

Μελέτη της αποτελεσματικότητας των εμβολίων και αντισωμάτων έναντι της Νοτιοαφρικανικού στελέχους 501Y.V2 του ιού SARS-CoV-2

Οι Καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Γκίκας Μαγιορκίνης, Αντώνης Κολοκούρης, Στάθης Καστρίτης, Ευάγγελος Τέρπος, Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) και οι Μεταπτυχιακές Φοιτήτριες του Τμήματος Φαρμακευτικής, **Μαριάννα Σταμπολάκη, Ευα Τζωρτζίνη, Μαργαρίτα Σταμπέλου** ανασκοπούν πρόσφατα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εμβολίων και των αντισωμάτων έναντι του Νοτιοαφρικανικού στελέχους 501Y.V2 του ιού SARS-CoV-2.

Αντισώματα που έχουν αναπτυχθεί μετά από νόσηση κατά την διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας Covid-19 και τα τρέχοντα εμβόλια έχουν μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης του Νοτιοαφρικανικού στελέχους 501Y.V2 του ιού SARS-CoV-2

Η περιοχή πρόσδεσης της γλυκοπρωτεΐνης-ακίδας (spike protein, SP) του ιού SARS-CoV-2 στον υποδοχέα ACE των κυττάρων είναι ο κύριος στόχος των εξουδετερωτικών αντισωμάτων που παράγονται μετά από λοίμωξη με SARS-CoV-2. Συγκεκριμένα, το γλουταμικό οξύ στη θέση 484 (E484) της γλυκοπρωτεΐνης-ακίδας είναι απαραίτητο για την ισχυρή πρόσδεση και αποτελεσματικότητα των αντισωμάτων. Μέσω της παρακολούθησης του γονιδιώματος του ιού SARS-CoV-2, έχουν εντοπιστεί διάφοροι υπο-τύποι του με πολλαπλές μεταλλάξεις στην γλυκοπρωτεΐνη-ακίδα (spike protein, SP). Σε διάφορες in-vitro μελέτες που χρησιμοποιούν μονοκλωνικά αντισώματα ως πιθανή θεραπευτική προσέγγιση, διαπιστώθηκε ότι μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο αμινοξύ E484 εξασθενούν την δράση των αντισωμάτων όσον αφορά τον ρόλο τους στην εξουδετέρωση του ιού. Αυτοί οι μεταλλαγμένοι ιοί παρουσιάζουν ευρεία διασταυρούμενη ανθεκτικότητα απέναντι σε ένα πάνελ μονοκλωνικών αντισωμάτων αλλά και σε πλάσμα από αναρρωννύοντες ασθενείς που περιέχει αντισώματα που έχουν αναπτυχθεί μετά από νόσηση με τα αρχικά στελέχη του ιού.

Πρόσφατα περιγράφηκε η εμφάνιση του στελέχους 501Y.V2 (γνωστού και ως B.1.351) στη Νότια Αφρική, το οποίο χαρακτηρίζεται από τη μετάλλαξη στο συγκεκριμένο αμινοξύ E484 αλλά και επιπλέον τις μεταλλάξεις K417N, E484K και N501Y στην περιοχή σύνδεσης της πρωτεΐνης-ακίδας με τον υποδοχέα ACE των κυττάρων καθώς και κάποιες άλλες μεταλλάξεις στην αμινοτελική περιοχή της ακίδας. Αυτός ο μεταλλαγμένος ιός εντοπίστηκε αρχικά κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύματος της πανδημίας COVID-19 στη Νότια Αφρική τον Οκτώβριο του 2020 και έγινε πολύ γρήγορα η επικρατούσα παραλλαγή του ιού στην Νότια Αφρική.

Οι μέχρι στιγμής έρευνες δείχνουν ότι (α) τα πολυκλωνικά αντισώματα που έχουν προκύψει μετά από λοίμωξη με το ιό SARS-CoV-2 που δεν είχε μεταλλάξεις όπως οι αναφερόμενες, (β) τα αντισώματα που δημιουργούνται μετά τον εμβολιασμό με τα τρέχοντα εμβόλια, έχουν μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης του ιού 501Y.V2 (B.1.351).

Τα εμβόλια Novavax και Johnson & Johnson παρουσιάζουν μέτρια και το εμβόλιο AstraZeneca χαμηλή ικανότητα εξουδετέρωσης της Αφρικανικής μετάλλαξης 501Y.V2

Σε αυτή την μελέτη που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Nature τον Μάιο με τίτλο «Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma» χρησιμοποιήθηκε μια δοκιμασία εξουδετέρωσης ζωντανών ιών (live-virus neutralization assay). Ο ιός αναμείχθηκε με διαδοχικά αραιωμένο πλάσμα και στη συνέχεια το μείγμα αυτό προστέθηκε σε κύτταρα Vero E6 και μετρήθηκε ο αριθμός των εστιών μόλυνσης μετά από 28 ώρες χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένη ανάλυση εικόνας.

Κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης χρησιμοποιήθηκε δείγμα πλάσματος που συλλέχθηκε από ενήλικες που νοσηλεύονταν με την νόσο COVID-19 κατά τη διάρκεια των δύο κυμάτων της πανδημίας του 2020 στην Νότια Αφρική, όπου στο δεύτερο κύμα κυριαρχούσε η λοίμωξη από την παραλλαγή του ιού 501Y.V2. Επομένως το πλάσμα ασθενών που ανέρρωσαν μετά από λοίμωξη του Οκτωβρίου 2020 πιθανώς να περιέχει αντισώματα που να εξουδετερώνουν τον ιό 501Y.V2. Η συλλογή πλάσματος έγινε από 14 συμμετέχοντες, από το πρώτο κύμα της πανδημίας από τους οποίους συλλέχθηκε πλάσμα περίπου ένα μήνα μετά από την έναρξη των συμπτωμάτων, κοντά στην κορύφωση της ανοσολογικής απόκρισης. Όσον αφορά τους συμμετέχοντες από το δεύτερο κύμα της πανδημίας, χρησιμοποιήθηκε πλάσμα από τρεις αναρρώσαντες στους οποίους ανιχνεύθηκε η παραλλαγή του ιού 501Y.V2.

(α) Μελετήθηκε σε ποιο βαθμό μπορεί να εξουδετερωθεί η παραλλαγή του ιού 501Y.V2 (B.1.351) χρησιμοποιώντας πλάσμα από ασθενείς των οποίων το ανοσοποιητικό σύστημα είχε ανταποκριθεί σε τύπους του ιού SARS-CoV-2, διαφορετικούς του 501Y.V2, που όμως δεν εμφανίζουν τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανθεκτικότητας ή μετά από εμβολιασμό. (β) Μελετήθηκε σε ποιο βαθμό μπορούν να εξουδετερωθούν προηγούμενες παραλλαγές του ιού στην Νότια Αφρική, που δεν περιλαμβάνουν ιούς που φέρουν τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανθεκτικότητας, χρησιμοποιώντας πλάσμα από ασθενείς όπου το ανοσοποιητικό τους αποκρίθηκε στον ιό 501Y.V2 ή σε εμβόλια.

Συγκεκριμένα, στις τρεις κλινικές μελέτες που έγιναν στην Νότια Αφρική χρησιμοποιήθηκαν τα εμβόλια NVX-CoV2373 (Novavax), το εμβόλιο της Johnson & Johnson, και το ChAdOx1/AZD1222 (της AstraZeneca). Οι μελέτες έδειξαν μειωμένη αποτελεσματικότητα έναντι της παραλλαγής 501Y.V2 του εμβολίου NVX-CoV2373 (Novavax) από 89,3% σε 49,4%. Το εμβόλιο NVX-CoV2373 (Novavax) είναι 96,4% αποτελεσματικό απέναντι στον αρχικό ιό SARS-CoV-2 και 86% στη βρετανική μετάλλαξη B.1.1.7. Επίσης, παρατηρήθηκε μειωμένη αποτελεσματικότητα έναντι της παραλλαγής 501Y.V2 και του μονοδοσικού εμβολίου της Johnson & Johnson από 72% απέναντι στον αρχικό ιό στις ΗΠΑ σε 57% στον ιό 501Y.V2, ενώ το εμβόλιο ChAdOx1/AZD1222 (AstraZeneca) έδειξε μόνο 10% αποτελεσματικότητα απέναντι στον ιό 501Y.V2 σε σχέση με 75% αποτελεσματικότητα έναντι των πρωταρχικών ιών SARS-CoV-2 στη Νότια Αφρική.

Το εμβόλιο Pfizer παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης της Αφρικανικής μετάλλαξης 501Y.V2

Η μετάλλαξη 501Y.V2 εξουδετερώνεται επιτυχώς από πλάσμα ασθενών από τον ιό 501Y.V2.

Η παραλλαγή 501Y.V2 εξουδετερώνεται πολύ ασθενώς από πλάσμα που προέρχεται από ασθενείς με ιό που δεν περιέχει μεταλλάξεις όπως η μετάλλαξη E484, στην πρωτεΐνη ακίδα ή από ασθενείς που νόσησαν κατά το πρώτο κύμα της πανδημίας. Η ικανότητα του εμβολίου BNT162b2 mRNA (Pfizer) εξουδετέρωσης του ιού 501Y.V2 βρίσκεται στο εύρος των χαμηλότερων τιμών της αποτελεσματικότητας του

Συμπερασματικά, τα πρόσφατα αποτελέσματα από τις δοκιμές εμβολίων Novavax, Johnson & Johnson, Pfizer και ιδιαίτερα AstraZeneca στη Νότια Αφρική δείχνουν ότι μπορεί να έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα έναντι της παραλλαγής του ιού 501Y.V2 όσον αφορά την προστασία από ασυμπτωματική λοίμωξη και την ήπια-μέτριας βαρύτητας ασθένεια. Ομοίως φαίνεται από άλλες μελέτες ότι σχετικά ελαττωμένη είναι και η δυνατότητα εξουδετέρωσης των στελεχών B.1.617 και B.1.618 που έχουν σχετισθεί με την πρόσφατη έξαρση κρουσμάτων στην Ινδία από αντισώματα έναντι των εγκεκριμένων εμβολίων. Ωστόσο, σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να είναι κατανοητό ότι η αντίδραση των αντισωμάτων είναι ενδεικτική της ανοσολογικής αποτελεσματικότητας των εμβολίων και ότι παίζουν ρόλο πολλοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένης και της κυτταρικής ανοσίας. Βασικό ρόλο στην ανάγκη επανασχεδιασμού των εμβολίων θα παίξει η βαρύτητα της κλινικής εικόνας στις λοιμώξεις των εμβολιασθέντων στο υπόβαθρο της μειωμένης διασταυρούμενης ανοσογονικότητας μεταξύ διαφορετικών στελεχών του κορωνοϊού. Για παράδειγμα οι κλινικές μελέτες του AstraZeneca έδειξαν ότι παρόλη την μειωμένη αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της λοίμωξης, οι εμβολιασμένοι ασθενείς είχαν προστασία έναντι βαριάς λοίμωξης αν και ο αριθμός των συμμετεχόντων ήταν μικρός για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Είναι λοιπόν εξίσου πιθανόν να μην υπάρξει μεγάλη ανάγκη τροποποίησης του εμβολιασμού έναντι των μεταλλαγμένων στελεχών αν η νόσηση από αυτά στο υπόβαθρο του υπάρχοντος εμβολιασμού είναι μικρής βαρύτητας. Εάν ωστόσο η μείωση της αποτελεσματικότητας αποδειχθεί στον γενικό πληθυσμό και κυρίως στην κλινική βαρύτητα της νόσου, τότε θα απαιτηθεί συμπληρωματικός σχεδιασμός των εμβολίων ώστε να εξουδετερώνουν και τον ιό 501Y.V2 ή άλλα παρόμοια στελέχη. Τα νέα εμβόλια, λοιπόν, πιθανώς να είναι αποτελεσματικά στην εξουδετέρωση και άλλων μεταλλάξεων του ιού SARS-CoV-2.