

Dr hab. Ewelina Król

„Droga do bezpiecznej szczepionki przeciwko koronawirusowi SARS-CoV-2 – modyfikacje białka strukturalnego „Spike” prowadzące do eliminacji efektu ADE”.

Choroby zakaźne mają od wieków istotny wpływ na rozwój ludzkości. Jednym z najważniejszych elementów zwalczania chorób zakaźnych jest immunoprofilaktyka swoista przy użyciu szczepień. Szybki postęp w dziedzinach nauki takich jak biologia molekularna, inżynieria genetyczna czy wirusologia przyczynił się do opracowania wielu szczepionek wobec groźnych patogenów wirusowych. Obecnie dzieci i dorośli są masowo chronieni przez szczepienia przed zachorowaniem na groźne, a często nawet potencjalnie śmiertelne choroby. Początkowo stosowane były (i są ciągle w użyciu) preparaty szczepionkowe oparte na żywych, atenuowanych wirusach oraz na wirusach inaktywowanych. Wraz z rozwojem nauki obecnie konstruuje się szczepionki podjednostkowe oparte na rekombinowanych białkach wirusowych. Ulepszanie szczepionek obecnie stosowanych lub konstrukcja nowych szczepionek przeciwwirusowych jest niezwykle ważną strategią walki z chorobami wirusowymi.

W grudniu 2019 roku w mieście Wuhan, w Chinach po raz pierwszy zaobserwowano pojawienie się ostrej choroby zakaźnej układu oddechowego COVID-19 (z ang. *Coronavirus Disease 2019*) spowodowanej zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Wirus szybko rozprzestrzenił się na całym świecie, co spowodowało, że 11 marca 2020 r. Światowa Organizacja Zdrowia wydała oświadczenie o pandemii choroby zakaźnej wywołanej przez tego wirusa. Aktualna sytuacja epidemiczna wyklucza możliwość szybkiego wygaszenia zachorowań powodowanych przez SARS-CoV-2, w związku z czym musimy skupić nasze działania na opracowaniu skutecznej szczepionki, która pozwoli na ograniczenie, a w dalszym przedziale czasowym wyeliminowanie z populacji ludzkiej, chorób powodowanych przez tego wirusa. Chociaż przed obecną epidemią wyizolowano od ludzi sześć innych koronawirusów (m.in. SARS-CoV i MERS), żadna szczepionka nie została zatwierdzona do stosowania u ludzi pomimo intensywnych badań przedklinicznych i klinicznych. Uważa się, że prawdopodobnie źródłem tych niepowodzeń może być zjawisko wzmocnienia infekcji wirusowej zależnej od przeciwciał, ADE (z ang. antibody-dependent enhancement of infection), kiedy to przeciwciała słabo-neutralizujące wytwarzane podczas zakażenia lub szczepienia powodują wzmocnienie przebiegu kolejnej infekcji. Reakcja ADE stała się także powodem wycofania stosowanej w Azji na szeroką skalę szczepionki przeciwko wirusowi gorączki denga produkowanej przez firmę Sanofi. Możliwość występowania zjawiska ADE dla koronawirusów, w tym SARS-CoV i MERS, opisywana jest w kilku publikacjach, które ukazały się w 2019 i 2020 roku. Jest więc prawie pewne, że zjawisko to występuje także w przypadku SARS-CoV-2, genetycznie bardzo zbliżonym do wirusa SARS-CoV i musi być brane pod uwagę przy projektowaniu nowych, skutecznych szczepionek przeciwko temu patogenowi.

Wysoce glikozylowana glikoproteina S (z ang. spike) koronawirusów odpowiedzialna za produkcję przeciwciał neutralizujących stanowi główny cel w podejściach terapeutycznych. Ponieważ niewiele wiadomo na temat wpływu łańcuchów cukrowych obecnych w białku S wirusa SARS-CoV-2 na tworzenie cząstek wirusowych oraz ich infekcyjność, celem projektu jest scharakteryzowanie roli części cukrowych i ich modyfikacji na produkcję oraz dojrzewanie tego białka. W realizowanym projekcie planujemy przeprowadzić szereg modyfikacji części cukrowych glikoproteiny S prowadzących do eliminacji lub przynajmniej zmniejszenia efektu ADE. Naszym celem jest przeprowadzenie takich modyfikacji, które spowodują jakościową zmianę antygeny S z potencjalnego preparatu o właściwościach immunogennych na skuteczną szczepionkę. Mamy nadzieję, że uzyskana wiedza przyczyni się do poprawy bezpieczeństwa oraz skuteczności przyszłych szczepionek przeciwko SARS-CoV-2. W związku z tym dalekosiężnym celem projektu jest również zaproponowanie bezpiecznej szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 opartej na cząstkach wirusopodobnych (VLPs, z ang. virus-like particles) zbudowanych ze zmodyfikowanego przez nas białka S. Cząstki VLPs mogą być zdefiniowane jako puste otoczki wirusowe podobne do naturalnych cząstek wirusowych, ale nie posiadające materiału genetycznego, a więc wirus nie namnaża się w komórkach gospodarza. Cząstki wirusopodobne mogą jednak wnikać do komórek i wzbudzać silną odpowiedź immunologiczną zarówno typu humoralnego jak i komórkowego. Zakład Szczepionek Rekombinowanych Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego specjalizuje się w konstrukcjach potencjalnych szczepionek opartych na cząstkach wirusopodobnych pochodzących z silnie patogennych wirusów. Obecnie w naszym laboratorium prowadzone są zaawansowane badania nad eliminacją efektu ADE u flawiwirusów, głównie u wirusa Zika. Nasze doświadczenie w tej dziedzinie zostanie bezpośrednio przeniesione na badania nad koronawirusem SARS-CoV-2.