

DNA-vaccin: för en immun framtid

Linnéa Pettersson

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2009

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Vaccinet är ett av de underverk som människan har lyckats skapa. Det började år 1796 då Edward Jenner lyckades skapa ett vaccin mot smittkoppor som hade tagit många liv under den tiden. Han döpte det till vaccin från det latinska namnet för ko (vacca). Efter det har utvecklingen gått framåt och nu finns många vaccin mot olika sjukdomar och i Sverige är det nästintill obligatoriskt för barn att vaccinera sig. Det finns däremot många sjukdomar och infektioner som vi inte kan vaccinera mot än, några av dessa är HIV och malaria. Forskarna har tagit fram ett vaccin som bygger på att man för in en cirkulär DNA molekyl som kallas plasmid i kroppen. När plasmiden finns i cellerna så fungerar den som ditt eget DNA, det vill säga den avläses och slutligen bildas olika protein. I detta fall så bildas protein som dina antikroppar binder till och gör dig immun.

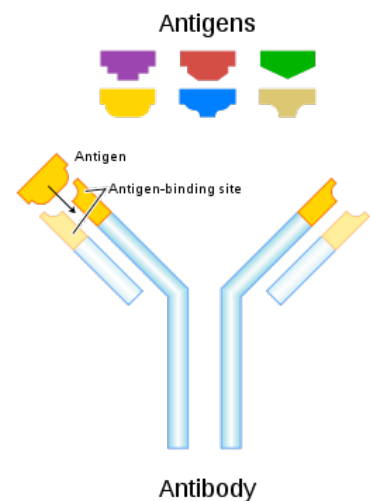
Bakgrund

De första vaccinen som man använde sig av bestod av små levande, försvagade eller döda organismer. När man för in en främmande organism i din kropp så fäster våra antikroppar till specifika strukturer eller protein som finns på organismen. Dessa strukturer eller protein kallas antigener (Figur 1). Det finns en risk med denna metod och det är att den försvagade organismen kan mutera och bli stark igen, när den blir stark så kan den göra oss sjuk. Detta togs i åtanke och ett nytt vaccin skapades som går ut på att man endast för in de proteiner som antikropparna fäster till och det är denna metod som främst används idag för de flesta vaccin. De nuvarande är bra men det ger inte samma respons av immunförsvaret som det första vaccinet med levande organismer. Forskarna har länge strävat efter att hitta en typ av vaccin som ger samma effekt som ett levande men inte risken att bli sjuk, de har också länge strävat efter att hitta ett vaccin mot HIV. Nu kan de ha hittat det.

Den nya typen av vaccin består av DNA som förs in i dina celler. DNA:t är format till en cirkel som kallas plasmid. Denna plasmid innehåller de gener som ger upphov till de proteiner som är antigenerna. När plasmiden kommer in i kroppen så avläses generna och antigener skapas av ditt eget maskineri, vilket i sin tur leder till att antikroppar bildas som en respons.

Tillverkning

Plasmider används dagligen av genetiker och forskare världen över, idag finns mycket kunskaper som gör att plasmiden kan konstrueras i ett laboratorium. För att få ett stort antal plasmider kopierar man dem med hjälp av bakterier. Den bakterie som oftast används är *E. coli* då den är väl studerad och är lätt att kontrollera i ett laboratorium. Efter att plasmiden förts in i bakterien så delar bakterien sig och skapar nya kopior av sig själv, då kopieras även plasmiden. När den kopierat sig själv ett tag så kan man få ut plasmiden ur bakterien med



Figur 1. En antikropp (eng. antibody) som fäster till antigener.

olika reningsmetoder.

Delar på plasmiden

För att plasmiden ska kopiera sig i bakterien men också för att den ska kunna användas i eukaryota celler så måste olika essentiella delar finnas, till exempel startpunkt för replikation och avläsning. Dessa sekvenser känns igen av de olika delarna som vi har i våra celler och ser plasmiden som om den vore ett vanligt DNA-fragment. För att plasmiden ska uttryckas så mycket som möjligt så används olika start- och stoppsekvenser från djur, till exempel nötdjur men även från vissa virus.

Få in plasmiden i cellerna

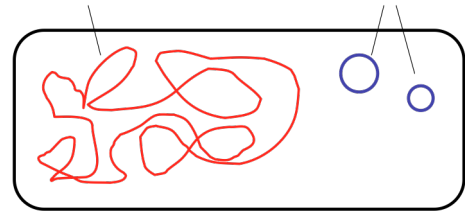
Det finns många metoder för att få in plasmiden i cellerna. En av de äldre metoderna är att man blandar plasmiden i en vätska för att sedan använda en nål och spruta in den i en muskel eller under huden. En av de nya metoderna går ut på att man kapslar in plasmiden i en guld- eller volframpartikel för att senare skjuta in den i cellerna. Denna metod kallas gene-gun och istället för krut så används komprimerat helium.

Plasmid

Plasmiden är precis som bakteriellt DNA cirkulär. Den finns naturligt i bakterier och används som ett redskap av genetiker. Den innehåller runt 5000 baspar och några gener. Bakterien använder plasmider för att föra över genetisk information till en annan bakterie.

Bakteriellt DNA

Plasmider



Användning mot olika sjukdomar

Det finns inte något DNA-vaccin på marknaden för människor än, bara för en del djur. Det har däremot gjorts mycket forskning med goda resultat och många av vaccinen har prövats på människor. Förhoppningen är att man ska kunna använda vaccinet mot både bakteriella sjukdomar och virala, det vill säga de som orsakas av virus. Många av de bakteriella sjukdomarna behandlas idag med olika sorters antibiotika. Problemet med antibiotikaresistens finns dock och vissa bakterier dör inte av antibiotika. Om DNA-vaccin klarar av att göra oss immuna mot vissa bakterier så är det problemet borta.

Virus

Ett virus beskrivs oftast som mellantinget mellan liv och död. Det måste ha en värd för att kunna föröka sig och ibland är den värden människan. Några av de vanligaste virusen är influensaviruset, HIV samt herpes. De muterar snabbt och förändrar sig så att många av vaccinen inte fungerar efter ett år. Detta är anledningen till att du måste vaccinera dig för influensan varje år. Det finns förhoppningar om att man kan lösa detta problem genom att blanda gener från olika års influensa. Med det visade man att ett försöksdjur var immun mot en ny influensa. Till några av virusen finns inga vaccin och detta beror oftast på att de kan ligga vilande i kroppen eller att ingen antigen hittats, ett av dessa virus är HIV som orsakar AIDS.

Svårigheterna med hiv

HIV står för "human immunodeficiency virus" och angriper det mänskliga immunförsvaret. Det finns två virusstammar som är kända idag och det är HIV-1 och HIV-2, den första är mer virulent och sprids lättare medan den andra är mer centrerad till Västafrika. Det är HIV-1 som är orsaken till de flesta infektioner. Genom många års forskning på HIV har det framkommit

att det är svårt att hitta antikroppar som neutraliserar smittan. Det har visats att viruset har många effektiva mekanismer som skyddar det men få svagheter. Viruset verkar nämligen ha utvecklat flera mekanismer som gör att antikropparna inte kan binda.

Många har försökt att hitta ett vaccin mot HIV och nu är vi nära, forskarna har nämligen lyckats vaccinera schimpanser med hjälp av det nya DNA-vaccinet. Det uppkommer däremot svårigheter när man ska vaccinera människor då man ska se om vaccinet fungerar så måste man injicera HIV till den vaccinerade och om det inte fungerar så har du med all sannolikhet gett HIV till en frisk människa. Det har trots detta gjorts försök på människor men resultaten var inte så övertygande som forskarna hoppats.

Andra virala sjukdomar

En av de virala sjukdomarnas DNA-vaccin som man har provat på människor är herpes. Den prövningen var lyckad men det krävs fler prövningar för att vaccinet ska komma ut på marknaden. En annan viral sjukdom är hepatit, i nuläget finns vaccin mot både hepatit A och B. Men genom att vaccinera med DNA har man funnit att det är mycket bättre då det ger en bättre respons än tidigare. De har även framkommit att de möss som fått DNA-vaccin har en livslång immunitet efter bara en injektion.

Bakterier och encelliga parasiter

En infektion av en bakterie kan oftast behandlas med antibiotika. Bakterierna kan också mutera sig och undvika antibiotika på ett eller annat sätt. En av dessa är tuberkulos som tog många liv i Sverige under 40-talet. Tuberkulosen finns fortfarande i många U-länder och många dör varje år av det. Tidigare har man vaccinerat mot tuberkulos men bakterien har muterat så att vaccinen i nuläget är verkningslösa, men forskarna har stora förhoppningar på DNA-vaccinet då de lyckats att immunisera möss. Det har däremot inte testats på människor än.

Malaria är en parasit som främst är spridd i de tropiska och subtropiska delarna av världen. År 2006 hade drygt 247 miljoner människor malaria och ungefär en miljon dog av det, de flesta av dem som dog var afrikanska barn. De mediciner som finns idag används oftast inte av dem som lever i de drabbade regionerna då medicinerna ger kraftiga biverkningar vid långvarigt bruk. Tillverkning av ett DNA-vaccin har gjorts och testats på människor. Det visade sig vara effektivt men undersökningen gjordes i England och försökspersonerna har inte utsatts för de olika stammar av malarian som finns i de tropiska delarna av världen.

Praktiska aspekter

När ett vaccin tillverkas så måste många aspekter tas i åtanke, en av dessa är kostnaden för att tillverka vaccinet. Om vaccinet är för dyrt att tillverka så kan det bli som nu att inte alla människor får möjligheten att vaccinera sig.

Några av de positiva sakerna med denna nya typ av vaccin är som tidigare sagt att de härmar responsen som fås av levande vaccin men utan risken att patienten blir sjuk. De tidigare äggbaserade vaccinen behöver förvaras i kylskåp och blir dåliga om de inte gör det (Tabell 1). DNA-vaccin behöver inte kylas och det gör transport smidigare och billigare, vilket leder till att människor i U-länder kan få vaccinen lättare. Det går även mycket fortare att tillverka dessa vaccin och det är positivt då vi kan förhindra att en pandemi bryter ut. Det finns däremot en risk att kroppen tror att DNA är en antigen och skapa antikroppar mot det. Detta kan ha förödande konsekvenser då kroppen försöker få bort allt DNA i kroppen. Än så länge

har detta inte hänt hos de människor och djur som använt DNA-vaccin. Samma gäller för plasmiden i sig men inte heller här har man sett att djuren stöter bort den.

Tabell 1. Eventuella fördelar och nackdelar med DNA-vaccin.

Fördelar	Eventuella nackdelar
Ingen risk för infektion	Antikroppar kan bildas mot DNA
Lätt att lagra och flytta då inget kylskåp behövs.	Autoimmunitet mot plasmid kan förekomma
Långvarig effektivitet av immunogen	Långsiktigt bruk av plasmid och antigener i cellen
Immunförsvarsresponsen är endast fokuserad på antigenen av intresse	

För att undvika problemen med att viruset eller bakterien muterar måste man hitta en väldigt gammal del som inte har muterats på länge och krävs för dess fortlevnad. Detta kan vara svårt då man måste jämföra många olika stammar. Mycket forskning har gjorts och vaccin till människor kommer säkert att finnas tillgängligt inom några år.

Mer information

Pettersson L. 2009. DNA-vaccin. Kandidatuppsats 15 hp, Uppsala universitet.

Moss BR. 2009. Prospects for control of emerging infectious diseases with plasmid DNA vaccines. *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines* 7: 3