

Η ηπαρίνη μάλλον σταματά τον ιό SARS-CoV-2. Σε αυτό καταλήγουν ερευνητές μελετώντας τον μηχανισμό μόλυνσης από τον ιό. Ερευνητές στο Πανεπιστήμιο του Σέφιλντ έχουν αναπτύξει μια νέα δοκιμασία που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της προσκόλλησης των κυττάρων-ξενιστών και για τη δοκιμή πιθανών αναστολέων ιογενούς λοίμωξης. Χρησιμοποιώντας το κατάλληλο ερευνητικό Kit, η ομάδα μπόρεσε να αποδείξει τη δέσμευση του σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου κορωνοϊού 2 (SARS-CoV-2) ακίδων πρωτεΐνης σε ανθρώπινα κύτταρα που εκφράζουν το ένζυμο μετατροπής της αγγιοτενσίνης 2 (ACE2). Η πρωτεΐνη-ακίδα είναι η κύρια δομή που χρησιμοποιεί το SARS-CoV-2 για να δεσμευτεί σε υποδοχείς ACE2 που εκφράζονται σε κύτταρα-στόχους, πριν τα μολύνει και



ενδεχομένως προκαλέσει νόσο κορωνοϊού 2019 (COVID-19). Οι ερευνητές διαπίστωσαν επίσης ότι η επώαση των κυττάρων με μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη σταμάτησε τη σύνδεση της πρωτεΐνης ακίδων σε αυτά. Κατά τη σύνδεση με το ACE2, η ακίδα-πρωτεΐνη υφίσταται πρωτεολυτική διάσπαση κυττάρων-ξενιστών σε δύο υπομονάδες: S1, η οποία περιέχει την περιοχή δέσμευσης υποδοχέα (RBD) και S2, η οποία καθιστά δυνατή τη σύντηξη με τη μεμβράνη κυττάρου-ξενιστή και την είσοδο ιού. «Μια πρωτεάση σερίνης κυτταρικής επιφάνειας-ξενιστή, TMPRSS2 [διαμεμβρανική σερίνη πρωτεϊνάση 2] πιστεύεται επίσης ότι εμπλέκεται στην ιική είσοδο και προτείνεται να διασπάσει τα S1 και S2, οδηγώντας σε ενεργοποίηση του μηχανήματος σύντηξης». Για να διερευνήσει τη δέσμευση SARS-CoV-2 στα κύτταρα-ξενιστές, η ομάδα ανέπτυξε μια νέα ανάλυση χρησιμοποιώντας τη μεταβατική κυτταρική σειρά καρκινώματος ουροδόχου κύστης RT4, η οποία εκφράζει τόσο το ACE2 όσο και το TMPRSS2. Ανακάλυψαν ότι μια ανασυνδυασμένη μορφή της πρωτεΐνης ιού αιχμής που περιέχει τόσο το S1 όσο και το S2 (S1S2), αλλά όχι μόνο το S1 πεδίο, συνδέεται ισχυρά με τα κύτταρα RT4 με τρόπο που εξαρτάται από τη θερμοκρασία. Η δεσμευτική δραστηριότητα αυξήθηκε απότομα στους 37°C, υποδηλώνοντας ότι πιθανότατα θα εμπλακεί η πρωτεολυτική διάσπαση. Δεδομένου ότι η νέα ανάλυση φαίνεται ήδη να μιμείται ορισμένα χαρακτηριστικά της λοίμωξης SARS-CoV-2, οι ερευνητές τη χρησιμοποίησαν για να ελέγξουν τα αποτελέσματα επώασης κυττάρων RT4 με ηπαρίνη στους 37°C. Η ομάδα αναφέρει ότι η μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (UFH) ανέστειλε πλήρως τη σύνδεση του S1-S2 με τα κύτταρα RT4. Η θεραπεία των κυττάρων με δύο χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνες (LMWHs) που βρίσκονται ήδη σε κλινική χρήση ανέστειλε επίσης τη σύνδεση, αλλά μόνο εν μέρει και όχι τόσο έντονα. «Αυτό υποδηλώνει ότι η ηπαρίνη, ιδιαίτερα οι μη κλασματοποιημένες μορφές, θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι μειώνει τις κλινικές εκδηλώσεις της COVID-19 αναστέλλοντας τη συνεχιζόμενη ιογενή λοίμωξη».

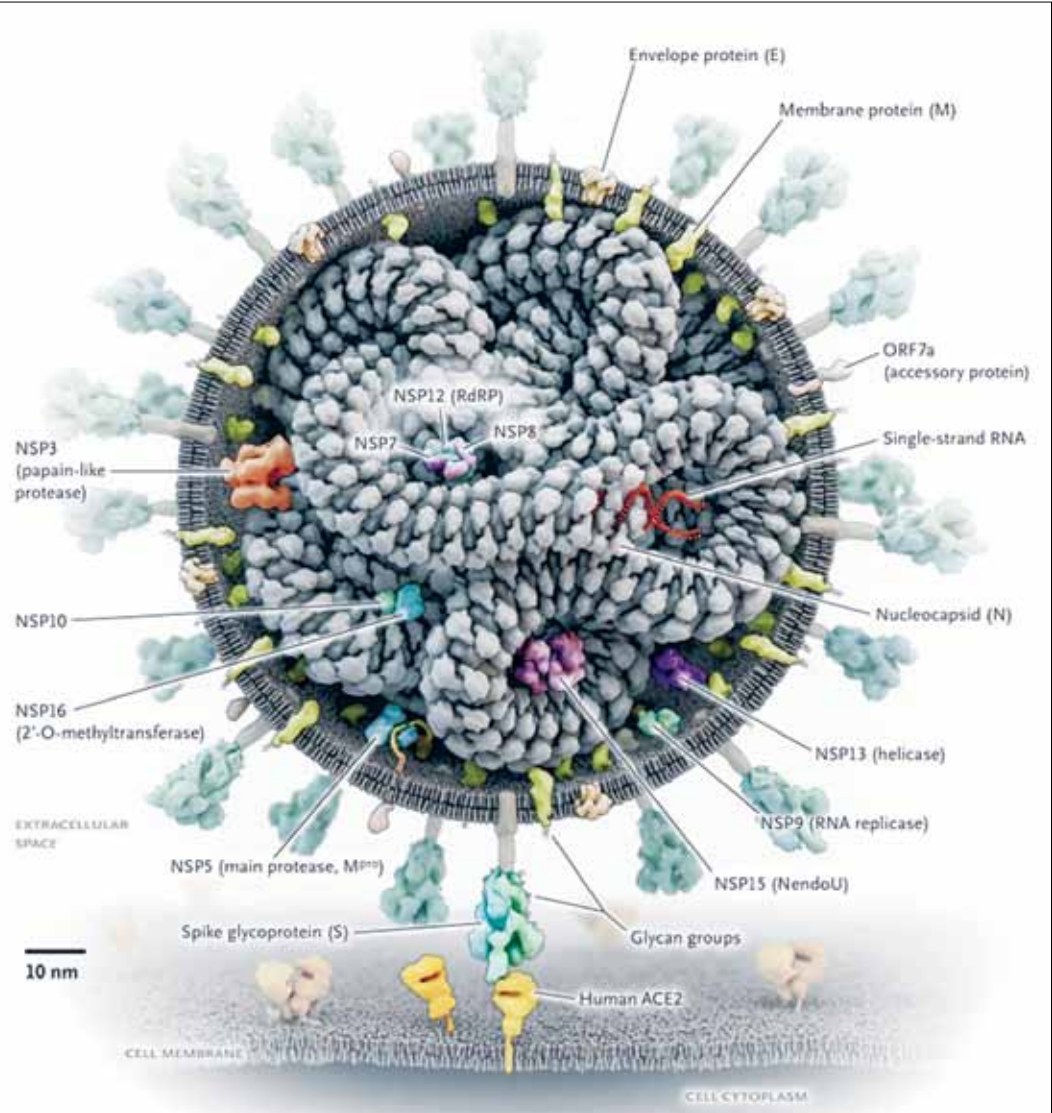
Journal reference:
* Monk P, et al. Unfractionated heparin potently inhibits the binding of SARS-CoV-2 spike protein to a human cell line. bioRxiv 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.107870>.

Φάρμακο για την υπέρταση κατά της φλεγμονής από SARS-CoV-2

Οι ερευνητές στο Κέντρο Ludwig στο Κέντρο Καρκίνου Johns Hopkins Kimmel αναφέρουν ότι έχουν εντοπίσει μια φαρμακευτική αγωγή που θα μπορούσε - εάν δοθεί αρκετά νωρίς - να μειώσει ενδεχομένως τον κίνδυνο θανάτου από την πιο σοβαρή επιπλοκή της νόσου του Coronavirus 2019 (COVID-19), επίσης γνωστή ως λοίμωξη SARS-CoV-2. Prazosin: Ο εγκεκριμένος από τη Διοίκηση Τροφίμων και Φαρμάκων άλλα αποκλεισμένη να χαλαρώνει τα αιμοφόρα αγγεία μπορεί συγκεκριμένα να στοχεύσει μια ακραία φλεγμονώδη διαδικασία που συχνά αναφέρεται ως σύνδρομο κυτταροκίνης (CSS), που επηρεάζει δυσανάλογα τους ηλικιωμένους με υποκείμενες καταστάσεις υγείας και σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και τον αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε λοίμωξη COVID-19. Η χρήση της προληπτικά για την αντι-

Χάπι για την υπέρταση και ηπαρίνη κατά COVID-19

■ Θετική η μελέτη της ρεμτεσιβίρης με την Ελλάδα και το αντιικό χάπι των ΗΠΑ-Τι δείχνουν οι πολυκεντρικές μελέτες με φάρμακα Combo για θεραπεία του κορωνοϊού



μετώπιση της υπερφλεγμονής που σχετίζεται με την COVID-19 των πνευμόνων και άλλων οργάνων έχει τη δυνατότητα να μειώσει τους θανάτους στους πιο ευάλωτους πληθυσμούς, λένε. Σε μια έκθεση των ευρημάτων τους που δημοσιεύτηκε στις 30 Απριλίου στο "Journal of Clinical Investigation", οι ερευνητές προειδοποιούν ότι, παρόλο που πιστεύουν ότι εάν δοθεί αρκετά νωρίς μετά την έκθεση στον ιό το φάρμακο θα μπορούσε να αποτρέψει μερικούς θανάτους, δε θα λειτουργούσε σε ασθενείς με προχωρημένα στάδια της νόσου. Υπογραμμίζουν επίσης ότι απαιτούνται ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για αυτήν τη νέα χρήση πραζοσίνης προτού προταθεί με ασφάλεια. Οι ερευνητές ανέφεραν την ελπίδα να διεγείρουν ταχείες προσπάθειες για τη διεξαγωγή τέτοιων δοκιμών. Η έρευνα για τα βλαστοκύτταρα και την αναγεννητική ιατρική είναι ένας σημαντικός τομέας της κλινικής έρευνας που υπόσχεται να αλλάξει το "πρόσωπο" της Ιατρικής, καθώς θα εξασκηθεί στα επόμενα χρόνια. Οι προκλήσεις του 21ου αιώνα για την καταπολέμηση ασθενειών όπως ο καρκίνος, η νόσος του Αλτσχάιμ και οι διαταραχές του αμφιβληστροειδούς, μεταξύ άλλων, μπορεί να αντιμετωπιστούν με τη χρήση θεραπειών βλαστικών κυττάρων και τεχνικών αναγέννησης ιστών.

ΗΠΑ: Πολλά υποσχόμενο αντιικό χάπι

Μια αμερικανική πολυεθνική φαρμακευτική εταιρεία αποκάλυψε την απόκτηση των δικαιωμάτων ενός νέου αντιικού φαρμάκου που μπορεί να αποτελέσει την πρώτη αποτελεσματική θεραπεία κατά του νέου κορωνοϊού (SARS-CoV-2), τη συμφωνία με τον μη κερδοσκοπικό οργανισμό IAVI για την έναρξη κλινικών δοκιμών νέου πρωτοποριακού εμβολίου αλλά και την

εξαγορά της αυστριακής εταιρείας Themis που έχει αναπτύξει ήδη εμβόλιο κατά του κορωνοϊού και αρχίζει σύντομα της κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Σύμφωνα με την επίσημη ανακοίνωση, η μεγαλύτερη παραγωγός εμβολίων στον κόσμο σκοπεύει να επενδύσει αρκετά δισεκατομμύρια δολάρια για την αντιμετώπιση του κορωνοϊού, δοκιμάζοντας ταυτόχρονα διαφορετικά εμβόλια και νέα φάρμακα. Όπως αναφέρουν τα αμερικανικά τηλεοπτικά δίκτυα μόνο για την εξαγορά της Themis (και του εμβολίου της) θα επενδύσει πάνω από 200 εκατ. δολάρια. Η αμερικανική εταιρεία αγοράσε τα δικαιώματα ανάπτυξης ενός υποσχόμενου αντιικού με την κωδική ονομασία "EIDD-2801" που ανακάλυψε το πανεπιστήμιο Έμορι αλλά αναπτύχθηκε από τη Ridgeback Biotherapeutics. Πρόκειται για ένα αντιικό φάρμακο που μπορεί να λειτουργήσει αποτρεπτικά στα πρώτα στάδια της μετάδοσης του κορωνοϊού και μπορεί να παραχθεί μαζικά ως χάπι. Στα εργαστηριακά πειράματα και στις κλινικές δοκιμές φέρεται να είχε εξαιρετικά αποτελέσματα και να είναι απολύτως ασφαλές στους ανθρώπους. Όμως, οι κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους δεν έχουν λάβει ακόμα έγκριση έναρξης από τις αρμόδιες αμερικανικές Αρχές.

Συνδυαστικά φάρμακα

Ένας συνδυασμός υπαρχόντων φαρμάκων μπορεί να αναδειχτεί ως η καλύτερη θεραπεία για την COVID-19 παρά η εμφάνιση ενός «μεγάλου νικητή», σύμφωνα με τους κύριους ερευνητές μιας μεγάλης βρετανικής δοκιμής. Η δοκιμή τυχαιοποιημένης αξιολόγησης της θεραπείας COVID-19 (RECOVERY), με επικεφαλής το Πανεπι-

ΜΕ ΤΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ Θετική η μελέτη για τη ρεμτεσιβίρη

Η ρεμτεσιβίρη στη θεραπεία της COVID-19 έχει συζητηθεί αρκετά και τα πρώτα αποτελέσματα της διεθνούς μελέτης, στην οποία συμμετείχε και η Ελλάδα, είναι θετικά. Η δημοσίευση έγινε στο έγκριτο περιοδικό "New England Journal of Medicine" με τα αρχικά αποτελέσματα κλινικής δοκιμής για τη ρεμτεσιβίρη ως θεραπεία για τη νόσο COVID-19. Αν και πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα δοκιμάζονται για τη θεραπεία της COVID-19, κανένα μέχρι στιγμής δεν έχει ακόμη αποδειχτεί αποτελεσματικό. Στο πλαίσιο αυτό διεξήχθη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή ενδοφλέβιας χορήγησης ρεμτεσιβίρης σε νοσηλεύόμενα ενήλικα άτομα με COVID-19 και ένδειξη λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες λήψης 10ήμερης θεραπείας είτε με εικονικό φάρμακο είτε με ρεμτεσιβίρη (200 mg την πρώτη ημέρα, ακολουθούμενη από 100 mg την ημέρα μέχρι τη 10η ημέρα). Η κύρια έκβαση ήταν ο χρόνος μέχρι την ανάρρωση. Συνολικά τυχαιοποιήθηκαν 1.063 άτομα. Η ανεξάρτητη Επιτροπή παρακολούθησης των δεδομένων και της ασφάλειας συνέστησε την πρόωρη άρση της τυφλότητας, βασισμένη σε ευρήματα που έδειξαν μικρότερο χρόνο μέχρι την ανάρρωση στην ομάδα που λάμβανε τη ρεμτεσιβίρη. Αρχικά αποτελέσματα από 1.059 άτομα με διαθέσιμα δεδομένα μετά την τυχαιοποίηση έδειξαν ότι ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ανάρρωση ήταν 11 ημέρες [95% όρια αξιοπιστίας - (ΟΑ) 9-12] στα άτομα που ελάμβαναν ρεμτεσιβίρη συγκριτικά με 11 ημέρες στα άτομα που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η θνητότητα στις 14 ημέρες ήταν 7,1% στην ομάδα της ρεμτεσιβίρης και 11,9% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου με σχετικό κίνδυνο 0,70. Η κυριότερη σοβαρή παρενέργεια ήταν αναπνευστική ανεπάρκεια σε 28 άτομα (5,2%) στην ομάδα της ρεμτεσιβίρης και σε 42 (8,2%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Συμπερασματικά, η ρεμτεσιβίρη υπερείχε του εικονικού φαρμάκου μειώνοντας τον χρόνο μέχρι την ανάρρωση ενήλικων νοσηλευόμενων με COVID-19 και ένδειξη λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού.

στήμιο της Οξφόρδης, είναι η μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στον κόσμο για πιθανές θεραπείες COVID-19. Κατά τους τελευταίους 2 μήνες έχει προσλάβει περισσότερους από 10.000 ασθενείς σε 176 νοσοκομεία με ύποπτα ή επιβεβαιωμένα COVID-19. Τα πρώτα αποτελέσματα θα μπορούσαν να είναι διαισθητικά μέχρι τη τέλη Ιουνίου, με περαιτέρω αποτελέσματα να παραδοθούν αργότερα το καλοκαίρι. Σε μια δεύτερη τυχαιοποίηση, οι ασθενείς με προσδεδειγμένο COVID-19 λαμβάνουν είτε το ανοσοκατασταλτικό φάρμακο tocilizumab (RoActemra) ή τυπική νοσοκομειακή περίθαλψη. Επί του παρόντος, βρισκόμαστε στη διαδικασία προσθήκης αναρρωμένου πλάσματος ως νέου σκέλους στη δοκιμή. Το επαναρρυθμισμένο πλάσμα συλλέγεται από δότες που έχουν αναρρώσει από την COVID-19 και περιέχει αντισώματα κατά του ιού SARS-CoV-2. Τα δεδομένα για τα αποτελέσματα των ασθενών παρέχονται μέσω του NHS Digital, το οποίο επέτρεψε στους ερευνητές να συνδέσουν τα δοκιμαστικά δεδομένα με τις πηγές δεδομένων του NHS.

*** Η Κατερίνα Αντωνίου είναι αναπληρώτρια καθηγήτρια Πνευμονολογίας Π.Κ., υπεύθυνη Ιατρείων Σοβαρού Άσθματος-Διάμεσης Ίνωσης ΠΑΓΓΗ (Πνευμονολογική Κλινική ΠΑΓΓΗ).**