

Η «ενορχήστρωση» της ανοσολογικής απόκρισης στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 και την παραγωγή αποτελεσματικών εμβολίων

Το τελικό αποτέλεσμα της ανοσολογικής απόκρισης έναντι οποιασδήποτε λοίμωξης από ιό, όπως και αυτής από το νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2, αφορά στην παραγωγή ειδικών αντισωμάτων τα οποία παράγονται από τα Β λεμφοκύτταρα (χυμική ανοσοαπόκριση). Παράλληλα όμως παράγονται και κλώνοι ειδικών Τ λεμφοκυττάρων που διακρίνονται σε βοηθητικά (ή $CD4^+$) και σε κυτταροτοξικά (ή $CD8^+$) (κυτταρομεσολαβούμενη ανοσοαπόκριση). Τόσο τα ειδικά αντισώματα όσο και τα ειδικά Τ λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν ορισμένες πρωτεΐνες του ιού (αντιγόνα), προσδένονται σε αυτές και είτε απενεργοποιούν τον ίδιο τον ιό (εξουδετερωτικά αντισώματα) ή σκοτώνουν τα κύτταρα που είναι μολυσμένα από ιό. Μέχρι τώρα, το επιστημονικό και ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στις πρωτεΐνες του κορωνοϊού που προκαλούν και ενισχύουν την παραγωγή αντισωμάτων, μια που τα αντισώματα ανιχνεύονται και ποσοτικοποιούνται εύκολα στο αίμα χρησιμοποιώντας κλασικές τεχνικές (πχ. ELISA, CLIA). Αντίθετα, η ανίχνευση και η ποσοτικοποίηση των ειδικών Τ λεμφοκυττάρων έναντι του ιού απαιτεί δυσκολότερες, ακριβότερες και χρονοβόρες μεθόδους, και συνήθως γίνεται μετά από απομόνωση των λεμφοκυττάρων από το περιφερικό αίμα και τη διέγερσή τους στο εργαστήριο με αντιγόνα του ιού. Οι Καθηγητές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ιώαννης Τρουγκάκος** (Τμήμα Βιολογίας), **Ουρανία Τσιτσιλώνη** (Τμήμα Βιολογίας), **Ευστάθιος Καστρίτης** (Ιατρική Σχολή) και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν πρόσφατα δεδομένα.

Από την αρχή της πανδημίας έγινε φανερό ότι οι ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 εμφάνιζαν μειωμένο αριθμό Τ λεμφοκυττάρων στο αίμα τους. Σε κλινικό επίπεδο, ο χαμηλός αριθμός Τ λεμφοκυττάρων και κυρίως η μείωση του αριθμού των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων (των $CD4^+$) αλλά και η ανεπαρκής παραγωγή ιντερφερόνης- γ (μιας αντι-ϊικής πρωτεΐνης) από αυτά, σχετίστηκαν με χειρότερη έκβαση. Οι παρατηρήσεις αυτές υπέδειξαν ότι ο ιός προκαλεί, εκτός των άλλων, την ανεπάρκεια και εξάντληση των Τ λεμφοκυττάρων. Μάλιστα, η λεμφοπενία, η εξάντληση των Τ λεμφοκυττάρων και η συνεχόμενη ενεργοποίηση κυττάρων της φυσικής ανοσίας (κυρίως των μονοκυττάρων και των μακροφάγων, δηλαδή κυττάρων που δεν είναι ειδικά έναντι μιας λοίμωξης αλλά αποτελούν την πρώτη γραμμή απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος) οδηγούσαν σε παρατεταμένη παραμονή υψηλού ιϊκού φορτίου. Επιπλέον, η συνεχής ενεργοποίηση των κυττάρων της φυσικής ανοσίας προκαλούσε την υπερέκκριση κυτταροκινών (πχ. της ιντελευκίνης-6) που συσχετίζονται με το σύνδρομο της καταιγίδας των κυτταροκινών (cytokine storm) σε ασθενείς με COVID-19.

Πρόσφατο άρθρο στο έγκριτο περιοδικό *Cell* προσδιόρισε με ιδιαίτερα αναλυτικό τρόπο και τόνισε τη σημασία της ανοσολογικής απόκρισης μέσω των Τ λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με COVID-19 που ανέρρωσαν. Στην εργασία αυτή, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν εργαλεία βιοπληροφορικής μέσω των οποίων προέβλεψαν ποια πεπτίδια (μικρά πρωτεϊνικά θραύσματα) του κορωνοϊού θα μπορούσαν να ενεργοποιήσουν ανθρώπινα Τ λεμφοκύτταρα. Οι επιστήμονες χώρισαν τα πεπτίδια σε δύο μεγάλες ομάδες. Η πρώτη ομάδα περιλάμβανε πεπτίδια από όλες τις ιϊκές πρωτεΐνες εξαιρουμένης της πρωτεΐνης-ακίδας (spike) μέσω της οποίας ο SARS-CoV-2 προσδένεται στα ανθρώπινα κύτταρα. Η δεύτερη ομάδα πεπτιδίων προέρχονταν από

την πρωτεΐνη-ακίδα, στην οποία εστιάζονται τα περισσότερα υπό ανάπτυξη εμβόλια. Στη συνέχεια οι ερευνητές απομόνωσαν T λεμφοκύτταρα από τους αναρρώσαντες (20-35 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων) και εξέτασαν αν αυτά αναγνωρίζουν τα πρωτεϊνικά θραύσματα του ιού που είχε προβλεφθεί ότι ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα.

Όπως παρατήρησαν οι ερευνητές, όλοι οι αναρρώσαντες είχαν υψηλή συγκέντρωση αντισωμάτων έναντι του κορωνοϊού στο αίμα τους και ο αριθμός των λεμφοκυττάρων τους ήταν φυσιολογικός. Όμως, το σημαντικότερο εύρημα ήταν ότι όλοι οι αναρρώσαντες είχαν αναπτύξει σε μεγάλα ποσοστά T λεμφοκυττάρων [βοηθητικών (CD4⁺) σε ποσοστό 100% και κυτταροτοξικών (CD8⁺) σε ποσοστό 70%] που αναγνώριζαν με απόλυτη ειδικότητα τον ιό. Μάλιστα όσοι είχαν υψηλά ποσοστά CD4⁺ T λεμφοκυττάρων, είχαν και υψηλότερο τίτλο αντισωμάτων έναντι του κορωνοϊού.

Οι ερευνητές μελέτησαν και λεμφοκύτταρα από το αίμα υγιών δοτών από τα έτη 2015-2018 (δηλαδή πριν την εμφάνιση του νέου κορωνοϊού). Ιδιαίτερα εντυπωσιακό ήταν ότι 40-60% των υγιών δοτών που δεν είχαν ποτέ εκτεθεί στον SARS-CoV-2, είχαν επίσης T λεμφοκύτταρα (CD4⁺) που αναγνώριζαν κάποιες από τις πρωτεΐνες του νέου κορωνοϊού. Αυτό το εύρημα σημαίνει ότι μπορεί να υπάρχει διασταυρούμενη ανοσία μεταξύ της ευρύτερης ομάδας των κορωνοϊών (περίπου 30% των περιπτώσεων εποχικής γρίπης προκαλείται από κορωνοϊούς).

Όμως, εξίσου σημαντικό ήταν ότι στη νόσο COVID-19 οι πρωτεΐνες του SARS-CoV-2 που αναγνώριζαν τα T λεμφοκύτταρα, ήταν εντελώς διαφορετικές από άλλων κορωνοϊών. Τα CD4⁺ T λεμφοκύτταρα αναγνώριζαν όχι μόνο την πρωτεΐνη-ακίδα (σημειώνουμε ότι το 70% των CD4⁺ T λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με SARS-CoV και MERS-CoV αναγνώριζαν αποκλειστικά αυτή), αλλά αναγνώριζαν και άλλες πρωτεΐνες του SARS-CoV-2 [όπως της μεμβράνης (M) και του νουκλεοκαψιδίου (N)]. Το μεγαλύτερο ποσοστό των κυτταροτοξικών CD8⁺ T λεμφοκυττάρων δεν αναγνώριζαν την ακίδα (σε αντίθεση με άλλους κορωνοϊούς), αλλά σε ποσοστό άνω του 50% αναγνώριζαν τις πρωτεΐνες N, nsr6 και ORF3a του SARS-CoV-2.

Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι:

- 1) Η ενεργοποίηση της απόκρισης των T λεμφοκυττάρων είναι πολύ βασική για την ανοχή της ανοσολογικής απάντησης έναντι του SARS-CoV-2. Πρέπει όμως να είναι συγκεκριμένου τύπου (ονομάζεται Th1), ώστε να ελεγχθεί η διασπορά του ιού.
- 2) Η προϋπάρχουσα ανοσία μέσω της παραμονής στον οργανισμό T λεμφοκυττάρων μνήμης έναντι άλλων κορωνοϊών είναι πιθανό να παρέχει κάποια προστασία και από τον SARS-CoV-2, και είναι επίσης πιθανό να σχετίζεται με τη μειωμένη βαρύτητα COVID-19 σε κάποιους ασθενείς ή/και σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές.
- 3) Τέλος, τα ευρήματα αυτά είναι σημαντικά σε σχέση με αναφορές για την επαναμόλυνση ατόμων που είχαν αναρρώσει από COVID-19, τα οποία είχαν θορυβήσει την επιστημονική κοινότητα. Ειδικότερα φαίνεται ότι το ανοσοποιητικό μας σύστημα είναι ικανό να αναγνωρίζει τον SARS-CoV-2 με πολλούς

τρόπους. Οι παρατηρήσεις αυτές αυξάνουν σημαντικά τις πιθανότητες για την παραγωγή ενός αποτελεσματικού εμβολίου.