

UDK 616.98-084:578.834]:577.161.2
COBISS.SR-ID 46357769

MOLEKULARNI MEHANIZAM PROTEKTIVNOG DELOVANJA VITAMINA D U SLUČAJU INFEKCIJE VIRUSOM SARS-COV-2 KOD EPIDEMIJE COVID-19

Ljubiša Mihajlović (1), Milica Mihajlović (2), Vladan Mihajlović (3)

(1) AKADEMIJA TEHNIČKO VASPITAČKIH STUDIJA NIŠ; GENEINFO NIŠ; (2) CENTAR ZA FORENZIKU I PRIMENJENU MOLEKULARNU GENETIKU, BIOLOŠKOG FAKULTETA, UNIVERZITETA U BEOGRADU; (3) MEDICINSKI FAKULTET UNIVERZITETA U NIŠU

Sažetak: Virus SARS-CoV2, koji uzrokuje COVID-19, svoje patofiziološko dejstvo ostvaraju intenzivnim vezivanjem za receptore enzima angiotensin-konvertaze 2 (ACE2) ćelija domaćina. Blokodom ACE2 receptora, inhibiraju se fiziološke funkcije ćelije, značajne za normalnu funkciju različitih organa, a posebno za zaštitu pluća. Zato je broj funkcionalno aktivnih ACE2 receptora od izuzetnog značaja za otpornost organizma na COVID19. Veći broj receptora-veća otpornost organizma. Povećan broj ACE2 receptora produžava neophodno vreme za razvoj imunološkog odgovora organizma na virus. Dosadašnje iskustvo iz neposredne borbe sa COVID19 je potvrdilo ovo pravilo: (A) žene su generalno otpornije (gen za ACE2 receptor je na X hromozomu, a žene imaju 2x hromozoma), (B) mlađi otporniji na virus (starenjem se smanjuje broj ACE2 receptora), (C) hronični bolesnici osetljiviji (imaju smanjen broj ACE2 receptora). Zato je povećanje broja ACE2 receptora izuzetno značajno za protektivnu snagu organizma u borbu sa COVID-19. Vitamin D povećava ekspresiju gena ACE2 čime se povećava broj ACE2 receptora, a što može biti značajna prevencija u borbi sa COVID-19.

ključne reči: COVID-19, Virus SARS-CoV2, receptori angiotensin-konvertaze 2 (ACE2), vitamin D

Molekularni mehanizam patofiziološkog delovanja SARS-CoV2 virusa

Čovek od davnina živi okružen korona virusima i nikada do sada nije bilo pandemija ovakvih razmera. Međutim, nova korona ili virus pod nazivom SARS-CoV2 koji se prvi put pojavio u Wuhanu u Kini ubrzo je zarazio ceo svet i razvio se u ozbiljnu pandemiju.

Pitanje je zbog čega je SARS-CoV2 za razliku od drugih predhodnih korona virusa postao tako patogen? Šta je to dovelo do toga da ovaj virus postane tako patogen?

Na ovo pitanje danas već postoji odgovor. Ključna stvar je što je novi korona virus SARS-CoV2 stekao novu mutaciju u svom S proteinu koja mu omogućava skoro 1000 puta intenzivnije vezivanje za ACE2 receptor [1]. Novonastala mutacija je u delu S proteina pod nazivom mesto cepanja furina (furin-cleavage site), a što za posledicu ima lakše otvaranje S proteina i intenzivnije vezivanje za ACE2 receptor, koji predstavlja ulazna vrata virusa za infekciju ćelija.

Znači, patološki efekat SARS-CoV2 virus realizuje intenzivnijem vezivanjem za ACE2

receptor, inaktivacijom ACE2 receptora, to jest izbacivanjem iz funkcije ACE2 receptora.

U prilog ovome idu kliničke slike pacijenata koje se često poklapaju sa patofiziološkim stanjima karakterističnim za mutacije gena za ACE2 receptor [2].

Posledice nefunkcionisanja ACE2 receptora jesu prisutne u teškom akutnom respiratornom sindromu, ali i drugim hroničnim bolestima: arterijskoj hipertenziji, infarktu miokarda, nekim kardiovaskularnim bolestima intrakranijalnim aneurizmama, malariji itd [2].

Broj ACE 2 receptor je posebno značajan za reakciju organizma na COVID-19

Sa povećanjem broja funkcionalno aktivnih ACE2 receptora povećava se otpornost organizma na virus. U tom smislu osobe koje imaju manji broj ACE2 receptora su podložnije da uđu u teže stanje i razviju teške simptome. Upravo dosadašnja iskustva iz neposredne borbe sa COVID19 potvrđuju ovo pravilo:

(A) Žene su otpornije na virus jer imaju veći broj ACE2 receptora [3], bez obzira što stoji primedba da je jedan X hromozom neaktivan kod žene (Barovo telo). Međutim, treba uzeti u

obzir činjenice da su na početku embrionalnog razvoja ženske ćelije oba X hromozoma bila aktivna, a posebno da su poslednja istraživanja pokazala da je većina gena na inaktivisanom X hromozomu neaktivna, ali 15%-25% gena zaobilazi (escapees) inaktivaciju i ostaje aktivno [4].

(B) Deca i mladi često imaju asimptomatsku sliku, a za starije osobe su karakteristična teška stanja neretko sa smrtnim ishodom. To je zbog toga što tokom starenja dolazi do smanjenja produkcije ACE2 receptora. Naime naučnici koji su analizirajući ACE2 u 30 različitih tkiva na hiljade pacijenata ustanovili su značajno smanjenje ekspresije gena u starijim grupama, posebno nakon 60 godina [3]. To je u skladu sa rezultatima iz prakse koja pokazuje da deca i mladi uglavnom asimptomatski podnose infekciju SARS-CoV2, a sa starošću se povećava verovatnoća da se uđe u teško stanje i nastane smrtni ishod.

(C) Osobe sa hroničnim oboljenjima, a posedno sa dijabetesom tip 2 osetljivije su na SARS-CoV2 i češće razvijaju tešku kliničku sliku. Isti naučnici koji su ustanovili da se tokom starenja smanjuje ekspresija ACE2 su ustanovili da i kod osoba sa dijabetesom tip 2 postoji značajno smanjenje ekspresije ACE2 gena [3]. Primeri iz neposredne prakse u borbi sa COVID-

19 pokazuju da ove osobe češće razvijaju tešku kliničku sliku.

Vitamin D povećanjem ekspresije ACE2 receptora deluje preventivno u slučaju COVID-19

Vitamin D kao steroid svoje efekte realizuje vezujući se za svoj VDR (vitamin D receptor) To je superfamilija nuklearnih hormonskih receptora za transkripcione faktore koji su indukovani ligandom (nuclear hormone receptor superfamily of ligand-inducible transcription factors). VDR kao transkripcioni faktor reguliše ekspresiju mnogih gena, a između ostalih i ekspresiju ACE2 gena. Više naučnih istraživanja je potvrdilo da Vitamin D preko svog receptora VDR deluje na povećanu ekspresiju gena ACE2 [5,6]. Time se broj ACE2 receptora u prisustvu vitamina D značajno povećava.

Zaključak:

Iz svega ovoga sledi da Vitamin D povećanom ekspresijom ACE2 receptora deluje protektivno u slučaju infekcije SARS-CoV2, posebno kod ranjivih grupa starijih i hronično bolesnih osoba.

LITERATURA:

1. Wrobel, A.G., Benton, D.J., Xu, P. et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27:763-7. <https://doi.org/10.1038/s41594-020-0468-7>
2. malacards.org/ [homepage on the Internet]. Available from: <https://www.malacards.org/search/results?query=ace2>
3. Jiawei Chen, Quanlong Jiang, Xian Xia, et al. Individual Variation of the SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Gene Expression and Regulation. *Aging Cell* 2020. <https://doi.org/10.1111/ace1.13168>
4. Wainer Katsir, K., Linial, M. Human genes escaping X-inactivation revealed by single cell expression data. *BMC Genomics* 2019;20:201. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5507-6>
5. Jialai YANG, Jun XU, Hong ZHANG, Effect of Vitamin D on ACE2 and Vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury, *Chinese Journal of Emergency Medicine* 2016;25(12):1284-1289.
6. Cui C, Xu P, Li G, et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol* 2019;26:101295. doi:10.1016/j.redox.2019.101295