



---

1. 6. 2021

**Kategorija:** strokovna javnost

**Skupina:** cepiva

**Naslov:** Možni vzroki imunske trombotične trombocitopenije kot resnega neželenega učinka, povezanega z uporabo cepiv Vaxzevria (ChAdOx1-SARS-COV-2, AstraZeneca) in COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2-S, Janssen)

**Znanstvena osnova:** Po začetku množičnega cepljenja z adenovirusnima vektorskima cepivoma proti covid-19 podjetij AstraZeneca in Janssen poročajo o izjemno redkih resnih neželenih učinkih, ki jih niso zaznali med vrednotenjem varnosti cepiv v sicer obsežnih kliničnih raziskavah. Trombotične dogodke v venskih sinusih možganov ali abdominalnih venah po cepljenju spremlja znižanje števila krvnih ploščic, kar spominja na sindrom s heparinom izzvane trombocitopenije (HIT). Pri HIT aktivacijo trombocitov in posledične koagulacijske dogodke sproži vezava avtoprotiteles, usmerjenih proti kemokinu PF4 v kompleksu s heparinom, na receptor FcγRIIIa (1). S cepljenjem povezana trombotična trombocitopenija (VITT) ni posledica navzkrižne vezave želenih protiteles, usmerjenih proti površinskemu proteinu S SARS-CoV-2, na PF4 oz. PF4/heparin (2). To ugotovitev dodatno podpira dejstvo, da VITT ni med neželenimi učinki cepiv na osnovi mRNA, ki temeljita na indukciji tvorbe enakega virusnega antigena (površinskega proteina S).

V še nerecenzirani objavi Kowarz in sod. (3) povezujejo VITT z napačnim zorenjem informacijske mRNA za protein S po dostavi genskega zapisa v obliki DNA z adenovirusnim vektorjem v celično jedro. Povzročitelj covid-19, SARS-CoV-2, je RNA-virus, ki se pomnožuje v citoplazmi celic. Nasprotno adenovirusni vektor vstopa v celično jedro in sproži tvorbo informacijske RNA (mRNA) za protein S, ki nato vstopa v citosol, kjer se prevede v proteinski produkt na tamkajšnjih ribosomih. Med zorenjem mRNA za protein S v jedru so opazili nastajanje več izooblik **kot posledice nepričakovanega procesiranja RNA (t.i. izrezovanja intronov (4))**, zaradi česar celica v manjši meri tvori tudi krajše

---

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Skupina za spremljanje novosti na področju zdravil in cepiv pri okužbi z virusom SARS CoV-2

---

različice proteina S brez membranske domene. Takšne izooblike antigena so **topne (namesto usidrane v membrano)** in se domnevno vežejo na receptorje ACE2 na žilnih endotelijskih celicah. Nemški raziskovalci so predpostavili, da se protitelesa, izzvana s cepljenjem (**ki se v krvnem obtoku pojavijo značilno v enem do dveh tednih po cepljenju, kar sovпада s časovnim pojavom VITT**), vežejo na s topnim proteinom S označene endotelijske celice in tako privedejo do vnetne reakcije in poškodbe žilne stene. V možganskih sinusih, kjer ni venskih zaklopk in je pretok krvi bolj turbulenten kot v drugih venah, se topen protein S lahko zadržuje dlje, s čimer pojasnjujejo tvorbo krvnih strdkov na tem neobičajnem mestu. Pojav **VITT pričakujemo le po prvem odmerku adenovirusnega vektorskega cepiva, saj nevtralizacijska protitelesa, ki nastanejo po prvem cepljenju, onemogočijo vezavo skrajšanega topnega proteina S na receptorje ACE2.** Manjšo pojavnost tromboz po cepljenju pri starejših osebah avtorji pripisujejo oslabiljenemu delovanju imunskega sistema in pogostejšemu jemanju zdravil proti strjevanju krvi. V primeru mRNA-cepiv genska informacija ne vstopa v celično jedro, zato se ne spreminja in se takoj prevede v izključno membransko obliko proteina S, s čimer avtorji pojasnjujejo odsotnost VITT pri tej skupini cepiv.

**Še vedno ostaja odprto vprašanje, kaj sproži tvorbo avtoprotiteles proti PF4 (ki so pogoj za nastanek strdkov), saj posamezniki, ki so doživeli VITT, pred tem praviloma niso prejeli heparinov. Ali so za to odgovorni negativno nabiti adenovirusni proteini ali DNA, ki bi kot polianioni posnemali heparin in vezali PF4, ni znano.**

**Mnenje:** Velja izpostaviti, da opisana razlaga nemških avtorjev predstavlja le eno od hipotez vzrokov s cepljenjem povezane trombotične trombocitopenija, ki jo bo potrebno neodvisno preveriti. A če se izkaže za pravilno, lahko z optimizacijo genskega zapisa za protein S v adenovirusnih vektorskih cepivih omogoči odpravo redkih neželenih učinkov cepljenja proti covid-19.

Vir:

1. Qiao J, Al-Tamimi M, Baker RI, Andrews RK, Gardine EE. The platelet Fc receptor, FcγRIIa. Immunol Rev 2015, 268: 241-252.
2. Greinacher A, Selleng K, Mayerle J, Palankar R, Wesche J, Reiche S, Aebischer A, Warkentin TE, Muenchhoff M, Hellmuth JC, Keppler OT, Duerschmied D, Lothar A, Rieg S, Gawaz MP, Mueller KAL, Scheer Cr, Napp M, Hahnenkamp K, Lucchese G, Vogelgesang A, Flöel A, Lovreglio P, Stufano A, Marschalek R, Thiele T. Anti-SARS-CoV-2 spike protein and anti-platelet factor 4 antibody response induced by COVID-19 disease and ChAdOx1 nCov-19 vaccination. Researchsquare doi: 10.21203/rs.3.rs-404769/v1 (9. april 2021)
3. Kowarz E, Krutzke L, Reis J, Bracharz S, Kochanek S, Marschalek R. "Vaccine-Induced Covid-19 Mimicry" Syndrome: Splice reactions within the SARS-CoV-2 spike open reading frame result in spike protein variants that may cause thromboembolic events in patients immunized with vector-based vaccines. Researchsquare doi: 10.21203/rs.3.rs-558954/v1 (25. maj 2021)

---

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Skupina za spremljanje novosti na področju zdravil in cepiv pri okužbi z virusom SARS CoV-2

---

4. Bratkovič T. Modulacija povezovanja eksonov s protismiselnimi oligonukleotidi kot terapevtska strategija. Farm Vestn 2019, 70: 57-68.

---