

Duda Ernő

■ Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Biológiai Intézet

Milyen védőoltásokkal szabadulhatunk meg a SARS-CoV-2 vírus okozta járványtól?

A védőoltások az orvostudomány leghatásosabb és legolcsóbb eszközei a fertőző betegségek ellen. Az a tény, hogy a várható élettartam kétszáz év alatt megduplázódott, elsősorban a védőoltásoknak köszönhető. Ellentétben az általános vélekedéssel, a védőoltások nemcsak az akut betegség ellen védenek, hanem a késői szövődményekkel (krónikus, autoimmun vagy daganatos betegségekkel) szemben is. A Covid-19 járványnak csak a hatásos védőoltások tömeges alkalmazása vethet véget. Szerencsére, eddig példátlanul gyorsan, hónapok alatt sikerült hatásos vakcinákat kifejleszteni. Azt szeretnénk ebben a cikkben összefoglalni, hogy milyen vakcinák állnak rendelkezésre, ezek hogyan működnek, kifejlesztésük hogyan vált lehetségessé, egyben támogatást is adni abban a kérdésben, várhatóan kinek melyik lesz a legalkalmasabb.

A védőoltások célja

A környezetünkben élő milliárdféle baktérium, archea, vírus, gomba, egysejtűek, férgek, rovarok közül alig néhány száz vagy ezer olyan van, amelyik egészséges embert képes lenne megbetegíteni. Ennek oka, hogy immunrendszerünk nagyon sokféle, nagyon hatásos védekezőmechanizmussal rendelkezik. Természetesen az őseinket fertőző kórokozók között voltak olyanok, amelyek lépést tudtak tartani immunrendszerünk egyre bonyolultabb működésével, és maguk is fejlődtek, olyan géneket, olyan faktorokat fejlesztettek ki (virulenciafaktorok), amelyek az immunrendszer egyes védőmechanizmusait képesek hatástalanítani. Egy olyan „profi”, mint például a *Salmonella*, akár tucatnyi ilyen virulenciagént is hordoz, ezek rendszerint „patogenitási szigeteket” alkotnak a kórokozó genomjában (**1. ábra**).

Minden betegség, amelyen átesünk, maradandó nyomot hagy bennünk: egyrészt védelmet az illető kórokozóval szemben, másrészt viszont annak virulenciafaktorai hosszan tartó, akár egész

életre szóló kárt okoznak szervezetünkben. Fejlődési rendellenességet, bénulást okozhatnak, mint a rubeola vagy a gyermekbénulás vírusai, immunhiányos állapotot hozhatnak létre, mint a HIV vagy a bárányhimlő. Évtizedek múltán közvetlenül vagy közvetve daganatos betegségeket okozhatnak, mint a májgyulladás B és C vírusai, vagy a HIV, egyes herpeszvírusok vagy a papillómavírusok. Szinte valamennyi kórokozó fertőzése nyomán kialakulnak autoreaktív immunfolyamatok, amelyek a szervezetünk különböző szerveit, sejtípusait károsítják.

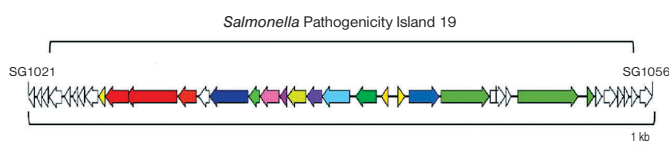
A védőoltás célja, hogy csak a védelmet alakítsa ki, de ne engedje szóhoz jutni a kórokozó virulenciafaktorait, ne csak az akut betegséget előzze meg, de védjen meg bennünket a későbbi szövődményekkel szemben is. Ez elérhető azáltal, hogy inaktíváljuk a kórokozót, vagy megfosztjuk virulenciagénjeitől (attenuáljuk). Ám a tapasztalatok azt mutatták, hogy az elölt vagy inaktívált kórokozónak is lehetnek veszélyes trükkjei – ezekről később lesz szó. Ezért általános tendencia, hogy minél kevesebb komponenst tartalmazzon a védőoltás, lehetőleg csak egyetlen fehérjét, esetleg annak egy darabját (vagy az ezt kódoló nukleinsavat), ami szükséges és elegendő a hatásos védelem kialakításához.

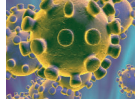
A védőoltások változatai

Az első védőoltásnak nevezhető készítményt Jenner használta a halálos feketehimlő ellen. A fejőnőkben enyhe megbetegedést okozhat a tehén himlője (vakcinia-vírus). Ez a vírus szerkezetileg nagyon sokban hasonlít a feketehimlő kórokozójára, de virulenciafaktorai a tehén immunrendszere ellen hatásosak. Jenner a tehénhimlős betegek bőrén kialakult hólyagok tartalmával fertőzte meg alanyát, aki immunissá vált a halálos kórral szemben. (Egy Bene Ferenc nevű doktor működésének köszönhetően a császári Magyarország az első között vezette be széleskörűen a himlőoltást.) A vakcinia-vírus lényegében a himlő „**legyengített**”, **attenuált** változatának tekinthető, mert virulenciafaktorai kevésbé működnek emberben, viszont fehérjéinek hasonlósága révén tartós immunitást tud kialakítani.

Pasteur, majd követői, akik még nem ismerték a vírusok fogalmát, megfigyelték, hogy a halálos betegségek kórokozóját el lehet pusztítani hőkezeléssel, szárítással. Így a szaporodásképes baktériumok, vírusok nagy része elpusztul, virulenciafaktorai kevésbé tudnak működni, de az immunogenitás megmarad. Ezen az elven működnek az **inaktívált vakcinák**. Számos olyan beteg-

1. ábra. Egy profi kórokozó, a *Salmonella* baktérium virulenciagénjeinek csoportja (Carlos A. Santiviago után)





ség van, amely ellen ilyen védőoltásokat használunk, mert ez a technológia nagyon egyszerű, olcsó, nem kíván különösebb szakértelmet és bonyolult berendezéseket. A rendkívül hatásos inaktívált polióvírus-vakcinát Jonas Salk készítette el a pusztító gyermekbénulás-járványok megfékezésére a múlt század 50-es éveiben.

Mai szemmel roppant silány termék volt. A szövettenyésztés akkoriban gyermekcipőben járt, majomvese-sejtekben termelték a vírust, és formalinnal hatástalanították. A későbbi vizsgálatok során kiderült, hogy egészséges majmok veséjéből vagy 40 féle vírus is belekerült szennyezésképpen az oltóanyagba, köztük az SV40 néven elhíresült tumorvírus is, amelyet a formaldehid nem tud inaktíválni. De a vakcina működött, a civilizált világban megszűntek a poliójárványok, és szerencsére az SV40 senkiben nem okozott betegséget. Később Albert Sabin megoldotta a vírus atenuálását, és kidolgozta a „Sabin-cseppek” néven ismert, szájon keresztül is hatásos választ kiváltó oltóanyag előállítását.

A Covid-járvány megköveteli, hogy több milliárd ember védelméről gondoskodjunk. Számos cég, amely korábban is ellátott milliárdfős piacokat Kínában, Indiában, a védőoltás gyártásnak ezt az olcsó és hatékony módját választotta. Ilyen készítmények a SinoVac és a Sinopharm vakcinái, amelyekkel már sok millió embert beoltottak szerzte a világban (125 országban!), de a nyugati normák szerinti 3. fázisú klinikai fázis eredményei nem hozzáférhetőek. A Sinopharm (China National Biotech Group) oltóanyagával az Egyesült Arab Emírátságokban, Argentínában, Peruban, Pakisztánban, Marokkóban oltottak embereket, állítólag kitűnő eredménnyel, az arab hírügynökségek szerint meg is kapták a helyi felhasználási engedélyt. A kitűnő eredmény alatt hatásos védelmet kell érteni, a biztonságról nincsenek adatok. Ezeknek az országoknak a lakossága többnyire jóval fiatalabb, és autoimmun tünetekre sokkal kevésbé hajlamos, mint az előregedett európai vagy magyar lakosság.

A legyengített kórokozó előállítása hosszadalmas művelet, nemzedékeken keresztül kell felhalmozni a kórokozóban a gyengítő mutációkat. Az ilyen oltásnak az a legnagyobb hibája, hogy az atenuálás során bekövetkező mutációk véletlenszerűen javíthatóak és a kórokozó esetleg visszavadulhat, mint ez a polióval megtörtént pár éve Nigériában. Ez oltás-kiváltotta járványhoz is vezethet. A molekuláris biológia forradalma mára lehetővé tette, hogy sokkal egyszerűbben, gyorsabban, visszafordíthatatlan módon gyengítsük a kórokozókat. Egyes aminosavaknak akár 6 féle kodonja is van, de az emberi sejtek ezek közül csak 1–3-at használnak, a többit kiszolgáló tRNS-ek nagyon ritkák. A koronavírus ellen a Codagenic cég fejleszt vakcinát olyan módon, hogy a vírus genomjában sok aminosav kodonját megváltoztatják ilyen, ritka tRNS által felismert kodonra. Ezáltal a fehérjeszintézis sebessége, vele együtt a vírus szaporodási sebessége nagyságrendekkel csökkenthető. Ezáltal a fertőzés kezdetétől sokkal több ideje marad az immunrendszernek, hogy hatásos választ adva megakadályozza a betegség kialakulását. Mivel sok mutációról van szó, nem fordulhat elő visszavadulás.

Az oltóanyagok következő generációja az **al-egység- (split) vakcináké**. Ezek a kórokozónak egyetlen fehérjét tartalmaznak csak – azt, amelyik ellen a kialakuló válasz hatásos védel-

met biztosít a fertőzéssel szemben. Amikor kiderült, hogy a retrovírusok reverz transzkriptáz enzime képes DNS-sé átírni a virális RNS-eket, sőt integrálni, beépíteni azokat az emberi DNS-be, világossá vált, hogy a vakcinákban nem kívánatos elem a kórokozó nukleinsava. Ráadásul a rekombináns DNS-technológia lehetővé tette, hogy egyes fehérjéket idegen rendszerekben is meg tudjunk termeltetni. Így kezdtek a baktériumok emberi inzulint termelni, az élesztőgombák pedig például a hepatitisz B vírus antigénjét. Ezt a fehérjét aztán kivételes tisztaságban elő lehet állítani és fel lehet használni vakcinálásra.

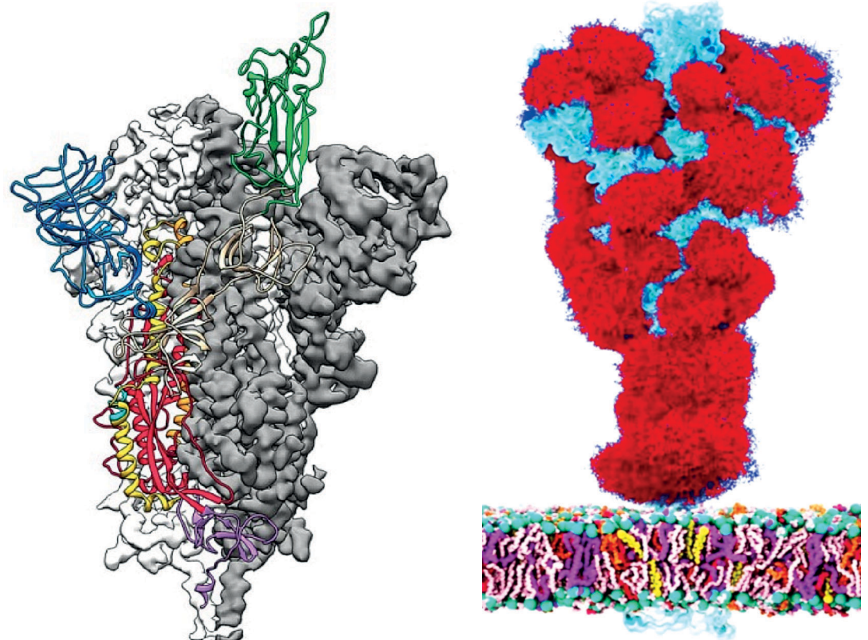
A szaporodásképes, legyengített vírusokkal szemben, sem az inaktívált vírusok, sem azok rekombináns fehérjéi nem immunogének eléggé. Az immunrendszer sejtjei „veszélyjelző” receptorokat használnak, de ezek nem érzékelik az inaktív vírusokat vagy azok alkotórészeit. Ezért azok csak akkor képesek immunválaszt kiváltani, ha tesztünk melléjük olyan anyagokat, amelyek riadalmat keltenek az immunsejtek körében. Ezek az „adjuván-sok” lehetnek veszedelmes baktériumok alkotórészei, olaj-a-vízben szuszpenziók, kolloidok, mikrokristályok vagy olyan mesterséges készítmények, amelyek a természetes „veszélyjeleket” imitálják. A „veszélyjelző” receptorok agonistái (amelyek a receptorhoz kötődve biológiai választ idéznek elő), bármilyen ártalmatlanok is, az immunrendszer számára a támadás rémét jelentik, és beindítják az immunválaszt.

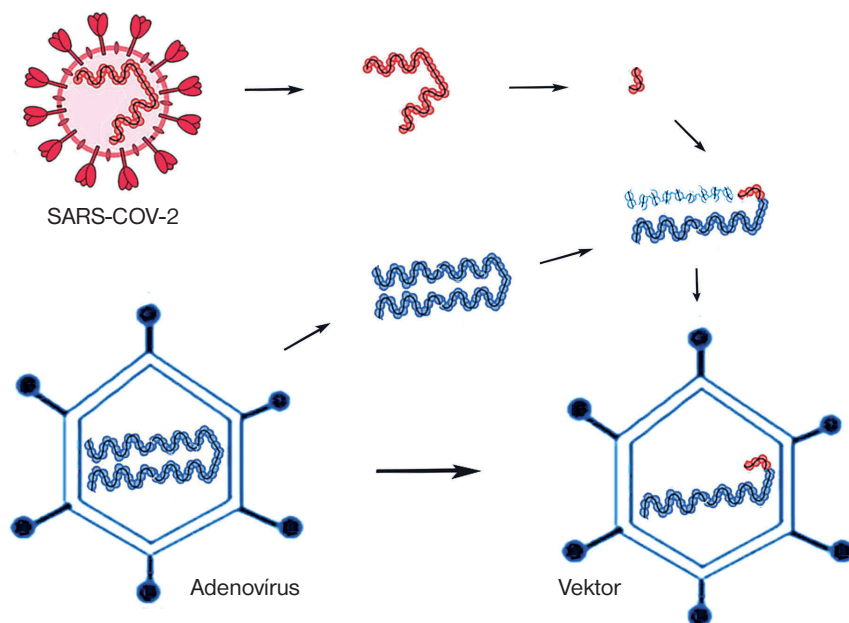
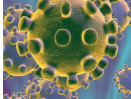
A Novavax cég a vírus S fehérjéjének (2. ábra) pontos mását (natív állapotú trimer) állítatja elő rovarsejt-bakulovírus rendszerben. Ettől fokozott immunogenitást, intenzívebb választ várnak, ráadásul egy nagyon korszerű adjuvánssal kombinálják. A kísérletek szerint ez a vakcina bizonyítottan véd a brit és dél-afrikai mutánsok által okozott betegséggel szemben is, jóváhagyására várhatóan márciusban kerül sor.

Érdemes megjegyezni, hogy a többféle konformációra képes S fehérjének a receptorral való kölcsönhatás előtti (prefúziós, vágatlan) formáját kell az ellenanyagoknak hatástalanítani, mert csak ez jelent védelmet. Ezt bizonyos mutációkkal stabilizálni le-

2. ábra. A SARS-CoV-2 vírus receptorfelismerő S fehérjéjének szerkezete.

A bal oldali modellen a receptorkötő domén zöld színnel van jelölve. A jobb oldali ábrán a fehérjét borító, a fehérje immunogenitását csökkentő szénhidrát-oldalláncok vannak piros színnel jelölve





3. ábra. A vektorvakcina „összeszerelése”

het. Ismereteink szerint az összes jóváhagyott vagy fejlesztés alatt álló vakcina ilyen mutáns szekvenciákat használ az optimális immunválasz kiváltása céljából.

A védőoltások harmadik generációja, a **vektorvakcinák** is a biotechnológia csodái. Olyan, eredetileg is ártalmatlan vírusokból lehet előállítani ezeket, amelyek tünetmentes vagy enyhe tünetekkel járó fertőzést okoznak. Az eredeti vírus géneinek egy részét, például a szaporodáshoz elengedhetetlenül szükséges nukleinsav-polimerázokat kivágjuk a vírusból, és kialakítunk olyan sejtvonalakat, amelyekben ezek a gének működnek (3. ábra). Az előállított deléciós vírus – polimerázai nélkül – semmilyen sejtben nem képes szaporodni, csak ezekben a mesterségesen előállított sejtekben. A kivágott gének helyére viszont beépíthetünk idegen szekvenciákat: például génterápia céljából a beteg sejtjeiből hiányzó géneket, immunterápia céljából tumorpusztító géneket. Vagy esetünkben vakcinálási célra a kórokozó antigénjének a kódját. A beoltott vagy szájon, orron keresztül bejuttatott „vektor” beviszi a sejtekbe a kórokozóból származó gént/géndarabot, de maga nem képes szaporodni. Megtermelődik az antigén, kialakul az immunitás a kórokozó ezen antigénjével (ill. a vektor szerkezeti fehérjével) szemben, de a bevitt vektor napok alatt lebomlik.

A vektorvakcináknak köszönhető, hogy a halálos vesztség az EU területén már több mint egy évtizede nem fordul elő, még vadállatokban sem. Egy „ehető”, szájon keresztül fertőző vektor juttatja be a vadakba a vesztség egyetlen génjét, aminek révén tartós immunitás alakul ki az állatokban.

Az Ebola ellen kifejlesztett vakcina az emberi adenovírus (Ad5) vektorra épült. Használata során derült ki, hogy a korábbi adenovírus-fertőzés (nátha, torokfájás) nyomán kialakult ellenanyagok csökkentik a védőoltás hatásosságát. Az oxfordi kutatók által kifejlesztett AstraZeneca vakcinában a vektor már egy csimpánz-náthavírusból lett kifejlesztve. A Szputnyik V és a Janssen oltóanyaga pedig egy ritka, Ad26 néven ismert vírusról alapul. A vektorvakcinák esetében érdemes megjegyezni, hogy egy későbbi vakcinálásra nem tanácsos az előző oltás vektorán alapuló készítményt használni (ezért is vannak tárgyalások az Astra és a Gamaleja Intézet között kombinált oltások, közös fejlesztések ügyében).

A vakcina negyedik generációjának is tekinthetők az **mRNS-alapú vakcinák**. Ezek kb. egy évtizede jelentek meg (Karikó Katalin felfedezését követően) rosszindulatú betegségekben szenvedő betegek kezelésére. Az egyes tumorokra jellemző markerek ellen kiváltott immunválasz gyakran segíti a hagyományos kezelést, esetenként látványos gyógyulásokat eredményez. Ezek az immunterápiás kezelések vezettek arra, hogy egy fehérje RNS-ének bejuttatása a (dendritikus sejteknek nevezett immun-) sejtekbe robusztus immunválaszt vált ki, súlyos mellékhatások nélkül. Tehát a most alkalmazott védőoltások nem a semmiből kerültek elő, hanem többévi klinikai tapasztalat áll mögöttük.

Az mRNS általában rövid életű, nincs ez másképp a vakcinában használt mRNS-sel sem. Pár órán keresztül irányítja a virális fehérje termelését, majd maga lebomlik. Másnapra az oltóanyagnak már nyoma sincs a szervezetben. Az mRNS *ex vivo* (szervezetten kívüli) stabilitását és a sejtbejuttatást egy nanoméretű lipidhártya biztosítja, ennek gyenge stabilitása miatt kell a Pfizer- és a Moderna-készítményeket extrém hidegen tárolni. A CureVac cég, amelynek szintén mRNS-alapú vakcináját 2021 első negyedének végére várjuk, megoldotta, hogy a készítményt szokványos hűtőszekrényben is lehessen tárolni.

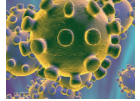
Az mRNS-vakcinák az oltóanyagoknál szokatlanul magas, 95 százalék körüli védettséget váltanak ki, ami messze meghaladja az 50+ százalékos követelményt. Szerencsére, ez nem jár együtt a mellékhatások felszaporodásával, egyedül súlyos asztmás betegek esetében figyeltek meg ritka anafilaktoid reakciót, amit megfelelő kezeléssel azonnal kontrollálni lehetett.

Az mRNS-vakcinák az oltóanyagoknál szokatlanul magas, 95 százalék körüli védettséget váltanak ki, ami messze meghaladja az 50+ százalékos követelményt. Szerencsére, ez nem jár együtt a mellékhatások felszaporodásával, egyedül súlyos asztmás betegek esetében figyeltek meg ritka anafilaktoid reakciót, amit megfelelő kezeléssel azonnal kontrollálni lehetett.

Passzív immunizálás

Az aktív immunizálás mellett számos cég fejleszt passzív immunizációra alkalmas készítményeket, főleg időskorúak, immunhiányosok, transzplantáltak, illetve daganatos betegek védelmére, vagy már *megbetegedett* emberek kezelésére. Betegségen átesett emberek véréből izolált, ellenanyagot termelő plazmasejtek géneit felhasználva elő lehet állítani monoklonális ellenanyagokat, amelyek a vírus receptorkötő doménjéhez (RBD) kötődnek, hatásosan inaktíválva azt. Ezt a megközelítést használja az Eli Lilly (a bamlanivimab már meg is kapta a használati engedélyt). A Regeneron cég más módszert alkalmazott: emberi ellenanyagokat termelő (humanizált) egereket immunizáltak, és a vírus-RBD ellen legnagyobb affinitást mutató két monoklonális ellenanyagot (casirivimab és imdevimab) felhasználva „koktélt” készítettek. Ha igaz, hogy Trump elnök valóban megfertőződött, akkor ennek a koktélnak köszönheti alig hihetően gyors felépülését.

Ezek az ellenanyagok azonnal kifejtik hatásukat, így a frissen megfertőződött betegekben megelőzhető velük a tünetek súlyosbodása. Prevenciaként is jól felhasználhatók, hiszen (kivételesen magas titerük miatt) hónapokra védettséget biztosítanak például immunhiányos vagy immunszuppresszált egyének számára. (A súlyos koronavírusos betegek kezelésére viszont alkalmatlanok, mert olyankor már nem a vírus mennyisége, hanem az immunválasz pusztító volta a döntő.) Érdemes megemlíteni, hogy amíg az AstraZeneca önköltségi áron adja a vakcináját Európában, de



a drága mRNS vakcinák ára is 30 euró alatt marad, a monoklonális ellenanyagok ára ezer dollár körül mozog.

A védőoltások poliklonális védeltséget alakítanak ki, ami azt jelenti, hogy a vírus fehérjének számos pontját támadják a különböző ellenanyag-molekulák. A passzív immunizálás során viszont egyetlen (Eli Lilly), illetve két (Regeneron) támadási pont van csak. Ennek következtében a passzív immunizálást fenyegeti leginkább a vírus mutációinak felbukkanása, hiszen a monoklonális ellenanyagok elveszíthetik neutralizálóképességüket az adott célpont minimális megváltozása következtében.

SARS-CoV-2 és más „lopakodó” vírusok

Egyre több adat lát napvilágot arról, hogy a SARS-CoV-2 koronavírus-fertőzésen átesett emberek akár hónapokon belül újra megfertőződhetnek, sőt, vannak, akikben egyáltalán nem is alakul ki védeltség. Az első kérdés, amely sokakban felmerül: hogyan lehetséges olyan vakcinát kifejleszteni, amely talán évekre védeltséget nyújt az új típusú koronavírussal szemben, miközben tudjuk, hogy a természetes fertőzés, amelybe sokan belehalnak, nem képes erre. Ennek az az oka, hogy a SARS-2, más koronavírusokhoz, egyes influenzavírusokhoz vagy a Zika-vírushoz hasonlóan, *lopakodó* vírus. Ezalatt azt értjük, hogy az immunrendszer „radarja” nem, vagy alig észleli ezeket.

A SARS-2 vírus a szaporodásához szükséges géneken kívül olyan géneket is hordoz, amelyekre például sejtenyésztésben semmi szükség (járulékos vagy *accessory* gének). Ezek tipikus virulenciafaktorok: hat olyan génről is tudunk, amelyek képesek az interferon- (IFN) választ gátolni. Az interferonválaszt szervezetünk első, hatásos védelme a vírusfertőzésekkel szemben. Sejtjeink ugyanis úgy vannak programozva, hogy – amennyiben vírus fertőzi meg őket – IFN-t termelnek. Az IFN – a többi sejtre hatva – vírusnak ellenálló állapot kialakítását teszi lehetővé ezekben a sejtekben. A SARS-2 gátolja az IFN termelését, ráadásul gátolja a vírusreplikációs állapot kialakulását!

Immunsejtjeink számos „mintafelismerő” receptorral rendelkeznek. Ezek egy része észleli a kórokozók jellegzetes molekuláris mintázatait (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs). Más receptorok a veszélyeket érzékelik (*danger-associated molecular patterns*, DAMPs). Elpusztított sejtjeinkből felszabadulnak olyan molekulák, amelyek egyébként nem fordulnak elő sejten kívül. Ezek jelenléte sejtpusztulásra utal, ez az a „veszély”, amit ezek a receptorok érzékelnek. E kétféle receptorcsalád *majdnem minden esetben* biztosan jelzi az immunrendszer számára, hogy kórokozóval, fertőzéssel van dolgunk.

Rövidítések (a cikkben és máshol)

ACE2: *angiotensin convertase enzyme-2* (angiotenzin-konvertáló enzim 2)

ADE: *antibody-dependent enhancement* (antitestfüggő felerősítés)

DAMP: *danger-associated molecular pattern* (veszély-kapcsolt molekuláris mintázat)

FcR: az ellenanyag konstans fragmensét (Fc) felismerő receptor

IFN: *interferon*

NSP: *non structural protein* (nem szerkezeti fehérje)

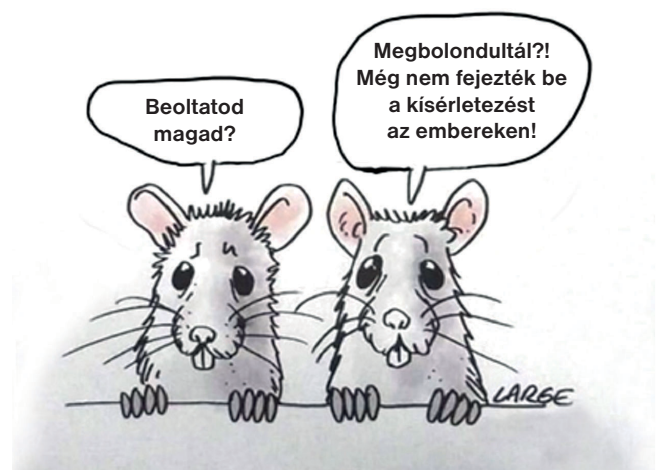
PAMP: *pathogen-associated molecular pattern* (patogén-kapcsolt molekuláris mintázat)

SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (súlyos akut légzőszervi szindróma koronavírus-2)

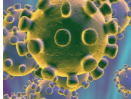
A kórokozókat felismerő receptorok az evolúció évmilliói alatt alakultak ki, csak olyan kórokozókat ismernek fel, amelyek őseinkkel együtt fejlődtek nagyon hosszú időn keresztül. Az új koronavírus nem tartozik ezek közé. A „veszély”-receptorok között viszont vannak olyanok, amelyek képesek megkülönböztetni a saját és a virális RNS-molekulákat. Ennek az az alapja, hogy a saját RNS-eink szintézis után mindig másodlagos módosításokon mennek keresztül. Például az 5' vég vagy levágódik (eltávolítva a trifoszfát-véget), vagy fordított *cap* szerkezet alakul ki, 3' véget létrehozva. A SARS-2 ezt a receptort is képes kijátszani, mert az nsp14 és nsp16 járulékos fehérjék a virális RNS 5' végéhez kapcsolódva *cap* funkciót látnak el. (Az mRNS 5' végén elhelyezkedő nukleotidhoz egy 7-metilguanozin-molekula kapcsolódik trifoszfát-kötéssel. Ez a *cap*, „sapka”, kell ahhoz, hogy a riboszóma felismerje az mRNS-t, de a sejt ribonukleázai ne bontsák le.)

Az IFN-válasz elmaradása miatt sok emberben napokig teljesen elmarad a vírusellenes védekezés, a vírus szabadon szaporodik, és csak a szövetek pusztulásakor felszaporodó „veszély”-mintázatok keltik fel az immunrendszer figyelmét. Ez sajnos egyetemen – a veszélyjelek elképesztő tömegét észlelve – elszabadult gyulladási reakciót, citokinvihart (bradykinin-vihart) vált ki, ami akár el is pusztíthatja a beteget.

Az „idegen” antigének felismeréséért az adaptív immunrendszer felelős. (A T sejtek a csecsemőmirigyben „megtanulják”, melyek a „saját” antigének, minden egyéb „idegen”, *non-self*). Mivel az élelem, a környezetünk, a velünk élő hasznos mikroorganizmusok is rengeteg idegen antigént tartalmaznak, védekezni csak azok ellen az antigének ellen kell, amelyekhez PAMP- vagy DAMP-jelek is társulnak. A lopakodó kórokozók – ilyenek tehát egyes influenzatörzsek, a Zika-vírus vagy a SARS-2 is – gyakran hordoznak olyan molekuláris mintázatokat (epitópokat), amelyek nagyon hasonlítanak a gazda-antigénekre. Ezek ellen az immunrendszer általában nem védekezik. Ha azonban a keletkező „veszély”-molekulák szintje igen magas, beindul a védekezés, és autoimmun folyamatok indulnak be. Ilyen például a *Streptococcus*-fertőzést követő reumás láz, vagy a Zika-vírus-fertőzés után fellépő Guillain-Barré-szindróma.



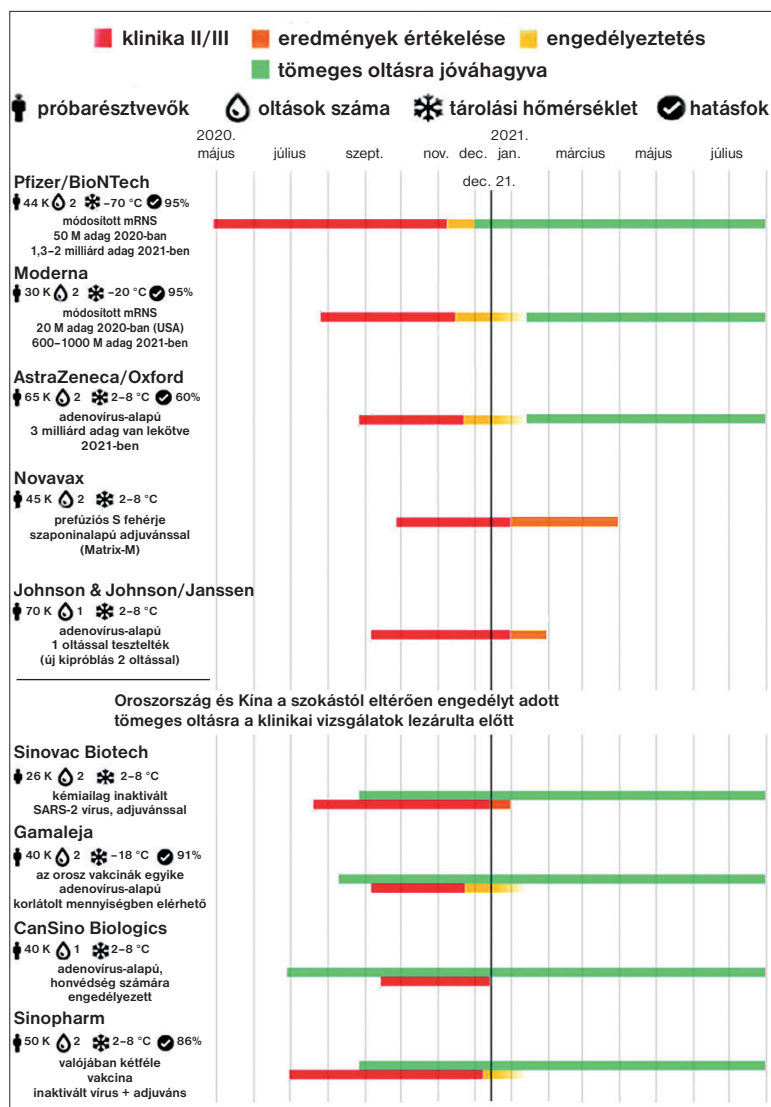
Ennek fényében érthető, hogy a sok „saját” antigént tartalmazó, az RNS-ét álcázó, IFN-választ gátló vírus ellen nem alakul ki hatásos immunválasz – különösen akkor, ha a velünk született immunrendszer mechanizmusai (komplement-aktiválás, fagociták, NK sejtek) meg tudják akadályozni a felső légúti fertőzés továbbterjedését. Ezt látjuk gyakran gyermekeknél, tünetmentes fertőzötteknél.



Sajnos, a betegség során a vírus fehérjéin kívül lipidburkának alkotóelemei ellen is kialakulhat válasz, ami a szisztémás lupuszt okozó anti-foszfolipid ellenanyagokhoz hasonló antitestek termelődését váltja ki. Ezek az ellenanyagok (komplexei) a neutrofil granulocitákban öngyilkos folyamatot, NETózist váltanak ki. Ilyenkor a sejt magjából kiszabaduló DNS és hisztionok „csapdát” alkotnak, ami megkötöi a vírusokat és a baktériumokat. Sajnos, esetenként a véralvadást beindító fehérjéket is megkötik, így (mikro)trombusok, pici véralvadékok keletkezhetnek. Ez a koronavírus-betegség egyik jellemzője; infarktus, tüdőembólia, sztrók, mélyvénás trombózis is kialakulhat. Aggasztó, hogy nemcsak a betegség ideje alatt, hanem hónapokkal később is. A betegséggel járó intenzív fájdalom is az érelzáródások következtében kialakuló, lokális hipoxiás (oxigénhiányos) állapot velejárója.

Az autoreaktív antitestek károsítják az Annexin A2 fehérjét is, amely a mikrovazskulátúra, így például a légzőhólyagocskák kapillárisainak karbantartásáért felelős. Ezeknek is szerepe lehet a hólyagokban megjelenő vizenyő felszaporodásában, ami súlyosan gátolja a gázcserét. A szakirodalom az elmúlt hónapokban autoimmun jelenségek tüdejairól számolt be, amelyek a vírus „saját” mintáinak következtében indulhatnak be.

4. ábra. A SARS-2-COV elleni vakcinák tulajdonságai és klinikai eredményei, engedélyeztetésük



Az ábrán még nem szerepel CureVac-vakcina mRNS-t tartalmaz, 2020 decemberében kezdődött a IIb/III. fázisú klinikai vizsgálata, 2 dózisú, hűtőszekrényben tárolható.

Mindennek a következő vakcinák fejlesztése során komoly jelentősége lesz. A SARS-2 esetében fennáll a veszélye annak, hogy a vírus alkotórészei ellen kialakuló válasz a betegség szövődéséhez hasonló autoimmun folyamatokat indíthat el. Erre különösen nagy esély van azokban a személyekben, akik egyébként is hajlamosak autoimmun tünetekre, betegségekre (Crohn-betegség, asztma, lupusz, ekcéma, multiplex szklerózis stb.) Sajnos, ezeknek a betegségeknek a gyakorisága Európában a második világháborút követően több tízszeresére nőtt.

A 4. ábrán látható, hogy a kínai és orosz mentalitás, filozófia nagyon eltér a nálunk uralkodónál. A nyugati cégek akár fél éven át folytattak klinikai vizsgálatokat a hatásosság és a biztonságosság bizonyítására (ami alatt százazrek haltak meg), mert az egészséges emberbe juttatott vakcina semmiféle káros hatással nem rendelkezhet. A keletiek, bízva abban, hogy a vakcina kevésbé ártalmas, mint a betegség, milliókat oltottak be klinikai vizsgálatok tapasztalatai nélkül (százazrek életét megmentve). Amíg mi a legveszélyeztetettebb időseket oltjuk, addig ott a munkásokat oltják, mert azok működtetik a gazdaságot. Mindenesetre, annyiban egyet kell érteni a kínaiakkal, hogy a betegség átélése ezerszer veszedelemesebb, mint bármely vakcina!

A legtöbb vakcina két oltást igényel, optimálisan 3-4 hét különbséggel (kivétel lesz a Janssen oltása, amelynél nincs szükség az emlékeztető oltásra). Már az első oltást követő második héten elkezd kifejlődni a védettség, ami 3-4 hét után már biztosan véd a halálos és súlyos betegséggel szemben, de a tünetekkel járó fertőzés elleni védettség biztosan csak a második oltást követően áll elő. Ezért javasolták a britek, hogy a korlátozott hozzáférhető összes oltóanyagot használják fel első oltásként, ne tartalékolják a második oltásra. Ha az újabb adagok csak késéssel érkeznek, nem jelent gondot, ha valaki csak 4-6 héttel később kapja meg az emlékeztetőt.

A vakcinafejlesztés időtartama jelentősen lerövidíthető, ha az időigényes klinikai tesztek alatt már elkezdődik az ipari méretű termelés. Erre soha nem került korábban sor, mert a cégek nem vállalták be azt az anyagi kockázatot, hogy a vakcina jó eséllyel sikertelen lesz. A jelen esetben mind az EU, mind az Egyesült Államok vezetése felmérte a vakcinák jelentőségét, és átvállalta a sikertelenség kockázatát, több mint 10 milliárd euróval/dollárral támogatva a legígéretesebb vakcinák fejlesztését. Az EU, 440 milliós lakosságának védelmére, december elejére hat céggel kötött szerződést (további tárgyalások is folynak) kb. 2 milliárd (!) adag vakcina szállítására. Ezeket a tagállamok lakosságának arányában fogják szétosztani. Ezzel elkerülhető, hogy olyan vásárlók, mint hazánk vagy Bulgária ne maradjanak le olyan „tehetősek” mögött, mint például Németország vagy Hollandia.

IRODALOM

- [1] Katalin Karikó, Michael Buckstein, Houping Ni, Drew Weissman: Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* (2005) 23(2), 165-75.
- [2] Barney S. Graham, Morgan SA. Gilman, Jason S. McLellan: Structure-based vaccine antigen design. *Annual Review of Medicine* (2019) 70, 91-104.
- [3] Jakob Kreysen, S. Mønsen Reincke, Harald Prüss: Do cross-reactive antibodies cause neuropathology in COVID-19? *Nature Rev. Immunol.* (2020) 20, 645.
- [4] Different COVID-19 Vaccines, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines.html> (letöltés: 2021. február 5.)