



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

SARS-CoV-2, ΑΣΘΕΝΕΙΑ Covid-19: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Α. ΒΕΤΑ

Επιβλέπων: Αγγελίδης Χαράλαμπος

Ομότιμος Καθηγητής Γενικής Βιολογίας

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ «ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ (ΒΒΕ)»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ

SARS-CoV-2, ΑΣΘΕΝΕΙΑ Covid-19: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Α. ΒΕΤΑ

Επιβλέπων: Αγγελίδης Χαράλαμπος

Ομότιμος Καθηγητής Γενικής Βιολογίας

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022

«Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

ΟΙΚΟΝΟΜΟΥ Α. ΒΕΤΑ

SARS-CoV-2, ΑΣΘΕΝΕΙΑ Covid-19: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Ημερομηνία εξέτασης: 22 Ιουνίου 2022

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Επιβλέπων Καθηγητής

Αγγελίδης Χαράλαμπος,

Ομότιμος Καθηγητής Γενικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Ιωαννίνων

2. Μέλος επιτροπής

Βεζυράκη Πατρώνα,

Δ/ντρια - Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Ιωαννίνων

3. Μέλος επιτροπής

Κούκλης Παναγιώτης,

Επίκουρος Καθηγητής Γενικής Βιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Παν/μιο Ιωαννίνων

Η Διευθύντρια του Π.Μ.Σ

Βεζυράκη Πατρώνα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Μεταπτυχιακή Διατριβή εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Βασικές Βιοϊατρικές Επιστήμες» του τμήματος της Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, με κατεύθυνση «Βλαστικά κύτταρα – Γονιδιακή - Κυτταρική Θεραπεία (Αναγεννητική Ιατρική)».

Επιβλέπων καθηγητής ήταν ο Ομότιμος Καθηγητής της Γενικής Βιολογίας κος Αγγελίδης Χαράλαμπος, στον οποίο οφείλω ιδιαίτερες και θερμές ευχαριστίες για πολλούς λόγους. Μου έδωσε την ευκαιρία να διευρύνω τις γνώσεις μου παρακολουθώντας το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών αρχικά και στην συνέχεια με τίμησε με την εμπιστοσύνη του με το να μου αναθέσει το τόσο ενδιαφέρον και επίκαιρο θέμα. Καθ' όλη την διάρκεια, μου πρόσφερε την επιστημονική και τη ψυχολογική βοήθειά του για να μπορέσω να συνεχίσω. Η συμβολή του ήταν καθοριστική στο να καταφέρω να την ολοκληρώσω.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω από καρδιάς την Καθηγήτρια Φυσιολογίας κα Βεζυράκη Πατρώνα και νυν διευθύντρια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, για την ευκαιρία που μου έδωσε και τη δυνατότητα να παρακολουθήσω το πρόγραμμα σπουδών αλλά και την ώθηση να το ολοκληρώσω.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον κο Κούκλη Παναγιώτη, Επίκουρο Καθηγητή Γενικής Βιολογίας, για το ενδιαφέρον του και προθυμία του να είναι μέλος της εξεταστικής επιτροπής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον σύζυγό μου Βασίλη για την αμέριστη συμπαράσταση, βοήθεια και υπομονή του, και τα παιδιά μου Χριστόφορο, Αντώνη και Ελένη για το θάρρος και το κουράγιο που μου έδωσαν.

Ιωάννινα 2022

Οικονόμου Βέτα

Αφιερωμένο στον ξάδελφό μου Ιωάννη...

Τά πάντα ρεῖ καὶ οὐδὲν μένει
Ἡράκλειτος

Συντομογραφίες

ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
ADAM17	A Disintegrin And Metalloprotease 17
Ag-RDT	Antigen Rapid Diagnostic Test
AIDS	Acquired ImmunoDeficiency Syndrome
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIV	Avian Influenza Virus
ALS	Artificial liver support
APN	Aminopeptidase-N
AR	Androgen Receptor
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ARTI	Acute Respiratory Tract Infection
BBB	Blood Brain Barrier
BCG	Bacillus Calmette-Guerin
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDS	Coding Sequence
CFR	Case Fatality Rate
CK	Creatine Kinase
CK-MB	Creatine Kinase - MB
COVID	CoronaVirus Disease
CP	Covaescent Plasma
CRP	C Reactive Protein
CS	Cytokine Storm
CT scan	Computed Tomography Scan
CTD	C-Terminal Domain
DHT	Dihydrotestosterone
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation
DPP4	Dipeptidyl Peptidase 4
dsDNA	double strand DNA
dsRNA	double strand RNA
EC	European Committee
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EMA	European Medicines Agency
ERE	Estrogen Response Elements
FDA	Food and Drug Administration
FP	Fusion Peptide
GISAID	Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Heptad Repeat
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
ICU-MEΘ	Intensive Care Unit-Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
IFN	Interferon

IL	Interleukin
IVIg	Intravenous Ig
LDH	Lactate Dehydrogenase
LMWH	Low Molecular Weight Heparine
LRT	Lower Respiratory Tract
MAS	Macrophage Activation Syndrome
MERS	Middle East Respiratory Syndrome
miRNA	Micro RNA
m-pABS	mono-polyclonal Antibodies
MSC	Mesenchymal stem cells
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NSP	Non-Structural Protein
NTD	N-Terminal Domain
NT-proBNP	B-type natriuretic peptide
ORF	Open Reading Frame
PaO₂/FiO₂	Arterial oxygen partial pressure / Fractional inspired oxygen
PCNS	Post CoViD Neurological Syndrome
PDB	Protein Data Bank
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern
PRRs	Pattern Recognition Receptors
RAS	Renin-Angiotensin System
RBD	Receptor Binding Domain
RBM	Receptor Binding Motif
RNP	Ribonucleoprotein
RSV	Respiratory Syncytial Virus
RTC	Replication and Transcription Complex
RT-PCR	Real Time-Polymerase Chain Reaction
SaO₂	Arterial oxygen saturation
SARS-COV	Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus
sHLH	Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms
SP	Signaling Peptide
ssDNA	single strand DNA
ssRNA	single strand RNA
TM	Transmembrane
TMPPRS2	Transmembrane Serine Protease 2
TNF-α	Tissue Necrosis Factor
TnT	Troponin-T
URT	Upper Respiratory Tract
UTR	Untranslated Region
VLP	Virus-Like Protein
VOC	Variant of Concern
VOI	Variant of Interest

VUM	Variant Under Monitoring
WHO-ΠΟΥ	World Health Organization - Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΔΜΣ	Δείκτης Μάζας Σώματος
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΤΚΕ	Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ιοί είναι βιολογικοί παράγοντες που μολύνουν κύτταρα ενός οργανισμού/ξενιστή και στην συνέχεια αναπαράγονται μέσα σε αυτά αναγκάζοντας τα να παράγουν πανομοιότυπα αντίγραφα τους. Η όλη αυτή διαδικασία στον οργανισμό που προσβάλλουν εκφράζεται ως ασθένεια, η βαρύτητα της οποίας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως το είδος του ιού, τα κύτταρα (που προσβάλλουν), την έκταση της μόλυνσης, την αντίδραση/ανοσολογική απάντηση του οργανισμού κ.α.. Οι κοροναϊοί είναι ένα είδος ιών ικανό να προκαλέσουν σε θηλαστικά και πτηνά ασθένειες. Στον άνθρωπο προκαλούν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, άλλοτε ήπιες (π.χ. απλό κρυολόγημα) και άλλοτε θανατηφόρες (SARS, MERS). Επίσης ανάλογα τον τρόπο μετάδοσής τους αλλά και τον χρόνο αναπαραγωγής/επώασης τους είναι ικανοί να προκαλέσουν ενδημίες, επιδημίες αλλά και πανδημίες. Από τον Δεκέμβριο του 2019, που ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά, η παγκόσμια κοινότητα καλείται να αντιμετωπίσει έναν «καινούριο» κοροναϊό, τον SARS-CoV-2, ο οποίος προκαλεί στον άνθρωπο σοβαρή λοίμωξη στο αναπνευστικό σύστημα. Λόγω της γρήγορης και του τρόπου μετάδοσής του (αερογενώς, σταγονίδια), αλλά και των πολλών μεταλλάξεων που παρουσιάζει ο SARS-CoV-2, η ασθένεια που προκαλεί (Covid-19), προκάλεσε μια πανδημία, που η παγκόσμια κοινότητα προσπαθεί ακόμα να ελέγξει (Ιανουάριος 2022). Με αφορμή την πανδημία, η παγκόσμια ιατρική κοινότητα ένωσε τις δυνάμεις της για να την αντιμετωπίσει, χρησιμοποιώντας καινούριες θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως και καινοτόμες τεχνικές ανοσοποίησης (μονοκλωνικά αντισώματα, εμβόλια m-RNA, κ.α.).

Λέξεις κλειδιά: ιός, κοροναϊός, λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος, SARS-CoV-2, Covid-19.

SARS-CoV-2, Covid-19: Latest Data

SUMMARY

Viruses are biological agents that infect cells of an organism/host and then replicate within them, causing them to produce identical copies of themselves. This entire process in the organism they infect is expressed as a disease, the severity of which depends on factors such as the type of virus, the cells they infect, the extent of the infection, the reaction/immunological response of the organism, etc. Coronaviruses are a type of virus capable of causing disease in mammals and birds. In humans they cause respiratory infections, sometimes mild (e.g., simple cold) and sometimes fatal (SARS, MERS), and depending on their mode of transmission and the time of their reproduction/incubation, they can cause endemics, epidemics and pandemics. Since December 2019, when it was identified for the first time, the global community has been called upon to deal with a "new" coronavirus, SARS-CoV-2, which causes severe respiratory tract infection in humans. Due to its rapid and mode of transmission (airborne droplet), but also due to the many mutations that SARS-CoV-2 presents, the disease it causes (Covid-19), has caused a pandemic, which the world community is still trying to control (January 2022). In the case of the pandemic, the global medical community joined forces to tackle it, using new therapeutic approaches as well as innovative immunization techniques (monoclonal antibodies, m-RNA vaccines, etc.).

Key words: virus, coronavirus, respiratory tract infection, SARS-CoV-2, Covid-19, m-RNA, vaccines.

Πίνακας περιεχομένων

1. Γενικά για τους ιούς.....	1
1.2. Δομή των ιών	4
1.3. Ορολογία των ιών – Κατάταξη – Ονοματολογία.....	5
1.4. Κορονα(ο)ϊός	8
1.5. Ετυμολογία και ιστορία των κοροναϊών.	9
1.6. Προέλευση των κοροναϊών.....	10
1.7. Δομή των κοροναϊών.....	11
1.8. Κοροναϊός και ανθρώπινες λοιμώξεις	17
2. SARS-CoV-2.....	19
2.1 Εμφάνιση και εξάπλωση	19
2.2 Οργάνωση γονιδιώματος SARS-CoV-2.....	21
2.3 Η προέλευση και η εξέλιξη του SARS-CoV-2	24
2.4 Δομή και λειτουργίες της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2	27
2.5 HR1 και HR2	29
2.6 Η περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα (RBD)	29
2.7 Ο κύκλος ζωής του Sars-Cov-2	31
2.8 Ιστικός τροπισμός του SARS-CoV-2.....	32
2.9 Δυναμική της μετάδοσης του SARS-CoV-2.....	33
2.10 Μετάδοση του SARS-CoV-2 από τα ζώα στον άνθρωπο - Η θεωρία της διάχυσης.....	36
2.11 Παραλλαγές του ιού SARS-CoV-2 (Variants Of Concern -VOC).....	37
2.12 Παραλλαγή α (Alpha VOC).....	43
2.13 Παραλλαγή β (Beta VOC)	44
2.14 Παραλλαγή γ (Gamma VOC)	47
2.15 Παραλλαγή δ (Delta VOC)	48
2.16 Παραλλαγή Ο (Omicron VOC)	50
3. Covid-19	54
3.1 Διαδρομές μετάδοσης	58
3.2 Μοτίβα μετάδοσης.....	58
3.3 Κλινικό φάσμα - Συνήθη συμπτώματα	59
3.4 Συνήθεις επιπλοκές.....	61
3.5 Θνησιμότητα της νόσου Covid-19.....	62
3.6 Covid-19 - Ανοσοπαθολογία.....	62
3.7 Υπερφλεγμονή στη νόσο Covid-19	63
3.8 Άλλες επιπλοκές που παρατηρήθηκαν στη νόσο Covid-19.....	66
3.9 Παράγοντες πρόγνωσης.....	67

3.10 Αιματολογική και βιοχημική εκτίμηση.....	68
3.11 Δείγματα εξέτασης για τη νόσο Covid 19.....	68
3.12 Απεικονιστικές εξετάσεις.....	68
3.13 Προσεγγίσεις και τρόποι αντιμετώπισης της νόσου Covid-19.....	69
3.13.1 ACE2 ανοσοαποδεσμευτική ουσία.....	69
3.13.2 Θεραπεία με βάση τα κύτταρα.....	69
3.13.3 Θεραπεία με πλάσμα ανάρρωσης.....	70
3.13.4 Φαρμακευτική αντιμετώπιση της Covid-19.....	71
3.13.5 Κορτικοστεροειδή.....	72
3.13.6 Ανοσοθεραπεία για τη νόσο Covid-19.....	73
3.13.6.1 Ιντερφερόνες.....	73
3.13.6.2 Μονοκλωνικά & πολυκλωνικά αντισώματα.....	73
3.13.6.3 IVIg (ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη).....	74
3.13.6.4 BCG (Bacillus Calmette-Guerin).....	75
3.13.6.5 Θεραπεία με βλαστοκύτταρα.....	76
3.13.6.6 Αναστολείς της σηματοδότησης των κυτταροκινών.....	76
3.14 Προτεινόμενες Θεραπείες για τη νόσο Covid-19.....	79
3.14.1 Αντιϊκοί παράγοντες.....	79
3.14.1.1 Remdesivir.....	79
3.14.2 Νέα μόρια.....	80
3.14.3 Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα.....	80
3.14.3.1 Χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη.....	80
3.14.4 Αντιπηκτικά.....	81
3.15 Covid-19 και επιπλοκές σε όργανα - συστήματα.....	81
3.15.1 Νευρικό σύστημα.....	81
3.15.2 Καρδιά.....	86
3.15.2.1 Μυοκαρδίτιδα.....	86
3.15.2.2 Καρδιακή βλάβη.....	87
3.15.2.3 Αρρυθμίες.....	88
3.15.2.4 Φλεβική Θρομβοεμβολή.....	88
3.15.2.5 Μεταβολικό Σύνδρομο.....	88
3.16 Είναι η νόσος Covid-19 ευαίσθητη ως προς το φύλο;.....	89
4. Εμβόλια και νόσος Covid-19.....	92

Ευρετήριο εικόνων

Εικόνα 1. HIV (Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)	2
Εικόνα 2. Ιός του κίτρινου πυρετού	2
Εικόνα 3. Ιός της ηπατίτιδας C	3
Εικόνα 4. Ιός της πολιομυελίτιδας	3
Εικόνα 5. Ιός ιλαράς	4
Εικόνα 6. Τρισδιάστατη απεικόνιση του ιού που προκαλεί τη λύσσα και ενός βακτηριοφάγου	6
Εικόνα 7. Ιός Ebola	6
Εικόνα 8. Η ταξινόμηση κατά Baltimore των ιών βασίζεται στη μέθοδο σύνθεσης του ιϊκού mRNA.	7
Εικόνα 9. Απεικόνιση ενός κοροναϊού στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο	9
Εικόνα 10. Χρονοδιάγραμμα για την έρευνα του κοροναϊού.	10
Εικόνα 11. Η προέλευση των ανθρώπινων κοροναϊών με τους πιθανούς ενδιάμεσους φορείς.....	11
Εικόνα 12. Η δομή του ιού SARS-CoV-2 και της πρωτεΐνης ACE2	13
Εικόνα 13. Το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο-κοροναϊός (SARS-CoV) εισέρχεται στα κύτταρα στόχους μέσω μιας ενδοσωμικής οδού.	16
Εικόνα 14. Απεικόνιση της πρωτεΐνης S.....	17
Εικόνα 15. Χρονοδιάγραμμα των βασικών γεγονότων της επιδημίας Covid-19.	20
Εικόνα 16. Γνωστές δομές για τις πρωτεΐνες SARS-CoV-2 και θέση μετάλλαξης της πρωτεΐνης SARS-CoV-2 spike.....	23
Εικόνα 17. Φυλογενετικό δέντρο των αλληλουχιών του γονιδιώματος πλήρους μήκους των SARS-CoV-2, SARS-CoVs και άλλων betacoronaviruses.	27
Εικόνα 18. Κύκλος ζωής του SARS-CoV-2.	31
Εικόνα 19. Προτεινόμενες διαδρομές μετάδοσης του κοροναϊού του Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2).	35
Εικόνα 20. Υποθέσεις διάχυσης του SARS-CoV-2 στον άνθρωπο.	37
Εικόνα 21. Μεταλλάξεις που εντοπίστηκαν στους ανθρώπινους κοροναϊούς.	40
Εικόνα 22. Γιατί εμφανίζονται τώρα τόσες πολλές μεταλλάξεις του κοροναϊού;	41
Εικόνα 23. Περιφέρειες στις οποίες έχουν αναφερθεί ανησυχητικές παραλλαγές.....	43
Εικόνα 24. Σχηματικό διάγραμμα που δείχνει τις μεταλλάξεις αιχμής των πέντε ανησυχητικών παραλλαγών (VOC).	51

Εικόνα 25. Τίτλοι εξουδετέρωσης πλάσματος έναντι πρωτοτύπου, βήτα, δέλτα και Omicron SARS-CoV-2	53
Εικόνα 26. Πανδημίες που προκαλούνται από ορισμένους από τους ιούς που σχετίζονται με την αναπνευστική οδό και η προκύπτουσα θνησιμότητα.....	55
Εικόνα 27. Χρονοδιάγραμμα των πανδημιών γρίπης που προκλήθηκαν από τον ιό H1N1 του 1918 και τους απογόνους του.	55
Εικόνα 28. Τυπικά συμπτώματα νόσου Covid-19.	60
Εικόνα 29. Μια οπτική αναπαράσταση της πορείας της ασθένειας Covid-19.	61
Εικόνα 30. Θεραπευτικές προσεγγίσεις στο Covid-19.	64
Εικόνα 31. Ανοσοπαθολογία της νόσου Covid-19.....	66
Εικόνα 32. Πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις κατά του SARS-CoV-2.....	78
Εικόνα 33. Πιθανές οδοί εισόδου του SARS-CoV-2 στον εγκέφαλο.....	82
Εικόνα 34. Η μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε παθολογία του εγκεφάλου μέσω πιθανών άμεσων και έμμεσων μηχανισμών.	85
Εικόνα 35. Καρδιαγγειακές βλάβες της νόσου Covid-19.	87
Εικόνα 36. Η ρύθμιση της σοβαρότητας και θνησιμότητας της Covid-19 από τις ορμόνες του φύλου.....	90
Εικόνα 37. Σχηματική περιγραφή πιθανών μηχανισμών με τους οποίους ο SARS-CoV-2 οδηγεί σε διαφορετική έκβαση σε άνδρες και γυναίκες.....	91
Εικόνα 38. Περίληψη της ανάπτυξης του εμβολίου SARS-CoV-2 στο μέλλον.	94
Εικόνα 39. Τα εμβόλια κλινικής ανάπτυξης για το Covid-19.....	96

Ευρετήριο πινάκων

Πίνακας 1. Λειτουργία 16 μη δομικών πρωτεϊνών (NSPs) που μεταφράστηκαν από το γονιδίωμα του CoV-2.....	22
Πίνακας 2. Ανησυχητικές παραλλαγές (VOC) στις 31 Αυγούστου 2021.....	42
Πίνακας 3. Ομοιότητες αλληλουχίας SARS-CoV-2.....	57
Πίνακας 4. Περίληψη των πλατφορμών ανάπτυξης εμβολίων SARS-CoV-2.....	95

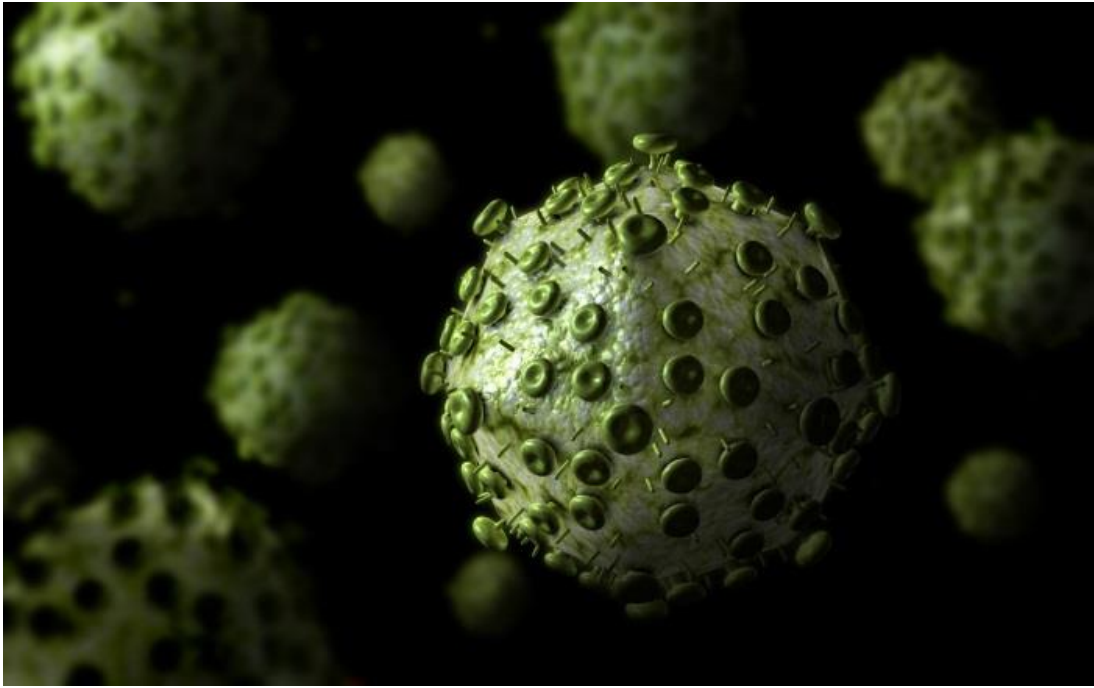
1. Γενικά για τους ιούς.

Ο άνθρωπος κατά την διάρκεια της ζωής του θα έρθει σε επαφή με ένα πλήθος παθογενετικών παραγόντων οι οποίοι θα διαταράξουν άλλοτε λιγότερο και άλλοτε περισσότερο το ισοζύγιο αλλά και την δυναμική της σωματικής και πνευματικής – ψυχικής του υγείας. Οι παράγοντες αυτοί ποικίλουν τόσο σε είδος όσο και στη συχνότητα αλλά και στη σοβαρότητα με την οποία προσβάλλουν. Ένας κοινός αλλά και συχνός παθογενετικός παράγοντας που προσβάλλει τον άνθρωπο δημιουργώντας του από ασήμαντα έως και εξαιρετικά επικίνδυνα (ενίοτε και μοιραία) προβλήματα είναι και οι ιοί.

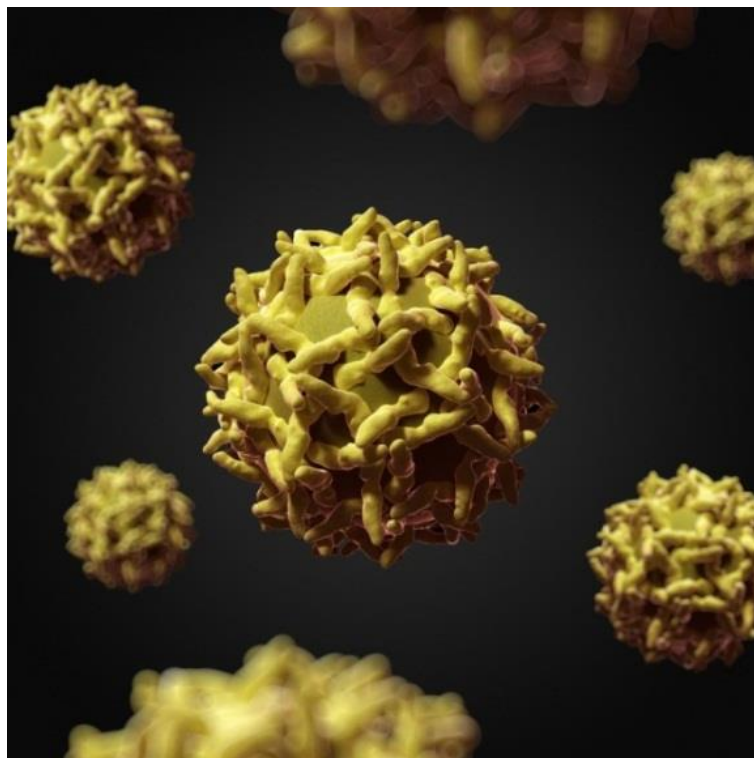
Τον 19ο αιώνα οι επιστήμονες πίστευαν πως οι ιοί ήταν δηλητήριο που έριχναν μερικά ζωικά είδη. Σε αυτήν την λανθασμένη παρατήρηση οφείλουν και το όνομα τους, αφού η λέξη ιός προέρχεται από τη λέξη «ίημι» που σημαίνει ρίχνω και αναφέρεται στο ζωικό αυτό δηλητήριο. (*Γεώργιος Φιλιούσης, Εισαγωγή στην Ιολογία*) Οι ιοί είναι διηθητικοί βιολογικοί παράγοντες που αναπαράγονται στο εσωτερικό των κυττάρων ξενιστών. Όταν ένα κύτταρο-ξενιστής μολυνθεί από έναν ιό, αναγκάζεται να παράγει πολλές χιλιάδες πανομοιότυπα αντίγραφα του αρχικού ιού, με εξαιρετικά μεγάλη ταχύτητα. (*Dimmock, Easton and Leppard, 2007*) Ο ιός δρα μολύνοντας τα κύτταρα ενός οργανισμού, ενσωματώνοντας το γενετικό του υλικό στο γονιδίωμα αυτών και χρησιμοποιεί για τον πολλαπλασιασμό του τους μηχανισμούς αντιγραφής, μεταγραφής και μετάφρασης του κυττάρου, όπως και τα περισσότερα ένζυμα που χρειάζεται για την επιβίωση του.

Η προέλευση των ιών γενικά μας είναι άγνωστη. Εικάζεται ότι μερικοί μπορεί να έχουν εξελιχθεί από πλασμίδια - κομμάτια DNA που μπορούν να μετακινούνται μεταξύ κυττάρων- ενώ άλλοι μπορεί να έχουν εξελιχθεί από βακτήρια. Κατά γενική αποδοχή οι ιοί μεταλλάσσονται και εξελίσσονται και η μελέτη του γενετικού υλικού διαφόρων ιών έδειξε περισσότερες ομοιότητες με το γενετικό υλικό των ξενιστών τους παρά με το γενετικό υλικό άλλων ιών. Το γεγονός επίσης ότι τα γονιδιώματα τους έχουν σημαντικές ομοιότητες με ορισμένα κυτταρικά γενετικά στοιχεία (όπως τα πλασμίδια και τα μεταθετά στοιχεία), υποδεικνύει ότι οι ιοί προέρχονται από τμήματα κυτταρικού νουκλεϊκού οξέος με εξειδικευμένη δομή.

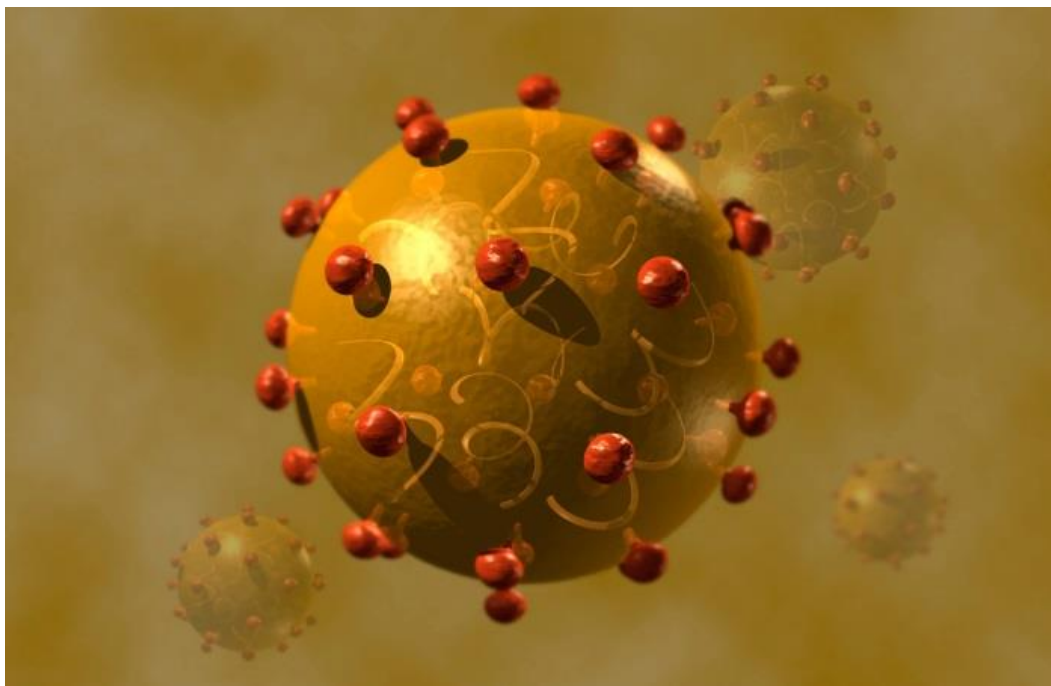
Οι επιστήμονες χρησιμοποιούν την ακτινογραφική απεικόνιση με κρυσταλλογραφία και την τρισδιάστατη αναδόμηση ώστε να αποδώσουν με απόλυτη ακρίβεια το σχήμα και τη δομή των επικίνδυνων ιών.



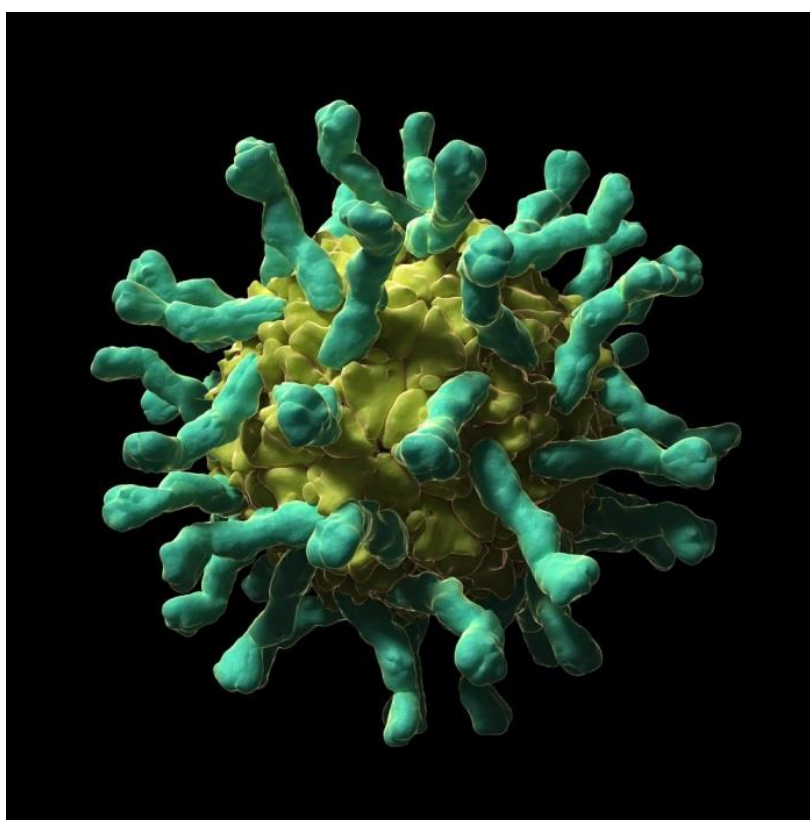
Εικόνα 1. HIV (Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας) (ΟηMed, 2014)



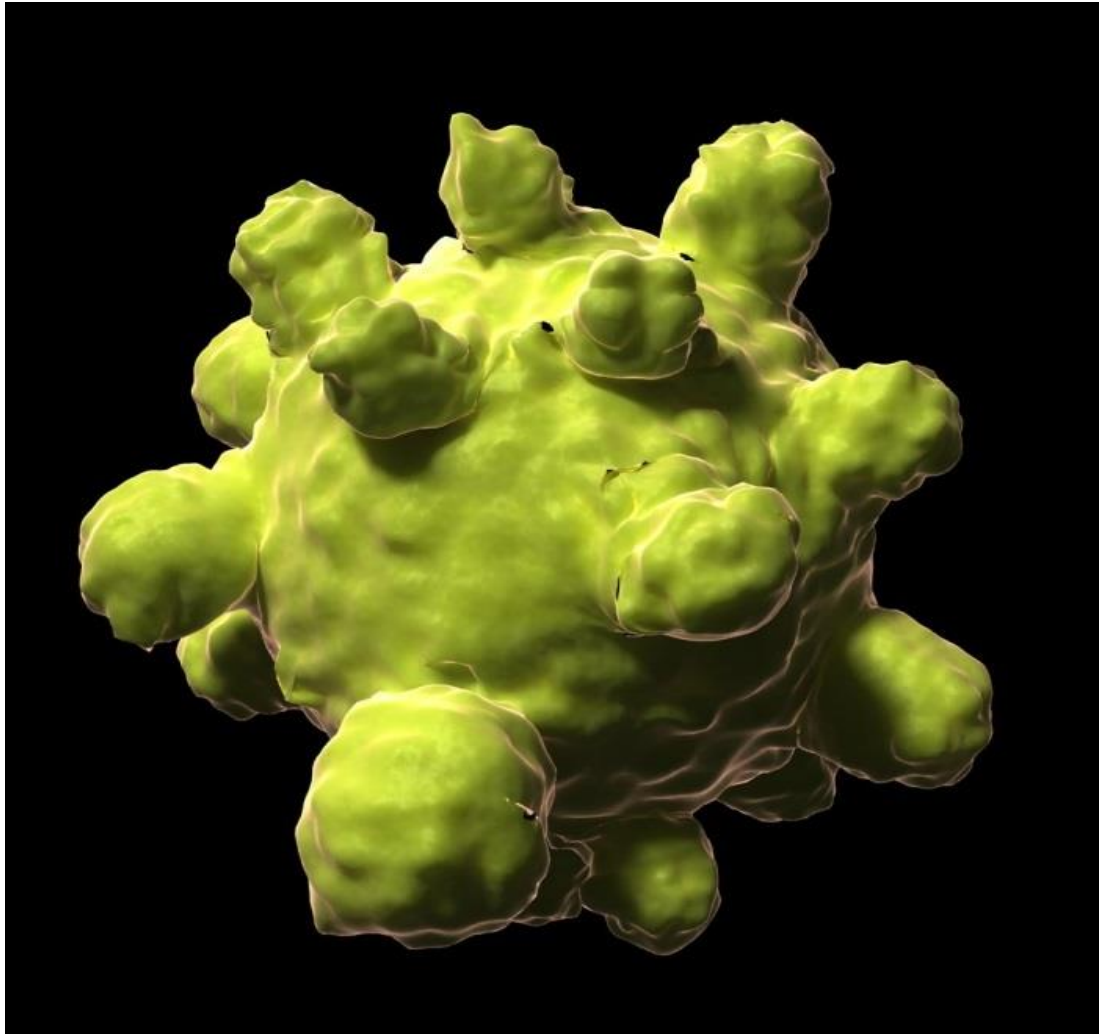
Εικόνα 2. Ιός του κίτρινου πυρετού (ΟηMed, 2014)



Εικόνα 3. Ιός της ηπατίτιδας C (OnMed, 2014)



Εικόνα 4. Ιός της πολιομυελίτιδας (OnMed, 2014)



Εικόνα 5. Ιός ιλαράς (OnMed, 2014)

1.2. Δομή των ιών

Δομικά οι ιοί είναι σωματίδια που αποτελούνται από ένα πρωτεϊνικό περίβλημα, μέσα στο οποίο υπάρχει το γενετικό τους υλικό. Αυτό είναι συνήθως ένα μόριο νουκλεϊκού οξέος (DNA, ή RNA) που μπορεί να είναι μονόκλωνο ή δίκλωνο, κυκλικό (αλυσίδα), γραμμικό ή και σε χωριστά τμήματα. Το πρωτεϊνικό περίβλημα ονομάζεται καψίδιο, είναι ποικίλου σχήματος (ελικοειδές, ραβδοειδές, πολυεδρικό ή συνδυασμός) και αποτελείται από πολλές υπομονάδες ενός είδους πρωτεΐνης, ενώ η διάμετρός του ποικίλλει μεταξύ 10 και 300 nm (οι ιοί είναι περίπου όσο το 1/100 του μεγέθους των βακτηρίων). Μερικοί ιοί που προσβάλλουν ζωικά κύτταρα έχουν εξωτερικά του καψιδίου ένα μεμβρανώδες περίβλημα (έλυτρο), που αποτελείται τόσο από υλικό του ιού όσο και του ξενιστή, (δηλαδή λιπίδια, πρωτεΐνες και υδατάνθρακες), όπου σε μερικά συνυπάρχουν και προεξοχές που μοιάζουν με αγκάθια. Μερικοί από τους ιούς που προσβάλλουν κύτταρα βακτηρίων (βακτηριοφάγοι ή απλά φάγοι) έχουν πιο περίπλοκα καψίδια, που αποτελούνται από πολύπλοκες κεφαλές και ουρές, με τις οποίες προσκολλώνται στα βακτήρια. Οι ιοί

μεταδίδονται με πολλούς και διαφορετικούς τρόπους. Όπως πολλοί ιοί είναι ειδικοί ως προς το είδος του ξενιστή ή του ιστού που προσβάλλουν, έτσι κάθε είδος ιού στηρίζεται σε μια συγκεκριμένη μέθοδο για τον πολλαπλασιασμό. Εξαιτίας αυτού, υπήρξε πολλή συζήτηση για το αν οι ιοί είναι πραγματικά "ζωντανοί" οργανισμοί. Επίσης, οι κανόνες κατάταξης των ιών σε είδη, ή από πού προέρχονται, είναι ελαφρώς διαφορετικοί. Για παράδειγμα, ενώ τα είδη των φυτών, των ζώων ή των βακτηρίων συνήθως ομαδοποιούνται σύμφωνα με φυσικά και γενετικά χαρακτηριστικά, τα είδη ιών (υπάρχουν πάνω από 3.600) μπορούν επίσης να ομαδοποιηθούν ανάλογα με τον τύπο ξενιστή που προσβάλλουν.

Παρά την ικανότητα κάποιων ιών να κλωνίζουν την υγεία μας, η ίδια η ικανότητά τους να εισάγουν γενετικό υλικό σε κύτταρα ξενιστών έχει γίνει ένα ανεκτίμητο εργαλείο. Στην πραγματικότητα, πολλοί ιοί δεν επηρεάζουν τους ανθρώπους ή δεν είναι παθογόνοι, δηλαδή, δεν προκαλούν κάποια ασθένεια. Μερικοί από αυτούς τους μη παθογόνους ιούς όπως οι αδενο - σχετιζόμενοι ιοί έχουν καταστεί ένα σημαντικό εργαλείο για την κατανόηση του τρόπου λειτουργίας του ανθρώπινου γονιδιώματος και για τη διερεύνηση και εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας λόγω της ικανότητας ενός ιού να αναπαράγει το DNA ή το RNA στα κύτταρα του ξενιστή του.

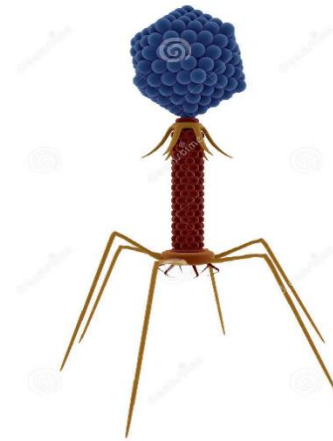
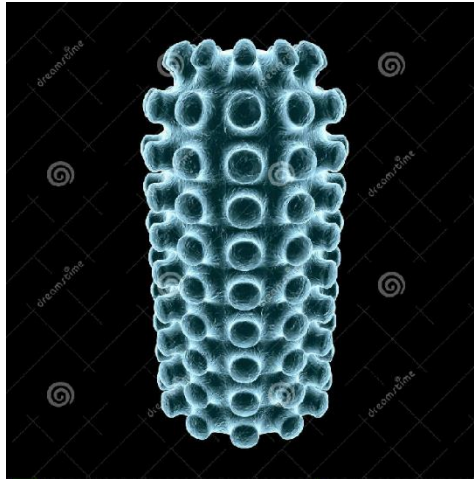
Αυτή η ιδιότητα, η ίδια που καθιστά τους παθογόνους ιούς τόσο βλαβερούς για τον ξενιστή τους, τώρα χρησιμοποιείται στη γονιδιακή θεραπεία χρησιμοποιώντας ιούς ως φορείς για να μεταφέρουν υγιή γονίδια για να αντικαταστήσουν τα ελαττωματικά. Οι αδενο - σχετιζόμενοι ιοί είναι μοναδικοί μιας και ανήκουν σε μια ομάδα ιών που απαιτούν την παρουσία ενός "βοηθητικού" ιού ώστε να προκαλέσουν κάποια νόσο. Για το λόγο αυτό, οι αδενο-σχετιζόμενοι ιοί δεν έχει βρεθεί να προκαλούν ασθένειες στον άνθρωπο. Έτσι, ενώ είναι αλήθεια ότι οι ιοί είναι η αιτία πολλών ασθενειών, η αυξανόμενη γνώση μας για αυτούς και τον τρόπο αναπαραγωγής τους άνοιξε επίσης την πόρτα στην χρήση τους για θεραπευτικούς σκοπούς. (Pfizer, 2020)

1.3. Ορολογία των ιών – Κατάταξη – Ονοματολογία

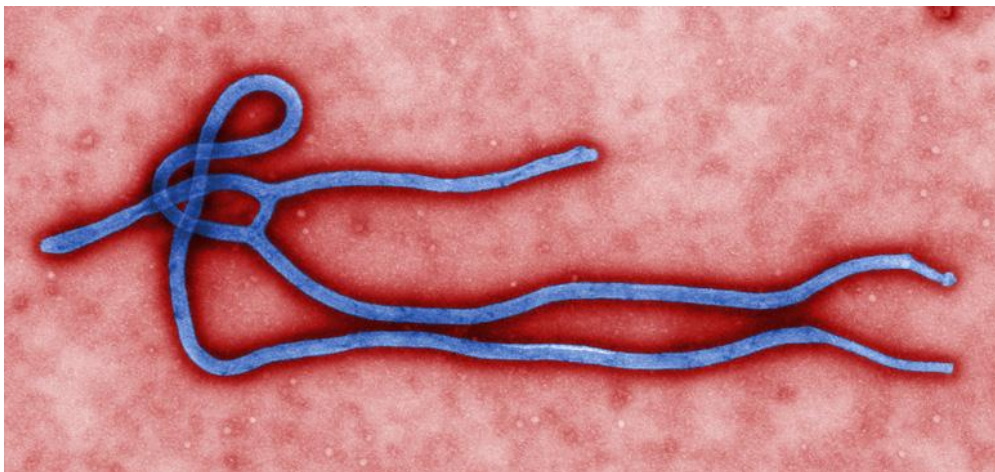
- Βίριο (Virion) : Το σύνολο του ιού.
- Καψίδιο (Capsid): Ο πρωτεϊνικός σχηματισμός που περιβάλλει το νουκλεϊκό οξύ. Προστατεύει το νουκλεϊκό οξύ από τις νουκλεάσες του αίματος. Συμμετέχει στο μηχανισμό προσκόλλησης και διείσδυσης του ιού στο κύτταρο ξενιστή.
- Νουκλεοκαψίδιο (Nucleocapsid): Νουκλεϊκό οξύ και καψίδιο .
- Καψομερή (Capsomeres) : Οι δομικές πρωτεΐνες του καψιδίου. Τα δομικά αυτά στοιχεία προσδίδουν συμμετρία στον ιό.

Η κατάταξη των ιών μπορεί να γίνει με βάση :

- a. Τη συμμετρία του καψιδίου. Με βάση αυτή την κατάταξη έχουμε ιούς:
 - Κυβικής (πολυεδρικής) συμμετρίας (αδενοϊός)
 - Ελικοειδούς συμμετρίας (ιός της λύσσας, ιός Ebola)
 - Σύνθετης συμμετρίας (βακτηριοφάγοι)
 - Ιούς με φάκελο (ιός της γρίπης)

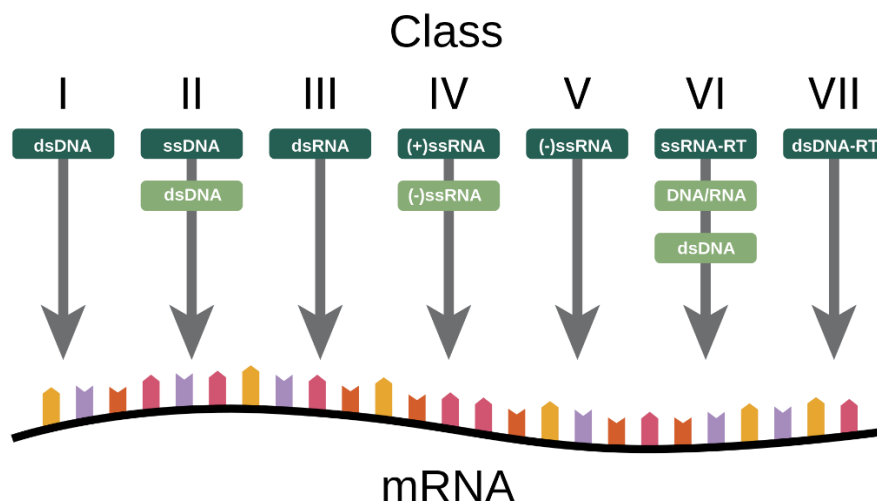


Εικόνα 6. Τρισδιάστατη απεικόνιση του ιού που προκαλεί τη λύσσα και ενός βακτηριοφάγου (ID 80619984 © Kateryna Kon | Dreamstime.com & ID 5498920 © Sebastian Kaulitzki | Dreamstime.com)



Εικόνα 7. Ιός Ebola (CDC)

- b. Τον ξενιστή που προσβάλλουν. Με αυτή την ταξινόμηση κατατάσσονται σε ιούς:
- Βακτηρίων (βακτηριοφάγοι)
 - Φυτών
 - Ζώων
- c. Το γενετικό τους υλικό που έχει σαν αποτέλεσμα την ταξινόμηση τους σε ομάδες που ονομάζονται : τάξη, οικογένεια, γένος, είδος, τύπος, στέλεχος. Η κατάταξη τους με βάση το γενετικό τους υλικό τους διαχωρίζει σε 6 κατηγορίες (Κατάταξη κατά David Baltimore)
- Απλής έλικας - DNA ιοί (Parvoviridae).
 - Διπλής έλικας - DNA ιοί . Στην κατηγορία αυτή με ιδιαίτερη σημασία για την κτηνιατρική ανήκουν οι ιοί Poxviridae, Herpesviridae, Herpadnaviridae, Adenoviridae, Papovaviridae.
 - Διπλής έλικας - RNA ιοί. (εδώ ανήκουν οι ιοί Reoviridae -επίσης με ιδιαίτερη σημασία για την κτηνιατρική).
 - Απλής έλικας - RNA ιοί θετικής πολικότητας (στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι Picornaviridae, Caliciviridae, Astroviridae, Coronaviridae, Flaviviridae, Togaviridae - και αυτοί με ιδιαίτερη σημασία για την κτηνιατρική).
 - Απλής έλικας - RNA ιοί αρνητικής πολικότητας (ιοί των οικογενειών Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Filoviridae).
 - Απλής έλικας - RNA με ενδιάμεση αναπαραγωγή DNA (Retrovirus).



Εικόνα 8. Η ταξινόμηση κατά Baltimore των ιών βασίζεται στη μέθοδο σύνθεσης του ιϊκού mRNA. (Thomas Spletstoeser, Wikipedia Commons)

Τόσο οι DNA όσο και οι RNA ιοί κατατάσσονται σε τάξη, οικογένεια (με βάση την μορφολογία, την ανθεκτικότητα, το γένωμα, την αντιγονικότητα και την παθογένεια), γένος (με βάση τα κοινά χαρακτηριστικά του γενώματος), είδος (με βάση περισσότερα κοινά χαρακτηριστικά γενώματος από ότι στο γένος), τύπος (με βάση κοινά μορφολογικά και ορολογικά χαρακτηριστικά), στέλεχος (με βάση κοινά μορφολογικά και ορολογικά χαρακτηριστικά). Η επίσημη ονοματολογία των ιών αποδίδεται από τη διεθνή επιτροπή ταξινόμησης των ιών International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV).

Βασικές ομάδες ονοματολογίας είναι η τάξη, η οικογένεια, το γένος, το είδος, ο τύπος και το στέλεχος. Η τάξη φέρει την κατάληξη – *virales*, η οικογένεια φέρει την κατάληξη – *viridae*, το γένος φέρει την κατάληξη – *virus* ενώ το είδος, ο τύπος και το στέλεχος αποδίδονται με ονομασίες στην Αγγλική γλώσσα. Πιο ειδικά και όσο αφορά το είδος, αυτό αποδίδεται με βάση:

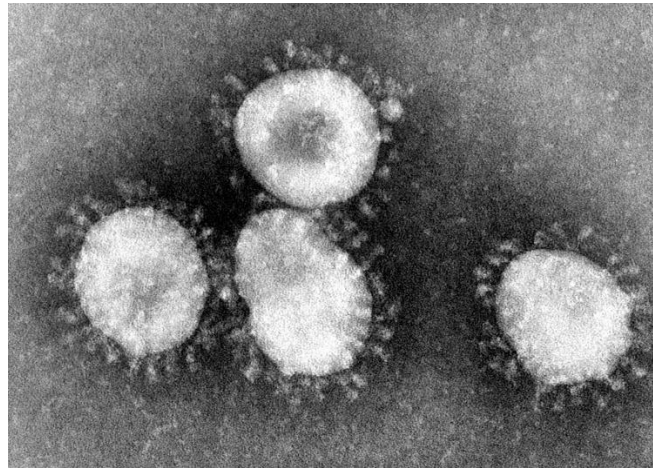
- a) την ασθένεια που προκαλούν (ιός της ιλαράς, ιός του αφθώδους πυρετού, ιός της μωσαϊκής του καπνού)
- b) τη γεωγραφική περιοχή της αρχικής εστίας (ιός Ebola, ιός της ασθένειας του Newcastle)
- c) το σχήμα ή το μέγεθος (Corona ιός, Parvo ιός)
- d) το όνομα του ερευνητή που έκανε την αρχική απομόνωση (ιός Epstein-Barr)
- e) τον ιστό της αρχικής απομόνωσης (αδενοειδείς: adenovirus) **(Γεώργιος Φιλίουσης, Εισαγωγή στην Ιολογία)**

1.4. Κορονα(ο)ϊός

Οι **κοροναϊοί** ή **κορονοϊοί** είναι οικογένεια RNA ιών που μπορούν να προκαλέσουν ασθένειες σε θηλαστικά και πτηνά. Σε ανθρώπους και πτηνά προκαλούν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος οι οποίες μπορούν να κυμαίνονται από ήπιες έως θανατηφόρες. Οι ήπιες ασθένειες στον άνθρωπο περιλαμβάνουν ορισμένες περιπτώσεις κοινού κρυολογήματος (που μπορούν να προκληθούν επίσης και από άλλους ιούς, κυρίως ρινοϊούς), ενώ στις θανατηφόρες περιπτώσεις συγκαταλέγονται το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (διεθνώς γνωστό και ως SARS, 2002 στην Κίνα), το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής το 2012 (MERS) και το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (ασθένεια Covid-19) η οποία προκάλεσε την πανδημία κοροναϊού το έτος 2019 και συνεχίζεται έως και σήμερα (2022). Στις αγελάδες και στους χοίρους προκαλούν διάρροια, ενώ στα ποντίκια προκαλούν ηπατίτιδα και εγκεφαλομυελίτιδα.

Οι κοροναϊοί ανήκουν στην υποοικογένεια Orthocoronavirinae της οικογένειας Coronaviridae και γένος *Pisuviricota*. **(Taxonomy History, 2020)** Πρόκειται για ιούς με περίβλημα και φέρουν ως γονιδίωμα ένα μονόκλωνο RNA θετικής(+) πολικότητας. **(Murray,2012)** Το μέγεθος του γονιδιώματος των κοροναϊών κυμαίνεται από 26 έως 32

χιλιάδες βάσεις, ένα από τα μεγαλύτερα ανάμεσα στους ιούς RNA. (Woo *et al.*, 2010) Οι χαρακτηριστικές ακτίνες αποτελούνται από πρωτεϊνικά πεπλομερή, τα οποία θα καθορίσουν τον τροπισμό του ιού. Για παράδειγμα, στον ιό του SARS οι πρωτεΐνες S προσκολλώνται στο μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2. (Li, 2005) Άλλες πρωτεΐνες είναι οι E (στο έλυτρο), M (στη μεμβράνη), και N στο πυρηνικό καψίδιο. Το πρωτεϊνικό στέμμα των κοροναϊών, σε αντίθεση με αυτό άλλων ιών, αντέχει στις συνθήκες του γαστρεντερικού συστήματος. (Murray, 2012)



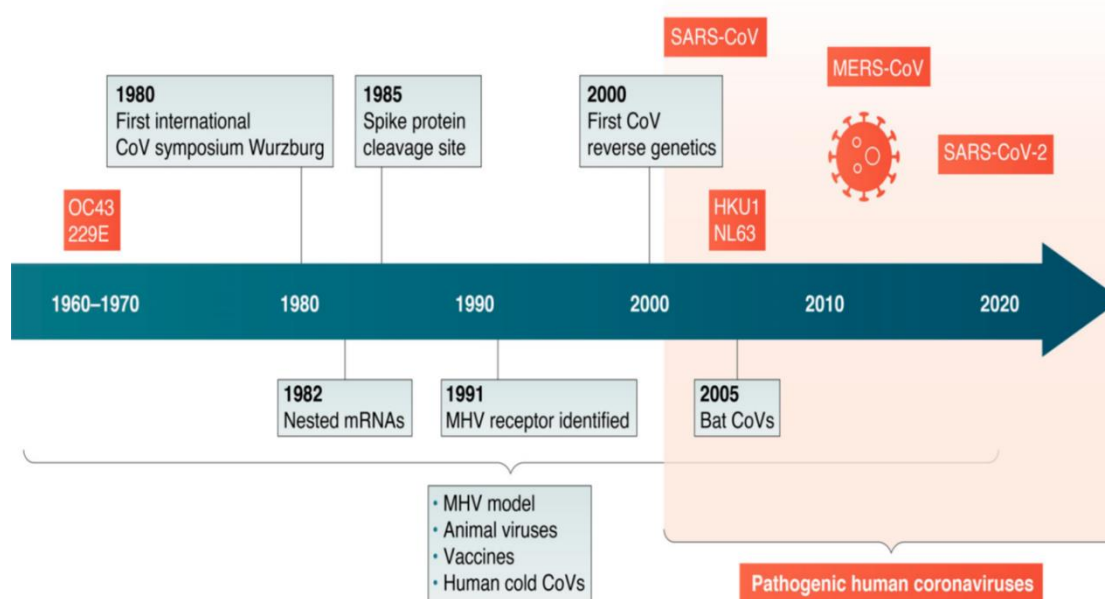
Εικόνα 9. Απεικόνιση ενός κοροναϊού στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (CDC/Dr. Fred Murphy)

1.5. Ετυμολογία και ιστορία των κοροναϊών.

Η ονομασία "κοροναϊός" προέρχεται από την Λατινική λέξη "corona", που σημαίνει "στέμμα", την οποία δανείζεται από την ελληνική λέξη "κορώνη". (Merriam-webster.com, 2020) Το όνομα αποδόθηκε από τους Almeida και Tyrrell οι οποίοι παρατήρησαν και μελέτησαν για πρώτη φορά τους ανθρώπινους κοροναϊούς. (Tyrrell and Fielder, 2002) Η λέξη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1968 από μία άτυπη ομάδα ιολόγων στο περιοδικό Nature για να αναφέρουν μία καινούργια οικογένεια ιών. (Virology: Coronaviruses, 1968) Το όνομα τους αποδόθηκε από την χαρακτηριστική όψη τους στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο όπου διακρίνονται εξογκώματα περιμετρικά της επιφάνειάς του σαν στέμμα. (Sturman and Holmes, 1983) Η επιστημονική ονομασία κοροναϊός έγινε δεκτό σαν όρος από τη ICTV το 1971. (Lalchandama, 2020a) Οι πρώτες αναφορές λοίμωξης από κοροναϊό σε ζώα σημειώθηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1920, όταν εμφανίστηκε στη Βόρεια Αμερική οξεία αναπνευστική λοίμωξη σε οικόσιτα κοτόπουλα. (Estola, 1970)

Οι ανθρώπινοι κοροναϊοί ανακαλύφθηκαν τη δεκαετία του 1960 (Kahn and McIntosh, 2005- Mahase, 2020) χρησιμοποιώντας δύο διαφορετικές μεθόδους στο Ηνωμένο Βασίλειο και τις Ηνωμένες Πολιτείες. (Monto, 1984) Οι Kendall, Bynoe και Tyrrell το 1961 απομόνωσαν έναν ξεχωριστό κοινό ιό κρυολογήματος που

ονομάστηκε B814. (*Kendall, Bynoe and Tyrrell, 1962- David Tyrrell, 2005,- OBITUARY NOTICES, 1969*) Ο ιός δεν μπορούσε να καλλιεργηθεί χρησιμοποιώντας τις κλασικές τεχνικές που είχαν χρησιμοποιήσει επιτυχώς σε ρινοϊούς, αδενοϊούς και άλλους γνωστούς ιούς κοινού κρυολογήματος. Το 1965, οι Bynoe και Tyrrell πέτυχαν να καλλιεργήσουν τον νέο ιό μέσω της καλλιέργειας οργάνων ανθρώπινης εμβρυϊκής τραχείας. (*Tyrrell and Bynoe, 1965*) Η νέα μέθοδος καλλιέργειας εισήχθη στο εργαστήριο από τον Μπέρτιλ Χούρν. (*Tyrrell and Fielder, 2002*) Ο απομονωμένος ιός όταν εμβολιάστηκε ενδορινικά σε εθελοντές προκάλεσε κρυολόγημα και αδρανοποιήθηκε από αιθέρα που έδειξε ότι είχε φάκελο λιπιδίων. (*Kendall, Bynoe and Tyrrell, 1962,- Hagan,1988*) Οι Hamre και Procknow στο Πανεπιστήμιο του Σικάγο απομόνωσαν ένα νέο ιό από φοιτητές ιατρικής το 1962. Απομόνωσαν και μεγάλωσαν τον ιό σε καλλιέργεια ιστών νεφρών, ονομάζοντάς τον 229E. Ο νέος ιός προκάλεσε κρυολόγημα στους εθελοντές και, όπως το B814, απενεργοποιήθηκε από τον αιθέρα. (*Hamre and Procknow, 1966*) Οι Almeida και Tyrrell έκαναν σύγκριση των ιικών δομών B814 και 229E το 1967. (*Brocklehurst, 2020,- Almeida, 2008*) Χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, οι ιοί αποδείχθηκε ότι σχετίζονται μορφολογικά με το γενικό σχήμα τους και τις διακριτικές αιχμές που μοιάζουν με ακίδα. (*Almeida and Tyrrell, 1967*)

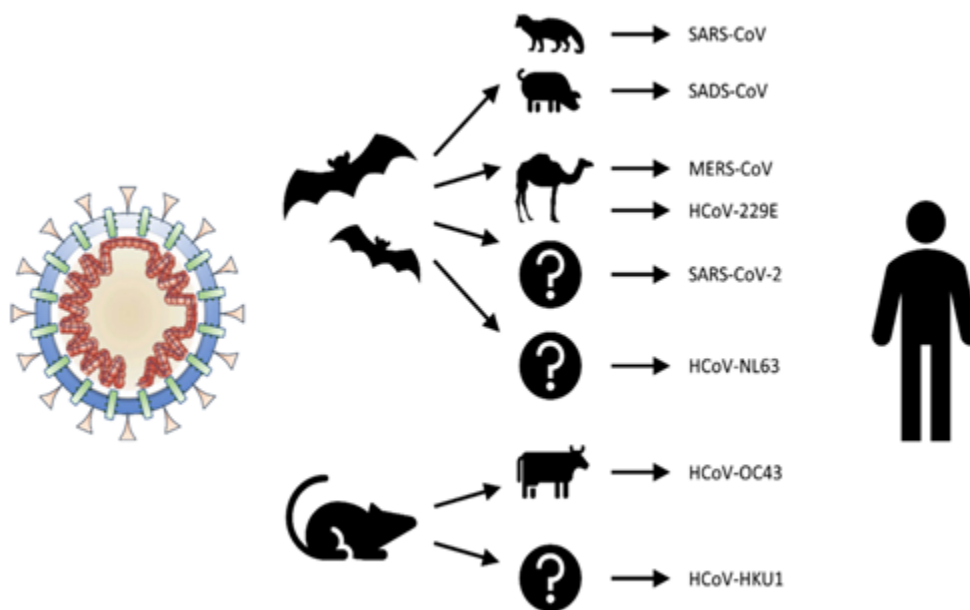


Εικόνα 10. Χρονοδιάγραμμα για την έρευνα του κοροναϊού. Τα κύρια ευρήματα στην έρευνα για τον κοροναϊό (γκρίζα κουτιά) καθώς και η ταυτοποίηση ανθρώπινων κοροναϊών (κόκκινα κουτάκια) υποδεικνύονται κατά μήκος του χρονοδιαγράμματος (*Taxonomy History, 2020*)

1.6. Προέλευση των κοροναϊών

Οι νυχτερίδες και τα πουλιά, ως θερμόαιμα σπονδυλωτά, είναι ιδανικοί φορείς των γονιδίων των κοροναϊών (οι νυχτερίδες ως φορείς των άλφα και βήτα κοροναϊών και τα πτηνά ως φορείς των γάμμα και δέλτα κοροναϊών). Ο μεγάλος αριθμός ειδών

νυχτερίδων και πτηνών, ως φορείς, είχαν σαν αποτέλεσμα την εκτεταμένη εξέλιξη και την παγκόσμια γεωγραφική κάλυψη των ειδών των κοροναϊών (Woo *et al.*, 2012) ενώ πολλοί ανθρωπίνι κοροναϊοί έχουν σαν προέλευσή τους τις νυχτερίδες. (Forni *et al.*, 2017) Ο πιο πρόσφατος κοινός πρόγονος όλων των κοροναϊών εκτιμάται ότι υπήρχε από το 8000π.Χ., αν και ορισμένα μοντέλα τον εκτιμούν από 55 εκατομμύρια έτη ή περισσότερα, πράγμα που συνεπάγεται μακροχρόνια παράλληλη εξέλιξη με είδη νυχτερίδων και πτηνών. (Wertheim *et al.*, 2013) Ο πιο πρόσφατος κοινός πρόγονος των α-κοροναϊών εκτιμάται το 2400 π.χ., των β-κοροναϊών το 3300 π.χ., των γ-κοροναϊών το 2800 π.χ. και των δ-κοροναϊών περίπου το 3000 π.Χ.



Εικόνα 11. Η προέλευση των ανθρώπινων κοροναϊών με τους πιθανούς ενδιάμεσους φορείς. (Rabi *et al.*, 2020)

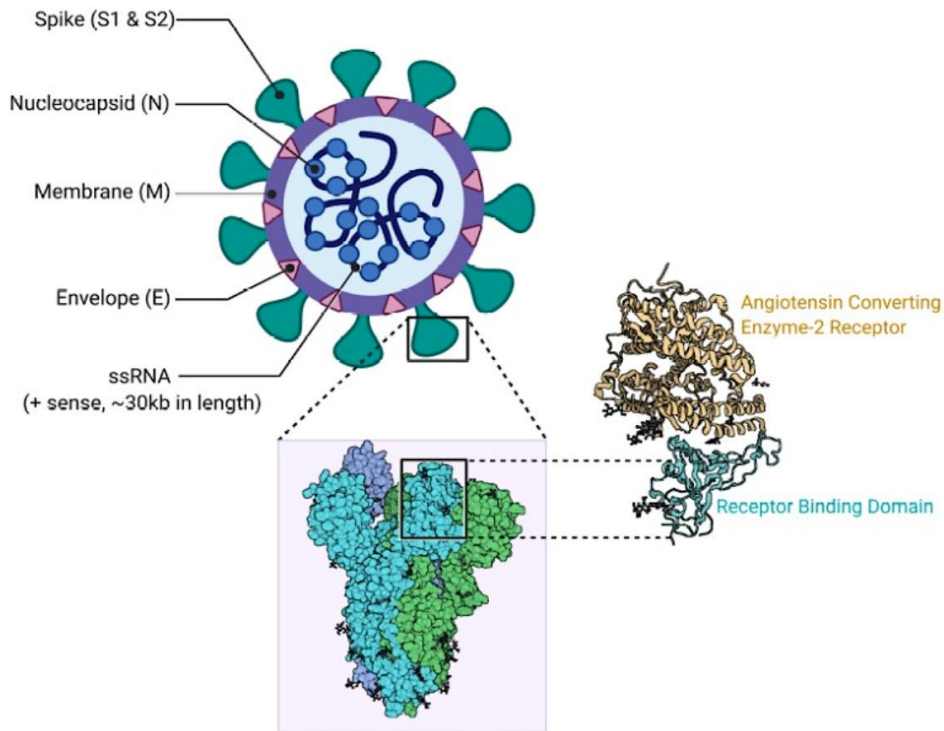
1.7. Δομή των κοροναϊών

Οι κοροναϊοί είναι σφαιρικοί με διάμετρο περίπου 125 nm, όπως απεικονίζεται σε πρόσφατες μελέτες με κρυοηλεκτρονική τομογραφία και κρυοηλεκτρονική μικροσκοπία με προβολές ακίδων σε σχήμα ρόπαλου που εκφύονται από την επιφάνεια του ιού στην περίμετρο του και το μέσο μέγεθός τους κυμαίνεται διαμετρικά από 80 έως 120nm. (Goldsmith *et al.*, 2004 - Masters, 2006) Το μέσο συνολικό του βάρος είναι περίπου 40.000kDa. Περικλείεται από ένα φάκελο ο οποίος αποτελείται από λιπιδική διπλοστοιβάδα, μόρια πρωτεΐνης και το νουκλεοκαψίδιο, τα οποία προστατεύουν τον ιό όταν βρίσκεται έξω από το κύτταρο ξενιστή. (Lalchhandama, 2020, Neuman *et al.*, 2011)

Η οικογένεια Coronaviridae είναι ένα μονοφυλετικό σύμπλεγμα της τάξης Nidovirales τα μέλη της οποίας είναι περιτυλιγμένα με ένα θετικού νοήματος, μονόκλωνο γονιδίωμα RNA και μετρά, κατά μέσο όρο, 30 Kb. Η Υποοικογένεια Orthocoronavirinae περιλαμβάνει 4 γένη (Alphacoronavirus, Betacoronavirus,

Gammacoronavirus, και Deltacoronavirus), και οι SARS-CoV και SARS-CoV-2 ανήκουν στο γένος betacoronavirus . (*Dimmock, Easton and Leppard, 2007*) Οι κοροναϊοί έχουν ελικοειδώς συμμετρικά νουκλεοκαψίδια, κάτι που είναι ασυνήθιστο μεταξύ των RNA θετικού νοήματος ιούς, αλλά πολύ πιο συνηθισμένο για τους ιούς RNA αρνητικού νοήματος. (*Woo et al., 2012*)

Ο κοροναϊός (CoV) έχει ένα μονόκλωνο, μη τμηματοποιημένο γονιδίωμα RNA θετικής πολικότητας και το βίριο του περιέχει 4 κύριες δομικές πρωτεΐνες: την πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου (N), τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη (M), την πρωτεΐνη του φακέλου (E) και την πρωτεΐνη της ακίδας (S) , οι οποίες κωδικοποιούνται στο 3' άκρο του ιικού γονιδιώματος. (εικόνα 12). Μια πέμπτη δομική πρωτεΐνη, η εστεράση της αιμοσυγκολλητίνης (HE), υπάρχει σε ένα υποσύνολο των β-κοροναϊών. Η πρωτεΐνη αυτή δρα ως αιμοσυγκολλητίνη, δεσμεύει σιαλικά οξέα σε επιφανειακές γλυκοπρωτεΐνες και εκφράζει δραστικότητα ακετυλο-εστεράσης . Αυτές οι ιδιότητες πιστεύεται ότι ενισχύουν την S πρωτεΐνη και την εξάπλωση του ιού μέσω του βλεννογόνου. (*Dimmock, Easton and Leppard, 2007*) Ο ιϊκός φάκελος αποτελείται από μια λιπιδική διπλοστοιβάδα με την αναλογία E: S: M στη λιπιδική διπλοστοιβάδα να είναι περίπου 1: 20: 300. (*Lai and Cavanagh, 1997- Cavanagh et al., 2001*) Οι πρωτεΐνες E και M είναι οι δομικές πρωτεΐνες που συνδυάζονται με τη λιπιδική διπλοστοιβάδα για να διαμορφώσουν τον ιϊκό φάκελο και να διατηρήσουν το μέγεθος του ενώ οι πρωτεΐνες S χρειάζονται για αλληλεπίδραση με τα κύτταρα ξενιστές. (*Fehr and Perlman, 2015 - Naskalska et al., 2019*) Ωστόσο, σε ορισμένους κοροναϊούς, το πλήρες σύνολο των δομικών πρωτεϊνών δεν είναι απαραίτητο για το σχηματισμό του ενός πλήρους, μολυσματικού ιού. Πρόσθετες πρωτεΐνες μπορεί να κωδικοποιηθούν με επικαλυπτόμενες αντισταθμιστικές λειτουργίες. (*Dimmock, Easton and Leppard, 2007*)



Εικόνα 12. Η δομή του ιού SARS-CoV-2 και της πρωτεΐνης ACE2 (Rohan Bir Singh, MD, celltagen.com)

Η πρωτεΐνη M είναι η κύρια δομική πρωτεΐνη του φακέλου, διαμορφώνει το συνολικό σχήμα και είναι μια πρωτεΐνη μεμβράνης τύπου III που σχηματίζει ένα στρώμα πάχους 7,8 nm. (Lalchandama, 2020b) Η πρωτεΐνη M είναι κρίσιμη κατά τη διάρκεια των σταδίων συναρμολόγησης του ιού μέσω της σύνδεσης του νουκλεοκαψιδικού πυρήνα στον ιικό φάκελο κατά τη διαδικασία της εκβλάστησης. Είναι μια μικρή (~25-30 kDa) πρωτεΐνη με τρεις διαμεμβρανικούς τομείς και θεωρείται ότι δίνει στο ιό το σχήμα του. Έχει μια μικρή N-τελική γλυκοζυλιωμένη και μια πολύ μεγαλύτερη C-τελική ενδομάδα που εκτείνεται 6-8 nm μέσα στο ιικό σωματίδιο. Παρά το γεγονός ότι εισάγεται συν-μεταφραστικά στη μεμβράνη ER, οι περισσότερες πρωτεΐνες M δεν περιέχουν αλληλουχία σήματος. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η πρωτεΐνη M υπάρχει ως διμερές στο ιό, και μπορεί να υιοθετήσει δύο διαφορετικές διαμορφώσεις, επιτρέποντάς της να προάγει καμπυλότητα της μεμβράνης καθώς και να συνδέεται με το νουκλεοκαψίδιο. (Lalchandama, 2020a)

Κατά τη συναρμολόγηση του ιού, η πρωτεΐνη M του κοροναϊού διαδραματίζει κεντρικό ρόλο, καθώς μετατρέπει τις κυτταρικές μεμβράνες σε εργοστάσια όπου οι παράγοντες του ιού και του ξενιστή ενώνονται για να δημιουργήσουν νέες σωματίδια του ιού. Οι πρωτεΐνες M από τους SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV, MHV, FCoV, IBV, TGEV και BCoV στοχεύουν στην περιοχή της συσκευής Golgi. Αντίστροφες γενετικές μελέτες και μελέτες συναρμολόγησης πρωτεϊνών που μοιάζουν με ιό (VLP) δείχνουν ότι η πρωτεΐνη M ενθαρρύνει τη συναρμολόγηση αλληλοεπιδρώντας με την ιική ριβονουκλεοπρωτεΐνη (RNP) και τις γλυκοπρωτεΐνες S στο σημείο εκβλάστησης και με τη δημιουργία ενός δίκτυο αλληλεπιδράσεων M-M

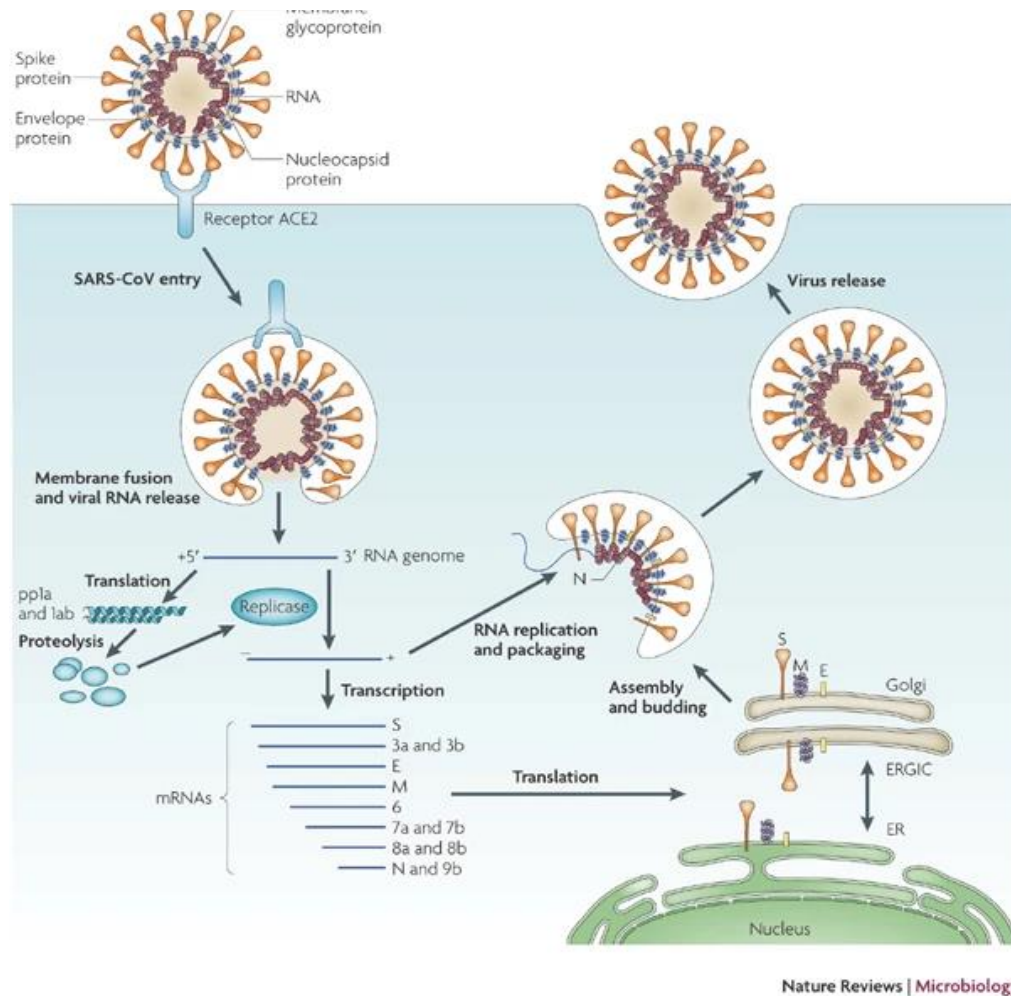
ικανό να αποκλείει ορισμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες του ξενιστή από τον ιϊκό φάκελο. (*Dimmock, Easton and Leppard, 2007*)

Οι πρωτεΐνες E είναι μικρές δομικές πρωτεΐνες οι οποίες παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία. Υπάρχουν μόνο περίπου 20 αντίγραφα του μορίου της πρωτεΐνης E σε ένα μόριο κοροναϊού. Έχουν μέγεθος 8,4 έως 12 kDa και αποτελούνται από 76 έως 109 αμινοξέα. (*Masters, 2006*) Είναι υπεύθυνες για την δόμηση νέων ιϊκών σωμάτων κατά τη συναρμολόγηση του ιού και για την απελευθέρωση του από το κύτταρο μέσω εκβλάστησης. (*Lalchhandama, 2020b*) Η τοπολογία της μεμβράνης της πρωτεΐνης E δεν έχει επιλυθεί πλήρως, αλλά τα περισσότερα δεδομένα δείχνουν ότι πρόκειται για διαμεμβρανική πρωτεΐνη με δραστηριότητα ιοντικού διαύλου. Ενώ η πρωτεΐνη E εκφράζεται άφθονα στο εσωτερικό του μολυσμένου κυττάρου κατά τη διάρκεια του κύκλου αντιγραφής, μόνο ένα μικρό τμήμα της ενσωματώνεται στο περίβλημα του ιού. Το μεγαλύτερο μέρος της πρωτεΐνης εντοπίζεται στο ER, στο Golgi και στο ενδιάμεσο διαμέρισμα ER-Golgi, το σημείο της ενδοκυτταρικής διακίνησης, όπου συμμετέχει σε συναρμολόγηση και την εκβλάστηση του CoV. Σύμφωνα με τις δημοσιευμένες μελέτες, έχουν προταθεί 3 ρόλοι για την πρωτεΐνη CoV E: α) την αλληλεπίδραση μεταξύ των κυτταροπλασματικών ουρών του M και των πρωτεϊνών E, γεγονός που υποδηλώνει ότι η E συμμετέχει στην ιϊκή συναρμολόγηση β) η υδρόφοβη διαμεμβρανική περιοχή της είναι απαραίτητη για την απελευθέρωση των βίριων και γ) εμπλέκεται στην παθογένεια του ιού. Σε αντίθεση με άλλες δομικές πρωτεΐνες, οι ανασυνδυασμένοι ιοί που στερούνται την πρωτεΐνη E δεν είναι πάντοτε θανατηφόροι, αν και αυτό εξαρτάται από τον ιό. Η πρωτεΐνη E διευκολύνει τη συναρμολόγηση και την απελευθέρωση του ιού, αλλά έχει και άλλες λειτουργίες. Για παράδειγμα, η δραστηριότητα του διαύλου ιόντων στην πρωτεΐνη E του SARS-CoV δεν απαιτείται για τον πολλαπλασιασμό του ιού, αλλά απαιτείται για την παθογένεια. (*Dimmock, Easton and Leppard, 2007*)

Μέσα στον φάκελο, υπάρχει το νουκλεοκαψίδιο, το οποίο σχηματίζεται από πολλαπλά αντίγραφα της πρωτεΐνης νουκλεοκαψιδίου (N), τα οποία συνδέονται με το γονιδίωμα μονόκλωνο RNA θετικής (+) πολικότητας σε μια συνεχή χορδή από σφαιρίδια. (*Chang et al., 2014*) Η πρωτεΐνη N είναι μια φωσφοπρωτεΐνη μεγέθους 43 έως 50 kDa, είναι η μόνη πρωτεΐνη που σχηματίζει το νουκλεοκαψίδιο και λειτουργεί κυρίως για να συνδέεται με το γονιδίωμα RNA του κοροναϊού. (*Masters, 2006*) Ενώ η πρωτεΐνη N εμπλέκεται σε διεργασίες που σχετίζονται με το ιϊκό γονιδίωμα, παίζει ρόλο στο αντιγραφή του ιϊκού RNA και στην κυτταρική απόκριση του ξενιστή στην ιογενή λοίμωξη. Ο εντοπισμός στο ενδοπλασματικό δίκτυο της πρωτεΐνης N φέρει μια λειτουργία αυτής στη συναρμολόγηση και εκβλάστηση. Επιπλέον, σε ορισμένους κοροναϊούς, η N πρωτεΐνη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει σημαντικά την έκφραση την παραγωγή σωματιδίων που μοιάζουν με ιούς. (*Dimmock, Easton and Leppard, 2007*) Αποτελείται από δύο ξεχωριστές περιοχές, μια N-τελική περιοχή (NTD) και μια C-τελική περιοχή (CTD), και οι δύο ικανές να δεσμεύουν RNA in vitro, αλλά κάθε τομέας χρησιμοποιεί διαφορετικούς μηχανισμούς για τη δέσμευση του RNA. Έχει προταθεί ότι το βέλτιστο RNA δέσμευση απαιτεί τη συμβολή και των δύο τομέων. Η N πρωτεΐνη είναι επίσης σε μεγάλο βαθμό φωσφορυλιωμένη και η φωσφορυλίωση έχει προταθεί ότι πυροδοτεί μια δομική αλλαγή που ενισχύει την συγγένεια για το ιϊκό

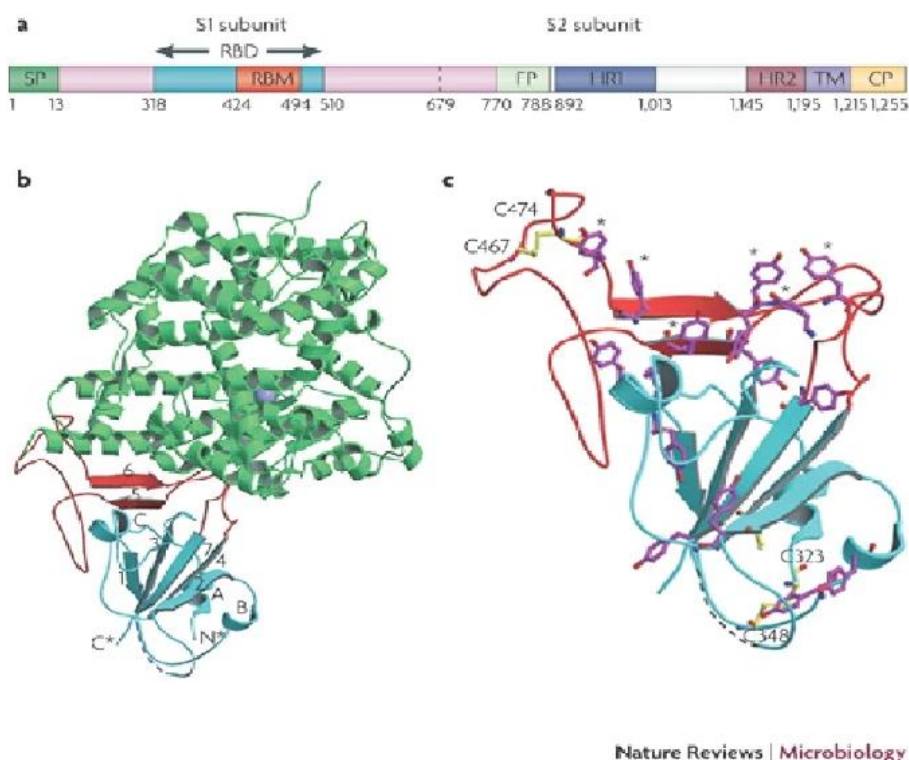
έναντι του μη ιϊκού RNA. Η πρωτεΐνη N δεσμεύει το ιϊκό γονιδίωμα σε μια διαμόρφωση τύπου χάντρες-σε-κλωστή. Δύο ειδικά υποστρώματα RNA έχουν αναγνωριστεί για την πρωτεΐνη N- τα TRSs και το γονιδιωματικό σήμα συσκευασίας. Το γονιδιωματικό σήμα συσκευασίας έχει βρεθεί ότι προσδέεται ειδικά στο δεύτερο, ή C-τελική περιοχή πρόσδεσης RNA. Η πρωτεΐνη N δεσμεύει επίσης την nsp3, ένα βασικό συστατικό του συμπλόκου της ρεπλικάσης, και την M πρωτεΐνη. Αυτές οι πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις βοηθούν πιθανότατα στην πρόσδεση του ιϊκού γονιδιώματος στο σύμπλοκο ρεπλικάσης-τρανσκριπτάσης (RTC), και στη συνέχεια τη συσκευασία του ενθυλακωμένου γονιδιώματος σε ιϊκά σωματίδια. (*Masters, 2006 - Chang et al., 2014*)

Οι πρωτεΐνες S, δηλαδή οι ακίδες, είναι το πιο αναγνωρίσιμο χαρακτηριστικό των κοροναϊών και είναι υπεύθυνες για την όψη της κορόνας στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Ένα σωματίδιο κοροναϊού έχει κατά μέσο όρο 74 ακίδες, οι οποίες έχουν μέγεθος περίπου 20nm. Η πρωτεϊνική ακίδα είναι υπεύθυνη για την προσκόλληση και μόλυνση του κυττάρου ξενιστή. Η πρωτεΐνη S (~150 kDa), χρησιμοποιεί μια N-τελική σηματοδοτική αλληλουχία για να αποκτήσει πρόσβαση στο ER (ενδοπλασματικό δίκτυο) με τα ομοτριμερή της κωδικοποιημένης από τον ιό πρωτεΐνης S να αποτελούν τη χαρακτηριστική δομή ακίδας στην επιφάνεια του ιού. Η τριμερής γλυκοπρωτεΐνη S είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης τάξης I και μεσολαβεί στην προσκόλληση στον υποδοχέα του ξενιστή. Στους περισσότερους, κοροναϊούς, η S διασπάται από μια πρωτεάση που μοιάζει με φουρίνη του κυττάρου ξενιστή σε δύο ξεχωριστά πολυπεπτίδια τα οποία ονομάζονται S1 και S2. Το S1 αποτελεί το μεγάλο υποδοχέα που δεσμεύει περιοχή της πρωτεΐνης S, ενώ η S2 σχηματίζει το στέλεχος της μορίου ακίδας. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της πρωτεΐνης S και του υποδοχέα της ξεκινούν την αρχική προσκόλληση του ιού στο κύτταρο ξενιστή. Οι περιοχές πρόσδεσης του υποδοχέα (Receptor Binding Domains) εντός της S1 περιοχής της πρωτεΐνης S ενός κοροναϊού ποικίλλουν ανάλογα με τον ιό. Ορισμένοι έχουν την RBD στο N-τελικό άκρο της S1 (MHV), και άλλοι (SARS-CoV και SARS-CoV-2) έχουν την RBD στο C-τελικό άκρο της S1. Για να αποκτήσουν είσοδο στον ανθρώπινο κύτταρο, πολλοί α κοροναϊοί (HCoV-229E, TGEV, PEDV, FIPV, CCoV) χρησιμοποιούν την αμινοπεπτιδάση N (APN) ως το υποδοχέα, ο HCoV-NL63, ο SARS-CoV και ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιούν το μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2) ως υποδοχέα τους, ο MHV εισέρχεται μέσω του CEACAM1 και ο MERS-CoV συνδέεται με τη διπεπτιδυλοπεπτιδάση 4 (DPP4). Μετά τη δέσμευση του υποδοχέα, ο ιός πρέπει στη συνέχεια να αποκτήσει πρόσβαση στο κυτταρόλυμα του κυττάρου ξενιστή. Αυτό επιτυγχάνεται συνήθως με την οξεοξαρτώμενη πρωτεολυτική διάσπαση της πρωτεΐνης S από μια καθεψίνη, TMPRSS2 ή άλλη πρωτεάση, ακολουθούμενη από συγχώνευση της ιϊκής και της κυτταρικής μεμβράνης. (*Dimmock, Easton and Leppard, 2007 - Lalchhandama, 2020a - Neuman et al., 2011*)



Nature Reviews | Microbiology

Εικόνα 13. Το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο-κοροναϊός (SARS-CoV) εισέρχεται στα κύτταρα στόχους μέσω μιας ενδοσωμικής οδού. Η πρωτεΐνη S δεσμεύεται πρώτα στον κυτταρικό υποδοχέα, το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) και το σύμπλεγμα ACE2-ιού στη συνέχεια μετατοπίζεται στα ενδοσώματα, όπου η πρωτεΐνη S διασπάται από τις πρωτεάσες του ενδοσωμικού οξέος (καθεψίνη L) για να ενεργοποιήσει τη δραστηριότητα σύντηξης. Το ιικό γονιδίωμα απελευθερώνεται και μεταφράζεται σε ιϊκές πολυπρωτεΐνες ρεπλικάσης pp1a και 1ab, οι οποίες στη συνέχεια διασπώνται σε μικρά προϊόντα από τις ιϊκές πρωτεϊνάσες. Τα υπογονιδιωματικά εκμαγεία αρνητικού κλώνου συντίθενται από ασυνεχή μεταγραφή στο γονιδίωμα συν-κλώνου και χρησιμεύουν ως εκμαγεία για τη σύνθεση mRNA. Το πλήρους μήκους πρότυπο αρνητικού κλώνου κατασκευάζεται ως πρότυπο για το γονιδιωματικό RNA. Τα ιϊκά νουκλεοκαψίδια συναρμολογούνται από το γονιδιωματικό RNA και την πρωτεΐνη N στο κυτταρόπλασμα, ακολουθούμενα από εκβλάστηση στον αυλό του ERGIC (ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) – ενδιάμεσο διαμέρισμα Golgi). Στη συνέχεια απελευθερώνονται ιούς από το κύτταρο μέσω εξωκυττάρωσης. (Du et al., 2009)



Εικόνα 14. Απεικόνιση της πρωτεΐνης S. Α) Σχηματική απεικόνιση της πρωτεΐνης S. Οι αριθμοί υπολειμμάτων κάθε περιοχής αντιπροσωπεύουν τις θέσεις τους στην πρωτεΐνη S του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου-κορονοϊού (SARS-CoV). Β) Οι κρυσταλλικές δομές του RBD συμπλοκοποιούνται με τον υποδοχέα. Το RBD (η δομή του πυρήνα είναι κυανό και ο βρόχος RBM είναι κόκκινο) αλληλεπιδρά με το ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2, πράσινο). Ένα πεντάκλωνο αντιπαράλληλο β-φύλλο (β1–β4 και β7) που συνδέεται με τρεις κοντές α-έλικες (αA–αC) αποτελεί τον πυρήνα, ενώ ένα δίκλωνο β-φύλλο (β5 και β6) σχηματίζει τον βρόχο. Τα N* και C* αντιπροσωπεύουν τα αμίνιο και καρβοξυλικά άκρα του RBD, αντίστοιχα. Γ) Η κατανομή υπολειμμάτων τυροσίνης RBD (ματζέντα) και κυστεΐνης (κίτρινο). Οι αστερίσκοι αντιπροσωπεύουν έξι τυροσίνες που έρχονται σε επαφή με το ACE2 στο RBD και δύο δισουλφιδικοί δεσμοί φαίνεται να συνδέουν το C323 με το C348 και το C467 με το C474. CP (τομέας κυτταροπλάσματος) FP (πεπτίδιο σύντηξης) HR, επανάληψη επτά RBD (περιοχή δέσμευσης υποδοχέα) RBM (μοτίβο δέσμευσης υποδοχέα) SP (πεπτίδιο σήματος) TM (διαμεμβρανική περιοχή). Τα μέρη β και γ είναι προσαρμοσμένα, με άδεια, από την American Association for the Advancement of Science. (Du et al., 2009)

1.8. Κοροναϊός και ανθρώπινες λοιμώξεις

Οι κοροναϊοί ποικίλλουν σημαντικά στον παράγοντα κινδύνου. Μερικοί μπορούν να σκοτώσουν περισσότερο από το 30% των ανθρώπων που έχουν μολύνει, όπως ο MERS-CoV και μερικοί είναι σχετικά αβλαβείς με συμπτώματα όπως ενός κοινού κρυολογήματος. (Fehr and Perlman, 2015) Οι κοροναϊοί μπορούν να προκαλέσουν κρυολογήματα με σοβαρά συμπτώματα, όπως πυρετό και πονόλαιμο από πρησμένες αμυγδαλές (Liu et al., 2017), πνευμονία (είτε άμεση ιογενή είτε δευτερογενή βακτηριακή πνευμονία) και βρογχίτιδα (είτε άμεση ιογενή είτε δευτερογενή βακτηριακή βρογχίτιδα). Ο ανθρώπινος κοροναϊός SARS-CoV που ανακαλύφθηκε το 2003, ο οποίος προκαλεί σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS), έχει μια

μοναδική παθογένεση επειδή προκαλεί λοιμώξεις του ανώτερου αλλά και του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. (*Forgie and Marrie, 2009*)

Έξι είδη ανθρώπινων κοροναϊών είναι γνωστά, με ένα είδος να χωρίζεται σε δύο διαφορετικά στελέχη, καθιστώντας συνολικά επτά στελέχη ανθρώπινων κοροναϊών. Τέσσερις άνθρωποι κοροναϊοί προκαλούν συμπτώματα που είναι γενικά ήπια, παρόλο που υποστηριζόνταν ότι μπορεί να ήταν πιο επιθετικά στο παρελθόν:

- (i) **OC43(HCoV-OC43)**, (betacoronavirus)
- (ii) **HKU1(HCoV-HKU1)**, (betacoronavirus)
- (iii) **229E(HCoV-229E)**, (alphacoronavirus)
- (iv) **NL63(HCoV-NL63)**, (alphacoronavirus).

Τρεις άνθρωποι κοροναϊοί προκαλούν λοιμώξεις οι οποίες μπορούν να είναι σοβαρές:

- (a) Αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (**MERS-CoV**), (betacoronavirus)
- (b) Σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (**SARS-CoV**), (betacoronavirus)
- (c) Σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο τύπου 2 (**SARS-CoV-2**), (betacoronavirus) (*King, 2020*)

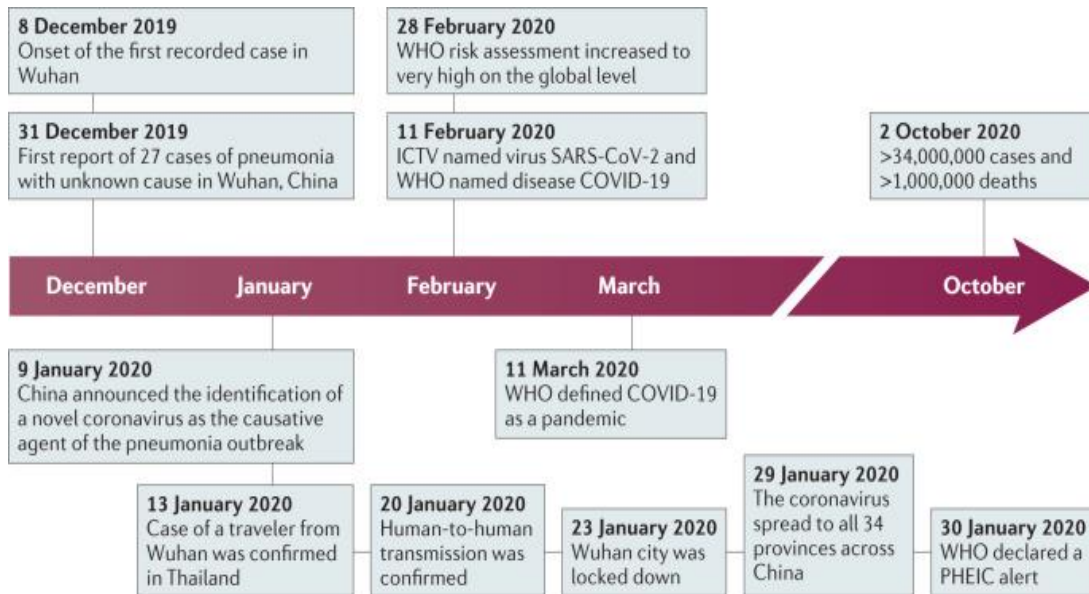
2. SARS-CoV-2

Οι κοροναϊοί είναι μια ποικιλόμορφη ομάδα ιών που μολύνουν πολλά διαφορετικά ζώα, και μπορούν να προκαλέσουν ήπιες έως σοβαρές αναπνευστικές λοιμώξεις στον άνθρωπο. Το 2002 και το 2012, αντίστοιχα, δύο υψηλής παθογονικότητας κοροναϊοί με ζωονοσογόνο προέλευση (οι SARS-CoV και MERS-CoV), εμφανίστηκαν σε ανθρώπους και προκάλεσαν θανατηφόρες αναπνευστικές ασθένειες, καθιστώντας τους νέους κοροναϊούς ανησυχία για τη δημόσια υγεία. Στα τέλη του 2019, ένας νέος κοροναϊός που χαρακτηρίστηκε ως SARS-CoV-2 εμφανίστηκε στην πόλη Wuhan της Κίνας και προκάλεσε ένα ξέσπασμα ασυνήθιστης ιογενούς πνευμονίας. Όντας εξαιρετικά μεταδοτικός, αυτή η νέα νόσος των κοροναϊών, επίσης γνωστή ως νόσος Covid-19 (CoronaVirus Disease – 2019), εξαπλώθηκε γρήγορα αρχικά στην Κίνα και κατόπιν σε όλο τον κόσμο. Έχει ξεπεράσει συντριπτικά τους ιούς SARS και MERS τόσο από την άποψη του αριθμού των μολυσμένων ατόμων όσο και του χωρικού εύρους των επιδημικών περιοχών.

2.1 Εμφάνιση και εξάπλωση

Στα τέλη Δεκεμβρίου 2019, αρκετές υγειονομικές εγκαταστάσεις στην πόλη Wuhan, της επαρχίας Hubei της Κίνας, ανέφεραν ομάδες ασθενών με πνευμονία αγνώστου αιτιολογίας. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν συμπτώματα ιογενούς πνευμονίας - παρόμοια με των ασθενών με SARS και MERS - συμπεριλαμβανομένου πυρετού, βήχα και δυσφορία στο στήθος, και σε σοβαρές περιπτώσεις δύσπνοια και αμφοτερόπλευρη διήθηση των πνευμόνων. Μεταξύ των πρώτων 27 τεκμηριωμένων νοσηλευόμενων ασθενών, οι περισσότερες περιπτώσεις συνδέονταν επιδημιολογικά με τη χονδρική αγορά θαλασσινών Huanan που βρίσκεται στο κέντρο της Wuhan, η οποία διαχειρίζεται όχι μόνο θαλασσινά αλλά και ζωντανά ζώα, συμπεριλαμβανομένων των πουλερικών και άγρια ζώα. Η εμφάνιση του πρώτου γνωστού κρούσματος χρονολογείται στις 8 Δεκεμβρίου 2019. Στις 31 Δεκεμβρίου, η δημοτική υγειονομική υπηρεσία της Wuhan ενημέρωσε το κοινό για την εμφάνιση κρούσματος πνευμονίας αγνώστου αιτιολογίας και ενημέρωσε τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ).

Χρησιμοποιώντας τεχνικές όπως η μεταγονιδιωματική αλληλουχία RNA και η απομόνωση ιών από δείγματα βρογχοκυψελιδικού υγρού έκπλυσης από ασθενείς με σοβαρή πνευμονία, ανεξάρτητες ομάδες Κινέζων επιστημόνων εντόπισαν ότι ο αιτιολογικός παράγοντας αυτής της νέας νόσου ήταν ένας β-κοροναϊός ο οποίος δεν είχε ποτέ είχε παρατηρηθεί στο παρελθόν. Στις 9 Ιανουαρίου 2020, το αποτέλεσμα αυτής της αιτιολογικής ταυτοποίησης ανακοινώθηκε δημοσίως (εικόνα 15). Η πρώτη αλληλουχία του γονιδιώματος του νέου κοροναϊού δημοσιεύθηκε στον ιστότοπο Virological στις 10 Ιανουαρίου καθώς και περισσότερες, σχεδόν πλήρεις, αλληλουχίες γονιδιώματος που προσδιορίστηκαν από διάφορα ερευνητικά ινστιτούτα δημοσιεύθηκαν μέσω της βάσης δεδομένων GISAID στις 12 Ιανουαρίου.



Εικόνα 15. Χρονοδιάγραμμα των βασικών γεγονότων της επιδημίας Covid-19. Τα πρώτα καταγεγραμμένα κρούσματα αναφέρθηκαν τον Δεκέμβριο 2019 στη Wuhan της Κίνας. Κατά τη διάρκεια των επόμενων 10 μηνών, επιβεβαιώθηκαν περισσότερα από 30 εκατομμύρια κρούσματα παγκοσμίως. (Hu et al., 2020 - Nature Reviews Microbiology)

Αργότερα εμφανίστηκαν περισσότεροι ασθενείς χωρίς να υπάρχει ιστορικό έκθεσης τους στην αγορά της Huanan. Αναφέρθηκαν αρκετές οικογενειακές περιπτώσεις λοίμωξης, και κάνει την εμφάνιση της η νοσοκομειακή λοίμωξη σε χώρους υγειονομικής περίθαλψης. Όλες αυτές οι περιπτώσεις παρείχαν σαφείς ενδείξεις για μετάδοση του νέου ιού από άνθρωπο σε άνθρωπο.

Αυτός ο νέος κοροναϊός σύντομα εξαπλώθηκε και σε άλλες πόλεις της επαρχίας Hubei καθώς και σε άλλα μέρη της Κίνας. Μέσα σε ένα μήνα, είχε εξαπλωθεί μαζικά και στις 34 επαρχίες της Κίνας. Ο αριθμός των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων αυξήθηκε ξαφνικά, με χιλιάδες νέα κρούσματα να διαγιγνώσκονται καθημερινά. Στις 30 Ιανουαρίου, ο ΠΟΥ κήρυξε τη νέα αυτή νόσο που προκαλούνταν από τον νέο κοροναϊό ως έκτακτη ανάγκη δημόσιας υγείας διεθνούς εμβέλειας (**PHEIC - Public Health Emergency of International Concern**). Στις 11 Φεβρουαρίου, η Διεθνής Επιτροπή Ταξινόμησης των Ιών ονόμασε τον νέο ιό ως "SARS-CoV-2" και ο ΠΟΥ ονόμασε την νέα ασθένεια ως "Covid-19".

Η επιδημία Covid-19 στην Κίνα έφθασε στην κορύφωση της τον Φεβρουάριο 2020. Σύμφωνα με τις Εθνικές Υπηρεσίες Υγείας της Κίνας, ο συνολικός αριθμός των κρουσμάτων συνέχισε να αυξάνεται απότομα στις αρχές Φεβρουαρίου με μέσο ρυθμό άνω των 3.000 νέων επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ημερησίως. Για τον έλεγχο της Covid-19, η Κίνα εφάρμοσε πρωτοφανή αυστηρά μέτρα δημόσιας υγείας. Η πόλη Wuhan έκλεισε στις 23 Ιανουαρίου, και όλα τα ταξίδια και οι μεταφορές που συνδέουν την πόλη μπλοκαρίστηκαν. Τις επόμενες δύο εβδομάδες, όλες οι υπαίθριες δραστηριότητες και οι συγκεντρώσεις περιορίστηκαν, και οι δημόσιες εγκαταστάσεις ήταν κλειστές στις περισσότερες πόλεις καθώς και στην ύπαιθρο. Λόγω αυτών των μέ-

τρων, ο ημερήσιος αριθμός των νέων κρουσμάτων στην Κίνα άρχισε να μειώνεται σταθερά.

Ωστόσο, παρά την πτωτική τάση στην Κίνα, η διεθνής εξάπλωση της Covid-19 επιταχύνθηκε από τα τέλη του Φεβρουάριου. Από όλο και περισσότερες χώρες αναφέρονται κρούσματα. Η υψηλή αποτελεσματικότητα της μετάδοσης του SARS-CoV-2 και η αφθονία των διεθνών ταξιδιών επέτρεψαν την ταχεία παγκόσμια εξάπλωση της Covid-19. Στις 11 Μαρτίου 2020, ο ΠΟΥ χαρακτήρισε επίσημα το ξέσπασμα της Covid-19 ως πανδημία. Από τον Μάρτιο, ενώ η Covid-19 στην Κίνα έχει ελεγχθεί αποτελεσματικά, τα κρούσματα στην Ευρώπη, στις ΗΠΑ και σε άλλες περιοχές αυξάνονται εκθετικά ενώ σε χώρες που οι δομές υγειονομικής περίθαλψης είναι υπερφορτωμένες εμφανίζεται υψηλή θνησιμότητα. Αν και τα γενετικά στοιχεία δείχνουν ότι ο SARS-CoV-2 είναι ένας φυσικός ιός, που πιθανότατα προήλθε από τα ζώα, κανένα συμπέρασμα δεν έχει προκύψει ακόμη για το πότε και πού πρωτοεμφανίστηκε ο ιός και πως εισήλθε στον άνθρωπο. Καθώς ορισμένα από τα πρώτα αναφερθέντα κρούσματα στο Wuhan δεν είχαν επιδημιολογική σχέση με την αγορά των θαλασσινών, έχει προταθεί ότι η αγορά μπορεί να μην είναι η αρχική πηγή μόλυνσης του ανθρώπου από τον SARS-CoV-2. Μια μελέτη από τη Γαλλία ανίχνευσε τον SARS-CoV-2 με PCR σε αποθηκευμένο δείγμα από ασθενή που έπασχε από πνευμονία στα τέλη του 2019, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να έχει εξαπλωθεί εκεί πολύ νωρίτερα από το γενικά γνωστό χρόνο έναρξης της επιδημίας στη Γαλλία καθώς όμως πρόκειται για μεμονωμένη πρόωμη αναφορά ένα ψευδώς θετικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να αποκλειστεί. (*Hu et al., 2020 - iatronet.gr, Μάρτιος 2020*)

2.2 Οργάνωση γονιδιώματος SARS-CoV-2

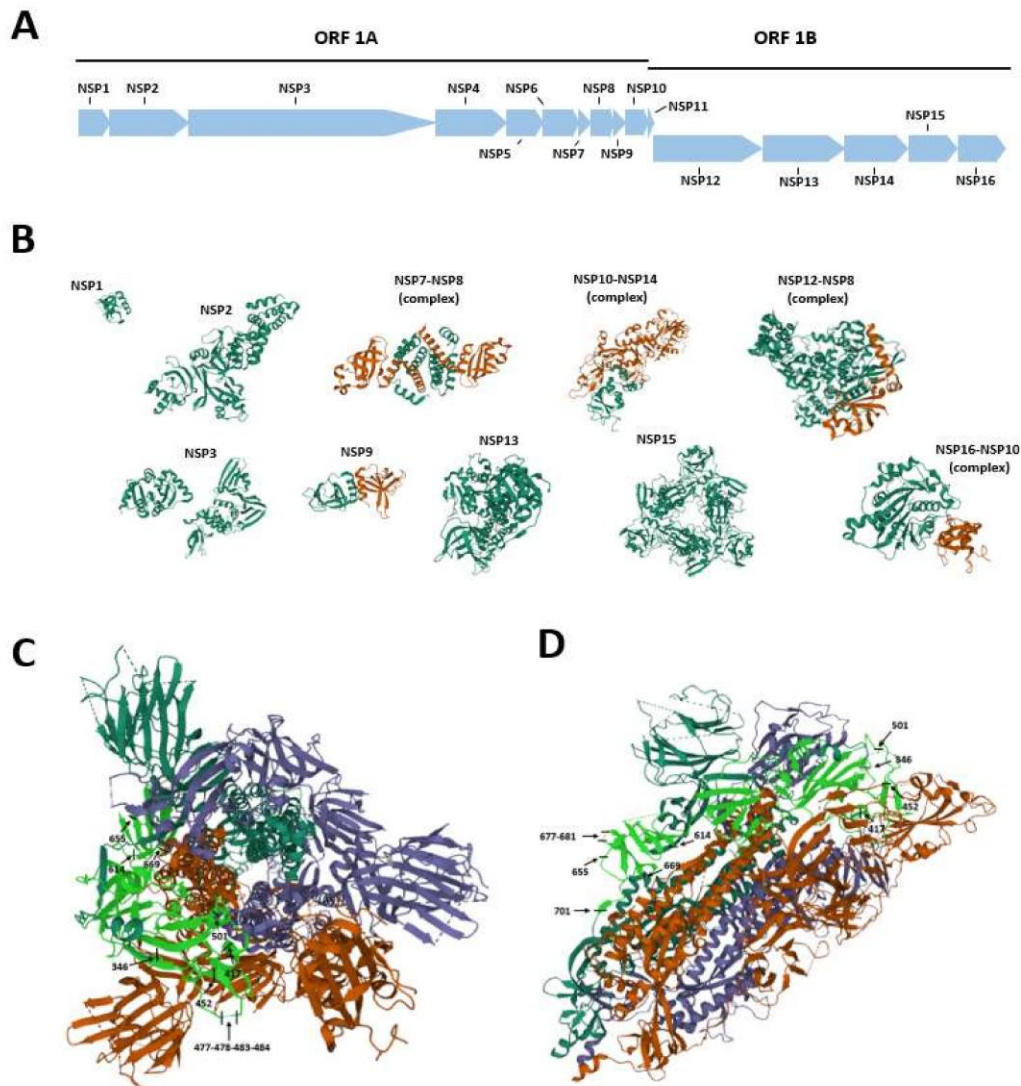
Το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 είναι ένα μη τμηματοποιημένο γονιδίωμα 26-32 χιλιοβάσεων (kb) θετικού νοήματος μονόκλωνο RNA. Η οργάνωση του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 είναι παρόμοια με εκείνη των άλλων CoVs. Το γονιδίωμα του παρουσιάζει συνολικά 13-15 ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης (ORFs), συμπεριλαμβανομένων 12 λειτουργικών ORFs. Οι δύο μη μεταφραζόμενες περιοχές (UTR), 5' UTR και 3' UTR, παίζουν ρόλο στις ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις, μεσολαβώντας στις αλληλεπιδράσεις RNA-RNA, καθώς και στη σύνδεση μεταξύ των ιϊκών και των κυτταρικών πρωτεϊνών των ξενιστών.

Επιπλέον, το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 είναι ικανό να αλληλεπιδρά με διάφορα microRNAs (miRNAs) του ξενιστή, τα οποία είναι μικρά μονόκλωνα μη κωδικοποιητικά μόρια RNA. Περίπου τα δύο τρίτα του γονιδιώματος αποτελείται από δύο επικαλυπτόμενα ORFs, που ονομάζονται ORF-1a και -1b, τα οποία κωδικοποιούν τις πολυπρωτεΐνες pp1a και pp1ab. Αυτές οι πρωτεΐνες υφίστανται αυτοπρωτεολυτική δραστηριότητα με τη βοήθεια της πρωτεϊνάσης τύπου παπαΐνης (PLpro) και της κύριας πρωτεάσης τύπου 3C (3CLpro ή Mpro) για να σχηματίσουν 16 μη δομικές πρωτεΐνες (NSP1-16) (πίνακας 1, εικόνα 16 A, B). Οι NSP-1, -2, και -3 είναι απαραίτητες για την αντιγραφή του ιού και παράγονται από την PLpro, η οποία διασπά την πολυ-

πρωτεΐνη στο N-τελικό άκρο . Τέλος, η πρωτεΐνη Mpro διαιρεί αυτοπρωτεολυτικά την pp1ab για την παραγωγή ώριμων ιϊκών ενζύμων και διασπασμένων NSPs για την απελευθέρωση των πρωτεϊνών NSP4 - NSP16 (εικόνα 16, Α και Β).

Πίνακας 1. Λειτουργία 16 μη δομικών πρωτεϊνών (NSPs) που μεταφράστηκαν από το γονιδίωμα του CoV-2. Οι NSP1-10 μεταφράζονται από το ORF1A, ενώ οι NSP11-16 μεταφράζονται από το ORF1B. (Βέτα Οικονόμου από Rotondo et al., 2021 - Viruses)

Gene	Non-Structural Protein	Function
ORF 1A	NSP 1	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Inhibits interferon signaling ➤ Inhibits host protein synthesis ➤ Cellular mRNA degradation
	NSP2	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Unknown
	NSP3	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tethers genome to RTC allowing initiation of RNA synthesis ➤ Papain-like protease (PLP) for polypeptide cleaving ➤ Inhibit host innate immune response ➤ Promotes cytokine expression
	NSP4	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Transmembrane helices that anchor RTC to intracellular membranes ➤ Double membrane vesicle formation
	NSP5	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Main protease (Mpro) for polypeptide cleaving ➤ Chymotrypsin-like protease (3CLpro) for polypeptide cleaving ➤ Inhibits interferon signaling
	NSP6	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Transmembrane helices that anchor RTC to intracellular membranes ➤ Double membrane vesicle formation
	NSP7	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Essential small proteins ➤ Hexadecameric complex (cofactor NSP8 and NSP12)
	NSP8	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Essential small proteins ➤ Hexadecameric complex (cofactor NSP7 and NSP12) ➤ Primase
	NSP9	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Essential small proteins ➤ RNA-binding protein ➤ Dimerization
	NSP10	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Essential small proteins ➤ Zinc-binding domain (ZBD) cofactor for 2'-O-methyltransferase(2'-O-MTase) ➤ Scaffold protein for NSP14 and NSP16
ORF 1B	NSP11	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Unknown
	NSP12	<ul style="list-style-type: none"> ➤ RNA-dependent polymerase (RdRP)
	NSP13	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zinc-binding domain (ZBD) ➤ RNA 5' triphosphate—synthesis of 5' terminal cap structure of Mrna ➤ RNA helicase—unwinds RNA duplexes with a 5'-3' polarity
	NSP14	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 3'-5' exonuclease—some proof-reading activity that is unique to CoV ➤ N7-methyltransferase
	NSP15	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Endoribonuclease



Εικόνα 16. Γνωστές δομές για τις πρωτεΐνες SARS-CoV-2 και θέση μετάλλαξης της πρωτεΐνης SARS-CoV-2 spike. (A) Σχηματική αναπαράσταση της γονιδιοματικής οργάνωσης του SARS-CoV-2. (B) Τα μοντέλα τρισδιάστατης (3D) δομής ελήφθησαν από τη βάση δεδομένων της Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>, πρόσβαση στις 11 Αυγούστου 2021). Αναπαράσταση για κάθε διαθέσιμη πρωτεΐνη και/ή πρωτεϊνικό σύμπλοκο. (C,D) Δομικός τομέας και μετάλλαξη της πρωτεΐνης SARS-CoV-2 spike. Η τρισδιάστατη δομή της πρωτεΐνης αιχμής SARS-CoV-2 (6VYB, RCSB Protein Data Bank) παρουσιάζεται σε διαμορφώσεις προς τα πάνω (C) και προς τα κάτω (D). Οι περιοχές του SARS-CoV-2 spike που φέρουν μεταλλάξεις είναι οι RDB και SD1-2_S1-S2_S2 περιοχές (επισημαίνονται με πράσινο χρώμα). (C) Οι μεταλλάξεις R346K, K417T, K417N, L452R, N501Y, D614G, H655Y και G669S παρουσιάζονται στην προς τα πάνω διαμόρφωση, ενώ η μετάλλαξη A701V δεν παρατηρείται με αυτόν τον προσανατολισμό της πρωτεΐνης. (D) R346K, K417T, K417N, L452R. Οι μεταλλάξεις N501Y, D614G, H655Y, G669S και A701V παρατηρούνται στην καθοδική διαμόρφωση. Λόγω του προσανατολισμού της πρωτεΐνης, ο εντοπισμός των μεταλλάξεων S477N, T478K, V483A, E484K, E484Q, Q677H, P681H και P681R δεν είναι ορατός και στις δύο διαμορφώσεις. (Rotondo et al., 2021 - Viruses)

Η περιοχή του ORF1b περιέχει αλληλουχίες ORF, οι οποίες κωδικοποιούν τέσσερις κύριες δομικές πρωτεΐνες, τη γλυκοπρωτεΐνη ακίδας (S) και το περίβλημα (E), τη

μεμβράνη (M) και τις νουκλεοπρωτεΐνες (N) . Αυτές οι πρωτεΐνες είναι απαραίτητες για τη συντήρηση του ιού και για την αντιγραφή του. Συγκεκριμένα, οι πρωτεΐνες S, M και E ενσωματώνονται για να σχηματίσουν το ιϊκό περίβλημα.

Η γλυκοπρωτεΐνη S είναι μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου I και αποτελεί τα πεπλομερή του ιού. Αυτή η πρωτεΐνη αποτελεί βασικό παράγοντα για τη μόλυνση και την παθογένεια του SARS-CoV-2 . Η πρωτεΐνη M είναι η πιο άφθονη δομική γλυκοπρωτεΐνη , η οποία παίζει ρόλο στη μεταφορά θρεπτικών ουσιών διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και προσδίδει σχήμα στο σωματίδιο του ιού . Η πρωτεΐνη N δεσμεύει, σταθεροποιεί και προστατεύει το ιϊκό γονιδίωμα . Επιπλέον, η πρωτεΐνη E είναι απαραίτητη για την ιϊκή απελευθέρωση και τη συναρμολόγηση κατά τη διάρκεια του ιϊκού κύκλου. Το υπόλοιπο ένα τρίτο του SARS-CoV-2 γονιδιώματος κωδικοποιεί βοηθητικές και δομικές πρωτεΐνες. Τα σωματίδια του ιού μπορεί να είναι σφαιρικά ή πλειόμορφα με διάμετρο περίπου 60-140 nm. (*Wang et al., 2020 - Rotondo et al., 2021*)

2.3 Η προέλευση και η εξέλιξη του SARS-CoV-2

Οι βιοπληροφορικές αναλύσεις έδειξαν ότι ο SARS-CoV-2 είχε χαρακτηριστικά τυπικά της οικογένειας των κοροναϊών. Ανήκει στους β-κοροναϊούς της σειράς 2B . Στις αρχές του επιδημίας πνευμονίας στη Wuhan, οι επιστήμονες έλαβαν τις πλήρεις αλληλουχίες του γονιδιώματος από πέντε ασθενείς που είχαν μολυνθεί SARS-CoV-2. Αυτές οι αλληλουχίες γονιδιώματος μοιράζονται το 79,5% ταυτότητα αλληλουχίας με τον SARS-CoV. Προφανώς, ο SARS-CoV-2 αποκλίνει από τον SARS-CoV και θεωρείται ότι είναι ένας νέος β-κοροναϊός που μολύνει τον άνθρωπο. Οι επιστήμονες ευθυγράμμισαν την πλήρους μήκους αλληλουχία του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 και άλλων διαθέσιμων γονιδιωμάτων β-κοροναϊών. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν τη στενότερη συγγένεια του SARS-CoV-2 με το νυχτεριδοφόρο SARSlike στέλεχος του κοροναϊού BatCov RaTG13, με ταυτότητα 96%. Οι μελέτες αυτές υποδηλώνουν ότι ο SARS-CoV-2 θα μπορούσε να είναι νυχτεριδικής προέλευσης και να έχει εξελιχθεί φυσικά από τον κοροναϊό των νυχτερίδων.

Μια μελέτη ανέλυσε τα γονιδιώματα του SARS-CoV-2 και παρόμοιων απομονώσεων από το GISAI (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data) και το NCBI (National Center for Biotechnology Information) . Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι ένα απομονωμένο άτομο με αριθμό EPI_ISL_403928 παρουσιάζει διαφορετικές γενετικές αποστάσεις του γονιδιώματος όλου του μήκους και διαφορετικά φυλογενετικά δέντρα, τις κωδικοποιητικές αλληλουχίες της αιχμής πρωτεΐνης (S), της νουκλεοπρωτεΐνης (N) και της πολυπρωτεΐνης (P) από άλλες SARS-CoV-2, με 4, 2 και 22 παραλλαγές στις S, N και P στο επίπεδο καταλοίπων αμινοξέων αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι τουλάχιστον δύο στελέχη SARS-CoV-2 εμπλέκονται στην επιδημία.

Μετά την ευθυγράμμιση των αλληλουχιών κωδικοποίησης (CDS) και με βάση αυτή, το ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης 8 (ORF8) και το ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης 10

(ORF10) του SARS-CoV-2 διαφέρουν από των άλλων ιών. Η συνολική ταυτότητα των νουκλεοτιδίων του γονιδιώματος μεταξύ του SARS-CoV-2 και του στελέχους κοροναϊού τύπου SARS BatCov RaTG13 είναι 96%. Σε σύγκριση με άλλους ιούς, η απόκλιση του SARS-CoV-2 στην ουδέτερη περιοχή είναι 17%, πολύ μεγαλύτερη από ό,τι είχε εκτιμηθεί προηγουμένως. Το γονίδιο spike παρουσιάζει μεγαλύτερο dS από ό,τι τα άλλα γονίδια, γεγονός που μπορεί να οφείλεται είτε στη φυσική επιλογή που επιταχύνει τις συνώνυμες αντικαταστάσεις, είτε από υψηλό ρυθμό μετάλλαξης. Οι ερευνητές έλαβαν 103 γονιδιώματα του SARS-CoV-2 για να αναγνωρίσουν τις γενετικές παραλλαγές. Μεταξύ των 103 στελεχών, αναγνωρίζονται συνολικά 149 μεταλλάξεις και πληθυσμιακές γενετικές αναλύσεις δείχνουν ότι τα στελέχη αυτά χωρίζονται κυρίως σε δύο τύπους. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι 101 από τα 103 στελέχη SARS-CoV-2 παρουσιάζουν σημαντική σύνδεση μεταξύ των δύο πολυπεπτιδίων ενός νουκλεοτιδίου (SNPs).

Οι κύριοι τύποι SARS-CoV-2 (τύπος L και τύπος S) διακρίνονται από δύο SNPs που εντοπίζονται στις θέσεις 8.782 και 28.144. Ο τύπος L αντιπροσωπεύει 70% των 103 στελεχών και ο τύπος S το 30%, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο L τύπος είναι πιο διαδεδομένος από τον τύπο S. Ωστόσο, ο τύπος S είναι η προγονική έκδοση του SARS-CoV-2. Μέχρι σήμερα, έχουν ταυτοποιηθεί αρκετές μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη spike με τη μετάλλαξη D614G να πρέπει να τύχει ιδιαίτερης προσοχής. Στις αρχές Φεβρουαρίου, η μετάλλαξη D614G άρχισε να εξαπλώνεται στην Ευρώπη. Όταν εισήχθη σε νέες περιοχές, εξαπλώθηκε ταχύτατα, αντικατέστησε το αρχικό στέλεχος και έγινε το κυρίαρχο ενώ παράλληλα αύξησε τη μολυσματικότητα. Μια μελέτη δείχνει ότι σε πολλαπλές κυτταρικές σειρές, ο SARS-CoV-2 που φέρει τη μετάλλαξη D614G είναι οκτώ φορές πιο αποτελεσματικός σε μετάδοση από την πρωτεΐνη αιχμής άγριου τύπου (Wild Type), παρέχοντας την απόδειξη ότι η D614G στον SARS-CoV-2 θα μπορούσε να αυξήσει τη μεταγωγή πολλαπλών ανθρώπινων τύπων κυττάρων. Η μετάλλαξη D614G θα μπορούσε επίσης να μειώσει την ευαισθησία εξουδετέρωσης στους ορούς των Covid-19 ασθενών που ανάρρωσαν. (*Hu et al., 2020*)

Ως νέος β-κοροναϊός, ο SARS-CoV-2 μοιράζεται 79% ταυτότητα αλληλουχίας γονιδιώματος με τον SARS-CoV και 50% με τον MERS-CoV. Οι περισσότερες από τις μη δομικές πρωτεΐνες του SARS-CoV-2 έχουν ποσοστό αλληλουχίας αμινοξέων μεγαλύτερο από 85% με τον SARS-CoV. Η φυλογενετική ανάλυση για ολόκληρο το γονιδίωμα δείχνει ότι ο SARS-CoV-2 συγκαταλέγεται σε ομάδες με τον SARS-CoV και τους συναφείς με τον SARS κοροναϊούς (SARS-CoVs) που βρέθηκαν στις νυχτερίδες, τοποθετώντας τον στο υπογένος Sarbecovirus του γένους Betacoronavirus. Εντός αυτής της κλάσης, ο SARS-CoV-2 ομαδοποιείται σε μια ξεχωριστή γενεαλογική γραμμή μαζί με τέσσερις πεταλοειδούς τύπου κοροναϊούς των νυχτερίδων (RaTG13, RmYN02, ZC45 και ZXC21), καθώς και με νέους κοροναϊούς που εντοπίστηκαν πρόσφατα σε παγκολίνους, οι οποίοι ομαδοποιούνται παράλληλα με τους SARS-CoV και άλλων SARS-CoVs. (εικόνα 17 - *Hu et al., 2020*)

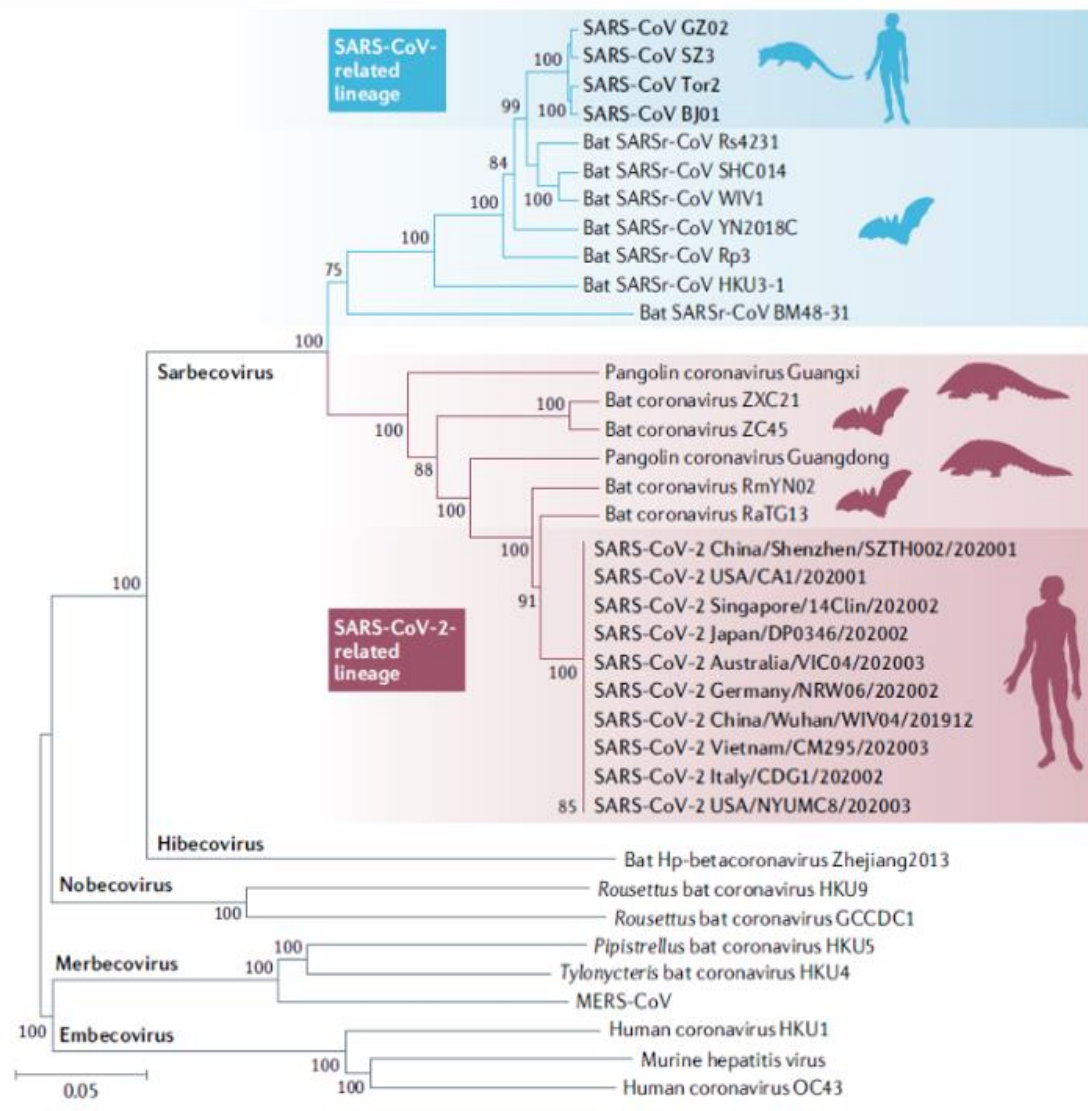
Οι νυχτερίδες είναι σημαντικοί φυσικοί ξενιστές των α- και β-κοροναϊών. Ο πλησιέστερος συγγενής με τον SARS-CoV-2 που είναι γνωστός μέχρι σήμερα είναι ένας κοροναϊός νυχτερίδας με την ονομασία "RaTG13", του οποίου η αλληλουχία στο γο-

νιδίωμα πλήρους μήκους είναι 96,2% πανομοιότυπη με εκείνη του SARS-CoV-2. Αυτός ο ιός της νυχτερίδας μοιράζεται πάνω από 90% της αλληλουχίας ταυτότητα με τον SARS-CoV-2 σε όλα τα ORFs σε όλο το μήκος του γονιδιώματος, συμπεριλαμβανομένων των εξαιρετικά μεταβλητών S και ORF8. Η υψηλή γενετική ομοιότητα μεταξύ του SARS-CoV-2 και του RaTG13 υποστηρίζει την υπόθεση ότι ο SARS-CoV-2 προέρχεται πιθανώς από τις νυχτερίδες. Ένας άλλος συγγενής κοροναϊός έχει αναφερθεί πιο πρόσφατα σε μια νυχτερίδα *Rhinolophus malayanus*. Αυτός ο νέος ιός της νυχτερίδας, που συμβολίζεται ως "RmYN02", είναι 93,3% πανομοιότυπος με τον SARS-CoV-2 σε όλο το γονιδίωμα. Στο μακρύ γονίδιο 1ab, παρουσιάζει 97,2% ταυτότητα με τον SARS-CoV-2, η οποία είναι ακόμη υψηλότερη από εκείνη του RaTG13. Εκτός από τον RaTG13 και τον RmYN02, η φυλογενετική ανάλυση δείχνει ότι οι κοροναϊοί των νυχτερίδων ZC45 και ZXC21 που ανιχνεύθηκαν προηγουμένως σε *Rhinolophus pusillus* νυχτερίδες ανήκουν επίσης στη γραμμή του υπογένους Sarbecovirus.

Η ανακάλυψη διαφόρων κοροναϊών νυχτερίδων που σχετίζονται στενά με τον SARS-CoV-2 υποδηλώνει ότι οι νυχτερίδες είναι πιθανές δεξαμενές του. Ωστόσο, με βάση τα σημερινά ευρήματα, η απόκλιση μεταξύ του SARS-CoV-2 και των συναφών κοροναϊών των νυχτερίδων αντιπροσωπεύει πιθανότατα κάτι περισσότερο από 20 χρόνια εξέλιξης της αλληλουχίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτοί οι κοροναϊοί μπορούν να θεωρηθούν μόνο ως ο πιθανός εξελικτικός πρόδρομος του SARS-CoV-2, αλλά όχι ως ο άμεσος πρόγονος του (*Hu et al., 2020*)

Πέρα από τις νυχτερίδες, οι παγκολίνοι είναι ένας άλλος ξενιστής άγριας ζωής που πιθανώς συνδέεται με τον SARS-CoV-2. Πολλαπλοί SARS-CoV-2 σχετιζόμενοι ιοί έχουν εντοπιστεί στους ιστούς των παγκολίνων της Μαλαισίας που μεταφέρθηκαν λαθραία από τη Νοτιοανατολική Ασία στη νότια Κίνα από το 2017 έως το 2019. Αυτοί οι ιοί από τους παγκολίνους που κατασχέθηκαν ανεξάρτητα από τα τελωνεία των επαρχιών Γκουανγκσί και Γκουανγκντόνγκ ανήκουν σε δύο διαφορετικές υποοικογένειες στελέχη της Γκουανγκντόνγκ, τα οποία απομονώθηκαν ή αλληλουχήθηκαν από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες έχουν 99,8% ταύτιση αλληλουχίας μεταξύ τους. Συγγενεύουν πολύ στενά με τον SARS-CoV-2 παρουσιάζοντας πάνω από 92,4% ομοιότητα αλληλουχίας.

Ένας ενδιάμεσος ξενιστής παίζει συνήθως σημαντικό ρόλο στο ξέσπασμα των αναδυόμενων κοροναϊών που προέρχονται από νυχτερίδες αλλά επί του παρόντος, οι γνώσεις μας σχετικά με τη ζωική προέλευση των SARS-CoV-2 παραμένουν ελλιπείς σε μεγάλο βαθμό. Οι ξενιστές - δεξαμενές του ιού δεν έχουν αποδειχθεί με σαφήνεια και είναι προς το παρόν άγνωστο αν ο SARS-CoV-2 μεταδόθηκε στον άνθρωπο μέσω ενός ενδιάμεσου ξενιστή καθώς και ποια ζώα μπορούν να λειτουργήσουν ως ενδιάμεσοι ξενιστές. Η ανίχνευση των RaTG13, RmYN02 και των κοροναϊών των παγκολίνων υποδηλώνει ότι διάφοροι κοροναϊοί παρόμοιοι με τον SARS-CoV-2 κυκλοφορούν στην άγρια πανίδα. (*Hu et al., 2020*)



Εικόνα 17. Φυλογενετικό δέντρο των αλληλουχιών του γονιδιώματος πλήρους μήκους των SARS-CoV-2, SARS-CoVs και άλλων betacoronaviruses. Η κατασκευή του έγινε με τη μέθοδο της ένωσης γειτόνων με τη χρήση του προγράμματος MEGA6 με τιμές bootstrap που υπολογίστηκαν από 1.000 δέντρα. Ο κοροναϊός 2 του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS-CoV-2) δημιουργεί συστάδες με στενά συγγενείς ιούς σε νυχτερίδες και παγκολίνους και μαζί με τον SARS-CoV και τους κοροναϊούς που σχετίζονται με τον SARS των νυχτερίδων (SARS-CoVs) σχηματίζουν τους Sarbecoviruses. Οι αλληλουχίες λήφθηκαν από τη βάση δεδομένων GISAID και την GenBank. (Hu et al., 2020 - Nature Reviews Microbiology

2.4 Δομή και λειτουργίες της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2

Η γλυκοπρωτεΐνη S της ακίδας του SARS-CoV-2 διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στην ιϊκή προσκόλληση, τη σύντηξη και την είσοδο στο κύτταρο και είναι σημαντική για τον καθορισμό του τροπισμού του ιού και του φάσματος των ξενιστών. Η πρωτεΐνη S είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης τάξης I με 1273 αμινοξέα μήκος και είναι οργανωμένη σε τριμερή, τα οποία προσδίδουν στον ιό το σχήμα που μοιάζει με κορώνα. Αυτή η διαμόρφωση είναι τυπική για τους CoVs, όπου η πρωτεΐνη S προεξέχει από τον ιϊκό φάκελο.

Η τριμερής πρωτεΐνη σύντηξης S, τάξης I, αποτελείται από τρεις υπομονάδες, τη διαμεμβρανική άγκυρα μονής διέλευσης και την ενδοκυτταρική C-τελική ουρά. Οι τρεις υπομονάδες μπορούν να διαιρεθούν περαιτέρω σε: i) μια περιοχή S1 όπου βρίσκεται η περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα (RBD) και η N-τελική περιοχή (NTD) και (ii) μια περιοχή S2 που περιέχει το πεπτίδιο σύντηξης (FP), μια επταδική επανάληψη 1 (HR1), την κεντρική έλικα (CH), την περιοχή σύνδεσης (CD), μια επταδική επανάληψη 2 (HR2), την διαμεμβρανική περιοχή (TM) και την κυτταροπλασματική ουρά (CT). Η περιοχή S2 μεσολαβεί για τη σύντηξη του ιού με την κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή. Τα τριμερή S προσδένονται στον ανθρώπινο κυτταρικό υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (hACE2) και επιτρέπουν τη σύνδεση και την είσοδο του ιού στο κύτταρο ξενιστή. Αυτά τα τριμερή μπορούν να χωριστούν σε δύο περιοχές, που ονομάζονται S1 και S2, με διαφορετικές λειτουργίες. (*Wang et al., 2020 -Rotondo et al., 2021*)

Η περιοχή S1, που βρίσκεται στις αμινοξικές θέσεις 14-684 της πρωτεΐνης S, αντιπροσωπεύει το σφαιρικό τμήμα της πρωτεΐνης και διαθέτει την περιοχή που εμπλέκεται στην αλληλεπίδραση με το ACE2, την περιοχή RBD, που εκτείνεται από τα κατάλοιπα αμινοξέων 331 έως 524. Η RBD είναι καθοριστική στην αλληλεπίδραση ιού-υποδοχέα. Η περιοχή S2, που βρίσκεται εντός των θέσεων 686-1273 της πρωτεΐνης S, αποτελεί το στέλεχος της πρωτεΐνης και περιέχει τον μηχανισμό σύντηξης ή το πεπτίδιο σύντηξης. Αυτή η περιοχή περιλαμβάνει δύο επτάδες επαναλήψεις (HR1 και HR2) που επιτρέπουν το σχηματισμό μιας δομής δέσμης έξι ελίκων, η οποία συμμετέχει στη διαδικασία της σύντηξης και της απελευθέρωσης του ιικού γονιδιώματος στο κύτταρο ξενιστή. Επιπλέον, η περιοχή S2 περιέχει μια διαμεμβρανική περιοχή που αγκυρώνει την πρωτεΐνη S στην κυτταρική μεμβράνη και μια μικρή κυτταροπλασματική ουρά. (*Rotondo et al., 2021*)

Στην πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 έχουν βρεθεί διάφορες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις οι οποίες παίζουν βασικό ρόλο (i) στη σωστή αναδίπλωση της πρωτεΐνης, (ii) στην αποφυγή του ανοσοποιητικού συστήματος του ιού και (iii) την προετοιμασία/ενεργοποίηση της πρωτεΐνης S από τις πρωτεάσες του ξενιστή, δηλαδή τη διάσπαση S1/S2. Επομένως, η αναγνώριση της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 και η πρόσδεση στον υποδοχέα ACE2 συμβαίνουν μέσω της σύνδεσης με το RBD, το οποίο διαθέτει 70% ομολογία με αυτό του SARS-CoV-1. (*Rotondo et al., 2021*)

Η θέση διάσπασης στο όριο μεταξύ των υπομονάδων S1 και S2 ονομάζεται θέση διάσπασης της S1/S2 πρωτεάσης. Για όλους τους κοροναϊούς, οι πρωτεάσες του ξενιστή διασπούν τη γλυκοπρωτεΐνη ακίδα στη θέση διάσπασης S2 για την ενεργοποίηση των πρωτεϊνών, η οποία είναι κρίσιμη για την τη σύντηξη των μεμβρανών των ιών και των κυττάρων ξενιστών μέσω μη αναστρέψιμων διαμορφωτικών αλλαγών. (*Rotondo et al., 2021*)

2.5 HR1 και HR2

Η δέσμη έξι ελίκων (6-HB) σχηματίζεται από τα HR1 και HR2 και είναι κρίσιμη για τη μεμβρανική σύντηξη, η οποία κυριαρχείται από την ακίδα πρωτεΐνη του SARS-CoV ή του SARS-CoV-2, καθιστώντας τις HR1 και HR2 ελκυστικό φαρμακευτικό στόχο. (*Wang et al., 2020*)

2.6 Η περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα (RBD)

Η πρωτεΐνη spike του SARS-CoV-2 περιέχει ένα RBD που αναγνωρίζει ειδικά τον υποδοχέα ACE2. Η RBD είναι ένας κρίσιμος στόχος για τις αντιϊκές ενώσεις και τα αντισώματα. Η RBD του SARS-CoV-2 περιλαμβάνει δύο δομικές περιοχές: τον πυρήνα και τις εξωτερικές υποπεριοχές. Η περιοχή του πυρήνα είναι ιδιαίτερα συντηρημένη. Αποτελείται από πέντε κλώνους b διατεταγμένους σε αντιπαράλληλο τρόπο και έναν δισουλφιδικό δεσμό μεταξύ δύο b κλώνων. Η εξωτερική υποπεριοχή κυριαρχείται κυρίως από το βρόχο που σταθεροποιείται από τον δισουλφιδικό δεσμό. Ο πυρήνας RBD του SARS-CoV-2 αποτελείται από πέντε φύλλα b διατεταγμένα με αντιπαράλληλο τρόπο τα οποία και συνδέονται με βρόχους και σύντομες έλικες. (*Wang et al., 2020*)

Διαφορετικά είδη κοροναϊών χρησιμοποιούν ειδικές περιοχές στο S1 για να αναγνωρίζουν διαφορετικούς υποδοχείς εισόδου. Στην περίπτωση των SARS-CoV και SARS-CoV-2, για να εισέλθουν στα κύτταρα ξενιστών, αναγνωρίζουν τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) στον ξενιστή μέσω της περιοχής πρόσδεσης του υποδοχέα (RBD). Η πρωτεΐνη S έχει δύο μορφές δομής, συμπεριλαμβανομένης της κλειστής και της ανοικτής κατάστασης. Στην κλειστή κατάσταση, τα τρία μοτίβα αναγνώρισης δεν προεξέχουν από τη επιφάνεια που σχηματίζεται από τα τρία πρωτομερή της πρωτεΐνης ακίδας. Στην ανοικτή κατάσταση, το RBD βρίσκεται στην "επάνω" διαμόρφωση. Η ανοικτή κατάσταση είναι απαραίτητη για τη συγχώνευση του SARS-CoV-2 και των κυτταρικών μεμβρανών του ξενιστή, διευκολύνοντας έτσι τον ιό να εισέλθει στα κύτταρα του ξενιστή. (*Wang et al., 2020*)

Η πρόσδεση στον υποδοχέα hACE2, ο οποίος φυσιολογικά συμμετέχει ως αρνητικός ρυθμιστής στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, φαίνεται να είναι εξίσου σημαντικός στην ιϊκή είσοδο και εξάπλωση. Η hACE2 αποτελείται από μια ολοκληρωμένη μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη τύπου I και μια απλή καταλυτική περιοχή. Επιπλέον, ο υποδοχέας ως ένζυμο αποδομεί την αγγειοτενσίνη II, έναν ισχυρό αγγειοσυσπαστικό παράγοντα, σε Ang (1-7), ένα αγγειοδιασταλτικό μόριο.

Το hACE2 κατανέμεται σε διάφορες περιοχές του σώματος, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών, της καρδιάς, των όρχεων και των πνευμόνων. Στην αναπνευστική οδό, εκφράζεται στα ανθρώπινα επιθηλιακά κυψελιδικά κύτταρα, όπου ευνοεί τη λοίμωξη με τον SARS-CoV-2. Επιπλέον, παρόμοια με άλλα γονίδια, το γονίδιο hACE2 υπόκειται σε επιγενετική ρύθμιση μέσω μεθυλίωσης του DNA. Ευρήματα υποδεικνύουν ότι η ακατάλληλη μεθυλίωση του μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία έναντι στον

SARS-CoV-2. Οι αναλύσεις κρυοηλεκτρονικής μικροσκοπίας έχουν δείξει ότι η σύνδεση μεταξύ του ACE2 και των τριμερών S παρέχει αλλαγές διαμόρφωσης της ιϊκής πρωτεΐνης. Συγκεκριμένα, μια μεταβολή από μια μετασταθερή προ-συντηξιακή κατάσταση σε μια σταθερή μετά-συντηξιακή, επιτρέπει στον ιό να συγχωνευθεί με την κυτταρική μεμβράνη και να εισέλθει στο κύτταρο ξενιστή. Πρόκειται για τις λεγόμενες αρθρωτές διαμορφωτικές κινήσεις του RBD που το εκθέτουν παροδικά (διαμόρφωση προς τα πάνω) ή κρύβουν (διαμόρφωση προς τα κάτω). (*Rotondo et al., 2021*)

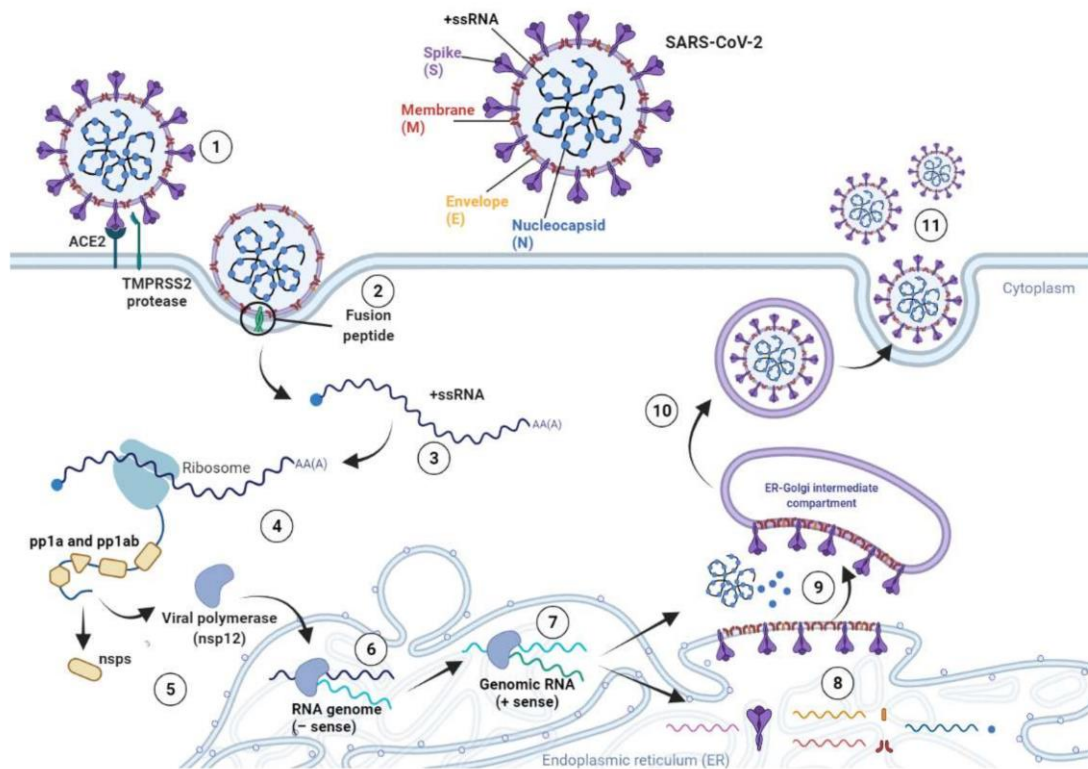
Αυτή η βιοχημική διαδικασία μπορεί να συμβεί κατά την είσοδο του SARS-CoV-2 στο ενδοσωμάτιο μετά τη διάσπαση μέσω μιας πρωτεάσης, της TMPRSS2, οδηγώντας έτσι σε μια διαμόρφωση που χρησιμεύει ως μηχανισμός απόκρυψης έναντι του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή. Η TMPRSS2 είναι μια πρωτεάση που εκφράζεται ευρέως στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών. Το επόμενο βήμα της σύνδεσης S γλυκοπρωτεΐνης-ACE2 χαρακτηρίζεται από μια σειρά πρωτεολυτικών κοπών της πρωτεΐνης ακίδας με τη μεσολάβηση πρωτεασών του κυττάρου ξενιστή που έχουν ως αποτέλεσμα την έναρξη της διαδικασίας σύντηξης με την κυτταρική μεμβράνη. Αυτές οι περικοπές συμβαίνουν σε διαφορετικές πρωτεϊνικές θέσεις, όπως οι θέσεις S1/S2 και S2', και οδηγούν στην προετοιμασία/ενεργοποίηση της S γλυκοπρωτεΐνης. Ωστόσο, αυτή η πολύπλοκη διαδικασία δεν έχει ακόμη κατανοηθεί πλήρως. (*Rotondo et al., 2021*)

Μόλις το γονιδίωμα απελευθερωθεί στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή, τα ORF1a και ORF1b μεταφράζονται σε ιϊκές πρωτεΐνες ρεπλικάσης, οι οποίες διασπώνται σε μεμονωμένες nsps (μέσω πρωτεασών του ξενιστή και του ιού: PLpro) - αυτές σχηματίζουν την RNA-εξαρτώμενη πολυμεράση (η nsps12 προέρχεται από το ORF1b). Εδώ, τα συστατικά των ρεπλικασών αναδιοργανώνουν το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) σε κυστίδια διπλής μεμβράνης (DMVs) που διευκολύνουν την ιϊκή αντιγραφή των γονιδιωματικών και υπογονιδιωματικών RNA (sgRNA). Τα τελευταία μεταφράζονται σε βοηθητικές και ιϊκές δομικές πρωτεΐνες που διευκολύνουν το σχηματισμό των σωματιδίων του ιού.

Συνοπτικά, η γλυκοπρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 διαθέτει ορισμένα χαρακτηριστικά που βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα του ιού κατά την είσοδο στα κύτταρα του ξενιστή. Τα χαρακτηριστικά αυτά περιλαμβάνουν υψηλή συγγένεια της RBD με τον υποδοχέα hACE2. Επιπλέον, η γλυκοπρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 υφίσταται διάφορες αλλαγές διαμόρφωσης λόγω i) της αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα ACE2, (ii) το pH του περιβάλλοντος και/ή (iii) την ενεργοποίηση από διάφορες πρωτεάσες του ξενιστή. Συνολικά, είναι σαφές ότι η πρωτεΐνη S διαθέτει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που έχουν καταστήσει τον ιό έντονα συγγενή με τους υποδοχείς των αναπνευστικών κυττάρων και τις ανθρώπινες πρωτεάσες, επιτρέποντας την ταχεία μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο. (*Harrison, Lin and Wang, 2020*)

2.7 Ο κύκλος ζωής του Sars-Cov-2

Η σύνδεση μεταξύ της γλυκοπρωτεΐνης S και του υποδοχέα ACE2 στην επιφάνεια του κυττάρου ξενιστή αποτελεί το αρχικό βήμα για τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2. Στον άνθρωπο, ο υποδοχέας hACE2 εκφράζεται σχεδόν σε όλους τους ιστούς, ενώ είναι άφθονος στους πνεύμονες και στον ρινικό και στοματικό βλεννογόνο. Ο hACE2 εκφράζεται ευρέως στα επιθηλιακά κύτταρα της τραχείας, των βρόγχων, των βρογχικών ορογόνων αδένων και των κυψελίδων, καθώς και στα κυψελιδικά μονοκύτταρα και μακροφάγα. Μετά την επεξεργασία με πρωτεάση του ξενιστή, η περιοχή του S2 που ονομάζεται πεπτίδιο σύντηξης υφίσταται αλλαγές διαμόρφωσης και διεισδύει στην κυτταρική μεμβράνη επιτρέποντας τη σύντηξη του SARS-CoV-2 και την είσοδο στο κύτταρο ξενιστή. (Rotondo et al., 2021)



Εικόνα 18. Κύκλος ζωής του SARS-CoV-2. (1) Σύνδεση μεταξύ της γλυκοπρωτεΐνης S και του υποδοχέα ACE2 στην επιφάνεια του κυττάρου ξενιστή. (2) Το πεπτίδιο σύντηξης υφίσταται αλλαγές διαμόρφωσης που επιτρέπουν τη σύντηξη του SARS-CoV-2 και την είσοδο στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου. (3) Απελευθέρωση του μονόκλωνου θετικού γονιδιώματος RNA του SARS-CoV-2. (4) Το γονιδίωμα του ιού μεταγράφεται αμέσως από τα ριβοσώματα του κυττάρου ξενιστή. (5) Το μεταφρασμένο RNA κωδικοποιεί πολυπρωτεΐνες (pp1a και pp1ab) και την ιική RNA-εξαρτώμενη RNA πολυμεράση NSP12. (6) Η NSP12 παράγει πλήρη, αρνητικού νοήματος, μήκους αντίγραφα του RNA του SARS-CoV-2. (7) Το γονιδίωμα του RNA αρνητικού νοήματος χρησιμοποιείται ως πρότυπο για τη δημιουργία των νέων γονιδιωμάτων με θετικό νόημα. (8) Η μετάφραση του ιικού RNA λαμβάνει χώρα στο ενδοπλασματικό δίκτυο των κυττάρων ξενιστών και οδηγεί στη σύνθεση δομικών πρωτεϊνών. (9) Οι δομικές πρωτεΐνες κινούνται στο ενδιάμεσο διαμέρισμα του Golgi, όπου πραγματοποιείται η συναρμολόγηση του ιού. (10) Ο ώριμος ιικός απόγονος βλαστάνει από το ενδιάμεσο διαμέρισμα του Golgi και απελευθερώνεται ως εκκριτικά κυστίδια. (11) Οι ιοί SARS-CoV-2 εκκρίνονται με εξωκυττάρωση. (Rotondo et al., 2021 - Viruses)

2.8 Ιστικός τροπισμός του SARS-CoV-2

Η εγκαθίδρυση του ιικού τροπισμού εξαρτάται από την ευαισθησία και την επιτρεπτότητα ενός συγκεκριμένου κυττάρου ξενιστή. Κατά τη διάρκεια της επιδημίας SARS, οι ασθενείς συχνά παρουσίαζαν ασθένειες που έμοιαζαν με αναπνευστικές ασθένειες που εξελίχθηκαν σε σοβαρή πνευμονία, παρατηρήσεις που αντανακλούν και την πορεία της νόσου Covid-19, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο πνεύμονας είναι ο πρωταρχικός τροπισμός του SARS-CoV-2. Και οι δύο CoVs στη συνέχεια βρέθηκε ότι προσδένονται στον ίδιο υποδοχέα εισόδου, τον ACE2. Οι βασικές μεταλλάξεις στη RBD της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2 δημιουργούν πρόσθετες στενές επαφές με τον ACE2, που συσχετίζονται με υψηλότερη συγγένεια δέσμευσης και ίσως αυξημένη μολυσματικότητα. Η παρουσία μιας μοναδικής θέσης διάσπασης της φουρίνης στην περιοχή S1/S2 του SARS-CoV-2 πιθανολογείται επίσης ότι ενισχύει τη μετάδοση στον άνθρωπο.

Μόλις οι SARS-CoVs εισέλθουν στον ξενιστή μέσω της αναπνευστικής οδού, των αεραγωγών και των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων, τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα και τα κυψελιδικά μακροφάγα είναι μεταξύ των πρώτων στόχων εισόδου του ιού. Τα κύτταρα αυτά αποτελούν πιθανότατα το έδαφος μηδέν για την πρώιμη μόλυνση και τον επακόλουθο πολλαπλασιασμό λόγω της έκφρασης του ACE2. Έτσι, η επιτρεπτότητα αυτών των κυττάρων στους SARS-CoVs μπορεί να εξαρτάται από πρόσθετους, μη εκτιμημένους κυτταρικούς παράγοντες που βοηθούν στην αποτελεσματική μόλυνση. Πρώτον, η είσοδος του ιού μπορεί να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την έκφραση του TMPRSS2, επειδή σχεδόν μη ανιχνεύσιμες ποσότητες του ACE2 εξακολουθούν να υποστηρίζουν την είσοδο του SARS-CoV όσο υπάρχει το TMPRSS2. Δεύτερον, η mRNA έκφραση κυτταρικών γονιδίων, είναι υψηλότερη σε έναν μικρό πληθυσμό ανθρώπινων κυψελιδικών κυττάρων τύπου II με άφθονο ACE2, σε σχέση με κύτταρα με ανεπάρκεια ACE2. Αυτό υποδηλώνει ότι ο SARS-CoV-2 καταλαμβάνει ένα μικρό πληθυσμό κυψελιδικών κυττάρων τύπου II με υψηλή έκφραση του ACE2 και άλλων προϊκίων γονιδίων για την παραγωγική αντιγραφή του. Τρίτον, οι πνεύμονες, ως ο κύριος τροπισμός των SARS-CoVs, μπορεί να εξαρτάται από τη ρύθμιση του ACE2 σε μεταγραφικό και πρωτεϊνικό επίπεδο. Για παράδειγμα, στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, η έκφραση του γονιδίου ACE2 ρυθμίζεται από τις ιντερφερόνες τύπου I και II (IFN) κατά τη διάρκεια ιογενούς λοίμωξης. Τέλος, σε σύγκριση με άλλους SARS-CoVs, ο SARS-CoV-2 περιέχει μια μοναδική ένθεση του RRAR στη θέση διάσπασης S1/S2.

Μία από τις διακρίσεις μεταξύ του SARS-CoV και του SARS-CoV-2 είναι η ικανότητα του τελευταίου να μολύνει αποτελεσματικά το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (URT - Upper Respiratory Tract), όπως και τους ρινοφαρυγγικούς (Nasopharyngeal) ή/και στοματοφαρυγγικούς (Oropharyngeal) ιστούς, πιθανώς λόγω της υψηλότερης συγγενείας του για τον ACE2, ο οποίος εκφράζεται στους ανθρώπινους ρινικούς και στοματικούς ιστούς. Οι εύκολα ανιχνεύσιμοι τίτλοι του SARS-CoV-2 στη βλέννα του URT των ασθενών με Covid-19 κατά τη διάρκεια των προ-

δρομικών περιόδων μπορεί να συμβάλει στην εξήγηση της ταχύτερης και αποτελεσματικότερης μεταδοτικότητας του SARS-CoV-2 σε σχέση με τον SARS-CoV.

Οι ανθρώπινοι CoVs συχνά προκαλούν εντερικές λοιμώξεις, με ποικίλους βαθμούς παθογένειας. Πράγματι, οι ACE2 και TMPRSS2 εκφράζονται άφθονα εντός των ανθρώπινων, καθώς και πολλών άλλων θηλαστικών, εντερικών οδών. Κατά συνέπεια, γαστρεντερική νόσος έχει αναφερθεί συχνά σε ασθενείς με Covid-19, γεγονός που συνάδει με την ανάκτηση του SARS-CoV από δείγματα κοπράνων ασθενών με SARS, γεγονός που υποδηλώνει μια πιθανή κοπρανο-στοματική οδό μετάδοσης για αυτούς τους δύο CoV. Σημειωτέον, ~20% των ασθενών με Covid-19 που εξετάστηκαν είχαν ανιχνεύσιμο RNA SARS-CoV-2 στα κόπρανα, ακόμη και όταν τα συμπτώματα από το αναπνευστικό υποχώρησαν. Προφανώς, χρειάζονται επιδημιολογικές μελέτες για να αποδειχθεί εάν οι ασθενείς με νόσο Covid-19 που αναρρώνουν από την αναπνευστική ασθένεια είναι σε θέση να μεταδώσουν τον SARS-CoV-2. (*Harrison, Lin and Wang, 2020*)

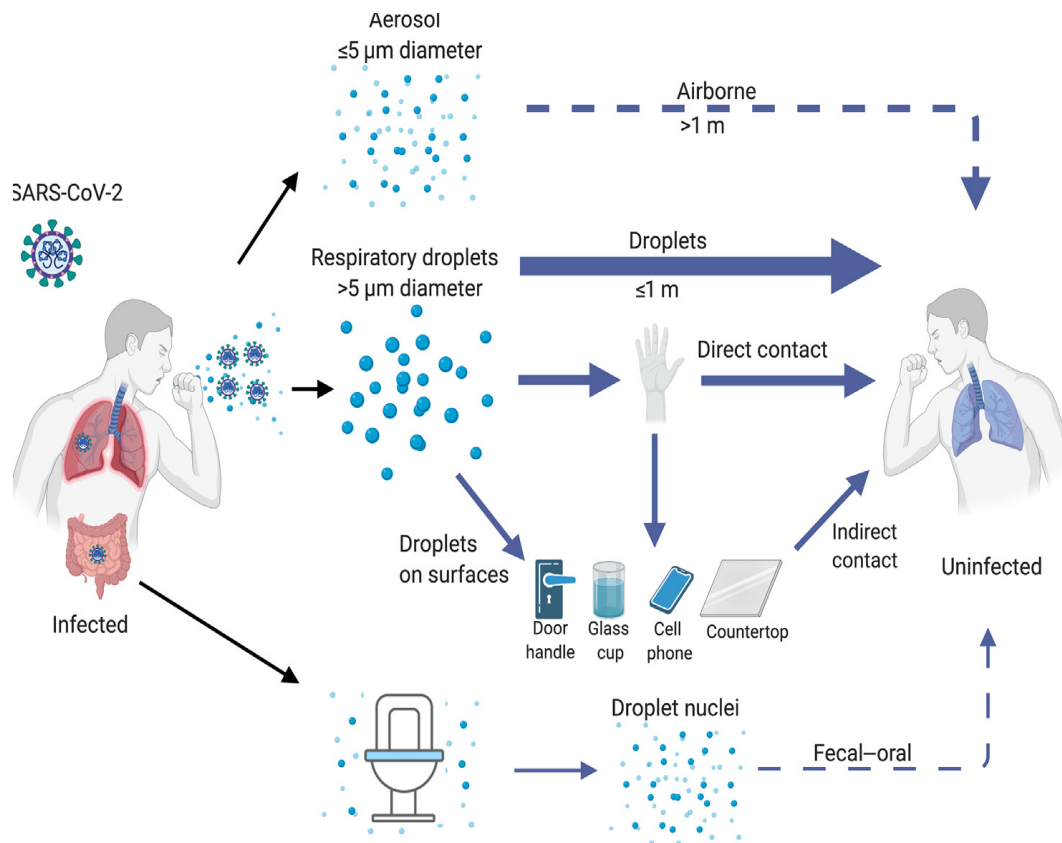
2.9 Δυναμική της μετάδοσης του SARS-CoV-2

Οι ανθρώπινοι CoV μεταδίδονται κυρίως μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων, αλλά το αερόλυμα, η άμεση επαφή με μολυσμένες επιφάνειες, και η μετάδοση από τα κόπρανα και το στόμα αναφέρθηκαν επίσης κατά τη διάρκεια του SARS. Οι πρώτες αναφορές ασθενών με βήχα, πυρετό, δύσπνοια και εξέλιξη των συμπτωμάτων σε σοβαρή πνευμονία, υπέδειξαν τη μεταδοτικότητα του SARS-CoV-2 μέσω της αναπνευστικής οδού. Η άμεση μετάδοση μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων ενισχύεται από τον παραγωγικό πολλαπλασιασμό του SARS-CoV-2 τόσο στην URT όσο και στην LRT (κατώτερη αναπνευστική οδό), και ο αυξανόμενος αριθμός αναφορών που υποδεικνύουν εξάπλωση από άνθρωπο σε άνθρωπο μεταξύ στενών επαφών που παρουσιάζουν ενεργό βήχα (εικόνα 19). Επιπλέον, υπάρχουν πλέον ενδείξεις για μη συμπτωματική/προσυμπτωματική εξάπλωση του SARS-CoV-2, η οποία έρχεται σε αντίθεση με τη δυναμική μετάδοσης του SARS-CoV. Το εύρημα αυτό υπογραμμίζει την ικανότητα του SARS-CoV-2 να αποικίζει και να αναπαράγεται στο λαιμό κατά τη διάρκεια της πρώιμης λοίμωξης.

Με βάση αυτές τις προφανείς διαφορές στη μετάδοση του ιού, μια μελέτη μοντελοποίησε τη δυναμική μετάδοσης του SARS-CoV-2 σε προσυμπτωματικά άτομα και έδειξε ότι το προσυμπτωματικό R_0 έχει προσεγγίσει το όριο για τη διατήρηση μιας επιδημίας από μόνη της ($R_0 > 1$) ενώ αντίθετα οι αντίστοιχες εκτιμήσεις για τον SARS-CoV ήταν περίπου μηδέν. (*Harrison, Lin and Wang, 2020*) Ομοίως, η ασυμπτωματική εξάπλωση του SARS-CoV-2 έχει τεκμηριωθεί σε όλη τη διάρκεια της πανδημίας. Η κατανόηση της σχετικής σημασίας των μη φανερών τρόπων μετάδοσης στην τρέχουσα πανδημία Covid-19 είναι απαραίτητη για τις αρχές δημόσιας υγείας προκειμένου να λάβουν τα πιο ολοκληρωμένα και αποτελεσματικά μέτρα ελέγχου της νόσου, στα οποία περιλαμβάνεται η χρήση μάσκας, τον εντοπισμό επαφών και τη φυσική απομόνωση.

Για τον ιό SARS-CoV-2, έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι μετάδοσης, συμπεριλαμβανομένων του αερολύματος, της μόλυνσης των επιφανειών και της κοπρανοστοματικής οδού, που αποτελούν παράγοντες σύγχυσης στην τρέχουσα Covid-19 πανδημία- ως εκ τούτου, η σχετική τους σημασία εξακολουθεί να διερευνάται. Μετάδοση μέσω αερολύματος (εξάπλωση >1 m) ενοχοποιήθηκε στην επιδημία Amoy Gardens κατά τη διάρκεια της επιδημίας SARS, αλλά η ασυνέπεια αυτών των ευρημάτων σε άλλα περιβάλλοντα υπέδειξε ότι ο SARS-CoV ήταν μια ευκαιριακή λοίμωξη που μεταδίδεται με τον αέρα. Ομοίως, αν και το ιϊκό RNA ήταν ανιχνεύσιμο στον αέρα των θαλάμων των ασθενών με νόσο Covid-19 δεν απομονώθηκαν μολυσματικοί ιοί SARS-CoV-2.

Η παραγωγή πειραματικών αερολυμάτων που φέρουν τον SARS-CoV-2 (συγκρίσιμα με εκείνα που θα μπορούσαν να παραχθούν από τον άνθρωπο) έχουν προσφέρει την αληθοφάνεια της αερομεταφερόμενης μετάδοσης, αλλά τα αεροδυναμικά χαρακτηριστικά του SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια της φυσικής πορείας της λοίμωξης εξακολουθούν να αποτελούν πεδίο έντονης έρευνας. Παρ' όλα αυτά, η εναπόθεση αερολυμάτων φορτωμένων με ιό θα μπορούσε να μολύνει αντικείμενα και να συμβάλει σε περιστατικά μετάδοσης στον άνθρωπο. Τέλος, η κοπρανο-στοματική μετάδοση έχει επίσης θεωρηθεί ως πιθανή οδός εξάπλωσης στον άνθρωπο, αλλά παραμένει ένα αίνιγμα παρά τις ενδείξεις με αερολύματα RNA που βρέθηκαν κοντά σε λεκάνες τουαλέτας, μαζί με ανιχνεύσιμο RNA SARS-CoV-2 σε ορθικά επιχρίσματα κατά τη διάρκεια της πρόδρομης επιδημίας του Covid-19 στην Κίνα. (*Harrison, Lin and Wang, 2020*)

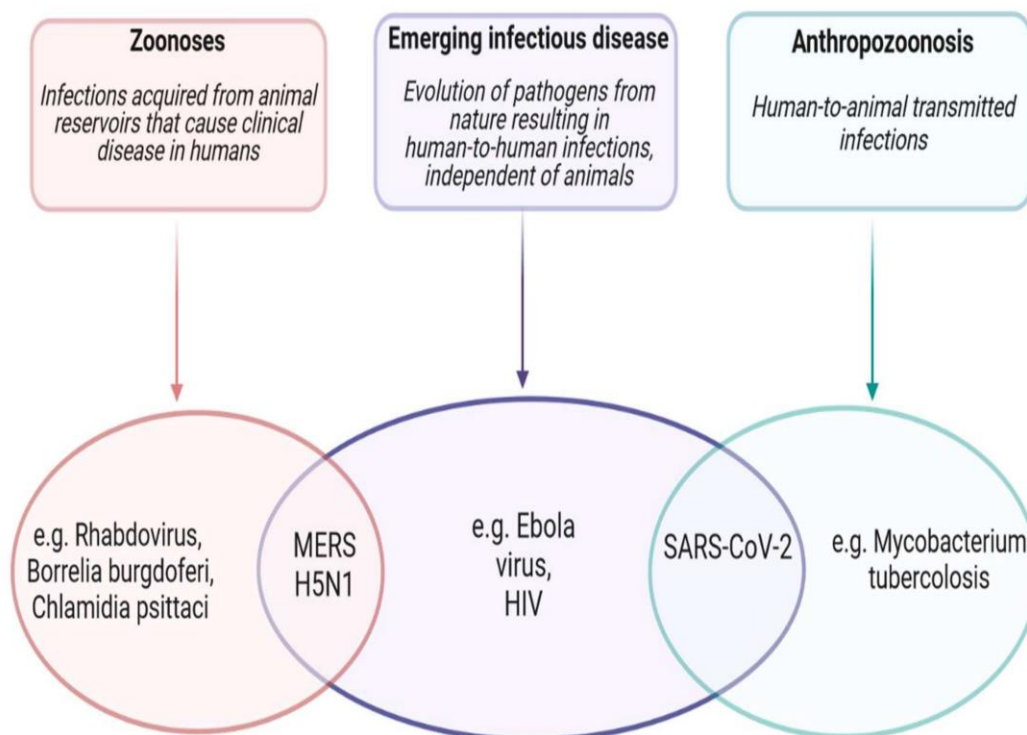


Εικόνα 19. Προτεινόμενες διαδρομές μετάδοσης του κοροναϊού του Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2). Η συνεχιζόμενη πανδημία Covid-19 έχει οδηγήσει σε πολυάριθμες αναφορές διαφορετικών οδών μετάδοσης μεταξύ ανθρώπων. Η μετάδοση μέσω σταγονιδίων ($> 5 \mu\text{m}$) είναι ο πιο έντονος και σε μεγάλο βαθμό εμπλεκόμενος τρόπος μετάδοσης που αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια της πανδημίας. Η εξάπλωση μέσω άμεσης επαφής από ένα μολυσμένο σε ένα υγιές άτομο έχει επίσης θεωρηθεί ως κινητήριος μοχλός της μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο, ιδίως σε νοικοκυριά με στενές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μελών της οικογένειας. Η μεταδοτικότητα του SARS-CoV-2 μετά τη διάθεσή του σε υλικά (π.χ. χερούλια πόρτας) βρίσκεται υπό διερεύνηση, αλλά είναι πιθανό να αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα για τα συμβάντα μετάδοσης, αν και λιγότερο συχνά από τη μετάδοση μέσω σταγονιδίων ή επαφής. Τόσο η αερομεταφερόμενη όσο και η κοπρανο-στοματική μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο αναφέρθηκαν στην πρόδρομη επιδημία του SARS-CoV, αλλά δεν έχουν ακόμη παρατηρηθεί στις τρέχουσες κρίσεις. Τα συμπαγή βέλη δείχνουν επιβεβαιωμένη μεταφορά του ιού από ένα μολυσμένο άτομο σε άλλο, με φθίνουσα κλίση στο πλάτος των βελών που υποδηλώνει τη σχετική συμβολή κάθε οδού μετάδοσης. Οι διακεκομμένες γραμμές δείχνουν την πιθανότητα τύπων μετάδοσης που δεν έχουν ακόμη επιβεβαιωθεί. Το σύμβολο SARS-CoV-2 στον "μολυσμένο ασθενή" υποδεικνύει το σημείο όπου ο RNA/μολυσματικός ιός έχει ανιχνευθεί. (Harrison, Lin and Wang, 2020 - Trends in Immunology)

2.10 Μετάδοση του SARS-CoV-2 από τα ζώα στον άνθρωπο - Η θεωρία της διάχυσης

Ο SARS-CoV-2 προήλθε από τα ζώα και μεταδόθηκε στον άνθρωπο, παρουσιάζοντας στη συνέχεια μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο. Μέχρι σήμερα δύο πιθανά σενάρια εξετάζονται. Στο πρώτο, ο SARS-CoV-2 θα μπορούσε να μεταδοθεί στον άνθρωπο, όπου ξαφνικά υπέστη μια φυσική επιλογή. Στο δεύτερο, μια φυσική επιλογή του ιού σε έναν ζωικό ξενιστή μπορεί να έχει συμβεί πριν από τη μετάδοσή του στον άνθρωπο. Σε συμφωνία με τη θεωρία της διάχυσης, ορισμένες μελέτες προσπάθησαν να εντοπίσουν έναν υποτιθέμενο ενδιάμεσο ξενιστή που διευκόλυνε τον SARS-CoV-2 να μολύνει τους ανθρώπους. Οι πιο πρόσφατες θεωρίες υποθέτουν ότι ο SARS-CoV-2 μεταδόθηκε από τις νυχτερίδες στον άνθρωπο μέσω ενός ενδιάμεσου ζώου ξενιστή. Ωστόσο, η άμεση επαφή που συνέβη στην αγορά στο Wuhan, μια αγορά που πουλάει φρέσκο κρέας οικόσιτων και άγριων ζώων, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σε αυτές τις αγορές, σφάζονται και πωλούνται πολλά είδη άγριας πανίδας, ενώ οι υπεύθυνοι μπορεί να είναι σε συνεχή κίνδυνο μόλυνσης μέσω της επαφής με το αίμα και το φρέσκο κρέας. Αυτός ο τρόπος μετάδοσης - η επαφή ζώου-ανθρώπου - έχει θεωρητικοποιηθεί για τον polyomavirus 40 των πιθήκων (SV40), όπου έχει περιγραφεί ότι οι κάτοικοι των χωριών ή/και οι εργαζόμενοι που φροντίζουν πιθήκους σε ζωολογικούς κήπους ή εγκαταστάσεις ζώων ήταν πιο επιρρεπείς στη μόλυνση από τον SV40. Σε αυτό το πλαίσιο, η επίδραση της αγοράς στη δυναμική της πρώιμης μετάδοσης του SARS-CoV-2 από τις νυχτερίδες, εάν υπάρχει, θα πρέπει να διερευνηθεί. Παρόλο που οι νυχτερίδες έχουν ταυτοποιηθεί ως SARS-CoV-2 φυσικοί ξενιστές, ο ενδιάμεσος ξενιστής παραμένει άγνωστος. Η ταυτοποίηση της ζωικής δεξαμενής, εάν υπάρχει, είναι ζωτικής σημασίας για τη διακοπή της αλυσίδας μετάδοσης του SARS-CoV-2. (*Rotondo et al., 2021*)

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο SARS-CoV-2 είναι άμεσα ή έμμεσα μεταδιδόμενος ζωνοσογόνος νόσος, αλλά σίγουρα μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο χωρίς να απαιτείται διατήρηση σε ξεχωριστό είδος δεξαμενής όπως συμβαίνει σε άλλες μολυσματικές ασθένειες. Από αυτή την άποψη, η λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 δεν θεωρείται πλέον καθαρή ζωνοσός, αλλά ένας αναδυόμενος ανθρώπινος μολυσματικός παράγοντας με πιθανή ζωική προέλευση που μπορεί να μεταδοθεί από τον άνθρωπο σε ορισμένα είδη ζώων μέσω στενής επαφής. (εικόνα 20 - *Rotondo et al., 2021 - Viruses*)



Εικόνα 20. Υποθέσεις διάχυσης του SARS-CoV-2 στον άνθρωπο. Η διάχυση στον άνθρωπο μπορεί να προκύψει από τρεις διαφορετικές διαδικασίες: Ζωνοόσους στις οποίες τα παθογόνα μεταδίδονται απευθείας από τη δεξαμενή ζώων (όπως ο ραβδοϊός ή το *Chlamydia psittaci*) ή έμμεσα (π.χ. μέσω φορέων όπως η *Borrelia burgdorferi*) στον άνθρωπο προκαλώντας ασθένεια. Αναδυόμενες μολυσματικές ασθένειες στις οποίες παθογόνα μπορούν να εξελιχθούν από τα ζώα και να προκαλέσουν μια αναδυόμενη ασθένεια ανθρώπινης λοίμωξης που χαρακτηρίζεται από άνθρωπο προς άνθρωπο μετάδοση ανεξάρτητα από τα ζώα (π.χ. ιός Έμπολα και HIV). Ανθρωποζωνοόσους η οποία είναι μια λοίμωξη που μεταδίδεται από άνθρωπο σε ζώο (όπως η λοίμωξη από το *Mycobacterium tuberculosis*). Ορισμένοι παθογόνοι μικροοργανισμοί μπορεί να εμπίπτουν σε περισσότερες από μία κατηγορίες όπως ο MERS και ο H5N1 είναι ταυτόχρονα ζωνοόσοι και αναδυόμενες μολυσματικές ασθένειες. Η λοίμωξη SARS-CoV-2 έχει χαρακτηριστικά και των δύο, μιας αναδυόμενης λοιμώδους νόσου και μιας ανθρωποζωνοόσου, αλλά από αυτή την άποψη δεν θεωρείται ζωνοόσους επειδή δεν έχει βρεθεί κανένα ζώο ως δεξαμενή και η μόλυνση του ανθρώπου μπορεί να συμβεί μόνο με μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο.

2.11 Παραλλαγές του ιού SARS-CoV-2 (Variants Of Concern -VOC)

Η συν - εξέλιξη των CoVs με τους ξενιστές τους καθοδηγείται από γενετική ποικιλομορφία που επιλέγεται μέσω εξελικτικών πιέσεων. Η γενετική ποικιλομορφία των CoV καθίσταται δυνατή από ένα μεγάλο γονιδίωμα (26,4-31,7 kb), τον υψηλό ρυθμό μετάλλαξης λόγω χαμηλής πιστότητας ιϊκής πολυμεράσης και υψηλή συχνότητα ανασυνδυασμού (έως 25% για ολόκληρο το γονιδίωμα *in vivo*). Μεταλλάξεις που προσδίδουν μεγαλύτερη καταλληλότητα επιλέγονται. Οι λόγοι των ποσοστών μη-συνώνυμων/συνώνυμων μεταλλάξεων (dN/dS) μεγαλύτεροι από ένα (>1), μικρότεροι από ένα (<1) και ίσο με ένα (=1) υποδηλώνουν θετική επιλογή, αρνητική (καθαριστική) επιλογή και ουδέτερη εξέλιξη, αντίστοιχα.

Όλοι οι ιοί, συμπεριλαμβανομένου του SARS-CoV-2, εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου. Αν και ο ρυθμός της εξέλιξης του κοροναϊού είναι βραδύτερος σε σύγκριση με άλλους ιούς RNA, όπως ο HIV-1 ή ο ιός της γρίπης, κατά τη διάρκεια της επιδημίας SARS-CoV-1 το 2003 παρατηρείται αντιγονική παρέκκλιση. Συγκεκριμένα, μια μετάλλαξη αμινοξέων D480 A/G εντός του υποδοχέα πρόσδεσης (RBD) της πρωτεΐνης ακίδας (S) του SARS-CoV-1, η οποία είχε την ικανότητα να διαφεύγει από τα εξουδετερωτικά αντισώματα, έγινε η κυρίαρχη παραλλαγή καθώς προχωρούσε η επιδημία. Για τον ιό SARS-CoV-2, ο ρυθμός μετάλλαξης ήταν περίπου δύο μεταλλάξεις ανά μήνα, και οι παραλλαγές με κλινικές επιπτώσεις δεν θεωρήθηκε ότι θα μπορούσαν να αναδυθούν μέσα σε ένα μικρό χρονικό διάστημα. Ωστόσο, στο πλαίσιο των ξενιστών σε ανοσοκαταστολή που μολύνθηκαν με τον SARS-CoV-2 παρήχθησαν ιοί με πολλαπλές μεταλλάξεις, μεταξύ άλλων και στην πρωτεΐνη S.

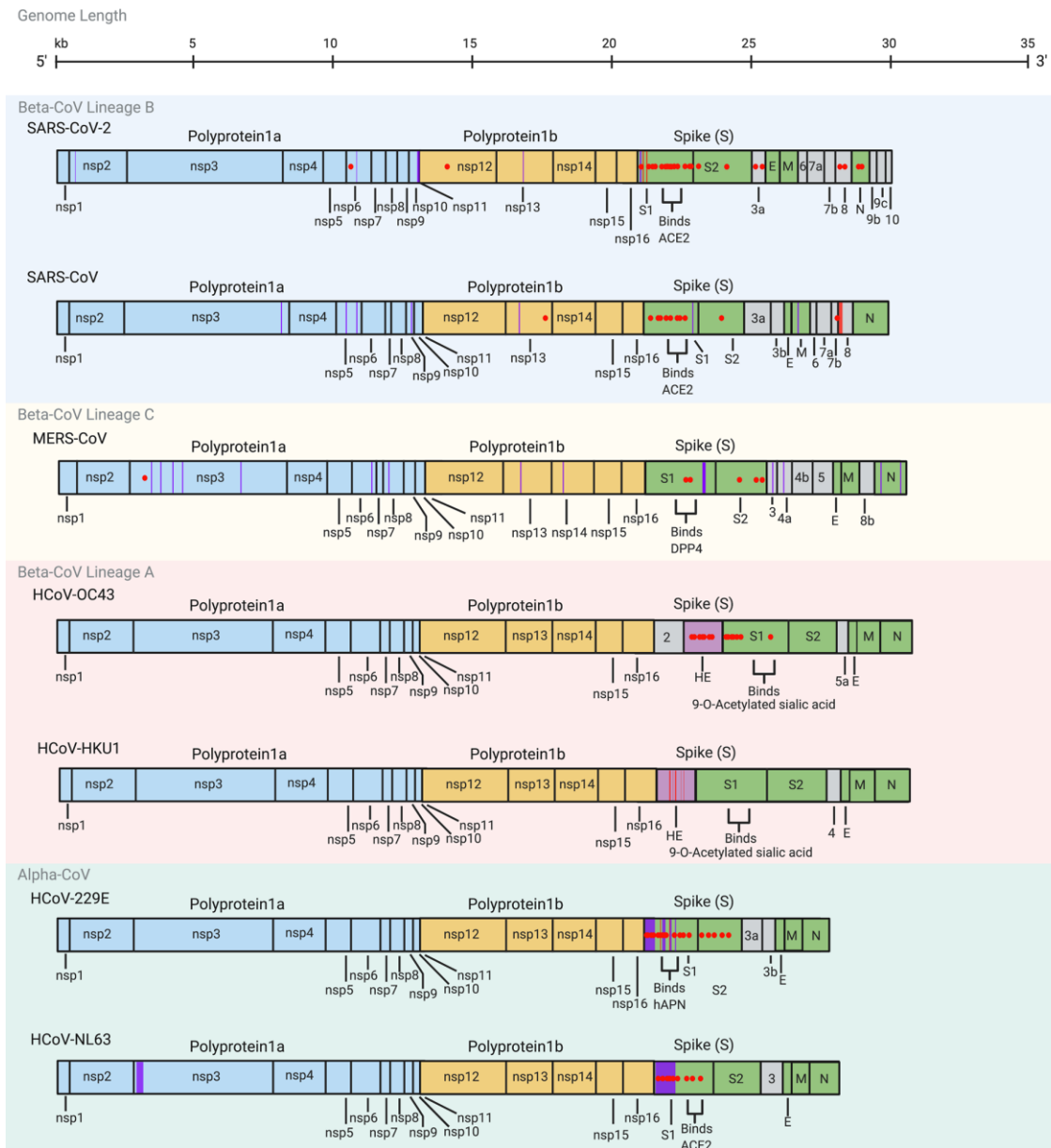
Ο ρυθμός εξέλιξης του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου κοροναϊού 2 (SARS-CoV-2) είναι χαμηλός (περίπου 1×10^{-3} αντικαταστάσεις/θέση/έτος) χάρη στην πολυμεράση RNA που διαβάζει με ακρίβεια. Αυτό αντιπροσωπεύει μια σταθεροποίηση 1 ή 2 νουκλεοτιδικών αλλαγών ανά μήνα ανά γενεαλογία στα 30.000 ζεύγη βάσεων του ιού. Αυτές οι διαγραφές, εισαγωγές ή αντικαταστάσεις νουκλεοτιδίων μπορεί να είναι είτε συνώνυμες, με λίγες ή καθόλου επιπτώσεις στον ιό, είτε μη συνώνυμες οδηγώντας σε αλλαγή στην αλληλουχία των αμινοξέων. Ο τεράστιος αριθμός μολυσμένων ατόμων και το υψηλό ιϊκό φορτίο που παράγεται κατά τη διάρκεια κάθε λοίμωξης προσφέρει πολλές ευκαιρίες για τον SARS-CoV-2 να προκύψουν μεταλλάξεις και να υποστούν επιλογή, ιδίως κατά τη διάρκεια της αυξανόμενης ανοσίας του πληθυσμού. Αυτές οι μεταλλάξεις, ιδίως όταν προκύπτουν στο γονίδιο S που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ακίδας (S), μπορούν να επηρεάσουν τόσο την είσοδο του ιού σε στοχευμένα κύτταρα με τη μεσολάβηση της πρόσδεσης της S στον ACE2 υποδοχέα της, όσο και την αποτελεσματικότητα των αντισωμάτων.

Επειδή η περιοχή πρόσδεσης του υποδοχέα (RBD) της S είναι ο κύριος στόχος των εξουδετερωτικών αντισωμάτων και όλα τα εγκεκριμένα εμβόλια εκφράζουν μια μορφή της S, οι μεταλλάξεις στην S και ειδικότερα στο RBD της αποτελούν ανησυχία για την αποτελεσματικότητα του εμβολίου και τη μεταδοτικότητα του SARS-CoV-2. Οι μεταλλάξεις στο N-τελικό άκρο είναι επίσης δυνητικά προβληματικές, καθώς ένας αριθμός εξαιρετικά ισχυρά εξουδετερωτικών αντισωμάτων στοχεύουν αυτόν τον τομέα. Ο αντίκτυπος των μεταλλάξεων που συμβαίνουν σε άλλες περιοχές του γονιδιώματος είναι λιγότερο καλά χαρακτηρισμένος. Με έναν τέτοιο ρυθμό, η διαφυγή από το ανοσοποιητικό σύστημα δεν θεωρήθηκε σοβαρή απειλή. Μέχρι τα μέσα του 2020, ωστόσο, υπήρχαν μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων ιών με πολλαπλές μεταλλάξεις που εμφανίστηκαν σε άτομα με χρόνια λοίμωξη στο πλαίσιο μιας ανοσοκαταστολής. Αρκετές από τις μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις, για παράδειγμα στη θέση E484 στο πεδίο πρόσδεσης υποδοχέα (RBD) της πρωτεΐνης, είχαν ήδη προβλεφθεί ότι επηρεάζουν τη σύνδεση των μονοκλωνικών αντισωμάτων και διαφεύγουν από την εξουδετέρωση από τους ορούς ασθενών που έχουν αναρρώσει. (*Choi and Smith, 2021 - Boehm et al., 2021 - Gupta, 2021*)

Τα γονιδιώματα του SARS-CoV-2 βρίσκονται επί του παρόντος υπό καθαριστική επιλογή. Παρά την παρατήρηση μικρής ιϊκής ποικιλομορφίας στην αρχή της πανδημίας Covid-19, η θετική επιλογή με υποτιθέμενα πλεονεκτήματα, όπως τα αυξημένα ποσοστά μετάδοσης έχουν πλέον τεκμηριωθεί (εικόνα 21). Ωστόσο, ο λειτουργικός χαρακτηρισμός αυτών των μεταλλάξεων παραμένει ανεξερεύνητος. (*Singh et al., 2021*)

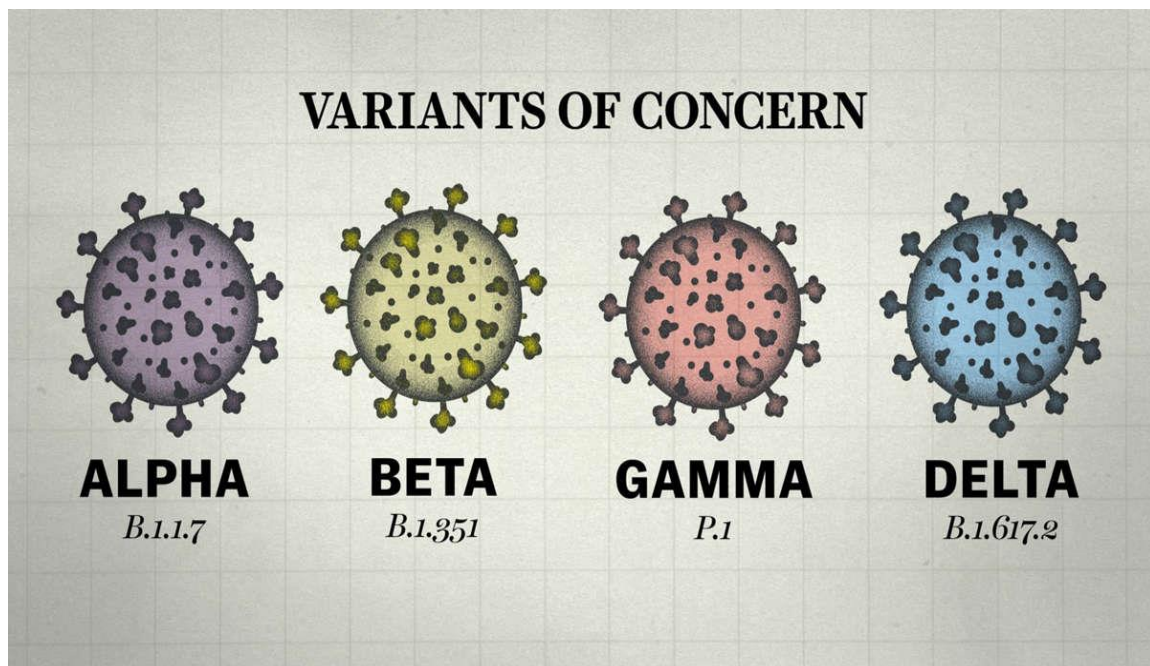
Τα συστήματα ονοματολογίας για την ονομασία της γραμμής SARS-COV-2 από το GISAIID, το Nextstrain και το Pango χρησιμοποιούνται σήμερα από τους ερευνητές. Ενώ οι επιστημονικές ονοματολογίες της γενεαλογικής γραμμής έχουν τα πλεονεκτήματά τους, αυτές οι επιστημονικές ονομασίες μπορεί να είναι δύσκολο να ειπωθούν και να ανακληθούν και είναι επιρρεπείς σε λανθασμένες αναφορές. Ως αποτέλεσμα, οι άνθρωποι συχνά καταφεύγουν στο να αποκαλούν τις παραλλαγές με τα μέρη όπου βρίσκονται εντοπίζονται, γεγονός που στιγματίζει και δημιουργεί διακρίσεις. Για να αποφευχθεί αυτό και για να απλοποιηθεί η δημόσια επικοινωνία, η WHO Virus Evolution Working Group συνέστησε τη χρήση των γραμμάτων του ελληνικού αλφαβήτου για την ονομασία των παραλλαγών του SARS-CoV-2.

Η ταξινόμηση των παραλλαγών του SARS-CoV-2 περιλαμβάνει την παραλλαγή ενδιαφέροντος (VOI – Variant Of Interest), παραλλαγή που προκαλεί ανησυχία (VOC - Variant Of Concern) και την παραλλαγή υπό παρακολούθηση (VUM - Variant Under Monitorig). Η ταξινόμηση της παραλλαγής μπορεί να διαφέρει ανάλογα με την κατάσταση κάθε χώρας. Η VOI ορίζεται ως παραλλαγή του SARS-CoV-2 με γενετικές αλλαγές που προβλέπεται ή είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά του ιού όπως η μεταδοτικότητα, η σοβαρότητα της νόσου, η ανοσολογική διαφυγή, η διαγνωστική ή θεραπευτική διαφυγή- και αναγνωρίζεται ότι προκαλούν σημαντική μετάδοση στην κοινότητα ή πολλαπλές ομάδες μολυσμένων ατόμων, σε πολλαπλές χώρες με αυξανόμενο σχετικό επιπολασμό καθώς και αυξανόμενο αριθμό κρουσμάτων με την πάροδο του χρόνου, ή άλλα εμφανείς επιδημιολογικές επιπτώσεις που υποδηλώνουν αναδυόμενο κίνδυνο για την παγκόσμια δημόσια υγεία.



Εικόνα 21. Μεταλλάξεις που εντοπίστηκαν στους ανθρώπινους κοροναϊούς. Οι κόκκινες κουκκίδες μέσα στα γονιδιώματα αντιστοιχούν σε συγκεκριμένα κατάλοιπα αμινοξέων που έχουν επιλεγεί έντονα θετικά, έτσι ώστε μια συγκεκριμένη μετάλλαξη να έχει καταστεί κυρίαρχη στην περιοχή όπου εμφανίστηκε. Γονιδιωματικές περιοχές που επισημαίνονται με κόκκινες μπάρες αντιστοιχούν σε διαγραφές που έχουν επιλεγεί, ενώ οι μοβ ράβδοι αντιστοιχούν σε περιοχές με σημαντικούς πολυμορφισμούς εντός ενός είδους CoV. Η γραμμή B του Beta-CoV (*Sarbecovirus*) αντιπροσωπεύεται εντός της μπλε σκιασμένης περιοχής, η γραμμή C του Beta-CoV (*Merbecovirus*) αντιπροσωπεύεται εντός της κίτρινης σκιαγραφημένης περιοχής, ο β-CoV Lineage A (*Embecovirus*) αντιπροσωπεύεται εντός της κόκκινης σκιαγραφημένης περιοχής και οι α-CoV αντιπροσωπεύονται εντός της πράσινης σκιαγραφημένης περιοχής. Το μήκος του γονιδιώματος σε χιλιοβάσεις (kb) σημειώνεται στην κορυφή. (Singh et al., 2021 - *Virology Journal*)

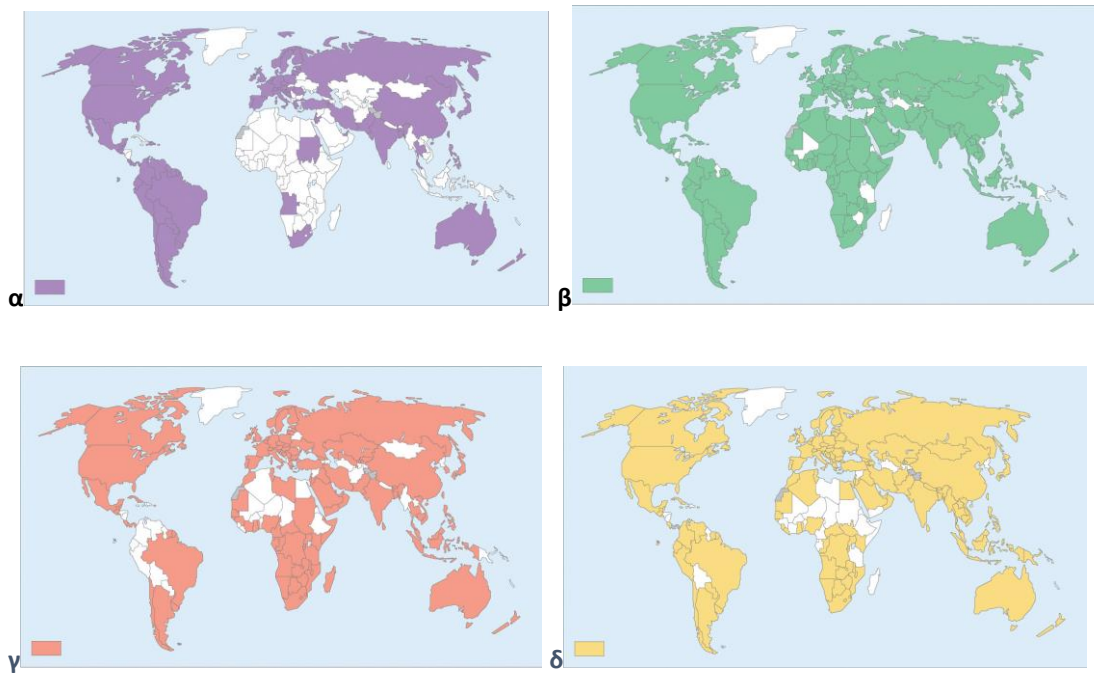
Ως VOC ορίζεται μια παραλλαγή του SARS-CoV-2 που πληροί τον ορισμό του VOI και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες αλλαγές σε βαθμό παγκόσμιας κλίμακας δημόσιας υγείας: 1) αύξηση της μεταδοτικότητας ή επιζήμια αλλαγή στην επιδημιολογία της νόσου 2) αύξηση της ιογένεσης ή αλλαγή στην κλινική παρουσίαση της νόσου και 3) μείωση στην αποτελεσματικότητα των μέτρων δημόσιας υγείας και των κοινωνικών μέτρων ή των διαθέσιμων διαγνωστικών, εμβολίων και θεραπευτικών ουσιών. Από τον Αύγουστο του 2021, τέσσερις VOC (άλφα, βήτα, γάμμα και δέλτα) έχουν οριστεί από τον ΠΟΥ. Με βάση την επιδημιολογική ενημέρωση του ΠΟΥ, από τις 31 Αυγούστου 2021, οι άλφα, βήτα, γάμμα και δέλτα έχουν εξαπλωθεί σε 193, 141, 91 και 170 χώρες, αντίστοιχα (εικόνα 22 - πίνακας 2). Ένα προηγουμένως καθορισμένο VOI ή VOC, το οποίο έχει οριστικά αποδειχθεί ότι δεν αποτελεί πλέον σημαντικό πρόσθετο κίνδυνο για την παγκόσμια δημόσια υγεία σε σύγκριση με άλλους κυκλοφορούντες SARS-CoV-2 παραλλαγές, μπορεί να επαναταξινομηθεί. Ένα στέλεχος VUM θα είναι μια παραλλαγή του SARS-CoV-2 με γενετικές αλλαγές που πιθανολογείται ότι επηρεάζουν τα χαρακτηριστικά του ιού με κάποιες ενδείξεις ότι μπορεί να αποτελέσει μελλοντικό κίνδυνο. Ωστόσο, οι ενδείξεις φαινοτυπικού ή επιδημιολογικού αντίκτυπου θα είναι επί του παρόντος ασαφείς, απαιτώντας ενισχυμένη παρακολούθηση και επαναληπτική αξιολόγηση εν αναμονή νέων στοιχείων. (Choi and Smith, 2021)



Εικόνα 22. Γιατί εμφανίζονται τώρα τόσες πολλές μεταλλάξεις του κοροναϊού; (msn.com)

Πίνακας 2. Ανησυχητικές παραλλαγές (VOC) στις 31 Αυγούστου 2021. (Βέτα Οικονόμου από Choi and Smith, 2021 – Yonsei Medical Journal)

WHO label	Lineage + additional mutations	Country first detected	Spike mutations of interest	Year and month first detected	Countries where variants are detected	Impact on transmissibility	Impact on vaccine immunogenicity or effectiveness	Impact on disease severity
Alpha	B.1.1.7	United Kingdom	N501Y, D614G, P681H	Sep-20	193	Yes	No	Yes
	B.1.1.7+E484K	United Kingdom	E484K, N501Y, D614G, P681H	Dec-20		Yes	Yes	Yes
Beta	B.1.351	South Africa	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Sep-20	141	Yes	Yes	Yes
Gamma	P.1	Brazil	K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y	Dec-20	91	Yes	Yes	Yes
Delta	B.1.617.2	India	L452R, T478K, D614G, P681R	Dec-20	170	Yes	Yes	Yes



Εικόνα 23. Περιφέρειες στις οποίες έχουν αναφερθεί ανησυχητικές παραλλαγές (από τις 31 Αυγούστου 2021). Οι περιοχές που επισημαίνονται με χρώμα είναι οι περιοχές όπου εντοπίστηκαν οι παραλλαγές άλφα, βήτα, γάμμα και δέλτα εντοπίστηκαν. (Choi and Smith, 2021 - Yonsei Medical Journal)

2.12 Παραλλαγή α (Alpha VOC)

Στις 14 Δεκεμβρίου 2020, το Ηνωμένο Βασίλειο (UK) ανέφερε μια παραλλαγή ανησυχίας του SARS-CoV-2, γενιά B.1.1.7, που έγινε γνωστή ως παραλλαγή "άλφα" σύμφωνα με τον ΠΟΥ. Η παραλλαγή άλφα εμφανίστηκε πιθανότατα τον Σεπτέμβριο του 2020 και είχε γίνει γρήγορα η κυρίαρχη παραλλαγή που κυκλοφορεί στο Ηνωμένο Βασίλειο μέσα σε λίγους μήνες και στη συνέχεια εξήχθη σε όλο τον κόσμο, επιδεικνύοντας πλεονεκτήματα έναντι του αρχικού στελέχους. Η παραλλαγή άλφα περιλαμβάνει 17 μεταλλάξεις (14 μη ανώνυμες σημειακές μεταλλάξεις και τρεις διαγραφές) στο γονιδίωμα του ιού. Μεταξύ αυτών, οκτώ μεταλλάξεις (διαγραφή Δ69-70, διαγραφή Δ144, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, και D1118H) βρίσκονται στην πρωτεΐνη S. Από αυτές τις μεταλλάξεις, η N501Y εντός της RBD ενισχύει τη συγγένεια σύνδεσης του ιού με το ACE2 υποδοχέα των κυττάρων ξενιστών και η P681H γειτνιάζει με τη φουρίνη θέση διάσπασης στην ακίδα, η οποία αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη μετάδοση. Επιπλέον, η διαγραφή H69/V70 στην πρωτεΐνη S συνδέεται με την ανοσολογική διαφυγή και μπορεί να προκαλέσει αποτυχίες του τεστ ανίχνευσης.

Μια μελέτη μοντελοποίησης από το Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι η παραλλαγή α έχει 43% - 90% υψηλότερο αριθμό αναπαραγωγής σε σύγκριση με τις προϋπάρχουσες παραλλαγές. Όσον αφορά τις επιπτώσεις για τη θεραπεία, αρκετές μεταλλάξεις που βρέθηκαν στην παραλλαγή άλφα μειώνουν την εξουδερωτική δράση των διαφόρων θεραπειών με βάση μονοκλωνικά αντισώματα. Μια μελέτη έδειξε ότι ορισμένα εξουδερωτικά μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του RBD ή του N-τελικού τομέα

επέδειξαν μειωμένη δραστηριότητα έναντι της α . Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η παραλλαγή α είναι ανθεκτική στην εξουδετέρωση από τα περισσότερα μονοκλωνικά αντισώματα κατά το N-τελικό τομέα της πρωτεΐνης ακίδας και είναι σχετικά ανθεκτική σε διάφορα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της RBD.

Αυτή η παραλλαγή φέρεται να είναι πιο μεταδοτική, με αντικρουόμενα δεδομένα που υποδηλώνουν αυξημένα ιικά φορτία τα οποία παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ή χωρίς σημαντικές διαφορές στο ιικό φορτίο. Ειδικότερα, η εφαρμογή αυστηρών μέτρων δημόσιας υγείας και κοινωνικών μέτρων μείωσαν επιτυχώς τη μετάδοση. Από τον Μάρτιο του 2021, αντιστοιχούσε σχεδόν στο 80% των αλληλουχηθέντων κρουσμάτων στην Ευρώπη.

Η παραλλαγή B.1.1.7 αναφέρθηκε αρχικά ότι δεν οδηγεί σε αυξημένη σοβαρότητα, και περιέχει μια μετάλλαξη απώλειας λειτουργίας στο Orf8 που συνδέεται με ηπιότερη νόσο. Μεταγενέστερες αναφορές έδειξαν ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσου και θανάτου, αλλά περισσότερο ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν ότι αυτό δεν ισχύει. Σε σχέση με τις λοιμώξεις από προηγούμενες παραλλαγές, η λοίμωξη B.1.1.7 προκαλεί συχνότερα βήχα, πονόλαιμο, κόπωση και μυαλγία, ενώ η ανοσμία είναι λιγότερο συχνή. Τα δεδομένα *in vitro* υποδηλώνουν ότι αυτή η παραλλαγή μπορεί να είναι σε θέση να εγκαθιδρύσει λοιμώξεις σε αρουραίους και ποντίκια αλλά αυτό δεν φαίνεται να ισχύει *in vivo*.

Αυτή η παραλλαγή περιέχει μερικές μεταλλάξεις που συνδέονται με πιθανή ανοσολογική διαφυγή και οι οροί πλάσματος ανάρρωσης ή εμβολίου παρουσιάζουν μειώσεις στους τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων, αν και η εξουδετέρωση γενικά παραμένει ισχυρή. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για αυξημένα ποσοστά επαναμόλυνσης, και τα τρέχοντα εμβόλια διατηρούν σε μεγάλο βαθμό την αποτελεσματικότητά τους έναντι αυτού της παραλλαγής. Πρόσφατα, η μετάλλαξη E484K εντοπίστηκε σε πολλαπλές αλληλουχίες B.1.1.7 (με την ονομασία VOC202102/02). Άλλες παραλλαγές που φέρουν E484K έχουν συνδεθεί με μειωμένη αποτελεσματικότητα εμβολίων. Αυτή η παραλλαγή οδηγεί σε SGTF (S - Gene Target Failure) σε ορισμένες δοκιμές πολλαπλής RT-PCR, αλλά τα Ag-RDTs (Antigen Rapid Diagnostic Tests) προφανώς δεν επηρεάζονται. Δεν υπάρχουν άλλα γνωστά διαγνωστικά ζητήματα. (*Choi and Smith, 2021 - Boehm et al., 2021*)

2.13 Παραλλαγή β (Beta VOC)

Στις 18 Δεκεμβρίου 2020, ερευνητές από τη Νότια Αφρική ανέφεραν μια παραλλαγή ανησυχίας του SARS-CoV-2 της σειράς B.1.351 (επίσης γνωστή ως 501Y.V2), η οποία χαρακτηρίστηκε από τον ΠΟΥ ως παραλλαγή "βήτα". Αυτή η παραλλαγή εντοπίστηκε στη Νότια Αφρική μετά το πρώτο κύμα της επιδημίας σε μια σοβαρά πληγείσα μητροπολιτική περιοχή (Nelson Mandela Bay).

Οι ερευνητές ανέλυσαν 2882 ολόκληρα γονιδιώματα του SARS CoV-2 από τη Νότια Αφρική, τα οποία συλλέχθηκαν μεταξύ 5 Μαρτίου και 10 Δεκεμβρίου 2020

και εντόπισαν ένα προηγουμένως μη αναγνωρισμένο μονοφυλετικό σύμπλεγμα (beta VOC) που περιείχε 341 αλληλουχίες. Μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα, η παραλλαγή βήτα εντοπίστηκε επίσης σε άλλες χώρες, με πιθανή σύνδεση με ταξιδιώτες από τη Νότια Αφρική. Η παραλλαγή βήτα περιλαμβάνει εννέα μεταλλάξεις (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G και A701V) στην πρωτεΐνη S, εκ των οποίων τρεις μεταλλάξεις (K417N, E484K και N501Y) βρίσκονται στην RBD. Η αντικατάσταση N501Y εντοπίστηκε επίσης στην παραλλαγή άλφα στο Ηνωμένο Βασίλειο, και η μετάλλαξη έχει αποδειχθεί προηγουμένως ότι ενισχύει τη συγγένεια πρόσδεσης στον ανθρώπινο ACE2. Οι E484K και K417N αυξάνουν επίσης τη συγγένεια πρόσδεσης με τον ανθρώπινο ACE2 και ο συνδυασμός των N501Y, E484K και K417K αυξάνει περαιτέρω τη συγγένεια πρόσδεσης. Η μετάλλαξη E484K, η οποία εντοπίστηκε για πρώτη φορά στη β-παραλλαγή του VOC, έχει μια σειρά από ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά. Τα δεδομένα έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα της εξουδετέρωσης των ορών ανάρρωσης με χαμηλή ή μέτρια ανοσοσφαιρίνη G (IgG) έναντι της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2 θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της εξουδετέρωσης της ανασυνδυασμένης κηλίδας E484K. Αυτό υποδηλώνει ότι, προκειμένου να ενισχυθεί η προστασία των ατόμων έναντι των παραλλαγών με E484K, οι τίτλοι αντισωμάτων που προκαλούνται από το εμβόλιο θα πρέπει να είναι υψηλοί. Ανθρώπινοι οροί με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων εξουδετέρωσης έναντι του USA WA1/2020 ήταν ακόμη σε θέση να εξουδετερώσουν τον ιό με E484K μετάλλαξη.

Όσον αφορά τη μολυσματικότητα, μια μελέτη μαθηματικής μοντελοποίησης υπολόγισε τη μεταδοτικότητα και τη σοβαρότητα της παραλλαγής βήτα. Η μελέτη εκτίμησε ότι η β-παραλλαγή ήταν 50% πιο μεταδοτική από τις παραλλαγές που κυκλοφορούσαν προηγουμένως στη Νότια Αφρική, υποθέτοντας ότι οι προηγούμενες εκθέσεις θα παρείχαν πλήρη διασταυρούμενη προστασία. Όσον αφορά τη σοβαρότητα της νόσου, μια άλλη μελέτη από το Ευρωπαϊκό Κέντρο για την Πρόληψη και τον Έλεγχο των ασθενειών (ECDC) συνέκρινε τη σοβαρότητα της νόσου μεταξύ των περιπτώσεων VOC και των περιπτώσεων χωρίς παραλλαγή που αναφέρθηκαν σε επτά ευρωπαϊκές χώρες. Η μελέτη έδειξε ότι τα περιστατικά με τη β παραλλαγή είχαν σημαντικά υψηλότερη προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων για νοσηλεία (95% CI), ενώ οι κίνδυνοι για εισαγωγή στη ΜΕΘ και θάνατο δεν ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τα περιστατικά χωρίς παραλλαγή [δηλ. οι αναλογίες πιθανοτήτων για τη ΜΕΘ εισαγωγή και θάνατο ήταν 3,3 (95% CI) και 1,1 (95% CI) αντίστοιχα].

Όσον αφορά τις θεραπείες, λίγες μελέτες έδειξαν ότι οι μεταλλάξεις εντός της παραλλαγής βήτα προκαλούν μερική ή πλήρη διαφυγή από θεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα και εξουδετερωτικά αντισώματα από πλάσμα ανάρρωσης. Όσον αφορά τα εμβόλια, πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι εξουδετερωτικοί τίτλοι αντισωμάτων για τη β παραλλαγή των ορών ατόμων που εμβολιάστηκαν με εμβόλια mRNA (BNT162b2 και mRNA-1273) και εμβόλιο αδενοϊού-φορέα (Ad26.COV.S) μειώθηκαν σε σχέση με το στέλεχος D614G. Μια μελέτη από το Κατάρ έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου mRNA-1273 κατά του λοίμωξη από τη β-παραλλαγή ήταν 61,3% μετά την πρώτη δόση (95% CI) και 96,4% μετά τη δεύτερη δόση (95%

CI). Ενδιάμεσα αποτελέσματα από το Νοναναχ έδειξαν ότι το εμβόλιο είναι 60% αποτελεσματικό κατά της παραλλαγής βήτα.

Η παραλλαγή B.1.351 που εμφανίστηκε σε ένα περιβάλλον υψηλού επιπολασμού του HIV και υψηλά ποσοστά έκθεσης του πληθυσμού εξαπλώθηκε γρήγορα ώστε να γίνει η κυρίαρχη στη Νότια Αφρική. Η μετάδοση φέρεται να είναι 1,5 φορές υψηλότερη για αυτή την παραλλαγή. Τον Φεβρουάριο του 2021 έφτασε σχεδόν στο 80% των αλληλουχημένων περιπτώσεων στην Αφρική. Το ποσοστό θνησιμότητας του δεύτερου κύματος σημειώθηκε ότι ήταν υψηλότερο, γεγονός που υποδηλώνει την πιθανότητα αυξημένης σοβαρότητας, αν και τα διαφορετικά δημογραφικά στοιχεία και η υπερφόρτωση των νοσοκομείων είναι παράγοντες σύγχυσης. Τα δεδομένα *in vitro* υποδηλώνουν ότι αυτή η παραλλαγή μπορεί να είναι σε θέση να εγκαθιδρύσει λοιμώξεις σε αρουραίους και ποντίκια, γεγονός που φαίνεται να έχει επιβεβαιωθεί και *in vivo*. Το πλάσμα ανάρρωσης ή οι οροί εμβολίου παρουσιάζουν γενικά μειώσεις στους τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων, με σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις από ό,τι για το B.1.1.7. Αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται κυρίως στη μετάλλαξη E484K.

Οι οροί ανάρρωσης από ασθενείς που έχουν μολυνθεί με B.1.351 περιέχουν ιδιαίτερα διασταυρούμενα αντισώματα ικανά να εξουδετερώσουν άλλες παραλλαγές, παρόλο που τα αντισώματα που δημιουργούνται έναντι των γονικών ιών δεν είναι διασταυρούμενη αντίδραση με τον B.1.351. Ένα δελτίο τύπου της Moderna υποδηλώνει ότι οι τίτλοι εξουδετέρωσης των αντισωμάτων είναι πάνω από τα αναμενόμενα επίπεδα για να είναι προστατευτικός, ενώ ένα δελτίο τύπου της Pfizer έδειξε αποτελεσματικότητα με έξι κρούσματα του B.1.351 στην ομάδα ελέγχου και μηδέν στην ομάδα στην ομάδα που εμβολιάστηκε. Αντίθετα, μια μελέτη στο Ισραήλ διαπίστωσε ότι οι λοιμώξεις σε εμβολιασμένα άτομα ήταν οκτώ φορές πιο πιθανό να προκαλούνται από το B.1.351 από ότι σε ανεμβολίαστα άτομα, γεγονός που υποδηλώνει μειωμένη αποτελεσματικότητα του εμβολίου κατά του B.1.351. Μελέτες εμβολίων έχουν γενικά διαπιστώσει μειωμένη αποτελεσματικότητα στη Νότια Αφρική, όπου >90% των κρουσμάτων ήταν B.1.351, σε σχέση με εκείνη στις ΗΠΑ. Επιπλέον, οι ορολογικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι το ένα τρίτο του πληθυσμού είχε προηγουμένως εκτεθεί σε προηγούμενο παραλλαγές του SARS-CoV-2 (και αποκλείστηκαν από την ανάλυση), γεγονός που υποδηλώνει ισχυρή πίεση επιλογής για ανοσολογική διαφυγή. Μια μελέτη που διεξήχθη στη Νότια Αφρική διαπίστωσε ποσοστό επαναμόλυνσης >5% που δεν διέφερε μεταξύ οροθετικών και οροαρνητικών ατόμων, γεγονός που υποδηλώνει μια έλλειψη προστασίας ως απάντηση σε προηγούμενες λοιμώξεις. Το εμβόλιο ChAdOx1-nCoV19 της AstraZeneca έδειξε ελάχιστη προστασία έναντι ήπιας ή μέτριας μορφής SARS-CoV-2 λοίμωξης στη Νότια Αφρική, χωρίς δεδομένα σχετικά με τη σοβαρή νόσο. Φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις στην παραλλαγή βήτα έχουν μικρή έως καθόλου επίδραση στην απόδοση των δοκιμών RT-PCR.

2.14 Παραλλαγή γ (Gamma VOC)

Η P.1, η οποία σύμφωνα με τον ΠΟΥ είναι η παραλλαγή "γάμμα" εντοπίστηκε για πρώτη φορά σε τέσσερις ταξιδιώτες που επέστρεφαν στην Ιαπωνία από την Βραζιλία στις 2 Ιανουαρίου 2021. Μια μοριακή επιδημιολογική μελέτη σε 250 αλληλουχίες του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 από διάφορες κοινότητες του Αμαζονίου που ελήφθησαν μεταξύ Μάρτιο του 2020 και τον Ιανουάριο του 2021 έδειξε ότι η παραλλαγή γάμμα εξελίχθηκε από ένα τοπικό κλαδί B.1.1.28 στα τέλη Νοεμβρίου 2020 και αντικατέστησε τη γονική γενεαλογική γραμμή σε λιγότερο από 2 μήνες. Η gamma παραλλαγή φιλοξενεί 10 μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη S (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I V1176, K417T, E484K και N501Y) και τρεις από αυτές τις μεταλλάξεις (L18F, K417N και E484K) βρίσκονται στο RBD, παρόμοια με την παραλλαγή βήτα. Οι N501Y, K417N και E484K μεταλλάξεις, οι οποίες εντοπίζονται επίσης και στη βήτα παραλλαγή, έχουν συσχετιστεί με ενισχυμένη συγγένεια σύνδεσης με το ανθρώπινο ACE2, καθώς και με αυξημένη μεταδοτικότητα. Μια μελέτη ανέφερε ότι η παραλλαγή γάμμα δεν είναι μόνο ανθεκτική σε πολλαπλά εξουδετερωτικά μονοκλωνικά αντισώματα, αλλά επίσης πιο ανθεκτική στην εξουδετέρωση από πλάσμα ανάρρωσης (3,4 φορές). Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, οι παραλλαγές του ιού SARS-CoV-2 με τις E484K μπορεί να διαφεύγουν της εξουδετέρωσης από αντισώματα από το πλάσμα των ασθενών που ανάρρωσαν από νόσο Covid-19 και οι οποίοι είχαν μολυνθεί με παλαιότερα στελέχη και η παραλλαγή γάμμα, που περιέχει E484K, θα μπορούσε επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο επαναμόλυνσης. (*Choi and Smith, 2021*)

Αντίθετα, η παραλλαγή P.2 μόνο περιέχει την E484K, η οποία πιθανότατα αποκτήθηκε μέσω συγκλίνουσας εξέλιξης με την P.1. Λίγα είναι γνωστά για την P.1 παραλλαγή, αλλά με βάση τα αναδυόμενα δεδομένα, υποθέτουμε ότι οι μεταλλάξεις του RBD πιθανόν να επηρεάζουν τη μεσολαβούμενη από αντισώματα εξουδετέρωση και συμβάλλουν στην αυξημένη μετάδοση όπως παρατηρήθηκε με το B.1.351. Οι μεταλλάξεις που μοιράζονται μεταξύ των B.1.1.7, B.1.351 και P.1 παραλλαγές εικάζεται ότι έχουν προέκυψαν ανεξάρτητα, υποδεικνύοντας συγκλίνουσα εξέλιξη. (*Singh et al., 2021*)

Η παραλλαγή P.1 εκτιμάται ότι είναι 2,6 φορές πιο μεταδοτική. Ειδικότερα, τα κρούσματα που οφείλονται στην παραλλαγή P.1 τον Ιανουάριο στο Manaus, μια πόλη με υψηλά ποσοστά έκθεσης, αντιπροσώπευαν το 85,4% (41/48) των ταυτοποιημένων αλληλουχιών SARS-CoV-2. Τον Φεβρουάριο του 2021, έφθασε σχεδόν το 40% των κρουσμάτων που έχουν αλληλουχηθεί στη Νότια Αμερική. Τα δεδομένα in vitro υποδηλώνουν ότι αυτή η παραλλαγή μπορεί να είναι σε θέση να εγκαθιδρύσει λοιμώξεις σε αρουραίους και ποντίκια, γεγονός που φαίνεται να έχει επιβεβαιωθεί και in vivo. Η διεισδυτικότητα μπορεί να οφείλεται σε ανοσολογική διαφυγή στο πλαίσιο υψηλού επιπέδου ανοσίας του πληθυσμού. Πράγματι, η μοντελοποίηση δείχνει ότι έως και το 28% των κρουσμάτων στο Manaus μεταξύ Δεκεμβρίου 2020 και Φεβρουαρίου 2021 μπορεί να ήταν επαναμολύνσεις. Το πλάσμα ανάρρωσης ή οι οροί εμβολίων παρουσιάζουν γενικά μειώσεις στους τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων, με σημαντικά μεγαλύτερες μειώσεις από ότι για το στέλεχος B.1.1.7 αλλά λιγότερο από ότι για

το B.1.351. Τα προκαταρκτικά δεδομένα έδειξαν πλήρη διαφυγή από την εξουδετέρωση από τους ορούς CoronaVax, αλλά οι τίτλοι εξουδετέρωσης ήταν χαμηλοί ακόμη και έναντι στελεχών μη-VOI. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τον διαγνωστικό αντίκτυπο, αλλά κυρίως ο P.1 έχει τέσσερις μεταλλάξεις στο γονίδιο N, γεγονός που υποδηλώνει την ανάγκη αξιολόγησης του Ag-RDT. (Boehm et al., 2021)

2.15 Παραλλαγή δ (Delta VOC)

Στις 24 Μαρτίου 2021, το Υπουργείο Υγείας και Οικογενειακής Πρόνοιας της Ινδίας ανέφερε για πρώτη φορά μια παραλλαγή του SARS-CoV-2 με E484Q και L452R μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ακίδα. Η ανάλυση των δειγμάτων από τη Μαχαράστρα αποκάλυψε ότι, σε σύγκριση με τον Δεκέμβριο 2020, το ποσοστό των δειγμάτων με τις μεταλλάξεις E484Q και L452R μεταλλάξεις είχε αυξηθεί, και οι μεταλλάξεις δεν αντιστοιχούσαν σε κανένα από τα προηγούμενα καταγεγραμμένα VOC. Μέσα σε λίγους μήνες, η παραλλαγή ανιχνεύθηκε και σε άλλες χώρες και ονομάστηκε γενεαλογική γραμμή B.1.617. Η B.1.617 περιέχει τρεις υπογενέσεις, τις B.1.617.1, B.1.617.2 και B.1.617.3. Στις 11 Μαΐου 2021, η υποκατηγορία B.1.617.2 σύμφωνα με τον ΠΟΥ χαρακτηρίστηκε ως VOC (και έγινε γνωστή ως παραλλαγή "δέλτα"), δεδομένου ότι η μεταδοτικότητά της εκτιμήθηκε ότι είναι τουλάχιστον ισοδύναμη με εκείνη της παραλλαγής άλφα. Σε σύντομο χρονικό διάστημα, η παραλλαγή δέλτα εξαπλώθηκε γρήγορα σε ολόκληρο τον κόσμο και κατέστη το πιο κυρίαρχο στέλεχος παγκοσμίως. Συνήθεις μεταλλάξεις εντός της πρωτεΐνης S σε όλες τις υποκατηγορίες του B.1.617 περιλαμβάνουν τις L452R, P681R και D614G. Επιπλέον, τα B.1.617.1 και B.1.617.3 φέρουν την E484Q και G142D, και ορισμένες αλληλουχίες του στελέχους δ μπορεί να έχουν τη G142D. Ειδικότερα, η μετάλλαξη L452R μπορεί να σταθεροποιήσει την αλληλεπίδραση μεταξύ της πρωτεΐνης ακίδας και του υποδοχέα ACE2 του κυττάρου ξενιστή και, ως εκ τούτου, να αυξήσει τη μολυσματικότητα. Παρόλο που το κατάλοιπο L452 δεν έρχεται σε άμεση επαφή με τον υποδοχέα ACE2, σε αντίθεση με το κατάλοιπο N501, το L452 είναι τοποθετημένο σε υδρόφοβο τμήμα του RBD της ακίδας και η μετάλλαξη L452R μπορεί να προκαλέσει δομικές αλλαγές που προάγουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του πρωτεΐνης spike και του υποδοχέα ACE2. Επιπλέον, η μετάλλαξη P681R, η οποία απαντάται επίσης στην παραλλαγή άλφα, βρίσκεται κοντά στη θέση διάσπασης της φουρίνης και έχει αποδειχθεί ότι βελτιστοποιεί τη διάσπαση από τη φουρίνη με δυνητικά ενισχυμένη διαβατότητα.

Όσον αφορά τη μολυσματικότητα, μια αντιστοιχισμένη μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο εκτίμησε τις πιθανότητες οικιακής μετάδοσης για τη δέλτα παραλλαγή σε σύγκριση με τις περιπτώσεις της παραλλαγής άλφα, χρησιμοποιώντας την δεδομένα εθνικής επιτήρησης μεταξύ Μαρτίου και Μαΐου 2021. Η μελέτη έδειξε ότι η προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων οικιακής μετάδοσης ήταν 1,64 μεταξύ των περιπτώσεων παραλλαγής δέλτα (95% CI) σε σύγκριση με τα κρούσματα της παραλλαγής άλφα. Μια άλλη μελέτη μοντελοποίησης από το Ηνωμένο Βασίλειο υπολόγισε τον αριθμό αναπαραγωγής (R) της παραλλαγής δ σε 1,64 (95% CI). Μια άλλη μελέτη μοντελοποίησης από το Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι τα θετικά στοιχεία του γονιδίου S

ως υποκατάστατο του στελέχους δέλτα μπορεί να έχουν 1,4 φορές υψηλότερη μεταδοτικότητα. Όσον αφορά τη σοβαρότητα της νόσου, μια μελέτη από τη Σιγκαπούρη διαπίστωσε ότι, μετά από προσαρμογή για την ηλικία και το φύλο, η λοίμωξη με το στέλεχος δέλτα σχετιζόταν με υψηλότερες πιθανότητες να χρειαστεί ο ασθενής οξυγόνο, να κάνει εισαγωγή στη ΜΕΘ και να επέλθει θάνατος με την προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων να είναι στο 4,90 (95% CI). Οι περιπτώσεις με την παραλλαγή δέλτα είχαν επίσης σημαντικά υψηλότερα ιικά φορτία.

Μια άλλη μελέτη από τον Καναδά αξιολόγησε την ιογένεση των VOC σε σύγκριση με μη VOC λοιμώξεις SARS-CoV-2, όπως μετρήθηκε με βάση τον κίνδυνο νοσηλείας, εισαγωγής σε μονάδα εντατικής θεραπείας και θανάτου, χρησιμοποιώντας μια αναδρομική μελέτη ομάδας ασθενών Covid-19 στο Οντάριο μεταξύ 7 Φεβρουαρίου και 22 Ιουνίου 2021. Σε σύγκριση με τα μη VOC SARS-CoV-2 στελέχη, οι κίνδυνοι σοβαρότητας της νόσου που σχετίζονται με το στέλεχος δέλτα ήταν μεγαλύτεροι από εκείνους με άλλες παραλλαγές. Όσον αφορά τις θεραπείες, μια μελέτη εξέτασε την ευαισθησία της παραλλαγής δέλτα σε μονοκλωνικά αντισώματα και σε αντισώματα που υπάρχουν στους ορούς από άτομα σε ανάρρωση ή από άτομα που είχαν λάβει εμβόλιο για τη νόσο Covid-19. Η παραλλαγή δέλτα ήταν ανθεκτική στην εξουδετέρωση από ορισμένα μονοκλωνικά αντισώματα, συμπεριλαμβανομένου του bamlanivimab, και αυτά τα αντισώματα παρουσίασαν μειωμένη σύνδεση με την πρωτεΐνη ακίδας.

Επιπλέον, οι οροί που συλλέχθηκαν από άτομα σε ανάρρωση έως και 12 μήνες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων ήταν τέσσερις φορές λιγότερο ισχυροί έναντι της παραλλαγής δέλτα σε σύγκριση με την παραλλαγή άλφα. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι *in vitro*, η παραλλαγή δέλτα ήταν έξι φορές λιγότερο ευαίσθητη στα εξουδετερωτικά αντισώματα ορού από άτομα που είχαν αναρρώσει, και οκτώ φορές λιγότερο ευαίσθητη σε εμβολιασθέντα άτομα σε σύγκριση με τον άγριο τύπο D614G.

Μια μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των BNT162b2 και ChAdOx1 nCoV-19 εμβολίων έναντι συμπτωματικής νόσου με τις παραλλαγές άλφα και δέλτα. Η μελέτη έδειξε ότι η αποτελεσματικότητα μετά από μία δόση εμβολίου (BNT162b2 ή ChAdOx1 nCoV-19) κατά της συμπτωματικής νόσου με τη δέλτα παραλλαγή ήταν 30,7% (95% CI) και η αποτελεσματικότητα δύο δόσεων με τα εμβόλια BNT162b2 και ChAdOx1 nCoV-19 κατά της συμπτωματικής νόσου Covid-19 που προκαλείται από την παραλλαγή δέλτα ήταν 88,0% (95% CI) και 67,0% (95% CI) αντίστοιχα. Σημειωτέον, οι εκτιμήσεις αυτές ήταν μόνο ελαφρώς χαμηλότερες από την εκτιμώμενη αποτελεσματικότητα του εμβολίου έναντι της παραλλαγής. Μια άλλη μελέτη από τη Σκωτία εκτίμησε την αποτελεσματικότητα των εμβολίων BNT162b2 και ChAdOx1 nCoV-19 όσον αφορά την νοσηλεία από τις παραλλαγές άλφα και δέλτα ως 72% (95% CI) και 62% (95% CI) αντίστοιχα. Η μελέτη έδειξε ότι τόσο το BNT162b2 όσο και το ChAdOx1 nCoV-19 εμβόλιο ήταν αποτελεσματικά στη μείωση του κινδύνου λοίμωξης από SARS-CoV-2 και νοσηλείας στο νοσοκομείο Covid-19 σε άτομα με δέλτα παραλλαγή, αλλά αυτές οι επιδράσεις στη λοίμωξη φάνηκε να μειώνονται σε σύγκριση με τα άτομα με την παραλλαγή άλφα. (Choi and Smith, 2021)

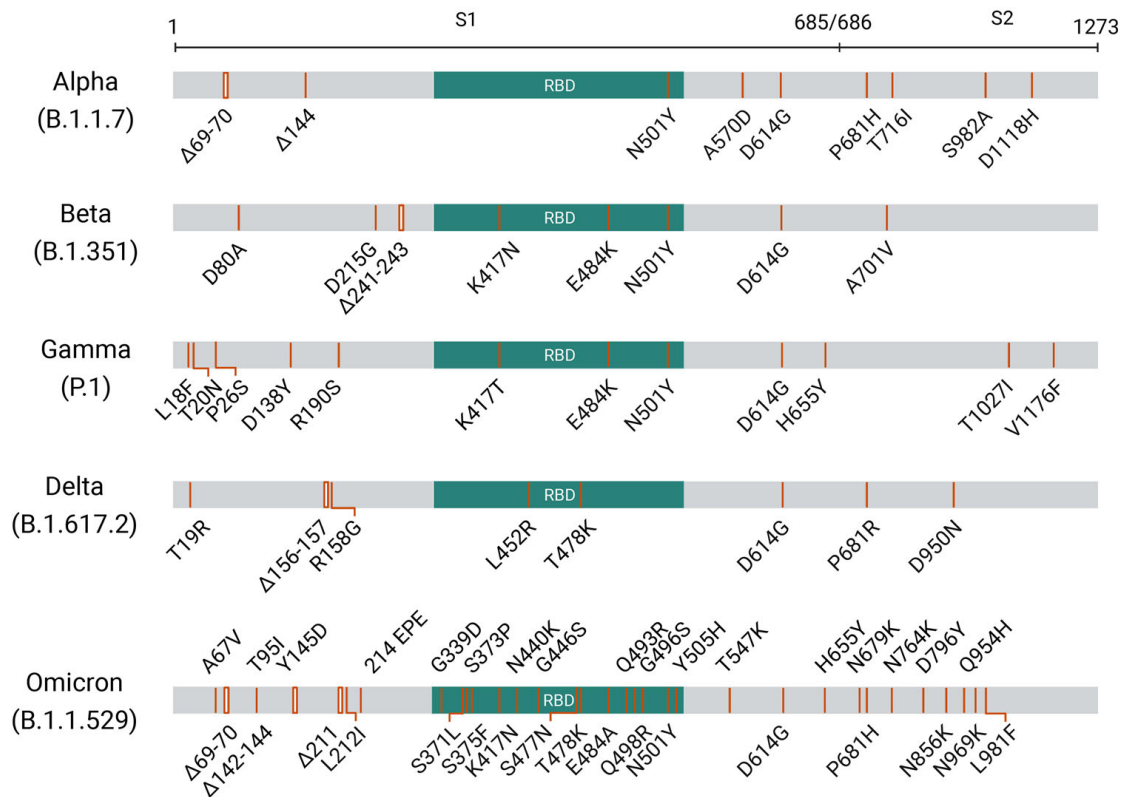
2.16 Παραλλαγή O (Omicron VOC)

Η τελευταία χρονικά παραλλαγή ανησυχίας (VOC) που αναφέρεται από τον Π.Ο.Υ είναι αυτή που αναφέρθηκε από την Νότια Αφρική στις 24 Νοεμβρίου 2021. Αυτή η νέα παραλλαγή του SARS-CoV-2 χαρακτηρίστηκε ως B.1.1.529. Το στέλεχος B.1.1.529 ανιχνεύθηκε για πρώτη φορά σε δείγματα που συλλέχθηκαν στις 11 Νοεμβρίου 2021 στη Μποτσουάνα και στις 14 Νοεμβρίου 2021 στη Νότια Αφρική. Το στέλεχος Omicron αναγνωρίστηκε στις 23 Νοεμβρίου στη Νότια Αφρική από ερευνητές που χρησιμοποίησαν την τεχνική αλληλούχισης γονιδιώματος προκειμένου να διερευνήσουν μια ανεξήγητη απότομη αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων εκεί. Τα ημερήσια κρούσματα αυξήθηκαν από 274 στις 11 Νοεμβρίου σε 1000 μετά από δεκαπέντε ημέρες. Στις 25 Νοεμβρίου 2021, ο Οργανισμός Υγειονομικής Ασφάλειας του Ηνωμένου Βασιλείου χαρακτήρισε το στέλεχος B.1.1.529 ως παραλλαγή υπό παρακολούθηση (VUI-21-NOV-01). Στις 26 Νοεμβρίου 2021, η τεχνική συμβουλευτική ομάδα για την εξέλιξη του ιού SARS-CoV-2 (TAG-VE) συγκλήθηκε για να αξιολογήσει την B.1.1.529. Η TAG-VE συνέστησε στον ΠΟΥ ότι η εν λόγω παραλλαγή θα πρέπει να χαρακτηριστεί ως ανησυχητική παραλλαγή (VOC) και ο ΠΟΥ όρισε την B.1.1.529 ως VOC και το νέο στέλεχος πήρε την ονομασία Omicron. Η παραλλαγή Omicron ανιχνεύεται πλέον σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες, καθώς και στην Αυστραλία, τη Βραζιλία, τον Καναδά, το Χονγκ Κονγκ, το Ισραήλ, την Ιαπωνία, τη Νιγηρία, τη Νορβηγία, τη Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Ενώ έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις σε άτομα χωρίς ιστορικό ταξιδιού στη νότια Αφρική. (*Ferré et al., 2022 - Vaughan, 2021 - CDC, 2020*)

Η πρώτη διαθέσιμη ακολουθία του νέου στελέχους προήλθε από ένα δείγμα που συλλέχθηκε στις 11 Νοεμβρίου 2021, στην Μποτσουάνα. Ανάλυση των γονιδιωματικών αλληλουχιών της παραλλαγής Omicron έδειξε μεγάλο αριθμό μεταλλάξεων, αρκετών εξ αυτών στην πρωτεΐνη ακίδας που παίζουν αποδεδειγμένα σοβαρό ρόλο στη μεταδοτικότητα και τη σοβαρότητα της νόσου αλλά και στη διαφυγή του ιού από το ανοσοποιητικό σύστημα. Περισσότερες από 60 μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί στο στέλεχος Omicron, καθιστώντας το την παραλλαγή με τις περισσότερες μεταλλάξεις από όλα τα στελέχη SARSCoV-2 που έχουν χαρακτηριστεί μέχρι στιγμής. (εικόνα 24 - *He et al., 2021*)

Στην πρωτεϊνική ακίδα του στελέχους Omicron εντοπίστηκαν τουλάχιστον 30 αντικαταστάσεις αμινοξέων (με τις 15 από τις 30 αντικαταστάσεις να εντοπίζονται στην περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα (RBD) , τρεις μικρές διαγραφές και μία μικρή εισαγωγή. Ένας αριθμός αλλαγών και διαγραφών εντοπίζεται σε άλλες περιοχές του γονιδιώματος του ιού. Παρακάτω αναφέρονται οι βασικές αντικαταστάσεις αμινοξέων του στελέχους Omicron στην πρωτεΐνη ακίδας, ενώ με έντονη γραφή αναφέρονται οι αντικαταστάσεις στην RBD περιοχή, και στην εικόνα που ακολουθεί περιγράφονται οι μεταλλάξεις ακίδας των πέντε ανησυχητικών παραλλαγών (VOC): **A67V**, **del69-70**, **T95I**, **del142-144**, **Y145D**, **del211**, **L212I**, **ins214EPE**, **G339D**, **S371L**, **S373P**, **S375F**, **K417N**, **N440K**, **G446S**, **S477N**, **T478K**, **E484A**, **Q493R**,

G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F. (CDC, 2020)

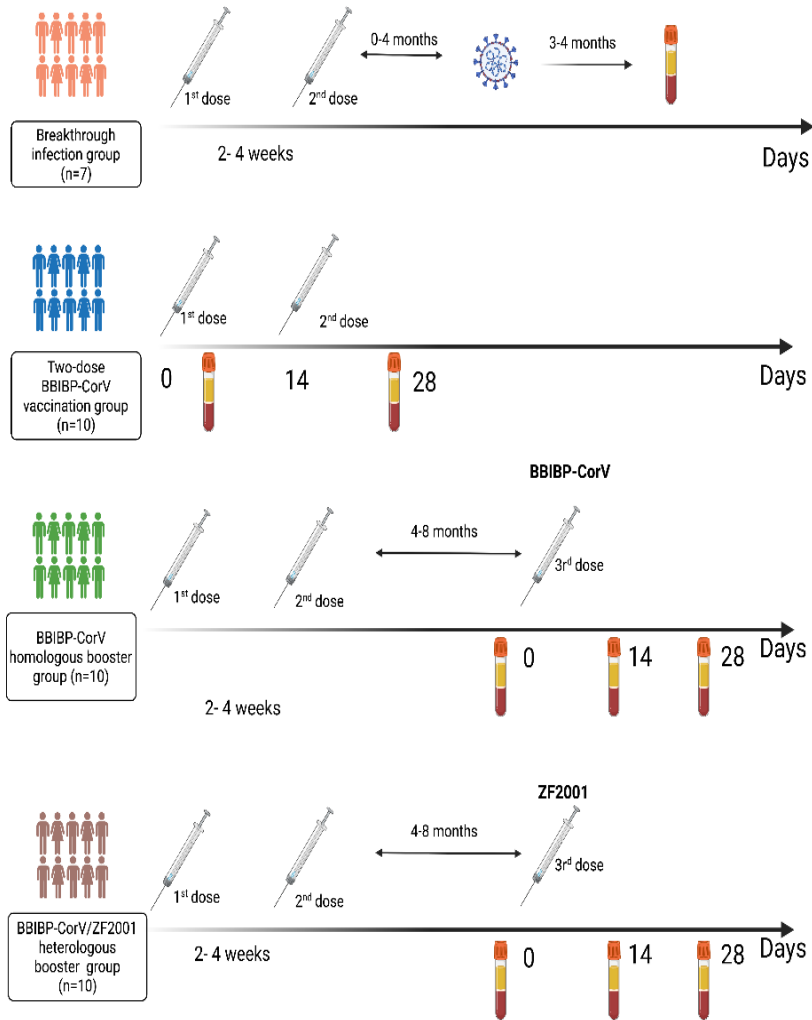


Εικόνα 24. Σχηματικό διάγραμμα που δείχνει τις μεταλλάξεις αιχμής των πέντε ανησυχητικών παραλλαγών (VOC). Οι μεταλλάξεις, συμπεριλαμβανομένων των υποκαταστάσεων, διαγραφών και εισαγωγών, ορίζονται με βάση τα δεδομένα από τις συνδιαλλαγές στη διεύθυνση <https://covariants.org> (20I για την Alpha, 20H για την Beta, 20J για Gamma, 21A για Delta και 21K για Omicron, αντίστοιχα). (He et al., 2021 - MedComm)

Οι ανησυχίες που εμφανίστηκαν αρχικά και αφορούσαν την μεταδοτικότητα του στελέχους Omicron ως επικρατούσα παραλλαγή στη Νότια Αφρική πολύ γρήγορα επιβεβαιώθηκαν από τον μεγάλο αριθμό κρουσμάτων σε παγκόσμιο επίπεδο αλλά και από την ταχύτητα με την οποία το στέλεχος Omicron αντικατέστησε το στέλεχος Delta όπου αυτό εισήχθη. Η αρχική εκτίμηση του αριθμού των αλλαγών στην πρωτεΐνη ακίδας που υποδείκνυε ότι η παραλλαγή Omicron είναι πιθανό να έχει αυξημένη μετάδοση σε σύγκριση με τον αρχικό ιό SARS-CoV-2 έχει πλέον επαληθευτεί. Για παράδειγμα η μετάλλαξη N501Y αυξάνει τη σύνδεση με τον υποδοχέα ACE2, γεγονός που θα μπορούσε να αυξήσει την μετάδοση, ενώ ο συνδυασμός της N501Y και της Q498R μπορεί να αυξήσει ακόμη περισσότερο τη συγγένεια σύνδεσης. Αντίθετα άλλες αντικαταστάσεις στην πρωτεΐνη ακίδας Omicron φαίνεται να έχουν διαφορετική επίδραση στη σύνδεση με τον ACE2. Παρόμοια η μετάλλαξη P681H αποδεδειγμένα ενισχύει τη διάσπαση των ακίδων, γεγονός που είναι βοηθητικό της μετάδοσης. Τη μετάλλαξη αυτή την βρίσκουμε στο στέλεχος α ενώ την εναλλακτική μετάλλαξη στη θέση αυτή (P681R) στο στέλεχος δ. Τα έως τώρα δεδομένα δείχνουν ότι η παραλλαγή Omicron, παρόλο που εμφανίζει πολύ μεγαλύτερη μεταδοτικότητα από το στέλε-

χος Delta που αντικαθιστά, δεν φαίνεται να σχετίζεται με πιο σοβαρή νόσο. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη μόλυνση από την παραλλαγή Omicron είναι παρόμοια με των άλλων παραλλαγών, με ηπιότερη μορφή, οδηγούν σε μικρότερα ποσοστά νοσηλειών, σε επίσης μικρότερα ποσοστά εισαγωγών στη ΜΕΘ καθώς και θανάτων και, όπως και με άλλες παραλλαγές, ορισμένοι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί. (CDC, 2020)

Πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η ανοσολογική προστασία που προκαλείται από τα υπάρχοντα εμβόλια μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική έναντι του στελέχους Omicron σε σύγκριση με τα άλλα VOC. Μετά από δύο δόσεις αδρανοποιημένων εμβολίων ολικών ιόντων ως εμβόλιο "εκκίνησης", ένα τρίτο ετερόλογο εμβόλιο πρωτεϊνικής υπομονάδας και ένα ομόλογο αδρανοποιημένο αναμνηστικό εμβόλιο θα μπορούσαν να βελτιώσουν την εξουδετέρωση έναντι του Omicron. (εικόνα 25 - *Ai et al., 2021*) Τα πιο πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι τα εμβόλια που χρησιμοποιούνται σήμερα έναντι της νόσου Covid-19 μάλλον παρέχουν λιγότερη προστασία για την παραλλαγή Omicron από ότι για τα άλλα στελέχη ανησυχίας ενώ και οι οροί από εμβολιασμένα άτομα έδειξαν χαμηλότερη ικανότητα εξουδετέρωσης έναντι της Omicron (σε σύγκριση με τον άγριο τύπο SARS-CoV-2). (*He et al., 2021*) Όσον αφορά τις θεραπείες με μονοκλωνικά αντισώματα τα δεδομένα δεν είναι αρκετά ώστε να γίνει εκτίμηση για την αποτελεσματικότητα έναντι της παραλλαγής Omicron. Με βάση τα δεδομένα από τις παραλλαγές που φέρουν λιγότερες αλλαγές στο RBD, αναμένεται ότι η παραλλαγή Omicron θα παραμείνει ευαίσθητη σε ορισμένες θεραπείες μονοκλωνικών αντισωμάτων, ενώ άλλες μπορεί να έχουν μικρότερη αποτελεσματικότητα. (CDC, 2020)



Εικόνα 25. Τίτλοι εξουδετέρωσης πλάσματος έναντι πρωτοτύπου, βήτα, δέλτα και *Omicron SARS-CoV-2* (σε ασθενή με επαναλαμβανόμενη λοίμωξη που είχε λάβει προηγουμένως αδρανιστοποιημένα εμβόλια δύο δόσεων). (Ai et al., 2021 - *Emerging Microbes & Infections*)

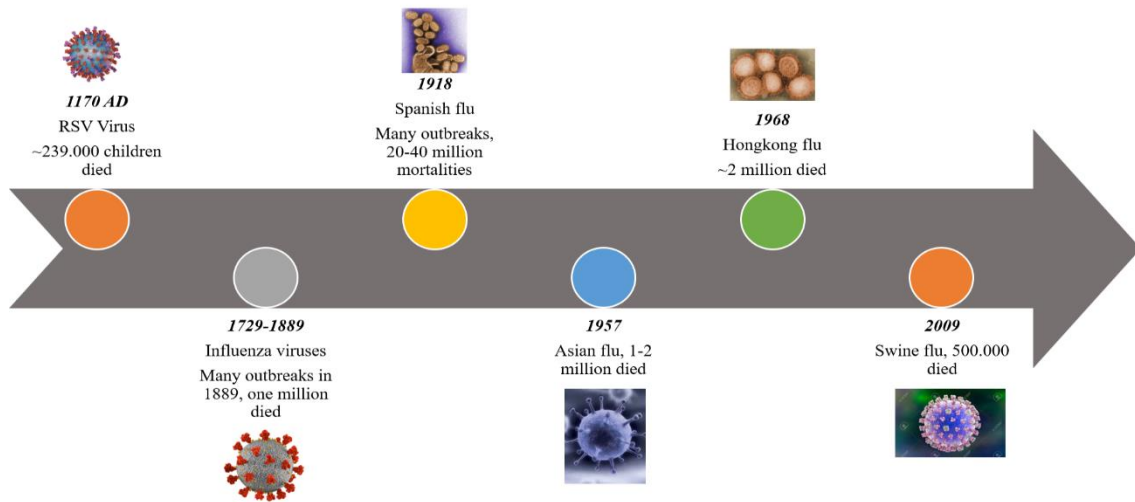
3. Covid-19

Οι όροι που χρησιμοποιούνται από τους επιστήμονες για να περιγραφούν ξαφνικές εξάρσεις λοιμωδών νόσων είναι η ενδημία, το ξέσπασμα, η επιδημία και η πανδημία. Μια ενδημική κατάσταση υπάρχει όταν ο αριθμός των ασθενών είναι περίπου ο ίδιος με τον αναμενόμενο, με ένα σχετικά σταθερό, προβλέψιμο ποσοστό. Αυτή η ομάδα των ασθενών μπορεί να είναι όλοι οι κάτοικοι μιας πόλης, ενός νομού, ή μιας μεγαλύτερης περιοχής. Ένα ξέσπασμα είναι όταν υπάρχει ξαφνική αύξηση του αριθμού των ατόμων με την ασθένεια, μεγαλύτερη από την αναμενόμενη. Αυτό ισχύει όταν υπάρχουν περισσότερες περιπτώσεις ενδημικής πάθησης από το αναμενόμενο ή όταν η ασθένεια εντοπίζεται για πρώτη φορά κάπου που δεν υπήρχε πριν. Οι εστίες του ξεσπάσματος περιορίζονται σε σχετικά μικρές περιοχές.

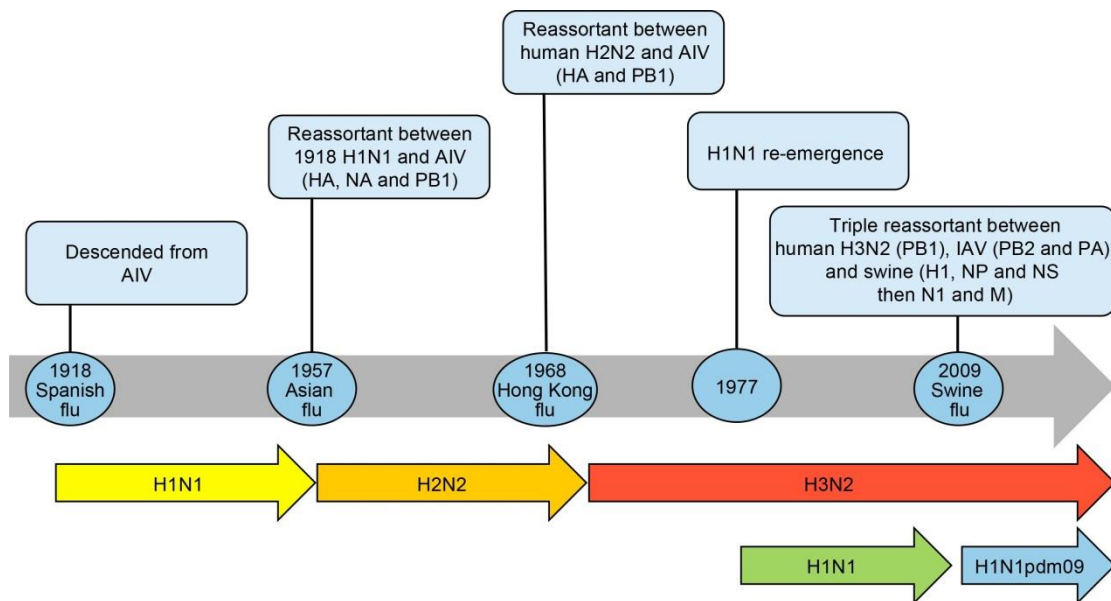
Μια επιδημία είναι ένα ξέσπασμα που εξαπλώνεται σε μια ευρύτερη γεωγραφική περιοχή. Καθώς οι μολυσμένοι άνθρωποι και/ή αντικείμενα που έχουν μολυνθεί με μολυσματικό υλικό εξαπλώνονται σε ολόκληρο τον κόσμο, η επιδημία μετατρέπεται σε πανδημία, εξαπλώνεται με γρήγορους ρυθμούς σε μια μεγάλη περιοχή (ήπειρο) ή σε παγκόσμια κλίμακα και απειλεί το σύνολο σχεδόν του πληθυσμού. Μεταξύ των διαφόρων λοιμώξεων, οι πιο συχνές ασθένειες που προσβάλλουν όλα τα άτομα ανεξαρτήτως ηλικίας ή φύλου είναι οι οξείες λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού (ARTI - Acute Respiratory Tract Infections). Αυτές οι ασθένειες μπορούν να προκληθούν από διάφορους μικροοργανισμούς, βακτήρια και ιούς, όπως *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Influenza A* ή *B* ("γρίπη"), αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), παραϊνφλουένζα, αδενοϊός, κοροναϊοί, και άλλοι.

Ωστόσο, όσον αφορά τη μεταδοτική ικανότητα και τα επείγοντα ιατρικά περιστατικά, οι μεγαλύτερες λοιμώξεις συνδέονται με τον RSV, τη γρίπη A ή B και τους κοροναϊούς, οι οποίοι έχουν προκαλέσει αρκετές επιδημίες και πανδημίες (εικόνες 26 και 27). Οι κοροναϊοί και οι ιοί της γρίπης είναι αυτοί που θα προκαλέσουν τα σοβαρότερα συμπτώματα. (*Khan et al., 2020*)

Η λέξη "πανδημία" έχει προέλευση από την ελληνική γλώσσα (πας {όλος} + δήμος) και σημαίνει "όλου του λαού". Συνήθως, οι πανδημίες μπορεί να προκύψουν όταν νέα στελέχη ιών μολύνουν τους ανθρώπους και προωθούν τη μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο πριν οι άνθρωποι αναπτύξουν αξιόλογη ανοσία για την καταπολέμηση των στελεχών. Οι πανδημίες οφείλονται σε ποικίλους γενετικούς μηχανισμούς, έχουν απρόβλεπτα πρότυπα θνησιμότητας μεταξύ ατόμων διαφόρων ηλικιακών ομάδων και διαφέρουν σημαντικά ως προς τον τρόπο -χρόνο εμφάνισης και επανάληψής τους. (*Khan et al., 2020*) Οι περισσότερες πανδημίες που αντιμετώπισε η ανθρωπότητα τον τελευταίο καιρό είναι ζωνοόσοι δηλαδή νόσοι που μεταδίδονται στον άνθρωπο μέσω της άμεσης επαφής με σωματικά υγρά ζώων ή μέσω φορέων που μεταφέρουν ζωνοσογόνους μικροοργανισμούς.



Εικόνα 26. Πανδημίες που προκαλούνται από ορισμένους από τους ιούς που σχετίζονται με την αναπνευστική οδό και η προκύπτουσα θνησιμότητα. (Βέτα Οικονόμου από Khan et al., 2020 - *Molecules*)



Εικόνα 27. Χρονοδιάγραμμα των πανδημιών γρίπης που προκλήθηκαν από τον ιό H1N1 του 1918 και τους απογόνους του. Δημιουργήθηκαν από την επαναδιαλογή κυκλοφορούντων στελεχών με ιούς γρίπης των πτηνών (AIV) και ιούς H1N1 των χοίρων. Η επαναδιαλογή των γονιδίων παρουσιάζεται σε παρένθεση. Παρουσιάζεται επίσης η επανεμφάνιση του ιού H1N1 το 1977, ο οποίος κυκλοφόρησε μαζί με τον ιό H3N2 πριν αντικατασταθεί από τον ιό H1N1pdm09. HA, αιμοσυγκολλητίνη- NA, νευραμινιδάση- NP, νουκλεοπρωτεΐνη- M, πρωτεΐνες μήτρας, PB1 πολυμεράση- PB2 πολυμεράση- PA πολυμεράση- NS, μη δομικές πρωτεΐνες. (Piret, Jocelyne, and Guy Boivin, 2021 - *Frontiers in Microbiology*)

Για παράδειγμα, η νόσος του HIV/AIDS πιστεύεται ότι προήλθε από τους χιμπατζήδες. Ένα άλλο παράδειγμα είναι ο ιός Έμπολα (2014-2016) που μεταδόθηκε από νυχτερίδες στον άνθρωπο. Η γρίπη συχνά προέρχεται από ξενιστές πτηνών ή χοίρων προτού πριν μεταδοθεί στον άνθρωπο. Το 2002 – 2003 το Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο (SARS) και το Αναπνευστικό Σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS - 2012) πιστεύεται ότι μεταδόθηκαν στον άνθρωπο μέσω των φοινικοειδών γατών και των δρομάδων καμήλων αντίστοιχα. Οι ζωνοόσοι ενισχύονται στον οργανισμό των ζώων (ζωικές δεξαμενές) χωρίς να είναι θανατηφόρες για τον ξενιστή. Οι νυχτερίδες, για παράδειγμα, χρησιμεύουν ως τέλειες δεξαμενές, καθώς διαθέτουν επαρκείς ιντερφερόνες για να για να προστατεύονται από την πραγματική ασθένεια, ενώ εξακολουθούν να ενισχύουν το φορτίο του παθογόνου. Καθώς οι ζωνοόσοι μεταναστεύουν από είδος σε είδος, τα παθογόνα δημιουργούν ισχυρές εξελικτικές διαδρομές και μετατρέπονται σε πιο ιογενή και μεταδοτικά στελέχη. (*Salian et al., 2021*)

Η νόσος Covid-19 που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2 έχει κηρυχθεί ως νέα πανδημία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας Οργανισμό (ΠΟΥ) στις 11 Μαρτίου 2020. Η νόσος Covid-19 προκαλεί πνευμονία, το σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), οξεία ηπατική, καρδιακή και νεφρική βλάβη, καθώς και δευτερογενής λοίμωξη και έντονη φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτό που έγινε κατανοητό ήταν ότι λόγω του ότι δεν υπάρχει προστατευτική ανοσία έναντι του ιού αυτός είναι ικανός να ξεφύγει από τις απαντήσεις του έμφυτου ανοσοποιητικού συστήματος. Ο μηχανισμός της έμφυτης ανοσολογικής αντίδρασης χρησιμεύει ως η πρώτη γραμμή της αντιϊκής άμυνας, η οποία αποτελεί ουσιαστική πτυχή της ανοσίας κατά του ιού. (*Anka et al., 2020*) Η τρέχουσα πανδημία Covid-19, πιστεύεται ότι εμφανίστηκε από έναν ζωικό ξενιστή. Ο ιός SARS-CoV-2 υπαίτιος για τη νόσο Covid-19 έχει γονιδίωμα όμοιο κατά 96% (πίν. 3) με έναν betacoronavirus ιό που απομονώθηκε από νυχτερίδα το 2013 (RaTG13). Οι *Wong et al. (2020)* παρατήρησαν ότι 5 από τα αμινοξέα που μοιράζονται μοναδικά μεταξύ του SARS-CoV-2 και του pangolin-CoV εμφανίζονται στις θέσεις κλειδιά που εμπλέκονται στη σύνδεση με τον ξενιστή. Ως εκ τούτου, εικάζεται ότι ο SARS-CoV-2 προήλθε από νυχτερίδες και πέρασε από πολλαπλά γεγονότα ανασυνδυασμού καθώς μετανάστευε μέσω άλλων θηλαστικών. (*Salian et al., 2021*)

Ειδικότερα, τα συμπτώματα, η επιδημιολογία, η περίοδος επώασης και τα πιο συχνά ακτινολογικά ευρήματα των ασθενών με νόσο Covid-19 είναι σχεδόν παρόμοια με εκείνα των ασθενών με SARS. Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με τους κοροναϊούς συμβαίνουν με τη συμμετοχή υποδοχέων στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης του ξενιστή. Έτσι ενώ αρχικά θεωρήθηκε ότι ο SARS-CoV εισέρχεται στο κύτταρο του ξενιστή μέσω άμεσης συγχώνευση με την πλασματική μεμβράνη, στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι ο ιός εισέρχεται στο κύτταρο μέσω ενδοκυττάρωσης με τη μεσολάβηση του pH και των υποδοχέων. (*Khan et al., 2020*)

Πίνακας 3. Ομοιότητες αλληλουχίας SARS-CoV-2. Όλες οι ομοιότητες αλληλουχίας αφορούν τον SARS-CoV-2. Τα στοιχεία με μοβ σκίαση υποδηλώνουν ομοιότητα ή -κατά περίπτωση- βαθμό ομοιότητας. Τα στοιχεία με μπλε σκίαση είναι μοναδικά για τον SARS-CoV-2. (Salian et al., 2021 - Molecular Pharmaceutics)

	SARS-CoV	SARS-CoV-2	Pangolin-CoV	Bat CoV RaTG13
Genus	Betacoronavirus (+ssRNA enclosed in capsid)			
Genomic Sequence Similarity	0.797		0.9102	0.96
Genome Structure		Novel putative short proteins potentiate replication and transmission		
Spike Protein Functional Similarity		Binds human ACE2 receptor		
Spike Sequence Similarity		>0.90		0.975
Spike RBD Sequence Similarity	<0.75			
Spike Protein Sequence		4-amino acid insertion at the S1/S2 site compared to Pangolin-CoV		0.93
Spike Protein Structure		Adds furin cleavage site at the S1/S2 site compared to Pangolin-CoV		
Mpro (Main Protease) Sequence Similarity	0.96			
Mpro (Main Protease) Active Site Features		Different size and shape compared to SARS-CoV and flexible loop blocks active site.		
Sequence similarity at 7 conserved ORF1ab replicase domains	0.944			
Papain-like Protease Sequence Similarity	> 0.9			
Helicase Sequence Similarity	> 0.9			
RNA-dependent RNA polymerase Sequence Similarity	> 0.9			

Η πορεία ξεκινά με την εμπλοκή των υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (PRRs - Pattern recognition receptors), οι οποίοι κατά την ενεργοποίηση πυροδοτούν την έκκριση κυτταροκινών (με σημαντικότερη την έκκριση κυτταροκινών τύπου I/III IFNs). Ωστόσο, οι SARS-CoVs έχουν αναπτύξει διάφορους μηχανισμούς για να αναστέλλουν την επαγωγή και τη σηματοδότηση της IFN-I. Έχει επίσης προταθεί ότι ο ιός SARS-CoV-2 δεν διαθέτει ισχυρές υπογραφές IFN-I/III. Ως εκ τούτου, οι πρωτογενείς μολυσμένοι ιστοί χαρακτηρίζονται από πολλαπλασιασμό του ιού που οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο, απελευθέρωση του ιού που ακολουθείται από τη στρατολόγηση ανοσοποιητικών κυττάρων, δημιουργία ανοσοσυμπλέγματος και τη σχετική βλάβη των οργάνων. Τόσο η έμφυτη όσο και η προσαρμοστική ανοσία μπορούν να ενεργοποιηθούν από τον SARS-CoV-2. Αποκαλύφθηκε ότι η μόλυνση των μονοπύρηνων κυττάρων εκτός από τη στρατολόγηση ανοσοποιητικών κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε μαζικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις σε μεταγενέστερη φάση. Αυτές οι ανεξέλεγκτες φλεγμονώδεις ανοσολογικές αποκρίσεις μπορεί να οδηγήσουν σε τοπικές αλλά και συστηματικές ιστικές βλάβες. (Anka et al., 2020)

Σε ασθενείς με σοβαρή νόσο Covid-19, η ηωσινοπενία και λεμφοπενία με σοβαρή μείωση της συχνότητας των CD4+ και CD8+ T-κυττάρων, B-κυττάρων και κυττάρων φυσικών φονέων (NK) αποτελούν κοινό χαρακτηριστικό. Η λεμφοπενία των ασθενών μπορεί να οφείλεται σε διάφορους μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των επιδράσεων από το περιβάλλον των κυτταροκινών. Επιπλέον, πυροδοτείται μια ισχυρή χυμική ανοσολογική απόκριση (απόκριση των B κυττάρων), όπως αποδεικνύεται από την σχεδόν καθολική ανίχνευση των ιογενών ειδικών IgM, IgG και IgA και εξουδετερωτικών IgG-αντισωμάτων (nAbs) κατά τις ημέρες μετά τη μόλυνση. Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την ορολογική μετατροπή σε Covid-19 ασθενείς μεταξύ 7 και 14 ημερών μετά την έναρξη των συμπτωμάτων με επίμονους τίτλους αντισωμάτων κατά

τις εβδομάδες μετά την αποδρομή της ασθένειας. Οι ασθενείς με πιο βαριά κλινική εικόνα εμφανίζουν αυτό που ονομάζεται "καταιγίδα κυτταροκινών" (CS - Cytokine Storm,) η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλότερες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον ορό. IgG-, IgM- και IgA ειδικά αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2 ανιχνεύονται στους περισσότερους ασθενείς. (Anka *et al.*, 2020)

3.1 Διαδρομές μετάδοσης

Η κύρια οδός μετάδοσης αυτού του ιού ήταν μέσω από άνθρωπο σε άνθρωπο, αφού μόνο το 1,18% των ασθενών μεταξύ 1099 επιβεβαιωμένων ασθενών είχαν ιστορικό άμεσου επαφή με άγρια ζώα. Οι κύριες οδοί μετάδοσης ήταν μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων και μέσω επαφής. Εξακολουθεί να υπάρχει η πιθανότητα αερολυμάτων μετάδοσης όταν κάποιος θα εκτεθεί σε υψηλές συγκεντρώσεις αερολυμάτων για μεγάλο χρονικό διάστημα σε σχετικά κλειστό περιβάλλον. Η μετάδοση από μητέρα σε παιδί έχει επιβεβαιωθεί, ενώ η μετάδοση από τα κόπρανα και το στόμα θεωρήθηκε πιθανή, αλλά δεν υπήρχαν άμεσες αποδείξεις μέχρι τώρα. Άλλες ύποπτες οδοί μετάδοσης χρειάζονται περαιτέρω αποσαφήνιση. (Xie *et al.*, 2020)

3.2 Μοτίβα μετάδοσης

Τυπικά πρότυπα μετάδοσης της νόσου Covid-19 αποτελούν η μετάδοση σε κλειστά περιβάλλοντα, η νοσοκομειακή μετάδοση, η μετάδοση ανάμεσα σε νοικοκυριά και η κοινοτική μετάδοση. Οι μεταδόσεις σε κλειστό περιβάλλον, εκτός από το σπίτι, θα πρέπει να τύχουν της έντονης προσοχής για την πρόληψη και τον έλεγχο αυτής της πανδημίας. Το Ιαπωνικό Υπουργείο Υγείας ανέφερε ότι ένα κλειστό περιβάλλον θα μπορούσε να προωθήσει γεγονότα υπερ-μετάδοσης επειδή η μετάδοση του SARS-CoV-2 σε κλειστό περιβάλλον είναι η ίδια με τη μετάδοση μεγάλης κλίμακας, όπως ομαδικές λοιμώξεις σε ένα χιονοδρομικό σαλέ στη Γαλλία και σε μια εκκλησία - νοσοκομείου στη Νότια Κορέα. Για παράδειγμα, παρατηρήθηκε έντονη μετάδοση της νόσου Covid-19 σε πολλές φυλακές στην Κίνα, το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ. Ομαδικές μολύνσεις συνέβησαν επίσης σε κρουαζιερόπλοια.

Δυστυχώς ο κίνδυνος μετάδοσης μεταξύ του ιατρικού προσωπικού μέσα στις δομές υγειονομικής περίθαλψης είναι υψηλός και συνεπώς θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή. Οι μεταδόσεις μεταξύ ασθενών και εργαζομένων στον τομέα της υγείας ήταν σε υψηλότερα ποσοστά κατά τη διάρκεια της επιδημίας SARS, ενώ η μετάδοση μέσω ιατρικών εγκαταστάσεων ήταν υψηλότερη σε ποσοστό κατά τη διάρκεια της επιδημίας MERS. Στη Wuhan, το ποσοστό των σοβαρά μολυσμένων ιατρικών υπαλλήλων ήταν υψηλότερος από τον εθνικό μέσο όρο. Στην Ιταλία, 2629 υγειονομικοί εργαζόμενοι αναφέρθηκαν μολυσμένοι με το Covid-19 πριν από τις 18 Μαρτίου 2020 και αντιστοιχούσαν στο 8,3% του συνόλου των αριθμό των κρουσμάτων σε εθνικό επίπεδο. Ο αριθμός ωστόσο αυξήθηκε σε 8358 έως τις 30 Μαρτίου και αντιπροσώπευε το 9% των τον συνολικό αριθμό των κρουσμάτων της χώρας. Μια μελέτη της

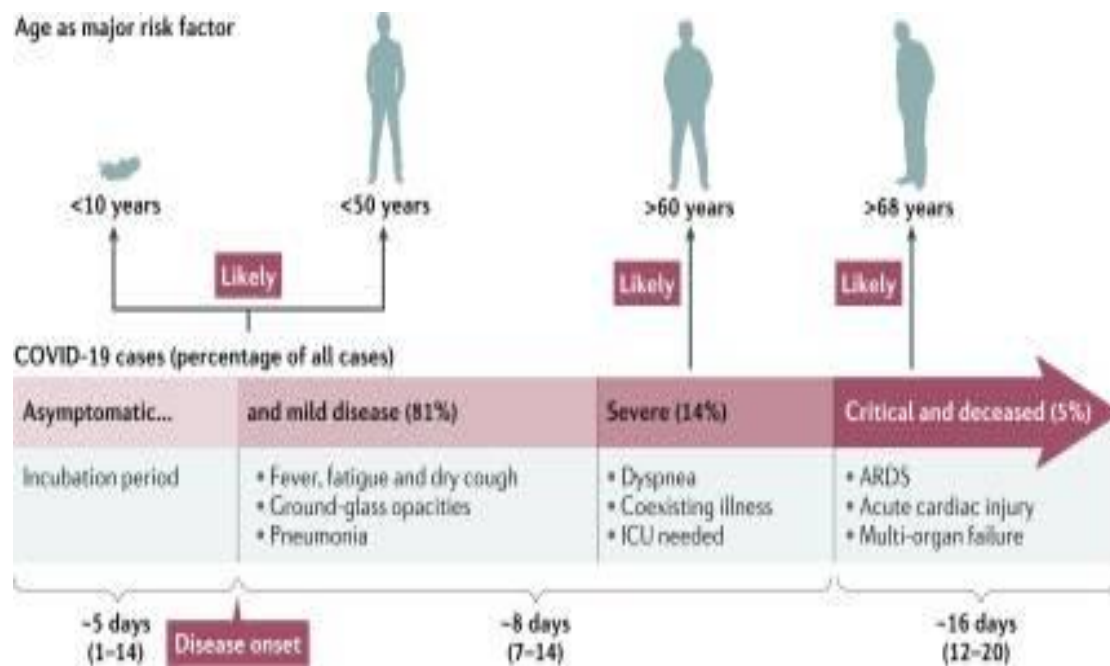
Ιταλίας επισήμανε τα νοσοκομεία ως πιθανή εστία μόλυνσης. Εγκαταστάσεις και ιατρικά προσωπικό μετατράπηκαν σε μη ελεγμένους φορείς και ασθενείς. Στην Ισπανία, ο αριθμός των διαγνωσμένων κρουσμάτων μεταξύ των ιατρικών υπαλλήλων αποτελούσε πάνω από το 12% των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων της χώρας μέχρι τις 30 Μαρτίου 2020. Άλλη πηγή ανέφερε αύξηση του αριθμού των κρουσμάτων από 12 έως 14% μεταξύ των εργαζομένων στον τομέα της υγείας στην Ισπανία έως τις 31 Μαρτίου και αυτό αποδόθηκε στην έλλειψη ιατρικών προμηθειών, όπως μάσκες και ρόμπες. Στις ΗΠΑ, για παράδειγμα, οι λόγοι που μετέτρεψαν τα νοσοκομεία σε εστίες μόλυνσης περιλάμβαναν την υπερφόρτωση με Covid-19 ασθενείς και η ακατάλληλη διαχείριση της πανδημίας στα νοσοκομεία. Παρόμοια με τις ΗΠΑ, 200 ιατρικοί υπάλληλοι μολύνθηκαν σε ένα νοσοκομείο της κομητείας στη Ρουμανία λόγω της ανεπαρκούς διαχείρισης του νοσοκομείου. Στην Αίγυπτο, η σοβαρή έλλειψη ιατρών για χρόνια οδήγησε σε υπερφόρτωση ασθενών για το εναπομείναν ιατρικό προσωπικό δημιουργώντας συνθήκες υψηλότερου κίνδυνου μόλυνσης μέσω της συνεχούς έκθεσης.

Η οικιακή μετάδοση συνέβαλε στη συσσώρευση λοίμωξης και αποτέλεσε το σημαντικότερο πρότυπο μετάδοσης που παρατηρήθηκε στην Κίνα. Για παράδειγμα, μεταξύ 1836 αναφερόμενων κρούσματα στις επαρχίες Guangdong και Sichuan, οι περισσότερες ομαδικές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε οικογένειες (78-85%). Ο ΠΟΥ σχετικά με αυτό το θέμα εξέδωσε μια δήλωση ότι η οικιακή μετάδοση συνέβαινε σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των ιατρικών υπαλλήλων από ό,τι η λοίμωξη από εγκαταστάσεις υγείας στην Κίνα. Οικιακή μετάδοση ήταν επίσης ένα σημαντικό μοτίβο που παρατηρήθηκε στη Νότια Κορέα και τις ΗΠΑ. Το Ευρωπαϊκό Κέντρο για την πρόληψη και τον έλεγχο των ασθενειών (ECDC) είχε παράσχει καθοδήγηση για τον έλεγχο της οικιακής μετάδοσης στις ευρωπαϊκές χώρες. Αυτό που παρατηρήθηκε ήταν ότι ορισμένες ομάδες (ηλικίας < 18 και > 65 ετών) είχαν υψηλό κίνδυνο μόλυνσης εντός της οικογένειας σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Έτσι, τα παιδιά και οι ηλικιωμένοι που ζουν με ιατρικό προσωπικό έχουν υψηλότερο κίνδυνο προσβολής από ό,τι άλλοι πληθυσμοί. Τέλος η κοινοτική μετάδοση θεωρήθηκε ένα σημαντικό μοτίβο στην εξάπλωση της Covid-19. Στην Ολλανδία, οι κοινοτικές μεταδόσεις βρέθηκαν στις περιοχές Noord-Brabant. Στη Βόρεια Αμερική, κοινοτικές μεταδόσεις αναφέρθηκαν στο Winnipeg του Καναδά και στο ανατολικό Idaho των Ηνωμένων Πολιτειών. Επειδή πολλές περιπτώσεις μολύνσεων ήταν ασυμπτωματικές απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για τον εντοπισμό και την αξιολόγηση άλλων πιθανών μοτίβων μετάδοσης δεδομένου και του γεγονότος ότι ασθενείς που θεωρήθηκαν ιαθέντες και δεν υπόκειντο πλέον σε καραντίνα, εξακολουθούσαν να είναι θετικοί στην RT-PCR μετά από 5 έως 13 ημέρες. (Xie *et al.*, 2020)

3.3 Κλινικό φάσμα - Συνήθη συμπτώματα

Με βάση αναλύσεις από διάφορα μοντέλα τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου Covid-19 με την μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ήταν ο πυρετός (76,70, 95% CI: 64,86-85,44%) και ο βήχας (67,76, 95% CI: 60,06-74,61%) με άλλα κοινά συμπτώ-

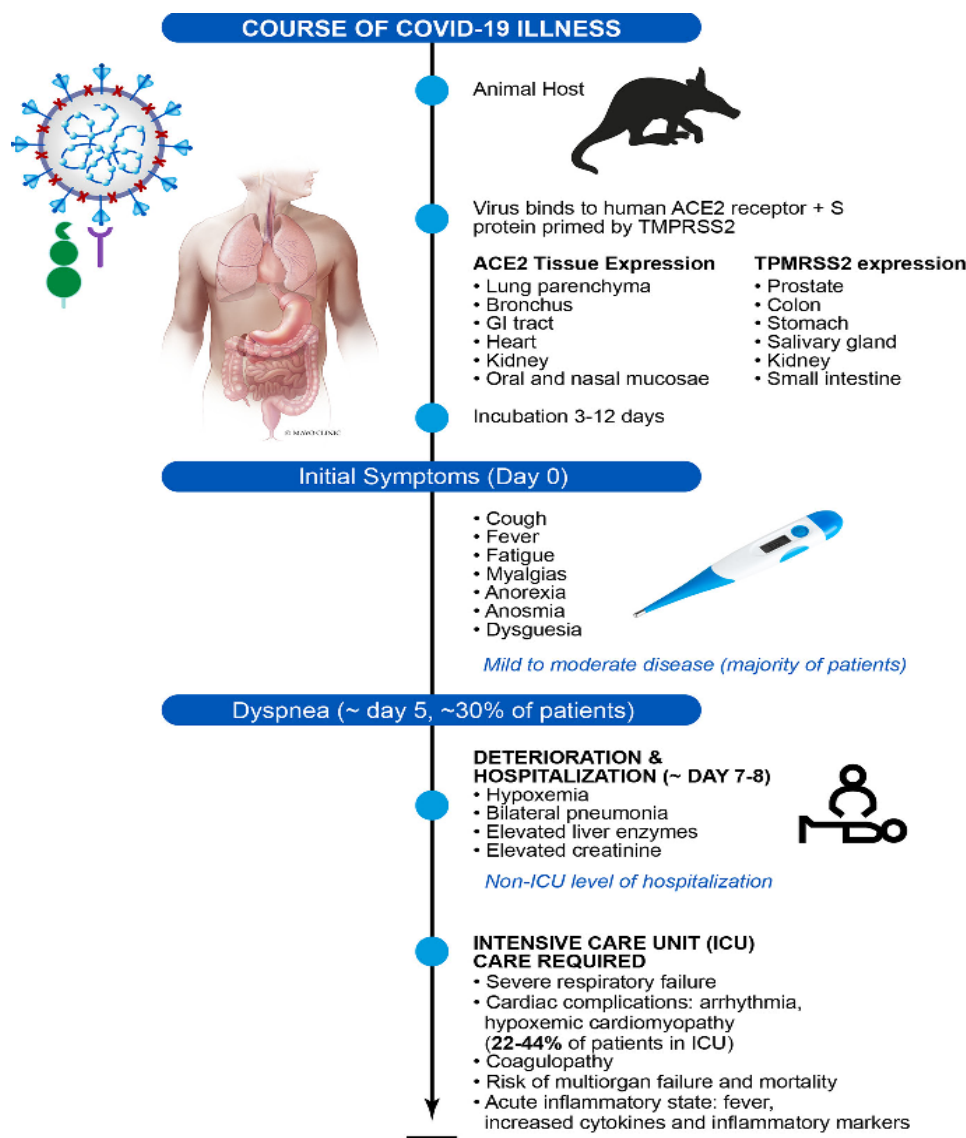
ματα να είναι τα οσφρητικά (44,40%), τα γευστικά (38,16%), η δύσπνοια (37,49%), η κόπωση (29,93%), η παραγωγή πτυέλων (17,85%), ο πονόλαιμος (16,17%) και ο πονοκέφαλος (15,49%). Οι περισσότερες περιπτώσεις αναφέρθηκαν να εμφανίζουν περισσότερα από ένα συμπτώματα. Επιπλέον υπήρχε ένα ποσοστό της τάξεως του 20,9% των ασθενών χωρίς συμπτώματα ιογενούς πνευμονίας. Αυτές οι ασυμπτωματικές περιπτώσεις κυμαίνονταν από 21,9-49,5%. Τα 3 κυριότερα κοινά συμπτώματα μεταξύ των ήπιων και σοβαρών ασθενών συνοψίζονται και εμφανίζονται στην εικόνα 28. Ο πυρετός βρέθηκε να είναι το πιο κοινό σύμπτωμα σε όλους τους ασθενείς με το 43,8 % των ασθενών να έχει αρχικά πυρετό ενώ το ποσοστό αυξήθηκε σε 87,9% μετά τη νοσηλεία. Οι θερμοκρασίες του 44-47,1% των ασθενών κυμάνθηκαν μεταξύ 38.1-39.0 °C. Ασθενείς σε σοβαρότερη κατάσταση είχαν υψηλότερες θερμοκρασίες σώματος (άνω των 39,0 °C) που συνοδεύονταν με δύσπνοια και ανορεξία. Ο βήχας και η κόπωση ήταν συμπτώματα που αναφέρθηκαν συχνότερα μεταξύ ασθενών με ήπια και σοβαρή νόσο. Το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν φροντίδα στη ΜΕΘ ποικίλλει ανάλογα με τις τοπικές συνθήκες πανδημίας. Έτσι, ο ΠΟΥ υπέθεσε ότι στην Κίνα περίπου το 13,8% των ασθενών βρίσκονταν σε σοβαρή κατάσταση. Ωστόσο, μελέτες από τη Wuhan έδειξαν ποσοστά ασθενών που χρειάστηκε περίθαλψη στη ΜΕΘ στο 23 – 32% (εικόνα 29 - *Salian et al., 2021*)



Εικόνα 28. Τυπικά συμπτώματα νόσου Covid-19. Τα τυπικά συμπτώματα της νόσου Covid-19 είναι πυρετός, ξηρός βήχας και κόπωση και σε σοβαρότερες περιπτώσεις δύσπνοια. Πολλές λοιμώξεις, ιδίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, είναι ασυμπτωματικές, ενώ οι ηλικιωμένοι ή/και τα άτομα με συννοσηρότητες διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής νόσου, αναπνευστικής ανεπάρκειας και θανάτου. Η περίοδος επώασης είναι ~5 ημέρες, η σοβαρή νόσος αναπτύσσεται συνήθως ~8 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων και η κρίσιμη νόσος και ο θάνατος εμφανίζονται σε ~16 ημέρες. (*Hu et al., 2020 -Nature Reviews Microbiology*)

3.4 Συνήθειες επιπλοκές

Οι τεκμηριωμένες επιπλοκές που σχετίζονται με το Covid-19 και έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν το ARDS, την αρρυθμία, το σηπτικό σοκ, την οξεία καρδιακή βλάβη, την μυοκαρδίτιδα, το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, την καρδιομυοπάθεια, την οξεία αναπνευστική βλάβη την οξεία νεφρική βλάβη, κ.α.. Μεταξύ των ασθενών σε ήπια και σοβαρή κατάσταση το ARDS ήταν η πιο συχνή επιπλοκή. Οι ασθενείς της MEΘ είχαν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ARDS και επιπλοκών. Η εξέλιξη της κατάστασης ορισμένων ασθενών με ARDS σε σηπτικό σοκ ήταν ταχεία και εξελίχθηκε γρήγορα σε πολυοργανική ανεπάρκεια. (Xie *et al.*, 2020)



Εικόνα 29. Μια οπτική αναπαράσταση της πορείας της ασθένειας Covid-19. (Salian *et al.*, 2021 – Molecular Pharmaceutics)

3.5 Θνησιμότητα της νόσου Covid-19

Μέχρι τις 14 Ιουλίου 2020, 21 έθνη είχαν αναφέρει πάνω από 100.000 κρούσματα Covid-19 σε κάθε μία από τις χώρες, που συνέβαλαν συνολικά στο 81,4% των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων και στο 81,3% των θανάτων στον κόσμο. Το παγκόσμιο ποσοστό θνησιμότητας από κρούσματα (CFR - Case Fatality Rate) ήταν 4,4% στις 14 Ιουλίου- προφανώς διαφορετικό ανά χώρα. Το ένα τρίτο των χωρών αυτών είχε CFR άνω του 4,4%. Η Γαλλία (17,4%), το Ηνωμένο Βασίλειο (15,5%), η Ιταλία (14,4%) και το Μεξικό (11,6%) ήταν οι κορυφαίες τέσσερις χώρες με CFR άνω του 10%, ενώ το Κατάρ (0,1%) και η Σαουδική Αραβία (1,0%) ήταν οι δύο χώρες με το χαμηλότερο. Οι περισσότερες χώρες παρουσίασαν αρχικά αύξηση του CFR στη συνέχεια ο αριθμός αυτός σταδιακά αυξήθηκε μα τελικά σταθεροποιήθηκε κατά τη διάρκεια της επιδημίας της νόσου. Η θνησιμότητα είναι υψηλότερη μεταξύ των ηλικιωμένων, των ασθενών που χρειάζονται εισαγωγή σε ΜΕΘ και στους άνδρες. Τα δεδομένα από τις ΗΠΑ έδειξαν ότι οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 19 ετών είχαν ηπιότερη νόσο Covid-19, με σχεδόν καμία νοσηλεία ή θάνατο να μην αναφέρεται. Με βάση τα παγκόσμια δεδομένα, οι ηλικιωμένοι (ηλικίας άνω των 60 ετών) διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο θανάτου. Η θνησιμότητα στη ΜΕΘ ήταν εξαιρετικά υψηλότερη από ασθενείς εκτός ΜΕΘ, κυμαινόταν από 26 έως 78%. Σχετικά με την αναλογία των δύο φύλων, υπάρχει ένα φαινομενικά αδιαμφισβήτητο πρότυπο ότι η Covid-19 σκότωσε περισσότερους άνδρες από ό,τι γυναίκες. Μελέτες και αναφορές από όλο τον κόσμο εμφανίζουν το ανδρικό φύλο ως παράγοντα κινδύνου για βαριά ασθένεια. Δεδομένα από 53 χώρες συγκεντρώθηκαν και αφού επαληθεύτηκαν παρουσιάζουν ότι το ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ των ανδρών είναι περίπου 35% υψηλότερο από ό,τι στις γυναίκες (IR = 1,35, 95% CI: 1,35-1,35). Η ανισότητα μεταξύ των δύο φύλων είναι συνεπής σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και τις περιφέρειες. Ανά ηλικιακές ομάδες, τα κρούσματα Covid-19 ηλικίας κάτω των 60 ετών (IR = 2,74 95% CI: 2,66-2,82), έχουν ευρύτερη ανισότητα μεταξύ των δύο φύλων σε σχέση με τα άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών (IR = 1,83, 95% CI: 1,82-1,83), ενώ οι θάνατοι μεταξύ των περιπτώσεων ηλικίας κάτω των 40 ετών είναι πολύ σπάνιοι. (Xie et al., 2020)

3.6 Covid-19 - Ανοσοπαθολογία

Η έμφυτη και η προσαρμοστική ανοσία του ανθρώπου προκειμένου να είναι αποτελεσματικές περιλαμβάνουν την έκκριση διαφόρων προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την ενεργοποίηση διαφόρων υποομάδων των T κυττάρων που είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο του ιικού πολλαπλασιασμού, τον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού, τον περιορισμό της φλεγμονής και τον "καθαρισμό" των μολυσμένων κυττάρων. Σε έναν υγιή άνθρωπο η απάντηση των T-κυττάρων βρίσκεται σε μια λεπτή ισορροπία που περιλαμβάνει τους κύριους πληθυσμούς των αντιδραστικών T κυττάρων. Η διέγερση από τα αντιγόνα του ιού έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία CD8+T κυττάρων, η οποία αντανακλά μια μείωση των λειτουργιών του δρώντα παράγοντα και επίσης της ικανότητας πολλαπλασιασμού- αυτά τα κύτταρα ονομάζονται Tex [Exhausted CD8 T (Tex)]. Τα κύτταρα Tex είναι μια ξεχωριστή κυτταρική σειρά που

εμφανίζεται κατά τη διάρκεια χρόνιων λοιμώξεων και καρκίνων σε ζωικά μοντέλα και στον άνθρωπο. Χαρακτηρίζονται από προοδευτική απώλεια των λειτουργιών δράσης, υψηλή και διαρκή έκφραση ανασταλτικών υποδοχέων, μεταβολική απορρύθμιση, φτωχή ανάκληση μνήμης και ομοιοστατική αυτοανανέωση, καθώς και διακριτά μεταγραφικά και επιγενετικά προγράμματα.

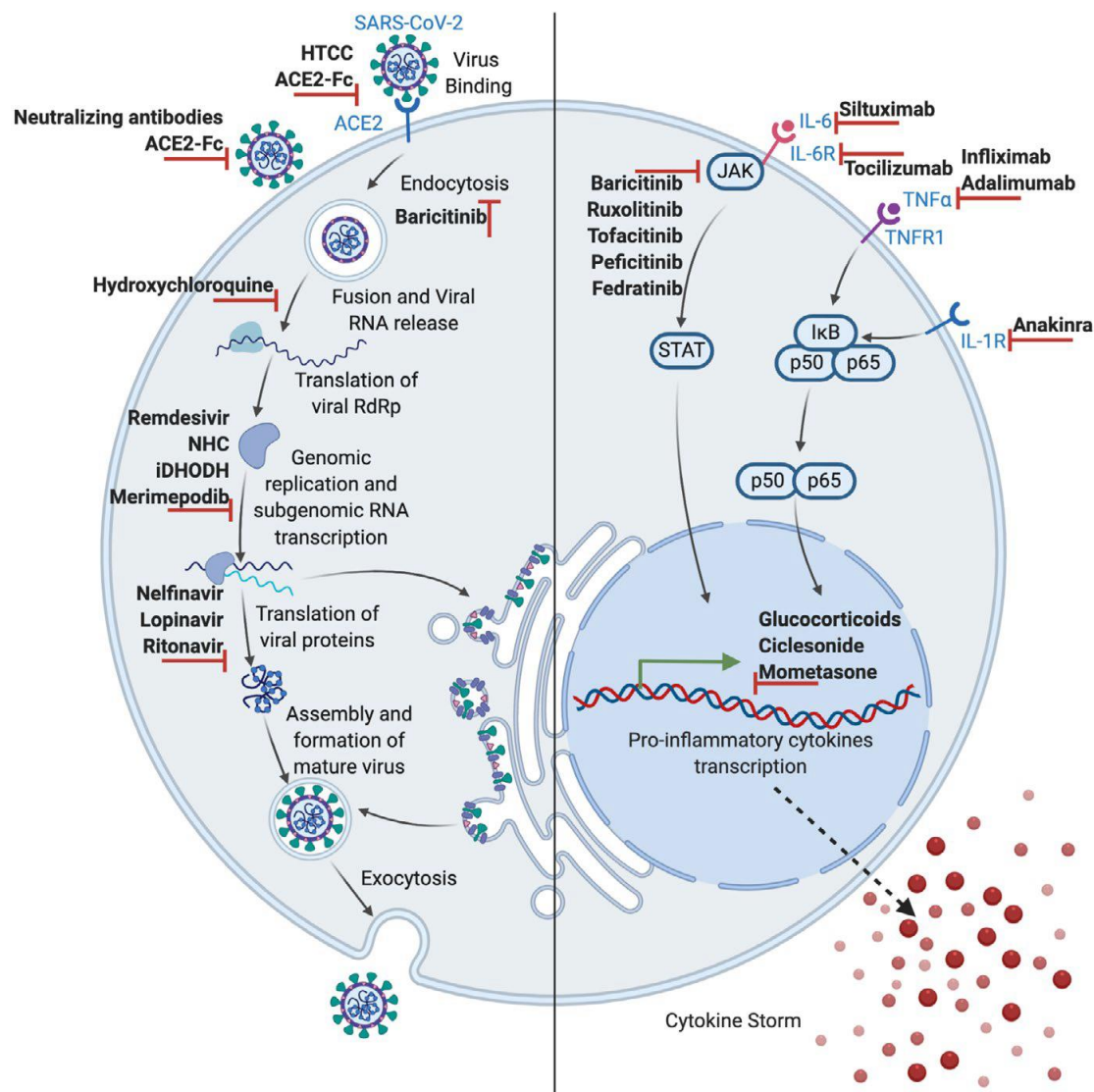
Η ικανότητα αναζωογόνησης των κυττάρων T_H μέσω αποκλεισμού ανασταλτικών υποδοχέων, όπως ο αPD-1, αναδεικνύει τις θεραπευτικές δυνατότητες στόχευσης αυτού του πληθυσμού. Τα T_H εκδηλώνουν υπερέκφραση ανασταλτικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένου του CD279 (PD-1), το οποίο δρα ως σημείο ελέγχου ώριμων T κυττάρων για τη ρύθμιση της απόπτωσης. Η αλληλεπίδραση του PD-1 με έναν από τους συνδέτες του (PD-1L1 ή PD-1L2 - και οι δύο μέλη της οικογένειας B7 των συνυποδοχέων των T κυττάρων που περιλαμβάνει το CD28) αποτελεί αρνητικό σημείο ανοσολογικού ελέγχου στο μονοπάτι που είναι υπεύθυνο για τις κυτταροδιαμεσολαβούμενες ανοσολογικές αποκρίσεις, ειδικά τις CD8⁺ αποκρίσεις και για την αναβάθμιση των παθολογιών που προκύπτουν. Επιπλέον, οι δείκτες εξάντλησης, όπως ο NKG2A, ρυθμίζονται προς τα πάνω στα κύτταρα NK και τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με Covid-19.

3.7 Υπερφλεγμονή στη νόσο Covid-19

Η προσβολή από τον ιό SARS-CoV-2 οδηγεί στην υπερβολική έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και τη στρατολόγηση άλλων προφλεγμονωδών κυττάρων, όπως τα κοκκιοκύτταρα και τα μακροφάγα (εικόνα 30). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια χιονοστιβάδα έκκρισης κυτταροκινών και στρατολόγησης λευκοκυττάρων προκαλώντας μια συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση που ονομάζεται μακροφάγο σύνδρομο ενεργοποίησης (MAS - macrophage activation syndrome) ή δευτερογενές αιμοφαγοκυτταρικό λεμφοϊστοκυτταρικό (sHLH - secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis), που ευρέως ονομάζεται καταιγίδα κυτταροκινών (CS - Cytokine Storm).

Ασθενείς με σοβαρή νόσο Covid-19 συνήθως εμφανίζουν CS που συνήθως εξελίσσεται σε ARDS. Διάφορες πτυχές της Covid-19, όπως το ανοσολογικό προφίλ, οι ορολογικοί δείκτες και κλινικά χαρακτηριστικά, έχουν αναφερθεί ότι είναι παρόμοιες με εκείνες άλλων ιογενών λοιμώξεων. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι έχει αποδειχθεί ότι η σοβαρότητα της Covid-19 σχετίζεται με το επίπεδο των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και του κυτταρικού ανοσολογικού προφίλ (εικόνα 31). (*Anka et al., 2020*) Στους ασθενείς με Covid-19, αρκετές κυτταροκίνες και χημειοκίνες εμφανίζονται με διαφορετικά επίπεδα αναλόγως της σοβαρότητας της νόσου. Μια μελέτη ανέλυσε διάφορες κυτταροκίνες και διαπίστωσε ότι οι ακόλουθες είναι αυξημένες στο πλάσμα των ασθενών που έχουν προσβληθεί από SARS-COV-2: IL-1β, IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-10, IFN-γ, MCP-1, MIP-1α, G-CSF και TNF-α με αυξημένα επίπεδα αυτών να συσχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου ενώ σε περιπτώσεις σοβαρής λοίμωξης άλλη μελέτη δίνει υψηλότερα επίπεδα IL-2 και IL-6.. Και οι δύο μελέτες ανέ-

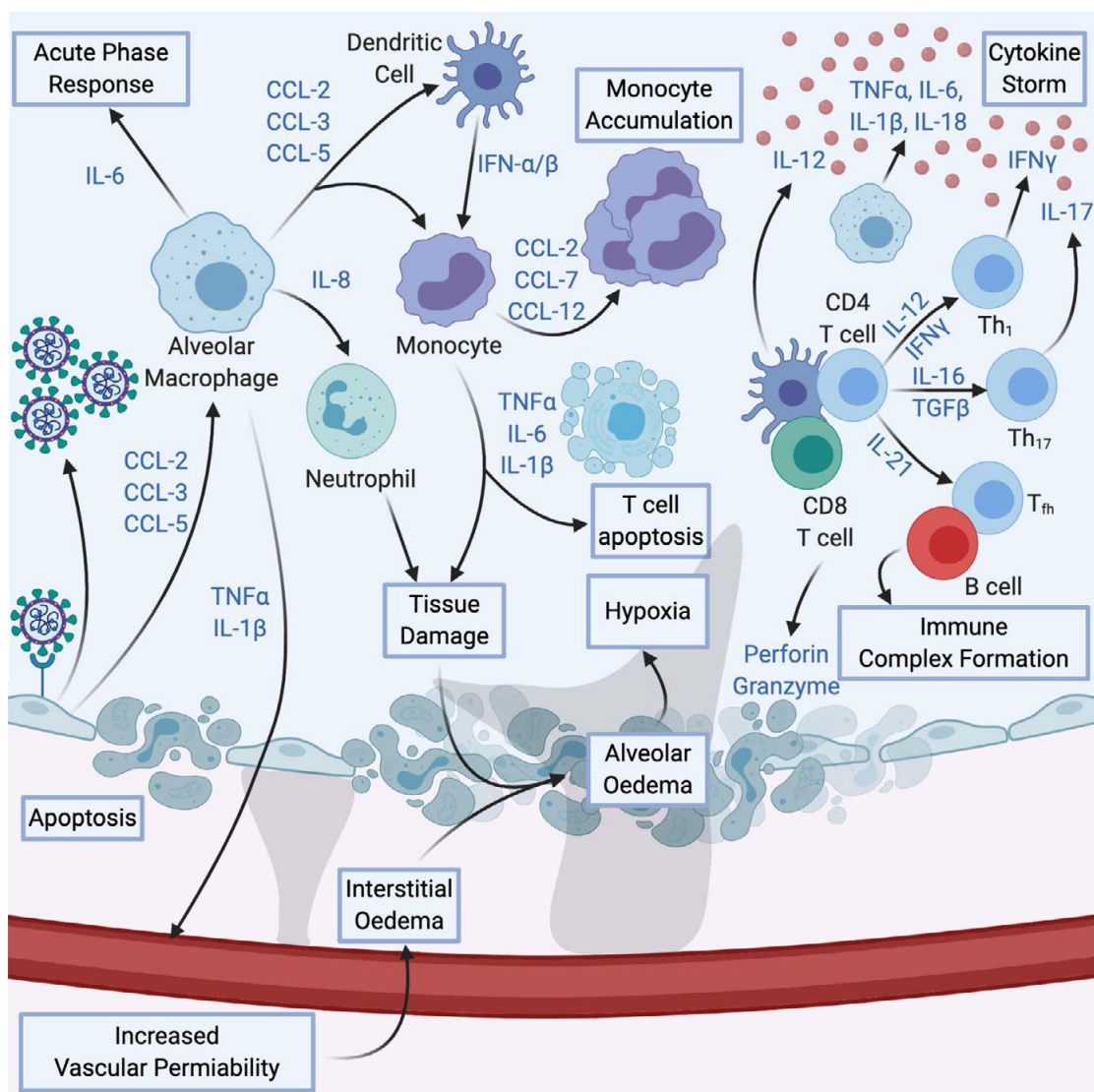
φεραν τη συσχέτιση μεταξύ αυτών των αυξημένων επιπέδων κυτταροκινών και της επιδείνωσης της πνευμονικής βλάβης. Αυξημένα επίπεδα της IL-6 παρατηρήθηκαν τόσο σε ήπια όσο και σε σοβαρή λοίμωξη από SARS-CoV-2, με σημαντική αύξηση του επιπέδου αυτής σε ασθενείς με σοβαρή εξέλιξη της νόσου σε σχέση με εκείνους με ήπια ή ελαφρός μορφή Covid-19. (Anka *et al.*, 2020)



Εικόνα 30. Θεραπευτικές προσεγγίσεις στο Covid-19. Οι θεραπείες περιλαμβάνουν είτε παρέμβαση στη ζωή του SARS-CoV-2 κύκλου (αριστερά) ή την καταστολή της υπερδραστικής φλεγμονώδους ανοσολογικής απόκρισης κατά τη διάρκεια της λοίμωξης SARS-CoV-2 με τη χρήση ανοσοτροποποιητικών και αντιφλεγμονώδων παραγόντων (δεξιά). (Anka *et al.*, 2020 - *Scandinavian Journal of Immunology*)

Ωστόσο, το γεγονός ότι ο SARS-CoV-2 αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα ACE2 για την είσοδο των κυττάρων πιθανόν να προσθέτει μια άλλη διάσταση στην καταγίδα κυτταροκινών που προκαλείται από τους SARS-COV ιούς. Μετά τη σύνδεση του ιού με τον ACE2, ο υποδοχέας ενδοκυτταρώνεται μαζί με τον ιό. Αυτό οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα του ACE2 στην κυτταρική επιφάνεια. Η φυσιολογική λειτουργία του ACE2 είναι να αδρανοποιεί τα μόρια της αγγειοτενσίνης II (AII) που παράγονται από την ACE, και ως εκ τούτου η μείωσή της οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα AII στην κυκλοφορία. Η AII είναι γενικά γνωστή για τις αγγειοσυσπαστικές της δραστηριότητες, αλλά δρα επίσης ως ισχυρή προφλεγμονώδης κυτταροκίνη. Μια μελέτη των *Kuba et al.* έδειξε ότι οι αναστολείς του υποδοχέα AII μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο ARDS σε λοιμώξεις SARS-CoV, υπογραμμίζοντας περαιτέρω τη σημασία αυτής της οδού στην νόσο που προκαλείται από τον κοροναϊό.

Ένας άλλος μηχανισμός που σχετίζεται με τον AII, όπως προτάθηκε από τους Hirano και Murakami, είναι η ενεργοποίηση του ADAM17. Το ADAM17 είναι το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την ωρίμανση του TNFα, αλλά παράγει επίσης μια διαλυτή μορφή του υποδοχέα IL6 (sIL6R), η οποία μπορεί να συνδεθεί με την κυκλοφορούσα IL6. Σε αντίθεση με τους περισσότερους διαλυτούς υποδοχείς κυτταροκινών οι οποίοι προσελκύουν τις κυτταροκίνες, αυτό το σύμπλοκο IL6-sIL6R μπορεί να απορροφηθεί στην επιφάνεια διαφόρων κυττάρων και να προκαλέσει σηματοδότηση της IL6, ακόμη και σε κύτταρα που δεν εκφράζουν τον υποδοχέα, δηλαδή ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες. (*Mohamed Khosroshahi et al., 2021*)



Εικόνα 31. Ανοσοπαθολογία της νόσου Covid-19. Κυτταροκίνες που παράγονται από μολυσμένα κύτταρα στρατολογούν κυψελιδικά μακροφάγα, τα οποία με τη σειρά τους αυξάνουν την αγγειακή διαπερατότητα, στρατολογούν άλλα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος και ενεργοποιούν την απόκριση οξείας φάσης. Η βλάβη των ιστών που προκαλείται από το θάνατο των μολυσμένων κυττάρων και των νεκρών κυττάρων μέσω των ανοσοποιητικών κυττάρων προκαλεί "κυψελιδικό οίδημα", που οδηγεί σε υποξία. Η υπερδραστηριοποίηση τόσο του έμφυτου όσο και του προσαρμοστικού ανοσολογικής απόκρισης προκαλεί καταιγίδα κυτταροκινών. Αυτοί οι παράγοντες συγκλίνουν στην προοδευτική ανάπτυξη του ARDS. (Anka et al., 2020 - Scandinavian Journal of Immunology)

3.8 Άλλες επιπλοκές που παρατηρήθηκαν στη νόσο Covid-19

Συμπτώματα όπως τα αυξημένα επίπεδα δ-διμερών, η θρομβοπενία, και ελαττωματικές λειτουργίες της πήξης συνδέονται όλο και περισσότερο με την κακή πρόγνωση και μπορεί να συμβάλλουν σε οργανικές ανεπάρκειες και θάνατο ασθενών με Covid-19. Θρόμβοι καθώς και μικροθρόμβοι στους πνεύμονες, στα κάτω άκρα και στα χέρια, στον εγκέφαλο, στους νεφρούς, στο ήπαρ και στην καρδιά έχουν αναφερ-

θεί σε ασθενείς με νόσο Covid-19. Σε σηπτικές καταστάσεις χαρακτηριστικές βλάβες που εμφανίζονται είναι οι διαταραχές της πήξης και η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη. Ο υποδοχέας ACE2 εκφράζεται σταθερά στα αρτηριακά και φλεβικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι διαδραματίζει αντιφλεγμονώδη/προστατευτική δράση. Ενώ διαφαίνεται ότι τα παιδιά είναι λιγότερο ευαίσθητα στο Covid-19 μια νέα σοβαρή νόσος που μοιάζει με την νόσο Kawasaki και παρατηρείται σε παιδιά με περίπου 30πλάσια αύξηση της επίπτωσης εγείρει ανησυχίες. Πρόκειται για μια οξεία και συνήθως αυτοπεριοριζόμενη αγγειίτιδα των αγγείων μεσαίου διαμετρήματος, η οποία προσβάλλει σχεδόν αποκλειστικά τα παιδιά, με κύρια επιπλοκή ανευρύσματα στεφανιαίων αρτηριών. Χαρακτηριστικά της αποτελούν ο επίμονος πυρετός, το εξάνθημα, η λεμφαδενοπάθεια και οι αλλαγές στους βλεννογόνους και τα άκρα. Ορισμένοι ασθενείς εξέλιξαν αιμοδυναμική αστάθεια- μια διαταραχή που ονομάζεται σύνδρομο σοκ από τη νόσο Kawasaki. (*Anka et al., 2020*)

3.9 Παράγοντες πρόγνωσης

Αν και η ευαισθησία του πληθυσμού στη νόσο Covid-19 δεν αμφισβητείται οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή ασθένεια δεν είναι ξεκάθαροι. Εντούτοις ένας αριθμός παραγόντων κινδύνου ή χρόνιων ιατρικών καταστάσεων δείχνουν να οδηγούν σε πιο σοβαρές λοιμώξεις περιλαμβάνουν:

1. Ηλικία άνω των 65 ετών.
2. Έγκυες γυναίκες.
3. Παχυσαρκία.
4. Χαμηλή ανοσολογική λειτουργία (άτομα με λοίμωξη από τον ιό HIV, άτομα με μακροχρόνια χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, κ.λπ.) (*Mohamed Khosroshahi et al., 2021*)

Υποκείμενες χρόνιες ιατρικές παθήσεις (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, καρδιαγγειακά νοσήματα, πνευμονοπάθειες, καρκίνος, καρδιακές ανεπάρκειες, εγκεφαλοαγγειακή νόσος, νεφρική νόσος, ηπατική νόσος, κ.λπ.) Μετά τη μόλυνση από το Covid-19, οι ηλικιωμένοι και οι ασθενείς με χρόνια υποκείμενα νοσήματα διατρέχουν τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της πάθησης να γίνει πιο σοβαρή. Οι περιπτώσεις θανάτου ήταν πιο συχνές στους ηλικιωμένους και ασθενείς με χρόνια υποκείμενα νοσήματα. Περίπου το 1/3 έως το 1/5 των ασθενών σε σοβαρή κατάσταση είχαν υποκείμενα νοσήματα όπως ο διαβήτης, η υπέρταση και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι ασθενείς των ΜΕΘ ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (διάμεση ηλικία 66 έναντι 51 ετών) και είχαν περισσότερες συννοσηρότητες (72% έναντι 37%). Φαίνεται ότι και οι έγκυες γυναίκες διατρέχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο πιθανόν από το γεγονός των αλλαγών στο ανοσοποιητικό σύστημα, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε ευαισθησία και σοβαρότητα των λοιμωδών νοσημάτων γενικότερα. Σε σύγκριση με τον γενικό ενήλικο πληθυσμό, οι έγκυες γυναίκες διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν ανεπιθύμητες εκβάσεις.

3.10 Αιματολογική και βιοχημική εκτίμηση

Η αιματολογική και βιοχημική εκτίμηση περιλαμβάνει τη γενική αίματος, την ΤΚΕ, τους ηλεκτρολύτες, την ανάλυση αερίων αίματος, τις δοκιμασίες πήξης, τον έλεγχο της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, τη μέτρηση της CRP, τη μέτρηση προκαλσιτονίνης, LDH, CK, CK-MB, μυοσφαιρίνη, γαλακτικό οξύ, δ-διμερών, φλεγμονώδεις παράγοντες (ιντερλευκίνη (IL)-6, IL-10, TNF- α), εξέταση ρουτίνας ούρων, εξέταση ρουτίνας κοπράνων, κ.ά. Διαπιστώθηκε ότι οι περισσότεροι ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου είχαν φυσιολογικά ή μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια ή λεμφοπενία. Επίσης αυξημένη CRP και ΤΚΕ ενώ η προκαλσιτονίνη ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα. Οι ασθενείς με σοβαρή νόσο είχαν σημαντικά υψηλότερες εργαστηριακές ανωμαλίες (δηλαδή λευκοπενία, λεμφοπενία, θρομβοπενία, αυξημένα επίπεδα CRP) σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη σοβαρή νόσο ($P < 0,05$). (*Mohamed Khosroshahi et al., 2021*)

Η γενική αίματος μπορεί να είναι φυσιολογική, αλλά τα πιο κοινά παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα ήταν η λεμφοπενία (63%), η λευκοπενία (9-25%), η λευκοκυττάρωση (24-30%) και η θρομβοπενία. (36%). Τα ηπατικά ένζυμα ήταν αυξημένα σε περίπου 37% των ασθενών. Άλλοι φλεγμονώδεις δείκτες όπως η ΤΚΕ και η CRP, τα δ-διμερή, η φερριτίνη και η IL-6, ήταν σε παθολογικά αυξημένα επίπεδα. Η προκαλσιτονίνη ήταν συνήθως φυσιολογική αλλά υψηλή τιμές θα εμφανίζονταν σε υποκείμενη βακτηριακή λοίμωξη. (*Salian et al., 2021*)

3.11 Δείγματα εξέτασης για τη νόσο Covid 19

Τα δείγματα για την διάγνωση της νόσου περιλαμβάνουν κυρίως αναπνευστικά δείγματα: ρινοφαρυγγικά και στοματοφαρυγγικά επιχρίσματα, βρογχοκυψελιδικό υγρό έκπλυσης, υγρό εσωτερικής τραχείας αναρρόφησης, ρινοφαρυγγικό αναρροφητικό υγρό, ρινικό υγρό έκπλυσης, πτύελα, βιοψία ιστού (συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων), αίμα ή ούρα. Τα δείγματα εξετάζονται με RT-PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο) ή με γενετική αλληλουχία για τον SARS-COV-2. (*Liu and Liu, 2020*)

3.12 Απεικονιστικές εξετάσεις

Οι εικόνες θώρακος (CT / ακτινογραφία) περιλαμβάνουν: i) Πολλαπλές, κηλιδώδεις, υποτμηματικές ή τμηματικές/λοβιακές θολότητες. ii) Πολλαπλές, μεμονωμένες ή μεγάλες κηλίδες παγίωσης μονόπλευρα ή και αμφοτερόπλευρα των πνευμόνων, με κυψελωτού σχήματος πάχυνση του μεσολοβίου διαφράγματος, ιδίως στη μέση και στους κάτω λοβούς. Οι απεικονιστικές εξετάσεις της πνευμονίας 2019-nCoV είναι παρόμοιες με την ιογενή πνευμονία, αλλά έχει επίσης τα δικά της απεικονιστικά χαρακτηριστικά. Η εικόνα ορισμένων ασθενών αλλάζει γρήγορα. Οι ακτινογραφίες θώρακος και οι εικόνες αξονικής τομογραφίας των ασθενών με σοβαρή νόσο παρουσιάζουν

ζουν μεγαλύτερες ανωμαλίες σε σχέση με τους ασθενείς σε ήπια κατάσταση. (*Liu and Liu, 2020*)

3.13 Προσεγγίσεις και τρόποι αντιμετώπισης της νόσου Covid-19

Για την αντιμετώπιση της νόσου έχουν προταθεί αρκετές και διαφορετικές προσεγγίσεις οι οποίες κάθε μία στοχεύει και στους διαφορετικούς τρόπους με τους οποίους η νόσος προσβάλλει ή μεταδίδεται.

3.13.1 ACE2 ανοσοαποδεσμευτική ουσία

Η προσέγγιση αυτή βασίζεται στην δημιουργία ενός μορίου εκτός των κυττάρων και το οποίο θα είχε την ικανότητα να συνδέεται με τον ίδιο τον κοροναϊό. Έτσι προτείνεται η δημιουργία και χρήση μιας διαλυτής έκδοσης του ACE2 υποδοχέα η οποία θα προσδεθεί στην S-πρωτεΐνη του SARS-CoV-2 και τελικά θα εξουδετερώνει τον ιό. Οι *Li et al* έδειξαν ότι ο διαλυτός υποδοχέας ACE2 μπορεί να εμποδίσει τον SARS από το να μολύνει κύτταρα σε καλλιέργεια. Η συγγένεια του διαλυτού αυτού υποδοχέα ACE2 για την S-πρωτεΐνη SARS αναφέρθηκε να είναι ισοδύναμη με τις συγγένειες των μονοκλωνικών αντισωμάτων, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να έχει παρόμοια συγγένεια με τον ACE2. Η μετατροπή της διαλυτής αυτής μορφής σε μια μορφή ανοσοαπορροφητικής συντηγμένης σε μια περιοχή Fc ανοσοσφαιρίνης (ACE2-Fc) θα επέκτεινε τη διάρκεια ζωής του κυκλοφορούντος μορίου, ενώ ταυτόχρονα θα μπορούν να χρησιμοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα ενάντια στον ιό. Επιπλέον, οι *Imai et al* απέδειξαν ότι η χορήγηση ανασυνδυασμένου ACE2 μπορεί να ανακτήσει την οξεία πνευμονική βλάβη μειώνοντας τα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II. Έτσι, ο SARS-CoV-2 όταν αντιμετωπιστεί με θεραπεία ACE2-Fc θα μπορούσε να οδηγηθεί προς μια πιο καλοήγη κλινική πορεία.

3.13.2 Θεραπεία με βάση τα κύτταρα

Θεραπείες με βάση τα κύτταρα έχουν αρχίσει να εξετάζονται για την ασθένεια αλλά και τις επιπλοκές του SARS-CoV-2. Περιλαμβάνονται διάφοροι τύποι κυττάρων, οι περισσότεροι από τους οποίους κατευθύνονται στη χρήση μεσεγχυματικών κυττάρων (MSCs), εξωκυτταρικών κυστιδίων που προέρχονται από MSC (EVs) κ.α. Σε μια πιλοτική μελέτη των *Leng et al* στο Πεκίνο χορηγήθηκαν MSCs σε ασθενείς με πνευμονία Covid-19 με διαφορετικούς βαθμούς σοβαρότητας. Οι ασθενείς παρουσίασαν κλινική βελτίωση εντός διαστήματος 2-4 ημερών, υποχώρηση των κλινικών συμπτωμάτων (βήχας, πυρετός, αυξημένος αναπνευστικός ρυθμός) και βελτιώσεις στον κορεσμό του οξυγόνου.

3.13.3 Θεραπεία με πλάσμα ανάρρωσης

Η ιδέα της μεταφοράς "έτοιμων" φυσικών αντισωμάτων στο σώμα προκειμένου να αντιμετωπισθεί η νόσος Covid-19 είναι μια διαφορετική προσέγγιση με μεγάλο ενδιαφέρον. Το πλάσμα ανάρρωσης (CP) έχει προταθεί και έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του Covid-19 με βάση την εμπειρία άλλων περιπτώσεων στις οποίες έχει χρησιμοποιηθεί (θεραπεία της γρίπης, της νόσου από τον ιό Έμπολα και του SARS). Οι οδηγίες του Π.Ο.Υ., οι οποίες προήλθαν από την επιδημία του Έμπολα το 2014, τόνισαν τα πλεονεκτήματα του CP σε σχέση με άλλες θεραπείες. Έτσι η παραγωγή CP είναι ανεξάρτητη από τις φαρμακευτικές εταιρείες και δεν απαιτεί υψηλή τεχνολογία. Πρόκειται για θεραπεία χαμηλού κόστους και η παραγωγή του με την προϋπόθεση της επάρκειας των δωρητών μπορεί εύκολα να επεκταθεί.

Γεγονός είναι ότι οι ιοί SARS-CoV και SARS-CoV-2 παρουσιάζουν πολύ υψηλά ποσοστά ομοιότητας (μοιράζονται τον ίδιο κόμβο διάσπασης, έχουν 96% ομοιότητα αλληλουχίας στην κύρια πρωτεΐση τους, 76% ομοιότητα στην αλληλουχία αμινοξέων της S-πρωτεΐνης, διαθέτουν μια παρόμοια θέση διάσπασης S2', προσομοιάζουν στο φάσμα των κυττάρων στα οποία στοχεύουν και έχουν μεγάλη ομοιότητα στα περισσότερα κατάλοιπα που είναι απαραίτητα για τη δέσμευση του ACE2). Μια πιλοτική μελέτη από τους *Duan et al* διερεύνησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του CP με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων (>1:640) σε συνδυασμό με τακτική αντιϊκής αγωγή και τυπική υποστηρικτική φροντίδα στην κλινική έκβαση των ασθενών με σοβαρή λοίμωξη SARS-CoV-2. Οι ασθενείς που έλαβαν CP παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων και των επιπέδων PO₂ εντός 3 ημερών από τη μετάγγιση. Εμφανίστηκε βελτίωση στα ακτινολογικά ευρήματα, αύξηση των αριθμού των λεμφοκυττάρων, αύξηση των τίτλων των εξουδετερωτικών αντισωμάτων και μείωση των επιπέδων της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP). Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς που ήταν θετικοί για SARS-CoV-2 πριν από τη μετάγγιση, μετά από τη μετάγγιση με CP αρνητικοποιήθηκαν.

Μια μελέτη από *Shen et al.* ανέφερε τα αποτελέσματα της θεραπείας με CP σε πέντε βαρέως πάσχοντες Covid-19 στην Κίνα. Μετά από μεταφορά πλάσματος, 4 από τους 5 ασθενείς παρουσίασαν βελτιωμένη κλινική κατάσταση, βελτιωμένη PaO₂/FiO₂ και μειωμένα ιικά φορτία εντός 12 ημερών. Παρόμοια με την προηγούμενη μελέτη, οι τίτλοι των εξουδετερωτικών αντισωμάτων αυξήθηκαν σε ορισμένους από τους ασθενείς. Φαίνεται ότι η θεραπευτική δράση της παθητικής ανοσοθεραπείας με CP αποδίδει καλύτερα όταν πραγματοποιείται νωρίς μετά την έναρξη των συμπτωμάτων- δηλαδή όταν το ιικό φορτίο είναι χαμηλότερο. Στην μελέτη των *Shen et al.* η θεραπεία με CP ξεκίνησε 10-22 ημέρες μετά την έναρξη της νόσου ενώ στη μελέτη των *Duan et al.* ο μέσος χρόνος για τη μετάγγιση πλάσματος ήταν 16,5 ημέρες μετά. Το γεγονός ότι και οι δύο μελέτες πέτυχαν ευνοϊκά αποτελέσματα, παρά τη σχετικά μεγάλη απόσταση μεταξύ εμφάνισης της νόσου και έναρξης της θεραπείας, υποδηλώνει ότι η επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων είναι εφικτή εάν η θεραπεία με CP αρχίσει νωρίτερα. Στις ΗΠΑ (FDA NEWS RELEASE, 2020), ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) επιτρέπει την πρόσβαση στο πλάσμα των ασθενών

αυτών μέσω 3 ρυθμιστικών οδών: α) πρόσβαση στη θεραπεία μέσω συμμετοχής στην κλινική δοκιμή, β) εκτεταμένη πρόσβαση (παρέχεται στους ασθενείς με σοβαρή ασθένεια την ευκαιρία να λάβουν την θεραπεία εκτός της κλινικής δοκιμής, ελλείψει διαθέσιμων εναλλακτικών θεραπειών), γ) ως νέο επείγον ερευνητικό φάρμακο (ο κλινικός ιατρός μπορεί να το ζητήσει για έναν και μόνο ασθενή, εάν πιστεύει ότι η κατάσταση του ασθενούς είναι απειλητική για τη ζωή του). Γενικότερα εκτιμάται ότι η δόση των αντισωμάτων που είναι κρίσιμη για τη θεραπεία ενός ατόμου που έχει προσβληθεί από τον ιό SARS-CoV-2 απαιτεί την αφαίρεση αντισωμάτων από τουλάχιστον τρεις ασθενείς που έχουν αναρρώσει από τη λοίμωξη με SARS-CoV-2. (Stasi *et al.*, 2020)

Εκτός από τις ανωτέρω προσεγγίσεις, πρόσφατες αναφορές έδειξαν ορισμένα θετικά ευρήματα που υποστηρίζουν τη χρήση του Recigen (IFN-β-1a) σε συνδυασμό με υδροξυχλωροκίνη και λοπιναβίρη/νιτοναβίρη στη διαχείριση της νόσου Covid-19, δείχνοντας ότι το εύρος των προσεγγίσεων που μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε για τη διαχείριση της νόσου μπορεί να επεκταθεί αρκετά.

3.13.4 Φαρμακευτική αντιμετώπιση της Covid-19

Από την πρώτη στιγμή στην μάχη κατά της νόσου Covid -19, έχουν χρησιμοποιηθεί κάποια αντιϊκά φάρμακα ευρέος φάσματος καθώς και ορισμένα άλλα φάρμακα που στοχεύουν στη θεραπεία των λοιμώξεων από τον SARS-CoV-2. Για την θεραπεία ασθενών με νόσο Covid-19 περίπου 15 διαφορετικά φάρμακα δοκιμάζονται. Αυτά περιλαμβάνουν, τη χλωροκίνη, την υδροξυχλωροκίνη, τη λοπιναβίρη, τη ριτοναβίρη, την ναφαμοστάτη, την καμοστάτη, τη φαμοτιδίνη, την ουμφενοβίρη, νιταζοξανίδη, την ιβερμεκτίνη, τα κορτικοστεροειδή, τα tocilizumab και sarilumab, τη bevacizumab και φλουβοξαμίνη . Αντιϊκοί παράγοντες, όπως η ρεμδεσιβίρη και η ριμπαβιρίνη, δοκιμάστηκαν για την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία της νόσου. Για παράδειγμα, η ρεμδεσιβίρη (GS-5734) έχει δράση ευρέος φάσματος και η δράση της κατά του MERS και του SARS έχει αποδειχθεί σε δοκιμές σε ζώα . Η Remdesivir είναι γνωστό ότι αναστέλλει τη δραστηριότητα της RNA πολυμεράσης , επομένως αναστέλλει τη μεταγραφή του ιικού RNA. Παρόλα αυτά οι δοκιμές με ρεμδεσιβίρη για τη θεραπεία του Covid-19 συνοδεύτηκαν με ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ένα άλλο ευρέως διαδεδομένο χρησιμοποιούμενο αντιϊκό φάρμακο είναι η ριμπαβιρίνη, η οποία αναστέλλει τη σύνθεση της ριβονουκλεοπρωτεΐνης. Αναστέλλει επίσης την πρώιμη μεταγραφή των ιικών γονιδίων και, ως εκ τούτου, αναστέλλει την αντιγραφή και την εξάπλωση του ιού. Οι δοκιμές της ριμπαβιρίνης παραμένουν ασαφείς, καθώς ορισμένες μελέτες δεν δείχνουν καμία επίδραση του φαρμάκου στους ασθενείς με Covid-19. Άλλοι αντιϊκοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της λοπιναβίρης και της ριτοναβίρης, δοκιμάζονται επίσης για τη θεραπεία της Covid-19, καθώς είναι γνωστό ότι έχουν θετικές επιδράσεις στον MERS και τον SARS CoV-1. Μελέτες προτείνουν ότι η χλωροκίνη και τα παράγωγά της μπορούν να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό του ιού *in vitro* . Οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν

τη μείωση του ενδοσωματικού pH που θα έχει ως αποτέλεσμα την αποικοδόμηση των ιικών πρωτεϊνών, και παρεμβολή στην τελική γλυκοζυλίωση του κυτταρικού υποδοχέα ACE2, ελαχιστοποιώντας τη δέσμευση του ιού. Έχει επίσης τεκμηριωθεί ότι το φάρμακο μπορεί επίσης να παρεμβαίνει στον ACE2 το οποίο είναι μία από τις θέσεις πρόσδεσης του ιού. Ωστόσο, οι πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τις δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν δεν δείχνουν καμία θετική επίδραση του φαρμάκου.

3.13.5 Κορτικοστεροειδή

Ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα, ίσως το πιο σημαντικό, που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με νόσο Covid-19 είναι το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Τα κορτικοστεροειδή είναι μια κατηγορία φαρμάκων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιστάθμιση του ARDS αντιμετωπίζοντας την καταγίδα κυτταροκινών. Η θεραπεία με κορτικοστεροειδή αποτελεί γενικά την πρώτη επιλογή για τον έλεγχο της σοβαρότητας μιας συστηματικής φλεγμονής. Τα δεδομένα της χρήσης κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με Covid-19 είναι αμφιλεγόμενα με ορισμένα ευρήματα να υποδηλώνουν ότι χαμηλές έως μέτριες δόσεις δεξαμεθαζόνης και μεθυλπρεδνιζολόνης θα μπορούσαν να μειώσουν το ποσοστό θνησιμότητας σε ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση αλλά δεν η θεραπεία αυτή δεν συνιστάται για ασθενείς με ήπια/μέτρια συμπτώματα. Ωστόσο, η χρήση αυτών των φαρμάκων έχει ανοσοτροποποιητική επίδραση στους ασθενείς και τους εκθέτει σε δευτερογενείς λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές. (*Mohamed Khosroshahi et al., 2021*) Ο ΠΟΥ προτείνει να μην χρησιμοποιούνται κορτικοστεροειδή σε μη σοβαρή Covid-19, καθώς η θεραπεία δεν επέφερε κανένα όφελος (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, 2020 β). Με βάση την έρευνα που έχει διεξαχθεί μέχρι σήμερα, τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι συγκεκριμένων κυτταροκινών και κορτικοστεροειδών είναι χρήσιμα για την αντιμετώπιση και την πρόληψη της καταγίδας κυτταροκινών και φαίνεται ότι βελτιώνουν την κλινική αποτελέσματα σε ασθενείς με Covid-19 σε κρίσιμο στάδιο. (*Stasi et al., 2020*)

Δεδομένου της, έως τώρα, αναποτελεσματικότητας των φαρμάκων για τη θεραπεία της νόσου Covid-19 και των επιπλοκών της, το βάρος πέφτει κυρίως στη διαχείριση της νόσου και στις υποστηρικτικές θεραπείες. Οι θεραπείες υποστήριξης στοχεύουν αφενός στο να τα καταφέρουν να επιβιώσουν οι ασθενείς και αφετέρου στο να ελαχιστοποιήσουν τις απώλειες που προκαλούνται από την ασθένεια. Σε αυτές περιλαμβάνονται θεραπείες όπως το σύστημα τεχνητού ήπατος (ALS - Artificial liver support) και η εξωσωματική οξυγόνωση μεμβράνης (ECMO - Extracorporeal membrane oxygenation). Δεδομένου της έλλειψης ειδικής θεραπείας για τη νόσο Covid-19 η αντιμετώπιση των ασθενών γίνεται με την συνδυαστική χρήση φαρμάκων και πρακτικών διαχείρισης.

3.13.6 Ανοσοθεραπεία για τη νόσο Covid-19

Οι γνώσεις σχετικά με τις πιθανές ανοσοθεραπείες για το Covid-19 εξακολουθεί να εξελίσσεται. Παρόμοια με την παθογένεια, ένα μέρος αυτής της γνώσης προέρχεται από μελέτες σε δύο άλλους κοροναϊούς υψηλής παθογένειας, τον SARS-CoV και MERS-CoV (εικόνα 32).

3.13.6.1 Ιντερφερόνες

Η χρήση ιντερφερονών για την θεραπεία ιογενών λοιμώξεων είναι γνωστή εδώ και χρόνια όπως επίσης γνωστό είναι ότι οι ιντερφερόνες τύπου I έχουν αντιϊκές όπως και ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες. Μελέτες που έχουν γίνει έχουν επισημάνει τις ευεργετικές επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνες στον MERS και στον SARS. Θεραπεία με ιντερφερόνη-β1, σε συνδυασμό με αντιϊκούς παράγοντες παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα. Μια μελέτη σε ασθενείς με SARS-CoV ανέφερε καλύτερη έκβαση για τους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό ιντερφερόνης-αλφακόνης 1 και κορτικοστεροειδών, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μόνο με κορτικοστεροειδή. Έχει προταθεί ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη-λάμδα (IFN-λ), μια ιντερφερόνη τύπου III με αντιϊκές επιδράσεις, θα μπορούσε να είναι κατάλληλη για τους ασθενείς με Covid-19 και θα πρέπει να εξεταστεί σε κλινικές δοκιμές. Μέχρι τη μόλυνση με Covid-19 και την επακόλουθη διέγερση των IFNs τύπου I, τα εν λόγω αυτοαντισώματα παραμένουν σιωπηλά, υποδεικνύοντας ότι ακόμη και μικρές ποσότητες IFNs μπορεί να έχουν προστατευτικά αποτελέσματα στο Covid-19. Τα ευρήματα αυτά θα μπορούσαν να έχουν κλινική σημασία και η χρήση πλάσματος ανάρρωσης από τέτοιους ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε κλινικές δοκιμές, ή τουλάχιστον να ελέγχεται για αυτοαντισώματα πριν από τη χρήση.

3.13.6.2 Μονοκλωνικά & πολυκλωνικά αντισώματα

Η θεραπεία με αντισώματα είναι μια μέθοδος που χρησιμοποιείται εδώ και αρκετό καιρό σε λοιμώξεις για προληπτικούς, κυρίως, αλλά και για θεραπευτικούς σκοπούς. Το πλάσμα που λαμβάνεται από ασθενείς που έχουν εμβολιασθεί ή ασθενείς που αναρρώνουν από ιογενή νόσο αποτελούν την κύρια πηγή δυνητικά προστατευτικών πολυκλωνικών αντισώματα (pAbs). Αντίθετα εξανθρωπισμένα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) (ή τα θραύσματά τους) παράγονται συνήθως με πειραματικές μεθόδους. Μετά την έκθεση σε ένα παθογόνο, διάφορα αντισώματα που παράγονται από το χυμικό ανοσοποιητικό σύστημα στοχεύουν διαφορετικά αντιγόνα. Τα αντισώματα αυτά στην πλειοψηφία τους μπορεί να μην έχουν προστατευτικά αποτελέσματα. Προκειμένου τα αντισώματα να καταφέρουν να έχουν προστατευτικά αποτελέσματα πρέπει να στοχεύουν συγκεκριμένους αντιγονικούς προσδιορισμούς με επαρκή συγγένεια.

Μελέτες που έχουν γίνει για τους SARS-CoV και MERS-CoV έχουν δείξει ότι τα αντισώματα που στοχεύουν τομείς στην πρωτεΐνη ακίδας έχουν μεγάλες πιθανότητες

να είναι προστατευτικά. Η πρωτεΐνη ακίδας περιέχει μια N-τελική S1 υπομονάδα και μια C-τελική S2 υπομονάδα. Η υπομονάδα S1 η οποία είναι υπεύθυνη για τη σύνδεση με τον υποδοχέα του ιού είναι αποτελείται από δύο περιοχές - μια περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα (RBD) και μια N-τελική περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα (NTD). Η υπομονάδα S2 μεσολαβεί στη μεμβρανική σύντηξη. Τα αντισώματα έναντι των περιοχών/υπομονάδων S1RBD, S1NTD και S2 έχουν αναφέρεται ότι έχουν εξουδετερωτικά αποτελέσματα έναντι των ιών SARS-CoV και MERs-CoV, ωστόσο, η πλειονότητα ανήκει στα αντισώματα κατά του RBD. Διάφορα εξουδετερωτικά μονοκλωνικά αντισώματα έχουν αναφερθεί για τον SARS-CoV (π.χ. S230.15, m396, S109, S227, 80R ScFv, CR3014a και CR3022) και MERS-CoV (π.χ. MERS27, m336, MERS-GD27 και MCA1). Η εξουδετερωτική δράση έχει δοκιμαστεί σε ποντίκια, κουνέλια και πρωτεύοντα ζωικά μοντέλα SARS/ MERS ή αξιολογήθηκαν με δοκιμές εξουδετέρωσης του ιού *in vitro* (VNT) με ποικίλα αποτελέσματα.

Η χρήση μονο-πολυκλωνικών αντισωμάτων φαίνεται μια υποσχόμενη επιλογή για τη θεραπεία της νόσου Covid-19. Εντούτοις διάφορες μελέτες σε ζωικά μοντέλα για τον ιό SARS-CoV έχουν δείξει ότι η παρουσία IgG αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης ακίδας θα μπορούσε να αυξήσει τις προφλεγμονώδεις αποκρίσεις στον πνεύμονα, ίσως μέσω της αυξημένης παραγωγής χημειοκινών (π.χ. IL8 και MCP1) και περαιτέρω στρατολόγησης μονοκυττάρων/μακροφάγων. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι για την αξιοποίηση των προστατευτικών επιδράσεων των nAbs, θα πρέπει να πιθανολογηθούν σκόπιμες αλλαγές στη δομή των αντισωμάτων ή δημιουργία θραυσμάτων αντισωμάτων. Η ανάπτυξη ανθεκτικότητας απέναντι στα αντισώματα ή και η εμφάνιση στελεχών που διαφεύγουν μπορεί να οφείλεται στα σχετικά υψηλά ποσοστά μετάλλαξης του SARS-CoV-2 (ως ιού RNA). Έτσι για παράδειγμα οι ιικές μεταλλάξεις θα μπορούσαν να ανακοπούν αν υπάρξει στόχευση των διαφορετικών παραλλαγών της πρωτεΐνης αιχμής.

3.13.6.3 IVIg (ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη)

Η θεραπεία με IVIg έχει χρησιμοποιηθεί σε διαταραχές σχετιζόμενες με το ανοσοποιητικό σύστημα, σε μολυσματικές ασθένειες καθώς και σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις. Στις περιπτώσεις ιογενών λοιμώξεων που σχετίζονται με συστηματική φλεγμονή, η IVIg μπορεί να δράσει μέσω παρέχοντας στον ασθενή μια δεξαμενή προστατευτικών αντισωμάτων, και προωθώντας την ανοσολογική ρύθμιση. Η ανοσολογική ρύθμιση λαμβάνει χώρα μέσω πολλαπλών οδών, επηρεάζοντας τη διαφοροποίηση των T-κυττάρων και την εξουδετέρωση των επιβλαβών αυτοαντισωμάτων. Μελέτες σχετικά με το SARS έχουν υποδείξει ορισμένες ευεργετικές επιδράσεις της θεραπείας με IVIg. Σε μια μελέτη των *Wang et al.* η θεραπεία με IVIg σε SARS πάσχοντες ασθενείς με σοβαρή λευκοπενία και θρομβοπενία βελτίωσε τον αριθμό των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων. Η θεραπεία με IVIg εμπλουτισμένο με IgM έχει έδειξε κάποιο όφελος σε περιπτώσεις SARS που δεν είχαν ανταποκριθεί στα κορτικοστεροειδή ή θεραπεία με ριμπαβιρίνη. Παρ' όλα αυτά, μια συστηματική ανα-

σκόπηση της στρατηγικής θεραπείας στο SARS κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, συνολικά, το αποτέλεσμα της IVIg στη θεραπεία SARS δεν ήταν πειστικά.

Μια πολυκεντρική μελέτη από τους *Shao L. Mohamed Khosroshahi et al.* με έμφαση στην ανοσοθεραπεία με IVIg στην Covid-19, παρείχε πολύτιμες πληροφορίες από την άποψη αυτή. Με βάση τις αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε περισσότερους από 300 ασθενείς, οι *Shao et al.* ανέφεραν ότι η υψηλή δόση IVIg μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση εάν χορηγηθεί στην πρόωμη φάση της νόσου. Μια αναδρομική μελέτη από τους *Xie et. al* υποστήριξε επίσης τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της IVIg εάν χορηγηθεί σε πρώιμα στάδια. Μια άλλη έκθεση κατέδειξε ότι η βραχυπρόθεσμη χορήγηση μέτριας δόσης κορτικοστεροειδών συν IVIg (20 g/ημέρα) μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με Covid-19 που δεν είχαν ανταποκριθεί σε θεραπεία χαμηλής δόσης. Σε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των *Sakoulas et al*, οι ερευνητές συνδύασαν τη θεραπεία IVIg με μεθυλπρεδνιζολόνη. Ενώ η επίδραση της συνδυασμένης θεραπείας ήταν θετική, το θεραπευτικό αποτέλεσμα του IVIg είναι δύσκολο να εκτιμηθεί σε αυτή τη μελέτη λόγω της συνδυασμού με τα κορτικοστεροειδή.

Μια άλλη μελέτη συνδύασε την IVIg με το Anakinra, έναν ανασυνδυασμένο τροποποιημένο ανταγωνιστή του υποδοχέα IL1. Εκτός από τα αναπνευστικά προβλήματα, τα αυτοάνοσα και φλεγμονώδη ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των παιδιατρικών φλεγμονωδών πολυσυστηματικών ασθενειών τύπου Kawasaki σύνδρομο, το σύνδρομο Guillain-Barre και η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα έχουν συσχετιστεί με τη λοίμωξη SARS-CoV-2. Θεραπεία IVIg μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε αυτές τις καταστάσεις. Ένας αριθμός κλινικών δοκιμών φάσης II, III και IV (NCT04500067, NCT04411667, NCT04480424, NCT04432324, NCT04350580, NCT04400058, NCT04261426 και NCT04403269) που αποσκοπούν στην αξιολόγηση IVIg στο Covid-19 βρίσκονται σε εξέλιξη. Μέχρι να υπάρξουν περαιτέρω πληροφορίες διαθέσιμες, φαίνεται ότι οι βαρέως πάσχοντες ασθενείς θα πρέπει να έχουν προτεραιότητα σε να λαμβάνουν IVIg, δεδομένης της περιορισμένης προσφοράς του. Συνδυασμός της θεραπείας με IVIg με στοχευμένες ανοσοθεραπείες IL6 και IL1 θα πρέπει επίσης να εξεταστεί σε αυτούς τους ασθενείς.

3.13.6.4. BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*)

Το εμβόλιο BCG που χρησιμοποιείται έναντι του *Mycobacterium tuberculosis*, φαίνεται να εμφανίζει μια γενικότερη ευεργετική επίδραση πάνω στο ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου. Αναλύσεις που έγιναν σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. σε μονοκύτταρα και μακροφάγα) έδειξαν ότι μετά τον εμβολιασμό με BCG τα κύτταρα αυτά εμφανίζονται να παράγουν με αυξητική τάση TNF α , IL1 β και IL6, απέναντι σε παθογόνα που δεν έχουν σχέση με τα μυκοβακτηρίδια, ενώ ταυτόχρονα εκφράζουν υψηλότερα επίπεδα PRRs, συμπεριλαμβανομένου του TLR4 και του υποδοχέα μαννόζης. Άλλες μελέτες ότι στα κύτταρα αυτά εμφανίζονται επιγενετικές μεταβολές μετά τον εμβολιασμό με BCG. Αυτές οι επιγενετικές αλλαγές πι-

στεύεται ότι υποκρύπτουν έναν ιδιαίτερο τύπο έμφυτης ανοσολογικής μνήμης και ορισμένοι συγγραφείς έχουν χρησιμοποιήσει τη φράση "εκπαιδευμένη ανοσία" για να αναφερθούν σε αυτές τις αλλαγές. Η συσχέτιση της πιθανότητας το εμβόλιο με BCG να δρα προστατευτικά έναντι της νόσου Covid-19 έχει κάνει την εμφάνιση της σε αναφορές οι οποίες χρησιμοποιούν επιδημιολογικά δεδομένα. Στις αναφορές αυτές η έκταση εμβολιασμού με BCG σε σχέση με την θνησιμότητα από νόσο Covid-19 έχει θετικό πρόσημο (μειωμένη θνησιμότητα). Για την εξακρίβωση των στοιχείων αυτών κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε εξέλιξη (NCT04328441, NCT04379336 και NCT04327206).

3.13.6.5 Θεραπεία με βλαστοκύτταρα

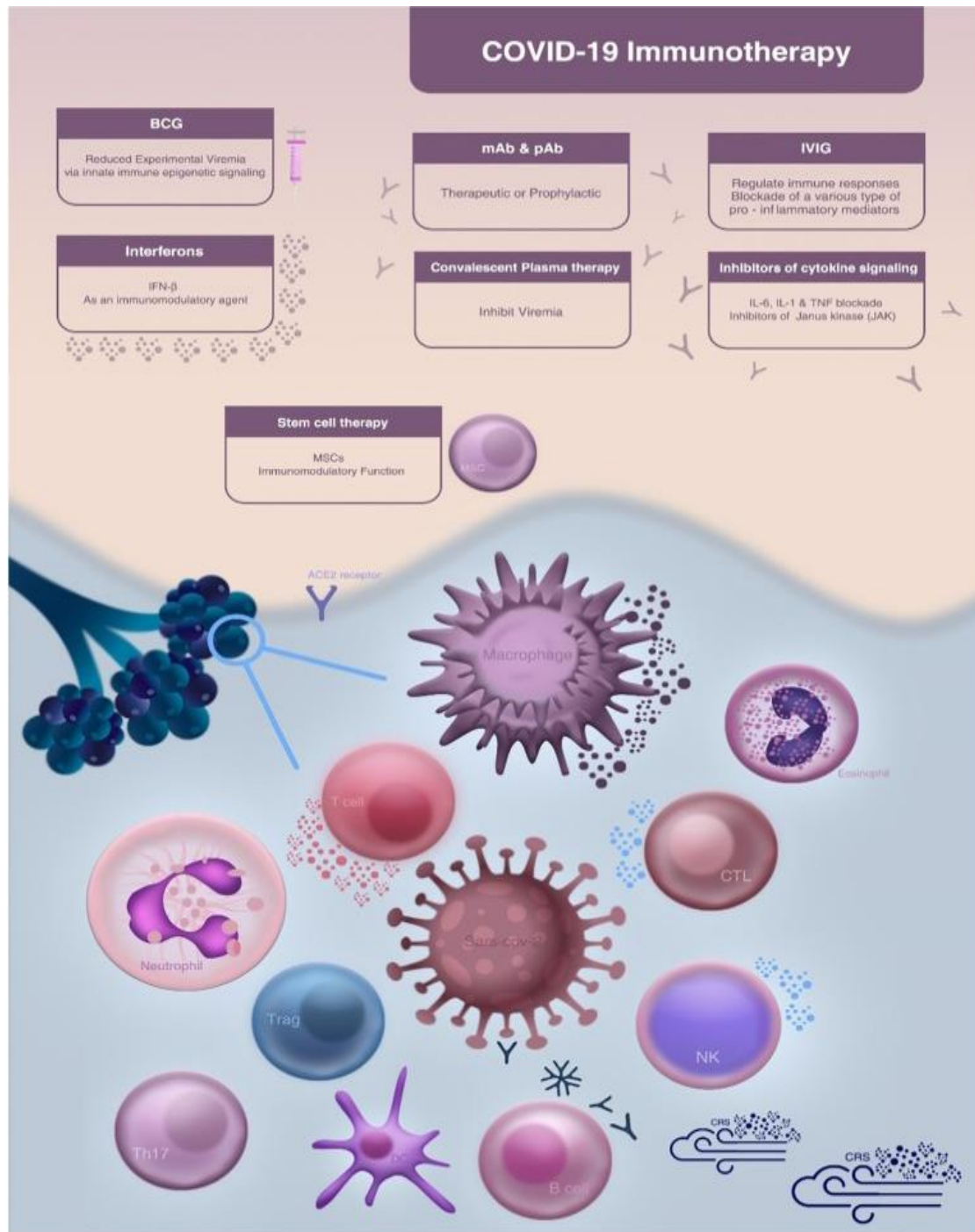
Τα μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα (MSCs) είναι γνωστό ότι διαθέτουν ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και τα κύτταρα αυτά είναι στο πεδίο της έρευνας έναντι λοιμωδών αλλά και μη λοιμωδών νοσημάτων. Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη χρήση MSC απέναντι στη νόσο Covid-19. Η μελέτη των *Leng et al.* αναφέρεται σε επτά περιπτώσεις ασθενών με νόσο Covid-19 (εκ των οποίων τέσσερις σε σοβαρή κατάσταση και ένας με βαριά νόσο) οι οποίοι έλαβαν ενδοφλέβιες ενέσεις με MSC. Τρεις σοβαρές περιπτώσεις Covid-19 περιπτώσεις έλαβαν placebo και χρησίμευσαν ως μάρτυρες. Σε χρονικό διάστημα 2-4 ημερών μετά την ενδοφλέβια έγχυση, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MSC εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα PO₂ τα οποία συνοδεύονταν και από κλινική βελτίωση. Παρατηρήθηκε αύξηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα, μείωση των λευκοκυττάρων προφλεγμονώδους φαινότυπου και μείωση της CRP (3-6 ημέρες). Είναι αξιοσημείωτο ότι αναλύσεις έδειξαν ότι τα κύτταρα αυτά δεν εξέφραζαν ACE2 ή TMPRSS2 κάνοντας την μόλυνση των κυττάρων αυτών από τον ιό ανέφικτη. Σε μια άλλη μελέτη των *Liang et al.* ένας ασθενής σε κρίσιμη κατάσταση με Covid-19 παρουσίασε κλινική και ακτινολογική βελτίωση μετά τη χορήγηση μεσεγγυματικών βλαστικών κυττάρων από ομφάλιο λώρο. Οι κλινικές δοκιμές φάσης I και II είναι βρίσκονται σε εξέλιξη για την περαιτέρω αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας με MSC σε Covid-19 (NCT04288102, NCT04339660).

3.13.6.6 Αναστολείς της σηματοδότησης των κυτταροκινών

Όπως έχει αναφερθεί ένας επιβαρυντικός παράγοντας της νόσου Covid-19 είναι και η καταγίδα κυτταροκινών που συμβαίνει μετά την είσοδο του ιού στο σώμα. Αυτό αποτέλεσε και τη βάση για την προσέγγιση που θεωρεί ότι η αναστολή των σηματοδοτικών μονοπατιών των προφλεγμονωδών κυτταροκινών μπορεί να έχει θεραπευτική αξία. Για το σκοπό αυτό ένας αριθμός φαρμακευτικών ουσιών με γνωστή δράση στην αναστολή της σηματοδότησης εξετάζεται. Ανάμεσα τους η Tocilizumab (τοσιλιζουμάμπη), μια ουσία που αναστέλλει τον υποδοχέα της IL6, και αποτελεί εγκεκριμένο φάρμακο για την θεραπεία, ανάμεσα σε άλλα, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αρχικά υπήρξαν αναφορές για την χρησιμότητα της Tocilizumab σε ασθενείς με νό-

σο Covid-19, οι οποίες ακολουθήθηκαν από μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών. Στην εργασία των *Sciascia et. al* μελετήθηκαν 63 σοβαρές περιπτώσεις με νόσο Covid-19 στους οποίους χορηγήθηκε Tocilizumab. Συλλέχθηκαν δεδομένα που αφορούσαν χρονικό διάστημα δύο εβδομάδων και τα οποία έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στις τιμές PO₂ του αίματος, στην τιμή της CRP, τη φερριτίνη και στα επίπεδα των δ-διμερών των ασθενών. Η θεραπεία αύξησε επίσης τη συνολική πιθανότητα επιβίωσης των ασθενών.

Σε μια άλλη μελέτη από τους *Toniati et al.* χορηγήθηκε σε 100 ασθενείς νοσούντες από Covid-19 με ενδοφλέβια έγχυση η Tocilizumab. Σε ένα διάστημα 10 ημερών, 77 ασθενείς βελτίωσαν την κλινική τους εικόνα ή σταθεροποιήθηκαν. Από αυτούς, 66 ασθενείς εμφάνισαν κάθαρση της διάχυτης αμφίπλευρης θολερότητας στους πνεύμονες. Διεξήχθησαν και άλλες μελέτες με κοινό παρονομαστή την βελτίωση των ασθενών και την μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς με σοβαρή έως κρίσιμη νόσο Covid-19. Υπάρχουν και άλλοι αναστολείς της σηματοδότησης των κυτταροκινών που εξετάζονται όπως η ουσία Anakinra (μια τροποποιημένη έκδοση του ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1) και η Baricitinib (ένας αναστολέας της AAK1-AP2 associated protein kinase 1 η οποία είναι ένας ρυθμιστή της ενδοκυττάρωσης με τη μεσολάβηση υποδοχέα) με αποτελέσματα παρόμοια με της Tocilizumab. (*Mohamed Khosroshahi et al., 2021*)



Εικόνα 32. Πιθανές θεραπευτικές προσεγγίσεις κατά τον SARS-CoV-2. Η ανοσοθεραπεία είναι η θεραπευτική επιλογή παρέμβασης κατά τον SARS-CoV-2 και οι κύριες μέθοδοι όπως η χρήση IVIG, θεραπεία με πλάσμα ανάρρωσης, mAbs, pAb και κυτταρική θεραπεία έχουν βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μόλυνση από Covid-19. (Mohamed Khosroshahi et al., 2021 - International Immunopharmacology)

3.14 Προτεινόμενες Θεραπείες για τη νόσο Covid-19

3.14.1 Αντιϊικοί παράγοντες

Στο πλαίσιο της αναζήτησης φαρμακευτικών ουσιών, γνωστών και μη, μια κατηγορία φαρμάκων που δοκιμάζονται είναι και κάποιες αντιϊκές ουσίες γνωστές για την δράση τους πάνω σε άλλες ιϊκές λοιμώξεις. Ανάμεσα τους είναι η λοπιναβίρη/ριτοναβίρη που χρησιμοποιήθηκε σε ασθενείς σε πρώιμα στάδια της νόσου, με όχι σοβαρά συμπτώματα και που ήταν σε κλινική κατάσταση αντιμετωπίσιμη στο σπίτι και όχι σε κάποια υγειονομική μονάδα. Μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοικτή μελέτη των *Cao et al.* με χορήγηση από το στόμα Lopinavir-ritonavir σε 199 ασθενείς με σοβαρή νόσο Covid-19 (με κριτήριο να είχαν SaO₂ ≤ 94% και PaO₂/FiO₂ < 300 mm Hg). Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία στο να λάβουν λοπιναβίρη-ριτοναβίρη επιπλέον της συνήθους θεραπείας με την ομάδα ελέγχου που αποτελούνταν από 100 ασθενείς να λαμβάνουν μόνο την τυπική θεραπεία. Η συμπληρωματική χορήγηση λοπιναβίρης-ριτοναβίρης δεν συσχετίστηκε με σημαντική κλινική βελτίωση σε σύγκριση με την συνηθισμένη θεραπεία. (*Stasi et al., 2020*)

3.14.1.1 Remdesivir

Η Remdesivir (ρεμδεσιβίρη) που έχει χρησιμοποιηθεί παλαιότερα στην επιδημία του ιού Έμπολα, δοκιμάζεται και τώρα έναντι της μέτριας και σοβαρής νόσου Covid-19. Σε μελέτη των *Grein et al. (2020)* σε σύνολο 61 ασθενών με σοβαρή νόσο περιεγράφη κλινική βελτίωση σε 36 από τους 53 ασθενείς (68%) στους οποίους ήταν δυνατή η ανάλυση των δεδομένων (7 ασθενείς δεν παρείχαν κανένα μεταθεραπευτικό δεδομένο και 1 είχε σφάλμα δοσολογίας). Τριάντα ασθενείς (57%) υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό και τέσσερα (8%) έλαβαν εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη. Οι ασθενείς που έλαβαν επεμβατικό αερισμό ήταν περισσότεροι, κυρίως άνδρες, με μεγαλύτερα ποσοστά συννοσηρότητας και μεγαλύτερες τιμές Alt και Crea. Παρά τον μικρό αριθμό ασθενών της μελέτης το συμπέρασμα ήταν ότι η ρεμδεσιβίρη μπορεί να προσφέρει θεραπευτικά πλεονεκτήματα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο Covid-19. Σε μια άλλη μελέτη των *Goldman et al. (2020)* με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών οι συγγραφείς αναφέρουν ότι τα αποτελέσματα δεν παρουσίασαν μεγάλη διαφορά σε αποτελεσματικότητα μεταξύ δύο κύκλων (5 και 10 ημερών) ενδοφλέβιας χορήγησης ρεμδεσιβίρης σε ασθενείς με σοβαρή νόσο και οι οποίοι απαιτούσαν υποστήριξη με μηχανικό αερισμό. Στη μελέτη των *Beigel et al. (2020)* παρουσιάστηκαν δεδομένα για 1059 ασθενείς (σε 538 χορηγήθηκε ρεμδεσιβίρη και σε 521 placebo). Οι ασθενείς της μελέτης (64,3% άνδρες) αυτής είχαν μέση ηλικία τα 58,9 έτη. Ο μέσος χρόνος νοσηλείας των ασθενών που έλαβαν remdesivir ήταν 11 ημέρες (με θνησιμότητα 7,1%) έναντι 15 ημερών της άλλης ομάδας (με θνησιμότητα 11,9%). Φαίνεται ότι το γενικότερο συμπέρασμα αυτών αλλά και άλλων μελετών είναι ότι η Remdesivir φαίνεται να συντομεύει τους χρόνους ανάρρωσης και προτείνεται η χορήγηση της να γίνεται πριν εξελιχθεί η νόσος σε κατάσταση που απαιτεί μηχανικό αερισμό. (*Stasi et al., 2020*)

3.14.2 Νέα μόρια

Πέρα από τα ήδη γνωστά φαρμακευτικά μόρια στη μάχη έναντι της νόσου Covid-19 ήρθαν να προστεθούν και νέες προτάσεις. Οι *Dai et al. (2020)* ανέπτυξαν 2 μόρια τα α 11α και 11β τα οποία μπορούσαν να αποκλείσουν την πρωτεάση που επιτρέπει τον πολλαπλασιασμό του SARS-CoV-2. Η ανασταλτική δράση του ενζύμου αξιολογήθηκε σε κυτταρικές καλλιέργειες *in vitro*. Και τα δύο μόρια έδειξαν ικανοποιητική δραστηριότητα κατά του SARS-CoV-2 σε κυτταρικές καλλιέργειες, με την κυτταροτοξικότητα να μην είναι σημαντική. Η δράση των μορίων 11α και 11β ανιχνεύθηκε με την χρήση ανοσοφθορισμού και RT-PCR και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα 11α και 11β είχαν αποδεκτή αντιϊκή δράση στον SARS-CoV-2. Χρησιμοποιώντας πειράματα σε ζώα εκτιμήθηκαν και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες (χρόνος ημιζωής, ρυθμός κάθαρσης κ.α.) των μορίων αυτών ενώ μια μελέτη τοξικότητας *in vivo*, σε ζώα, δεν κατέδειξε προφανή τοξικότητα θέτοντας το μόριο 11α ως έναν καλό υποψήφιο για κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. (*Stasi et al., 2020*)

3.14.3 Ανοσοτροποποιητικά φάρμακα

3.14.3.1 Χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη

Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη είναι φάρμακα με αντιϊκή - αντιφλεγμονώδη αλλά και ανοσοτροποποιητική δράση. Όπως και στην περίπτωση άλλων φαρμακευτικών ουσιών η αμινοχολική χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη, που χρησιμοποιούνται ευρέως για θεραπεία της ελονοσίας και των ρευματικών παθήσεων, χρησιμοποιήθηκαν έναντι της νόσου Covid-19. Μια διεθνής πολυκεντρική μελέτη, η οποία στη συνέχεια αποσύρθηκε (*Mehra et al., 2020*), διερεύνησε τη χρήση υδροξυχλωροκίνης ή χλωροκίνης με ή χωρίς μακρολίδια (αζιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη, τα οποία είναι αντιβιοτικά με ανοσοτροποποιητικές και αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις) για την θεραπεία του Covid-19. Η μελέτη έλαβε χώρα σε 671 νοσοκομεία (αφορούσε 96.032 ασθενείς με μέση ηλικία τα 53,8 έτη εκ των οποίων 46,3% γυναίκες) από όλο τον κόσμο. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι κάθε φαρμακολογικό σχήμα (χλωροκίνη ή υδροξυχλωροκίνη μόνο ή συνδυασμό τους με μια μακρολίδη) σχετίζονταν με αυξημένο – κλινικά σημαντικό - κίνδυνο εμφάνισης κοιλιακών αρρυθμιών και ενδονοσοκομειακού θανάτου. Το αποτέλεσμα αυτό συσχετίστηκε με την καρδιαγγειακή τοξικότητα της χλωροκίνης και της υδροξυχλωροκίνης. Η τάση αυτή είναι μεγαλύτερη σε άτομα με καρδιαγγειακά προβλήματα και τραυματισμούς της καρδιάς. Δεδομένου ότι πρόκειται για μελέτη παρατήρησης, οι συγγραφείς επισημαίνουν την παρουσία πολυάριθμων προκαταλήψεων. Ωστόσο, η αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι οι θεραπείες αυτές δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται εκτός κλινικών δοκιμών και ότι απαιτούν "επείγουσα" επιβεβαίωση μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Στις 17 Ιουνίου 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ανακοίνωσε ότι η εξέταση της χρησιμότητας της υδροξυχλωροκίνης ως αποτελεσματικής θεραπείας για τη νόσο Covid-19 διακόπτεται (WHO, 2020). Στις 23 Απριλίου 2020, η AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) είχε ήδη δημοσιεύσει ανακοίνωση του Ευρωπαϊκού

Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) η οποία επιστούσε την προσοχή στον κίνδυνο σοβαρών παρενεργειών από τη χρήση της χλωροκίνης και της υδροξυχλωροκίνης σε θεραπεία ασθενών με Covid-19 με πιθανή επιδείνωση αν συνδυαστεί και με το αντιβιοτικό αζιθρομυκίνη, Τον Μάιο του 2020 αναστέλλεται από την AIFA η άδεια κυκλοφορίας για την χρήση χλωροκίνης και υδροξυχλωροκίνης ως θεραπεία για την νόσο Covid-19 εκτός εγκεκριμένων κλινικών δοκιμών. (Stasi *et al.*, 2020)

3.14.4 Αντιπηκτικά

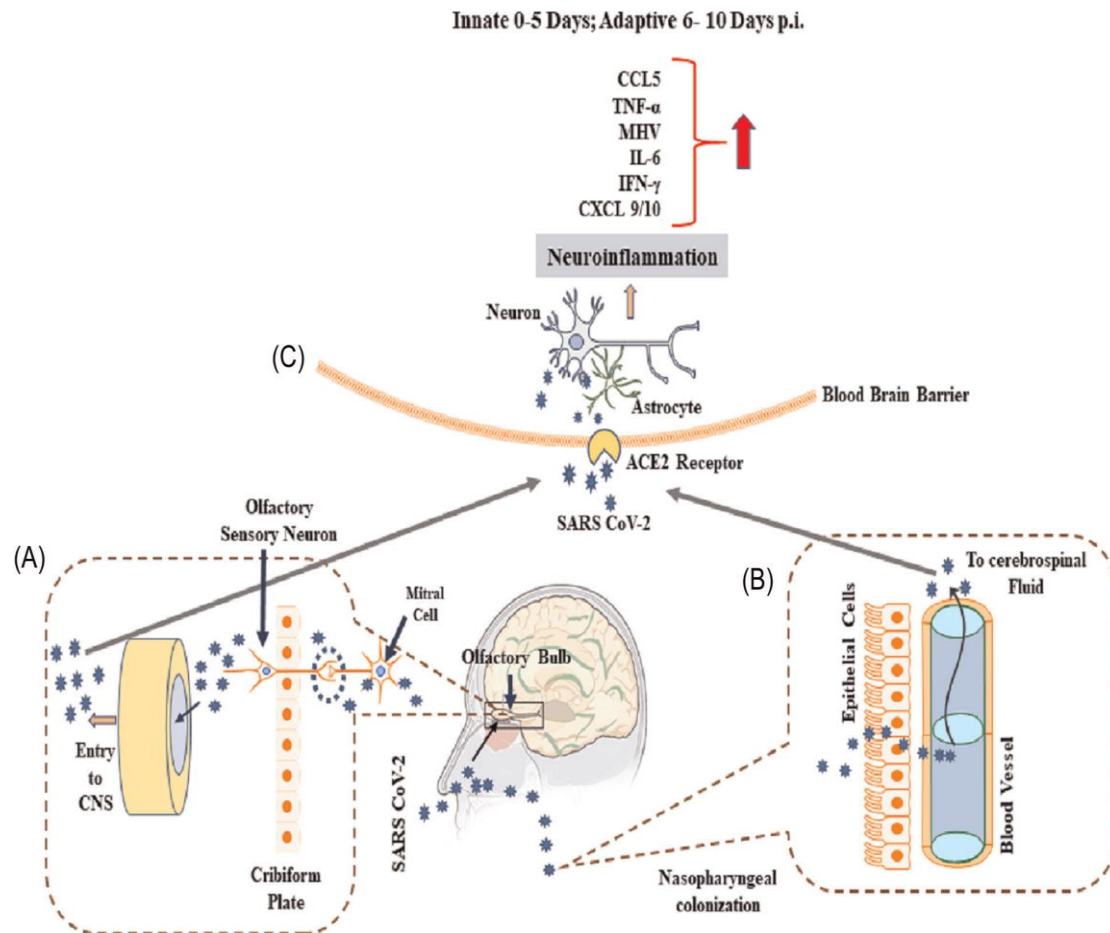
Κατά την εξέλιξη επί τα χείρω της νόσου Covid-19, παρατηρήθηκαν μια σειρά από παθολογικές αλλοιώσεις σε δείκτες που αντανακλούσαν την πηκτική και φλεγμονώδη κατάσταση των ασθενών. Έτσι εμφανίστηκε αύξηση των τιμών των δ-διμερών, κατανάλωση παραγόντων πήξης, θρομβοπενία κ.λπ. Προτάθηκε λοιπόν η χρήση φαρμακευτικών ουσιών που στόχο θα είχαν να περιορίσουν την υπερβολική φλεγμονή και τις συνέπειες της. Ένα από τα φαρμακευτικά αυτά μόρια ήταν και οι ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH) οι οποίες είναι γνωστές για τις αντιπηκτικές τους ιδιότητες (Agenzia Italiana del Farmaco, 2020 a). Δεν πρόκειται για συγκεκριμένο φάρμακο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των ασθενών με Covid-19 αλλά για πρόταση που μπορεί να βοηθήσει στην κατεύθυνση της αντιμετώπισης αυτής της παθολογίας. Μια αναδρομική ανάλυση (Tang *et al.*, 2020) σε 415 περιπτώσεις ασθενών με σοβαρή πνευμονία Covid-19 στο νοσοκομείο της Wuhan, σε ασθενείς με διαπιστωμένη ενεργοποίηση της πήξης, η χορήγηση της ηπαρίνης για διάστημα τουλάχιστον 7 ημέρες μπορούσε να οδηγήσει σε πλεονέκτημα όσον αφορά την επιβίωση. Η LMWH μπορεί να χρησιμοποιηθεί στο αρχικό στάδιο της νόσου όταν υπάρχει πνευμονία (για να προφυλαχθεί ο ασθενής από φλεβική θρομβοεμβολή αφού υποφέρει από υποκινητικότητα ως αποτέλεσμα της κατάκλισης), ή σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου (σε νοσηλεύομενους ασθενείς με θρομβωτικά φαινόμενα από την πνευμονική κυκλοφορία ως συνέπεια της υπερφλεγμονής). (Stasi *et al.*, 2020)

3.15 Covid-19 και επιπλοκές σε όργανα - συστήματα

3.15.1 Νευρικό σύστημα

Η υψηλή ομολογία που εμφανίζει ο ιός SARS-CoV-2 με τους κοροναϊούς SARS και MERS και η τεκμηριωμένη μεγαλύτερη μεταδοτικότητα του έναντι των άλλων δύο ιών υποδηλώνουν την ικανότητα του ιού αυτού να εισέλθει και να μολύνει το νευρικό σύστημα του ανθρώπου. Για τις πιθανές οδούς διείσδυσης προτείνεται ότι αυτό μπορεί να γίνει είτε μέσω του αίματος είτε μέσω των περιφερικών νεύρων. Στην πρώτη περίπτωση ο ιός εισέρχεται στα λευκοκύτταρα και κατόπιν στην κυκλοφορία του αίματος ή εναλλακτικά εισέρχεται στο αίμα μέσω των βλεννογόνων. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (Blood-Brain Barrier / BBB) είναι ένα εξαιρετικά επιλεκτικό ημιπερατό όριο ενδοθηλιακών κυττάρων που εμποδίζει τη μη επιλεκτική διέλευση διαλυμένων ουσιών από το κυκλοφορούν αίμα στο εξωκυττάριο υγρό του κε-

ντρικού νευρικού συστήματος, όπου βρίσκονται οι νευρώνες. Υπάρχει ένας ικανός αριθμός ιών οι οποίοι είναι σε θέση να παραβιάσουν αυτόν τον φραγμό όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις φλεγμονής ή ανοσοκαταστολής. Μελέτες δείχνουν ότι η εξάπλωση των κοροναϊών, μέσω της αναπνευστικής οδού, στο ΚΝΣ συμβαίνει μέσω οπισθοδρομικής αξονικής μεταφοράς από τα περιφερικά νεύρα, όπως το οσφρητικό νεύρο ή μέσω της αιματογενούς οδού (εικόνα 33).



Εικόνα 33. Πιθανές οδοί εισόδου του SARS-CoV-2 στον εγκέφαλο. (A) Περιγράφει την είσοδο του SARS-CoV-2 από το ρινικό επιθήλιο στον οσφρητικό βολβό που εισέρχεται στο ΚΝΣ. (B) Εξηγεί την είσοδο του SARS-CoV-2 από τη ρινοφαρυγγική περιοχή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, αποκτώντας έτσι πρόσβαση στο ΚΝΣ. (Γ) Περιγράφει τη δέσμευση του SARS-CoV-2 στους υποδοχείς ACE-2 στα ενδοθηλιακά κύτταρα του BBB εισβάλλοντας έτσι στο ΚΝΣ και διεγείροντας την καταγίδα κυτταροκίνης με τη δέσμευση στους υποδοχείς ACE-2 στα γλοιακά κύτταρα και τους νευρώνες. {ACE-2, μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγιοτενσίνης - BBB, αιματοεγκεφαλικός φραγμός - ΚΝΣ, κεντρικό νευρικό σύστημα - Covid-19, νόσος των κοροναϊών 2019 - SARS-CoV-2, κοροναϊός 2 του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου.} (Mahalakshmi et al., 2020 - Immunity, Inflammation and Disease)

Η μελέτη σε εγκεφάλους ασθενών που έπασχαν από σκλήρυνση κατά πλάκας έδειξε την παρουσία αντισωμάτων έναντι του κοροναϊού. Ο εντοπισμός αντιγόνου και RNA του κοροναϊού σε ενεργές απομυελινωτικές πλάκες υποδηλώνει επίσης την πι-

θανή εμπλοκή των κοροναϊών στην αιτιολογία και την παθογένεια και άλλων νευρολογικών νοσημάτων όπως η σπονδυλαρθρίτιδα. Σύμφωνα με μια μελέτη των *Mahalakshmi et al.* η νευροϊκότητα του κοροναϊού φαίνεται να εξαρτάται από την ικανότητά του να επάγει προφλεγμονώδη σήματα από τα κύτταρα του εγκεφάλου προκειμένου να στρατολογήσει φλεγμονώδη κύτταρα που παράγονται στο αίμα. Η πρόσβαση του SARS-CoV-2 στο αγγειακό σύστημα του εγκεφάλου μέσω της γενικής κυκλοφορίας, πιθανολογείται ότι πραγματοποιείται με την διαπέραση, από τον ιό, του BBB και τον επηρεασμό του παρεγχύματος. Η μελέτη των *Warren-Gash et al.* έχει δείξει τον κίνδυνο πρόκλησης εγκεφαλικού επεισοδίου σε περιπτώσεις λοιμώξεων από αναπνευστικούς ιούς. Πιθανές αιτίες του εγκεφαλικού επεισοδίου που μπορεί να προκαλέσει ο SARS-CoV-2 μπορεί να είναι η φλεγμονή που προκαλείται από θρομβοεμβολικά επεισόδια σε φλέβες και αρτηρίες, η DIC (Disseminated intravascular coagulation - διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη) και η υποξία.

Η μόλυνση και ο επηρεασμός του νευρικού συστήματος του ανθρώπου από τους κοροναϊούς φαίνεται να έχει και συμμετοχή και σε νευροεκφυλιστικές επιπλοκές. Οι πρωτεάσες του ξενιστή των κοροναϊών, εκ των οποίων αρκετές από αυτές έχουν ενεργό ρόλο στην παθογένεια διαφόρων νευροεκφυλιστικών νοσημάτων (π.χ. φουρίνη, θρυψίνη, οι κυτταρικές επιφανειακές διαμεμβρανικές πρωτεάσες κ.α.) φαίνεται να αποτελούν στόχο των ιών αυτών. Για παράδειγμα μια πρωτεάση που παίζει σημαντικό ρόλο στην αποικοδόμηση νευρωνικών πρωτεϊνών (όπως η α-συνουκλεΐνη και η χαντινγκτίνη) είναι η κατεψίνη D. Έτσι η τροποποίηση της πρωτεάσης αυτής η οποία θα οδηγούσε σε μη φυσιολογική αποικοδόμηση των νευρωνικών πρωτεϊνών θα είχε σαν αποτέλεσμα την συσσώρευση αυτών των πρωτεϊνών, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η νόσος του Πάρκινσον (PD) και η νόσος Alzheimer (AD). Τέλος μια παράπλευρη αλλά καθόλου αμελητέα επίπτωση της λοίμωξης του εγκεφάλου από τον ιό SARS-CoV-2 είναι και οι διαταραχές στην ψυχική υγεία των ασθενών με νόσο Covid-19. Μελέτες καταδεικνύουν πως η μόλυνση του ΚΝΣ ή των νεύρων που συνδέουν τους περιφερικούς ιστούς συνοδεύεται και από αύξηση των συμπτωμάτων όπως το άγχος και η κατάθλιψη συνεπικουρούμενοι και από τις ιδιαίτερες συνθήκες περιορισμών που επιβλήθηκαν με την πανδημία. (*Mahalakshmi et al., 2020*)

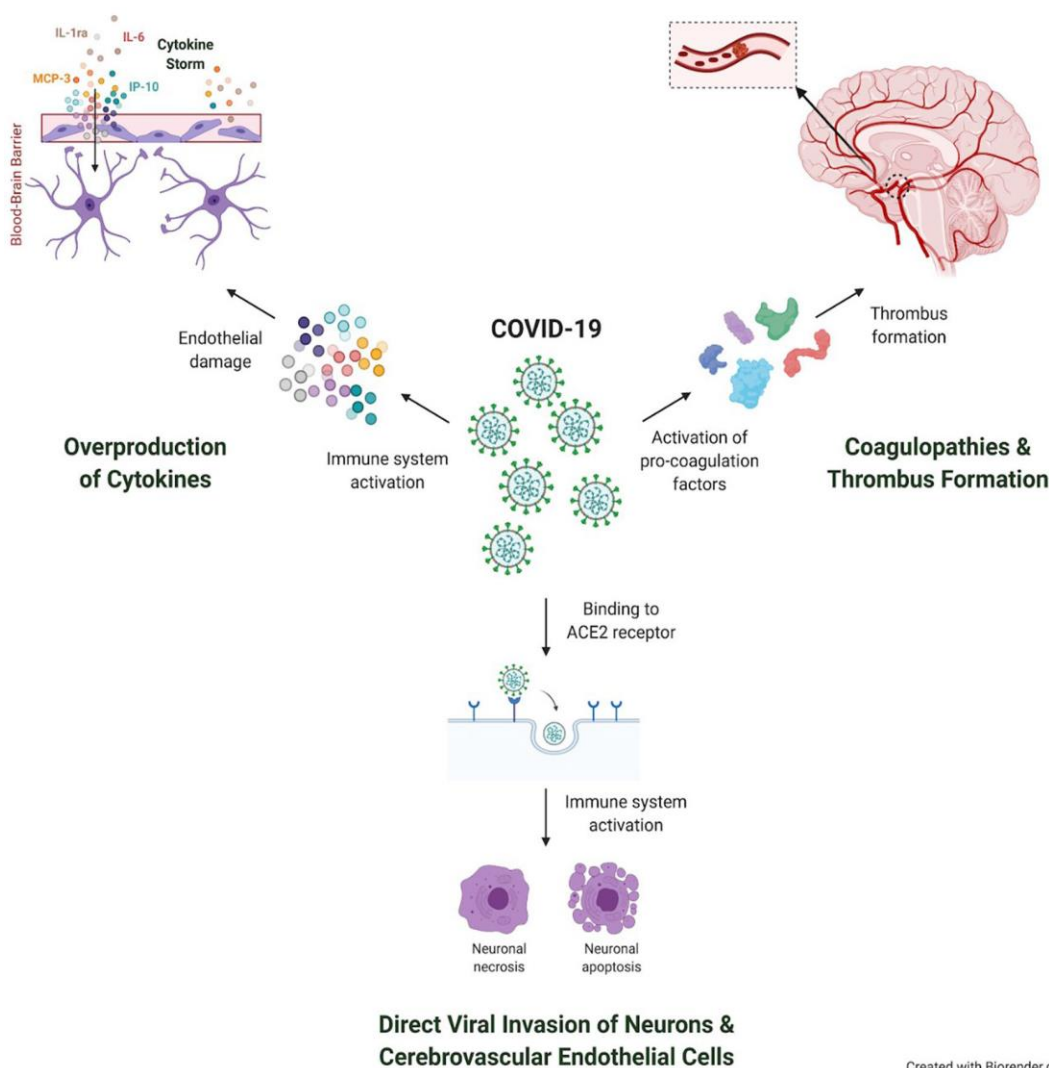
Ο ιός SARS-CoV-2 είναι, σύμφωνα με τις έως τώρα μελέτες και έρευνες, υπεύθυνος για μια σειρά νευρολογικών επιπλοκών μέσω άμεσου ή έμμεσου νευροτροπισμού. Χαρακτηριστικά συνήθεις νευρολογικές επιπλοκές σε ασθενείς με νόσο Covid-19 αποτελούν η οξεία εγκεφαλοπάθεια (παρουσιάζεται με διαταραγμένη νοητική κατάσταση), οι οξείες εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις (εμφανίζονται με εστιακή κινητική, αισθητική, ή διαταραχή της ομιλίας, οξύ αιμορραγικό ή ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο), οι λοιμώξεις του ΚΝΣ (εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα), οι νευρομυϊκές διαταραχές {παρουσιάζονται κυρίως με μυαλγίες, (εδώ πρέπει να εντάξουμε και την πολυνευροπάθεια και μυοπάθεια κρίσιμης νόσου ιδίως σε ασθενείς των ΜΕΘ με αναφερόμενη συχνότητα εμφάνισης 33%. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν υπάρξει οριστικές αναφορές οποιασδήποτε από τις δύο διαταραχές σε ασθενείς με Covid-19. Σε αυτές τις επιπλοκές έρχεται να προστεθεί και ένα αναδυόμενο νέο σύνδρομο που έχει ονομα-

στεί Νευρολογικό Σύνδρομο μετά τη Νόσο Covid-19 (Post CoViD Neurological Syndrome) με χαρακτηριστικά όπως η παρατεταμένη μυϊκή αδυναμία αλλά και άλλες μορφές μυοπάθειας που επίσης είχαν αναφερθεί και σε λοιμώξεις με τους ιούς SARS και MERS. Ο αριθμός των δημοσιεύσεων που αναφέρουν τις PCNS νευρολογικές επιπλοκές έχει αυξητική τάση, με τις επιπλοκές αυτές να εκτείνονται από διαφορετικού βαθμού σοβαρότητας κατάθλιψης, διαταραχής του ύπνου και άγχους, ζάλης, πονοκεφάλων, μέχρι και συμπτώματα σοβαρής διαταραχής μετατραυματικού στρες (PTSD) σε συμπτωματικούς αλλά και ασυμπτωματικούς ασθενείς. (*Hassett et al., 2020* - *Wijeratne and Crewther, 2020*)

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει σε ότι αφορά την λοίμωξη των παιδιών με τον ιό SARS-CoV-2. Από τις έως τώρα μελέτες φαίνεται ότι η ασθένεια αυτή επηρεάζει ενήλικες και παιδιά με διαφορετικό τρόπο. Εν μέρει η διαφορά αυτή μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός ότι τα παιδιά εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά συννοσηροτήτων και στο ότι σε γενικά πλαίσια η πορεία της πνευμονικής νόσου είναι πιο ήπια. Δεδομένου ωστόσο του γεγονότος ότι το νευρικό σύστημα των παιδιών είναι υπό ανάπτυξη, με πιθανή διαφορετική έκφραση των στόχων των κυτταρικών υποδοχέων με την πάροδο του χρόνου, η πιθανότητα ευαισθησίας στους μηχανισμούς νευρολογικής βλάβης σχετιζόμενης με τη νόσο Covid-19 είναι υπαρκτός κίνδυνος. Στην σοβαρή παιδική νόσο Covid-19 το χαρακτηριστικό φαίνεται να είναι μια ανοσοδιαμεσολαβούμενη φλεγμονώδη αντίδραση, ενώ στον ενήλικο πληθυσμό φαίνεται να επικρατεί η πνευμονική νόσος. Δεδομένα από μελέτες εμφανίζονται να το υποστηρίζουν αυτό: τα δύο τρίτα των ασθενών στις μελέτες αυτές με νευρολογικές επιπλοκές είχαν θετικό αντίσωμα για τον SARS-COV-2 (είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με εξέταση PCR), ενώ τα δύο τρίτα των ασθενών χωρίς νευρολογικές εκδηλώσεις είχαν μόνο θετική εξέταση PCR, η οποία είναι πιθανότατα περισσότερο ενδεικτική της ενεργού λοίμωξης. Φαίνεται ότι η μελέτη των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων στην νευροανάπτυξη των παιδιών μετά την λοίμωξη από τον ιό SARS-COV-2 οφείλει να είναι ένας από τους επόμενους στόχους της επιστημονικής κοινότητας. Το χρονοδιάγραμμα της εμφάνισης αυτών των επιπλοκών καθώς και του βαθμού της σοβαρότητάς τους παραμένει άγνωστο κυρίως λόγω της σχετικά μικρής γνώσης που διαθέτουμε για την Covid-19 λοίμωξη. (*Lin et al., 2021*)

Λόγω των εκτάκτων συνθηκών που δημιούργησε η πανδημία της νόσου Covid-19 κατηγορίες ασθενών με χρόνια νοσήματα στερήθηκαν της πρόσβασης σε υγειονομικές δομές, μεταξύ αυτών και ασθενείς με ασθενείς με οξείες νευρολογικές παθήσεις (συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλοαγγειακής νόσου, της επιληψίας κ.α.). Η μειωμένη διαθεσιμότητα κλινών, η αναστολή της λειτουργίας των νευρολογικών κλινικών, η μείωση των απλών/ ειδικών εξωτερικών ιατρείων αλλά και ο ενδιασμός των ασθενών να προσέλθουν στις υγειονομικές δομές είχε σαν αποτέλεσμα οι διαγνώσεις αλλά και οι θεραπείες συγκεκριμένων κατηγοριών νευρολογικών παθήσεων να υστερήσουν σε μεγάλο βαθμό με ότι αυτό συνεπάγεται. (*Berardelli et al., 2020*)

Initial infection with SARS-CoV-2



Εικόνα 34. Η μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε παθολογία του εγκεφάλου μέσω πιθανών άμεσων και έμμεσων μηχανισμών. Μόλυνση με SARS-CoV-2 οδηγεί σε καταγίδες κυτταροκινών. Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η ιντερλευκίνη (IL)-1ra, η IL-6, η μονοκυτταρική χημειοσυλλεκτική πρωτεΐνη (MCP)-3 και η ιντερφερόνη ορού gamma-induced protein (IP)-10 εμπλέκονται στα θανατηφόρα αποτελέσματα της λοίμωξης Covid-19. Οι καταγίδες κυτταροκινών μπορούν να βλάψουν ένα άθικτο αίμα-εγκεφαλικό φραγμό και να διαταράξουν τη φυσιολογική λειτουργία του ΚΝΣ χωρίς ο ιός να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό από τη συστηματική κυκλοφορία. Επιπλέον, ο Covid-19 έχει συσχετιστεί με μια προ-θρομβωτική κατάσταση, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απόφραξη των εγκεφαλικών αγγείων και να οδηγήσει σε εγκεφαλική βλάβη. Τέλος, ο ACE2, ένας λειτουργικός υποδοχέας του SARS-CoV-2, μπορεί να διευκολύνει την άμεση εισβολή στους νευρώνες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλοαγγειακών αγγείων, οδηγώντας σε απόπτωση και νέκρωση των νευρώνων και των γειτονικών κυττάρων. Η αρχική εικόνα δημιουργήθηκε από τη Nicole J. Katchur. (Aghagoli et al., 2020 - Neurocritical Care)

Χρήζει ίσως ιδιαίτερης αναφοράς η επίπτωση της νόσου Covid-19 στα άτομα που πάσχουν από κάποια μορφής άνοια π.χ. στα άτομα με νόσο Alzheimer (AD). Γίνεται

σαφές με τα έως τώρα στοιχεία ότι ο πληθυσμός αυτός είναι ιδιαίτερα ευάλωτος όχι μόνο στη μόλυνση με τον SARS-CoV-2 αλλά και στις επιπτώσεις της πανδημίας γενικότερα. Δεδομένα υποδηλώνουν ότι ανάμεσα σε άτομα που έχουν κάποια συννοσηρότητα (μεγάλη ηλικία, υπέρταση, διαβήτης κ.λπ.) και ταυτόχρονα πάσχουν και από άνοια είναι μεγαλύτερη η πιθανότητα να προσβληθούν από την νόσο Covid-19 σε σχέση με άτομα που έχουν μόνο συννοσηρότητα. Οι λόγοι πίσω από αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο είναι η γνωστική εξασθένηση και τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα {που καθιστούν δύσκολη την κατανόηση και την συμμόρφωση με τα υγειονομικά πρωτόκολλα και τα ατομικά μέσα προστασίας (μάσκες, αποστάσεις ασφαλείας κ.λπ.)}, η αδυναμία κατανόησης του αυτοπεριορισμού, η διαβίωση σε δομές με υψηλά ποσοστά μόλυνσης (π.χ. οίκοι ευγηρίας) καθώς και η εξάρτηση τους από την παρουσία τρίτων προσώπων προκειμένου να διευκολυνθούν στις καθημερινές λειτουργίες και δραστηριότητες τους. Τέτοιες ρυθμίσεις διαβίωσης διευκολύνουν την ταχύτερη μετάδοση του ιού ενώ νευροψυχιατρικά συμπτώματα που σχετίζονται με την άνοια, όπως η διέγερση, η παρεμβατικότητα ή η περιπλάνηση, μπορούν επίσης να υπονομεύσουν τα πρωτόκολλα ασφαλείας. Φαίνεται όμως ότι αυξημένος είναι και ο κίνδυνος, οι ηλικιωμένοι με άνοια που θα προσβληθούν από τον ιό SARS-CoV-2, να έχουν περισσότερες σοβαρές συνέπειες της νόσου από εκείνους χωρίς άνοια. Οι παράγοντες κινδύνου για την άνοια (ηλικία, παχυσαρκία, καρδιαγγειακή νόσος, υπέρταση και σακχαρώδης διαβήτης) αποτελούν και παράγοντες κινδύνου και για σοβαρή νόσο Covid-19. (*Numbers and Brodaty, 2021*)

3.15.2 Καρδιά

Ο ιός SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2) ως υποδοχέα για να εισέλθει στο κύτταρο-ξενιστή. Οι καρδιαγγειακές διαταραχές μοιράζονται μια υποκείμενη παθοφυσιολογία σχετιζόμενη με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS). Έτσι οι φαρμακολογικοί αναστολείς του συστήματος RAS μπορούν να αυξήσουν τα επίπεδα του ACE2, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη είσοδο του ιού στους πνεύμονες και την καρδιά με άμεσο αντίκτυπο στις καρδιαγγειακές παθήσεις (εικόνα 35).

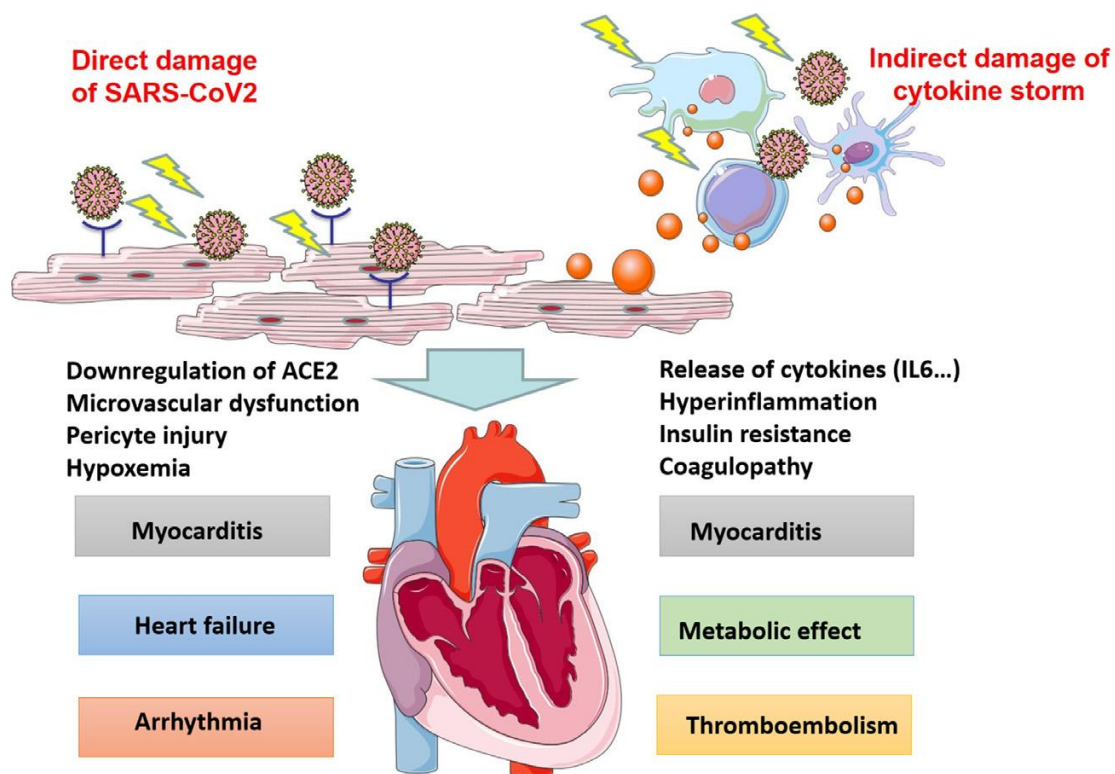
3.15.2.1 Μυοκαρδίτιδα

Η λοίμωξη από ιούς αποτελεί ένα από τα πιο κοινά αίτια μυοκαρδίτιδας. Σε ασθενείς με νόσο Covid-19 εντοπίστηκαν επιπλοκές λόγω οξείας καρδιακής βλάβης σε ποσοστό 8 - 12% με τα αποτελέσματα της βλάβης να είναι ήταν περίπου 13 φορές υψηλότερα σε ασθενείς της MEΘ σε σοβαρή κατάσταση έναντι των ασθενών που ναι μεν ήταν σε σοβαρή κατάσταση αλλά εκτός MEΘ. Σε ασθενείς που κατέληξαν εντοπίστηκαν υψηλότερα επίπεδα της τροπονίνης, της μυοσφαιρίνης, της φερριτίνης, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP και της ιντερλευκίνης-6 (IL-6). Ορισμένοι ασθενείς πέθαναν από μυοκαρδίτιδα ή από το σύνδρομο της "καταιγίδας" κυτταροκινών, γεγονός που υποδηλώνει υψηλή φλεγμονώδη φορτίο με πιθανή αύξηση της μυοκαρδίτι-

δας. Επειδή ο συνήθης τρόπος προσδιορισμού της καρδιακής βλάβης γίνεται με την αύξηση της τροπονίνης ο ακριβής λειτουργικός και μορφολογικός χαρακτηρισμός σε ασθενείς με μυοκαρδίτιδα από Covid-19 δεν είναι παρόντας.

3.15.2.2 Καρδιακή βλάβη

Η νόσος Covid-19 αποδεδειγμένα μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς δεν είναι σαφές αν η καρδιακή ανεπάρκεια οφείλεται σε προϋπάρχουσα κατάσταση, σε επιδείνωση της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή σε νέα μυοκαρδιοπάθεια. Λόγω της υψηλής έκφρασης του ACE2 στα καρδιακά κύτταρα, αυτά στοχοποιούνται και η μόλυνση τους από τον SARS-CoV-2 προκαλεί μικροαγγειακές διαταραχές. Η αυξημένη έκφραση του ACE2 μπορεί να αντανακλά υψηλότερο κίνδυνο καρδιακής προσβολής και πιθανόν σοβαρότερης μορφής λοίμωξη.



Εικόνα 35. Καρδιαγγειακές βλάβες της νόσου Covid-19. Οι καρδιαγγειακές προσβολές από τη λοίμωξη με SARS-CoV 2 περιλαμβάνουν άμεσες βλάβες (όπως μυοκαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμία) και έμμεσες βλάβες (όπως θρομβοεμβολή και μεταβολικές διαταραχές). Η άμεση βλάβη μπορεί να μεσολαβεί μέσω της υπορρύθμισης του ACE2, της αγγειακής δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, μικροαγγειακή δυσλειτουργία, βλάβη των περικυττάρων και υποξαιμία. Η έμμεση βλάβη μπορεί να διαμεσολαβείται μέσω της απελευθέρωση κυτταροκινών (ιντερλευκίνη 6. . .), την πηκτικότητα και την αντίσταση στην ινσουλίνη. (Chang W-T et al., 2021 - The American Journal of the Medical Sciences)

3.15.2.3 Αρρυθμίες

Έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς που μολύνθηκαν από τον SARS-CoV-2 εμφανίστηκαν αυξημένα επίπεδα καρδιακής τροπονίνης (TnT) και παρατηρήθηκαν συχνότερα κακοήθεις αρρυθμίες. Οι αρρυθμίες αυτές οφείλονταν στη μυοκαρδιακή βλάβη που προκαλούσε ο ιός και την επακόλουθη καρδιακή δυσλειτουργία. Πλήρης μυοκαρδίτιδα με καρδιογενές σοκ συσχετίστηκε με κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες.

3.15.2.4 Φλεβική Θρομβοεμβολή

Ένας άλλος κίνδυνος που διατρέχουν οι ασθενείς, κυρίως οι βαριά πάσχοντες, είναι αυτός της φλεβικής θρομβοεμβολής. Οι ασθενείς που κατέληξαν από σοβαρή νόσο Covid-19 εμφάνισαν διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC) σε ποσοστό 71,4%. Οι ασθενείς με DIC είχαν αυξημένα δ-διμερή, υψηλά επίπεδα Fib, χαμηλά επίπεδα αντιθρομβίνης, και πνευμονική συμφόρηση με μικροαγγειακή θρόμβωση και απόφραξη. Σε μια μελέτη των *Panigada et.al.*, περιεγράφηκε σοβαρή φλεγμονώδη κατάσταση με υπερπηκτικότητα και όχι οξεία DIC μεταξύ 24 ασθενών της ΜΕΘ με Covid-19. Τα κλινικά χαρακτηριστικά ήταν αυξημένη CRP, φυσιολογικά ή αυξημένα PLT, σχεδόν φυσιολογικό PT και aPTT, αυξημένο Fib και δραματικά αυξημένα δ-διμερή. Οι παράγοντες VIII και von Willebrand (n = 11) ήταν αυξημένοι με οριακά μειωμένη ATIII (Αντιθρομβίνη III) (n = 11) και αυξημένη πρωτεΐνη C (n = 11). Επειδή πιστεύεται ότι λόγω της υπερέκφρασης των μεγακαρυοκυττάρων και της προσκόλλησης των αιμοπεταλίων παρατηρούνται μεταβολές των μικροθρόμβων στα πνευμονικά τριχοειδή αγγεία, δίνονται κατευθύνσεις για τη χορήγηση αναστολέων των αιμοπεταλίων. Για παράδειγμα στην Ιταλία, θεραπείες με ακετυλοσαλικυλικό οξύ, κλοπιδογρέλη, tirofiban, και fondaparinux απέδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα στην βελτίωση της υποξαιμίας και στη αποσύνδεση βαρέως πασχόντων ασθενών από τον αναπνευστήρα. Έχοντας κατά νου αυτά τα δεδομένα δίνονται συστάσεις στους κλινικούς ιατρούς να λαμβάνουν υπόψη τους ότι σε ασθενείς που παρουσιάζουν επιδείνωση της υποξίας και αιμοδυναμική αστάθεια να εξετάζονται και οι πιθανότητες για θρομβοεμβολική νόσο αλλά και η αντιθρομβωτική προφύλαξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

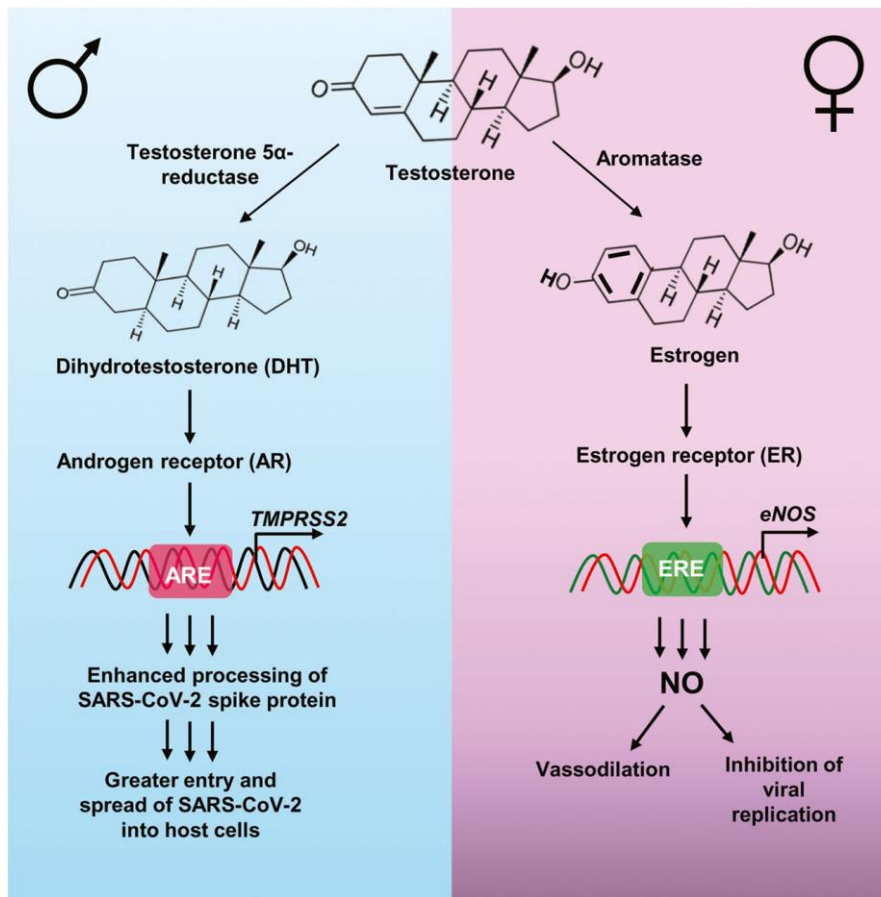
3.15.2.5 Μεταβολικό Σύνδρομο

Ασθενείς με νόσο Covid-19 που έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο (για αυτούς τους ασθενείς η κατάσταση τους περιγραφόταν από ΔΜΣ > 25 kg/m², αυξημένη CRP και παρουσία διαβήτη) φαίνεται ότι αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο για επιδείνωση προϋπαρχόντων καρδιαγγειακών παθήσεων και ανάπτυξης σοβαρής μορφής ARDS. Η παχυσαρκία και η λιπώδης ηπατική νόσος σε αυτούς τους ασθενείς υπολογίστηκε να έχει ~ 6 φορές αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή νόσηση ενώ ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 όταν εμφάνιζαν δείκτες όπως η IL-6, η CRP, η φερριτίνη ορού, η γαλακτική αφυδρογονάση και τα δ-διμερή δεν είχαν καλή ανταπόκριση απέναντι στη λοίμωξη που θα προκαλούσε η μόλυνση με τον SARS-CoV-2.

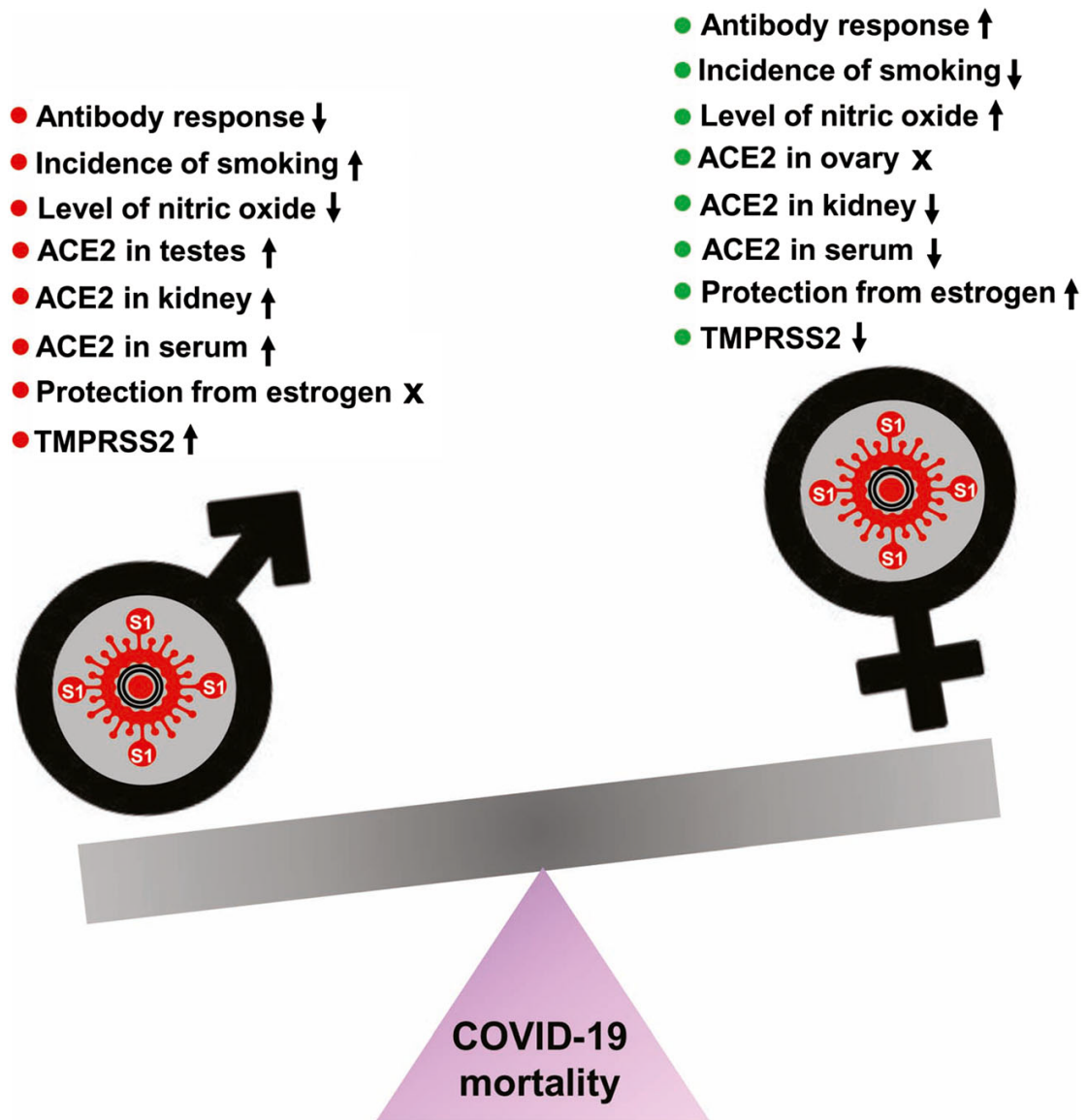
Είναι αντιληπτό από τα παραπάνω ότι η νόσος Covid-19 μπορεί είτε να προκαλέσει νέες καρδιακές παθολογίες ή/και να επιδεινώσει τις υποκείμενες καρδιαγγειακές παθήσεις. Η παρουσία καρδιακής βλάβης (που ορίζεται από αυξημένη τροπονίνη ή TnT), καρδιακής ανεπάρκειας (που ορίζεται από αυξημένα επίπεδα NT-proBNP), και μυοκαρδίτιδας (ύποπτη από υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα διάχυτης υποκινητικότητας και δυσκινητικότητας) είναι ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται με τη θνησιμότητα. Η εμφάνιση ανησυχητικών ταχυαρρυθμιών με ταυτόχρονη αύξηση της τροπονίνης θα πρέπει να εγείρει ανησυχία για μυοκαρδίτιδα. Η ισχυρή φλεγμονώδης απάντηση εγκυμονεί σοβαρές επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η ένταση αυτής της απόκρισης εμφανίζεται με αυξημένα επίπεδα CRP, προκαλσιτονίνης, φερριτίνης και IL-6. Επιδείνωση της υποξίας, αιμοδυναμική αστάθεια (δ-διμερή > 3~6 φορές Φ.Τ) θα πρέπει να εγείρουν υπόνοιες φλεβικής θρομβοεμβολής. (*Chang et al., 2021 - Mele et al., 2021*)

3.16 Είναι η νόσος Covid-19 ευαίσθητη ως προς το φύλο;

Τα κλινικά αποτελέσματα που μας παρείχαν μελέτες που διεξήχθησαν με βάση το φύλο, έτσι ώστε να εντοπιστούν πιθανώς ειδικοί φυλοεξαρτούμενοι παράγοντες για τους ασθενείς με νόσο Covid-19 (ώστε να στοχεύσουμε αυτούς τους παράγοντες) δεν δείχνουν σημαντική σχέση μεταξύ του φύλου και της ευαισθησίας στη μόλυνση με Covid-19. Αυτό που μας έδειξαν οι μελέτες αυτές ήταν ότι οι άνδρες βιώνουν πιο σοβαρά την νόσο Covid-19 και ότι οι άνδρες ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από ότι οι γυναίκες ασθενείς. (*Mukherjee and Pahan, 2021*)



Εικόνα 36. Η ρύθμιση της σοβαρότητας και θνησιμότητας της Covid-19 από τις ορμόνες του φύλου. Τα θηλυκά έχουν αρωματάση, το ένζυμο που μετατρέπει τα υποστρώματα ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Από την άλλη πλευρά, τα αρσενικά διαθέτουν αναγωγή των στεροειδών 5α, το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της τεστοστερόνης σε διυδροτεστοστερόνη (DHT). Στην περίπτωση των ανδρών, η DHT ενεργοποιεί τον υποδοχέα ανδρογόνων (AR) που δεσμεύεται στο στοιχείο απόκρισης των ανδρογόνων (ARE) που υπάρχει στον υποκινητή του γονιδίου *TMPRSS2*, οδηγώντας στην μεταγραφή. Αυτό τελικά οδηγεί σε ενισχυμένη επεξεργασία της ιϊκής πρωτεΐνης αιχμής για μεγαλύτερη είσοδο και εξάπλωση του SARS-CoV-2 στα κύτταρα του ξενιστή. Από την άλλη πλευρά, στις γυναίκες, τα οιστρογόνα ενεργοποιούν τον υποδοχέα οιστρογόνων (ER), ο οποίος συνδέεται με το στοιχείο απόκριση των οιστρογόνων (ERE) που υπάρχει στο υποκινητή του γονιδίου *eNOS* για να οδηγήσει τη μεταγραφή του και καταλείπει την σχηματισμό μονοξειδίου του αζώτου (NO) από την L-αργινίνη. Αυτό το NO είναι εμπλέκται στην αγγειοδιαστολή καθώς και στην αναστολή του πολλαπλασιασμού του ιού. (Mukherjee and Pahan, 2021 - *Journal of Neuroimmune Pharmacology*)



Εικόνα 37. Σχηματική περιγραφή πιθανών μηχανισμών με τους οποίους ο SARS-CoV-2 οδηγεί σε διαφορετική έκβαση σε άνδρες και γυναίκες (κόκκινο για επιδείνωση και πράσινο για προστατευτική δράση). (Mukherjee and Pahan, 2021 - Journal of Neuroimmune Pharmacology)

4. Εμβόλια και νόσος Covid-19

Η έλευση της πανδημίας της νόσου Covid-19 από τα τέλη του 2019 οδήγησε σε μία παγκόσμια κρίση πρωτόγνωρη όχι μόνο για την ιατρική κοινότητα αλλά και για τις κυβερνητικές αρχές κάθε κράτους που χτύπησε ο νέος ιός. Οι πολιτικές αρχές μπροστά στη δυναμική που εμφάνισε η νέα αυτή νόσος οδηγήθηκαν σε αποφάσεις κάθε άλλο παρά γνωστές ή εύκολες. Οι περιορισμοί που επιβλήθηκαν ήταν διαφορετικοί τόσο σε είδος όσο και σε σοβαρότητα. Τα λεγόμενα lockdown επιβάλλονται και αίρονται αναλόγως τις εξελίξεις με την δυναμική του ιού. Η επιβολή ατομικών μέτρων προστασίας όπως μάσκες, τήρηση αποστάσεων, μείωση κοινωνικών συναθροίσεων, η επιβολή καραντίνας, η αντισηψία με απολυμαντικά μέσα έγιναν η νέα πραγματικότητα. Τα μέτρα αυτά, η αποτελεσματικότητα αλλά και οι συνέπειες τους (οικονομικές, ψυχολογικές, κοινωνικές κ.α.) έγιναν πεδίο αντιπαράθεσης τόσο ανάμεσα στα μέλη της ιατρικής κοινότητας όσο και ανάμεσα στις αρχές που τα αποφάσιζαν/επέβαλαν και τον γενικό πληθυσμό.

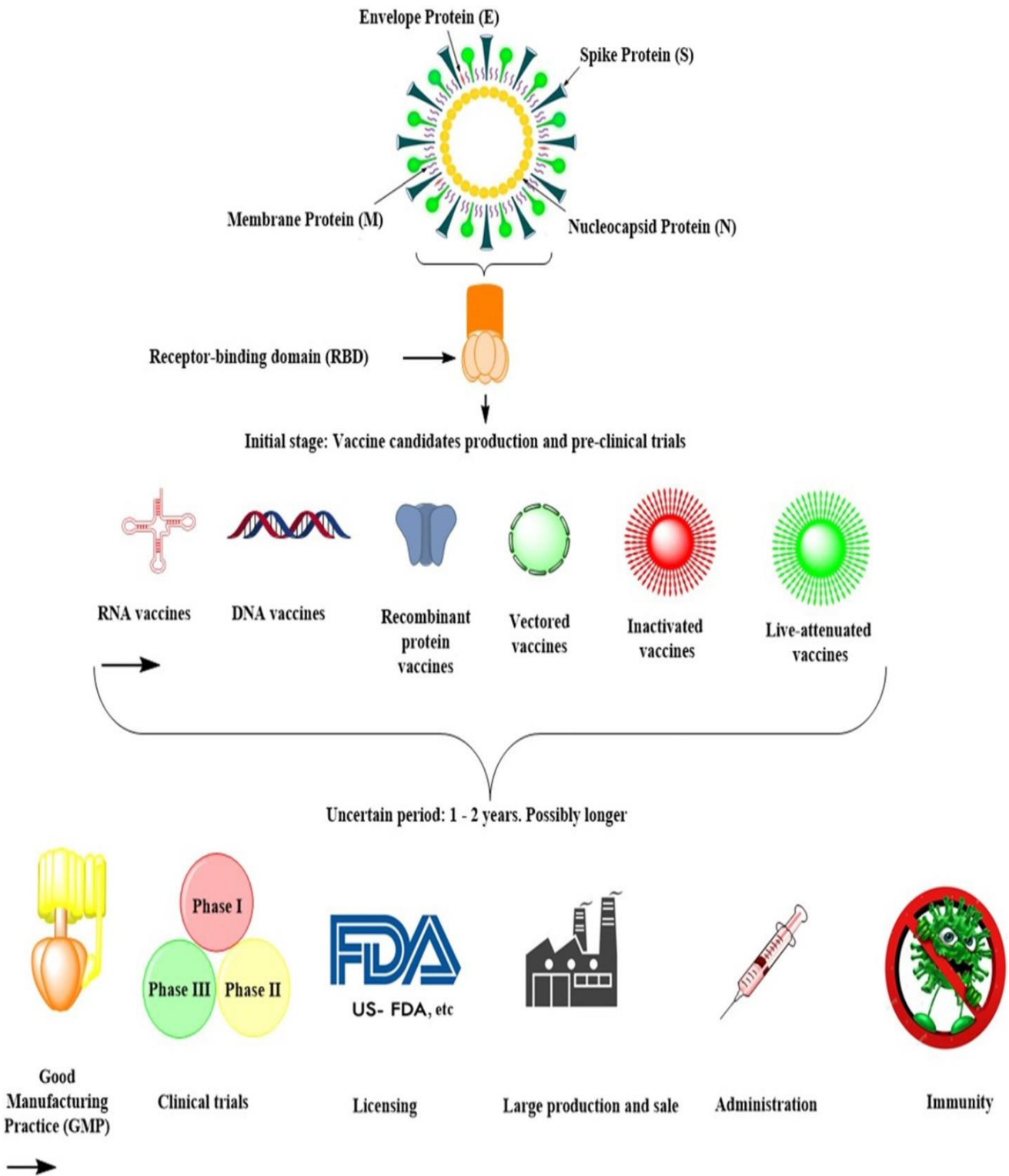
Δυστυχώς έως τώρα αποτελεσματική θεραπεία έναντι της νόσου Covid-19 δεν υπάρχει και η αντιμετώπιση των ασθενών είναι συμπτωματική. Όμως ένα νέο όπλο ήρθε να προστεθεί στο οπλοστάσιο της ιατρικής κοινότητας και αυτό είναι τα εμβόλια. Κλασικά η ανάπτυξη ενός ή περισσότερων εμβολίων έναντι μιας νόσου είναι μια διαδικασία χρονοβόρα η οποία πρέπει να περάσει από πολλά στάδια, να τηρεί ακόμα περισσότερες δικλίδες ασφαλείας αλλά και να εξετάσει ενδελεχώς και με μεγάλη προσοχή τις πιθανές παρενέργειες του εμβολίου, τόσο τις βραχυπρόθεσμες όσο και τις μακροπρόθεσμες. Στην περίπτωση των εμβολίων για τη νόσο Covid-19 το χρονικό διάστημα ανάπτυξης τους ήταν περίπου 1-1,5 χρόνος, σημαντικά μειωμένος σε σχέση με τα ήδη γνωστά εμβόλια άλλων ασθενειών για τα οποία απαιτήθηκαν 10-15 χρόνια. Οι λόγοι που έγινε αυτό είναι αρκετοί: το επείγον που δημιούργησε η πανδημία, η έλλειψη φαρμακευτικής αγωγής με ουσιαστικά αποτελέσματα, η δυναμική του ιού που έκανε πρόδηλη την ανάγκη ύπαρξης μιας ανάσχεσης της εξάπλωσης του αλλά απ' ότι φαίνεται τα σημεία κλειδιά ήταν η τεχνολογία αιχμής που έχει πλέον στα χέρια της η επιστημονική κοινότητα αλλά και η παγκόσμια και ταυτόχρονη συστράτευση των επιστημόνων.

Μια συστράτευση η οποία προχώρησε όχι με τα παραδοσιακά διαδοχικά αλλά με πολλά και παράλληλα βήματα. Για παράδειγμα κάποιες εταιρίες δοκίμασαν τα εμβόλια τους σε ενσωματωμένες φάσεις I/II ή II/III δίχως να έχουν στην διάθεση τους κάποια προκλινικά δεδομένα από ζωικά μοντέλα. (*Li et al., 2020*) Από την αρχή της ερευνητικής προσπάθειας η επιστημονική κοινότητα σε όλο τον κόσμο χρησιμοποίησε διαφορετικές προσεγγίσεις για να βρει ένα αποτελεσματικό εμβόλιο για τον SARS-CoV-2. Οι πλατφόρμες που χρησιμοποιήθηκαν στα υποψήφια εμβόλια περιλαμβάνουν: (α) εμβόλιο με ζωντανό – εξασθενημένο ιό (β) εμβόλιο με βάση το mRNA (γ) εμβόλια DNA, (δ) εμβόλιο με αδρανοποιημένο ιό (ε) εμβόλιο με ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη και (στ) εμβόλιο με βάση κάποιο ιικό φορέα. (*Soleimanpour and Yaghoubi, 2021 Awadasseid et al., 2021*)

Οι πλατφόρμες αυτές παρουσιάζουν η κάθε μια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα δείχνοντας έτσι ότι η ανάπτυξη ενός ή περισσότερων εμβολίων για τη νόσο Covid-19 δεν είναι καθόλου εύκολη ή μονοδιάστατη υπόθεση.

Έως τώρα, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (EC) έχει χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας, υπό όρους, για πέντε εμβόλια κατά της νόσου Covid-19, κατόπιν θετικών αξιολογήσεων από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) ενώ άλλα τέσσερα (4) είναι υπό αξιολόγηση. Τα εμβόλια αυτά είναι το εμβόλιο των BioNTech/Pfizer (έγκριση 21/12/2020), το εμβόλιο της Moderna (έγκριση 06/01/2021), το εμβόλιο της AstraZeneca (έγκριση 29/01/2021), το εμβόλιο της Janssen (Johnson & Johnson) (έγκριση 11/03/2021), το εμβόλιο της Novavax (έγκριση 20/12/2021).

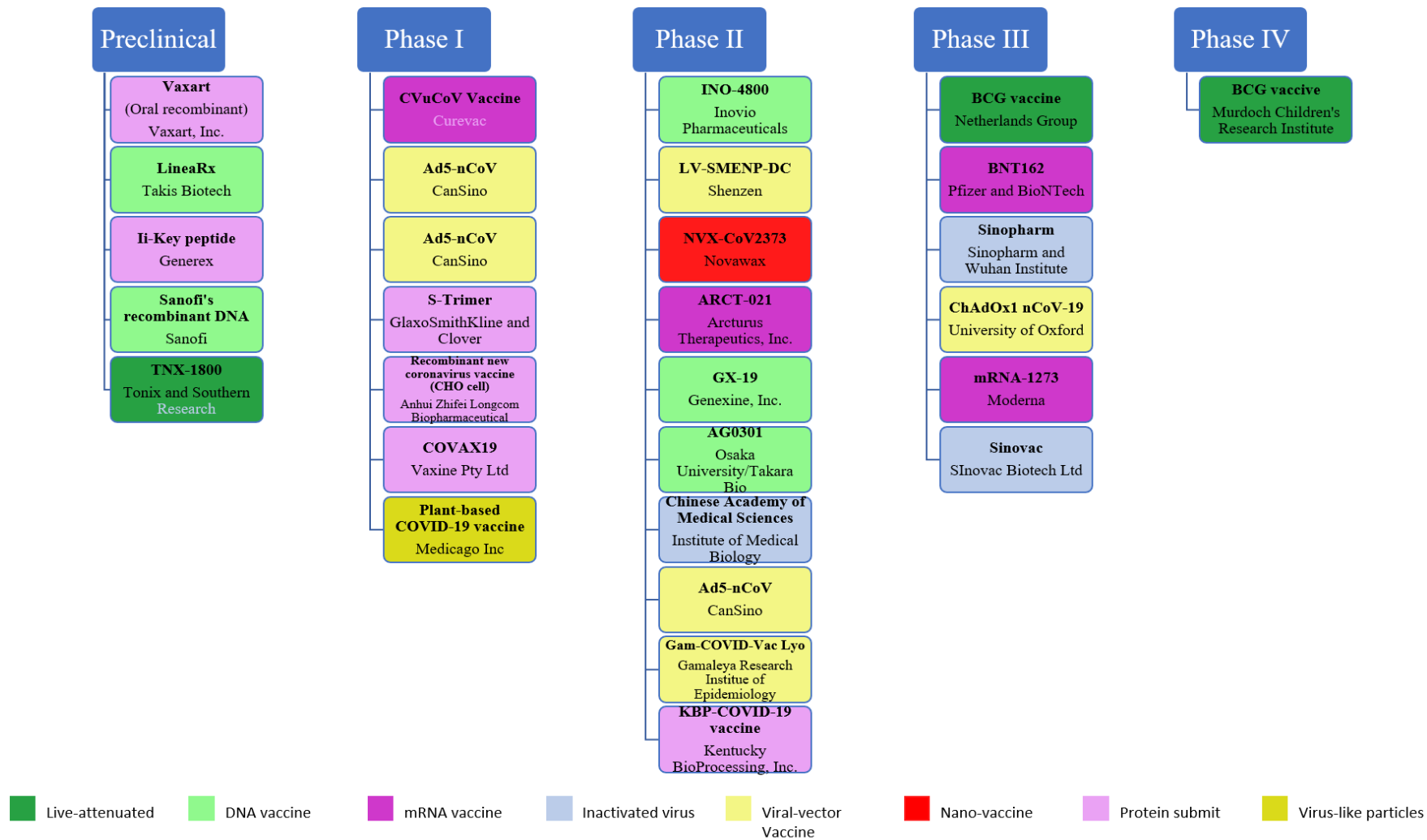
Η πρωτεΐνη που χρησιμοποιεί ο ιός για να εισβάλλει στα κύτταρα του ανθρώπου, είναι η «πρωτεΐνη ακίδα». Οι οδηγίες για την παραγωγή της ιϊκής πρωτεΐνης ακίδας, οι οποίες περιέχονται στο mRNA αποτελούν το βασικό συστατικό του εμβολίου. Τα εμβόλια της BioNTech/Pfizer και της Moderna χρησιμοποιούν τεχνολογία mRNA κατά την οποία το εμβόλιο - που δεν περιέχει κανένα μέρος του ιού - δίνει οδηγίες στα κύτταρα ώστε αυτά να παράγουν πρωτεΐνη παρόμοια με αυτή του κορονοϊού και να πυροδοτήσουν έτσι την ανοσολογική αντίδραση. Μειονέκτημα τους οι ιδιαίτερες συνθήκες μεταφοράς και συντήρησής τους.



Εικόνα 38. Περίληψη της ανάπτυξης του εμβολίου SARS-CoV-2 στο μέλλον. (Awadasseid et al., 2021 - International Journal of Biological Sciences)

Πίνακας 4. Περίληψη των πλατφορμών ανάπτυξης εμβολίων SARS-CoV-2. (Βέτα Οικονόμου από Awadasseid et al., 2021 - International Journal of Biological Sciences)

*Platforms	Benefits	Drawbacks
Inactivated vaccines	An easy procedure used by many approved human vaccines, current facilities may be used, SARS-CoV adjuvants have been evaluated in humans and may be used to improve immunogenicity.	Vast quantities of the contagious virus must be treated. The integrity of the antigens and/or epitopes must be verified.
Live attenuated vaccines	Existing technology can be utilized with simple procedures required by many approved medical vaccines.	Because of its full genome size, it requires time to build infectious clones for attenuated coronavirus vaccine seeds. There would have to be thorough monitoring of safety.
Viral vector-based vaccines	There is no need to diagnose a contagious virus, outstanding preclinical, and clinical evidence for other new infections, such as MERS-CoV.	Vector immunity may have a detrimental impact on the efficacy of the vaccine (based mostly on vector selected).
Subunit (recombinant protein) vaccines	There is no need to treat an infectious virus; adjuvants may be utilized to enhance immunogenicity.	The capacity to produce recombinant proteins for global use could be limited. The integrity of the antigens and/or epitopes must be tested. Yields have to be high enough.
DNA vaccines	There is no need to manage the contagious virus, fast scaling up, low cost of processing, high heat stable, SARS-CoV testing in humans, quick development feasible.	To achieve strong immunogenicity, the vaccine requires different distribution systems.
RNA vaccines	There is no need to treat a contagious virus; vaccinations are usually immunogenic and likely fast development.	Reactogenicity-related safety concerns were identified.



Εικόνα 39. Τα εμβόλια κλινικής ανάπτυξης για το Covid-19 (Βέτα Οικονόμου από Soleimanpour and Yaghoubi, 2021 - Expert Review of Vaccines)

Τα εμβόλια ιικού φορέα χρησιμοποιούν άλλη προσέγγιση μέσω της οποίας οι οδηγίες για την παραγωγή μιας ιδιαίτερης πρωτεΐνης του ιού μεταφέρονται από έναν αβλαβή ιό. Τέτοια τεχνολογία χρησιμοποιούν τα εμβόλια AstraZeneca και Janssen κατά της Covid-19 (εμβόλια ιϊκών φορέων). Το εμβόλιο Sputnik V ανήκει στην ίδια κατηγορία και είναι επί του παρόντος αντικείμενο κυλιόμενης αξιολόγησης από τον EMA. Πλεονέκτημα των εμβολίων ιικού φορέα είναι ότι είναι πολύ ανθεκτικά και δεν απαιτούν ιδιαίτερες συνθήκες μεταφοράς ή συντήρησης. Το εμβόλιο Janssen απαιτεί μόνο μία δόση για να επιτευχθεί ανοσία στον ιό.

Τα πρωτεϊνικά εμβόλια περιέχουν τμήματα μιας πρωτεΐνης που υπάρχει μόνο στον συγκεκριμένο ιό, τα οποία και αναγνωρίζει το ανοσοποιητικό σύστημα ως αντιγόνα και αντιδρά αναπτύσσοντας φυσική άμυνα κατά της λοίμωξης από την Covid-19. Το πρώτο πρωτεϊνικό εμβόλιο που έχει εγκριθεί για χρήση στην ΕΕ είναι το εμβόλιο που παράγεται από τη Novavax ενώ το εμβόλιο της Sanofi/GSK που χρησιμοποιεί την ίδια τεχνολογία αποτελεί και αυτό επί του παρόντος αντικείμενο κυλιόμενης αξιολόγησης από τον EMA.

Η τεχνολογία εμβολίων αδρανοποιημένου ιού χρησιμοποιεί τμήματα του ιού SARS-CoV-2, που προκαλεί την νόσο Covid-19, τα οποία έχουν αδρανοποιηθεί στο εργαστήριο ώστε να καταστραφεί η ικανότητά τους να προκαλούν τη νόσο αλλά πυροδοτούν την ανοσολογική απάντηση όταν το ανοσοποιητικό σύστημα έρθει σε επαφή με τον αδρανοποιημένο ιό. Το εμβόλιο Valneva, που βρίσκεται επί του παρόντος υπό κυλιόμενη αξιολόγηση από τον EMA, είναι εμβόλιο αδρανοποιημένου ιού. (<https://www.consilium.europa.eu/el/policies/coronavirus/Covid-19-research-and-vaccines/>) Στους παρακάτω συνδέσμους αναφέρονται οι τελευταίες ενημερώσεις ασφαλείας στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Συμβουλίου:

- Spikevax (previously Covid-19 Vaccine Moderna) - Covid-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) https://www.ema.europa.eu/en/documents/Covid-19-vaccine-safety-update/Covid-19-vaccine-safety-update-spikevax-previously-Covid-19-vaccine-moderna-9-december-2021_en.pdf
- Comirnaty - Tozinameran / Covid-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) BioNTech Manufacturing GmbH https://www.ema.europa.eu/en/documents/Covid-19-vaccine-safety-update/Covid-19-vaccine-safety-update-comirnaty-9-december-2021_en.pdf
- Vaxzevria (previously Covid-19 Vaccine AstraZeneca) - Covid-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) https://www.ema.europa.eu/en/documents/Covid-19-vaccine-safety-update/Covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-Covid-19-vaccine-astrazeneca-9-december-2021_en.pdf
- Covid-19 Vaccine Janssen - Covid-19 vaccine (Ad26.COVS2-S [recombinant]) https://www.ema.europa.eu/en/documents/Covid-19-vaccine-safety-update/Covid-19-vaccine-safety-update-Covid-19-vaccine-janssen-9-december-2021_en.pdf

Reference list

Aghagoli, G., Gallo Marin, B., Katchur, N.J., Chaves-Sell, F., Asaad, W.F. and Murphy, S.A. (2020). Neurological Involvement in Covid-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocritical Care*, 34(3), pp.1062–1071.

Ai, J., Zhang, H., Zhang, Y., Lin, K., Zhang, Y., Wu, J., Wan, Y., Huang, Y., Song, J., Fu, Z., Wang, H., Guo, J., Jiang, N., Fan, M., Zhou, Y., Zhao, Y., Zhang, Q., Liu, Q., Lv, J. and Li, P. (2021). Omicron variant showed lower neutralizing sensitivity than other SARS-CoV-2 variants to immune sera elicited by vaccines after boost. *Emerging Microbes & Infections*, pp.1–24.

Almeida, J. (2008). June Almeida (née Hart). *BMJ*, 336(7659), pp.1511.1-1511.

Almeida, J.D. and Tyrrell, D.A.J. (1967). The Morphology of Three Previously Uncharacterized Human Respiratory Viruses that Grow in Organ Culture. *Journal of General Virology*, [online] 1(2), pp.175–178. Available at: <https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jgv/1/2/JV0010020175.pdf?ex-pires=1605423558&id=id&accname=guest&checksum=99B5C6E3F6E6130FE5576A0DC512D60C> [Accessed 3 Jan. 2022].

Anka, A.U., Tahir, M.I., Abubakar, S.D., Alsabbagh, M., Zian, Z., Hamedifar, H., Sabzevari, A. and Azizi, G. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scandinavian Journal of Immunology*, 93(4).

Awadasseid, A., Wu, Y., Tanaka, Y. and Zhang, W. (2021). Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines. *International Journal of Biological Sciences*, [online] 17(1), pp.8–19. Available at: <https://www.ijbs.com/v17p0008.pdf> [Accessed 5 Jan. 2022].

Azzi, L., Maurino, V., Baj, A., Dani, M., d’Aiuto, A., Fasano, M., Lualdi, M., Sessa, F. and Alberio, T. (2020). Diagnostic Salivary Tests for SARS-CoV-2. *Journal of Dental Research*, p.002203452096967.

Baden, L.R., El Sahly, H.M. and Essink, B. (2020). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5).

Banerji, A., Wickner, P.G., Saff, R., Stone, C.A., Robinson, L.B., Long, A.A., Wolfson, A.R., Williams, P., Khan, D.A., Phillips, E. and Blumenthal, K.G. (2020). mRNA Vaccines to Prevent Covid-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. [online] Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33388478/> [Accessed 5 Jan. 2022].

Berardelli, A., Silani, V., Barone, P., Calabresi, P., Girlanda, P., Lopiano, L., Masacesi, L., Monaco, S., Onofri, M., Tassorelli, C. and Tedeschi, G. (2020). Neurology and the Covid-19 emergency. *Neurological Sciences*, 41(6), pp.1343–1344.

Boehm, E., Kronig, I., Neher, R.A., Eckerle, I., Vetter, P. and Kaiser, L. (2021). Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clinical Microbiology and Infection*. [online] Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X21002627> [Accessed 17 Dec. 2021].

Brocklehurst, S. (2020). The woman who discovered the first coronavirus. *BBC News*. [online] 15 Apr. Available at: <https://www.bbc.com/news/uk-scotland-52278716> [Accessed 3 Jan. 2022].

Cavanagh, D., Mawditt, K., Sharma, M., Drury, S.E., Ainsworth, H.L., Britton, P. and Gough, R.E. (2001). Detection of a coronavirus from turkey poult in Europe genetically related to infectious bronchitis virus of chickens. *Avian Pathology*, 30(4), pp.355–368.

CDC (2020). *Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)*. [online] Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html> [Accessed 3 Jan. 2022].

Chang, C., Hou, M.-H., Chang, C.-F., Hsiao, C.-D. and Huang, T. (2014). The SARS coronavirus nucleocapsid protein – Forms and functions. *Antiviral Research*, 103, pp.39–50.

Chang, W.-T., Toh, H.S., Liao, C.-T. and Yu, W.-L. (2021). Cardiac Involvement of Covid-19: A Comprehensive Review. *The American Journal of the Medical Sciences*.

Choi, J.Y. and Smith, D.M. (2021). SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Yonsei Medical Journal*, 62(11), p.961.

Dai, L. and Gao, G.F. (2020). Viral targets for vaccines against Covid-19. *Nature Reviews Immunology*.

David Tyrrell. (2005). *BMJ*, 330(7505), p.1451.

Dimmock, N.J., Easton, A.J. and Leppard, K.N. (2007). *Introduction to modern virology*. Malden, Ma: Blackwell Pub.

Dinakaran, D., Manjunatha, N., Naveen Kumar, C. and Suresh, B.M. (2020). Neuropsychiatric aspects of Covid-19 pandemic: A selective review. *Asian Journal of Psychiatry*, 53, p.102188.

Du, L., He, Y., Zhou, Y., Liu, S., Zheng, B.-J. and Jiang, S. (2009). The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*, 7(3), pp.226–236.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΙΟΛΟΓΙΑ. ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΦΙΛΙΟΥΣΗΣ. ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ Α.Π.Θ, Available at: <https://elearning.auth.gr/pluginfile.php/346909/course/overviewfiles/Γ.ΦΙΛΙΟΥΣΗΣ.ΙΟΛΟΓΙΑ.pdf?forcedownload=1>

Estola, T. (1970). Coronaviruses, a New Group of Animal RNA Viruses. *Avian Diseases*, 14(2), p.330.

Fehr, A.R. and Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses*, [online] 1282, pp.1–23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369385/> [Accessed 3 Jan. 2022].

Ferré, V.M., Peiffer-Smadja, N., Visseaux, B., Descamps, D., Ghosn, J. and Charpentier, C. (2022). Omicron SARS-CoV-2 variant: What we know and what we don't. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 41(1), p.100998.

Forgie, S. and Marrie, T. (2009). Healthcare-Associated Atypical Pneumonia. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 30(01), pp.067–085.

Forni, D., Cagliani, R., Clerici, M. and Sironi, M. (2017). Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. *Trends in Microbiology*, [online] 25(1), pp.35–48. Available at: [https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X\(16\)30133-0](https://www.cell.com/trends/microbiology/fulltext/S0966-842X(16)30133-0) [Accessed 3 Jan. 2022].

Gao, Z., Xu, Y., Sun, C., Wang, X., Guo, Y., Qiu, S. and Ma, K. (2021). A systematic review of asymptomatic infections with Covid-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(1), pp.12–16.

Ginsburg, A.S. and Klugman, K.P. (2020). Covid-19 pneumonia and the appropriate use of antibiotics. *The Lancet Global Health*, [online] 0(0). Available at: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(20\)30444-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30444-7/fulltext) [Accessed 17 Dec. 2021].

Giovanetti, M., Benedetti, F., Campisi, G., Ciccozzi, A., Fabris, S., Ceccarelli, G., Tambone, V., Caruso, A., Angeletti, S., Zella, D. and Ciccozzi, M. (2021). Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538, pp.88–91.

Goldsmith, C.S., Tatti, K.M., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., Comer, J.A., Lee, W.W., Rota, P.A., Bankamp, B., Bellini, W.J. and Zaki, S.R. (2004). Ultrastructural Characterization of SARS Coronavirus. *Emerging Infectious Diseases*, 10(2), pp.320–326.

GÜL, Ü. (2020). Covid-19 and dermatology. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 50(8), pp.1751–1759.

Gupta, R.K. (2021). Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nature Reviews Immunology*.

Hagan WA, Bruner DW, Gillespie JH, Timoney JF, Scott FW, Barlough JE (1988). *Hagan and Bruner's Microbiology and Infectious Diseases of Domestic Animals: With Reference to Etiology, Epizootiology, Pathogenesis, Immunity, Diagnosis, and Antimicrobial Susceptibility* (στα Αγγλικά). Cornell University Press. σελ.. 440. [ISBN 978-0-8014-1896-9](https://doi.org/10.1002/9780801418969)

Hamre, D. and Procknow, J.J. (1966). A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. *Experimental Biology and Medicine*, 121(1), pp.190–193.

Harrison, A.G., Lin, T. and Wang, P. (2020). Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*, [online] 41(12). Available at: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1471-4906%2820%2930233-7> [Accessed 17 Dec. 2021].

Hassett, C.E., Gedansky, A., Migdady, I., Bhimraj, A., Uchino, K. and Cho, S.-M. (2020). Neurologic complications of Covid-19. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(12), pp.729–734.

He, X., Hong, W., Pan, X., Lu, G. and Wei, X. (2021). SARS-CoV-2 Omicron variant: Characteristics and prevention. *MedComm*, 2(4), pp.838–845.

Hu, B., Guo, H., Zhou, P. and Shi, Z.-L. (2020). Characteristics of SARS-CoV-2 and Covid-19. *Nature Reviews Microbiology*, [online] 19, pp.1–14. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7#citeas> [Accessed 17 Dec. 2021].

Kahn, J.S. and McIntosh, K. (2005). History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, [online] 24(11), p.S223. Available at: https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2005/11001/history_and_recent_advances_in_coronavirus.12.aspx [Accessed 3 Jan. 2022].

Kannan, S.R., Spratt, A.N., Sharma, K., Chand, H.S., Byrareddy, S.N. and Singh, K. (2022). Omicron SARS-CoV-2 variant: Unique features and their impact on pre-existing antibodies. *Journal of Autoimmunity*, 126, p.102779.

Kendall, E.J.C., Bynoe, M.L. and Tyrrell, D.A.J. (1962). Virus Isolations from Common Colds Occurring in a Residential School. *BMJ*, 2(5297), pp.82–86.

Khan, M., Adil, S.F., Alkhatlan, H.Z., Tahir, M.N., Saif, S., Khan, M. and Khan, S.T. (2020). Covid-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*, [online] 26(1). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7795815/> [Accessed 17 Dec. 2021].

- King, A. (2020). An uncommon cold. *New Scientist*, 246(3280), pp.32–35.
- Kostoff, R., Briggs, M., Porter, A., Spandidos, D. and Tsatsakis, A. (2020). [Comment] Covid-19 vaccine safety. *International Journal of Molecular Medicine*.
- Lai, C.K.C. and Lam, W. (2021). Laboratory testing for the diagnosis of Covid-19. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 538, pp.226–230.
- Lai, M.M.C. and Cavanagh, D. (1997). The Molecular Biology of Coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 48, pp.1–100.
- Lalchhandama, K. (2020a). The chronicles of coronaviruses: the bronchitis, the hepatitis and the common cold. *January-March*, [online] 20(1), pp.43–53. Available at: <https://www.sciencevision.org/storage/journal-articles/June2020/cWa7dZkJ1XTDQQYImp5j.pdf> [Accessed 3 Jan. 2022].
- Lalchhandama, K. (2020b). The chronicles of coronaviruses: the electron microscope, the doughnut, and the spike. *Science Vision*, 20(2), pp.78–92.
- Li, F. (2005). Structure of SARS Coronavirus Spike Receptor-Binding Domain Complexed with Receptor. *Science*, 309(5742), pp.1864–1868.
- Li, Y.-D., Chi, W.-Y., Su, J.-H., Ferrall, L., Hung, C.-F. and Wu, T.-C.. (2020). Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to Covid-19. *Journal of Biomedical Science*, [online] 27(1). Available at: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-020-00695-2> [Accessed 5 Jan. 2022].
- Lin, J.E., Asfour, A., Sewell, T.B., Hooe, B., Pryce, P., Earley, C., Shen, M.Y., Kerner-Rossi, M., Thakur, K.T., Vargas, W.S., Silver, W.G. and Geneslaw, A.S. (2021). Neurological issues in children with Covid-19. *Neuroscience Letters*, [online] 743, p.135567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7831718> [Accessed 17 Dec. 2021].
- Liu, J. and Liu, S. (2020). R E V I E W. *J Med Virol*, pp.1–7.
- Liu, P., Shi, L., Zhang, W., He, J., Liu, C., Zhao, C., Kong, S.K., Loo, J.F.C., Gu, D. and Hu, L. (2017). Prevalence and genetic diversity analysis of human coronaviruses

among cross-border children. *Virology Journal*, [online] 14. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5700739/>.

Mahalakshmi, A.M., Ray, B., Tuladhar, S., Bhat, A., Paneyala, S., Patteswari, D., Sakharkar, M.K., Hamdan, H., Ojcius, D.M., Bolla, S.R., Essa, M.M., Chidambaram, S.B. and Qoronfleh, M.W. (2020). Does COVID-19 contribute to development of neurological disease? *Immunity, Inflammation and Disease*, 9(1), pp.48–58.

Mahase, E. (2020). Covid-19: First coronavirus was described in The BMJ in 1965. *BMJ*, [online] p.m1547. Available at: <https://www.bmj.com/content/bmj/369/bmj.m1547.full.pdf> [Accessed 3 Jan. 2022].

Mak, G.C., Cheng, P.K., Lau, S.S., Wong, K.K., Lau, C., Lam, E.T., Chan, R.C. and Tsang, D.N. (2020). Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *Journal of Clinical Virology*, 129, p.104500.

Masters, P.S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, [online] 66, pp.193–292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16877062> [Accessed 3 Jan. 2022].

Mele, D., Flamigni, F., Rapezzi, C. and Ferrari, R. (2021). Myocarditis in Covid-19 patients: current problems. *Internal and Emergency Medicine*, 16(5), pp.1123–1129.

Merriam-webster.com. (2020). *Definition of CORONAVIRUS*. [online] Available at: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/coronavirus> [Accessed 3 Jan. 2022].

Mohamed Khosroshahi, L., Rokni, M., Mokhtari, T. and Noorbakhsh, F. (2021). Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of Covid-19; an overview. *International Immunopharmacology*, [online] 93, p.107364. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486333/> [Accessed 17 Dec. 2021].

Monto, A.S. (1984). Coronaviruses. *Viral Infections of Humans*, pp.151–165.

Mukherjee, S. and Pahan, K. (2021). Is Covid-19 Gender-sensitive? *Journal of Neuro-immune Pharmacology*, 16(1), pp.38–47.

Murray, Patric R.; Pfaller, Michael A.; Rosenthal, Ken S. (2012). *Ιατρική Μικροβιολογία*. Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. σελίδες 597–600. ISBN 978-960-394-903-9.

Naskalska, A., Dabrowska, A., Szczepanski, A., Milewska, A., Jasik, K.P. and Pyrc, K. (2019). Membrane Protein of Human Coronavirus NL63 Is Responsible for Interaction with the Adhesion Receptor. *Journal of Virology*, 93(19).

Neuman, B.W., Kiss, G., Kunding, A.H., Bhella, D., Baksh, M.F., Connelly, S., Droese, B., Klaus, J.P., Makino, S., Sawicki, S.G., Siddell, S.G., Stamou, D.G., Wilson, I.A., Kuhn, P. and Buchmeier, M.J. (2011). A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *Journal of Structural Biology*, 174(1), pp.11–22.

Numbers, K. and Brodaty, H. (2021). The effects of the Covid-19 pandemic on people with dementia. *Nature Reviews Neurology*, 17(2), pp.69–70.

OBITUARY NOTICES. (1969). *BMJ*, 2(5660), pp.827–829.

OnMed (2014). *Οι πιο επικίνδυνοι ιοί σε φωτογραφίες*. [online] Onmed.gr. Available at: <https://www.onmed.gr/yegeia/story/306756/oi-pio-epikindunoi-ioi-se-fotografies> [Accessed 6 Jan. 2022].

Pfizer. (2020). *ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΙΟΙ ΚΑΙ ΤΙ ΤΟΥΣ ΚΑΝΕΙ ΤΟΣΟ ΤΡΟΜΑΚΤΙΚΟΥΣ ΑΛΛΑ ΚΑΙ ΧΡΗΣΙΜΟΥΣ*; [online] Available at: https://www.pfizer.gr/el/what_is_a_virus [Accessed 3 Jan. 2022].

Piret, Jocelyne, and Guy Boivin. “Pandemics throughout History.” *Frontiers in Microbiology*, vol. 11, 15 Jan. 2021, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874133/, 10.3389/fmicb.2020.631736. [Accessed 3 Jan. 2022].

Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J.L., Pérez Marc, G., Moreira, E.D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K.A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W.V., Cooper, D., Frenck, R.W., Hammitt, L.L. and Türeci, Ö. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, [online] 383(27). Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577> [Accessed 5 Jan. 2022].

Rabi, F.A., Al Zoubi, M.S., Kasasbeh, G.A., Salameh, D.M. and Al-Nasser, A.D. (2020). SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*, 9(3), p.231.

Rotondo, J.C., Martini, F., Maritati, M., Mazziotta, C., Di Mauro, G., Lanzillotti, C., Barp, N., Gallerani, A., Tognon, M. and Contini, C. (2021). SARS-CoV-2 Infection: New Molecular, Phylogenetic, and Pathogenetic Insights. Efficacy of Current Vaccines and the Potential Risk of Variants. *Viruses*, 13(9), p.1687.

Salian, V.S., Wright, J.A., Vedell, P.T., Nair, S., Li, C., Kandimalla, M., Tang, X., Carmona Porquera, E.M., Kalari, K.R. and Kandimalla, K.K. (2021). Covid-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Molecular Pharmaceutics*, [online] 18(3), pp.754–771. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33464914/> [Accessed 17 Dec. 2021].

Sidiq, Z., Hanif, M., Dwivedi, K.K. and Chopra, K.K. (2020). Benefits and limitations of serological assays in Covid-19 infection. *Indian Journal of Tuberculosis*, 67(4), pp. S163–S166.

Singh, J., Pandit, P., McArthur, A.G., Banerjee, A. and Mossman, K. (2021). Evolutionary trajectory of SARS-CoV-2 and emerging variants. *Virology Journal*, 18(1).

Soleimanpour, S. and Yaghoubi, A. (2021). Covid-19 vaccine: where are we now and where should we go? *Expert Review of Vaccines*.

Stasi, C., Fallani, S., Voller, F. and Silvestri, C. (2020). Treatment for Covid-19: An overview. *European Journal of Pharmacology*, 889, p.173644.

Sturman, L.S. and Holmes, K.V. (1983). The Molecular Biology of Coronaviruses. *Advances in Virus Research*, pp.35–112.

Sule, W.F. and Oluwayelu, D.O. (2020). Real-time RT-PCR for Covid-19 diagnosis: challenges and prospects. *Pan African Medical Journal*, 35.

Tang, J.W., Tambyah, P.A. and Hui, D.S. (2021). Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. *The Journal of Infection*, [online] 82(4), pp. e27–e28. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33383088/> [Accessed 17 Dec. 2021].

Taxonomy History. (2020). *Taxonomy History - Taxonomy - ICTV*. [online] Available at: https://talk.ictvonline.org/taxonomy/p/taxonomy-history?taxnode_id=201851847 [Accessed 3 Jan. 2022].

- Trimaille, A. and Bonnet, G. (2020). Covid-19 et pathologie thromboembolique veineuse. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 69(6), pp.370–375.
- Tyrrell, D A J and Fielder, M. (2002). *Cold wars: the fight against the common cold*. Editorial: Oxford; New York: Oxford University Press.
- Tyrrell, D.A.J. and Bynoe, M.L. (1965). Cultivation of a Novel Type of Common-cold Virus in Organ Cultures. *BMJ*, 1(5448), pp.1467–1470.
- Vaughan, A. (2021). Omicron emerges. *New Scientist*, 252(3363), p.7.
- Virology: Coronaviruses. (1968). *Nature*, 220(5168), pp.650–650.
- Wang, M.-Y., Zhao, R., Gao, L.-J., Gao, X.-F., Wang, D.-P. and Cao, J.-M. (2020). SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10.
- Wertheim, J.O., Chu, D.K.W., Peiris, J.S.M., Kosakovsky Pond, S.L. and Poon, L.L.M. (2013). A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses. *Journal of Virology*, [online] 87(12), pp.7039–7045. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3676139/> [Accessed 3 Jan. 2022].
- Wijeratne, T. and Crewther, S. (2020). Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *Journal of the Neurological Sciences*, 419, p.117179.
- Woo, P.C.Y., Huang, Y., Lau, S.K.P. and Yuen, K.-Y. (2010). Coronavirus Genomics and Bioinformatics Analysis. *Viruses*, 2(8), pp.1804–1820.
- Woo, P.C.Y., Lau, S.K.P., Lam, C.S.F., Lau, C.C.Y., Tsang, A.K.L., Lau, J.H.N., Bai, R., Teng, J.L.L., Tsang, C.C.C., Wang, M., Zheng, B.-J., Chan, K.-H. and Yuen, K.-Y.. (2012). Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alpha-coronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *Journal of Virology*, 86(7), pp.3995–4008.

Xie, Y., Wang, Z., Liao, H., Marley, G., Wu, D. and Tang, W. (2020). Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the Covid-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 20(1).

Yamayoshi, S., Sakai-Tagawa, Y., Koga, M., Akasaka, O., Nakachi, I., Koh, H., Maeda, K., Adachi, E., Saito, M., Nagai, H., Ikeuchi, K., Ogura, T., Baba, R., Fujita, K., Fukui, T., Ito, F., Hattori, S., Yamamoto, K., Nakamoto, T. and Furusawa, Y. (2020). Comparison of Rapid Antigen Tests for Covid-19. *Viruses*, 12(12), p.1420.