

## Εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 που βασίζονται στο mRNA (αγγελιαφόρο RNA)

Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ, <https://mdimop.gr/covid19/>), συνοψίζουν τα δεδομένα για την ανάπτυξη εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2.

Οι ερευνητές που μελετούν την ανάπτυξη εμβολίων βασισμένων σε γενετική πληροφορία (RNA ή DNA) έχουν ξεκινήσει τις προσπάθειες για την ανάπτυξη εμβολίου για τον COVID-19, από την στιγμή που δημοσιεύθηκε η γενετική αλληλουχία του νέου ιού. Καθώς οι γενετικές πλατφόρμες ανάπτυξης μπορούν να ελαττώσουν σημαντικά τον χρόνο μέχρι την ανάπτυξη τέτοιων εμβολίων, η πρώτη κλινική δοκιμή στις ΗΠΑ για ένα τέτοιο εμβόλιο κατά του SARS-CoV-2 ξεκίνησε μόλις 66 ημέρες μετά την δημοσίευση της γενετικής του αλληλουχίας. Πιο συγκεκριμένα, εθελοντές έλαβαν το εμβόλιο mRNA-1273, ένα υποψήφιο εμβόλιο που βασίζεται στο αγγελιαφόρο RNA (messenger RNA ή mRNA) που αναπτύχθηκε από την εταιρεία βιοτεχνολογίας Moderna, Inc. και το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργίας και Λοιμωδών Νοσημάτων (NIAID) των ΗΠΑ. Με βάση τα ενθαρρυντικά πρώιμα αποτελέσματα, το mRNA-1273 και ένα άλλο υποψήφιο εμβόλιο με βάση το mRNA, το BNT162b2, που αναπτύσσεται από την BioNTech και την Pfizer, ξεκίνησαν κλινικές δοκιμές φάσης 3, στις οποίες θα συμμετάσχουν περίπου 60.000 εθελοντές. Όμως, παρά την άνευ προηγουμένου ταχύτητα ανάπτυξης, τα εμβόλια με βάση το mRNA δεν έχουν ακόμα κλινικά αποδεδειγμένη δραστηριότητα και δεν υπάρχει κανένα εγκεκριμένο και διαθέσιμο εμβόλιο που να χρησιμοποιεί αυτή την τεχνολογία και, μέχρι τώρα, δεν έχουν δοκιμαστεί σε ανθρώπους σε κλινικές μελέτες δοκιμές μεγάλης κλίμακας. Είναι πιθανό με την COVID-19 αυτό να αλλάξει και τελικά αυτή η τεχνολογία να επιτρέψει την ταχεία ανάπτυξη και άλλων εμβολίων ακολουθώντας μια προσέγγιση plug-and-play, όπως με τα αξεσουάρ των ηλεκτρονικών συσκευών.

Τα τρέχοντα υπό ανάπτυξη αντιϊικά εμβόλια μπορεί να διακριθούν σε 2 κατηγορίες : αυτά με βάση πρωτεΐνες ή με βάση γονίδια. Τα εμβόλια με βάση τις πρωτεΐνες, παρέχουν το αντιγόνο που θα διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει ολόκληρα αδρανοποιημένα (θανατωμένα) εμβόλια, όπως στα εμβόλια κατά της πολιομυελίτιδας και της γρίπης, και εμβόλια που περιέχουν υπομονάδες/πρωτεΐνες του ιού όπως τα εμβόλια για την ηπατίτιδα Β και τον ιό των θηλωμάτων του ανθρώπου. Τα εμβόλια που βασίζονται σε γονίδια ακολουθούν διαφορετική προσέγγιση: μεταφέρουν τις γενετικές οδηγίες ώστε τα κύτταρα του ξενιστή (του εμβολιαζόμενου) να φτιάξουν το αντιγόνο, μιμούμενο με μεγαλύτερη ακρίβεια μια φυσική λοίμωξη. Στην περίπτωση των κορονοϊών, το αντιγόνο που ενδιαφέρει είναι η πρωτεΐνη-ακίδα της επιφάνειας του ιού με την οποία δεσμεύεται στα ανθρώπινα κύτταρα. Δηλαδή, δεν χορηγείται η πρωτεΐνη αλλά η πληροφορία για να φτιάξουν τα κύτταρα αυτή την πρωτεΐνη και να την παρουσιάσουν στο ανοσοποιητικό. Η προσέγγιση αυτή δεν είναι εντελώς νέα. Σε εμβόλια με ζωντανούς εξασθενημένους ιούς, όπως της ιλαράς, παρωτίτιδας και ερυθράς, οι εξασθενημένοι ιοί ενσωματώνουν τις γενετικές τους οδηγίες στα κύτταρα-ξενιστές, προκαλώντας την παραγωγή αντιγράφων του ιού που προκαλούν ανοσολογική αντίδραση. Στην νέα εκδοχή αυτών των εμβολίων που βασίζονται σε γονίδια, οι επιστήμονες συνθέτουν και εισάγουν τις γενετικές οδηγίες από το παθογόνο που ενδιαφέρει για να προκαλέσουν ανοσολογικές αποκρίσεις.

Η τεχνική του ιικού φορέα μεταφέρει γενετικές πληροφορίες σε έναν λιγότερο επιβλαβή ιό - συχνά έναν κοινό αδενοϊό που προκαλεί κρυολόγημα - που τροποποιείται ώστε να μην μπορεί να αναπαραχθεί στον ξενιστή. Τα εμβόλια με βάση DNA και mRNA παρέχουν «γυμνά» νουκλεϊκά οξέα ή, πιο πρόσφατα, τα ενθυλακώνουν σε ένα νανοσωματίδιο-φορέα. Σε καθεμία από αυτές τις ευέλικτες πλατφόρμες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι ίδιες μέθοδοι παραγωγής και καθαρισμού και εγκαταστάσεις παραγωγής για την παρασκευή

εμβολίων για διάφορες ασθένειες. Αυτές οι εξαιρετικά προσαρμόσιμες τεχνικές ήταν ήδη διαθέσιμες όταν ξεκίνησε η πανδημία της COVID-19 και το μόνο που έπρεπε να κάνουν οι ερευνητές ήταν να καταλάβουν ποιο μέρος του ιού θα έπρεπε να βάλουν στο εμβόλιο. Χάρη στην έρευνα για το SARS και το MERS, οι επιστήμονες γνώριζαν ότι έπρεπε να επικεντρώσουν την προσοχή τους στην πρωτεΐνη-ακίδα. Είχαν επίσης μάθει πώς να καθарίσουν το mRNA για να το απαλλάξουν από μολυσματικούς παράγοντες και πώς να το προστατεύσουν από την ταχεία αποικοδόμηση περικλείοντας το σε φορέα λιπιδίων. Σε αντίθεση με τα συμβατικά εμβόλια, τα εμβόλια mRNA δεν καλλιεργούνται σε αυγά ή σε κύτταρα, μια χρονοβόρα και δαπανηρή διαδικασία. Στην ουσία, αυτά τα εμβόλια είναι απλά χημικά που παράγονται σε δοκιμαστικό σωλήνα ή σε δεξαμενή. Αυτό καθιστά ευκολότερη και ταχύτερη την παραγωγή τους σε μαζική κλίμακα, αν και μέχρι σήμερα δεν έχουν παραχθεί ποτέ μαζικά.

Τριάντα πιθανά εμβόλια κατά του COVID-19 είναι σε κλινικές δοκιμές, με άλλα 139 να βρίσκονται σε προκλινική ανάπτυξη. Όμως οι προσεγγίσεις που βασίζονται σε γενετικό υλικό να έχουν πιθανό ανοσολογικό πλεονέκτημα. Εκτός από την πρόκληση της παραγωγής αντισωμάτων και βοηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων (CD4), στρατολογούν επίσης τα CD8 κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα, επίσης γνωστά ως φονικά Τ-λεμφοκύτταρα, μέσω των πρωτεϊνών του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας κατηγορίας I. Τα κύτταρα του σώματος εμφανίζουν πρωτεΐνες του ιού στην επιφάνειά τους μόνο μέσω αυτών των πρωτεϊνών, εάν τα ίδια τα κύτταρα έχουν παράγει τις πρωτεΐνες. Αν όμως απλώς χορηγηθεί μια πρωτεΐνη ή ένας νεκρός ιός, δεν μπαίνει σε αυτό το μονοπάτι και δεν εμφανίζεται στα Τ λεμφοκύτταρα, που δεν διεγείρονται.

Ανάμεσα στις διαφορετικές πλατφόρμες που βασίζονται σε γονίδια, υπάρχουν διαφορετικά πλεονεκτήματα. Καθώς δεν υπάρχει ανάγκη για ιικό φορέα (δηλαδή για ένα απενεργοποιημένο ιό που λειτουργεί σαν μεταφορικό μέσο), δεν υπάρχει ο κίνδυνος της απόρριψης του εμβολίου λόγω προϋπάρχουσας ανοσίας, που θα μπορούσε να περιορίσει την αποτελεσματικότητα. Για να αντιμετωπίσει αυτό το πρόβλημα, το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19, που βασίζεται σε ιικό φορέα και αναπτύσσεται από την AstraZeneca και το Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης, και είναι σε δοκιμές φάσης 3, χρησιμοποιεί έναν αδενοϊό που μολύνει χιμπατζήδες αντί για ανθρώπους. Όμως, είναι πιθανό ότι η προϋπάρχουσα ανοσία στους ανθρώπινους αδενοϊούς θα μπορούσε να μειώσει την ανταπόκριση στο εμβόλιο. Τα εμβόλια mRNA μπορεί να έχουν επίσης και πλεονέκτημα έναντι των εμβολίων DNA. Σε ένα εμβόλιο DNA, το γενετικό υλικό πρέπει πρώτα να εισέλθει στον πυρήνα του κυττάρου ξενιστή, από εκεί δημιουργείται το αγγελιοφόρο RNA, το οποίο ταξιδεύει έξω από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα, όπου σχηματίζεται η πρωτεΐνη από αυτό. Ωστόσο, οι γενετικές πληροφορίες μπορούν να εισέλθουν στον πυρήνα μόνο όταν το κύτταρο διαιρείται, καθιστώντας τη διαδικασία αναποτελεσματική. Οι ερευνητές προσπαθούν να λύσουν αυτό το πρόβλημα με διάφορες τεχνικές όμως η πλατφόρμα mRNA παρακάμπτει αυτό το βήμα και ενενήντα πέντε τοις εκατό των κυττάρων που έρχονται σε επαφή, προσλαμβάνουν το mRNA και παράγουν πρωτεΐνες, οπότε είναι μια εξαιρετικά αποτελεσματική διαδικασία.

Τα εμβόλια ιικού φορέα, είναι μια σχετικά πρόσφατη προσέγγιση, όμως έχουν μελετηθεί εκτενώς στον HIV και άλλες ασθένειες και το εμβόλιο της Janssen για τον Ebola, το οποίο χρησιμοποιεί 2 διαφορετικούς ιικούς φορείς, έλαβε ευρωπαϊκή άδεια τον Ιούλιο. Ωστόσο, τα εμβόλια mRNA δεν έχουν δοκιμαστεί κλινικά στον ίδιο βαθμό. Πιθανά εμβόλια mRNA κατά της λύσσας, της γρίπης, του Zika και μερικών άλλων ιών έχουν μελετηθεί σε μικρές δοκιμές πρώιμης φάσης, πολλές από τις οποίες βρίσκονται ακόμη σε εξέλιξη. Και στις δύο κλινικές δοκιμές για την λύσσα και τη γρίπη, τα υποψήφια εμβόλια πέτυχαν την ανάπτυξη εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε σημαντικά αλλά χαμηλότερα από τα αναμενόμενα επίπεδα. Επίσης αναφέρθηκαν κάποιες ήπιες και σπανιότερα πιο σοβαρές τοπικές ή συστηματικές αντιδράσεις, αν και τα σοβαρά συμβάντα ήταν σπάνια. Μέχρι στιγμής, στις πρώτες δοκιμές για την COVID-19, τα εμβόλια που βασίζονται σε πλατφόρμες mRNA έχουν

δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Αυτά τα εμβόλια φαίνεται να δημιουργούν ικανοποιητική ανοσοαπόκριση και δεν έχουν συσχετιστεί με σοβαρές αντιδράσεις. Ωστόσο, η πραγματική απόδειξη θα είναι οι δοκιμές φάσης 3 όπου θα φανεί εάν το εμβόλιο προλαμβάνει πραγματικά την ασθένεια. Η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) δήλωσε ότι ένα εμβόλιο COVID-19 θα χρειαστεί τουλάχιστον 50% αποτελεσματικότητα για να εγκριθεί.

Η ανοχή θα μπορούσε να είναι ένα άλλο ζήτημα, καθώς ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν κάποιες τοπικές αντιδράσεις ή να μην αισθάνονται καλά για περίπου μια μέρα μετά το εμβόλιο. Όπως και με οποιοδήποτε νέο φαρμακευτικό προϊόν, οι μελέτες φάσης 3 θα μπορούσαν επίσης να αποκαλύψουν σοβαρότερες ανησυχίες για την ασφάλεια και θα μπορούσαν να προκύψουν απρόσμενες ανεπιθύμητες ενέργειες αργότερα. Οι ειδικοί λένε ότι πολλοί παράγοντες υποστηρίζουν την ασφάλεια των εμβολίων mRNA. Πρώτον, το mRNA δεν μπορεί να προκαλέσει λοίμωξη. Επίσης, δεν εισέρχεται στον πυρήνα του κυττάρου, οπότε η πιθανότητα ενσωμάτωσής του στο ανθρώπινο DNA πιστεύεται ότι είναι πολύ χαμηλή. Επιπλέον, το σώμα διασπά το mRNA και τον φορέα λιπιδίων μέσα σε λίγες ώρες, καθησυχάζοντας ανησυχίες σχετικά με μακροπρόθεσμους κινδύνους. Ωστόσο, αυτή η ταχεία αποδόμηση δημιουργεί και ερωτήματα σχετικά με τη διάρκεια της προστασίας από τα εμβόλια mRNA. Τα σχήματα 2 δόσεων θα μπορούσαν να είναι πιο αποτελεσματικά. Όμως, το πόσο καιρό διαρκεί η προστασία από οποιοδήποτε εμβόλιο COVID-19 δεν θα είναι γνωστό παρά μόνο μετά την έγκριση και τη χρήση ενός εμβολίου. Αλλά, ένα εμβόλιο που είναι ασφαλές και αποτελεσματικό ακόμη και για ένα πεπερασμένο χρονικό διάστημα θα μπορούσε να είναι αρκετό για να σπάσει τον κύκλο μετάδοσης της πανδημίας.