



***Az atomoktól a csillagokig – 2020.09.01 - „Online”***

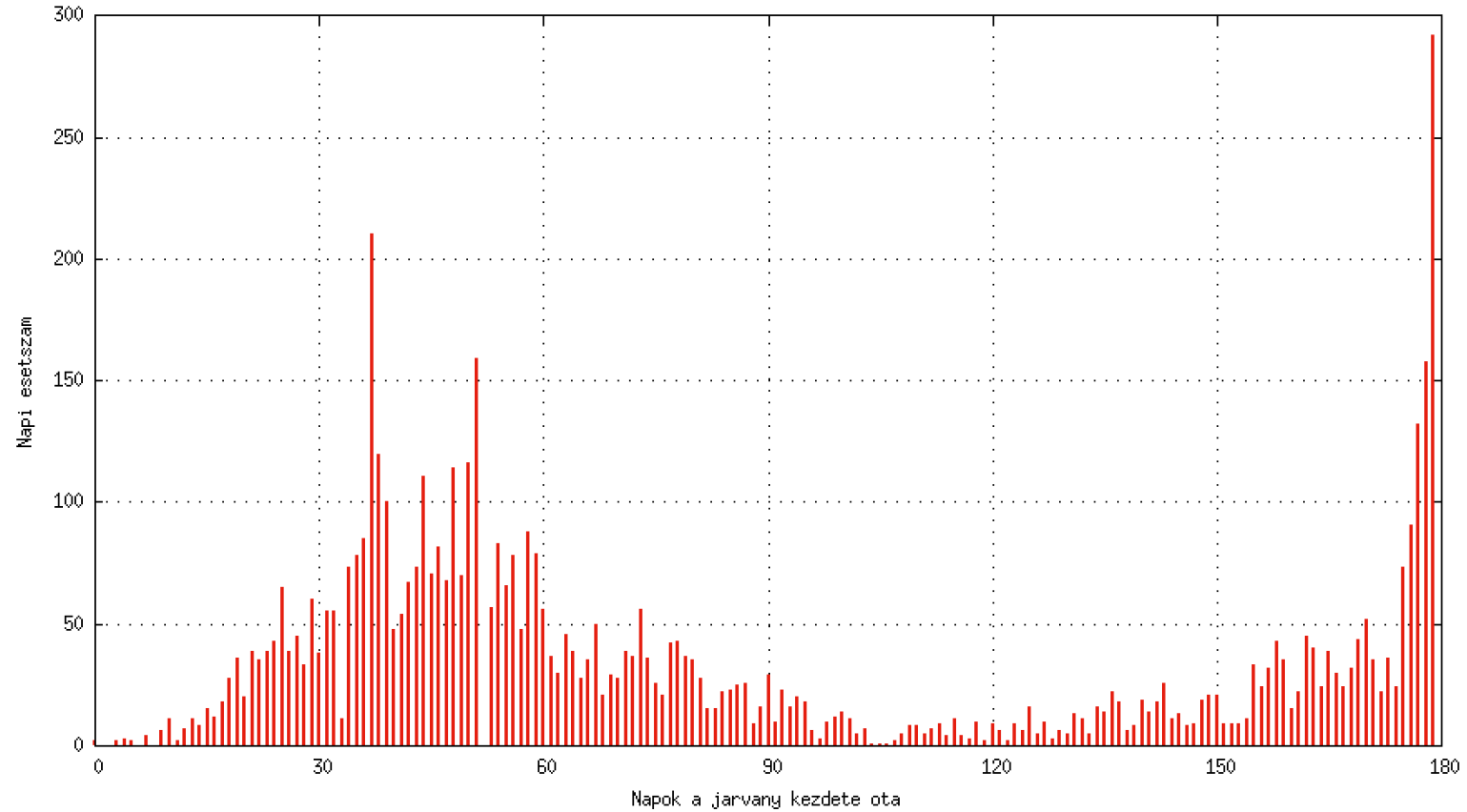
***Covid-19 megelőzésére és terápiájára szolgáló hACE2-Fc  
fúziós fehérje kifejlesztése***

***Dr. Kacskovics Imre dékán***

***ELTE, Természettudományi Kar***



# A járvány számokban

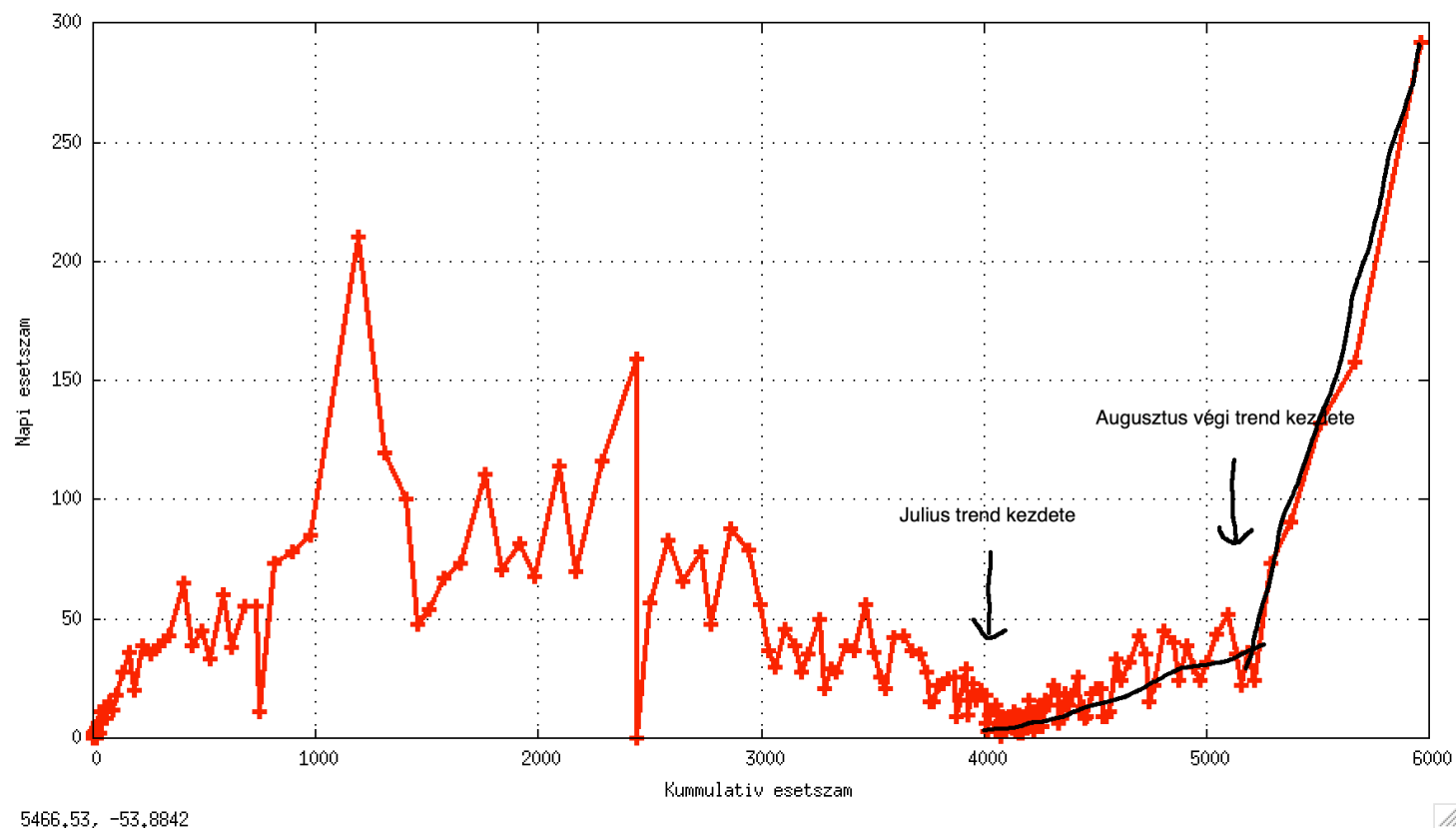


183,763, 175,012





# A járvány sebessége



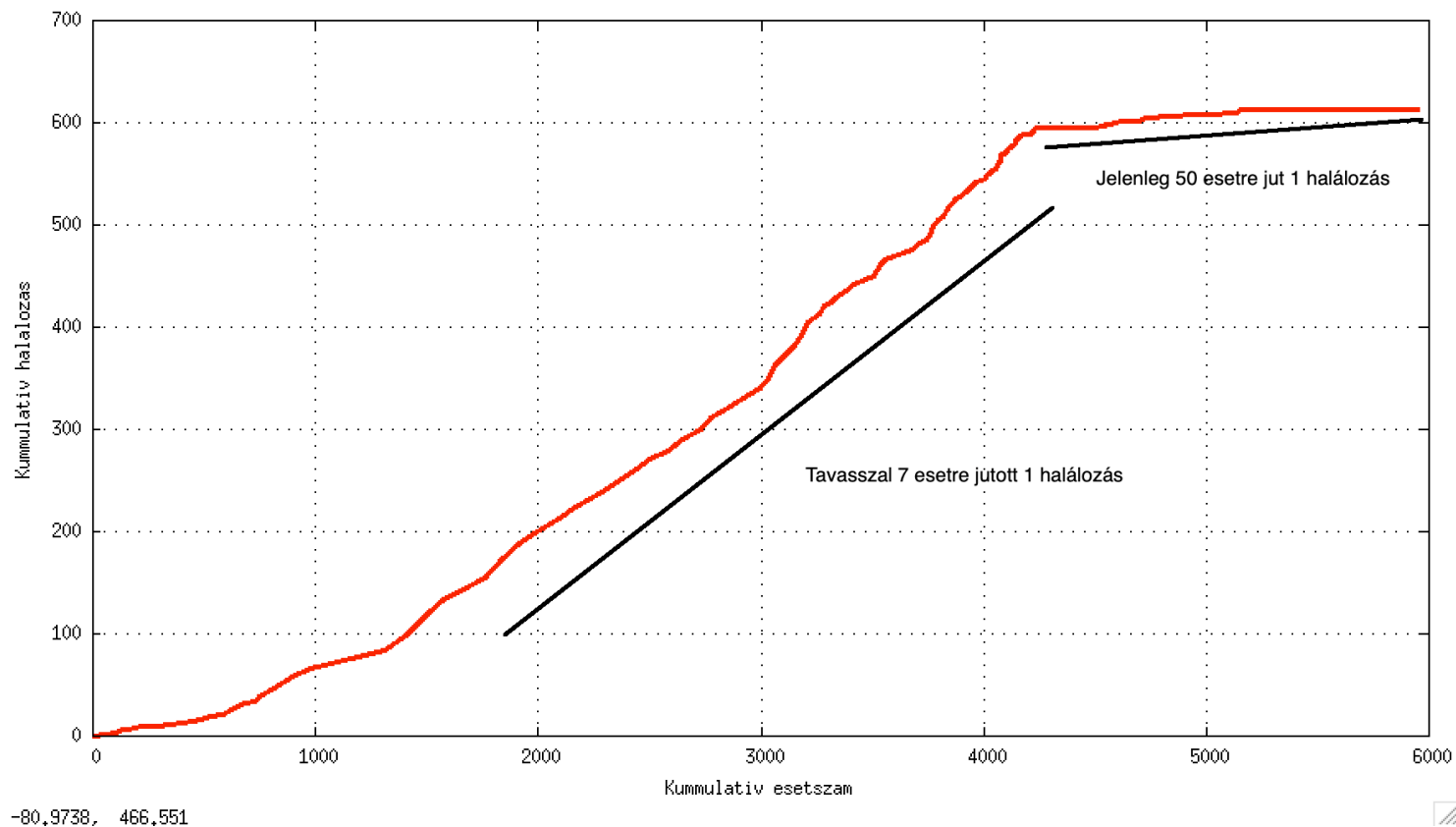


# A járvány sebessége

- Az esetszámok júliustól növekedésbe kezdtek, megközelítőleg 17 naponként duplázódott az esetek száma
- Az augusztus 20.-ai hosszú hétvégét követően az esetszám durván megugrott, 2-3 naponkénti duplázódást vetít előre.
- **$R_0$  érték: 2-2,5**



# A halálózások száma az összes eset közül





# A halálozások trendje

- Tavasszal a járvány a kórházakat és idősoththonokat érintette, az életkori átlag az eseteknél 62 év volt. Minden 7. igazolt eset elhunyt.
- Jelenleg a fiatalokat érinti, az átlag 31 év körül van. A halálozások száma az esetekhez képest most alacsonyabb, csak minden 50. igazolt eset hal meg.
- **A halálozási trend várhatóan 3 hét múlva jelentősen romlani fog, amikor a járvány majd tömegesen eléri az idős korosztályokat!**



# A járvány nagyságának becslése

- Nemzetközileg elfogadott, hogy az IFR=0.6% (azaz az összes felismert és nem felismert fertőzött halálozása)
- 200-300 napi felismert esetből 4-6 halálozás várható naponta 2 hét múlva.
- 4-6 halott napi 600-1000 friss fertőzöttet jelent, akik 16 napig fertőznek
- 10000-16000 fertőzött él köztünk jelenleg, 2/3-ad részt a Központi Régióban, többségük az egyetemista korosztályokban



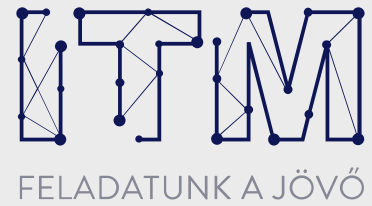
# A csoport fertőzöttség

- A hallgatók minden 100 fős csoportjában 30% annak a valószínűsége, hogy lokális járványgóc alakul ki.
- A hallgatók minden 300 fős csoportjában szinte biztosan kialakul járványgóc.
- Az oktatók jelentős része az idősebb korosztályhoz tartozik...



# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

## ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes



Az ELTE Természettudományi Kar által vezetett konzorcium további tagjai a **Richter Gedeon Nyrt.**, a **Pécsi Tudományegyetem Szentágothai János Kutatóközpontja** és az **ImmunoGenes Kft.**

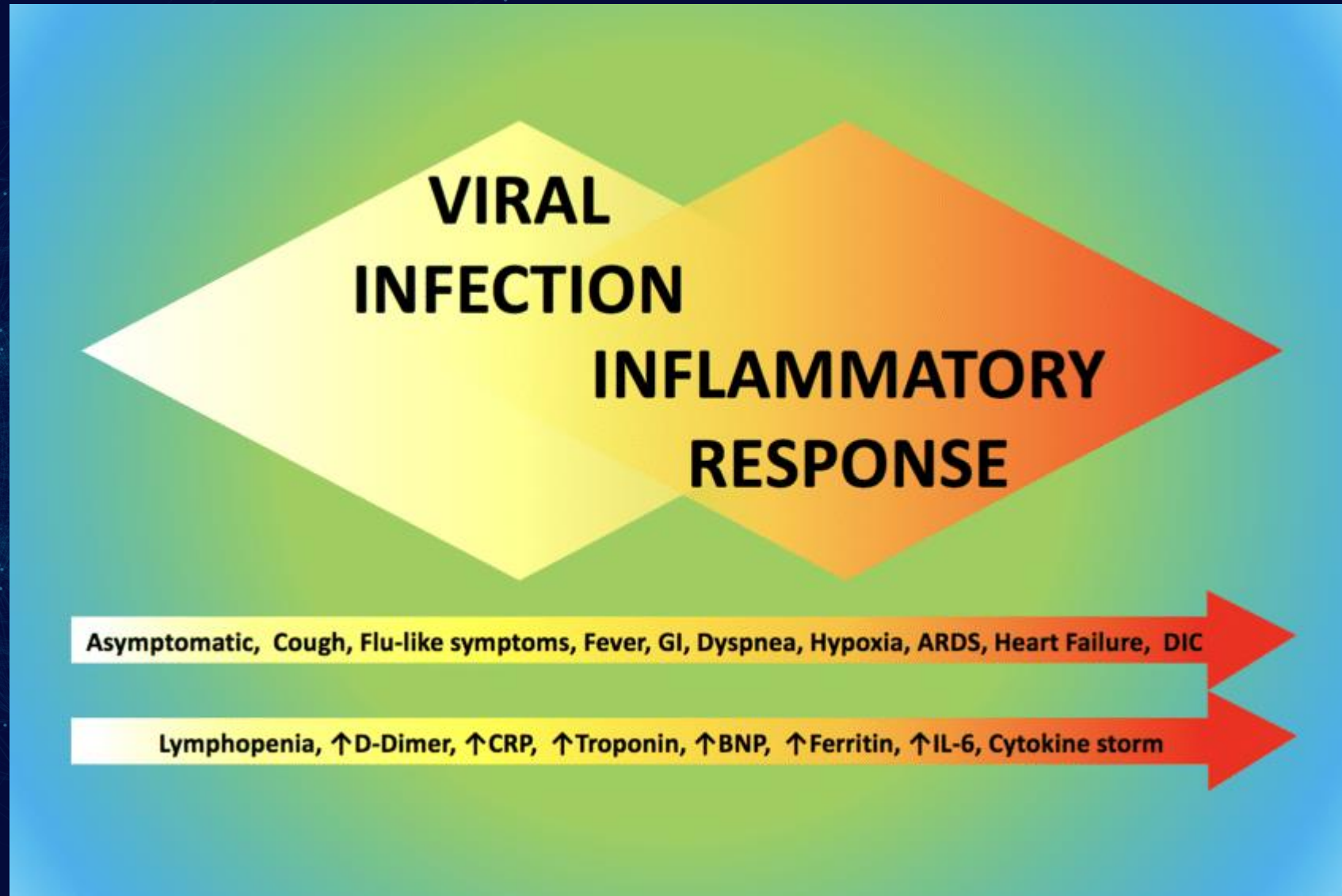
A fejlesztett „*vírus-csapda*” egy rekombináns fehérje (biologikum) és alkalmas lehet a *betegség megakadályozására, vagy súlyosságának csökkentésére*, ill. hosszú életideje miatt *megelőzőképpen* is használható (pl. a fertőzötteket kezelő *egészségügyi dolgozók* esetén).

*Korábbi vizsgálatok alapján a hatóanyag két eleme (ACE2 + IgG Fc) nem okoz komolyabb mellékhatásokat az emberi szervezetben, de a jelen kombináció originális készítmény ezért ha a preklinikai eredmények jók, klinikai vizsgálatokra szükség lesz.*

*(Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China [version 2; peer review: 2 approved]. F1000Research 2020, 9:72)*

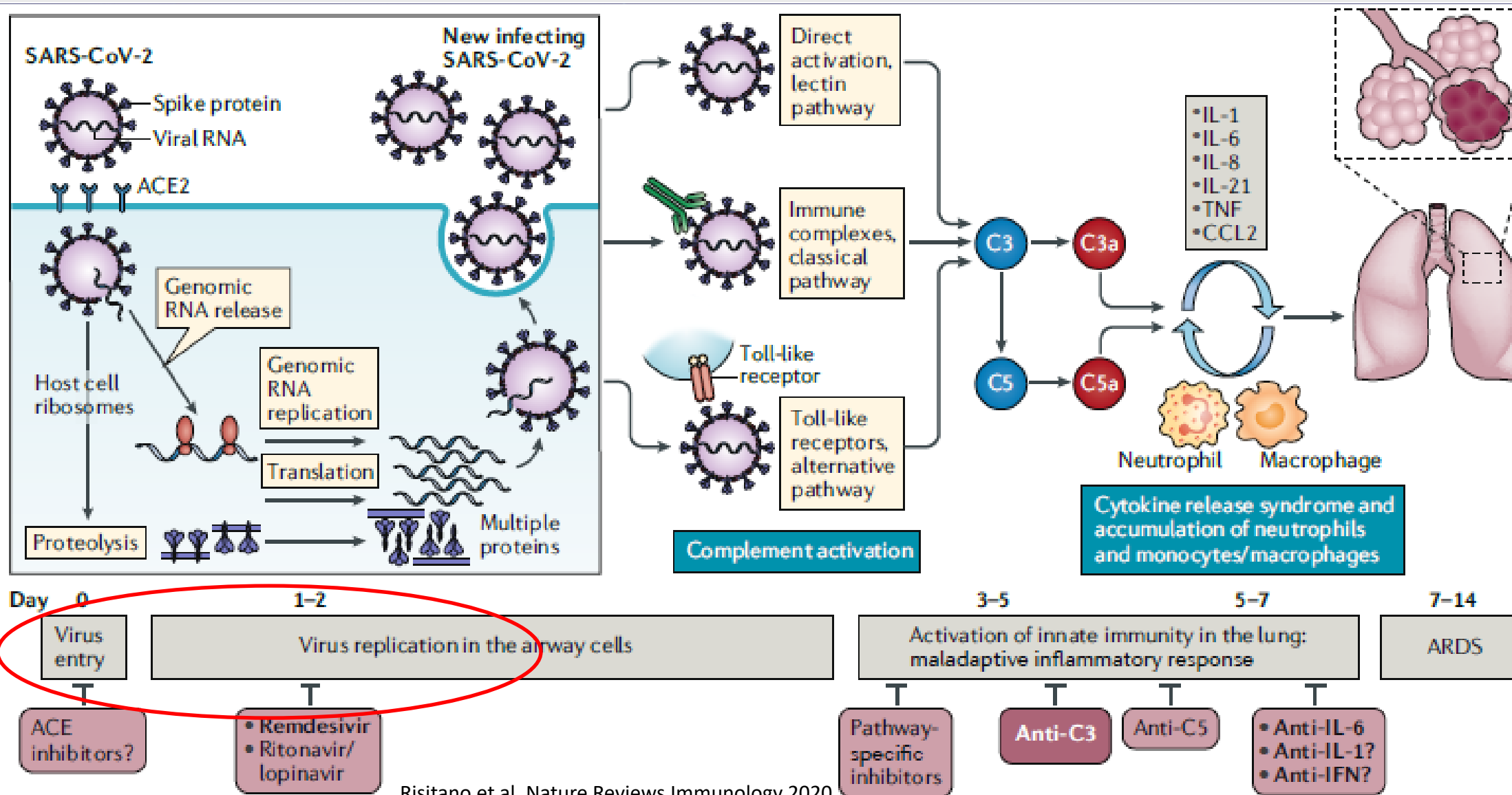
# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes



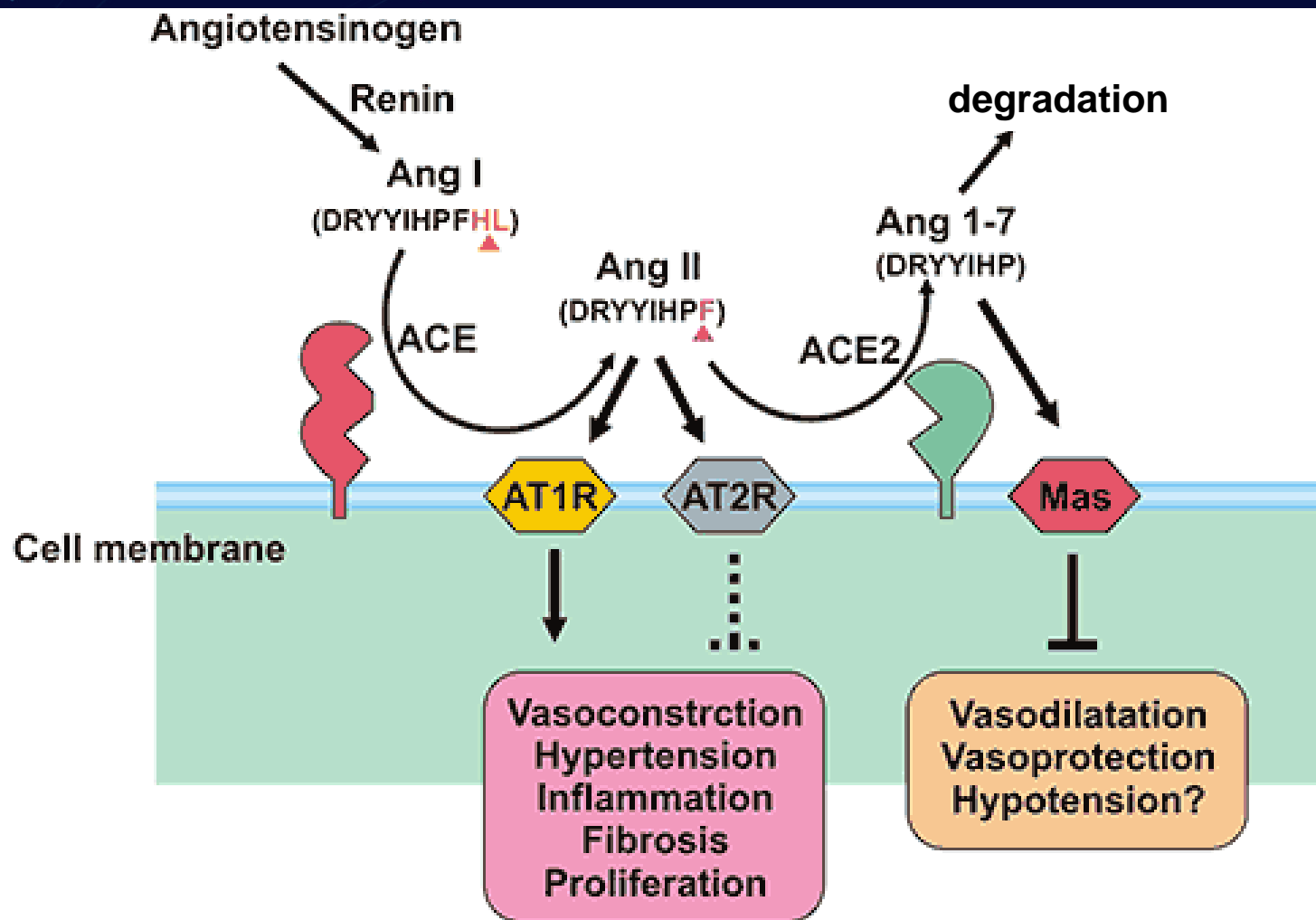
# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

## ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes



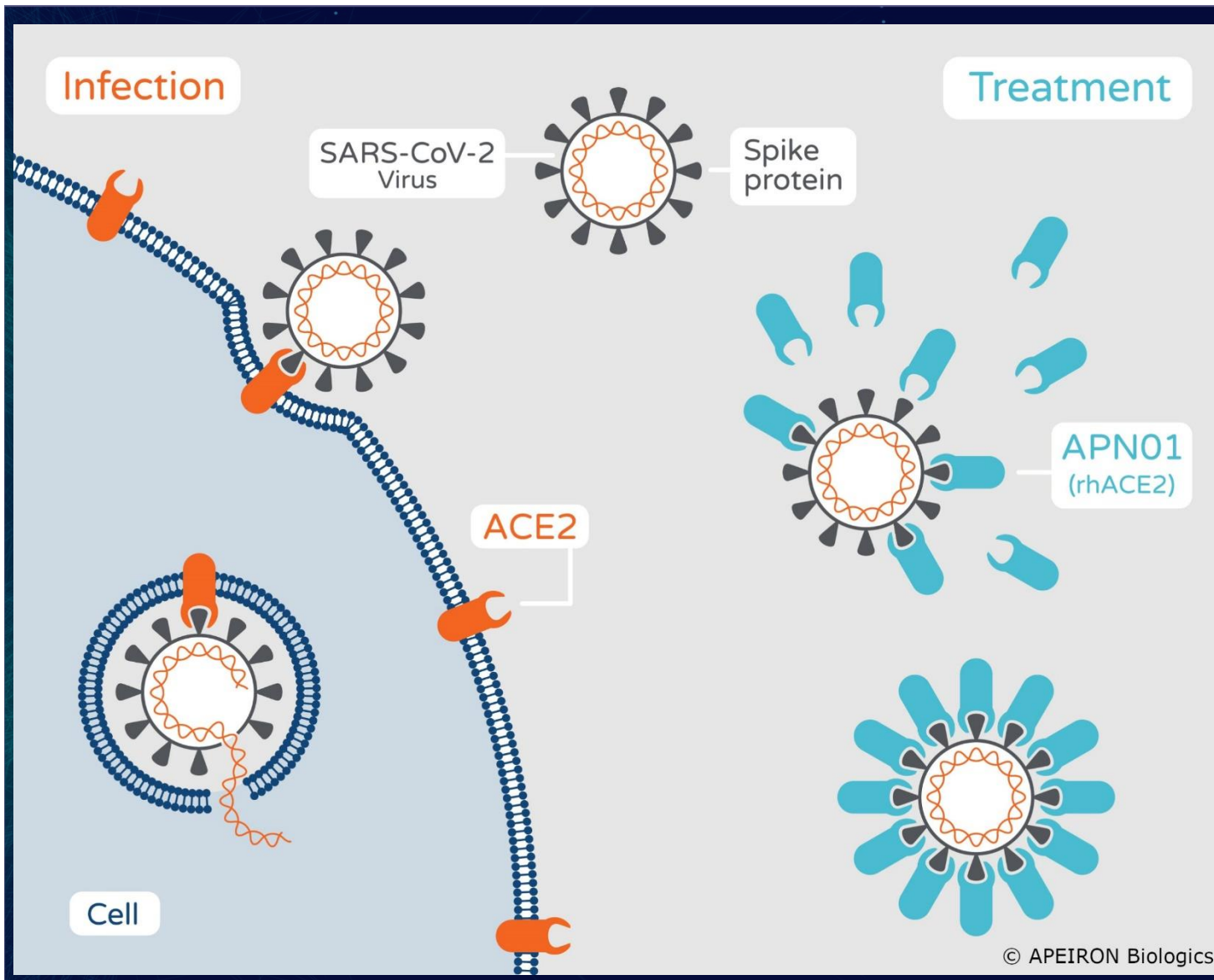
# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

## ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes



# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

## ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes



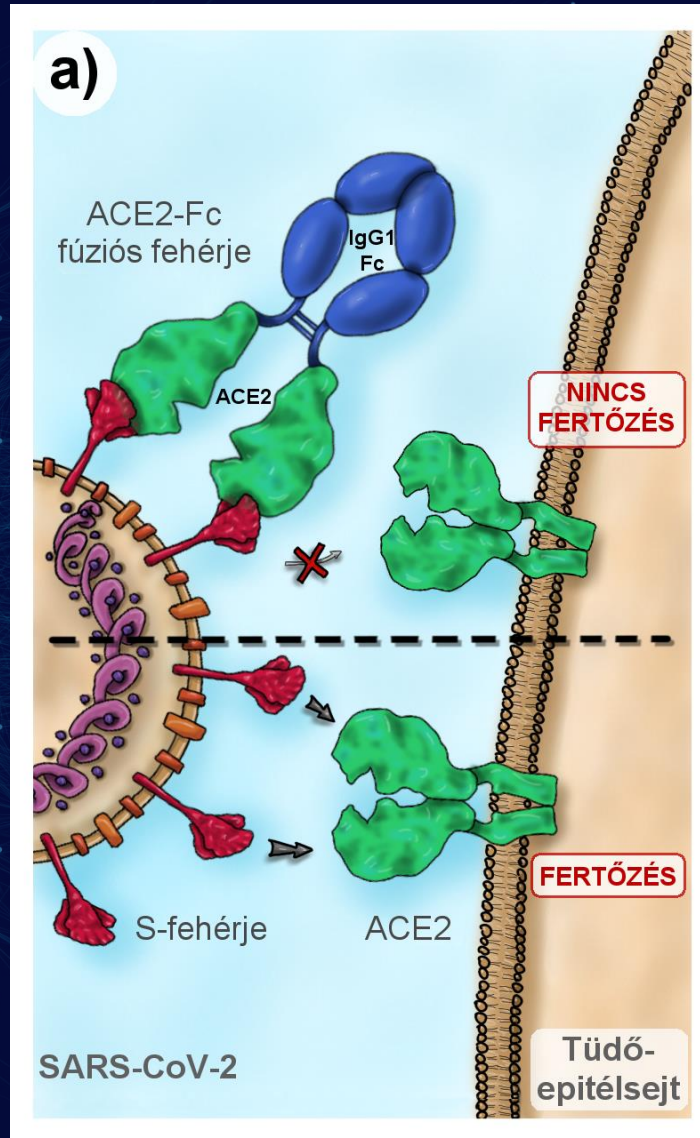
### APEIRON (Ausztria) – rhACE-2

- vérnyomás csökkentő hatás (GSK) Klinikai fázis 3
- emberben tesztelt, biztonságos
- (nem volt jelentős hatása – leállították)

#### - *Drug repurposing:*

- SARS-CoV-2 neutralizálás
- április elején klinikai vizsgálatok indultak (Ausztria, Németország, Dánia)
- semlegesíti a vírust, ha megfelelő mennyiségben alkalmazzák
- rövid felezési idő! (6 óra)

# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes

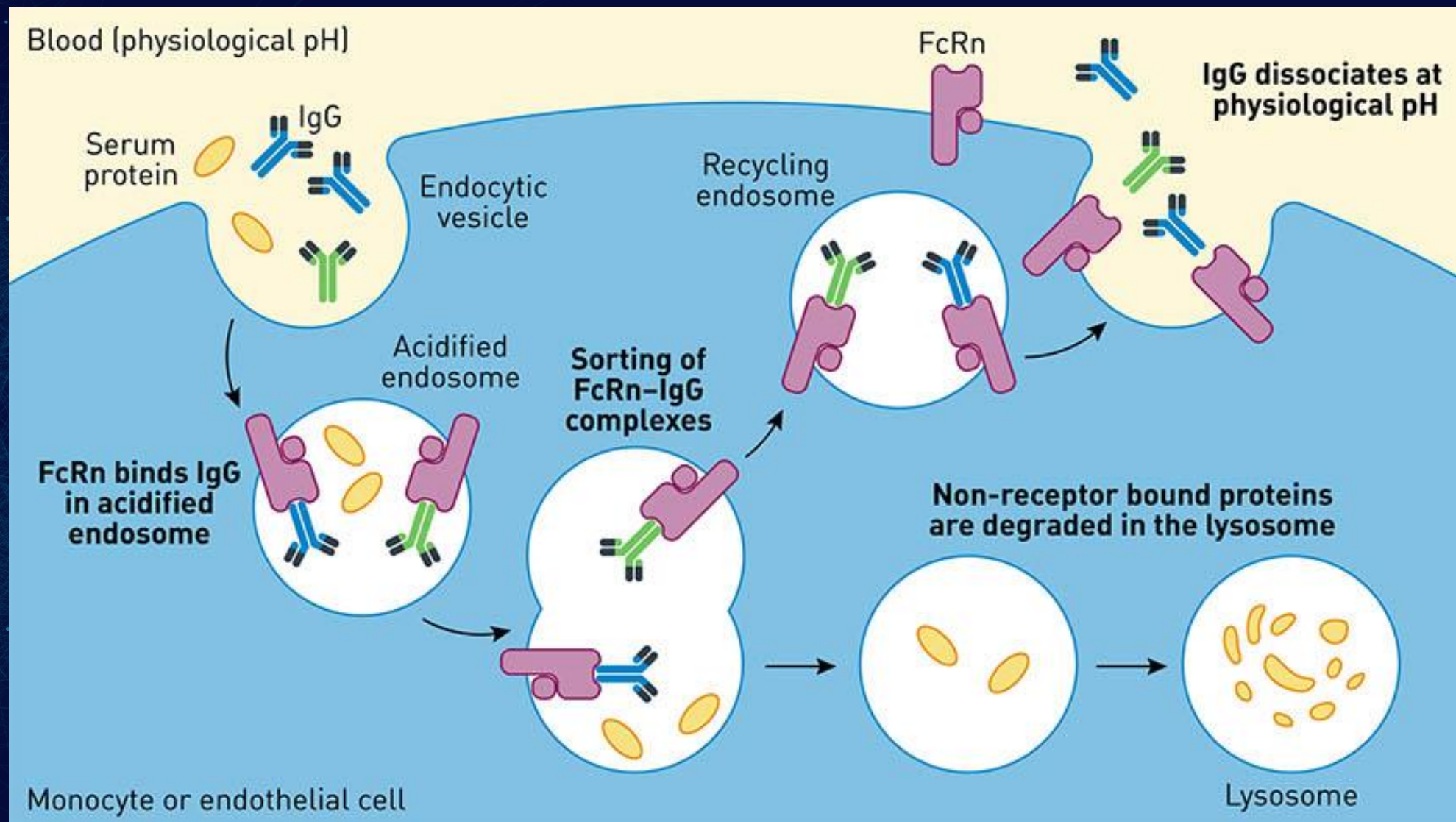


ELTE – PTE- Richter- ImmunoGenes

rh(ACE2)<sub>2</sub>-Fc fúziós fehérje

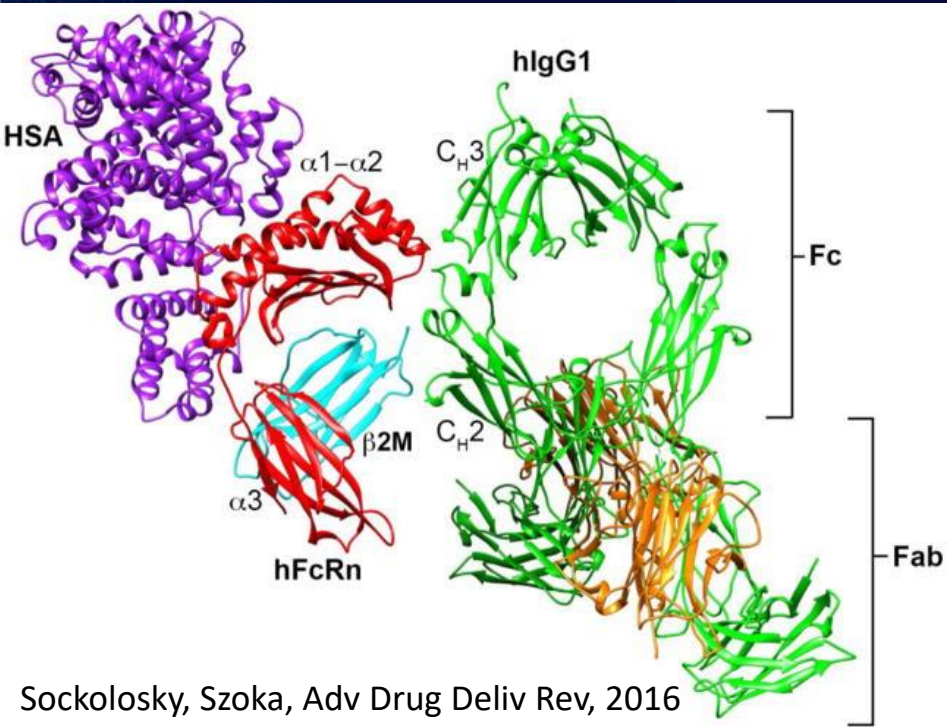
# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

## ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes

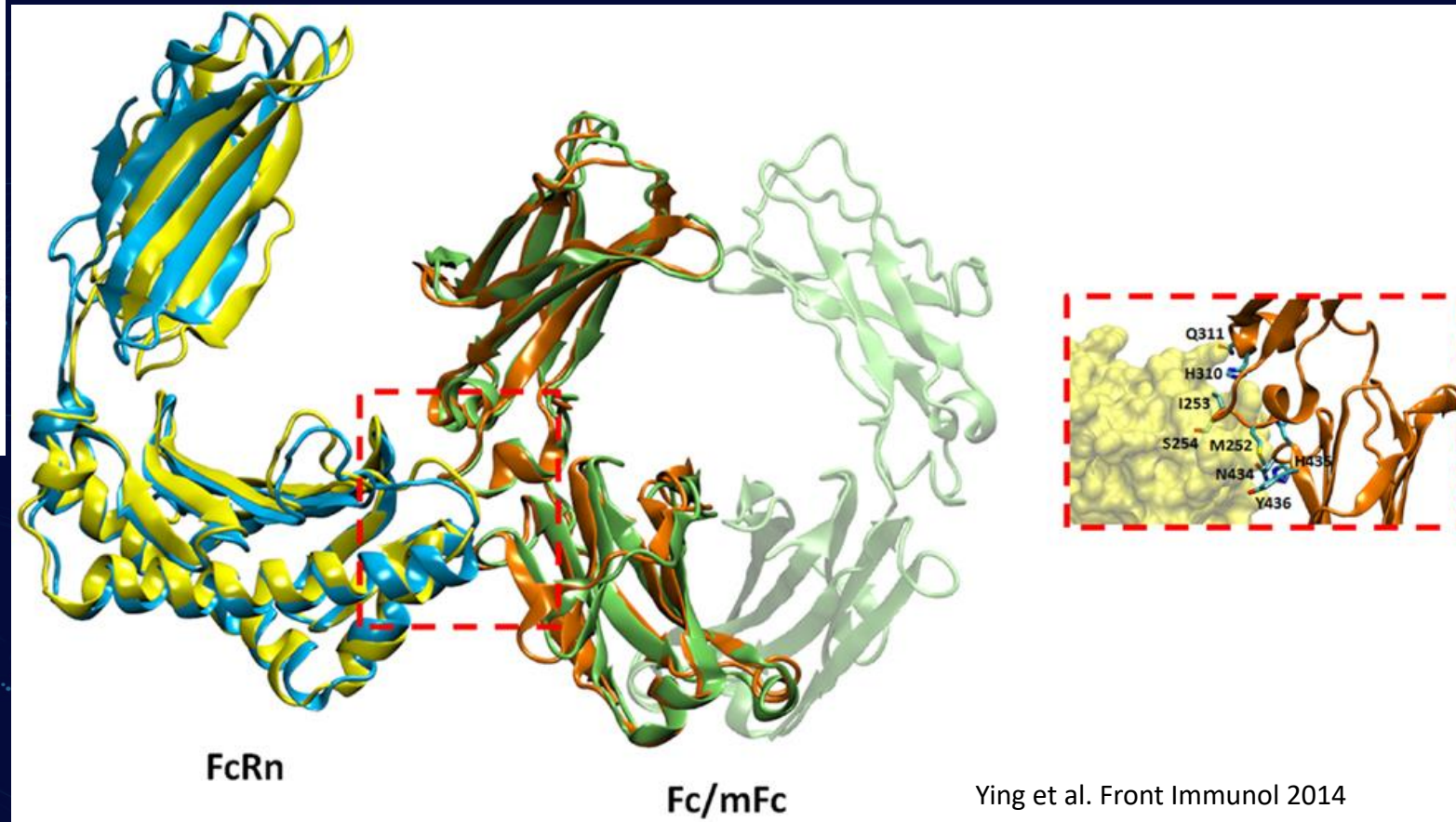


# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

## ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes



Sokolosky, Szoka, Adv Drug Deliv Rev, 2016

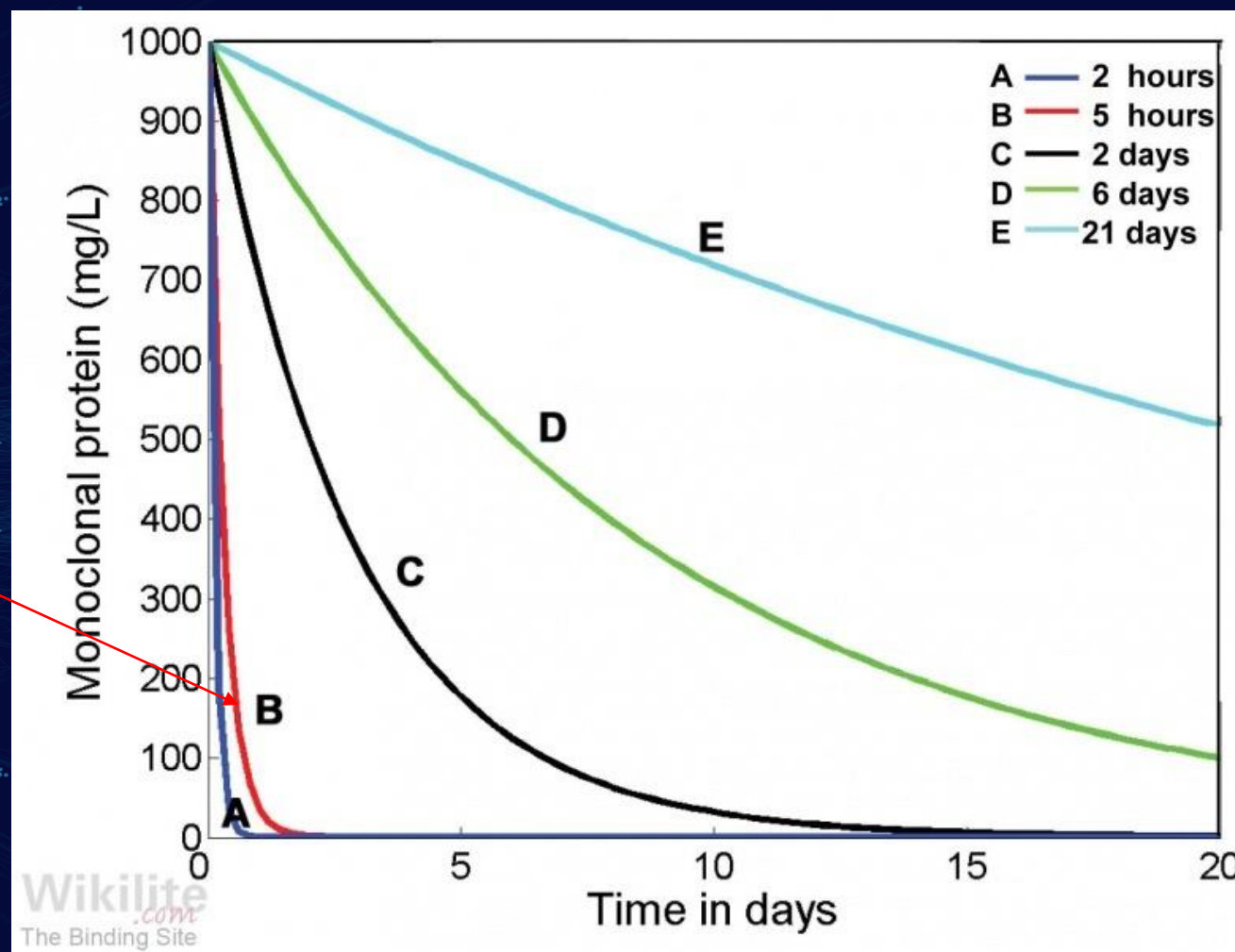


Ying et al. Front Immunol 2014



# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

## ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes

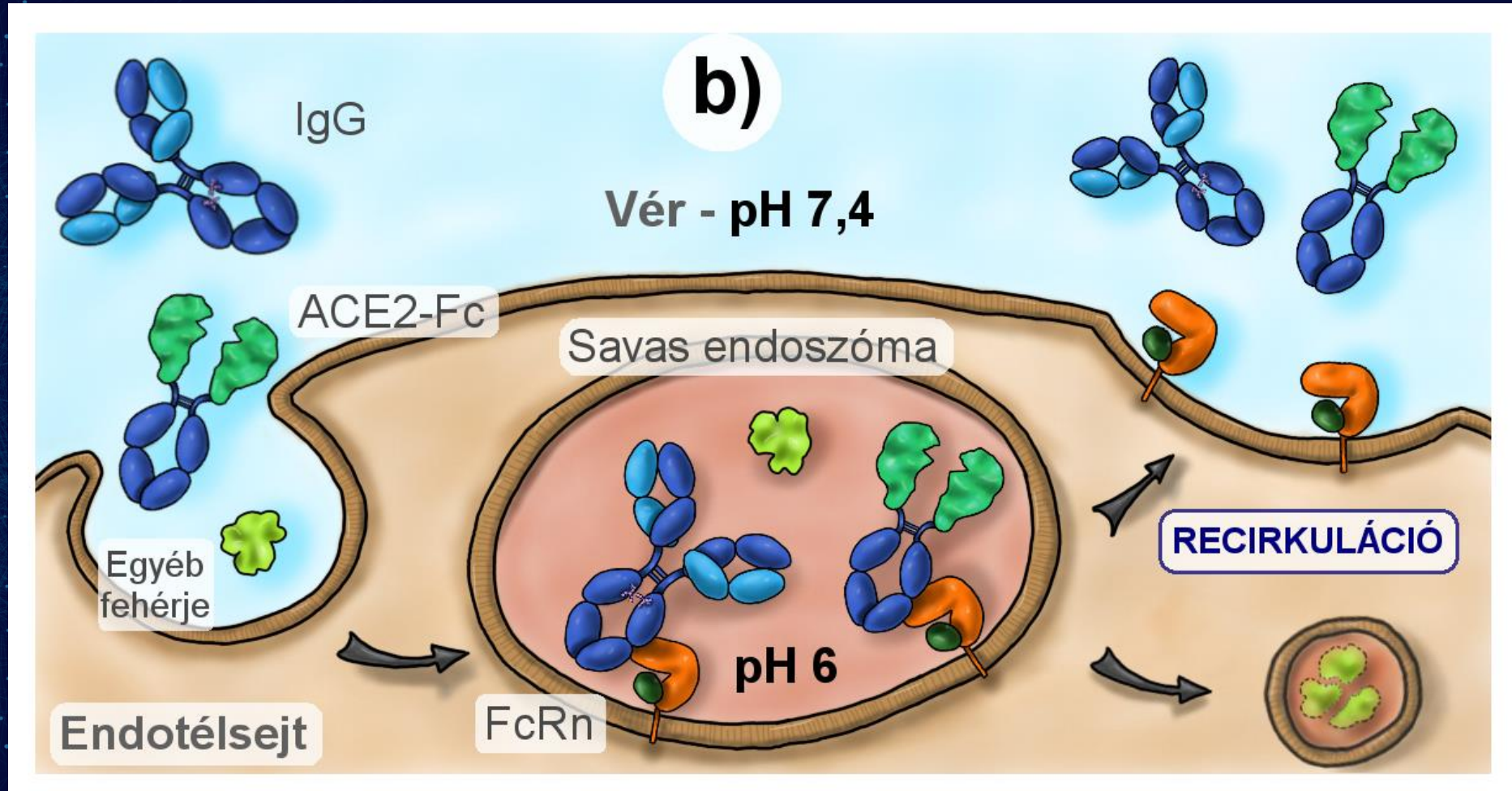


rhACE2 (Apeiron)

rh(ACE2)<sub>2</sub>-Fc (saját)

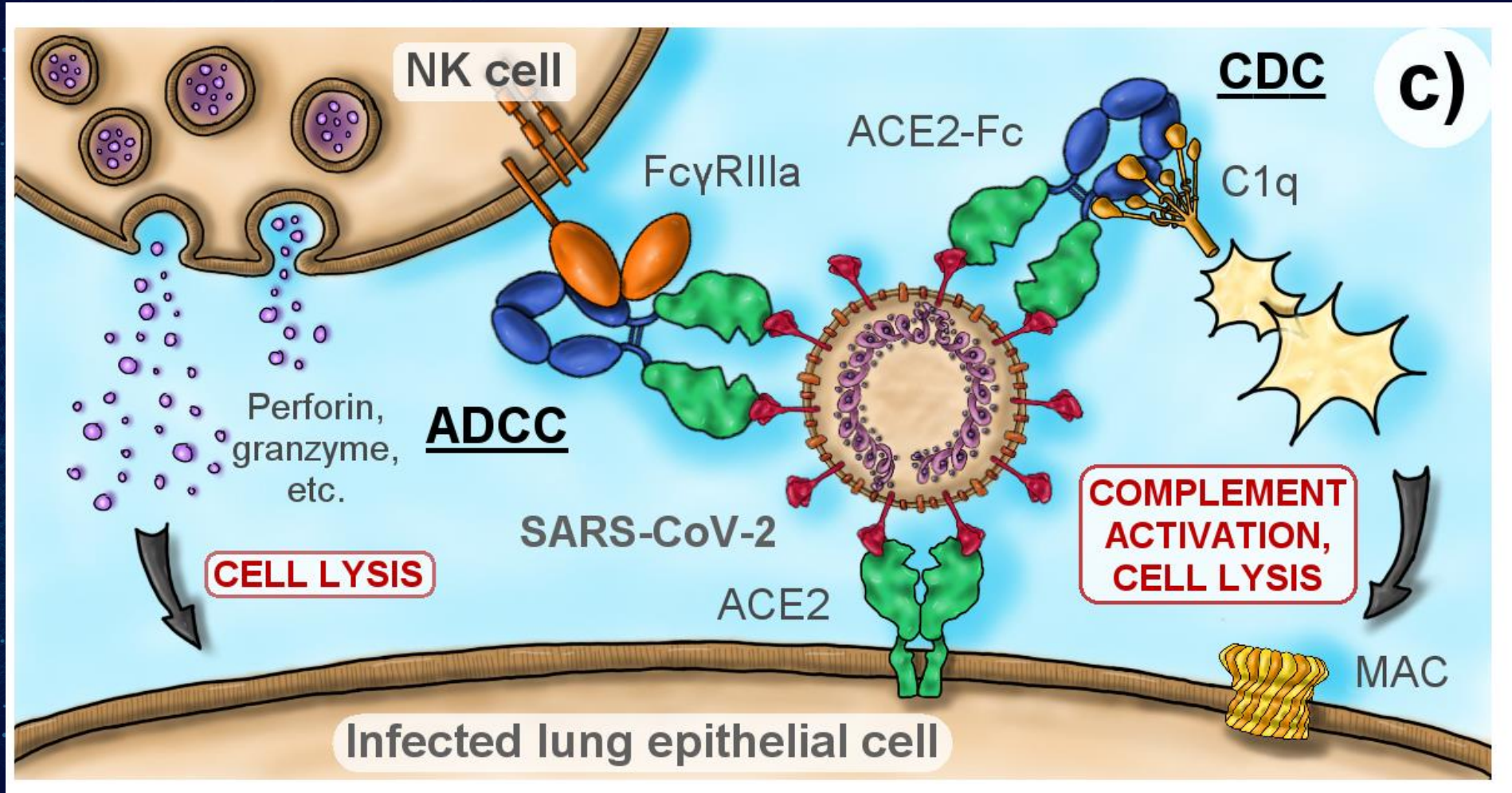
# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

## ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes



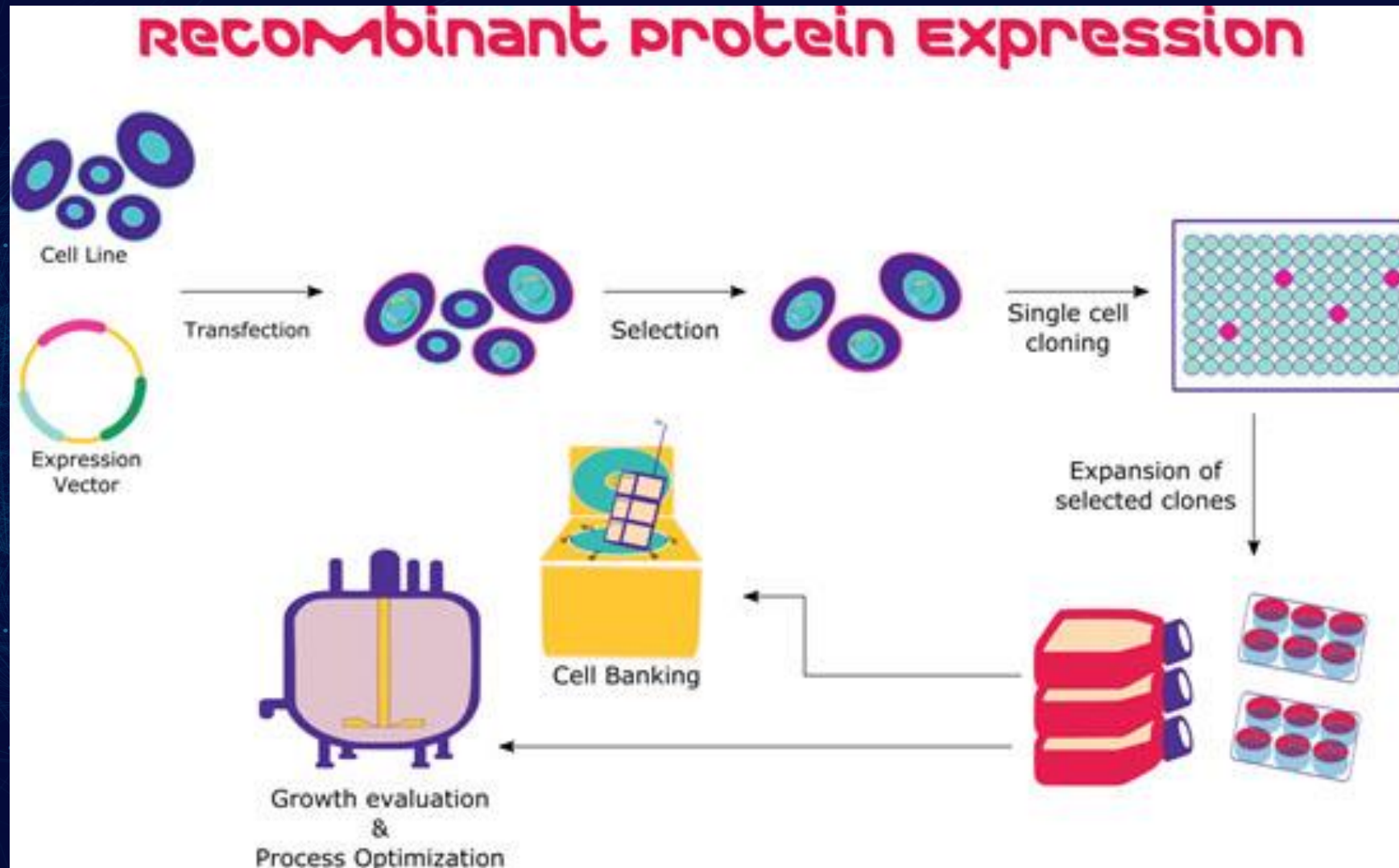
# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

## ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes



# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejtése

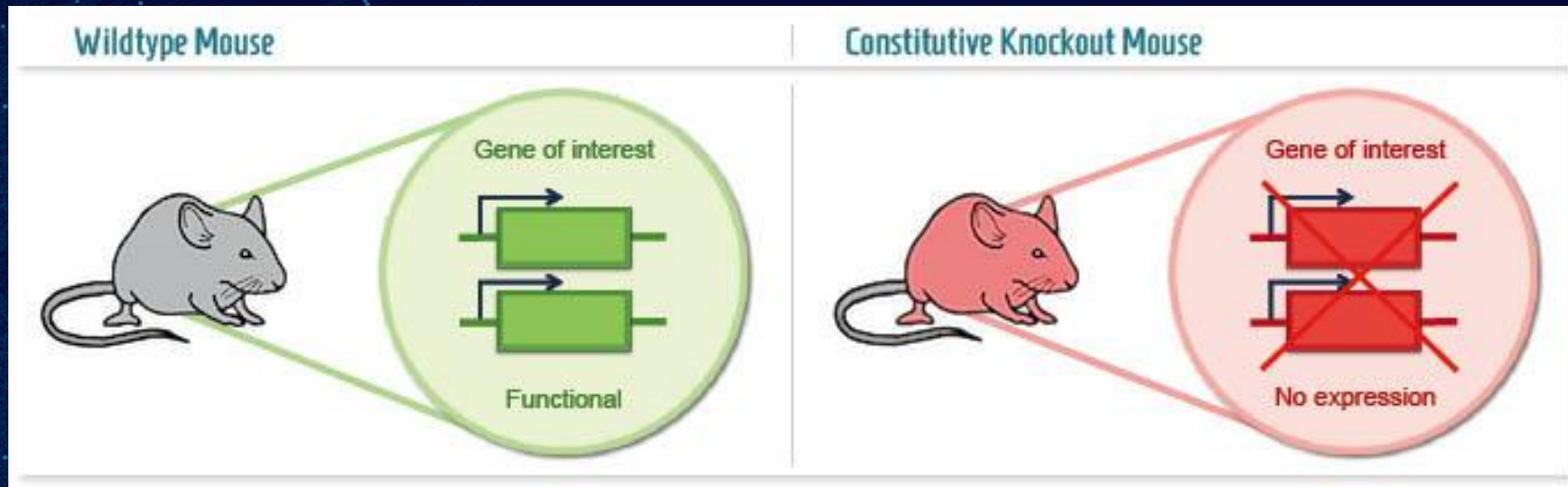
ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes



# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

## ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes

### 1. ACE2 knock-out egér (és nyúl)



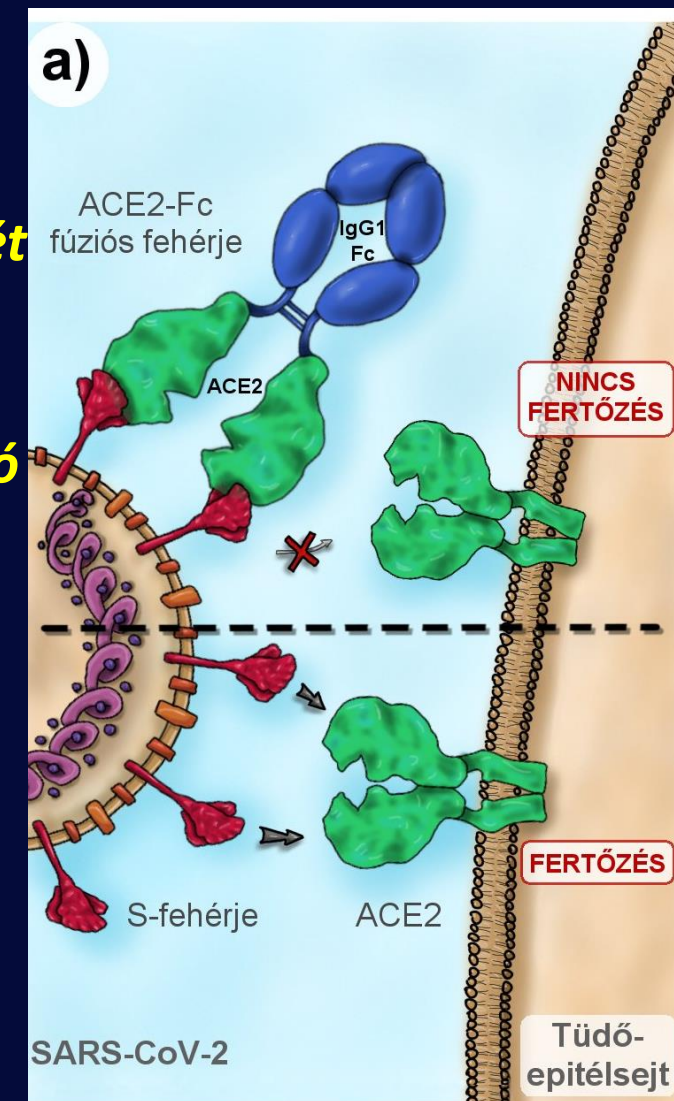
### 2. hACE2-t kifejező egér (és nyúl)

# Terápiás célra megfelelő hACE2-Fc fúziós fehérje kifejlesztése

ELTE – PTE - Richter-Gedeon - ImmunoGenes

## Az elért eredmények értékelése:

- ACE2-Fc fúziós fehérje az összes eddig, a víruslaboratóriumban vizsgált hatóanyag közül a **leghatékonyabban csökkentette a vírus fertőzőképességét**
- A hatóanyag a hipotézisünknek megfelelően **hosszú ideig** kimutatható az állati szervezetben, azaz **preventív célra is alkalmas**
- A natív hatóanyag rendkívül aktív, és potenciálisan **új vérnyomás szabályozó gyógyszer** is lehet belőle fejleszteni (ARDS)
- Az ACE2-Fc fúziós fehérje általunk létrehozott **új variánsai** a natív hatóanyaghoz **hasonló mértékben semlegesítik a vírust várhatóan anélkül, hogy vérnyomás szabályozó hatásuk lenne** – megnyílt a szabadalmaztatás lehetősége
- A **génmódosított egérmodell** létrehozása megkezdődött
- Intenzíven zajlik az **Európai Gyógyszerhatósággal (EMA) való konzultáció előkészítése**



## **Köszönetnyilvánítás**

### ***ELTE TTK***

Hegedűs Krisztina

Józsi Mihály

Karancsiné Menyhárd Dóra

Müller Viktor

Perczel András

Sándor Noémi

Szikora Bence

Varga Máté

Vattay Gábor

### ***Debreceni Egyetem***

Tóth Attila

### ***Richter Gedeon Nyrt***

Bogsch Erik

Kakuk Annamária

Markó Károly

Urbányi Zoltán

Jeszenői Norbert

Gudics Ágnes

### ***PTE***

Jakab Ferenc és mtsai

### ***ImmunoGenes Kft***

Bender Balázs

Hiripi László

Kacskovics Éva