

## Η ανάπτυξη και ο μηχανισμός δράσης του εμβολίου της Johnson

Ο ιός SARS-CoV-2 περιβάλλεται από πρωτεΐνες, τις οποίες χρησιμοποιεί για την είσοδο του στα ανθρώπινα κύτταρα. Αυτές οι λεγόμενες πρωτεΐνες-ακίδες, είναι στόχος για την ανάπτυξη εμβολίων και ειδικών θεραπειών.

Το εμβόλιο της Johnson & Johnson βασίζεται στις γενετικές οδηγίες του ιού για την παραγωγή της πρωτεΐνης-ακίδας. Σε αντίθεση με τα εμβόλια της Pfizer-BioNTech και της Moderna, τα οποία αποθηκεύουν και μεταφέρουν την πληροφορία αυτή σε μόρια μονόκλωνου RNA, το εμβόλιο Johnson & Johnson χρησιμοποιεί DNA διπλής έλικας. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνας Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ)(<https://mdimop.gr/covid19/>) συνοψίζουν τα δεδομένα για την ανάπτυξη και το μηχανισμό δράσης του εμβολίου αυτού.

Οι ερευνητές πρόσθεσαν το γονίδιο που μεταφέρει την πληροφορία για τη σύνθεση της ακίδας του κορωνοϊού σε έναν άλλο ιό που ονομάζεται Αδενοϊός 26 (Adenovirus 26). Οι αδενοϊοί είναι συνηθισμένοι ιοί που συνήθως προκαλούν κοινά κρυολογήματα ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη. Η ομάδα Johnson & Johnson χρησιμοποίησε έναν **τροποποιημένο αδενοϊό που μπορεί να εισέλθει σε κύτταρα αλλά δεν μπορεί να αναπαραχθεί μέσα τους ή να προκαλέσει ασθένεια**.

Το εμβόλιο Johnson & Johnson προέρχεται από έρευνες δεκαετιών για την ανάπτυξη εμβολίων που βασίζονται σε αδενοϊούς. Τον Ιούλιο, εγκρίθηκε το πρώτο τέτοιο εμβόλιο για γενική χρήση. Πρόκειται για ένα εμβόλιο για τον ιό Έμπολα, που κατασκευάστηκε επίσης από την Johnson & Johnson. Η εταιρεία διεξάγει επίσης δοκιμές για εμβόλια με βάση τον αδενοϊό και για άλλες ασθένειες (H.I.V. και Ζίκα). Υπάρχουν και άλλα εμβόλια έναντι του κορωνοϊού που βασίζονται επίσης σε αδενοϊούς, όπως αυτό που αναπτύχθηκε από το Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης και την AstraZeneca χρησιμοποιώντας αδενοϊό χιμπατζή, και το Ρωσικό εμβόλιο Sputnik V, που περιέχει δυο διαφορετικούς αδενοϊούς.

Τα εμβόλια για την Covid-19 με βάση τον αδενοϊό είναι πιο «ανθεκτικά» από τα εμβόλια mRNA της Pfizer και της Moderna. Το DNA δεν είναι τόσο «εύθραυστο» όσο το RNA και η σκληρή πρωτεΐνη του αδενοϊού προστατεύει το γενετικό υλικό. **Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, το εμβόλιο Johnson & Johnson μπορεί να αποθηκευτεί για έως και τρεις μήνες σε απλή ψύξη, στους 2–8 ° C.**

Μετά την ένεση του εμβολίου στο χέρι ενός ατόμου, οι αδενοϊοί που περιέχονται σε αυτό έρχονται σε επαφή με κύτταρα και προσδένονται στην επιφάνειά τους, συνήθως σε κάποια πρωτεΐνη της επιφάνειας του κυττάρου. Το κύτταρο στην συνέχεια «καταπίνει» τον ιό μαζί με αυτή την πρωτεΐνη και τον τραβά στο εσωτερικό του, μέσα σε ένα περίβλημα (μοιάζει με φυσαλίδα). Μόλις μπει μέσα στο κύτταρο, ο αδενοϊός δραπετεύει από τη φυσαλίδα και ταξιδεύει στον πυρήνα, όπου είναι

αποθηκευμένο το DNA του κυττάρου (οι ιοί δεν έχουν πυρήνα και δεν μπορούν να αναπαραχθούν έξω από τα κύτταρα).

**Ο αδενοϊός ωθεί το DNA του στον πυρήνα αλλά έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να μην μπορεί να δημιουργήσει αντίγραφο του εαυτού του.** Όμως, το γονίδιο για την πρωτεΐνη-ακίδα του κορωνοϊού μπορεί να διαβαστεί από το κύτταρο και να αντιγραφεί σε ένα μόριο που ονομάζεται messenger RNA ή mRNA. Στην συνέχεια το mRNA φεύγει από τον πυρήνα, μεταφέρεται μέσα στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου όπου βρίσκονται ειδικά οργανίδια του κυττάρου, που διαβάζουν την ακολουθία (τις οδηγίες δηλαδή) που βρίσκεται στο mRNA και συναρμολογούν πρωτεΐνες σύμφωνα με αυτές. Στην συγκεκριμένη περίπτωση συναρμολογούν την πρωτεΐνη ακίδα του ιού.

Μερικές από τις ακίδες που παράγονται από το κύτταρο σχηματίζουν «αιχμές» που μεταναστεύουν στην επιφάνειά του και κολλούν τις άκρες τους. Τα εμβολιασμένα κύτταρα διασπών επίσης μερικές από τις πρωτεΐνες-ακίδες σε θραύσματα, τα οποία επίσης εμφανίζονται στην επιφάνειά τους. Αυτές οι προεξέχουσες αιχμές και τα θραύσματα των πρωτεϊνών ακίδων που εμφανίζονται στην επιφάνεια των κυττάρων μπορούν τότε να αναγνωριστούν από το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ο αδενοϊός ενεργοποιεί επίσης το ανοσοποιητικό σύστημα. Τα κύτταρα στέλνουν προειδοποιητικά σήματα για να ενεργοποιήσουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού που βρίσκονται κοντά τους. Αυξάνοντας την ένταση του συναγερμού αυτού στα κύτταρα, το εμβόλιο της Johnson & Johnson προκαλεί το ανοσοποιητικό σύστημα να αντιδράσει πιο έντονα στις πρωτεΐνες-ακίδες.

Επιπλέον, όταν ένα εμβολιασμένο κύτταρο πεθαίνει, τα συντρίμια του περιέχουν πρωτεΐνες-ακίδες και θραύσματα τους που μπορούν στη συνέχεια να προσληφθούν από έναν τύπο κυττάρων του ανοσοποιητικού που ονομάζονται αντιγονο-παρουσιαστικά κύτταρα.

Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν θραύσματα της πρωτεΐνης-ακίδας στην επιφάνειά τους και όταν άλλα κύτταρα που ονομάζονται βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα ανιχνεύουν αυτά τα θραύσματα, τότε τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα αυξάνουν το επίπεδο συναγερμού του ανοσοποιητικού ώστε να ενεργοποιήσουν και άλλα ανοσοκύτταρα για την καταπολέμηση της λοίμωξης.

Μια άλλη κατηγορία ανοσοκυττάρων, που ονομάζονται Β λεμφοκύτταρα, μπορεί να προσκρούσουν στις ακίδες του κορωνοϊού στην επιφάνεια των εμβολιασμένων κυττάρων, ή σε θραύσματα της πρωτεΐνης- ακίδας που κυκλοφορεί ελεύθερη. Μερικά από τα Β λεμφοκύτταρα μπορεί να είναι σε θέση να αναγνωρίσουν και να δεσμεύουν τις πρωτεΐνες-ακίδες. Εάν αυτά τα Β λεμφοκύτταρα ενεργοποιηθούν περαιτέρω από τα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα, θα αρχίσουν να πολλαπλασιάζονται, να παράγουν μόρια πιο αποτελεσματικά στην δέσμευση της πρωτεΐνης-ακίδας, δηλαδή πιο ειδικά και πιο αποτελεσματικά αντισώματα. Τελικά, αυτά τα Β-λεμφοκύτταρα θα παράγουν μεγάλες ποσότητες ειδικών αντισωμάτων που θα στοχεύουν στην πρωτεΐνη-ακίδα. Τα αντισώματα μπορούν να προσκολληθούν στις ακίδες του κορωνοϊού, να «στοχοποιήσουν» τον ιό για καταστροφή και να



αποτρέψουν τη μόλυνση εμποδίζοντας την προσκόλληση των ακίδων σε άλλα κύτταρα. Τα κύτταρα που παρουσιάζουν τα αντιγόνα μπορούν επίσης να ενεργοποιήσουν έναν άλλο τύπο ανοσοκυττάρου που ονομάζεται κυτταροτοξικό Τ λεμφοκύτταρο θα αναζητήσουν και θα καταστρέψουν τυχόν μολυσμένα με κορωνοϊό κύτταρα που εμφανίζουν τα θραύσματα της πρωτεΐνης ακίδας στις επιφάνειές τους.

Οι ερευνητές δεν γνωρίζουν ακόμη πόσο καιρό μπορεί να διαρκέσει η προστασία του εμβολίου. Είναι πιθανό ο αριθμός των αντισωμάτων και των φονικών Τ λεμφοκυττάρων να μειωθεί τους μήνες μετά τον εμβολιασμό. Όμως, το ανοσοποιητικό σύστημα διαθέτει επίσης ειδικά κύτταρα που ονομάζονται Β λεμφοκύτταρα μνήμης και Τ λεμφοκύτταρα μνήμης που μπορεί να διατηρούν πληροφορίες για τον κορωνοϊό για χρόνια ή ακόμα και δεκαετίες.

Το εμβόλιο της Johnson & Johnson χορηγείται ως εφάπαξ δόση, σε αντίθεση με τα εμβόλια δύο δόσεων από τις Pfizer, Moderna και AstraZeneca. Η Johnson & Johnson ξεκίνησε να εργάζεται για ένα εμβόλιο έναντι του κορωνοϊού τον Ιανουάριο του 2020, ενώ το Μάρτιο του 2020 είχε λάβει μια μεγάλη οικονομική ενίσχυση από την κυβέρνηση των Ηνωμένων Πολιτειών για την ανάπτυξη και την παραγωγή του εμβολίου. Τον Ιούλιο του 2020, ξεκίνησε μια κλινική δοκιμή Φάσης 1/2, όπου σε αντίθεση με τις κλινικές δοκιμές για άλλα εμβόλια, περιλάμβανε μία δόση και όχι δύο. Τον Σεπτέμβριο ξεκίνησε η κλινική δοκιμή Φάσης 3, αλλά τον Οκτώβριο η εταιρεία σταμάτησε προσωρινά τη μελέτη για να διερευνήσει μια ανεπιθύμητη ενέργεια σε έναν εθελοντή. Η μελέτη συνεχίστηκε κανονικά λίγες μέρες αργότερα, ενώ στις 16 Νοεμβρίου η Johnson & Johnson ανακοίνωσε ότι ξεκινά και μια δεύτερη δοκιμή Φάσης 3 για να αξιολογήσει τα αποτελέσματα χορήγησης δύο δόσεων του εμβολίου, αντί για μία μόνο. Τον Δεκέμβριο ανακοινώθηκε ότι η δοκιμή της Φάσης 3 είχε ολοκληρώσει την ένταξη των περίπου 45.000 εθελοντών. Το Φεβρουάριο του 2021, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής φάσης 3, που έδειξε συνολικό ποσοστό αποτελεσματικότητας 72% στις Ηνωμένες Πολιτείες και 64% στο Νότιο Αφρική, όπου μια πολύ μεταδοτική παραλλαγή του ιού (που ονομάζεται B.1.351) είχε εμφανιστεί από το φθινόπωρο, και η οποία ήταν η συχνότερη παραλλαγή του ιού στις νέες περιπτώσεις Covid. Το εμβόλιο έδειξε επίσης αποτελεσματικότητα έναντι σοβαρών μορφών της Covid-19, ενώ στις 27 Φεβρουαρίου η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ ενέκρινε το εμβόλιο για επείγουσα χρήση. Επτά εκατομμύρια άνθρωποι στις ΗΠΑ έχουν λάβει το εμβόλιο Johnson & Johnson μέχρι σήμερα, όμως η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ και το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Ειδικών Νοσημάτων (CDC) ζήτησε την αναστολή της χορήγησης του στις ΗΠΑ λόγω περιστατικών θρομβώσεων σε έξι γυναίκες. Οι περιπτώσεις αυτές διερευνώνται και σχετικός κίνδυνος υπολογίζεται σε περίπου 1 στο εκατομμύριο δόσεις.