

10022,10032

Hva er virkningen av mRNA-vaksiner mot omikronvarianten av SARS-CoV-2?

Bacheloroppgave i Bachelor i Bioingeniørfag

Veileder: Beate Julie Thu

Mai 2023

NTNU
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for naturvitenskap
Institutt for biologiske fag Ålesund



10022,10032

Hva er virkningen av mRNA-vaksiner mot omikronvarianten av SARS-CoV-2?

Bacheloroppgave i Bachelor i Bioingeniørfag
Veileder: Beate Julie Thu
Mai 2023

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for naturvitenskap
Institutt for biologiske fag Ålesund



NTNU

Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

SARS-CoV-2 er forkortelsen for Severe Acute Respiratory Coronavirus 2, et virus som ble oppdaget i Wuhan, Kina på slutten av 2019 og forårsaket en global pandemi som varte i ca. 3 år. Mutasjoner i virusets spikeprotein førte til dannelse av nye varianter, derav Omikron som har blitt vist til å være spesielt utfordrende å utvikle immunitet mot. Hensikten med denne oppgaven er å gjennom et litteraturstudium finne svar på hvordan mRNA-vaksiner som ble utviklet under pandemien påvirker denne varianten.

BNT162b2 (Pfizer) og mRNA-1273 (Moderna) er mRNA-vaksiner som ble utviklet under pandemien mot SARS-CoV-2. Fordelen med mRNA-vaksiner i forhold til proteinbaserte vaksiner er at det ikke er behov for bruk av adjuvans for å stimulere både humoral og cellemediert immunrespons. Dette er av stor betydning for økt beskyttelse mot en utfordrende variant som Omikron.

Resultatene fra flere studier viste at mutasjoner i spike-proteinet på overflaten av SARS-CoV2 førte til endringer i virusets antigen-egenskaper. I tilfellet med Omikron, førte mutasjonene til at varianten fikk evnen til å unngå virkning av nøytraliserende antistoffer som dannes ved vaksinasjon og tidligere infeksjon samt at den ble vist til å ha høyere affinitet for ACE2 reseptorer på kroppens celler. Høyere affinitet for ACE2 kan korrelere med hyppigere covid19- infeksjon forårsaket av omikronvarianten.

Boosterdoser av mRNA-vaksiner ble vist til å være viktig for å utvikle tilstrekkelig immunitet mot omikronvarianten i og med at det økte produksjon og affinitet av nøytraliserende antistoffer mot viruset.

Abstract

SARS-CoV-2 is the abbreviation for Severe Acute Respiratory Coronavirus 2, a virus that was discovered in Wuhan, China at the end of 2019 and caused a global pandemic lasting approximately 3 years. Mutations in the virus's spike protein led to the emergence of new variants, including Omicron, which has been shown to be particularly challenging to develop immunity against. The purpose of this thesis is to find answers on how mRNA vaccines developed during the pandemic affect this variant by conducting a literature review.

BNT162b2 (Pfizer) and mRNA-1273 (Moderna) are mRNA vaccines developed during the pandemic against SARS-CoV-2. The advantage of mRNA vaccines compared to protein-based vaccines is that there is no need for the use of adjuvants to stimulate both humoral and cellular immune responses. This is of great importance for increased protection against a challenging variant like Omicron.

Results from several studies showed that mutations in the spike protein on the surface of SARS-CoV-2 led to changes in the virus's antigenic properties. In the case of Omicron, the mutations allowed the variant to evade the effects of neutralizing antibodies produced by vaccination and previous infection, and it was shown to have a higher affinity for ACE2 receptors. Higher affinity for ACE2 may correlate with more frequent COVID-19 infections caused by the Omicron variant.

Booster doses of mRNA vaccines were found to be important in developing sufficient immunity against the Omicron variant as they increased the production and affinity of neutralizing antibodies against the virus.

Forord

Temaet for denne bacheloroppgaven ble valgt på bakgrunn av interesse i fagområdene mikrobiologi og immunologi. For valg av problemstillingen i disse fagområdene ble det tatt utgangspunkt i et aktuelt virus, SARS-CoV-2, som forårsaket den globale covid-19 pandemien. Etter å ha lest litteratur om SARS-CoV-2 og vaksinasjon, kom vi fram til at vi ville se nærmere på omikron-varianten og mRNA vaksiner. Grunnen til dette er at vi ble interessert i virkningen av mRNA-vaksiner som var en ny teknologi benyttet til utvikling av Covid-19 vaksiner samt at vi ble nysgjerrig på hvorfor vaksinasjon ikke påvirket omikronvarianten like bra som andre SARS-CoV-2 varianter. Formålet med oppgaven er å finne svar på hvordan mRNA-vaksiner fra Pfizer og Moderna som ble utviklet under pandemien virker mot omikron-varianten.

Oppgaven er bygget opp etter IMROD-modellen. Først er det skrevet et sammendrag der man kan få oversikt over hva oppgaven handler om og hvilke funn som har blitt gjort. Den første delen av tekstdelen i oppgaven er introduksjon med bakgrunnsteori om virus generelt, SARSCoV-2, omikron-varianten, vaksiner generelt, proteinbaserte vaksiner og nukleinsyre vaksiner med mest fokus på mRNA-vaksiner. Deretter er det materialer og metode der vi beskriver hvordan litteratursøket er utført. Valgt litteratur er så fremstilt i form av tabeller i resultatdelen. Hoveddelen i oppgaven er diskusjonen der det er benyttet 12 forskningsartikler til å besvare problemstillingen. Tekstdelen avsluttes med en konklusjon som inkluderer målet med oppgaven, funn og betydning av funn.

Vi vil takke prosessveileder Beate Julie Thu for god hjelp og grundige tilbakemeldinger under oppgaveskrivingen.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	1
Abstract.....	2
Forord	3
Innholdsfortegnelse	4
Ordliste	5
1. Introduksjon	6
1.1 Innledning.....	6
1.2 Virus.....	6
1.3 SARS-CoV-2.....	8
1.4 Omikron.....	10
1.5 Vaksiner.....	11
1.6 Proteinbaserte vaksiner.....	11
1.7 Nukleinsyre vaksiner.....	12
2. Materialer og metoder	16
3. Resultater.....	17
4. Diskusjon.....	25
4.1 Virkning av mRNA-vaksiner mot sykehusinnleggelse forårsaket av SARS-CoV-2.....	25
4.2 Betydning av booster doser mot Omikron sammenlignet med andre koronavirusvarianter.....	27
4.3 Omikronvariantens evne til å unngå virkning av vaksiner.....	31
5. Konklusjon.....	38
Litteraturliste	39

Ordliste

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Coronavirus 2

ACE2: Angiotensin converting enzyme 2, angiotensinkonverterende enzym 2

DNA: deoxyribonucleic acid (deoksyribonukleinsyre) RNA:

ribonukleinsyre

ssRNA: sing-stranded ribonucleic acid SARS-CoV:

Severe Acute Respiratory Coronavirus

MERS-CoV: Middel East respiratory syndrome coronavirus

Bat-Cov: Bat coronavirus

ORF: Open reading frame

NSP: Non-structural proteins

S-protein: Spike protein

M-protein: Matrix protein

E - protein: Envelope protein

N: Nucleocapsid

RBD: Receptor binding domain/reseptor-bindende domene

VOC: Variants of concern

VOI: Variants of interest VUM:

Variants under monitoring

cDNA: komplementær DNA

mRNA: messenger RNA

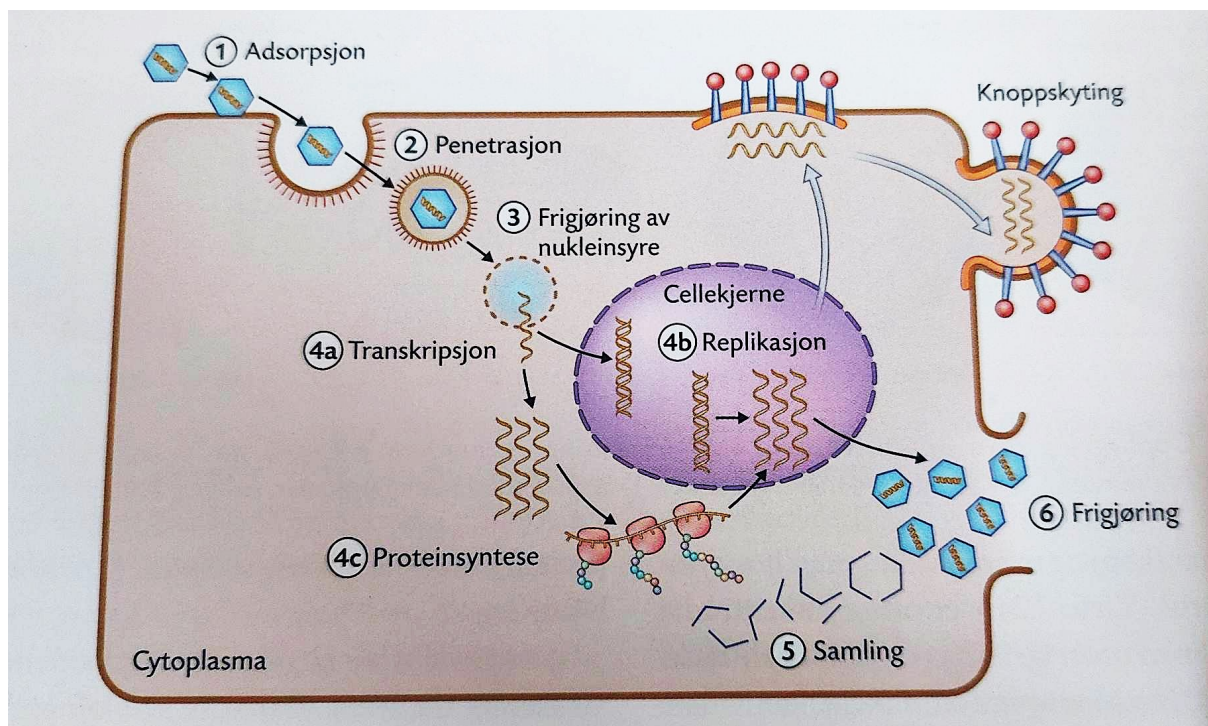
1. Introduksjon

1.1 Innledning

På slutten av 2019, ble verden introdusert til en type koronavirus, SARS-CoV-2, som forårsaket en global pandemi som varte i omtrent 3 år. Viruset ble først oppdaget i Wuhan, Kina. SARS-CoV-2 står for Severe Acute Respiratory Coronavirus 2. Sykdommen som skyldes SARS-CoV-2 fikk navnet covid-19 (1). Per 2023 er det omtrent 759 millioner bekreftede tilfeller og over 6,8 millioner dødsfall som har blitt rapportert globalt (2). Viruset smitter gjennom kontaktsmitte, dråpesmitte og luftsmitte. Risikoen for smitte minker med økende fysisk avstand (1). Som mange andre virus, muterte SARS-CoV-2 videre og finnes derfor i flere varianter. Varianten som er i fokus i denne oppgaven er Omikron. Omikron ble detektert i Sør-Afrika i november 2021 (3). Omikron har over 30 mutasjoner i sitt spike protein hvor 15 av dem inngår i virusets reseptorbindende domene (4). Slike mutasjoner antas å påvirke effekten av antistoff-nøytralisering og funksjonen til spike-proteinet (5). Det er gjort funn som viser at omikronvarianten ikke påvirkes av vaksinasjon i like stor grad som de andre variantene og derfor har utgjort en kritisk utfordring for effekten av Covid-19-vaksiner. I denne bacheloroppgaven vil vi, ved hjelp av litteratursøk på forskingsartikler, finne svar på hvorfor effektiviteten av vaksiner fra Pfizer og Moderna mot Omikron øker etter en boosterdose, hvordan nivået av nøytraliserende antistoffer påvirkes av mRNA-vaksiner og hva som gjør at denne virusvarianten ikke blir påvirket av vaksinene i like stor grad som andre koronaviruser.

1.2 Virus

Virus er ikke levedyktig på egen hånd, men trenger en levende vertscelle for å kunne formere seg (6). Alle levende celler, både prokaryote og eukaryote kan være vertscelle for virus. Arvematerialet til virusene er innpakket i et proteinskall, kapsid, som ofte er omsluttet av en membran. Arvematerialet består av gener som er nødvendig for produksjonen av nye virus. Replikasjon av et bestemt virus skjer i en bestemt type celler forutsatt at cellen har reseptor for det bestemte viruset. Det vil si at ulike celletyper i kroppen er permissive for replikasjon av ulike virus. Bilde 1 viser de ulike trinnene av virusreplikasjon i en celle.



Bilde 1: De ulike fasene av virusreplikasjon i en celle (6).

- 1) Binding til reseptor på celleoverflaten
 - Cellen har overflateproteiner som fungerer som reseptor for virus. I vårt tilfelle med SARS-CoV-2, fungerer angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2) som reseptor (6).
- 2) Penetrasjon
 - Virus som er bundet på reseptoren kan bli tatt opp i cellen gjennom endocytose, fusjon mellom virusmembran og cellemembran eller translokasjon. Det er mest vanlig å bruke metoden endocytose for opptak av virus hvor viruset kommer inn i cellen i en vakuole (6).
- 3) Avkledning (frigjøring av arvestoff)
 - Avkledning er prosessen fra penetrasjon til frigjøring av arvestoffet til viruset. Endosom-membran og virusmembran smeltes sammen for å fjerne virusmembran. Arvestoffet kommer ut av viruset når kapsidet går i oppløsning ved at det skjer en konformasjonsendring av virusets kapsidproteiner (6).
- 4) Syntese av virusproteiner og virus – RNA/DNA
 - Arvestoff av RNA-type blir oftest replikert i cytoplasma. Arvestoff av DNA-type derimot må fraktes til kjernemembranen for replikasjon, unntatt poxvirus sitt DNA. - Etter at et positivt enkelttrådet RNA-virus som SARS-CoV-2 har bundet, penetrert og frigitt arvestoffet sitt til cellens cytoplasma, vil virus-RNA gå direkte til ribosomer og bli translaterert

til et polyprotein. Funksjonelle proteiner av viruset blir dannet etter at polyproteinet blir kløvd av virale og cellulære proteaser. Deretter lager RNA-polymerasen en negativtrådet RNA-kopi som fungerer som templat for syntesen av virusgenomet og virus-mRNA (6).

5) Sammensetning av virus

- Prosessen med å sette sammen viruspartikler igangsettes etter at de strukturelle proteinene og virusets genom er syntetisert. Oppbygging av viruspartikler skjer i cytoplasma for de fleste RNA-virus og i cellekjernen for de fleste DNA-virus (6).

6) Frigjøring av virus

- Frigjøringen skjer vanligvis gjennom celledysis for nakne virus. For de fleste membrankledde virus derimot, skjer frigjøringen gjennom eksocytose eller knoppskyting fra cellemembranen (6).

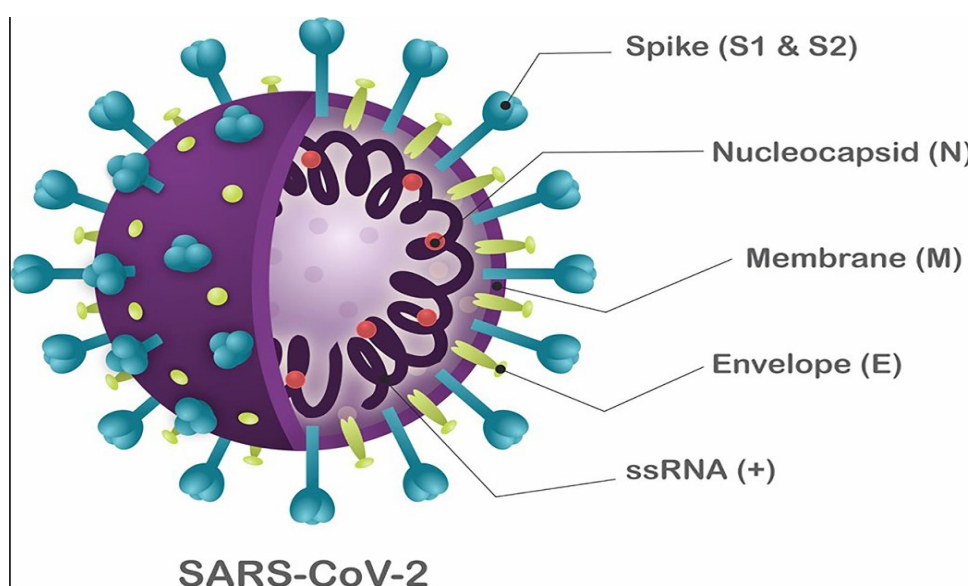
Arvestoffet til et virus kan være enten DNA eller RNA. Som nevnt, er SARS-CoV-2 et RNAvirus (6). Enkeltrådet RNA deles videre inn i positivtrådet (+) og negativtrådet (-) RNA. Forskjellen mellom (+) RNA og (-) RNA er at (-) RNA må gå gjennom transkripsjon av en RNA-polymerase til (+) RNA for så gjennom translasjon til virusproteiner, mens (+) RNA slipper transkripsjon og går rett til ribosomene hvor de blir translatert til virusproteiner. SARS-CoV-2 sitt genom er et positivt enkeltrådet RNA, (+) ssRNA (7). Replikasjon av RNAvirus skjer i cytoplasma unntatt influensavirus. Virus kan deles inn i sju klasser på grunnlag av genomreplikasjon og genespresjon (6).

1.3 SARS-CoV-2

Koronavirus hører til virusfamilien *Coronaviridae*. Det har blitt oppdaget mer enn 35 kjente koronavirus som kan infisere bestemte dyr for eksempel flaggermus, gris og hunder (8). Syv av de kjente koronavirusene kan infisere mennesker og inkluderer blant annet SARS-CoV, MERS-CoV og SARS-CoV-2. *Coronaviridae* er delt inn i subfamilier: *Toronirinae* og *Coronavirinae*. Subfamilien *Coronavirinae* igjen er delt inn i fire genera: alfa-, beta-, gamma- og deltakoronavirus. SARS-CoV-2 som forårsaket covid-19 og to andre humane koronavirus, SARS-CoV-1 og MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome coronavirus) er betakoronavirus. I 2003, forårsaket SARS-CoV-1 en epidemi som spredde seg fra Kina til rundt 26 ulike land. MERS-CoV har også forårsaket en epidemi hvor utbruddet hovedsakelig

fant sted i Den arabiske halvøy i 2012 (7,8). SARS-CoV-1 og MERS-CoV førte heldigvis ikke til globale pandemier som SARS-CoV-2. De fire resterende humane koronavirus er kjent for å gi vanlig forkjølelse og antas å være årsak til 15-30% av alle luftveisinfeksjoner (8).

Koronavirus som vi fokuserer på i denne oppgaven, er SARS-CoV-2. Denne varianten av koronavirus har enkelttrådet RNA som arvestoff. RNA-virus har en høy mutasjonsrate grunnet kort replikasjonstid (7). SARS-CoV-2 har derfor mange muterte versjoner som blant annet Alfa, Beta, Gamma, Delta og Omikron. Virusfamilien Coronaviridae som SARS-CoV-2 hører til, er et eksempel på klasse 4 virus (9). SARS-CoV-2 har karakteristiske pigger (spikes) av glykoproteiner som stikker ut fra overflatemembranen, derav navnet corona som betyr «krone» på latinsk (6). Genomet til SARS-CoV-2 består av ca. 30 000 nukleotider (8). I genomet finnes det 14 åpne leserammer (ORFs) som koder for 23 ikke-strukturelle proteiner (NSPs), for eksempel RNA-polymerase som er involvert i virusreplikasjon, og for fire strukturelle proteiner som spikeprotein (S), membran/matrix protein (M), nukleokapsid (N) og envelope-protein (E) (8). En genomsekvensering av SARS-CoV-2 utført i januar 2020 viste at viruset er 96% identisk med flaggermus koronavirus (BatCov) og 79,6% identisk med SARSCoV-genom (10). Flere studier som har sammenlignet SARS-CoV-2 og andre SARS-virus har funnet at det forekommer 380 aminosyre substitusjoner i gener for ikke-strukturelle proteiner (Non- structural proteins, NSPs) og 27 mutasjoner i gener som koder for spike proteinet S i SARS-CoV-2 (7).



Bilde 2 : Skjematisk struktur av SARS-CoV-2 som viser hvor strukturelle proteinene (S-, N-, M- og E-protein) og arvematerialet, RNA, ligger (11).

En studie fra 2020 viser at opptaket av SARS-CoV-2 i kroppens celler er mediert av bindingen mellom SARS-CoV-2 sitt S-protein og den humane cellulære reseptoren angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2) (12). Binding av SARS-CoV-2s spikeprotein til ACE2 er det første steget i opptak av viruset. Spikeproteinet blir spaltet til S1 og S2-subenheter. S1 inneholder reseptorbindende domene (RBD) som binder til peptidase domene (PD) på ACE2, mens S2-subenehten er ansvarlig for membranfusjonen. Når S1-subenhet binder til vertscellens ACE2-reseptor, blir S2-subenhet kløvd av vertscellens proteaser slik at prosessen av viralinfeksjon i kroppen kan igangsettes (13).

ACE2 er en type I membranprotein som uttrykkes i lunger, hjerte, nyrer og tarm (13). Derfor kan luftveisinfeksjonssymptomer oppstå ved koronasmitte siden SARS-CoV-2 infiserer respiratoriske celler ved å binde til ACE2 reseptorene (14). N- proteinet er involvert i blant annet RNA-replikasjon (7). Det reseptorbindende domenet i spikeproteinet er den mest komplekse komponenten av koronavirusets genom. Det er nødvendig med seks RBDaminosyrer for at SARS-CoV-2 skal kunne feste til ACE2-reseptorer.

1.4 Omikron

Når det skjer endring i virusets arvemateriale, får vi muterte versjoner av viruset (14). I november 2021, ble en ny variant av koronavirus detektert i Sør-Afrika som fikk navnet Omikron. Det ble kategorisert som «variant of concern (VOC)» av verdens helseorganisasjon (WHO) (5). Ifølge «european centre for disease prevention and control» faller omikronvarianten under gruppen VOI (variants of interest) og VUM (variants under monitoring) (15). De godkjente korona-vaksinene i Norge skal gi god beskyttelse mot virusvariantene som er identifisert som VOC og VOI (7). En studie fra Folkehelseinstituttet har vist at omikronvarianten har høyere smittespredningsevne enn deltavarianten (16). Omikronvarianten gir derimot mildere sykdomsforløp enn deltavarianten (17). Denne varianten inneholder nye mutasjoner i spike-proteinet (14). Omikronvarianten har 37 aminosyre substitusjoner i spikeproteinet hvor 15 av dem er i virusets reseptorbindende domene (4). Det finnes flere subvarianter av Omikron som er B.A1, B.A1.1, BA.2, BA.3, BA.4 og BA.5 (14,18). Endringer i spike-proteinet har avgjørende betydning for virusets

antigene egenskaper, fordi det vanligvis er spike-proteinet som binder viruset til vertscellens overflatereseptorer som er ACE2-reseptorer (17). Mutasjonen fører til økt overførbarhet og redusert antistoff- og vaksinerespons (14,5).

1.5 Vaksiner

Vaksiner benyttes til å stimulere immunforsvaret mot infeksjoner og sykdommer som skyldes ulike patogener. Et patogen er et agens som forårsaker sykdom, som for eksempel virus og bakterier. En vaksine inneholder vanligvis en inaktiv form av det patogene agenset og vil sørge for at kroppen utvikler immunitet mot infeksjonen som forårsakes av et spesifikt patogen ved at det produseres hukommelsesceller i kroppen ved vaksinasjon (19).

Hukommelsescellene er en del av kroppens immunforsvar. Med immunitet menes det altså at det utvikles beskyttelse mot sykdommer. Dette fører til at kroppen er forberedt på å ødelegge det ekte viruset eller bakterien ved eksponering i etterkant av vaksinasjonen. Kroppen vil dermed være i stand til å kjempe mot infeksjoner raskere og mer effektivt.

I forbindelse med Covid-19 pandemien er det gjort mye forskning på hvilke typer vaksiner som fungerer best mot SARS-CoV-2 og det har ført til en rask utvikling av flere ulike typer vaksiner, både med kjent teknologi som proteinbaserte vaksiner og ny teknologi som DNA og mRNA vaksiner (20). De første vaksinene fra AstraZeneca, Pfizer og Moderna er laget mot de første koronavirusvariantene som ble oppdaget. Tabell 1 viser en oversikt over de ulike koronavirusvaksinene som har blitt utviklet under pandemien samt komponentene i disse.

1.6 Proteinbaserte vaksiner

Det finnes flere typer proteinbaserte vaksiner; inaktiverte vaksiner, subenhet vaksiner og virusvektor-vaksiner (21).

Inaktiverte vaksiner inneholder et dødt patogen og ved vaksinasjon vil kroppen oppfatte virus komponentene som er i vaksinen som antigener (21). Dette fører til at immunforsvaret stimuleres til å danne antistoffer, men det vil ikke oppstå sykdom. Antistoffene vil kunne beskytte kroppen mot SARS-CoV-2 viruset ved smitte senere. En ulempe med slike vaksiner

er at flere antigener kan føre til "fortynning" av immunresponsen mot det opprinnelige antigenet (20). Derfor behøver mange inaktiverede vaksiner en adjuvans som bidrar til å forsterke og forlenge immunresponsen som stimuleres av vaksinen. Subenhetsvaksiner stimulerer en mer målrettet immunrespons ved å tilføre isolerte virusproteiner til vertscellen. I og med at de inneholder et mer begrenset antall antigener er disse vaksinene sikrere, men også mer komplekse i oppbygning fordi de består både av virusproteiner og en adjuvans. Det kan dermed være dyrere å produsere slike vaksiner.

Vaksiner basert på virusvektor kan være av to typer; replikerende og ikke-replikerende. Replikerende virusvektor vaksiner inneholder et lav-patogent virus og en bit av genomet for antigenet fra viruset som det skal utvikles immunitet mot (20). I tilfellet med SARS-CoV-2 vil det være gener som koder for spike-proteinet. Ved vaksinasjon med slike vaksiner vil det foregå replikasjon av viruset inne i kroppen og det vil fremkalle en sterk immunrespons. Ikkereplikerende vektor-vaksiner består av de samme komponentene som replikerende virusvektor vaksiner, men DNAet er endret til å være ikke-replikerende slik at det ikke oppstår replikasjon av viruset ved vaksinasjon (21). Det er dermed også ikke sykdomsfremkallende. Ved vaksinasjon med ikke-replikerende virusvektor vaksiner vil kroppens celler uttrykke antigenet på overflaten og det vil dannes antistoffer mot det. Ulempen med slike vaksiner er at man behøver flere doser for å oppnå immunitet fordi immunresponsen som oppnås er så svak.

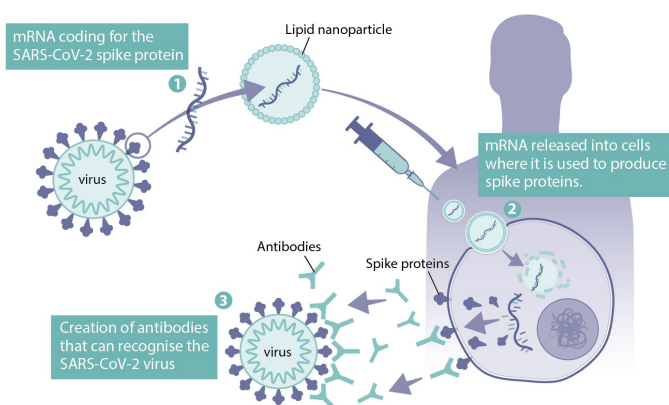
1.7 Nukleinsyre vaksiner

Noen vaksiner kan inneholde kun DNA som koder for en bestanddel av patogenet som det skal utvikles immunitet mot. I tilfellet med SARS-CoV-2 som er et enkelttrådet RNA-virus, er det cDNA som benyttes i DNA-vaksiner mot (21). cDNA-et koder for spike proteinet på SARS-CoV-2 viruset som cellene i kroppen kan bruke til å produsere spike-proteinet, som så presenteres på overflaten av cellen. Ved vaksinasjon oppstår det ikke sykdom, men kroppen lager antistoffer mot antigenet og stimulerer også T-lymfocytter til å kjempe mot viruset ved smitte senere. Per nå er ingen DNA vaksiner godkjent for bruk i mennesker.

Fokuset i denne oppgaven er mRNA vaksiner. Dette er vaksiner som inneholder mRNA som koder for antigenet eller en del av antigenet, som for eksempel spike proteinet på overflaten av SARS-CoV-2 (22). Informasjonen som bæres av mRNA i vaksinen blir benyttet av cellene i kroppen til å produsere proteinet i en prosess som kalles translasjon. Etter vaksinasjon med en mRNA-vaksine mot SARS-CoV-2 vil det altså foregå syntese av spike-proteinet.

Forskjellen fra de proteinbaserte vaksinerne er at nukleinsyre vaksiner som mRNA-vaksiner fører til syntese av antigenet inne i kroppen mens de proteinbaserte vaksinerne allerede inneholder antigenet og andre virusproteiner som presenteres på celleoverflaten. Ved vaksinasjon med mRNA-vaksiner vil både humoral og cellulær immunrespons stimuleres.

De første mRNA vaksinerne som ble godkjent for bruk var vaksinerne som ble produsert av Pfizer og Moderna i forbindelse med Covid-19 pandemien (22). De to viktigste komponentene i disse vaksinerne er mRNA som koder for spike-proteinet i SARS-CoV-2 og en lipid-kapsel som sørger for effektiv levering av mRNA-et inn til vertscellens cytoplasma ved injeksjon. Inne i vertscellen blir mRNA-et benyttet til å produsere spike-proteinet ved translasjon på ribosomene. Dette spike-proteinet blir deretter presentert som et membranbundet antigen på cellens overflate for så å bli gjenkjent av kroppens medfødte immunforsvar (23). Bilde 3 viser hvordan mRNA vaksiner virker.



Bilde 3: viser hvordan mRNA vaksiner virker (24)

mRNA-vaksiner som er oppbygd på denne måten, med et lipid kapsel som inneholder lipid nanopartikler, vil føre til en betennelse på injeksjonsstedet (23). Dette fører til at immunceller fra det medfødte immunforsvaret som nøytrofile granulocytter og antigenpresenterende celler tilkalles til injeksjonsstedet. De antigenpresenterende cellene har evnen til å ta opp lipid kapselen og migrerer deretter til lymfeknutene der T celler kan aktiveres og man oppnår cellemediert immunrespons. Antigenet trigger også differensiering av B-celler til å bli antistoff-sekreterende plasmaceller og produksjon av nøytraliserende antistoffer induseres. Dette er en del av den humorale immunresponsen. Nøytraliserende antistoffer har som funksjon å forhindre antigenet i å binde seg til og trenge inn i kroppens celler og forårsake sykdom. mRNA vaksiner har således en stor fordel fordi de aktiverer både den humorale og den cellulære immunresponsen i kroppen. Det er dette som er noe av bakgrunnen for valg av problemstilling i denne oppgaven, vi vil finne ut hvordan mRNA vaksiner fra Pfizer og Moderna påvirker omikronvarianten av SARS-Cov-2 i forhold til andre typer vaksiner som ikke-replikerende virus-vektor vaksiner fra AstraZeneca og Johnson&Johnson i og med at denne varianten har blitt påvist til å være vanskelig å utvikle immunitet mot og mRNAvaksiner er en relativt nyere teknologi som ble tatt i bruk under pandemien.

Tabell 1: oversikt over ulike typer vaksiner mot SARS-CoV-2

Navn på vaksine	Type vaksine	Komponenter
BBIBP-CorV, CoronaVac, Covaxin	Inaktivert vaksine	Hele viruspartikler som enten har blitt drept eller inaktivert
NVX-CoV2373	Subenhet vaksine	Virusprotein, ingen genetisk materiale
AZD1222, Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson), Sputnik V, ChAdOx1 (Astrazeneca)	Virusvektor - ikkereplikerende	Genom-bit for antigenet i det sykdomsfremkallende viruset sammen med et annet lavpatogent virus

BNT16b2 (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna)	mRNA vaksine	mRNA som koder for antigen (spike-protein i SARS-CoV-2)
---------------------------------------	--------------	---

2. Materialer og metoder

Til litteratursøket ble søkemotor Oria benyttet. Først ble det utført søk på oversiktsartikler og review-artikler for å få en oversikt over emnet for introduksjonen og teoretisk bakgrunn.

Søket ble utført ved å bruke nøkkelord som "SARS-CoV-2", "mRNA vaccines"

"Omicron", "immunity", "variants of concern", "Covid-19", "virology", "vaccination",

"ACE2 receptors", "neutralizing antibodies vaccine", "mRNA vaccines", "Covid-19

vaccines", "receptor-binding domain", "neutralization". For å kombinere nøkkelordene, ble

"og/eller" brukt ved søk. Deretter ble søket avgrenset til forskningsartikler fra de siste 3 årene

(2020-2023) for å få den mest oppdaterte informasjon og forskning angående tema samt

minke antall treff slik at litteraturen vi fant var det mest relevante for problemstillingen.

Artiklene av interesse ble bekreftet for å være fagfellevurdert på Oria. Dette ble gjort for å

vurdere kildenes troverdighet. Databasen NCBI (Pubmed) ble benyttet for å åpne og lese

artiklene. For valg av artiklene, leste vi først "abstract" og "tittel" for å vurdere om innholdet i

artikkelen var relevant for problemstillingen. Læreboken "Medisinsk mikrobiologi,

4.utgave" av Rollag H. et al. ble benyttet for bakgrunnsteori om virus generelt. Tabell 2 viser

antall treff for ulike søkeordkombinasjoner med følgende avgrensing; forskningsartikler fra

fagfellevurderte tidsskrift de siste 3 årene.

Tabell 2: en oversikt over hvor mange treff vi fikk ved søket på Oria

Søkeord og søkeordkombinasjoner	Antall treff på Oria.no
SARS-CoV-2	185553 treff
SARS-CoV-2 Vaccination	21627 treff
mRNA vaccines	10931 treff
SARS-CoV-2 vaccination immunity	5271 treff
mRNA vaccines Covid-19	8297 treff
Variants of concern	7342 treff
Covid-19 virology	49805 treff
SARS-CoV-2 ACE2 receptors	6838 treff
SARS-CoV-2 receptor-binding domain	5510 treff
mRNA vaccines neutralization	689 treff
mRNA vaccines neutralizing antibodies Omicron	396 treff

3. Resultater

Etter utført litteratursøk som beskrevet i materialer og metoder, satt vi igjen med artiklene presentert i tabell 3 og 4. Artikler som ble benyttet til introduksjon er presentert i tabell 3. Dette var hovedsakelig review og oversiktsartikler som ble brukt til bakgrunnsteorien. I tabell 4 har vi presentert forskningsartiklene som ble benyttet til diskusjonen for å besvare problemstillingen. Det er totalt 12 forskningsartikler.

Tabell 3: oversikt over review- og oversiktsartikler fra litteratursøket benyttet til introduksjon

Artikkel nr. (Referansenummer i teksten)	Tittel	Forfatter	Tidsskrift / Bok	Hvorfor er denne relevant?
1(3)	Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2.	Liu L et al.	Nature	Denne artikkelen omhandler hvordan Omikron unngår antistoffer, noe som er sentralt for problemstillingen.
2 (4)	Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Omicron variant BA.1 following homologous and heterologous	Cheng S M S et al.	Nature Medicine	Denne handler om nøytraliserende antistoffer mot omikron ved vaksinasjon med en mRNA vaksine.

	CoronaVac or BNT162b2 vaccination			
3 (5)	Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Southern Africa.	Viana R et al.	Nature	Brukte for å forstå mer om omikronvarianten som ble oppdaget i Sør Afrika først.
4 (7)	Covid: virology, biology and novel laboratory diagnosis.	Mohamadian M et al.	Journal of Gene Medicine	Brukte denne artikkelen for å forstå mer om SARS-CoV-2 sitt genom.
5 (8)	A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.	Zhou P et al.	Nature	Denne ble brukt for å få mer informasjon om andre koronavirus enn SARS-CoV-2.
6 (12)	SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically	Hoffman M et al.	Cell	Ble brukt fordi det er en forskningsartikkel som viser hvordan SARS-CoV-2 binder den humane cellulære

	Proven Protease Inhibitor			reseptoren ACE2.
7(13)	Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2	Yan R et al.	Science	Artikkelen omhandler binding mellom SARS-CoV-2 og ACE2 på et mer detaljert nivå.
8 (14)	Omicron: virology, immunopathogenesis, and laboratory diagnosis	Bazargan M et al.	The Journal of Gene Medicine	Artikkelen ble brukt for å forstå de nye mutasjonene i omikronvarianten og betydning av disse.
9 (18)	Omicron BA.4/BA.5 escape neutralizing immunity elicited by BA.1 infection	Khan K et al.	Nature communications	Denne artikkelen ble brukt for å forstå mer om hvordan Omikron unngår nøytraliserende antistoffer.
10 (20)	Covid-19 Vaccines - All You Want to Know	Shishido A.A et al.	Thieme	For å oversikt over ulike koronavaksiner som er tilgjengelige for

				bruk og hvordan de fungerer.
11 (22)	Innate immune mechanisms of mRNA vaccines	Verbeke R et al.	CellPress	For å forstå hvordan mRNA-vaksiner fungerer.
12 (23)	mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability	Schoenmaker L et al.	Int J Pharm	For å forstå hvordan mRNA-vaksine mot SARS-CoV-2 er bygget opp.

Tabell 4: oversikt over forskningsartikler fra litteratursøket benyttet til diskusjon

Artikkel Nr. (Referansenummer i teksten)	Tittel	Forfattere	Tidsskrift	Hvorfor er denne relevant?
1 (25)	Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity	Tenforde M W et al.	JAMA	Studien forsker på betydning av mRNA-vaksiner i forhold til covid-19 relaterte sykehusinnleggelser.
2 (26)	Covid-19 Vaccine Effectiveness	Andrews N et al.	N Engl Med	Denne forskningsartikkelen undersøker

	against the Omicron (B.1.1.529) Variant.			virkingen av covid-19 vaksiner mot Omikron spesifikt.
3 (27)	Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study	Lauring A S et al.	The bmj	For å få svar på effektiviteten av mRNA-vaksiner mot ulike koronaviruser, hovedsakelig mot omikron.
4 (28)	Effectiveness of Messenger RNA-based Vaccines During the Emergence of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron	Sharma A et al.	Clinical Infectious Diseases	Denne artikkelen undersøker effektiviteten av mRNA-vaksiner under perioden som var preget av omikronvarianten.

	Variant			
5 (29)	Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization	Planas D et al.	Nature	Studien forsker på Omikrons evne til å unngå nøytralisering av antistoffer.
6 (30)	Identification of SARS-CoV-2 Omicron variant using spike gene target failure and genotyping assays, Gauteng, South Africa, 2021	Subramoney K et al.	Journal of medical virology	Studien forsket på mutasjoner i RBD på spikeproteinet til Omikron. Dette er viktig for å forstå de endrete antigen egenskapene til Omikron.
7 (33)	mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant	Garcia-Beltran W et al.	Cell	Studien demonstrerte betydningen av booster doser av mRNA-vaksiner mot Omikron.
7 (34)	Evidence of escape of SARS-CoV-2	Zhou D et al.	Cell	Forskningsartikelen viste omikronvariante

	variant B.1.3.51 from natural and vaccine-induced sera			ns evne til å unngå virkningen av immunresponsen.
8 (35)	N501Y mutation of spike protein in SARS-CoV-2 strengthens its binding to receptor ACE2	Tian F et al.	eLife	Studien forsket på hvordan mutasjoner i spikeproteinet i SARS-CoV-2 kan føre til økt affinitet for ACE2.
9 (31)	Efficient recall og Omicron-reactive B cell memory after a third dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine	Goel R R et al.	CellPress	For å finne svar på hvordan mRNA-vaksiner påvirker immunresponsen.
10 (32)	Omicron extensively but incompleteley escapes Pfizer BNT162b2 neutralization	Cele S et al.	Nature	Studien fant ut at Omikron har evnen til å unngå nøytralisering fremkalt av Pfizer BNT162b2.
11(36)	Omicron	Cao Y et al.	Nature	Studien

	escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralization.			undersøkte Omikrons evne til å unngå eksisterende nøytraliserende antistoffer.
12 (37)	Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 omicron sublineages	Iketani S et al.	Nature	Studien forsket på omikronvariantens egenskaper til å unngå antistoffer.

4. Diskusjon

4.1 Virkning av mRNA-vaksiner mot sykehusinnleggelser forårsaket av SARS-CoV-2

Vaksiner er kjent for å være effektive til å forebygge sykdommer forårsaket av virus ved å utvikle immunitet mot spesifikke antigener. I forbindelse med Covid-19 pandemien ble det utviklet nye vaksiner med ny teknologi som Pfizer og Moderna sine mRNA-vaksiner. Det ble også gjort mye forskning på virkningen og effektiviteten av disse vaksinene mot SARS-CoV2 og dens varianter.

En studie fra 2021 som gikk ut på å se sammenhengen mellom vaksinasjon med mRNA-vaksiner mot covid-19-sykdom og covid-19 relaterte sykehusinnleggelser, konkluderte at pasienter som hadde lavere sannsynlighet for å ha vaksinert seg mot viruset med en mRNA vaksine hadde høyere sannsynlighet for å bli alvorlig syke eller dø av sykdommen (25). Denne studien gir en god oversikt over virkningen av mRNA vaksiner mot sykdommen som forårsakes av SARS-CoV-2, men det er ikke gjort undersøkelser på ulike varianter av viruset samt hvilken betydning flere doser av vaksinen kan ha. Funnene i studien er for det første i samsvar med at vaksiner generelt er et bra forebyggende middel mot virusinfeksjon i og med at det stimulerer kroppens immunforsvar til å utvikle immunitet. Det vil si at personer som har blitt vaksinert har immunforsvar som virker raskere og mer effektivt enn personer som ikke har blitt vaksinert fordi de vaksinerte personene allerede har blitt eksponert for antigenet via vaksinasjonen. Immunforsvaret er da forberedt på dette når det ekte patogenet kommer inn i kroppen. Ifølge tidligere studier (23) som nevnt i introduksjonen er effektiv produksjon av nøytraliserende antistoffer en viktig virkning av mRNA vaksiner, noe som betyr at en person som er vaksinert vil ha antistoffer som forhindrer antigenet i å binde seg til kroppens celler. Slik vil det være lavere sannsynlighet for sykdom hos vaksinerte personer enn hos personer som ikke har fått produsert slike antistoffer i forkant av infeksjonen. Immunitet utvikles på denne måten. I tilfellet med studien av Mark W. Tenforde et. al (25) som undersøkte hvilken betydning vaksinasjon hadde for sykehusinnleggelser, kan det tenkes at grunnen til at de vaksinerte pasientene ikke ble like alvorlig syke som de uvaksinerte pasientene kan være tilstedeværelsen av nøytraliserende antistoffer hos de vaksinerte pasientene. Hos de uvaksinerte pasientene, vil det ta lengre tid å beskytte kroppen mot infeksjonen fordi immunforsvaret ikke er forberedt i like stor grad som hos de vaksinerte i og med at

produksjon av nøytraliserende antistoffer mot et bestemt antigen vil starte først etter at antigenet har kommet inn i kroppen. Det kan ha ført til høyere alvorlighetsgrad av sykdom. Dette er ikke et problem for pasienter som har blitt vaksinert med mRNA vaksiner som koder for spike-proteinet i SARS-CoV-2 fordi immunforsvaret hos disse pasientene vil kjenne igjen antigenet og produsere nøytraliserende antistoffer mot det raskere. Dette vil hindre antigenet i å binde seg til cellene i større grad, og dermed vil det bidra til å forhindre alvorlig covid-19 sykdom. Studien nevner også at den største delen av innlagte pasienter som ble alvorlig syke og hadde behov for mekanisk ventilasjon eller døde av sykdommen, ikke var vaksinert med mRNA vaksiner. Studien sammenlignet i tillegg effektiviteten av Modernas mRNA-1273 med Pfizers BNT162b2 og fant ut at begge vaksinene hadde en effektivitet på likt nivå i opptil 120 dager (25). Etter 120 dager var Modernas mRNA-1273 en mer effektiv vaksine med hensyn til å forhindre sykehusinnleggelse med Covid-19.

En annen studie testet effektiviteten av vaksiner mot Delta og Omikron viser til tidligere studier som sier at vaksinen fra AstraZeneca (ChAdOx1) hadde mye lavere nøytraliserende evne enn Pfizer's BNT162b2 generelt (26). Som nevnt i introduksjonen er ChAdOx1 en ikkereplikerende virusvektorvaksine, mens Pfizer's BNT162b2 er en mRNA-vaksine. En viktig forskjell mellom ikke-replikerende virusvektorvaksiner og mRNA-vaksiner er at de førstnevnte behøver flere doser til å forsterke immunresponsen, mens nukleinsyrevaksiner har evnen til å stimulere den cellemedierte immunresponsen i tillegg til antistoff-produksjon uten bruk av adjuvans. I tillegg til dette ble det funnet ut i denne studien at to doser av ChAdOx1 ikke hadde noe virkning på omikronvarianten tjue uker etter vaksinasjon mens to doser av BNT162b2 fremdeles hadde en effekt etter tjuefem uker. Dette kan bekreftes av resultatene i denne studien som viser at en boosterdose av Pfizers BNT162b2 og Modernas mRNA-1273 bidro til å øke virkningen av to doser fra ChAdOx1. Modernas vaksine er også en mRNA vaksine med lipidkapsel som Pfizers BNT162b2, og virker dermed på lik måte. Boosterdose fra Moderna viste en høyere økning i virkningen av vaksinene, noe som kan bety at Modernas vaksine generelt har bedre effektivitet i og med at studien av Mark W. Tenforde et. al også viste like funn ved sammenligning mellom vaksinene fra Moderna og Pfizer (25). Studien av Nick Andrews et. al. sier også at booster dosen fra Moderna (mRNA-1273) økte effektiviteten etter to doser fra Pfizer (BNT162b2) mer enn en boosterdose fra Pfizer gjorde (26). Etter booster dosen ble det også observert høyere nøytraliseringsaktivitet, noe som henger tett

sammen med at booster dosen gir høyere beskyttelse mot sykdommen i og med at det fremmer enda mer produksjon og aktivitet av nøytraliserende antistoffer som skal forhindre antigenet i å binde seg til cellene i kroppen og forårsake sykdom.

For å finne ut mer om hva virkningen på omikronvarianten er, kan funnene fra en studie som gikk ut på å teste effektiviteten av vaksiner mot symptomatisk sykdom forårsaket av omikronvarianten og deltavarianten undersøkes (26). Her ble det benyttet mRNA-vaksiner fra Pfizer (BNT162b2) og Moderna (mRNA-1273) samt ChAdOx1 fra AstraZeneca som ikke er en mRNA-vaksine. Det vil si at samtidig som studien sammenligner hvordan to ulike varianter blir påvirket av vaksiner, sammenligner de også de tre typene vaksinene og hvilken betydning en booster dose har. Her ble det blant annet gjort funn som sier at effektiviteten av vaksinasjon mot symptomatisk sykdom var høyere for deltavarianten enn for omikronvarianten. Dette betyr at vaksinene ikke påvirket omikronvarianten i like stor grad som deltavarianten. De første vaksinene som ble utviklet under pandemien var rettet mot de første variantene av SARS-CoV-2 og det er dette som kan være en del av grunnen til at variantene som ble oppdaget tidligere ble påvirket i større grad enn varianter som kom senere i pandemien. Etter vaksinasjon med BNT162b2, har nøytraliserende antistoffer svekket evne til å nøytralisere omikronvarianten. Grunnen til at Omikron er vanskeligere å utvikle immunitet mot med disse vaksinene, skal vi se nærmere på videre i oppgaven.

4.2 Betydning av booster doser mot Omikron sammenlignet med andre koronaviruser

En studie ble gjort i USA for å finne ut kliniske kjennetegn på sykehusinnlagte voksne og sammenligne effektivitet av mRNA vaksiner til å forebygge sykehusinnleggelse (27). Effektiviteten av mRNA vaksiner mot covid-19 relaterte innleggelse var 85% for 2 doser mot alfa og deltavariant, 94% for 3 doser mot deltavariant, 65% for 2 doser mot omikronvariant og 86% for 3 doser mot omikronvariant.

Resultatene viser at mRNA vaksiner virker svært effektivt mot sykehusinnleggelse relatert til de ulike koronavirusvariantene, men det var behov for 3 doser av vaksinen for å oppnå tilsvarende beskyttelse mot Omikron som 2 vaksinedoser gir mot delta- og alfavarianter (27). Det ble

også funnet ut at vaksinerte pasienter som ble innlagt, var betydelig mindre syke enn ikkevaksinerte pasienter. Selv om omikronvarianten var assosiert med mindre alvorlig sykdom enn deltavarianten, resulterte den fremdeles i betydelig sykkelighet og dødelighet. Blant pasientene som var sykehusinnlagte grunnet covid-19, var effektiviteten av mRNA vaksinen (2 eller 3 doser) mot dødelighet 76% for alfavarianten, 44% for deltavarianten og 46% for omikronvarianten. Blant uvaksinerte pasienter innlagt med covid-19-sykdom, assosierte deltavarianten med mest alvorlig sykdom, etterfulgt av alfa for så omikronvarianten. Omikron var fremdeles assosiert med betydelig sykdom og dødelighet siden 15% av pasienter som var innlagt med omikronvarianten, både vaksinert og uvaksinert, hadde behov for invasiv mekanisk ventilasjon, og 7% døde på sykehuset. Det viste seg at alle de autoriserte mRNA vaksinene som ble brukt i studien (BNT162b2 og mRNA-1273) var effektive mot alle 3 koronavirusvariantene, men 3 doser mRNA-vaksine var nødvendig for å oppnå tilsvarende effektivitet mot Omikron vinteren 2021-2022 som 2 doser oppnådde mot alfa- og deltavarianter tidligere på året. Dette funnet blir støttet av en studie utført av Aditya Sharma et.al som beviste at en tredje dose av mRNA-vaksine må til for å øke antistoffnivået mot Omikron som ellers ville vært redusert noen måneder etter den primære vaksinasjonsserien (28). Samtidig viser studien også at effektiviteten av mRNA-vaksinen er svakere mot Omikron generelt enn andre varianter (27). Nye mutasjoner i reseptorbindende domene på spikeproteinene til Omikron, som førte til endrete antigen egenskaper, gir den nye varianten evnen til å unnsnippe tidligere vaksine-fremkalte nøytraliserende antistoffer i større grad enn de tidligere koronavirusvariantene (29, 30). Til tross for dette, viste det seg at den tredje dosen økte effektivitet mot Omikron. Funnene i studien viser at vaksinasjon mot Covid-19, spesielt en tredje dose av mRNA-vaksine mot Omikron, er kritisk for beskyttelse mot Covid-19 assosierte sykkelighet og dødelighet (27).

Aditya Sharma et.al gjorde en studie som gikk ut på å finne ut effektiviteten av mRNA vaksiner i perioden hvor koronapandemien var preget av omikronvarianten (28). Studien ble lagt opp ved å overvåke deltakere vaksinert med tredje dosen av Pfizer (BNT162b2) eller Moderna (mRNA-1273). Deretter ble de sammenlignet med deltakere som var ferdig med primærvaksinasjon, altså 2 doser, og uvaksinerte deltakere. Deltakerne var delt inn i 3 grupper; uvaksinerte personer, personer som har fått 2 doser av Pfizer (BNT162b2) eller

Moderna (mRNA-1273) og personer som har fått en tredje dose av Pfizer (BNT162b2) eller Moderna(mRNA-1273).

En tredje dose av Pfizer (BNT162b2) hadde effektivitet på 47.8%, 81.8% og 89.8% mot henholdsvis infeksjon, sykehusinnleggelse og dødelighet sammenlignet med ingen vaksinasjon (28). Effektiviteten til en tredje dose av BNT162b2, i forhold til primærvaksinasjon, var henholdsvis 30.1%, 61.4%, 78.8% mot infeksjon, sykehusinnleggelse og dødelighet. Effektiviteten til en tredje dose mRNA-1273 (Moderna), sammenlignet med ingen vaksinasjon, var 61.9%, 87.9% og 91.4% mot henholdsvis infeksjon, sykehusinnleggelse og dødelighet (28). Sammenlignet med primærvaksinasjon, var effektiviteten til en tredje dose av mRNA-1273 henholdsvis 37.1%, 63.5% og 75% mot infeksjon, sykehusinnleggelse og dødelighet.

Ut fra resultatene, hadde en tredje dose av en mRNA vaksine mer enn 80% effektivitet mot covid-19 relaterte sykehusinnleggelser og dødelighet sammenlignet med ingen vaksinasjon (28). Det ble også observert at tilfeller av infeksjon og død var redusert hos personer vaksinert med en tredje dose i forhold til personer som var vaksinert med 2 doser. Reduksjonen i slike tilfeller kan skyldes at den tredje dosen førte til økning i antistoffnivået som ellers ville vært redusert etter den primære vaksinasjonsserien. Det er imidlertid noen begrensninger i denne studien som blant annet alderen til deltakerne. Studie-befolkningen består hovedsakelig av eldre menn med medianalder på 75 år. Derfor er det lurt å ikke generalisere resultatene for en større og mer variert populasjon. Dessuten tok ikke denne studien med infeksjons-mediert immunitet mot Omikron til vurdering med tanke på at personer med dokumentert positiv SARS-CoV-2 PCR test var utelukket.

For å forstå hvordan immunsystemet påvirkes av vaksinasjon, kan vi trekke fram funnene fra en studie som blant annet sier at flere doser av mRNA-vaksiner bidrar til bedre immunitet mot omikronvarianten (31). I denne studien har de sett på varigheten av B-celle responsen etter de første 2 dosene og så etter en tredje dose med mRNA-vaksiner. B celler er ansvarlig for antistoff-produksjon og danner også hukommelsesceller. Derfor ser studien på mengden og kvaliteten av antistoffer og B-hukommelsesceller for å bestemme varighet av B-celle responsen etter vaksinasjon. Studien fant for det første ut at mengden antistoffer som ble

produsert holdt seg stabil i 6-9 måneder etter to doser. Det vil si det ikke var mer reduksjon i mengden antistoffer etter en viss periode og dette er bra for det betyr immunitet mot antigenet ikke ble svekket med tid. I tillegg til dette fortsatte kvaliteten av antistoffene å øke i opptil 9 måneder. Med kvalitet kan det tenkes at de mener den nøytraliserende evnen til antistoffene. Alt i alt vil det si at to doser av vaksinen ga lang virketid samtidig som beskyttelsen var betydelig høy på grunn av antistoffenes sterke nøytraliseringssevne. Slike funn er noe som kan tenkes å være en stor fordel under en pandemi som Covid-19 der man blir utsatt for smitte fra samme agens over lengre perioder som i tillegg gjennomgår mutasjoner og endrer seg stadig underveis. Flere studier som diskuteres i denne oppgaven har vist at omikronvarianten er vanskelig å utvikle immunitet mot nettopp fordi det er en svært mutert variant.

Studien av Rishi R. Goel et al. viser videre at virkningen av vaksinene blir forbedret med en tredje dose i og med at B-hukommelsescellene som var ansvarlig for å binde omikronvarianten ble reaktivert (31). Hukommelsescellene er viktig for langvarig immunitet og kan reaktiveres med vaksinasjon eller re-infeksjon. Dette vil gi enda bedre beskyttelse og det er derfor en fordel å vaksinere med tre doser, spesielt for en svært mutert variant som Omikron som er blitt vist at ikke nøytraliseres effektivt av antistoffer som har blitt dannet med første og andre dose. Disse funnene er i samsvar med funn fra studien av Sandile Cele et. al. som viste at omikronvarianten har evnen til å svekke virkningen av antistoffer på grunn av mutasjoner i spike-proteinet på overflaten av viruset (32). Resultatene i studien viste at immunsystemet behøver flere eksponeringer til antigenet for å oppnå samme beskyttelse som en dose med vaksinasjon kan gi mot andre SARS-CoV-2 varianter. Eksponering til antigenet kan skje både ved vaksinasjon og infeksjon. I studien av Goel et. al nevner de i tillegg at både totalt antall eksponeringer til antigenet og rekkefølgen på type eksponering er like viktig for kvaliteten på antistoffproduksjon (31). Dette er fordi studien fant ut at personer som ble smittet med SARS-CoV-2 etter to doser vaksinasjon produserte antistoffer på likt nivå som personer som fikk to doser vaksine i etterkant av gjennomgått infeksjon. Det kan være en fordel at B-hukommelsescellene som blir dannet ved mRNA-vaksinasjon er spesifikke for spike-proteinet og det reseptor-bindende domenet. Flere studier har tidligere konkludert at vaksiner som koder for hele S proteinet i SARS-CoV-2 og/eller det reseptor-bindende domene (RBD) av S proteinet, har den sterkeste virkningen mot viruset (20). Ved vaksinasjon med proteinbaserte vaksiner kjemper immunsystemet mot en rekke ulike proteiner fordi vaksinen

inneholder hele viruset med alle proteinene eller virusproteiner som ikke er spike-proteinene. Dette er ikke et problem med mRNA-vaksiner i og med at slike vaksiner stimulerer immunrespons kun mot det ønskede antigenet. Dette kan være noe som er viktig med tanke på utvikling av vaksiner i fremtiden, det kan være en fordel å utvikle vaksiner som er mer spesifikke for de ønskede antigenene som mRNA vaksiner i motsetning til proteinbaserte vaksiner i tilfellet med SARS-CoV-2 som stadig gjennomgår mutasjoner og fikk nye varianter. B-hukommelsescellene ble også vist til å ha lang varighet og vokste i antall etter en tredje dose på lik måte som antistoffproduksjonen. Studien sier også at de fleste Omikronspesifikke B-hukommelsescellene hadde evnen til å binde det reseptor-bindende domenet på andre varianter i tillegg til RBD på omikronvarianten (31).

Observasjonene fra de ovennevnte studiene påpeker at en tredje dose av en mRNA basert vaksine er betydelig effektiv i forebygging av alvorlig infeksjon.

4.3 Omikronvariantens evne til å unngå virkning av vaksiner

Omikronvarianten innebærer opp til 59 mutasjoner i genomet i forhold til de tidligere SARSCoV-2-variantene (33). 36 av de 59 mutasjonene forekommer i spikeproteinene som er mediatoren for bindingen av coronaviruset til ACE2 reseptorene på vertscellen og som er målstrukturen for nøytraliserende antistoffer. Reseptorbindende domene (RBD) i spikeproteinene er målområdet for de nøytraliserende monoklonale antistoffer mot SARS-CoV-2. RBD har blitt delt inn i 4 klasser på basis av hvor deres epitop er plassert (29). Epitop er et bindingsstede på et antigen for antistoffer. Monoklonale antistoffer av klasse 1 og 2 konkurrerer for bindingen til human ACE2. Hovedfunnene av flere studier om Omikron sier at mutasjoner på omikronvarianten forekommer i epitopene for alle de 4 klassene av monoklonale antistoffer. Flere studier har vist at mutasjoner i det reseptorbindende domenet hos de tidligere koronavirusvariantene kan føre til at viruset slipper unna vaksine-fremkalt nøytraliserende antistoffer samtidig som slike mutasjoner i noen tilfeller kan forårsake forsterket affinitet for ACE2-reseptorer (34,35). Forsterket affinitet for ACE2-reseptorer kan føre til sterkere binding mellom viruset og kroppens celler som betyr at det kan bli lettere å få infeksjonen. Dette henger sammen med at Omikronvarianten tidligere har blitt vist til å ha større overførbarhet. Omikronvarianten har 15 mutasjoner i det reseptorbindende domenet.

Derfor kan vi forvente at Omikron også har egenskaper til å unngå vaksine-induserte nøytraliserende antistoffer til en viss grad (33).

Det er gjort funn som sier at omikronvarianten har evnen til å svekke virkningen av nøytraliserende antistoffer som allerede er dannet i kroppen enten etter infeksjon eller etter vaksinasjon (36). Studien fra Yunlong Cao et al. nevner at noe av grunnen til dette kan være at omikronvarianten har mutasjoner som endrer på strukturer i spike-proteinet. Studien viser også at personer som er vaksinert eller hatt covid-19-sykdom danner antistoffer spesifikt mot N-terminal domenet i spike-proteinet. I tillegg er det gjort funn i denne studien som sier at virkningen av antistoffene rettet mot det N-terminale domenet i spike-proteinet er lett påvirket av slike mutasjoner. Derfor kan det tenkes at virkningen av disse antistoffene blir påvirket av mutasjonene i antigenet i og med at antistoffene er rettet mot deler av antigenet som det lett oppstår mutasjoner i. Dermed klarer muligens omikronvarianten å unngå den nøytraliserende evnen til antistoffene som er dannet mot antigenet. Ifølge denne studien vil ulike mutasjoner i omikronvarianten påvirke ulike typer nøytraliserende antistoffer. Studien deler nøytraliserende antistoffer rettet mot RBD i flere grupper basert på epitoper, altså etter hvilken del av antigenet antistoffene binder seg til. Resultatene i studien viser at antistoff gruppene som forstyrrer virusets binding til ACE2-reseptorer på kroppens celler blir svekket i størst grad. ACE2 er som nevnt innledningsvis membranproteiner som finnes i lunger, hjerte, nyre og tarm og det er disse proteinene det reseptor-bindende domenet på SARS-CoV-2 binder seg til for å forårsake sykdom. Nøytraliserende antistoffer virker ved å binde seg til antigenet, i dette tilfellet er det spike-proteinet, for å blokkere binding til ACE 2-reseptorer på kroppens celler. Disse antistoffene blir svekket og mister denne virkningen på omikronvarianten på grunn av de mange mutasjonene i spike-proteinet. Dette fører til slutt til at antigenet klarer å binde seg til ACE2 og forårsaker covid-19 sykdom med luftveisinfeksjoner til tross for at det var dannet antistoffer mot viruset enten ved tidligere infeksjon eller vaksinasjon.

Studien til Yunlong Cao et. al. viser også funn som sier at den cellulære immunresponsen muligens spiller en større rolle i beskyttelse mot infeksjon med SARS-CoV-2 enn humoral immunrespons som er produksjon av antistoffer (36). Dette kan være fordi mengden antistoffer og virkningen reduseres etter hvert og derfor er boosterdose viktig for å utvikle vedvarende immunitet fordi da dannes det nye antistoffer. Som nevnt i introduksjonen er det

blitt vist i studier at mRNA vaksiner kan stimulere cellemediert immunrespons uten adjuvans. Dette kan dermed tenkes å være en del av grunnen til at mRNA-vaksinene har en bedre virkning mot SARS-CoV-2 enn andre typer vaksiner som for eksempel den ikke-replikerende virusvektor vaksinen fra Astrazeneca (ChAdOx1) som stimulerer en forholdsvis svak immunrespons og behøver flere doser for å oppnå tilstrekkelig immunitet eller inaktiverede vaksiner som behøver adjuvans for å kunne stimulere den cellemedierte immunresponsen. Ifølge studien til Yunlong Cao et. al. kan cellulær immunitet også bidra til å begrense utvikling til alvorlig sykdom i større grad (36). Dette er noe som har bra samsvar med funn fra andre studier som diskuteres i denne oppgaven.

En studie gjort av Wilfredo F Garcia-Beltran et.al demonstrerte at omikronvarianten forårsaker sterkere ACE2-mediert infeksjon enn det ikke-muterte SARS-CoV-2 og andre tidligere muterte versjoner (31). Dette kan skyldes mutasjonene på reseptorbindende domenet på spike-proteinet. For å forstå de endrete antigen egenskapene av Omikron ble det produsert et pseudovirus med spike-proteinene til Omikron. Det ble funnet at Omikron-pseudovirus infiserte ACE2 uttrykkende-celler i større grad enn andre SARS-CoV-2 varianter samtidig som den kommer seg lettere unna vaksine-fremkalt humoral immunitet. Resultatet fra denne studien viser også at nøytralisering av Omikron ble betydelig redusert hos alle personer som var nylig vaksinert med 2 doser av mRNA vaksine. I motsetning til dette, hadde 2 doser mRNA-vaksine fremdeles tilstrekkelig effektivitet på å indusere nøytraliserende immunitet mot det ikke-muterte SARS-CoV-2 og deltavarianten. Tre doser av mRNA-vaksine fremkaller imidlertid sterk kryss-nøytralisering inkludert mot Omikron. Denne studien viser at kryssnøytralisering av omikronvarianten er betydelig høyere hos personer vaksinert med 3 mRNA doser mest sannsynlig gjennom økt kryss-reaktivitet av nøytraliserende antistoffer. Den cellulære immunresponsen er mer kryss-reaktiv enn den humorale (29), og mRNA-vaksiner kan stimulere den cellulære immunresponsen i tillegg til den humorale, uten bruk av adjuvans (20). Kryss-reaktivitet hos folk som har blitt vaksinert med 3 doser av mRNA-vaksine øker enten ved at affiniteten av eksisterende antistoffer økes eller antistoffene binder til epitoper av andre koronaviruser, i tillegg til epitopene av Omikron (31). Dette funnet er i tråd med andre studier som har bevist at en tredje dose av mRNA-vaksine fører til økt antistoffnivå mot Omikron slik at effektiviteten av vaksinen økes (27,28).

I en annen studie som forsket på virkningen av Pfizer's BNT162b2 vaksine mot omikronvarianten av SARS-CoV-2 ble det gjort funn som sier at omikronvarianten klarer til en viss grad å unngå å bli nøytralisert av antistoffer etter vaksinasjon med Pfizer's BNT162b2 (35). Denne studien var utført på bakgrunn av en hypotese som sier at vaksiner har dårligere effekt mot covid-sykdom forårsaket av omikronvarianten som kan svekke effekten av vaksinasjon og føre til re-infeksjon på grunn av mutasjoner i spike-proteinene på overflaten av viruset. Studien sammenlignet blodprøver fra personer som var vaksinert og hadde hatt SARS-CoV-2 infeksjon, med blodprøver fra personer som var vaksinert, men ikke hadde fått påvist SARS-CoV-2 infeksjon i forkant av vaksinasjonen. Her fant de blant annet ut at det var høyere nøytraliseringsaktivitet mot SARS-CoV-2 hos personer som tidligere hadde hatt infeksjonen og blitt vaksinerte, enn hos personer som kun hadde blitt vaksinert. Det var imidlertid en betydelig stor reduksjon i nøytraliserende aktivitet i begge gruppene hos deltakere som hadde infeksjonen forårsaket av omikronvarianten av SARS-CoV-2. Dette kom studien fram til ved å se hvor høy nøytraliseringsaktivitet som måtte til for å utvikle beskyttelse mot Omikron i forhold til mot det opprinnelige SARS-CoV-2 viruset. For å nøytralisere Omikron på likt nivå som vaksiner nøytraliserer det opprinnelige viruset, måtte man i tillegg til vaksinasjon ha blitt infisert med Omikron en gang før. Dette betyr at for å oppnå immunitet mot Omikron så behøver man å bli eksponert for antigenet flere ganger enn det som trengs for beskyttelse mot det opprinnelige SARS-CoV-2 viruset. Studien sier videre at grunnen til dette kan være at det oppstår et stort antall mutasjoner i spike-proteinet og andre bestanddeler av viruset.

Omikronvarianten (B.1.1.529) av SARS-CoV-2 viste resistans mot nøytralisering hos både nylig friske personer etter Covid-19 og personer vaksinert med en av de godkjente Covid-19 vaksinene, BNT162b2 (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson) og ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), i studien gjort av Lihong Liu et.al (3). I den samme studien ble det observert redusert nøytraliserende aktivitet mot omikronvarianten i serum fra personer som har fått en booster / tredje dose i tillegg til den primære vaksinasjonen. For å undersøke den reduserte nøytraliseringssevnen mot omikronvarianten, ble det brukt 19 monoklonale antistoffer mot spikeproteinet til pseudoviruset hvor 17 av dem er rettet mot RBD (reseptorbindende domene) og 2 mot NTD (N-terminal domene). Forsøket viste at 17 av de 19 monoklonale antistoffene mistet sin nøytraliseringssevne helt eller delvis. For å forstå

antistoff-resistensen til Omikron i forhold til andre tidligere varianter av viruset, ble nøytraliseringsaktivitet av nøytraliserende monoklonale antistoffer mot pseudovirus av tidligere ulike koronaviruser testet. Resultatene viste at de tidligere koronavirusvariantene er resistente kun mot antistoffer rettet mot NTD (N-terminal domene), klasse 1 og klasse 2 RBD (reseptorbindende domene). Omikronvarianten med ytterligere mutasjoner har derimot vist seg til å være fullstendig resistent mot klasse 1 og 2 RBD-antistoffer samt delvis resistent mot klasse 3 og 4 RBD-antistoffer. Funnene fra denne studien forsterker andre studiers funn om omikronvariantens evne til å unngå å bli nøytralisert av tilgjengelige antistoffer. På grunn av denne evnen til å unngå nøytraliseringen, har omikronvarianten vist seg til å gi hyppigere reinfeksjon enn tidligere SARS-CoV-2 varianter.

Funnene i studien av Sandile Cele et al. Viser også at Omikron er en variant som er vanskeligere å oppnå immunitet mot enn det opprinnelige SARS-CoV-2 viruset, men at vaksinasjon fremdeles er et viktig forebyggende tiltak (35). Dette er fordi resultatene fra studien indikerer at en kombinasjon av vaksinasjon med mRNA-vaksinen BNT162b2 og tidligere infeksjon eller boosting er det som skal til for å oppnå tilstrekkelig beskyttelse mot symptomatisk omikron-infeksjon. Studien sier at dette også kan være grunnen til at vaksinasjon med BNT162b2 tidligere har blitt vist til være en effektiv måte å forhindre sykehusinnleggelse forårsaket av omikronvarianten i Sør-Afrika. Dette er i samsvar med en studie som refereres til av Sandile Cele et. al. der det ble gjort funn som sier at booster-doser med Pfizer's mRNA-vaksine (BNT162b2) muligens har klart å øke antistoffers nøytraliseringsbredde. Dette betyr at den nøytraliserende evnen av antistoffer økes av booster-doser og det har blitt vist i studien referert av Sandile Cele et. al. at dette fører til en reduksjon i omikronvariantens evne til å unngå virkningen av antistoffene.

Omikronvarianten av SARS-CoV-2 har 3 undergrupper; BA.1, B.A1 + R346K og B.A.2 (37). Alle disse undergruppene har 21 felles forandringer i spikeproteinet hvor BA.2 har 8 unike forandringer og BA.1 med 13 unike forandringer. BA.1 + R346K har en forandring mer enn BA.1. I en studie der man forsket på SARS-CoV-2 omikronundergrupper sine evner til å unngå antistoffer, ble det funnet at hos de personene som har fått en booster vaksinedose, var mangelen på nøytraliseringsaktivitet mot de 3 Omikron-undergruppene mindre uttalte (37).

Andre studier har også demonstrert den økte effektiviteten grunnet en tredje dose av mRNA vaksine mot omikronvarianten og støtter dermed dette funnet (27, 28). Disse endrete antigenegenskapene hos omikronvarianter kan derfor true effektiviteten av dagens Covid-19-vaksiner og illustrerer samtidig viktigheten av en boosterdose.

I en studie av Delphine Planas et.al, ble et Omikron-virus isolert, og den isolerte omikronvarianten ble testet for sin følsomhet mot 9 monoklonale antistoffer (bamlanivimab, etesevimab, cilgavimab, tixagevimab, casirivimab, imdevimab, regdanvimab, sotrovimab og adintrevimab) som har blitt klinisk godkjent eller er i utvikling, og mot antistoffer som finnes i serumprøver fra 115 personer vaksinert med Covid-19-vaksine eller personer som har blitt friske etter Covid-19 (29). De ni klinisk godkjente monoklonale antistoffene hører til de fire hovedklassene av anti-RBD antistoffer. Fem av de klinisk godkjente antistoffene (bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab og regdanvimab) mistet sin antiviral-aktivitet og viste svekket bindingsevne til omikron-infiserte celler sammenlignet med deltainfiserte celler. De resterende 4 monoklonale antistoffene var delvis aktive og viste mindre svekket bindingsevne til de omikron-infiserte cellene i forhold til de andre 5 monoklonale antistoffene. Dette igjen viser at Omikron kan fullstendig eller delvis unngå nøytraliserende antistoffer. Dette funnet påpeker at evnen til å unngå nøytraliserende antistoffer korrelerer med den reduserte bindingsevnen av nøytraliserende antistoffer til spikeproteinene på omikronvarianten. Nesten ingen nøytraliseringsaktivitet mot omikronvarianten ble detektert etter den primære vaksinasjon med Pfizer- eller AstraZeneca-vaksine. Hos personer som har fått en tredje dose av Pfizer-vaksine (BNT162b2), økte nivået av anti-SARS-CoV-2 nøytraliserende antistoffer betydelig. Antistoffenes svekkede evne til å nøytraliserer omikronvarianten er hovedgrunnen til høyt antall re-infeksjonstilfeller med Covid-19 og rask spredning hos både immune og ikke-immune personer da koronapandemien var preget av Omikronvarianten. Dette igjen truer effektiviteten av dagens Covid19-vaksiner og viser viktigheten av boosterdosene. En boosterdose forbedrer kvaliteten og nivået av den humorale immunresponsen slik at det er mindre risiko for at man blir alvorlig syk av viruset. Fattige land som har lav vaksinasjonsrate vil kunne bli mest utfordret og hardest rammet av omikronvarianten av SARS-CoV-2 siden boosterdosene av koronavaksiner ikke er lett tilgjengelig for alle i forhold til i rike land som for eksempel Norge.

Studier om omikronvariantens evne til å unngå immunresponsen støtter hverandre om at 2 doser av mRNA vaksine ikke er tilstrekkelig for forebygging av omikronvariant. De nye mutasjonene hos omikronvarianten fører til at den klarer å unngå humoral immunrespons fremkalt av den primære vaksinasjonsserien. Studiene viser også hvor viktig det er å få en boosterdose av mRNA-koronavaksine.

5. Konklusjon

Målet med denne oppgaven var å finne svar på hvordan mRNA-vaksiner virker mot omikronvarianten av SARS-CoV-2 ved å utføre litteratursøk av relevant og oppdatert forskning.

Omikronvarianten har blitt vist av flere studier til å bli påvirket i mindre grad av koronavaksiner ved å ha høyere affinitet til ACE2-reseptorer samtidig som viruset har evnen til å unngå binding av nøytraliserende antistoffer i større grad enn andre varianter på grunn av mutasjoner i spike-proteinet. Resultatene fra flere studier viser at effektiviteten av mRNAvaksiner fra Pfizer og Moderna øker med boosterdose som fører til økning i produksjon og affinitet av nøytraliserende antistoffer mot SARS-CoV-2 viruset og dens varianter inkludert Omikron. Fordelen med mRNA-vaksiner, i forhold til proteinbaserte vaksiner, er at det ikke er behov for adjuvans til stimulering av både cellulær og humoral immunrespons samtidig som den stimulerende immunresponsen er rettet mot kun det ønskede antigenet.

Funnene viser viktigheten av booster doser av mRNA-vaksiner i en situasjon som covid-19 pandemien der det stadig oppstår nye mutasjoner i virusets genom.

Litteraturliste

1. [Folkehelseinstituttet \(FHI\)](#). Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sykdommen covid19[Internett]. Oslo: FHI; 08.02.2020 [oppdatert 07.02.2022; hentet 18.05.2023]
Tilgjengelig fra : <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019ncov/?term=&h=1>
2. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update on Covid-19-8 March 2023 [Internett]. Geneva: WHO; 08.03.2023 [hentet 18.05.2023]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---8march-2023>
3. Liu L, Iketani S, Guo Y, Chan J, Wang M, Liu L et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature*.2021;602:676-681
4. Cheng S M S, Mok C K P, Leung Y W Y, Ng S S, Chan K C K, Ko F W et al. Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Omicron variant BA.1 following homologous and heterologous CoronaVac or BNT162b2 vaccination. *Nature Medicine*. 2022; 28:486-489
5. Viana R, Moyo S, Amoako D G, Tegally H, Scheepers C, Althaus C L et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Southern Africa. *Nature*.2022;603:679-686
6. Rollag H, Müller F, Tønjum T, red. *Medisinsk mikrobiologi*. Utgave- 4. Oslo: Gyldendal Akademisk;2020
7. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. Covid: virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The Journal of Gene Medicine*. 2020;23(2): e3303

8. Taxt A M, Grødeland G, Lind A, Müller F. Status for vaksineutvikling mot covid-19. Tidsskriftet.2020;13
9. Shaffer C. The Baltimore Classification system [Internett]. The UK. NEWS medical and life sciences; [oppdatert 26.02.2019; Hentet 18.05.2023] Tilgjengelig fra : <https://www.newsmedical.net/life-sciences/The-Baltimore-Classification-System.aspx>
10. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature.2020;579: 270-273
11. Santos I A, Grosche V R, Bergamini F, Sabino-Silva R, Jardim A C. Antivirals Against Coronaviruses: Candidate drugs for SARS-CoV-2 Treatment? Frontiers. Figure 1 Schematic structure of SARS-CoV-2.
12. Hoffman M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell.2020;181(2):271-280
13. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science.2020;367(6485):1444-1448
14. Bazargan M, Elahi R, Esmailzadeh A. Omicron: virology, immunopathogenesis, and laboratory diagnosis. The Journal of Gene Medicine.2022;24(7): e3435
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). SARS-CoV-2 variants of concern as of 17 may 2023 [Internett]. Stockholm: ECDC;17.05.2023 [Hentet 18.05.2023] Tilgjengelig fra: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
16. Folkehelseinstituttet. Nytt om omikrons spredningsevne i norske husstander. [Internett]. Oslo: FHI;11.03.2022. [hentet 18.05.2023] Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nyheter/2022/nytt-om-omikrons-spredningsevne-i-norske-husstander/>
17. Folkehelseinstituttet. Påvisning og overvåkning av SARS-CoV-2 virusvarianter.

[Internett]. Oslo: FHI;03.02.2021. [oppdatert 12.04.2023, hentet 18.05.2023] Tilgjengelig fra:
<https://www.fhi.no/nettpub/veileder-for-mikrobiologiske-laboratorieanalyser/covid19/pavisning-og-overvakning-av-sars-cov-2-virusvarianter/>

18. Khan K, Karim F, Ganga Y, Bernstein M, Jule Z, Reedoy K et al. Omicron BA.4/BA.5 escape neutralizing immunity elicited by BA.1 infection. Nature communications .2022;13(4686)

19.Norges Helseinformatikk (NHI). Om vaksiner [Internett]. Trondheim: NHI; 21.04.2021 [oppdatert 21.04.2021; hentet 18.05.2023]. Tilgjengelig fra:
<https://nhi.no/livsstil/reise/omvaksiner/>

20.Shishido A.A, Barnes A.H., Narayanan S., Chua J.V., Covid-19 Vaccines - All You Want to Know. Thieme. 2023; 44 (01): 143-172.

21.Statens legemiddelverk. Hvordan virker de ulike koronavaksinene? [Internett]. Oslo: Statens legemiddelverk; 2020 [oppdatert 01.02.2023; hentet 18.05.2023]. Tilgjengelig fra:
<https://legemiddelverket.no/godkjenning/koronavaksiner/vaksineteknologier>

22. Verbeke R., Hogan M.J., Lore K., Pardi N. Innate immune mechanisms of mRNA vaccines. CellPress: Immunity. 2022; 55 (11): 1993-2005.

23.Schoenmaker L., Witzigmann D., Kulkarni J.A., Verbeke R., Kersten G. et. al. mRNA lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. Int J Pharm. 2021; 601:120586.

24. HealthFeedback. How were mRNA vaccines developed for COVID-19? [Internett] 02. juni 2021 [hentet 18.mai 2023] Tilgjengelig fra:

<https://healthfeedback.org/how-were-mrna-vaccines-developed-for-covid-19/> 25.Tenforde M.W, Self W.H, Adams K., Galgani M., Ginde A.A., McNeal T. et. al.

Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. JAMA. 2021; 326 (20): 2043-2054

26. Andrews N., Stowe J., Kirsebom F., Toffa S., Rickeard T., Gallagher E. et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl Med.* 2022; 386:1532-1546
27. Lauring A S, Tenforde M W, Chappel J D, Gaglani M, Ginde A A, McNeal T et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *The bmj.* 2022;376: e069761
28. Sharma A, Oda G, Holodniy M.: Effectiveness of Messenger RNA–based Vaccines During the Emergence of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron Variant. *Clinical Infectious Diseases.* 2023;76(7):1346
29. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature.* 2022;602:671-675
30. Subramoney K, Mtileni N, Bharuthram A, Davis A, Kaleng B, Rikhotso M et al. Identification of SARS-CoV-2 Omicron variant using spike gene target failure and genotyping assays, Gauteng, South Africa, 2021. *Journal of Medical virology.* 2022;94:36763684
31. Goel R.R., Painter M.M., Lundgreen K.A., Apostolidis S.A., Baxter A.E., Giles J.R. et al. Efficient recall of Omicron-reactive B cell memory after a third dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *CellPress.* 2022; 185 (11): 1875-1887
32. Cele S., Jackson L., Khoury D.S., Khan K., Moyo-Gwete T., Tegally H. et al. Omicron extensively but incompletely escapes Pfizer BNT162b2 neutralization. *Nature.* 2021; 602: 654-656

33. Garcia-Beltran W, Denis K, Hoelzemer A, Lam E, Nitido A, Sheehan M et al. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Cell*. 2022;185(3):457-466
34. Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer A, Ginn H M et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.3.51 from natural and vaccine-induced sera. *Cell*. 2021;184(9):2348-2361
35. Tian F, Tong B, Sun L, Shi S, Zheng B, Wang Z et al. N501Y mutation of spike protein in SARS-CoV-2 strengthens its binding to receptor ACE2. *eLife*. 2021;10: e69091
36. Cao Y., Wang J., Jian F., Xiao T., Song W., Yisimayi A. et. al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralization. *Nature*. 2021; 602: 657-663
37. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan J, Huang Y et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 omicron sublineages. *Nature*. 2022;604:553-556

