



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η βιοχημεία του COVID-19

GRADUATE THESIS

The biochemistry of COVID-19

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ (ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Άννα- Μαρία Μωυσόγλου

Anna- Maria Moysoglou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Πέτρος Καρκαλούςος

Petros Karkalousos

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2023



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

The biochemistry of COVID-19

Anna Moisoglou
11065
annamoizog@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

Petros Karkalousos

SECOND SUPERVISOR

Maria Trapali

THIRD SUPERVISOR

Christina Foutzoula

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 07/7/2023

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

Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Άννα-Μαρία Μωυσόγλου του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου 11065 φοιτήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/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 φοιτήτριας

Άννα Μαρία Μωυσόγλου

Υπογραφή φοιτητή/των

Περιεχόμενα

Συνομογραφίες	1
Περίληψη.....	2
Abstract	3
Κεφάλαιο Πρώτο – Εισαγωγή	4
Κεφάλαιο Δεύτερο – Βιβλιογραφική Ανασκόπηση.....	7
2.1 Τρόπος Μετάδοσης και Ξενιστής	7
2.2 Επίδραση του SARS-CoV-2 σε άλλα όργανα	8
2.3 Θεραπεία.....	9
2.4 Η Έννοια και τα Χαρακτηριστικά του Συνδρόμου Post-Covid	13
2.5 Παθογένεση του SARS-CoV-2.....	14
Κεφάλαιο Τρίτο – Μεθοδολογία	17
3.1 Περιγραφή Στρατηγικής Αναζήτησης	17
3.2 Κριτήρια Εισόδου – Κριτήρια Αποκλεισμού	17
3.3 Τελική Επιλογή Μελετών Συστηματικής Ανασκόπησης	18
.....	19
Κεφάλαιο Τέταρτο – Αποτελέσματα	20
4.1 Τα Βιοχημικά Χαρακτηριστικά του SARS-CoV-2	20
4.2 Το Σύστημα RAS και το Ένζυμο ACE2	20
4.3 Πως το Ένζυμο ACE2 Μεσολαβεί στη Μόλυνση του Ιού SARS-CoV-2.....	21
4.4 Το Ένζυμο ACE2 Σχετίζεται με Τραυματισμό Πολλών Οργάνων στην νόσο COVID-19	23
.....	23
Κεφάλαιο Πέμπτο - Συμπεράσματα	28
Βιβλιογραφία.....	29

Συντομογραφίες

COVID-19	Coronavirus disease-19
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SARS-CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
RAS	Renin-angiotensin system
Ang1	Angiotensin 1
Ang2	Angiotensin2
Ang 1-9	Angiotensin- (1-9)
Ang 1-7	Angiotensin- (1-7)
S	Viral spike protein
RBD	Receptor Binding Domain
TMPRSS2	Transmembrane serine protease 2
ARDS	Acute respiratory distress syndrome

Περίληψη

Ένα καινούριο στέλεχος κορονοϊού ανακαλύφθηκε το Δεκέμβριο του 2019 στη πόλη Γουχάν της Κίνας προκαλώντας την ασθένεια του κορονοϊού 2019 (COVID-19) ή αλλιώς οξεία αναπνευστική νόσος 2019. Το καινούριο αυτό στέλεχος ονομάστηκε SARS-CoV-2 και πολλές έρευνες έχουν δείξει πως παρουσιάζει γενετικές ομοιότητες με τον ιό SARS-CoV (υπεύθυνος για την επιδημία του 2002-2004).

Ο SARS-CoV-2, όπως και ο SARS-CoV, εισέρχεται στα κύτταρα του ξενιστή μετά από ένωση της πρωτεΐνης S του ιού με έναν τύπο υποδοχέα, το ACE2, ο οποίος εκφράζεται σε πολλά όργανα και ιστούς στο ανθρώπινο σώμα.

Το ACE2 είναι ο κύριος ρυθμιστής (master regulator) του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) διασπώντας την Ang1 σε Ang 1-9 και την Ang2 σε Ang 1-7. Η Ang 1-7 και η Ang 1-9 ανταγωνίζονται τη δράση της Ang2 προκαλώντας αγγειοδιαστολή με ταυτόχρονη μείωση της ίνωσης και δρουν προστατευτικά όσον αφορά την υπέρταση, τη θρόμβωση και τη φλεγμονή. Από αυτά τα δύο πεπτίδια εξαρτάται ο βαθμός με τον οποίο θα δράσει το ΣΡΑΑ και κατ'επέκταση η ομοιόσταση του οργανισμού όσον αφορά την αρτηριακή πίεση και την ισορροπία των υγρών και ηλεκτρολυτών.

Κατά την σύνδεση με το ACE2 η γλυκοπρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 διασπάται σε δύο υπομονάδες την S1 και την S2 από το ένζυμο φουρίνη, το οποίο παράγεται από τα ανθρώπινα κύτταρα και βρίσκεται σε πολλούς ιστούς. Η S1 υπομονάδα περιλαμβάνει την περιοχή σύνδεσης (Receptor Binding Domain) και η S2 συντήκεται με τη μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή και καθιστά εφικτή την είσοδο του ιού στο κύτταρο.

Εκτός από το ACE2 υπάρχει ακόμα μία πρωτεάση που παίζει καθοριστικό ρόλο στην ενδοκύττωση του ιού στα κύτταρα, η TMPRSS2, η οποία συνεκφράζεται με τον ACE2 στα κυψελιδικά, εντερικά και νεφρικά κύτταρα. Γι' αυτό τα όργανα αυτών των κυττάρων είναι αυτά που προσβάλλονται κυρίως από τον νέο κορονοϊό. Οι σημαντικότερες παθολογικές καταστάσεις που έχουν παρατηρηθεί είναι το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), μυοκαρδιακές βλάβες, εγκεφαλοπάθεια, λεμφοπενία και οξεία πνευμονική εμβολή, που όλες θα μπορούσαν, τουλάχιστον εν μέρει, να αποδοθούν στην ανισορροπία του ΣΡΑΑ.

Λέξεις Κλειδιά – *κορονοϊός SARS-CoV-2, Covid-19, σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο.*

Abstract

A new strain of coronavirus was discovered in December 2019 in the city of Wuhan, China, causing the coronavirus disease 2019 (COVID-19) or acute respiratory disease 2019. This new strain was named SARS-CoV-2 and many studies have shown that it shows genetic similarities with the SARS-CoV virus (responsible for the 2002-2004 epidemic).

SARS-CoV-2, like SARS-CoV, enters host cells after binding the S protein of the virus to a type of receptor, ACE2, which is expressed in many organs and tissues in the human body.

ACE2 is the master regulator of the renin-angiotensin system (RAS) by cleaving Ang1 to Ang 1-9 and Ang2 to Ang 1-7. Ang 1-7 and Ang 1-9 antagonize the action of Ang2 by causing vasodilation while reducing fibrosis and are protective against hypertension, thrombosis and inflammation. From these two peptides depends the degree to which the RAS will act and by extension the homeostasis of the organism in terms of blood pressure and the balance of liquids and electrolytes.

Upon binding to ACE2, the SARS-CoV-2 glycoprotein S is cleaved into two subunits, S1 and S2, by the enzyme furin, which is produced by human cells and is found in many tissues. The S1 subunit contains the Receptor Binding Domain and the S2 fuses with the host cell membrane and enables the virus to enter the cell.

In addition to ACE2, there is another protease that plays a decisive role in the endocytosis of the virus into cells, TMPRSS2, which is co-expressed with ACE2 in alveolar, intestinal and renal cells. That is why the organs of these cells are the ones that are mainly attacked by the new corona virus. The major pathological conditions that have been observed are acute respiratory distress syndrome (ARDS), myocardial lesions, encephalopathy, lymphopenia, and acute pulmonary embolism, all of which could be, at least in part, attributable to the imbalance of RAS.

Key Words *corona virus SARS-CoV-2, Covid-19, renin-angiotensin system, severe acute respiratory syndrome.*

Κεφάλαιο Πρώτο – Εισαγωγή

Οι κορονοιοί αποτελούν μία μεγάλη οικογένεια RNA ιών που προσβάλλουν ανθρώπους και ζώα και έχουν ως στόχο κυρίως το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα (Cui, 2019) (The different types of coronaviruses, 2020). Χωρίζονται σε τέσσερα γένη: α-, β-, γ- και δ-CoV. Σύμφωνα με τον Παπαγαλάνης, Ν (2020), τα γένη α- και β- προσβάλλουν τους ανθρώπους με συμπτώματα ήπιας αναπνευστικής λοίμωξης. Πιο συγκεκριμένα τα υπεύθυνα γονίδια για τη λοίμωξη αυτή φαίνεται να είναι δύο α-CoVs (HCoV-229E και HCoV-NL63) και δύο β-CoVs (HCoV-OC43 και HCoV-HKU1).

Τα στελέχη όμως των β-CoVs SARS-CoV, MERS-CoV και SARS-CoV-2 προκαλούν λοιμώξεις που ενδέχεται να είναι πιο σοβαρές (COVID-19, MERS & SARS, 2020; Coronaviruses, 2021, Cutmore-Scott, 2020). Είναι ιοί με περίβλημα και το γενετικό υλικό τους αποτελείται από ένα μονόκλωνο RNA θετικής πολικότητας (positive-sense RNA) μεγέθους 27-32kb.

Η οικονομία και η κοινωνία έχουν φανεί διαχρονικά ότι επηρεάζονται έντονα από τις επιδημίες και τις πανδημίες που πλήττουν τον πληθυσμό τους. Ανατρέχοντας στην επιδημία της χολέρας του 1830, μπορούμε εύκολα να παρατηρήσουμε την μεγάλη επιβάρυνση που δέχτηκε το σύστημα υγείας. Τα νοσοκομεία φαίνονταν να ασφυκτιούν από το πλήθος των ασθενών και το ιατρικό προσωπικό να βρίσκεται σε κατάσταση εκτάκτου ανάγκης, μη μπορώντας πολλές φορές να εντοπίσει την αιτία των παθήσεων των νοσηλευόμενων.

Οι επιπτώσεις της επιδημίας στην Γαλλία εντοπίζονται τόσο στον αριθμό των θανάτων με το 3% να έχει χάσει τη ζωή του όσο και σε επίπεδο πολιτικής αστάθειας. Οι κοινωνικές ανισότητες αμβλύθηκαν με τα χαμηλότερα κοινωνικά στρώματα να πλήττονται περισσότερο. Αντίθετα οι άνθρωποι που ανήκαν στα υψηλότερα κοινωνικά στρώματα αξιοποίησαν τους οικονομικούς τους πόρους με στόχο να εγκατασταθούν σε άλλες περιοχές μειώνοντας έτσι το επίπεδο αλληλεπίδρασης με την υπόλοιπη πληγείσα κοινότητα (Kudlick, 1999).

Αναφορικά με την ισπανική γρίπη του 1918, η επίδραση άγγιξε το μεγαλύτερο τμήμα της Ευρώπης και των ΗΠΑ. Αξίζει να σημειωθεί πως το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού (500 εκατομμύρια) νόσησε στα τέσσερα διαδοχικά κύματα της γρίπης με αποτέλεσμα 20-50 εκατομμύρια άνθρωποι να χάσουν τη ζωή τους με περίπου 675 χιλιάδες εξ αυτών να είναι κάτοικοι της Αμερικής (Clay, 2015).

Η περιγραφή της πανδημίας COVID-19 ξεκίνησε τον Μάρτιο του 2020, με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας να την ορίζει ως ένα οξύ αναπνευστικό σύνδρομο που προκαλείται από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2. Ωστόσο τα μέχρι πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι οι κηλίδες του ιού που βρέθηκαν στην Ιταλία και σε άλλες χώρες διαφέρουν ποιοτικά από εκείνες που εντοπίστηκαν στην Κίνα.

Ως τον Απρίλιο του 2023 έχουν χάσει τη ζωή τους σχεδόν 7 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως ενώ τα επιβεβαιωμένα κρούσματα έχουν υπολογιστεί περίπου τα 685 εκατομμύρια. Πέραν όμως της σημαντικού υγειονομικού αποτυπώματος του ιού, οι επιπτώσεις εντοπίζονται και σε οικονομικό και κοινωνικό επίπεδο αυξάνοντας τις κοινωνικές ανισότητες. Στην Ελλάδα, το πρώτο κρούσμα καταγράφηκε στα τέλη Φεβρουαρίου 2020 ενώ μέχρι τον Δεκέμβρη του ίδιου έτους περίπου 116 χιλιάδες άνθρωποι της χώρας είχαν μολυνθεί από τον ιό με τους τρεις χιλιάδες να χάνουν έχουν τη ζωή τους.

Η ελληνική κυβέρνηση ανακοίνωσε προληπτικά μια σειρά αυστηρών μέτρων, συμπεριλαμβανομένης της έγκαιρης υιοθέτησης lockdown (στα μέσα Μαρτίου 2020) και ξεκίνησε αμέσως μια πανεθνική εκστρατεία ενημέρωσης του κοινού σχετικά με την πρόληψη του COVID-19, τονίζοντας τη σημασία της λήψης μέτρων ελέγχου της νόσου κατά τη διάρκεια της lockdown προκειμένου να περιοριστεί η εξάπλωση του COVID-19.

Τα μέτρα υγειονομικής ασφάλειας που ακολούθησε η Ελλάδα, την κατέταξαν στις χώρες με τη χαμηλότερη θνησιμότητα σε επίπεδο ενός μήνα ανά εκατομμύριο πληθυσμού ακολουθώντας τη Νορβηγία και τη Φινλανδία. Αντίθετα άλλες χώρες της Νότιας Ευρώπης με παρόμοια οικονομικά στοιχεία με αυτά της Ελλάδας, που δεν έθεσαν έγκαιρα σε εφαρμογή το lockdown παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα ανθρώπινων απωλειών. Η ανάπτυξη ενός εμβολίου για την αντιμετώπιση του κύματος του κορονοϊού θεωρήθηκε επιτακτική ανάγκη οδηγώντας τις φαρμακευτικές εταιρίες και τα πανεπιστημιακά ιδρύματα να ενεργήσουν συνεργατικά δοκιμάζοντας το ιατρικό σκεύασμα σε υποψήφιους σε όλο τον κόσμο. Μέχρι το τέλος ωστόσο του 2020 κανένας δεν είχε ολοκληρώσει το σύνολο των κλινικών δοκιμών για να μπορέσουν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητά του.

Η επαρκής πρόσληψη ενός εμβολίου για την αντιμετώπιση του COVID-19 φαίνεται να είναι παράγοντας που επηρεάζει την αποτελεσματικότητά του. Ο SARS-CoV-2 έχει χαρακτηριστεί επιδημιολογικά ως ένας ιός με υψηλό επίπεδο μεταδοτικότητας και για να μπορέσει να επέλθει ανοισία της αγέλης είναι αναγκαίο να εμβολιαστεί πάνω από το μισό του πληθυσμού, περίπου στο επίπεδο 55-82%. Ωστόσο, υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος αποδεικτικών στοιχείων που δηλώνουν ότι ακόμη και στις μέρες μας, τα χαμηλά ποσοστά

εμβολιασμού παραμένουν ένα θέμα ανησυχίας, ενώ ο δισταγμός εμβολιασμού έχει γίνει πιο διαδεδομένος τόσο στη Γερμανία όσο και σε άλλες χώρες (Fiske, 2022).

Κεφάλαιο Δεύτερο – Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

2.1 Τρόπος Μετάδοσης και Ξενιστής

Το είδος νυχτερίδας με την επιστημονική ονομασία *Rhinolophus Affinis* θεωρήθηκε ο φυσικός ξενιστής του νέου κορονοϊού καθώς παρουσιάζει ομοιότητα της τάξης του 96,2% με το γονιδίωμα BatCoV-RaTG13. Για να μπορέσει να υπάρξει μετάδοση του ιού από τα ζώα στον άνθρωπο, χρειάζεται ένας ενδιάμεσος ξενιστής. Στην περίπτωση του SARS-CoV ο ξενιστής είναι η ασιατική μοσχογάλη (palm civet) ενώ στου MERS-CoV οι καμήλες. Για να μπορέσει να γίνει μετάδοση του SARS-CoV-2 στον άνθρωπο, πολλοί μελετητές υποστηρίζουν ότι λόγω ομοιότητας με τον SARS-CoV χρειάζεται ένα άλλο ζώο προκειμένου να πάρει τη θέση του ενδιάμεσου ξενιστή. Λαμβάνοντας υπόψιν αυτή την οπτική, είναι πολύ σημαντικό να μπορέσει να εντοπιστεί ο ενδιάμεσος ξενιστής. Βασιζόμενοι σε αυτή τη θέση, κάποιοι επιστήμονες έχουν προτείνει τους παγκολίνους ως ενδιάμεσους ξενιστές του COVID-19 χωρίς ωστόσο η υπόθεσή τους να έχει εξακριβωθεί ακόμα ερευνητικά (Esakandari, 2020).

Σύμφωνα με τους Shereen et al. (2020), για να υπάρξει μετάδοση του COVID-19 μεταξύ των ανθρώπων απαιτούνται συγκεκριμένοι οδοί μετάδοσης όπως εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων μέσω του φτερνίσματος ή του βήχα. Επιπλέον μετάδοση μπορεί να πραγματοποιηθεί και εξ επαφής μέσω του στόματος, της μύτης και του βλεννογόνου στην περιοχή των οφθαλμών. Παρά το γεγονός ότι οι συστάσεις τονίζουν τα 6 πόδια ως απόσταση προστασίας, φαίνεται ότι κάτι τέτοιο πολλές φορές δεν είναι επαρκές. Πιο αναλυτικά τα μικρόβια που βρίσκονται σε μορφή σταγονιδίων με διάμετρο άνω των 5μm φαίνεται να έχουν τη δυνατότητα να παραμείνουν στην ατμόσφαιρα για μεγάλο χρονικό διάστημα μολύνοντας έτσι ανθρώπους που βρίσκονται ακόμα και 1 m μακριά.

Άλλη μία μορφή μετάδοσης που έχει θεωρηθεί υψηλής επικινδυνότητας είναι οι επεμβάσεις που αφορούν οδοντιατρικά περιστατικά. Σε αυτή την περίπτωση η άμεση, κατά πρόσωπο επικοινωνία ασθενούς και ιατρού, η ύπαρξη μόλυνσης σε υγρά του σώματος (πχ σάλιο ή αίμα) και εργαλεία ή προσωπικά αντικείμενα μπορεί να οδηγήσει σε μόλυνση. Προκύπτει συνεπώς εύλογα ότι η μετάδοση του κορονοϊού επιτυγχάνεται όχι μόνο μέσω άμεσης επαφής με το κρούσμα αλλά και μέσω αντικειμένων ή επιφανειών που έχουν προηγουμένως μολυνθεί. Έχει παρατηρηθεί ότι τα κρούσματα του COVID-19 μολύνουν σε μεγάλο βαθμό τους χώρους που βρίσκονται όπως για παράδειγμα το υπνοδωμάτιό τους. Για το λόγο αυτό έχει προταθεί η καθημερινή απολύμανση του περιβάλλοντος που κατοικούν. Τα δεδομένα ως σήμερα δεν αποκλείουν την πιθανότητα μετάδοσης του ιού COVID-19 σε

υδάτινα περιβάλλοντα όπως μία λίμνη, ένα ποτάμι ή μία πισίνα (Baghizadeh Fin, 2020) (Lauc, 2020).

2.2 Επίδραση του SARS-CoV-2 σε άλλα όργανα

Είναι γνωστό ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να επιδράσει αρνητικά σε σημεία που δεν σχετίζονται με τις αναμενόμενες αναπνευστικές παθήσεις όπως σήψη, πνευμονία ή ανεπάρκεια πνευμόνων. Πλήθος μελετών επισημαίνει τη συσχέτιση νόσησης από κορονοϊό με καρδιακά προβλήματα υγείας. Ερευνητές εξέτασαν την περίπτωση 400 ασθενών που νόσησαν στην Κίνα. Διαπιστώθηκε ότι σχεδόν το 1/5 των κρουσμάτων ανέπτυξαν κάποια νόσο με επίκεντρο τον καρδιακό μυ καθώς η ξαφνική φλεγμονή που δημιουργήθηκε μείωσε την ικανότητά του να αντλεί και να μεταφέρει με αποτελεσματικό τρόπο αίμα στο σώμα.

Τα ευρήματα αυτά δείχνουν την αυξημένη επικινδυνότητα θανάτου ατόμων που έχουν ιστορικού κάποιας καρδιαγγειακής νόσου ή γενικότερων καρδιακών προβλημάτων όπως μη φυσιολογική πίεση. Η καρδιά και τα αγγεία πλήττονται σοβαρά από την έλλειψη οξυγόνου και οι λιπώδεις πλάκες που βρίσκονται στα τοιχώματα των αρτηριών μπορεί λόγω υψηλών επιπέδου πυρετού να οδηγήσουν σε απόφραξη ακόμα και σε άτομα χωρίς συμπτώματα.

Μη φυσιολογικά επίπεδα στην πήξη του αίματος καθώς και φλεβική θρομβοεμβολή έχουν παρατηρηθεί σε κρούσματα που νοσούν με κορονοϊο και βρίσκονται στις δομές υγείας. Για τους ασθενείς αυτούς συχνά απαιτείται η χορήγηση αντιπηκτικών ή θεραπειών για την προστασία από θρομβώσεις. Σε τέτοιες περιπτώσεις που αναμένεται η έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών, οι επιπλοκές ενδέχεται να επιδεινώσουν την κατάσταση του ασθενή. Για το λόγο αυτό η ιατρική κοινότητα χρησιμοποιεί αναστολείς κυτοκίνης ως μέτρο πρόληψης των επιπλοκών της νόσου COVID-19 (Zhu, 2020).

Το κεντρικό νευρικό σύστημα πλήττεται επίσης από τον COVID-19 σύμφωνα με τα πορίσματα ορισμένων ερευνών. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να παρατηρηθεί απώλεια όσφρησης και γεύσης, πονοκέφαλοι, παραισθήσεις και μείωση των επιπέδων εγρήγορσης. Κρούσματα με υψηλό επίπεδο λοίμωξης μπορεί ακόμα να εμφανίσουν κρίση επιληψίας, οξεία νεκρωτική αιμορραγική εγκεφαλοπάθεια καθώς και εγκεφαλικό επεισόδιο. Για τους πάσχοντες που ακολουθούν θεραπεία για ιογενή εγκεφαλίτιδα τα στοιχεία είναι περισσότερα ενθαρρυντικά καθώς οι νευρολογικές επιπλοκές εξασθενούν με την πάροδο του χρόνου (Wu, 2020).

Οι Cheng et al., (2020) προσθέτουν ότι η πρόωπη νεφρική ανεπάρκεια είναι μία συχνή βλάβη που παρουσιάζει περίπου το 50% των νοσούντων με COVID-19 και αυτό γίνεται εμφανές από τα επίπεδα πρωτεϊνών ή αίματος στα ούρα τους. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα και την Νέα Υόρκη φάνηκε ότι το 15%-30% των νοσηλεύμενων με κορονοϊό χρειάστηκε να λάβει θεραπεία για τα νεφρά ή ακόμα και αιμοκάθαρση. Τα στοιχεία ως σήμερα ωστόσο δεν υποδεικνύουν μία άμεση προβολή των νεφρών από τον ιό του κορονοϊού. Ο γαστρεντερικός σωλήνας ωστόσο φαίνεται να μπορεί να μολυνθεί από τον ιό όπως φαίνεται από το δείγμα κοπράνων κάποιων ασθενών. Οι μισοί από τους πάσχοντες έχουν συμπτώματα που περιλαμβάνουν εμετό, διάρροια κ.ά. Τα στοιχεία αυτά οδήγησαν την ιατρική κοινότητα να συνδέσει τις γαστρεντερικές διαταραχές με τον ιό του κορονοϊού.

2.3 Θεραπεία

Οι ιογενείς λοιμώξεις προκειμένου να μπορέσουν να εγκατασταθούν στον ξενιστή επιχειρούν να διεισδύσουν στις προστατευτικές του αποκρίσεις όπως για παράδειγμα τη διαδικασία απόκρισης στο στρες, την απόπτωση, την έμφυτη ανοσία και την αυτοφαγία. Γενετικοί και επιγενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον τρόπο που το σώμα του ξενιστή αποκρίνεται στις ιογενείς λοιμώξεις (Fung, 2019). Σύμφωνα με στοιχεία εργαστηριακών μελετών παρατηρείται ότι άτομα που νοσούν είτε χωρίς συμπτώματα είτε μόνο με ήπιας μορφής, διαθέτουν μία αυξημένη ικανότητα ενεργοποίησης αντικών μηχανισμών προκειμένου να αμυνθούν μέσω κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των ιντερφερόνων.

Ωστόσο υπάρχουν ομάδες ατόμων που είναι πιο ευάλωτες με αποτέλεσμα η ανοσολογική τους απόκριση να μην είναι επαρκής για την αντιμετώπιση της λοίμωξης. Τα άτομα αυτά είναι συνήθως άτομα τρίτης ηλικίας, ασθενείς με αναπνευστικά προβλήματα όπως για παράδειγμα άσθμα ή χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια, καρδιακές παθήσεις, διαβήτης, προβλήματα στο ανοσοποιητικό ή ακόμα και αυξημένο δείκτη μάζας σώματος. Οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να νοσήσουν με πιο σοβαρά συμπτώματα ακόμα και να χάσουν τη ζωή τους (Sanyaolu, 2020). Η βλάβη των πνευμόνων έχει έτσι ως αφετηρία την αδύναμη ανοσολογική απόκριση. Η μη επιτυχής αντιμετώπιση του ιού οδηγεί αλληλένδετα σε αυξημένο ιικό φορτίο το οποίο με τη σειρά του αυξάνει την έκκριση κυτοκίνης προκαλώντας φλεγμονή στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Ως αποτέλεσμα, ο οργανισμός αποκρίνεται με οξειδωτικό στρες με τα συνάδει αναπνευστικά προβλήματα. Τα

πρωτόκολλα θεραπείας έχοντας ως σημείο αναφοράς το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας προτείνουν ένα σύμπλεγμα φαρμάκων για την αντιμετώπιση της λοίμωξης. Μεταξύ των επικρατέστερων θεραπειών βρίσκονται τα αντιβιοτικά, η αντική θεραπεία, οι αγωγές κατά της φλεγμονής και τα κορτικοστεροειδή (Gattinoni, 2020).

Για την αντιμετώπιση του SARS-CoV-2 οι επιστήμονες εστιάζουν την προσοχή τους στους ανοσοτροποποιητές όπως για παράδειγμα τα κορτικοστεροειδή και τις ιντερφερόνες. Επιπλέον επιχειρούν να δημιουργήσουν μονοκλωνικά αντισώματα και παράγοντες που αναστέλλουν την πρωτεΐνωση της ίωσης, την ελικάση και τις πολυμαράσες. Μέχρι και το 2020, ο FDA δεν είχε εγκρίνει καμία θεραπεία ή εμβόλιο ενάντια στον COVID-19. Ο λόγος ήταν ότι ο χρόνος αντιγραφής ήταν ιδιαίτερα σύντομος και σε συνδιασμό με τις υψηλές αποδόσεις του ιού υπήρχαν υψηλά επίπεδα σφάλματος στον αναδιπλασιασμό του γονιδιώματος ιικού RNA θετικής πολικότητας τόσο κατά τον ομόλογο όσο και τα τον μη ομόλογο ανασυνδιασμό. Τα δεδομένα αυτά αποτέλεσαν πρόκληση στο σχεδιασμό μίας αποτελεσματικής θεραπείας ενάντια στον κορονοϊό (Lu, 2020).

Για να μπορέσει να αντιμετωπιστεί η νόσος COVID-19 χρησιμοποιούνται αποκλειστικά τα φάρμακα που βρίσκονται ήδη στην αγορά και μόνο σε περιπτώσεις που κρίνονται υψηλής επικινδυνότητας γίνεται χρήση επιπρόσθετων υποστηρικτικών θεραπειών όπως οξυγονοθεραπεία ή μηχανική υποστήριξη αναπνοής. Ενδεικτικά, οι αντιαυτοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι οι Remdesivir, Chloroquine, Tocilizumab, Hydroxychloroquine, Umifenovir, Lopinavir, Oseltamivir και Favipiravir ενώ συμπληρωματικά μπορεί να χορηγηθούν βιταμίνη D, η ψευδάργυρος, ασκορβικό οξύ, μονοξειδίο του αζώτου, κορτικοστεροειδή και ανταγωνιστές IL-6 (Jean, 2020).

Σύμφωνα με τους Panarese, (2020), η σοβαρότητα και η χρονική διάρκεια της ιογενούς λοίμωξης μπορεί να περιοριστεί. Αυτό είναι δυνατόν αν μαζί με τα αντιικά φάρμακα χορηγηθούν και άλλοι συμπληρωματικοί παράγοντες. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται το ιικό φορτίο του νοσούντα όταν αυτό βρίσκεται στα υψηλότερά του επίπεδα κατά την έναρξη εκδήλωσης των συμπτωμάτων της νόσου. Ένας τέτοιος επικουρικός παράγοντας είναι η βιταμίνη D η οποία έχει φανεί ότι μειώνει τη σοβαρότητα της νόσου. Αυτό καθίσταται εφικτό καθώς τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι ελαττώνει τα επίπεδα των προφλεγμονώδων κυτοκινών αυξάνοντας ταυτόχρονα τις αντιφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Με τον τρόπο αυτό η βιταμίνη D συμβάλλει στον περιορισμό των επιπλοκών της νόσου.

Ένας άλλος παράγοντας που έχει γίνει γνωστός για την αντιαυτική, αντιβακτηριδιακή και αντιφλεγμονώδη του δράση είναι ο ψευδάργυρος. Ο τρόπος που δρα είναι αναστέλλοντας την σηματοδότηση του πυρηνικού παράγοντα KB (nuclear factor, NF-κB),

ρυθμίζοντας ταυτόχρονα τα T-κύτταρα και περιορίζοντας την καταγίδα των κυτοκινών (Skalny, 2020).

Τα αντιικά φάρμακα διαθέτουν κάποιους περιορισμούς και δεν είναι ειδικά σχεδιασμένα για την αντιμετώπιση της COVID-19. Ενδεικτικά, το Actemra (τοσιλιζουμάμπη) ως ένα μονοκλωνικό αντίσωμα δρα ενάντια του ανασυνδιασμένου ανθρώπινου υποδοχέα IL-6 (υποκατηγορία IgG1 τ). Αρχικά έγινε γνωστό για τη θεραπευτική του δράση ενάντια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας καθώς και της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας. Αργότερα η χρήση του επεκτάθηκε στην αντιμετώπιση καταγίδας κυτοκινών σε λοιμώξεις του κορονοϊού και της γρίπης όπου τα κύρια συμπτώματα περιλαμβάνουν υψηλά επίπεδα IL-6 και άλλων κυτοκινών.

Η περιοχή που συνδέεται με τον υποδοχέα (Receptor Binding Domain-RBD) του SARS-CoV-2 και του SARS-CoV έχουν μεγάλη ομοιότητα. Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι Tian et al., (2020) πραγματοποίησαν έρευνα για να δουν αν το μονοκλωνικό αντίσωμα του SARS-CoV, CR3022 μπορεί να αλληλεπιδράσει με την πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 με στόχο την παραγωγή εμβολίου. Ωστόσο το CR3032 δεν μπόρεσε να δεσμεύσει την πρωτεΐνη ακίδα του νέου κορονοϊού.

Η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη, φάρμακα που έχουν χορηγηθεί κατά το παρελθόν για την αντιμετώπιση της ελονοσίας αποτελούν παράδειγμα αγωγών με θετικά αποτελέσματα. Σε κλινικές δοκιμές μικρής κλίμακας αλλά και σε μελέτες in-vitro φάνηκε πως και τα δύο φάρμακα θα μπορούσαν εν δυνάμει να αντιμετωπίσουν την COVID-19. Ωστόσο και οι δύο αγωγές φάνηκε να αυξάνουν τον κίνδυνο για καρδιακά προβλήματα (Singh, 2020).

Για την αντιμετώπιση του κορονοϊού, εκτός των χημικών φαρμάκων έχουν προταθεί και άλλες θεραπείες βασισμένες σε πιο φυτικά σκευάσματα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υπογραμμίζει την ευεργετική δράση της εναλλακτικής ιατρικής ως συμπληρωματική στο παραδοσιακό ιατρικό μοντέλο. Πιο αναλυτικά, τόσο στην Κίνα όσο και στην Κορέα, η ιατρική κοινότητα χρησιμοποίησε φυτικά φάρμακα ίδιου τύπου τόσο για τη θεραπεία του SARS-CoV όσο και του SARS-CoV-2 επειδή και οι δύο ιοί χρησιμοποιούν το ACE2 για να εισέλθουν στα κύτταρα του ξενιστή.

Ενδεικτικά αναφέρονται ορισμένα θεραπευτικά βότανα που χορηγούνται στην Κίνα. Αυτά είναι τα Astragalus Membranaceus, Saposhnikoviae Divaricata, Glycyrrhiza Uralensis, Lonicerae Japonicae Flos, Rhizoma, Atractylodis Macrocephalae, Atractylodis Rhizoma και Fructus forsythia. Επιπρόσθετα τα ανοσοκατασταλτικά χαρακτηριστικά των Re Du Ning και το Shen Fu έχουν φανεί να ελαττώνουν τα επίπεδα των IL-1 β , IL-6, IL-

8, IL-10, TNF- α και άλλων κυτοκινών. Η φλεγμονή που έχει δημιουργηθεί στους πνεύμονες και τη σπλήνα των πασχόντων μπορεί επίσης να εξασθενήσει με τη χρήση του Qingfei Paidu.

Τα ινδικά φαρμακευτικά συστήματα που στην ομοιοπαθητική ονομάζονται AYUSH (Αγιουρβέδα, Σίντα και Ουνάνι) δρουν ενισχύοντας το ανοσοποιητικό δρώντας έτσι τόσο προληπτικά όσο και θεραπευτικά στη νόσο του κορονοϊού. Έχοντας στο παρελθόν συμβάλλει επιτυχώς στην αντιμετώπιση ορισμένων επιδημιών, το σύστημα AYUSH προτείνει το Chyavanprash, το τσάι από βότανα καθώς και το γάλα κουρκουμά για την ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού και συνεπώς τη θεραπεία του COVID-19 (Prajapati, 2020) (Khanal, 2022).

Στη χώρα μας ωστόσο δεν έχουν υπάρξει υποστηρικτικές αναφορές για την ευεργετική δράση των φυτικών φαρμάκων ίσως και λόγω περιορισμένων κλινικών δοκιμών. Το ροδόνερο, όπως και άλλα φυτικά προϊόντα, είναι αρωματισμένο νερό που παράγεται με εμβάπτιση ροδοπέταλων στο νερό. Είναι γνωστό για την αντιμικροβιακή του δράση και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως απολυμαντικό επιφανειών.

Για την αντιμετώπιση της νόσου του κορονοϊού έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα είδη βοτάνων. Πιο αναλυτικά αυτά είναι το τζίνσενγκ (*Panax ginseng*) ενισχύοντας τη δράση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος (T και B κύτταρα, μακρόφαγα, δενδριτικά, κύτταρα φυσικοί δολοφόνοι). Επιπλέον το τζίντζερ (*Zingiber officinale*) είναι γνωστό ευρέως για τις αντι-αποπτωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντινεοπλασματικές, αντιογκογόνες, αντι-υπεργλυκαιμικές, αντιοξειδωτικές και αναλγητικές του ιδιότητες (Shahrajabian, 2029).

Ωστόσο περιορισμένες φαίνεται να είναι οι αναφορές για ασθενείς που παρά τις θεραπείες υποτροπίασαν και βρέθηκαν θετικοί στον ιό παρόλο που είχαν βελτιωθεί και εμφανίζονταν ως αρνητικοί στον κορονοϊό. Οι νοσοκομειακές αναφορές δείχνουν ελάχιστο αριθμό ασθενών με επαναλαμβανόμενη υποτροπή αν και ωστόσο υπήρχαν περιπτώσεις ανθρώπων που μετά την έξοδό τους επιδεινώθηκαν και εμφανίστηκαν ξανά θετικοί στον ιό. Οι παραπάνω ασθενείς ήταν κατά κύριο λόγο άτομο χωρίς συμπτώματα με IgM και IgG ωστόσο θετικά. Έτσι ο κίνδυνος υποτροπής υποχρεώνει τους ασθενείς που εξέρχονται από τα νοσοκομεία να τεθούν σε καραντίνα 14 ημερών για την ελαχιστοποίηση τόσο της επιδείνωσής τους όσο και της μετάδοσης της μόλυνσης σε άλλα άτομα (Chen, 2020).

2.4 Η Έννοια και τα Χαρακτηριστικά του Συνδρόμου Post-Covid

Τα τελευταία χρόνια, η παγκόσμια κοινότητα παλεύει με την πανδημία του ιού COVID-19, η οποία είναι μια μόλυνση του αναπνευστικού συστήματος που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2. Μέχρι σήμερα, σε παγκόσμια κλίμακα έχουν μολυνθεί περίπου 700 εκατομμύρια άνθρωποι με τους 6,8 εκατομμύρια να χάνουν τη ζωή τους. Όσον αφορά την Ελλάδα έχουν υπάρξει 6 εκατομμύρια κρούσματα και 37.000 νεκροί. Το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών αναρρώνει εντός τριών εβδομάδων ενώ ένα σημαντικό τμήμα ασθενών αντιμετωπίζει μακροχρόνια αναπνευστικά και άλλου τύπου προβλήματα μετά τη νόσηση, κάτι το οποίο η ιατρική κοινότητα χαρακτήρισε ως Long Covid-19 ή αλλιώς μακρά Covid-19.

Οι ασθενείς με μακρά Covid διαθέτουν ιστορικό μόλυνσης από τον ιό SARS-CoV-2. Τα συμπτώματα γίνονται αισθητά τρεις μήνες μετά την μόλυνση διαρκώντας το λιγότερο δύο μήνες χωρίς να μπορούν να ερμηνευθούν υπό το πρίσμα μίας άλλης οργανικής πάθησης (WHO, 2021). Οι περισσότεροι επιζώντες του ιού COVID-19, χρειάζονται αποκατάσταση, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου. Είναι ήδη ευρέως γνωστό ότι ένας μεγάλος αριθμός όσων έχουν νοσήσει, εμφανίζουν προβλήματα υγείας μετά τον COVID-19 και όπως ονομάζεται το σύνδρομο Post-Covid το οποίο εμφανίζει σχετικά τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- ✓ χρόνια κόπωση,
- ✓ παρατεταμένος πυρετός,
- ✓ απώλεια ή αλλαγή στη γεύση και την όσφρηση,
- ✓ νευρολογικές διαταραχές (εγκεφαλικό επεισόδιο, πονοκέφαλοι, ζάλη, προβλήματα ύπνου, κακή μνήμη, χαμηλή συγκέντρωση),
- ✓ καρδιακά προβλήματα (ταχύς ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα),
- ✓ δύσπνοια (συχνά με ελάχιστη προσπάθεια),
- ✓ πόνος στις αρθρώσεις και στους μύες,
- ✓ αλλεργικές αντιδράσεις,
- ✓ απώλεια μαλλιών.

Ο COVID-19 έχει χαρακτηριστεί μία οξεία λοίμωξη, ικανή να αφαιρέσει τη ζωή ενός ασθενή. Με το πέρασμα του χρόνου έχει φανεί ότι περίπου το 25-35% των ασθενών που νόσησαν θα αναπτύξουν μακρά Covid-19. Για το λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη η

δημιουργία ιατρικών υπηρεσιών υγείας ιδιαίτερα σχεδιασμένες για την αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών.

Τα στατιστικά δεδομένα σε παγκόσμιο επίπεδο υπογραμμίζουν αυτή την αναγκαιότητα. Ενδεικτικά σε όλο τον κόσμο έχουν επιβεβαιωθεί 65 εκατομμύρια κρούσματα μακράς Covid-19 με τα 1,8 εκατομμύρια να βρίσκονται στο Ηνωμένο Βασίλειο. Τα συμπτώματα της μακράς Covid-19 ποικίλουν τόσο σε ένταση όσο και διάρκεια. Ωστόσο περίπου το 77% των ασθενών εμφανίζει δύσπνοια και το 54% κόπωση (Davis et al., 2023).

2.5 Παθογένεση του SARS-CoV-2

Η γρίπη που είναι σε έξαρση κατά τους χειμερινούς μήνες έχει κοινή συμπτωματολογία με την οξεία λοίμωξη του SARS-CoV-2. Συνήθως παρατηρούνται τα εξής: πόνος στους μύες, βήχας, αίσθημα κόπωσης, πονοκέφαλος, πυρετός και δυσκολία στην αναπνοή. Η πλειοψηφία των ασθενών μπορεί να διαχειριστεί τα συμπτώματα ήπιας μορφής που προκύπτουν στο σπίτι χωρίς να κρίνεται απαραίτητη η νοσηλεία τους. Ωστόσο άτομα με δύσπνοια, πόνο στο στήθος, δυσκολία στην ομιλία ή ακόμα και την κίνηση είναι απαραίτητο να δέχονται έγκαιρα ιατρική περίθαλψη. Στη συμπτωματολογία της νόσου συγκαταλέγονται επίσης η αιμόπτυση, η διάρροια και οι οξεία καρδιακή βλάβη (Rettner, 2020).

Το αναπνευστικό σύστημα και πιο συγκεκριμένα οι πνεύμονες φαίνεται να είναι ο κύριος στόχος του νέου κορονοϊού. Τα αποτελέσματα αξονικής τομογραφίας ατόμων με επιβεβαιωμένη νόσο COVID-19 έδειξαν ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα διηθήματα πνεύμονα, χαρακτηριστικό γνώρισμα της πνευμονίας που προκαλεί η συγκεκριμένη νόσος (Song et al., 2020). Οι Tian et al., 2020 επιβεβαιώνουν πως ο πνεύμονας είναι το κύριο όργανο που προσβάλλει ο SARS-CoV-2. Σε νεκροψίες μολυσμένων ατόμων βρέθηκαν οι παρακάτω παθολογικές αλλαγές στον πνευμονικό ιστό: εκτεταμένη βλάβη στο κυψελιδικό επιθήλιο, σχηματισμός υαλώδους μεμβράνης και υπερπλασία των πνευμονοκυττάρων τύπου II.

Στις πιο γνωστές αιτίες θανάτου των παραπάνω ατόμων περιλαμβάνονται η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, η σοβαρή αιμορραγία και η συσσώρευση γύρω από μικρά θρομβωτικά αγγεία μονοπύρηνων κυττάρων CD4+. Στην εν λόγω διαδικασία λαμβάνουν μέρος η θρομβοκυττάρωση, τα ενεργοποιημένα τοπικά μεγακαρυοκύτταρα στον πνεύμονα, η εναπόθεση ινώδους και ο σχηματισμός θρόμβων (Belen-Apak & Sarialioğlu, 2020). Το γονιδίωμα του ιού υπάρχει άφθονα στα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηννα μέσα στις

κυψελίδες και σε συνδιασμό με την παρουσία εκφυλισμένων ουδετερόφιλων υποδεικνύεται η μόλυνση αυτών των κυττάρων (Xu et al., 2020).

Σε πάσχοντες με μέτρια ως σοβαρή συμπτωματολογία της νόσου γίνονται αντιληπτές παθολογικές αλλαγές στο ήπαρ. Μεταξύ των συχνότερων είναι η στεάτωση, η λεμφοκυτταρική διήθηση και η ημιτονοειδική διαστολή (Li & Xiao, 2020). Εκτός από το ήπαρ και τους πνεύμονες άλλο ένα όργανο που προσβάλλει ο SARS-CoV-2 είναι η καρδιά. Οι παθολογικές αλλαγές που έχουν παρατηρηθεί σε νεκροψίες ασθενών αφορούν το μυοκάρδιο και είναι η υπερτροφία και η εστιακή ίνωση (Tian et al., 2020). Για το λόγο αυτό, η ερευνητική κοινότητα προτείνει ότι μία αποτελεσματική θεραπεία δεν θα πρέπει να έχει μόνο ως στόχο τον παθογόνο ιό αλλά και τις μικροαγγειοπαθητικές και θρομβωτικές επιδράσεις. Τέλος η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν προκειμένου η νόσος να παραμένει σε ελεγχόμενα πλαίσια (Felsenstein et al., 2020) (Becker, 2020)

Ο βασικότερος υποδοχέας της πρωτεΐνης ακίδας του ιού είναι το μετατρεπτό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2). Παρέχει το σημείο όπου ο ιός θα εισέλθει και θα μολύνει ένα ευρύ φάσμα ανθρώπινων κυττάρων. Ωστόσο υπάρχουν και άλλοι υποδοχείς του ιού. Αυτοί είναι οι DC-SIGN (CD209), L-SIGN (CD209L) και CD147. Για να μπορέσει να αποτραπεί η μόλυνση των κυττάρων θα πρέπει να βρεθούν φάρμακα που παρεμβαίνουν στην αλληλεπίδραση των παραπάνω υποδοχέων με την πρωτεΐνη S ή φάρμακα που ρυθμίζουν την γονιδιακή τους έκφραση.

Το ACE2 εντοπίζεται σε πλήθος ιστών όπως στους πνεύμονες, στην καρδιά, στο ήπαρ, τους νεφρούς, στο γαστρεντερικό σύστημα και τα αιμοφόρα αγγεία. Επιπλέον βρίσκεται στο επιθήλιο της μύτης, του στόματος και του πνεύμονα. Εκφράζεται, επίσης, άφθονα στα πνευμονοκύτταρα τύπου 2, στο σημείο δηλαδή που γίνεται ανταλλαγή διοξειδίου του άνθρακα και οξυγόνου (Hamming et al., 2004). Οι κύριες λειτουργίες που επιτελεί το ACE2 είναι η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και της φλεγμονής. Αυτό είναι εφικτό καθώς μετατρέπει την αγγειοτενσίνη II (Ang II) σε άλλα μόρια που μπορούν να εξουδετερώσουν τις αρνητικές επιδράσεις της Ang II. Συμπληρωματικά, ανταγωνίζεται το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) ως προς την υδρόλυση της αγγειοτενσίνης I (Ang- I).

Μία από τις δράσεις του ACE2 είναι να παράγει την Ang- (1-9) από την Ang- I αφαιρώντας την λευκίνη από το καρβοξυτελικό άκρο της Ang- I. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η διαθέσιμη Ang-I που υπό άλλες συνθήκες θα μετατρέποταν σε Ang-II από το ACE. Το ACE2 επίσης μετρατρέπει την Ang-II σε Ang- (1-7) και Ang- (1-9). Η δράση της

Ang- (1-7) σε αντιδιαστολή με την Ang-II είναι αγγειοδιασταλτική έχοντας ταυτόχρονα αντιφλεγμονώδη επίδραση (Tikellis & Thomas, 2012).

Από τα παραπάνω λοιπόν προκύπτει το συμπέρασμα ότι το ACE2 δρα ως ένας αρνητικός ρυθμιστής του τοπικού RAS τόσο στους πνεύμονες όσο και σε άλλα όργανα. Όταν ο SARS-CoV-2 συνδέεται με τον υποδοχέα του, το ACE2, το εμποδίζει ουσιαστικά να εκτελέσει την κανονική του λειτουργία η οποία είναι να υδρολύσει την Ang-I σε Ang-II. Στους πνεύμονες ωστόσο, εκφράζεται άφθονα το ACE. Έτσι, σε έλλειψη ACE2, το ACE θα είναι πιο δραστικό καθώς υπάρχει μεγαλύτερη διαθεσιμότητα Ang-I που θα μετατραπεί σε Ang-II. Τα αυξημένα τοπικά επίπεδα Ang II καταστρέφουν τις επενδύσεις των αιμοφόρων αγγείων και προκαλούν φλεγμονή και τραυματισμό ιστών. Βάσει των παραπάνω γίνεται εμφανής η σημασία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης στην παθογένεση της COVID-19 (South, Brady, & Flynn, 2020).

Έτσι η εμφάνιση σοβαρής συμπτωματολογίας σε άτομα με COVID-19 μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στα υψηλά επίπεδα τοπικής Ang-II. Φάρμακα όπως η εναλαπρίλη, η ραμιπρίλη και η λισινοπρίλη τα οποία αποτελούν αναστολείς του ACE (ACE inhibitors) έχουν τη δυνατότητα να μειώσουν την αρνητική δράση της Ang-II, μειώνοντας την παραγωγή της χωρίς να επηρεάζεται η ευεργετική δράση του ACE2.

Κεφάλαιο Τρίτο – Μεθοδολογία

3.1 Περιγραφή Στρατηγικής Αναζήτησης

Καθώς η παρούσα μελέτη αποτελεί μία ανασκόπηση της προγενέστερης έρευνας και βιβλιογραφίας, προς υλοποίησή της, εντοπίστηκαν ερευνητικά άρθρα που έχουν δημοσιευτεί σε έγκυρα επιστημονικά περιοδικά ή συνέδρια, από το 2000 κι έπειτα, ούτως ώστε να εντάσσονται στη σύγχρονη βιβλιογραφία και έρευνα για τις βιοχημικές μεταβολές που προκαλεί ο ιός στον οργανισμό (πχ μεταβολή ACE) και σε όλους τους βιοχημικούς και ανοσολογικούς δείκτες που μεταβάλλονται από αυτόν. Για την εύρεση των βιβλιογραφικών πηγών χρησιμοποιήθηκε το Google Scholar καθώς και άλλες πλατφόρμες αναζήτησης όπως το PubMed, το Web of Knowledge, το ScienceDirect και τέλος το PsycINFO.

Η αναζήτηση των εν λόγω ερευνητικών άρθρων, έχει περιοριστεί για τις βιοχημικές μεταβολές που προκαλεί ο ιός στον οργανισμό (πχ μεταβολή ACE) και σε όλους τους βιοχημικούς και ανοσολογικούς δείκτες που μεταβάλλονται από αυτόν. Για να μπορέσει να γίνει ευκολότερα αποκλεισμός των μελετών που βρίσκονται εκτός του πεδίου έρευνας της παρούσας εργασίας, έγινε ανεξάρτητη μελέτη και επιλογή των δημοσιεύσεων μέσω λεπτομερούς ελέγχου των τίτλων και των περιλήψεων τους.

Για την διεκπεραίωση της εν λόγω εργασίας, έχουν αναζητηθεί επίσης – εκτός των ανωτέρω - άρθρα και βιβλιογραφικές πηγές σχετικά για τις βιοχημικές μεταβολές που προκαλεί ο ιός στον οργανισμό (πχ μεταβολή ACE) και σε όλους τους βιοχημικούς και ανοσολογικούς δείκτες που μεταβάλλονται από αυτόν, μέσα από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως Google Scholar, καθώς και μέσω Web of Knowledge, PubMed, PsycINFO και ScienceDirect. Εν συνεχεία, ταξινομήθηκαν και αναλύθηκαν ερευνητικές μελέτες της ελληνικής και ξένης βιβλιογραφίας και, ενώ ο αποκλεισμός πραγματοποιήθηκε έχοντας ως γνώμονα κριτήρια συνάφειας περιεχομένου.

Αναφέρεται λοιπόν μια συστηματική ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών από το έτος 2000 έως σήμερα. Βρέθηκαν άρθρα και μελέτες παλαιότερων ετών, ενώ όσον αφορά την πανδημία Covid-19, χρησιμοποιήθηκαν μόνο δεδομένα των τελευταίων 2 ετών, διότι το υπό μελέτη θέμα δεν αφορά τα προηγούμενα έτη.

3.2 Κριτήρια Εισόδου – Κριτήρια Αποκλεισμού

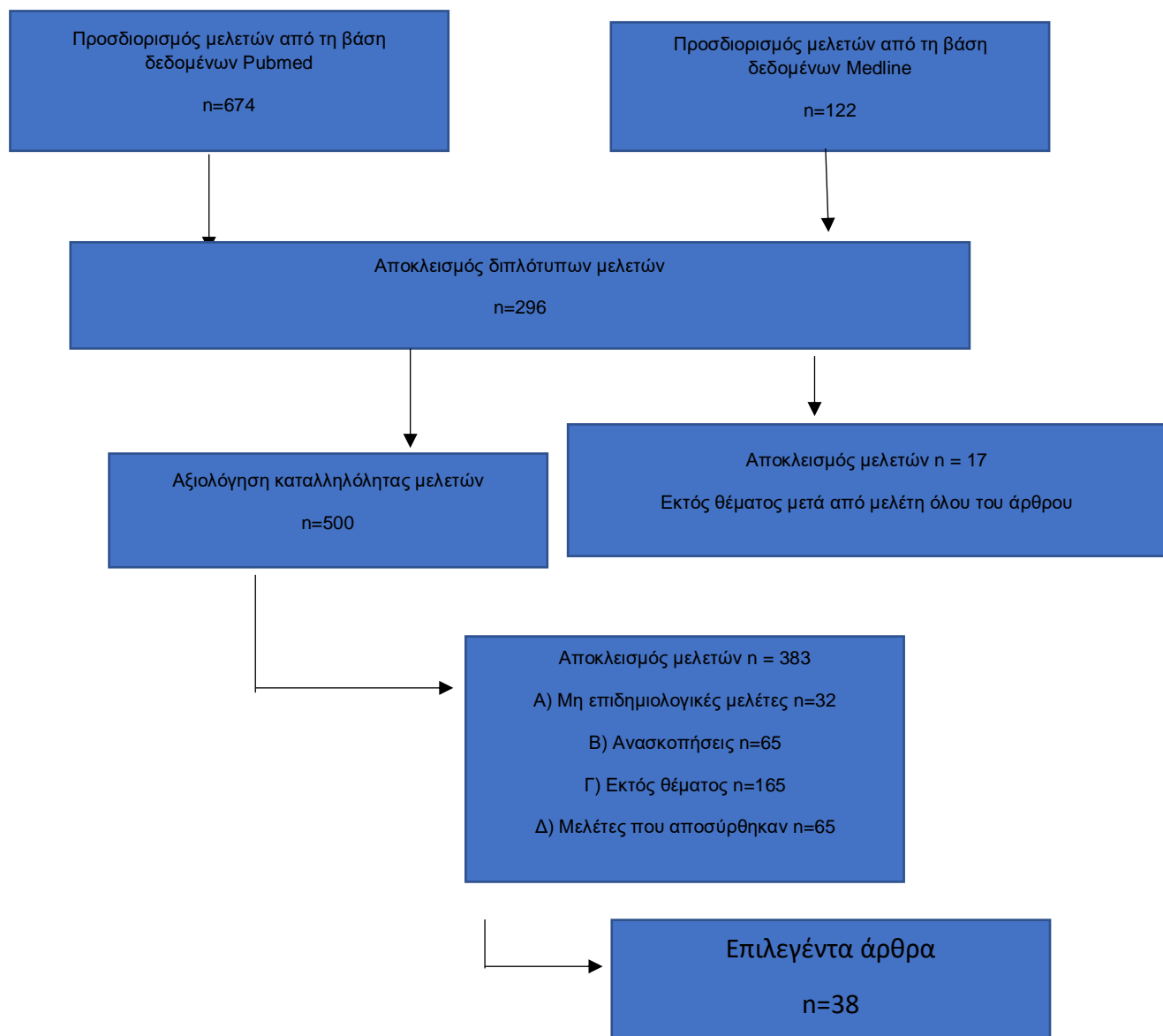
Τα αναθεωρημένα άρθρα που έχουν προκύψει από την πιο πάνω αναζήτηση, θα πρέπει να είναι δημοσιευμένα σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά με κριτές ή σε πλήρες κείμενο από διεθνή επιστημονικά συνέδρια και να επικεντρώνονται στο σκοπό και στους στόχους της

παρούσας έρευνας, όπως για τις βιοχημικές μεταβολές που προκαλεί ο ιός στον οργανισμό (πχ μεταβολή ACE) και σε όλους τους βιοχημικούς και ανοσολογικούς δείκτες που μεταβάλλονται από αυτόν. Επίσης, τα άρθρα έχουν δημοσιευτεί εντός των ετών από το 2000 μέχρι το 2022. Άρθρα που δεν είναι έγκυρα, είναι παλαιότερα του 2000, αποκλείστηκαν από τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας. Για την επιλογή των ερευνητικών μελετών χρησιμοποιήθηκαν συγκεκριμένα κριτήρια, τα οποία είναι:

- ✓ για τη συλλογή όλων των κατάλληλων στοιχείων και παράθεσης των σχετικών ερευνών, η εύρεση των στοιχείων αναφέρεται σε επιστημονικούς διαδικτυακούς τόπους με επιστημονικές μελέτες στο θέμα που εξετάζεται και πιο συγκεκριμένα στους διαδικτυακούς ιστοτόπους Google Scholar, καθώς και μέσω Web of Knowledge, PubMed και ScienceDirect καθώς και σε σχετικά επιστημονικά περιοδικά των οποίων αποσπάσματα από σχετικά άρθρα δημοσιεύονται στο διαδίκτυο.
- ✓ η ελληνική και αγγλική γλώσσα παρουσίασης της έρευνας,
- ✓ το εύρος του χρόνου συγγραφής να κυμαίνεται μεταξύ των ετών 2020-2022,
- ✓ οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν, είναι: SARS-CoV-2, ACE-2, RAS,
- ✓ αφορούν την αναζήτηση στον τίτλο, την περίληψη και την εμφάνιση σε άρθρα και δημοσιεύσεις από το 2000 έως το 2022.

3.3 Τελική Επιλογή Μελετών Συστηματικής Ανασκόπησης

Από την παρούσα διαδικασία τελικά επιλέχθηκαν συνολικά μελέτες, οι οποίες αποτέλεσαν τη βάση ανάπτυξης της παρούσας. Εντοπίστηκαν συνολικά άρθρα (Σχήμα Νο.1). άρθρα αποκλείστηκαν μετά την εξέταση των τίτλων και των περιλήψεων και δυνητικά επιλέξιμα άρθρα διατηρήθηκαν για αξιολόγηση πλήρους κειμένου. Αποκλείστηκαν επιπλέον άρθρα. Τέλος, συμπεριλήφθηκαν στην έρευνα άρθρα (Βλέπε Σχήμα Νο.1).



Σχήμα 1: Διαγραμματική απεικόνιση με τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την τελική επιλογή των μελετών που ανασκοπήθηκαν

Κεφάλαιο Τέταρτο – Αποτελέσματα

4.1 Τα Βιοχημικά Χαρακτηριστικά του SARS-CoV-2

Όπως σημειώθηκε και παραπάνω, στα τέλη του 2019, ένα ξέσπασμα ενός νέου κοροναϊού (2019-nCoV) αναφέρθηκε στο Wuhan, στην επαρχία Hubei, στην Κίνα. Αυτό οδήγησε σε μία πανδημία που επηρέασε σχεδόν όλο τον πλανήτη. Η μεταδοτικότητα φαίνεται να είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με τον SARS-CoV και το MERS-CoV. Μέχρι την πρώτη βδομάδα του Ιουνίου 2020, έχουν επιβεβαιωθεί παγκοσμίως περίπου 7 εκατομμύρια κρούσματα εκ των οποίων οι 400.000 χιλιάδες κατέληξαν σε θάνατο.

Η ανάλυση γονιδιώματος του SARS-CoV-2 αποκάλυψε ομοιότητα της τάξης του 79,5% με το γονιδίωμα του SARS-CoV. Φαίνεται πως και SARS-CoV-2 όσο και ο SARS-CoV προσβάλλουν τον ξενιστή μέσω του ίδιου υποδοχέα, το οποίο είναι το ενζύμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2). Για το λόγο αυτό, η επιστημονική κοινότητα τον ονόμασε στη συνέχεια SARS-CoV-2 (Zhou et al., 2020).

Τα μέχρι στιγμής στοιχεία δείχνουν ότι ο ρυθμός θνησιμότητας του SARS-CoV-2 κυμαίνεται σε μικρότερα επίπεδα συγκριτικά με τον SARS και το MERS. Ωστόσο σε σοβαρές περιπτώσεις είναι αρκετά σύνθηες να υπάρξει δυσλειτουργία οργάνων, όπως για παράδειγμα σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), οξύς ηπατικός τραυματισμός, οξύς καρδιακός τραυματισμός ή ακόμα και οξεία νεφρική βλάβη.

Το ACE2, το οποίο θεωρείται ένα ομόλογο του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), βρίσκεται σε αρκετά όργανα και ιστούς του ανθρώπινου σώματος. Επιτελεί ένα πλήθος βιολογικών δραστηριοτήτων και έτσι έχει τη δυνατότητα ακόμα και να εξαλείφει την αρνητική επίδραση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) σε πλήθος (Patel et al, 2017). Με δεδομένη την αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2 με το ACE2, όπως ακριβώς κάνει και ο SARS-CoV, εικάζουμε πως οι παθογόνοι μηχανισμοί των δύο ιών δεν διαφέρουν και πάρα πολύ.

4.2 Το Σύστημα RAS και το Ένζυμο ACE2

Το σύστημα RAS είναι ένα πολύπλοκο σύστημα που παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης καθώς και στην ομοιόσταση των ηλεκτρολυτών και των υγρών, επηρεάζοντας τη λειτουργία πολλών οργάνων, όπως η καρδιά, τα αιμοφόρα αγγεία και τα νεφρά. Η αγγειοτενσίνη II (Ang-II) έχει φανεί πως ευνοεί την ανάπτυξη παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος συμπεριλαμβανομένων της υπέρτασης, του εμφράγματος καθώς και της καρδιακής ανεπάρκειας (Santos et al., 2018).

Η δράση της ρενίνης είναι να διασπά το υπόστρωμα αγγειοτενσινογόνο και έτσι να δημιουργεί το δεκαπεπτίδιο αγγειοτενσίνη I (Ang-I). Εν συνεχεία, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (ACE) σχηματίζει την αγγειοτενσίνη- II (Ang-II) μέσω της αφαίρεσης δύο αμινοξέων από το καρβοξυλικό άκρο της Ang-I. Έως τώρα έχουν εντοπιστεί τρεις διαφορετικοί υποδοχείς της Ang-II (Keidar et al, 2007). Όσον αφορά τον υποδοχέα τύπου 1 (AT1R), αυτός φαίνεται να συνδέεται με την Ang- II και αυτή η σύζευξη οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων, συστολή των αγγείων, φλεγμονή και πήξη του αίματος. Αντίθετα ο υποδοχέας της αγγειοτενσίνης 2 (AT2R) δρα αντίστροφα, εξαλείφοντας τα παραπάνω (Wang et al., 2020).

Σύμφωνα με τους (Tirnis et al., 2000), έχει ανακαλυφθεί έδω και περίπου είκοσι χρόνια ένα ομόλογο του ACE, το μετατρεπτό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2). Πιο συγκεκριμένα, το ACE2 φαίνεται πως σχηματίζει το επταπεπτίδιο αγγειοτενσίνη- (1-7) μέσω της απομάκρυνσης της καρβοξυτελικής φαινυλαλανίνης από την Ang-II. Υπάρχει ακόμα ένα μονοπάτι μέσω του οποίου μπορεί να σχηματιστεί η αγγειοτενσίνη- (1-7) που δεν περιλαμβάνει την Ang- II αλλά προϋποθέτει την παρουσία του ACE και του ACE2. Η διαδικασία που λαμβάνει χώρα για να συμβεί αυτό είναι σε πρώτο βήμα είναι να υδρολυθεί η Ang-I από το ACE2. Έτσι σχηματίζεται η αγγειοτενσίνη- (1-9) η οποία υδρολύεται από το ACE σε επόμενο χρόνο οδηγώντας στον τελικό σχηματισμό της αγγειοτενσίνης- (1-7) (Santos et al., 2018).

Οι ίδιοι ερευνητές προσθέτουν ότι καθίσταται δυνατόν να υπάρξει απευθείας μετατροπή της Ang-I σε αγγειοτενσίνη- (1-7) υπό την δράση ενδοπεπτιδάσεων και των ολιγοπεπτιδάσεων (Santos2018). Το μονοπάτι που συνήθως ακολουθείτε προκειμένου να σχηματιστεί η αγγειοτενσίνη- (1-7) είναι το πρώτο. Αυτό συμβαίνει επειδή το ποσοστό συγγένειας μεταξύ ACE και Ang-I είναι υψηλότερο. Η αγγειοτενσίνη- (1-7) συνδέεται με τον υποδοχέα MAS και το σύμπλοκο αυτό έχει αντίθετη επίδραση από αυτή που ασκεί η Ang- II έχοντας αντίκτυπο στις λειτουργίες πολλών οργάνων αλλά και συστημάτων (Santos2018) (Patel2017). Το ACE2 δεν εμπλέκεται μόνο στην κατάλυση του σχηματισμού της αγγειοτενσίνης- (1-7). Επιπρόσθετα, συμβάλει και στην πρόληψη αμινοξέων στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου (Hashimoto et al., 2012).

4.3 Πως το Ένζυμο ACE2 Μεσολαβεί στη Μόλυνση του Ιού SARS-CoV-2

Κάθε ιογενής μόλυνση ξεκινάει με την είσοδο του ιού στα κύτταρα του ξενιστή. Στο περίβλημα του κορονοϊού η ακίδα γλυκοπρωτεΐνης έχει τη δυνατότητα να συνδεθεί με συγκεκριμένου τύπου υποδοχέων στα κύτταρα του ξενιστή. Σύμφωνα με στοιχεία

προηγούμενων ερευνών, έχει φανεί ότι το ACE2 λειτουργεί ως υποδοχέας του SARS-CoV (Li et al., 2003). Μετά το πέρας ερευνών οι Zhou et al., 2020 επέδειξαν πως ο SARS-CoV μπορεί να προσβάλλει κύτταρα που εκφράζουν το ACE2. Ωστόσο αυτό δεν είναι δυνατόν για κύτταρα που δεν εκφράζουν το ACE2 ή κύτταρα που εκφράζουν υποδοχείς άλλων κορονοϊών. Ενδεικτικά αναφέρουμε τη αμινοπεπτιδάση N και τη διπεπτιδυλική πεπτιδάση 4 (DPP4). Έτσι καθίσταται σαφές ότι το ACE2 λειτουργεί ως κυτταρικός υποδοχέας για τον ιό SARS-CoV-2 (Zhou et al., 2020).

Νεότερα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει δέκα ως είκοσι φορές υψηλότερη συγγένεια μεταξύ της γλυκοπρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2 και του ACE2 σε σύγκριση με του SARS-CoV και του ACE2. Θα μπορούσε να ειπωθεί ότι ο τομέας δέσμευσης της γλυκοπρωτεΐνης ακίδας συνδέεται με τον υποτομέα I του ACE2 (Yang et al., 2022). Μετά τη σύνδεσή τους, ακολουθεί η σύντηξη του ιού και του κυττάρου ξενιστή καθώς και απελευθέρωση του ιϊκού γονιδιώματος στο εσωτερικό του κυττάρου με αποτέλεσμα να δημιουργείται μόλυνση.

Με τη δράση της ADAM17 ο διαμεμβρανικός τομέας του ACE2 αποχωρίζεται τον εξωκυττάριο τομέα και ενδοκυττάρωνεται συνδεόμενος με τον ιό. Ο ενζυματικά δραστικός τομέας του ACE2, αναφερόμενος ως HEXXH, έχει την ικανότητα να δρα ανεξάρτητα με το αν είναι δεσμευμένος με την ακίδα του ιού. Η διαμεμβρανική πρωτεάση σερίνη 2 (TMPRSS2) διαδραματίζει και αυτή καθοριστικό ρόλο προάγοντας την είσοδο του ιού στα κύτταρα ξενιστές (Li et al., 2003) (Παπαγαλάνης, 2020).

Είναι γνωστό πως η έκφραση της πρωτεΐνης του ενζύμου ACE2 παρατηρείται σε όλα τα όργανα του σώματος αλλά όχι στο ίδιο ποσοστό. Τα τύπου I αλλά κυρίως τα τύπου II κυψελιδικά κύτταρα είναι τα κύτταρα όπου το ποσοστό έκφρασης είναι το μεγαλύτερο. Αυτό το πόρισμα βγήκε μετά από ανάλυση RNA-seq σε μεμονωμένα κύτταρα. Αντίθετα η έκφραση είναι ασθενέστερη στο βλεννογόνο της μύτης και του στόματος. Γι' αυτό η πιθανότητα να προσβληθούν οι πνεύμονες από τον SARS-CoV-2 είναι μεγαλύτερη από οποιοδήποτε άλλο όργανο του αναπνευστικού συστήματος (Zou et al., 2020)

Επιπλέον, το ACE2 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα κύτταρα του μυοκαρδίου, στα κύτταρα των εγγύς σωληναρίων του νεφρού και στα ουροθηλιακά κύτταρα της ουροδόχου κύστης και εκφράζεται άφθονα στα εντεροκύτταρα του λεπτού εντέρου, ιδιαίτερα στον ειλεό (Zhang et al., 2020) (Zou et al., 2020).

4.4 Το Ένζυμο ACE2 Σχετίζεται με Τραυματισμό Πολλών Οργάνων στην νόσο COVID-19

Μεγάλος αριθμός οργάνων φαίνεται να προσβάλλεται από τη μόλυνση του SARS-CoV. Οι αυτοψίες που έλαβαν χώρα σε ασθενείς που νόσησαν με SARS έδειξαν ότι πέραν των πνευμόνων, υπέστησαν βλάβη και η καρδιά, τα νεφρά, οι σκελετικές μύες, το ήπαρ, ο θυροειδής αδένας και τα επινεφρίδια. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις ασθενών, παρουσιάστηκε πολλαπλή βλάβη των οργανικών συστημάτων οδηγώντας σε οξεία πνευμονική και νεφρική βλάβη, καρδιακά και ηπατικά προβλήματα καθώς και δυσλειτουργία του πνευμοθώρακα (Yang et al., 2020).

Οι βλάβες που προκαλούν οι ιοί SARS-CoV, SARS-CoV-2 και MERS είναι παρόμοιες. Ο κύριος στόχος είναι ο γαστρεντερικός σωλήνας και τα νεφρά ενώ η προσβολή της καρδιάς είναι λιγότερο συχνό φαινόμενο (Hui et al., 2018). Ωστόσο ο MERS χρησιμοποιεί τον υποδοχέα DPP4 για να μολύνει τα κύτταρα, ο οποίος βρίσκεται σε αφθονία στα πνευμονοκύτταρα, πολυπύρηννα επιθηλιακά, επιθηλιακά του νεφρού και του λεπτού εντέρου. Όσον αφορά τα κύτταρα του μυοκαρδίου ο DPP4 εκφράζεται μεν άλλα σε μικρότερο βαθμό (Lambeir, 2003). Από τα παραπάνω συμπεραίνουμε πως τα όργανα που προσβάλλονται και η κατανομή των υποδοχέων είναι άρρηκτα συνδεδεμένα.

Με δεδομένο τις ήδη υπάρχουσες μελέτες για τον SARS-CoV σε συνδυασμό με την ομοιότητα που παρουσιάζουν οι δύο ιοί καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως η παθογένεια του SARS-CoV-2 είναι πολύπλοκη. Οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις που θα λάβουν μέρος μετά την είσοδο του ιού στον οργανισμό είναι ύψιστης σημασίας για την παθογένεση της νόσου. Μερικές από αυτές είναι η καταγίδα κυτοκινών, η παραγωγή χημειοκινών, η στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων σε συνδυασμό με την ελλιπή παραγωγή ιντερφερονών. Τέλος, είναι πιθανό να παραχθούν αντισώματα έναντι του ιού (Gu & Korteweg, 2007).

Τα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων ατόμων με SARS-CoV έδειξαν αυξημένους του παρακάτω δείκτες: ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ιντερλευκίνη-6 (IL-6), ιντερλευκίνη-12 (IL-12) και ιντερλευκίνη-8 (IL-8). Οι παραπάνω προφλεγμώδεις κυτοκίνες (PICs) ήταν αυξημένες και σε πιο σοβαρές περιπτώσεις ασθενών με COVID-19 (Zhang et al., 2004).

Το ACE2 δεν λειτουργεί μόνο ως υποδοχέας του SARS-CoV και του SARS-CoV-2. Επιπρόσθετα, μετατρέπει την Ang- II σε Ang- (1-7) αφαιρώντας την φαινυλαανίνη από το καρβοξυτελικό της άκρο. Η Ang- (1-7) συνδεδεμένη με τον υποδοχέα MAS ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση μετριάζοντας τις αρνητικές επιπτώσεις του συστήματος ΣΡΡΑ

(Παπαγαλάνης, 2020) (Santos et al., 2018). Η μόλυνση από τον SARS-CoV μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική βλάβη των οργάνων. Αυτό συμβαίνει καθώς ο ιός ελαττώνει την έκφραση του ACE2 στα κύτταρα. Έτσι η φυσιολογική ισορροπία ACE/ACE2 και Ang-II/Ang- (1-7) δεν είναι εφικτό να διατηρηθεί (Kuba et al., 2005). Όπως ο SARS-CoV έτσι και ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί ως υποδοχέα το ACE-2 με αποτέλεσμα να μειώνεται η έκφρασή του και η αντιφλεγμονώδη δράση της Ang- (1-7), προκαλώντας πολλαπλή οργανική βλάβη.

Οξεία πνευμονική βλάβη

Πολλοί ασθενείς από COVID-19 εμφανίζουν οξεία πνευμονική βλάβη μετά τη νόσηση παρά το γεγονός ότι ο ιός έχει μικρότερο ποσοστό θνησιμότητας συγκριτικά με τον SARS και τον MERS. Παρόμοια με τα παθολογικά χαρακτηριστικά του SARS και του MERS, σοβαρή διάχυτη φατνιακή βλάβη, όπως εκτεταμένο οίδημα, σχηματισμός υαλώδους μεμβράνης, φλεγμονώδεις διηθήσεις, σχηματισμός μικροθρόμβων, οργάνωση και ίνωση, παρατηρήθηκε επίσης στον COVID-19, αλλά με περισσότερο κυτταρικό ινομυξοειδή εκκρίνεται στις κυψελίδες και στους μικρούς αεραγωγούς (Wang et al., 2020).

Μετά την εμφάνιση του SARS, η επιστημονική κοινότητα εστίασε την έρευνά της στη σημασία του συστήματος RAS καθώς και του ACE2 στο σύνδρομο της οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας/οξεία πνευμονική βλάβη (ARDS/ALI). Η σοβαρότητα του ARDS έχει φανεί σύμφωνα με πολλές κλινικές δοκιμές να εξαρτάται από τον πολυμορφισμό διαγραφής/εισαγωγής του ACE (Marshall et al., 2002). Η αγγειακή διαπερατότητα μπορεί να μεγεθυνθεί οδηγώντας σε πνευμονικό οίδημα και ο αιτιολογικός παράγοντας φαίνεται να είναι τα υψηλά επίπεδα Ang-II στους πνεύμονες (Marshall et al., 2004).

Ο άξονας ACE2/Ang- (1-7)/MAS δρα προστατευτικά στους πνεύμονες όπως φαίνεται από τα πορίσματα κάποιων μελετών. Οι λειτουργίες που επιτελεί είναι να ανακουφίζει τους πνεύμονες από τη φλεγμονή, την ίνωση και την πνευμονική υπέρταση ενώ ταυτόχρονα διακόπτει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων, αναστέλλοντας την αγγειογένεση των όγκων και τη μετάστασή τους (Feng et al., 2010). Πειράματα στα οποία μελετήθηκε η οξεία πνευμονική βλάβη (ALI) σε δύο διαφορετικές ομάδες ποντικών αποδεικνύει τα παραπάνω. Σε ποντίκια όπου το γονίδιο ACE2 ήταν αδρανοποιημένο (ACE2-knockout mice) εμφάνισαν αγγειοδιαστολή, πνευμονικό οίδημα, ουδετεροφιλία και έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας σε αντίθεση με τα ποντίκια άγριου τύπου. Η χορήγηση ανασυνδιασμένης ACE2 ή αναστολέων AT1R σε ποντίκια με αδρανοποιημένο το γονίδιο ACE2 μετρίασε τις αρνητικές επιπτώσεις του ALI (Imai et al., 2005).

Η λοίμωξη από SARS-CoV μειώνει σημαντικά την έκφραση ACE2 στους πνεύμονες του ποντικού. Περαιτέρω πειράματα έδειξαν ότι η απλή δέσμευση της ανασυνδιασμένης πρωτεΐνη ακίδας του ιού τόσο με το ανθρώπινο ACE2 αλλά και του ποντικού ενδέχεται να ελλατώσει την το ποσοστό έκφρασης ACE2 στην επιφάνεια των κυττάρων. Η πρωτεΐνη ακίδα οδήγησε σε επιδείνωση του ALI στα ποντίκια άγριου τύπου. Ωστόσο τα ACE2-knock-out ποντίκια δεν εμφάνισαν σοβαρότερου τύπου πνευμονική ανεπάρκεια. Από αυτό το γεγονός καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως η δράση της πρωτεΐνης ακίδας αφορά αποκλειστικά το ACE2 (Kuba et al., 2005).

Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν για τη γρίπη, παρατηρήθηκε ότι το ACE2 μειώθηκε μετά από μόλυνση με H1N1 (Liu et al., 2014). Η ανεπάρκεια ACE2 επιδείνωσε σημαντικά την παθογένεση σε μολυσμένα ποντίκια και η αναστολή του AT1R μείωσε τη σοβαρότητα της βλάβης των πνευμόνων που προκλήθηκε από τον ιό H7N9 της γρίπης (Yang et al., 2014). Επιπρόσθετα, σε πάσχοντες από H5N1 και H7N9, παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα Ang-II και κατά συνέπεια η πιθανότητα για θανατηφόρες συνέπειες λόγω τραυματισμού των πνευμόνων σε πάσχοντες από H7N9 ήταν υψηλή (Zou et al., 2014). Σε ασθενείς με COVID-19 παρατηρήθηκαν επίσης υψηλά επίπεδα Ang-II, κάτι το οποίο συνδέθηκε με τραυματισμό των πνευμόνων και αυξημένο ιικό φορτίο (Liu et al., 2020). Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία καθίσταται εμφανές ότι σε άτομα που πάσχουν από COVID-19 η παθολογία γύρω από τον τραυματισμό των πνευμόνων σχετίζεται με υπορρύθμιση του RAS και του ACE2.

Οξεία καρδιακή βλάβη

Η καρδιά παράγει ένζυμα ACE2 σε μεγάλο βαθμό, υποδεικνύοντας ότι είναι ευάλωτη στη λοίμωξη SARS-CoV-2. Περίπου στο 35% των αυτοψιών ασθενών που είχαν νοσήσει με SARS βρέθηκε το γονιδίωμα του ιού στο μυοκάρδιο. Επιπλέον ασθενείς με καρδιακές λοιμώξεις SARS-CoV παρουσίασαν πρώιμη θνησιμότητα συγκριτικά με αυτούς όπου ο καρδιακός μυς δεν είχε προσβληθεί από τον ιό (Oudit et al., 2009). Σε ασθενείς όπου ήταν θετικοί στον ιό με ταυτόχρονη προσβολή του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε οίδημα ατροφία των μυϊκών ινών της καρδιάς καθώς και κυτταρική διήθηση. Είναι αρκετά συχνό φαινόμενο να υπάρχει καρδιακή βλάβη σε ασθενείς που νοσούν με πιο βαριάς μορφής COVID-19 (Gu & Korteweg, 2007). Έτσι σημάδια οξείας βλάβης του μυοκαρδίου έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο να χάσει ο ασθενής τη ζωή του (Ni et al., 2020).

Ο θετική επίδραση του άξονας ACE2/αγγειοτενσίνης- (1-7)/MAS τόσο στο μυοκάρδιο όσο και σε άλλα όργανα είναι τεκμηριωμένη (Santos et al, 2018). Σύμφωνα με τους (Jiang et al., 2014) δρα προστατευτικά όσον αφορά την καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία καθώς αναστέλλει το οξειδωτικό στρες και βελτιώνει την καρδιακή λειτουργία. Κατά την έναρξη της βλάβης καρδιακής νόσου η έκφραση του ACE2 είναι σε υψηλά επίπεδα, τα οποία μειώνονται με την πάροδο του χρόνου (Keidar et al, 2007).

Η αδρανοποίηση του γονιδίου του ACE2 σε ποντίκια (ACE2-knockout mice) είχε ως αποτέλεσμα την ταχύτερη έκπτωση την καρδιακής τους λειτουργίας σε σύγκριση με τα ποντίκια άγριου τύπου (Zhong et al., 2010). Τόσο ποντίκια όσο και άνθρωποι που βρέθηκαν θετικοί στον SARS-CoV, παρουσίασαν μειωμένη έκφραση του ACE2 στα κύτταρα του μυοκαρδίου (Oudit et al., 2009). Στοιχεία πρόσφατων μελετών υποδεικνύουν ως συννοσηρότητα την υπέρταση σε ασθενείς με βαριά συμπτώματα της νόσου (Ni et al., 2020).

Ακόμα και πριν τη μόλυνση, το σύστημα RAS αυτών των ασθενών μπορεί να έχει ήδη υπερενεργοποιηθεί. Κατά τη νόσηση από COVID-19 παρατηρείται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, μείωση του ACE2 και συσσώρευση της Ang-II. Αυτό το φαινόμενο οδηγεί στην υπερενεργοποίηση του RAS και μείωση των ευεργετικών δράσεων της αγγειοτενσίνης- (1-7) με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η καρδιακή βλάβη.

Οξεία νεφρική βλάβη

Οι νεφροί φαίνεται να αποτελούν έναν από τους βασικούς στόχους του SARS-CoV-2. Αυτό είναι αναμενόμενο καθώς το ACE2 εκφράζεται άφθονα στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάρια (Zou et al, 2020) στις υψηλότερες μεμβράνες των εγγύων επιθηλιακών τους κυττάρων. Επιπρόσθετα, είναι δυνατόν να προκληθεί οξεία νεφρική βλάβη (acute kidney injury-AKI) λόγω της ανισομέρειας μεταξύ Ang-II και αγγειοτενσίνης- (1-7) λόγω απουσίας του ACE2 (Ortiz-Melo & Gurley, 2016). Ο SARS-CoV ανιχνεύθηκε σε επιθηλιακά κύτταρα των περιφερικών σωληναρίων και ικές αλληλουχίες εντοπίστηκαν σε δείγματα ούρων ορισμένων ασθενών. Ίχνη του ιού έχουν βρεθεί και σε δείγματα ούρων ασθενών με SARS-CoV-2. Τα αποτελέσματα μίας αναδρομικής μελέτης που αφορούσε 536 ασθενείς με SARS φανέρωσαν πως περίπου το 7% ανέπτυξε οξεία νεφρική δυσλειτουργία (Chu et al., 2005). Σε μία αντίστοιχη μελέτη κοόρτης που έλαβε χώρα στη Νέα Υόρκη, υπογραμμίστηκε τέλος η συχνότητα με την οποία εμφανίζεται η AKI μεταξύ των νοσούντων με SARS-CoV-2, σε ποσοστό που άγγιζε περίπου το 37% (Hirsch et al., 2020).

Κεντρικό νευρικό σύστημα

Σύμφωνα με τους Santos et al (2018), η υψηλή συγκέντρωση του ACE2 στον εγκέφαλο και ιδιαιτέρως στους νευρώνες συμβάλλει σε πολλές λειτουργίες μεταξύ των οποίων είναι οι μεταβολικές δραστηριότητες, η διαδικασία ανάπτυξης και γένεσης των νευρώνων και ο τρόπος απόκρισης στο στρες. Σε έρευνα που πραγματοποίησαν οι Netland et al (2008) σε μοντέλο ποντικίου φάνηκε ότι ο ιός SARS-CoV χρησιμοποίησε ως πύλη τον οσφρητικό βολβό για να εισέλθει στον εγκέφαλο και στην πορεία επεκτάθηκε μέσω των νευρώνων σε άλλες περιοχές όπως ο φλοιός και ο υποθάλαμος. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με SARS-CoV-2 υποφέρει από οσφρητική και γευστική δυσλειτουργία, γεγονός που αποδεικνύει την συμμετοχή του οσφρητικού βολβού στη COVID-19 (Luers et al., 2020).

Σε έρευνα που έγινε το 2005 απομονώθηκε το στέλεχος κορονοϊού προκαλεί SARS από δείγμα ανθρώπινου εγκεφαλικού ιστού (Xu et al., 2005). Οι αυτοψίες ατόμων που έχουν νοσήσει με SARS-CoV περιλαμβάνουν εγκεφαλικό οίδημα και εκφυλισμό των νευρικών κυττάρων (Gu & Korteweg, 2007). Τα ευρήματα μίας άλλης μελέτης που περιλάμβανε 214 ασθενείς με επιβεβαιωμένη COVID-19 έδειξαν πως το 37% παρουσίασαν συμπτώματα που αφορούσαν το νευρικό σύστημα (Mao et al., 2020). Με δεδομένη την μεγαλύτερη συγγένεια που έχει ο SARS-CoV-2 με το ACE2 συγκριτικά με τον SARS-CoV, εύκολα καταλήγουμε στο συμπέρασμα πως ο πρώτος είναι ικανός να μολύνει και να προκαλέσει βλάβη τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερικό νευρικό σύστημα.

Αιμοφόρα αγγεία

Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων εκφράζουν σε μεγάλο ποσοστό το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 και έχουν την ικανότητα να παράξουν την αγγειοτενσίνη 1-7. Ο προστατευτικός ρόλος του άξονα ACE2/αγγειοτενσίνη- (1-7)/MAS στο αγγειακό σύστημα έγκειται στο να προκαλεί αγγειοδιαστολή καθώς και να επάγει αντιθρομβωτική και αντιφλεγμονώδη δράση (Santos et al., 2018). Το γονιδίωμα του SARS-CoV έχει βρεθεί στα ενδοθηλιακά κύτταρα μικρών αγγείων σε πολλά όργανα. Ένα από τα συχνότερα εργαστηριακά ευρήματα σε ασθενείς με βαριάς μορφής COVID-19 είναι τα αυξημένα επίπεδα D-dimer και κατ' επέκταση η εμφάνιση της διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (Yang et al., 2020). Η ιογενής λοίμωξη προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Πιο συγκεκριμένα παρατηρούνται διαταραχές στην μικροκυκλοφορία, θρομβώσεις και αυξημένη διαπερατότητα. Όλα τα παραπάνω μπορεί να συμβάλουν οργανική βλάβη στη νόσο COVID-19.

Κεφάλαιο Πέμπτο - Συμπεράσματα

Τίχνη του ιού SARS-CoV-2 έχουν βρεθεί στον πνεύμονα, στη έντερο, στα νεφρά, στον εγκέφαλο και στα αιμοφόρα αγγεία. Ο κύριος στόχος είναι οι πνεύμονες και πιο συγκεκριμένα το κυψελιδικό επιθήλιο. Οι δύο βασικοί τρόποι μετάδοσης είναι είτε αερογενώς δηλαδή εισπνοή αναπνευστικών σταγονιδίων που φέρουν το ιικό φορτίο είτε μέσω επαφής με μολυσμένες επιφάνειες. Ο επιπολασμός της COVID-19 φαίνεται πως θα κυμαίνεται σε χαμηλότερα επίπεδα κατά τους καλοκαιρινούς μήνες όπως ακριβώς συμβαίνει και στη γρίπη.

Η ιατρική κοινότητα δεν μπορεί αυτή τη στιγμή να γνωρίζει με σιγουριά αν τα άτομα που έχουν νοσήσει και ανακάμψει από τον ιό SARS-CoV-2 θα είναι ανθεκτικά σε μία δεύτερη μόλυνση. Είναι γνωστό πως η πανδημία του κορονοϊού έχει τεράστιες συνέπειες όσον αφορά τις ανθρώπινες απώλειες αλλά και τη οικονομία σε παγκόσμιο επίπεδο. Γι' αυτό η παραγωγή αποτελεσματικών εμβολίων και φαρμακευτικών αγωγών είναι επιτακτική ανάγκη.

Το σύστημα ρενίνη-αγγειοτενσίνη-αλδοστερόνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και την ομοιόσταση ιόντων και υγρών στον ανθρώπινο οργανισμό. Πιο συγκεκριμένα ο άξονας ACE2/αγγειοτενσίνη- (1-7)/MAS δρα προστατευτικά και ανταγωνίζεται τις αρνητικές επιπτώσεις την αγγειοτενσίνης II. Για την είσοδο στα κύτταρα του ξενιστή, ο SARS-CoV-2 καθώς και ο SARS-CoV χρησιμοποιούν τον υποδοχέα ACE2. Η έκφραση του ACE2 σε πλήθος οργάνων και ιστών καθιστούν τον SARS-CoV-2 ικανό να προσβάλλει όχι μόνο το αναπνευστικό αλλά και άλλα συστήματα.

Η μελέτη της γένεσης της ιογενούς λοίμωξης που προκαλεί ο νέος κορονοϊός δεν είναι τόσο απλή διότι εμπλέκονται πολλοί παράγοντες. Πέρα από την συμμετοχή της φλεγμονής και του ανασοποιητικού συστήματος, η μείωση της έκφρασης του ACE2 ενδέχεται να οδηγήσει σε πολλαπλή οργανική βλάβη, λόγω ανισορροπίας μεταξύ του RAS και του ACE2/αγγειοτενσίνη- (1-7)/MAS. Η πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 είναι στο επίκεντρο της προσοχής προκειμένου να παραχθούν αποτελεσματικά φάρμακα και εμβόλια. Η αποκατάσταση της ισορροπίας μεταξύ του RAS και του ACE2/αγγειοτενσίνης - (1-7) / MAS μπορεί να καταπραΰνει την βλάβη των οργάνων στην COVID-19.

Βιβλιογραφία

- Becker, R. C. (2020). Covid-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(1), 54–67. doi:10.1007/s11239-020-02134-3
- Belen-Apak, F. B., & Sarialioğlu, F. (2020). Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: Possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 50(2), 278–280. doi:10.1007/s11239-020-02129-0
- Cabrera Martimbianco, A. L., Pacheco, R. L., Bagattini, Â. M., & Riera, R. (2021). Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for Long Covid-19: A systematic review. *International Journal of Clinical Practice*, 75(10). doi:10.1111/ijcp.14357
- Chen, D., Xu, W., Lei, Z., Huang, Z., Liu, J., Gao, Z., & Peng, L. (2020). Recurrence of positive SARS-COV-2 RNA in COVID-19: A case report. *International Journal of Infectious Diseases*, 93, 297–299. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.003
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., ... Xu, G. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with covid-19. *Kidney International*, 97(5), 829–838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
- Chu, K. H., Tsang, W. K., Tang, C. S., Lam, M. F., Lai, F. M., To, K. F., ... Lai, K. N. (2005). Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney International*, 67(2), 698–705. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x
- Clay, K., Lewis, J., & Severnini, E. (2015). *Pollution, Infectious Disease, and Mortality: Evidence from the 1918 Spanish Influenza Pandemic*. doi:10.3386/w21635
- Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). Long covid: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*, 21(3), 133–146. doi:10.1038/s41579-022-00846-2
- Felsenstein, S., Herbert, J. A., McNamara, P. S., & Hedrich, C. M. (2020). Covid-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology*, 215, 108448. doi:10.1016/j.clim.2020.108448
- Feng, Y. (2010). The angiotensin-converting enzyme 2 in tumor growth and tumor-associated angiogenesis in non-small cell lung cancer. *Oncology Reports*, 23(4). doi:10.3892/or_00000718

- Fiske, A., Schönweitz, F., Eichinger, J., Zimmermann, B., Hangel, N., Sierawska, A., ... Buyx, A. (2022). The COVID-19 vaccine: Trust, doubt, and hope for a future beyond the pandemic in Germany. *PLOS ONE*, *17*(4). doi:10.1371/journal.pone.0266659
- Fung, T. S., & Liu, D. X. (2019). Human coronavirus: Host-pathogen interaction. *Annual Review of Microbiology*, *73*(1), 529–557. doi:10.1146/annurev-micro-020518-115759
- Gattinoni, L., Coppola, S., Cressoni, M., Busana, M., Rossi, S., & Chiumello, D. (2020). Covid-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *201*(10), 1299–1300. doi:10.1164/rccm.202003-0817le
- Gu, J., & Korteweg, C. (2007). Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *The American Journal of Pathology*, *170*(4), 1136-1147. doi:10.2353/ajpath.2007.061088
- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., Lely, A., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*, *203*(2), 631–637. doi:10.1002/path.1570
- Hashimoto, T., Perlot, T., Rehman, A., Trichereau, J., Ishiguro, H., Paolino, M., . . . Penninger, J. M. (2012). ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*, *487*(7408), 477-481. doi:10.1038/nature11228
- Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., ... Ng, J. Hwei. (2020). Acute kidney injury in patients hospitalized with covid-19. *Kidney International*, *98*(1), 209–218. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006
- Hui, D. S., Azhar, E. I., Kim, Y., Memish, Z. A., Oh, M., & Zumla, A. (2018). Middle East respiratory syndrome coronavirus: Risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *The Lancet Infectious Diseases*, *18*(8). doi:10.1016/s1473-3099(18)30127-0
- Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., ... Penninger, J. M. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, *436*(7047), 112–116. doi:10.1038/nature03712
- Jean, S.-S., Lee, P.-I., & Hsueh, P.-R. (2020). Treatment options for covid-19: The reality and challenges. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *53*(3), 436–443. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.034
- Jiang, F., Yang, J., Zhang, Y., Dong, M., Wang, S., Zhang, Q., ... Zhang, C. (2014). Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1–7: Novel therapeutic targets. *Nature Reviews Cardiology*, *11*(7), 413–426. doi:10.1038/nrcardio.2014.59
- Keidar, S., Kaplan, M., & Gamliellazarovich, A. (2007). Ace2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1–7). *Cardiovascular Research*, *73*(3), 463-469. doi:10.1016/j.cardiores.2006.09.006

- Khanal, P., Duyu, T., Dey, Y. N., Patil, B. M., Pasha, I., & Wanjari, M. (2020). *Network Pharmacology of Ayush Recommended Immune-Boosting Medicinal Plants against Covid-19*. doi:10.21203/rs.3.rs-31776/v1
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., . . . Penninger, J. M. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nature Medicine*, *11*(8), 875–879. doi:10.1038/nm1267
- Lambeir, A., Durinx, C., Scharpé, S., & De Meester, I. (2003). Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: An update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *40*(3), 209–294. doi:10.1080/713609354
- Lauc, G., Markotić, A., Gornik, I., & Primorac, D. (2020). Fighting covid-19 with water. *Journal of Global Health*, *10*(1). doi:10.7189/jogh.10.010344
- Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., . . . Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, *426*(6965), 450–454. doi:10.1038/nature02145
- Li, Y., & Xiao, S. (2020). Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *Journal of Medical Virology*, *92*(9), 1491–1494. doi:10.1002/jmv.25973
- Liu, X., Yang, N., Tang, J., Liu, S., Luo, D., Duan, Q., & Wang, X. (2014). Downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 by the neuraminidase protein of influenza A (H1N1) virus. *Virus Research*, *185*, 64–71. doi:10.1016/j.virusres.2014.03.010
- Liu, Y., Yang, Y., Zhang, C., Huang, F., Wang, F., Yuan, J., . . . Liu, L. (2020). Clinical and biochemical indexes from 2019-ncov infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*, *63*(3), 364–374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8
- Lu, H. (2020). Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-ncov). *BioScience Trends*, *14*(1), 69–71. doi:10.5582/bst.2020.01020
- Luers, J. C., Rokohl, A. C., Loreck, N., Wawer Matos, P. A., Augustin, M., Dewald, F., . . . Heindl, L. M. (2020). Olfactory and gustatory dysfunction in coronavirus disease 2019 (covid-19). *Clinical Infectious Diseases*, *71*(16), 2262–2264. doi:10.1093/cid/ciaa525
- Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., . . . Hu, B. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, *77*(6), 683. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
- Marshall, R. P., Gohlke, P., Chambers, R. C., Howell, D. C., Bottoms, S. E., Unger, T., . . . Laurent, G. J. (2004). Angiotensin II and the fibroproliferative response to acute lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, *286*(1). doi:10.1152/ajplung.00313.2002

- Marshall, R. P., Webb, S., Bellingan, G. J., Montgomery, H. E., Chaudhari, B., McAnulty, R. J., ... Laurent, G. J. (2002). Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(5), 646–650. doi:10.1164/rccm.2108086
- Netland, J., Meyerholz, D. K., Moore, S., Cassell, M., & Perlman, S. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of Virology*, 82(15), 7264–7275. doi:10.1128/jvi.00737-08
- Ni, W., Yang, X., Liu, J., Bao, J., Li, R., Xu, Y., ... Gao, Z. (2020). Acute myocardial injury at hospital admission is associated with all-cause mortality in COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(1), 124–125. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.007
- Ortiz-Melo, D. I., & Gurley, S. B. (2016). Angiotensin converting enzyme 2 and the kidney. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 25(1), 59–66. doi:10.1097/mnh.000000000000182
- Oudit, G. Y., Kassiri, Z., Jiang, C., Liu, P. P., Poutanen, S. M., Penninger, J. M., & Butany, J. (2009). SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*, 39(7), 618–625. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x
- Panarese, A., & Shahini, E. (2020). Letter: Covid-19, and Vitamin D. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(10), 993–995. doi:10.1111/apt.15752
- Patel, S., Rauf, A., Khan, H., & Abu-Izneid, T. (2017). Renin-angiotensin-aldosterone (raas): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 94, 317–325. doi:10.1016/j.biopha.2017.07.091
- Prajapati, S., & GV, N. K. (2020). SARS-COV-2 pandemic: An opportunity for Indian traditional medicines (Ayush) . *International Journal of Complementary and Alternative Medicine*, 13(3), 103–105. doi:10.15406/ijcam.2020.13.00502
- Santos, R. A., Sampaio, W. O., Alzamora, A. C., Motta-Santos, D., Alenina, N., Bader, M., & Campagnole-Santos, M. J. (2018). The ACE2/angiotensin-(1–7)/mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on angiotensin-(1–7). *Physiological Reviews*, 98(1), 505–553. doi:10.1152/physrev.00023.2016
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., ... Altaf, M. (2020). Comorbidity and its impact on patients with covid-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), 1069–1076. doi:10.1007/s42399-020-00363-4
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). Covid-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91–98. doi:10.1016/j.jare.2020.03.005

- Skalny, A., Rink, L., Ajsuvakova, O., Aschner, M., Gritsenko, V., Alekseenko, S., ... Tinkov, A. (2020). Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for covid-19 (review). *International Journal of Molecular Medicine*. doi:10.3892/ijmm.2020.4575
- Song, F., Shi, N., Shan, F., Zhang, Z., Shen, J., Lu, H., ... Shi, Y. (2020). Emerging 2019 novel coronavirus (2019-ncov) pneumonia. *Radiology*, 295(1), 210–217. doi:10.1148/radiol.2020200274
- South, A. M., Brady, T. M., & Flynn, J. T. (2020). ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), COVID-19, and ACE inhibitor and Ang II (angiotensin II) receptor blocker use during the pandemic. *Hypertension*, 76(1), 16–22. doi:10.1161/hypertensionaha.120.15291
- Tian, S., Xiong, Y., Liu, H., Niu, L., Guo, J., Liao, M., & Xiao, S.-Y. (2020). Pathological study of the 2019 novel Coronavirus Disease (COVID-19) through Postmortem Core Biopsies. *Modern Pathology*, 33(6), 1007–1014. doi:10.1038/s41379-020-0536-x
- Tikellis, C., & Thomas, M. C. (2012). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *International Journal of Peptides*, 2012, 1–8. doi:10.1155/2012/256294
- Tipnis, S. R., Hooper, N. M., Hyde, R., Karran, E., Christie, G., & Turner, A. J. (2000). A human homolog of angiotensin-converting enzyme. *Journal of Biological Chemistry*, 275(43), 33238–33243. doi:10.1074/jbc.m002615200
- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z., Duan, J., Hashimoto, K., Yang, L., ... Yang, C. (2020). Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 18–22. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
- Xu, J., Zhong, S., Liu, J., Li, L., Li, Y., Wu, X., ... Jiang, Y. (2005). Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: Potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clinical Infectious Diseases*, 41(8), 1089–1096. doi:10.1086/444461
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., ... Wang, F.-S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420–422. doi:10.1016/s2213-2600(20)30076-x
- Yang, P., Gu, H., Zhao, Z., Wang, W., Cao, B., Lai, C., ... Wang, X. (2014). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Scientific Reports*, 4(1). doi:10.1038/srep07027
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., ... Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-COV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, Observational Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475–481. doi:10.1016/s2213-2600(20)30079-5

- Zhang, H., Li, H., Lyu, J., Lei, X., Li, W., Wu, G., . . . Dai, Z. (2020). Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-ncov infection. *International Journal of Infectious Diseases*, *96*, 19-24. doi:10.1016/j.ijid.2020.04.027
- Zhang, Y., Li, J., Zhan, Y., Wu, L., Yu, X., Zhang, W., . . . Lou, J. (2004). Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome. *Infection and Immunity*, *72*(8), 4410-4415. doi:10.1128/iai.72.8.4410-4415.2004
- Zhong, J., Basu, R., Guo, D., Chow, F. L., Byrns, S., Schuster, M., . . . Oudit, G. Y. (2010). Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation*, *122*(7), 717-728. doi:10.1161/circulationaha.110.955369
- Zhou, P., Yang, X., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., . . . Shi, Z. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, *579*(7798), 270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
- Zhu, H., Rhee, J.-W., Cheng, P., Waliany, S., Chang, A., Witteles, R. M., . . . Wu, S. M. (2020). Cardiovascular complications in patients with covid-19: Consequences of viral toxicities and host immune response. *Current Cardiology Reports*, *22*(5). doi:10.1007/s11886-020-01292-3
- Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-ncov infection. *Frontiers of Medicine*, *14*(2), 185-192. doi:10.1007/s11684-020-0754-0
- Zou, Z., Yan, Y., Shu, Y., Gao, R., Sun, Y., Li, X., . . . Jiang, C. (2014). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nature Communications*, *5*(1). doi:10.1038/ncomms4594

