



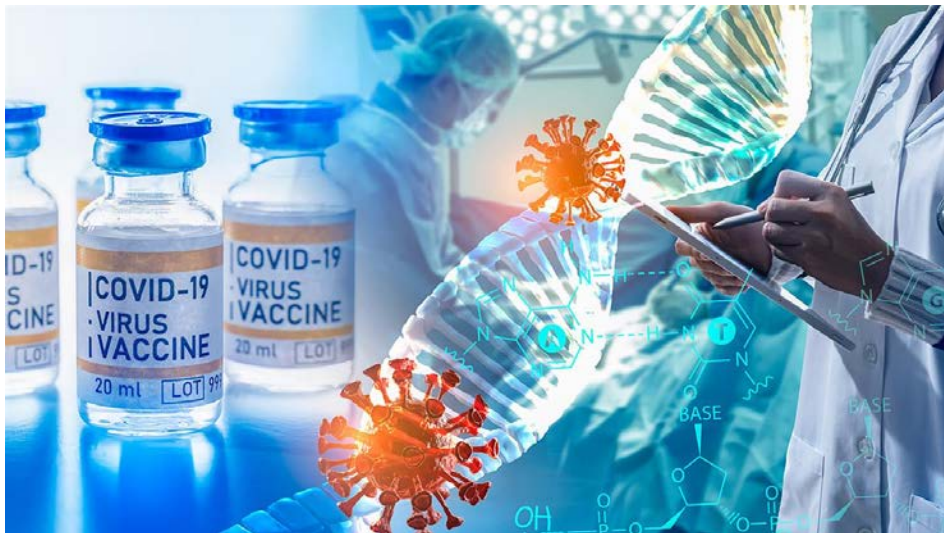
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΙΑΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Κληρονομική θρομβοφιλία και εμβολιασμός Covid-19:
Έλεγχος 3 γενετικών πολυμορφισμών στα γονίδια FV, FII, MTHFR.**



ΤΖΑΚΙΔΟΥ ΑΓΑΠΗ, 2219053

Επιβλέπουσα Επίκουρη Καθηγήτρια: ΣΑΤΡΑ ΜΑΡΙΑ

Τριμελής Επιτροπή: Σάτρα Μαρία, Τσιάμης Κωνσταντίνος, Χατζόπουλος Δημήτριος

ΙΟΥΝΙΟΣ 2023

Ευχαριστίες

Για την ολοκλήρωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες και την εκτίμησή μου στην κ. Σάτρα Μαρία η οποία ήταν η επιβλέπουσα καθηγήτριά μου. Νιώθω τεράστια ευγνωμοσύνη για τη συνεργασία και την πολύτιμη συμβολή της στην ολοκλήρωση της εργασίας. Επιπλέον, ευχαριστώ θερμά τον κ. Τσιάμη και τον κ. Χατζόπουλο που ήταν μέλη της 3μελούς επιτροπής της πτυχιακής μου εργασίας, αλλά και όλους τους καθηγητές του Τμήματος Δημόσιας & Ενιαίας Υγείας, μια και ο κάθε ένας συνέβαλε με τον δικό του τρόπο στην ακαδημαϊκή μου πορεία.

Τέλος, με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας θέλω να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη μου προς την αγαπημένη μου οικογένεια και τους ανθρώπους μου. Η υποστήριξη που μου παρείχατε όλα αυτά τα χρόνια ήταν ανεκτίμητη και δεν θα μπορούσα να το καταφέρω χωρίς εσάς. Σας ευχαριστώ για όλα και είμαι ευγνώμον που έχω αρχικά μια τόσο υποστηρικτική και εξαιρετική οικογένεια αλλά και δικούς μου ανθρώπους που πάντα είναι δίπλα μου σε κάθε βήμα της ζωής μου.

Περίληψη

Η κληρονομική θρομβοφιλία ανήκει σε μια ομάδα γενετικών παραλλαγών και αποτελεί μια κατάσταση στην οποία ο οργανισμός έχει αυξημένη πιθανότητα για την ανάπτυξη θρόμβωσης. Με την εμφάνιση της πανδημίας Covid-19 και την εφαρμογή των εμβολίων, έχει ανακύψει η ανάγκη εξέτασης του πιθανού συσχετισμού μεταξύ της κληρονομικής θρομβοφιλίας και των πιθανών παρενεργειών των εμβολίων.

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση εστιάζει στη μελέτη τριών γενετικών πολυμορφισμών που συνδέονται με τη θρόμβωση, και συγκεκριμένα στα γονίδια FV, FII και MTHFR, καθώς έχουν αποδειχθεί σημαντικά για την αξιολόγηση του κινδύνου θρόμβωσης σε ασθενείς που έχουν εμβολιαστεί κατά του Covid-19. Ο πολυμορφισμός FV Leiden αποτελεί μια συνηθέστερη μετάλλαξη που συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, όπως και η μετάλλαξη G20210A (παράγοντας FII) η οποία επίσης αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης. Τέλος, ο πολυμορφισμός MTHFR (μετάλλαξη C677T) συνδέεται με μειωμένη ενεργότητα της μεθυλενοτετραϋδροφολικής αναγωγάσης, που μπορεί να επηρεάσει την μεταβολή της ομοκυστεΐνης και την αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης.

Η αξιολόγηση αυτών των γενετικών πολυμορφισμών σε ασθενείς με κληρονομική θρομβοφιλία που έχουν εμβολιαστεί κατά του Covid-19 μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβωσης μετά τον εμβολιασμό. Η προσωποποιημένη ιατρική γίνεται ακόμη πιο σημαντική σε αυτήν την περίπτωση, καθώς η γνώση του γενετικού προφίλ ενός ατόμου μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό του ατόμου που ενδέχεται να εκτεθεί σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης μετά τον εμβολιασμό. Αυτή η προσαρμοσμένη προσέγγιση μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη, πρόληψη και διαχείριση των πιθανών παρενεργειών που σχετίζονται με τη θρόμβωση μετά τον εμβολιασμό Covid-19 σε άτομα που μπορεί να νοσούν ή όχι με κληρονομική θρομβοφιλία.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο εμβολιασμός κατά του Covid-19 παραμένει ασφαλής και αποτελεσματικός για το μεγαλύτερο μέρος του πληθυσμού. Περαιτέρω έρευνα και μελέτη είναι απαραίτητες για την πλήρη κατανόηση της σχέσης ανάμεσα στην κληρονομική θρομβοφιλία και τον εμβολιασμό Covid-19.

Λέξεις Κλειδιά: Κληρονομική θρομβοφιλία, Εμβολιασμός Covid-19, Γενετικοί πολυμορφισμοί, Γονίδια FV, FII, MTHFR, Θρόμβωση, Παρενέργειες εμβολίων

Abstract

Title: Hereditary thrombophilia and Covid-19 vaccination:

Screening for 3 genetic polymorphisms in the FV, FII, MTHFR genes.

Hereditary thrombophilia belongs to a group of genetic variants and is a condition where the body has an increased chance of developing a thrombosis. With the emergence of the Covid-19 pandemic and the implementation of vaccines, the need to examine the possible association between hereditary thrombophilia and vaccine side effects has arisen.

This literature review focuses on the study of three genetic polymorphisms associated with thrombosis, namely the FV, FII and MTHFR genes, as they have been shown to be important for the assessment of thrombosis risk in patients vaccinated against Covid-19. The FV Leiden polymorphism is a most common mutation associated with an increased risk of thrombosis, while the G20210A (FII factor) mutation also increases the risk of thrombosis. Finally, the MTHFR polymorphism (C677T mutation) is associated with reduced methylenetetrahydrofolate reductase activity, which may affect homocysteine variation and increase the risk of thrombosis.

Evaluation of these genetic polymorphisms in patients with hereditary thrombophilia who have been vaccinated against Covid-19 may provide information on the risk of developing thrombosis after vaccination. Personalised medicine becomes even more important in this case, as knowledge of an individual's genetic profile can help identify the individual who may be at increased risk of thrombosis following vaccination. This tailored approach can help in the prediction, prevention and management of potential side effects associated with thrombosis after Covid-19 vaccination in individuals with or without hereditary thrombophilia.

It is important to note that Covid-19 vaccination remains safe and effective for most of the population. Further research and study are needed to fully understand the relationship between hereditary thrombophilia and Covid-19 vaccination.

Keywords: Hereditary thrombophilia, Covid-19 vaccination, Genetic polymorphisms, FV, FII, MTHFR genes, Thrombosis, Vaccine side effects

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	1
Περίληψη.....	2
Abstract.....	3
Κατάλογος αρκτικόλεξων – συντομογραφιών.....	6
Κατάλογος πινάκων.....	7
Κατάλογος εικόνων.....	7
Εισαγωγή.....	8
Κεφάλαιο 1	
Εισαγωγή στην θρομβοφιλία.....	10
1.1 Σύντομη ιστορική αναδρομή.....	10
1.2 Ορισμός - περιγραφή θρόμβωσης.....	10
1.3 Τριάδα του virchow.....	11
1.4 Περιγραφή θρομβοφιλίας.....	12
1.5 Κληρονομική θρομβοφιλία.....	13
1.6 Έλεγχος θρομβοφιλίας.....	15
1.6.1 Εργαστηριακός έλεγχος.....	15
1.6.2 Κριτήρια εξέτασης ασθενών για θρομβοφιλία.....	16
1.6.3 Ποιοι ασθενείς δεν πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο θρομβοφιλίας.....	17
Κεφάλαιο 2	
Γενετικοί πολυμορφισμοί θρομβοφιλίας.....	18
2.1 Ορισμός γενετικών πολυμορφισμών - γονιδίων.....	18
2.2 Παράγοντας FV - μετάλλαξη Leiden.....	18
2.3 Παράγοντας FII - μετάλλαξη G20210A.....	19
2.4 Υπερομοκυστεϊναιμία (γονίδιο MTHFR) - μετάλλαξη C677T.....	20
Κεφάλαιο 3	
COVID-19 - SARS CoV-2.....	22
3.1 Εισαγωγή - ιστορικό υπόβαθρο.....	22
3.2 Δομικά χαρακτηριστικά - γονιδιωματική οργάνωση του SARS CoV-2.....	24

3.3 Φυλογενετικά χαρακτηριστικά του ιού.....	25
3.4 Κύκλος ζωής - Πολλαπλασιασμός του ιού.....	25
3.5 Παθογένεια του SARS CoV-2.....	27
3.6 Κλινική εικόνα νοσούντων.....	28
3.6.1 Γενική συμπτωματολογία στο αιμοστατικό σύστημα.....	29
Κεφάλαιο 4	
Εμβολιασμός κατά του COVID-19.....	31
4.1 Σχέδιο προσέγγισης και στρατηγικής ανάπτυξης εμβολίου.....	31
4.2 Διαθέσιμα εμβόλια που έχουν πιστοποιηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση.....	33
4.3 Περιγραφή - Σύγκριση εμβολίων.....	35
Κεφάλαιο 5	
Εμβόλια κατά του COVID-19 και θρόμβωση.....	40
5.1 Παρενέργειες εμβολίων σχετικά με θρομβώσεις.....	40
5.2 Παθοφυσιολογικές υποθέσεις θρομβωτικών επιπλοκών.....	42
Σύνοψη - Συμπεράσματα πτυχιακής.....	45
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	48

Κατάλογος αρκτικόλεξων – συντομογραφιών

- A (Adenine): Αδενίνη
- ACE (Angiotensin-converting enzyme): Μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης
- Ala (Alanine): Αλανίνη
- APC (Activated protein C): Ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C
- ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome): Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
- AT (Antithrombin): Αντιθρομβίνη
- C (Cytosine): Κυτοσίνη
- CBS (Cystathionine beta synthase): Β-συνθάση της κυσταθειόνης
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention): Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων
- CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations): Συνασπισμός για καινοτομίες επιδημικής ετοιμότητας
- CMV (Cytomegalovirus): Κυτταρομεγαλοϊός
- CoVs (Coronaviruses): Κορωνοϊοί
- CVST (Cerebral Venous Sinus Thrombosis): Θρόμβωση εγκεφαλικού φλεβικού κόλπου
- DNA (Deoxyribonucleic acid): Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ
- G (Guanine): Γουανίνη
- Glu (Glutamic acid): Γλουταμινικό οξύ
- HCoV (Human Coronavirus): Ανθρώπινοι κορωνοϊοί
- HIV (Human Immunodeficiency Virus): Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
- hMPV (Human Metapneumovirus): Ανθρώπινος μεταπνευμονοϊός
- LNPs (Lipid Nanoparticles): Νανοδομάτια λιπιδίων
- MERS (Middle East Respiratory Syndrome): Αναπνευστικό σύνδρομο Μέσης Ανατολής
- mRNA (Messenger RNA): Αγγελιοφόρο RNA
- MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase): Αναγωγή του μεθυλενοτετραϋδροφυλικού οξέος
- NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases): Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων
- NSP (Nonstructural protein): Μη δομική πρωτεΐνη
- ORF (Open Reading Frame): Ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης
- PC (protein C): Πρωτεΐνη C
- PS (protein S): Πρωτεΐνη S
- RADS (Reactive Airways Dysfunction Syndrome): Σύνδρομο δυσλειτουργίας αντιδραστικών αεραγωγών
- RBD (Receptor-binding domain): Περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα
- RNA (Ribonucleic acid): Ριβονουκλεϊκό οξύ
- RSV (Respiratory Syncytial Virus): Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός
- SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome): Σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο
- T (Thymine): Θυμίνη
- VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System): Σύστημα αναφοράς ανεπιθύμητων συμβάντων εμβολίων
- Val (Valine): Βαλίνη
- WCA (Whole-Cell Antigen): Αντιγόνο ολικού κυττάρου
- WHO (World Health Organization): Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1.5: Γονίδια που σχετίζονται με διάφορες μορφές θρομβοφιλίας [10].....	14
Πίνακας 4.3.1: Διαθέσιμα εμβόλια κατά του COVID-19 [118, 119, 120, 112].....	39
Πίνακας 4.3.2: Περιληπτική σύγκριση των διάφορων τεχνολογικών πλατφορμών εμβολίων SARS-CoV-2 [66].....	39

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα εξώφυλλου [Iatronet, 2021]	
Εικόνα 3.2: Η κύρια δομή του SARS-CoV-2 [73].....	24
Εικόνα3.3: Φυλογενετικά χαρακτηριστικά του ιού [SARS CoV-2 - Wikimedia Commons, 2021].....	25
Εικόνα 3.6: Επισκόπηση των συμπτωμάτων του COVID-19 [The 2020 Pandemic: Current SARS-CoV-2 Vaccine Development, 2020].....	30
Εικόνα 5.2: Υποθετικοί θρομβωτικοί μηχανισμοί μετά τον εμβολιασμό με COVID-19 [COVID-19, Vaccines, and Thrombotic Events: A Narrative Review, 2022].....	46

Εισαγωγή

Η κληρονομική θρομβοφιλία και ο εμβολιασμός κατά του Covid-19 αποτελούν δύο σημαντικά θέματα που έχουν τραβήξει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας, καθώς φαίνεται να αλληλοεπιδρούν. Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να εξετάσει τη σχέση μεταξύ της κληρονομικής θρομβοφιλίας και του εμβολιασμού κατά του Covid-19, με έμφαση στον έλεγχο τριών γενετικών πολυμορφισμών στα γονίδια FV, FII και MTHFR. Αναζητώντας την ύπαρξη αυτών των πολυμορφισμών σε ατομικό επίπεδο, η εργασία αποσκοπεί να διερευνήσει την πιθανή επίδρασή τους στον κίνδυνο θρόμβωσης μετά τον εμβολιασμό κατά του Covid-19. Μέσω αναλυτικών μεθόδων και συστηματικής αξιολόγησης της βιβλιογραφίας, η εργασία προσπαθεί να αποτυπώσει την πιθανή συσχέτιση ανάμεσα σε αυτούς τους γενετικούς πολυμορφισμούς και την αντίδραση του οργανισμού στον εμβολιασμό κατά του Covid-19, παρέχοντας έτσι σημαντικές πληροφορίες για την προσαρμογή των εμβολιαστικών προγραμμάτων και την ανάπτυξη εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μία εκτενής αναφορά στην κληρονομική θρομβοφιλία και παρουσιάζει μια σύντομη ιστορική αναδρομή, καθώς συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση του υποβάθρου της θρομβοφιλίας. Στη συνέχεια, παραθέτει τον ορισμό και την περιγραφή της θρόμβωσης και αναλύει τις διάφορες μορφές θρόμβωσης και τις επιπλοκές που μπορεί να προκαλέσουν. Έπειτα, παρουσιάζει τους διαφορετικούς τύπους θρομβοφιλίας, περιλαμβάνοντας την κληρονομική θρομβοφιλία που οφείλεται σε γενετικές μεταλλάξεις και κληρονομικούς παράγοντες. Επιπλέον, εξετάζει τον έλεγχο της θρομβοφιλίας και αναφέρει τις εργαστηριακές μεθόδους ελέγχου που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση της θρομβοφιλίας. Επίσης, αποσαφηνίζει τα κριτήρια εξέτασης για θρομβοφιλία και τους ασθενείς που δεν πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο θρομβοφιλίας.

Το δεύτερο κεφάλαιο αναλύει τους διάφορους γενετικούς πολυμορφισμούς που σχετίζονται με τη θρομβοφιλία. Οι γενετικοί πολυμορφισμοί σχετίζονται με συγκεκριμένα γονίδια και μεταλλάξεις στην αλληλουχία τους. Ορισμένοι από αυτούς τους πολυμορφισμούς που συνδέονται με τη θρομβοφιλία περιλαμβάνουν τον παράγοντα FV με τη μετάλλαξη Leiden, τον παράγοντα FII με τη μετάλλαξη G20210A και τη υπερομοκυστεϊναιμία που σχετίζεται με το γονίδιο MTHFR και ειδικότερα με τη μετάλλαξη C677T.

Το τρίτο κεφάλαιο της εργασίας επικεντρώνεται στον ιό SARS-CoV-2 και τη νόσο COVID-19. Στην εισαγωγή και στο ιστορικό υπόβαθρο, εξετάζεται η εμφάνιση του ιού και η εξάπλωσή του σε παγκόσμιο επίπεδο. Επίσης, αναλύονται τα δομικά χαρακτηριστικά και η

γονιδιωματική οργάνωση του SARS-CoV-2, παρέχοντας κατανόηση για τη λειτουργία του ιού. Τα φυλογενετικά χαρακτηριστικά του ιού εξετάζονται προκειμένου να αναδειχθεί η συγγένεια του με άλλους κορωνοϊούς και η εξέλιξή του. Επίσης, περιγράφεται ο κύκλος ζωής και ο πολλαπλασιασμός του ιού, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με την αναπαραγωγή και την εξάπλωσή του στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το κεφάλαιο 4 επικεντρώνεται στον εμβολιασμό κατά του COVID-19. Αρχικά, παρουσιάζεται το σχέδιο προσέγγισης και η στρατηγική ανάπτυξης ενός εμβολίου. Στη συνέχεια, αναφέρονται τα εμβόλια που έχουν πιστοποιηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση. Περιγράφονται οι διαφορετικές τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται στα εμβόλια και η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη της νόσου. Τέλος, παρέχεται μια σύγκριση μεταξύ των διαθέσιμων εμβολίων. Αναλύονται οι ομοιότητες και οι διαφορές στη σύνθεση, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και τις προδιαγραφές χρήσης τους. Αυτή η σύγκριση συμβάλει ώστε να γίνει μια ενημερωμένη επιλογή για το ποιο εμβόλιο είναι πιο κατάλληλο για κάθε πληθυσμό και κατάσταση.

Τέλος, το κεφάλαιο 5 ασχολείται με τη σχέση μεταξύ των εμβολίων κατά του COVID-19 και της θρόμβωσης. Αρχικά, παρουσιάζονται οι παρενέργειες που σχετίζονται με τις θρομβώσεις και που έχουν αναφερθεί σε σχέση με τα εμβόλια. Αναλύονται οι συχνότητες και οι τύποι των θρομβωτικών επιπλοκών που έχουν παρατηρηθεί μετά τον εμβολιασμό, καθώς και οι διαδικασίες παρακολούθησης και αναφοράς αυτών των περιστατικών. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται οι παθοφυσιολογικές υποθέσεις που μπορούν να εξηγήσουν τον πιθανό σύνδεσμο μεταξύ των εμβολίων και της θρόμβωσης. Αναφέρονται πιθανοί μηχανισμοί που μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, την πήξη του αίματος και την αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, προκαλώντας πιθανές θρομβωτικές επιπλοκές.

Κεφάλαιο 1: Εισαγωγή στην θρομβοφιλία

1.1 Ιστορική Αναδρομή

Το 1856, ο Γερμανός γιατρός Rudolf Virchow διατύπωσε μια κατηγοριοποίηση για τις ανωμαλίες στη σύσταση του αίματος που συνδέονταν με την ανάπτυξη θρόμβωσης. Η ακριβής φύση αυτών των ανωμαλιών παρέμεινε άγνωστη μέχρι το 1965, όταν ο Νορβηγός αιματολόγος Olav Egeberg εισήχθη για πρώτη φορά τον όρο “θρομβοφιλία”, η οποία αναφέρεται σε μια διαταραχή που συνδέεται με αυξημένη προδιάθεση για θρόμβωση λόγω επίκτητων ή κληρονομικών αιτιών. Ο ίδιος αναγνώρισε την πρώτη μορφή θρομβοφιλίας, γνωστή ως ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, η οποία είναι ένα φυσικό αντιπηκτικό του αίματος και η έλλειψη της προκαλεί αυξημένη φλεβική θρόμβωση [1-3].

Στην συνέχεια, ακολούθησαν το 1981 η περιγραφή έλλειψης της πρωτεΐνης C από το Scripps Research Institute και από το U.S. Centers of Disease Control [4] καθώς και το 1984 αναλύθηκε η έλλειψη της πρωτεΐνης S από το University of Oklahoma [5-7].

Τέλος, το 1993 ο Dahlback περιέγραψε οικογένειες με κληρονομική προδιάθεση για θρομβοφιλία, στις οποίες το πλάσμα παρουσίαζε ανεπαρκή ανταπόκριση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ανακαλύπτοντας έτσι ένα νέο κληρονομικό μηχανισμό για τη θρομβοφιλία. Αργότερα, αποδείχθηκε ότι μια μετάλλαξη στον παράγοντα V αποτελεί τον κυριότερο λόγο ανοσοποίησης έναντι της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C [8].

1.2 Ορισμός - Περιγραφή Θρόμβωσης

Μέχρι και σήμερα, ως Παγκόσμια Ημέρα Θρόμβωσης έχει καθιερωθεί η 13η Οκτωβρίου, καθώς συμπίπτει με την ημέρα γέννησης του Rudolf Virchow, του ανθρώπου που πρωτοπόρησε στη μελέτη του φαινομένου της θρόμβωσης. Πίσω στο 1859, ο γνωστός πλέον Γερμανός γιατρός εμβάθυνε στην παθοφυσιολογία της θρόμβωσης και έβαλε τα θεμέλια για μεγαλύτερη ανάλυση της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, με ιδιαίτερη έμφαση στην πνευμονική εμβολή [3].

Θρόμβωση ονομάζεται ο σχηματισμός θρόμβου στο αίμα, ο οποίος προκαλεί είτε μερική είτε πλήρη απόφραξη μέσα στα αιμοφόρα αγγεία, φλεβικά ή αρτηριακά, περιορίζοντας έτσι τη φυσική ροή του αίματος και οδηγώντας σε σοβαρές κλινικές επιπτώσεις [9].

Η ικανότητα του αίματος να ρέει ελεύθερα μέσα στα αγγεία βασίζεται σε ένα πολύπλοκο σύστημα αλληλεπίδρασης μεταξύ των αιμοσφαιρίων (συμπεριλαμβανομένων και των

αιμοπεταλίων), των πρωτεϊνών του πλάσματος, των παραγόντων πήξης, των φλεγμονωδών παραγόντων και κυτταροκινών, καθώς και του ενδοθηλιακού χιτώνα μέσα στον φλεβικό και αρτηριακό χώρο. Ωστόσο, υπάρχει μεγάλος κίνδυνος να παρατηρηθούν ανισορροπίες σε αυτήν τη φυσιολογική διαδικασία, με αποτέλεσμα να αναπτυχθούν θρομβώσεις και αιμορραγίες [9].

Θρομβώσεις μπορεί να παρουσιαστούν σε οποιοδήποτε οργανικό σύστημα και η κλινική εικόνα τους μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τις υποκείμενες παθήσεις και την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου που μπορούν να τις επηρεάσουν [9]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η θρόμβωση μπορεί να εμφανιστεί σε ασυνήθιστες περιοχές, όπως στις σπλαχνικές, εγκεφαλικές φλέβες καθώς υπάρχουν και περιπτώσεις εμφάνισης στη φλέβα του αμφιβληστροειδούς. Παρόλα αυτά, η κλινική εκδήλωση της κληρονομικής θρομβοφιλίας είναι ποικίλη. Υπάρχει μεγάλη πιθανότητα κάποια άτομα να μην αναπτύξουν ποτέ θρόμβωση, κάποια άλλα μπορεί να παραμείνουν ασυμπτωματικά μέχρι την ενηλικίωση τους, ενώ άλλα να εμφανίσουν υποτροπιάζουσα θρομβοεμβολή πριν από την ηλικία των 30 ετών [10].

Ανακεφαλαιώνοντας, υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τις αποφάσεις διαχείρισης των περιστατικών για θρόμβωση, όπως εάν πρόκειται για φλεβική ή αρτηριακή θρόμβωση, εάν είναι οξεία ή χρόνια, πρώτη ή επαναλαμβανόμενη επεισοδιακή κατάσταση, το οικογενειακό ιστορικό και η αξιολόγηση παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον, θα πρέπει να γίνει αξιολόγηση σχετικά με το αν είναι κληρονομικές ή επίκτητες οι καταστάσεις και να πραγματοποιούνται και οι αντίστοιχες διαγνωστικές εξετάσεις ειδικά σε αυτούς που έχουν ιστορικό θρομβοφιλίας [9].

1.3 Τριάδα του Virchow

Το 1856, ο παθολογοανατόμος Rudolf Virchow ανακάλυψε ότι η μια από τις κύριες αιτίες της φλεβικής θρόμβωσης μπορεί να είναι η στασιμότητα του αίματος στις φλέβες λόγω διαταραχής της κυκλοφορίας του [11, 12]. Έτσι, περίπου στα μέσα του 19ου αιώνα, ο Virchow παρουσίασε την κλασική τριάδα για την εξήγηση της αιτιολογίας των θρομβωτικών διαταραχών, η οποία πλέον αποτελεί ορόσημο στην κατανόηση της παθολογίας του μηχανισμού της πήξης [2]. Επιπλέον σημείωσε, ότι για να συμβεί ενδοαγγειακή θρόμβωση, απαιτείται αναγκαστικά η παρουσία ενός από αυτούς τους τρεις παράγοντες [3].

Αυτή η τριάδα περιλαμβάνει:

1. Ανισορροπία στη ροή του αίματος - μειωμένη ταχύτητα αιματικής ροής
2. Ανωμαλία στα συστατικά που συμμετέχουν στη διαδικασία της πήξης (υπερπηκτικότητα)
3. Ενδοθηλιακή βλάβη των αγγείων [13-16]

Από τότε και μέχρι σήμερα, υπήρξε έντονο ενδιαφέρον για περαιτέρω έρευνα και παρατήρηση των προαναφερθέντων μηχανισμών. Ειδικά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, η ανάγκη για έρευνα και μελέτη έχει αυξηθεί ακόμα περισσότερο. Έχουν σημειωθεί και αναλυθεί πολλά είδη θρομβοφιλίας, συχνότερα ή μη, επίκτητα ή κληρονομικά, καθώς και ο μηχανισμός ανάπτυξής τους και οι παράγοντες που μπορεί να συνυπάρχουν και να επηρεάζουν μια ήδη υπάρχουσα προδιάθεση για θρόμβωση.

Συνοψίζοντας, σύμφωνα με την παραδοχή που ισχύει, περίπου η μισή αναλογία των ασθενών είτε με κληρονομική θρομβοφιλία είτε με τους επιβαρυντικούς παράγοντες κινδύνου, αναμένεται να αναπτύξει ένα θρομβωτικό επεισόδιο σε κάποιο στάδιο της ζωής τους [17, 18].

1.4 Περιγραφή θρομβοφιλίας

Οι θρομβοφιλίες μπορούν να είναι κληρονομικές, οι οποίες σχετίζονται με γενετικούς παράγοντες, ή επίκτητες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής ή ακόμα και αρτηριακής θρόμβωσης. Η παρουσία αυτών των θρομβοφιλικών καταστάσεων έχει σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία, επηρεάζοντας περίπου το 15% του ελληνικού πληθυσμού [19, 20].

Οι θρομβοφιλίες μπορούν να προκαλέσουν θρόμβωση, κυρίως στις φλέβες των ποδιών ή των χεριών, αλλά επίσης μπορεί να επηρεάσουν τον εγκέφαλο, τα μάτια, το ήπαρ (με τη μορφή του συνδρόμου Budd-Chiari), τις μεσεντέριες φλέβες και άλλες περιοχές του σώματος. Επιπλέον, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης στις αρτηρίες, όπως το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα και άλλες παθήσεις. Επιπλέον, οι θρομβοφιλίες αυξάνουν τον κίνδυνο αποβολής του εμβρύου κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι υπάρχουν και άλλες καταστάσεις ή παράγοντες, είτε περιβαλλοντικοί είτε γενετικοί, που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης. Όταν αυτοί οι παράγοντες συνδυάζονται με μια θρομβοφιλία, ο κίνδυνος θρόμβωσης αυξάνεται σημαντικά [21].

1.5 Κληρονομική θρομβοφιλία

Ο όρος “κληρονομική” θρομβοφιλία χρησιμοποιείται συχνότερα για να περιγράψει καταστάσεις όπου μια γενετική μετάλλαξη επηρεάζει την ποσότητα ή τη λειτουργία μιας πρωτεΐνης στο σύστημα πήξης. Αυτή η γενετική μετάλλαξη μεταδίδεται από γενεά σε γενεά και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης [20].

Οι μεταλλάξεις που συνδέονται με τη θρομβοφιλία μπορούν να είναι δύο ειδών:

1. Μεταλλάξεις που προκαλούν απώλεια της λειτουργίας ή της ποσότητας φυσικών αναστολέων της πήξης, οι οποίες επηρεάζουν τον μηχανισμό πήξης του αίματος. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται η αντιθρομβίνη (AT), η πρωτεΐνη C (PC) και η πρωτεΐνη S (PS). Η απουσία ή η μειωμένη λειτουργία αυτών των πρωτεϊνών αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης θρόμβων [18, 21-23].
2. Μεταλλάξεις που προκαλούν αύξηση της λειτουργίας των παραγόντων πήξης, οι οποίες επηρεάζουν την υπερβολική παραγωγή ή λειτουργία του μηχανισμού πήξης στο αίμα. Παραδείγματα αυτών των μεταλλάξεων είναι η μετάλλαξη Leiden του παράγοντα V (FV), η μετάλλαξη στο γονίδιο της προθρομβίνης (παράγοντας πήξης FII) και η μετάλλαξη στον παράγοντα VIII. Η υπερβολική λειτουργία αυτών των παραγόντων πήξης αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης [21, 24, 25].

Επομένως, και οι δύο τύποι μεταλλάξεων μπορούν να συμβάλουν στην αύξηση του κινδύνου θρόμβωσης, είτε μειώνοντας την αναστολή της πήξης είτε αυξάνοντας την παραγωγή παραγόντων πήξης.

Οι πιο επικίνδυνες μορφές θρομβοφιλίας που αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικά επεισόδια είναι κυρίως οι άνθρωποι που είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη Leiden ή τη μετάλλαξη G20210A. Επιπλέον, όσοι έχουν συνδυασμό θρομβοφιλιών, όπως είναι οι ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη V Leiden και οι ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη G20210A της προθρομβίνης, εκτίθενται επίσης σε υψηλό κίνδυνο θρόμβωσης [21]. Οι γενετικές θρομβοφιλίες μεταβιβάζονται με αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα και πιο σπάνια με υπολειπόμενη ή και φυλοσύνδετη κληρονομικότητα (Πίνακας 1.5). Αυτό σημαίνει ότι η μετάλλαξη βρίσκεται στα αυτοσωμικά χρωμοσώματα και είναι επικρατής γιατί αν το παιδί λάβει ένα ελαττωματικό γονίδιο (ετερόζυγη μορφή), είτε από τη μητέρα είτε από τον πατέρα, θα εμφανίσει την “ασθένεια”. Αν όμως και οι δύο γονείς έχουν τη μετάλλαξη και το παιδί αποκτήσει και τα δύο ελαττωματικά γονίδια (ομόζυγος μορφή) τότε η νόσος θα είναι πολύ πιο σοβαρή [21].

Πίνακας 1.5: Γονίδια που σχετίζονται με διάφορες μορφές θρομβοφιλίας [10].

ΓΟΝΙΔΙΟ	ΑΣΘΕΝΕΙΑ	ΚΛΗΡ.	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
F5	ΤΗΡΗ2	ΑΕ	Ενεργοποίηση της προθρομβίνης σε θρομβίνη
F2	ΤΗΡΗ1	ΑΕ	Πήξη και διατήρηση της αγγειακής ακεραιότητας
MTHFR	ΤΗΡΗ1	ΑΕ	Μετατροπή του 5,10-μεθυλενοτετραϋδροφυλικού σε 5-μεθυλενοτετραϋδροφυλικό
SERPING1	AT3D	ΑΕ	Αναστολή της θρομβίνης, ρύθμιση του καταρράκτη πήξης του αίματος
HRG	ΤΗΡΗ11	ΑΕ	Προσαρμοστική πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην πήξη, ινωδόλυση
PROS1	ΤΗΡΗ5, ΤΗΡΗ6	ΑΕ, ΑΥ	Πρόληψη της πήξης, διέγερση της ινωδόλυσης
SERPIND1	ΤΗΡΗ10	ΑΕ	Θρομβίνη, αναστολέας της χυμοθρυψίνης
PROG	ΤΗΡΗ3, ΤΗΡΗ4	ΑΕ, ΑΥ	Ρύθμιση της πήξης του αίματος με αδρανοποίηση των παραγόντων Va και VIIIa
F13B	Ανεπάρκεια της υπομονάδας Β του παράγοντα XIII	ΑΥ	Υπομονάδα Β του παράγοντα XIII, σταθεροποιεί τους θρόμβους ινικής
F9	ΤΗΡΗ8	Χ-ΦΥ	Ενεργοποιεί τον παράγοντα Χ
PLAT	ΤΗΡΗ9	ΑΕ	Συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση των ιστών, αποικοδόμηση
THBD	ΤΗΡΗ12	ΑΕ	Ρύθμιση της ποσότητας της θρομβίνης
FGB	Συγγενής δυσϊνωδογοναιμία	ΑΕ	Βήτα συστατικό του ινωδογόνου. Μετά από αγγειακό τραυματισμό, το ινωδογόνο μετατρέπεται σε θρομβίνη για το σχηματισμό ινικής (κύριο συστατικό των θρόμβων αίματος)
FGG	Συγγενής δυσϊνωδογοναιμία	ΑΕ	Γάμμα συστατικό του ινωδογόνου. Μετά από αγγειακό τραυματισμό, το ινωδογόνο μετατρέπεται σε θρομβίνη για το σχηματισμό ινικής (κύριο συστατικό των θρόμβων αίματος)

ΤΗΡΗ: θρομβοφιλία (thrombophilia), AT3D: ανεπάρκεια αντιθρομβίνης III, ΚΛΗΡ: Τρόπος κληρονομιάς, ΑΕ: αυτοσωμική επικρατής, ΑΥ: αυτοσωμική υπολειπόμενη, Χ-ΦΥ: φυλοσύνδετη υπολειπόμενη,

1.6 Έλεγχος θρομβοφιλίας

Οι στόχοι του ελέγχου για θρομβοφιλία είναι να αναζητηθούν πιθανές αιτίες θρόμβωσης [26, 27] και να εντοπιστούν τα άτομα που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβοεμβολής ή υποτροπής της νόσου καθώς και επιπλοκών κατά την κύηση που σχετίζονται με την κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία [28, 29]. Επιπλέον, οι στόχοι περιλαμβάνουν τον εντοπισμό των μελών της οικογένειας που μπορεί να προληφθεί η θρομβοεμβολή μέσω της αποφυγής παραγόντων κινδύνου ή/και της φαρμακευτικής προφύλαξης, καθώς και την παροχή συμβουλευτικής αγωγής σε ασθενείς, συγγενείς και επιβλέποντες ιατρούς.

Γενικά, κάθε άτομο που εμφανίζει για πρώτη φορά στη ζωή του κάποιο επεισόδιο θρομβοφιλίας σε νεαρή ηλικία και αφού πρώτα αποκλειστεί η διάγνωση καρκίνου, θεωρείται “θρομβοφιλικό” [28]. Ο έλεγχος της θρομβοφιλίας δεν συνίσταται να γίνεται μαζικά ή ως ένας απλός έλεγχος ρουτίνας σε μη επιλεγμένα άτομα [30-34]. Όταν απαιτείται έλεγχος για θρομβοφιλία, είναι σημαντικό να εξετάζονται οι αιματολογικές διαταραχές που αυξάνουν τουλάχιστον διπλάσια τον κίνδυνο θρόμβωσης. Αυτές περιλαμβάνουν συνήθως σημαντικές θρομβοφιλικές μεταλλάξεις, ελλείψεις φυσιολογικών αναστολέων του μηχανισμού της πήξης και η διάγνωση αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου. Εάν δεν εντοπιστεί καμία από αυτές τις συνηθισμένες διαταραχές που σχετίζονται με κληρονομική ή επίκτητη θρομβοφιλία, τότε μπορεί να επεκταθεί ο έλεγχος σε σπάνιες μεταλλάξεις, συνδυασμούς πολυμορφισμών ή την έρευνα άλλων επίκτητων καταστάσεων που αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης [35].

Συνοψίζοντας, υπάρχουν πολλοί επιστημονικοί οργανισμοί που συνιστούν τον έλεγχο θρομβοφιλίας και γι’ αυτό η πρακτική διεξαγωγή του είναι ευρέως διαδεδομένη, καθώς περίπου το 50% των περιστατικών για θρομβοφιλία μπορεί να διαγνωστεί μέσω των διαθέσιμων εξετάσεων. Ένας σημαντικός παράγοντας είναι επίσης ο οικονομικός παράγοντας διότι ο έλεγχος απαιτεί το συνδυασμό πολύπλοκων εξετάσεων καθώς δεν υπάρχει μια καθορισμένη διαδικασία [19].

1.6.1 Εργαστηριακός έλεγχος

Για την εργαστηριακή αξιολόγηση της κληρονομικής θρομβοφιλίας, συνίσταται να πραγματοποιηθούν διάφορες εξετάσεις. Αυτές οι εξετάσεις περιλαμβάνουν αλληλεπίδραση μεταξύ γιατρού και ασθενούς, ιατρικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης, φυσική

εξέταση, αιματολογικές εξετάσεις, βιοχημικές εξετάσεις, γενετικές εξετάσεις και εργαστηριακές αξιολογήσεις.

Οι αιματολογικές εξετάσεις περιλαμβάνουν μέτρηση των αιμοπεταλίων, του χρόνου προθρομβίνης, του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης. Οι βιοχημικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τη μέτρηση των επιπέδων της πρωτεΐνης C, της πρωτεΐνης S, της αντιθρομβίνης, του παράγοντα V Leiden και του παράγοντα II (προθρομβίνης). Οι γενετικές εξετάσεις περιλαμβάνουν την ανίχνευση μεταλλάξεων σε γονίδια που σχετίζονται με τη θρόμβωση, όπως ο παράγοντας V Leiden και η προθρομβίνη.

Η εργαστηριακή διερεύνηση αυτών των παραγόντων μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση και στον προσδιορισμό της αιτίας της θρόμβωσης, είτε αυτή είναι κληρονομική είτε επίκτητη, προσφέροντας σημαντικές πληροφορίες για την παθολογία και τη διαχείριση της θρομβοφιλίας [3].

1.6.2 Κριτήρια εξέτασης ασθενών για θρομβοφιλία

Γενικώς, δεν υπάρχει κοινή συμφωνία σχετικά με το ποιοι ασθενείς με θρόμβωση και ποια μέλη της οικογένειας πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο για θρομβοφιλία. Τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευθεί πολλαπλές κατευθυντήριες γραμμές από επαγγελματικούς ιατρικούς οργανισμούς σχετικά με τον έλεγχο για θρομβοφιλία, αλλά οι προτάσεις ποικίλλουν ευρέως [36].

Μερικές συστάσεις εξ αυτών είναι οι παρακάτω περιπτώσεις:

- Ασθενείς με φλεβική θρομβοεμβολική νόσο που το πρώτο επεισόδιο συνέβη σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών.
- Γυναίκες, κάτω των 60 ετών, που έχουν ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου και λαμβάνουν οιστρογόνα, μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ή/και μετά τον τοκετό.
- Περιπτώσεις επανεμφάνισης θρομβοφλεβίτιδας ή/και φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου μετά από προηγούμενο επεισόδιο, ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου.
- Ασθενείς που δεν εμφανίζουν συμπτώματα, αλλά έχουν συγγένεια πρώτου βαθμού με ασθενείς που έχουν κληρονομική νόσο σοβαρού βαθμού.

- Γυναίκες στις οποίες παρατηρήθηκαν συνεχόμενες αποβολές, εμβρυϊκός θάνατος ή καθυστέρηση στην ανάπτυξη του εμβρύου, προεκλαμψία και φλεβοθρόμβωση κατά την περίοδο της κύησης [30-34].

1.6.3 Ποιοι ασθενείς δεν πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο θρομβοφιλίας

Είναι γνωστό πως η αξιολόγηση του κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολική νόσο απαιτεί μια εξατομικευμένη προσέγγιση. Είναι αναγκαίος ο συνδυασμός ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και η επιλογή στοχευμένων και εξειδικευμένων εργαστηριακών εξετάσεων για την αξιολόγηση της υπερπηκτικότητας και του θρομβωτικού κινδύνου, με σκοπό την πρόληψη και τη διάγνωση της νόσου. Συνεπώς στις παρακάτω περιπτώσεις δεν συστήνεται ο έλεγχος θρομβοφιλίας.

- Περιπτώσεις ασθενών κάτω των 60 ετών με ένα επεισόδιο φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, ιδίως όταν δεν υπάρχει συνύπαρξη άλλων παραγόντων.
- Γυναίκες που αναμένεται να υποβληθούν σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή.
- Στον γενικό υγιή πληθυσμό, ως μέρος του ετήσιου τακτικού ελέγχου [30-34].

Κεφάλαιο 2: Γενετικοί πολυμορφισμοί θρομβοφιλίας

2.1 Ορισμός γενετικών πολυμορφισμών - γονιδίων

Σύμφωνα με το National Human Genome Research Institute, ορίζεται ως γενετικός πολυμορφισμός η παρουσία δύο ή περισσότερων διαφορετικών γονότυπων ή αλληλόμορφων, μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας DNA, που μπορεί να παρουσιαστεί μεταξύ διαφορετικών ατόμων ή πληθυσμών [37, 38]. Επομένως, οι γενετικοί πολυμορφισμοί καθορίζουν την ποικιλομορφία των ατόμων. Επίσης, είναι σημαντικό να οριστεί ότι το γονίδιο αναγνωρίζεται ως η βασική μονάδα κληρονομικότητας. Τα γονίδια μεταβιβάζονται από τους γονείς στους απογόνους και περιέχουν τις γενετικές πληροφορίες που απαιτούνται για τον προσδιορισμό των φυσικών και βιολογικών χαρακτηριστικών. Οι περισσότερες γονιδιακές αλληλουχίες κωδικοποιούν συγκεκριμένες πρωτεΐνες ή τμήματα πρωτεϊνών, οι οποίες εκτελούν διάφορες λειτουργίες στον οργανισμό. Με αυτόν τον τρόπο, οι γονιδιακές πληροφορίες καθορίζουν την ανάπτυξη, τη λειτουργία και τις χαρακτηριστικές ιδιότητες του οργανισμού [37].

2.2 Παράγοντας FV - Μετάλλαξη Leiden

Μια από τις δυο πιο συχνές κληρονομικές θρομβοφιλίες είναι η μετάλλαξη του παράγοντα V Leiden, ο οποίος παρουσιάζεται στο 5% ευρωπαϊκής καταγωγής πληθυσμού. Γενικά, οι άνθρωποι μπορεί να έχουν ένα παθολογικό γονίδιο (γνωστή και ως ετερόζυγη κατάσταση ή φορέας) ή δύο παθολογικά γονίδια (γνωστή και ως ομόζυγη κατάσταση) [36]. Η μετάλλαξη του παράγοντα V (Leiden) κληρονομείται με αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα, πράγμα που σημαίνει ότι αν ο ένας μόνο γονέας έχει το ελαττωματικό γονίδιο, υπάρχει πιθανότητα 50% να μεταφερθεί η μετάλλαξη στο κάθε παιδί (ετερόζυγος κατάσταση), ενώ υπάρχει επίσης 50% πιθανότητα να μην μεταβιβαστεί καθόλου η μετάλλαξη στο παιδί. Ωστόσο, σε περίπτωση που και οι δύο γονείς έχουν το ελαττωματικό γονίδιο, υπάρχει 50% πιθανότητα το παιδί να το αποκτήσει (ετερόζυγος μορφή), 25% πιθανότητα να μην υπάρχει καθόλου η μετάλλαξη στο παιδί και 25% πιθανότητα να πάρει το ελαττωματικό γονίδιο και από τους δυο γονείς (ομόζυγος κατάσταση) [39].

Ο παράγοντας FV είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία κυκλοφορεί στο αίμα ως ανενεργός προ-παράγοντας και αποτελείται από έξι περιοχές με τα ονόματα A1, A2, A3, B, C1 και C2. Το γονίδιο της εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1 (1q23) και ενεργοποιείται από τη θρομβίνη και από τον παράγοντα Xa, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ο παράγοντας Va, ο οποίος λειτουργεί ως

συμπαράγοντας για τον Xa στη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη [7, 40, 41]. Ο παράγοντας Va απενεργοποιείται μέσω διάσπασης από την ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C με πρωτεολυτική δράση. Όταν η θρομβίνη συνδέεται με το ενδοθήλιο των αγγείων, ενεργοποιεί την πρωτεΐνη C, μετατρέποντας την σε ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (activated protein C, APC). Η αντίσταση στη διάσπαση από την APC οδηγεί σε αυξημένη προδιάθεση για θρόμβωση [7, 41].

Ουσιαστικά ο παράγοντας FV προκύπτει από σημειακή μετάλλαξη, συγκεκριμένα αντικατάσταση της βάσης γουανίνης (G) με τη βάση αδενίνη (A) στο νουκλεοτίδιο 1691 του γονιδίου FV και αναφέρεται σαν G1691A. Στη συγκεκριμένη μετάλλαξη σε επίπεδο πρωτεΐνης παρατηρείται η αντικατάσταση του αμινοξέως αργινίνη με το αμινοξύ γλουταμίνη σε ένα από τα σημεία του μορίου του παράγοντα FV. Σε αυτά τα σημεία η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) διασπά και απενεργοποιεί τον παράγοντα FVa, με αποτέλεσμα η μετάλλαξη να καθιστά τον παράγοντα FV ανθεκτικό στη δράση της APC [24, 39].

2.3 Παράγοντας FII - Μετάλλαξη G20210A

Η δεύτερη πιο συχνή κληρονομική θρομβοφιλία είναι η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης G20210A ή αλλιώς μετάλλαξη του παράγοντα II, που εμφανίζεται στο 2% του πληθυσμού της Ευρώπης αλλά και της Αμερικής [36, 42].

Όπως και η μετάλλαξη Leiden έτσι και η G20210A κληρονομείται με αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα και αφορά σημειακή μετάλλαξη [21]. Ειδικότερα, πρόκειται για αντικατάσταση της βάσης αδενίνη (A) από τη βάση γουανίνη (G) στο νουκλεοτίδιο 20210 στην περιοχή 3' του γονιδίου της προθρομβίνης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός λειτουργικού γενετικού πολυμορφισμού με αυξημένα περίπου κατά 30% τα επίπεδα της φυσιολογικής προθρομβίνης στην ετερόζυγη μορφή και επίσης την εμφάνιση προθρομβοτικού φαινοτύπου [25].

Η προθρομβίνη ή αλλιώς παράγοντας FII είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία ενεργοποιείται από τον παράγοντα FXa και με τη διάσπαση του μορίου της συμβάλει στη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Η θρομβίνη είναι ένα ένζυμο το οποίο εμφανίζει αιμοστατικές ιδιότητες και είναι απαραίτητο για τον μηχανισμό της αιμόστασης. Πιο συγκεκριμένα ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και τους παράγοντες FVIII, FV, FXIII, FXI, διαθέτει ινωδολυτικές και αντιπηκτικές ιδιότητες καθώς μπορεί να μετατρέπει το ινωδογόνο σε ινική [43].

2.4 Υπερομοκυστεϊναιμία (γονίδιο MTHFR) - Μετάλλαξη C677T

Η υπερομοκυστεϊναιμία είναι μια παθολογική κατάσταση η οποία μπορεί να παρουσιαστεί είτε ως κληρονομική είτε ως επίκτητη μορφή. Η κληρονομική εμφάνιση της νόσου προκαλείται από διαταραχές στην λειτουργικότητα των ενζύμων του μεταβολισμού της ομοκυστεϊνης, συνήθως λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο MTHFR (γονίδιο της ρεδοκτάσης του 5,10-μεθυλοτετραϋδροφυλικού οξέος), και πιο σπάνια στο γονίδιο CBS (B-συνθάση της κυσταθεινής). Επιπλέον, χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης στο πλάσμα, πιο συγκεκριμένα πάνω από το όριο των 15 μmol/L [44, 45].

Η ομοκυστεϊνη αποτελεί ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολικού κύκλου του αμινοξέως μεθειονίνης καθώς η ίδια στη συνέχεια μετατρέπεται σε ομοκυστεϊνη. Ουσιαστικά, η ομοκυστεϊνη είναι αμινοξύ που παράγεται από τη μετατροπή της μεθειονίνης σε κυστεϊνη. Επίσης, ενώ η σοβαρή και σπάνια ομοκυστινουρία χαρακτηρίζεται από ακραία υψηλά επίπεδα ομοκυστεϊνης στο πλάσμα του αίματος, παρατηρήθηκε πως μικρότερες αυξήσεις στην ομοκυστεϊνη στο αίμα είναι συνηθέστερες και συνδέονται τόσο με αγγειακή νόσο όπως η αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος όσο και με τη θρόμβωση των φλεβών [46].

Στη συγκεκριμένη μετάλλαξη οι δυο πιο συχνοί γενετικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί την MTHFR εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 1 (1p36). Ο πρώτος πολυμορφισμός χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση μιας βάσης κυτοσίνης (C) από την βάση θυμίνη (T) στη θέση 677, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση του αμινοξέως αλανίνης (Ala) από το αμινοξύ βαλίνη (Val) στη θέση 222 το μορίου. Συνεπώς, προκαλείται αυξημένη ευαισθησία του ενζύμου MTHFR στη θερμότητα και μείωση της ενζυμικής του δραστηριότητας κατά περίπου 30% στα ομόζυγα άτομα και 65% στα ετερόζυγα [47]. Παράλληλα ο δεύτερος πολυμορφισμός σχετίζεται με την αντικατάσταση μιας βάσης αδενίνης (A) από την βάση κυτοσίνης (C) στη θέση 1298, το οποίο συνεπάγεται την αντικατάσταση του αμινοξέως γλουταμινικό οξύ (Glu) από το αμινοξύ αλανίνη (Ala) στη θέση 429. Παρόλα αυτά όμως ο συγκεκριμένος γενετικός πολυμορφισμός δεν έχει αποδειχτεί να επηρεάζει τα επίπεδα ομοκυστεϊνης στο πλάσμα του αίματος [48].

Η υπερομοκυστεϊναιμία προκαλεί θρόμβωση μέσω διαφόρων μηχανισμών. Αναλυτικότερα, προκαλεί δυσλειτουργία στο ενδοθηλίου, αύξηση του αριθμού λείων μυϊκών ινών, αναστολή της έκκρισης προστακυκλίνης, καθώς και αγγειακή φλεγμονή και αθηροσκλήρωση. Τέλος, είναι αναγκαίο να σημειωθεί πως ενώ υπάρχει σύνδεση μεταξύ της

υπερομοκυστεϊναιμίας με τις θρομβώσεις, είναι ακόμα υπό αμφισβήτηση η συσχέτιση των θρομβώσεων με την συγκεκριμένη μετάλλαξη MTHFR [44].

Κεφάλαιο 3: COVID-19 - SARS CoV-2

3.1 Εισαγωγή - Ιστορικό υπόβαθρο

Τη δεκαετία του 1960, ανακαλύφθηκαν οι κορωνοϊοί οι οποίοι ανήκουν σε μια μεγάλη οικογένεια ιών με RNA γενετικό υλικό και διαθέτουν περίβλημα. Μερικοί από τους κορωνοϊούς προκαλούν νόσους στον άνθρωπο, ενώ άλλοι κυκλοφορούν αποκλειστικά μεταξύ θηλαστικών και πτηνών. Οι κορωνοϊοί αυτοί προκαλούν νόσους που επηρεάζουν το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό και το νευρικό σύστημα. Έως τώρα έχουν αναγνωριστεί 7 στελέχη κορωνοϊών που μολύνουν τον άνθρωπο. Τα τέσσερα από αυτά είναι τα πιο κοινά και συνήθως προκαλούν απλά κρυολογήματα. Ωστόσο τα τρία νεότερα προκαλούν επιδημίες και περιλαμβάνουν τον SARS-CoV, τον MERS-CoV και τον SARS-CoV-2 (COVID-19 λοίμωξη), τα οποία είναι ζωνοσογόνα στελέχη και ανακαλύφθηκε πως έχουν συσχετιστεί με θανατηφόρες ασθένειες στον άνθρωπο [49].

Το 2002, ο SARS-CoV πρωτοεμφανίστηκε στην Κίνα με περίπου 8000 κρούσματα και 800 θανάτους. Έχει επιβεβαιωθεί ότι ίσως ο ιός προήλθε από νυχτερίδες και ότι είναι ζωοανθρωπονόσος, δηλαδή μεταδίδεται μεταξύ ζώων και ανθρώπων. Το 2012 στην Μέση Ανατολή, ο MERS-CoV προκάλεσε επιδημίες και ανακαλύφθηκε ότι και αυτός ο ιός προήλθε από νυχτερίδες και ότι είναι ζωονοσογόνος, καθώς μεταδόθηκε από νυχτερίδες σε καμήλες και στη συνέχεια στους ανθρώπους. Αυτοί οι δύο ιοί αποτελούν παραδείγματα ζωονοσογόνων ιών που μεταδίδονται από ζώα στον άνθρωπο, προκαλώντας σοβαρές ασθένειες [50].

Το Δεκέμβριο του 2019, στην πόλη Wuhan της επαρχίας Hubei στην Κίνα, αναφέρθηκαν πολλά περιστατικά ανεξήγητης πνευμονίας [51]. Οι ασθενείς παρουσίαζαν παρόμοια συμπτώματα με εκείνα που εμφανίζονται σε ασθενείς με τους ιούς SARS και MERS CoV, μερικά εκ των οποίων ήταν ο πυρετός, ο επίμονος βήχας και το ξαφνικό αίσθημα δυσφορίας. Σε ορισμένες σοβαρές περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν συμπτώματα δύσπνοιας και πνευμονικής διήθησης [52]. Οι πρώτοι 27 ασθενείς που νοσηλεύτηκαν είχαν επαφή με το χονδρικό εμπόριο θαλασσινών στην πόλη Wuhan, η οποία προμηθεύεται τόσο νεκρά θαλασσινά όσο και ζώα, όπως πτηνά και άγριας φύσης ζώα. Έτσι, υποτέθηκε ότι ο SARS-CoV-2 μεταδόθηκε από αυτήν την αγορά στους ανθρώπους και στη συνέχεια εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλον τον κόσμο [53].

Η πρώτη καταγεγραμμένη κλινική περίπτωση αυτής της νόσου αναφέρεται ότι συνέβη στις 8 Ιανουαρίου 2020 στην Κίνα. Στις 31 Δεκεμβρίου 2019, η Δημόσια Επιτροπή Υγείας της πόλης Wuhan ενημέρωσε τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας για την προκειμένη έναρξη της

επιδημίας [54]. Μέσω της απομόνωσης του ιού από δείγματα βρογχοκυψελίδων και μέσω της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο καθώς και της αλληλούχισης επόμενης γενιάς (Real Time PCR), διαπιστώθηκε ότι ο παθογόνος ιός της αναδυόμενης νόσου είναι ένας νέος βήτα-κορωνοϊός με το πλέον γνωστό σε όλους όνομα SARS-CoV-2 [49, 55]. Ο ιός αναγνωρίστηκε ως νέος, καθώς το γενετικό του υλικό διέφερε από το γενετικό υλικό άλλων γνωστών ιών. Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου διαφοροποιούνταν από αυτές άλλων γνωστών ιογενών λοιμώξεων. Βάσει της υψηλότερης συντηρημένης αλληλουχίας του ανοικτού πλαισίου ανάγνωσης (ORF) 1a/1b που κωδικοποιεί πρωτεΐνες, ο ιός ταξινομήθηκε στο γένος Betacoronavirus, σε κοινή ομάδα μαζί με τον SARS-CoV. Συνεπώς, το όνομα του ιού άλλαξε σε SARS-CoV-2 από την Διεθνή Επιτροπή Ταξινόμησης των Ιών [55].

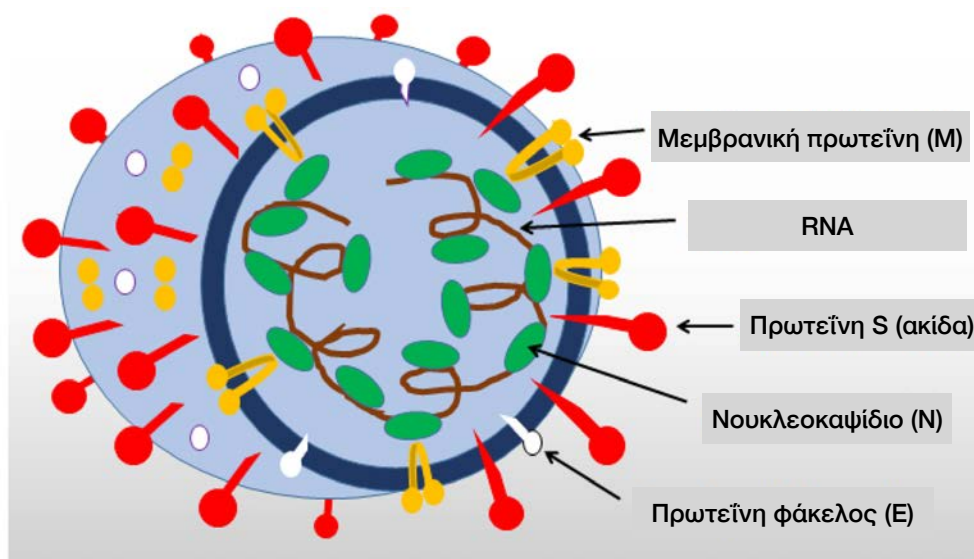
Στις αρχές του νέου έτους 2020, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) δήλωσε πως η αναδυόμενη επιδημία απαιτεί άμεση προσοχή και ανησυχία σε παγκόσμιο επίπεδο για την δημόσια υγεία, και έως τις αρχές Μαρτίου έγινε κατανοητό ότι αυτή η κατάσταση πρόκειται για μια πανδημία [49]. Στις 23 Ιουνίου 2020 και μετά, η παγκόσμια αναφορά κρουσμάτων είχε υπερβεί τα 8,9 εκατομμύρια, με πάνω από 469 χιλιάδες επισήμους θανάτους [56]. Μέχρι το τέλος του 2020, ο ιός είχε εξαπλωθεί σε 216 χώρες και περιοχές. Κατά τον Μάιο του 2021, είχαν καταγραφεί περίπου πάνω από 160 εκατομμύρια κρούσματα και περισσότεροι από 3 εκατομμύρια θάνατοι σε παγκόσμιο επίπεδο [49].

Επί του παρόντος, σε παγκόσμιο επίπεδο σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), κατά τις τελευταίες 28 ημέρες από τις 3 έως τις 30 Απριλίου 2023, αναφέρθηκαν περίπου 2,8 εκατομμύρια νέα κρούσματα και πάνω από 17,000 θάνατοι λόγω COVID-19. Αυτό αντιπροσωπεύει μια μείωση κατά 17% και 30% αντίστοιχα, σε σύγκριση με τις προηγούμενες 28 ημέρες από τις 6 Μαρτίου έως τις 2 Απριλίου 2023. Η εικόνα της πανδημίας είναι μικτή σε περιφερειακό επίπεδο, με αύξηση των κρουσμάτων και θανάτων στις περιοχές της Νοτιοανατολικής Ασίας, της Ανατολικής Μεσογείου και του Δυτικού Ειρηνικού, ενώ παρουσιάζεται μείωση σε άλλες περιοχές. Τέλος στις 30 Απριλίου 2023, έχουν αναφερθεί πάνω από 765 εκατομμύρια επιβεβαιωμένα κρούσματα και πάνω από 6,9 εκατομμύρια θάνατοι παγκοσμίως λόγω COVID-19 [57].

3.2 Δομικά χαρακτηριστικά - Γονιδιωματική οργάνωση του SARS CoV-2

Ο SARS-CoV-2 ανήκει στην ομάδα των κορωνοϊών (CoVs), μια εξαιρετικά ποικιλόμορφη ομάδα RNA-ϊών [58]. Είναι ιοί με σφαιρικό, ωοειδές ή πλειόμορφο σχήμα και το μέγεθος της διάμετρός τους κυμαίνεται μεταξύ 60 και 140 nm [59]. Το γενετικό υλικό του SARS-CoV-2 είναι ένα γραμμικό, θετικής πολικότητας, μονόκλωνο RNA (single - stranded RNA) και ανάμεσα από όλους τους γνωστούς RNA-ιούς, ο συγκεκριμένος διαθέτει ένα από τα μεγαλύτερα γονιδιώματα. Αυτά κυμαίνονται σε μέγεθος από 26,4 έως 31,7 kb και έχουν ποσοστό περιεκτικότητας σε γουανίνη (G) + κυτοσίνη (C) που κυμαίνεται από 32% έως 43% αντίστοιχα [60]. Το γονιδίωμα του SARS-CoV-2 περιλαμβάνει 29.891 νουκλεοτίδια που κωδικοποιούν 9.860 αμινοξέα και μπορεί να λειτουργήσει ως αγγελιοφόρο RNA, επιτρέποντας την άμεση μετάφρασή του σε ιικές πρωτεΐνες από τα ριβοσώματα των κυττάρων-ξενιστών [61].

Επιπλέον, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, το γενετικό τους υλικό είναι εξαιρετικά μεγάλο και διαθέτει 14 ανοιχτά πλαίσια ανάγνωσης (ORFs - Open Reading Frames), από τα οποία τα 2/3 κωδικοποιούν 16 μη δομικές πρωτεΐνες, γνωστές ως NSPs 1-16 (Non Structural Proteins), ενώ το υπόλοιπο 1/3 κωδικοποιεί 9 βοηθητικές πρωτεΐνες και 4 κύριες δομικές πρωτεΐνες. Οι δομικές πρωτεΐνες περιλαμβάνουν την πρωτεΐνη S (ακίδα), την πρωτεΐνη E (περίβλημα - φάκελος), την πρωτεΐνη M (μεμβράνη) και την πρωτεΐνη N (νουκλεοκαψίδιο), όπως φαίνεται και στην εικόνα 3.2 [53, 62].

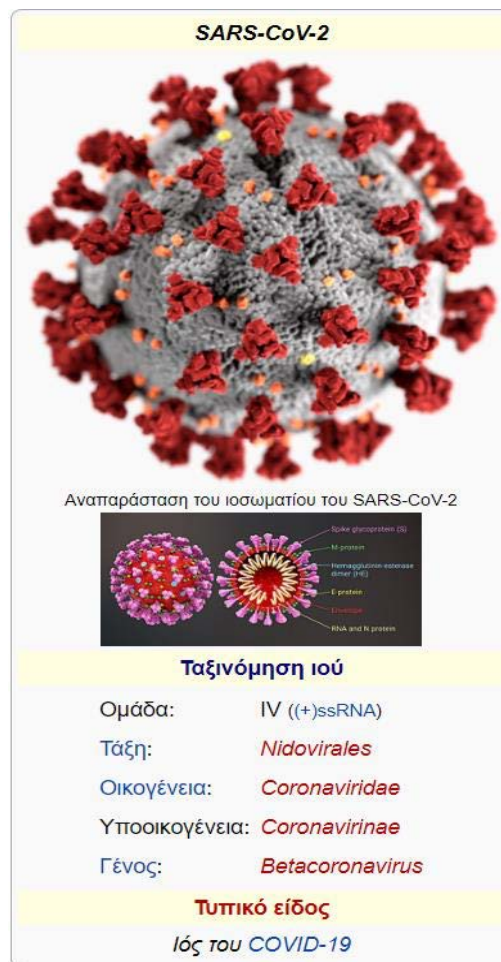


Εικόνα 3.2: Η κύρια δομή του SARS-CoV-2 [73].

3.3 Φυλογενετικά χαρακτηριστικά του SARS CoV-2

Οι κορωνοϊοί (CoVs), οι οποίοι ανήκουν σε μια μεγάλη οικογένεια ιών, προκαλούν λοιμώξεις στο αναπνευστικό σύστημα και παρουσιάζουν συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης και του κοινού κρυολογήματος. Ονομάζονται έτσι λόγω των προεξοχών στην επιφάνεια τους που μοιάζουν με στέμμα ή κορώνα στο έλτρώ τους (Εικόνα 3.3) [49]. Οι κορωνοϊοί (CoVs) έχουν ταξινομηθεί στην οικογένεια Coronaviridae, στην υποοικογένεια Orthocoronavirinae, στην τάξη Nidovirales και στο βασίλειο Riboviria [58]. Οι κορωνοϊοί προκαλούν μόλυνση σε ανθρώπους, θηλαστικά και σε ορισμένα είδη πτηνών. Οι ανθρώπινοι κορωνοϊοί (HCoVs) ταξινομούνται γενετικά και ορολογικά σε τέσσερα μεγάλα γένη από τη Διεθνή Επιτροπή Ταξινόμησης των Ιών: Alphacoronaviruses (α -CoV), Betacoronaviruses (β -CoV), Gammacoronaviruses (γ -CoV) και Deltacoronaviruses (δ -CoV).

Οι α -CoV και β -CoV μολύνουν κυρίως θηλαστικά, ενώ οι γ -CoV και δ -CoV είναι εξειδικευμένοι στα πτηνά, αλλά περιστασιακά μπορούν επίσης να μολύνουν θηλαστικά. Οι λοιμώξεις από κορωνοϊούς προκαλούν κυρίως αναπνευστικές και εντερικές νόσους σε ανθρώπους και ζώα [60].



Εικόνα3.3: Φυλογενετικά χαρακτηριστικά του ιού SARS CoV-2 [SARS CoV-2 - Wikimedia Commons, (2021)].

3.4 Κύκλος ζωής - Πολλαπλασιασμός του ιού

Αρχικά είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η αλληλουχία του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 δημοσιεύθηκε στη GenBank στις 11 Ιανουαρίου 2020 με αριθμό πρόσβασης MN908947.3. [63]. Όπως ήδη προαναφέρθηκε στην υποενότητα 3.2 στα δομικά χαρακτηριστικά του νέου κορωνοϊού, το γονιδίωμα του κωδικοποιεί 16 μη δομικές πρωτεΐνες (NSP) και 4 κύριες δομικές πρωτεΐνες (S, E, M, N) [62]. Η πρωτεΐνη S λειτουργεί ως

μεσολαβητής για τη σύνδεση του SARS-CoV-2 με τον υποδοχέα ACE2 (ένζυμο μετατροπής της αγγειοτενσίνης) στο κύτταρο ξενιστή, προκαλώντας έτσι την είσοδο του ιού και την ανάπτυξη της παθογένειας. Η πρωτεΐνη S αποτελείται από δύο υπομονάδες, την S1 και την S2. Η υπομονάδα S1 περιλαμβάνει την περιοχή πρόσδεσης υποδοχέα (RBD), η οποία αλληλεπιδρά άμεσα με τον υποδοχέα ACE2. Από την άλλη πλευρά, η υπομονάδα S2 μεσολαβεί στην μεμβρανική σύντηξη με το κύτταρο ξενιστή, καθώς περιλαμβάνει τα απαραίτητα στοιχεία για αυτήν τη διαδικασία [62]. Η πρωτεΐνη N σχηματίζει το νουκλεοκαψίδιο και είναι υπεύθυνη για τη μεταγραφή του mRNA και την αντιγραφή του RNA. Επίσης, εκπέμπει σήματα που συμβάλλουν στην εκβλάστηση του ιού [64]. Η πρωτεΐνη M συμβάλλει στη συναρμολόγηση του ιού, ενώ η πρωτεΐνη E θεωρείται σημαντική για την παραγωγή ιών και συμβάλλει στην έκκριση φλεγμονωδών παραγόντων. Αυτές οι πρωτεΐνες και οι λειτουργίες τους παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξάπλωση του SARS-CoV-2 [65, 66]. Οι κορωνοϊοί για να εισέλθουν σε έναν οργανισμό προσκολλώνται στην επιφάνεια του κυττάρου ξενιστή πάνω σε υποδοχείς με τις ακίδες τους. Έπειτα, απελευθερώνουν το γονιδιώμά τους μέσα στο στοχοποιημένο κύτταρο μέσω της σύντηξης του ιϊκού περιβλήματος τους και της πλασματικής μεμβράνης του κυττάρου. Ολόκληρη η διαδικασία αντιγραφής τους λαμβάνει χώρα στο κυτταρόπλασμα, όπου επιτυγχάνεται η συναρμολόγηση νέων ιϊκών RNA σωματιδίων [67].

Η αρχική διαδικασία της μόλυνσης περιλαμβάνει την εξειδικευμένη σύνδεση της πρωτεΐνης S του κορωνοϊού με τον κυτταρικό υποδοχέα εισόδου, γνωστό ως μετατρεπτικό ένζυμο 2 της αγγειοτενσίνης (ACE2). Εκτός από αυτή τη σύνδεση με τον υποδοχέα, η επιτυχής σύντηξη και εισχώρηση του ιού απαιτεί την πρωτεολυτική διάσπαση της πρωτεΐνης S σε δύο υπομονάδες, την S1 και την S2, από πρωτεάσες που προέρχονται από το κύτταρο του ξενιστή. Μετά την διάσπαση της κυτταρικής μεμβράνης του κυττάρου, τα λιπίδια του ιϊκού φακέλου συγχωνεύονται με τα λιπίδια της κυτταρικής μεμβράνης. Μόλις ο ιός εισέλθει στο εσωτερικό του κυττάρου, ο φάκελος συγχωνεύεται με την ενδοσωματική μεμβράνη και απελευθερώνει το ιϊκό γονιδίωμα στο κυτταρόπλασμα [68, 69]. Μετά την είσοδο του ιού, το γονιδιώμά του, RNA (+) θετικής πολικότητας, αντιγράφεται σε μια αλυσίδα RNA (-), αρνητικής πολικότητας. Η συγκεκριμένη RNA (-) αλυσίδα μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε για την αντιγραφή μιας άλλης θετικής αλυσίδας RNA για τη συναρμολόγηση νέων ιών, είτε για τη μεταγραφή σε υπογονιδιακό mRNA, το οποίο μπορεί να μεταφραστεί σε διάφορες ιϊκές πρωτεΐνες. Τα δύο τρίτα του γονιδιώματος του SARS-CoV-2 περιλαμβάνουν δύο μεγάλα ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης (ORF1a και ORF1b), τα οποία βρίσκονται στο 5' άκρο του γονιδιώματος. Η μετάφραση των ORF1a και ORF1b από το γονιδιωματικό RNA οδηγεί στην παραγωγή δύο πολυπρωτεϊνών:

την πολυπρωτεΐνη ρεπλικάσης 1a (pp1a) και την πολυπρωτεΐνη 1ab (pp1ab). Αυτές οι πολυπρωτεΐνες βρίσκονται αντίστοιχα εντός των Nsp3 και Nsp5 ανάμεσα στις 16 μη δομικές πρωτεΐνες (Nsp 1-16). Η πρωτεΐνη Nsp1 συμμετέχει στην αποικοδόμηση του mRNA του ξενιστή και στην αναστολή της μετάφρασης. Οι Nsp2-16 σχηματίζουν το ιϊκό σύμπλοκο αντιγραφής-μεταγραφής. Οι πρωτεΐνες Nsp2-11 συμμετέχουν στον σχηματισμό των ενδοκυτταρικών μεμβρανών, στην αποφυγή της ανοσοποιητικής αντίδρασης του ξενιστή και λειτουργούν ως συμπαραγόντες για τη διαδικασία της αντιγραφής. Από την άλλη πλευρά, οι πρωτεΐνες Nsp12-16 διαθέτουν τις βασικές ενζυμικές λειτουργίες που συμμετέχουν στη σύνθεση, την ανάγνωση και την τροποποίηση του RNA [70]. Τέλος, το νέο “συναρμολογημένο” ιϊκό νουκλεοκαψίδιο απελευθερώνεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο-Golgi και το πλέον ώριμο ιϊκό γονιδίωμα αποδεσμεύεται από το μολυσμένο κύτταρο μέσω εξωκυττάρωσης [63].

3.5 Παθογένεια του SARS CoV-2

Η παθογένεια του COVID-19 μπορεί να αποδοθεί σε τρεις κύριες παθολογικές διεργασίες που σχετίζονται με τη φλεγμονή: την τοπική εκδήλωση της κλασικής γενικής φλεγμονής, την οξεία συστηματική φλεγμονή και τη χρόνια συστηματική φλεγμονή χαμηλής έντασης. Αυτά τα μοντέλα χρησιμοποιούνται για να εξηγήσουν έννοιες και διαδικασίες που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ασθένειας [71]. Έτσι, ο SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τρία διαφορετικά σύνολα συμβατικών ιϊκών παθογενετικών στρατηγικών:

1. Αναγνώριση του ιού από κυτταρικούς υποδοχείς, οι οποίοι μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τρεις λειτουργικές ομάδες:

Ομάδα 1: Υποδοχείς που αποτελούν την πρωταρχική πύλη εισόδου για τον ιό και επιτρέπουν τη σύνδεσή του με το κύτταρο. Ένα παράδειγμα είναι ο υποδοχέας ACE2 για τον ιό SARS-CoV-2.

Ομάδα 2: Υποδοχείς που συμβάλλουν στην εσωτερική επεξεργασία και μεταγραφή του ιού μετά την είσοδό του στο κύτταρο. Αυτοί οι υποδοχείς συνεργάζονται με άλλα πρωτεϊνικά συστατικά του κυττάρου για να διευκολύνουν την αναπαραγωγή του ιού.

Ομάδα 3: Υποδοχείς που συμβάλλουν στην εκτελεστική φάση της ιογένεσης, όπως η πρόσβαση του ιού στο κυτταρικό πυρήνα ή τη μεταφορά του ιού σε άλλες κυτταρικές περιοχές για την απελευθέρωσή του από το μολυσμένο κύτταρο ξενιστή [72].

2. Καταστολή της αντι-ϊικής απόκρισης, τόσο από τα μολυσμένα κύτταρα-στόχους όσο και από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού-ξενιστή. Αυτή η στρατηγική του ιού μπορεί επίσης να υποδιαιρευθεί σε διάφορες συνιστώσες:

- Ο ιός μπορεί να επηρεάσει τον κυτταρικό μηχανισμό αντίδρασης και αντίδρασης στη λοίμωξη, αποτρέποντας την αντι-ϊική απόκριση του μολυσμένου κυττάρου.
- Ο ιός μπορεί να επηρεάσει το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού, είτε μειώνοντας την αποτελεσματικότητα της ανοσοαπόκρισης είτε αποφεύγοντας την αντίδραση από τους ανοσολογικούς μηχανισμούς.
- Ο ιός μπορεί να παρεμβάλλεται στα κυτταρικά μονοπάτια σηματοδότησης κυτταρικού στρες ή στα ειδικά ανοσολογικά μονοπάτια, προκαλώντας διαταραχές σε αυτά.

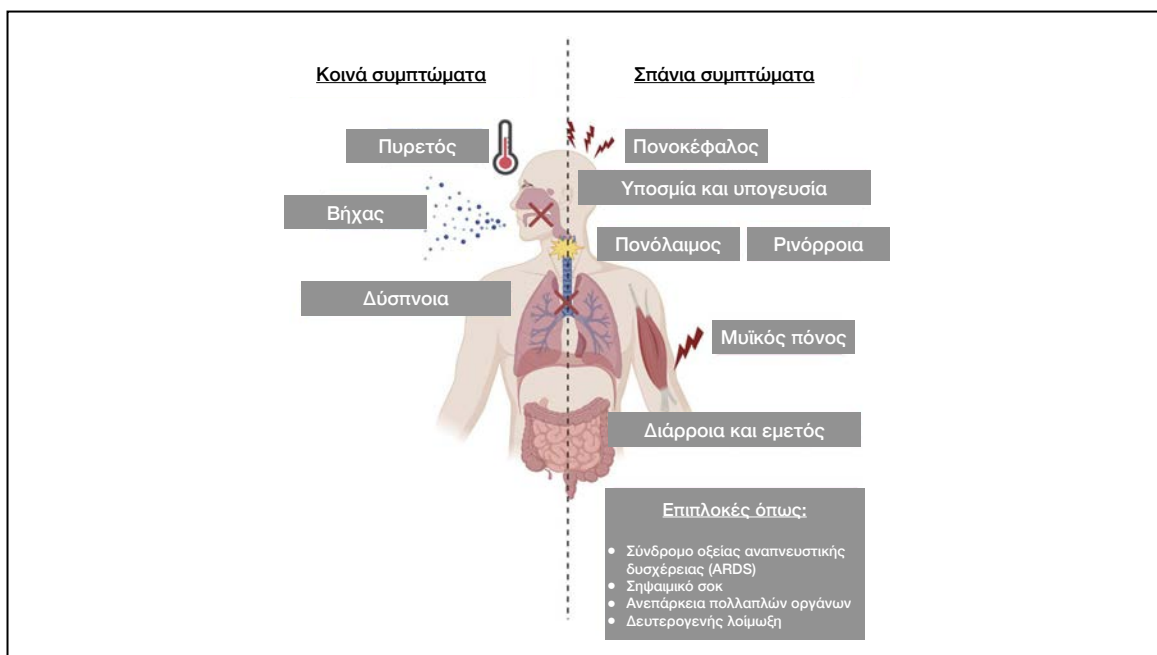
3. Τέλος, η τρίτη και τελευταία στρατηγική που χρησιμοποιεί ο ιός είναι η ικανότητά του να επιτίθεται στο ανοσοποιητικό σύστημα κατά των ιστών του μέσω αυτοανοσίας και αυτοφλεγμονώδους διαδικασίας. Αυτό σημαίνει ότι ο ιός προκαλεί το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στα κύτταρα και στους ιστούς του οργανισμού, προκαλώντας αυτοάνοσες αντιδράσεις και αυτοφλεγμονώδεις διεργασίες. Αυτή η στρατηγική επιτρέπει στον ιό να προκαλέσει δυσλειτουργίες στο ανοσοποιητικό σύστημα και να “παραπλανήσει” την ανοσοαπόκριση του οργανισμού. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική φλεγμονή, κύτταρα που επιτίθενται σε άλλα κύτταρα του οργανισμού και γενική αποδυναμωμένη ανοσολογική απόκριση. Αυτή η διαδικασία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές βλάβες στους ιστούς και τα όργανα του οργανισμού και να δυσχεράνει την καταπολέμηση του ιού [73].

3.6 Κλινική εικόνα νοσούντων

Σύμφωνα με το CDC, οι ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων που διαφέρουν από άτομο σε άτομο και κυμαίνονται από ήπια έως σοβαρή νόσο και μερικές φορές καταλήγουν στο θάνατο. Συνήθως, τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν από 2 ημέρες έως 2 εβδομάδες αφού εκτεθεί ο άνθρωπος στον ιό [74, 75].

Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα, δύσπνοια και κόπωση [76, 77]. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν ρινόρροια, παραγωγή πτυέλων, πονοκέφαλο και πονόλαιμο. Ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν σπάνια συμπτώματα όπως γαστρεντερικά συμπτώματα, διάρροια και εμετό. Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να αντιμετωπίσουν υποσμία και υπογευσία (μειωμένη ικανότητα όσφρησης και γεύσης αντίστοιχα) [78]. Σε πιο

σοβαρές περιπτώσεις, η νοσηλεία και η εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας μπορεί να είναι απαραίτητες. Η νόσος αυτών των ασθενών μπορεί να εξελιχθεί γρήγορα και να προκαλέσει επιπλοκές, όπως σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), σηψαιμικό σοκ, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και δευτερογενή λοίμωξη, που μπορεί να οδηγήσουν σε σύντομο χρονικό διάστημα σε θάνατο [77, 79]. Οι παράγοντες κινδύνου που συμβάλλουν σε πιο σοβαρή νόσο και κρίσιμες καταστάσεις περιλαμβάνουν την ηλικία (ηλικιωμένοι άνω των 65 ετών) και τη γενική κατάσταση της υγείας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με υποκείμενες διαταραχές όπως υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσο, διαβήτης και εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα [77]. Ωστόσο, ευτυχώς, πολλά άτομα εμφανίζουν μόνο ήπια συμπτώματα ή είναι ασυμπτωματικά [80, 81]. Αν και οι πνεύμονες και το αναπνευστικό σύστημα αποτελούν το κύριο στόχο του ιού SARS-CoV-2, έχουν αναφερθεί επιπλοκές και σε άλλα όργανα και συστήματα, όπως τα νεφρά, το ήπαρ, η καρδιά, το αιμοποιητικό, το γαστρεντερικό και το ανοσοποιητικό σύστημα [82]. Τα συμπτώματα συνοψίζονται στην Εικόνα 3.6.



Εικόνα 3.6: Επισκόπηση των συμπτωμάτων του COVID-19 [The 2020 Pandemic: Current SARS-CoV-2 Vaccine Development, 2020].

3.6.1 Γενική συμπτωματολογία στο αιμοστατικό σύστημα

Η υπερπηκτικότητα είναι μια συχνή και πρόιμη αιματολογική εκδήλωση της πήξης του αίματος σε ασθενείς με COVID-19 και λειτουργεί ως προγνωστικός παράγοντας για την

επιδείνωση της νόσου. Κλινικές ενδείξεις δείχνουν ότι η θρομβοφλεγμονή, η συντονισμένη ενεργοποίηση των φλεγμονωδών και θρομβωτικών αποκρίσεων στη λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2, παίζει κρίσιμο ρόλο στη σοβαρότητα και τη θνησιμότητα του COVID-19 [83].

Η πιο συχνή εκδήλωση πηκτικότητας μεταξύ των ασθενών με COVID-19 είναι η φλεβική θρομβοεμβολή, ιδίως η πνευμονική εμβολή. Οι περιπτώσεις πνευμονικής εμβολής συνήθως συνδέονται με υψηλά επίπεδα D-dimers, εισαγωγή σε μονάδες εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και θεραπεία με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Επιπλέον, η υπερπηκτικότητα σε ασθενείς με COVID-19 μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλική φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση, μικροαγγειοπάθεια και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, η οποία εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς στα κρίσιμα στάδια της νόσου και αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόγνωσης θανάτου [83, 84]. Από τους ασθενείς που πέθαναν από COVID-19, έως και το 71,4% εμφάνισε ενδοαγγειακή πήξη, ενώ μόνο το 0,6% αυτών που επέζησαν παρουσίασε αυτήν την επιπλοκή [85, 86].

Σε ασθενείς με COVID-19, έχουν αναφερθεί και άλλες διαταραχές στην πήξη του αίματος. Αυτές περιλαμβάνουν υψηλή αύξηση στις επίπεδα του παράγοντα VIII και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1), αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και παράγοντα von Willebrand, καθώς και αυξημένη έκφραση ιστικού παράγοντα και παραγωγή θρομβίνης. Επιπλέον, οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και μειωμένη δραστηριότητα της αντιθρομβίνης και της πρωτεΐνης C [87, 88].

Τέλος, παρά το γεγονός ότι οι μηχανισμοί που οδηγούν στην πηκτικότητα του αίματος λόγω της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, έχει παρατηρηθεί ότι η παθολογική υπερδραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία συνοδεύεται από την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων προφλεγμονωδών κυτταροκινών, καθώς και η ενεργοποίηση των συστημάτων συμπληρώματος, παίζει κρίσιμο ρόλο. Επιπλέον, η μόλυνση και η βλάβη των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, τα οποία εκφράζουν σε μεγάλες ποσότητες το ένζυμο - υποδοχέα ACE2, η υποξική αγγειοσύσπαση και η δυσλειτουργία του συστήματος Ρενίνης - Αγγειοτενσίνης - Αλδοστερόνης, έχουν επίσης σημαντικό ρόλο σε αυτήν την διαδικασία [84, 89, 90].

Κεφάλαιο 4: Εμβολιασμός κατά του COVID-19

4.1 Σχέδιο προσέγγισης και στρατηγικής ανάπτυξης εμβολίου

Οι αρνητικές επιπτώσεις της πανδημίας SARS-CoV-2 και η γρήγορη εξάπλωσή της ανέδειξαν την έκτακτη ανάγκη για ένα προσιτό και αποτελεσματικό εμβόλιο. Για να ανταποκριθούν σε αυτόν τον στόχο, πολλές φαρμακευτικές εταιρείες εργάστηκαν εντατικά προκειμένου να επιτευχθεί η απαραίτητη ανοσία του πληθυσμού. Είναι προφανές ότι η ανάπτυξη ενός εμβολίου κάτω από φυσιολογικές συνθήκες θα απαιτούσε μεγάλο κόστος και πολλά χρόνια, πιο συγκεκριμένα ένας πλήρης κύκλος ανάπτυξης εμβολίων συνήθως διαρκεί 10 - 15 χρόνια αλλά η ανάγκη για τη δημιουργία του οδήγησε σε συμπίεση των χρονικών πλαισίων και την παραλληλοποίηση των κλινικών δοκιμών σε φάσεις I, II και III [91, 92]. Τα επιτυχημένα εμβόλια πρώτης γενιάς SARS-CoV-2 διαδραμάτισαν καθοριστικό ρόλο στις προσπάθειες ελέγχου της πανδημίας Covid-19. Έχουν αναπτυχθεί πολλά νέα εμβόλια, με περισσότερα από εκατό να φτάνουν στο στάδιο των κλινικών δοκιμών, και περίπου 24 από αυτά είναι πλέον διαθέσιμα και χορηγούνται [93].

Ένας από τους πιο σημαντικούς τομείς προόδου στην ανάπτυξη των εμβολίων είναι η αναγνώριση και κατανόηση της δομής των ιικών πρωτεϊνών που βρίσκονται πάνω στην επιφάνεια των ιών, καθώς και η λεπτομερής αντίληψη του τρόπου με τον οποίο τα αντισώματα αλληλοεπιδρούν με αυτές τις πρωτεΐνες. Διάφορες έρευνες που έγιναν σε ιούς όπως ο ιός της γρίπης (Influenza) και ο ιός της ανθρώπινης ανοσοεπάρκειας (HIV) έχει αποδειχθεί πολύτιμη η κατανόηση του τρόπου με τον οποίο η δομή των πρωτεϊνών επηρεάζει την ανοσολογική αναγνώριση των σύνθετων επιφανειακών πρωτεϊνών [94].

Τα τελευταία χρόνια με την βοήθεια της εφαρμογής νέων πρακτικών βιοπληροφορικής έχουν εξελιχθεί σημαντικά οι στρατηγικές ανάπτυξης και σχεδιασμού εμβολίων. Χάρη στη διαθεσιμότητα της πλήρους αλληλουχίας του γονιδιώματος των παθογόνων μικροοργανισμών και την ανάλυση μεγαδεδομένων, η διαδικασία του σχεδιασμού εμβολίων έχει επιφέρει αξιόλογα αποτελέσματα μέσω της αντίστροφης εμβολιολογίας (Reverse Vaccinology). Η πρόοδος στην τεχνητή νοημοσύνη και οι αλγόριθμοι βαθιάς μάθησης έχουν επίσης συμβάλει στην ανάπτυξη προγνωστικών εργαλείων που επιτρέπουν την ακριβή και αναλυτική πρόβλεψη των προτύπων ανοσολογικής αναγνώρισης, καθιστώντας δυνατό τον σχεδιασμό νέων υποψήφιων εμβολίων [95].

Οι νέες τεχνικές παραγωγής εμβολίων περιλαμβάνουν μεθόδους που βασίζονται στη χρήση γενετικού υλικού για την κωδικοποίηση του επιθυμητού αντιγόνου, επιτρέποντας στο

σώμα με ευκολία να παράγει το συγκεκριμένο αντιγόνο. Οι τεχνολογίες που βασίζονται σε γενετικό υλικό περιλαμβάνουν εμβόλια με νουκλεϊκό οξύ DNA και mRNA, καθώς και εμβόλια με ιούς ως φορείς, όπως για παράδειγμα οι ανασυνδυασμένοι αδενοϊοί (rAds), οι οποίοι έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν αποτελεσματική ανοσία. Με αυτό τον τρόπο ενισχύεται η ενδογενής παραγωγή αντιγόνων εμβολίου καθώς διευκολύνεται η ανοσολογική απόκριση που συμβαίνει κατά τη φυσική μόλυνση και η απόκριση των Τ-λεμφοκυττάρων. Επίσης ένα ακόμα πλεονέκτημα της αναπαραγωγής εμβολίων mRNA είναι η ταχύτητα με την οποία σχεδιάζονται με σκοπό παραχθούν τα υποψήφια εμβόλια [94].

Συνοψίζοντας, τα διαφορετικά είδη εμβολίων που αναπτύχθηκαν κατά του Covid-19 είναι τα εξής:

1. Αδρανοποιημένοι ιοί
2. Ιϊκοί φορείς
3. Νουκλεϊκό οξύ (RNA)
4. Υπομονάδες πρωτεΐνης [91]

Με βάση μελετών τα αντιγόνα που επιλέχθηκαν για την ανάπτυξη τέτοιων εμβολίων κατά του SARS-CoV είναι τα παρακάτω:

- Η πρωτεΐνη S αποτελεί πηγή αντιγόνων για την ανάπτυξη εμβολίων. Αναγνωρίζεται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ του ιού και του ξενιστή μέσω του υποδοχέα ACE2 [96].
- Η πρωτεΐνη N είναι μια πρωτεΐνη που συμμετέχει στη μεταγωγή σήματος του ιού καθώς και στις διαδικασίες αντιγραφής και μεταγραφής του γονιδιώματος. Ωστόσο, επειδή είναι υψηλά αντιγονική η χρήση της θα ήταν προτιμότερη ως διαγνωστικός δείκτης παρά ως συστατικό του εμβολίου [97].
- Η πρωτεΐνη M σχετίζεται με την αναπαραγωγή του ιού και έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί ως αντιγόνο-στόχος για την ανάπτυξη εμβολίων κατά του SARS-CoV-2 [64].
- Η πρωτεΐνη E είναι υπεύθυνη για την υπερβολική παραγωγή κυτταροκινών και κατά συνέπεια είναι δύσκολο να ελεγχθεί η ανοσοαπόκριση μετά την ανοσοποίηση με ένα εμβόλιο που περιέχει την πρωτεΐνη E. Λόγω αυτού, δεν θεωρείται η ιδανική επιλογή ως ανοσογόνο [65].

- Τέλος, επιλέγεται το κυτταρικό αντιγόνο WCA (Whole-Cell Antigen) το οποίο αποτελείται από ιικά στοιχεία, πρωτεΐνες, λιπίδια, πολυσακχαρίτες, νουκλεϊκά οξέα, καθώς και δομικά και μη δομικά συστατικά του ιού. Αυτά τα συστατικά έχουν αδρανοποιηθεί πλήρως προκειμένου να μην προκαλέσουν ασθένεια, αλλά να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή για την παραγωγή αντισωμάτων και την ανάπτυξη ανοσίας [98].

4.2 Διαθέσιμα εμβόλια που έχουν πιστοποιηθεί από την Ευρωπαϊκή Ένωση

Η πιο ασφαλής και οικονομική προσέγγιση για την πρόληψη της ασθένειας και του θανάτου που προκαλεί ο ιός COVID-19, καθώς και η καλύτερη επιλογή για την αντιμετώπιση των αναμενόμενων μελλοντικών παραλλαγών, είναι ο προληπτικός εμβολιασμός. Ο προληπτικός εμβολιασμός παρέχει στον οργανισμό προστασία από τον ιό, ενισχύοντας το ανοσοποιητικό σύστημα και μειώνει τον κίνδυνο μετάδοσης και επιπλοκών της ασθένειας. Αυτό μπορεί να συμβάλει στη μείωση της εξάπλωσης του ιού στην κοινότητα και στην προστασία της υγείας τόσο των εμβολιασμένων ατόμων όσο και της γενικής πληθυσμιακής υγείας [99].

Το πρώτο εμβόλιο που έλαβε έγκριση έκτακτης χρήσης τον Δεκέμβριο του 2020 από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization), τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency) και από ρυθμιστικές αρχές πολλών χωρών ήταν το εμβόλιο Tozinameran - Covid-19 mRNA (τροποποιημένο νουκλεοτίδιο), γνωστό και ως COMIRNATY®. Αυτή η έγκριση έκτακτης χρήσης βασίστηκε σε δεδομένα από κλινικές δοκιμές που έδειξαν ότι το εμβόλιο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στην πρόληψη της νόσου COVID-19 που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2. Οι αξιολογήσεις και οι εγκρίσεις αυτές αποτελούν σημαντικό βήμα για την πρόληψη της νόσου και την προστασία της δημόσιας υγείας. Επιπλέον, η συνεχής παρακολούθηση και έρευνα είναι σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των εμβολίων και την αντιμετώπιση των παραλλαγών του ιού SARS-CoV-2 [92].

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, την 17η του Ιουνίου 2020, παρουσίασε τη στρατηγική της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τα εμβόλια, με στόχο την ασφαλή, αποτελεσματική και ομοιόμορφη πρόσβαση σε εμβόλια κατά της νόσου COVID-19 για όλους τους πολίτες της ΕΕ. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, πολλά εμβόλια υποβλήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και αξιολογήθηκαν από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές. Στη συνέχεια, διάφορα εμβόλια έλαβαν έγκριση για τη

χρήση τους στην αντιμετώπιση της πανδημίας. Μερικά από τα εμβόλια που έλαβαν έγκριση από τις αρμόδιες αρχές της ΕΕ περιλαμβάνουν:

1. Tozinameran - Covid-19 mRNA εμβόλιο (COMIRNATY®): Αναπτύχθηκε από την εταιρεία Pfizer/BioNTech και στις 21 Δεκεμβρίου του 2020 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή έδωσε την έγκριση κυκλοφορίας του. Το COMIRNATY® είναι το πρώτο εμβόλιο mRNA που έχει εγκριθεί. Ο τρόπος χορήγησής του περιλαμβάνει δύο δόσεις, που δίνονται σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα.

2. COVID-19 Vaccine Moderna: Αναπτύχθηκε από την εταιρεία Moderna και στις 6 Ιανουαρίου 2021, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χορήγησε άδεια κυκλοφορίας στο εμβόλιο, καθιστώντας το δεύτερο εγκεκριμένο mRNA εμβόλιο. Η διαδικασία εμβολιασμού περιλαμβάνει την χορήγηση δύο δόσεων του εμβολίου.

3. Vaxzevria (πρώην ονομασία AstraZeneca COVID-19 Vaccine): Αναπτύχθηκε από την εταιρεία AstraZeneca σε συνεργασία με το πανεπιστήμιο της Οξφόρδης. Στις 29 Ιανουαρίου 2021, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή χορήγησε άδεια κυκλοφορίας στο εμβόλιο, το οποίο αποτελεί το τρίτο εγκεκριμένο εμβόλιο. Αυτό το εμβόλιο περιέχει αδενοϊό και πραγματοποιείται σε δύο δόσεις.

4. Janssen COVID-19 Vaccine: Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξέδωσε άδεια κυκλοφορίας για το εμβόλιο της φαρμακευτικής εταιρείας Johnson & Johnson's Janssen Pharmaceutical Companies στις 11 Μαρτίου 2021. Πρόκειται για το τέταρτο εγκεκριμένο εμβόλιο το οποίο περιέχει αδενοϊό και απαιτεί μόνο μία δόση για την πλήρη ανοσοπροστασία [98].

Τα προαναφερθέντα εμβόλια κατά του COVID-19 χρησιμοποιούν ως στοχευμένο αντιγόνο την ιϊκή πρωτεΐνη-ακίδα, εκτός από τα αδρανοποιημένα εμβόλια που στοχεύουν συνολικά τον ιό. Έτσι είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, όλα τα εμβόλια προκαλούν τόσο κυτταρικές όσο και χυμικές ανοσολογικές αποκρίσεις, με εξαίρεση τα αδρανοποιημένα εμβόλια [92]. Παράλληλα με την πάροδο του χρόνου, παρατηρήθηκε πως η προστασία από τη λοίμωξη SARS-CoV-2 μετά τον εμβολιασμό αρχίζει να μειώνεται. Για τον λόγο αυτό, εξετάστηκε η δυνατότητα χορήγησης μιας πρόσθετης δόσης εμβολίου, γνωστής ως αναμνηστική δόση. Η αναμνηστική δόση σχεδιάστηκε για να βοηθήσει τους ανθρώπους να διατηρήσουν το επίπεδο ανοσίας τους για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και να ενισχύσει την προστασία τους έναντι του ιού [100]. Συνεπώς, τα εμβόλια διαδραμάτισαν σημαντικό ρόλο στην παγκόσμια προσπάθεια για την αντιμετώπιση της πανδημίας COVID-19 και την προστασία της δημόσιας υγείας [92].

4.3 Περιγραφή - Σύγκριση εμβολίων

Τα εμβόλια κατά του COVID-19 έχουν αναδειχθεί ως ένα από τα ισχυρότερα εργαλεία στη μάχη κατά της πανδημίας. Με την εμφάνιση του SARS-CoV-2 και την εξάπλωσή του σε παγκόσμιο επίπεδο, οι προσπάθειες επιστημόνων, ερευνητών και φαρμακοβιομηχανιών επικεντρώθηκαν στην ανάπτυξη αποτελεσματικών εμβολίων. Αυτά τα εμβόλια, με την επιστημονική τους βάση και την αυστηρή ρύθμιση, προσφέρουν μια προληπτική λύση για την προστασία του ατόμου και της κοινότητας από την νόσο. Από την περίοδο της παγκόσμιας πανδημίας και μέχρι σήμερα διάφορα εμβόλια έχουν αναπτυχθεί και διατίθενται σε πολλές χώρες ως ισχυρά εργαλεία προστασίας από τη λοίμωξη COVID-19. Η διαθεσιμότητα αυτών των εμβολίων παρέχει ελπίδα και ανακούφιση στο πλήθος, καθώς προσφέρουν μια προληπτική λύση για την αντιμετώπιση του ιού και την προστασία της δημόσιας υγείας. Από την έγκριση και κυκλοφορία των πρώτων εμβολίων μέχρι σήμερα, το κεφάλαιο αυτό θα εξερευνήσει τη σημασία και την αποτελεσματικότητα μόνο μερικών από την μεγάλη ποικιλία εμβολίων κατά του COVID-19. Πιο συνοπτικά υποδεικνύονται στον πίνακα 4.3.1.

BioNTech και Pfizer

Τον Απρίλιο του 2020, η BioNTech και η Pfizer ξεκίνησαν μια ιστορική κλινική δοκιμή για το υποψήφιο εμβόλιο κατά του SARS-CoV-2, γνωστό ως BNT162. Η δοκιμή αυτή πραγματοποιήθηκε στη Γερμανία και σήμανε ένα σημαντικό βήμα στην προσπάθεια αντιμετώπισης της πανδημίας. Αυτή η σημαντική πρωτοβουλία επέτρεψε στην εταιρεία να προχωρήσει στην επόμενη φάση των δοκιμών και, στη συνέχεια, να αποκτήσει έγκριση για τη χρήση του εμβολίου BNT162, γνωστού και ως Comirnaty, που έχει καταστεί πολύτιμο εργαλείο στην παγκόσμια προσπάθεια εμβολιασμού κατά του COVID-19. Το εμβόλιο BNT162 περιλαμβάνει mRNA, το οποίο είναι συσκευασμένο σε λιπιδικά νανοσωματίδια και περιέχει τις οδηγίες για την παραγωγή των αντιγόνων του SARS-CoV-2 και κωδικοποιεί ολόκληρη την πρωτεΐνη S [101, 102]. Ο εμβολιασμός με mRNA ενθλακωμένο μέσα σε λιπιδικά νανοσωματίδια (LNPs) αντιπροσωπεύει μια καινοτόμο προσέγγιση που έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί ισχυρές ανοσολογικές αποκρίσεις σε πολλές προκλινικές και κλινικές μελέτες που έχουν διεξαχθεί από αρκετές φαρμακοβιομηχανίες, οι οποίες περιλαμβάνουν τον ιό CMV (κυτταρομεγαλοϊό), τον ιό Zika, τον ιό H7N9, τον ιό hMPV και τον ιό RSV. Η διαμόρφωση του αντιγόνου mRNA εντός ενός LNP βοηθά στην ενίσχυση της ανοσογονικότητας, προστατεύοντας το mRNA από την ενζυματική αποσύνθεση και επιτρέποντας την

αποτελεσματική απορρόφησή του από τα επιθυμητά κύτταρα-στόχους [103, 104]. Η εταιρεία ανάπτυξης έχει αναπτύξει τέσσερα διαφορετικά υποψήφια εμβόλια, τα οποία καθένα παρουσιάζει μια διαφορετική σύνθεση mRNA και αντιγόνου-στόχου [101].

Moderna

Η Moderna, σε συνεργασία με το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων (NIAID) και τον Συνασπισμό για Καινοτομίες Επιδημικής Ετοιμότητας (CEPI), ανέπτυξε το mRNA-1273. Αυτό το εμβόλιο είναι παρόμοιο με το INO-4800 καθώς και τα δύο κωδικοποιούν την πρωτεΐνη S του SARS-CoV-2 και επίσης περικλείεται και αυτό από λιπιδικά νανοσωματίδια όπως και το BNT162 της BioNTech και Pfizer. Μετά τον εμβολιασμό, τα κύτταρα του ξενιστή μεταφράζουν αυτήν την πρωτεΐνη, η οποία μιμείται την ανοσολογική απόκριση που προκαλείται από τη φυσική λοίμωξη [103, 104].

AstraZeneca

Το εμβόλιο AZD1222, γνωστό και ως ChAdOx1 (nCoV-19), αναπτύχθηκε από το Ινστιτούτο Jenner του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης στο Ηνωμένο Βασίλειο. Αυτό το εμβόλιο χρησιμοποιεί έναν τροποποιημένο μη αναπαραγόμενο αδενοϊό χιμπατζή, ο οποίος μεταφέρει τη γενετική αλληλουχία της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2. Αυτή η πλατφόρμα εμβολίου με ιϊκό φορέα έχει ένα σημαντικό πλεονέκτημα, καθώς ενθαρρύνει τα κύτταρα του ξενιστή να παράγουν την πρωτεΐνη S του ιού, προκαλώντας μια ισχυρή ανοσολογική απάντηση τόσο χυμικής όσο και Τ κυτταρικής [105]. Επιπλέον, η μη αναπαραγωγική φύση του εμβολίου το καθιστά σχετικά ασφαλές για άτομα με υποκείμενες ασθένειες και παιδιά [106]. Διάφορες αναλύσεις που διεξάχθηκαν στο Ηνωμένο Βασίλειο, τη Βραζιλία και τη Νότια Αφρική έδειξαν ότι το εμβόλιο AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) ήταν αποτελεσματικό κατά 81,3% στην πρόληψη του συμπτωματικού COVID-19 σε ανθρώπους που λάβανε δύο δόσεις με διάστημα τουλάχιστον 12 εβδομάδων μεταξύ τους. Μια μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι παρείχε προστασία 74,5% εναντίον της μετάλλαξης Alpha (α-CoV) και 67,0% εναντίον της μετάλλαξης Delta (δ-CoV). Επιπλέον, εμφάνισε αποτελεσματικότητα 77,9% εναντίον της μετάλλαξης Gamma (γ-CoV), αλλά μόνο 10,4% εναντίον της μετάλλαξης Beta (β-CoV) [107].

Ωστόσο, στα μέσα του Μαρτίου 2021, το εμβόλιο AZD1222 αναστάλθηκε σε 18 ευρωπαϊκές και ασιατικές χώρες λόγω αναφορών για περιστατικά θρόμβωσης, θρομβοκυτταροπενικού συνδρόμου (TTS) και θανάτους σε ορισμένα ανοσοποιημένα άτομα μετά τον εμβολιασμό [108]. Δύο εβδομάδες αργότερα, έγινε γνωστό ότι υπήρχαν 30 περιπτώσεις θρόμβωσης του αίματος, συμπεριλαμβανομένων επτά θανάτων, ανάμεσα σε 18,1 εκατομμύρια δόσεις του

εμβολίου AZD1222 [109]. Μελέτες αναφέρουν ότι εμφανίστηκαν 10 περιπτώσεις φλεβικής θρόμβωσης και θρομβοκυτταροπενίας μεταξύ 5 και 11 ημερών μετά τον πρωτεύοντα εμβολιασμό σε ασθενείς ηλικίας από 34 έως 67 ετών [110, 111]. Παρενέργειες όπως θρομβώσεις στο αίμα θα αναλυθούν περαιτέρω στην ενότητα 5.

Johnson & Johnson

Η Janssen Vaccines της Johnson & Johnson ανέπτυξε το Ad26.COV2.S, το οποίο περιλαμβάνει έναν ανασυνδυασμένο και μη ικανό για αντιγραφή φορέα αδενοϊού ορότυπου 26 (Ad26) [112]. Αυτό το εμβόλιο περιέχει έναν ορότυπο αδενοϊού με την ονομασία Ad26, ο οποίος κωδικοποιεί μια σταθεροποιημένη μορφή της πρωτεΐνης SARS-CoV-2 S. Η πρωτεΐνη αυτή περιλαμβάνει μια μετάλλαξη στη θέση διάσπασης της φουρίνης και δύο μεταλλάξεις προλίνης που την καθιστούν πιο σταθερή [113]. Συνεπώς, το Ad26.COV2.S διεγείρει τόσο τα εξουδετερωτικά αντισώματα κατά της πρωτεΐνης S όσο και άλλα λειτουργικά αντισώματα κατά της ίδιας πρωτεΐνης, καθώς και άμεσες κυτταρικές ανοσολογικές αποκρίσεις [114]. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως και στο συγκεκριμένο εμβόλιο παρατηρήθηκαν περιπτώσεις εκτεταμένης θρόμβωσης που σχετιζόταν με σοβαρή θρομβοπενία και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη [115]. Όλες οι περιπτώσεις αφορούσαν γυναίκες με ηλικία από 18 έως κάτω των 60 ετών, και το 25% από αυτές είχε θανατηφόρα κατάληξη. Κατά την ίδια περίοδο, αναφέρθηκαν επίσης τέσσερις περιπτώσεις αναφυλαξίας, αλλά καμία από αυτές δεν είχε θανατηφόρο αποτέλεσμα [116]. Στα τέλη Ιουνίου 2021, αναφέρθηκαν επίσης 108 περιπτώσεις συνδρόμου Guillain-Barré (GBS), με μία από αυτές να έχει θανατηφόρα εξέλιξη [117].

Πίνακας 4.3.1: Διαθέσιμα εμβόλια κατά του COVID-19 [118, 119, 120, 112].

Κατασκευαστής	Όνομα εμβολίου	Πλατφόρμα	Αποτελεσματικότητα	Παρενέργειες
Pfizer/BioNTech	BNT162b2	mRNA	95%	Πόνος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, πονοκέφαλος, πυρετός
Moderna	mRNA-1273	mRNA	94,1%	Πόνος, ερύθημα, ευαισθησία
Oxford-AstraZeneca	AZD1222(ChAd Ox1_nCoV19)	Ανασυνδυασμένος φορέας αδενοϊού	76%	Κόπωση, πονοκέφαλος, μυϊκός πόνος, ρίγη, πυρετός
Johnson & Johnson	Ad26.COV2.S	Ανασυνδυασμένος φορέας αδενοϊού	—	Κόπωση, πονοκέφαλος, μυαλγία, πυρετός, πόνος στο σημείο της ένεσης

Η ανάπτυξη και η κατασκευή εμβολίων κατά του COVID-19 αναδείχθηκαν, όπως ειπώθηκε προηγουμένως, κρίσιμοι και σημαντικοί παράγοντες στην καταπολέμηση της νόσου. Στην προσπάθεια αυτή, έχουν αναπτυχθεί διάφορες πλατφόρμες εμβολίων, κάθε μία με το δικό της μοναδικό σύνολο τεχνολογιών και χαρακτηριστικών. Αυτές οι πλατφόρμες περιλαμβάνουν τη χρήση DNA, RNA, αδρανοποιημένων αλλά και ζωντανών/εξασθενημένων ιών, διάφορους ιϊκούς φορείς και υπομονάδες πρωτεΐνης, με κάθε μία παρουσιάζοντας τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Για το σκοπό αυτό στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4.3.2) αναλύονται συνοπτικά οι διάφορες πλατφόρμες εμβολίων κατά του COVID-19 και αναδεικνύονται οι δυνατότητες και οι περιορισμένες πτυχές τους. Μέσω αυτής της σύγκρισης, επιτυγχάνεται μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση των διάφορων πλατφορμών εμβολίων κατά του COVID-19 καθώς και μια καλύτερη προσέγγιση στην αντιμετώπιση της νόσου.

Πίνακας 4.3.2: Περιληπτική σύγκριση των διάφορων τεχνολογιών παρασκευής των εμβολίων SARS-CoV-2 [66].

Είδος εμβολίου	Τύπος υποψήφιου εμβολίου	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Αδρανοποιημένοι ιοί	Αδρανοποιημένος ιός που προκαλεί ασθένεια είτε με χημικές ουσίες, είτε με ακτινοβολία ή με υψηλή θερμοκρασία	<ul style="list-style-type: none"> Κατοχυρωμένη τεχνολογία Δεν υπάρχουν ζωντανά συστατικά Σχετικά απλή και ασφαλή κατασκευή Χρησιμοποιείται σε ανοσοκατασταλμένο υς ασθενείς 	<ul style="list-style-type: none"> Κίνδυνος ασθένειας που ενισχύεται από το εμβόλιο Ενδέχεται να απαιτούνται αναμνηστικά εμβόλια Μειωμένη ποσότητα παραγωγής αντισωμάτων
Ίικοί φορείς	Ασφαλής ιός που μεταφέρει τις οδηγίες για την κατασκευή αντιγόνων από τον ιό που προκαλεί την ασθένεια σε κύτταρα	<ul style="list-style-type: none"> Κατοχυρωμένη και ασφαλής τεχνολογία Μεταφορά γονιδίων που παρουσιάζουν υψηλή αποτελεσματικότητα Παραγωγή μεγάλης κλίμακας Ισχυρή ανοσογονικότητα 	<ul style="list-style-type: none"> Η προϋπάρχουσα ανοσία στον φορέα θα μπορούσε να μειώσει την ανοσολογική απόκριση Μειωμένη ποσότητα παραγωγής αντισωμάτων Ικανότητα αναπαραγωγής που ενδέχεται να προκαλέσει την ανάπτυξη καρκίνου Σχετικά πολύπλοκη κατασκευή
Ζωντανό-Εξασθενημένοι ιοί	Χρησιμοποιούν έναν πιο εξασθενημένο τύπο του μικροβίου που προκαλεί την ασθένεια	<ul style="list-style-type: none"> Ισχυρή απόδοση Διατήρηση μακροχρόνιας ανοσίας Οικονομική παραγωγή 	<ul style="list-style-type: none"> Περιορισμένη εφαρμογή σε ασθενείς με ανοσοκαταστολή
DNA	Το DNA του ιού που προκαλεί την ασθένεια μεταφέρεται με ηλεκτροδιάχυση	<ul style="list-style-type: none"> Σχετικά απλή και οικονομική κατασκευή Η ηλεκτροδιάχυση παράγει ισχυρή ανοσολογική απόκριση Δεν προκαλεί αυτοανοσία Δεν υπάρχουν ζωντανά συστατικά, επομένως δεν υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης νόσου από το εμβόλιο 	<ul style="list-style-type: none"> Η ηλεκτροδιάχυση μπορεί να είναι περίπλοκη Ποτέ δεν έχει χορηγηθεί άδεια σε ανθρώπους, λόγω πιθανής ενσωμάτωσης στο γονιδίωμα του ανθρώπου Χαμηλή ανοσογονικότητα
RNA	Περιέχει νανοσωματίδια λιπιδίων εγκλωβισμένα σε mRNA ενός ιού που προκαλεί την ασθένεια	<ul style="list-style-type: none"> Απλή και οικονομική κατασκευή Γρήγορη και εύκολη ανάπτυξη Δεν υπάρχουν ζωντανά συστατικά, άρα δεν υπάρχει κίνδυνος το εμβόλιο να προκαλέσει ασθένεια 	<ul style="list-style-type: none"> Τα νανοσωματίδια λιπιδίων απαιτούν εξαιρετικά ψυχρή αποθήκευση Πολλαπλές δόσεις Χαμηλή ανοσογονικότητα
Υπομονάδες πρωτεΐνης	Περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα αντιγόνα του ιού που προκαλεί την ασθένεια	<ul style="list-style-type: none"> Κατοχυρωμένη τεχνολογία Δεν υπάρχουν ζωντανά συστατικά, οπότε δεν υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης ασθένειας Σχετικά σταθερό Χρήση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς 	<ul style="list-style-type: none"> Σχετικά πολύπλοκη κατασκευή Απαιτεί χρόνο ο καθορισμός του καλύτερου αντιγόνου Χαμηλή ανοσογονικότητα

Κεφάλαιο 5: Εμβόλια κατά του COVID-19 και θρόμβωση

5.1 Παρενέργειες εμβολίων σχετικά με θρομβώσεις

Τα εμβόλια κατά του COVID-19 έχουν αποτελέσει ένα σημαντικό εργαλείο στην παγκόσμια προσπάθεια να αντιμετωπιστεί η πανδημία του COVID-19. Ωστόσο, όπως και με οποιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν, υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών. Μια από τις πιο συζητημένες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί σχετίζεται με τον σχηματισμό θρόμβων. Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών που έχουν αναπτύξει θρόμβους αίματος μετά τον εμβολιασμό με ορισμένα εμβόλια κατά του COVID-19. Αυτές οι περιπτώσεις έχουν προκαλέσει ανησυχία και έχουν οδηγήσει στην ανάγκη για περαιτέρω έρευνα και παρακολούθηση της σχέσης μεταξύ των εμβολίων κατά του COVID-19 και της θρόμβωσης.

Στις αρχικές κλινικές δοκιμές, δεν υπήρξαν σημαντικές προειδοποιήσεις ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις αναφυλαξίας [118, 119-121]. Μια συστηματική ανασκόπηση, που σχετίζεται με την ασφάλεια των εμβολίων σε βασικές δοκιμές, είχε δείξει ότι είναι ασφαλή και δεν προκαλούν σοβαρές ανεπιθύμητες παρενέργειες [122]. Ωστόσο, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι με την αύξηση του αριθμού των ανθρώπων που εμβολιάζονται, εμφανίζονται όλο και περισσότερες νέες αναφορές ανεπιθύμητων συμβάντων [123-125]. Τον Μάρτιο του 2021, ανακοινώθηκαν τρεις περιπτώσεις ενός νέου συνδρόμου που χαρακτηρίζεται από θρόμβωση σε ασυνήθιστες θέσεις, όπως στη σπληνική φλέβα, σε φλέβες του μεσεντερίου ή του ήπατος, και συνοδεύεται από θρομβοπενία 4-28 ημέρες μετά την πρώτη δόση του εμβολίου AstraZeneca/Oxford [126]. Οι περιπτώσεις αυτές περιλάμβαναν 11 ασθενείς στη Γερμανία και την Αυστρία, 23 στο Ηνωμένο Βασίλειο και 5 στη Νορβηγία. Οι ασθενείς αυτοί ήταν συνήθως υγιείς ή είχαν σταθερή κλινική κατάσταση, αλλά περίπου το 40% από αυτούς υπέστησαν θάνατο, είτε λόγω εγκεφαλικής ισχαιμίας είτε λόγω συνοδευόμενης αιμορραγίας. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν γυναίκες κάτω των 50 ετών. Αυτές οι αναφορές ακολούθησαν από μια σειρά άλλων άρθρων που εξέτασαν διάφορα συμβάντα που συνδέονται με το εμβόλιο AstraZeneca/Oxford. Αυτά τα συμβάντα περιλάμβαναν φλεβοθρόμβωση, πνευμονική εμβολή ή οξεία αρτηριακή θρόμβωση σε διάφορα επίπεδα, εγκεφαλική αρτηριακή θρομβοεμβολή και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Η αναλυτική εξέταση και παρακολούθηση οδήγησαν σε αυξημένη επίγνωση και καταγραφή των πιθανών παρενεργειών μετά τον εμβολιασμό [111, 127, 128].

Επιπρόσθετα, μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο της AstraZeneca/Oxford, παρατηρήθηκαν 7 περιπτώσεις διαχυτικής ενδοθρομβοκυτταρικής νόσου (DIC) σε περίπου 20 εκατομμύρια

άτομα στο Ηνωμένο Βασίλειο και την Ευρώπη, και έχει θεωρηθεί πιθανή η συσχέτισή τους με το εμβόλιο [129]. Ένα δεύτερο εμβόλιο που έχει συνδεθεί με την εμφάνιση θρόμβωσης είναι το εμβόλιο Johnson & Johnson της Janssen Cilag Vaccine, και συνεπώς θεωρήθηκε ότι οι ιϊκοί φορείς μπορεί να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη θρόμβων [130, 131]. Ωστόσο μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο θρόμβωσης για άλλα αδενοϊκά εμβόλια. Πολύ σπάνιες περιπτώσεις θρόμβωσης έχουν επίσης συνδεθεί με εμβόλια mRNA [114, 132-134].

Μια πρόσφατη έρευνα από το Ισραήλ μελέτησε ένα δείγμα 884.828 ατόμων που εμβολιάστηκαν με το εμβόλιο Pfizer-BioNTech. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι υπήρχε μόνο αυξημένος κίνδυνος για μυοκαρδίτιδα, ο οποίος ήταν αρκετά χαμηλότερος από τον κίνδυνο που σχετίζεται με την COVID-19. Ωστόσο, δεν υπήρχε συσχέτιση με θρομβωτικά επεισόδια [135]. Σύμφωνα με τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (CDC) των ΗΠΑ, τα ποσοστά μυοκαρδίτιδας/περικαρδίτιδας είναι περίπου 12,6 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο δόσεων, κυρίως μετά τη δεύτερη δόση ενός εμβολίου mRNA, σε άτομα ηλικίας 12-39 ετών [136].

Στις ΗΠΑ, οι αναφορές για θρόμβωση με θρομβοπενία ήταν 3,83 ανά εκατομμύριο δόσεις για το εμβόλιο Ad26.COV2.S και 0,00855 ανά εκατομμύριο δόσεις για τα εμβόλια COVID-19 με βάση το mRNA [137]. Σύμφωνα με πρόσφατες αναλύσεις, περίπου οι μισοί ασθενείς με σύνδρομο θρόμβωσης και θρομβοκυτταροπενία παρουσίασαν θρόμβωση εγκεφαλικού φλεβικού κόλπου (CVST) [138]. Ο επιπολασμός της θρομβωτικής θρομβοπενίας μετά το εμβόλιο ChAdOx1-S ήταν 0,73 ανά 100.000 [139]. Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν επίσης τη σημασία της αναζήτησης περαιτέρω μεσολαβητών για αυτήν την “ανωμαλία” της ανοσολογικής απάντησης πέραν των αδενοϊκών αλληλουχιών ή άλλων συστατικών των εμβολίων των εταιρειών AstraZeneca και Janssen [140].

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, αναφέρθηκαν περίπου 60 περιπτώσεις θρομβοκυτταροπενίας μετά το εμβόλιο AstraZeneca/Oxford, εκ των οποίων 2 ήταν θανατηφόρες, και 34 περιπτώσεις μετά το εμβόλιο BioNTech/Pfizer, με 1 θανατηφόρα περίπτωση. Επίσης, αναφέρθηκαν 195 περιπτώσεις μετά τα εμβόλια BioNTech/Pfizer και Moderna στο Σύστημα Αναφοράς Ανεπιθύμητων Γεγονότων Εμβολίων των ΗΠΑ (VAERS) [114, 141]. Επιπλέον, υπήρξαν αναφορές περιπτώσεων θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, που θεωρούνται πιθανές μετά από όλα τα εμβόλια γενικά αλλά και μετά από τα εμβόλια BioNTech/Pfizer [142] και Janssen Cilag [143].

5.2 Παθοφυσιολογικές υποθέσεις θρομβωτικών επιπλοκών

Η αιτιολογία της υπερπηκτικότητας μετά τον εμβολιασμό παραμένει ακόμη ανεπαρκώς κατανοητή και υπάρχουν πολλά ανοικτά ερωτήματα [144]. Φαίνεται ότι τόσο οι παράγοντες του ξενιστή όσο και του εμβολίου μπορεί να συμβάλλουν, με την παθολογία να σχετίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, με μια αυτοάνοση αντίδραση που πυροδοτείται από το εμβόλιο [145].

Κοινά ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν η ύπαρξη υψηλών επιπέδων D-dimer και αντισωμάτων κατά της πρωτεΐνης PF4, καθώς και επίπεδα αντισωμάτων κατά την πρωτεΐνη S τα οποία ανιχνεύθηκαν μέσω ELISA. Αυτά τα ευρήματα συνδυάζονταν με θρομβοπενία και υποϊνωδογοναιμία, ενώ εντοπίστηκε επίσης έλλειψη του παράγοντα XIII, ετεροζυγία MTHFR C677T και έλλειψη φυλλικού οξέος με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και/ή αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων [110, 111, 127, 128, 144].

Οι παθήσεις της πήξης του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των θρομβώσεων και της θρομβοπενίας, καθώς και άλλων παρενεργειών, φαίνεται ότι συνδέονται πιθανότατα με την αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο συστατικών του εμβολίου, δηλαδή του αντιγόνου αιχμής και του φορέα του αδενοϊού, με το ενδογενές και το ανοσοποιητικό σύστημα. Υπό ορισμένες συνθήκες, αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να μιμηθεί τα χαρακτηριστικά μιας περιορισμένης παθολογικής κατάστασης που σχετίζεται με τον COVID-19 [146]. Τα αιμοπετάλια που κυκλοφορούν στο αίμα φαίνεται να λειτουργούν ως αποθήκη ανοσοτροποποιητικών μορίων [147]. Παρόλα αυτά, δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική ενεργοποίηση της πήκτικότητας που οφείλεται στο ινωδογόνο, την παραγωγή θρομβίνης στο πλάσμα ή κλινικά σημαντική συσσώρευση αιμοπεταλίων μετά τον εμβολιασμό με το εμβόλιο AstraZeneca/Oxford [148].

Επιπλέον, υπάρχει και μια ακόμη παθοφυσιολογική υπόθεση, η οποία αναφέρει πως μια έντονη ανοσολογική απόκριση, που μιμείται την επίδραση της ενεργού νόσου COVID-19, μπορεί να αποτελέσει έναν παράγοντα που προκαλεί θρόμβωση [149]. Κατά τη λοίμωξη, παρατηρείται ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων και των μονοκυττάρων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λευκοκυτταρικού DNA, το οποίο αλληλεπιδρά με τα αιμοπετάλια και ενεργοποιεί τη διαδικασία πήξης, οδηγώντας στον σχηματισμό θρόμβων μέσα σε αγγεία διαφόρων μεγεθών [150, 151]. Κατά τη διάρκεια ιογενών λοιμώξεων, όπως η λοίμωξη από τον SARS-CoV-2, ένας από τους μηχανισμούς που ενεργοποιούνται είναι η παραγωγή ουδετερόφιλων εγχυμάτων (NET) μέσω της ενεργοποίησης του φλεγμονώματος IL-1β/NLRP3 [152, 153]. Παρόλο που η παραγωγή των NET είναι χρήσιμη και αποτελεσματική, έχει επίσης συσχετισθεί με τη δημιουργία θρομβώσεων [154]. Επίσης, η πρωτεΐνη S, η οποία εκφράζεται

από τα εμβόλια, μπορεί να ενεργοποιήσει το σύστημα του συμπληρώματος και να προκαλέσει στον οργανισμό έναν ανοσολογικό καταρράκτη κατά του ιού που ευνοεί τη ανάπτυξη θρόμβωσης. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η έρευνα είναι ακόμα σε εξέλιξη για την κατανόηση της σχέσης μεταξύ της ανοσολογικής απόκρισης, των εμβολίων και της θρόμβωσης. Οι επιστημονικές μελέτες συνεχίζουν να εξετάζουν αυτά τα ζητήματα για να προσφέρουν περισσότερα δεδομένα και κατανόηση [155].

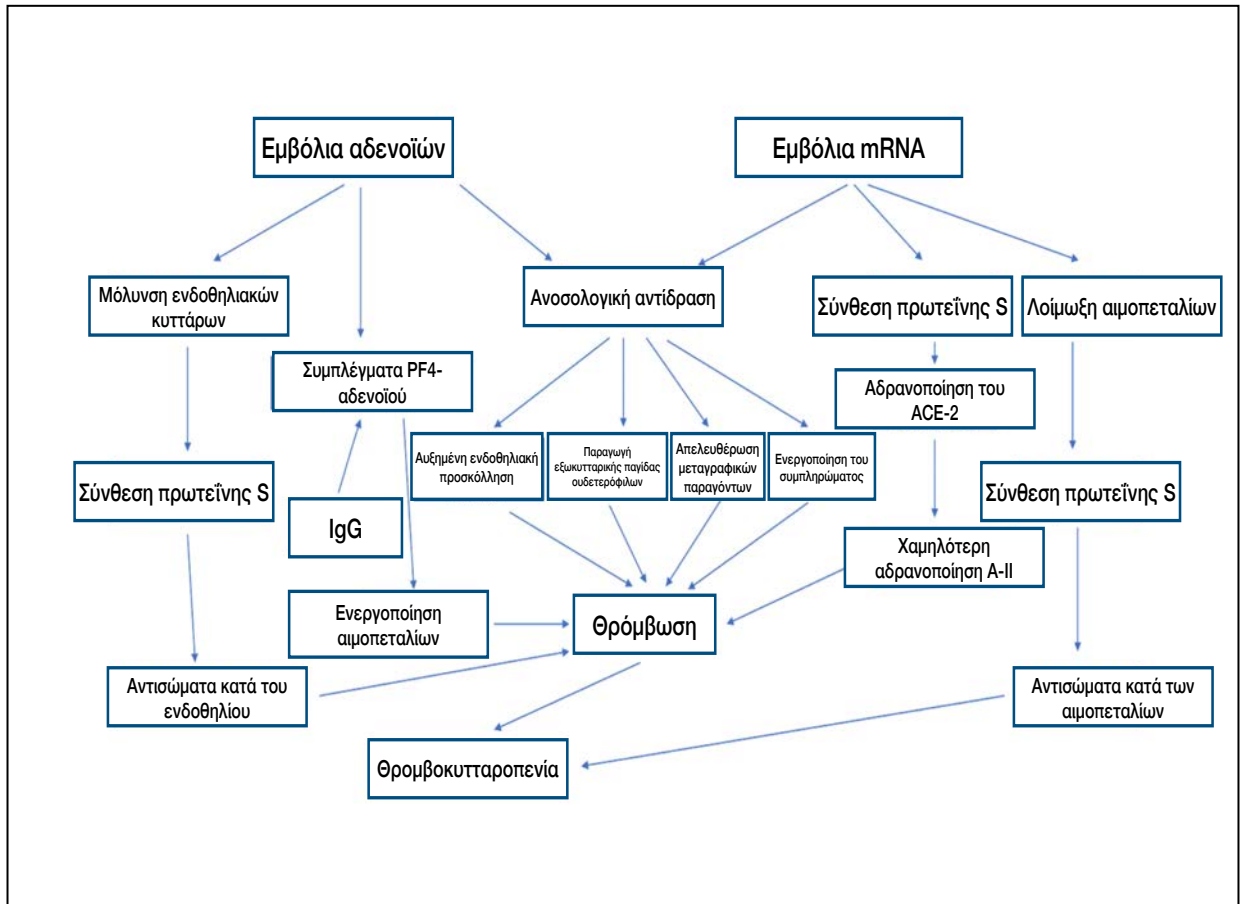
Σύμφωνα με μια επιπλέον παθοφυσιολογική υπόθεση [156, 157], η τυχαία έγχυση του εμβολίου σε μια φλέβα, ακόμη και σε μικρές ποσότητες ή πολλαπλές εγχύσεις με την πάροδο του χρόνου, μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλά επίπεδα αδενοϊών στο αίμα. Αν και αυτά δεν αναπαράγονται, μπορούν να μολύνουν επιτρεπτά κύτταρα, όπως επιθηλιακά ή ενδοθηλιακά κύτταρα και ινοβλάστες, τα οποία μπορούν να επεξεργάζονται μεγάλες ποσότητες γλυκοπρωτεϊνών S, οδηγώντας σε υψηλά επίπεδα αντιγόνων κατά αυτών. Αυτό, ωστόσο, δεν είναι δυνατό στην περίπτωση των εμβολίων mRNA, καθώς τα λιπιδικά νανοσωματίδια που χρησιμοποιούνται σε αυτά τα εμβόλια δεν μπορούν να επιβιώσουν στο ενζυμικά εχθρικό περιβάλλον του πλάσματος και αποβάλλονται ταχέως από το δίκτυο του ενδοθηλιακού συστήματος. Ουσιαστικά, υποστηρίζει ότι η υψηλή παρουσία αδενοϊών και αντιγόνων μπορεί να οδηγήσει σε ανοσοαπάντηση κατά των γλυκοπρωτεϊνών S του ιού [158].

Συμπληρωματικά, τα RNA εμβόλια μπορεί να μολύνουν απευθείας τα αιμοπετάλια και τα mega-καρυοκύτταρα, προκαλώντας τη μετάφραση του mRNA και την ενδοκυττάρια σύνθεση των πρωτεϊνών S. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυτοάνοση αντίδραση κατά των εν λόγω στοιχείων, προκαλώντας ενδοθηλιακή φαγοκυττάρωση και άμεση εξουδετέρωση από τα CD8 T κύτταρα. Όταν ένα εμβολιασμένο κύτταρο πεθαίνει ή καταστρέφεται από το ανοσοποιητικό σύστημα, τα υπολείμματα του μπορούν να απελευθερώσουν μεγάλες ποσότητες ολόκληρων ή κατακερματισμένων πρωτεϊνών S στο αίμα. Σε άτομα με προηγούμενη λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 ή με διασταυρούμενα αντισώματα κατά γενικών κορωνοϊών, μπορεί να σχηματιστεί μεγάλος όγκος ανοσοσυμπλεγμάτων λίγο μετά τον εμβολιασμό με εμβόλια που βασίζονται σε αδενοϊούς ή mRNA. Τα αντισώματα IgG που αντιδρούν με αυτά τα ανοσοσυμπλέγματα μπορεί να είναι γλυκοζυλιωμένα με ανώμαλο τρόπο (π.χ. αφουκοσελάτη), παρόμοιο με αυτό που συμβαίνει στις πιο σοβαρές περιπτώσεις της COVID-19 [158]. Η πρωτεΐνη spike (S) του SARS-CoV-2 πράγματι έχει την ικανότητα να συγχωνεύει κύτταρα μεταξύ τους, προκαλώντας επιπλοκές στον οργανισμό καθώς και να πυροδοτεί παρενέργειες των εμβολίων κατά του COVID-19. Αυτή η ιδιότητα επιτρέπει στον ιό να εισέλθει στα κύτταρα

του ανθρώπου και να προκαλέσει λοίμωξη. Στους ασθενείς με COVID-19, η συγχώνευση των κυττάρων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη παθολογικών συγκυττάρων [159].

Ανακεφαλαιώνοντας, σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, και τα αδενοϊκά εμβόλια και τα mRNA εμβόλια φαίνεται να ενισχύουν τη φλεγμονή και την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Ωστόσο, ο εμβολιασμός με αδενοϊκό φορέα φαίνεται να προκαλεί πιο έντονη αύξηση σε διάφορους δείκτες φλεγμονής και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων σε σύγκριση με τον εμβολιασμό με mRNA. Επιπλέον, η παραγωγή θρομβίνης μετά τον αδενοϊκό εμβολιασμό φαίνεται να είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τον εμβολιασμό με mRNA. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι και οι δύο τύποι εμβολιασμού μπορεί να επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και να προκαλούν μια αντίδραση φλεγμονής. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή είναι μία από τις πολλές που διεξάγονται και απαιτούνται περαιτέρω έρευνα για να κατανοηθούν πλήρως οι επιπτώσεις και οι πιθανές συνέπειες αυτών των ευρημάτων στην ανοσοποιητική απόκριση και την υγεία των ατόμων που εμβολιάζονται [160]. Οι διάφορες υποθέσεις περί παθοφυσιολογίας παρουσιάζονται στην εικόνα 5.2.

Εικόνα 5.2: Υποθετικοί θρομβωτικοί μηχανισμοί μετά τον εμβολιασμό με COVID-19 [COVID-19, Vaccines, and Thrombotic Events: A Narrative Review, 2022].



Σύνοψη - Συμπεράσματα πτυχιακής

Ανακεφαλαιώνοντας, η θρομβοφιλία μπορεί να είναι κληρονομική ή και επίκτητη. Η κληρονομική θρομβοφιλία αναφέρεται σε μια ομάδα γενετικών παραγόντων που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης θρόμβωσης σε άτομα. Αυτή η κατάσταση μπορεί να οφείλεται σε μεταλλάξεις σε γονίδια που επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων, την πήξη του αίματος ή την ισορροπία των παραγόντων πήξης και διάλυσης. Τα άτομα με κληρονομική θρομβοφιλία έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν θρόμβωση σε διάφορες περιοχές του σώματος, όπως στα κάτω άκρα (φλεβική θρόμβωση) ή στα αγγεία του εγκεφάλου (εγκεφαλική θρόμβωση). Η διάγνωση της κληρονομικής θρομβοφιλίας πραγματοποιείται μέσω γενετικών εξετάσεων, ενώ η θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει τη λήψη αντιπηκτικών φαρμάκων για την πρόληψη της θρόμβωσης.

Οι μεταλλάξεις που σχετίζονται με τη θρομβοφιλία αναφέρονται σε γενετικές αλλαγές στα γονίδια που επηρεάζουν την πήξη του αίματος και μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο

εμφάνισης θρόμβωσης. Ένα από τα πιο γνωστά παραδείγματα είναι ο παράγοντας V Leiden, ο οποίος αναφέρεται σε μια μετάλλαξη στο γονίδιο του παράγοντα V μετατρέποντας τον σε μια μορφή που τον καθιστά ανθεκτικό στην αντίδραση της πρωτεΐνης C. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την υπερπήξη του αίματος και την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης. Άλλες μεταλλάξεις που συνδέονται με τη θρομβοφιλία περιλαμβάνουν τον παράγοντα II (προθρομβίνη), το γονίδιο της ρεδοκτάσης του 5, 10-μεθυλο-τετραϋδροφυλλικού οξέος (MTHFR) και άλλα. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των συγκεκριμένων πρωτεϊνών και να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβωσης. Η ανίχνευση των μεταλλάξεων αυτών συνήθως γίνεται μέσω μοριακών εξετάσεων. Η γνώση της παρουσίας αυτών των μεταλλάξεων μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό του κινδύνου θρόμβωσης και στη λήψη κατάλληλων μέτρων πρόληψης και θεραπείας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η παρουσία μιας μετάλλαξης δεν εγγυάται την εμφάνιση θρόμβωσης, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο.

Η νόσος COVID-19 είναι μια αναστρέψιμη αναπνευστική νόσος που προκαλείται από τον ιό SARS-CoV-2. Ο SARS-CoV-2 ανήκει στην οικογένεια των κορονοϊών και εμφανίστηκε για πρώτη φορά στο Wuhan της Κίνας το 2019. Από τότε, έχει εξαπλωθεί σε όλο τον κόσμο, προκαλώντας πανδημία. Ο SARS-CoV-2 μεταδίδεται κυρίως από άτομο σε άτομο μέσω σταγονιδίων που εκπέμπονται κατά την αναπνοή και με την επαφή σε μολυσμένες επιφάνειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η νόσος μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές στον αναπνευστικό σύστημα, τον καρδιαγγειακό σύστημα και άλλα όργανα, και να οδηγήσει σε θάνατο. Οι εμβολιασμοί κατά του COVID-19 έχουν επίσης αναπτυχθεί και διατίθενται παγκοσμίως, παρέχοντας προστασία κατά της νόσου. Τα εμβόλια κατά του COVID-19 αποτέλεσαν μια κρίσιμη προσπάθεια για την πλήρη αντιμετώπιση της πανδημίας. Έχουν αναπτυχθεί πολλά εμβόλια που προσφέρουν προστασία κατά του ιού SARS-CoV-2, μερικά από τα οποία έχουν λάβει έγκριση και χρησιμοποιούνται παγκοσμίως. Τα εμβόλια COVID-19 βασίζονται σε διάφορες τεχνολογίες, συμπεριλαμβανομένων των mRNA, ανασυνδυασμένων αδενοϊκών φορέων καθώς και υποδοχείς πρωτεϊνών. Αυτά τα εμβόλια μεταφέρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα πληροφορίες ή υλικό για να αναγνωρίσει και να παράγει αντισώματα κατά του ιού. Με αυτόν τον τρόπο, ενισχύουν την ανοσοποίηση και μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής νόσου ή επιπλοκών σε περίπτωση μόλυνσης. Τα εμβόλια έχουν διαπιστωθεί ότι είναι ασφαλή και αποτελεσματικά κατά του COVID-19, μειώνοντας τον αριθμό των σοβαρών περιστατικών, των νοσηλειών και των θανάτων. Η διαδικασία ανάπτυξης και έγκρισης των εμβολίων υπήρξε αυστηρή και βασίστηκε σε επιστημονικά δεδομένα και δοκιμές ασφαλείας.

Ωστόσο, όπως και με οποιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν, είναι δυνατόν να παρουσιαστούν παρενέργειες. Σημειώνεται ότι οι παρενέργειες είναι συνήθως σπάνιες και οι πλειονότητα των ανθρώπων που εμβολιάζονται δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα. Σπάνιες αλλά σοβαρές παρενέργειες περιλαμβάνουν την αναφορά θρομβώσεων σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, γνωστή ως θρομβοπενία μετά το εμβόλιο, και μεγάλη ανεπιθύμητη αντίδραση στο εμβόλιο, όπως αλλεργικές αντιδράσεις. Η θρόμβωση που προκαλείται από τα εμβόλια του COVID-19 σχετίζεται με τη δημιουργία ασυνήθιστων θρόμβων αίματος. Οι περιπτώσεις αυτής της θρόμβωσης είναι σπάνιες, και η πλειονότητα των ανθρώπων που εμβολιάζονται δεν αντιμετωπίζουν προβλήματα. Ωστόσο, η αναγνώριση και η διάγνωση της θρόμβωσης είναι σημαντική για να μπορέσει να αντιμετωπιστεί εγκαίρως και αποτελεσματικά. Όσον αφορά στη συσχέτιση ανάμεσα στα εμβόλια κατά της νόσου COVID-19 και τις μεταλλάξεις της θρομβοφιλίας, δεν έχει αποδειχθεί τίποτα ακόμα επιστημονικά. Γενικά, οι μεταλλάξεις της θρομβοφιλίας μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο θρόμβωσης, πιθανότατα ανεξαρτήτως του εμβολίου που λαμβάνεται. Οι μόνες αναφορές που υπάρχουν μέχρι σήμερα, και αφορούν σε σπάνιες περιπτώσεις, σχετίζονται με την εμφάνιση θρόμβωσης λόγω της επίδρασης του εμβολίου της AstraZeneca σε άτομα που έφεραν τις μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα FV (Leiden) και στο γονίδιο MTHFR [161-163].

Συνοψίζοντας, η πανδημία του COVID-19 είχε έντονες κοινωνικές, οικονομικές και υγειονομικές συνέπειες σε παγκόσμιο επίπεδο. Οι παγκόσμιες προσπάθειες επικεντρώνονται μέχρι και σήμερα στην αντιμετώπιση και στον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού, καθώς και στην ανάπτυξη επιπλέον αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων και εμβολίων για την αντιμετώπιση της νόσου. τα εμβόλια κατά του COVID-19 αποτελούν ένα αποτελεσματικό μέσο προστασίας κατά της νόσου. Οι υγειονομικές αρχές διεξάγουν συνεχή παρακολούθηση και αξιολόγηση των εμβολίων για την ανίχνευση και τη διαχείριση πιθανών παρενεργειών. Αυτές οι παρενέργειες είναι εξαιρετικά σπάνιες, αλλά είναι αναγνωρισμένες και οι υγειονομικές αρχές παρακολουθούν στενά την ασφάλεια των εμβολίων και αντιμετωπίζουν τις περιπτώσεις παρενεργειών όταν αυτές ανακύπτουν. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα οφέλη των εμβολίων κατά του COVID-19 υπερβαίνουν κατά πολύ τους πιθανούς κινδύνους των παρενεργειών. Οι εμβολιασμοί συνέβαλλαν στο περιορισμό εξάπλωσης του ιού, στη μείωση της σοβαρότητας των επιπτώσεων της νόσου καθώς και στην προστασία της υγείας του ατόμου, της κοινότητας και της δημόσιας υγείας.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Hughes G., 1983, «Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant». *British Medical Journal*, 287 (6399), 1088-1089.
2. Γαρυπίδου Β. & Βακαλοπούλου Σ., 2014, «Κληρονομική Θρομβοφιλία - Παράγοντες - Επιδημιολογία - Παθοφυσιολογία». *ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ*, 5 (1), 2.
3. Κωστούρη Μ., 2021, «ΕΙΔΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΑΥΤΩΝ». Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα.
4. Sanna G., D'Cruz D., Cuadrado M., 2006, «Cerebral manifestations in the antiphospholipid (Hughes) syndrome». *Rheumatic Disease Clinic North America*, 32 (3), 465-90.
5. Dahlbäck B., 2008, «Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders». *Blood*, 112 (1), 19-27.
6. Rosendaal F. & Reitsma P., 2009, «Genetics of venous thrombosis». *Journal of thrombosis and haemostasis*, 7 (1), 301-4.
7. Bertina R., Koeleman B., Koster T., Rosendaal R., Dirven J., Hans de Ronde, Pieter A. van der Velden, Pieter H. Reitsma, 1994, «Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C». *Nature*, 369 (6475), 64-67.
8. Ρούτσιας Ι., «Συγγενής θρομβοφιλία». *Επιστημονικά Θέματα*.
9. Ashorobi D., Ameer M., Fernandez R., 2022, «Thrombosis». StatPearls Publishing.
10. Dautaj A., Krasi G., Bushati V., Precone V., Gheza M., Fioretti F., Sartori M., Costantini A., Benedetti S., Bertelli M., 2019, «Hereditary thrombophilia». *Acta Biomed*, 90 (10-S), 44-46.

11. Bagot C. & Arya R., 2008, «Virchow and his triad: a question of attribution». *British Journal of Hematology*, 143 (2), 180-190.
12. Colucci G., Tsakiris D., 2020, «Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine». *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 49 (4), 618-629.
13. Σταμούλης Κ., 2008, «Κληρονομική θρομβοφιλία. Διάγνωση και Θεραπευτική Προσέγγιση Διαταραχών της Αιμόστασης σε Γενικό Νοσοκομείο». *Ημερίδα Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, Τμήμα Αιμόστασης*, 14-36.
14. Θεοδοσιάδης Γ., 2009, «Έλεγχος για θρομβοφιλία: Σε ποιόν, πότε, με τι κόστος;». *Αίμα*, 12 (2), 225-231.
15. Κώτση Π., 2009, «Έλεγχος για θρομβοφιλία: Ποιες είναι οι καταλληλότερες εξετάσεις». *Αίμα*, 12 (2), 217-224.
16. Τραυλού Σ., 2009, «Κληρονομική θρομβοφιλία, Εξελίξεις στην Καρδιολογία - Δ. Κρεμαστινός», *Αθήνα, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης*, 1257-1268.
17. Virchow R., 1856, «Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medtzin», 219-732.
18. Egeberg O., 1965, «Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia». *Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica*, 13, 516-530.
19. Σαλιγκαρά Ε., 2020, «ΕΙΔΗ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ». *Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα*.
20. Stevens S., Woller S., Bauer K., Kasthuri R., Cushman M., Streiff M., Lim W., Douketis J., 2016, «Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia». *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41 (1), 154-64.
21. Πισσαρίδης Κ., 2021, «ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ – ΟΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΕΣ».

22. Griffin J., Evatt B., Zimmerman T., Kleiss A., Wideman C., 1981, «Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease». *Journal of Clinical Investigation*, 68, 1370-1373.
23. Comp P. & Esmon C., 1984, «Recurrent venous thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S». *The New England Journal of Medicine*, 311, 1525-1528.
24. Dahlback B. & Hildebrand B., 1994, «Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91, 1396-1400.
25. Poort S., Rosendaal F., Reitsma P., Bertina R., 1996, «A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis». *Blood*, 88, 3698-3703.
26. Anderson F. & Spencer F., 2003, «Risk factors for venous thromboembolism». *Circulation*, 107 (23), I9-I16.
27. Ortel T., 2010, «Acquired thrombotic risk factors in the critical care setting». *Critical Care Medicine*, 38 (2), S43-S50.
28. Γεροτζιάφας Γ., 2012, «Πρακτικός οδηγός για τη διάγνωση και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου».
29. De Stefano V., 2004, «Inherited thrombophilia and life-time risk of venous thromboembolism: is the burden reducible?». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 1522-1525.
30. Nicolaidis A., Fareed J., Kakkar A., et al., 2013, «Prevention and treatment of venous thromboembolism - International Consensus Statement». *International Angiology*, 32, 111-260.

31. Bates S., Greer I., Middeldorp S., et al., 2012, «VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis». American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ACC, 141 (2), 691-736.
32. Pernoda G., Biron-Andreanib C., Morange P-E., et al., 2009, «Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French consensus guideline-GEHT». Journal des Maladies Vasculaires, 34, 156-203.
33. De Stefano V., Grandone E., Martinelli I., 2013, «Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia». Journal of Thrombosis and Haemostasis, 11, 1779-1781.
34. Bates S., Greer I., Middeldorp S., et al., 2013, «Recommendations for prophylaxis of pregnancy-related venous thromboembolism in carriers of inherited thrombophilia». Journal of Thrombosis and Haemostasis, 11, 1782-1784.
35. Γεροτζιάφας Γ. & Λευκού Ε., 2014, «Έλεγχος θρομβοφιλίας: σε ποιούς, πότε και γιατί». ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ, 5 (1), 37.
36. Lim M. & Moll S., 2015, «Thrombophilia». Vascular Medicine, 20 (2), 193-6.
37. National Human Genome Research Institute, 2023
38. Yanfeng W. & Weiyang H., 2018, «Endogenous Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase-2 as an Antioxidant in Liver». The Liver, 247-259.
39. Πισσαρίδης Κ., 2021, «Η ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑ ΤΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ V LEIDEN (FVL)».
40. Thorelli E., Kaufman R., Dahlback B., 1999, «Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V». Blood, 93, 2552-2558.

41. Huisman M. & Rosendaal F., 1999, «Thrombophilia». *Current Opinion in Hematology*, 6, 291-297.
42. Kujovich J., 2006, «Prothrombin-related thrombophilia». University of Washington, Seattle.
43. Koster T., Blann A., Briet E., et al., 1995, «Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis». *Journal Impact Metrics*, 345, 152-155.
44. Brattstrom L., Wilcken D., Ohrvik J., et al., 1998, «Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis». *Circulation*, 98, 2520-2526.
45. Selhub J., 1999, «Homocysteine metabolism». *Annual Review of Nutrition*, 1999, 19, 217-246.
46. Der Heijer M., Rosendaal F., Blom H., et al., 1998, «Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 80, 874-877.
47. Rozen R., 1997, «Genetic predisposition to hyperhomocysteinemia: deficiency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 78, 523-526.
48. Weisberg I., Tran P., Christensen B., et al., 1998, «A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity». *Molecular Genetics and Metabolism*, 64, 169-172.
49. Mishra S. & Tripathi T., 2021, «One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now?». *Acta tropica*, 214.

50. Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y., Zhu H., Zhao W., Han Y., Qin C., 2019, «From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight». *Viruses*, 11 (1), 59.
51. Woo C., Lau S., Lam C., Lau C., Tsang A., Lau J., Bai R., Teng J., Tsang C., Wang M., Zheng B., Chan K. & Yuen K., 2012, «Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus». *Journal of virology*, 86 (7), 3995-4008.
52. Hu B., Guo H., Zhou P. & Shi Z., 2020, «Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19». *Nature Reviews Microbiology*, 19 (3), 141-154.
53. Harrison A., Lin T., Wang P., 2020, «Mechanisms of SARS- CoV-2 Transmission and Pathogenesis». *Trends in immunology*, 41 (12), 1100-1115.
54. Sungnak W., Huang N., Bécavin C., Berg M., Queen R., Litvinukova M., Talavera-López C., Maatz H., Reichart D., Sampaziotis F., Worlock K., Yoshida M., Barnes J., HCA Lung Biological Network, 2020, «SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes». *Nature medicine*, 26 (5), 681-687.
55. Gorbalenya A., Baker S., Baric R., de Groot R., Gulyaeva A., Haagmans B., et al., 2020, «The species and its viruses - a statement of the coronavirus study group». *BioRxiv*.
56. World Health Organization, 2020, «Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report», 155.
57. World Health Organization, 2023
58. Gorbalenya A., Baker S., Baric R., et al., 2020, «Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Severe acute respiratory syndrome

- related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS- CoV-2». *Nature Microbiology*, 5, 536-544.
59. Shereen M., Khan S., Kazmi A., Bashir N., Siddique R., 2020, «COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses». *Journal of Advanced Research*, 24, 91-98.
60. Kirtipal N., Bharadwaj S., Kang S., 2020, «From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses». *Infection, Genetics and Evolution*, 85.
61. Lu R., Zhao X., Li J., et al., 2020, «Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding». *Lancet*, 395, 565-574.
62. Chan JFW., Kok K., Zhu Z., Chu H., To KKW., Yuan S., et al., 2020, «Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan». *Emerging Microbes & Infections*, 9, 221-236.
63. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y., Wang W., Song Z., et al., 2020, «A new coronavirus associated with human respiratory disease in China». *Nature*, 579, 265-269.
64. McBride R., van Zyl M., Fielding B., 2014, «The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein». *Viruses*, 6 (8), 2991-3018.
65. Neuman B., Kiss G., Kunding A., Bhella D., Baksh M., Connelly S., Droese B., Klaus J., Makino S., Sawicki S., Siddell S., Stamou D., Wilson I., Kuhn P. & Buchmeier M., 2011, «A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology». *Journal of structural biology*, 174 (1), 11-22.
66. Nieto-Torres J., DeDiego M., Verdia-Baguena C., Jimenez-Guardeno J., Regla-Nava J., Fernandez-Delgado R., et al., 2014, «Severe acute respiratory syndrome coronavirus

- envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis». PLOS Pathogens, 10.
67. Lefkowitz E., King A., Adams M., Carstens E., 2011, «Virus Taxonomy Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses». Elsevier.
68. Costa L., Perez L., Palmeira V., et al., 2020, «Insights on SARS- CoV-2 molecular interactions with the renin-angiotensin system». Frontiers in Cell and Developmental Biology 2020, 8.
69. Chambers J., Yu J., Valdes J., Arulanandam B., 2020, «SARS-CoV- 2, early entry events». Journal of Pathogens.
70. Arya R., Kumari S., Pandey B., et al., 2021, «Structural insights into SARS-CoV-2 proteins». Journal of Molecular Biology, 433.
71. Gusev E., Sarapultsev A., Hu D., Chereshev V., 2021, «Problems of Pathogenesis and Pathogenetic Therapy of COVID-19 from the Perspective of the General Theory of Pathological Systems (General Pathological Processes)». International Journal of Molecular Sciences, 22, 75-82.
72. Rai K., Shrestha P., Yang B., Chen Y., Liu S., Maarouf M., Chen J.-L., 2021, «Acute Infection of Viral Pathogens and Their Innate Immune Escape». Frontiers in Microbiology, 12.
73. Gusev E., Sarapultsev A., Solomatina L., Chereshev V., 2022, «SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19». International Journal of Molecular Sciences, 23, 17-16.
74. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2021, «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms ».
75. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2020, «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)».

76. Ren L., Wang Y., Wu Z., Xiang Z., Guo L., Xu T., et al., 2020, «Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study». *Chinese Medical Journal*, 133, 1015-1024.
77. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al., 2020, «Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus - infected pneumonia in Wuhan, China». *JAMA Network*, 323, 1061-1069.
78. Mao L., Wang M., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., et al., 2020, «Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID- 19 in Wuhan, China: a retrospective case series study». *The BMJ: Leading Medical Research, News, Education, Opinion*, 77, 683-690.
79. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al., 2020, «Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China». *The Lancet*, 395, 497-506.
80. Chan JFW., Yuan S., Kok K., To KKW., Chu H., Yang J., et al., 2020, «A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster». *The Lancet*, 395, 514-523.
81. World Health Organization, 2020, «Q&A: Similarities and Differences - COVID-19 and Influenza».
82. Wang T., Du Z., Zhu F., Cao Z., An Y., Gao Y., Jiang B., 2020, «Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19». *The Lancet (London, England)*, 395 (10228), 52.
83. Mazzeffi M., Chow J., Tanaka K., 2021, «COVID-19 associated hypercoagulability: manifestations, mechanisms, and management». *Shock Journal*, 55, 465-471.
84. Gerotziafas G., Catalano M., Colgan M., et al., 2020, «Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position

- paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/ Vascular Medicine». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 120, 1597-1628.
85. Gomez-Mesa J., Galindo-Coral S., Montes M., Munoz Martin A., 2021, «Thrombosis and coagulopathy in COVID-19». *Current Problems in Cardiology*, 46, 100742.
86. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T., et al., 2020, «Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18, 1995-2002.
87. Helms J., Tacquard C., Severac F., et al., 2020, «CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study». *Intensive Care Medicine*, 46, 1089-1098.
88. Iba T., Connors J., Levy J., 2020, «The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19». *Inflammation Research*, 69, 1181-1189.
89. Henry B., Vikse J., Benoit S., Favaloro E., Lippi G., 2020, «Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: a novel hypothesis for clinically suspected hyper-coagulopathy and microvascular immunothrombosis». *Clinica Chimica Acta*, 507, 167-173.
90. Varga Z., Flammer A J., Steiger P., 2020, «Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19». *The Lancet*, 395, 1417-1418.
91. Awadasseid A., Wu Y., Tanaka Y., Zhang W., 2021, «Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines». *International journal of biological sciences*, 17 (1), 8-19.
92. Mohamed K., Rzymiski P., Islam M., Makuku R., Mushtaq A., Khan A., Ivanovska M., Makka S., Hashem F., Marquez L., Cseprekal O., Filgueiras I., Fonseca D., Mickael E., Ling I., Arero A., Cuschieri S., Minakova K., Rodriguez-Roman E., Abarikwu S., Faten

- A., Grancini G., Cabral-Marques O. & Rezaei N., 2021, «COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes». *Journal of Medical Virology*, 94 (4), 1336-1349.
93. Altmann D. & Boyton R., 2022, «COVID-19 vaccination: The road ahead». *Science*, 375 (6585), 1127-1132.
94. Bok K., Sitar S., Graham B., Mascola J., 2021, «Accelerated COVID- 19 vaccine development: milestones, lessons, and prospects». *Immunity*, 54 (8), 1636-1651.
95. Bhakta S., Choudhury S., Paul J., Bhattacharya A., 2022, «Vaccine Development Through Reverse Vaccinology Using Artificial Intelligence and Machine Learning Approach». *COVID-19: Tackling Global Pandemics through Scientific and Social Tools*. Academic Press.
96. Barteling S., 2002, «Development and performance of inactivated vaccines against foot and mouth disease». *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 21 (3), 577-588.
97. Wrapp D., Wang N., Corbett K., Goldsmith J., Hsieh C., Abiona O., Graham B., McLellan J., 2020, «Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation». *Science (New York, N.Y.)*, 367 (6483), 1260-1263.
98. European Commission, 2021, «EU Vaccines Strategy».
99. WHO, 2023, «COVID-19 vaccine tracker and landscape».
100. Zawilska J., Lagodzinski A., Berezinska M., 2021, «COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment». *Journal of Physiology and Pharmacology*, 72 (4).
101. Pfizer, 2020, «Pfizer and BioNTech Dose First Participants in the U.S. as Part of Global Covid-19 mRNA Vaccine Development Program».
102. Walsh E., Frenck R., Falsey A., et al., 2020, «RNA-based COVID-19 vaccine BNT162b2 selected for a pivotal efficacy study». medRxiv.

103. Espeseth A., Cejas P., Citron M., Wang D., DiStefano D., Callahan C., et al., 2020, «Modified mRNA/lipid nanoparticle-based vaccines expressing respiratory syncytial virus F protein variants are immunogenic and protective in rodent models of RSV infection». *npj vaccines*, 5, 16.
104. Pardi N., Hogan M., Weissman D., 2020, «Recent advances in mRNA vaccine technology». *Current Opinion in Immunology*, 65, 14-20.
105. Ewer K., Sebastian S., Spencer A., Gilbert S., Hill A., Lambe T., 2017, «Chimpanzee adenoviral vectors as vaccines for outbreak pathogens». *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13, 3020-3032.
106. University of Oxford OVG, 2020, «COVID-19 Vaccine Development».
107. Madhi S., Baillie V., Cutland C., et al., 2021, «Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 covid-19 vaccine against the B.1.351 variant». *The New England Journal of Medicine*, 384 (20), 1885-1898.
108. «Sweden joins Germany, France, and 15 other countries in suspending AstraZeneca's vaccine over possible side effects», 2021.
109. Expert suspects causal link between AstraZeneca jab and rare blood clots, 2021.
110. Schultz N., Sørvoll I., Michelsen A., et al., 2021, «Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination». *The New England Journal of Medicine*, 384 (22), 2124-2130.
111. Tiede A., Sachs U., Czwalinna A., Werwitzke S., Bikker R., Krauss J., Donnerstag F., Weißenborn K., Höglinger G., Maasoumy B., et al., 2021, «Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination». *Blood*, 138, 350-353.
112. Sadoff J., Le Gars M., Shukarev G., et al., 2021, «Interim results of a phase 1-2, a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine». *The New England Journal of Medicine*, 384 (19), 1824-1835.

113. Mercado N., Zahn R., Wegmann F., et al., 2020, «Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques». *Nature*, 586 (7830), 583-588.
114. Elalamy I., Gerotziafas G., Alamowitch S., Laroche J.-P., Van Dreden P., Ageno W., Beyer-Westendorf, J., Cohen A., Jimenez D., Brenner B., et al., 2021, «SARS-CoV-2 Vaccine and Thrombosis: An Expert Consensus on Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 121, 982-991.
115. See I., Su J., Lale A., et al., 2021, «US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination». *JAMA - The Latest Medical Research, Reviews, and Guidelines*, 30329, 1-9.
116. Shay D., Gee J., Su J., et al., 2021, «MMWR, safety monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine - United States». *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70, 685-688.
117. European Medicines Agency, 2021, «COVID-19 Vaccine Janssen: Guillain-Barré Syndrome Listed as a Very Rare Side Effect».
118. Polack F., Thomas S., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Perez J., Pérez Marc G., Moreira E., Zerbini C., et al., 2020, «Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine». *The New England Journal of Medicine*, 383, 2603-2615.
119. Baden L., El Sahly H., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., Diemert D., Spector S., Roupheal N., Creech C., et al., 2021, «Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine». *The New England Journal of Medicine*, 384, 403-416.
120. Voysey M., Clemens S.A.C., Madhi S., Weckx L., Folegatti P., Aley P., Angus B., Baillie V., Barnabas S., Bhorat Q., et al., 2021, «Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An interim analysis of four randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK». *The Lancet*, 397, 99-111.

121. Sadoff J., Gray G., Vandebosch A., Cárdenas V., Shukarev G., Grinsztejn B., Goepfert P., Truyers C., Fennema H., Spiessens B., et al., 2021, «Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against COVID-19». *The New England Journal of Medicine*, 384, 2187-2201.
122. Kaur R., Dutta S., Bhardwaj P., Charan J., Dhingra S., Mitra P., Singh K., Yadav D., Sharma P., Misra S., 2021, «Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review». *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 36, 427-439.
123. Oldenburg J., Klamroth R., Langer F., Albisetti M., von Auer C., Ay C., Korte W., Scharf R., Pötzsch B., Greinacher A., 2021, «Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH». *Hämostaseologie*, 41, 184-189.
124. Porres-Aguilar M., Lazo-Langner A., Panduro A., Uribe M., 2021, «COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: An emerging cause of splanchnic vein thrombosis». *Annals of Hepatology*, 23, 100356.
125. Gupta A., Sardar P., Cash M., Milani R., Lavie C., 2021, «Covid-19 vaccine-induced thrombosis and thrombocytopenia - a commentary on an important and practical clinical dilemma». *Progress in Cardiovascular Diseases*, 67, 105-107.
126. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T., Weisser K., Kyrle P., Eichinger S., 2021, «Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination». *The New England Journal of Medicine*, 384, 2092-2101.
127. Wolf M., Luz B., Niehaus L., Bhogal P., Bätzner H., Henkes H., 2021, «Thrombocytopenia and Intracranial Venous Sinus Thrombosis after “COVID-19 Vaccine AstraZeneca” Exposure». *Journal of Clinical Medicine*, 10, 1599.
128. Sørvoll I., Horvei K., Ernstsén S., Lægroid I., Lund S., Grønli R., Olsen M., Jacobsen H., Eriksson A., Halstensen A., et al., 2021, «An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination». *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19, 1813-1818.

129. D'Agostino V., Caranci F., Negro A., Piscitelli V., Tuccillo B., Fasano F., Sirabella G., Marano I., Granata V., Grassi R., et al., 2021, «A Rare Case of Cerebral Venous Thrombosis and Disseminated Intravascular Coagulation Temporally Associated to the COVID-19 Vaccine Administration». *Journal of Personalized Medicine*, 11, 285.
130. See I., Su J., Lale A., Woo E., Guh A., Shimabukuro T., Streiff M., Rao A., Wheeler A., Beavers S., et al., 2021, «US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COVS Vaccination, March 2 to April 21, 2021». *JAMA - The Latest Medical Research, Reviews, and Guidelines*, 325, 2448-2456.
131. Muir K., Kallam A., Koepsell S., Gundabolu K., 2021, «Thrombotic Thrombocytopenia after Ad26.COVS Vaccination». *The New England Journal of Medicine*, 384, 1964-1965.
132. McKeigue P., Burgul R., Bishop J., Robertson C., McMenemy J., O'Leary M., McAllister D., Colhoun H., 2021, «Association of cerebral venous thrombosis with recent COVID-19 vaccination: Case-crossover study using ascertainment through neuroimaging in Scotland». *BMC Infectious Diseases*, 21, 1275.
133. Al-Ahmad M., AlRasheed M., Altourah L., Rodriguez-Bouza T., Shalaby N., 2022, «Isolated thrombosis after COVID-19 vaccination: Case series». *International Journal of Hematology*.
134. Carli G., Nichele I., Ruggeri M., Barra S., Toso A., 2021, «Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine». *Internal and Emergency Medicine*, 16, 803-804.
135. Barda N., Dagan N., Ben-Shlomo Y., Kepten E., Waxman J., Ohana R., Hernán M., Lipsitch M., Kohane I., Netzer D., et al., 2021, «Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting». *The New England Journal of Medicine*, 385, 1078-1090.

136. Bozkurt B., Kamat I., Hotez P., 2021, «Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines». *Circulation*, 144, 471-484.
137. See I., Lale A., Marquez P., Streiff M., Wheeler A., Tepper N., Woo E., Broder K., Edwards K., Gallego R., et al., 2022, «Case Series of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome After COVID-19 Vaccination - United States, December 2020 to August 2021». *Annals of Internal Medicine*.
138. Palaiodimou L., Stefanou M., Katsanos A., de Sousa D., Coutinho J., Lagiou P., Michopoulos I., Naska A., Giannopoulos S., Vadikolias K., et al., 2021, «Cerebral Venous Sinus Thrombosis and Thrombotic Events After Vector-Based COVID-19 Vaccines». *Neurology*, 97, 2136-2147.
139. Chan B.T.B., Bobos P., Odutayo A., Pai M., 2021, «Meta-analysis of risk of vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia following ChAdOx1-S recombinant vaccine». *medRxiv*.
140. Smadja D., Yue Q., Chocron R., Sanchez O., Louet A., 2021, «Vaccination against COVID-19: Insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase». *European Respiratory Journal - European Respiratory Society*, 58.
141. Lee E., Cines D., Gernsheimer T., Kessler C., Michel M., Tarantino M., Semple J., Arnold D., Godeau B., Lambert M., et al., 2021, «Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination». *American Journal of Hematology*, 96, 534-537.
142. Sissa C., Al Khaffaf A., Frattini F., Gaiardoni R., Mimiola E., Montorsi P., Melara B., Amato M., Peyvandi F., Franchini M., 2021, «Relapse of thrombotic thrombocytopenic purpura after COVID-19 vaccine». *Transfusion and Apheresis Science*, 60, 103-145.
143. Yocum A. & Simon E., 2021, «Thrombotic Thrombocytopenic Purpura after Ad26.COV2-S Vaccination». *The American Journal of Emergency Medicine*, 49.

144. Greinacher A., Thiele T., Warkentin T., Weisser K., Kyrle P., Eichinger S., 2021, «Prothrombotic thrombocytopenic disorder resembling heparin-induced thrombocytopenia following coronavirus-19 vaccination». Research Square: Home.
145. Schulz J., Berlit P., Diener H., Gerloff C., Greinacher A., Klein C., Petzold G., Msc M., Poli S., Röhrig R., et al., 2021, «COVID -19 Vaccine-Associated Cerebral Venous Thrombosis in Germany». *Annals of Neurology - Wiley Online Library*, 90, 627-639.
146. Iba T. & Levy J., 2021, «The roles of platelets in COVID-19 associated coagulopathy and vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia». *Trends in Cardiovascular Medicine*, 32, 1-9.
147. Sun S., Urbanus R., Cate H., deGroot P., deLaat B., Heemskerk J.W.M., Roest M., 2021, «Platelet Activation Mechanisms and Consequences of Immune Thrombocytopenia». *Cells*, 10, 3386.
148. Campello E., Simion C., Bulato C., Radu C., Gavasso S., Sartorello F., Saggiorato G., Zerbinati P., Fadin M., Spiezia L., et al., 2021, «Absence of hypercoagulability after nCoV-19 vaccination: An observational pilot study». *Thrombosis Research*, 205, 24-28.
149. Konstantinides S., 2021, «Thrombotic complications of vaccination against SARS-CoV-2: What pharmacovigilance reports tell us - And what they don't». *European Respiratory Journal - European Respiratory Society*, 58, 2101111.
150. Zhang S., Liu Y., Wang X., 2020, «SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19». *Journal of Hematology & Oncology*, 13, 120.
151. Merad M. & Martin J., 2020, «Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages». *Nature Reviews Immunology*, 20, 355-362.

152. McFadyen J. & Peter K., 2021, «The known knowns and known unknowns of vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia». *Cardiovascular Research*, 117, 147-150.
153. Kashir J., Ambia A., Shafqat A., Sajid M., AlKattan K., Yaqinuddin A., 2021, «Scientific premise for the involvement of neutrophil extracellular traps (NETs) in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia (VITT)». *Journal of Leukocyte Biology*.
154. Simka M., 2022, «Adenoviral vector-based COVID-19 vaccines-associated cerebral venous sinus thromboses: Are those adverse events related to the formation of neutrophil extracellular traps?». *Vacunas*.
155. Billy E., Clarot F., Depagne C., Korsia-Meffre S., Rochoy M., Zores F., 2021, «Thrombotic events after AstraZeneca vaccine: What if it was related to dysfunctional immune response?». *Ther*, 76, 367-369.
156. Douxfils J., Favresse J., Dogné J., 2021, «Hypotheses behind the very rare cases of thrombosis with thrombocytopenia syndrome after SARS-CoV-2 vaccination». *Thrombosis Research*, 203, 163-171.
157. Gürtler L., Seitz R., Schramm W., 2021, «Cerebral venous thrombosis after COVID-19 vaccination: Is the risk of thrombosis increased by intravascular application of the vaccine?». *Infection*, 49, 1071-1074.
158. Dotan A. & Shoenfeld Y., 2021, «Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia». *Journal of Autoimmunity*, 121, 102663.
159. Lazebnik Y., 2021, «Cell fusion as a link between the SARS-CoV-2 spike protein, COVID-19 complications and vaccine side effects». *Oncotarget: Peer-reviewed Oncology & Cancer Research*, 12, 2476-2488.
160. Ostrowski S., Søgaard O., Tolstrup M., Stærke N., Lundgren J., Østergaard L., Hvas A., 2021, «Inflammation and Platelet Activation After COVID-19 Vaccines—

Possible Mechanisms Behind Vaccine-Induced Immune Thrombocytopenia and Thrombosis». *Frontiers in Immunology*, 12, 779453.

161. Atoui A., Jarrah K., Al Mahmasani L., et al., 2022, «Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after COVID-19 mRNA vaccination». *Annals of Hematology*, 101, 1111-1113.
162. Fousse M., Schub D., Merzou F., et al., 2022, «Case report: cerebral sinus vein thrombosis in two patients with AstraZeneca SARS-CoV-2 vaccination». *Journal of Neurology*, 269, 583-586.
163. Hosny A., Sharkawy M., 2022, «Factor V Leiden mutation detection before AstraZeneca vaccine». *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 29, 97-99.