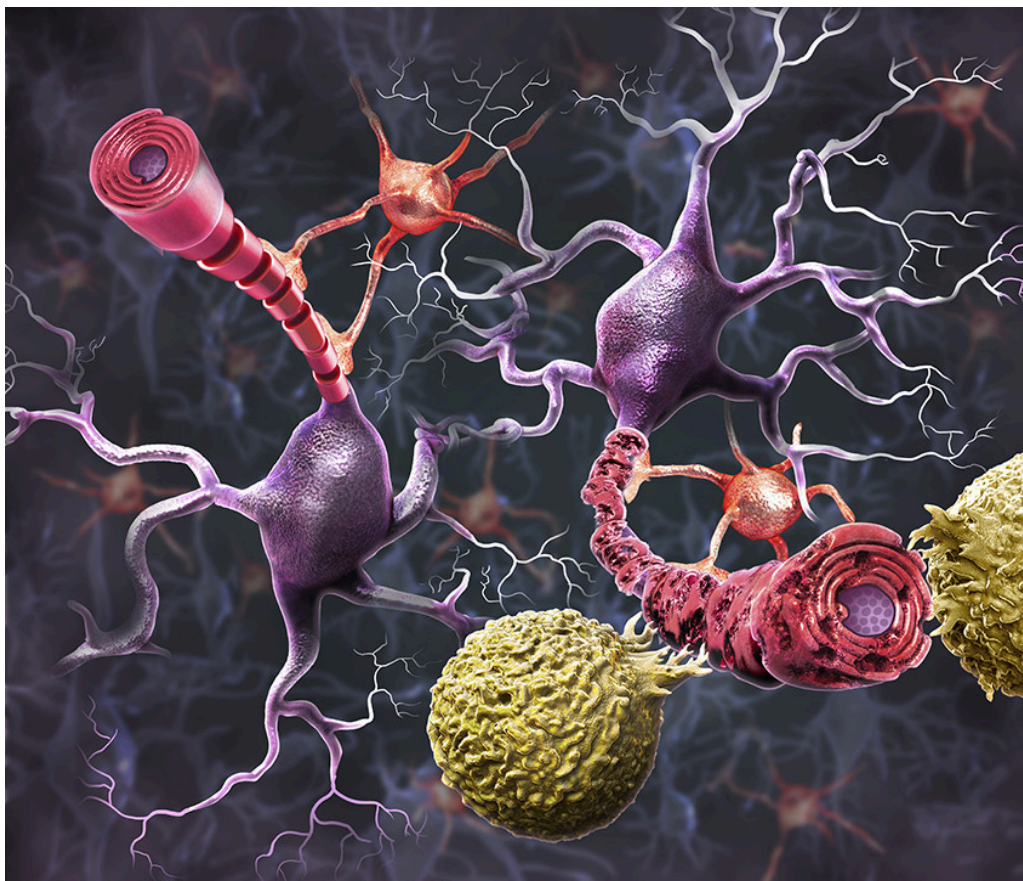

mRNA-vaksine mot autoimmunitet

FRA ANDRE TIDSSKRIFTER

HAAKON B. BENESTAD

Universitetet i Oslo

En modifisert mRNA-basert vaksine kan hemme autoimmunitet uten å utløse inflammasjon i mus.



Illustrasjon av den autoimmune responsen og skaden som forårsaker neurodegenerative sykdommer som multipel sklerose. Til venstre er det et sunt nevron, dets akson og den intakte myelinskjeden (rød) med en støttende mikroglia-celle (oransje). Til høyre er det et nevron med skadet myelin på aksonet, forårsaket av hvite blodlegemer (gule) som angriper myelinet.

Illustrasjon: Science photo library / NTB

Hovedmålet for behandlingen av autoimmune sykdommer er å ramme immunreaksjonen mot våre egne antigener uten å svekke immunresponsen mot fremmede antigener, f.eks. fra mikrober. Tross intens forskning finnes ingen effektiv terapi. Dette kan bl.a. skyldes at en immunsykdom drives av en immunrespons mot mer enn én autoantigenepitop, slik at effektiv behandling må hemme flere separate reaksjoner.

I en ny studie ble musesykdommen eksperimentell autoimmun encefalomyelitt (EAE), som brukes som modell for multippel sklerose, valgt som autoimmunitetsmodell (1). Denne sykdommen utløses av et myelin-oligodendrocytt-glykoprotein som opptrer som et autoantigen. En mRNA-vaksine som koder for en liten del av dette autoantigenet, var basis for terapien. mRNA-koden var pakket inn i nanoliposomer av gruppen som produserte SARS-CoV-2-vaksinen fra Pfizer/BioNTech. Vaksinen ble injisert intravenøst til EAE-mus. Trikset var å bruke et lett permutert mRNA, der uracil var erstattet av et ikke-fysiologisk derivat. Denne forskjellen fra en vanlig mRNA-vaksine gjorde at EAE-antigenfragmentet ble frembudt av antigenpresenterende celler for lymfocytter i musemilten uten vanlige kostimulerende signaler, uten å virke inflammatorisk, men sammen med hemmende cytokiner og preg av utmattet cellulær immunrespons.

I stedet for en vanlig Th1-immunrespons, som ble satt i gang av kontrollvaksinen, dvs. en «normal» mRNA-vaksine, ble det dannet hemmende T-regulatoriske celler som var spesifikke for det patogene EAE-autoantigenet. Vaksinen dempet lymfocytinvasjon i sentralnervesystemet til encefalomyelitten. Via en parakrin mekanisme ble immunrespons mot EAE-antigenet hemmet også når sykdommen var forårsaket av et annet antigenfragment enn det som lå til grunn for vaksinen. Den modifiserte mRNA-vaksinen kunne hemme sykdomsutviklingen samtidig med at immunresponsen mot vanlige antigener var intakt.

Er det rimelig å tro at den kartlagte mekanismen kan brukes i humanmedisinen til å bekjempe autoimmune sykdommer?

– Resultatene i denne studien er imponerende, sier Michael Daws, som er professor ved Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo. Han mener dette er en teknologi med stort potensial, men påpeker at selv om autoimmun encefalomyelitt hos mus er en modell for multippel sklerose, er den ikke ideell. En rekke T-cellerettede terapiformer har vært virksomme i denne musemodellen, men viste seg så å ha liten effekt i kliniske studier, sier Daws.

– Det er ennå ikke påvist at målretting av bare T-celler kan være en effektiv terapi mot multippel sklerose, sier Daws, som minner om at det er usikkert både hvordan slik behandling påvirker immunforsvarets evne til å reagere på infeksjon i det vevet som behandlingen er rettet mot, og hvor lenge beskyttelsen vil vare.

LITTERATUR

1. Krienke C, Kolb L, Diken E et al. A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Science* 2021; 371: 145–53. [PubMed][CrossRef]

