Αντισώματα: Πως λειτουργούν εναντίον του SARS-CoV-2

Τα αντισώματα αποτελούν μια από τις πιο εξελιγμένες μορφές άμυνας του οργανισμού. Παράγονται από ειδικά κύτταρα (τα πλασματοκύτταρα) που προκύπτουν μέσα από μια περίπλοκη διαδικασία ωρίμανσης από τα κύτταρα που ονομάζονται Β-λεμφοκύτταρα. Τα αντισώματα αναγνωρίζουν συγκεκριμένα αντιγόνα, δηλαδή μεγάλα σχετικά μόρια (συνήθως είναι πρωτεΐνες ή άλλα μεγάλα μόρια) που βρίσκονται στην επιφάνεια των ιών ή των μικροβίων ή και άλλων κυττάρων. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι αντισωμάτων, σε γενικές γραμμές τα αντισώματα IgM παράγονται πρώτα και τα IgG σε δεύτερο χρόνο, αλλά προσφέρουν παρατεταμένη προστασία καθώς διατηρούνται σε βάθος χρόνου (υπάρχουν και τα αντισώματα IgA, IgD & IgE που έχουν κάπως διαφορετικές λειτουργίες).

Το ανοσοποιητικό σύστημα χρειάζεται περίπου 1 -3 εβδομάδες για να μπορέσει να φτιάξει ικανοποιητική ποσότητα αντισωμάτων. Όταν όμως γίνει αυτό, τότε εάν το ανοσοποιητικό σύστημα ξαναέρθει σε επαφή με το ίδιο αντίγονο (τον ίδιο στόχο) , μπορεί να αντιδράσει πολύ πιο γρήγορα. Αυτός είναι και ο σκοπός του εμβολιασμού. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ποσότητα των αντισωμάτων που κυκλοφορεί εναντίον ενός συγκεκριμένου αντιγόνου είναι αρκετή ώστε να μην εκδηλωθεί η νόσος. Σε άλλες αρκεί για να την καθυστερήσει μέχρι να παραχθούν επιπλέον αντισώματα, οπότε η νόσος περνάει με πιο ήπια συμπτώματα.

Τα αντισώματα είναι από τους βασικούς μηχανισμούς άμυνας του ανοσοποιητικού συστήματος εναντίον των ιών αλλά δεν είναι ο μόνος. Ανήκουν στον κλάδο του ανοσοποιητικού που ονομάζεται προσαρμοστική ανοσία. Δηλαδή αυτή η ανοσία έχει τη δυνατότητα να είναι ειδική για κάθε ιό, μικρόβιο κτλ. Η εγγενής/έμφυτη ανοσία στηρίζεται στην παραγωγή ειδικών μορίων που ενεργοποιούν μηχανισμούς άμυνας που δρουν αδιακρίτως και θα λέγαμε ότι είναι πιο πρωτόγονοι εξελικτικά.

Τα αντισώματα συνδέονται με το στόχο τους (το αντιγόνο) και με διάφορους μηχανισμούς μπορεί να τον αδρανοποιούν. Π.χ. μπορεί να ενεργοποιούν μηχανισμούς που καταστρέφουν την μεμβράνη του μικροβίου, ή να κάνουν τα μικρόβια ορατά σε άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να τα εξολοθρεύσουν. Στην περίπτωση των ιών, τα αντισώματα συνήθως προσδένονται σε πρωτεΐνες του ιού και τις αδρανοποιούν και αυτό μπορεί να απενεργοποιεί τον ιό. Δυστυχώς μερικές φορές τα αντισώματα μπορεί να αναγνωρίζουν πρωτεΐνες του ιού, αλλά, αυτό να μην έχει σαν αποτέλεσμα την εξουδετέρωση του (π.χ όπως με τον ιό HIV) .

Τα αντισώματα που μπορούν αν εξουδετερώσουν τον ιό λέγονται εξουδετερωτικά αντισώματα και είναι αυτά που έχουμε ανάγκη για την άμεση καταπολέμηση των ιών . Τα μη εξουδετερωτικά αντισώματα δεν μας είναι άχρηστα, π.χ. είναι πολύ χρήσιμα στην διάγνωση μιας ίωσης: η παρουσία τους σημαίνει ότι υπήρξε λοίμωξη από τον ιό.

Η αντιμετώπιση του κορωνοϊού με ένα αποτελεσματικό εμβόλιο, βασίζεται στην υπόθεση ότι αυτό θα μπορέσει να προκαλέσει την παραγωγή ειδικών εξουδετερωτικών αντισωμάτων για τον SARS-CoV-2. Έως ότου γίνει δυνατή η παραγωγή και διάθεση ενός αποτελεσματικού και ασφαλούς εμβολίου, οι ερευνητές προσπαθούν να βρουν άλλους τρόπους για την παραγωγή αποτελεσματικών αντισωμάτων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν άμεσα. Υπάρχουν διάφορες προσεγγίσεις πάνω στο θέμα.

Η πιο άμεση και σχετικά προσβάσιμη μέθοδος είναι η χρήση αντισωμάτων από ασθενείς που νόσησαν με τον ιό και ανάρρωσαν. Θεωρητικά στο αίμα των ασθενών θα κυκλοφορούν αρκετά αντισώματα τα οποία θα μπορούν να εξουδετερώσουν τον ιό. Αυτός είναι και ο σκοπός των κλινικών μελετών με πλάσμα από δότες που είχαν νοσήσει με COVID-19. Υπάρχουν πολλά δεδομένα και παραδείγματα από άλλες ιογενείς λοιμώξεις ότι αυτός είναι ένας αποτελεσματικός τρόπος. Στην Ελλάδα υπάρχει σε εξέλιξη μελέτη για την συλλογή και χορήγηση πλάσματος από αναρρώσαντες ασθενείς.

Μια άλλη πηγή έτοιμων αντισωμάτων θα μπορούσε να είναι τα ζώα. Αυτή είναι μια προσέγγιση που έχει χρησιμοποιηθεί και στο παρελθόν και βασίζεται στο γεγονός ότι ορισμένα είδη ζώων παράγουν σε σημαντικές ποσότητες αντισώματα έναντι ορισμένων ιών είτε επειδή μολύνονται συχνά από αυτούς είτε επειδή είναι σχετικά ανθεκτικά σε αυτό τον ιό και όταν εμβολιαστούν με αυτόν παράγουν μεγάλες ποσότητες αντισωμάτων τις οποίες μπορούμε να συλλέξουμε και να επεξεργαστούμε. Η επεξεργασία είναι απαραίτητη δεδομένου ότι τα αντισώματα που έχουν παραχθεί σε ζώα, δεν μπορούν να χορηγηθούν απευθείας γιατί θα αντιδράσει το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου εναντίον των αντισωμάτων**. Σε πρόσφατη μελέτη στο περιοδικό Cell περιγράφεται η απομόνωση τέτοιων ειδικών αντισωμάτων από λάμα τα οποία είχαν εμβολιαστεί με κορωνοϊούς**. Τα λάμα, όπως και οι στενοί τους συγγενείς οι καμήλες, αποτελούν ξενιστές ορισμένων κορωνοϊών όπως του MERS και του SARS. Επιπλέον τα λάμα και οι καμήλες παράγουν μια τάξη αντισωμάτων, τα οποία διαφέρουν από τα ανθρώπινα, καθώς λείπει μια περιοχή (η μια από τις δυο αλυσίδες, έχουν μόνο βαριά αλυσίδα, αντί βαριά και ελαφρά). Αυτά τα αντισώματα αναφέρονται ως αντίσωμα μονής περιοχής (VHH ή Nanobody) και μπορούν να αποκτήσουν συγγένεια και ειδικότητα για αντιγόνα συγκρίσιμη με τα συμβατικά αντισώματα. Όμως έχουν μερικά σημαντικά πλεονεκτήματα: μπορούν εύκολα να κατασκευαστούν σε πολυσθενείς μορφές, έχουν υψηλότερη θερμική και χημική σταθερότητα από τα περισσότερα αντισώματα και επηρεάζονται λιγότερο από «δομικά» εμπόδια που θα μπορούσαν να αποτρέψουν τη σύνδεση των μεγαλύτερων συμβατικών αντισωμάτων. Οι ερευνητές εμβολίασαν λάμα με πρωτεΐνες από κορωνοϊούς MERS-CoV και SARS-CoV-1. Πιο συγκεκριμένα με την πρωτεΐνη - ακίδα με την οποία οι κορωνοϊοί συνδέονται στα κύτταρα του οργανισμού. Αυτή η πρωτεΐνη όμως ίσως αποτελεί και την αχίλλειο πτέρνα του ιού καθώς η απενεργοποίηση της εμποδίζει την είσοδο του στα κύτταρα και συνεπώς τον πολλαπλασιασμό του. Κατόπιν, απομόνωσαν αντισώματα μονής περιοχής από το εμβολιασμένο λάμα και διαπίστωσαν ότι αυτά μπορεί να εξουδετερώνουν τους ιούς MERS-CoV και SARS-CoV-1, που είναι συγγενικοί με τον SARS-CoV-2. Μπόρεσαν επιπλέον να δούν τα σημεία της πρωτεΐνης-ακίδας στα οποία συνδέονται αυτά τα αντισώματα και επίσης να δουν ότι αναστέλλουν την σύνδεση με τον υποδοχέα. Το πιο σημαντικό όμως είναι ότι φαίνεται ότι αυτά τα αντισώματα έχουν δραστικότητα και έναντι της πρωτεΐνης-ακίδας του SARS-CoV-2. Λόγω της θερμοσταθερότητας και χημειοσταθερότητας αυτών των αντισωμάτων, θα μπορούσαν να αποτελέσουν μια νέα θεραπευτική επιλογή. Έχουν αναφερθεί και στο παρελθόν τέτοια αντισώματα έναντι του HIV, της γρίπης και του ιού RSV, που προκαλεί αναπνευστικές λοιμώξεις σε παιδιά και σε ανοσοκατασταλμένους. Ακόμα αναφέρεται η δυνατότητα χορήγησης αυτών των μορίων μέσω νεφελοποιητή (δηλαδή κατευθείαν στο αναπνευστικό), απευθείας στη θέση της μόλυνσης. (**πηγή**: Wrapp D et al Structural Basis for Potent Neutralization of Betacoronaviruses by Single-Domain Camelid Antibodies, Cell, May 05, 2020 DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.031)

Μια άλλη λύση είναι η κατασκευή στο εργαστήριο ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων που αναγνωρίζουν το ιό και τον αδρανοποιούν. Η κατάλληλη τεχνολογία και τεχνογνωσία υπάρχει. Καθώς μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται εδώ και πολλά χρόνια σε πολλά νοσήματα. Ουσιαστικά παράγονται από μικρόβια μέσα στα οποία έχει εισαχθεί η πληροφορία για την κατασκευή του αντισώματος που μας ενδιαφέρει. Ένα βασικό πλεονέκτημα είναι ότι οι ποσότητες που μπορούν να παρασκευαστούν είναι ουσιαστικά απεριόριστες. Στην αρχή της εβδομάδας αναφερθήκαν τα αποτελέσματα μελέτης από τη Ολλανδία, σχετικά με την η παρασκευή τέτοιων ειδικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 στο εργαστήριο. Τα αντισώματα αυτά δεσμεύον την πρωτεΐνη-ακίδα με την οποία ο ιός συνδέεται με τα κύτταρα και κυρίως την υπομονάδα που είναι κυρίως είναι υπεύθυνη για την σύνδεση με τα ανθρώπινα κύτταρα. Κατόπιν μετέτρεψαν το αντίσωμα ώστε να μην περιέχει πρωτεϊνικές ακολουθίες ποντικού (εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα) και επιβεβαίωσαν ότι η χορήγηση του εμπόδιζε την μόλυνση κυττάρων από τον ιό. Και αυτό το αντίσωμα ήταν δραστικό και εναντίον άλλων συγγενικών ιών, όπως του SARS. Αυτό το αντίσωμα θα μπορούσε να είναι χρήσιμο για την ανάπτυξη νέων τεστ ανίχνευσης του ιού, ενώ πιθανώς να μπορούν αναστείλουν την μόλυνση από τον ιό ή να βοηθήσουν στην κάθαρση του οργανισμού από τον ιό. (**πηγή**: Wang C. et al A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection, Nature Communications volume 11, Article number: 2251; 2020)

Μια άλλη ενδιαφέρουσα σχετική ανακοίνωση ήρθε από το Ινστιτούτο Βιολογικής Έρευνας του Ισραήλ (IIBR). Στο site του έγκυρου ινστιτούτου αναφέρεται ότι οι ερευνητές του ανέπτυξαν ένα αντίσωμα που εξουδετερώνει το SARS-CoV2. Το Ισραηλινό Υπουργείο Άμυνας μιλώντας εξ ονόματος του Ινστιτούτου, τόνισε ότι αυτό το επίτευγμα θα μπορούσε ενδεχομένως να εξελιχθεί σε θεραπεία για ασθενείς με COVID-19 (το IIBR είναι κρατικό ερευνητικό κέντρο και εμπίπτει στη δικαιοδοσία του Πρωθυπουργού του Ισραήλ). Σύμφωνα με το IIBR, πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο όπως αναφέρει η ανακοίνωση "απέδειξε την ικανότητα του να εξουδετερώνει τον κορωνοϊό" και το αντίσωμα δοκιμάστηκε ειδικά στον SARS CoV2. "Αυτό είναι ένα σημαντικό ορόσημο, το οποίο θα ακολουθήσει μια σειρά πολύπλοκων δοκιμών και μια διαδικασία κανονιστικών εγκρίσεων", ανέφερε το Υπουργείο σε δήλωση, προσθέτοντας ότι η διαδικασία θα μπορούσε να διαρκέσει αρκετούς μήνες, δεδομένης της «φύσης αυτής της ανακάλυψης». Το Ινστιτούτο επιδιώκει τώρα δίπλωμα ευρεσιτεχνίας για την ανάπτυξή του, σύμφωνα με την ανακοίνωση, αλλά ακόμα τα αποτελέσματα δεν έχουν δημοσιευθεί σε επιστημονικό περιοδικό. (**πηγή**: https://iibr.gov.il/Pages/home.aspx)