

## Dopisy

### VÝZKUMNÝ DOPIS

#### Detekce vakcín Messenger RNA COVID-19 v lidském mateřském mléce

Očkování je základním kamenem v boji proti pandemickému onemocnění COVID-19. Počáteční klinické studie vakcíny proti messengerové RNA (mRNA) však vyloučily několik zranitelných skupin, včetně malých dětí a kojících jedinců.<sup>1</sup> Americká potravinová

**+**  
Doplňkový obsah

a lékový úřad rozhodl o autorizaci COVID-19 mRNA vac-

u kojenců mladších 6 měsíců, dokud nebude k dispozici více údajů, a to z důvodu možného ovlivnění imunitních reakcí dětí, které může změnit jejich imunitu.<sup>2</sup> Centers for Disease Control and Prevention doporučuje nabízet mRNA vakcíny COVID-19 kojícím osobám,<sup>3</sup> ačkoli možný přechod mRNA vakcíny do mateřského mléka, který by vedl k expozici kojenců mladších 6 měsíců, nebyl zkoumán. Tato studie zkoumala, zda lze mRNA vakcíny COVID-19 detekovat v exprimovaném mateřském mléce (EBM) kojících osob, které dostaly vakcínu do 6 měsíců po porodu.

**Metody** | Do této kohortové studie bylo zařazeno 11 zdravých kojících žen, kterým byla do 6 měsíců po porodu podána vakcína Moderna mRNA-1273 (n = 5) nebo vakcína Pfizer BNT162b2 (n = 6) (tabulka 1). Účastníci byli požádáni, aby vzorky EBM odebrali a okamžitě zmrazili doma až do převozu do laboratoře. Vzorky EBM byly odebírány před očkováním (kontrola) a po dobu 5 dnů po očkování. Celkem 131 vzorků EBM bylo odebráno 1 hodinu až 5 dní po podání vakcíny. Extracelulární vezikuly (EV) byly

izolované v EBM pomocí sekvenční centrifugace a koncentrace EV byla stanovena pomocí ZetaView (Analytik).

(eMetody v [dodatku](#)). Přítomnost mRNA vakcíny COVID-19 v různých frakcích mléka (celé EBM, tuk, buňky a supernatant EV) byla stanovena pomocí dvoustupňové kvantifikační reverzní transkriptázové polymerázové řetězové reakce. Mez detekce vakcíny byla 1 pg/ml EBM (eMetody v [Dodatku](#)).

**Výsledky** | Z 11 zařazených kojících jedinců byla v 7 vzorcích od 5 různých účastníků v různých časech až do 45 hodin po očkování detekována stopová množství vakcín BNT162b2 a mRNA-1273 COVID-19 mRNA (tabulka 2). Průměrná hodnota (SD)

Tabulka 1. Demografické a klinické údaje o vzorcích mateřského mléka odebraných od 11 kojících osob po podání mRNA vakcíny COVID-19

Účastník Ne.	Mateřský věk, y	Rasa a etnický původ	Způsob dodání	Gestační věk při porodu, wk	Načasování vakcíny po porodu, wk	Typ vakcíny <sup>a</sup>
1	33	Bílá	Vaginální	26	10	mRNA-1273
2	33	Bílá	Vaginální	39	25	BNT162b2
3	35	Bílá	Vaginální	37	9	BNT162b2
4 <sup>b</sup>	34	Asijské	Císařský řez	39	18	BNT162b2
5	37	Bílá	Císařský řez	39	7	mRNA-1273
6 <sup>b</sup>	37	Bílá	Vaginální	32	6	mRNA-1273
7 <sup>b</sup>	22	Bílá	Vaginální	38	24	BNT162b2
8b	35	Bílá	Císařský řez	39	4	BNT162b2
9	38	Černá	Vaginální	39	20	BNT162b2
10 <sup>b</sup>	34	Bílá	Císařský řez	39	7	mRNA-1273
11	35	Bílá	Císařský řez	26	5	mRNA-1273

Zkratka: mRNA, messengerová RNA.

Pfizer-BioNTech.

<sup>a</sup> mRNA-1273 byla vyrobena společností Moderna a BNT162b2 společností

<sup>b</sup> Účastníci, u nichž byla v mateřském mléce detekována mRNA vakcíny.

Tabulka 2. Detekce vakcinační RNA v plném mateřském mléce a extracelulárních vezikulách u 5 pacientek v různých časových bodech po očkování

Účastník Ne.	Typ vakcíny	Časové body očkování detekce mRNA v EBM	Koncentrace vakcíny mRNA detekovaná ve plnotučné mléko <sup>a</sup>	Koncentrace detekovaná mRNA v elektrických vozíčkách EBM <sup>a</sup>
4	BNT162b2	27-h <sup>b</sup> Vzorek	Nezjištěno	14,01 pg/ml
6	mRNA-1273	27hodinové a 42hodinové vzorky <sup>b</sup>	11,7 pg/ml	16,78 pg/ml
7	BNT162b2	37-h <sup>b</sup> Vzorek	Nezjištěno	4,69 pg/ml
8	BNT162b2	1h a 3h <sup>b</sup> Vzorky	1,3 pg/ml	6,77 pg/ml
			2,5 pg/ml	2,13 pg/ml

Zkratka: EBM, exprimované mateřské mléko; EVs, extracelulární vezikuly; mRNA, messengerová RNA.

<sup>a</sup> Jednotky koncentrace jsou pikogramy mRNA na mililitr

ekvivalentu plnotučného  
mléka.

<sup>b</sup> Vzorek použitý pro detekci  
koncentrace mRNA vakcíny.

výtěžnost EV izolovaných z EBM byla  $9,^{110}$  ( $5,^{010}$ ) částic/ml a průměrná velikost částic (SD) byla 110,0 (3,0) nm. Vakcinační mRNA se objevuje ve vyšších koncentracích v EV než v plnotučném mléce (tabulka 2). Ve vzorcích EBM před vakcinací ani po vakcinaci nebyla po 48 hodinách od odběru zjištěna žádná vakcinační mRNA. V tukové frakci EBM ani v buněčných peletách EBM nebyla rovněž zjištěna žádná mRNA vakcíny COVID-19.

**Diskuse |** Ojedinelá přítomnost a stopové množství mRNA vakcíny COVID-19 zjištěné v EBM naznačují, že kojení po vakcinaci mRNA vakcíny COVID-19 je bezpečné, zejména po 48 hodinách od vakcinace. Tyto údaje poprvé podle našich znalostí demonstrují biodistribuci mRNA vakcíny COVID-19 do buněk mléčné žlázy a potenciální schopnost tkáňových EV obalit mRNA vakcíny, která může být transportována do vzdálených buněk. O biodistribuci a lokalizaci lipidových nanočástic v lidských tkáních po vakcinaci mRNA COVID-19 bylo dosud publikováno jen málo zpráv. U potkanů byly až 3 dny po intramuskulárním podání zjištěny nízké hladiny mRNA vakcíny v srdci, plicích, varlatech a mozkových tkáních, což svědčí o biodistribuci ve tkáních. <sup>4</sup> Předpokládáme, že po podání vakcíny jsou lipidové nanočástice obsahující mRNA vakcíny přenášeny do mléčných žláz hematogenní a/nebo lymfatickou cestou. <sup>5,6</sup> Dále spekulujeme, že mRNA vakcíny uvolněná do cytosolu mléčných buněk může být rekrutována do vyvíjejících se EV, které se později se- kreují v EBM.

Mezi omezení této studie patří relativně malý vzorek a nedostatek funkčních studií, které by prokázaly, zda je detekovaná mRNA vakcíny translačně aktivní. Rovněž jsme netestovali možnou kumulativní expozici mRNA vakcíny po častém kojení u kojenců. Domníváme se, že kojení po očkování matky vakcínou COVID-19 je bezpečné. Je však třeba opatrnosti ohledně kojení dětí mladších 6 měsíců v prvních 48 hodinách po očkování matky, dokud nebudou provedeny další studie bezpečnosti. Kromě toho je třeba vzít v úvahu možnou interferenci mRNA vakcíny COVID-19 s imunitní odpovědí na více rutinních vakcín podávaných kojencům během prvních 6 měsíců věku. Pro lepší vyhodnocení vlivu mRNA vakcín na výsledky kojení je velmi důležité, aby do budoucích vakcinačních studií byly zahrnuty i kojící osoby.

Nazeeh Hanna, MD  
Ari Heffes-Doon, MD  
Xinhua Lin, PhD.  
Claudia Manzano De Mejia, MD  
Bishoy Botros, BS  
Ellen Gurzenda, BS  
Amrita Nayak, MD

**Autorské afilace:** (Hanna, Heffes-Doon, Nayak); nemocnice Women and Children's, NYU Langone Hospital-Long Island, NYU Long Island School of Medicine, Mineola, New York  
Research Laboratory, NYU Long Island School of Medicine, Mineola, New York (Lin, Manzano De Mejia, Botros, Gurzenda).

**Přijato k publikaci:** července 2022.

**Zveřejněno online:** doi:10.1001/jamapediatrics.2022.3581.

**Oprava:** Tento článek byl opraven 30. září 2022, aby byl opraven rok studijního období a další drobné tiskové chyby v eMetodách v Dodatku.

**Korespondující autor:** Nazeeh Hanna, MD, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, NYU Langone Hospital-Long Island, NYU Long Island School of Medicine, 259 First St, Mineola, NY 11501 ([nazeehanna@gmail.com](mailto:nazeehanna@gmail.com)).

**Příspěvky autorů:** Hanna měl plný přístup ke všem údajům ve studii a přebírá odpovědnost za integritu údajů a přesnost analýzy dat.

*Koncepce a design:* Všichni autoři.

*Získávání, analýza nebo interpretace dat:* Všichni autoři.

*Příprava rukopisu:* Hanna, Heffes-Doon, Lin, Nayak.

*Kritická revize rukopisu s ohledem na důležitý intelektuální obsah:* Všichni autoři.

*Statistická analýza:* Hanna, Lin.

*Získané finanční prostředky:* Hanna.

*Administrativní, technická nebo materiální podpora:* Hanna, Lin, Manzano De Mejia, Botros, Gurzenda, Nayak.

*Dohled:* Hanna.

**Zveřejnění střetu zájmů:** Dr. Hanna uvedl, že získal granty od Národního institutu pro zdraví dětí a lidský rozvoj, Národního institutu pro vědy o životním prostředí, Americké plicní asociace, organizace March of Dimes, Ministerstva zdravotnictví státu New York a Nadace Roberta Wood Johnsona. Žádné další informace nebyly oznámeny.

**Financování/podpora:** Veškerou finanční a materiální podporu této práce poskytl oddělení pediatrie, NYU Langone Hospital-Long Island, New York University Long Island School of Medicine.

**Úloha sponzora/sponzora:** Podporující organizace se podílela na návrhu a provedení studie, sběru, správě, analýze a interpretaci dat, přípravě, kontrole nebo schválení rukopisu a rozhodnutí o předložení rukopisu k publikaci.

**Další příspěvky:** Děkujeme účastníkům, kteří se dobrovolně zapojili do této studie. Děkujeme Christie Clauss, PharmD (oddělení farmacie, NYU Langone Hospital-Long Island), za dobrovolné poskytnutí nepoužitých vakcín pro tuto studii a za kritickou revizi rukopisu. Děkujeme také následujícím osobám za dobrovolnou pomoc při náboru: Regině Caffertyové, RN (Pediatrické oddělení, NYU Langone Hospital-Long Island), a Elisabeth Sulgerové, MD, a Hollise Rosové, MD (Porodnicko-gynekologické oddělení, NYU Langone Hospital-Long Island). Žádná z těchto osob neobdržela za svůj příspěvek odměnu.

1. Van Spall HGC. Vyloučení těhotných a kojících žen ze studií vakcíny COVID-19: promarněná příležitost. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2724-2726. doi:10.1093/eurheartj/ehab103

2. Úřad pro kontrolu potravin a léčiv USA. Coronavirus (COVID-19) update: FDA schválil vakcíny Moderna a Pfizer-BioNTech COVID-19 pro děti do 6 měsíců věku. Vydáno 17. června 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-and-pfizer-biontech-covid-19-vaccines-children>.

3. Centra pro kontrolu a prevenci nemocí. Vakcíny COVID-19 během těhotenství nebo kojení. Přístup 8. března 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>.

4. Evropská agentura pro léčivé přípravky. Hodnotící zpráva: COVID-19 vakcína Moderna. Zveřejněno 11. března 2021. [http://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf).

5. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various trasy. *J Kontrolní uvolnění*. 2015;217:345-351. doi:10.1016/j.jconrel.2015.08.007

6. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, et al. Cutting edge: cirkulující exozomy s proteinem COVID spike jsou indukované vakcinací BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) před vznikem protilátek: nový mechanismus aktivace imunity mRNA vakcínami. *J Immunol*. 2021;207(10):2405-2410. doi:10.4049/jimmunol.2100637

