

אחרי תקופת דגירה, החיסון הזול לקורונה אולי יבקע מביצי תרנגולות

בברזיל, במקסיקו, בתאילנד ובווייטנאם החל השלב הראשון של ניסויים קליניים בנוסחה חדשה לייצור חיסון לנגיף, שמבוססת על שינוי כמה מאבני הבניין של חלבוני הספייק. אם הניסויים יסתיימו בהצלחה, ייתכן שהדרך שבה נלחם העולם במגפה תשתנה

קרל זימר, ניו יורק טיימס 11.04.2021 05:58

חיסון חדש נגד נגיף הקורונה עשוי לשנות את הדרך שבה העולם נלחם במגפה. החיסון, שנכנס לשלב הניסויים הקליניים בברזיל, במקסיקו, בתאילנד ובווייטנאם, הוא הראשון שמבוסס על עיצוב מולקולרי חדש. מדענים מצפים שהעיצוב החדש יביא להתפתחות נוגדנים חזקים יותר לנגיף מאלה שמייצרים חיסונים מהדור הנוכחי. יתרון נוסף הוא שתהליך הייצור של החיסון החדש, שמכונה NDV-HXP-S, עשוי להיות פשוט וקל יחסית.

את החיסונים הקיימים, שפיתחו חברות כמו פייזר וג'ונסון אנד ג'ונסון, חייבים לייצר בבתי חרושת מתמחים, שמשתמשים במרכיבים קשים להשגה. לעומת זאת, את החיסון החדש אפשר לייצר בייצור המוני בביצי תרנגולות — אותן ביצים שבאמצעותן מייצרים בכל שנה מיליארדי חיסונים נגד שפעת ברחבי העולם.

אם יוכח שהחיסון החדש בטוח ויעיל, יצרנים של חיסוני שפעת יוכלו לייצר יותר ממיליארד מנות שלו בשנה. מדינות מעוטות הכנסה ומדינות בעלות הכנסות ממוצעות, שמתקשות כיום להשיג חיסונים מהמדינות העשירות, כנראה יוכלו לייצר אותו בעצמן או לרכוש אותו בעלות נמוכה משכנותיהן.

"זה עשוי לשנות הכל", אמרה אנדריאה טיילור, סגנית מנכ"ל מרכז דיוק לרפואה עולמית חדשנית.

אבל קודם כל חייבים לוודא ש-NDV-HXP-S הוא שיטה יעילה ובטוחה לפיתוח נוגדנים לנגיף קורונה. השלב הראשון של הניסויים הקליניים, שנערכים בדיוק לשם כך, יסתיים ביולי. השלב הסופי של הניסויים יסתיים חודשים אחדים לאחר מכן. אבל כבר בשלב הניסויים בבעלי חיים התעוררו תקוות ש-NDV-HXP-S מציע כיוון חדש במאבק במגפה.

"זאת תהיה הגנה של ממש", אמר ד"ר ברוס איניס ממרכז PATH לחיסונים ולנגישות, שתיאם את פיתוח החיסון החדש. "אני חושב שזה חיסון ברמה עולמית".

2P המציל

חיסונים פועלים באמצעות חשיפה של המערכת החיסונית לנגיף מוחלש, כדי לעורר אותה לפתח התגוננות מפניו. אחדים מהחיסונים מכילים נגיפים מומתים שלמים, אחרים מכילים חלבון יחיד

מהנגיף ואחרים מכילים הוראות גנטיות, שתאי הגוף האנושי יכולים להשתמש בהן ליצירת החלבון הוויראלי.

אחרי החשיפה לנגיף או לחלק ממנו, המערכת החיסונית יכולה ללמוד לייצר נוגדנים שתוקפים אותו. הנוגדנים גם יכולים לזהות תאים שנפגעו מהנגיף ולהשמיד אותם.

במקרה של נגיף הקורונה, המטרה הראשית של המערכת החיסונית היא החלבון שמכסה את פני השטח שלו כמו כתר (ומכאן שמו). החלבון הזה, המכונה ספייק (spike), חודר לתאים בגוף ומאפשר לנגיף להתמזג איתם.

אבל הזרקת חלבוני ספייק של נגיף הקורונה לגופם של אנשים אינה הדרך הטובה ביותר לחסן אותם. הסיבה היא שלפעמים חל שיבוש בחלבונים האלה, צורתם משתנה ובעקבות החשיפה אליהם המערכת החיסונית מייצרת את הנוגדנים הלא נכונים.

רופאים וחוקרים היו מודעים לכך זמן רב לפני שפרצה מגפת Covid-19. ב-2015, כשהנגיף הקודם ממשפחת הקורונה חולל את מגפת MERS (סינדרום נשימתי מזרח תיכוני — Middle East Respiratory Syndrome), ג'ייסון מקללן, ביולוג מבני שעבד אז בבית הספר גייסל לרפואה בדרטמות, החל לפתח חיסון נגדו.

מקללן ועמיתיו רצו לנצל את חלבון הספייק כמטרה, אך הבינו שכשהנגיף מנסה להתמזג עם תא צורת החלבון משתנה והנגיף כבר אינו דומה לפרח של צבעוני, אלא למשהו שמזכיר כידון.

מדענים מכנים את שתי הצורות האלה טרום התכה ופוסט התכה. נוגדנים נגד צורת טרום ההתכה פועלים בעוצמה נגד נגיף הקורונה, אבל נוגדנים נגד צורת הפוסט התכה אינם עוזרים אותו.

מקללן ועמיתיו השתמשו בטכניקות רגילות ליצירת חיסון נגד MERS, אבל בידיהם נותרו הרבה מאוד חלבוני ספייק "פוסט התכה" חסרי תועלת. מאוחר יותר הם גילו דרך להשאיר את החלבון נעול בצורת פרח הצבעוני שמאפיינת את טרום ההתכה. היה צורך לשנות רק שתיים מאבני הבניין של החלבון לתרכובת בשם פרוליין (proline).

חלבון הספייק שהתקבל כונה 2P, על שם שתי מולקולות הפרוליין החדשות שהיו בו. לחלבון הזה היו הסיכויים הטובים ביותר לקבל את הצורה הרצויה — צורת צבעוני. המדענים הזריקו חלבוני 2P לעכברים, והם הצליחו להילחם בקלות בנגיף ה-MERS. חברי הצוות הגישו בקשה לרשום פטנט על החלבון המשודרג, אך העולם התייחס להמצאה בשוויון נפש. MERS היא מחלה קטלנית, אבל הנגיף שמחולל אותה אינו מידבק במיוחד. עם הזמן התברר שהוא מהווה איום זניח, יחסית — פחות מאלף אנשים מתו מ-MERS מאז שהמחלה התגלתה לראשונה אצל בני אדם.

אבל בסוף 2019 נגיף הקורונה SARS-CoV-2 החל לחולל שמות בעולם. מקללן וחברי הצוות שלו נכנסו לפעולה ועיצבו חלבון ספייק 2P שמותאם באופן ייחודי לנגיף הזה. חברת מודרנה השתמשה

במידע שסיפקו מקללן ועמיתיו כדי לפתח חיסון ל-Covid-19. החיסון של מודרנה מכיל מולקולת RNA, שקיבלה הוראות ליצירת חלבון 2P.

חברות נוספות הלכו עד מהרה בעקבותיה. הן אימצו את חלבוני 2P לעיצוב החיסונים שלהן והתחילו לערוך ניסויים קליניים. כל שלושת החיסונים שהותרו עד כה לשימוש בארה"ב — של ג'ונסון אנד ג'ונסון, מודרנה ופיזר ביונטק — משתמשים בחלבון 2P.

שישה פרוליינים טובים משניים

היכולת של מקללן למצוא רמזים מצילי חיים במבנה הכימי של חלבונים זיכתה אותו בהערכה עצומה בקרב עמיתיו בתחום החיסונים. "הוא גאון", אמר הארי קלינטהאוז, מנהל בכיר בקרן ביל ומלינדה גייטס. "הוא צריך להתגאות בדבר האדיר שעשה למען האנושות".

אחרי שמקללן ועמיתיו מסרו את חלבון 2P לחברות תרופות, הוא חזר לבדוק אותו. ההיגיון שהנחה אותו היה פשוט: אם שני פרוליינים בלבד משפרים חיסון, סביר להניח הוספת פרוליינים תשפר אותו עוד יותר. "נראה הגיוני לנסות ליצור חיסון טוב יותר", אמר מקללן, היום פרופסור באוניברסיטת טקסס באוסטין.

מקללן ושני ביולוגים מאוניברסיטת טקסס, איליה פינקלשטיין וג'ניפר מיינארד, ייצרו במאסר במעבדות שלהם 100 חלבוני ספייק חדשים, שבכל אחד מהם שונתה אבן בניין אחת. בעזרת מימון מקרן גייטס הם ערכו ניסויים בכל אחד מהחלבונים האלה, ולאחר מכן שילבו את השינויים המבטיחים ביותר בחלבונים חדשים. בסופו של דבר הם ייצרו חלבון אחד שנותן מענה לכל דרישותיהם, שבו שני הפרוליינים של 2P וארבעה פרוליינים נוספים שנמצאו במקומות אחרים בפרוטאין. מקללן מכנה את חלבון הספייק החדש HexaPro, על שם ששת הפרוליינים שבו.

חברי הצוות גילו כי המבנה של HexaPro יציב יותר אפילו מזה של 2P. הוא חסין יותר ומסוגל לעמוד בפני חום וכימיקלים מזיקים. מקללן קיווה שבגלל קשיחותו ייווצר חיסון חזק יותר ושחיסונים המבוססים על HexaPro יהיו נגישים לאזורים רבים יותר בעולם, ובמיוחד למדינות מעוטות הכנסה או בעלות הכנסות בינוניות, שעד כה קיבלו רק חלק זעיר מהגל הראשון של החיסונים.

לשם כך הכינה אוניברסיטת טקסס הסדר רישוי ל-HexaPro, המאפשר לחברות ולמעבדות ב-80 מדינות מעוטות הכנסה ובעלות הכנסה בינונית להשתמש בחלבון הזה בחיסונים בלי לשלם תמלוגים. בה בעת ברוס איניס ועמיתיו ב-PATH חיפשו דרך להגדיל את היקף הייצור של חיסונים לקורונה. הם רצו חיסון שמדינות פחות עשירות יוכלו לייצר בכוחות עצמן.

קצת עזרה מתרנגולות

לייצור הגל הראשון של החיסונים נגד Covid-19 נדרשו מרכיבים מיוחדים ויקרים. לחיסון של מודרנה, למשל, שמבוסס על RNA, דרושות אבני בניין גנטיות בשם נוקליאוטידים וחומצה שומנית מיוחדת שעוטפת אותן. את החיסונים מהמרכיבים האלה יש ליצור במפעלים שהוקמו במיוחד לשם כך.

לעומת זאת, חיסונים נגד שפעת מיוצרים בשיטה שונה לגמרי. במדינות רבות יש מפעלים ענקיים שמייצרים חיסונים זולים, שבהם מוזרקם נגיפי שפעת לביצים של תרנגולות. הביצים מייצרות שפע העתקים של הנגיפים האלה, ועובדי המפעלים מחלצים את הנגיפים, מחלישים או ממיתים אותם ומחדירים אותם לחיסונים.

הצוות של PATH רצה לדעת אם מדענים יוכלו ליצור חיסון לקורונה, שגם אותו אפשר יהיה ליצור בעזרת ביצים.

מדענים מבית הספר לרפואה של המרכז הרפואי מאונט סיני יודעים לייצר חיסון כזה, בעזרת נגיף של מחלת ניוקאסל, שפוגע בעופות אך אינו מזיק לבני אדם.

זה שנים שמדענים עורכים ניסויים בנגיף ניוקאסל ויוצרים ממנו חיסונים למגוון מחלות. כדי לייצר חיסון למחלת האבולה, למשל, מדענים הוסיפו גן של האבולה למערך הגנים של נגיף ניוקאסל. לאחר מכן הם החדירו את הנגיף המהונדס לביצי תרנגולות. הנגיף התרבה בביצים במהירות והמדענים קיבלו נגיפי ניוקאסל עטופים בחלבוני אבולה.

המדענים במאונט סיני פעלו באופן דומה, אבל במקום חלבוני אבולה הם השתמשו בחלבוני ספייק של נגיף הקורונה. כשנודע להם על טכניקת ה-HexaPro הם השתמשו גם בה בנגיפי ניוקאסל. הנגיפים התכסו בחלבוני ספייק, רבים מהם בצורת טרום ההתכה הרצויה. הם כינו את הפרוטאין החדש NDV-HXP-S.

PATH ארגן ייצור של אלפי מנות NDV-HXP-S במפעל וייטנאמי, שבדרך כלל מייצר באמצעות ביצי תרנגולת חיסונים נגד שפעת. המפעל שלח באוקטובר את החיסונים שהתקבלו לניו יורק, והמדענים ממאונט סיני גילו כי NDV-HXP-S יוצר הגנה רבת עוצמה בעכברים ובאוגרים, אם כי עדיין לא היתה ברורה השפעתו על בני אדם.

לעוצמתו של החיסון יש יתרון נוסף: המדענים נזקקו למספר קטן יותר של נגיפים כדי לפתח מנה יעילה. מביצה אחת אפשר להפיק חמש עד עשר מנות NDV-HXP-S, לעומת מנה או שתיים של חיסון לשפעת.

PATH קישרה בין המדענים לבין יצרנים של חיסוני שפעת. ב-15 במארס הודיע מכון החיסונים של וייטנאם על תחילת הניסוי הקליני ב-NDV-HXP-S. שבוע לאחר מכן הלך בעקבותיו הארגון הפרמצבטי של ממשלת תאילנד וב-26 במארס הודיע מכון בוטאנטאן בברזיל שיבקש רשות להתחיל בניסויים קליניים משלו.

הצוות של מאונט סיני נתן ליצרנית החיסונים המקסיקאית Avi-Mex היתר לייצר את החיסון בצורת תרסיס אף, והחברה תתחיל לערוך ניסויים קליניים כדי לברר אם החיסון יעיל יותר בצורה הזאת.

מדאבי סונדר, מומחית לקניין אינטלקטואלי מבית הספר למשפטים באוניברסיטת ג'ורג'טאון, הזהירה ש-NDV-HXP-S אולי לא יעזור מיידית למדינות כמו ברזיל, שנפגעו קשה בגל הנוכחי של מגפת

הקורונה. "לא מדובר ב-16 מיליארד מנות", ציינה. עם זאת, סונדר אמרה שהאסטרטגיה הזאת תהיה חשובה לייצור חיסונים לטווח ארוך, לא רק נגד Covid-19 אלא גם נגד מגפות אחרות שעלולות להופיע בעתיד.

לאחרונה חזר מקללן ללוח השרטוט המולקולרי כדי לנסות ליצור גרסה שלישית של חלבון הספייק, שתהיה טובה יותר מ-HexaPro. "אין סוף לתהליך הזה", אמר. "מספר הפרמוטציות הוא כמעט אינסופי. בנקודה מסוימת חייבים לומר: 'זה הדור הבא'".

לכתבה של קרל זימר בניו יורק טיימס