



ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΣΤΙΣ ΗΠΑ

Η σημασία των μεταλλάξεων του SARS-CoV-2



ΤΟΥ ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ, πρώτου ΕΚΠΑ

Σε πρόσφατη δημοσίευση στο περιοδικό JAMA με τίτλο Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? ακολουθείται η σημασία των μεταλλάξεων του SARS-CoV-2. Η βιβλιογραφία ανασκοπείται από τους καθηγητές του ΕΚΠΑ Δημήτριο Παρασκευή (αναπληρωτής καθηγητής Επιδημιολογίας & Προληπτικής Ιατρικής, ΕΚΠΑ) και Θάνο Δημόπουλο (καθηγητής Θεραπευτικής και Πρύτανης ΕΚΠΑ). Κατά τη διάρκεια της πανδημίας του κορωνοϊού SARS-CoV-2, αναπτύχθηκαν μεταλλάξεις στον ιό που προσέλκυαν την προσοχή των μέσων μαζικής ενημέρωσης. Για κάποιες μεταλλάξεις όπως η D614G, πολλοί επιστήμονες ήταν δύσπιστοι σχετικά με τη σημασία της, αλλά η εμφάνιση της νέας ομάδας B.1.1.7 στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει προκαλέσει έντονη ανησυχία. Η μελέτη των νέων παραλλαγών του ιού, απαιτεί κατανόηση της εξέλιξης και της γενετικής ή μοριακής επιδημιολογίας του SARS-CoV-2.

Μεταλλάξεις, ιικά στελέχη και διασπορά
Οι μεταλλάξεις προκύπτουν ως φυσικό επακόλουθο του ιικού πολλαπλασιασμού. Οι ιοί RNA μεταλλάσσονται συχνότερα περισσότερο από τους ιούς DNA, αλλά οι κορωνοϊοί, εμφανίζουν λιγότερες μεταλλάξεις από τους περισσότερους ιούς RNA επειδή διαθέτουν δι-ορθωτικούς μηχανισμούς του γενετικού τους υλικού. Οι μεταλλάξεις που προσδίδουν κάποιο πλεονέκτημα στον ιικό πολλαπλασιασμό, τη μετάδοσή ή τη διαφυγή από την ανοσιακή απόκριση του ξενιστή πιθανόν θα κυριαρχήσουν, ενώ αντίθετα οι με μεταλλάξεις που προσδίδουν μειονέκτημα τείνουν να εξαλειφθούν από τον πληθυσμό των ιικών στελεχών. Η παραπάνω διαδικασία αποτελεί τη «φυσική επιλογή». Τα στελέχη που εμφανίζονται κάθε φορά μπορεί να αφεθούν στο γονιδίωμα αυτών των ιών θα κυριαρχήσουν κατά τύχη ανεξάρτητα από τα βιολογικά χαρακτηριστικά τους. Η αλληλεπίδραση μεταξύ της φυσικής επιλογής και τυχαίων γεγονότων διαμορφώνει την εξέλιξη του ιού εντός του ξενιστή, σε κοινότητες και σε πιο εκτεταμένες γεωγραφικές περιοχές.
Αν και οι όροι μετάλλαξη, παραλλαγή και στέλεχος

χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικά για την περιγραφή της επιδημιολογίας του SARS-CoV-2, οι διαφορές είναι σημαντικές. Η μετάλλαξη αναφέρεται σε μια αντικατάσταση στο γενετικό υλικό ή την πρωτεΐνη του ιού. Η D614G αποτελεί μια αντικατάσταση στη θέση 614 της εξωτερικής γλυκοπρωτεΐνης. Τα ιικά γονιδιώματα που έχουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη χαρακτηρίζονται ως παραλλαγές. Αυτός ο όρος είναι όμως λιγότερο ακριβής επειδή 2 παραλλαγές μπορεί να διαφέρουν κατά 1 ή περισσότερες μεταλλάξεις. Συνήθως αναφερόμαστε σε μια παραλλαγή όταν ένα στέλεχος έχει διαφορετικό φαινότυπο (π.χ., διαφορές στην αντιγονικότητα, τη μεταδοτικότητα ή τη λοιμοτοξικότητα).

Spike D614G

Η μετάλλαξη D614G στην εξωτερική γλυκοπρωτεΐνη του SARS-CoV-2 εντοπίστηκε για πρώτη φορά στις αρχές Μαρτίου 2020 και εξαπλώθηκε παγκοσμίως μέσα στον επόμενο μήνα. Αρχικά θεωρήθηκε ότι η μετάλλαξη εμφανίστηκε ανεξάρτητα σε διαφορετικές περιοχές, αλλά στη συνέχεια η D614G εντοπίστηκε και σε στελέχη σε αρκετές περιοχές της Κίνας στα τέλη Ιανουαρίου 2020. Αυτό το γεγονός εξηγεί ότι η παγκόσμια διασπορά αυτής της μετάλλαξης θα μπορούσε να οφείλεται από τυχαία «φαινόμενα ιδρυτών», στα οποία οι αρχικοί ιοί που μεταδόθηκαν στα περισσότερα μέρη έτυχε να έχουν την D614G.

Αυτή η εύλογη υπόθεση οδήγησε πολλούς να αμφισβάζουν ότι η μετάλλαξη D614G παρέχει κάποιο πλεονέκτημα, παρά τα in vitro δεδομένα που δείχνουν ότι ο ιός την D614G προσδένεται πιο αποτελεσματικά στον υποδοχέα.

Spike N453Y και μινκ

Ο SARS-CoV-2 εντοπίστηκε σε εκτροφές μινκ στις Κάτω Χώρες και στη Δανία στα τέλη της άνοιξης και στις αρχές του καλοκαιριού 2020. Η έρευνα δείχνει ότι μεταδόσεις μπορούν να συμβούν από τον άνθρωπο σε μινκ και αντίστροφα. Στις αρχές Νοεμβρίου 2020, οι αρχές της Δανίας ανέφεραν 214 κρούσματα σε εκτροφεία μινκ. Πολλές αλληλουχίες του SARS-CoV-2 από την Ολλανδία και τη Δανία είχαν τη μετάλλαξη Y453F στην περιοχή πρόσδεσης της εξωτερικής πρωτεΐνης με τον υποδοχέα. Η μετάλλαξη αυτή ισχυροποιεί την αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα των μινκ. Ο ιός από έντοκα άτομα στη Δανία βρέθηκε να έχουν μια παραλλαγή που χαρακτηρίστηκε ως ομάδα 5, η οποία περιλαμβάνει 3 επιπλέον μεταλλάξεις στην περιοχή spike (διαγραφή 69-70, I692Y και M1229I). Ο πολλαπλασιασμός του SARS-CoV-2 σε μινκ είναι ανσηματική, γιατί η συνεχιζόμενη εξέλιξη του ιού σε ζώα θα μπορούσε ενδοχομένως να οδηγήσει σε νέα στελέχη με άγνωστα χαρακτηριστικά που θα

μπορούσαν να μεταδοθούν στον άνθρωπο και σε άλλα θηλαστικά. Για τον λόγο αυτό, πολλές χώρες εφάρμοσαν απαγές μεγάλης κλίμακας μινκ στις εκτροφές.

Η ομάδα B.1.1.7 και N501Y

Η ομάδα B.1.1.7 (ονομάζεται επίσης 501Y.V1) εξαπλώνεται γρήγορα στη νοτιοανατολική Αγγλία. Η ομάδα αυτή ταυτοποιήθηκε τον Σεπτέμβριο 2020 και περιλαμβάνει 17 μεταλλάξεις, γεγονός που υποδηλώνει σημαντική προγενέστερη εξέλιξη, πιθανόν σε άνθρωπο με μακρά περίοδο λοίμωξης. Μέχρι την 28η Δεκεμβρίου 2020, αυτή η ομάδα αφορά περίπου το 28% των μολύνσεων στην Αγγλία και πληθυσμιακά μοντέλα εκτιμούν ότι εξαπλώνεται 56% πιο αποτελεσματικά από άλλους ιούς. Σε αντίθεση με τη D614G, η οποία μεταδόθηκε λόγω τύχης, η ομάδα B.1.1.7 άρχισε να μεταδίδεται όταν ήδη υπήρχε αυξημένη μεθόδωση διαφορετικών στελεχών στην κοινότητα. Αυτό υποδηλώνει την πιθανότητα ότι η ομάδα αυτή είναι πιο μολυσματική σε επίπεδο πληθυσμού. Παρότι τα προστατευτικά μέτρα όπως η χρήση μάσκας η κοινωνική αποστασιοποίηση, οι περιορισμοί των συναθροίσεων παραμένουν αποτελεσματικά, ο έλεγχος της διασποράς ιών που είναι πιο μολυσματικοί θα απαιτούσε πιθανόν αυστηρότερη εφαρμογή και ευρεία υιοθέτηση αυτών των μέτρων.

Αποτελεσματικότητα εμβολίου

Υπάρχει έντονο ενδιαφέρον για το αν οι μεταλλάξεις στην εξωτερική γλυκοπρωτεΐνη μπορούν να διαφύγουν της ανοσιακής απόκρισης, ή ακόμα να θέσουν σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα των εμβολίων. Προς το παρόν η επιλογή στελεχών με συγκεκριμένες μεταλλάξεις δεν μπορεί να καθοδηγηθεί από την ανοσιακή απόκριση του ξενιστή επειδή τα άτομα που έχουν αναπτύξει ανοσία είναι πολύ λίγα. Αντίθετα, αν ο ιός έχει μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που αυξάνουν τη μολυσματικότητα, θα μπορούσε πιθανόν να κυριαρχήσει. Επειδή τα τρέχοντα εμβόλια προκαλούν ανοσιακή απόκριση σε ολόκληρη την εξωτερική γλυκοπρωτεΐνη, πιθανολογείται ότι μπορεί να επιτευχθεί αποτελεσματική προστασία παρά τις μεταλλάξεις του SARS-CoV-2.

Στρατηγική εμβολιασμού έναντι του SARS-CoV-2 στις ΗΠΑ

Ο σχεδιασμός της εμβολιαστικής στρατηγικής έναντι του SARS-CoV-2 αποτελεί πραγματική πρόκληση. Η επιλογή της απειθκευσης εμβολίων ώστε να εξασφαλιστεί η έγκαιρη χορήγηση της δεύτερης δόσης έναντι της χορήγησης της πρώτης δόσης του εμβολίου σε όσο το δυνατόν περισσότερα άτομα είναι ιδιαίτερα δύσκολη. Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της

Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Ιωάννης Ντόνας, Μαρία Γαβριατοπούλου και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) ανασκοπίζουν τα νεότερα δεδομένα. Ο εκλεγμένος πρόεδρος των ΗΠΑ Joe Biden ανσκόησε την Παρασκευή ότι υποστηρίζει την προσέγγιση να ελευθερωθούν όλα τα διαθέσιμα εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 ώστε να εμβολιαστεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού, παρά να κρατηθούν ώστε να διασφαλιστεί η έγκαιρη χορήγηση της δεύτερης δόσης. Με αυτό τον τρόπο ο Joe Biden παρέχει το πρώτο δείγμα γραφής σχετικά με το πώς πρόκειται να τροποποιήσει τον σχεδιασμό της απειρόχουσας κυβέρνησης του Donald Trump και να προχωρήσει σε μαζικό εμβολιασμό του πληθυσμού. Λεπτομέρειες σχετικά με τον ακριβή σχεδιασμό της κυβέρνησης του Joe Biden θα ανακοινωθούν τις επόμενες μέρες όταν αναλάβει την εξουσία στις 20 Ιανουαρίου 2021. Σημειώνεται ότι το πρώτο εμβόλιο έναντι του SARS-CoV-2 που έλαβε έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές και αναπτύχθηκε από τις εταιρείες Pfizer/BioNTech απαιτεί τη χορήγηση δεύτερης αναμνηστικής δόσης του εμβολίου 21 ημέρες μετά την πρώτη δόση ώστε να επιτύχει την επιδιωκόμενη αποτελεσματικότητα με βάση τα δεδομένα των κλινικών μελετών. Το εμβόλιο της εταιρείας Moderna απαιτεί και αυτό τη χορήγηση δύο δόσεων, αλλά με απόσταση 28 ημερών μεταξύ τους. Η κυβέρνηση του προέδρου Trump με βάση τις επισημώσεις των αξιωματούχων σε θέματα υγείας υποστηρίζει ότι το 50% των διαθέσιμων δόσεων θα πρέπει να διατηρηθεί ώστε να εμβολιαστούν έγκαιρα με τη δεύτερη δόση όσοι έχουν λάβει την 1η δόση του εμβολίου, λαμβάνοντας υπόψη ότι η παρασκευή των εγκριθέντων εμβολίων αποτελεί μια νέα διαδικασία. Σε διαφορετική περίπτωση, υποστηρίζεται ότι μερικοί εμβολιασμένοι θα ήταν σε κίνδυνο να καθυστερήσει η δεύτερη δόση τους ή κάποιας δόσης εμβολίου που είχε προγραμματιστεί να χορηγηθούν ως αρχικές δόσεις σε κάποια άτομα θα μετατρέπονταν σε αναμνηστικές δόσεις για τους ήδη εμβολιασθέντες και έτσι θα καθυστερούσε ο εμβολιασμός του πληθυσμού. Ωστόσο, η Δημοκρατική κυβέρνηση συνυπογράφουν έγγραφο σύμφωνα με το οποίο υποστηρίζουν ότι ο σχεδιασμός για την παραγωγή και τη διανομή των εμβολίων της απειρόχουσας κυβέρνησης έγινε με βιασύνη, σύμφωνα με τη Washington Post. Σημειώνουν επίσης ότι οι ΗΠΑ και ο αμερικανικός λαός χρειάζονται περισσότερα εμβόλια ώστε να αντιμετωπιστεί η πανδημία COVID-19, και ειδικά μετά τον εντοπισμό νέου στελέχους του ιού SARS-CoV-2 που θεωρείται πιο μεταδοτικό και δυνητικά πιο θανατηφόρο.