

Εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 και θρομβώσεις: Νεότερα δεδομένα

Η θρομβωτική θρομβοπενία που επάγεται από τον εμβολιασμό (VITT, vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia), είναι μια παρενέργεια απειλητική για τη ζωή που επηρεάζει πολύ μικρό αριθμό ατόμων που έλαβαν το εμβόλιο για τον COVID-19 των AstraZeneca και Johnson & Johnson (J&J). Υπολογίζεται ότι η VITT εμφανίστηκε σε περίπου 1 στους 50.000 ανθρώπους ηλικίας κάτω των 50 ετών που έλαβαν το εμβόλιο της Οξφόρδης - AstraZeneca.

Οι Καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Μαριάννα Πολίτου, Ευάγγελος Τέρπος** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) αναφέρουν ότι ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός που συνδέει τα εμβόλια με τη VITT δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινιστεί. Η αποσαφήνιση του μηχανισμού θα μπορούσε να αποκαλύψει τρόπους πρόληψης και θεραπείας της καθώς και να βελτιώσει τον σχεδιασμό των μελλοντικών εμβολίων. Τους τελευταίους μήνες όμως, οι ερευνητές συγκέντρωσαν σειρά στοιχείων και ανέπτυξαν μια σειρά υποθέσεων, έργο που ήταν σημαντικά δύσκολο λόγω της σπανιότητας του συνδρόμου.

Ο ασυνήθιστος συνδυασμός των συμπτωμάτων αυτής της επιπλοκής, δηλαδή η θρόμβωση ταυτόχρονα με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (των κυττάρων που προκαλούν θρόμβωση) προσομοιάζει με μία σπάνια αντίδραση που παρατηρείται μετά από τη χορήγηση ενός αντιπηκτικού, της ηπαρίνης. Αυτό το σύνδρομο, που ονομάζεται HIT (heparin induced thrombocytopenia), χαρακτηρίζεται επίσης από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και συνδυάζεται μερικές φορές με την παρουσία θρόμβων.

Η HIT προκαλείται από την ηπαρίνη, η οποία είναι ένα αρνητικά φορτισμένο μόριο, που συνδέεται με μια θετικά φορτισμένη πρωτεΐνη που ονομάζεται παράγων των αιμοπεταλίων 4 (platelet factor 4, PF4). Ο PF4 παράγεται από τα αιμοπετάλια και προάγει τη διαδικασία της πήξης. Σε μερικούς ανθρώπους, το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει αυτό το σύμπλεγμα (ηπαρίνη/PF4) ως ξένο και αναπτύσσει αντισώματα εναντίον του. Τα αντισώματα αυτά συνδέονται με τα αιμοπετάλια, τα ενεργοποιούν και επάγουν τη συσσώρευσή τους και τη δημιουργία θρόμβου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει ακόμη σε θανατηφόρες επιπλοκές, αν και ορισμένες θεραπείες σήμερα βελτιώνουν τις πιθανότητες επιβίωσης.

Όταν οι ερευνητές ανέλυσαν δείγματα από ανθρώπους που είχαν διαγνωστεί με VITT, διαπίστωσαν ότι οι εμβολιασμένοι που παρουσιάζουν αυτή την παρενέργεια, παράγουν επίσης αντισώματα κατά του δικού τους PF4. Και μάλιστα τα αντισώματα δεσμεύονται στον PF4 στο ίδιο σημείο με αυτό που χρησιμοποιεί η ηπαρίνη και είναι ικανά να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι ο μηχανισμός πίσω από το σύνδρομο που συνδέεται με το εμβόλιο είναι παρόμοιος με αυτόν του HIT-αλλά το έναυσμα φαίνεται να είναι το εμβόλιο και όχι η ηπαρίνη.

Η ερευνητική ομάδα της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ (**Ε. Τέρπος, Μ. Πολίτου, Ι. Ντάνας-Σταθόπουλος, Β. Κάραλης, Ε. Μερκούρη, Δ. Φωτίου, Μ. Γαβριατοπούλου, Π. Μαλανδράκης, Ε. Καστρίτης, Ι. Τρουγκάκος και Θ. Δημόπουλος**) επιβεβαίωσε την ύπαρξη αυτών των αντισωμάτων έναντι του PF4 σε 67 % των εμβολιασμένων με το εμβόλιο της AstraZeneca την 22 ημέρα μετά τον εμβολιασμό τους, ενώ απουσίαζαν την ημέρα του εμβολιασμού. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο τίτλος των αντισωμάτων ήταν χαμηλός και λειτουργικά δεν είχαν τη δυνατότητα να ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια. Η μελέτη

δημοσιεύτηκε τον Ιούλιο του 2021 στο έγκυρο ελβετικό περιοδικό Vaccines (<https://www.mdpi.com/2076-393X/9/7/712>).

Το ερώτημα όμως που ανακύπτει είναι ποιος θα μπορούσε να είναι ο εκλυτικός παράγοντας που προκαλεί τη δημιουργία αυτών των αντισωμάτων. Κάποιο συστατικό του εμβολίου ή κάποιο συστατικό της ανοσιακής ανταπόκρισης;

Η VITT έχει συσχετιστεί με δύο από τα εμβόλια για τον COVID-19, τα οποία και τα δύο χρησιμοποιούν αδρανοποιημένους αδενοϊούς ως «φορείς» για να μεταφέρουν ένα γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ακίδα (Spike-S) του κορωνοϊού, σε ανθρώπινα κύτταρα. Μόλις το γονίδιο βρεθεί μέσα στο κύτταρο, εκφράζεται και δημιουργείται η πρωτεΐνη S. Το ανοσοποιητικό σύστημα ανιχνεύει την πρωτεΐνη ακίδα και παράγει αντισώματα εναντίον της που είναι ζωτικής σημασίας για την προστασία από τη μόλυνση από τον κορωνοϊό.

Ορισμένοι ερευνητές πρότειναν ότι οι τυχόν προσμίξεις στα εμβόλια που απομένουν από τη διαδικασία παρασκευής - όπως τμήματα DNA ή πρωτεΐνες στο υλικό που χρησιμοποιείται για την ανάπτυξη του ιού - ίσως αλληλεπιδρούν με τον PF4 και δημιουργούν συμπλέγματα τα οποία στη συνέχεια αποτελούν το στόχο των αντισωμάτων.

Άλλες ερευνητικές ομάδες έχουν ενοχοποιήσει τον ίδιο τον αδενοϊό. Προηγούμενες εργασίες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι οι αδενοϊοί μπορούν να προσκολληθούν στα αιμοπετάλια και να οδηγήσουν στην απομάκρυνσή τους από την κυκλοφορία. Πριν από την πανδημία του COVID-19, εμβόλια με βάση τον αδενοϊό είχαν αναπτυχθεί κατά λοιμώξεων όπως ο ιός HIV και ο Έμπολα, για τα οποία όμως δεν έχει αναφερθεί παρενέργεια ανάλογη της VITT αλλά δεν είχαν ακόμη χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό ατόμων.

Η ερευνητική ομάδα της κλινικής Mayo ανέλυσε τη δομή του αδενοϊού των χιμπατζήδων που χρησιμοποιείται στο εμβόλιο της Οξφόρδης-AstraZeneca και διαπίστωσαν ότι έχει ισχυρό αρνητικό φορτίο. Μοριακές προσομοιώσεις υποδηλώνουν ότι αυτό το φορτίο, σε συνδυασμό με συγκεκριμένη στερεοδιάταξη του ιού, θα μπορούσε να του επιτρέψει να συνδεθεί με την θετικά φορτισμένη πρωτεΐνη PF4.

Προς επίρρωση αυτής της υπόθεσης ο αδενοϊός Ad26 που χρησιμοποιείται στο εμβόλιο της J&J έχει λιγότερο αρνητικό φορτίο γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί η VITT φαίνεται να είναι λιγότερο συχνή στους λήπτες του εμβολίου J&J. Επιπλέον μέχρι στιγμής, δεν έχει αναφερθεί συσχέτιση της VITT με το εμβόλιο Sputnik V, το οποίο χρησιμοποιεί τόσο τον Ad26 όσο και έναν άλλο αδενοϊό που ονομάζεται Ad5 και έχει ακόμα λιγότερο αρνητικό φορτίο. Αυτό βεβαίως δεν θα συνηγορούσε στη διακοπή χρήσης των αδενοϊών σε εμβόλια αλλά θα υποδείκνυε την ανάγκη σχεδιασμού εμβολίων με αδενοϊούς με μειωμένο αρνητικό φορτίο.

Μία άλλη ερευνητική ομάδα από το Πανεπιστήμιο Goethe της Φρανκφούρτης στη Γερμανία έδειξε ότι τμήματα του γενετικού υλικού RNA που κωδικοποιούν την πρωτεΐνη ακίδα μπορούν να αποκοπούν και να συρραφτούν ξανά με διαφορετικούς τρόπους στα ανθρώπινα κύτταρα (μια διαδικασία που ονομάζεται μάτισμα, splicing). Μερικές από αυτές τις μορφές, που ονομάζονται παραλλαγές ματίσματος, μπορούν να δημιουργήσουν ελαφρώς τροποποιημένες πρωτεΐνες S που εισέρχονται στο αίμα και στη συνέχεια συνδέονται με τα ενδοθηλιακά κύτταρα που καλύπτουν το εσωτερικό των αιμοφόρων αγγείων. Εκεί, μπορεί να επάγουν μια φλεγμονώδη αντίδραση όπως αυτή που

παρατηρείται επίσης σε ορισμένες περιπτώσεις λοίμωξης SARS-CoV-2 και να οδηγήσει στο σχηματισμό θρόμβων.

Το χαμηλότερο ποσοστό θρομβώσεων μετά από το εμβόλιο της J&J σε σύγκριση με το Oxford -AstraZeneca θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι η εκδοχή του γονιδίου της S που δημιουργήθηκε για το εμβόλιο J&J σχεδιάστηκε για να έχει αφαιρέσει εκείνες τις περιοχές του γονιδιώματος που επιτρέπουν την επεξεργασία του RNA και οδηγούν σε παραλλαγές ματίσματος. Εάν ισχύει αυτή η υπόθεση, τότε το εμβόλιο της Οξφόρδης-AstraZeneca και άλλα εμβόλια που βασίζονται σε αδενοϊούς θα μπορούσαν να καταστούν ασφαλέστερα εάν το τμήμα του γονιδιώματος της πρωτεΐνης ακίδας τους ήταν κατάλληλα σχεδιασμένο.

Ένας επιπλέον πιθανός παράγων που επηρεάζει την ασφάλεια των αδενοϊικών εμβολίων είναι ο τρόπος χορήγησης τους. Τα εμβόλια COVID-19 χορηγούνται ως ενδομυϊκή ένεση, αλλά εάν η βελόνα τύχει να τρυπήσει μια φλέβα, το εμβόλιο θα μπορούσε να εισέλθει απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος. Πράγματι σε μελέτη ποντικών φάνηκε ότι αν το εμβόλιο της Οξφόρδης -AstraZeneca εγχυθεί στα αιμοφόρα αγγεία τα αιμοπετάλια συσσωρεύονται μαζί με τον αδενοϊό, ενεργοποιούνται και θα μπορούσαν να οδηγήσουν στη δημιουργία θρόμβων

Πολλές περιπτώσεις VITT θα μπορούσαν να αποφευχθούν ζητώντας από τους εμβολιαστές να αφαιρέσουν πρώτα μια μικρή ποσότητα υγρού από το σημείο της ένεσης με τη σύριγγα για να ελέγξουν για την ύπαρξη αίματος πριν τη χορήγηση του εμβολίου, μια πρακτική που σε πολλές χώρες έχει προστεθεί στις επίσημες οδηγίες για τη χορήγηση εμβολίων COVID-19.

Επί του παρόντος, η θεραπεία της VITT περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (εκτός από την ηπαρίνη) και υψηλών δόσεων φυσικών αντισωμάτων από δωρητές πλάσματος. Τα αντισώματα αυτά ανταγωνίζονται τα αντισώματα anti-PF4 για τη δέσμευση θέσεων στα αιμοπετάλια και μειώνουν την ικανότητα των τελευταίων να προάγουν την πήξη του αίματος. Προσπαθούμε δηλαδή με κάποιον τρόπο να 'μπερδέψουμε' τον οργανισμό και να κρύψουμε τα επικίνδυνα αντισώματα μέσα σε μια τεράστια ομίχλη φυσιολογικών αντισωμάτων. Παράλληλα γίνονται προσπάθειες ανάπτυξης πιο στοχευμένων θεραπειών που θα μπορούσαν να αποτρέψουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τον καταρράκτη γεγονότων που οδηγεί σε θρόμβους στη VITT.

Η VITT είναι πιο συχνή στους νεότερους εμβολιασμένους, πιθανώς λόγω των πιο ισχυρών ανοσιακών τους αποκρίσεων.

Μέχρι τώρα, η VITT είχε αναφερθεί κυρίως στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες, αλλά οι ερευνητές δεν γνωρίζουν ακόμη αν αυτό αντικατοπτρίζει τις διαφορές στην ευαισθητοποίηση στη VITT ή διαφορές στα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης. Στην Ταϊλάνδη, για παράδειγμα, οι ερευνητές ανέφεραν τον Ιούλιο ότι δεν υπήρξαν περιστατικά VITT μετά από 1,7 εκατομμύρια δόσεις του εμβολίου Oxford -AstraZeneca.

Υπάρχουν αναφορές ότι οι ομάδες πίσω από τα εμβόλια Oxford -AstraZeneca και J&J εργάζονται για την ανάπτυξη ασφαλέστερων αδενοϊικών φορέων και θα προκαλούσε έκπληξη η εγκατάλειψή τους από τις φαρμακευτικές εταιρείες καθώς για τους περισσότερους ανθρώπους, τα εμβόλια είναι ασφαλή. Η λογική πρόταση θα ήταν αντί να τα εγκαταλείψουμε, να μελετήσουμε περισσότερο τις ανοσιακές αντιδράσεις που σχετίζονται με αυτά.