

A koronavírus okozta COVID-19-pandémia

*Korábbi tapasztalatok és tudományos evidenciák
2020. március végén*

Várad András dr.¹ ■ Ferenci Tamás dr.^{2, 3} ■ Falus András dr.^{4, 5}

¹Magyar Tudományos Akadémia, Természettudományi Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet, Budapest

²Óbudai Egyetem, Élettani Szabályozások Kutatóközpont, Budapest

³Budapesti Corvinus Egyetem, Közgazdaságtudományi Kar, Statisztika Tanszék, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

⁵Magyar Tudományos Akadémia, Egészségnevelés Kortársoktatással (TANTUdSZ) Kutatócsoport, Budapest

A COVID-19-járvány mindenkit, szakembert és laikust egyaránt váratlanul érintett, jóllehet egy világméretű pandémia lehetőségét egyrészt az epidemiológusok, infektológusok, másrészt a szociológusok, kommunikációs, sőt társadalmi szokásokkal foglalkozó viselkedéstudományi szakemberek elméletben már régóta elképzelhetőnek tartották. Mégis, szembeesülve a „real-time” történésekkel, a napi fertőzöttségi és mortalitási statisztikákkal, szinte mindenki tudatlannak, illetve zavaróan tapasztalatlannak érzi magát. A jelen összefoglalás tudományos evidenciákról kíván áttekintést nyújtani. A 2020. március végén összeállított, korántsem teljességre törekedő anyag természetesen nem kevés olyan elemet tartalmaz, amely pár hét múlva megaladott lesz. A szerzők remélik, hogy egy legközelebbi publikációban mindannyian sokkal jobb és reménytelibb kilátásokról tudósíthatunk. Orv Hetil. 2020; 161(17): 644–651.

Kulcsszavak: koronavírus, COVID-19, víruspandémiák, vírusvakcinák, tesztelés, RT-PCR, reverztranszkriptáz polimeráz-lánreakció

The coronavirus-induced COVID-19 pandemic

Previous experiences and scientific evidences at the end of March, 2020

The COVID-19 epidemic hit everyone, professionals and civilians alike. The possibility of a worldwide pandemic has long been theorized by epidemiologists, infectologists on the one hand, and sociologists and behavioral scientists dealing with communication and social habits on the other. Yet, faced with real-time events, daily infections and mortality statistics, almost everyone feels uninformed or disturbingly inexperienced. This summary aims to provide an overview of the latest scientific evidences. Of course, the incomplete material, compiled in late March 2020, will certainly contain a few elements that likely will be outdated in a few weeks. The authors hope that in the next publication we will all read much better and more hopeful prospects.

Keywords: coronavirus, COVID-19, viral pandemics, viral vaccines, testing, RT-PCR, reverse transcriptase polymerase chain reaction

Várad A, Ferenci T, Falus A. [The coronavirus-induced COVID-19 pandemic. Previous experiences and scientific evidences at the end of March, 2020]. Orv Hetil. 2020; 161(17): 644–651.

(Beérkezett: 2020. március 31.; elfogadva: 2020. április 2.)

A Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

ACE = (angiotensin-converting enzyme) angiotenzinkonvertáló enzim; AIDS = (acquired immunodeficiency syndrome) szerzett immunhiányos tünetegyüttes; B-lymphocyt = bursa-ekvivalens eredetű lymphocyt; BCG = Bacillus Calmette–Guérin; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter (például CD4); CEPI = (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) a jövő járványaival foglalkozó nemzetközi szervezet; CoV = koronavírus; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CR2 = (complement receptor 2) komplementreceptor-2; DNS = deoxiribonukleinsav; FasL = Fas-ligand (a tumornekrózis-faktor [TNF] családjába tartozó fehérje); FDA = (U.S. Food and Drug Administration) Szövetségi Élelmiszer és Gyógyszer Ügynökség, USA; HIV = (human immunodeficiency virus) emberi immunhiányt előidéző vírus; HLA = humán leukocytantigén; HN = hemagglutinin-neuraminidáz (például H1N1); IFN = interferon; JRC = (Joint Research Centre) az Európai Bizottság Közös Tudományos Központja; MHC = (major histocompatibility complex) fő hisztokompatibilitási komplex; MMR = morbilli (kanyaró)–mumpsz–rubeola; MTA = Magyar Tudományos Akadémia; NK = (natural killer) természetes ölősejt; mRNS = (messenger RNS) hírvívő RNS; OPV = orális poliovírus-vakcina; PAMP = (pathogen-associated molecular pattern) patogénasszociált molekuláris mintázat; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; RNS = ribonukleinsav; RT-PCR = (reverse transcriptase polymerase chain reaction) reverztranszkriptáz polimeráz-láncreakció; SARS = (severe acute respiratory syndrome) heveny akut légzési szindróma; SARS-COV-2 = (SARS coronavirus 2) SARS-koronavírus-2; ssRNS = (single stranded RNA) egyszálú RNS; TANTUdSZ-program = Tanulj, Tanítsd, Tudd! Ifjúsági Egészségnevelési Program; Th = (helper T-lymphocyt) segítő T-lymphocyt; Tc = citotoxikus T-lymphocyt; TLR = (Toll-like receptor) Toll-szerű receptor; USA = (United States of America) Amerikai Egyesült Államok; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Különleges időkapcsolóba kerültünk, szemlélő és egyúttal érintett kortársai vagyunk egy világjárványnak. Félelmetes, szinte apokaliptikus vihar tombol felettünk, amilyenről a ma élők legtöbbször csak fikciós filmekből szerezhetett korábban bármiféle benyomást. A jelen idejű szorongásunk mellett az emberiség idővel tanulságokat fog levonni ebből a helyzetből, a kataklizma lecsendesülését követően elméleti és gyakorlati tudásunk tovább gyarapodik. Ez a bővülő tudás nemcsak infektológiai, immunológiai, epidemiológiai, vakcinológiai lesz, hanem – és ez legalább ugyanilyen fontos – a helyzet és kezelése kulturális, humánantropológiai, szociálpszichológiai, mentálhigiéniai tanulságokkal is fog szolgálni. Szemléletünk a világról, közösségeinkről, egymásról alkotott képzetünk változni fog.

Áttekintésünk a pandémiákról, a vírusok elleni immunológiai védekezés alapelveiről, a védőoltásokról, az ígéretes gyógykezelési próbálkozásokról, a jelen COVID-19-járványhelyzet számos, a jövőre utaló tudományos vonatkozásairól és kutatásokról szól. Az olvasó figyelmébe ajánljuk a Magyar Orvosi Kamara elnökségének 2020. március 15-én megjelent ajánlásait [1].

Hangsúlyozni szeretnénk, és ez is a tanulságok közé tartozik, hogy a gyorsan változó események forgatagában írásunk számos eleme pár héten vagy hónapon belül nyilván hiányos, illetve elavult lesz, amiért előre is elnézést kérünk az olvasótól.

A pandémiák históriája

Az, hogy csoportos megbetegedésekről vagy tömeges, illetve világjárványról beszélünk, nem a megbetegedések abszolút számától, hanem a szám növekedésének ütemétől és geográfiai terjedésétől, valamint az esetek egymással való kapcsoltságától függ [2]. A pandémia (a görög παν [pan, „mind”] + δῆμος [demosz, „nép”] szavakból) valamely fertőző betegség okozta olyan járvány, amely már nagyon nagy területet érint, például egy vagy akár több kontinens populációját fertőzi meg. Bekövetkezéséhez, mint bármely járvány kitöréséhez, a fertőzőforrás, a terjedési mód és a fogékony szervezet egyidejű megléte szükséges, de olyan körülmények között, amikor a helyi intézkedések hatástalanok és/vagy megkésették [2].

A fertőző betegség esetén a megbetegítő fertőző ágens közvetlenül vagy közvetve emberről emberre, állatról emberre, állatról állatra terjed. A fertőző betegségek *sporadikusan*, elszórtan jöhetnek létre. A *csoportos* megbetegedések jellemzője, hogy egyvalaki vagy csak kevés személy viszi be a fertőzést egy viszonylag szűkebb környezetbe – kisvárosba, kerületbe, faluba, munkahelyi vagy lakóközösségbe –, és ott többeket megfertőz, de a fertőzöttek még mindig a klaszterekhez köthetők, térben, időben vagy a közös expozíció okán. Ezt még nagyobból lehet izolálni, helyi kijárási tilalommal/korlátozással, a kérdéses munkahely vagy közösségi tér lezárásával, az ismert fertőzöttek elkülönítésével.

Amikor azonban *tömeges* megbetegedésekről van szó, akkor már olyan nagy a vírusszám, hogy a fertőzés rohamosan terjed, és bárhol találkozhatunk vele. Ilyenkor egy zárt térben, vonatban, autóbuszban, épületben lévők mindegyike belélegezheti a kórokozót, vagy az más úton kerülhet be a szervezetébe. Tömeges megbetegedések esetén sok, potenciálisan fertőző emberrel lehet akár az utcán is találkozni, akik ha szélcsendes időben köhögéskor, tüsszentéskor nem takarják el a szájukat, orrukat, akár a 2–3 méteres környezetükben is létrejöhet egy vírusokat tartalmazó, fertőző „aura”.

A vírusos pandémia – a bakteriáléhoz hasonlóan – nem ismer határokat, ezért a XXI. században egy-egy új világjárvány felügyelete és ellenőrzése elsősorban a nemzetközi együttműködésen múlik.

Víruspandémiák az emberiség ismert történelme során

A COVID-19-et (coronavirus disease 2019) okozó koronavírus távolról sem az első, világjárványt előidéző ví-

rus, amellyel az emberiségnek meg kell küzdenie. A következőkben röviden áttekintjük az eddigi legjelentősebb világvjárványokat [2].

Fekete himlő. Az első leírt himlőjárvány (Antonius-járvány, 165–180) 5 millió, a második (Japán, 735–737) 1 millió áldozatot követelt. A XVI. századtól a XX. századig mintegy 56 millió ember halt meg bizonyítottan fekete himlőben, de egyes epidemiológiai statisztikák 300 millióra becsülik a XX. századig elhunytak számát. Az emberiség kiirtotta ezt a nagyon lassan változó betegséget, 1980-ra sikerült eltüntetni a Földről. Ehhez képest egy esetleges újabb megjelenés esetén jó szolgálatot tevő első gyógyszerét 2018-ban engedélyezték. A hányással és lázzal induló, majd bőrelváltozásokat okozó fekete himlő Európában 15–20%-os, Amerikában 40–80%-os halálozási aránnyal pusztított, de sokszor a túlélők sem épültek fel teljesen. A leggyakoribb következmény az esetek harmadában a vakság volt. Ilyen sors jutott Kölcsey Ferencnek is, aki gyerekkorában himlőbetegségben vesztette el a látását az egyik szemére. A XVIII. században évi 400 000 ember életét követelő betegség uralkodók egész sorát sújtotta, veszélye pedig máig sem múlt el teljesen, hiszen a nagyhatalmak a hidegháborúban elsőrendű biológiai fegyverként vették számításba.

Ebola. A vérzéses lázzal, majd a szervek működésének leállásával, illetve a keringési rendszer összeomlásával járó, élő vagy elpusztult denevérekről emberre is áterjedő betegséget 1976-ban, a mai Kongói Demokratikus Köztársaságban (akkor még Zaire) dokumentálták. Az Ebolának négy évtizeden át egyáltalán nem volt ellenszere, az 50–90%-os mortalitási aránnyal járó vírus vakcinája a 2014-es nyugat-afrikai járvány után született meg. Így a rettegett Ebolát az emberiségnek sikerült legyőznie, feltéve, ha a fertőzöttekhez időben elér a gyógyszer.

Spanyolnátha-influenzák. Az 1918 tavaszán az egyesült államokbeli Kansasban megjelent, majd az első világháborúba tartó amerikai katonák által továbbadott, a teljes európai hadszíntéren feltűnő, hemagglutinin-1-neuraminidáz-1 (H1N1) típusú influenzavírus alig két év alatt három hullámban sújtotta a világot. A vírus áldozatai között volt a festő Egon Schiele, az író Kaffka Margit és az utolsó magyar király, IV. Károly.

A nem csak az időseket megtámadó, számos esetben vérzéses tüdőgyulladást okozó influenzatípus pontos halálozási aránya, illetve az elhunytak pontos száma máig sem ismert, de a legóvatosabb becslések szerint is legalább 17 millió emberrel végzett, míg más források 40–50, sőt akár 100 millióról beszélnek – így a gyors lefutású pandémia a világ egyik leghalálosabb járványaként vult be a történelembe.

Ebbe az influenzacsoportba tartozott a XIX. század végén az orosz influenza (H1N1), az előző század ötvenes éveiben az ázsiai (H2N2), illetve a hetvenes évek vé-

gén a hongkongi influenza (H3N2) is, egyenként milliós nagyságrendű áldozattal. A közelmúltban hazánkban is járványos, ún. sertésinfluenza (H1N1), hála a vakcinának, kevésbé volt pusztító.

SARS (súlyos heveny légzőszervi betegség). A vírus a jelenleg pandémiát okozó koronavírus (CoV) családjába tartozik; a 2000-es évek elején viszonylag kevés (pár száz) áldozatot követelt. Terjedését denevérekkel és cibetmacskákkal (nem azonos a macskákkal) hozzák kapcsolatba. Ezt a terjedési módot a COVID-19-járvány (valószínűleg) kínai kezdeténél is feltételezik. Koronavírusokkal egyébként a XX. század nyolcvanas évei óta foglalkoznak klinikai és kutatási szinten egyaránt [3].

Járványos gyermekbénulás (poliomyelitis). A poliovírus okozta megbetegedés következtében alakulhat ki, de a vírus okozta megbetegedéseknek mindössze 1%-a végződik tartós paralízissel. A vírus az 1900-as évektől egyre jobban terjedt, végül a XX. század ötvenes éveiben aggasztó méreteket öltött a bénulásos megbetegedések száma. A betegség során kialakult bénulás teljes rehabilitációja még nem lehetséges, így az ellene való védekezés egyetlen bevált módja az immunizálással (Salk-vakcina, Sabin-csepp) történő megelőzés.

AIDS-HIV (szerzett immunhiányos tünetegyüttes-emberi immunhiányt előidéző vírus). Az AIDS megjelenését először 1981-ben dokumentálták, azóta kb. 25–35 millió ember halt meg ebben a kórképben. A betegek AIDS-ben olyan szimptomáktól szenvednek, melyek az egészséges immunrendszerrel rendelkező emberekben csak enyhe betegséget (például opportunist fertőzések, Kaposi-sarcoma) okoznak.

Az egészséges immunitás válasza a vírusfertőzésekre

A vírusok (a baktériumokkal és az egysejtű gombákkal ellentétben) nem sokszorozódnak élő sejtek nélkül. A sejtek megfertőződése receptorok útján történik (például HIV: CD4- és kemokinreceptor, Epstein-Barr-vírus: CR2, COVID-19: ACE2), a behatolás után a gazdasejtet készítetik önmaguk multiplikációjára. A megfertőzött sejtben a vírusok (például variola, varicella zoster, polio, hepatitis B, kanyaró, influenza, herpes) közvetlenül is okozhatnak sejtkárosító (cytopathiás) hatásokat [4].

A vírusfertőzések ellen az egészséges immunrendszer többféle módon is védekezik.

A **természetes** (veleszületett) **immunitás** időben az első védelmi vonalat jelenti. Idetartoznak egyes citokinek (szolubilis regulációs molekulák a vérben és a testnedvekben), mint például az *interferonok*. Fontos, hogy az egyes interferonokat (α , β , γ) a szervezet számos szövetségben többféle sejt (azaz testszerte) is termeli, így az IFN α -t a fehérvérsejtek, az IFN β -t egyes szöveti sejtek (fibroblastok) és az IFN γ -t egyes lymphocyták (például

NK – természetes ölüsejtek) állítják elő, amelyek maguk közvetlenül is képesek a vírusfertőzött sejt elpusztítására.

A természetes immunitás része, hogy egyes, korlátozott specificitású molekulák (ún. Toll-like-receptorok – TLR-ek) is reagálnak bizonyos vírusfelszíni antigénekkel, sőt a vírusok genetikai anyagával, a virionnal (DNS vagy RNS) is, és aktiválják a természetes immunitás sejtjeit, így például az antigénbemutatást. Az ún. „patogén-asszociált molekuláris mintázatok” (PAMP-ok) a kórokozók felszínén általánosan aktiválják az immunválaszt (elsősorban az antigénbemutatást). Ez lehet a háttere annak a friss felvetésnek, hogy a BCG-vel (*Bacillus Calmette–Guérin*) tuberculosis ellen oltott emberek általános immunvédekezése erősebb lehet a vírusokkal szemben is [5]. Magyarország és a környező közép-európai országok lakossága a sok országhoz képest szigorúbb oltási rendjük miatt (hazánkban 1954-ben vezették be a kötelező BCG-védőoltást) elvileg előnyöket élvezhet e tekintetben. Ez viszonylag hamarosan ki fog derülni.

A vírus, illetve a vírussal fertőzött sejt eliminációjában a falósejteknek (macrophagok, neutrophil granulocyták) is szerepük lehet. Hasonlóan, a kaszkádszerűen amplifikált komplementrendszer is szerepet kap a vírus elleni védekezésben. A három, komplementaktiválódást iniciáló bemenet („klasszikus”, „lektin” és „alternatív”) közül az ún. „alternatív” aktivációt egyes víruskomponensek erősen stimulálhatják, ami a vírussal fertőzött sejt lysiséhez, illetve facilitált macrophag phagocytosishoz vezet. Hasonló, de ismereteink szerint kisebb hatékonyságú a vírusfertőzések ellen az antitestek által beindított, ún. „klasszikus” komplementaktiváció is.

A **szerezett immunitás** egyrészt a Th2- (Th, CD4+ marker) sejtek által szabályozott B-lymphocyták esetén a vírus felszíni molekuláival reagáló antitestekben nyilvánul meg. Ezek akut vírusfertőzés esetén a vírus terjedése ellen hatnak, illetve a reinfekció megakadályozása révén fejtenek ki vírusellenes hatást. A vírussal reagáló ellenanyagok stimulálhatják a macrophagok phagocytáaktivitását is, ami a fertőzött sejt eliminációjához vezethet. Ezenkívül a leghatékonyabb vírusellenes hatást a Th1 (CD4+)-sejtek által aktivált citotoxikus T- (Tc, CD8+ marker) sejtek valósítják meg. Ugyanakkor ismert, hogy amennyiben a vírus nem okoz közvetlen sejtkárosító (cytopathiás) hatást, a Tc-sejtek túlzott aktivitása, fokozott lokális hatása maga is okozhat szövetkárosodást, például a hepatitis C-vírus a májban és a COVID-19 vírusa a tüdősejtekben.

A vírusok – evolúciójuk nyomán – legalább kétféle módon gátolhatják az immunválaszt. Az első, hogy sűrűn változtatják köpenyfehérjéiket a virion strukturális plaszticitása révén, a virulencia megtartásával (például influenza- és rhinovírusok), illetve közvetlenül helyi immun-suppressziót idézhetnek elő. Úgy tűnik, hogy a COVID-19 vírusa a magas terjedési rátája miatt gyorsan mutálódik, ami előnyös is lehet az emberiség számára a virulencia csökkenése miatt. Például egyes adenovírusok

az antigénbemutatáshoz szükséges felszíni MHC-antigének (embernél HLA) expresszióját csökkenthetik. Az is gátolja az immunválaszt, ha a vírusfertőzés nyomán a fertőzött sejt olyan felszíni receptorokat kezd kifejezni, mint amilyenek a Tc-sejteken vannak (FasL), így a fertőzött sejt „ellentámadása” azelőtt bénítja meg az immunsejteket, hogy azok kifejthetnék hatásukat.

Vírusellenes védőoltások

A jelenlegi koronavírus-járvány elleni védekezés egyik kritikus pontja a védőoltás. Amennyiben a pesszimista elképzelés igazolódik, mely szerint a járvány reprodukciós számának 1 alá vagy közelébe szorítása csak drasztikus intézkedésekkel érhető el, és emiatt ezek fel sem oldhatók – legalábbis huzamosan, mert a járvány újra kitörne –, akkor könnyen lehet, hogy a gazdaság és a társadalom normális viszonyok közé való visszatérésének legfontosabb eszköze a védőoltás lesz.

A koronavírus, precízebben szólva a SARS-CoV-2 elleni védőoltás kifejlesztése mindenképpen példátlan lépés lesz – különösen ilyen időnyomás alatt –, de nem előzmények nélküli. A vírus nagyon közeli rokona, a SARS-CoV által 2002 és 2004 között okozott járvány már felvetette a vakcina kifejlesztésének szükségességét. (A továbbiakban erre egyszerűen SARS néven utalunk.) A kísérleti fázison egyetlen vakcina sem jutott túl, de ennek egyik oka egyszerűen az lehet, hogy a járványt egyéb eszközökkel sikerült relatíve könnyen megállítani, és így nagyon hamar csökkent az érdeklődés a SARS elleni vakcina iránt. Most fordított a helyzet, úgyhogy tanulságos az akkori tapasztalatokat [6] a mostani támadási irányokkal [7] együtt bemutatni.

– *Élő attenuált (legyengített vírust tartalmazó) vakcina.*

Számos virális vakcina (az MMR [kanyaró, mumpsz, rubeola] komponensei; OPV – orális poliovírus-vakcina) klasszikus megoldása, illetve ma már egyes, influenza elleni oltásoknál is alkalmazzák; a széles körű használat miatt kézenfekvő lehetőség jelenleg is. Az élő attenuált vakcinákról nagy általánosságban elmondható, hogy robusztus immunitást adnak, adjuvációt (a természetes immunitást emelő anyagot) nem igényelnek, ám állandó kockázatot jelent, hogy néhány oltottban még a legyengített vakcina is betegséget vált ki (az OPV klasszikus, nagyon ritka mellékhatása), vagy még rosszabb esetben a virulenciáját, sőt akár a ragályosságát is visszanyerheti (rendkívül ritkán, de az OPV esetében ez utóbbi is megtörténhet). A SARS esetében az E-gén deletiójával nyert mutánsokkal végeztek ígéretes egérkísérleteket [8], de ennél későbbi fázisba nem jutott ez az irány. Ezzel együtt is, legalább egy csoport (Codagenix [USA] – Serum Institute of India) megkezdte a kísérleteket egy élő gyengített oltás előállítására [9]; közleményük szerint 2022-re várható a piacra kerülés, sikeres tesztek esetén.

- *Teljes inaktivált vakcina.* Az influenza elleni védőoltások klasszikus megoldása. Általánosságban véve kevésbé robusztus profilú immunitást ad, azt is csak adjuvá-lással, szerencsére viszont nem állnak fenn az élő kórokozót tartalmazó oltások fent említett kockázatai. A SARS esetében mind fizikai [10], mind kémiai [11] úton inaktivált vakcinák készültek, melyek állatkísérletes 'challenge' vizsgálatokban immunológiai értelemben hatásosnak bizonyultak, de nem adtak kielégítő védelmet a klinikai megbetegedés ellen. Jelenleg egyetlen cég, a Sinovac (Kína) kísérletezik ilyen technológiával, formaldehiddel történő inaktiválás mellett.
- *Vírusvektoron alapuló vakcina.* Ilyen jelenleg nincs rutinszerű használatban, de a SARS esetében számos vizsgálat történt vírusvektor (mindenekelőtt adenovírus-vektor) alkalmazásával [12]. Jelenleg legkevesebb 10 cég próbálkozik ebben az irányban, többségében nem replikálódó (ezen belül is elsősorban adenovírus-) vektorokkal.
- *Inaktivált 'subunit' vakcina.* A hepatitis B elleni vakcina révén létezik már ilyen virális vakcina. Ehhez hasonlóan jelenleg is fehérjealapú megoldás jöhet szóba, a vírus N- (nukleokapszid), de különösen S- (spike) proteinjét megcélózva. Ez azért csábító, mert az S-fehérje felelős az ACE2-receptorhoz való kötődésért, amely a belépési pontja a CoV-oknak, ráadásul ezek a jelenlegi adatok szerint meglehetősen stabilnak tűnnek genetikailag [13]. Érdekes módon a SARS esetén ezek a vizsgálatok jórészt alapkutatási szinten maradtak, ám a mostani járvány esetében ez talán a legnépszerűbb stratégia. Legalább 15 cég próbálkozik ebben az irányban, a legtöbb esetben a hepatitis B-nél látottnál jóval komplexebb, általában szabadalomvédett technológiák alkalmazásával, de jellemzően az S-proteint célózva.
- *Nukleinsav-vakcina.* Az egyik leginnovatívabbnak tűnő megoldás, ám valójában a nukleinsav-alapú vakcinálási megoldásokkal már kifejezetten régóta kísérleteznek, csak eddig ezeket nem sikerült klinikai használatra lefordítani. Klasszikusan egy plazmida viszik be a kórokozó valamilyen fehérjéjét leíró genetikai anyagot (DNS-vakcina), de ugyanez megoldható mRNS-sel is. E vakcinák előnye, hogy elvileg stabil immunválaszt generálnak, nem tudják a betegséget kiváltani, egyszerűek, és könnyen előállíthatók. A SARS-sal állatkísérletekben működőképesnek bizonyult a koncepció [14], de a klinikai védettség még itt is rossz volt. Jelenleg legalább 11 cég próbálkozik a technológiát SARS-CoV-2-re alkalmazni.

A kutatások jelentős része a CEPI-vel [15] (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) való kollaborációban valósul meg. Megjegyzendő, hogy jelenleg nincs humán CoV elleni vakcina törzskönyvezve, de állatorvosságban vannak ilyen oltások [16]. A CoV-vakcinák fejlesztésének általános aggodalma a nemkívánatos immunpotenciózás, azaz hogy maga a védőoltás súlyosbítja a betegséget („vaccine enhancement of disease”). Ez

sajnos macska-CoV-vakcináknál leírt jelenség [17], és tapasztalták a teljes inaktivált, humán célú SARS-vakcinák állatkísérleteiben is [18]. A jelenség oka nem teljesen tisztázott, mindenesetre eosinophiliával járó, súlyosabb tüdőelváltozással jelentkező körlefolást váltott ki a vakcina.

A WHO 2020. március 20-i összesítése szerint 2 vakcinajelölt van fázis I.-ben (egy adenovírus-vektorú és egy mRNS), 42 pedig preklinikai fázisban [19]. Minden fenti tapasztalatot és nehézséget összegezve, a legtöbb jóslat szerint a vakcina széleskörűen a legjobb esetben 12–18 hónap múlva várható [20], feltéve természetesen, hogy valamelyik támadási irány tényleg működőképes lesz (és itt még nyilvánvalóan nem számoltunk a világ-szinten szükséges mennyiségű vakcina legyártásának és hozzáféréseinek legkevesébé sem elhanyagolható technológiai és logisztikai kérdéseivel).

A jelen helyzet – tesztek, gyógyszerek, gyógy módok, kutatások

Tesztek. A SARS-COV-2 RNS-vírus (ún. *single stranded*, ssRNA), ezért a szervezetben való jelenlétét („a fertőzöttséget”) a vírus-RNS igazolásával, érzékeny molekuláris biológiai módszerekkel lehet kimutatni. Ehhez felső légúti orr- és/vagy garatmintát kell venni.

A tesztelés (RT-PCR – reverztranszkriptáz polimeráz-láncreakció) technikailag nem nagyon bonyolult azóta, amióta a vírus-RNS teljes szekvenciáját 2020 januárjában meghatározták. A WHO által ajánlott első teszt nagyon bonyolult volt, ez azóta sokat egyszerűsödött [21]. Amerikában az első teszt engedélyezése körül huzavona alakult ki, mert az első változat nem adott megbízható eredményeket, ami késleltette a teszt bevezetését. Az előírások akkreditált és referencialaboratóriumokat követelnek meg. A *standard teszt* tehát technikailag már elég régen rendelkezésre áll, és már a megfertőződés első napján is jelez. Ez a teszt kb. 4–5 óra alatt „hagyományos”, általánosan használható készülékeken fut, amelyekből sok van Magyarországon is, a legtöbbet kutatási célokra szereztek be. Lehetne ezeken is tesztelni, de csak elméletileg, mert a fertőző ágens kezelése speciális engedélyt igényel.

Nagy a „verseny”, hogy a tesztek egyszerűbbek és gyorsabbak legyenek. 2020. március 29-én a bajnok az amerikai Abbot-cég *ID Now* névre hallgató platformja volt. Ez rendkívül gyors, 5 perc alatt mutatja ki a fertőzést, és egy másik reagenskészlettel 13 perc alatt képes bizonyítani, hogy a vizsgált személy vírusmentes (ehhez nagyobb érzékenységre van szükség). A percekben mérhető „gyorsaság” lenyűgöző, de míg ez a módszer egyszerre egy vizsgálatot végez, a „hagyományos” módszer készülékei egyszerre akár 100 mintát vizsgálnak, igaz, 4–5 óra alatt.

Egy bevált laboratóriumi szűrőtechnika, amelyet a SARS-COV-2-szűrésekre is sokan javasolnak, bár még nem alkalmaznak, az ún. sorozatos „pool” szűrés. Ez

esetben például 2ⁿ egyedi szérumból kis mintáinak összekeverése esetén és sorban a mérések után felezve a mintákat, a 2ⁿ-PCR-nél jóval kevesebb mérésel lehet 2ⁿ szémélyt tesztelni.

Általában két, 48–72 óra különbséggel végzett teszt szükséges. Hazánkban is ez az elvárás. Ennek oka kizárni a laboratóriumi mérési hibát, illetve az, hogy az első mérésnél esetleg nagyon alacsony vírusszámot az adott teszt érzékenységi küszöbe nem éri el, és 2–3 nap alatt a kópiaszám már elég magas lesz a pozitívítás megerősítéséhez.

Elterjedten és szintén *gyorstesztnek* neveznek egy olyan, viszonylag egyszerű vizsgálatot, amely nem a fertőzöttséget mutatja ki, hanem azt, hogy az illető már átesett a fertőzésen. Ez azon alapul, hogy az ilyen emberekben kialakult az immunológiai védettség, és a vírus-specifikus antitesteket ki lehet mutatni a vérükben (*immunológiai teszt*). A magyar sajtóban, internetes felületeken is bőven olvasható híradás ezekről a tesztekéről, amelyek a vírussal való fertőzöttségen való átesettség tényét detektáló (*immunológiai*) tesztet félrevezető módon gyakran olyan színben tüntetik fel, mintha a fertőzöttséget (tehát a vírus-RNS jelenlétét) volna képes kimutatni.

Mivel számos teszt nem működik kellően megbízhatóan (és sajnos sok a „kamu”-teszt is), az Európai Bizottság Közös Tudományos Központja (Joint Research Centre, JRC) az RNS-t, tehát a fertőzöttséget detektáló tesztek ellenőrizhetősége céljából új pozitív kontrollanyagot fejlesztett ki és tesz hozzáférhetővé, a március 31-én megjelent hírek szerint [22]. Amennyiben egy teszt nem képes kimutatni ezt a kontrollanyagot, akkor az a teszt nem alkalmas a vírusdiagnosztikára.

Gyógyszerek/gyógymódok. Nagyon sokféle megoldással próbálkoznak világszerte, érthető okokból Kínában kezdték a legkorábban. Sok beteg, sok orvos/kórház sokféle, néha kétségbeesett ötletéről van szó. Jellemző, hogy az a hivatalos honlap [23], amelyik az intervenciót célzó klinikai kipróbálásokat listázza az egész világról, jelenleg 143 ilyen, bejelentett kísérletről tud (a szám naponta nő). Jelenleg két gyógyszeres megoldáshoz fűznek reményeket, és vannak immunológiai szintű próbálkozások is.

A) Egy antivirális szer, a remdesivir, amely nem bizonyult hatásosnak az Ebola vírusa ellen, biztató eredményeket hozott a COVID-betegekkel kapcsolatban. A remdesivir licencének tulajdonosa, az USA-beli Gilead Sciences gyógyszerfejlesztő cég szokatlan lépésről döntött: lemondott kizárólagossági jogáról (némi kormányzati nyomásra) – amennyiben a szer beválik, bárki azonnal gyárthatja. Mindenképpen tiszteletre méltó döntésről van szó [24].

B) A régi, általánosan alkalmazott maláriagyógyszer, a hidroxiklorokin – illetve klorokin (Magyarországon Delagil) – nem túl erős antivirális hatásáról korábban is voltak ismeretek (ennek nincs köze a maláriaellenes ha-

táshoz, ez tulajdonképpen „mellékhatás”). Kínában 2020. januárban észrevették, hogy a szernek lehet hatása, de a beszámoló érthető okokból nem volt pontosan dokumentált „tanulmány”. Megjelent egy nagyon kis betegszámú, ezért joggal bíralt tanulmány Franciaországból, amely megerősítette a hidroxiklorokin hatását, sőt amikor azt néhány betegnek együtt adták egy azitromicin nevű antibiotikummal, akkor abban a néhány betegben 4–5 nap után teljesen eltűnt a vírus [25]. Ezt egy legfrissebb tudományos közlemény cáfolja [26]. Óriási méretű tesztelesek folynak a világban (az egyik elsőt például az USA-ban kezdték 1500 betegre kiterjedően), s nagy szerencse lenne, ha az eljárás hatékonysága beigazolódna. Ezek a vizsgálatok relatíve gyorsak, a fenti nagy vizsgálati projekt májusra ígér végleges eredményt.

Nemcsak a gyógyszereknek, hanem a gyógyszerekről szóló híreknek is vannak nemkívánatos mellékhatásaik. Ahogy a hidroxiklorokin a vezető hírek közé került, pillanatok alatt eltűnt a gyógyszerárakból, emiatt azok sem jutnak ma hozzá, akiknek fontos lenne, mert autoimmun betegségekben széleskörűen adják, illetve adnák. Az alapanyagot Magyarországon is gyártják, és a kormány exportstopot rendelt el. A gyógyszernek cardialis mellékhatása is lehet.

Ahogy könnyen belátható, új gyógyszer nem jön szóba (az évekig tart, ha lesz egyáltalán), csak valamelyik, már bevezetett szer hozhat esetleg megoldást.

C) A fertőzésen átesett és már gyógyult emberek vére („convalescens” plazma) tartalmazza a vírust semlegesíteni képes, a betegségen átesett ember immunrendszere által termelt antitesteket (legalábbis ez a megalapozott remény). Az ő vérükből egyszerű rutinműveletekkel előállítható a megfelelő vérkészítmény, és beadható lenne a betegeknek. Ezt az eljárást passzív immunizálásnak szokták nevezni, szemben a vakcinák által kiváltott aktív immunizálással. Ez azonnal hatásos. A célcsoport egyrészt a COVID-19-betegek: ők minél előbb kapják meg a vérkészítményt, annál nagyobb az esély a fertőzés lefékezésére. Másrészt megelőzési célból az egészségügyiek és azok, akikről bebizonyosodott, hogy már fertőzöttek. Legalábbis ez volt az eredeti elképzelés [27].

Mi szükséges a convalescens szérummal végzett terápiához?

1. Mindenekelőtt donorok: ők nem a frissen a kórházból, a halál árnyékából épp megmenekült, súlyos tüdőgyulladásból lábadozók lesznek, hanem azok, akik megfertőződtek, de tünetektől mentesen vagy enyhe tünetekkel estek át a fertőzött perióduson. Ezek száma egyrészt nőni fog, másrészt egészen biztos, hogy a fel nem derített fertőzöttek száma ennél sokkal nagyobb. Ezért is lenne nagyon fontos a fertőzöttséget kimutató szűrés.

2. Jól szervezett vérellátó szolgálat. Ez Magyarországon rendelkezésre áll.

3. A begyűjtött convalescens plazma vizsgálata (nem tartalmazhat semmilyen fertőző ágenszt, meg kell mérni, hogy milyen a vírussemlegesítő képessége, stb.). Ehhez

komoly virológiai laboratóriumi háttér is kell, de ez nem különbözik a vírus-RNS kimutatására szolgáló „standard teszthez” szükséges laboratóriumi háttértől.

4. Megbízható, szigorú szabályoknak megfelelő klinikai kísérletek.

Az eredeti figyelemfelhívó elemzések ezen pontján „átlépett az idő”. 2020. március 24-én ugyanis az USA megfelelő hatósága (FDA) megadta az engedélyt a passzív immunizációs, vagyis a convalescens plazma átvitelén alapuló terápiára [28]. Különleges, gyors, csak rendkívüli helyzetekben alkalmazható eljárást folytattak le, és az előírt követelmények nagyjából megegyeznek azokkal, amelyeket fent felsoroltunk, természetesen sokkal részletesebben meghatározva. Pillanatnyilag convalescens plazma csak válságos állapotú betegeknek adható. Ez tehát nem „kipróbálás”, hanem azonnal terápia, természetesen szigorú hatósági ellenőrzés mellett! Érthető, hiszen az eljárás minden eleme ismert. Az USA-ban ez most az egyik legnagyobb esemény alig 2 nap alatt, a New York-i Blood Bank már készít is ilyen preparátumokat. A hírek szerint magyar tudományos konzorcium alakult a passzív immunizációra alkalmas vérplazma gyűjtésére, amely „vizsgálja ennek esetleges felhasználását terápiás célból” [29].

2020. március 27-én megjelent az első közlemény a passzív immunizációs terápia sikeres alkalmazásáról COVID-19-megbetegedésben [30]. Öt, kritikus állapotban lévő beteget kezeltek a kínai Sencsenben, a dolog természetéből adódóan kontroll nélküli vizsgálat keretében. Három beteg gyógyultan hagyta el a kórházat a plazmakezelés kezdetét követő 37. napon, kettejük állapota pedig stabil (március 25-i állapot). Ezek a beszámolók természetesen nem illesztett kontrollokkal végzett megfigyelések, és esetszámuk igen alacsony, ezért egyelőre fenntartással kell fogadni az eredményeket.

Kutatás. Hihetetlenül sokféle, nagyszabású erőfeszítést látunk, közülük egyet részletezünk. A méretét jelzi, hogy 27 nagy kutatócsoport – főleg USA-beli, de angol és francia is – részt vett benne [31]. Célja, hogy ún. *drug-targeteket* (célpontokat) találjanak, amelyeknek a gyógyszeres befolyásolásával a betegség gyógyítható lehetne. Minden módszeres gyógyszerkutatásnak ez az első lépése. Itt azonban egy szinte „holisztikus” taktikát választottak. A vírus-RNS-genom ismeretében 26 fehérjét állítottak elő (expresszálták humán sejtkultúrákban, külön-külön) a 29 vírusfehérje közül. Kihálászták azokat a humán fehérjéket, amelyek valamelyik vírusfehérjével „összetapadtak”. Így 332, potenciálisan fontos kölcsönhatást tudtak azonosítani. Eddig csak a vírus *spike* nevű fehérjéről volt ismeretünk, ennek segítségével kötődik az emberi, elsősorban tüdősejtekhez, illetve támadja meg azokat (az ACE2 sejtfelszíni fehérjéhez kapcsolódva). Az azonosított 332 célpontból 66 olyat ismerünk, amelyre a jelenlegi orvosi gyakorlatban alkalmazott vagy kipróbálás alatt álló vegyület, azaz gyógyszer létezik – a (hidroxil) klorokin is köztük van. Várhatóan kutatók, gyógyszerfej-

lesztők százai vetik magukat erre az adathalmazra. Szabadon hozzáférhető, nincs szabadalmi védelem alatt, igen dicséretes módon.

Bízunk kell abban, hogy az orvostudomány eddig felhalmozott ismeretanyaga a széles körű nemzetközi összefogással és anyagi áldozatvállalással elegendő lesz arra, hogy az emberiség belátható időn belül úrrá legyen a COVID-19-pandémián.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők azonos mértékben vettek részt az irodalomgyűjtésben és a kézirat megírásában. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Recommendations of the Hungarian Medical Association for disruption of the coronavirus pandemic. [A Magyar Orvosi Kamara elnökségének javaslata a koronavírus okozta járvány megfékezésére – 2020. 03. 15.] MOK, Budapest. Available from: <https://mok.hu/koronavirus/velemenek/a-magyar-orvosi-kamara-elnoksagenek-javaslata-a-koronavirus-okozta-jarvany-megfekez-esere--20200315> [accessed: 31 March 2020]. [Hungarian]
- [2] Takács M. Clinical and epidemiological virology. [Klinikai és járványügyi virológia.] Vox Medica Kiadói Kft., Budapest, 2010. [Hungarian]
- [3] Weiss SR. Forty years with coronavirus. J Exp Med. 2020; 217(5). Doi: 10.1084/jem.20200537.
- [4] The University of Manchester. BMH student handbooks. MSc clinical immunology handbook. Available from: handbooks.bmh.manchester.ac.uk/2018-19/sms/pg/msc-clinical-immunology/ [accessed: 31 March 2020].
- [5] Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. 2020 March 24. Doi: 10.1101/2020.03.24.20042937 [accessed: 31 March 2020].
- [6] Roper RL, Rehm KE. SARS vaccines: where are we? Expert Rev Vaccines 2009; 87: 887–898.
- [7] Chen WH, Chag SM, Poongavanam MV, et al. Optimization of the production process and characterization of the yeast-expressed SARS-CoV recombinant receptor-binding domain [RBD219-N1], a SARS vaccine candidate. J Pharm Sci. 2017; 106: 1961–1970.
- [8] Dedigo ML, Pewe L, Alvarez E, et al. Pathogenicity of severe acute respiratory coronavirus deletion mutants in hACE-2 transgenic mice. Virology 2008; 376: 379–389.
- [9] BioSpace. Codagenix and Serum Institute of India initiate co-development of a scalable, live-attenuated vaccine against the 2019 novel coronavirus, COVID-19. 2020 Feb 13. Available from: <https://www.biospace.com/article/releases/codagenix-and-serum-institute-of-india-initiate-co-development-of-a-scalable-live-attenuated-vaccine-against-the-2019-novel-coronavirus-covid-19> [accessed: 31 March 2020].
- [10] Tsunetsugu-Yokota Y. Large-scale preparation of UV-inactivated SARS coronavirus virions for vaccine antigen – and other coronaviruses. Methods Mol Biol. 2008; 454: 119–126.

- [11] Zakhartchouk AN, Liu Q, Petric M, et al. Augmentation of immune responses to SARS coronavirus by a combination of DNA and whole killed virus vaccines. *Vaccine* 2005; 23: 4385–4391.
- [12] See RH, Zakhartchouk AN, Martin Petric M, et al. Comparative evaluation of two severe acute respiratory syndrome (SARS) vaccine candidates in mice challenged with SARS coronavirus. *J Gen Virology* 2006; 87: 641–650.
- [13] Ahmed FS, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses* 2020; 12: E254.
- [14] Wang Z, Yuan Z, Matsumoto M, et al. Immune responses with DNA vaccines encoded different gene fragments of severe acute respiratory syndrome coronavirus in BALB/c mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 327: 130–135.
- [15] Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. CEPI's response to COVID-19. CEPI, Oslo. Available from: <https://cepi.net/covid-19> [accessed: 31 March 2020].
- [16] Saif LJ. Animal coronavirus vaccines: lessons for SARS. *Develop Biol.* 2004; 119: 129–140.
- [17] Weiss SR, Richard C, Scott FW. Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with dengue hemorrhagic fever. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 1981; 4: 175–189.
- [18] Bolles M, Deming D, Long K, et al. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic pro-inflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol.* 2011; 85: 12201–12215.
- [19] World Health Organization. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 20 March 2020. WHO, Geneva. Available from: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf> [accessed: 31 March 2020].
- [20] World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 27 March 2020. WHO, Geneva. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---27-march-2020> [accessed: 31 March 2020].
- [21] World Health Organization. Use of laboratory methods for SARS diagnosis. WHO, Geneva. Available from: <https://www.who.int/csr/sars/labmethods/en/> [accessed: 31 March 2020].
- [22] European Commission. A new control material developed by JRC scientists to help prevent coronavirus test failures. EC, Brussels. Available from: <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/new-control-material-developed-jrc-scientists-help-prevent-coronavirus-test-failures> [accessed: 31 March 2020].
- [23] National Institutes of Health, U. S. National Library of Medicine, Bethesda, MD. Available from: <https://clinicaltrials.gov> [accessed: 31 March 2020].
- [24] Silverman E. Under intense criticism, Gilead forsakes monopoly status for its experimental Covid-19 drug. Available from: <https://www.statnews.com/pharmalot/2020/03/25/gilead-covid19-coronavirus-orphan-drug/> [accessed: 31 March 2020].
- [25] Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 17. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.105949. [Epub ahead of print]
- [26] Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020 Mar 30. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>. [Epub ahead of print]
- [27] Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020; 130: 1545–1548.
- [28] U. S. Food and Drug Administration. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma – Emergency INDs. FDA, White Oak, MD. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-ind> [accessed: 31 March 2020].
- [29] Research consortium has been established for collection of human plasma. [Magyar tudományos konzorcium alakult a vérplazma gyűjtésére.] Available from: https://index.hu/tech-tud/2020/03/30/emmi_kasler_operativ_torzis_tudomanyos_konzorcium/ [accessed: 31 March 2020]. [Hungarian]
- [30] Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020 Mar 27. Doi:10.1001/jama.2020.4783. [Epub ahead of print]
- [31] Gordon DE, JangGE, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2-human protein-protein interaction map reveals drug targets and potential drug-repurposing. *bioRxiv preprint* 2020. Doi: <https://doi.289org/10.1101/2020.03.22.002386>.

(Falus András dr.,
Budapest, Nagyváradi tér 4., 1089
e-mail: falus.andras@med.semmelweis-univ.hu)