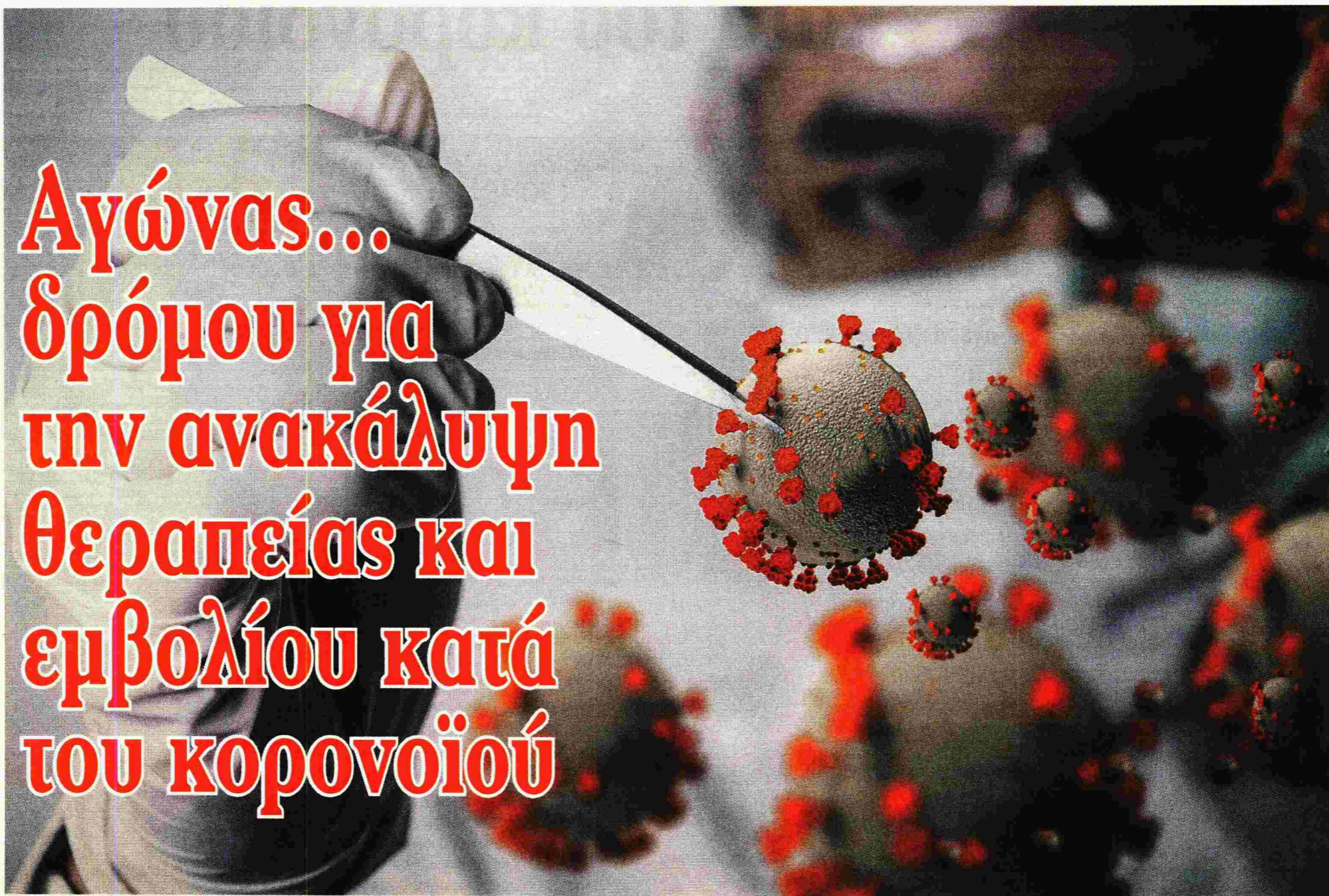


ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΡΟΛΟ ΔΙΑΔΡΑΜΑΤΙΖΟΥΝ ΟΙ ΕΛΛΗΝΕΣ ΓΙΑΤΡΟΙ

Αγώνας... δρόμου για την ανακάλυψη θεραπείας και εμβολίου κατά του κορονοϊού

Του ΑΡΗ ΜΠΕΡΖΟΒΙΤΗ

Δεκάδες είναι οι συνδυασμοί φαρμάκων που δοκιμάζονται καθημερινά από τους γιατρούς σε όλο τον πλανήτη, σε ασθενείς που έχουν νοσήσει από κορονοϊό. Σε πολλές περιπτώσεις υπήρξε ίαση με κάποια από αυτά τα φάρμακα, όμως δεν μπο-

ρεί να υπάρξει γενικευμένη θεραπεία, αφού ο ιός έχει τουλάχιστον 200 μεταλλάξεις και δημιουργεί σε κάθε ασθενή διαφορετικές επιπλοκές, οι οποίες είναι σε μεγαλύτερο βαθμό, αν υπάρχει και υποκείμενο νόσημα. Σημαντικό ρόλο στον τομέα της ανακάλυψης αποτελεσματικής θεραπείας διαδραματίζουν οι Έλληνες γιατροί, καθιστώντας τη χώρα μας ως σημείο αναφοράς.

Οι τελευταίες εξελίξεις στον τομέα της θεραπείας του κορονοϊού έχουν ως εξής:

- Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ εγκαινίασε νέα κλινική έρευνα, που θα μελετήσει την αποτελεσματικότητα του

Συνέχεια στις σελίδες 60-61

Συνέχεια από τη σελίδα 59

remdesivir μαζί με τον αντιφλεγμονώδη παράγοντα baricitinib έναντι του νέου κορονοϊού. Οι γιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ιωάννης Ντάνας, Μαρία Γαβριανοπούλου και Θάνος Δημόπουλος (πρώτανης ΕΚΠΑ) συνόψισαν τη μελέτη: Πρόκειται για τυχαίοποιημένη διπλά τυφλή κλινική δοκιμή που θα μελετήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του συγκεκριμένου συνδυασμού. Αναμένεται να διεξαχθεί σε 100 κέντρα παγκοσμίως και ήδη έχει ξεκινήσει η ένταξη νοσηλευόμενων ασθενών που νοσούν σε κέντρα των ΗΠΑ.

Σε αυτή τη μελέτη θα μετέχει και η Ελλάδα με τη συμμετοχή διαφόρων Ειδικών Μονάδων Λοιμώξεων και Μονάδων Εντατικής Θεραπείας, με κύρια ερευνήτρια-συντονίστρια την καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Γιώτα Τουλούμη. Στόχος της μελέτης είναι να ενταχθούν περισσότεροι από 1.000 νοσηλευόμενοι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νόσο. Η μελέτη αυτή αποτελεί το επόμενο βήμα από τη μελέτη ACTT, η οποία αξιολόγησε τη δράση του remdesivir έναντι του ιού και ανέδειξε όφελος στο χρόνο ανάρρωσης και νοσηλείας για τους ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο έναντι αυτών που δεν το έλαβαν.

Η νέα μελέτη θα περιλαμβάνει δύο θεραπευτικούς βραχίονες, δηλαδή οι μισοί ασθενείς θα λάβουν remdesivir και placebo και οι υπόλοιποι μισοί θα λάβουν το συνδυασμό remdesivir με baricitinib. Ο παράγοντας baricitinib ανήκει στην κατηγορία των αντιφλεγμονωδών σκευασμάτων και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μέτριας και σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας των ενηλίκων. Κάποιοι ασθενείς με COVID-19 βιώνουν σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), όπου η εκτεταμένη φλεγμονή που αναπτύσσεται στο πνεύμονες οδηγεί σε δύσπνοια και ταχύπνοια. Το baricitinib, το οποίο λαμβάνεται από το στόμα, έχει δειχθεί πως αναστέλλει τη σηματοδότηση των κυτταροκινών στον οργανισμό και μειώνει με τον τρόπο αυτό τη διαδικασία της επαγόμενης φλεγμονής. Ως μονοθεραπεία ανέδειξε κάποιο όφελος σε μικρό αριθμό ασθενών με κρίσιμη νόσο. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι ο μέσος χρόνος έως την ανάρρωση του ασθενούς. Επομένως, το ερευνητικό σκέλος του πρωτοκόλλου περιλαμβάνει συνδυασμό αντιϊκού φαρμάκου (remdesivir) με φάρμακο που πιθανόν να αναστέλλει τη φλεγμονώδη αντίδραση λόγω του SARS-CoV-2.

Στην Ελλάδα ξεκίνησε η θεραπευτική χορήγηση πλάσματος σε 3 ασθενείς στα νοσοκομεία «Ευαγγελισμός», «Αττικόν» και «Σωτηρία», από Έλληνες που είχαν νοσήσει από τον κορονοϊό. Η κλινική μελέτη θα διαρκέσει 20 μήνες και θα συμμετάσχουν συνολικά 60 ασθενείς

• Στην Ελλάδα ξεκίνησε η θεραπευτική χορήγηση πλάσματος σε 3 ασθενείς στα νοσοκομεία «Ευαγγελισμός», «Αττικόν» και «Σωτηρία», από Έλληνες που είχαν νοσήσει από τον κορονοϊό. Τα αντισώματα από θεραπευθέντες ίσως τους βοηθήσουν να αντιμετωπίσουν τον κορονοϊό. Η κλινική μελέτη θα διαρκέσει 20 μήνες και θα συμμετάσχουν συνολικά 60 ασθενείς.

• Σε πρόσφατη δημοσίευση στην επιστημονική επιθεώρηση «The New England Journal of Medicine», οι Geleris και συνεργάτες ανακοίνω-

Αγώνας... δρόμου για την ανακάλυψη θεραπείας και εμβολίου κατά του κορονοϊού



σαν τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης όπου αξιολογήθηκε η επίδραση της υδροξυκλωροκίνης σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19. Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν δεδομένα από 1.446 ασθενείς. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χρήσης υδροξυκλωροκίνης και του κινδύνου διασωλήνωσης ή θανάτου, ούτε συνολικά ούτε σε κάποια υπο-ομάδα ασθενών.

Οι έρευνες για την ανακάλυψη του εμβολίου

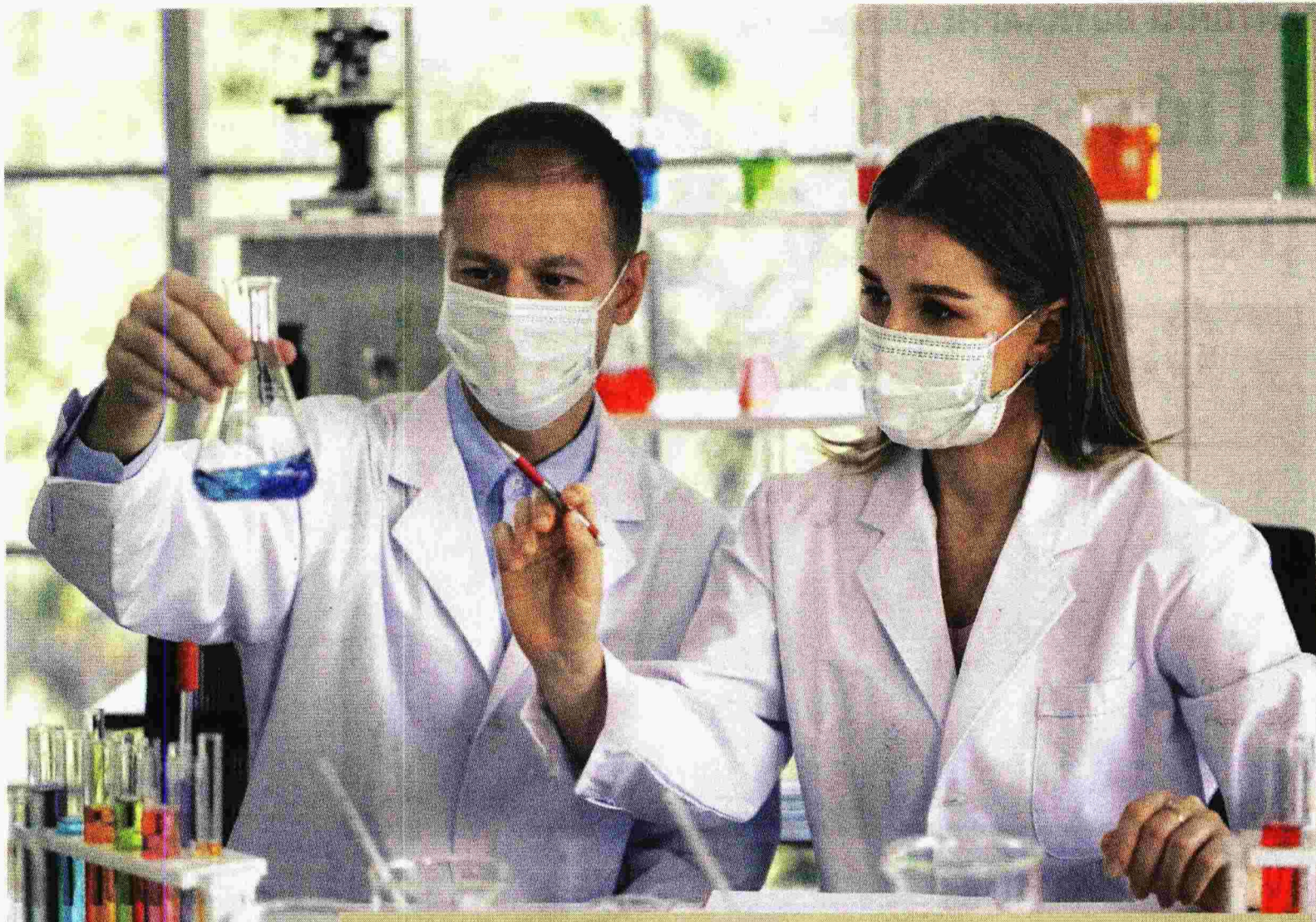
Στο μεταξύ πολλές φαρμακευτικές εταιρείες έχουν επιδοθεί σε έναν αγώνα δρόμου προκειμένου να βρουν ένα ασφαλές και αποτελεσματικό εμβόλιο. Όμως είναι ακόμη άγνωστο αν θα επιτευχθεί κάτι τέτοιο, καθώς επίσης και το χρονικό διάστημα που θα απαιτηθεί, δεδομένου ότι απαιτούνται πολλές κλινικές μελέτες. Πάντως οι αισιόδοξες εκτιμήσεις κάνουν λόγο για ένα – ενάμιση χρόνο.

Αναλυτικότερα στον τομέα αυτό οι εξελίξεις έχουν ως εξής:

• Ο αναπληρωτής καθηγητής της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ευστάθιος Καστρίτης και ο πρώτανης του ΕΚΠΑ, καθηγητής Θάνος Δημόπουλος, συνοψίζουν τα νεότερα δεδομένα: Σήμερα βρίσκονται σε ανάπτυξη και υπό διερεύνηση πολλοί διαφορετικοί τύποι εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2. Ορισμένα από αυτά βασίζονται σε τεχνολογίες DNA ή RNA (παράγουν δηλαδή κομμάτια του ιού μετά τον εμβολιασμό, μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό, ώστε να ενεργοποιηθεί το ανοσοποιητικό), άλλα βασίζονται σε ανασυνδυασμένες υπομονάδες που περιέχουν ιϊκούς επίτοπους, άλλα βασίζονται σε φορείς με βάση απενεργοποιημένο αδενοϊό και άλλα σε χορήγηση κεκαθαρμένου αδρανοποιημένου ιού. Τα εμβόλια με κεκαθαρμένο αδρανοποιημένο ιό έχουν χρησιμοποιηθεί

παραδοσιακά για την ανάπτυξη εμβολίων και είναι γενικά ασφαλή και αποτελεσματικά για την πρόληψη ασθενειών όπως η γρίπη και η πολιομυελίτιδα. Σε εξέλιξη βρίσκονται 9 διαφορετικές κλινικές μελέτες που αφορούν εμβόλια έναντι του COVID-19, με διαφορετική σύνθεση, που βασίζονται σε διαφορετικές τεχνολογίες. Προς το παρόν οι περισσότερες είναι στην αρχική φάση, όπου εξετάζεται η ασφάλεια σε υγιείς εθελοντές.

• Το εμβόλιο για τη φυματίωση (BCG) δεν φαίνεται να προσφέρει προστασία ως προς τη μόλυνση από το νέο κορονοϊό. Καθώς σε χώρες με καθολική κάλυψη του πληθυσμού με το εμβόλιο BCG έχουν αναφερθεί λιγότερα επιβεβαιωμένα κρούσματα και χαμηλότερος αριθμός θανάτων έναντι κωρών όπου το εμβόλιο δεν χορηγείται καθολικά, γεννήθηκε η υπόθεση ότι μπορεί να παρέχει κάποιο βαθμό προστασίας. Όμως, η σύγκριση των χαρακτηριστικών της ε-



πιδημίας μεταξύ των διαφορετικών χωρών επηρεάζεται από πολλούς πιθανούς συχυτικούς παράγοντες, όπως διαφορετικές φάσεις εκδήλωσης της επιδημίας, διαφορετική ηλικία του προσβεβλημένου πληθυσμού και διαφορετική ηλικιακή σύνθεση, διαφορετικές πολιτικές διαχείρισης της πανδημίας, διαφορετικός αριθμός διαγνωστικών τεστ και διαφορές στον αριθμό των θανάτων που σχετίζονται με τον COVID-19 ή ελλιπής καταγραφή. Αν και το εμβόλιο BCG χορηγείται για προστασία από τη φυματίωση, έχει επίσης βρεθεί ότι ασκεί μη ειδικά θετικά αποτελέσματα, όπως προστασία έναντι άλλων μολυσματικών ασθενειών, χρησιμοποιείται για την ενίσχυση της ανοσογονικότητας ορισμένων εμβολίων (όπως το εμβόλιο της γρίπης), ενώ φαίνεται ότι εμφανίζει συσχέτιση με τεράστιες επιδράσεις στην προσαρμοστική ανοσία, όπως η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα που προκαλείται από T-λεμφοκύτταρα, αλλά και ενίσχυση της έμφυτης ανοσολογικής απόκρισης.

Ερευνητές από το Ισραήλ εξέτασαν επιδημιολογικά την παραπάνω υπόθεση. Όπως αναφέρουν, τα δεδομένα δείχνουν ότι ο προηγούμενος εμβολιασμός με το BCG στην παιδική ηλικία δεν φαίνεται να σχετίζεται με διαφορές όσον αφορά την πιθανότητα μόλυνσης από το ιό σε ενήλικες, όπως αυτή ανιχνεύεται με τα διαγνωστικά

Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ εγκαινίασε νέα κλινική έρευνα, που θα μελετήσει την αποτελεσματικότητα του remdesivir μαζί με τον αντιφλεγμονώδη παράγοντα baricitinib έναντι του νέου κορονοϊού. Σε αυτή τη μελέτη θα μετέχει και η Ελλάδα με τη συμμετοχή διαφόρων Ειδικών Μονάδων Λοιμώξεων και Μονάδων Εντατικής Θεραπείας, με κύρια ερευνήτρια-συντονίστρια την καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ Γιώτα Τουλούμη

τεστ που είναι διαθέσιμα. Όμως, λόγω του μικρού αριθμού σοβαρών περιπτώσεων, δεν μπορεί να συναχθεί κανένα συμπέρασμα σχετικά με τη σχέση μεταξύ του εμβολιασμού με BCG και της πιθανότητας σοβαρής νόσου. Ο κύριος περιορισμός της μελέτης είναι ότι δεν αντιπροσωπεύεται το ποσοστό θετικότητας στο γενικό πληθυσμό, καθώς τα άτομα που ελέγχθηκαν με διαγνωστικά τεστ ήταν αυτά που ανέφεραν συμπτώματα, συνεπώς οι ασυμπτωματικές μολύνσεις από τον SARS-CoV-2 δεν μπορούν να ελεγχθούν.

Η δημιουργία στο εργαστήριο αντισώματος έναντι του SARS-CoV-2

Τα αντισώματα αποτελούν μια από τις πιο εξελιγμένες μορφές άμυνας του οργανισμού. Παράγονται από ειδικά κύτταρα (τα πλασματοκύτταρα

που προκύπτουν μέσα από μια περίπλοκη διαδικασία ωρίμανσης από τα κύτταρα που ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα. Τα αντισώματα αναγνωρίζουν συγκεκριμένα αντιγόνα, δηλαδή μεγάλα σχετικά μόρια (συνήθως είναι πρωτεΐνες ή άλλα μεγάλα μόρια) που βρίσκονται στην επιφάνεια των ιών ή των μικροβίων ή και άλλων κυττάρων. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι αντισωμάτων, σε γενικές γραμμές τα αντισώματα IgM παράγονται πρώτα και τα IgG σε δεύτερο χρόνο, αλλά προσφέρουν παρατεταμένη προστασία, καθώς διατηρούνται σε βάθος χρόνου (υπάρχουν και τα αντισώματα IgA, IgD & IgE που έχουν κάπως διαφορετικές λειτουργίες).

Το ανοσοποιητικό σύστημα χρειάζεται περίπου 1-3 εβδομάδες για να μπορέσει να φτιάξει ικανοποιητική ποσότητα αντισωμάτων. Όταν όμως γίνει αυτό, τότε εάν το ανοσοποιητικό

σύστημα ξαναέρθει σε επαφή με το ίδιο αντίγονο (τον ίδιο στόχο), μπορεί να αντιδράσει πολύ πιο γρήγορα. Αυτός είναι και ο σκοπός του εμβολιασμού. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ποσότητα των αντισωμάτων που κυκλοφορεί εναντίον ενός συγκεκριμένου αντιγόνου είναι αρκετή, ώστε να μην εκδηλωθεί η νόσος. Σε άλλες αρκεί για να την καθυστερήσει μέχρι να παραχθούν επιπλέον αντισώματα, οπότε η νόσος περνάει με πιο ήπια συμπτώματα.

Η χορήγηση πλάσματος που περιέχει αντισώματα έναντι του ιού και το οποίο προέρχεται από ασθενείς που έχουν αναρρώσει από τη λοίμωξη φαίνεται να είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση σοβαρών περιπτώσεων, αλλά δεν μπορεί όμως να παρέχει απεριόριστες ποσότητες αντισωμάτων έναντι του ιού, και φυσικά δεν μπορεί να καλύψει όλες τις ανά-

γκες σε περίπτωση πανδημίας.

Μια λύση θα ήταν η κατασκευή στο εργαστήριο ειδικών αντισωμάτων που αναγνωρίζουν το ιό και τα οποία θα μπορούσαν να τον αδρανοποιήσουν. Σε μια τέτοια περίπτωση, οι ποσότητες που μπορούν να παρασκευαστούν είναι ουσιαστικά απεριόριστες. Η κατάλληλη τεχνολογία και τεχνογνωσία υπάρχει εδώ και πολλά χρόνια. Μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται σήμερα σε ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων στην ογκολογία, στη ρευματολογία, στη νευρολογία, στη θεραπεία της οστεοπόρωσης, της ανθεκτικής υπερλιπιδαιμίας κ.α. Πρόκειται για ειδικές θεραπείες που αναγνωρίζουν ένα συγκεκριμένο στόχο, συνήθως μια πρωτεΐνη που βρίσκεται πάνω στα κύτταρα ή μια πρωτεΐνη που κυκλοφορεί στο αίμα. Έτσι, συνήθως δεν έχουν δράσεις πέρα από το στόχο τους και η τοξικότητα τους είναι σχετικά περιορισμένη. Ο αναπληρωτής καθηγητής Ευστάθιος Καστρίτης και ο πρύτανης του ΕΚΠΑ Θάνος Δημόπουλος συνοψίζουν τα ευρήματα μίας πρόσφατης μελέτης από τη Ολλανδία, σχετικά με την παρασκευή ειδικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 στο εργαστήριο.

Πιο συγκεκριμένα οι ερευνητές κατάφεραν να αναγνωρίσουν τα ειδικά αντισώματα τα οποία αδρανοποιούν τον ιό και τα οποία ουσιαστικά δεσμεύουν την πρωτεΐνη-ακίδα με την οποία ο ιός συνδέεται με τα κύτταρα. Αυτή η πρωτεΐνη-ακίδα, που συνδέεται στον υποδοχέα ACE2, αποτελείται από δύο υπομονάδες. Οι ερευνητές κατάφεραν να φτιάξουν στο εργαστήριο αντισώματα τα οποία δεσμεύουν την υπομονάδα που κυρίως είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση με τα ανθρώπινα κύτταρα. Επειδή αυτό το αντίσωμα προήλθε από ποντικούς, στη συνέχεια το μετέτρεψαν ώστε να περιέχει μόνο ανθρώπινες ακολουθίες στα αμινοξέα του (εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα). Ακολούθως επιβεβαίωσαν ότι η χορήγηση τους αντισώματος αυτού εμπόδιζε τη μόλυνση κυττάρων από τον ιό. Σε αυτά τα πειράματα ανθρώπινα κύτταρα εκτίθενται στον ιό και όταν αυτό γινόταν παρουσία του αντισώματος, τότε ο ιός δεν μπορούσε να μπει μέσα στα κύτταρα και αδρανοποιούνταν. Είναι επίσης σημαντικό ότι το αντίσωμα ήταν δραστικό και εναντίον άλλων συγγενικών ιών, όπως του SARS-CoV. Αυτή είναι η πρώτη αναφορά ενός (ανθρώπινου) μονοκλωνικού αντισώματος που εξουδετερώνει το SARS-CoV-2. Αυτό το αντίσωμα θα είναι χρήσιμο για την ανάπτυξη νέων τεστ ανίχνευσης του ιού, ενώ πιθανώς τα αντισώματα αυτού του είδους να μπορούν αναστείλουν την μόλυνση από τον ιό ή να βοηθήσουν στην κάθαρση του οργανισμού από τον ιό.

