

Η αποτελεσματικότητα εμβολίων έναντι του νοτιοαφρικανικού στελέχους του κορωνοϊού

Πηγή: ΘΕΣΣΑΛΙΑ Σελ.: 25 Ημερομηνία έκδοσης: 25-05-2021
Αρθρογράφος: Επιφάνεια 1039.76 cm² Κυκλοφορία: 0

Θέματα: ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΠΡΥΤΑΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ



Η αποτελεσματικότητα εμβολίων έναντι του νοτιοαφρικανικού στελέχους του κορωνοϊού



ΤΟΥ ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ, πρύτανη ΕΚΠΑ



Ο καθηγητής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Γιώργος Μαγιορκίνης, Αντώνης Κολοκούρης, Στάθης Καστρίτης, Ευάγγελος Τέρπος, Θάνας Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) και οι μεταπτυχιακές φοιτήτριες του Τμήματος Φαρμακευτικής Μαρίαννα Σταμπολάκη, Εύα Τζωρτζίνη, Μαργαρίτα Σταμπέλου ανασκοπώντες πρόσφατα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εμβολίων και των αντισωμάτων έναντι του νοτιοαφρικανικού στελέχους 501Y.V2 του ιού SARS-CoV-2. Αντισώματα που έχουν αναπτυχθεί μετά από νόσηση κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας Covid-19 και τα τρέχοντα εμβόλια έχουν μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης του νοτιοαφρικανικού στελέχους 501Y.V2 του ιού SARS-CoV-2. Η περιοχική πρόσδεση της γλυκοπρωτεΐνης-ακίδας (spike protein, SP) του ιού SARS-CoV-2 στον υποδοχέα ACE των κυττάρων είναι ο κύριος στόχος των εξουδετερωτικών αντισωμάτων που παράγονται μετά από λοίμωξη με SARS-CoV-2. Συγκεκριμένα, το γλυτοαμικό οξύ στη θέση 484 (E484) της γλυκοπρωτεΐνης-ακίδας είναι απαραίτητο για την ισχυρή πρόσδεση και αποτελεσματικότητα των αντισωμάτων. Μέσω της παρακολούθησης του γονιδιώματος του ιού SARS-CoV-2, έχουν εντοπιστεί διάφοροι υπο-τύποι του με πολλαπλές μεταλλάξεις στη γλυκοπρωτεΐνη-ακίδα (spike protein, SP). Σε διάφορες in-vitro μελέτες που χρησιμοποιούν μονοκλωνικά αντισώματα ως πιθανή θεραπευτική προσέγγιση, διαπιστώθηκε ότι μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο αμινοξύ E484 εξασθενούν τη δράση των αντισωμάτων όσον αφορά στον ρόλο τους στην εξουδετέρωση του ιού. Αυτοί οι μεταλλαγμένοι ιοί παρουσιάζουν ευρεία διασπασμένη ανθεκτικότητα απέναντι σε ένα πλέγμα μονοκλωνικών αντισωμάτων, αλλά και σε πλάσμα από αναρρωσύντοντες ασθενείς που περιέχει αντισώματα που έχουν αναπτυχθεί μετά από νόσηση με τα αρχικά στελέχη του ιού. Πρόσφατα περιγράφηκε η εμφάνιση του στελέχους 501Y.V2 (γνωστό και ως B.1.351) στη Νότια Αφρική, το οποίο χαρακτηρίζεται από τη μετάλλαξη στο συγκεκριμένο αμινοξύ E484, αλλά και επιπλέον τις μεταλλάξεις K417N, E484K και N501Y στην περιοχική σύνδεση της πρωτεΐνης-ακίδας με τον υποδοχέα ACE των κυττάρων, καθώς και κάποιες άλλες μεταλλάξεις στην αμινοτελική περιοχική της ακίδας. Αυτάς οι μεταλλαγμένες ιός εντοπίστηκε αρχικά κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύματος της πανδημίας COVID-19 στην Νότια Αφρική τον Οκτώβριο του 2020 και έγινε πολύ γρήγορα η επικρατούσα παραλλαγή του ιού στη Νότια Αφρική. Οι μέχρι στιγμής έρευνες δείχνουν ότι (α) τα πολυκλωνικά αντισώματα που έχουν προκύψει μετά από λοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2 που δεν είχε μεταλλάξεις όπως οι αναφερόμενες, (β) τα αντισώματα που δημιουργούνται μετά τον εμβολιασμό με τα τρέχοντα εμβόλια, έχουν μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης του ιού 501Y.V2 (B.1.351).

Τα εμβόλια Novavax και Johnson & Johnson παρουσιάζουν μέτρια και το εμβόλιο AstraZeneca χαμηλή ικανότητα εξουδετέρωσης της αφρικανικής μετάλλαξης 501Y.V2
Σε αυτή τη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Nature τον Μάιο, με τίτλο «Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma», χρησιμοποιήθηκε μια δοκιμασία εξουδετέρωσης ζωντανών ιών (live-virus neutralization assay). Ο ιός αναμειχθηκε με διαδοχικά αραιωμένο

πλάσμα και στη συνέχεια το μείγμα αυτό προστέθηκε σε κύτταρα Vero E6 και μετρήθηκε ο αριθμός των εστιών μόλυνσης μετά από 28 ώρες χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένη ανάλυση εικόνας. Κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης χρησιμοποιήθηκε δείγμα πλάσματος που συλλέχθηκε από ενήλικες που νοσηλεύονταν με τη νόσο COVID-19 κατά τη διάρκεια των δύο κυμάτων της πανδημίας του 2020 στη Νότια Αφρική, όπου στο δεύτερο κύμα κυριαρχούσε η λοίμωξη από την παραλλαγή του ιού 501Y.V2. Επομένως το πλάσμα ασθενών που ανέρωσαν μετά από λοίμωξη τον Οκτωβρίου 2020 πιθανώς να περιέχει αντισώματα που να εξουδετερώνουν τον ιό 501Y.V2. Η συλλογή πλάσματος έγινε από 14 συμμετέχοντες, από το πρώτο κύμα της πανδημίας, από τους οποίους συλλέχθηκε πλάσμα περίπου έναν μήνα μετά από την έναρξη των συμπτωμάτων, κοντά στην κορύφωση της ανοσολογικής απόκρισης. Όσον αφορά στους συμμετέχοντες από το δεύτερο κύμα της πανδημίας, χρησιμοποιήθηκε πλάσμα από τρεις αναρρωσύντοντες, στους οποίους ανιχνεύθηκε η παραλλαγή του ιού 501Y.V2.
(α) Μελετήθηκε σε ποιο βαθμό μπορεί να εξουδετερωθεί η παραλλαγή του ιού 501Y.V2 (B.1.351) χρησιμοποιώντας πλάσμα από ασθενείς, των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα είχε ανταποκριθεί σε τύπους του ιού SARS-CoV-2, διαφορετικούς του 501Y.V2, που όμως δεν εμφανίζουν τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανθεκτικότητα ή μετά από εμβολιασμό. (β) Μελετήθηκε σε ποιο βαθμό μπορούν να εξουδετερωθούν προηγούμενες παραλλαγές του ιού στη Νότια Αφρική, που δεν περιλαμβάνουν ιούς που φέρουν τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανθεκτικότητα, χρησιμοποιώντας πλάσμα από ασθενείς όπου το ανοσοποιητικό τους αποκρίθηκε στον ιό 501Y.V2 ή σε εμβόλια. Συγκεκριμένα, στις τρεις κλινικές μελέτες που έγιναν στη Νότια Αφρική χρησιμοποιήθηκαν τα εμβόλια NVX-CoV2373 (Novavax), το εμβόλιο της Johnson & Johnson, και το ChAdOx1/AZD1222 (της AstraZeneca). Οι μελέτες έδειξαν μειωμένη αποτελεσματικότητα έναντι της παραλλαγής 501Y.V2 του εμβολίου NVX-CoV2373 (Novavax) από 89,3% σε 49,4%. Το εμβόλιο NVX-CoV2373 (Novavax) είναι 96,4% αποτελεσματικό απέναντι στον αρχικό ιό SARS-CoV-2 και 86% στη βρετανική μετάλλαξη B.1.1.7. Επίσης, παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα έναντι της παραλλαγής 501Y.V2 και του μονοδοσικού εμβολίου της Johnson & Johnson από 72% απέναντι στον αρχικό ιό στις ΗΠΑ σε 57% στον ιό 501Y.V2, ενώ το εμβόλιο ChAdOx1/AZD1222 (AstraZeneca) έδειξε μόνο 10% αποτελεσματικότητα απέναντι στον ιό 501Y.V2 σε σχέση με 75% αποτελεσματικότητα έναντι των πρωταρχικών ιών SARS-CoV-2 στην Νότια Αφρική.

Το εμβόλιο Pfizer παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης της αφρικανικής μετάλλαξης 501Y.V2
Η μετάλλαξη 501Y.V2 εξουδετερώνει επιτυχώς

από πλάσμα ασθενών από τον ιό 501Y.V2. Η παραλλαγή 501Y.V2 εξουδετερώνεται πολύ ασθενώς από πλάσμα που προέρχεται από ασθενείς με ιό που δεν περιέχει μεταλλάξεις όπως η μετάλλαξη E484, στην πρωτεΐνη ακίδα ή από ασθενείς που νόσησαν κατά το πρώτο κύμα της πανδημίας. Η ικανότητα του εμβολίου BNT162b2 mRNA (Pfizer) εξουδετέρωσης του ιού 501Y.V2 βρίσκεται στο εύρος των χαμηλότερων τιμών της αποτελεσματικότητάς του. Συμπερασματικά, τα πρόσφατα αποτελέσματα από τις δοκιμές εμβολίων Novavax, Johnson & Johnson, Pfizer και ιδιαίτερα AstraZeneca στη Νότια Αφρική δείχνουν ότι μπορεί να έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα έναντι της παραλλαγής του ιού 501Y.V2 όσον αφορά στην προστασία από ασυμπτωματική λοίμωξη και την ήπια-μέτριας βαρύτητας ασθένεια. Ομοίως φαίνεται από άλλες μελέτες ότι σχετικά ελαττωμένη είναι και η δυνατότητα εξουδετέρωσης των στελεχών B.1.617 και B.1.618 που έχουν σχετισθεί με την πρόσφατη έξαρση κρουσμάτων στην Ινδία από αντισώματα έναντι των εγκεκριμένων εμβολίων. Ωστόσο, σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να είναι κατανοητό ότι η αντιστάση των αντισωμάτων είναι ενδεικτική της ανοσολογικής αποτελεσματικότητας των εμβολίων και ότι παίζουν ρόλο πολλοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης και της κυτταρικής ανοσίας. Βασικό ρόλο στην ανάγκη επανασκεδασμού των εμβολίων να παίζει η βαρύτητα της κλινικής εικόνας στις λοιμώξεις των εμβολιασθέντων στο υπόβαθρο της μειωμένης διασπασμένης ανοσογονικότητας μεταξύ διαφορετικών στελεχών του κορωνοϊού. Για παράδειγμα οι κλινικές μελέτες του AstraZeneca έδειξαν ότι παρόλη τη μειωμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της λοίμωξης, οι εμβολιασμένοι ασθενείς είχαν προστασία έναντι βαριάς λοίμωξης αν και ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν μικρός για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Είναι λοιπόν εξίσου πιθανόν να μην υπάρξει μεγάλη ανάγκη τροποποίησης του εμβολιασμού έναντι των μεταλλαγμένων στελεχών αν η νόσηση από αυτά στον υπόβαθρο των υπάρχοντων εμβολιασμού είναι μικρής βαρύτητας. Εάν ωστόσο η μείωση της αποτελεσματικότητας αποδειχθεί στον γενικό πληθυσμό και κυρίως στην κλινική βαρύτητα της νόσου, τότε θα απαιτηθεί συμπληρωματικός σχεδιασμός των εμβολίων, ώστε να εξουδετερώσουν και τον ιό 501Y.V2 ή άλλα παρόμοια στελέχη. Τα νέα εμβόλια, λοιπόν, πιθανώς να είναι αποτελεσματικά στην εξουδετέρωση και άλλων μεταλλαγμένων του ιού SARS-CoV-2.

Αύξηση θετικότητας σε μικρές ηλικιακές ομάδες στην Αγγλία: Τα αποτελέσματα των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων (self-test) (μελέτη REACT-1)
Τα αποτελέσματα της μελέτης REACT-1 που διεξάγεται στην Αγγλία ανασκοπούνται από τους καθηγητές της Ιατρικής του ΕΚΠΑ Δημήτριο Παρασκευά

(αναπληρωτής καθηγητής Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής) και Θάνα Δημόπουλο (πρύτανης ΕΚΠΑ). Η μελέτη (REACT-1) διεξάγεται από το 2020 στην Αγγλία βασίζομενη σε αυτοδιαγνωστικούς ελέγχους, με σκοπό την εκτίμηση της διασποράς του SARS-CoV-2 στην κοινότητα. Η μελέτη χρησιμοποιεί δύο μεθόδους για τον προσδιορισμό του επιπολασμού COVID-19 (του ποσοστού των ατόμων που έχουν μολυνθεί με τον ιό) στην κοινότητα. Η πρώτη μέθοδος αφορά στις αυτοδιαγνωστικές δοκιμασίες αντιγόνου (self-test) και η δεύτερη αφορά στον έλεγχο αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 κατόπιν λήψης αίματος. Η μελέτη REACT-1 αποτελεί ένα πρόγραμμα επιτήρησης που μπορεί να εκτιμήσει πιο αξιόπιστα τους δείκτες της επιδημίας σε σχέση με ένα αντίστοιχο πρόγραμμα που βασίζεται αποκλειστικά σε διαγνωστικούς ελέγχους ρουτίνας, ή στους αριθμούς νοσηλείων, ή θανάτων. Τα πιο πρόσφατα αποτελέσματα των αυτοδιαγνωστικών ελέγχων αφορούν στη χρονική περίοδο από τα μέσα Απριλίου 2021 έως τις αρχές Μαΐου 2021. Μια επιπλέον εκτίμηση της μελέτης REACT-1 περιελάμβανε τη γονιδιωματική επιτήρηση με σκοπό τη διερεύνηση των πιο συχνών τύπων του ιού που κυκλοφορούν στην κοινότητα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε τυχαίο δείγμα 127.408 ατόμων βρέθηκαν 115 θετικοί, εκτιμώντας τον σταθμισμένο επιπολασμό σε 0,10% (95%ΔΕ: 0,08 - 0,13%). Ως μέτρο σύγκρισης, τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης REACT-1 αφορούσαν δείγματα που ελήφθησαν μεταξύ Μαΐου και Ιουνίου 2020 σε 120.620 άτομα. Ο αριθμός των θετικών αποτελεσμάτων ήταν 159 με σταθμισμένο επιπολασμό 0,16%. Σε σχέση με την αμέσως προηγούμενη περίοδο (Μάρτιος - 30 Απριλίου 2021) που ο σταθμισμένος επιπολασμός ήταν 0,20%, παρατηρήθηκε μείωση κατά 50%. Μεγάλη μείωση παρατηρήθηκε σε άτομα ηλικίας 55 έως 64 ετών, όπου ο επιπολασμός μειώθηκε από 0,17% σε 0,06% μεταξύ της τελευταίας περιόδου και της αμέσως προηγούμενης. Αντίθετα, ο επιπολασμός μεταξύ των ατόμων ηλικίας 25 - 34 ετών αυξήθηκε ελαφρώς (0,21% έναντι 0,18%). Επιπλέον, υπήρξε επίσης μια μικρή αύξηση μεταξύ των ατόμων με ασιατική εθνικότητα, από 0,27% σε 0,31%. Στην πραγματικότητα, οι ερευνητές υπολόγισαν ότι η πιθανότητα για θετικό αποτέλεσμα σε άτομα ασιατικής προέλευσης ήταν 1,88 (95% CI 0,95 - 3,74) φορές μεγαλύτερη σε σχέση με άτομα καυκάσιας προέλευσης. Η γονιδιωματική ανάλυση σε 26 από τα 115 δείγματα έδειξε ότι το κυρίαρχο στέλεχος (92,3%) αφορούσε στο B.1.1.7, το μεταλλαγμένο στέλεχος δηλαδή που ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά στο Ηνωμένο Βασίλειο, με τα υπόλοιπα δείγματα να αφορούν στην ομάδα B.1.617.2 (ινδικό στέλεχος). Τα αποτελέσματα αναφορικά με την παρατηρούμενη μείωση κατά 50% στα θετικά αποτελέσματα σε σχέση με την προηγούμενη περίοδο ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Επίσης η μείωση στην ηλικιακή ομάδα 55 έως 64 ετών, πιθανόν να οφείλεται στην αυξημένη εμβολιαστική κάλυψη. Παρόσο, η μικρή αύξηση του ποσοστού θετικότητας μεταξύ των ηλικιών 25-34 ετών πιθανότατα οφείλεται στον μεγαλύτερο αριθμό επαφών, ως συνέπεια χαλάρωσης των μέτρων δημόσιας υγείας. Η αύξηση που παρατηρήθηκε, επίσης, στα άτομα ασιατικής προέλευσης υποδεικνύουν ότι η διασπορά του ιού συνεχίζει να είναι σημαντική στην κοινότητα.