

Με ποιο μηχανισμό ο ιός SARS-CoV-2 προσβάλλει τα κύτταρα και πως μπορεί να εκμεταλλεύεται το ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου

Υπάρχουν ακόμα πολλά να μάθουμε για τον SARS-CoV-2, ορισμένα νέα δεδομένα όμως προκαλούν έκπληξη. Μια πρόσφατη μελέτη προσδιόρισε τα χαρακτηριστικά των κυττάρων τα οποία είναι ευπαθή στην προσβολή από τον ιό, δηλαδή τα κύτταρα στα οποία ο SARS-CoV-2 επιλέγει για να μολύνει. Με βάση αυτά τα δεδομένα μπορεί να μελετηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια το πως ο ιός αλληλοεπιδρά με κάθε διαφορετικό τύπο κυττάρου στο ανθρώπινο σώμα. Έτσι, αρχίζει και γίνεται πιο κατανοητό γιατί μερικά κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα και φυσικά αυτές οι πληροφορίες είναι χρήσιμες για τον σχεδιασμό φαρμάκων που στοχεύουν τον ιό αλλά και εμβολίων ή και άλλης ανοσοθεραπείας. Τα πρόσφατα δεδομένα σχετικά με το θέμα αυτό συνόψισαν οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ο Αναπληρωτής Καθηγητής Ευστάθιος **Καστρίτης** και ο Πρύτανης του ΕΚΠΑ Θάνος **Δημόπουλος**.

Αυτή η μελέτη έγινε κυρίως από επιστήμονες στην Βοστώνη των ΗΠΑ με την συνεργασία πολλών ερευνητών από τις ΗΠΑ, την Ευρώπη και τη Νότια Αφρική, που συμμετείχαν με την δουλειά τους και τα δεδομένα που παρήγαγαν στο μεγάλο συνεργατικό έργο του Human Cell Atlas. Πρόκειται για ένα μεγάλο συνεργατικό έργο που έχει δημιουργήσει έναν ολοκληρωμένο χάρτη αναφοράς όλων των ανθρώπινων κυττάρων, σε εκπληκτική λεπτομέρεια. Η δημιουργία αυτού του αναλυτικού χάρτη βασίζεται σε νέες τεχνολογίες ανάλυσης του γενετικού υλικού και ειδικά του RNA σε επίπεδο μοναδιαίου κυττάρου. Αυτό σημαίνει ότι αναλύεται το RNA όχι σε μια μάζα κυττάρων αλλά σε κάθε ένα κύτταρο ξεχωριστά. Όλα τα κύτταρα του σώματος έχουν το ίδιο γενετικό υλικό (ίδιο DNA), αλλά κάθε διαφορετικός τύπος κυττάρου εκφράζει ένα μέρος αυτού του γενετικού υλικού. Η έκφραση αυτή γίνεται μέσω του RNA, το οποίο μεταφράζεται τελικά σε πρωτεΐνες. Έτσι έχουμε πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων, ακόμα και σε και ένα όργανο. Η ανάλυση του RNA στο επίπεδο του ενός κυττάρου επέτρεψε την χαρτογράφηση της γονιδιακής έκφρασης και τις δραστηριότητες εντός κάθε μοναδικού τύπου κυττάρου.

Ο ιός SARS-CoV-2 προσδέεται σε έναν πρωτεϊνικό υποδοχέα (δηλαδή μια πρωτεΐνη που βρίσκεται στην επιφάνεια του κυττάρου και αναγνωρίζει κάποιες πρωτεΐνες ή άλλες ουσίες) που ονομάζεται **μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2)**. Αυτό το ένζυμο βοηθά στην διατήρηση της αρτηριακής πίεσης και της ισορροπίας των υγρών και των ηλεκτρολυτών. Ο ιός SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί τις πρωτεΐνες-ακίδες που έχει στην επιφάνεια του για την πρόσδεση στην ACE2. Ο ιός όμως εκμεταλλεύεται και ένα δεύτερο ένζυμο για να εισέλθει στα κύτταρα. Αυτό το ένζυμο ονομάζεται **TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2)** και αν και η πλήρης βιολογική του λειτουργία δεν είναι ακριβώς γνωστή, δρα ως ένζυμο που «κόβει» τμήματα ορισμένων πρωτεϊνών (δηλαδή ως πρωτεάση). Το ένζυμο αυτό φαίνεται ότι ουσιαστικά προετοιμάζει και ενεργοποιεί τις πρωτεΐνες-ακίδες της επιφάνειας του SARS-CoV-2, ώστε να μπορέσει να προσδεθεί στα κύτταρα που έχουν την ACE2). **Φαίνεται δηλαδή ότι χρειάζονται και οι δύο αυτές πρωτεΐνες ώστε να μπορέσει ο ιός να μπει στα κύτταρα: η μια «ακονίζει» τις ακίδες του ιού ώστε να μπορέσει ο ιός να προσδεθεί στην άλλη. Τα κύτταρα που εκφράζουν και τις δυο είναι τα πιο ευαίσθητα.**

Με βάση αυτά που ήταν ήδη γνωστά για τα συμπτώματα του COVID-19 στους πνεύμονες, τις ρινικές οδούς και το έντερο, η ερευνητική ομάδα εστίασε στους εκατοντάδες διαφορετικούς

τύπους κυττάρων που μπορέσαν να αναγνωρίσουν σε αυτά τα όργανα. Η επεξεργασία των δεδομένων εστίασε στα κύτταρα που εκφράζουν τις δύο βασικές πρωτεΐνες που χρειάζεται ο ιός δηλαδή την ACE2 και την TMPRSS2. **Στις ρινικές θαλάμες** τα κυπελλοειδή βλενοπαραγωγικά κύτταρα ήταν εκείνα που εμφάνιζαν υψηλή έκφραση των δύο πρωτεϊνών. **Στον πνεύμονα**, η ACE2 και η TMPRSS2 εμφάνιζαν υψηλή έκφραση στα κύτταρα που ονομάζονται κυψελιδικά κύτταρα τύπου II. Τα κύτταρα αυτά επενδύουν τις κυψελίδες, δηλαδή τους μικρούς σάκους αέρα (κάτι σαν μικρές φυσαλίδες) όπου γίνεται η ανταλλαγή των αερίων μέσα στον πνεύμονα και φροντίζουν ώστε αυτές να μένουν ανοιχτές και να μην κλείνουν. **Στο έντερο**, η ACE2 και η TMPRSS2 εμφάνιζαν υψηλή έκφραση στα εντεροκύτταρα τα οποία απορροφούν τα θρεπτικά συστατικά. **Αυτά τα ευρήματα είναι σύμφωνα με τα συμπτώματα της λοίμωξης από τον κορονοϊό με την ρινική συμφόρηση την ανοσμία, την πνευμονία και τις διάρροεις.**

Η ανάλυση όμως των δεδομένων έδειξε και ορισμένα ακόμα πιο ενδιαφέροντα και νέα στοιχεία. Σε αυτά τα κύτταρα, τα οποία καλύπτουν το αναπνευστικό σύστημα και το έντερο, η δραστηριότητα του γονιδίου που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ACE2 φάνηκε να αυξάνει σημαντικά μαζί με τη δραστηριότητα άλλων γονιδίων που είναι γνωστό ότι ενεργοποιούνται από την ιντερφερόνη. Όμως η ιντερφερόνη είναι μια πρωτεΐνη που παράγουν τα κύτταρα του οργανισμού σαν ανταπόκριση σε ιογενείς λοιμώξεις, δηλαδή είναι μια από τις πρώτες γραμμές άμυνας για την αντιμετώπιση των ιώσεων. Για να το αποδείξουν αυτό, οι ερευνητές εξέθεσαν πνευμονικά κύτταρα σε ιντερφερόνη και είδαν ότι πράγματι αυτά εκφράζουν αυξημένες ποσότητες της ACE2. Παλιότερες μελέτες είχαν δείξει ότι η πρωτεΐνη ACE2 βοηθά τους πνεύμονες να αντιμετωπίζουν τις βλάβες από την έκθεση σε διάφορους τοξικούς παράγοντες (μικρόβια, , καπνός, ιώσεις, σωματίδια κ.α). Όμως μέχρι σήμερα είχε διαφύγει η σύνδεση της έκφρασης της ACE2 με την ιντερφερόνη, την βασική αντιϊκή πρωτεΐνη του οργανισμού.

Αυτή η ανακάλυψη υποδηλώνει ότι ο SARS-CoV-2 και ενδεχομένως και άλλοι κορωνοϊοί που βασίζονται στην ACE2 για να εισβάλλουν στα κύτταρα, μπορεί να επωφελούνται από την φυσική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Με άλλα λόγια, όταν το ανοσοποιητικό αντιδρά στη ίωση παράγοντας περισσότερη ιντερφερόνη, αυτό έχει σαν συνέπεια την παραγωγή περισσότερης ACE2 στην επιφάνεια του κυττάρου (στον πνεύμονα, την μύτη , το έντερο), με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι θέσεις πρόσδεσης του SARS-CoV-2 και η ικανότητα του να προσκολλάται στα κύτταρα. Αν και απαιτείται πολύ περισσότερη έρευνα, αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι πιθανή χρήση της ιντερφερόνης ως θεραπεία για την καταπολέμηση του COVID-19 θα πρέπει να γίνει με ιδιαίτερη προσοχή. Η ιντερφερόνη είναι ένα φάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί αρκετές δεκαετίες για την αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων , όπως π.χ από ιούς της ηπατίτιδας, ή, σαν ανοσοθεραπεία σε κακοήθειες. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι σήμερα διεξάγονται 42 (!) κλινικές μελέτες που περιλαμβάνουν την χορήγηση ιντερφερόνης στο θεραπευτικό σχήμα (αναφέρονται στο επίσημο site του clinicaltrials.gov).

Πηγή: Ziegler C.G.K et al SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues, Cell 2020 (<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>)