



# MTA ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYA

HÍRLEVÉL | COVID-19

Osztályelnök: Ádám Veronika, az MTA rendes tagja

A hírlevél szerkesztője: Jakab Ferenc, az MTA doktora



Forrás: Magyar Tudományos Akadémia

### Dr. Kacs Kovics Imre

az MTA doktora, az ELTE TTK dékánja,  
a Biológiai Intézet Immunológiai Tanszékének egyetemi tanára,  
Peter S. Freudenthal immunológiai professzor, Gábor Dénes-díjas

**A várva várt nyájjimmunitás kialakítása reális elvárás a hatékony védőoltásokkal szemben, ez azonban csak akkor érhető el, ha a lakosság oltási hajlandósága is magas.** Ráadásul még teljes átoltottság esetén is lesznek olyan egészséges emberek, akiknek a szervezetében nem alakul ki immunvédelem. Egyelőre **nem tudjuk, hogy az elmúlt évtizedekben jelentősen megemelkedett számú immunkomprimált betegben a védőoltások hatására milyen szintű immunvédelem alakul ki**, mint ahogy azt sem, hogy **lehet-e a most kifejlesztett vakcinákkal a várandósokat, terhességet tervezőket és a gyermekeket oltani.**

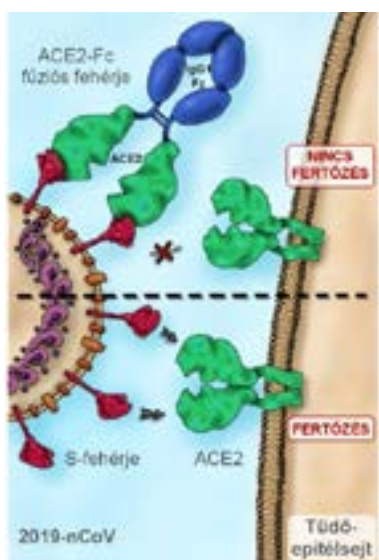
**A védőoltások eredményeként a koronavírus tüskefehérjéjéhez kötődő és a vírust semlegesíteni képes antitestek termelődnek.** (Emellett az mRNS- vagy adenovírus-alapú vektorvakcinák a citotoxikus T-sejt-immunválaszt is kiváltják, amely képes a vírusfertőzött sejteket elpusztítani és ezáltal a vírus szaporodását csökkenteni a megfertőzött egyénben.) Ennek megfelelően sokan igyekeztek a betegeket a már felgyógyult emberek erősen vírusspecifikus antitestet tartalmazó vérsavójával, azaz **konvaleszcens szérummal kezelni, ami akkor volt a legeredményesebb, ha a szérumot a betegség első időszakában alkalmazták.**

A járvány kitörésével szinte egy időben kezdődött meg a **SARS-CoV-2 tüskefehérjéjét specifikusan és nagy affinitással kötő monoklonális ellenanyagok fejlesztése, amelyek a vírus fertőzőképességét gátolják.** Ez az eljárás a konvaleszcens szérummal végzett terápia 21. századi alternatívája, és azzal szemben jelentős előnye, hogy a hatása standardizálható, az elkészülte után pedig a hatóanyag korlátlan mennyiségben előállítható. Fontos hangsúlyozni, hogy ez a gyógyszer nemcsak a már megfertőzött személyt képes megvédeni a súlyos betegségtől, de preventív céllal is adható, és már a szervezetbe kerülést követő napon véd, szemben a védőoltással, amely leghamarabb két héttel az első oltást követően kezd el hatni. Hátránya a költséges előállítás, de míg a védőoltással mindenkit szeretnénk védeni, addig a terápiás ellenanyagokkal a jóval kisebb számú már megfertőződöttet kezelhetjük annak érdekében, hogy elkerüljék a sokkal költségesebb kórházi kezelést és a súlyos betegséget követő, akár tartós életminőség-romlást, nem beszélve a betegség halálos kockázatáról. Bizonyos esetekben, pl. az immunkomprimált betegeknél, akikben a védőoltás nem vált ki megfelelő immunitást, pedig nem is lesz más lehetőség, mint a fertőződést követő, gyorsan elvégzett antivirális ellenanyag-kezelés.

2020. március közepén négy hazai intézmény kutatóiból és gyógyszerfejlesztőiből álló konzorcium alakult (a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatásával létrejött projektet az **Eötvös Loránd Tudományegyetem** vezeti, tagjai a **Pécsi Tudományegyetem**, a **Richter Gedeon Nyrt.**, valamint az **ImmunoGenes Kft.**), amely a koronavírus-fertőzést megfékező hatóanyag kifejlesztésére vállalkozott. A hazai fejlesztés során egy ellenanyaghoz hasonló, a SARS-CoV-2 vírus semlegesítésére alkalmas, fehérjetípusú gyógyszert (biologikum) hozunk létre. **Az ACE2-Fc fúziós fehérje egyik eleme az angiotenzin-konvertáló enzim 2 (ACE2) szintetikusán előállított része**, amely a kórokozó tüskefehérjéjéhez kapcsolódik. A vírus így az emberi sejtek ACE2-receptorai

helyett a fúziós fehérjéhez kötődik. Másik komponense az IgG hosszú felezési idejéért felelős, ún. Fc-régió. (A fejlesztés alapötletét 2020. február elején Robert L. Kruse<sup>1</sup> vetette fel.)

A Richter Gedeon Biotechnológiai Üzletág szakértői sikeresen előállították a hatóanyagot, és analitikai vizsgálatokkal igazolták, hogy nagyon erősen, nanomoláris affinitással kapcsolódik a koronavírus tüskefehérjéhez (S-fehérje). A monoklonális ellenanyagokkal összehasonlítva **fontos előnye az ACE2-Fc biologikumnak, hogy minden patogén vírusmutáns ellen véd, hiszen amennyiben a vírus úgy mutálódik, hogy nem képes a hatóanyaghoz erősen kapcsolódni, akkor a sejtek felszínén lévő ACE2-receptorhoz sem fog tudni kötődni, így ártalmatlanná válik.**



Az ACE2-Fc fúziós fehérje hatásmechanizmusa a SARS-CoV-2 koronavírus által kiváltott COVID-19 megelőzése és kezelése kapcsán (Marx Anita [ELTE TTK Immunológiai Tanszék] ábrája)

Az elmúlt hónapokban a Pécsi Tudományegyetem Szentágotthai János Kutatóközpontjában sikerült igazolnunk, hogy az **ACE2-Fc hatóanyag sejt-kultúrában gátolja a SARS-CoV-2 fertőzőképességét, valamint megakadályozza kísérleti állatok megbetegedését.** Az ELTE és az ImmunoGenes kutatói igazolták, hogy az intakt biologikum hosszú ideig kimutatható a kísérleti állatok szervezetében, illetve **sikerült a humán ACE2-receptort kifejező, génmódosított egereket előállítani,** amelyek alkalmasak lehetnek a hatóanyag széles körű tesztelésére. Ezenkívül olyan hatóanyagokat is fejlesztünk, amelyek az eredeti molekula mutációs változatai, és azt várjuk tőlük, hogy még hatékonyabbá tegyék a vírusgátlást. A következő időszakban még több állatkísérletet fogunk elvégezni, mielőtt a klinikai vizsgálatokat megkezdzenénk.

A projektben zajló biotechnológiai kutatás-fejlesztés egyetemi és ipari résztvevők szoros együttműködésével valósul meg. Az ELTE és a PTE mint egyetemi, a Richter Gedeon és az ImmunoGenes mint ipari partnerek együttesen biztosítják, hogy jelen esetben nem csupán egy kutatólaboratóriumi kísérletről van szó. A Richter Gedeon szakértőinek köszönhetően a kiindulástól

kezdve a gyógyszeripari minőségbiztosítás és a piacra vitelhez szükséges forgalomba hozatali feltételek figyelembevétele jellemzi a munkát. Ezt jelzi az is, hogy hazai és külföldi szakértők bevonásával már zajlik annak a törzanyagnak az előkészítése, amelyet hamarosan benyújtunk az Európai Gyógyszerügynökséghez (EMA). Bízom benne, hogy lesz magyar fejlesztésű biologikumunk, amely hatékonyan járul majd hozzá a magyar emberek COVID-19 elleni védekezéséhez.

<sup>1</sup> Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. F1000Research 2020, 9:72



**Dr. Keserű György Miklós**

az MTA levelező tagja,  
a Természettudományi Kutatóközpont  
Gyógyszerkémiai Kutatócsoportjának vezetője

## ANTIVIRÁLIS GYÓGYSZEREK A COVID-19 ELLENI VÉDEKEZÉS FRONTVONALÁBAN

Az antivirális kezelés elsődleges célja a víruskópiaszám csökkentése, illetve a vírus eliminációja, aminek elsősorban a COVID-19-fertőzés kezdeti, virális szakaszában van jelentősége. Az RNS-vírusok közé tartozó SARS-CoV-2 genetikai kódjának, majd a vírust felépítő fehérjéknek a megismerését követően sikerült azonosítani az antivirális kezelés lehetséges célpontjait. E vírusfehérjék gátlószereit két stratégiával kereshetjük. A gyógyszerkutatás és -fejlesztés klasszikus útját követve előbb kémiai kiindulópontot keresünk, majd ennek sok szempontú optimalálásával gyógyszerjelöltet találunk, amelynek hatékonyságát és biztonságosságát klinikai vizsgálatokban igazoljuk. A kezelési lehetőségek mielőbbi azonosítása érdekében azonban érdemes más betegségek kezelésére szolgáló, már ismert gyógyszereket is megvizsgálni. 2020 elején kutatócsoportunk hazai és nemzetközi partnerekkel együttműködésben mindkét irányban kutatásokat indított.

A már ismert vírusellenes gyógyszerek közül elsőként **a vírus RNS-függő RNS-polimeráz enzimjének működését gátló remdesivir és favipiravir került a látókörünkbe.** Tekintettel arra, hogy az antivirális kezelés a betegség tüneteinek megjelenésétől számított 8-10 napon a leghatékonyabb, amikor a legtöbb beteg még nem feltétlenül kerül kórházba, tevékenységünket a szájon át szedhető favipiravir hatóanyagra fókuszáltuk, amelynek hatékonyságát előzetes klinikai vizsgálatok is megerősítették. **A magyarországi ellátás biztosítása és a magyar COVID-19-betegek kezelésének érdekében célul tűztük ki a favipiravir gyártóeljárásának fejlesztését és klinikai vizsgálatát.** A Természettudományi Kutatóközpont vezette konzorcium befejezte a félüzemi gyártóeljárás kidolgozását, a tárgyalások jelenleg már az ipari gyártásról folynak. A klinikai vizsgálatok a japán referenciakészítménnyel és rövidesen a magyar fejlesztésű gyógyszerrel is a Pécsi Tudományegyetem vezetésével a HECRIN klinikai konzorcium keretében folynak. A magyar betegek favipiravirral való kezelése a referens készítménnyel jelenleg is minden ellátóhelyen biztosított, **a hazai gyártású gyógyszer várhatóan januártól lesz elérhető, ebből stratégiai készletezésre is lesz lehetőség.**

Bár az ismert antivirális gyógyszerekkel szerzett eddigi tapasztalatok kedvezőek, és a kezeléseket sok COVID-19-betegnek jelentettek segítséget, egyik sem csodaszer. Egy kifejezetten a SARS-CoV-2 vírus ellen fejlesztett gyógyszerrel várhatóan jobb eredményeket lehet elérni. Az Oxfordi Egyetem és az izraeli Weizmann Intézet kutatóival ennek érdekében indítottunk kutatást ([www.nature.com/articles/s41467-020-18709-w](https://www.nature.com/articles/s41467-020-18709-w)). A célfehérje ebben az esetben a vírus fő proteáza, amely a vírus életképessége szempontjából fontos fehérjék kialakításáért felel. Kutatásaink során olyan speciális molekulákat azonosítottunk, amelyek bejutnak a proteáz gátlását eredményező fehérjeüregekbe, és a fehérjével reakcióba lépve beleragadnak ezekbe a zsebekbe, így a gátlás állandósul. Kutatócsoportunkban már folyik az azonosított ígéretes molekulák továbbépítése, amit a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal mellett az Egyesült Királyság Külügyminisztériuma is támogat.



**Dr. Boldogkői Zsolt**

az MTA doktora, egyetemi tanár,  
az SZTE Orvosi Biológiai Intézet vezetője

## AZ OLTÁSELLENESSÉG DISZKRÉT BÁJA

Az oltásellenesség a tudományellenesség egyik fő megnyilvánulási formája. Manapság egy egyre erősödő hisztériának lehetünk tanúi, melynek csúcspontja éppen a koronavírus-járvány idejével esik egybe, nyilván nem függetlenül tőle. Az utóbbi száz év legjelentősebb pandémiájával nézünk szembe, melyre úgy tűnik, végre megtaláltuk a megoldást: sorra engedélyezik a feszített tempóban kifejlesztett, hatásos és biztonságos vakcinákat. Erre egy a „normális élet” jelszavát hangoztató, nagy létszámú csoport ellenszegül nemcsak a védőoltásoknak, hanem az elemi biztonsági óvintézkedések betartásának is, mondván, nincs járvány, a vírus nem veszélyes, a vakcinák viszont igen. Sajnos ezek az emberek, főként a hangadók, igen nagy hatást gyakorolnak a társadalomra, s emiatt mára drámai módon romlott a vakcinákba vetett bizalom. Ott tartunk, hogy **az oltás szabadon választhatósága esetén bizonyos országokban esély sem látszik az össztársadalmi védettséget biztosító, mesterséges nyájimmunitás elérésére**, aminek következményeként a járvány hosszú évekig itt maradhat velünk, tönkretéve egészségünket, a gazdaságot és társadalmunk lelkületét. A jelenség elleni hatékony küzdelemhez ismernünk kell az okokat. A védőoltások százmilliók életét mentették már meg, és igen sok embert védtek meg a meggyomorodástól, ráadásul rendkívül alacsony kockázati szintet jelentenek. Azt gondolnánk, hogy e tények érvekkel, számokkal és grafikonokkal való demonstrálása ráébreszti oltásellenes honfitársainkat az igazságra. A legfőbb gond az elképzelésükkel az, hogy **az irracionális, ideértve az oltásellenességet is, nem elsősorban ismerethiányból fakad, hanem pszichológiai gyökerei vannak**. A különféle félelmek és fóbiák fontos szerepet játszanak vélekedéseink alakításában, továbbá különböző mértékben, de hajlamosak vagyunk konspirációs elméletek gyártására és befogadására is. Egy világméretű összeesküvést feltételezni, jelen esetben, hogy a járvánnyal és a vakcinákkal ártani akarnak az emberiségnek, és ebben a gazdagok, a politikusok, az orvosok és a kutatók tömeges részvételét feltételezni, nem kis fantáziát igényel. Nagyon fontos még a „törzshöz” való tartozás érzése is, még ha az hamis elvek alapján szerveződik is. Egy tudományos probléma megítélése komoly szakmai háttérrel igényel. Annak beismerése, hogy én erre képtelen vagyok, egyfajta frusztrációt ébresztene, ezért keresem azok társaságát, akik az én hitemet vallják. A víruszseptikusok és oltásellenesek szellemi vezetői fehér köpenyben hirdetik a tanaikat, és emiatt az autentikusság látszatát keltik. Ezeket az embereket különféle motivációk vezérik, ideértve a pártépítést, a szereplési vágyat vagy az anyagi érdekeltséget egy olyan bizniszben, amelynek termékei és szolgáltatásai kapcsolatba hozhatók a járvánnyal. E pandémiára jellemző, hogy az idősök és a betegek kockázata a megbetegedésre jóval magasabb, mint az egészségeseké. E tény közösségellenes önzést termelt ki, amely nem veszi figyelembe, hogy az egészségesek is vírusterjesztők lehetnek, és így másokat veszélyeztetnek. Az áldozathibáztatás nem ritka e gondolatkörön belül. Noha a tudásdeficit komoly szerepet játszik a valóságtagadás kialakulásában, e problémára csak hosszú távú megoldás létezik – az oktatási rendszer radikális átalakítása világszerte. A meggyőzést mindenképpen folytatni kell, de szükség esetén el kell gondolkodni különféle adminisztratív eszközök alkalmazásán is, amelyeknek inkább a motiváláson, mintsem a kényszeren kellene alapulniuk.



Készítette a Magyar Tudományos Akadémia Kommunikációs Főosztálya

2021. január | [mta.hu](http://mta.hu) | [info@titkarsag.mta.hu](mailto:info@titkarsag.mta.hu) | +36 1 411-6100