Πλασματοκύτταρα έναντι του SARS-CoV-2 εξασφαλίζουν μακράς διάρκειας ανοσία

Πηγή:	ΘΕΣΣΑΛΙΑ	**Σελ.:**	24	**Ημερομηνία έκδοσης:**	29-05-2021
Αρθρογράφος:		**Επιφάνεια:**	878.74 cm^2	**Κυκλοφορία:**	0
Θέματα:	ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΠΡΥΤΑΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ				

Πλασματοκύτταρα έναντι του SARS-CoV-2 εξασφαλίζουν μακράς διάρκειας ανοσία

ΤΟΥ
ΘΑΝΟΥ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΥ,
πρύτανη ΕΚΠΑ

Μια μελέτη που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Nature, έδειξε ότι η λοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2 οδήγησε στην ανάπτυξη ειδικών κυττάρων μνήμης, και πιο συγκεκριμένα πλασματοκυττάρων (είναι τα κύτταρα που παράγουν αντισώματα) μακράς επιβίωσης, στον μυελό των οστών ασθενών που ανέρρωσαν, αν και οι περισσότεροι είχαν εμφανίσει ήπια νόσο. Οι καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Ευστάθιος Καστρίτης, Γκίκας Μαγιορκίνης, Ευάγγελος Τέρπος και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα κύρια ευρήματα αυτής της μελέτης. Τα πλασματοκύτταρα αυτά ήταν ειδικά για αντιγόνα του ιού. Τα πλασματοκύτταρα μακράς επιβίωσης του μυελού των οστών είναι μια βασική και διαρκής πηγή παραγωγής προστατευτικών αντισωμάτων.Έχει αναφερθεί ότι τα αντισώματα κατά του SARS-CoV-2 εμφανίζουν ταχεία πτώση των επιπέδων τους, τους πρώτους μήνες μετά τη μόλυνση, γεννώντας ανησυχίες ότι ενδέχεται να μην αναπτύσσονται στο μυελό πλασματοκύτταρα μακράς επιβίωσης και ότι η χυμική ανοσία έναντι του ιού μπορεί να είναι βραχύβια.Έτσι, οι ερευνητές από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Ουάσιγκτον, στο St. Louis, Missouri επιδίωξαν να προσδιορίσουν αν τα κύτταρα αυτά θα ήταν ανιχνεύσιμα σε ασθενείς που ανέρρωσαν μετά από λοίμωξη με COVID, περίπου 7 μήνες μετά την αρχική μόλυνση.

Για τη μελέτη αυτή, οι ερευνητές συνέλεξαν δείγματα αίματος από 77 ασθενείς που ανέρρωσαν μετά από λοίμωξη με τον SARS-CoV-2 περίπου 1 μήνα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, με την πλειονότητά (92,2%) τους να είχαν εμφανίσει ήπια νόσο. Κατόπιν, για την παρακολούθηση, συνέλλεξαν δείγματα αίματος τρεις φορές σε διαστήματα περίπου 3 μηνών.

Η ανάλυση των επιπέδων των κυκλοφορούντων αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 στον ορό του αίματος έδειξε ότι οι συνολικοί τίτλοι αντισωμάτων τύπου IgG έναντι της ακίδας του ιού των ανερρωσάντων ασθενών μειώθηκαν ταχέως μεταξύ του 1ου και 4ου μήνα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, με τον μέσο τίτλο να μειώνεται από 6,3 σε 5,7 (μέση διαφορά 0,59 ± 0,06, P <0,001). Ωστόσο, στο διάστημα μεταξύ 4 και 11 μηνών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ο ρυθμός ελάττωσης επιβραδύνθηκε, οπότε οι μέσοι τίτλοι μειώθηκαν από 5,7 σε 5,3 (μέση διαφορά 0,44 ± 0,10, P <0,001).

Κατόπιν, οι ερευνητές εξέτασαν υλικό μυελού των οστών που λήφθηκε από 18 από τα 77 άτομα, περίπου 7 έως 8 μήνες μετά την αρχική λοίμωξη και από 11 υγιείς εθελοντές χωρίς ιστορικό λοίμωξης ή εμβολιασμού για SARS-CoV-2. Επιπλέον, εξέτασαν διαδοχικά και υλικό μυελού των οστών που συλλέχθηκε από 5 από τα 18 άτομα και 1 επιπλέον δείγμα από αναρρώσαντα δότη περίπου 11 μήνες μετά την αρχική μόλυνση.

Διαπίστωσαν την παρουσία στον μυελό ειδικών πλασματοκυττάρων μακράς επιβίωσης έναντι του αντιγόνου της ακίδας του ιού, 15 IgG και 9 IgA αντίστοιχα, στους 19 ασθενείς που ανάρρωσαν, αλλά σε κανέναν από τους 11 υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, τα πλασματοκύτταρα του μυελού τάξης IgG έναντι της ακίδας του ιού παρέμειναν σε σταθερά επίπεδα στα 5 άτομα, από τα οποία λήφθηκαν δείγματα μυελού και στους 11 μήνες μετά τη μόλυνση. Τα πλασματοκύτταρα του μυελού τάξης IgA έναντι της ακίδας βρέθηκαν στα ίδια επίπεδα σε 4 από τα 5 άτομα (σε ένα μειώθηκε κάτω από το όριο ανίχνευσης). Ανάλογα προς τα σταθερά επίπεδα των πλασματοκυττάρων του μυελού, οι ερευνητές παρατήρησαν ότι και οι τίτλοι των αντισωμάτων τάξης IgG έναντι της ακίδας σε αυτούς τους 5 συμμετέχοντες παρέμειναν σταθεροί μεταξύ 7 και 11 μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Εν τω μεταξύ, οι τίτλοι IgG έναντι της περιοχής δέσμευσης του υποδοχέα της ακίδας, που ανιχνεύθηκαν σε 4 από τους 5 ασθενείς που ανάρρωσαν, παρέμειναν επίσης σταθεροί μεταξύ 7 και 11 μηνών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Επίσης οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι κυκλοφορούν Β-κύτταρα μνήμης που δεσμεύουν την ακίδα του ιού εντοπίστηκαν σε αναρρώσαντες ασθενείς στο πρώτο δείγμα που συλλέχθηκε περίπου έναν μήνα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και διατηρήθηκαν για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.

Η μελέτη αυτή παρέχει τις πρώτες άμεσες ενδείξεις για την παραγωγή ειδικών πλασματοκυττάρων στον μυελό των οστών έναντι ενός αντιγόνου μετά από μια ιογενή λοίμωξη στον άνθρωπο. Συνολικά, τα δεδομένα αυτά παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η λοίμωξη με τον SARS-CoV-2 στους ανθρώπους ενεργοποιεί τους δύο βραχίονες της χυμικής ανοσολογική μνήμης: Τα μακράς επιβίωσης πλασματοκύτταρα στον μυελό των οστών και τα κυκλοφορούντα Β-κύτταρα μνήμης. Αυτά τα ευρήματα παρέχουν ένα σημείο αναφοράς για την ανοσογονικότητα των εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 και ένα θεμέλιο για την αξιολόγηση της διάρκειας των πρωτογενών χυμικών ανοσολογικών αποκρίσεων που προκαλούνται μετά από ιογενείς λοιμώξεις σε ανθρώπους. Ωστόσο, οι συγγραφείς επεσήμαναν ότι ενώ τα δεδομένα τεκμηριώνουν μια ισχυρή επαγωγή των μακράς επιβίωσης πλασματοκυττάρων στον μυελό των οστών μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι ασθενείς της μελέτης εμφάνισαν ως επί το πλείστον ήπια λοίμωξη.

Τα δεδομένα αυτά είναι σύμφωνα με μια άλλη αναφορά που δείχνει ότι τα άτομα που ανέρρωσαν γρήγορα μετά από μια συμπτωματική λοίμωξη με τον SARS-CoV-2 εμφάνισαν μια ισχυρή χυμική ανοσολογική απόκριση. Επομένως, είναι πιθανό ότι οι πιο σοβαρές περιπτώσεις λοίμωξης με τον SARS-CoV-2 θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε διαφορετικό αποτέλεσμα σε σχέση με τα μακράς επιβίωσης πλασματοκυττάρα στον μυελό λόγω απορρυθμισμένων χυμικών ανοσολογικών αποκρίσεων.

Η μακράς διάρκειας ανοσία που περιγράφουν οι ερευνητές φαίνεται ότι ενισχύεται και από τα πρώιμα αποτελέσματα που αφορούν στην Τ-κυταρική ανοσία που έχουν περιγραφεί σε μία μελέτη προδημοσιευμένη από τον Δεκέμβριο του 2020 (https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.08.416636v1.full.pdf).

Πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς που είχαν αναρρώσει έδειξαν παρατεταμένη πολυλειτουργική μνήμη έναντι αντιγόνων του SARS-CoV-2, η οποία σε περίπτωση επαναλοίμωξης θα μπορούσε να οδηγήσει σε ταχεία ανάκληση της ανοσολογικής απόκρισης. Οι ερευνητές είχαν επίσης παρατηρήσει ότι οι ασθενείς που ανέρρωσαν είχαν παρατεταμένες ανοσολογικές αλλαγές στους σχετικούς αριθμούς των Τ-κυττάρων (CD4, CD8), την έκφραση δεικτών ενεργοποίησης/εξουθένωσης, και στην κυτταρική διαίρεση. Η αλληλεπίδραση της κυτταρικής με τη χημική ανοσία, καθώς, και η προστασία που προσφέρει ο συνδυασμός σε πιθανότητα επαναλοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 δεν είναι πλήρως κατανοητά. Σε κάθε περίπτωση η διαλεύκανση του μηχανισμού της μακράς ανοσίας θα βοηθήσει να σχεδιάσουμε χρονικά καλύτερα τον εμβολιαστικό προγραμματισμό.

Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη αδρανοποιημένων εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2

Παρόλο που το εμβολιαστικό πρόγραμμα έναντι του SARS-CoV-2 βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη διεθνώς, επιπλέον εμβόλια είναι απαραίτητα προκειμένου να διασφαλιστεί η πλήρης εμβολιαστική κάλυψη του παγκόσμιου πληθυσμού. Οι ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Γιάννης Ντάνασης, Πάνος Μαλανδράκης και Θάνος Δημόπουλος (πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα ευρήματα της πρόσφατης δημοσίευσης των N. Al Kaabi και συνεργατών στην έγκριτη επιστημονική επιθεώρηση JAMA (26 Μαΐου 2021, doi:10.1001/jama.2021.8565) σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα δύο αδρανοποιημένων εμβολίων έναντι της COVID-19. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης 3 που πραγματοποιείται στα Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα και στο Μπαχρέιν από τις 16 Ιουλίου 2020 σε ενήλικες άνω των 18 ετών που δεν έχουν γνωστό ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης COVID-19. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ένα από τα 2 αδρανοποιημένα εμβόλια που αναπτύχθηκαν με βάση τα στελέχη WIVO4 (5μg ανά δόση, 13459 άτομα) και HB02 (4μg ανά δόση, 13.465 άτομα) του SARS-CoV-2 ή εικονικό εμβόλιο αποτελούμενο μόνο από υδροξείδιο του αλουμινίου (13.458 άτομα). Οι συμμετέχοντες έλαβαν 2 ενέσεις ενδομυικά με διαφορά 21 ημερών μεταξύ τους. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αποτελεσματικότητα έναντι εργαστηριακά επιβεβαιωμένης συμπτωματικής λοίμωξης COVID-19 στις 14 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση του εμβολίου μεταξύ των συμμετεχόντων που δεν είχαν λοίμωξη από SARS-CoV-2 κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αποτελεσματικότητα των αδρανοποιημένων εμβολίων έναντι της σοβαρής λοίμωξης COVID-19. Επιπλέον, συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες των εμβολίων. Στη συγκεκριμένη ανάλυση συμπεριελήφθησαν 38.206 συμμετέχοντες που έλαβαν 2 δόσεις είτε ένα από τα δύο αδρανοποιημένα εμβόλια είτε εικονικό εμβόλιο και αξιολογήθηκαν για την εμφάνιση λοίμωξης COVID-19 τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη δεύτερη δόση. Κατά τη διάρκεια μιας διάμεσης περιόδου παρακολούθησης 77 ημερών (εύρος 1 - 121 ημέρες), συμπτωματική λοίμωξη COVID-19 ανιχνεύτηκε σε 26 συμμετέχοντες που είχαν λάβει το αδρανοποιημένο εμβόλιο με βάση το στέλεχος WIVO4 (12.1 ανά 1.000 ανθρωπο-έτη), σε 21 συμμετέχοντες που είχαν λάβει το αδρανοποιημένο εμβόλιο με βάση το στέλεχος HB02 (9.8 ανά 1.000 ανθρωπο-έτη) και 95 συμμετέχοντες που είχαν λάβει εικονικό εμβόλιο (44.7 ανά 1.000 ανθρωπο-έτη). Επομένως, συγκριτικά με το εικονικό εμβόλιο η αποτελεσματικότητα του αδρανοποιημένου εμβολίου με βάση το WIVO4 ήταν σημαντικά υψηλότερη στο 72,8% και του αδρανοποιημένου εμβολίου με βάση το HB02 ήταν 78,1%. Επιπλέον, καταγράφηκαν δύο περιπτώσεις σοβαρής λοίμωξης COVID-19 μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν εικονικό εμβόλιο και καμία μεταξύ όσων έλαβαν αδρανοποιημένο εμβόλιο. Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τις πρώτες 7 ημέρες μετά από κάθε δόση του εμβολίου εμφανίστηκαν στο 41,7% έως το 46,5% των συμμετεχόντων και στις τρεις ομάδες (2 αδρανοποιημένα εμβόλια και 1 ομάδα ελέγχου). Το ποσοστό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοιο και στις 3 ομάδες συμμετεχόντων από 0,4% έως 0,6%. Συμπερασματικά, η συγκεκριμένη ενδιάμεση ανάλυση της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης έδειξε ότι η χορήγηση ενός εκ των δύο αδρανοποιημένων εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο συμπτωματικής νόσου COVID-19, ενώ οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σπάνιες.