

## Πώς τα Τ λεμφοκύτταρα θα μπορούσαν να ενισχύσουν την ανοσία έναντι του SARS-CoV-2

Στον αγώνα ενάντια στις αναδυόμενες παραλλαγές του SARS-CoV-2 (που προκύπτουν από μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ακίδα), οι ερευνητές αναζητούν πέρα από τα αντισώματα ενδείξεις για μακράς διάρκειας και αποτελεσματική προστασία από την COVID-19 και σε άλλα σκέλη του ανοσοποιητικού. Η ανησυχία σχετικά με παραλλαγές του SARS-CoV-2 που ενδέχεται να είναι μερικώς ανθεκτικές στην δράση των αντισωμάτων που αναπτύσσονται μετά τον εμβολιασμό έχουν προκαλέσει νέο ενδιαφέρον σχετικά με άλλου είδους ανοσολογικές αντιδράσεις που διαθέτει ο οργανισμός και που προστατεύουν από ιούς. Συγκεκριμένα, τα Τ-λεμφοκύτταρα, που είναι μια ομάδα κυττάρων του ανοσοποιητικού που μπορούν να στοχεύσουν και να καταστρέψουν τα μολυσμένα με ιό κύτταρα, θα μπορούσαν να παρέχουν κάποια ανοσία απέναντι στην COVID-19, ακόμη και αν τα αντισώματα είναι λιγότερο αποτελεσματικά. Οι Καθηγητής της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) (<https://mdimop.gr/covid19/>), συνοψίζουν πρόσφατα δεδομένα από δημοσίευση στο έγκριτο περιοδικό Nature.

Οι ερευνητές αναλύουν τα διαθέσιμα δεδομένα, αναζητώντας ενδείξεις ότι τα Τ λεμφοκύτταρα θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη διατήρηση μια διαρκούς ή έστω μακράς διάρκειας ανοσίας. Καθώς η πιθανότητα τα αντισώματα να είναι λιγότερο αποτελεσματικά είναι υπαρκτή, ίσως τα Τ-λεμφοκύτταρα να μπορούν να παρέχουν το αναγκαίο βαθμό προστασίας. Βέβαια, αν και κάτι τέτοιο είναι λογικό από βιολογική σκοπιά, ακόμα δεν υπάρχουν πολλά και ώριμα δεδομένα που να το αποδεικνύουν.

Η ανάπτυξη των εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 επικεντρώθηκε σε μεγάλο βαθμό στα αντισώματα όπως θα ήταν λογικό και αναμενόμενο. Τα αντισώματα, ιδιαίτερα εκείνα που συνδέονται με βασικές πρωτεΐνες του ιού και εμποδίζουν τη μόλυνση, αποτελούν βασικό παράγοντα για την απόκτηση αποτελεσματικής ανοσίας, η οποία θα μειώνει τη σοβαρότητα της νόσου και θα αποτρέπει εντελώς τη λοίμωξη. Αυτό είναι φυσικά το ιδανικό επίπεδο προστασίας, αλλά συνήθως απαιτεί υψηλούς τίτλους αντισωμάτων. Από την άλλη, αν και είναι επιθυμητός ένας τέτοιος βαθμός προστασίας δεν σημαίνει ότι είναι και εντελώς απαραίτητος για αποτελεσματική αντιμετώπιση της COVID-19.

Παράλληλα με τα αντισώματα, το ανοσοποιητικό σύστημα παράγει ένα «στρατό» ειδικών Τ-λεμφοκυττάρων που μπορούν να στοχεύσουν τους διάφορους ιούς. Μερικά από αυτά τα κύτταρα, γνωστά ως κυτταρολυτικά Τ-λεμφοκύτταρα (δηλαδή ουσιαστικά «φονείς» κυττάρων ή CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα), αναζητούν και καταστρέφουν τα κύτταρα που έχουν μολυνθεί από ιούς (στην προκειμένη περίπτωση με τον SARS-CoV-2). Άλλα κύτταρα, που ονομάζονται βοηθητικά Τ-λεμφοκύτταρα (ή CD4 + Τ-λεμφοκύτταρα), έχουν σημαντικό ρυθμιστικό και συντονιστικό ρόλο σε διάφορες ανοσολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης και της διέγερσης της παραγωγής αντισωμάτων και των Τ-λεμφοκυττάρων φονέων. Τα Τ-λεμφοκύτταρα δεν αποτρέπουν τη μόλυνση από τον ιό, επειδή ενεργοποιούνται μόνο αφού ένας ιός διεισδύσει στο σώμα. Όμως, είναι σημαντικά για την αντιμετώπιση και εκκαθάριση μιας λοίμωξης που έχει ήδη ξεκινήσει, και αυτό φαίνεται από τον κρίσιμο ρόλο τους στην αντιμετώπιση πολλών ιογενών λοιμώξεων. Στην

περίπτωση της COVID-19, τα T- λεμφοκύτταρα-φονείς θα μπορούσαν να κάνουν τη διαφορά μεταξύ μιας ήπιας λοίμωξης και μιας σοβαρής που απαιτεί νοσηλεία. Εάν είναι σε θέση να σκοτώσουν τα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα πριν εξαπλωθούν από την ανώτερη αναπνευστική οδό, αυτό θα επηρεάσει την βαρύτητα της νόσου. Επιπλέον, θα μπορούσαν να μειώσουν τη μετάδοση της νόσου περιορίζοντας την ποσότητα του ιού που κυκλοφορεί σε ένα μολυσμένο άτομο, που σημαίνει ότι θα διασπείρει λιγότερα σωματίδια του ιού.

Τα T-λεμφοκύτταρα θα μπορούσαν επίσης να είναι πιο «ανθεκτικά» από τα αντισώματα στην αντίσταση που μπορεί να αναπτύσσεται από αναδυόμενες παραλλαγές του ιού. Μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα που έχουν μολυνθεί με SARS-CoV-2 παράγουν συνήθως T-λεμφοκύτταρα που στοχεύουν τουλάχιστον 15-20 «θραύσματα» από πολλές διαφορετικές πρωτεΐνες του κορωνοϊού. Όμως, το ποια πρωτεϊνικά θραύσματα θα χρησιμοποιούνται ως στόχοι διαφέρουν πολύ από άτομο σε άτομο, πράγμα που σημαίνει ότι ο πληθυσμός των εκτεθειμένων ατόμων θα δημιουργήσει μια μεγάλη ποικιλία T λεμφοκυττάρων που θα μπορούσαν να παγιδεύσουν έναν ιό. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι γίνεται δύσκολο για τον ιό να μεταλλαχθεί για να ξεφύγει από την αναγνώριση των λεμφοκυττάρων σε αντίθεση με τα αντισώματα.

Έτσι, όταν οι εργαστηριακές δοκιμές έδειξαν ότι η παραλλαγή 501Y.V2 που αναγνωρίστηκε στη Νότια Αφρική (επίσης γνωστή ως B.1.351) είναι μερικώς ανθεκτική στα αντισώματα που είχαν δημιουργηθεί έναντι προηγούμενων παραλλαγών του κορωνοϊού, οι ερευνητές αναρωτήθηκαν αν τα T-λεμφοκύτταρα θα μπορούσαν να είναι λιγότερο ευάλωτα στις μεταλλάξεις του. Τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν ότι αυτό μπορεί να συμβαίνει. Σε μια εργασία που ακόμα βρίσκεται σε στάδιο προδημοσίευσης, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι περισσότερες αποκρίσεις των T-λεμφοκυττάρων στον εμβολιασμό με κορωνοϊό ή σε προηγούμενη λοίμωξη δεν στοχεύουν σε περιοχές που έχουν μεταλλαχθεί σε δύο πρόσφατα ανακαλυφθείσες παραλλαγές, συμπεριλαμβανομένου του 501Y.V22. Ερευνητές αναφέρουν επίσης ότι έχουν προκαταρκτικά στοιχεία ότι η μεγάλη πλειονότητα των αποκρίσεων των T-λεμφοκυττάρων είναι απίθανο να επηρεαστούν από τις μεταλλάξεις. Εάν τα T-λεμφοκυτταρα παραμένουν ενεργά έναντι της παραλλαγής 501Y.V2, ενδέχεται να προστατεύουν από σοβαρή νόσο, αλλά, είναι δύσκολο να το γνωρίζουμε από τα διαθέσιμα δεδομένα με τους ερευνητές ουσιαστικά να προσπαθούν να φτιάξουν τα κομμάτια του παζλ και να σχηματίσουν την πλήρη εικόνα.

Οι ερευνητές αναλύουν τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών για πολλά εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 κορωνοϊού, για να αναζητήσουν ενδείξεις σχετικά με το εάν η αποτελεσματικότητά τους εξασθενεί έναντι της παραλλαγής 501Y.V2. Μέχρι στιγμής, τουλάχιστον τρία εμβόλια – το εμβόλιο της Novavax, το εμβόλιο της Johnson & Johnson (που χορηγείται σε μια δόση) και το εμβόλιο από την AstraZeneca - ήταν λιγότερο αποτελεσματικά στην προστασία από την ήπια COVID-19 στη Νότια Αφρική, όπου κυριαρχεί η παραλλαγή 501Y.V2, από ότι σε χώρες που αυτή η παραλλαγή είναι λιγότερο συχνή. Στην περίπτωση του εμβολίου AstraZeneca, τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα εντυπωσιακά: το εμβόλιο ήταν μόνο 22% αποτελεσματικό έναντι του εμφάνισης ήπιας COVID-19 σε δείγμα 2.000 ατόμων στη Νότια Αφρική. Ωστόσο, αυτή η κλινική δοκιμή ήταν πολύ μικρή και οι συμμετέχοντες ήταν πολύ νέοι για να καταλήξουν οι ερευνητές σε συμπεράσματα σχετικά με την επίπτωση στην πιθανότητα σοβαρής νόσου.

Ορισμένοι ερευνητές που αναπτύσσουν εμβόλια για τον SARS-CoV-2 ήδη αναζητούν τρόπους για την ανάπτυξη εμβολίων επόμενης γενιάς που θα διεγείρουν αποτελεσματικότερα τα Τ-λεμφοκύτταρα. Τα αντισώματα ανιχνεύουν μόνο πρωτεΐνες εκτός κυττάρων και πολλά εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 στοχεύουν την πρωτεΐνη-ακίδα που βρίσκεται στην επιφάνεια του ιού. Όμως, η πρωτεΐνη- ακίδα είναι «αρκετά μεταβλητή», υποδηλώνοντας ότι μπορεί να είναι επιρρεπής σε μεταλλάξεις, που σημαίνει ότι αυξάνεται ο κίνδυνος οι αναδυόμενες παραλλαγές να είναι σε θέση να αποφύγουν την δράση των αντισωμάτων. Τα Τ-λεμφοκύτταρα, αντιθέτα, μπορούν να στοχεύσουν πρωτεΐνες του ιού εκφράζονται εντός των μολυσμένων κυττάρων και μερικές από αυτές τις πρωτεΐνες είναι πολύ σταθερές. Αυτό αυξάνει τη δυνατότητα σχεδιασμού εμβολίων κατά πρωτεϊνών που μεταλλάσσονται λιγότερο συχνά από ότι η πρωτεΐνη-ακίδα, ενσωματώνοντας στόχους από πολλαπλές πρωτεΐνες σε ένα εμβόλιο. Μια εταιρεία βιοτεχνολογίας στην Καλιφόρνια, σχεδιάζει ένα τέτοιο πειραματικό εμβόλιο που ενσωματώνει τον γενετικό κώδικα για θραύσματα αρκετών πρωτεϊνών του κοροναϊού που είναι γνωστό ότι προκαλούν αποκρίσεις Τ-κυττάρων, καθώς και για την πλήρη πρωτεΐνη-ακίδα, ώστε να διασφαλιστεί ότι και η ανοσολογική απόκριση με παραγωγή αντισωμάτων θα είναι ισχυρή. Οι κλινικές δοκιμές για το εμβόλιο αυτό πρόκειται να ξεκινήσουν το πρώτο τρίμηνο του τρέχοντος έτους. Ωστόσο, οι ερευνητές ελπίζουν ότι τα τρέχοντα εμβόλια θα είναι αποτελεσματικά έναντι νέων παραλλαγών του και ότι το εμβόλιο της εταιρείας δεν θα χρειαστεί, όμως όπως λένε το ανέπτυξαν ώστε να προετοιμαστούν για ένα «κακό σενάριο».