
REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Cercetare translațională privind corelațiile clinico- funcționale și genetice la pacienții cu infecție SARS- CoV-2 forme moderat-severe

Doctorand: **Damiana-Maria VULTURAR**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Doina Adina TODEA**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	3
1. Virusul SARS-CoV-2	5
1.1. Pandemia de COVID19	5
2. Infecția COVID19	9
2. 1. Fiziopatologia infecției.....	9
2. 2 Diagnosticul infecției	11
2. 3 Forme clinice de boală	12
2. 4 Factori de risc pentru formele severe	13
2.5 Manifestări și complicații extrapulmonare.....	14
2.6 Imagistica	18
3. Tratatamentul infecției SARS-CoV-2	21
3.1 Pacienții non-spitalizați	21
3.2 Pacienții spitalizați	21
4. Rolul vaccinării.....	27
4. 1 Vaccinurile disponibile.....	27
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	33
5. Scop și obiective	35

6. Metodologie generală.....	37
6.1. Design-ul studiilor	37
6.2. Populația studiată.....	37
6.3. Analiza datelor.....	38
6.4. Considerații etice	38
7. Studiu 1. Eficacitatea terapeutică și rezultatele comparative ale tratamentului cu Remdesivir versus Remdesivir cu Tocilizumab într-o cohortă de pacienți cu infecție severă SARS-CoV-2	39
7.1. Introducere.....	39
7.2. Obiective.....	42
7.3. Material și metodă	43
7.4. Rezultate	47
7.5. Discuții.....	50
7.6. Concluzii.....	55
8. Studiul 2. Varianta Delta în pandemia de COVID-19: Un studiu comparativ asupra evoluțiilor clinice în funcție de statutul de vaccinare. 57	
8.1. Introducere.....	57
8.2. Obiective.....	58
8.3. Material și metodă	58
8.4. Rezultate	61
8.5. Discuții.....	72
8.6. Concluzii.....	75

9. Studiul 3. Evaluarea impactului tratamentului cu Remdesivir asupra evoluției clinice pe termen lung la pacienții cu transplant pulmonar infectați cu SARS-CoV-2.....	77
9.1. Introducere.....	77
9.2. Obiective	78
9.3. Material și metodă	78
9.4. Rezultate.....	81
9.5. Discuții	85
9.6. Concluzii	86
10. Concluzii generale.....	87
11. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale	89
REFERINȚE	91

Cuvinte cheie: infecția SARS-CoV-2, pandemie, forme severe, spitalizare, vaccinuri, imunosupresie, mortalitate

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. Vulturar DM, Crivii CB, Orasan OH, Palade E, Buzoianu AD, Zehan IG, Todea DA. Obesity Impact on SARS-CoV-2 Infection: Pros and Cons “Obesity Paradox”-A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 July.11(13):3844. doi:10.3390/jcm11133844 (ISI 2,9, Q1; WOS:000824506200001) (*studiu cuprins în Stadiul actual al cunoașterii*).
2. Vulturar DM, Neag MA, Vesa SC, Maierean AD, Gherman D, Buzoianu, AD, Orasan OH, Todea DA. Therapeutic Efficacy and Outcomes of Remdesivir versus Remdesivir with Tocilizumab in Severe SARS-CoV-2 Infection. *International Journal of Molecular Science*. 2022 November. 23(22):14462. doi :10.3390/ijms232214462 (ISI 4,9, Q1; WOS:000887412600001) (*studiu cuprins în capitolul 3*).
3. Vulturar DM, Moaca LS, Neag MA, Mitre AO, Alexescu TG, Gherman D Fagarasan I, Chetan IM, Gherman CD, Melinte OE, Trofor AC, Todea DA. Delta Variant in the COVID-19 Pandemic: A Comparative Study on Clinical Outcomes Based on Vaccination Status. *Journal of Personalised Medicine*. 2024 April. 14(4). doi:10.3390/jpm14040358 (ISI 3, Q1 ; WOS:001211083600001) (*studiu cuprins în capitolul 4*).
4. Vulturar DM, Dauriat G, Gigandon A, Pradère P, Gazengel P, Dolidon S, Medraoui C, Hanna A, Crutu A, Moaca LS, Cachera L, Mitilian D, Fabre D, Fadel E, Mercier O, Lemonnier A, Le Pavec J, Pilmis B. Impact of Remdesivir on Long-Term Outcomes in Lung Transplant Recipients with SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Cohort Analysis. *Respiratory Medicine and Research*. 2025 July 19 doi:10.1016/j.resmer.2025.101192 (ISI 1,9 Q3) (*studiu cuprins în capitolul 5*)

INTRODUCERE

Pandemia de COVID-19, determinată de infecția cu virusul SARS-CoV-2, a generat o criză sanitară fără precedent, cu implicații profunde asupra sănătății publice, economiei și societății globale. Transmiterea pe cale respiratorie și variabilitatea formelor clinice, de la cazuri asimptomatice la forme severe cu risc vital, au ridicat provocări majore de diagnostic, tratament și prevenție, în special în rândul populațiilor vulnerabile, precum pacienții imunodeprimați sau cu multiple comorbidități.

Diversitatea variantelor virale (Alpha, Delta, Omicron) și impactul lor asupra severității bolii și eficienței răspunsului imun au impus adaptarea constantă a strategiilor terapeutice și de sănătate publică.

Progresele terapeutice, incluzând antivirale (remdesivir), imunomodulatoare (tocilizumab), corticosteroizi și anticoagulante, au contribuit la reducerea severității și a mortalității. Cercetarea doctorală de față a evaluat eficiența tratamentului combinat remdesivir–tocilizumab, demonstrând o reducere a inflamației sistemice și a necesarului de oxigen, dar asociind o rată mai crescută de suprainfecții comparativ cu monoterapia antivirală.

Studiul s-a extins asupra unei cohorte particulare de pacienți – persoanele cu transplant pulmonar – analizând impactul terapiei antivirale asupra supraviețuirii și funcției pulmonare pe termen lung.

De asemenea, a fost analizat efectul vaccinării, în special în contextul variantei Delta, concluzionându-se că imunizarea reduce semnificativ severitatea bolii, necesarul de terapie intensivă și rata de deces.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Virusul SARS-CoV-2, identificat pentru prima dată în Wuhan la sfârșitul anului 2019, a provocat pandemia de COVID-19, una dintre cele mai devastatoare crize sanitare globale. Răspândirea rapidă a infecției a fost facilitată de transmiterea pe cale aeriană și de mobilitatea internațională, ceea ce a determinat declararea pandemiei de către OMS în martie 2020. Deși starea de urgență sanitară a fost ridicată în mai 2023, impactul socio-economic și uman al pandemiei rămâne major, cu peste 7 milioane de decese confirmate.

Din punct de vedere virologic, SARS-CoV-2 este un coronavirus β , cu o structură ARN monocatenară și proteine esențiale (S, M, E, N) care facilitează pătrunderea și replicarea virală în celulele umane, în special prin receptorii ACE2. De-a lungul pandemiei, virusul a suferit numeroase mutații, rezultând variante de îngrijorare precum Alpha, Beta, Delta

și Omicron, caracterizate prin modificări ale transmisibilității, severității bolii și eficacității vaccinurilor.

Fiziopatologia COVID-19 implică invazia virală mediată de receptorii ACE2 și un răspuns imun inflamator variabil, care poate conduce în formele severe la furtună de citokine, detresă respiratorie acută (ARDS) și insuficiență multiplă de organ. Expresia crescută a receptorilor ACE2 în țesutul adipos și în alte organe (cardiac, renal, intestinal) explică severitatea crescută la pacienții cu obezitate, diabet sau boli cardiovasculare. De asemenea, s-a observat un rol protector potențial al vitaminei D, prin modularea inflamației și a sistemului renină-angiotensină.

Tabloul clinic al COVID-19 variază de la forme ușoare la forme critice, iar severitatea este corelată cu factori de risc precum vârsta, sexul masculin, comorbiditățile și statusul nutrițional. Obezitatea s-a dovedit a fi un predictor independent al severității, prin mecanisme inflamatorii și trombotice. Infecția afectează nu doar sistemul respirator, ci și multiple organe, generând complicații cardiovasculare, renale, gastrointestinale, neurologice, hematologice și dermatologice.

Diagnosticul se bazează pe teste moleculare (RT-PCR), teste antigenice, serologie și imagistică (Rx, CT, ecografie pulmonară), cu CT toracic fiind metoda cea mai sensibilă în evaluarea severității.

Tratamentul a evoluat semnificativ, incluzând terapii simptomatice, antivirale (remdesivir, molnupiravir, paxlovid), corticosteroizi (dexametazonă), și imunomodulatoare (tocilizumab, anakinra, inhibitori JAK). Administrarea precoce a remdesivirului s-a dovedit eficientă în reducerea duratei de spitalizare și a mortalității. Tocilizumab a redus necesarul de oxigen și markerii inflamatori în formele severe, deși eficiența sa variază în funcție de momentul administrării și de statusul pacientului.

Vaccinarea a fost esențială în controlul pandemiei, cu dezvoltarea rapidă a mai multor tipuri de vaccinuri: pe bază de ARNm (Pfizer, Moderna), vector viral (AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sputnik V), virus inactivat (Sinovac, Sinopharm) și proteine recombinante (Novavax). Vaccinurile au demonstrat eficacitate în prevenirea formelor severe și a mortalității, cu un rol-cheie în protecția populațiilor vulnerabile.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiul 1: Eficacitatea terapeutică și rezultatele comparative ale tratamentului cu Remdesivir versus Remdesivir cu Tocilizumab într-o cohortă de pacienți cu infecție severă SARS-CoV-2

Scop / Obiective: Studiul și-a propus să evalueze eficiența comparativă a tratamentului cu Remdesivir față de combinația Remdesivir + Tocilizumab la pacienții spitalizați cu forme severe de COVID-19, concentrarea fiind pe parametri clinici, markeri inflamatori,

necesarul de oxigen, rata de internare în secția terapie intensivă, incidența suprainfecțiilor și mortalitate.

Material și metode: Cercetarea este un studiu retrospectiv observațional realizat într-o secție COVID-19 din Cluj-Napoca între martie și octombrie 2021. Au fost incluși 182 de pacienți cu forme severe de pneumonie COVID-19, toți testați PCR-pozitiv pentru SARS-CoV-2. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: grupul R (n=100) cei care au primit tratament cu Remdesivir și grupul RT (n=82) cei care au primit tratament cu Remdesivir + Tocilizumab.

Ambele grupuri au primit tratament standard (dexametazonă, anticoagulante, antibiotice, oxigen etc.). S-au evaluat date demografice, simptome, imagistică CT, parametri de laborator, Scorul Borg (dispnee), suprainfecții și mortalitate la 7 zile. Analiza statistică a fost realizată cu MedCalc®, folosind teste neparametrice și ANOVA bidirecțională.

Rezultate: Rezultatele studiului au arătat că ambele grupuri de pacienți au prezentat o afectare pulmonară extinsă (>50%) fără diferențe semnificative între modificările imagistice CT. Pacienții tratați doar cu Remdesivir (grupul R) au înregistrat o îmbunătățire semnificativă a stării clinice, reflectată prin reducerea scorului Borg ($p=0,02$), precum și o scădere a necesarului de suport respirator ($p=0,05$). În schimb, grupul tratat cu Remdesivir și Tocilizumab (RT) a prezentat o reducere mai marcată a markerilor inflamatori, în special proteina C reactivă ($p=0,012$) și feritina serică ($p=0,004$), indicând un efect imunomodulator eficient al tocilizumabului.

Cu toate acestea, administrarea combinației terapeutice a fost asociată cu o rată semnificativ mai mare a suprainfecțiilor bacteriene și fungice (29,3% în grupul RT față de 16% în grupul R, $p=0,049$). Rata de internare în secția de terapie intensivă și mortalitatea generală nu au înregistrat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri ($p=0,378$, respectiv $p=0,838$), ceea ce sugerează că beneficiile imunologice ale combinației RT nu s-au reflectat într-o supraviețuire mai bună pe termen scurt.

Concluzii: Administrarea Remdesivir + Tocilizumab a fost asociată cu reducerea markerilor inflamatori și o îmbunătățire parțială a suportului respirator, dar a determinat o creștere semnificativă a riscului de suprainfecții. Remdesivir singur a avut rezultate mai bune în privința ameliorării clinice (scăderea dispneei și nevoii de oxigen). Rata mortalității nu a fost influențată semnificativ de niciunul dintre tratamente.

Studiu 2. Varianta Delta în pandemia de COVID-19: Un studiu comparativ asupra evoluțiilor clinice în funcție de statutul de vaccinare

Scop / Obiective: Studiul a avut ca scop compararea caracteristicilor clinice și a evoluției bolii la pacienții infectați cu varianta Delta a SARS-CoV-2, în funcție de statutul de vaccinare. Obiectivul principal a fost evaluarea impactului vaccinării asupra severității infecției, implicării pulmonare, necesității de terapie intensivă și mortalității.

Material și metode: Studiul retrospectiv s-a desfășurat între octombrie 2021 și februarie 2022 și a inclus 197 de pacienți confirmați cu infecție COVID-19 varianta Delta, internați în secția COVID a unui centru universitar din Cluj-Napoca. Au fost selectați 44 de pacienți complet vaccinați și 153 nevaccinați. Diagnosticul a fost confirmat prin PCR și analiză CT. Statutul vaccinal a fost verificat pe baza dovezii de vaccinare. Evaluările au inclus date demografice, comorbidități, scorul vizual CT, scorul Padua, necesarul de oxigen, gazometria arterială, admiterea în terapie intensivă și mortalitatea. Datele au fost analizate statistic cu teste Chi-pătrat, Wilcoxon, regresii liniare și multivariate, semnificația fiind stabilită la $p < 0.05$.

Rezultate: În cadrul coortei studiate, grupurile vaccinat și nevaccinat au prezentat vârste și indici de masă corporală comparabile. Simptomele la internare și comorbiditățile nu au prezentat diferențe semnificative. Severitatea bolii, evaluată prin scorul vizual CT și scorul Padua, a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților nevaccinați. Analiza de regresie ordinală a indicat o probabilitate de 3,5 ori mai mare ca persoanele nevaccinate să dezvolte forme severe de boală. Implicarea pulmonară medie a fost de 40% în grupul nevaccinat față de 22% în cel vaccinat ($p = 0.005$). Analiza multivariată a confirmat o afectare pulmonară cu 11.5% mai mare în rândul nevaccinaților. Deși scorul Padua nu a fost influențat semnificativ de vaccinare, vârsta și IMC-ul au avut o contribuție statistică relevantă.

Necesitatea terapiei cu oxigen a fost mai ridicată la pacienții nevaccinați atât la internare, cât și în timpul spitalizării. Ventilația non-invazivă a fost aplicată aproape exclusiv acestora. De asemenea, analiza parametrilor gazelor arteriale a evidențiat valori mai nefavorabile în grupul nevaccinat, în special pCO_2 crescut la externare ($p < 0.001$). Admiterea în terapie intensivă a fost de 15% în rândul nevaccinaților, comparativ cu 4.7% la vaccinați, iar mortalitatea a fost de 18% versus 4.5%, diferențe semnificative statistic. Analiza Kaplan-Meier a arătat o probabilitate mai mare de deces în rândul nevaccinaților, mai ales după ziua 20 de internare.

Concluzii: Rezultatele studiului indică un beneficiu semnificativ al vaccinării împotriva formei severe de COVID-19 cauzate de varianta Delta. Vaccinarea a fost asociată cu reducerea afectării pulmonare, a nevoii de oxigenoterapie și ventilație, a internării în terapie intensivă și a mortalității. Chiar dacă un număr redus de pacienți vaccinați a prezentat forme severe, incidența acestor cazuri a fost considerabil mai scăzută

comparativ cu grupul nevaccinat. Astfel, vaccinarea rămâne o strategie esențială în reducerea poverii bolii și a complicațiilor asociate în pandemia COVID-19.

Studiul 3. Evaluarea impactului tratamentului cu Remdesivir asupra evoluției clinice pe termen lung la pacienții cu transplant pulmonar infectați cu SARS-CoV-2

Scop / Obiective: Evaluarea impactului tratamentului cu Remdesivir asupra evoluției clinice pe termen lung la pacienții cu transplant pulmonar infectați cu SARS-CoV-2

Material și metode: S-a realizat un studiu de cohortă retrospectiv, care a inclus 130 de pacienți cu transplant pulmonar (sau cord-plămân) diagnosticați cu SARS-CoV-2 între ianuarie 2022 și decembrie 2023 la Spitalul Marie Lannelongue, Paris. Diagnosticul a fost confirmat prin RT-PCR. Pacienții au fost împărțiți în două grupuri: 80 au primit Remdesivir, iar 50 nu au primit tratament antiviral. Tratamentul RDV a fost administrat pacienților simptomatici cu semne de deteriorare respiratorie apărute în primele 10 zile de boală. Spirometriile au fost realizate la 3, 6 și 12 luni după infecție. Scăderea semnificativă a funcției pulmonare a fost definită ca o reducere >10% a VEMS1. Analiza statistică a inclus teste parametrice și neparametrice, curbe Kaplan-Meier și software-ul R.

Rezultate: În total, 130 de pacienți au fost incluși, cu o vârstă mediană de 51 ani și un IMC mediu de 23,6 kg/m². Grupurile au fost comparabile din punct de vedere al caracteristicilor inițiale și severității infecției. Mortalitatea a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu Remdesivir (4%) comparativ cu grupul netratat (15%, p=0,049). Ratele de internare în terapie intensivă, necesarul de oxigen și incidența coinfecțiilor bacteriene sau fungice (CAPA) nu au prezentat diferențe semnificative între grupuri.

În ceea ce privește funcția respiratorie, s-a observat o scădere mai redusă a volumului expirator forțat (VEMS1) la 3 luni după infecție în grupul RDV. Această tendință s-a menținut și la 6 și 12 luni, deși diferențele nu au fost întotdeauna semnificative statistic. În schimb, debitul expirator FEF25-75% a scăzut semnificativ în grupul netratat la toate intervalele analizate (3, 6 și 12 luni). De exemplu, modificarea FEF25-75 la 3 luni a fost de -9% în grupul non-RDV față de -2% în grupul RDV (p=0,03). De asemenea, indicele Tiffeneau a fost mai bun la 12 luni în grupul RDV (p=0,03).

Aceste date sugerează o protecție parțială a funcției pulmonare la pacienții tratați cu RDV. În ceea ce privește CAPA, incidența a fost de 16%, fără diferențe semnificative între grupuri. Scăderea funcției pulmonare a fost mai evidentă în grupul non-RDV, confirmând ipoteza că lipsa tratamentului antiviral poate contribui la declin respirator pe termen lung.

Concluzii: Tratamentul cu Remdesivir la pacienții cu transplant pulmonar infectați cu SARS-CoV-2 a fost asociat cu o mortalitate mai scăzută și rezultate funcționale pulmonare mai favorabile, în special la 3 luni după infecție. Deși nu s-au observat diferențe semnificative în privința coinfecțiilor sau internării în terapie intensivă, tendințele au favorizat grupul tratat. Sunt necesare studii viitoare, prospective și randomizate, pentru a confirma aceste constatări și pentru a evalua impactul variantelor virale emergente asupra eficacității RDV.

CONCLUZII GENERALE

Rezultatele cercetării de față aduc în prim-plan aspecte esențiale legate de managementul infecției cu SARS-CoV-2, oferind o înțelegere aprofundată a impactului diverselor terapii, al vaccinării și al factorilor de risc asupra evoluției clinice a pacienților. Analiza realizată subliniază atât beneficiile unor tratamente antivirale specifice, cât și importanța prevenirii infecției prin vaccinare, precum și monitorizarea atentă a caracteristicilor individuale ale pacienților, care influențează în mod direct prognosticul acestora. Studiile din cercetarea doctorală aduc un aport semnificativ în optimizarea strategiilor terapeutice și preventive, în contextul unei pandemii globale care continuă să reprezinte o provocare pentru sistemele de sănătate din întreaga lume.

În primul rând, rezultatele obținute evidențiază eficiența utilizării remdesivirului în tratamentul pacienților cu forme severe de COVID-19, un tratament care s-a asociat cu o scădere semnificativă a mortalității și o evoluție clinică mai favorabilă, atât la pacienții din populația generală, cât și la cei cu transplant pulmonar, care constituie o categorie vulnerabilă cu risc crescut de complicații severe. La pacienții cu transplant pulmonar, tratamentul cu remdesivir a fost corelat cu o menținere mai stabilă a funcției respiratorii și o recuperare mai rapidă comparativ cu pacienții care nu au beneficiat de această terapie. Aceste observații sugerează un posibil efect protector pe termen lung, care ar putea fi esențial în gestionarea pacienților cu forme severe ale bolii. Pe de altă parte, asocierea remdesivirului cu tocilizumab nu a demonstrat beneficii clare în ceea ce privește supraviețuirea, deși a fost observată o tendință de recuperare mai rapidă și o scădere a markerilor inflamatori. Aceste rezultate subliniază necesitatea unei abordări terapeutice personalizate, care să țină cont de profilul pacientului, de severitatea infecției și de comorbiditățile asociate.

Severitatea bolii a fost influențată, de asemenea, de varianta virală, un factor esențial în evoluția pacientului. În mod particular, varianta Delta a avut un impact semnificativ asupra evoluției clinice, evidențiindu-se printr-o transmisibilitate mai mare și o severitate crescută. În cadrul cercetării doctorale, comparând pacienții vaccinați cu cei nevaccinați, s-a constatat că vaccinarea a avut un efect protector semnificativ, reducând necesarul de oxigen, rata de internare în secțiile de terapie

intensivă și mortalitatea. Aceste date subliniază importanța vaccinării ca metodă principală de prevenire a formelor severe de COVID-19, fiind un instrument esențial în controlul pandemiei. Totodată, apariția noilor variante de SARS-CoV-2 ridică noi provocări, iar eficacitatea tratamentelor antivirale și vaccinurilor trebuie să fie reevaluată constant, pe măsură ce evoluează caracteristicile mutațiilor virale și răspunsul imun al pacienților.

În contextul pandemiei generată de COVID-19, este evident că o abordare terapeutică integrată, care combină prevenția prin vaccinare cu utilizarea unor tratamente antivirale bine stabilite, este esențială pentru reducerea severității bolii și pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților. Identificarea factorilor de risc, cum ar fi obezitatea, diabetul zaharat, patologia cardio-vasculară dar și alte comorbidități și monitorizarea atentă a pacienților vulnerabili, cum sunt cei cu transplant pulmonar, sunt critice pentru optimizarea strategiilor terapeutice și pentru reducerea mortalității asociate infecției cu SARS-CoV-2. În plus, tratamentele antivirale, cum ar fi remdesivirul, au demonstrat eficiență în anumite categorii de pacienți, iar utilizarea acestora trebuie ghidată de criterii clinice bine definite, care să țină cont de variabilele individuale.

În contextul schimbărilor continue ale peisajului epidemiologic, este imperativ ca strategiile terapeutice să fie adaptate în mod constant pe baza celor mai recente dovezi științifice și a studiilor clinice. Datele prezentate subliniază necesitatea monitorizării continue a noilor tulpini virale și a dezvoltării unor protocoale de tratament personalizate, care să răspundă nevoilor specifice ale fiecărui pacient. De asemenea, studiile viitoare ar trebui să se concentreze nu doar pe tratamentele antivirale și vaccinuri, dar și asupra impactului pe termen lung al infecției cu SARS-CoV-2 asupra pacienților vulnerabili. Investigarea efectelor post-acute ale infecției este crucială pentru înțelegerea pe deplin a bolii și pentru dezvoltarea unor soluții terapeutice durabile și eficiente. În final, este necesară o colaborare globală mai strânsă pentru a face față provocărilor continue ale pandemiei și pentru a asigura accesul echitabil la tratamente și vaccinuri pentru toate populațiile afectate.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Teza de doctorat aduce o contribuție semnificativă la înțelegerea și gestionarea infecției cu SARS-CoV-2, printr-o abordare multidimensională a factorilor implicați în evoluția clinică a pacienților. Studiul cercetării doctorale propune o analiză complexă asupra eficacității tratamentelor antivirale și imunomodulatoare, impactului vaccinării și influenței unor factori de risc majori asupra severității bolii. Originalitatea cercetării constă în integrarea unor aspecte clinice și terapeutice diverse, susținute de analize

comparative, sistematice și studii observaționale aplicate atât unui eșantion din populația generală cât și unei populații mai vulnerabile, adică la pacienții cu transplant pulmonar.

În primul rând, teza aduce o perspectivă inovatoare asupra utilizării remdesivirului și a combinației acestuia cu tocilizumab în tratamentul formelor severe de COVID-19. Deși studiile anterioare au explorat eficacitatea remdesivirului în populația generală, această cercetare extinde aria de cunoștințe, analizând în detaliu evoluția pacienților cu transplant pulmonar, un subgrup deosebit de vulnerabil. Rezultatele arată că administrarea remdesivirului este asociată cu o scădere a mortalității și o menținere mai bună a funcției pulmonare, evidențiind rolul său în gestionarea infecției la această categorie de pacienți.

Pe de altă parte, asocierea remdesivirului cu tocilizumab nu a demonstrat beneficii clare în ceea ce privește supraviețuirea, însă s-a observat o tendință spre o recuperare mai rapidă și o scădere a markerilor inflamatori. Aceste aspecte contribuie la optimizarea strategiilor terapeutice pentru pacienții imunosupresați și la fundamentarea unor protocoale adaptate specific acestor categorii.

În cadrul tezei de doctorat am explorat și teoria „paradoxului obezității” în contextul infecției cu SARS-CoV-2, teorie care nu a mai fost studiată la pacienții cu infecție SARS-CoV-2. Deși în alte patologii, precum insuficiența cardiacă sau insuficiența renală cronică, obezitatea a fost asociată paradoxal cu un prognostic mai favorabil, analiza realizată în această teză demonstrează contrariul în cazul COVID-19. Rezultatele arată că pacienții cu obezitate au prezentat un risc semnificativ mai mare de evoluție severă, internare în terapie intensivă și necesar de ventilație mecanică, infirmând astfel ipoteza unui efect protector al excesului ponderal. Acest aspect subliniază necesitatea unor măsuri specifice de prevenție și tratament pentru pacienții obezi, care prezintă un risc crescut de complicații severe.

Teza de față subliniază importanța crucială a vaccinării în prevenirea formelor severe de COVID-19, evidențiind impactul său semnificativ asupra reducerii necesarului de oxigen, a internărilor în secțiile de terapie intensivă și a ratei de mortalitate în rândul pacienților vaccinați. O contribuție importantă a cercetării este analiza comparativă a evoluției clinice a pacienților infectați cu varianta Delta, corelată cu statutul lor vaccinal, care oferă o perspectivă valoroasă asupra modului în care vaccinurile influențează severitatea bolii. Studiul demonstrează că, în ciuda apariției unor noi variante virale, vaccinarea rămâne un instrument esențial în limitarea complicațiilor grave și în gestionarea eficientă a impactului pandemiei asupra sănătății publice

În plus, lucrarea introduce o analiză detaliată a evoluției funcției pulmonare post-COVID-19 la pacienții cu transplant pulmonar, un aspect puțin explorat în literatura de specialitate. Monitorizarea longitudinală a funcției pulmonare la 3, 6 și 12 luni post-infecție evidențiază un declin semnificativ al FEV1 și FEF25-75% la pacienții care nu au primit remdesivir, subliniind astfel importanța terapiei antivirale în prevenirea

deteriorării pulmonare pe termen lung. Aceste rezultate sunt esențiale pentru optimizarea managementului pacienților transplantați și pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice mai eficiente în această populație cu risc crescut.

În concluzie, teza de doctorat se remarcă prin caracterul său inovativ, integrând elemente de terapie antivirală, vaccinare și factori de risc într-o analiză complexă a infecției cu SARS-CoV-2. Prin abordarea sa multidimensională, cercetarea contribuie la îmbunătățirea strategiilor terapeutice și de prevenție, având un impact semnificativ asupra gestionării pacienților cu COVID-19, în special a celor cu comorbidități severe sau cu status de imunosupresie. Rezultatele obținute oferă noi perspective asupra utilizării remdesivirului, infirmă ipoteza paradoxului obezității și subliniază eficacitatea vaccinării în reducerea severității bolii, consolidând astfel bazele științifice pentru viitoarele direcții de cercetare și aplicabilitatea clinică a concluziilor formulate.

DOCTORAL THESIS SYNOPSIS

Translational research on clinical-functional and genetic correlations in patients with moderate-to-severe SARS- CoV-2 infection

Doctoral Student: **Damiana-Maria VULTURAR**

Supervisor: **Prof. Dr. Doina Adina TODEA**



TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	1
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE.....	3
1. The SARS-CoV-2 Virus	5
1.1. The COVID-19 Pandemic	5
2. COVID-19 Infection.....	9
2. 1. Pathophysiology of the Infection	9
2. 2 Diagnosis of the Infection	11
2. 3 Clinical Forms of the Disease	12
2. 4 Risk Factors for Severe Forms	13
2.5 Extrapulmonary Manifestations and Complications	14
2.6 Imaging.....	18
3. Treatment of SARS-CoV-2 Infection.....	21
3.1 Non-Hospitalized Patients.....	21
3.2 Hospitalized Patients	21
4. Role of Vaccination	27
4. 1 Available Vaccines.....	27
PERSONAL CONTRIBUTION.....	33
5. Aim and Objectives	35

6. General Methodology	37
6.1. Study Design.....	37
6.2. Studied Population.....	37
6.3. Data Analysis.....	38
6.4. Ethical Considerations	38
7. Study 1. Therapeutic Efficacy and Comparative Outcomes of Treatment with Remdesivir Versus Remdesivir with Tocilizumab in a Cohort of Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection	39
7.1. Introduction	39
7.2. Objectives	42
7.3. Material și metodă	43
7.4. Results	47
7.5. Discussion.....	50
7.6. Conclusions	55
8. Study 2. The Delta Variant in the COVID-19 Pandemic: A Comparative Study of Clinical Outcomes Based on Vaccination Status..	57
8.1. Introductions.....	57
8.2. Objectives	58
8.3. Materials and Methods	58
8.4. Results	61
8.5. Discussion.....	72

8.6. Conclusions	75
9. Study 3. Evaluation of the Impact of Remdesivir Treatment on Long-Term Clinical Outcomes in Lung Transplant Recipients Infected with SARS-CoV-2	77
9.1. Introduction	77
9.2. Objectives	78
9.3. Materials and Methods	78
9.4. Results	81
9.5. Discussion	85
9.6. Conclusions	86
10. General Conclusions	87
11. The originality and innovative contribution of the thesis.....	89
REFERENCES	91

Keywords: SARS-CoV-2 infection, COVID-19 pandemic, severe forms, hospitalization, vaccines, immunosuppression, mortality

LIST OF PUBLICATIONS

Articles published in full text as a result of doctoral research, first author:

1. Vulturar DM, Crivii CB, Orasan OH, Palade E, Buzoianu AD, Zehan IG, Todea DA. Obesity Impact on SARS-CoV-2 Infection: Pros and Cons "Obesity Paradox"-A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2022 July.11(13):3844. doi:10.3390/jcm11133844 (ISI 2,9, Q1; WOS:000824506200001) (*studiu cuprins în Stadiul actual al cunoașterii*).
2. Vulturar DM, Neag MA, Vesa SC, Maierean AD, Gherman D, Buzoianu, AD, Orasan OH, Todea DA. Therapeutic Efficacy and Outcomes of Remdesivir versus Remdesivir with Tocilizumab in Severe SARS-CoV-2 Infection. *International Journal of Molecular Science*. 2022 November. 23(22):14462. doi :10.3390/ijms232214462 (ISI 4,9, Q1; WOS:000887412600001) (*studiu cuprins în capitolul 3*).
3. Vulturar DM, Moaca LS, Neag MA, Mitre AO, Alexescu TG, Gherman D Fagarasan I, Chetan IM, Gherman CD, Melinte OE, Trofor AC, Todea DA. Delta Variant in the COVID-19 Pandemic: A Comparative Study on Clinical Outcomes Based on Vaccination Status. *Journal of Personalised Medicine*. 2024 April. 14(4). doi:10.3390/jpm14040358 (ISI 3, Q1 ; WOS:001211083600001) (*studiu cuprins în capitolul 4*).
4. Vulturar DM, Dauriat G, Gigandon A, Pradère P, Gazengel P, Dolidon S, Medraoui C, Hanna A, Crutu A, Moaca LS, Cachera L, Mitilian D, Fabre D, Fadel E, Mercier O, Lemonnier A, Le Pavec J, Pilmis B. Impact of Remdesivir on Long-Term Outcomes in Lung Transplant Recipients with SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Cohort Analysis. *Respiratory Medicine and Research*. 2025 July 19 doi:10.1016/j.resmer.2025.101192 (ISI 1,9 Q3) (*studiu cuprins în capitolul 5*)

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic, caused by infection with the SARS-CoV-2 virus, has triggered an unprecedented global health crisis with profound implications for public health, the economy, and society as a whole. Respiratory transmission and the wide clinical variability—from asymptomatic cases to life-threatening severe forms—have posed major challenges in diagnosis, treatment, and prevention, especially among vulnerable populations such as immunocompromised patients or those with multiple comorbidities.

The diversity of viral variants (Alpha, Delta, Omicron) and their impact on disease severity and immune response efficacy necessitated the continuous adaptation of therapeutic and public health strategies.

Therapeutic advances, including antivirals (remdesivir), immunomodulators (tocilizumab), corticosteroids, and anticoagulants, have contributed to reducing disease severity and mortality. The present doctoral research evaluated the efficacy of the combined remdesivir–tocilizumab treatment, demonstrating a reduction in systemic inflammation and oxygen requirements, but also showing a higher rate of superinfections compared to antiviral monotherapy.

The study further extended to a particular cohort of patients—lung transplant recipients—analyzing the impact of antiviral therapy on long-term survival and pulmonary function.

Additionally, the effect of vaccination was analyzed, particularly in the context of the Delta variant, concluding that immunization significantly reduces disease severity, the need for intensive care, and the mortality rate.

THE CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

SARS-CoV-2, first identified in Wuhan at the end of 2019, triggered the COVID-19 pandemic—one of the most devastating global health crises. The rapid spread of the infection was facilitated by airborne transmission and international mobility, prompting the World Health Organization to declare a pandemic in March 2020. Although the global public health emergency was lifted in May 2023, the socio-economic and human impact remains substantial, with over 7 million confirmed deaths.

From a virological perspective, SARS-CoV-2 is a β -coronavirus with a single-stranded RNA genome and key structural proteins (S, M, E, N) that facilitate viral entry and replication in human cells, particularly through ACE2 receptors. Throughout the pandemic, the virus underwent numerous mutations, leading to variants of concern such as Alpha, Beta, Delta, and Omicron—characterized by changes in transmissibility, disease severity, and vaccine effectiveness.

The pathophysiology of COVID-19 involves viral invasion mediated by ACE2 receptors and a variable inflammatory immune response, which in severe cases can trigger a cytokine storm, acute respiratory distress syndrome (ARDS), and multi-organ failure. Increased expression of ACE2 receptors in adipose tissue and other organs (cardiac, renal, intestinal) explains the greater severity observed in patients with obesity, diabetes, or cardiovascular disease. Additionally, vitamin D has been observed to play a potential protective role by modulating inflammation and the renin–angiotensin system.

The clinical spectrum of COVID-19 ranges from mild to critical forms, with severity correlated to risk factors such as age, male sex, comorbidities, and nutritional status. Obesity has proven to be an independent predictor of severity due to inflammatory and thrombotic mechanisms. The infection affects not only the respiratory system but also multiple organs, leading to cardiovascular, renal, gastrointestinal, neurological, hematologic, and dermatologic complications.

Diagnosis is based on molecular tests (RT-PCR), antigen testing, serology, and imaging (X-ray, CT scan, lung ultrasound), with chest CT being the most sensitive method for evaluating disease severity.

Treatment strategies have evolved significantly, encompassing symptomatic therapies, antivirals (remdesivir, molnupiravir, paxlovid), corticosteroids (dexamethasone), and immunomodulators (tocilizumab, anakinra, JAK inhibitors). Early administration of remdesivir has proven effective in reducing hospital stay duration and mortality. Tocilizumab has shown efficacy in reducing oxygen needs and inflammatory markers in severe cases, although its effectiveness varies depending on the timing of administration and patient status.

Vaccination has been essential in controlling the pandemic, with the rapid development of several vaccine types: mRNA-based (Pfizer, Moderna), viral vector-based (AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sputnik V), inactivated virus (Sinovac, Sinopharm), and recombinant protein-based (Novavax). These vaccines have demonstrated effectiveness in preventing severe forms and mortality and have played a key role in protecting vulnerable populations.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

Study 1: Therapeutic Efficacy and Comparative Outcomes of Treatment with Remdesivir versus Remdesivir plus Tocilizumab in a Cohort of Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection

Work hypothesis/ objectives: The study aimed to evaluate the comparative effectiveness of Remdesivir alone versus the combination of Remdesivir and Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19, focusing on clinical parameters, inflammatory markers, oxygen requirements, ICU admission rate, incidence of superinfections, and mortality.

Material and methods: This was a retrospective observational study conducted in a COVID-19 department in Cluj-Napoca between March and October 2021. A total of 182 patients with severe COVID-19 pneumonia, all PCR-positive for SARS-CoV-2, were included. Patients were divided into two groups: group R (n=100), treated with Remdesivir alone, and group RT (n=82), treated with Remdesivir plus Tocilizumab.

Both groups received standard treatment (dexamethasone, anticoagulants, antibiotics, oxygen, etc.). Demographic data, symptoms, CT imaging, laboratory parameters, Borg dyspnea score, superinfections, and 7-day mortality were assessed. Statistical analysis was performed using MedCalc®, employing nonparametric tests and two-way ANOVA.

Results: The results indicated that both patient groups exhibited extensive pulmonary involvement (>50%) with no significant differences in CT imaging findings. Patients treated solely with Remdesivir (group R) showed significant clinical improvement, reflected by a reduction in Borg score (p=0.02) and a decrease in respiratory support needs (p=0.05). In contrast, the group receiving Remdesivir plus Tocilizumab (RT) showed a more substantial reduction in inflammatory markers, especially C-reactive protein (p=0.012) and serum ferritin (p=0.004), indicating an effective immunomodulatory role of Tocilizumab.

However, the combination therapy was associated with a significantly higher rate of bacterial and fungal superinfections (29.3% in group RT vs. 16% in group R, p=0.049). ICU admission and overall mortality rates showed no statistically significant differences between the two groups (p=0.378 and p=0.838, respectively), suggesting that the immunological benefits of the RT combination did not translate into improved short-term survival.

Conclusions: The administration of Remdesivir plus Tocilizumab was associated with a reduction in inflammatory markers and partial respiratory improvement but led to a significantly increased risk of superinfections. Remdesivir alone demonstrated better outcomes in terms of clinical improvement (reduced dyspnea and oxygen demand). Mortality rates were not significantly influenced by either treatment.

Study 2: The Delta Variant in the COVID-19 Pandemic – A Comparative Study on Clinical Outcomes According to Vaccination Status

Work hypothesis/ objectives: The purpose of this study was to compare the clinical characteristics and disease progression in patients infected with the Delta variant of SARS-CoV-2, according to their vaccination status. The main objective was to assess the impact of vaccination on infection severity, pulmonary involvement, need for intensive care, and mortality.

Material and methods: This retrospective study was conducted between October 2021 and February 2022 and included 197 patients with confirmed COVID-19 Delta variant infection, hospitalized in the COVID department of a university center in Cluj-Napoca. Among them, 44 were fully vaccinated and 153 were unvaccinated. Diagnosis was confirmed by PCR and CT imaging. Vaccination status was verified using documented proof of vaccination. Evaluations included demographic data, comorbidities, CT visual score, Padua score, oxygen requirement, arterial blood gas (ABG) analysis, ICU admission, and mortality. Statistical analysis was performed using Chi-square tests, Wilcoxon tests, linear and multivariate regressions, with significance set at $p < 0.05$.

Results: In the studied cohort, the vaccinated and unvaccinated groups had comparable age and body mass index. Symptoms at admission and comorbidities showed no significant differences. Disease severity, assessed using CT visual score and Padua score, was significantly higher in unvaccinated patients. Ordinal regression analysis revealed that unvaccinated individuals were 3.5 times more likely to develop severe disease. Mean pulmonary involvement was 40% in the unvaccinated group versus 22% in the vaccinated group ($p = 0.005$). Multivariate analysis confirmed an 11.5% greater lung involvement in unvaccinated patients. Although the Padua score was not significantly influenced by vaccination, age and BMI had statistically relevant contributions.

The need for oxygen therapy was higher among unvaccinated patients, both at admission and during hospitalization. Non-invasive ventilation was applied almost exclusively to this group. Additionally, arterial blood gas analysis revealed more unfavorable values in unvaccinated patients, especially elevated $p\text{CO}_2$ at discharge ($p < 0.001$). ICU admission was 15% in the unvaccinated group versus 4.7% in the vaccinated group, and mortality was 18% versus 4.5%, respectively—both statistically significant

differences. Kaplan–Meier analysis showed a higher probability of death in unvaccinated patients, especially after day 20 of hospitalization.

Conclusions: The study results indicate a significant benefit of vaccination against severe forms of COVID-19 caused by the Delta variant. Vaccination was associated with reduced pulmonary involvement, decreased need for oxygen therapy and ventilation, lower ICU admission, and lower mortality. Although a small number of vaccinated patients developed severe forms, the incidence of such cases was considerably lower compared to the unvaccinated group. Therefore, vaccination remains an essential strategy in reducing the burden of disease and associated complications during the COVID-19 pandemic.

Study 3: Assessment of the Impact of Remdesivir Treatment on Long-Term Clinical Outcomes in Lung Transplant Patients Infected with SARS-CoV-2

Work hypothesis/ objectives: To assess the impact of Remdesivir treatment on the long-term clinical evolution of lung transplant patients infected with SARS-CoV-2.

Material and methods: A retrospective cohort study was conducted, including 130 lung (or heart-lung) transplant recipients diagnosed with SARS-CoV-2 between January 2022 and December 2023 at Marie Lannelongue Hospital, Paris. Diagnosis was confirmed via RT-PCR. Patients were divided into two groups: 80 received Remdesivir, while 50 did not receive antiviral treatment. RDV was administered to symptomatic patients exhibiting signs of respiratory deterioration within the first 10 days of illness. Spirometry was performed at 3, 6, and 12 months post-infection. A significant decline in lung function was defined as a >10% decrease in FEV₁. Statistical analysis included parametric and nonparametric tests, Kaplan–Meier curves, and R software.

Results: A total of 130 patients were included, with a median age of 51 years and a mean BMI of 23.6 kg/m². The groups were comparable in terms of baseline characteristics and infection severity. Mortality was significantly lower in the Remdesivir-treated group (4%) compared to the untreated group (15%, $p = 0.049$). ICU admission rates, oxygen requirements, and incidence of bacterial or fungal coinfections (CAPA) showed no significant differences between the groups.

Regarding respiratory function, the RDV group experienced a smaller decline in forced expiratory volume (FEV₁) at 3 months post-infection. This trend continued at 6 and 12 months, although differences were not always statistically significant. However, forced expiratory flow (FEF_{25–75%}) decreased significantly in the non-RDV group at all analyzed intervals (3, 6, and 12 months). For instance, the change in FEF_{25–75} at 3 months was –9% in the non-RDV group versus –2% in the RDV group ($p = 0.03$). Additionally, the Tiffeneau index was higher in the RDV group at 12 months ($p = 0.03$).

These data suggest partial preservation of pulmonary function in patients treated with RDV. The incidence of CAPA was 16%, with no significant difference between groups. The decline in lung function was more pronounced in the non-RDV group, supporting the hypothesis that lack of antiviral treatment may contribute to long-term respiratory deterioration.

Conclusions: Remdesivir treatment in lung transplant patients infected with SARS-CoV-2 was associated with lower mortality and more favorable pulmonary function outcomes, particularly at 3 months post-infection. Although no significant differences were observed in terms of coinfections or ICU admissions, the trends favored the treated group. Further prospective, randomized studies are needed to confirm these findings and to evaluate the impact of emerging viral variants on RDV efficacy.

GENERAL CONCLUSIONS

The results of this research highlight key aspects of SARS-CoV-2 infection management, offering in-depth insights into the impact of various therapies, vaccination, and risk factors on the clinical evolution of patients. The conducted analysis emphasizes both the benefits of specific antiviral treatments and the crucial role of infection prevention through vaccination, as well as the importance of closely monitoring individual patient characteristics that directly influence prognosis. The studies included in this doctoral research significantly contribute to optimizing therapeutic and preventive strategies within the ongoing global pandemic that continues to challenge healthcare systems worldwide.

First, the findings demonstrate the effectiveness of Remdesivir in treating patients with severe forms of COVID-19, showing a significant reduction in mortality and improved clinical outcomes, both in the general population and in lung transplant recipients—an especially vulnerable group at high risk of severe complications. In transplant patients, Remdesivir treatment was associated with more stable respiratory function and faster recovery compared to those who did not receive the drug. These observations suggest a potential long-term protective effect, which could be essential in managing severe cases. Conversely, the combination of Remdesivir and Tocilizumab did not show clear survival benefits, although a trend toward faster recovery and a decrease in inflammatory markers was observed. These results underscore the need for personalized therapeutic approaches that consider the patient profile, infection severity, and comorbidities.

Disease severity was also influenced by the viral variant, a critical factor in the patient's clinical trajectory. In particular, the Delta variant had a notable impact, characterized by increased transmissibility and severity. Within the doctoral research, comparison between vaccinated and unvaccinated patients showed that vaccination had a

significant protective effect, reducing oxygen needs, ICU admission rates, and mortality. These findings underline vaccination as the primary method of preventing severe COVID-19 and a key tool in pandemic control. At the same time, the emergence of new SARS-CoV-2 variants poses additional challenges, requiring continuous reassessment of the efficacy of antivirals and vaccines as viral mutations evolve and immune responses vary.

In the context of the COVID-19 pandemic, it is clear that an integrated therapeutic approach—combining prevention through vaccination with the use of well-established antiviral therapies—is essential to reducing disease severity and improving patient outcomes. Identifying risk factors such as obesity, diabetes, cardiovascular disease, and other comorbidities, along with closely monitoring vulnerable patients such as lung transplant recipients, is critical to optimizing treatment strategies and reducing SARS-CoV-2-related mortality. Moreover, antiviral treatments like Remdesivir have proven effective in specific patient categories, and their use should be guided by well-defined clinical criteria tailored to individual variables.

Given the continuous evolution of the epidemiological landscape, it is imperative that therapeutic strategies be constantly adapted based on the latest scientific evidence and clinical trials. The presented data stress the importance of ongoing surveillance of emerging viral strains and the development of personalized treatment protocols tailored to individual patient needs. Furthermore, future studies should not only focus on antivirals and vaccines but also explore the long-term impact of SARS-CoV-2 infection in vulnerable populations. Investigating post-acute effects is crucial for fully understanding the disease and developing sustainable and effective therapeutic solutions. Ultimately, stronger global collaboration is needed to address the persistent challenges of the pandemic and ensure equitable access to treatment and vaccines for all affected populations.

THE ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTION OF THE THESIS

This doctoral thesis makes a significant contribution to the understanding and management of SARS-CoV-2 infection through a multidimensional approach to the factors involved in the clinical evolution of patients. The research presents a complex analysis of the effectiveness of antiviral and immunomodulatory treatments, the impact of vaccination, and the influence of major risk factors on disease severity. The originality of the research lies in the integration of diverse clinical and therapeutic aspects, supported by comparative, systematic analyses and observational studies applied to

both a general population sample and a more vulnerable population—lung transplant recipients.

First, the thesis provides an innovative perspective on the use of Remdesivir and its combination with Tocilizumab in the treatment of severe COVID-19. While previous studies have explored the effectiveness of Remdesivir in the general population, this research expands the knowledge base by closely examining the clinical course of lung transplant patients—a highly vulnerable subgroup. The findings indicate that Remdesivir administration is associated with reduced mortality and better preservation of pulmonary function, highlighting its role in managing infection in this patient population.

Conversely, the combination of Remdesivir and Tocilizumab did not demonstrate clear benefits regarding survival, although a trend toward faster recovery and decreased inflammatory markers was observed. These findings contribute to the optimization of therapeutic strategies for immunosuppressed patients and the development of protocols tailored to their specific needs.

The thesis also explores the "obesity paradox" theory in the context of SARS-CoV-2 infection, a theory that had not previously been studied in COVID-19 patients. Although obesity has been paradoxically associated with better outcomes in other conditions such as heart failure or chronic kidney disease, this analysis demonstrates the opposite in COVID-19. The results show that obese patients faced a significantly higher risk of severe disease progression, ICU admission, and the need for mechanical ventilation, thus disproving the hypothesis of a protective role for excess body weight. This emphasizes the need for targeted prevention and treatment measures in obese patients, who are at higher risk of severe complications.

This thesis underscores the crucial importance of vaccination in preventing severe forms of COVID-19, demonstrating its impact in reducing oxygen needs, ICU admissions, and mortality among vaccinated individuals. An important contribution of the research is the comparative analysis of the clinical course of patients infected with the Delta variant based on vaccination status, offering valuable insight into how vaccines influence disease severity. The study shows that despite the emergence of new viral variants, vaccination remains an essential tool in limiting severe complications and managing the pandemic's impact on public health.

Furthermore, the thesis introduces a detailed analysis of post-COVID-19 pulmonary function evolution in lung transplant patients—an aspect rarely addressed in the existing literature. Longitudinal monitoring of lung function at 3, 6, and 12 months post-infection revealed a significant decline in FEV1 and FEF25–75% among patients who did not receive Remdesivir, thereby highlighting the importance of antiviral therapy in preventing long-term pulmonary deterioration. These results are critical for improving

the management of transplant patients and for developing more effective therapeutic strategies in this high-risk group.

In conclusion, this doctoral thesis stands out for its innovative nature, integrating antiviral therapy, vaccination, and risk factors into a comprehensive analysis of SARS-CoV-2 infection. Through its multidimensional approach, the research contributes to improving therapeutic and preventive strategies, having a significant impact on the management of COVID-19 patients, especially those with severe comorbidities or immunosuppression. The results provide new insights into the use of Remdesivir, refute the obesity paradox hypothesis, and emphasize the effectiveness of vaccination in reducing disease severity—thus strengthening the scientific basis for future research directions and the clinical applicability of the conclusions drawn.