



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



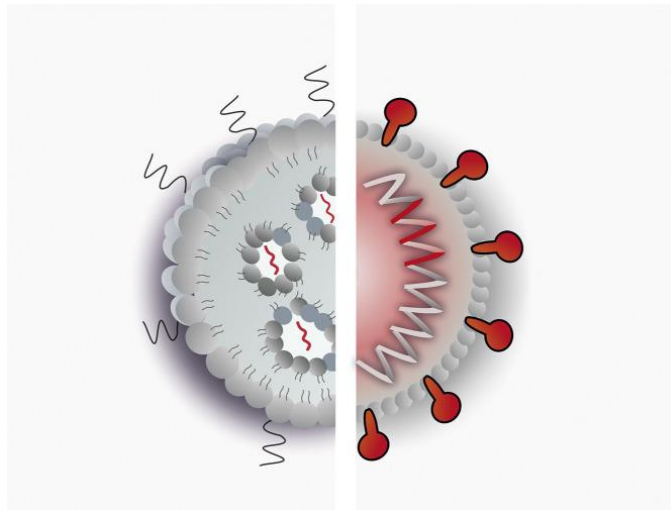
Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θεραπευτικά πρωτόκολλα του COVID -19 και οι εξετάσεις παρακολούθησης αυτών

GRADUATE THESIS

Treatment protocols of COVID-19 and their follow-up tests



ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Νικολέττα Μηλιάρá

Nikoletta Miliara

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Πέτρος Καρκαλούσος

Petros Karkalousos

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2023



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

POST GRADUATE THESIS

Treatment protocols of COVID-19 and their follow-up tests

NIKOLETTA MILIARA

18010

lmiliara@hotmail.com

FIRST SUPERVISOR
PETROS KARKALOUSOS

SECOND SUPERVISOR
MARIA TRAPALI

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 7/7/2023

	Ονόματα εξεταστών	Υπογραφή
1 ^{ος} Εξεταστής	Πέτρος Καρκαλούσος	
2 ^{ος} Εξεταστής	Μαρία Τράπαλη	

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μηλιαρά Νικολέττα του Κωνσταντίνου, με αριθμό μητρώου 18010 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής 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».

Όνομα φοιτητή

Νικολέττα Μηλιαρά

Υπογραφή φοιτητή/των

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ πολύ τους καθηγητές μου για τη βοήθεια, την υπομονή και την επιμονή τους.
Επίσης ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου και στους φίλους μου που με άντεξαν
και με στήριξαν!!!!

Αφιερώσεις

Αφιερωμένο στη μητέρα μου...

« Αν είσαι πλάι μου μπορώ τον ήλιο ν' αντικρύσω
να μην ξαναγυρίσω σε τόπο σκοτεινό»

...και στα δύο πλάσματα που μου κρατούσαν συντροφιά

Στον Όλιβερ και στην Ίριδα

Περίληψη

Η νόσος του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) η οποία προκαλείται από τον κορωνοϊό σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου-2 (SARS-CoV-2) έκανε για πρώτη φορά την εμφάνισή της στα τέλη του 2019 και δυστυχώς παραμένει μέχρι σήμερα μία σημαντική απειλή. Η δυνατότητα του ιού να μεταλλάσσεται με γοργούς ρυθμούς έχει καταγράψει, στην τρίχρονη πλέον παρουσία του, έναν μεγάλο αριθμό μεταλλάξεων, με αρκετές από αυτές να αποτελούν παραλλαγές ανησυχίας (VOC). Η θεραπευτική κοινότητα από την πρώτη στιγμή συνεργάστηκε σε παγκόσμιο επίπεδο δημιουργώντας μία σειρά θεραπευτικών πρωτοκόλλων ώστε να κατευνάσει την πορεία και να αναστείλει τη δράση του συγκεκριμένου ιού. Αντιικές αγωγές, μονοκλωνικά αντισώματα, εμβόλια και πλήθος συνδυασμών τους προστίθενται καθημερινά στη φαρέτρα της ιατρικής με γνώμονα την πρόληψη ή την ίαση της νόσου. Η παρούσα εργασία έχει ως σκοπό την γνωστική προσέγγιση του συγκεκριμένου κορωνοϊού και την παρουσίαση μιας σειράς θεραπευτικών πρωτοκόλλων τα οποία εφαρμόζονται σε ασθενείς.

Λέξεις κλειδιά: COVID-19, SARS-Cov-2, θεραπεία, φαρμακευτική αγωγή, πρωτόκολλα θεραπείες, κατευθυντήριες οδηγίες.

Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) which is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) first appeared in late 2019 and unfortunately remains a significant threat to this day. The ability of the virus to mutate at a rapid rate has recorded, in its now three-year presence, a large number of mutations, with several of them being variants of concern (VOC). From the very beginning, the therapeutic community collaborated at a global level, creating a series of therapeutic protocols to slow down the course and inhibit the action of this particular virus. Antiviral treatments, monoclonal antibodies, vaccines and a multitude of their combinations are added daily to the quiver of medicine with the aim of preventing or curing the disease. The purpose of this work is the cognitive approach to the specific coronavirus and the presentation of a series of therapeutic protocols that are applied to patients.

Keywords: COVID-19, SARS-Cov-2, treatment, medication, treatment protocols, guidelines.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη.....	vii
Κεφάλαιο 1: Κοροναϊός SARS-CoV-2. Επισκόπηση	15
1.1. Ιολογία και εξέλιξη	15
1.2. Μετάδοση covid-19	17
1.2.1. Μετάδοση από ζώο σε άνθρωπο	17
1.2.2. Μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο	18
1.3. Τρέχουσες μέθοδοι ανίχνευσης του COVID-19	21
Κεφάλαιο 2: Κλινική εικόνα και σημασία του COVID-19	24
2.1. Σχετιζόμενοι βιοδείκτες.....	25
Κεφάλαιο 3: Θεραπευτικά πρωτόκολλα κατά του COVID-19	28
3.1. Αντιικά Φαρμακευτικά Θεραπευτικά	28
3.1.1. Επαναστόχευση των αντιικών παραγόντων ως θεραπεία για τον SARS-CoV-2	28
3.1.2. Molnupiravir (μολνουπιραβίρη).....	29
3.1.3. Flunoxamine (φλουβοξαμίνη).....	30
3.1.4. Paxlovid	31
3.2. Εμβόλια	32
3.2.1. Εισαγωγή.....	32
3.2.2. Εμβόλια αγγελιοφόρου RNA (m-RNA)	33
3.2.3. Εμβόλια ιικού φορέα	34
3.2.4. Εμβόλια αδρανοποιημένων και πρωτεϊνικών υπομονάδων.....	36
3.3. Οζονοθεραπεία.....	36
Συζήτηση.....	36
Βιβλιογραφία.....	38

Συντομογραφίες

<i>Συντομογραφία</i>	<i>Ερμηνεία</i>
<i>CPK</i>	Κινάση Κρεατίνης
<i>CRISPR</i>	Ομαδοποιημένων Τακτικά Διακεκομμένων Μικρών Παλινδρομικών Επαναλήψεων
<i>CRP</i>	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
<i>ELISA</i>	Ενζυμική Ανοσοπροσοφητική Δοκιμασία
<i>FRET</i>	Μεταφορά Ενέργεια Συντονισμού Φθορισμού
<i>kbp</i>	Χιλιάδων Ζευγών Βάσεων
<i>LFA</i>	Δοκιμασία Πλευρικής Ροής Άλφα
<i>MEΘ</i>	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
<i>NETs</i>	Εξωκυτταρικές παγίδες των ουδετερόφιλων
<i>PCR</i>	Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης
<i>RBD</i>	Τομέας Δέσμευσης Υποδοχέα
<i>SNPs</i>	Μονονουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί

Πρόλογος

Οι κοροναϊοί, που ανήκουν στην οικογένεια Coronaviridae, προκαλούν λοίμωξη του αναπνευστικού σε θηλαστικά, όπως νυχτερίδες, καμήλες και μασκοφόρα φοινικοσιβέτα, καθώς και σε διάφορα είδη πτηνών (de Wit et al., 2016; Gong & Bao, 2018). Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες, ο ιός μπόρεσε να μεταλλαχθεί και να προσαρμοστεί για να μολύνει τον άνθρωπο, με αποτέλεσμα ένα άλμα φραγμού από ζώο σε άνθρωπο. Τρεις μεγάλες εξάρσεις κοροναϊού, έχουν αναφερθεί από το 2002, συμπεριλαμβανομένων των SARS-CoV, MERS-CoV και του πιο πρόσφατου SARS-CoV-2, ο οποίος είναι γνωστό ότι προκαλεί τη νόσο του Coronavirus- 2019 (COVID-19) (Sharma, Ahmad Farouk & Lal, 2021). Στους ανθρώπους, οι λοιμώξεις από κορωνοϊό μπορεί να είναι ασυμπτωματικές ή να συνοδεύονται από πυρετό, βήχα, δύσπνοια και γαστρεντερικό ερεθισμό (Chen et al., 2020). Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους και ανοσοκατασταλμένα άτομα, οι λοιμώξεις από κορωνοϊό μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή πνευμονία και στη συνέχεια σε θάνατο του ασθενούς (Goldman et al., 2021; Sacco et al., 2020). Η εμφάνιση ενός νέου κοροναϊού αποτελεί σοβαρή παγκόσμια απειλή για τη δημόσια υγεία και πιθανώς ενέχει τη δυνατότητα πρόκλησης μεγάλης πανδημίας στον παρθένο ανθρώπινο πληθυσμό.

Στις 30 Ιανουαρίου 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) κήρυξε παγκόσμια κατάσταση έκτακτης ανάγκης λόγω της επιδημίας του νέου κοροναϊού στο Wuhan, στην επαρχία Hubei της Κίνας (World Health Organization International Health Regulations Emergency Committee on Novel Coronavirus in China., 2020). Στις 24 Φεβρουαρίου 2020, ο ΠΟΥ αναγνώρισε ότι ο SARS-CoV-2 έχει τη δυνατότητα να εξαπλωθεί παγκοσμίως και να προκαλέσει ξέσπασμα πανδημίας (Brueck, 2020; New Scientist & Press Association, 2020). Στη συνέχεια, στις 11 Μαρτίου 2020, ο ΠΟΥ κήρυξε την ασθένεια COVID-19 ως πανδημία (WHO, 2020).

Το πρόσφατο ξέσπασμα της COVID-19, της νόσου που προκαλείται από τον SARS-CoV-2, , είχε μολύνει πάνω από 36, 5 εκατομμύρια άτομα τους πρώτους μήνες της έξαρσης και στοίχισε την ζωή σε περισσότερα από ένα εκατομμύριο άτομα παγκοσμίως στο πρώτο εξάμηνο της έξαρσης (Sharma, Ahmad Farouk & Lal, 2021). Ο νέος ιός εξαπλώθηκε ραγδαία σε όλη την Κίνα και μεταδόθηκε σε τουλάχιστον 213 άλλες χώρες/εδάφη σε όλο τον κόσμο. Οι ερευνητές καθ' όλο το διάστημα της πανδημίας ανέφεραν ότι ο ιός εξελίσσεται συνεχώς και εξαπλώνεται μέσω ασυμπτωματικών φορέων, υποδηλώνοντας περαιτέρω μια υψηλή παγκόσμια απειλή για την υγεία (Sharma, Ahmad Farouk & Lal, 2021).

Η παροχή υπηρεσιών θεραπείας COVID-19 σε περιβάλλοντα κρίσης πιθανότατα να συνεπάγεται πολύπλοκους συμβιβασμούς μεταξύ της προσφοράς υπηρεσιών

κλινικού οφέλους και της ελαχιστοποίησης των κινδύνων νοσοκομειακής λοίμωξης, με την κατάλληλη κατανομή πόρων και την προστασία άλλων βασικών υπηρεσιών (Garry et al., 2020). Οι υπηρεσίες θεραπείας COVID-19 μπορεί να αποδειχθούν ιδιαίτερα προκλητικές σε περιβάλλοντα με χαμηλή βασική ικανότητα υγειονομικής περίθαλψης, εύθραυστες αλυσίδες εφοδιασμού και περιορισμένη πρόσβαση σε δοκιμές. Εκτός από την πολυπλοκότητα της προσαρμογής των κλινικών πρωτοκόλλων σε αυτές τις συνθήκες, οι υγειονομικοί φορείς είναι πιθανό να αντιμετωπίσουν περίπλοκους συμβιβασμούς όταν βρεθούν αντιμέτωποι με το εάν και ποιες υπηρεσίες υγείας COVID-19 μπορούν να προσφερθούν σε ένα δεδομένο περιβάλλον (Garry et al., 2020). Για τον λόγο αυτό η εδραίωση καλά τεκμηριωμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων είναι πολύ σημαντική. Η παρούσα εργασία στοχεύει στην συγκέντρωση και ανάλυση των τρεχόντων θεραπευτικών πρωτοκόλλων για τον COVID-19.

Εισαγωγή

Τον Δεκέμβριο του 2019, ένας νέος Beta coronavirus που προκαλεί τη νόσο του κορωνοϊού 2019 (COVID-19), ο οποίος ονομάστηκε προσωρινά νέος κορωνοϊός 2019 (2019-nCoV) και στη συνέχεια μετονομάστηκε επίσημα σε SARS-CoV-2 από τη Διεθνή Επιτροπή Ταξινομίας των Ιών, συνδέθηκε με ένα σύμπλεγμα λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος στη Wuhan, στην επαρχία Hubei, στην Κίνα και έχει εξαπλωθεί γρήγορα σε όλες τις ηπείρους (Yang et al., 2020; Luria et al. 2019).

Η COVID-19 προκαλεί μία σειρά σοβαρών αναπνευστικών ασθενειών (με σοβαρή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού που ακολουθείται από βρογχίτιδα, πνευμονία και ίνωση (Conti et al., 2020)) παρόμοια με το SARS-CoV και συνδέεται με την εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας και την υψηλή θνησιμότητα (Huang et al. 2020).

Το ισωμάτιο του CoV περιέχει τουλάχιστον τέσσερις δομικές πρωτεΐνες: την ακίδα (S), το περίβλημα (E), τη μεμβράνη (M) και το νουκλεοκαψίδιο (N) (Tortorici and Velesler, 2019). Η είσοδος του κορωνοϊού στα κύτταρα ξενιστές πραγματοποιείται από τη διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη ακίδας (S) η οποία σχηματίζει ομοτριμερή που προεξέχουν από την επιφάνεια του ιού. Το S περιλαμβάνει δύο λειτουργικές υπομονάδες υπεύθυνες για τη σύνδεση με τον υποδοχέα του κυττάρου ξενιστή (υπομονάδα S₁) και τη σύντηξη των ιικών και κυτταρικών μεμβρανών (υπομονάδα S₂) (Walls et al., 2020). Το S₁ περιέχει την περιοχή δέσμευσης υποδοχέα, η οποία συνδέεται άμεσα με την περιοχή πεπτιδάσης του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), ενώ το S₂ είναι υπεύθυνο για τη σύντηξη της μεμβράνης. Όταν το S₁ συνδέεται με τον υποδοχέα του ξενιστή ACE2, μια άλλη θέση διάσπασης στο S₂ εκτίθεται και διασπάται από πρωτεάσες του ξενιστή, μια διαδικασία που είναι κρίσιμη για ιογενή μόλυνση. Το πρώτο βήμα στην είσοδο του ιού είναι η δέσμευση της ιικής τριμερούς πρωτεΐνης ακίδας στον ανθρώπινο υποδοχέα ACE2, ο οποίος είναι μια πρωτεΐνη μεμβράνης τύπου I που εκφράζεται στους πνεύμονες (Walls et al., 2020, Yan et al., 2020).

Η πλήρης κλινική εκδήλωση του COVID-19 δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη, καθώς τα αναφερόμενα συμπτώματα κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρά, με ορισμένες περιπτώσεις να καταλήγουν ακόμη και σε θάνατο. Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα είναι πυρετός, βήχας, μυαλγία ή κόπωση, πνευμονία και δύσπνοια, ενώ τα λιγότερο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, διάρροια, αιμόπτυση, καταρροή και βήχα.

Καθώς ο SARS-CoV-2 είναι ένας νεοεμφανιζόμενος ιός, δεν υπάρχει δεδομένη θεραπεία για αυτόν. Έχουν εξεταστεί αρκετές θεραπευτικές επιλογές, είτε ως υποστηρικτικές θεραπείες (π.χ. στεροειδή, ηπαρίνη) είτε ως αντιική ή ανοσοτροποποιητική

θεραπεία (π.χ. ρεμδεσιβίρη, υδροξυχλωροκίνη, τοσιλιζουμάμπη, υπεράνοσο πλάσμα). Υπάρχει ένας συνεχώς διευρυνόμενος αριθμός μελετών οι οποίες έχουν δημοσιευτεί στο διαδίκτυο και σε ακαδημαϊκά περιοδικά σχετικά με αυτό το θέμα, αλλά ορισμένα από αυτά τα άρθρα μπορεί να είναι περιορισμένης ποιότητας και να έχουν προδημοσιευτεί χωρίς επαρκή αξιολόγηση. Απαιτείται μια κριτική αξιολόγηση των υπαρχουσών μελετών για να καθοριστεί εάν τα υπάρχοντα στοιχεία είναι επαρκή για να υποστηρίξουν τις τρέχουσες προτεινόμενες στρατηγικές διαχείρισης της ασθένειας (Bhimraj et al., 2020).

Κεφάλαιο 1: Κοροναϊός SARS-CoV-2. Επισκόπηση

1.1. Ιολογία και εξέλιξη

Οι κοροναϊοί ονομάστηκαν από τη λατινική λέξη corona, που σημαίνει στέμμα ή φωτοστέφανο, λόγω της πρωτεΐνης ακίδας στην επιφάνεια τους που μοιάζει με στέμμα, όπως φαίνονται κάτω από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο (Parkhe & Verma, 2021). Οι κορωνοϊοί είναι ιοί με περίβλημα που περιέχουν ένα μη τμηματοποιημένο, μονόκλωνο RNA γονιδίωμα, θετικής πολικότητας, μεγέθους περίπου 32 χιλιάδων ζευγών βάσεων (kbp), καθιστώντας τους έτσι τους ιούς με το μεγαλύτερο γνωστό γονιδίωμα για έναν ρετροϊο (Parkhe & Verma, 2021; Smith & Denison, 2013; Wang, Byrum & Zhang, 2014; Zhu et al., 2020).

Οι κοροναϊοί ανήκουν στην υποοικογένεια των Coronavirinae της οικογένειας των Coronaviridae, η οποία είναι ένα μονοφυλετικό σύμπλεγμα της τάξης των Nidovirales. Η υποοικογένεια Coronavirinae αποτελείται από τέσσερα γένη: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus και Gammacoronavirus, με το στέλεχος SARS-CoV-2 να ταξινομείται στο γένος Betacoronavirus με βάση την ανάλυση της αλληλουχίας του γονιδιώματος (Zhu et al., 2020). Ο κορωνοϊός (CoV) έχει ένα μονόκλωνο, μη τμηματοποιημένο γονιδίωμα RNA θετικής πολικότητας και το ισωμάτιό του περιέχει 4 κύριες δομικές πρωτεΐνες: την πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (N), τη διαμεμβρανική πρωτεΐνη (M), την πρωτεΐνη φακέλου (E) και την πρωτεΐνη ακίδας (S) (Εικόνα 1). Ωστόσο, με ορισμένους κοροναϊούς, το πλήρες σύνολο των δομικών πρωτεϊνών δεν είναι απαραίτητο για το σχηματισμό ενός πλήρους, μολυσματικού ιού.

Το γονιδίωμα του κορωνοϊού βρέθηκε ότι έχει ένα κάλυμμα στο 5' άκρο (5' cap) και μια ουρά πολυ(A) στο 3', δυο δομές που υπάρχουν και στο mRNA των ευκαρυωτικών κυττάρων. Επομένως, κατά τη μόλυνση του κυττάρου ξενιστή, το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 δρα ως mRNA για τη μετάφραση των πολυπρωτεϊνών ρεπλικάσης που απαιτούνται για την αντιγραφή του ιού, ενισχύοντας έτσι την ικανότητα του ιού να εισέρχεται στα κύτταρα των ευκαρυωτικών ξενιστών και να μεταφράζει το γενετικό υλικό του με μεγαλύτερη ευκολία, καθιστώντας τον έτσι μεταδοτικότερο τόσο εντός όσο και εκτός του οργανισμού του ξενιστή (Sawicki, Sawicki & Siddell, 2007).

Οι κοροναϊοί έχει αναφερθεί ότι συμβιώνουν ή μολύνουν κυρίως ζώα, όπως νυχτερίδες, ποντίκια, αρουραίους, κοτόπουλα, σκύλους, γάτες, άλογα και καμήλες (de Wit et al., 2016). Πρόσφατα, ο ιός ανέπτυξε την ικανότητα να προκαλεί επιδημία στον άνθρωπο μέσω ζωνοσογόνου μετάδοσης, παρόμοια με την προηγούμενη επιδημία του ιού Ζίκα το 2015 (Azhar et al., 2014; Sharma & Lal, 2017; Sui et al., 2008). Οι νυχτερίδες έχουν αναφερθεί ότι είναι ο κύριος φορέας και η δεξαμενή για ένα ευρύ φάσμα ιών, συμπεριλαμβανομένου του κορωνοϊού, καθιστώντας έτσι πολύ πιθανή τη διέλευση του

φραγμού ζώου-ανθρώπου λόγω του μεγάλου αριθμού νυχτερίδων που συγκεντρώνονται σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές και της ικανότητάς τους να ταξιδεύουν μεγάλες αποστάσεις (Lambert et al., 2006).

Οι ανθρώπινοι κοροναϊοί ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1960 (Zeng et al., 2017). Μέχρι σήμερα, μελέτες έχουν αναφέρει επτά διαφορετικά στελέχη ανθρώπινων κοροναϊών. Τα τέσσερα κοινά στελέχη του κοροναϊού, συμπεριλαμβανομένων των 229E, NL63, OC43 και HKU1, είναι γνωστό ότι προκαλούν ήπιες λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού παγκοσμίως (Lu et al., 2020; Sallard et al., 2021). Οι κοροναϊοί, που ήταν προηγουμένως γνωστό ότι μολύνουν ζώα, μπορούν να εξελιχθούν και να προσαρμοστούν για να μολύνουν τον άνθρωπο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός νέου ιού και την εκδήλωση πανδημιών, όπως στην περίπτωση του SARS-CoV-2 (Gralinski & Menachery, 2020).

Γενικά, οι ιοί RNA, όπως ο κοροναϊός, ο ιός της γρίπης και ο HIV, είναι γνωστό ότι έχουν εξαιρετικά υψηλά ποσοστά μετάλλαξης λόγω του μηχανισμού αντιγραφής τους και της έλλειψης δραστικότητας της ιικής RNA πολυμεράσης αναφορικά με την επιδιόρθωση του γενετικού υλικού (Sharma & Lal, 2019). Οι μεταλλάξεις είναι τα δομικά στοιχεία της εξέλιξης, επιτρέποντας τη φυσική επιλογή για χαρακτηριστικά ευεργετικά για τον ιό, όπως η ενισχυμένη λοιμογόνος δύναμη, η προσαρμοστικότητα και η εξελικτικότητα (Duffy, 2018). Σύμφωνα με μια φυλογενετική μελέτη των Lu et al., (2020), ο SARS-CoV-2 αναφέρθηκε ότι ξεπέρασε το φράγμα των ειδών από νυχτερίδες που πωλούνταν στην αγορά θαλασσινών Huanan South China στο Wuhan, στην επαρχία Hubei, στην Κίνα. Επιπλέον, η μελέτη ανέφερε υψηλότερη ομοιότητα γονιδιωματικής αλληλουχίας SARS-CoV-2 με τους κοροναϊούς της νυχτερίδας τύπου SARS RaTG13 (96, 2% ταυτοσημότητα) που συλλέχθηκαν από νυχτερίδες στο Γιουνάν σε σύγκριση με τον SARS-CoV (79%) ή τον MERS-CoV (51, 8%), προτείνοντας έτσι τις νυχτερίδες ως την κύρια πηγή του SARS-CoV-2. Λόγω της μεγάλης ποικιλίας ζώων που πωλούνται στην αγορά Huanan Seafood Market, οι ερευνητές εικάζουν ότι ένα ενδιάμεσο ζώο, όπως τα φίδια, οι παγκολίνοι, τα πουλιά και άλλα θηλαστικά, θα μπορούσε επίσης να διαδραματίσει ρόλο στη διευκόλυνση της εμφάνισης της τρέχουσας επιδημίας COVID-19 (Ashour et al., 2020; Lam et al., 2020).

Οι Tang et al., (2020) πρότειναν ότι ο SARS-CoV-2 εξελίσσεται συνεχώς. Η μελέτη συνέκρινε το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 που απομονώθηκε από 100 ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων 73 ασθενών από τη Γουχάν και 27 ασθενών εκτός της Γουχάν. Συνολικά 149 θέσεις μετάλλαξης εντοπίστηκαν στα 100 γονιδιώματα που μελετήθηκαν, με δύο μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που βρέθηκε να παρουσιάζουν ισχυρή σύνδεση υποδηλώνοντας δύο διαφορετικούς υποτύπους SARS-CoV-2. Το πρώτο SNP αναγνωρίστηκε στο σημείο 8782 (γονιδιωματική περιοχή orf1ab: T8517C,

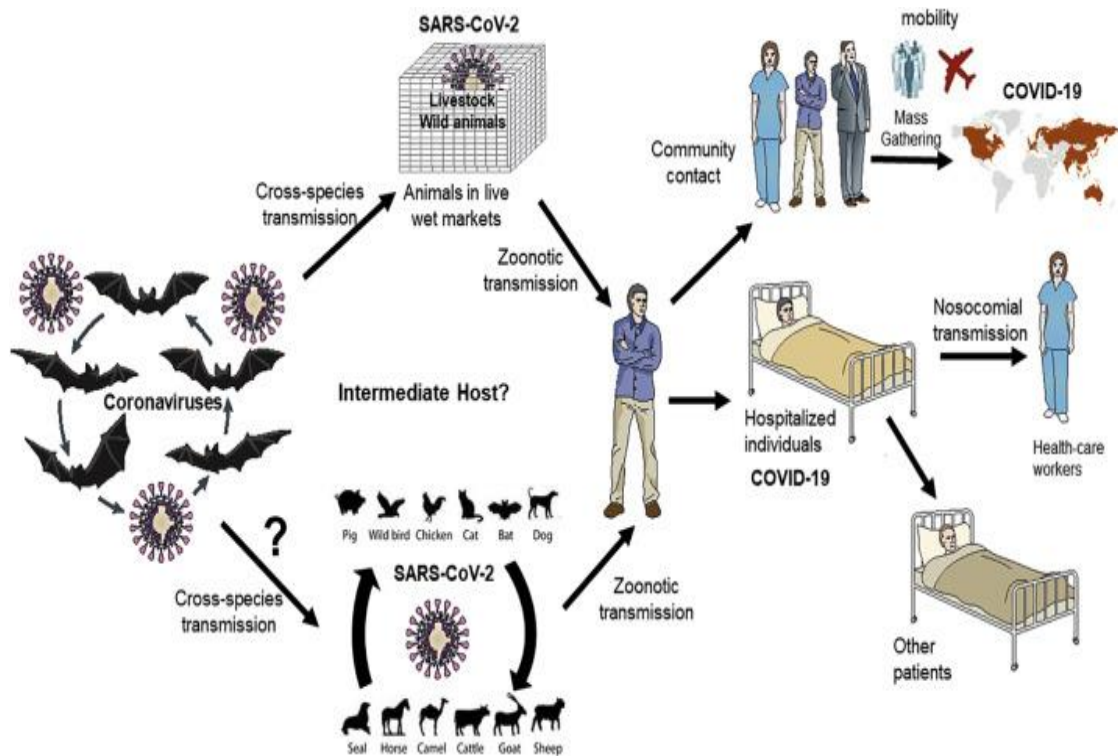
συνώνυμο) ενώ το δεύτερο αναγνωρίστηκε στο σημείο 28.144 (γονιδιωματική περιοχή ORF8: C251T, μη συνώνυμο-S84L). Στη συνέχεια, τα γονιδιώματα κατηγοριοποιήθηκαν με βάση το δεύτερο SNP, το οποίο είχε είτε σερίνη (S) είτε λευκίνη (L) στο αμινοξύ 84 του ORF8. Στη συνέχεια, η γονιδιωματική ευθυγράμμιση με σχετικούς ιούς αποκάλυψε τον τύπο S ως τον προγονικό τύπο, αν και ο τύπος L βρέθηκε να είναι πιο διαδεδομένος, ιδιαίτερα στο Wuhan (Tang et al., 2020).

Η πρωτεΐνη ακίδας του κορωνοϊού, μια ιική επιφανειακή πρωτεΐνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση του ιού και στην είσοδο του στο κύτταρο ξενιστή, είναι ένας ενδιαφέρον στόχος για εξελικτικές μελέτες λόγω του ρόλου της στην εκλεκτικότητα και την ευαισθησία του ξενιστή και στην ιική μολυσματικότητα (de Haan et al., 2006; Li, 2016; Qing & Gallagher, 2020). Επιπλέον, όντας ο κύριος στόχος του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή, η πρωτεΐνη ακίδας έχει αναφερθεί ότι υφίσταται συνεχώς ταχεία μοριακή εξέλιξη και επιλεκτική πίεση (Saputri et al., 2020). Μια μελέτη των Zhang et al., (2020) ανέφερε την εμφάνιση της μετάλλαξης D614G στην πρωτεΐνη ακίδας SARS-CoV-2, η οποία είχε ως αποτέλεσμα μειωμένη αποβολή S1 και αυξημένη μολυσματικότητα.

1.2. Μετάδοση covid-19

1.2.1. Μετάδοση από ζώο σε άνθρωπο

Όπως προσδιορίστηκε πρόσφατα, η μετάδοση του COVID-19 έχει εντοπιστεί ότι προέρχεται από νυχτερίδες, αλλά μπορεί να έχει μεταδοθεί στους ανθρώπους μέσω άλλων ενδιάμεσων ζώων που πιθανώς προέρχονται από την τοπική αγορά θαλασσινών στην πόλη Wuhan, στην επαρχία Hubei, στην Κίνα (Chan et al., 2020). Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Xiao et al., (2020) ανέφερε ότι για να μεταδοθεί ο SARS-CoV-2 στον άνθρωπο, πρέπει πάντα να υπάρχει ένας ενδιάμεσος ξενιστής, καθώς οι κοροναϊοί που προέρχονται από νυχτερίδες σπάνια μολύνουν ανθρώπους. Η μελέτη ανέφερε επίσης ότι οι άγριοι παγκολίνοι της Κίνας και της Μαλαισίας δοκιμάστηκαν για κοροναϊούς τύπου SARS-CoV-2, με την πλειοψηφία να είναι θετική. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι μετά από ενδελεχή ανάλυση, ένας μεμονωμένος τομέας δέσμευσης υποδοχέα (RBD) στην πρωτεΐνη ακίδας του Pangolin-CoV βρέθηκε να έχει μικρή διαφορά μόνο σε ένα αμινοξύ από αυτό του SARS-CoV-2. Αυτά τα δεδομένα έδειξαν περαιτέρω ότι ο SARS-CoV-2 ενδέχεται να προήλθε από τον ιικό ανασυνδυασμό μεταξύ Pangolin-CoV και Bat-CoV πριν μεταδοθεί στον άνθρωπο (Xiao et al., 2020) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1: Διαγραμματική απεικόνιση των ζωνοσογόνων τρόπων μετάδοσης του COVID-19 (πηγή: (El Zowalaty & Järhult, 2020).

1.2.2. Μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο

1.2.2.1. Μετάδοση αερολύματος

Αν και πολλές αναφορές έχουν αναφερθεί ότι πρέπει να υπάρχει φορέας για να μεταδοθεί ο SARS-CoV-2, υπάρχουν πρόσθετες μορφές μετάδοσης του ιού που έχουν παρατηρηθεί σε όλη αυτή την πανδημία (Durai et al., 2015; Zaki et al., 2012). Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα από τους Chan et al., (2020) ανέφερε τα κλινικά περιστατικά μιας οικογένειας έξι ασθενών που είχαν διαγνωστεί θετικοί στον SARS-CoV-2, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού ανίχνευσης επαφών και των επιδημιολογικών, κλινικών, ακτινολογικών και μικροβιολογικών ευρημάτων. Από τα έξι μέλη της οικογένειας, ένα μέλος, που δεν είχε ταξιδέψει στην πόλη Γουχάν και ωστόσο είχε βγει θετικό στον SARS-CoV-2 μετά από στενή επαφή με τα μέλη της οικογένειας, ήταν μεταξύ των πρώτων ενδείξεων θετικής μετάδοσης του COVID-19 από άτομο σε άτομο (Chan et al., 2020). Κυρίως, τώρα αναγνωρίζεται ότι η κύρια μορφή μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο συμβαίνει μέσω των αναπνευστικών σταγονιδίων που αποβάλλονται από ένα μολυσμένο άτομο. Ως εκ τούτου, ο βήχας και το φτέρνισμα καθιστούν τον SARS-CoV-2 αερομεταφερόμενο, θέτοντας τα μη μολυσμένα άτομα σε κίνδυνο να προσβληθούν από τη νόσο (Ather et al., 2020; Carlos et al., 2020). Επιπλέον, τα δεδομένα έχουν δείξει ότι η

μετάδοση του SARS-CoV-2 μπορεί επίσης να συμβεί ως αποτέλεσμα της επαφής με μολυσμένα άψυχα αντικείμενα, γνωστή και ως μετάδοση fomite (Cai et al., 2020).

1.2.2.2. Νοσοκομειακές Λοιμώξεις

Τα νοσοκομεία είναι γνωστό ότι αποτελούν μία από τις πηγές δευτερογενούς μετάδοσης του SARS-CoV-2, καθώς φιλοξενούν μεγάλο αριθμό μολυσμένων ατόμων (Drosten et al., 2014). Στην περίπτωση του COVID-19, η ιογενής μόλυνση σε θαλάμους νοσηλείας ασθενών με COVID-19 έχει αναφερθεί ως άλλος τρόπος μετάδοσης. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Santarria et al., (2020), συλλέχθηκαν δείγματα επιφάνειας από τους θαλάμους νοσηλείας ασθενών με COVID-19 για ενδείξεις ιικού RNA και διαπιστώθηκε ότι κοινά αντικείμενα, όπως εγκαταστάσεις τουαλέτας, καθώς και δείγματα αέρα, βρέθηκαν θετικά στον SARS-CoV-2 (Cai et al., 2020; Santarria et al., 2020). Μεταξύ της ποικιλίας των δειγμάτων που λήφθηκαν σε αυτή τη μελέτη, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις ιού στον αέρα προήλθαν από ασθενείς που λάμβαναν οξυγόνο μέσω ρινικού σωλήνα, με τα αποτελέσματα να είναι 19 και 48 αντίγραφα ιού ανά λίτρο αέρα (Santarria et al., 2020).

Καθώς ο SARS-CoV-2 εξαπλώνεται μέσω σταγονιδίων και μικροβιοφόρων αντικειμένων είναι σημαντικό οι τομείς της υγειονομικής περίθαλψης να εξετάσουν προσεκτικά μεθόδους που θα ενσωματωθούν στην κλινική πρακτική, ώστε να ελεγχθεί η πιθανή μετάδοση σε νοσοκομειακά περιβάλλοντα. Εκτός από την απολύμανση των κοινόχρηστων χώρων, του εξοπλισμού και της αυτοπροστασίας, μπορούν να ληφθούν προληπτικοί έλεγχοι για την αποφυγή πιθανής εξάπλωσης κατά τη διάρκεια ιατρικών διαδικασιών. Καθώς ο SARS-CoV-2 εντοπίζεται σε σταγονίδια του αναπνευστικού που υπάρχουν σε αφθονία στις ρινοφαρυγγικές και σιελογόνες εκκρίσεις, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή και λήψη προστατευτικών μέτρων από το υγειονομικό προσωπικό κατά τη διενέργεια στοματικών επεμβάσεων, όπως ενδοσκοπήσεις, διασωληνώσεις και οδοντιατρική φροντίδα (Ather et al., 2020). Οι Ather et al., (2020) πρότειναν μια διαδικασία βήμα προς βήμα που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση ασθενών και τον έλεγχο πριν από τις οδοντιατρικές διαδικασίες.

Πιο πρόσφατα, τονίστηκε ότι ο SARS-CoV-2 έχει ανιχνευθεί σε δείγματα κοπράνων μολυσμένων ασθενών, υποδεικνύοντας την ικανότητα του SARS-CoV-2 να πολλαπλασιάζεται εντός της πεπτικής οδού και τη δυνατότητα για οδό μετάδοσης από τη στοματική οδό (Chen et al., 2020a; Zhang, Wang & Xue, 2020). Μια μελέτη από τους Xiao et al. (2020) διαπίστωσε ότι όταν τα κύτταρα Vero E6 εμβολιάζονται με δείγματα κοπράνων από μολυσμένα άτομα, παρουσιάζουν κυτταροπαθητικό αποτέλεσμα δύο ημέρες μετά από μια δεύτερη διέλευση. Επιπλέον, όταν η καλλιέργεια οπτικοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ολόκληρα σφαιρικά ιικά σωματίδια με διακριτές

επιφανειακές προεξοχές ακίδων ήταν ορατά, υποδεικνύοντας περαιτέρω απόδειξη των παρόντων απογόνων του ιού μετά από μια δεύτερη διέλευση των κυττάρων (Xiao et al., 2020a). Μια ανάλυση δεδομένων ασθενών με COVID-19 στο Χονγκ Κονγκ διαπίστωσε ότι το 17, 6% των ασθενών με τη νόσο είχαν γαστρεντερικά συμπτώματα. Επιπλέον, το 48, 1% των δειγμάτων κοπράνων ασθενών βρέθηκαν θετικά για RNA ιούς ακόμη και όταν τα δείγματα του αναπνευστικού ήταν αρνητικά. Αυτή η μελέτη κοόρτης συμβουλεύει τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας να είναι προσεκτικοί κατά τη συλλογή δειγμάτων κοπράνων ασθενών και όταν εκτελούν άλλες ιατρικές διαδικασίες (Cheung et al., 2020). Ως εκ τούτου, πρέπει να δίνεται πρόσθετη προσοχή κατά την εκτέλεση ιατρικών διαδικασιών όπως οι κολονοσκοπήσεις, καθώς μπορεί να προκύψει επαφή με δείγματα κοπράνων ασθενών (Soetikno et al., 2020).

Οι Μονάδες Εντατικής Θεραπείας Νοσοκομείων (ΜΕΘ) έχουν αντιμετωπίσει προκλήσεις στην άνοδο της πανδημίας COVID-19. Παράλληλα με την επείγουσα ανάγκη να καλυφθεί η ζήτηση υγειονομικής περίθαλψης, μια άλλη πρόκληση ήταν η ελαχιστοποίηση της μετάδοσης του ιού από ασθενείς ΜΕΘ COVID-19 σε άλλους ασθενείς και στο υγειονομικό προσωπικό (Phua et al., 2020). Για να ξεπεραστεί αυτό, έχουν προταθεί και εφαρμοστεί μέτρα στους κανονισμούς της ΜΕΘ, συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισης της χωρητικότητας της ΜΕΘ, του φόρτου εργασίας του προσωπικού και της υποδομής για την πρόληψη λοιμώξεων (Phua et al., 2020). Η κλινική διαχείριση των βαρέως πασχόντων ασθενών με COVID-19 απαιτεί επαρκή φροντίδα για την απολύμανση επαναχρησιμοποιούμενων αντικειμένων που έρχονται σε επαφή με περισσότερους από έναν ασθενείς, όπως αναπνευστήρες και κρεβάτια ΜΕΘ, ώστε να μειωθούν οι πιθανότητες μετάδοσης fomite (Phua et al., 2020).

1.2.2.3. Μητρική μετάδοση

Το δυναμικό ενδομήτριας κάθετης μετάδοσης από εγκύους στα παιδιά τους έχει αναφερθεί ότι είναι αρνητικό σε εννέα εγκύους θετικές στον SARS-CoV-2 στην μελέτη των Chen et al., (2020a). Και τα εννέα νεογέννητα παιδιά εξετάστηκαν για SARS-CoV-2 και αναφέρθηκαν ότι ήταν αρνητικά για τον ιό. Επιπλέον, δείγματα μητρικού γάλακτος, αμνιακού υγρού και αίματος ομφάλιου λώρου που συλλέχθηκαν από τους ασθενείς ήταν επίσης αρνητικά για τον ιό (Chen et al., 2020a).

Αντιθέτως η μελέτη περίπτωσης από τους Hosier et al. (2020) βρήκε υψηλά επίπεδα ιικού RNA SARS-CoV-2 στον πλακούντα και τον ομφάλιο λώρο μιας εγκύου γυναίκας μολυσμένης με SARS-CoV-2, υποδεικνύοντας ενδείξεις εισβολής SARS-CoV-2 στους μητρικούς και εμβρυϊκούς ιστούς (Hosier et al., 2020). Ωστόσο, δεν βρέθηκαν οριστικά στοιχεία εμβρυϊκής μόλυνσης από SARS-CoV-2. Σε μια άλλη μελέτη περίπτωσης από

τους Pulinx et al., 2020, που αφορούσε μια έγκυο μολυσμένη με SARS-CoV-2 με ήπια συμπτώματα COVID-19, δείγματα ιστού πλακούντα, αμνιακού υγρού και δείγματα μητρικού αίματος την στιγμή της γέννησης ήταν θετικά για SARS-CoV-2 (Pulinx et al., 2020). Από αυτές τις δύο περιπτώσιολογικές μελέτες, διαπιστώθηκε ότι ο SARS-CoV-2 όντως μολύνει τον πλακούντα των εγκύων γυναικών, αλλά δεν υπήρχαν πειστικές ενδείξεις ότι ο SARS-CoV-2 μεταδίδεται κάθετα με αποτέλεσμα τη μόλυνση του εμβρύου.

Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι τόσο οι Hosier et al. (2020) όσο και οι Pulinx et al. (2020) ανέφεραν στοιχεία ιογενούς λοίμωξης SARS-CoV-2 στους μητρικούς ιστούς, το αμνιακό υγρό και τα δείγματα μητρικού αίματος κατά τη διαδικασία της εγκυμοσύνης. Ως εκ τούτου, παραμένει ζωτικής σημασίας να γίνει κατανοητή η παθογένεση του ιού σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις στο σώμα των μολυσμένων εγκύων γυναικών και, ως εκ τούτου, να καθοριστεί εάν ο SARS-CoV-2 μπορεί να μεταδοθεί κάθετα από μια μολυσμένη μητέρα στο παιδί της.

1.3. Τρέχουσες μέθοδοι ανίχνευσης του COVID-19

Με βάση το ποσοστό μόλυνσης και τον αντίκτυπό του SARS-CoV-19 στην κοινωνικοοικονομική κατάσταση, το ύψιστο μέλημα ήταν να αναπτυχθούν εργαλεία, τεχνικές και στρατηγικές για να ξεπεραστεί αυτή η πανδημία (Mishra et al., 2020). Απαιτούνται ακόμη πολλά εργαλεία επιτήρησης και ελέγχου για την ανάπτυξη για την έγκαιρη ανίχνευση του νέου κοροναϊού και των μεταλλαγμένων εκδοχών του. Σε μόλις δύο δεκαετίες, πέντε πανδημίες έχουν ήδη καταγραφεί, οι οποίες η SARS, η MERS, η γρίπη των χοίρων, ο Έμπολα και ο SARS-CoV 2. Για το λόγο αυτό, η έγκαιρη αναγνώριση τέτοιων ιών όχι μόνο θα αποτρέψει την εξάπλωση της μόλυνσης αλλά θα ενδυναμώσει το κοινωνικοοικονομικό όφελος της ανθρωπότητας (Mishra et al., 2020).

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, υπήρχε ήδη μια προϋπάρχουσα διαγνωστική προσέγγιση για την ανίχνευση και τον έλεγχο του ιού που θεωρείται επίσης το χρυσό πρότυπο στον τομέα της ιατρικής μικροβιολογίας. Σε προηγούμενες πανδημίες, οι ακτινογραφίες χρησιμοποιούνταν για τη λήψη εικόνων του θώρακα για την αναγνώριση της λοίμωξης στο αναπνευστικό σύστημα κατά το αρχικό στάδιο της πανδημίας, όταν ακόμα υπήρχε έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τον νέο κορωνοϊό (Ai et al., 2020). Όταν έγιναν διαθέσιμα τα δεδομένα σχετικά με την πρωτεϊνική και γονιδιωματική δομή του ιού, μετά την οπτικοποίηση με την βοήθεια μικροσκοπίου και τον προσδιορισμό της αλληλουχίας, αναπτύχθηκαν και βελτιστοποιήθηκαν διάφορα μοριακά εργαλεία όπως PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης) και ορολογικές δοκιμές για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του COVID-19.

Στη διαδικασία της PCR διάφορες αλληλουχίες ιών που εντοπίζονταν στο δείγμα του υποπτευόμενου ασθενούς, συγκρίνονται με την γονιδιωματική αλληλουχία του κοροναϊού που είναι διαθέσιμη στη γονιδιωματική βάση δεδομένων με συγκεκριμένους εκκινητές και ανιχνευτές (Wu et al., 2020). Στην περίπτωση των kit ορολογικών δοκιμών (self-test και rapid test), αντιγόνο ή αντισώματα από τα δείγματα σωματικών υγρών (σάλιο ή αίμα) των υποπτευόμενων ασθενών χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση του ιού (Mobed & Sepehri Shafigh, 2021). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τα ορολογικά kit που διατίθενται στην αγορά βασίζονται σε LFA (δοκιμασίας πλευρικής ροής άλφα) ή ELISA (ενζυμική ανοσοπροσοροφητική δοκιμασία). Υπάρχουν διάφορα kit ταχείας διάγνωσης, βασισμένα σε LFA που έχουν ήδη αναπτυχθεί από αρκετές εταιρείες παγκοσμίως για την ανίχνευση του COVID-19 (Singh et al., 2021) (Πίνακας 1).

Για να αντιμετωπιστούν οι περιορισμοί που σχετίζονται με τις παραδοσιακές μεθόδους ανίχνευσης, έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα πολλαπλά διαγνωστικά εργαλεία που βασίζονται κυρίως σε βιοαισθητήρες λόγω των ευεργετικών ιδιοτήτων τους όπως υψηλή ευαισθησία, υψηλή εξειδίκευση, χαμηλό κόστος και ευκολία στη χρήση (Bhalla et al., 2016).

Πίνακας 1: Διαθέσιμα kit για την ανίχνευση θετικών ασθενών εγκεκριμένα από την ΕΕ και FDA

Εταιρεία	Διαγνωστική διαδικασία	Ανοσοσφαιρίνη - στόχος
Autobio diagnostic co Ltd	LFA	Ig G, Ig M
DiaSorin Inc	CIA	Ig G
Euroimmun US Inc	ELISA	Ig G
Healgen Scientific	LFA	Ig G, Ig M
Jiangsu Macro & Micro-Test	Gold in form of colloid	Ig G, Ig M
Ortho Clinical	LFA	Ig G, Ig M
Quidel Corporation	LFA	Πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου
Autobio Diagnostics	Ανοσοδιαγνωστική	–
Siemens Healthcare Diagnostics Inc	Ανοσοδιαγνωστική Χημειοφω- ταύγεια	Ολικό αντίσωμα
Vibrant America Clinical Labora- tories	Ανοσοδιαγνωστική Χημειοφω- ταύγεια	Ig G, Ig M
Assure Tech	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G, Ig M
Hangzhou Biotest Biotech Co., Ltd.	LFA	Ig G, Ig M
Beijing Decombio Biotechnology	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G, Ig M
BiOSCiENCE	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G, Ig M
BTNX Inc	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G, Ig M
Abbott Laboratories, Inc	Ανοσοδιαγνωστική Χημειοφω- ταύγεια	Ig G
Cellex	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G, Ig M

ChemBio diagnostics	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G, Ig M
Core Technology	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G, Ig M
Roche Diagnostics	Ανοσοδιαγνωστική	IL-6
PharmaTech	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G, Ig M
Snibe Diagnostic	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G, Ig M
Wadsworth Center	Microsphere based Immunology	Ολικό αντίσωμα
NanoResearch	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G, Ig M
Mount Sinai Laboratory	Ανοσοδιαγνωστική	Ig G

Τροποποιημένος πίνακας από Singh et al., (2021)

Οι βιοαισθητήρες είναι ιατρικά εργαλεία που περιέχουν οργανικά και ανόργανα συστατικά που αναλύουν και παρέχουν ποιοτικές και ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με τον συγκεκριμένο τύπο αναλυτή στα παρεχόμενα δείγματα (Mobed & Sepehri Shafigh, 2021). Τα οργανικά συστατικά των βιοαισθητήρων είναι βιολογικά στοιχεία που μπορεί να είναι είτε ένα αντίσωμα είτε ένα επταμερές και τα ανόργανα συστατικά είναι μοφοτροπίες (συσκευές που μετατρέπουν μια μορφή ενέργειας σε μια άλλη) που παράγουν σήματα στον αισθητήρα (Vashist, 2017). Οι τύποι οργανικών στοιχείων που χρησιμοποιούνται στους βιοαισθητήρες, μπορεί να είναι ανοσοαισθητήρες, αισθητήρες βασισμένοι σε ένζυμα, ηλεκτροχημικοί αισθητήρες, οπτικοί αισθητήρες, αισθητήρες μεταφοράς ενέργειας συντονισμού φθορισμού (FRET), χρωματομετρικοί αισθητήρες, πιεζοηλεκτρικοί αισθητήρες, μαγνητοελαστικοί αισθητήρες και άλλοι (Iravani, 2020). Η πρόοδος στον τομέα της νανοτεχνολογίας και της μικρορευστικότητας δημιουργεί πολυάριθμες οδούς για την ανάπτυξη βιοαισθητήρων με πολυδιάστατες ιδιότητες (Dutta, Regoutz & Moschou, 2020; Park et al., 2015). Αυτό όχι μόνο βοηθά στη σμίκρυνση του μεγέθους των βιοαισθητήρων, αλλά αυξάνει επίσης την προσβασιμότητα στο κοινό, γεγονός ιδιαίτερα χρήσιμο στην περίοδο μιας πανδημίας. Αυτοί οι φυσικοχημικοί βιοαισθητήρες στον τομέα της διάγνωσης, εκτός από το ότι θεωρούνται ως η πρώτη γραμμή άμυνας, έχουν επίσης μεγάλη ζήτηση λόγω των ευέλικτων ιδιοτήτων τους. Αυτοί οι βιοαισθητήρες είναι ήδη παρόντες στην αγορά ως kit ταχείας διάγνωσης και μερικοί βρίσκονται ακόμη στη φάση ανάπτυξης που βασίζονται κυρίως στην αρχή της τεχνολογίας ομαδοποιημένων τακτικά διακεκομμένων μικρών παλινδρομικών επαναλήψεων (CRISPR), μικροσυστοιχίας, μικρορευστοποίησης, ισοθερμικής ενίσχυσης και άλλων που θεωρούνται ότι είναι πολλά υποσχόμενες τεχνολογίες που μπορούν να διαγνώσουν τον ιό στο πρώιμο στάδιο της μόλυνσης (Nguyen, Duong Bang & Wolff, 2020).

Κεφάλαιο 2: Κλινική εικόνα και σημασία του COVID-19

Διαπιστώθηκε ότι πολλά κλινικά συμπτώματα και ενδείξεις σχετίζονται με τη λοίμωξη από SARS-CoV-2, όπου τα περισσότερα από τα συμπτώματα εμφανίζονται εντός 3-7 ημερών (Eastin & Eastin, 2020). Πυρετός, διάρροια, καταρροή, μυαλγία και κόπωση, εμφανίζονται την πρώτη εβδομάδα που μπορεί να δημιουργήσουν υποξία και δύσπνοια τις επόμενες εβδομάδες μόλυνσης. Στην κρίσιμη κατάσταση αυτής της λοίμωξης, η ασθένεια μπορεί να εξελιχθεί ως σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, σηπτικό σοκ και διαταραχή πήξης (Eastin & Eastin, 2020). Σε ορισμένες περιπτώσεις, παρατηρείται γαστρεντερική δυσφορία, έμετος, κατάθλιψη, δύσπνοια (Deng et al., 2020).

Εκτός από τους συμπτωματικούς, οι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε ασυμπτωματικούς και προσυμπτωματικούς. Σε πραγματικές ασυμπτωματικές περιπτώσεις, τα θετικά στην COVID-19 άτομα δεν εμφανίζουν συμπτώματα, αν και στην περίπτωση των προσυμπτωματικών περιπτώσεων, οι ασθενείς μπορεί να μην αναπτύξουν συμπτώματα πριν από τη διάγνωση, αλλά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν εντός 14 ημερών από τη διάγνωση θετικών ασθενών (Savvides & Siegel, 2020). Η νόσος COVID-19 έχει ευρύ φάσμα κλινικής σοβαρότητας. Μελέτες έχουν υπολογίσει ότι ενώ το 30–60% των περιπτώσεων COVID-19 είναι ασυμπτωματικές ή ελαφρώς συμπτωματικές, το 5% των συμπτωματικών περιπτώσεων είναι σε κρίσιμη κατάσταση (Berlin, Gulick & Martinez, 2020). Η σοβαρότερη μορφή της νόσου COVID-19 χαρακτηρίζεται συνήθως από αναπνευστική διαταραχή και πολυοργανική ανεπάρκεια. Οι κλινικοί ή δημογραφικοί παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νόσο περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ηλικία, το αρσενικό φύλο και τις χρόνιες παθήσεις υγείας, ιδιαίτερα τον σακχαρώδη διαβήτη, τις καρδιαγγειακές παθήσεις, την ανοσοκαταστολή και την παχυσαρκία (Berlin, Gulick & Martinez, 2020).

Τα συμπτώματα του SARS-CoV-2 μοιάζουν με το κοινό κρυολόγημα και άλλες ιογενείς λοιμώξεις και, ως εκ τούτου, συγκαλύφθηκε και εξαπάτησε τους επαγγελματίες του ιατρικού τομέα αρχικά, διατηρώντας ένα μέσο ποσοστό αναπαραγωγής 2, 25 και ένα μέσο ποσοστό θνησιμότητας 5, 7 % έως τις 7 Ιουνίου 2020 (Baud et al., 2020). Το πιο σημαντικό είναι ότι ο τρέχων νέος κοροναϊός δεν έχει ξαναφανεί ποτέ στους ανθρώπους και γι' αυτό το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα ήταν εντελώς ανοχύρωτο απέναντι στον SARS-CoV-2. Σε σύγκριση με άλλους παρόμοιους ιούς, όπως ο Έμπολα και η ευλογιά, αυτός ο ιός έχει πολύ μικρότερο ποσοστό θνησιμότητας αλλά υψηλότερο ποσοστό μόλυνσης, εξαιτίας του οποίου εξαπλώνεται τόσο γρήγορα (WHO, 2020a). Επιπλέον, η ασυμπτωματική μετάδοση είναι ένα άλλο μεγάλο ζήτημα, αφού οι φορείς του ιού άθελα τους μεταδίδουν τον ιό. Δεδομένου ότι ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού μπορεί να μολυνθεί τόσο γρήγορα, τα ποσοστά νοσηρότητας διαρκώς αυξάνονται, με αποτέλεσμα

να δημιουργείται μια τεράστια έλλειψη ιατρικού εξοπλισμού στην αρχική φάση της πανδημίας (WHO, 2020a).

Μέχρι τώρα, περισσότερες από εκατό παραλλαγές του SARS-CoV-2 έχουν φανεί να εξαπλώνονται με υψηλή αποτελεσματικότητα μετάδοσης (WHO, 2020a). Οι ιολόγοι σε ένα διάστημα 6 μηνών ανακοίνωσαν δύο διαφορετικά στελέχη του ιού ως παραλλαγές ανησυχίας, το στέλεχος Delta (το οποίο επιδείκνυε υψηλή μεταδοτικότητα και νοσηρότητα) και το στέλεχος Omicron (το οποίο επιδείκνυε ακόμα μεγαλύτερη μεταδοτικότητα από το στέλεχος Delta, αλλά μικρότερη νοσηρότητα) (WHO, 2020a). Εν όψη της επικράτησης αυτών των μεταλλάξεων, οι αναπτυσσόμενες χώρες όπως η Ινδία αντιμετώπισαν πάνω από 300.000 ενεργά κρούσματα τον Μάιο-Ιούνιο 2021, που επλήγησαν από ακραία έλλειψη οξυγόνου.

2.1. Σχετιζόμενοι βιοδείκτες

Η πανδημία της COVID-19 ανάγκασε την επιστημονική κοινότητα να δεσμευτεί στην ταχύτερη ανάπτυξη και παραγωγή ενός ασφαλούς και αποτελεσματικού εμβολίου κατά του SARS-CoV-2. Η κατανόηση της παθογένειας και των συγκεκριμένων βιοδεικτών που σχετίζονται με το SARS-CoV-2 βοήθησαν στην ανάπτυξη πολλών αποτελεσματικών εμβολίων, σε διάστημα μόλις ενός έτους από την αρχική εμφάνιση του ιού (Agrahari et al., 2021). Επιπλέον, ο αξιόπιστος προσδιορισμός των σχετιζόμενων με τον SARS-CoV-2 βιοδεικτών, απαιτείται όχι μόνο για τη διάγνωση της νόσου COVID-19 αλλά και για τον προσδιορισμό του επιπέδου παθογένειας (Agrahari et al., 2021). Οι βιοδείκτες μπορούν επίσης να βοηθήσουν τους επιστήμονες στην ταξινόμηση των ασθενών σε διάφορες ομάδες κινδύνου με βάση την παθογένεια του ιού και την εξέλιξη της νόσου για να παρέχουν καλύτερη θεραπεία (de Bruin et al., 2021).

Η ανταπόκριση του ξενιστή στη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 με σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο μπορεί να είναι ευεργετική ή επιβλαβής και παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της COVID-19. Για παράδειγμα, ένα σπάνιο πολυσυστημικό φλεγμονώδες σύνδρομο τύπου Kawasaki σε παιδιά (επίσης γνωστό ως παιδιατρικό πολυσυστημικό φλεγμονώδες σύνδρομο) πιστεύεται ότι προκαλείται από μια ακατάλληλη αυτοάνοση απόκριση (Consiglio et al., 2020). Ωστόσο, σε αντίθεση με άλλες σοβαρές λοιμώξεις από ιούς του αναπνευστικού, η σοβαρή λοίμωξη από SARS-CoV-2 προκαλεί μια πιο περιορισμένη φλεγμονώδη απόκριση, όπου η «καταιγίδα» κυτοκινών δεν είναι κύριο χαρακτηριστικό (Mudd et al., 2020).

Για τον εντοπισμό παραγόντων ξενιστή ή οδών που σχετίζονται με κακή έκβαση της νόσου COVID-19, οι Ponti et al., (2020) και οι de Bruin et al., (2021) ανέλυσαν τις αλλαγές 64 βιοδεικτών του αίματος που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ενδοθηλίου,

τη φλεγμονή, την ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και τον σχηματισμό εξωκυτταρικών παγίδων ουδετερόφιλων (NET), την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την πήξη και τη διαταραχή του επιθηλιακού φραγμού (Πίνακας 2). Με βάση τον τύπο του βιοδείκτη (αιματολογικός, βιοχημικός, φλεγμονώδης και ανοσοποιητικός) που προσδιορίζεται στον ασθενή, η σοβαρότητα της νόσου μπορεί επίσης να εντοπιστεί και να παρακολουθηθεί ανάλογα (Wu et al., 2020a). Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι τόσο ποσοτικοί όσο και ποιοτικοί (Liu et al., 2020). Στην περίπτωση των αιματολογικών βιοδεικτών, ο αριθμός των διαφόρων κυττάρων του αίματος αντικατοπτρίζει την σοβαρότητα της νόσου, αλλά στην περίπτωση των φλεγμονωδών δεικτών (ιντερλευκίνη, CRP) και των βιοχημικών βιοδεικτών (ολική χολερυθρίνη, άζωτο ουρίας αίματος, LDH, κρεατινίνη, καρδιακή τροπονίνη, αμινοτρανσφεράση, CPK), τόσο ποιοτικές όσο και ποσοτικές παράμετροι είναι σημαντικοί για την κατανόηση της σοβαρότητας της νόσου (Abdelrahman, Li & Wang, 2020; Wu et al., 2020a). Τέλος γενετικές παραλλαγές στις οδούς του ανοσοποιητικού ή παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι της ιντερφερόνης τύπου I σχετίζονται με σοβαρή νόσηση από COVID-19 (Li & To, 2021).

Πίνακας 2: Κατηγοριοποίηση των πιθανών βιοδεικτών που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της λοίμωξης COVID-19 με βάση τις ιδιότητές τους

Τύπος Βιοδείκτη	Παρατηρούμενη Αύξηση	Παρατηρούμενη Μείωση
Αιματολογικός	Αριθμός WBC Αριθμός ουδετερόφιλων Αναλογία ουδετερόφιλων - λεμφοκυττάρων Αναλογία μονοκυττάρων-λεμφοκυττάρων Ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων	Αριθμός T κυττάρων Αριθμός B κυττάρων Αριθμός αιμοπεταλίων Αριθμός ηωσινοφίλων Αριθμός λεμφοκυττάρων Αριθμός κυττάρων NK
Φλεγμονώδης	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) Ιντερλευκίνες (2, 6, 8, 10) Φερριτίνη ορού	
Βιοχημικός	Ολική χολερυθρίνη Αζωτο ουρίας αίματος LDH Κρεατινίνη Καρδιακή τροπονίνη Αμινοτρανσφεράση Κίνηση Κρεατίνης (CPK)	Αλβουμίνη
Πήξης αίματος	D- Dimer Χρόνος προθρομβίνης	
Νέοι βιοδείκτες	Ανγκιοτενσίνη II Ομοκουστεΐνη	Almandine (ALT) Αγγειοτασίνη-(1-9)

Τροποποιημένος πίνακας από Ponti et al., (2020)

Οι de Bruin et al., (2021), συνέκριναν τα προφίλ έκφρασης αυτών των παραγόντων σε δύο ομάδες ασθενών με COVID-19. Η πρώτη ομάδα ασθενών περιλάμβανε

ασθενείς που εισήχθησαν σε μονάδα φροντίδας ασθενών COVID-19 και το μέτρο έκβασης ήταν η εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή η θνησιμότητα. Η δεύτερη ομάδα περιλάμβανε ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ και το μέτρο έκβασης ήταν η θνησιμότητα σε διάστημα εντός 12 εβδομάδων. Ενώ ορισμένοι παράγοντες/μονοπάτια ήταν κοινοί και στις δύο ομάδες, υπήρχαν αρκετοί παράγοντες που έδειξαν χαρακτηριστικές αλλαγές μοναδικές είτε στη μονάδα φροντίδας ασθενών COVID-19 είτε στη ΜΕΘ (de Bruin et al., 2021). Οι ισχυρότεροι προγνωστικοί παράγοντες για κακή έκβαση στη μονάδα φροντίδας ασθενών COVID-19 ήταν η ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και η χημειοταξία. Από την άλλη, οι δείκτες κακής πρόγνωσης στη ΜΕΘ περιλάμβαναν αυτούς που εμπλέκονταν με την ενισχυμένη φλεγμονή, ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος και πήξη. Οι de Bruin et al. (2021), κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στη μονάδα φροντίδας ασθενών COVID-19, δηλαδή σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας νόσου, θα πρέπει να επικεντρώνονται σε στρατηγικές που ενισχύουν την ενδοθηλιακή ακεραιότητα και περιορίζουν τη χημειοταξία, ενώ οι ασθενείς στην ΜΕΘ, δηλαδή σε ασθενείς με σοβαρή μορφή νόσου, χρειάζονται θεραπευτικές παρεμβάσεις σε πολλαπλές οδούς.

Οι βιολογικές γνώσεις της ανοσολογικής απόκρισης με βάση την κλινική βαρύτητα των ασθενών είναι ιδιαίτερα σημαντικές για την κλινική πρακτική, καθώς προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Για παράδειγμα, η δεξαμεθαζόνη είναι πιο αποτελεσματική μεταξύ των ασθενών που χρειάζονται συμπλήρωμα οξυγόνου αλλά όχι μεταξύ εκείνων με ήπια νόσο (The Recovery Collaborative Group, 2020). Από την άλλη πλευρά, το μονοκλωνικό αντίσωμα LY-CoV555 ήταν αποτελεσματικό μόνο στους εξωτερικούς ασθενείς αλλά όχι στους νοσηλευόμενους ασθενείς (ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group et al., 2021). Ως εκ τούτου, αντί για μια προσέγγιση που ταιριάζει σε όλους, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να αντιμετωπίζουν τους ασθενείς τους σύμφωνα με τα διαφορετικά στάδια της νόσου των ασθενών.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προκαλεί ιδιαίτερη ανησυχία στην COVID-19, η οποία μπορεί να προκληθεί από άμεση μόλυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων από τον SARS-CoV-2 ή από την ανοσολογική απόκριση έναντι του SARS-CoV-2. Η ενδοθηλίτιδα μπορεί να πυροδοτήσει την έμφυτη ανοσολογική απόκριση και μπορεί να συμβάλει στη θρομβοεμβολή και στην πολυσυστηματική εμπλοκή της COVID-19. Σύμφωνα με τους Ackermann et al. (2020), ο επιπολασμός των μικροθρόμβων κυψελιδικών τριχοειδών είναι 9 φορές υψηλότερος για ασθενείς με COVID-19 από εκείνους με γρίπη. Σε αυτή τη μελέτη, μια αυξημένη ενδοθηλιακή ενεργοποίηση μεταξύ πιο σοβαρών ασθενών στη μονάδα φροντίδας ασθενών COVID-19 υποδηλώνει ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζεται νωρίς στην πορεία της νόσου, ακόμη και πριν από την ανάπτυξη κλινικής

επιδείνωσης. Επομένως, η έγκαιρη παρέμβαση που βελτιώνει τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου μπορεί θεωρητικά να αποτρέψει την εξέλιξη της COVID-19. Έχουν προταθεί αρκετές τέτοιες παρεμβάσεις, όπως οι αναστολείς της δεφιβροτίδης και της ηπαράνωσης (Calabretta et al., 2021).

Η μελέτη των de Bruin et al., (2021) μπορεί να βοηθήσει τους ερευνητές να βρουν πιθανούς θεραπευτικούς στόχους που κατευθύνονται από τον μηχανισμό παθολογίας που παρατηρείται στον ξενιστή. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χρησιμότητα αυτών των αναστολέων έναντι αυτών των βιοδεικτών ή οδών είναι αρκετά αμφιλεγόμενη. Για παράδειγμα, στην μελέτη των de Bruin et al., (2021) η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) βρέθηκε να είναι ένας βιοδείκτης με δυσμενή έκβαση τόσο σε ασθενείς στη μονάδα φροντίδας ασθενών COVID-19 όσο και σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ. Ωστόσο, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-6 σε ασθενείς με COVID-19, συμπεριλαμβανομένων αρκετών τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Ενώ οι ερευνητές της ομάδας REMAP-CAP έδειξαν ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων IL-6 βελτίωσαν την επιβίωση των ασθενών με COVID-19 σε κρίσιμη κατάσταση, οι Rosas et al., (2021) δεν βρήκαν κανένα όφελος αναφορικά με την μείωση της θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν ανταγωνιστές των υποδοχέων IL-6 (REMAP-CAP Investigators and et al, 2021; Rosas et al., 2021). Ως εκ τούτου, αυτοί οι αναστολείς πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά στις μελέτες σε ζωικά μοντέλα ή σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Επιπλέον, καθώς πολλαπλές οδοί οδηγούν σε δυσμενή έκβαση, ένας συνδυασμός αυτών των αναστολέων μπορεί να προσφέρει πρόσθετο ή συνεργασιακό όφελος (Kreutzberger et al., 2021).

Κεφάλαιο 3: Θεραπευτικά πρωτόκολλα κατά του COVID-19

3.1. Αντιικά Φαρμακευτικά Θεραπευτικά

3.1.1. Επαναστόχευση των αντιικών παραγόντων ως θεραπεία για τον SARS-CoV-2

Η προηγούμενη εμπειρία στον χειρισμό των επιδημιών SARS-CoV και MERS-CoV επέτρεψε σε κυβερνητικούς αξιωματούχους και παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να είναι καλύτερα προετοιμασμένοι να αντιμετωπίσουν και να περιορίσουν την τρέχουσα επιδημία COVID-19 (Kock et al., 2020; Peeri et al., 2020; Smith & Fraser, 2020). Η θεραπεία που παρέχεται από τους επαγγελματίες υγείας προσαρμόζεται ανάλογα με τα συμπτώματα και τη σοβαρότητα της νόσου στον ασθενή. Παρόλο που έχουν σημειωθεί μεγάλα επιτεύγματα στην έρευνα για την COVID-19 και πολλά αντιικά φάρμακα έχουν δείξει καλά θεραπευτικά αποτελέσματα κατά της νόσου, προς το παρόν, νέα από του στόματος φάρμακα για τον κορονοϊό βρίσκονται ακόμη υπό μελέτη (J Biol Chem, 2021). Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες αδειοδοτημένες αντι-ϊικές θεραπείες που να είναι

ειδικές για την COVID-19 και ως εκ τούτου υπάρχει επείγουσα απαίτηση για την ανάπτυξη τέτοιων θεραπειών (Heymann & Shindo, 2020). Τα συγκεκριμένα στοχευμένα φάρμακα για τη θεραπεία της COVID-19 θα απαιτήσουν πολλά χρόνια ανάπτυξης για την αξιολόγηση της ασφάλειας χορήγησης τους, της φαρμακοκινητικής και των παρενεργειών που επιφέρουν προτού διασφαλιστεί ότι είναι ασφαλή για ανθρώπινη κατανάλωση (Heymann and Shindo, 2020).

Μέχρι σήμερα τρία νέα δια του στόματος αντιικά φάρμακα, το molnupiravir, το fluvoxamine και το Paxlovid παρουσιάζουν μεγάλη αποτελεσματικότητα στη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας και νοσηλείας σε ασθενείς με COVID-19. Επιπλέον, δεν αύξησαν την εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών, παρέχοντας έτσι μία καλή συνολική ασφάλεια. Από τις μελέτες που διεξάγονται πάνω στα τρία αυτά δια του στόματος χορήγησης αντιικά φάρμακα γεννιούνται νέες ελπίδες για την ανάρρωση του COVID-19 και έχουν τη δυνατότητα να αποτελέσουν μια σημαντική ανακάλυψη και πολλά υποσχόμενη θεραπεία της νόσου.

3.1.2 Molnupiravir (μολνουπιραβίρη)

Η μολνουπιραβίρη είναι ένας πρόδρομος ισοπροπυλεστέρας του ανάλογου ριβονουκλεοσιδίου β-D-N4-υδροξυκυτιδίνη (NHC) (Menéndez-Arias L. 2021) ο οποίος διασπάται στο πλάσμα σε ένα ενεργό ανάλογο νουκλεοσιδίου NHC ή eidd-1931 από την εστεράση του ξενιστή (Singh AK. 2021, Toots M 2020). Το molnupiravir, είναι ένας δια του στόματος δραστικός αναστολέας RdRp με ευνοϊκό φαρμακοκινητικό προφίλ, ο οποίος συγκεντρώνει το ενδιαφέρον των ερευνητών λόγω της ικανότητάς του να αναστέλλει την αναπαραγωγή του SARS-COV-2, να τον αφαιρεί γρήγορα, να μειώνει το ιικό του φορτίο και να ανακάμπτει γρήγορα (Imran M et. al 2021). Μια in vitro απόδειξη δείχνει ότι η μολνουπιραβίρη είναι ένας ισχυρός αναστολέας της αντιγραφής του SARS-CoV-2 με EC50 στο υπομικρομοριακό εύρος (Menéndez-Arias L. 2021, Agostini ML, et. Al. 2019). Η επίδραση αυτής της αντιϊκής ένεσης παρατηρήθηκε επίσης σε ζωικά μοντέλα (Menéndez-Arias L. 2021). Μια μελέτη έδειξε ότι ο χρόνος που απαιτείται για την κάθαρση του ιικού RNA μειώθηκε και επιτεύχθηκε μεγαλύτερο ποσοστό συνολικής κάθαρσης σε συμμετέχοντες που έλαβαν μολνουπιραβίρη έναντι εικονικού φαρμάκου (Fischer W et. Al. 2021). Επιπλέον, το molnupiravir παρουσιάζει αρκετά μεγάλη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε κλινικές δοκιμές φάσης I/II/III. Μελέτες έχουν δείξει ότι το molnupiravir μειώνει τον κίνδυνο νοσηλείας ή θανάτου κατά περίπου 50% σε μη νοσηλευόμενους ενήλικες με ήπια έως μέτρια νόσο COVID-19 που διατρέχουν κίνδυνο κακής πρόγνωσης και η συχνότητα εμφάνισης τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων (35

και 40%, αντίστοιχα), όπως ήταν η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα ναρκωτικά (12 και 11%, αντίστοιχα) (Mahase E, 2021).

3.1.3. Fluvoxamine (φλουβοξαμίνη)

Μια κορυφαία θεωρία είναι ότι ο SARS-CoV-2 αντιγράφεται σε ένα ενδιάμεσο διαμέρισμα μεταξύ του ενδοπλασματικού δικτύου (ER) και του συμπλέγματος Golgi, οδηγώντας σε στρες ER και αυξημένη παραγωγή κυτοκίνης προκαλώντας υπερβολική φλεγμονώδη απόκριση (Hashimoto K 2021. Στα τέλη του 2020, ο Gordon και οι συνεργάτες του (Gordon DE, et al. 2020) εντόπισαν ότι το νοκ-άουτ ή το νοκ ντάουν ου γονιδίου SIGMAR1, το οποίο κωδικοποιεί τον υποδοχέα sigma-1 (S1R), προκάλεσε σημαντική μείωση στην αντιγραφή του SARS-CoV-2. Το S1R έχει ήδη καθιερωθεί ότι επηρεάζει την παθοφυσιολογία πολλαπλών ψυχιατρικών, νευροεκφυλιστικών και διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος (Hayashi T et al 2008). Τα ευρήματα του Gordon και των συνεργατών του, μαζί με προηγούμενες έρευνες που υποδεικνύουν έναν πιθανό ρόλο για τους υποκαταστάτες S1R στην πρόληψη της σήψης - που σχετίζεται επίσης με την υπερβολική παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών - οδήγησαν στη διερεύνηση της δυνατότητας επαναχρησιμοποίησης των υπάρχοντων φαρμάκων που στοχεύουν το S1R ως πρώιμη θεραπεία για τη λοίμωξη SARS-CoV-2.

Η φλουβοξαμίνη είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) στους νευρώνες του εγκεφάλου με ασήμαντη παρεμβολή στη νοραδρενεργική διαδικασία. Αποτελεί έναν ισχυρό αγωνιστή του υποδοχέα S1R και αυτό μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά την παραγωγή κυτοκίνης, αποτρέποντας την κλινική επιδείνωση (Hallifax D. 2007). Πρόκειται για ένα ψυχιατρικό φάρμακο που χρησιμοποιείται ευρέως σε παγκόσμιο επίπεδο από τη δεκαετία του 1990, έχει γνωστό ιστορικό ασφάλειας, είναι φθηνό, εύκολο στη χρήση και ευρέως διαθέσιμο, στοιχεία που αποτελούν πλεονεκτήματα κατά τη διάρκεια αυτής της παγκόσμιας πανδημίας COVID-19. Με βάση τις έρευνες η φλουβοξαμίνη φαίνεται να έχει σημαντικές δυνατότητες ως ένα ασφαλές και ευρέως διαθέσιμο φάρμακο που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εκ νέου για τη βελτίωση της σοβαρής νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζεται με τον COVID-19 (Shelley N Facente et. al. 2021).

Η θεραπεία με φλουβοξαμίνη (100 mg δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες) μεταξύ εξωτερικών ασθενών υψηλού κινδύνου με πρώιμη διάγνωση COVID-19 θα μπορούσε να μειώσει την ανάγκη για παρατεταμένη παρακολούθηση στα επείγοντα περιστατικά ή νοσηλεία.

Οι Reis et al. (2021) ανέφεραν μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαioποιημένη, προσαρμοστική δοκιμή πλατφόρμας της φλουβοξαμίνης σε μη εμβολιασμένους

και συμπτωματικούς ενήλικες Βραζιλιάνους ασθενείς με SARS-CoV-2. Οι ασθενείς που εγγράφηκαν σε αυτή τη δοκιμή είχαν γνωστό παράγοντα κινδύνου για σοβαρή εξέλιξη της νόσου (Carpinteiro A et al 2020) και τυχαία κατανεμήθηκαν είτε σε φλουβοξαμίνη (100 mg δύο φορές την ημέρα για 10 ημέρες) είτε σε εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό των ασθενών που παρατηρήθηκαν σε δωμάτιο έκτακτης ανάγκης για 6 ώρες ή νοσηλεύτηκαν ήταν χαμηλότερο για την ομάδα της φλουβοξαμίνης (n = 741) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (n = 756) (σχετικός κίνδυνος = 0, 68, 95% αξιόπιστο διάστημα Bayesian = 0, 52-0, 88. Υπήρξε ένας θάνατος στην ομάδα της φλουβοξαμίνης και 12 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκλήθηκαν από τη θεραπεία μεταξύ των δύο ομάδων (Carpinteiro A et al 2020).

3.1.4 Paxlovid

Το Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid™) είναι ένα αποτελεσματικό και ασφαλές αντιικό φάρμακο που αναστέλλει την κύρια πρωτεάση (M pro), πρωτεάση 3CL, του SARS-CoV-2. Παρατηρήθηκε μείωση της νοσηλείας ή του θανάτου που σχετίζεται με το COVID-19 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με νιρματρελβίρη/ριτοναβίρη εντός πέντε ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Επιπλέον, η καλή από του στόματος διαθεσιμότητα επιτρέπει τη χρήση του nirmatrelvir/ritonavir, όχι μόνο σε νοσηλευόμενους ασθενείς, αλλά και σε εξωτερικούς ασθενείς. Το Nirmatrelvir (PF-07321332) έχει αποδειχθεί ότι σταματά την εξάπλωση του COVID-19 σε ζωικά μοντέλα. Παρά τις συχνές μεταλλάξεις στο ιικό γονιδίωμα του SARS-CoV-2, η νιρματρελβίρη δείχνει αποτελεσματική αντιική δράση έναντι των πρόσφατων μεταλλαγμάτων του κορωνοϊού.(Yuan-Pin Hung et al 2022).

Το Paxlovid είναι ένα από του στόματος αντιικό φάρμακο υποψήφιο για αναστολές πρωτεάσης SARS-CoV-2, που κυκλοφόρησε πρόσφατα από την Pfizer (Wang Z et al 2021, Mahase E 2021). Το Paxlovid είναι ένας συνδυασμός PF-07321332 και Ritonavir και δεν λειτουργεί το ίδιο καλά εάν λαμβάνεται μόνο του. Οι αμυντικοί μηχανισμοί του σώματος θα αφαιρέσουν οτιδήποτε δεν αναγνωρίζει, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων, τα οποία μπορούν να αφομοιωθούν από τα ηπατικά ένζυμα (Wang Z et al 2021, Mahase E 2021). Μεταξύ αυτών, το Paxlovid έχει σχεδιαστεί για να εμποδίζει τη δραστηριότητα της πρωτεάσης SARS-COV-2-3Cl, η οποία απαιτείται για την αναπαραγωγή του κορωνοϊού (Wang Z et al 2021, Mahase E 2021). Η χρήση του Paxlovid σε συνδυασμό με χαμηλή δόση ριτοναβίρης βοηθά στην επιβράδυνση του μεταβολισμού ή της διάσπασης του PF-07321332, έτσι ώστε να παραμένει ενεργό στον οργανισμό για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε υψηλότερες συγκεντρώσεις και βοηθά στην καταπολέμηση του ιού (Wang Z et al 2021, Mahase E 2021). Το Paxlovid έχει σχεδιαστεί με γνώμονα τη νέα

ειδική για τον κοροναϊό πρωτεάση και επομένως είναι πιο συγκεκριμένο για αυτόν τον κοροναϊό από το molnupiravir (Wang Z et al 2021, Mahase E 2021). Τα δεδομένα που ελήφθησαν από μια μεγαλύτερη ομάδα 1881 ασθενών στο EPIC-HR έδειξαν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκλήθηκαν από τη θεραπεία ήταν συγκρίσιμα μεταξύ του Paxlovid (19%) και του εικονικού φαρμάκου (21%), και οι περισσότερες από αυτές ήταν ήπιας έντασης (Wang Z et al 2021, Mahase E 2021).

3.2. Εμβόλια

3.2.1 Εισαγωγή

Μέχρι τις 7 Δεκεμβρίου 2021, 136 εμβόλια κατά της νόσου του κορωνοϊού 2019 (COVID-19) βρίσκονταν σε διάφορες φάσεις κλινικών δοκιμών (10 στη φάση 4 και 29 στη φάση 3), ενώ 194 βρίσκονταν στην προκλινική φάση (ΠΟΥ 2021). Γενικά, τα εμβόλια απαιτούν πολλαπλές δόσεις και οι δέκτες πρέπει να εγχέονται με τον ίδιο τύπο βιολογικού σκευάσματος στη δεύτερη δόση με τον πρώτο (γνωστό ως «ομόλογος πρώτος-ενισχυτικός» εμβολιασμός) (Mahase E. 2021). Η πρώτη δόση προετοιμάζει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού και η δεύτερη δόση ενισχύει την ανοσολογική απόκριση σε αποτελεσματικό επίπεδο με διαφορετικό προϊόν εμβολίου από την πρώτη δόση (Ντένις Υ Λογκούνοφ et al 2020).

Λόγω της ταχείας παγκόσμιας εξάπλωσης της λοίμωξης SARS-CoV-2 και του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας, η ανάπτυξη ενός εμβολίου είναι ένα επείγον καθήκον. Ο εμβολιασμός θα περιορίσει την εξάπλωση του COVID-19 και θα μειώσει τη θνησιμότητα. Εντατική έρευνα και ανάπτυξη εμβολίων βρίσκεται σε εξέλιξη στην Κίνα, τη Ρωσία, το Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ και άλλες χώρες. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, στις 13 Αυγούστου 2020, 29 υποψήφια εμβόλια βασισμένα σε διαφορετικές πλατφόρμες (εμβόλια ιικού φορέα, DNA, mRNA, αδραντοποιημένα κ.λπ.) δοκιμάζονταν σε κλινικές δοκιμές έναντι πρωτεϊνών κορωνοϊού σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου 2 (SARS-CoV-2). Τα ανασυνδυασμένα εμβόλια που βασίζονται σε ιικούς φορείς είναι πολλά υποσχόμενα υποψήφια για πρόληψη της COVID-19 επειδή προκαλούν χυμικές και κυτταρικές ανοσολογικές αποκρίσεις και μπορούν να παρέχουν προστατευτική ανοσία μετά από μία ή δύο δόσεις. (Logunov DY et al 2020)

Η πρόληψη της λοίμωξης από SARS-CoV-2 μπορεί να επιτευχθεί με τη στόχευση της πρωτεΐνης ακίδας (γλυκοπρωτεΐνη S), η οποία αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα ACE2 και επιτρέπει την είσοδο του SARS-CoV-2 στο κύτταρο. Ο αποκλεισμός αυτής της αλληλεπίδρασης μειώνει την εσωτερίκευση και την αντιγραφή του ιού (Τσεν Υ et al 2020, Zhang Het al 2020, Datta PK, et al 2020).

Τα περισσότερα εμβόλια που βρίσκονται επί του παρόντος υπό ανάπτυξη στοχεύουν τη γλυκοπρωτεΐνη S ως το κύριο αντιγόνο. Η γλυκοπρωτεΐνη S αποτελείται από δύο υπομονάδες: το S1 περιέχει μια περιοχή δέσμευσης υποδοχέα (RBD), η οποία αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα ACE2 στην κυτταρική επιφάνεια. Το S2 μεσολαβεί στη σύντηξη ιικών και κυτταρικών μεμβρανών μέσω του σχηματισμού ενός πυρήνα σύντηξης δέσμης έξι έλικας. (Xia S et al 2020, Othman H et al 2020). Για την προστασία από τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2, είναι σημαντικό να σχηματιστούν εξουδετερωτικά αντισώματα που στοχεύουν την περιοχή S1 RBD, S1 N-τερματικού ή την περιοχή S2. Αυτά τα αντισώματα εμποδίζουν τη σύνδεση του RBD με τον υποδοχέα ACE2 και εμποδίζουν τη σύντηξη μεμβράνης μέσω S2 ή την είσοδο στο κύτταρο ξενιστή, αναστέλλοντας έτσι την ιογενή λοίμωξη. (Jiang S et al 2020 Wang D et al 2020). Τα εγκεκριμένα εμβόλια χρησιμοποιούν μια σειρά διαφορετικών πλατφορμών (mRNA, ιικός φορέας, πρωτεΐνη/πεπτιδίο και απενεργοποιημένος ιός). Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. από τις 14 Ιουνίου 2021, καθένα από αυτά τα εμβόλια, εκτός από το εμβόλιο Novavax, είχε εγκριθεί για διάθεση σε ενήλικες και, σε ορισμένες περιπτώσεις, σε εφήβους μέσω μιας σειράς διαδικασιών έγκρισης ανάλογα με την περιοχή και τον ρυθμιστικό φορέα.

3.2.2 Εμβόλια αγγελιοφόρου RNA (m-RNA)

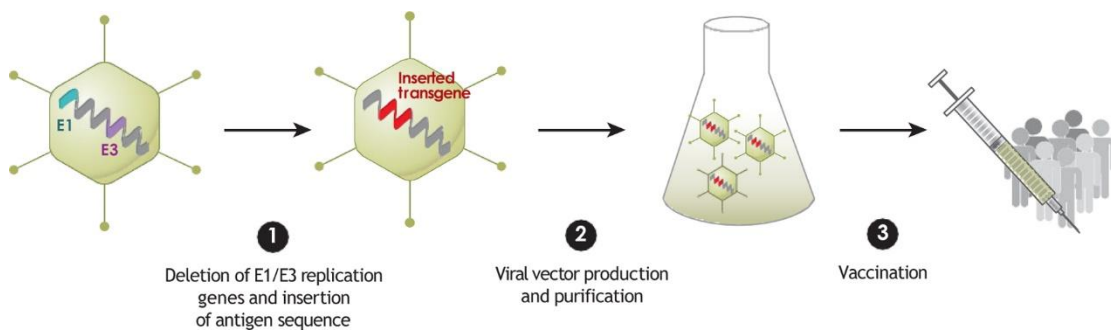
Σε λιγότερο από ένα χρόνο από το ξέσπασμα της πανδημίας COVID-19, δύο εμβόλια που βασίζονται σε mRNA, τα BNT162b2 και mRNA-1273, έλαβαν την πρώτη ιστορική έγκριση για χρήση έκτακτης ανάγκης, ενώ ένα άλλο εμβόλιο mRNA, το CVnCoV, προχώρησε σε κλινική δοκιμή φάσης 3. Τα εμβόλια mRNA για τον COVID-19 αντιπροσωπεύουν μια νέα κατηγορία προϊόντων εμβολίων, τα οποία αποτελούνται από συνθετικούς κλώνους mRNA που κωδικοποιούν τη γλυκοπρωτεΐνη SARS-CoV-2 Spike, συσκευασμένα σε νανοσωματίδια λιπιδίων για την παροχή mRNA στα κύτταρα (J Control Release. 2021). Η τεράστια αξία των m-RNA εμβολίων εντοπίζεται, σύμφωνα με τους Jules Hoffman και Bruce Beutler στο ότι κατά τη μόλυνση από ιούς, τα κύτταρα-ξενιστές μπορούν να αναγνωρίσουν τα ιικά νουκλεϊκά οξέα μέσω ειδικών TLRs (TLR3, 7 και 8 για RNA, TLR9 για DNA) και αισθητήρων κυτταρικού RNA (π.χ. MDA-5 και RIG-I). Το αποτέλεσμα αυτής της έμφυτης ανοσολογικής αίσθησης είναι η παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών, συμπεριλαμβανομένων των ιντερφερονών τύπου I (IFN), με στόχο την εξουδετέρωση της μετάφρασης αυτών των ιικών νουκλεϊκών οξέων σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί η παραγωγή νέων ιικών σωματιδίων. Οι Katalin Karikó και Drew Weissman πρόσθεσαν μια σημαντική νέα εικόνα σε αυτό: όχι μόνο το ιικό RNA, αλλά και το ενδογενές mRNA που σχετίζεται με αποπτωτικά κύτταρα καθώς και το *in vitro* μεταγραφόμενο (IVT) mRNA θα μπορούσε να δεσμεύσει και να ενεργοποιήσει τα TLR3, TLR7 και TLR8.

(Kariko K et. al 2004, Kariko K et.al.2005). Οι επακόλουθες μελέτες αποκάλυψαν περαιτέρω κρίσιμες γνώσεις όπως ότι οι πολλές τροποποιήσεις που παρατηρούνται στο φυσικό mRNA είναι στην πραγματικότητα ένας τρόπος για να αποφευχθεί η ανοσολογική αναγνώριση, επιτρέποντας στο ανοσοποιητικό σύστημα να διακρίνει τον εαυτό του από το μη εαυτού RNA (Kariko K et.al.2005).

Η τρέχουσα πανδημία COVID-19 παρείχε την ώθηση στα εμβόλια mRNA για να επιταχύνουν την πρόδο τους στην έγκριση. Η ευελιξία και η γρήγορη παραγωγή οποιουδήποτε mRNA έδωσε αναμφίβολα ένα προβάδισμα στην κούρσα των εμβολίων. Για παράδειγμα, μόλις 42 ημέρες μετά την επιλογή αλληλουχίας από τη γενετική αλληλουχία του νέου κοροναϊού από τις κινεζικές αρχές, η πρώτη παρτίδα κλινικής ποιότητας του εμβολίου mRNA της Moderna ήταν έτοιμη (Rein Verbeke et.al. 2021). Τα πολλά υποσχόμενα εμβόλια COVID-19 έλαβαν γρήγορα την ονομασία Fast Track από τον FDA και τον EMA, με αποτέλεσμα την έγκρισή τους και από τους δύο ρυθμιστικούς φορείς πριν από το τέλος του 2020 για χρήση έκτακτης ανάγκης.

Όσον αφορά τη χυμική ανοσία, δύο δόσεις εμβολίου CVnCoV (δόση mRNA 12 µg) προκάλεσαν τίτλους εξουδετερωτικών αντισωμάτων SARS-CoV-2 σε όλους τους συμμετέχοντες σε επίπεδα που ήταν συγκρίσιμα με αυτά που βρέθηκαν σε άτομα που είχαν αναρρώσει από φυσική μόλυνση (Kremsner P., et. al. 2020) .Συγκριτικά, τα τροποποιημένα με νουκλεοσίδια mRNA εμβόλια BNT162b2 (δόση mRNA 30 µg) και mRNA-1273 (δόση mRNA 100 µg) γενικά ξεπέρασαν τους τίτλους από δείγματα ασθενών με COVID-19 σε ανάρρωση, ακόμη και στην ομάδα δοκιμής ηλικιωμένων, υπονοώντας πιθανή ισχυρότερη επαγωγή της χυμικής ανοσίας στο μη τροποποιημένο εμβόλιο mRNA CVnCoV (Walsh EE, et.al. 2020, Jackson LA, et.al. 2020).

3.2.3. Εμβόλια υκού φορέα



Η συντριπτική πλειονότητα των εμβολίων COVID-19 επικεντρώνεται στην πρόκληση ανοσολογικών αποκρίσεων, ιδιαίτερα δεσμευτικών και εξουδετερωτικών αντισωμάτων, κατά της πρωτεΐνης Spike του SARS-CoV-2 (Bosch BJ et al 2003).

Η διαδικασία ανάπτυξης ενός εμβολίου ιικού φορέα περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

1. Τα γονίδια αντιγραφής E1/E3 αφαιρούνται από έναν ορότυπο αδενοϊού επιλογής και στη συνέχεια το αντιγόνο ενδιαφέροντος εισάγεται στο ιικό γονιδίωμα.
2. Ο ιικός φορέας παράγεται σε βιομηχανικά κύτταρα που υποστηρίζουν την αντιγραφή του ανεπαρκούς αντιγραφής (διαγραμμένο από E1/E3) φορέα, και ο φορέας καθαρίζεται και στη συνέχεια χορηγείται.
3. Ο φορέας εισέρχεται στα κύτταρα του δέκτη και το αντιγόνο που ενδιαφέρει εκφράζεται (Crystal RG. 2014).

Τα εμβόλια που βασίζονται σε ιικό φορέα για την COVID-19, έχουν εγκριθεί υπό όρους από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (FDA), τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA), την Εθνική Υπηρεσία Ιατρικών Προϊόντων της Κίνας, το Υπουργείο Υγείας της Ρωσίας ή/και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) (Catherine Jacob-Dolan 2021).

Καθένα από αυτά τα εμβόλια αξιολογήθηκε σε προκλινικές και κλινικές μελέτες. Τα προκλινικά μοντέλα περιελάμβαναν NHPs, συνήθως ρέζους μακάκους, καθώς και ποντίκια, κουνάβια και συριακά χρυσά χάμστερ. Τα NHPs είναι ένα προτιμώμενο προκλινικό μοντέλο για την ανάπτυξη εμβολίων, επειδή ανακεφαλαιώνουν τις ανθρώπινες ανοσολογικές αποκρίσεις και επειδή ο SARS-CoV-2 μολύνει και επαναλαμβάνεται στις ανώτερες (μύτη, στόμα, λαιμός, κ.λπ.) και κατώτερους (βρόγχους και πνεύμονες) αναπνευστικές οδούς των NHPs, όπως συμβαίνει στους ανθρώπους (Chandrashekar A et al. 2020, Deng W et al. 2020). Ωστόσο, τα NHP συνήθως αναπτύσσουν μόνο ήπια νόσο όταν μολύνονται με SARS-CoV-2 (Chandrashekar A et al. 2020, Munster VJ et al 2020). Τα χάμστερ παρέχουν ένα αυστηρό μοντέλο για μελέτες προστασίας καθώς αναπτύσσουν σοβαρή κλινική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας βάρους και της πνευμονίας, καθώς και αναπαραγωγής του SARS-CoV-2 σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των ανώτερων και κατώτερων αναπνευστικών οδών (Chan JF-W et al 2020 Sia SF et al. 2020).

Το εμβόλιο Ad26.COV2.S από την Janssen/Johnson & Johnson (JnJ) περιλαμβάνει δύο μεταλλάξεις προλίνης που έχουν δείχθει ότι σταθεροποιούν το Spike, καθώς και τη διαγραφή της θέσης διάσπασης της φουρίνης (Mercado NB et al 2020, Hsieh CL et al 2020). Το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19 από την AstraZeneca και το εμβόλιο Ad5-nCoV από την CanSino περιλαμβάνουν την αλληλουχία οδηγό ενεργοποίησης πλασμινογόνου ιστού (tPA) πριν από την αλληλουχία της πρωτεΐνης Spike (Zhu FC et al 2020,

van Doremalen N et al 2020). Το εμβόλιο Gam-COVID-Vac από το Ερευνητικό Ινστιτούτο Gamaleya κωδικοποιεί την πρωτεΐνη SARS-CoV-2 Spike όπως αναλύθηκε για πρώτη φορά και αναφέρθηκε τον Ιανουάριο του 2020 (Zu F et al. 2020., Zhou P et al. 20201).

Τα AZD1222, Ad5-nCoV και Sputnik V είχαν αποτελεσματικότητα 65–91, 6% έναντι του ιστορικού στελέχους. Το AZD1222 είχε αποτελεσματικότητα 70, 4% έναντι του Alpha. Το Ad26.COVID.S είχε αποτελεσματικότητα 69, 4% στη Βραζιλία (κυρίως P2). Το AZD1222 και το Ad26.COVID.S είχαν αποτελεσματικότητες 10, 4% και 64, 7%, αντίστοιχα, έναντι του Beta στη Νότια Αφρική. (Thibault Fiolet et al 2022).

3.2.4 Εμβόλια αδρανοποιημένων και πρωτεϊνικών υπομονάδων

Τα αδρανοποιημένα εμβόλια είναι ολόκληροι ιοί που δεν μπορούν να μολύνουν κύτταρα και να αναπαραχθούν (Plotkin S. 2014). Ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο περιέχει πλήρεις ιούς που έχουν θανατωθεί από χημικές ουσίες, ακτινοβολία ή θερμότητα. Η ανάπτυξη αυτού του τύπου εμβολίου απαιτεί ειδικές εργαστηριακές εγκαταστάσεις για την ασφαλή ανάπτυξη του ιού, μέσω μιας μακροχρόνιας διαδικασίας παραγωγής, και απαιτεί δύο ή τρεις δόσεις για αποτελεσματική χορήγηση (Keshavarz M. et al 2019). Τα εμβόλια υπομονάδας αποτελούνται από θραύσματα πρωτεϊνών ή πολυσακχαριτών. Το NVX-COVID2373 είχε αποτελεσματικότητα 89–91, 6% έναντι του ιστορικού στελέχους, 86, 3–93, 2% έναντι του Alpha και 60% έναντι του Beta. Το CoronaVac, το BBIBP-CoV, το αδρανοποιημένο εμβόλιο Wuhan, το Covaxin και το Abdala είχαν αποτελεσματικότητα 50, 6–92, 3%, αλλά τα στελέχη SARS-CoV-2 δεν προσδιορίστηκαν (Plotkin S. et.al. 2022).

3.3 Οζονοθεραπεία

Μεταξύ των διαφορετικών πιθανών θεραπειών, η οζονοθεραπεία φαίνεται να έχει ανοσολογικό ρόλο λόγω της διαμόρφωσης των κυτοκινών και των ιντερφερονών, συμπεριλαμβανομένης της επαγωγής ιντερφερόνης γάμμα. Ορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν τον πιθανό ρόλο της οζονοθεραπείας στο SARS, είτε ως μονοθεραπεία είτε, πιο ρεαλιστικά, ως συμπλήρωμα σε τυπικά θεραπευτικά σχήματα. Ως εκ τούτου, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον ρόλο της οζονοθεραπείας στη θεραπεία του COVID-19 (Elvis και Ekta, 2011).

Συζήτηση

Ο νέος κορονοϊός SARS-CoV-2 που χτύπησε την πόρτα της ανθρωπότητας στα τέλη Δεκεμβρίου του 2019 έκανε αιφνιδιαστική είσοδο στην ψυχολογία ενός κόσμου που ετοιμαζόταν με χαλαρότητα και εύθυμη διάθεση να υποδεχτεί την γέννηση του Θεανθρώπου. Τα πρώτα σημάδια από τη Γιουχάν δεν προμήνυαν με τίποτα τον όλεθρο που θα

επακολουθούσε. Η σαρωτική μετάδοσή του όμως στο αμέσως επόμενο χρονικό διάστημα, οι αναρίθμητοι θάνατοι που έμπαιναν στα σπίτια μας από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και η αρχική αδυναμία αντίδρασης της θεραπευτικής κοινότητας αφαίρεσαν το χαμόγελο από τα χείλη μας και το αντικατέστησαν με μία χειρουργική μάσκα. Η λέξη «καραντίνα» ήρθε να διατελέσει πρωταγωνιστικό ρόλο στη ζωή μας. Καραντίνα στην αγκαλιά, καραντίνα στο φιλί, καραντίνα στο χαμόγελο, καραντίνα στην ελευθερία, καραντίνα στη ζωή. Η παρουσία του SARS-CoV-2 ώθησε την επιστημονική κοινότητα ανά τον κόσμο να μπει σε μία διαδικασία συνεργασίας με έναν κοινό σκοπό, τον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού και, αν μη τί άλλο, την πρόληψη και θεραπεία του. Αναπτύχθηκαν σύντομα θεραπευτικές στρατηγικές που όμως, εξαιτίας της επείγουσας κατάστασης, παρέκαμψαν στάδια μελετών που υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι απαραίτητες. Έτσι δημιουργήθηκαν εμβόλια, συνδυασμοί θεραπευτικών αγωγών τα οποία χορηγήθηκαν, στο όνομα της ανάγκης, χωρίς να είναι γνωστές οι παρενέργειες που μπορεί να προκαλέσουν μακροπρόθεσμα. Τρία χρόνια αργότερα ίσως μπορούμε να πούμε ότι τα θεραπευτικά πρωτόκολλα είναι περισσότερο «ήρεμα και καταλαγιασμένα», όμως, θα χρειαστούν «χρόνια αργότερα» για να ξεκαθαρίσουμε αν ως «πειραματόζωα» συμβάλλαμε στο «τερπνόν μετά του ωφελίμου».

Βιβλιογραφία

- Abdelrahman, Z., Li, M. and Wang, X. 2020. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front Immunol.* 2020; 11: 552909.
- Abdelrahman, Z. L. M. a. W. x., 2020. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-COV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Frontiers in immunology.*, s.l.: s.n.
- Ackermann, M. V. S. K. M. H. A. W. T. L. F. V.-t. A. W. C. S. H. T. A. L. W. L. V. M. S. a. J.-n. D., 2020. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19.. *New England Journal of Medicine*, p. 383.
- ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren, J., Grund, B., Barkauskas, C., Holland, T. and et. al. 2021. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384, pp.905–914.
- Agostini ML, Pruijssers AJ, Chappell JD, et al. 2019. Small-Molecule Antiviral β -d- N4-Hydroxycytidine Inhibits a Proofreading-Intact Coronavirus with a High Genetic Barrier to Resistance. *J Virol.* 2019; 93 :e01348–19.
- Agrahari, R., Mohanty, S., Vishwakarma, K., Nayak, S.K., Samantaray, D. and Mohapatra, S. 2021. Update vision on COVID-19: Structure, immune pathogenesis, treatment and safety assessment. *Sensors International*, p.100073.
- Ai, T., Yang, Z., Hou, H., Zhan, C., Chen, C., Lv, W., Tao, Q., Sun, Z. and Xia, L. 2020. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* . 2020 Aug;296(2):E32-E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642
- Albayrak Y, Hashimoto K. 2017. Sigma-1 receptor agonists and their clinical implications in neuropsychiatric disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2017;964:153–161. doi: 10.1007/978-3-319-50174-1_11.
- Altamura AC, Caldiroli A, Buoli M. 2015. Pharmacokinetic evaluation of fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(4):649–660. doi: 10.1517/17425255.2015.1021331.
- Ashour, H.M., Elkhatib, W.F., Rahman, M.M. and Elshabrawy, H.A. 2020. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human

- Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*, [online] 9(3), p.186. Available at: <https://www.mdpi.com/2076-0817/9/3/186>.
- Ather, A., Patel, B., Ruparel, N.B., Diogenes, A. and Hargreaves, K.M. 2020. Coronavirus Disease 19 (COVID-19): Implications for Clinical Dental Care. *Journal of Endodontics*. [online] Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009923992030159X>.
- Azhar, E.I., El-Kafrawy, S.A., Farraj, S.A., Hassan, A.M., Al-Saeed, M.S., Hashem, A.M. and Madani, T.A. 2014. Evidence for Camel-to-Human Transmission of MERS Corona-virus. *New England Journal of Medicine*, 370, pp.2499–2505.
- Baud, D., Qi, X., Nielsen-Saines, K., Musso, D., Pomar, L. and Favre, G. 2020. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *The Lancet Infectious Diseases*, [online]. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30195-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30195-X/fulltext).
- Berlin, D.A., Gulick, R.M. and Martinez, F.J. 2020. Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*.
- Bhalla, N., Jolly, P., Formisano, N. and Estrela, P. 2016. Introduction to biosensors. *Essays In Biochemistry*, [online], pp.1–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4986445/>.
- Binaya Sapkota, et al 2021. Heterologous prime–boost strategies for COVID-19 vaccines. *J Travel Med*. 2021 Dec 16 : taab191.
- Bosch BJ, Van der Zee R, De Haan CA, Rottier PJ. 2003. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003 Aug;77(16):8801-11. doi: 10.1128/jvi.77.16.8801-8811.2003.
- Brueck, H. 2020. The coronavirus has pandemic «potential» as it spreads in South Korea, Italy, and Iran, according to WHO. *Business Insider*. Available at: <https://www.businessinsider.com/covid-19-coronavirus-has-pandemic-potential-says-who-2020-2?IR=T> [Accessed 28 Feb. 2022].
- Cai, J., Sun, W., Huang, J., Gamber, M., Wu, J. and He, G. 2020. Early Release - Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020 - Volume 26, Number 6—June 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC.

wwwnc.cdc.gov, [online] 26(6). Available at: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0412_article.

- Calabretta, E., Moraleda, J.M., Iacobelli, M., Jara, R., Vlodayky, I., O’Gorman, P., Pagliuca, A., Mo, C., Baron, R.M., Aghemo, A., Soiffer, R., Fareed, J., Carlo-Stella, C. and Richardson, P. 2021. COVID-19-induced endotheliitis: emerging evidence and possible therapeutic strategies. *British Journal of Haematology*, 193, pp.43–51.
- Calusic M, Marcec R, Luksa L, et al. 2021. Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: An open label, prospective cohort trial with matched controls. *Br J Clin Pharmacol*. 2021.
- Carlos, W.G., Dela Cruz, C.S., Cao, B., Pasnick, S. and Jamil, S. 2020. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 201(4), pp.P7–P8.
- Carpinteiro A, Edwards MJ, Hoffmann M, et al. 2020. Pharmacological inhibition of acid sphingomyelinase prevents uptake of SARS-CoV-2 by epithelial cells. *Cell Rep Med*. 2020;1(8):100142. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100142.
- Catherine Jacob-Dolan και Dan H. Barouch 2022. COVID-19 Vaccines: Adenoviral Vectors. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73:41-54. doi: 10.1146/annurev-med-012621-102252.
- Cella D, Choi SW, Condon DM, Schalet B, Hays RD, Rothrock NE, et al. 2019. PRO-MIS® Adult Health Profiles: Efficient Short-Form Measures of Seven Health Domains. *Value Health*. 2019 May;22(5):537-544. doi: 10.1016/j.jval.2019.02.004.
- Chan JF-W, Zhang AJ, Yuan S, et al. 2020. Simulation of the Clinical and Pathological Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Golden Syrian Hamster Model: Implications for Disease Pathogenesis and Transmissibility. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2428-2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325.
- 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., Tsoi, H.-W., Lo, S.K.-F., Chan, K.-H., Poon, V.K.-M., Chan, W.-M., Ip, J.D., Cai, J.-P., Cheng, V.C.-C., Chen, H. and Hui, C.K.-M. 2020. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*, 395(10223).

- Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. 2020. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques *Science*. 2020 Aug 14;369(6505):812-817. doi: 10.1126/science.abc4776
- Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., Liao, J., Yang, H., Hou, W. and Zhang, Y. 2020a. Clinical characteristics and intra-uterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, [online] 395(10226), pp.809–815. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext).
- Chen, L., Lou, J., Bai, Y. and Wang, M. 2020b. COVID-19 Disease With Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(5), p.790.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X. and Zhang, L. 2020c. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, [online] 395(10223). Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext).
- Cheung, K.S., Hung, I.F.N., Chan, P.P.Y., Lung, K.C., Tso, E., Liu, R., Ng, Y.Y., Chu, M.Y., Chung, T.W.H., Tam, A.R., Yip, C.C.Y., Leung, K.-H., Yim-Fong Fung, A., Zhang, R.R., Lin, Y., Cheng, H.M., Zhang, A.J.X., To, K.K.W., Chan, Kwok-H. and Yuen, Kwok-Y. 2020. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastro-enterology*. [online] Available at: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30448-0/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30448-0/pdf).
- Christie A, Mbaeyi SA, Walensky RP. 2021. CDC Interim Recommendations for Fully Vaccinated People: An Important First Step. *JAMA*. 2021 Apr 20;325(15):1501-1502. doi: 10.1001/jama.2021.4367.
- Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E. 2008. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. *Curr Neuropharmacol*. 2008;6(4):344–366. doi: 10.2174/157015908787386113.

- Consiglio, C.R., Cotugno, N., Sardh, F., Pou, C., Amodio, D., Rodriguez, L., Tan, Z., Zi-cari, S., Ruggiero, A., Pascucci, G.R., Santilli, V., Campbell, T., Bryceson, Y., Eriksson, D., Wang, J., Marchesi, A., Lakshmikanth, T., Campana, A., Villani, A. and Rossi, P. 2020. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*, [online] 183(4), pp.968-981.e7. Available at: <https://pub-med.ncbi.nlm.nih.gov/32966765/> [Accessed 21 Apr. 2021].
- Couly S, Gogvadze N, Yasui Y, et al. 2020. Knocking out sigma-1 receptors reveals diverse health problems. *Cell Mol Neurobiol*. 2020 doi: 10.1007/s10571-020-00983-3.
- Couly S, Gogvadze N, Yasui Y, et al. 2020. The destruction of sigma-1 receptors reveals various health problems. *Cell Mol Neurobiol*. 2020 doi: 10.1007/s10571-020-00983-3.
- Crystal RG. 2014. Adenovirus: the first efficient in vivo gene delivery vector. *Gene Ther* 25 :3–11
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. 2020. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
- Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. 2020. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics*. 2020 Jun 12;10(16):7448-7464. doi: 10.7150/thno.48076.
- De Bruin, S., Bos, L.D., van Roon, M.A., Tuip-de Boer, A.M., Schuurman, A.R., Koel-Simelinck, M.J.A., Bogaard, H.J., Tuinman, P.R., van Agtmael, M.A., Hamann, J., Teunissen, C.E., Wiersinga, W.J., Koos) Zwinderman, A.H., Brouwer, M.C., van de Beek, D., Vlaar, A.P.J., van Agtmael, M., Algera, A.G., Appelman, B. and van Baarle, F. 2021. Clinical features and prognostic factors in Covid-19: A prospective cohort study. *EBio-Medicine*, 67, p.103378.
- De Haan, C.A.M., te Lintelo, E., Li, Z., Raaben, M., Wurdinger, T., Bosch, B.J. and Rottier, P.J.M. 2006. Cooperative Involvement of the S1 and S2 Subunits of the Murine Coro-navirus Spike Protein in Receptor Binding and Extended Host Range. *Journal of Virology*, 80(22), pp.10909–10918.

- De Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D. and Munster, V.J. 2016. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, [online] 14(8), pp.523–534. Available at: <https://www.nature.com/articles/nrmicro.2016.81>.
- Del Rio C, Collins LF, Malani P. 2020. Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.19719.
- Deng W, Bao L, Liu J, et al. 2020. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science*. 2020 Aug 14;369(6505):818-823. doi: 10.1126/science.abc5343
- Deng, J., Zhou, F., Hou, W., Silver, Z., Wong, C.Y., Chang, O., Huang, E. and Zuo, Q.K. 2020. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Annals of the New York Academy of Sciences*.
- Drosten, C., Meyer, B., Müller, M.A., Corman, V.M., Al-Masri, M., Hossain, R., Madani, H., Sieberg, A., Bosch, B.J., Lattwein, E., Alhakeem, R.F., Assiri, A.M., Hajomar, W., Al-barrak, A.M., Al-Tawfiq, J.A., Zumla, A.I. and Memish, Z.A. 2014. Transmission of MERS-Coronavirus in Household Contacts. *New England Journal of Medicine*, [online] 371(9), pp.828–835. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1405858> [Accessed 18 Nov. 2019].
- Duffy, S. 2018. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLOS Biology*, [online] 16(8), p.e3000003. Available at: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3000003>.
- Durai, P., Batool, M., Shah, M. and Choi, S. 2015. Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control. *Experimental & Molecular Medicine*, 47(8), pp.e181–e181.
- Dutta, G., Regoutz, A. and Moschou, D. 2020. Enzyme-assisted glucose quantification for a painless Lab-on-PCB patch implementation. *Biosensors and Bioelectronics*, 167, p.112484.
- Eastin, C. and Eastin, T. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The Journal of Emergency Medicine*, 58(4), pp.711–712.

- El Zowalaty, M.E. and Järhult, J.D. 2020. From SARS to COVID-19: A previously unknown SARS- related coronavirus (SARS-CoV-2) of pandemic potential infecting humans – Call for a One Health approach. *One Health*, 9, p.100124.
- Elvis AM, Ekta JS, 2011. Ozone therapy: A clinical review *J Nat Sci Biol Med*. 2011 Jan;2(1):66-70.
- Ferner RE, Aronson JK. 2020. Remdesivir in covid-19. *BMJ*. 2020; 369 :m1610.
- Garcia-Beltran WF, Lam EC, St Denis K, et al. 2021. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity *Cell*. 2021 Apr 29;184(9):2372-2383.e9. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.013.2021.
- Garry, S., Abdelmagid, N., Baxter, L., Roberts, N., le Polain de Waroux, O., Ismail, S., Ratnayake, R., Favas, C., Lewis, E. and Checchi, F. 2020. Considerations for planning COVID-19 treatment services in humanitarian responses. *Conflict and Health*, 14(1).
- Ghosh S, Dellibovi-Ragheb TA, Kerviel A, et al. 2020. β -Coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway. *Cell*. 2020;183(6):1520–35.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.039.
- Goldman, J.D., Robinson, P.C., Uldrick, T.S. and Ljungman, P. 2021. COVID-19 in immunocompromised populations: implications for prognosis and repurposing of immuno-therapies. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 9(6), p.e002630.
- Gong, S. and Bao, L. 2018. The battle against SARS and MERS coronaviruses: Reservoirs and Animal Models. *Animal Models and Experimental Medicine*, 1(2), pp.125–133.
- Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, et al. 2020. Comparative host-coronavirus protein in-teraction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Science*. 2020 doi: 10.1126/science.abe9403.
- Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, et al. 2020. Comparative host-coronavirus protein in-teraction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Science*. 2020 Dec 4;370(6521):eabe9403. doi: 10.1126/science.abe9403.
- Gralinski, L.E. and Menachery, V.D. 2020. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, [online] 12(2), p.135. Available at: <https://www.mdpi.com/1999-4915/12/2/135/htm>.

- Hallifax D, Houston JB. 2007. Saturable uptake of lipophilic amine drugs into isolated hepatocytes: mechanisms and consequences for quantitative clearance prediction. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(8):1325–1332. doi: 10.1124/dmd.107.015131.
- Hashimoto K. 2015. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuro-psychiatric diseases and its clinical implication. *J Pharmacol Sci.* 2015;127(1):6–9. doi: 10.1016/j.jphs.2014.11.010.
- Hashimoto K. 2021. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 doi: 10.1007/s00406-020-01231-x.
- Hashimoto K. 2015. Targeting the sigma-1 receptor chaperone in the treatment of perinatal brain injury. *Exp Neurol.* 2015;265:118–121. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.12.019
- Hashimoto Y, Suzuki T, Hashimoto K. 2021. Old drug fluvoxamine, new hope for COVID-19. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 doi: 10.1007/s00406-021-01326-z.
- Hayashi T, Su TP. 2008. An update on the development of drugs for neuropsychiatric disorders: focusing on the sigma 1 receptor ligand. *Expert Opin Ther Targets.* 2008;12(1):45–58. doi: 10.1517/14728222.12.1.45.
- Hays RD, Bjorner JB, Revicki DA, Spritzer KL, Cella D. 2009. Development of physical and mental health summary scores from the patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) global items. *Qual Life Res.* 2009;18(7):873–880. doi: 10.1007/s11136-009-9496-9.
- Heymann, D.L. and Shindo, N. 2020. COVID-19: what is next for public health? *The Lancet*, [online] 0(0). Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30374-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30374-3/fulltext).
- Homolak J, Kodvanj I. 2020. Widely available lysosome targeting agents should be considered as potential therapy for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106044. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106044.
- Hosier, H., Farhadian, S.F., Morotti, R.A., Deshmukh, U., Lu-Culligan, A., Campbell, K.H., Yasumoto, Y., Vogels, C.B.F., Casanovas-Massana, A., Vijayakumar, P., Geng, B., Odio, C.D., Fournier, J., Brito, A.F., Fauver, J.R., Liu, F., Alpert, T., Tal, R., Szigeti-Buck, K. and Perincheri, S. 2020. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *The*

- Journal of Clinical Investigation, [online] 130(9), pp.4947–4953. Available at: <https://www.jci.org/articles/view/139569> [Accessed 19 Nov. 2020].
- Hsieh CL, Goldsmith JA, Schaub JM, et al. 2020. Structure-based design of pre-stabilized SARSCoV-2 spikes. *Science* 369 :1501–5
- Iravani, S. 2020. Nano- and biosensors for the detection of SARS-CoV-2: challenges and opportunities. *Materials Advances*, 1(9), pp.3092–3103.
- Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. 2014. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol.* 2014;727:167–173. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.01.064.
- Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M., Coler RN, McCullough MP, Chappell JD, Denison MR, Stevens LJ, et al. 2020. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 12;383(20):1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.N.
- Jiang S, Hillyer C, Du L. 2020. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends Immunol.* 2020 May;41(5):355-359. doi: 10.1016/j.it.2020.03.007. Epub 2020 Apr 2.
- Kabinger F, Stiller C, Schmitzová J, et al. 2021. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nat Struct Mol Biol.* 2021 Sep;28(9):740-746. doi: 10.1038/s41594-021-00651-0. Epub 2021 Aug 11.
- Kariko K., Buckstein M., Ni HP, Weissman D. 2005. A Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity.* 2005 Aug;23(2):165-75. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008
- Kariko K., Ni HP, Capodici J., Lamphier M., Weissman D. 2004. mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3. *J Biol Chem.* 2004 Mar 26;279(13):12542-50. doi: 10.1074/jbc.M310175200. Epub 2004 Jan 16.
- Keshavarz M, Mirzaei H, Salemi M, et al. Εμβόλιο γρίπης: πού είμαστε και πού πηγαίνουμε; *Αιδεσιμότητα Μεντ Βιρόλ.* 2019; 29(1):ε2014. 10.1002/rmv.2014
- Kim PS, Read SW, Fauci AS. 2020. Therapy for early COVID-19: a critical need. *JAMA.* 2020;324(21):2149–2150. doi: 10.1001/jama.2020.22813

- Kock, R.A., Karesh, W.B., Veas, F., Velavan, T.P., Simons, D., Mboera, L.E.G., Dar, O., Aruda, L.B. and Zumla, A. 2020. 2019-nCoV in context: lessons learned? *The Lancet Planetary Health*, 4(3), pp.e87–e88.
- Kornhuber J, Muehlbacher M, Trapp S, et al. 2011. Identification of novel functional inhibitors of acid sphingomyelinase. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e23852. doi: 10.1371/journal.pone.0023852.
- Kounis NG, Koniari I, Gregorio C et al. 2021. Allergic Reactions to Current Available COVID-19 Vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations *Vaccines (Basel)*. 2021 Mar 5;9(3):221. doi: 10.3390/vaccines9030221.
- Kreutzberger, A.J.B., Sanyal, A., Ojha, R., Pyle, J.D., Vapalahti, O., Balistreri, G. and Kirchhausen, T. 2021. Synergistic Block of SARS-CoV-2 Infection by Combined Drug In-hibition of the Host Entry Factors PIKfyve Kinase and TMPRSS2 Protease. *Journal of Virology*, 95(21).
- Lam, T.T.-Y., Shum, M.H.-H., Zhu, H.-C., Tong, Y.-G., Ni, X.-B., Liao, Y.-S., Wei, W., Cheung, W.Y.-M., Li, W.-J., Li, L.-F., Leung, G.M., Holmes, E.C., Hu, Y.-L. and Guan, Y. 2020. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583.
- Lambert, S., Mackay, I.M., Sloots, T.P. and Nissen, M.D. 2006. Human Coronavirus Nomenclature. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 25(7), p.662.
- Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. 2020. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292–2300. doi: 10.1001/jama.2020.22760.
- Li Y, Ybi Y, Xiao H et al. 2021. A novel DNA and protein combination COVID-19 vaccine formulation provides full protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):342-355. doi: 10.1080/22221751.2021.1887767.
- Li, F. 2016. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*, 3(1), pp.237–261.
- Li, X. and To, K.K.W. 2021. Biomarkers for severe COVID-19. *EBioMedicine*, [online] 68. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00198-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00198-5/fulltext) [Accessed 31 Aug. 2021].

- Liu, R., Fu, A., Deng, Z., Li, Y. and Liu, T. 2020. Promising methods for detection of novel coronavirus SARS-CoV-2. *View*, 1(1).
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. 2020. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia *Lancet*. 2020 Sep 26;396(10255):887-897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L. and Chen, J. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, [online] 395(10224). Available at: <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2820%2930251-8/fulltext>.
- M, Kumar Arora M, Asdaq SMB, et al. 2021. Discovery, Development, and Patent Trends on Molnupiravir: A Prospective Oral Treatment for COVID-19. *Molecules*. 2021 Sep 24;26(19):5795. doi: 10.3390/molecules26195795.2021;
- Mahase E. 2021. Covid-19: Vaccine brands can be mixed in «extremely rare occasions,» says Public Health England. *BMJ*. 2021 Jan 4;372:n12. doi: 10.1136/bmj.n12.
- Mahase E. 2021. Covid-19: Το Molnupiravir μειώνει τον κίνδυνο εισαγωγής στο νοσοκομείο ή θανάτου κατά 50% σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο, αναφέρει η MSD. *BMJ*. 2021; 375 :n2422.
- Mahase E. 2021. COVID-19: Το Paxlovid της Pfizer είναι 89% αποτελεσματικό σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής ασθένειας, αναφέρει η εταιρεία. *BMJ*. 2021; 375 (n2713)
- Marshall M. 2020. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature*. 2020;585(7825):339–341. doi: 10.1038/d41586-020-02598-6.
- Menéndez-Arias L. 2021. Αποκωδικοποίηση μεταλλαξιγένεσης που προκαλείται από molnupiravir στον SARS-CoV-2. *J Biol Chem*. 2021; 297 (1):100867
- Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, et al. 2020. Το εμβόλιο Single-shot Ad26 προστατεύει από τον SARS-CoV-2 σε μακάκους rhesus. *Nature* 586 :583–88
- Mishra, N.P., Das, S.S., Yadav, S., Khan, W., Afzal, M., Alarifi, A., Kenawy, E.-R., Ansari, M.T., Hasnain, M.S. and Nayak, A.K. 2020. Global impacts of pre- and post-

- COVID-19 pandemic: Focus on socio-economic consequences. *Sensors International*, 1, p.100042.
- Mobed, A. and Sepehri Shafiq, E. 2021. Biosensors promising bio-device for pandemic screening «COVID-19». *Microchemical Journal*, 164, p.106094.
- Mudd, P.A., Crawford, J.C., Turner, J.S., Souquette, A., Reynolds, D., Bender, D., Bosanquet, J.P., Anand, N.J., Striker, D.A., Martin, R.S., Boon, A.C.M., House, S.L., Remy, K.E., Hotchkiss, R.S., Presti, R.M., O'Halloran, J.A., Powderly, W.G., Thomas, P.G. and Ellebedy, A.H. 2020. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Science Advances*, [online] 6(50), p.eabe3024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7725462/> [Accessed 23 Oct. 2021].
- Munster VJ, Feldmann F, Williamson BN, et al. 2020. Αναπνευστική νόσος σε μακάκους rhesus εμβολιασμένους με SARS-CoV-2. *Nature* 585 :268–72
- New Scientist and Press Association 2020. The WHO still isn't describing covid-19 as a pandemic. [online] *New Scientist*. Available at: <https://www.newscientist.com/article/2235095-the-who-still-isnt-describing-covid-19-as-a-pandemic/#ixzz6F2fq8ncn> [Accessed 28 Feb. 2022].
- Nguyen, T., Duong Bang, D. and Wolff, A. 2020. 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Paving the Road for Rapid Detection and Point-of-Care Diagnostics. *Micromachines*, 11(3), p.306.
- Othman H, Bouslama Z, Brandenburg JT. 2020. Αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης ακίδας RBD από τον SARS-CoV-2 με το ACE2: ομοιότητα με τον SARS-CoV, ανάλυση θερμών σημείων και επίδραση του πολυμορφισμού του υποδοχέα. *Βιοχημεία Βιοφυσική Res Commun*. 2020; 527:702–708.
- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S. and McGuinness, L.A. 2021. The PRISMA 2020 statement: an Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*, [online] 372(71), p.n71. Available at: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>.

- Painter WP, Holman W, Bush JA, et al. 2021. Ανθρώπινη ασφάλεια, ανεκτικό-τητα και φαρμακοκινητική του molnupiravir, ενός νέου από του στόματος α-ντιικού παράγοντα ευ-ρέος φάσματος με δράση κατά του SARS-CoV-2. *Αντι-μικροβιακά Agents Chemother.* 2021; 65 (5):e02428–20.
- Park, S., Kim, J., Ock, H., Dutta, G., Seo, J., Shin, E.-C. and Yang, H. 2015. Sensitive electrochemical detection of vaccinia virus in a solution containing a high concentration of l-ascorbic acid. *The Analyst*, 140(16), pp.5481–5487.
- Parkhe, P. and Verma, S. 2021. Evolution, Interspecies Transmission, and Zoonotic Significance of Animal Coronaviruses. *Frontiers in Veterinary Science*, 8.
- Paxlovid for treatment of COVID-19, 2022. *Med Lett Drug Ther.* 2022; 64 :9–10.
- Paxlovid 2022. Εθνικό Ινστιτούτο Διαβήτη και Πεπτικών και Νεφρικών Νόσων ; 2022
- Peeri, N.C., Shrestha, N., Rahman, M.S., Zaki, R., Tan, Z., Bibi, S., Baghbanzadeh, M., Aghamohammadi, N., Zhang, W. and Haque, U. 2020. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *International Journal of Epidemiology*, [online] 49(3). Available at: <https://academic.oup.com/ije/article/49/3/717/5748175?login=true>.
- Phua, J., Weng, L., Ling, L., Egi, M., Lim, C.-M., Divatia, J.V., Shrestha, B.R., Arabi, Y.M., Ng, J., Gomersall, C.D., Nishimura, M., Koh, Y. and Du, B. 2020. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet Respiratory Medicine*, [online] 8(5), pp.506–517. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30161-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30161-2/fulltext).
- Plotkin S. et.al. 2022. Σύγκριση εμβολίων COVID-19 για τα χαρακτηριστικά, την αποτελεσματικότητα και την αποτελεσματικότητά τους κατά του SARS-CoV-2 και παραλλαγών που προκαλούν ανησυχία: μια αφηγηματική ανασκόπηση 2022
- Plotkin S. 2014. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci.* 2014; 111 :12283–12287. [δωρεάν άρθρο PMC] [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
- Polack FP, et al. 2020. Ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του εμβολίου BNT162b2 mRNA Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 :2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577

- Ponti, G., Maccaferri, M., Ruini, C., Tomasi, A. and Ozben, T. 2020. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, [online] pp.1–11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284147/>.
- Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, et al. 2021. Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των εμβολίων COVID-19: συστηματική ανασκόπηση και Μετα-Ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. *Εμβόλια (Βασιλεία)*. 2021; 9 (5):467.
- Pulinx, B., Kieffer, D., Michiels, I., Petermans, S., Strybol, D., Delvaux, S., Baldewijns, M., Raymaekers, M., Cartuyvels, R. and Maurissen, W. 2020. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*.
- Qing, E. and Gallagher, T. 2020. SARS Coronavirus Redux. *Trends in Immunology*.
- Rein Verbeke et. al. 2021. Η αυγή των εμβολίων mRNA: Η περίπτωση COVID-19. 2021
- Reis G, dos Santos Moreira Silva EA, Medeiros Silva DC, Thabane L, Milagres AC, Santiago Ferreira T, et al. 2021. Effect of early treatment with Fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: The TOGETHER randomized platform clinical trial. *Lancet Glob Health* 2021;S2214-109X(21)00448-4. 10.1016/S2214-109X(21)00448-4.
- Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, et al. 2022. Επίδραση της πρώιμης θεραπείας με φλουβοξαμίνη στον κίνδυνο επείγουσας περίθαλψης και νοσηλείας μεταξύ ασθενών με COVID-19: η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή πλατφόρμας TOGETHER. *Lancet Glob Health*. 2022; 10 (1):e42–e51.
- Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. 2021. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalization among patients with COVID-19: the TOGETHER randomized, platform clinical trial. *Lancet Glob Health*. 2021 doi: 10.1016/S2214-109X(21)00448-4.
- REMAP-CAP Investigators and et al 2021. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(16).
- Rivasi G, Bulgaresi M, Mossello E, et al. 2021. Πορεία και θνησιμότητα της επιδημίας SARS-CoV-2 σε οίκους ευγηρίας μετά τον εμβολιασμό στη Φλωρεντία, Ιταλία. *Εμβόλια (Βασιλεία)*. 2021; 9 (10):1174.

- Rivasi G, Bulgaresi M, Mossello E, et al. 2021. Πορεία και θνησιμότητα της επι-δημίας SARS-CoV-2 σε οίκους ευγηρίας μετά τον εμβολιασμό στη Φλωρε-ντία, Ιταλία. *Εμβόλια (Βασιλεία)*. 2021; 9 (10):1174.
- Rosas, I.O., Bräu, N., Waters, M., Go, R.C., Hunter, B.D., Bhagani, S., Skiest, D., Aziz, M.S., Cooper, N., Douglas, I.S., Savic, S., Youngstein, T., Del Sorbo, L., Cubillo Gracian, A., De La Zerda, D.J., Ustianowski, A., Bao, M., Dimonaco, S., Graham, E. and Matharu, B. 2021. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 384(16).
- Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, et al. 2019. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Science Transl Med*. 2019 doi: 10.1126/scitranslmed.aau5266.
- Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, et al. 2021. Το MK-4482 που χορηγείται από το στόμα αναστέλλει την αναπαραγωγή του SARS-CoV-2 στο μοντέλο συριακού χάμ-στερ. *Nat Commun*. 2021; 12 (1):2295.
- Sacco, G., Brière, O., Asfar, M., Guérin, O., Berrut, G. and Annweiler, C. 2020. Symptoms of COVID-19 among older adults: a systematic review of biomedical literature. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 18(2), pp.135–139.
- Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., Decroly, E. and van Helden, J. 2021. Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies: a review. *Environmental Chemistry Letters*. [online] Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10311-020-01151-1> [Accessed 7 Apr. 2021].
- Santarpia, J.L., Rivera, D.N., Herrera, V., Morwitzer, M.J., Creager, H., Santarpia, G.W., Crown, K.K., Brett-Major, D., Schnaubelt, E., Broadhurst, M.J., Lawler, J.V., Reid, St.P. and Lowe, J.J. 2020. Transmission Potential of SARS-CoV-2 in Viral Shedding Observed at the University of Nebraska Medical Center. *Medrxiv*.
- Saputri, D.S., Li, S., van Eerden, F.J., Rozewicki, J., Xu, Z., Ismanto, H.S., Davila, A., Teraguchi, S., Katoh, K. and Standley, D.M. 2020. Flexible, Functional, and Familiar: Characteristics of SARS-CoV-2 Spike Protein Evolution. *Frontiers in Microbiology*, 11.

- Savvides, C. and Siegel, R. 2020. Asymptomatic and presymptomatic transmission of SARS-CoV-2: A systematic review. medRxiv. [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310638/>.
- Sawicki, S.G., Sawicki, D.L. and Siddell, S.G. 2007. A Contemporary View of Corona-virus Transcription. *Journal of Virology*, [online] 81(1), pp.20–29. Available at: <https://jvi.asm.org/content/81/1/20.long>.
- Seftel D, Boulware DR. 2021. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2021 doi: 10.1093/ofid/ofab050.
- Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN, et al. 2021. Αποτελεσματικότητα, ανοσογο-νικότητα και ασφάλεια των εμβολίων COVID-19: μια συστηματική ανασκό-πηση και μετα-ανάλυση. *Εμπρός Immunol*. 2021; 12 :714170.
- Sharma, A. and Lal, S.K. 2017. Zika Virus: Transmission, Detection, Control, and Prevention. *Frontiers in Microbiology*, 8.
- Sharma, A. and Lal, S.K. 2019. Is tetherin a true antiviral: The influenza a virus contro- versy. *Reviews in Medical Virology*, 29(3), p.e2036.
- Sharma, A., Ahmad Farouk, I. and Lal, S.K. 2021. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Preven- tion. *Virus-es*, 13(2), p.202.
- Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, et al. 2020. Ένα από του στόματος βιοδιαθέ-σιμο αντικό ευρέος φάσματος αναστέλλει τον SARS-CoV-2 σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων ανθρώπινου αεραγωγού και πολλαπλούς κοροναϊούς σε ποντίκια. *Sci Trans Med*. 2020; 12 (541):eabb5883
- Sia SF, Yan LM, Chin AW, et al. 2020. Παθογένεση και μετάδοση του SARS-CoV-2 σε χρυσά χάμστερ. *Nature* 583 :834–38
- Singh AK, Singh A, Singh R, et al. 2021. Molnupiravir in COVID-19: a systemat-ic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15 (6):102329.
- Singh, B., Datta, B., Ashish, A. and Dutta, G. 2021. A comprehensive review on current COVID-19 detection methods: From lab care to point of care diagnosis. *Sen- sors Interna-tional*, 2, p.100119.
- Smith, E.C. and Denison, M.R. 2013. Coronaviruses as DNA Wannabes: A New Model for the Regulation of RNA Virus Replication Fidelity. *PLoS Pathogens*, 9(12), p.e1003760.

- Smith, N. and Fraser, M. 2020. Straining the System: Novel Coronavirus (COVID-19) and Preparedness for Concomitant Disasters. *American Journal of Public Health*, 110(5), pp.648–649.
- Soetikno, R., Teoh, A.Y.B., Kaltenbach, T., Lau, J.Y.W., Asokkumar, R., Cabral-Prodigalidad, P. and Shergill, A. 2020. Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic. *Gastrointestinal Endoscopy*.
- Sui, J., Aird, D.R., Tamin, A., Murakami, A., Yan, M., Yammanuru, A., Jing, H., Kan, B., Liu, X., Zhu, Q., Yuan, Q., Adams, G.P., Bellini, W.J., Xu, J., Anderson, L.J. and Marasco, W.A. (2008). Broadening of Neutralization Activity to Directly Block a Dominant Anti-body-Driven SARS-Coronavirus Evolution Pathway. *PLoS Pathogens*, 4(11), p.e1000197.
- Sukhatme VP, Reiersen AM, Vayttaden SJ, Sukhatme VV. 2021. Fluvoxamine: a review of its mechanism of action and its role in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021;12:652688. doi: 10.3389/fphar.2021.652688
- Tang, X., Wu, C., Li, X., Song, Y., Yao, X., Wu, X., Duan, Y., Zhang, H., Wang, Y., Qian, Z., Cui, J. and Lu, J. 2020. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, 7(6).
- The RECOVERY Collaborative Group 2020. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 384(8).
- Together Clinical Trials [Website]. <http://togethertrial.com>. Accessed 3 Jun 2021.
- Toots M, Yoon JJ, Hart M, et al. 2020. Ποσοτικά παραδείγματα αποτελεσματικότητας του υποψήφιου κλινικού φαρμάκου της γρίπης EIDD-2801 στο μοντέλο κουνάβι. *Trans Res*. 2020; 218 :16–28.
- Toots M, Yoon JJ, Hart M, et al. 2020. Ποσοτικά παραδείγματα αποτελεσματικότητας του υποψήφιου κλινικού φαρμάκου της γρίπης EIDD-2801 στο μοντέλο κουνάβι. *Trans Res*. 2020; 218 :16–28.
- Toots M, Yoon JJ, Hart M, et al. 2020. Ποσοτικά παραδείγματα αποτελεσματικότητας του υποψήφιου κλινικού φαρμάκου της γρίπης EIDD-2801 στο μοντέλο κουνάβι. *Trans Res*. 2020; 218 :16–28.
- Van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. 2020. Το εμβόλιο ChAdOx1 nCoV-19 αποτρέπει την πνευμονία SARS-CoV-2 σε μακάκους rhesus. *Nature* 586 :578–82

- Vashist, S. 2017. Point-of-Care Diagnostics: Recent Advances and Trends. *Biosensors*, 7(4), p.62.
- Vitiello A, Ferrara F, Porta R. 2021. Remdesivir και μόλυνση από COVID-19, θεραπευτικά οφέλη ή περιττοί κίνδυνοι; *Ir J Med Sci*. 2021; 190 (4):1637–1638.
- Vitiello A, Troiano V, La Porta R. 2021. Ποιος θα είναι ο ρόλος του molnupiravir στη θεραπεία της λοίμωξης COVID-19; *Drugs Ther Perspect*. 2021; 37 (12):572–579.
- W, Eron JJ, Holman W, et al. 2021. Molnupiravir, μια από του στόμα-τος αντική θεραπεία για το COVID-19. *medRxiv*. 2021
- Wagner W, Zaborny BA, Gray TE. 1994. Fluvoxamine. A review of its safety profile in world-wide studies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994;9(4):223–227. doi: 10.1097/00004850-199400940-00001.
- Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Neuzil K., Mulligan MJ, Bailey R., et al. 2020. Ασφάλεια και ανοσογονικότητα δύο υπο-ψηφίων εμβολίων COVID-19 που βασίζονται σε RNA. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383 :2439–2450
- Wang D, Mai J, Zhou W. 2020. Ανοσοπληροφορική ανάλυση των τ- και Β-κυττάρων επιτοπων για το σχεδιασμό του εμβολίου SARS-CoV-2. *Εμβόλια*. 2020; 8:355.
- Wang Z, Yang L. 2021. Στην εποχή της παραλλαγής Omicron: Το Paxlovid εγείρει νέες ελπίδες ανάκαμψης από τον COVID-19. *J Med Virol*. 2021 22 Δεκεμβρίου; Epub πριν από την εκτύπωση.
- Wang, L., Byrum, B. and Zhang, Y. 2014. Detection and Genetic Characterization of Deltacoronavirus in Pigs, Ohio, USA, 2014. *Emerging Infectious Diseases*, 20(7).
- WHO 2020a. SARS-CoV-2 Evolution. [online] www.who.int. Available at: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/sars-cov-2-evolution>.
- WHO 2020b. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [online] World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [Accessed 22 Jan. 2022].

- WHO 2020. Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 Infection A minimum common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30483-7.
- Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al. 2021. Το SARS-CoV-2 501Y.V2 δια-φεύγει από την εξουδετέρωση από το πλάσμα δότη COVID-19 της Νότιας Αφρικής. *Nat Med.* 2021; 27 (4):622–625.
- World Health Organization International Health Regulations Emergency Committee on Novel Coronavirus in China. 2020. International Health Regulations Emergency Committee on novel coronavirus in China. [online] Who.int. Available at: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/01/30/default-calendar/international-health-regulations-emergency-committee-on-novel-coronavirus-in-china> [Accessed 26 Jan. 2022].
- Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng, J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G. and Jiang, T. 2020a. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe*, [online] 27(3), pp.325–328. Available at: [https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128\(20\)30072-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193131282030072X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-host-microbe/fulltext/S1931-3128(20)30072-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS193131282030072X%3Fshowall%3Dtrue).
- Wu, J., Liu, J., Li, S., Peng, Z., Xiao, Z., Wang, X., Yan, R. and Luo, J. 2020b. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients. *Travel Medicine and Infectious Disease*, [online] 37, p.101673. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311437/>.
- Xia S, Liu M, Wang C. 2020. Αναστολή της μόλυνσης από SARS-CoV-2 (προηγουμένως 2019-nCoV) από έναν εξαιρετικά ισχυρό αναστολέα σύντηξης παν-κορωνοϊού που στο-χεύει την πρωτεΐνη ακίδα του που έχει υψηλή ικανότητα να μεσολαβεί στη σύντηξη μεμ-βράνης. *Κελί Res.* 2020; 30:343–355
- Xiao, F., Sun, J., Xu, Y., Li, F., Huang, X., Li, H., Zhao, J., Huang, J. and Zhao, J. 2020a. Early Release - Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19 - Volume 26, Number 8—August 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. wwwnc.cdc.gov, [online] 26(8). Available at:

https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/8/20-0681_article?deliveryName=USCDC_333-DM28664.

- Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J.-J., Li, N., Guo, Y., Li, X., Shen, X., Zhang, Z., Shu, F., Huang, W., Li, Y., Zhang, Z., Chen, R.-A., Wu, Y.-J., Peng, S.-M., Huang, M. and Xie, W.-J. 2020b. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Ma-layan pangolins. *Nature*, [online] pp.1–7. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2313-x>.
- Yuan-Pin Hung, 1, 2, 3 Jen-Chieh Lee, 1 Chun-Wei Chiu, 2 Ching-Chi Lee, 1, 4, 5 Pei-Jane Tsai, 6, 7, 8 I-Lin Hsu, 9, * και Wen-Chien Ko 1, 3, *Από του στόματος θεραπεία με Nirmatrelvir/Ritonavir για COVID-19: Η αυγή στο σκοτάδι;
- Zaki, A.M., van Boheemen, S., Bestebroer, T.M., Osterhaus, A.D.M.E. and Fouchier, R.A.M. 2012. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), pp.1814–1820.
- Zeng, Z.-Q., Chen, D.-H., Tan, W.-P., Qiu, S.-Y., Xu, D., Liang, H.-X., Chen, M.-X., Li, X., Lin, Z.-S., Liu, W.-K. and Zhou, R. 2017. Epidemiology and clinical characteristics of human coronaviruses OC43, 229E, NL63, and HKU1: a study of hospitalized children with acute respiratory tract infection in Guangzhou, China. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 37(2), pp.363–369.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y. 2020. Μετατρεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) ως υποδοχέας SARS-CoV-2: μοριακοί μηχανισμοί και πιθανός θεραπευτικός στόχος. *Θεραπεία Εντατικής Θεραπείας Med.* 2020; 46:586–590.
- Zhang, J., Wang, S. and Xue, Y. 2020. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *Journal of Medical Virology*.
- Zhang, L., Jackson, C.B., Mou, H., Ojha, A., Rangarajan, E.S., Izzard, T., Farzan, M. and Choe, H. 2020. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. *bioRxiv*. [online] Available at: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310631/#:~:text=SARS%20coronavirus%20%20\(SARS%20CoV](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310631/#:~:text=SARS%20coronavirus%20%20(SARS%20CoV).
- Zhao J, Guo S, Yi D, et al. 2021. Μια κυτταρική ανάλυση για την ανακάλυψη αναστολέων της πολυμεράσης RNA εξαρτώμενης από SARS-CoV-2. *Antiviral Res.* 2021; 190 :105078

- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. 2020. Ένα ξέσπασμα πνευμονίας που σχετίζεται με έναν νέο κορωνοϊό πιθανής προέλευσης νυχτερίδων. *Nature* 579 :270–73
- Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al. 2021. Η β-d-N4-υδροξυκυτιδίνη αναστέλλει τον SARS-CoV-2 μέσω θανατηφόρου μεταλλαξογένεσης, αλλά είναι επίσης μεταλλαξιγόνο στα κύτταρα θηλαστικών. *J Infect Dis.* 2021; 224 (3):415–419.
- Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. 2020. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 Aug 15;396(10249):479-488. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31605-6.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G.F. and Tan, W. 2020. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, [online] 382(8). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092803/>.
- Zu F, Zhao S, Yu B, et al. 2020. Ένας νέος κορωνοϊός που σχετίζεται με την ανθρώπινη αναπνευστική νόσο στην Κίνα. *Nature* 579 :265–69
- Δεδομένα Coronavirus (COVID-19). [αναφέρθηκε στις 12 Νοεμβρίου 2021]. Διαθέσιμο από: <https://www.who.int/data#reports>
- Εθνική επιτροπή υγείας της Λαϊκής Δημοκρατίας της Κίνας. [αναφέρθηκε στις 12 Νοεμβρίου 2021]. Διαθέσιμο από: <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s7915/202111/fc017abab2af4dfbbe5b4f0bdcbf8795.shtml>
- Singh A, Singh R, et al. 2021. Molnupiravir in COVID-19: a systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2021; 15 (6):102329.
- Η Moderna στέλνει mRNA εμβόλιο κατά του νέου κοροναϊού (mRNA-1273) για τη μελέτη φάσης 1. 2020. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-ships-mrna-vaccine-against-novel-coronavirus-mrna-1273>
- Η Pfizer ζητά άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης για νέα υποψήφια από του στόματος αντιικά φάρμακα COVID-19. 2020. Διαθέσιμο από: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-seeks-emergency-use-authorization-novel-covid-19>

Η νέα υποψήφια από του στόματος αντική θεραπεία COVID-19 της Pfizer μείωσε τον κίνδυνο νοσηλείας ή θανάτου κατά 89% σε ενδιάμεση ανά-λυση της μελέτης EPIC-HR φά-σης 2/3. 2021. Διαθέσιμο από:

<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>

Ο ΠΟΥ καταρτίζει το τοπίο των υποψήφιων εμβολίων κατά της COVID-19. 28 Αυγούστου 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> [Κατάλογος αναφοράς]

ΠΟΥ. Σχέδιο τοπίου και παρακολούθηση υποψήφιων εμβολίων COVID-19. Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας 2021 (επικαιροποιήθηκε στις 7 Δεκεμβρίου 2021). Απόσπασμα από <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> στις 10 Δεκεμβρίου 2021

Jennifer Couzin-Frankel 2021. Antiviral pills could change pandemic's course Science. 2021 Nov 12;374(6569):799-800. doi: 10.1126/science.acx9605. Epub 2021 Nov 11.