

## **Ανασκόπηση των εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2**

Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ιωάννης Ντάνας, Μαρία Γαβριατοπούλου, Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) παρουσιάζουν ανασκόπηση των διαθέσιμων εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2.

Παγκοσμίως, βρίσκονται σε ανάπτυξη και υπό διερεύνηση πολλοί διαφορετικοί τύποι εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2. Ορισμένα από αυτά βασίζονται σε τεχνολογίες DNA ή RNA (παράγουν δηλαδή κομμάτια του ιού μετά τον εμβολιασμό, μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό ώστε να ενεργοποιηθεί το ανοσοποιητικό). Άλλα βασίζονται σε ανασυνδυασμένες υπομονάδες που περιέχουν ιικούς επίτοπους, άλλα βασίζονται σε φορείς με βάση απενεργοποιημένο αδενοϊό και άλλα σε χορήγηση κεκαθαρμένου αδρανοποιημένου ιού. Τα εμβόλια με κεκαθαρμένο αδρανοποιημένο ιό έχουν χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά για την ανάπτυξη εμβολίων και είναι γενικά ασφαλή και αποτελεσματικά για την πρόληψη ασθενειών όπως η γρίπη και η πολιομυελίτιδα.

Σημειώνεται ότι σχετικά με την ανεύρεση εμβολίου απαιτούνται ορισμένες προϋποθέσεις που καθιστούν δύσκολη την ακριβή πρόβλεψη για το πότε το εμβόλιο θα είναι διαθέσιμο. Σε αυτά συμπεριλαμβάνεται:

- η δυνατότητα του εμβολίου να παράγει αντισωματική απάντηση για επαρκές χρονικό διάστημα (για παράδειγμα χρονικό διάστημα 3 μηνών δεν κρίνεται επαρκές)
- η ολοκλήρωση των απαραίτητων ελέγχων ώστε να διασφαλιστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του εμβολίου και,
- ακολούθως η δυνατότητα μαζικής παραγωγής σε ευρεία κλίμακα ώστε να καλυφθούν οι ανάγκες σε παγκόσμια κλίμακα.

### *Πώς αναπτύσσεται η ανοσία μέσω εμβολίων;*

Το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού αναγνωρίζει τα παθογόνα, συμπεριλαμβανομένου του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2, ως «ξένους» οργανισμούς. Όταν ο ιός μολύνει τα κύτταρα του ξενιστή (δηλαδή του ανθρώπου), πολλαπλασιάζεται και παράγει νέα ιικά σωματίδια που αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα το οποίο στη συνέχεια επάγει ανοσιακή απόκριση μέσω ανάπτυξης ειδικών αντισωμάτων. Τα αντισώματα αλληλεπιδρούν ειδικά με πρωτεΐνες (αντιγόνα) του ιού εμποδίζοντας την περαιτέρω μόλυνση κυττάρων του ξενιστή, ενώ μέσω της ενεργοποίησης κυτταροτοξικών κυττάρων καταστρέφονται τα ανθρώπινα κύτταρα που έχουν μολυνθεί από τον ιό οπότε δεν μπορούν να παραχθούν νέα ιικά σωματίδια. Έτσι, ο «εισβολέας» εξοντώνεται. Τα Β και Τ κύτταρα του ανοσοποιητικού μας συστήματος που αναγνωρίζουν ειδικά το παθογόνο έχουν (συνήθως) μεγάλη διάρκεια ζωής και αποτελούν τα λεγόμενα «κύτταρα μνήμης» που προσφέρουν ανοσία.

## *Είδη εμβολίων*

Η βασική αρχή όλων των εμβολίων είναι να εκθέσουν τον οργανισμό σε ένα αδρανές ιικό αντιγόνο το οποίο φυσικά δεν θα προκαλέσει νόσο, αλλά θα ενεργοποιήσει το ανοσοποιητικό μας σύστημα προκειμένου να αναγνωρίζει άμεσα τον ιό (σαν να υπήρχε προηγούμενη μόλυνση) και να τον αδρανοποιεί. Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές τεχνολογίες ανάπτυξης εμβολίων.

### Εμβόλια Νουκλεϊκών οξέων (DNA, RNA)

Τα εμβόλια που βασίζονται σε γενετικό υλικό (RNA ή DNA) του ιού είναι ασφαλή και σχετικά εύκολο να αναπτυχθούν. Η παραγωγή τους βασίζεται στη σύνθεση γενετικού υλικού του ιού το οποίο κωδικοποιεί για ένα ιικό αντιγόνο. Το γενετικό υλικό στη συνέχεια εισάγεται σε ανθρώπινα κύτταρα τα οποία παράγουν το ιικό αντιγόνο, κινητοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα. Να σημειωθεί ότι, προς το παρόν, κανένα από τα υφιστάμενα εγκεκριμένα εμβόλια δεν έχει βασιστεί σε αυτήν τη τεχνολογία.

### Εμβόλια που βασίζονται σε ιικούς φορείς

Σε αυτήν την τεχνολογία παραγωγής εμβολίων χρησιμοποιείται ως φορέας ένας ιός, όπως της ιλαράς, ή ο αδενοϊός, που είναι γενετικά τροποποιημένος ώστε να παράγει πρωτεΐνες (αντιγόνα) του κορωνοϊού. Αυτοί οι ιοί είναι εξασθενημένοι και δεν προκαλούν νόσο. Υπάρχουν δύο τύποι τέτοιων φορέων: i) αυτοί που μπορούν να πολλαπλασιάζονται στα κύτταρα του ξενιστή και ii) αυτοί που δεν μπορούν να πολλαπλασιαστούν γιατί τα βασικά τους γονίδια έχουν απενεργοποιηθεί.

- **Ιικοί φορείς που μπορούν να πολλαπλασιαστούν σε ανθρώπινα κύτταρα (π.χ. εξασθενημένος ιός ιλαράς).** Παράδειγμα τέτοιου εμβολίου είναι το πρόσφατα εγκεκριμένο εμβόλιο έναντι του ιού Ebola. Αυτά τα εμβόλια είναι ασφαλή και προκαλούν ισχυρή ανοσιακή απάντηση, αν και ενδεχόμενη ανοσία στο φορέα (π.χ. στον ιό της ιλαράς) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

- **Ιικοί φορείς που δεν πολλαπλασιάζονται (π.χ. εξασθενημένος αδενοϊός).** Προς το παρόν, κανένα υφιστάμενο εγκεκριμένο εμβόλιο δεν έχει βασιστεί σε αυτήν την τεχνολογία η οποία χρησιμοποιείται εκτενώς σε γονιδιακή θεραπεία. Η χρήση ενισχυτών δόσης μπορεί να είναι απαραίτητες για να προκαλέσουν μακροχρόνια ανοσία.

### Εμβόλια που βασίζονται σε ιικές πρωτεΐνες

- **Εμβόλια που αφορούν σε χορήγηση ιικών πρωτεϊνών.** Τα «παραδοσιακά» αυτά εμβόλια βασίζονται στην χορήγηση ιικών πρωτεϊνών ή τμημάτων ιικής πρωτεΐνης (αντιγόνων) στον άνθρωπο. Οι ερευνητικές προσπάθειες με αυτήν την κατηγορία εμβολίων εστιάζονται στην εξωτερική πρωτεΐνη του ιού (spike) και συγκεκριμένα στο τμήμα της πρωτεΐνης που αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα των κυττάρων του ξενιστή. Τα εμβόλια αυτά, προκειμένου να προκαλέσουν ικανοποιητική ανοσία, συνήθως απαιτούν τη συγχορήγηση ανοσο-ενισχυτικών παραγόντων και πιθανότατα

αναμνηστικές δόσεις χορήγησης. Παρόμοια εμβόλια είχαν αναπτυχθεί επιτυχώς κατά του ιού SARS-CoV (επιδημία SARS του 2003) σε πιθήκους, αλλά δεν έχουν δοκιμαστεί σε ανθρώπους.

- **Εμβόλια που βασίζονται σε κενά ιϊκά σωματίδια που μοιάζουν με το ιό.** Τα κενά ιϊκά σωματίδια που χρησιμοποιούνται σε αυτή την κατηγορία εμβολίων προσομοιάζουν τη δομή του κορωνοϊού αλλά δεν είναι μολυσματικά επειδή δεν διαθέτουν γενετικό υλικό. Τα εμβόλια αυτού του τύπου μπορούν να προκαλέσουν ισχυρή ανοσιακή απάντηση, αλλά είναι σχετικά δύσκολο να παρασκευαστούν.

#### Εμβόλια που βασίζονται στον ίδιο τον κορωνοϊό SARS-CoV-2

Πρόκειται για «παραδοσιακή» τεχνολογία η οποία βασίζεται στη χρήση εξασθενημένων ή αδρανοποιημένων εκδοχών του κορωνοϊού. Πολλά υφιστάμενα εμβόλια (π.χ. έναντι της ιλαράς ή της ευλογιάς) έχουν βασιστεί σε αυτήν την τεχνολογία, αλλά χρειάζονται εκτεταμένες δοκιμές προκειμένου να εξασφαλιστεί η ασφάλεια τους. Στη βάση αυτών των τεχνολογιών αναφέρονται γενικά δύο επιμέρους κατηγορίες εμβολίων.

- **Εμβόλια που αφορούν σε εξασθενημένο ιό.** Ο ιός εξασθενεί συνήθως μέσω χορήγησης σε πειραματόζωα ή ανθρώπινα κύτταρα όπου συσσωρεύει μεταλλάξεις οι οποίες μειώνουν τη νοσηρότητά του. Στην παρούσα φάση γίνεται προσπάθεια να εξασθενήσει ο κορωνοϊός μέσω κατευθυνόμενων γενετικών αλλαγών που οδηγούν σε μειωμένη αποτελεσματικότητα παραγωγής ιϊκών πρωτεϊνών.

- **Εμβόλια που βασίζονται σε αδρανοποιημένο ιό.** Σε αυτόν τον τύπο εμβολίου ο ιός χορηγείται αδρανοποιημένος στον οργανισμό. Η παραγωγή αυτών των μη μολυσματικών ιών απαιτεί μεγάλες αρχικές ποσότητες μολυσματικών ιϊκών σωματιδίων.

Ακολουθεί περιγραφή των δύο σημαντικότερων εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 που βρίσκονται υπό αξιολόγηση σε κλινικές μελέτες φάσης 3 σε Ευρώπη και Αμερική.

#### *Εμβόλιο AZD1222*

Το συγκεκριμένο εμβόλιο αναπτύχθηκε από το Ινστιτούτο Jenner στο Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης (Jenner Institute Oxford University and Oxford Vaccine Group). Το εμβόλιο AZD1222 χρησιμοποιεί αδενοϊό από χιμπατζή ώστε να εκθέσει την πρωτεΐνη S του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2 στα κύτταρα του ανοσοποιητικού και να προάγει την ανοσολογική απόκριση.

Η μελέτη θα συμπεριλάβει 30.000 ενήλικες εθελοντές σε 80 κέντρα στις ΗΠΑ. Οι εθελοντές θα τυχαιοποιηθούν να λάβουν είτε το εμβόλιο είτε εικονικό φάρμακο, ενώ η μελέτη θα είναι διπλά τυφλή, δηλαδή ούτε οι συμμετέχοντες ούτε οι ερευνητές θα γνωρίζουν ποιος εθελοντής λαμβάνει το εμβόλιο και ποιος το εικονικό φάρμακο. Οι εθελοντές θα λάβουν δύο δόσεις (είτε εμβόλιο είτε φυσιολογικό ορό, ανάλογα με την ομάδα στην οποία θα έχουν τυχαιοποιηθεί) με διαφορά 4 εβδομάδων. Σύμφωνα με το

σχεδιασμό της μελέτης, 20.000 εθελοντές θα λάβουν το εμβόλιο και 10.000 το εικονικό φάρμακο, δηλαδή η τυχαιοποίηση θα πραγματοποιηθεί σε αναλογία 2:1.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η πρόληψη της συμπτωματικής λοίμωξης COVID-19 μετά από τις δύο δόσεις του εμβολίου. Επιπλέον, θα αξιολογηθεί η ικανότητα του εμβολίου να προστατεύσει από λοίμωξη COVID-19 ανεξάρτητα από την εμφάνιση συμπτωμάτων, καθώς και η προστασία από σοβαρή νόσο COVID-19 και η πιθανότητα μείωσης των επισκέψεων στα επείγοντα των νοσοκομείων λόγω COVID-19. Παράλληλα, θα αξιολογηθούν και πιθανές παρενέργειες του εμβολίου όπως ήπια συστηματικά συμπτώματα και δερματικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης. Ειδικές μετρήσεις θα πραγματοποιούνται σε δείγματα αίματος για την ανίχνευση και τον προσδιορισμό της ανοσολογικής απόκρισης στους εθελοντές.

Πρόσφατα, πραγματοποιήθηκε προσωρινή παύση της παγκόσμιας μελέτης φάσης 3 που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του εμβολίου AZD1222 προκειμένου ανεξάρτητη επιτροπή να αξιολογήσει δεδομένα που σχετίζονται με την ασφάλεια του νέου εμβολίου, και κυρίως με την περίπτωση ενός εθελοντή που πιθανώς εμφάνισε εγκάρσια μυελίτιδα. Δεν προέκυψε ισχυρή συσχέτιση του εμβολίου με την εμφάνιση του ανεπιθύμητου συμβάματος και, ως αποτέλεσμα, η κλινική μελέτη συνεχίζεται πλέον κανονικά.

### *mRNA-1273*

Η σχετική κλινική δοκιμή φάσης 3 έχει σχεδιαστεί για να αξιολογήσει εάν το εμβόλιο mRNA-1273 μπορεί να αποτρέψει τη συμπτωματική νόσο COVID-19 σε ενήλικες. Το εμβόλιο αυτό αναπτύχθηκε από την εταιρεία βιοτεχνολογίας Moderna, με έδρα τη Μασαχουσέτη των ΗΠΑ, σε συνεργασία με το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων (NIAID).

Συνοπτικά, το υποψήφιο εμβόλιο mRNA-1273 θα δοκιμαστεί σε 89 περίπου ερευνητικά κέντρα στις ΗΠΑ και αναμένεται να ενταχθούν περίπου 30.000 ενήλικες εθελοντές που δεν έχουν προσβληθεί από COVID-19. Το εμβόλιο mRNA-1273 της Moderna χρησιμοποιεί την πλατφόρμα του αγγελιοφόρου RNA (messenger RNA), ώστε να κωδικοποιεί αυτό το κομμάτι της πρωτεΐνης-ακίδας του ιού. Με το εμβόλιο, αυτό το αγγελιοφόρο RNA οδηγεί τα κύτταρα του σώματος να εκφράσουν την πρωτεΐνη-ακίδα και με αυτό τον τρόπο να προκαλέσει την αναγνώρισή του από το ανοσοποιητικό και μια ικανοποιητική ανοσολογική απόκριση. Οι εθελοντές θα λάβουν δύο ενδομυϊκές ενέσεις σε χρονικό διάστημα περίπου 28 ημερών. Οι συμμετέχοντες θα λάβουν τυχαία σε αναλογία 1: 1 είτε δύο δόσεις (ενέσεις) με 100 μικρογραμμάρια του mRNA-1273 είτε δύο ενέσεις με εικονικό φάρμακο (φυσιολογικό ορό). Η δοκιμή είναι τυφλή, δηλαδή οι ερευνητές και οι συμμετέχοντες δεν θα γνωρίζουν ποιος έχει λάβει το εμβόλιο και ποιος το εικονικό φάρμακο.

Η κλινική δοκιμή έχει σχεδιαστεί για να αξιολογήσει την ασφάλεια του mRNA-1273 και να προσδιορίσει εάν το εμβόλιο μπορεί να αποτρέψει τη συμπτωματική νόσο COVID-19 μετά από δύο δόσεις. Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης είναι η διερεύνηση

της δυνατότητας του εμβολίου να αποτρέψει την σοβαρή COVID-19 ή την εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη με τον SARS-CoV-2 με ή χωρίς συμπτώματα της νόσου. Θα διερευνηθεί επίσης εάν το εμβόλιο μπορεί να αποτρέψει το θάνατο που προκαλείται από τη λοίμωξη COVID-19 και αν μία μόνο δόση μπορεί να αποτρέψει τη συμπτωματική COVID-19, μεταξύ άλλων, ενώ ιδιαίτερη σημασία έχει και η διάρκεια της προστασίας. Οι επιστήμονες θα εξετάσουν τα δείγματα αίματος στο εργαστήριο για να ανιχνεύσουν και να ποσοτικοποιήσουν τις ανοσολογικές ανταποκρίσεις αποκρίσεις. Οι ερευνητές θα παρακολουθούν στενά την ασφάλεια των συμμετεχόντων και κάθε περίπτωση πιθανής νόσου COVID-19.