

# COVID-19: Εγγυάται ο εμβολιασμός τη θεμελιώδη αρχή του Ιπποκράτη περί “ωφελέειν ή μη βλάπτειν”;

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ακόλουθη μελέτη αποτελεί πόνημα της ερευνητικής ομάδας του Ομ. Καθηγητή Ιατρικής κ. Ι. Κουντουρά, όπου αναζητήθηκαν και καταγράφηκαν, με βάση τη μεθοδολογία της έρευνας, δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με τα εμβόλια τα οποία αναπτύχθηκαν σε εξαιρετικά συμπιεσμένο χρόνο με στόχο την αντιμετώπιση του κορωνοϊού (Covid-19 ή SARS-CoV-2), συμπεριλαμβανομένων των νέας τεχνολογίας εμβολίων mRNA.

Ποιος όμως είναι ο σκοπός εκπόνησης αυτής της μελέτης; Σύμφωνα με τους επτά επιστήμονες, *«η παρούσα ανασκόπηση, με βάση τα υφιστάμενα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα και τα αναδυόμενα ερωτήματα σχετικά με τα εμβόλια έναντι του COVID-19, στοχεύει να διεγείρει το ενδιαφέρον των κλινικών και εργαστηριακών επιστημόνων στην ανεύρεση κατά το δυνατόν μιας βέλτιστης στρατηγικής προσέγγισης σε ατομικό και ευρύτερο επίπεδο έναντι αυτής της καινοφανούς πανδημίας».*

Η εν λόγω μελέτη έχει ήδη δημοσιευθεί στο αγγλόφωνο ιατρικό περιοδικό «*Medicina*» του Ελβετικού εκδοτικού Οίκου MDPI (PubMed indexed) με συμμετοχή 21 συγγραφέων (συνημμένο κείμενο ως Doulberis M, et al 2021;57,253) και η Ελληνική εκδοχή της, εμπλουτισμένη με νεότερα στοιχεία, υποβλήθηκε σε ελληνικό ιατρικό περιοδικό για κοινοποίηση στο εγχώριο επιστημονικό και μη κοινό.

## Κύρια συμπεράσματα της ανασκόπησης σχετικά με τα εμβόλια κατά του κορωνοϊού.

Ως βασική αρχή της παρούσας μελέτης, δεν απορρίπτονται, γενικώς και συλλήβδην, τα εμβόλια, διότι κατά το παρελθόν, έσωσαν την ανθρωπότητα από διάφορες ασθένειες. Ωστόσο, παρατίθενται ουσιαστικά ερωτήματα, βάσει μεθοδολογίας και επιχειρημάτων, περί των εμβολίων που αναπτύσσονται σε συμπιεσμένο βραχύ διάστημα, ιδιαίτερα περί των mRNA εμβολίων.

Από την ανάγνωση της μελέτης αυτής διαπιστώνεται η απουσία επιστημονικής τεκμηρίωσης ορισμένων θέσεων περί του εμβολίου που διατυπώνονται από αναρμόδιους φορείς (π.χ. Μέσα Ενημέρωσης, Μέσα Κοινωνικής Δικτύωσης, Διαδίκτυο) και από ορισμένους υπέρμαχους των εμβολιασμών.

## Ποιοι οι εν δυνάμει κίνδυνοι από τη βράχυνση

## του χρόνου ανάπτυξης των εμβολίων.

Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι το επείγον της εφαρμογής των εμβολιασμών, λόγω της νοσηρότητας της COVID-19 «είχε ως ουσιώδη περιορισμό, τη μη εφαρμογή των αυστηρών επιστημονικών θεσμοθετημένων διαδικασιών που απαιτούνται για τον πρωταρχικό έλεγχο ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ εκάστου εμβολίου» παραβλέποντας την «αξία των απαραίτητων προ-κλινικών μελετών για την ανάδειξη μεσοπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων πιθανών θετικών ή και επιβλαβών επιπτώσεων για τον άνθρωπο... Η ταχεία διαδικασία ανάπτυξης των εμβολίων συνεπάγεται τον κίνδυνο να διαφεύγουν ανεπιθύμητες ενέργειες που διαφορετικά θα ανιχνεύονταν μέσω μακροπρόθεσμων μελετών».

Σημειώνεται, ότι στις εγκριτικές μελέτες παρατηρείται «απουσία συμμετοχής επαρκούς αριθμού συγκεκριμένων πληθυσμιακών ομάδων, όπως ασθενείς υψηλού κινδύνου με αυτοάνοσα νοσήματα, κακοήθειες, διαβήτη, παχυσαρκία ή ηλικιωμένοι», γεγονός που «δυνατόν να παραβλέψει σοβαρές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες μετά τον εμβολιασμό». Για παράδειγμα, «στη Νορβηγία, 26 ηλικιωμένοι κατέληξαν σύντομα μετά τη λήψη του εμβολίου των Pfizer-BioNTech, γεγονός που εγείρει σοβαρούς προβληματισμούς».

## Η θεσμοθετημένη διαδικασία παραγωγής εμβολίων προβλέπει τουλάχιστον δεκαετία προκλινικών μελετών.

Μια ενδιαφέρουσα επισήμανση του παρόντος άρθρου αναφέρει ότι «όλοι οι εμπλεκόμενοι φορείς επιβάλλεται να προσεγγίζουν επιστημονικά μια προσεκτική, αυστηρώς προτυποποιημένη και ποιοτική οδό αντικειμενικής προσέγγισης που να δια φωτίζει εις βάθος τα πιθανά οφέλη ή τις πιθανές ανεπιθύμητες δράσεις των εμβολίων αυτών. Ένα σχετικό ανεπίτρεπτο διαπιστούμενο επιστημονικό «días» ενέχει ευθύνες.

Συνεπώς, ένα ασφαλές χρονικό διάστημα για την εξασφάλιση αξιόπιστων αποτελεσμάτων, απαιτεί τουλάχιστον 9 - 10 έτη προκλινικών μελετών, πριν χορηγηθεί το εμβόλιο στον άνθρωπο».

Επίσης, οι συγγραφείς της παρούσης μελέτης διαπιστώνουν «την επιτακτική ανάγκη εφαρμογής ενός αποτελεσματικού και ασφαλούς από απόψεως παρενεργειών εμβολιασμού με συνοδό μειωμένη μολυσματικότητα, νοσηρότητα και θνησιμότητα από την COVID-19».

## Τα διατιθέμενα εμβόλια δεν έλαβαν τελική έγκριση αλλά «Εξουσιοδότηση Έκτακτης Ανάγκης».

Επιπρόσθετα, στη μελέτη τονίζεται ότι «η μεγάλη τάση μετάλλαξης του γενετικού μηχανισμού του SARS-CoV-2 και οι ήδη υφιστάμενες συσσωρευμένες γενετικές διαφοροποιήσεις του γονιδιώματός του, δημιουργούν ασάφειες και εγείρουν σχετική αβεβαιότητα για το αν τα εμβόλια αυτά είναι αποτελεσματικά και επιφέρουν δραστική ανοσιακή απάντηση κατά των επικρατέστερων στελεγχών των κορωνοϊών.

Γι' αυτό και ο FDA (Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ) ΔΕΝ ΠΑΡΑΧΩΡΗΣΕ ΤΕΛΙΚΗ ΕΓΚΡΙΣΗ ΓΙΑ τα δύο εμβόλια mRNA (Pfizer και Moderna) αλλά παρείχε «εξουσιοδότηση Έκτακτης Ανάγκης (Emergency Use Authorization - EUA) εφαρμόζοντας ένα αυστηρό και μακροπρόθεσμο πρόγραμμα

επιτήρησης για τον έλεγχο πιθανών παρενεργειών και την περαιτέρω διερεύνηση της διάρκειας προστασίας. Στη μελέτη επισημαίνεται ότι «η εξουσιοδότηση δόθηκε προς παρεμπόδιση της SARS-CoV-2 νόσου (Covid-19), για χρήση σε άτομα 16 ετών και άνω. Αυτό υποδηλώνει, μεταξύ άλλων παραμέτρων, ασάφεια ελέγχου της δυννητικής τους ασφάλειας».

Στην ίδια κατεύθυνση, «ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA) εξέδωσε, υπό όρους, άδεια χορήγησης για το εμβόλιο των Pfizer-BioNTech. Ο συγκεκριμένος τύπος άδειας χορηγείται και σε φάρμακα για έκτακτες υγειονομικές ανάγκες, παρά τα ελλιπή κλινικά δεδομένα».

### **Τρία τα απαραίτητα διαδοχικά στάδια (φάσεις) παρασκευής εμβολίων. Τι (δεν) έγινε κατά την παρασκευή των εμβολίων.**

Στη μελέτη αναφέρεται ότι τα απαιτούμενα διαδοχικά στάδια για την παρασκευή εμβολίου είναι τρία. «Περιλαμβάνουν απαραίτητως το στάδιο προκλινικών μελετών στο εργαστήριο (in vitro) και στα πειραματόζωα (in vivo), το στάδιο κλινικών μελετών φάσεων 1,2 και τέλος το στάδιο φάσης 3, ώστε να εξαχθούν με πλήρη διαφάνεια τα τελικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα ή όχι εκάστου υπό δοκιμή εμβολίου ή φαρμάκου».

Για την έναρξη κάθε επόμενης φάσης στην αλληλουχία ανάπτυξης του εμβολίου, είναι σημαντικό, «τα αποτελέσματα όλων των προηγούμενων φάσεων να είναι αξιόπιστα επιστημονικά, ώστε να δικαιολογούν την έρευνα του επόμενου σταδίου. Αντίθετα, η απαραίτητη αυτή επιστημονική διαδικασία ανάπτυξης των εμβολίων έναντι του COVID-19 διεξήχθη σε σημαντικά βραχύτερο χρονικό διάστημα, διότι οι φάσεις ανάπτυξης επικαλύφθηκαν.

Τέλος, πριν ολοκληρωθεί η συλλογή και εξαγωγή των απαραίτητων συμπερασμάτων αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των υποψήφιων εμβολίων, ξεκίνησε η ευρεία βιομηχανική παραγωγή και διάθεσή τους στον γενικό πληθυσμό. Τα δεδομένα αυτά αναδύουν ποικίλης φύσεως επιστημονικών «bias» που συνεπάγονται δυννητικές σοβαρές συνέπειες».

Η ταχίστη παραγωγή εμβολίων οδήγησε, αναπόφευκτα, σε έξαρση αντιδράσεων και σε αρνήσεις εμβολιασμών, κάτι που θα είχε ενδεχομένως αποφευχθεί εάν η παρασκευή των εμβολίων γινόταν σε χρόνο που θα παρείχε μεγαλύτερη ασφάλεια.

### **Παρενέργειες από εμβολιασμούς. Προς τι η επιθετική εκστρατεία απόκτησης «διαβατηρίου ανοσίας».**

Ένα από τα θέματα που, μεταξύ άλλων, αναφέρεται στη μελέτη είναι και η αυτοανοσία που πιθανώς προκαλείται από διασταυρούμενη αντίδραση των εμβολίων, η οποία εμπλέκεται στην ανάπτυξη αρκετών παθολογικών καταστάσεων όπως σύνδρομο Guillain-Barré, πολλαπλή σκλήρυνση, άλλες απομυελοϊνωτικές νευροπάθειες ή συστηματικό ερυθματώδη λύκο. Κατά συνέπεια, μια ουσιώδης παρενέργεια που δύναται να επιφέρει η μαζική χορήγηση εμβολίου είναι η πρόκληση αυτοανόσων νοσημάτων, ιδιαίτερα σε άτομα που παρουσιάζουν γενετική προδιάθεση.

Από την άλλη πλευρά, «η προβολή και εφαρμογή μίας τόσο επιθετικής εκστρατείας απόκτησης “διαβατηρίου ανοσίας”, μέσω εμβολιασμού σε

παγκόσμια κλίμακα, χωρίς τη γνώση μελετών που να αποσαφηνίζουν με ακρίβεια την ασφάλεια της υγείας από τους εμβολιασμούς, δυνατόν να προκαλέσει μια επίσης υψηλού κόστους έκρηξη στην παγκόσμια κοινότητα με την μορφή μίας επιπρόσθετης επιδημίας που αφορά στην αύξηση των αυτοάνοσων συνδρόμων-νοσημάτων σε άμεσο ή επιβραδυνόμενο χρονικό διάστημα μετά τον εμβολιασμό.

Το Κέντρο Ελέγχου Νοσημάτων και Πρόληψης των ΗΠΑ (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), υπογραμμίζει τα δεδομένα ασφαλείας που αγνοούνται γι' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι: "...δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία στην παρούσα φάση, για την ασφάλεια των εμβολίων mRNA για αυτούς τους ασθενείς".

## **Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των εμβολιασμών αποτελεί βασική προϋπόθεση έγκρισης για ευρεία χρήση.**

Με βάση τη Διάσκεψη του Brighton, ο κατάλογος «ανεπιθύμητων εκδηλώσεων ιδιαίτερου ενδιαφέροντος» («adverse events of special interest-AESI») των εμβολίων, περιλαμβάνει παρενέργειες, όπως αναφυλαξία, μυοκαρδίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, αγγειίτιδες και γενικευμένοι σπασμοί.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις είναι ήπιας βαρύτητας και περιλαμβάνουν οίδημα, ερυθρότητα και άλγος στην περιοχή έγχυσης, κόπωση και παροδική πυρεξία. Εντούτοις, ανεπιθύμητα σοβαρά συμβάματα, όπως οι αλλεργικές αντιδράσεις αναφυλαξίας, σχετίζονται με τύπου αλλεργικής καταπληξίας (σοκ) δύνητικά θανατηφόρο πορεία απαιτώντας άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση.

Γι' αυτό, «η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των εμβολιασμών αποτελεί βασική παράμετρο ελέγχου προ της έγκρισης για ευρεία χρήση».

## **Η ανεύρεση κατάλληλων προτύπων πειραματόζωων αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο για την παρασκευή ενός εμβολίου.**

Ως προς τη σημασία για ανεύρεσης κατάλληλων προτύπων πειραματόζωων, για σωστή μελέτη ενός υποψηφίου εμβολίου, τονίζεται ότι «με τα πειραματικά πρότυπα που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων τρωκτικών και άλλων θηλαστικών και μη ανθρώπινων πρωτευόντων, ειδικά πιθήκων Rhesus, παρήχθησαν αρχικά ευοίωνα αποτελέσματα για την προσομοίωση της ανοσιακής αντίδρασης και των ανεπιθύμητων εκβάσεων μετά τον εμβολιασμό. Εντούτοις, όλα τα ζωικά πρότυπα που δοκιμάστηκαν, υστερούσαν στο να παράσχουν το ιδανικό υπόστρωμα για την in vivo κλινική μελέτη η οποία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη ενός εμβολίου έναντι του ιού SARS-CoV-2».

Επιπρόσθετα, «οι κοινές και σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και των διαταραχών πήξης του αίματος, δεν καταγράφηκαν στα ζωικά πρότυπα, επισημαίνοντας επιπλέον περιορισμούς στην κλινική τους εκτίμηση».

Επιπλέον, η σχετική εμπειρία από άλλους ιούς υποδεικνύει ότι τα αντισώματα δυνατόν να προάγουν αντί να μειώνουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Αυτό το φαινόμενο, ονομαζόμενο ως εξαρτώμενη από αντισώματα ενίσχυση (antibody-dependent enhancement - ADE), οφείλεται στην παρουσία αντισωμάτων διασταυρούμενης αντίδρασης με μειονεκτική εξουδετερωτική ικανότητα, τα οποία αντί να εξουδετερώνουν το ιό, αντίθετα προσκολλώνται στον ιό και ευοδώνουν την είσοδό

του στα κύτταρα. Αυτός ο μηχανισμός αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την ανάπτυξη εμβολίου για τον SARS-CoV-2, διότι η απόκριση του ξενιστή έναντι του ιού δυνατόν να είναι επιβλαβής μετά τον εμβολιασμό. Κατά συνέπεια, είναι αναγκαίες περισσότερες σχετικές μελέτες για να προσδιοριστεί εάν οι αντιδράσεις του ξενιστή έναντι του εμβολιασμού είναι προστατευτικές ή επιβλαβείς».

### **Δυνητική επιδείνωση της νόσου μετά από εμβολιασμό;**

Ο σχεδιασμός σχετικών κλινικών μελετών και η επιτήρηση -ακόμα και μετά την επίσημη αδειοδότηση- δυνατόν να παράσχουν μια πλέον αξιόπιστη στρατηγική για την ταυτοποίηση αντενδείξεων, συμπεριλαμβανομένης και της δυνητικής αύξησης της σοβαρότητας της νόσου COVID-19 μετά από τον εμβολιασμό.

Επομένως, η παράκαμψη της καθιερωμένης διαδικασίας των μελετών στα πειραματόζωα, προκάλεσε μερικά κρίσιμα ερωτήματα και ήγειρε απορίες που αφορούν στην μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των νεότερων μεθόδων εμβολιασμού και των σκευασμάτων τους κατά του ιού SARS-CoV-2».

### **Ερωτήματα ως προς την ασφάλεια έναρξης μαζικών εμβολιασμών σε ηλικιωμένα άτομα. Ερωτήματα σε εγκύους και νεογνά.**

Στη μελέτη επισημαίνεται ότι «η πυροδοτούμενη από το εμβόλιο κατά του SARS-CoV-2 χυμική ανοσιακή απάντηση δυνατόν να επάγει τη μολυσματικότητα του ιού ή ακόμη και να οδηγήσει σε πιο σοβαρή εκδήλωση της νόσου.

Σε μια εκτιμητή μειοψηφία ασθενών, η επαγωγή των αποκρίσεων της φυσικής ανοσίας δυνατόν να συμβάλλει σε υπερβολική πρόκληση της φλεγμονώδους διεργασίας με συνοδό ιστοτοξικότητα. Αυτό ιδιαίτερα δύναται να παρατηρηθεί σε ηλικιωμένους στους οποίους υφίσταται υποκείμενη κατάσταση ηπίου βαθμού χρόνιας φλεγμονής, ονομαζόμενη διεθνώς ως «inflammaging». Αυτού του είδους η χρόνια φλεγμονώδης διεργασία, συνδέεται, εν μέρει, εκτός από την ίδια τη γήρανση, και με μεταβολές του μικροβιώματος του εντέρου. Το τελευταίο, αναδύει ερωτήματα όσον αφορά την ασφάλεια έναρξης προγραμμάτων εμβολιασμού στους ηλικιωμένους έναντι του SARS-CoV-2».

Επιπλέον, «η φυσιολογική ολοκλήρωση της κύησης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αυξημένη δραστηριότητα των Th2 λεμφοκυττάρων και των ρυθμιστικών κυττάρων, με συνοδό μειωμένη απάντηση των αναφερόμενων Th1 λεμφοκυττάρων. Αντίθετα, η σχετιζόμενη με τον δυνητικό εμβολιασμό «αποκλίνουσα Th1 (CD4+ T κυτταρική) ανοσιακή απάντηση δυνατόν να προκαλέσει απότερες διαταραχές στα νεογνά. Κατά συνέπεια, οι έγκυες γυναίκες και οι γυναικολόγοι τους απαιτείται στο μέλλον να συνυπολογίσουν τα διαθέσιμα δεδομένα για να σταθμίσουν τα πλεονεκτήματα και τους δυνητικούς κινδύνους από τα εμβόλια κατά της COVID-19.

**Άγνωστη η διάρκεια της παρεχόμενης προστασίας από το εμβόλιο. Απαιτούνται μακρόχρονες μελέτες για την ακριβή εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και για δυνητικούς κινδύνους χορήγησης εμβολίων.**

Επιπροσθέτως, «η διάρκεια της παρεχόμενης προστασίας από το εμβόλιο παραμένει άγνωστη, διότι δεν υφίστανται μέχρι σήμερα δεδομένα από μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Κατά συνέπεια, απαιτούνται μακρόχρονες σχετικές μελέτες (2~έτη) για πλέον ακριβή εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και των δυνητικών κινδύνων χορηγήσεως των εμβολίων. Ένα άλλο ουσιώδες πρόβλημα αφορά την ετερογένεια μεταξύ των δεδομένων για το δοσολογικό σχήμα των εμβολίων που απαιτείται για βέλτιστη αποτελεσματικότητα».

### **Ασάφεια για το εάν ο εμβολιασμός προστατεύει ή όχι από τη μεταδοτικότητα.**

Ένα άλλο ενδιαφέρον ζήτημα είναι ότι «δημιουργείται ασάφεια σχετικά με τη δυνητική μεταδοτικότητα μετά τον εμβολιασμό. Ενώ τα εμβόλια αυτά υποδηλώνουν την πρόληψη ή μείωση των συμπτωμάτων της νόσου, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις αποτροπής της κλινικής λοίμωξης ή της μετάδοσης. Κατά συνέπεια, επειδή υφίσταται επιστημονική ασάφεια εάν ο εμβολιασμός προστατεύει ή όχι από τη μολυσματικότητα απαιτείται περαιτέρω ενδεδειγμένος έλεγχος για σχετική εις βάθος διαλεύκανση».

### **Ο αβέβαιος ρόλος των μεταλλάξεων.**

Ως προς τις μεταλλάξεις του ιού επισημαίνεται ότι «η δυναμική των μεταλλάξεων του SARS-CoV-2, ως RNA ιού, σε συνδυασμό με την κατεπείγουσα διαδικασία ανάπτυξης εμβολίων βασισμένων στο πρωταρχικό στέλεχος (wild-type), ενέχει τον κίνδυνο επίτευξης υποδεέστερων των προσδοκώμενων αποτελεσμάτων μαζικού εμβολιασμού και επιβίωσης ανθεκτικών στελεχών».

### **Η τεχνολογία mRNA εμβολίων και οι κίνδυνοι.**

Ως προς την mRNA τεχνολογία παρασκευής εμβολίων, στη μελέτη αναφέρεται, μεταξύ άλλων, ότι «τα περισσότερα διαθέσιμα εμβόλια κατά του SARS-CoV-2 (Covid-19) βασίζονται στην τεχνολογία του mRNA, εκφράζοντας το επιφανειακό αντιγόνο της ακίδας του ιού. Ενώ αρχικές μελέτες έδειχναν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, εντούτοις προοδευτικά αναδύθηκαν επιστημονικές ανησυχίες σχετικά με την μακροπρόθεσμη ασφάλεια των εμβολίων.

Συνεπώς, θεωρείται απαραίτητη η περαιτέρω αξιολόγηση τουλάχιστον για τους υποπληθυσμούς που υπόκεινται σε κίνδυνο για αυτοάνοσα νοσήματα και να δοθούν εναλλακτικές προσεγγίσεις.

Επιπλέον, «η παρουσία του RNA στον εξωκυττάριο χώρο φαίνεται ότι προδιαθέτει για ενδοθηλιακή βλάβη, γάλαση των ενδιάμεσων κυτταρικών συνδέσεων και οίδημα, αύξηση γλοιότητας, υπερπηκτικότητα αίματος και αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων».

**Εγγυάται ο εμβολιασμός τη ρήση του Ιπποκράτη  
περί «ωφελείν ή μη βλάπτειν»;**

«η επιστημονική κοινότητα απαιτείται να παραμένει αμερόληπτη και αντικειμενική στις διαδικασίες της σχετικής έρευνας, παραγωγής και έγκρισης, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των διαθέσιμων σκευασμάτων - εμβολίων.

Οι λειτουργοί της Ιατρικής, για να διαχειριστούν υπεύθυνα το ισχυρό αίσθημα του καθήκοντος και να ανταπεξέλθουν επιτυχώς στην παρούσα πρόκληση απαιτείται να έχουν αδιάλειπτη συνειδητή μνεία και ως γνώμονα τη διαχρονική ρύση του Ιπποκράτη “ὠφελῆειν ἢ μὴ βλάπτειν”».

**Ακολουθεί ολόκληρο το κείμενο της μελέτης.**

---

# **COVID-19: Εγγυάται ο εμβολιασμός την θεμελιώδη αρχή “ωφελέειν ή μη βλάπτειν”;**

**Μ. Ντουλμπέρης,<sup>1,2</sup> Α. Παπαευθυμίου,<sup>2,3</sup> Α. Κυριακόπουλος,<sup>4</sup> Κ. Καραφυλλίδου,<sup>5</sup> Γ. Κοτρώνης,<sup>2,6</sup> Χ. Λιάτσος,<sup>7</sup> Ι Κουντουράς<sup>2</sup>.**

**1. Κλινική Γαστρεντερολογίας και Ηπατολογίας, Πανεπιστημιακή Παθολογική Πτέρυγα, Καντονιακό Νοσοκομείο Ααράου, Ααράου 5001, Ελβετία.**

**2. Β' Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη 54642.**

**3. Κλινική Γαστρεντερολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα 41110.**

**4. Τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης, Nasco AD Εργαστήριο βιοτεχνολογίας, Πειραιάς 18535.**

**5. Τμήμα Παιδιατρικής, Πανεπιστημιακό Παιδιατρικό Νοσοκομείο Ζυρίχης, Ζυρίχη 8032, Ελβετία.**

**6. Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη 55134.**

**7. Κλινική Γαστρεντερολογίας, 401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα 11525.**

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ.**

Η υφιστάμενη πανδημία με τον διεθνή όρο Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), **συνεπάγεται την επιτακτική ανάγκη εφαρμογής ενός αποτελεσματικού και ασφαλούς από απόψεως παρενεργειών εμβολιασμού με συνοδό μειωμένη μολυσματικότητα, νοσηρότητα και θνησιμότητα από τη νόσο του Κορωνοϊού 2019 (Coronavirus disease 2019-**



**COVID-19).** Για την επίτευξη του σκοπού αυτού, η διενεργούμενη εντατική σχετική έρευνα στους τομείς της βιολογίας και των ιατρικών επιστημών σε συνδυασμό με την εξαιρετικά επείγουσα ανάγκη περιορισμού σε παγκόσμια κλίμακα της αναφερόμενης πανδημίας και των συνεπειών της σε πολλαπλούς τομείς της ανθρώπινης ζωής και της παγκόσμιας ευημερίας, οδήγησε στην ταχύτατη ανάπτυξη ενός οπλοστασίου εμβολίων. Εντούτοις, το επείγον της εφαρμογής ενός σχετικού εμβολιασμού είχε, ως ουσιώδη περιορισμό, την μη εφαρμογή των αυστηρών επιστημονικών θεσμοθετημένων διαδικασιών που απαιτούνται για τον πρωταρχικό έλεγχο ασφάλειας εκάστου εμβολίου. Το επακόλουθο επιστημονικό κενό που δημιουργήθηκε από την COVID-19, οδήγησε σε εύλογο έντονο προβληματισμό και ανησυχία κυρίως στην παγκόσμια ιατρική κοινότητα. Στη διεθνή σύγχρονη βιβλιογραφία επισημάνθηκε η σχετική επιστημονική ανακολουθία και οι συνεπαγόμενοι προβληματισμοί στην ιατρική και ευρύτερη κοινότητα. Ειδικότερα, η επιταχυνόμενη ανάπτυξη των εμβολίων υποβίβασε παραβλέποντας την αξία των απαραίτητων προ-κλινικών μελετών για την ανάδειξη μεσοπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων πιθανών θετικών ή και επιβλαβών επιπτώσεων για τον άνθρωπο. Η προηγούμενη επιστημονική εμπειρία και γνώση του υπόβαθρου της παθοφυσιολογίας των λοιμώξεων από τους κορωνοϊούς αλλά και των τεχνολογιών ανάπτυξης των σχετικών εμβολίων, σε συνδυασμό με την ανάγκη παγκόσμιας εφαρμογής τους, οδηγεί στην ακόλουθη απαρέγκλιτη επιστημονική τήρηση του ισχύοντος πρωτοκόλλου: Όλοι οι εμπλεκόμενοι φορείς επιβάλλεται να προσεγγίζουν επιστημονικώς μια προσεκτική, αυστηρώς προτυποποιημένη και ποιοτική οδό αντικειμενικής προσέγγισης που να διαφωτίζει εις βάθος τα πιθανά οφέλη ή τις πιθανές ανεπιθύμητες δράσεις των εμβολίων αυτών. Ένα σχετικό ανεπίτρεπτο διαπιστούμενο επιστημονικό «bias» ενέχει ευθύνες. Επιπρόσθετα, η μεγάλη τάση

μετάλλαξης του γενετικού μηχανισμού του SARS-CoV-2 και οι ήδη υφιστάμενες συσσωρευμένες γενετικές διαφοροποιήσεις του γονιδιώματός του, δημιουργούν ασάφειες και εγείρουν σχετική αβεβαιότητα αν τα εμβόλια αυτά είναι αποτελεσματικά και επιφέρουν δραστική ανοσιακή απάντηση κατά των επικρατέστερων στελεχών των κορωνοϊών.

Η παρούσα ανασκόπηση, με βάση τα υφιστάμενα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα και τα αναδυόμενα ερωτήματα σχετικά με τα εμβόλια έναντι του COVID-19, στοχεύει να διεγείρει το ενδιαφέρον των κλινικών και εργαστηριακών επιστημόνων στην ανεύρεση κατά το δυνατόν μιας βέλτιστης στρατηγικής προσέγγισης σε ατομικό και ευρύτερο επίπεδο έναντι αυτής της καινοφανούς πανδημίας.

### **ABSTRACT**

#### **Does COVID-19 vaccination warrant the fundamental principle “*ofelein i mi vlaptin*”?**

The current pandemic, widely known under the international term Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), imposes the urgent necessity to implement an effective and safe vaccination, in terms of side effects with accompanied reduced virus' infectivity, morbidity and mortality by Coronavirus disease 2019 (COVID-19). To achieve this, enormous research in the biomedical world, combined with the extremely urgent need to reduce, worldwide, the reported pandemic and its consequences in multiple areas of human life and global prosperity, led to the rapid development of a vaccine arsenal. However, the urgency of implementing a relevant vaccine had, as a substantial limitation, the non-application of the strictly scientifically established procedures warranted for the primary safety control of each vaccine. The

ensuing scientific gap emerged by COVID-19 has led to reasonable concern and skepticism, especially in the global medical community. The relevant scientific inconsistency and the ensuing concerns in the medical and wider community have been pointed out in the international up-to-date literature. In particular, the accelerated development of vaccines has degraded, ignoring the value of the necessary pre-clinical studies to highlight medium- and long-term positive or potentially harmful effects on humans. Previous scientific evidence and knowledge of the background of the pathophysiology of coronavirus infections and the development technologies of the relevant vaccines, combined with the necessity for their global implementation, leads to the following strict scientific observance of the current protocol: All stakeholders scientifically a careful, strictly standardized and qualitative way of approaching that in depth elucidates the possible benefits or possible side effects of these vaccines. A relevant unacceptable scientific bias entails responsibilities. In addition, the high mutation tendency of the SARS-CoV-2 genetic mechanism and the already existing accumulated genetic variations in its genome give birth to uncertainty and raise relative doubt as to whether these vaccines are effective and elicit a strong immune response against the dominant strains.

The present review, based on current scientific evidence and emerging questions about vaccines against COVID-19, aims at triggering the interest of clinical and basic research scientists in finding, as far as possible, an optimal strategic approach on an individual and general level of this new pandemic.

**Λέξεις ευρετηρίασης: COVID-19, SARS-CoV-2, εμβόλια, Ιπποκράτης, περιορισμοί**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ.

Η νόσος COVID-19, αποτελεί μία αναδυόμενη - εξελισσόμενη λοιμώδη νόσο που περιεγράφηκε αρχικά στην πόλη Wuhan της Κίνας τον Δεκέμβριο του 2019, χαρακτηρίστηκε δε ως πανδημία τον Μάρτιο του 2020.<sup>1</sup> Προκαλείται από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο του Κορωνοϊού-2 ή όπως αναφέρεται διεθνώς Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). **Ο συγκεκριμένος ιός αποτελεί μία καινοφανή γενετική γενεαλογία των κορωνοϊών** με ριβοζονουκλεϊνικό (RNA) γονιδίωμα μεγέθους 27-34 kb και χαρακτηριστικές μεμβρανικές πρωτεΐνες - ακίδες, οι οποίες δρουν ως κύρια παθογενετικά στοιχεία.<sup>1</sup> Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (7 Μαρτίου 2021), ο συνολικός αριθμός των επιβεβαιωμένων περιστατικών από COVID-19 ήταν 116.135.492 με συνοδό θνησιμότητα 2.581.976 (2.2%). Στην Ελλάδα, τα αντίστοιχα περιστατικά για την ίδια ημερομηνία ανέρχονται σε 273.908 και 6.705 (ποσοστό θνητότητας 2.4%).<sup>2</sup>

Εφόσον δεν υφίσταται, προς το παρόν, επιστημονικώς καθιερωμένη θεραπεία έναντι του SARS-CoV-2 για τον άνθρωπο, εκτός άλλων προσεγγίσεων, καθίσταται επιτακτική η επείγουσα ανάγκη ανάπτυξης ενός κατάλληλου εμβολίου για την καταπολέμηση της συγκεκριμένης πανδημίας. **Σύσσωμη η βιοιατρική επιστημονική κοινότητα δραστηριοποιήθηκε σε μια διαρκή και καινοφανή έντονη προσπάθεια ταχείας ανάπτυξης και εφαρμογής:** α) ενός αποτελεσματικού και ασφαλούς από απόψεως παρενεργειών εμβολιασμού με συνοδό μειωμένη μολυσματικότητα, νοσηρότητα και θνησιμότητα από τη νόσο COVID-19 και β) κατάλληλων αντιικών παραγόντων και εγκεκριμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων.<sup>1</sup>

Εντούτοις, **το επείγον της εφαρμογής σχετικού εμβολιασμού είχε, ως ουσιώδη περιορισμό, τη μη εφαρμογή των αυστηρών επιστημονικών**

θεσμοθετημένων διαδικασιών που απαιτούνται για τον πρωταρχικό έλεγχο ασφάλειας εκάστου εμβολίου. Το επακόλουθο επιστημονικό κενό που δημιουργήθηκε από την COVID-19, οδήγησε σε έντονο προβληματισμό και ανησυχία στην παγκόσμια ιατρική κοινότητα. Στη διεθνή σύγχρονη βιβλιογραφία επισημάνθηκε η σχετική επιστημονική ανακολουθία και οι συνεπαγόμενοι προβληματισμοί. Ειδικότερα, η επιταχυνόμενη ανάπτυξη των εμβολίων παρέκαμψε την αξία των απαραίτητων προ-κλινικών μελετών για την αναζήτηση μεσοπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων θετικών ή και πιθανών επιβλαβών επιπτώσεων για τον άνθρωπο. Όλοι οι εμπλεκόμενοι φορείς επιβάλλεται να προσεγγίζουν επιστημονικά μια προσεκτική, αυστηρά προτυποποιημένη και ποιοτική οδό αντικειμενικής προσέγγισης, η οποία να διαφωτίζει εις βάθος τα πιθανά οφέλη ή τις πιθανές ανεπιθύμητες δράσεις των εμβολίων αυτών. Ένα σχετικό ανεπίτρεπτο διαπιστούμενο επιστημονικό «bias» ενέχει ευθύνες.

Επιπρόσθετα, η μεγάλη τάση μετάλλαξης του γενετικού μηχανισμού του SARS-CoV-2 και οι ήδη υφιστάμενες συσσωρευμένες γενετικές διαφοροποιήσεις του γονιδιώματός του, δημιουργούν ασάφειες και εγείρουν σχετική αβεβαιότητα για το αν τα εμβόλια αυτά είναι εις βάθος χρόνου αποτελεσματικά και αν επιφέρουν δραστική ανοσιακή απάντηση έναντι των επικρατέστερων στελεχών των κορωνοϊών.

Στη συνάφεια αυτή, η συνεισφορά του επιφανούς ιατρού της κλασικής αρχαιότητας Έλληνα **Ιπποκράτη** (460-370 π. Χ.) τον καθιστά ως τον πατέρα της Δυτικής Ιατρικής.<sup>3</sup> Στο βιβλίο του με τίτλο, ‘Περί Επιδημιών’ (Βιβλίο 1, πεδίο 11), μεταξύ άλλων παραμέτρων αναφέρεται η ακόλουθη διαχρονική φράση: “*ἀσκεῖν περὶ τὰ νοσήματα δύο, ὠφελέειν ἢ μὴ βλάπτειν*”.<sup>3</sup> Με βάση τη θεμελιώδη αυτή αρχή του “*ὠφελέειν ἢ μὴ βλάπτειν*” και τα υφιστάμενα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα σε

συνδυασμό με τα αναδυόμενα ερωτήματα σχετικά με τα εμβόλια έναντι του COVID-19, σκοπός της παρούσης ανασκοπικής μελέτης είναι η πυροδότηση σχετικής έρευνας κλινικών και εργαστηριακών επιστημόνων για αναζήτηση μιας βέλτιστης στρατηγικής προσέγγισης της καινοφανούς αυτής πανδημίας.

### ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ.

Η πρώτη ανάπτυξη εμβολίου έναντι του ιού της ευλογιάς αποδίδεται στους **Benjamin Jesty και Eduard Jenner τον 18<sup>ο</sup> αιώνα.**<sup>4</sup> Το εμβόλιο αυτό βασίστηκε σε μια απλή αλλά αποτελεσματική τεχνική καταπολέμησης των παθογόνων μικροοργανισμών με τον ενοφθαλμισμό από ζωνοσογόνους ιούς ευλογιάς σε ασθενείς ανθρώπους. Η τεχνική αυτή προκαλεί ήπια νόσο, παρέχοντας παράλληλα ανοσία σε μελλοντικές μολύνσεις του ιού.<sup>4</sup> Ετυμολογικά, η λέξη “vaccine” προέρχεται από την λατινική λέξη “vacca”, που μεταφράζεται ως αγελάδα.

**Ακολούθησε εφαρμογή μεγάλης ποικιλίας εξασθενημένων εμβολίων.** Ο Pasteur και οι συνεργάτες του καθιέρωσαν τη μέθοδο εξασθένησης και διερεύνησαν τη χρήση πολλών εμβολίων συμπεριλαμβανομένων εκείνων έναντι του βακτηρίου *Pasteurella multocida*, του άνθρακα και της λύσσας. Στην κατηγορία αυτή συγκαταλέγεται και το εμβόλιο κατά της φυματίωσης, γνωστό και ως BCG (Bacillus Calmette Guérin).<sup>4</sup> **Μια εναλλακτική μέθοδος εμβολιασμού ήταν η αδρανοποίηση με χρήση θανατωμένων μικροοργανισμών από νόσους όπως ρικετσίωσης, κοκκύτη και πολιομυελίτιδας.** Καινοτόμος στη μεθοδολογία παραγωγής εμβολίων ήταν η ανάπτυξη εμβολίων *in vitro*, χρησιμοποιώντας καλλιέργειες κυττάρων σε δοκιμαστικό σωλήνα.<sup>4</sup> Επιπλέον, έγινε χρήση εμβολίων με κεκαθαρμένες πρωτεΐνες ή πολυσακχαρίτες μικροβιακής κυτταρικής μεμβράνης, όπως εμβόλια

έναντι της διφθερίτιδας, των εκλυόμενων τοξικών πρωτεϊνών του κλωστηριδίου του τετάνου, των εκκρινόμενων πρωτεϊνών του βακίλου του άνθρακα ή των πολυσακχαριτών του μηνιγγιτιδόκοκκου και πνευμονιόκοκκου.<sup>4</sup> Πρωτοποριακός ήταν ο εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας B, με χρήση επιφανειακού αντιγόνου του ιού. Την τελευταία δεκαετία, επιπλέον καινοτόμες επιστημονικές εξελίξεις οδήγησαν στην παραγωγή εμβολίων με αγγελιοφόρο RNA (mRNA), για χρήση έναντι λοιμωδών αλλά και νεοπλασματικών νοσημάτων.<sup>4</sup>

Η μηχανική της τεχνολογίας των εμβολίων mRNA έχει στόχο την ταχεία έκφραση ορισμένων πρωτεϊνών μέσω ενός συγκεκριμένου μορίου mRNA που χορηγείται στον οργανισμό, από τα ίδια τα ριβοσώματα του οργανισμού που εμβολιάζεται. Πλεονεκτήματα των mRNA εμβολίων, περιλαμβάνουν δυναμικά εκμηδενισμό της μόλυνσης, ασφάλεια/αποτελεσματικότητα, σταθερότητα, χαμηλό κόστος και παραγωγή τους σε μεγάλη κλίμακα.<sup>5</sup>

Τα αναφερόμενα πλεονεκτήματα οδήγησαν στη σχεδίαση εμβολίων κατά του SARS-CoV-2 με την προσδοκία υψηλής αποτελεσματικότητας και δυναμικής μεσο-μακρο-πρόθεσμης ασφάλειάς τους.

### EMBOΛΙΑ ENANTI COVID-19.

Η ανάγκη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών και ασφαλών εμβολίων έναντι της υφιστάμενης πανδημίας αποτελεί κύρια πρόκληση και αντικείμενο συνεχιζόμενης εντατικής μελέτης της παγκόσμιας κοινότητας των ειδικών επιστημόνων. Προς αυτή την κατεύθυνση, η αποκρυπτογράφηση και κατανόηση των πολύπλοκων μοριακών και κυτταρικών μηχανισμών της πυροδοτούμενης από τον SARS-CoV-2 ανοσιακής απάντησης του ξενιστή, αποτελούν κύριο ερευνητικό στόχο

για την ανάπτυξη εμβολίων και σχετικών θεραπευτικών στρατηγικών με απώτερο σκοπό τον περιορισμό της μετάδοσης και την ηπιότερη κλινική πορεία των ασθενών.

Ενώ είναι απαραίτητο το προκαταρκτικό μεγάλο χρονικό διάστημα της επιστημονικής διαδικασίας για την ανάπτυξη ασφαλών εμβολίων, η εμπειρία της υφιστάμενης πανδημίας του SARS-CoV-2, αιφνιδίασε και επιτάχυνε στην προκειμένη περίπτωση τη διαδικασία.<sup>6</sup>

Στη συνάφεια αυτή, επισημαίνεται ότι **το εμβόλιο της Pfizer-BioNTech Covid-19 δεν έχει εγκριθεί ή αδειοδοτηθεί από το FDA** (Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων), **αλλά έχει εξουσιοδοτηθεί μόνο για επείγουσα χρήση** στο πλαίσιο εξουσιοδότησεως Επείγουσας Χρήσης προς παρεμπόδιση της SARS-CoV-2 νόσου, **για χρήση σε άτομα 16 ετών και άνω. Αυτό υποδηλώνει, μεταξύ άλλων παραμέτρων, ασάφεια ελέγχου της δυνητικής τους ασφάλειας.**

Τα πρώτα εμβόλια ήταν κλινικά διαθέσιμα μόλις 15-18 μήνες από την έναρξη της πανδημίας.<sup>7</sup> 63 candidate vaccines in human clinical trials and more than 172 candidates in preclinical development worldwide<sup>9</sup>. Among the 60 clinically evaluated vaccines we find 13 leading candidates that are already carrying out or entering Phase 3 clinical trials Περισσότερα από 172 υποψήφια εμβόλια χορηγούνται σε προ-κλινικό επίπεδο για να λάβουν έγκριση, 63 σε ανθρώπους, ενώ 13 από αυτά βρίσκονται υπό αξιολόγηση σε κλινικές μελέτες φάσης 3.<sup>8</sup>

Επιγραμματικά, γενικότερα η διαδικασία ανάπτυξης των εμβολίων περιλαμβάνει δύο κύρια βήματα:

1. την ταυτοποίηση ενός αντιγόνου-στόχου, και
2. την ανάπτυξη της βέλτιστης μεθόδου χορήγησης στον οργανισμό για την επίτευξη ισχυρής χυμικής και κυτταρικής ανοσιακής απάντησης του ξενιστή.

Τα υποψήφια εμβόλια κατηγοριοποιούνται σε τέσσερεις ομάδες βασιζόμενα σε:



1. ιούς-φορείς,
2. μήτρα RNA,
3. μήτρα DNA, και
4. πρωτεΐνη-αντιγόνο του ιού.<sup>9</sup>

**Επισημαίνεται ότι τα εμβόλια απαιτούν τουλάχιστον 10-15 έτη επιστημονικής διαδικασίας για να τεθούν ασφαλή προς κλινική χρήση.**

Ειδικότερα, τα απαιτούμενα διαδοχικά στάδια περιλαμβάνουν απαραίτητως: **το στάδιο προκλινικών μελετών στο εργαστήριο και στα πειραματόζωα, το στάδιο κλινικών μελετών φάσεων 1,2 και τέλος το στάδιο φάσης 3,** ώστε να εξαχθούν με πλήρη διαφάνεια τα τελικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα ή όχι εκάστου υπό δοκιμή εμβολίου.

Για την έναρξη κάθε επόμενης φάσης στην αλληλουχία ανάπτυξης του εμβολίου, είναι σημαντικό τα αποτελέσματα όλων των προηγούμενων φάσεων να είναι αξιόπιστα επιστημονικά, ώστε να δικαιολογούν την έρευνα του επόμενου σταδίου. Αντίθετα, **η απαραίτητη αυτή επιστημονική διαδικασία ανάπτυξης των εμβολίων έναντι του COVID-19 διεξήχθη σε σημαντικά βραγύτερο χρονικό διάστημα, διότι οι φάσεις ανάπτυξης επικαλύφθηκαν.** Μέσα σε λίγους μήνες, περισσότερα από 30 υποψήφια εμβόλια εισήχθησαν στη φάση των κλινικών δοκιμών και αρκετά εξ αυτών (12) βρίσκονται ήδη σε φάσεις 2/3.

Τέλος, πριν ολοκληρωθεί η συλλογή και εξαγωγή των απαραίτητων συμπερασμάτων αναφορικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των υποψήφιων εμβολίων, **ξεκίνησε η ευρεία βιομηχανική παραγωγή και διάθεσή τους στον γενικό πληθυσμό.** Τα δεδομένα αυτά αναδύουν ποικίλης φύσεως επιστημονικών «bias» **που συνεπάγονται δυνητικές σοβαρές συνέπειες.**

Τα υποψήφια εμβόλια που δοκιμάζονται έναντι της COVID-19 περιλαμβάνουν τις ακόλουθες κατηγορίες:<sup>6</sup>

- (μη) πολλαπλασιαζόμενους ιούς-φορείς
- σωματίδια που προσομοιάζουν στους ιούς
- εκμαγείο DNA
- ζώντες - αδρανοποιημένους ιούς
- αδρανοποιημένους ιούς
- ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες-αντιγόνα του ιού
- φυτικής προέλευσης αντιγόνα
- εκμαγείο RNA.

Στις αρχές του 2021, **τουλάχιστον πέντε υποψήφια εμβόλια έχουν λάβει εξουσιοδότηση για έκτακτη χρήση** σε διάφορες χώρες **για κλινική εφαρμογή**.<sup>8</sup> Το εμβόλιο BNT162b2, βασισμένο σε mRNA, που αναπτύχθηκε από τις εταιρείες Pfizer-BioNTech, ήταν το πρώτο που έλαβε την αναφερόμενη εξουσιοδότηση για επείγουσα χρήση κατά του SARS-CoV-2 στις ΗΠΑ.<sup>10</sup> Το εμβόλιο mRNA-1273 της εταιρείας Moderna, έλαβε, επίσης, εξουσιοδότηση για επείγουσα χορήγηση.<sup>11</sup> Το εμβόλιο Sputnik V της εταιρείας Gamaleya, βασισμένο στη χρήση ιού-φορέα για τη μεταφορά αντιγόνων έλαβε άδεια χορήγησης αρχικά στη Ρωσία.<sup>7</sup> Το τέταρτο εξουσιοδοτημένο εμβόλιο κατά της COVID-19, αναπτύχθηκε από τις εταιρείες Astrazeneca και Vaccitech του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης και βασίζεται στην ίδια τεχνολογία με το Sputnik V.<sup>8</sup> **Η ενδιάμεση ανάλυση των εξελισσόμενων κλινικών δοκιμών για τα τέσσερα εμβόλια** <sup>12</sup> **περιγράφει ένα βραχυπρόθεσμο ασφαλές και ωφέλιμο αποτέλεσμα για όλα τα σκευάσματα**. Επιπλέον, το εμβόλιο, το οποίο προέρχεται από την Λαϊκή Δημοκρατία της Κίνας και αναπτύχθηκε από την εταιρεία Sinopharm,

εμπεριέχει αδρανοποιημένο τον ιό SARS-CoV-2.<sup>8</sup> Μια ενδιάμεση ανάλυση των δεδομένων της φάσης 1, απέδωσε συγκρίσιμα αποτελέσματα με τα προαναφερθέντα εμβόλια.<sup>13</sup>

## **ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΕΓΕΙΡΟΝΤΑΙ** **ΑΠΟ ΤΑ ΕΜΒΟΛΙΑ ΕΝΑΝΤΙ COVID-19.**

**Η χορήγηση Επείγουσας Χρήσης από το FDA για δυο mRNA COVID-19 εμβόλια και η συνοδός προσδοκία ανάπτυξης πληθώρας άλλων εμβολίων στο άμεσο μέλλον, πυροδότησαν πολλαπλά ερωτήματα, έντονους προβληματισμούς και δημόσιες αντιπαραθέσεις από την επιστημονική κοινότητα και το ευρύτερο κοινό, σχετικά με την ασφάλεια των εμβολίων.**<sup>14</sup> Ήδη άνω των 190 υποψήφιων εμβολίων τελούν σε κάποια φάση ανάπτυξης τους έναντι της SARS-CoV-2 πανδημίας.<sup>15</sup> Το σημαντικό που αποπροσανατολίζει την επιστημονική κοινότητα και τους αποδέκτες των εμβολίων, εστιάζεται στο γεγονός ότι **ορισμένες δοκιμές εμβολίων έχουν αποσυρθεί ή παγώσει για λόγους ασφαλείας.** Εντούτοις, **άλλες έχουν ανακηρύξει υποψήφια εμβόλια ως αποτελεσματικά και ασφαλή,** όπως περιγράφουν οι Ρωσικές και Κινεζικές αρχές που ενέκριναν την κυκλοφορία τους.<sup>16</sup> Στη συνάφεια αυτή, οι αξιολογητές και οι κυβερνώντες οφείλουν να αναλογιστούν υπεύθυνα τους τρόπους αντιμετώπισης των προκλήσεων που δημιουργούνται προκλήσεις οι οποίες δεν σχετίζονται με τα εμβόλια καθαυτά. Οι προκλήσεις αυτές συνδυάζονται πιθανότατα με τη γενικότερη διστακτικότητα μέρους πολιτών για το σύνολο των εμβολιασμών, τις ιστορίες συνωμοσιολογίας που αναδύονται και κατακυριεύουν με φρενήρεις ρυθμούς τα μέσα μαζικής δικτύωσης **σε οτιδήποτε “καινοτόμο” αλλά όχι πλήρως επιστημονικά**

τεκμηριωμένο και δοκιμασμένο στη σύγχρονη κοινωνία, με την οικονομική και ψυχική κόπωση και τις σοβαρές συνέπειες που επιφέρουν τα τωρινά και προτεινόμενα μέτρα υγειονομικού περιορισμού παγκοσμίως, αλλά και την ιλιγγιώδους ταχύτητας προσπάθεια εμβολιασμού του παγκόσμιου πληθυσμού.

Όλα αυτά εγείρουν λογικά «conflict» ουσιώδη για την ανθρώπινη ζωή, στοιχεία που χρήζουν εις βάθος διαλεύκανσης για λόγους νομιμότητας.

Ο ταχύτατος παγκόσμιος ρυθμός εργασίας για ανάπτυξη και πρόωρη εφαρμογή νέων εμβολίων που δεν έχουν δοκιμαστεί επαρκώς πυροδοτούν την υφιστάμενη ανησυχία και φοβία για τον επικείμενο εμβολιασμό και θέτουν *a priori* σε κίνδυνο προγράμματα εμβολιασμού έναντι του SARS-CoV-2, όπως επισημαίνεται από ορισμένους ερευνητές.<sup>17</sup> Η διστακτικότητα για τον εμβολιασμό, ειδικά στο πλαίσιο του εμβολίου έναντι του COVID-19, αποτελεί μια παγκόσμια πραγματικότητα και τα αντιεμβολιαστικά κινήματα προοδευτικά πληθαίνουν,<sup>18</sup> ειδικότερα στον αυξανόμενο αριθμό ενηλίκων που αμφισβητούν την εγκυρότητα των προγραμμάτων προληπτικού εμβολιασμού.<sup>19</sup> Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η αυτονομία κάθε ατόμου αποτελεί απαραβίαστη θεμελιώδη αρχή και αυτό δεν δικαιολογεί, για παράδειγμα, υποχρεωτικό εμβολιασμό. Η επιβολή υποχρεωτικού εμβολιασμού είναι καταδικαστέα. Σύμφωνα με ένα κοινώς αποδεκτό παράδειγμα, η παγκόσμια κοινότητα απαγορεύει την εθελοντική δουλεία και μονομαχία, επειδή η εκδούλευση ή δολοφονία ικανών ατόμων, ακόμα και αν συναινούν, είναι ασυμβίβαστες με τις προϋποθέσεις της αυτονομίας που είναι απαραίτητες για τους ανθρώπους ώστε να συνεχίσουν να απολαμβάνουν μία αξιοπρεπή και υγιή ζωή της δικής τους επιλογής. Για παράδειγμα, ο John Stuart Mill τοποθετήθηκε στην θεμελιώδη αρχή ότι δεν δικαιολογούν όλες οι εθελοντικές πράξεις την αυτονομία. “...*Το άτομο πουλώντας τον εαυτό του σκλάβο ταυτόχρονα παραιτείται από την ελευθερία...Ελευθερία*

που απομακρύνει από την ελευθερία είναι ανεπίτρεπτη, παράλογη”.<sup>20</sup> Με τον ίδιο τρόπο τα δικαιώματα της ελευθερίας του ανθρώπου επιτρέπουν την άρνηση στον εμβολιασμό και συνεπώς ο υποχρεωτικός εμβολιασμός από οιονδήποτε φορέα που την επιχειρεί, είναι ανεπίτρεπτος, γίνεται δε αίτιο νομικών και δικαστικών συνεπειών και ορθώς δεν επιβλήθηκε παγκοσμίως.

### ΕΜΒΟΛΙΑ ΕΝΑΝΤΙ ΚΟΡΩΝΟΪΩΝ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΙΑ.

Αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις παθολογίες εμφανίζονται σε ασθενείς με COVID-19, όπως αυτοάνοση κυτταροπενία, αντι-φωσφολιπιδικό σύνδρομο, σύνδρομο Guillain-Barré ή νόσος Kawasaki, απαιτείται δε ιδιαίτερη προσοχή και θεραπευτική αντιμετώπιση τέτοιων δυνητικά απειλητικών για τη ζωή καταστάσεων, ιδιαίτερα σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς.<sup>21</sup> Επισημαίνεται ότι πληθώρα επιστημονικών ενδείξεων συσχετίζει τον COVID-19 με ανάπτυξη αυτοανοσίας.<sup>21</sup> **Αυτοανοσία προκαλούμενη από διασταυρούμενη αντίδραση των εμβολίων, εμπλέκεται στην ανάπτυξη αρκετών παθολογικών καταστάσεων που περιλαμβάνουν, εκτός από το αναφερόμενο σύνδρομο Guillain-Barré, πολλαπλή σκλήρυνση, άλλες απομυελοϊνωτικές νευροπάθειες, συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο, σύνδρομο ναρκοληψίας ή ορθοστατικής ταχυκαρδίας σε ευπαθείς πληθυσμούς.**<sup>22</sup> Κατά συνέπεια, μια ουσιώδης παρενέργεια που δύναται να επιφέρει η μαζική χορήγηση εμβολίου είναι η πρόκληση αυτοανανόσων νοσημάτων, ιδιαίτερα σε άτομα που παρουσιάζουν γενετική προδιάθεση για αυτοανοσία.<sup>23</sup> Η ύπαρξη ομολογίας μεταξύ επιτόπων πρωτεϊνών του ιού SARS-CoV-2 και επιτόπων πρωτεϊνών του ανθρώπου οδηγεί σε διασταυρούμενες αντιδράσεις και πρόκληση αυτοανόσων νοσημάτων που αντανακλούν τις δυσμενείς επιδράσεις του εμβολιασμού.<sup>24</sup> Επειδή

τα -σχετιζόμενα με τη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα πρωτεϊνών του SARS-CoV-2 με ιστικούς επιτόπους του ανθρώπου- νοσήματα δυνατόν να επιδεινώνουν σοβαρά υποκείμενα νοσήματα των ασθενών ή να οδηγούν σε απρόβλεπτες αντιδράσεις που απειλούν τη ζωή των ασθενών που υποβάλλονται σε εμβολιασμό, **απαιτείται ενδεδειγμένη διερεύνηση της δυνατότητας πρόκλησης αυτοάνοσης αντίδρασης από αντιγόνα του SARS-CoV-2.**<sup>25</sup>

Η προβολή και εφαρμογή μίας τόσο επιθετικής εκστρατείας απόκτησης “διαβατηρίου ανοσίας”, μέσω εμβολιασμού σε παγκόσμια κλίμακα, χωρίς τη γνώση μελετών που να αποσαφηνίζουν με ακρίβεια την ασφάλεια της υγείας από τους εμβολιασμούς, δυνατόν να προκαλέσει μια επίσης υψηλού κόστους έκρηξη στην παγκόσμια κοινότητα με την μορφή μίας επιπρόσθετης επιδημίας που αφορά την αύξηση των αυτοάνοσων συνδρόμων-νοσημάτων σε άμεσο ή επιβραδυνόμενο χρονικό διάστημα μετά τον εμβολιασμό.<sup>25</sup>

Μελέτες σε πειραματόζωα νεαρής ηλικίας και ενός έτους, τα οποία εμβολιάστηκαν με ανοσοενισχυμένα ή μη, διπλώς αδρανοποιημένα εμβόλια (double inactivated vaccines – DIV) του ιού SARS-CoV, έδειξαν ότι ενήλικοι μύες, οι οποίοι είχαν εμβολιαστεί με το ανοσοενισχυμένο DIV (το οποίο εμπεριέχει και υπεροξειδίο του αλουμινίου) παρουσίασαν υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων στον πνεύμονα. Οι πνευμονικές ηωσινοφιλικές διηθήσεις βεβαιώθηκαν με ιστολογικό έλεγχο και κυταρομετρία ροής.<sup>26</sup> Πνευμονικές ηωσινοφιλικές και λεμφοκυτταρικές Th2 διηθήσεις παρατηρήθηκαν και σε μύες που εμβολιάστηκαν με εμβόλια SARS (εμπλουτισμένα ή όχι με υδροξειδίο του αλουμινίου ως ανοσοενισχυτική ουσία).<sup>24</sup> Επισημαίνεται ότι η αυτοανοσία χαρακτηρίζεται από Th2-μεσολαβούμενες ηωσινοφιλικές κλινικές οντότητες.<sup>27</sup> Πράγματι, η ηωσινοφιλία έχει συσχετιστεί με πολλές αυτοάνοσες και ρευματολογικές παθήσεις ή και νοσήματα του συνδετικού ιστού, όπως αγγειίτιδα

Churg-Strauss, σύνδρομο Wegener, δερματομυοσίτιδα, σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα, σαρκοείδωση, προοδευτική συστηματική σκλήρυνση, συστηματικό ερυθρεματώδη λύκος, IgG4-σχετιζόμενη νόσο και ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο εντέρου.<sup>28</sup>

**Η μοριακή μίμηση μεταξύ των επιτόπων του ιού και του ξενιστή, οδηγεί και σε διασταυρούμενες αντιδράσεις με επακόλουθη παραγωγή τοξικών αυτοαντισωμάτων.** Το προφίλ των κυτταροκινών που παρατηρείται στους ασθενείς με COVID-19 και οι βλάβες των πνευμόνων είναι ανάλογες εκείνων που παρατηρούνται σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα: βλάβες συμβατές με τις αντίστοιχες που έχουν παρατηρηθεί σε νεκροψίες ασθενών με COVID-19 στην Κίνα.<sup>29</sup> Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί η ύπαρξη μιας επταπεπτιδικής κοινής αλύσου μεταξύ της ιικής ακιδικής γλυκοπρωτεΐνης και του ανθρώπινου πρωτεώματος (proteom).<sup>30</sup> Στο ίδιο πλαίσιο, έχει ταυτοποιηθεί μια κοινή αλληλουχία μεταξύ του διαλυτού υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE-2) και των πρωτεϊνών του ιού SARS-CoV-2, η οποία μέσω διασταυρούμενης αντίδρασης οδηγεί σε παραγωγή αυτοαντισωμάτων. Ο τύπος των αλλοιώσεων που προκαλούν αυτά τα αυτοαντισώματα στον πνεύμονα των ασθενών με COVID-19, ομοιάζει με εκείνο που προκαλούν στον πνεύμονα τα αυτοαντισώματα έναντι της αγγειοτενσίνης 2 σε ασθενείς με σκληροδερμία.<sup>31</sup>

**Τα Κέντρα Ελέγχου Νοσημάτων και Πρόληψης των ΗΠΑ (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), υπογραμμίζουν τα δεδομένα ασφαλείας που αγνοούνται για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι: “...δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία στην παρούσα φάση, για την ασφάλεια των εμβολίων mRNA για αυτούς τους ασθενείς”.**<sup>28</sup>

## **ΕΜΒΟΛΙΑ COVID-19 ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ ΤΟΥΣ ΠΡΟΣ ΤΕΛΙΚΗ ΕΓΚΡΙΣΗ:**

### **ΠΡΟ-ΚΛΙΝΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΩΝ.**

Υφίσταται επιτακτική η ανάγκη ανεύρεσης κατάλληλων προτύπων πειραματόζωων, για σωστή εκτίμηση σε προκλινική φάση ενός υποψηφίου εμβολίου και μιας καινοφανούς θεραπευτικής στρατηγικής. Οι προκλινικές πειραματικές μελέτες, αποτελούν προαπαιτούμενα κατά την διάρκεια ανάπτυξης των εμβολίων, για να προσδιοριστεί η οδός χορήγησης, οι παρεμβαλλόμενοι ανοσιακοί μηχανισμοί και η διάρκεια της αποκτώμενης προστασίας, ώστε να επιτευχθεί μια βέλτιστη ισορροπία μεταξύ ανοσίας και παρενεργειών του υπό διερεύνηση εμβολίου.<sup>31</sup> Τα ζωικά πρότυπα παρέχουν βοήθεια στη διερεύνηση της παθογένειας και των βιολογικών μηχανισμών της νόσου COVID-19, αποσαφηνίζουν δε χαρακτηριστικά στοιχεία της φαρμακολογίας, της τοξικολογίας και του ανοσιακού συστήματος για την χάραξη θεραπευτικής εμβολιαστικής στρατηγικής.<sup>32</sup> Το αρχικό βήμα αυτής της διαδικασίας απαιτεί προσδιορισμό του πλέον κατάλληλου πειραματικού προτύπου για εκάστη συγκεκριμένη νόσο που διερευνάται. Κατά συνέπεια, η οδός μόλυνσεως, οι υποδοχείς, οι μηχανισμοί και η ευπάθεια στη νόσο απαιτείται να προσομοιάζουν με τα αντίστοιχα του ανθρώπου. Όταν μολύνεται ο ξενιστής, υπό ιδανικές συνθήκες, θα αναπτύξει τα αντίστοιχα κλινικά συμπτώματα και πορεία της νόσου ώστε να προσδώσει αρκετό υλικό για τη μελέτη της ανοσιακής αντίδρασης.<sup>31</sup> **Συνεπώς, ένα ασφαλές χρονικό διάστημα για την εξασφάλιση αξιόπιστων αποτελεσμάτων, απαιτεί τουλάχιστον 9 - 10 έτη προκλινικών μελετών, πριν χορηγηθεί στον άνθρωπο.**<sup>31</sup>

Η παρούσα πανδημία του ιού SARS-CoV-2 προκάλεσε την επίσπευση ταυτοποίησης των πειραματικών προτύπων, ως κατάλληλα για μελέτη της νόσου



COVID-19 στον άνθρωπο, με σκοπό να συμβάλει στη θεραπευτική αντιμετώπιση και τον εμβολιασμό έναντι της αυξανόμενης μετάδοσης και θνητότητας της νόσου.<sup>33</sup> Μεταπειραματικά πρότυπα που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων τροφικών και άλλων θηλαστικών και μη ανθρώπινων πρωτεύοντων, ειδικά πιθήκων Rhesus, παρήχθησαν αρχικά ευοίωνα αποτελέσματα για την προσομοίωση της ανοσιακής αντίδρασης και των ανεπιθύμητων εκβάσεων μετά τον εμβολιασμό.<sup>34</sup> Εντούτοις, όλα τα ζωικά πρότυπα που δοκιμάστηκαν, υστερούσαν στο να παράσχουν το ιδανικό υπόστρωμα για την *in vivo* κλινική μελέτη η οποία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη ενός εμβολίου έναντι του ιού SARS-CoV-2. Αυτό οφείλεται στο ότι σε κανένα από αυτά τα πειραματικά πρότυπα δεν κατέστη εφικτό να αναπαραχθεί η σοβαρή ή κρίσιμη κλινική συμπτωματολογία που σχετίζεται με τον θάνατο των ασθενών από τη νόσο COVID-19.<sup>35</sup>

Επιπρόσθετα, οι κοινές και σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και των διαταραχών πήξης του αίματος, δεν καταγράφηκαν στα ζωικά πρότυπα, επισημαίνοντας επιπλέον περιορισμούς στην κλινική τους εκτίμηση.<sup>36</sup>

Ειδικότερα, σε προκλινικό επίπεδο, ο εμβολιασμός πιθήκων Rhesus προκάλεσε την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων, υποδηλώνοντας την ανάπτυξη δυναμικής ανοσοενισχυτικής δράσης έναντι του ιού SARS-CoV-2.<sup>37</sup> Στο συγκεκριμένο πειραματικό πρότυπο, η αποτελεσματικότητα της παρεχόμενης προστασίας συσχετιζόνταν με τους τίτλους των εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι της πρωτεϊνικής ακίδας, ενώ απαιτούνταν περαιτέρω ανάλυση της ανοσιακής απόκρισης των T λεμφοκυττάρων.<sup>32</sup> Οι μολυσμένοι πίθηκοι από τον ιό SARS-CoV-2, ανέπτυξαν ήπιας μορφής προσβολή των πνευμόνων, χωρίς κλινική συμπτωματολογία της COVID-19 ή θάνατο. Η διάρκεια της κλινικώς επαρκούς

ανοσοποίησης ή το πιθανό ανοσοενισχυτικό αποτέλεσμα του εμβολίου στην μετεμβολιαστική περίοδο δεν κατέστησαν δυνατόν να εκτιμηθούν, λόγω της άμεσης έμφυτης κάθαρσης του ιού, της αυτοπεριοριζόμενης πνευμονίτιδας που δεν επέφερε θάνατο και της προαναφερθείσας απουσίας κλινικής πορείας.<sup>35</sup> Επιπρόσθετα, η σχετική εμπειρία από άλλους ιούς υποδεικνύει ότι **τα αντισώματα δυνατόν να προάγουν αντί να μειώνουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις. Αυτό το φαινόμενο, ονομαζόμενο ως εξαρτώμενη από αντισώματα ενίσχυση** (antibody-dependent enhancement - ADE), οφείλεται στην παρουσία αντισωμάτων διασταυρούμενης αντίδρασης με μειονεκτική εξουδετερωτική ικανότητα, τα οποία προσκολλώνται στον ιό και ευοδώνουν την είσοδό του στα κύτταρα.<sup>32</sup> **Αυτός ο μηχανισμός αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την ανάπτυξη εμβολίου για τον SARS-CoV-2, διότι η απόκριση του ξενιστή έναντι του ιού δυνατόν να είναι επιβλαβής μετά τον εμβολιασμό.**<sup>38</sup> **Κατά συνέπεια, είναι αναγκαίες περισσότερες σχετικές μελέτες για να προσδιοριστεί εάν οι αντιδράσεις του ξενιστή έναντι του εμβολιασμού είναι προστατευτικές ή επιβλαβείς.** Λαμβάνοντας υπόψη τη μόλυνση από τον ιό, οι υποδοχείς του αναφερόμενου ACE-2 και οι υποδοχείς της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης της σερίνης-2, που παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια με τις πρωτεΐνες που ανευρίσκονται στα σωματίδια του ιού και διαμεσολαβούν στην ενδοκυτταρική εισχώρηση, **παρουσιάζουν διαφοροποίηση στον καταμερισμό τους στους ανθρώπινους ιστούς σε σύγκριση με τους πιθήκους Rhesus.**<sup>39</sup> Τα ανθρώπινα πνευμονοκύτταρα τύπου II με συνοδό υψηλή ACE-2 έκφραση, αποτελούν τους πρωταρχικούς στόχους του ιού SARS-CoV-2, οδηγώντας στη λοίμωξη και αναπνευστική βλάβη. Αντίθετα, τα αντίστοιχα κύτταρα των πιθήκων Rhesus χαρακτηρίζονται από χαμηλότερη έκφραση υποδοχέων ACE-2, προφανώς

υποδηλώνοντας μια ενδογενή αντίσταση κατά της λοίμωξης COVID-19 σε σύγκριση με τους ανθρώπους.<sup>40</sup>

**Κατά συνέπεια, η λεπτομερής εκτίμηση των πειραματικών προτύπων για την νόσο COVID-19 και η τήρηση ενός καθορισμένου χρονικού πλαισίου, δυνατόν να εξασφαλίσουν την αποφυγή πιθανών διχογνωμιών και αποκλίσεων από την επιστημονική ορθότητα της πρόωρης χορήγησης στους ανθρώπους.**

Εκτός από την επιλογή του κατάλληλου πειραματοζώου, η χρονική διάρκεια των προκλινικών μελετών αποτελεί τον θεμελιώδη λίθο για την ορθή εκτίμηση των αποτελεσμάτων μεσο- και μακρο- πρόθεσμα.<sup>31</sup> Ενώ η παρούσα πανδημία δεν επιτρέπει καθυστέρηση, η παρατεταμένη *in vivo* εκτίμηση δυνατόν να παράσχει περισσότερα ουσιώδη στοιχεία για τη διάρκεια της αντικής προστασίας. **Ειδικά για τους RNA ιούς, συμπεριλαμβανομένου του SARS-CoV-2, οι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί δεν αναγνωρίζουν και δεν επιδιορθώνουν τις μεταλλάξεις τους, οδηγώντας έτσι στη συσσώρευσή τους στο ικό γονιδίωμα.** Το μεταλλαγμένο ικό RNA μεταγράφεται σε διάφορα πρωτεϊνικά δομικά αντιγόνα, μια διαδικασία που ονομάζεται αντιγονική εκτροπή (antigenic drift). Τα νέα αντιγόνα προδιαθέτουν στην ική διαφυγή από την επιτήρηση του ανοσιακού συστήματος με κύριο παράδειγμα τον ιό της γρίπης. Κατά συνέπεια, συνιστάται ο ετήσιος εμβολιασμός έναντι αυτού του ιού, τα δε πρόσφατα επιστημονικά δεδομένα καθιστούν απαραίτητη την παρόμοια χρονική αναγκαιότητα εμβολιασμού κατά του SARS-CoV-2, ακόμα και σε τακτικότερα χρονικά διαστήματα.<sup>31</sup>

**Εκτός από τα θεραπευτικά οφέλη, οι προκλινικές πειραματικές μελέτες δυνατόν να διαλευκάνουν δυνητικές ανησυχίες ασφάλειας των εμβολίων από δεδομένα προηγούμενων επιδημιών των κορωνοϊών.** Ειδικότερα, οι μελέτες των λοιμώξεων από τους ιούς SARS-CoV και MERS-CoV έχουν αποκαλύψει μια δυσμενή

ανοσοενισχυμένη νόσο που εκδηλώνεται σε δύο οδούς: την πνευμονική νόσο διαμεσολαβούμενη από αντισώματα, ή τη μειονεκτική προστασία των anti-SARS-CoV αντισωμάτων, η οποία δυνατόν να διευκολύνει την πιθανή SARS-CoV μόλυνση σε κύτταρα-στόχους.<sup>41</sup> Βάσει δεδομένων προηγούμενων μελετών, η αναφερόμενη ADE θεωρήθηκε ότι μεσολαβείται στις περιπτώσεις ενεργοποίησης των Th2 λεμφοκυττάρων μετά τον εμβολιασμό, και, κατά συνέπεια, η εκτίμηση αυτού του ενδεχόμενου *in vivo*, ήταν προαπαιτούμενο για τις μελέτες χορήγησης του εμβολίου SARS-CoV-2 στους ανθρώπους.<sup>42</sup> **Η επικράτηση της Th1 ανοσιακής απόκρισης από τον εμβολιασμό κατά του SARS-CoV-2, θεωρήθηκε αρχικά ως ασφαλής συνθήκη για τον αποκλεισμό πιθανής αντίδρασης ADE στον οργανισμό του εμβολιαζόμενου.**<sup>41</sup> **Εντούτοις, εκτός των ποιοτικών χαρακτηριστικών, η ποσοτικώς υπέρμετρη αντίδραση του ανοσιακού συστήματος δυνατόν να προκαλέσει την ανάπτυξη της νόσου οδηγώντας σε ανοσιακή Th2 δυσλειτουργική αντίδραση.**<sup>43</sup>

Επιπλέον, η προαναφερόμενη αστάθεια του ιικού RNA και οι συνακόλουθες μεταλλάξεις, δυνατόν να πυροδοτήσουν μια απρόβλεπτη ADE ή ανεπαρκή αντική προστασία, **προδιαθέτοντας σε μια έντονη ανοσιακή αντίδραση από μια πιθανή μόλυνση του SARS-CoV-2 μετά τον εμβολιασμό.** Κατά συνέπεια, επιβάλλεται προσεκτική προσέγγιση στη διαδικασία ανάπτυξης του εμβολίου για αποφυγή των αναφερόμενων δυνητικών δυσμενών συμβαμάτων τα οποία δημιουργούν προβλήματα ασφάλειας των εμβολιαζόμενων πληθυσμών.

Μέχρι σήμερα, τα περισσότερα διαθέσιμα εμβόλια κατά του SARS-CoV-2 βασίζονται στην τεχνολογία του mRNA, εκφράζοντας το επιφανειακό αντιγόνο της ακίδας του ιού.<sup>44</sup> Ενώ αρχικές μελέτες έδειχναν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, εντούτοις προοδευτικά αναδύθηκαν επιστημονικές ανησυχίες σχετικά με την

μακροπρόθεσμη ασφάλεια των εμβολίων.<sup>5</sup> Εκτός από την τοπική και/ή την συστηματική ανοσιακή αντίδραση, οι οποίες απαντήθηκαν μερικώς από τις αρχικές μελέτες, η διαρκής έκφραση του σχετιζόμενου με το εμβόλιο mRNA αντιγόνου, η τοξικότητα των ξένων νουκλεοτιδίων στο γονιδίωμα του ξενιστή και η επαγωγή αντισωμάτων που προσβάλλουν τον ίδιο τον ξενιστή, απαιτούν *in vivo* μακροπρόθεσμη εκτίμηση πριν διατεθούν τα εμβόλια στην παγκόσμια κοινότητα, για να προσδιοριστούν, τουλάχιστον, οι υποπληθυσμοί που υπόκεινται σε κίνδυνο για αυτοάνοσα νοσήματα και να δοθούν εναλλακτικές προσεγγίσεις.

Επιπλέον, η παρουσία του RNA στον εξωκυττάριο χώρο φαίνεται ότι προδιαθέτει για ενδοθηλιακή βλάβη, γάλαση των ενδιάμεσων κυτταρικών συνδέσεων και οίδημα, αύξηση γλοιότητας, υπερπηκτικότητα αίματος και αυξημένη επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων.<sup>5</sup>

Επί του παρόντος, δεν υφίστανται δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι τα *in vitro* ή τα πειραματικά ζωικά πρότυπα της SARS-CoV-2 λοίμωξης, προβλέπουν με συνέπεια την ανάλογη εμπειρία στους ανθρώπους. Ενώ τα ζωικά πρότυπα της SARS-CoV-2 λοίμωξης πιθανόν να διευκρινίζουν τους ανοσιακούς προστατευτικούς μηχανισμούς, μελλοντικές σχετικές επιστημονικές προσεγγίσεις του φαινομένου αυξημένης νόσου σε ανθρώπους που λαμβάνουν υπογήφια εμβόλια για τον COVID-19, κρίνονται επιτακτικές για αναγνώριση του κινδύνου της σχετιζόμενης με αυξημένη ανοσιακή αντίδραση νόσου. Ο σχεδιασμός σχετικών κλινικών μελετών και η επιτήρηση ακόμα και μετά την επίσημη αδειοδότηση δυνατόν να παράσχουν μια πλέον αξιόπιστη στρατηγική για την ταυτοποίηση αντενδείξεων, συμπεριλαμβανομένης και της δυνητικής αύξησης της σοβαρότητας της νόσου COVID-19 μετά από τον εμβολιασμό.<sup>45</sup>

Συμπερασματικά, η παράκαμψη της καθιερωμένης διαδικασίας των μελετών στα πειραματόζωα, προκάλεσε μερικά κρίσιμα ερωτήματα και ήγειρε απορίες που αφορούν στη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των νεότερων μεθόδων εμβολιασμού και των σκευασμάτων τους κατά του ιού SARS-CoV-2. **Κατά συνέπεια, η διάθεση των εμβολίων στον παγκόσμιο πληθυσμό απαιτεί τη θεσμοθετημένη προκαταρκτική προσέγγιση ανάπτυξης των εμβολίων, βασισόμενη σε καλά σχεδιασμένες επιστημονικές μελέτες για να παραχθούν βέλτιστα αποτελέσματα πρόληψης χωρίς συνοδό κίνδυνο επιπλοκών.**

## **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ / ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

### **ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΕΝΑΝΤΙ ΤΗΣ COVID-19.**

Δεν υφίσταται εμβόλιο ή φάρμακο πλήρως απαλλαγμένο από ανεπιθύμητα συμβάματα ή δυνητικές επιπλοκές. Με βάση τη Διάσκεψη του Brighton, ο κατάλογος «ανεπιθύμητων εκδηλώσεων ιδιαίτερου ενδιαφέροντος» ( «adverse events of special interest-AESI») των εμβολίων, περιλαμβάνει παρενέργειες, όπως αναφυλαξία, μυοκαρδίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, αγγειίτιδες και γενικευμένοι σπασμοί.<sup>46,47</sup>

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις είναι ήπιας βαρύτητας και περιλαμβάνουν οίδημα, ερυθρότητα και άλγος στην περιοχή έγχυσης, κόπωση και παροδική πυρεξία.<sup>48</sup> Εντούτοις, ανεπιθύμητα σοβαρά συμβάματα, όπως οι αλλεργικές αντιδράσεις αναφυλαξίας, σχετίζονται με τύπου αλλεργικής καταπληξίας (σοκ) δυσνητικά θανατηφόρο πορεία απαιτώντας άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση.<sup>49</sup> Ειδικότερα, σχετικά με τους εμβολιασμούς κατά της COVID-19, έχουν αναφερθεί μετά τον εμβολιασμό αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης

της **σοβαρής αναφυλαξίας** (μετά την πρώτη δόση του Pfizer-BioNTech anti-COVID-19 εμβολίου τον Δεκέμβριο 2020), κινητοποιώντας τους αρμόδιους φορείς, ώστε να εκδώσουν στοχευμένες και επικαιροποιημένες κατευθυντήριες θεραπευτικές προσεγγίσεις.<sup>49</sup> Για τον σκοπό αυτό, **οι χώροι διεξαγωγής εμβολιασμών επιβάλλεται να διαθέτουν τα απαραίτητα μέσα και εκπαιδευμένο προσωπικό για την αντιμετώπιση της αναφυλαξίας και να εξασφαλίζουν επαρκή χρόνο παρακολούθησης μετά τον εμβολιασμό.** Επιπλέον, οι αλλεργικοί ασθενείς απαιτείται να είναι εκπαιδευμένοι και να προμηθεύονται ενέσεις αδρεναλίνης για την άμεση χορήγησή της σε περίπτωση αναφυλαξίας εκτός νοσηλευτικής μονάδας.<sup>49</sup>

Επιπρόσθετα, **η μακροπρόθεσμη ασφάλεια των εμβολιασμών αποτελεί βασική παράμετρο ελέγχου προ της έγκρισης για ευρεία χρήση.** Επιδείνωση της κλινικής λοιμώδους νόσου έχει παρατηρηθεί μετά από εμβολιασμούς κατά του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV, εμβόλιο FIRSV). Ειδικότερα, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των ποσοστών νοσηλείας λόγω RSV σε παιδιά εμβολιασμένα με FIRSV ηλικίας 6-11 μηνών, προκαλώντας δύο θανάτους, η δε σχετιζόμενη με εμβόλιο FIRSV επιδείνωση της νόσου οδήγησε στην παύση της κλινικής μελέτης. **Επίσης, μελέτες σε πειραματόζωα για την ανάπτυξη εμβολίων έναντι των MERS και SARS-CoV-1 έχουν αναδείξει περιπτώσεις κλινικής επιδείνωσης της νόσου.**<sup>50</sup>

Επισημαίνεται ότι, **η πυροδοτούμενη από το εμβόλιο κατά του SARS-CoV-2 χυμική ανοσιακή απάντηση δυνατόν να επάγει τη μολυσματικότητα του ιού ή ακόμη και να οδηγήσει σε πιο σοβαρή εκδήλωση της νόσου**<sup>45</sup>. Η μεσολαβούμενη από αντισώματα ανοσοενίσχυση (ADE) ή η εντεταμένη αναπνευστική νόσος (Enhanced Respiratory Disease - ERD) είναι τυπικά παραδείγματα υπερβολικής ανοσοαπόκρισης κατά του ιού.<sup>51</sup> **Ο κίνδυνος τέτοιου είδους ανεπιθύμητων συνεπειών υφίσταται και στην περίπτωση των εμβολίων SARS-CoV-2, εύρημα**

που δυνατόν να υποεκτιμάται από το γεγονός ότι οι πολύ πρόσφατες κλινικές δοκιμές είναι βραχυπρόθεσμες.<sup>45</sup> Σε μια εκτιμητή μειοψηφία ασθενών, **η επαγωγή των αποκρίσεων της φυσικής ανοσίας δυνατόν να συμβάλει σε υπερβολική πρόκληση της φλεγμονώδους διεργασίας με συνοδό ιστοτοξικότητα.** Αυτό ιδιαίτερα δύναται να παρατηρηθεί σε ηλικιωμένους στους οποίους υφίσταται υποκείμενη κατάσταση ηπίου βαθμού χρόνιας φλεγμονής, ονομαζόμενη διεθνώς ως «inflammaging».<sup>52</sup> Αυτού του είδους η χρόνια φλεγμονώδης διεργασία, συνδέεται, εν μέρει, εκτός από την ίδια τη γήρανση, και με μεταβολές του μικροβιώματος του εντέρου. **Το τελευταίο, αναδύει ερωτήματα όσον αφορά την ασφάλεια έναρξης προγραμμάτων εμβολιασμού στους ηλικιωμένους έναντι του SARS-CoV-2.**<sup>53</sup>

Αναφορικά με το εμβόλιο κατά του SARS-CoV-2, τον Σεπτέμβριο του 2020, τέθηκαν ζητήματα ασφάλειας, μετά από μια **περίπτωση μυελίτιδας** (transverse myelitis) σε συμμετέχοντα στην κλινική φάση 3 του εμβολίου της AstraZeneca και του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης (AZD 1222). **Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια οδήγησε στην προσωρινή παύση της κλινικής μελέτης.**<sup>7</sup>

Αναφορικά με την ασφάλεια του εμβολίου της Moderna mRNA-1273, η συχνότητα των ανεπιθύμητων ευρημάτων στους συμμετέχοντες δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά με την ομάδα ελέγχου για το μικρό διάστημα παρατήρησης των 28 ημερών.<sup>11</sup> Εντούτοις, **καταγράφηκαν περιπτώσεις ασθενών με εμφάνιση πάρεσης τύπου Bell (Bell's palsy)** μετά τη χορήγηση του εμβολίου οι οποίες **χρηζουν περαιτέρω διερεύνησης και αξιολόγησης.**<sup>11</sup>

Ένας επιπλέον σοβαρός προβληματισμός αφορά την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού στους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπευτική αγωγή, διότι δεν διενεργήθηκε δοκιμή εμβολίου φάσης 3 στην κατηγορία αυτή των ασθενών. Ειδικότερα, η θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα αντί-CD20, κυρίως με



Rituximab, προκαλεί ταχεία και παρατεταμένη έκπτωση των B-λεμφοκυττάρων που ευθύνονται για την παραγωγή αντισωμάτων, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 9-12 μήνες.<sup>54</sup> Με βάση αυτόν τον αντίκτυπο έκπτωσης της χυμικής επίκτητης ανοσιακής απάντησης, οι τρέχουσες συστάσεις προτείνουν τη χορήγηση του εμβολίου κατά της COVID-19 τουλάχιστον 6 μήνες μετά την χορήγηση Rituximab.<sup>55</sup> Παρόμοια δεδομένα ισχύουν και για τη θεραπεία με Ocrelizumab.<sup>56</sup> **Αποτελέσματα μελετών σε ασθενείς που λάμβαναν σκευάσματα Ocrelizumab ή Rituximab (NCT02545868, NCT00676715) υποδηλώνουν ότι η ανάπτυξη προστατευτικών αντισωμάτων και γενικότερα η ανταπόκριση στους εμβολιασμούς μειονεκτούν μέχρι την παραγωγή νέων B λεμφοκυττάρων.**<sup>56</sup> Για παράδειγμα, σε μελέτη ασθενών με οπτική νευρομυελίτιδα (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD) υπό θεραπεία με Rituximab, η μειονεκτική ανοσιακή απάντηση έναντι του ιού της γρίπης H1N1 σχετιζόταν με μειωμένο τίτλο αντισωμάτων και ορομετατροπής (37,5% έναντι 75% των υγιών μαρτύρων).<sup>57</sup> Στη συνάφεια αυτή, η *Helicobacter pylori* (*Hp*) λοίμωξη, επάγοντας πολλούς μεσολαβητές ή μέσω μοριακής μίμησης (ομολογίας *Hp* επιτόπων με στοιχεία νευρώνων του ξενιστή), εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της αναφερόμενης οπτικής νευρομυελίτιδας.<sup>58</sup> Επιπλέον, το *Hp* αυξάνει την έκφραση των ACE-2 υποδοχέων στη γαστρεντερική οδό, τα δε συμπτώματα της γαστρεντερικής οδού σχετίζονται σημαντικά με την παρουσία του *Hp* σε ασθενείς με COVID-19.<sup>59</sup>

**Η ένταξη εγκύων σε κλινικές μελέτες για ανάπτυξη εμβολίων έχει συζητηθεί εκτενώς τα τελευταία έτη υπό το πρίσμα της Βιοηθικής και όσον αφορά την περίπτωση των εμβολίων έναντι της COVID-19, η κύηση ανήκε στα κριτήρια αποκλεισμού.**<sup>60</sup> Ενώ οι κυοφορούσες ασθενείς έχουν αυξημένες πιθανότητες να χρειαστούν μηχανικό αερισμό σε περίπτωση νόσου από COVID-19 και μεγαλύτερο κίνδυνο για αυτόματη αποβολή,<sup>61</sup> υφίστανται ορισμένα θέματα που χρειάζονται

τεκμηρίωση σε σχέση με τον εμβολιασμό στη συγκεκριμένη ομάδα πληθυσμού. Αποτελέσματα μελετών με χρήση του εμβολίου Pfizer-BioNtech mRNA (BNT162b2), δείχνουν ευρεία ανοσοαπόκριση με επαγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων, και ενεργοποίηση των Th1 βοηθητικών (CD4+) και κυτταροτοξικών (CD8+) λεμφοκυττάρων στους άντρες και στις μη-έγκυες γυναίκες.<sup>62</sup> **Το εάν υφίσταται παρόμοια ανοσοφαινοτυπική ανταπόκριση στις εγκύους παραμένει αδιευκρίνιστο.** Εντούτοις, είναι γνωστό ότι η φυσιολογική ολοκλήρωση της κύησης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την αυξημένη δραστηριότητα των Th2 λεμφοκυττάρων και των ρυθμιστικών κυττάρων, με συνοδό μειωμένη απάντηση των αναφερόμενων Th1 λεμφοκυττάρων.<sup>63</sup> Η διαταραχή στο ισοζύγιο της CD4+ T λεμφοκυτταρικής ανοσιακής απάντησης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, σχετίζεται με ανεπιθύμητα περιγεννητικά συμβάματα, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας του κυήματος και του πρόωρου τοκετού. **Επιπλέον, η αποκλίνουσα CD4+ T κυτταρική ανοσιακή απάντηση δυνατόν να προκαλέσει απότερες διαταραχές στα νεογνά.**<sup>64</sup> **Κατά συνέπεια, οι έγκυες γυναίκες και οι γυναικολόγοι τους απαιτείται στο μέλλον να συνυπολογίσουν τα διαθέσιμα δεδομένα για να σταθμίσουν τα πλεονεκτήματα και τους δυνητικούς κινδύνους από τα εμβόλια κατά της COVID-19.** Συγκεκριμένα ζητήματα που οφείλουν να συνεκτιμηθούν, περιλαμβάνουν τα σχετικά αποτελέσματα από μελέτες σε πειραματόζωα, τους δυσνητικούς κινδύνους της εγκυμοσύνης από την αντίδραση που προκαλούν τα εμβόλια στον πληθυσμό αυτό (reactogenicity), και τους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου για την κύηση.<sup>60</sup>

Μια επιπλέον ομάδα υψηλού κινδύνου αφορά ασθενείς με νοσήματα του ήπατος. Οι ασθενείς με κίρρωση ήπατος διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής νόσου COVID-19 και δυσμενέστερες ηπατικές επιπλοκές συγκριτικά με εκείνους χωρίς κίρρωση. Κατά συνέπεια, ηπατοπαθείς με προχωρημένη ίνωση ή/και

με συνοδό μεταμόσχευση ήπατος θεωρούνται βασικοί στόχοι προφυλακτικών μέτρων κατά της COVID-19, ως εξαιρετικά ευπαθείς ομάδες.<sup>65</sup> Εντούτοις, σε κλινικό επίπεδο, ο αριθμός των συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ηπατικά νοσήματα ήταν εξαιρετικά περιορισμένος, παρά το γεγονός ότι οι τρεις σημαντικότερες κλινικές δοκιμές φάσης 3 με εμβόλια των εταιριών Pfizer/BioNTech, Moderna και AstraZeneca, ενέταξαν σχεδόν 100.000 άτομα. Για παράδειγμα, στην κλινική δοκιμή της Pfizer συμπεριλήφθηκαν 217 συμμετέχοντες εκ των οποίων μόνο τρεις (ποσοστό 0,6%) καταγράφηκαν με ιστορικό μέτριας έως σοβαρής ηπατικής νόσου.<sup>66</sup>

Επιπλέον, δεν υφίστανται επιστημονικά δεδομένα επίπτωσης των εμβολίων mRNA κατά της COVID-19 σε νευρολογικούς ασθενείς με σοβαρές κεφαλαλγίες, όπως ημικρανία με ή χωρίς αύρα και αθροιστικές κεφαλαλγίες. Δεδομένου ότι και στις δύο περιπτώσεις εμβολίων mRNA αναφέρεται αυξημένη επίπτωση κεφαλαλγιών, είναι αναμενόμενη η επιφυλακτικότητα χορηγήσεώς τους σε ασθενείς με χρόνιες και σοβαρές κεφαλαλγίες. Οι ασθενείς αυτοί ενδέχεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής της νόσου και τροποποίησης των ουδών έναρξης συμπτωμάτων, προάγοντας έναν δυνητικό φαύλο κύκλο υποτροπών. Επιπλέον, οποιαδήποτε αλληλεπίδραση των εμβολίων με τα νέα αντισώματα anti-CGRP (πεπτίδιο σχετιζόμενο με το γονίδιο της καλσιτονίνης) όπως Erenumab τελεί ακόμα υπό διερεύνηση.

Επιπροσθέτως, η διάρκεια της παρεχόμενης προστασίας από το εμβόλιο παραμένει άγνωστη, διότι δεν υφίστανται μέχρι σήμερα δεδομένα από μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Προκαταρκτικές μελέτες που αφορούν το εμβόλιο της Moderna mRNA-1273 έχουν δείξει ότι η δόση των 100mg δυνατόν να παράσχει αυξημένο τίτλο εξουδετερωτικών αντισωμάτων για 3 μήνες.<sup>67</sup> Οι Lumley και συν.,<sup>68</sup> ελέγχοντας 12.541 εργαζομένους στον τομέα της υγείας, ανέφεραν ότι η παρουσία

αντισωμάτων έναντι του νουκλεϊδικού καψιδίου (anti-nucleocapsid-IgG) ή της πρωτεΐνης S του ιού (anti-IgG-spike), συσχετίστηκε με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο επανεμφάνισης του SARS-CoV-2 στους έξι μήνες.<sup>68</sup> **Κατά συνέπεια, απαιτούνται μακρόχρονα σχετικές μελέτες (2~έτη) για πλέον ακριβή εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και των δυνητικών κινδύνων χορηγήσεως των εμβολίων.**

Επισημαίνεται ότι **το FDA έχει εκδώσει την Εξουσιοδότηση Έκτακτης Ανάγκης** (Emergency Use Authorization - EUA) και για τα δύο εμβόλια mRNA για τον SARS-CoV-2, **εφαρμόζοντας ένα αυστηρό και μακροπρόθεσμο πρόγραμμα επιτήρησης για τον έλεγχο πιθανών παρενεργειών και την περαιτέρω διερεύνηση της διάρκειας προστασίας.**<sup>69</sup> Στην ίδια κατεύθυνση, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (European Medicines Agency - EMA) εξέδωσε, **υπό όρους, άδεια χορήγησης για το εμβόλιο των Pfizer-BioNTech.** Ο συγκεκριμένος τύπος άδειας χορηγείται και σε φάρμακα για έκτακτες υγειονομικές ανάγκες, **παρά τα ελλιπή κλινικά δεδομένα.**<sup>70</sup>

Ένα άλλο ουσιώδες πρόβλημα αφορά την ετερογένεια μεταξύ των δεδομένων για το δοσολογικό σχήμα των εμβολίων που απαιτείται για βέλτιστη αποτελεσματικότητα. Η ανάλυση της εταιρίας AstraZeneca της Οξφόρδης έδειξε σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα, εξαρτώμενη από την ποσότητα του χορηγούμενου εμβολίου. Το δοσολογικό σχήμα δύο (2) πλήρων δόσεων σε διάστημα ενός μηνός ήταν αποτελεσματικό μόνο στο 62% των περιπτώσεων, ενώ οι συμμετέχοντες που έλαβαν μικρότερη ποσότητα εμβολίου στη πρώτη δόση και την πλήρη ποσότητα στη δεύτερη δόση είχαν 90% περισσότερη προστασία από την COVID-19 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.<sup>71</sup> **Τα διαφορούμενα αυτά ευρήματα απαιτούν μελλοντικής διαλεύκανσης.**

Ένα άλλο βασικό μειονέκτημα της διαδικασίας του κατεπείγοντος που ακολουθήθηκε στα εμβόλια κατά του SARS-CoV-2, είναι η άσκηση πίεσης για ανοσοποίηση των συμμετεχόντων που αρχικά έλαβαν εικονικό εμβόλιο (ομάδα placebo). Εντούτοις, ο εμβολιασμός της ομάδας ελέγχου αλλοιώνει τα στατιστικά δεδομένα σχετικά με τα μεσοπρόθεσμα και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της ασφάλειας ή μη των εμβολίων και τον κλινικό αντίκτυπο της ανοσιακής διέγερσης μεταξύ των δύο ομάδων. Η τελευταία κριτική παράμετρος έχει μεγάλη επιστημονική σημασία, διότι δημιουργείται ασάφεια σχετικά με τη δυνητική μεταδοτικότητα μετά τον εμβολιασμό.<sup>72</sup> Ενώ τα εμβόλια αυτά υποδηλώνουν την πρόληψη ή μείωση των συμπτωμάτων της νόσου, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις αποτροπής της κλινικής λοίμωξης ή της μετάδοσης.<sup>72</sup> Ανάλογο ζήτημα τέθηκε και ως προς αποτελέσματα των μελετών για το εμβόλιο mRNA 1273. Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν, θεωρήθηκαν ανεπαρκή για την εκτίμηση των ποσοστών της ασυμπτωματικής λοίμωξης.<sup>11</sup> Κατά συνέπεια, επειδή υφίσταται επιστημονική ασάφεια εάν ο εμβολιασμός προστατεύει ή όχι από τη μολυσματικότητα<sup>11</sup>, απαιτείται περαιτέρω ενδεδειγμένος έλεγχος για σχετική εις βάθος διαλεύκανση.

Η πίεση για την ανάπτυξη εμβολίων εντός διαστήματος μηνών, όπως ανέφεραν οι προτρέχοντες συντονιστές των αντίστοιχων προγραμμάτων, οδήγησε στην παράλειψη των αναφερόμενων σημαντικών επιστημονικών βημάτων στο στάδιο των προκλινικών μελετών, παρά το γεγονός ότι οι νέες εργαστηριακές τεχνικές απαιτούν λιγότερο χρονικό διάστημα συγκριτικά με τις παραδοσιακές διαδικασίες. Η ταχεία διαδικασία ανάπτυξης των εμβολίων συνεπάγεται τον κίνδυνο να διαφεύγουν ανεπιθύμητες ενέργειες που διαφορετικά θα ανιχνεύονταν μέσω μακροπρόθεσμων μελετών. Επιπλέον, η απουσία συμμετοχής επαρκούς αριθμού συγκεκριμένων πληθυσμιακών ομάδων, όπως ασθενείς υψηλού κινδύνου

με αυτοάνοσα νοσήματα, κακοήθειες, διαβήτη, παχυσαρκία ή ηλικιωμένοι, δυνατόν να παραβλέψει σοβαρές βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες μετά τον εμβολιασμό. Κατά συνέπεια, απαιτείται εκπόνηση μελλοντικών μελετών σε τέτοιες ομάδες, για να εκτιμηθεί η ασφάλεια των εμβολίων κατά του SARS-CoV-2.<sup>14,73</sup>  
Πρόσφατα, στη Νορβηγία, 26 ηλικιωμένοι κατέληξαν σύντομα μετά την λήψη του εμβολίου των Pfizer-BioNTech,<sup>74</sup> γεγονός που εγείρει σοβαρούς προβληματισμούς.

Συνοπτικά, περαιτέρω προοπτικές μελέτες σε μεγάλο δείγμα πληθυσμού αναμένεται να παρέχουν πληροφορίες για τη διάρκεια προστασίας ή μη εκάστου εμβολίου, την πρόληψη ή μη των σοβαρών μορφών της COVID-19 μετά τη χορήγηση των εμβολίων, την αποτελεσματικότητά τους ή όχι σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, παιδιά, εγκύους ή σε μεταλλαγμένα στελέχη και την ενδεχόμενη προστασία από τη μετάδοση.<sup>70</sup>

Ακολουθώντας έναν προσεκτικό προγραμματισμό και υπολογισμό του ισοζυγίου οφέλους και κινδύνων, θεωρείται λογικό να διενεργηθούν ορισμένες συγκριτικές μελέτες ελέγχου με εικονικό εμβόλιο, προκειμένου να τεθούν στέρεες βάσεις για τη διαχείριση της πανδημίας.<sup>75</sup>

### ΓΟΝΙΔΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ SARS-COV-2 ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΕΜΒΟΛΙΩΝ COVID-19.

Συνολικά 149 μεταλλάξεις σε 103 διαφορετικά στελέχη του SARS-CoV-2 έχουν εντοπιστεί από τα αρχικά στάδια της πανδημίας.<sup>76</sup> Η μεγαλύτερη αναλογία των επαγόμενων μεταλλάξεων περιλαμβάνει 67,4% συνώνυμες μεταλλάξεις και 84,3% μη συνώνυμες μεταλλάξεις, απεικονίζοντας νέα προέλευση ή πληθυσμιακή αύξηση.<sup>77</sup> Μεταξύ των ταυτοποιημένων μεταλλάξεων, είκοσι τρεις εντοπίστηκαν στη

γλυκοπρωτεΐνη επιφανείας (S), μία στην πρωτεΐνη του φακέλου (E), δύο στην γλυκοπρωτεΐνη της ιικής μεμβράνης (M) και επτά στις πρωτεΐνες του νουκλεοκαπιδίου (N). **Μεταξύ των δομικών πρωτεϊνών, οι πρωτεΐνες S, M και N ασκούν σπουδαίο ρόλο επαγωγής της ανοσιακής απάντησης.**<sup>78</sup> Η πρωτεΐνη S αποτελεί το κύριο μέσο εισόδου του ιού στα κύτταρα, μέσω αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα ACE2 του ξενιστή. **Αρκετά υποψήφια εμβόλια στοχεύουν την αναχαίτηση της πρωτεΐνης S μέσω εξουδετερωτικών αντισωμάτων, παρεμποδίζοντας την είσοδο του ιού στο κύτταρο.**<sup>79</sup> Στη συνάφεια αυτή, **οι παθογόνοι ιοί, συμπεριλαμβανόμενου και του COVID-19, εξελίσσονται συνεχώς μέσω αντιγονικής μετατροπής και της αναφερόμενης εκτροπής (shift and drift).** Αυτή η εξελικτική τάση του ιού οδηγεί στην εμφάνιση νέων οροτύπων, οι οποίοι αποδεικνύονται θανατηφόροι στις ανθρώπινες πανδημίες τύπου γρίπης, με τον SARS-CoV-2 να αποτελεί το πιο πρόσφατο παράδειγμα.<sup>80</sup> Η ταχεία μετατροπή (shift) και εκτροπή (drift) των ιών προκαλούν αλλαγές στις αντιγονικές τους ιδιότητες, καθιστώντας τους έτσι μη αναγνωρίσιμους από το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή. Με τον τρόπο αυτό οι ιοί διαφεύγουν της ανοσιακής επιτήρησης του ξενιστή και είναι ικανοί να προκαλέσουν επιπρόσθετες λοιμώξεις. Ειδικότερα, η αντιγονική εκτροπή αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό των RNA ιών, παρέχοντας ένα ενδογενές δυναμικό μεταλλάξεων, λόγω της απουσίας μηχανισμών επιδιόρθωσης του γονιδιώματος, και προδιαθέτοντας σε αλλαγές των επιτόπων του ιού με επακόλουθη διαφυγή της δεσμεύσεώς τους από τα αντισώματα που αναπτύσσει ο ξενιστής.<sup>31</sup> Περιβαλλοντικές καταστάσεις, όπως η μετάδοση από ξενιστή σε ξενιστή και η ανοσιακή απόκριση, οδηγούν σε συσσώρευση των σχετιζόμενων με την αλληλουχία - νουκλεοτίδιο-αμινοξέα-πρωτεΐνη - δομικών μετασχηματισμών που αποτυπώνονται σε αλλαγές του ιικού φαινότυπου και την αλληλεπίδρασή του με το μικροπεριβάλλον του ξενιστή.<sup>81</sup> Σε αντίθεση με τα τυπικά

παραδείγματα ιών, όπως της γρίπης ή του ιού της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (HIV), ο SARS-CoV-2 εκφράζει μια 3'-5' εξωνουκλεάση, η οποία λειτουργεί ως σταθεροποιητής του RNA, της αναπαραγωγιμότητας και της ομοιογένειάς του, μέσω της επιτήρησης κατά την αντιγραφή του γονιδιώματος του ιού.<sup>79</sup> **Η υφιστάμενη ιική ετερογένεια μεταξύ των στελεχών των ιών HIV-1, γρίπης ή ιού του δάγκειου πυρετού, εγείρει αμφιβολίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι αυτών των ιών, οι οποίοι, εντούτοις, αποτελούν διαφορετικό πληθυσμό από τον ιό SARS-CoV-2.** Σε αυτή τη συνάφεια, η αναφερόμενη πρωτεΐνη S, η οποία διευκολύνει τα ιικά σωματίδια να προσκολληθούν και να εισβάλουν στα κύτταρα του ξενιστή, αρχικά θεωρήθηκε σχετικά αμετάβλητη, αποτελώντας έναν λογικό στόχο αντισωμάτων για επίτευξη ανοσίας και προστασίας του ξενιστή.<sup>82</sup> Ως συνέπεια, το αρχικά απομονωμένο γονιδίωμα του SARS-CoV-2 (Wuhan-Hu-1) τον Δεκέμβριο του 2019, αξιολογήθηκε ως η μήτρα ανάπτυξης ποικίλων εμβολίων όπως mRNA-1273, BNTX BNT162b2 και Ad5-nCoV.<sup>83,84</sup> Εντούτοις, παρά τη βραχεία διάρκεια της πανδημίας, καταγράφονται σημαντικές γενετικές αλλαγές στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη S.<sup>85</sup> Η κυρίαρχη μετάλλαξη της S πρωτεΐνης αφορά στην αντικατάσταση του αμινοξέος ασπαρτικού (D) από γλυκίνη (G) στη θέση 614, η οποία είναι η τρέχουσα επικρατούσα μορφή του ιού παγκοσμίως,<sup>86</sup> πιθανώς λόγω της ανθεκτικότητάς του σε περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες, όπως υποδηλώνεται από τον υψηλότερο τίτλο του σε σχετικές μελέτες.<sup>85</sup> Το μεταλλαγμένο πρότυπο της θέσης 614 ακολουθεί γεωγραφική κατανομή, με το G614 να επικρατεί στη Δύση και το D614 στην Ανατολή. Η περιοχή του υποδοχέα δέσμευσης (receptor-binding domain, RBD) του τμήματος S1 ειδικά αλληλεπιδρά με το ACE-2, σε αντίθεση με την υπόλοιπη πρωτεΐνη S του ιού. Η περιοχή RBD επαρκεί για να συνδεθεί σθεναρά με την περιοχή πεπτιδάσης του ACE-2. Κατά συνέπεια, η περιοχή RBD φαίνεται να είναι καταλυτικός παράγοντας για: 1)



της σύνδεση του ιού στον υποδοχέα του, 2) το εύρος των αλληλεπιδράσεων μεταξύ ιού και ξενιστή και 3) τον τροπισμό και τη λοιμογονικότητά του.<sup>87</sup> Αν και η θέση 614 δεν περιλαμβάνεται στην RBD, η μετάλλαξή της τροποποιεί τη δομή της πρωτεΐνης S σε μια περιοχή που διευκολύνει τη σύνδεση της πρωτεΐνης του ιού στους υποδοχείς των κυττάρων του ξενιστή και την επακόλουθη σύντηξή τους, αυξάνοντας την παθογονικότητα σε σύγκριση με τον πρωταρχικό ιό.<sup>85</sup> Σε αυτή τη συνάφεια, **το μεταλλαγμένο στέλεχος του ιού πιθανόν να προκαλεί αυξημένη βαρύτητα και θνητότητα της λοίμωξης** σχετιζόμενες με μειονεκτική ανοσιακή απάντηση, με την τροποποιημένη G614 πρωτεΐνη S παραμένουσα ασύζευκτη με τους σχετιζόμενους με το ανοσιακό σύστημα υποδοχείς/αντισώματα, όπως έχει περιγραφεί και σε άλλες ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των ιών RSV και HIV.<sup>86</sup> **Εντούτοις, μελέτες σε πειραματόζωα προσβεβλημένα από το μεταλλαγμένο στέλεχος G614 έδειξαν ότι η χορήγηση ορού μολυσμένων ατόμων με τον αρχικό ιό, παρείχε επαρκή εξουδετέρωση του μεταλλαγμένου επιτόπου.**<sup>85</sup> Το εμπορικά διαθέσιμο εμβόλιο mRNA-1273, σε προ-κλινικές μελέτες προκάλεσε διέγερση των CD8+ T-λεμφοκυττάρων και την παραγωγή αντισωμάτων έναντι και των δύο παραλλαγών του ιού SARS-CoV-2, αλλά η κλινική προστασία που περιγράφεται στην μελέτη δεν δύναται να αναχθεί σε ανθρώπους λόγω των διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών μεταξύ μυών και ανθρώπων. Ωσαύτως, η σχετιζόμενη λοίμωξη με τον μεταλλαγμένο ιό G614 προκαλεί υψηλότερο φορτίο στο ρινοφαρυγγικό επίχρισμα και συνοδό μολυσματικότητα, εκφραζόμενη με λιγότερους RT-PCR κύκλους.<sup>85</sup> Αυτό υποδηλώνει ότι πιθανώς να απαιτείται υψηλότερος τίτλος αντισωμάτων για την εξουδετέρωση του ιού σε σύγκριση με το αρχικό στέλεχος D614. **Μια επιπλέον κατάσταση που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της πανδημίας του SARS-CoV-2, αφορούσε την αναφερόμενη ADE, σε περίπτωση επιλοίμωξης με τον**

μεταλλαγμένο ιό.<sup>85</sup> Εντούτοις, τα τρέχοντα δεδομένα δεν συσχετίζουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη του ιού με αναποτελεσματικότητα ή ανεπιθύμητες ενέργειες των εξουσιοδοτημένων εμβολίων για επείγουσα χρήση.<sup>88</sup>

Από την άλλη πλευρά, έχει ήδη καταγραφεί πληθώρα επιπρόσθετων μεταλλάξεων, ορισμένες από τις οποίες φαίνεται να εξασκούν σημαντικό κλινικό και θεραπευτικό αντίκτυπο. Η πιο σημαντική περιοχή της πρωτεΐνης S είναι η αλληλουχία RBD, λόγω της γεινιάσής της με περιοχές επιτόπων, όπου οι πιθανές τροποποιήσεις της δυνατόν να επηρεάσουν την ανοσοαπόκριση και το κλινικό αποτέλεσμα της λοίμωξης. Ειδικότερα, έχουν περιγραφεί ειδικές αλληλουχίες αμινοξέων εντός της πρωτεΐνης S, που εξασκούν αντιγονική ιδιότητα, όπως οι αλληλουχίες 370–394, 450–469, 480–499 και 818–835,<sup>89</sup> αλλά και σχετικές παραλλαγές τους. **Αναφορικά με τις κλινικά σημαντικές μεταλλάξεις του ιού, τα ιικά στελέχη που εκφράζουν A475V, L452R, V483A, N439K, Y508H και F490L διαθέτουν ενδογενή προστασία έναντι της χυμικής ανοσίας του ξενιστή,<sup>90</sup> και μελέτες διερεύνησης της αποτελεσματικότητας θεραπειών με μονοκλωνικά αντισώματα, κατέγραψαν την αντίσταση αυτών των στελεχών στις συγκεκριμένες θεραπείες.<sup>90</sup> Η πρόσφατη βρετανική μετάλλαξη χαρακτηρίζεται κυρίως από N501Y παραλλαγή και ενσωματώνει επιπλέον 23 μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη S, **αν και με ασαφή αντίκτυπο στην ανοσοαπόκριση και αποτελεσματικότητα του εμβολίου.**<sup>89</sup> Επιπλέον, η προαναφερθείσα μετάλλαξη G614 συνοδεύεται από επιπλέον αστάθεια του γονιδιώματος του ιού και συσσώρευση περαιτέρω μεταλλάξεων.<sup>81</sup> Ειδικότερα, σε πολλές περιοχές, ιδιαίτερα της Δύσης, **το στέλεχος G614 περιλαμβάνει την πρόσθετη μετάλλαξη ORF1ab 4715L, σχετιζόμενη με αυξημένη θνητότητα, ενώ η συνύπαρξη της I472V σχετίστηκε με αυξημένη μολυσματικότητα και αντίσταση στην ανοσιακή κάθαρση.**<sup>86,90</sup> Με βάση τα ανωτέρω, **τα στελέχη με αντίσταση στην****

**ανοσιακή απάντηση απαιτείται να επιτηρούνται στενά λόγω της δυνατότητάς τους να επικρατήσουν μετά την εξάλειψη των τρεχουσών μορφών του ιού με τον εμβολιασμό.**

Εκτός της αλυσίδας των αμινοξέων, η γλυκοζυλίωση καθορίζει τη στερεοτακτική μορφή της πρωτεΐνης S και την αλληλεπίδρασή της με πρωτεϊνικούς υποδοχείς. Όπως ο προηγούμενος CoV, ο τρέχων SARS-CoV-2 ιός διατηρεί σημαντικό βαθμό γλυκοζυλίωσης της S πρωτεΐνης σε 22 N-γλυκοζυλιωμένες περιοχές, ρυθμίζοντας τη σχέση της με την ανοσιακή αντίδραση και την αλληλεπίδραση ιού-ξενιστή.<sup>91</sup> Με βάση αυτό το εύρημα, η γενετική ποικιλομορφία που αφορά στη γλυκοζυλίωση δυνατόν να επηρεάσει βασικές ιικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης και της διαφυγής του ιού από τους αμυντικούς μηχανισμούς του ξενιστή.<sup>92</sup> Όσον αφορά στη μολυσματικότητα, ελλειμματική γλυκοζυλίωση των θέσεων N331 και N343 μειώνει τη δυνατότητα αποικισμού, ενώ αναφορικά με την αντίσταση έναντι των εξουδετερωτικών αντισωμάτων, οι N234Q παραλλαγές είναι ανθεκτικές και οι N165Q ευαίσθητες.<sup>90</sup> Όσον αφορά τη σχετιζόμενη με ανοσιακά κύτταρα δεσμευτική RBD, η σερίνη 673, η θρεονίνη 678 και η σερίνη 686 αποτελούν τρεις πιθανές θέσεις O-γλυκοζυλίωσης, ενώ υφίσταται ομοιογένεια στις άλλες θέσεις N- ή O-γλυκοζυλίωσης. Αυτές οι τρεις θέσεις θεωρείται ότι προστατεύουν τα ιικά σωματίδια έναντι των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή, δημιουργώντας την ομοιάζουσα με βλεννίνη περιοχή (mucin-like domain).<sup>93</sup> Η γλυκοζυλίωση δυνατόν να ποικίλλει ανάμεσα στα είδη των ξενιστών. Κατά συνέπεια, **η ανάπτυξη των εμβολίων σε βακτήρια, κύτταρα θηλαστικών και φυτικά συστήματα έκφρασης δυνατόν να επηρεάσει τη δομή και αποτελεσματικότητα των αντισωμάτων στους πάσχοντες ανθρώπους.**<sup>90</sup>

Επί του παρόντος, πολλές βάσεις δεδομένων έχουν επιτευχθεί για την καταγραφή μεταλλάξεων στο RNA του SARS-CoV-2 με σκοπό τον επιστημονικό

σχεδιασμό τεχνολογιών για την θεραπεία και τον περιορισμό της νόσου. Οι βάσεις δεδομένων Global Evaluation of SARS-CoV-2 Sequence (GESS) και GISAID αποτελούνται από συνεχώς ενημερωμένες πηγές εντοπιζόμενων μεταλλάξεων του ιού COVID-19, οι οποίες δυνατόν να παρέχουν εμπειριστατωμένα στοιχεία σχετικά με τους σταθερούς και διατηρημένους επιτόπους της πρωτεϊνικής αλυσίδας S καθοδηγώντας στην ανάπτυξη παγκόσμιων και ανεξάρτητων από στελέχη του ιού εμβολίων.<sup>84</sup>

Η δυναμική των μεταλλάξεων του SARS-CoV-2, ως RNA ιού, σε συνδυασμό με την κατεπείγουσα διαδικασία ανάπτυξης εμβολίων βασιζόμενων στο πρωταρχικό στέλεχος (wild-type), ενέχει τον κίνδυνο επίτευξης υποδεέστερων των προσδοκώμενων αποτελεσμάτων μαζικού εμβολιασμού και επιβίωσης ανθεκτικών στελεχών. Κατά συνέπεια, επιπλέον επαρκώς σχεδιασμένες μελέτες, λαμβάνοντας υπόψη τις μεταλλάξεις του ιού, είναι απαραίτητες για την ταυτοποίηση επιτόπων μικρότερης ετερογένειας για την παραγωγή εμβολίων με δυναμικά βέλτιστα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Προς το παρόν, είναι αναπάντητη η θεώρηση ότι ο ιός έχει μεταλλαχθεί σε κάτι πιο επικίνδυνο ή ηπιότερο, διότι οι μεταλλάξεις δύνανται να εμφανιστούν σε ένα τμήμα του γονιδιώματος του ιού. Η μακρόχρονη μελέτη το ιού αναμένεται να παρέχει πλέον ασφαλή σχετική πληροφορία.

## **ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΕΙΔΙΚΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ**

### **mRNA ΓΙΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ ΚΑΤΑ ΤΗΣ COVID-19.**

Αναφέρονται δειγματοληπτικά σχετικά ερωτήματα και προβληματισμοί ορισμένων αναγνωρισμένων ειδικών.

Σύμφωνα με τον Καθηγητή Anthony Fauci, director of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland, US, ο οποίος έχει ήδη εμβολιαστεί με το εμβόλιο της Moderna για τον SARS-CoV-2, δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή αποδεικτικά στοιχεία ότι τα εμβόλια δυνατόν να σταματήσουν εντελώς την μετάδοση του ιού και να αντικαταστήσουν τα κοινωνικά μέτρα όπως είναι η απόσταση ασφαλείας και η χρήση μάσκας.<sup>94</sup> “Στη χειρότερη των περιπτώσεων, θα έχετε ανθρώπους που θα περπατούν τριγύρω και θα αισθάνονται καλά, αλλά θα διασπείρουν τον ιό παντού”, αναφέρει ο ιολόγος Stephen Griffin από το Πανεπιστήμιο Leeds, UK.<sup>72</sup>

Ο καθηγητής William Schaffner (Vanderbilt University School of Medicine) σχολίασε ότι: “Καθώς δημιουργούμε εμβόλια ταξιδεύουμε περισσότερο από το σύννητες σε αχαρτογράφητα νερά,”<sup>95</sup> και ο Δρ Amesh Adalja (senior scholar at the Johns Hopkins Center for Health Security a senior scholar at the Johns Hopkins Center for Health Security) σχολίασε: “Η νέα τεχνολογία δύναται να προκαλέσει μερικές φορές απρόβλεπτα προβλήματα ή παρενέργειες”.<sup>95</sup> Επιπλέον, οι Norbert Pardi και συνεργάτες,<sup>5</sup> επίσης εξέφρασαν -σε μια πρόσφατη ανασκόπηση (περιοδικό *Nature*) υπέρ των mRNA εμβολίων- τις ανησυχίες τους ως προς την αποτελεσματικότητα των εμβολίων.<sup>5</sup> Ειδικότερα, τόνισαν ότι “η δυνατότητα του εμβολίου να επάγει ισχυρή απόκριση των βοηθητικών Τ λεμφοκυττάρων και των Β λεμφοκυττάρων των βλαστικών κέντρων”, είναι “ένας τομέας που παραμένει ελάχιστα κατανοητός”.<sup>5</sup> Οι ίδιοι συγγραφείς σχολίασαν ότι δεν υπάρχουν ρυθμιστικές οδηγίες, μέσω FDA ή EMA (Ευρωπαϊκός ιατρικός οργανισμός), για να θέτουν τον κανόνα χρήσης mRNA ως εμβολίου στους ανθρώπους.<sup>5</sup> Επιπρόσθετα, ο Stanley Plotkin, ειδικός στα εμβόλια (vaccinologist) και πρώην φαρμακευτικό ανώτατο στέλεχος, ο οποίος εξακολουθεί να γνωμοδοτεί για τους κατασκευαστές εμβολίων, ανέφερε τον

Νοέμβριο του 2020 τα ακόλουθα: “προσωπικά, περιμένο επιπλέον δεδομένα που αφορούν τις απαντήσεις των T-λεμφοκυττάρων και τη διάρκεια ζωής των αντισωμάτων”.<sup>96</sup>

Αίσθηση προκάλεσε η ακόλουθη δήλωση της Καθηγήτριας Ιολογίας Oveta Fuller του Πανεπιστημίου του Μίσιγκαν, μιας από τους τέσσερεις ειδικούς που αρνήθηκαν να υπερψηφίσουν την έγκριση του εμβολίου mRNA της Pfizer: “Το θέμα είναι ότι εάν πω ότι εδώ είναι ο πήχης που χρειάζεται να φτάσετε, το οποίο ήταν το 50% της αποτελεσματικότητας, ύστερα από δύο μήνες εφαρμογής του εμβολίου στους ανθρώπους, η Pfizer το έφτασε. Φαίνεται πως η μελέτη τους ήταν σχεδιασμένη να επιτύχει το ελάχιστο, αλλά δεν ήταν σχεδιασμένη να κάνει πολλά άλλα”.<sup>97</sup> Τέλος, ο George Gao Fu (director of the Chinese Centre for Disease Control and Prevention), ένας αξιωματούχος υγείας με ιδιαίτερη βαρύτητα στην Κίνα, τόνισε ότι τα εμβόλια mRNA χορηγήθηκαν σε υγιείς ανθρώπους για πρώτη φορά και αυτό «ξετύλιξε το νήμα» των επερχόμενων κινδύνων.<sup>98</sup>

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.

Ο τρόπος διαχείρισης των νοσημάτων περιλαμβάνει την πρόληψη και θεραπεία, με την πρώτη επιλογή να είναι και η περισσότερο επιθυμητή. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, η ανάπτυξη των εμβολίων δημιούργησε παγκόσμια αισιοδοξία, λαμβάνοντας υπόψη, εκτός άλλων παραμέτρων, την απουσία αποτελεσματικών και καθιερωμένων θεραπευτικών σχημάτων. Εντούτοις, η επιστημονική κοινότητα απαιτείται να παραμένει αμερόληπτη και αντικειμενική στις διαδικασίες της σχετικής έρευνας, παραγωγής και έγκρισης, αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των διαθέσιμων σκευασμάτων - εμβολίων.

Οι επείγουσες καταστάσεις, όπως η πανδημία COVID-19, απαιτούν ταχεία αντανakλαστικά και αποφασιστικά σχετικά επιστημονικά βήματα με ακρίβεια από τους επιστήμονες της Υγείας. Εντούτοις, λαμβάνοντας σοβαρά υπόψη ότι οι αποφάσεις και τα μέτρα αυτά αφορούν το σύνολο της ανθρωπότητας και της δημόσιας υγείας, τυχόν εφησυχασμοί και παραχωρήσεις στην ποιότητα των διαδικασιών δεν είναι αποδεκτές. Οι λειτουργοί της Ιατρικής, για να διαχειριστούν υπεύθυνα το ισχυρό αίσθημα του καθήκοντος και να ανταπεξέλθουν επιτυχώς την παρούσα πρόκληση απαιτείται να έχουν αδιάλειπτη συνειδητή μνεία και ως γνώμονα τη διαχρονική ρύση του Ιπποκράτη “ώφελειν ή μὴ βλάπτειν”.

#### **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.**

1. Dong Y, Dai T, Wei Y, et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther*; 5. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1038/s41392-020-00352-y.
2. World Health Organization (2020). WHO coronavirus (COVID-19) dashboard, [https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjwqfz6BRD8ARIsAIXQCf27seTSiDoxGUpIFdNnioLtqYOkzi38U9ZMZjW4psIw2s77TeCWHT8aAp5nEALw\\_wcB](https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjwqfz6BRD8ARIsAIXQCf27seTSiDoxGUpIFdNnioLtqYOkzi38U9ZMZjW4psIw2s77TeCWHT8aAp5nEALw_wcB) (accessed 7 March 2021).
3. Roddy E. On Hippocrates. *BMJ* 2002; 325: 496a – 496.
4. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 12283–12287.
5. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, et al. mRNA vaccines-a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 261–279.
6. Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *Eur J Pharmacol* 2021; 892:

- 173751.
7. Won JH, Lee H. The current status of drug repositioning and vaccine developments for the COVID-19 pandemic. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1–17.
  8. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, et al. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines* 2021; 6: 28.
  9. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater* 2020; 19: 810–812.
  10. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 1–13.
  11. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2035389.
  12. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet (London, England)* 2020; 1–13.
  13. Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 324: 951–960.
  14. The COVID vaccine challenges that lie ahead. *Nature* 2020; 587: 522–522.
  15. Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. Epub ahead of print December 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-01179-4.
  16. Logunov DY, Dolzhikova I V, Zubkova O V, et al. Safety and immunogenicity



- of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396: 887–897.
17. Peretti-Watel P, Seror V, Cortaredona S, et al. A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicisation. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 769–770.
  18. Schaffer DeRoo S, Pudalov NJ, Fu LY. Planning for a COVID-19 Vaccination Program. *JAMA* 2020; 323: 2458.
  19. *How Does the World Feel about Science and Health*. London, UK, 2018.
  20. Κουντουράς, Ι, Χατζόπουλος, Δ, Ζαβός Χ. Ευθανασία. *Βήμα Κλινικής Ογκολογίας* 2003; 2: 148–156.
  21. Kanduc D, Shoenfeld Y. Inter-Pathogen Peptide Sharing and the Original Antigenic Sin: Solving a Paradox. *Open Immunol J* 2018; 08: 16–27.
  22. Vojdani A, Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Clin Immunol* 2020; 217: 108480.
  23. Kostoff RN, Kanduc D, Porter AL, et al. Vaccine- and natural infection-induced mechanisms that could modulate vaccine safety. *Toxicol Reports* 2020; 7: 1448–1458.
  24. Tseng C-T, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge with the SARS Virus. *PLoS One* 2012; 7: e35421.
  25. Matucci A, Nencini F, Maggi E, et al. Systemic hypereosinophilic syndromes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20: 175–180.
  26. Bolles M, Deming D, Long K, et al. A Double-Inactivated Severe Acute

- Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Provides Incomplete Protection in Mice and Induces Increased Eosinophilic Proinflammatory Pulmonary Response upon Challenge. *J Virol* 2011; 85: 12201–12215.
27. McMillan P, Uhal BD. COVID-19-A theory of autoimmunity to ACE-2. *MOJ Immunol* 2020; 7: 17–19.
  28. Vaccination Considerations for Persons with Underlying Medical Conditions. *CDC*, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html> (2020, accessed 13 January 2021).
  29. Karagöz IK, Munk MR, Kaya M, et al. Using bioinformatic protein sequence similarity to investigate if SARS CoV-2 infection could cause an ocular autoimmune inflammatory reactions? *Exp Eye Res* 2021; 203: 108433.
  30. Kanduc D, Shoenfeld Y. From Anti-EBV Immune Responses to the EBV Disease via Cross-reactivity. *Glob Med Genet* 2020; 07: 051–063.
  31. Deb B, Shah H, Goel S. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. *J Biosci*; 45. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1007/s12038-020-00053-2.
  32. Hewitt JA, Lutz C, Florence WC, et al. ACTIVating Resources for the COVID-19 Pandemic: In Vivo Models for Vaccines and Therapeutics. *Cell Host Microbe* 2020; 28: 646–659.
  33. Muñoz-Fontela C, Dowling WE, Funnell SGP, et al. Animal models for COVID-19. *Nature* 2020; 586: 509–515.
  34. Kumar S, Yadav PK, Srinivasan R, et al. Selection of animal models for COVID-19 research. *VirusDisease*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1007/s13337-020-00637-4.

35. Ehaideb SN, Abdullah ML, Abuyassin B, et al. Evidence of a wide gap between COVID-19 in humans and animal models: A systematic review. *Crit Care* 2020; 24: 1–23.
36. Lee P, Kim DJ. Newly emerging human coronaviruses: Animal models and vaccine research for SARS, MERS, and COVID-19. *Immune Netw* 2020; 20: 1–25.
37. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, et al. A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. *bioRxiv* 2020; 2020.09.08.280818.
38. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 584: 353–363.
39. Han L, Wei X, Liu C, et al. Single-cell atlas of a non-human primate reveals new pathogenic mechanisms of COVID-19. *bioRxiv*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1101/2020.04.10.022103.
40. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 2020; 586: 578–582.
41. de Alwis R, Chen S, Gan ES, et al. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. *EBioMedicine*; 55. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102768.
42. FDA, Cber. Contains Nonbinding Recommendations Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 Guidance for Industry, <https://www.fda.gov/media/139638/download> (2020).
43. Kinnear E, Lambert L, McDonald JU, et al. Airway T cells protect against RSV

- infection in the absence of antibody. *Mucosal Immunol* 2018; 11: 249–256.
44. Administration D. Moderna COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. 2020; 564: 1–9.
  45. Haynes BF, Corey L, Fernandes P, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med* 2020; 12: eabe0948.
  46. Safety Platform for Emergency Vaccines Priority List of Adverse Events of Special Interest: COVID-19. *Brighton Collaboration*.
  47. Q&A With Task Force Vaccine Safety Expert. *The Task Force for Global Health Developing a COVID-19 Vaccine*.
  48. Han HJ, Nwagwu C, Anyim O, et al. COVID-19 and cancer: From basic mechanisms to vaccine development using nanotechnology. *Int Immunopharmacol* 2021; 90: 107247.
  49. CDC COVID-19 vaccination: clinical considerations. Interim considerations: preparing for the potential management of anaphylaxis after COVID-19 vaccination. *US Department of Health and Human Services, CDC*.
  50. Lambert P-H, Ambrosino DM, Andersen SR, et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12–13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine* 2020; 38: 4783–4791.
  51. Winarski KL, Tang J, Klenow L, et al. Antibody-dependent enhancement of influenza disease promoted by increase in hemagglutinin stem flexibility and virus fusion kinetics. *Proc Natl Acad Sci* 2019; 116: 15194–15199.
  52. Ciabattini A, Garagnani P, Santoro F, et al. Shelter from the cytokine storm: pitfalls and prospects in the development of SARS-CoV-2 vaccines for an elderly population. *Semin Immunopathol* 2020; 42: 619–634.
  53. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, et al. Inflammaging: a new immune–

- metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 576–590.
54. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825–2833.
  55. Houot R, Levy R, Cartron G, et al. Could anti-CD20 therapy jeopardise the efficacy of a SARS-CoV-2 vaccine? *Eur J Cancer* 2020; 136: 4–6.
  56. Baker D, Roberts CAK, Pryce G, et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2020; 202: 149–161.
  57. Kim W, Kim S-H, Huh S-Y, et al. Reduced antibody formation after influenza vaccination in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab. *Eur J Neurol* 2013; 20: 975–980.
  58. Kountouras J, Deretzi G, Gavalas E, et al. Aquaporin 4, Helicobacter pylori and potential implications for neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol* 2013; 263: 162–163.
  59. Balamtekin N, Artuk C, Arslan M, et al. The Effect of Helicobacter Pylori on the Presentation and Clinical Course of COVID-19 Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*; Publish Ah. Epub ahead of print December 2020. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003005.
  60. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy. *Obstet Gynecol*; Publish Ah. Epub ahead of print December 2020. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004290.
  61. Delahoy MJ, Whitaker M, O’Halloran A, et al. Characteristics and Maternal

- and Birth Outcomes of Hospitalized Pregnant Women with Laboratory-Confirmed COVID-19 — COVID-NET, 13 States, March 1–August 22, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1347–1354.
62. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* 2020; 383: 2439–2450.
  63. Vermillion MS, Klein SL. Pregnancy and infection: using disease pathogenesis to inform vaccine strategy. *npj Vaccines* 2018; 3: 6.
  64. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RA de A, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Neonatal Med* 2018; 31: 1227–1233.
  65. Cabibbo G, Rizzo GEM, Stornello C, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver. *J Viral Hepat* 2021; 28: 4–11.
  66. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, et al. SARS-CoV-2 vaccination in patients with liver disease: responding to the next big question. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Epub ahead of print January 2021. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00008-X.
  67. Widge AT, Rouphael NG, Jackson LA, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384: 80–82.
  68. Lumley SF, O’Donnell D, Stoesser NE, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med* 2020; 2: NEJMoa2034545.
  69. FDA Statement on Following the Authorized Dosing Schedules for COVID-19 Vaccines. *FDA*, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-following-authorized-dosing-schedules-covid-19-vaccines> (2021, accessed 10 January 2021).

70. Comirnaty Share RSS COVID-19 mRNA vaccine. *EMA*, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty> (2021, accessed 10 January 2021).
71. Ledford H. Oxford COVID-vaccine paper highlights lingering unknowns about results. *Nature* 2020; 588: 378–379.
72. Nogrady B. What the data say about asymptomatic COVID infections. *Nature* 2020; 587: 534–535.
73. Sharma O, Sultan AA, Ding H, et al. A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 1–17.
74. Torjesen I. Covid-19: Norway investigates 23 deaths in frail elderly patients after vaccination. *BMJ* 2021; n149.
75. Knoll MD, Wonodi C. Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancet* 2021; 397: 72–74.
76. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* 2020; 7: 1012–1023.
77. Zhang C, Wang M. Origin time and epidemic dynamics of the 2019 novel coronavirus. *bioRxiv*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1101/2020.01.25.919688.
78. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565–574.
79. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117: 23652–23662.
80. Mohsin H, Asif A, Fatima M, et al. Potential role of viral metagenomics as a

- surveillance tool for the early detection of emerging novel pathogens. *Arch Microbiol*. Epub ahead of print November 2020. DOI: 10.1007/s00203-020-02105-5.
81. Xu W, Wang M, Yu D, et al. Variations in SARS-CoV-2 Spike Protein Cell Epitopes and Glycosylation Profiles During Global Transmission Course of COVID-19. *Front Immunol* 2020; 11: 1–12.
  82. Weisblum Y, Schmidt F, Zhang F, et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife* 2020; 9: 1.
  83. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265–269.
  84. Fang S, Li K, Shen J, et al. GESS: a database of global evaluation of SARS-CoV-2/hCoV-19 sequences. *Nucleic Acids Res* 2020; 49: 706–714.
  85. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* 2020; 182: 812-827.e19.
  86. Becerra-Flores M, Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. *Int J Clin Pract* 2020; 74: 0–2.
  87. Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 525: 135–140.
  88. Grubaugh ND, Hanage WP, Rasmussen AL. Making Sense of Mutation: What D614G Means for the COVID-19 Pandemic Remains Unclear. *Cell* 2020; 182: 794–795.
  89. Conti P, Caraffa A, Gallenga C, et al. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. *J Biol Regul Homeost Agents*; 35. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.23812/21-3-E.



90. Li Q, Wu J, Nie J, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell* 2020; 182: 1284-1294.e9.
91. Watanabe Y, Allen J, Wrapp D, et al. Site-specific analysis of the SARS-CoV-2 glycan shield. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. Epub ahead of print 2020. DOI: 10.1101/2020.03.26.010322.
92. Kumar S, Maurya VK, Prasad AK, et al. Structural, glycosylation and antigenic variation between 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) and SARS coronavirus (SARS-CoV). *VirusDisease* 2020; 31: 13–21.
93. Shajahan A, Supekar NT, Gleinich AS, et al. Deducing the N- and O-glycosylation profile of the spike protein of novel coronavirus SARS-CoV-2. *Glycobiology* 2020; 30: 981–988.
94. Fauci says herd immunity possible by fall, ‘normality’ by end of 2021. *The Harvard Gazette*, <https://news.harvard.edu/gazette/story/2020/12/anthony-fauci-offers-a-timeline-for-ending-covid-19-pandemic/> (2021).
95. Scientists Rely on Unproven Methods to Create COVID Vaccines. *MedScape*, <https://www.medscape.com/viewarticle/935052> (2020, accessed 3 January 2021).
96. Dolgin E. COVID-19 vaccines poised for launch, but impact on pandemic unclear. *Nat Biotechnol*. Epub ahead of print 25 November 2020. DOI: 10.1038/d41587-020-00022-y.
97. FDA advisory panelist in Michigan explains voting in favor of Moderna COVID-19 vaccine. *Click on Detroit*, <https://www.clickondetroit.com/health/2020/12/19/fda-advisory-panelist-explains-voting-in-favor-of-moderna-covid-19-vaccine/> (2020, accessed 17 January 2021).

98. We can't rule out risks with Covid-19 mRNA vaccines, top Chinese health official says. *Asia Online*, <https://www.asiaone.com/china/we-can-t-rule-out-risks-covid-19-mrna-vaccines-top-chinese-health-official-says> (2020, accessed 20 January 2021).