

Dr. Garami Attila MD, PhD
kutatóorvos
Szenior Biomarker Szakértő
Svájc

Létezik-e csodafegyver a COVID-19 betegek megmentésére? Próbálják meg!

- válasz a Covid-19 világjárvány megelőzése c. *The BMJ (British Medical Journal)*-ben megjelent cikke

Tisztelt szerkesztő,

Érdeklődéssel olvastam a Covid-19 világjárvány megelőzése című cikket és az ahhoz kapcsolódó válaszokat.

Az új SARS-CoV-2 vírus és a SARS-CoV-2 által okozott COVID-19 betegség folyamatos terjedése komoly kihívást jelent az emberiség számára. A betegek megmentése és a világjárvány lelassítása rendkívül fontos feladat.

Molekuláris szinten a SARS-CoV-2 vírus ugyanazon sejtfelszíni molekula segítségével, az angiotenzin-konvertáló enzim 2 (*ang ACE2*) révén jut be az emberi sejtekbe, mint a SARS-CoV (1). A fertőzés során vírus részecskék kötődnek számos ACE2 molekulához, ezek betüremkednek a sejt belseje felé, majd lefűződnek a sejt felszínéről és bejutnak a sejt belsejébe. Kimutatták azt is, hogy a SARS-CoV az ACE2 fehérje termelődését a vírusrészecskék mennyiségétől függő módon, vagyis a fertőzés előrehaladása során egyre jobban, csökkenti (2). Ez azt jelenti, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés az ACE2 működészavarát okozhatja. Mivel az ACE2 kulcsszerepet játszik a renin-angiotenzin rendszerben (*ang RAS*), funkciójának elvesztése súlyos következményekkel járhat.

Az ACE2, az angiotenzin-konvertáló enzimmel (*ang ACE*) - amely a RAS másik fő szabályzója, és vérnyomáscsökkentő gyógyszerek ismert célpontja - egyensúlyban fejt ki hatását, finoman hangolt folyamatokban, mint például a vérnyomás szabályozásában vagy gyulladásos folyamatokban. Betegségmodellekben a magasabb ACE-szel és/vagy alacsonyabb ACE2-vel járó RAS-egyensúlyhiány érteszesedéshez, magas vérnyomáshoz, szívelégtelenséghez, krónikus vesebetegséghez, súlyos tüdőkárosodáshoz vezet. Ezekben az állapotokban, a nagyobb ACE2 aktivitás védő hatásának tűnik (3).

Az RAS aktivitás alapvetően magasabb a tüdőben, ahol az ACE2 szintén nagyobb mennyiségben van jelen, hogy egyensúlyban tartsa az ACE által termelt angiotenzin II hatását. - ez a tüdőben megemeli a tétet! Ezt a helyzetet tovább erősíthetik, magas vérnyomásban szenvedő betegeknél, az ACE-gátlók. Az ACE-gátlók szedésekor előforduló escape jelenség során a renin szint növekedése figyelhető meg, amelyet magasabb ACE2-szintek kísérnek, valószínűleg egy kiegyensúlyozó reakció révén (4). Ha a RAS egyensúlya a normálisnál sokkal magasabb szinten stabilizálódik, akkor az a RAS egyensúlyának esetleges megbomlása sokkal súlyosabb problémákhoz vezethet. Ez például akkor fordulhat elő, amikor a SARS-CoV-2 vírus a fertőzés előrehaladtával elkezdi csökkenteni az ACE2 szintjét. Az ACE2 funkció elvesztése lehet az a kezdeti esemény, amely megnöveli a fehérvérsejtek tüdőbe áramlását, s így gyulladásos, valamint szöveti sérüléshez vezet, amint azt betegségekben megfigyelték (5). Amint az előbbi tüdőgyulladásos folyamatok hipoxiához (vagyis csökkent oxigén ellátáshoz) vezetnek, a tét tovább növekszik, mivel renin felszabadulás és a renin gén aktivitásának fokozódása további RAS aktiválást eredményezhet, s ezzel egy ördögi körhöz vezethet (6).

Olyan ez kicsit, mint amikor valaki alap esetben csak egy kis szuzukit vezet, s bár brummogatja azt a pirosnál, s dinamikusán indul el, de alapjában véve mégsem kell attól tartanunk, hogy nem tudja majd bevenni az első kanyart, ha egyébként tud vezetni. Na de ha egy normál vezető, ezt egy forma-1-es autóval próbálja megtenni, vagyis nyomja a gázt, s közben fékeznie kell, mert különben a sok ló neki lódulna...s ha ekkor kicsit felemeli a féket, akkor bizony senki sem lehet benne biztos, hogy amatőrként képes lesz-e bevenni az első kanyart! Hát ilyen a magasabb szinten fenntartott egyensúly veszélye!

A vírussal szembeni harc frontvonalán küzdő kínai orvosok szerint, a magas vérnyomás betegség kulcsfontosságú kockázati tényező a COVID-19 betegségben. Ők azt javasolják hogy a COVID-19 betegek mesterséges lélegeztetését minél előbb el kell kezdeni akkor, amikor már a vér oxigénellátása, telítettsége más módszerrel nem tartható fenn (7). Úgy gondolom, hogy a korai mesterséges lélegeztetés pontosan azt az ördögi kört próbálná fékezni, amit a csúcsrajáratott, s egyensúlyából kibillentett, aktivált RAS váltott ki; de sajnos gyakran ehhez az már túl késő...

A krónikus betegségben szenvedő betegekben alacsonyabb ACE2 szintet mutattak ki. Sőt, mások azt is megfigyelték, hogy az ACE2 szintje az életkor előrehaladtával csökken. Ezek megmagyaráznák a népesség betegebb és idősebb részének sebezhetőségét a SARS-CoV-2-vel szemben. Mitöbb, jelentősen alacsonyabb ACE2 szintet figyeltek meg a kutatók hímnemű egyedekben (8). Ez valószínűleg azzal magyarázható, hogy az ACE2 génje az X nemikromoszómán helyezkedik el, s így a férfiaknak eggyel kevesebb van belőle, mint a nőknek. Ez a tény a SARS-CoV-2 fertőzés szélsőséges körülményei során oda vezethet, hogy a férfiak kisebb ACE2 tartalék kapacitással rendelkezhetnek. Mivel az ACE2 fehérje jelen van a szívben, a vesében, a vékonybél enterocitáiban és a herékben is, ezért nem lehet kizárni azt, hogy SARS-CoV-2 virémia esetén a tüdő mellett patológiás elváltozások alakulhatnak ki ezeken a helyeken is a COVID-19 betegekben.

Ha le tudnánk „hűteni” egy SARS-CoV-2 által egyensúlyából kibillentett, s magasabb szinten stabilizálódott RAS-t, akkor talán életet menthetnénk, még mielőtt a COVID-19 betegknél az ördögi kör ellenőrizetlen eseményei beindulnának.

Talán érdemes megpróbálni, az orvosok által felírt ACE-gátlók mással való helyettesítését a SARS-CoV-2 pozitív betegknél, ahogyan azt mások már javasolták (9). Azonban szerintem, SARS-CoV-2 pozitív betegek esetében, a vírus által egyensúlyából kibillentett, s magasabb szinten stabilizálódott RAS-t előnyösebb lehetne minél előbb leválasztani, amennyire csak lehetséges, az élettani szabályzó rendszerről.

Tengernyi bizonyíték jelzi, hogy a D-vitamin a RAS negatív endokrin szabályozója, és hogy a D-vitamin szint normalizálása csökkentheti az RAS aktivitását, mégpedig a renin expressziójának transzkripciós szuppressziója révén/mennyiségének szabályzása révén (10).

Mivel ebben az évszakban széles körben megfigyelhető, s szinte járványszerű, a D-vitamin hiánya az északi félteke lakossága körében, ezért valószínű, hogy a RAS szerepe a COVID-19 betegségben egyáltalán nem elhanyagolható. S ha jobban megnézzük, tényleg úgy tűnik, hogy a COVID-19 halálesetek világszintű eloszlása elég jó átfedésben van az aktuális D-vitamin hiány előfordulásával. Nem is beszélve arról, hogy D-vitamin hiányban az embernek sokkal gyengébb a SARS-CoV-2 elleni veleszületett immunvédelme.

Egy SARS-CoV-2 víruspozitivitás esetén előforduló csúcsrajáratott RAS patológiai jelentőségének csökkentése vagy kóros aktivitásának - valószínűleg időben alkalmazott - helyrebillentése D-vitamin-kiegészítéssel, kiváló költség-haszon arányú megközelítés lehet a COVID-19 járvány kiszélesedése

elleni küzdelemben, orvosi alapelvünknek megfelelően, a „primum nil nocere” nevében.

A SARS-CoV-2 pozitív betegek előtt álló orvosok könnyen bizonyíthatnák a fentiekben feltételezett összefüggést, hogy az alacsony D-vitamin szint, súlyosabb COVID-19 betegség kimenetellel járhat, s ezzel megerősíthetnék, hogy érdemes ezt az újfajta megközelítést időben alkalmazni SARS-CoV-2 pozitív betegek esetében. Ha kevesebb COVID-19 betegnél szükséges mesterséges lélegeztetést alkalmazni, ami jelenleg a SARS-CoV-2 járvány legszűkebb keresztmetszeteként ismert, s ami azért előre látható volt, akkor valójában az első nagy csatákat nyerhetjük meg ezzel, az akár egy világháborúval is felérő a vírussal szemben. Így reményeim szerint elkerülhetővé válhatnak a magasabb halálozási arányok, amelyekkel egyébként fájdalmasan szembe kellene nézünk.

A többszörösen egy irányba mutató tények szerint a SARS-CoV-2 vírus képes kibillenteni, a tüdőben egyébként egyensúlyban lévő, de csúcsrajárattott RAS-t, az ACE2 csökkentése révén, amit gyulladás és hypoxia által kiváltott renin felszabadulás és egy ördögi kör beindulása követ. A hipotézis szerint, a megfelelő D-vitamin szint biztosítása lehetővé tenné COVID-19 betegekben, a vírus által csúcsrajárattott RAS jelentőségének csökkentését. A felvázolt hipotézis molekuláris mechanizmusának pontos megértése természetesen további kutatásokat igényel.

Ez a feladat minden bizonnyal elkötelezett kutatókra vár, ám ez nem kellene hogy megakadályozzon bennünket abban, hogy életeket mentünk, s megmentsük az emberiséget a COVID-19-től.

Tisztelettel,

Dr. Garami Attila MD, PhD
kutatóorvos

Hivatkozások

1. Hoffmann M et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. bioRxiv 2020:2020.01.31.929042.
2. Dijkman R et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. Journal of General Virology (2012), 93, 1924–1929
3. Tikellis C and Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. International Journal of Peptides Volume 2012, Article ID 256294, 8 pp.
4. Ferrario CM et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. Circulation 2005;111:2605-10.
5. Chhinder P. Sodhi et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2018 Jan 1; 314(1): L17–L31.
6. Krämer BK et al. Effects of hypoxia on renin secretion and renal renin gene expression. Kidney International Volume 54, Supplement 67, September 1998, Pages S155-S158
7. Top coronavirus doctor in Wuhan says high blood pressure is major death risk. Bloomberg News March 9, 2020, 5:00 PM GMT+1. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-03-09/top-virus-doctor-says...>

8. Xudong X et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. Life sciences. 78. 2166-71. (2006).10.1016/j.lfs.2005.09.038.
9. Sommerstein R and Gräni C. Rapid response to Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19, BMJ 2020;368:m810. 03 March 2020.
10. WeihuaYuan et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. The Journal of Biological Chemistry vol. 282, no. 41, pp. 29821–29830, October 12, 2007.

Competing interests: No competing interests

12 March 2020

Attila R Garami

MD, PhD, Senior Biomarker Consultant

Switzerland

drag@quickline.ch

eredetiben elérhető itt: