

## Νέα θεραπευτική προσέγγιση για τη νόσο COVID-19

Τα πρώιμα δεδομένα από μια μικρή κλινική μελέτη υποδηλώνουν ότι ο αποκλεισμός της πρωτεΐνης (BTK) (Bruton tyrosine kinase) μπορεί να παρείχε κλινικό όφελος σε μια μικρή ομάδα ασθενών με σοβαρή COVID-19. Οι ερευνητές χορήγησαν το φάρμακο acalabrutinib, ενός αναστολέα της BTK που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας και άλλων λεμφωμάτων. Η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19 και αναπνευστική δυσχέρεια βελτίωσε τους δείκτες που χαρακτηρίζουν την υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση, και πιθανόν την αναπνευστική δυσχέρεια.

Τα ευρήματα δημοσιεύθηκαν στις 5 Ιουνίου 2020, στο ιατρικό περιοδικό Science Immunology και αναλύονται από τον Αναπληρωτή Καθηγητή **Ευστάθιο Καστρίτη** και τον Καθηγητή της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής και Πρύτανη του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Θάνο Δημόπουλο**. Η μελέτη διεξήχθη από ερευνητές στο Κέντρο Έρευνας για τον Καρκίνο στο Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI) των ΗΠΑ, σε συνεργασία με ερευνητές από το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργίας και Λοιμωδών Νοσημάτων (NIAID).

Το φάσμα των εκδηλώσεων της COVID-19 κυμαίνεται από μια ήπια λοίμωξη του αναπνευστικού μέχρι μια σοβαρή νόσο που απαιτεί νοσηλεία, ενώ σε σημαντικό ποσοστό αυτών που θα νοσηλευθούν θα αναπτυχθεί σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) το οποίο έχει υψηλή θνητότητα. Οι ασθενείς με COVID-19 συχνά εμφανίζουν μια διφασική κλινική πορεία με ραγδαία επιδείνωση μετά από μια φάση αρχικής βελτίωσης, η οποία οφείλεται σε μια καθυστερημένη και υπερβολική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού. Αυτή η υπερβολική αντίδραση προκαλείται από μια υπερφλεγμονώδη κατάσταση, μια «καταιγίδα κυτταροκινών».

Φαίνεται ότι αυτή η υπερβολική φλεγμονή είναι ένας σημαντικός μηχανισμός για την πρόκληση του ARDS σε αυτούς τους ασθενείς μέσω της τροποποίησης της συμπεριφοράς κυττάρων του ανοσοποιητικού που βρίσκονται στους πνεύμονες (όπως τα πνευμονικά μακροφάγα, τα δενδριτικά κυττάρα και τα ουδετερόφιλα). Οι ασθενείς με COVID-19 έχουν αυξημένα επίπεδα πολλαπλών φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών στο αίμα (IL-1β, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, IP-10, MCP-1 και MIP-1α). Οι ασθενείς που εμφανίζουν ARDA και χρειάζονται αντιμετώπιση σε ΜΕΘ έχουν ακόμη υψηλότερα επίπεδα πολλών από τις κυτταροκίνες αυτές.

Η υπερφλεγμονώδης απόκριση στην COVID-19 μοιράζεται βιολογικά χαρακτηριστικά με το σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων (αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο), υποδηλώνοντας ότι η στόχευση του έμφυτου σκέλους (μη προσαρμοστικού) του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να είναι μια αποτελεσματική στρατηγική. Οι ερευνητές της παρούσας μελέτης και άλλοι ερευνητές έχουν εδώ και αρκετά χρόνια δείξει ότι η πρωτεΐνη BTK παίζει σημαντικό ρόλο στην ανταπόκριση του έμφυτου, μη προσαρμοστικού σκέλους του ανοσοποιητικού συστήματος. Στα μακροφάγα, ειδικοί υποδοχείς που αναγνωρίζουν μόρια (υποδοχείς toll- TLRs) όπως το μονόκλωνο RNA από ιούς (όπως ο SARS-CoV-2), ενεργοποιούνται μέσω σηματοδότησης που εξαρτάται από την BTK. Αυτή η ενεργοποίηση προκαλεί την παραγωγή πολλαπλών φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών καθώς και φαγοκυττάρωσης.

Οι ερευνητές, σε αυτή την κλινική μελέτη χορήγησαν τον αναστολέα acalabrutinib σε 19 ασθενείς με επιβεβαιωμένη διάγνωση COVID-19 που απαιτούσαν νοσηλεία, εμφάνιζαν χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα και είχαν ψηλά επίπεδα δεικτών φλεγμονής στο αίμα. Από αυτούς τους ασθενείς, οι 11 λάμβαναν συμπληρωματικό οξυγόνο και οκτώ ήταν διασωληνωμένοι.

Εντός μίας έως τριών ημερών από την έναρξη του φαρμάκου, η πλειονότητα των ασθενών στην ομάδα που λάμβανε συμπληρωματικό οξυγόνο (δεν ήταν όμως διασωληνωμένοι) εμφάνισε σημαντική πτώση στους δείκτες της φλεγμονής ενώ βελτιώθηκαν και οι δείκτες οξυγόνωσης. Οι οκτώ από αυτούς τους 11 ασθενείς έλαβαν εξιτήριο από το νοσοκομείο. Στους ασθενείς που ήταν διασωληνωμένοι το όφελος από την χορήγηση του acalabrutinib ήταν λιγότερο εμφανές. Οι τέσσερις από τους οκτώ μπόρεσαν να αποσωληνωθούν και δύο κατέληξαν. Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι η ομάδα των διασωληνωμένων ασθενών ήταν κλινικά διαφορετική και περιελάμβανε ασθενείς που βρίσκονταν διασωληνωμένοι για μεγάλο χρονικό διάστημα και εμφάνιζαν σημαντική δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων.

Σε δείγματα αίματος από τους ασθενείς διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα διαφόρων κυτταροκινών [όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6)], μειώθηκαν μετά τη θεραπεία με acalabrutinib. Επιπλέον ο αριθμός των λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ελαττώνεται σε σοβαρή COVID-19, βελτιώθηκε γρήγορα στους περισσότερους ασθενείς. Οι μεταβολές αυτές ήταν πιο δραματικές σε ασθενείς που δεν ήταν διασωληνωμένοι και πιθανόν σε πρωιμότερο στάδιο της νόσου, ενώ στους ασθενείς που ήταν διασωληνωμένοι οι μεταβολές ήταν λιγότερο σταθερές και σημαντικές.

Οι ερευνητές εξέτασαν επίσης κύτταρα αίματος από ασθενείς με σοβαρή COVID-19 που δεν συμμετείχαν στη μελέτη. Σε σύγκριση με δείγματα από υγιείς εθελοντές, διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με σοβαρή COVID-19 εμφάνιζαν υψηλότερη δραστηριότητα της πρωτεΐνης BTK και μεγαλύτερη παραγωγή της κυτταροκίνης IL-6. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το acalabrutinib μπορεί να ήταν αποτελεσματικό επειδή ο στόχος του, η BTK, είναι υπερδραστήρια στα κύτταρα του ανοσοποιητικού σε σοβαρή COVID-19.

Με βάση τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης σχεδιάστηκε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (μελέτη CALAVI), η οποία θα εξετάσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του acalabrutinib σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19.