

Ανάπτυξη εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2

Στα τέλη του περασμένου Δεκεμβρίου εμφανίστηκαν πολλά κρούσματα πνευμονίας από ένα νέο βήτα-κορωνοϊό, τον SARS-CoV-2, που εμφανίζει στενή συγγένεια με τον ιό SARS-CoV, που ήταν υπεύθυνος για την επιδημία SARS μεταξύ 2002 και 2004. Ο SARS-CoV-2 προκάλεσε μια πανδημία που εξαπλώθηκε ανά την υφήλιο από τον Μάρτιο του 2020 και αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες υγειονομικές προκλήσεις του 21^{ου} αιώνα. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών **Παναγιώτης Μαλανδράκης, Ιωάννης Ντάνας, Μαρία Γαβριατοπούλου** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα κυριότερα σημεία του άρθρου ανασκόπησης του Florian Krammer στην επιστημονική επιθεώρηση Nature 586, 516–527 με τίτλο «SARS-CoV-2 vaccines in development».

Οι κορωνοϊοί είναι μονής έλικας RNA ιοί με φάκελο. Τέσσερις τέτοιοι κορωνοϊοί ζωικής προέλευσης, δύο άλφα (NL63 και 229E) και δύο βήτα (HKU1 και OC43), μολύνουν τους ανθρώπους και προκαλούν κοινά κρυολογήματα. Οι ιοί SARS-CoV και MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus) έχουν πρόσφατα προκαλέσει επιδημίες με υψηλά ποσοστά θνητότητας στους ανθρώπους. Δεν έχουν εγκριθεί ως τώρα εμβόλια εναντίον κορωνοϊών. Η παραγωγή τους δεν είχε θεωρηθεί προτεραιότητα, αφενός γιατί συνήθως οι κορωνοϊοί προκαλούν ήπιες λοιμώξεις. Επίσης ένα τετραπλό εμβόλιο θα προστατεύει από λίγες σχετικά λοιμώξεις, καθώς η πλειονότητα των λοιμώξεων προκαλείται από άλλους ιούς. Κατά την πανδημία του SARS είχε γίνει προσπάθεια δημιουργίας εμβολίου το 2002-2004 αλλά οι μελέτες σταμάτησαν σε φάση 1 καθώς εξαλείφθηκε ο ιός. Στην περίπτωση του SARS-CoV-2, η πρωτεΐνη επιφανείας του ιού προσδένεται στον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE2) στα κύτταρα του ανθρώπου και ακολούθως ενδοκυττώνεται. Τα **αντισώματα που προσδένονται στην πρωτεΐνη αυτή (spike protein), ιδίως στην περιοχή πρόσδεσης του υποδοχέα (receptor-binding protein = RBD), είναι εξουδετερωτικά για τον ιό, και αποτελούν πιθανό αντιγονικό στόχο για την ανάπτυξη εμβολίου.** Η πρωτεΐνη επιφανείας είναι ισχυρός στόχος για τα CD4+ T λεμφοκύτταρα, ενώ λιγότερα CD8+ T λεμφοκύτταρα επάγονται στη λοίμωξη COVID-19. **Σε λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού παράγονται κυρίως αντισώματα IgA, ενώ σε λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού κυρίως IgG.** Πάνω από 180 εμβόλια διαφορετικών ειδών βρίσκονται σε διάφορα στάδια εξέλιξης.

Αδρανοποιημένα εμβόλια

Παράγονται σε κυτταροκαλλιέργειες ακολουθούμενη από χημική αδρανοποίηση του ιού. Επειδή εισάγεται ολόκληρος ο ιός στον οργανισμό παράγονται αντισώματα όχι μόνο εναντίον της πρωτεΐνης πρόσδεσης, αλλά και εναντίον του φακέλου και άλλων ιικών πρωτεϊνών. Τρία τέτοια εμβόλια βρίσκονται σε μελέτες φάσης 3 στην Κίνα, ενώ ένα από την Ινδία, ένα από το Καζακστάν και δύο από την Κίνα είναι σε φάση 1 ή 2.

Ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια

Τα εμβόλια αυτά παράγονται από μία εξασθενημένη μορφή του ιού, που πολλαπλασιάζεται ως ένα σημείο, χωρίς να προκαλεί νόσο αλλά προκαλώντας ανοσολογική απάντηση ανάλογη με τη φυσική λοίμωξη. Η αδρανοποίηση επιτυγχάνεται είτε εκθέτοντας τον ιό σε συγκεκριμένες συνθήκες (όπως πχ χαμηλή θερμοκρασία, ή ανάπτυξη σε μη ανθρώπινα κύτταρα), ή τη γενετική τροποποίηση του ιού (πχ αφαιρώντας γονίδια υπεύθυνα για την αντιμετώπιση της ανοσολογικής ανταπόκρισης). Το μεγάλο πλεονέκτημα των εμβολίων αυτών είναι ότι επάγουν και ανοσολογική απάντηση στους βλεννογόνους. Αξίζει να σημειωθεί ότι μπορούν να χορηγηθούν και από την μύτη, προστατεύοντας το ανώτερο αναπνευστικό που αποτελεί κύρια πηγή εισόδου του ιού. Ωστόσο, τα μειονεκτήματα των εμβολίων αυτών είναι η αμφίβολη ασφάλεια και η δυσκολία παραγωγής τους. Μόνο τρία εμβόλια σε αυτή την κατηγορία βρίσκονται σε προκλινική φάση.

Ανασυνδυασμένα πρωτεϊνικά εμβόλια

Τα εμβόλια αυτά υπάγονται σε τρεις κατηγορίες, αυτά που είναι βασισμένα στην πρωτεΐνη επιφανείας, στον RBD και σε σωματίδια που μοιάζουν με τον ιό (VLP=virus like particle). Ανάλογα με την τροποποίηση που θα γίνει στις πρωτεΐνες επηρεάζεται και η επακόλουθη ανοσολογική απάντηση. Τα εμβόλια αυτά έχουν ως πλεονέκτημα ότι δεν χρειάζεται ζωντανός ιός για να παραχθούν. Ωστόσο, η παραγωγή της πρωτεΐνης spike στην επιφάνεια είναι δύσκολη και ιδίως σε πολλές δόσεις εμβολίου. Η πρωτεΐνη RBD είναι πιο εύκολη στην παραγωγή, ωστόσο επειδή είναι μικρή πρωτεΐνη, αν και είναι στόχος για εξουδετερωτικά αντισώματα, τα εμβόλια που είναι βασισμένα μόνο στο RBD είναι πιο επιρρεπή στην αντιγονική μετατόπιση και την ανάπτυξη ανοχής συγκριτικά με εμβόλια που περιλαμβάνουν ολόκληρη την πρωτεΐνη spike και περιλαμβάνουν περισσότερους αντιγονικούς επιτόπους. Πολλά τέτοια εμβόλια βρίσκονται σε προκλινικά στάδια ή σε φάση 1.

Φορείς που δεν μπορούν να αντιγραφούν

Τα εμβόλια αυτά βασίζονται σε ένα διαφορετικό ιό, που έχει κατασκευαστεί ώστε να παράγει την πρωτεΐνη Spike, αλλά δεν μπορεί να πολλαπλασιαστεί χάρη σε μία γενετική τροποποίηση αφαίρεσης τμημάτων του γενωμικού υλικού. Συνήθως ως φορείς χρησιμοποιούνται αδενοϊοί, και έχουν το πλεονέκτημα ότι δεν χρειάζεται να χρησιμοποιηθεί ο ιός SARS-CoV-2 για την παραγωγή. Τα εμβόλια αυτά επάγουν και B και T κυτταρική ανοσία και χορηγούνται ενδομυϊκά, ωστόσο η προϋπάρχουσα ανοσία στον φορέα μπορεί να καταστήσει το εμβόλιο λιγότερο αποτελεσματικό. Στην κατηγορία αυτή υπάρχουν εμβόλια και σε φάσεις 1-3.

Φορείς που μπορούν να αντιγραφούν

Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιούνται φορείς που παράγουν ένα ανασυνδυασμένο γονίδιο, στην προκειμένη περίπτωση την πρωτεΐνη spike. Επειδή ο φορέας πολλαπλασιάζεται ως ένα σημείο στον ξενιστή, τα εμβόλια αυτά επάγουν μεγαλύτερη ανοσολογική απάντηση, ενώ μπορούν κάποια να χορηγηθούν και στους βλεννογόνους επάγοντας έτσι και βλεννογονική ανοσία (ιδίως αυτά που βασίζονται στον ιό του Newcastle). Αυτή τη στιγμή δύο εμβόλια της κατηγορίας αυτής είναι σε μελέτες φάσης 1.

Αδρανοποιημένοι φορείς του ιού

Σε προκλινικά στάδια βρίσκονται εμβόλια που βασίζονται σε αδρανοποιημένους φορείς-ιούς, που παράγουν την πρωτεΐνη spike στην επιφάνειά τους και έπειτα αδρανοποιούνται. Αυτά τα εμβόλια είναι πιο ασφαλή γιατί ο ιός δεν μπορεί να πολλαπλασιαστεί ούτε σε ανοσοκατεσταλμένους ξενιστές.

DNA εμβόλια

Τα DNA εμβόλια στηρίζονται στο DNA των πλασμιδίων που μπορεί να παραχθεί σε μεγάλο ποσοστό στα βακτήρια. Τυπικά τα πλασμίδια αυτά περιέχουν ένα γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη spike, η οποία παράγεται στον εμβολιασμένο μετά την έγχυση. Ωστόσο, παρότι τα εμβόλια αυτά μπορούν να παραχθούν σε μεγάλη ποσότητα σχετικά εύκολα, επάγουν χαμηλή ανοσογονικότητα και χρειάζονται συχνά να χορηγούνται μέσω εξειδικευμένων μεθόδων περιορίζοντας τη χρήση τους. Τέσσερα εμβόλια βρίσκονται σε μελέτες φάσης 1/2.

RNA εμβόλια

Τα RNA εμβόλια χρησιμοποιούν είτε mRNA (αγγελιοφόρο mRNA) είτε αυτο-διπλασιαζόμενο RNA, το οποίο συνήθως χορηγείται μέσω λιπο-νανοσωματιδίων (LNPs). Εμβόλια αυτών των κατηγοριών ελέγχονται σε μελέτες φάσης 1-3, χορηγούνται ενέσιμα, και παρόλο που έχουν ως πλεονέκτημα την εξ ολοκλήρου in vitro παραγωγή, επειδή αποτελούν καινούργια τεχνολογία δεν γνωρίζουμε τα πιθανά προβλήματα της παραγωγής τους σε μεγάλη κλίμακα.

Αυτή τη στιγμή πάνω από 42 εμβόλια βρίσκονται σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους και 10 βρίσκονται σε μελέτες φάσης 3.

Ανασκόπηση μελετών φάσης 3 για εμβόλια έναντι του SARS-CoV-2 που βρίσκονται σε εξέλιξη (Τροποποιημένο από BMJ 2020;371:m4037)

	Moderna	Pfizer	AstraZeneca (ΗΠΑ)	AstraZeneca (Ηνωμένο Βασίλειο)	Janssen	Sinopharm	Sinovac
Όνομα εμβολίου	mRNA-1273	BNT162	AZD1222	AZD1222	Ad26.COV2.S	Sinopharm vaccine	Sinovac CoronaVac
Τρόπος παρασκευής	mRNA	mRNA	Αδενοϊός	Αδενοϊός	Αδενοϊός	Αδρανοποιημ ένος ιός	Αδρανοποιημέ νος ιός
Αριθμός καταχώρησης	NCT04470427	NCT04368728	NCT04516746	NCT04400838 (UK), NCT04536051 (Brazil), NCT04444674 (South Africa)	NCT04505722	NCT04510207	NCT04456595
Συμμετέχοντες	30 000	43 998	30 000	19 330	60 000	45 000	8870
Ηλικιακό εύρος	18+	12+	18+	5-12, 18+	18+	18+	18+
Παιδιά και έφηβοι	OXI	Μερικώς	OXI	Μερικώς	OXI	OXI	OXI
Ανοσοκατεσταλμέν οι	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI
Έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI
Καταληκτικά σημεία							

	Moderna	Pfizer	AstraZeneca (ΗΠΑ)	AstraZeneca (Ηνωμένο Βασίλειο)	Janssen	Sinopharm	Sinovac
Πρόληψη συμπτωματικής νόσου	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI
Μείωση σοβαρής νόσου covid-19 (νοσηλείες, ΜΕΘ, θάνατος)	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI
Διακοπή της μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI