk en virusvektorvaksine mot ebola i 2015.

Vaksinene som er godkjente mot covid-19 benytter ikke-replikerende adenovirus som inneholder genet for piggpoteinet fra SARS-CoV-2-viruset (19). Det er to godkjente virusvektorvaksiner mot covid-19 i Norge i dag, men på grunn av bivirkningsrisiko er disse to vaksinene tatt ut av det norske koronavaksinasjonsprogrammet (33). Virusvektorvaksinen mot ebola er en levende vaksine som inneholder en replikerende virusvektor. I denne vaksinen benyttes vesikulært stomatittvirus (VSV). Viruset er endret ved å erstatte det opprinnelige VSV-glykoproteinet med glykoprotein fra ebolaviruset, slik at VSV uttrykker ebolaglykoprotein på overflaten (32). Kliniske studier med denne vaksinen under epidemien i Vest-Afrika i 2015 viste 100 prosent beskyttelse mot ebolavirus sykdom og har i ettertid blitt brukt for å kontrollere ebolautbrudd i Sentral-Afrika (34). Vaksinen fikk markedsføringstillatelse i EU i 2019, men er ennå ikke gjort kommersielt tilgjengelig (35).

### Nukleinsyrevaksiner

Det finnes to ulike vaksinestrategier som baserer seg på nukleinsyrer, DNA- og RNA-vaksiner. DNA- og RNA-vaksiner tar utgangspunkt i virusets eller bakteriens arvemateriale, det vil si den genetiske koden for proteiner. Viruset og bakteriens arvemateriale gjøres kjent ved hjelp av sekvensering, og det er mulig å produsere det ønskede DNA eller RNA i laboratoriet. I stedet for å bruke et proteinantigen kan man bruke DNA eller RNA som koder for det samme proteinantigenet. Målet er at cellene i kroppen til den vaksinerte selv kan produsere proteinantigenet med immunforsvaret aktiveres av. Prinsippet med å bruke den genetiske koden for et proteinantigen i vaksiner har vært kjent siden 1980-tallet og har lenge representert en ny og lovende vaksineteknologi (36).

### DNA

Til tross for at DNA-vaksiner har vært en kjent vaksinestrategi i snart 40 år, finnes ingen godkjente DNA-vaksiner til humant bruk\*. Det er flere grunner til dette, men den mest avgjørende er at DNA-vaksiner til nå ikke har vist ønsket effekt i kliniske studier. En av hovedutfordringene for god effekt av DNA-vaksiner er utilstrekkelig opptak av DNA inn i cellekjernen ved injeksjon. DNA-sekvensen i vaksinen må inn i cellekjernen for å bli transkribert til RNA og videre translatert til proteinantigenet man ønsker en immunrespons mot. Nyere meto-

der som genpistol eller elektroporering har vist å bedre opptaket og øke immunogenisiteten. Selv om de humane DNA-vaksinene enda lar vente på seg, er det godkjent flere DNA-vaksiner til veterinærmedisinsk bruk i USA (36).

\*Nylig fikk imidlertid en DNA-vaksine mot covid-19 betinget godkjenning i India til personer over 12 år, denne administreres intradermalt med en injektor uten nål (37).

### mRNA

Messenger RNA (mRNA) er en variant av RNA som betegnes som budbringer fordi det gir beskjed til cellene om hvilke proteiner som skal produseres via translasjon. mRNA-vaksiner har blitt allment kjent etter godkjenningen av mRNA-vaksiner til bruk mot covid-19. mRNA-vaksiner følger samme prinsipp som DNA-vaksiner, men mRNA trenger bare å nå cellens cytoplasma for å bli translatert til protein. Dette er en fordel fordi man unngår dermed at gensekvensen må passere cellekjerne-membranen. Som nevnt over, er utilstrekkelig opptak inn i cellekjernen en av hovedutfordringene med DNA-vaksiner. Når cellene i kroppen får tilført mRNA-sekvensen for et protein gjennom vaksinasjon, vil de starte å produsere proteinet (for eksempel piggpoteinet fra SARS-CoV-2-viruset). Etter at kroppens egne celler har produsert proteinet, fungerer det nye proteinet som et proteinantigen ved at det blir brutt ned og presentert på celledens overflate. Kroppens B- og T-celler vil dermed aktiveres av det fremmede proteinet på celleoverflaten. mRNA-vaksiner har vist å være svært effektive fordi det aktiverer både produksjonen av antistoffer og cellulær immunitet. mRNA-vaksiner formuleres ofte innkapslet i lipidnanopartikler for å forbedre transport over cellemembranen. mRNA er ustabile molekyler, og det er strenge krav til temperatur, oppbevaring og håndtering. Temperaturer ned til -80 °C kreves ofte for langtidsoppbevaring og kompliserer distribusjonen og begrenser bruken i visse deler av verden. Det er imidlertid mulig å endre molekylene med spesifikke mutasjoner og kjemiske modifikasjoner som kan øke stabiliteten (38). Det er to mRNA-vaksiner mot covid-19 godkjent og i bruk i Norge i dag (33).

### AVSLUTTENDE KOMMENTAR

Det har skjedd en enorm utvikling innen design av nye vaksiner de siste 100 årene. Selv om tradisjonelle svekkede og inaktiverte vaksiner fortsatt utgjør en stor del av dagens vaksiner, har ny teknologi vært

avgjørende for mange nye vaksintyper. En fortsatt utvikling innen vaksineteknologi vil være viktig for å bekjempe både eksisterende og nye infeksjonssykdommer på en mer effektiv måte. Det finnes fortsatt mange infeksjoner som man ved hjelp av tradisjonell vaksineteknologi ikke har lyktes i å utvikle vaksiner mot (1). Verdens raskt voksende befolkning og større andel eldre øker behovet for vaksiner og forutsetter at dagens produksjonskapasitet utvides og at produksjonstiden for vaksiner reduseres. Antibiotikaresistens er et økende problem i hele verden, og det blir stadig viktigere å fokusere på forebyggende tiltak mot bakterielle sykdommer. Teknologi som kan forbedre tilgang på vaksiner til utviklingsland er viktig (for eksempel nye formuleringer for bedre stabilitet og lettere administrasjon). Teknologi som raskt lar oss utvikle og produsere et stort volum vaksiner på kort tid blir også viktig for å møte fremtidige epidemier og pandemier. Vaksiner har vært, vaksiner er og vaksiner kommer fortsatt til å være et av de viktigste folkehelseiltakene vi har for å redusere sykdom og død forårsaket av infeksjoner.

*Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren er ansatt i vaksinefirmaet Sanofi Pasteur som utvikler, produserer og markedsfører vaksiner.*

### REFERANSER

1. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 83–100.
2. Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol* 2020; 11: 1526.
3. World Health Organization. Global Vaccine Action Plan 2011-2021. (Lest 13. juni 2021). Tilgjengelig fra: [www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan](http://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan).
4. Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *J Glob Infect Dis* 2011; 3: 73–8.
5. Lambert P-H, Liu M, Siegrist C-A. Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? *Nat Med* 2005; 11: S54–62.
6. Kocourkova A, Honegr J, Kuca K et al. Vaccine Ingredients: Components that Influence Vaccine Efficacy. *Mini-Rev Med Chem* 2017; 17: 451–66.
7. Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. Chapter 24, The Adaptive Immune System. Bok: *Molecular Biology of the Cell*. New York: Garland Science; 2002.
8. Pulendran B, S. Arunachalam P, O'Hagan DT. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20: 454–75.
9. Folkehelseinstituttet. Vaksinasjonsveilederen: Immunitet og hvordan vaksiner virker. (Lest 13.

- juni 2021). Tilgjengelig fra: [www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon/immunitet-og-hvordan-vaksiner-virker/](http://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon/immunitet-og-hvordan-vaksiner-virker/).
10. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc Bayl Univ Med Cent* 2005; 18: 21–5.
  11. Stewart AJ, Devlin PM. The history of the smallpox vaccine. *J Infect* 2006; 52: 329–34.
  12. Jenner E. An enquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae; a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cowpox. 1798.
  13. Pasteur L. Méthode pour prévenir la rage après morsure. 1885.
  14. De Gregorio E, Rappuoli R. From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 505–14.
  15. Rappuoli R. Bridging the knowledge gaps in vaccine design. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 1361–6.
  16. Fleischmann RD, Adams MD, White O et al. Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science* 1995; 269: 496–512.
  17. Sette A, Rappuoli R. Reverse vaccinology: developing vaccines in the era of genomics. *Immunity* 2010; 33: 530–41.
  18. Minor PD. Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology* 2015; 479–480: 379–92.
  19. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV et al. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines* 2021; 6: 28.
  20. Das S, Ramakrishnan K, Behera SK, Ganesapandian M et al. Hepatitis B Vaccine and Immunoglobulin: Key Concepts. *J Clin Transl Hepatol* 2019; 7: 165–71.
  21. Folkehelseinstituttet. Vaksinasjonsveilederen. Barnevaksinasjonsprogrammet. (Lest 8. september 2021). Tilgjengelig fra: [www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon/barnevaksinasjonsprogrammet/](http://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon/barnevaksinasjonsprogrammet/).
  22. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein–polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 213–20.
  23. Yadav DK, Yadav N, Khurana SMP. Chapter 26 - Vaccines: Present Status and Applications. *Bok: Animal Biotechnology*. San Diego: Academic Press; 2014. p. 491–508.
  24. Folkehelseinstituttet. Vaksinasjonsveilederen. Kikhostevaksine (Pertussis). (Lest 8. september 2021). Tilgjengelig fra: [www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/kikhostevaksinasjon-pertussis---vei/](http://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/kikhostevaksinasjon-pertussis---vei/).
  25. Folkehelseinstituttet. Vaksinasjonsveilederen. Meningokokkvaksine. (Lest 8. september 2021). Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/meningokokkvaksinasjon---veileder-f/>.
  26. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2017. (Lest 4. januar 2022). Tilgjengelig fra: [www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017).
  27. Holst J, Martin D, Arnold R et al. Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. *Vaccines* 2009; 27: B3–12.
  28. Holst J, Oster P, Arnold R et al. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum Vaccines Immunother* 2013; 9: 1241–53.
  29. Nooraee S, Bahrulolum H, Hoseini ZS et al. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. *J Nanobiotechnology* 2021; 19: 59.
  30. Folkehelseinstituttet. Vaksinasjonsveilederen. HPV-vaksine (Humant papillomavirus). (Lest 8. september 2021). Tilgjengelig fra: [www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/hpv-vaksinasjon-humant-papillomavir/](http://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/hpv-vaksinasjon-humant-papillomavir/).
  31. Portnoy A, Pedersen K, Trogstad L et al. Impact and cost-effectiveness of strategies to accelerate cervical cancer elimination: A model-based analysis. *Prev Med* 2021; 144: 106276.
  32. Monath TP, Fast PE, Modjarrad K et al. rVSVΔG-ZEBOV-GP (also designated V920) recombinant vesicular stomatitis virus pseudotyped with Ebola Zaire Glycoprotein: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine X* 2019; 1: 100009.
  33. Folkehelseinstituttet. Vaksinasjonsveilederen. Koronavaksine. (Lest 8. september 2021). Tilgjengelig fra: [www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koronavaksine/](http://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/koronavaksine/).
  34. Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2017; 389: 505–18.
  35. European Medicines Agency. Ervebo. (Lest 8. september 2021). Tilgjengelig fra: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ervebo](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ervebo).
  36. Qin F, Xia F, Chen H et al. A Guide to Nucleic Acid Vaccines in the Prevention and Treatment of Infectious Diseases and Cancers: From Basic Principles to Current Applications. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 633776.
  37. Abbasi J. India's New COVID-19 DNA Vaccine for Adolescents and Adults Is a First. *JAMA* 2021; 326: 1365.
  38. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW et al. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261–79.

Manuskriptet ble mottatt 11. oktober 2021 og godkjent 6. januar 2022.

## ANNONSE

# VI KAN ULTRA-RENHET!

Alt av renroms-utstyr, f.eks:

- Renromsbekledning
- Desinfeksjonsmidler
- Renromskluter
- Rengjøringsutstyr
- Klebematter
- Nedvask av renrom
- Kurs i renromsteknikk



Tlf: + 47 23 06 73 30

[aet.no](http://aet.no)

