

Παθοφυσιολογία βαριάς νόσου COVID-19: προδιαθεσικοί παράγοντες και εξέλιξη

Ιωάννης Χωνιανάκης¹, Ελευθερία Γιαχανού¹, Μαρία Άννα Κυριαζίδη², Σωτήρης Βαρλάμης¹, Ασημούλα Καββαδά², Χρήστος Τένης¹, Μαρία Χατζηδημητρίου¹

¹Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδος,

²Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10077659>



Περίληψη

Ο κορονοϊός SARS-CoV-2 ευθύνεται για τη λοίμωξη COVID-19, η οποία λαμβάνει πανδημικές διαστάσεις τα τελευταία τρία χρόνια. Ο ιός μεταδίδεται μέσω της αναπνευστικής οδού, κυρίως με εισπνοή αερολυμάτων και η λοιμογόνος δράση του παρόλο που αρχικά είχε επικεντρωθεί ιδίως στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, πλέον μέσω εξελικτικών μηχανισμών και μεταλλάξεων του ιικού γενώματος, έχει περιοριστεί στο ανώτερο αναπνευστικό. Η νόσος COVID-19 παρουσιάζει ένα ευρύτατο φάσμα βαρύτητας, που κυμαίνεται από υποκλινική λοίμωξη (ασυμπτωματική), ήπια συμπτωματολογία, έως και σοβαρές εκβάσεις, όχι σπάνια θανατηφόρες. Η σοβαρότητα της ασθένειας εξαρτάται από την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή, καθώς

πολλές φορές στις κρίσιμες περιπτώσεις παρατηρούνται διαδικασίες υπερφλεγμονής και υπεραντίδρασης τόσο του έμφυτου όσο και του προσαρμοστικού ανοσοποιητικού συστήματος, με τελικά αποτελέσματα το Σύνδρομο Καταιγίδας Κυτταροκινών και περιστατικά υπερπηκτικότητας. Βαρέως πάσχοντες ασθενείς εμφανίζουν έντονη λεμφοπενία, ηωσινοπενία και ουδετεροφιλία, ενώ παράλληλα εντοπίζονται και ραγδαίως αυξημένα επίπεδα D-dimers. Χαρακτηριστικές επιπλοκές της νόσου αποτελούν η πνευμονία και το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS), καταστάσεις ιδιαίτερα σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Στην παρούσα ανασκόπηση θα εξηγηθούν οι επακριβείς μηχανισμοί, που διέπουν τον παθοφυσιολογικό χαρακτήρα της σοβαρής έκβασης της λοίμωξης COVID-19. Αρχικά, θα αναλύσουμε την υπέρμετρη ανοσολογική απόκριση και την εκτεταμένη φλεγμονή, που ακολουθεί κατά τη σοβαρή νόσο, μια κατάσταση γνωστή ως Σύνδρομο Καταιγίδας Κυτταροκινών. Ακόμη, θα διερευνήσουμε επιπλοκές που αφορούν στην υπερπηκτικότητα και στο σχηματισμό θρομβώσεων, με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην ανάπτυξη πνευμονικής εμβολής, αλλά και στην αλόγιστη ενεργοποίηση του συστήματος συμπληρώματος. Επιπλέον, θα γίνουν αναφορές σε προδιαθεσικούς παράγοντες, όπως γενετικές μεταλλάξεις και ομάδες αίματος, οι οποίοι έχουν συσχετιστεί με την επιβαρυσμένη συμπτωματολογία της λοίμωξης, καθώς επίσης και σε μηχανισμούς αναστολής της ανοσιακής απάντησης, που διαθέτει ο SARS-CoV-2, δεδομένα που χρήζουν περαιτέρω αποσαφήνιση και διερεύνηση. Τέλος, θα εξηγηθεί η εξελικτική πορεία του ιού από τις αρχές της πανδημίας, έως σήμερα, ομαδοποιώντας τα στελέχη με παραλλαγές ανησυχίας (VOC) και αναφέροντας τις μεταξύ τους διαφορές, τόσο σε γενετικό επίπεδο, όσο και στις ιδιότητες που τους προσδίδουν οι εκάστοτε μεταλλάξεις που διαθέτουν.



Λέξεις κλειδιά

COVID-19, SARS-CoV-2, ARDS, Καταιγίδα Κυτταροκινών, υπερπηκτικότητα, μεταλλάξεις

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Ιωάννης Χωνιανάκης

Τηλέφωνο: 6987404847

Email: chonianakis2000@gmail.com

Εισαγωγή

Οι κορονοϊοί είναι μια μεγάλη οικογένεια Coronaviridae, η οποία διαχωρίζεται στις υποοικογένειες Orthocoronaviridae και Toroviridae. Η πρώτη, αποτελείται από τέσσερα γένη, τους άλφα, βήτα, γάμα και δέλτα κορονοϊούς. Στο γένος των βήτα κορονοϊών ταξινομείται ο ιός SARS-CoV, ο οποίος προκάλεσε την επιδημία του Σοβαρού Οξέος Συνδρόμου Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) το 2003 και ο MERS-CoV, που ευθύνεται για την επιδημία του Αναπνευστικού Συνδρό-

μου της Μέσης Ανατολής το 2012. Από το Δεκέμβριο του 2019, ο νεοεμφανιζόμενος SARS-CoV-2, εντάχθηκε στην κατηγορία των βήτα κορονοϊών, λόγω της μεγάλης γενετικής ομοιότητας με τα παραπάνω ιικά στελέχη, προκαλώντας την πιο πρόσφατη πανδημική λοίμωξη στην ιστορία της ανθρωπότητας, την ονομαζόμενη COVID-19.¹

Όπως όλοι οι κορονοϊοί, έτσι και ο SARS-CoV-2 μεταδίδεται κυρίως μέσω της αναπνευστικής οδού. Έπειτα από την είσοδό του στον οργανισμό, ο ιός εγκαθίσταται αρχικά στο ανώτερο αναπνευστικό σύ-

στημα και κατόπιν καταλήγει στους πνεύμονες, ικανός να προκαλέσει ARDS.²

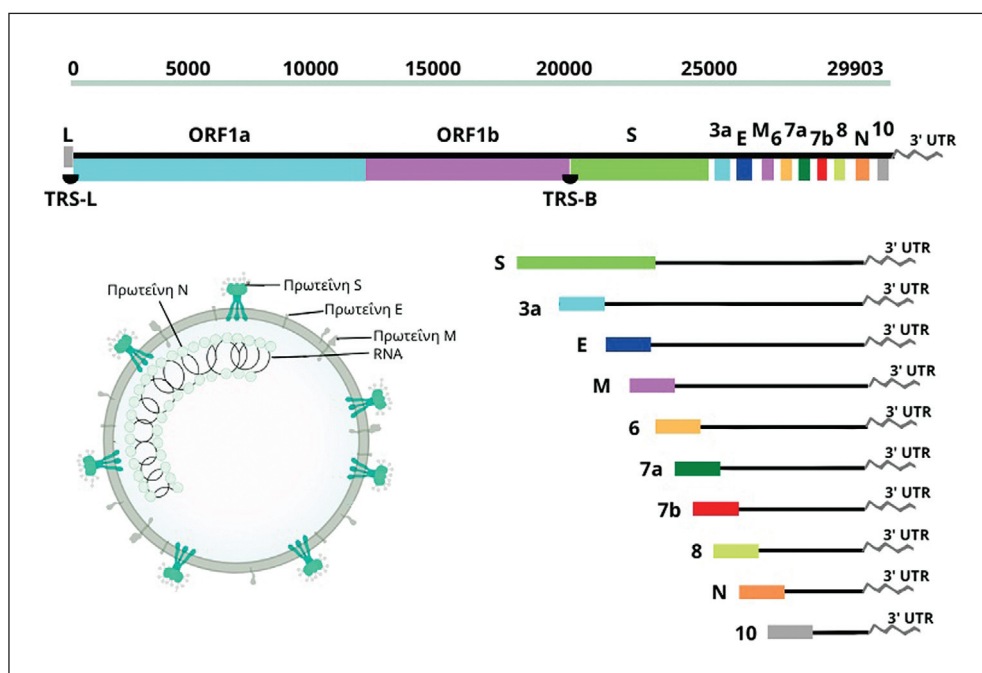
Ο κύκλος ζωής του SARS-CoV-2 αποτελεί μια περίπλοκη διαδικασία. Στην επιφάνεια του ιικού σωματιδίου, φέρονται οι δομικές πρωτεΐνες: ακίδας (S) που διαχωρίζεται σε δύο μέρη S1 και S2, φακέλου (E) και μεμβράνης (M), ενώ εντός αυτού παρατηρείται η πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου (N), η οποία είναι υπεύθυνη για τη σταθεροποίηση του μονόκλωνου RNA, που διαθέτει ο ιός.^{1,3}

Αρχικά, το ιικό σωματίδιο συνδέεται στην επιφάνεια του κυττάρου – ξενιστή, μέσω της S1 περιοχής, η οποία δεσμεύει τον υποδοχέα ACE-2.^{1,4} Μέσω πρωτεασών του ξενιστή και κυρίως της TMPRSS2 διασπάται η S1 και αποκαλύπτεται η S2, με αποτέλεσμα τη σύντηξη των μεμβρανών ιού και κυττάρου, την ενδοκυττάρωση του ιικού σωματιδίου και τελικά την απελευθέρωση του γενώματός του.¹ Ο ιός μπορεί να απελευθερώσει το γενετικό του υλικό και μέσω απλής σύνδεσης στην επιφάνεια του κυττάρου ξενιστή, χωρίς να προηγηθεί η διαδικασία ενδοκυττάρωσης.²

Το γενετικό υλικό του SARS-CoV-2, που απελευθερώνεται στο κυτταρόπλασμα του ξενιστή, αποτελείται από μια μονόκλωνη αλυσίδα RNA μήκους περίπου 30.000 βάσεων, η οποία συμβολίζεται ως RNA (+), ενώ το αντίγραφο της συμβολίζεται ως RNA (-). Στο μεγαλύτερο μέρος της αλυσίδας εκτείνονται τα ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης ORF1a και ORF1b, ενώ μικρή πε-

ριοχή καταλαμβάνουν τα γονίδια, που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες του ιού S, E, M και N, καθώς επίσης και έναν αριθμό βοηθητικών πρωτεϊνών.^{5,6}

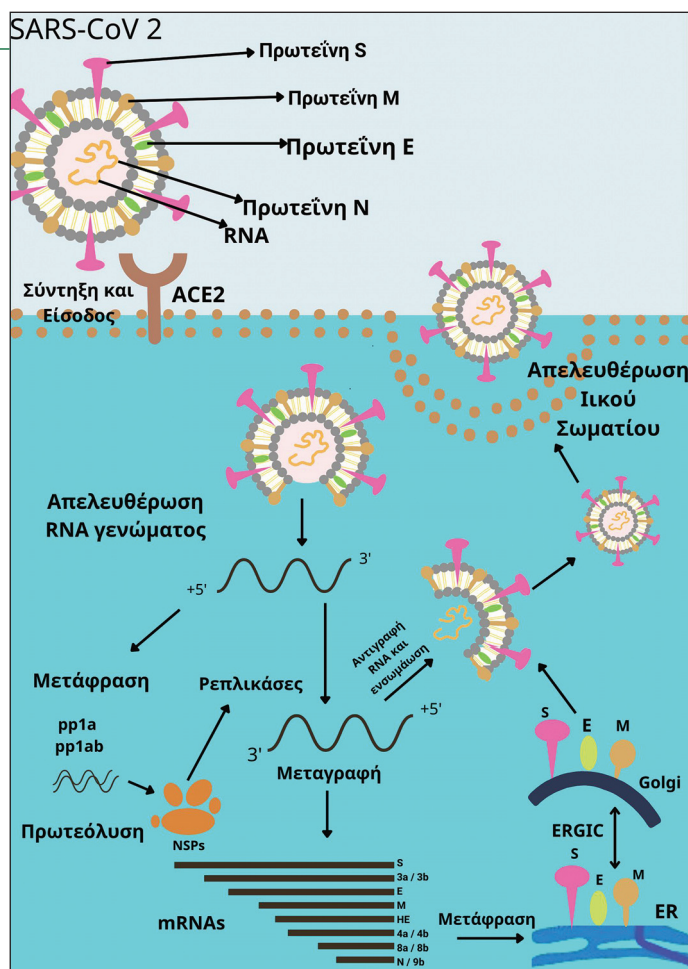
Κατά την απελευθέρωση του RNA, προσελκύνονται ριβοσώματα, τα οποία ξεκινούν τη διαδικασία μετάφρασης των περιοχών ORF1a και ORF1b, προς σχηματισμό των πολυπρωτεϊνών pp1a και pp1ab. Οι πολυπρωτεΐνες αυτές υφίστανται πρωτεολυτική διάσπαση σε μικρότερου μεγέθους πρωτεΐνες, τις ονομαζόμενες ρεπλικάσες και μεταγραφάσες (nsps), που σχηματίζουν μεταξύ τους συμπλέγματα και συμμετέχουν ενεργά στην αντιγραφή και μεταγραφή του ιικού γενώματος.^{5,6} Οι ρεπλικάσες δρουν στο RNA (+) αντιγράφοντάς το και δημιουργώντας το RNA (-), το οποίο με τη σειρά του μπορεί να αντιγραφεί ξανά στο αρχικό μόριο RNA (+) ή να δεχτεί ασυνεχή μεταγραφή, μέσω μεταγραφασών, σε συνεργασία με την RNA πολυμεράση. Έτσι, γίνεται η μεταγραφή των ιικών γονιδίων και προκύπτουν τα αντίστοιχα mRNAs, που μεταφραζόμενα από ριβοσώματα, προάγουν την παραγωγή των πρωτεϊνών του SARS-CoV-2. Οι πρωτεΐνες που έχουν σχηματιστεί συλλέγονται, στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, μαζί με τους θετικούς κλώνους RNA που έχουν προκύψει από την αντιγραφή των αρνητικών και συναρμολογούνται στο σύμπλεγμα Golgi. Τελικά, δημιουργούνται τα νέα ιικά σωματίδια, τα οποία μέσω εξωκυττάρωσης απελευθερώνονται στο χώρο, έτοιμα να μολύνουν νέα κύτταρα.^{3,7,8}



Εικόνα 1 Δομή γενετικού υλικού SARS-CoV-2.

Εικόνα 2

Διαδικασία αναπαραγωγής του SARS-CoV-2.



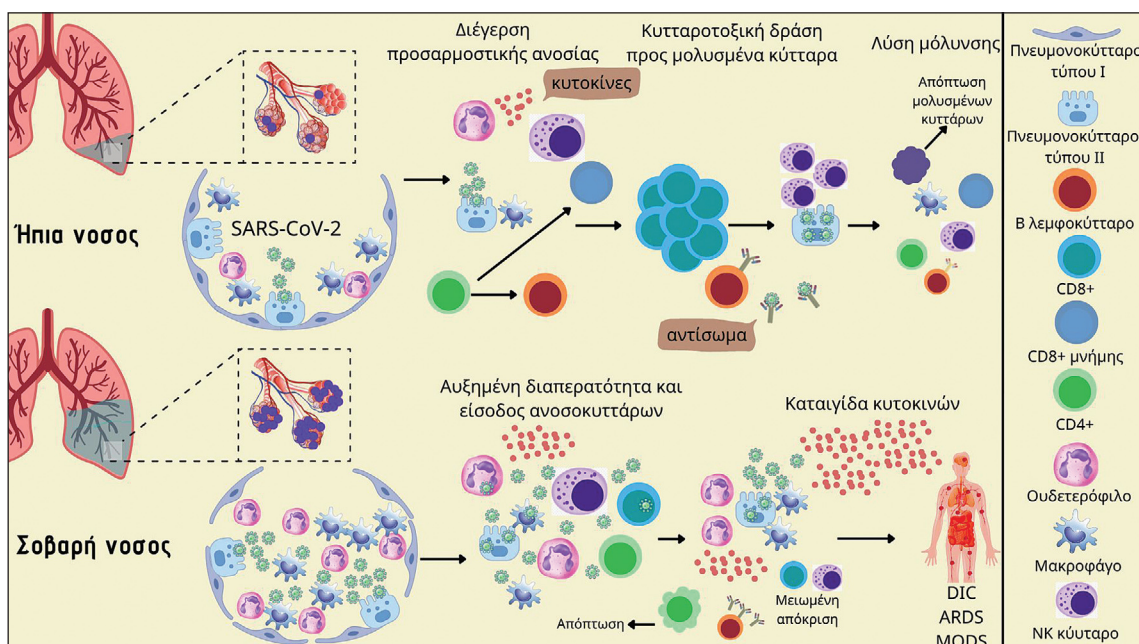
Σύνδρομο Καταιγίδας Κυτταροκινών

Όπως σε κάθε ιογενή λοίμωξη, έτσι και στη μόλυνση από SARS-CoV-2, ως πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού παρουσιάζεται το έμφυτο ανοσολογικό σύστημα. Σπουδαίο χαρακτηριστικό του συστήματος αυτού, αποτελεί η απελευθέρωση μορίων από ανοσοκύτταρα, των ονομαζόμενων κυτταροκινών και χημειοκινών, που ως στόχο έχουν την αρχική καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού και την ενεργοποίηση της προσαρμοστικής ανοσίας, για την τελική λύση της μόλυνσης. Ωστόσο, σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 έχει παρατηρηθεί υπέρμετρη έκκριση τέτοιου είδους μορίων, γνωστή ως καταιγίδα κυτταροκινών, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κρίσιμες επιπλοκές, όπως στο Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) ή στη Δυσλειτουργία Πολλαπλών Οργάνων (MODS), που δύνανται να κριθούν θανατηφόρες.^{9,10}

Κατά τη βλάβη κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος και ειδικότερα πνευμονοκυττάρων τύπου 2, διεγείρονται δένδριτικά κύτταρα, τα οποία ξεκινούν την έκκριση ιντερφερονών (IFNs), προς προσέλκυση

επιπρόσθετων έμφυτων ανοσοκυττάρων. Στην περίπτωση της COVID-19 λοίμωξης, εξαιτίας μηχανισμών διαφυγής που αναπτύσσει ο ιός έναντι των ανοσολογικών αντιδράσεων του ξενιστή, έχει σημειωθεί ασυνήθιστα χαμηλή παραγωγή ιντερφερονών, που ευθύνονται για την καθυστερημένη απόκριση του ανοσολογικού συστήματος.⁸ Επόμενο στάδιο αποτελεί η στρατολόγηση κυψελιδικών μακροφάγων στο σημείο μόλυνσης, τα οποία μέσω πολυάριθμων χημειοκινών (CCL2, CCL5, CCL8, CXCL10 κ.ά) προκαλούν διήθηση μεγάλου όγκου λευκοκυττάρων και πιο συγκεκριμένα περαιτέρω δένδριτικών, μακροφάγων και ουδετερόφιλων στον πνευμονικό ιστό.^{9,11}

Έτσι, αρχίζει μια διαδικασία ανεξέλεγκτης παραγωγής και απελευθέρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών, με κύριους εκπροσώπους την IL-6, IL-1β, TNF-α, IFN-α και IFN-β, που όχι μόνο ευθύνονται για ιστικές βλάβες, αλλά και αλληλοεξαρτώνται, καθώς επηρεάζονται θετικά μεταξύ τους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της αλληλεπίδρασης, αποτελεί η IL-1, που επάγει την αύξηση του TNF-α και της IL-6, με την υπερπαραγωγή της τελευταίας να καθορίζει τη σοβαρό-



Εικόνα 3 Ήπια και σοβαρή λοίμωξη COVID-19.

τητα της νόσου, ενέχοντας μεγάλο κίνδυνο για κρίσιμες έως και θανατηφόρες καταστάσεις.^{9,11}

Τόσο η υπέρμετρη συσσώρευση μακροφάγων και ουδετερόφιλων στο σημείο φλεγμονής, όσο και τα μεγάλα ποσά κυτταροκινών που απελευθερώνονται, οδηγούν από τη μία σε αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, η οποία καταλήγει σε ενδιάμεσο οίδημα και από την άλλη σε ιστική καταστροφή.¹⁰ Το ενδιάμεσο οίδημα και η ιστική βλάβη, συνδυαστικά οδηγούν σε κυψελιδικό οίδημα, που τελικά είναι ικανό να προκαλέσει τοπική (ARDS) ή γενικευμένη υποξία (MODS). Παράλληλα, η καταιγίδα κυτταροκινών διεγείρει Τ λεμφοκύτταρα, με σκοπό την διαφοροποίησή τους σε CD4⁺ και CD8⁺, καθώς επίσης και Β λεμφοκύτταρα, προς σχηματισμό ειδικών αντισωμάτων για τον παθογόνο ιό. Τα Τ λεμφοκύτταρα, ενεργοποιημένα πλέον, παράγουν IFN-γ, προάγοντας περαιτέρω απελευθέρωση κυτταροκινών, των οποίων η υπερβολική συγκέντρωσή ενισχύει την επιδείνωση σε ARDS ή MODS και προωθεί την απόπτωση των κυττάρων αυτών, με τελικό αποτέλεσμα την επικίνδυνη μείωσή τους στον οργανισμό.^{9,10}

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, αποδεικνύεται ότι η ανοσολογική απόκριση έναντι παθογόνων προσδίδει ευεργετική προφύλαξη, υπό την προϋπόθεση να περιορίζεται εντός συγκεκριμένων πλαισίων. Αντίθετα, η ανεξέλεγκτη και υπέρμετρη ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων όχι μόνο δεν τελεί προστατευτικό ρόλο, αλλά μπορεί να μετατραπεί σε εχθρό του ίδιου του οργανισμού, προκαλώντας μη αναστρέψιμες βλάβες.⁹

Υπερπηκτικότητα και θρόμβωση

Η υπέρμετρη και ανεξέλεγκτη ενεργοποίηση των αμυντικών μηχανισμών του ξενιστή, είναι ικανή, μεταξύ άλλων, να προκαλέσει πολλαπλές και συστηματικές αποκρίσεις πήξης και δημιουργία θρόμβων.¹² Οι πηκτικές διαταραχές, που έχουν παρατηρηθεί σε μερίδα ασθενών με COVID-19 λοίμωξη, μπορούν να οδηγήσουν σε θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και σε εκδήλωση διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης (DIC) στα τελευταία στάδια της νόσου. Οι επιπλοκές αυτές, σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, είναι πολυπαραγοντικής φύσης και αποτελούν αίτιο θανάτου μεγάλου ποσοστού βαρέως πασχόντων ασθενών.¹³

Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, έχουν διαπιστωθεί πολλαπλές περιπτώσεις ενδοθηλιακών τραυματισμών. Η άμεση μόλυνση ενδοθηλίου μέσω υποδοχέα ACE-2, η αυξημένη διήθηση λευκών αιμοσφαιρίων και κυρίως μονοκυττάρων και ουδετερόφιλων, αλλά και η υπερέκκριση κυτταροκινών από τα συσσωρευμένα ανοσοκύτταρα, ευθύνονται για τις βλάβες και την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Έτσι, η λύση της ενδοθηλιακής συνέχειας που προκύπτει, ενδέχεται να εκκινήσει τους μηχανισμούς πήξης, εμφανίζοντας θρομβωτική δράση και να προάγει την αιμοπεταλιακή ενεργοποίηση.¹²

Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν μόρια προσκόλλησης (Ρ-σελεκτίνη, Ε-σελεκτίνη), ιστικό παράγοντα (TF) και παράγοντα von Willebrand (vWF).

Ο TF συνιστά έναυσμα ενεργοποίησης της εξωγενούς οδού πήξης, ενώ τα μόρια προσκόλλησης και ο vWF αποτελούν γέφυρες σύνδεσης αιμοπεταλίων στο αγγειακό ενδοθήλιο, με αποτέλεσμα τη συσσωμάτωσή τους και το σχηματισμό συστηματικών θρομβώσεων.¹⁴ Ακόμη, ο TF προάγει την παραγωγή θρομβίνης από προθρομβίνη, η οποία με τη σειρά της μετατρέπει διαδοχικά το κυκλοφορούν ινωδογόνο σε ινώδες.¹⁵ Επιπλέον, προκαλείται απελευθέρωση πλασμινογόνου, το οποίο μεταπίπτει σε πλασμίνη, που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αποδομή του ινώδους, ενισχύοντας το φαινόμενο της θρόμβωσης, κυρίως εντός των πνευμόνων. Συνεπώς, τόσο η επαγόμενη από TF θρομβίνη, όσο και η πλασμίνη, ευθύνονται για τον σχηματισμό θρόμβων με βάση το ινώδες.¹⁶

Η προκύπτουσα φλεγμονή, από το SARS-CoV-2, ενέχει τον κίνδυνο υπερέκκρισης κυτταροκινών, οι οποίες μπορούν να συμβάλλουν ενεργά στις πηκτικές και θρομβωτικές διαταραχές. Πιο συγκεκριμένα, οι TNF-α, IL-1 και IL-6 προάγουν την έκφραση TF στα μονοκύτταρα, τα οποία απελευθερώνουν συνδυαστικά και μικροκυστίδια, εκκινώντας τη διαδικασία πήξης και παραγωγής θρομβίνης, με όμοιο τρόπο με το ενεργοποιημένο ενδοθήλιο, όπως προαναφέρθηκε.^{14,16} Παράλληλα, οι παραπάνω κυτταροκίνες έχουν την δυνατότητα καταστολής ενδογενών αντιπηκτικών οδών π.χ. αντιθρομβίνη και αναστολέα TF, με αποτέλεσμα την επιπρόσθετη διάδοση της πήξης στον οργανισμό.^{8,15} Σε απουσία αγγειακής βλάβης, η έναρξη του καταρράκτη πήξης εξαρτάται εξ ολοκλήρου από τη στρατολόγηση μονοκυττάρων που εκφράζουν TF.^{15,17}

Οι αγγειακές βλάβες χαρακτηρίζονται από υπερενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, προς σχηματισμό θρόμβων. Ενεργοποιημένα αιμοπετάλια απελευθερώνουν διαλυτή P-σελεκτίνη, προάγοντας την προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων τόσο με τα ίδια τα αιμοπετάλια, όσο και με τα ενδοθηλιακά κύτταρα, ενδυναμώνοντας περισσότερο τους σχηματισμένους θρόμβους.¹⁸ Σύνδεση αιμοπεταλίων με ουδετερόφιλα, μέσω P-σελεκτίνης και PSGL-1, σηματοδοτεί παραγωγή εξωκυττάρων παγίδων ουδετερόφιλων (NETs). Τα NETs συνίστανται από αποσυμπυκνωμένη πυρηνική χρωματίνη, ιστόνες και πρωτεΐνες ουδετερόφιλων και διαθέτουν καίριο ρόλο στη δέσμευση παθογόνων μικροοργανισμών. Τα NETs μπορούν να ενεργοποιήσουν την οδό της πήξης και τα πνευμονικά μεγακαρυοκύτταρα μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ ιστών και αιμοπεταλιακών φωσφολιπιδίων, ενώ ταυτόχρονα επεξεργάζονται φυσικά αντιπηκτικά, ενισχύοντας την τάση πήξης.^{8,18} Τέλος, έχει παρατηρηθεί μόλυνση αιμοπεταλίων από SARS-CoV-2 διαμέσου του υποδοχέα TLR-4, όπου το ιικό σωματίο ενδοκυτταρώνεται και το ssRNA προ-

σκολλάται στον ενδοσωμικό υποδοχέα TLR-7, ενεργοποιώντας το κύτταρο, με αποτέλεσμα την παραγωγή P-σελεκτίνης και τον επερχόμενο σχηματισμό συσσωματωμάτων αιμοπεταλίων με λευκοκύτταρα.¹⁹ Η κατανάλωση αιμοπεταλίων, που οφείλεται στις παραπάνω διαδικασίες, οδηγεί σε σχετική αιμορραγική διάθεση, σε σπάνια περιστατικά COVID-19.²⁰

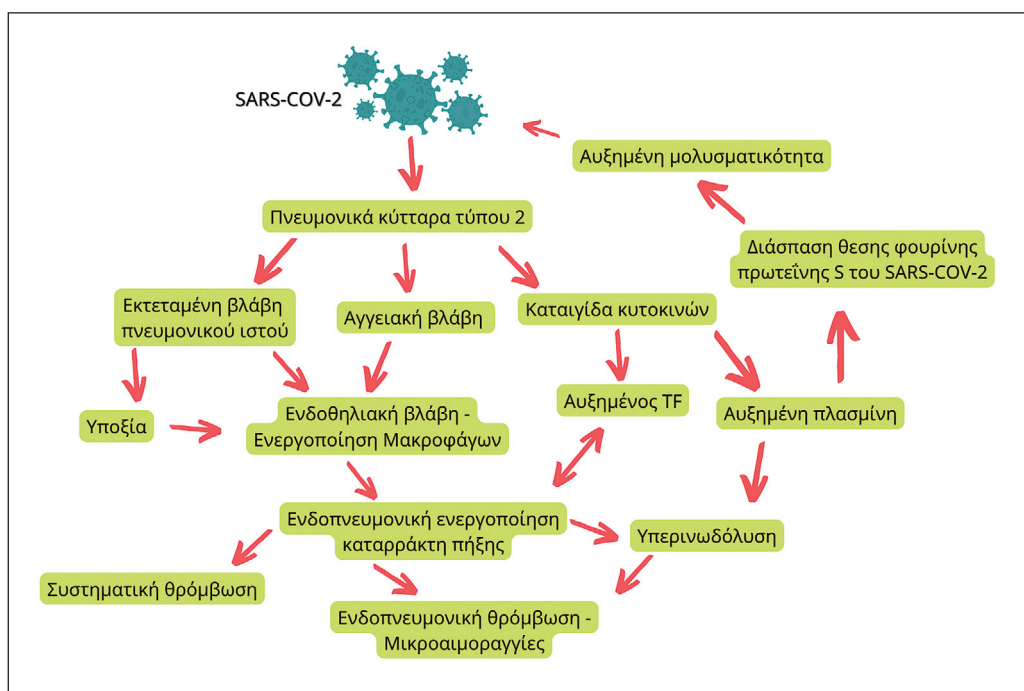
Πνευμονική εμβολή

Μια από τις πιο σοβαρές και συχνές θρομβωτικές επιπλοκές από COVID-19 λοίμωξη, αποτελεί η πνευμονική εμβολή. Ο SARS-CoV-2 μολύνει άμεσα πνευμονικά κύτταρα τύπου 2, μέσω του υποδοχέα ACE-2, του οποίου η αυξημένη έκφραση στον συγκεκριμένο τύπο κυττάρων, οδηγεί σε εκτεταμένη βλάβη πνευμονικού ιστού και αγγείων, με αποτέλεσμα την έξαρση καταγίδας κυτταροκινών. Η αγγειακή καταστροφή και η αύξηση των κυτταροκινών, επάγουν την έκφραση TF από το ενδοθήλιο, ενώ η πνευμονική απόπτωση καταλήγει σε υποξία και σε ενδοθηλιακό τραυματισμό. Έτσι, ο ιστικός παράγοντας και η ιστική βλάβη ενεργοποιούν τον καταρράκτη πήξης εντός του πνεύμονα. Η φλεγμονή αυτή, συμβάλει στη διατήρηση χαμηλών επιπέδων αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), με αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά πλασμίνης, που οδηγούν σε υπερινωδύωση και τελικά σε ενδοπνευμονική θρόμβωση και μικροαιμοραγίες, που σε κάποιους ασθενείς διαφεύγουν του πνεύμονα, προκαλώντας συστηματικές θρομβώσεις. Ακόμη, η πλασμίνη διασπά τη θέση φουρίνης στην πρωτεΐνη S του ιού, αυξάνοντας τη μολυσματικότητά του και ενδυναμώνοντας την καταστροφική του δράση.²¹

Ενεργοποίηση συστήματος συμπληρώματος

Το Σοβαρό Οξύ Αναπνευστικό Σύνδρομο από SARS-CoV-2, έχει αποδειχθεί ότι πυροδοτείται από την υπερβολική ενεργοποίηση του συστήματος του συμπληρώματος. Ο ιός δύναται να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα άμεσα, καθώς η πρωτεΐνη νουκλεοκαψιδίου N και η πρωτεΐνη S, πλούσιες σε μαννόζη, αναγνωρίζονται και δεσμεύονται από την MBL. Η MBL είναι συστατικό του συμπληρώματος που αναγνωρίζει υπολείμματα μαννόζης στην επιφάνεια ποικίλων μικροοργανισμών και εν προκειμένω δεσμεύει τις πρωτεΐνες N και S του SARS-CoV-2. Για την ενεργοποίηση της οδού λεκτίνης, απαιτείται η αλληλεπίδραση MBL με MASP-2, εκκινώντας άμεσα τον καταρράκτη του συμπληρώματος.^{17, 22-25}

Ακόμη, ανοσοσυμπλέγματα IgG και IgM συνδεόμενα με τον υποδοχέα της πρωτεΐνης ακίδας, μπορούν να ενεργοποιήσουν την κλασική οδό του συμπληρώ-



Εικόνα 4 Μηχανισμός πνευμονικής εμβολής στην COVID-19 λοίμωξη.

ματος, ενώ μεμονωμένη η πρωτεΐνη S απορρυθμίζει την εναλλακτική οδό, μέσω της δέσμευσής της με θειική ηπαρίνη και του ανταγωνισμού με τον παράγοντα H, ο οποίος αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή της δραστηριότητας του συμπληρώματος. Η εναλλακτική οδός μπορεί να διεγερθεί και μέσω αλληλεπίδρασης του ιού με υποδοχείς TLRs ανοσοκυττάρων. Τέλος, η ενδοθηλιοπάθεια και θρομβοφλεγμονή που προκαλείται από τη λοίμωξη, αποτελεί έναν έμμεσο τρόπο ενεργοποίησης του συμπληρώματος από τον SARS-CoV-2.^{23,25}

Κυριότερη και πιο κοινή πηγή προέλευσης του συμπληρώματος συνιστά το ήπαρ, ενώ ανοσοποιητικά και μη κύτταρα αναφέρονται ως δευτερεύουσα πηγή προέλευσης. Στην περίπτωση της COVID-19 λοίμωξης, T λεμφοκύτταρα εξέρχονται του αγγειακού τοιχώματος, μέσω αλληλεπιδράσεων μορίων προσκόλλησης ICAM-1 ενδοθηλιακών κυττάρων με μόρια επιφανείας LFA-1 T λεμφοκυττάρων προς μετανάστευσή τους στα πάσχοντα όργανα. Η διαδικασία αυτή, γνωστή και ως διαπίδυση, έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση συστατικών συμπληρώματος από τα λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα την τοπική εναπόθεση συμπληρώματος στους ιστούς.²³

Έχει παρατηρηθεί, μεταξύ άλλων, ότι πηγή C3 αποτελούν και τα επιθηλιακά κύτταρα αεραγωγών (AECs). Η μόλυνση των AECs από SARS-CoV-2 οδηγεί σε ενεργοποίηση σηματοδότησης IFN-1 δια της οδού JAK-STAT, με αποτέλεσμα την έκφραση γονιδίων συμπληρώματος C3 και CFB, όπου το δεύτερο εξ αυτών

κωδικοποιεί τον παράγοντα B, ο οποίος καταλύει τη διάσπαση του C3 σε C3a.²³

Η ενεργοποίηση των οδών του συμπληρώματος οδηγεί στο σχηματισμό κονβερτάσης C3, η οποία διασπάται σε αναφυλατοξίνη C3a και C3b, με αποτέλεσμα τη δημιουργία C5 και την επακόλουθη διάσπασή του σε C5a και C5b. Έχει αποδειχτεί ότι οι αναφυλατοξίνες C3a και C5a διαδραματίζουν καταλυτικό ρόλο στην πρόκληση ανοσοθρόμβωσης σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη.¹⁷ Η C3a προάγει την ενεργοποίηση αιμοπεταλίων διαμέσου C3aR υποδοχέων, με αποτέλεσμα το σχηματισμό θρομβίνης. Η θρομβίνη, συνδυαστικά με την C5a, επάγει την έκφραση ιστικού παράγοντα από τα ουδετερόφιλα, αλλά και την παραγωγή NETs, τα οποία φέρουν επίσης ιστικό παράγοντα, με τελικό επακόλουθο την ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων και την αύξηση της προπηκτικής δράσης των κυττάρων.²⁶

Ο άξονας C3 – C3aR προωθεί την στρατολόγηση ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων στους πνεύμονες και την απελευθέρωση κυτταροκινών από μακροφάγα, συμβάλλοντας στην υπερενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και τελικά στην επιδείνωση του ARDS. Ακόμη, μέσω του άξονα αυτού, προάγονται προθρομβωτικές επιπλοκές, ενδοθηλίτιδα και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, που οφείλονται στην αλληλεπίδραση C3 με C3aR ενδοθηλιακών κυττάρων, με στόχο την έκφραση μορίων προσκόλλησης και στην αντίστοιχη αλληλεπίδραση με αιμοπετάλια και ουδε-

τερόφιλα, που δεσμεύονται στο ενδοθήλιο, σχηματίζοντας ανοσοθρόμβους.²⁷

Τα προϊόντα του συμπληρώματος C3 και C5 εμπλέκονται σημαντικά με τις επιπλοκές της COVID-19 λοίμωξης. Οι κονβερτάσες C3 και C5 διεγείρουν ουδετερόφιλα και μακροφάγα, προς απελευθέρωση IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF και CCL2, επιτείνοντας ή κατ' ουσία προκαλώντας το σύνδρομο ARDS.²⁵ Επιπρόσθετα, η στρατολόγηση ουδετερόφιλων από C3a και C5a οδηγεί στην παραγωγή NETs, που περιέχουν C3, προπερδίνη και παράγοντα B, ενεργοποιώντας την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος. Το σύστημα συμπληρώματος, συνδυαστικά με τα σχηματιζόμενα NETs, ενισχύει τη φλεγμονή και την ενδοθηλιακή βλάβη. Έτσι, παράγονται από το κατεστραμμένο ενδοθήλιο κυτοκίνες, όπως IL-6, IL-8 και IL-1β, οι οποίες επάγουν την περαιτέρω απελευθέρωση NETs. Παράλληλα, οι ενδοθηλιακές βλάβες ωθούν τον οργανισμό σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας, που καταλήγουν σε επιπρόσθετη ενεργοποίηση του συμπληρώματος, καθώς η θρομβίνη, ο παράγοντας XII και η καλλικρεΐνη ενεργοποιούν τα συστατικά C5, C1 και C3 αντίστοιχα.²⁴

Όσον αφορά τα τελικά προϊόντα του συστήματος του συμπληρώματος, το σύμπλεγμα προσβολής μεμβράνης (MAC), συμβάλλει εξίσου στις καταστάσεις υπερπηκτικότητας και θρόμβωσης σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Τα προϊόντα αυτά επιδεινώνουν τις βλάβες του ενδοθηλίου, διεγείροντας την έκκριση χημειοκινών και την έκφραση μορίων προσκόλλησης από τα πληττόμενα ενδοθηλιακά κύτταρα. Κατ' αυτόν τον τρόπο, εκφράζεται παράγοντας vWF και P-σελεκτίνη από αυτά, στρατολογώντας αιμοπετάλια, καθώς επίσης εκφράζεται ιστικός παράγοντας και αποβάλλεται η θρομβομοντουλίνη από τις κυτταρικές επιφάνειες. Τα παραπάνω γεγονότα έχουν ως τελική απόρροια την πυροδότηση των καταρρακτών πήξης και τον συνεχή σχηματισμό θρόμβων.²⁵

Ενδιαφέρον εύρημα αποτελεί η δέσμευση θραυσμάτων C3, C4 ακόμη και πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2 σε ερυθρά αιμοσφαίρια. Έτσι, ενεργοποιείται η κλασική οδός του συμπληρώματος, ενώ ταυτόχρονα εναποτίθενται ανοσοσυμπλέγματα στα ερυθροκύτταρα, μεταβάλλοντας τη ροή τους και προάγοντας ενδαγγειακή στασιμότητα και κατ' επέκταση θρόμβωση.²⁸

Βιομετρικοί δείκτες βαριάς λοίμωξης COVID-19

Από την έναρξη της πανδημίας, έως και σήμερα, έχουν παρατηρηθεί σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με λοίμωξη COVID-19, σημαντικές μεταβολές των φυσιολογικών τιμών πολλών εργαστηριακών εξετάσεων. Οι βιοδείκτες, οι οποίοι μπορούν να εμφανίσουν ποσοτικές μεταβολές σε βαριά νόσηση, αφορούν κυρίως

στους κυτταρικούς πληθυσμούς του ανοσοποιητικού συστήματος και στις παραμέτρους της πήξης.

Χαρακτηριστικό εύρημα σοβαρής νόσησης από SARS-CoV-2, συνιστά η έντονη λεμφοπενία, με σοβαρά μειωμένα επίπεδα όλων των τύπων λεμφοκυττάρων.^{4,29,30} Η ελάττωση του αριθμού των λεμφοκυττάρων οφείλεται, μερικώς, στην παρουσία του υποδοχέα ACE-2, στην επιφάνειά τους, με αποτέλεσμα τη σύνδεση του ιού και την πρόκληση λύσης των κυττάρων. Ακόμη, η προκύπτουσα από τη μόλυνση, καταϊγίδα κυτταροκινών, προάγει την απόπτωση των λεμφοκυττάρων, οδηγώντας σε ατροφία των λεμφικών οργάνων και ακολούθως σε μείωση της αναγέννησης νέων λεμφοκυττάρων. Τα παραπάνω γεγονότα συνάδουν στην εμφάνιση λεμφοπενίας, καθιστώντας τον οργανισμό αδύναμο για την αντιμετώπιση του ιού.^{4,14,31} Επιπρόσθετοι εργαστηριακοί δείκτες είναι η ουδετεροφιλία, λόγω μαζικής συγκέντρωσης στην κυκλοφορία και η μείωση ηωσινόφιλων, βασεόφιλων και μονοκυττάρων, εξαιτίας της εξάντλησής τους στην περιφέρεια ή του υψηλού ρυθμού μετανάστευσής τους σε μολυσμένο όργανο.^{7,29,30} Ωστόσο, υψηλή διαγνωστική αξία διαθέτουν οι λόγοι ουδετερόφιλων / λεμφοκυττάρων και λεμφοκυττάρων / συνολικού αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένες και μειωμένες, αντίστοιχα τιμές και μετρούνται εκτενώς, κατά την παρακολούθηση της πορείας της νόσου βαρέως πάσχοντων ασθενών.^{29,31}

Ανάλογες σημαντικές μεταβολές παρουσιάζονται στους βιοδείκτες πήξης, οι οποίες παρατηρούνται σε νοσηλεύόμενους με εμφάνιση υπερπηκτικότητας. Αρχικά, ανευρίσκεται έντονη θρομβοπενία, που προκαλείται από πολυπαραγοντικά αίτια, όπως καταστροφή αιμοπεταλίων από καταϊγίδα κυτταροκινών, άμεση κυτταροπαθολογική επίδραση στο μυελό των οστών και ύπαρξη αντιαιμοπεταλιακών αντισωμάτων. Επίσης, η προσβολή του πνεύμονα μπορεί να καταλήξει σε κατανάλωση αιμοπεταλίων ή σε μείωση κατακερματισμού μεγακαρυοκυττάρων, λόγω αλλοίωσης των πνευμονικών τριχοειδικών αγγείων και τελικά σε αναστολή παραγωγής αιμοπεταλίων.^{4,8} Εξίσου σύνηθες εύρημα, αποτελούν οι αυξημένες τιμές D – dimers, που κυμαίνονται εκθετικά, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου. Τα D – dimers συνιστούν τα τελικά προϊόντα αποδόμησης του σταθεροποιημένου ινώδους και έτσι σε καταστάσεις αυξημένης ινωδολυτικής δραστηριότητας και πήξης, όπως συμβαίνει στις πηκτικές επιπλοκές της COVID-19, παρατηρείται έντονος σχηματισμός τους. Επιπλέον, το ινωδογόνο εμφανίζει τιμές κοντά στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, καθώς αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης, ενώ σε περιπτώσεις DIC και αμέσως πριν το θάνατο, μειώνεται σημαντικά.^{4,12,13,16} Τέλος, εξαιτίας των πηκτικών ανωμαλιών, οι χρόνοι προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστί-

νης, παρατείνονται σε κρίσιμες καταστάσεις.^{12,16}

Επιπρόσθετα εργαστηριακά ευρήματα, για τη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης COVID-19, περιλαμβάνουν τις αυξημένες τιμές πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), αμυλοειδούς Α ορού και φερριτίνης, αλλά και μείωση μερικών εξ αυτών, όπως στην περίπτωση της προλευκωματίνης. Η αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, οφείλεται στην ισχυρή δράση IL-6, IL-1 και TNF-α, που προκύπτουν από την καταιγίδα κυτταροκινών, στο ήπαρ, ενώ η μείωση της προλευκωματίνης, προκύπτει από την κατανάλωσή της ως μη ειδική αμυντική ουσία και από το μικρό χρόνο ημιζωής της.^{14,31,32} Επίσης, έχει συσχετιστεί η ραγδαία αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) με βαριά νόσηση από SARS-CoV-2, καθώς το συγκεκριμένο ένζυμο εκφράζεται σε όλα σχεδόν τα ανθρώπινα κύτταρα, με αποτέλεσμα οι ιστικές βλάβες, που συνοδεύουν τη φλεγμονή, να οδηγούν στην απελευθέρωσή του και τελικά στην ποσοτική αύξησή του στον ορό.^{14,33-35} Όσον αφορά στην αύξηση της φερριτίνης, ο SARS-CoV-2 επιτίθεται άμεσα στην 1-β-αλυσίδα της αιμοσφαιρίνης, επάγοντας τη διάσπαση των πορφυρινών, με τελική απόρροια την απελευθέρωση σιδήρου στην αιματική κυκλοφορία. Έτσι, αυξάνεται η απελευθέρωση της φερριτίνης πρωτίστως προς δέσμευση της υπέρμετρης ποσότητας σιδήρου και δευτερευόντως ως απόκριση οξείας φάσης από το ήπαρ.¹⁴⁻¹⁶

Τέλος, συχνά αξιολογούνται τα ποσοτικά επίπεδα των συστατικών του συστήματος συμπληρώματος. Χαρακτηριστική είναι η ελάττωση των κονβερτάσων, αρχικά της C3 και μετέπειτα της C4, λόγω ενεργοποίησης της εναλλακτικής οδού και κατανάλωσής τους.³² Από την άλλη, παρατηρείται έντονη αύξηση του παράγοντα C5 και του τελικού προϊόντος του συμπληρώματος, C5b-9, ως αποτέλεσμα της παραπάνω ενεργοποίησης.²³

Επιβαρυντικοί παράγοντες νόσου COVID-19

Με βάση νέες μελέτες, που στοχεύουν στην κατανόηση της κλινικής μεταβλητότητας της νόσου COVID-19, έχουν διαπιστωθεί ανθρώπινοι γενετικοί παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν ενεργά στην κατάταξη της ασθένειας ως βαριάς μορφής. Τέτοιου είδους παράγοντες αποτελούν πολλαπλά αλληλόμορφα γονίδια διαφορετικών χρωμοσωμάτων, η ομάδα αίματος κατά ABO και Rhesus, ενώ παράλληλα έχουν αποσαφηνιστεί οι μηχανισμοί, τόσο της αναστολής της ανοσολογικής απόκρισης από το SARS-CoV-2, όσο και της ανάπτυξης αυτοανοσίας.

Γονίδια που βρίσκονται στον τόπο 3p21.31 του 3ου χρωμοσώματος έχουν ενοχοποιηθεί για δυσμενή κλινική έκβαση της ασθένειας και εκδήλωση αναπνευ-

στικής ανεπάρκειας. Τα γονίδια που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή, περιλαμβάνουν το *LZTFL1*, που εκφράζεται έντονα στα ανθρώπινα πνευμονικά κύτταρα και το γονίδιο *SLC6A20*, το οποίο κωδικοποιεί το μεταφορέα προλίνης 1 (SIT1), που με τη σειρά του αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα ACE-2. Αντίστοιχη επίδραση παρουσιάζουν και τα γονίδια *CXCR6*, *CCR9*, *CCR1* και *CCR2*, που κωδικοποιούν υποδοχείς χημειοκινών των οικογενειών CC και CXC. Ωστόσο, δεν αρκεί ένα γονίδιο, για να καταστεί η νόσος κρίσιμη, αλλά απαιτείται η ύπαρξη συμπλέγματος πολλαπλών γονιδίων στο χρωμόσωμα 3.³⁶

Η απολιποπρωτεΐνη E (ApoE) διαθέτει τρεις κύριες ισομορφές, τις ApoE2, ApoE3 και ApoE4, οι οποίες κωδικοποιούνται από τα αντίστοιχα αλληλόμορφα γονίδια *e2*, *e3* και *e4* του χρωμοσώματος 19. Έχει συσχετιστεί ο ομόζυγος γονότυπος *e4e4* με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής νόσησης COVID-19 (γνωστός ήδη για την λειτουργία των λιποπρωτεϊνών, με επακόλουθο την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων), μέσω κατευασμού προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών φαινοτύπων των μακροφάγων, επιτρέποντας την παρατεταμένη επιβίωση του ιού.³⁶

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες, οι οποίες καταδεικνύουν την συμμετοχή των γονιδίων *HLA* στη λοίμωξη από SARS-CoV-2. Ειδικότερα, το αλληλόμορφο *HLA-B 46:01* έχει αποδειχτεί ως υπεύθυνο για αυξημένη ευαισθησία προς τον ιό και έχει αναγνωριστεί ως έγκυρος βιοδείκτης. Ακόμη, τα αλληλόμορφα *HLA-A 11:01*, *HLA-B 51:01* και *HLA-C 14:02* προδιαθέτουν τους ασθενείς σε σοβαρότερη νόσηση.^{36,37}

Ομοίως, μεταλλάξεις των γονιδίων *TLR3*, *TLR7* και *IR77* του X χρωμοσώματος έχουν παρατηρηθεί στο 3% των ασθενών με κρίσιμη νόσο COVID-19. Παραλλαγές στα συγκεκριμένα γονίδια οδηγούν σε δυσλειτουργία έμφυτης και προσαρμοστικής ανοσίας, μέσω μειωμένης έκφρασης TLR υποδοχέων και απόκρισης IFN.^{36,38} Επιπλέον, έχουν μελετηθεί και πολυμορφισμοί των γονιδίων των ACE-2 και *TMPRSS2* (*HGNC: 13557* και *HGNC: 11876* αντίστοιχα), που ευνοούν τον τροπισμό του SARS-CoV-2.^{36,37}

Τέλος, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες πολυμορφισμών γονιδίων κυτταροκινών, όπως αυτών της IL6, IL1β και TNF. Παραλλαγές στο γονίδιο της IL6 προάγουν την αύξηση των επιπέδων της κυτταροκίνης στον ορό, ενώ παράλληλα παραλλαγές στα γονίδια των IL1β, IL1RN, IL1R1 μεγιστοποιούν τις πιθανότητες εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης. Ακόμη, το γονίδιο *IL6*, σε συνδυασμό με το γονίδιο *FCGR2A*, επάγει την καταιγίδα κυτταροκινών, καταλήγοντας σε βαριά πνευμονία.³⁷ Μεταξύ άλλων, ερευνώνται μεταλλάξεις των γονιδίων *IFITM3* και *TMEM189 – UBE2VI*, οι οποίες πιθανώς να οδηγούν σε ανεπιθύμητη έκβαση της ασθένειας.³⁶



Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει και η συσχέτιση των ομάδων αίματος ABO με τη σοβαρότητα της νόσου. Αποτελέσματα ερευνών αποδεικνύουν το χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και τις λιγότερες πιθανότητες μόλυνσης ατόμων ομάδας αίματος O, σε αντίθεση με τους ασθενείς ομάδας αίματος A, που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μόλυνσης. Τα ευρήματα αυτά, βασίζονται τόσο στην ύπαρξη του σακχάρου N-ακετυλο-γαλακτοζαμίνη στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων ομάδας A, με αποτέλεσμα τη πρόσδεση του SARS-CoV-2 μέσω ειδικών πρωτεϊνών που φέρει, όσο και στην ιδιότητα των αντισωμάτων αντι-A να παρεμβαίνουν στη σύνδεση ανάμεσα στην ιική πρωτεΐνη S και στον υποδοχέα ACE-2.^{39,40} Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι αντισώματα αντι-A ομάδας αίματος O (IgG) διασφαλίζουν μεγαλύτερο βαθμού προστασία, σε σχέση με αντισώματα ομάδας αίματος B (IgM). Τέλος, έχουν εντοπιστεί 4 πολυμορφισμοί του γονιδίου *ABH* (*rs495828*, *rs8176740*, *rs8176746*, *rs12683493*) σε άτομα ομάδας αίματος διαφορετικής της O, οι οποίοι ρυθμίζουν την αυξημένη δραστηριότητα του υποδοχέα ACE-2.³⁹ Αξίζει να σημειωθεί ότι όλα τα παραπάνω δεδομένα αφορούν Rh+ τύπους αίματος, ενώ η συσχέτιση βαρύτητας νόσου – ομάδας AB, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.⁴⁰

Μελέτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς έχουν καταδείξει μειωμένα επίπεδα IFN στην κυκλοφορία, γεγονός που επηρεάζει την παθογένεια της νόσου COVID-19. Έχουν αναγνωρισθεί μηχανισμοί, τους οποίους χρησιμοποιεί ο SARS-CoV-2, προς αποφυγή της πρώιμης ανοσολογικής απόκρισης και έκκρισης IFN, με απώτερο σκοπό την αύξηση της επιβίωσης και του πολλαπλασιασμού του. Αρχικά, μη δομικές ιικές πρωτεΐνες, όπως *nsp14* και *nsp16*, προκαλούν την τροποποίηση του ιικού RNA, με αποτέλεσμα ο ιός να καθίσταται μη αναγνωρίσιμος από υποδοχείς PRRs, που ανιχνεύουν στοιχεία παθογόνων και οδηγούν σε παραγωγή IFN, αλλά και από πρωτεΐνες IFIT1, οι οποίες επάγονται από IFN, αναστέλλουν την ιική αντιγραφή και εμποδίζουν τη μετάφραση. Επιπλέον, η πρωτεΐνη *nsp16* συμπλοκοποιείται με την *nsp10* και μεθυλιώνει το 5' άκρο του ιικού mRNA, με στόχο τη μίμηση του mRNA του ξενιστή, ενώ παράλληλα, οι δομικές πρωτεΐνες N και M συνδέονται και καταστέλλουν τη δράση του RIG-1, ο οποίος συγκαταλέγεται στους PRR υποδοχείς.⁴¹

Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμμετέχουν στην αναστολή απόκρισης IFN, αποτελούν οι πρωτεΐνες *nsp8* και *nsp9*, οι οποίες εμποδίζουν τη μεταβίβαση μεμβρανικών πρωτεϊνών, μεταξύ αυτών και IFN, σε μολυσμένα κύτταρα. Πληθώρα πρωτεϊνών του ιού (*nsp1*, *nsp3*, *nsp5*, *nsp6*, *nsp9*, *nsp13*, *nsp14*, *nsp15*, N, M, *orf3b*, *orf6*, *orf9b*) έχουν τη δυνατότητα να αποτρέψουν την έκκριση IFN, μέσω παρέμβασης σε οδούς σηματοδότησης, όπως RLR-MAVS, TRAF3, TBK1, IRF3.

Έτσι, ο SARS-CoV-2 επιτυγχάνει την παρεμπόδιση της παραγωγής IFN, στα πρώιμα στάδια της ασθένειας, με αποτέλεσμα την καθυστερημένη ανοσοαπόκριση, που οδηγεί σε βαριά νόσηση COVID-19.⁴² Τέλος, η IFN παρουσιάζει ραγδαία αύξηση κατά τα τελικά στάδια της νόσου, καθώς Th1 κύτταρα απελευθερώνουν μεγάλα ποσά IFN- γ , η οποία προσελκύει μακροφάγα τύπου 1, προάγοντας την ιστική βλάβη, σε συνδυασμό με τα μολυσμένα κύτταρα, που εκκρίνουν υπέρμετρα IFN-I-III, εντείνοντας τις ανεπιθύμητες ή και θανατηφόρες επιπλοκές της COVID-19.⁴²

Μελέτες καταδεικνύουν ότι ασθενείς με σοβαρή ή/και μακρά νόσο COVID-19 (long COVID-19), εμφάνισαν αυτοανοσία κατά τη διάρκεια της ασθένειας.⁴¹⁻⁴² Εργαστηριακά ευρήματα προσδιορίζουν την παρουσία αυτοαντισωμάτων ANA, ANCA και APL σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, γεγονός που επιβεβαιώνει το παραπάνω θεώρημα.⁴² Έχει αποδειχθεί, ότι ο SARS-CoV-2 διαθέτει επιτόπους, που προσομοιάζουν ανθρώπινα πεπτίδια, με αποτέλεσμα να παρατηρείται αυτοάνοση αντίδραση, οφειλόμενη σε αντισώματα έναντι των αντίστοιχων ιικών αντιγόνων, κατάσταση γνωστή ως μοριακή μίμηση. Οι δομικές πρωτεΐνες του ιού S και E, φέρουν ομόλογες περιοχές με ανθρώπινες πρωτεΐνες, ενώ ταυτόχρονα μη δομικά πεπτίδια και αλληλουχίες *orf3a*, *orf7a*, *orf7b*, *orf8* και *orf9b* μιμούνται μοριακά τις πρωτεΐνες θερμικού σοκ 60 και 90, ενεργοποιώντας την αυτοάνοση απόκριση.^{41,42} Μοριακή μίμηση παρουσιάζουν περιοχές του ιού με τις πρωτεΐνες DAB1, AIFM και SURF1 του συμπλέγματος preBötzinger του εγκεφαλικού στελέχους, οδηγώντας σε αναπνευστική ανεπάρκεια, όπως επίσης και μια θέση διάσπασης των τμημάτων S1 και S2, της πρωτεΐνης S, η οποία εμφανίζει διασταυρούμενη αντίδραση με ένα πεπτίδιο της α υπομονάδας της πρωτεΐνης ENaC- α , διαταράσσοντας την ομοιότητα των αεραγωγών. Γενικότερα, πληθώρα μελετών έχει υποδείξει την μοριακή μίμηση του SARS-CoV-2 με 33 διαφορετικά 8μερή και 9μερή ανθρώπινα πεπτίδια, 20 από τα οποία παρατηρούνται μόνο στο συγκεκριμένο στέλεχος κορονοϊού.⁴²

Εξελικτική Πορεία του SARS-CoV-2 κατά τη διάρκεια της πανδημίας

Οι πανδημίες ιικής προέλευσης συχνά χαρακτηρίζονται από την εμφάνιση πολυάριθμων παραλλαγών του αρχικού ιικού στελέχους, οι οποίες προκύπτουν από την παρουσία πολλαπλών συγχρόνως μεταλλάξεων του γενετικού τους υλικού. Το φαινόμενο αυτό συναντάται κυρίως σε RNA ιούς, όπως στον SARS-CoV-2.⁴³ Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), οι έως τώρα αναγνωρίσιμες παραλλαγές του SARS-CoV-2 ταξινομούνται σε τρεις κατηγορίες,

στις παραλλαγές ενδιαφέροντος (VOI), στις παραλλαγές ανησυχίας (VOC) και στις παραλλαγές υπό διερεύνηση (VUM). Στην πρώτη ομάδα ανήκουν οι παραλλαγές Λάμδα και Μι, στη δεύτερη οι παραλλαγές Άλφα, Βήτα, Γάμα, Δέλτα και Όμικρον, ενώ στη τρίτη συμπεριλαμβάνονται οι παραλλαγές Έψιλον, Ήτα, Γιώτα και Κάπα.^{43,44} Γενικότερα, ο αυξημένος ρυθμός αντιγραφής του ιού συμβάλει στη δημιουργία νέων ιικών στελεχών, λόγω ενσωμάτωσης πολλαπλών μεταλλάξεων στην πρωτεΐνη ακίδα. Έτσι, μεγιστοποιείται η αποτελεσματικότητα της μετάδοσης, ο τροπισμός των κυττάρων, η παθογένεια της νόσου και η διαφυγή του ιού από τη χυμική ανοσιακή απόκριση.⁴³

Ο χαρακτηρισμός VOC οφείλεται στην αποδεδειγμένη αυξημένη μεταδοτικότητα, στην έντονη ανοσοδιαφυγή και στην πρόκληση βαρύτερης συμπτωματολογίας των πέντε στελεχών, συγκριτικά με τον «άγριο τύπο», SARS-CoV-2, που εντοπίστηκε στη Γουχάν της Κίνας στις αρχές του 2020.⁴⁴ Στα συγκεκριμένα στελέχη, οι μεταλλάξεις εντοπίζονται κυρίως στην πρωτεΐνη S και πιο συγκεκριμένα στην περιοχή δέσμευσης υποδοχέα (RBD), που εδράζεται στην υπομονάδα S1 της πρωτεΐνης.^{44,45} Το τμήμα RBD αναγνωρίζει και δεσμεύει σάκχαρα και πρωτεΐνες, μια εκ των οποίων αποτελεί ο πρωτεϊνικός υποδοχέας ACE2, με αποτέλεσμα να δραματίζει εξέχοντα ρόλο στην ιική μετάδοση.⁴⁵ Μεταλλάξεις στο τμήμα αυτό, οδηγούν σε αυξημένη μολυσματικότητα, καθώς επίσης και σε ισχυρή ανοσοδιαφυγή, δεδομένου ότι το 40% των εξουδετερωτικών αντισωμάτων κατά του SARS-CoV-2, στοχεύουν την περιοχή RBD.⁴⁴ Η μονάδα RBD αποτελείται από μια C-τερματική περιοχή σύνδεσης υποδοχέα (CTD) και μια N-τερματική περιοχή (NTD), με την τελευταία να απασχολεί ιδιαίτερα τις μελέτες, καθώς μεταλλάξεις σε αυτή σχετίζονται με ιική ανοσοδιαφυγή, γεγονός που χρήζει περαιτέρω διερεύνηση.^{44,45}

Ως η πιο διαδεδομένη μετάλλαξη της πρωτεΐνης S προσδιορίζεται η D614G, που οφείλεται σε αντικατάσταση του αμινοξέως Asp614 από Gly και έχει εντοπιστεί σε πάνω από το 99% των περιπτώσεων COVID-19 λοίμωξης, έως το 2022.⁴³⁻⁴⁵ Η μετάλλαξη αυτή δεν εμφανίζεται σταθερά σε κάποια περιοχή, αλλά επιδρά σε πολλαπλά σημεία της πρωτεΐνης ακίδας, αυξάνοντας την έκφρασή της και μεταβάλλοντας τη διαμόρφωση της RBD περιοχής.⁴⁴ Κατ' αυτόν τον τρόπο, μεγιστοποιείται η μολυσματικότητα, η προσβολή πολλών και διαφορετικών τύπων κυττάρων οργάνων (π.χ. πνεύμονα, ήπατος, παχέος εντέρου) και η ανθεκτικότητα σε πρωτεολυτική διάσπαση.⁴⁵ Η D614G προσδίδει 4-9 φορές μεγαλύτερη μολυσματικότητα στα ιικά στελέχη που τη φέρουν, αλλά δεν έχει βρεθεί συσχέτιση της με διαφυγή του ιού από την ανοσιακή απόκριση.^{44,45}

Μια ακόμη συνήθης μετάλλαξη αποτελεί η P681, που παρατηρείται στα αμινοξέα 680-689 της S1 περιο-

χής, τα οποία ευθύνονται για τη διάσπαση της φουρίνης, κατά την παραγωγή νέων ιικών σωματιδίων. Έτσι, παρατηρείται αυξημένη διάσπαση φουρίνης και κατ' επέκταση έντονη μολυσματικότητα. Άλλες μεταλλάξεις που έχουν εντοπιστεί στην υπομονάδα S1 είναι οι H49Y, Q239K, N439K, L452R, T478I, E484D, G476S και 1570D. Όσον αφορά τις μεταλλάξεις στην S2 υπομονάδα, εντοπίζονται σε πολύ μικρότερο βαθμό σε σχέση με αυτές της S1. Παραδείγματα αυτών αποτελούν οι μεταλλάξεις T716I, D950N, S982A και D1118H.⁴⁴

Περνώντας στις παραλλαγές VOC, η Άλφα αποτελεί το πρωτοεμφανιζόμενο στέλεχος παραλλαγής, που εντοπίστηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο το Σεπτέμβριο του 2020. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία 9 μεταλλάξεων στην πρωτεΐνη S (69-70del, 144del, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H), που αυξάνουν την ιική μεταδοτικότητα, τον κίνδυνο νοσηλείας και το ποσοστό θνησιμότητας. Πιο συγκεκριμένα, οι μεταλλάξεις στις θέσεις Q493N και Q498Y προσδίδουν αυξημένη δέσμευση στον SARS-CoV-2 με τον υποδοχέα ACE2. Οι μεταλλάξεις H69del και V70del στην NTD περιοχή ευθύνονται για τη μειωμένη αποτελεσματικότητα της διαφυγής του ιού από την ανοσολογική απόκριση των εξουδετερωτικών αντισωμάτων, σε αντίθεση με την μετάλλαξη P681H, που προκαλεί αντίσταση στην IFNβ.^{43,46}

Στην παραλλαγή Βήτα, που πρωτοεμφανίστηκε στη Νότια Αφρική το Σεπτέμβριο του 2020, έχουν αναγνωριστεί αντίστοιχα 9 μεταλλάξεις στην S πρωτεΐνη (L18F, D80A, D215G, 241-243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V). Μεταξύ αυτών, οι μεταλλάξεις στον τομέα RBD (K417N, E484K, N501Y) οδηγούν στη διαφυγή από την ανοσολογική απόκριση και ενισχύουν έως και 19 φορές τη συγγένεια με τον υποδοχέα ACE2.^{43,46}

Η παραλλαγή Γάμα ανιχνεύτηκε στην Βραζιλία και την Ιαπωνία (σε ταξιδιώτες από την Βραζιλία) το Νοέμβριο του 2020 και διαθέτει 12 μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ακίδα (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417N/T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F), μερικές εκ των οποίων παρατηρούνται και στην προηγούμενη παραλλαγή. Ο συγκεκριμένος τύπος έχει συσχετιστεί με σημαντικές επιπτώσεις στο ρυθμό μεταδοτικότητας και επαναλοίμωξης, καθώς επίσης παρουσιάζει αντίσταση σε θεραπείες μονοκλωνικών αντισωμάτων.^{43,46}

Η παραλλαγή Δέλτα, που διαγνώστηκε στην Ινδία τον Οκτώβριο του 2020 και επεκτάθηκε παγκοσμίως έως τον Ιούνιο του 2021, διαθέτει 11 μεταλλάξεις στην S πρωτεΐνη (T19R, T95I, G142D, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N). Ωστόσο, δεν περιλαμβάνει μεταλλάξεις στις θέσεις 501 και 484 της περιοχής RBD, που σχετίζονται με διαφυγή του ιού από τη



δράση εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Πιστεύεται ότι οι L452R και T478K ευθύνονται εν μέρει για την μειωμένη αποτελεσματικότητα των εμβολίων έναντι των στελεχών SARS-CoV-2 παραλλαγής Δέλτα, ενώ η P681R εντείνει τη διάσπαση της S1 σε S2, με αποτέλεσμα τη μέγιστη μολυσματικότητα των ιικών σωματιδίων.^{43,46,47}

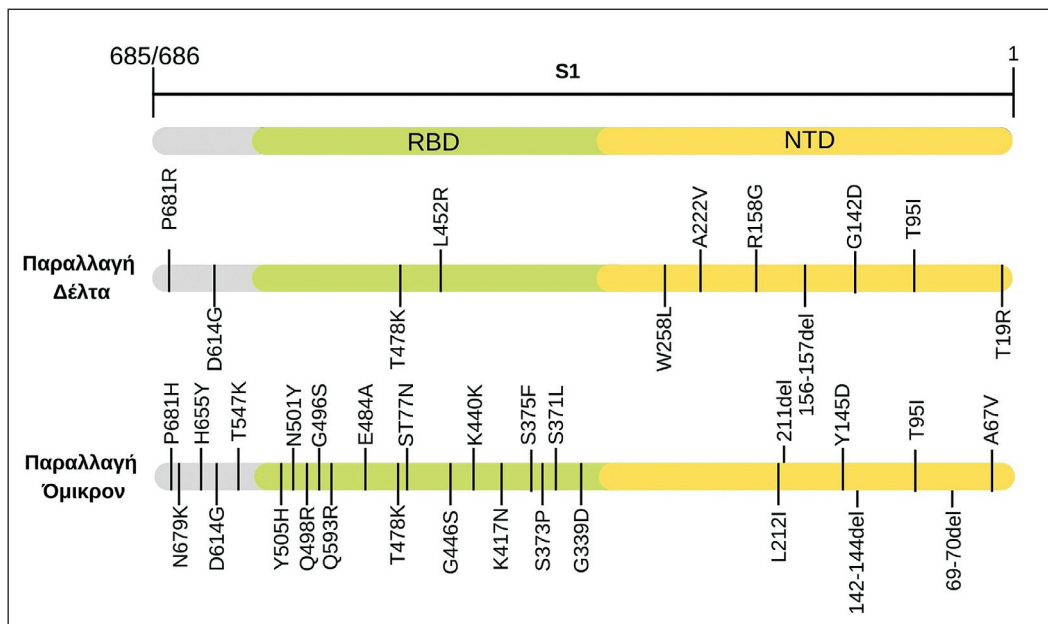
Τέλος, η παραλλαγή Όμικρον εντοπίστηκε αρχικά στη Μποτσουάνα της Αφρικής το Νοέμβριο του 2021 και έκτοτε αποτελεί το κυρίαρχο στέλεχος διεθνώς.⁴³ Περιλαμβάνει πάνω από 30 μεταλλάξεις, μεταξύ αυτών 28 υποκαταστάσεις, 1 εισαγωγή και 3 διαγραφές αμινοξέων.^{43,46,48} Η παραλλαγή φαίνεται να προέκυψε από την εξέλιξη του ιού σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, διαθέτοντας κοινές μεταλλάξεις με προηγούμενα στελέχη και κατορθώνοντας να κατακτήσει πλεονεκτική ικανότητα μετάδοσης και ανοσοδιαφυγής.^{43,45,47} Ειδικότερα, η μετάλλαξη N501Y, που ανευρίσκεται και στα στελέχη Άλφα, Βήτα και Γάμα, οδηγεί σε βελτιωμένη σύνδεση του τομέα RBD με τον υποδοχέα ACE2, ενώ παράλληλα οι μεταλλάξεις K417N και E484A, που εντοπίζονται στις παραλλαγές Βήτα και Γάμα, προσδίδουν στον ιό ικανότητα διαφυγής από την ανοσιακή απάντηση.^{43,46} Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ταυτόχρονη τριπλή μετάλλαξη «K417N – E484A – N501Y» προκαλεί δομικές μεταβολές στην πρωτεΐνη S, πολύ μεγαλύτερες από αυτές που δημιουργούν οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις μεμονωμένα, με αποτέλεσμα η παρουσία και των τριών μεταλλάξεων να ενισχύει σε μέγιστο βαθμό την ανοσοδιαφυγή και την μεταδοτικότητα του ιού.⁴⁶

Πέραν των μεταλλάξεων στην S πρωτεΐνη της παραλλαγής Όμικρον, έχουν αποσαφηνιστεί μεταλλάξεις στην περιοχή ORF1ab και στις πρωτεΐνες M, E, N και nsps του SARS-CoV-2. Οι μεταλλάξεις P323L και Δ105-107 στις πρωτεΐνες nsr12 και nsr6 αντίστοιχα, δρουν αρνητικά προς την επιβίωση του ιικού στελέχους, καθώς η πρώτη μειώνει την ακρίβεια της αντιγραφής και της μεταγραφής, ενώ η δεύτερη επηρεάζει αρνητικά την αποτελεσματικότητα της απόκρισης της έμφυτης ανοσίας και των T λεμφοκυττάρων.⁴⁶

Παρόλο που η παραλλαγή Όμικρον έχει συσχετιστεί με υψηλότερο ποσοστό μεταδοτικότητας, μέγιστο κίνδυνο επαναμόλυνσης και εντονότερη ικανότητα ανοσοδιαφυγής, συγκριτικά με τα πρότερα στελέχη, χαρακτηρίζεται από μειωμένη μολυσματικότητα των πνευμόνων, η οποία συνάδει με ηπιότερη συμπτωματολογία.^{43,47} Αποτελέσματα ερευνών καταδεικνύουν χαμηλότερο ρυθμό αντιγραφής του SARS-CoV-2 παραλλαγής Όμικρον, στα πνευμονικά κύτταρα, γεγονός που δικαιολογεί τον περιορισμό του ιού στο ανώτερο αναπνευστικό, σε αντίθεση με τις παλαιότερες παραλλαγές, οι οποίες επεκτείνονταν και δημιουργούσαν βλάβες στο κατώτερο.⁴³ Φαίνεται λοιπόν, ότι ο ιός προσπαθεί να επιβιώσει και μέσω αλλαγών του γενετικού του υλικού τροποποιεί την παθογονικότητά του και περιορίζει τη δράση του στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα.⁴⁷

Δήλωση Σύγκρουσης Συμφερόντων

Όλοι οι συγγραφείς δηλώνουν υπεύθυνα ότι δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων.



Εικόνα 5 Μεταλλάξεις S1 πρωτεΐνης σε παραλλαγές Δέλτα – Όμικρον.



Summary

Pathophysiology of severe COVID-19 infection: predisposing factors and evolution

Ioannis Chonianakis*¹, Eleutheria Giachanou¹, Maria Anna Kyriazidi², Sotiris Varlamis¹,
Asimoula Kavvada², Christos Tenis¹, Maria Chatzidimitriou¹

¹International Hellenic University

²Aristotle University of Thessaloniki

*Corresponding author

An extremely contagious virus SARS-CoV-2 emerged two years ago causing COVID-19 infection and resulting to the current pandemic, the most challenging public health crisis we have ever faced. The virus is transmitted through the respiratory tract, mostly by inhalation of aerosols, and although its virulence was initially focused mainly on the lower respiratory system, now through evolutionary mechanisms and mutations of the viral genome, it has been confined to the upper respiratory system. The COVID-19 disease presents a very wide spectrum of severity, ranging from subclinical infection (asymptomatic), mild symptoms, to critical cases, not rarely fatal. The severity of the disease depends on the immune response of the host. In critical cases, hyperinflammation and hyperreaction processes of the innate and adaptive immune systems are observed, ultimately resulting in Cytokine Storm Syndrome and cases of hypercoagulation. Severely ill patients may develop acute lymphopenia, eosinopenia and neutrophilia, and/or rapidly increased levels of D-dimers. Characteristic complications of the disease are pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), which represent severe and life-threatening conditions. This review will explain the precise mechanisms concerning the pathophysiology of the severe COVID-19 infection. Firstly, we will analyze the excessive immune response and the extensive inflammation that follows during the emergent condition known as Cytokine Storm Syndrome. Furthermore, we will research complications related to hypercoagulation and thrombus formation, with particular reference to the development of pulmonary embolism and the aggressive activation of the complement system. In addition, references will be made to predisposing factors, such as genetic mutations and blood groups, which have been associated with the aggravated symptomatology of the infection, as well as to mechanisms of inhibition of the immune response disposed to SARS-CoV-2, data that need further clarification. Finally, the evolutionary course of the virus from the beginning of the pandemic until today will be explained by grouping the strains of variants of concern (VOC) and mentioning the differences between them, both at the genetic level and the properties that each emerging mutation provides.



Key words

COVID-19, SARS-CoV-2, ARDS, Cytokine Storm, hypercoagulation, mutations

Βιβλιογραφία

1. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020; 50(SI-1):620-632.
2. Bordallo B, Bellas M, Cortez AF, Vieira M, Pinheiro M. Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis? *Adv Rheumatol* 2020; 60:50.
3. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19:155–170.
4. Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S, Gowda AM, Singh B, Mehta D, et al. The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19. *Blood Rev* 2021; 46:100743.
5. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell* 2020; 181:914-921.e10.
6. Malone B, Urakova N, Snijder EJ, Campbell EA. Structures and functions of coronavirus replication–transcription complexes and their relevance for SARS-CoV-2 drug design. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2022; 23:21–39.
7. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügggen MC, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020; 75:1564-1581.
8. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* 2021; 17:46-64.
9. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19. *J Infect* 2020; 80:607-613.
10. Savla SR, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Cytokine storm associated coagulation complications in COVID-19 patients: Pathogenesis and Management. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19:1397-1413.
11. Yang L, Xie X, Tu Z, Fu J, Xu D, Zhou Y. The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19 [published correction appears in *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6:326]. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6:255.
12. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135:2033-2040.
13. Ulanowska M, Olas B. Modulation of Hemostasis in COVID-19; Blood Platelets May Be Important Pieces in the COVID-19 Puzzle. *Pathogens* 2021; 10:370.
14. Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol* 2021; 100:309-320.
15. Habib HM, Ibrahim S, Zaim A, Ibrahim WH. The role of iron in the pathogenesis of COVID-19 and possible treatment with lactoferrin and other iron chelators. *Biomed Pharmacother* 2021; 136:111228.
16. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7:e438-e440.
17. Boechat JL, Chora I, Morais A, Delgado L. The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. *Pulmonology* 2021; 27:423-437.
18. Yatim N, Boussier J, Chocron R, Hadjadj J, Philippe A, Gendron N, et al. Platelet activation in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care* 2021; 11:113.
19. Fard MB, Fard SB, Ramazi S, Atashi A, Eslamifaz Z. Thrombosis in COVID-19 infection: Role of platelet activation-mediated immunity. *Thrombosis J* 2021;19:59.
20. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95:1578-1589.
21. Aggarwal M, Dass J, Mahapatra M. Hemostatic Abnormalities in COVID-19: An Update. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2020; 36:1-11.
22. Afzali B, Noris M, Lambrecht BN, Kemper C. The state of complement in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2022; 22:77-84.
23. Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK, Coler-Reilly A, Atkinson JP, Kim AH, et al. The complement system in COVID-19: friend and foe?. *JCI Insight* 2020; 5:e140711.
24. Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulos D, Garlanda C, Ciceri F, et al. Complement as a target in COVID-19? [published correction appears in *Nat Rev Immunol* 2020; 20:448]. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:343-344.
25. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest* 2020; 130:6151-6157.
26. Mastellos DC, Pires da Silva BGP, Fonseca BAL, Fonseca NP, Auxiliadora-Martins M, Mastaglio S, et al. Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy. *Clin Immunol* 2020; 220:108598.
27. Lam LKM, Reilly JP, Rux AH, Murphy SJ, Kuri-Cervantes L, Weisman AR, et al. Erythrocytes identify complement activation in patients with COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2021; 321:L485-L489.
28. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M,

- Zian Z, Hamedifar H, *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol* 2021; 93:e12998.
29. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res* 2020; 69:379-388.
 30. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, *et al.* Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95:834-847.
 31. Li L, Chen C. Contribution of acute-phase reaction proteins to the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Epidemiol Infect* 2020; 148:e164.
 32. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Ann Lab Med* 2021; 41:540-548.
 33. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, *et al.* Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med* 2020; 38:1722-1726.
 34. Bartziokas K, Kostikas K. Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. Lactato deshidrogenasa, COVID-19 y mortalidad. *Med Clin (Barc)* 2021; 156:37.
 35. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics* 2020; 14:40.
 36. Fricke-Galindo I, Falfán-Valencia R. Genetics Insight for COVID-19 Susceptibility and Severity: A Review. *Front Immunol* 2021; 12:622176.
 37. Novelli G, Biancolella M. COVID-19 and Molecular Genetics. *Genes (Basel)* 2022; 13:676.
 38. Shibebe S, Khan A. ABO blood group association and COVID-19. COVID-19 susceptibility and severity: a review. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022; 44:70-75.
 39. Zaidi FZ, Zaidi ARZ, Abdullah SM, Zaidi SZA. COVID-19 and the ABO blood group connection. *Transfus Apher Sci* 2020; 59:102838.
 40. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci* 2022; 23:1716.
 41. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33:155-162.
 42. Flores-Vega VR, Monroy-Molina JV, Jiménez-Hernández LE, Torres AG, Santos-Preciado JI, Rosales-Reyes R. SARS-CoV-2: Evolution and Emergence of New Viral Variants. *Viruses* 2022; 14:653.
 43. Magazine N, Zhang T, Wu Y, McGee MC, Veggiani G, Huang W. Mutations and Evolution of the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Viruses* 2022; 14:640.
 44. Cosar B, Karagulleoglu ZY, Unal S, Ince AT, Uncuoglu DB, Tuncer G, *et al.* SARS-CoV-2 Mutations and their Viral Variants. *Cytokine Growth Factor Rev* 2022; 63:10-22.
 45. Tian D, Sun Y, Xu H, Ye Q. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Med Virol* 2022; 94:2376-2383.
 46. Papanikolaou V, Chrysovergis A, Ragos V, Tsiambas E, Katsinis S, Manoli A, *et al.* From delta to Omicron: S1-RBD/S2 mutation/deletion equilibrium in SARS-CoV-2 defined variants. *Gene* 2022; 814:146134.
 47. Zhang L, Li Q, Liang Z, Li T, Liu S, Cui Q, *et al.* The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 variant Omicron. *Emerg Microbes Infect* 2022; 11:1-5.