

## Αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2: Πως δουλεύουν;

Η άμυνα του οργανισμού έναντι του SARS-CoV-2 βασίζεται, μεταξύ άλλων μηχανισμών, και σε αντισώματα που παράγει το ανοσοποιητικό κατά της πρωτεΐνης-ακίδας του ιού. Από την αρχική εμφάνιση του ιού, έχουν προκύψει πολλές μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη-ακίδα, δηλαδή αλλαγές στο γενετικό υλικό του ιού (μικρές ή μεγαλύτερες) που οδηγούν σε αλλαγές στην δομή της ακίδας. Οι μεταλλάξεις αυτές πιθανώς να επιτρέπουν στον ιό να αποφύγει την άμυνα του οργανισμού που βασίζεται στα αντισώματα.

Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) αναφέρουν ότι τα αντισώματα παράγονται από ειδικά κύτταρα μέσα από μια περίπλοκη διαδικασία αναγνώρισης των πρωτεϊνών του ιού. Κατόπιν τα κύτταρα αυτά του ανοσοποιητικού παράγουν εξειδικευμένα αντισώματα, δηλαδή ειδικές πρωτεΐνες που εμφανίζουν ισχυρή τάση να συνδέονται σε συγκεκριμένες περιοχές των πρωτεϊνών του ιού, που εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την διαμόρφωση της πρωτεΐνης του ιού (πιο συγκεκριμένα της ακίδας). Τα αντισώματα συνδεόμενα με την ακίδα την «μπλοκάρουν» ή την «κλειδώνουν» και εμποδίζουν την λειτουργία της. Τα τυπικά αντισώματα τάξης IgG έχουν διαστάσεις 14.5 nm × 8.5 nm × 4.0 nm (nm: 1 νανόμετρο, ισούται με το ένα δισεκατομμυριοστό (1/1.000.000.000) του 1 μέτρου). Η πρωτεΐνη ακίδα του ιού έχει διαστάσεις (μέγιστο μήκος) περίπου 30-40 νανόμετρα. Τα αντισώματα συνδέονται σε μια μικρή περιοχή της ακίδας (που είναι διαφορετική για κάθε είδος αντισώματος) με μια πολύ μικρή περιοχή τους, που φέρει και το «κλειδί» της αναγνώρισης. Συνεπώς η λεπτομερής αναγνώριση των αλληλεπιδράσεων των αντισωμάτων με την ακίδα είναι ιδιαίτερα δύσκολη.

Οι επιστήμονες προσπαθούν να αναπτύξουν βελτιωμένες θεραπείες με αντισώματα, τα οποία ο ιός δεν θα μπορεί να τα αποφύγει μέσω μετάλλαξης. Για να γίνει αυτό απαιτείται λεπτομερής κατανόηση του τρόπου με τον οποίο διάφορα αντισώματα συνδέονται με την πρωτεΐνη-ακίδα. Επιπλέον, η κατανόηση της σύνδεσης των αντισωμάτων με την ακίδα θα μπορούσε βοηθήσει στην πρόβλεψη του τρόπου με τον οποίο νέες μεταλλάξεις θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας με αντισώματα.

Ερευνητές από τις ΗΠΑ έχουν ιδρύσει μια κοινοπραξία για την συλλογή δεδομένων και την έρευνα πάνω στην ανοσολογική απόκριση μέσω των αντισωμάτων και την αλληλεπίδραση με τον ιό. Η κοινοπραξία έχει πλέον συγκεντρώσει 370 αντισώματα κατά της πρωτεΐνης-ακίδας που συνεισέφεραν περισσότεροι από 50 συνεργάτες από όλο τον κόσμο. Οι ερευνητές αναλύουν λεπτομερώς αυτά τα αντισώματα και τον τρόπο που επιδρούν στην ακίδα και τα αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό Science.

Τα περισσότερα από τα αντισώματα που εξετάστηκαν στοχεύουν στην περιοχή δέσμευσης του υποδοχέα (RBD) της πρωτεΐνης-ακίδας. Πρόκειται για το τμήμα της ακίδας που συνδέεται με τον υποδοχέα πάνω στα κύτταρα. Αποτελεί ένα σχετικά μικρο κομμάτι της ακίδας που όμως αποτελεί τον βασικό στόχο για την αδρανοποίηση της σύνδεσης του ιού με τον στόχο του. Κατά τη σύνδεση με την πρωτεΐνη-ακίδα, ορισμένα αντισώματα ανταγωνίζονταν μεταξύ τους, ενώ άλλα όχι, δηλαδή τα «ανταγωνιστικά» αντισώματα δεσμεύονταν στο ίδιο τμήμα της πρωτεΐνης-ακίδας. Με βάση αυτά τα πρότυπα ανταγωνισμού, οι ερευνητές ομαδοποίησαν τα αντισώματα σε επτά «κοινότητες».

Χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, προσδιόρισαν το «αποτύπωμα» κάθε «κοινότητας» που δεσμεύεται στην επιφάνεια της ακίδας και η ανάλυση επιβεβαίωσε ότι κάθε «κοινότητα» αντισωμάτων αναγνώριζε ένα ξεχωριστό τμήμα της περιοχής δέσμευσης του υποδοχέα.

Οι ερευνητές μέτρησαν επίσης κατά πόσο τα διαφορετικά αντισώματα ήταν σε θέση να εξουδετερώσουν τους ιούς που έφεραν τις διάφορες μεταλλάξεις στις ακίδες τους. Τα αποτελέσματα όσον αφορά στην επίδραση των μεταλλάξεων στην εξουδετέρωση από τα αντισώματα εξαρτώνται εν μέρει από την «κοινότητα» στην οποία ανήκαν τα αντισώματα, δηλαδή ουσιαστικά από την περιοχή της ακίδας για την οποία τα αντισώματα έχουν εξειδίκευση. Για παράδειγμα, πολλές μεταλλάξεις αφορούν την περιοχή της σύνδεσης και η θέση τους αποκαλύπτεται καθώς η πρωτεΐνη-ακίδα έρχεται σε επαφή με τον υποδοχέα του κυττάρου. Συνεπώς, αυτές οι μεταλλάξεις θα μπορούσαν να αναστείλουν την εξουδετέρωση από αντισώματα τα οποία αναγνωρίζουν την περιοχή της σύνδεσης, αλλά όταν αυτή ήδη επικαλύπτεται (και συνεπώς «κρύβεται») μέσα στον υποδοχέα. Όμως οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τρεις «κοινότητες» αντισωμάτων αναγνώριζαν περιοχές στην ακίδα σε διαφορετικά σημεία που δεν μπορούσαν να «κρυφτούν» είτε μέσα από την αναδίπλωση της ακίδας είτε μέσα στον υποδοχέα. Αυτές οι «κοινότητες» αντισωμάτων μπορούσαν να εξουδετερώσουν αποτελεσματικά τον ιό ανεξάρτητα από το ποιες μεταλλάξεις υπήρχαν.

Ουσιαστικά, οι ερευνητές χαρτογράφησαν την ακίδα και συνέλλεξαν δεδομένα σχετικά με το ποια αντισώματα συνδέονται σε ποιες περιοχές. Αυτός ο χάρτης παρέχει ουσιαστική βοήθεια στην προσπάθεια να προβλεφθεί ποια αντισώματα εξακολουθούν να είναι αποτελεσματικά έναντι των παραλλαγών τους SARS-CoV-2, όπως η τρέχουσα παραλλαγή Delta. Επιπλέον, τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών παρέχουν ένα εργαλείο για τον σχεδιασμό του πιο αποτελεσματικού κοκτέιλ αντισωμάτων. Έτσι ένα κοκτέιλ από πολλές διαφορετικές «κοινότητες» αντισωμάτων που συνδέονται σε διαφορετικές περιοχές της πρωτεΐνης ακίδας, θα ήταν πιθανότατα πιο αποτελεσματικό από ένα κοκτέιλ που θα περιείχε αντισώματα από μια μόνο ομάδα ή μόνο ένα συγκεκριμένο αντίσωμα. Ειδικά τα αντισώματα από τις «κοινότητες» αντισωμάτων που διατήρησαν την δραστηριότητα απέναντι σε μεταλλάξεις θα μπορούσαν να είναι ζωτικά συστατικά ενός τέτοιου κοκτέιλ. Σε ένα τέτοιο κοκτέιλ, η παρουσία αυτών των «ανθεκτικών» αντισωμάτων πιθανότατα θα εμφάνιζε δραστηριότητα ακόμα και σε επερχόμενες αλλαγές/μεταλλάξεις σε περιοχές της ακίδας όπως στην περιοχή σύνδεσης με τον υποδοχέα ACE2 (που κυρίως εμφανίζει μεταλλάξεις). Τα δεδομένα αυτά δυνητικά μπορούν να βοηθήσουν και στον σχεδιασμό πιο αποτελεσματικών εμβολίων.