

Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckardt (Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany): **COVID-19 – from respiratory tract infection to multiorgan failure**

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the severe respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a coronavirus that first emerged in Hubei province in China in December 2019 and has since then spread around the world to cause a devastating pandemic.

Infection with SARS-CoV-2 can take a highly variable course. While a large proportion of infected individuals remain asymptomatic, others develop symptoms of an upper respiratory tract infection and pneumonia with and without generalized signs of inflammation. A relatively small proportion of those infected develop severe disease and less than 5% require treatment on ICUs. Although this proportion is small, the number of those requiring hospital care and in particular intensive care therapy may exceed the capacity of health care systems in the presence of high infection rates.

In those patients with a severe course the disease spreads from the respiratory tract to the whole organism, involving many other organs and tissues, including kidneys, vasculature, heart, brain and others, with multiorgan failure as a possible complication. The mechanisms underlying this dissemination remain poorly understood. While viral spreading and insufficient oxygen supply may contribute the most relevant mechanism appears to be systemic inflammation triggered by circulating inflammatory mediators and cells.

There is so far no causal therapy. In fact, attempts to improve the course of COVID-19 with antiviral agents have been unsuccessful so far. Anti-inflammatory treatment with steroids and cytokine blocking agents have proven beneficial. In addition, sophisticated supportive care is essential. Measures to improve gas exchange include supplemental oxygen supply, mechanical ventilation, proning, and – in the most severe cases – the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Providing such therapy is resource consuming and countries all over the world are struggling to expand their ICU capacities without compromising too much the health care of patients suffering from disease unrelated to COVID-19.

Prof. RNDr. Dagmar Dzúrová, CSc. (katedra sociální geografie a regionálního rozvoje, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova, Praha): **Demografické aspekty pandemie COVID-19**

Předmětem sdělení jsou demografické aspekty onemocnění COVID-19 v Česku. Výchozí bude porovnání demografických struktur podle věku a pohlaví, a sice: české populace jako celku a částí populace vymezené: potvrzením nákazy testem, proočkovaním proti onemocnění covid-19 a úmrtím v souvislosti s onemocněním COVID-19. Tyto čtyři struktury popisující situaci se od sebe výrazně odlišují a vypovídají o základních souvislostech. Následně budou diskutovány dopady pandemie na základě výsledků tří demografických konceptů: naděje dožití, nadúmrtností a ztracených roků života, a to jak za období roku 2020, tak za období prvních týdnů roku 2021.

Prof. Dr. Martin Jínek (Ústav biochemie, Univerzita Curych, Švýcarsko)" Od bakterií k biomedicině: objev a využití genetických nůžek CRISPR

Editace genů a genomů pomocí metody CRISPR má svůj původ v bakteriálních systémech poskytujících obranu proti virům (bakteriofágům). Tyto systémy obsahují enzymy (nukleázy), například Cas9, které jsou schopny štěpit DNA a jejichž specifita je určována sekvencí naváděcích molekul RNA. V konečném efektu tedy tyto nukleázy fungují jako snadno programovatelné molekulární nůžky pro cílené štěpení DNA, což lze využít ke genetickým modifikacím v různých buňkách a organismech. Objev molekulárních nůžek Cas9, na kterém jsem se podílel a který byl oceněn v loňském roce Nobelovou cenou profesorkám Jennifer Doudna a Emmanuelle Charpentier, otevřel nové možnosti a znamená obrovskou revoluci v genetice.

V mé přednášce proberu tuto práci, jakož i můj nynější výzkum zabývající se molekulárními mechanismy CRISPR nukleáz a jejich využití jako genových editorů. Pomocí biochemických a strukturních metod studujeme, jak se váží na cílové molekuly DNA a jak je štěpí. Snažíme se tyto poznatky využít k dalšímu zlepšování metody CRISPR, abychom ji učinili ještě přesnější a efektivnější. Zmíním současné možnosti metody CRISPR a její využití jak biotechnologii ke genetické modifikaci rostlin a živočichů, tak k vývoji genových terapií v medicíně. Závěrem nastíním etickou problematiku editování lidské DNA a výhledy do budoucna.

Prof. MUDr. Roman Chlíbek, Ph.D. (Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové): Přehled účinnosti a bezpečnosti covid-19 vakcín

V České republice jsou zaregistrované již 4 vakcíny proti onemocnění covid-19. Dvě genetické, mRNA vakcína (Comirnaty a COVID-19 Vaccine Moderna) a dvě vektorové – adenovirové vakcíny (Vaxzevria a COVID-19 Vaccine Janssen). Evropská léková agentura v současné době projednává možnou registraci dalších tří vakcín, dvou rekombinantních (Sputnik V a vakcíny od firmy Novavax) a jedné mRNA vakcíny (CureVac). Kromě imunogenicity se sleduje a hodnotí také účinnost a bezpečnost těchto vakcín. Účinnost proti symptomatickému onemocnění covid-19 se bez ohledu na věk pohybuje od 67 % do 95 %. Pro získání kontroly nad epidemií covid-19 je při 70% účinnosti vakcín zapotřebí dosažení nejméně 75% proočkovanosti populace. Nejvyšší účinnosti je obecně dosahováno u mRNA vakcín. Vysoká účinnost covid-19 vakcín byla také prokázána u seniorů (61-100 %) a u pacientů s komorbiditami (93-95 %). Zásadním ukazatelem v hodnocení vakcín je účinnost na riziko úmrtí a závažného průběhu covid-19, včetně hospitalizací. Nejenom z registračních klinických studií, ale také z postmarketingových prospektivních kohortových populačních studií byl potvrzen pokles rizika úmrtí na polovinu již za 14 dnů po aplikaci první dávky mRNA vakcíny. Vakcína Comirnaty prokázala 85% účinnost na úmrtí u seniorů ve věku 70+ let. Účinnost vakcín na hospitalizace již za 28 dnů po první dávce se pohybuje v rozmezí 81-94 %. Také jednodávková vektorová vakcína od firmy Janssen dosáhla 82-88% účinnosti na závažné průběhu nemoci. Vakcíny jsou účinné také na některé nové mutace SARS-CoV-2, zejména britskou mutaci B.1.1.7. Zásadní otázkou je jaká bude jejich účinnost na ostatní, brazilské, jihoafrické, indické mutace. I přes prokázaný výskyt tromboembolie a poruch krvácivosti jako velmi vzácné nežádoucí účinky po očkování, benefit očkování převyšuje možná rizika očkování a vakcíny jsou považovány za bezpečné. První data ukázala dlouhodobou perzistenci specifických protilátek v séru

očkovaných osob, minimálně 6 a více měsíců. Nicméně s nástupem nových mutací zcela jistě vznikne potřeba aplikace booster dávky- přeočkování, které můžeme očekávat pravděpodobně již na podzim roku 2021. Na přelomu roku 2021/22 se dá očekávat příchod a registrace covid-19 vakcín také pro děti.

Prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc., MBA (Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol, Praha): Lidská imunitní odpověď u infekce virem SARS-COV-2 a po očkování proti COVID-19

Výsledek jakékoliv infekce záleží na interakci mikroorganismu s hostitelem. Na straně lidského organismu jde jak o faktory dané (věk, geny imunitní reakce), tak získané (aktuální zdravotní stav). Ze strany mikroba záleží na jeho vlastnostech (brána vstupu, nástroje patogenicity, množství). Očkováním indukovaná imunitní reakce je ovlivněna méně faktory - odpadá variabilita ze strany mikroorganismu a aktuální zdravotní stav lze do určité míry ovlivnit načasováním očkování. SARS-COV-2 je respirační coronavirus, jehož vstupní branou jsou sliznice zejména dýchacího traktu. Jako u jiných viróz může infekce mít různý klinický obraz od bezpříznakového až po smrtelné průběhy. Nebyla nalezena korelace mezi tíží klinických příznaků a stupněm protivirové imunitní reakce. Její přetrvávání po přirozené infekci je individuální (viz faktory výše), nicméně jsou již data, že imunita přetrvává několik měsíců, možná i let. Odpověď na přirozenou infekci vyvolává tvorbu protilátek i buněčné reakce proti celé řadě struktur viru. Očkování se provádí intramuskulárně, tj. odpadá slizniční fáze přirozené infekce, proto podobně jako u chřipky očkování chrání spíše proti závažnějším formám nemoci. Dosud schválené očkovací látky vyvolávají odpověď pouze proti jedné struktuře viru, a to S proteinu, kterým virus infikuje lidské buňky prostřednictvím ACE receptoru. Přetrvávání imunity po vakcinaci je teprve předmětem klinických studií, odhaduje se také na měsíce až roky. Z dosavadních znalostí vyplývá, že očkovány by měly být zejména osoby ohrožené těžkým průběhem infekce. Očkování osob, které COVID prodělaly, je otázné, zatímco očkování nerizikových osob, které COVID neprodělaly, může napomoci k zabránění šíření viru v populaci.

Rolf Hilgenfeld (Institute of Molecular Medicine, University of Lübeck, 23562 Lübeck, Germany): Direct-acting antiviral drugs to get the coronaviruses under control

In the past 15 months, a number of vaccines have been developed to protect people from infection by SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the associated disease, COVID-19. Even though these vaccines seem to be successful, little is known about the duration of the protection. Also, not all vaccines seem to be fully effective against the emerging mutants of SARS-CoV-2, e.g. the South African or Indian variants. Even if we succeed to control the current outbreak in Europe by vaccination of large portions of the population, it is possible that new variants will return to our region from parts of the world where vaccination programs are lagging behind. And finally, new coronaviruses can be expected to emerge in the future, perhaps leading to new pandemics. To counteract all of this, antiviral agents are needed.

In my presentation, I will discuss direct-acting antivirals, i.e. low-molecular synthetic compounds that directly attack mechanisms of viral replication. Targets for such antivirals are the two proteases of SARS-CoV-2, the main protease and the papain-like protease, as well as the RNA-dependent RNA polymerase. These target

enzymes are much better conserved during the course of the evolution of the virus, compared to the surface spike protein which is the template for the design of most vaccines. For example, the SARS-CoV-2 main protease is 10-times less subject to mutational alterations than the spike protein.

The focus of my talk will be on the structure-based design of inhibitors of the coronavirus main protease. We determine the structures of complexes between candidate inhibitors and the main protease by X-ray crystallography, in order to design improvements in the next design round. This way, we have developed compound 13b (1), which has been shown to exhibit favorable pharmacokinetics and is about to enter efficacy tests in COVID-19 animal models.

Reference:

- (1) L. Zhang, D. Lin, X. Sun, U. Curth, C. Drosten, L. Sauerhering, S. Becker, K. Rox & R. Hilgenfeld: Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science* **368**, 409 – 412 (2020).