

## Μοριακή πρόβλεψη της βαρύτητας της COVID-19: μπορεί να είναι εφικτή;

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν αξιόπιστες μέθοδοι που να μπορούν να προβλέψουν ποια θα είναι η βαρύτητα της νόσου από τον SARS-CoV-2. Θα αποτελούσε πολύτιμη βοήθεια μια απλή εξέταση αίματος που θα μπορούσε να προβλέψει σχετικά νωρίς ποιοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν σοβαρή και απειλητική για τη ζωή νόσο COVID-19 και ποιοι είναι πιθανότερο να αναρρώσουν χωρίς να χρειαστούν ιδιαίτερη ιατρική φροντίδα. Ενώ έχουμε μάθει αρκετά για τα κλινικά συμπτώματα της νόσου COVID-19 και την εξάπλωση της ασθένειας σε όλο τον κόσμο, πολύ λιγότερα είναι γνωστά για τα υποκείμενα μοριακά χαρακτηριστικά της πάθησης. Παραμένει επίσης μυστηριώδες τι είναι αυτό που διαφέρει μεταξύ του 80% των συμπτωματικών ασθενών που αναρρώνουν με ελάχιστη έως καθόλου ανάγκη για ειδική ιατρική περίθαλψη από το υπόλοιπο 20%, που εμφανίζουν πιο σοβαρή νόσο, που μπορεί να περιλαμβάνει σοβαρή αναπνευστικής δυσχέρεια που απαιτεί συμπληρωματικό οξυγόνο ή ακόμη και διασωλήνωση

Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο περιοδικό Cell, ερευνητές από την Κίνα δείχνουν ότι μια τέτοια προσέγγιση θα μπορούσε να είναι εφικτή. Ο Αναπληρωτής Καθηγητής **Ευστάθιος Καστρίτης** και ο **Θάνος Δημόπουλος** (Καθηγητής Θεραπευτικής και Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνόψισαν τα ευρήματα αυτής της μελέτης. Σε αυτήν τη μελέτη, οι ερευνητές πήραν δείγματα αίματος από ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νόσο COVID-19 και τα ανέλυσαν για σχεδόν 2.000 πρωτεΐνες και μεταβολίτες. Οι λεπτομερείς αναλύσεις τους έδειξαν εκατοντάδες μοριακές αλλαγές στο αίμα που διαφοροποίησαν τους ασθενείς με που είχαν εμφανίσει ηπιότερα συμπτώματα COVID-19 από του ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρή νόσο COVID-19. Επιπλέον, όπως αναφέρουν, μπόρεσαν να αναπτύξουν το κατάλληλο λογισμικό ώστε ο υπολογιστής με βάση τα επίπεδα των πιο σημαντικών, όσον αφορά την προβλεπτική ικανότητα, πρωτεϊνών να μπορεί να προβλέψει τη σοβαρότητα της νόσου με υψηλό βαθμό ακρίβειας.

Πιο αναλυτικά, οι ερευνητές ανέλυσαν εκατοντάδες μοριακές αλλαγές στα δείγματα αίματος που συλλέχθηκαν από 53 υγιή άτομα και 46 άτομα με COVID-19, συμπεριλαμβανομένων 21 ασθενών με σοβαρή νόσο που αφορούσε σε σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια. Οι ερευνητές εντόπισαν και μέτρησαν τα επίπεδα 894 πρωτεϊνών και 941 μεταβολιτών. Περισσότερες από 470 πρωτεΐνες και μεταβολίτες διέφεραν μεταξύ των ασθενών με COVID-19 σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους. Από αυτές τις πρωτεΐνες και τους μεταβολίτες, τα επίπεδα περίπου 300 συσχετίστηκαν με τη σοβαρότητα της νόσου. **Περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε ότι η πλειονότητα των πρωτεϊνών και των μεταβολιτών που φαίνεται να διαφέρουν σχετίζονται με την καταστολή ή την απορρύθμιση μιας από τρεις βιολογικές διεργασίες. Οι δύο από αυτές τις διαδικασίες σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένης της πρώιμης ανοσολογικής απόκρισης και της λειτουργίας συγκεκριμένων κυττάρων του ανοσοποιητικού που ονομάζονται μακροφάγα. Τα τελευταία φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην υπερβολική ανοσολογική απόκριση που προηγείται της επιδείνωσης της νόσου. Η τρίτη βιολογική διεργασία αφορά τη λειτουργία των αιμοπεταλίων. Οι διαταραχές των αιμοπεταλίων φαίνεται επίσης να παίζουν σημαντικό ρόλο σε ορισμένες από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της νόσου COVID-19. Τέτοια βιολογικά δεδομένα μπορεί να φανούν επίσης χρήσιμα για την εισαγωγή δυνητικά νέων και αποτελεσματικών τρόπων αντιμετώπισης των επιπλοκών της COVID-19.**

Στη συνέχεια, οι ερευνητές στράφηκαν στη «μηχανική μάθηση» (machine learning) για να διερευνήσουν την δυνατότητα τέτοιες μοριακές αλλαγές να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη της εμφάνισης ήπιας ή σοβαρής νόσου COVID-19. Η μηχανική μάθηση διερευνά τη μελέτη και την κατασκευή αλγορίθμων που μπορούν να «μαθαίνουν» από τα δεδομένα και να κάνουν προβλέψεις σχετικά με αυτά. Περιλαμβάνει τη χρήση υπολογιστών για να διακρίνει μοτίβα ή «μοριακές υπογραφές», σε μεγάλα σύνολα δεδομένων που δεν θα μπορούσε να διακρίνει εύκολα ένας άνθρωπος. Έτσι, στην συγκεκριμένη μελέτη, το ερώτημα ήταν αν ο υπολογιστής θα μπορούσε να «μάθει» να διακρίνει τη διαφορά μεταξύ ήπιας και σοβαρής νόσου COVID-19 με βάση μόνο τα μοριακά δεδομένα. Οι αναλύσεις τους έδειξαν ότι ένας υπολογιστής, μόλις «εκπαιδευτεί», μπορεί να διαφοροποιήσει την ήπια από την σοβαρή νόσο COVID-19 με βάση τα επίπεδα μόνο 22 πρωτεϊνών και 7 μεταβολιτών. Το μοντέλο που ανέπτυξαν ταξινόμησε σωστά τους ασθενείς με ακρίβεια περίπου 94 τοις εκατό. Σε περαιτέρω προοπτικές δοκιμές επικύρωσης, οι ερευνητές επιβεβαίωσαν ότι αυτό το μοντέλο διάκρινε με ακρίβεια την ήπια έναντι της σοβαρής COVID-19 στις περισσότερες περιπτώσεις.

Παρόλο που αυτά τα ευρήματα είναι σίγουρα ενθαρρυντικά, θα πρέπει να γίνει πολύ περισσότερη έρευνα. Είναι σημαντικό να μελετηθούν αυτές οι μοριακές υπογραφές και σε περισσότερους ασθενείς και να επικυρωθούν περαιτέρω τα αποτελέσματα. Είναι επίσης σημαντικό να διευκρινιστεί πόσο νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου προκύπτουν τέτοιες μοριακές υπογραφές, ώστε να μπορεί να γίνει αρκετά πρώιμα και έγκαιρα η διάκριση των ασθενών που κινδυνεύουν να εμφανίσουν σοβαρή COVID-19.