

In vitro αποτελεσματικότητα αντι-ιικών παραγόντων έναντι του υποστελέχους Omicron BA.4.6

Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών **Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Ροδάνθη Ελένη Συρίγου, Γιάννης Ντάνας** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα δεδομένα της πρόσφατης δημοσίευσης της Emi Takashita και συνεργατών στην έγκριτη επιστημονική επιθεώρηση *The New England Journal of Medicine* με θέμα την *in vitro* αποτελεσματικότητα αντιικών παραγόντων έναντι του υποστελέχους Omicron BA.4.6.

Από τον Σεπτέμβριο του 2022, το υποστέλεχος BA.5 του στελέχους B.1.1.529 Όμικρον του SARS-CoV-2 είναι κυρίαρχο στις περισσότερες χώρες σε όλο το κόσμο. Οι υπομεταλλάξεις BA.4.6 και BA.5 εμφανίζουν τις ίδιες υποκαταστάσεις αμινοξέων (μεταλλάξεις) στο τμήμα πρόσδεσης της πρωτεϊνικής ακίδας, που είναι ο κύριος στόχος για τα εμβόλια και τα θεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα κατά του SARS-CoV2. Το BA.4.6 εμπεριέχει μία πρόσθετη υπομετάλλαξη που δεν βρίσκεται στο υποστέλεχος BA.5, ένα εύρημα που προκαλεί ανησυχία ότι η αποτελεσματικότητα των υπαρχόντων εμβολίων και των θεραπευτικών μονοκλωνικών αντισωμάτων μπορεί να μειωθεί σημαντικά.

Σε αυτό το πλαίσιο, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα αρκετών θεραπευτικών μονοκλωνικών αντισωμάτων που έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της Covid-19, μεμονωμένα και σε συνδυασμό, έναντι δύο απομονωθέντων στελεχών Όμικρον BA.4.6 CoV-19/USA/WI-UW-12757/2022 (UW-12757) και CoV-19/USA/WI-UW-12767/2022 (UW-12767). Και τα δύο απομονωθέντα στελέχη είχαν ληφθεί από ασθενείς με νόσο Covid-19. Η πρωτεϊνική ακίδα αυτών των δύο απομονωθέντων στελεχών περιείχε δύο πρόσθετες μεταλλάξεις σε αμινοξέα (R346T και N658S) σε σύγκριση με το BA.5. Επιπλέον, ένα από τα απομονωθέντα στελέχη παρουσίαζε επίσης τη μετάλλαξη N487D στην περιοχή δέσμευσης του υποδοχέα.

Αρχικά, προσδιορίστηκε η ικανότητα εξουδετέρωσης του ιού από τα μονοκλωνικά αντισώματα Imdevimab και Casirivimab. Το Imdevimab διατήρησε την εξουδετερωτική του δράση έναντι των δύο απομονωμένων στελεχών BA.4.6 αλλά το Casirivimab δεν διατήρησε την αποτελεσματικότητά του. Ο συνδυασμός Imdevimab και Casirivimab φάνηκε να εξουδετερώνει και τα δύο στελέχη BA.4.6, ωστόσο σε μικρότερο βαθμό σε σύγκριση με το προγονικό στέλεχος. Τα μονοκλωνικά αντισώματα Tixagevimab και Cilgavimab, τόσο μεμονωμένα όσο και σε συνδυασμό, είχαν μειωμένη δραστηριότητα έναντι των στελεχών του BA.4.6. Αντίστοιχα δεδομένα βρέθηκαν και για το S309, που είναι το πρόδρομο φάρμακο του Sotrovimab. Αντίθετα το Bebtelovimab ανέστειλε αποτελεσματικά τα δύο υποστέλη του BA.4.6 σε επίπεδα παρόμοια με το προγονικό στέλεχος. Επιπλέον, αξιολογήθηκε η εξουδετερωτική ικανότητα των αντι-ιικών φαρμάκων remdesivir, molnupiravir και nirmatrelvir έναντι του BA.4.6. Και τα 3 φάρμακα έδειξαν αποτελεσματική εξουδετέρωση έναντι των δύο στελεχών BA.4.6 αντίστοιχα με την εξουδετέρωση που παρέχουν έναντι του προγονικού στελέχους. Επιπρόσθετα, προσδιορίστηκε η εξουδετερωτική δραστηριότητα του πλάσματος αναρρώσαντων ασθενών μετά από νόσο Covid-19 και από λήπτες εμβολίων. Συγκριτικά με το

προγονικό στέλεχος, η εξουδετερωτική ικανότητα ήταν χαμηλότερη έναντι των BA.4.6, BA.2 και BA.5, και ιδιαίτερα χαμηλή για τα BA.4.6 και BA.5.

Συμπερασματικά, τα δεδομένα της συγκεκριμένης μελέτης δείχνουν ότι το **Remdesivir**, το **Molnupiravir**, το **Nirmatrelvir** και τα μονοκλωνικά αντισώματα **Bebtelovimab** και **Imdevimab** διατηρούν την αποτελεσματικότητά τους έναντι του **BA.4.6 *in vitro***. Αντίθετα, τα μονοκλωνικά αντισώματα Casirivimab, Sotrovimib, Tixagevimab και Cilgavimab μπορεί να μην είναι αποτελεσματικά έναντι της BA.4.6.