



κό, που βίωναν το πρώτο τους καταθλιπτικό επεισόδιο. Τα οικογενειακά δυναμικά έδειξαν ότι οι λιγότερες συγκρούσεις και η καλύτερη ποιότητα σχέσεων παραδόξως σχετιζόταν με υψηλότερο άγχος και συναισθήματα κατάθλιψης, υψηλότερα ποσοστά κατάθλιψης και δυσφορίας, και υψηλότερα ποσοστά αυτοκτονικών σκέψεων.

Τελικά, οι πνευματικές και θρησκευτικές προσκολλήσεις θα μπορούσαν να προστατεύσουν το άτομο από τις αναδυόμενες αυτοκτονικές σκέψεις. Καθώς η συσχέτιση δεν υπονοεί και αιτιότητα, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι θεωρίες συνωμοσίας θα μπορούσαν να είναι είτε η αιτία της κατάθλιψης, ή, αντίθετα, ένας μηχανισμός αντιμετώπισης της ανάπτυξης κατάθλιψης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι και στο οικογενειακό περιβάλλον η έκφραση θυμού φάνηκε να είναι προστατευτικός παράγοντας, η πιο πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι ότι η πίστη σε θεωρίες συνωμοσίας είναι ένας

μηχανισμός αντιμετώπισης και «προστασίας» κατά της εμφάνισης της κατάθλιψης.

Αυτές οι μελέτες ήταν από τις πρώτες που δημοσιεύθηκαν, πήγαν βαθύτερα όσον αφορά τη συλλογή δεδομένων και οδήγησαν ακόμη και στη δημιουργία ενός μοντέλου διακριτών σταδίων για την ανάπτυξη ψυχικών διαταραχών κατά τη διάρκεια του εγκλεισμού. Η ανάλυση των διεθνών δεδομένων θα δώσει πιθανότατα περαιτέρω πληροφορίες για τη συχνότητα των ψυχικών διαταραχών και των παγκόσμια κοινών αλλά και πολιτισμικά εξειδικευμένων μοντέλων και παραγόντων που αφορούν την ανάπτυξή τους. Κατά τη στιγμή που το άρθρο αυτό ήταν υπό δημοσίευση, συμμετείχαν περισσότερες από 40 χώρες που αντιπροσωπεύουν περισσότερα από τα δύο-τρίτα του πληθυσμού της γης και είχαν συγκεντρωθεί ήδη περισσότερες από 45.000 απαντήσεις.

REFERENCES

1. Fountoulakis KN, Fountoulakis NK, Koupidis SA, Prezerakos PE. Factors determining different death rates because of the COVID-19 outbreak among countries. *Journal of public health (Oxford, England)*. 2020.
2. Patsali ME, Mousa DV, Papadopoulou EVK, Papadopoulou KKK, Kaparounaki CK, Diakogiannis I, et al. University students' changes in mental health status and determinants of behavior during the COVID-19 lockdown in Greece. *Psychiatry Res*. 2020; 292: 113298.
3. Kaparounaki CK, Patsali ME, Mousa DV, Papadopoulou EVK, Papadopoulou KKK, Fountoulakis KN. University students' mental health amidst the COVID-19 quarantine in Greece. *Psychiatry Res*. 2020; 290: 113111.

Συγκριτική ανάλυση της κινητικής παραγωγής anti-Spike RBD IgGs και εξουδετερωτικών αντισωμάτων σε λήπτες του BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA εμβολίου σε σχέση με ασθενείς COVID-19

ΙΩΑΝΝΗΣ Π. ΤΡΟΥΓΚΑΚΟΣ, PHD¹, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΤΕΡΠΟΣ, MD², ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ-ΜΕΛΕΤΙΟΣ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ, MD²

¹Τμήμα Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, Τμήμα Βιολογίας, ΕΚΠΑ

²Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Comparative kinetics of SARS-CoV-2 anti-spike protein RBD IgGs and neutralizing antibodies in convalescent and naïve recipients of the BNT162b2 mRNA vaccine versus COVID-19 patients

Δημοσιεύτηκε στο περιοδικό: *BMC Medicine* 19, Article number: 208 (2021) doi : 10.1186/s12916-021-02090-6

Η νόσος COVID-19 η οποία σχετίζεται με μόλυνση από τον κορωνοϊό SARS-CoV-2 έχει προκαλέσει μέχρι τις αρχές Μαρτίου 2022, πάνω από 440 εκατομμύρια γνωστές μολύνσεις και σχεδόν 6 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως. Αν και η πλειονότητα των μολύνσεων αφορά σε σχετικά ήπια (ή καθόλου) συμπτώματα, κάποιοι φορείς, κυρίως προχωρημένης ηλικίας ή με υποκείμενα νοσήμα-

τα, θα αναπτύξουν βαριά νόσο COVID-19 λόγω (μεταξύ άλλων) οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS), η οποία μπορεί να προκαλέσει συστηματική κατάρρευση και τελικά θάνατο¹.

Δεδομένης της αυξημένης θνητότητας, η πανδημία COVID-19 προκάλεσε μια άμεση προηγούμενη κινητοποίηση της παγκόσμιας ερευνητικής κοινότητας η οποία

κατέστησε δυνατή τόσο την κατανόηση της μοριακής-κυτταρικής βιολογίας της ιϊκής λοίμωξης και παθολογίας όσο και της ανάπτυξης κάποιων υποσχόμενων θεραπευτικών προσεγγίσεων αλλά και προφυλακτικών εμβολίων²⁻⁵. Ειδικότερα, όσον αφορά στη διαδικασία μόλυνσης είναι πλέον γνωστό ότι ο ιός SARS-CoV-2 μολύνει τα ανθρώπινα κύτταρα μέσω πρόσδεσης της ιϊκής πρωτεΐνης ακίδας (spike) ►



protein) και ειδικότερα του ακραίου της τμήματος (receptor binding domain – RBD) σε μια επιφανειακή μεταλλοπρωτεΐση των ανθρωπίνων κυττάρων που ονομάζεται μετατρεπτικό ένζυμο-2 της αγγειοτενσίνης (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)⁶.

Στα πλαίσια της παρούσας μελέτης⁷ αναλύθηκε η ανάπτυξη χυμικής όσο και κυτταρικής ανοσίας μετά από εμβολιασμό με το BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA εμβόλιο σε σύγκριση και με ασθενείς COVID-19. Ειδικότερα μετρήθηκαν οι τίτλοι ολικών IgGs κατά της ακίδας-RBD (anti-S-RBD) και εξουδετερωτικών αντισωμάτων (NAbs) σε εμβολιασμένους δότες (n = 250) ένα μήνα μετά τη 2η δόση. Επίσης μετρήθηκαν οι τίτλοι αντισωμάτων και η παρουσία T κυττάρων ειδικών για την πρωτεΐνη ακίδα του ιού πέντε μήνες μετά τη 2η δόση (n=21), καθώς οι αντισωματικές απαντήσεις anti-S-RBD και NAbs σε ασθενείς COVID-19 με ήπια ή βαριά νόσο (n=60) ή μετά την ανάρρωση από COVID-19 (n=34).

Τα ευρήματά μας δεικνύουν ότι η 1η δόση του εμβολίου ενεργοποιεί ισχυρή και σύντομη ανοσο-απάντηση (anti-spike-RBD IgGs, NAbs) σε υγιείς λήπτες του εμβολίου που είχαν προηγουμένως μολυνθεί με τον κορωνοϊό, ενώ στους λήπτες που δεν είχαν εκτεθεί στον κορωνοϊό (προηγούμενη νόσηση) απαιτούνται και οι δύο δόσεις εμβολιασμού προκειμένου να αναπτυχθούν υψηλοί τίτλοι προστατευτικών αντισωμάτων. Επιπλέον αναλύσεις πέντε μήνες μετά τη 2η δόση έδειξαν τη διατήρηση υψηλών τίτλων anti-spike-RBD IgGs και NAbs αντισωμάτων καθώς και την παρουσία ειδικών κλώνων T κυττάρων (κυτταρική ανοσία) έναντι της πρωτεΐνης ακίδας σε εμβολιασμένα άτομα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα ποσοστό θετικών σε PCR για μόλυνση από SARS-CoV-2 δεν φαίνεται να είχαν αναπτύξει αντισωματικές απαντήσεις πιθανότατα λόγω ισχυρού εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος. Επίσης στα πλαίσια των ευρημάτων της παρούσας μελέτης προτάθηκε ότι η 2η δόση θα μπορούσε ενδεχομένως να χορηγηθεί σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 εβδομάδων χωρίς να μειωθεί η αποτελεσματικότητα.

Η συγκεκριμένη προσέγγιση επιβεβαιώ-

θηκε και από πρόσφατες μελέτες ερευνητών από το Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης, Ηνωμένο Βασίλειο⁸. Σε παράλληλες αναλύσεις (μη εμβολιασμένων) ασθενών με ήπια ή σοβαρή νόσο COVID-19 βρέθηκε ότι η νόσος προκαλεί μια πιο πρώιμη, σε σχέση με τον εμβολιασμό, χυμική ανοσολογική απάντηση η οποία είναι πιο έντονη σε ασθενείς με βαριά νόσο⁷. Οι τίτλοι αντισωμάτων διατηρούνται σε υψηλά επίπεδα και μετά την ανάρρωση από COVID-19. Τέλος βρέθηκε ότι η ενισχυτική 2η δόση του εμβολίου παράγει τίτλους αντισωμάτων σημαντικά πιο υψηλούς σε σχέση με αυτούς που βρέθηκαν σε νοσηλευόμενους ασθενείς COVID-19⁷.

Τα ευρήματά μας αυτά υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα των δύο δόσεων του mRNA εμβολίου BNT162b2 στην ανάπτυξη ικανοποιητικής και πιθανότατα μακροχρόνιας προστατευτικής ανοσίας έναντι της νόσου COVID-19.

Επιβεβαιώθηκαν δε περαιτέρω και σε αντίστοιχη πρόσφατη μελέτη μας, που αφορά σε μετρήσεις εννέα μήνες μετά την 2η δόση του εμβολίου⁹. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεικνύουν ότι η συμπτωματική νόσος COVID-19 προκαλεί μια ισχυρή κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που, όπως έδειξαν πρόσφατα και άλλες μελέτες^{10, 11}, πιθανότατα σχετίζεται με την ανάπτυξη παρατεταμένης φυσικής ανοσίας έναντι του ιού SARS-CoV-2.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, et al. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci.* 2021 Jan 12;28(1):9.
2. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature.* 2020a;580(7805):576–7.
3. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science.* 2020;370(6520):1110–5.
4. Tortorici MA, Beltramello M, Lempp FA, et al. Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms. *Science.*

2020. <https://doi.org/10.1126/science.abe3354>.

5. Wu Y, Wang F, Shen C, et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science.* 2020;368:1274–8.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;8674(20):30229–34. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
7. Trougakos IP, Terpos E, Zirou C, Sklirou AD, Apostolou F, Gumeni S, Charitaki I, Papanagnou ED, Bagratuni T, Liacos CI, Scorilas A, Korompoki E, Papassotiriou I, Kastritis E, Dimopoulos MA. Comparative kinetics of SARS-CoV-2 anti-spike protein RBD IgGs and neutralizing antibodies in convalescent and naive recipients of the BNT162b2 mRNA vaccine versus COVID-19 patients. *BMC Med.* 2021 Aug 23;19(1):208. doi: 10.1186/s12916-021-02090-6.
8. Payne RP, Longet S, Austin JA, Skelly DT, Dejnirattisai W, Adele S, Meardon N, Faustini S, Al-Taei S, Moore SC, Tipton T, Hering LM, Angyal A, Brown R, Nicols AR, Gillson N, Dobson SL, Amini A, Supasa P, Cross A, Bridges-Webb A, Reyes LS, Linder A, Sandhar G, Kilby JA, Tyerman JK, Altmann T, Hornsby H, Whitham R, Phillips E, Malone T, Hargreaves A, Shields A, Saei A, Foulkes S, Stafford L, Johnson S, Wootton DG, Conlon CP, Jeffery K, Matthews PC, Frater J, Deeks AS, Pollard AJ, Brown A, Rowland-Jones SL, Mongkolsapaya J, Barnes E, Hopkins S, Hall V, Dold C, Duncan CJA, Richter A, Carroll M, Screaton G, de Silva TI, Turtle L, Klenerman P, Dunachie S; PITCH Consortium. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. *Cell.* 2021 Nov 11;184(23):5699–5714.e11. doi: 10.1016/j.cell.2021.10.011.
9. Terpos E, Karalis V, Ntanasis-Stathopoulos I, Apostolou F, Gumeni S, Gavriatopoulou M, Papadopoulos D, Malandrakis P, Papanagnou ED, Ko-



rompoki E, Kastritis E, Papassotiriou I, Trougkos IP, Dimopoulos MA. Sustained but Declining Humoral Immunity Against SARS-CoV-2 at 9 Months Postvaccination With BNT162b2: A Prospective Evaluation in 309 Healthy Individuals. *Hemasphere*. 2021 Dec 17;6(1):e677. doi: 10.1097/HS9.0000000000000677.

10. Alejo JL, Mitchell J, Chang A, Chiang

TPY, Massie AB, Segev DL, Makary MA. Prevalence and Durability of SARS-CoV-2 Antibodies Among Unvaccinated US Adults by History of COVID-19. *JAMA*. 2022 Feb 3:e221393. doi: 10.1001/jama.2022.1393.

11. Marcotte H, Piralla A, Zuo F, Du L, Casaniti I, Wan H, Kumagai-Braesh M, Andr ell J, Percivalle E, Sammartino JC, Wang Y, Vlachiots S, Attevall J, Berga-

mi F, Ferrari A, Colaneri M, Vecchia M, Sambo M, Zuccaro V, Asperges E, Bruno R, Oggionni T, Meloni F, Abolhasani H, Bertoglio F, Schubert M, Calzolari L, Varani L, Hust M, Xue Y, Hammarstr m L, Baldanti F, Pan-Hammarstr m Q. Immunity to SARS-CoV-2 up to 15 months after infection. *iScience*. 2022 Feb 18;25(2):103743. doi: 10.1016/j.isci.2022.103743.

Ανοσοτροποποιητική αγωγή στην COVID-19 και μείωση του θρομβοεμβολικού κινδύνου: συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΣΑΓΡΗΣ¹, ΜΑΤΙΛΑΝΤΑ ΦΛΩΡΕΝΤΙΝ², ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΑΣΟΥΔΗΣ¹, ΕΛΕΝΗ ΚΟΡΟΜΠΟΚΗ^{3,4}, ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΓΑΤΣΕΛΗΣ¹, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ⁵, ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΗΛΙΩΝΗΣ², JAMES ΔΟΥΚΕΤΙΣ MD⁶, ALEX C SPYROPOULOS MD^{7,8,9}, ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ν. ΝΤΑΛΕΚΟΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΝΤΑΙΟΣ¹

¹Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο, Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

²Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

³Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

⁴Imperial College London, London, United Kingdom

⁵4η Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

⁶Department of Medicine, McMaster University, 1200 Main Street West, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada

⁷The Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell

⁸The Institute for Health Innovations and Outcomes Research - The Feinstein Institutes for Medical Research

⁹Anticoagulation and Clinical Thrombosis Services Northwell Health at Lenox Hill Hospital

Immunomodulation and Reduction of Thromboembolic Risk in Hospitalized COVID-19 Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials

Δημοσιεύτηκε στο περιοδικό: *Journal of Clinical Medicine*, Published: 18 November 2021 (J. Clin. Med. 2021, 10, 5366. <https://doi.org/10.3390/jcm10225366>)

Από την έναρξη της πανδημίας COVID-19, παρατηρήθηκε υψηλή επίπτωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ιδίως επεισοδίων φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), σε ασθενείς με σοβαρή και μέτριας βαρύτητας νόσο. Προηγηθείσες μετα-ανάλυσεις μελετών παρατήρησης ανέδειξαν ότι σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 οι οποίοι ελέγχθηκαν συστηματικά για την ανεύρεση ΦΘΕ, ο επιπολασμός της κυμαινόταν από 23,9% έως 40,3%.

Κατά τη διάρκεια της COVID-19 η υπερέκκριση προφλεγμονωδών κυτταρο-

κινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), η ιντερλευκίνη (IL) 1β και οι χημειοτακτικές κυτοκίνες [π.χ., η IL-8 και η χημειοελκυστική πρωτεΐνη μακροφάγου-1 (MCP-1)] οδηγούν σε μια διαρκή αύξηση των επιπέδων της IL-6.

Η εκσεσημασμένη απελευθέρωση της IL-6 σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και του ενδοθηλίου φαίνεται να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην έναρξη και διατήρηση ενός φαύλου κύκλου υπερφλεγμονής και υπερπηκτικότητας.

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν η δι-

ερεύνηση της πιθανής επίδρασης των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στην COVID-19, στον κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων.

Αναζητήσαμε στη διεθνή ιατρική βιβλιογραφία (PubMed και Scopus) μέχρι και τον Οκτώβριο του 2021 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες για την αντιμετώπιση της COVID-19 και γίνονταν συστηματική καταγραφή των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, των επεισοδίων ΦΘΕ, του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισο-