

# Τι συμβαίνει με τις μεταλλάξεις του κορωνοϊού SARS-CoV-2;

Έρευνα ανασκόπησης Ελλήνων καθηγητών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αναφέρεται συχνά ότι ο ιός SARS-CoV-2, που προκαλεί τη νόσο COVID-19, παρουσιάζει συχνά μεταλλάξεις. Προκειμένου να διευκρινιστεί όσο γίνεται περισσότερο το θέμα αυτό, οι καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ιωάννης Τρουγκάκος, Ευστάθιος Καστρίτης, Δημήτρης Παρασκευής και Θάνας Δημόπουλος ανασκόπησαν τα μέχρι τώρα δεδομένα.

Οι πρωτεΐνες είναι το κύριο δομικό-λειτουργικό στοιχείο όλων των οργανισμών της βιόσφαιρας. Είναι μεγάλα μόρια (μακρομόρια) που αποτελούνται από αμινοξέα.

Η πληροφορία για την κατασκευή τους κωδικοποιείται στο γενετικό υλικό των οργανισμών, δηλαδή στο DNA (όπως στον άνθρωπο) ή στο RNA για τον κοροναϊό.

Επομένως αλλαγές στον κώδικα του DNA ή του RNA όσον αφορά τον κορονοϊό, δημιουργούν τις λεγόμενες μεταλλάξεις, κάποιες από τις οποίες οδηγούν και σε αλλαγές στην παραγόμενη πρωτεΐνη.

Τόσο η αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ένα ιό ή μικρόβιο

όσο και η παραγωγή εμβολίων βασίζονται κυρίως στη δημιουργία αντισωμάτων.

Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες οι οποίες παράγονται από τον οργανισμό (από ένα ειδικό τμήμα του ανοσοποιητικού) και οι οποίες αναγνωρίζουν κάποιες πρωτεΐνες του εισβολέα που βρίσκονται στην επιφάνεια του (επιφανειακά αντιγόνα) (όπως π.χ. συμβαίνει με ορισμένες πρωτεΐνες του κοροναϊού).

## Αλλάζει το γενετικό υλικό

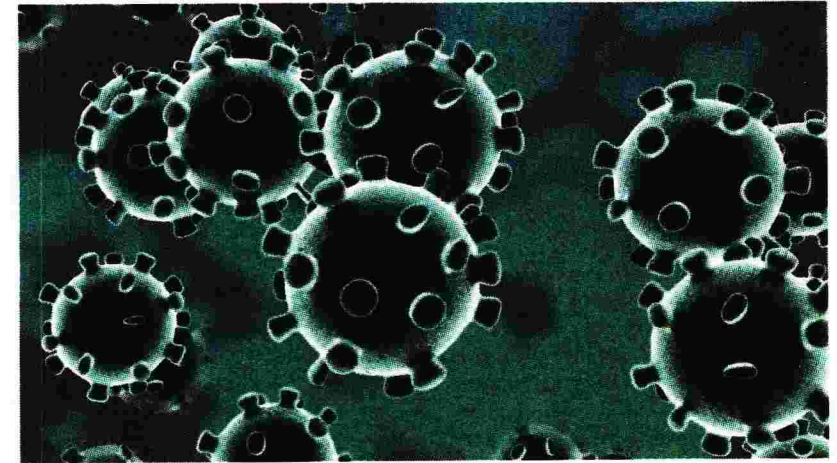
Η αναγνώριση αυτών των αντιγόνων είναι σημαντική για την αδρανοποίηση του εισβολέα (του ιού) από το ανοσοποιητικό σύστημα. Όμως αν το γενετικό υλικό του εισβολέα αλλάζει (δηλαδή υφίσταται μεταλλάξεις), και ιδιαίτερα αν αυτές συμβαίνουν με ταχύ ρυθμό, αυτό θα προκαλεί μεταβολές στα επιφανειακά του αντιγόνα που έχει μάθει να αναγνωρίζει το ανοσοποιητικό προκαλώντας έτσι μερική ή ολική απώλεια της ανοσοποίησης, δηλαδή τα αντισώματα που ήδη κυκλοφορούν και παράγονται για τον ιό, δεν μπορούν πλέον να τον αναγνωρίσουν και να τον εξουδετε-

ρώσουν αχρηστεύοντας έτσι ένα ενδεχόμενο εμβόλιο.

Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί ο ιός της γρίπης. Έτσι, και στους τρεις τύπους ιών που την προκαλούν γρίπη [τύποι Α, Β (κυρίως) και C] παρατηρείται υψηλός ρυθμός μεταλλάξεων, δηλαδή οι ιοί αλλάζουν συνεχώς. Οι αλλαγές αυτές σχετίζονται τόσο με την ανάπτυξη αντοχής σε αντιϊκά φάρμακα, όσο και εξασθένηση ανοσοποίησης σε βάθος χρόνου με αποτέλεσμα να υπάρχει η ανάγκη η σύνθεση του εμβολίου να αλλάζει κάθε χρόνο.

Ειδικότερα, ο ιός της γρίπης «αλλάζει» τόσο συχνά που τα αντισώματα που παράγονται έναντι ενός στελέχους γρίπης (μετά από νόσηση ή μετά από εμβόλιο) εξασθενούν σημαντικά με το χρόνο λόγω του ότι δεν επικρατούν κάθε χρόνο τα ίδια στελέχη γρίπης, αλλά στελέχη με λίγο διαφορετικές πρωτεΐνες στην επιφάνεια, που ξεφεύγουν από τα αντισώματα που είχαν παραχθεί.

Ο κορονοϊός SARS-CoV-2, είναι ο έβδομος κορονοϊός μαζί με τους SARS-CoV (νόσος SARS), MERS-CoV (νόσος MERS), που μπορεί να μολύνει ανθρώπους.



Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες φαίνεται ότι η έκθεση στους κορονοϊούς SARS-CoV και MERS μπορεί να επάγει ανοσία για περίπου 2 (ίσως και 3 στον MERS) έτη, η οποία στη συνέχεια υποχωρεί. Για τον νυν κορονοϊό αναλύσεις μαθηματικών μοντέλων δείχνουν ότι ίσως επάγει επίπεδα ανοσίας παρόμοια με τους εποχικούς κορονοϊούς δηλαδή περίπου για 1 χρόνο, αν και για άτομα που δεν εμφάνισαν ή εμφάνισαν

πολύ ήπια συμπτώματα (ασυμπτωματικοί ή ολιγοσυμπτωματικοί ασθενείς) τα ερωτήματα σχετικά με την πιθανολογούμενη έκταση της ανοσίας δεν έχουν απαντηθεί. Όπως οι περισσότεροι RNA ιοί έτσι και ο κορονοϊός που προκαλεί την COVID-19 εμφανίζει έντονη μεταβλητότητα στο γενετικό του υλικό και τάση για δημιουργία μεταλλάξεων.

Σε μελέτη από το Πανεπιστήμιο της Νέας Υόρκης βρέθηκε ότι τα διαφορετι-

κά στελέχη του ιού που κυκλοφορούν στη Νέα Υόρκη είναι κυρίως ευρωπαϊκής (και όχι κινέζικης) προέλευσης. Στη μελέτη αυτή επίσης βρέθηκαν ομάδες γενετικά «συγγενών» ιών που απομονώθηκαν από ασθενείς που διέμεναν σε διαφορετικές γειτονιές της πόλης.

Ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει πρόσφατη δημοσίευση στο περιοδικό Nature, όπου μελετήθηκε το φορτίο μολυσματικών ιικών σωματιδίων σε διάφορους ιστούς, βρέθηκαν στον ίδιο ασθενή πληθυσμοί ιών που ήταν διαφορετικοί γενετικά, σε δείγματα από φάρυγγα ή πνεύμονα. Υπάρχουν πάντως και αναφορές από αναλύσεις όλου του γενετικού υλικού (πλήρες γονιδιόμα) του ιού που δείχνουν σχετικά μικρό ρυθμό μεταλλάξεων. Είναι όμως σημαντικό να γίνει κατανοητό ότι δεν επηρεάζουν όλες αυτές οι μεταλλάξεις τα εξωτερικά αντιγόνα του ιού, δηλαδή τις πρωτεΐνες που «βλέπει» και αναγνωρίζει το ανοσοποιητικό σύστημα.

### Μόλυνση κυττάρων

Ίσως αυτό συμβαίνει γιατί κάποιες από αυτές τις πρωτεΐνες του ιού χρησι-

μοποιούνται από τον ιό προκειμένου να μολύνει τα ανθρώπινα κύτταρα οπότε εάν αλλάξουν σημαντικά, τότε ο ιός δεν θα μπορεί να συνδεθεί και να αλληλοεπιδράσει με τους υποδοχείς που υπάρχουν στα ανθρώπινα κύτταρα. Αυτή η σύνδεση είναι απαραίτητη για τον ιό, ώστε να μπορέσει να εισέλθει μέσα στα ανθρώπινα κύτταρα. Πράγματι σε πολύ πρόσφατη μελέτη στο περιοδικό Science δημοσιεύθηκαν δεδομένα σχετικά με ένα αντίσωμα που είχε απομονωθεί 2 δεκαετίες πριν, από ένα ασθενή που νόσησε από τη νόσο SARS.

Το αντίσωμα αυτό βρέθηκε να αναγνωρίζει τον νέο κορονοϊό, αλλά δυστυχώς η αλληλεπίδραση δεν ήταν αρκετά ισχυρή ώστε να μπορέσει να τον αδρανοποιήσει και να αποτρέψει τη μόλυνση των ανθρώπινων κυττάρων. Ένα σημαντικό εύρημα στη μελέτη αυτή είναι ότι το αντίσωμα αυτό προσδένεται σε μια περιοχή που είναι πολύ όμοια μεταξύ του ιού SARS-CoV και το νέου κορονοϊού.

Η περιοχή αυτή αποκαλύπτεται μόνο όταν ο ιός πρόκειται να μολύνει ανθρώπινα κύτταρα, οπότε ένα ενδεχόμενο εμβόλιο θα μπορούσε να στο-

χεύσει αυτό το τμήμα της συγκεκριμένης ιϊκής πρωτεΐνης -αλλά θα πρέπει να προσδένεται πιο ισχυρά προκειμένου να μπορεί να αδρανοποιεί τον ιό.

Στην παρούσα φάση η συγκεκριμένη ομάδα απομονώνει αντισώματα από ασθενείς που έχουν αναρρώσει από τον COVID-19 προκειμένου να μελετήσει τις θέσεις πρόσδεσης τους στις εξωτερικές πρωτεΐνες του ιού.

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, εάν ο ιός εμφανίζει σχετικά συχνά μεταλλάξεις, ακόμα και εάν παρασκευαστεί ένα αποτελεσματικό εμβόλιο, αυτό είναι πιθανό να χρειάζεται συχνή ανανέωση (όπως π.χ με το εμβόλιο της γρίπης που ανανεώνεται κάθε χρόνο) ώστε να περιέχει πρωτεΐνες από νεότερα στελέχη του ιού.

Ένα άλλο ενδεχόμενο, αν ο ρυθμός των μεταλλάξεων βρεθεί ότι είναι πιο γρήγορος είναι ότι η παρασκευή αποτελεσματικού εμβολίου μπορεί να γίνει πιο δύσκολη, ενώ η νόσηση με COVID-19 δεν θα εξασφαλίζει μακρά ανοσία (κάτι τέτοιο συμβαίνει και με άλλους ιούς, όπως της γρίπης).

Τέλος, μεταλλάξεις που αφορούν σε

πρωτεΐνες του ιού που θα αποτελέσουν στόχους για αντι-ϊικά φάρμακα μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη ανοχής στα φάρμακα αυτά και την ανάγκη για την ανάπτυξη

πολλών και διαφορετικών φαρμάκων, που θα χορηγούνται σε συνδυασμό και ανάλογα με το γενετικό προφίλ του ιού σε κάθε άνθρωπο (όπως π.χ. στην λοίμωξη με τον ιό HIV).

