

# Wpływ infekcji rinowirusowych oraz SARS-CoV-2 na uwalnianie czynników związanych z angiogenezą i krzepnięciem krwi w drogach oddechowych

The influence of rhinovirus infections and SARS-CoV-2 on the release of factors related to angiogenesis and blood coagulation in the respiratory tract

ALEKSANDRA LIKOŃSKA, KINGA KLIMCZAK, MACIEJ CHAŁUBIŃSKI

Klinika Immunologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Publikacja przygotowana w ramach aktywności Sekcji Polskiego Towarzystwa Alergologicznego (PTA): „Mikrobiom, infekcje a alergja”.

## Streszczenie

Angiogeneza to proces tworzenia nowych naczyń z tych już istniejących. Znanych jest szereg czynników zarówno proangiogennych jak i antyangiogennych, a proporcja pomiędzy ich ekspresją decyduje o nasileniu lub hamowaniu angiogenezy. Kaskada krzepnięcia fizjologicznie jest aktywowana wskutek urazu lub przerwania ciągłości tkanek, jednak patologiczne procesy prozakrzepowe są wywołane również przez zapalenie. Postulowane jest, że infekcje wirusowe mogą mieć działanie prozakrzepowe i mogą nasilać angiogenezę. W tym artykule przedstawiono podsumowanie ostatnich doniesień o wpływie wirusów oddechowych na angiogenezę i krzepnięcie na przykładach zakażeń HRV i SARS-CoV-2

**Słowa kluczowe:** śródbłonek naczyniowy, SARS-CoV-2, rinowirusy, angiogeneza, krzepnięcie

## Summary

Angiogenesis is a process of forming new vessels from existing ones. There are known numerous of pro-angiogenic and anti-angiogenic factors and the proportion between their expression determines the enhancement or inhibition of angiogenesis. Coagulation cascade is physiologically activated as a result of trauma or tissue disruption, but pathological prothrombotic processes are also caused by inflammation. It is postulated that viral infections exert a post-thrombotic effect and may increase angiogenesis. This article summarizes reports on the influence of respiratory viruses on angiogenesis and coagulation using the example of HRV and SARS-CoV-2.

**Keywords:** vascular endothelium, SARS-CoV-2, rhinoviruses, angiogenesis, coagulation

© *Alergia Astma Immunologia* 2022, 27 (4): 119-127

[www.alergia-astma-immunologia.pl](http://www.alergia-astma-immunologia.pl)



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. n. med. Maciej Chałubiński,

Klinika Immunologii i Alergii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Ul. Pomorska 251,  
92-213 Łódź  
tel. 42 675 73 09.

## Wykaz skrótów:

**ACE2** – enzym konwertazy angiotensyny 2

**BM** – błona podstawna

**POChP** – przewlekła obturacyjna choroba płuc

**EC** – komórki śródbłonna

**ECM** – macierz zewnątrzkomórkowa

**EGF** – naskórkowy czynnik wzrostu

**EndMT** – Przejście endotelialno-mezenchymalne

**FDP** – produkty degradacji fibryny

**FGF** – czynnik wzrostu fibroblastów

**FVII** – czynnik VII krzepnięcia

**HIB-1 $\alpha$**  – czynnik indukowany hipoksją alfa

**HRV** – ludzki rinowirus

**ICAM-1** międzykomórkowa molekula adhezyjna-1

**IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostu

**ILC2** – naturalne komórki limfoidalne 2

**NETs** – pułapki neutrofilowe (*neutrophil extracellular traps*)

**PAF** – czynnik aktywujący płytki

**PAI** – Inhibitor aktywatora plazminogenu

**PDGF** – płytkopochodny czynnik wzrostu

**TAFI** – aktywowany trombiną inhibitor fibrylizy

**TF** – czynnik tkankowy

**TGF- $\beta$**  – transformujący czynnik wzrostu beta

**TIMP** – tkankowy inhibitor metaloproteinaz

**TMPRSS2** – transbłonowa proteaza serynowa typu 2

**tPA** – tkankowego aktywatora plazminogenu

uPA – urokinaza

VEGF – czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego

## Infekcje wirusowe układu oddechowego

Wirusy są najczęstszą przyczyną infekcji dróg oddechowych, które w ok. 80% powodują zaostrzenie astmy oskrzelowej, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [1]. Ok. 60% tych zaostrzeń spowodowanych jest zakażeniem ludzkim rinowirusem (*human rhinovirus, HRV*) [2]. U osób zdrowych, bez przewlekłych chorób zapalnych układu oddechowego, infekcje rinowirusowe mają przebieg bezobjawowy lub powodują typowe objawy przeziębienia takie jak wodnista wydzielina i obrzęk błony śluzowej nosa, kaszel, ból gardła [3]. Przebieg infekcji u chorych na astmę oskrzelową jest jednak cięższy m. in. ze względu na procesy patologiczne zależne od funkcjonowania układu odpornościowego: przesunięcie odpowiedzi odpornościowej w kierunku odpowiedzi zależnej od limfocytów pomocniczych Th2, ograniczenie odpowiedzi interferonowej, co nierzadko prowadzi do hospitalizacji. Ponadto dzieci, które bardzo wcześnie przebyły infekcje rinowirusowe wraz z towarzyszącymi świastami oddechowymi, mają wyższe ryzyko rozwoju astmy już w dzieciństwie [4,5].

Ludzki rinowirus jest enterowirusem należącym do rodziny *Picornaviridae* niezawierającym osłonki. Jego materiał genetyczny to jednoniciowy kwas rybonukleinowy (*ribonucleic acid, RNA*). Najważniejsze białka wirusa (*viral proteins, VP*) to VP1, VP2, VP3 i VP4 i białka niestrukturalne. Rinowirusy można podzielić ze względu na wykorzystywane receptory wejścia do komórki: 90% HRV wykorzystuje międzykomórkową cząsteczkę adhezyjną (*intercellular adhesion molecule, ICAM-1*). Rzadziej wykorzystywane receptory to siarczan heparanu i receptor lipoprotein o niskiej gęstości (*low density lipoprotein receptor, LDLR*) [6, 7]. Wirus SARS-CoV-2 jest betakoronawirusem należącym do rodziny *Coronaviridae* zawierającym osłonkę. Jego materiał genetyczny to jednoniciowy RNA. Najważniejsze białka wirusa to białko S kolca (*spike protein, S*), białko E płaszczka (*envelope protein, E*), białko błonowe M (*membrane protein, M*), białko N nukleokapsydu (*nucleocapsid protein, N*). Białko S jest odpowiedzialne za infekowanie komórek gospodarza drogą receptora enzymu konwertującego angiotensynę 2 (*angiotensin converting enzyme, ACE 2*) oraz transbłonowej proteazy serynowej typu 2 (*transmembrane protease serine 2, TMPRSS2*).

Szacuje się, że ok. 33% populacji przechodzi infekcje SARS-CoV-2 bezobjawowo [8]. Przebieg bezobjawowy nie jest jednak pozbawiony powikłań, ponieważ w dotychczasowych nielicznych badaniach wykazano, że nawet połowa osób z przebiegiem bezobjawowym ma w obrazie tomografii komputerowej klatki piersiowej obraz tzw. „matowej szyby” [9,10]. Spośród chorych objawowych ok. 14% miało przebieg ciężki (z dusznością, hipoksją, zajęciem co najmniej połowy płuc), 5% przebieg krytyczny (objawiający się niewydolnością oddechową i wielonarządową), a u ok. 2,3% zakończył się zgonem [11]. Dane te dynamicznie się zmieniają, dlatego pełna analiza danych będzie możliwa po zakończeniu pandemii. Główne objawy infekcji koronawirusowej to kaszel, gorączka, bóle mięśni, utrata wchu i smaku, bóle głowy, duszność, ból gardła, biegunka. Objawy te zmieniają się w zależności od mutacji wirusa [12-16]. Najważniejsze powikłania zakażenia SARS-

VEGFR – receptor dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego

CoV-2 to niewydolność oddechowa, komplikacje sercowo naczyniowe, zakrzepowo-zatorowe, neurologiczne, zapalne oraz wtórne infekcje [17].

Astma oskrzelowa, będąca przewlekłą chorobą zapalną układu oddechowego, okazała się – w przeciwieństwie do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (*POChP*) - nie być czynnikiem ryzyka zachorowania i cięższego przebiegu COVID 19, co może wynikać ze słabszej ekspresji receptora ACE2 u pacjentów z atopią względem pacjentów z astmą nieatopową czy POChP [18,19]. Wyniki analiz epidemiologicznych wskazują, że u chorych na astmę nie występuje wyższe ryzyko intubacji niż u pacjentów bez współistnienia astmy [20]. Ponadto, glikokortykosterydy wziewne, które wykazują dużą skuteczność w leczeniu astmy alergicznej, powodują zmniejszenie ekspresji receptora ACE2 [21]. Należy zaznaczyć jednak, że według danych z bazy Wielkiej Brytanii (*OpenSAFELY*) astma ciężka może stanowić ryzyko śmierci z powodu infekcji koronawirusowej, ale fakt ten może wynikać z powikłań związanych z ciężkim przebiegiem astmy jako choroby podstawowej [22,23].

## Tworzenie nowych naczyń

Proces tworzenia nowych naczyń (neowaskularyzacja) może nastąpić wskutek angiogenezy albo waskulogenezy. Tworzenie naczyń pod wpływem bodźców mechanicznych, inaczej arteriogeneza, nie będzie tu omawiana. Waskulogenezą określa się tworzenie naczyń *de novo* z komórek prekursorowych (angioblastów) w okresie płodowym, które następnie różnicują się do komórek śródbłonka. Angiogeneza jest zaś tworzeniem nowych naczyń z już istniejących pod wpływem bodźców endogennych takich jak m.in. hipoksja. Podstawowe rodzaje angiogenezy to angiogeneza kiełkująca lub intruzywna (niekiełkująca). Angiogeneza kiełkująca polega na „kiełkowaniu” komórek śródbłonka naczyniowego z już istniejącego naczynia, podczas gdy angiogeneza intruzywna to podział wcześniej istniejącego naczynia [24-26]. Błona podstawna (*basement membrane, BM*) oraz macierz zewnątrzkomórkowa (*extracellular matrix, ECM*), która znajduje się tuż pod komórkami śródbłonka, muszą zostać naruszone zanim komórki śródbłonka rozpoczną inwazję. Aktywowane komórki śródbłonka mają wysoki indeks mitotyczny, rozluźnione połączenia zamykające, ścisłe oraz przylegające, nasiloną zdolność migracji w kierunku bodźca angiogenego oraz uszkodzenia macierzy błony podstawnej [26]. Kolejnym etapem procesu jest tworzenie struktury tubularnej wskutek migracji i proliferacji komórek [27]. Angiogeneza intruzywna pomaga zaopatrzyć w naczynia obszar, w którym już występują naczynia, poprzez ich podział. Ten rodzaj angiogenezy nie wymaga migracji ani proliferacji komórek śródbłonka [28]. U pacjentów chorujących na ciężką astmę waskulatura jest o prawie połowę większa niż u pacjentów zdrowych [29]. Wykazano korelację między ilością naczyń krwionośnych w płucach (waskulatura), a stopniem ciężkości astmy [30].

Angiogeneza stanowi ważny element remodelingu, czyli trwałej przebudowy oskrzeli, a najważniejsze zmiany strukturalne i funkcjonalne w tym procesie to powsta-

wanie nowych naczyń, zwiększona powierzchnia naczyń średnich i małych oskrzeli, zwiększone krążenie, nasilona przepuszczalność naczyń i tworzenie się obrzęku w ścianie oskrzeli. Przesącz kumuluje się, wpływając na grubość tej ściany [30-32]. Zwiększoną waskulaturę w *lamina propria* obserwuje się już u dzieci z astmą lub atopią [33]. Silniejsze unaczynienie prowadzi do pogrubienia ściany oskrzeli, która może spowodować krytyczne zwężenie oskrzeli [34]. Przejście endotelialno-mezenchymalne (*endothelial to mesenchymal transition, EndMT*) jest to proces zmiany fenotypu komórki śródbłonna naczyniowego w komórkę mezenchymalną, np. miofibroblast. Taka zmiana odgrywa istotną rolę podczas rozwoju, ale u osób dorosłych może przyczyniać się do rozwoju chorób (nadciśnienie płucne, POChP, choroby sercowo naczyniowe). Główny czynnik warunkujący taką zmianę fenotypu komórek śródbłonna naczyniowego to transformacyjny czynnik wzrostowy beta (*transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$* ) [35]. Proces EndMT nie jest zbadany w kontekście astmy oskrzelowej, ale przypuszcza się, że może być powiązany z pogrubieniem mięśni gładkich, jak wykazano w modelu mysim [36].

### Wpływ infekcji wirusowych na uwalnianie czynników związanych z angiogenezą

Postuluje się, że wiele wirusów wykazuje działanie proangiogenne poprzez m.in. zwiększanie ekspresji naczyniowego czynnika wzrostu A (*vascular endothelial growth factor, VEGF A*), np. wirus mięsaka Kaposiego, wirus opryszczki pospolitej, wirus Epstein-Barr [37]. Do chwili obecnej przeprowadzono niewiele szczegółowych badań nad wpływem wirusów oddechowych na angiogenezę *in vivo* oraz śródbłonek naczyniowy, szczególnie w środowisku alergicznym. Chałubiński i wsp. wykazali, że śródbłonek naczyniowy może być efektywnie infekowany rinowirusem HRV 16 *in vitro*, wykazując odpowiedź zapalną i przeciwwirusową [38]. Gawrysiak i wsp. stwierdzili, że zakażenie śródbłonna powoduje spadek migracji, integralności, proliferacji i żywotności komórek śródbłonna w pierwszej dobie po zakażeniu HRV 16 [39]. Gajewski i wsp. wykazali, że środowisko alergiczne nasila wydzielanie cytokin charakterystycznych dla zakażenia HRV [40]. Wpływ rinowirusa HRV i koronawirusa SARS-CoV-2 na uwalnianie czynników związanych z angiogenezą przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Wpływ infekcji rinowirusem HRV i koronawirusem SARS-CoV-2 na uwalnianie wybranych czynników związanych z angiogenezą. (bw – badania własne, ND – brak badań)

Czynniki	Angiogeneza	HRV	SARS-CoV-2	Rola
VEGF	↑	↑ [40,41] (bw) <i>in vitro</i>	↑ [46] <i>in vitro</i> [42,47] <i>in vivo</i>	Zwiększanie przepuszczalności naczyń, zmniejszanie bariery [51] VEGF fosforyluje i internalizuje VE-kadherynę, więc zwiększa przepuszczalność [43]. Cytokiny prozapalne, proteazy, leukotrieny, PAF zwiększają ekspresję [44]
VEGF R	↑	↑ (bw) <i>in vitro</i>	↑ [42] <i>in vivo</i>	Wpływa na proliferację, przeżywalność, migrację i przepuszczalność [48]
TGF- $\beta$	↑ niskie stężenie ↓ wysokie stężenia	↑ [76] <i>in vitro</i>	↑ [60] <i>in vitro</i>	Niskie stężenia promują angiogenezę poprzez zwiększoną proliferację, podczas gdy wysokie hamują. TGF- $\beta$ zwiększa ekspresję cytokin proangiogennych [77]
angiopoetyna 1	↑	↑ (bw) <i>in vitro</i> - [41] <i>in vitro</i>	↑ [78] <i>in vivo</i>	Dojrzewanie i stabilizowanie nowopowstałych naczyń [79]
angiopoetyna 2	↑ w obecności VEGF ↓ bez VEGF	↑ (bw) <i>in vitro</i> - [41] <i>in vitro</i>	↑ [78] <i>in vivo</i>	W obecności VEGF działa proangiogenne, ale bez obecności VEGF hamuje angiogenezę. Cytokiny prozapalne, proteazy, leukotrieny, PAF zwiększają ekspresję [44]
czynniki wzrostu: (m.in. FGF, PDGF, IGF-1, EGF)	↑	↑ [40] <i>in vitro</i>	↑ [42], [47] <i>in vivo</i>	Zwiększenie ekspresji VEGF i proliferacji [77]
HIF-1 $\alpha$	↑	↑ [80]	↑ [80]	Ekspresja HIF pod wpływem hipoksji zwiększa ekspresję VEGF
IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$	↑ [81] <i>in vitro</i>	↑ [39,40] <i>in vitro</i> ↑ [52] <i>in vivo</i>	↑ [82] <i>in vitro</i> ↑ [47] <i>in vivo</i>	Zwiększają ekspresję VEGF [51]
IL-4, IL-5, IL-13	↑	↑ [40] <i>in vitro</i> ↑ [52] <i>in vivo</i>	↑ [47] <i>in vivo</i>	Zwiększanie ekspresji VEGF

IL-25, TSLP, IL-33	↑	↑ [83] <i>in vitro</i>	↑ [84]	Zwiększona ekspresja czynników proangiogennych.
neurofilina-1	↑	↑ (bw) <i>in vivo</i>	↑ [42] <i>in vivo</i>	Receptor dla izoformy VEGF oraz mechanizmy niezależne od VEGF
amfiregulina	↑	↑ (bw) <i>in vivo</i>	↑ [85]	Zwiększa ekspresję VEGF [86]
metaloproteinazy	↑	↑ [58] <i>in vivo</i>	↑ [61] <i>in vitro</i>	Tworzenie miejsca poprzez trawienie macierzy błony podstawnej [87]
czynniki stymulujące tworzenie kolonii GM-CSF, M-CSF, G-CSF	↑	↑ [40] <i>in vitro</i>	↑ [47] <i>in vivo</i>	Aktywacja i proliferacja komórek śródbłonna [88]
integryny	↑	ND	ND	Zwiększanie proliferacji, migracji i zmniejszanie apoptozy komórek śródbłonna [89]
IFN $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$	↓	↑[7] [39], [40] <i>in vitro</i> ↑ [52] <i>in vivo</i>	↑ [90] <i>in vitro</i> ↑ [47] <i>in vivo</i>	Hamowanie proliferacji, migracji i indukowanie apoptozy [89]
trombospondyna	↓	ND	↑ [91] 26 severe disease <i>in vivo</i>	Hamowanie proliferacji, migracji i indukowanie apoptozy [89]
angiostatyna I	↓	ND	ND	Hamowanie proliferacji, migracji i indukowanie apoptozy [89]
endostatyna	↓	ND	↑ [92]	Hamowanie proliferacji, migracji i indukowanie apoptozy [89]
wazostatyna	↓	ND	ND	Hamowanie proliferacji, migracji i indukowanie apoptozy [89]

Większość wyników badań wskazuje, że rinowirusy zwiększają wydzielanie cytokin o właściwościach proangiogennych (Tabela 1.) Stymulacja nadszycami z hodowli zainfekowanych HRV komórek nabłonka oddechowego powoduje zwiększoną angiogenezę *in vitro*, a u dzieci przechodzących zaostrzenie rinowirusowe astmy atopowej obserwuje się zwiększoną sekrecję VEGF w wydzielinie z nosogardła [41]. Postuluje się, że infekcje rinowirusowe w dzieciństwie mogą być przyczyną rozwoju astmy w późniejszym wieku [5]. Wirus SARS-CoV-2 indukuje ekspresję wielu cytokin, które mają silne działanie proangiogenne, jednakże zwiększa też istotnie odpowiedź interferonową oraz ekspresję angiopoetyny 2, które działają przeciwnie. Za przewagą czynników proangiogennych przemawia fakt, że w biopsjach *post mortem* angiogeneza była wyższa prawie 3-krotnie od tej występującej przy grypie [42].

VEGF jest głównym czynnikiem proangiogennym. Rodzina VEGF składa się z kilku wariantów, jednak najważniejszym jest VEGF A. VEGF zwiększa proliferację, migrację, przepuszczalność śródbłonna; zwiększa adhezję monocytów, proliferację komórek mięśni gładkich, migrację komórek tłuszczowych, eozynofiliów oraz bazofilów [34]. Wpływa na zaburzenie właściwości barierowych śródbłonna naczyniowego, ponieważ m.in. fosforyluje i internalizuje VE-kadherynę, prowadząc do zwiększenia przepuszczalności monowarstwy komórek [43]. Prozapalne cytokiny i prote-

azy oraz mediatory zapalne m.in. leukotrieny i czynnik aktywujący płytki (*platelet-activating factor, PAF*), zwiększają ekspresję VEGF [44]. Natomiast leki stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej, salmeterol i flutykazon, zmniejszają *in vitro* produkcję VEGF [45]. Zaobserwowano, że rinowirusy *in vitro* zwiększają wydzielanie VEGF [40,41]. Podobnie, koronawirus SARS-CoV-2 zwiększa produkcję VEGF *in vivo* [42,46,47]. Najważniejsze receptory dla VEGF (VEGFR) to VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3. Poprzez nie VEGF wpływa na proliferację, przeżywalność, migrację i przepuszczalność komórek śródbłonna naczyniowego [48]. W badaniach prowadzonych w naszym ośrodku zaobserwowaliśmy, że rinowirus HRV zwiększa ekspresję receptorów VEGF *in vitro* [49] natomiast wirus SARS-CoV-2 nasila ich ekspresję *in vivo* [42].

Angiopoetyna-1 przyspiesza proces angiogenezy, a angiopoetyna-2 bez obecności VEGF ją hamuje. [41]. W naszych badaniach odnotowaliśmy, że rinowirus HRV nieznacznie zwiększa ekspresję angiopoetyny-1 [49]. Na poziom angiopoetyny-2 HRV również wpływa w nieznacznym stopniu [41] a SARS-CoV-2 zwiększa wytwarzanie angiopoetyny-2 *in vivo* [50].

Cytokiny zapalenia klasycznego: interleukina IL-1, IL-6, czynnik martwicy guzów (*tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$* ), jak i alergicznego (IL-4, IL-5, IL-13, IL-33), zwiększają potencjał angiogeny poprzez nasilenie ekspresji VEGF [51, 52].

Wykazano, że rinowirus HRV nasila wydzielanie cytokin zapalenia alergicznego zarówno *in vitro*, jak *in vivo* [40,53-55] podobnie jak wirus SARS-CoV-2 [47,56,57]. Podobnie jest z cytokinami klasycznego zapalenia w przypadku zakażenia HRV lub SARS-CoV-2 [39,40,53].

Czynniki wzrostu również mają właściwości proangiogenne powodujące nasilenie proliferacji komórek śródbłonna, a wiele wyników badań wskazuje że wirusy HRV i SARS-CoV-2 zwiększają ich ekspresję, np. czynnika wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor, FGF*) [40,42,45,47,58] czynnika wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor, HGF*) [56,59], insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin growth factor, IGF-1*) [42], TGF- $\beta$  [60,61], płytkopochodnego czynnika wzrostu (*platelet-derived growth factor, PDGF*) [40,42,47,58]. Nieklasyczne czynniki proangiogenne to neuropilina i amfiredulina. Zaobserwowaliśmy, że HRV zwiększa ich ekspresję [49]. Podobnie jest w przypadku wirusa SARS-CoV-2 [42]. Metaloproteiny zwiększają angiogenezę poprzez degradację błony podstawnej, a oba wirusy zwiększają ich ekspresję [59,62].

Na hamowanie angiogenezy wpływa mniej czynników niż na jej pobudzenie. Trombospondyna, angiostatyna, endostatyna, wazostatyna działają przeciwangiogenicznie poprzez zmniejszanie proliferacji i migracji komórek śródbłonna. Nie jest znane oddziaływanie wirusów HRV i SARS-CoV-2 na te czynniki. Wykazano, że zablokowanie ekspresji czynnika von Willebranda (vWF) wiązało się ze zwiększoną ekspresją angiopoetyny 2, VEGFR2 oraz zwiększoną angiogenezą *in vitro* i *in vivo*, co pokazuje, że ten czynnik także posiada właściwości antyangiogenne [63]. Według naszych obserwacji zarówno HRV, jak i SARS-CoV-2 zwiększają ekspresję vWF [49,64]. Odpowiedź interferonowa, a więc w dużej mierze przeciwwirusowa, także odpowiada za hamowanie tworzenia się zaważków naczyń. Oba wirusy zwiększają ekspresję interferonów ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) *in vitro* i *in vivo* [7,39,40,53]. Inhibitory tkankowe metaloproteinaz (*Tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs*) ograniczają angiogenezę poprzez osłabienie degradacji błony podstawnej, a więc zmniejszenie inwazyjności nowych naczyń, a oba wirusy zwiększają ekspresję tego czynnika [59,61].

### Oddziaływanie infekcji wirusowych na proces krzepnięcia i fibrylizy

Procesy krzepnięcia i fibrylizy w zdrowym organizmie pozostają w stanie równowagi. W procesie krzepnięcia wyróżnia się dwie ścieżki aktywacji; zewnętrzną i wewnętrzną. Ścieżka zewnętrzna związana jest z wydzielaniem czynnika tkankowego (TF). W procesie destrukcji komórek śródbłonna TF jest markerem uszkodzenia. TF aktywuje czynnik VIII (FVII), a kompleks TF-FVII czynnik X (FX). Kompleks TF-FVII-FXa stymuluje wytwarzanie trombiny z protrombiny. Ta powoduje powstawanie fibryny, aktywuje czynnik XIII (czynnik stabilizujący fibrynę) oraz białko C. Działanie protekcyjne wobec komórek śródbłonna ma aktywacja receptora dla białka C przez trombospondulinę - zablokowane zostają w ten sposób czynniki Va i VIIIa.

Fibrylizacja jest inicjowana przez fibrynę. Plazmina, powstająca z plazminogenu pod wpływem tkankowego aktywatora plazminogenu (*tissue plasminogen activator, tPA*) i/lub urokinazy (*urokinase-type plasminogen activator, uPA*), jest enzymem kluczowym podczas rozpuszczania skrzepu. Przecina fibrynę tworząc produkty degradacji fi-

bryny (*fibrinogen/fibrin degradation products, FDP*), których największą frakcją stanowią d-dimery. Inhibitor aktywatora plazminogenu (*plasminogen activator inhibitor-1, PAI*) blokuje tPA i uPA. Głównym inhibitorem plazminy jest  $\alpha$ 2-antyplazmina, która usuwa wolną plazminę, niezwiązaną z fibryną. Inhibitor fibrylizy aktywowany trombiną (*thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI*) zmniejsza powstawanie plazminy, podczas gdy trombina łączy się z kofaktorem trombosponduliną, przez co spowalnia fibrylizację [65]. Aktywacja płytek wynika z przyłączenia się vWF oraz fibrynogenu do aktywowanego receptora znajdującego się na płytkach krwi, GPIIb/IIIa.

Koncepcja, że infekcje wirusowe mogą zwiększać ryzyko krzepnięcia nie jest nowa - została opisana m.in. w kontekście grypy [66,67]. Wykazano, że również infekcje spowodowane wirusami nieoddechowymi zwiększają ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych poprzez indukowanie powstania przeciwciał antyfosfolipidowych [68].

Przypuszcza się, że mechanizmy, które wiążą infekcje wirusowe z nadkrzepliwością opierają się na oddziaływaniach pomiędzy układem odpornościowym, a procesami krzepnięcia i fibrylizy.

Stawiana jest hipoteza, że w przebiegu COVID-19, w niektórych przypadkach może dochodzić do infekcji śródbłonna naczyniowego w drogach oddechowych lub może on być aktywowany zapalnie i uszkodzany. Świadczy o tym fakt, że u pacjentów z COVID-19 występują częściej niż w populacji ogólnej koagulopatie oraz nadmierna lepkość krwi, a znana jest zależność między uszkodzeniem śródbłonna, a powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi [17]. Sugeruje się, że infekcja COVID-19 wiąże się z wyższym ryzykiem zatorowości płucnej [69].

Układ odpornościowy wrodzony wykształcił ścieżkę prozakrzepową, która działa w nieuszkodzonym naczyniu poprzez receptory wzorców molekularnych czynników zakaźnych (*pathogen-associated molecular patterns, PAMP*) i wzorców związanych z uszkodzeniem tkanek (*damage-associated molecular patterns, DAMP*), co ma na celu obronę przed patogenami. Monocyty dostarczają czynnika tkankowego, który rozpoczyna kaskadę krzepnięcia. Pętlaki neutrofilowe (*neutrophil extracellular traps, NETs*) aktywują płytki krwi, czynnik XII, ścieżkę zewnętrzną kaskady krzepnięcia oraz wiążą vWF, co wspomaga rekrutację płytek krwi. NETs wydzielają też enzymy, które usuwają antykoagulanty takie jak trombospondulina i inhibitor szlaku czynnika tkankowego. W infekcji koronawirusowej stwierdza się czopy neutrofilowe w płucach i innych organach zawierające NETs stanowiące sieć zewnątrzkomórkowych włókien-oraz płytek krwi. Sugeruje się, że NETs są powiązane z koagulopatiami występującymi w infekcji SARS-CoV-2 [70].

Zaobserwowano, że podczas zakażenia SARS-CoV-2 zwiększa się stężenie czynników prozakrzepowych: vWF, czynnika VII, inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1, antykoagulantu tocznia [64,71]. U pacjentów z infekcją koronawirusową obserwuje się wydłużony czas krzepnięcia (APTT, INR), co może być tzw. „efektem ze zużycia”, ponieważ odnotowuje się znacznie podwyższony poziom d-dimerów, które wskazują na zwiększone wykrzepianie wewnątrznaczyniowe [64,72,73]. Czynniki fibrynolityczne, jak tkankowy aktywator plazminogenu i trombospondulina, również są intensywniej produkowane podczas zakażenia SARS-Cov-2 [71].

Danych dotyczących wpływu infekcji rinowirusowych na uwalnianie czynników prozakrzepowych jest niewiele. Brakuje badań, które pokazywałyby wpływ takich infekcji na procesy krzepnięcia. W literaturze można odnaleźć pojedyncze doniesienia o podniesionym poziomie d-dimerów, fibrynogenu, inhibitora aktywatora plazminogenu 1, vWF w przebiegu infekcji rinowirusowej, co może świadczyć o podwyższonym ryzyku incydentów zakrzepowo-zatorowych [74-76]. Ponadto wykazano, że rinowirusy mogą nasilać wytwarzanie inhibitora aktywatora plazminogenu 1, a według naszych obserwacji mogą również nasilać ekspresję vWF w komórkach śródbłonna naczyń płucnych [49].

### Podsumowanie

Wiele dostępnych danych sugeruje, że infekcje wirusowe dróg oddechowych, w tym wywołane rinowirusem czy koronawirusem SARS-CoV-2 mogą istotnie nasilać uwalnianie czynników proangiogennych i czynników warunkujących procesy krzepnięcia oraz fibrynolizy, angażując niniejsze mechanizmy w rozwój procesów patologicznych w trakcie choroby, w powiązaniu z aktywacją układu odpornościowego. Mogą mieć również długofalowy skutek związany z rozwojem nieodwracalnych zmian morfologicznych w strukturach drzewa oskrzelowego. Jednakże potwierdzenie tych przypuszczeń wymaga dalszych badań.

Tabela 2. Wpływ infekcji rinowirusem HRV i koronawirusem SARS-CoV-2 na uwalnianie wybranych czynników związanych z krzepnięciem i fibrynolizą. (bw) – badania własne, ND – brak badań

Czynniki	Angiogeneza	SARS-CoV-2	Rola	
płytki krwi	↑ [93]	↑ [94]	↓ ↑ [95]	Tworzenie skrzepu. Zwiększanie w stanie zapalnym
fibrynogen (czynnik I)	↑ [96]	ND	↑ [63,97] <i>in vivo</i>	Współtworzenie skrzepu, przekształcanie do fibryny. Również dodatnie białko ostrej fazy
vWF	↓ [98]	↑ (bw)	↑ [63,95] <i>in vivo</i>	Zwiększanie krzepnięcia przez umożliwienie adhezji płytek krwi, hamowanie degradacji czynnika VIII. Hamowanie angiogenezy poprzez wiązanie integryn i angiopoetyny [98]
tkankowy aktywator plazminogenu	↑ [99]	ND	- lub ↑ [70,97] <i>in vivo</i>	Obecność na śródbłonku, aktywacja fibrynolizy
inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1	↑ [99]	↑ [74] <i>in vivo</i>	↑ [70] <i>in vivo</i>	Hamowanie fibrynolizy
plazmina (plasminogen)	↑ [99]	ND	↑ [100] <i>in vivo</i>	Fibrynoliza
białko S	↓ ↑ [101], [102]	ND	↓ [103,104]	Hamowanie krzepnięcia
białko C	↓ ↑ [105], [106]	ND	↑ ↓ [95,104] <i>in vivo</i>	Hamowanie krzepnięcia
antytrombina	↓ [107]	ND	↑ [104] <i>in vivo</i>	Inhibitor trombiny, hamowanie krzepnięcia. Hamowanie angiogenezy poprzez serpiny.
kompleksy trombina-antytrombina	-	- [74] <i>in vivo</i>	↑ [108] <i>in vivo</i>	Marker biologiczny trombinogenezy
kompleksy plazmina- $\alpha$ 2-antyplazmina	-	- [74] u osób zdrowych ↓ u osób z astmą	↑ [97]	Marker tworzenia plazminy, fibrynolizy osoczowej
czas protrombinowy lub INR	-	ND	- lub ↑ [63], [71,95] <i>in vivo</i>	Zależy od FII, FV, FVII, FX, fibrynogen

czas częściowej trombolastyny po aktywacji (APTT)	-	- lub ↑ [109]	- lub ↑ [71], [95] <i>in vivo</i>	Zależy od FXII, FXI, FIX i FVIII
test generacji trombiny	-	- [74] u osób zdrowych ↑ u osób z astmą	↑ [110]	Ogólna ocean homeostazy krzepnięcia i fibrylizacji
d-dimery	-	- [74]	- lub ↑ [63,71] <i>in vivo</i>	Marker fibrylizacji

## Piśmiennictwo

1. K. N. Carroll and T. V. Hartert, "The Impact of Respiratory Viral Infection on Wheezing Illnesses and Asthma Exacerbations," *Immunology and Allergy Clinics of North America*, vol. 28, no. 3. Immunol Allergy Clin North Am, pp. 539–561, Aug-2008,
2. C. Hammond, M. Kurten, and J. L. Kennedy, "Rhinovirus and Asthma: a Storied History of Incompatibility," *Current Allergy and Asthma Reports*, vol. 15, no. 2. Current Medicine Group LLC 1, p. 502, 01-Feb-2015,
3. J. M. Gwaltney, "Rhinovirus Infections in an Industrial Population," *JAMA*, vol. 202, no. 6, p. 494, Nov. 1967,
4. K. Backman, H. Ollikainen, E. Piippo-Savolainen, K. Nuolivirta, and M. Korppi, "Asthma and lung function in adulthood after a viral wheezing episode in early childhood," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 48, no. 2, pp. 138–146, Feb. 2018,
5. K. C. Jamieson, S. M. Warner, R. Leigh, and D. Proud, "Rhinovirus in the Pathogenesis and Clinical Course of Asthma," *Chest*, vol. 148, no. 6, pp. 1508–1516, Dec. 2015,
6. K. K. W. To, C. C. Y. Yip, and K. Y. Yuen, "Rhinovirus – From bench to bedside," *Journal of the Formosan Medical Association*, vol. 116, no. 7. pp. 496–504, Jul-2017,
7. S. E. Jacobs, D. M. Lamson, S. Kirsten, and T. J. Walsh, "Human rhinoviruses," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 26, no. 1, pp. 135–162, 2013,
8. D. P. Oran and E. J. Topol, "The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic," *Ann. Intern. Med.*, no. November 2020, pp. 1–9, Jan. 2021,
9. Z. Hu et al., "Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China,"
10. Y. Wang, Y. Liu, L. Liu, X. Wang, N. Luo, and L. Li, "Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China," *J. Infect. Dis.*, vol. 221, no. 11, pp. 1770–1774, Jun. 2020,
11. Z. Wu and J. M. McGoogan, "Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention," *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 323, no. 13. American Medical Association, pp. 1239–1242, 07-Apr-2020,
12. C. Huang et al., "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, Feb. 2020,
13. F. Pan et al., "Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus disease 2019 (COVID-19)," *Radiology*, vol. 295, no. 3, pp. 715–721, Jun. 2020,
14. P. Goyal et al., "Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 24, pp. 2372–2374, Jun. 2020,
15. E. Eythorsson et al., "Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: Population based cohort study," *BMJ*, vol. 371, Dec. 2020,
16. E. K. Stokes et al., "Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020," *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, vol. 69, no. 24, pp. 759–765, Jun. 2020,
17. *BMJ*, "Straight to the point of care," 2021.
18. C. Skevaki, A. Karsonova, A. Karaulov, M. Xie, and H. Renz, "Asthma-associated risk for COVID-19 development," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 146, no. 6, pp. 1295–1301, 2020,
19. D. J. Jackson et al., "Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 146, no. 1, pp. 203–206.e3, 2020,
20. R. Broadhurst et al., "Asthma in COVID-19 Hospitalizations: An Overestimated Risk Factor?," *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 17, no. 12, pp. 1645–1648, Dec. 2020,
21. M. C. Peters et al., "COVID-19 Related Genes in Sputum Cells in Asthma: Relationship to Demographic Features and Corticosteroids," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Apr. 2020,
22. Y. Padayachee, T. S. Faiez, A. Singanayagam, P. Mallia, and S. L. Johnston, "Asthma and viruses: A focus on rhinoviruses and SARS-CoV-2," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 147, no. 5, pp. 1648–1651, May 2021,
23. E. J. Williamson et al., "Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY," *Nature*, vol. 584, no. 7821, pp. 430–436, 2020,
24. W. Risau, "Mechanisms of angiogenesis," *Nature*, vol. 386, no. 6626. Nature Publishing Group, pp. 671–674, 1997,
25. P. H. Burri and V. Djonov, "Intussusceptive angiogenesis - The alternative to capillary sprouting," *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 23, no. 6 SUPPL. Elsevier Ltd, pp. 1–27, 01-Dec-2002,
26. A. A. Ucuzian, A. A. Gassman, A. T. East, and H. P. Greisler, "Molecular mediators of angiogenesis," *Journal of Burn Care and Research*, vol. 31, no. 1. NIH Public Access, pp. 158–175, Jan-2010,
27. J. C. Weddell and P. I. Imoukhuede, "Computational Systems Biology for the VEGF Family in Angiogenesis," in *Encyclopedia of Cardiovascular Research and Medicine*, Elsevier, 2018, pp. 659–676.
28. S. J. Mentzer and M. A. Konerding, "Intussusceptive angiogenesis: Expansion and remodeling of microvascular networks," in *Angiogenesis*, 2014, vol. 17, no. 3, pp. 499–509,
29. A. Grigoraș, I. D. Căruntu, C. C. Grigoraș, T. Mihăescu, and C. Amălinei, "Relationship between immunohistochemical assessment of bronchial mucosa microvascularization and clinical stage in asthma," *Rom. J. Morphol. Embryol.*, vol. 53, no. 3, pp. 485–90, 2012.
30. G. Salvato, "Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects," *Thorax*, vol. 56, no. 12, pp. 902–906, Dec. 2001,
31. X. Li and J. W. WILSON, "Increased Vascularity of the Bronchial Mucosa in Mild Asthma," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 156, no. 1, pp. 229–233, Jul. 1997,

32. J. Wilson, "The bronchial microcirculation in asthma," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 30 Suppl 1, pp. 51–53, 2000,
33. A. Barbato et al., "Epithelial Damage and Angiogenesis in the Airways of Children with Asthma," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 174, no. 9, pp. 975–981, Nov. 2006,
34. D. Ribatti, I. Puxeddu, E. Crivellato, B. Nico, A. Vacca, and F. Levi-Schaffer, "Angiogenesis in asthma," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 39, no. 12, pp. 1815–1821, Dec. 2009,
35. J. C. Kovacic et al., "Endothelial to Mesenchymal Transition in Cardiovascular Disease," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 73, no. 2, pp. 190–209, 2019,
36. K. Rydell-Törmänen, L. Uller, and J. S. Erjefält, "Allergic Airway Inflammation Initiates Long-Term Vascular Remodeling of the Pulmonary Circulation," *Int. Arch. Allergy Immunol.*, vol. 149, no. 3, pp. 251–258, 2009,
37. K. Alkharshah, "VEGF Upregulation in Viral Infections and Its Possible Therapeutic Implications," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 19, no. 6, p. 1642, Jun. 2018,
38. M. Chałubiński et al., "Human rhinovirus 16 induces antiviral and inflammatory response in the human vascular endothelium," *APMIS*, vol. 129, no. 3, pp. 143–151, Mar. 2021,
39. M. Gawrysiak et al., "Human rhinovirus HRV16 impairs barrier functions and regeneration of human lung vascular endothelium," *Allergy*, no. May, p. all.14671, Dec. 2020,
40. A. Gajewski et al., "IL-33 augments the effect of rhinovirus HRV16 on inflammatory activity of human lung vascular endothelium—possible implications for rhinoviral asthma exacerbations," *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, p. all.14806, Mar. 2021,
41. S. Psarras et al., "Vascular endothelial growth factor-mediated induction of angiogenesis by human rhinoviruses," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 117, no. 2, pp. 291–297, 2006,
42. M. Ackermann et al., "Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19," *N. Engl. J. Med.*, vol. 383, no. 2, pp. 120–128, 2020,
43. S. Esser, M. G. Lampugnani, M. Corada, E. Dejana, and W. Risau, "Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells," *J. Cell Sci.*, vol. 111 ( Pt 13), 1998.
44. K. Hiraiwa and S. F. van Eeden, "Nature and Consequences of the Systemic Inflammatory Response Induced by Lung Inflammation," in *Lung Inflammation*, 2014.
45. E. Volonaki, S. Psarras, P. Xepapadaki, D. Psofali, D. Gourgiotis, and N. G. Papadopoulos, "Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on inhibiting rhinovirus-induced epithelial production of remodelling-associated growth factors," *Clin. Exp. Allergy*, vol. 36, no. 10, pp. 1268–1273, Oct. 2006,
46. J. B. Moore and C. H. June, "Cytokine release syndrome in severe COVID-19," *Science (80- )*, vol. 368, no. 6490, pp. 473–474, 2020,
47. Y. Chi et al., "Serum cytokine and chemokine profile in relation to the severity of coronavirus disease 2019 in China," *J. Infect. Dis.*, vol. 222, no. 5, pp. 746–754, 2020,
48. Y. Jin, W. Ji, H. Yang, S. Chen, W. Zhang, and G. Duan, "Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches," *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–13, 2020,
49. A. Likońska et al., "Human lung vascular endothelium may limit viral replication and recover in time upon the infection with rhinovirus HRV16," *APMIS*, Aug. 2022,
50. D. M. Smadja et al., "Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients," *Angiogenesis*, vol. 23, no. 4, pp. 611–620, Nov. 2020,
51. F.-Q. Wen et al., "TH2 Cytokine-enhanced and TGF- $\beta$ -enhanced vascular endothelial growth factor production by cultured human airway smooth muscle cells is attenuated by IFN- $\gamma$  and corticosteroids," *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 111, no. 6, pp. 1307–1318, Jun. 2003,
52. R. B. Polidoro, R. S. Hagan, R. de Santis Santiago, and N. W. Schmidt, "Overview: Systemic Inflammatory Response Derived From Lung Injury Caused by SARS-CoV-2 Infection Explains Severe Outcomes in COVID-19," *Front. Immunol.*, vol. 11, no. June, Jun. 2020,
53. S. Jazaeri, A. M. Goldsmith, C. R. Jarman, J. Lee, M. B. Hershenson, and T. C. Lewis, "Nasal interferon responses to community rhinovirus infections are similar in control and asthmatic children," *Ann. Allergy, Asthma Immunol.*, Jan. 2021,
54. T. Southworth et al., "Increased type 2 inflammation post rhinovirus infection in patients with moderate asthma," *Cytokine*, vol. 125, p. 154857, Jan. 2020,
55. V. Laza-Stanca, L. A. Stanciu, S. D. Message, M. R. Edwards, J. E. Gern, and S. L. Johnston, "Rhinovirus Replication in Human Macrophages Induces NF- $\kappa$ B-Dependent Tumor Necrosis Factor Alpha Production," *J. Virol.*, vol. 80, no. 16, pp. 8248–8258, Aug. 2006,
56. B. E. Young et al., "Viral Dynamics and Immune Correlates of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity," *Clin. Infect. Dis.*, pp. 1–10, Aug. 2020,
57. H. Burke et al., "Inflammatory phenotyping predicts clinical outcome in COVID-19," *Respir. Res.*, vol. 21, no. 1, p. 245, Dec. 2020,
58. A. C. Petrey, F. Qeadan, E. A. Middleton, I. V. Pinchuk, R. A. Campbell, and E. J. Beswick, "Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex," *J. Leukoc. Biol.*, vol. 109, no. 1, pp. 55–66, Jan. 2021,
59. X. XuChen et al., "Airway Remodeling Factors During Early-Life Rhinovirus Infection and the Effect of Premature Birth," *Front. Pediatr.*, vol. 9, no. February, pp. 1–8, 2021,
60. A. K. Mehta, T. Doherty, D. Broide, and M. Croft, "Tumor necrosis factor family member LIGHT acts with IL-1 $\beta$  and TGF- $\beta$  to promote airway remodeling during rhinovirus infection," *Allergy*, vol. 73, no. 7, pp. 1415–1424, Jul. 2018,
61. J. Xu, X. Xu, L. Jiang, K. Dua, P. M. Hansbro, and G. Liu, "SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis," *Respir. Res.*, vol. 21, no. 1, p. 182, Dec. 2020,
62. K.-Y. Fang et al., "Exploration and validation of related hub gene expression during SARS-CoV-2 infection of human bronchial organoids," *Hum. Genomics*, vol. 15, no. 1, p. 18, 2021,
63. R. D. Starke et al., "Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis," *Blood*, vol. 117, no. 3, pp. 1071–1080, Jan. 2011,
64. J. Helms et al., "High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study," *Intensive Care Med.*, vol. 46, no. 6, pp. 1089–1098, 2020,
65. G. Jacob, A. Aharon, and B. Brenner, "COVID-19-Associated Hyper-Fibrinolysis: Mechanism and Implementations," *Frontiers in Physiology*, vol. 11. Frontiers Media S.A., 16-Dec-2020,
66. L. S. Avnon, D. Munteanu, A. Smoliakov, A. Jotkowitz, and L. Barski, "Thromboembolic events in patients with severe pandemic influenza A/H1N1," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 26, no. 8, pp. 596–598, Oct. 2015,
67. T. C. Clayton, M. Gaskin, and T. W. Meade, "Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: Case-control study through a general practice database," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 40, no. 3, pp. 819–827, 2011,
68. N. Abdel-Wahab, S. Talathi, M. A. Lopez-Olivo, and M. E. Suarez-Almazor, "Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis," *Lupus*, vol. 27, no. 4, pp. 572–583, 2018,
69. N. Gallastegui, J. Y. Zhou, A. von Drygalski, R. F. W. Barnes, T. M. Fernandes, and T. A. Morris, "Pulmonary Embolism Does Not Have an Unusually High Incidence Among Hospitalized COVID19 Patients," *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, vol. 27, p. 1076029621996471, 2021,
70. B. Schurink et al., "Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study," *The Lancet Microbe*, vol. 1, no. 7, pp. e290–e299, Nov. 2020,



71. M. Cugno et al., "Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity," *J. Autoimmun.*, vol. 116, Jan. 2021,
72. N. Tang, D. Li, X. Wang, and Z. Sun, "Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 4, pp. 844–847, Apr. 2020,
73. J. F. Bermejo-Martin et al., "Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19," *Crit. Care*, vol. 24, no. 1, Dec. 2020,
74. C. Majoor et al., "Rhinovirus infection activates coagulation through eosinophilic airway inflammation," *Eur. Respir. J.*, vol. 40, no. Suppl 56, p. 4694, 2012.
75. C. J. Majoor et al., "Evaluation of coagulation activation after Rhinovirus infection in patients with asthma and healthy control subjects: an observational study," *Respir. Res.*, vol. 15, no. 1, p. 14, Feb. 2014,
76. C. J. Majoor et al., "Rhinovirus infection induces procoagulant changes in parallel with eosinophilic airway inflammation," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 11, p. 742, 2013.
77. A. Dosanjh, "Transforming Growth Factor- $\beta$  Expression Induced by Rhinovirus Infection in Respiratory Epithelial Cells,"
78. P. A. Guerrero and J. H. McCarty, "TGF- $\beta$  Activation and Signaling in Angiogenesis," *Physiol. Pathol. Angiogenes. - Signal. Mech. Target. Ther.*, Apr. 2017,
79. E. Villa et al., "Dynamic angiopoietin-2 assessment predicts survival and chronic course in hospitalized patients with COVID-19," *Blood Adv.*, vol. 5, no. 3, pp. 662–673, Feb. 2021,
80. D. Parmar and M. Apte, "Angiopoietin inhibitors: A review on targeting tumor angiogenesis," *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 899, May 2021,
81. S. Bhattacharya, S. Agarwal, N. M. Shrimali, and P. Guchhait, "Interplay between hypoxia and inflammation contributes to the progression and severity of respiratory viral diseases," *Mol. Aspects Med.*, vol. 81, p. 101000, Oct. 2021,
82. T. L. Noah et al., "Nasal Cytokine Production In Viral Acute Upper Respiratory Infection Of Childhood," *J. Infect. Dis.*, vol. 171, no. 3, pp. 584–592, Mar. 1995,
83. M. Liao et al., "Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19," *Nat. Med.*, vol. 26, no. 6, pp. 842–844, 2020,
84. J. Beale et al., "Rhinovirus induced IL-25 in asthma exacerbation drives type-2 immunity and allergic pulmonary inflammation," *Sci. Transl. Med.*, vol. 6, no. 256, p. 256ra134, Oct. 2014,
85. G. Murdaca et al., "Involvement of IL-33 in the Pathogenesis and Prognosis of Major Respiratory Viral Infections: Future Perspectives for Personalized Therapy," 2022,
86. T. Ebihara et al., "Cytokine Elevation in Severe COVID-19 From Longitudinal Proteomics Analysis: Comparison With Sepsis," *Front. Immunol.*, vol. 12, p. 1, Jan. 2021,
87. C. Q. Wang et al., "Amphiregulin enhances VEGF-A production in human chondrosarcoma cells and promotes angiogenesis by inhibiting miR-206 via FAK/c-Src/PKC $\delta$  pathway," *Cancer Lett.*, vol. 385, pp. 261–270, Jan. 2017,
88. A. Lampropoulou and C. Ruhrberg, "Neuropilin regulation of angiogenesis," *Biochem. Soc. Trans.*, vol. 42, no. 6, pp. 1623–1628, Dec. 2014, doi: 10.1042/BST20140244.
89. Q. Zheng et al., "Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor increases tumor growth and angiogenesis directly by promoting endothelial cell function and indirectly by enhancing the mobilization and recruitment of proangiogenic granulocytes," *Tumor Biol.*, vol. 39, no. 2, Feb. 2017,
90. S. Y. Yoo and S. M. Kwon, "Angiogenesis and Its Therapeutic Opportunities," *Mediators Inflamm.*, vol. 2013, p. 11, 2013,
91. E. Wyler et al., "Bulk and single-cell gene expression profiling of SARS-CoV-2 infected human cell lines identifies molecular targets for therapeutic intervention," *bioRxiv*, 2020,
92. I. M. B. Francischetti et al., "Upregulation of pulmonary tissue factor, loss of thrombomodulin and immunothrombosis in SARS-CoV-2 infection," *EClinicalMedicine*, vol. 39, Sep. 2021,
93. S. Asif et al., "Plasma endostatin correlates with hypoxia and mortality in COVID-19-associated acute respiratory failure," *Biomark. Med.*, vol. 15, no. 16, pp. 1509–1517, Nov. 2021,
94. E. M. Battinelli, "The Role of Platelets in Angiogenesis," *Platelets*, pp. 433–441, Jan. 2019,
95. M. Raadsen, J. du Toit, T. Langerak, B. van Bussel, E. van Gorp, and M. Goeijenbier, "Thrombocytopenia in Virus Infections," *J. Clin. Med.*, vol. 10, no. 4, pp. 1–33, Feb. 2021,
96. B. de Laat et al., "Haemostatic differences between SARS-CoV-2 PCR-positive and negative patients at the time of hospital admission," *PLoS One*, vol. 17, no. 4, p. e0267605, Apr. 2022,
97. S. Shiose et al., "Fibrinogen stimulates in vitro angiogenesis by chorioidal endothelial cells via autocrine VEGF," *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, vol. 242, no. 9, pp. 777–783, Sep. 2004,
98. M. Ranucci et al., "Covid-19-Associated Coagulopathy: Biomarkers of Thrombin Generation and Fibrinolysis Leading the Outcome," *J. Clin. Med.* 2020, Vol. 9, Page 3487, vol. 9, no. 11, p. 3487, Oct. 2020,
99. A. M. Randi, K. E. Smith, and G. Castaman, "von Willebrand factor regulation of blood vessel formation," *Blood*, vol. 132, no. 2, Jul. 2018,
100. A. A. Ismail, B. T. Shaker, and K. Bajou, "The Plasminogen-Activator Plasmin System in Physiological and Pathophysiological Angiogenesis," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 1, Jan. 2022,
101. H. L. Ji, R. Zhao, S. Matalon, and M. A. Matthay, "Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility," *Physiol. Rev.*, vol. 100, no. 3, p. 1065, 2020,
102. L. Suleiman, Y. Muataz, C. Négrier, and H. Boukerche, "Protein S-mediated signal transduction pathway regulates lung cancer cell proliferation, migration and angiogenesis," *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.*, 2022,
103. S. Fraineau et al., "The vitamin K-dependent anticoagulant factor, protein S, inhibits multiple VEGF-A-induced angiogenesis events in a Mer- and SHP2-dependent manner," *Blood*, vol. 120, no. 25, pp. 5073–5083, Dec. 2012,
104. W. Bauer et al., "A Matter of Caution: Coagulation Parameters in COVID-19 Do Not Differ from Patients with Ruled-Out SARS-CoV-2 Infection in the Emergency Department," *TH Open Companion J. to Thromb. Haemost.*, vol. 5, no. 1, p. e43, Jan. 2021,
105. M. Panigada et al., "Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis," *J. Thromb. Haemost.*, vol. 18, no. 7, pp. 1738–1742, Jul. 2020,
106. M. Uchiba et al., "Activated protein C induces endothelial cell proliferation by mitogen-activated protein kinase activation in vitro and angiogenesis in vivo," *Circ. Res.*, vol. 95, no. 1, pp. 34–41, Jul. 2004,
107. J. H. Griffin, B. V. Zlokovic, and L. O. Mosnier, "Activated protein C: biased for translation," *Blood*, vol. 125, no. 19, pp. 2898–2907, May 2015,
108. G. Luengo-Gil et al., "Antithrombin controls tumor migration, invasion and angiogenesis by inhibition of enteropeptidase," *Sci. Reports* 2016 61, vol. 6, no. 1, pp. 1–14, Jun. 2016,
109. X. Jin et al., "The values of coagulation function in COVID-19 patients," *PLoS One*, vol. 15, no. 10 October, Oct. 2020,
110. C. W. Tan et al., "Assessment of aPTT-based clot waveform analysis for the detection of haemostatic changes in different types of infections," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 14186, Dec. 2020,
111. M. E. de la Morena-Barrio et al., "Prognostic value of thrombin generation parameters in hospitalized COVID-19 patients," *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, p. 7792, Dec. 2021,