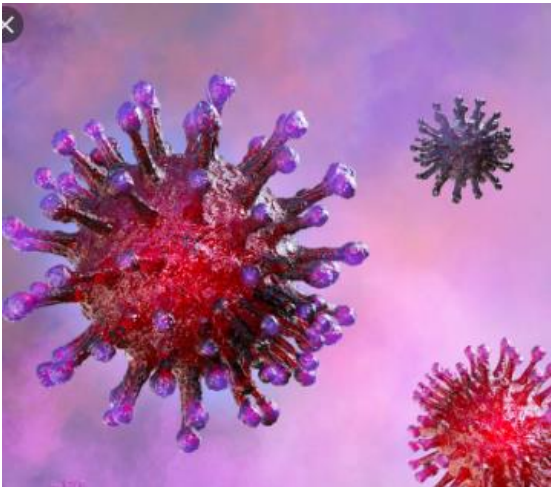


COVID-19, a molekuláris immunológia kihívása

2020.10.05. Szenior Akadémia



Falus András

A világ ma

Coronavirus Cases:

35,475,744

Deaths:

1,043,020

Recovered:

26,683,893

Magyarország ma

új fertőzött

905

kórházban

649

lélegeztető gépen

40

elhunyt

11

összesen

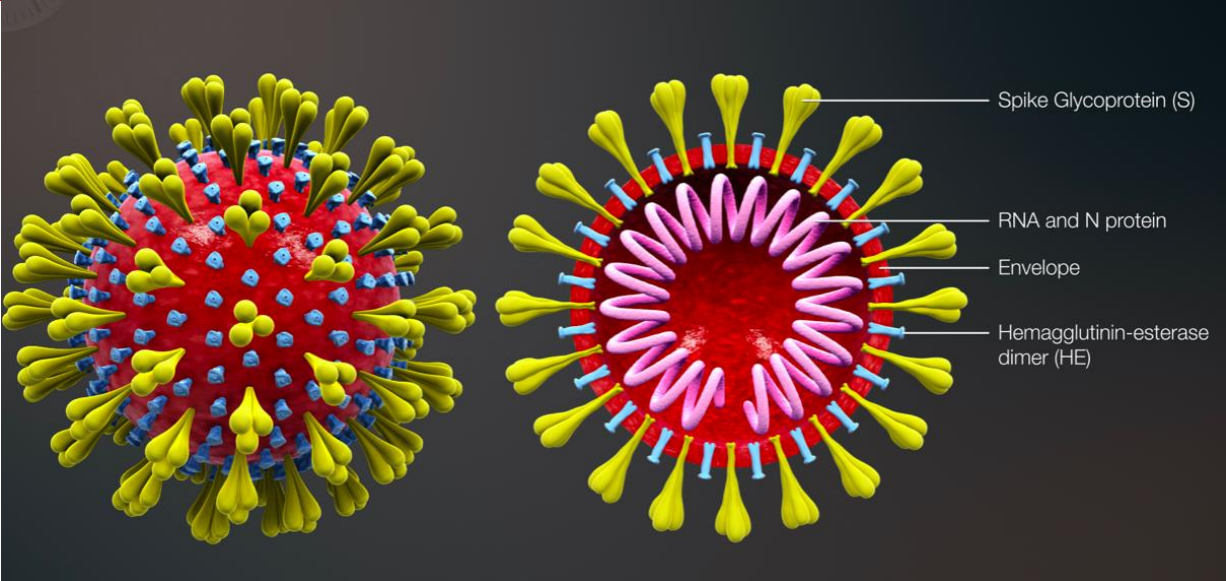
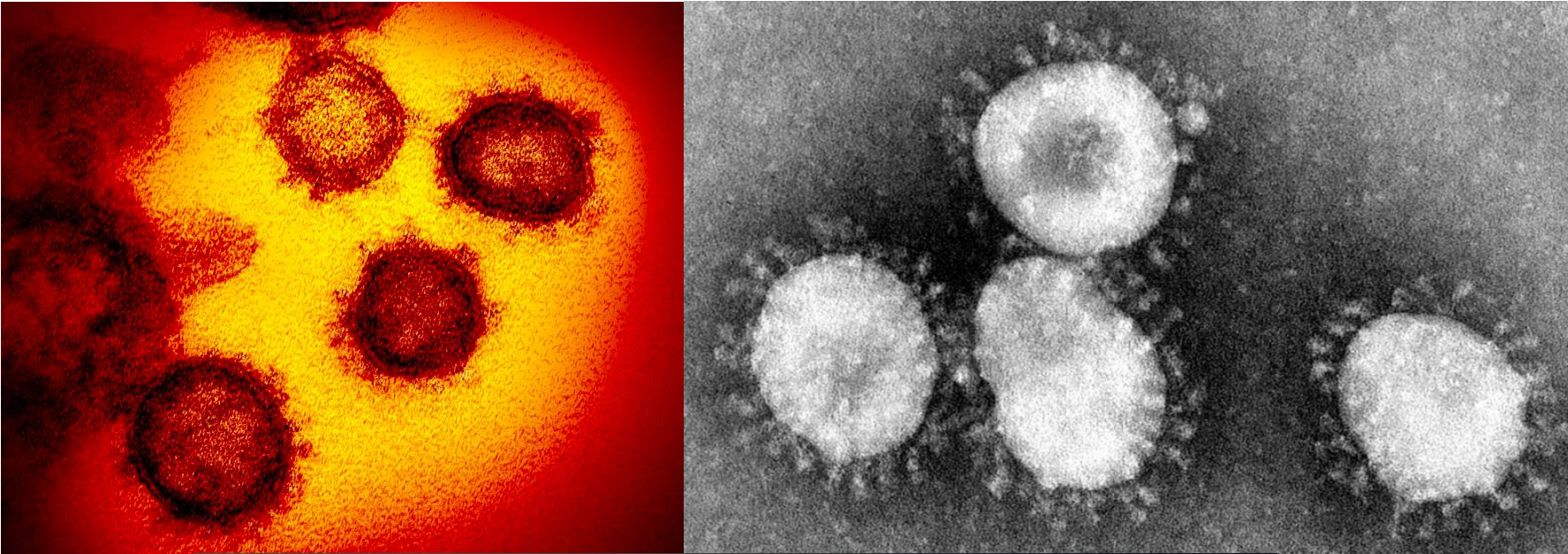
31,480

felgyógyult: 8,165

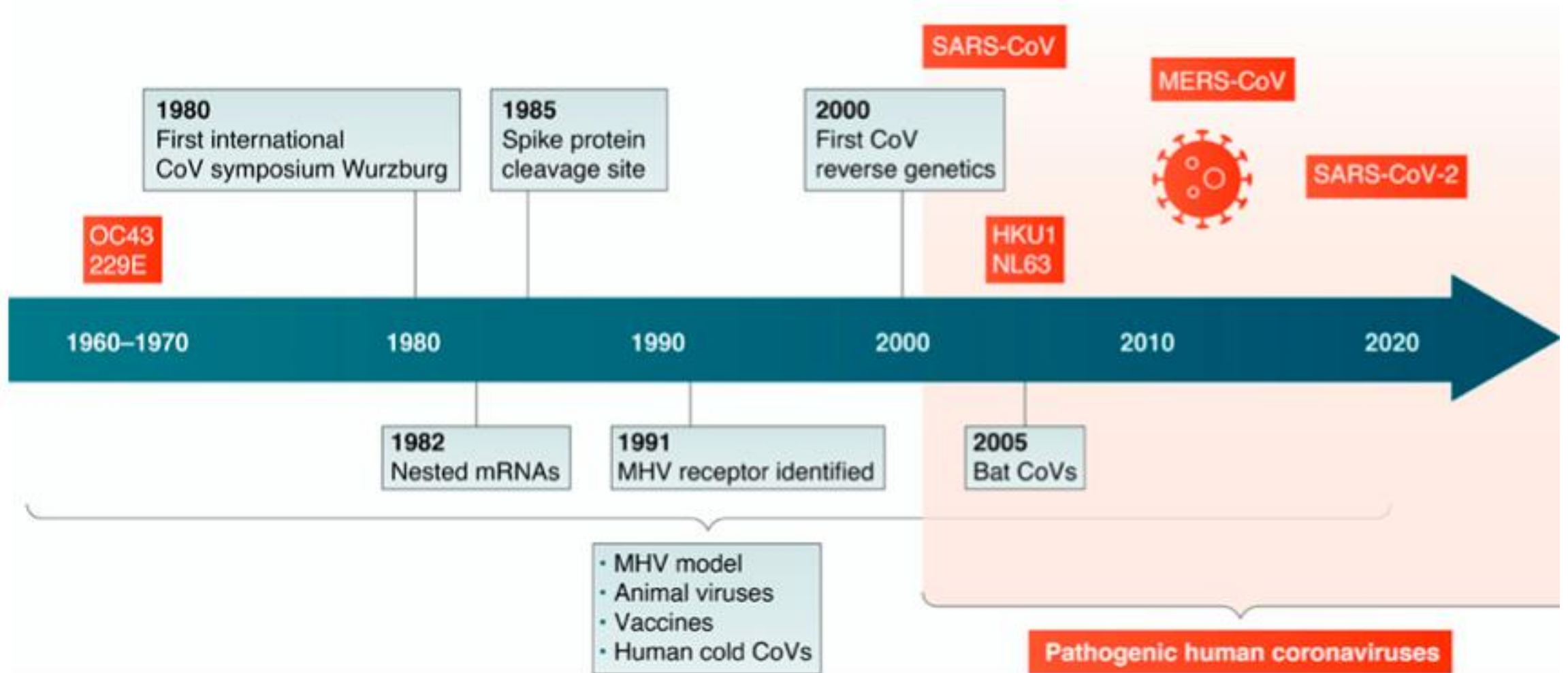
833

SARS-CoV-2 vírus

SARS-CoV-2



A koronavírusokat 60 éve ismerjük

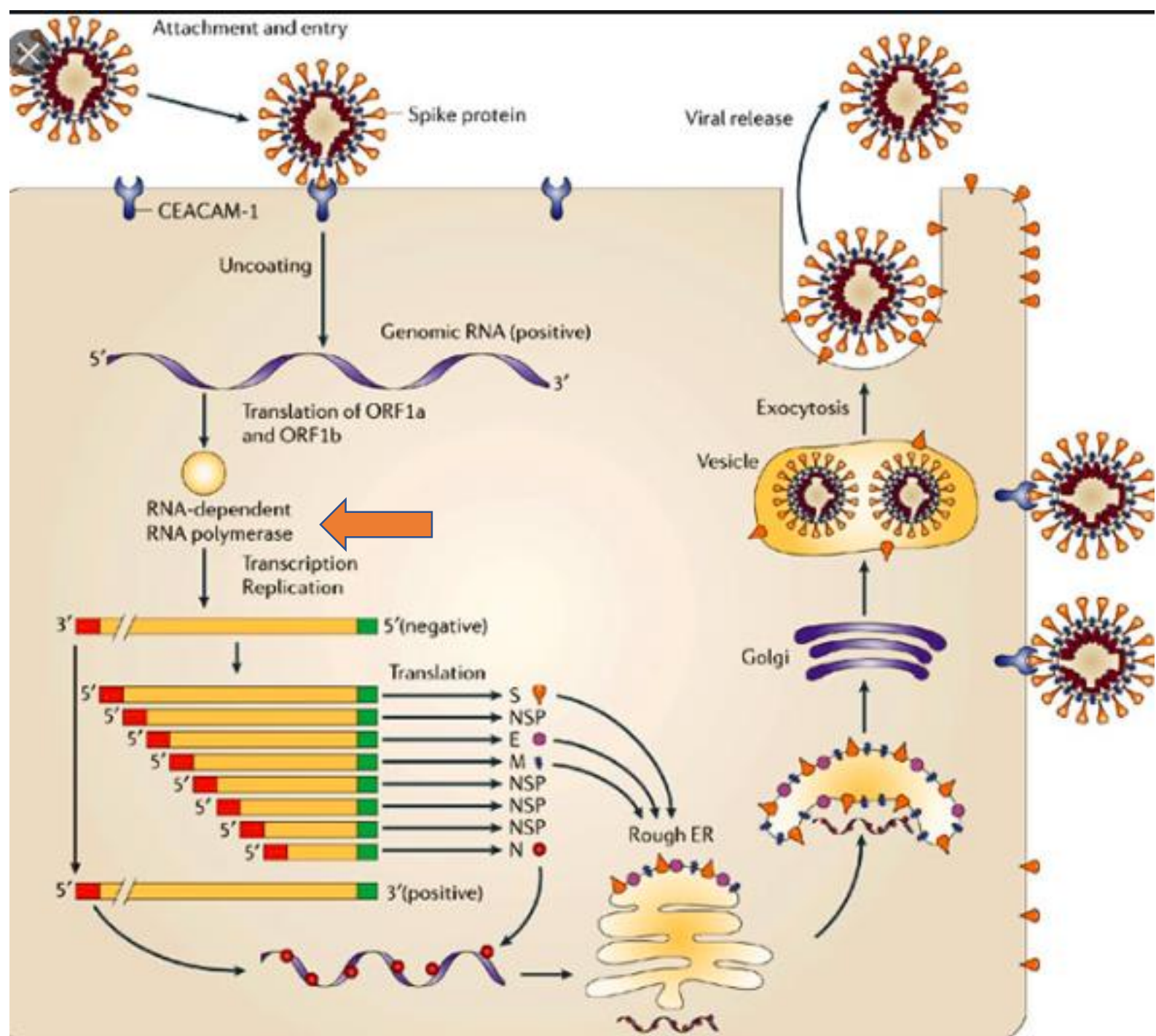


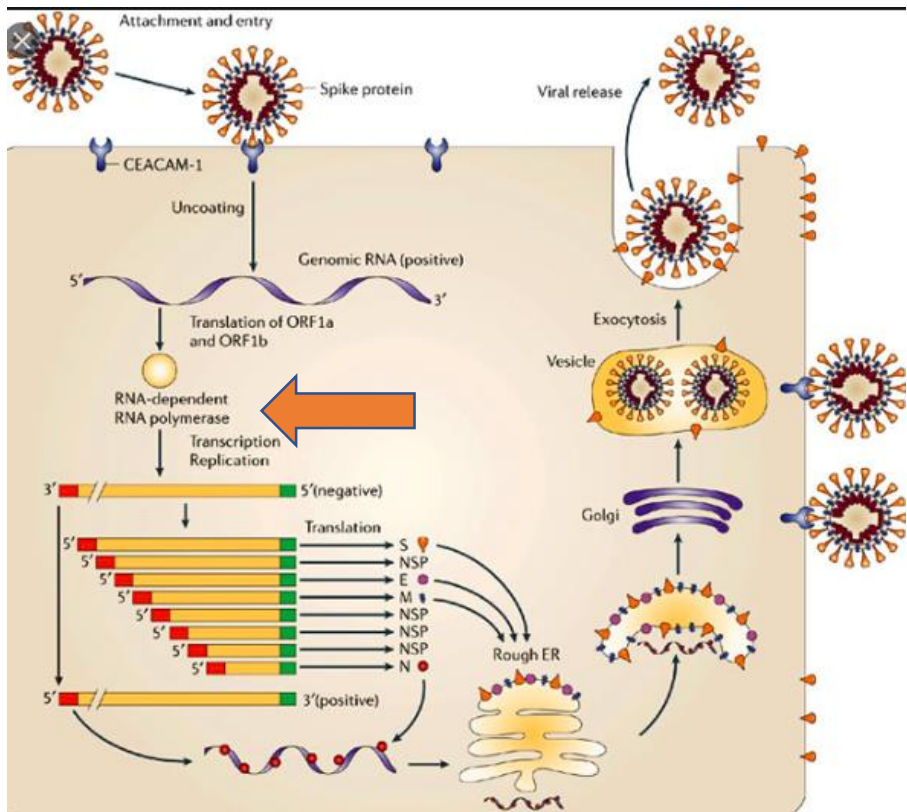
HCoV-OC43 & HCoV-HKU1
két jól ismert koronavírus
közönséges náthát okoz

+

SARS (súlyos heveny légzőszervi tünetegyüttes),

MERS..

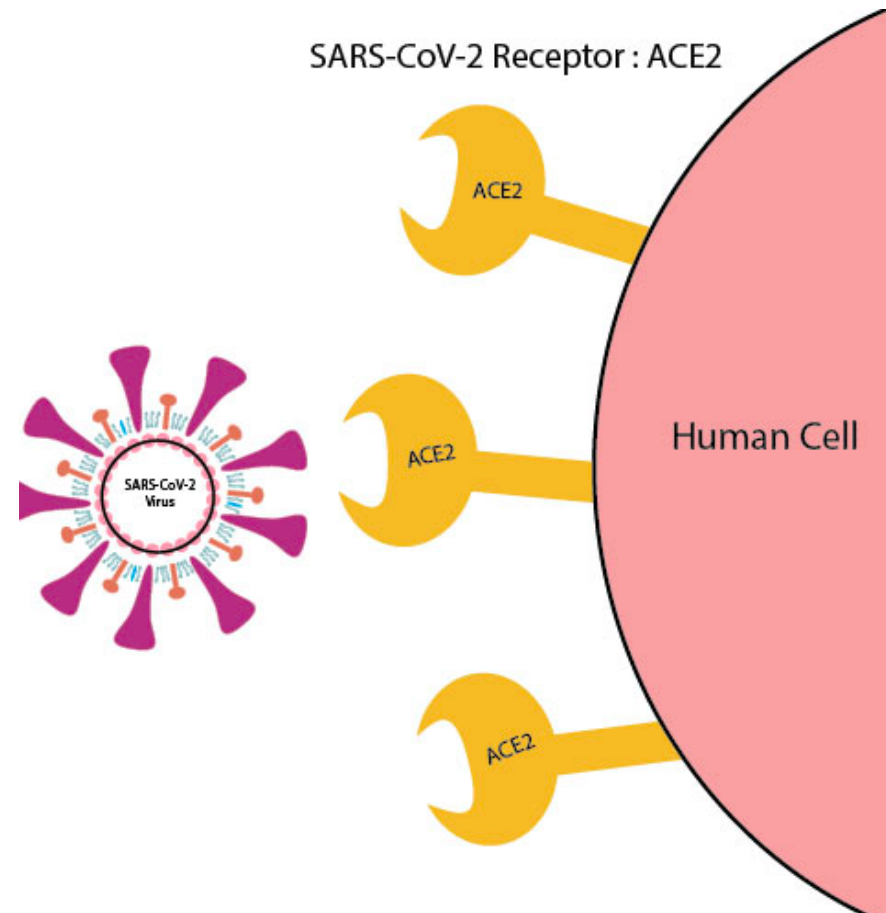
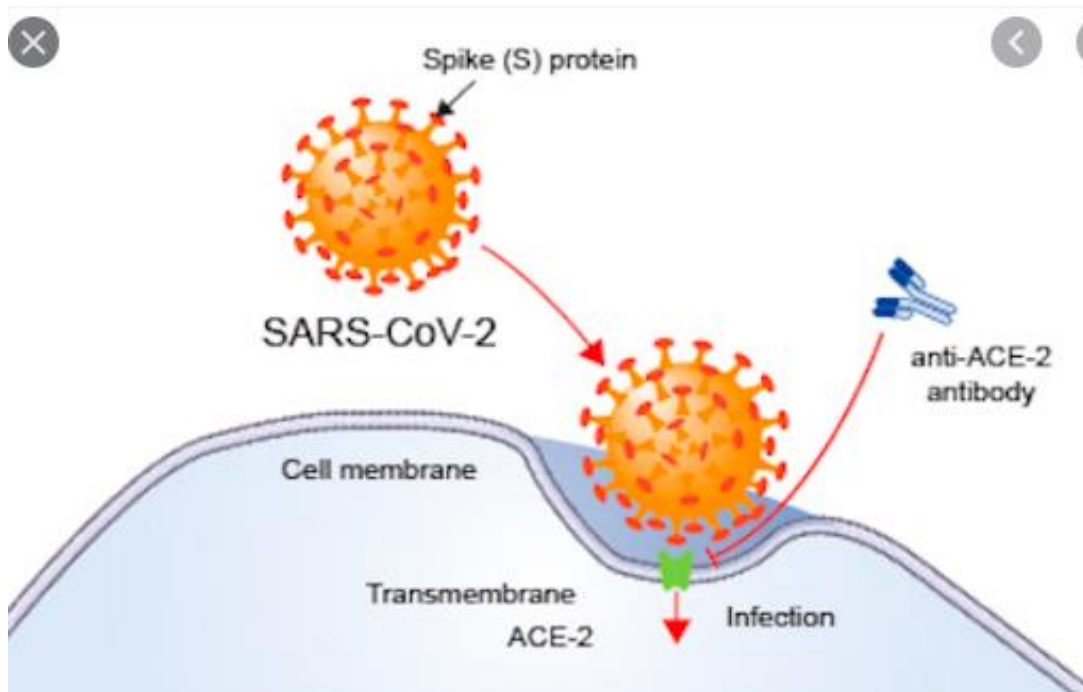




Remdesivir (Gilead)



A világtörténelem legsikeresebb járványvédekezése zajlik éppen 3



COVID betegség és terjedés

• G
• L
• O
• B
• A
• L
• I
• Z
• Á
• C
• I
• Ó

Növekvő kapcsolatrendszer és kölsönös függés ÁLDÁS VAGY ÁTOK?

- Gazdasági-pénzügyi: tőke, áru, munkaerő mozgások
- Kultúrális-technológiai-infrastrukturális
- Személyes szintű – utazások, kapcsolatok

„Nyájimmunitás”

A nyájimmunitás, vagy közösségi immunitás olyan immunitás egy fertőző betegséggel szemben, amely úgy jön létre, hogy a népesség egy bizonyos részének beoltása, vagy kigyógyulása védettséget biztosít a beoltatlanok számára is.

nem valószínű, mert eltérések:

- vírus dózisban
- genetikai háttérben (HLA)
- életkorban
- nemben
- kórelőzményekben
- életmódban

- **Ha igen: vakcina nyomán valósul meg**

The Majority of Infections are Mild

Seriousness of symptoms

80.9%



MILD
Like flu, stay at home

13.8%



SEVERE
Hospitalization

4.7%

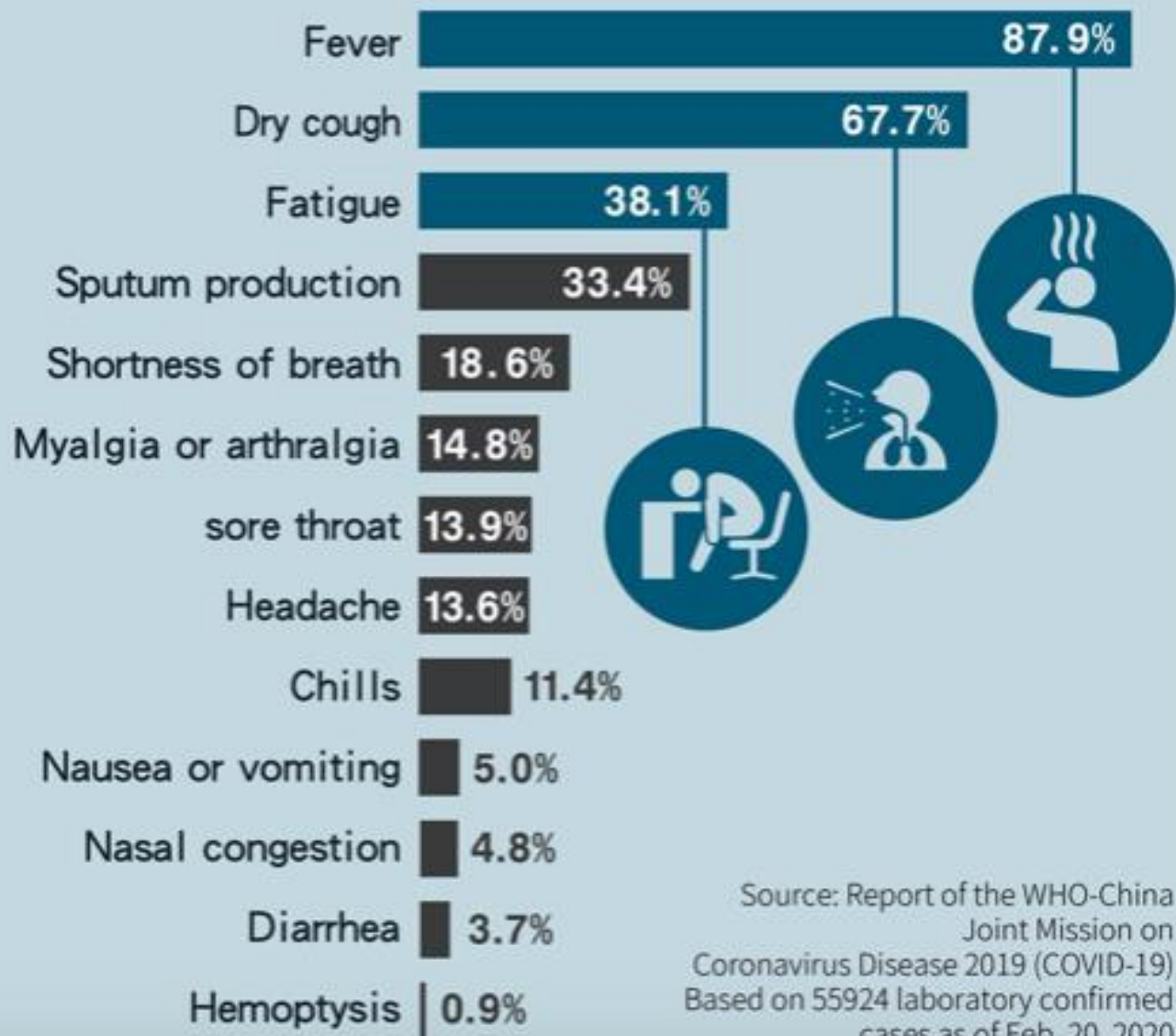


CRITICAL
Intensive care

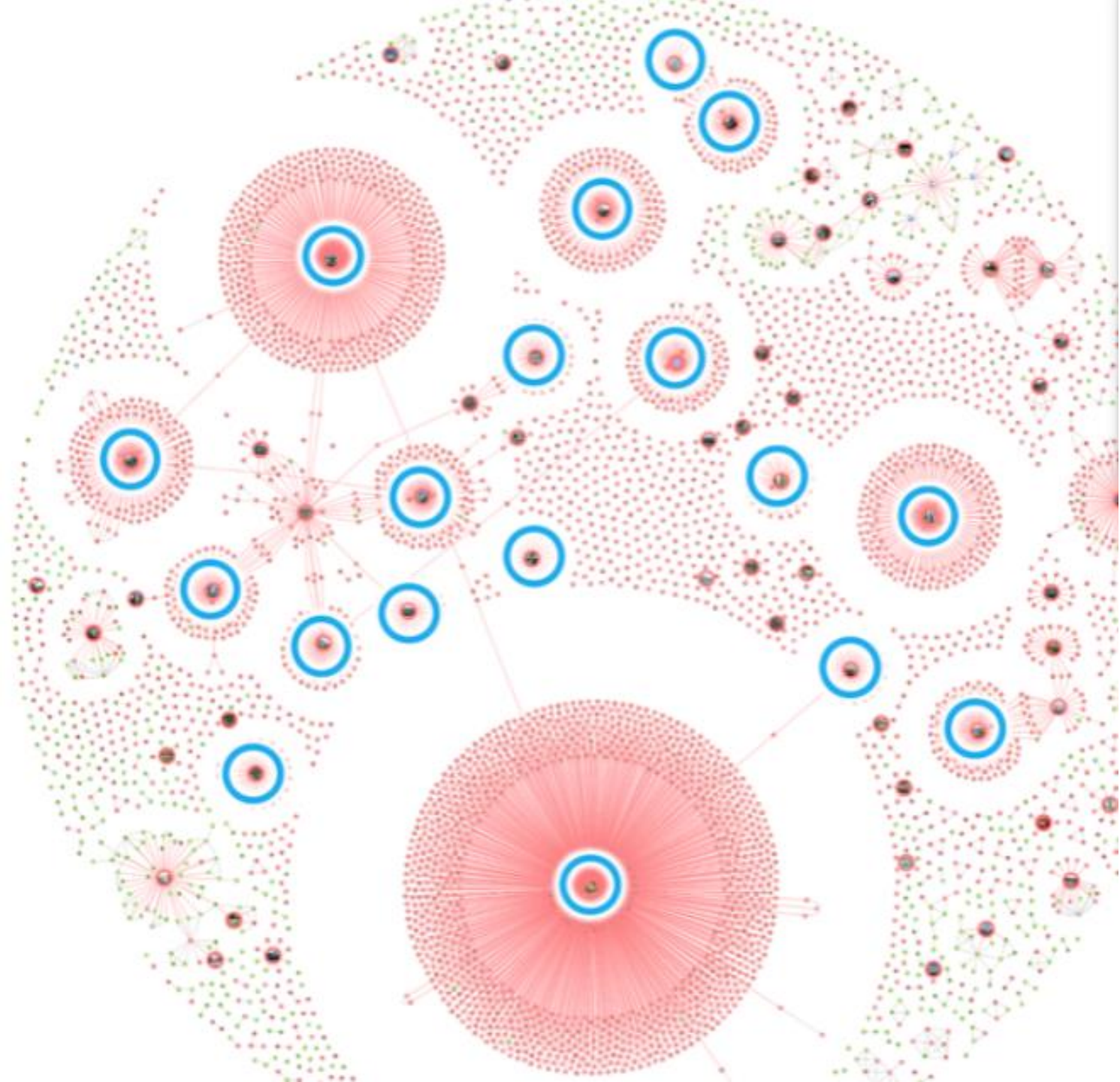
study of 44,672 confirmed cases in Mainland China
sources: China Center for Disease Control & Prevention

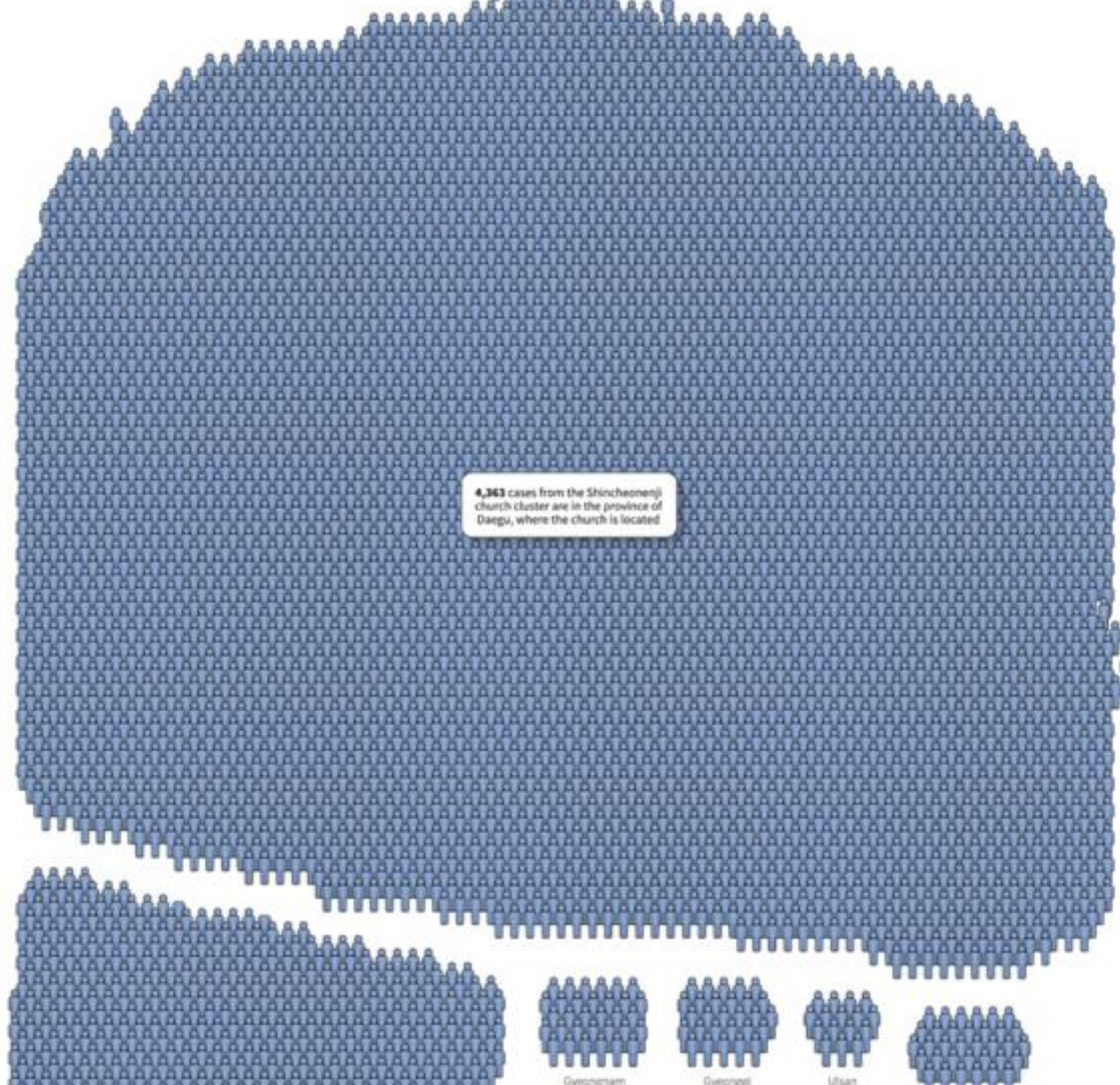


Typical symptoms of COVID-19



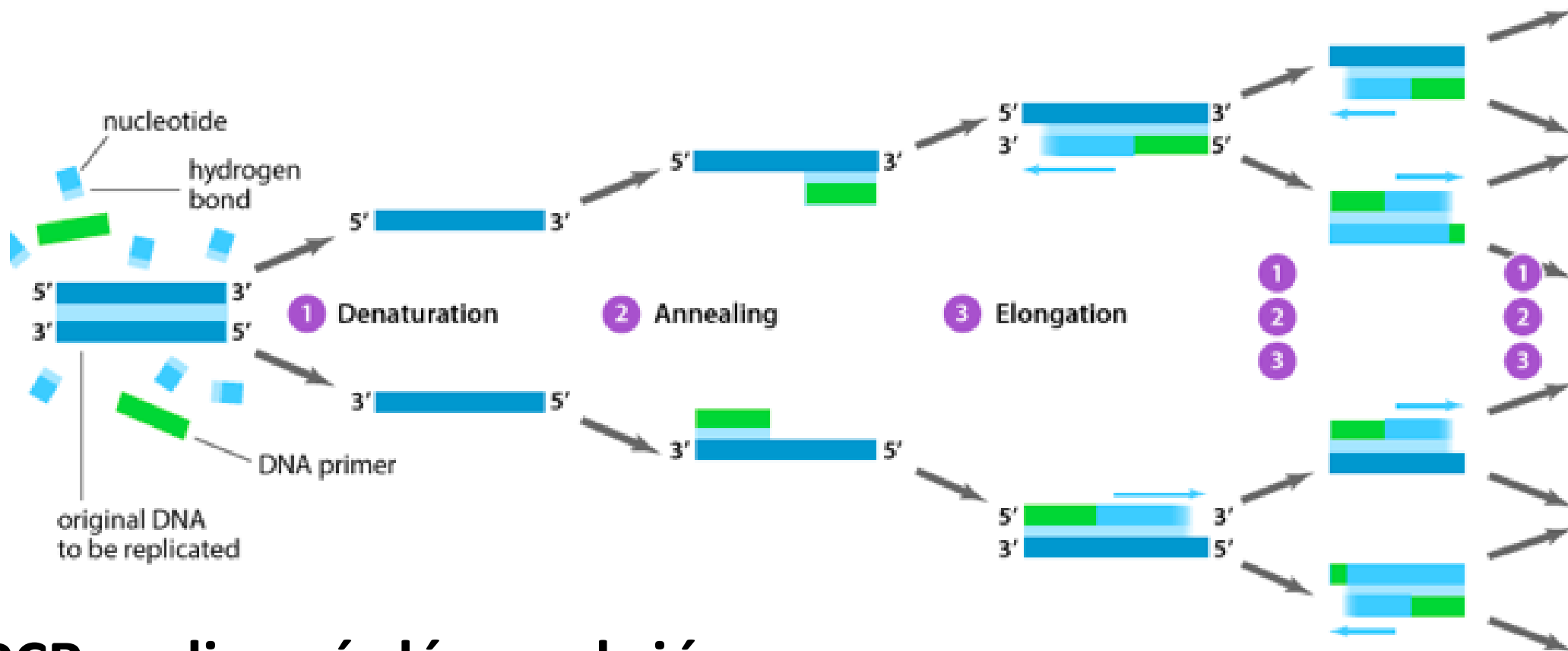
Source: Report of the WHO-China
Joint Mission on
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
Based on 55924 laboratory confirmed
cases as of Feb. 20, 2020





Teszt

A SARS-CoV2 jelenlétének molekuláris kimutatása



PCR: polimeráz láncreakció

Antigén gyorseszteszt

10 ciklus= 1.024 kópia

20 ciklus= 1.048.576

30 ciklus= » 1 milliárd

Szerológiai tesztek-az antitestválasz
(IgM, IgG, IgA) mérése



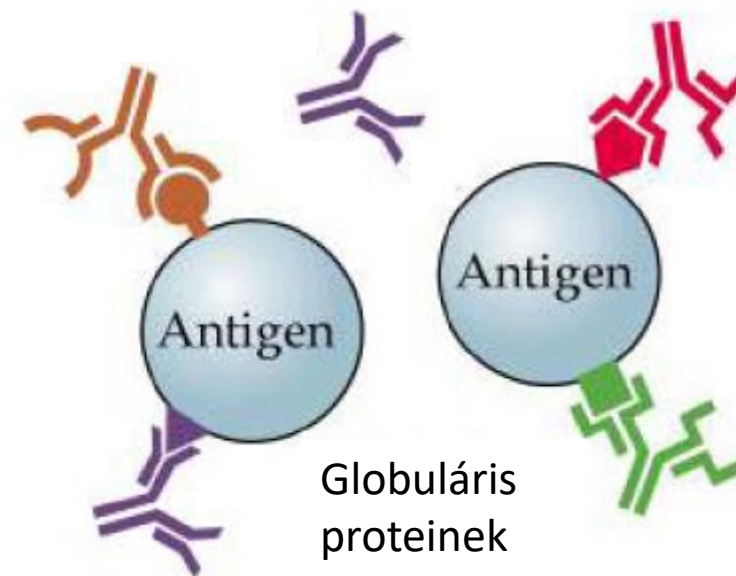
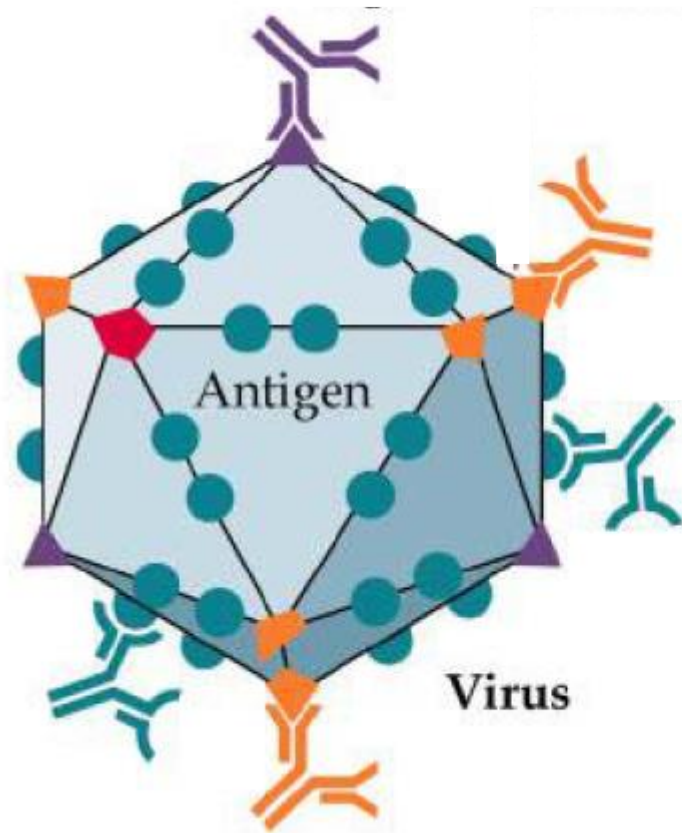
Kapcsolat a tesztek száma--új fertőzöttek között



Notes: daily new tests and daily new cases are 7-day averages to smooth them, otherwise they're too noisy. The axes have been scaled so that new tests and new cases can be compared
Source: Tomas Pueyo Analysis based on test data from Our World in Data via GitHub (<https://github.com/owid/covid-19-data/tree/master/public/data/testing>) and case data from Johns Hopkins via GitHub (https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19/blob/master/covid19/data/cases/covid19_cases.geojson)

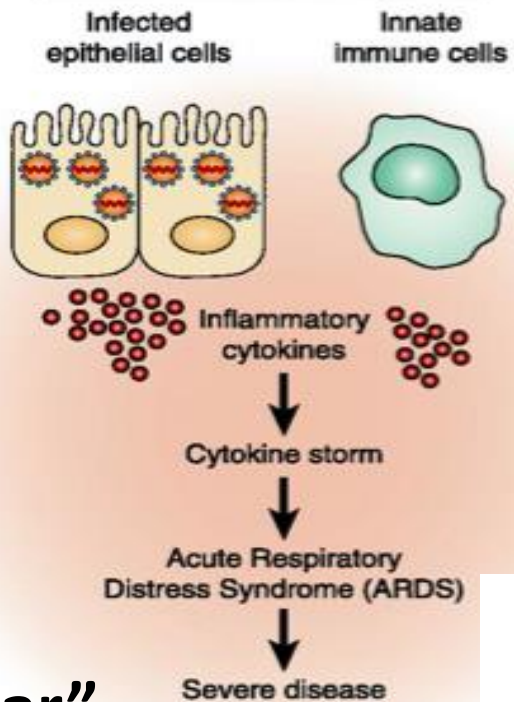
Anti virális immunválasz

Egy antigénen általában több epitóp
(antigéndetermináns van)



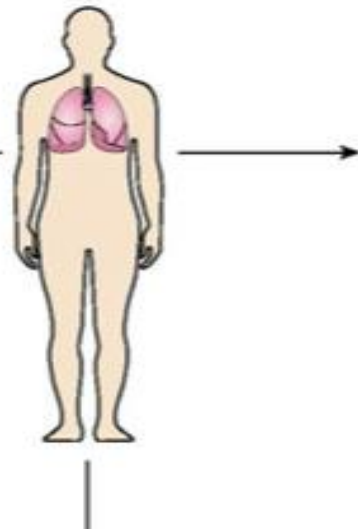
természetes immunitás

Innate immune response



citotoxikus T sejt, memória

SARS
CoV-2



„citokinvihar”

IL-1, IL-6, TNF α

vagy/és



IL-17A, IFN

T (CD8?) sejt szám jelentősen csökken

A vírusokkal szembeni természetes immunitás

- A vírusfertőzések közvetlenül stimulálják az interferon termelést .

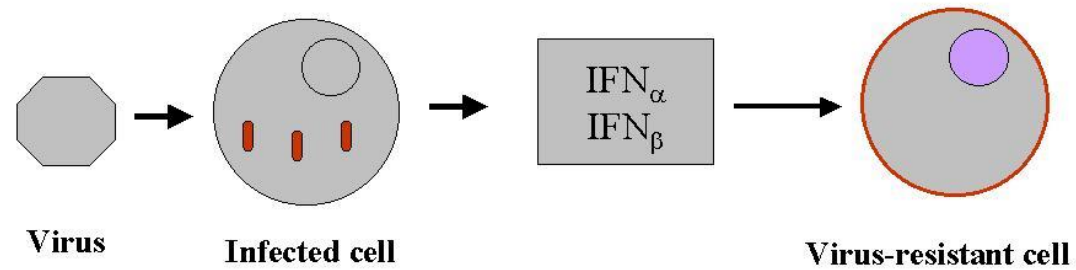
I. típusú $\left\{ \begin{array}{l} \bullet \text{ INF}\alpha \text{ – leukociták termelik} \\ \bullet \text{ INF}\beta \text{ – fibroblasztok termelik} \end{array} \right.$

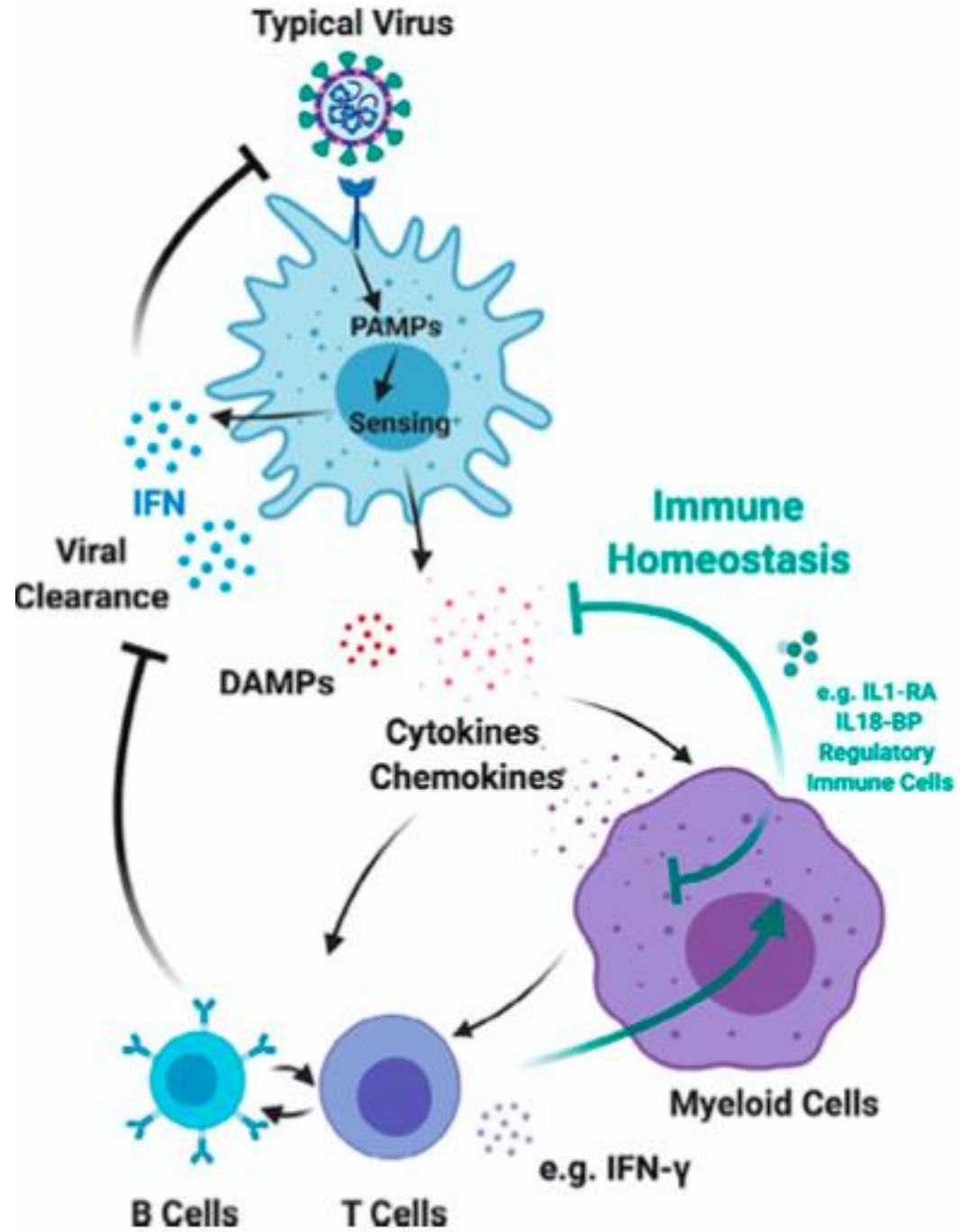
II. típusú • $\text{INF}\gamma$ – NK sejtek termelik (ILC1)

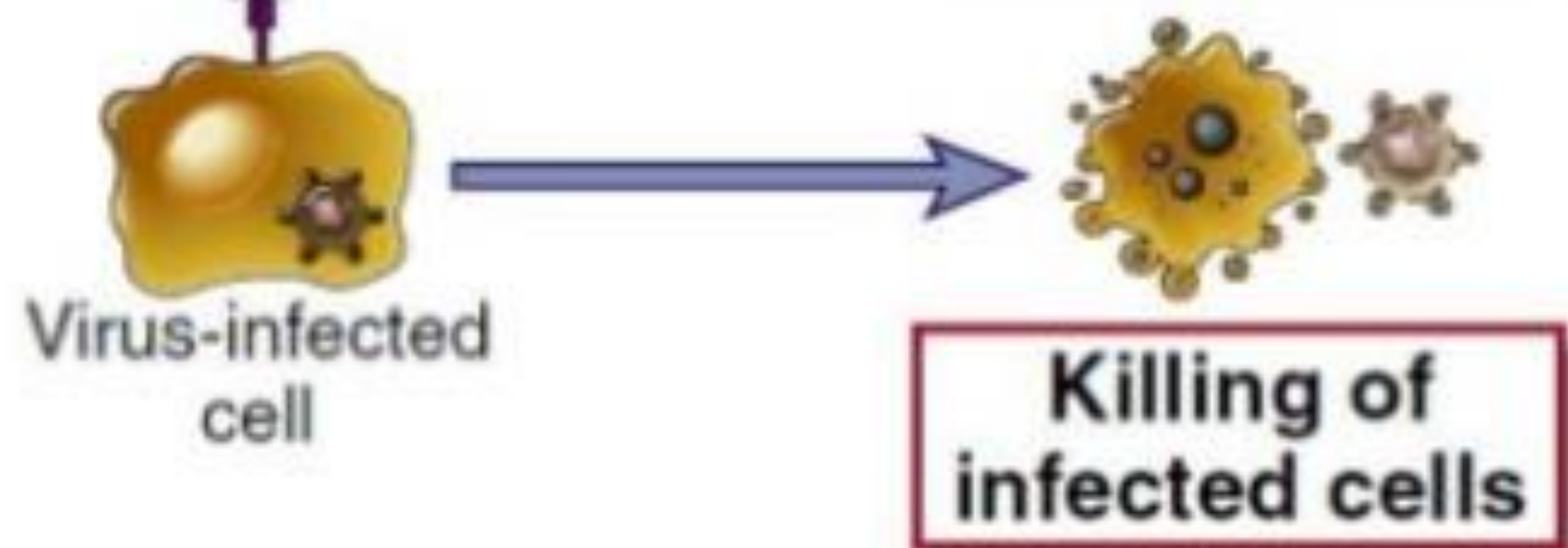
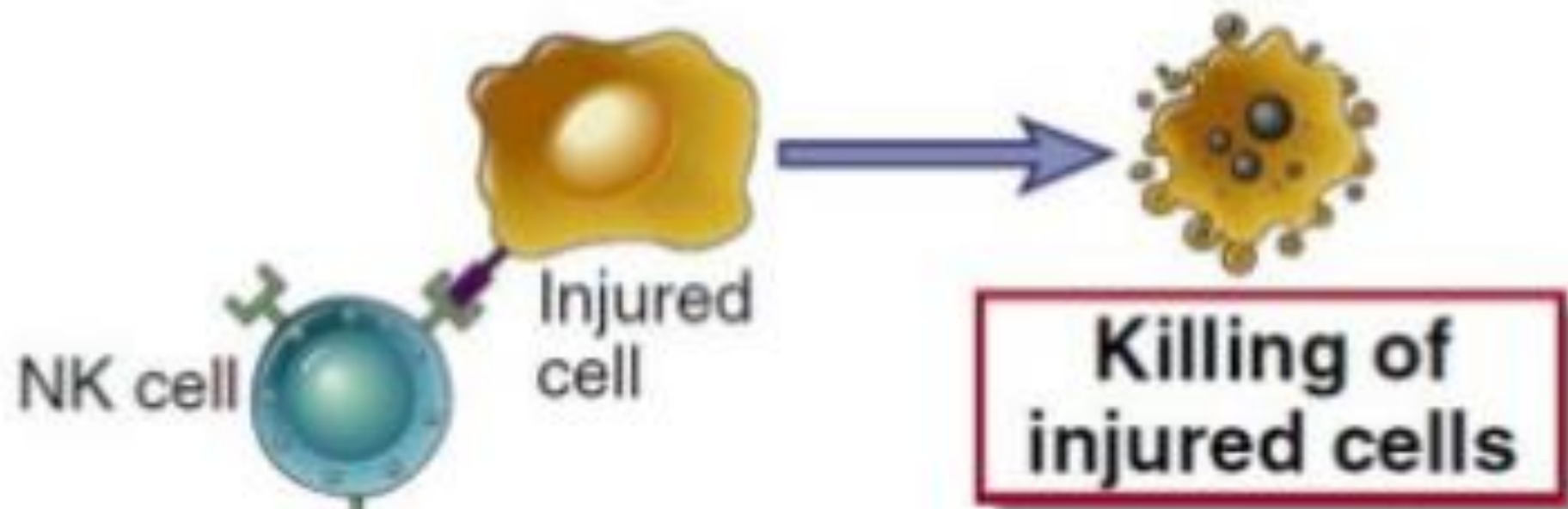
- Az NK sejtek számos vírusfertőzött sejt elpusztítására képesek.

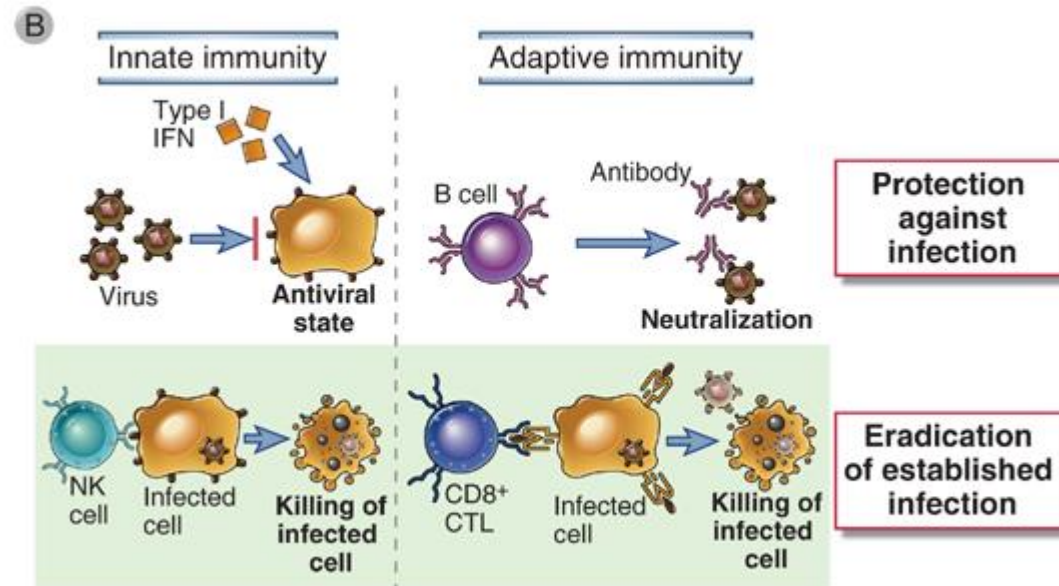
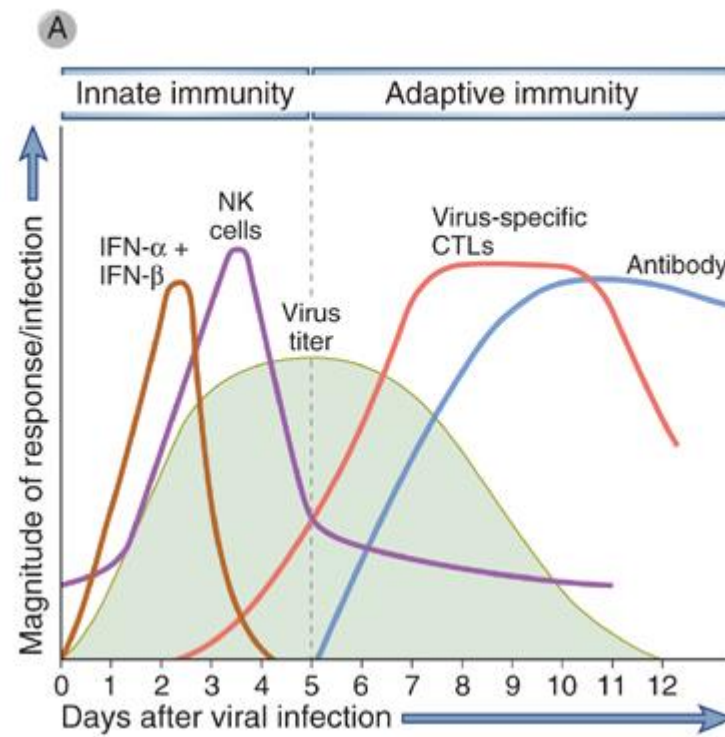
Antivirális immunitás

Interferons







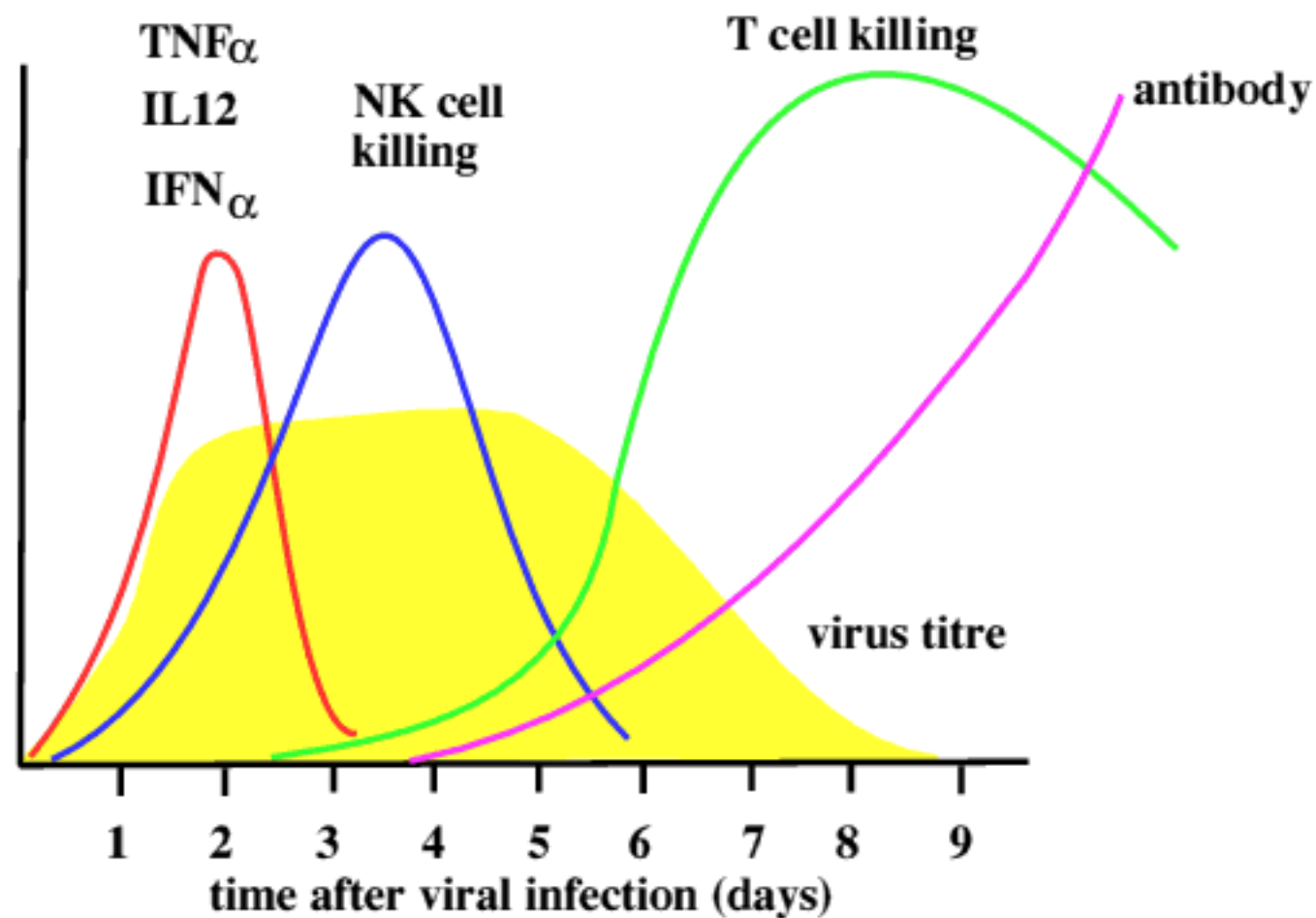


2020. 10. 08.

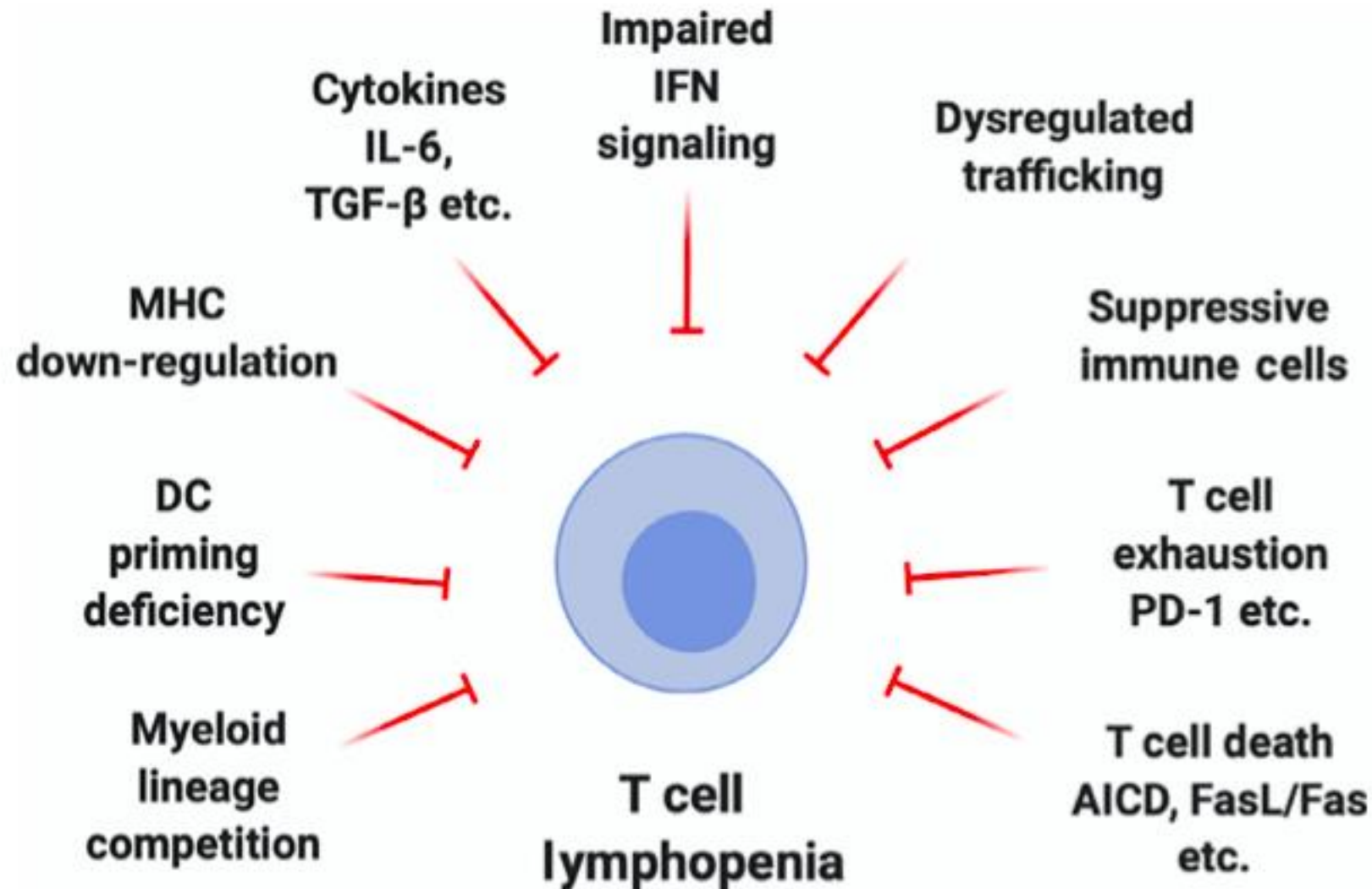
Vírusokkal szembeni adaptív immunitás

- Th2 → antitestek: a vírusok felszíni antigénjeivel szembeni antitestek → a vírusterjedés megelőzése akut fertőzés során, és a re-infekció megakadályozása
- A celluláris immunválasz a legjelentősebb a kialakult vírusfertőzés során a CD8+ T sejtek és CD4+ TH1 sejtek a fő komponensei a celluláris antivirális immunválasznak.

Cytokines and NK cells combine to provide early defense against virus infections



A T sejtes lymphopénia kiváltó okai COVID-ban



The convalescent sera option for containing COVID-19

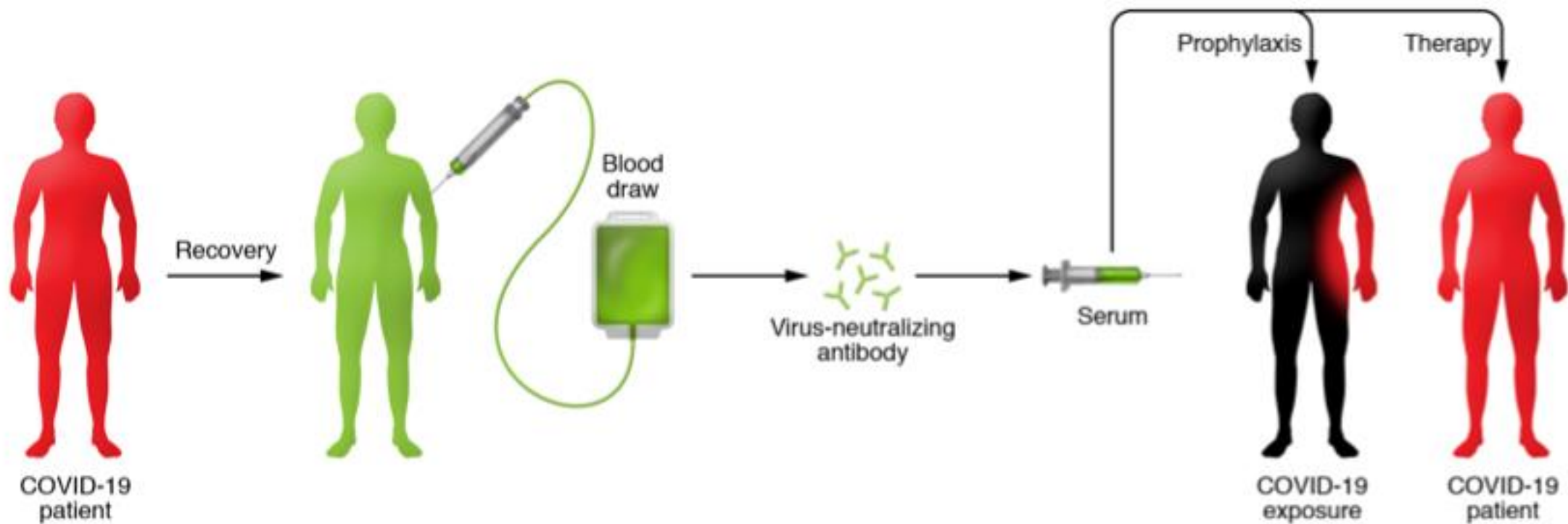
Arturo Casadevall, Liise-anne Pirofski *J Clin Invest.* 2020.
<https://doi.org/10.1172/JCI138003>.

Meggyógyult, vírusmentes emberek vérplazmája

Passzív immunizálás

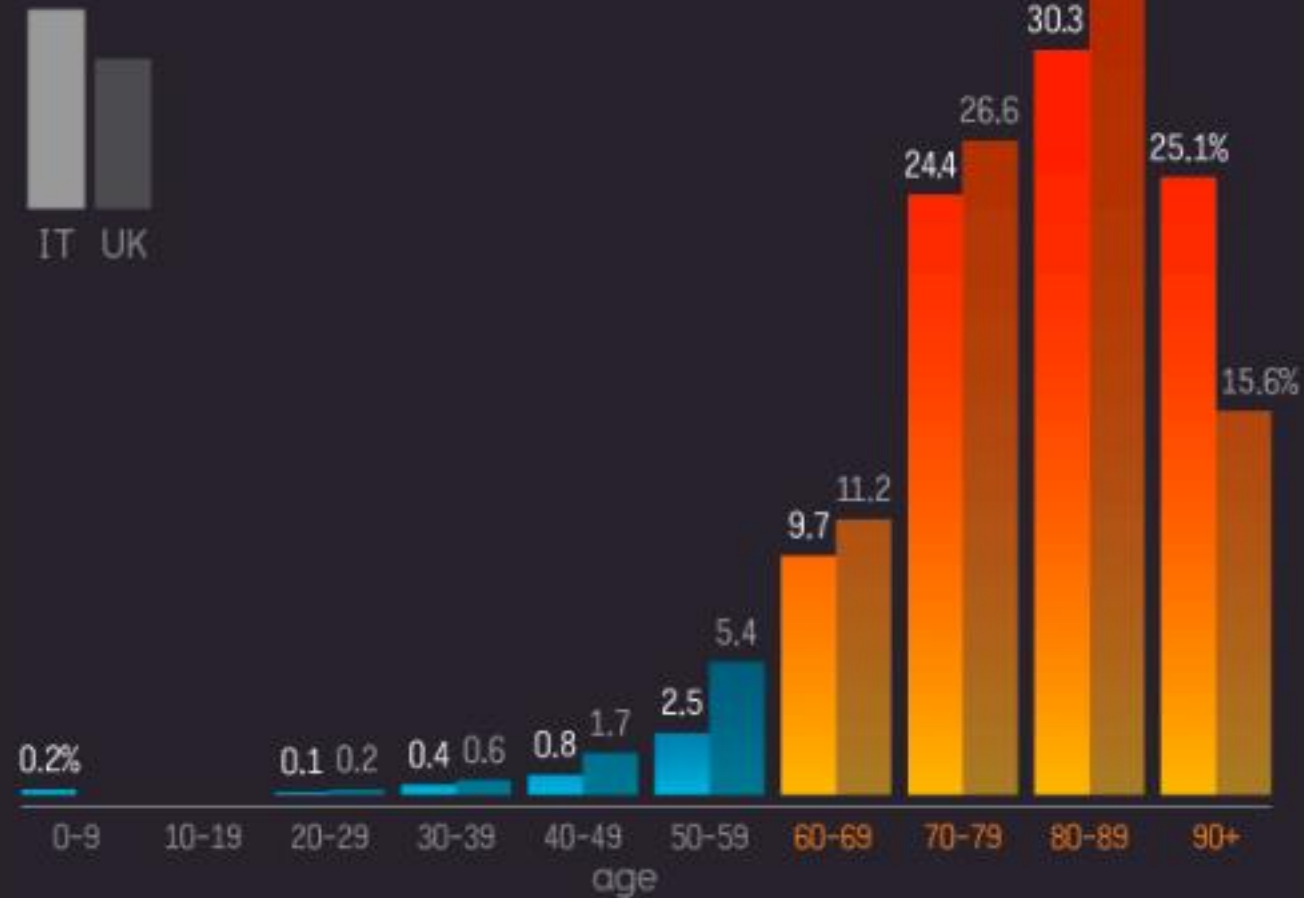
VIEWPOINT

The Journal of Clinical Investigation



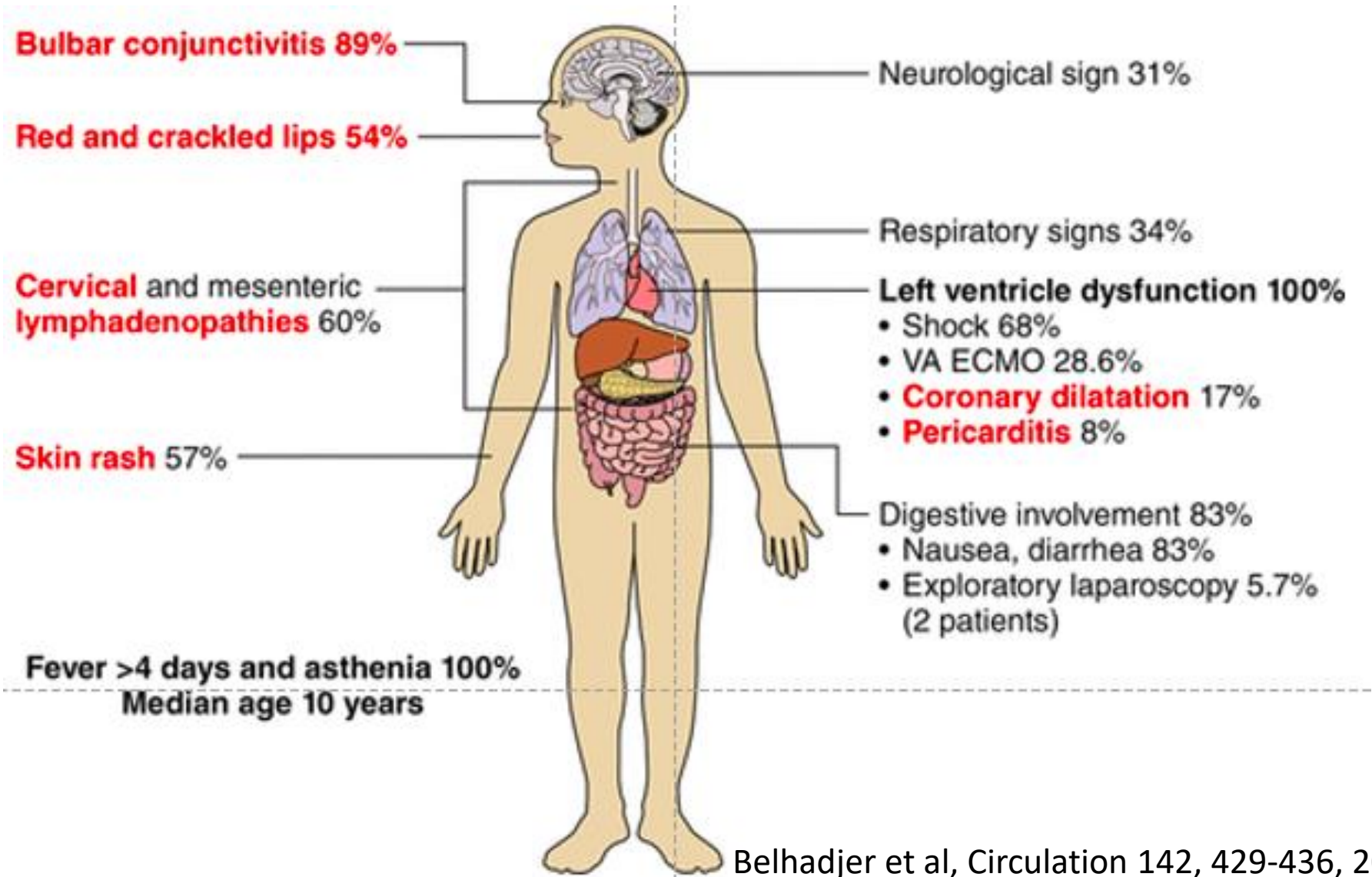
Those Aged 60+ are Most At Risk...

% of deceased (Italy & UK)

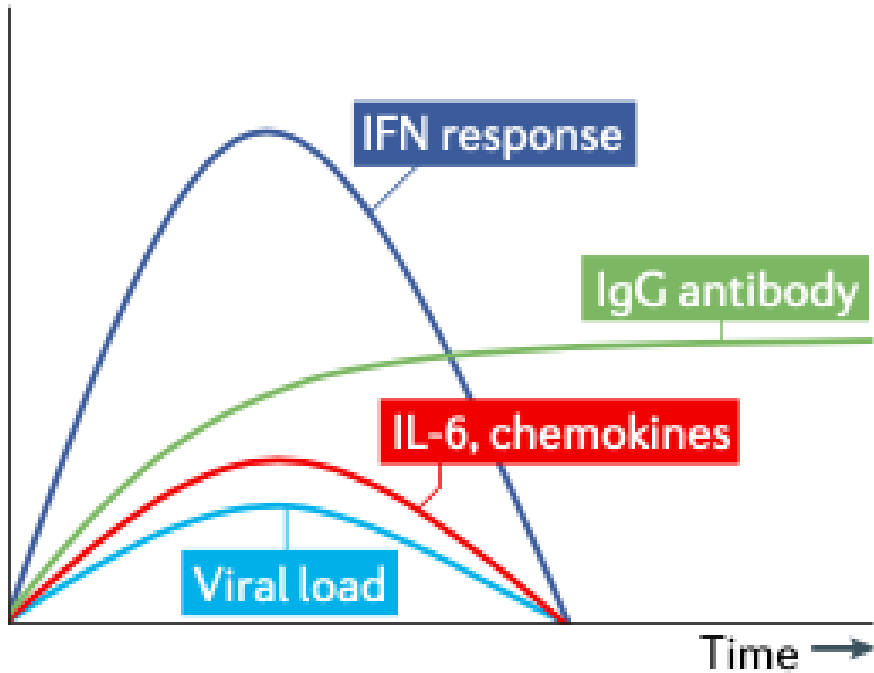


study of 3,372 death cases in UK & 21,551 deaths in Italy
sources: Italian Portal of Epidemiology for Public Health, UK Office of National Statistics

Gyerek, fiatal vs felnőtt, idős



< 24 years

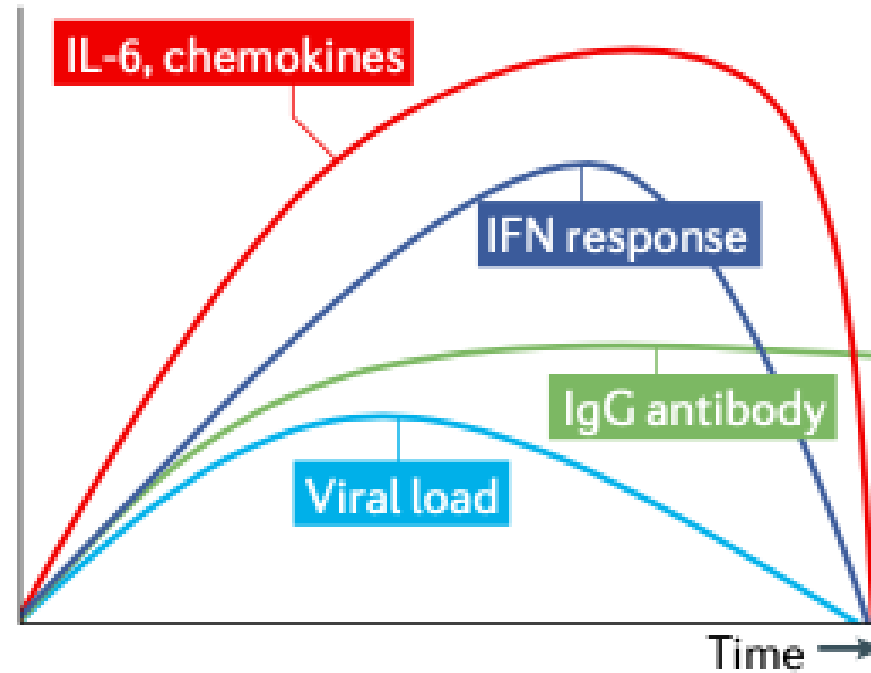


- Early IFN response
- Rapid viral clearance
- Less inflammation

Mild disease

IFN response (IFN, IL-17A)

> 60 years



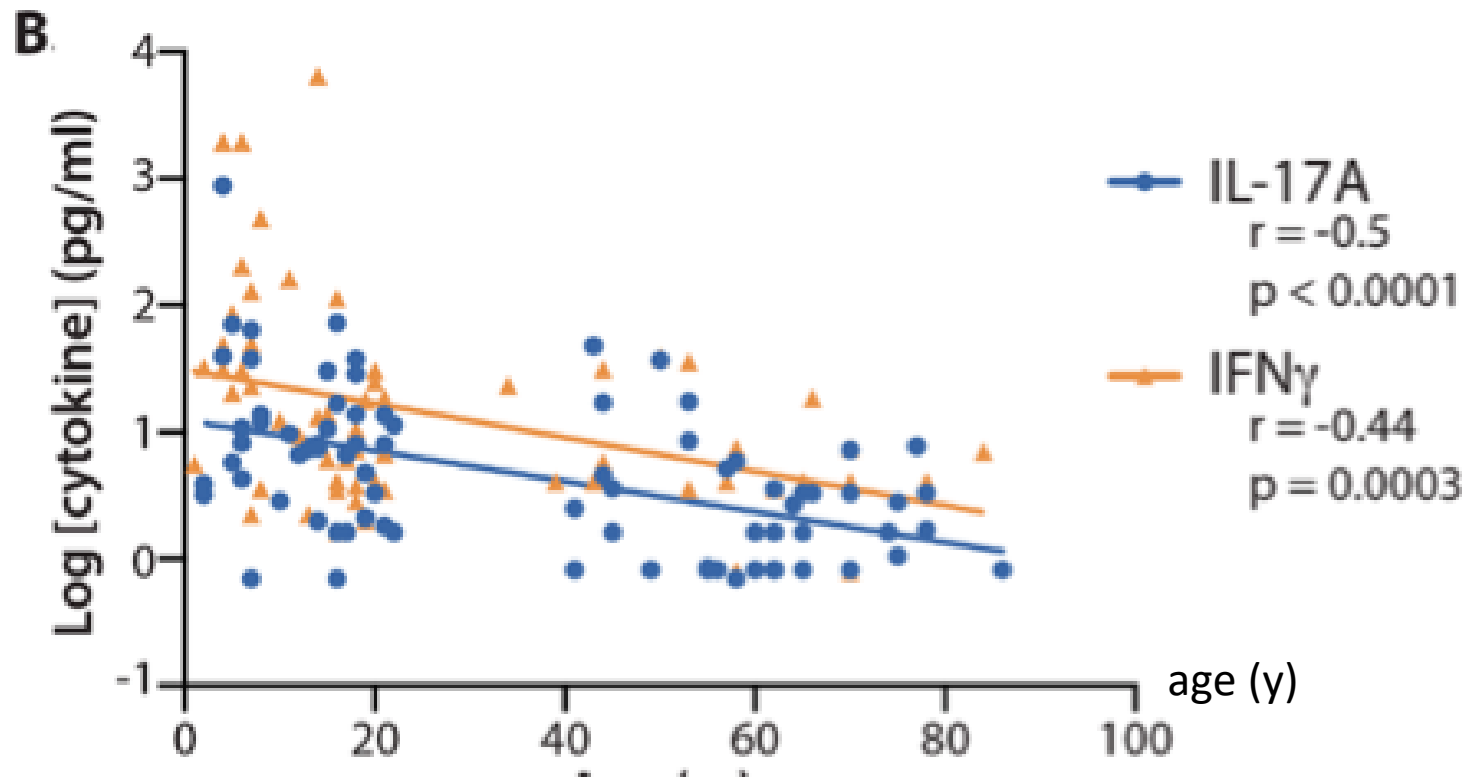
- Delayed IFN response
- Slow viral clearance
- More inflammation

Severe disease including MIS-C

IL-6, chemokines: TNF α , IL-1, IL-8

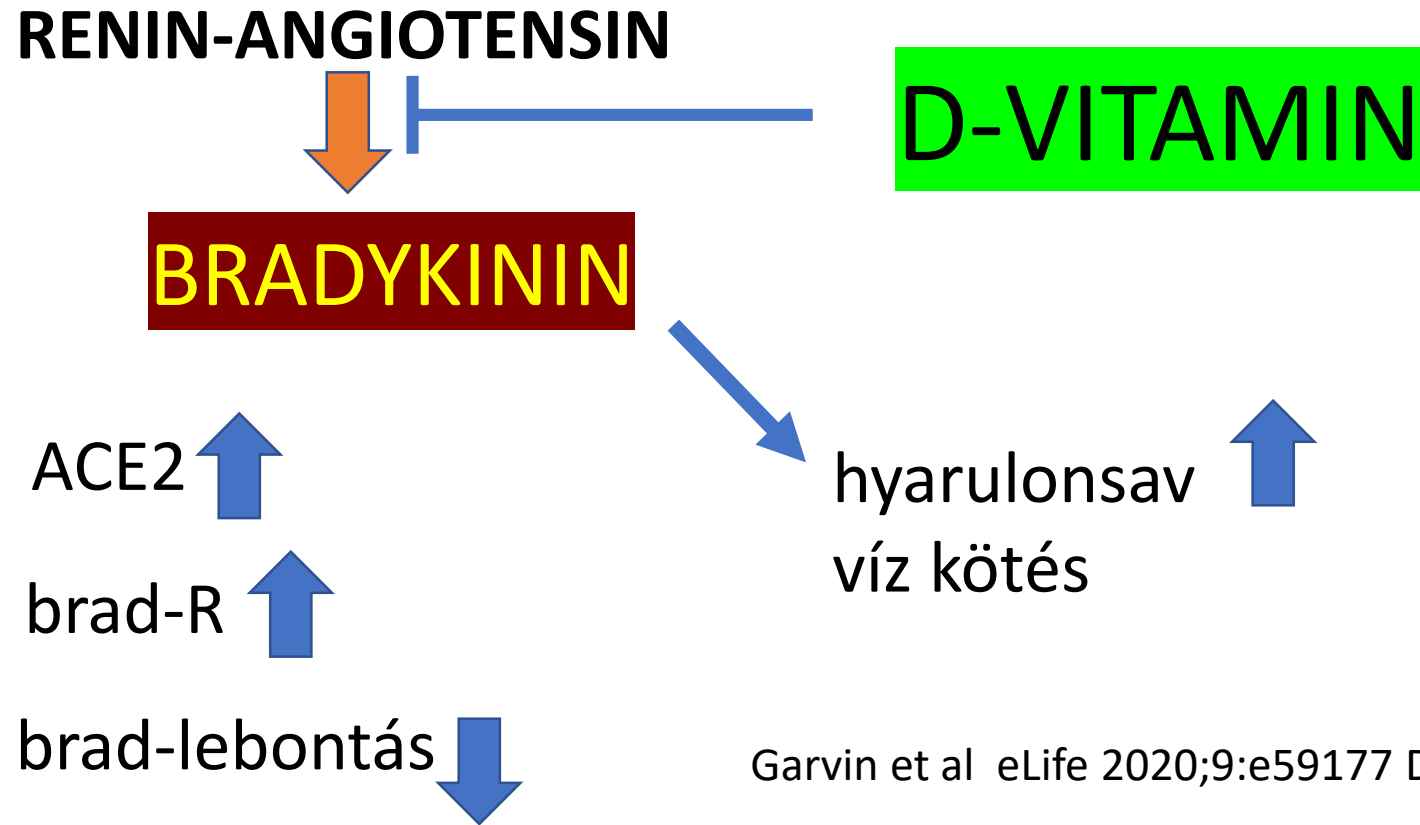
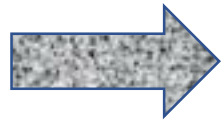
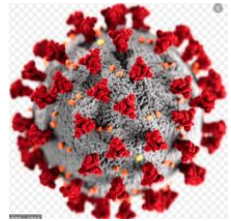
Treg \uparrow

IL-17A és az IFN γ csökkenése az életkorral COVID betegekben

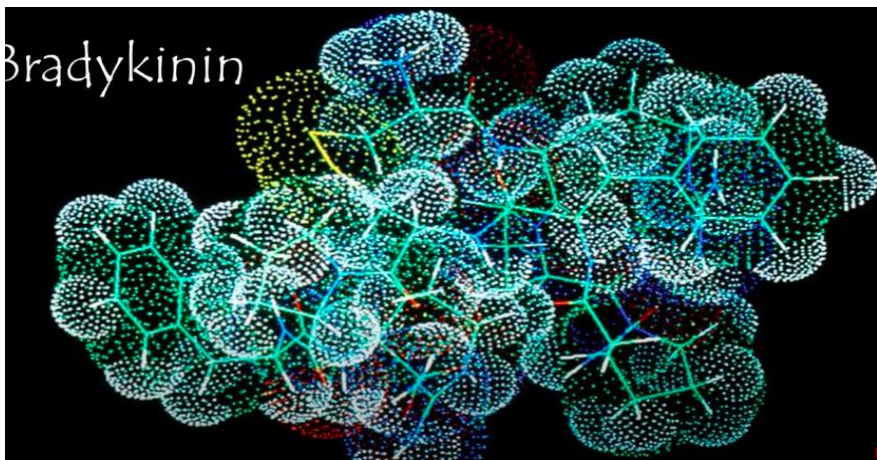


BRADYKININ: gyulladásserkentő , hajszálér dilatáció, vénaszűkület, hypotenzió, simaizom konstriktió (bél, tüdő), növeli az érfal átjárhatóságát, fájdalomérzet

Az Egyesült Államok Tennessee államában lévő Oak Ridge Országos Laboratórium Summit nevű szuperszámítógépébe (amely a második legerősebb komputer a világon) betáplálták több mint 17 ezer koronavírus-minta genetikai adatait – ez nagyjából 40 ezer gén szekvenciáját jelenti. Az adathalmaz 2,5 milliárd bp.



Bradykinin

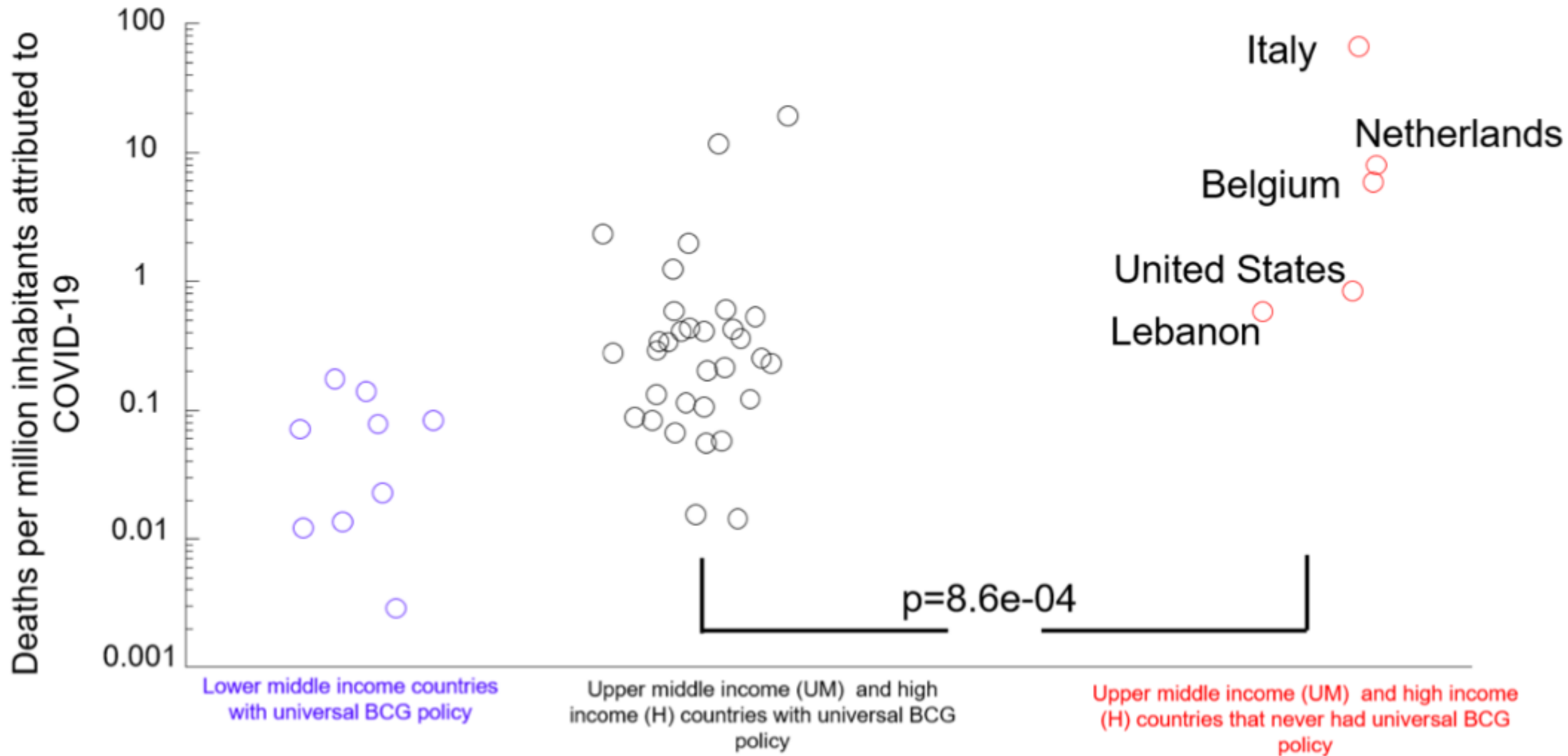


Drug	Target	Predicted Effect
Danazol, Stanozolol	SERPING1	Reduce Bradykinin production
Icatibant	BKB2R	Reduce Bradykinin signaling
Ecallantide	KLKB1	Reduce Bradykinin production
Berinert, Cinryze, Haegarda	SERPING1	Reduce Bradykinin production
Vitamin D	REN	Reduce Renin production
Hymecromone	HAS1, HAS2, HAS3	Reduce hyaluronan
Timbetasin	TMSB4X	Increase fibrinolysis

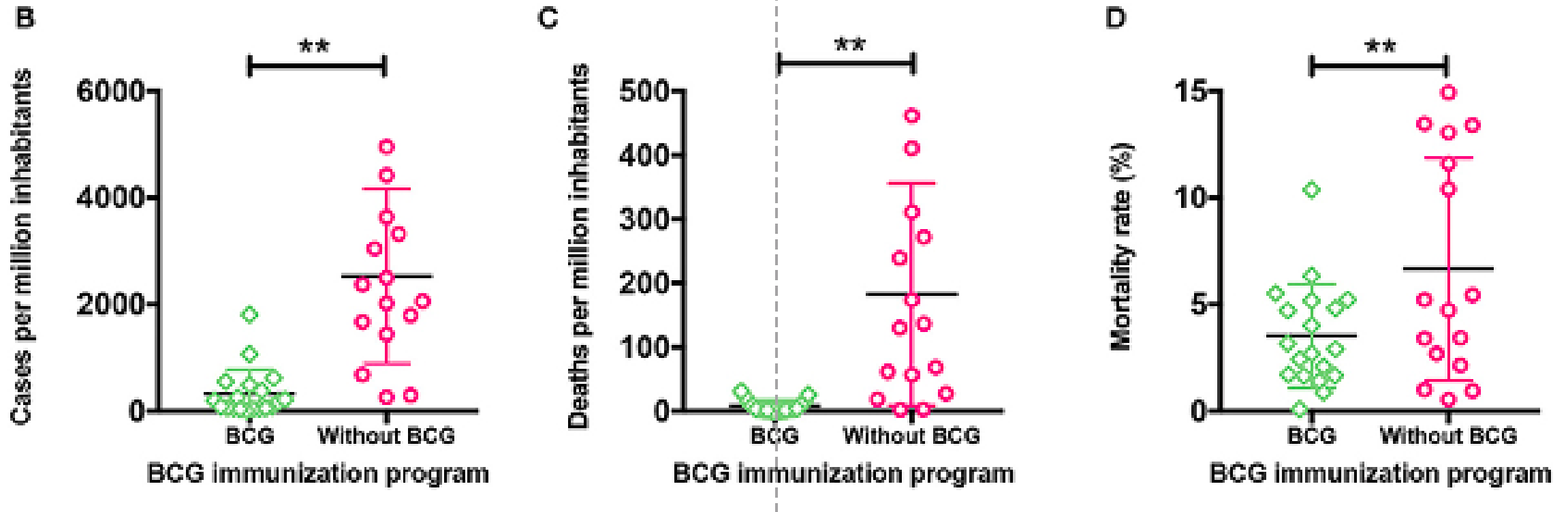
Az általános BCG oltási kötelezettség (Mo.: 1954.) és a COVID19 enyhébb megbetegedés és a kevesebb elhalálozás között összefüggés van

**Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for
COVID-19: an epidemiological study**

Miller et al, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937>



COVID és az előzetes BCG vakcináció



dr. Moldvay Judit ábrája

SARS-CoV-2 vakcina

A SARS-CoV2 elleni védőoltás helyzet április 20-án

5 lehetséges vakcina klinikai kipróbálás alatt

71 lehetséges vakcina preklinikai kipróbálás alatt

A SARS-CoV2 elleni védőoltás helyzet szeptember 27-én

9 lehetséges vakcina klinikai kipróbálás alatt

86 lehetséges vakcina preklinikai kipróbálás alatt

A hatékony aktív oltóanyag tulajdonságai

biztonságos

Nem okozhat betegséget

protektív

Élő kórokozó által előidézett betegséggel szemben véd

Hosszú távú védelem

Hosszantartó védettséget ad

Fokozza az immunmemóriát

Bizonyos kórokozók (pl. poliovírus) olyan sejteket fertőznek (pl. neuronok), amelyek nem pótolhatók. Neutralizáló antitest megelőzi ezeknek a sejteknek a megfertőződését, T sejt memória

Serkenti a T-sejteket

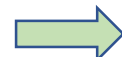
Bizonyos kórokozók (pl. intracelluláris baktériumok, vírusok) sejt-mediálta immunválasszal hatékonyabban eliminálódnak

Gyakorlati szempontok

Biológiai stabilitás, könnyű bevitel, kevés mellékhatás, olcsó előállítás

Table. Racing to develop a vaccine

Altimune	U.S.	Recombinant intranasal vaccine
Anges, Osaka University	Japan	DNA vaccine
Applied DNA Sciences, LinneaRx, Takis BioTech	U.S.	PCR-produced linear DNA vaccine
BioNTech, Pfizer	Germany, U.S.	mRNA vaccine
Boston Children's Hospital	U.S.	Subunit vaccine plus adjuvants (for elderly)
CanSino Biologics	China	Recombinant vaccine, Ad5nCoV (in a clinical trial)
Codagenix, Serum Institute	U.S., India	Live attenuated vaccine
CureVac	Germany	mRNA vaccine
Dyadic International	Israel	Recombinant vaccine plus monoclonal antibodies
Entos Pharmaceuticals	Canada	DNA vaccine
Generex	Canada	Peptide vaccine
GlaxoSmithKline, Clover Biopharmaceuticals	U.S., China	Recombinant vaccine plus GSK adjuvants
Heat Biologics	U.S.	gp96 platform to produce viral antigens
Inovio Pharmaceuticals	U.S.	DNA vaccine, INO-4800 (in a clinical trial)
Institut Pasteur, Themis Bioscience	France, Austria	SARS-CoV-2 antigen plus measles vector
Johnson & Johnson, Janssen Pharmaceuticals, Beth Israel Deaconess Medical Center	U.S.	Multiple candidate vaccines
Medicago	Canada	VLP (virus-like particle) vaccine
MIGAL Galilee Research Institute	Israel	IBV (infectious bronchitis vaccine)
Moderna Pharmaceuticals, NIAID	U.S.	mRNA vaccine, mRNA 1273 (in a clinical trial)
Novavax	U.S.	Nanoparticle vaccine
Oxford Vaccine Group, Oxford Jenner Institute	U.K.	Gene sequence of viral spike protein in adenovirus vector
University of Pittsburgh	U.S.	Viral protein delivered by patch
University of Queensland	Australia	Molecular-clamp-processed vaccine
Regeneron Pharmaceuticals	U.S.	VelociSuite-produced antibodies
Sanofi	France	Recombinant DNA vaccine
Tonix Pharmaceuticals	U.S.	Vaccine utilizing horsepox platform
Vaxart	U.S.	Oral recombinant vaccine
Zydus Cadila	India	DNA vaccine and a live attenuated vaccine



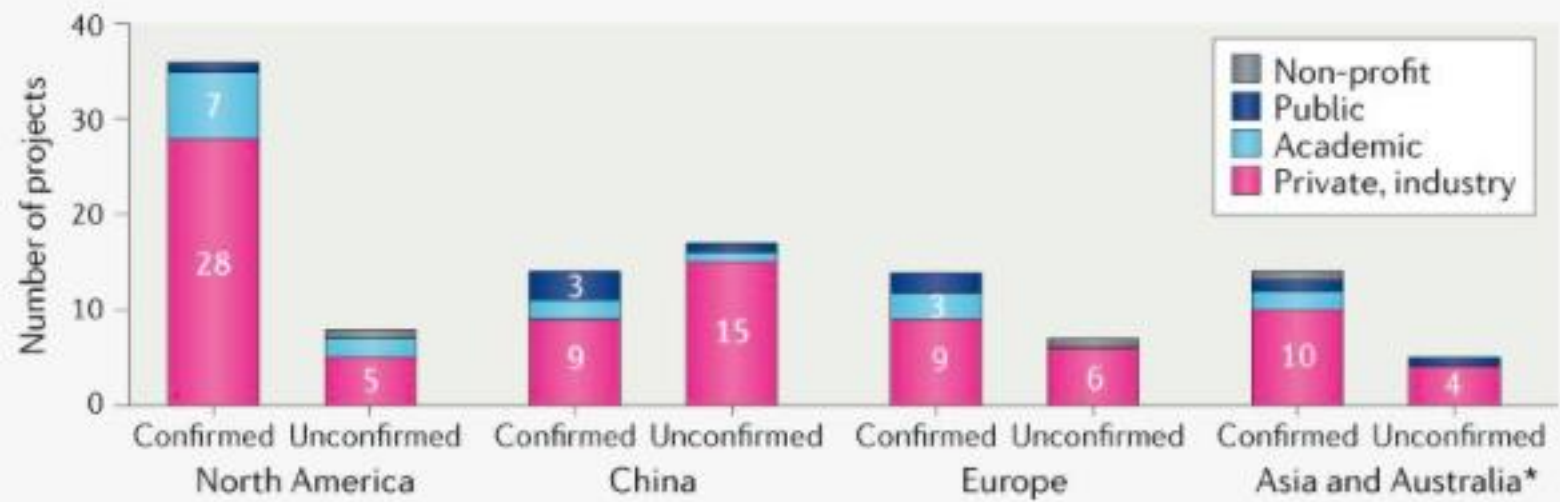
HATALMAS VERSENY

- **AstraZeneca** to supply potential vaccine in September (2020 május)
- **CanSino** (2020 május)
- **GSK/Clover's** COVID-19 vaccine moves into human trials (2020 június)
- **Sanofi** (2020 június)
- **Pfizer/Biontech** EARLY POSITIVE UPDATE FROM GERMAN PHASE 1/2 COVID-19 VACCINE STUDY, INCLUDING FIRST T CELL RESPONSE DATA (2020 július)
- **Moderna** (2020 július)
- **Johnson & Johnson/Janssen** (2020 július)

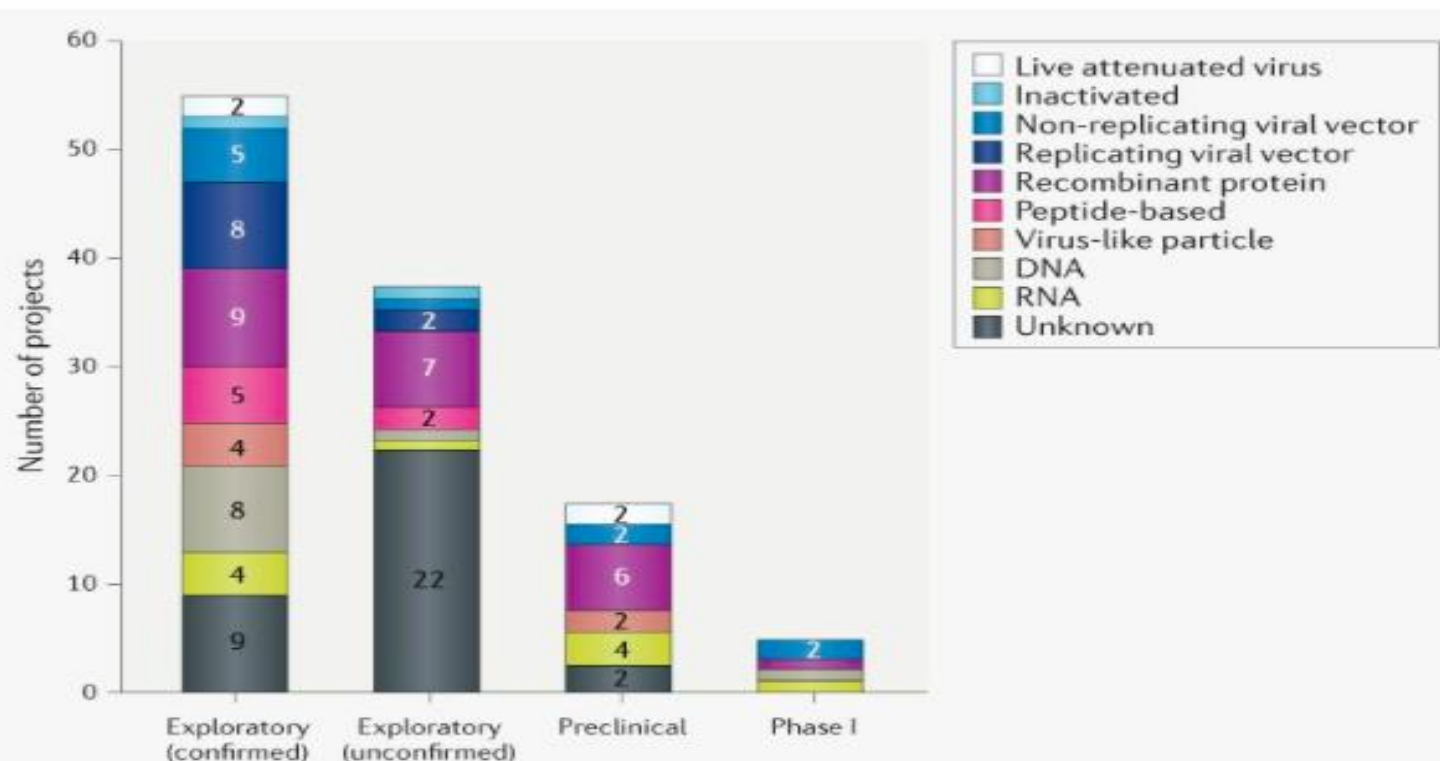
Koronavírus: itt a fordulat, máris elkezdik gyártani az oltást



Egy indiai gyógyszergyártó cég, a világ legnagyobb vakcinagyártója nem várja meg, míg az oxfordi kutatók ígéretes koronavírus-oltása átesik a klinikai teszteken, saját kockázatára máris elkezdi gyártani a vakcinát. Őszre több tízmillió adagot állíthatnak elő.

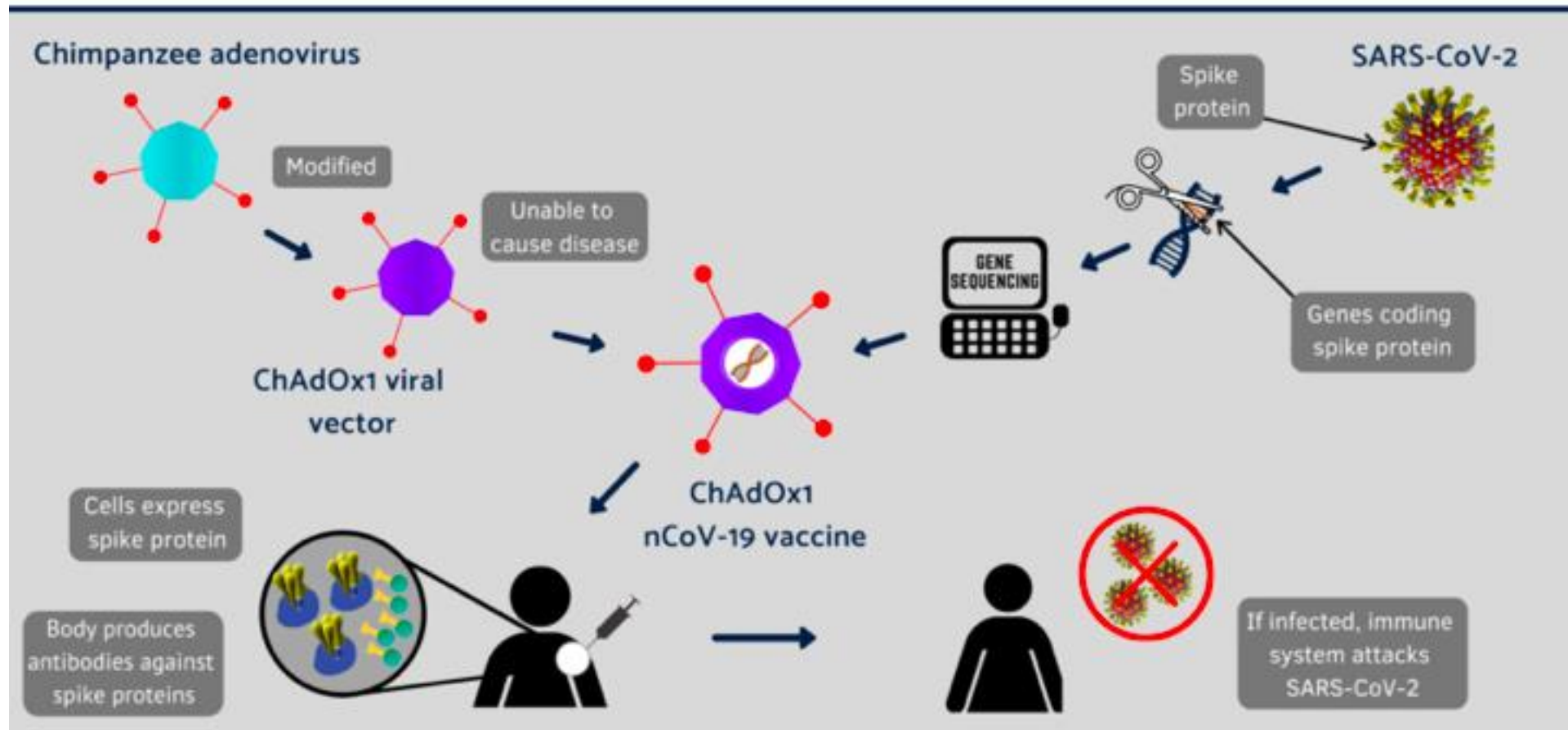


Nature Reviews | Drug Discovery



AZD1222
Astra Zeneca

COVID-19 Oxford Vaccine Trial



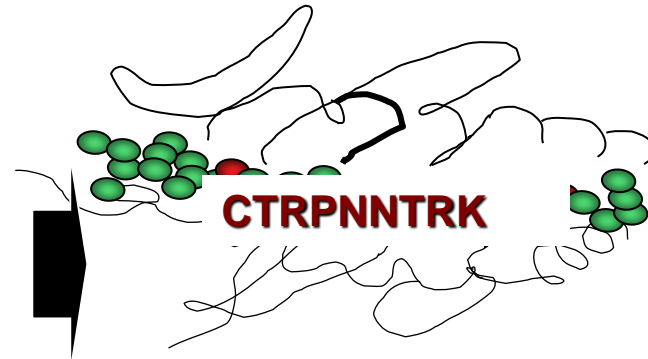
COVID-19 vaccine trials at the University of Oxford [University of Oxford]

Coalition for Epidemic Preparedness (CEPI)

GTGGCTTGGT
GGCCACCATC
CACCTGGGCT
GTTACACTCC
GCTRPNNTRK
GTTACACTCC
GATGGCACAT
GATGGCACAT

CTRPNNTRK

“adatbank”



MHC-víruspeptid predikció vakcina előállításánál

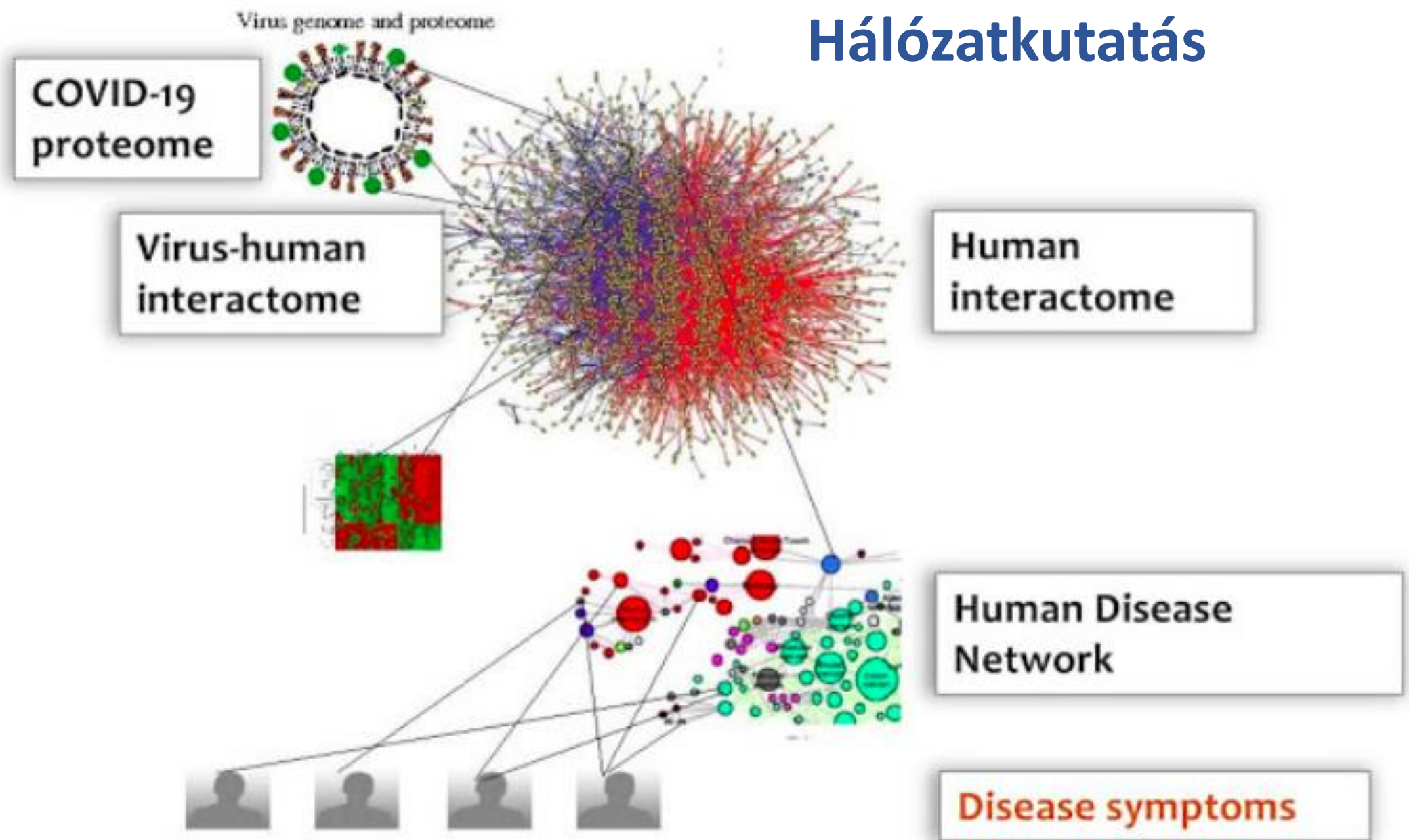
“intelligens” vakcinák

Kész, rendelkezésre álló hatóanyagok újrahasznosítása

Network Medicine Framework for Identifying
Drug Repurposing Opportunities for COVID-
19

Deisy Morselli Gysi.....Albert-Laszlo
Barabasi

Hálózat kutatás



source: <https://covid.barabasilab.com/>

