

SARS-COV-2: ΟΙ ΝΕΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΜΕΛΕΤΑ Η ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΟΙΝΟΤΗΤΑ

Τα νέα δεδομένα αναφορικά με τη στρατηγική για την ταχεία ανάπτυξη φαρμάκων εναντίον του κορονοϊού συνοψίζουν οι καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ευστάθιος Κασρίτης και Θάνος Δημόπουλος. Μία προσέγγιση για την ταχεία ανάπτυξη νέων θεραπειών είναι η χρησιμοποίηση ήδη εγκεκριμένων φαρμάκων που έχουν αναπτυχθεί για άλλες χρήσεις, ως θεραπείες για τον Covid-19 (repurposing of drugs)

Σελίδες 22-23

SARS-CoV-2: Οι νέες θεραπείες που μελε

Τα νέα δεδομένα αναφορικά με τη στρατηγική για την ταχεία ανάπτυξη φαρμάκων εναντίον του κορονοϊού συνοψίζουν οι καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ευστάθιος Καστρίτης και Θάνος Δημόπουλος. Όπως επισημαίνεται, αν και οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο C-19 αναρρώνουν εντός 1 έως 3 εβδομάδων, ένα ποσοστό αναπτύσσει σοβαρή νόσο.

Επί του παρόντος διαθέτουμε σχεδόν μόνο υποστηρικτικές και όχι ειδικές αντιικές θεραπείες που οι ασθενείς χρειάζονται άμεσα. Μία προσέγγιση για την ταχεία ανάπτυξη νέων θεραπειών είναι η χρησιμοποίηση ήδη εγκεκριμένων φαρμάκων που έχουν αναπτυχθεί για άλλες χρήσεις, ως θεραπείες για την Covid-19 (repurposing of drugs). Αυτή η στρατηγική εκμεταλλεύεται τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακολογία και την τοξικότητα στον άνθρωπο αυτών των φαρμάκων και μπορεί να επιταχύνει τις κλινικές δοκιμές και τον κανονιστικό έλεγχο.

Οι κορονοϊοί

Με την εμφάνιση του SARS-CoV-2, υπάρχουν πλέον επτά κορονοϊοί που είναι γνωστό ότι μολύνουν τον άνθρωπο. Τέσσερις από αυτούς (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 και HCoV-HKU1) ευθύνονται για περίπου 30% των περιπτώσεων κοινού κρυολογήματος στους ανθρώπους. Δύο από αυτούς, ο SARS-CoV-1 και ο MERS-CoV, προκάλεσαν επίσης πρόσφατες επιδημίες με σημαντική θνησιμότητα. Οι δύο επιδημίες (SARS & MERS) επηρέασαν ένα μικρό αριθμό ασθενών σε σύγκριση με τον Covid-19, ο οποίος είναι πιο μεταδοτικός. Καθώς πριν από τον Covid-19, μόνο ο SARS-CoV-1 και ο MERS-CoV προκάλεσαν σοβαρή ασθένεια, δεν είχε δοθεί βαρύτητα στην ανακάλυψη φαρμάκων έναντι των κορονοϊών, αντίθετα π.χ. με την προσπάθεια για άλλες ιογενείς λοιμώξεις όπως η

γρίπη. Ο κύκλος ζωής του κορονοϊού περιλαμβάνει μια σειρά από στάδια τα οποία δυνητικά θα μπορούσαν να αποτελέσουν στόχο για θεραπεία. Οι ιοί δεν μπορούν να αναπαραχθούν από μόνοι τους και πρέπει να εισέλθουν σε κύτταρα για να μπορέσουν να πολλαπλασιαστούν, χρησιμοποιώντας τους μηχανισμούς του κυττάρου-στόχου. Αυτή η διαδικασία γίνεται σε στάδια. Εκτός από τους στόχους όμως που κωδικοποιεί ο ιός, υπάρχουν και πολλοί στόχοι μέσα στο κύτταρο-ξενιστή που είναι απαραίτητοι για την αντιγραφή του ιού και την πρόοδο της νόσου.

Οι πιθανοί στόχοι και οι θεραπείες

Ο κυτταρικός υποδοχέας για τον SARS-CoV-2 είναι το ένζυμο ACE2 που βρίσκεται στην επιφάνεια του κυττάρου (κυρίως σε κύτταρα στη μύτη και στον πνεύμονα). Έχει αναπτυχθεί ανασυνδυασμένο ανθρώπινο ένζυμο ACE2 (ονομάζεται rhACE2 ή APN01) που βρίσκεται υπό διερεύνηση ως θεραπεία για οξεία πνευμονική βλάβη και πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Αυτή η θεραπεία φαίνεται να είναι καλά ανεκτή σε μια δοκιμή φάσης 1 σε υγιείς εθελοντές. Το rhACE2 ότι μειώνει σημαντικά και την είσοδο ιού SARS-CoV-2 σε οργανοειδή που προέρχονται από ανθρώπινα κύτταρα, πιθανώς ενεργώντας ως «δόλωμα» για τη σύνδεση του ιού. Έτσι, κλινικές δοκιμές διερευνούν τον αποκλεισμό της εισόδου του ιού με τη χορήγηση του rhACE2 σε ασθενείς με Covid-19.

Η επιτυχής είσοδος του ιού στα κύτταρα απαιτεί τη σύνδεση της πρωτεΐνης-ακίδας του ιού με τον υποδοχέα ACE2. Αυτό απαιτεί την «ενεργοποίηση» της πρωτεΐνης-ακίδας (ουσιαστικά αποκόπτεται ένα κομμάτι της) η οποία γίνεται από το ένζυμο TMPRSS2, που επίσης βρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων (συχνά μαζί και με τον ACE2). Το φάρμακο camostat αναστέλλει το ένζυμο TMPRSS2 και έχει εγκριθεί στην Ιαπωνία για τη θεραπεία της χρόνιας παγκρεατίτιδας και

της μετεχειρητικής γαστρικής παλινδρόμησης. Τόσο το camostat όσο και το συγγενικό nafamostat φαίνεται ότι μπορούν να σταματήσουν την αντιγραφή του SARS-CoV-2 σε ανθρώπινα κύτταρα που εκφράζουν το ένζυμο TMPRSS2. Το camostat έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει τη μόλυνση με SARS-CoV-2 σε ένα μοντέλο ποντικού. Έτσι έχουν ξεκινήσει σχετικές κλινικές δοκιμές στην Ολλανδία και τη Γερμανία.

Οι κορονοϊοί χρησιμοποιούν τα ενδοσώματα για να εισέλθουν στο κύτταρο (αφού συνδεθούν με τον υποδοχέα ACE2). Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη είναι γνωστά και παλιά αντιβιοτικά που επηρεάζουν τη λειτουργία των ενδοσωμάτων. Και τα δύο φάρμακα έχουν δείξει ότι αναστέλλουν την αντιγραφή του SARS-CoV-2 στο εργαστήριο. Η αζιθρομυκίνη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο αντιβιοτικό και μπλοκάρει επίσης την κάθαρση των αυτοφαγοσωμάτων στα ανθρώπινα κύτταρα. Στο εργαστήριο, μπλοκάρει επίσης την αντιγραφή του ιού Zika και του ιού της γρίπης. Αν και τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από μικρές δοκιμές με υδροξυχλωροκίνη σε ασθενείς με Covid-19 έδειξαν κάποια ενθαρρυντικά αποτε-

λέσματα δεν υπάρχουν αποδείξεις αποτελεσματικότητας, ενώ υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας (π.χ. καρδιακές αρρυθμίες). Πολύ πρόσφατα δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Lancet μια μετα-ανάλυση που δείχνει ότι πιθανόν η χρήση της αυξάνει τελικά τη θνησιμότητα.

Μετά την είσοδο του ιού, αυτός απελευθερώνει το γενετικό του υλικό (το RNA του) μέσα στο κύτταρο, όπου χρησιμοποιείται για τη μετάφραση και την παραγωγή των πρωτεϊνών του. Αυτή



ΠΟΥ
«Κόκκινο φως» σε κλινική δοκιμή της υδροξυχλωροκίνης σε ασθενείς με Covid-19

Την αναστολή της κλινικής της κλινικής δοκιμής υδροξυχλωροκίνης ανακοίνωσε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Σύμφωνα με το Reuters, ο γενικός διευθυντής του οργανισμού Τέντρος Αντανόμ Γκεμπρεγεσούς ανακοίνωσε ότι ο ΠΟΥ διέκοψε κλινική μελέτη της φαρμακευτικής ουσίας υδροξυχλωροκίνης σε ασθενείς που νοσούν με Covid-19 για λόγους ασφαλείας.

Η αρμόδια επιτροπή του Οργανισμού διέταξε την προσωρινή παύση της δοκιμής της υδροξυχλωροκίνης στην ευρύτερη παγκόσμια κλινική μελέτη Solidarity για να εξεταστούν τα δεδομένα που αφορούν την ασφάλεια των ασθενών, σημείωσε ο κ. Γκεμπρεγεσούς, γνωστοποιώντας ότι η μελέτη των υπόλοιπων τριών θεραπειών θα συνεχιστεί.

Επισημαίνεται ότι τη μελέτη Solidarity

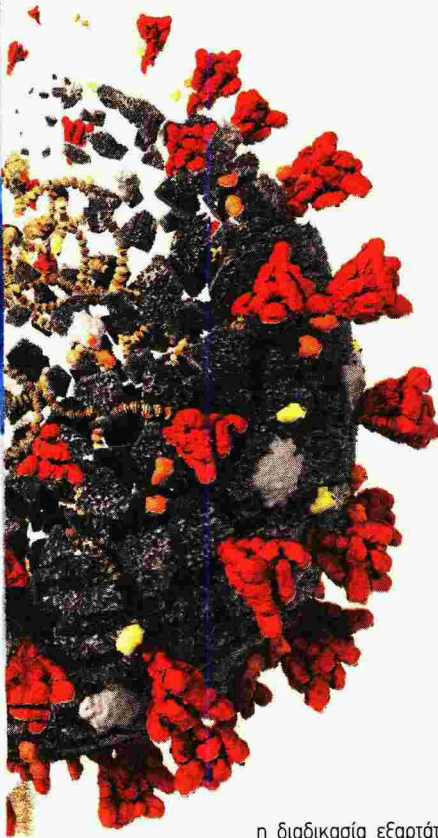
συντονίζει ο Οργανισμός σε συνεργασία με ερευνητικά κέντρα σε πολλές χώρες του κόσμου για να διαπιστώσει την αποτελεσματικότητα τεσσάρων θεραπειών κατά του νέου κορονοϊού: του remdesivir, της χλωροκίνης, της υδροξυχλωροκίνης και του ritonavir/lopinavir.

Στο μεταξύ, έρευνα που δημοσιεύτηκε την Παρασκευή στο επιστημονικό περιοδικό The Lancet συνδέει τη φαρμακευτική ουσία υδροξυχλωροκίνη με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και καρδιακά νοσήματα. Τα ευρήματα, αφορούν 96.000 ασθενείς με κορονοϊό και είναι η μεγαλύτερη ανάλυση ως τώρα για τη χρήση του φαρμάκου κατά του Covid-19. Σύμφωνα με τους ερευνητές, οι ασθενείς που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου κατά 34%, και κατά 137% υψηλότερο για αρρυθμία. Στη μελέτη γιατρών του Harvard,



του University of Utah, του University Hospital Zurich και του HCA Research Institute, περιλήφθηκαν ασθενείς που ήταν θετικοί στον Covid-19, μεταξύ 20 Δεκεμβρίου 2019 και 14 Απριλίου 2020, σε περίπου 700 κέντρα περιθαλψής παγκοσμίως. Οι κίνδυνοι αυτοί αυξήθηκαν σημαντικά σε ασθενείς που έλαβαν υδροξυχλωροκίνη

τά η επιστημονική κοινότητα



η διαδικασία εξαρτάται και από μια πρωτεΐνη του ιού που ονομάζεται RdRp και δύο άλλες που ανήκουν στις λεγόμενες πρωτεάσες. Υπάρχουν πολλά αντιϊικά φάρμακα που δρουν στις πρωτεάσες του HIV και άλλων ιών. Όμως οι πρωτεάσες του SARS-CoV-2 διαφέρουν αρκετά. Ο συνδυασμός των αναστολέων της πρωτεάσης του HIV, λοπιναβίρης και ριτοναβίρης, αποδείχθηκε αναποτελεσματικός για τη νόσο Covid-19. Η επαναχρησιμοποίηση αυτής της



Το remdesivir αναπτύχθηκε αρχικά για τη θεραπεία του Ebola και αποδείχθηκε ότι είναι ενεργό έναντι τόσο του SARS-CoV-1 και του MERS-CoV σε ζωικά μοντέλα. Έχει προχωρήσει ταχύτητα σε αρκετές κλινικές δοκιμές για τη νόσο Covid-19 και τα πρώιμα δεδομένα δείχνουν ότι έχει κάποια αποτελεσματικότητα

κατηγορίας φαρμάκων δεν φαίνεται χρήσιμη σε αυτή τη φάση. Βέβαια υπάρχουν άλλοι αναστολείς πρωτεάσης που κατευθύνονται ειδικά προς τις πρωτεάσες του κορονοϊού, σε αρχικό στάδιο ανάπτυξης.

Η πρωτεΐνη του μηχανισμού αντιγραφής του γονιδιώματος του ιού, που συμπεριλαμβάνει την πρωτεΐνη ελικάση και την πρωτεΐνη RdRp. Η ελικάση είναι ένας ελκυστικός στόχος, αλλά διαφέρει από ελικάσες άλλων ιών και οι αναστολείς της ελικάσης του ιού του απλού έρπητα (α-μεναβίρη και πρετελιβίρη) δεν είναι αποτελεσματικές έναντι των κορονοϊών. Η πρωτεΐνη RdRp εκτελεί τόσο την αντιγραφή όσο και τη μεταγραφή του RNA του ιού, και αποτελεί σαφή στόχο για τη διακοπή του κύκλου ζωής του ιού. Η RdRp είναι μια κρίσιμη πρωτεΐνη για πολλούς ιούς και υπάρχουν αναστολείς έναντι της RdRp είτε συγκεκριμένοι είτε σε κλινικές δοκιμές. Τέτοια φάρμακα είναι το remdesivir και το favipiravir.

Eremdesivir και favipiravir

Το remdesivir αναπτύχθηκε αρχικά για τη θεραπεία του Ebola και αποδείχθηκε ότι είναι ενεργό έναντι τόσο του SARS-CoV-1 και του MERS-CoV σε ζωικά μοντέλα. Το favipiravir α-

ναπτύχθηκε για τη γρίπη και εγκρίθηκε στην Ιαπωνία το 2014. Στο εργαστήριο, τόσο το remdesivir όσο και το favipiravir είναι δραστικά έναντι του SARS-CoV-2 σε ανθρώπινα κύτταρα. Το remdesivir έχει προχωρήσει ταχύτητα σε αρκετές κλινικές δοκιμές για το Covid-19 και τα πρώιμα δεδομένα δείχνουν ότι το remdesivir έχει κάποια αποτελεσματικότητα. Περαιτέρω τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με το remdesivir (και το favipiravir) συνεχίζονται. Εξετάζονται επίσης ορισμένα άλλα φάρμακα, αν και με λιγότερα στοιχεία. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας στρατηγικές του λεγόμενου φαινοτυπικού ελέγχου γίνεται προσπάθεια εντοπισμού ήδη γνωστών (και ασφαλών) φαρμάκων που μπορεί να είναι δραστικά.

Πρόκειται για μια στρατηγική για τον εντοπισμό μορίων με την ικανότητα να αλλάζουν το φαινότυπο ενός κυττάρου (πώς φαίνεται, πώς συμπεριφέρεται ή αλλαγές σε κάποιο άλλο χαρακτηριστικό που μπορεί να απεικονιστεί). Έτσι γίνεται μαζικός έλεγχος όπου καταγράφεται αν ο ιός μπορεί τελικά να εισέλθει ή να αντιγραφεί στα κύτταρα κατά την έκθεση σε κάποιο ήδη γνωστό φάρμακο ή χημική ουσία και καταγράφεται με ειδικά συστήματα απεικόνισης πώς αλλάζει το κύτταρο όταν έρθει σε επαφή με τον ιό.



με αντιβιοτικό. Ο κίνδυνος θανάτου αυξήθηκε σε 45% ενώ της αρρυθμίας σε 411%.

Έως σήμερα υπάρχουν λίγες ή καθόλου ενδείξεις ότι η χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη είναι αποτελεσματικές για τον κορονοϊό και τα νέα ευρήματα συμφωνούν με προειδοποιήσεις του FDA και του NIH ότι το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αρρυθμίες.

Προειδοποίηση για μια «άμεση δεύτερη κορύφωση» σε περιοχές που η πανδημία υποχωρεί

Την ίδια ώρα, για «άμεση δεύτερη κορύφωση» σε χώρες που οι μολύνσεις από τον κορονοϊό μειώνονται, αν άρουν πολύ νωρίς τα μέτρα για τον περιορισμό της επιδημίας, προειδοποιεί ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Ο πλανήτης εξακολουθεί να βρίσκεται στη μέση του πρώτου κύματος ξεσπάσματος του κορονοϊού, δήλωσε ο Μάικλ Ράιαν, ο επικεφαλής του Οργανισμού, για Καταστάσεις Έκτακτης Ανάγκης, σε διοικητική ενημέρωση, σημειώνοντας ότι, ενώ τα κρούσματα μειώνονται σε πολλές χώρες, εξακολουθούν να αυξάνονται στην Κεντρική και Νότια Αμερική, τη Νότια Ασία και την Αφρική.

Ο κ. Ράιαν τόνισε ότι οι επιδημίες συχνά εμφανίζονται σε κύματα, γεγονός που σημαίνει ότι τα κρούσματα θ- μπορούσαν να επανέλ-

θουν αργότερα φέτος σε μέρη όπου το πρώτο κύμα έχει υποχωρήσει. Υπάρχει επίσης η πιθανότητα τα ποσοστά μολύνσεων να αυξηθούν ξανά γρηγορότερα αν αρθούν πολύ σύντομα τα μέτρα περιορισμού του πρώτου κύματος. Πρόσθεσε ακόμη: «Όταν μιλάμε για ένα δεύτερο κύμα, παραδοσιακά αυτό που συχνά εννοούμε είναι ότι θα υπάρξει ένα πρώτο κύμα της νόσου από μόνο του, και στη συνέχεια θα επαναληφθεί μήνες αργότερα. Και αυτό μπορεί να είναι η πραγματικότητα για πολλές χώρες για πολλούς μήνες».

Τόνισε ακόμη ότι χώρες της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής πρέπει «να συνεχίσουν να εφαρμόζουν τα μέτρα δημόσιας υγείας, κοινωνικά μέτρα, μέτρα επιτήρησης, διεξαγωγής τεστ και μια ολοκληρωμένη στρατηγική για να διασφαλίσουν ότι θα συνεχίσουμε σε μια καθοδική τροχιά και δεν θα έχουμε μια άμεση δεύτερη κορύφωση».

