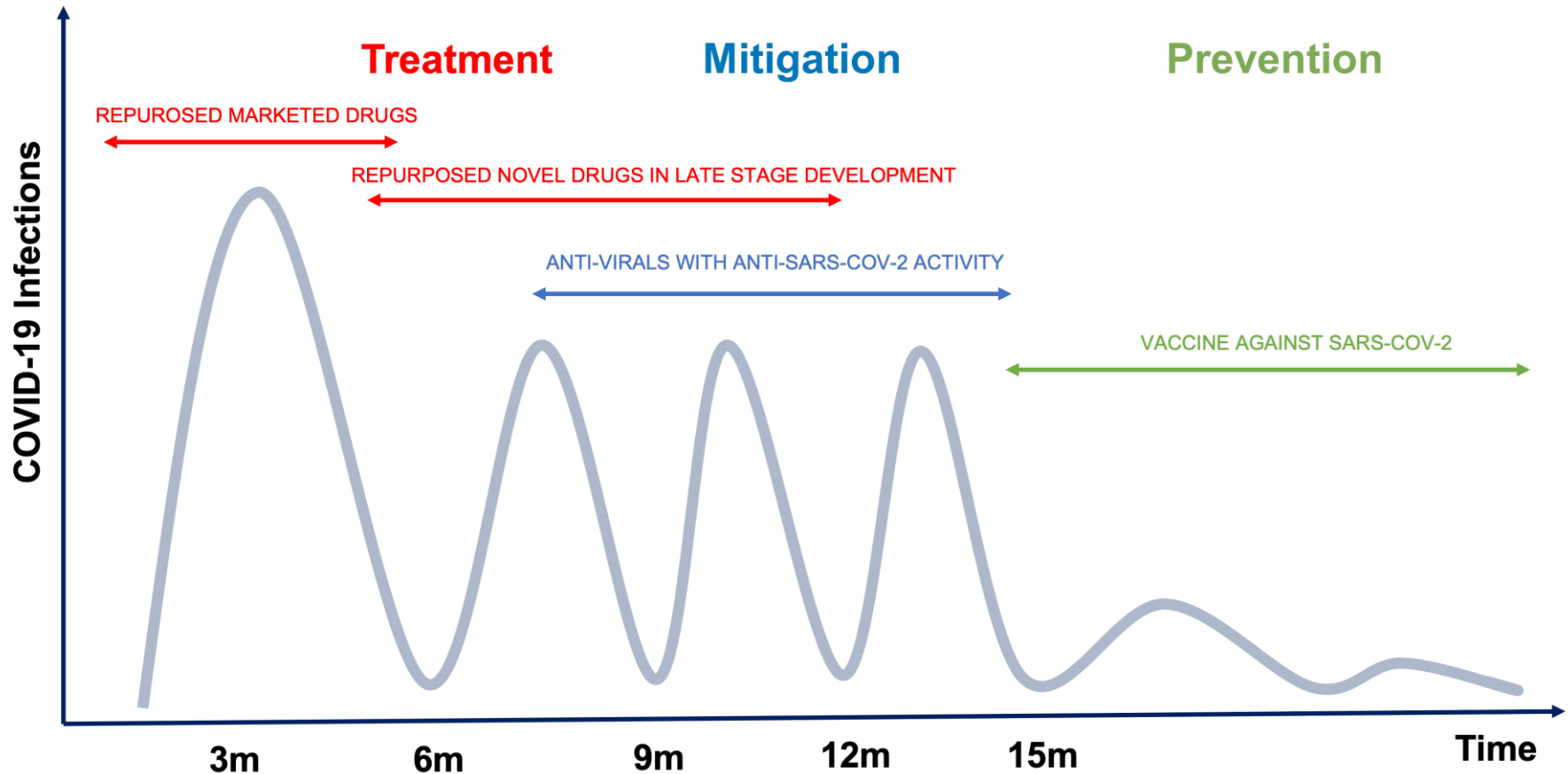




COVID-19 immunitás és vakcinák

Nagy Eszter, CEBINA GmbH, Bécs

Mit tehetünk és mennyi ideig tart?

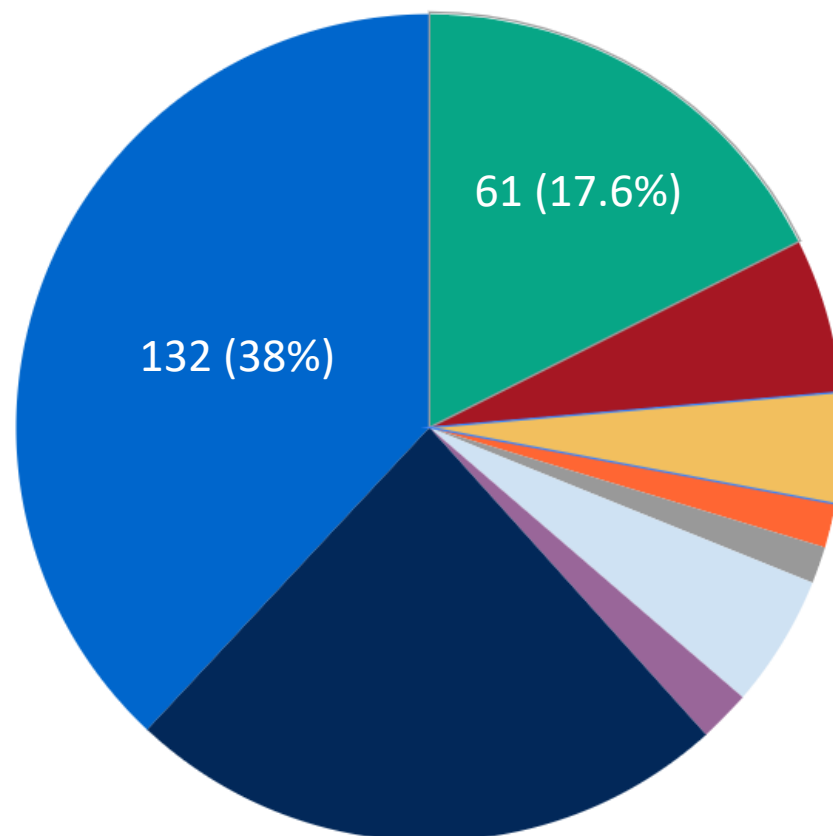


COVID-19 vakcina fejlesztési projektek

COVID-19 Treatments and Vaccines (combined) May 13th, 2020

Source: Milken Institute

- Antibodies
- Antivirals
- Cell-Based Therapies
- RNA Based Treatments
- Dormant/ Discontinued
- Scanning Compounds to Repurpose
- Devices
- Others
- Vaccines



Vakcinológia dióhéjban

- **Egy sikeres vakcina kifejlesztése egy adott fertőző betegség ellen az effektív immunitás ismeretén alapszik**
- Vakcinálás
 - Passzív: azonnali védettséget nyújt
 - leggyakrabban antitest alapu
 - Poliklonális: szerum, plazma, immunglobulin prep fertőzésen sikeresen átesettekből
 - monoklonális antitest a pathogén elleni specifikus antigén felismeréssel
 - Aktív: több hét alatt alakul ki a megfelelő immunválasz
 - Tipusok / vakcina antigén
 - élő, legyengített
 - elölt
 - subunit: fehérje, cukor (conjugált), lipid
 - gene-based delivery: DNS, mRNS-alapu, virális vector
 - Adjuváns
 - Aluminium, liposzoma, immunstimulansok

COVID-19 vakcina fejlesztési projektek

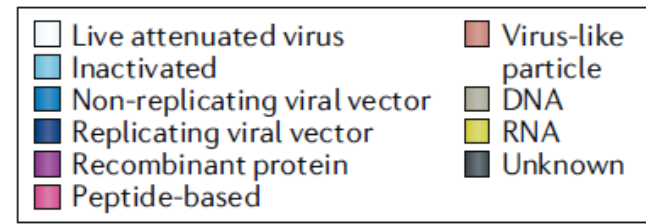
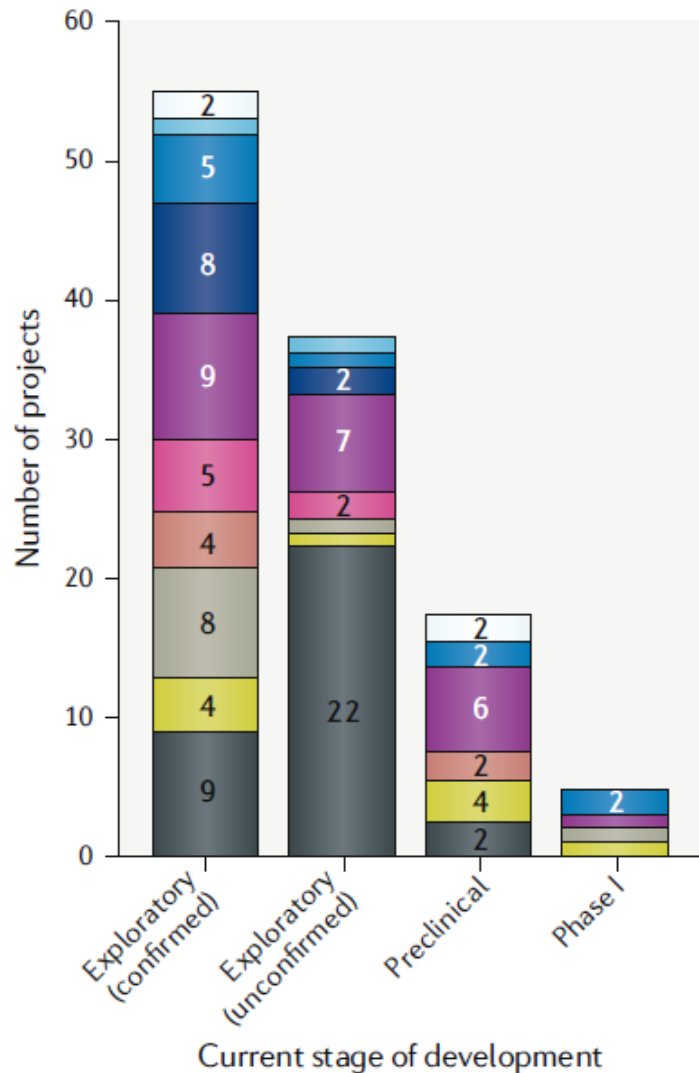


Fig. 1 | Pipeline of COVID-19 vaccine candidates by technology platform.

Exploratory projects (split into confirmed and unconfirmed) are in the early planning stage with no in-vivo testing, and preclinical projects are at the stage of in-vivo testing and/or manufacturing clinical trials material.

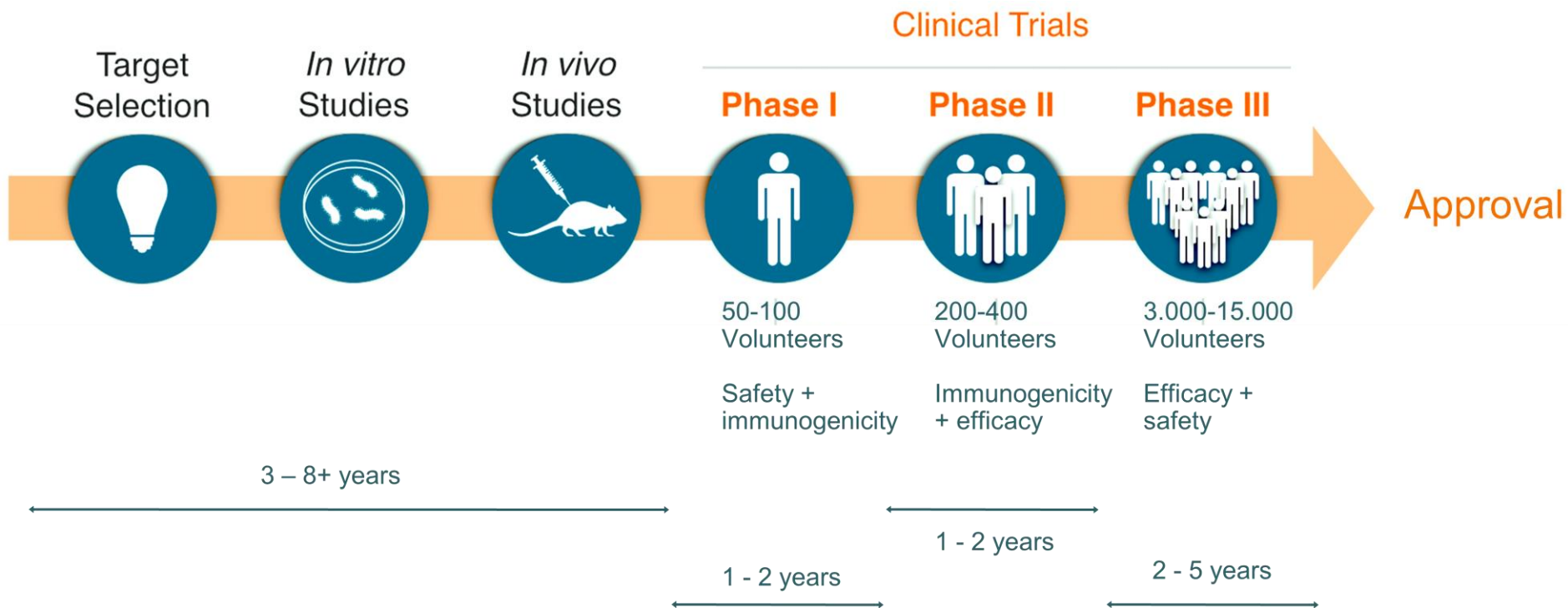
Klinikai stádiumban lévő COVID-19 vakcina projektek

Table 1 | **Clinical-phase vaccine candidates for COVID-19**

| Candidate | Vaccine characteristics | Lead developer | Status |
|------------------------|--|--|--------------------------|
| mRNA-1273 | LNP-encapsulated mRNA vaccine encoding S protein | Moderna | Phase I (NCT04283461) |
| Ad5-nCoV | Adenovirus type 5 vector that expresses S protein | CanSino Biologicals | Phase I (NCT04313127) |
| INO-4800 | DNA plasmid encoding S protein delivered by electroporation | Inovio Pharmaceuticals | Phase I (NCT04336410) |
| LV-SMENP-DC | DCs modified with lentiviral vector expressing synthetic minigene based on domains of selected viral proteins; administered with antigen-specific CTLs | Shenzhen Geno-Immune Medical Institute | Phase I (NCT04276896) |
| Pathogen-specific aAPC | aAPCs modified with lentiviral vector expressing synthetic minigene based on domains of selected viral proteins | Shenzhen Geno-Immune Medical Institute | Phase I (NCT04299724) |

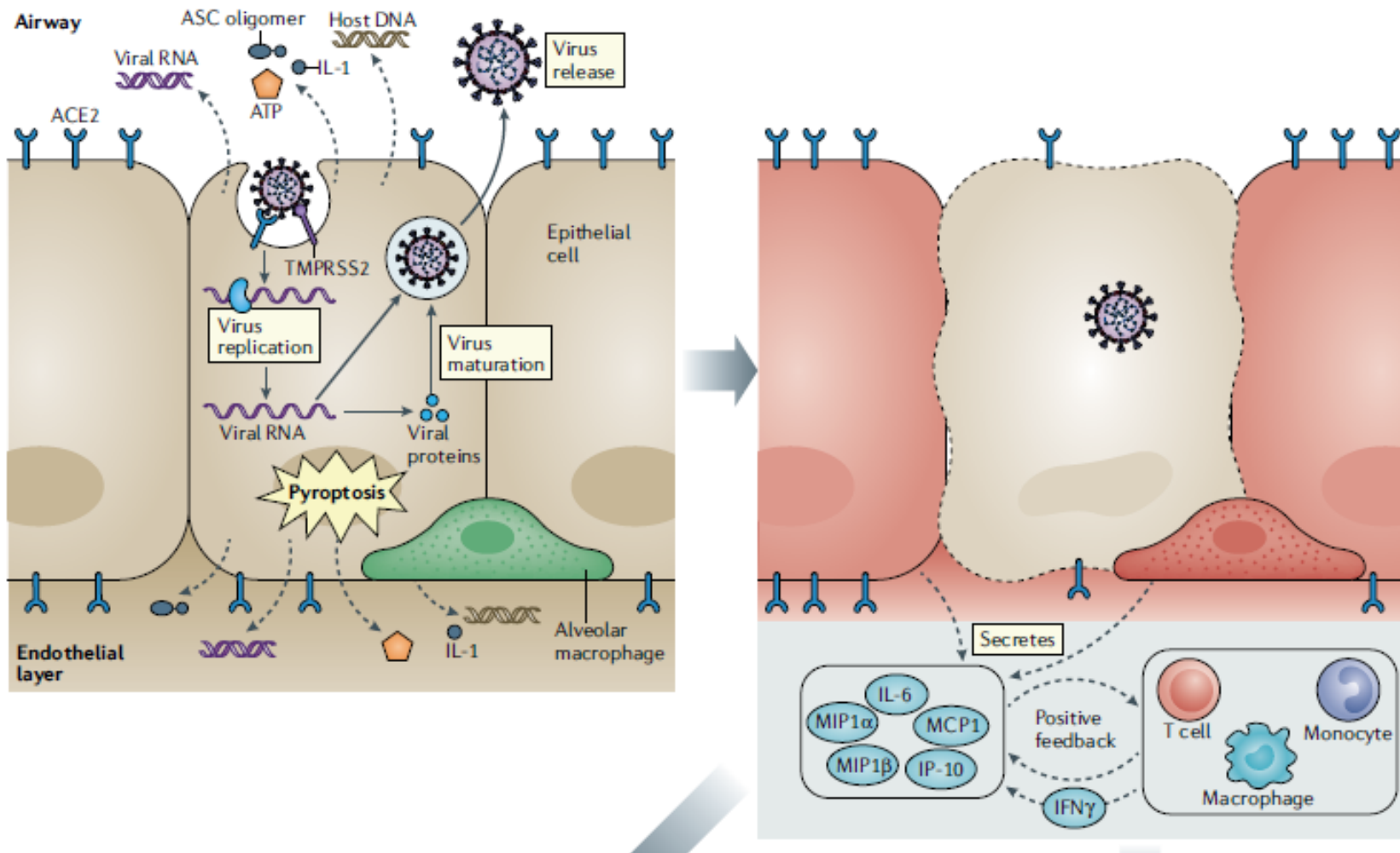
aAPC, artificial antigen-presenting cell; CTL, cytotoxic T lymphocyte; DC, dendritic cell; LNP, lipid nanoparticle; S protein, SARS-CoV-2 spike protein. Source: ClinicalTrials.gov website; WHO.

Vakcina fejlesztés időtávlata

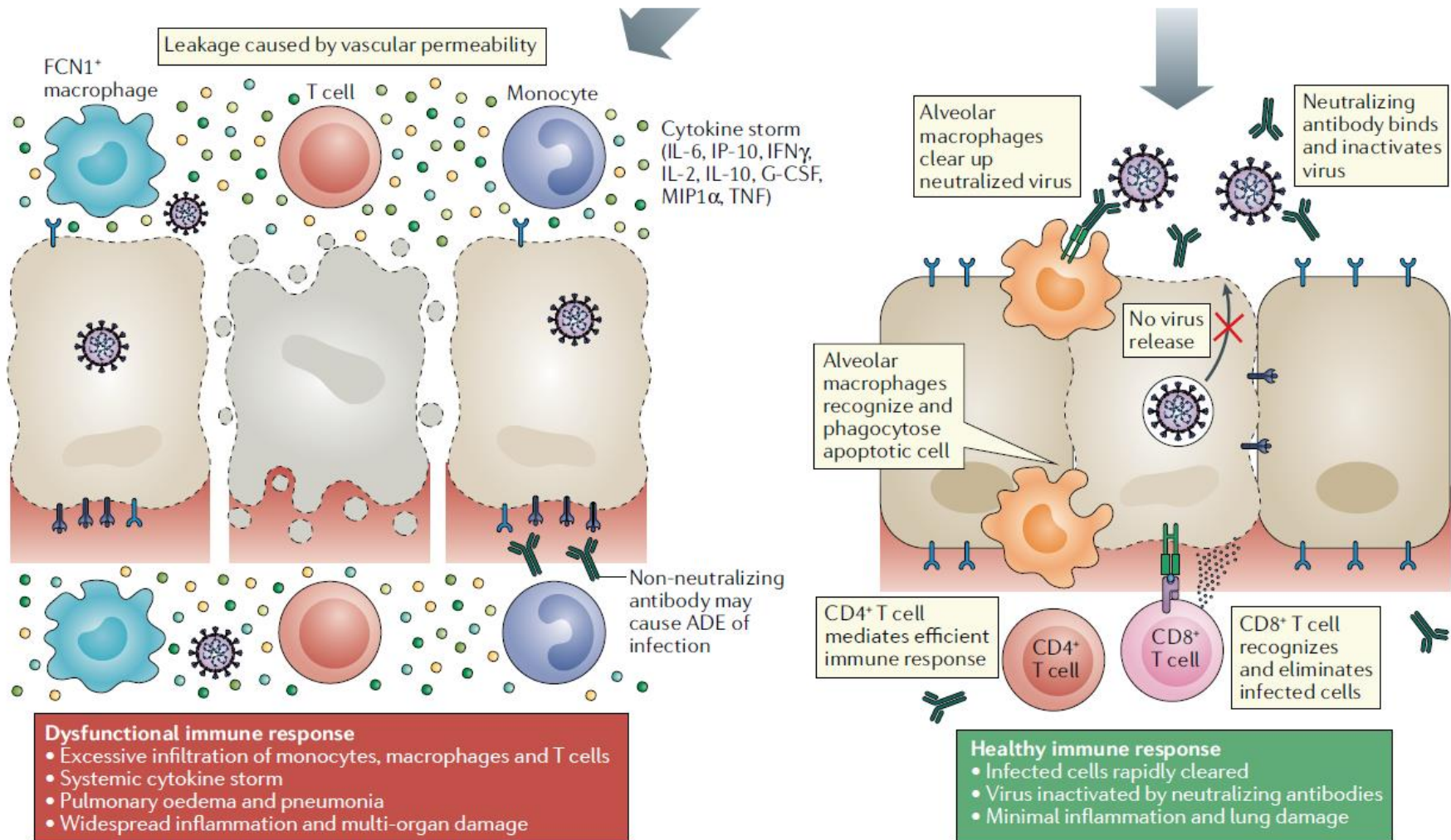


A biztonságosság (safety) a vakcinák esetében nagyon hangsúlyos az engedélyeztetés során - egészséges emberek kapják!

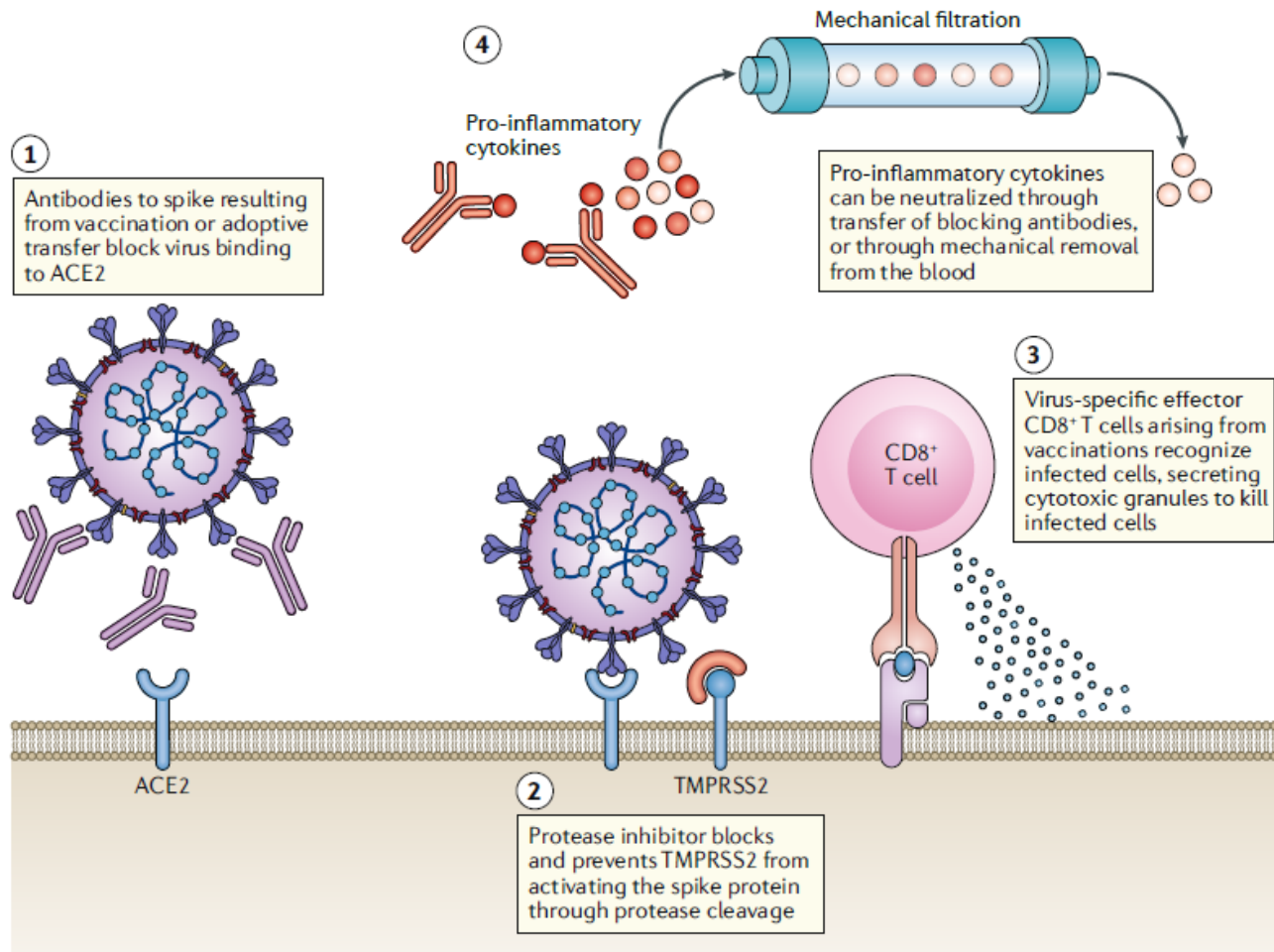
SARS-CoV-2 pathológia és immunválasz



SARS-CoV-2 pathológia és immunválasz



COVID-19 – immuntherápiás lehetőségek

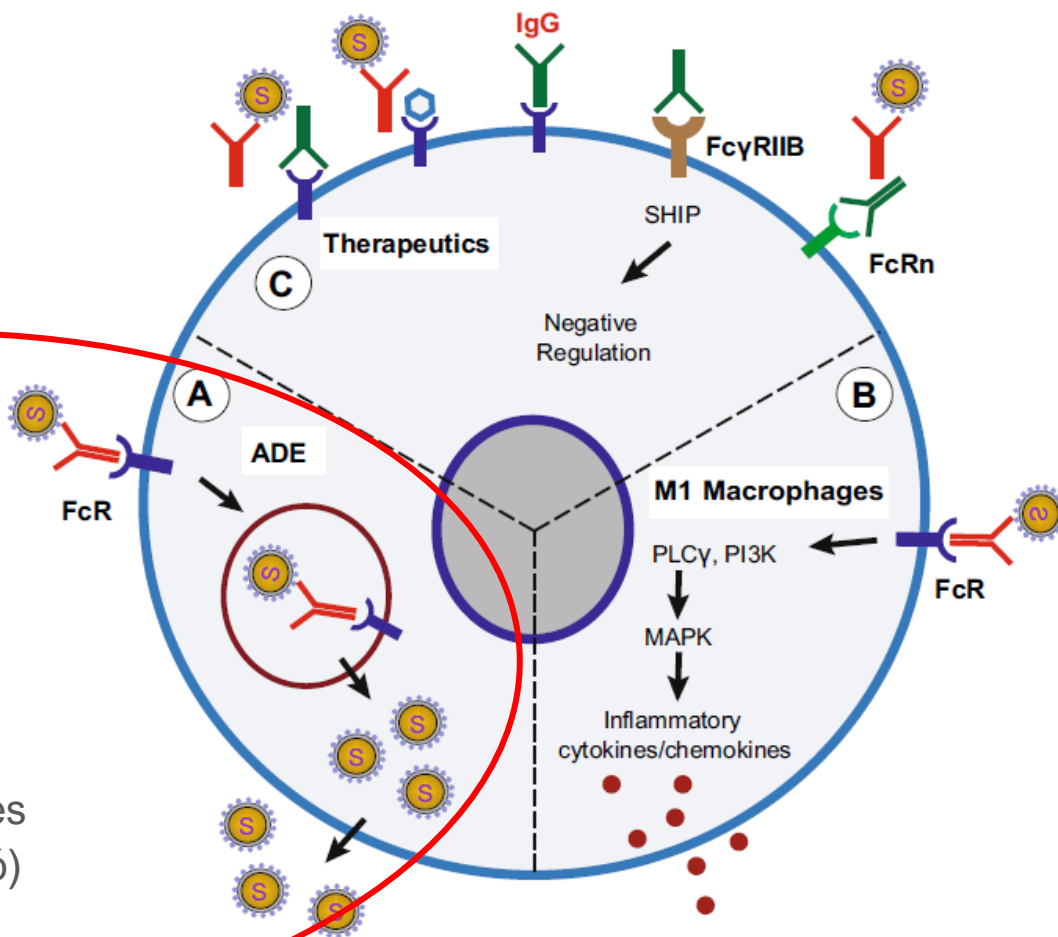


Mit tudunk a COVID-19 adaptive immunválaszról?

- **Nem eleget!!**
- meggyógyult COVID-19 betegeknek nagyon változó a SARS-Co-V2 specific antitest titere (HLA típus?), némelyek hordozók maradnak
- SARS, MERS és szezonális coronavirus tapasztalat
 - Főleg antitest alapu:
 - Virus neutralizáló antitestek (IgG, IgA), leginkább a „Spike“ (S) fehérje ellen
 - A SARS és szezonális (common cold) corona virusok nem indukálnak hosszútávú immunitást – max 10 hó (MERS kivétel) → reinfekció
 - TH₂ túlsúlyú immunitás
 - gyenge celluláris immun válasz, rövid távú memória
- **Fő aggodalom!**
 - Ártalmas antitest válasz: Antibody Dependent Enhancement (ADE) fenomenon
 - SARS és COVID-19 esetében is detektálható (klinikum, állatmodellek vakcinákkal)
 - Anti-S-protein antitestekkel kapcsolatos
 - immunsejtek infekcióját eredményezi

ADE - disease enhancing antibodies

Bizonyos S(S1)protein specifikus antitestek olyan konformációs változását tudják indukálni az S-fehérjének, ami a receptor (ACE2) kötődésnél történik, és a virus sejtbe jutásához (fúzió) szükséges



Nyitott kérdések

- **A legtöbb fejlesztésben lévő vakcina az S- vagy S1 (N-term S) fehérjét használja antigénként – ADE!!!**
- Bár nagyon széles a vakcina technológiai paletta a COVID-19 vakcinák körében, nagy része nagyon új megközelítés (e.g. mRNS-alapú, Moderna) (nincs emberi tapasztalat) vagy rákellenes terápiás vakcinákra fejlesztették ki – eléggé biztonságos egészséges emberek tömeges vakcinálásra??
- Gyártási kapacitás??
 - Kik legyen oltva az első körben?
 - Eü dolgozók
 - Idősek – vakcinálási hatékonyság? (Th2 eltolódás, alacsony naïve B-sejt populáció)
 - Nyáj immunitás elérése reális cél?
- Következő pandémiára készülség
 - Ha nem tér vissza tömeges megbetegedés, ki lesznek-e fejlesztve a jelenlegi vakcina projektek? gazdasági incentive? NGOk?