



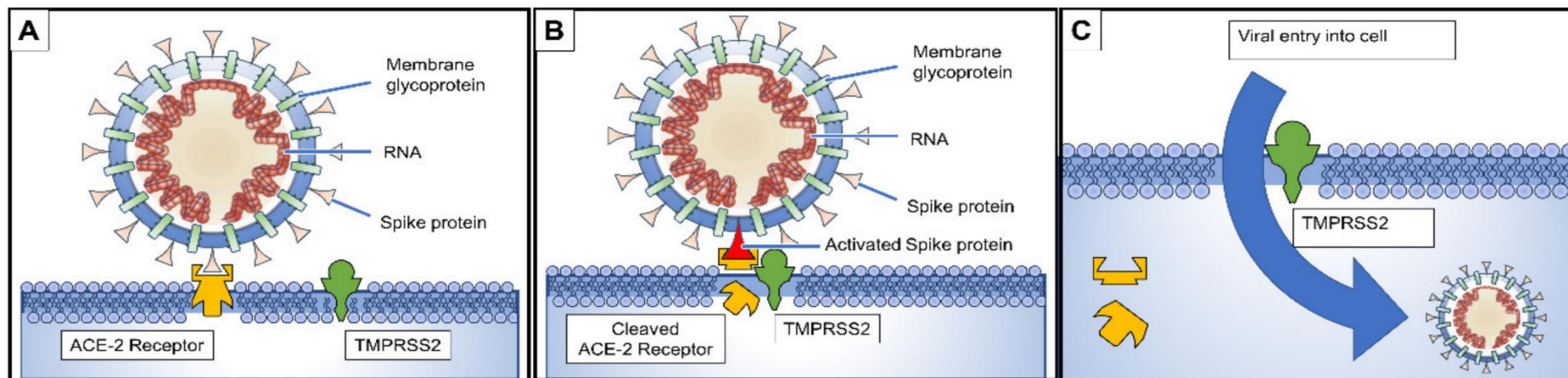
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

# INFECȚIA ȘI IMUNITATEA ÎN COVID - 19

Gh. Plăcintă, dr. hab. șt. med.



# Mecanisme de declanșare a noului coronavirus în organism



Virusul pătrunde în organismul uman prin intermediul receptorului **enzimei de conversie a anghiotenzinei 2**, care este intens expresat în celulele mucoasei nazale, bronhii, plămâni (alveolocite de tip I și II), inimă, esofag, rinichi, stomac, vezica biliară, ileon, neuroni și neuroglie. Facilitează intrarea în celulă –**proteinaza transmembranară-serină**  
Proteina **spike este expresată de 10-20 de ori mai intens** de către SARS-CoV2 comparativ cu SARS-CoV, fapt care argumentează permeabilitatea virală crescută



# ROLUL ACE2 în GRADUL DE SEVERITATE A BOLII COVID-19

- Nivelul de Angiotensină II este corelat pozitiv cu doza virală și severitate leziunilor, deoarece denotă gradul de expresie a receptorilor ACE și favorizează instalarea ARDS
- Când există mai puțini receptori ACE2 la suprafața celulei - infecția mai blândă. Cum e la copil. Receptorii ACE2 sunt foarte puțini la naștere și se dezvoltă odată cu vârsta.
- Genul masculin are o decurgere mai severă și o mortalitate crescută datorită expresiei crescute de ACE2



# De ce est-europenii și scandinavii sunt mai puțin afectați de COVID-19

- Acești receptori ACE2 sunt codificați de o genă, care poate avea variante diferite, de la un grup de oameni la altul. Sunt descrise aceste variații sub numele de polimorfism.
- Cel mai frecvent polimorfism al genei pentru receptorii de angiotensin-convertază este cel de tip ACE2 I (de la Insertion – alelă de inserție) și respectiv ACE2 D (de la Deletion – alelă de deleție).
- În acest studiu rezultă că apare o evoluție mai blândă a COVID-19 la acele grupuri de persoane care au polimorfismul ACE2 D.
- Acest polimorfism este prezent mai frecvent în Europa de Est și Centrală, precum și în Scandinavia, și mai rar în Europa de Vest.



# Un Nou Receptor de Atașare a SARS-CoV2

**CD-147** - proteină din familia imunoglobulinilor cu mai multe funcții: de exemplu, începe activitatea metaloproteinazelor - proteine, care reconstruiesc substanța extracelulară în țesuturi

Se gasesc în mai multe țesuturi și celule inclusiv:

- **Hemoglobină**
- **Limfocite** (unele)

- Proteinele ORF1ab, ORF10 și ORF3a pot coordona atacul hemului în lanțul  $\beta$ 1 al hemoglobinei și elimina fierul din hemoglobină, de asemenea glicoproteinele capsidale se pot lega de lanțul porfirinic [29], o metanaliză a demonstrat că pacienții cu SARS-COVID-2 au o **hemoglobină totală scăzută**
- **Limfopenie**
- Datorită faptului că **celulele STEM** prezintă receptorul **CD147**, ele de asemenea pot servi ca țintă în **SARS-CoV-2**



# Comorbidități și condiții care pot agrava decurgerea infecției SARS-COVID-2

- **Hipertensiunea arterială** determinată de amplificarea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)
- **Patologiile pulmonare** (Boala pulmonară obstructivă cronică), **diabetul zaharat și vârsta înaintată** au fost recunoscute ca factori de risc

Prin inducerea de **leziuni endoteliale** ce vor provoca **dereglări cardiace, pulmonare și renale**, de asemenea poate **induce disrupția barierei hematoencefalice**, astfel patologiile cerebrovasculare agravează decurgerea COVID 19

În **diabetul zaharat** fiind prezentă o **expresie crescută de ACE2, Furină** pe lângă disfuncția celulelor CD4+ și concentrații crescute de IL-6, furina fiind codificată de gena Notch1, care participa la diferențierea celulelor



# Căile de pătrundere, activarea de răspuns

- Căile de pătrundere presupuse sunt – prin **epiteliul respirator la nivel pulmonar**, prin **filetele olfactorii** care străbat lamina cribrosa sau prin **fibrele nervoase ale mecano- și chemo-receptorilor pulmonari spre nucleul tractului solitar**, fapt care poate explica stopul respirator subit în SARS-CoV-2.
- **Situsurile anterioare sunt cele mai afectate**, celulele epiteliale fiind de regulă distruse după pătrundere
- **Infecția debutează cu activarea celulelor dendritice** rezidențe în țesutul pulmonar, care ulterior vor prezenta antigenele către **celulele T naive circulante**, care ulterior vor secreta diferite **chemokine și citokine** [29], celulele **CD8+** au tendința de a secreta cantități mari de **IL-6** iar cele **CD4+** au tendința de a secreta cantități mari de **IFN- $\gamma$  și GM-CSF** (Granulocyte-Colony Stimulating Factor).



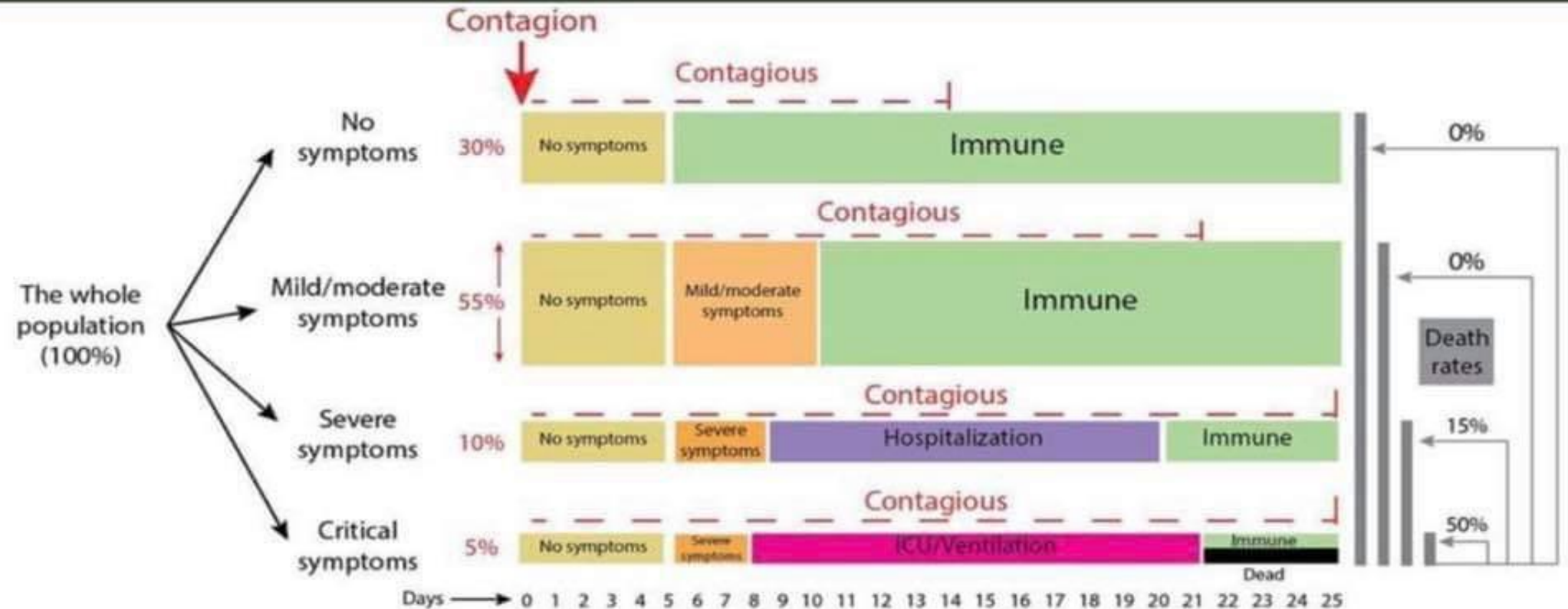
# Furtuna citokinică - În SARS-CoV-2

- În plasma pacienților cu SARS-CoV-2 au fost identificate următoarele citokine – **IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, granulocitary colony stimulating factor (G-CSF), macrophage colony stimulating factor (M-CSF), IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , hepatocyte growth factor (HGF), IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ ,**
- În particular se accentuează prezența interferonului 1 (IFN1), ce joacă un rol major în **inhibarea diferențierii celulelor Th1 și amplificarea diferențierii celulelor Th2,** chemokinele precum IP-10 și MCP-1 ce intens expresate în SARS-CoV-2 vor determina chemotaxia numeroaselor celule ale sistemului imun, mai ales a neutrofilelor ce vor cauza leziuni pulmonare difuze și **instalarea ARDS**
- Se declanșează în formele grave și critice
- Cazurile severe tind să aibă o limfopenie, leucocitoză, un raport neutrofile/limfocite crescut și mai puține monocite, eozinofile și bazofile. Numărul de limfocite T helper este scăzut, numărul de limfocite T supresoare este scăzut, numărul de Limfocite Th naive circulante crescut, numărul de limfocite Th cu memorie scăzut





# COVID-19, EVOLUȚIA BOLII

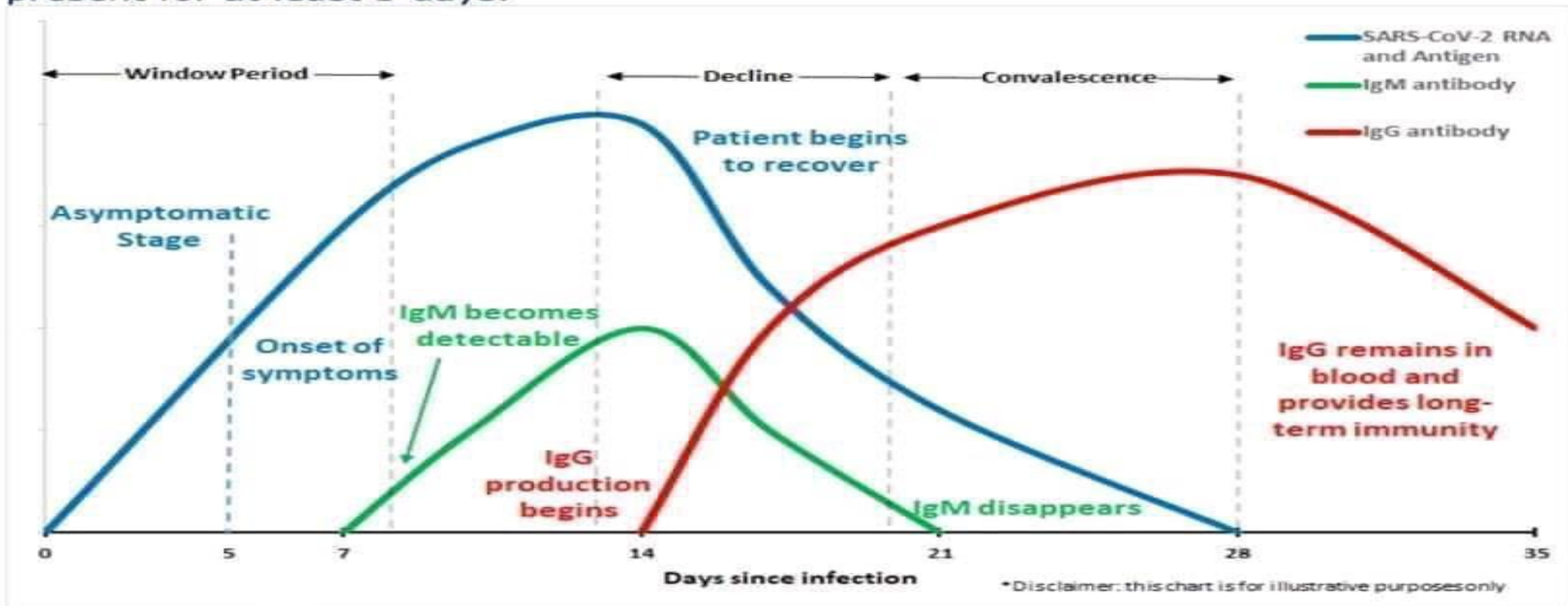


## References:

1. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Lauer SA et al. Ann Intern Med. 2020 Mar 10.
2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Neil M Ferguson et al. Imperial College COVID-19 Response Team. 16 March 2020.
3. Viral dynamics in mild and severe cases of Covid-19. Yang Liu et al. The Lancet, March 19, 2020.



Therefore, this COVID-19 Rapid Test should not be used until symptoms have been present for at least 3 days.

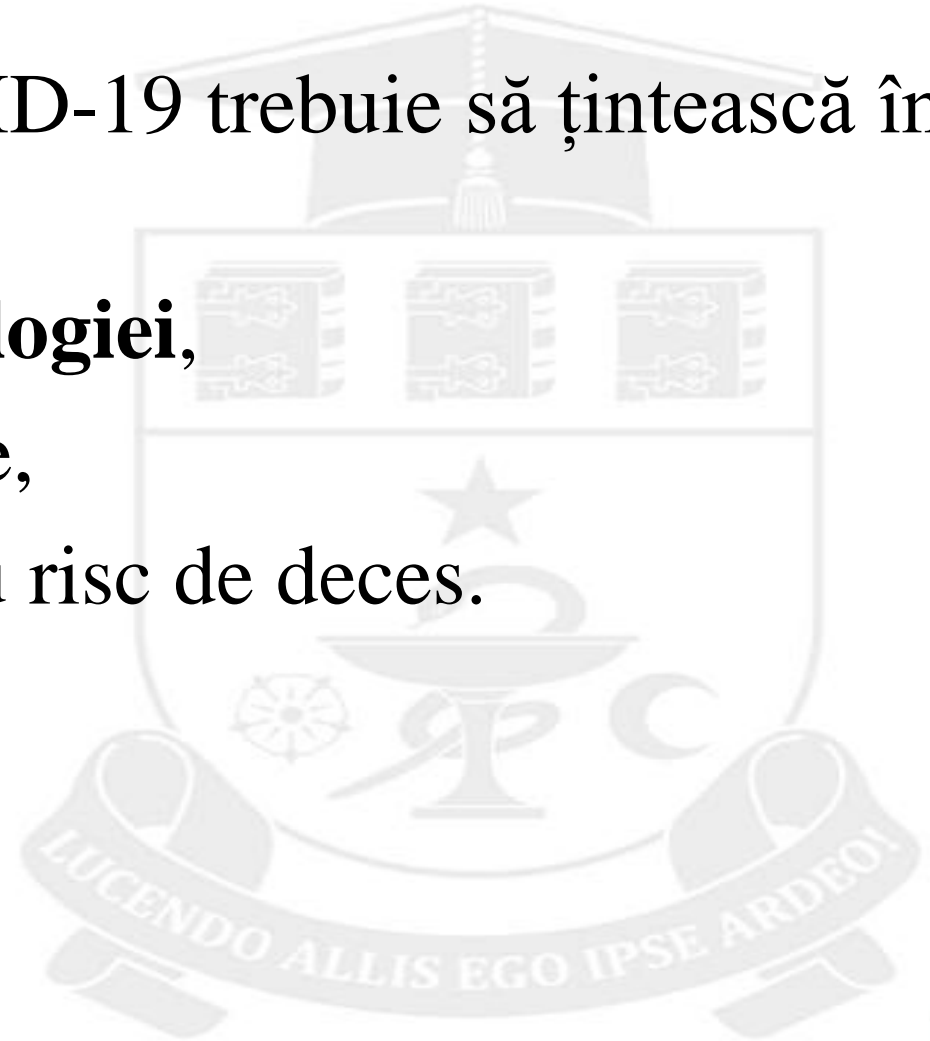


Test results			Clinical Significance
PCR	IgM	IgG	
+	-	-	Patient may be in the window period of infection.
+	+	-	Patient may be in the early stage of infection.
+	+	+	Patient is in the active phase of infection.
+	-	+	Patient may be in the late or recurrent stage of infection.
-	+	-	Patient may be in the early stage of infection. PCR result may be false-negative.
-	-	+	Patient may have had a past infection, and has recovered.
-	+	+	Patient may be in the recovery stage of an infection, or the PCR result may be false-negative.



# CERINȚELE FAȚĂ DE MEDICAȚIE

- Conform OMS tratamentul COVID-19 trebuie să țintească în mod prioritar:
  - **dispariția rapidă a simptomatologiei,**
  - **limitarea transmisiei** interumane,
  - **ameliorarea formelor severe,** cu risc de deces.





- **Peste 187 de studii clinice sunt în desfășurare.**

**COVACTA** -tocilizumab, de fază III

**SOLIDARITY, DISCOVERY, RECOVERY:**

- **Remdesivir** - blochează ARN polimeraza, enzimă care facilitează pătrunderea virusului în celulă;
- **Lopinavir + Ritonavir;**
- **IFN-b;**
- **Hidroxiclorochină**
- **Dexametason**
- **Sarilumabul**
- **Ivermectina- în vitro,** reduce de 5000 de ori a virusului la 48 h în cultura celulară.



## Clinical studies of the 4 drugs outside of the Solidarity Trial

- **Remdesivir, 9 studies**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=lopinavir%2Fritonavir&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

- **Lopinavir / ritonavir, 18 studies**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=lopinavir%2Fritonavir&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

- **Interferon, 16 studies**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=interferon&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

- **Chloroquine, 14 studies**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=lopinavir%2Fritonavir&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

## Other drugs for COVID-19 under investigation

- **Azithromycin, 7 studies**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=azithromycin&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

- **Darunavir, 3 studies**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=darunavir&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

- **Favipiravir, 2 studies**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=favipiravir&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

- **Hydroxychloroquine, 26 studies**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=COVID-19&term=hydroxychloroquine&cntry=&state=&city=&dist>

- **Oseltamivir, 5 studies**

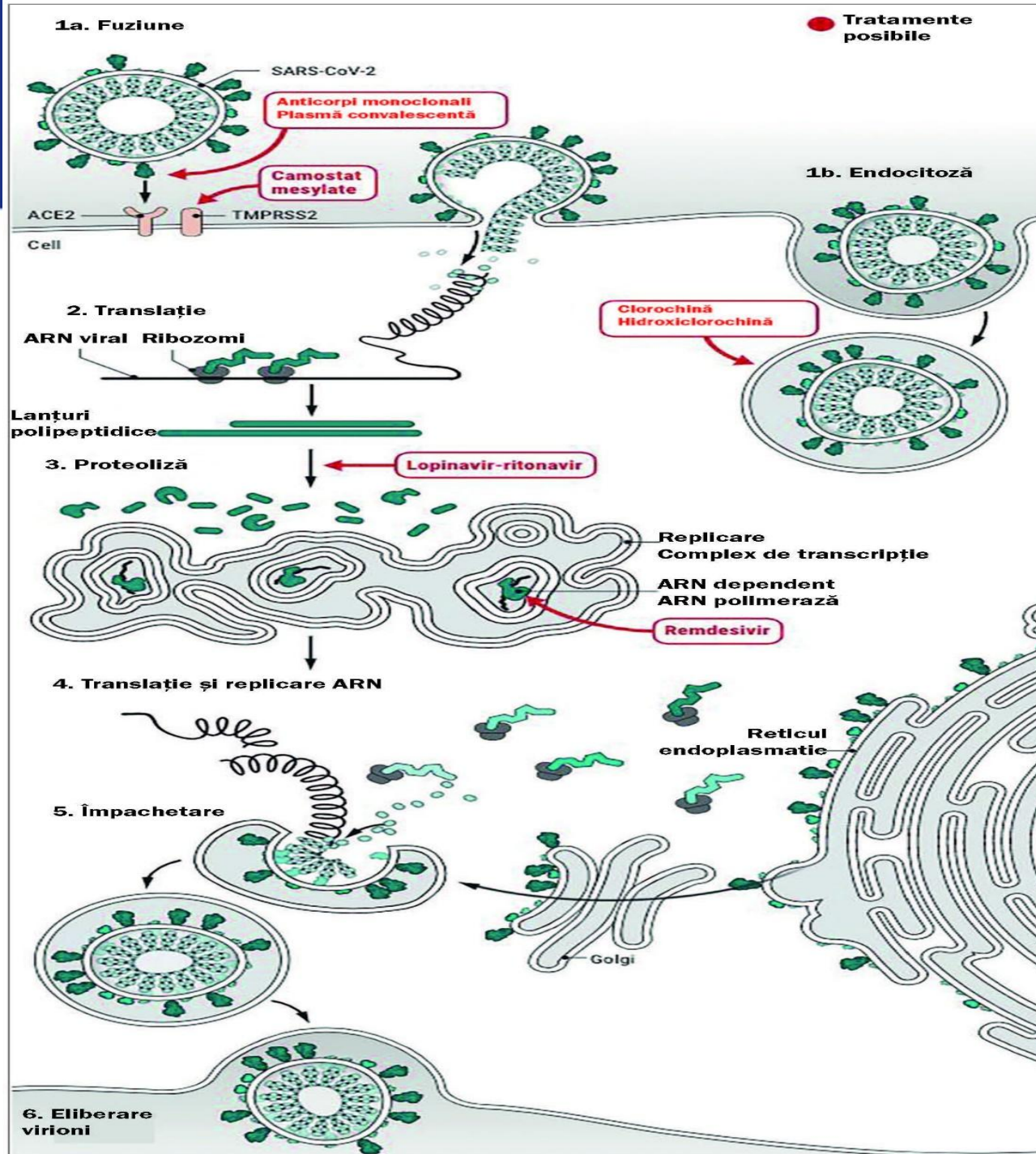
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=oseltamivir&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

- **Xiyanping, 2 studies**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=xiyanping&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>

- **Yinhu Qingwen, 2 studies**

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19&term=yinhu+qing+wen&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>





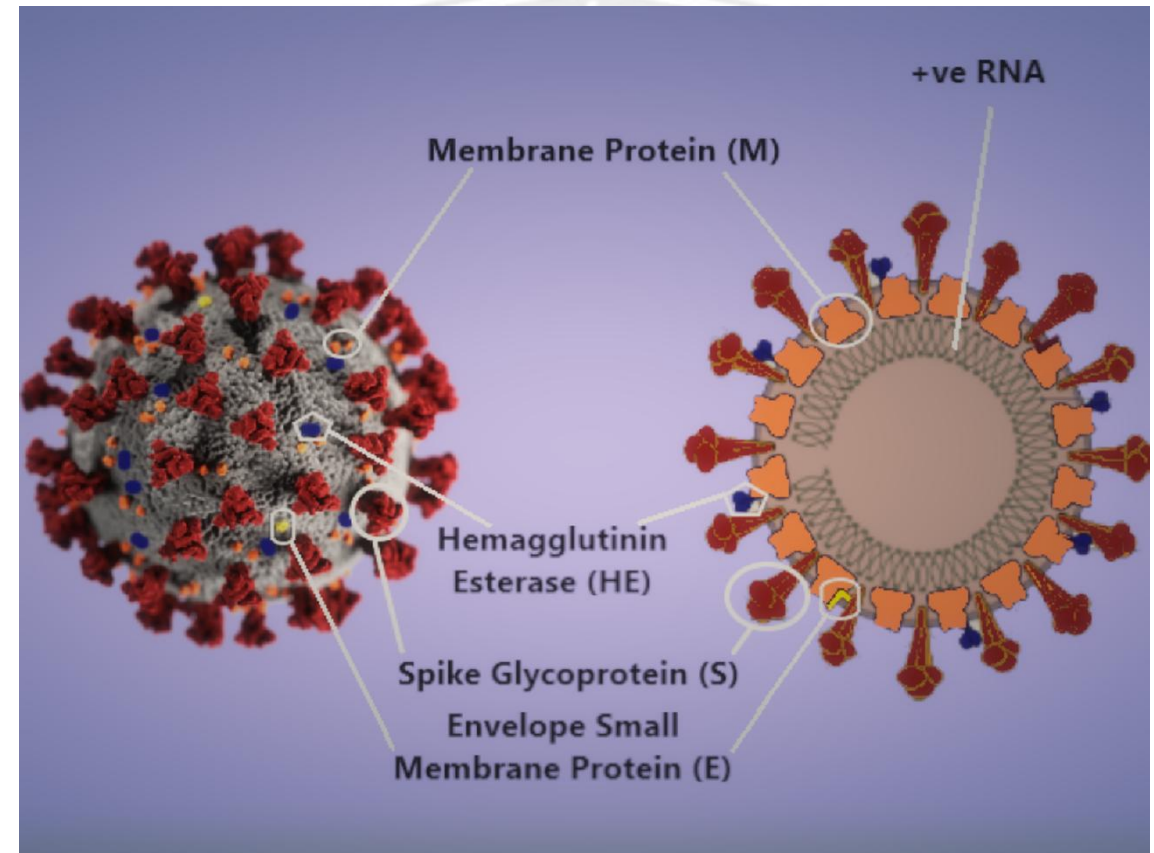
# VACCINURI

- Autoritățile de reglementare în domeniul medicamentelor din Uniunea Europeană (EMA) și din Statele Unite (FDA) și mai multe grupuri farmaceutice vor colabora în vederea dezvoltării unor vaccinuri și tratamente eficiente pentru infecția cu coronavirus.
- Parteneriatul include, pe lângă Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA) din SUA, câteva mari grupuri farmaceutice – Pfizer, Johnson & Johnson și GlaxoSmithKline (GSK).
- În prezent nu există niciun vaccin sau tratament aprobat pentru infecția cu coronavirusul SARS-CoV-2, însă **peste 70 de vaccinuri** și zeci de tratamente sunt în curs de dezvoltare.



# Structura Virusului

- Pe lângă proteina spike, SARS-CoV2 19 prezintă hemagglutinin-esteraza, proteina membranară M, proteina nucleocapsidică, proteina capsidală mică, proteina internă și proteina specifică de grupă – potențiale ținte pentru pentru **vaccine**.

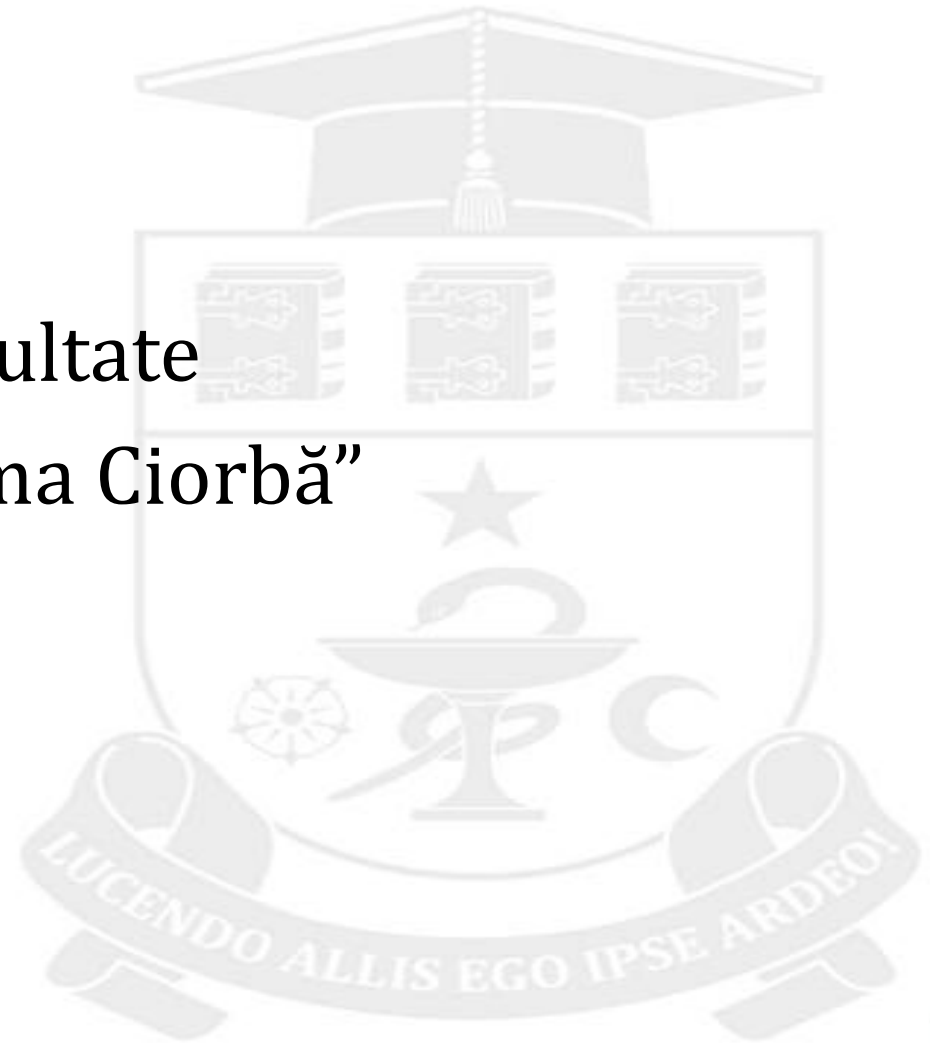






# USMF "NICOLAE TESTEMIȚANU"

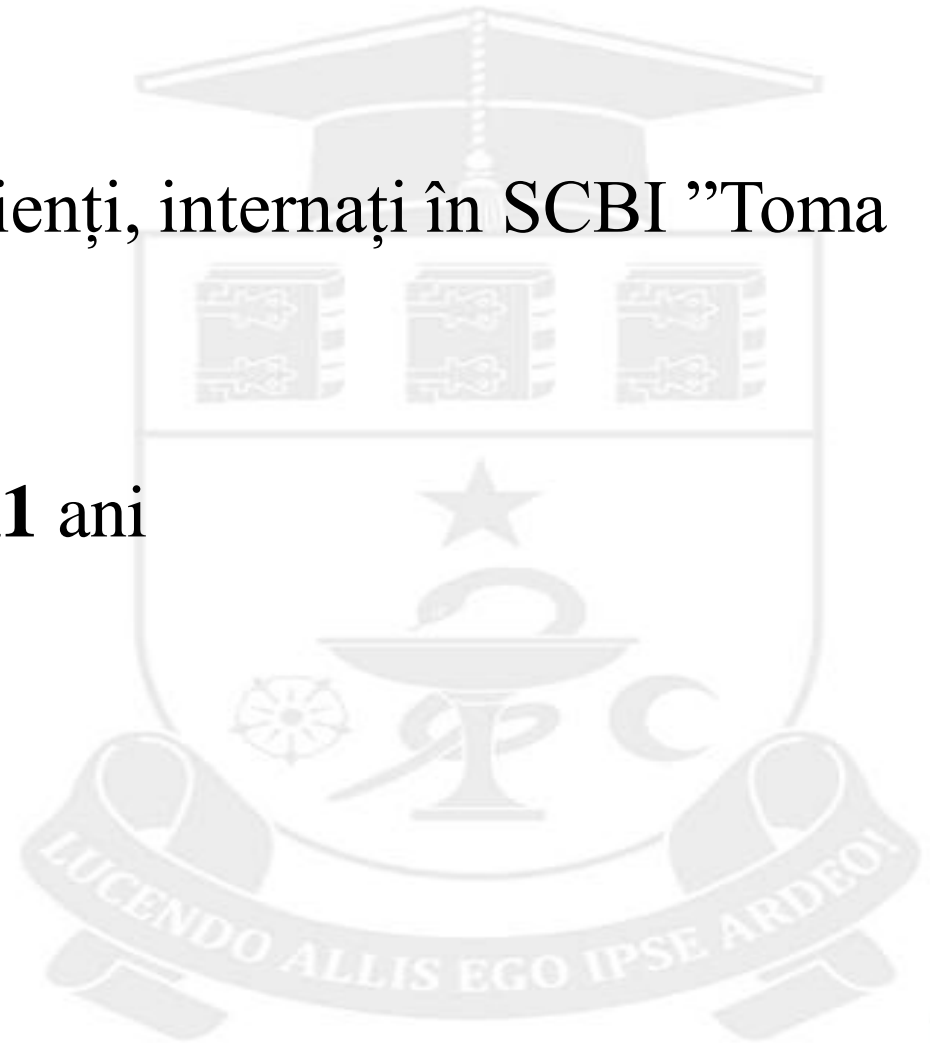
Unele Rezultate  
IMSP SCBI "Toma Ciorbă"





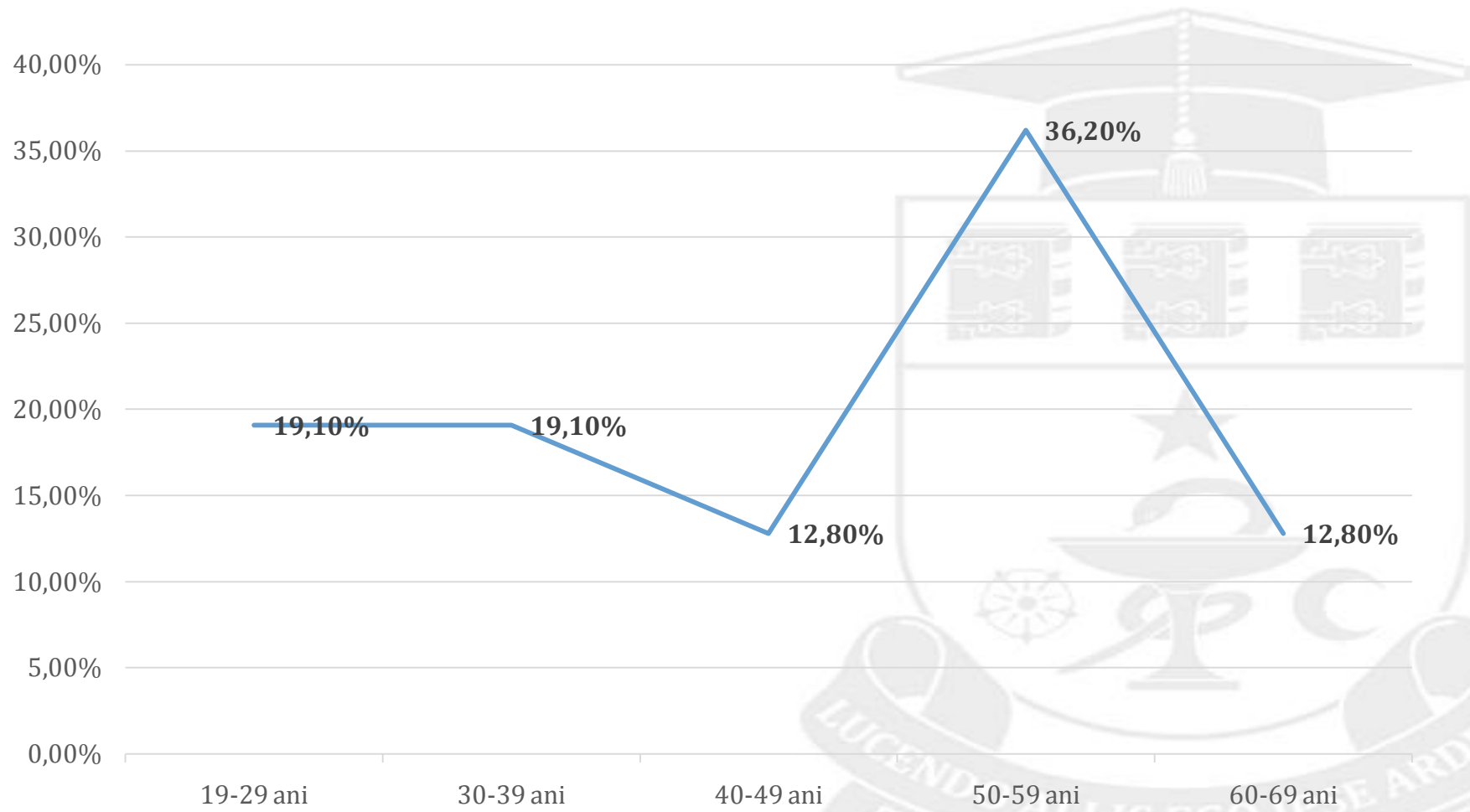
# STUDIUL CLINIC COVID-19

- Au fost incluși în studiu primii 47 pacienți, internați în SCBI "Toma Ciorbă"
- cu vârsta cuprinsă între 19-68 ani.
- Vârsta medie a pacienților - **45,27±2,11** ani



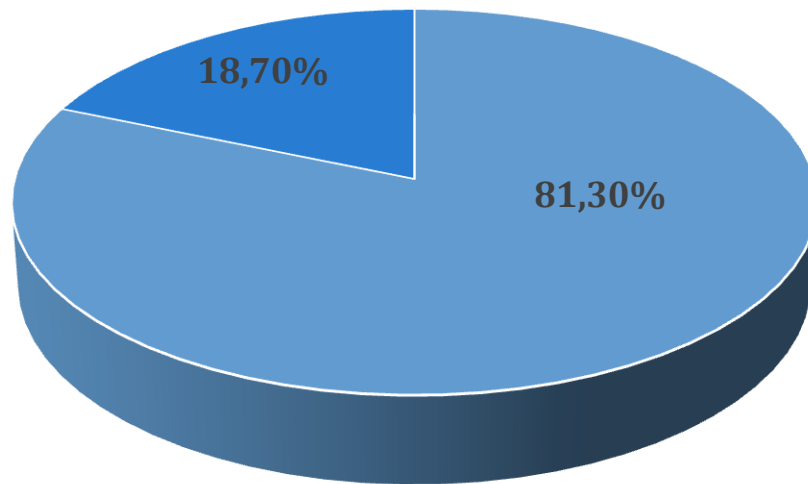


# Repartizarea pacienților după vârstă



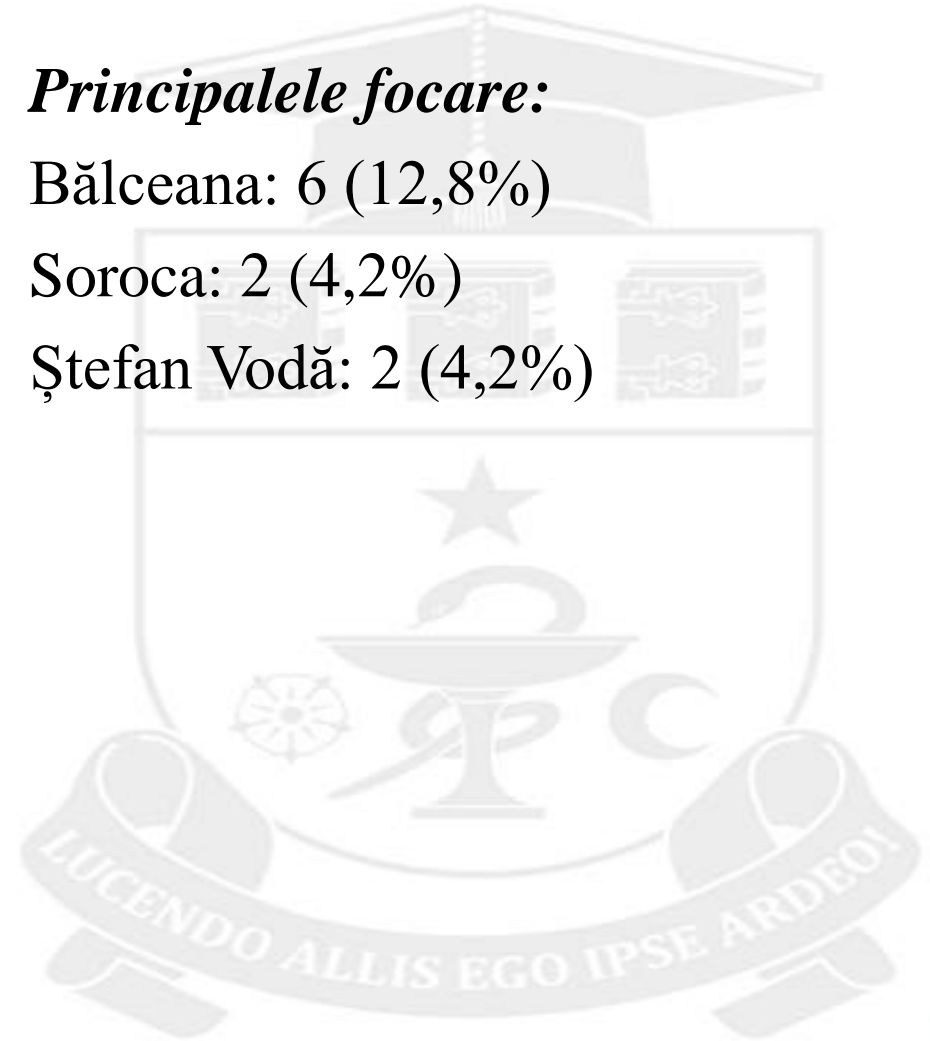


# Repartizarea pacienților în funcție de mediu de reședință



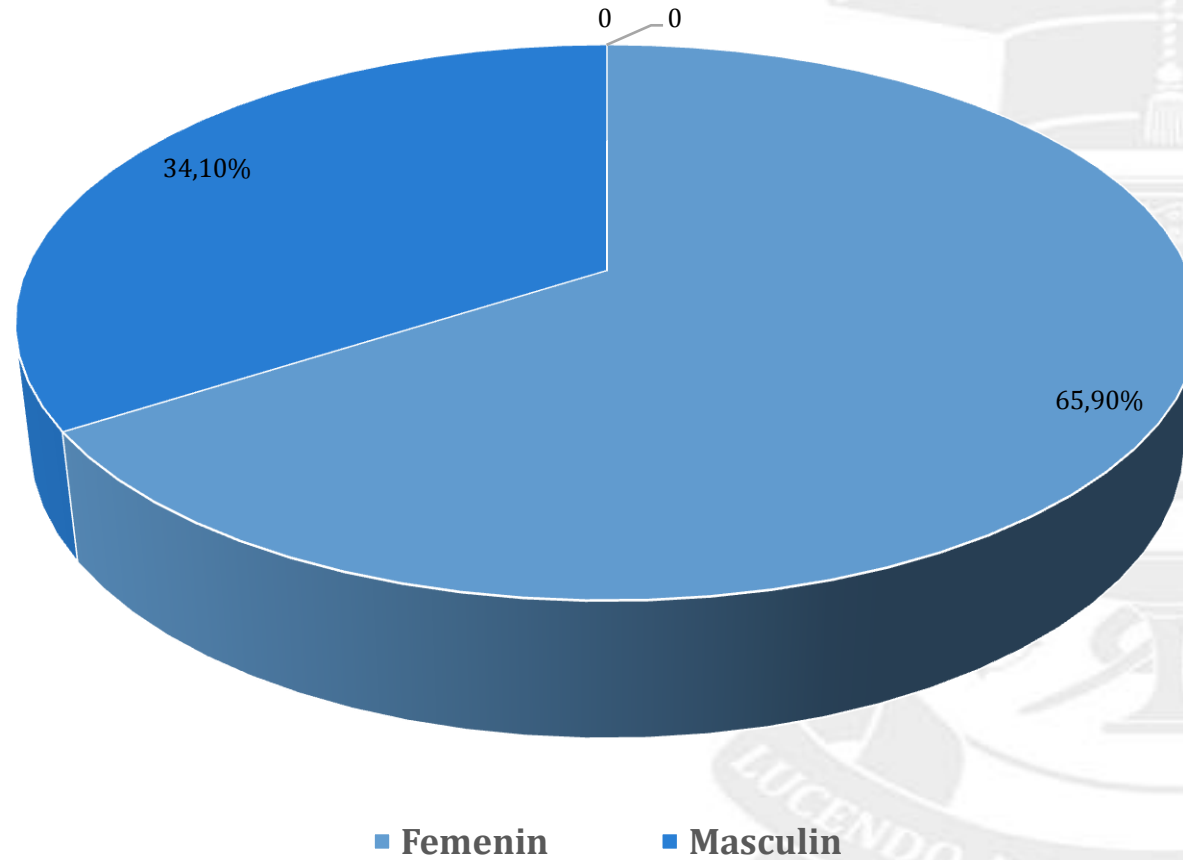
■ Rural ■ Urban

- *Principalele focare:*
  - Bălceana: 6 (12,8%)
  - Soroca: 2 (4,2%)
  - Ștefan Vodă: 2 (4,2%)



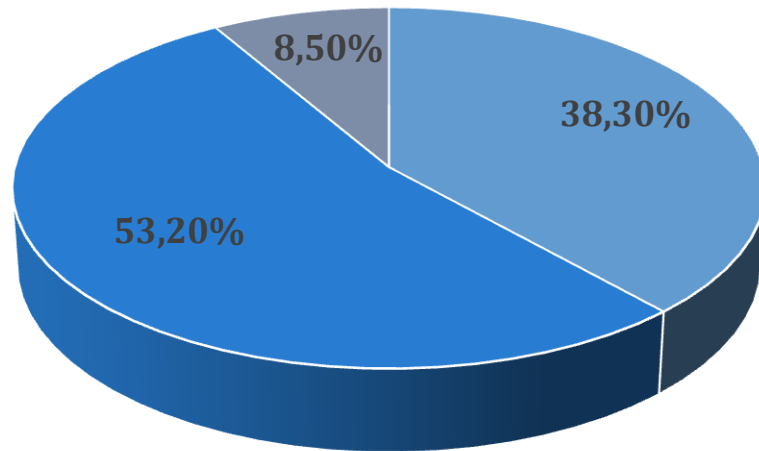


# Repartizarea pacienților în dependență de gen





# Ancheta epidemiologică



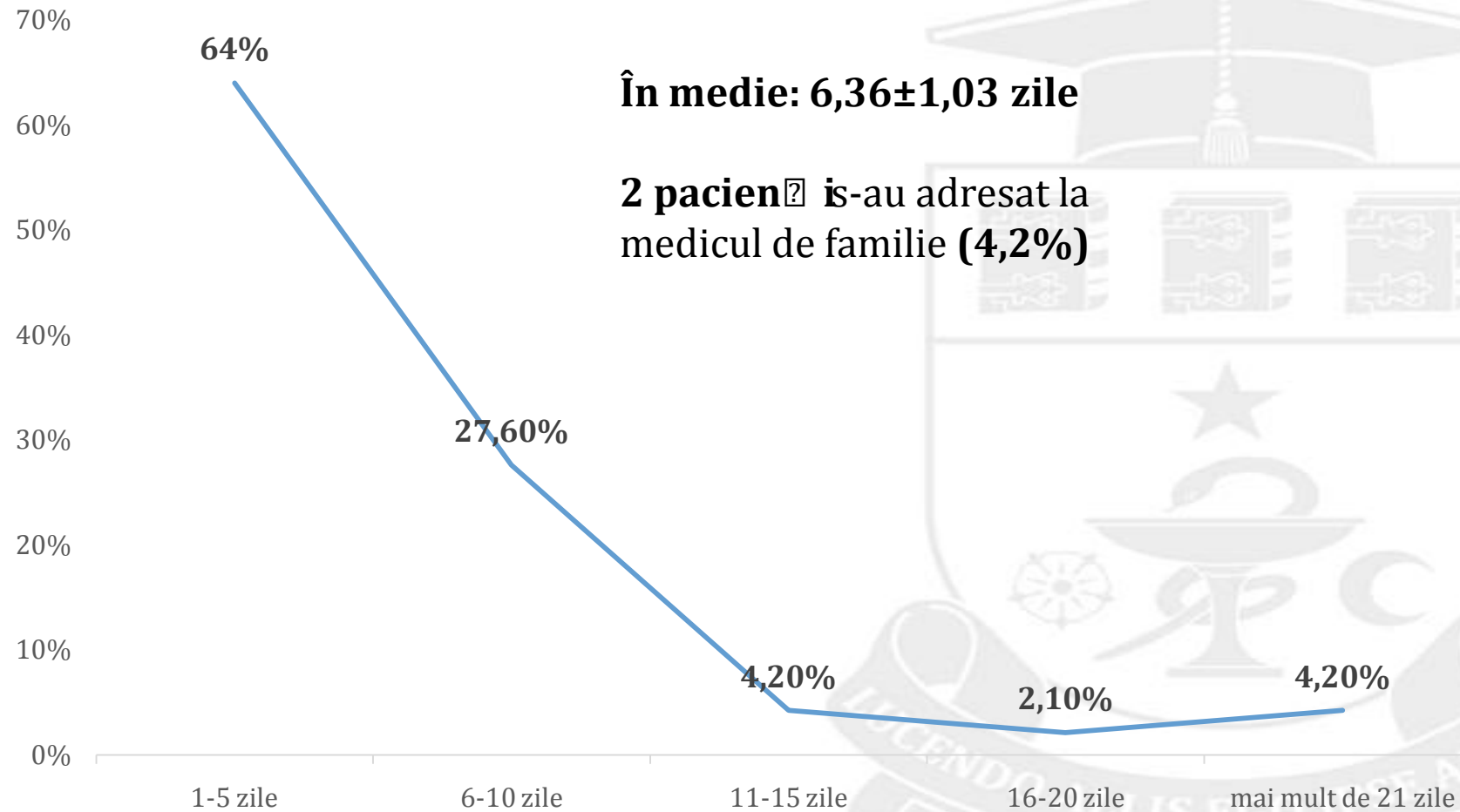
■ istoric călătorie ■ contact ■ lipsa datelor

- ***Istoric călătorie:***

- ✓ Italia: 8 (17%)
- ✓ Ucraina: 3 (6,4%)
- ✓ Anglia: 3 (6,4%)
- ✓ Franța: 2 (4,2%)
- ✓ Praga: 1 (2,1%)
- ✓ Danemarca: 1 (2,1%)

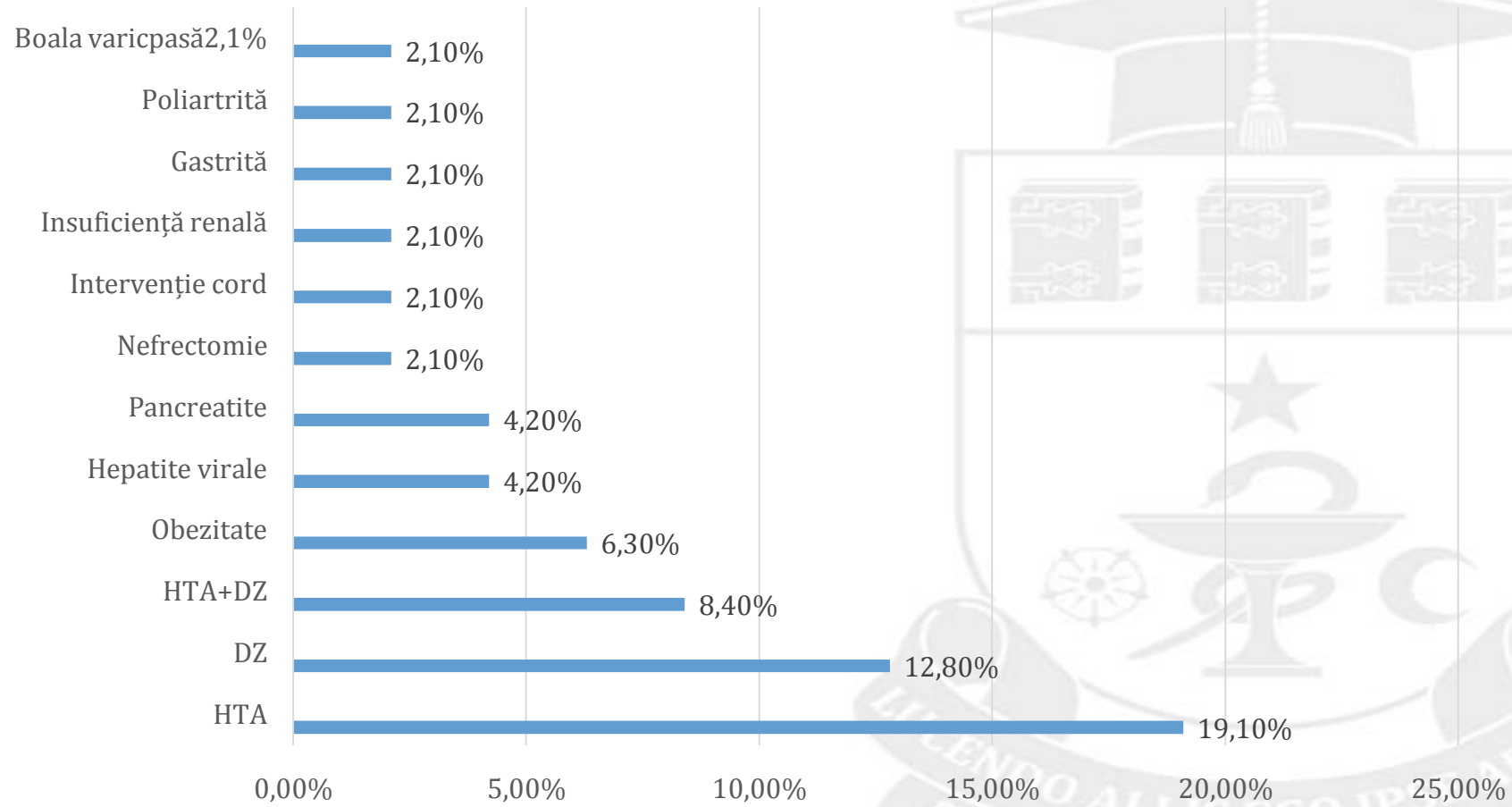


# Ziua bolii la internare





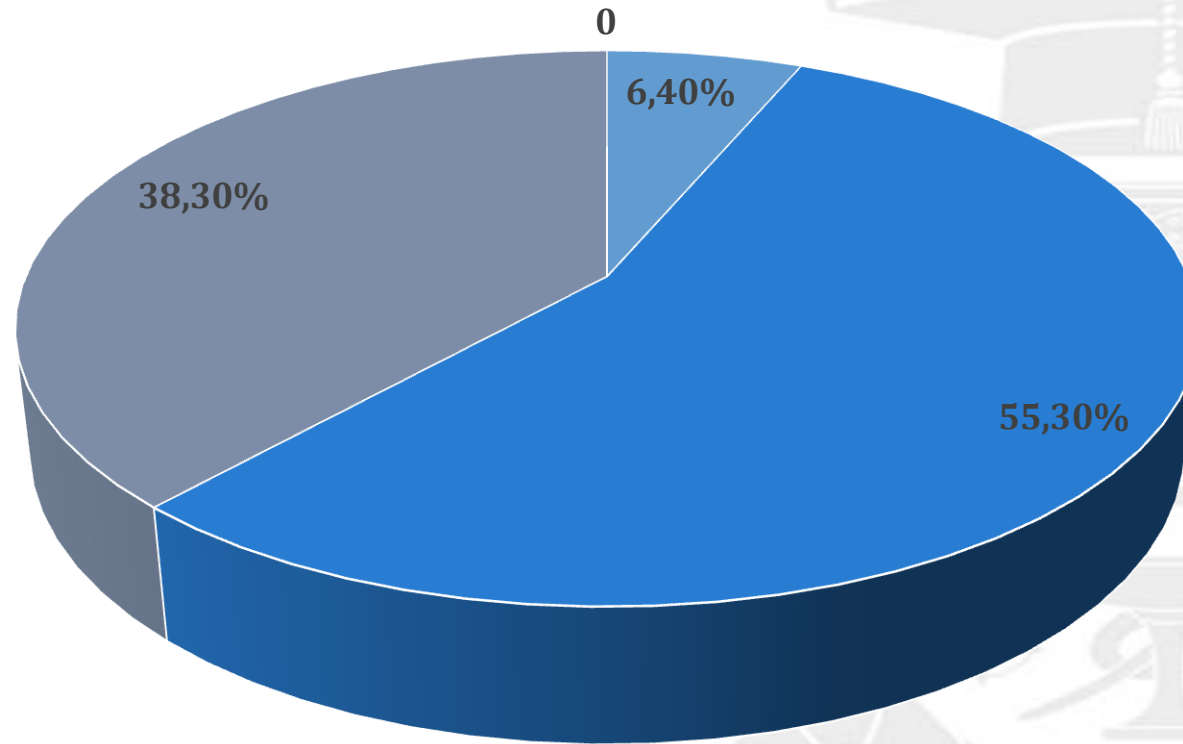
# Boli concomitente







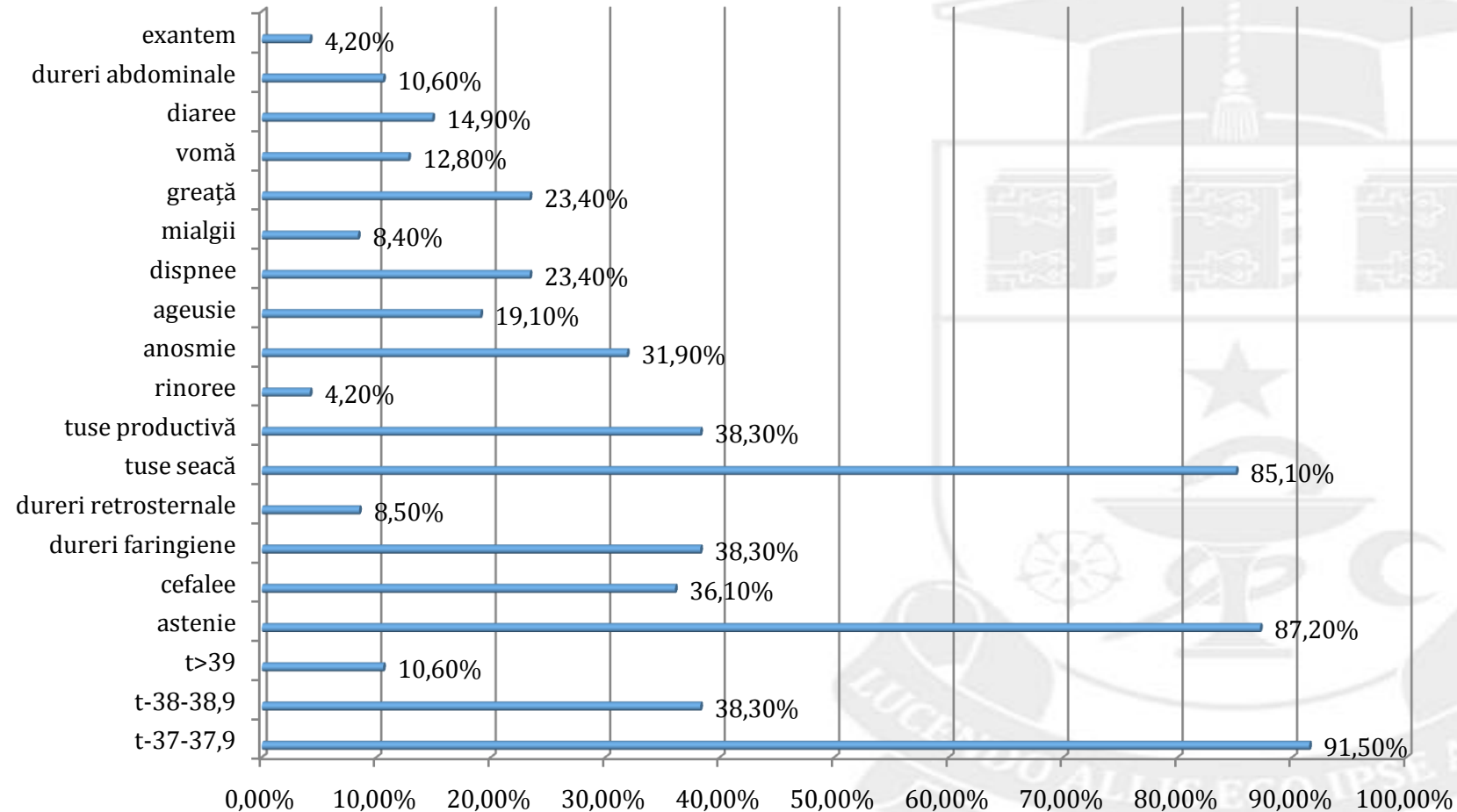
# Repartizarea pacienților în funcție de severitatea bolii



■ forma ușoară ■ forma moderată ■ forma gravă

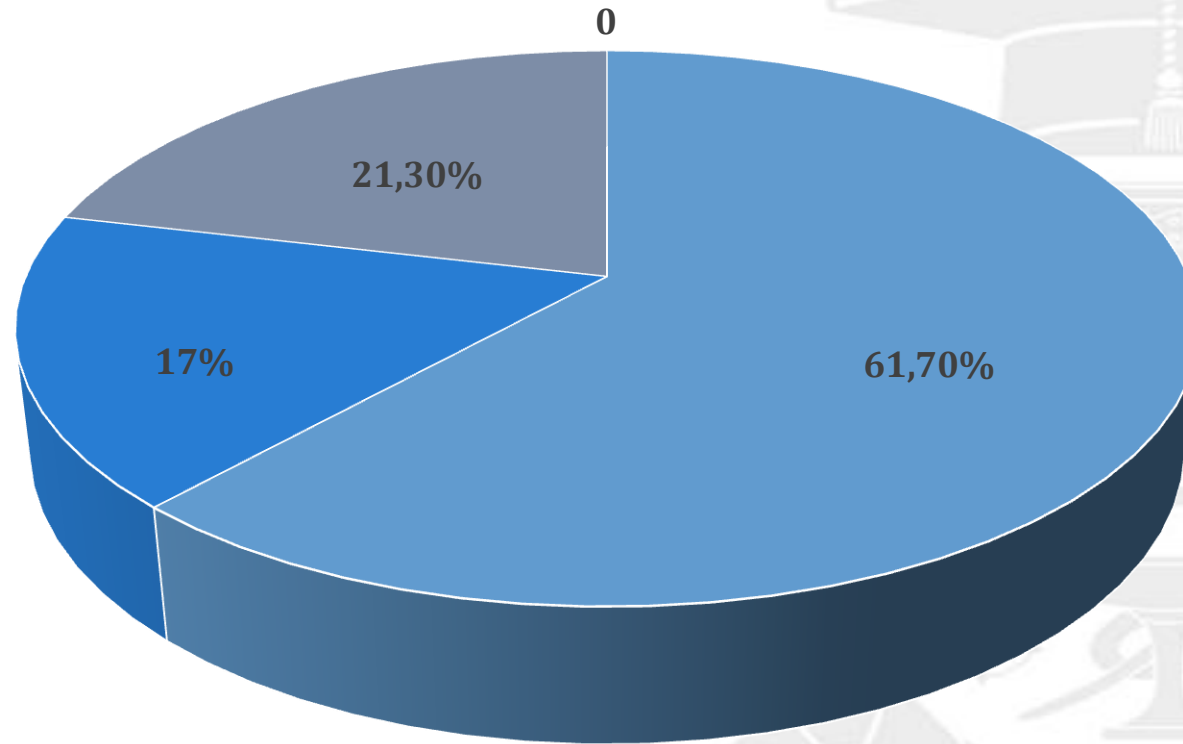


# Principalele semne clinice și frecvența lor





# Repartizarea procentuală a cazurilor în funcție de radigrafia pulmonară



- fără pneumonie
- cu pneumonie unilaterală
- cu pneumonie bilaterală



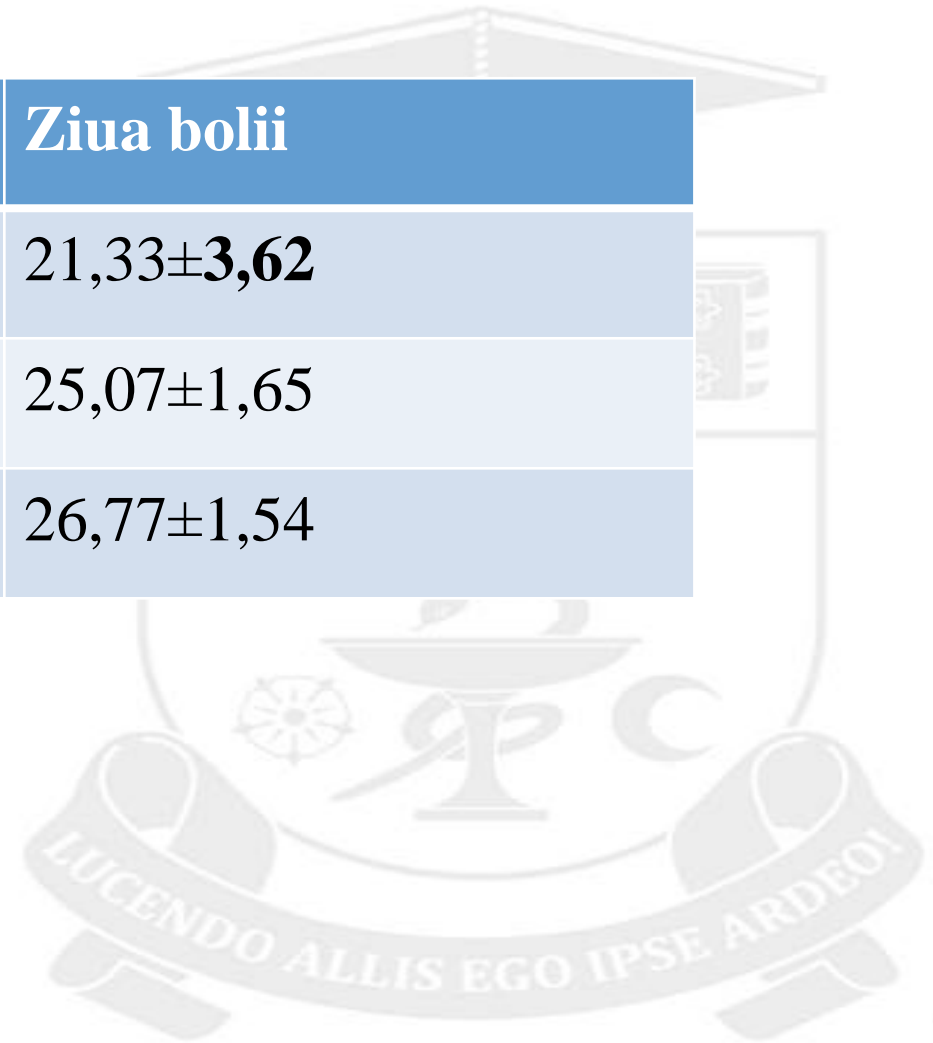
# Unii indicatori în funcție de afectarea pulmonară la pacienții COVID-19

	Fară pneumonie	Pneumonie unilaterală	Pneumonie bilaterală
Vârsta medie	38,92±2,53 zile	20,12±1,74 zile	<b>55,8±3,72 zile</b>
Ziua internării	3,57±0,51 zile	<b>9,87±4,67 zile</b>	<b>9,6±2,71 zile</b>
Saturația O <sub>2</sub>	96,46±0,71	<b>93,27±1,08 %</b>	<b>93,2±0,26 %</b>
Zile/pat	23,15±1,22 zile	20,12±1,74 zile	<b>17,3±2,03 zile</b>



# Termenul când apare Clearance viral

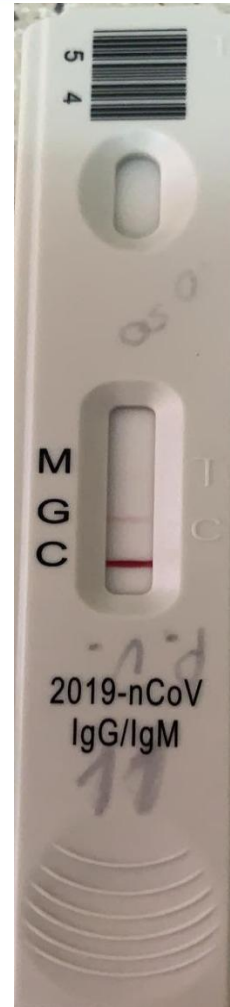
Severitatea bolii	Ziua bolii
ușoară	21,33± <b>3,62</b>
medie	25,07±1,65
gravă	26,77±1,54





# Severitatea bolii și răspunsul de anticorpi în clearance viral

- P.22 ani, COVID
- -19, forma
- medie- usoară,
- a 41 zi de boală,
- Rămâne spitalizată



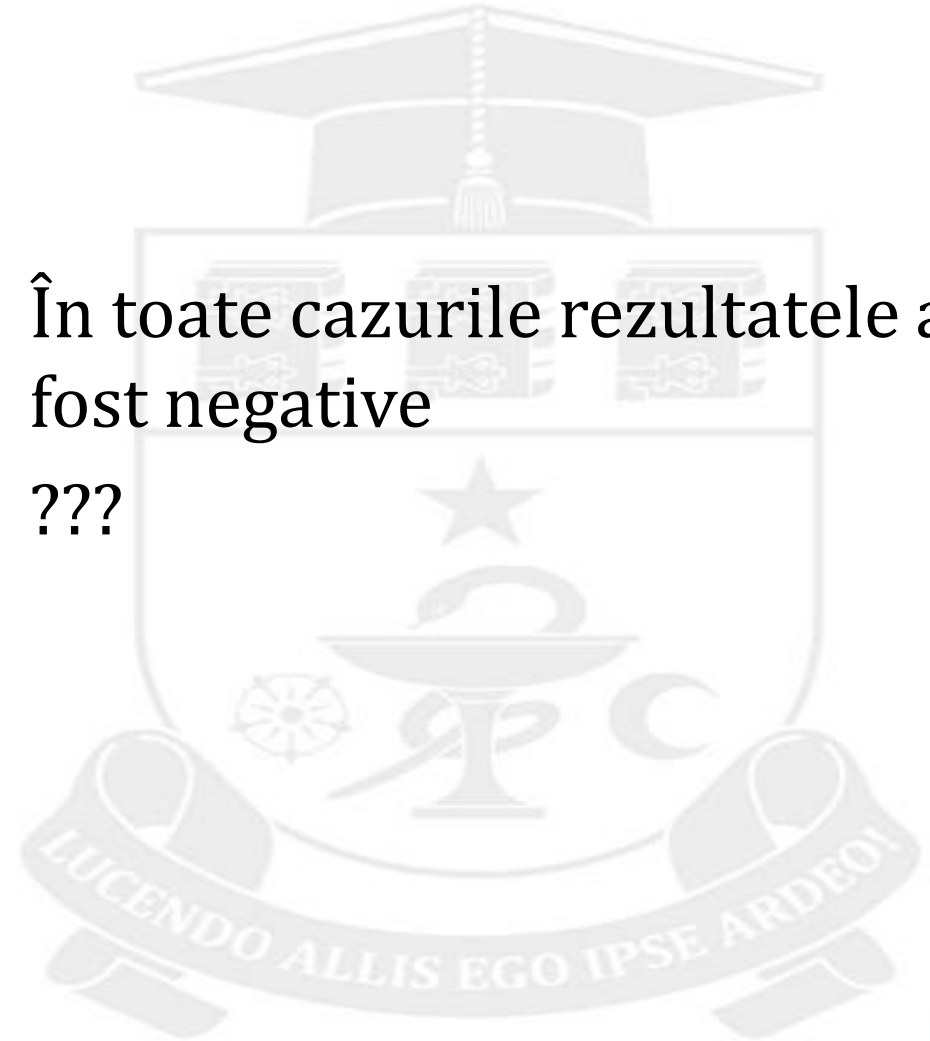
- S., 74 ani,
- forma gravă,
- pneumonie bilaterală,
- a 25 zi de boală,
- externată





# Testele imunocromatografice Ig M și Ig G către SARS-CoV2 a celor mai expuși riscului

- La c-ca 45 de zile de când oferim servicii medicale pacienților cu COVID-19 au fost testați 33 angajați:
  - 11 - doctori
  - 5 - doctori rezidenți
  - 8 – asistente medicale
  - 7 – infermiere
  - 2- angajați de laborator
- În toate cazurile rezultatele au fost negative
  - ???





# De perspectivă

- Deși diagnosticul RT-PCR (Necesită de a fi îmbunătățit) va fi încă vital pentru identificarea infecției acute, deoarece pandemia SARS-CoV-2 continuă să se răspândească și se acumulează cazuri noi, testele serologice (ELISA/imunologice prin fluorescență) cantitative se vor dovedi tot mai importante pentru a înțelege trecutul **pandemiei și a prezice viitorul acesteia.**





MULȚUMESC PENTRU ATENȚIE

