

## **ΜΕΤΑΛΛΑΓΜΕΝΑ ΣΤΕΛΕΧΗ ΤΟΥ SARS-CoV-2: Πιθανή ανθεκτικότητα σε μονοκλωνικά αντισώματα και μειωμένη αποτελεσματικότητα στα εμβόλια**

Η πανδημία COVID-19 έχει αδιαμφισβήτητα εκτεταμένες επιπτώσεις σε ολόκληρο τον κόσμο και ο ιός SARS-CoV-2 συνεχίζει να μεταδίδεται και να εξαπλώνεται. Θεραπείες που βασίζονται στην χορήγηση ενός μονοκλωνικού αντισώματος ή συνδυασμών μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών του ιού έχουν λάβει άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης, ενώ περισσότερες θεραπείες βρίσκονται υπό ανάπτυξη. Ακόμα, είναι διαθέσιμα εμβόλια με ιδιαίτερα υψηλή δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένων δύο που περιέχουν mRNA με αποτελεσματικότητά περίπου 95% ενάντια στην COVID-19. Τα εμβόλια που βασίζονται σε ιικό φορέα περιέχουν επίσης γενετική πληροφορία του ιού SARS-CoV-2 και λόγω του χαμηλού κόστους και της ευκολίας συντήρησης πιθανότητα θα αποτελέσουν τα εμβόλια εκλογής για τον εμβολιασμό στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι Καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Αντώνιος Κολοκούρης, Ευστάθιος Καστρίτης, Ευάγγελος Τέρπος και Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) και οι διδακτορικές φοιτήτριες Ε. Τζωρτζίνη, Μ. Σταμπέλου, Μ. Σταμπολάκη παρουσιάζουν πρόσφατα δεδομένα σχετικά με το θέμα αυτό.

Όμως, όλες αυτές οι παρεμβάσεις αναπτύχθηκαν εναντίον του αρχικού στελέχους του ιού SARS-CoV-2 (στέλεχος άγριου τύπου) που εμφανίστηκε το 2019. Η πρόσφατη ανίχνευση των μεταλλαγμένων στελεχών (παραλλαγών) του ιού SARS-CoV-2, όπως η B.1.1.7 στο Ηνωμένο Βασίλειο και η B.1.351 στη Νότια Αφρική, προκαλεί ανησυχία λόγω της πιθανά ευκολότερης μετάδοσής τους λόγω των πολλαπλών μεταλλάξεων που φέρουν τα στελέχη στην πρωτεΐνη-ακίδα (spike protein, SP). Έτσι, η μετάδοση του SARS-CoV-2 είναι ακόμη ανεξέλεγκτη σε πολλά μέρη του κόσμου και ο έλεγχος της είναι πιο δύσκολος σε περιοχές όπου επικρατεί το στέλεχος B.1.1.7 το οποίο χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερο δυναμικό διασποράς, το οποίο μέχρι στιγμής έχει εντοπιστεί σε τουλάχιστον 94 χώρες. Επιπλέον, οι πρώτες μελέτες δείχνουν ότι μεταλλάξεις του στελέχους B.1.1.7 μπορεί να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα των εμβολίων.

Συγκεκριμένα, στην μελέτη που δημοσιεύτηκε στο Nature τον Μάιο 2021 με τίτλο “Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7.” αναδεικνύεται ότι το στέλεχος B.1.1.7 είναι ανθεκτικό στα περισσότερα μονοκλωνικά αντισώματα και σχετικά ανθεκτικό σε κάποια από τα υπόλοιπα μονοκλωνικά αντισώματα που δρουν μέσω σύνδεσης τους στη Ν-τελική περιοχή της πρωτεΐνης-ακίδας. Η ανθεκτικότητα οφείλεται κυρίως στην μετάλλαξη E484K στην πρωτεΐνη-ακίδα στο στέλεχος B.1.1.7 συγκριτικά με τον ιό άγριου τύπου.

Φαίνεται επίσης ότι το στέλεχος B.1.1.7 είναι σχετικά ανθεκτικό και στο πλάσμα από άτομα που έχουν νοσήσει και αναρρώσει από τον αρχικό («άγριο τύπο») του ιού SARS-CoV-2 (πρώτο εξάμηνο 2020) ή από τον ορό ατόμων που έχουν εμβολιαστεί ενάντια στον SARS-CoV-2.

Σε σύγκριση με τον «άγριο τύπο» SARS-CoV-2, το στέλεχος B.1.351 είναι σημαντικά πιο ανθεκτικό στο πλάσμα ασθενών που έχουν αναρρώσει (9.4-φορές) και στον ορό από άτομα που έχουν εμβολιαστεί (10.3-12.4 φορές). Το στέλεχος B.1.351 και τα επερχόμενα στελέχη με παρόμοιες μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη-ακίδα θέτουν νέες προκλήσεις για τις θεραπείες

με μονοκλωνικά αντισώματα και απειλούν την αποτελεσματικότητα των σημερινών εμβολίων.

Σε άλλη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο Nature τον Μάιο 2021 με τίτλο “Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies” μελετήθηκε η ανοσία που παρουσιάζουν άνθρωποι που έχουν εμβολιαστεί με εμβόλιο mRNA (BNT162b2) της εταιρείας Pfizer-BioNtech, στις νέες μεταλλάξεις του ιού.

Συγκεκριμένα, μετρήθηκαν τα επίπεδα των εξουδετερωτικών αντισωμάτων μετά την πρώτη και δεύτερη ανοσοποίηση (δόσεις εμβολιασμού) χρησιμοποιώντας σαν στόχους ψευδοϊούς που εκφράζουν (α) την πρωτεΐνη ακίδα (spike protein, SP) από ιό «άγριου τύπου» δηλ. του αρχικού στελέχους του ιού SARS-CoV-2 που εμφανίστηκε το 2019 ή (β) την μεταλλαγμένη πρωτεΐνη-ακίδα που έχει οκτώ αλλαγές αμινοξέων στον μεταλλαγμένο ιό B.1.1.7 που εμφανίστηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Ο ορός αίματος από τα άτομα που έλαβαν το εμβόλιο BNT162b2 παρουσίαζε ένα ευρύ φάσμα τίτλων αντισωμάτων που εξουδετερώνουν τους ψευδοϊούς SARS-CoV-2 «άγριου τύπου». Όμως, ο ορός αίματος μετά από εμβολιασμό βρέθηκε να έχει σχετικά ελαττωμένη δραστηριότητα έναντι ψευδοϊών SARS-CoV-2 B.1.1.7. Αυτή η ελάττωση της δραστηριότητας ήταν επίσης εμφανής με τον ορό από ασθενείς που είχαν αναρρώσει από τη COVID-19 «άγριου τύπου» (πρώτο εξάμηνο 2020) έναντι των ψευδοϊών SARS-CoV-2 B.1.1.7

Μειωμένη εξουδετέρωση του στελέχους B.1.1.7 παρατηρήθηκε και για τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το αμινοτελικό άκρο της πρωτεΐνης-ακίδας (9 στους 10 εθελοντές) και την περιοχή πρόσδεσης στον υποδοχέα ACE2 (5 στους 31 εθελοντές), άλλα όχι για τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το αμινοτελικό άκρο της SP άλλα σε τμήμα της ακίδας εκτός της περιοχής σύνδεσης με τον υποδοχέα.

Επιπλέον, μια νέα μετάλλαξη στην πρωτεΐνη-ακίδα, η μετάλλαξη E484K στο στέλεχος B.1.1.7 οδήγησε στην ανάπτυξη ενός νέου στελέχους (VOC 202102/02). Το νέο αυτό στέλεχος δημιουργεί μεγάλη ανησυχία διότι φαίνεται ότι οδηγεί σε μια πιο σημαντική μείωση της αποτελεσματικότητας του τρέχοντος εμβολίου Pfizer-BioNtech (BNT162b2) και των μονοκλωνικών αντισωμάτων (19 στους 31 ασθενείς). Επομένως το στέλεχος B.1.1.7 αποτελεί πιθανή απειλή για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου BNT162b2.