

Μηχανισμοί βλάβης στην σοβαρή COVID-19 που οδηγεί σε θάνατο και σε μακροχρόνιες επιπλοκές

Περισσότεροι από 3 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο, έχουν χάσει τη ζωή τους από την COVID-19 και τις σοβαρές επιπλοκές της. Αν και έχει σημειωθεί απίστευτη πρόοδος μέσα σε μόλις ένα χρόνο που οδήγησαν στην ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων, διαγνωστικών εξετάσεων και θεραπειών, υπάρχουν ακόμα πολλά που δεν γνωρίζουμε για τις συνέπειες της COVID-19 στους πνεύμονες και σε άλλα όργανα του σώματος, που οδηγούν τελικά σε θανατηφόρα αποτελέσματα. 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.

Δύο πρόσφατες μελέτες στο περιοδικό Nature παρέχουν μερικές από τις πιο λεπτομερείς αναλύσεις σχετικά με τις επιπτώσεις του SARS-CoV-2 στο ανθρώπινο σώμα. Η έρευνα δείχνει ότι σε άτομα με προχωρημένη λοίμωξη, ο SARS-CoV-2 οδηγεί συχνά σε μια καταστροφική σειρά εκδηλώσεων του ξενιστή (του ανθρώπινου οργανισμού) στους πνεύμονες, πριν από το θάνατο. Αυτές περιλαμβάνουν τη φλεγμονή που διαφεύγει από τον έλεγχο του ανοσοποιητικού και των μηχανισμών του και την ανεξέλεγκτη καταστροφή των ιστών στους πνεύμονες που δεν μπορεί να αποκατασταθεί.

Και οι δύο μελέτες υποστηρίχθηκαν από το Εθνικό Ίδρυμα Υγείας των ΗΠΑ (NIH). Δύο διαφορετικές ομάδες ανέλυσαν δείγματα ιστών από ασθενείς με COVID-19 λίγο μετά το θάνατό τους. Η πρώτη ομάδα δημιούργησε ένα πρόγραμμα για την ταχεία συλλογή και την κατάψυξη δειγμάτων εντός ωρών από το θάνατο. Κατόπιν πραγματοποίησαν αλληλούχηση RNA σε επίπεδο μοναδιαίου κυττάρου σε περίπου 116.000 κύτταρα από τους πνεύμονες 19 ανδρών και γυναικών. Παρομοίως, η δεύτερη ομάδα δημιούργησε μια βιοτράπεζα που περιελάμβανε 420 συνολικά δείγματα από 11 συστήματα οργάνων, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για να δημιουργήσουν πολλαπλούς «άτλαντες» σε επίπεδο μοναδιαίου κυττάρου, από τον πνεύμονα, τα νεφρά, το ήπαρ και την καρδιά.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της πρώτης ομάδας οι πνεύμονες των ανθρώπων που πέθαναν από την COVID-19 ήταν γεμάτοι με ανοσοκύτταρα που ονομάζονται μακροφάγα. Ενώ τα μακροφάγα συνήθως βοηθούν στην καταπολέμηση ενός μολυσματικού ιού, φαινόταν σε αυτήν την περίπτωση να παράγουν έναν φαύλο κύκλο σοβαρής φλεγμονής που προκαλούσε περαιτέρω ζημιά στον πνευμονικό ιστό. Οι ερευνητές ανακάλυψαν επίσης ότι τα μακροφάγα παρήγαγαν υψηλά επίπεδα IL-1β, έναν τύπο μικρής φλεγμονώδους πρωτεΐνης που ονομάζεται κυτταροκίνη. Αυτό σημαίνει ότι φάρμακα για τη μείωση των επιδράσεων της IL-1β ενδέχεται να μπορούν να βοηθήσουν στον έλεγχο της φλεγμονής των πνευμόνων στους πιο σοβαρά ασθενείς.

Καθώς ένα άτομο αναρρώνει από μια τυπική αναπνευστική λοίμωξη, όπως η γρίπη, ο πνεύμονας επιδιορθώνει τις βλάβες. Όμως, στην σοβαρή COVID-19, και οι δύο μελέτες δείχνουν ότι αυτό δεν είναι πάντα δυνατό. Όχι μόνο ο SARS-CoV-2 καταστρέφει κύτταρα εντός των αερόσακων, που ονομάζονται κυψελίδες, τα οποία είναι απαραίτητα για την ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα, αλλά η ανεξέλεγκτη φλεγμονή επίσης εμποδίζει τα εναπομείναντα κύτταρα από το να αποκαταστήσουν τη βλάβη. Στην πραγματικότητα, τα «αναγεννητικά» κύτταρα των πνευμόνων φαίνεται να οδηγούνται σε

κατάσταση αδράνειας, αδυνατώντας να ολοκληρώσουν τα τελευταία βήματα που απαιτούνται για την αποκατάσταση του υγιούς κυψελιδικού ιστού.

Και στις δύο μελέτες, ο πνευμονικός ιστός περιείχε επίσης έναν ασυνήθιστα μεγάλο αριθμό κυττάρων που ονομάζονται ινοβλάστες. Φαίνεται μάλιστα ότι υπάρχει σε αυξημένους αριθμούς ένας συγκεκριμένος τύπος παθολογικού ινοβλαστη, ο οποίος πιθανώς οδηγεί την ταχεία δημιουργία πνευμονική ουλής (πνευμονική ίνωση) που παρατηρείται σε σοβαρή COVID-19. Τα ευρήματα από τις μελέτες δείχνουν συγκεκριμένες πρωτεΐνες ινοβλαστών που μπορούν να χρησιμεύσουν ως πιθανοί στόχοι φαρμάκων για την αναστολή αυτών των βλαβερών συνεπειών.

Οι ερευνητές περιγράφουν επίσης πώς επηρεάζει ο ιός άλλα όργανα. Μια σημαντική παρατήρηση ήταν ότι υπήρχαν ελάχιστα στοιχεία για άμεση λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 στο ήπαρ, στα νεφρά ή στον καρδιακό ιστό. Ωστόσο, μια λεπτομερέστερη εξέταση του καρδιακού ιστού αποκάλυψε εκτεταμένη βλάβη, τεκμηριώνοντας ότι πολλοί διαφορετικοί τύποι κυττάρων των στεφανιαίων αγγείων είχαν αλλάξει τα γενετικά τους προγράμματα. Απομένει να καθοριστεί αν αυτό συμβαίνει επειδή ο ιός είχε ήδη καθαριστεί από την καρδιά πριν από το θάνατο ή επειδή η καρδιακή βλάβη μπορεί να μην προκαλείται άμεσα από τον SARS-CoV-2 και μπορεί να προκληθεί από δευτερογενείς ανοσολογικές και / ή μεταβολικές διαταραχές.

Αυτές οι δύο μελέτες παρέχουν σαφέστερη εικόνα της παθολογίας στις πιο σοβαρές και θανατηφόρες περιπτώσεις COVID-19. Τα δεδομένα από αυτούς τους κυτταρικούς άτλαντες έχουν διατεθεί ελεύθερα για άλλους ερευνητές σε όλο τον κόσμο για διερεύνηση και ανάλυση. Η ελπίδα είναι ότι αυτή η τεράστια ποσότητα δεδομένων, μαζί με μελλοντικές αναλύσεις και μελέτες ανθρώπων που έχουν χάσει τη ζωή τους από αυτήν την πανδημία, θα βελτιώσουν την κατανόησή μας για μακροχρόνιες επιπλοκές σε ασθενείς που έχουν επιβιώσει από την COVID-19. Επίσης, θα χρησιμεύσουν ως ένας σημαντικός πόρος για την ανάπτυξη ελπιδοφόρων θεραπειών, με στόχο την πρόληψη μελλοντικών επιπλοκών και θανάτων λόγω της COVID-19.