

Διαταραχές στην δράση της ιντερφερόνης αυξάνουν την πιθανότητα σοβαρής COVID-19

Από τους πρώτους μήνες της πανδημίας COVID-19, υπήρξε προβληματισμός από τη επιθετικότητα της νόσου και είχε τεθεί σαν ερώτημα εάν η εμπροσθοφυλακή έναντι των ιών (και του SARS-CoV-2), ένας μοριακός αγγελιοφόρος που ονομάζεται ιντερφερόνη τύπου I, λείπει ή ανεπαρκεί. Δύο δημοσιεύσεις στο κορυφαίο περιοδικό Science επιβεβαιώνουν αυτήν την υποψία. Όπως δείχνουν οι μελέτες, σε μια σημαντική μειοψηφία ασθενών με σοβαρή COVID-19, η απόκριση του ανοσοποιητικού μέσω της ιντερφερόνης είναι περιορισμένη λόγω γενετικών «ελαττώματων» ή λόγω αντισώματων που προσβάλλουν και αδρανοποιούν την ίδια την ιντερφερόνη. Οι ιντερφερόνες τύπου I παράγονται από κάθε κύτταρο του σώματος και είναι βασικά συστατικά της αρχικής ανταπόκρισης έναντι των ιών. Ξεκινούν μια άμεση, έντονη τοπική απόκριση όταν ένας ιός εισβάλλει σε ένα κύτταρο, προκαλώντας την παραγωγή άλλων πρωτεϊνών που επιτίθενται στον ιό και κινητοποιούν το ανοσοποιητικό καλώντας τα κύτταρα του ανοσοποιητικού ενώ «προειδοποιούν» τα μη μολυσμένα γειτονικά κύτταρα ώστε να προετοιμάσουν τη δική τους άμυνα. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν αυτά τα δεδομένα.

Οι ερευνητές εξέτασαν δείγματα αίματος από 987 ασθενείς με σοβαρή νόσο από όλο τον κόσμο. Σε 10.2% των ασθενών, οι ερευνητές εντόπισαν αντισώματα που προσβάλλουν και εξουδετερώνουν την ιντερφερόνη τύπου I. Μια υποομάδα των προσβεβλημένων ασθενών είχε εξαιρετικά χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα αυτής της ιντερφερόνης στο αίμα. Οι μελέτες επιβεβαίωσαν ότι τα αντισώματα αδρανοποιούσαν την ιντερφερόνη και τα κύτταρα που εκτέθηκαν στο πλάσμα των ασθενών αυτών απέτυχαν να αποτρέψουν την εισβολή του SARS-CoV-2. Αντίθετα, κανένα από τα 663 άτομα σε μια ομάδα ελέγχου με ήπια ή ασυμπτωματική λοίμωξη SARS-CoV-2 δεν είχε αυτά τα επιβλαβή αντισώματα. Τα αντισώματα ήταν επίσης σπάνια στον γενικό πληθυσμό, και βρέθηκαν μόνο σε 0.33% των περισσότερων από 1200 υγιών ατόμων που εξετάστηκαν. Αυτό σημαίνει ότι τουλάχιστον 10% των ασθενών με σοβαρή COVID-19 συμβαίνει μια αυτοάνοση επίθεση κατά του ίδιου του ανοσοποιητικού συστήματος. Η υπεροχή των ανδρών ασθενών ήταν επίσης μια έκπληξη, επειδή οι γυναίκες έχουν υψηλότερα ποσοστά αυτοάνοσων ασθενειών. Η υπόθεση των ερευνητών είναι ότι πρόκειται για ένα υπολειπόμενο χαρακτηριστικό που συνδέεται με το χρωμόσωμα X: οι γυναίκες με δύο χρωμοσώματα X προστατεύονται, και οι άνδρες, που έχουν ένα, δεν προστατεύονται. Υποστηρίζοντας αυτήν την υπόθεση, μια γυναίκα με μια σπάνια κατάσταση όπου το ένα X χρωμόσωμα αδρανοποιείται ήταν μεταξύ των σοβαρά ασθενών με αυτοαντισώματα. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί επίσης να βοηθήσουν στην εξήγηση της αυξημένης ευπάθειας των ηλικιωμένων ατόμων σε σοβαρή COVID-19, καθώς οι μισοί από τους ασθενείς με αυτοαντισώματα ήταν ηλικίας άνω των 65 ετών. Μερικοί ερευνητές προειδοποιούν ότι τα αντισώματα που εξουδετερώνουν την ιντερφερόνη θα μπορούσαν να είναι συνέπεια και όχι αιτία της σοβαρής COVID-19, καθώς είναι πιθανό να αναπτυχθούν κατά τη διάρκεια της νόσου. Αυτό θα εξηγούσε γιατί οι ασθενείς δεν είχαν αντιμετωπίσει απειλητικές για τη ζωή ιογενείς λοιμώξεις πριν. Όμως, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι υπάρχει ισχυρή περίπτωση αιτιότητας: προϋπάρχοντα

δείγματα αίματος από ασθενείς έδειξαν ότι είχαν τα αντισώματα στο αίμα τους προτού προσβληθούν από το SARS-CoV-2, ενώ, ως απάντηση στη μόλυνση, είναι απίθανο το ανοσοποιητικό σώμα να μπορεί γρήγορα να δημιουργήσει τα υψηλά επίπεδα αντισωμάτων κατά της ιντερφερόνης.

Στη δεύτερη εργασία οι ερευνητές βρήκαν γενετικά «ελαττώματα» σε ασθενείς που οδήγησαν στο ίδιο τελικό αποτέλεσμα: μια εξαιρετικά ανεπαρκή απόκριση μέσω της ιντερφερόνης στη μόλυνση από SARS-CoV-2. Η ερευνητική ομάδα αλληλούχησε το DNA από 659 ασθενείς με σοβαρή COVID-19 και από 534 μάρτυρες με ήπια ή ασυμπτωματική νόσο. Εξετάστηκαν 13 γονίδια, που επιλέχθηκαν επειδή οι μεταλλάξεις τους επηρεάζουν την παραγωγή ή τη χρήση ιντερφερόνης τύπου I. Μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά σχετίζονται με απειλητικές για την ζωή λοιμώξεις από τον ιό της γρίπης ή άλλες ιογενείς ασθένειες. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι 3.5% των ασθενών με σοβαρή νόσο είχαν σπάνιες μεταλλάξεις σε οκτώ από αυτά τα γονίδια. Σε ασθενείς για τους οποίους ήταν διαθέσιμα και δείγματα αίματος, τα επίπεδα ιντερφερόνης ήταν εξαφανισμένα ή σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Αντίθετα, κανένα άτομο της ομάδας ελέγχου δεν έφερε καμία από τις μεταλλάξεις. Αυτή είναι η πρώτη εργασία που αποδεικνύει αδιαμφισβήτητα την παρουσία μεταλλάξεων που σχετίζονται με σοβαρή COVID-19, αλλά είναι πιθανώς η κορυφή του παγόβουνου, καθώς πολλές άλλες καταστροφικές μεταλλάξεις, που σχετίζονται με την ιντερφερόνη ή όχι, μπορεί να επηρεάσουν την εκδήλωση σοβαρής COVID-19. Κανένας από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα κατά της ιντερφερόνης ή είχαν τις μεταλλάξεις δεν είχε ιστορικό απειλητικών για τη ζωή ιογενών ασθενειών που απαιτούν νοσηλεία, γεγονός που υποδηλώνει ότι πιθανά οι ιντερφερόνες τύπου I είναι κρίσιμες για την προστασία από τον SARS-CoV-2.

Τα δεδομένα αυτά εξηγούν σχεδόν το 14% των σοβαρών περιπτώσεων COVID-19 και τονίζουν τον κρίσιμο ρόλο των ιντερφερόνων τύπου I στη μόλυνση από SARS-CoV-2 και την ανάπτυξη δυνητικά θανατηφόρου COVID-19. Ένα άλλο σημαντικό εύρημα, ήταν ότι το 94% των ασθενών με αντισώματα που προσβάλλουν και αδρανοποιούν την ιντερφερόνη ήταν άνδρες, και σε σημαντικό βαθμό μπορεί να εξηγήσει γιατί οι άνδρες αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής νόσου. Οι μελέτες αυτές έχουν άμεσες πρακτικές επιπτώσεις. Είναι σημαντικό να δοκιμαστούν θεραπείες που στοχεύουν στην ενίσχυση των απαντήσεων μέσω ιντερφερόνης τύπου I. Δεκάδες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές αναπτύσσονται τώρα ιντερφερόνες κατά του SARS-CoV-2. Η μία από αυτές ανέφερε πολλά υποσχόμενα ευρήματα σε μια μικρή ομάδα νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19. Όμως οι συνθετικές ιντερφερόνες δεν θα βοηθήσουν τους ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις που εμποδίζουν την δράση των ιντερφερόνων ή εκείνους με αντισώματα που τις εξουδετερώνουν. Γεγονός είναι ότι δεδομένων των εκατομμυρίων περιπτώσεων COVID-19 παγκοσμίως, το 10% είναι τόσο υψηλό ποσοστό που οι επιπτώσεις είναι πολύ σημαντικές, οπότε η δημιουργία τεστ αντισωμάτων που θα τα ανιχνεύει έχει ιδιαίτερη σημασία.