

Εμβόλια κατά της Covid-19: Υπερκαταψύκτες ή απλά Χημεία για σταθερό εμβόλιο;

Η πορεία ανάπτυξης εμβολίου έναντι του νέου κορονοϊού SARS-CoV-2 είναι εντυπωσιακή και πρωτοφανής για τα ιστορικά επιστημονικά δεδομένα. Η Βιοχημικός, Δρ Φαρμακευτικής, **Χαρά Ζήκα**, η Χημικός **Αικατερίνη Κορωνιά**, και ο Καθηγητής Αναλυτικής Χημείας του ΕΚΠΑ, **Νικόλαος Θωμαΐδης**, έπειτα από εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση, συνοψίζουν τα κυριότερα σημεία που αφορούν στην πρωτοποριακή εφοδιαστική αλυσίδα, που έχει δημιουργηθεί για τις ανάγκες του νέου εμβολίου του Covid-19.

Η δυσκολία στη διανομή και αποθήκευση του mRNA

Όπως είναι γνωστό, ένα μεγάλο τμήμα του κρατικού μηχανισμού ασχολείται με τη διασφάλιση της ορθής αποθήκευσης, της διανομής του εμβολίου και τη διενέργεια των εμβολιασμών σε όλα τα σημεία της χώρας. Για την ασφαλή φύλαξη στα κέντρα αποθήκευσης, τη διανομή και την αποθήκευση των εμβολίων στα Κέντρα Εμβολιασμού, υπεύθυνο είναι το υπουργείο Προστασίας του Πολίτη και η Πολιτική Προστασία.

Τα εμβόλια θα πρέπει να διατηρούνται στη σωστή θερμοκρασία για να εξασφαλιστεί η αποτελεσματικότητά τους. Συνεπώς, είναι απαραίτητο να διατηρείται μια ευαίσθητη ισορροπία, ώστε να μην εκτίθενται ούτε σε υψηλότερη ούτε σε χαμηλότερη θερμοκρασία από την απαιτούμενη. Για να επιτευχθεί αυτό εκτελείται μια δαπανηρή διαδικασία, που φτάνει ως και το 80% του κόστους παράδοσης.

Παλιότερα ως και το 50% των εμβολίων που απαιτούσαν χαμηλές θερμοκρασίες φύλαξης, διανομής και αποθήκευσης, λόγω της κοστοβόρας και δύσκολα ελεγχόμενης ψυκτικής διαδικασίας, ήταν μη ασφαλή προς χρήση, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Σήμερα όμως, υπάρχουν ψυγεία που μπορούν να διατηρούν χαμηλές θερμοκρασίες για μέρες, ακόμη κι αν υπάρχουν διακοπές ρεύματος. Παράδειγμα αποτελεί η επιτυχής διάθεση ενός εμβολίου για τον Έμπολα στη Δυτική Αφρική που απαιτεί αποθήκευση στους -60 °C.

Αντίστοιχη είναι η θερμοκρασία (-70°C) που απαιτείται για την αποθήκευση του πρώτου εμβολίου τύπου mRNA στον κόσμο, το οποίο εγκρίθηκε για χρήση έναντι του Covid-19. Η γαλλική κυβέρνηση εισηγήθηκε πως έως και το 30% των εμβολίων που ανέπτυξε η γερμανική φαρμακευτική εταιρεία BioNTech και η αμερικανική εταιρεία Pfizer θα μπορούσαν ενδεχομένως να αχρηστευθούν, λόγω των δυσκολιών στη

διανομή του, αφού οι ευρωπαϊκές φαρμακαποθήκες δεν έχουν τη δυνατότητα διατήρησης μεγάλων ποσοτήτων εμβολίων σε συνθήκες βαθιάς κατάψυξης.

Ωστόσο, η αμερικανική εταιρεία Moderna ανέπτυξε ένα εμβόλιο mRNA που απαιτεί συνθήκες αποθήκευσης μεταξύ -25 και -15°C ενώ η γερμανική φαρμακευτική εταιρεία Curevac υποστηρίζει ότι το εμβόλιό της (ακόμη είναι σε φάση δοκιμών) θα είναι σταθερό σε θερμοκρασία ψυγείου για τρεις μήνες και μπορεί να αντέξει έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Έτσι, θα μπορεί να διανεμηθεί και να χορηγηθεί στα πλαίσια της συνήθους αποθήκευσης εμβολίων σε θερμοκρασία ψυγείου, πράγμα που θα μειώσει σημαντικά το κόστος εφοδιασμού σε μελλοντικούς εμβολιασμούς.

Τι είναι τα εμβόλια τύπου mRNA

Τα εμβόλια τύπου mRNA είναι νέα για το ευρύ κοινό αλλά πολύ καλά μελετημένα από την επιστημονική κοινότητα. Το Covid mRNA είναι το πρώτο που εγκρίθηκε αλλά σε κλινικές δοκιμές βρίσκονται και άλλα τέτοιου είδους εμβόλια, όπως για τον ιό της γρίπης, τον ιό ΖΙΚΑ κλπ. Τέτοιου είδους εμβόλια επιβαρύνουν ελάχιστα τον ανθρώπινο οργανισμό, είναι αναλογικά πιο εύκολο να παρασκευαστούν σε χημικό εργαστήριο και μάλιστα σε μεγάλες ποσότητες. Άρα, μπορεί να επιτευχθεί αυξημένη ταχύτητα μαζικής παραγωγής με χαμηλό κόστος στο τελικό προϊόν. Δηλαδή η γνώση, η τεχνολογία και οι μεγάλες επενδύσεις στην ανάπτυξη εμβολίων υπήρχαν πριν την εμφάνιση του κορονοϊού. Οι επιστήμονες έχοντας διαθέσιμες τις πληροφορίες που χρειάζονται, δηλαδή τη γενετική αλληλουχία του ιού και τις πιθανές δομές της πρωτεΐνης ακίδας, μπορούν να σχεδιάζουν COVID-19 mRNA εμβόλια.

Ο ρόλος του mRNA είναι να μεταφέρει τη γενετική πληροφορία από το DNA, το οποίο βρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου, στα ριβοσωμάτια που είναι μικρά σωματίδια του κυττάρου έξω από τον πυρήνα, όπου γίνεται η σύνθεση των πρωτεϊνών. Για το λόγο αυτό ονομάζεται αγγελιαφόρο RNA (messenger RNA). Το mRNA των εμβολίων δεν αλληλεπιδρά με το DNA του κυττάρου, απλά μεταφέρει τον κατάλληλο γενετικό κώδικα του ιού και δίνει «οδηγίες» στο κύτταρο να παράγει δομικά τμήματα του ιού, όπως οι πρωτεϊνικές ακίδες που βρίσκονται στην επιφάνειά του (αυτές του επιτρέπουν να προσδεθεί σε υποδοχείς των κυττάρων που πρόκειται να μολύνει). Συγκεκριμένοι κυτταρικοί μηχανισμοί φέρνουν αυτές τις «ξένες» πρωτεΐνες στην επιφάνεια του ανθρώπινου κυττάρου, το ανοσοποιητικό σύστημα εντοπίζει αυτά τα «ξένα σώματα» και ξεκινά η παραγωγή αντισωμάτων, τα οποία αναχαιτίζουν τον «εισβολέα». Έτσι, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος αναγνωρίζουν πλέον αυτές τις πρωτεΐνες ως «εχθρό» και θα ανταποκρίνονται ταχύτητα μόλις συναντήσουν τον φορέα της, δηλαδή τον Covid-19.

Το mRNA είναι ένα ιδιαίτερα ευαίσθητο μακρομόριο. Η εισαγωγή του στα κύτταρα και η επιβίωσή του στο ενδοκυτταρικό περιβάλλον είναι δύσκολη. Για να μεταφερθεί με ασφάλεια το εμβόλιο στα κύτταρα ενθυλακώνεται σε ένα περίβλημα νανοσωματιδιακών λιπιδίων. Όταν το mRNA του εμβολίου ολοκληρώσει τον ρόλο του, αποδομείται με κατάλληλους μηχανισμούς που διαθέτει ο οργανισμός μας.

Χημικές μέθοδοι που ίσως θα μπορούσαν να αντικαταστήσουν την αλυσίδα ψύξης των εμβολίων

Υπάρχουν εμβόλια που μπορούν να διατηρηθούν εκτός ψύξης για περιορισμένο χρονικό διάστημα, όπως αυτό για τη μηνιγγίτιδα A, το οποίο διατηρείται στους 40°C για πάνω από τέσσερις μέρες. Όμως, για εμβόλια που διατηρούνται σε χαμηλές θερμοκρασίες και διανέμονται σε μεγάλη κλίμακα, με εκατομμύρια δόσεις που πρέπει να μεταφερθούν σε σύντομη χρονική περίοδο, όπως συμβαίνει με το Covid-19 mRNA, οποιαδήποτε βελτίωση στην αλυσίδα ψύξης είναι πολύτιμη. Αναφέρονται μερικές αξιολογικές προσπάθειες που έγιναν προς τον σκοπό αυτό:

- Το Ινστιτούτο Gamaleya της Ρωσίας, το οποίο ανέπτυξε το εμβόλιο Sputnik V, έχει ήδη αναπτύξει μια μορφή σκόνης για μεταφορά σε δυσπρόσιτες περιοχές της Ρωσίας, που παράγεται με την τεχνική της λυοφιλίωσης, δηλαδή ξήρανση με ταυτόχρονη κατάψυξη του δείγματος. Παρόλα αυτά, δεν μπορούν όλα τα εμβόλια να λυοφιλιωποιηθούν με κατάψυξη, διότι δημιουργούνται μικροί κρύσταλλοι πάγου που μπορούν να αποδομήσουν το δραστικό συστατικό.
- Στο Imperial College London, ο Καθηγητής Jason Hallet και η ομάδα του ανέπτυξαν μια μέθοδο, η οποία πιθανότατα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση των εμβολίων ώστε να μπορούν να έχουν διάρκεια ζωής κάποιους μήνες ή χρόνια, ακόμη και σε τροπικές περιοχές. Πιο συγκεκριμένα, με τη χρήση ιοντικών υγρών σταθεροποιούν ένζυμα (τα οποία είναι είδος πρωτεϊνών) σε υψηλές θερμοκρασίες. Για εμβόλια που βασίζονται σε πρωτεΐνες, η μέθοδος του Hallet όχι μόνο εμποδίζει την καταστροφή της πρωτεΐνης από τη θερμότητα αλλά επιπλέον αποφεύγεται η δημιουργία συσσωματωμάτων. Με τη μέθοδο αυτή, στα εμβόλια τύπου mRNA σταθεροποιείται το λιπιδικό περίβλημα και μειώνεται η υδρόλυση του mRNA. Μάλιστα, οι ερευνητές αναδιαμόρφωσαν το εμβόλιο Covid-19 mRNA και είναι σταθερό σε θερμοκρασία δωματίου για τουλάχιστον 50 ημέρες. Ωστόσο δεν είναι κατάλληλο ακόμη για ενέσιμη χρήση.
- Άλλη μια καινοτομία προτάθηκε από τον Dr Bruce Roser, ο οποίος μελέτησε το φυτό της ανάστασης, το οποίο είναι γνωστό και ως «ρόδο της Ιερικούς». Ονομάστηκε έτσι επειδή μπορεί να επιβιώσει χωρίς νερό, σχεδόν εντελώς αποξηραμένο, τυλίγοντας τους μίσχους του σε μια σφιχτή μπάλα και αναβιώνει όταν εκτεθεί σε μικρή ποσότητα νερού. Αυτό οφείλεται στην ικανότητά του να παράγει

τριαλόζη, ένα σάκχαρο που προστατεύει το φυτό καθώς αποξηραίνεται. Η τριαλόζη χρησιμοποιείται ως σταθεροποιητικό μέσο σε περισσότερα από 25 φαρμακευτικά προϊόντα, αφού είναι αδρανής στον ανθρώπινο οργανισμό. Σε αντίθεση με άλλα σάκχαρα, η τριαλόζη δεν κρυσταλλώνεται αλλά γίνεται σταδιακά όλο και πιο παχύρρευστη, ώσπου μετατρέπεται σε ένα διαυγές στερεό. Το δραστικό συστατικό παγιδεύεται εκεί, «παγώνει» ο χρόνος και οποιαδήποτε χημική αντίδραση και όλα γίνονται όπως πριν, εάν προστεθεί λίγο νερό. Η μέθοδος αυτή δοκιμάστηκε σε 90 εμβόλια περίπου και τώρα εξετάζεται για την περίπτωση του εμβολίου Covid-19 mRNA.

- Η Asel Sartbaeva, ερευνήτρια στο Κέντρο Βιώσιμης Ανάπτυξης και Κυκλικής Οικονομίας στο Πανεπιστήμιο του Bath, στο Ηνωμένο Βασίλειο, εργάζεται για τη βελτίωση της θερμικής σταθερότητας σκευασμάτων εμβολίων, όπως το εμβόλιο που χρησιμοποιείται για την ανοσοποίηση κατά της διφθερίτιδας, του τετάνου και του κοκκύτη. Η Sartbaeva με τους συναδέλφους της κατάφεραν να εγκλωβίσουν τα πρωτεϊνικά μόρια μέσα σε έναν προστατευτικό κλωβό πυριτίας (silica), το οποίο φιλτράρεται με κενό και ξηραίνεται. Με τη μέθοδο αυτή διαπιστώθηκε ότι το εμβόλιο του τετάνου μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου και να μεταφερθεί χωρίς ψύξη. Βέβαια, η διαδικασία πρέπει να ελεγχθεί καλύτερα, έτσι ώστε η στρώση πυριτίας να είναι συνεχής. Αν και είναι εύκολη η απελευθέρωση του εμβολίου από το προστατευτικό του κέλυφος σε ένα χημικό εργαστήριο, απαιτούνται ακόμη αρκετές μελέτες ώστε να βρεθεί ένας εύκολος τρόπος ώστε να γίνει ενέσιμο διάλυμα. Η επείγουσα ανάγκη αντιμετώπισης της πανδημίας ωθεί την ερευνητική κοινότητα να εργάζεται αδιάκοπα για την ανάπτυξη αποτελεσματικών τρόπων για πρόληψη και θεραπεία της νόσου Covid-19 που ανέτρεψε τη ζωή μας απροσδόκητα. Οι συνεχείς και ραγδαίες εξελίξεις της τεχνολογίας, των υλικών, των διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων είναι βέβαιο πως θα φέρουν μεγάλες καινοτομίες στην ιατρική επιστήμη σε αδιανόητα συμπυκνωμένο χρόνο, με αποτέλεσμα να μιλάμε για έναν επιστημονικό άθλο.