

Why do some people die of coronavirus?

De ce mor unii bolnavi de coronavirus?

Prof. Dr. Adrian RESTIAN

Membru titular al Academiei de Științe Medicale

Pandemia produsă de noul coronavirus ar fi o viroză banală dacă ea nu ar produce, în aproximativ 5-10% dintre cazuri, niște complicații foarte grave, cum sunt sindromul respirator acut sever și coagularea vasculară diseminată, caracteristică șocului septic. Foarte curând după apariția bolii, s-a constatat că peste 90% dintre bolnavii care au decedat după infecția cu noul coronavirus erau bolnavi în vârstă, care aveau anumite boli cronice, precum diabet zaharat, obezitate, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, insuficiență renală, boală Alzheimer sau cancer. De aceea, de multe ori, s-a pus întrebarea dacă ei au murit de coronavirus, așa cum s-a decis oficial, sau de celelalte boli asociate, care erau, probabil, în fază terminală.

Însă, indiferent care este interpretarea oficială, ceva s-a întâmplat, totuși, în relația dintre noul coronavirus și bolile asociate. De multe ori, se spune că bolnavii în vârstă au o capacitate de apărare imunitară mai scăzută, ceea ce ar putea explica în oarecare măsură contaminarea și evoluția virozei. Deși, după cum vom vedea, decesul este produs nu de o reacție imunitară scăzută, cât de o reacție imunitară exagerată. Dar foarte repede s-a constatat că nu numai vârsta înaintată, ci mai ales existența unor boli cronice asociate este cea care determină evoluția nefavorabilă a bolii. În acest sens, Jean-Dominique Michel a arătat că evoluția bolii este cu atât mai nefavorabilă cu cât bolnavul are mai multe boli cronice asociate. Pentru că 48,5% dintre bolnavii de coronavirus care au decedat au avut trei boli cronice asociate, 25,6% dintre ei au avut două boli cronice asociate, 25,1% au avut o singură boală cronică asociată și numai 0,8% dintre cei care au decedat nu au avut nicio boală cronică asociată. Adică de-

cesul a survenit cel mai frecvent la bolnavii care aveau mai multe boli cronice asociate. De aceea, se pune întrebarea: cu ce a contribuit fiecare boală cronică la decesul bolnavilor? Care sunt mecanismele prin care viroza accelerează decesul – sau bolile cronice sunt cele care accelerează decesul bolnavilor de coronavirus?

Iar noi credem că mecanismul comun dintre patogenia coronavirusului și patogenia bolilor cronice asociate este reprezentat de reacția inflamatorie pe care coronavirusul o produce și care se adaugă peste reacțiile inflamatorii prezente în celelalte boli cronice asociate. Pentru că, după cum se știe, în patogenia tuturor bolilor cronice incriminate, cum sunt ateroscleroza, diabetul, obezitatea, boala Alzheimer, lupusul eritematos sistemic, astmul bronșic și cancerul, se află niște procese inflamatorii care agravează evoluția bolii. De aceea, cu cât bolnavul va avea mai multe boli cronice asociate, cu atât reacția inflamatorie va fi mai mare și va da naștere la furtuna citokinică și la tromboza intravasculară, care va duce la decesul bolnavului. Iar la baza tuturor acestor procese patologice se află, în cele din urmă, mecanismele epigenetice sau, mai exact, hipometilarea genomului, care poate duce la activarea multor gene proinflamatorii, care vor declanșa reacția hiperinflamatorie, reacție care, în loc să apere, duce la decesul bolnavului.

Organismul folosește aceleași mecanisme de apărare în diferite boli

Se știe că asupra organismului nostru pot acționa – și acționează, de fapt – foarte mulți factori patogeni de natură fizică, psihică, socială, chimică și biologică,

Autor de corespondență:

Prof. Dr. Adrian Restian
E-mail: restian2003@yahoo.com

așa cum este noul coronavirus. Pe de altă parte, se știe că și organismul nostru dispune de o mulțime de mecanisme de apărare cu ajutorul cărora reușește să facă față provocărilor, extreme de variate, la care este supus. Dar organismul nostru nu dispune, totuși, de chiar atât de multe mecanisme de apărare pe cât de variați sunt factorii patogeni care atentează în permanență asupra lui. De aceea, savantul francez Henri Laborit, care s-a ocupat foarte mult de fiziopatologia șocului, pe care l-a denumit o reacție sistemică postagresivă, spunea că organismul nostru nu este poliglot. Adică el nu dispune de foarte multe mecanisme de apărare, specifice tuturor factorilor patogeni, care acționează în permanență asupra lui.

De aceea, majoritatea semnelor și simptomelor pe care le acuză bolnavii sunt niște semne nespecifice, care pot apărea în foarte multe boli, ceea ce complică foarte mult problema diagnosticului și a tratamentului. Spre exemplu, febra poate fi prezentă în foarte multe boli infecțioase, dar și în foarte multe boli neinfecțioase, așa cum ar fi cancerul. Unii autori spun că diferitele semne și simptome ar fi chiar niște mecanisme de apărare, așa cum se întâmplă în cazul febrei, al tusei sau al diareei. Dar, atunci când sunt exacerbate, și ele pot să complice foarte mult evoluția bolii, cum se întâmplă, spre exemplu, în diaree, care poate duce la deshidratarea bolnavului.

Unul dintre cele mai comune mecanisme de apărare este reprezentat de sistemul imunitar, care are rolul de a apăra identitatea organismului față de agresiunea unor structuri străine, adică are rolul de a identifica și de a elimina orice structură străină care intră în organismul uman. Se știe, spre exemplu, că sistemul imunitar are rolul de a sesiza și de a elimina virusurile și bacteriile. În acest sens, organismul dispune de niște mecanisme imunitare nespecifice, înnăscute, care caută să elimine, încă din primele momente, orice virus și orice microb care intră în organism. Este adevărat că, pe lângă mecanismele imunitare nespecifice, organismul nostru mai dispune și de niște mecanisme specifice, pe care le dobândește în contact cu virusul sau cu microbul respectiv. Cu ajutorul acestor mecanisme specifice, el sintetizează niște anticorpi specifici care elimină de preferință virusii și microbii respectivi.

Dar sistemul imunitar intervine nu numai în prevenirea și combaterea bolilor infecțioase, ci și în evoluția bolilor cronice, cum ar fi cancerul, spre exemplu. După cum se știe, în timpul diviziunii celulare, pot apărea foarte frecvent mutații ADN, care pot să dea naștere la niște celule canceroase. Iar rolul sistemului imunitar este acela de a recunoaște și de a elimina celulele canceroase care pot apărea în mod spontan. Iar dacă sistemul imunitar nu sesizează și nu elimină celulele canceroase, atunci ele se vor înmulți și vor da naștere la o tumoră canceroasă.

Importanța sistemului imunitar în bolile cronice

Dar sistemul imunitar nu intervine numai în sesizarea și eliminarea unor structuri străine, precum virusurile sau microbii, sau a unor structuri proprii modificate, cum sunt celulele canceroase, ci și împotriva tuturor tulburărilor structurale care apar în diferitele boli cronice, precum tulburările structurale care apar în hepatita cronică, în ateroscleroză, în diabetul zaharat, în poliartrita reumatoidă, în astmul bronșic, în boala Crohn, în lupusul eritematos sistemic, în boala Parkinson și în boala Alzheimer. În toate aceste boli, sistemul imunitar inițiază și întreține un proces inflamator care caută să repare și să elimine modificările produse de procesul de ateroscleroză, de modificările structurale produse de diabetul zaharat sau de boala Alzheimer.

Din păcate însă, nu numai că sistemul imunitar nu reușește să repare țesuturile modificate, dar, de multe ori, produce el însuși diferite tulburări, așa cum se întâmplă în alergii, în bolile autoimune, dar mai ales în inflamația cronică pe care organismul o declanșează în majoritatea bolilor cronice. Deși inflamația cronică are rolul de a elimina structurile alterate și de a reface structurile respective, ea contribuie de multe ori la întreținerea și chiar la agravarea acestor boli. De aceea, de multe ori, trebuie să intervenim cu medicamente antiinflamatoare pentru a combate simptomele generate de inflamația cronică, așa cum se întâmplă în poliartrita reumatoidă, în astmul bronșic, dar și în viroza produsă de noul coronavirus, în care se recomandă, pe lângă medicamente antivirale, și medicamente antiinflamatorii.

Rolul inflamației în bolile cronice

Multă vreme, s-a crezut că ateroscleroza, spre exemplu, este rezultatul unor tulburări metabolice determinate de creșterea colesterolului și de depunerea lui în pereții arterelor, obstruând astfel fluxul sângelui spre celule și putând produce, la un moment dat, infarctul zonelor respective. S-a constatat însă că pătrunderea moleculelor de colesterol oxidat în pereții arterelor produce, pe lângă modificările anatomice corespunzătoare, și o reacție inflamatorie, care ar avea ca scop eliminarea modificărilor respective și repararea endoteliului vascular. Dar acest lucru nu se prea întâmplă, pe de o parte, pentru că dislipidemia care persistă introduce mereu colesterol în endoteliul vascular și, pe de altă parte, deoarece în reacția inflamatorie există un echilibru foarte fragil între factorii proinflamatori și factorii antiinflamatori. Iar acest echilibru este de multe ori depășit în favoarea inflamației.

De aceea, noi am arătat că, deși sunt niște reacții de apărare, atât stresul, cât și șocul și inflamația au niște imperfecțiuni care, în loc să repare, contribuie la

întreținerea și uneori la agravarea bolii. Spre exemplu, stresul sacrifică homeostazia organismului, pe care de multe ori nu o mai poate reface niciodată. De aceea, stresul reprezintă un factor de risc pentru apariția multor boli cronice. Șocul lucrează cu niște sisteme care acționează în cascadă, precum sistemul complement și sistemul de coagulare, care, odată declanșate, nu mai pot fi oprite și vor putea duce, spre exemplu, la coagularea vasculară diseminată. Iar reacția inflamatorie luptă de multe ori împotriva propriilor noastre structuri.

După cum se știe, în procesul inflamator intervin o serie întreagă de celule, așa cum ar fi neutrofilele, macrofagele, mastocitele, eozinofilele, limfocitele și celulele NK. Mai este implicată o serie întreagă de molecule, precum selectinele, integrinele, defensinele, prostaglandinele, histamina, serotonina, bradikininele, IL-6, IL-8, proteoglicanii, radicalii liberi, rezolvinele și protectinele. Se adaugă o serie întreagă de sisteme serice, cum sunt sistemul complement, sistemul fibrinolitik și sistemul de coagulare, care, deja se știe, au un rol foarte important în patogenia bolii COVID-19, în care lipsa de oxigen a țesuturilor este determinată nu numai de distrugerea țesutului pulmonar, ci și de apariția trombilor intravasculari, care blochează transportul oxigenului spre țesuturi.

Procesul inflamator începe cu secreția de către celulele endoteliale, care solicită ajutor, a unor selectine, care atrag în focarul inflamator o mulțime de celule care caută să elimine leziunile și să repare țesuturile lezate. Macrofagele, care apar printre primele în focarul inflamator, pe lângă faptul că fagocitează structurile lezate, eliberează o serie de factori proinflamatori, așa cum ar fi TNF, IL-1, IL-6, prostaglandinele, leucotrienele, oxidul de azot și altele.

Scopul tuturor acestor celule și molecule, proinflamatorii și antiinflamatorii ar fi acela de a înlătura structurile străine și țesuturile lezate și de a reface structurile normale ale organismului, după cum sugerează și grupa de substanțe denumite rezolvine, care apar la un moment dat în focarul inflamator cu scopul de a reface structurile lezate. Dar acest lucru, de multe ori, nu se mai poate întâmpla, fie din cauza persistenței factorilor patogeni, fie din cauza imperfecțiunii mecanismelor noastre de apărare.

Între inflamația acută și inflamația cronică

Este evident că orice inflamație debutează ca o inflamație acută. Și, în foarte multe cazuri, inflamația acută reușește să rezolve destul de repede problemele cu care este confruntată. Dar, dacă nu reușește să rezolve problemele apărute, ea se poate transforma, așa cum se întâmplă de foarte multe ori, într-o inflamație cronică. Este evident că boala COVID-19 începe ca o inflamație acută. Dar ea nu poate rezolva problema,

fie pentru că factorul patogen persistă, fie pentru că organismul infectat secretă prea mulți factori proinflamatori, fie că virusul este foarte agresiv, fie că organismul se află deja sub influența altor inflamații cronice, așa cum se întâmplă în bolile cronice asociate. În toate aceste cazuri, reacția inflamatorie se prelungește și se accentuează foarte mult. Iar la un moment dat, prin tulburarea echilibrului foarte fragil dintre factorii inflamatori și factorii proinflamatori, evoluția bolii poate lua o turnură foarte gravă. Dintre aceste sisteme sisteme care întovărășesc reacția inflamatorie, spre exemplu, sistemul de coagulare, care lucrează în cascadă, odată declanșat, nu mai poate fi oprit, așa cum se întâmplă în coagularea intravasculară din fazele terminale ale șocului.

Este evident că, dacă factorii patogeni persistă, așa cum se întâmplă în bolile cronice, în care stilul de viață al bolnavului întreține o mulțime de factori de risc, inflamația se va croniciza. Iar în inflamația cronică intervin tot mai mulți factori proinflamatori, care, în loc să rezolve problema, o accentuează. Iar persistența procesului inflamator poate fi confirmată de foarte mulți markeri, ajungându-se la valori crescute ale fibrinogenului, ale amiloidului P, ale acidului sialic, ale ceruloplasminei și ale proteinei C reactive. Creșterea fibrinogenului arată o activare a sistemului de coagulare. Iar creșterea proteinei C reactive arată existența – sau pericolul – unui proces inflamator.

Proteina C reactivă a fost descoperită de W.S. Tillett și T. Francis în 1930, în serul bolnavilor de pneumonie. Denumirea ei vine de la faptul că ea reacționează cu polizaharidul C din pneumococ. Proteina C reactivă este sintetizată de ficat, dar și de macrofage și de adipocite. Dar ea este nu numai un martor, ci și un element activ în procesul inflamator.

Proteina C reactivă stimulează sinteza moleculelor de adeziune, stimulează fagocitarea structurilor străine, stimulează acțiunea angiotensinei asupra receptorilor AT1, care sunt implicați în patogenia coronavirusului. Stimulează acțiunea inhibitorului de plasminogen, inhibând astfel fibrinoliza, ceea ce favorizează apariția trombilor intravasculari din COVID-19. Adică are foarte multe efecte care pot agrava evoluția bolii.

Rolul obezității în procesul inflamator

Atunci când s-a vorbit despre diferențele dintre mortalitatea produsă de COVID-19 în diferite țări a fost adusă în discuție și obezitatea, care este mai crescută în anumite țări. După cum se știe, obezitatea are o prevalență de 6% în China, de 20% în Italia, de 24% în Spania și de 40% în USA. Iar după cum arată D.A. Kass, P. Duggal și O. Cingolani, 75% dintre bolnavii afectați de coronavirus din SUA erau supraponderali sau chiar obezi. De aceea, D.S. Ludwig și R. Malley susțin că

americani au de luptat cu două boli, adică nu numai cu COVID-19, ci și cu obezitatea, care favorizează apariția și evoluția coronavirusului.

Obezitatea joacă un rol deosebit de important în patogenia coronavirusului, deoarece țesutul adipos nu este un depozit inert, ci este o adevărată glandă endocrină, care secretă foarte multe substanțe proinflamatorii, așa cum ar fi leptina, TNF-alfa, IL-6, inhibitorul activatorului de plasminogen, rezistina și proteina C reactivă, precum și unele substanțe cu rol antiinflamator, precum adiponectina și oxidul nitric.

Leptina, care este o substanță proinflamatorie, este secretată direct proporțional cu masa grasă a individului. Adică cu cât bolnavul este mai obez, cu atât el secretă mai multă leptină proinflamatorie. Leptina stimulează sinteza de radicali liberi, care după cum se știe, întrețin stresul oxidativ, care crește procesul inflamator. Dar este important de remarcat faptul că țesutul adipos secretă și niște substanțe antiinflamatorii, așa cum ar fi adiponectina. Numai că secreția de adiponectină, care are un rol antiinflamator, nu crește proporțional cu țesutul gras. În orice caz, în calitatea ei de substanță antiinflamatorie, adiponectina stimulează sinteza moleculelor de adeziune. Inhibă sinteza de TNF. Scade rezistența la insulină, întâlnește foarte frecvent la obezi. Dar TNF, care are un important rol proinflamator, este eliberat nu numai de macrofage, ci și de adipocite. De aceea, secreția lui crește în obezitate. Adică relația dintre obezitate și noul coronavirus nu este întâmplătoare, deoarece, prin substanțele proinflamatorii pe care le secretă, obezitatea poate accentua inflamația declanșată de coronavirus, ajungându-se la hiperinflamația care poate duce la decesul bolnavului.

Sindromul inflamator, asemănător bolii Kawasaki, la copil

Deși se credea că noul coronavirus afectează mai ales bătrânii, medicii englezi au semnalat apariția la niște copii infectați cu noul coronavirus a unui sindrom inflamator asemănător bolii Kawasaki, manifestat prin rash bilateral, inflamații cutanate, pericardită, hipotensiune, stare de șoc, coagulopatie, diaree, dureri abdominale și vărsături. În paraclinic s-a constatat prezența markerilor proinflamatori, inclusiv a proteinei C reactive. Toate acestea demonstrează tendința noului coronavirus de a produce inflamații chiar și atunci când nu există o inflamație cronică, așa cum se întâmplă la copil.

Furtuna citokinică

Furtuna citokinică reprezintă secreția exagerată a factorilor proinflamatori, care, în loc să repare, accentuează și mai mult tulburările produse de factorul patogen. Termenul de furtună citokinică a fost introdus

în 1993 de J.L. Ferrara, S. Abhyankar și D.G. Gilliland în cazul reacției de respingere a grefei la unii bolnavi cu transplant. Apoi, el a fost descris și în alte boli infecțioase și neinfecțioase. Și a fost readus în discuție cu ocazia epidemiilor produse de noile coronavirusuri, așa cum au fost SARS1 și MERS, care determină apariția unui sindrom acut sever caracterizat de o turbulență imunologică foarte accentuată.

Cercetările au arătat că în patogenia sindromului respirator acut sever sau poate chiar la baza acestui sindrom, produs de SARS-CoV-2, se află o turbulență citokinică reprezentată de producția în exces a unor citokine proinflamatorii, așa cum ar fi interleukinele IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-alfa, TNF-beta, precum și a unor chemokine, cum sunt CCL2, CCL3, CCL5, CXCL10, CXCL8, CCCLV. În același timp, se produce o scădere a sintezei de citokine antiinflamatorii, așa cum ar fi IL-4 și IL-10. Ceea ce duce la o reacție aberantă a sistemului imunitar, care atacă nu numai virusul și modificările produse de virus, ci întreg organismul, producând o insuficiență organică multiplă.

La baza acestei turbulențe citokinice se află, deci, niște interleukine, cum este IL-6, care are rolul de a regla răspunsul imunitar. IL-6, produs de foarte multe celule implicate în inflamație, precum macrofagele, monocitele și celulele dendritice, are rolul cheie în declanșarea furtunii citokinice. De aceea, creșterea concentrației de IL-6 poate avea un rol predictiv privind severitatea bolii. Într-unii autori recomandă în tratamentul furtunii citokinice folosirea Tocilizumabului, care este un anticorp monoclonal folosit în poliartrita reumatoidă, care blochează acțiunea IL-6.

Dar lucrurile sunt și mai complicate deoarece, pe lângă limfokine, în furtuna citokinică mai intervin, după cum am văzut, și o serie de chemokine, cu rolul de a atrage în focarul inflamator diferitele celule care intervin în procesul inflamator. Spre exemplu, CXCL10 atrage în focarul inflamator foarte multe neutrofile, care produc o inflamație pulmonară fulminantă. În cercetările au arătat că eliminarea experimentală a genei care sintetizează CXCL10 sau a receptorului ei reduce severitatea inflamației pulmonare.

Rolul mecanismelor genetice în reglarea procesului inflamator

Toate aceste substanțe proinflamatorii și antiinflamatorii sunt sintetizate, în cele din urmă, de niște gene. De aceea, la baza bolii se află, de fapt, genele, a căror activitate este reglată de niște mecanisme epigenetice.

Într-unul dintre momentele cele mai importante în lupta organismului cu boala îl reprezintă recunoașterea virusului și stimularea genelor capabile să sintetizeze proteinele necesare eliminării virusului, cum sunt interferonii și apoi anticorpilor capabili să elimine virusul

respectiv. Iar această recunoaștere este făcută în primul rând de către macrofage, care sosesc printre primele la locul de intrare a virusului în organism și care fac tot posibilul să recunoască virusul prin intermediul PAMPs (patogen associated molecular patterns), al toll-like receptors (TLR), al receptorilor RIG-I-like (RLR), al receptorilor NOD-like (NLR), precum și al altor molecule din citoplasmă, cum sunt GAS, STING și DAI. Adică organismul face eforturi foarte mari pentru a recunoaște virusul ca o structură străină și a-l elimina din organism.

După ce au recunoscut virusul, macrofagele prezintă antigenul viral unor limfocite T, care vor sintetiza, după cum am văzut, o serie întreagă de citokine și de interleukine, precum IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β și MCP-1, care vor amplifica răspunsul imun pentru a putea face față agresiunii. Se vor sintetiza și o serie de interferoni (IFNs), care se vor opune replicării virale.

Însă, după cum arată M. Spiegel, A. Pichlmair și A. Martinez-Sobrido, coronavirusul reușește să blocheze mecanismele de apărare ale organismului, reprezentate, spre exemplu, de interferoni. Organismul caută și el să stimuleze, iar altele să hiperstimuleze mecanismele de apărare, așa cum se întâmplă în furtuna de citokine, întâlnită în formele grave de pneumonie, caracterizate de o hiperinflamație care, în loc să apere integritatea organismului, afectează grav țesuturile pulmonare și pune în discuție supraviețuirea bolnavului.

Rolul mecanismelor epigenetice în reacția inflamatorie

Substanțele proinflamatorii și antiinflamatorii care intervin în mecanismele de apărare imunitară ale organismului sunt sintetizate de niște gene. Dar genele respective nu sunt influențate direct de virus. Activarea genelor capabile să sintetizeze substanțele proinflamatorii și antiinflamatorii nu se face prin acțiunea directă a virusului asupra genelor respective, ci și prin intermediul mecanismelor epigenetice, care reglează activitatea genelor respective. Pentru că mecanismele epigenetice reprezintă o interfață dintre genom și mediu.

Mecanismele epigenetice apelează la o serie de procese care pot influența activitatea genelor fără a modifica structura ADN. În acest sens, ele pot să apeleze la metilarea ADN, la modificarea cromatinei, la metilarea sau acetilarea histonelor și la micro-ARN noncodant. După cum s-a constatat, metilarea citozinei, din apropierea promotorului, blochează activitatea genei respective. Iar demetilarea citozinei stimulează activitatea genei respective. În cazul histonelor, metilarea lor inhibă activitatea, iar acetilarea lor stimulează activitatea genelor subiacente.

În acest sens, I. Marazzi, J.S. Ho și J.B. Kim au arătat că virusul gripei H3N2 poate acționa asupra histonelor,

determinând inhibarea expresiei genelor care intervin în apărarea imunitară, facilitând astfel, prin mijloace epigenetice, apariția bolii. C. Marban, S. Suzanne și F. Dequiedt au arătat că virusul HIV determină modificări epigenetice ale histonelor. Iar T.J. Taylor și D.M. Knipe au arătat că virusul herpetic determină modificări ale cromatinei, care, prin acțiunea asupra genelor respective, scad apărarea imunitară a organismului.

Iar acest lucru se întâmplă și în cazul coronavirusului. În acest sens, A.H. Sawalha, M. Zhao și P. Coit au arătat că la bolnavii cu lupus eritematos diseminat, care reprezintă un factor de risc pentru noul coronavirus, se întâlnește de obicei o hipometilarea a genei ACE2, de pe cromozomul X, care sintetizează receptorul de care se leagă coronavirusul pentru a intra în celulă. Ceea ce va duce la creșterea receptorilor ACE2 și la creșterea viremiei. Pe de altă parte, s-a constatat că, prin stresul oxidativ pe care îl produce, coronavirusul determină hipometilarea genei ACE2, care va accentua infecția virală. De aceea, B.I. Milavetz și L. Balakrishnan vorbesc chiar de o epigenetică virală. Deoarece, pentru a putea determina sinteza proteinelor necesare replicării lor, virusurile trebuie să acționeze mai întâi asupra mecanismelor epigenetice care să activeze genele corespunzătoare.

Importanța hipometilării în apariția și în evoluția bolii

Din moment ce în genomul nostru există și gene proinflamatorii și gene antiinflamatorii, este evident că apariția și evoluția inflamației vor depinde, în ultimă instanță, de modul în care mecanismele epigenetice reușesc să întrețină un echilibru între genele respective. Dacă anumiți factori, interni sau externi, vor determina demetilarea – adică activarea – genei care sintetizează receptorul ACE2, cel care reprezintă poarta de intrare a virusului în celule, atunci viremia va crește și va agrava evoluția bolii. De aceea, starea noastră de sănătate va depinde, în ultimă instanță, de mecanismele noastre de reglare epigenetică sau, mai precis, de echilibrul pe care mecanismele epigenetice reușesc să îl mențină între genele proinflamatorii și genele antiinflamatorii.

Dacă mecanismele epigenetice sunt stimulate de prezența unor factori de risc, cum sunt alimentația incorectă, sedentarismul, stresul, obezitatea, excesul de grăsimi omega 6 (care sunt proinflamatorii) sau poluarea, atunci această hiperstimulare a mecanismelor epigenetice va duce la o demetilare, adică la o hipometilare, prezentă, după cum arată A.S. Wilson, B.E. Power și P.L. Molloy, în majoritatea bolilor cronice. Iar peste această hipometilare, produsă de bolile cronice, se adaugă demetilarea produsă de coronavirus, care va acționa și el asupra mecanismelor epigenetice care stimulează genele proinflamatorii.

Procesul de hipometilare a genomului a fost descris în 1983 de către A.P. Feinberg și B. Vogelstein în celula canceroasă. După cum se știe, majoritatea genelor noastre sunt metilate, adică sunt silențioase și nu intră în acțiune decât atunci când este necesară activitatea lor. Iar acest lucru este stabilit de relațiile care există între mecanismele epigenetice și factorii de mediu, care acționează asupra lor. Spre exemplu, atunci când suferim un stres, mecanismele epigenetice vor activa genele care sintetizează hormonii catabolizanți și vor inhiba genele care sintetizează hormonii anabolizanți. Adică mecanismele epigenetice acționează în permanență, activând sau dezactivând genele corespunzătoare reglării relațiilor noastre cu mediul intern sau extern.

De aceea, noi am comparat mecanismele epigenetice cu un pianist epigenetic, care cântă la cele 20.000 de gene pe care le-am moștenit de la părinții noștri, căutând să aleagă cea mai bună reacție cu genele pe care le avem. Însă, după cum se știe, în genomul nostru există și gene bune și gene rele, și toate își au rolul lor. Spre exemplu, în genomul nostru există și gene proinflamatorii și gene antiinflamatorii și gene prooncogene și gene antioncogene, cunoscute mai ales sub denumirea de gene supresoare. Toate au rolul lor în stabilirea comportamentului nostru în legătură cu mediul în care trăim. Uneori trebuie să acționeze genele proinflamatorii, alteori genele antiinflamatorii. Uneori trebuie să acționeze genele prooncogene, care au un anumit rol în diviziunea celulară, alteori genele supresoare, care au și ele rolul lor în controlul diviziunii celulare. De aceea, între ele ar trebui să existe un anumit echilibru. Iar tulburarea acestui echilibru va putea duce la apariția cancerului sau, în cazul coronavirusu-

lui, la apariția furtunii citokinice, în care pianistul epigenetic apasă ca un nebun pe toate clapele, în speranța că va putea realiza ceva.

Este evident că, pe lângă hipometilarea generală, poate să apară și o hipermetilare locală, care accentuează de obicei turbulența din genom, așa cum se întâmplă în cancer, dar și în furtuna citokinică din viroză.

Concluzii

În concluzie, numitorul comun dintre noul coronavirus și bolile cronice asociate este reprezentat de procesul inflamator, prezent în toate bolile cronice, proces care poate fi accentuat de inflamația determinată de infecția virotică. La baza acestui proces inflamator se află cele 20.000 de gene, care sunt reglate de niște mecanisme epigenetice. Care sunt influențate și ele, la rândul lor, de factorii de mediu sau, mai bine zis, de factorii de risc, susținuți de stilul nostru de viață, vinovat de apariția bolilor cronice, care pot să agraveze, după cum am văzut, evoluția virozei.

În felul acesta, putem înțelege mai bine de ce în țările mai dezvoltate, care au un stil de viață mult mai modern, așa cum ar fi SUA, Italia, Spania, Anglia și Franța, morbiditatea și mortalitatea prin COVID-19 au fost mult mai mari decât în țările din estul Europei. Pentru că virusul nu este singurul factor în această ecuație. Pe lângă el, mai există și alți factori, printre care stilul de viață ocupă și el, în ultimă instanță, un loc foarte important. Pentru că, oricât de important ar fi virusul, stilul de viață al omului contemporan reprezintă, după cum am arătat în repetate rânduri, cel mai important factor patogen al omului contemporan.

BIBLIOGRAFIE

- Alegria-Torres JA, Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and Lifestyle. *Epigenomics*. 2011;3(3):267-77.
- Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic Gene Silencing in Cancer – A Mechanism for Early Oncogenic Pathway Addiction? *Nat Rev Cancer*. 2006;6(2):107-16.
- Cennimo DJ. What is the role of the IL-6 inhibitor tocilizumab (Actemra) in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19)? – <https://www.medscape.com/answers/2500114-197457/what-is-the-role-of-the-il-6-inhibitor-tocilizumab-actemra-in-the-treatment-of-coronavirus-disease-2019-covid-19>.
- Cha AE. A mysterious blood-clotting complication is killing coronavirus patients. *The Washington Post*. Updated: April 22, 2020.
- Chapman SJ, Hill AVS. Human Genetic Susceptibility to Infectious Disease. *Nat Rev Genet*. 2012;13(3):175-88.
- Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020.
- Corley MJ, Ndhlovu LC. DNA Methylation Analysis of the COVID-19 Host Cell Receptor, Angiotensin I Converting Enzyme 2 Gene (ACE2) in the Respiratory System Reveal Age and Gender Differences. Preprints 2020:2020030295.
- Cristea AN. Medicamentele epigenetice. Conferința Națională de Farmacologie, București, 2017.
- Doerfler W, Casadesús J (Eds.). *Epigenetics of Infectious Diseases*. Springer Verlag, 2017.
- Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation Distinguishes Genes of Some Human Cancers From Their Normal Counterparts. *Nature*. 1983;301(5895):89-92.
- Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine Storm of Graft-Versus-Host Disease: A Critical Effector Role for Interleukin-1. *Transplant Proc*. 1993;25(1 Pt 2):1216-7.
- Fini L, Selgrad M, Fogliano V, Graziani G et al. Annurca Apple Polyphenols Have Potent Demethylating Activity and Can Reactivate Silenced Tumor Suppressor Genes in Colorectal Cancer Cells. *J Nutr*. 2007;137(12):2622-8.

13. Hamano E, Hijikata M, Itoyama S et al. Polymorphisms of Interferon-Inducible Genes OAS-1 and MxA Associated With SARS in the Vietnamese Population. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;329(4):1234-9.
14. Hefti HP, Frese M, Landis M, Di Paolo C, Aguzzi A, Haller O, Pavlovic J. Human MxA Protein Protects Mice Lacking a Functional Alpha/Beta Interferon System Against La Crosse Virus and Other Lethal Viral Infections. *J Virol.* 1999;73(8):6984-91.
15. Herceg Z. Epigenetic Mechanisms as an Interface Between the Environment and Genome. *Adv Exp Med Biol.* 2016;903:3-15.
16. Hunter P. The inflammation theory of disease. *EMBO Rep.* 2012;13(11):968-970.
17. Itoyama S, Keicho N, Quy T et al. ACE1 Polymorphism and Progression of SARS. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Oct 22;323(3):1124-9.
18. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* 2020;395:1544-45.
19. Lazo PA, Santos CR. Interference With p53 Functions in Human Viral Infections, a Target for Novel Antiviral Strategies? *Rev Med Virol.* 2011;21(5):285-300.
20. Li S, Kong L, Yu X, Zheng Y. Host-virus Interactions: From the Perspectives of Epigenetics. *Rev Med Virol.* 2014 Jul;24(4):223-41.
21. Liang Y, Vogel JD, Narayanan A, Peng H, Kristie TM. Inhibition of the Histone Demethylase LSD1 Blocks Alpha-Herpesvirus Lytic Replication and Reactivation From Latency. *Nat Med.* 2009;15(11):1312-7.
22. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA et al. Association of HLA Class I With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *BMC Med Genet.* 2003;4:9.
23. Ludwig DS, Malley R. Americans are already too diseased to go back to work right now, The New York Times, 7 april 2020 – <https://www.nytimes.com/2020/03/30/opinion/obesity-us-health-coronavirus.html>.
24. Khoo US, Chan KY, Chan VS et al. Role of Polymorphisms of the Inflammatory Response Genes and DC-SIGNR in Genetic Susceptibility to SARS and Other Infections. *Hong Kong Med J.* 2008 Aug;14 Suppl 4:31-5.
25. Marban C, Suzanne S, Dequiedt F, de Walque S, Redel L, Van Lint C, Aunis D, Rohr O. Recruitment of Chromatin-Modifying Enzymes by CTIP2 Promotes HIV-1 Transcriptional Silencing. *EMBO J.* 2007;26(2):412-23.
26. Marazzi I, Ho JSY, Kim J, Manicassamy B, Dewell S et al. Suppression of the Antiviral Response by an Influenza Histone Mimic. *Nature.* 2012;483(7390):428-33.
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033-34.
28. Michel JD. COVID-19, Anatomie d'une crise sanitaire. Paris: HumenSciences, 2020.
29. Milavetz BI, Balakrishnan L. Viral Epigenetics. *Methods Mol Biol.* 2015;1238:569-96.
30. Ng MHL, Lau KM, Li L, Cheng SH et al. Association of Human-Leukocyte-Antigen Class I (B*0703) and Class II (DRB1*0301) Genotypes With Susceptibility and Resistance to the Development of Severe Acute Respiratory Syndrome. *J Infect Dis.* 2004;190(3):515-8.
31. Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, Gartung A et al. Inflammation Resolution: A Dual-Pronged Approach to Averting Cytokine Storms in COVID-19? *Cancer Metastasis Rev.* 2020 May 8;1-4.
32. Pérez de Heredia F, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, Inflammation and the Immune System. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(2):332-8.
33. Reeves MB. Chromatin-mediated Regulation of Cytomegalovirus Gene Expression. *Virus Res.* 2011;157(2):134-43.
34. Restian A. Les imperfections cybernetiques de l'organisme humain. *Cybernetica* 1977;2:129-39.
35. Restian A. Stilul de viață ca factor patogen. *Ro J Med Pract.* 2010;5(2):65-75.
36. Restian A. Destinul nostru epigenetic. *Ro J Med Pract.* 2016;11(1):4-10.
37. Rusiecki JA, Baccarelli A, Bollati V, Tarantini L, Moore LE, Bonfeld-Jorgensen EC. Global DNA Hypomethylation Is Associated With High Serum-Persistent Organic Pollutants in Greenlandic Inuit. *Environ Health Perspect.* 2008;116(11):1547-52.
38. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic Dysregulation of ACE2 and Interferon-Regulated Genes Might Suggest Increased COVID-19 Susceptibility and Severity in Lupus Patients. *Clin Immunol.* 2020;215:108410.
39. Schäfer A, Baric RS. Epigenetic Landscape during Coronavirus Infection. *Pathogens.* 2017;6(1):8.
40. Smyth LJ, McKay GJ, Maxwell AP. DNA Hypermethylation and DNA Hypomethylation Is Present at Different Loci in Chronic Kidney Disease. *Epigenetics.* 2014;9(3):366-76.
41. Smith D. Kids and COVID-19: What we know about this mysterious new inflammatory syndrome – <https://www.cnet.com/health/kids-and-covid-19-what-we-know-about-this-mysterious-new-inflammatory-syndrome>.
42. Spiegel M, Pichlmair A, Martínez-Sobrido L, Cros J, García-Sastre A, Haller O, Friedemann Weber F. Inhibition of Beta Interferon Induction by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Suggests a Two-Step Model for Activation of Interferon Regulatory Factor 3. *J Virol.* 2005;79(4):2079-86.
43. Taylor TJ, Knipe DM. Proteomics of Herpes Simplex Virus Replication Compartments: Association of Cellular DNA Replication, Repair, Recombination, and Chromatin Remodeling Proteins With ICP8. *J Virol.* 2004;78(11):5856-66.
44. Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA Hypomethylation and Human Diseases. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1775(1):138-62.
45. Zhang FF, Cardarelli R, Carroll J, Zhang S, Fulda KG, Gonzalez K et al. Physical Activity and Global Genomic DNA Methylation in a Cancer-Free Population. *Epigenetics.* 2011;6(3):293-9.
46. Zingg JM, Jones PA. Genetic and Epigenetic Aspects of DNA Methylation on Genome Expression, Evolution, Mutation and Carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 1997;18(5):869-82.