

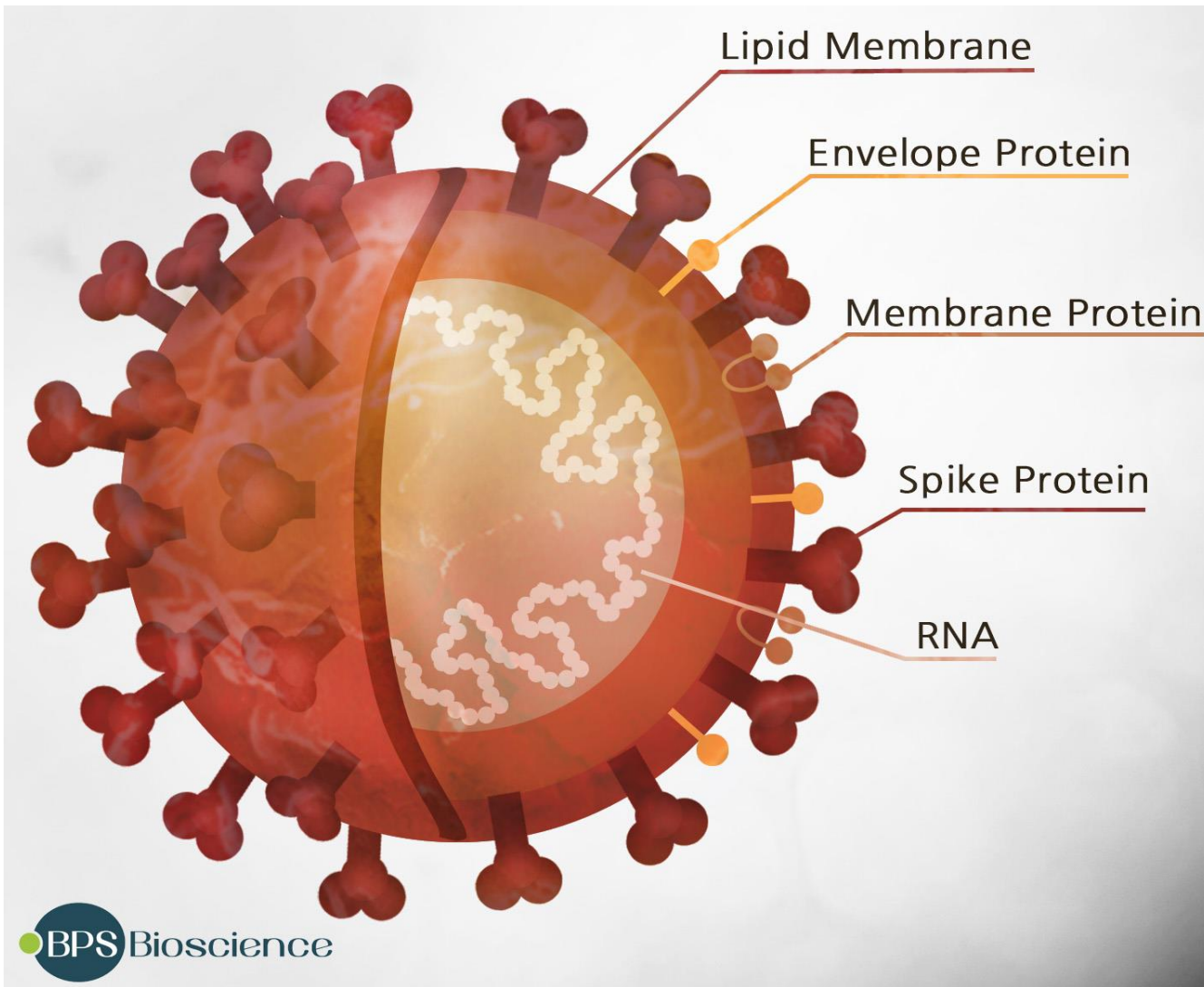
A SARS-CoV-2 elleni védőoltás a szakember szemével

Burián Katalin

Az MTA Szakmódszertani pályázat 2016 keretén belül tartandó ismeretterjesztő előadás

2021. február 19.





Világszerte

110 millió fertőzött

62 millió gyógyult

2.43 millió haláleset

Aktív immunizálás jellemzői

- antigént tartalmaz
- a hatás napok/hetek alatt fejlődik ki
- a védettség hosszabb távú
- memória alakul ki
- szükséges hozzá az immunválaszra való képesség
- profilaktikus célt szolgál
- humorális és celluláris válasz is kialakulhat

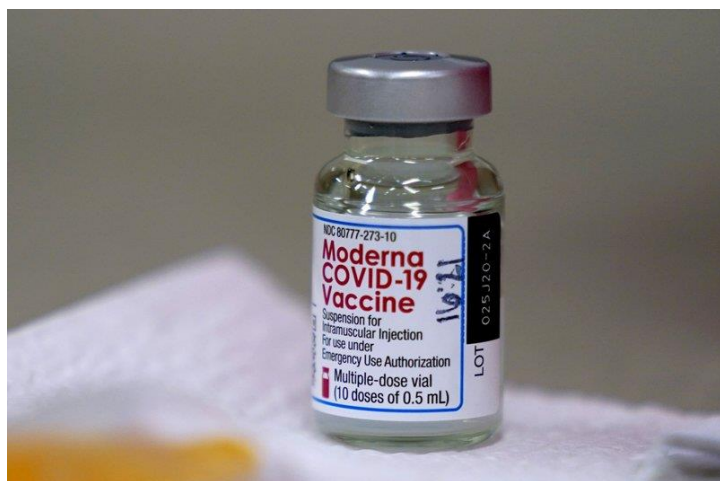


Vírusellenes vakcinák típusai

| | Más vírusok ellen forgalomban levő vakcinák | SARS-CoV-2 ellenes vakcinák |
|---|---|---|
| Élő, gyengített (attenuált) vírust tartalmazó | Varicella (bárányhimlő) MMR (kanyaró-mumpsz-rózsahimlő) | - |
| Elölt vírust tartalmazó | Polio (járványos gyermekbénulás) Influenza vírus ellenes vakcina | Sinopharm |
| Vírus vektor (adenovírus) alapú vakcinák | Ebola vírus ellenes vakcina | Astra-Zeneca Gamaleja Johnson and Johnson |
| Nukleinsav (mRNS) alapú vakcinák | - | Pfizer-Biontech Moderna |
| Rekombináns fehérje alapú vakcinák | Hepatitis B, HPV | Még nincs engedélyezett (Novavax) |

1. mRNS alapú vakcinák

- ❑ Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine (INN: tozinameran), **Comirnaty**
- ❑ **ModernaCOVID-19 vaccine** (mRNA-1273)

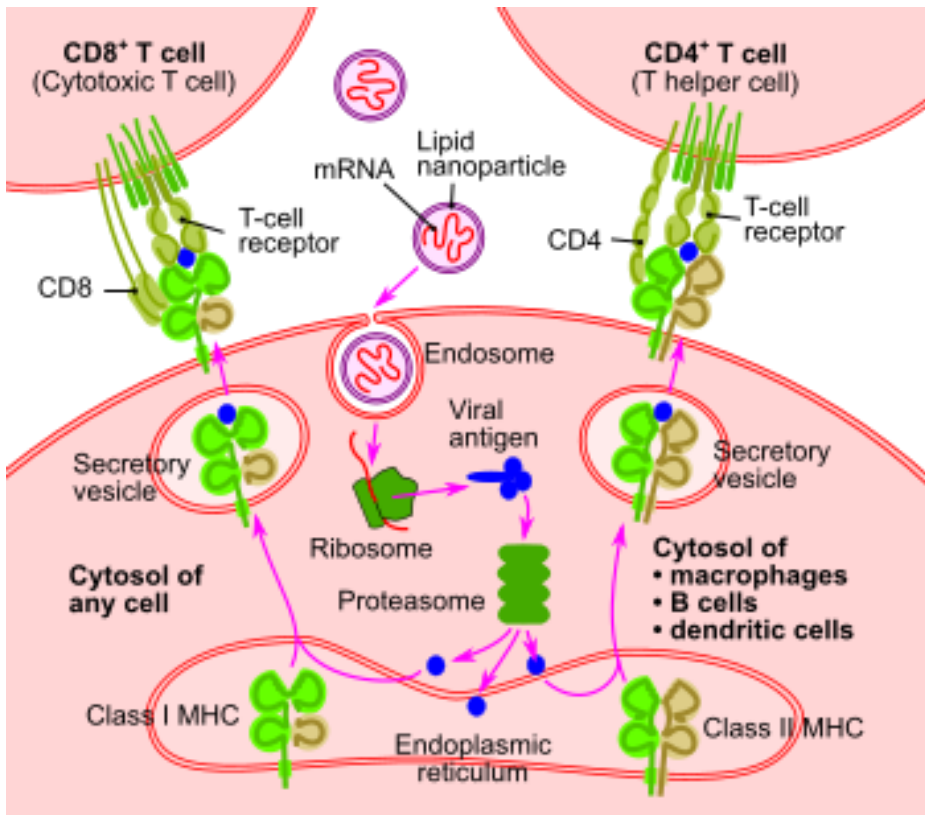


<https://apnews.com/article/eu-authorizes-moderna-vaccine-925e91f8de26c517d18fd6b99458a132>



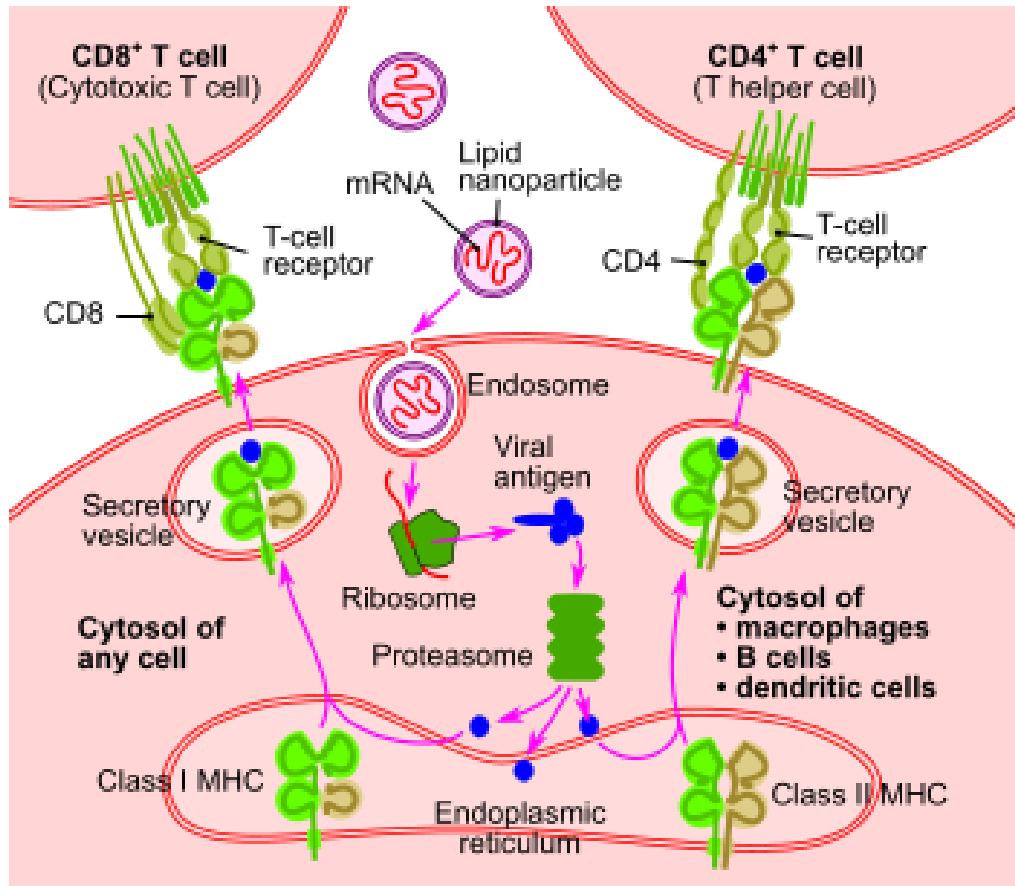
https://en.wikipedia.org/wiki/Pfizer%E2%80%93BioNTech_COVID-19_vaccine#/media/File:Covid19_vaccine_biontech_pfizer_3.jpg

Miképp hatnak, hogyan aktiválják az immunrendszert az mRNA alapú vakcinák? I.



- ❑ A lipid burookban levő a SARS-CoV-2 tüskefehérje mRNA-t bekebelezik a szövetekben előforduló fagocita sejtek.
- ❑ A sejten belül az mRNA kiszabadul és a sejt fehérje-készítő egységén (riboszóma) átíródik (transzlálódik) fehérjévé.
- ❑ A sejten belül képződött virális fehérjék egy lebontó apparátusban (proteoszóma) feldarabolódnak, majd bekerülnek az endoplazmás retikulumba (ER).
- ❑ A feldarabolódott antigének az ER-ben a sejtek saját fehérjéjéhez (MHC-I molekula) kötődnek, ami kiszállítja őket a sejt felszínére, ahol ebben a formában a T-sejtek speciális formája már képes a felismerésükre, és ezt a képességét meg is őrzi memóriájában.

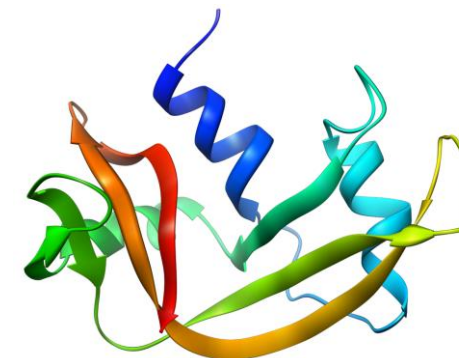
Miképp hatnak, hogyan aktiválják az immunrendszert az mRNA alapú vakcinák? II.



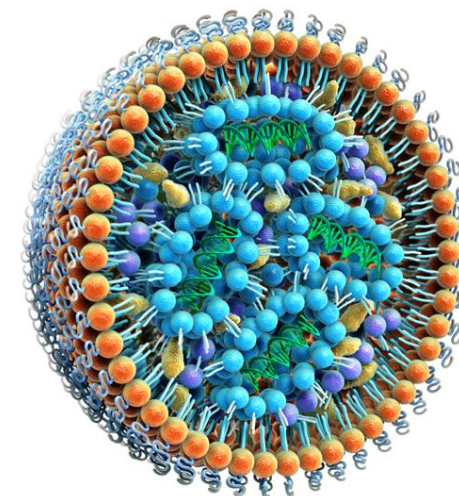
- ❑ A hivatásos antigén bemutató sejtekben a vírus antigén egy másik saját molekulával is (MHC-II) a sejt felszínre juthat, mely azokat a T-sejtekkel kerül kapcsolatba, mely az ellenanyagválasz (B-sejtek) kialakulásában játszanak szerepet.
- ❑ Az mRNA alapú vakcinák tehát mind a sejt (T-sejt) mind pedig az ellenanyag képződésért (B-sejt) felelős immunválaszunkat is stimulálják.
- ❑ Ha természetes úton megfertőzödünk a vírussal, immunrendszerünk emlékezni fog arra, hogy már találkozott ezen fehérjékkel és beindítja a védelmi mechanizmusait.

Miért nem bontják el az mRNS-t az RNázok?

- ❑ A környezetünkben valamint a szervezetünkben mindenütt jelen vannak az RNázok, vagyis olyan enzimek, amelyek lebontják az RNS-t
- ❑ Mind a Comirnaty mind pedig a Moderna mRNS vakcinája egy speciális liposzómás burokban van, mely védelmet biztosít



https://en.wikipedia.org/wiki/Ribonuclease#/media/File:RNase_A.png

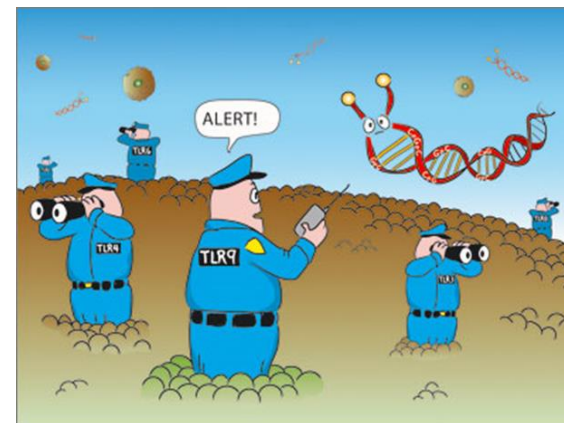
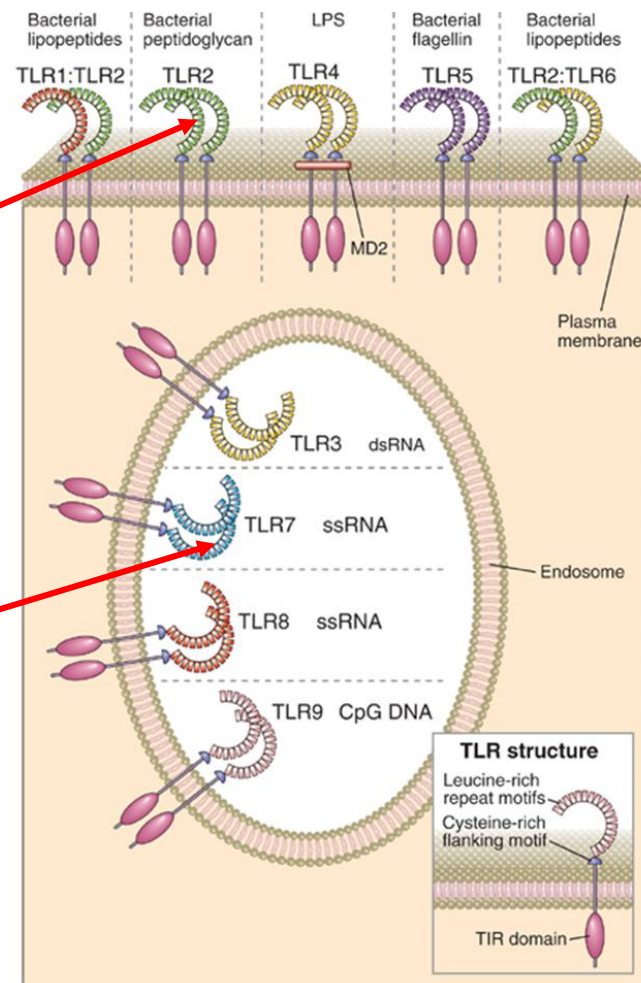


<https://www.precisionnanosystems.com/workflows/diseases-applications/infectious-diseases>

Miért nem aktiválják a vakcina mRNS-ek a sejten belüli mintázatfelismerő receptorokat?

Az idegen, pl. a kórokozókban található molekulákat a természetes immunitásban szerepet játszó sejtek felületén elhelyezkedő mintázatfelismerő receptorok (pl. TLR) érzékelik.

Idegen molekulák a sejten belül is lehetnek (vírus, tumor antigének), jelen esetben az mRNS, felismerését az endoszomában jelenlevő mintázatfelismerő receptorok (TLR7, TLR8) végzik

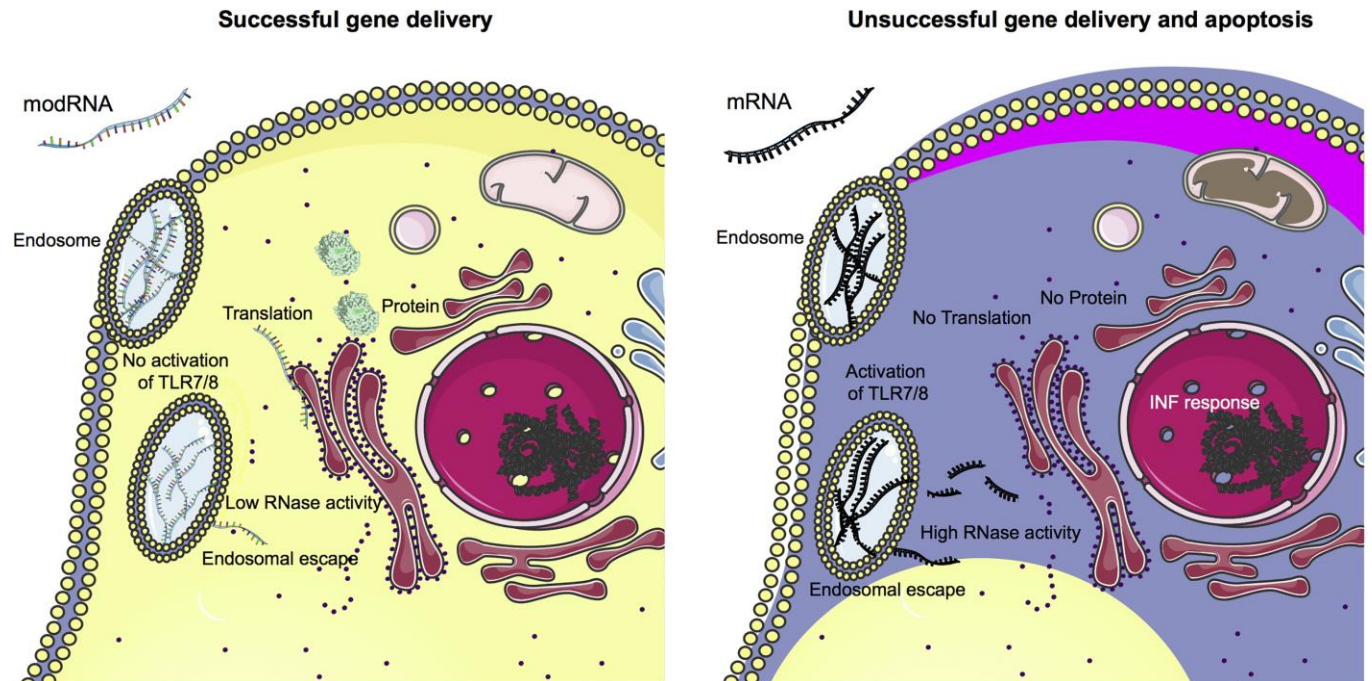


<https://www.youtube.com/watch?v=anC42ltrW4>

Miért nem aktiválják a vakcina mRNS-ek a sejten belüli mintázatfelismerő receptorokat



- ❑ Ha a TLR7 felismer egy idegen molekulát, aktiválódik.
- ❑ Az aktiválódása biológiailag hatékony molekulák (interferon, cytokin) termeléshez vezet, ezek együttesen a **sejt programozott halálát** okozhatják.
- ❑ Hogy ezt megelőzzék az **mRNS-t megváltoztatták**.
- ❑ Ha az mRNS modifikált, pl. az uridin helyett pseudouridin van, vagy metil-pseudouridin, azok nem képesek a TLR7 és TLR-8 receptorral kapcsolódni, tehát megmenekül a sejt a programozott haláltól, és átíródhat az mRNS fehérjévé, ami hatékony immunválaszt alakíthat ki.



https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleoside-modified_messenger_RNA#/media/File:Comparing_uptake_of_RNA_and_modRNA_by_the_cell.jpg

Módosíthatja-e az mRNA vakcina a DNS-ünket?

A vakcina mRNA **NEM** juthat be a sejtmagba és így a DNS-t sem módosíthatja.

- Nem tartalmaz a sejtmagba lépéshez a szignált.
- A vakcina nem tartalmaz transzkriptázt, ami átírná DNS-sé.
- A vakcina nem tartalmaz integrázt sem, ami be tudná ékelni az idegen struktúrát a DNS-be!



Az mRNS vakcinák hatékonysága

A **Comirnaty** hatásossága 95%-os

2. táblázat: A vakcina hatásossága– Az első COVID-19 megjelenése a 2. dózis beadása utáni 7. naptól, korcsoportonként – résztvevők a fertőzés bizonyítéka nélkül a 2. dózis utáni 7. nap előtt – értékelhető hatásossági (7 nap) populáció

Az első COVID-19 megjelenése 7 nappal a 2. dózis beadása után olyan résztvevőknél, akiknél nem volt bizonyíték a korábbi SARS-CoV-2-fertőzésre*

| Alcsoport | COVID-19 mRNS Vakcina N ^a = 18 198 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d}) | Placebo N ^a = 18 325 Esetek n ^{1b} Megfigyelési idő ^c (n ^{2d}) | Vakcina hatásossága % (95%-os CI) ^f |
|---------------------------|---|---|---|
| Minden alany ^c | 8 2,214 (17 411) | 162 2,222 (17 511) | 95,0 (90,0; 97,9) |
| 16–64 évesek | 7 1,706 (13 549) | 143 1,710 (13 618) | 95,1 (89,6; 98,1) |
| 65 éves és idősebb | 1 0,508 (3848) | 19 0,511 (3880) | 94,7 (66,7; 99,9) |
| 65–74 évesek | 1 0,406 (3074) | 14 0,406 (3095) | 92,9 (53,1; 99,8) |
| 75 éves vagy idősebb | 0 0,102 (774) | 5 0,106 (785) | 100,0 (-13,1; 100,0) |

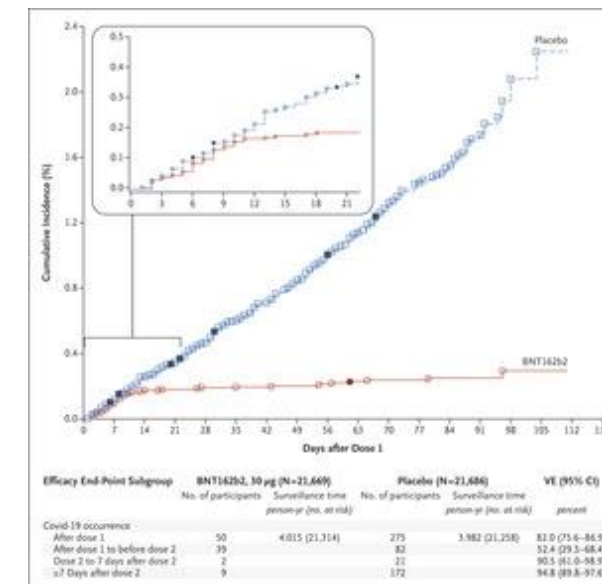
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_hu.pdf

2. táblázat: A vakcina elsődleges hatásossági elemzése: megerősített COVID-19^e-esetek, függetlenül a súlyosságtól, a 2. dózis alkalmazása után 14 nappal kezdve – protokoll szerinti halmaz

| Életkor Csoport (év) | COVID-19 Vaccine Moderna | | | Placebo | | | % -os vakcinahatásosság (95%-os konfidenciaintervallum - CI)* |
|----------------------|--------------------------|-------------------|--|----------------------|-------------------|--|---|
| | Vizsgálati alanyok N | COVID-19-esetek n | A COVID-19 előfordulási aránya 1000 személy-évenként | Vizsgálati alanyok N | COVID-19-esetek n | A COVID-19 előfordulási aránya 1000 személy-évenként | |
| Összes (≥18) | 14 134 | 11 | 3,328 | 14 073 | 185 | 56,510 | 94,1 (89,3, 96,8)** |
| 18 – <65 | 10 551 | 7 | 2,875 | 10 521 | 156 | 64,625 | 95,6 (90,6, 97,9) |
| ≥65 | 3583 | 4 | 4,595 | 3552 | 29 | 33,728 | 86,4 (61,4, 95,2) |
| ≥65 – <75 | 2953 | 4 | 5,586 | 2864 | 22 | 31,744 | 82,4% (48,9, 93,9) |
| ≥75 | 630 | 0 | 0 | 688 | 7 | 41,968 | 100% (NE, 100) |

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_hu.pdf

A **Moderna Covid-19** vakcina hatásossága 94,1%



<https://www.technologyreview.com/2020/12/10/1013914/pfizer-biontech-vaccine-chart-covid-19/>

2. Vírus vektor (adenovírus) alapú vakcinák

Astra-Zeneca COVID-19 vaccine

Rekombináns csimpánz adenovírus, mely tartalmazza a SARS- CoV-2 tüske fehérjét



<https://www.information-age.com/2017-cyber-security-trends-123463274/>



<https://www.dw.com/en/coronavirus-digest-astrazeneca-vaccine-has-limited-protection-for-south-african-variant/a-56483819>

Gamaleja Szputnyik V

Humán adenovírus 26, a második oltás során humán adenovírus 5 melyek tartalmazzák a SARS-CoV-2 tüskefehérjét



https://en.wikipedia.org/wiki/Sputnik_V_COVID-19_vaccine

Az adenovírus alapú vakcinák működése

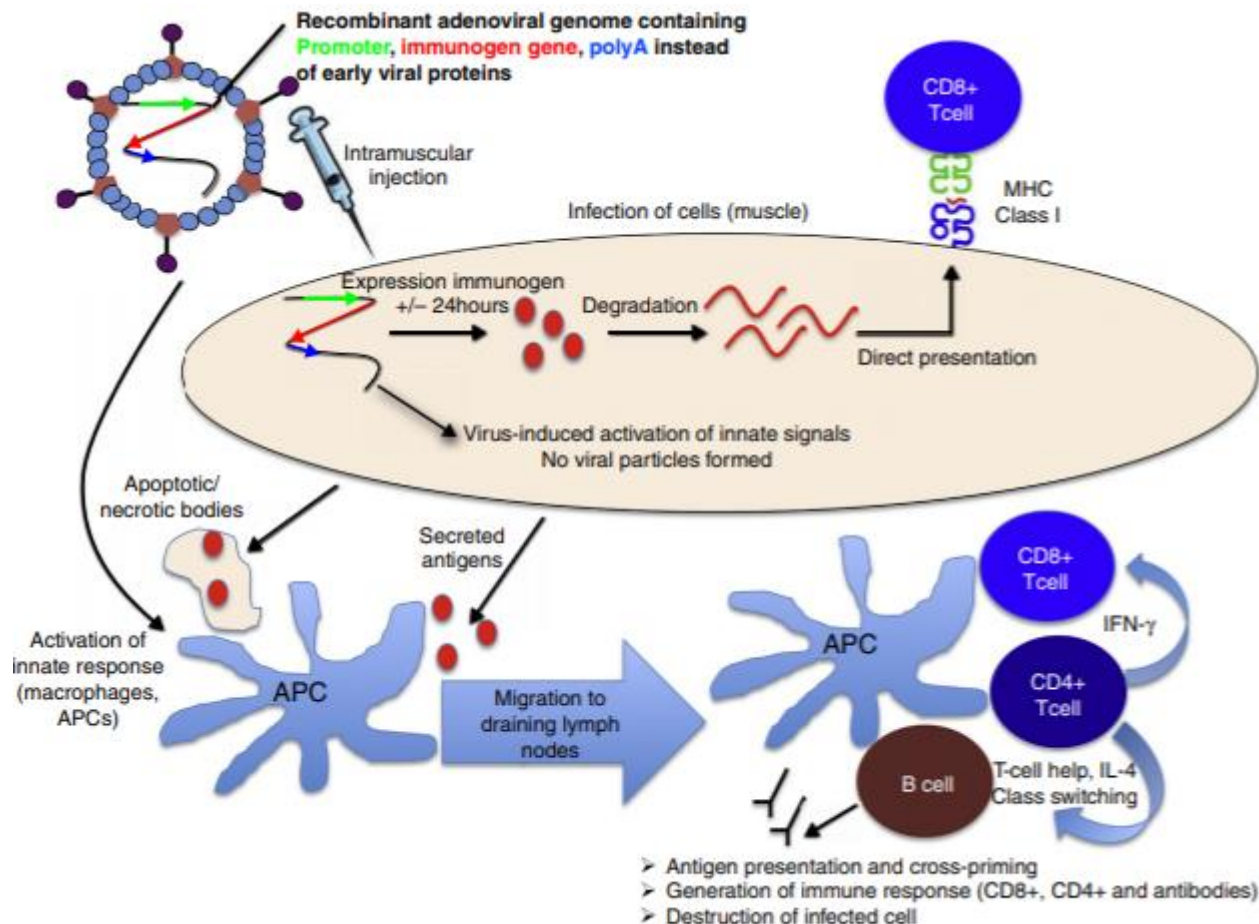
Az adenovírust úgy módosították, hogy ne tudjon szaporodni.

Az adenovírusba beleépítették(klónozták) a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjét kódoló gént.

A vakcinációt követően az adenovírus megfertőzi a sejtet, kifejezi a SARS-CoV-2 fehérjét

A fehérje kikerül az MHC-I és MHC-II molekulával a sejtfelszínre és kiváltja a szervezet ellenanyag termelését és a T sejtek szaporodását.

Szervezetünk megtanulta felismerni ezt az idegent, legközelebb a természetes fertőzéskor már gyors immunválasszal reagál rá.



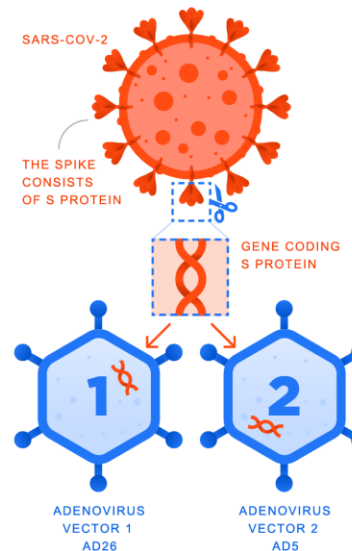
Szputnyik V vakcina

- ❑ A Szputnyik V vakcina kétféle rekombináns adenovírusból áll.
- ❑ Mindkettő hordozza SARS-CoV tüskefehérje kódolásért felelős génszakaszt.
- ❑ A vakcinában levő adenovírus fertőzőképes, de nem tud szaporodni a humán sejtekben csak kifejezi a SARS-CoV-2 tüskefehérjét.
- ❑ 65 év felett nem ajánlott.
- ❑ Jobb immunválaszt (magasabb ellenanyag termelést kaptak, ha kétfélével immunizáltak 3 hét időközzel)

Two-vector vaccine against coronavirus

Vector creation

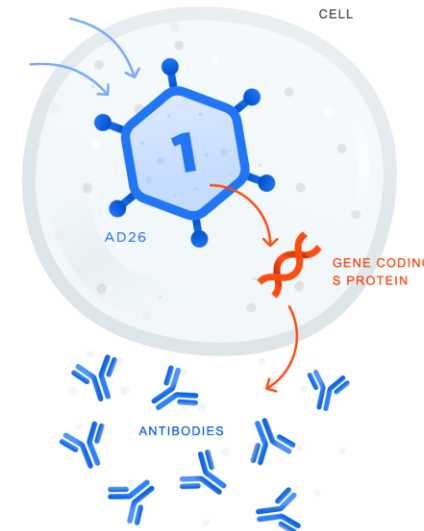
A **vector** is a virus that lacks a gene responsible for reproduction and is used to transport genetic material from another virus that is being vaccinated against into a cell. The **vector** does not pose any hazard to the body. The vaccine is based on an adenoviral vector which normally causes acute respiratory viral infections



A gene coding **S protein** of SARS-CoV-2 spikes is inserted into each vector. The spikes form the "crown" from which the virus gets its name. The SARS-CoV-2 virus uses spikes to get into a cell

First vaccination

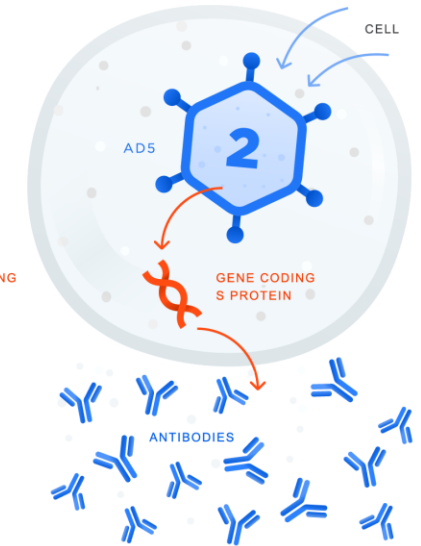
Vector with a gene coding **S protein** of coronavirus gets into a cell



The body synthesizes **S protein**, in response, the production of **immunity** begins

Second vaccination

Repeated vaccination takes place in 21 days



The vaccine based on another adenovirus vector unknown to the body boosts the immune response and provides for long-lasting immunity

The use of two vectors is a unique technology of the Gamaleya Center making the Russian vaccine different from other adenovirus vector-based vaccines being developed globally

Az adenovírus alapú vakcinák hatékonysága

COVID-19 Vaccine AstraZeneca 60 %-os hatékonyságot mutat

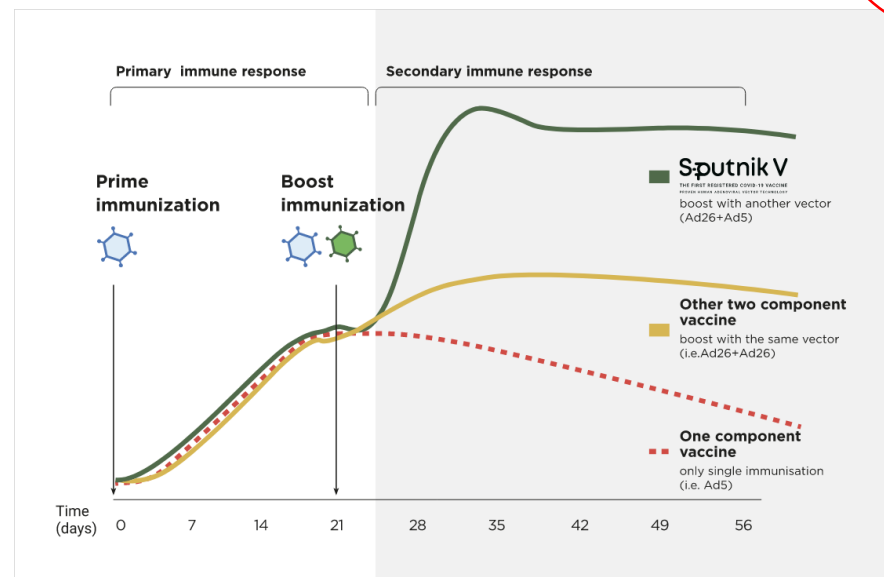
A Szputnyik V hatásossága 91,4 %

2. táblázat A COVID-19 Vaccine AstraZeneca hatásossága^a a COVID-19-betegség ellen

| Alcsoportok | COVID-19 Vaccine AstraZeneca | | Kontroll | | Vakcina hatásosság % (95%-os CI) ^b |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|------------------------------|---|
| | N | COVID-19 esetek száma, n (%) | N | COVID-19 esetek száma, n (%) | |
| <i>Törzskönyvezett alkalmazás</i> | | | | | |
| 4–12 hét (28–84 nap) | 5 258 | 64 (1,2) | 5 210 | 154 (3,0) | 59,5 (45,8; 69,7) |

N = az alcsoportokba sorolt résztvevők száma; n = megerősített esetek száma; CI = konfidenciaintervallum;

<https://www.azcovid-19.com/content/dam/azcovid/pdf/hungary/hu-esmpc-AZD1222.pdf>



<https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/>

3. Elölt vírust tartalmazó vakcinák

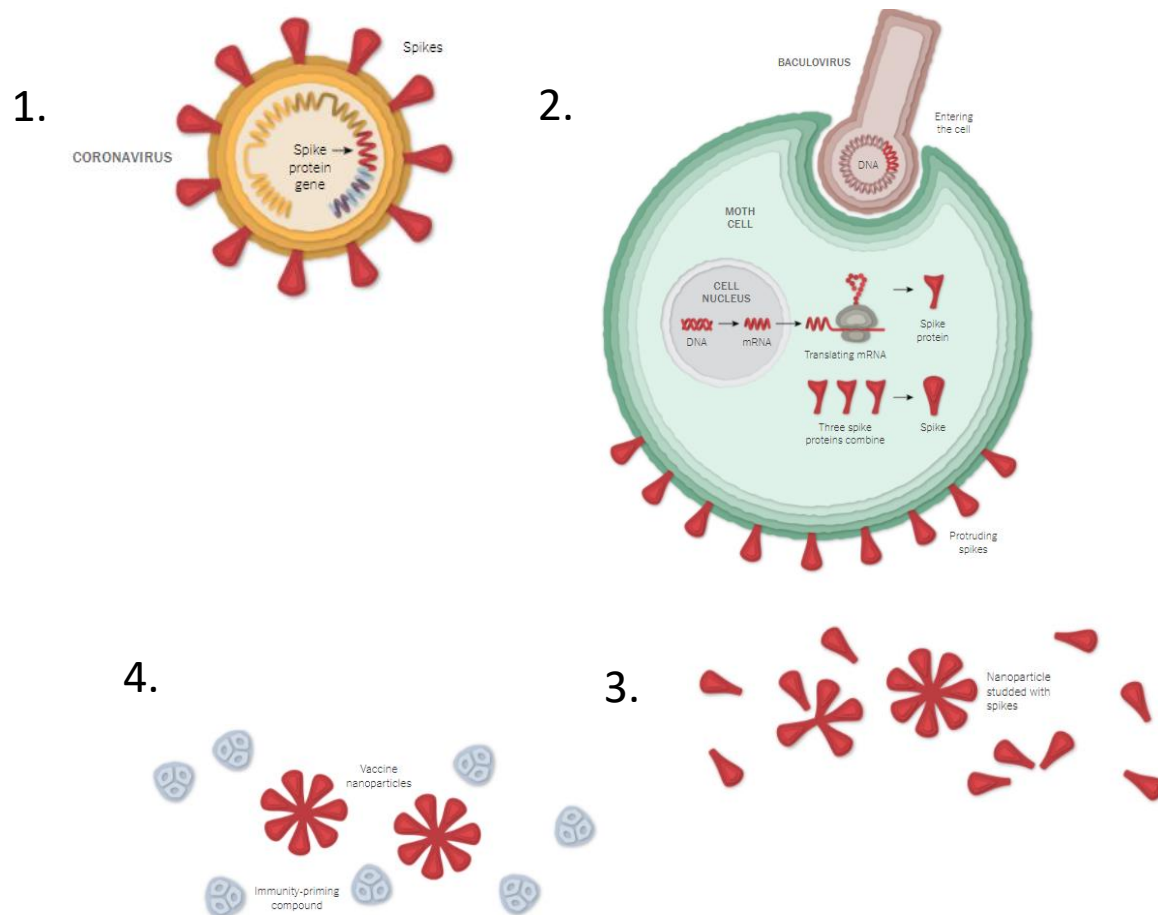
- ❑ A kínai **Sinopharm** vakcina, a **BBIBP-CorV** háromféle (kínai betegekből izolált) SARS-CoV-2 vírust tartalmaz.
- ❑ A vírusokat sejtkultúrán elszaporították nagy mennyiségben.
- ❑ Ezt követően a vírusokat béta-propiolaktonnal inaktiválták.
- ❑ **Ennek megfelelően az oltóanyag nem tartalmaz fertőzőképes vírust, így betegséget sem tud okozni.**
- ❑ A vakcinálást követően ez a vakcina típus főleg a humorális immunválaszt, tehát az ellenanyag termelődést fogja stimulálni.
- ❑ Az előzetes információk alapján a vakcina kb. 78%-os védelmet nyújt (Kína, Bahrein, Egyesült Arab Emirátusok stb.)
- ❑ Magyarország OGYÉI engedélyezte (5 millió adag)



<https://www.africanews.com/2020/12/08/covid-19-morocco-to-import-millions-of-doses-of-sinopharm-vaccine/>

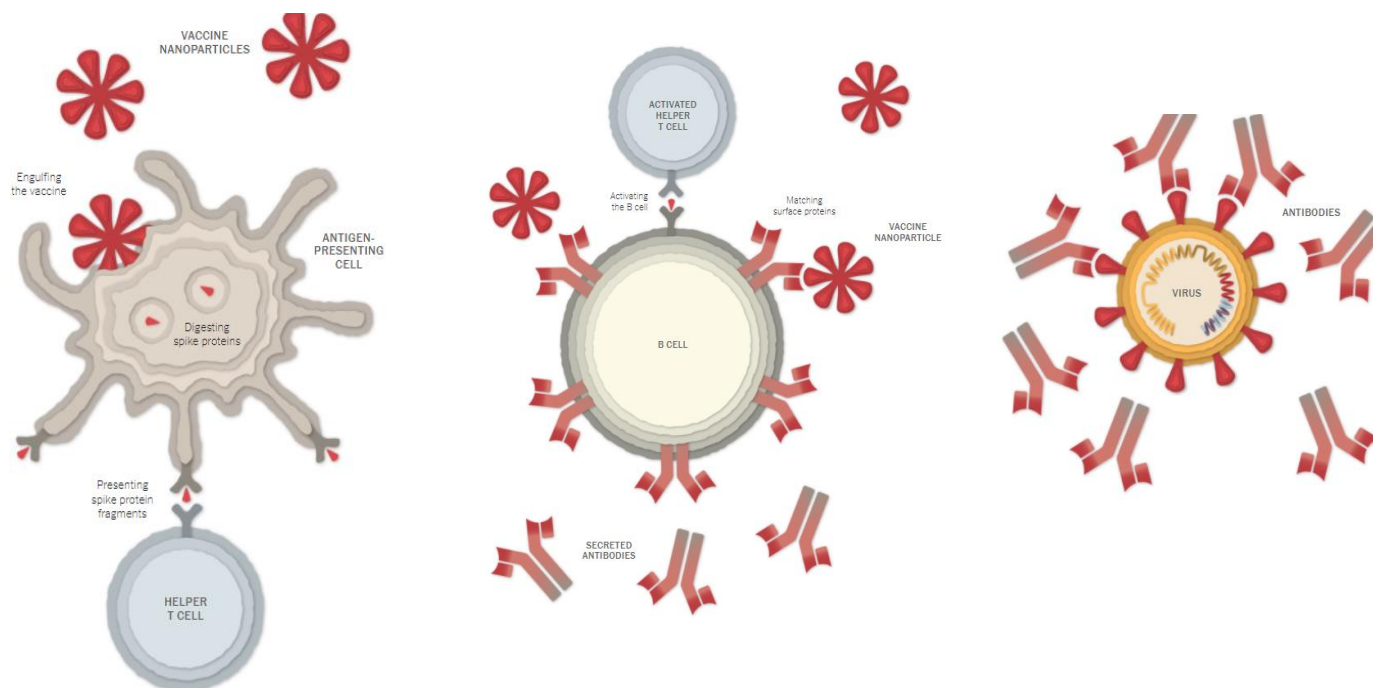
4. Rekombináns proteint tartalmazó vakcina I.

- ❑ **Novavax vakcina** – a SARS-CoV-2 tüskefehérjét tartalmazza (NVX-CoV2373)
- ❑ A SARS-CoV-2 tüskefehérje génjét kivágták, majd egy baculovírusba klónozták, és azt egy molylepke szövetben szaporították.
- ❑ A vírus nagy mennyiségű tüskefehérjét termelt amit kitisztítottak és szappanszerű anyaggal keverték, mely fokozza az immunválaszt.



Rekombináns proteint tartalmazó vakcinák II.

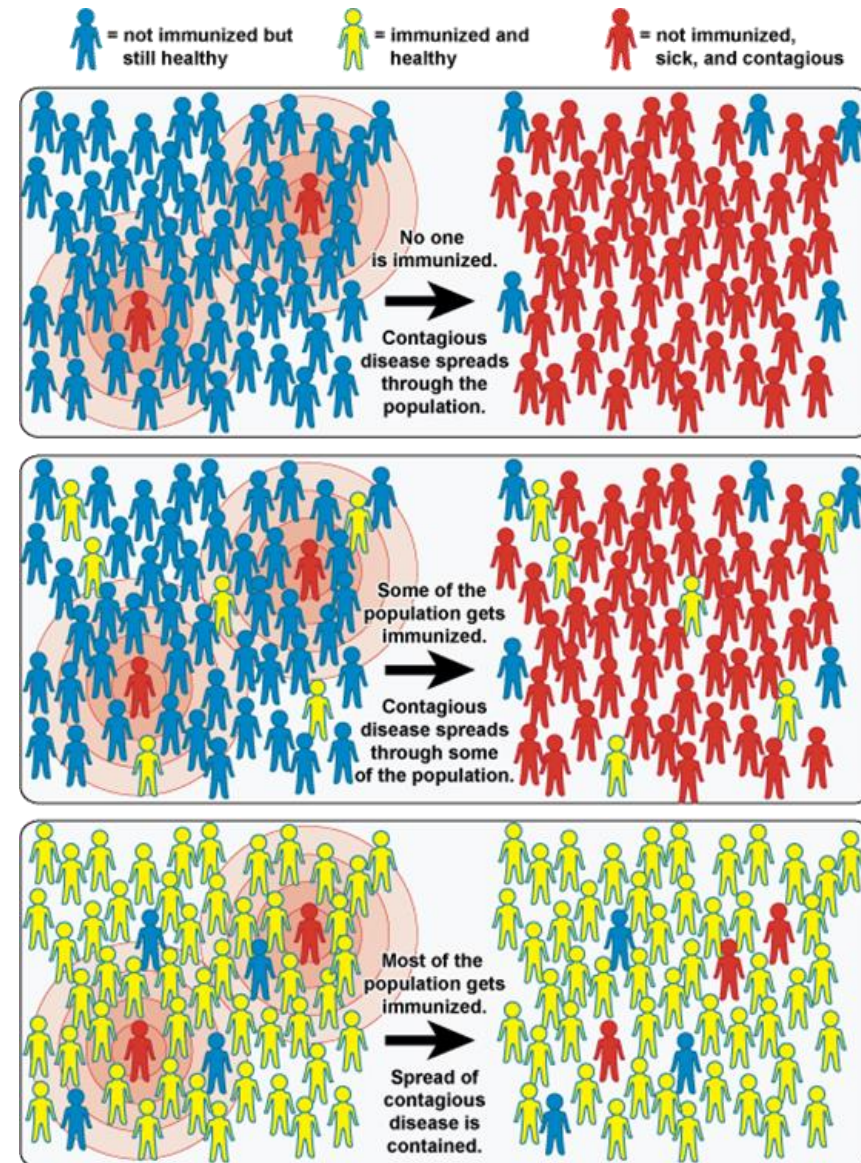
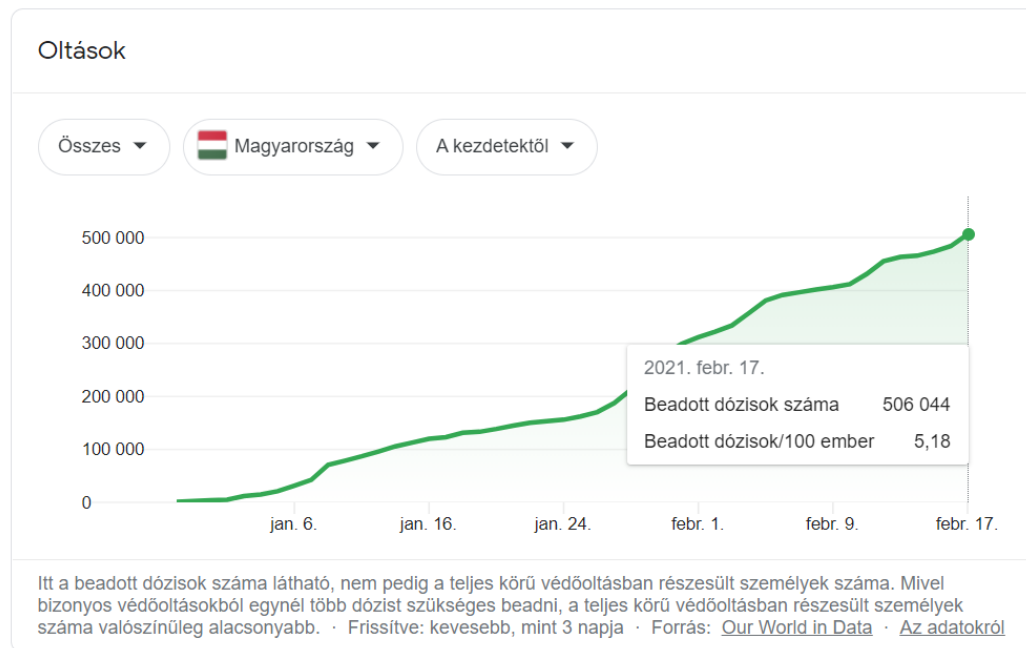
- ❑ A vakcinációt követően a proteint bekebelezik a falósejtek és apró darabokra bontják
- ❑ Ezeket a darabokat bemutatják a T sejteknek
- ❑ A fehérje darabokat a B sejtek is érzékelik. Az aktivált T-sejt aktiválja a B-sejtet, amely ellenanyagot termel
- ❑ A fertőzés során az ellenanyag hozzákötődik a vírushoz és nem engedi, hogy az lekötődjön a sejtekhez



<https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/novavax-covid-19-vaccine.html>

- ❑ **A Novavax vakcina hatékonysága: 89,3%, még nincs forgalomban**

A vakcinálás célja a nyájimmunitás elérése



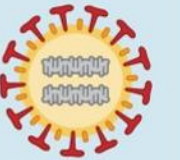




<https://theconversation.com/what-is-herd-immunity-and-how-many-people-need-to-be-vaccinated-to-protect-a-community-116355>

A SARS-CoV-2 vakcinák összehasonlítása

Types of coronavirus vaccine approaches

Scientists are casting a wide net to see what works best against the novel coronavirus.

| Vakcina típus | DNS és RNS | Élő, attenuált | Inaktivált | Alegység | Vírus vektor |
|------------------------------|---|--|---|--|--|
| Tartalma, működése |  Ez a típus DNS vagy RNS molekulákat használ a kórokozó antigénjének bemutatásához az immunrendszer számára |  A vírus gyengített formája |  A vírus egész, elölt formáját tartalmazza. |  Ez a típus a vírus bizonyos felszíni antigénjét tartalmazza, amely jó target az immunrendszer számára |  Egy ártalmatlan vírussal jutattunk a sejtbe virális géneket |
| Előnyök | Könnyű és gyors létrehozni | Erős immunválaszt vált ki betegség okozása nélkül | Használata biztonságos az elölt vírus miatt; kivitelezése egyszerű | Fertőzést nem tud kiváltani, az immunválasz viszont a vírus legfontosabb antigénjét tudja megcélozni | Az inaktivált és alegység vakcináknál erősebb immunválaszt tud kiváltani egy élő vírus |
| Hátrányok | Új technológia; nincsenek egyéb, már törzskönyvezett vakcinák | Immunológiai betegség esetén biztonságossága nem megfelelő | Az élő, attenuált vírusnál kisebb hatékonyságú | A kiváltott immunválasz erőssége kérdéses | Valóban ártalmatlan vírust kell választani; a vektorként használt vírus elleni immunválasz csökkenti a hatékonyságot. |
| Korábbi ilyen típusú oltások | Nincs | MMR, bárányhimlő elleni oltások | IPV | Pertussis Hepatitis B Human papillomavirus (HPV) | Ebola elleni vakcina, egyes állatgyógyászatban használt oltások |
| COVID-19 elleni oltás | <ul style="list-style-type: none"> • Moderna (RNA) • Inovio (DNA) | <ul style="list-style-type: none"> • Codagenix • Indian Immunologicals Ltd. | <ul style="list-style-type: none"> • Sinovac • Sinopharm | <ul style="list-style-type: none"> • Novavax • AdaptVac | <ul style="list-style-type: none"> • University of Oxford & AstraZeneca • CanSino Biologics • Johnson & Johnson |

Köszönöm a figyelmet!

