

## **Διαταραχές πηκτικότητας σχετικές με αδενοϊκούς φορείς**

Με την ευρεία χρήση εμβολίων με φορέα αδενοϊό κατά του SARS-CoV-2 όπως είναι τα εμβόλια του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης-Astra Zeneca και το εμβόλιο της Johnson & Johnson/Janssen παρουσιάστηκε η εξαιρετικά μικρή πιθανότητα σοβαρών θρομβωτικών επεισοδίων με ανοσολογικό υπόβαθρο. Μία από τις υποθέσεις που εξετάζεται για αυτά τα επεισόδια είναι ο μηχανισμός της παρενέργειας να είναι κοινός μεταξύ των εμβολίων που βασίζονται σε αδενοϊκό φορέα. Υπάρχουν στοιχεία που μπορούν να στηρίξουν αυτήν την υπόθεση; Οι Καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Γκίκας Μαγιορκίνης** (Επίκουρος Καθηγητής) **Θάνος Δημόπουλος** (Καθηγητής και Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα σχετικά δεδομένα.

Η αλληλεπίδραση των αδενοϊών με παράγοντες πήξης έχει παρατηρηθεί και στο παρελθόν. Για παράδειγμα στους αδενοϊούς 5 και 31 οι παράγοντες πήξης IX και X χρειάζονται για την αποτελεσματική μόλυνση των κυττάρων, δραστηριότητα που μεσολαβείται από την θειϊκή ηπαράνη. Οι αδενοϊκοί φορείς έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως εδώ και τουλάχιστον 15 χρόνια σε μελέτες γονιδιακής θεραπείας όπου φαινόμενα ήπιας θρομβοκυτταροπενίας είχαν αναφερθεί. Ένα βασικό πρόβλημα από την ενδοφλέβια έγχυση του αδενοϊού 5 ήταν η δέσμευσή του στα κυκλοφορούντα αιμοπετάλια που προκαλούσε ενεργοποίηση/συγκόλλησή τους και στη συνέχεια παγίδευση στα κολποειδή του ήπατος. Στον μηχανισμό πιθανώς συμμετέχει και το γεγονός ότι ο υποδοχέας Coxsakie Αδενοϊού που χρησιμοποιείται από πολλούς αδενοϊούς έχει εντοπισθεί σε κυκλοφορούντα αιμοπετάλια. Επίσης, κρίσιμο στοιχείο στο μηχανισμό φαίνεται ότι παίζει και ο παράγοντας Von Willebrand. Σε μελέτες που έχουν γίνει σε πρωτεύοντα από το 2001 έδειξαν ότι η ενδοφλέβια έγχυση αδενοϊών προκαλούσε θρομβοκυτταροπενία σε συνδυασμό με βιοχημικές ενδείξεις διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, ενώ σε ανθρώπινες κλινικές μελέτες οι θρομβοπενίες ήταν παροδικές και χωρίς σημεία διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Αξίζει να σημειωθεί ωστόσο ότι ο ίος δεν είναι παθογόνο που μεταδίδεται μέσω του αίματος και συνεπώς αυτοί οι μηχανισμοί δεν παρατηρούνται ως αποτέλεσμα φυσικής νόσησης, τουλάχιστον όχι συχνά. Επίσης πρέπει να ξεκαθαρισθεί ότι η χρήση των εμβολίων δεν γίνεται ενδοφλέβια και οι αδενοϊοί του εμβολίου δεν πολλαπλασιάζονται ώστε να εισέλθουν στην κυκλοφορία συνεπώς δεν η συμβολή ενός τέτοιου μηχανισμού στην πρόκληση των θρομβωτικών επεισοδίων τίθεται υπό αμφισβήτηση. Για αυτό έχει σημασία να ρίξουμε και μία ματιά σε προηγούμενες μελέτες εμβολίων με τους αδενοϊκούς φορείς. Διαταραχές πήξης είχαν παρατηρηθεί στην κλινική μελέτη φάσης 3 του αδενοϊκού εμβολίου του Ebola σε 3 εθελοντές χωρίς συμπτώματα. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε παράταση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) η οποία σχετίσθηκε με την παραγωγή αντι-φωσφολιπικών αντισωμάτων.

Η πιθανή σχέση του αδενοϊκού φορέα με αλλοίωση των μηχανισμών πήξης έχει φανεί και στο παρελθόν, ωστόσο παρόμοια συμβάτα σοβαρών θρομβωτικών επεισοδίων με ανοσολογικό προφίλ δεν έχουν παρατηρηθεί στο παρελθόν παρά την ευρεία χρήση των φορέων σε γονιδιακές θεραπείες και παρασκευή εμβολίων. Με δεδόμενη την αλληλεπίδραση των αδενοϊκών φορέων με μηχανισμούς πήξης απαιτείται περαιτέρω μελέτη των πιθανών σχέσεων των αδενοϊκών φορέων με τα σπάνια σοβαρά θρομβωτικά επεισόδια. Είναι πιθανόν να πρόκειται για προδιάθεση σε ένα εξαιρετικά μικρό ποσοστό του

πληθυσμού, η οποία έγινε εμφανής τώρα λόγω της ευρύτατης χρήσης των φορέων αυτών σε τόσο μικρό χρονικό διάστημα. Ενδεικτικό είναι ότι μέχρι και τις 5 Απριλίου, οι αναφορές πιθανών παρενεργειών στο Ηνωμένο Βασίλειο δείχνουν ότι έχει παρουσιαστεί μόνο 1 πιθανό θρομβωτικό επεισόδιο σε εμβολιασμό δεύτερης δόσης. Σε κάθε περίπτωση η ωφέλεια του εμβολιασμού σε σχέση με τον πιθανό κίνδυνο για τις ηλικίες μεγαλύτερες των 30 φαίνεται ότι είναι μεγάλη, ενώ η διαλεύκανση της προδιάθεσης για αυτά τα επεισόδια θα βελτιώσει το προφίλ ασφάλειας των εμβολίων με αδενοϊούς.