

## **Η επίδραση των μεταλλαγμένων στελεχών του SARS-CoV-2 στην αποτελεσματικότητα των εμβολίων και των μονοκλωνικών αντισωμάτων**

Οι νέες μεταλλάξεις του ιού γίνονται όλο και πιο συχνές ανά την υφήλιο, και δημιουργούν εύλογη ανησυχία, κυρίως η μετάλλαξη B.1.351 που πρωτοεμφανίστηκε στη Νότια Αφρική, για την πιθανή ανθεκτικότητα τους, τόσο στις τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όσο και στα εμβόλια. Για τους ερευνητές στο εργαστήριο είναι εφικτό να προβλέψουν ποιες δυνητικές μεταλλάξεις θα καταστήσουν τον ιό SARS-CoV-2 ανθεκτικό στις θεραπείες και στα εμβόλια. Μάλιστα σε μία πρόσφατη μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Science περιγράφηκαν όλες οι πιθανές μεταλλάξεις με τις οποίες ο ιός θα μπορούσε να γίνει ανθεκτικός σε τρία διαφορετικά μονοκλωνικά αντισώματα. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Πάνος Μαλανδράκης, Γιάννης Ντάνας** και Θάνος Δημόπουλος (Πρύτανης ΕΚΠΑ) (<https://mdimop.gr/covid19/>) συνοψίζουν τα δεδομένα αυτά. Η μελέτη αυτή κυρίως επικεντρώθηκε στην περιοχή RBD (receptor binding domain) της πρωτεΐνης spike του ιού, που χρησιμοποιεί ο ιός μέσω του υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE2) για να εισέλθει στα κύτταρα. Αυτή η περιοχή είναι στόχος των αντισωμάτων, που παράγει ο ανθρώπινος οργανισμός έναντι του ιού. Στη μελέτη αυτή, βρέθηκαν πάνω από 3800 πιθανές μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη δυνατότητα πρόσδεσης του RBD στον υποδοχέα ACE2 και αποτρέπουν την ομαλή λειτουργία των αντισωμάτων. Μέσω της αλλαγής ενός αμινοξέος στην τελική δομή της πρωτεΐνης spike, μελετήθηκε η δυνατότητα των μεταλλάξεων αυτών να προσβάλλουν τα κύτταρα, αλλά και να είναι ανθεκτικές σε τρία μονοκλωνικά αντισώματα: τα δύο που παράγονται από τη Regeneron (REGN10933 και REGN10987), που έχουν πάρει έγκριση μαζί για τη θεραπεία της λοίμωξης COVID-19 και λέγονται REGN-COV2 «κοκτέιλ», και ένα αντίσωμα που βρίσκεται σε μελέτες φάσης 3 για την αντιμετώπιση της λοίμωξης COVID-19, και παράγεται από την Eli Lilly (LY-CoVo16). Με βάση τα δεδομένα των ερευνητών φάνηκε ότι η πληθώρα των πιθανών μεταλλάξεων καθιστά τον ιό ανθεκτικό σε ένα μόνο από τα δύο αντισώματα της Regeneron, άρα για να γίνει ανθεκτικός στο REGN-COV2 «κοκτέιλ» ο ιός πρέπει να υποστεί παραπάνω από μία μεταλλάξεις. Ωστόσο, υπήρχε ένα πιθανό σημείο μετάλλαξης, που θα έκανε τον ιό ανθεκτικό στο συνδυασμό REGN-COV2. Όσο αφορά το αντίσωμα LY-CoVo16, παρόλο που κάποιες μεταλλάξεις, που οδηγούν στην ανθεκτικότητα εναντίον του, μειώνουν τη λοιμογόνο δράση του ιού, οι περισσότερες έχουν μικρή επίπτωση σε αυτή.

Στη συνέχεια, οι ερευνητές μελέτησαν έναν ανοσοκατεσταλμένο ασθενή με ασυνήθιστα μεγάλη διάρκεια λοίμωξης COVID-19 που έλαβε το REGN-COV2 «κοκτέιλ» για 145 ημέρες, δίνοντας στον ιό τη δυνατότητα να αποκτήσει νέες μεταλλάξεις. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο ιός SARS-CoV-2 εμφάνισε 5 διαφορετικές μεταλλάξεις, που περιορίζουν την αποτελεσματικότητα του ενός ή του άλλου αντισώματος του συνδυασμού. Οι ερευνητές αναζητώντας δεδομένα από τις μεταλλάξεις του ιού που ήδη κυκλοφορούν, ανακάλυψαν ότι ήδη κάποιες από αυτές στην Ευρώπη και τη Νότια Αφρική, έχουν τη δυναμική να ξεφύγουν από τις θεραπείες των αντισωμάτων. Ενώ είναι πιθανό, τα εμβόλια να παρέχουν μειωμένη κάλυψη έναντι των μεταλλάξεων αυτών, φαίνεται ότι η προστασία που παρέχουν τα εμβόλια που κυκλοφορούν, είναι επαρκής για την αποφυγή της σοβαρής νόσου, της νοσηλείας και του θανάτου από λοίμωξη COVID-19. **Για να περιορίσουμε την πιθανότητα της περαιτέρω ανάπτυξης μεταλλαγμένων στελεχών που θα θέσουν σε κίνδυνο την αποτελεσματικότητα**

των εμβολίων, πρέπει αφενός μεν να αυξηθούν όσο γίνεται περισσότερο οι εμβολιασμοί και αφετέρου να τηρούνται τα μέτρα που μειώνουν τη μετάδοση του ιού.