

Οι ασθενείς που νοσηλεύθηκαν από COVID-19 διατηρούν υψηλούς τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2, 8 μήνες μετά τη λοίμωξη: αποτελέσματα Ελληνικής Μελέτης του ΕΚΠΑ σε συνεργασία με το National Cancer Institute των ΗΠΑ

Η παραγωγή αντισωμάτων έναντι του ιού SARS-CoV-2 στον ορό ασθενών μετά από λοίμωξη COVID-19 έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς μπορεί να μας δώσει πολύτιμες πληροφορίες για τη διάρκεια της αντισωματικής απάντησης που παρέχουν τα εμβόλια.

Δεδομένα από την Ελλάδα για τη διάρκεια της παρουσίας αντισωμάτων έναντι το SARS-CoV-2, μετά 8 μήνες από τη φυσική λοίμωξη, έγιναν προσφάτως δεκτά για δημοσίευση στο επίσημο περιοδικό της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας *European Journal of Internal Medicine* ([https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(21\)00161-8/pdf](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(21)00161-8/pdf)). Σε αυτή την πρωτοποριακή μελέτη, **εξετάσθηκαν 148 άτομα που ανέρρωσαν από τη λοίμωξη COVID-19, το χρονικό διάστημα από Απρίλιο έως Ιούλιο του 2020**. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση λοίμωξης από SARS-CoV-2 με PCR και στη συνέχεια δυο αρνητικά αποτελέσματα PCR για SARS-CoV-2, με μεσοδιάστημα 7 ημερών. Συντονιστές της μελέτης είναι οι Καθηγητές Αιματολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ **Ευάγγελος Τέρπος, Μαριάννα Πολίτου και Μελέτιος Α. Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) και οι Καθηγητές **Γεώργιος Παυλάκης** που είναι Διευθυντής στο Τμήμα Ανθρώπινων Ρετροϊών στο National Cancer Institute (NCI) των ΗΠΑ και **Barbara Felber**, Δντρια στο Τμήμα Μελέτης της Βιολογίας των Ανθρώπινων Ρετροϊών στο National Cancer Institute (NCI) των ΗΠΑ.

Τη στιγμή της διάγνωσης της COVID-19, **οι 91 (61,5%) ασθενείς ήταν συμπτωματικοί αλλά δεν χρειάστηκαν νοσηλεία και οι 57 (38,5%) νοσηλεύθηκαν σε Ελληνικά νοσοκομεία**. Ελήφθησαν τρία δείγματα αίματος για μέτρηση αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2. Το πρώτο δείγμα σε διάστημα 2 μηνών μετά την ημέρα των πρώτων συμπτωμάτων της νόσου, το δεύτερο μετά 6 μήνες και το τρίτο μετά 8 μήνες από τα πρώτα συμπτώματα της νόσου. Μετρήθηκαν αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης ακίδας του ιού (Spike, S), έναντι του υποδοχέα με τον οποίο ο ιός εισέρχεται στα ανθρώπινα κύτταρα και βρίσκεται στο άκρο της πρωτεΐνης ακίδας (Spike Receptor Binding Domain, S-RBD), έναντι της νουκλεοκαψιδικής πρωτεΐνης (Nucleocapsid, N) και έναντι του τμήματος της τελευταίας που συνδέεται με το RNA του ιού (Nucleocapsid RNA Binding Domain, N-RBD). Ταυτόχρονα μετρήθηκαν στα παραπάνω χρονικά διαστήματα και εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του ιού με τη χρήση ψευδοϊού.

Αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 ανιχνεύθηκαν σε όλα τα άτομα που μετείχαν στη μελέτη, στην έναρξη αυτής. Έξι και 8 μήνες μετά τα πρώτα συμπτώματα της λοίμωξης, τα αντισώματα παρουσίαζαν μια διφασική καμπύλη μείωσης (σημαντική μείωση μεταξύ 2 και 6 μηνών και πολύ μικρότερη μεταξύ 6 και 8 μηνών). Ωστόσο, 8 μήνες μετά τη λοίμωξη, όλοι οι μετέχοντες συνέχιζαν να έχουν αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών S και S-RBD, ενώ και το 95% των συμμετεχόντων είχε και αντισώματα έναντι των N και N-RBD. **Τα εξουδετερωτικά αντισώματα παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση και παρέμειναν θετικά στο 75% των συμμετεχόντων στη μελέτη**. Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον, ότι οι ασθενείς που νοσηλεύθηκαν είχαν πολύ υψηλούς τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του κορονοϊού σε σχέση με αυτούς που δεν χρειάστηκαν νοσηλεία, σε όλα τα χρονικά διαστήματα της

μελέτης. Η παρουσία εξουδετερωτικών αντισωμάτων σχετίστηκε ισχυρά με την παρουσία αντισωμάτων έναντι του ιϊκού αντιγόνου S-RBD.

Η μελέτη αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς μας δείχνει ότι τα φυσικά αντισώματα διατηρούνται για 8 μήνες μετά τη νόσηση στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών μετά COVID-19. Επειδή τα εμβόλια παράγουν πολύ υψηλούς τίτλους αντισωμάτων, μεγαλύτερους από αυτούς της φυσικής νόσησης, θεωρούμε ότι η αντισωματική ανοσία που παρέχουν θα διαρκεί για τουλάχιστον ίσο χρονικό διάστημα.

Η μελέτη αυτή έγινε εφικτή με τη συμμετοχή πολλών Ελλήνων επιστημόνων από διάφορα ελληνικά κέντρα καθώς και από το NCI των ΗΠΑ. Ειδικότερα η συλλογή των δειγμάτων για τη μελέτη των αντισωμάτων και η εργαστηριακή τους ανίχνευση έγινε στα παρακάτω κέντρα (με τους αντίστοιχους ερευνητές):

1. Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα» (Ε. Τέρπος, Ε. Κορομπόκη, Ι. Χαριτάκη, Θ. Σεργεντάνης, Ι. Ντάνασης-Σταθόπουλος, Τ. Μπαγκρατούνη και Μ.Α. Δημόπουλος)
2. Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αρεταίειο» (Μ. Πολίτου)
3. Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν» (Β. Παππά, Α. Αντωνιάδου, Α. Μπουχλά, Σ. Παπαγεωργίου και Σ. Τσιόδρας)
4. Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ο Ευαγγελισμός» (Μ. Παγώνη, Χ. Γιατρά και Α. Κοτανίδου)
5. Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας» (Ε. Γρουζή και Δ. Μοσχανδρέου)
6. Τμήμα Ρετροϊών NCI ΗΠΑ (Β.Κ. Felber, Δ. Στέλλας, Μ. Rosati, D. Donohue, Σ. Καραλιώτα, J. Bear, Χ. Hu και Γ. Παυλάκης)

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 αναρρωνύοντες 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 ποιό 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 ανθεκτικότητα ή μετά από εμβολιασμό. (β) Μελετήθηκε σε ποιό βαθμό μπορούν να εξουδετερωθούν προηγούμενες παραλλαγές του ιού στην Νότια Αφρική, που δεν περιλαμβάνουν ιούς που φέρουν τις μεταλλάξεις που σχετίζονται με ανθεκτικότητα, 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.

Συνδυασμός εμβολίων COVID μπορεί να επάγει ισχυρή ανοσιακή απάντηση

Σε πρόσφατη δημοσίευση στο περιοδικό nature διερευνάται η αποτελεσματικότητα συνδυασμού διαφορετικών εμβολίων. Η βιβλιογραφία ανασκοπείται από τους Καθηγητές της Ιατρικής του ΕΚΠΑ **Δημήτριο Παρασκευή** (Αναπληρωτής Καθηγητής Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής) και **Θάνο Δημόπουλο** (Πρύτανης ΕΚΠΑ).

Ο εμβολιασμός με διαφορετικά εμβόλια όπως αυτά των εταιρειών Oxford-AstraZeneca και Pfizer-BioNTech μπορεί να επάγει ισχυρή ανοσιακή απάντηση έναντι στον ιό SARS-CoV-2, σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από τη δοκιμή σε περισσότερα από 600 άτομα είναι τα πρώτα που αναδεικνύουν τα οφέλη του συνδυασμού διαφορετικών εμβολίων έναντι του κορωνοϊού.

Προς το παρόν αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες προτείνουν ήδη σε ορισμένους ή σε όλους τους ανθρώπους στους οποίους χορηγήθηκε η πρώτη δόση του εμβολίου της AstraZeneca, να τους χορηγηθεί η δεύτερη δόση ενός εναλλακτικού εμβολίου. Οι ερευνητές ελπίζουν ότι συνδυαστικά σχήματα εμβολιασμού θα επάγουν ισχυρότερη ανοσολογική απόκριση σε σχέση με τις δύο δόσεις ενός μόνο εμβολίου, απλοποιώντας ταυτόχρονα τις προσπάθειες ανοσοποίησης για χώρες που αντιμετωπίζουν παροδικές ελλείψεις στις προμήθειες διαφορετικών εμβολίων.

«Φαίνεται ότι το εμβόλιο Pfizer ενίσχυσε σημαντικά την ανάπτυξη αντισωμάτων σε εμβολιασμούς με μια δόση του εμβολίου της AstraZeneca», ανέφερε ο Dr. Zhou Xing, ανοσολόγος στο Πανεπιστήμιο McMaster στο Χάμιλτον του Καναδά.

Ετερόλογη ενίσχυση

Ξεκινώντας τον Απρίλιο, η ισπανική δοκιμή CombivacS περιέλαβε 663 άτομα που είχαν ήδη λάβει μια δόση του εμβολίου της Oxford-AstraZeneca, το οποίο χρησιμοποιεί έναν αβλαβή «αδενοϊό» από χιμπατζή ως φορέα για τη μεταβίβαση στα κύτταρα του ξενιστή της πληροφορίας για την παραγωγή της πρωτεΐνης του SARS-CoV-2. Τα δύο τρίτα των συμμετεχόντων επιλέχθηκαν τυχαία να λάβουν το mRNA εμβόλιο της Pfizer, τουλάχιστον οκτώ εβδομάδες μετά την πρώτη δόση. Η ομάδα ελέγχου 232 ατόμων δεν είχε λάβει την προηγούμενη «ενίσχυση».

Η δεύτερη δόση του εμβολίου mRNA που χαρακτηρίζεται ως «ενισχυτής» βρέθηκε να αυξάνει σημαντικά την ανοσιακή απάντηση των συμμετεχόντων που είχαν ήδη λάβει μια δόση του εμβολίου Oxford-AstraZeneca. Μετά τη δεύτερη δόση, οι συμμετέχοντες άρχισαν να παράγουν πολύ υψηλότερα επίπεδα αντισωμάτων από ότι στο παρελθόν και αυτά τα αντισώματα ήταν σε θέση να εξουδετερώσουν το SARS-CoV-2 σε εργαστηριακές δοκιμές. Οι συμμετέχοντες που δεν έλαβαν δεύτερη δόση δεν παρουσίασαν καμία αλλαγή στα επίπεδα αντισωμάτων.

Αυτό τα αποτελέσματα ήλπιζαν να δουν οι ερευνητές μετά το συνδυασμό διαφορετικών εμβολίων, μια στρατηγική γνωστή ως ετερόλογη ενίσχυση (prime-boost), η οποία έχει εφαρμοσθεί και για εμβόλια άλλων ασθενειών, όπως ο Έμπολα. «Αυτές οι ανοσιακές αποκρίσεις φαίνονται πολλά υποσχόμενες και αναδεικνύουν τις δυνατότητες της

στρατηγικής ετερόλογης ενίσχυσης», αναφέρει ο Dan Barouch, διευθυντής του Κέντρου Έρευνας Ιολογίας και Εμβολίων στο Ιατρικό Κέντρο Beth Israel Deaconess στη Βοστώνη των ΗΠΑ.

Ο Dr. Xing αναφέρει ότι η ανοσιακή απάντηση μετά της ενίσχυσης με τη δεύτερη δόση είναι ακόμη ισχυρότερη από αυτή που επάγεται στα περισσότερα άτομα μετά τη λήψη δύο δόσεων του εμβολίου Oxford-AstraZeneca. Δεν είναι όμως ακόμα σαφές πώς αν τα επίπεδα ανοσίας είναι διαφορετικά σε σχέση με εκείνα που αναπτύσσονται μετά από δύο δόσεις εμβολίων mRNA, τα οποία προκαλούν μια ιδιαίτερα ισχυρή ανάπτυξη αντισωμάτων μετά από τη δεύτερη δόση.

Το να χορηγηθούν δόσεις διαφορετικών εμβολίων είναι πιθανό να έχει νόημα, αναφέρει ο Altmann. Προκύπτει το ερώτημα όμως τι θα συμβεί αν οι άνθρωποι χρειάζονται μια τρίτη δόση για να παρατείνουν την ανοσία, ή να προστατευθούν από αναδυόμενα μεταλλαγμένα στελέχη; Οι επαναλαμβανόμενες δόσεις εμβολίων που βασίζονται σε ιικούς φορείς, όπως αυτό της Oxford-AstraZeneca τείνουν να είναι λιγότερο αποτελεσματικές, επειδή το ανοσοποιητικό σύστημα επάγει απάντηση έναντι στον αδενοϊό. Αντίθετα, τα εμβόλια RNA ενδεχομένως να προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες με πρόσθετες δόσεις.

Την περασμένη εβδομάδα, μια μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου που ονομάζεται Com-COV, η οποία μελέτησε τους συνδυασμούς των δύο αυτών εμβολίων, κατέληξε ότι τα άτομα στις ομάδες συνδυασμού παρουσίασαν υψηλότερα ποσοστά ήπιων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως πυρετός, από ότι τα άτομα που έλαβαν δύο δόσεις του ίδιου εμβολίου. Στην ισπανική δοκιμή CombinacS, οι ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συχνές και παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στα τυπικά σχήματα εμβολίων COVID-19. Καμία σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν αναφέρθηκε.

Η επίπτωση της λοίμωξης COVID-19 σε εμβολιασμένους με mRNA εμβόλια και σε μη εμβολιασμένους κατοίκους νοσηλευτικών ιδρυμάτων

Μετά το μαζικό εμβολιασμό με mRNA εμβόλια έχουν μειωθεί οι λοιμώξεις και ο θάνατος από COVID-19 σε ιδρύματα με χρόνιους νοσηλευόμενους. Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων σε χρόνιους κατοίκους νοσηλευτικών ιδρυμάτων δεν είχε μελετηθεί, καθώς τα άτομα αυτά δεν είχαν συμπεριληφθεί στις κλινικές μελέτες, και είναι ασθενείς με μειωμένες ανοσιακές απαντήσεις λόγω συννοσηροτήτων. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Θεοδώρα Ψαλτοπούλου, Πάνος Μαλανδράκης, Γιάννης Ντάνας, και Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα δεδομένα που δημοσιεύτηκαν από 280 ιδρύματα στις ΗΠΑ για εμβολιασμένους και μη, στο έγκριτο ιατρικό περιοδικό "New England Journal of Medicine". Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν συνολικά 18.242 άτομα που είχαν λάβει τουλάχιστον μία δόση εμβολίου, 14669 (80,4%) το εμβόλιο της Pfizer και 3.573 (19,6%) το εμβόλιο της Moderna. Από αυτά τα άτομα οι 13.048 είχαν λάβει και τη δεύτερη δόση του εμβολίου. 3.990 άτομα δεν είχαν εμβολιαστεί.

Η επίπτωση της λοίμωξης σταδιακά μειώθηκε και στους εμβολιασμένους καθώς και σε αυτούς που δεν είχαν εμβολιαστεί. Μετά την πρώτη δόση του εμβολίου καταμετρήθηκαν 822 κρούσματα (4,5%) από τη μέρα 0 έως τη μέρα 14 από τον εμβολιασμό και 250 (1,4%) από τη μέρα 15 έως την 28. Από τους πλήρως εμβολιασμένους περιγράφηκαν 130 κρούσματα (1%) από τη μέρα 0 έως τη μέρα 14 από τη δεύτερη δόση και 38 (0,3%) μετά τη 14^η μέρα. Ανάμεσα στους μη εμβολιασμένους περιγράφηκαν 173 περιπτώσεις (4,3%) κρουσμάτων έως και 14 μέρες από την έναρξη των εμβολιασμών και 12 περιπτώσεις (0,3%) μετά από 42 μέρες. Με βάση τα δεδομένα αυτά φαίνεται η αποτελεσματικότητα των εμβολίων μειώνοντας τη συμπτωματική και την ασυμπτωματική νόσο σε αυτό τον ευπαθή πληθυσμό. Επίσης φάνηκε ότι ο μαζικός εμβολιασμός και η τήρηση μέτρων προφύλαξης όπως η χρήση μάσκας μπορεί ως ένα βαθμό να προφυλάξει και μικρές ομάδες μη εμβολιασμένων ατόμων.

Τα νέα διαγνωστικά τεστ για την COVID-19 στρέφονται πλέον στην ανάλυση των ειδικών Τ λεμφοκυττάρων

Τα καινούρια διαγνωστικά τεστ για το νέο κορωνοϊό βασίζονται στην ανάλυση των μακρόβιων ειδικών για τον SARS-CoV-2 Τ λεμφοκυττάρων μνήμης. Στόχος τους είναι να συμπληρώσουν τα ήδη καθιερωμένα τεστ αντισωμάτων, ώστε να προσδιορίζεται με μεγαλύτερη σαφήνεια αν ένα άτομο έχει στο παρελθόν εκτεθεί στον ιό. Η ανακοίνωση της χρήσης των τεστ για τα Τ κύτταρα δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο έγκριτο περιοδικό **Nature Biotechnology** με τίτλο *“COVID-19 testing turns to T cells”* (<https://www.nature.com/articles/s41587-021-00920-9.pdf>) και το άρθρο υπογράφει ο ιδιαίτερα έμπειρος σε θέματα βιοτεχνολογίας Ιρλανδός δημοσιογράφος Cormac Sheridan. Οι Καθηγητές του ΕΚΠΑ **Ουρανία Τσιτσιλώνη, Ευάγγελος Τέρπος, Ευστάθιος Καστρίτης και Θάνος Δημόπουλος (Πρύτανης ΕΚΠΑ)** αναλύουν τη σημασία αυτού του νέου τεστ.

Παρόλο που από την αρχή της πανδημίας το βιοτεχνολογικό ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στα τεστ για την ανίχνευση αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2, κυρίως αυτών που χαρακτηρίζονται ως εξουδετερωτικά, **η ανάπτυξη ειδικών Τ λεμφοκυττάρων στον μολυνθέντα οργανισμό φαίνεται να είναι πιο σημαντική.** Υπάρχουν αρκετές διαθέσιμες εργαστηριακές τεχνικές για την ανίχνευση αυτών των ειδικών Τ λεμφοκυττάρων, αλλά μέχρι σήμερα τα τεστ αυτά είναι ιδιαίτερα πολύπλοκα, ακριβά και χρονοβόρα για ευρεία χρήση. Ένα παράδειγμα ήταν η μελέτη NIAID, όπου για να προσδιοριστούν τα Τ λεμφοκύτταρα σε άτομα που μολύνθηκαν από τον SARS-CoV-2 συνδυάστηκε η κυτταρομετρία μάζας με τη χρήση τετραμερών, και τα παραχθέντα δεδομένα ήταν τόσο τεράστια σε όγκο ώστε χρειάστηκε η ανάλυσή τους από πολύ εξειδικευμένα εργαστήρια.

Τον Απρίλιο 2021, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενέκρινε με τη διαδικασία έκτακτης ανάγκης το **τεστ T-Detect COVID-19 της εταιρείας Adaptive Biotechnologies.** Το τεστ αφορά στον εργαστηριακό εντοπισμό των ειδικών Τ λεμφοκυττάρων που αναγνωρίζουν αντιγόνα του SARS-CoV-2 με τη μέθοδο της αλληλούχησης επόμενης γενιάς (NGS). Αν και δεν ανιχνεύει περιστατικά ενεργού λοίμωξης, σε συνδυασμό με τα τεστ αντισωμάτων μπορεί να επιβεβαιώσει με μεγάλη ακρίβεια πρόσφατη ή παλαιότερη λοίμωξη από το νέο κορωνοϊό, αρκεί να έχουν περάσει τουλάχιστον 15 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Για τη λήψη των αποτελεσμάτων του τεστ T-Detect COVID-19 απαιτούνται 7-10 ημέρες. Το ιδιαίτερο και πολύ ενδιαφέρον χαρακτηριστικό αυτού του τεστ είναι ότι προσδιορίζει την ανάπτυξη ανοσίας από τα Τ λεμφοκύτταρα, κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που παρέχουν μακροχρόνια προστασία από επαναλοίμωξη. Ως επιβεβαίωση αυτού και σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία από την Ιατρική Σχολή και τη Σχολή Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου John Hopkins των ΗΠΑ, σε άτομα που ανέρρωσαν από COVID-19 δείχθηκε ότι **τα ενεργοποιημένα έναντι του SARS-CoV-2 Τ λεμφοκύτταρα μπορούν να δράσουν και κατά των νέων μεταλλαγμένων στελεχών του ιού, των B.1.1.7 (Βρετανίας), B.351 (Νότιας Αφρικής) και B.1.1.248 (Βραζιλίας).** Προφανώς αυτή η σημαντική πληροφορία ενισχύει ακόμα περισσότερο τη σημασία της χρήση των εμβολίων που αναπτύχθηκαν με βάση το αρχικό στέλεχος της πανδημίας, αφού η προκαλούμενη ανοσία από τα Τ λεμφοκύτταρα μετά τον εμβολιασμό στοχεύει και τις παραλλαγές του ιού που δυστυχώς εξαπλώνονται ευρέως και ταχύτατα.

Το καινούριο τεστ T-Detect COVID ελέγχθηκε σε κλινική μελέτη και έδειξε **ευαισθησία 97% και ειδικότητα 100%**, και στην πράξη, είναι πιο απλό στη χρήση και αξιολόγηση σε σχέση με τα κλασικά μοριακά τεστ (PCR). Ένα επιπλέον πλεονέκτημά του είναι ότι εξετάζει το γενετικό υλικό, δηλαδή το DNA των T λεμφοκυττάρων, ένα πολύ σταθερότερο υλικό σε σχέση με την ανάλυση της λειτουργικότητας ή της παραγωγής κυτταροκινών από τα T λεμφοκύτταρα. Μάλιστα, επειδή **οι αποκρίσεις των T λεμφοκυττάρων διατηρούνται για περισσότερο χρονικό διάστημα στον οργανισμό από τις αποκρίσεις αντισωμάτων**, το τεστ T-Detect COVID παρέχει ένα ευρύτερο παράθυρο για να επιβεβαιώσει της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2.

Μια άμεση εφαρμογή του τεστ για τα T λεμφοκύτταρα θα είναι η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων εμβολίων που κυκλοφορούν, ιδιαίτερα σε ευάλωτους, υψηλού κινδύνου πληθυσμούς.

Εκτός από το ήδη εγκεκριμένο τεστ, και άλλες εταιρείες όπως η Qiagen στη Γερμανία αναπτύσσουν διαγνωστικά τεστ για τα T λεμφοκύτταρα βασιζόμενα σε ανάλυση με NGS. Η συγκεκριμένη εταιρεία έχει χρησιμοποιήσει πολλαπλούς επιτόπους του SARS-CoV-2 που αναγνωρίζονται ειδικά από τα κυτταροτοξικά (CD8+) T λεμφοκύτταρα και εντοπίστηκαν σε ασθενείς με COVID-19 που ανέρρωσαν. Μάλιστα, έχουν ήδη εντοπιστεί τρεις έως οκτώ επιτόποι για καθέναν από τους έξι πιο κοινούς τύπους ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (MHC μορίων), συνεπώς μέσω αυτών των πλέον εξελιγμένων τεστ, θα έχουμε πολύ σύντομα καλύτερη εικόνα της αναπτυσσόμενης ανοσίας έναντι του SARS-CoV-2, αλλά και της διάρκειάς της.