Μεταλλάξεις διαφυγής του SARS-CoV-2

Media: ΘΕΣΣΑΛΙΑ | Page: 25 | Published at: 06-02-2021
Author: | Surface: 1063.74 cm² | Circulation: 0
Subjects:

ΙΣΩΣ ΟΔΗΓΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΠΑΝΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΥΡΡΟΩΝ ΚΡΟΥΣΜΑΤΩΝ

Μεταλλάξεις διαφυγής του SARS-CoV-2

ΤΟΥ
ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,
πρύτανη του ΕΚΠΑ

Η ανάδυση νέων στελεχών του SARS-CoV-2 προκαλεί ιδιαίτερο προβληματισμό στη διεθνή επιστημονική κοινότητα και ανησυχία σχετικά με την πορεία της πανδημίας COVID-19.

Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Ιωάννης Ντάνασης, Μαρία Γαβριατοπούλου και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) (https://mdimop.gr/covid19/) συνοψίζουν τα νεότερα δεδομένα. Το στέλεχος Β.1.351 ανιχνεύτηκε αρχικά στη Νότια Αφρική, ενώ πλέον εντοπίζεται σε όλο και περισσότερες χώρες παγκοσμίως. Το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC) ξεκίνησε έρευνα για τη διερεύνηση τριών κρουσμάτων COVID-19 με το στέλεχος Β.1.351. Κανένα από τα περιστατικά δεν είχε ιστορικό ταξιδιού σε ξένη χώρα και δεν σχετίζονταν μεταξύ τους. Αυτό υποδεικνύει ότι πιθανότατα το νέο στέλεχος μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο στην κοινότητα. Το CDC και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) δηλώνουν προβληματισμό ως προς το νέο στέλεχος, καθώς, επειδή φέρει μεταλλάξεις στην περιοχή της πρωτεϊνικής ακίδας S, μπορεί ο ιός να γίνει πιο επικίνδυνος. Μια από αυτές τις μεταλλάξεις χαρακτηρίζεται ως μετάλλαξη διαφυγής, καθώς επιτρέπει στον ιό να διαφεύγει της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού. Αυτό ισχύει για την ανοσία τόσο μετά από φυσική λοίμωξη, όσο και μετά από εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2, καθώς και για τη θεραπεία με αντισώματα που ετοιμάζονται στο εργαστήριο. Η εν λόγω μετάλλαξη ονομάζεται E484K και έχει ανιχνευτεί σε διάφορα στελέχη του SARS-CoV-2, όπως στο Β.1.351 της Νοτίου Αφρικής, στο P.1 της Βραζιλίας και στο Β.1.1.7 του Ηνωμένου Βασιλείου. Όλα τα προαναφερθέντα στελέχη έχουν ανιχνευτεί στις ΗΠΑ παρά τον περιορισμένο αριθμό γονιδιωματικών αναλύσεων. Το στέλεχος Β.1.1.7 έχει ανιχνευτεί σε 32 πολιτείες, το στέλεχος Β.1.351 σε 2 πολιτείες και το στέλεχος P.1 σε 1 πολιτεία. Ο καθηγητής Μικροβιολογίας και Ανοσολογίας John Moore θεωρεί ότι η εξάπλωση των νέων στελεχών είναι αρκετά πιο ευρεία στην κοινότητα απ' όσο φαίνεται. Χαρακτηριστική είναι η εκτίμηση του Ινστιτούτου Αξιολόγησης και Δεικτών Υγείας του Πανεπιστημίου της Ουάσιγκτον, σύμφωνα με την οποία είναι πιθανό οι ΗΠΑ να καταγράψουν 654.000 θανάτους από COVID-19 εάν επικρατήσει το στέλεχος Β.1.351 και οι πολίτες σταματήσουν να φορούν μάσκες και να τηρούν τα μέτρα σωματικής απομάκρυνσης μετά τον εμβολιασμό. Σημειώνεται ότι έως σήμερα περισσότεροι από 445.000 Αμερικανοί έχουν καταλήξει λόγω COVID-19. Οι μεταλλάξεις διαφυγής αναδύονται ως αποτέλεσμα της εξελικτικής πίεσης που ασκείται στον ιό και στην προσπάθεια του τελευταίου να επιβιώσει. Αυτό συμβαίνει συνήθως στην περίπτωση μιας ατελούς ανοσολογικής απάντησης, όπως όταν ένα άτομο με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα προσπαθεί να καταπολεμήσει τον ιό για μήνες. Οι μεταλλάξεις διαφυγής λόγω μη ικανοποιητικής ανοσιακής απάντησης μπορεί να προκληθούν και στην περίπτωση που επεκταθεί σημαντικά το χρονικό διάστημα μεταξύ πρώτης και δεύτερης δόσης ενός εμβολίου. Κατά την ενδιάμεση περίοδο μεταξύ των δύο εμβολιαστικών δόσεων παράγονται αδύναμα αντισώματα και μπορεί να υπάρχει έτσι πρόσφορο έδαφος για την εμφάνιση νέων μεταλλάξεων. Υπό αυτό το πρίσμα, η απόφαση του Ηνωμένου Βασιλείου να επεκτείνει κατά αρκετούς μήνες το χρονικό διάστημα μεταξύ πρώτης και δεύτερης δόσης του εμβολίου κρίνεται μάλλον επισφαλής. Η εμφάνιση της νέας μετάλλαξης E484K σε διαφορετικά στελέχη σε διαφορετικά μέρη του κόσμου υποδηλώνει ότι προσφέρει ιδιαίτερο πλεονέκτημα επιβίωσης στον SARS-CoV-2. Υπολογίζεται ότι απαιτούνται έως και 8 φορές υψηλότεροι τίτλοι αντισωμάτων για να αντιμετωπίσει ο οργανισμός τα νέα στελέχη που φέρουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη. Τα διαθέσιμα εμβόλια φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικά ενάντια στα νέα στελέχη, αν και όχι σε ποσοστά άνω του 90%. Γι' αυτό και ο διευθυντής του Εθνικού Ινστιτούτου Αλλεργίας και Λοιμωδών Νοσημάτων δρ. Anthony Fauci σημειώνει την ανάγκη για άμεσο εμβολιασμό του πληθυσμού.

Εμβολιασμός έναντι COVID-19 σε άτομα με ενδοκρινολογικές διαταραχές

Έχει παρατηρηθεί σε διεθνές επίπεδο ότι αρκετοί ασθενείς με συχνές ενδοκρινολογικές διαταραχές, όπως η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, έχουν επιφυλάξεις ή και αρνούνται να εμβολιαστούν έναντι COVID-19. Το γεγονός αυτό ώθησε την Ευρωπαϊκή Ενδοκρινολογική Εταιρεία να εκδώσει πρόσφατα σχετικές οδηγίες. Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Λίνα Πάσχου, Θεοδώρα Ψαλτοπούλου και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) (https://mdimop.gr/covid19/) συνοψίζουν τις οδηγίες αυτές (http://ow.ly/wQ0950Dr4QV). Οι κλινικές μελέτες που οδήγησαν τις ευρωπαϊκές και αμερικανικές αρχές υγείας (EMA και FDA) να εγκρίνουν τα δύο πρώτα εμβόλια συμπεριέλαβαν περισσότερους από 40.000 και 30.000 εθελοντές αντίστοιχα, ηλικίας από 16 έως και άνω των 75 ετών. Μεταξύ αυτών υπήρχαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία, κακοήθειες, HIV λοίμωξη, χρόνια πνευμονική νόσο, καρδιαγγειακή και νηπατική νόσο, σε σταθερή κατάσταση υγείας. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των εμβολίων στους ασθενείς αυτούς ήταν συγκρίσιμες με τα υγιή άτομα που συμμετείχαν στις μελέτες. Επιπρόσθετα, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ δηλώνει ότι τα άτομα με αυτοάνοσα νοσήματα που δεν έχουν άλλες αντενδείξεις, μπορούν να εμβολιαστούν κανονικά. Η Ευρωπαϊκή Ενδοκρινολογική Εταιρεία τονίζει λοιπόν ότι οι συστάσεις για εμβολιασμό έναντι COVID-19 σε ασθενείς με ενδοκρινολογικές διαταραχές, όπως αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, νόσο Graves, νόσο Addison, αδενώματα υπόφυσης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή παχυσαρκία, σε σταθερή κλινική κατάσταση δεν πρέπει να διαφέρουν από τις συστάσεις που ισχύουν για τον γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με επινεφριδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να ενημερώνονται ότι σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών μετά τον εμβολιασμό, όπως σε πυρετό, η δόση υποκατάστασης θα πρέπει να αυξάνεται προσωρινά.

Εμβόλια κατά της Covid-19: Υπερκαταψύκτες ή απλά Χημεία για σταθερό εμβόλιο;

Η πορεία ανάπτυξης εμβολίου έναντι του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2 είναι εντυπωσιακή και πρωτοφανής για τα ιστορικά επιστημονικά δεδομένα. Η βιοχημικός, δρ. Φαρμακευτικής Χαρά Ζήκα, η χημικός Αικατερίνη Κορωνιά και ο καθηγητής Αναλυτικής Χημείας του ΕΚΠΑ Νικόλαος Θωμαΐδης, έπειτα από εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση, συνοψίζουν τα κυριότερα σημεία που αφορούν στην πρωτοποριακή εφοδιαστική αλυσίδα, που έχει δημιουργηθεί για τις ανάγκες του νέου εμβολίου του COVID-19. Παλιότερα ώς και το 50% των εμβολίων που απαιτούσαν χαμηλές θερμοκρασίες φύλαξης, διανομής και αποθήκευσης, λόγω της κοστοβόρας και δύσκολα ελεγχόμενης ψυκτικής διαδικασίας, ήταν μη ασφαλή προς χρήση, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Σήμερα όμως, υπάρχουν ψυγεία που μπορούν να διατηρούν χαμηλές θερμοκρασίες για μέρες, ακόμη κι αν υπάρχουν διακοπές ρεύματος. Παράδειγμα αποτελεί η επιτυχής διάθεση ενός εμβολίου για τον Έμπολα στη Δυτική Αφρική που απαιτεί αποθήκευση στους -60oC. Αντίστοιχη είναι η θερμοκρασία (-70oC) που απαιτείται για την αποθήκευση του πρώτου εμβολίου τύπου mRNA στον κόσμο, το οποίο εγκρίθηκε για χρήση έναντι του COVID-19. Η γαλλική κυβέρνηση εισηγήθηκε πως έως και το 30% των εμβολίων που ανέπτυξε η γερμανική φαρμακευτική εταιρεία BioNTech και η αμερικανική εταιρεία Pfizer, θα μπορούσαν ενδεχομένως να ακρηστευθούν, λόγω των δυσκολιών στη διανομή του, αφού οι ευρωπαϊκές φαρμακαποθήκες δεν έχουν τη δυνατότητα διατήρησης μεγάλων ποσοτήτων εμβολίων σε συνθήκες βαθιάς κατάψυξης. Ωστόσο, η αμερικανική εταιρεία Moderna ανέπτυξε ένα εμβόλιο mRNA που απαιτεί συνθήκες αποθήκευσης μεταξύ -25 και -15oC, ενώ η γερμανική φαρμακευτική εταιρεία Curevac υποστηρίζει ότι το εμβόλιό της (ακόμη είναι σε φάση δοκιμών) θα είναι σταθερό σε θερμοκρασία ψυγείου για τρεις μήνες και μπορεί να αντέξει έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έτσι, θα μπορεί να διανεμηθεί και να χορηγηθεί στα πλαίσια της συνήθους αποθήκευσης εμβολίων σε θερμοκρασία ψυγείου, πράγμα που θα μειώσει σημαντικά το κόστος εφοδιασμού σε μελλοντικούς εμβολιασμούς. Τα εμβόλια τύπου mRNA είναι νέα για το ευρύ κοινό, αλλά πολύ καλά μελετημένα από την επιστημονική κοινότητα. Το Covid mRNA είναι το πρώτο που εγκρίθηκε, αλλά σε κλινικές δοκιμές βρίσκονται και άλλα τέτοιου είδους εμβόλια, όπως για τον ιό της γρίπης, τον ιό ZIKA κ.λπ. Τέτοιου είδους εμβόλια επιβαρύνουν ελάχιστα τον ανθρώπινο οργανισμό, είναι αναλογικά πιο εύκολο να παρασκευαστούν σε χημικό εργαστήριο και μάλιστα σε μεγάλες ποσότητες. Άρα, μπορεί να επιτευχθεί αυξημένη ταχύτητα μαζικής παραγωγής με χαμηλό κόστος στο τελικό προϊόν. Δηλαδή η γνώση, η τεχνολογία και οι μεγάλες επενδύσεις στην ανάπτυξη εμβολίων υπήρχαν πριν την εμφάνιση του κορωνοϊού. Οι επιστήμονες έχοντας διαθέσιμες τις πληροφορίες που χρειάζονται, δηλαδή τη γενετική αλληλουχία του ιού και τις πιθανές δομές της πρωτεΐνης ακίδας, μπορούν να σχεδιάζουν COVID-19 mRNA εμβόλια. Ο ρόλος του mRNA είναι να μεταφέρει τη γενετική πληροφορία από το DNA, το οποίο βρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου, στα ριβοσωμάτια που είναι μικρά σωματίδια του κυττάρου έξω από τον πυρήνα, όπου γίνεται η σύνθεση των πρωτεϊνών. Για τον λόγο αυτό ονομάζεται αγγελιαφόρο RNA (messenger RNA). Το mRNA των εμβολίων δεν αλληλεπιδρά με το DNA του κυττάρου, απλά μεταφέρει τον κατάλληλο γενετικό κώδικα του ιού και δίνει «οδηγίες» στο κύτταρο να παράγει δομικά τμήματα του ιού, όπως οι πρωτεϊνικές ακίδες που βρίσκονται στην επιφάνειά του (αυτές του επιτρέπουν να προσδεθεί σε υποδοχείς των κυττάρων που πρόκειται να μολύνει). Συγκεκριμένοι κυτταρικοί μηχανισμοί φέρνουν αυτές τις «ξένες» πρωτεΐνες στην επιφάνεια του ανθρώπινου κυττάρου, το ανοσοποιητικό σύστημα εντοπίζει αυτά τα «ξένα σώματα» και ξεκινά η παραγωγή αντισωμάτων, τα οποία αναχαιτίζουν τον «εισβολέα». Έτσι, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αναγνωρίζουν πλέον αυτές τις πρωτεΐνες ως «εχθρό» και θα ανταποκρίνονται ταχύτητα μόλις συναντήσουν τον φορέα της, δηλαδή τον COVID-19. Το mRNA είναι ένα ιδιαίτερα ευαίσθητο μακρομόριο. Η εισαγωγή του στα κύτταρα και η επιβίωσή του στο ενδοκυτταρικό περιβάλλον είναι δύσκολη. Για να μεταφερθεί με ασφάλεια το εμβόλιο στα κύτταρα ενθυλακώνεται σε ένα περίβλημα νανοσωματιδιακών λιπιδίων. Όταν το mRNA του εμβολίου ολοκληρώσει τον ρόλο του, αποδομείται με κατάλληλους μηχανισμούς που διαθέτει ο οργανισμός μας.

Χημικές μέθοδοι που ίσως θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν την αλυσίδα ψύξης των εμβολίων

Υπάρχουν εμβόλια που μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψύξης για περιορισμένο χρονικό διάστημα, όπως αυτό για τη μηνιγγίτιδα Α, το οποίο διατηρείται στους 40oC για πάνω από τέσσερις μέρες. Όμως, για εμβόλια που διατηρούνται σε χαμηλές θερμοκρασίες και διανέμονται σε μεγάλη κλίμακα, με εκατομμύρια δόσεις που πρέπει να μεταφερθούν σε σύντομη χρονική περίοδο, όπως συμβαίνει με το COVID-19 mRNA, οποιαδήποτε βελτίωση στην αλυσίδα ψύξης είναι πολύτιμη. Αναφέρονται μερικές αξιόλογες προσπάθειες που έγιναν προς τον σκοπό αυτό:

-Το Ινστιτούτο Gamaleya της Ρωσίας, το οποίο ανέπτυξε το εμβόλιο Sputnik V, έχει ήδη αναπτύξει μια μορφή σκόνης για μεταφορά σε δυσπρόσιτες περιοχές της Ρωσίας, που παράγεται με την τεχνική της λυοφιλίωσης, δηλαδή ξήρανση με ταυτόχρονη κατάψυξη του δείγματος. Παρόλα αυτά, δεν μπορούν όλα τα εμβόλια να λυοφιλιωποιηθούν με κατάψυξη, διότι δημιουργούνται μικροί κρύσταλλοι πάγου που μπορούν να αποδομήσουν το δραστικό συστατικό.

-Στο Imperial College London, ο καθηγητής Jason Hallet και η ομάδα του ανέπτυξαν μια μέθοδο, η οποία πιθανότατα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση των εμβολίων ώστε να μπορούν να έχουν διάρκεια ζωής κάποιους μήνες ή χρόνια, ακόμη και σε τροπικές περιοχές. Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση ιοντικών υγρών σταθεροποιούν ένζυμα (τα οποία είναι είδος πρωτεϊνών) σε υψηλές θερμοκρασίες. Για εμβόλια που βασίζονται σε πρωτεΐνες, η μέθοδος του Hallet όχι μόνο εμποδίζει την καταστροφή της πρωτεΐνης από τη θερμότητα, αλλά επιπλέον αποφεύγεται η δημιουργία συσσωματωμάτων. Με τη μέθοδο αυτή, στα εμβόλια τύπου mRNA σταθεροποιείται το λιπιδικό περίβλημα και μειώνεται η υδρόλυση του mRNA. Μάλιστα, οι ερευνητές αναδιαμόρφωσαν το εμβόλιο COVID-19 mRNA και είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 50 ημέρες. Ωστόσο δεν είναι κατάλληλο ακόμη για ενέσιμη χρήση.

-Άλλη μια καινοτομία προτάθηκε από τον dr Bruce Roser, ο οποίος μελέτησε το φυτό της ανάστασης, το οποίο είναι γνωστό και ως «ρόδο της Ιεριχούς». Ονομάστηκε έτσι επειδή μπορεί να επιβιώσει χωρίς νερό, σχεδόν εντελώς αποξηραμένο, τυλίγοντας τους μίσχους του σε μια σφιχτή μπάλα και αναβιώνει όταν εκτεθεί σε μικρή ποσότητα νερού. Αυτό οφείλεται στην ικανότητά του να παράγει τριαλόζη, ένα σάκχαρο που προστατεύει το φυτό καθώς αποξηραίνεται. Η τριαλόζη χρησιμοποιείται ως σταθεροποιητικό μέσο σε περισσότερα από 25 φαρμακευτικά προϊόντα, αφού είναι αδρανής στον ανθρώπινο οργανισμό. Σε αντίθεση με άλλα σάκχαρα, η τριαλόζη δεν κρυσταλλώνεται, αλλά γίνεται σταδιακά όλο και πιο παχύρευστη, ώσπου μετατρέπεται σε ένα διαυγές στερεό. Το δραστικό συστατικό παγιδεύεται εκεί, «παγώνει» ο χρόνος και οποιαδήποτε χημική αντίδραση και όλα γίνονται όπως πριν, εάν προστεθεί λίγο νερό. Η μέθοδος αυτή δοκιμάστηκε σε 90 εμβόλια περίπου και τώρα εξετάζεται για την περίπτωση του εμβολίου COVID-19 mRNA.

-Η Asel Sartbaeva, ερευνήτρια στο Κέντρο Βιώσιμης Ανάπτυξης και Κυκλικής Οικονομίας στο Πανεπιστήμιο του Bath, στο Ηνωμένο Βασίλειο, εργάζεται για τη βελτίωση της θερμικής σταθερότητας σκευασμάτων εμβολίων, όπως το εμβόλιο που χρησιμοποιείται για την ανοσοποίηση κατά της διφθερίτιδας, του τετάνου και του κοκκύτη. Η Sartbaeva με τους συναδέλφους της κατάφεραν να εγκλωβίσουν τα πρωτεϊνικά μόρια μέσα σε έναν προστατευτικό κλωβό πυριτίας (silica), το οποίο φιλτράρεται με κενό και ξηραίνεται. Με τη μέθοδο αυτή διαπιστώθηκε ότι το εμβόλιο του τετάνου μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου και να μεταφερθεί χωρίς ψύξη. Βέβαια, η διαδικασία πρέπει να ελεγχθεί καλύτερα, έτσι ώστε η στρώση πυριτίας να είναι συνεχής. Αν και είναι εύκολη η απελευθέρωση του εμβολίου από το προστατευτικό του κέλυφος σε ένα χημικό εργαστήριο, απαιτούνται ακόμη αρκετές μελέτες ώστε να βρεθεί ένας εύκολος τρόπος, ώστε να γίνει ενέσιμο διάλυμα.