

Εμβόλιο έναντι του ιού SARS-CoV-2

Η επείγουσα ανάγκη για την δημιουργία εμβολίων για τον SARS-CoV-2 έχει προκαλέσει διεθνή κινητοποίηση και ανταπόκριση: περισσότερα από 120 υποψήφια εμβόλια για τον ιό SARS-CoV-2, διαφορετικών τύπων, έχουν αναπτυχθεί εντός των πρώτων 5 μηνών του 2020. Ένα τέτοιο υποψήφιο εμβόλιο αναπτύσσεται από τη εταιρεία βιοτεχνολογίας Moderna. Πρόκειται για ένα τύπο mRNA εμβολίου. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν αυτά τα δεδομένα. Το εμβόλιο αυτό (ονομάζεται mRNA-1273) περιέχει μέσα σε ένα λιπιδικό νανοσωματίδιο τροποποιημένο αγγελιοφόρο RNA (mRNA) που κωδικοποιεί τη γλυκοπρωτεΐνη της ακίδας του SARS-CoV-2 (S). Η γλυκοπρωτεΐνη-ακίδα είναι απαραίτητη για την προσκόλληση του ιού στα κυττάρια και απαιτείται για την είσοδο του ιού μέσα σε αυτά. Αυτή η πρωτεΐνη αποτελεί και τον πρωταρχικό στόχο για πλήθος άλλων εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2, καθώς αποτελεί ένα πρωτεύοντα στόχο και για το ανοσοποιητικό, όπως έχουν δείξει μελέτες σε ασθενείς που ανέρρωσαν από COVID-19. Η εμπειρία με την πλατφόρμα mRNA από την ανάπτυξη άλλων εμβολίων επέτρεψε την ταχεία παρασκευή και την ανάπτυξη ενός υποψήφιου εμβολίου για τον SARS-CoV-2 σε χρόνο ρεκόρ. Οι διαδικασίες ανάπτυξης εμβολίων που απαιτούν συνήθως χρόνια ολοκληρώθηκαν σε περίπου 2 μήνες.

Στο μεγαλύτερο ιατρικό περιοδικό *New England Journal of Medicine* δημοσιεύθηκαν προκαταρκτικά αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές του εμβολίου mRNA-1273, (μελέτη φάσης 1) σε υγιείς ενήλικες. Στόχος αυτή της φάσης της δοκιμής ήταν η αξιολόγηση της ασφάλειας του εμβολίου και της ανοσογονικότητας, δηλαδή κατά πόσο μπορεί να ενεργοποιήσει το ανοσοποιητικό ώστε να παράγει ειδικά αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2. Στην μελέτη συμμετείχαν υγιείς ενήλικες ηλικίας 18 έως 55 ετών που έλαβαν δύο ενέσεις του δοκιμαστικού εμβολίου με διαφορά 28 ημερών σε δόση 25 μg ή 100 μg ή 250 μg. Αυτή η ενδιάμεση ανάλυση αναφέρει τα ευρήματα έως την ημέρα 57 (δηλαδή 8 εβδομάδες).

Οι ερευνητές αξιολόγησαν τις ανοσολογικές αποκρίσεις ελέγχοντας την δέσμευση των παραγόμενων αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων περιοχών της ακίδας του ιού και εκτιμήθηκε επίσης και η δραστηριότητα των αντισωμάτων αυτών να εξουδετερώνουν τον ιό, με ειδικές δοκιμασίες σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Τα αποτελέσματα αυτά των ανοσολογικών απαντήσεων συγκρίθηκαν με ανάλογα αποτελέσματα σε δείγματα αίματος ασθενών που είχαν αναρρώσει από COVID-19. Επιπλέον εκτιμήθηκε και αξιολογήθηκε η απόκριση των Τ-λεμφοκυττάρων κατά της πρωτεΐνης ακίδας με ειδικές δοκιμασίες.

Οι 45 συμμετέχοντες έλαβαν την πρώτη δόση του εμβολίου μεταξύ 16 Μαρτίου και 14 Απριλίου 2020. Δεν σημειώθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, αλλά ένας συμμετέχων στην ομάδα των 25 μg αποσύρθηκε λόγω παροδικής κνίδωσης (αλλεργικό εξάνθημα), που κρίθηκε ότι σχετίζεται με το εμβόλιο. Αναφέρθηκαν συστηματικά ανεπιθύμητα συμβάντα σε 5 συμμετέχοντες (33%) στην ομάδα των 25 μg, 10 (67%) στην ομάδα των 100 μg και 8

(53%) στην ομάδα των 250 μg: όλα όμως ήταν ήπιας ή μέτριας σοβαρότητας. Οι συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πιο συχνές μετά τον δεύτερο εμβολιασμό και εμφανίστηκαν σε 7 από τους 13 συμμετέχοντες (54%) στην ομάδα των 25 μg, σε 15/15 στην ομάδα των 100 μg και σε 14/15 στην ομάδα των 250 μg. Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν εμφάνισε πυρετό μετά τον πρώτο εμβολιασμό. Μετά τον δεύτερο εμβολιασμό, κανένας συμμετέχων στην ομάδα των 25 μg δεν ανέφερε πυρετό ενώ 6 (40%) στην ομάδα των 100 μg και 8 (57%) στην ομάδα των 250 μg ανέφεραν πυρετό. Οι τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες, στο σημείο της ένεσης του εμβολίου, όταν υπήρχαν, ήταν σχεδόν όλες ήπιες αν και ο πόνος στο σημείο της ένεσης ήταν συχνός.

Οι τίτλοι των IgG αντισωμάτων που δεσμεύουν την περιοχή S-2P της ακίδας του ιού αυξήθηκαν γρήγορα μετά τον πρώτο εμβολιασμό, με ορομετατροπή σε όλους τους συμμετέχοντες την ημέρα 15. Οι ανταποκρίσεις μετά τον πρώτο και τον δεύτερο εμβολιασμό ήταν δόσοεξαρτώμενες (δηλαδή ισχυρότερες στις υψηλότερες δόσεις του εμβολίου). Μάλιστα οι αποκρίσεις των αντισωμάτων μετά τον πρώτο εμβολιασμό στις ομάδες που έλαβαν δόση 100 μg και 250 μg ήταν παρόμοια με τα επίπεδα που παρατήθηκαν στο αίμα των ασθενών που είχαν αναρρώσει μετ από COVID-19, ενώ μετά τον δεύτερο εμβολιασμό, και σε όλες τις ομάδες δόσεων, η ανταπόκριση ήταν σε παρόμοια επίπεδα με τα ανώτερα επίπεδα που μετρήθηκαν στο αίμα των ασθενών που ανέρρωσαν. Τέλος, κατά την ημέρα 57, δηλαδή 8 εβδομάδες μετά από την πρώτη δόση, τα επίπεδα των αντισωμάτων ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα επίπεδα που μετρήθηκαν στο αίμα των αναρρωσάντων ασθενών σε όλες τις διαφορετικές δοσολογικές ομάδες. Πριν τον εμβολιασμό, ο ορός του αίματος κανενός από τους συμμετέχοντες δεν εμφάνιζε εξουδετερωτική ικανότητα έναντι του ιού. Μετά τον πρώτο εμβολιασμό, αναπτύχθηκε σε λιγότερους από του μίσους συμμετέχοντες, ωστόσο μετά τον δεύτερο εμβολιασμό παρατηρήθηκε ανάπτυξη εξουδετερωτικής ικανότητας στα δείγματα ορού από όλους τους συμμετέχοντες. Η εξουδετερωτική δράση ήταν χαμηλότερη στην ομάδα που έλαβε την δόση των 25 μg, ενώ ήταν υψηλότερες στις ομάδες των 100 μg και 250 μg, και παρόμοιες μεταξύ τους. Μάλιστα, αυτές οι αποκρίσεις ήταν παρόμοιες με αυτές στον ορό από το αίμα ασθενών που ανέρρωσαν. Επίσης οι δόσεις των 25-μg και 100-μg προκάλεσαν και αποκρίσεις των CD4 T-λεμφοκυττάρων στις ειδικές δοκιμασίες διέγερσης με την πρωτεΐνη-ακίδα αλλά λιγότερο όσον αφορά αποκρίσεις των CD8 T-λεμφοκυττάρων.

Γενικά, από την δημοσίευση προκύπτει ότι η δύο δόσεις του εμβολίου ήταν χωρίς σοβαρή τοξικότητα, καθώς τα συστηματικά ανεπιθύμητα συμβάντα μετά τον πρώτο εμβολιασμό, όταν αναφέρθηκαν, ήταν όλα ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, αν και παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αντιδραστικότητα μετά τον δεύτερο εμβολιασμό, ιδιαίτερα στην ομάδα των 250 μg. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα, αν και δεν έχει αποδειχθεί ακόμη η συσχέτιση της προστασίας από λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, η μέτρηση της εξουδετερωτικής δραστηριότητας του ορού του αίματος συσχετίζεται με την προστασία από άλλους αναπνευστικούς ιούς, όπως η γρίπη και ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός. Σε αυτήν την ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης με αποτελέσματα από τη παρακολούθησης

των συμμετεχόντων για 8 εβδομάδες, δεν είναι επίσης δυνατό να αξιολογηθεί η διάρκεια των ανοσολογικών αντιδράσεων. Ωστόσο, οι συμμετέχοντες θα παρακολουθούνται για 1 έτος μετά τον δεύτερο εμβολιασμό. Το γρήγορο και ισχυρό προφίλ ανοσογονικότητας του εμβολίου mRNA-1273 πιθανότατα προκύπτει από έναν καινοτόμο σχεδιασμό του αντιγόνου εμβολίου με βάση τη δομή της πρωτεΐνης ακίδας και της παρουσίασης του στο ανοσοποιητικό με την μεσολάβηση μέσω mRNA, που έχει συσχετιστεί με παρατεταμένη έκφραση της πρωτεΐνης, ώστε να επιτρέψει την αποτελεσματικότερη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού. Τα ευρήματα αυτά σχετικά με την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα του ιού υποστηρίζουν την περαιτέρω ανάπτυξη του εμβολίου mRNA-1273 σε κλινικές δοκιμές μεταγενέστερου σταδίου. Καθώς από τις τρεις δόσεις που αξιολογήθηκαν, η δόση των 100 μg προκαλεί υψηλές αποκρίσεις με ένα προφίλ αντιγονικότητας που είναι πιο ευνοϊκό από αυτό της υψηλότερης δόσης, μια κλινική δοκιμή φάσης 2 του mRNA-1273 σε 600 υγιείς ενήλικες, που θα αξιολογήσει τις δόσεις 50 μg και 100 μg, έχει ξεκινήσει ενώ μια μεγάλη κλινική δοκιμή της αποτελεσματικότητας του εμβολίου φάσης 3, η οποία θα αξιολογήσει τη δόση των 100 μg, αναμένεται να ξεκινήσει μέσα στο καλοκαίρι.