

## Η κούρσα για την ανάπτυξη αποτελεσματικών και φτηνών αντισωμάτων έναντι της COVID-19

Όταν ο Πρόεδρος των ΗΠΑ Ντόναλντ Τραμπ νόσησε με COVID-19, οι γιατροί του έδωσαν μια σειρά από φάρμακα - μερικά αποδεδειγμένα αποτελεσματικά (όπως η δεξαμεθαζόνη) και άλλα πειραματικά. Ο ίδιος ο Πρόεδρος Τραμπ έδειξε ενθουσιασμό για ένα από αυτά ως «θεραπεία»: ένα κοκτέιλ αντισωμάτων έναντι του κορωνοϊού.

Όμως η «θεραπευτική» αξία αυτού του κοκτέιλ αντισωμάτων δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Αν και έχει δείξει θετικά αποτελέσματα σε μικρές, πρώιμες μελέτες σε άτομα με ήπια συμπτώματα COVID-19, οι μεγάλες κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση του δεν έχουν ακόμη ολοκληρωθεί. Εν τω μεταξύ, οι ερευνητές σχεδιάζουν ήδη πιο προηγμένες θεραπείες αντισωμάτων που θα μπορούσαν να είναι φθηνότερες, ευκολότερες στην παραγωγή και πιο αποτελεσματικές. Στην πραγματικότητα αυτό που πραγματικά χρειαζόμαστε είναι ένα αντίσωμα τόσο εκπληκτικά ισχυρό που θα χρειαζόμασταν μόνο μια ελάχιστη ποσότητα ώστε να μπορούν να το λάβουν όλοι, στο σπίτι ή στο νοσοκομείο ή στο σχολείο ή σε ένα π.χ. εργοστάσιο όπου έχουν εμφανιστεί πολλαπλά κρούσματα ή σε άλλες περιπτώσεις συρροής κρουσμάτων. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα μέχρι τώρα δεδομένα.

Τα αντισώματα αποτελούν βασικό συστατικό της φυσικής ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού στο SARS-CoV-2 και οι ερευνητές αγωνίζονται να αναπτύξουν θεραπείες που να αξιοποιούν την ικανότητά των αντισωμάτων να συνδέονται άμεσα με τις πρωτεΐνες του ιού και να αναστέλλουν την αναπαραγωγή του. Ένας τρόπος για να γίνει αυτό είναι με τη χρήση πλάσματος από το αίμα ασθενών που αναρρώνουν από το COVID-19, ώστε να μεταφερθούν τα αντισώματα που έχουν ήδη αναπτύξει κατά την διάρκεια της νόσου τους, και που ήταν αποτελεσματικά αφού καταπολέμησαν τον ιό, σε κάποιον άλλο ασθενή, που ακόμα μπορεί να μην έχει αναπτύξει τέτοια αντισώματα.

Ένας άλλος τρόπος χρήσης των αντισωμάτων είναι η παρασκευή τους στο εργαστήριο και η μαζική παραγωγή ειδικών αντισωμάτων κατά του ιού που θα μπορούσαν να συμπληρώσουν την ανοσολογική απόκριση

του οργανισμού. Αυτή η προσέγγιση έχει αποδειχθεί επιτυχής έναντι άλλων ασθενειών: στις 14 Οκτωβρίου, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ενέκρινε ένα κοκτέιλ τριών ειδικών αντισωμάτων ως θεραπεία κατά του ιού του Έμπολα, αφού αποδείχθηκε ότι μειώνει τους θανάτους από τον ιό στη Λαϊκή Δημοκρατία του Κονγκό.

Σε πρώτη φάση, φαίνεται ότι τέτοιες θεραπείες με αντισώματα θα μπορούσαν να σταματήσουν την ήπια COVID-19 από το να εξελιχθεί σε σοβαρή. Υπάρχει λιγότερη αισιοδοξία ότι οι θεραπείες αυτές θα μπορέσουν να αλλάξουν την έκβαση της νόσου σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19: σε αυτές τις περιπτώσεις η βλάβη προκαλείται όχι μόνο από τον ιό, αλλά και από την υπερβολική ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού σε αυτόν.

Τουλάχιστον δέκα αντισώματα έναντι της COVID-19 δοκιμάζονται σε κλινικές δοκιμές και πολλά ακόμη βρίσκονται υπό ανάπτυξη. Λαμβάνοντας υπόψη πόσο καλά αυτά τα αντισώματα συνδέονται με τις πρωτεΐνες του ιού SARS-CoV-2, πολλά από αυτά τα υποψήφια φάρμακα είναι πιθανό να προσφέρουν κάποιο όφελος σε άτομα με COVID-19. Φαίνεται λοιπόν ότι μπορεί να υπάρχουν διαφορές ως προς τον βαθμό, αλλά τα περισσότερα από αυτά τα αντισώματα θα μπορούσαν να έχουν κάποιο είδος αποτελεσματικότητας.

Οι ερευνητές προσπαθούν επίσης να βρουν τρόπους για να ελαχιστοποιήσουν τις πιθανότητες του ιού να γίνει ανθεκτικός σε αυτές τις θεραπείες. Όταν χρησιμοποιείται μόνο ένα αντίσωμα, είναι πιθανό ο ιός να αναπτύξει μεταλλάξεις - για παράδειγμα στη θέση που συνδέεται το αντίσωμα με την πρωτεΐνη του ιού, που θα του επιτρέψει να αποφύγει το αντίσωμα. Θεραπείες που συνδυάζουν πολλά αντισώματα, όπως της Regeneron που έλαβε ο Τραμπ, ίσως να μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα να συμβεί κάτι τέτοιο στοχεύοντας τον ιό με πολλαπλά αντισώματα που συνδέονται σε διαφορετικές πρωτεΐνες και θέσεις πάνω σε αυτές τις πρωτεΐνες του ιού.

Ωστόσο, υπάρχουν και σοβαρά μειονεκτήματα. Τα αντισώματα είναι δαπανηρά και δύσκολα να παρασκευαστούν και χορηγούνται σε σχετικά υψηλές δόσεις. Αρκετοί ερευνητές τόνισαν ότι τα 8 γραμμάρια αντισωμάτων - την υψηλότερη δοσολογία που δοκιμάστηκε σε κλινικές μελέτες, και την οποία έλαβε ο και ο πρόεδρος Τραμπ, είναι μια τεράστια δόση. Όπως τονίζουν, ακόμα κι αν μια τέτοια θεραπεία δουλεύει, σε

δόση 8 γραμμαρίων, θα ήταν απίστευτα ακριβή. Ακόμη και οι χαμηλότερες δόσεις που εξετάζονται θα είχε πολύ υψηλό κόστος για ευρεία χρήση ως προληπτική θεραπεία.

Άλλοι ερευνητές εργάζονται για την ανάπτυξη μικρών μορίων που μοιάζουν με αντισώματα και που ονομάζονται «νανοσώματα» (nanobodies). Αυτά βασίζονται σε ένα είδος αντισώματος που παράγεται φυσικά από το ανοσοποιητικό σύστημα ορισμένων ειδών καμήλας, συμπεριλαμβανομένων των λάμα και των αλπακά. Τα νανοσώματα είναι ευκολότερα στην παραγωγή, και συχνά μπορούν να παραχθούν και μέσα σε βακτήρια, που είναι πολύ φθηνότερα για ανάπτυξη και συντήρηση από ότι τα κύτταρα θηλαστικών που απαιτούνται για την φυσιολογική παραγωγή αντισωμάτων. Πέρυσι, ο FDA ενέκρινε το πρώτο θεραπευτικό «νανόσωμα», που ονομάζεται carlacizumab, μια θεραπεία για μια σπάνια και σοβαρή αιματολογική νόσο, την θρομβωτική θρομβοβοπενική πορφύρα

Αλλά αυτή η τεχνολογία είναι ακόμα σχετικά νέα και οι θεραπείες με νανοσώματα έναντι της COVID-19 βρίσκονται ακόμα σε πρωϊμότερο στάδιο ανάπτυξης σε σχέση με τα συμβατικά αντισώματα, όσον αφορά στην ένταξή τους στην κλινική πράξη . Μια ερευνητική ομάδα έχει απομονώσει από μια αλπακά ένα νανόσωμα έναντι μιας βασικής πρωτεΐνης του SARS-CoV-2 (της πρωτεΐνης-ακίδας συγκεκριμένα , με την οποία συνδέεται στα κύτταρα του ανθρώπου). Κατόπιν παρασκεύασαν το νανόσωμα και στο εργαστήριο και το τροποποίησαν ώστε να βελτιώσουν τη δραστικότητα , τη σταθερότητα και την πιθανότητα χορήγησης σε ανθρώπους, αλλά δεν το έχουν δοκιμάσει ακόμη σε ζώα.

Μερικοί ερευνητές ελπίζουν να αναπτύξουν νανοσώματα που μπορούν να χορηγηθούν με την μορφή εισπνοής, για να προστατεύσουν άμεσα τα βασικά σημεία της λοίμωξης από τον κορονοϊό: τη μύτη και τους πνεύμονες. Στη Σαγκάη της Κίνας, μία φαρμακευτική εταιρεία, ανέπτυξε αρχικά εισπνεόμενα νανοσώματα για τη θεραπεία του άσθματος, αλλά τώρα έκανε στροφή στην ανάπτυξη νανοσωμάτων έναντι της COVID-19, και αναζητά διεθνείς συνεργάτες για να διεξάγει τις απαραίτητες κλινικές δοκιμές. Ειδικοί σε αυτές θεραπείες ελπίζουν ότι η χορήγηση μέσω εισπνοής θα επιτρέψει σε αυτά τα νανοσώματα να είναι αποτελεσματικά σε πολύ χαμηλότερες δόσεις από αυτές που απαιτούνται για τα τυπικά αντισώματα, τα οποία χορηγούνται ενδοφλέβια ή υποδόρια και πρέπει

να «ταξιδέψουν» μέσω της κυκλοφορίας αίματος στην τοποθεσία όπου βρίσκεται ο ιός. Έτσι ορισμένοι αναφέρουν ότι θα μπορούσε ένα τέτοιο φάρμακο με εισπνεόμενα νανοσώματα να χρησιμοποιηθεί ως προφυλακτικό σπρέι πριν κάποιος μπει στο αεροπλάνο για παράδειγμα. Ρεαλιστικά όμως , είμαστε ακόμα πολύ μακριά, από τη άφιξη τέτοιων νανωσμάτων στην κλινική πρακτική αλλά αρκετοί ειδικοί εκφράζουν συγκρατημένη αισιοδοξία .