



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών  
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση

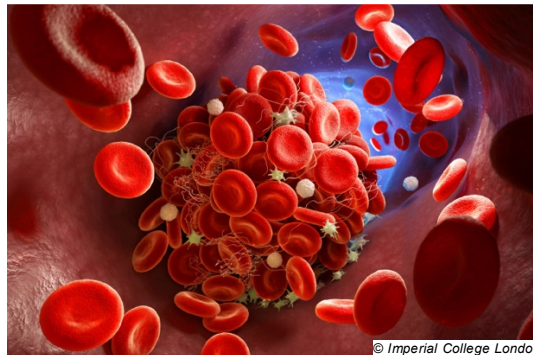


ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

## Αιματολογικές τροποποιήσεις ασθενών με COVID-19 με έμφαση την διαταραχή της αιμόστασης

POST GRADUATE THESIS

### Hematological modifications in COVID-19 patients with emphasis on hemostasis deregulation



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

**Στέλλα Στουραΐτου**

Stella Stouraitou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

**Αναστάσιος Κριεμπάρδης**

Anastasios Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2022



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences  
Postgraduate program:  
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS  
**Hematological modifications in COVID-19 patients with emphasis on  
hemostasis deregulation**

STELLA STOURAITOU  
19013  
s30stoyraitoy@hotmail.com

FIRST SUPERVISOR  
ANASTASIOS KRIEBARDIS

SECOND SUPERVISOR  
CHARA GEORGATZAKOU

AIGALEO 2022

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 03 Οκτωβρίου 2022

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Αναστάσιος Κριεμπάρδης	
2 <sup>ος</sup> Εξεταστής	Χαρά Γεωργαντζάκου	

## **Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας**

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Στέλλα Στουραΐτου του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου 19013 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Στέλλα Στουραΐτου

## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον σύζυγό μου Χρόνη και τον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Αναστάσιο Κριεμπάρδη. Χάρη σε εσάς έγιναν όλα δυνατά.

# **Αφιέρωσεις**

Στον Αντώνη μου.

## Περίληψη

Τον Δεκέμβριο του 2019, ένας νέος τύπος κορωνοϊού, ο «Κορωνοϊός Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου Τύπου 2» ή SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), εντοπίστηκε για πρώτη φορά στην πόλη Wuhan της Κίνας. Σύντομα, η «Νόσος του Κορωνοϊού 2019» (Coronavirus Disease 2019, COVID-19) εξελίχθηκε σε πανδημία έχοντας εξαπλωθεί σε όλη την υφήλιο και μετρώντας μέχρι σήμερα περισσότερα από 550 εκατομμύρια κρούσματα και πάνω από 6 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως. Η νόσος εκδηλώνεται κυρίως με τυπικά συμπτώματα, όπως πυρετό, καταρροή, πονόλαιμο, βήχα, κόπωση και δύσπνοια, τα οποία μπορεί να εξελιχθούν σε σοβαρή ή και κρίσιμη νόσο ή να υποχωρήσουν. Ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις, η παθολογία της νόσου COVID-19 επιδεινώνεται από την εμφάνιση και εξέλιξη θρομβωτικών και σπανιότερα αιμορραγικών επεισοδίων που συνδέονται με μία ποικιλία παραγόντων και μηχανισμών. Οι διαταραχές της αιμόστασης στην COVID-19 αφορούν σε αριθμητικές, μορφολογικές και λειτουργικές βλάβες όλων των κυτταρικών τύπων του αίματος. Βάσει της βιβλιογραφικής διερεύνησης που παρουσιάζεται στην παρούσα εργασία, το οξειδωτικό στρες αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα που οδηγεί σε δυσλειτουργία, αυξημένη συσσώρευση και ανώμαλη μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων, προδιαθέτοντας τον ασθενή σε θρόμβωση. Παράλληλα, η υπερ-φλεγμονώδης κατάσταση, που αναπτύσσεται από την προσέλκυση μακροφάγων και την απελευθέρωση εξωκυττάρων παγίδων ουδετερόφιλων, οδηγεί σε μία καταιγίδα κυτοκινών και σε βλάβες των λευκών αιμοσφαιρίων, που συμβάλλουν περαιτέρω στη διαταραχή της ομοιόστασης του αγγειακού ενδοθηλίου. Τέλος, η επαγόμενη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και η αλληλεπίδρασή τους με τα ουδετερόφιλα, μπορεί να διεγείρει την παραγωγή θρομβίνης και την εναπόθεση ινώδους. Συνολικά, αυτές οι αλλαγές μπορούν να συμβάλουν σε θρομβοεμβολικές επιπλοκές και παθήσεις της πήξης, συμπεριλαμβανομένης της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, των μακροθρομβώσεων και των μικροθρομβώσεων, που είναι χαρακτηριστικές σε ασθενείς με σοβαρή ή κρίσιμη COVID-19. Ιδιαίτερες περιπτώσεις ανώμαλης αιμόστασης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με μακροχρόνια COVID, καθώς και σε υγιή άτομα μετά τον εμβολιασμό έναντι του SARS-CoV-2. Η υπερ-πηκτικότητα εκδηλώνεται συνήθως με σημαντική αύξηση του D-διμερούς και των προϊόντων διαχωρισμού του ινώδους, ωστόσο περισσότεροι αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες, συμπεριλαμβανομένων δεικτών εκτίμησης της φυσιολογίας των ερυθρών και

λευκών αιμοσφαιρίων και της φλεγμονής, είναι συνήθως απαραίτητο να αξιολογηθούν για την ορθή διάγνωση και την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης.

Λέξεις κλειδιά: COVID-19, SARS-CoV-2, αιματολογικές διαταραχές, αιμόσταση, θρόμβωση, καταιγίδα κυτοκινών



## **Abstract**

In December 2019, a new type of coronavirus named “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2” or SARS-CoV-2, was identified for the first time in the city of Wuhan, China. Soon, the “Coronavirus Disease 2019” or COVID-19 progressed to a pandemic, having spread throughout the world and measuring to date more than 550 million cases and more than 6 million deaths worldwide. The disease is manifested mainly with typical symptoms, such as fever, snuffle, sore throat, cough, fatigue and shortness of breath, which may progress to severe or even critical illness or resolve. However, in certain cases, the pathology of the COVID-19 is aggravated by the onset and progression of thrombotic and, less commonly, hemorrhagic events associated with a variety of factors and mechanisms. Hemostasis disorders in COVID-19 concern impairments in the number, morphology or function of any of the blood cell types. Based on the literature review presented in this thesis, oxidative stress is the main causative factor leading to dysfunction, increased aggregation and abnormal morphology of red blood cells, thus predisposing the patient to thrombosis. At the same time, the hyper-inflammatory state, which develops from the recruitment of macrophages and the release of neutrophil extracellular traps, leads to a cytokine storm and leukocyte damage, which further contribute to the disruption of vascular endothelium homeostasis. Finally, the induced activation of platelets and their interaction with neutrophils can stimulate thrombin generation and fibrin deposition. Taken together, these changes can contribute to thromboembolic complications and coagulation disorders, including disseminated intravascular coagulation, macrothrombosis, and microthrombosis, which are characteristic of patients with severe or critical COVID-19. Particular cases of abnormal hemostasis have been reported in patients with long COVID, as well as in healthy individuals after vaccination against SARS-CoV-2. Hypercoagulability is usually manifested by a marked increase in D-dimer and fibrin breakdown products, however more hematological and biochemical markers, including markers of erythrocyte and leukocyte physiology and inflammation, are usually necessary for the correct diagnosis and the selection of the appropriate therapeutic strategy.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, hematological disorders, hemostasis, thrombosis, cytokine storm



## Πίνακας περιεχομένων

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες .....	v
Αφιερώσεις .....	vi
Περίληψη .....	vii
Abstract .....	ix
Συνομογραφίες.....	xiii
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή .....	3
1.1 Η πανδημία COVID-19 .....	3
1.1.1 Η απαρχή της πανδημίας COVID-19.....	3
1.1.2 Η προέλευση του κορωνοϊού SARS-CoV-2 .....	3
1.2 Σύγχρονα στατιστικά δεδομένα και επιδημιολογικά στοιχεία .....	6
Κεφάλαιο 2. Επιστημονικά δεδομένα που σχετίζονται με την παθολογία του ιού SARS-CoV-2.....	8
2.1 Η οικογένεια των κορωνοϊών.....	8
2.1.1 Φυλογένεση του ιού SARS-CoV-2 και συσχέτισή του με άλλους κορωνοϊούς.....	8
2.1.2 Μοριακά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των κορωνοϊών που μολύνουν τον άνθρωπο....	10
2.2 Ο κορωνοϊός SARS-CoV-2.....	11
2.2.1 Βασικά δομικά και λειτουργικά στοιχεία.....	11
2.2.2 Τρόποι μετάδοσης και εισόδου του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό.....	14
2.2.3 Παθογενετικά χαρακτηριστικά .....	16
2.2.4 Επικρατείς μεταλλάξεις και παραλλαγές αυξημένης ανησυχίας .....	19
2.3 Θεραπεία και πρόληψη της νόσου COVID-19.....	22
2.3.1 Το φάσμα των συμπτωμάτων της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 .....	22
2.3.2 Διάγνωση, θεραπεία και ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου COVID-19.....	24
2.3.3 Τύποι εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 και συνηθέστερες παρενέργειες.....	25
2.3.4 Παρενέργειες του εμβολιασμού έναντι του SARS-CoV-2 .....	28
Κεφάλαιο 3. Χαρακτηριστικές αιματολογικές τροποποιήσεις και διαταραχές που σχετίζονται με τον ιό SARS-CoV-2 και τη νόσο COVID-19.....	29
3.1 Ο ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αιματολογικές διαταραχές της COVID-19.....	29
3.1.1 Ο φυσιολογικός ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων.....	29
3.1.2 Διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων που σχετίζονται με διαταραχές της αιμόστασης ...	30
3.1.3 Διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων που σχετίζονται με τον ιό SARS-CoV-2.....	34
3.1.4 Η συμβολή των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε διαταραχές της αιμόστασης στην COVID-19 .....	36
3.2 Ο ρόλος των λευκών αιμοσφαιρίων σε αιματολογικές διαταραχές της COVID-19 .....	40
3.2.1 Μηχανισμοί ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή έναντι της λοίμωξης COVID-19 .....	40
3.2.1.1 Μηχανισμοί μη ειδικής ανοσίας.....	40
3.2.1.2 Μηχανισμοί ειδικής ανοσίας.....	42
3.2.2 Διαταραχές των λευκών αιμοσφαιρίων και της ανοσολογικής απόκρισης με επιπτώσεις στην αιμόσταση στη λοίμωξη COVID-19 .....	44
3.2.2.1 Καταιγίδα κυτοκινών και υπερφλεγμονή.....	44
3.2.2.2 Επαγόμενη από τα NETs αγγειακή απόφραξη και υπερπηκτικότητα.....	45

3.2.2.3 Ουδετεροφιλία και οξειδωτικό στρες ως αιτιολογικοί παράγοντες ιστικής βλάβης και θρομβωτικών συμβάντων.....	47
3.2.3 Διαταραχές του αριθμού και της δραστηριότητας των λεμφοκυττάρων .....	49
3.2.4 Εργαστηριακά ευρήματα που σχετίζονται με τα λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με ήπια και σοβαρή COVID-19.....	51
<b>3.3 Μεταβολές και διαταραχές των αιμοπεταλίων και της πήξης στη νόσο COVID-19.....</b>	<b>52</b>
3.3.1 Ο φυσιολογικός ρόλος των αιμοπεταλίων και της πήξης στην αιμόσταση .....	52
3.3.2 Διαταραχές στις παραμέτρους της αιμόστασης κατά τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2 .....	54
3.3.2.1 Θρομβοπενία και αιμορραγία.....	54
3.3.2.2 Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.....	56
3.3.2.3 Μακροθρόμβωση.....	57
3.3.2.4 Μικροθρόμβωση.....	57
3.3.3 Μηχανισμοί που διαμεσολαβούν τη βασιζόμενη στα αιμοπετάλια διατάραξη της αιμόστασης στην COVID-19.....	58
3.3.3.1 Μηχανισμοί που ενισχύουν τη θρομβοπενία.....	58
3.3.3.2 Μηχανισμοί που ενισχύουν τη θρομβοφιλία και την υπερ-ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων .....	60
3.3.3.3 Υπερδιέγερση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης .....	61
3.3.4 Αιματολογικοί βιοδείκτες για τον έλεγχο της λειτουργίας της αιμόστασης στην COVID-19....	64
3.4 Διαταραχές της αιμόστασης σε παιδιά και εφήβους με COVID-19 .....	67
3.5 Θεραπείες έναντι των αιμοστατικών διαταραχών σε ασθενείς με COVID-19.....	69
3.6 Αιματολογικές διαταραχές στην μακροχρόνια COVID-19 (long COVID).....	72
3.7 Διαταραχές της αιμόστασης μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19.....	73
<b>Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις .....</b>	<b>76</b>
<b>Αναφορές .....</b>	<b>77</b>
<b>Πηγές Εικόνων .....</b>	<b>96</b>

## Συντομογραφίες

	<b>Αγγλική ορολογία</b>	<b>Ελληνική ορολογία</b>
3'-UTR	3' Untranslated Region	3' Αμετάφραστη Περιοχή
3CLpro	3-Chymotrypsin Like protease	Πρωτεάση τύπου 3-χυμοθρυψίνης
5'-UTR	5' Untranslated Region	5' Αμετάφραστη Περιοχή
ACE	Angiotensin- Converting Enzyme	Ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης
ACE2	Angiotensin- Converting Enzyme 2	Ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2
ADCC	Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity	Εξαρτώμενη από τα αντισώματα κυτταροτοξικότητα
ADP	Adenosine diphosphate	Διφωσφορική αδενοσίνη
Ang	Angiotensin	Αγγειοτενσίνη
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome	Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας
AT1R	Angiotensin II Type 1 Receptor	Υποδοχέας τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II
AT2 cells	Alveolar Type 2 cells	Κυψελιδικά κύτταρα τύπου 2
AT4R	Angiotensin II Type 4 Receptor	Υποδοχέας τύπου 4 της αγγειοτενσίνης II
ATP	Adenosine Triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
CAHA	COVID-19–Associated Hemostatic Abnormalities	Αιμοστατικές ανωμαλίες που σχετίζονται με την COVID-19
CCL	C-C motif Chemokine Ligand	Προσδέτης χημειοκινών με μοτίβο C-C
CD	Cluster of Differentiation	Σύμπλεγμα Διαφοροποίησης
CO <sub>2</sub>	Carbon dioxide	Διοξείδιο του άνθρακα
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	Νόσος του Κορωνοϊού 2019
CRP	C-Reactive Protein	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation	Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
DOACs	Direct-Acting Oral Anti-Coagulants	Από του στόματος αντιπηκτικά άμεσης δράσης
DPP4	Dipeptidyl-Peptidase 4	Διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4
DTIs	Direct Thrombin Inhibitors	Άμεσοι αναστολείς θρομβίνης
DVT	Deep Vein Thrombosis	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

ECM	Extracellular Matrix	Εξωκυττάρια μήτρα
eNOS	endothelial Nitric Oxide Synthase	Ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου
ERGIC	Endoplasmic Reticulum- Golgi Intermediate Compartment	Ενδιάμεσο διαμέρισμα μεταξύ ενδοπλασματικού δικτύου και συμπλέγματος Golgi
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	Ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων
FDA	Food and Drug Administration	Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων
FDP	Fibrin Degradation Products	Προϊόντα λύσης ινώδους
FiO2	Fraction of inspired Oxygen	Κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου
G6PD	Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase	Αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης
GISAID	Global Initiative for Sharing Avian Influenza Data	Διεθνές Κίνημα Διαμοιρασμού Δεδομένων σχετικά με τη Γρίπη των Πτηνών
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor	Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων
Gp	Glycoprotein	Γλυκοπρωτεΐνη
GPX4	Glutathione Peroxidase 4	Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης 4
GCSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor	Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων
GSH	Glutathione	Γλουταθειόνη
Hb	Hemoglobin	Αιμοσφαιρίνη
HCoVs	Human Coronaviruses	Ανθρώπινοι κορωνοϊοί
HKU	Hong Kong University	Πανεπιστήμιο του Hong Kong
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen – DR isotype	Ανθρώπινο Λευκοκυτταρικό Αντιγόνο-ισότυπος DR
HSP90	Heat Shock Protein 90	Πρωτεΐνη θερμικού σοκ 90
IBV	Infectious Bronchitis Virus	Ιός Λοιμώδους Βρογχίτιδας
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses	Διεθνής Επιτροπή Ταξινόμησης Ιών
IFN-I	Type I Interferon	Ιντερφερόνη τύπου I
IFN $\gamma$	Interferon gamma	Ιντερφερόνη $\gamma$
Ig	Immunoglobulins	Ανοσοσφαιρίνες
IL	Interleukin	Ιντερλευκίνη

iNOS	inducible Nitric Oxide Synthase	Επαγωγίμη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου
IP10	Interferon gamma-Induced Protein 10	Επαγόμενη από την ιντερφερόνη γ-πρωτεΐνη 10
IPF	Immature Platelet Fraction	Ανώριμο κλάσμα αιμοπεταλίων
IVIG	Intravenous Immunoglobulin	Ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη
JAK/STAT	Janus Kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription	Κινάση Janus/ Μεταγωγέας σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής
LMWH	Low Molecular Weight Heparin	Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase	Πρωτεϊνική κινάση που ενεργοποιείται από μιτογόνα
MAVS	Mitochondrial Anti-Viral Signaling protein	Μιτοχονδριακή πρωτεΐνη αντι-ιικής σηματοδότησης
MBL	Mannose Binding Lectin	Λεκτίνη που δεσμεύει μαννόζη
MCP1	Monocyte Chemoattractant Protein 1	Πρωτεΐνη χημειοπροσέλκυσης μονοκυττάρων 1
MDSC	Myeloid-Derived Suppressor Cells	Μυελοειδούς προέλευσης κατασταλτικά κύτταρα
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus	Κορωνοϊός Αναπνευστικού Συνδρόμου της Μέσης Ανατολής
MHC-I	Major Histocompatibility Complex class I	Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας τάξης I
MHV	Mouse Hepatitis Virus	Ιός Ηπατίτιδας του Ποντικού
MIP1A	Macrophage Inflammatory Protein 1A	Φλεγμονώδης πρωτεΐνη μακροφάγων 1A
MIS-C	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children	Παιδιατρικό πολυσυστημικό φλεγμονώδες σύνδρομο
MPV	Mean Platelet Volume	Μέσος Όγκος Αιμοπεταλίων
mRNA	messenger RiboNucleic Acid	αγγελιαφόρο Ριβονουκλεϊκό Οξύ
NETs	Neutrophil Extracellular Traps	Εξωκυττάρειες παγίδες ουδετερόφιλων
NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells	Πυρηνικός παράγοντας κ-ελαφριά α-λυσίδα-ενισχυτής ενεργοποιημένων Β κυττάρων
NK cell	Natural Killer cell	Φυσικό φονικό κύτταρο

nNOS	neuronal Nitric Oxide Synthase	Νευρωνική συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου
NO	Nitric Oxide	Μονοξείδιο του αζώτου
NOS	Nitric Oxide Synthase	Συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου
NOX	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate Oxidase	Οξειδάση του φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδικής αδενίνης
NOX2	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate Oxidase 2	Οξειδάση 2 του φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδικής αδενίνης
NSP	Non-Structural Protein	Μη δομική πρωτεΐνη
NTD	N-Terminal Domain	Αμινο-τελική περιοχή
ORF	Open Reading Frame	Ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης
OxPLs	Oxidized Phospholipids	Οξειδωμένα φωσφολιπίδια
P-LCR	Platelet-Larger Cell Ratio	Αναλογία αιμοπεταλίων- μεγαλύτερων κυττάρων
PAI-1	Plasminogen-Activator Inhibitor 1	Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1
PaO2	Partial pressure of Oxygen	Μερική πίεση οξυγόνου
PAR1	Protease- Activated Receptor 1	Ενεργοποιούμενος από πρωτεϊνάση υποδοχέας 1
PCT	Plateletcrit	Αιμοπεταλιοκρίτης
pDC	plasmacytoid Dendritic Cells	Πλασματοκυτταροειδή δενδριτικά κύτταρα
PDW	Platelet Distribution Width	Πλάτος κατανομής αιμοπεταλίων
PF4	Platelet Factor 4	Παράγοντας αιμοπεταλίων 4
PFDs	Products of Fibrin Degradation	Προϊόντα αποικοδόμησης ινώδους
PHEIC	Public Health Emergency of International Concern	Κατάσταση Έκτακτης Ανάγκης Διεθνούς Ενδιαφέροντος για τη Δημόσια Υγεία
PIC	Plasmin- $\alpha$ 2-plasmin Inhibitor Complex	Σύμπλοκο πλασμίνης- αναστολέα της $\alpha$ 2 πλασμίνης
PT	Prothrombin Time	Χρόνος προθρομβίνης
PTE	Pulmonary Thromboembolism	Πνευμονική θρομβοεμβολή
PTX3	Pentraxin 3	Πεντραξίνη 3



RAS	Renin-Angiotensin System	Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης
RBCs	Red Blood Cells	Ερυθρά αιμοσφαίρια
RBD	Receptor Binding Domain	Περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα
RBM	Receptor Binding Motif	Μοτίβο πρόσδεσης υποδοχέα
RdRp	RNA dependent- RNA polymerase	Εξαρτώμενη από το RNA, RNA πολυμεράση
RIG-1	Retinoic acid-Inducible Gene 1	Επαγόμενο από το ρετινοϊκό οξύ γονίδιο 1
RNA	Ribonucleic Acid	Ριβονουκλεϊκό Οξύ
ROS	Reactive Oxygen Species	Δραστικές ρίζες οξυγόνου
RTC	Replication- Transcription Complex	Σύμπλοκο αντιγραφής-μεταγραφής
rTEM	reverse Transendothelial Migration	Αντίστροφη δια-ενδοθηλιακή μετανάστευση
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus	Κορωνοϊός Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	Κορωνοϊός Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου Τύπου 2
snRNPs	small nuclear Ribonucleic Particles	Μικρά πυρηνικά ριβονουκλεϊκά σωματίδια
SOD1	Superoxide Dismutase 1	Υπεροξειδική δισμουτάση 1
SOD3	Superoxide Dismutase 3	Υπεροξειδική δισμουτάση 3
ssRNA	single-stranded RNA	Μονόκλωνο RNA
TAT	Thrombin-Antithrombin Complex	Σύμπλοκο θρομβίνης-αντιθρομβίνης
TBK1	TANK-Binding Kinase 1	Κινάση 1 που δεσμεύει την TANK
TCR	T-Cell Receptor	Υποδοχέας Τ κυττάρου
TF	Tissue Factor	Ιστικός παράγοντας
TGEV	Transmissible Gastroenteritis Virus	Μεταδοτικός Ιός Γαστρεντερίτιδας
TGF-β	Transforming Growth Factor beta	Αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β
TLR	Toll-Like Receptor	Υποδοχέας τύπου Toll
TMPRSS2	Transmembrane protease serine type 2	Διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνης τύπου 2
TNFα	Tumor Necrosis Factor alpha	Παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα

TOM	Translocase of Outer Membrane	Μετατοπάση της εξωτερικής μεμβράνης
TPA	Tissue Plasminogen Activator	Ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου
rTPA	recombinant Tissue Plasminogen Activator	Ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου
TRAF	TNF Receptor-Associated Factor	Παράγοντας σχετιζόμενος με τον υποδοχέα του TNF
Tregs	Regulatory T lymphocytes	Ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα
TRS	Transcription Regulated Sequences	Ρυθμιζόμενες αλληλουχίες μεταγραφής
TXA2	Thromboxane A2	Θρομβοξάνη A2
UFH	Unfractionated Heparin	Μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη
VITT	Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia	Ανοσολογική θρομβωτική θρομβοπενία που επάγεται από τον εμβολιασμό
VOCs	Variants Of Concern	Παραλλαγές αυξημένης ανησυχίας
VOIs	Variants Of Interest	Παραλλαγές ενδιαφέροντος
VTE	Venous Thromboembolism	Φλεβική θρομβοεμβολή
VUMs	Variants Under Monitoring	Παραλλαγές υπό παρακολούθηση
vWF	von Willebrand Factor	Παράγοντας von Willebrand
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
HE	Hemagglutinin-esterase	Αιμοσυγκολλητίνη-εστεράση
TM2	Transmembrane domain 2	Διαμεμβρανική περιοχή 2

## Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία έχει ως στόχο να συγκεντρώσει έγκυρες επιστημονικές πληροφορίες και δεδομένα σχετικά με τις αιματολογικές τροποποιήσεις και τις επακόλουθες κλινικές εκδηλώσεις που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με COVID-19, τόσο κατά τη διάρκεια της νόσησής τους, όσο και μετά από αυτή. Ειδικότερα, η ανάλυση επικεντρώνεται στις διαταραχές της αιμόστασης και εμβαθύνει στους ενδοκυττάριους και μοριακούς μηχανισμούς που οδηγούν σε φαινοτυπικές αλλοιώσεις θρομβωτικής (κυρίως) παθολογίας. Ο στόχος είναι να συγκεντρωθούν και να αναλυθούν τα αποτελέσματα σύγχρονων μελετών και να παρουσιαστούν όλες οι πτυχές του αναπτυσσόμενου θέματος, δίνοντας παράλληλα και μία κριτική κατεύθυνση προς την επίλυση προβλημάτων που αφορούν στην διάγνωση αλλά και διαχείριση των αιματολογικών διαταραχών που επάγονται από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2.

Αναλυτικότερα, στο πρώτο κεφάλαιο, παρατίθενται στοιχεία σχετικά με την πρώτη ταυτοποίηση του SARS-CoV-2 ως αιτιολογικού παράγοντα της νόσου COVID-19, την προέλευσή του και τη συσχέτιση της μετάδοσής του σε σχέση με άλλους κορωνοϊούς, καθώς και τα επιδημιολογικά και δημογραφικά δεδομένα σχετικά με την εξάπλωση του ιού, την επίπτωση της νόσου και τις επικρατούσες παραλλαγές.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, αναλύεται εις βάθος η παθοβιολογία του ιού και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της COVID-19. Συγκεκριμένα, δίνονται κεντρικά στοιχεία για τη φυλογένεση του SARS-CoV-2 και τη γενετική, δομική και λειτουργική συγγενεία του με άλλους κορωνοϊούς που μολύνουν τον άνθρωπο. Επιπλέον, περιγράφεται η δομή του ιού και οι τρόποι εισόδου του στον ξενιστή, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων ασκεί την παθογόνο δράση του και ακόμα τα χαρακτηριστικά των διαφόρων ιικών στελεχών και παραλλαγών. Στη συνέχεια, αναλύονται βασικά στοιχεία που συνθέτουν το προφίλ της COVID-19, συμπεριλαμβανομένου του φάσματος των συμπτωμάτων και την κατηγοριοποίηση της νόσου βάσει αυτών, τους τρόπους πρόληψης και διάγνωσης και τις στρατηγικές θεραπείας και τέλος παρουσιάζονται οι στρατηγικές ανάπτυξης εμβολίων για την προφύλαξη του πληθυσμού από τη μόλυνση και τη λοίμωξη.

Στο τρίτο κεφάλαιο, παρατίθενται όλα τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τις αιματολογικές διαταραχές που επάγει η λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, κατηγοριοποιημένες ανά τύπο αιμοποιητικών κυττάρων, ενώ παρουσιάζεται η συσχέτιση μεταξύ

των διαφορετικών αυτών τύπων και αλληλένδετες διαδικασίες που μεσολαβούν τις επικρατούσες αιματολογικές διαταραχές, με έμφαση στις διαταραχές της αιμόστασης. Ακόμα, περιγράφονται οι διάφορες αιμοστατικές διαταραχές που εκδηλώνονται ειδικά στην σοβαρή και κρίσιμη COVID-19, ενώ αναλύονται και συζητούνται αρκετοί από τους προτεινόμενους μηχανισμούς παθογένεσης. Στο τέλος του κεφαλαίου αυτού περιγράφονται ορισμένες ειδικές περιπτώσεις διαταραχών της αιμόστασης ως αναπόσπαστο κομμάτι του θέματος της εργασίας, μεταξύ των οποίων είναι οι αιματολογικές διαταραχές σε παιδιά και εφήβους με COVID-19, η μακροχρόνια COVID και οι αιμοστατικές βλάβες που επάγονται από τον εμβολιασμό σε υγιή άτομα.

Κλείνοντας την παρούσα διπλωματική εργασία, στο τέταρτο κεφάλαιο συνοψίζονται οι πληροφορίες που έχουν παρουσιαστεί στα προηγούμενα κεφάλαια και, σε συνδυασμό με τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα, δίνονται κάποιες κατευθύνσεις/ προβληματισμοί για το μέλλον της πανδημίας COVID-19 και τη συσχέτισή της με ενδεχόμενες νέες επιδημίες και πανδημίες.

# Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

## 1.1 Η πανδημία COVID-19

### 1.1.1 Η απαρχή της πανδημίας COVID-19

Στις 31 Δεκεμβρίου 2019, γνωστοποιήθηκε στον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, WHO) η εμφάνιση περιστατικών πνευμονίας αγνώστου αιτιολογίας στην επαρχία Wuhan της Κίνας [1], με το πρώτο κρούσμα να έχει καταγραφεί στις 8 Δεκεμβρίου 2019. Την 1<sup>η</sup> Ιανουαρίου 2020, η ύποπτη αγορά της Wuhan έκλεισε για λόγους περιβαλλοντικής υγιεινής και απολύμανσης. Μεταξύ 3<sup>ης</sup> και 5<sup>ης</sup> Ιανουαρίου 2020 καταγράφηκαν 44 περιστατικά, από τα οποία τα 11 ήταν σε σοβαρή κατάσταση. Βάσει των προκαταρκτικών δεδομένων που δημοσιοποιήθηκαν από τις Κινεζικές αρχές μέχρι τότε, δεν παρατηρήθηκε σοβαρός κίνδυνος μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο [1].

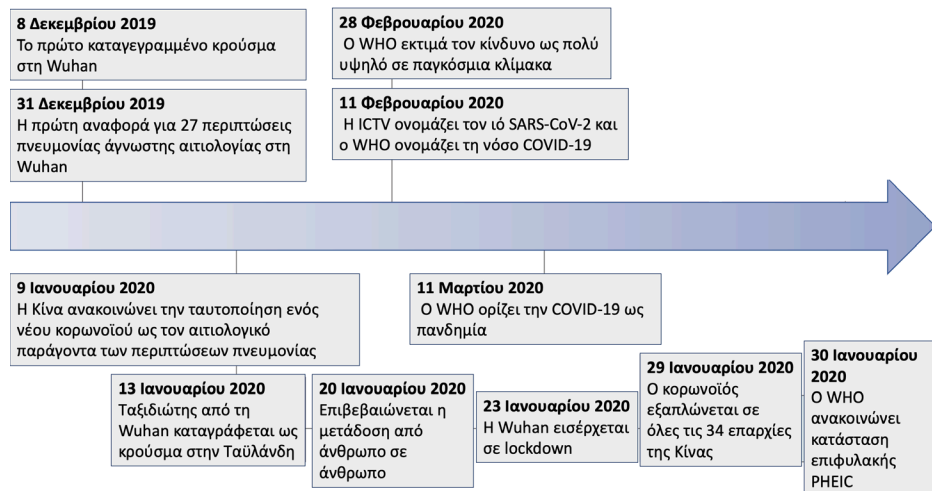
Μέχρι την πρώτη εβδομάδα του Ιανουαρίου 2020, ο αιτιολογικός παράγοντας που ήταν υπεύθυνος για αυτές τις περιπτώσεις πνευμονίας δεν είχε ταυτοποιηθεί. Τις επόμενες ημέρες τα περιστατικά φάνηκαν να διπλασιάζονται ενώ τις επόμενες εβδομάδες άρχισαν να εξαπλώνονται ραγδαία και σε άλλες χώρες του κόσμου.

Στις 9 Ιανουαρίου 2020, ο WHO ταυτοποίησε έναν νέο κορωνοϊό ως τον αιτιολογικό παράγοντα των αυξανόμενων κρουσμάτων πνευμονίας, ενώ στις 11 Φεβρουαρίου ο νέος ιός ονομάστηκε «Κορωνοϊός Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου Τύπου 2» (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2) και η νόσος που προκαλεί ονομάστηκε «Νόσος του Κορωνοϊού 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19). Πήρε έναν επιπλέον μήνα, μέχρι ο WHO να ανακηρύξει την COVID-19 σε πανδημία (Εικόνα 1) [2]. Μέχρι τότε είχαν αναφερθεί περισσότερα από 118.000 κρούσματα σε 114 χώρες και είχαν καταγραφεί συνολικά 4291 θάνατοι [3].

### 1.1.2 Η προέλευση του κορωνοϊού SARS-CoV-2

Έχει καταστεί γνωστό ότι οι κορωνοϊοί παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο πρόκλησης πανδημικών επεισοδίων. Ο SARS-CoV-2 είναι ο έβδομος καταγεγραμμένος κορωνοϊός που μολύνει τον άνθρωπο [4]. Όλοι οι πρότεροι ανθρώπινοι κορωνοϊοί έχουν ζωονοσογόνο προέλευση, όπως οι περισσότεροι ιοί που μολύνουν τον άνθρωπο. Ο SARS-CoV-2 φέρει σαφείς ομοιότητες με τον Κορωνοϊό Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV) που προκάλεσε επιδημικά επεισόδια στην

Κίνα το 2002 και το 2003 [5], καθώς και με άλλους τέσσερις ενδημικούς ανθρώπινους κορωνοϊούς (Human Coronaviruses, HCoVs), τους HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E και HCoV-NL63 [6].



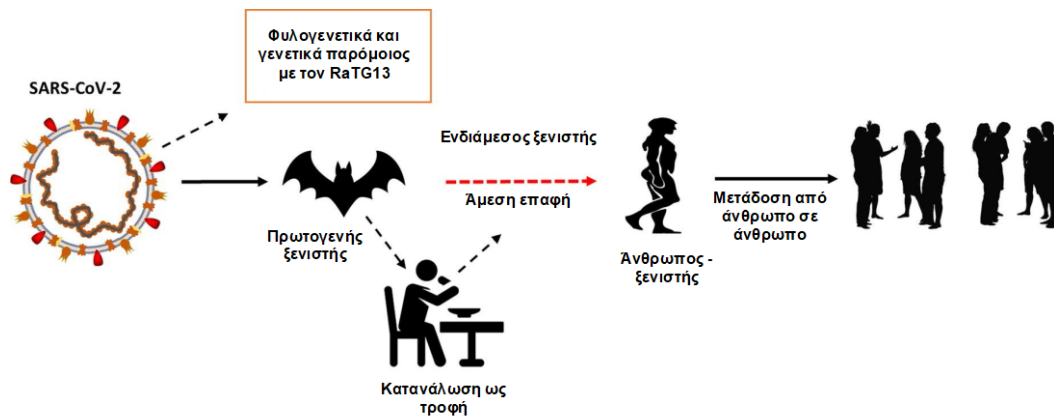
**Εικόνα 1.** Χρονοδιάγραμμα των σημαντικών πρώιμων γεγονότων που έλαβαν χώρα κατά την έναρξη της πανδημίας COVID-19 [2]. COVID-19, Νόσος Κορωνοϊού 2019; ICTV, Διεθνής Επιτροπή Ταξινόμησης Ιών; PHEIC, Κατάστασης Έκτακτης Ανάγκης Διεθνούς Ενδιαφέροντος για τη Δημόσια Υγεία; SARS-CoV-2, Κορωνοϊός Σοβαρού Οξέος Αναπνευστικού Συνδρόμου Τύπου 2; WHO, Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

Με βάση επιδημιολογικά δεδομένα, η αγορά Huanan στη Wuhan ήταν ένα πρώιμο και σημαντικό επίκεντρο της μόλυνσης από τον SARS-CoV-2. Δύο από τα τρία πρώτα τεκμηριωμένα κρούσματα της νόσου COVID-19 συνδέθηκαν άμεσα με αυτήν την αγορά πώλησης άγριων ζώων, όπως και το 28% όλων των περιπτώσεων που αναφέρθηκαν τον Δεκέμβριο του 2019 [7]. Συνολικά, το 55% των κρουσμάτων που καταγράφηκαν κατά τον Δεκέμβριο του 2019 είχαν εκτεθεί στον ιό σε κάποια από τις αγορές της Wuhan [7]. Αυτές οι περιοχές ήταν επίσης οι πρώτες που εμφάνισαν εκτεταμένους θανάτους από πνευμονία τον Ιανουάριο του 2020. Κατά τη διάρκεια του 2019, οι αγορές στη Wuhan εμπορεύονταν πολλές χιλιάδες ζωντανά άγρια ζώα, συμπεριλαμβανομένων ειδών υψηλού κινδύνου, όπως οι μοσχογαλές και οι σκύλοι ρακούν [8]. Μετά το κλείσιμο των αγορών αυτών, ο SARS-CoV-2 εντοπίστηκε σε περιβαλλοντικά δείγματα στην αγορά Huanan, κυρίως στο δυτικό τμήμα που εμπορεύονταν άγρια ζώα και προϊόντα οικόσιτων ζώων, καθώς και σε σχετικές λεκάνες απορροής [7].

Η πιο πρώιμη διάσπαση στη φυλογένεση του SARS-CoV-2 ορίζει δύο γενεαλογικές γραμμές που πιθανότατα άρχισαν να διασπείρονται ταυτόχρονα. Η μία εκ των δύο, η

οποία κυριάρχησε παγκοσμίως, παρατηρήθηκε σε πρώιμα κρούσματα που συνδέονται με την αγορά Huanan, ενώ η δεύτερη γραμμή χαρακτηρίζεται από έκθεση σε άλλες αγορές καθώς και με μεταγενέστερες περιπτώσεις στη Wuhan και σε άλλα μέρη της Κίνας [7]. Αυτό το φυλογενετικό μοτίβο επεξηγεί τη μετάδοση του SARS-CoV-2 μέσω πολλαπλών συμβάντων επαφής με μολυσμένα ζώα ή/και εμπόρους, καθώς δυνητικά μολυσμένα ή ευαίσθητα ζώα που προορίζονταν για κατανάλωση μεταφέρθηκαν εντός ή μεταξύ των αγορών της Wuhan [8].

Ιοί που σχετίζονται στενά με τον SARS-CoV-2 έχουν ανιχνευθεί σε νυχτερίδες και παγκολίνους σε πολλές περιοχές της Νοτιοανατολικής Ασίας [9]. Ειδικότερα οι νυχτερίδες ενοχοποιήθηκαν αρχικά για τη μετάδοση και εξάπλωση του SARS-CoV-2 [10] (Εικόνα 2), με αρκετές μελέτες να έχουν εντοπίσει ποικίλα στελέχη κορωνοϊών στα ζώα αυτά [11]. Το γεγονός ότι οι νυχτερίδες ζουν σε αποικίες καταδεικνύει έναν υψηλό κίνδυνο μετάδοσης των κορωνοϊών τόσο οριζόντια (δηλ., εντός των μελών του ίδιου είδους) όσο και κάθετα (μεταξύ διαφορετικών ειδών μέσω ανασυνδυασμού των διαφορετικών στελεχών του ιού). Υπέρ της υπόθεσης αυτής συμβάλλουν τα δεδομένα μελετών σχετικά με έναν άλλον κορωνοϊό της νυχτερίδας, τον ιό Ebola, ο οποίος έχει την ικανότητα να μολύνει αποτελεσματικά τα κύτταρα της νυχτερίδας αλλά και τα κύτταρα του ανθρώπου [12].



**Εικόνα 2.** Η προέλευση και μετάδοση του SARS-CoV-2 [13].

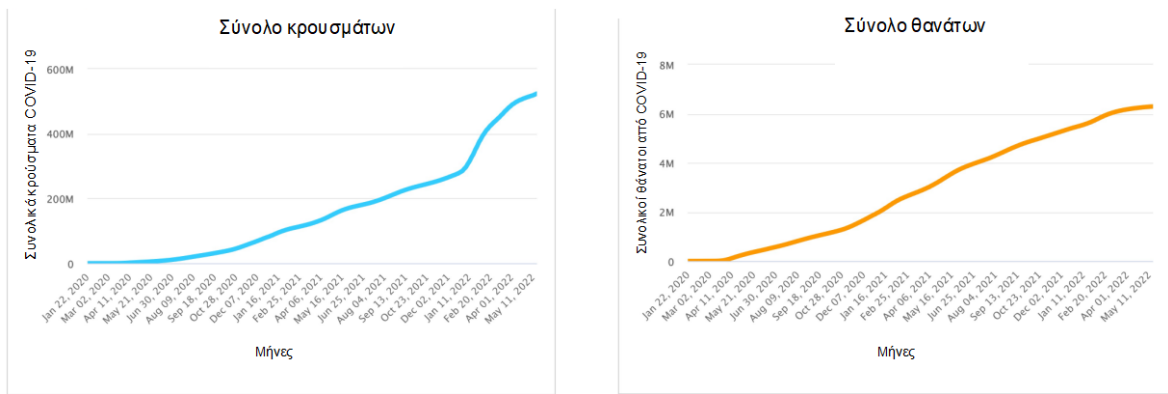
Επιπρόσθετα δεδομένα υποστηρίζουν πως ο SARS-CoV-2 μεταδόθηκε από την νυχτερίδα στον άνθρωπο, μέσω της αλληλεπίδρασης της επιφανειακής πρωτεΐνης ακίδας S (Spike) με τον υποδοχέα του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2) στα κύτταρα του ξενιστή [14]. Επιπλέον, μελέτες που συγκρίνουν τις γενετικές αλληλουχίες του SARS-CoV-2 με στελέχη κορωνοϊών από τους

παγκολίνους υποδεικνύουν αλληλουχική ταύτιση που ξεπερνά το 90% [15,16]. Ειδικά τα στελέχη των α-κορωνοϊών που προκαλούν ανθρώπινη νόσο είχαν αρχικά εντοπιστεί σε νυχτερίδες, με το ολικό γονιδίωμα του SARS-CoV-2 να παρουσιάζει 96% ομοιότητα με το γενετικό υλικό του ιού RaTG13 που μολύνει τη νυχτερίδα *Rhinolophus affinis* [10]. Παρόλα αυτά, η παρατηρούμενη γενετική απόκλιση της τάξης του 4% περίπου (~1.150 μεταλλάξεις) αντικατοπτρίζει δεκαετίες εξελικτικής απόκλισης [17]. Ο ευρύς γονιδιακός ανασυνδυασμός περιπλέκει επίσης την ταυτοποίηση των ιών που βρίσκονται πιο κοντά στον SARS-CoV-2. Αν και ο RaTG13 έχει την υψηλότερη μέση γενετική ομοιότητα με τον SARS-CoV-2, τρεις άλλοι ιοί νυχτερίδας, οι RmYN02, RpYN06 και PrC31, φαίνεται ότι προσομοιάζουν περισσότερο στο μεγαλύτερο μέρος του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 και επομένως μοιράζονται έναν πιο πρόσφατο κοινό πρόγονο με αυτόν [9,18,19]. Συλλογικά, αυτά τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι η σαφής προέλευση του SARS-CoV-2 δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, γεγονός που δεν αποτελεί έκπληξη, καθώς ισχύει και για συγγενικούς ανθρώπινους κορωνοϊούς, όπως ο HCoV-HKU1 and ο HCoV-NL63.

## **1.2 Σύγχρονα στατιστικά δεδομένα και επιδημιολογικά στοιχεία**

Από την έναρξη της πανδημίας COVID-19 μέχρι σήμερα (18 Μαΐου 2022), έχουν καταγραφεί περισσότερα από 520 εκατομμύρια κρούσματα παγκοσμίως, με περισσότερα από 490 εκατομμύρια άτομα να έχουν αναρρώσει πλήρως, ενώ παράλληλα έχουν σημειωθεί περισσότεροι από 6,2 εκατομμύρια θάνατοι (Εικόνα 3) [20]. Ειδικότερα, στη χώρα μας τα συνολικά κρούσματα ανέρχονται σε 3.401.927 και οι θάνατοι σε 29.599. Η κατανομή, ιδιαίτερα των θανάτων, δεν είναι ισομερώς κατανεμημένη χρονικά, δεδομένου ότι ο ρυθμός αύξησης του αριθμού των σοβαρά νοσούντων και των νεκρών άρχισε να παρουσιάζει σχετική πτώση μετά την παραγωγή και ευρεία διάθεση των εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2. Μέχρι σήμερα, έχει εμβολιαστεί πλήρως το 60,3% του παγκόσμιου πληθυσμού, ενώ στην Ελλάδα το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε 71,1% [21].





**Εικόνα 3.** Σύνολο μηνιαίων κρουσμάτων (αριστερά) και θανάτων από COVID-19 σε παγκόσμια κλίμακα, έως την 18η Μαΐου 2022 [20].

Μετά την αρχική εξάπλωση της πανδημίας COVID-19, νέα στελέχη του ιού άρχισαν να εμφανίζονται και να επικρατούν. Σύμφωνα με την πιο πρόσφατη εβδομαδιαία ενημέρωση του WHO σχετικά με την εξέλιξη της πανδημίας, η παραλλαγή Omicron είναι η κυρίαρχη παραλλαγή που κυκλοφορεί παγκοσμίως. Εντός της παραλλαγής Omicron, το στέλεχος BA.2 και τα στελέχη που προέρχονται από αυτό (δηλαδή, BA.2.X) είναι οι κυρίαρχες παραλλαγές, που αποτελούν το 97% όλων των αλληλουχιών που υποβλήθηκαν στη βάση δεδομένων του GISAID (Global Initiative for sharing Avian Influenza Data) από την 1η Μαΐου 2022. Εντός των τελευταίων 30 ημερών, η εξάπλωση του στελέχους BA.1 και των καθοδικών του στελεχών (δηλαδή, BA.1.X), του στελέχους BA.3 και της παραλλαγής Delta έχουν περαιτέρω ελαττωθεί, με παγκόσμιο επιπολασμό μικρότερο του 1% [22].

Η προκαταρκτική μοντελοποίηση από τον WHO με βάση τις αλληλουχίες που υποβλήθηκαν στο GISAID δείχνει ότι τα στελέχη BA.4, BA.5 και BA.2.12.1 έχουν υψηλότερο ρυθμό ανάπτυξης από άλλες κυκλοφορούντες παραλλαγές, όπως οι Delta, BA.1 και BA.2, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη ανοσοδιαφυγή και/ή στην εγγενή μεταδοτικότητα των συγκεκριμένων παραλλαγών [22].

Σε κάθε περίπτωση, η επιδημιολογία του COVID-19 είναι πολύπλοκη και επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η βιολογία του ιού, οι αντιδράσεις του ξενιστή, τα επίπεδα ανοσίας του πληθυσμού, οι παράγοντες συμπεριφοράς, τα μέτρα ελέγχου της δημόσιας υγείας, η γεωγραφία και ακόμα, ο καιρός και το κλίμα. Κατά συνέπεια, απαιτείται η ενσωμάτωση δεδομένων από πολλαπλές πηγές, καθώς επίσης και ο συνδυασμός γονιδιωματικών και κλινικών δεδομένων.

## Κεφάλαιο 2. Επιστημονικά δεδομένα που σχετίζονται με την παθολογία του ιού SARS-CoV-2

### 2.1 Η οικογένεια των κορωνοϊών

#### 2.1.1 Φυλογένεση του ιού SARS-CoV-2 και συσχέτισή του με άλλους κορωνοϊούς

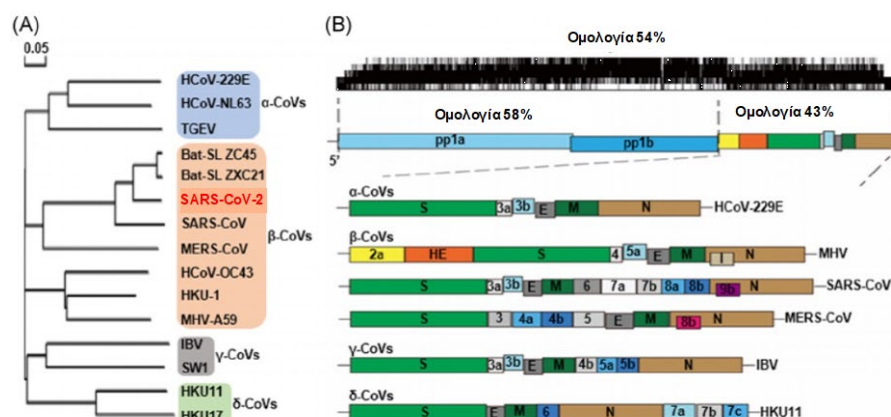
Ο κορωνοϊός SARS-CoV-2 ταξινομείται στο γένος *Betacoronavirus* (υπογένος *Sarbecovirus*), της οικογένειας *Coronaviridae* (υποοικογένεια *Orthocoronavirinae*), μια οικογένεια ιών που διαθέτουν μονόκλωνο RNA θετικής κατεύθυνσης ως γενετικό υλικό [23]. Η ICTV τοποθετεί τον SARS-CoV-2 στο είδος των κορωνοϊών που σχετίζονται με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (SARS-CoVs), μαζί με τον SARS-CoV και τους στενά συγγενείς ιούς που ελήφθησαν από μη ανθρώπινα δείγματα [24].

Όπως προαναφέρθηκε, ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 είναι ο έβδομος ανθρώπινος κορωνοϊός που έχει ταυτοποιηθεί. Οι κορωνοϊοί ταξινομούνται με βάση την πρωτεϊνική τους αλληλουχία σε τέσσερα γένη: *Alphacoronavirus* (α-CoVs), *Betacoronavirus* (β-CoVs), *Gammacoronavirus* (γ-CoVs) και *Deltacoronavirus* (δ-CoVs). Οι α-CoVs και οι β-CoVs προσβάλλουν τα θηλαστικά, ενώ οι γ-CoVs και οι δ-CoVs μολύνουν τα πτηνά (Εικόνα 4) [25]. Οι α-CoVs HCoV-229E και HCoV-NL63 και οι β-CoVs HCoV-HKU1 και HCoV-OC43 προκαλούν ήπια αναπνευστικά συμπτώματα παρόμοια με το κοινό κρυολόγημα, ενώ τα άλλα τρία γνωστά β-CoVs, δηλαδή ο Κορωνοϊός Αναπνευστικού Συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV), ο SARS-CoV και ο SARS-CoV-2 οδηγούν σε σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (Πίνακας 1) [26].

Συνολικά, ο SARS-CoV-2 παρουσιάζει μεγάλη φυλογενετική ταύτιση με ποικίλα στελέχη κορωνοϊών που έχουν απομονωθεί από νυχτερίδες (88% ομοιότητα με τον Bat-SL CoVZC45 και τον Bat-SL CoVZXC21) που απομονώθηκαν στη Zhousan της ανατολικής Κίνας, περισσότερο από 96% ταύτιση με τον Bat-CoV RaTG13 που απομονώθηκε στην επαρχία Yunnan και περίπου 80% γονιδιωματική ταύτιση με τον SARS-CoV [27,28]. Αντίθετα, μεταξύ του MERS-CoV και του νέου κορωνοϊού SARS-CoV-2 καταγράφεται μόνο 50% ομολογία (Εικόνα 4) [28].

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά αντιπροσωπευτικών παθογόνων κορωνοϊών (πλην του SARS-CoV-2) που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα [29].

Όνομασία	Γένος	Ξενιστής	Συμπτώματα
CoV-229E	Alpha	Άνθρωπος	Ήπια λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος
CoV-NL63	Alpha	Άνθρωπος	Ήπια λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος
PRCV/ISU-1	Alpha	Χοίρος	Ήπια λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος
TGEV/PUR46-MAD	Alpha	Χοίρος	Διάρροια, με 100% θνησιμότητα σε χοίρους ηλικίας κάτω των δυο βδομάδων
PEDV/ZJU-G1-2013	Alpha	Χοίρος	Σοβαρή υδαρής διάρροια
SeACoV-ch/GD-01	Alpha	Χοίρος	Σοβαρή, οξεία διάρροια/ γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
Canine CoV/tu336/F/2008	Alpha	Σκύλος	Ήπια κλινικά συμπτώματα (διάρροια)
CoV-HKU1	Beta	Άνθρωπος	Πνευμονία
CoV-OC43	Beta	Άνθρωπος	Ήπια λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος
SARS-CoV	Beta	Άνθρωπος	Σοβαρή οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (10% θνησιμότητα)
MERS-CoV	Beta	Άνθρωπος	Σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (37% θνησιμότητα)
Bovine CoV/ENT	Beta	Αγελάδα	Διάρροια
Equine CoV/Obihiro12-1	Beta	Άλογο	Πυρετός, ανορεξία, λευκοπενία
MHV-A59	Beta	Τρωκτικά (ποντίκι)	Οξεία πνευμονία και σοβαρή αναπνευστική βλάβη
Beluga Whale CoV/SW1	Gamma	Φάλαινα	Αναπνευστική νόσος, οξεία ηπατική βλάβη τελικού σταδίου
IBV	Gamma	Πουλερικά (κοτόπουλο)	Σοβαρή αναπνευστική νόσος



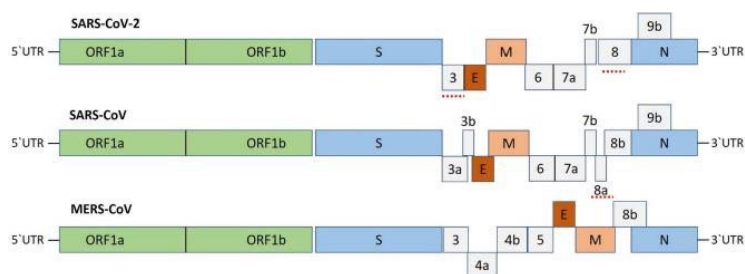
**Εικόνα 4.** Η γονιδιωματική δομή και το φυλογενετικό δέντρο των κορωνοϊών [30]. (A) Το φυλογενετικό δέντρο βασικών κορωνοϊών, όπου ο νέος κορωνοϊός SARS-CoV-2 επισημαίνεται με κόκκινο χρώμα. Το δενδρόγραμμα καταδεικνύει τη συγγενική εγγύτητα του SARS-CoV-2 με τα ιικά στελέχη Bat-SL ZC45 και Bat-SL ZXC21 (νυχτερίδα). (B) Η δομή του γενετικού υλικού των τεσσάρων γενών κορωνοϊών. Οι αλληλουχίες pp1a και pp1b κωδικοποιούν τις 16 μη δομικές πρωτεΐνες του ιού. Οι αλληλουχίες S, E, M και N κωδικοποιούν τις τέσσερις δομικές πρωτεΐνες: ακίδας, φακέλου, μεμβράνης και νουκλεοκαψιδίου, αντίστοιχα. HE, αιμοσυγκολλητίνη-εστεράση; HKU, Πανεπιστήμιο του Χονγκ Κονγκ; HCoV, ανθρώπινος κορωνοϊός; IBV, ιός λοιμώδους βρογχίτιδας; MHV, ιός ηπατίτιδας του ποντικού; TGEV, μεταδοτικός ιός γαστρεντερίτιδας.

### 2.1.2 Μοριακά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά των κορωνοϊών που μολύνουν τον άνθρωπο

Οι κορωνοϊοί είναι οι μεγαλύτεροι (+)ssRNA ιοί (με γονιδιώματα που ποικίλουν σε μέγεθος από 26,4 kb έως 31,7 kb), με περιεκτικότητα σε G+C που κυμαίνεται από 32% έως 43%, και περιέχουν τουλάχιστον 14 ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (Open Reading Frames, ORFs), μεταξύ των οποίων πέντε κύρια ORFs κωδικοποιούν τη πολυμεράση (Rep) και 4 δομικές πρωτεΐνες: φάκελος (envelope ή E), μεμβράνη (membrane ή M), νουκλεοκαψίδιο (nucleocapsid ή N) και ακίδα (spike ή S) [31]. Τα γονίδια για τις κύριες δομικές πρωτεΐνες σε όλους τους κορωνοϊούς εμφανίζονται με τη σειρά 5'→3' ως S, E, M και N.

Οι SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 έχουν παρόμοια δομή (Εικόνα 5). Οι κύριες πρωτεΐνες τους είναι οι δομικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών S, E, M και N, οι βοηθητικές πρωτεΐνες και οι μη δομικές πρωτεΐνες (Non-Structural Proteins, NSPs) (NSP1-16) [4]. Όλοι αυτοί οι ιοί βασίζονται στην πρωτεΐνη S για την αναγνώριση των κυτταρικών στόχων τους και τη σύντηξη με τις μεμβράνες. Οι πρωτεΐνες S αποτελούνται από τις υπομονάδες S1 και S2. Η υπομονάδα S1 περιέχει μία N-τελική και μία C-τελική περιοχή, στην οποία υπάρχει μία περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα (Receptor Binding Domain, RBD). Η βοηθητική υπο-περιοχή της C-τελικής περιοχής είναι μια υπερ-μεταβλητή αλληλουχία που χρησιμεύει στην αναγνώριση του υποδοχέα και ονομάζεται μοτίβο

πρόσδεσης υποδοχέα (Receptor Binding Motif, RBM). Η διαφορά μεταξύ των κορωνοϊών έγκειται στον υποδοχέα που αναγνωρίζει ο καθένας από αυτούς, γεγονός το οποίο με τη σειρά του καθορίζεται από τις διαφορές στις υπερ-μεταβλητές αλληλουχίες τους: ο SARS-CoV αναγνωρίζει τον υποδοχέα ACE2, ο SARS-CoV-2 αναγνωρίζει τον ACE2 και το σύμπλεγμα διαφοροποίησης (Cluster of Differentiation, CD) 147, ενώ ο MERS αναγνωρίζει τη διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4 (Dipeptidyl-peptidase 4, DPP4). Η λειτουργία των βοηθητικών και των μη δομικών πρωτεϊνών σχετίζεται με την αντιγραφή και τη συναρμολόγηση του ιού, επομένως συνδέεται με τη λοιμογόνο δράση [4].



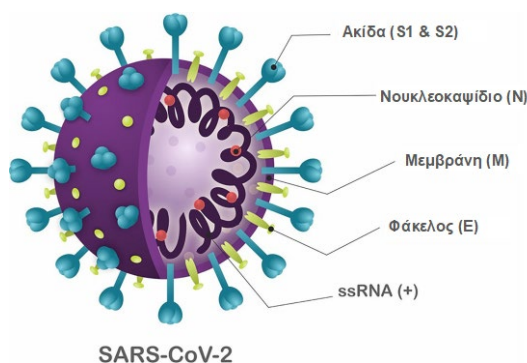
**Εικόνα 5.** Οργάνωση του γονιδιώματος των β κορωνοϊών (Betacoronaviruses) [13]. Το γονιδίωμα των β-CoVs που μολύνουν τον άνθρωπο (SARS-CoV-2, SARS-CoV και MERS-CoV) αποτελείται από την 5'-αμετάφραστη περιοχή (5' Untranslated Region, 5'-UTR), τα ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (ORF) 1a/b (πράσινο πλαίσιο) που κωδικοποιούν τις μη δομικές πρωτεΐνες (nsps) που παίζουν ρόλο στον αναδιπλασιασμό του ιού, δομικές πρωτεΐνες συμπεριλαμβανομένης της ακίδας S (μπλε πλαίσιο), του φακέλου E (κόκκινο πλαίσιο), της μεμβράνης M (ροζ πλαίσιο) και του νουκλεοκαψιδίου N (κυανό πλαίσιο), βοηθητικές πρωτεΐνες (ανοιχτό γκρι πλαίσιο) που κωδικοποιούνται από άλλα ORFs (π.χ. 3, 6, 7a, 7b, 8 και 9b) και την 3'-αμετάφραστη περιοχή (3' Untranslated Region, 3'-UTR). Οι κόκκινες κουκκίδες υπογράμμισης υποδεικνύουν τις πρωτεΐνες που παρουσιάζουν σημαντική διακύμανση μεταξύ των SARS-CoV-2 και SARS-CoV.

## 2.2 Ο κορωνοϊός SARS-CoV-2

### 2.2.1 Βασικά δομικά και λειτουργικά στοιχεία

Ο SARS-CoV-2 είναι ένας πλειομορφικός ιός διαμέτρου περίπου 100nm, που διαθέτει μονόκλωνο RNA θετικής κατεύθυνσης [(+)ssRNA], μήκους περίπου 29,9 kb ως γενετικό υλικό [27]. Η πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (N) συμβάλλει στον σχηματισμό ενός εσωτερικού περιβλήματος που καλύπτει το γονιδίωμα του ιού, το οποίο προστατεύεται περαιτέρω από έναν φάκελο που συγκροτείται από τρεις δομικές πρωτεΐνες: την πρωτεΐνη μεμβράνης (M), την πρωτεΐνη ακίδας (S) και την πρωτεΐνη φακέλου (E) (Εικόνα 6).

Η γλυκοπρωτεΐνη της μεμβράνης (M) είναι η πιο άφθονη δομική πρωτεΐνη του SARS-CoV-2 και παίζει κυρίαρχο ρόλο στον ενδοκυττάριο σχηματισμό των ιικών σωματιδίων. Διαπερνά τη διπλοστιβάδα της μεμβράνης τρεις φορές, αφήνοντας μια μικρή αμινοτελική περιοχή εξωτερικά και ένα μακρύ καρβοξυτελικό άκρο (κυτταροπλασματική περιοχή) εντός του ιοσωματίου. Η πρωτεΐνη S, ως γλυκοπρωτεΐνη μεμβράνης τύπου I, συγκροτεί τις ακίδες ή πεπλομερή και είναι ο βασικός επαγωγέας αντισωμάτων εξουδετέρωσης (neutralizing antibodies). Μεταξύ των πρωτεϊνών E του φακέλου παρατηρείται μία μοριακή αλληλεπίδραση που πιθανώς καθορίζει τον σχηματισμό και τη σύνθεση της μεμβράνης του κορωνοϊού [32].



**Εικόνα 6.** Η δομή του SARS-CoV-2 [33]. Ο ιός συγκροτείται κυρίως από τις δομικές πρωτεΐνες όπως οι πρωτεΐνες ακίδας (S), μεμβράνης (M), φακέλου (E) και νουκλεοκαψιδίου (N). Οι πρωτεΐνες S, M και E είναι όλες ενσωματωμένες στον ιικό φάκελο που είναι κατ' ουσίαν μία λιπιδική διπλοστιβάδα που προέρχεται από την κυτταρική μεμβράνη του ξενιστή. Η πρωτεΐνη N αλληλεπιδρά με το ιικό RNA που βρίσκεται στο εσωτερικό του ιού.

Εκτός από τις δομικές πρωτεΐνες, το γονιδίωμα του ιού κωδικοποιεί επιπλέον 16 μη δομικές πρωτεΐνες (NSPs). Η αλληλουχία NSP1 μεσολαβεί στην επεξεργασία και την αντιγραφή του ιικού RNA. Η NSP2 επιδρά στα σηματοδοτικά μονοπάτια επιβίωσης του κυττάρου-ξενιστή. Η NSP3 θεωρείται ότι τροποποιεί τα προϊόντα της μετάφρασης. Η NSP4 περιέχει τη διαμεμβρανική περιοχή 2 (Transmembrane domain 2, TM2) και τροποποιεί τις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου. Η NSP5 συμμετέχει στη διαδικασία σχηματισμού της πολυπρωτεΐνης κατά την αντιγραφή. Η NSP6 αντιστοιχεί σε μία διαμεμβρανική περιοχή. Οι αλληλουχίες NSP7 και NSP8 εμπλέκονται στον ανασυνδυασμό της NSP12 και του RNA-καλουπιού. Η NSP9 λειτουργεί ως πρωτεΐνη δέσμησης στο ssRNA. Η πρωτεΐνη NSP10 αποτελεί κρίσιμο στοιχείο για τη μεθυλίωση των άκρων των ιικών mRNAs. Η NSP12 περιέχει την αλληλουχία κωδικοποίησης εξαρτώμενη από RNA, RNA πολυμεράση (RNA

dependent- RNA polymerase, RdRp), η οποία είναι απαραίτητη για την αντιγραφή/μεταγραφή του ιού. Η NSP13 συνδέεται με το ATP και συμμετέχει στη διαδικασία αντιγραφής και μεταγραφής. Η NSP14 κωδικοποιεί για μία εξοριβονουκλεάση επιδιόρθωσης. Η NSP15 έχει δράση εξαρτώμενης από μαγγάνιο ενδοριβονουκλεάσης, ενώ η NSP16 είναι μία μεθυλτρανσφεράση 2'-Ο-ριβόζης [34]. Έχει δειχθεί ότι οι NSPs διαμεσολαβούν κρίσιμες δράσεις επί του ματίσματος, της μετάφρασης και της διακίνησης των πρωτεϊνικών προϊόντων, που συμβάλλουν στην αναστολή της άμυνας του ξενιστή. Μετά την είσοδο του SARS-CoV-2 στο κύτταρο-ξενιστή, η NSP16 δεσμεύεται στις περιοχές U1 και U2 των μικρών ριβονουκλεϊκών σωματιδίων (small nuclear Ribonucleic Particles, snRNPs) για να καταστείλει το μάτισμα του mRNA. Η NSP1 δεσμεύεται στο 18S ριβοσωμικό RNA στο σημείο εισόδου του mRNA στο ριβόσωμα για να παρεμποδίσει τη μετάφραση του mRNA. Οι NSP8 και NSP9 προσδένονται στο 7SL RNA που εντοπίζεται στο Σωματίδιο Αναγνώρισης Σήματος (Signal Recognition Particle) για να παρεμποδίσει τη μεταφορά πρωτεϊνών στην κυτταρική μεμβράνη [35].

Τέλος, ο SARS-CoV-2 διαθέτει έναν αριθμό γονιδιωματικών αλληλουχιών που κωδικοποιούν μία σειρά από βοηθητικές πρωτεΐνες. Η ORF3a είναι μία συντηρημένη πρωτεΐνη που παίζει ρόλο στην απόπτωση και στην αναστολή της αυτοφαγίας. Παρόλο που ο ακριβής ρόλος της κατά τη μόλυνση δεν έχει διασαφηνιστεί, μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η απώλεια της ORF3a οδηγεί σε μικρότερους ιικούς τίτλους και σε ελαττωμένη θνησιμότητα [36]. Η πρωτεΐνη ORF7a αλληλεπιδρά με τα CD14+ μονοκύτταρα με υψηλή αποτελεσματικότητα, λειτουργώντας ως ανοσορυθμιστικός παράγοντας και πυροδοτώντας μία φλεγμονώδη απόκριση [37]. Η πρωτεΐνη ORF8 απορυθμίζει το σηματοδοτικό μονοπάτι της ιντερφερόνης τύπου I (Type I Interferon, IFN-I) στα κύτταρα και ελαττώνει την έκφραση γονιδίων του Μείζονος Συμπλέγματος Ιστοσυμβατότητας τάξης I (Major Histocompatibility Complex class I, MHC-I) [38]. Η ORF9a παρεμβαίνει στην ανοσοαπόκριση που διαμεσολαβείται από την IFN-I στοχεύοντας τη μιτοχονδριακή μετατοπάση της εξωτερικής μεμβράνης (Translocase of Outer Membrane, TOM) 70. Η TOM70 σχηματίζει έναν μεμβρανικό υποδοχέα για το σύμπλοκο της μετατοπάσης στα μιτοχόνδρια, διαδραματίζοντας βασικό ρόλο στη μετάδοση της αντι-ϊκής σηματοδότησης από τη μιτοχονδριακή πρωτεΐνη αντι-ϊκής σηματοδότησης (Mitochondrial Anti-Viral Signaling protein, MAVS) στην κινάση 1 που δεσμεύει την TANK (TANK-Binding Kinase 1, TBK1), μέσω στρατολόγησης της

πρωτεΐνης θερμικού σοκ 90 (Heat Shock Protein 90, HSP90), καταλήγοντας τελικά σε απόκριση του μονοπατιού της ιντερφερόνης [39].

### **2.2.2 Τρόποι μετάδοσης και εισόδου του ιού στον ανθρώπινο οργανισμό**

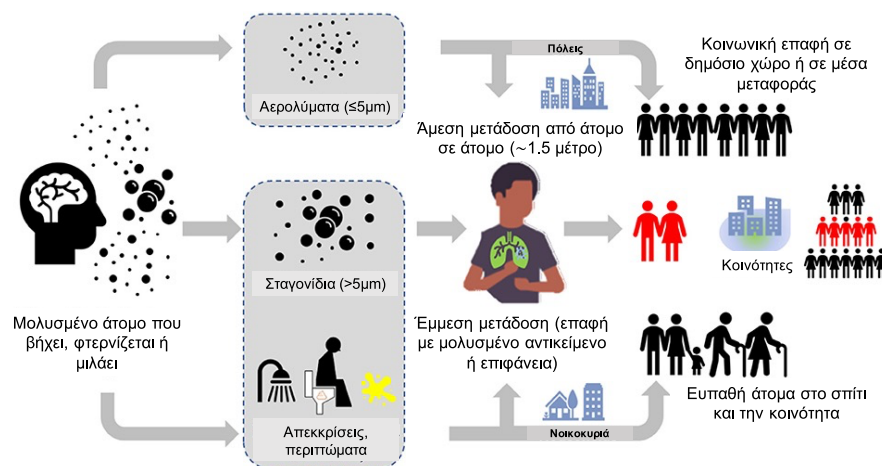
Κατά την έναρξη της πανδημίας, το πρώτο σύνολο των κρουσμάτων λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 συσχετίστηκε με μια αγορά θαλασσινών στην πόλη Wuhan [40]. Σύντομα, λόγω της ταυτοποίησης ασθενών που δεν είχαν άμεση επαφή με αυτή την αγορά, αποδείχθηκε η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο [41]. Η ενδο-νοσοκομειακή μετάδοση ανιχνεύθηκε επίσης μέσω της ταυτοποίησης μολυσμένων ατόμων εντός του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού και των ασθενών. Οι κύριες οδοί μετάδοσης περιλαμβάνουν τα σταγονίδια της αναπνοής, τη στενή επαφή και την εκτεταμένη έκθεση σε περιβάλλοντα που περιέχουν αερολύματα με υψηλές συγκεντρώσεις ιοσωματίων. Συνολικά, ο ιός μπορεί να μεταδοθεί τόσο μέσω της επαφής με μολυσμένο ζώο όσο και με μολυσμένο άνθρωπο.

Η μετάδοση του SARS-CoV-2 έχει επιβεβαιωθεί ότι μπορεί να επέλθει είτε άμεσα, κατά τη στενή επαφή με μολυσμένο άτομο, είτε μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων (με διάμετρο  $>5-10 \mu\text{m}$ ) και αερολυμάτων προερχόμενων από βήχα ή φτέρνισμα, παρόμοια με τους τρόπους μετάδοσης του SARS-CoV και του MERS-CoV [42]. Ιδιαίτερα όσον αφορά τους εσωτερικούς χώρους, δείχθηκε ότι τα αερολύματα από υπερμολυσματικά άτομα (που ανήκουν στην κορυφή των 5–10% του συνόλου των ατόμων με θετικό τεστ) μπορούν να προκαλέσουν πολλαπλές λοιμώξεις COVID-19 ( $>10$  λοιμώξεις) [43]. Τα μικροσκοπικά σωματίδια αερολύματος ( $<5-10 \mu\text{m}$  σε διάμετρο), που αποτελούνται από τα εξατμισμένα αναπνευστικά σταγονίδια, μπορούν να παραμείνουν στον αέρα για 3 ώρες και η απόσταση αερομεταφοράς μπορεί να φτάσει τα 7-8 μέτρα [44,45]. Τα μικροσκοπικά σωματίδια αερολύματος μπορούν να εισπνευστούν και να διεισδύσουν βαθιά στις πνευμονικές κυψελίδες, προκαλώντας εύκολα λοιμώξεις COVID-19 [43]. Εναλλακτικά, ο SARS-CoV-2 μπορεί να εισέλθει στο ανθρώπινο σώμα μέσω των αερολυμάτων που υπάρχουν στο περιβάλλον με δύο πιθανούς τρόπους. Τα περιβαλλοντικά αερολύματα μπορούν είτε να είναι το μέσο εισόδου του SARS-CoV-2 στο ανθρώπινο σώμα, είτε να διεγείρουν την έκφραση του υποδοχέα του ιού, αυξάνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της μόλυνσης [45]. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει επίσης, τη μετάδοση μέσω της κοπρανο-στοματικής



οδού [46–48] αλλά και μέσω της επαφής με μολυσμένες επιφάνειες [49]. Οι βασικοί τρόποι μετάδοσης του SARS-CoV-2 συνοψίζονται στην Εικόνα 7.

Η κατακόρυφη μετάδοση του ιού, δηλαδή η μετάδοση του μολυσματικού παθογόνου από τη μητέρα στο έμβρυο κατά την εγκυμοσύνη, τον τοκετό ή τον θηλασμό, έχει επίσης διερευνηθεί, με περιορισμένα αλλά αυξανόμενα στοιχεία υπέρ της μολυσματικής ικανότητας του SARS-CoV-2 με τον τρόπο αυτό. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση σχετικών μελετών κατέγραψε ένα συνολικό ποσοστό 3,2% θετικών στον κορωνοϊό νεογνών από μητέρες με COVID-19. Ο έλεγχος ανίχνευσης του ιικού RNA ήταν θετικός στο 2,9% των δειγμάτων νεογνικού αίματος από τον ομφάλιο λώρο και στο 7,7% των δειγμάτων πλακούντα [50]. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν δημοσιευθεί σχετικά με τη μετάδοση του ιού από τη μητέρα στο νεογνό μέσω του θηλασμού, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα αυτά [51].

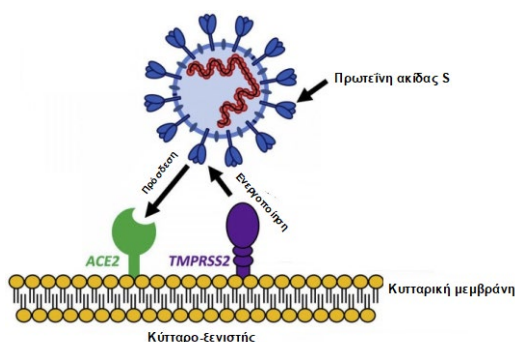


**Εικόνα 7.** Οι δύο βασικές οδοί μετάδοσης του SARS-CoV-2 [52]. Ο ιός μπορεί να μεταδοθεί στον άνθρωπο είτε άμεσα, μέσω της στενής επαφής με μολυσμένο άτομο, είτε έμμεσα, μέσω αναπνευστικών σωματιδίων και αερολυμάτων, επαφής με απεκκρίσεις ή επαφής με μολυσμένα αντικείμενα ή επιφάνειες.

Τέλος, αν και δεν υπάρχει άμεση απόδειξη ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να μεταδοθεί μέσω της κατανάλωσης μολυσμένων τροφών, έχουν εκφραστεί ανησυχίες σχετικά με τη σχέση μεταξύ της COVID-19 και των μολυσμένων κατεψυγμένων τροφίμων [53]. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο SARS-CoV-2 παραμένει εξαιρετικά σταθερός τόσο σε τρόφιμα που διατηρούνται στο ψυγείο (4 °C) όσο και σε κατεψυγμένα τρόφιμα (-20 °C και -80 °C) για 14–21 ημέρες και η μεταφορά του μπορεί να γίνει μέσω των εισαγωγών κατεψυγμένων τροφών [54].

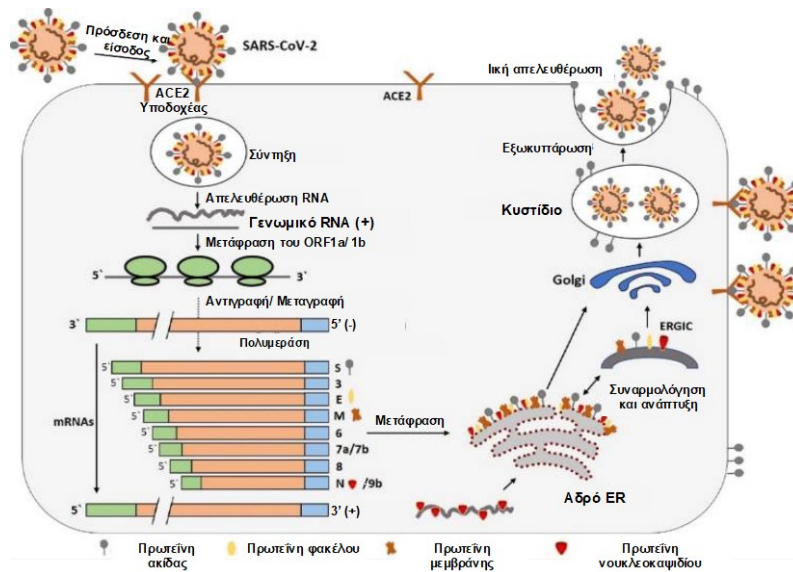
### 2.2.3 Παθογενετικά χαρακτηριστικά

Για την είσοδό του στον οργανισμό, ο ιός SARS-CoV-2 συνδέεται με τον υποδοχέα του ACE2 επί της κυτταρικής επιφάνειας μέσω της πρωτεΐνης S που διαθέτει στην επιφάνειά του. Ειδικότερα, το κατάλοιπο γλουταμίνης στη θέση 394 εντός της RBD περιοχής του SARS-CoV-2 αναγνωρίζεται από το κρίσιμο κατάλοιπο λυσίνης στη θέση 31 επί του υποδοχέα ACE2 [55]. Προκειμένου ο ιός να ολοκληρώσει την είσοδό του στο κύτταρο-ξενιστή μετά από αυτή την αρχική διαδικασία, η πρωτεΐνη S πρέπει να διεγερθεί από τη διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνης τύπου 2 (Transmembrane protease serine type 2, TMPRSS2) [56] (Εικόνα 8).



**Εικόνα 8.** Η είσοδος του ιού SARS-CoV-2 στο κύτταρο-ξενιστή [30]. Η κυτταρική πρωτεάση TMPRSS2 ενεργοποιεί την πρωτεΐνη ακίδας S, ώστε αυτή να προσδεθεί στον υποδοχέα ACE2 και να επιτρέψει την είσοδο του ιού στο κύτταρο-ξενιστή.

Ο κύκλος ζωής του SARS-CoV-2 μπορεί να συνοψιστεί σε 5 βασικά στάδια: κυτταρική προσκόλληση, είσοδος του ιικού γενετικού υλικού στο κύτταρο-ξενιστή, αντιγραφή και έκφραση ιικών γονιδίων, σχηματισμός απογόνων ιών και έξοδος από το κύτταρο (Εικόνα 9).



**Εικόνα 9.** Ο κύκλος ζωής του SARS-CoV-2 στο κύτταρο-ξενιστή [13]. Ο κύκλος ζωής του ιού ξεκινά μόλις η πρωτεΐνη S προσδεθεί στον κυτταρικό υποδοχέα ACE2. Μετά τη δέσμευση στον υποδοχέα, η αλλαγή διαμόρφωσης της πρωτεΐνης S διευκολύνει τη σύντηξη του περιβλήματος του ιού με την κυτταρική μεμβράνη μέσω ενδοκυττάρωσης. Στη συνέχεια, ο SARS-CoV-2 απελευθερώνει το RNA του εντός του κυττάρου-ξενιστή. Το ιικό RNA μεταφράζεται στις ιικές πολυπρωτεΐνες- πολυμεράσες pp1a και 1ab, οι οποίες στη συνέχεια διασπώνται σε μικρά προϊόντα από τις ιικές πρωτεΐνάσες. Η πολυμεράση παράγει μια σειρά από υπογονιδιωμιακά mRNA μέσω ασυνεχούς μεταγραφής, τα οποία τελικά μεταφράζονται σε αντίστοιχες ιικές πρωτεΐνες. Στη συνέχεια, οι ιικές πρωτεΐνες και το γονιδιωμιακό RNA πακετάρονται σε ιωσμάτια στο ER και στο Golgi και στη συνέχεια μεταφέρονται μέσω κυστιδίων και απελευθερώνονται έξω από το κύτταρο. ACE2, ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2; ER, ενδοπλασματικό δίκτυο; ERGIC, ER-Golgi.

Μετά από τη σύντηξη της ιικής γλυκοπρωτεΐνης ακίδας S με τον ACE2, επισυμβαίνουν πολλαπλές δομικές τροποποιήσεις που καταλήγουν στην απελευθέρωση του ιικού νουκλεοκαψιδίου στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου-ξενιστή. Η διαδικασία αυτή επικουρείται από διάφορους παράγοντες του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεάσης TMPRSS2 και της L-καθειψίνης. Αμέσως μετά την απελευθέρωση του ιικού νουκλεοκαψιδίου, το (+)ssRNA χρησιμεύει ως mRNA για την έκφραση των ORF1a και ORF1b που κωδικοποιούν τις πολυπρωτεΐνες pp1a (440–500 kDa) και pp1ab (740–810 kDa), αντίστοιχα. Αυτές οι δύο πολυπρωτεΐνες υφίστανται αυτό-πρωτεολυτική επεξεργασία αποδίδοντας τις 16 NSPs, που συνολικά συγκροτούν το σύμπλοκο αντιγραφής-μεταγραφής (Replication- Transcription Complex, RTC) για τη σύνθεση του ιικού RNA. Αυτό το λειτουργικό σύμπλοκο οδηγεί στο σχηματισμό μιας ένθετης ομάδας μονόκλωνων- οδηγών RNA (single-guide RNA, sgRNA) μέσω ασυνεχούς μεταγραφής [57].

Ο σχηματισμός του συμπλόκου RTC θέτει σε κίνηση μία αλληλουχία διαδικασιών που οδηγεί στη σύνθεση πολλαπλών αντιγράφων του ιικού RNA. Αυτά τα (-)ssRNA

(αρνητικής κατεύθυνσης ssRNA) χρησιμεύουν ως ενδιάμεσο καλούπι. Παράλληλα, η πολυμεράση μετατρέπει το καλούπι σε πολλά μικρού μήκους μοτίβα, τις ρυθμιζόμενες αλληλουχίες μεταγραφής (Transcription Regulated Sequences, TRS) κατά τη σύνθεση του (-)ssRNA, παράγοντας έτσι ένα 5'-ένθετο σύνολο (-)sgRNA που, με τη σειρά τους, χρησιμοποιούνται ως καλούπι για να σχηματίσουν ένα σύνολο 3'-ένθετων (+)sgRNA. Στη συνέχεια, αυτά τα 3'-ένθετα (+)sgRNA συνδέονται με το ριβόσωμα του κυττάρου-ξενιστή, συνθέτοντας τις διάφορες δομικές και βοηθητικές πρωτεΐνες και δημιουργώντας σταδιακά την ολοκληρωμένη ιική δομή [58].

Οι περισσότερες από τις δομικές και βοηθητικές πρωτεΐνες του ιού που σχετίζονται με τη μεμβράνη, όπως οι S, M και E, συντίθενται από ριβοσώματα που εντοπίζονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, ενώ οι άλλες ιικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της πρωτεΐνης N, μεταφράζονται από ελεύθερα ριβοσώματα στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου-ξενιστή. Επιπλέον, αυτές οι δομικές πρωτεΐνες υφίστανται μία μετα-μεταφραστική τροποποίηση που καθορίζει τις λειτουργίες τους. Η συναρμολόγηση των νέων ιοσωματίων ξεκινά επί του ενδιάμεσου διαμερίσματος μεταξύ ενδοπλασματικού δικτύου και συμπλέγματος Golgi (Endoplasmic Reticulum- Golgi Intermediate Compartment, ERGIC), όπου η πρωτεΐνη M λειτουργεί ως ικρίωμα και καθοδηγεί τη μορφογένεση των ιοσωματίων μέσω ετεροτυπικής αλληλεπίδρασης με άλλες δομικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένων των S και E, διευκολύνοντας έτσι τη μοριακή ενσωμάτωση. Επιπλέον, οι αλληλεπιδράσεις M-N μαζί με την πρωτεΐνη E διαμεσολαβούν στη συμπύκνωση του νουκλεοκαψιδίου με τον φάκελο [57]. Μετά τη μοριακή συναρμολόγηση, τα προκύπτοντα ιοσωμάτια μεταφέρονται μέσω εξειδικευμένων κυστιδίων στην πλασματική μεμβράνη από όπου τελικά εξέρχονται με εξωκυττάρωση και διασπείρονται σε άλλα μέρη του σώματος [57].

Καθώς ο κυτταρικός υποδοχέας ACE2 αποτελεί το πρώτο «σημείο αναγνώρισης» για την είσοδο του SARS-CoV-2 στον οργανισμό, παίζει ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του ιού. Με βάση αναλύσεις του προφίλ έκφρασης του ACE2 σε φυσιολογικούς ανθρώπινους πνεύμονες, ο SARS-CoV-2 μολύνει κυρίως κυψελιδικά κύτταρα τύπου 2 (Alveolar Type 2, AT2) (μόνο το 0,64% των ανθρώπινων πνευμονικών κυττάρων μπορεί να εκφράσει τον ACE2, το 83% εκ των οποίων είναι AT2 κύτταρα), τα οποία εκφράζουν πολλά επιπρόσθετα γονίδια που διευκολύνουν τη μόλυνση από SARS-CoV-2 [59]. Το CD147 έχει αναφερθεί επίσης ότι πιθανώς διευκολύνει την είσοδο του SARS-CoV-2 στα κύτταρα [60]. Υψηλή έκφραση του ACE2 έχει επίσης ανιχνευθεί σε κύτταρα του πεπτικού συστήματος,

π.χ. κύτταρα του ανώτερου οισοφάγου. Συνεπώς, το πεπτικό σύστημα αποτελεί μία δευτερή πιθανή οδό μόλυνσης [61]. Τέλος, άλλα όργανα, όπως η καρδιά, οι νεφροί, η ουροδόχος κύστη, οι όρχεις, ο ειλεός και ο λιπώδης ιστός, εκφράζουν επίσης τον ACE2, και μάλιστα σε υψηλότερα επίπεδα από τους πνεύμονες [62], γεγονός που υποδεικνύει τα συστήματα αυτά ως εναλλακτικές πύλες εισόδου του ιού SARS-CoV-2 στον ανθρώπινο οργανισμό.

#### 2.2.4 Επικρατείς μεταλλάξεις και παραλλαγές αυξημένης ανησυχίας

Όμοια με άλλους ιούς, ο SARS-CoV-2 εξελίσσεται με την πάροδο του χρόνου. Οι περισσότερες μεταλλάξεις που επισυμβαίνουν στο γονιδίωμα του SARS-CoV-2 δεν έχουν καμία επίδραση στις διάφορες λειτουργίες του. Εντούτοις, ορισμένες παραλλαγές έχουν συγκεντρώσει έντονη προσοχή λόγω της ταχείας εμφάνισής τους στον πληθυσμό και της αυξημένης μεταδοτικότητάς τους ή τις κλινικές επιπτώσεις (Πίνακας 2). Αυτές θεωρούνται παραλλαγές αυξημένης ανησυχίας (Variants Of Concern, VOCs). Κάθε παραλλαγή έχει πολλές ονομασίες με βάση την ονοματολογία που χρησιμοποιείται από διαφορετικά συστήματα φυλογενετικής ταξινόμησης. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει επίσης ορίσει ετικέτες για αξιόλογες παραλλαγές με βάση το ελληνικό αλφάβητο.

**Πίνακας 2.** Κατηγοριοποίηση των παραλλαγών του SARS-CoV-2 που πιθανά να αποτελούν αυξημένο κίνδυνο για τη δημόσια υγεία [63].

Κατηγοριοποίηση	Συντομογραφία	Χαρακτηριστικά
Παραλλαγές αυξημένης ανησυχίας	<b>VOCs</b>	Αυξημένη μεταδοτικότητα και μολυσματική δράση ή ελαττωμένη απόκριση στα εφαρμοζόμενα μέτρα δημόσιας υγείας και στα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα
Παραλλαγές ενδιαφέροντος	<b>VOIs</b>	Αυξημένη εξάπλωση εντός της κοινότητας ή έχουν εντοπιστεί σε διάφορες χώρες
Παραλλαγές υπό παρακολούθηση	<b>VUMs</b>	Παρουσία μεταλλάξεων που πιθανολογείται ότι επηρεάζουν τα κικά χαρακτηριστικά με κάποιες ενδείξεις ότι μπορεί να αποτελέσουν κίνδυνο για τη δημόσια υγεία και ασφάλεια στο μέλλον

Οι συχνές μεταλλάξεις στην υπομονάδα S1 της πρωτεΐνης αναμένεται να οδηγήσουν σε αυξημένη προσαρμογή του ιού και σε αποτελεσματικότερη διαφυγή του από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Σύντομα μετά την έναρξη της πανδημίας, η αντικατάσταση D614G (γλυκίνη αντί για ασπαρτικό οξύ στη θέση 614) στην αμινοξική αλληλουχία της πρωτεΐνης S έγινε ο κυρίαρχος πολυμορφισμός παγκοσμίως [64]. Μελέτες *in vitro*

και *in vivo* έχουν δείξει ότι τα ιικά στελέχη που φέρουν τον πολυμορφισμό G614 επιδεικνύουν υψηλότερα επίπεδα μολυσματικότητας, ισχυρότερη δέσμευση στον ACE2 και αυξημένη αναδιπλασιαστική ικανότητα και μεταδοτικότητα σε σύγκριση με τον πολυμορφισμό D614 [65,66]. Ωστόσο, η συγκεκριμένη παραλλαγή G614 δεν έχει συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας, ούτε με λιγότερο αποτελεσματική ανοσολογική απόκριση του ξενιστή [64,67]. Άλλες κρίσιμες μεταλλάξεις στην υπομονάδα S1 φαίνονται στον Πίνακα 3.

Η υπομονάδα S2 είναι σημαντικά συντηρημένη μεταξύ των διαφόρων κορωνοϊών και παρουσιάζει χαμηλά ποσοστά μεταλλαξογένεσης, γεγονός που εξηγείται πιθανά λόγω της χαμηλής αντιγονικότητας που παρουσιάζει και κατά συνέπεια δεν δέχεται το ίδιο ισχυρή επιλεκτική πίεση σε σχέση με την υπομονάδα S1 [68]. Μεταξύ των μεταλλάξεων που έχουν αναφερθεί, η D769H φαίνεται να ελαττώνει την ευαισθησία του ιού σε εξουδετερωτικά αντισώματα [69]. Η D950N που υπάρχει στην περιοχή HR1 σε ορισμένα στελέχη Delta έχει χαρτογραφηθεί στη διεπαφή της τριμερούς ακίδας, υποδηλώνοντας μια αλλαγή στη δυναμική της ακίδας που συμβάλλει σε αυξημένη λοιμογόνο δράση [70]. Σε αντίθεση με προηγούμενες VOCs, η παραλλαγή B.1.1.529 (Omicron) εμφανίζει έναν εκπληκτικά υψηλό αριθμό αντικαταστάσεων στην υπομονάδα S2, συγκεκριμένα D796Y, N856K, Q954H, N969K και L981F [71]. Η σταθερή εξάπλωση της B.1.1.529 σε όλο τον κόσμο υποδηλώνει ένα επιλεκτικό πλεονέκτημα για αυτές τις μεταλλάξεις. Ωστόσο, ο αντίκτυπος αυτών των μεταλλάξεων στην παθογένεια του ιού και την απόκριση σε μονοκλωνικά αντισώματα δεν έχει ακόμη προσδιοριστεί.

**Πίνακας 3.** Μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ακίδας των παραλλαγών του SARS-CoV-2 που μπορεί να συμβάλλουν σε αυξημένες παθολογικές ιδιότητες. RBD, περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα; NTD, αμινο-τελική περιοχή.

Μεταλλάξεις	Θέση στην S	VOCs	Επίδραση στην παθογονικότητα
D614G	RBD	Υπάρχει σε πολλές παραλλαγές του ιού	Εμφανίστηκε το 2020 και είναι η πιο συχνή. Αύξηση της πυκνότητας της ακίδας [72].
N501Y	RBD	B.1.1.7, B.1.351, P.1	Διαφυγή από τα αντισώματα [69]. Πιθανά επηρεάζει τον τροπισμό του ξενιστή [73].
E484K/Q/A	RBD	B.1.351, B.1.617.1, B.1.1.529	Αύξηση προσδεσιμότητας στον ACE2. Διαφυγή από τα αντισώματα- ελάττωση αποτελεσματικότητας εμβολίων και επαναμολύνσεις [69].
K417N/T	RBD	B.1.351, P.1	Διαφυγή από τα αντισώματα- ελάττωση αποτελεσματικότητας εμβολίων και επαναμολύνσεις [69].

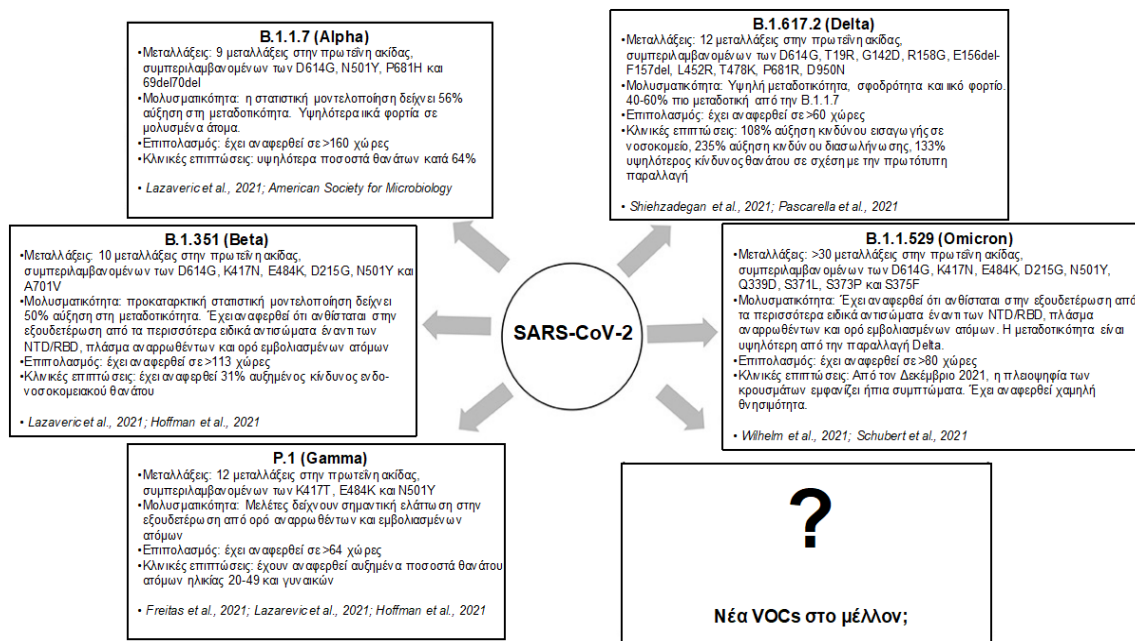
L452R, T478K	RBD	B.1.617	Αύξηση προσδεσιμότητας στον ACE2 [74,75]. Διαφυγή από τα αντισώματα-αντίσταση στα φάρμακα που βασίζονται σε αντισώματα [76].
Q677P/H	Σημείο συμβολής S1/S2	Υπάρχει σε πολλές παραλλαγές του ιού	Πιθανά αυξάνει τη διεισδυτικότητα του ιού στα ανθρώπινα κύτταρα.
T478K, Q493K, Q498R	RBD	B.1.1.529	Προβλέπεται ότι αυξάνει την αλληλεπίδραση RBD-ACE2 [77].
Δ69-70	NTD	B.1.1.7, B.1.1.529	Ανοσολογική διαφυγή [69]

Γενικά, διάφορες μεταλλάξεις έχουν ανιχνευθεί κατά μήκος του γενετικού υλικού του SARS-CoV-2, που ευθύνονται για την κωδικοποίηση τόσο των δομικών, όσο και ορισμένων μη δομικών και βοηθητικών πρωτεϊνών. Το σύνολο των έως τώρα καταγεγραμμένων μεταλλάξεων αναφέρεται στην Εικόνα 10 και οι επικρατέστερες παραλλαγές με τα χαρακτηριστικά τους αναλύονται στη Εικόνα 11.

		B.1.1.7 (Alpha)	B.1.351 (Beta)	P.1 (Gamma)	B.1.617.2 (Delta)	B.1.1.529 (Omicron)
<b>Μεταλλάξεις σε δομικές πρωτεΐνες</b>	Ακίδα	H69del, V70del, Y144del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H	D80A, D215G, L241del, L242del, A243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F,	T19R, E156del, F157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N	A67V, H69del, V70del, T95I, G142del, V143del, Y144del, Y145D, N211del, L212I, 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
	Νουκλεοκαψίδιο	D3L, R203K, G204R, S235F	T205I	P80R, R203K, G204R	D63G, R203M, D377Y	P13L, E31del, R32del, S33del, R203K, G204F
<b>Μεταλλάξεις σε μη δομικές πρωτεΐνες</b>	Φάκελος Μεμβράνη		P71L		I82T	T9I
	ORF1a	T1001I, A1708D, I2230T, S3675del, G3676del, F3677del	T265I, K1655N, K3353R, S3675del, G3676del, F3677del	S1188L, K1795Q, S3675del, G3676del, F3677del		D3G, Q19E, A63T, K856R, S2083del, L2084I, A2710T, T3255I, P3395H, L3674del, S3675del, G3676del, I3758V
	ORF1b	P314L	P314L	P314L, E1264D	P314L, G662S, P1000L	P314L, I1566V
	ORF3a		Q57H	S253P	S26L	
	ORF7a				V82A, T120I	
	ORF8	Q27*, R52I, Y73C		E92K	D119del, F120del	
	ORF9b				T60A	P10S, E27del, N28del, A29del

\* Κωδικόνιο λήξης

**Εικόνα 10.** Κρίσιμες μεταλλάξεις που εντοπίζονται στις ανιχνευθείσες VOCs [78].



**Εικόνα 11.** Οι καταγραφείσες VOCs και οι επιπτώσεις τους [78]. VOCs, παραλλαγές αυξημένης ανησυχίας.

## 2.3 Θεραπεία και πρόληψη της νόσου COVID-19

### 2.3.1 Το φάσμα των συμπτωμάτων της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2

Όπως προαναφέρθηκε, η υψηλή έκφραση του υποδοχέα ACE2 στα επιθήλια των πνευμονικών κυψελίδων και των εντεροκυττάρων του λεπτού εντέρου υποστηρίζει την ύπαρξη πολλαπλών οδών μετάδοσης. Οι επιδημιολογικές αναφορές έχουν αποκαλύψει ότι η περίοδος επώασης του SARS-CoV-2 είναι 1-14 ημέρες με κορύφωση τις 3-7 ημέρες. Η διάμεση περίοδος επώασης για την παραλλαγή Omicron (B.1.1.159) φαίνεται να είναι ελαφρώς μικρότερη, με τα συμπτώματα να εμφανίζονται αρχικά σε περίπου τρεις ημέρες από τη μόλυνση [79]. Κατά τη διάρκεια της λανθάνουσας περιόδου, ο ιός καθίσταται εξαιρετικά μεταδοτικός [80].

Η νόσηση από COVID-19 χωρίζεται σε τρία επίπεδα ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου: ήπια, σοβαρή και κρίσιμη νόσος (Πίνακας 4). Η πλειοψηφία των ασθενών έχει μόνο ήπια συμπτώματα και αναρρώνει σχετικά εύκολα [2]. Οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα γρίπης, πονόλαιμο, πυρετό, βήχα, κόπωση και δύσπνοια. Έχουν αναφερθεί επίσης περιπτώσεις ασυμπτωματικών λοιμώξεων, αλλά είναι πιθανόν ορισμένοι από τους ασυμπτωματικούς ασθενείς να εμφανίσουν μεταγενέστερα συμπτώματα της νόσου [42].

Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς αναπτύσσουν γαστρεντερικά συμπτώματα, όπως διάρροια και εμετό, ενώ σε σοβαρές περιπτώσεις, οι ασθενείς αναπτύσσουν



Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), με αποτέλεσμα την πολυ-οργανική ανεπάρκεια και τον θάνατο [81]. Οι ηλικιωμένοι και τα άτομα με συν-νοσηρότητες, όπως διαβήτη, υπέρταση, πνευμονική νόσο, άσθμα, βρογχίτιδα και καρδιαγγειακές διαταραχές, είναι περισσότερο επιρρεπείς να αναπτύξουν επιπλοκές και να οδηγηθούν στο θάνατο [42]. Γενικά, οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν καλή πρόγνωση, ενώ όσοι είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία και/ή με κρίσιμες χρόνιες διαταραχές επηρεάζονται περισσότερο αρνητικά από τη νόσο. Μερικοί άνθρωποι που νοσούν με COVID-19 αναπτύσσουν νευρολογικά συμπτώματα όπως σύγχυση, αποπροσανατολισμό, διέγερση, ακόμη και ψύχωση. Ωστόσο, οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς [82].

Οι αιματολογικές εξετάσεις ασθενών με COVID-19 δείχνουν γενικά λευκοπενία και λεμφοπενία. Η περιεκτικότητα σε ιντερλευκίνη (Interleukin, IL) 2, IL-7, IL-10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A και TNFα στο πλάσμα των ασθενών στη μονάδα εντατικής θεραπείας είναι υψηλότερη από τους άλλους ασθενείς [42]. Η ανίχνευση του ιικού RNA στο αίμα έχει συσχετιστεί με σοβαρή νόσο συνοδευόμενη από πολύ-οργανική βλάβη, αυξημένη πηκτικότητα και θνησιμότητα [83,84].

**Πίνακας 4.** Το φάσμα των συμπτωμάτων της COVID-19 βάσει της σοβαρότητας της νόσου [85].

<b>Κλινικές εκδηλώσεις</b>	Πυρετός, ξηρός βήχας, κόπωση, δύσπνοια, μυϊκός πόνος, σύγχυση, πονοκέφαλος, πονόλαιμος, ρινόρροια, πόνος στο στήθος, διάρροια, ναυτία, έμετος, ρίγη, παραγωγή πτυέλων, αιμόπτυση, αμφίπλευρη πνευμονία, ανορεξία, λευκοπενία, λεμφοπενία, διαταραχές όσφρησης και γεύσης, αυξημένα επίπεδα κυτοκινών πλάσματος (IL-2, IL-7, IL-10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A και TNFα) σε διασωληνωμένους ασθενείς	
<b>Τρία διαφορετικά επίπεδα νόσου</b>	<i>Ήπια</i>	Πυρετός, βήχας, κόπωση, αλλοιώσεις δίκην θαμπής υάλου (ground glass opacities), απουσία πνευμονίας ή ήπια πνευμονία
	<i>Σοβαρή</i>	Δύσπνοια, κορεσμός οξυγόνου αίματος $\leq 93\%$ , αναπνευστική συχνότητα $\geq 30/\text{min}$ , αναλογία μερικής πίεσης αρτηριακού οξυγόνου προς κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου $< 300$ , και/ή διηθήσεις πνεύμονα $> 50\%$ εντός 24 έως 48 h, διασωλήνωση
	<i>Κρίσιμη</i>	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), αναπνευστική ανεπάρκεια, σηπτικό σοκ και/ή πολυ-οργανική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια, δύσκολα αναστρέψιμη μεταβολική οξέωση, δυσλειτουργία πήξης

### 2.3.2 Διάγνωση, θεραπεία και ανακούφιση των συμπτωμάτων της νόσου COVID-19

Οι δοκιμασίες ανίχνευσης του SARS-CoV-2 στοχεύουν κυρίως ειδικά είτε τα ιικά νουκλεϊκά οξέα (μοριακός έλεγχος), είτε ικές πρωτεΐνες (δοκιμές αντιγόνου), είτε αντισώματα που έχουν παραχθεί έναντι του SARS-CoV-2 (ορολογικές δοκιμές). Η επιλογή μεταξύ καθεμιάς από αυτές τις τεχνικές εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως για παράδειγμα το είδος του δείγματος και ο χρόνος δειγματοληψίας, καθώς τα επίπεδα και κατά συνέπεια η ικανότητα ανίχνευσης των ιικών νουκλεϊκών οξέων, αντιγόνων και αντισωμάτων ποικίλουν σε διαφορετικά χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της μόλυνσης [86].

Για τη διαχείριση των ασθενών με COVID-19, η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από τη βαρύτητα της νόσου και από το αν ο ασθενής χρειάζεται εισαγωγή στο νοσοκομείο ή όχι. Γενικά, επειδή ο αναδιπλασιασμός του SARS-CoV-2 στα κύτταρα-ξενιστές οδηγεί σε πολλές από τις κλινικές εκδηλώσεις της COVID-19, διερευνώνται συγκεκριμένα αντι-ιικά φάρμακα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη θεραπεία της νόσου. Αυτά τα φάρμακα εμποδίζουν την αναπαραγωγή του ιού μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένου του αποκλεισμού της εισόδου του SARS-CoV-2, της αναστολής της δραστηριότητας της πρωτεάσης τύπου 3-χυμοθρυψίνης (3-chymotrypsin like protease, 3CLpro) και της RdRp και της πρόκλησης καταστροφικής ιικής μεταλλαξογένεσης [87]. Επειδή ο πολλαπλασιασμός του ιού μπορεί να είναι ιδιαίτερα ενεργός ήδη από τα αρχικά στάδια της COVID-19, η αντι-ιική θεραπεία μπορεί να έχει τη μεγαλύτερη επίδραση πριν την εξέλιξη στην υπερ-φλεγμονώδη κατάσταση που μπορεί να χαρακτηρίσει τα μεταγενέστερα στάδια της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της κρίσιμης νόσου.

Βάσει των πιο πρόσφατων κατευθυντήριων οδηγιών [87], η ρεμδεσιβίρη (remdesivir) είναι το μόνο αντι-ιικό φάρμακο που έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (U.S. Food and Drug Administration, FDA) για τη θεραπεία της COVID-19. Το Paxlovid (συνδυασμός νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη), η μολνουπιραβίρη και ορισμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του SARS-CoV-2, έχουν λάβει Άδειες Χρήσης Έκτακτης Ανάγκης από τον FDA για τη θεραπεία της COVID-19. Για τους ασθενείς για τους οποίους δεν απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο, η πρώτη θεραπευτική επιλογή είναι η χορήγηση του Paxlovid, με δεύτερη επιλογή τη ρεμδεσιβίρη, ενώ σε περίπτωση αδυναμίας χορήγησης των παραπάνω, προτείνεται η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων Bebtelovimab και μολνουπιραβίρη. Για τους ασθενείς στους οποίους χορηγείται οξυγόνο,

συνίσταται η χρήση ρεμδεσιβίρης με ή χωρίς συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης ή δεξαμεθαζόνης και ανοσορυθμιστικού φαρμάκου στην περίπτωση αυξημένων αναγκών για οξυγόνο και συστημικής φλεγμονής.





Παρόλο που έχουν προταθεί και άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της νόσου COVID-19, οι απόψεις δίστανται για τη χρήση τους, κυρίως λόγω μη επαρκών δεδομένων σχετικά με την επιβεβαιωμένη αποτελεσματικότητά τους έναντι του ιού SARS-CoV-2 σε ασθενείς ή ζωικά μοντέλα. Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη αυξάνουν το ενδοσωμικό pH, αναστέλλοντας τη σύντηξη του SARS-CoV-2 με τη μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή [88]. Επιπλέον, η χλωροκίνη αναστέλλει τη γλυκοζυλίωση του ACE2, εμποδίζοντας πιθανά τη δέσμευση του ιού στον κυτταρικό υποδοχέα [89]. Τόσο η χλωροκίνη όσο και η υδροξυχλωροκίνη έχουν επίσης ανοσολογικές επιδράσεις, που θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν για τη θεραπεία της COVID-19. Η αζιθρομυκίνη έχει αντι-ιικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με υδροξυχλωροκίνη, έχει αποδειχθεί ότι έχει συνεργιστική δράση έναντι του SARS-CoV-2 *in vitro*, αλλά όχι *in vivo* [90]. Οι ιντερφερόνες είναι μια οικογένεια κυτοκινών με *in vitro* και *in vivo* αντι-ιικές ιδιότητες, οι οποίες έχουν δοκιμαστεί εκτεταμένα για την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία της COVID-19, ιδιαίτερα πριν από την εκτεταμένη χρήση της ρεμδεσιβίρης και των κορτικοστεροειδών. Οι πιο πρόσφατες μελέτες δεν έχουν δείξει αποτελεσματικότητα των ιντερφερονών έναντι του SARS-CoV-2, με ορισμένες δοκιμές μάλιστα να υποδεικνύουν ενδεχόμενη βλάβη σε ασθενείς με σοβαρή νόσο [91,92]. Διάφοροι αντιπαρασιτικοί παράγοντες, όπως η νιταζοξανίδη και η ιβερμεκτίνη με αντι-ιικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις έχουν επίσης μελετηθεί για την ικανότητά τους να παρεμβαίνουν σε διάφορα στάδια του κύκλου ζωής του ιού εντός του κυττάρου-ξενιστή [93,94]. Άλλες εναλλακτικές θεραπείες περιλαμβάνουν τη χρήση μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων για τον περιορισμό της οξείας πνευμονικής βλάβης και την αναστολή της κυτταρο-μεσολαβούμενης φλεγμονώδους απόκρισης που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 [95], καθώς και τη χορήγηση ανοσορυθμιστικών φαρμάκων.

### **2.3.3 Τύποι εμβολίων έναντι του SARS-CoV-2 και συνηθέστερες παρενέργειες**

Οι προσπάθειες για την ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων έναντι του ιού SARS-CoV-2 ξεκίνησαν πολύ σύντομα από την έναρξη της πανδημίας. Από τις πρώτες φαρμακευτικές εταιρίες που εισήλθαν σε αυτόν τον «αγώνα δρόμου» ήταν η Moderna. Οι επιστήμονες

είχαν δοκιμάσει τα mRNA εμβόλια της εταιρείας έναντι μικρού αριθμού ιών, όπως του ιού που προκαλεί τη γρίπη των πτηνών και του ιού Ζίκα, σε κλινικές δοκιμές. Είχαν ήδη διαπιστώσει ότι τα υψηλότερα επίπεδα δοσολογίας - πάνω από 300 μικρογραμμάρια - συχνά πυροδοτούσαν ανεπιθύμητες παρενέργειες. Από την άλλη, οι πολύ χαμηλές δόσεις (περίπου 10 µg) δεν προκαλούσαν πάντα επαρκή ανοσολογική απόκριση. Φάνηκε ωστόσο ότι υπήρχε μία αποτελεσματική λύση στο πρόβλημα: σε ένα εμβόλιο δύο δόσεων για έναν άλλον εν δυνάμει πανδημικό ιό- ένα νέο στέλεχος της γρίπης των πτηνών- η ιδανική δόση ήταν περίπου 100 µg. Έτσι, ήταν λογικό, να δοκιμάσουν κάτι παρόμοιο για την αντιμετώπιση του SARS-CoV-2. Μέσα σε λίγες μέρες από την επιβεβαίωση ότι το εμβόλιο κατά του κορωνοϊού που είχε αναπτύξει προσέφερε προστασία σε ποντίκια, η εταιρία ξεκίνησε δοκιμές σε ανθρώπους, δοκιμάζοντας δόσεις των 100, 25 και 250 µg. Παράλληλα και άλλες εταιρίες μπήκαν σε αυτόν τον αγώνα, με τις προσπάθειες να αποδίδουν καρπούς και το πρώτο mRNA εμβόλιο έναντι του SARS-CoV-2 να είναι διαθέσιμο για επείγουσα χρήση από τον Δεκέμβριο 2020 στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Από την 1η Ιουνίου 2020, υπήρχαν 124 υποψήφια εμβόλια για την προφύλαξη από την COVID-19 [96]. Από αυτά, 10 εμβόλια είχαν εισέλθει σε κλινικές δοκιμές φάσης I, συνδυασμένης φάσης I/II ή φάσης II σε ενήλικες (Εικόνα 12).

Τύπος εμβολίου	Εταιρία	Δόση
<b>mRNA</b> 	Pfizer-BioNTech	30 µg
	Moderna	100 µg
<b>Αδενοϊός - φορέας</b> 	AstraZeneca-Oxford	50 δις ιικά σωματίδια
	Johnson & Johnson	50 δις ιικά σωματίδια
	Gamaleya (Sputnik V)	100 δις ιικά σωματίδια
<b>Αδρανοποιημένος ιός</b> 	Sinopharm	4 µg
	Sinovac Biotech	3 µg
	Bharat Biotech	6 µg
<b>Πρωτεΐνη</b> 	Novavax	5 µg
	Biological E	25 µg

**Εικόνα 12.** Τα διαθέσιμα εμβόλια έναντι της COVID-19 και οι χορηγούμενες δοσολογίες [97]. Οι δοσολογίες αντιστοιχούν στην κάθε μεμονωμένη δόση ανά τύπο εμβολίου. Η δοσολογία που αναφέρεται στα εμβόλια πρωτεϊνών αφορά μόνο στο ιικό αντιγόνο χωρίς να συμπεριλαμβάνει τη δόση επικουρικών πρωτεϊνών που μπορεί να περιέχονται στο σκεύασμα.

Πολλαπλές στρατηγικές ακολουθούνται για τον σχεδιασμό και την παραγωγή εμβολίων κατά του SARS-CoV-2. Οι επικρατέστεροι τύποι εμβολίων που παρασκευάζονται έναντι του νέου κορωνοϊού είναι οι εξής: εμβόλια γυμνού γενετικού υλικού, εμβόλια ιικού φορέα, εμβόλια πρωτεϊνών, εμβόλια ζωντανού εξασθενημένου ιού και εμβόλια νεκρού/ αδρανοποιημένου ιού (Εικόνα 13). Για την παρασκευή τους χρησιμοποιούνται διαφορετικές μέθοδοι. Για την παρασκευή εμβολίου αδρανοποιημένου ιού χρησιμοποιούνται χημικές και φυσικές μέθοδοι όπως η φορμαλδεΰδη, η υπεριώδης ακτινοβολία ή β-προπιολακτόνη. Αντίθετα, τα εμβόλια ζωντανού εξασθενημένου ιού μπορούν να διαμορφωθούν χρησιμοποιώντας έναν ιό που επάγει μειωμένη παθογένεια, όπως αυξημένα επίπεδα αντι-φλεγμονωδών κυτοκινών, μειωμένη προσέλκυση ουδετερόφιλων, ηπιότερες επιπτώσεις στους πνεύμονες σε σύγκριση με τον άγριου τύπου SARS-CoV-2 [98]. Τα περισσότερα εμβόλια στοχεύουν την εκτεθειμένη στην επιφάνεια γλυκοπρωτεΐνη ακίδας S [99]. Εικάζεται ότι η χρήση εμβολίων που βασίζονται στην πρωτεΐνη ακίδας μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή αντισωμάτων που εμποδίζουν την απελευθέρωση του ιικού γονιδιώματος και τη δέσμευση στον υποδοχέα.

Τύποι εμβολίων	DNA & RNA	Ζωντανός εξασθενημένος ιός	Αδρανοποιημένος ιός	Υπομονάδα (πρωτεΐνη)	Ιικός φορέας
<b>Πώς δουλεύει</b>	Το εμβόλιο χρησιμοποιεί μόρια DNA ή RNA για να «διδάξει» το ανοσοποιητικό σύστημα να στοχεύσει βασικές ιικές πρωτεΐνες.	Αυτό είναι μια εξασθενημένη εκδοχή του ίδιου του ιού.	Ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο χρησιμοποιεί ολόκληρο τον ιό μετά τη θανάτωσή του με θέρμανση ή χημικές ουσίες.	Αυτό το εμβόλιο περιέχει επιφανειακό τμήμα του ιού για να καθοδηγήσει το ανοσοποιητικό σύστημα έναντι ειδικού στόχου.	Αυτή η προσέγγιση χρησιμοποιεί έναν αβλαβή ιό για τη μεταφορά των ιικών γονιδίων και την επαγωγή απόκρισης.
<b>Πλεονεκτήματα</b>	Γρήγορα να εύκολο να σχεδιαστεί.	Διεγείρει μία ισχυρή ανοσολογική απόκριση χωρίς να προκαλεί σοβαρή νόσο.	Εύκολο να παραχθεί και ασφαλές, αφού ο ιός είναι ήδη νεκρός.	Εστιάζει την ανοσολογική απόκριση στο πιο σημαντικό ιικό τμήμα για προστασία από την ιική μόλυνση.	Οι ζωντανοί ιοί συνήθως επάγουν ισχυρότερες ανοσολογικές αποκρίσεις.
<b>Μειονεκτήματα</b>	Δεν έχει ξαναδοκιμαστεί. Δεν υπάρχουν άλλα αδειοδοτημένα DNA ή RNA εμβόλια σε χρήση.	Πιθανά να μην είναι ασφαλές για ανοσοκατεσταλμένα άτομα.	Όχι τόσο αποτελεσματικό όσο ένας ζωντανός ιός. Η ασφάλειά του δεν είναι επιβεβαιωμένη σε ορισμένες προηγούμενες ασθένειες.	Πιθανά να μη διεγείρει μία ισχυρή απόκριση, μπορεί να απαιτείται η προσθήκη άλλων χημικών ουσιών για μακροπρόθεσμη ανοσία.	Είναι σημαντικό να επιλεγεί ένας άκρως ασφαλής φορέας. Μία ανοσολογική απόκριση έναντι του φορέα θα μπορούσε να εξασθενήσει το εμβόλιο.
<b>Παραδείγματα</b>	Κανένα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ιλαρά, παρωτίτιδα, ερυθρά</li> <li>• Ανεμοβλογιά</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολιομυελίτιδα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Κοκκύτης</li> <li>• Ηπατίτιδα Β</li> <li>• Ιός ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Εμπόλα</li> </ul>
<b>Εταιρία/ερευνητική ομάδα</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderna (RNA)</li> <li>• Pfizer/BioNTech (RNA)</li> <li>• Inovio (DNA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Codagenix</li> <li>• Indian Immunologicals Ltd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinovac</li> <li>• Sinopharm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Novavax</li> <li>• AdaptVac</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• University of Oxford &amp; AstraZeneca</li> <li>• CanSino Biologics</li> <li>• Johnson &amp; Johnson</li> </ul>

**Εικόνα 13.** Οι πέντε τύποι εμβολίων έναντι της COVID-19 και τα χαρακτηριστικά τους [100].

Διάφορες μελέτες και κλινικές δοκιμές έχουν ασχοληθεί με την αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι διαφόρων στελεχών του κορωνοϊού (όπως συνοψίζονται στο [101]). Έτσι, μετά την πλήρη ανοσοποίηση, η αποτελεσματικότητα των εμβολίων mRNA κατά της νόσου ήταν 88-100% έναντι της παραλλαγής Alpha, 76–100% έναντι των Beta/Gamma, 47,3–88% έναντι της Delta και συνολικά 89–100% ανεξαρτήτως στελέχους. Το εμβόλιο αδρανοποιημένου ιού (Sinovac) ήταν αποτελεσματικό κατά 36,8-73,8% έναντι των παραλλαγών Alpha και Delta στη Βραζιλία και τη Χιλή, ενώ το εμβόλιο ιικού φορέα (Johnson&Johnson) έδειξε έως 85% αποτελεσματικότητα έναντι σοβαρής νόσησης από την παραλλαγή Delta.

#### **2.3.4 Παρενέργειες του εμβολιασμού έναντι του SARS-CoV-2**

Ανεξαρτήτως του τύπου του εμβολίου, ο εμβολιασμός έναντι του SARS-CoV-2 μπορεί να έχει ορισμένες καλά καθορισμένες ήπιες αντιδράσεις, οι οποίες υποχωρούν σύντομα. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται τοπικές αντιδράσεις, όπως ερεθισμός, πόνος, πρήξιμο και ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης, αλλά και συστημικές αντιδράσεις, όπως πυρετός, κόπωση, μυαλγίες, πονοκέφαλος και ρίγη. Λιγότερο συχνές παρενέργειες του εμβολιασμού περιλαμβάνουν αλλεργικές αντιδράσεις, μυοκαρδίτιδα και θρομβωτικά επεισόδια. Ιδιαίτερα όσον αφορά την τελευταία περίπτωση, έχει αναφερθεί κυρίως ως μία μη συχνή παρενέργεια ύστερα από τη χορήγηση του εμβολίου ιικού φορέα (AstraZeneca) [102].

## **Κεφάλαιο 3. Χαρακτηριστικές αιματολογικές τροποποιήσεις και διαταραχές που σχετίζονται με τον ιό SARS-CoV-2 και τη νόσο COVID-19**

### **3.1 Ο ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αιματολογικές διαταραχές της COVID-19**

#### **3.1.1 Ο φυσιολογικός ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων**

Η ανταλλαγή αερίων μεταξύ των ιστών και των πνευμόνων και η διατήρηση της οξεο-βασικής ισορροπίας αντιπροσωπεύει μία εκ των βασικών λειτουργιών του κυκλοφορικού συστήματος. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια (Red Blood Cells, RBCs) είναι τα κύρια κυτταρικά συστατικά του αίματος και, για το λόγο αυτό, ο ρόλος τους είναι ουσιαστικός όχι μόνο για τη διασφάλιση της κατάλληλης παροχής οξυγόνου στους ιστούς και της ταυτόχρονης απέκκρισης διοξειδίου του άνθρακα (Carbon dioxide, CO<sub>2</sub>) αλλά και για την εξασφάλιση της βιοφυσικής συνοχής του αίματος και την αποτελεσματικότητα ολόκληρης της αιματικής κυκλοφορίας. Για την καλύτερη εκτέλεση της λειτουργίας μεταφοράς οξυγόνου, τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια στερούνται πυρήνα και οργανίδια ώστε να διαθέτουν τον απαραίτητο χώρο για τη δέσμευση της αιμοσφαιρίνης (Hemoglobin, Hb), της κύριας πρωτεΐνης που είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά του οξυγόνου εντός του οργανισμού. Η Hb είναι ένα τετραμερές μόριο που ισορροπεί μεταξύ δύο διαμορφώσεων, την κατάσταση T που εμφανίζει χαμηλή συγγένεια για το οξυγόνο και την κατάσταση R, υψηλής συγγένειας για το οξυγόνο [103]. Η δέσμευση και η απελευθέρωση του οξυγόνου από την Hb ρυθμίζονται αυστηρά από ένα σύμπλεγμα ομο- και ετερότροφων παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του pH του αίματος· σε χαμηλή πίεση οξυγόνου, η αποδέσμευση του CO<sub>2</sub> προάγει την οξέωση του αίματος με επακόλουθη σταθεροποίηση της κατάστασης T και απελευθέρωση οξυγόνου από την Hb. Η απελευθέρωση του οξυγόνου διευκολύνεται επίσης αποτελεσματικά από το CO<sub>2</sub> και το 2,3-διφωσφογλυκερικό οξύ, τα οποία συμβάλλουν άμεσα στην κύρια και πιο μελετημένη δραστηριότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων: τη μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς και διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς στους πνεύμονες, όπου αποβάλλεται με την εκπνοή.

Εκτός από τον φυσιολογικό τους ρόλο ως μεταφορείς αερίων και θρεπτικών συστατικών, τα RBCs διαθέτουν ένα πολύ αποτελεσματικό αντιοξειδωτικό σύστημα που συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητάς τους, λόγω της στενής επαφής τους με το οξυγόνο. Είναι επίσης σημαντικοί ρυθμιστές του μεταβολισμού του μονοξειδίου του αζώτου

και συμμετέχουν στον έλεγχο της ρευστότητας του αίματος μέσω της συγκέντρωσής τους (αιματοκρίτης), η οποία καθορίζει ειδικά το ιξώδες του αίματος. Επιπλέον, συμμετέχουν ενεργά στην άμυνα του οργανισμού σε περίπτωση μόλυνσης: α) έχουν την ικανότητα να δεσμεύουν μικροοργανισμούς και άλλα παθογόνα και να τα μεταφέρουν στο ήπαρ και τον σπλήνα για φαγοκυττάρωση [104] και β) συμμετέχουν στη ρύθμιση της φλεγμονώδους αντίδρασης, χάρη στην ικανότητά τους να δεσμεύουν χημειοκίνες [105].

Οι παθολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων που διαταράσσουν την κυτταρική τους λειτουργία ή/και τη μορφολογία τους έχουν συσχετιστεί με διάφορες ασθένειες, όπως ο διαβήτης, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η ελονοσία και ορισμένες νευροεκφυλιστικές ασθένειες [106]. Ιδιαίτερα σημαντικό, κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν συσχετίσει ποσοτικές και ποιοτικές ανωμαλίες στα ερυθρά αιμοσφαίρια, συμπεριλαμβανομένου του αλλοιωμένου αιματοκρίτη, των αιμολυτικών αναιμιών και της ελονοσίας, τόσο με αρτηριακή όσο και με φλεβική θρόμβωση. Ένας αυξανόμενος όγκος μηχανιστικών μελετών υποδηλώνει ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να προάγουν το σχηματισμό θρόμβου και να ενισχύσουν τη σταθερότητά του, συμβάλλοντας έτσι στην παθοφυσιολογία της θρόμβωσης [107].

### **3.1.2 Διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων που σχετίζονται με διαταραχές της αιμόστασης**

Παρόλο που ο βασικός ρυθμιστής των μηχανισμών της αιμόστασης στον ανθρώπινο οργανισμό είναι τα αιμοπετάλια, έχει δειχθεί εκτεταμένα ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε διαταραχές της αιμόστασης και στην παθολογία της θρόμβωσης (Εικόνα 14).

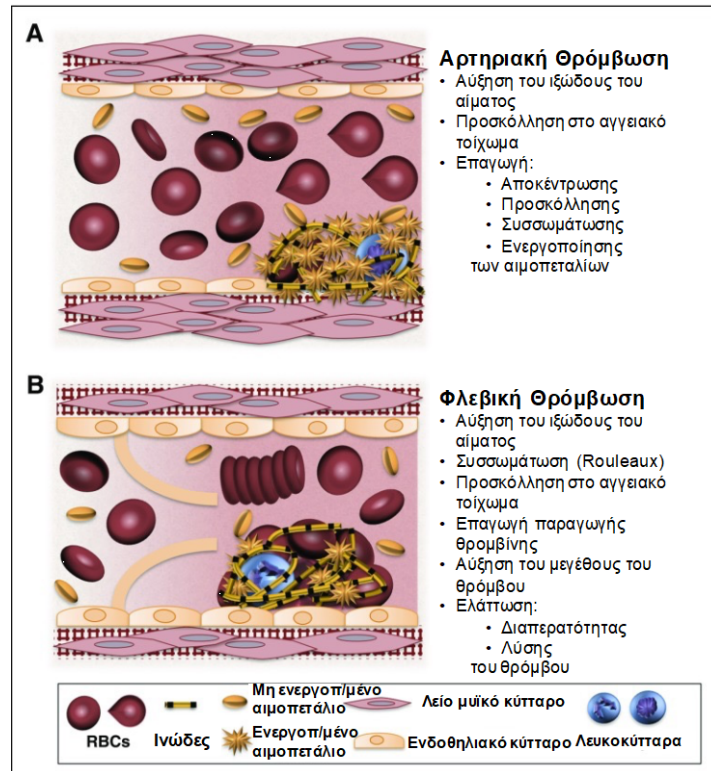
Ο αιματοκρίτης αντανακλά την ποσοστιαία αναλογία του αίματος που καλύπτεται από ερυθρά αιμοσφαίρια. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει συσχετίσεις μεταξύ αυξημένου αιματοκρίτη και αρτηριακής θρόμβωσης, με τη μεγαλύτερη από αυτές να διαπιστώνει ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου είναι υπερδιπλάσιος σε ομάδες υψηλού έναντι χαμηλού αιματοκρίτη [108]. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν εξετάσει συσχετίσεις μεταξύ αιματοκρίτη και φλεβικής θρομβοεμβολής, με τη μεγαλύτερη από αυτές να αναφέρει 1,5 φορές αυξημένο κίνδυνο σε ασθενείς με υψηλό έναντι χαμηλού αιματοκρίτη [109]. Ποιοτικές διαταραχές των RBCs, συμπεριλαμβανομένου του μη φυσιολογικού μεγέθους, σχήματος και/ή ιξώδους, σχετίζονται επίσης με τη θρόμβωση. Οι ασθενείς με



δρεπανοκυτταρική νόσο αντιμετωπίζουν αγγειο-αποφρακτικές κρίσεις και ~25% αυτών των ασθενών έχουν κλινικά εμφανή εγκεφαλικά επεισόδια έως την ηλικία των 45 ετών, ~50% των οποίων είναι ισχαιμικά [110]. Το D-διμερές είναι αυξημένο σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, τόσο σε σταθερή κατάσταση όσο και κατά τη διάρκεια των κρίσεων, υποδηλώνοντας ότι αυτά τα συμβάντα περιλαμβάνουν μια θρομβωτική συνιστώσα [111]. Ο κίνδυνος θρόμβωσης είναι επίσης αυξημένος σε ασθενείς με θαλασσαιμία, ιδιαίτερα μετά από σπληνεκτομή, υποδεικνύοντας ότι η επέμβαση μπορεί να ενισχύει τη θρόμβωση λόγω ελαττωμένης κάθαρσης των μη φυσιολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων [112]. Η θρόμβωση είναι επίσης συχνή σε ασθενείς με παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία, μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από επαγόμενη από το συμπλήρωμα αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ευθύνεται για το 40% έως 67% των θανάτων [113]. Η θρόμβωση σε αυτές τις διαταραχές είναι πιθανώς πολυπαραγοντικής προέλευσης και περιλαμβάνει δυσλειτουργίες των ερυθροκυττάρων και επιδράσεις σε άλλα κύτταρα του αίματος και αγγεία.

Οι μηχανισμοί που μεσολαβούν στη συσχέτιση των ποσοτικών και ποιοτικών αλλοιώσεων των ερυθροκυττάρων με τα θρομβωτικά επεισόδια ήταν δύσκολο να ταυτοποιηθούν μέσω των επιδημιολογικών μελετών. Επιπλέον, οι *in vivo* μελέτες που εξετάζουν τις επιδράσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων στη θρόμβωση μπορεί να είναι δύσκολο να ερμηνευθούν επειδή οι ανωμαλίες των RBCs τυπικά εμφανίζονται στο πλαίσιο συν-νοσηροτήτων που παράγουν πολύπλοκους φαινοτύπους. Το αυξημένο ιξώδες του αίματος είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για θρόμβωση. Λόγω του δισκοειδούς σχήματος, της παραμόρφωσης, των εγγενών ιξωδοελαστικών ιδιοτήτων και της ικανότητας δέσμευσης του ινωδογόνου, τα RBCs είναι οι καθοριστικοί παράγοντες διαμόρφωσης του ιξώδους του αίματος [114]. Στα μεγάλα αγγεία, το ιξώδες αυξάνεται εκθετικά με τον αιματοκρίτη, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου που παρατηρείται με σχετικά μικρές αυξήσεις στον αιματοκρίτη. Στα μικρά αγγεία, όπου η ροή των RBCs είναι αυστηρά καθορισμένη, το ιξώδες αυξάνεται κατά γραμμικό τρόπο. Δεδομένου ότι το αίμα συμπεριφέρεται ως μη νευτώνειο ρευστό, η επίδραση των RBCs στο ιξώδες του αίματος εξαρτάται επίσης από τον ρυθμό διάτμησης [115]. Σε υψηλούς (αρτηριακούς) ρυθμούς διάτμησης, η παροδική παραμόρφωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων μειώνει το ιξώδες του αίματος. Αντίθετα, σε χαμηλούς (φλεβικούς) ρυθμούς διάτμησης, η αργή κίνηση του αίματος σε συνδυασμό με το σχήμα των RBCs επιτρέπουν

στις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις να προάγουν τη συσσώρευση RBCs σε στιβάδες, οι οποίες αυξάνουν το ιξώδες του αίματος. Μη φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να αλλάξουν βαθιά τη ροή του αίματος και το ιξώδες, οδηγώντας σε θρομβωτικά επεισόδια.



**Εικόνα 14.** Πιθανοί μηχανισμοί της συμβολής των φυσιολογικών και μη φυσιολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs) στην αρτηριακή και φλεβική θρόμβωση/ θρομβοεμβολή [107]. (A) Οι αρτηριακοί θρόμβοι εμφανίζονται σε αγγεία με υψηλούς ρυθμούς διάτμησης, γεγονός που προάγει τον γρήγορο σχηματισμό θρόμβων πλούσιων σε αιμοπετάλια. Κατά τη διάρκεια της αρτηριακής θρόμβωσης, τα RBCs προάγουν την αποκέντρωση των αιμοπεταλίων, αυξάνουν τις αλληλεπιδράσεις αιμοπεταλίων-θρόμβου και ενισχύουν την προσκόλληση και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Αν και τα RBCs αυξάνουν το ιξώδες του αίματος, αυτό το φαινόμενο μειώνεται στις αρτηρίες από την αλλαγή του σχήματός τους που προκαλείται από την υψηλή διάτμηση. (B) Οι φλεβικοί θρόμβοι σχηματίζονται αργά, σε στάση ή χαμηλή ροή, και είναι πλούσιοι σε RBCs και ινώδες. Στις φλέβες, η συσσώρευση RBCs σε στοιβαγμένες δομές «rouleaux» αυξάνει το ιξώδες του αίματος. Τα RBCs μπορούν επίσης να προσκολληθούν άμεσα ή έμμεσα στο τοίχωμα του αγγείου και να συμβάλλουν στην παραγωγή θρομβίνης εντός των θρόμβων. Μόλις ενσωματωθούν στους φλεβικούς θρόμβους, τα RBCs αυξάνουν το μέγεθος του θρόμβου και μειώνουν τη διαπερατότητά του και την ευαισθησία στη λύση. Σε διάφορες νόσους, τα ανώμαλα RBCs και μικροκυστίδια που προέρχονται από RBCs μπορούν επίσης να προσκολληθούν στο ενδοθήλιο ή στην εξωκυττάρια μήτρα, να ενεργοποιήσουν τα αιμοπετάλια και άλλα κύτταρα και να ενισχύσουν την τοπική παραγωγή θρομβίνης κατά τη διάρκεια της θρόμβωσης.

Τα άθικτα RBCs μπορούν να προσδεθούν είτε απευθείας στο ενδοθήλιο ή στην υπο-ενδοθηλιακή μήτρα είτε μέσω αλληλεπιδράσεων με πρωτεΐνες ή άλλα κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων και των αιμοπεταλίων. Μελέτες σε δρεπανοκύτταρα έχουν ενοχοποιήσει πολλούς υποδοχείς (π.χ., ιντεγκρίνη α4ββ1, CD36, θειικά γλυκολιπίδια, μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης 4 και φωσφατιδυλοσερίνη) και προσδέτες (π.χ., β3 ιντεγκρίνες, λαμινίνη, φμπρονεκτίνη και ινωδογόνο) για αυτές τις αλληλεπιδράσεις προσκόλλησης που φαίνεται να συμβάλλουν καθοριστικά στη φλεβική απόφραξη [116,117]. Ομοίως, στην εγκεφαλική ελονοσία, τα μολυσμένα ερυθρά αιμοσφαίρια εμφανίζουν ενισχυμένη δέσμευση στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο μέσω αλληλεπιδράσεων που εμπλέκουν τον παράγοντα von Willebrand και τα αιμοπετάλια. Αυτή η εξαρτώμενη από το CD36 προσκόλληση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα αιμοπετάλια μπορεί να συμβάλει στη δέσμευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και στην απόφραξη της μικροαγγείωσης του εγκεφάλου [118]. Η αιμοσφαιρίνη που απελευθερώνεται από τα αιμολυμένα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να εξαλείφει το μονοξειδίο του αζώτου και να αναστέλλει ενδογενείς μηχανισμούς για την αποτροπή της αγγειοσύσπασης να ενισχύει τις αλληλεπιδράσεις προσκόλλησης με το τοίχωμα του αγγείου αυξάνοντας τον κίνδυνο θρομβώσεων [119].

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν βιοφυσικές και βιοχημικές επιδράσεις επί των αιμοπεταλίων. Πρώτον, τα RBCs επηρεάζουν τη φυσική θέση των αιμοπεταλίων μέσα στα αγγεία. Σε ευθεία αγγεία με υψηλούς ρυθμούς διάτμησης, τα ερυθρά αιμοσφαίρια προάγουν την αποκέντρωση των αιμοπεταλίων, αυξάνοντας τη συγκέντρωσή τους στο τοίχωμα [120]. *In silico* μελέτες έχουν προτείνει ότι η αποκέντρωση των αιμοπεταλίων αυξάνει τις αλληλεπιδράσεις τους με το αγγειακό τοίχωμα και ενισχύει την εναπόθεση αιμοπεταλίων στους θρόμβους μέσω ελάττωσης της απόστασης μεταξύ των αιμοπεταλίων που ρέουν και του θρόμβου και αυξάνοντας τη συχνότητα και τη διάρκεια αυτών των αλληλεπιδράσεων [121,122]. Συνεπώς, η αύξηση του αιματοκρίτη προάγει την προσκόλληση και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων σε αποκομμένες υπο-ενδοθηλιακές μήτρες και επιφάνειες επικαλυμμένες με παράγοντα von Willebrand ή κολλαγόνο [121]. Δεύτερον, η αιμοσφαιρίνη και η διφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine diphosphate, ADP) που απελευθερώνεται από τα αιμολυμένα ή κατεστραμμένα RBCs ενισχύουν βιοχημικά την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων [119,123]. Συλλογικά, αυτά τα αποτελέσματα

υποδηλώνουν ότι ο αυξημένος αιματοκρίτης αυξάνει την αλληλεπίδραση και την προσκόλληση των αιμοπεταλίων στους θρόμβους.

Ένα υποσύνολο φυσιολογικών κυκλοφορούντων RBCs, διαθέτουν εκτεθειμένη φωσφατιδυλοσερίνη στην εξωτερική τους μεμβράνη. Αν και η φωσφατιδυλοσερίνη των RBCs μπορεί να ενεργοποιήσει και να υποστηρίξει τη δημιουργία θρομβίνης *in vitro*, η συμβολή των RBCs στην παραγωγή θρομβίνης και στην επαγωγή θρομβώσεων *in vivo* είναι άγνωστη [124]. Τα RBCs μπορεί να αυξήσουν τη δημιουργία θρομβίνης σε ορισμένες περιπτώσεις· μπορεί να ενισχύσουν την προ-πηκτική δραστηριότητα των μονοκυττάρων που έχουν εκτεθεί σε λιποπολυσακχαρίτες ή/και να συμβάλλουν στη δημιουργία θρομβίνης εντός των πλούσιων σε RBCs φλεβικών θρόμβων [125].

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια δεσμεύουν το ινώδογόνο και αυτή η αλληλεπίδραση είναι ένας βασικός μεσολαβητής της καθίζησης των ερυθροκυττάρων και του ιξώδους του αίματος. Επιπλέον, η περιεκτικότητα ενός θρόμβου σε RBCs συνδέεται άμεσα με το μέγεθός του [126]. Μόλις εντοπιστούν μέσα στους θρόμβους, τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να επηρεάσουν τη δομή και τη σταθερότητα του θρόμβου. *In vitro*, τα ερυθρά αιμοσφαίρια αλλάζουν την οργάνωση του δικτύου του ινώδους και καταστέλλουν τη δημιουργία πλασμίνης [127]. Κατά την επαγόμενη από τα αιμοπετάλια συστολή του θρόμβου, τα RBCs εντός του θρόμβου τροποποιούν τη μορφολογία τους, ώστε να πακετάρονται σφιχτά και να μειώνουν τη διαπερατότητα του θρόμβου. Με τον τρόπο αυτό, τα RBCs μπορεί να καθυστερήσουν την πρόσβαση θρομβολυτικών ενζύμων στον θρόμβο και κατά συνέπεια να επάγουν παράταση του χρόνου που απαιτείται για τη λύση του θρόμβου [128].

### **3.1.3 Διαταραχές των ερυθρών αιμοσφαιρίων που σχετίζονται με τον ιό SARS-CoV-2**

Πολλοί ασθενείς με COVID-19 έχουν παρουσιάσει οξεία προσβολή των πνευμόνων, που συνοδεύεται από υποξία και δύσπνοια ως ανησυχητικά συμπτώματα. Άλλοι βιώνουν μια φαινομενικά ήπια κατάσταση, όπου οι πνεύμονες δεν φαίνονται σοβαρά κατεστραμμένοι παρά την ανεπαρκή οξυγόνωση του αίματος (σιωπηλή υποξία). Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν αρκετές ερευνητικές ομάδες να υποθέσουν την άμεση εμπλοκή των ερυθροκυττάρων στις λοιμώξεις από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2 [129,130].

Τα RBCs έχουν προταθεί ως εναλλακτικό σημείο πρόσβασης για τον κορωνοϊό, ο οποίος, εισερχόμενος μέσω της μεμβράνης των κυψελίδων στον πνεύμονα, φτάνει την κυκλοφορία του αίματος [129]. Στο αίμα, ο SARS-CoV-2 μολύνει τα RBCs μέσω

αλληλεπίδρασης της πρωτεΐνης S και της πρωτεΐνης Band-3 στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων [130]. Η σύνδεση μεταξύ του Band-3 και του ιού δεν υποστηρίζει την ιική αναπαραγωγή, αλλά μπορεί να επηρεάσει διαφορετικά χαρακτηριστικά των RBCs, που συνδέονται επίσης με τη λειτουργικότητά τους, συμπεριλαμβανομένης της απελευθέρωσης οξυγόνου. Σε αυτό το πλαίσιο, έχουν επισημανθεί σημαντικές μεταβολικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με την επαγωγή της γλυκολυτικής οδού εις βάρος της οδού της φωσφορικής πεντόζης, που υπερτονίζεται από μια χαρακτηριστική αύξηση στην κατανάλωση γλυκόζης. Η μεταβολική μετατόπιση προς την παραγωγή ATP στη γλυκολυτική οδό σαφώς επηρεάζει και άλλες μεταβολικές οδούς, όπως η οδός της φωσφορικής πεντόζης [131]. Επιπλέον, βρέθηκαν υψηλά επίπεδα οξειδωμένης γλουταθειόνης και σημαντική μείωση στα ένζυμα που αποτελούν μέρος της κυτταρικής άμυνας έναντι του οξειδωτικού στρες, συμπεριλαμβανομένης της υπεροξειδικής δισμουτάσης 1, της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης και της υπεροξειρεδοξίνης [132, 133]. Τα RBCs σε ασθενείς με COVID-19 θα μπορούσαν, επομένως, να εκτεθούν εκτεταμένα στην επίθεση δραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), με αποτέλεσμα την επαγόμενη κυτταρική λύση και την αδυναμία μεταφοράς οξυγόνου με περαιτέρω επιπλοκές, όπως παρουσιάζονται παρακάτω.

Ο κορωνοϊός SARS-CoV-2 μπορεί να αλληλεπιδρά με την πρωτοπορφυρίνη IX μέσω της πρωτεΐνης S. Η αλληλεπίδραση λαμβάνει χώρα μεταξύ των βήτα αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης, του ORF 8 και των επιφανειακών γλυκοπρωτεϊνών του ιού [134]. Αυτή η δέσμευση προκαλεί τη μετουσίωση της Hb και την αναστολή της αντιγραφής του ιού, παρεμποδίζοντας τη σύντηξη του SARS-CoV-2 με την κυτταρική μεμβράνη. Η μεταβολή που προκαλείται στην αιμοσφαιρίνη από τις ιικές πρωτεΐνες θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάπτυξη υποξίας σε ασθενείς με COVID-19. Συνολικά, η αλληλεπίδραση μεταξύ του SARS-CoV-2 και της αιμοσφαιρίνης μπορεί να λάβει χώρα σε δύο επίπεδα: στο επίπεδο των ερυθροκυττάρων, όπου ο ιός εισάγεται ενδοκυττάρια μέσω της αλληλεπίδρασης μεταξύ της πρωτεΐνης S και της κυτταρικής Band-3, και στο επίπεδο του μυελού των οστών, όπου ο ιός αλληλεπιδρά με τους ερυθροβλάστες μέσω των CD147 και CD26 [135]. Η διαφορά είναι ότι, σε επίπεδο ερυθροκυττάρων, ο ιός εισέρχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και αλληλεπιδρά με την αιμοσφαιρίνη, ωστόσο η αντιγραφή του εμποδίζεται από την απουσία πυρήνα, ενώ στους ερυθροβλάστες ο ιικός πολλαπλασιασμός ευνοείται, αναστέλλοντας τη φυσιολογική ανακύκλωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τον σπλήνα στην

κυκλοφορία του αίματος και προκαλώντας αναιμία. Η πτώση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης μπορεί να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιδείνωσης της πνευμονίας σε ασθενείς με COVID-19, που σχετίζεται με την ανάγκη θεραπείας με μηχανικό αερισμό [136].

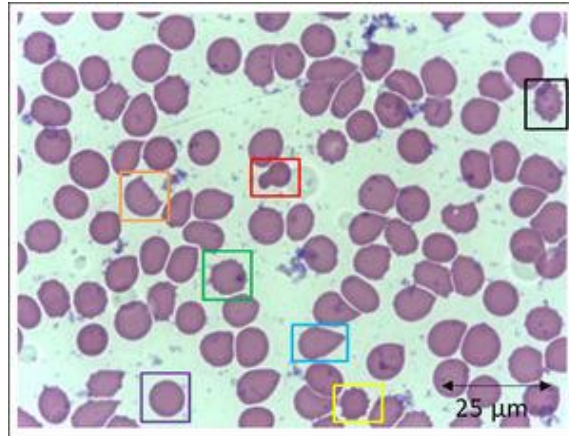
Καθώς η νόσος επιδεινώνεται, άλλοι αιματολογικοί δείκτες που σχετίζονται με την αιμοσφαιρίνη μεταβάλλονται, όπως η χολερυθρίνη, η γαλακτική αφυδρογονάση και η φερριτίνη, οι οποίοι αυξάνονται προοδευτικά [137]. Επιπλέον, έχουν καταγραφεί αυξημένες συγκεντρώσεις μεθαιμοσφαιρίνης και καρβοξυαιμοσφαιρίνης στο αίμα βαρέως πασχόντων ασθενών και έχουν προταθεί ως πιθανοί δείκτες βαρύτητας της νόσου [138]. Ακόμα, σε ασθενείς με βαριά νόσο παρατηρήθηκαν αυξημένοι δείκτες αιμόλυσης (γαλακτική αφυδρογονάση ορού και ελεύθερη αιμοσφαιρίνη πλάσματος), ενώ τα RBCs παρουσιάστηκαν ευπαθή στο μηχανικό στρες και στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά των κυττάρων αυτών χαρακτηρίζονταν από αποπτωτικούς δείκτες σε σχέση με τα υγιή άτομα [139]. Η αναιμία που παρατηρείται στους ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 θα μπορούσε να συνδεθεί με την απορρυθμισμένη ομοιόσταση του σιδήρου, καθώς έχει δειχθεί ότι η μείωση των επιπέδων της Hb ήταν πιο έντονη όταν συνοδευόταν από υπερφερριτιναιμία σε νοσηλευόμενους ασθενείς [140]. Κατά την εξέλιξη της COVID-19, υπάρχει, στην πραγματικότητα, υπερφόρτωση σιδήρου σε κύτταρα και ιστούς και ταυτόχρονα μειωμένα επίπεδα σιδήρου στον ορό [141]. Η μειωμένη διαθεσιμότητα σιδήρου ορού έχει ως αποτέλεσμα μια χαμηλή αναλογία κορεσμού τρανσφερίνης που επηρεάζει με τη σειρά της τη σύνθεση και την ερυθροποίηση της Hb, οδηγώντας σε αναιμία φλεγμονής. Αυτή η μειωμένη κυκλοφορία των ερυθρών αιμοσφαιρίων διακινδυνεύει την υποξαιμία και αποτρέπει την οξυγόνωση των ιστών, η οποία είναι ήδη δύσκολη σε ασθενείς με οξύ αναπνευστικό σύνδρομο COVID-19 [142].

### **3.1.4 Η συμβολή των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε διαταραχές της αιμόστασης στην COVID-19**

Ιδιαίτερα σημαντική επίδραση στη βαρύτητα της νόσου που σχετίζεται με διαταραχές της αιμόστασης έχει η συμβολή του αυξημένου οξειδωτικού στρες. Κατά τη διάρκεια της ιογενούς λοίμωξης, τα ουδετερόφιλα κινούνται γρήγορα προς τους ιστούς-στόχους, όπου απελευθερώνουν υψηλά επίπεδα ROS με στόχο την εξάλειψη των ιών που έχουν υποστεί φαγοκυττάρωση. Η αύξηση των ROS ευνοεί μια τοπική φλεγμονώδη απόκριση που, εάν δεν ελεγχθεί, μπορεί να προκαλέσει φαινόμενα οξειδωτικού στρες που με τη σειρά τους

δισμωτίζονται την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων, πυροδοτώντας μια πολύ επικίνδυνη αλυσιδωτή αντίδραση. Η ενεργοποίηση της οξειδάσης του φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδικής αδενίνης (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate Oxidase, NOX) είναι ένας από τους κύριους παράγοντες που συμβάλλουν στον σχηματισμό ROS και στην επακόλουθη αύξηση του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονώδους απόκρισης και της αυξημένης σοβαρότητας της COVID-19 [143]. Το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορούν να εξασθενήσουν λόγω της δυσλειτουργίας. Τα υψηλά επίπεδα ROS προκαλούν βλάβη κυρίως στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων, όπου οξειδώνονται τα πολύ-ακόρεστα λιπαρά οξέα, οδηγώντας σε ριζικές αλλαγές στην κατανομή των λιπιδίων της μεμβράνης. Αυτές οι αλλαγές επηρεάζουν την ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα και την ικανότητα παραμόρφωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων ευνοώντας τα θρομβωτικά συμβάντα που παρατηρούνται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 [144]. Επιπλέον, η ελεύθερη αίμη που παράγεται από την αιμόλυση των RBCs συμβάλλει στην ενδοθηλιακή βλάβη και στην αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αγγείων [145]. Αυτή η οξειδωτική ανισορροπία προκαλεί μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, δισμωτίζοντας περαιτέρω τη φλεγμονώδη κατάσταση και υπερ-διεγείροντας την απελευθέρωση κυτοκινών. Υπάρχουν στοιχεία για σχέση μεταξύ της μειωμένης έκφρασης του αντιοξειδωτικού ενζύμου υπεροξειδική δισμουτάση 3 (Superoxide dismutase 3, SOD3) στους πνεύμονες ηλικιωμένων ασθενών με COVID-19 και της σοβαρότητας της νόσου. Επιπλέον, έχουν ανιχνευθεί χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης (Glutathione, GSH) και ελαττωμένη έκφραση του γονιδίου της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης 4 (Glutathione peroxidase 4, GPX4) στη μόλυνση από SARS-CoV-2 [137,146]. Σε αυτό το οξειδωτικό προφίλ προστίθεται η ελάττωση των πιο σημαντικών ενζύμων στην αντιοξειδωτική απόκριση των κυττάρων, της υπεροξειδικής δισμουτάσης 1 (Superoxide dismutase 1, SOD1) και της αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης (Glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD). Όλα αυτά τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν μια σημαντική αύξηση στα επίπεδα ROS στα ερυθρά αιμοσφαίρια ασθενών με COVID-19 που μπορεί να συνδέεται με την αυξημένη συσσώρευση και την ανώμαλη μορφο-φυσιολογία [147]. Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, όταν το ενδοθήλιο καταστρέφεται από το οξειδωτικό στρες, τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να προσκολληθούν στην τραυματισμένη μήτρα, συμβάλλοντας στη δημιουργία θρομβίνης και προδιαθέτοντας τον ασθενή σε θρόμβωση. Επιπλέον, διάφορες μορφολογικές μεταβολές στα RBCs που επισυμβαίνουν στους

ασθενείς με κρίσιμη COVID-19 (Εικόνα 15) μπορεί επίσης να συμβάλλουν καθοριστικά στη φλεβική απόφραξη. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να συμβάλουν σε θρομβο-εμβολικές επιπλοκές και παθήσεις της πήξης χαρακτηριστικές ορισμένων ασθενών με σοβαρή ή κρίσιμη COVID-19.



**Εικόνα 15.** Μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων που εντοπίζονται στην COVID-19 [148]. Μικροσκοπική εικόνα αντικειμενοφόρου πλάκας από έναν ασθενή με κρίσιμη COVID-19 που εισήχθη σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Παρουσιάζονται στοιχεία μορφολογικών αλλοιώσεων στα RBCs από τη μόλυνση SARS-CoV-2. Κόκκινο: RBCs με δομή μανιταριού; Πράσινο: RBCs με εντόπιση σωματίων Heinz; Μπλε: δακρυοκύτταρα; Μωβ: σφαιροκύτταρα; Κίτρινο: εχινοκύτταρα (πλασμόλυση); Μαύρο: ακανθοκύτταρα; Πορτοκάλι: κερατοκύτταρα. Μέθοδος χρώσης: Leishman. Μεγέθυνση: 400X.

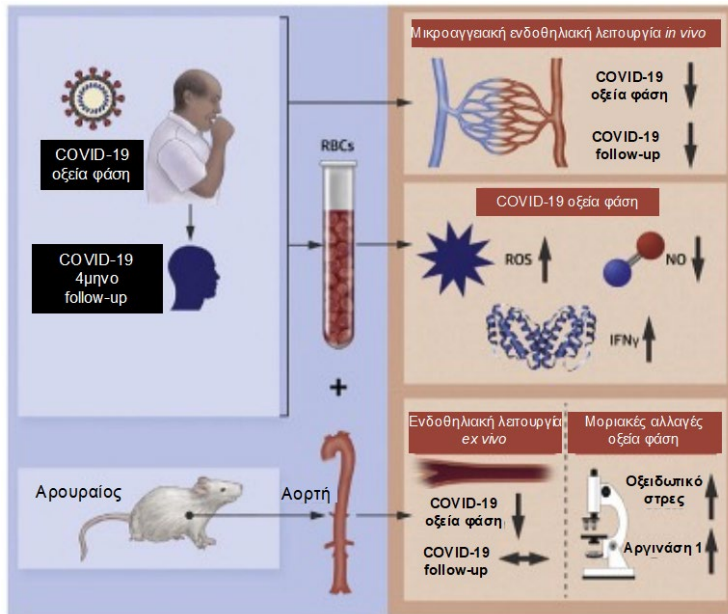
Η υπερφερριτιναίμια που έχει ταυτοποιηθεί σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19 μπορεί επίσης να συσχετίζεται άμεσα με αιμοστατικές διαταραχές, καθώς έχει αποδειχθεί ότι η αυξημένη φερριτίνη ορού μπορεί να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις υπερ-ενεργοποίησης μεταξύ των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, υποδηλώνοντας μια σχέση μεταξύ των αλλοιώσεων των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της θρόμβωσης στη νόσο COVID-19 [149].

Τα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide, NO) στο αίμα μεταβάλλονται κατά την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με COVID-19. Το NO φυσιολογικά προκαλεί χαλάρωση των αγγειακών τοιχωμάτων, ενώ παράλληλα παίζει ρόλο ως νευροδιαβιβαστής και συμμετέχει στην άμυνα κατά τις φλεγμονώδεις διεργασίες. Παράγεται από μια ενζυμική αντίδραση που καταλύεται από τη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (Nitric Oxide Synthase, NOS), που υπάρχει στον οργανισμό σε τρεις διαφορετικές ισομορφές: νευρωνική (neuronic Nitric Oxide Synthase, nNOS), επαγωγίμη (inducible Nitric Oxide



Synthase, iNOS) και ενδοθηλιακή (endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS) [150]. Το eNOS εκφράζεται κυρίως σε ενδοθηλιακά κύτταρα με σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Το μικρό μέγεθος και η έλλειψη φορτίου του NO διευκολύνουν την είσοδό του μέσω της μεμβράνης των RBCs, όπου αδρανοποιείται γρήγορα από την οξυαιμοσφαιρίνη. Κάτω από χαμηλό κορεσμό οξυγόνου εντός των ερυθροκυττάρων, το NO μπορεί επίσης να αντιδράσει με τη νιτροσουλκική Hb και να παράγει δεοξυαιμοσφαιρίνη. Τα επίπεδα του NO μειώνονται σημαντικά σε ασθενείς με COVID-19: αυτό πιθανότατα σχετίζεται με αγγειακή δυσλειτουργία και φλεγμονή [147,151]. Στα RBCs ασθενών με COVID-19, τα αυξημένα επίπεδα NO θα μπορούσαν να σχετίζονται με τη σιωπηλή υποξία που αναπτύσσεται σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρής νόσου. Σε αυτό το πλαίσιο, τα υψηλά επίπεδα ενδο-ερυθροκυτταρικού NO θα συνέβαλαν στην αναστολή της ποσότητας του οξυγόνου που απελευθερώνεται σε επίπεδο ιστού [152]. Τα παρατηρούμενα μειωμένα επίπεδα NO στον ορό θα μπορούσαν να έχουν προκληθεί από την αιμόλυση των ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά από την ιογενή μόλυνση και την επακόλουθη απελευθέρωση Hb. Σε αυτή την περίπτωση, η Hb και η ελεύθερη αίμη συνδέονται ταχύτατα με το NO, δημιουργώντας μεθαιμοσφαιρίνη και νιτρικά ιόντα και συμβάλλοντας στην υπέρταση και την αγγειοσυστολή, στοιχεία που βρίσκονται και τα δύο σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19. Το NO αναστέλλει την πήξη του αίματος και την υπερβολική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, επομένως η μείωση της παραγωγής NO στο ενδοθήλιο θα μπορούσε να σχετίζεται με πιθανά θρομβωτικά συμβάντα και διαταραχές της πήξης σε ασθενείς με COVID-19, που χαρακτηρίζονται από σημαντική αύξηση του D-διμερούς και κίνδυνο διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης [153,154].

Συνολικά, τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς που νοσηλεύονται για COVID-19 εμφανίζουν σημαντική πτώση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η οποία παραμένει ακόμα και μετά από την ανάρρωση από οξεία λοίμωξη. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια από ασθενείς με COVID-19 βλάπτουν την αγγειακή λειτουργία μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν αυξημένη αργινάση 1, ROS και ιντερφερόνη γ (Interferon gamma, IFN $\gamma$ ) και μειωμένη βιοδραστικότητα του NO (Εικόνα 16). Αυτά τα στοιχεία ρίχνουν φως στην εμπλεκόμενη δράση των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον αγγειακό τραυματισμό που καταγράφεται στην COVID-19. Η στόχευση αυτών των μηχανισμών μπορεί να προσφέρει μια νέα θεραπευτική στρατηγική για τη διαχείριση του αγγειακού τραυματισμού σε ασθενείς με COVID-19 [155].



**Εικόνα 16.** Η συμμετοχή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην αγγειακή δυσλειτουργία κατά τη νόσο COVID-19 [155].

### 3.2 Ο ρόλος των λευκών αιμοσφαιρίων σε αιματολογικές διαταραχές της COVID-19

#### 3.2.1 Μηχανισμοί ανοσολογικής απόκρισης του ξενιστή έναντι της λοίμωξης COVID-19

##### 3.2.1.1 Μηχανισμοί μη ειδικής ανοσίας

Τα διαθέσιμα γενετικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η μη ειδική (έμφυτη) ανοσία παίζει βασικό ρόλο στην άμυνα έναντι του SARS-CoV-2 και στην παθογένεση σοβαρής νόσου COVID-19. Τα μόρια που φαίνεται ότι παίζουν βασικό ρόλο περιλαμβάνουν τις χημειοκίνες και τους συγγενείς τους υποδοχείς, καθώς και μέλη της σηματοδοτικής οδού των ιντερφερονών. Σύμφωνα με γενετικά δεδομένα ποντικού, οι πλούσιες σε γουανίνη και ουρακίλη αλληλουχίες RNA -όπως αυτή του SARS-CoV-2 αναγνωρίζονται από τον υποδοχέα τύπου Toll (Toll-Like Receptor, TLR) 7 στην επιφάνεια των πλασματοκυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων (plasmacytoid Dendritic Cells, pDC) και τον TLR8 επί των συμβατικών δενδριτικών κυττάρων και μυελοειδών κυττάρων [156]. Αυτοί οι υποδοχείς TLR πυροδοτούν την παραγωγή IFN, την αντιγόνο-παρουσίαση και την ανεξέλεγκτη φλεγμονώδη αντίδραση σε μεταγενέστερα στάδια. Άλλοι κυτοσολικοί υποδοχείς, συμπεριλαμβανομένου του συμπλέγματος του επαγόμενου από το ρετινοϊκό οξύ γονιδίου 1 (Retinoic acid-Inducible Gene 1, RIG-1) έχει επίσης προταθεί ότι ανιχνεύουν το νουκλεϊκό οξύ του SARS-CoV-2 [157]. Τέλος, πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι επιφανειακές λεκτίνες τύπου C

αλληλεπιδρούν με τα γλυκοσιδικά συστατικά της ακίδας και παίζουν σημαντικό ρόλο στην είσοδο του ιού [158].

Τα προφλεγμονώδη μακροφάγα είναι ο κύριος τύπος κυττάρων του ανοσοποιητικού που εκφράζουν υψηλά επίπεδα του ACE2 [159]. Μετά τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2, αυτά τα μακροφάγα απελευθερώνουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες και χημειοκίνες, συμπεριλαμβανομένου του προσδέτη χημειοκινών με μοτίβο C-C (C-C motif Chemokine Ligand, CCL) 7, του CCL8 και του CCL13 για τη στρατολόγηση και την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Με τη σειρά τους, τα T κύτταρα παράγουν IFN-γ και άλλες κυτοκίνες για την περαιτέρω ενεργοποίηση των μακροφάγων [160]. Αυτός ο βρόχος θετικής ανατροφοδότησης οδηγεί στην κορύφωση και τη συνέχιση της παθολογικής φλεγμονής.

Από νωρίς δείχθηκε ότι τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα μεταβάλλονται δραματικά σε ασθενείς με σοβαρή πορεία νόσου, ενώ στα περιστατικά μέτριας και ήπιας νόσου παρατηρούνται φυσιολογικά επίπεδα ενεργοποίησης φλεγμονωδών κυττάρων με υψηλού επιπέδου έκφραση του ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου-DR (HLA-DR) και του CD11c [161]. Σε σοβαρά περιστατικά COVID-19, τα μονοκύτταρα χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα έκφρασης αλαρμινών και CD163, ενώ τα κύρια μόρια του συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) εμφανίζουν ελαττωμένα επίπεδα. Ειδικά σε ασθενείς με ARDS, συσσωρεύονται μακροφάγα προερχόμενα από μονοκύτταρα που εκφράζουν CD163 και παρουσιάζουν έναν προ-ινωτικό μεταγραφικό φαινότυπο [162]. Άλλα κύτταρα της μη ειδικής άμυνας μεταβάλλονται επίσης στην COVID-19, συμπεριλαμβανομένων των φυσικών φονικών κυττάρων.

Εκτός από κύτταρα, συστατικά της χυμικής μη ειδικής ανοσίας έχουν επίσηςδειχθεί ότι παίζουν ρόλο στην ανοσολογική απόκριση έναντι του SARS-CoV-2. Η λεκτίνη που δεσμεύει μαννόζη (Mannose Binding Lectin, MBL) βρέθηκε ότι δεσμεύει την πρωτεΐνη S, αναγνωρίζοντας τα γλυκοσιδικά της τμήματα, και αναστέλλει τον SARS-CoV-2 [163]. Οι απλότυποι της MBL βρέθηκαν να σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου. Η πεντραξίνη 3 (Pentraxin 3, PTX3), αλλά όχι η μακρινή της συγγενής, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein, CRP), δεσμεύει τη νουκλεοπρωτεΐνη του SARS-CoV-2, αλλά μένει να διευκρινιστεί εάν αυτή η αναγνώριση ενισχύει τη φλεγμονή [163]. Το σηματοδοτικό μονοπάτι του συμπληρώματος έχει επίσης δειχθεί ότι ενισχύει τη φλεγμονή κατά τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2 [164].

Η έμφυτη ανοσολογική απόκριση στη μόλυνση από SARS-CoV-2 δεν περιορίζεται στα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα και συχνά σχετίζεται με μη φυσιολογική ενεργοποίηση και στρατολόγηση ουδετερόφιλων. Έχει αναφερθεί ότι υπάρχει μια δραματική αύξηση στα μυελοειδούς προέλευσης κατασταλτικά κύτταρα (Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSC), ιδιαίτερα σε άτομα με σοβαρή COVID-19, τα οποία συμβάλλουν στην παθολόγηση της λοίμωξης από τον SARS-CoV-2 [165]. Αυτά τα MDSC μπορεί να καθυστερήσουν την κάθαρση του ιού και να αναστείλουν τον πολλαπλασιασμό και τις λειτουργίες των Τ κυττάρων. Τα ουδετερόφιλα είναι γνωστό ότι απελευθερώνουν εξωκυττάρια παγίδες ουδετερόφιλων (Neutrophil extracellular traps, NETs) και η ανισορροπία μεταξύ του σχηματισμού και της αποικοδόμησης των NETs παίζει κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου, μέσω της παγίδευσης φλεγμονωδών κυττάρων και της αποτροπής της στρατολόγησης κυττάρων που συμμετέχουν στην ιστική επιδιόρθωση [165].

### **3.2.1.2 Μηχανισμοί ειδικής ανοσίας**

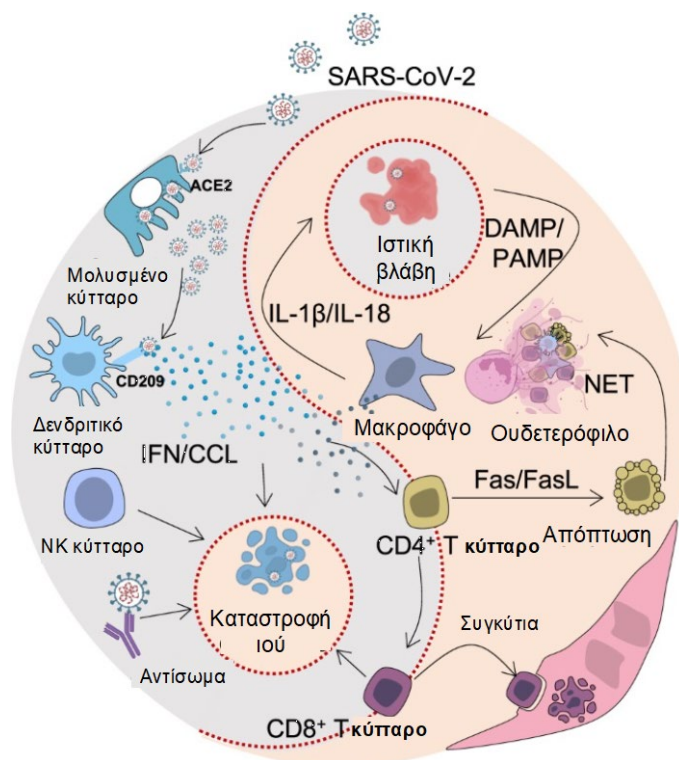
Η ειδική (προσαρμοστική) ανοσία παρέχει ειδική για το εκάστοτε παθογόνο ανοσία, η οποία εξαλείφει τη μόλυνση και παρέχει μακρά μνήμη και ανάκληση των ανοσολογικών αποκρίσεων. Με την παραγωγή αντισωμάτων, τα Β κύτταρα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην αντι-ική ανοσία. Μετά τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2 ή τον εμβολιασμό, οι ανοσοσφαιρίνες (Immunoglobulins, Ig) D και M είναι οι πρώτοι τύποι αντισωμάτων που παράγονται. Το θετικό τεστ αντισωμάτων IgM υποδεικνύει ότι ο ιός μπορεί να είναι παρών ή ότι ένας ασθενής έχει αναρρώσει πρόσφατα από τη λοίμωξη και ότι έχει ξεκινήσει η ειδική για τον ιό ανοσοαπόκριση. Κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από τον SARS-CoV-2, τα συμπτώματα ξεκινούν γύρω στην 5η ημέρα και ο οργανισμός αρχίζει να παράγει αντισώματα IgM περίπου 7-8 ημέρες μετά τη μόλυνση [166].

Τα αντισώματα IgG εμφανίζονται συνήθως αργότερα κατά τη διάρκεια της ανοσολογικής απόκρισης, λόγω του χρόνου που απαιτείται για την ωρίμανση της συγγενειάς τους και για την ανάπτυξη πιο ισχυρής ικανότητας εξουδετέρωσης αντιγόνων, ενεργοποίησης της οδού του συμπληρώματος και θανάτωσης μολυσμένων κυττάρων μέσω της εξαρτώμενης από τα αντισώματα κυτταροτοξικότητας (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity, ADCC). Τα αντισώματα IgG έχουν σχετικά μεγάλο χρόνο ημιζωής στον ορό και σχετίζονται με τη μνήμη των Β κυττάρων. Τα αντισώματα IgG έναντι του SARS-CoV-2 δεν αναπτύσσονται πριν από περίπου 14 ημέρες μετά τη μόλυνση [167].

Τα αντισώματα IgA παράγονται αμέσως μετά τα IgM με επίπεδα ορού υψηλότερα από τα τελευταία και αποτελούν την κύρια κατηγορία αντισωμάτων που ανιχνεύονται στις επιφάνειες και τις εκκρίσεις των βλεννογόνων. Έχει αναφερθεί ότι τα ειδικά για τον SARS-CoV-2 IgA μπορούν να ανιχνευθούν πριν από την εμφάνιση των IgM και κυριαρχούν στις πρώιμες εξουδετερωτικές αποκρίσεις [168]. Τα αντισώματα IgA που εκκρίνονται στην αναπνευστική οδό διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην ανοσία του βλεννογόνου στη μόλυνση από τον SARS-CoV-2, διευκολύνοντας τη συσσώματωση και αποτρέποντας την αρχική μόλυνση των κυττάρων-ξενιστών. Τα ανιχνεύσιμα επίπεδα εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 αρχίζουν να μειώνονται εντός τριών μηνών μετά από ήπιες και ασυμπτωματικές λοιμώξεις. Αυτό μπορεί να προβλέψει παροδική ανοσία και αυξημένο κίνδυνο επαναμόλυνσης.

Η ειδική κυτταρική ανοσία έναντι του SARS-CoV-2 επάγεται από τα T κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα είναι ανώριμα («αφελή») και διανέμονται στην κυκλοφορία του αίματος και στα περιφερειακά λεμφοειδή όργανα μέχρι να συναντήσουν ένα συγκεκριμένο αντιγονικό πεπτίδιο που έχει παρουσιαστεί από το MHC. Η αλληλεπίδραση υψηλής συγγένειας μεταξύ των πεπτιδίων του SARS-CoV-2 και του υποδοχέα των T κυττάρων (T-cell receptor, TCR) επάγει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των T κυττάρων σε κύτταρα ικανά να συμβάλλουν στην απομάκρυνση των μολυσμένων από ιό κυττάρων (CD8+ κύτταρα) ή να βοηθήσουν στην παραγωγή αντισωμάτων (CD4+ κύτταρα). Επιπλέον, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα καθώς και τα δενδριτικά κύτταρα εκφράζουν τον ACE2. Συνεπώς ο ιός εισέρχεται σε αυτά τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα T κύτταρα, ειδικά τα CD8+ T κύτταρα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι λοιμώξεις από τον SARS-CoV-2 δεν προκαλούν δραματική φλεγμονώδη απόκριση σε μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα. Η IL-6 είναι σχεδόν μη ανιχνεύσιμη και άλλες κυτοκίνες όπως η IL-1 είναι σε πολύ χαμηλά επίπεδα [169]. Αυτό μπορεί να περιορίσει τη μετανάστευση τους στον τοπικό λεμφικό ιστό και την ωρίμανσή τους, και κατά συνέπεια την καταστολή μιας ισχυρής απόκρισης T κυττάρων έναντι του SARS-CoV-2. Τέλος, τα B κύτταρα μπορούν επίσης να χρησιμεύσουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ειδικά εκείνα που φέρουν στην επιφάνειά τους ανοσοσφαιρίνες ειδικές έναντι των αντιγόνων του SARS-CoV-2.

Συνολικά, οι κεντρικοί μηχανισμοί άμυνας (έμφυτης και προσαρμοστικής) έναντι του SARS-CoV-2 παρουσιάζονται στην Εικόνα 17.



**Εικόνα 17.** Σύνοψη των αμυντικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται μετά από μόλυνση από τον SARS-CoV-2 [170]. NK κύτταρο: φυσικό φονικό κύτταρο; NTE: εξωκυττάρια παγίδα ουδετερόφιλων.

### 3.2.2 Διαταραχές των λευκών αιμοσφαιρίων και της ανοσολογικής απόκρισης με επιπτώσεις στην αιμόσταση στη λοίμωξη COVID-19

#### 3.2.2.1 Καταιγίδα κυτοκινών και υπερφλεγμονή

Κατά την εξέλιξη της νόσου COVID-19, πολλαπλοί μηχανισμοί μπορούν να οδηγήσουν σε υπερβολική ενεργοποίηση μακροφάγων, προερχόμενων από τα μονοκύτταρα. Η καθυστερημένη παραγωγή IFN I οδηγεί σε οξεία κυτταρική βλάβη και σε αυξημένη σύνθεση και έκκριση από τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, ουσιών που προσελκύουν μονοκύτταρα, γεγονός που οδηγεί στη συνεχή στρατολόγηση μονοκυττάρων του αίματος στους πνεύμονες [171]. Η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 μπορεί να πυροδοτήσει τη φλεγμονώδη οδό JAK/STAT, η οποία προκαλεί τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε προφλεγμονώδη μακροφάγα και συμβάλλει στην ανάπτυξη μιας καταιγίδας κυτοκινών [172]. Η στρατολόγηση και η μετατροπή των μακροφάγων που προέρχονται από τα μονοκύτταρα μπορεί να επιτευχθεί με την έκκριση του παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF), του TNF και της IFN $\gamma$

από τα ενεργοποιημένα NK κύτταρα και τα T κύτταρα. Η αναγνώριση οξειδωμένων προϊόντων όπως τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια (Oxidized Phospholipids, OxPLs) στον μολυσμένο πνεύμονα μπορεί να διευκολύνει περαιτέρω την ενεργοποίηση των μακροφάγων για την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών μέσω του σηματοδοτικού μονοπατιού που περιλαμβάνει τον υποδοχέα TLR4, τον παράγοντα 6 που σχετίζεται με τον υποδοχέα του TNF (TNF Receptor-Associated Factor, TRAF6) και τον πυρηνικό παράγοντα κ-ελαφριά αλυσίδα-ενισχυτή ενεργοποιημένων B κυττάρων (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) [173].

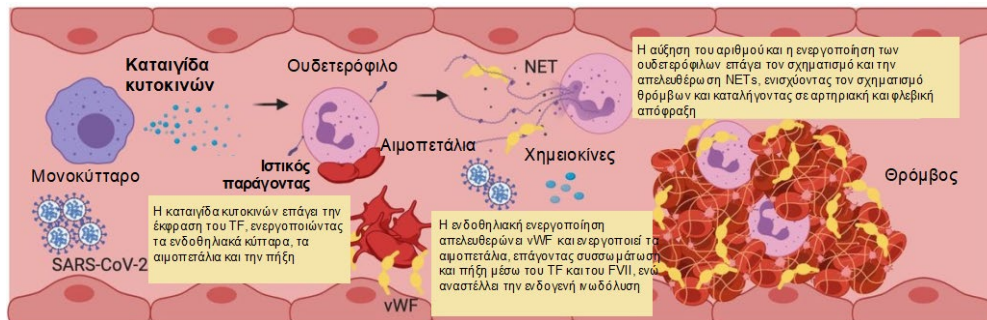
Ο SARS-CoV-2 μπορεί να επάγει τα ουδετερόφιλα να απελευθερώσουν NETs. Τα NETs που απελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα μπορούν να προάγουν τον θάνατο των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα αυξάνοντας το οξειδωτικό στρες. Η IFN I μπορεί να επάγει την έκφραση του ACE2 για την είσοδο του SARS-CoV-2 στο κυτταρόπλασμα των ενεργοποιημένων μακροφάγων και επίσης να κατευθύνει την έκκριση είτε ώριμης IL-1β και/ή IL-18. Η IL-1β μπορεί να ενισχύσει την ενεργοποίηση μακροφάγων που προέρχονται από μονοκύτταρα με αυτοκρινή ή παρακρινή τρόπο, αλλά μπορεί επίσης να μειώσει την παραγωγή IFN I στον μολυσμένο πνεύμονα [174]. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα συμβάλλουν στο οξειδωτικό στρες και την καταιγίδα κυτοκινών απελευθερώνοντας με τη σειρά τους μεγάλες ποσότητες προφλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών [175].

### **3.2.2.2 Επαγόμενη από τα NETs αγγειακή απόφραξη και υπερ-πηκτικότητα**

Με τη ρήξη της μεμβράνης των κοκκιοκυττάρων κατά τη διάρκεια σχηματισμού των NETs, οι προσχηματισμένες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (π.χ. IL-6) και χημειοκίνες (π.χ. IL-8, CCL3) καθώς και αντιμικροβιακά πεπτίδια (π.χ. πρωτεΐνες αύξησης της διαπερατότητας και ιστόνες), πρωτεάσες σερίνης (π.χ. ελαστάση ουδετερόφιλων και πρωτεΐνάση 3), ένζυμα (π.χ. μυελο-υπεροξειδάση, λακτοφερρίνη, λυσοζύμη και φωσφολιπάση A2) και ROS, απελευθερώνονται στην περιοχή γύρω από τα NETs. Η δραστηριότητα των διαλυτών μεσολαβητών εξασθενεί, καθώς τα NETs που σχηματίζονται από μεγάλο αριθμό ουδετερόφιλων τείνουν να συσσωρεύονται. Αυτά τα συσσωματώματα έχουν αντιφλεγμονώδη δράση καθώς οι πρωτεάσες που απελευθερώνονται από τα NETs αποικοδομούν πρωτεολυτικά τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές και τις τοξικές ιστόνες [176,177].

Ειδικότερα, τα ενεργοποιημένα μονοκύτταρα στρατολογούνται στο κατεστραμμένο ενδοθήλιο και τα εκκρινόμενα εξωσώματα συνδυάζονται με τα υψηλά επίπεδα

έκφρασης του ιστικού παράγοντα (Tissue Factor, TF), προάγοντας την εναπόθεση ινώδους και την πήξη [178] (Εικόνα 18). Τα ουδετερόφιλα μπορούν επίσης να στρατολογηθούν από τα κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα και από τα παραχθέντα NETs και να ενεργοποιηθούν τα αιμοπετάλια και τον καταρράκτη της πήξης [174].



**Εικόνα 18.** Σύνοψη της σχετιζόμενης με τα NETs υπερ-πηκτικότητας στην COVID-19 [179]. Η ιογενής λοίμωξη ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα, απελευθερώνοντας μία προφλεγμονώδη καταιγίδα κυτοκινών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη στρατολόγηση ουδετερόφιλων και την ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα (TF). Στη συνέχεια, ο TF συνδέεται με τον παράγοντα πήξης VII (FVII) που ενεργοποιεί την πήξη. Η μόλυνση από SARS-CoV-2 προκαλεί επίσης βλάβη του ενδοθηλίου, απελευθερώνοντας τον παράγοντα von Willebrand (vWF) και ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια, τα οποία μαζί ενισχύουν περαιτέρω την πήξη. Η συνεχής στρατολόγηση ουδετερόφιλων προάγει τον σχηματισμό εξωκυττάρων παγίδων ουδετερόφιλων (NETs) που προωθούν περαιτέρω τη θρόμβωση. Ο σχηματισμός NETs και η συσσώρευση αιμοπεταλίων αναστέλλουν τους ενδογενείς μηχανισμούς ινωδολυσης δυσκολεύοντας περαιτέρω τον ενδογενή μηχανισμό θρομβόλυσης.

Πολυάριθμοι παράγοντες, όπως μικροαγγειακές βλάβες, θρόμβωση, αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα και πήξη, σχετίζονται με τις παθολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στη φλεβική και αρτηριακή θρομβοεμβολή σε σοβαρή COVID-19 [180,181]. Σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19, τα επίπεδα του D-διμερούς στο αίμα είναι επίσης σημαντικά αυξημένα [181]. Τα NETs επάγουν επίσης την παραγωγή ινώδους μέσω της στρατολόγησης και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν με τα ουδετερόφιλα μέσω της P-σελεκτίνης και του συνδέτη της για την προώθηση του σχηματισμού NETs [23].

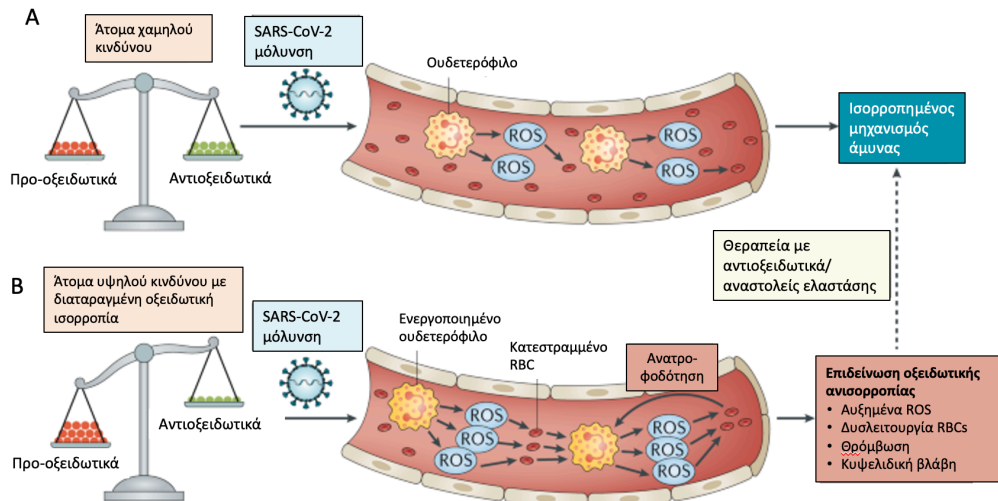
Η ανισορροπία μεταξύ του σχηματισμού και της αποικοδόμησης των NETs μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή με απόφραξη αγγείων και αγωγών. Οι πρώτες αναφορές σχετικά με το ρόλο των NETs σε ασθενείς με COVID-19 δημοσιεύθηκαν ήδη αμέσως μετά την έναρξη της πανδημίας, περιγράφοντας υψηλά επίπεδα δεικτών NETs όπως ελεύθερο DNA, κίτρουλινωμένη ιστόνη H3 και σύμπλοκα μυελο-υπεροξειδάσης-DNA στον ορό των



ασθενών [182]. Ο ορός από ασθενείς με COVID-19 καθώς και ο ίδιος ο ιός φέρεται να μπορεί να πυροδοτήσει το σχηματισμό NETs, που συνοδεύεται από αυξανόμενα επίπεδα ενδοκυττάρων ROS [183,184]. Αυτή η σηματοδοτική οδός ROS-NETs, μαζί με την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων, τον σχηματισμό συσσωματωμάτων ουδετερόφιλων-αιμοπεταλίων και την ενδοαγγειακή συσώρευση NETs εμπλουτισμένων με συμπλήρωμα και ιστικούς παράγοντες, σχηματίζουν αποφρακτικές, προερχόμενες από τα NETs ανοσο-θρομβώσεις. Αυτό το γεγονός είναι ιδιαίτερα επικίνδυνο για τη μικροαγγείωση, όπου επισυμβαίνει σοβαρή οργανική βλάβη λόγω της διαταραγμένης μικροκυκλοφορίας [185,186]. Λόγω του κεντρικού τους ρόλου στην παθοφυσιολογία του COVID-19, τα NETs αποτελούν πρωταρχικό στόχο για θεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως θα αναφερθεί παρακάτω.

### **3.2.2.3 Ουδετεροφιλία και οξειδωτικό στρες ως αιτιολογικοί παράγοντες ιστικής βλάβης και θρομβωτικών συμβάντων**

Η υψηλή αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα που έχει αναφερθεί σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 έχει αναδειχθεί ως προβλεπτικός δείκτης της ενδο-νοσοκομειακής θνησιμότητας [187]. Επιπροσθέτως, αναλύσεις των πνευμόνων αποθανόντων ασθενών έχουν αποκαλύψει διήθηση των πνευμονικών τριχοειδών αγγείων από ουδετερόφιλα, εξαγγείωση αυτών στους κυψελιδικούς χώρους και ουδετεροφιλική βλεννογονίτιδα [188]. Πέρα από τους άλλους μηχανισμούς επαγωγής του οξειδωτικού στρες που έχουν περιγραφεί, η ουδετεροφιλία που παρατηρείται στην COVID-19 δημιουργεί μια περίσσεια ROS που επιδεινώνει την ανοσοπαθολογική απόκριση του ξενιστή (Εικόνα 19). Όπως αναφέρθηκε ανωτέρω, η επιβλαβής δράση των ROS στις λειτουργίες τόσο των πνευμονικών κυττάρων όσο και των RBCs μπορεί να θεωρηθεί ότι συμβάλλει σημαντικά στην υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια που παρατηρείται στα πιο σοβαρά περιστατικά COVID-19. Παράλληλα, η ανεπάρκεια αντιοξειδωτικών μηχανισμών που θα μπορούσαν να εξισορροπήσουν τη δράση του οξειδωτικού στρες στη λοίμωξη από τον κορωνοϊό συμβάλλει περαιτέρω στην κρισιμότητα της νόσου.



**Εικόνα 19.** Η μόλυνση από τον SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε επαγόμενη από τα ουδετερόφιλα απελευθέρωση ROS [189]. Α. Σε άτομα χαμηλού κινδύνου, η περίσσεια δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS) αντισταθμίζεται από την αύξηση της αντιοξειδωτικής άμυνας. Β. Σε άτομα με διαταραγμένη οξειδωτική ισορροπία, η παραγωγή ROS δεν ελέγχεται σωστά, οδηγώντας σε υπερ-οξείδωση της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBCs), η οποία με τη σειρά της διαιωνίζει την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων. Το υπερβολικό οξειδωτικό στρες μπορεί να ευθύνεται για την κυψελιδική βλάβη, τη θρόμβωση και την απορρύθμιση των RBCs που παρατηρούνται στην COVID-19. Τα αντιοξειδωτικά και οι αναστολείς ελαστάσης μπορεί να έχουν θεραπευτική δράση.

Τα ουδετερόφιλα συνήθως εκκινούν επιθετικές αποκρίσεις όταν συναντούν σήματα κινδύνου, γεγονός που οδηγεί στην ταχεία μετανάστευση τους στον στοχευόμενο ιστό, στην επακόλουθη απελευθέρωση NETs και στην παραγωγή και απελευθέρωση ROS σε μια έκρηξη οξειδωτικού στρες. Ενώ μέχρι πρόσφατα υπήρχε η άποψη ότι η μετανάστευση των ουδετερόφιλων από τον αγγειακό αυλό προς τους εξω-αγγειακούς ιστούς είναι μονής κατεύθυνσης, νέες μελέτες έχουν δείξει ότι τα ουδετερόφιλα μπορούν να μεταναστεύουν προς τα πίσω μέσω της κυκλοφορίας του αίματος, σε μια διαδικασία που αναφέρεται ως αντίστροφη δια-ενδοθηλιακή μετανάστευση (reverse Transendothelial Migration, rTEM) ουδετερόφιλων [190]. Τα rTEM ουδετερόφιλα είναι σχετικά άκαμπτα κύτταρα και αυτό το φυσικό χαρακτηριστικό μπορεί να καθυστερήσει τη διέλευσή τους μέσω της ιστικής μικροαγγείωσης και να παρατείνει την επαφή με τα κολποειδή αγγεία (sinusoids). Επιπλέον, μπορούν να παγιδευτούν μηχανικά στη μικροαγγείωση των κύριων οργάνων, συμβάλλοντας έτσι σε απομακρυσμένη οργανική βλάβη και πολύ-οργανική ανεπάρκεια. Με την παραγωγή υπερβολικών επιπέδων ROS, τα απορρυθμισμένα ουδετερόφιλα μπορούν να εξαπλώσουν μία τοπική φλεγμονώδη απόκριση μετατρέποντάς την σε συστηματική, γεγονός που εξηγεί πώς εμπλέκονται σε διαδικασίες που αφορούν ολόκληρο τον

οργανισμό, όπως η αθηροσκλήρωση και η θρόμβωση [191]. Η υπερβολική παραγωγή ROS μπορεί επίσης να επηρεάσει τα λιπίδια της μεμβράνης, τις ιντεγκρίνες και τις κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες σε διάφορα κυκλοφορούντα κύτταρα πέρα από τα RBCs που αναλύθηκαν ανωτέρω.

### **3.2.3 Διαταραχές του αριθμού και της δραστικότητας των λεμφοκυττάρων**

Οι ασθενείς με σοβαρή COVID-19 εμφανίζουν μειωμένους αριθμούς περιφερικών λεμφοκυττάρων, μία κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως λεμφοπενία ή λεμφοκυτταροπενία, η οποία πιστεύεται ότι προάγει την εξέλιξη της νόσου [192]. Δεδομένου ότι τα λεμφοκύτταρα εκφράζουν τον ACE2 σε πολύ χαμηλά επίπεδα, είναι απίθανο να είναι άμεσος στόχος του ιού SARS-CoV-2. Δύο κύριοι έμμεσοι μηχανισμοί προτάθηκαν για να εξηγήσουν την παρατηρούμενη απώλεια λεμφοκυττάρων. Ο ένας περιλαμβάνει τον ενισχυμένο αυτόνομο κυτταρικό θάνατο, κυρίως μέσω απόπτωσης (Εικόνα 17). Τα T κύτταρα που απομονώθηκαν από ασθενείς με σοβαρή COVID-19 εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα αποπτωτικού θανάτου. Το γεγονός αυτό συσχετίστηκε ισχυρά με αυξημένα επίπεδα διαλυτού προσδέματος Fas στον ορό και με αυξημένη έκφραση του Fas/CD95 ειδικά σε CD4+ T κύτταρα [193,194]. Καθώς βρέθηκε ότι εμπλέκεται τόσο το εξωτερικό όσο και το εσωτερικό μονοπάτι της απόπτωσης, αλλά όχι η νεκρόπτωση, η θεραπεία με αναστολείς κασπασών δείχθηκε ότι προστατεύει τα T κύτταρα από τον κυτταρικό θάνατο και ενισχύει την έκφραση των Th1 μεταγράφων [194].

Ένας άλλος μηχανισμός που είναι υπεύθυνος για την απώλεια λεμφοκυττάρων είναι ο μη αυτόνομος θάνατος που διαμεσολαβείται από συγκύτια (Εικόνα 17). Τα πολυπύρρηνα συγκύτια βρέθηκε ότι μπορούν να εσωτερικεύουν διηθημένα ζωντανά λεμφοκύτταρα, κατά προτίμηση CD8+ T κύτταρα, για να σχηματίσουν δομές κυττάρων-μέσα-σε-κύτταρα, ένα μοναδικό φαινόμενο που εντοπίζεται στους καρκινικούς ιστούς και παίζει σημαντικό ρόλο στην κλωνική επιλογή και στην ανοσοποιητική ομοίωση [195]. Όπως συμβαίνει στα καρκινικά κύτταρα, ο σχηματισμός αυτών των δομών έχει ως αποτέλεσμα τον θάνατο των λεμφοκυττάρων εντός των συγκυτίων, οδηγώντας σε ταχεία εξάλειψή τους. Είναι ενδιαφέρον ότι καθένας από τους δύο μηχανισμούς που οδηγεί σε λεμφοπενία φαίνεται να στοχεύει ειδικά συγκεκριμένους τύπους λεμφοκυττάρων, με τον αυτόνομο να δείχνει προτίμηση για τα CD4+ T κύτταρα ενώ τον μη αυτόνομο για τα CD8+ T κύτταρα [194,196]. Εκτός από την άμεση ρύθμιση των λεμφοκυττάρων, τα συγκύτια αποδείχθηκαν

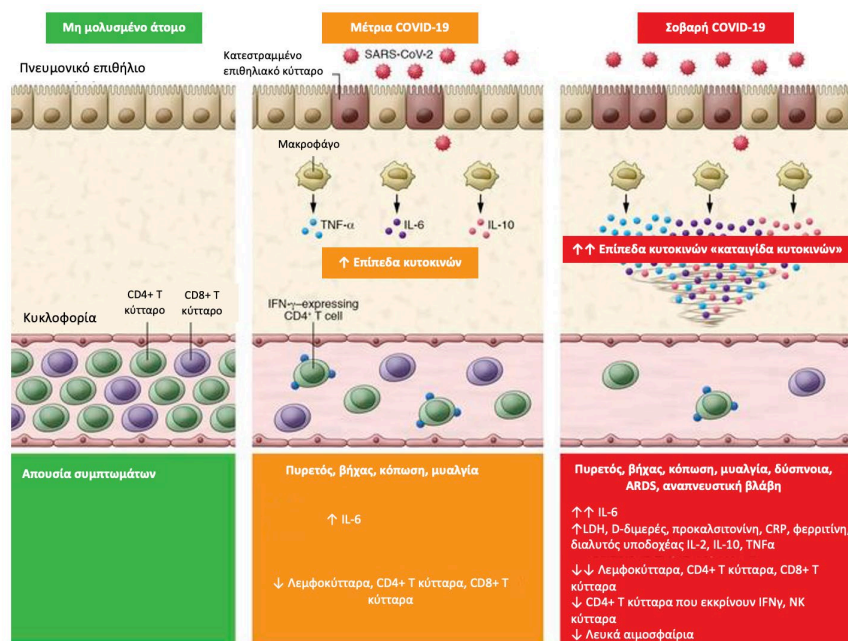
ικανά να ξεκινούν φλεγμονώδη κυτταρικό θάνατο [197]. Αν και οι δύο αυτές διαδικασίες μπορούν αρχικά να ενισχύσουν την ανοσολογική απάντηση έναντι της λοίμωξης, θα προάγουν τελικά τη φλεγμονή και την ιστική βλάβη, οδηγώντας σε σοβαρότερες κλινικές καταστάσεις.

Η μείωση του αριθμού των T λεμφοκυττάρων μπορεί επίσης να προκληθεί από το οξειδωτικό στρες, καθώς έχει αναφερθεί οξείδωση των ρυθμιστικών πρωτεϊνών των T κυττάρων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη αντιδραστικότητα ή ακόμη και τον θάνατο των T κυττάρων [198]. Επιπλέον, η είσοδος του SARS-CoV-2 ενεργοποιεί τις οδούς σηματοδότησης MAPK/STAT3 και ROS/p38, γεγονός που οδηγεί σε υπερέκφραση του αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού β (Transforming Growth Factor beta, TGF-β) στα πνευμονικά επιθηλιακά κύτταρα. Επειδή ο TGF-β είναι ένας ισχυρός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που επηρεάζει τα T λεμφοκύτταρα, η απελευθέρωση του TGF-β που προκαλείται από τα ROS μπορεί επίσης να συμβάλει στην εξάντληση των λεμφοκυττάρων στην COVID-19. Τέλος, η διατήρηση των T κυττάρων σε προ-οξειδωτική κατάσταση αποδείχθηκε ότι προάγει την ανάπτυξη των ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων (regulatory T lymphocytes, Tregs). Αυτή η σχετική αύξηση των Tregs μπορεί επίσης να επηρεάσει την ικανότητα των T λεμφοκυττάρων να αμύνονται έναντι της λοίμωξης SARS-CoV-2 [199].

Αν και είναι γενικά αναγνωρισμένο ότι η ανοσία των T κυττάρων παίζει κεντρικό ρόλο στον έλεγχο του SARS-CoV-2, η σημασία του εξακολουθεί να είναι υποτιμημένη και μηχανιστικά ασαφής. Η ικανή απόκριση των T κυττάρων είναι σημαντική για τον περιορισμό της λοίμωξης. Σε αντίθεση με τα αντισώματα που δείχνουν μεγάλη εξειδίκευση, τα T κύτταρα αντιδρούν σε τουλάχιστον 30 επίτοπους ιικών πρωτεϊνών και παρουσιάζουν μακροπρόθεσμη μνήμη. Το γεγονός ότι τα CD4+ T κύτταρα είναι πιο επιρρεπή στην απόπτωση μπορεί επίσης να συμβάλει στην ανάπτυξη των «αβοήθητων» CD8+ T κυττάρων, τα οποία είναι βραχύβια κύτταρα που εξαντλούνται γρήγορα, με αποτέλεσμα ελαττωματική τοξικότητα και αυξημένο θάνατο σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19 [194,200]. Εν τω μεταξύ, αν και τα παιδιά σπάνια νοσούν από σοβαρή COVID-19, ένα υποσύνολο ασθενών ανέπτυξαν πολυσυστημικό φλεγμονώδες σύνδρομο με ισχυρές αποκρίσεις ιντερφερόνης τύπου II και NF-κΒ [201]. Μια συσχέτιση με τα αλληλόμορφα HLA A\*02, B\*35 και C\*04 υποδηλώνει μια γενετική προδιάθεση, η οποία όμως δεν έχει ακόμη επικυρωθεί σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών [201].

### 3.2.4 Εργαστηριακά ευρήματα που σχετίζονται με τα λεμφοκύτταρα σε ασθενείς με ήπια και σοβαρή COVID-19

Οι κυτοκίνες και οι χημειοκίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσία και την ανοσοπαθολογία, ωστόσο οι απορυθμισμένες και έντονες ανοσολογικές αποκρίσεις δυνητικά προκαλούν βλάβη στους πνεύμονες και μειωμένη επιβίωση. Σε άτομα που έχουν μολυνθεί από τον SARS-CoV-2, η IL-6, η IL-10 και ο TNFα αυξάνονται κατά τη διάρκεια της νόσου και μειώνονται κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης. Οι ασθενείς που χρειάζονται εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας έχουν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-6, IL-10 και TNFα και λιγότερα CD4+ και CD8+ T κύτταρα (Εικόνα 20). Επιπλέον, το επίπεδο των IL-6, IL-10 και TNFα συσχετίζεται αντιστρόφως με τον αριθμό των CD4+ και CD8+ T κυττάρων, επιβεβαιώνοντας προηγούμενες μελέτες σε ζώα που έδειξαν ότι η καταιγίδα κυτοκινών ευθύνεται για την εξασθένιση της προσαρμοστικής ανοσίας έναντι της μόλυνσης από SARS-CoV [202,203].



**Εικόνα 20.** Μεταβολές λεμφοκυτταρικών αριθμών και επιπέδων κυτοκινών σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή COVID-19 [204]. CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.

Αρκετές μελέτες συγκρίνουν τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ σοβαρής και μέτριας COVID-19. Παρά την αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, ο αριθμός των CD4+ και CD8+ T λεμφοκυττάρων ελαττώνεται σημαντικά σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19. Τα επίπεδα κυτοκινών στον ορό και η ανάλυση της σύστασης των

λεμφοκυττάρων κατά την εισαγωγή υποδηλώνουν ότι η μόλυνση από SARS-CoV-2 σχετίζεται με λεμφοπενία (ιδιαίτερα σε CD4+ και CD8+ T κύτταρα), υπερπαραγωγή κυτοκινών (IL-6, υποδοχέα της IL-2, IL-10 και TNFα) και μειωμένη έκφραση IFN-γ από τα CD4+ T κύτταρα σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19, που συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου [205] (Εικόνα 20). Τα επίπεδα των κυτοκινών ήταν ελαφρώς αυξημένα ή εντός του φυσιολογικού εύρους σε μέτριες περιπτώσεις, αλλά σημαντικά αυξημένα στις περισσότερες από τις σοβαρές περιπτώσεις. Αυτές οι κυτοκίνες πιθανότατα παράγονται από ισχυρά φλεγμονώδη μακροφάγα που εμπλέκονται στην καταιγίδα κυτοκινών, η οποία σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19, πιθανότατα μέσω της αυξημένης πνευμονικής παθολογίας, της εξάντλησης των T κυττάρων και της δυσλειτουργίας των CD4+ T κυττάρων.

### **3.3 Μεταβολές και διαταραχές των αιμοπεταλίων και της πήξης στη νόσο COVID-19**

#### **3.3.1 Ο φυσιολογικός ρόλος των αιμοπεταλίων και της πήξης στην αιμόσταση**

Η αιμόσταση είναι ο μηχανισμός παύσης της αιμορραγίας στο σημείο αγγειακής βλάβης και διατηρεί την ακεραιότητα των αιμοφόρων αγγείων μέσω του σχηματισμού θρόμβων. Αυτή η ρυθμιζόμενη φυσιολογική διαδικασία αποτελείται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, των αιμοπεταλίων, του παράγοντα von Willebrand και των παραγόντων πήξης. Η αιμόσταση ξεκινά από ένα κατεστραμμένο αγγειακό τοίχωμα, ακολουθούμενη από ταχεία προσκόλληση, ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων στην εκτεθειμένη υπο-ενδοθηλιακή εξωκυττάρια μήτρα (Extracellular Matrix, ECM). Ταυτόχρονα, οι παράγοντες πήξης συσσωρεύονται στην προπηκτική επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων για να εδραιώσουν το σύμπλοκο των αιμοπεταλίων σχηματίζοντας ένα πλέγμα διασυνδεδεμένου ινώδους. Η δράση των αιμοπεταλίων και η πήξη επηρεάζουν αμοιβαία το ένα το άλλο και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι, χάρη στην αλληλεπίδραση μεταξύ των αιμοπεταλίων και της πήξης, η αιμόσταση είναι πολύ πιο αποτελεσματική από τις δύο διαδικασίες ξεχωριστά. Κλινικά αυτό αποδεικνύεται από τις συνέπειες της εξασθενημένης αλληλεπίδρασης μεταξύ των αιμοπεταλίων και της πήξης που μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγικές επιπλοκές, ενώ από την άλλη, η υπερ-ενεργοποιημένη αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων- πήξης προκαλεί υψηλό κίνδυνο θρομβώσεων.

Η διαδικασία της αιμόστασης μπορεί συνολικά να χωριστεί σε έξι στάδια [206,207]. Κατά το πρώτο στάδιο της αγγειοσυστολής, η βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία

εκκινεί έναν αγγειακό σπασμό για την ελάττωση της διαμέτρου του τραυματισμένου αγγείου με στόχο τον περιορισμό της αιμορραγίας. Σε αυτό το στάδιο, οι εκτεθειμένες ίνες κολλαγόνου θα απελευθερώσουν τριφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine Triphosphate, ATP) και άλλους φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές για την στρατολόγηση των μακροφάγων. Επιπλέον, η ECM αποκτά υψηλή θρομβογονικότητα, προάγοντας την προσκόλληση και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Στο δεύτερο στάδιο, το εκτεθειμένο κολλαγόνο στο σημείο της βλάβης προσελκύει τα αιμοπετάλια ώστε να προσκολληθούν, να ενεργοποιηθούν και να συσσωρευτούν για να σχηματίσουν ένα σύμπλεγμα αιμοπεταλίων, σφραγίζοντας την τραυματισμένη περιοχή. Ο μηχανισμός προσκόλλησης των αιμοπεταλίων (τρίτο στάδιο) γενικά υποστηρίζεται από τις ειδικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υποδοχέων της μεμβράνης και των πρωτεϊνών του πλάσματος. Οι υποδοχείς της μεμβράνης των αιμοπεταλίων περιλαμβάνουν υποδοχείς κινάσης τυροσίνης, ιντεγκρινών, διαμεμβρανικούς υποδοχείς συζευγμένους με G πρωτεΐνη, σελεκτίνες και υποδοχείς τομέα ανοσοσφαιρίνης. Αυτές οι σημαντικές πρωτεΐνες εμπλέκονται στην προώθηση της αιμοστατικής λειτουργίας με τη μεσολάβηση των αλληλεπιδράσεων κυττάρων- αιμοπεταλίων και αιμοπεταλίων- υποστρωμάτων. Το πρώτο συμβάν που συμβαίνει κατά την αιμόσταση είναι η κύλιση και η προσκόλληση των αιμοπεταλίων στο εκτεθειμένο υπο-ενδοθήλιο. Η προσκόλληση των αιμοπεταλίων προκαλείται από τον παράγοντα vWF που συνδέεται με τη γλυκοπρωτεΐνη (Glycoprotein, Gp) Ib-IX στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων. Ο vWF είναι μια Gp του αίματος που χρησιμεύει ως συγκολλητική πρωτεΐνη, η οποία θα μπορούσε να συνδεθεί με άλλες πρωτεΐνες, ειδικά με τον παράγοντα VIII στα σημεία του τραύματος. Στο τέταρτο στάδιο, τα αιμοπεταλιακά κύτταρα ενεργοποιούνται από μία ποικιλία σημάτων. Τα προσκολλημένα αιμοπετάλια υφίστανται αποκοκκίωση και απελευθερώνουν κυτταροπλασματικά κοκκία που περιέχουν σεροτονίνη, παράγοντες ενεργοποίησης αιμοπεταλίων και ADP. Τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται για να αλλάξουν σχήμα και να αποκτήσουν μία ψευδοποδική μορφή κατά την προσκόλληση στην τραυματισμένη περιοχή, η οποία θα ενεργοποιήσει ένα σύμπλεγμα υποδοχέων κολλαγόνου στην επιφανειακή τους μεμβράνη, που ονομάζεται GpIIb/IIIa, ώστε να υποστούν αντιδράσεις απελευθέρωσης. Ταυτόχρονα, τα αιμοπετάλια τείνουν να συνθέτουν και να εκκρίνουν θρομβοξάνη A2 (Thromboxane A2, TXA2), βοηθώντας στην αγγειοσυστολή και τη συσσώρευση περισσότερων αιμοπεταλίων. Επιπλέον, οι ιντεγκρίνες GpIIb/IIIa και η P-σελεκτίνη μετακινούνται από τη μεμβράνη των α-κοκκίων στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων για να υποστηρίξουν τη συσσώρευσή τους.

Αυτοί είναι επίσης και οι υποδοχείς που θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως καταλυτική επιφάνεια για να διευκολύνουν τη διαδικασία της αιμόστασης. Στο πέμπτο στάδιο, η συσσώρευση των αιμοπεταλίων ξεκινά μόλις αυτά ενεργοποιηθούν, μέσω της σύνδεσης του υποδοχέα GPIIb/IIIa με τον vWF ή το ινωδογόνο. Τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια εκτείνουν ψευδοπόδια, συσσωρεύονται και συσσωματώνονται. Αυτές οι ενεργοποιήσεις ενισχύονται περαιτέρω με την παραγωγή θρομβίνης μέσω του μηχανισμού της αιμόστασης. Η συσσώρευση αιμοπεταλίων προάγει το σχηματισμό πλέγματος αιμοπεταλίων, το οποίο σταθεροποιείται με το σχηματισμό του ινώδους.

Στο τελικό στάδιο, αυτό της πήξης, συμμετέχουν περίπου πενήντα σημαντικές ουσίες. Ο καταρράκτης πήξης του αίματος αποτελείται από δύο κύριες οδούς: (i) την ενδογενή (οδός ενεργοποίησης επαφής) και την (ii) εξωγενή (οδός TF). Η διαδικασία πήξης του αίματος μπορεί να ταξινομηθεί σε τρία βασικά υπο-στάδια ως εξής: (i) την εμπλοκή ενός πολύπλοκου καταρράκτη, που προκαλεί τις χημικές αντιδράσεις που διαμεσολαβούνται από τους παράγοντες πήξης και οδηγούν στο σχηματισμό κλώνων ινώδους για τη σταθεροποίηση του πλέγματος των αιμοπεταλίων, (ii) τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, η οποία καταλύεται από τον ενεργοποιητή PT, και (iii) τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες, το οποίο τελικά διασυνδέει το πλάσμα, τα αιμοπετάλια και τα κύτταρα του αίματος για να δημιουργήσει έναν πιο σταθερό θρόμβο.

### **3.3.2 Διαταραχές στις παραμέτρους της αιμόστασης κατά τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2**

#### **3.3.2.1 Θρομβοπενία και αιμορραγία**

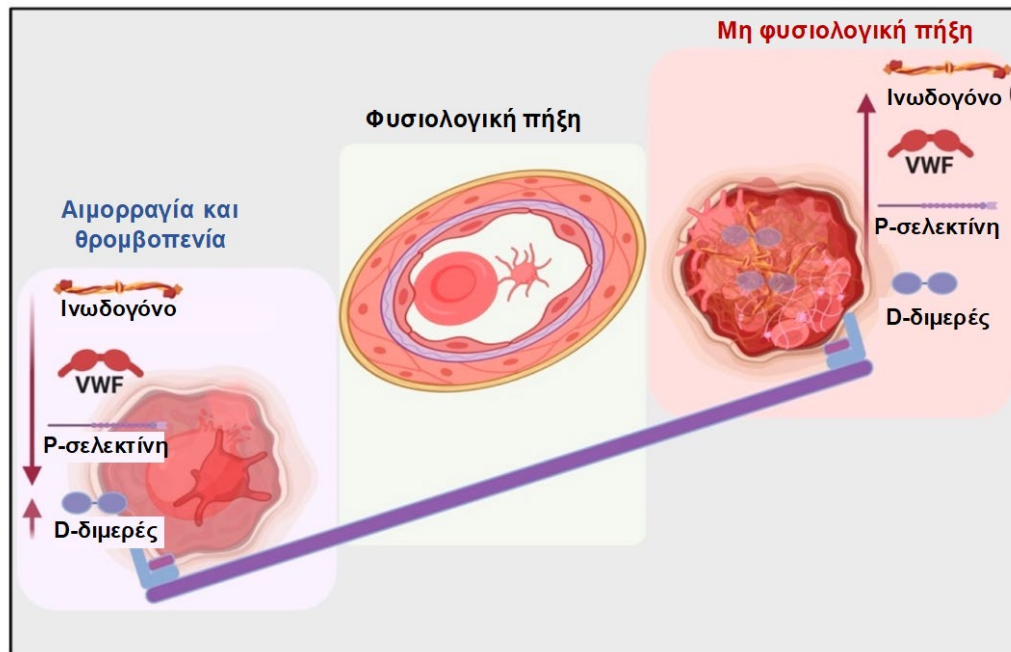
Η θρομβοπενία είναι μία από τις πιο κοινές κλινικές εκδηλώσεις της COVID-19, που έχει αναφερθεί στο 5%-40% των ασθενών και σχετίζεται με κακή πρόγνωση της νόσου [208]. Μία μελέτη από τον Liu και τους συνεργάτες του σε 383 νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 έδειξε ότι οι ασθενείς με θρομβοπενία ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία από όσους δεν είχαν εμφανίσει θρομβοπενία. Αυτοί οι ασθενείς είχαν υψηλότερα επίπεδα προκαλσιτονίνης, CRP, ολικής χολερυθρίνης, ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αζώτου ουρίας αίματος, κρεατινίνης και D-διμερούς, ενώ η μερική πίεση οξυγόνου (Partial pressure of Oxygen, PaO<sub>2</sub>), το κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου (Fraction of inspired Oxygen, FiO<sub>2</sub>), ο ολικός αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα σε αυτούς τους ασθενείς [209]. Η αξιολόγηση των



παραμέτρων των αιμοπεταλίων αποκάλυψε ότι οι ασθενείς με θρομβοπενία έχουν υψηλότερα επίπεδα Μέσου Όγκου Αιμοπεταλίων (Mean Platelet Volume, MPV) και χαμηλότερα επίπεδα αναλογίας αιμοπεταλίων- μεγαλύτερων κυττάρων (Platelet-Larger Cell Ratio, P-LCR). Η μελέτη διαπίστωσε επίσης ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων και ο αιμοπεταλιοκρίτης (Plateletcrit, PCT) αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου θνησιμότητας σε ασθενείς με COVID-19. Εκτός από τις διαταραχές στον αριθμό των αιμοπεταλίων, η θρομβοπενία μπορεί να προκύψει και από την υπερ-ενεργοποίηση και την επακόλουθη φθορά των κυττάρων αυτών.

Σε μια σειρά περιπτώσεων αυτοψίας ασθενών με COVID-19, οι Rarkiewicz et al. περιέγραψαν την παρουσία εξω-μυελικών μεγακαρυοκυττάρων στο αγγειακό στρώμα πολλών οργάνων σε υψηλότερους αριθμούς από το συνηθισμένο, στους πνεύμονες και την καρδιά [210]. Ο αριθμός των μεγακαρυοκυττάρων αυξήθηκε σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου που είχαν πεθάνει από μη σχετιζόμενο με τον νέο κορωνοϊό ARDS. Αυτό το φαινόμενο φαίνεται να είναι ένα μοναδικό χαρακτηριστικό της COVID-19 και μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στον αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων.

Οι αιμορραγικές επιπλοκές που επάγονται από τη σοβαρή θρομβοπενία ( $10-20 \times 10^3$  αιμοπετάλια/  $\mu\text{L}$ ) είναι επίσης συχνό φαινόμενο στην COVID-19 και εκδηλώνονται με ελαττωμένα επίπεδα ινωδογόνου, vWF και P-σελεκτίνης και αυξημένα επίπεδα D-διμερούς (Εικόνα 21), ενώ αυξάνονται οι πιθανότητες εμφάνισής τους λόγω της μηχανικής οξυγόνωσης [211]. Οι βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες είναι επιπλοκές DIC ενισχυμένου ινωδολυτικού τύπου, η αγγειακή ενδοθηλίτιδα και το επίκτητο σύνδρομο von Willebrand [145,211,212].



Εικόνα 21. Τυπική παθολογία στην αιμορραγία και την υπερ-πηκτικότητα στην COVID-19 [213].

### 3.3.2.2 Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) είναι μία σοβαρή διαταραχή που σχετίζεται με την υπερδιέγερση του συστήματος πήξης, και η οποία οδηγεί στο σχηματισμό μικροαγγειακής θρόμβωσης, με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας με υπερ-ενεργοποιημένη ινωδόλυση και ακόμη και ανεπάρκεια οργάνων. Το ποσοστό των ασθενών με COVID-19 που αναπτύσσουν DIC έχει αναφερθεί ότι φτάνει το 0,6% για τους επιζώντες και το 71,4% για τους μη επιζώντες [214]. Έτσι, το ποσοστό επιπλοκών από DIC στις θανατηφόρες περιπτώσεις έχει κριθεί ως πολύ υψηλό. Με άλλα λόγια, ελάχιστοι επιζώντες έχουν επιπλοκές DIC.

Έχει αναφερθεί ότι πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη σοβαρή πηκτικότητα μεταξύ της 10<sup>ης</sup> και 14<sup>ης</sup> ημέρας στα σοβαρά περιστατικά COVID-19. Μεταξύ των αποτελεσμάτων των δοκιμών που έχουν διενεργηθεί, μείζονα μη φυσιολογικά ευρήματα περιλάμβαναν προϊόντα λύσης ινώδους (Fibrin Degradation Products, FDP)  $\geq 100$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , D-διμερές περίπου 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  και ινωδογόνο περίπου 100  $\text{mg}/\text{dL}$ . Ο χρόνος προθρομβίνης (Prothrombin Time, PT) ήταν σαφώς παρατεταμένος, αλλά η παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (Activated Partial Thromboplastin Time, APTT) ήταν σε χαμηλότερα επίπεδα. Η ελάττωση της αντιθρομβίνης ήταν επίσης μικρή (διατηρήθηκε στο  $\geq 80\%$ ) [214]. Αυτά τα ευρήματα διαφέρουν σημαντικά από το κατεσταλμένο,

ινωδολυτικού τύπου DIC που προκαλείται από σήψη, αλλά συμφωνούν με περιπτώσεις DIC ενισχυμένου ινωδολυτικού τύπου [212]. Κατά συνέπεια, το DIC που προκαλείται σε κρίσιμα περιστατικά COVID-19 είναι πολύ διαφορετικό από το σηπτικό DIC.

### **3.3.2.3 Μακροθρόμβωση**

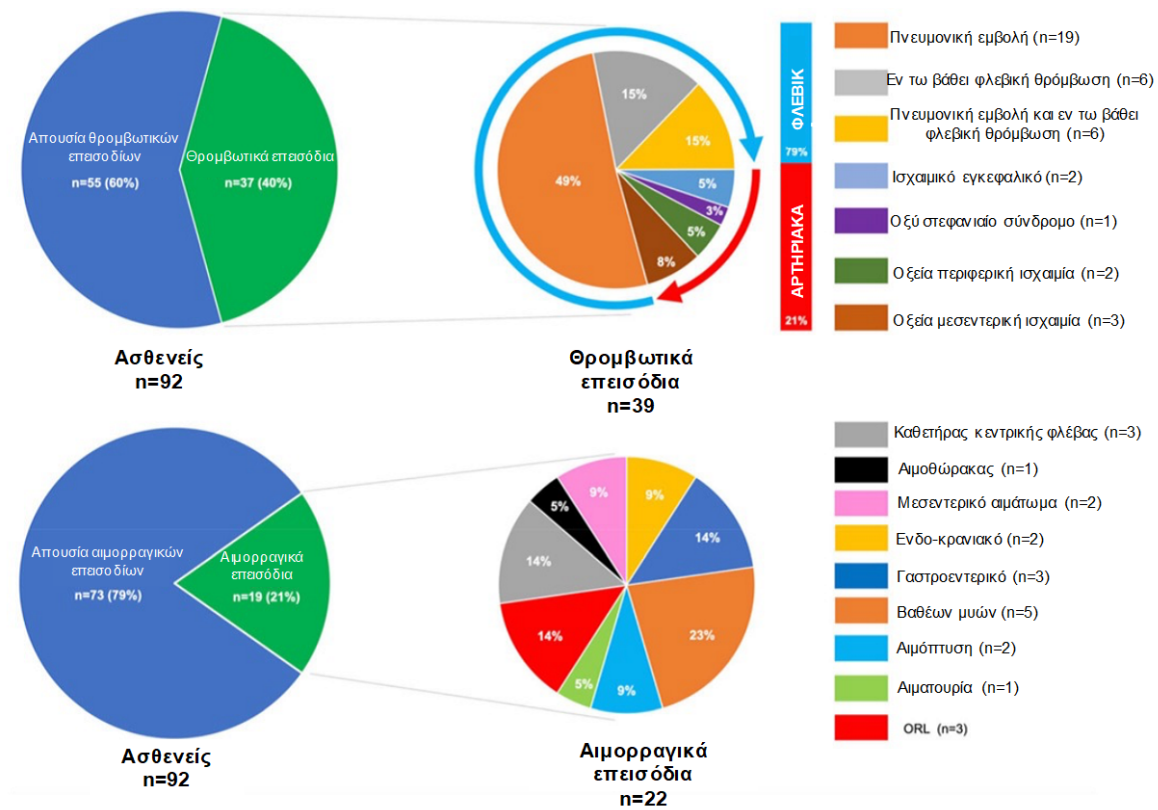
Στην COVID-19, έχουν αναφερθεί τόσο η αρτηριακή όσο και η φλεβική θρόμβωση. Ειδικότερα, η αρτηριακή θρόμβωση περιλαμβάνει το εγκεφαλικό έμφραγμα, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και την αρτηριακή θρόμβωση των άκρων και η φλεβική θρόμβωση περιλαμβάνει την εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (Deep Vein Thrombosis, DVT) και την πνευμονική θρομβοεμβολή (Pulmonary thromboembolism, PTE). Γενικά, η DVT και η PTE μπορεί να εμφανιστούν ταυτόχρονα και συλλογικά αναφέρονται ως φλεβική θρομβοεμβολή (Venous Thromboembolism, VTE). Η VTE και, ειδικότερα η PTE είναι η πιο συχνή θρομβωτική επιπλοκή στην COVID-19 αν και ορθότερα, η πνευμονική θρόμβωση είναι συχνότερη από την πνευμονική εμβολή [215].

Μια μελέτη 184 περιπτώσεων με σοβαρή COVID-19 σε μονάδες εντατικής θεραπείας αποκάλυψε 75 περιπτώσεις θρόμβωσης [216]. Αναλυτικότερα, ανευρέθηκε PTE σε 65 περιπτώσεις, DVT σε 3 περιπτώσεις, εγκεφαλικό έμφραγμα σε 5 περιπτώσεις και συστηματική αρτηριακή εμβολή σε 2 περιπτώσεις. Η προληπτική χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας δεν εμπόδισε το σχηματισμό θρόμβωσης σε αυτές τις περιπτώσεις. Τα αποτελέσματα μίας άλλης μελέτης, που περιλαμβάνει τόσο θρομβωτικά όσο και αιμορραγικά επεισόδια, αναφέρονται στην Εικόνα 22.

### **3.3.2.4 Μικροθρόμβωση**

Η μακροθρόμβωση μπορεί να διαγνωστεί με διάφορες απεικονιστικές μεθόδους, όπως η ενισχυμένη με σκιαγραφικό παράγοντα υπολογιστική τομογραφία, αλλά η ύπαρξη πολλαπλών μικροθρομβώσεων που δεν μπορούν να διαγνωστούν με απεικόνιση, έχει ταυτοποιηθεί σε αυτοψίες. Σε μία τέτοια μελέτη, τα μακροσκοπικά ευρήματα ήταν θρόμβοι σε περιφερικά αιμοφόρα αγγεία του πνεύμονα και διεύρυνση της δεξιάς κοιλίας, αλλά η μικροσκοπική παρατήρηση εμφάνισε παράλληλα πολλαπλούς θρόμβους στις μικρές πνευμονικές αρτηρίες και φλέβες [217]. Αυτοί οι θρόμβοι περιείχαν τόσο συστατικά ινώδους όσο και αιμοπεταλίων. Μικροσκοπικοί θρόμβοι έχουν επίσης εντοπιστεί στις μικρού έως

μεσαίου μεγέθους αρτηρίες των πνευμόνων ακόμα και μετά από χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής θεραπείας [218].



**Εικόνα 22.** Περιγραφή θρομβωτικών και αιμορραγικών επεισοδίων σε 92 κρίσιμα πάσχοντες ασθενείς με COVID-19 [219].

### 3.3.3 Μηχανισμοί που διαμεσολαβούν τη βασιζόμενη στα αιμοπετάλια διατάραξη της αιμόστασης στην COVID-19

#### 3.3.3.1 Μηχανισμοί που ενισχύουν τη θρομβοπενία

Τα αιμοπετάλια αντιπροσωπεύουν την αλληλεπίδραση μεταξύ της αιμόστασης και του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να συνδεθούν με διαφορετικά αντιγόνα, συμπεριλαμβανομένων των ιών, μέσω άμεσων και/ ή έμμεσων αλληλεπιδράσεων. Η αλληλεπίδραση παθογόνου-αιμοπεταλίου μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση κοκκίων, με επακόλουθη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, προώθηση της αλληλεπίδρασης αιμοπεταλίων-λευκοκυττάρων και στρατολόγηση και διήθηση του ιστού που είναι απαραίτητη για την κάθαρση του παθογόνου [220]. Όπως περιγράφηκε ανωτέρω, οι διαταραχές των αιμοπεταλίων στη νόσο COVID-19 συνδέονται στενά με τις διαταραχές που εντοπίζονται στα άλλα είδη κυττάρων του αίματος και αντικατοπτρίζουν τις ανώμαλες

αλληλεπιδράσεις RBCs- αιμοπεταλίων και λευκών αιμοσφαιρίων- αιμοπεταλίων. Παρακάτω παρουσιάζονται ορισμένες επιπλέον περιπτώσεις διαταραχών των αιμοπεταλίων κατά τη μόλυνση από τον ιό SARS-CoV-2.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της θρομβοπενίας σε ασθενείς με COVID-19 δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά μπορεί να σχετίζονται με μείωση της πρωτογενούς παραγωγής αιμοπεταλίων, αύξηση της καταστροφής των αιμοπεταλίων ή μείωση των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων [221]. Η παραγωγή αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί λόγω καταστολής του μυελού των οστών που προκαλείται από την καταιγίδα κυτοκινών ή την άμεση μόλυνση των αιμοποιητικών κυττάρων και των στρωματικών κυττάρων του κέντρου αιμοποίησης. Η καταστροφή των αιμοπεταλίων μπορεί να σχετίζεται με αύξηση των αυτό-αντισωμάτων και των ανοσοσυμπλεγμάτων. Τέλος, μια μείωση των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων μπορεί επίσης να σχετίζεται με την εκτεταμένη πνευμονική βλάβη και την προκαλούμενη πνευμονική ενδαγγειακή πήξη [221].

Αναλυτικότερα, τα αιμοπετάλια μπορούν να συνδέονται απευθείας με ιούς μέσω των TLR, της P-σελεκτίνης και επιφανειακών ιντεγκρινών. Ως εκ τούτου, ο SARS-CoV-2 μπορεί να προσδεθεί σε συγκεκριμένους υποδοχείς επιφανείας και να αναστείλει την ερυθροποίηση στον μυελό των οστών, οδηγώντας σε θρομβοπενία μέσω της διατάραξης της παραγωγής αιμοπεταλίων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι το CD147, που εκφράζεται στο επίπεδο των αιμοποιητικών κυττάρων (μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα, λευκοκύτταρα, επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα), μπορεί να επάγει ανώμαλη ερυθροποίηση [222]. Επιπλέον, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων στην πνευμονική μικροκυκλοφορία όχι μόνο συμβάλλει στην προ-πηκτική δραστηριότητα αλλά μπορεί και να επιδεινώσει την πνευμονική βλάβη προκαλώντας αναπνευστική δυσχέρεια και την απαίτηση μηχανικού αερισμού. Ο συνδυασμός ιογενούς λοίμωξης και μηχανικού αερισμού, με τη σειρά του, προκαλεί βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συσσώρευση αιμοπεταλίων και θρόμβωση στους πνεύμονες, που τελικά οδηγούν σε υψηλή καταστροφή των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, αφού ο πνεύμονας μπορεί να απελευθερώσει ώριμα αιμοπετάλια από μεγακαρυοκύτταρα, η μείωση του αριθμού ή οι μορφολογικές αλλαγές στο πνευμονικό τριχοειδικό στρώμα μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραγμένη αποσύνθεση των αιμοπεταλίων.

### 3.3.3.2 Μηχανισμοί που ενισχύουν τη θρομβοφιλία και την υπερ-ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Είναι ενδιαφέρον ότι πρόσφατα αναφέρθηκε ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με COVID-19 και έχουν προταθεί τρεις πιθανοί μηχανισμοί [42,223,224]. Η πρώτη πιθανότητα είναι ότι η επαγόμενη καταγίδα κυτοκινών (συμπεριλαμβανομένης της θρομβοποιητίνης και των ιντερλευκινών -3, -6, -9 και -11) διεγείρει τη μεγακαρυοποίηση και/ή τη θρομβοποίηση. Το δεύτερο είναι ότι μπορεί να προκληθεί ενδοθηλιακός τραυματισμός, οδηγώντας στην απελευθέρωση του παράγοντα vWF, ο οποίος μπορεί να αλληλεπιδράσει με τα μεγακαρυοκύτταρα μέσω GPIIb/vWF. Τέλος, είναι πιθανό να απελευθερώνεται θρομβοποιητίνη, διεγείροντας τη δραστηριότητα των μεγακαρυοκυττάρων.

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, που υποδεικνύεται από το επίπεδο της P-σελεκτίνης ή της θρομβοξανής A2 (TXA2), πιστεύεται ότι επηρεάζεται από αλλαγές στα αγγειακά προφίλ και στα προφίλ πήξης, όπως η αυξημένη παραγωγή ROS και η ενεργοποίηση της οξειδάσης του φωσφορικού δινουκλεοτιδίου νικοτιναμιδικής αδενίνης (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate Oxidase 2, NOX2). Έχει υποτεθεί ότι, κατά τη διάρκεια της μόλυνσης από τον SARS-CoV-2, τα αιμοπετάλια διεγείρονται και στρατολογούνται στο σημείο της μόλυνσης, συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων. Αυτά συμμετέχουν στην ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διαδικασίας, καθώς και στην εμφάνιση επιπλοκών που σχετίζονται με την πήξη. Επιπλέον, τα μεγαλύτερα αιμοπετάλια περιέχουν μεγαλύτερους αριθμούς πυκνών κοκκίων και παράγουν περισσότερες δραστικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένης της TXA2, και κατά συνέπεια πιστεύεται ότι είναι πιο αντιδραστικά από τα μικρότερου μεγέθους αιμοπετάλια, με ισχυρότερη προ-θρομβωτική δράση. Η παρατηρούμενη αύξηση στην ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί επίσης να αποδοθεί εν μέρει στην αυξημένη ενεργοποίηση της οδού της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνα (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK) [225].

Η ενεργοποίηση και η συσσώρευση των αιμοπεταλίων του αίματος συνδέονται επίσης με διάφορους υποδοχείς. Οι περισσότεροι αιμοπεταλιακοί αγωνιστές ενεργοποιούν τα αιμοπετάλια μέσω υποδοχέων συζευγμένων με πρωτεΐνη G, οι οποίοι μπορούν επίσης να λειτουργήσουν ως στόχοι για διαφορετικά αντι-αιμοπεταλιακά φάρμακα. Έχει προταθεί ότι, σε ασθενείς με COVID-19, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων μπορεί να απορυθμιστεί μέσω αλλαγών στη λειτουργία του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης

(Angiotensin- Converting Enzyme, ACE) και στον υποδοχέα του [226]. Ένας άλλος βασικός μεσολαβητής της ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων είναι ο ενεργοποιούμενος από πρωτεΐνωση υποδοχέας 1 (Protease- Activated Receptor 1, PAR1), ο οποίος, με τη σειρά του, διαμεσολαβείται από τη θρομβίνη. Είναι πιθανό ότι το PAR1 μπορεί να είναι ένας θεραπευτικός στόχος στην COVID-19. Οι προκλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη σε ζωικά μοντέλα θα πρέπει να αποσαφηνίσουν τους μηχανισμούς πίσω από τις πιθανές ευεργετικές επιδράσεις της αναστολής του PAR1 *in vivo*, συμπεριλαμβανομένων των δράσεων στα αιμοπετάλια [227].

Ο vWF έχει επίσης αποδειχθεί ότι παίζει βασικό ρόλο στην εμφάνιση διαταραχών της αιμόστασης στην COVID-19. Η παραγωγή του παράγοντα αυτού είναι αποκλειστική για τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μεγακαρυοκύτταρα. Ο vWF εμπλέκεται στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στο σχηματισμό θρόμβων και λόγω του σημαντικού του ρόλου στη φλεγμονή, αναγνωρίζεται ως αντιδρών παράγοντας οξείας φάσης [228]. Επιπλέον, ο vWF αναγνωρίζεται ως ένας κρίσιμος παράγοντας στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, προάγοντας το σχηματισμό πλάκας και τη φλεγμονή [229]. Αυτό είναι σημαντικό επειδή οι αθηροσκληρωτικές βλάβες προκαλούν απόφραξη, η οποία προωθεί περαιτέρω τον σχηματισμό θρόμβου και την εμβολή, με αποτέλεσμα τη διαταραγμένη αιματική ροή. Ο vWF δρα επίσης ως μεταφορέας και σταθεροποιητής του προ-πηκτικού παράγοντα VIII στην κυκλοφορία. Μια σημαντική παράμετρος για την παθολογία της COVID-19 είναι ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο vWF μπορεί να είναι είτε αιμορραγικός (όταν είναι χαμηλός) είτε θρομβωτικός δείκτης (όταν αυξάνεται) [230].

### **3.3.3.3 Υπερδιέγερση του συστήματος ρενίνης- αγγειοτενσίνης**

Σε σύγκριση με τις βακτηριακές και άλλες ιογενείς πνευμονίες, η φλεγμονή και η υπερπηκτικότητα στην COVID-19 μπορεί να σχετίζονται μοναδικά με την αλληλεπίδραση του ιού με το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (Renin-Angiotensin System, RAS). Στο σηματοδοτικό μονοπάτι του RAS, το αγγειοτενσινογόνο μετατρέπεται σε αγγειοτενσίνη (Angiotensin, Ang) I από τη ρενίνη, η Ang I μετατρέπεται σε Ang II από το ACE και η Ang II προάγει πλειοτροπικές αγγειοσυσπαστικές, προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικές επιδράσεις μέσω του υποδοχέα τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (Angiotensin II Type 1 Receptor, AT1R) και του υποδοχέα τύπου 4 της αγγειοτενσίνης II (Angiotensin II Type 4 Receptor, AT4R) [231,232]. Ο υποδοχέας ACE2 αντιτίθεται στη δραστηριότητα του RAS μέσω δύο

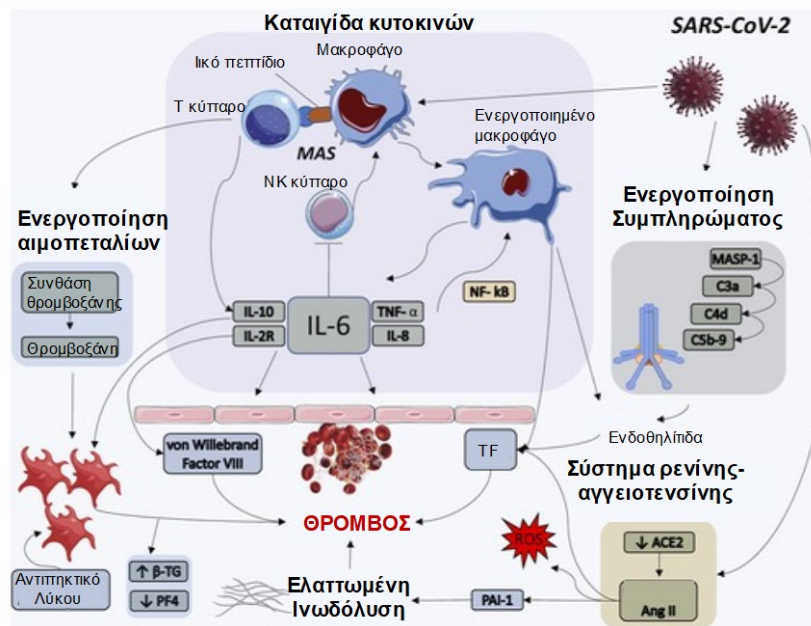
μηχανισμών. Πρώτον, ACE2 οδηγεί σε υποβάθμιση των Ang I και Ang II, εξαντλώντας το διαθέσιμο υπόστρωμα για την ενεργοποίηση του AT1R μέσω του κλασικού καταρράκτη RAS. Δεύτερον, η Ang II αποικοδομείται άμεσα σε Ang (1-7), το οποίο είναι ένα αγγειοδραστικό πεπτίδιο με αγγειοδιασταλτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις μέσω του υποδοχέα Mas.

Όπως έχει αναφερθεί, ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τον ACE2 για κυτταρική είσοδο μετά την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης S από την TMPRSS2. Μέσω αυτής της διαδικασίας, είναι πιθανό η έκφραση του δεσμευμένου στη μεμβράνη ACE2 να μειωθεί στα πνευμονικά κύτταρα. Η υπο-έκφραση του ACE2 με τη μεσολάβηση του ιού θα μετατοπίσει τη φυσιολογική ισορροπία προς τις προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικές επιδράσεις που διαμεσολαβούν οι Ang II και AT1R. Αυτό δυνητικά θα αντικατοπτρίζεται από μια αυξημένη τοπική ή κυκλοφορική αναλογία Ang II προς Ang (1-7) ή από αυξημένα επίπεδα Ang II. Πράγματι, αυξημένα επίπεδα Ang II στο πλάσμα παρατηρήθηκαν σε ένα δείγμα ασθενών με COVID-19 σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, αν και το μέγεθος του δείγματος αυτής της μελέτης ήταν μόνο 12 ασθενείς και το εύρος της Ang II ήταν ευρύ [233]. Η αγγειοτενσίνη II επάγει αρκετές προφλεγμονώδεις και προθρομβωτικές επιδράσεις που θα μπορούσαν να ενισχυθούν στην COVID-19. Η επιταχυνόμενη μικροαγγειακή θρόμβωση έχει αποδειχθεί σε μοντέλα ποντικών όπου πραγματοποιήθηκε έγχυση Ang II [234]. Η αγγειοτενσίνη II παίζει ρόλο στη δυσλειτουργία των αγγειακών και ενδοθηλιακών κυττάρων, στην υπερτροφία και στο οξειδωτικό στρες, τα οποία μπορεί να έχουν προθρομβωτικά αποτελέσματα, ενώ η ενεργοποίηση του AT1R από την Ang II ενισχύει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και βλάπτει την ινωδόλυση, με αποτέλεσμα την υπερπηκτικότητα [235,236]. Σε αρκετά προκλινικά μοντέλα, η Ang II έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει την έκφραση του TF, ο οποίος ενεργοποιεί την εξωγενή οδό της πήξης, παράλληλα με τον αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (Plasminogen-Activator Inhibitor 1, PAI-1), που είναι ο κύριος ενδογενής αναστολέας του ενεργοποιητή ιστικού πλασμινογόνου και της ουροκινάσης [237]. Τα αυξημένα επίπεδα TF και PAI-1 καθοδικά της Ang II θα μπορούσαν να οδηγήσουν τόσο σε προθρομβωτική όσο και σε υπο-ινωδολυτική κατάσταση.

Εξασθενημένη ινωδόλυση έχει καταγραφεί σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με COVID-19 που εισάγονται στη μονάδα εντατικής θεραπείας και αυτό συσχετίζεται ισχυρά με θρομβωτικά συμβάντα. Ο PAI-1, ως ο κύριος αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου, θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια τέτοια κατάσταση εξασθενημένης ινωδόλυσης



εάν υπερ-ενεργοποιηθεί στην COVID-19. Σε μοντέλα άλλων ιογενών λοιμώξεων, όπως η γρίπη και η μόλυνση από κυτταρομεγαλοϊό, τα αυξημένα επίπεδα IL-6 σχετίζονται άμεσα με αυξημένο PAI-1 και ο PAI-1 επάγει την πήξη και καταστέλλει την ινωδόλυση σε μοντέλα ποντικών [238,239]. Σε μοντέλα ποντικών με SARS-CoV, η έκφραση του PAI-1 οδήγησε σε αυξημένη πνευμονική ίνωση που προκαλείται από τον TGF-β [240]. Ωστόσο, η παρουσία αυξημένων προϊόντων αποδόμησης του ινώδους στην COVID-19 θα μπορούσε ενδεχομένως να έρχεται σε αντίθεση με έναν πιθανό ρόλο του PAI-1, ο οποίος θα αναμενόταν να προκαλέσει μια κατάσταση υπο-ινωδόλυσης με χαμηλά επίπεδα αποικοδόμησης ινώδους. Από την άλλη πλευρά, αυτό το χαρακτηριστικό σε μεταγενέστερα στάδια της DIC θα μπορούσε επίσης να εξηγήσει την απουσία στροφής στη δευτερογενή ινωδόλυση, εξηγώντας ίσως την έλλειψη αναφερόμενων αιμορραγικών επιπλοκών τυπικών της DIC. Το σύνολο των προτεινόμενων μηχανισμών που οδηγούν σε διαταραχές της αιμόστασης στην νόσο COVID-19 συνοψίζεται στην Εικόνα 23.



**Εικόνα 23.** Θρομβωτικές οδοί που εμπλέκονται στην COVID-19 [231]. Αρκετά από αυτά τα μονοπάτια είναι αλληλένδετα και ενισχύονται αυτόματα. ACE2, ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2; Ang II, αγγειοτενσίνη II, β-TG, βήτα θρομβοσφαιρίνη; IL, ιντερλευκίνη; MAS, σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων; MASP-1, πρωτεάση σερίνης που συνδέεται με λεκτίνη που δεσμεύει τη μαννόζη; NK κύτταρο, φυσικό φονικό κύτταρο; NF-κΒ, πυρηνικός παράγοντας κΒ; PAI-1, αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1; PF4, παράγοντας αιμοπεταλίων 4; ROS, δραστικές ρίζες οξυγόνου; TNF-α, παράγοντας νέκρωσης όγκου άλφα.

### 3.3.4 Αιματολογικοί βιοδείκτες για τον έλεγχο της λειτουργίας της αιμόστασης στην COVID-19

Για την ορθή και όσο το δυνατόν πληρέστερη αξιολόγηση της αιμοστατικής λειτουργίας και της ινωδολυτικής παθολογίας στην COVID-19, μία σειρά αιματολογικών δοκιμασιών που στηρίζονται σε ειδικούς και μη ειδικούς αιμοστατικούς δείκτες είναι απαραίτητο να εκτελεστούν (Πίνακας 5).

**Πίνακας 5.** Ειδικοί και μη ειδικοί βιοδείκτες και οι μεταβολές τους για την εκτίμηση της υπερπηκτικότητας και γενικότερα της αιμόστασης στην COVID-19.

Διαταραχές της πήξης	Φλεγμονή	RAS	Διαταραχές ερυθροκυττάρων	Διαταραχές λευκοκυττάρων
Αριθμός αιμοπεταλίων ↓	IL-2R ↑	Ang II ↑	Αριθμός ερυθροκυττάρων ↓	Αριθμός λευκοκυττάρων ↓
Ινωδογόνο ↓	IL-6 ↑	Ang II/ Ang I ↑	ESR ↑	Αριθμός λεμφοκυττάρων ↓
vWF ↑	IL-8 ↑	ACE2 ↓	Φερριτίνη ↑	Ουδετερόφιλα/ λεμφοκύτταρα ↑
P-σελεκτίνη ↑	IL-10 ↑		Ενδοκυττάριος σίδηρος ↑	TGF-β ↑
D-διμερές ↑	TNFα ↑		Σίδηρος ορού ↓	
FDP ↑	CRP ↑		Hb ↓	
PT ↑	ROS ↑		PaO <sub>2</sub> ↓	
APTT ↑	IFNγ ↓		FiO <sub>2</sub> ↓	
TAT ↑	Προκαλσιτονίνη ↑			
Αντιθρομβίνη ↓	Ολική χοληρυθρίνη ↑			
PIC ↑	Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ↑			
α2 PI ↓	Άζωτο ουρίας αίματος ↑			
MPV ↑	Κρεατινίνη ↑			
P-LCR ↓				
Παράγοντας VIII ↑				
PDW*				
MPV*				
IPF*				

Οι συντομογραφίες αναφέρονται αναλυτικά στο κυρίως κείμενο.

\* Χρησιμοποιούνται ως δείκτες για την παρουσία μυελοκαταστολής (ως αιτιολογικού παράγοντα του ελαττωμένου αριθμού αιμοπεταλίων).

Οι βασικοί δείκτες που εξετάζονται είναι τα επίπεδα του D-διμερούς και το PT, ωστόσο δεν είναι οι μοναδικοί και περισσότερες παράμετροι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν. Η επιμήκυνση του APTT έχει παρατηρηθεί συχνά στην COVID-19, και η παρουσία του αντιπηκτικού λύκου έχει εντοπιστεί σε υψηλό ποσοστό των ασθενών [241,242]. Η δοκιμασία APTT σε ασθενείς με COVID-19 παρέχει επίσης χρήσιμες πληροφορίες που μπορεί να αναδείξουν την ανάγκη ελέγχου για αντιπηκτικό λύκου καθώς και για την παρακολούθηση της ηπαρίνης. Η κλινική σημασία του αντιπηκτικού λύκου στην COVID-19 είναι υπό διερεύνηση, αλλά έχει καταστεί σαφές ότι αυξάνει την πιθανότητα του συνδρόμου αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ως δυνητικού συντελεστή της θρομβογένεσης σε ορισμένους ασθενείς.

Σε DIC ενισχυμένου ινωδολυτικού τύπου, το FDP δείχνει μεγαλύτερη ευαισθησία από το D-διμερές ως βιοδείκτης [214,243]. Συνεπώς, προτείνεται η παράλληλη μέτρηση τόσο του FDP όσο και του D-διμερούς, ώστε να επιβεβαιώνεται το φαινόμενο της απόκλισης μεταξύ των δύο δεικτών στο ενισχυμένου ινωδολυτικού τύπου DIC. Το ινωδογόνο μπορεί επίσης να προβλέψει μεταβολές στον τύπο του DIC. Ειδικότερα, όταν τα επίπεδα του ινωδογόνου μειώνονται απότομα, ο τύπος της νόσου μπορεί να έχει μετασχηματιστεί από κατεσταλμένο- ινωδολυτικού τύπου DIC σε ενισχυμένο-ινωδολυτικού τύπου DIC [212,244].

Το σύμπλοκο θρομβίνης-αντιθρομβίνης (Thrombin-Antithrombin complex, TAT) που αποτελεί δείκτη ενεργοποίησης της πήξης και το σύμπλοκο πλασμίνης- αναστολέα της  $\alpha 2$  πλασμίνης (Plasmin- $\alpha 2$ -plasmin Inhibitor Complex, PIC), ενός δείκτη ενεργοποίησης της ινωδόλυσης, είναι βασικοί δείκτες για την ορθή αξιολόγηση της πήξης και της ινωδολυτικής παθολογίας στην COVID-19. Με τη μέτρηση αυτών των δεικτών, οι διαταραχές της πήξης και της ινωδόλυσης στην COVID-19 μπορούν αποσαφηνιστούν σε μεγάλο βαθμό. Σε περιπτώσεις DIC στις οποίες το PIC είναι σημαντικά αυξημένο είναι πιθανό να προκύψει εκτεταμένη αιμορραγία όταν ο αναστολέας της  $\alpha 2$  πλασμίνης μειωθεί περισσότερο από 50%. Σε περιπτώσεις όπου η δράση της αντιθρομβίνης μειώνεται σημαντικά, η ευαισθησία του TAT μπορεί να ελαττωθεί. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί εναλλακτικά να είναι χρήσιμη η αξιολόγηση των επιπέδων του διαλυτού ινώδους [244].

Όπως αναλύθηκε ανωτέρω, η θρομβοπενία είναι μεταξύ των συχνότερων παρατηρήσεων σε ασθενείς με σοβαρή και κρίσιμη νόσο. Μία μονοκεντρική μελέτη εξέτασε 1476 περιπτώσεις, από τις οποίες οι 238 ασθενείς (16,1%) απεβίωσαν. Ποσοστά θνησιμότητας αναφέρθηκαν έως 92,1%, όταν ο ελάχιστος αριθμός αιμοπεταλίων έφτανε τα  $0-5 \times 10^4/\mu\text{L}$  [224]. Όταν ο απόλυτος αριθμός των αιμοπεταλίων έπεφτε κάτω από  $10 \times 10^4/\mu\text{L}$ , η πρόγνωση γινόταν ιδιαίτερα κακή. Μάλιστα, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων έπεφτε κάτω από  $5 \times 10^4/\mu\text{L}$ , η κατάσταση θεωρούνταν μη αναστρέψιμη εάν δεν χορηγούνταν κατάλληλη δραστική θεραπεία. Φυσικά, πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της COVID-19 μπορεί να ελαττώσουν την παραγωγή των αιμοπεταλίων μέσω μυελοκαταστολής. Τέτοιες περιπτώσεις μπορούν να διακριθούν εύκολα ελέγχοντας το ανώριμο κλάσμα αιμοπεταλίων (Immature Platelet Fraction, IPF). Εάν το IPF είναι αυξημένο, μπορεί να αποκλειστεί η μυελοκαταστολή. Η μέτρηση του MPV και του πλάτους κατανομής αιμοπεταλίων (Platelet Distribution Width, PDW) μπορεί να χρησιμοποιείται επίσης για να διακρίνει εάν η αιτία της μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι η μυελοκαταστολή [245]. Ωστόσο, ένας περιορισμός του MPV και του PDW είναι ότι αυτά δεν μπορούν να υπολογιστούν εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι σημαντικά μειωμένος.

Τα λεμφοκύτταρα (τόσο τα CD4+ όσο και τα CD8+ κύτταρα) είναι γνωστό ότι μειώνονται ιδιαίτερα σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 [42,205,246]. Επιπλέον, τα CD4+ κύτταρα παρουσιάζουν μειωμένη παραγωγή IFN- $\gamma$  [205]. Αυτές οι αλλαγές σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου, και ως εκ τούτου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ανάπτυξη μελλοντικών θεραπειών. Κάποιες μελέτες έχουν προτείνει ότι η αναλογία ουδετερόφιλων προς λεμφοκύτταρα σχετίζεται επίσης με τη σοβαρότητα και την πρόγνωση της COVID-19 [187,246].

Αρκετοί μη ειδικοί φλεγμονώδεις βιοδείκτες αυξάνονται σημαντικά σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της CRP, του ρυθμού καθίζησης ερυθροκυττάρων (Erythrocyte Sedimentation Rate, ESR) και της φερριτίνης, όπως και αρκετοί προπηκτικοί δείκτες όπως ο παράγοντας vWF και ο παράγοντας VIII [247]. Επιπλέον, πολυάριθμες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι αυξημένες, συμπεριλαμβανομένου του TNF $\alpha$  και των IL-2R, IL-6, IL-8 και IL-10 [205]. Τόσο ο TNF- $\alpha$  όσο και η IL-6, ειδικότερα, είναι αυξημένα σε βαθμό που δεν παρατηρείται τυπικά στη βακτηριακή σήψη ή τη γρίπη [248], ενώ έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ αυξημένης IL-6 και αυξημένου ινωδογόνου κατά την εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας [249].

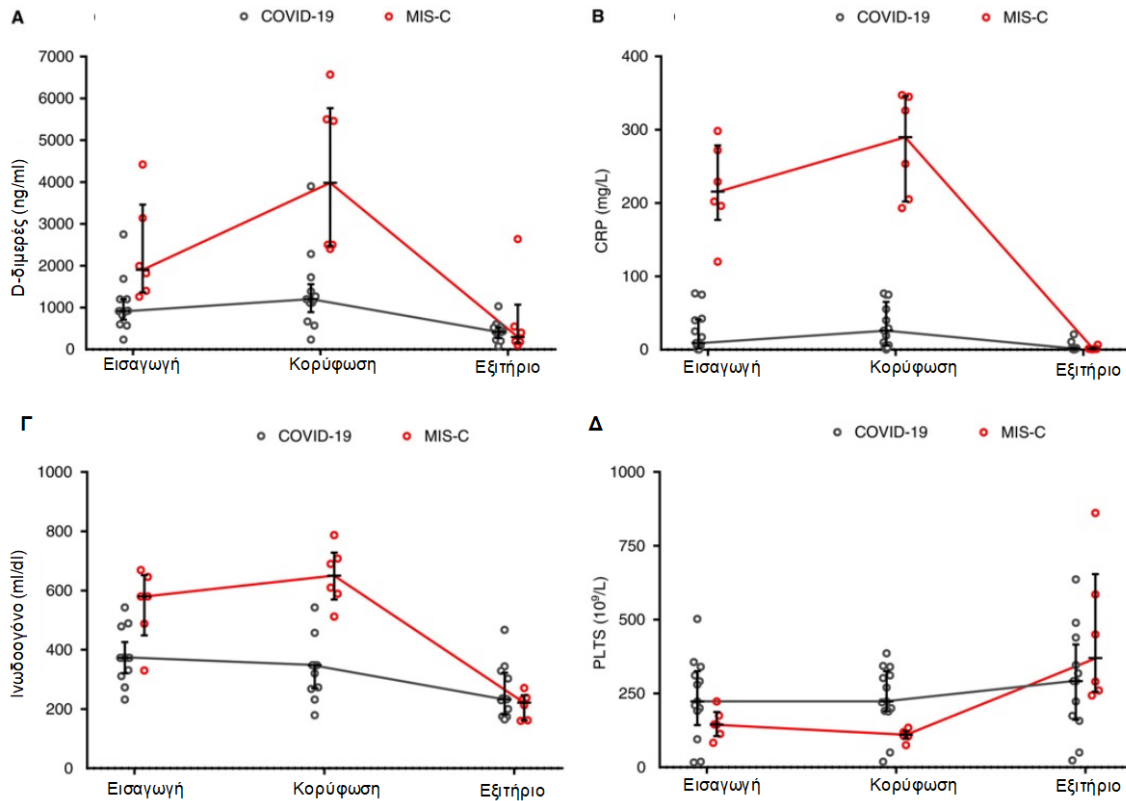
### 3.4 Διαταραχές της αιμόστασης σε παιδιά και εφήβους με COVID-19

Αν και η λοίμωξη από SARS-CoV-2 στα παιδιά είναι γενικά ήπια και μη θανατηφόρα, υπάρχει αυξανόμενη εκδήλωση ενός παιδιατρικού πολυσυστημικού φλεγμονώδους συνδρόμου (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) που δείχνει να σχετίζεται με τη μόλυνση από SARS-CoV-2 και το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές διαταραχές και μακροχρόνιες παρενέργειες [250]. Το MIS-C εμφανίζεται συνήθως μερικές εβδομάδες μετά τη μόλυνση. Το κλινικό φάσμα στα παιδιά κυμαίνεται από επίμονο πυρετό και φλεγμονή έως χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου τύπου Kawasaki και σοκ, πολλαπλή ανεπάρκεια οργάνων και θάνατο σε βαριά άρρωστα παιδιά και εφήβους [250,251]. Το MIS-C χαρακτηρίζεται από εργαστηριακά στοιχεία προφλεγμονώδους και προπηκτικής κατάστασης [252]. Αρκετές μελέτες διερευνούν εάν αυτή η παιδιατρική πάθηση σχετίζεται με θρομβωτικά επεισόδια.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας ανάλυσης δεδομένων από 36 παιδιά και εφήβους που εισήχθησαν με νόσους που σχετίζονταν με την COVID-19 μεταξύ 1ης Μαρτίου και 15ης Οκτωβρίου 2020, στη Μονάδα Λοιμωδών Νοσημάτων του Παιδικού Νοσοκομείου Regina Margherita, συμπεριλαμβανομένων 30 περιπτώσεων COVID-19 (διάμεση ηλικία 3 ετών, εύρος ηλικιών από 10 ημέρες έως 19 έτη) και 6 περιπτώσεων (17%) MIS-C (διάμεση ηλικία 6,8 έτη, εύρος ηλικιών από 4,5 έως 12,5 έτη) φαίνεται η συσχέτιση μεταξύ της COVID-19 και της MIS-C με διαταραχές της πήξης και με φλεγμονή [252]. Μεταξύ των περιπτώσεων COVID-19, 11 (40%) ασθενείς ήταν θήλεις, 14 (47%) ασθενείς ακολούθησαν ήπια πορεία, 10 (33%) παρουσίασαν μέτρια νόσο, 3 (10%) παρουσίασαν σοβαρή ασθένεια και σε 3 (10%) κρίθηκε απαραίτητη η εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Μεταξύ των ασθενών με COVID-19, οι τιμές του D-διμερούς κατά την εισαγωγή δεν ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετικές βάσει της κρισιμότητας της νόσου. Ωστόσο, οι δείκτες πήξης και φλεγμονής άλλαξαν σημαντικά με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με μέτρια έως κρίσιμη COVID-19 (Εικόνα 24). Τα επίπεδα του D-διμερούς αυξήθηκαν ελαφρώς στην κορύφωση των κλινικών εκδηλώσεων, επιστρέφοντας στο φυσιολογικό μετά την υποχώρηση της νόσου. Ταυτόχρονα, οι τιμές του ινωδογόνου παρέμειναν στο ανώτερο επίπεδο του φυσιολογικού κατά τη διάρκεια της νόσου, επιστρέφοντας στο φυσιολογικό μετά την υποχώρηση, με συνέπεια ήπια απόκριση φλεγμονώδους οξείας φάσης. Τα αιμοπετάλια παρέμειναν αμετάβλητα καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου, με μια τάση για υψηλότερους αριθμούς κατά την ανάκτηση. Οι τιμές PT ήταν εντός των κανονικών

τιμών σε όλα τα χρονικά σημεία. Οκτώ ασθενείς, επτά στην κατηγορία μέτριας βαρύτητας νόσου και ένας στην κατηγορία σοβαρής νόσου, παρουσίασαν την κορύφωση των κλινικών εκδηλώσεων κατά τη διάγνωση.



**Εικόνα 24.** Μεταβολές εργαστηριακών δεικτών πήξης και φλεγμονής κατά τη διάρκεια της νοσηλείας σε 36 παιδιά και εφήβους με COVID-19 (μέτρια έως κρίσιμη κατάσταση) και MIS-C [252]. PLTS, αριθμός αιμοπεταλίων.

Συγκρίνοντας τις τιμές του D-διμερούς κατά την εισαγωγή, οι περιπτώσεις MIS-C έδειξαν σημαντικά υψηλότερες τιμές από τις περιπτώσεις COVID-19 συνολικά (1906 έναντι 817 ng/mL,  $P < 0,001$ ). Στην πραγματικότητα, μια τιμή D-διμερούς πάνω από 1000 ng/mL (διπλάσιο του ανώτατου ορίου του φυσιολογικού) έδειξε καλή διαγνωστική ακρίβεια για τη διάκριση μεταξύ των περιπτώσεων COVID-19 και MIS-C. Οι τιμές CRP ήταν περισσότερο ακριβείς (διάμεσες τιμές 215,5 έναντι 5 mg/L, με τιμές  $> 100$  mg/L να είναι 100% ευαίσθητες και ειδικές). Όσον αφορά στην αλλαγή των παραμέτρων πήξης και φλεγμονής με την πάροδο του χρόνου σε ασθενείς με MIS-C (Εικόνα 24), το D-διμερές (1906 έναντι 3980 ng/mL,  $P = 0,05466$ ), το ινωδογόνο (580 έναντι 650 mg/dL,  $P = 0,10931$ ) και η CRP (215 έναντι 289 mg/L,  $P = 0,020018$ ) αυξήθηκαν παράλληλα με την επιδείνωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, ενώ τα αιμοπετάλια μειώθηκαν ελαφρώς (144 έναντι 110

$\times 10^9/L$ ,  $P = 0,10931$ ). Και πάλι, οι τιμές PT ήταν εντός του εύρους του φυσιολογικού σε όλα τα χρονικά σημεία.

Σε γενικές γραμμές, οι θρομβωτικές επιπλοκές δεν φαίνεται να εμφανίζονται συχνότερα από ό,τι αναμένεται στα νοσηλευόμενα παιδιά. Μάλιστα, ο παρατηρούμενος κίνδυνος είναι επίσης χαμηλότερος από αυτόν που θα αναμενόταν στην παιδιατρική μυοκαρδίτιδα [253,254]. Κατά συνέπεια, οι έως τώρα μελέτες δείχνουν ότι συνολικά οι θρομβωτικές και θρομβοεμβολικές επιπλοκές είναι σπάνιες σε παιδιά και εφήβους με COVID-19 ή MIS-C.

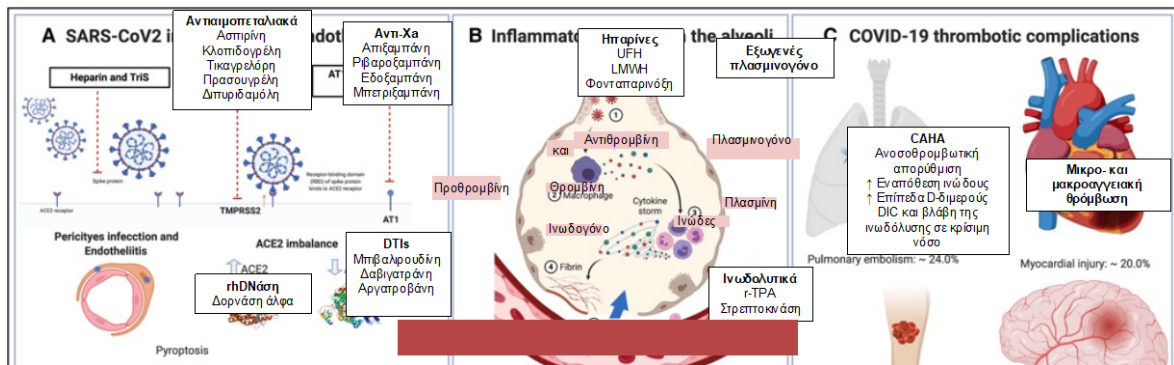
### **3.5 Θεραπείες έναντι των αιμοστατικών διαταραχών σε ασθενείς με COVID-19**

Οι διαταραχές της πήξης που σχετίζονται με τη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 παρουσιάζουν ιδιόμορφα χαρακτηριστικά. Η νόσος COVID-19 σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα θρομβωτικών από ότι αιμορραγικών επιπλοκών, γεγονός που κατευθύνει τη στρατηγική ανάπτυξης των φαρμακολογικών σχημάτων που στοχεύουν στην οδό της πήξης. Στα αρχικά στάδια της πανδημίας, η απουσία τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών ανάγκασε τους ιατρούς να υιοθετήσουν μια εμπειρική προσέγγιση στη χρήση αντιπηκτικών σχημάτων. Οι πρώιμες ενδείξεις της διαφορετικής κλινικής εικόνας των ασθενών και των ποικίλων παραμέτρων που εμπλέκονται οδήγησαν στη συνειδητοποίηση της ανάγκης για εξατομικευμένες και εξειδικευμένες θεραπείες κατά περίπτωση. Τα αντιθρομβωτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη ή σε κλινικές δοκιμές στοχεύουν διαφορετικά συστατικά του μονοπατιού της αιμόστασης (Εικόνα 25).

Μέχρι σήμερα, έχουν σχεδιαστεί περισσότερα από 75 αντιπηκτικά σχήματα σε κλινικές δοκιμές [255]. Η επιλογή του φαρμάκου και της δοσολογίας εξαρτάται από τον αναμενόμενο ρυθμό θρομβωτικών συμβάντων στον πληθυσμό της μελέτης: η χρήση προφυλακτικών ή ενδιάμεσων δόσεων έχει προτιμηθεί σε ασθενείς με ήπια COVID-19, ενώ ασθενείς με κρίσιμη νόσο ή που χρειάζονται εντατική θεραπεία έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με σχήματα υψηλότερης δόσης.

Δεδομένης της υψηλότερης συχνότητας φλεβικής έναντι αρτηριακής θρόμβωσης, τα περισσότερα φαρμακολογικά σχήματα που μελετώνται αφορούν την πρόληψη και τη θεραπεία της VTE. Οι κύριες προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και τη θεραπεία θρομβωτικών επιπλοκών στην COVID-19 περιλαμβάνουν τη χορήγηση μη κλασματοποιημένης ηπαρίνης (Unfractionated Heparin, UFH), ηπαρίνης χαμηλού μοριακού

βάρους (Low Molecular Weight Heparin, LMWH), φονταπαρινόξη, από του στόματος αντιπηκτικών άμεσης δράσης (Direct-acting Oral Anti-Coagulants, DOACs), αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων, παρεντερικών αναστολέων θρομβίνης, ινωδολυτικών παραγόντων αλλά και φαρμάκων που χρησιμοποιούνται λιγότερο συχνά στην κλινική πράξη, όπως ντοσιπαρστάτη, διπυριδαμόλη και ναφαμοστάτη. Τα πιο σημαντικά δεδομένα έρχονται από τις ηπαρίνες και τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.



**Εικόνα 25.** Προτεινόμενες οδοί ενδαγγειακής θρόμβωσης που οδηγούν σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές θρομβωτικές επιπλοκές και οι αναστολείς που χρησιμοποιούνται [256]. Λόγω της ισχυρής τοπικής και συστημικής παραγωγής κυτοκινών, τα αιμοπετάλια ενεργοποιούνται και αλληλεπιδρούν με τα ουδετερόφιλα. Η διαδικασία της παραγωγής εξωκυττάρων παγίδων ουδετερόφιλων (NETs) μπορεί επίσης να διεγείρει την παραγωγή θρομβίνης και την εναπόθεση ινώδους. Η υπερβολική εναπόθεση ινώδους και η διακοπή της ινωδόλυσης οδηγούν σε ενδαγγειακή θρόμβωση και, τέλος, σε κλινικές θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Οι διακεκομμένες κόκκινες γραμμές υποδηλώνουν ανασταλτική στόχευση και τα πράσινα βέλη υποδηλώνουν συναγωνιστική στόχευση. Αντι-Χα, ουσίες έναντι του παράγοντα Χα; CAHA, αιμοστατικές ανωμαλίες που σχετίζονται με την COVID-19; D-D, D-διμερές; DTIs, άμεσοι αναστολείς θρομβίνης; LMWH, ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους; PAI-1, αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου 1; PFDs, προϊόντα αποικοδόμησης ινώδους; tPA, ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου; r-TPA, ανασυνδυασμένος ενεργοποιητής ιστικού πλασμινογόνου; UFH, μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη; DIC, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη.

Η ευρεία χρήση τους, κυρίως σε νοσοκομειακό περιβάλλον, έχει καταστήσει τις ηπαρίνες τα πιο μελετημένα αντιπηκτικά φάρμακα για τη θεραπεία της πηκτικότητας στην COVID-19. Εκτός από την αντιπηκτική της δράση, η ηπαρίνη έχει επίσης αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και προστατευτικές επιδράσεις επί του ενδοθηλίου [257]. Θεραπευτικές δόσεις ηπαρίνης αποδείχθηκε ότι αποτρέπουν τη συσσώρευση και ενισχύουν την αποικοδόμηση των NETs [258,259]. Στο ίδιο πλαίσιο, η δισουλφιράμη είναι επίσης επιτυχής στη μείωση των NETs, στην αύξηση της επιβίωσης και στη βελτίωση της οξυγόνωσης του αίματος σε ζωικά μοντέλα, γεγονός που την καθιστά έναν νέο πολλά υποσχόμενο υποψήφιο για τη θεραπεία παθολογιών που σχετίζονται με τα NETs σε ασθενείς με COVID-19 [260]. Τέλος,



οι αναστολείς των απιμινασών πεπτιδυλ-αργινίνης συζητούνται ως υποψήφιοι για τη θεραπεία θρομβωτικών επιπλοκών που σχετίζονται με τα NETs σε ασθενείς με COVID-19, ωστόσο, δεν έχει διεξαχθεί ακόμη κλινική δοκιμή [261].

Τα DOACs προτιμώνται σε εξωτερικούς ασθενείς, ωστόσο η ενδονοσοκομειακή χρήση τους περιορίζεται λόγω των πολυάριθμων αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου COVID-19 και την αδυναμία χρήσης τους σε ασθενείς υπό στοματοτραχειακή διασωλήνωση ή με δυσφαγία. Η χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων για την προφύλαξη από θρομβωτικές επιπλοκές σε ασθενείς με νόσο COVID-19 έχει αξιολογηθεί τόσο σε ήπιες όσο και σε σοβαρές μορφές της νόσου. Ωστόσο, σε αντίθεση με τις ηπαρίνες, τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα δεν έχουν επιδείξει αποτελέσματα στην «ενδοθηλιοπάθεια» [262].

Υπάρχουν επίσης πολλά φάρμακα που έχουν ήδη μελετηθεί στο πλαίσιο της υπερπηκτικότητας που προκαλείται από σήψη σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, τα οποία θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία της θρόμβωσης στην COVID-19. Η δαναπαροΐδη είναι ένα αντιπηκτικό φάρμακο που εξασθενεί την παραγωγή και την ενεργοποίηση της θρομβίνης μέσω έμμεσης αδρανοποίησης του παράγοντα Xa και άμεσης αναστολής του παράγοντα IX, αντίστοιχα. Σε πρότυπα ζωικά μοντέλα, η δαναπαροΐδη αναστέλλει τη συστηματική φλεγμονή και αποτρέπει την επαγόμενη από ενδοτοξίνη οξεία πνευμονική βλάβη σε αρουραίους [263]. Η σουλοδεξίδη είναι ένα αντιπηκτικό που συνίσταται από LMWH και θειική δερματάνη, το οποίο ενισχύει ταυτόχρονα τις αντιπρωτεασικές δράσεις της αντιθρομβίνης III και του συμπαράγοντα ηπαρίνης II. Η σουλοδεξίδη έχει δείξει μείωση της αιμορραγίας ενώ προστατεύει αποτελεσματικότερα από τον υποτροπιάζοντα κίνδυνο DVT σε σύγκριση με ανταγωνιστές βιταμίνης K ή DOACs [264]. Η θρομβομοντουλίνη, μια μεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και χρησιμεύει ως συμπαράγοντας για τη θρομβίνη έχει ισχυρά αντιπηκτικά αποτελέσματα και έχει δείξει ότι σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα [265]. Οι τριθειωμένες ηπαρίνες έχουν δείξει αλληλεπίδραση υψηλής συγγένειας με την πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2. Ως εκ τούτου, σε βασικά μοντέλα, μπορούν να παρεμποδίσουν τη δέσμευση της πρωτεΐνης S στον υποδοχέα θειικής ηπαράνης στους ιστούς του ξενιστή, αναστέλλοντας την ιογενή λοίμωξη.

### 3.6 Αιματολογικές διαταραχές στην μακροχρόνια COVID-19 (long COVID)

Το long COVID αναφέρεται σε ένα μακροχρόνιο σύνδρομο πολυσυστημικής δυσλειτουργίας που παρατηρείται σε επιζώντες της COVID-19. Το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ ορίζουν το long COVID ως επακόλουθες διαταραχές της νόσου COVID-19 που εκτείνονται πέρα από τέσσερις εβδομάδες μετά την αρχική μόλυνση [266]. Άτομα που έχουν επίμονη λοίμωξη από SARS-CoV-2 παρουσιάζουν δομική και λειτουργική βλάβη πολλαπλών συστημάτων, συμπεριλαμβανομένων του αναπνευστικού, του καρδιαγγειακού, του νευρικού, του ουροποιητικού, του γαστρεντερικού, του μυοσκελετικού και του αίματος [266].

Πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό που οδηγεί σε long COVID. Ο επίμονος αγγειακός ενδοθηλιακός τραυματισμός είναι συχνός σε ασθενείς που αναρρώνουν από την COVID-19 και δεν σχετίζεται με συνεχιζόμενη οξεία ανταπόκριση. Η αγγειακή ενδοθηλιακή βλάβη μπορεί να προκληθεί από μακροχρόνια ιογενή λοίμωξη, χρόνια υποξία και φλεγμονώδη απόκριση. Αυτό επάγει την υπερπηκτικότητα και τη μικροθρόμβωση, που μπορούν με τη σειρά τους να οδηγήσουν σε διάφορες συστημικές λειτουργικές βλάβες με κλινικά επακόλουθα [267,268]. Η θρόμβωση μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω την αγγειίτιδα, η οποία μπορεί να βλάψει περαιτέρω διάφορα όργανα. Αυτό είναι σύμφωνο με τα ευρήματα διαταραχών/ ανωμαλιών της πήξης στους πνεύμονες και άλλα όργανα μετά την COVID-19. Δυστυχώς, επί του παρόντος δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για το long COVID.

Αρκετές μελέτες έχουν προσπαθήσει να ποσοτικοποιήσουν τη συχνότητα της συνεχιζόμενης θρόμβωσης σε ασθενείς μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Μια μεγάλης κλίμακας (n=4906) στατιστική ανάλυση μειζόνων θρομβοεμβολικών επεισοδίων έδειξε ότι 76 ασθενείς (1,55%) διαγνώστηκαν με VTE, 44 παρουσίασαν DVT (0,90%), 42 πνευμονική εμβολή (0,85%), 2 θρόμβωση σπλαχνικής φλέβας (0,04%) και 3 άλλες θρομβώσεις (0,06%) [269]. Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι η αθροιστική συχνότητα θρόμβωσης (συμπεριλαμβανομένων των αρτηριακών και φλεβικών συμβάντων) την 30η ημέρα μετά την έξοδο ήταν 2,5%, ενώ η σωρευτική επίπτωση φλεβικής θρομβοεμβολής μόνο την 30η ημέρα μετά την έξοδο ήταν 0,6% [270]. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι οι ασθενείς που ανέρρωσαν από την COVID-19 εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο θρόμβωσης μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Μια μελέτη που ανέλυσε το μεταβολικό προφίλ του ορού 75 ασθενών με COVID-19 2 μήνες μετά την έξοδο, βρήκε ότι όλοι οι ασθενείς είχαν πολύ υψηλές

συγκεντρώσεις φερριτίνης και D-διμερούς στον ορό και το 73% είχε αυξημένο ESR και CRP [271]. Μία άλλη μελέτη έδειξε ότι τα δείγματα πλάσματος από ασθενείς με long COVID εξακολουθούν να περιέχουν μεγάλες ανώμαλες (αμυλοειδείς) εναποθέσεις (μικροθρόμβους) [272]. Αναφορικά με τους δείκτες πήκτικότητας, δείγματα ασθενών που λήφθηκαν τέσσερις μήνες μετά την έξοδό τους έδειξαν αυξημένη ικανότητα παραγωγής θρομβίνης και ελαττωμένο ινωδολυτικό δυναμικό πλάσματος, υποδεικνύοντας παρατεταμένες προ-θρομβωτικές αλλαγές. Αυξήσεις στα επίπεδα του παράγοντα VIII και του PAI-1 στο πλάσμα μπορεί να σχετίζονται με τη συνεχή ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, γεγονός που μπορεί εν μέρει να εξηγεί την υπερ-πηκτικότητα και την υπο-ινωδολυτική κατάσταση [273]. Συνοπτικά, τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μη φυσιολογική πήξη είναι μια κοινή εκδήλωση στο long COVID, με παρατεταμένη ενεργοποίηση της πήξης, μικροαγγειακό τραυματισμό και θρόμβωση που οδηγεί σε συστηματική βλάβη στους ασθενείς.

### **3.7 Διαταραχές της αιμόστασης μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19**

Η μη φυσιολογική ενεργοποίηση του συστήματος της πήξης έχει εμπλακεί στην παθογένεση ορισμένων σοβαρών παρενεργειών που σχετίζονται με τη χορήγηση εμβολίων έναντι της COVID-19. Μετά την άδεια κυκλοφορίας, υπήρξαν αυξανόμενες αναφορές, αν και σπάνιες, για θρομβωτικές επιπλοκές σε ασυνήθιστα σημεία, οι οποίες σχετίζονται με θρομβοπενία και προέκυψαν κυρίως μετά τη χορήγηση εμβολίων ιικού φορέα (Vaxzevria από AstraZeneca και COVID-19 Vaccine Janssen από Janssen-Cilag International). Η συχνότητα αυτής της επιπλοκής, που ονομάζεται σύνδρομο ανοσολογικής θρομβωτικής θρομβοπενίας που επάγεται από τον εμβολιασμό (Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia, VITT), παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστη και φαίνεται να είναι μεταξύ του 1 στα 125.000 και 1 στα 1.000.000 εμβολιασμένα άτομα [274].

Σε τρεις έρευνες που δημοσιεύτηκαν στο New England Journal of Medicine τον προηγούμενο χρόνο και αφορούσαν συνολικά σε 39 περιπτώσεις [275–277], οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίστηκαν μεταξύ 5 και 24 ημερών μετά την πρώτη χορήγηση του εμβολίου. Ο πληγείς πληθυσμός ήταν κυρίως γυναίκες με ηλικία μικρότερη των 50 ετών, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις (25,9%), οι προσβεβλημένες γυναίκες χρησιμοποιούσαν από του στόματος αντισυλληπτικά. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η θρόμβωση αφορούσε εγκεφαλικές φλέβες, αν και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις προσβολής της σπλαχνικής φλεβικής περιοχής και πνευμονικής εμβολής. Σοβαρή θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων

<25.000/mm<sup>3</sup>) ήταν παρούσα στο 52,6% των περιπτώσεων που αξιολογήθηκαν. Η ταυτόχρονη θρομβοπενία και θρόμβωση υποδηλώνει έναν αυτοάνοσο μηχανισμό στην παθογένεση του συνδρόμου. Μια γερμανική ομάδα με επικεφαλής τον Andreas Greinacher έριξε φως στην παθογένεια του VITT, τονίζοντας τις ομοιότητές του με την πάθηση που είναι γνωστή ως θρομβοπενία επαγόμενη από ηπαρίνη (Heparin-Induced Thrombocytopenia, HIT) [278]. Το HIT οφείλεται στον σχηματισμό αυτό-αντισωμάτων που στρέφονται εναντίον ενός πολύπλοκου επίτοπου που σχηματίζεται από τον παράγοντα αιμοπεταλίων 4 (Platelet Factor 4, PF4) και την ηπαρίνη ή κάποιο άλλο πολυανιονικό μόριο. Αυτά τα αυτό-αντισώματα μπορούν να δεσμεύσουν τον υποδοχέα του FcγIIa που υπάρχει στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων προκαλώντας έντονη ενδαγγειακή ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων [279]. Η αιτία του σχηματισμού αυτό-αντισωμάτων σε ασθενείς με VITT είναι ασαφείς. Ο μηχανισμοί με τους οποίους τα εμπλεκόμενα εμβόλια πυροδοτούν την ανάπτυξη νέων αντισωμάτων (ή/και την ανοσοδιέγερση προϋπαρχόντων αντισωμάτων) βρίσκονται υπό διερεύνηση. Ένα εξελισσόμενο μοντέλο προτείνει μια διαδικασία δύο χτύπημάτων, στην οποία το εμβόλιο διεγείρει το σχηματισμό νέο-αντιγόνων (πρώτο χτύπημα) μαζί με μια συστηματική φλεγμονώδη απόκριση (δεύτερο χτύπημα), που μαζί οδηγούν στην παραγωγή αντι-PF4 αντισωμάτων [280]. Τα συστατικά του εμβολίου που θα μπορούσαν να συνδεθούν με τον PF4 και να αλλάξουν τη διαμόρφωσή του, δημιουργώντας ένα νέο-αντιγόνα, μπορεί να περιλαμβάνουν ικές πρωτεΐνες, πρωτεΐνες από την κυτταρική σειρά HEK3 και ελεύθερο DNA [276].

Τα αντι-PF4 αντισώματα προκαλούν «πανκυτταρική» ενεργοποίηση, πράγμα που σημαίνει ότι, εκτός από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των αντιδράσεων πήξης, τα αντισώματα ενεργοποιούν τα μονοκύτταρα – οδηγώντας στην έκφραση του TF –, τα ουδετερόφιλα – οδηγώντας σε NETosis – και τα ενδοθηλιακά κύτταρα – οδηγώντας στην έκφραση του TF – [280]. Η ενεργοποίηση αυτών των τύπων κυττάρων συμβάλλει περαιτέρω σε υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης. Η θρόμβωση στο VITT μπορεί να εμφανιστεί σε τυπικά σημεία φλεβικής θρομβοεμβολής όπως η πνευμονική εμβολή ή η DVT στα κάτω άκρα [281]. Ωστόσο, ένα διακριτικό χαρακτηριστικό του συνδρόμου είναι η θρόμβωση σε ασυνήθιστες θέσεις, συμπεριλαμβανομένων των σπλαχνικών (σπληνικών, πυλαίων, μεσεντέριων) φλεβών, των επινεφριδικών φλεβών και των εγκεφαλικών και οφθαλμικών φλεβών. Αρτηριακή θρόμβωση, συμπεριλαμβανομένου ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου

(συχνά, μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας) και περιφερικής αρτηριακής απόφραξης, έχει επίσης εμφανιστεί, συχνά σε άτομα με φλεβική θρόμβωση.

Περιπτώσεις μείωσης του αριθμού των αιμοπεταλίων που σχετίζονται με αιμορραγία απουσία θρομβωτικών φαινομένων έχουν περιγραφεί σε άτομα που εμβολιάστηκαν με mRNA εμβόλια (Comirnaty από BioNTech Manufacturing GmbH και COVID-19 Vaccine Moderna από Moderna Biotech). Αν και δεν είναι ακόμη σαφές εάν υπάρχει αιτιώδης σύνδεση μεταξύ αυτής της πάθησης και του εμβολίου, ένας μηχανισμός αυτοάνοσου τύπου έχει υποτεθεί και εδώ [282].

Το VITT είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή διαταραχή. Οι συστάσεις των αρμόδιων αρχών σχετικά με τη θεραπεία της εξελίσσονται ταχέως [283]. Πολλά άτομα νοσηλεύονται λόγω της σοβαρότητας της κλινικής τους κατάστασης. Η θεραπευτική αντιπηκτική αγωγή είναι μία από τις κύριες θεραπείες για το VITT και χρησιμοποιείται εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη όπως επέκταση της ενδο-εγκεφαλικής αιμορραγίας. Εκτός από τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη θρόμβωση σχετιζόμενη με VITT, αυτό περιλαμβάνει και άτομα για τα οποία υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία για VITT που αναμένουν επιβεβαιωτική εξέταση και εκείνα με θετική εργαστηριακή εξέταση για VITT που δεν εμφάνισαν θρόμβωση. Δεν είναι γνωστό εάν η ηπαρίνη (UFH ή LMWH) είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε άτομα με VITT. Οι πρώτες αναφορές στις οποίες οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ηπαρίνες περιέγραφαν κλινική επιδείνωση, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου, και οι πρώιμες συστάσεις ήταν η αποφυγή της ηπαρίνης λόγω της ομοιότητας του VITT με το HIT [275]. Ωστόσο, με την αυξανόμενη αποσαφήνιση της παθοφυσιολογίας του VITT, φαίνεται ότι η ηπαρίνη μπορεί να είναι μια λογική επιλογή για αντιπηκτική αγωγή [283]. Εναλλακτικά της ηπαρίνης μπορεί να χορηγηθούν DOACs, φονταπαρινόξη ή παρεντερικοί αναστολείς θρομβίνης. Η υψηλής δόσης ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (Intravenous Immunoglobulin, IVIG) συνιστάται μαζί με αντιπηκτική αγωγή, ως μέσο καταστολής της επαγόμενης από αντισώματα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων. Ο μηχανισμός δράσης του IVIG πιστεύεται ότι περιλαμβάνει τη δέσμευση των αυτό-αντισωμάτων σε κυτταρικούς υποδοχείς. Τέλος, η θεραπευτική υποκατάσταση πλάσματος και η ανοσοκαταστολή έχουν προταθεί για ασθενείς που εμφανίζουν αντίσταση στη θεραπεία ή σε ασθενείς με ανησυχητικά χαρακτηριστικά όπως η θρόμβωση εγκεφαλικής φλέβας ή πολλαπλές θρομβώσεις με ένδειξη υπερβολικής ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (αριθμός αιμοπεταλίων <30.000/μL) [284].

## Κεφάλαιο 4. Συμπεράσματα και μελλοντικές κατευθύνσεις

Η νόσος COVID-19 που προκαλείται από τον νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2 αποτελεί την πιο πρόσφατη πανδημία της σύγχρονης εποχής. Εκτός από τα κλασσικά και συχνά συμπτώματα που εκδηλώνονται στους ασθενείς, έχουν περιγραφεί και μία σειρά σπανιότερων ή λιγότερο συχνών συμπτωμάτων και διαταραχών που αποδίδονται κυρίως στον τρόπο που ο οργανισμός αποκρίνεται στη μόλυνση. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται αιματολογικές διαταραχές όλων των τύπων των κυττάρων του αίματος, ενώ συχνά οι επαγόμενες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις είναι απόρροια συνδυασμένων αποκρίσεων πολλαπλών κυτταρικών πληθυσμών. Όσο η πανδημία συνεχίζει να εκδηλώνεται, τόσο οι επιστημονικές έρευνες αποσαφηνίζουν νέους αιτιολογικούς παράγοντες και παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, με απώτερο στόχο την ανεύρεση αποτελεσματικών θεραπειών και θεραπευτικών σχημάτων που θα βοηθήσουν τόσο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, όσο και στην προφύλαξη από σοβαρή και κρίσιμη νόσηση.

Από τη στιγμή που ξεκίνησε να γράφεται η παρούσα διπλωματική μέχρι σήμερα (5/7/2022) έχουν προστεθεί στον κατάλογο των VOCs δύο ιδιαίτερα ανησυχητικές παραλλαγές του ιού, οι Omicron BA.4 και BA.5, ενώ αρκετές προηγούμενες παραλλαγές έχουν πλέον εξασθενήσει ή και εκλείψει [285]. Αυτές οι παραλλαγές δείχνουν αυξημένη αντίσταση στην ανοσολογική απόκριση του ξενιστή και θεωρείται ότι μπορούν να μολύνουν και να προκαλέσουν νόσο τόσο στα πλήρως εμβολιασμένα άτομα, όσο και σε άτομα που έχουν νοσήσει προγενέστερα από άλλες παραλλαγές Omicron. Τέτοια δεδομένα δείχνουν την ανάγκη εύρεσης περισσότερο αποτελεσματικών εμβολίων και αντι-ικών φαρμάκων σε συνδυασμό με τα μέτρα προφύλαξης και τον έγκαιρο μαζικό εμβολιασμό του παγκόσμιου πληθυσμού. Σε κάθε περίπτωση, η COVID-19 πιθανά αποτελεί τον πρόδρομο πολλών ακόμα πανδημιών και επιδημιών. Η σωστή και έγκαιρη προσέγγιση αυτής θα ανοίξει το δρόμο και θα παράσχει τα εφόδια για την αποτελεσματική αντιμετώπιση ενδεχόμενων μελλοντικών πανδημιών.

## Αναφορές

1. World Health Organization (WHO). Pneumonia of unknown cause – China. Available online: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/> (accessed on May 9, 2022).
2. Hu, B.; Guo, H.; Zhou, P.; Shi, Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 141–154, doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
3. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available online: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov> (accessed on May 18, 2022).
4. Chen, B.; Tian, E.-K.; He, B.; Tian, L.; Han, R.; Wang, S.; Xiang, Q.; Zhang, S.; El Arnaout, T.; Cheng, W. Overview of lethal human coronaviruses. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2020**, *5*, 89, doi:10.1038/s41392-020-0190-2.
5. Cherry, J.D. The chronology of the 2002-2003 SARS mini pandemic. *Paediatr. Respir. Rev.* **2004**, *5*, 262–269, doi:10.1016/j.prrv.2004.07.009.
6. Liu, D.X.; Liang, J.Q.; Fung, T.S. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Encycl. Virol.* **2021**, 428–440, doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.21501-X.
7. World Health Organization (WHO). WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China part. **2021**.
8. Xiao, X.; Newman, C.; Buesching, C.D.; Macdonald, D.W.; Zhou, Z.-M. Animal sales from Wuhan wet markets immediately prior to the COVID-19 pandemic. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 1–7.
9. Lytras, S.; Hughes, J.; Martin, D.; Swanepoel, P.; de Klerk, A.; Lourens, R.; Kosakovsky, S.L.; Xia, W.; Jiang, X.; Robertson, D.L. Exploring the natural origins of SARS-CoV-2 in the light of recombination. *Genome Biol. Evol.* **2022**, *14*, evac018.
10. Zhou, P.; Yang, X.L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **2020**, *579*, 270–273, doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
11. Fan, Y.; Zhao, K.; Shi, Z.-L.; Zhou, P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses* **2019**, *11*, doi:10.3390/v11030210.
12. Leroy, E.M.; Rouquet, P.; Formenty, P.; Souquiere, S.; Kilbourne, A.; Froment, J.-M.; Bermejo, M.; Smit, S.; Karesh, W.; Swanepoel, R. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. *Science (80-. )*. **2004**, *303*, 387–390.
13. Shereen, M.A.; Khan, S.; Kazmi, A.; Bashir, N.; Siddique, R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res.* **2020**, *24*, 91–98, doi:https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005.
14. Li, W.; Wong, S.-K.; Li, F.; Kuhn, J.H.; Huang, I.-C.; Choe, H.; Farzan, M. Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. *J. Virol.* **2006**, *80*, 4211–4219.
15. Lam, T.T.-Y.; Shum, M.H.-H.; Zhu, H.-C. Identification of 2019-nCoV related coronaviruses in Malayan pangolins in southern China. *Nature* **2020**.
16. Liu, P.; Jiang, J.-Z.; Wan, X.-F.; Hua, Y.; Li, L.; Zhou, J.; Wang, X.; Hou, F.; Chen, J.; Zou, J. Are pangolins the intermediate host of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2)? *PLoS Pathog.* **2020**, *16*, e1008421.
17. Boni, M.F.; Lemey, P.; Jiang, X.; Lam, T.T.-Y.; Perry, B.W.; Castoe, T.A.; Rambaut, A.; Robertson, D.L. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 1408–1417.
18. Zhou, H.; Ji, J.; Chen, X.; Bi, Y.; Li, J.; Wang, Q.; Hu, T.; Song, H.; Zhao, R.; Chen, Y. Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related

- viruses. *Cell* **2021**, *184*, 4380–4391.
19. Li, L.; Wang, J.; Ma, X.; Sun, X.; Li, J.; Yang, X.; Shi, W.; Duan, Z. A novel SARS-CoV-2 related coronavirus with complex recombination isolated from bats in Yunnan province, China. *Emerg. Microbes Infect.* **2021**, *10*, 1683–1690.
  20. Worldometer. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. Available online: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed on May 18, 2022).
  21. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Available online: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (accessed on May 18, 2022).
  22. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update on COVID-19 - 18 May 2022. Available online: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---18-may-2022> (accessed on May 21, 2022).
  23. Sanjuán, R.; Domingo-Calap, P. Mechanisms of viral mutation. *Cell. Mol. Life Sci.* **2016**, *73*, 4433–4448, doi:10.1007/s00018-016-2299-6.
  24. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 536–544, doi:10.1038/s41564-020-0695-z.
  25. Wu, A.; Peng, Y.; Huang, B.; Ding, X.; Wang, X.; Niu, P.; Meng, J.; Zhu, Z.; Zhang, Z.; Wang, J.; et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe* **2020**, *27*, 325–328, doi:10.1016/j.chom.2020.02.001.
  26. Geller, C.; Varbanov, M.; Duval, R.E. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antiseptic strategies. *Viruses* **2012**, *4*, 3044–3068, doi:10.3390/v4113044.
  27. Lu, R.; Zhao, X.; Li, J.; Niu, P.; Yang, B.; Wu, H.; Wang, W.; Song, H.; Huang, B.; Zhu, N.; et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* **2020**, *395*, 565–574, doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
  28. Al-Qaaneh, A.M.; Alshammari, T.; Aldahhan, R.; Aldossary, H.; Alkhalifah, Z.A.; Borgio, J.F. Genome composition and genetic characterization of SARS-CoV-2. *Saudi J. Biol. Sci.* **2021**, *28*, 1978–1989, doi:10.1016/j.sjbs.2020.12.053.
  29. Chen, Y.; Liu, Q.; Guo, D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 418–423, doi:10.1002/jmv.25681.
  30. Mousavizadeh, L.; Ghasemi, S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2021**, *54*, 159–163, doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.
  31. J Alsaadi, E.A.; Jones, I.M. Membrane binding proteins of coronaviruses. *Future Virol.* **2019**, *14*, 275–286, doi:10.2217/fvl-2018-0144.
  32. De Haan, C.A.M.; Kuo, L.; Masters, P.S.; Vennema, H.; Rottier, P.J.M. Coronavirus particle assembly: primary structure requirements of the membrane protein. *J. Virol.* **1998**, *72*, 6838–6850.
  33. Santos, I. de A.; Grosche, V.R.; Bergamini, F.R.G.; Sabino-Silva, R.; Jardim, A.C.G. Antivirals Against Coronaviruses: Candidate Drugs for SARS-CoV-2 Treatment? *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 1818, doi:10.3389/fmicb.2020.01818.
  34. Naqvi, A.A.T.; Fatima, K.; Mohammad, T.; Fatima, U.; Singh, I.K.; Singh, A.; Atif, S.M.; Hariprasad, G.; Hasan, G.M.; Hassan, M.I. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Molecular Basis Dis.* **2020**, *1866*, 165878.
  35. Banerjee, A.K.; Blanco, M.R.; Bruce, E.A.; Honson, D.D.; Chen, L.M.; Chow, A.; Bhat, P.; Ollikainen, N.; Quinodoz, S.A.; Loney, C. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and



- protein trafficking to suppress host defenses. *Cell* 2020.
36. Hardenbrook, N.J.; Zhang, P. A structural view of the SARS-CoV-2 virus and its assembly. *Curr. Opin. Virol.* **2022**, *52*, 123–134, doi:https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.011.
  37. Zhou, Z.; Huang, C.; Zhou, Z.; Huang, Z.; Su, L.; Kang, S.; Chen, X.; Chen, Q.; He, S.; Rong, X. Structural insight reveals SARS-CoV-2 ORF7a as an immunomodulating factor for human CD14+ monocytes. *iScience* **2021**, *24*, 102187.
  38. Flower, T.G.; Buffalo, C.Z.; Hooy, R.M.; Allaire, M.; Ren, X.; Hurley, J.H. Structure of SARS-CoV-2 ORF8, a rapidly evolving immune evasion protein. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2021**, *118*.
  39. Gao, X.; Zhu, K.; Qin, B.; Olieric, V.; Wang, M.; Cui, S. Crystal structure of SARS-CoV-2 Orf9b in complex with human TOM70 suggests unusual virus-host interactions. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1–9.
  40. Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **2020**.
  41. Chan, J.F.-W.; Yuan, S.; Kok, K.-H.; To, K.K.-W.; Chu, H.; Yang, J.; Xing, F.; Liu, J.; Yip, C.C.-Y.; Poon, R.W.-S. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* **2020**, *395*, 514–523.
  42. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**, *395*, 497–506, doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
  43. Lelieveld, J.; Helleis, F.; Borrmann, S.; Cheng, Y.; Drewnick, F.; Haug, G.; Klimach, T.; Sciare, J.; Su, H.; Pöschl, U. Model calculations of aerosol transmission and infection risk of COVID-19 in indoor environments. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 8114.
  44. Asadi, S.; Bouvier, N.; Wexler, A.S.; Ristenpart, W.D. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Sci. Technol.* 2020, *54*, 635–638.
  45. Cao, Y.; Shao, L.; Jones, T.; Oliveira, M.L.S.; Ge, S.; Feng, X.; Silva, L.F.O.; Bérubé, K. Multiple relationships between aerosol and COVID-19: A framework for global studies. *Gondwana Res.* **2021**, *93*, 243–251.
  46. Wu, Y.; Guo, C.; Tang, L.; Hong, Z.; Zhou, J.; Dong, X.; Yin, H.; Xiao, Q.; Tang, Y.; Qu, X. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *5*, 434–435.
  47. Xing, Y.-H.; Ni, W.; Wu, Q.; Li, W.-J.; Li, G.-J.; Wang, W.-D.; Tong, J.-N.; Song, X.-F.; Wong, G.W.-K.; Xing, Q.-S. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2020**, *53*, 473–480.
  48. Guo, M.; Tao, W.; Flavell, R.A.; Zhu, S. Potential intestinal infection and faecal–oral transmission of SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *18*, 269–283.
  49. van Doremalen, N.; Bushmaker, T.; Morris, D.H.; Holbrook, M.G.; Gamble, A.; Williamson, B.N.; Tamin, A.; Harcourt, J.L.; Thornburg, N.J.; Gerber, S.I.; et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* **2020**, *382*, 1564–1567, doi:10.1056/NEJMc2004973.
  50. Kotlyar, A.M.; Grechukhina, O.; Chen, A.; Popkhadze, S.; Grimshaw, A.; Tal, O.; Taylor, H.S.; Tal, R. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2021**, *224*, 35–53.
  51. Centeno-Tablante, E.; Medina-Rivera, M.; Finkelstein, J.L.; Rayco-Solon, P.; Garcia-Casal, M.N.; Rogers, L.; Ghezzi-Kopel, K.; Ridwan, P.; Peña-Rosas, J.P.; Mehta, S. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2021**, *1484*, 32–54.
  52. Hu, Q.; He, L.; Zhang, Y. Community Transmission via Indirect Media-To-Person Route: A

- Missing Link in the Rapid Spread of COVID-19. *Front. Public Heal.* **2021**, *9*, doi:10.3389/fpubh.2021.687937.
53. Han, J.; Zhang, X.; He, S.; Jia, P. Can the coronavirus disease be transmitted from food? A review of evidence, risks, policies and knowledge gaps. *Environ. Chem. Lett.* **2021**, *19*, 5–16.
  54. Fisher, D.; Reilly, A.; Zheng, A.K.E.; Cook, A.; Anderson, D. Seeding of outbreaks of COVID-19 by contaminated fresh and frozen food. *BioRxiv* **2021**, 2008–2020.
  55. Wan, Y.; Shang, J.; Graham, R.; Baric, R.S.; Li, F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* **2020**, *94*, doi:10.1128/JVI.00127-20.
  56. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Kruger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.H.; Nitsche, A.; et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **2020**, *181*, 271-280 e8, doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
  57. V'kovski, P.; Kratzel, A.; Steiner, S.; Stalder, H.; Thiel, V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 155–170.
  58. Sola, I.; Almazan, F.; Zúñiga, S.; Enjuanes, L. Continuous and discontinuous RNA synthesis in coronaviruses. *Annu. Rev. Virol.* **2015**, *2*, 265–288.
  59. Zhao, Y.; Zhao, Z.; Wang, Y.; Zhou, Y.; Ma, Y.; Zuo, W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *bioRxiv* **2020**, 2020.01.26.919985, doi:10.1101/2020.01.26.919985.
  60. Wang, K.; Chen, W.; Zhou, Y.-S.; Lian, J.-Q.; Zhang, Z.; Du, P.; Gong, L.; Zhang, Y.; Cui, H.-Y.; Geng, J.-J.; et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv* **2020**, 2020.03.14.988345, doi:10.1101/2020.03.14.988345.
  61. Zhang, H.; Kang, Z.; Gong, H.; Xu, D.; Wang, J.; Li, Z.; Cui, X.; Xiao, J.; Meng, T.; Zhou, W.; et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv* **2020**, 2020.01.30.927806, doi:10.1101/2020.01.30.927806.
  62. Zou, X.; Chen, K.; Zou, J.; Han, P.; Hao, J.; Han, Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front. Med.* **2020**, *14*, 185–192, doi:10.1007/s11684-020-0754-0.
  63. World Health Organization (WHO). Tracking SARS-CoV-2 variants Available online: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (accessed on Jun 3, 2022).
  64. Korber, B.; Fischer, W.M.; Gnanakaran, S.; Yoon, H.; Theiler, J.; Abfalterer, W.; Hengartner, N.; Giorgi, E.E.; Bhattacharya, T.; Foley, B.; et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* **2020**, *182*, 812-827.e19, doi:10.1016/j.cell.2020.06.043.
  65. Plante, J.A.; Liu, Y.; Liu, J.; Xia, H.; Johnson, B.A.; Lokugamage, K.G.; Zhang, X.; Muruato, A.E.; Zou, J.; Fontes-Garfias, C.R.; et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* **2021**, *592*, 116–121, doi:10.1038/s41586-020-2895-3.
  66. Zhou, B.; Thao, T.T.N.; Hoffmann, D.; Taddeo, A.; Ebert, N.; Labrousseau, F.; Pohlmann, A.; King, J.; Steiner, S.; Kelly, J.N.; et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature* **2021**, *592*, 122–127, doi:10.1038/s41586-021-03361-1.
  67. Klumpp-Thomas, C.; Kalish, H.; Hicks, J.; Mehalko, J.; Drew, M.; Memoli, M.J.; Hall, M.D.; Esposito, D.; Sadtler, K. Effect of D614G Spike Variant on Immunoglobulin G, M, or A Spike Seroassay Performance. *J. Infect. Dis.* **2021**, *223*, 802–804, doi:10.1093/infdis/jiaa743.
  68. Neal, H.; Barrett, C.; Edmonds, K.; Moncman, C.; Thompson, R.; Branttie, J.; Boggs, K.B.; Wu, C.-Y.; Leung, D.; Dutch, R. Effect of mutations in the SARS-CoV-2 spike protein on protein

- stability, cleavage, and cell-cell fusion function. *FASEB J.* **2021**, *35*.
69. Harvey, W.T.; Carabelli, A.M.; Jackson, B.; Gupta, R.K.; Thomson, E.C.; Harrison, E.M.; Ludden, C.; Reeve, R.; Rambaut, A.; Peacock, S.J. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 409–424.
  70. Planas, D.; Veyer, D.; Baidaliuk, A.; Staropoli, I.; Guivel-Benhassine, F.; Rajah, M.M.; Planchais, C.; Porrot, F.; Robillard, N.; Puech, J. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* **2021**, *596*, 276–280.
  71. Variant: 21K (Omicron) Available online: <https://covariants.org/variants/21K.Omicron> (accessed on Jun 3, 2022).
  72. Zhang, L.; Jackson, C.B.; Mou, H.; Ojha, A.; Peng, H.; Quinlan, B.D.; Rangarajan, E.S.; Pan, A.; Vanderheiden, A.; Suthar, M.S. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nat Commun* **11**: 6013 2020.
  73. Richard, M.; Kok, A.; de Meulder, D.; Bestebroer, T.M.; Lamers, M.M.; Okba, N.M.A.; Fentener van Vlissingen, M.; Rockx, B.; Haagmans, B.L.; Koopmans, M.P.G. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets. *Nat. Commun.* **11**, 3496 2020.
  74. Di Giacomo, S.; Mercatelli, D.; Rakhimov, A.; Giorgi, F.M. Preliminary report on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike mutation T478K. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 5638–5643.
  75. Tchesnokova, V.; Kulasekara, H.; Larson, L.; Bowers, V.; Rechkina, E.; Kisiela, D.; Sledneva, Y.; Choudhury, D.; Maslova, I.; Deng, K. Acquisition of the L452R mutation in the ACE2-binding interface of Spike protein triggers recent massive expansion of SARS-Cov-2 variants. *J. Clin. Microbiol.* **2021**, *59*, e00921-21.
  76. Dong, J.; Zost, S.J.; Greaney, A.J.; Starr, T.N.; Dingens, A.S.; Chen, E.C.; Chen, R.E.; Case, J.B.; Sutton, R.E.; Gilchuk, P. Genetic and structural basis for recognition of SARS-CoV-2 spike protein by a two-antibody cocktail. *BioRxiv* **2021**.
  77. Shah, M.; Woo, H.G. Omicron: A heavily mutated SARS-CoV-2 variant exhibits stronger binding to ACE2 and potently escape approved COVID-19 therapeutic antibodies. *bioRxiv* **2021**, 2021.12.04.471200, doi:10.1101/2021.12.04.471200.
  78. Thakur, S.; Sasi, S.; Pillai, S.G.; Nag, A.; Shukla, D.; Singhal, R.; Phalke, S.; Velu, G.S.K. SARS-CoV-2 Mutations and Their Impact on Diagnostics, Therapeutics and Vaccines. *Front. Med.* **2022**, *9*, doi:10.3389/fmed.2022.815389.
  79. Jansen, L.; Tegomoh, B.; Lange, K.; Showalter, K.; Figliomeni, J.; Abdalhamid, B.; Iwen, P.C.; Fauver, J.; Buss, B.; Donahue, M. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2021**, *70*, 1782–1784, doi:10.15585/mmwr.mm705152e3.
  80. Jin, Y.-H.; Cai, L.; Cheng, Z.-S.; Cheng, H.; Deng, T.; Fan, Y.-P.; Fang, C.; Huang, D.; Huang, L.-Q.; Huang, Q. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil. Med. Res.* **2020**, *7*, 1–23.
  81. Chen, N.; Zhou, M.; Dong, X.; Qu, J.; Gong, F.; Han, Y.; Qiu, Y.; Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **2020**, *395*, 507–513.
  82. Varatharaj, A.; Thomas, N.; Ellul, M.A.; Davies, N.W.S.; Pollak, T.A.; Tenorio, E.L.; Sultan, M.; Easton, A.; Breen, G.; Zandi, M. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *The Lancet Psychiatry* **2020**, *7*, 875–882.
  83. Xu, D.; Zhou, F.; Sun, W.; Chen, L.; Lan, L.; Li, H.; Xiao, F.; Li, Y.; Kolachalama, V.B.; Li, Y.; et al. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin. Infect. Dis. an*

- Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2021**, *73*, 68–75, doi:10.1093/cid/ciaa1085.
84. Hogan, C.A.; Stevens, B.A.; Sahoo, M.K.; Huang, C.; Garamani, N.; Gombar, S.; Yamamoto, F.; Murugesan, K.; Kurzer, J.; Zehnder, J.; et al. High Frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and Association With Severe Disease. *Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2021**, *72*, e291–e295, doi:10.1093/cid/ciaa1054.
  85. Wang, M.-Y.; Zhao, R.; Gao, L.-J.; Gao, X.-F.; Wang, D.-P.; Cao, J.-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2020**, *10*, doi:10.3389/fcimb.2020.587269.
  86. Alpdagtas, S.; Ilhan, E.; Uysal, E.; Sengor, M.; Ustundag, C.B.; Gunduz, O. Evaluation of current diagnostic methods for COVID-19. *APL Bioeng.* **2020**, *4*, 41506, doi:10.1063/5.0021554.
  87. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (accessed on Jun 8, 2022).
  88. Wang, M.; Cao, R.; Zhang, L.; Yang, X.; Liu, J.; Xu, M.; Shi, Z.; Hu, Z.; Zhong, W.; Xiao, G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* **2020**, *30*, 269–271.
  89. Vincent, M.J.; Bergeron, E.; Benjannet, S.; Erickson, B.R.; Rollin, P.E.; Ksiazek, T.G.; Seidah, N.G.; Nichol, S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* **2005**, *2*, 69, doi:10.1186/1743-422X-2-69.
  90. Andreani, J.; Le Bideau, M.; Duflot, I.; Jardot, P.; Rolland, C.; Boxberger, M.; Wurtz, N.; Rolain, J.-M.; Colson, P.; La Scola, B.; et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb. Pathog.* **2020**, *145*, 104228, doi:10.1016/j.micpath.2020.104228.
  91. Pan, H.; Peto, R.; Henao-Restrepo, A.-M.; Preziosi, M.-P.; Sathiyamoorthy, V.; Abdool Karim, Q.; Alejandria, M.M.; Hernández García, C.; Kieny, M.-P.; Malekzadeh, R.; et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 497–511, doi:10.1056/NEJMoa2023184.
  92. Kalil, A.C.; Mehta, A.K.; Patterson, T.F.; Erdmann, N.; Gomez, C.A.; Jain, M.K.; Wolfe, C.R.; Ruiz-Palacios, G.M.; Kline, S.; Regalado Pineda, J.; et al. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet. Respir. Med.* **2021**, *9*, 1365–1376, doi:10.1016/S2213-2600(21)00384-2.
  93. DiNicolantonio, J.J.; Barroso, J.; McCarty, M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Hear.* **2020**, *7*.
  94. Rocco, P.R.M.; Silva, P.L.; Cruz, F.F.; Melo-Junior, M.A.C.; Tierno, P.F.G.M.M.; Moura, M.A.; De Oliveira, L.F.G.; Lima, C.C.; Dos Santos, E.A.; Junior, W.F.; et al. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur. Respir. J.* **2021**, *58*, doi:10.1183/13993003.03725-2020.
  95. Shetty, A.K. Mesenchymal Stem Cell Infusion Shows Promise for Combating Coronavirus (COVID-19)- Induced Pneumonia. *Aging Dis.* **2020**, *11*, 462–464.
  96. Koirala, A.; Joo, Y.J.; Khatami, A.; Chiu, C.; Britton, P.N. Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatr. Respir. Rev.* **2020**, *35*, 43–49, doi:10.1016/j.prrv.2020.06.010.
  97. Dolgin, E. DOSING DECISIONS: COULD COVID VACCINES HAVE WORKED BETTER? *Nature* **2022**, *604*, 22–25.
  98. Shang, W.; Yang, Y.; Rao, Y.; Rao, X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *NPJ Vaccines* **2020**, *5*, 18, doi:10.1038/s41541-020-0170-0.
  99. Dhama, K.; Sharun, K.; Tiwari, R.; Dadar, M.; Malik, Y.S.; Singh, K.P.; Chaicumpa, W. COVID-

- 19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum. Vaccin. Immunother.* **2020**, *16*, 1232–1238, doi:10.1080/21645515.2020.1735227.
100. Robins, G.; Wosen, J. Scientists are struggling to quickly find a vaccine that can vanquish coronavirus. Available online: <https://www.sandiegouniontribune.com/news/science/story/2020-06-06/race-for-vaccine> (accessed on Jun 10, 2022).
  101. Fiolet, T.; Kherabi, Y.; MacDonald, C.-J.; Ghosn, J.; Peiffer-Smadja, N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2022**, *28*, 202–221, doi:10.1016/j.cmi.2021.10.005.
  102. UK National Health Service. Coronavirus (COVID-19) vaccines side effects and safety. Available online: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/safety-and-side-effects/> (accessed on Jun 10, 2022).
  103. Bacon, F. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J Mol Biol* **1965**, *12*, 88–118.
  104. Li, J.; Wang, J.P.; Ghiran, I.; Cerny, A.; Szalai, A.J.; Briles, D.E.; Finberg, R.W. Complement receptor 1 expression on mouse erythrocytes mediates clearance of *Streptococcus pneumoniae* by immune adherence. *Infect. Immun.* **2010**, *78*, 3129–3135, doi:10.1128/IAI.01263-09.
  105. Anderson, H.L.; Brodsky, I.E.; Mangalmurti, N.S. The Evolving Erythrocyte: Red Blood Cells as Modulators of Innate Immunity. *J. Immunol.* **2018**, *201*, 1343–1351, doi:10.4049/jimmunol.1800565.
  106. Bosman, G.J.C.G.M. Disturbed Red Blood Cell Structure and Function: An Exploration of the Role of Red Blood Cells in Neurodegeneration. *Front. Med.* **2018**, *5*, 198, doi:10.3389/fmed.2018.00198.
  107. Byrnes, J.R.; Wolberg, A.S. Red blood cells in thrombosis. *Blood* **2017**, *130*, 1795–1799, doi:10.1182/blood-2017-03-745349.
  108. Sorlie, P.D.; Garcia-Palmieri, M.R.; Costas, R.J.; Havlik, R.J. Hematocrit and risk of coronary heart disease: the Puerto Rico Health Program. *Am. Heart J.* **1981**, *101*, 456–461, doi:10.1016/0002-8703(81)90136-8.
  109. Braekkan, S.K.; Mathiesen, E.B.; Njølstad, I.; Wilsgaard, T.; Hansen, J.-B. Hematocrit and risk of venous thromboembolism in a general population. The Tromso study. *Haematologica* **2010**, *95*, 270–275, doi:10.3324/haematol.2009.008417.
  110. Verduzco, L.A.; Nathan, D.G. Sick cell disease and stroke. *Blood* **2009**, *114*, 5117–5125, doi:10.1182/blood-2009-05-220921.
  111. Devine, D. V.; Kinney, T.R.; Thomas, P.F.; Rosse, W.F.; Greenberg, C.S. Fragment D-dimer levels: an objective marker of vaso-occlusive crisis and other complications of sickle cell disease. *Blood* **1986**, *68*, 317–319.
  112. Cappellini, M.D.; Robbiolo, L.; Bottasso, B.M.; Coppola, R.; Fiorelli, G.; Mannucci, A.P. Venous thromboembolism and hypercoagulability in splenectomized patients with thalassaemia intermedia. *Br. J. Haematol.* **2000**, *111*, 467–473, doi:10.1046/j.1365-2141.2000.02376.x.
  113. Hill, A.; Kelly, R.J.; Hillmen, P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* **2013**, *121*, 4985–96; quiz 5105, doi:10.1182/blood-2012-09-311381.
  114. Holley, L.; Woodland, N.; Hung, W.T.; Cordatos, K.; Reuben, A. Influence of fibrinogen and haematocrit on erythrocyte sedimentation kinetics. *Biorheology* **1999**, *36*, 287–297.
  115. Baskurt, O.K.; Meiselman, H.J. Iatrogenic hyperviscosity and thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* **2012**, *38*, 854–864, doi:10.1055/s-0032-1325616.

116. Goel, M.S.; Diamond, S.L. Adhesion of normal erythrocytes at depressed venous shear rates to activated neutrophils, activated platelets, and fibrin polymerized from plasma. *Blood* **2002**, *100*, 3797–3803, doi:10.1182/blood-2002-03-0712.
117. Hermand, P.; Gane, P.; Huet, M.; Jallu, V.; Kaplan, C.; Sonneborn, H.H.; Cartron, J.-P.; Bailly, P. Red cell ICAM-4 is a novel ligand for platelet-activated alpha IIb beta 3 integrin. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 4892–4898, doi:10.1074/jbc.M211282200.
118. Bridges, D.J.; Bunn, J.; van Mourik, J.A.; Grau, G.; Preston, R.J.S.; Molyneux, M.; Combes, V.; O'Donnell, J.S.; de Laat, B.; Craig, A. Rapid activation of endothelial cells enables Plasmodium falciparum adhesion to platelet-decorated von Willebrand factor strings. *Blood* **2010**, *115*, 1472–1474, doi:10.1182/blood-2009-07-235150.
119. Rother, R.P.; Bell, L.; Hillmen, P.; Gladwin, M.T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* **2005**, *293*, 1653–1662, doi:10.1001/jama.293.13.1653.
120. Fogelson, A.L.; Neeves, K.B. Fluid Mechanics of Blood Clot Formation. *Annu. Rev. Fluid Mech.* **2015**, *47*, 377–403, doi:10.1146/annurev-fluid-010814-014513.
121. Walton, B.L.; Lehmann, M.; Skorzewski, T.; Holle, L.A.; Beckman, J.D.; Cribb, J.A.; Mooberry, M.J.; Wufsus, A.R.; Cooley, B.C.; Homeister, J.W.; et al. Elevated hematocrit enhances platelet accumulation following vascular injury. *Blood* **2017**, *129*, 2537–2546, doi:10.1182/blood-2016-10-746479.
122. Wang, W.; Diacovo, T.G.; Chen, J.; Freund, J.B.; King, M.R. Simulation of platelet, thrombus and erythrocyte hydrodynamic interactions in a 3D arteriole with in vivo comparison. *PLoS One* **2013**, *8*, e76949, doi:10.1371/journal.pone.0076949.
123. Reimers, R.C.; Suter, S.P.; Joist, J.H. Potentiation by red blood cells of shear-induced platelet aggregation: relative importance of chemical and physical mechanisms. *Blood* **1984**, *64*, 1200–1206.
124. Peyrou, V.; Lormeau, J.C.; Héroult, J.P.; Gaich, C.; Pflieger, A.M.; Herbert, J.M. Contribution of erythrocytes to thrombin generation in whole blood. *Thromb. Haemost.* **1999**, *81*, 400–406.
125. Østerud, B.; Unruh, D.; Olsen, J.O.; Kirchhofer, D.; Owens, A.P. 3rd; Bogdanov, V.Y. Procoagulant and proinflammatory effects of red blood cells on lipopolysaccharide-stimulated monocytes. *J. Thromb. Haemost.* **2015**, *13*, 1676–1682, doi:10.1111/jth.13041.
126. Aleman, M.M.; Byrnes, J.R.; Wang, J.-G.; Tran, R.; Lam, W.A.; Di Paola, J.; Mackman, N.; Degen, J.L.; Flick, M.J.; Wolberg, A.S. Factor XIII activity mediates red blood cell retention in venous thrombi. *J. Clin. Invest.* **2014**, *124*, 3590–3600, doi:10.1172/JCI75386.
127. Gersh, K.C.; Nagaswami, C.; Weisel, J.W. Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes. *Thromb. Haemost.* **2009**, *102*, 1169–1175, doi:10.1160/TH09-03-0199.
128. Cines, D.B.; Lebedeva, T.; Nagaswami, C.; Hayes, V.; Masefski, W.; Litvinov, R.I.; Rauova, L.; Lowery, T.J.; Weisel, J.W. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood* **2014**, *123*, 1596–1603, doi:10.1182/blood-2013-08-523860.
129. Cosic, I.; Cosic, D.; Loncarevic, I. RRM prediction of erythrocyte Band3 protein as alternative receptor for SARS-CoV-2 virus. *Appl. Sci.* **2020**, *10*, 4053.
130. Khawaja, U.A.; Shamsoddin, E.; Desideri, L.F.; Tovani-Palone, M.R. Infection of red blood cells by SARS-CoV-2: new evidence. *Einstein (São Paulo)* **2021**, *19*.
131. Thomas, T.; Stefanoni, D.; Dzieciatkowska, M.; Issaian, A.; Nemkov, T.; Hill, R.C.; Francis, R.O.; Hudson, K.E.; Buehler, P.W.; Zimring, J.C. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *J. Proteome Res.*

- 2020**, *19*, 4455–4469.
132. Bartolini, D.; Stabile, A.M.; Bastianelli, S.; Giustarini, D.; Pierucci, S.; Busti, C.; Vacca, C.; Gidari, A.; Francisci, D.; Castronari, R. SARS-CoV2 infection impairs the metabolism and redox function of cellular glutathione. *Redox Biol.* **2021**, *45*, 102041.
  133. Muhammad, Y.; Kani, Y.A.; Iliya, S.; Muhammad, J.B.; Binji, A.; El-Fulaty Ahmad, A.; Kabir, M.B.; Umar Bindawa, K.; Ahmed, A. Deficiency of antioxidants and increased oxidative stress in COVID-19 patients: A cross-sectional comparative study in Jigawa, Northwestern Nigeria. *SAGE open Med.* **2021**, *9*, 2050312121991246.
  134. Liu, W.; Hualan, L. COVID-19: Attacks the 1-Beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. ChemRxiv. Epub ahead of print 2020.
  135. Cavezzi, A.; Troiani, E.; Corrao, S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin. Pract.* **2020**, *10*, 1271, doi:10.4081/cp.2020.1271.
  136. Anai, M.; Akaike, K.; Iwagoe, H.; Akasaka, T.; Higuchi, T.; Miyazaki, A.; Naito, D.; Tajima, Y.; Takahashi, H.; Komatsu, T. Decrease in hemoglobin level predicts increased risk for severe respiratory failure in COVID-19 patients with pneumonia. *Respir. Investig.* **2021**, *59*, 187–193.
  137. Wang, D.; Hu, B.; Hu, C.; Zhu, F.; Liu, X.; Zhang, J.; Wang, B.; Xiang, H.; Cheng, Z.; Xiong, Y.; et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **2020**, doi:10.1001/jama.2020.1585.
  138. Scholkmann, F.; Restin, T.; Ferrari, M.; Quaresima, V. The role of methemoglobin and carboxyhemoglobin in COVID-19: a review. *J. Clin. Med.* **2020**, *10*, 50.
  139. Bouchla, A.; Kriebardis, A.G.; Georgatzakou, H.T.; Fortis, S.P.; Thomopoulos, T.P.; Lekakou, L.; Markakis, K.; Gkatzias, D.; Panagiotou, A.; Papageorgiou, E.G.; et al. Red Blood Cell Abnormalities as the Mirror of SARS-CoV-2 Disease Severity: A Pilot Study. *Front. Physiol.* **2022**, *12*, doi:10.3389/fphys.2021.825055.
  140. Lanser, L.; Burkert, F.R.; Bellmann-Weiler, R.; Schroll, A.; Wildner, S.; Fritsche, G.; Weiss, G. Dynamics in anemia development and dysregulation of iron homeostasis in hospitalized patients with COVID-19. *Metabolites* **2021**, *11*, 653.
  141. Zhao, K.; Huang, J.; Dai, D.; Feng, Y.; Liu, L.; Nie, S. Serum iron level as a potential predictor of coronavirus disease 2019 severity and mortality: a retrospective study. In Proceedings of the Open forum infectious diseases; Oxford University Press US, 2020; Vol. 7, p. ofaa250.
  142. Mancilha, E.M.B.; Oliveira, J.S.R. de SARS-CoV-2 association with hemoglobin and iron metabolism. *Rev. Assoc. Med. Bras.* **2021**, *67*, 1349–1352.
  143. Damiano, S.; Sozio, C.; La Rosa, G.; Santillo, M. NOX-dependent signaling dysregulation in severe COVID-19: clues to effective treatments. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2020**, *10*, 608435.
  144. Klok, F.A.; Kruip, M.; Van der Meer, N.J.M.; Arbous, M.S.; Gommers, D.; Kant, K.M.; Kaptein, F.H.J.; van Paassen, J.; Stals, M.A.M.; Huisman, M. V Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* **2020**, *191*, 145–147.
  145. Varga, Z.; Flammer, A.J.; Steiger, P.; Haberecker, M.; Andermatt, R.; Zinkernagel, A.S.; Mehra, M.R.; Schuepbach, R.A.; Ruschitzka, F.; Moch, H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* **2020**, *395*, 1417–1418.
  146. Polonikov, A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. *ACS Infect. Dis.* **2020**, *6*, 1558–1562.
  147. Renoux, C.; Fort, R.; Nader, E.; Boisson, C.; Joly, P.; Stauffer, E.; Robert, M.; Girard, S.; Cibiel, A.; Gauthier, A. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. *Br. J. Haematol.* **2021**, *192*, e108–e111.
  148. Mendonça, M.M.; da Cruz, K.R.; Pinheiro, D. da S.; Moraes, G.C.A.; Ferreira, P.M.; Ferreira-

- Neto, M.L.; da Silva, E.S.; Gonçalves, R.V.; Pedrino, G.R.; Fajemiroye, J.O.; et al. Dysregulation in erythrocyte dynamics caused by SARS-CoV-2 infection: possible role in shuffling the homeostatic puzzle during COVID-19. *Hematol. Transfus. Cell Ther.*, doi:10.1016/j.htct.2022.01.005.
149. Venter, C.; Bezuidenhout, J.A.; Laubscher, G.J.; Lourens, P.J.; Steenkamp, J.; Kell, D.B.; Pretorius, E. Erythrocyte, platelet, serum ferritin, and P-selectin pathophysiology implicated in severe hypercoagulation and vascular complications in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 8234.
  150. Griffith, O.W. Nitric oxide synthase properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol* **1995**, *57*, 707–736.
  151. Doğan, S.; Bal, T.; Çabalak, M.; Dikmen, N.; Yaqoobi, H.; Ozcan, O. Oxidative stress index can be a new marker related to disease severity in COVID-19. *Turkish J. Biochem.* **2021**, *46*, 349–357.
  152. Wilkerson, R.G.; Adler, J.D.; Shah, N.G.; Brown, R. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* **2020**, *38*, 2243-e5.
  153. Connors, J.M.; Levy, J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* **2020**, *135*, 2033–2040.
  154. Miesbach, W.; Makris, M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. *Clin. Appl. Thromb.* **2020**, *26*, 1076029620938149.
  155. Mahdi, A.; Collado, A.; Tengbom, J.; Jiao, T.; Wodaje, T.; Johansson, N.; Farnebo, F.; Färnert, A.; Yang, J.; Lundberg, J.O.; et al. Erythrocytes Induce Vascular Dysfunction in COVID-19. *JACC Basic to Transl. Sci.* **2022**, *7*, 193–204, doi:https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.12.003.
  156. Salvi, V.; Nguyen, H.O.; Sozio, F.; Schioppa, T.; Gaudenzi, C.; Laffranchi, M.; Scapini, P.; Passari, M.; Barbazza, I.; Tiberio, L.; et al. SARS-CoV-2-associated ssRNAs activate inflammation and immunity via TLR7/8. *JCI insight* **2021**, *6*, doi:10.1172/jci.insight.150542.
  157. Schultze, J.L.; Aschenbrenner, A.C. COVID-19 and the human innate immune system. *Cell* **2021**, *184*, 1671–1692, doi:10.1016/j.cell.2021.02.029.
  158. Lempp, F.A.; Soriaga, L.B.; Montiel-Ruiz, M.; Benigni, F.; Noack, J.; Park, Y.-J.; Bianchi, S.; Walls, A.C.; Bowen, J.E.; Zhou, J.; et al. Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies. *Nature* **2021**, *598*, 342–347, doi:10.1038/s41586-021-03925-1.
  159. Muus, C.; Luecken, M.D.; Eraslan, G.; Sikkema, L.; Waghray, A.; Heimberg, G.; Kobayashi, Y.; Vaishnav, E.D.; Subramanian, A.; Smillie, C.; et al. Single-cell meta-analysis of SARS-CoV-2 entry genes across tissues and demographics. *Nat. Med.* **2021**, *27*, 546–559, doi:10.1038/s41591-020-01227-z.
  160. Grant, R.A.; Morales-Nebreda, L.; Markov, N.S.; Swaminathan, S.; Querrey, M.; Guzman, E.R.; Abbott, D.A.; Donnelly, H.K.; Donayre, A.; Goldberg, I.A.; et al. Circuits between infected macrophages and T cells in SARS-CoV-2 pneumonia. *Nature* **2021**, *590*, 635–641, doi:10.1038/s41586-020-03148-w.
  161. Schulte-Schrepping, J.; Reusch, N.; Paclik, D.; Baßler, K.; Schlickeiser, S.; Zhang, B.; Krämer, B.; Krammer, T.; Brumhard, S.; Bonaguro, L. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cell* **2020**, *182*, 1419–1440.
  162. Wendisch, D.; Dietrich, O.; Mari, T.; von Stillfried, S.; Ibarra, I.L.; Mittermaier, M.; Mache, C.; Chua, R.L.; Knoll, R.; Timm, S.; et al. SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis. *Cell* **2021**, *184*, 6243–6261.e27, doi:10.1016/j.cell.2021.11.033.
  163. Stravalaci, M.; Pagani, I.; Paraboschi, E.M.; Pedotti, M.; Doni, A.; Scavello, F.; Mapelli, S.N.; Sironi, M.; Perucchini, C.; Varani, L.; et al. Recognition and inhibition of SARS-CoV-2 by humoral innate immunity pattern recognition molecules. *Nat. Immunol.* **2022**, *23*, 275–286,



- doi:10.1038/s41590-021-01114-w.
164. Risitano, A.M.; Mastellos, D.C.; Huber-Lang, M.; Yancopoulou, D.; Garlanda, C.; Ciceri, F.; Lambris, J.D. Complement as a target in COVID-19? *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 343–344, doi:10.1038/s41577-020-0320-7.
  165. Agrati, C.; Sacchi, A.; Bordoni, V.; Cimini, E.; Notari, S.; Grassi, G.; Casetti, R.; Tartaglia, E.; Lalle, E.; D’Abramo, A.; et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells in patients with severe coronavirus disease (COVID-19). *Cell Death Differ.* **2020**, *27*, 3196–3207, doi:10.1038/s41418-020-0572-6.
  166. Long, Q.-X.; Liu, B.-Z.; Deng, H.-J.; Wu, G.-C.; Deng, K.; Chen, Y.-K.; Liao, P.; Qiu, J.-F.; Lin, Y.; Cai, X.-F. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 845–848.
  167. Nakano, Y.; Kurano, M.; Morita, Y.; Shimura, T.; Yokoyama, R.; Qian, C.; Xia, F.; He, F.; Kishi, Y.; Okada, J. Time course of the sensitivity and specificity of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG antibodies for symptomatic COVID-19 in Japan. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 1–10.
  168. Sterlin, D.; Mathian, A.; Miyara, M.; Mohr, A.; Anna, F.; Claër, L.; Quentric, P.; Fadlallah, J.; Devilliers, H.; Ghillani, P.; et al. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Sci. Transl. Med.* **2021**, *13*, doi:10.1126/scitranslmed.abd2223.
  169. Del Valle, D.M.; Kim-Schulze, S.; Huang, H.-H.; Beckmann, N.D.; Nirenberg, S.; Wang, B.; Lavin, Y.; Swartz, T.H.; Madduri, D.; Stock, A. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* **2020**, *26*, 1636–1643.
  170. Li, Q.; Wang, Y.; Sun, Q.; Knopf, J.; Herrmann, M.; Lin, L.; Jiang, J.; Shao, C.; Li, P.; He, X.; et al. Immune response in COVID-19: what is next? *Cell Death Differ.* **2022**, *29*, 1107–1122, doi:10.1038/s41418-022-01015-x.
  171. Acharya, D.; Liu, G.; Gack, M.U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 397–398, doi:10.1038/s41577-020-0346-x.
  172. Satarker, S.; Tom, A.A.; Shaji, R.A.; Alosious, A.; Luvis, M.; Nampoothiri, M. JAK-STAT pathway inhibition and their implications in COVID-19 therapy. *Postgrad. Med.* **2021**, *133*, 489–507.
  173. Gustine, J.N.; Jones, D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am. J. Pathol.* **2021**, *191*, 4–17.
  174. Veras, F.P.; Pontelli, M.C.; Silva, C.M.; Toller-Kawahisa, J.E.; de Lima, M.; Nascimento, D.C.; Schneider, A.H.; Caetité, D.; Tavares, L.A.; Paiva, I.M.; et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology SARS-CoV-2 directly triggers ACE-dependent NETs. *J. Exp. Med.* **2020**, *217*, e20201129, doi:10.1084/jem.20201129.
  175. Merad, M.; Martin, J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 355–362, doi:10.1038/s41577-020-0331-4.
  176. Schauer, C.; Janko, C.; Munoz, L.E.; Zhao, Y.; Kienhöfer, D.; Frey, B.; Lell, M.; Manger, B.; Rech, J.; Naschberger, E.; et al. Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat. Med.* **2014**, *20*, 511–517, doi:10.1038/nm.3547.
  177. Knopf, J.; Leppkes, M.; Schett, G.; Herrmann, M.; Muñoz, L.E. Aggregated NETs Sequester and Detoxify Extracellular Histones. *Front. Immunol.* **2019**, *10*, 2176, doi:10.3389/fimmu.2019.02176.
  178. Perico, L.; Benigni, A.; Casiraghi, F.; Ng, L.F.P.; Renia, L.; Remuzzi, G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat. Rev. Nephrol.* **2021**, *17*, 46–64.
  179. Zakeri, A.; Jadhav, A.P.; Sullenger, B.A.; Nimjee, S.M. Ischemic stroke in COVID-19-positive

- patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *J. Neurointerv. Surg.* **2021**, *13*, 202 LP – 206, doi:10.1136/neurintsurg-2020-016794.
180. Magro, C.; Mulvey, J.J.; Berlin, D.; Nuovo, G.; Salvatore, S.; Harp, J.; Baxter-Stoltzfus, A.; Laurence, J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl. Res.* **2020**, *220*, 1–13.
  181. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062, doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
  182. Zuo, Y.; Yalavarthi, S.; Shi, H.; Gockman, K.; Zuo, M.; Madison, J.A.; Blair, C.; Weber, A.; Barnes, B.J.; Egeblad, M.; et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* **2020**, *5*, doi:10.1172/jci.insight.138999.
  183. Middleton, E.A.; He, X.-Y.; Denorme, F.; Campbell, R.A.; Ng, D.; Salvatore, S.P.; Mostyka, M.; Baxter-Stoltzfus, A.; Borczuk, A.C.; Loda, M.; et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* **2020**, *136*, 1169–1179, doi:10.1182/blood.2020007008.
  184. Arcanjo, A.; Logullo, J.; Menezes, C.C.B.; de Souza Carvalho Giangiarulo, T.C.; Dos Reis, M.C.; de Castro, G.M.M.; da Silva Fontes, Y.; Todeschini, A.R.; Freire-de-Lima, L.; Decoté-Ricardo, D.; et al. The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19). *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 19630, doi:10.1038/s41598-020-76781-0.
  185. Skendros, P.; Mitsios, A.; Chrysanthopoulou, A.; Mastellos, D.C.; Metallidis, S.; Rafailidis, P.; Ntinopoulou, M.; Sertaridou, E.; Tsironidou, V.; Tsigalou, C.; et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* **2020**, *130*, 6151–6157, doi:10.1172/JCI141374.
  186. Petite, E.; Falcinelli, E.; Paliani, U.; Cesari, E.; Vaudo, G.; Sebastiano, M.; Cerotto, V.; Guglielmini, G.; Gori, F.; Malvestiti, M.; et al. Association of Neutrophil Activation, More Than Platelet Activation, With Thrombotic Complications in Coronavirus Disease 2019. *J. Infect. Dis.* **2021**, *223*, 933–944, doi:10.1093/infdis/jiaa756.
  187. Fu, J.; Kong, J.; Wang, W.; Wu, M.; Yao, L.; Wang, Z.; Jin, J.; Wu, D.; Yu, X. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb. Res.* **2020**, *192*, 3–8.
  188. Barnes, B.J.; Adrover, J.M.; Baxter-Stoltzfus, A.; Borczuk, A.; Cools-Lartigue, J.; Crawford, J.M.; Daßler-Plenker, J.; Guerci, P.; Huynh, C.; Knight, J.S. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* **2020**, *217*.
  189. Laforge, M.; Elbim, C.; Frère, C.; Hémadi, M.; Massaad, C.; Nuss, P.; Benoliel, J.-J.; Becker, C. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 515–516, doi:10.1038/s41577-020-0407-1.
  190. De Oliveira, S.; Rosowski, E.E.; Huttenlocher, A. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse. *Nat. Rev. Immunol.* **2016**, *16*, 378–391.
  191. Darbousset, R.; Thomas, G.M.; Mezouar, S.; Frere, C.; Bonier, R.; Mackman, N.; Renné, T.; Dignat-George, F.; Dubois, C.; Panicot-Dubois, L. Tissue factor–positive neutrophils bind to injured endothelial wall and initiate thrombus formation. *Blood, J. Am. Soc. Hematol.* **2012**, *120*, 2133–2143.
  192. Wiersinga, W.J.; Rhodes, A.; Cheng, A.C.; Peacock, S.J.; Prescott, H.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review.

- Jama* **2020**, *324*, 782–793.
193. Bellesi, S.; Metafuni, E.; Hohaus, S.; Maiolo, E.; Marchionni, F.; D’Innocenzo, S.; La Sorda, M.; Ferraironi, M.; Ramundo, F.; Fantoni, M.; et al. Increased CD95 (Fas) and PD-1 expression in peripheral blood T lymphocytes in COVID-19 patients. *Br. J. Haematol.* **2020**, *191*, 207–211, doi:10.1111/bjh.17034.
  194. André, S.; Picard, M.; Cezar, R.; Roux-Dalvai, F.; Alleaume-Butaux, A.; Soundaramourty, C.; Cruz, A.S.; Mendes-Frias, A.; Gotti, C.; Leclercq, M.; et al. T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease. *Cell Death Differ.* **2022**, 1–14, doi:10.1038/s41418-022-00936-x.
  195. Su, Y.; Huang, H.; Luo, T.; Zheng, Y.; Fan, J.; Ren, H.; Tang, M.; Niu, Z.; Wang, C.; Wang, Y. Cell-in-cell structure mediates in-cell killing suppressed by CD44. *Cell Discov.* **2022**, *8*, 1–18.
  196. Zhang, Z.; Zheng, Y.; Niu, Z.; Zhang, B.; Wang, C.; Yao, X.; Peng, H.; Franca, D.N.; Wang, Y.; Zhu, Y.; et al. SARS-CoV-2 spike protein dictates syncytium-mediated lymphocyte elimination. *Cell Death Differ.* **2021**, *28*, 2765–2777, doi:10.1038/s41418-021-00782-3.
  197. Ma, H.; Zhu, Z.; Lin, H.; Wang, S.; Zhang, P.; Li, Y.; Li, L.; Wang, J.; Zhao, Y.; Han, J. Pyroptosis of syncytia formed by fusion of SARS-CoV-2 spike and ACE2-expressing cells. *Cell Discov.* **2021**, *7*, 1–4.
  198. Kellner, M.; Noonepalle, S.; Lu, Q.; Srivastava, A.; Zemskov, E.; Black, S.M. ROS Signaling in the Pathogenesis of Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Adv. Exp. Med. Biol.* **2017**, *967*, 105–137, doi:10.1007/978-3-319-63245-2\_8.
  199. Tan, M.; Liu, Y.; Zhou, R.; Deng, X.; Li, F.; Liang, K.; Shi, Y. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology* **2020**, *160*, 261–268, doi:10.1111/imm.13223.
  200. Mazzoni, A.; Salvati, L.; Maggi, L.; Capone, M.; Vanni, A.; Spinicci, M.; Mencarini, J.; Caporale, R.; Peruzzi, B.; Antonelli, A.; et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J. Clin. Invest.* **2020**, *130*, 4694–4703, doi:10.1172/JCI138554.
  201. Sacco, K.; Castagnoli, R.; Vakkilainen, S.; Liu, C.; Delmonte, O.M.; Oguz, C.; Kaplan, I.M.; Alehashemi, S.; Burbelo, P.D.; Bhuyan, F.; et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nat. Med.* **2022**, *28*, 1050–1062, doi:10.1038/s41591-022-01724-3.
  202. Channappanavar, R.; Fehr, A.R.; Vijay, R.; Mack, M.; Zhao, J.; Meyerholz, D.K.; Perlman, S. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe* **2016**, *19*, 181–193, doi:10.1016/j.chom.2016.01.007.
  203. Diao, B.; Wang, C.; Tan, Y.; Chen, X.; Liu, Y.; Ning, L.; Chen, L.; Li, M.; Liu, Y.; Wang, G.; et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* **2020**, *11*, doi:10.3389/fimmu.2020.00827.
  204. Pedersen, S.F.; Ho, Y.-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* **2020**, *130*, 2202–2205, doi:10.1172/JCI137647.
  205. Chen, G.; Wu, D.; Guo, W.; Cao, Y.; Huang, D.; Wang, H.; Wang, T.; Zhang, X.; Chen, H.; Yu, H.; et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* **2020**, *130*, 2620–2629, doi:10.1172/JCI137244.
  206. Periyah, M.H.; Halim, A.S.; Mat Saad, A.Z. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int. J. Hematol. stem cell Res.* **2017**, *11*, 319–327.
  207. Moake, J.L. Overview of hemostasis. The merck manual professional edition. 2013. Available online: <http://www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/hemostasis/overview-of-hemostasis>. (accessed on Jun 26, 2022).
  208. Terpos, E.; Ntanas-Stathopoulos, I.; Elalamy, I.; Kastritis, E.; Sergentanis, T.N.; Politou, M.; Psaltopoulou, T.; Gerotziafas, G.; Dimopoulos, M.A. Hematological findings and

- complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* **2020**, *95*, 834–847, doi:10.1002/ajh.25829.
209. Liu, Y.; Sun, W.; Guo, Y.; Chen, L.; Zhang, L.; Zhao, S.; Long, D.; Yu, L. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets* **2020**, *31*, 490–496, doi:10.1080/09537104.2020.1754383.
  210. Rapkiewicz, A. V.; Mai, X.; Carsons, S.E.; Pittaluga, S.; Kleiner, D.E.; Berger, J.S.; Thomas, S.; Adler, N.M.; Charytan, D.M.; Gasmi, B.; et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine* **2020**, *24*, 100434, doi:https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100434.
  211. Thomas, J.; Kostousov, V.; Teruya, J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin. Thromb. Hemost.* **2018**, *44*, 20–29, doi:10.1055/s-0037-1606179.
  212. Asakura, H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J. intensive care* **2014**, *2*, 20, doi:10.1186/2052-0492-2-20.
  213. Grobler, C.; Maphumulo, S.C.; Grobelaar, L.M.; Bredenkamp, J.C.; Laubscher, G.J.; Lourens, P.J.; Steenkamp, J.; Kell, D.B.; Pretorius, E. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, doi:10.3390/ijms21145168.
  214. Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 844–847, doi:10.1111/jth.14768.
  215. Gabrielli, M.; Lamendola, P.; Esperide, A.; Valletta, F.; Franceschi, F. COVID-19 and thrombotic complications: Pulmonary thrombosis rather than embolism? *Thromb. Res.* **2020**, *193*, 98.
  216. Klok, F.A.; Kruip, M.J.H.A.; van der Meer, N.J.M.; Arbous, M.S.; Gommers, D.; Kant, K.M.; Kaptein, F.H.J.; van Paassen, J.; Stals, M.A.M.; Huisman, M. V; et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb. Res.* **2020**, *191*, 148–150, doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041.
  217. Fox, S.E.; Akmatbekov, A.; Harbert, J.L.; Li, G.; Quincy Brown, J.; Vander Heide, R.S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet. Respir. Med.* **2020**, *8*, 681–686, doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
  218. Lax, S.F.; Skok, K.; Zechner, P.; Kessler, H.H.; Kaufmann, N.; Koelblinger, C.; Vander, K.; Bargfrieder, U.; Trauner, M. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann. Intern. Med.* **2020**, *173*, 350–361, doi:10.7326/M20-2566.
  219. Fraissé, M.; Logre, E.; Pajot, O.; Mentec, H.; Plantefève, G.; Contou, D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit. Care* **2020**, *24*, 275.
  220. Fitzgerald, J.R.; Foster, T.J.; Cox, D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat. Rev. Microbiol.* **2006**, *4*, 445–457, doi:10.1038/nrmicro1425.
  221. Xu, P.; Zhou, Q.; Xu, J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol.* **2020**, *99*, 1205–1208, doi:10.1007/s00277-020-04019-0.
  222. Ulrich, H.; Pillat, M.M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem cell Rev. reports* **2020**, *16*, 434–440, doi:10.1007/s12015-020-09976-7.
  223. Thachil, J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2071–2072.

224. Yang, X.; Yang, Q.; Wang, Y.; Wu, Y.; Xu, J.; Yu, Y.; Shang, Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1469–1472, doi:10.1111/jth.14848.
225. Manne, B.K.; Denorme, F.; Middleton, E.A.; Portier, I.; Rowley, J.W.; Stubben, C.; Petrey, A.C.; Tolley, N.D.; Guo, L.; Cody, M.; et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* **2020**, *136*, 1317–1329, doi:10.1182/blood.2020007214.
226. Ahmed, S.; Zimba, O.; Gasparyan, A.Y. Thrombosis in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin. Rheumatol.* **2020**, *39*, 2529–2543, doi:10.1007/s10067-020-05275-1.
227. Sriram, K.; Insel, P.A. Proteinase-activated receptor 1: A target for repurposing in the treatment of COVID-19? *Br. J. Pharmacol.* **2020**, *177*, 4971–4974, doi:10.1111/bph.15194.
228. Gragnano, F.; Sperlongano, S.; Golia, E.; Natale, F.; Bianchi, R.; Crisci, M.; Fimiani, F.; Pariggiano, I.; Diana, V.; Carbone, A.; et al. The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy. *Mediators Inflamm.* **2017**, *2017*, 5620314, doi:10.1155/2017/5620314.
229. Buchtele, N.; Schwameis, M.; Gilbert, J.C.; Schörghofer, C.; Jilma, B. Targeting von Willebrand Factor in Ischaemic Stroke: Focus on Clinical Evidence. *Thromb Haemost* **2018**, *118*, 959–978.
230. Lazzari, M.A.; Sanchez-Luceros, A.; Woods, A.I.; Alberto, M.F.; Meschengieser, S.S. Von Willebrand factor (VWF) as a risk factor for bleeding and thrombosis. *Hematology* **2012**, *17*, s150–s152, doi:10.1179/102453312X13336169156618.
231. Hanff, T.C.; Mohareb, A.M.; Giri, J.; Cohen, J.B.; Chirinos, J.A. Thrombosis in COVID-19. *Am. J. Hematol.* **2020**, *95*, 1578–1589, doi:10.1002/ajh.25982.
232. Senchenkova, E.Y.; Russell, J.; Almeida-Paula, L.D.; Harding, J.W.; Granger, D.N. Angiotensin II-mediated microvascular thrombosis. *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)* **2010**, *56*, 1089–1095, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158220.
233. Liu, Y.; Yang, Y.; Zhang, C.; Huang, F.; Wang, F.; Yuan, J.; Wang, Z.; Li, J.; Li, J.; Feng, C.; et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* **2020**, *63*, 364–374, doi:10.1007/s11427-020-1643-8.
234. Nadar, S.; Lip, Y.H.G. The Prothrombotic State in Hypertension and the Effects of Antihypertensive Treatment. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 1715–1732.
235. Brown, N.J.; Vaughan, D.E. Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv. Intern. Med.* **2000**, *45*, 419–429.
236. Gromotowicz-Poplawska, A.; Stankiewicz, A.; Kramkowski, K.; Gradzka, A.; Wojewodzka-Zelezniakowicz, M.; Dzieciol, J.; Szemraj, J.; Chabielska, E. The acute prothrombotic effect of aldosterone in rats is partially mediated via angiotensin II receptor type 1. *Thromb. Res.* **2016**, *138*, 114–120, doi:10.1016/j.thromres.2015.12.008.
237. Sun, T.; Ghosh, A.K.; Eren, M.; Miyata, T.; Vaughan, D.E. PAI-1 contributes to homocysteine-induced cellular senescence. *Cell. Signal.* **2019**, *64*, 109394, doi:10.1016/j.cellsig.2019.109394.
238. Keller, T.T.; van der Sluijs, K.F.; de Kruif, M.D.; Gerdes, V.E.A.; Meijers, J.C.M.; Florquin, S.; van der Poll, T.; van Gorp, E.C.M.; Brandjes, D.P.M.; Büller, H.R.; et al. Effects on coagulation and fibrinolysis induced by influenza in mice with a reduced capacity to generate activated protein C and a deficiency in plasminogen activator inhibitor type 1. *Circ. Res.* **2006**, *99*, 1261–1269, doi:10.1161/01.RES.0000250834.29108.1a.
239. Bouwman, J.J.M.; Diepersloot, R.J.A.; Visseren, F.L.J. Intracellular infections enhance interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor 1 production by cocultivated human adipocytes and THP-1 monocytes. *Clin. Vaccine Immunol.* **2009**, *16*, 1222–1227,

- doi:10.1128/CVI.00166-09.
240. Zhao, X.; Nicholls, J.M.; Chen, Y.-G. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor-beta signaling. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 3272–3280, doi:10.1074/jbc.M708033200.
  241. Harzallah, I.; Debliquis, A.; Drénou, B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2064–2065.
  242. Bowles, L.; Platton, S.; Yartey, N.; Dave, M.; Lee, K.; Hart, D.P.; MacDonald, V.; Green, L.; Sivapalaratnam, S.; Pasi, K.J.; et al. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *383*, 288–290.
  243. Liao, D.; Zhou, F.; Luo, L.; Xu, M.; Wang, H.; Xia, J.; Gao, Y.; Cai, L.; Wang, Z.; Yin, P.; et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet. Haematol.* **2020**, *7*, e671–e678, doi:10.1016/S2352-3026(20)30217-9.
  244. Asakura, H.; Ogawa, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int. J. Hematol.* **2021**, *113*, 45–57, doi:10.1007/s12185-020-03029-y.
  245. Lee, E.; Kim, M.; Jeon, K.; Lee, J.; Lee, J.-S.; Kim, H.-S.; Kang, H.J.; Lee, Y.K. Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, and Platelet Count, in Connection with Immune Thrombocytopenic Purpura and Essential Thrombocytopenia. *Lab. Med.* **2019**, *50*, 279–285, doi:10.1093/labmed/lmy082.
  246. Yuan, X.; Huang, W.; Ye, B.; Chen, C.; Huang, R.; Wu, F.; Wei, Q.; Zhang, W.; Hu, J. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. *Int. J. Hematol.* **2020**, *112*, 553–559, doi:10.1007/s12185-020-02930-w.
  247. Panigada, M.; Bottino, N.; Tagliabue, P.; Grasselli, G.; Novembrino, C.; Chantarangkul, V.; Pesenti, A.; Peyvandi, F.; Tripodi, A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1738–1742, doi:10.1111/jth.14850.
  248. Giamarellos-Bourboulis, E.J.; Netea, M.G.; Rovina, N.; Akinosoglou, K.; Antoniadou, A.; Antonakos, N.; Damoraki, G.; Gkavogianni, T.; Adami, M.-E.; Katsaounou, P.; et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe* **2020**, *27*, 992-1000.e3, doi:10.1016/j.chom.2020.04.009.
  249. Ranucci, M.; Ballotta, A.; Di Dedda, U.; Baryshnikova, E.; Dei Poli, M.; Resta, M.; Falco, M.; Albano, G.; Menicanti, L. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1747–1751, doi:10.1111/jth.14854.
  250. Jiang, L.; Tang, K.; Levin, M.; Irfan, O.; Morris, S.K.; Wilson, K.; Klein, J.D.; Bhutta, Z.A. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet. Infect. Dis.* **2020**, *20*, e276–e288, doi:10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
  251. Whittaker, E.; Bamford, A.; Kenny, J.; Kaforou, M.; Jones, C.E.; Shah, P.; Ramnarayan, P.; Fraise, A.; Miller, O.; Davies, P.; et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* **2020**, *324*, 259–269, doi:10.1001/jama.2020.10369.
  252. Del Borrello, G.; Giraud, I.; Bondone, C.; Denina, M.; Garazzino, S.; Linari, C.; Mignone, F.; Pruccoli, G.; Scolfaro, C.; Spadea, M.; et al. SARS-COV-2-associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. *J. Thromb. Haemost.* **2021**, *19*, 522–530, doi:10.1111/jth.15216.
  253. Raffini, L.; Huang, Y.-S.; Witmer, C.; Feudtner, C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children’s hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* **2009**, *124*, 1001–1008, doi:10.1542/peds.2009-0768.

254. Lin, K.Y.; Kerur, B.; Witmer, C.M.; Beslow, L.A.; Licht, D.J.; Ichord, R.N.; Kaufman, B.D. Thrombotic events in critically ill children with myocarditis. *Cardiol. Young* **2014**, *24*, 840–847, doi:10.1017/S1047951113001145.
255. Talasz, A.H.; Sadeghipour, P.; Kakavand, H.; Aghakouchakzadeh, M.; Kordzadeh-Kermani, E.; Van Tassel, B.W.; Gheymati, A.; Ariannejad, H.; Hosseini, S.H.; Jamalkhani, S.; et al. Recent Randomized Trials of Antithrombotic Therapy for Patients With COVID-19: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2021**, *77*, 1903–1921, doi:10.1016/j.jacc.2021.02.035.
256. Ortega-Paz, L.; Capodanno, D.; Montalescot, G.; Angiolillo, D.J. Coronavirus Disease 2019-Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J. Am. Heart Assoc.* **2021**, *10*, e019650, doi:10.1161/JAHA.120.019650.
257. Poterucha, T.J.; Libby, P.; Goldhaber, S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb. Haemost.* **2017**, *117*, 437–444, doi:10.1160/TH16-08-0620.
258. Liu, J.; Li, J.; Arnold, K.; Pawlinski, R.; Key, N.S. Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* **2020**, *4*, 518–523, doi:10.1002/rth2.12353.
259. Desilles, J.P.; Gregoire, C.; Le Cossec, C.; Lambert, J.; Mophawe, O.; Losser, M.R.; Lambiotte, F.; Le Tacon, S.; Cantier, M.; Engrand, N.; et al. Efficacy and safety of aerosolized intra-tracheal dornase alfa administration in patients with SARS-CoV-2-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **2020**, *21*, 548.
260. Adrover, J.M.; Carrau, L.; Daßler-Plenker, J.; Bram, Y.; Chandar, V.; Houghton, S.; Redmond, D.; Merrill, J.R.; Shevik, M.; tenOever, B.R.; et al. Disulfiram inhibits neutrophil extracellular trap formation and protects rodents from acute lung injury and SARS-CoV-2 infection. *JCI insight* **2022**, *7*, doi:10.1172/jci.insight.157342.
261. Elliott, W.J.; Guda, M.R.; Asuthkar, S.; Teluguakula, N.; Prasad, D.V.R.; Tsung, A.J.; Velpula, K.K. PAD Inhibitors as a Potential Treatment for SARS-CoV-2 Immunothrombosis. *Biomedicines* **2021**, *9*, doi:10.3390/biomedicines9121867.
262. Gu, S.X.; Tyagi, T.; Jain, K.; Gu, V.W.; Lee, S.H.; Hwa, J.M.; Kwan, J.M.; Krause, D.S.; Lee, A.I.; Halene, S.; et al. Thrombocytopeny and endotheliopathy: crucial contributors to COVID-19 thromboinflammation. *Nat. Rev. Cardiol.* **2021**, *18*, 194–209, doi:10.1038/s41569-020-00469-1.
263. Overhoff-Freundlieb, B.; Freudl, R. Suppression of an Escherichia coli secA mutant by a gene cloned from Staphylococcus carnosus. *FEMS Microbiol. Lett.* **1991**, *84*, 143–149, doi:10.1111/j.1574-6968.1991.tb04587.x.
264. Pompilio, G.; Integlia, D.; Raffetto, J.; Palareti, G. Comparative efficacy and safety of sulodexide and other extended anticoagulation treatments for prevention of recurrent venous thromboembolism: a Bayesian network meta-analysis. *TH open* **2020**, *4*, e80–e93.
265. Yamakawa, K.; Levy, J.H.; Iba, T. Recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis-associated coagulopathy (SCARLET): an updated meta-analysis. *Crit. Care* **2019**, *23*, 1–2.
266. Crook, H.; Raza, S.; Nowell, J.; Young, M.; Edison, P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* **2021**, *374*, n1648, doi:10.1136/bmj.n1648.
267. Ambrosino, P.; Calcaterra, I.; Molino, A.; Moretta, P.; Lupoli, R.; Spedicato, G.A.; Papa, A.; Motta, A.; Maniscalco, M.; Di Minno, M.N.D. Persistent Endothelial Dysfunction in Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Case-Control Study. *Biomedicines* **2021**, *9*, doi:10.3390/biomedicines9080957.

268. Peluso, M.J.; Lu, S.; Tang, A.F.; Durstenfeld, M.S.; Ho, H.-E.; Goldberg, S.A.; Forman, C.A.; Munter, S.E.; Hoh, R.; Tai, V.; et al. Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J. Infect. Dis.* **2021**, *224*, 1839–1848, doi:10.1093/infdis/jiab490.
269. Giannis, D.; Allen, S.L.; Tsang, J.; Flint, S.; Pinhasov, T.; Williams, S.; Tan, G.; Thakur, R.; Leung, C.; Snyder, M.; et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood* **2021**, *137*, 2838–2847, doi:10.1182/blood.2020010529.
270. Patell, R.; Bogue, T.; Koshy, A.; Bindal, P.; Merrill, M.; Aird, W.C.; Bauer, K.A.; Zwicker, J.I. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* **2020**, *136*, 1342–1346, doi:10.1182/blood.2020007938.
271. Pasini, E.; Corsetti, G.; Romano, C.; Scarabelli, T.M.; Chen-Scarabelli, C.; Saravolatz, L.; Dioguardi, F.S. Serum Metabolic Profile in Patients With Long-Covid (PASC) Syndrome: Clinical Implications. *Front. Med.* **2021**, *8*, 714426, doi:10.3389/fmed.2021.714426.
272. Pretorius, E.; Vlok, M.; Venter, C.; Bezuidenhout, J.A.; Laubscher, G.J.; Steenkamp, J.; Kell, D.B. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc. Diabetol.* **2021**, *20*, 172, doi:10.1186/s12933-021-01359-7.
273. von Meijenfeldt, F.A.; Havervall, S.; Adelmeijer, J.; Lundström, A.; Magnusson, M.; Mackman, N.; Thalín, C.; Lisman, T. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv.* **2021**, *5*, 756–759, doi:10.1182/bloodadvances.2020003968.
274. Franchini, M.; Liumbruno, G.M.; Pezzo, M. COVID-19 vaccine-associated immune thrombosis and thrombocytopenia (VITT): Diagnostic and therapeutic recommendations for a new syndrome. *Eur. J. Haematol.* **2021**, *107*, 173–180, doi:10.1111/ejh.13665.
275. Greinacher, A.; Thiele, T.; Warkentin, T.E.; Weisser, K.; Kyrle, P.A.; Eichinger, S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 2092–2101, doi:10.1056/NEJMoa2104840.
276. Schultz, N.H.; Sørvoll, I.H.; Michelsen, A.E.; Munthe, L.A.; Lund-Johansen, F.; Ahlen, M.T.; Wiedmann, M.; Aamodt, A.-H.; Skattør, T.H.; Tjønnfjord, G.E.; et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 2124–2130, doi:10.1056/NEJMoa2104882.
277. Scully, M.; Singh, D.; Lown, R.; Poles, A.; Solomon, T.; Levi, M.; Goldblatt, D.; Kotoucek, P.; Thomas, W.; Lester, W. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N. Engl. J. Med.* **2021**, *384*, 2202–2211, doi:10.1056/NEJMoa2105385.
278. Oldenburg, J.; Klamroth, R.; Langer, F.; Albisetti, M.; von Auer, C.; Ay, C.; Korte, W.; Scharf, R.E.; Pötsch, B.; Greinacher, A. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. *Hamostaseologie* **2021**, *41*, 184–189, doi:10.1055/a-1469-7481.
279. Linkins, L.-A. Heparin induced thrombocytopenia. *BMJ* **2015**, *350*, g7566, doi:10.1136/bmj.g7566.
280. Greinacher, A.; Selleng, K.; Palankar, R.; Wesche, J.; Handtke, S.; Wolff, M.; Aurich, K.; Lalk, M.; Methling, K.; Völker, U.; et al. Insights in ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood* **2021**, *138*, 2256–2268, doi:10.1182/blood.2021013231.
281. Gabarin, N.; Patterson, S.; Pai, M.; Afzaal, T.; Nazy, I.; Sheppard, J.-A.I.; Arnold, D.M.; Warkentin, T.E. Venous Thromboembolism and Mild Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *Thromb. Haemost.* **2021**, *121*, 1677–1680.



282. Lee, E.-J.; Cines, D.B.; Gernsheimer, T.; Kessler, C.; Michel, M.; Tarantino, M.D.; Semple, J.W.; Arnold, D.M.; Godeau, B.; Lambert, M.P.; et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. *Am. J. Hematol.* **2021**, *96*, 534–537, doi:10.1002/ajh.26132.
283. Warkent, T.E.; Cuker, A. COVID-19: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) Available online: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia-vitt/print#disclaimerContent> (accessed on Jul 3, 2022).
284. Rock, G.; Weber, V.; Stegmayr, B. Therapeutic plasma exchange (TPE) as a plausible rescue therapy in severe vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Transfus. Apher. Sci. Off. J. World Apher. Assoc. Off. J. Eur. Soc. Haemapheresis* **2021**, *60*, 103174, doi:10.1016/j.transci.2021.103174.
285. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 30 June 2022. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> (accessed on Jul 5, 2022).

## Πηγές Εικόνων

Εικόνα εξωφύλλου: <https://www.imperial.ac.uk/news/227414/blood-clots-severe-covid-cases-related/> [Accessed on May 1, 2022]

- Εικόνα 1: Hu, B.; Guo, H.; Zhou, P.; Shi, Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* **2021**, *19*, 141–154, doi:10.1038/s41579-020-00459-7.
- Εικόνα 2: Zhou, P.; Yang, X.L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **2020**, *579*, 270–273, doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- Εικόνα 3: Worldometer. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. Available online: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed on May 18, 2022).
- Εικόνα 4: Wu, A.; Peng, Y.; Huang, B.; Ding, X.; Wang, X.; Niu, P.; Meng, J.; Zhu, Z.; Zhang, Z.; Wang, J.; et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe* **2020**, *27*, 325–328, doi:10.1016/j.chom.2020.02.001.
- Εικόνα 5: Shereen, M.A.; Khan, S.; Kazmi, A.; Bashir, N.; Siddique, R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res.* **2020**, *24*, 91–98, doi:https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005.
- Εικόνα 6: Santos, I. de A.; Grosche, V.R.; Bergamini, F.R.G.; Sabino-Silva, R.; Jardim, A.C.G. Antivirals Against Coronaviruses: Candidate Drugs for SARS-CoV-2 Treatment? *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 1818, doi:10.3389/fmicb.2020.01818.
- Εικόνα 7: Hu, Q.; He, L.; Zhang, Y. Community Transmission via Indirect Media-To-Person Route: A Missing Link in the Rapid Spread of COVID-19. *Front. Public Heal.* **2021**, *9*, doi:10.3389/fpubh.2021.687937.
- Εικόνα 8: Mousavizadeh, L.; Ghasemi, S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **2021**, *54*, 159–163, doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.
- Εικόνα 9: Shereen, M.A.; Khan, S.; Kazmi, A.; Bashir, N.; Siddique, R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res.* **2020**, *24*, 91–98, doi:https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005.
- Εικόνα 10, 11: Thakur, S.; Sasi, S.; Pillai, S.G.; Nag, A.; Shukla, D.; Singhal, R.; Phalke, S.; Velu, G.S.K. SARS-CoV-2 Mutations and Their Impact on Diagnostics, Therapeutics and Vaccines. *Front. Med.* **2022**, *9*, doi:10.3389/fmed.2022.815389.
- Εικόνα 12: Dolgin, E. DOSING DECISIONS: COULD COVID VACCINES HAVE WORKED BETTER? *Nature* **2022**, *604*, 22–25.
- Εικόνα 13: Robins, G.; Wosen, J. Scientists are struggling to quickly find a vaccine that can vanquish coronavirus. Available online: <https://www.sandiegouniontribune.com/news/science/story/2020-06-06/race-for-vaccine> (accessed on Jun 10, 2022).
- Εικόνα 14: Byrnes, J.R.; Wolberg, A.S. Red blood cells in thrombosis. *Blood* **2017**, *130*, 1795–1799, doi:10.1182/blood-2017-03-745349.
- Εικόνα 15: Mendonça, M.M.; da Cruz, K.R.; Pinheiro, D. da S.; Moraes, G.C.A.; Ferreira, P.M.; Ferreira-Neto, M.L.; da Silva, E.S.; Gonçalves, R.V.; Pedrino, G.R.; Fajemiroye, J.O.; et al. Dysregulation in erythrocyte dynamics caused by SARS-CoV-2 infection: possible role in shuffling the homeostatic puzzle during COVID-19. *Hematol. Transfus. Cell Ther.*, doi:10.1016/j.htct.2022.01.005.
- Εικόνα 16: Mahdi, A.; Collado, A.; Tengbom, J.; Jiao, T.; Wodaje, T.; Johansson, N.; Farnebo, F.; Färnert, A.; Yang, J.; Lundberg, J.O.; et al. Erythrocytes Induce Vascular Dysfunction

- in COVID-19. *JACC Basic to Transl. Sci.* **2022**, *7*, 193–204, doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.12.003>.
- Εικόνα 17: Li, Q.; Wang, Y.; Sun, Q.; Knopf, J.; Herrmann, M.; Lin, L.; Jiang, J.; Shao, C.; Li, P.; He, X.; et al. Immune response in COVID-19: what is next? *Cell Death Differ.* **2022**, *29*, 1107–1122, doi:[10.1038/s41418-022-01015-x](https://doi.org/10.1038/s41418-022-01015-x).
- Εικόνα 18: Zakeri, A.; Jadhav, A.P.; Sullenger, B.A.; Nimjee, S.M. Ischemic stroke in COVID-19-positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist. *J. Neurointerv. Surg.* **2021**, *13*, 202 LP – 206, doi:[10.1136/neurintsurg-2020-016794](https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2020-016794).
- Εικόνα 19: Laforge, M.; Elbim, C.; Frère, C.; Hémadi, M.; Massaad, C.; Nuss, P.; Benoliel, J.-J.; Becker, C. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.* **2020**, *20*, 515–516, doi:[10.1038/s41577-020-0407-1](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0407-1).
- Εικόνα 20: Pedersen, S.F.; Ho, Y.-C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J. Clin. Invest.* **2020**, *130*, 2202–2205, doi:[10.1172/JCI137647](https://doi.org/10.1172/JCI137647).
- Εικόνα 21: Grobler, C.; Maphumulo, S.C.; Grobbelaar, L.M.; Bredenkamp, J.C.; Laubscher, G.J.; Lourens, P.J.; Steenkamp, J.; Kell, D.B.; Pretorius, E. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, doi:[10.3390/ijms21145168](https://doi.org/10.3390/ijms21145168).
- Εικόνα 22: Fraissé, M.; Logre, E.; Pajot, O.; Mentec, H.; Plantefève, G.; Contou, D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit. Care* **2020**, *24*, 275.
- Εικόνα 23: Hanff, T.C.; Mohareb, A.M.; Giri, J.; Cohen, J.B.; Chirinos, J.A. Thrombosis in COVID-19. *Am. J. Hematol.* **2020**, *95*, 1578–1589, doi:[10.1002/ajh.25982](https://doi.org/10.1002/ajh.25982).
- Εικόνα 24: Del Borrello, G.; Giraudo, I.; Bondone, C.; Denina, M.; Garazzino, S.; Linari, C.; Mignone, F.; Pruccoli, G.; Scolfaro, C.; Spadea, M.; et al. SARS-COV-2-associated coagulopathy and thromboembolism prophylaxis in children: A single-center observational study. *J. Thromb. Haemost.* **2021**, *19*, 522–530, doi:[10.1111/jth.15216](https://doi.org/10.1111/jth.15216).
- Εικόνα 25: Ortega-Paz, L.; Capodanno, D.; Montalescot, G.; Angiolillo, D.J. Coronavirus Disease 2019- Associated Thrombosis and Coagulopathy: Review of the Pathophysiological Characteristics and Implications for Antithrombotic Management. *J. Am. Heart Assoc.* **2021**, *10*, e019650, doi:[10.1161/JAHA.120.019650](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019650).