

Η έκφραση του ACE2 στο ρινικό επιθήλιο των παιδιών και ευπάθεια στον κορωνοϊό

Ο κορωνοϊός SARS-CoV-2 προσβάλλει δυσανάλογα ορισμένες ευπαθείς ομάδες (π.χ ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα όπως υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) όμως φαίνεται ότι η ηλικία είναι ο ισχυρότερος παράγοντας που σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα. Πολλές μελέτες έχουν επισημάνει τα χαμηλά ποσοστά λοίμωξης με τον SARS-CoV-2 στα παιδιά, τα οποία φαίνεται ότι έχουν λιγότερα και λιγότερο σοβαρά συμπτώματα σε σύγκριση με τους ενήλικες. Σε μια μελέτη από την Κίνα, εξετάστηκαν άτομα με στενές επαφές με ασθενείς με COVID-19, και διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά μόλυνσης στα παιδιά ήταν συγκρίσιμα με τα ποσοστά σε νεότερους ενήλικες (ηλικίας 30-49 ετών) αλλά ήταν σημαντικά χαμηλότερα από ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 60 ετών). Στην Ισλανδία, μεταξύ των ατόμων με σχετικά υψηλό κίνδυνο μόλυνσης, διαπιστώθηκε μόλυνση από τον SARS-CoV-2 στο 6.7% των παιδιών κάτω των 10 ετών σε σύγκριση με το 13.7% των ατόμων ηλικίας 10 ετών και άνω. Όμως στην μαζική εξέταση του γενικού πληθυσμού, δεν διαπιστώθηκαν κρούσματα SARS-CoV-2 σε παιδιά κάτω των 10 ετών, σε σύγκριση με 0.8% των ατόμων ηλικίας άνω των 10 ετών. Φαίνεται ότι και στις ΗΠΑ η συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης SARS-CoV-2 σε παιδιά είναι χαμηλότερη των ενηλίκων. Μια μελέτη που ονομάζεται Human Epidemiology and Response to SARS-CoV-2 (HEROS), και χρηματοδοτείται από το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιών και Λοιμωδών Νόσων των ΗΠΑ, έχει σχεδιαστεί για να παρακολουθήσει 6000 παιδιά για να προσδιορίσει παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της COVID-19.

Τα αίτια αυτής της διαφοράς αποτελούν αντικείμενο έρευνας, καθώς θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε πιθανές θεραπείες ή στρατηγικές πρόληψης. Σε πρόσφατη δημοσίευση στο περιοδικό Journal of the American Medical Association (JAMA), ερευνητές προσδιόρισαν ένα παράγοντα που θα μπορούσε να εξηγήσει αυτή την διαφορά σε σημαντικό βαθμό. Οι Καθηγητές της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), συνοψίζουν τα κύρια ευρήματα της εργασίας. Το ρινικό επιθήλιο είναι μία από τις πρώτες θέσεις λοίμωξης με τον SARS-CoV-2. Οι ερευνητές μελέτησαν τη γονιδιακή έκφραση (δηλαδή κατά πόσο το γονίδιο που περιέχει μια πληροφορία τελικά εκφράζεται) σε δείγματα από ρινικό επιθήλιο. Πιο συγκεκριμένα, εξέτασαν την έκφραση του γονιδίου που κωδικοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2) που βρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια. Έχει αποδειχθεί ότι η πρωτεΐνη-ακίδα του ιού SARS-CoV-2 συνδέεται με το ένζυμο αυτό πάνω στο κύτταρο, ώστε ο ιός να μπορέσει τελικά να μπει μέσα στα κύτταρα. Μεταξύ μιας ομάδας 305 ατόμων ηλικίας 4 έως 60 ετών, φάνηκε ότι η έκφραση του γονιδίου της ACE2 είχε συσχέτιση με την ηλικία, έτσι τα μικρότερα παιδιά (4-9 ετών) είχαν σημαντικά χαμηλότερη έκφραση σε σύγκριση με τις άλλες ηλικιακές ομάδες και αυτή

αυξανόταν στα μεγαλύτερα παιδιά (ηλικίας 10-17 ετών), κατόπιν στους νεαρούς ενήλικες (18-24 ετών) και ακόμα περισσότερο στους ενήλικες (≥ 25 έως 60 ετών).

Ο υποδοχέας ACE2 είναι η θέση που συνδέεται η πρωτεΐνη-ακίδα του SARS-CoV-2. Η ακίδα έχει μια περιοχή που προσδένεται στον ACE2, όμως για να αποκαλυφθεί αυτή η περιοχή και να συνδεθεί πρέπει πρώτα να υποστεί «επεξεργασία» από μια άλλη πρωτεΐνη, την TMPRSS2, που επίσης βρίσκεται πάνω στα ανθρώπινα κύτταρα. Η TMPRSS2 φαίνεται να διασπά το «κάλυμμα» της πρωτεΐνης-ακίδας του SARS-CoV-2, επιτρέποντας τη σύνδεση με τον ACE2 και την είσοδο του ιού ώστε να πολλαπλασιαστεί. Σε μελέτη όπου αναλύθηκε η έκφραση του RNA σε επίπεδο μοναδιαίου κυττάρου (δηλαδή σε κάθε ένα κύτταρο ξεχωριστά) χαρτογραφήθηκε η έκφραση της ACE2 σε διάφορα κύτταρα. Εκεί διαπιστώθηκε ότι η ACE2 εκφράζεται στα εκκριτικά κύτταρα του ρινικού επιθηλίου (στην ανώτερη αναπνευστική οδό δηλαδή) και στα κυψελιδικά κύτταρα (πνευμονοκύτταρα) τύπου II της κατώτερης αναπνευστικής οδού (στον πνεύμονα). Σε ινωτικούς ιστούς ανθρώπινου πνεύμονα, μόνο το 1.4% των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II εξέφραζε την ACE2 και μόνο 0.8% εξέφραζε τόσο την ACE2 όσο και την TMPRSS2. Σε χειρουργικά δείγματα από ηθμοειδείς κόλπους (τμήμα του ανώτερου αναπνευστικού), το 1.3% όλων των εκκριτικών κυττάρων εξέφραζαν ACE2 ενώ 0.3% εξέφρασαν τόσο ACE2 όσο και TMPRSS2 αλλά αυτό ήταν υψηλότερο μεταξύ των εκκριτικών κυπελλοειδών κυττάρων. Φαίνεται δηλαδή, ότι ο αριθμός κυττάρων στην αναπνευστική οδό που εκφράζουν ACE2 είναι μάλλον περιορισμένος. Η περαιτέρω αξιολόγηση της έκφρασης ACE2 σε επίπεδο μοναδιαίου κυττάρου και σε παιδιά, θα μπορούσε να βοηθήσει να καταλάβουμε αν στα παιδιά ένα χαμηλότερο ποσοστό κυττάρων εκφράζει την ACE2 ή αν αυτό που συμβαίνει είναι ουσιαστικά μείωση της έκφρασης της ACE2 ανά κύτταρο.

Το ACE2 έχει σημαντικό ρόλο στην εξισορρόπηση της δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (του ACE). Το ACE αποκόπτει την αγγειοτενσίνη II από την αγγειοτενσίνη I. Κατόπιν, η αγγειοτενσίνη II μπορεί να προκαλέσει αγγειοσυσπασση, φλεγμονή και ίνωση. Το ACE2 όμως μπορεί να διασπάσει την αγγειοτενσίνη II σε αγγειοτενσίνη 1-7, η οποία μπορεί να καταστέλλει τη φλεγμονή και την ίνωση και να προκαλέσει αγγειοδιαστολή. Σε προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι το ACE2 παίζει προστατευτικό ρόλο σε σοβαρό πνευμονική βλάβη σε ποντίκια. Έτσι, στο ρινικό επιθήλιο, η χαμηλότερη έκφραση ACE2 θα μπορούσε να ελαττώσει τον κίνδυνο λοίμωξης από τον SARS-CoV-2, όμως στην κατώτερη αναπνευστική οδό (δηλαδή στον πνεύμονα), η μειωμένη έκφραση του ACE2 θα μπορούσε να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και πνευμονικής βλάβης.

Βέβαια στην μελέτη που δημοσιεύθηκε στο JAMA, οι ερευνητές αναφέρουν ότι η έκφραση του ACE2 στο ρινικό επιθήλιο (την οποία μελέτησαν) δεν αντικατοπτρίζει την έκφραση ACE2 στο πνευμονικό επιθήλιο (το οποίο δεν μελέτησαν). Επιπλέον τονίζουν ότι η έκφραση του ACE2 στην κατώτερη

αναπνευστική οδό βρίσκεται υπό διαφορετική ρύθμιση. Αυτό τονίζει τη σημασία της κατανόησης της κατανομής του ACE2 στα διάφορα κύτταρα σε διάφορα μέρη του αναπνευστικού (και άλλων οργάνων όπως έχει διαπιστωθεί πρόσφατα). Επίσης έχει σημασία η μελέτη της κατανομής του ACE2 που βρίσκεται συνδεδεμένο πάνω στα κύτταρα και του ACE2 που κυκλοφορεί ελεύθερο στο πλάσμα. Το ACE2 αποσπάται από την κυτταρική μεμβράνη κατά τη σύνδεση του με τον SARS-CoV-2, απελευθερώνοντας το ACE2 στο πλάσμα. Ο ρόλος του διαλυτού ACE2 στην εξουδετέρωση του ιού SARS-CoV-2 έχει δειχθεί πρόσφατα σε πειράματα *in vitro*, αλλά η δεν έχει ακόμη καθοριστεί ακόμα η δραστηριότητα του *in vivo*, σαν πιθανή θεραπευτική στρατηγική.