

ΝΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ε. Ι. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΣ-ΜΠΟΥΡΜΠΟΥΛΗΣ

ΜΑΡΙΑ ΑΓΡΟΓΙΑΝΝΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΑΝΟΣΟΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΗ ΝΟΣΟ COVID-19 ΚΑΙ
ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑ**

ΑΘΗΝΑ 2022

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κορονοϊοί είναι μια ποικιλόμορφη ομάδα ιών που μολύνουν πολλά διαφορετικά ζώα και μπορούν να προκαλέσουν ήπιες έως σοβαρές αναπνευστικές λοιμώξεις στον άνθρωπο. Στα τέλη του 2019, ένας νέος κορονοϊός που ορίζεται ως SARS-CoV-2 εμφανίστηκε στην πόλη Γουχάν της Κίνας και προκάλεσε επιδημία ασυνήθιστης ιογενούς πνευμονίας.

Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην ανοσολογική απάντηση και στην εξέλιξη της νόσου COVID-19 τεκμηριώνεται από την διαθέσιμη βιβλιογραφία. Η εξέταση των προβιοτικών για την αποτελεσματικότητά τους στην διαχείριση των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού, σε συνδυασμό με την όλο και πιο εμφανή ρόλο της εντερικής δυσβίωσης στην εξέλιξη της νόσου, εντάσσει τη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων στις πιθανές θεραπευτικές επιλογές.

Πραγματοποιήθηκε μελέτη με σκοπό την ανάδειξη της επίδρασης των προβιοτικών στην τροποποίηση της λειτουργικότητας του ανοσιακού συστήματος μετά από ήπια νόσηση COVID-19. Πρόκειται για προοπτική, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη σε αναλογία ένα προς ένα, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, με σκοπό να αποδείξει την αποτελεσματικότητά του από του στόματος χορηγούμενου προβιοτικού στην βέλτιστη έκβαση των ασθενών με ήπια νόσο COVID-19.

Τα πρόδρομα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν ότι η βελτίωση της λειτουργικότητας των μονοκυττάρων σχετίζεται με βελτίωση της κλινικής έκβασης των ασθενών με νόσο COVID-19. Η συνέχιση και ολοκλήρωση της μελέτης θα δώσει παραπάνω αποτελέσματα με στόχο την αξιοποίηση τους στην κλινική πράξη.

ABSTRACT

Coronaviruses are a diverse group of viruses that infect many different animals and can cause mild to severe respiratory infections in humans. At the end of 2019, a novel coronavirus defined as SARS-CoV-2 appeared in the city of Wuhan, China, and caused an epidemic of unusual viral pneumonia.

The role of the gut microbiome in the immune response and the progression of COVID-19 is documented by the available literature. The examination of probiotics for their effectiveness in the management of respiratory viral infections, combined with the increasingly obvious role of intestinal dysbiosis in the progression of the disease, includes this category of drugs in the possible treatment options.

A study was carried out in order to highlight the effect of probiotics on modifying the functionality of the immune system after mild COVID-19 disease. This is a prospective, double-blind, randomized one-to-one ratio, placebo-controlled study, in order to demonstrate the effectiveness of the oral probiotic administered in the optimal outcome of patients with mild COVID-19 disease.

The precursor results of the study demonstrate that improving the functionality of monocytes is associated with an improvement in the clinical outcome of patients with COVID-19 disease. The continuation and completion of the study will give more results with the aim of utilizing them in clinical practice.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

2.ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ SARS-COV2

3.ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ COVID-19

4.ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ COVID-19

5.ΑΞΟΝΑΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΤΗ ΝΟΣΟ COVID-19

6.ΑΞΟΝΑΣ ΕΝΤΕΡΟΥ-ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΗ ΝΟΣΟ COVID-19

7.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ- Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

8. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

9.ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κορονοϊοί είναι μια ποικιλόμορφη ομάδα ιών που μολύνουν πολλά διαφορετικά ζώα και μπορούν να προκαλέσουν ήπιες έως σοβαρές αναπνευστικές λοιμώξεις στον άνθρωπο. Το 2002 και το 2012, αντίστοιχα, δύο εξαιρετικά παθογόνοι κορονοϊοί με ζωονοσογόνο προέλευση, ο σοβαρός κορονοϊός του οξέος αναπνευστικού συνδρόμου (SARS-CoV) και ο κορονοϊός του οξέος αναπνευστικού συνδρόμου της Μέσης Ανατολής (MERS-CoV), εμφανίστηκαν στον άνθρωπο και προκάλεσαν θανατηφόρες αναπνευστικές ασθένειες, καθιστώντας τους αναδυόμενους κορονοϊούς μια νέα ανησυχία για τη δημόσια υγεία στον εικοστό πρώτο αιώνα. Στα τέλη του 2019, ένας νέος κορονοϊός που ορίζεται ως SARS-CoV-2 εμφανίστηκε στην πόλη Γουχάν της Κίνας και προκάλεσε επιδημία ασυνήθιστης ιογενούς πνευμονίας.¹

Οι HCoV αποτελούν ιούς με περίβλημα, που φέρουν ως γονιδίωμα ένα μονόκλωνο RNA θετικής πολικότητας². Προκαλούν κυρίως λοιμώξεις του αναπνευστικού και γαστρεντερικού σωλήνα και ταξινομούνται γενετικά σε τέσσερα κύρια γένη: Άλφα-κορονοϊοί, Βήτα-κορονοϊοί, Γάμμα-κορονοϊοί και Δέλτα-κορονοϊοί. Οι Άλφα και βήτα-κορονοϊοί μπορούν να μολύνουν τους ανθρώπους, ενώ οι Γάμμα και Δέλτα-κορονοϊοί μολύνουν κυρίως τα πτηνά.³

Το ελικοειδές νουκλεοσίδιο του SARS-COV2 περιέχει γονιδίωμα RNA μεγέθους περίπου 30 kb που συσκευάζεται από την πρωτεΐνη του νουκλεοκαψιδίου (N). Περιβάλλεται από τον ιικό φάκελο, ο οποίος περιέχει τις πρωτεΐνες ακίδας (S), μεμβράνης (M) και φακέλου (E). Η είσοδος του κοροναϊού στα κύτταρα διαμεσολαβείται από την πρωτεΐνη S, μια ομοτριμερική πρωτεΐνη σύντηξης κατηγορίας I.⁴⁻⁵

Οι ιογενείς λοιμώξεις ξεκινούν με τη δέσμευση των ιογενών σωματιδίων, δηλαδή των αιχμών γλυκοπρωτεΐνης στην εξωτερική επιφάνεια στον υποδοχέα της επιφάνειας του ξενιστή. Ο τομέας RBD της περιοχής S1 της πρωτεΐνης S αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα ACE2 του ξενιστή. Ο υποδοχέας ACE2 υπάρχει στις κυτταρικές μεμβράνες πολλαπλών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των πνευμόνων, των βλεννογόνων του ανώτερου αναπνευστικού, των νεφρών, του καρδιαγγειακού και του γαστρεντερικού συστήματος, του παγκρέατος και του εγκεφάλου. Οι τύποι κυττάρων και τα όργανα που διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης από τον SARS-CoV-2 στο ανθρώπινο σώμα μπορούν να προβλεφθούν με βάση τα κύτταρα που εκφράζουν γονίδια ACE2.⁶⁻⁷

Παράλληλα, ο εντοπισμός RNA και τμημάτων του ιού σε δείγματα κοπράνων νοσούντων με COVID-19, καταδεικνύει την πιθανότητα του πολλαπλασιασμού και της δραστικότητας του ιού στο γαστρεντερικό σύστημα.⁸

Είναι γνωστός επίσης ο ρόλος της μικροβιακής χλωρίδας στις λοιμώξεις. Κατά τη διάρκεια της μακράς συν-εξέλιξής τους, τα βακτήρια και οι ξενιστές έχουν αναπτύξει αμοιβαίες αλληλεπιδράσεις που ρυθμίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή. Η επίδραση μεταξύ των βακτηρίων και του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή ξεκινά κατά τη γέννηση κατά τη διάρκεια του μικροβιακού αποικισμού. Αυτός ο αποικισμός προκαλεί την πρόσληψη πολλαπλών τύπων ανοσοκυττάρων που συνεργάζονται με το εντερικό επιθήλιο για την κατασκευή ενός φραγμού ικανού να περιορίσει τα μικρόβια μέσα στον εντερικό αυλό. Οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί αποφεύγουν επιβλαβείς φλεγμονώδεις αντιδράσεις που θα έβλαπταν τόσο τον ξενιστή όσο και το μικροβίωμα του.⁹

Με δεδομένα τα παραπάνω, η μελέτη των μεταβολών που συμβαίνουν στο ανοσοποιητικό σύστημα μετά τη λοίμωξη από SARS- COV2, πώς αυτές επηρεάζουν και επηρεάζονται από το μικροβίωμα, είναι ουσιαστικής σημασίας στην εξέλιξη θεραπευτικών μεθόδων απέναντι στη νόσο COVID-19.

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ SARS-COV2

Η αποτελεσματική ανταπόκριση της φυσικής και επίκτητης ανοσίας έναντι των ιών περιλαμβάνει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την ενεργοποίηση πολυάριθμων T κυττάρων που είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της ιογενούς αναπαραγωγής, τον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού, τον περιορισμό της φλεγμονής και την «κάθαρση» των μολυσμένων κυττάρων. Η T κυτταρική απόκριση στην υγιή κατάσταση είναι ένα λεπτό ισορροπημένο σύνολο γεγονότων που αποτελούνται από τους κύριους πληθυσμούς των αντιδραστικών T κυττάρων.¹⁰

Η στενή αλληλεπίδραση μεταξύ του ιού SARS-CoV-2 και του ανοσοποιητικού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα την ποικιλόμορφη κλινική εκδήλωση της νόσου COVID-19. Ενώ οι προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις είναι απαραίτητες για την κάθαρση του ιού SARS-CoV-2, τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όπως τα μακροφάγα, μπορεί να συμβάλουν, σε ορισμένες περιπτώσεις, στην εξέλιξη της νόσου.¹¹

Η είσοδος του SARS-CoV-2 στα κύτταρα εξαρτάται από τη δέσμευση των πρωτεϊνών S στον κυτταρικό υποδοχέα ACE2 και από την ταυτόχρονη σύνδεση με τη διαμεμβρανική πρωτεάση της σερίνης 2 (TMPRSS2).¹² Το ACE2 είναι θεμελιώδες για τη ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), το οποίο είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της αρτηριακής πίεσης καθώς και της ομοιόστασης υγρών και ηλεκτρολυτών. Εκτός από το ότι αποτελεί μέρος του κυκλοφορικού συστήματος, το RAAS ρυθμίζει διάφορες λειτουργίες σε τοπικό επίπεδο με συγκεκριμένο τρόπο.⁷

Η ιστική καταστροφή που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 οδηγεί στην υπερβολική έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και στην ενεργοποίηση άλλων προφλεγμονωδών κυττάρων όπως κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση κυτταροκινών και την ενεργοποίηση λευκοκυττάρων που προκαλεί συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτή η αντίδραση ονομάζεται σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (MAS) ή δευτερογενής αιμοφαγοκυτταρική λεμφοιστιοκύττωση (sHLH) ,και προκαλεί ταχύτατα «καταιγίδα κυτταροκινών» (CS). Είναι ενδιαφέρον ότι η σοβαρότητα της COVID-19 σχετίζεται με το επίπεδο των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και το κυτταρικό ανοσοποιητικό προφίλ .¹⁰

Ειδικότερα, ο SARS-CoV-2 μπορεί να ενεργοποιήσει γρήγορα κύτταρα Th1 για να εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο παράγοντας διέγερσης κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) και η ιντερλευκίνη-6 (IL-6). Η GM-CSF ενεργοποιεί περαιτέρω τα CD14+CD16+ φλεγμονώδη μονοκύτταρα για την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων IL-6, παραγόντων νέκρωσης όγκων α (TNF-α) και άλλων κυτταροκινών. Οι μεμβρανικοί υποδοχείς (Fc και Toll-like receptors) μπορεί να συμβάλουν σε μια ανισόρροπη φλεγμονώδη απόκριση και η αδύναμη επαγωγή IFN-γ μπορεί να είναι ένας σημαντικός ενισχυτής της παραγωγής κυτταροκινών. Εξωκυττάρια «παγίδες ουδετερόφιλων» μπορούν να συμβάλουν στην απελευθέρωση κυτταροκινών. Η καταιγίδα κυτταροκινών στην COVID-19 χαρακτηρίζεται από υψηλή έκφραση IL-6 και TNF-α.¹²

Η αλληλεπίδραση μεταξύ SARS- COV2 και ACE2 θα μπορούσε να ρυθμίσει αρνητικά τον υποδοχέα ,προκαλώντας συσσώρευση αγγειοτενσίνης 2. Η ενεργοποίηση του RAAS μέσω του συστήματος αγγειοτενσίνης 2 / AT1R μπορεί να προκαλέσει αγγειοσυστολή, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, ατροφία και ίνωση. Άλλοι φλεγμονώδεις μηχανισμοί που ενεργοποιούνται με τη συσσώρευση αγγειοτενσίνης 2 περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα (NF)-κB και τη

μεταγραφή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6, IL-1β και TNFα30. Ως εκ τούτου, η ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης που προκαλείται από τη λοίμωξη σε συνδυασμό με το υψηλό επίπεδο αγγειοτενσίνης 2 θα μπορούσε να οδηγήσει στην υπερφλεγμονώδη κατάσταση που παρατηρείται στην βαριά νόσηση από COVID-19.¹³

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ COVID-19

Το ανθρώπινο εντερικό μικροβίωμα αποτελείται από 1014 μόνιμους μικροοργανισμούς που περιλαμβάνουν βακτήρια, αρχαία, ιούς και μύκητες. Κατά κύριο λόγο, τα βακτήρια του εντέρου σε υγιή άτομα αποτελούνται από τέσσερα είδη: Ακτινοβακτήρια, Πρωτεοβακτήρια, Βακτηριοειδή και Βάκιλλοι. Το παχύ έντερο φιλοξενεί μια εξαιρετικά μεγάλη ποσότητα βακτηρίων που ανήκουν στις οικογένειες *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* και *Ruminococcaceae*. Το μικροβίωμα του εντέρου διαδραματίζει καίριο ρόλο μέσω των προστατευτικών, τροφικών και μεταβολικών του ενεργειών¹⁵⁻¹⁶

Οι ήδη γνωστές λειτουργίες αυτών των μικροοργανισμών περιλαμβάνουν τη ρύθμιση των φυσιολογικών λειτουργιών του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένου του μεταβολισμού των θρεπτικών ουσιών, των διεργασιών της πέψης και της ρύθμισης της ανάπτυξης και λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος.¹⁵

Το μικροβίωμα του εντέρου ρυθμίζει σημαντικά την ανάπτυξη και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (φυσική και επίκτητη ανοσία). Τα συμβιωτικά μικρόβια του εντέρου εκκρίνουν αντιμικροβιακά πεπτιδία, ανταγωνίζονται για τα θρεπτικά συστατικά βοηθώντας έτσι στην κατάσταση της ομοιόστασης.¹⁵

Οι αλληλεπιδράσεις του ξενιστή με το μικροβίωμα είναι πολύπλοκες, πολυάριθμες και αμφίδρομες.¹⁵ Έχουν μελετηθεί οι αλληλεπιδράσεις μικροβίων-ιών, καθώς και οι θετικές και αρνητικές επιπτώσεις της μικροβίων στους ιούς. Οι βακτηριακές επιφάνειες είναι σε θέση να αλληλεπιδρούν με τις πρωτεΐνες των ιών, με διαφορετικές δομές και πτυχές. Οι ιοί αλληλεπιδρούν με τα κύρια βακτηριακά συστατικά του φακέλου, τους λιποπολυσακχαρίτες (LPS) σε Gram-αρνητικό και τις πεπτιδογλυκάνες (PG) σε Gram-θετικό. Το μικροβίωμα θα μπορούσε να παρέχει προστασία από ιογενείς λοιμώξεις, προκαλώντας την ανοσολογική απόκριση για την αποφυγή μόλυνσης. Το μικροβίωμα επιδρά άμεσα και έμμεσα στη βιολογία του ιού και με τη σειρά τους οι ιοί μπορούν να επηρεάσουν τη βιολογία των βακτηρίων¹⁷.

Επιπλέον, τα συμβιωτικά βακτήρια του εντέρου επηρεάζουν μιτοχονδριακές λειτουργίες που σχετίζονται με την παραγωγή ενέργειας, την οξειδωτική ισορροπία, τη μιτοχονδριακή βιογενέση και τις φλεγμονώδεις διεργασίες, ενισχύοντας τη σύνθεση μεταβολιτών, συμπεριλαμβανομένων των λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFAs) και των δευτερογενών χολικών οξέων. Οι ιογενείς ή βακτηριακές λοιμώξεις προκαλούν της ανοσολογικής απόκρισης μέσω της ενεργοποίησης των μιτοχονδρίων, γεγονός που οδηγεί σε φλεγμονή. Τα μιτοχόνδρια επηρεάζουν το μικροβίωμα ενεργοποιώντας τα δραστικά T- λεμφοκύτταρα του εντέρου και τα επιθηλιακά εντεροχρωμαφινικά κύτταρα. ¹⁶.

Επίσης, τα σήματα που προέρχονται από το μικροβίωμα του εντέρου είναι γνωστό ότι συντονίζουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος για προφλεγμονώδεις και αντιφλεγμονώδεις αντιδράσεις επηρεάζοντας έτσι την ευαισθησία σε διάφορες ασθένειες. Η ανοσολογική ομοιόσταση του εντέρου ενορχηστρώνεται από τη ρύθμιση της ισορροπίας των προφλεγμονωδών αποκρίσεων όπως το Th17 έναντι των φλεγμονωδών ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs) και τελικά ελέγχεται από τους συμβιωτικούς μικροοργανισμούς .

Εκτός από την προστασία έναντι των λοιμώξεων ένα υγιές μικροβίωμα του εντέρου ουσιαστικά θα μπορούσε να είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση του βέλτιστου ανοσοποιητικού συστήματος και την πρόληψη μιας σειράς υπερβολικών ανοσολογικών αντιδράσεων που τελικά γίνονται επιζήμιες για τους πνεύμονες και τα υπόλοιπα συστήματα οργάνων. Σε τέτοιες περιπτώσεις, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη να υπάρχει μια ισορροπημένη ανοσολογική απόκριση όπου μια υπεραντίδραση ή μια υποαντίδραση μπορεί εξίσου να είναι επιζήμια και να επιδεινώσει τις κλινικές επιπλοκές όπως η πνευμονία και το ARDS σε μια ιογενή ασθένεια όπως ο Covid-19 .¹⁵

Παράλληλα, κλινικά και πειραματικά δεδομένα από τον Lamers et al. δείχνουν ότι το έντερο αποτελεί όργανο-στόχο του SARS-COV2. Άλλωστε είναι δεδομένο ότι το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) εκφράζεται ιδιαίτερα σε διαφοροποιημένα εντεροκύτταρα. Σε ανθρώπινα μικρά εντερικά οργανοειδή (hSIOs), τα εντερικά κύτταρα μολύνθηκαν εύκολα από τον SARS-CoV και τον SARS-CoV-2, όπως αποδείχθηκε από την εστιακή και ηλεκτρονική μικροσκοπία.. Ως εκ τούτου, το εντερικό επιθήλιο υποστηρίζει την αναπαραγωγή του SARS-CoV-2 και οι hSIOs χρησιμεύουν ως πειραματικό μοντέλο για τη μόλυνση από κορονοϊό. ¹⁸

Ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην λοίμωξη από SARS-COV2 είναι προφανής και λόγω της ύπαρξης συμπτωματολογίας από το γαστρεντερικό σύστημα στη νόσο COVID-19. Εκτός από την βασική δράση του ACE2 έχει αναφερθεί ότι έχει ανεξάρτητη λειτουργία στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, αναγνωρίστηκε ως βασικός ρυθμιστής της μεταφοράς ουδέτερων αμινοξέων στο λεπτό έντερο. Η μειωμένη απορρόφηση αμινοξέων μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει σε μειωμένη έκφραση αντιμικροβιακών πεπτιδίων που οδηγούν σε αλλοιωμένη σύνθεση των μικροβίων του εντέρου. Ως εκ τούτου, η μείωση της ρύθμισης του ACE2 μετά τη μόλυνση από SARS-CoV-2 μπορεί να παρέχει μια μοριακή εξήγηση για το πώς η δυσαπορρόφηση αμινοξέων μπορεί να προκαλέσει εντερική φλεγμονή και διάρροια.¹⁹ Ο Hashimoto et al. απέδειξαν ότι το ACE2 αποτελεί βασικό ρυθμιστή της διαιτητικής ομοιοστάσης αμινοξέων, της φυσικής ανοσίας, του μικροβιώματος του εντέρου και της ιδιοσυγκρασιακής ευαισθησίας στην κολίτιδα.²⁰

Ο Gu et al. διαπίστωσαν μεταβολές στην μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου COVID-19. Δείγματα κοπράνων από ασθενείς με υψηλό ιικό φορτίο SARS-CoV-2 είχαν αφθονία των βακτηριακών ειδών *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis* και *Morganella morganii*. Αντίθετα, τα δείγματα κοπράνων από ασθενείς με χαμηλό έως καθόλου ιικό φορτίο SARS-CoV-2 είχαν αφθονία λιπαρών οξέων βραχείας αλυσίδας (SCFA) που παράγουν βακτήρια, *Parabacteroides merdae*, *Bacteroides stercoris*, *Alistipes onderdonkii*, and *Lachnospiraceae bacterium*.²¹

Ο Zuo et al. παρατήρησαν ότι οι ασθενείς με COVID-19 είχαν σημαντικές μεταβολές στο μικροβίωμα των κοπράνων σε σύγκριση με τους υγιείς, που χαρακτηρίζονται από εμπλουτισμό ευκαιριακών παθογόνων και μείωση των συμβιωτικών μικροβίων. Η μείωση των συμβιωτικών μικροοργανισμών και η εντερική δυσβίωση παρέμειναν ακόμη και μετά την κάθαρση του SARS-CoV-2 και την επίλυση αναπνευστικών συμπτωμάτων. Η αφθονία του *Coprobacillus*, του *Clostridium ramosum* και του *Clostridium hathewayi* συσχετίστηκε με τη σοβαρότητα της COVID-19. Επίσης υπήρξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των βακτηριακών στελεχών *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides massiliensis* και *Bacteroides ovatus* και της σοβαρότητας της νόσου.²²

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ COVID-19

Το μικροβίωμα των πνευμόνων είναι πιο δυναμικό και μεταβλητό από αυτό του γαστρεντερικού σωλήνα λόγω της αμφίδρομης κίνησης του αέρα και της βλέννας. Σε έναν υγιή άνθρωπο, το μικροβίωμα των πνευμόνων έχει χαμηλή πυκνότητα, αλλά φιλοξενεί μια εξέχουσα ποικιλία αλληλεπιδρώντων μικροβίων. Τα βακτηριοειδή, τα πρωτεοβακτήρια και οι βάκιλλοι είναι τα πιο συνηθισμένα φύλα. Σε επίπεδο γένους, η *Prevotella*, η *Veillonella* και ο *Streptococcus spp.* είναι οι κυρίαρχοι μικροοργανισμοί. Η σύνθεση του μικροβιώματος των πνευμόνων καθορίζεται κυρίως από τη μικροβιακή μετανάστευση, την εξάλειψη και τους σχετικούς ρυθμούς ανάπτυξης των μικροοργανισμών. Στις πνευμονικές παθήσεις, αυτοί οι παράγοντες μπορούν να αλλάξουν και, ως εκ τούτου, εμφανίζεται η υπερανάπτυξη ενός είδους με μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας²³.

Πολλαπλές μελέτες έδειξαν ότι η βρογχοκυψελιδική πλύση (BAL) και ο πνευμονικός ιστός υγιών ατόμων και καπνιστών συχνά περιέχουν βακτήρια που ανήκουν συνήθως στη χλωρίδα του στόματος. Ο εμπλουτισμός του μικροβιώματος των κατώτερων αεραγωγών με τα από του στόματος βακτήρια, όπως *Prevotella*, *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Rothia* και *Veillonella* συνδέεται με υποκλινική φλεγμονή. Το φλεγμονώδες σήμα χαρακτηρίζεται από αύξηση των ουδετερόφιλων και των λεμφοκυττάρων. Η έκθεση σε αυτά τα μικρόβια σχετίζεται με έναν φαινότυπο Th17, που χαρακτηρίζεται από αύξηση των CD4+ IL-17+ λεμφοκυττάρων, αυξημένη έκφραση STAT3, Fractalkine και IL-1α.²⁴

Όταν διαταράσσονται οι μικροβιακοί πληθυσμοί, υπάρχει αρνητική αλληλεπίδραση, η οποία ονομάζεται δυσβίωση. Μεγαλύτερη αφθονία και διακύμανση των ειδών παρατηρούνται σε καταστάσεις χρόνιων ασθενειών της αναπνευστικής οδού. Επιπλέον, παρατηρείται μετατόπιση των μικροβιακών πληθυσμών. Αναφέρεται, για παράδειγμα, ότι αρκετοί μύκητες που σχετίζονται με την εντερική δυσβίωση θα μπορούσαν να ενισχύσουν τη σοβαρότητα του άσθματος καθώς το έντερο και οι πνεύμονες επικοινωνούν και εργάζονται παράλληλα. Παρόμοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει σε παθήσεις όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η κυστική ίνωση.²⁵

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με το μικροβίωμα του πνεύμονα στη νόσο COVID-19. Οι Sulaiman et al. σε μελέτη που πραγματοποίησαν σε ένα σύνολο 142 ασθενών που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση, ποσοτικοποίησαν το ιικό φορτίο SARS-CoV-2, αναλυσαν το μικροβίωμα της κατώτερης αναπνευστικής οδού και

σκιαγράφησαν την ανοσολογική απόκριση του ξενιστή. Παρότι η παρουσία ενός νοσοκομειακού αναπνευστικού παθογόνου στο BAL δεν συσχετίστηκε με θανατηφόρα έκβαση, η κακή κλινική έκβαση συσχετίστηκε με χαμηλότερο εμπλουτισμό των αεραγωγών με από του στόματος βακτήρια (*Mycoplasma salivarium*). Το αυξημένο ιικό φορτίο του SARS-CoV-2, η χαμηλή αντισωματική απόκριση και το μικροβίωμα των κατώτερων αεραγωγών ήταν τα βασικά προγνωστικά της θνησιμότητας.²⁶

Οι Shen et al. μελέτησαν το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα υγιών, ασθενών με πνευμονία της κοινότητας και ασθενών με νόσο COVID-19. Παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στο μικροβίωμα του υγιούς πληθυσμού και των ασθενών. Επίσης, υπήρχαν σημαντικές ομοιότητες στο μικροβίωμα των ασθενών με νόσο COVID-19 και με πνευμονία της κοινότητας είτε κυριαρχούμενο από τους παθογόνους παράγοντες είτε με αυξημένα επίπεδα βακτηρίων της χλωρίδας του στόματος και ανώτερων αναπνευστικών οδών.²⁷ Με βάση τα ήδη υπάρχοντα δεδομένα οι Haiminen et al. απέδειξαν ότι εντοπίζονται διαφορετικές μεταβολικοί οδοί που συσχετίζονται με το μικροβίωμα του πνεύμονα στη νόσο COVID-19, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της οδού αποδόμησης της γλυκοζαμινογλυκίνης και της αύξησης του μεταβολισμού των υδατανθράκων.²⁸

Παρόμοιες παρατηρήσεις έγιναν από τους Mostafa et al. σε ρινοφαρυγγικά δείγματα ασθενών με νόσο COVID-19. Αφενός, παρατηρήθηκε μείωση της μικροβιακής ποικιλομορφίας μεταξύ των επιβεβαιωμένων ασθενών με COVID-19 και οι διαφορές στη μικροβιακή χλωρίδα συνδέθηκαν με τη σοβαρότητα της νόσου. Αφετέρου, εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στο μικροβίωμα μεταξύ των θετικών και αρνητικών ασθενών για SARS-CoV-2, στους τελευταίους από τους οποίους παρατηρήθηκε υψηλότερη αφθονία προπιοβακτηριοειδών και μείωση της αφθονίας των κορυνοβακτηριδίων.²⁹

Οι Fan et al. τόνισαν τη σημασία του μικροβιώματος του κατώτερου αναπνευστικού στην νόσο COVID-19 και στην εξατομικευμένη θεραπεία. Στη μελέτη τους, η διαταραχή του μικροβιώματος των πνευμόνων χαρακτηρίστηκε από εμπλουτισμό με *Acinetobacter spp* (*Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter nosocomialis* και *Acinetobacter pittii*, με το *Acinetobacter baumannii*). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το *Enterobacteriaceae spp*, που είναι άφθονο στο ανθρώπινο μικροβίωμα του εντέρου, ήταν κοινό στους πνευμονικούς ιστούς ασθενών που κατέληξαν λόγω νόσου COVID-19. Οι μυκητιασικές κοινότητες σε δείγματα πνευμόνων συνήθως κυριαρχούνταν από *Cryptococcus spp*.³⁰

Η διαφορά του μικροβιώματος μεταξύ δειγμάτων ασθενών με COVID-19 και φυσιολογικών δειγμάτων συσχετίζεται με την ανοσολογική δυσρύθμιση και την αύξηση της ρύθμισης των φλεγμονωδών οδών, συμπεριλαμβανομένων των βασικών οδών κυταροκινών όπως η ιντερλευκίνη (IL)-2, 3, 5-10 και 23 και της ρύθμισης των αντιφλεγμονωδών οδών συμπεριλαμβανομένης της σηματοδότησης IL-4, όπως παρατηρήθηκε από τους Dereschuk et al.³¹

Παρότι ολοι οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι χρειάζεται περαιτέρω μελέτη σχετικά με το μικροβίωμα του πνεύμονα, τα ως τώρα δεδομένα συγκλίνουν στο ότι υπάρχει σαφής αλληλεπίδραση ανάμεσα στο μικροβίωμα του πνεύμονα, την ανοσολογική απάντηση και τη βαρύτητα της νόσου COVID-19.

Ο ΑΞΟΝΑΣ ΕΝΤΕΡΟΥ- ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΣΤΗ ΝΟΣΟ COVID-19

Είναι γνωστό ότι το μικροβίωμα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη, την προσαρμογή και τη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης. Το μικροβίωμα του εντέρου παράγει ορισμένο αριθμό μεταβολιτών, όπως λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs). Οι SCFAs είναι προϊόντα ζύμωσης υδατανθράκων από αναερόβια βακτήρια που υπάρχουν στο παχύ έντερο. Έχουν αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα όπως η επαγωγή απόπτωσης, η αναστολή του κυτταρικού κύκλου των καρκινικών κυττάρων και η διατήρηση των βλεννογονικών φραγμών στη διείσδυση των ενδοτοξινών. Δεδομένου ότι τα περισσότερα από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού βρίσκονται στο έντερο, το μικροβίωμα του εντέρου παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσία του εντέρου καθώς και στην ανοσολογική απόκριση άλλων οργάνων. Σήμερα, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις για τη σημαντική σχέση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και άλλων οργάνων όπως ο εγκέφαλος, το ήπαρ, η καρδιά και ο πνεύμονας. Αναδυόμενες μελέτες έχουν αναδείξει τα στοιχεία για μια διασταύρωση μεταξύ του εντέρου και των μικροβίων των πνευμόνων που αναφέρεται ως άξονας εντέρου-πνευμόνων. Οι αλλαγές στη σύνθεση του μικροβιώματος του εντέρου σχετίζονται με αύξηση της ευαισθησίας σε αναπνευστικές παθήσεις και τροποποιήσεις στις ανοσολογικές αποκρίσεις και την ομοιοστάση των πνευμόνων³²

Υπάρχουν συσσωρευμένες αποδείξεις ότι υπάρχει αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ εντέρου και πνεύμονα, η οποία ονομάζεται άξονας εντέρου-πνευμόνων. Αυτή η αμφίδρομη επικοινωνία εμπλέκεται στην υποστήριξη της ανοσολογικής ομοιοστάσης. Πιστεύεται ότι η γαστρεντερική φλεγμονή οδηγεί σε φλεγμονή των πνευμόνων μέσω

αυτής της σύνδεσης.³³ Η διαταραχή στη μικροβιακή σύνθεση και λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα, που αναφέρεται ως δυσβίωση, διαταράσσει τον ιστό και την ανοσολογική ομοιόσταση και συνδέεται με ποικίλες φλεγμονώδεις ασθένειες εντός και εκτός αυτού. Για παράδειγμα, η διαταραχή του άξονα εντέρου-πνευμόνων συνδέεται με αυξημένη ευαισθησία σε ασθένειες και λοιμώξεις των αεραγωγών, συμπεριλαμβανομένων των αλλεργιών. Η σημασία του άξονα εντέρου-πνευμόνων είναι εμφανής σε ασθενείς με χρόνιες γαστρεντερικές παθήσεις, όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBS) και η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου (IBD), οι οποίοι έχουν υψηλότερο επιπολασμό πνευμονικών παθήσεων.³⁴

Ο ακριβής μηχανισμός στον οποίο βασίζεται αυτή η φλεγμονώδης μετατόπιση από το έντερο στον πνεύμονα δεν έχει ακόμη αποκαλυφθεί πλήρως. Ωστόσο, η δυσβίωση του εντερικού και πνευμονικού μικροβιώματος είναι ένας από τους παράγοντες που εμπλέκονται σε αυτό το γεγονός. Ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς πίσω από αυτή την αμφίδρομη αλληλεπίδραση είναι ότι η αυξημένη διαπερατότητα της γαστρεντερικής οδού επιτρέπει τη διαρροή και τη μετανάστευση των μικροβίων του εντέρου στον πνεύμονα, διαμορφώνοντας τη μικροβιακή του κατάσταση και συνεπώς τις ανοσολογικές του αποκρίσεις. Επιπλέον, τα μικροβιακά συστατικά του εντέρου και οι μεταβολίτες όπως τα λιποπολυσακχαρίτες (LPS) και τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA), αντίστοιχα, συμμετέχουν επίσης σε αυτή την αμφίδρομη επικοινωνία εντέρου-πνεύμονα. Επιπλέον, η κυκλοφορία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος ή των φλεγμονωδών μεσολαβητών από την γαστρεντερική οδό στους πνεύμονες μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονώδεις καταστάσεις των πνευμόνων.³³

Ο άξονας εντέρου-πνευμόνων σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19. Η διαταραχή της ακεραιότητας του εντερικού φραγμού λόγω δυσβίωσης μπορεί να οδηγήσει σε μετατόπιση του SARS-CoV-2 από τον πνεύμονα στον εντερικό αυλό μέσω του κυκλοφορικού και του λεμφικού συστήματος. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την ανίχνευση του ιού στα κόπρανα. Επιπλέον, δεδομένου ότι η ποικιλομορφία στο μικροβίωμα του εντέρου μειώνεται κατά τη διάρκεια της γήρανσης, η δυσβίωση θα μπορούσε να είναι ο λόγος για τον οποίο ηλικιωμένοι ασθενείς διατρέχουν υψηλό κίνδυνο σοβαρής νόσησης λόγω COVID-19. Λαμβάνοντας υπόψη τις μελέτες σχετικά με τους κορονοϊούς μέχρι σήμερα και τη σχέση μεταξύ του μικροβιώματος του εντέρου και του ανοσοποιητικού συστήματος, οι Aktas et al. κατέληξαν στην υπόθεση ότι η επαναφορά του μικροβιώματος του εντέρου στην κανονική του κατάσταση πριν από

τη διαταραχή μπορεί να είναι μια εναλλακτική στρατηγική για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του COVID-19 και τη μείωση της περιόδου ανάρρωσης.³⁵

Αν και η επίδραση του εντέρου στην υγεία των πνευμόνων είναι καλά εδραιωμένη, οι διαθέσιμες γνώσεις σχετικά με τον αντίθετο ρόλο του πνεύμονα δηλαδή στην υγεία του εντέρου εξακολουθούν να είναι σπάνιες. Η δυσβίωση είναι ενδεχομένως ένας από τους μηχανισμούς που συμβάλλουν. Λίγες γνώσεις είναι διαθέσιμες σχετικά με την επίδραση του μικροβιώματος των πνευμόνων στο έντερο. Η οξεία πνευμονική βλάβη συνδέεται με την αιματογενή μεταφορά μικροβίων και την αλλαγή του εντερικού μικροβιώματος³⁶. Για παράδειγμα, η οξεία λοίμωξη του αναπνευστικού λόγω του ιού της γρίπης σε μοντέλα ποντικών αυξάνει τα εντεροβακτηρίδια και μειώνει τους λακτοβάκιλλους στο μικρόβιομα του εντέρου τους.³⁷ Ως αποτέλεσμα, η COVID-19 μπορεί να προκαλέσει διαταραχή του μικροβιώματος των πνευμόνων που διαταράσσει το μικρόβιομα του γαστρεντερικού σωλήνα.³³

Επιπλέον, μελέτες αποκάλυψαν ότι τα γαστρεντερικά συμπτώματα που εμφανίζονται σε ασθενείς που πάσχουν από COVID-19 μπορούν να αποδοθούν στους κατεστραμμένους ιστούς και όργανα που προκαλούνται από την ανοσολογική αντίδραση.³³ Ο άξονας εντέρου-πνευμόνων περιλαμβάνει τη μετανάστευση των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος από το έντερο στην αναπνευστική οδό μέσω της κυκλοφορίας. Κατά τη διάρκεια αναπνευστικών ιογενών λοιμώξεων, το επίπεδο απόκρισης των μακροφάγων στους αναπνευστικούς ιούς εξαρτάται από την παρουσία εντερικών μικροβίων Αυτό υποδηλώνει ότι ο πνεύμονας και το έντερο είναι στενά συνδεδεμένα όργανα που επηρεάζουν το ένα την ομοίωση του άλλου μέσω ενός ανοσολογικού συντονισμού μεταξύ τους.³⁷

Επίσης, η δυσλειτουργία των οδών απόπτωσης στο έντερο λόγω αναπνευστικών λοιμώξεων είναι μια άλλη προτεινόμενη εξήγηση για τα γαστρεντερικά συμπτώματα που σχετίζονται με την COVID-19. Για παράδειγμα, η πνευμονία λόγω *Pseudomonas aeruginosa* ή πολυανθεκτικού *Staph. aureus* πιστεύεται ότι προκαλεί τραυματισμό του εντέρου, καθώς η πνευμονία που προκαλείται από αυτά τα μικρόβια οδηγεί σε μειωμένο εντερικό επιθηλιακό πολλαπλασιασμό.³⁷ Επιπλέον, εξακολουθεί να είναι πιθανό να προκύψουν συμπτώματα γαστρεντερικού σωλήνα σχετιζόμενα με την COVID-19 λόγω του γεγονότος ότι οι γαστρεντερικές οδοί και οι αναπνευστικές οδοί έχουν την ίδια εμβρυϊκή προέλευση και, ως εκ τούτου, είναι δομικά όμοιες και αλληλεπιδρούν ομοίως σε φυσιολογικές και παθολογικές συνθήκες. Όλοι αυτοί οι προτεινόμενοι μηχανισμοί μπορούν να λειτουργήσουν μεμονωμένα ή συλλογικά για

να προκαλέσουν διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα που σχετίζονται με τη νόσο COVID-19.³³

Συνοπτικά, ο πιθανός μηχανισμός που περιγράφει τον άξονα εντέρου- πνευμόνων στη λοίμωξη από SARS- CoV2 είναι ο εξής:

- 1.Εισπνοή μολυσμένων σταγονιδίων
2. Πρόσδεση του SARS-CoV2 στον υποδοχέα ACE/ TMPRSS2
3. Μεταφορά τμημάτων του ιού αιματογενώς λόγω αυξημένης διαπερατότητας των πνευμόνων εξαιτίας των φλεγμονωδών μεσολαβητών
- 4.Πρόδεση του SARS-CoV2 στον υποδοχέα ACE/ TMPRSS2 στα κύτταρα του εντέρου
- 5.Αύξηση απόπτωσης των μολυσμένων κυττάρων του εντέρου

Παράλληλα, παρατηρείται αλλαγή της σύνθεσης του μικροβιώματος του εντέρου που σχετίζεται με την υπεραντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος και την «καταιγίδα κυτταροκινών». Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές αυξάνουν την διαπερατότητα του εντέρου, προκαλώντας διαφυγή του εντερικού μικροβιώματος και μεταφορά του μέσω της κυκλοφορίας σε άλλα όργανα, όπως ο πνεύμονας.³⁷

Ο ΑΞΟΝΑΣ ΕΝΤΕΡΟΥ- ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΤΗ ΝΟΣΟ COVID-19

Το μικροβίωμα του εντέρου ρυθμίζει άμεσα πολλαπλές λειτουργίες του εγκεφάλου, ανοσολογικές διαδικασίας όπως την φλεγμονή και νευροενδοκρινικές καταστάσεις όπως η διάθεση και οι λειτουργίες μνήμης.³⁸ Τα μικρόβια του εντέρου είναι ικανά να παράγουν τους περισσότερους νευροδιαβιβαστές που βρίσκονται στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Η συσσωρευμένη έρευνα υποστηρίζει την άποψη ότι τα μικρόβια του εντέρου επηρεάζουν την νευροχημεία και τη συμπεριφορά.³⁹

Έχει αποδειχθεί ότι το στρες μπορεί να επιφέρει αλλοιωμένη γαστρεντερική κινητικότητα, εκκρίσεις και ροή αίματος. ενώ, με τη σειρά της, μια τέτοια αλλοίωση της γαστρεντερικής λειτουργίας μεταδίδεται στον εγκέφαλο και μπορεί τελικά να επιφέρει την αντίληψη σπλαχνικών συμβαμάτων όπως ναυτία, κορεσμός και πόνος. Οι Sudo et al. σε έρευνα που πραγματοποίησαν σε ποντίκια, απέδειξαν ότι η μικροβιακή χλωρίδα επηρεάζει τον άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφριδίων στην απάντηση στο στρες. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι υπάρχει αμφίδρομη αλληλεπίδραση ανάμεσα στο γαστρεντερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα.⁴⁰

Αμφίδρομοι δίαυλοι επικοινωνίας, που περιλαμβάνουν νευρικούς, ενδοκρινικούς και φλεγμονώδεις μηχανισμούς, υπάρχουν μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου. Η επικοινωνία μέσω αυτών των διαύλων μπορεί να διαμορφωθεί από αλλαγές στη διαπερατότητα του εντερικού τοιχώματος και του αιματοεγκεφαλικού φραγμού.⁴¹

Οι Haase et al. αναλύοντας πρόσφατες μελέτες σχετικά με την αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα, σε ένα ζωικό μοντέλο σκλήρυνσης κατά πλάκας, αναφέρουν ότι η τροποποίηση ορισμένων εντερικών βακτηριακών πληθυσμών μπορεί να επηρεάσει τα ανοσοκύτταρα της περιφέρειας, με αποτέλεσμα την απορρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων και νευροφλεγμονωδών διεργασιών στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Αντίθετα, ορισμένα συμβιωτικά βακτήρια και τα αντιγονικά προϊόντα τους μπορούν να προστατεύσουν από τη φλεγμονή μέσα στο ΚΝΣ. Ειδικά συστατικά του μικροβιώματος του εντέρου έχουν εμπλακεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και στην επακόλουθη παραγωγή κυττάρων Th17. Ομοίως, τα συμβιωτικά βακτήρια και οι μεταβολίτες τους μπορούν επίσης να προωθήσουν την παραγωγή ρυθμιστικών T-κυττάρων (Treg), συμβάλλοντας στην καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας μπορεί να προκαλέσουν παραγωγή Treg είτε από υποδοχείς συζευγμένους με G πρωτεΐνες είτε αναστέλλοντας τις απακετυλάσες ιστόνης. Οι μεταβολίτες τρυπτοφάνης μπορούν να καταστείλουν τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις ενεργώντας στον υποδοχέα υδρογονανθράκων στα T-κύτταρα ή τα αστροκύτταρα.⁴²

Η παρουσία του SARS-CoV-2 στον εντερικό αυλό και η είσοδός του στο σώμα μέσω των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων που εκφράζουν τον υποδοχέα εισόδου ACE2, μπορεί να επηρεάσει την ομοιοστάση της σχέσης μικροβιώματος- ανοσοποιητικού συστήματος, με επιπτώσεις στο ΚΝΣ.⁴³ Ο SARS-CoV-2, αφενός, επηρεάζει τη λειτουργία του εγκεφάλου εξαντλώντας κρίσιμα βακτήρια που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας μέσα στο μικροβίωμα του εντέρου.³⁹ Αφετέρου, μετά την είσοδο στο έντερο, ο ιός μπορεί να φτάσει στο ΚΝΣ μέσω της κυκλοφορίας ή του πνευμονογαστρικού νεύρου.⁴³ Επιπλέον, ο SARS-CoV-2 έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να αποκτήσει πρόσβαση στον εγκέφαλο με τη διέλευση της νευρικής-βλεννογονικής διεπαφής στον οσφρητικό βλεννογόνο, όπου οσφρητικός βλεννογόνας, ενδοθηλιακός, και νευρικός ιστός είναι στενά συνυφασμένοι.

Οι νευρολογικές συνέπειες μπορεί αρχικά να είναι υποκειμενικές, όπως ο πονοκέφαλος, η απώλεια της όσφρησης και της γεύσης, οι διαταραχές συνείδησης και

η παραισθησία, αλλά μπορεί να υπάρχουν πιο σοβαρά συμπτώματα, όπως οι επιληπτικές κρίσεις και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.³⁹⁻⁴³

Εκτιμάται ότι περίπου το 41% και το 38% των διαγνωστικά επιβεβαιωμένων ασθενών με λοίμωξη COVID-19 παρουσίασαν οσφρητικές ή γευστικές δυσλειτουργίες. Η οσφρητική δυσλειτουργία στη λοίμωξη COVID-19 θα μπορούσε να σχετίζεται με τη συμμετοχή του οσφρητικού βολβού ή με περιφερική βλάβη των οσφρητικών κυττάρων του υποδοχέα στο ρινικό νευροεπιθήλιο. Αυτός ο ισχυρισμός βασίζεται στα πιθανά νευροτροφικά χαρακτηριστικά του SARS-CoV-2.⁴⁴ Αν και ο ακριβής μηχανισμός της οσφρητικής και γευστικής δυσλειτουργίας δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως υπάρχουν κάποιες θεωρίες. Πρώτον, θα μπορούσε να οφείλεται σε απευθείας βλάβη των οσφρητικών υποδοχέων λόγω του ιού, Δεύτερον, η νόσος COVID-19 προκαλεί φλεγμονή στο οσφρητικό επιθήλιο. Το επιθήλιο αυτό περιλαμβάνει ερειστικά κύτταρα που υποστηρίζουν δομικά τους αισθητικούς νευρώνες, παρέχουν θρεπτικά συστατικά και διατηρούν την ισορροπία νερού και ηλεκτρολυτών. Συνεπώς, κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, η βλάβη των ερειστικών κυττάρων προκαλεί διαταραχή στο οσφρητικό επιθήλιο και αποδόμηση των οσφρητικών νευρώνων, οδηγώντας σε ανοσμία. Αυτό υποστηρίζεται από μελέτες που εντόπισαν έκφραση των ACE2 και TMPRSS2 στα κύτταρα του οσφρητικού βλεννογόνου παρόμοια με αυτή των πνευμόνων. Τρίτον, η φλεγμονή του υποεπιθηλιακού βλεννογόνου μπορεί να εμποδίζει τις οσμές να φτάσουν στο οσφρητικό επιθήλιο.⁴⁵

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ- Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΟΒΙΟΤΙΚΩΝ

Με βάση τα παραπάνω, τεκμηριώνεται ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος στην ανοσολογική απάντηση και στην εξέλιξη της νόσου COVID-19. Η εξέταση των προβιοτικών για την αποτελεσματικότητά τους στην διαχείριση των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού, σε συνδυασμό με την όλο και πιο εμφανή ρόλο της εντερικής δυσβίωσης στην εξέλιξη της νόσου, εντάσσει τη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων στις πιθανές θεραπευτικές επιλογές.⁴⁶

Ο Galdeano et al. απέδειξε με τη χρήση ηλεκτρονικής μικροσκοπίας ότι 2 προβιοτικοί μικροοργανισμοί, *L. casei* CRL 431 και *L. paracasei* CNCM I-1518, προσκολλώνται στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα μέσω των TLRs και μεσολαβούν στην ανοσολογική διέγερση. Μετά από αυτή την αλληλεπίδραση, σημειώθηκε αύξηση της παραγωγής κυτταροκινών όπως η IL-6, χωρίς να μεταβληθεί ο εντερικός φραγμός.

Οι συγγραφείς απέδειξαν επίσης ότι μόνο θραύσματα των προβιοτικών βακτηρίων, και όχι ολόκληρα βακτήρια, εσωτερικεύτηκαν μέσα στα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα. Κατά συνέπεια, τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα ξεκινούν ένα πολύπλοκο δίκτυο σημάτων που διεγείρουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και ενεργοποιούν κυρίως την φυσική ανοσία και τις κυτταροκίνες που απελευθερώνονται από τα T κύτταρα.⁴⁷

Μεταξύ των πιθανών μηχανισμών δράσης των προβιοτικών είναι η ενίσχυση του ενδογενούς αμυντικού φραγμού του εντέρου. Αυτό περιλαμβάνει την ομαλοποίηση της αυξημένης εντερικής διαπερατότητας και της αλλοιωμένης χλωρίδας του εντέρου. Μια άλλη εξήγηση θα μπορούσε να είναι η βελτίωση του ανοσολογικού φραγμού του εντέρου, ιδιαίτερα των εντερικών αποκρίσεων IgA. Πολλές από τις επιδράσεις των προβιοτικών περιλαμβάνουν τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, ιδίως με τον έλεγχο της ισορροπίας των προφλεγμονωδών και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών.⁴⁸

Οι Villena et al. απέδειξαν ότι η από του στόματος χορήγηση *Lactococcus lactis* NZ βελτίωσε την κάθαρση των παθογόνων στις πνευμονικές λοιμώξεις, αύξησε την επιβίωση των μολυσμένων ποντικών και μείωσε τις πνευμονικές βλάβες. Αυτό συνέβη μέσω της αύξησης της παραγωγής TNF-alpha στο βρογχοκυψελιδικό υγρό, την αύξηση των ουδετεροφίλων στις κυψελίδες και την αυξημένη ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων. Παράλληλα, αυξήθηκε η παραγωγή IL-10 και IL-4 και παρατηρήθηκαν αυξημένα IgA και IgG αντισώματα. Συνεπώς, παρατηρήθηκε διέγερση και της ειδικής ανοσίας.⁴⁹

Οι Grudzien και Rarak απέδειξαν ότι τα προβιοτικά αυξάνουν τον αριθμό και τη δραστηριότητα των NK κυττάρων στο αίμα.⁵⁰

Ο Azad et al. έδειξε ότι τα προβιοτικά αυξάνουν τη δράση των μακροφάγων και των λεμφοκυττάρων και διεγείρουν την ιντερφερόνη-γ.⁵¹

Σε σύγκριση με τους υγιείς ενήλικες και τους ηλικιωμένους, ο ανοσοκατεσταλμένος ηλικιωμένος πληθυσμός περιέχει μειωμένη ποικιλομορφία και μικρότερο αριθμό της εντερικών μικροβίων *Bifidobacteria*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Prausnitzii* και *Blautia coccooides* και μεγαλύτερο πληθυσμό εντεροβακτηριοειδών και βακτηριοειδών. Ο αριθμός των εντερικών οργανισμών και η σύνθεσή τους μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας, με αύξηση του αριθμού διδακτικών αναερόβιων και Gram-αρνητικών βακτηρίων (κυρίως *Enterobacter*) και την αλλοίωση της αρχιτεκτονικής του βλεννογόνου.⁵² Το παραπάνω αποτελεί μία ακόμη παράμετρο της βαρύτητας της νόσου COVID-19 στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

Οι Namba et al. σε διπλή τυφλή μελέτη που πραγματοποίησαν σε 37 ηλικιωμένους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν προβιοτικά παράλληλα με τον αντιγριπικό εμβολιασμό κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς που μολύνθηκαν και εμφάνισαν πυρετό ήταν σημαντικά λιγότεροι στην ομάδα που έλαβε προβιοτικό. Στην ομάδα του προβιοτικού, η δραστηριότητα των NK κυττάρων ήταν σημαντικά υψηλότερη 5 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του σε σχέση με πριν.⁵³

Οι Fonolla et al. πραγματοποίησαν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή Συνολικά 98 κάτοικοι γηροκομείου, ηλικίας άνω των 65 ετών, έλαβαν τυχαία *L. coryniformis K8 CECT5711* (3×10^9 CFU/ημέρα) ή εικονικό φάρμακο για 2 εβδομάδες πριν από τον εμβολιασμό κατά της γρίπης. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν το ποσοστό της ορομετατροπής. Τα δευτερογενή αποτελέσματα ήταν η συχνότητα εμφάνισης ασθενειών που μοιάζουν με γρίπη και αναπνευστικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με αναπνευστικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης 5 μηνών. Αξιολογήθηκαν επίσης τα επίπεδα κυτταροκινών και ανοσοσφαιρίνης στον ορό. Το ποσοστό της ανταπόκρισης στον εμβολιασμό ήταν υψηλότερο στην ομάδα που έλαβε προβιοτικά από ό,τι στην ομάδα ελέγχου. Η λήψη προβιοτικού συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αναπνευστικών συμπτωμάτων που συνήθως σχετίζονται με λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού.⁵⁴

Οι Wang et al. σε αναδρομική μελέτη 156 ασθενών με βαριά νόσηση λόγω COVID-19 υποστηρίζουν την έγκαιρη χορήγηση προβιοτικών στην πρόληψη και τη συμπτωματική θεραπεία. Το συμπέρασμα αυτό βασίζεται στην παρατήρηση ότι η συχνότητα εμφάνισης διάρροιας σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 ήταν σημαντικά υψηλότερη από εκείνη σε ασθενείς με ήπια και μέτρια νόσο.⁵⁵

Σε αναδρομική μελέτη κοορτής που πραγματοποίησαν οι Zhang et al. η χρήση προβιοτικών αποδείχθηκε ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα βελτίωσης της κλινικής έκβασης των ασθενών με νόσο COVID-19.⁵⁶

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πραγματοποιήθηκε μελέτη με σκοπό την ανάδειξη της επίδρασης των προβιοτικών στην τροποποίηση της λειτουργικότητας του ανοσιακού συστήματος μετά από ήπια νόσηση COVID-19.

Πρόκειται για προοπτική, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη σε αναλογία ένα προς ένα, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, με σκοπό να αποδείξει την αποτελεσματικότητα του από του στόματος χορηγούμενου προβιοτικού στην βέλτιστη έκβαση των ασθενών με ήπια νόσο COVID-19. Η μελέτη διεξήχθη στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Γ.Ν.Νίκαιας-Πειραιά. Στην μελέτη εντάχθηκαν 10 ασθενείς.

Οι ασθενείς συμμετείχαν δίνοντας γραπτή συναίνεση, μετά από ενημέρωση, οι ίδιοι ή ένας συγγενής πρώτου βαθμού εφόσον επρόκειτο για ασθενείς που δεν ήταν δυνατόν να συναινέσουν οι ίδιοι. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου. Η μελέτη τηρεί τις κατευθυντήριες οδηγίες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice - GCP) βάσει της Διεθνούς Συνδιάσκεψης Εναρμόνισης για τις Τεχνικές Προδιαγραφές των φαρμάκων, την οδηγία για τις κλινικές μελέτες 536/2014/EK και τον Γενικό Κανονισμό για την Προστασία Δεδομένων 679/2016 (ΕΚ).

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια εισόδου:

- Ηλικία ίση ή μεγαλύτερη των 18 ετών
- Ασθενείς και των δύο φύλων
- Έγγραφη συναίνεση μετά από ενημέρωση που παρέχεται από τον ασθενή ή από νόμιμο εκπρόσωπο σε περίπτωση που ο ασθενής δεν είναι δυνατό να συναινέσει.
- Παρουσία θετικής εξέτασης PCR για SARS-COV2, εντός των τελευταίων 10 ημερών
- Κορεσμός οξυγόνου >94% σε αέρα δωματίου
- Απουσία παραγόντων κινδύνου για σοβαρή νόσηση και πιο συγκεκριμένα μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων, τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσος, κυστική ίνωση, κακοήθεια συμπαγών οργάνων σταδίων III και IV, ενεργείς αιματολογικές κακοήθειες, πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, λοίμωξη από τον ιό HIV και εγκυμοσύνη.

Οι ασθενείς που είχαν τα παρακάτω χαρακτηριστικά, αποκλείστηκαν και δεν συμμετείχαν στη μελέτη:

- Ηλικία κάτω των 18 ετών
- Άρνηση για έγγραφη συναίνεση

- Συμπτώματα και σημεία σοβαρής νόσου: κορεσμός οξυγόνου <94%, 30 αναπνοές/λεπτό, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, εκτεταμένα διηθήματα (>50%) στην απεικόνιση θώρακα

- Φεριπτίνη >1000 ng/ml ή CRP >75 mg/l

- Παρουσία παραγόντων κινδύνου για σοβαρή νόσο και πιο συγκεκριμένα μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων, τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσος, κυστική ίνωση, κακοήθεια συμπαγών οργάνων σταδίων III και IV, ενεργείς αιματολογικές κακοήθειες, πρωτοπαθείς ανοσοανεπάρκειες, λοίμωξη από τον ιό HIV και εγκυμοσύνη

Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1 : 1 με ηλεκτρονική τυχαιοποίηση. Οι ασθενείς εντάχθηκαν σε μία από τις ακόλουθες ομάδες. Την ομάδα εικονικού φαρμάκου, στην οποία οι συμμετέχοντες έλαβαν ένα εικονικό καψάκιο κάθε δώδεκα ώρες για επτά ημέρες. Την ομάδα προβιοτικών στην οποία οι συμμετέχοντες έλαβαν ένα καψάκιο σκευάσματος προβιοτικών το οποίο περιέχει *Lactobacillus acidophilus* LA-5 1.75 x 10⁹ cfu, *L. plantarum* 0.5 x 10⁹ cfu, *Bifidobacterium lactis* BB-12 1.75 x 10⁹ cfu and *Saccharomyces boulardii* 1.5 x 10⁹ cfu (εμπορικό σκεύασμα LACTOLEVURE) κάθε δώδεκα ώρες για επτά ημέρες.

Το σκεύασμα της μελέτης είναι το παρασκεύασμα προβιοτικών LACTO LEVURE, το οποίο παρέχεται με τη μορφή καψακίων.. Το LACTO LEVURE έχει ειδική σύνθεση με λυοφιλοποιημένους ζυμομύκητες, γαλακτοβάκιλλους και ενδοσυμβιοτικά βακτήρια (*Bifidobacteria*) (*Saccharomyces boulardii* – *Bifidobacterium lactis* – *Lactobacillus acidophilus* – *Lactobacillus plantarum*). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν περιγραφεί είναι οι εξής:

- Διαταραχές γαστρεντερικού: σπάνιες-μετεωρισμός

- Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού: πολύ σπάνιες-εξάνθημα, δερματική αλλεργία, κνίδωση, κνησμός

- Διαταραχές ανοσοποιητικού: πολύ σπάνιες-αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα, εξάνθημα

- Λοιμώξεις και παρασιτώσεις: πολύ σπάνιες-μυκηταιμία σε ασθενείς με κεντρικό φλεβικό καθετήρα και σε ασθενείς σε ανοσοκαταστολή.

Πραγματοποιήθηκαν 2 επισκέψεις μελέτης. Η Επίσκεψη 1 ήταν η επίσκεψη της ημέρας 1 (ώρα 0 της μελέτης). Στη συγκεκριμένη επίσκεψη πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες διαδικασίες :

- Καταγραφή των ζωτικών σημείων

- Καταγραφή των συννοσηροτήτων, των συγχορηγούμενων φαρμάκων, του ιατρικού ιστορικού

- Καταγραφή των συμπτωμάτων

- Λήψη 15ml δείγματος αίματος από φλεβοκέντηση φλέβας

- Χορήγηση του σκευάσματος μελέτης

Η επίσκεψη 2 ήταν η επίσκεψη μετά τη λήψη της θεραπείας, που έλαβε χώρα την επόμενη ημέρα από το τέλος της τυχαιοποιημένης θεραπείας. Στη συγκεκριμένη επίσκεψη πραγματοποιήθηκαν οι ακόλουθες διαδικασίες :

- Καταγραφή των ζωτικών σημείων

- Καταγραφή των συμπτωμάτων

- Λήψη 15ml δείγματος αίματος από φλεβοκέντηση φλέβας

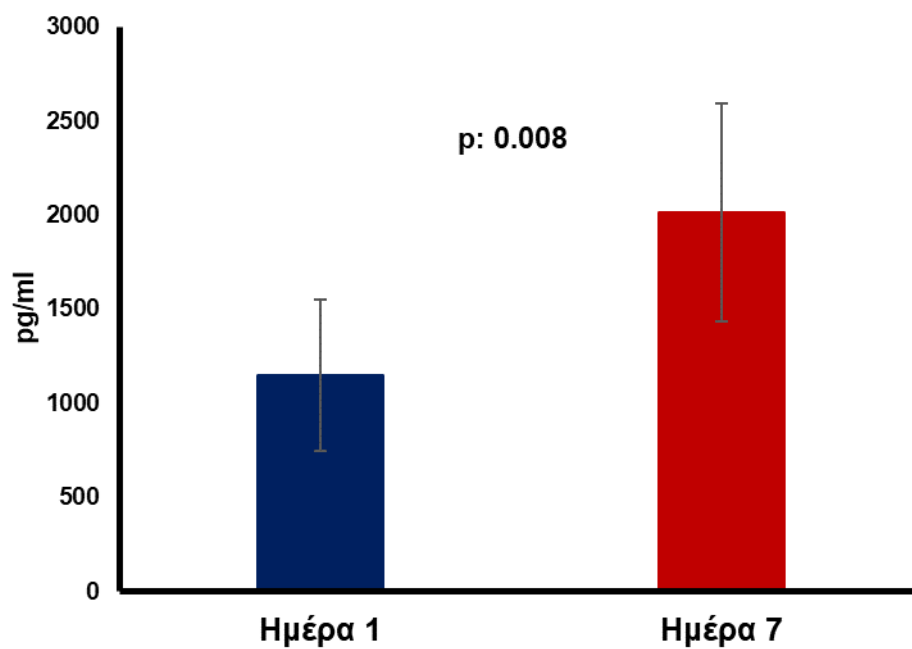
- Καταγραφή Ανεπιθύμητων Συμβαμάτων και Σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Το συλλεγέν δείγμα αίματος μοιράστηκε σε δύο σωληνάρια, ένα σε ποσότητα 5ml χωρίς αντιπηκτικό και ένα σε ποσότητα 10ml με EDTA για αντιπηκτικό. Το σωληνάριο των 5ml φυγοκεντρήθηκε και ο ορός χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση κυτταροκινών. Το σωληνάριο των 10ml φυγοκεντρήθηκε για την απομόνωση των μονοπυρήνων κυττάρων (PBMCs) του αίματος. Τα PBMCs καλλιεργήθηκαν για την αξιολόγηση της ανοσιακής απόκρισης των μονοκυττάρων, των Th1 κυττάρων και των Th2 κυττάρων.

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της μελέτης είναι η συγκριτική ανοσολογική απόκριση των δύο ομάδων θεραπείας όπως εκφράζεται από την παραγωγή κυτταροκινών από τα μονοπύρνα κύτταρα του περιφερικού αίματος στο τέλος της θεραπείας. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία είναι η σύγκριση των 2 ομάδων θεραπείας σε εξέλιξη σε σοβαρή νόσο και εισαγωγή στο νοσοκομείο.

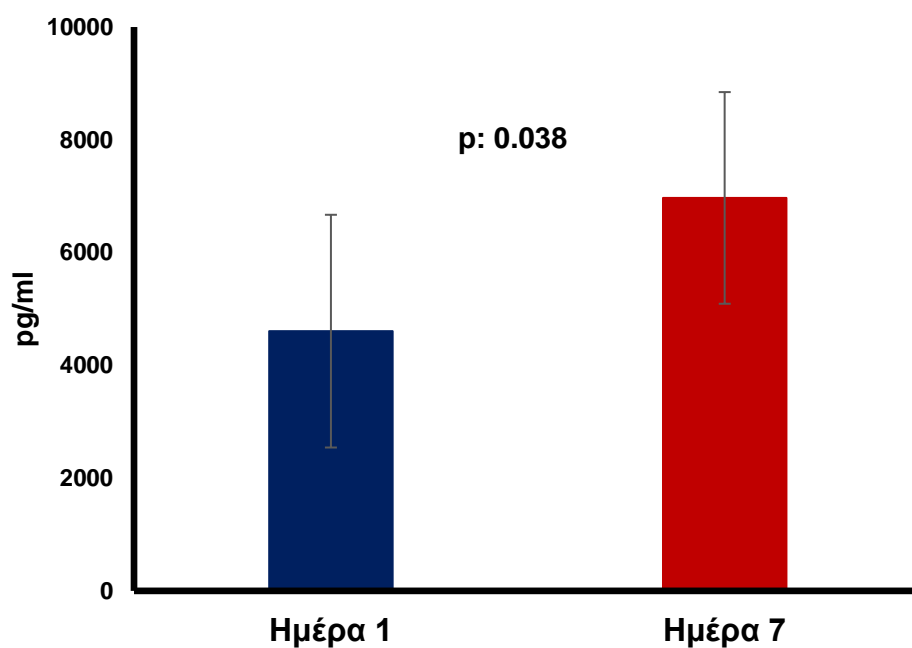
ΠΡΟΔΡΟΜΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ένταξη των ασθενών ξεκίνησε την 15/4/2022. Έκτοτε έχουν ενταχθεί στη μελέτη 12 ασθενείς. Από αυτούς έχουν ολοκληρωθεί οι εργαστηριακές αναλύσεις σε 10 ασθενείς. Δεδομένου ότι δεν έχει ολοκληρωθεί η ένταξη του συνόλου των ασθενών, δεν έχει γίνει αποτυφλοποίηση οπότε παρουσιάζονται τα ευρήματα των πρώτων 10 ασθενών συλλήβδην. Το σύνολο των ασθενών είχε θετική κλινική έκβαση. Στο Σχήμα 1 παρουσιάζεται η παραγωγή του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων-άλφα (TNFα) από τα PBMCs μετά διέγερση με LPS. Η παραγωγή είναι στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη την ημέρα 7.



Σχήμα 1: Παραγωγή του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων-άλφα (TNFα) από τα PBMCS μετά διέγερση με LPS (ημέρα 1 και ημέρα 7)

Στο σχήμα 2 παρουσιάζεται η παραγωγή ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) μετά διέγερση με LPS. Η παραγωγή είναι επίσης στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη την ημέρα 7.



Σχήμα 2: Παραγωγή ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) μετά διέγερση με LPS (ημέρα 1 και ημέρα 7)

Συμπερασματικά, αν και ακόμα η μελέτη είναι σε αρχικό στάδιο τα πρόδρομα αποτελέσματα της μελέτης καταδεικνύουν ότι η βελτίωση της λειτουργικότητας των μονοκυττάρων σχετίζεται με βελτίωση της κλινικής έκβασης των ασθενών με νόσο COVID-19. Η συνέχιση και ολοκλήρωση της μελέτης θα δώσει παραπάνω αποτελέσματα με στόχο την αξιοποίηση τους στην κλινική πράξη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1.Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020 Nov;85:104502. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104502. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798769; PMCID: PMC7425554.

2.Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Apr;54(2):159-163. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.022. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32265180; PMCID: PMC7138183.

3.Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, Ciccozzi A, Fabris S, Ceccarelli G, Tambone V, Caruso A, Angeletti S, Zella D, Ciccozzi M. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan

29;538:88-91. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.102. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33199021; PMCID: PMC7836704.

4. Baggen J, Vanstreels E, Jansen S, Daelemans D. Cellular host factors for SARS-CoV-2 infection. *Nat Microbiol.* 2021 Oct;6(10):1219-1232. doi: 10.1038/s41564-021-00958-0. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34471255.

5. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455.

6. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *J Basic Microbiol.* 2021 Mar;61(3):180-202. doi: 10.1002/jobm.202000537. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33460172; PMCID: PMC8013332.

7. Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, Waigi EW, Royfman RS, Hasan SA, Smedlund KB, Hardy AMG, Chakravarti R, Koch LG. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiol Genomics.* 2021 Feb 1;53(2):51-60. doi: 10.1152/physiolgenomics.00087.2020. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33275540; PMCID: PMC7900915.

8. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology.* 2020 May;158(6):1518-1519. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32142785; PMCID: PMC7130192.

9. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinale et développement du système immunitaire [Gut microbiota and development of the immune system]. *Med Sci (Paris).* 2016 Nov;32(11):961-967. French. doi: 10.1051/medsci/20163211011. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28008836.

10. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, Sabzevari A, Azizi G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol.* 2021 Apr;93(4):e12998. doi: 10.1111/sji.12998. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33190302; PMCID: PMC7744910.

11. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. *Physiol Res.* 2020 Jul 16;69(3):379-388. doi: 10.33549/physiolres.934492. Epub 2020 May 29. PMID: 32469225; PMCID: PMC8648321.

- 12.Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):250-256. doi: 10.1002/jmv.26232. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32592501; PMCID: PMC7361342.
- 13.Scialo F, Daniele A, Amato F, Pastore L, Matera MG, Cazzola M, Castaldo G, Bianco A. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020 Dec;198(6):867-877. doi: 10.1007/s00408-020-00408-4. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170317; PMCID: PMC7653219.
- 14.Matthew Zirui Tay, Chek Meng Poh, Laurent Rénia, Paul A. MacAry & Lisa F. P. Ng, The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention, *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363-374
- 15.Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res*. 2020 Aug;285:198018. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018. Epub 2020 May 13. PMID: 32430279; PMCID: PMC7217790.
- 16.Jabczyk M, Nowak J, Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Microbiota and Its Impact on the Immune System in COVID-19-A Narrative Review. *J Clin Med*. 2021 Sep 30;10(19):4537. doi: 10.3390/jcm10194537. PMID: 34640553; PMCID: PMC8509181.
- 17.Donati Zeppa S, Agostini D, Piccoli G, Stocchi V, Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID-19: An Unrecognized Player? *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Nov 26;10:576551. doi: 10.3389/fcimb.2020.576551. PMID: 33324572; PMCID: PMC7725702.
- 18.Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, Ravelli RBG, Paul van Schayck J, Mykytyn AZ, Duimel HQ, van Donselaar E, Riesebosch S, Kuijpers HJH, Schipper D, van de Wetering WJ, de Graaf M, Koopmans M, Cuppen E, Peters PJ, Haagmans BL, Clevers H. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):50-54. doi: 10.1126/science.abc1669. Epub 2020 May 1. PMID: 32358202; PMCID: PMC7199907.
- 19.Syed A, Khan A, Gosai F, Asif A, Dhillon S. Gastrointestinal pathophysiology of SARS-CoV2 - a literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020 Oct 29;10(6):523-528. doi: 10.1080/20009666.2020.1811556. PMID: 33194122; PMCID: PMC7599006.
- 20.Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, Sigl V, Hanada T, Hanada R, Lipinski S, Wild B, Camargo SM, Singer D, Richter A, Kuba K, Fukamizu A, Schreiber S, Clevers H, Verrey F, Rosenstiel P, Penninger JM. ACE2

links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012 Jul 25;487(7408):477-81. doi: 10.1038/nature11228. PMID: 22837003; PMCID: PMC7095315.

21. Gu S., Chen Y., Wu Z. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 Influenza. *Clin Infect Dis*. 2020;4 ciaa709

22. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, Yeoh YK, Li AYL, Zhan H, Wan Y, Chung ACK, Cheung CP, Chen N, Lai CKC, Chen Z, Tso EYK, Fung KSC, Chan V, Ling L, Joynt G, Hui DSC, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):944-955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048. Epub 2020 May 20. PMID: 32442562; PMCID: PMC7237927.

23. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. *Hum Microb J*. 2020 Aug;17:100073. doi: 10.1016/j.humic.2020.100073. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32835135; PMCID: PMC7405772.

24. Wu BG, Segal LN. The Lung Microbiome and Its Role in Pneumonia. *Clin Chest Med*. 2018 Dec;39(4):677-689. doi: 10.1016/j.ccm.2018.07.003. PMID: 30390741; PMCID: PMC6221463.

25. Turturice B. A., McGee H. S., Oliver B., Baraket M., Nguyen B. T., Ascoli C., et al. (2017). Atopic asthmatic immune phenotypes associated with airway microbiota and airway obstruction. *PloS One* 12, 1–18. 10.1371/journal.pone.0184566

26. Sulaiman, I. et al. Microbial signatures in the lower airways of mechanically ventilated COVID-19 patients associated with poor clinical outcome *Nat. Microbiol.* <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00961-5> (2021).

27. Shen Z, Xiao Y, Kang L, Ma W, Shi L, Zhang L, Zhou Z, Yang J, Zhong J, Yang D, Guo L, Zhang G, Li H, Xu Y, Chen M, Gao Z, Wang J, Ren L, Li M. Genomic Diversity of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):713-720. doi: 10.1093/cid/ciaa203. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 16;73(12):2374. PMID: 32129843; PMCID: PMC7108196.

28. Haiminen N, Utro F, Seabolt E, Parida L. Functional profiling of COVID-19 respiratory tract microbiomes. *Sci Rep*. 2021 Mar 19;11(1):6433. doi: 10.1038/s41598-021-85750-0. PMID: 33742096; PMCID: PMC7979704.

29. Mostafa HH, Fissel JA, Fanelli B, Bergman Y, Gniazdowski V, Dadlani M, Carroll KC, Colwell RR, Simner PJ. Metagenomic Next-Generation Sequencing of Nasopharyngeal Specimens Collected from Confirmed and Suspect COVID-19 Patients. *mBio*. 2020 Nov 20;11(6):e01969-20. doi: 10.1128/mBio.01969-20. PMID: 33219095; PMCID: PMC7686804.
30. Fan J, Li X, Gao Y, Zhou J, Wang S, Huang B, Wu J, Cao Q, Chen Y, Wang Z, Luo D, Zhou T, Li R, Shang Y, Nie X. The lung tissue microbiota features of 20 deceased patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Sep;81(3):e64-e67. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.047. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32579991; PMCID: PMC7306202.
31. Dereschuk K, Apostol L, Ranjan I, Chakladar J, Li WT, Rajasekaran M, Chang EY, Ongkeko WM. Identification of Lung and Blood Microbiota Implicated in COVID-19 Prognosis. *Cells*. 2021 Jun 10;10(6):1452. doi: 10.3390/cells10061452. PMID: 34200572; PMCID: PMC8226556.
32. Allali I, Bakri Y, Amzazi S, Ghazal H. Gut-Lung Axis in COVID-19. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2021 Mar 12;2021:6655380. doi: 10.1155/2021/6655380. PMID: 33777139; PMCID: PMC7979298.
33. Olaimat AN, Aolymat I, Al-Holy M, Ayyash M, Abu Ghoush M, Al-Nabulsi AA, Osaili T, Apostolopoulos V, Liu SQ, Shah NP. The potential application of probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of COVID-19. *NPJ Sci Food*. 2020 Oct 5;4:17. doi: 10.1038/s41538-020-00078-9. PMID: 33083549; PMCID: PMC7536434.
34. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*. 2019 Jul;12(4):843-850. doi: 10.1038/s41385-019-0160-6. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30976087.
35. Aktas B, Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turk J Biol*. 2020 Jun 21;44(3):265-272. doi: 10.3906/biy-2005-102. PMID: 32595361; PMCID: PMC7314510.
36. He Y, Wen Q, Yao F, Xu D, Huang Y, Wang J. Gut-lung axis: The microbial contributions and clinical implications. *Crit Rev Microbiol*. 2017 Feb;43(1):81-95. doi: 10.1080/1040841X.2016.1176988. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27781554.
37. Ahlawat S, Asha, Sharma KK. Immunological co-ordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. *Virus Res*. 2020 Sep;286:198103. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198103. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32717345; PMCID: PMC7380259.

38. Johnson SD, Olwenyi OA, Bhyravbhatla N, Thurman M, Pandey K, Klug EA, Johnston M, Dyavar SR, Acharya A, Podany AT, Fletcher CV, Mohan M, Singh K, Byrareddy SN. Therapeutic implications of SARS-CoV-2 dysregulation of the gut-brain-lung axis. *World J Gastroenterol*. 2021 Aug 7;27(29):4763-4783. doi: 10.3748/wjg.v27.i29.4763. PMID: 34447225; PMCID: PMC8371510.
39. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):77-89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28164854.
40. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004 Jul 1;558(Pt 1):263-75. doi: 10.1113/jphysiol.2004.063388. Epub 2004 May 7. PMID: 15133062; PMCID: PMC1664925.
41. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):322-332. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.002. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30292888; PMCID: PMC6999848.
42. Haase S, Haghikia A, Wilck N, Müller DN, Linker RA. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*. 2018 Jun;154(2):230-238. doi: 10.1111/imm.12933. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29637999; PMCID: PMC5980218.
43. Chaves Andrade M, Souza de Faria R, Avelino Mota Nobre S. COVID-19: Can the symptomatic SARS-CoV-2 infection affect the homeostasis of the gut-brain-microbiota axis? *Med Hypotheses*. 2020 Nov;144:110206. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110206. Epub 2020 Aug 24. PMID: 33254513; PMCID:
44. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug;95(8):1621-1631. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.030. Epub 2020 Jun 6. PMID: 32753137; PMCID:
45. Wong DKC, Gendeh HS, Thong HK, Lum SG, Gendeh BS, Saim A, Salina H. A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *Med J Malaysia*. 2020 Sep;75(5):574-581. PMID: 32918429.

46. Bottari B, Castellone V, Neviani E. Probiotics and Covid-19. *Int J Food Sci Nutr*. 2021 May;72(3):293-299. doi: 10.1080/09637486.2020.1807475. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32787470.
47. Maldonado Galdeano C, Cazorla SI, Lemme Dumit JM, Vélez E, Perdigon G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):115-124. doi: 10.1159/000496426. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30673668.
48. Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 2001 Feb;73(2 Suppl):444S-450S. doi: 10.1093/ajcn/73.2.444s. PMID: 11157355.
49. Villena J, Medina M, Vintiñi E, Alvarez S. Stimulation of respiratory immunity by oral administration of *Lactococcus lactis*. *Can J Microbiol*. 2008 Aug;54(8):630-8. doi: 10.1139/w08-052. PMID: 18772925.
50. Grudzien M, Rapak A. Effect of Natural Compounds on NK Cell Activation. *J Immunol Res*. 2018 Dec 25;2018:4868417. doi: 10.1155/2018/4868417. PMID: 30671486; PMCID: PMC6323526.
51. MAK Azad, M Sarker, D. Wan Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. *Biomed Res Int*, 2018 (2018), Article 8063647
52. Sundararaman A, Ray M, Ravindra PV, Halami PM. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020 Oct;104(19):8089-8104. doi: 10.1007/s00253-020-10832-4. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32813065; PMCID: PMC7434852.
53. Namba K, Hatano M, Yaeshima T, Takase M, Suzuki K. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(5):939-45. doi: 10.1271/bbb.90749. Epub 2010 May 7. PMID: 20460726.
54. Fonollá J, Gracián C, Maldonado-Lobón JA, Romero C, Bédmar A, Carrillo JC, Martín-Castro C, Cabrera AL, García-Curiel JM, Rodríguez C, Sanbonmatsu S, Pérez-Ruiz M, Navarro JM, Olivares M. Effects of *Lactobacillus coryniformis* K8 CECT5711 on the immune response to influenza vaccination and the assessment of common respiratory symptoms in elderly subjects: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019 Feb;58(1):83-90. doi: 10.1007/s00394-017-1573-1. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29124387; PMCID: PMC6424921.

55. Wang H, Wang Y, Lu C, Qiu L, Song X, Jia H, Cui D, Zhang G. The efficacy of probiotics in patients with severe COVID-19. *Ann Palliat Med*. 2021 Dec;10(12):12374-12380. doi: 10.21037/apm-21-3373. PMID: 35016484.
56. Zhang L, Han H, Li X, Chen C, Xie X, Su G, Ye S, Wang C, He Q, Wang F, Huang F, Wang Z, Wu J, Lai T. Probiotics use is associated with improved clinical outcomes among hospitalized patients with COVID-19. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 Aug 4;14:17562848211035670. doi: 10.1177/17562848211035670. PMID: 34394726; PMCID: PMC8351028.