

Οι μεταλλάξεις του SARS-CoV-2 και η επίδρασή τους στην ανοσιακή διαφυγή

Σε πρόσφατη δημοσίευση στο επιστημονικό περιοδικό Nature Reviews Microbiology, με τίτλο: Οι μεταλλάξεις του SARS-CoV-2 και η επίδρασή τους στην ανοσιακή διαφυγή μελετάται η επίδραση των μεταλλάξεων στη δυνατότητα ανοσιακής διαφυγής του ιού. Η βιβλιογραφία ανασκοπείται από τους Καθηγητές του ΕΚΠΑ **Δημήτριο Παρασκευή** (Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής) και **Θάνο Δημόπουλο** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) και τον Καθηγητή Αναλυτικής Χημείας **Νικόλαο Θωμάϊδη**.

Οροί μετά τον εμβολιασμό από 20 εθελοντές που εμβολιάστηκαν με mRNA-1273 (Moderna) ή BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ανέπτυξαν υψηλό τίτλο αντισωμάτων και εξουδετερωτική δράση παρόμοια με όσους είχαν μολυνθεί με τον ιό. Ειδικά τα αντισώματα έναντι της περιοχής RBD της εξωτερικής πρωτεΐνης ήταν παρόμοια με εκείνα στα άτομα με φυσική λοίμωξη. Επιπλέον, η χαρτογράφηση επίτοπων των μονοκλωνικών αντισωμάτων που απομονώθηκαν από άτομα μετά από εμβολιασμό έδειξε ότι στοχεύουν μια σειρά επίτοπων RBD παρόμοια με αυτά που απομονώνονται από φυσικά μολυσμένα άτομα.

Μελέτες με ψευδοϊούς με μεταλλάξεις στην περιοχή RBD παρόμοιες με αυτές που έχουν μεταλλαγμένα στελέχη (Variants of concern, VOCs), έδειξαν ότι η εξουδετερωτική δράση πλάσματος από εμβολιασμένα άτομα ήταν μειωμένη κατά 1 έως 3 φορές έναντι μεταλλάξεων E484K, N501Y ή K417N + E484K + N501Y. Επιπλέον ευρήματα έδειξαν ότι η επίδραση της μετάλλαξης N501Y στην εξουδετερωτική δράση είναι σχετικά μέτρια. Σε άλλες μελέτες που μελετήθηκαν οροί από 20 εθελοντές σε μια δοκιμή του εμβολίου BNT162b2 έδειξαν εξουδετερωτικούς τίτλους παρόμοιους με ιούς με μεταλλάξεις N501 και Y501. Παρόμοιες μελέτες με ανασυνδυασμένους ιούς με τις μεταλλάξεις N501Y, ΔH69 – V70 + N501Y + D614G ή E484K + N501Y + D614G έδειξαν ότι σε σύγκριση με τον ιό αναφοράς Wuhan-Hu-1, μόνο οι μεταλλάξεις E484K + N501Y + D614G είχαν ως αποτέλεσμα μείωση της εξουδετερωτικής δράσης του ορού μετά από εμβολιασμό με δύο δόσεις BNT162b2.

Το πλάσμα ανάρρωσης από άτομα που έχουν μολυνθεί με προγενέστερους ιούς του στελέχους B.1.1.7 ιούς, έδειξαν μόνο μέτρια μείωση της εξουδετερωτικής δράσης έναντι του B.1.1.7. Τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από ορούς μετά από εμβολιασμό είναι γενικά συμβατά με τα παραπάνω ευρήματα. Οι ψευδοϊοί που έφεραν το σύνολο των μεταλλάξεων της εξωτερικής πρωτεΐνης B.1.1.7 που αξιολογήθηκαν με ορό μετά τον εμβολιασμό από άτομα που είχαν λάβει το εμβόλιο BNT162b2 (δύο δόσεις) ή το εμβόλιο mRNA-1273 (δύο δόσεις), εμφάνισαν μέτρια μείωση εξουδετερωτικής δράσης (λιγότερο από 3-φορές).

Παρόλα αυτά, σε πειράματα που οι ψευδοϊοί φέρουν μεταλλάξεις της εξωτερικής πρωτεΐνης B.1.1.7 σε συνδυασμό με τη μετάλλαξη E484K, ένας συνδυασμός που έχει παρατηρηθεί αρκετά συχνά, έδειξε μεγαλύτερη μείωση (6-7 φορές) στην εξουδετερωτική δράση ορού σε άτομα μετά από εμβολιασμό με BNT162b285. Σε αντίστοιχη δοκιμασία με ζώντες ιούς, ο εξουδετερωτικός τίτλος ορών από άτομα που είχαν εμβολιαστεί με ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford – AstraZeneca) έναντι των στελεχών B.1.1.7 ήταν εννέα φορές χαμηλότερος από τον τίτλο σε σχέση αρχικά στελέχη (Wuhan -Hu-1). Τα πειράματα ψευδοϊού και ζώντων ιών έδειξαν ότι η εξουδετερωτική δράση ορού από άτομα που είχαν λάβει δύο δόσεις του εμβολίου ChAdOx1 έναντι των B.1.351 μειώθηκε σημαντικά ή εξαλείφθηκε. Ορός μετά τον εμβολιασμό από άτομα που έλαβαν δύο δόσεις mRNA-1273 (σε απόσταση 28 ημερών) έδειξε

μειωμένη εξουδετερωτική δράση έναντι των B.1.351 (μειωμένη κατά 6,4 φορές). Αντίθετα, για το απενεργοποιημένο εμβόλιο BBIBP-CoV (Sinopharm), η εξουδετερωτική δράση έναντι στελεχών B.1.351 έδειξε μόνο μια μικρή μείωση (μικρότερη από δύο φορές).

Επιπλέον υπάρχουν ενδείξεις από κλινικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των μεταλλαγών στην αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Τα πρώτα ευρήματα υποδεικνύουν ότι αυτές είναι σε γενικές γραμμές σε συμφωνία με τα εργαστηριακά ευρήματα, με το στέλεχος B.1.351 να παρουσιάζει τη μεγαλύτερη δυνατότητα διαφυγής έναντι των εμβολίων. Το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19 έδειξε κλινική αποτελεσματικότητα έναντι του B.1.1.7 αλλά δεν παρέχει προστασία έναντι ήπιας έως μέτριας σοβαρής νόσου που προκαλείται από στελέχη B.1.351, με την αποτελεσματικότητα του εμβολίου να εκτιμάται σε 10,4%. Προκαταρκτικά αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές ανέφεραν ότι το εμβόλιο NVX-CoV2373 (Novavax) έχει 95,6% αποτελεσματικότητα έναντι του ιού φυσικού τύπου και χαμηλότερη έναντι της B.1.1.7 (85.6%), ενώ μειώνεται περαιτέρω (60.0%) έναντι των B.1.351. Παρομοίως, το μονοδοσικό εμβόλιο JNJ-78436735 (Johnson & Johnson / Janssen) παρέχει 72% προστασία έναντι μέτριων έως σοβαρών λοιμώξεων με SARS-CoV-2 στις ΗΠΑ, αλλά το ποσοστό μειώθηκε σημαντικά στο 57% στη Νότια Αφρική (σε μια περιοχή που τα στελέχη B.1.351 είναι διαδεδομένα). Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα NVX-CoV2373 και JNJ-78436735 είναι αποτελεσματικά έναντι των B.1.1.7 και των στελεχών που κυκλοφορούν στις ΗΠΑ, και συμφωνούν στο ότι τα στελέχη B.1.351 προκαλούν μεγαλύτερη μείωση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου.

Εκτός από την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των εμβολίων έναντι των μεταλλαγμένων στελεχών του SARS-CoV-2, έχουν περιγραφεί ανάλογα αποτελέσματα της επίδρασης των μεταλλάξεων σε ορισμένα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία. Η θεραπεία μόνο με mAb μπορεί να ασκήσει επιλεκτική πίεση και να αυξήσει δυνητικά την πιθανότητα μεταλλάξεων διαφυγής. Ο κίνδυνος είναι πιθανό να μειωθεί με τη χρήση συνδυασμό δύο ή περισσότερων mAbs που στοχεύουν μη επικαλυπτόμενους επίτοπους. Το REGN-COV2 (Regeneron) και το AZD7742 (AstraZeneca) είναι δύο παραδείγματα συνδυασμών mAbs. Είναι σημαντικό ότι ορισμένες μεταλλάξεις στο έχουν ήδη εντοπιστεί σε στελέχη που κυκλοφορούν στο Ηνωμένο Βασίλειο (για παράδειγμα, N439K, T478I και V483I) και είναι πιθανό να επηρεάσουν την αντιγονικότητά τους.

Συμπερασματικά, η πρόβλεψη των νέων μεταλλάξεων που θα αναπτυχθούν είναι εξαιρετικά δύσκολη. Παρ'όλα αυτά, υπάρχει παράλληλα μια εξελισσόμενη εμπειρία σχετικά με την επίδραση των μεταλλάξεων του SARS-CoV-2 στην αντιγονικότητα, καθώς και σε άλλες ιδιότητες του ιού. Ο συνδυασμός αυτών των δεδομένων με τις αλληλουχίες γενετικού υλικού του ιού μπορεί να διευκολύνει την έγκαιρη ανίχνευση νέων στελεχών με ενδιαφέρον (VOCs) πριν ακόμα κυκλοφορήσουν ευρέως στην κοινότητα.