

Στρατηγικές βελτίωσης αντισωματικής απάντησης στα εμβολιαστικά σχήματα: ο ρόλος της ενισχυτικής δόσης με βάση τα τελευταία δεδομένα

Οι Καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Γκίκας Μαγιορκίνης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν πρόσφατα δεδομένα σχετικά με τις στρατηγικές βελτίωσης αντισωματικής απάντησης στα εμβολιαστικά σχήματα και το ρόλο της ενισχυτικής δόσης.

Όσο πλησιάζουμε στον χειμώνα επανέρχονται οι συζητήσεις για την ενισχυτική δόση στα εμβολιαστικά σχήματα της Covid-19 (γνωστή ως 3^η δόση). Όπως έχει τονίσει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το θέμα της ενισχυτικής δόσης σε καμία περίπτωση δεν θα πρέπει να υπονομεύσει την ροή των εμβολιασμών του αρχικού σχήματος σε παγκόσμια κλίμακα καθώς μόνο μέσω παγκόσμιας κάλυψης η επιδημία θα μπορέσει να ελεγχθεί και να γίνει διαχειρίσιμη. Πόσο όμως επιτακτική ανάγκη είναι η ενισχυτική δόση;

Τα επίπεδα ανοσολογικής απόκρισης όπως δείχνουν οι μέχρι τώρα μελέτες παραμένουν ικανοποιητικά, υψηλότερα από τον αρχικό στόχο της αποτελεσματικότητας 50%, για τις παραλλαγές του ιού που αντιμετωπίζουμε σήμερα. Σε αντίθεση με την επικρατούσα άποψη ο ρόλος της ενισχυτικής δόσης δεν είναι να ανεβάσει τον τίτλο των αντισωμάτων αλλά να βελτιώσει την ποιότητα της «έτοιμης» ανοσολογικής απάντησης έναντι το κορωνοϊού.

Για να κατανοήσουμε λοιπόν τον ρόλο της ενισχυτικής δόσης αξίζει να δούμε τους φυσικούς μηχανισμούς ωρίμανσης και βελτίωσης της ανοσολογικής απόκρισης (Σχήμα). Τα κύτταρα Β είναι αυτά που παράγουν τα αντισώματα και βρίσκονται στο επίκεντρο της ανοσολογικής μνήμης. Όταν τα Β-κύτταρα (παρθένα Β κύτταρα ή Β-κύτταρα μνήμης) εκτεθούν στον ιό ή στο εμβόλιο τότε μεταναστεύουν προς τα βλαστικά κέντρα των λεμφαδένων όπου περνάνε μία μορφή «εντατικής εκπαίδευσης». Αλληλεπιδρούν με τα δενδριτικά κύτταρα που τους παρουσιάζουν τα κομμάτια του ιού και ελέγχουν πόσο καλά τα αναγνωρίζουν. Όσο πιο καλά αντισώματα παράγουν τα Β-κύτταρα τόσο πιο καλή αλληλεπίδραση έχουν με τα δενδριτικά κύτταρα και έτσι τόσο περισσότερο επιβραβεύονται από τα Τ-κύτταρα που τους δίνουν τα απαραίτητα εφόδια για να πολλαπλασιαστούν και να επιβιώσουν. Στη συνέχεια επιστρέφουν σε μία κατάσταση υπερμετάλλαξης των γενετικών περιοχών που κωδικοποιούν τα αντισώματα και επανέρχονται για ένα νέο κύκλο αλληλεπίδρασης με τα δενδριτικά και τα Τ-κύτταρα. Ένα ποσοστό Β-κυττάρων τελικά θα βγεί από τους κύκλους υπερμετάλλαξης και αντιγονικής επιλογής και θα κυκλοφορήσει στον οργανισμό παράγοντας βελτιωμένα αντισώματα (πλασματοκύτταρα και Β-κύτταρα μνήμης). Με απλά λόγια αυτό που περιγράψαμε είναι ο τρόπος εκπαίδευσης και βελτίωσης του ανοσολογικού στρατεύματός μας. Κάθε φορά που ο οργανισμός εκτίθεται στον ιό ή στο εμβόλιο ξεκινάει ένας νέος κύκλος εκπαίδευσης όπου στρατεύονται τόσο τα ήδη εκπαιδευμένα κύτταρα μνήμης όσο και κύτταρα που δεν έχουν εκτεθεί ξανά στον ιό.

Οι μελέτες έχουν δείξει ότι αν αυτοί οι κύκλοι εκπαίδευσης λάβουν χώρα σε χρονικά διαστήματα μικρότερα από 4 με 8 εβδομάδες τότε η εκπαίδευση υστερεί σε σχέση με την εκπαίδευση που προσφέρεται όταν οι εκπαιδευτικοί κύκλοι απέχουν μεταξύ τους

περισσότερες από 8 εβδομάδες. Αν και οι λόγοι είναι ποικίλοι και δεν έχουμε πλήρη κατανόηση της έκτασης του φαινομένου, αυτό που διαφαίνεται είναι ότι το ανοσοποιητικό σύστημα είναι προγραμματισμένο να βάζει φρένο στην διαρκή εκπαίδευση και παραγωγή ανοσολογικού στρατεύματος ώστε να αποφευχθεί η δημιουργία φαύλου κύκλου και κόπωσης του συστήματος όταν η έκθεση σε ένα αντιγόνο είναι διαρκής.

Τα δεδομένα που λαμβάνουμε από τις δημοσιευμένες μελέτες αντισωμάτων έναντι των εμβολίων και της φυσικής λοίμωξης κορωνοϊού είναι σε πλήρη συμφωνία με τους γνωστούς μηχανισμούς εκπαίδευσης του ανοσολογικού στρατεύματος. Καταρχήν όταν οι εμβολιαστικές δόσεις δοθούν σε διάστημα μεγαλύτερο των 8 εβδομάδων παράγεται καλύτερης ποιότητας ανοσολογική απόκριση όπως έγινε προφανές από τα δεδομένα που έρχονται από τον Ηνωμένο Βασίλειο. Στην ίδια γραμμή η ενισχυτική εμβολιαστική δόση μετά από φυσική νόσηση οδηγεί σε ανοσολογική απάντηση καλύτερης ποιότητας.

Πρόσφατα δεδομένα που δημοσιεύθηκαν στο Science δείχνουν ότι τα αντισώματα που παράγονται μετά από το κλασικό σχήμα της Moderna έχουν πολύ καλή αποτελεσματικότητα έναντι και των μεταλλαγμένων στελεχών για περίπου 6 μήνες, ενώ στη συνέχεια φαίνεται ότι υπάρχει σταδιακά πτώση της αποτελεσματικότητάς τους κυρίως έναντι των μεταλλαγμένων στελεχών του κορωνοϊού. Οι συγγραφείς της πολύ σημαντικής μελέτης καταλήγουν στο ότι η μελέτη θα μπορούσε να βοηθήσει στην απόφαση για ενισχυτική δόση του εμβολίου μετά τους 6 μήνες φέρνοντας ξανά στο προσκήνιο την συζήτηση για την ενισχυτική δόση.

Από τη μία θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στην ερμηνεία της πτώσης του τίτλου των εξουδετερωτικών αντισωμάτων καθώς σε βάθος χρόνου είναι αναμενόμενη και μπορεί να μην μεταφράζεται αναγκαστικά στην πράξη σε μείωση της αποτελεσματικότητας του εκπαιδευμένου ανοσολογικού στρατού. Από την άλλη δεν μπορούμε να προβάσουμε τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής σε άτομα που έλαβαν την δεύτερη δόση πιο καθυστερημένα ή έλαβαν 1 δόση μετά από φυσική λοίμωξη.

Για παράδειγμα τα αποτελέσματα που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα από το Ηνωμένο Βασίλειο στο περιοδικό New England Journal of Medicine για τα εμβόλια της Pfizer και της Οξφόρδης, όπου οι δόσεις δόθηκαν σε διάστημα 8 με 12 εβδομάδες, έδειξαν ελάχιστη πτώση της αποτελεσματικότητας έναντι στην παραλλαγή Δέλτα. Αν και δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα για το εμβόλιο της Moderna είναι λογικό να περιμένουμε παρόμοια διατήρηση της αποτελεσματικότητας έναντι του στελέχους Δέλτα και για το Moderna.

Συνοπτικά λοιπόν, οι αναλύσεις δείχνουν πιθανή πτώση της αποτελεσματικότητας έναντι των μεταλλαγμένων στελεχών μετά από 6 μήνες όταν τα εμβολιαστικά σχήματα ολοκληρώθηκαν εντός 4 εβδομάδων. Έτσι, με βάση το παζλ που σιγά σιγά σχηματίζεται, διαφαίνεται ότι η ενισχυτική δόση θα μπορούσε να βελτιώσει τα ποιοτικά χαρακτηριστικά της ανοσολογικής απάντησης σε όσους έχουν λάβει το εμβολιαστικό σχήμα των 4 εβδομάδων καλώντας εκ νέου τον ανοσολογικό στρατό σε ένα επιπλέον κύκλο εκπαίδευσης, αυτήν την φορά με καλύτερες συνθήκες από ότι στο χρονικό διάστημα των 4 εβδομάδων.

Η συζήτηση ωστόσο για την ενισχυτική δόση στις αναπτυγμένες χώρες προσκρούει στην ανάγκη επέκτασης του εμβολιασμού στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ποια θα μπορούσε να είναι η βέλτιστη λύση;

Μία πιθανή λύση διαφαίνεται στο γεγονός ότι η ενισχυτική δόση δεν φαίνεται να προσφέρει σημαντικά σε άτομα που έχουν λάβει το καθυστερημένο σχήμα τύπου Ην.Βασιλείου (εξαιρώντας τις ευάλωτες ομάδες) ή έχουν εμβολιαστεί μετά από φυσική νόσο. Υπό το φως των εξελίξεων αυτών, η πρόταση για ενισχυτική δόση στο σχήμα 4 εβδομάδων θα μπορούσε να συνδυαστεί με την γενίκευση της διεύρυνσης των δόσεων στις 8 εβδομάδες στους νέους εμβολιασμούς. Η καθυστέρηση των δόσεων στις 8 εβδομάδες θα βελτιώσει σημαντικά την ροή των εμβολιασμών στις αναπτυσσόμενες χώρες που ακόμα έχουν χαμηλότερη εμβολιαστική κάλυψη, ενώ συγχρόνως θα πετύχει καλύτερη αποτελεσματικότητα έναντι των μεταλλαγμένων στελεχών χωρίς την ανάγκη της ενισχυτικής δόσης.