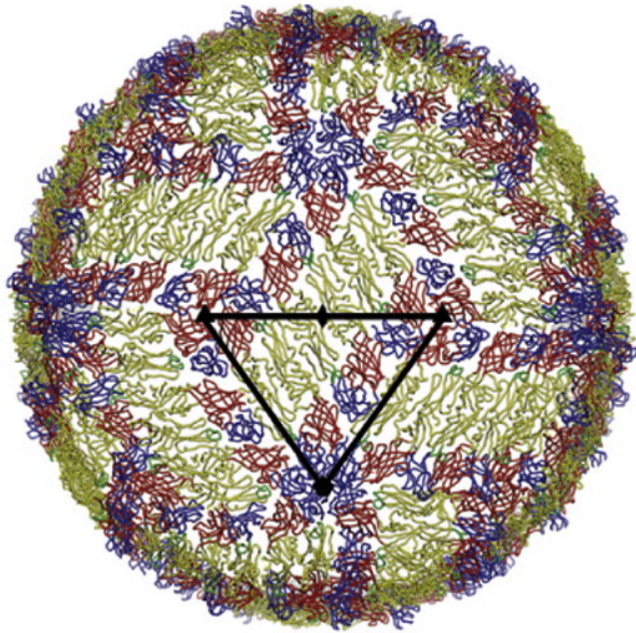




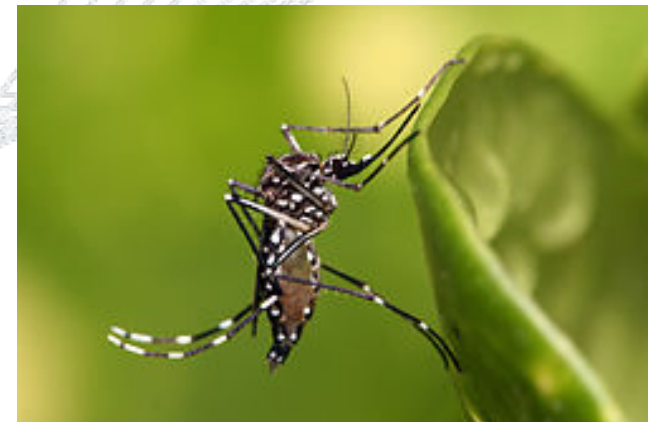
Denguefeber och denguevaccin

Magnus Johansson

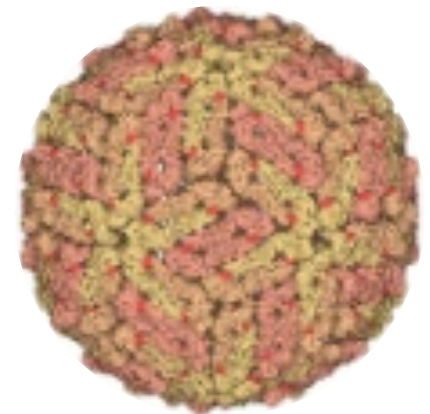
Vaccinationer och resemedicin

11-15 november 2019

Umeå



Magnus Johanssons flavivirusforskning
vid Örebro universitet!



BSL-2 laboratorium för virus kultivering. Langat virus, Kunjin virus och Zika virus



Studier av mekanismen för inflammation orsakad av TBE och andra flavivirus.

Genetiska studier av TBE och hur viruset replikeras.

Att använda flavivirus som en bärare för nya vacciner.

Kan vi utveckla ett nytt TBE vaccin genom att använda växter?



2019-11-12

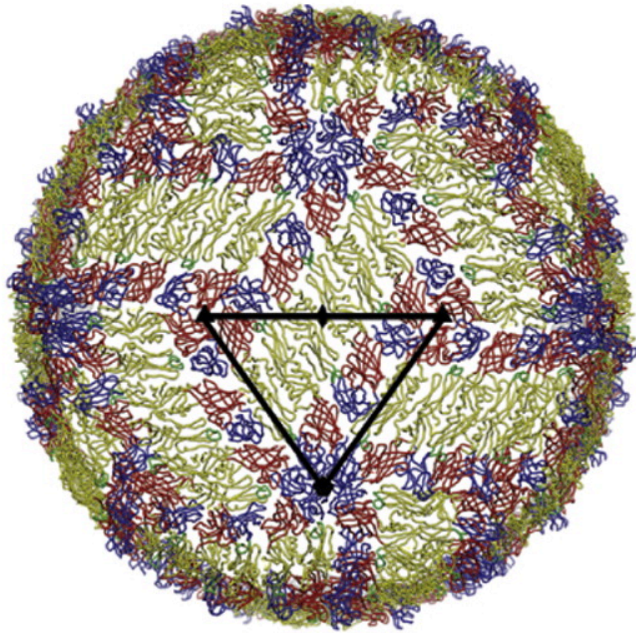
Molekylär epidemiologiska studier

5'NCR	C	M	E	NS1	NS2A	B	NS3	NS4A	B	NS5	3'NCR
-------	---	---	---	-----	------	---	-----	------	---	-----	-------



Magnus.johansson@oru.se





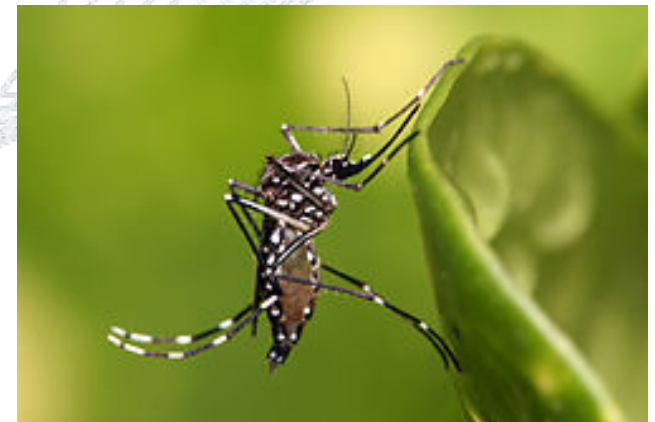
Denguefeber och denguevaccin

Magnus Johansson

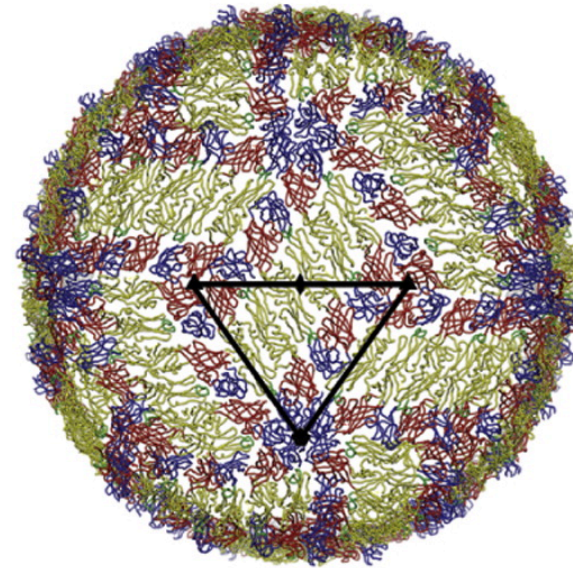
Vaccinationer och resemedicin

11-15 november 2019

Umeå



Familjen Flaviviridae



Liten virion, 50 nm

Lipidhölje,

Fyra släkten

- Hepacivirus**

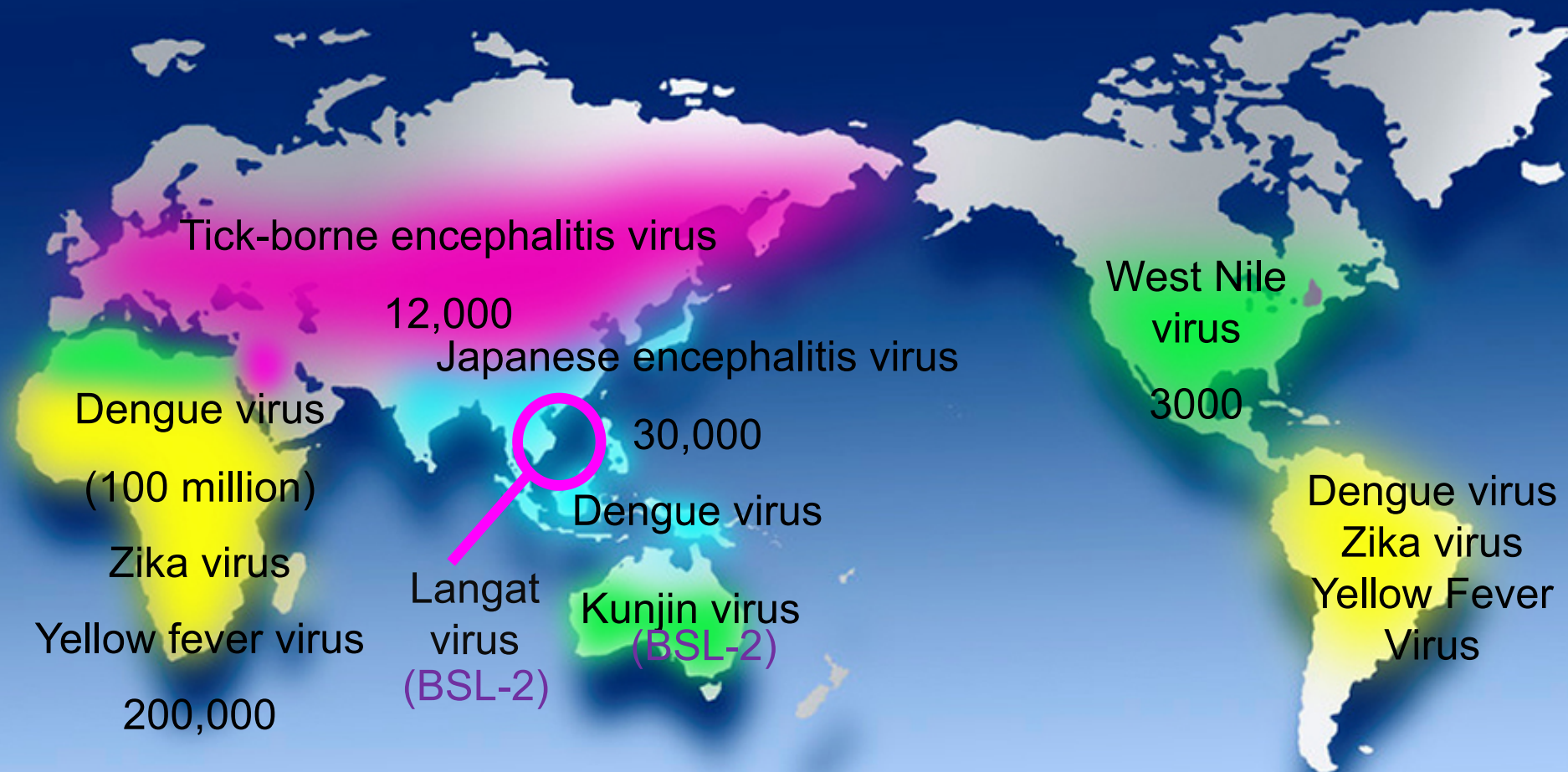
- Pestivirus**

- Pegivirus**

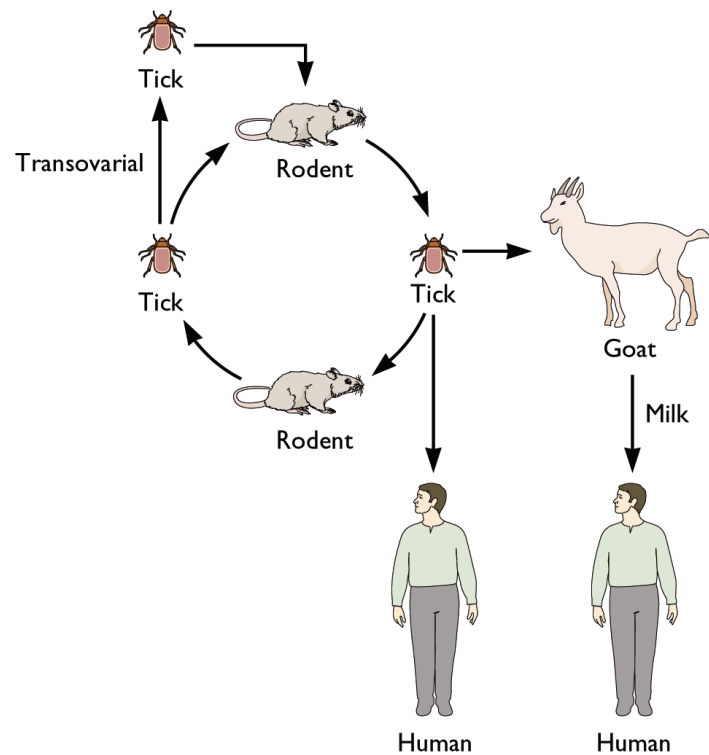
- Flavivirus t.ex.** Dengue virus, West-Nile virus and TBE virus

Positiva enkelsträngade RNA virus

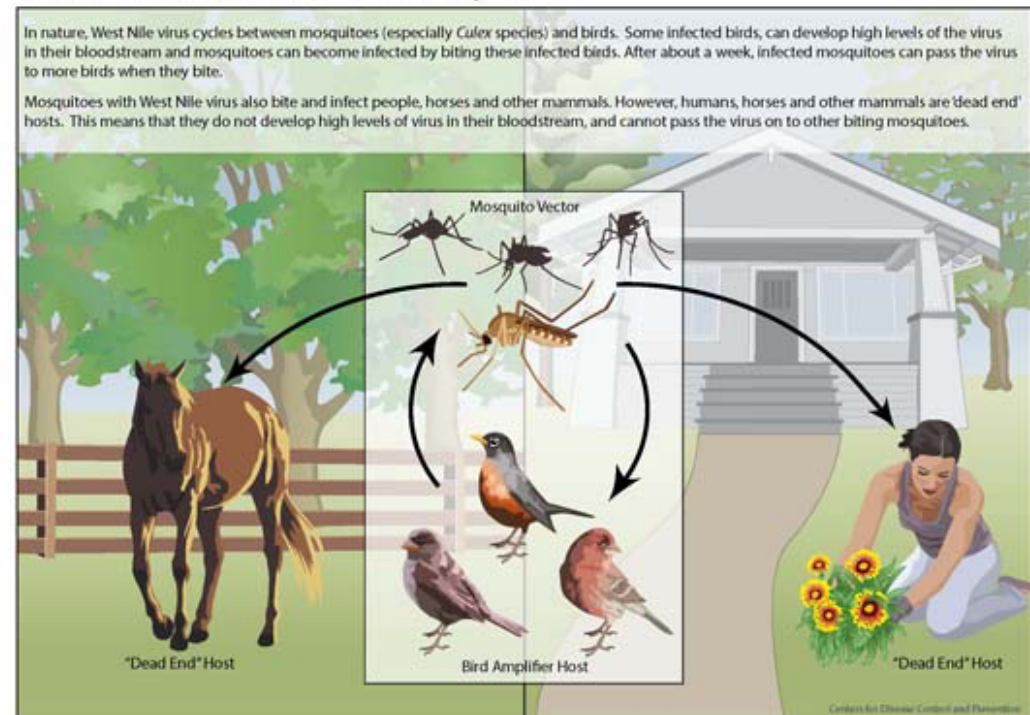
Worldwide distribution of the vector-borne flaviviruses:



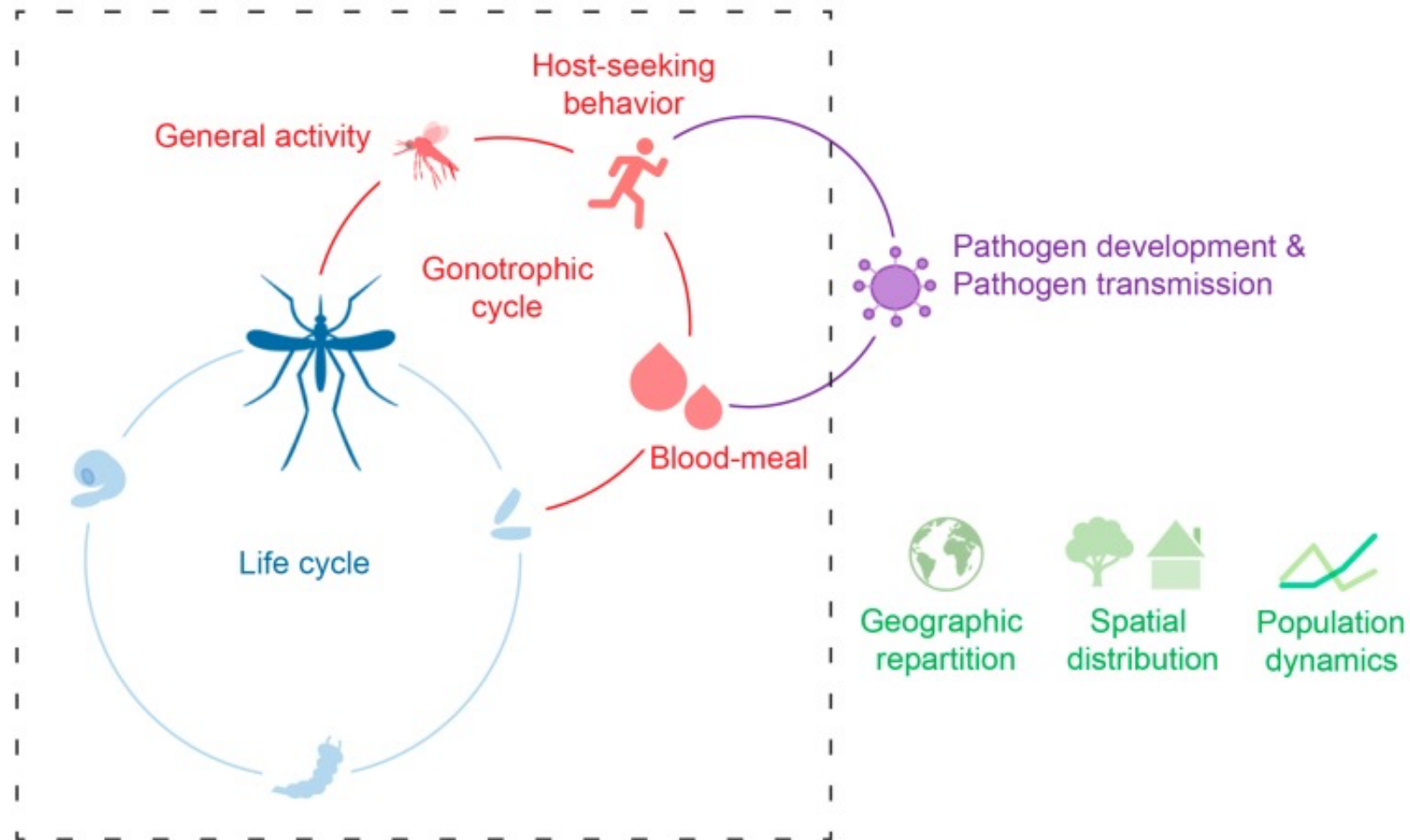
Infektionscykel för flavivirus



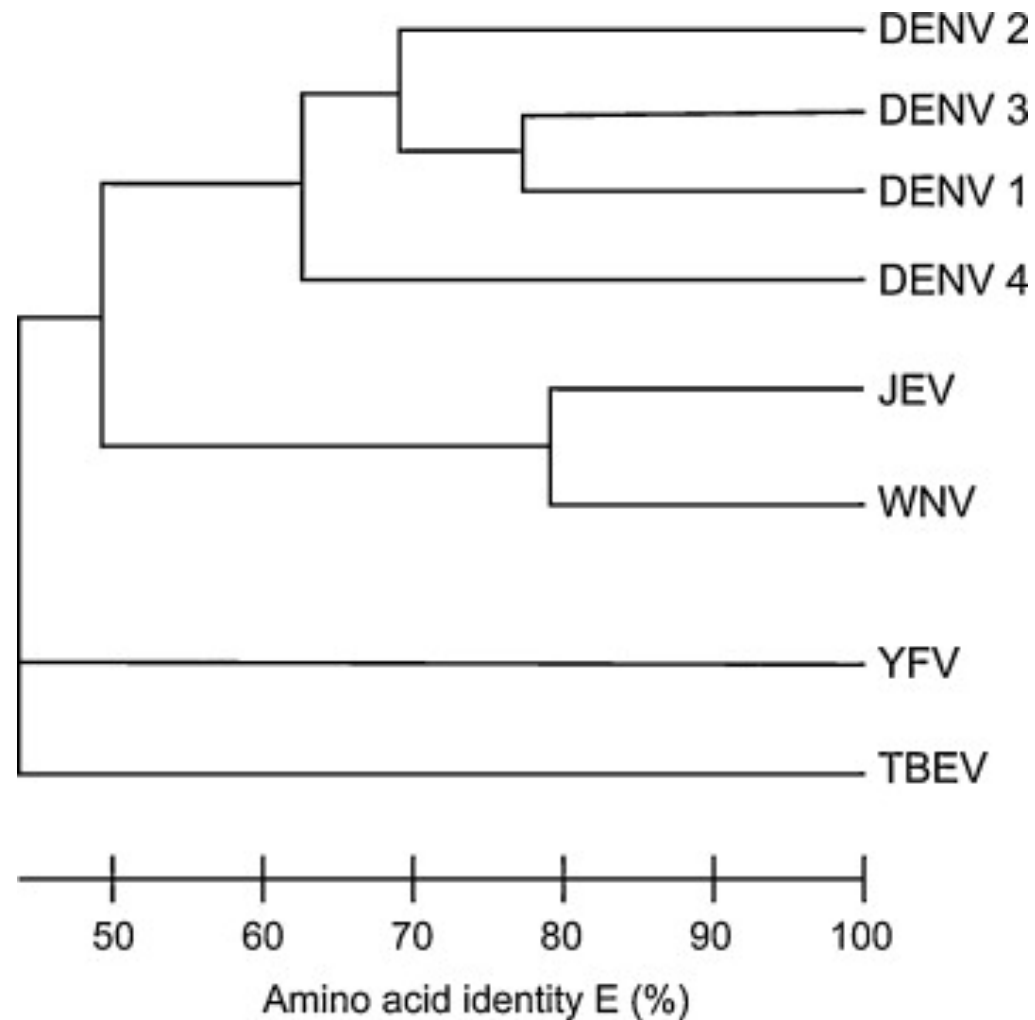
West Nile Virus Transmission Cycle



Myggans livscykeln påverkas av temperaturen



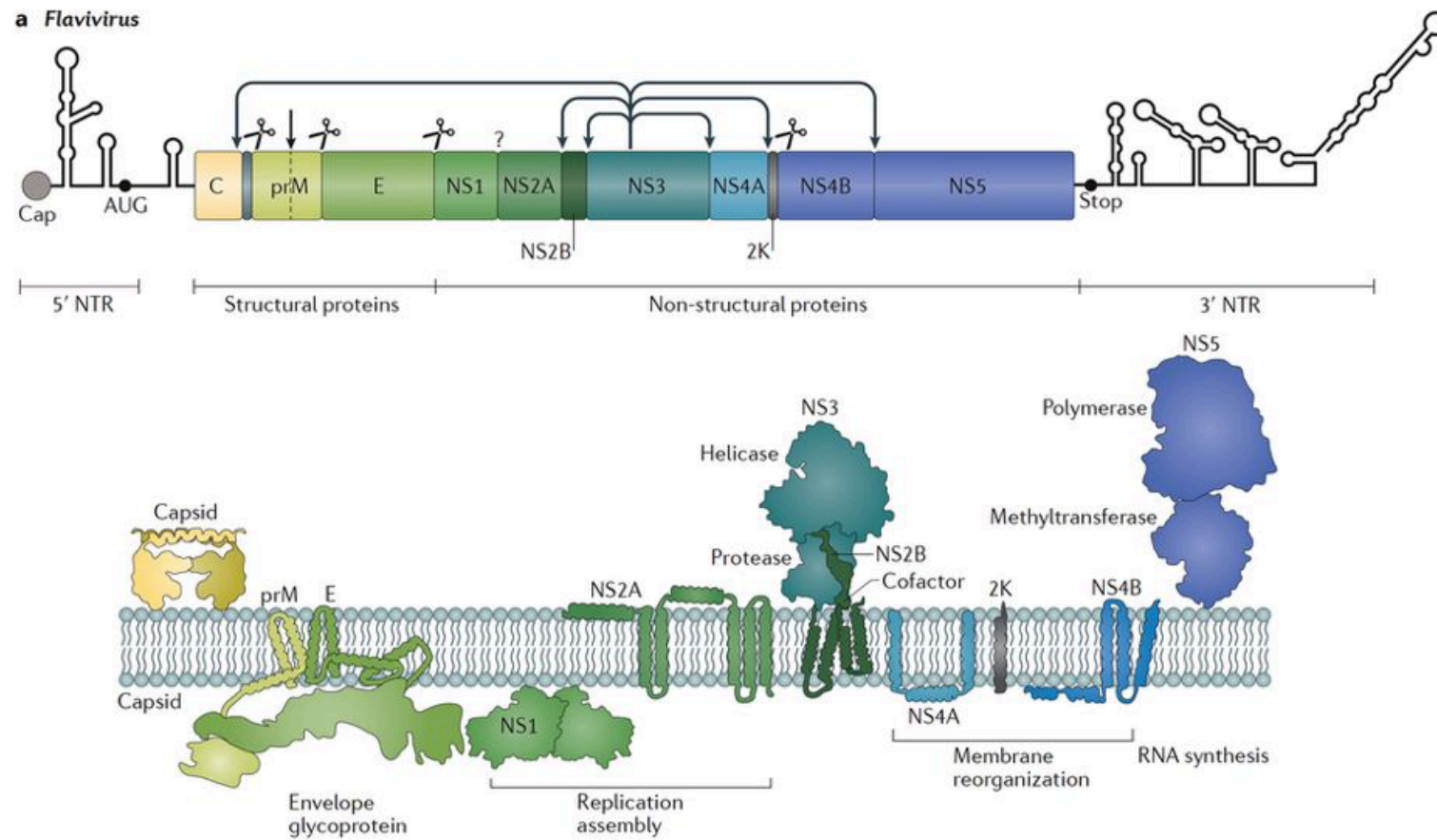
Källa: Reinhold et al. Insects, 2018, 9, 158



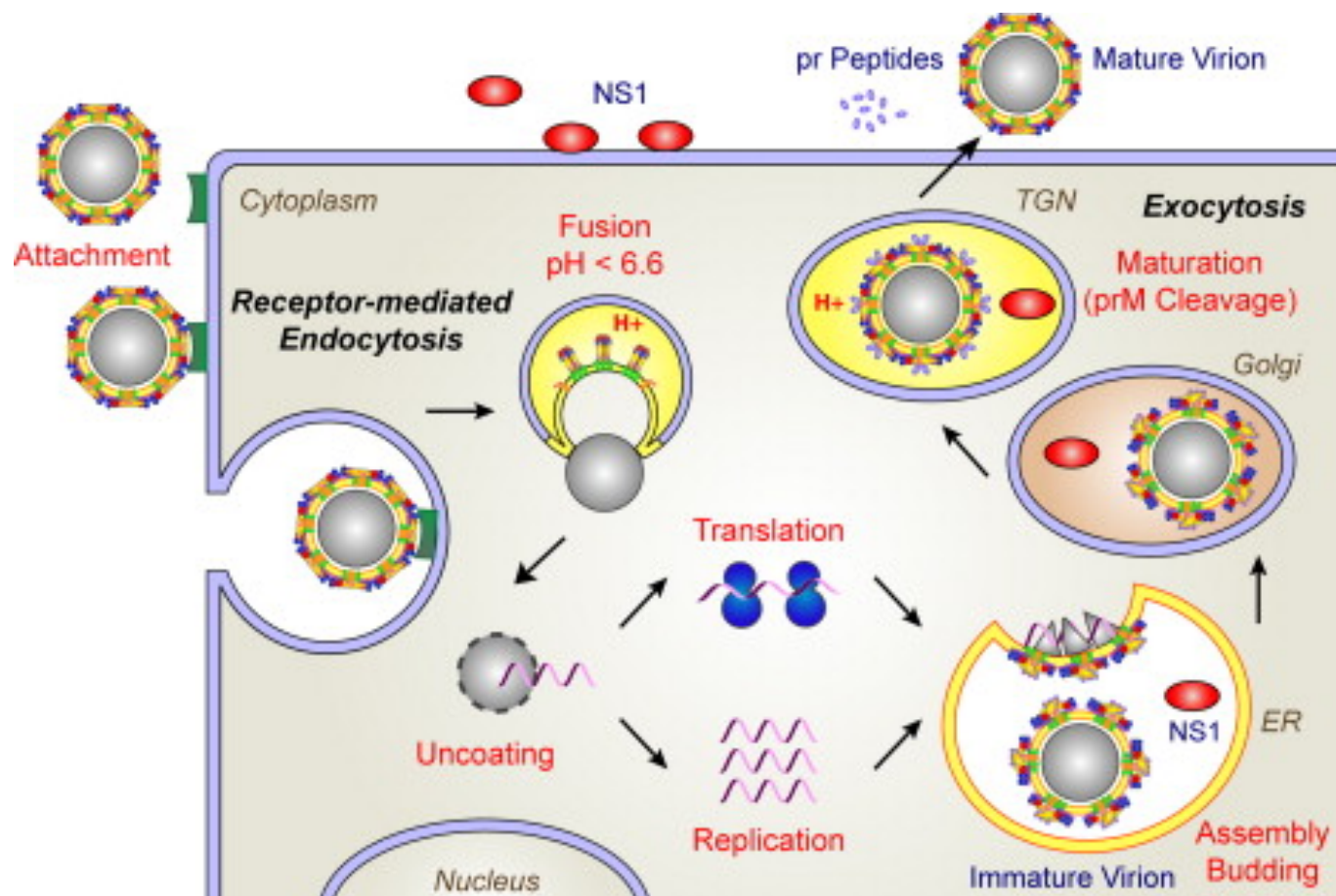
Dendrogram based on E protein amino acid identity (%) of the most important human pathogenic flaviviruses. DENV, dengue virus; JEV, Japanese encephalitis virus; WNV, West Nile virus; YFV, yellow fever virus; TBEV, tick-borne encephalitis virus.

Flavivirusgenomet

From: [Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family](#)

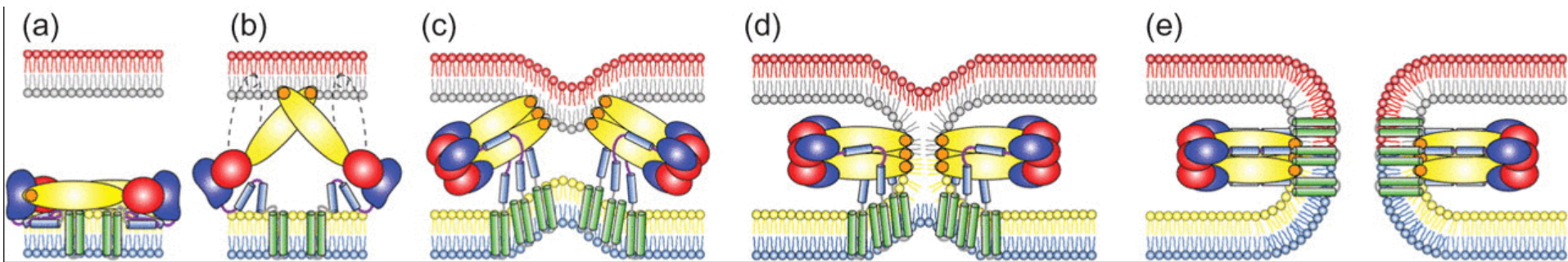
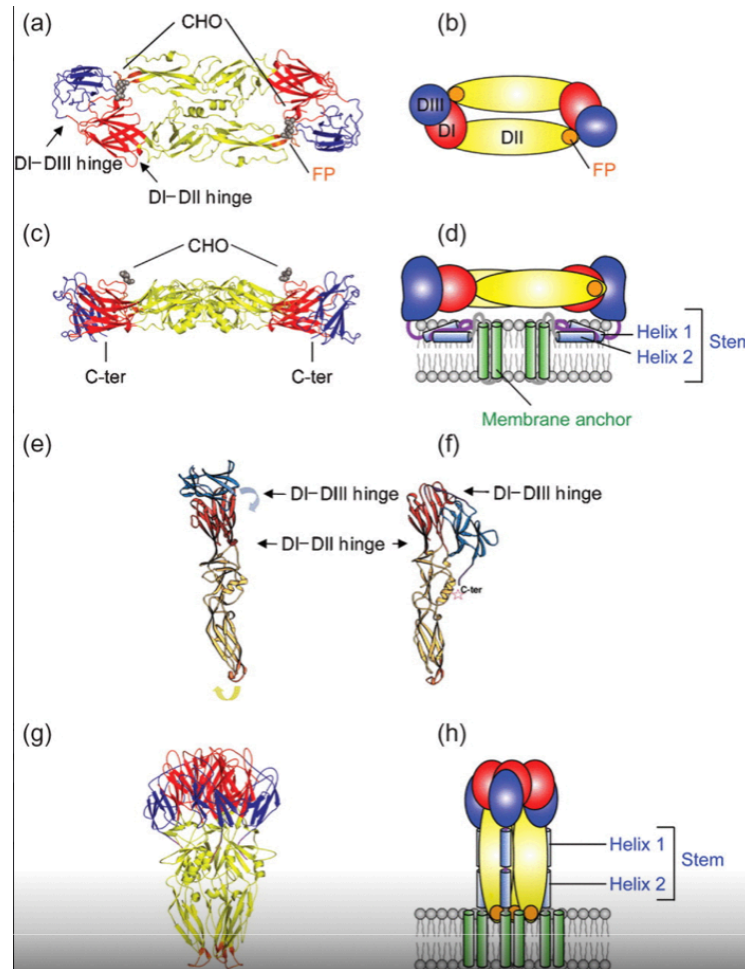


Flavivirusets livscykel

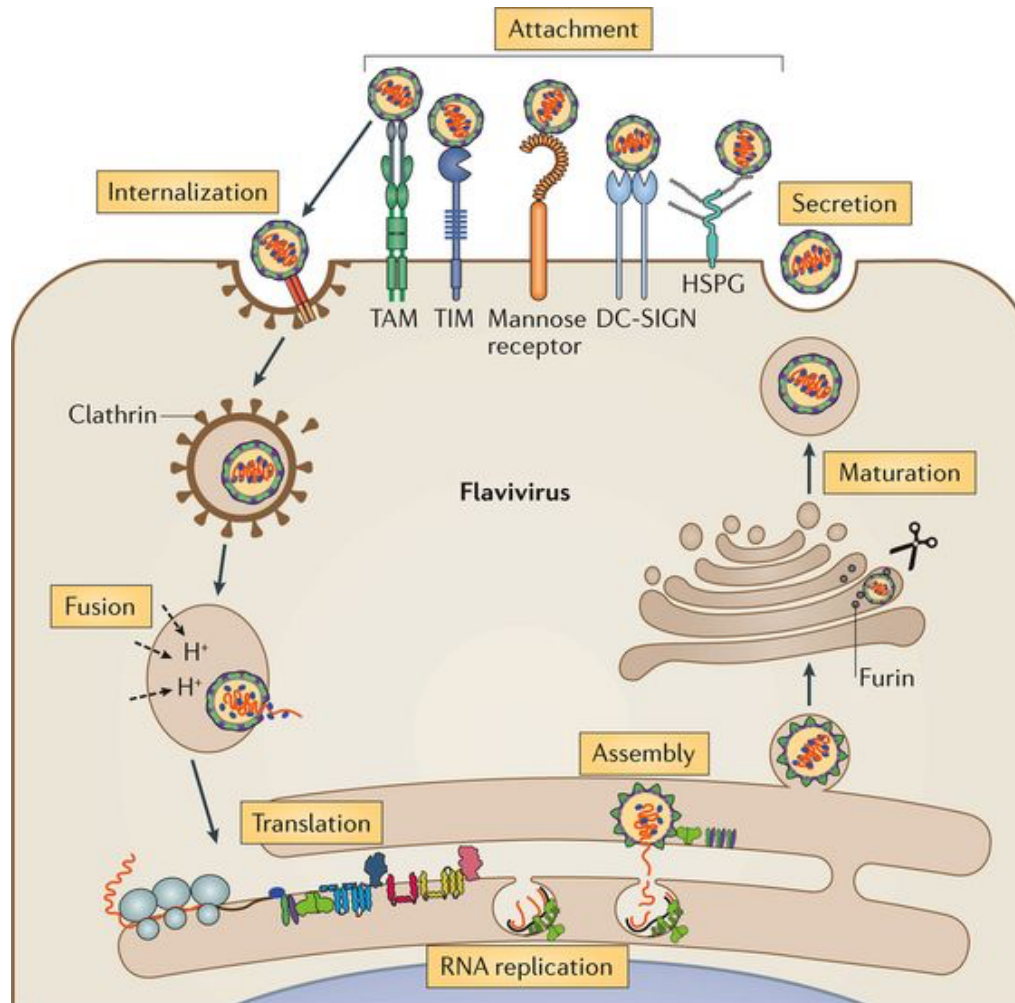


Källa: Heinz et al. Vaccine, 2012 4301-4306

Membranfusion



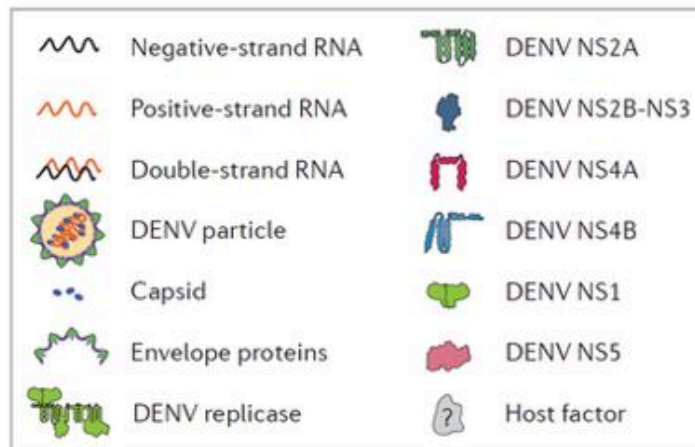
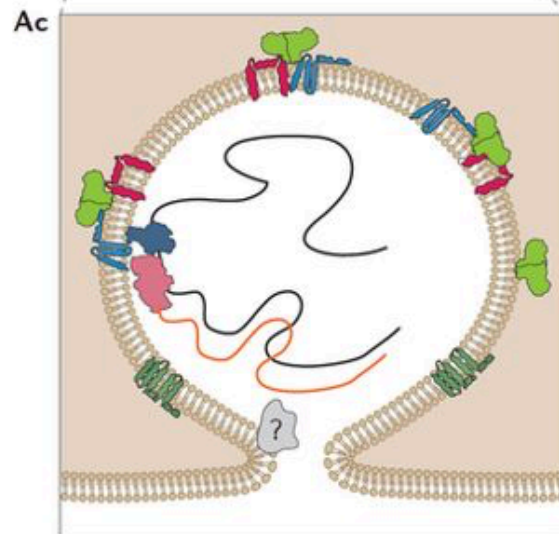
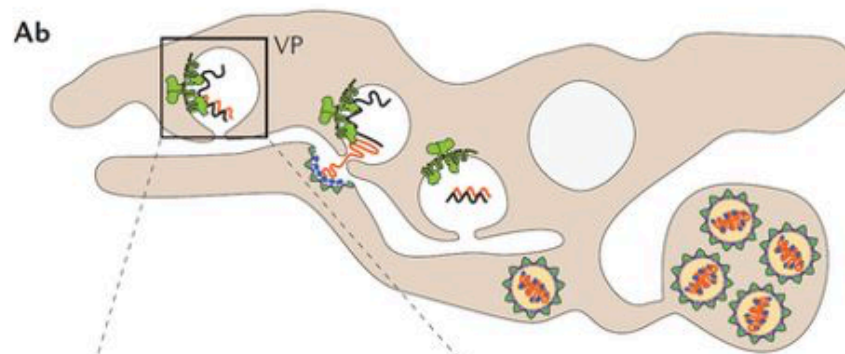
Flavivirusets livscykel



Nature Reviews | Microbiology

Källa Neufeldt et al. 2018.
Nature reviews vol 16, 125-142

Flavivirus replikering

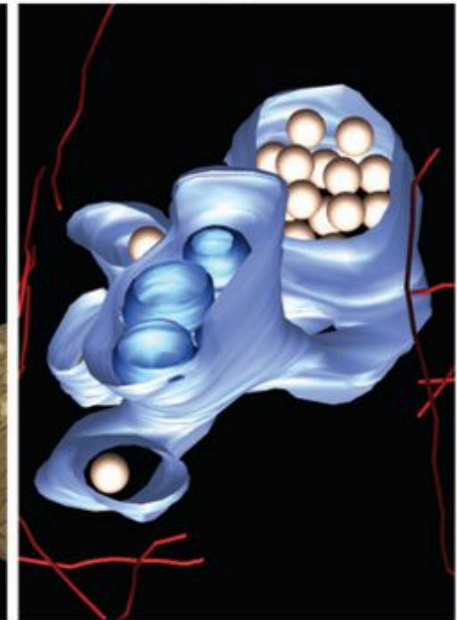


A

Aa

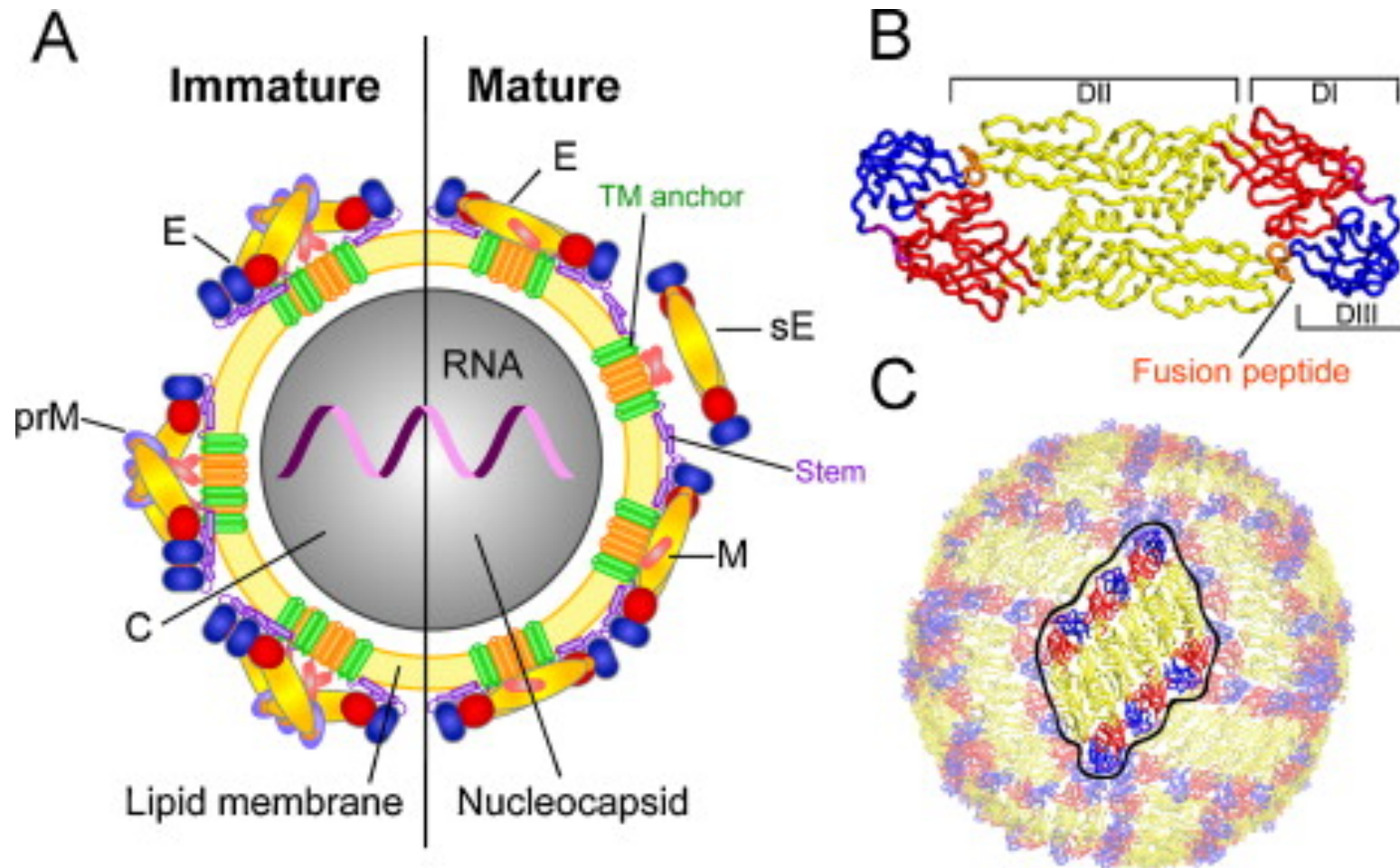
DENV

ZIKV

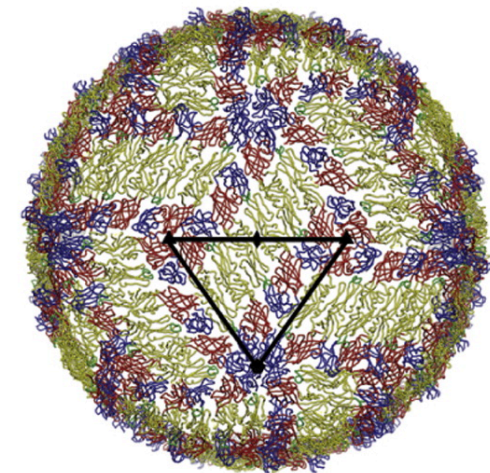
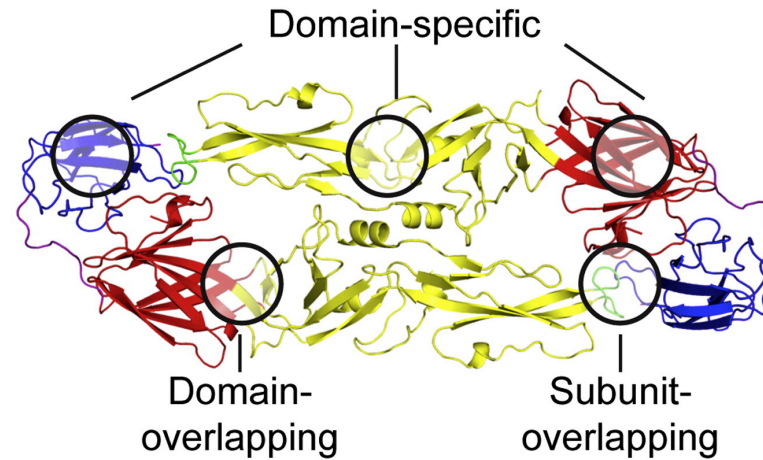


Källa Neufeldt et al. 2018.
Nature reviews vol 16, 125-142

Flavivirus strukturen



Epitoper i E proteinet



Flaviviruses and their antigenic structure, FX Heinz and K Stiasny, J. of Clin Virol, 55, 2012, 289-295

Dengue epidemiologi

Sprids av *Aedes* myggor främst *Aedes aegypti* men även *A. albopictus*

3 miljarder människor (40% av jordens befolkning) bor i tropiska/subtropiska riskområden där dessa myggor finns

Ca 400 miljoner människor infekteras av Dengue viruset varje år.

100 miljoner människor insjuknar årligen i Dengue

22 000 årliga dödsfall "allvarlig Denuge"

Sjukdomsburden ca 1.1 miljoner DALYs (disability adjusted life years).

Fyra olika serotyper DEN1-4 gör det möjligt att smittas av viruset upp till 4 gånger i livet.

A. aegypti
Gulafebernmygga

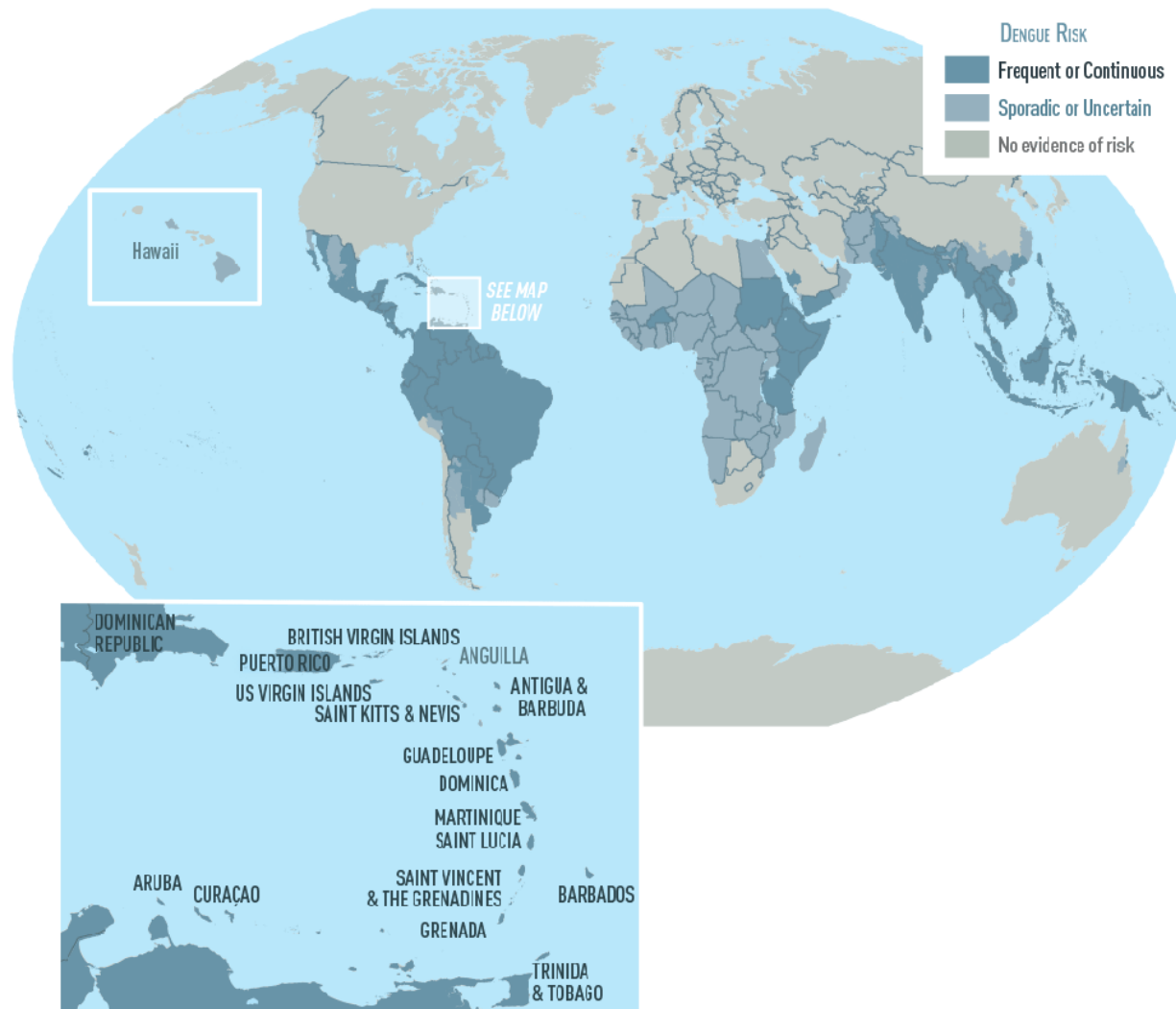


A. albopictus
(*Asiatisk tigermygga*)



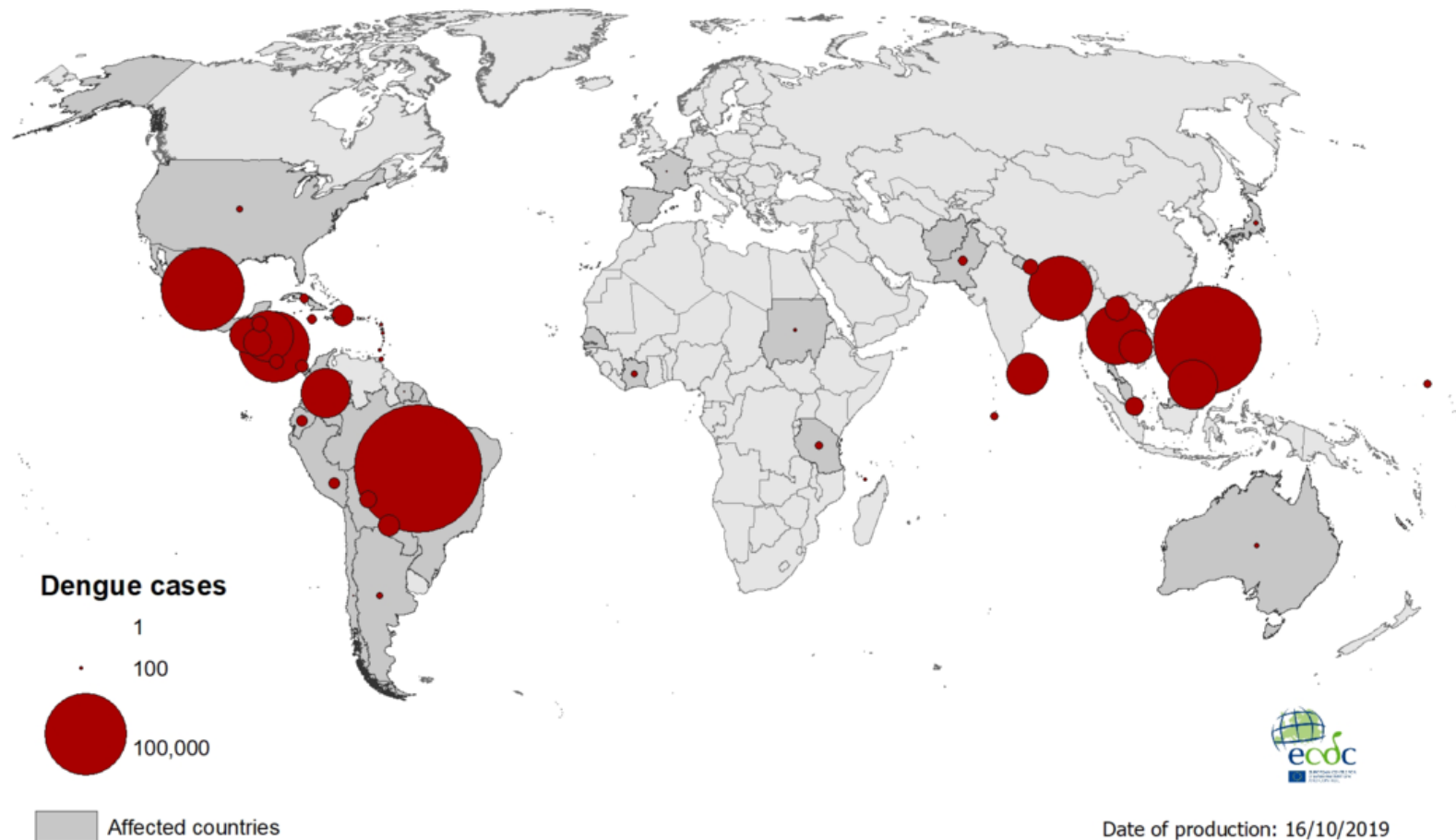
Källor: Wilder-Smith et al the lancet, Dengue, vol 393 jan 29 2019
CDC , <https://www.cdc.gov/dengue/transmission/index.html>

CDC: Dengue globalt



Källa: <https://www.cdc.gov/dengue/areaswithrisk/around-the-world.html>

ECDC: Fall rapporterade mellan augusti-oktober 2019



Källa: <https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>

PAN American Health organisation (PAHO)

PLISA Health Information Platform for the Americas

<http://www.paho.org/data/index.php/en/mnu-topics/indicadores-dengue-en/dengue-nacional-en/252-dengue-pais-ano-en.html>

Aedes aegypti

Är aktiv dagtid

Kan sticka flera människor under en kort tid

Har specialiserat sig på Urbana områden

Förflyttar sig korta sträckor inom sin livscykel

Förökar sig i stilla vatten som uppkommit pga aktivitet av människor

Klimatförändringar och global uppvärmning leder till utbredning av riskområden

Befolkningsökning, ökad urbanisering, ökad resande, avsaknad av rörleda vattensystem, dåliga myggbekämpningsprogram är drivande faktorer för att Dengue fortsätter att öka.



Källa: Wilder-Smith et al the lancet, Dengue, vol 393 jan 29 2019

Exempel på bekämpning genom kontroll av myggor och myggbett

Undvik myggbett med myggmedel

Rätt kläder, behandlade med permetrin

Hela Myggfönster och luftkonditionering

Ta bort äggläggningssmöggheterna

Myggnät under natten

Information

Kontrollprogram av myndigheter genom integrerad myggbekämpning

Biologisk (ex larvivorous fisk äter upp larverna, Wolbachia påverkar vektorkompetensen)

Kemiska (ex Isekticider)

miljömässiga (ex husscreening)

Ha koll på eventuell resistens som kan uppkomma emot insekticider

Dengue feber

Dengue "breakbone" feber

Illamående och kräkningar

Utslag

Värk och smärta

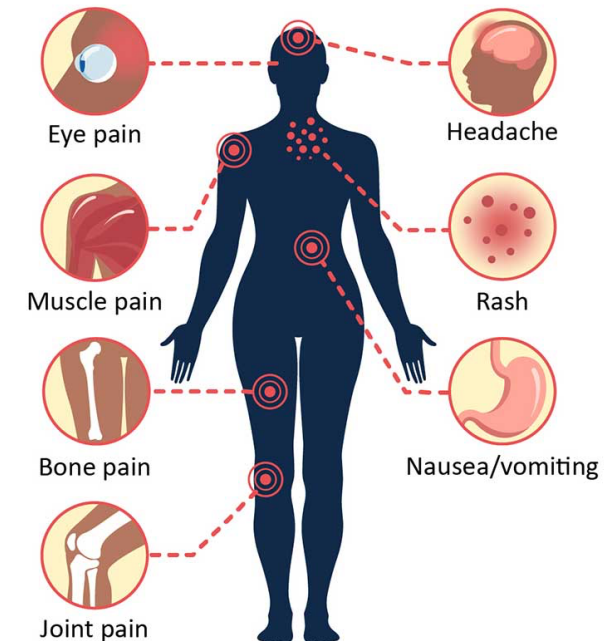
Behandling

Sök vård och berätta om eventuell resa,

Vila, Paracetamol, drick mycket

Källa:

https://www.cdc.gov/dengue/symptoms/index.html#anchor_1555426819180



Allvarlig Dengue



Dengue blödarfeber, DHF

Dengue Chock Syndrom, DSS

1 av 20 utvecklar alvarlig Dengue

Kan leda till blödningar, chock och coma,
Kan till och med ha dödlig utgång.

Större risk om du haft Dengue tidigare

Nyfödda och gravida har ökad risk.

Allvarlig Dengue



Symptom

Spänd och ond mage

Upprepande kräkningar (minst 3 gånger/24 timmar)

Näs och tandkötts blödningar

Blodiga kräkningar eller blod i avföringen

Trötthet, rastlöshet, irritation

Behandling

Sök vård snabbt, sjukhusvård

Allvarlig Dengue



Dengue vascular permeability syndrome (DVPS)

Feber

Trombocytopeni

Onormal hemostas

Ökade nivåer av leverenzym

Hypoalbuminemi

Aktivering av komplementsystemet

Vaskulär permeabilitet

Källa: Halstead F1000Research 2019, 8:1279

Allvarlig Dengue, patogenes



Dengue vascular permeability syndrome (DVPS)

Riskgrupper (visades tidigt i kliniska och epidemiologiska studier)

Vid sin andra Denuge infektion

Nyfödda med mamma med Denuge immunitet.

Myeloida målceller

ADE ("antibody dependent enhancement") via Fc receptorn

Fler målceller (yttre faktorer ADE)

Ökad virusproduktion (inre faktorer ADE)

ADE har stöd även av djurförsök

Apa, ökad viremi men ingen kärlläckage

Mus

Allvarlig Dengue, patogenes



NS1

Lämnar målcellen som en hexamer och finns i stora mängder i blodet

Aktiverar komplementsystemet via alternativa vägen

Påverkar leverceller så att DENV infektion i cellerna ökar

Bildar komplex med trombin

aktiverar blodplättar via TLR4 *in vitro*

Kan orsaka trombocytopeni via TLR 4 i möss.

Anologi, mellan LPS från bakterier och NS1. Båda interagerar med TLR4 på ytan av monocyter, makrofager och endotelceller vilket leder till frisläppning av både cytokiner och kemokiner

Allvarlig Dengue, patogenes



NS1

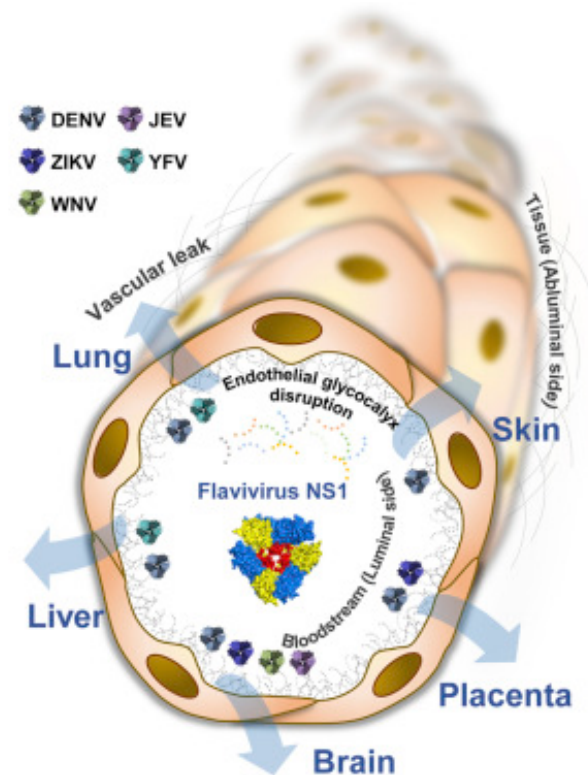
Vaccinering av möss med DENV2 NS1 gav skydd emot DENV virus infektion

Vaccinering med alla fyra DENV NS1 proteinerna gav skydd emot DENV 1-4.

Allvarlig Dengue, patogenes

DENV NS1 har visat sig påverka barriärfunktionen vid endotel glykokalyx-lik lager (EGL) genom att aktivera sialinsyra och heparansulfatproteoglykaner.

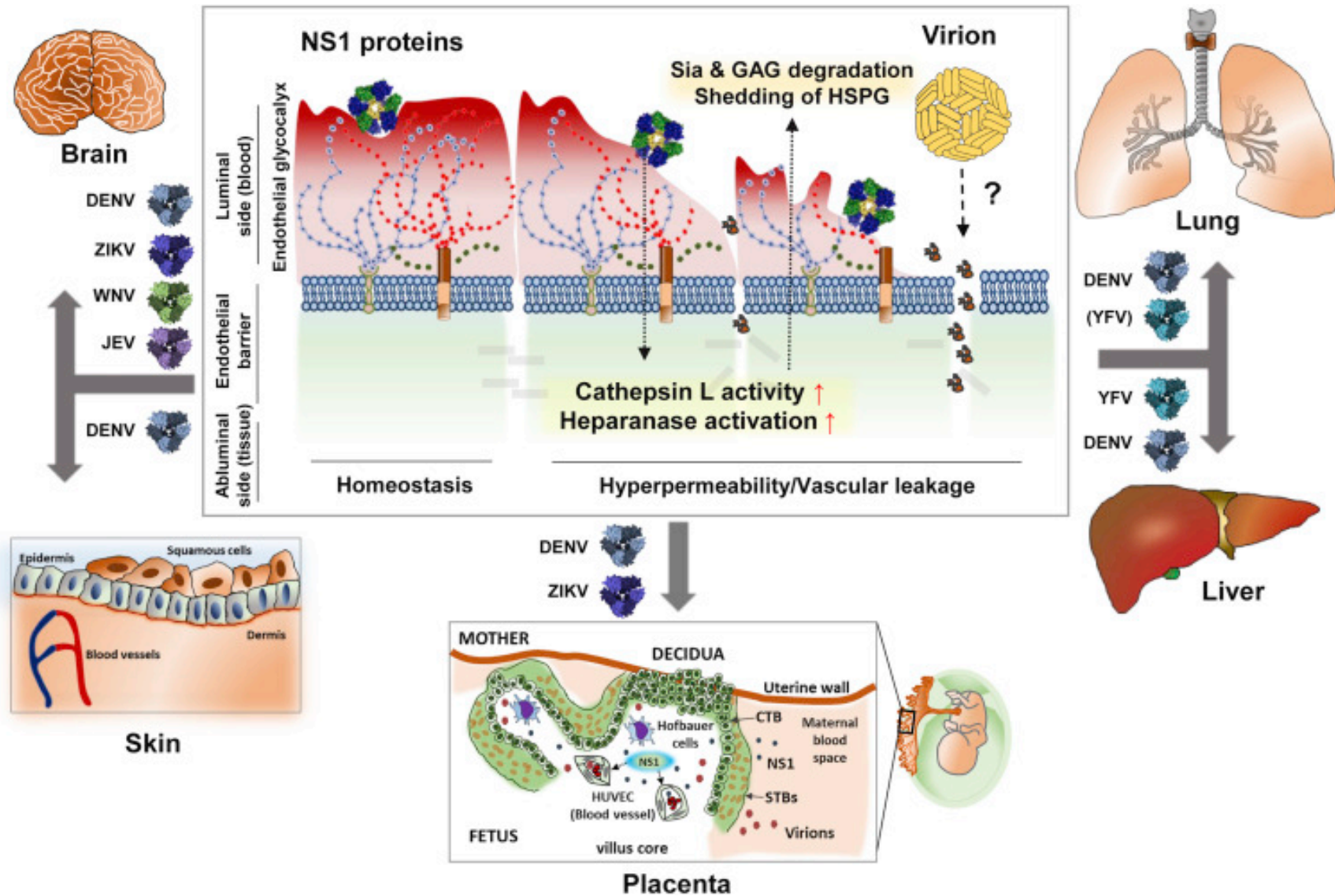
Förstört glykokalyx-endotellager har även visat sig korrelera med plasmaläckage under allvarlig Dengue hos människa.



Källor: Halstead F1000Research 2019, 8:1279

Puert-Fuado et al Cell reports 2019, 1598-1613:1279

NS1-modell



Allvarlig Dengue, patogenes

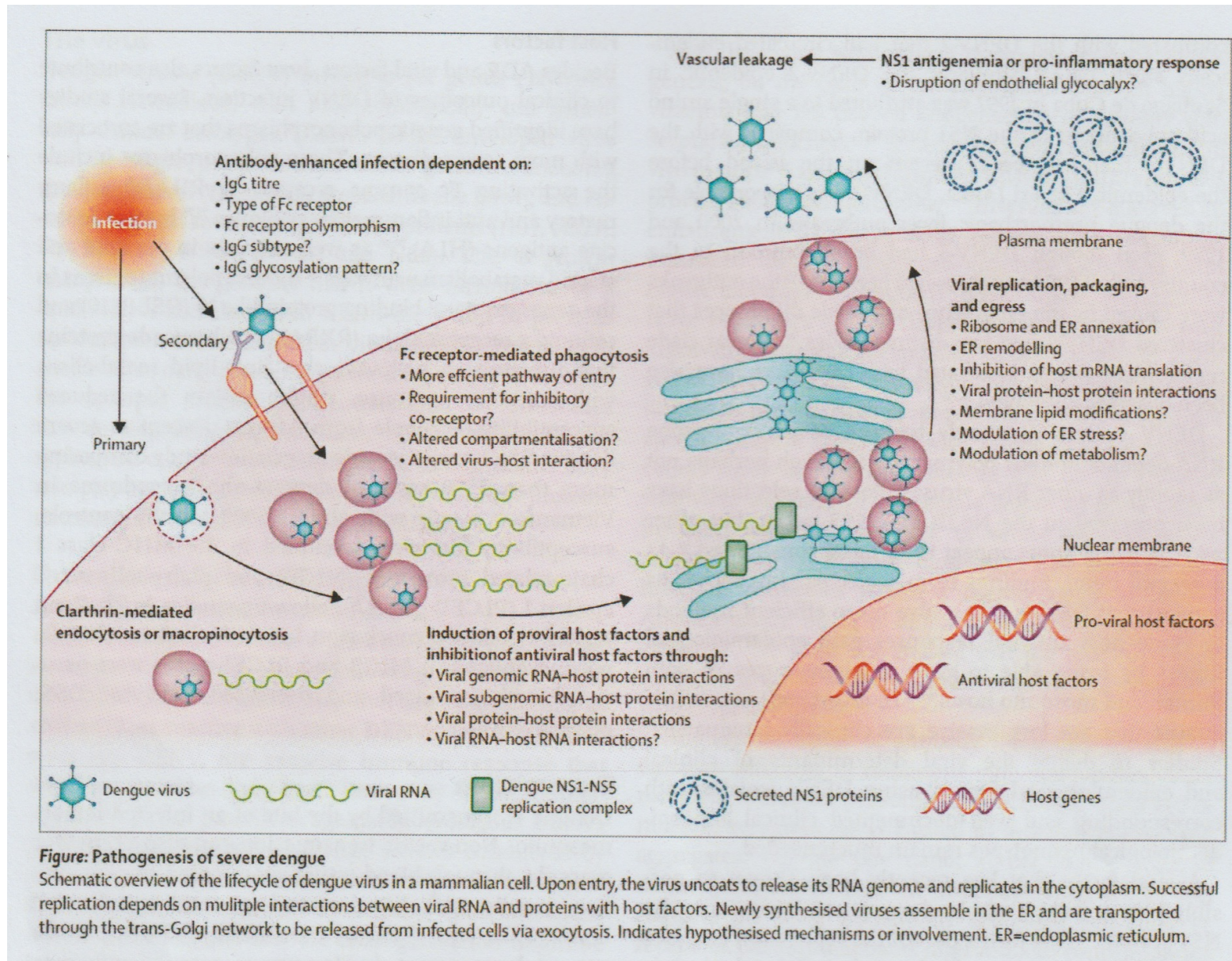


Genetiska faktorer

Tex Cohort av barn som haft dengue vid ett tillfälle.
blodceller har tagits och stimulering med DENV.

Individer som senare utvecklat allvarlig Dengue korrelerades till
celler som typiskt utsöndrar högre nivåer av Interleukin 15 (IL-15)
och Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1).

Allvarlig Dengue, patogener



Flavivirus vaccin

Yellow fever virus (YFV),

- 17D levande försvagat virus vaccin
- 1937 på Rockefeller
- Max Theiler, Nobelpriset 1951
- Mer än 500 miljoner doser 98 % skydd i minst 10 år.

Problem

- Risk för YFV vaccin relaterad neuronal sjukdom
- Hög nivå av kycklingembryo protein

Japansk encefalit virus (JEV),

- Inaktiverat vaccin 76-95 % skydd
- levande försvagat virus vaccin ex SA14-14-2, China
- Inaktiverad SA14-14-2, Valneva
- 300 miljoner doser 88-96 % skydd
- Levande vaccin Sanofi Pasteur prME JEV klonat i17D

Källa: Heinz et al. Vaccine, 2012 4301-4306

Flavivirus vaccin

West-Nile virus (WNV)

-för hästar

Fästing-buren encefalit virus (TBEV)

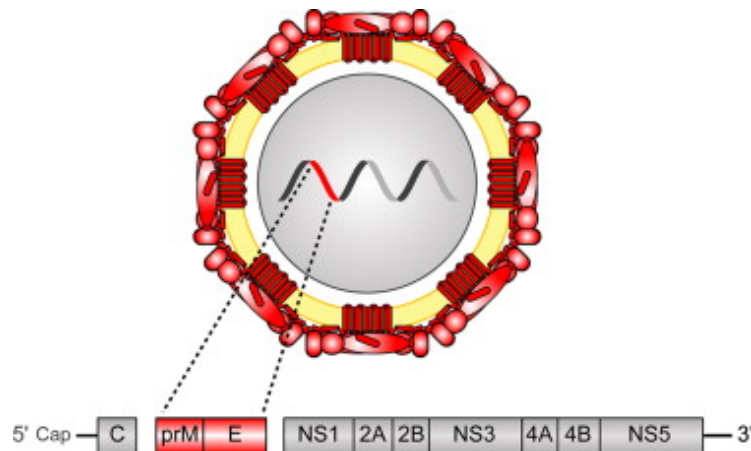
- Inaktiverat virus kultiverat i primära kycklingembryoceller
- FSME-immun (Pfizer) och Encepur (Novartis)
- Grundvaccination 3 doser under första året
- Påfyllnad efter 3 år därefter var 5 år
- Viktigt att börja tidigt i livet
- Barn över ett år kan vaccineras.

Flavivirus vaccin

Dengue virus (DV)

Har varit svårt pga de fyra olika serotyperna.

Dengavaxia (CYD-TDV) Tetravalent vaccin baserat på YF17D viruset men där de strukturella generna (prM-E) ersatts med de strukturella generna från de olika virus typerna, DENV1-4, Sanofi Pasteur



Källor: Halstead F1000Research 2019, 8:1279
Heinz et al. Vaccine, 2012 4301-4306

Flavivirus vaccin



3 sprutor med 6 månaders mellanrum

Ges till personer i åldern 9-45 år och som har haft Dengue en gång tidigare och bor i endemiska områden.

Studier på 40000 personer i 15 länder visade att allvarlig dengue minskar med 93%

Ökad risk för barn, 2-5 åringar.

Flavivirus vaccin

TAK 003, Takeda

Levande försvagat DENV2, prM-E från DENV1, 3 och 4.

Phase 3 klart men ännu inte publicerats, lovande resultat?

<https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2019/takeda-as-dengue-vaccine-candidate-meets-primary-endpoint-in-pivotal-phase-3-efficacy-trial/>

Flavivirus vaccin

Levande försvagat tetravalent Dengue vaccin, **LATV**.
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) och
Johns Hopkins Bloomberg School of public health

Muterat och försvagat DENV1, 3 och 4 och samt en chimär av
strukturella DENV 2 gener som har ett DENV 4 virus som
rygggrad

Obs uttrycker tre olika NS1 gener DENV1, 3 och 4

Fas2 studier visar att en dos ger långvarigt skydd.

Mycket lovande och på tredje årets fas 3 test i Brasilien.

Försenat pga att Zika epidemin 2016-17

Dengavaxia

Yes Duane J Gublar

Prof. Duane J. Gubler, Sc.D., M.S.

He is Professor and Chair, Department of Tropical Medicine, Medical Microbiology and Pharmacology, John A. Burns School of Medicine, University of Hawai'i. He serves as Director, Asia-Pacific Institute of Tropical Medicine and Infectious Diseases, and Director of the Program on Emerging Infectious Diseases, Duke University-National University of Singapore Graduate Medical School in Singapore.



Dr. Gubler is a graduate of The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health and has spent his entire career working on tropical infectious diseases with an emphasis on dengue/dengue hemorrhagic fever. He has extensive field experience in Asia, the Pacific, tropical America and Africa, and has published extensively in the area of dengue and other vector-borne infectious diseases. Dr Gubler served as Director of the Division of Vector-Borne Infectious Diseases, National Center for Infectious Diseases, Center for Disease Control and Prevention (CDC) for 15 years, and as Chief of CDC's Dengue Branch for 9 years.

He has served on numerous WHO committees and study groups, and currently serves as Chair, Pediatric Dengue Vaccine Initiative Board of Counselors, on the Scientific Advisory Boards of the Novartis Institute of Tropical Diseases, the Environmental Health Institute in Singapore, the Emerging Diseases in a Changing European Environment (EDEN) Program and others. He is a Fellow of the Infectious Disease Society of America, Fellow of the American Association for the Advancement of Science (AAAS), and is past President of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

No Scott B Halstead

Scott B. Halstead MD

Professor, Consultant | Gwanak-gu, Seoul 🇰🇷

Specialties : Infectious Disease, Preventive Medicine,...[More](#)

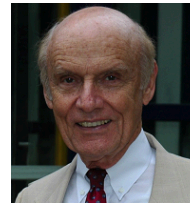
Speaks about : Immunology And Microbiology, Infectious Disease,...[More](#)

Spoken at 1 event

Track

Meet

Message



Summary

Upcoming

Past

People

Session Materials

Biography :

Scott B Halstead, M.D. is an independent consultant and Adjunct Professor, Department of Preventive Medicine and Biometrics, Uniformed University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland. From 2010 he serves as Senior Advisor, Dengue Vaccine Initiative, International Vaccine Institute, Seoul, Korea. From 2002-2010 he was Director, Supportive R&D, Pediatric Dengue Vaccine Initiative.

After obtaining an MD he did hospital training in Internal Medicine and from 1957-68 served in the U.S. Army Medical Corps at the Department of Virus and Rickettsial Diseases, 406th Medical General Laboratory, Sagami Ono, Japan, the Department of Virus Diseases, Walter Reed Army Institute of Research, the Virology Department, SEATO Medical Research Laboratory, Bangkok, Thailand and the Yale Arbovirus Research Unit, New Haven, Connecticut.

From 1968-1983, he was Professor and Chair, Department of Tropical Medicine and Medical Microbiology, John Burns School of Medicine, University of Hawaii at Manoa. From 1983-1995, at the Rockefeller Foundation, he served successively as Associate, Deputy and Acting Director of the Health Sciences Division. From 1995-1999, he was Scientific Director, Infectious Diseases Program, U.S. Navy, Bethesda, Maryland and Senior Scientist, Department of Molecular Microbiology and Immunology, School of Hygiene and Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland.

Dr. Halstead is a world leader in research on dengue and other arthropod-borne viral infections. He has published over 400 scientific papers and book chapters on many areas of vaccine research and in international health development. In 1990, while with the Rockefeller Foundation, he co-founded the Children's Vaccine Initiative. Dr. Halstead graduated from Yale University with a B.A. in 1951 and from Columbia University with a M.D. in 1955.