



MTA ORVOSI TUDOMÁNYOK OSZTÁLYA

HÍRLEVÉL | COVID-19

Osztályelnök: Ádám Veronika, az MTA rendes tagja
A hírlevél szerkesztője: Jakab Ferenc, az MTA doktora

**Dr. Makara Gábor**

az MTA rendes tagja

A SARS-COV-2 VÍRUS VARIÁNSAI ÉS A VÉDŐOLTÁSOK

(Moore JP, Offit PA. SARS-CoV-2 Vaccines and the Growing Threat of Viral Variants. JAMA. Published online January 28, 2021. doi:10.1001/jama.2021.1114 alapján)

A SARS-CoV-2 vírus jellegzetes tulajdonsága, hogy szaporodása közben véletlenszerűen mutálódik, ami fertőzőképesebb és életképebb variánsokat eredményezhet. A természetes kiválasztódás miatt ezek a variánsok elterjednek. **A 2019-es változatot már 2020 márciusában követte egy újabb, majd augusztusban Angliában és Dél-Kaliforniában, később Dél-Afrikában és legújabban Brazíliában észleltek új, fertőzőképesebb változatot.** Ebből is látható, hogy új, fertőzőképesebb variánsok bárhol keletkezhetnek, nagyobb valószínűséggel ott, ahol sok a fertőzött.

Ha a sejtbe jutást közvetítő tüskefehérjén, a receptorkötő doménben keletkeznek a vírus mutációi, erősödhet a sejteken lévő ACE2-receptorokhoz való kötődés, és gyengülhet az immunológiai védekezés. Csökkenhet a kötődés a neutralizáló immunglobulinokhoz, ami elronthatja még a gyógyításra alkalmas neutralizáló monoklonális ellenanyagok (nMAB) vírusneutralizáló hatását is.

A vírus fertőzőképesebbé válhat, ha a mutáció növeli a vírus szaporodását és ezáltal a betegek által kilélegzett vírus mennyiségét, vagy ha erősebbé teszi a vírus kötődését az emberi sejtek felszínéhez. Egyes variánsok úgy is módosíthatják a tüskefehérje alakját, hogy a korábban keletkezett antitestek nehezebben ismerik fel, és emiatt a vakcinák hatékonysága is csökkenhet. **A védelmet elkerülő (escape) variánsok főleg akkor keletkeznek, amikor a neutralizáló antitestek kis mennyiségben vannak jelen, ami elegendő a vírus szaporodásának csökkentéséhez, de nem elegendő a teljes gátlásához.** Az immunvédelmet elkerülő vírusváltozat kiválasztódásának veszélye fokozottabb a gyenge vagy gyógyszeresen gyengített immunrendszerű betegekben, illetve akkor, ha tömegesen elhagyják vagy késleltetik a teljes immunizáláshoz szükséges második oltást.

Az eddigi védőoltások beadása után keletkező ellenanyag hatásosan neutralizál számos eddig ismert vírusvariánst. Azonban aggodalomra ad okot, hogy a dél-afrikai variáns esetében a Moderna vakcina által indukált antitestek 6-szor kevésbé hatékonyak, mint más változatoknál. A Dél-Afrikában zajló vakcinavizsgálatok eredményeiből hamarosan fontos adatok várhatóak az antitestek és a T-limfociták által közvetített sejtes immunitás hatékonyságáról.

A SARS-CoV-2 vírus változatairól szerzett eddigi ismeretek alapján több fontos lépés vált szükségessé:

1. A teljes értékű vakcinálás után Covid-19-ben mégis megbetegedett és kórházba került emberek esetében azonnal izolálni és szekvenálni kell a kórokozó vírusvariánst, mert így azonnal kimutatható a védőoltásra rezisztens variáns. A továbbterjedés ellen **erőteljes** védekezés indokolt.
2. Hatékony szekvenáló és figyelő (surveillance) rendszert kell létrehozni és működtetni az új, rezisztens variánsok kimutatására. A nemzetközi kooperáció is fontos, mert variánsok mindenütt keletkeznek, ahol betegek vannak.

3. A SARS-CoV-2 ellen immunizáltak véréből központi minta- és adatbankot kell létrehozni. Ez lehetővé tenné, hogy amint egy új, gyanús variánst észlelnek, a kutatók azonnal megvizsgálják, hogy az új variáns rezisztens-e a korábban szerzett immunitásra. Az adatbankban érdemes mintát tárolni az ismert vakcinát kapó emberek véréből.
4. Fontos a terjedés elleni védekezés. Bár az új variánsok már sok országban jelen vannak, újbóli behurcolásuk szuperterjesztő eseményeket indíthat el.
5. A mRNS- és a vektoralapú vakcinákat a gyártóknak módosítani kell az új variánsokban felismert kulcsfontosságú változásokhoz.
6. A maszkviselés, a kellő távolságtartás és az alapvető higiénia alkalmazása változatlanul fontos és eredményes, mert az eddigi új variánsok alapvető terjedési tulajdonságai azonosak.



Dr. Lacza Zsombor

ortopéd-traumatológus szakorvos,
az MTA doktora, a Testnevelési Egyetem tudományos rektorhelyettese

PLAZMATERÁPIA – HAZAI TAPASZTALATOK

A vérplazma, különösen a koronavíruson átesettek plazmája kiváló gyógyítási tulajdonságokat rejt magában. Elsősorban az antitesteket kell megemlíteni. Ezeket a nagymolekulákat az immunrendszer állítja elő. Alapstruktúrájukon túl egy változékony részüket minden egyes kórokozóra külön-külön mintázza meg a szervezetünk – így tudja felismerni, megjelölni és végső soron semlegesíteni a fertőző ágenseket. **Ha valaki nemrég esett át egy fertőzésen, vérplazma adásával segíteni tud olyan betegeken, akikben éppen erősen szaporodnak a vírusok, de saját ellenanyag-termelésük még nem elég hatékony.** Számokban kifejezve: egy jó ellenszérum még 40-szeres hígításban is képes semlegesíteni a vírust. Egy egység plazma, azaz 200 ml átömlesztése körülbelül 10-szeresére hígul a beteg saját vérében, tehát érdemi vírusölő képességet tudnak így átadni a gyógyultak az aktív betegeknél. **Amiatt nem kell aggódni, hogy a donoroknak ezzel megszűnik a superképességük, mivel az antitestek gyorsan újratermelődnek.**

Ez a lehetőség a plazmaterápia, amelyet mint első védelmi vonalat minden komolyabb új kórokozó okozta járvány esetében bevetnek – így történt ez a COVID-19-pandémia esetében is. Összesen 97 plazmaterápiás kutatás indult, mindegyik ugyanazon az elven működik, de fontos különbségek vannak abban, hogy pontosan milyen plazmaváltozatot, milyen stádiumú betegeket, és milyen dózisban adnak. Kutatócsoportunk, az OrthoSera csapata már több mint 10 éve kutat és fejleszt vérszérumkészítményeket, több szabadalmaztatott termékkel már sikeresen be is léptünk a gyógyítási folyamatba, igaz, elsősorban a csont- és ízületi kopások területén. A járvány okozta kihívásra reagálva azonnal átváltottunk az ízületekről a vírusellenes kezelésre, és a Semmelweis Egyetemmel indítottunk klinikai vizsgálatot. Elsőként 23, majd miután meggyőződünk a kezelés biztonságosságáról, több mint 300 koronavírusos betegen alkalmaztak vérplazmakezelést. **Az eredmények illeszkednek a külföldi kollégák által közöltékhez: a betegeknek igen gyorsan, a kórházba kerülés után 72 órán belül érdemes plazmát adni, ekkor van a legnagyobb szükség**

az antitestekre. Azt is látjuk azonban, hogy egyes betegeknek, akik már legyőzték a vírust, és akiknek tüneteit már a tartósan fennálló gyulladási reakciók okozzák, – bár nekik is tud segíteni a plazma – inkább a gyulladásgátló citokinek számítanak. Ez utóbbi hatásmechanizmus pontos tisztázása még további kutatásokat igényel. Az is látható már a számadatokból, hogy a plazmaterápia ugyan minden beteg állapotán javít, de sok esetben ez sajnos nem elég ahhoz, hogy a végzetes szövődeményeket elkerülje. Ezért is kiemelkedően fontos a vakcina, mivel csak az oltással lehet elérni, hogy ne legyünk betegek – és ez az elsődleges szempont.

Az oltások elterjedésével a plazmaterápia területén is további feladatokra kell felkészülnünk. Megkezdjük egy stabil, több donortól származó, koncentrált ellenszérum fejlesztését, amely eltartható, és klinikailag megbízhatóbb eredményt ad, mint a jelenleg használt friss, fagyasztott plazma. Új kihívást **jelent a vírus mutálódása, amire a plazmaterápia tud ismét a leggyorsabban reagálni – hiába lesz a vírus rezisztens a régebbi ellenanyagokra. Mihelyst vannak ugyanis olyan gyógyultak, akik már az új típusú vírus okozta fertőzésből épültek fel, az ő plazmájuk ismét képes lesz semlegesíteni a kórokozót, így a plazmaterápia 4-6 hét alatt minden mutációt le tud követni.** Végül pedig nem feledkezünk meg eredeti feladatunkról sem: a mozgásszervi rehabilitációban is több vizsgálatot indítunk a Testnevelési Egyetemen, hiszen sok gyógyult donor jelentkező panaszok tartós fizikai teljesítménycsökkenésről. Fontos, hogy ők is mihamarabb visszatérjenek az aktív életmódhoz, nekik elsősorban célzott mozgásterápiával tudunk segíteni.



Dr. Borbás Anikó

az MTA doktora,
a Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerészi Kémia Tanszékének vezetője

ÚJ KORONAVÍRUS-ELLENES HATÓANYAGOK SZINTÉZISE

A SARS-CoV-2 által okozott COVID-19-pandémia nyilvánvalóvá tette, hogy rendkívül kevés vírusellenes hatású gyógyszerrel rendelkezünk, és égető szükség van új antivirális hatóanyagok kifejlesztésére.

Kutatócsoportunkban, a DE GYTK Gyógyszerészi Kémia Tanszéken több mint 10 éve foglalkozunk glikopeptid antibiotikumok (teikoplanin, risztocetin, vankomicin) szintetikus módosításaival specifikusan RNS-vírusok elleni, aktív, új hatóanyagok előállítására céljából. 2019-ben kezdődött együttműködésünk a Pécsi Tudományegyetem Virologiai Kutatócsoportjával félszintetikus glikopeptidzármarékaink antivirális vizsgálatára a nyugat-nílusi láz és néhány egyéb, nagy mortalitási rátájú fertőzést okozó vírus ellen. 2020 tavaszától, a COVID-19 hazai megjelenése után a Virologiai Kutatócsoport a SARS-CoV-2-ellenes hatóanyagok kutatására fókuszált. A vizsgálandó anyagok körébe az elsők között kerültek be a lipofil csoportokkal módosított glikopeptid antibiotikumok. Ennek a hatóanyagtípusnak a kiválasztását az indokolta, hogy a korábbi zoonotikus koronavírusok ellen, így a 2003-ban járványt okozó SARS-CoV-1 ellen és a 2012-ben megjelent MERS-CoV ellen már bizonyították a glikopeptid-típusú teikoplanin antibiotikum hatásosságát.

Jelenleg a **Virologiai Nemzeti Laboratórium** éjsze alatt folytatódik ez a vizsgálat, és mostanáig több mint 30 félszintetikus teikoplanin-, risztocetin- és vankomicinszármazékunk SARS-CoV-2-ellenes tesztelésére került sor, közel 70%-uk mutatott kiváló vagy közepes aktivitást. **Az aktív származékok között van néhány új, apokarotinoid-oldalláncot tartalmazó teikoplaninszármazék, amelyek az eddigi vizsgálatok szerint kedvező, kettős enzimgátlási mechanizmussal hatnak:** gátolják mind a vírus, mind a gazdasejt egy-egy cisztein-proteázát. A teikoplanin-apokarotinoid konjugátumok vizsgálata során az is kiderült, hogy a módosításra használt apokarotinoidok önmagukban is nagyon hatékonyan gátolják a SARS-CoV-2 replikációját. Ezt rendkívül jelentős megfigyelésnek tartjuk, mert felveti az olcsó apokarotinoidok terápiás alkalmazásának a lehetőségét.

A glikopeptid antibiotikumokon kívül az antivirális terápia tipikus hatóanyagainak, a nukleozidszármazékoknak a kutatásával is foglalkozunk. Ezen a területen **célzottan a SARS-CoV-2 NSP3 és NSP15 endonukleázok ellen keresünk hatásos vegyületeket a Természettudományi Kutatóközpont Gyógyszerkémiai Kutatócsoportjával együttműködésben.** Ez idáig mintegy 80 nukleozidanalóg *in silico* előszűrése történt meg, amely mindkét cél-endonukleázra kb. 50-50 találatot adott. Ezekkel a vegyületekkel jelenleg is folyamatban vannak a krisztallográfiai és enzimatisz vizsgálatok. Ugyanakkor már tavaly elkezdődött a Pécsi Virologiai Laboratóriumban a korábban előállított nukleozidszármazékaink SARS-CoV-2-ellenes sejt szintű tesztelése is, aminek eredményeként sikerült néhány hatásos nukleozidanalógot azonosítani.

HITELESEN A VAKCINÁKRÓL: A COVID-19-VÉDŐOLTÁS MINT TUDOMÁNYKOMMUNIKÁCIÓS KIHÍVÁS

Nemzetközileg elismert fiatal kutatók beszéltek közérthetően a védőoltások jelentőségéről, a COVID-vakcinákkal kapcsolatos fejlesztésekről és tapasztalatokról – különös tekintettel az mRNS-alapú oltásra –, valamint az oltásellenesség pszichoszociális tényezőiről a Magyar Tudományos Akadémia online eseményén 2021. február 3-án. A Fiatal Kutatók Akadémiája által szervezett programot Freund Tamás, a Magyar Tudományos Akadémia elnöke nyitotta meg, és Erdei Anna, az MTA főtítkárhelyettese zárta.

Az eseményről készült felvétel linkje megtalálható a konferenciáról beszámoló cikkben: https://mta.hu/tudomany_hirei/hitelesen-a-vakcinakrol-a-covid-19-vedooltas-mint-tudomanykommunikacios-kihivas-111213 vagy közvetlenül elérhető az MTA YouTube-csatornáján: <https://www.youtube.com/c/MTA1825>.

A KORONAVÍRUS-FERTŐZÉS KIMUTATÁSÁNAK ÚTVESZTŐI – MELYIK TESZT, MÓDSZER MIRE ÉS HOGYAN HASZNÁLHATÓ?

A jelenleg zajló világjárvány miatt a virológiai laboratóriumi diagnosztika a figyelem középpontjába került. A hétköznapi beszéd részévé váltak a virológiai, immunológiai, diagnosztikai szakszavak: a napi sajtóanyagokban, híradásokban, de a közbeszédben is megjelent a PCR, vírusgenom, RNS, gyorseszteszt, antigén, ellenanyag, átvészelt fertőzés, neutralizáló ellenanyag és még sok más, a témához kapcsolódó kifejezés. Csoma Eszter, a Debreceni Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézetének adjunktusa írt részletes összefoglalót a vírusdiagnosztikával kapcsolatos legfontosabb tudnivalókról.

<https://tudomany.hu/cikkek/a-koronavirus-fertozes-kimutatasanak-utvesztoi-azaz-melyik-teszt-modszer-mire-es-hogyan-hasznalható-111225>



Készítette a Magyar Tudományos Akadémia Kommunikációs Főosztálya
2021. február | mta.hu | info@titkarsag.mta.hu | +36 1 411-6100