

## **Πως οι μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 επηρεάζουν την μεταδοτικότητα του**

Μια ομάδα ερευνητών ανέλυσε πώς η μετάλλαξη D614G αλλάζει την πρωτεΐνη-ακίδα του SARS-CoV-2 και έδειξε γιατί οι παραλλαγές του ιού που έχουν αυτή την μετάλλαξη μπορούν να εξαπλωθούν πιο γρήγορα. Η μετάλλαξη D614G εμφανίζεται και στις παραλλαγές του ιού που αρχικά εμφανίστηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο, στη Νότια Αφρική και στη Βραζιλία. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Science. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ)(<https://mdimop.gr/covid19/>), συνοψίζουν τα δεδομένα αυτής της μελέτης.

Οι ερευνητές από τη Βοστώνη των ΗΠΑ, απεικόνισαν την πρωτεΐνη-ακίδα με ειδική τεχνική ηλεκτρονικής μικροσκοπίας (κρυο-ηλεκτρονικής μικροσκοπίας ή Cryo-EM), η οποία έχει δυνατότητα υψηλής ανάλυση έως το ατομικό επίπεδο. Διαπίστωσαν ότι η μετάλλαξη D614G (όπου αντικαθίσταται ένα αμινοξύ στην αλληλουχία των αμινοξέων της πρωτεΐνης-ακίδας), καθιστά την πρωτεΐνη-ακίδα πιο σταθερή σε σύγκριση με τον αρχικό ιό SARS-CoV-2. Ως αποτέλεσμα, περισσότερες λειτουργικές πρωτεΐνες-ακίδες είναι διαθέσιμες για να συνδεθούν με τους υποδοχείς ACE2, μέσω των οποίων εισέρχεται στα κύτταρα και συνεπώς καθιστά τον ιό πιο μολυσματικό.

Σύμφωνα με τους ερευνητές, στον αρχικό κορωνοϊό, οι πρωτεΐνες-ακίδες θα προσδεθούν στον υποδοχέα ACE2 και μετά θα αλλάξουν δραματικά το σχήμα τους, αναδιπλούμενες. Αυτό επιτρέπει στον ιό να συντηξει τη μεμβράνη του με τις μεμβράνες των κυττάρων του ξενιστή και να μπει μέσα στα κύτταρα. Ωστόσο, οι πρωτεΐνες μερικές φορές αλλάζουν πρόωρα το σχήμα τους και αναδιπλώνονται πριν ο ιός μπορέσει να συνδεθεί στα κύτταρα. Ενώ αυτό επιβραδύνει τον ιό στο να μολύνει τα κύτταρα, η αλλαγή του σχήματος έκανε επίσης πιο δύσκολο για το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίσει και να καταπολεμήσει το ιό. Επειδή η αρχική πρωτεΐνη-ακίδα θα διαχωριζόταν, δεν ήταν αρκετά ικανή να προκαλέσει μια ισχυρή ανοσολογική απόκριση με παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

Όταν η ερευνητική ομάδα απεικόνισε τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη-ακίδα, διαπίστωσαν ότι η μετάλλαξη D614G σταθεροποιεί την πρωτεΐνη εμποδίζοντας την πρόωρη αλλαγή του σχήματος της. Αν και η μετάλλαξη κάνει επίσης τις πρωτεΐνες-ακίδες να δεσμεύονται ασθενέστερα στον υποδοχέα ACE2, το γεγονός ότι οι πρωτεΐνες είναι πιο σταθερές καθιστά τον ιό γενικά πιο μολυσματικό. Σαν παράδειγμα, οι ερευνητές αναφέρουν ότι αν θεωρητικά ο αρχικός ιός έχει 100 πρωτεΐνες-ακίδες στην επιφάνεια του, λόγω της αστάθειας του σχήματος της, μπορεί να έχει μόλις 50 τοις εκατό από αυτές σε λειτουργική κατάσταση, δηλαδή με δυνατότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα. Στις παραλλαγές του ιού με την αλλαγή του αμινοξέος στην θέση 614, μπορεί να έχει π.χ. 90 τοις εκατό ακίδων που να είναι λειτουργικές, οπότε παρόλο που δεν δεσμεύεται τόσο ισχυρά, οι πιθανότητες μόλυνσης των κυττάρων είναι αυξημένες. Οι ερευνητές προτείνουν ότι τα επανασχεδιασμένα εμβόλια θα πρέπει να ενσωματώνουν τον κώδικα για αυτήν την μεταλλαγμένη πρωτεΐνη-ακίδα. Επίσης, το πιο σταθερό σχήμα της πρωτεΐνης-ακίδας θα πρέπει να κάνει οποιοδήποτε εμβόλιο με βάση την πρωτεΐνη αυτή πιο αποτελεσματικό στο να προκαλέσει την παραγωγή προστατευτικών εξουδετερωτικών αντισωμάτων.

## Η παγκόσμια επίπτωση της πανδημίας COVID-19 στην οξεία αντιμετώπιση του Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου

Στο περιοδικό *Neurology* (με συντελεστή απήχησης 8.8) δημοσιεύτηκε πρόσφατα μία διεθνής, πολυκεντρική μελέτη που ερευνήσε την παγκόσμια επίπτωση της πανδημίας COVID-19 στην οξεία αντιμετώπιση των Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων και ειδικότερα στη θεραπεία με ενδοφλέβια θρομβόλυση. Στην εκπόνηση της εργασίας αυτής συμμετείχε ως συ-συγγραφέας ο **Γεώργιος Τσιβγούλης, Καθηγητής Νευρολογίας του ΕΚΠΑ**. Τη δημοσίευση αυτή σχολιάζουν ο **Καθηγητής Γεώργιος Τσιβγούλης και η Νευρολόγος κα Λίνα Παλαιοδήμου**.

Η συγκεκριμένη δημοσίευση αφορά μία αναδρομική μελέτη παρατήρησης, για την οποία συγκεντρώθηκαν δεδομένα ασθενών με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) από 457 κέντρα αντιμετώπισης ΑΕΕ, τα οποία βρίσκονται σε 70 χώρες και στις 6 ηπείρους (Ευρώπη, Βόρεια και Νότια Αμερική, Αφρική, Ασία, Ωκεανία), μέσα από μία πολύ εκτεταμένη συνεργασία των ερευνητών σε παγκόσμιο επίπεδο. Σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή των εισαγωγών ασθενών με ΑΕΕ κατά τους 4 πρώτους μήνες της πανδημίας (Μάρτιο έως Ιούνιο 2020) και η σύγκρισή τους με τον αντίστοιχο αριθμό εισαγωγών τους 4 μήνες ακριβώς πριν από την πανδημία (Νοέμβριο 2019 έως Φεβρουάριο 2020), όπως επίσης και με την αντίστοιχη περίοδο του προηγούμενου έτους (Μάρτιο έως Ιούνιο 2019). Εκτός των αριθμών εισαγωγών, μελετήθηκαν επίσης οι περιπτώσεις χορήγησης ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, όπως και οι διακομιδές ασθενών σε εξειδικευμένα κέντρα αντιμετώπισης ΑΕΕ.

Έπειτα από στατιστική ανάλυση των δεδομένων, αποδείχθηκε μία σημαντική πτώση των εισαγωγών ασθενών τους 4 πρώτους μήνες της πανδημίας (N=80.974) σε σχέση με τους 4 μήνες ακριβώς πριν την πανδημία (μείωση κατά 11.5%), όπως επίσης και κατά τους 4 μήνες την ίδια περίοδο του προηγούμενου έτους (μείωση κατά 12.0%). Παρομοίως, καταγράφηκε στατιστικά σημαντική μείωση και στη χορήγηση της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης στις περιπτώσεις των ισχαιμικών ΑΕΕ κατά τη διάρκεια της πανδημίας (N=11.570) έναντι της περιόδου ακριβώς πριν την πανδημία (μείωση κατά 13.2%), αλλά και σε σύγκριση με την ίδια περίοδο του προηγούμενου έτους (μείωση κατά 10.6%). Οι διακομιδές ασθενών προς τα εξειδικευμένα κέντρα αντιμετώπισης ασθενών με ΑΕΕ με σκοπό να λάβουν ενδοφλέβια θρομβόλυση μειώθηκαν αναλόγως (μείωση κατά 11.9% σε σχέση με τους 4 μήνες ακριβώς πριν από την πανδημία και 14.4% σε σχέση με τους 4 μήνες κατά την ίδια περίοδο του προηγούμενου έτους) κατά την περίοδο της πανδημίας (N=1.178). Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η οξεία αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΕΕ δέχθηκε αδιαμφισβήτητο πλήγμα κατά την πανδημία COVID-19, όπως αυτό αντικατοπτρίζεται από την μείωση των εισαγωγών των ασθενών παγκοσμίως και τη μείωση των ασθενών με ισχαιμικό ΑΕΕ που έλαβαν επείγουσα θεραπεία επανααιμάτωσης με ενδοφλέβια θρομβόλυση.

Ως δευτερεύοντα ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης αναφέρονται επίσης ότι περίπου το 1.5% των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 (N= 119,967) εκδήλωσαν ΑΕΕ παγκοσμίως, ενώ το 3.3% των εισαγωγών ασθενών με ΑΕΕ (N=52.026) εμφάνισαν μόλυνση με τον ιό SARS-CoV-2 κατά την περίοδο της μελέτης.

Θα πρέπει να τονιστεί, ωστόσο, ότι τους μήνες Μάιο – Ιούνιο 2020 φάνηκε μία σχετική αύξηση του αριθμού εισαγωγών με ΑΕΕ της τάξης του 9.5%, σε σχέση με του πρώτους 2 μήνες της πανδημίας (Μάρτιος και Απρίλιος 2020). Η αύξηση αυτή εν μέρει οφείλεται στην επιτυχία της ενημέρωσης του κοινού ότι, παρά τα αυστηρά μέτρα απομόνωσης που η πανδημία έχει επιβάλλει και του πιθανού φόβου της μόλυνσης με τον ιό SARS-CoV-2, οι ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα συμβατά με ΑΕΕ θα πρέπει

να αναζητούν αμέσως ιατρική βοήθεια, καθώς είναι μία επείγουσα κατάσταση που επιδέχεται θεραπείας.