

Μπορεί να υπάρξει υπέρ-ανοσία έναντι του SARS-CoV-2;

Καθώς τα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 λαμβάνουν σταδιακά εγκρίσεις από τις ρυθμιστικές αρχές σε ΗΠΑ και Ευρώπη, όλο και περισσότεροι πολίτες θα μπορέσουν να εμβολιαστούν ενώ λόγω της εκτεταμένης διασποράς της COVID-19, αυξάνεται διαρκώς και ο αριθμός των ανθρώπων που θα έχουν νοσήσει και έχουν αναρρώσει από τη νόσο. Τίθεται λοιπόν το ερώτημα αν οι αναρρώσαντες θα πρέπει επίσης να εμβολιαστούν, αφού λογικά θα έχουν αναπτύξει κάποιου βαθμού ανοσία έναντι του ιού SARS-CoV-2. Ωστόσο, η φυσική ανοσία που επιτυγχάνεται μετά από μια λοίμωξη με έναν ιό ή μικρόβιο δεν είναι απαραίτητα ανώτερη ή ισχυρότερη της ανοσίας που επιτυγχάνεται μέσω των εμβολίων για το ίδιο νόσημα, και υπάρχουν πολλά σχετικά παραδείγματα. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης, Ιωάννης Ντάνασης, Πάνος Μαλανδράκης, Μαρία Γαβριατοπούλου** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) επεξηγούν τα διαθέσιμα δεδομένα με βάση πρόσφατο άρθρο των Dennis R Burton και Eric J Topol στο έγκριτο περιοδικό Nature Medicine (Toward superhuman SARS-CoV-2 immunity?, Nature Medicine 2020, s41591-020-01180-x).

Πολλοί επιστήμονες πιθανώς θα συμφωνούσαν ότι «Η φυσική μόλυνση προσφέρει καλύτερη ανοσία από αυτή που προσφέρει ο εμβολιασμός». Πράγματι, υπάρχουν πολλά παθογόνα για τα οποία η φυσική λοίμωξη προκαλεί ισχυρότερες ανοσολογικές αντιδράσεις και εάν κάποιος επιβιώσει από αυτή τη λοίμωξη, τότε θα αναπτύξει πιο μακροχρόνια ανοσία συγκριτικά με τον αντίστοιχο εμβολιασμό. Τυπικό παράδειγμα μιας τέτοιας λοίμωξης αποτελεί η ιλαρά. Οι επιζήσαντες της ιλαράς αναπτύσσουν δια βίου ανοσία έναντι του ιού, εφόσον βέβαια ξεπεράσουν τον κίνδυνο εγκεφαλίτιδας, πνευμονίας και θανάτου από την νόσο. Αντίθετα, ο εμβολιασμός κατά της ιλαράς απαιτεί δύο δόσεις του εμβολίου και μπορεί να μην προσφέρει πλήρη και δια βίου προστασία, αν και έχει αποδειχθεί ότι είναι αρκετά καλός για τον έλεγχο της νόσου όταν εφαρμόζεται σε ευρεία κλίμακα. Πράγματι, ο εμβολιασμός για την ιλαρά ουσιαστικά εξαφάνισε την νόσο όπου εφαρμόστηκε καθολικά.

Όμως, σε αντίθεση με το παράδειγμα του ιού της ιλαράς, υπάρχουν άλλοι παθογόνοι οργανισμοί για τους οποίους ο εμβολιασμός δημιουργεί ισχυρότερες ανοσολογικές αντιδράσεις και αποτελεσματικότερη προστασία από αυτή που δημιουργεί η φυσική λοίμωξη. **Σε αυτές τις περιπτώσεις, το ανθρώπινο εμβόλιο μπορεί να χαρακτηριστεί ότι προάγει την «υπερ-ανοσία» έναντι του παθογόνου.** Πιο συγκεκριμένα, ένα τέτοιο εμβόλιο προκαλεί ανοσολογικές αποκρίσεις που είναι πιο ισχυρές από αυτές που δημιουργούνται μετά από φυσική μόλυνση. Ένα τέτοιο χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ο τέτανος. Η μόλυνση με το βακτήριο που προκαλεί τέτανο έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή της εξαιρετικά ισχυρής τοξίνης του τετάνου που ακόμα και σε μικρές ποσότητες αρκεί για να προκαλέσει σοβαρή νόσο (και θάνατο) αλλά παρόλα αυτά δεν μπορεί να προκαλέσει ισχυρή ανοσολογική απόκριση. Ωστόσο, ο εμβολιασμός με μια αδρανοποιημένη μορφή της τοξίνης (τοξοειδές του τετάνου) δημιουργεί ισχυρή ανοσολογική ανταπόκριση και παραγωγή αντισωμάτων που παρέχουν προστασία έναντι της τοξίνης για μια δεκαετία και πιθανώς περισσότερο. Ως εκ τούτου, συνιστάται εμβολιασμός έναντι του τετάνου ακόμη και για όσους έχουν μολυνθεί με το βακτήριο και έχουν παρουσιάσει κλινικά συμπτώματα, καθώς και για εκείνους που μπορεί να έχουν απλώς εκτεθεί.

Ένα άλλο παράδειγμα από τον κόσμο των βακτηρίων είναι ο Αιμόφιλος της Ινφλουένζας τύπου Β (Hib). Ο Hib προκαλεί μια ποικιλία σοβαρών λοιμώξεων, όπως μηνιγγίτιδα, πνευμονία ακόμα και σηψαιμία. Η επιφάνεια του βακτηρίου προστατεύεται από μια στοιβάδα σακχάρων, η οποία συνήθως εμποδίζει την δράση των αντισωμάτων. Ωστόσο, η ανοσολογική απόκριση έναντι του μικροβίου μπορεί να βελτιωθεί σημαντικά με ένα «συζευγμένο» εμβόλιο που βασίζεται στη σύνδεση των σακχάρων με μια πρωτεΐνη. Ως αποτέλεσμα, η ανοσολογική απόκριση στον εμβολιασμό έναντι του αιμόφιλου ενισχύεται σημαντικά σε σχέση με την απόκριση στη φυσική μόλυνση από το μικρόβιο. Σήμερα το εμβόλιο αυτό χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών σε πολλές ανεπτυγμένες χώρες και έχει μειώσει δραματικά τη συχνότητα εμφάνισης μηνιγγίτιδας από τον αιμόφιλο.

Μεταξύ των ιών, η πρώτη κλασική περίπτωση στην οποία τα εμβόλια δημιουργούν ανοσία ανώτερη από εκείνη που προκαλείται από τη φυσική λοίμωξη είναι ο ιός της ανεμευλογιάς, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει τον έρπητα ζωστήρα. Ο ιός αυτός (VZV – Varicella Zoster Virus) προκαλεί την ανεμευλογία σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, όμως παραμένει στον οργανισμό σε «λανθάνουσα κατάσταση» και μπορεί να ενεργοποιηθεί εκ νέου στη μετέπειτα ζωή και να προκαλέσει έρπητα ζωστήρα. Η ανοσία λοιπόν που προκύπτει από την πρωτογενή λοίμωξη με τον ιό δεν αποτρέπει την εκδήλωση της ασθένειας σε εκείνους που αναπτύσσουν έρπητα ζωστήρα. Ωστόσο, τα πρόσφατα αναπτυγμένα εμβόλια Zostavax και Shingrix προσφέρουν προστασία από έρπητα ζωστήρα. Το Shingrix προστατεύει περίπου το 90% των εμβολιασθέντων. Η προστατευτική δράση τους φαίνεται να βασίζεται σε αντισώματα αλλά και στα CD4 + T-λεμφοκύτταρα.

Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα ανοσίας ισχυρότερης αυτής που προκαλείται από τη φυσική μόλυνση είναι το εμβόλιο κατά του ιού του ανθρώπινου θηλώματος (HPV-Human Papilloma Virus). Τα στελέχη του HPV που προκαλούν καρκίνο τραχήλου της μήτρας κ.α., εισέρχονται στο σώμα μέσω του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων, όμως, η ανοσολογική ανταπόκριση μέσω αντισωμάτων που προκαλείται από την φυσική λοίμωξη δεν είναι ισχυρή και επιπλέον απαιτεί πολύ χρόνο για να εκδηλωθεί, ίσως και περισσότερο από 8 μήνες. Αντίθετα, δύο ή τρεις διαδοχικές δόσεις με ένα από τα εμβόλια κατά του HPV προκαλούν ισχυρές ανοσολογικές αποκρίσεις και παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων που προλαμβάνουν την είσοδο του ιού στα κύτταρα-στόχους και την επακόλουθη μόλυνση. Τα εμβόλια κατά του HPV βασίζονται στην ενσωμάτωση μίας πρωτεΐνης της επιφάνειας του ιού σε σωματίδια που μοιάζουν με τον φυσικό ιό. Τα εμβόλια αυτά έχει αποδειχθεί ότι προσφέρουν πλήρη προστασία έναντι του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

Όσον αφορά στον κορωνοϊό, η φυσική λοίμωξη ή το εμβόλιο προσφέρει μεγαλύτερη προστασία? Η απάντηση σε αυτήν την ερώτηση θα δοθεί καθώς συλλέγονται περισσότερα δεδομένα από τις συνεχιζόμενες μελέτες της φυσικής λοίμωξης και των εμβολίων. Τα αρχικά αποτελέσματα από τις ενδιάμεσες αναλύσεις των δύο εμβολίων τεχνολογίας mRNA έναντι του SARS-CoV-2 των εταιρειών Pfizer / BioNTech και Moderna δείχνουν ελάττωση του κινδύνου λοίμωξης περίπου κατά 95%. Η προστασία έναντι της λοίμωξης έχει συσχετιστεί με την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων τόσο σε μελέτες με εμβόλια όσο και σε μελέτες παθητικής ανοσοποίησης μέσω μεταφοράς αντισωμάτων σε πειράματα σε ζώα. Επιπλέον, αυτά τα εξουδετερωτικά αντισώματα φαίνεται να είναι αποτελεσματικά και ως προς την πρόληψη της αρχικής λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 στους ανθρώπους, γεγονός

που δείχνει ότι μπορούν να συμβάλουν καθοριστικά στην προστασία από την λοίμωξη COVID-19. Πολλά από τα τρέχοντα εμβόλια στις κλινικές δοκιμές επάγουν την παραγωγή υψηλών επιπέδων εξουδετερωτικών αντισωμάτων που σύμφωνα με τις μελέτες στα ζωικά μοντέλα παρέχουν προστασία. Επιπλέον, ακόμη και αν τα επίπεδα των εξουδετερωτικών αντισωμάτων που επιτυγχάνονται δεν παρέχουν πλήρη ανοσία και δεν επαρκούν για την πρόληψη των συμπτωμάτων της νόσου από το ανώτερο αναπνευστικό (που μοιάζουν με του κοινού κρυολογήματος), μπορεί να είναι ικανά να αποτρέψουν τις σοβαρές εκδηλώσεις και επιπλοκές της νόσου από το κατώτερο αναπνευστικό (δηλαδή να προλαμβάνουν την πνευμονία από τον SARS-CoV-2). Ωστόσο, δεν είναι ακόμα σαφές σε ποιο βαθμό τα εμβόλια μπορεί να εμποδίζουν τη μετάδοση του ιού από έναν εμβολιασμένο άτομο που μολύνθηκε από τον ιό σε ένα επίνοσο άτομο (δηλαδή σε κάποιο άτομο που δεν έχει ανοσία έναντι του ιού). Σύμφωνα με τις διαθέσιμες μελέτες, η φυσική λοίμωξη COVID-19 οδηγεί σε ανοσολογική απόκριση που διαφέρει σημαντικά από άνθρωπο σε άνθρωπο, όπως διαφέρει και ο τίτλος των εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Επιπλέον, φαίνεται ότι σε μερικούς αναρρώσαντες ο τίτλος των αντισωμάτων φθίνει με το χρόνο, και πράγματι υπάρχουν αναφορές επανεμφάνισης της νόσου σε άτομα που έχουν αναρρώσει από την αρχική λοίμωξη COVID-19, και ίσως σχετίζονται με ανεπαρκή αρχική ανοσολογική απόκριση. Ένας δεύτερος πιθανός παράγοντας ανοσιακής προστασίας έναντι του SARS-CoV-2 είναι ο βραχίονας της κυτταρικής ανοσίας, για την οποία η έρευνα βρίσκεται ακόμα σε εξέλιξη. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, τα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 αναμένεται να προκαλέσουν σημαντικές ανοσολογικές αποκρίσεις και από το βραχίονα της κυτταρικής ανοσίας. Τόσο για την διερεύνηση του βαθμού της ανοσίας μετά τη φυσική μόλυνση όσο και για την ανοσία μετά τον εμβολιασμό είναι απαραίτητη η διενέργεια εκτεταμένων μοριακών και επιδημιολογικών μελετών προκειμένου να καθοριστεί η διάρκεια της προστατευτικής ανοσίας και ο βέλτιστος τρόπος ενίσχυσής της μέσω του εμβολιασμού.

Συμπερασματικά, υπάρχει αισιοδοξία ότι η διεθνής επιστημονική προσπάθεια θα οδηγήσει σε εμβόλια που εκλύουν ισχυρές ανοσολογικές ανταποκρίσεις και αποτελεσματική προστασία έναντι της λοίμωξης COVID-19, όπως τα εμβόλια mRNA. Επίσης υπάρχει πιθανότητα αυτή η ανοσολογική απόκριση μπορεί να είναι ακόμα και ανώτερη από αυτή που εκλύει η φυσική λοίμωξη, αποφεύγοντας παράλληλα τους κινδύνους νόσησης και μοιραίων επιπλοκών της φυσικής λοίμωξης.