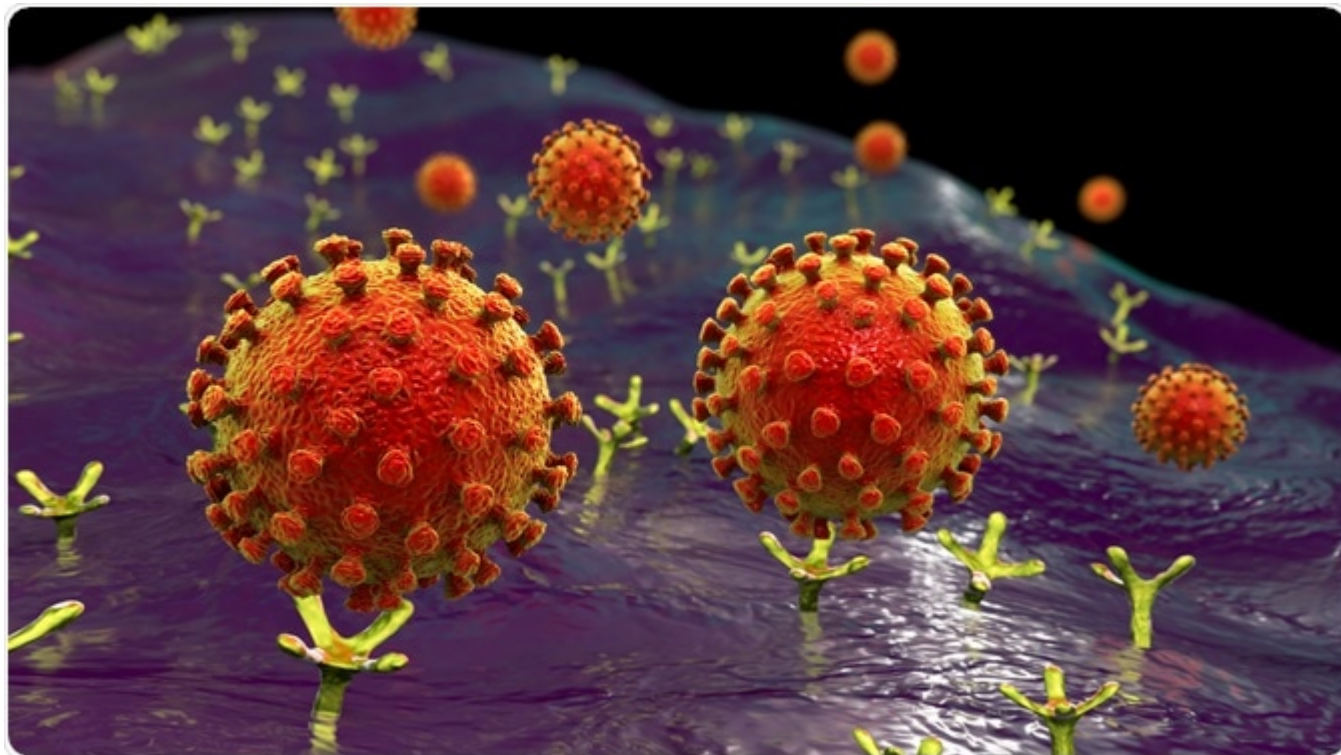


ODBORNÁ KOMISIA: ACE2 A SARS-COV-2. AKO MRNA “VAKCÍNY” POŠKODZUJÚ TKANIVÁ ORGÁNOV

- CZ24 News | 12. července 2021



Čo je ACE2 receptor a akú funkciu zohráva v ľudskom tele?

ACE2 je receptor (proteín) na povrchu mnohých typov buniek. Je to enzým, ktorý generuje malé bielkoviny – štiepením väčšieho množstva bielkovín angiotenzinogénu, ktoré potom regulujú funkcie v bunke [1].

Angiotenzín II (ANG II) je proteín tvorený enzýmom konvertujúcim angiotenzín (ACE, alias/ ACE1). ANG II je vychytávaný receptorom ACE2, ktorý štiepi ANG II na menšie peptidy inhibujúce negatívny účinok ANG II.

Voľný (neviazaný) ANG II **zvyšuje krvný tlak a zápal**, a spôsobuje **poškodenie výsteliek krvných ciev a rôzne typy poranení tkanív** [1].

ACE2 je životne dôležitým proteínom v biochemickej ceste, ktorá je rozhodujúca pre reguláciu **krvného tlaku, hojenia rán a zápalových procesov**. Táto veľmi dobre popísaná dráha sa nazýva renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) [1].

Ako súvisí ACE2 so SARS-CoV-2?

V dôsledku prítomnosti spike proteínu na svojom povrchu sa vírus SARS-CoV-2 viaže na ACE2 – ako kľúč vložený do zámku – pred vstupom a infikovaním buniek. ACE2 teda pôsobí ako bunková brána –

receptor – pre vírus, ktorý spôsobuje COVID-19 [1].

Keď sa vírus SARS-CoV-2 naviaže na ACE2, bráni mu vo vykonávaní svojej funkcie na reguláciu signalizácie ANG II. Účinok ACE2 je teda „inhibovaný“, čo vedie k zvýšeniu ANG II, s následkom väčšieho poškodenia tkanív, najmä pľúc a srdca u pacientov s COVID-19 [1].

Ak je množstvo ACE2 znížené tým, že vírus obsadzuje receptor, môžu byť jedinci náchylnejší na závažné ochorenie vyvolané SARS-Cov-2. Je to preto, lebo zvýšená prítomnosť ACE2 vedie k uľahčeniu vstupu vírusu do bunky, avšak pokles dostupného (voľného) ACE2 prispieva k väčšiemu poškodeniu sprostredkovanému ANG II. Obzvlášť zníženie voľného ACE2 zvýši náchylnosť na zápal, bunkovú smrť (apoptózu) a zlyhanie orgánov, najmä srdca a pľúc [1].

Ako súvisí množstvo receptorov ACE2 s poškodením orgánových tkanív?

ACE2 je prítomný u všetkých ľudí, ale jeho množstvo v rôznych tkanivách a bunkách sa môže líšiť, rovnako tak aj medzi jednotlivcami. Niektoré dôkazy naznačujú, že množstvo ACE2 môže byť vyšie u pacientov s hypertenziou, cukrovkou a kardiovaskulárnymi ochoreniami [1].

Pľúca sú primárnym miestom poškodenia infekciou SARS-CoV-2, ktorá spôsobuje COVID-19. Ak dôjde k zníženiu aktivity ACE2 (pretože sa na ňu vírus viaže), potom ACE2 nemôže štiepiť proteín ANG II. Zvýšenie ANG II vedie k zvýšeniu zápalu a k poškodeniu pľúc [1].

Vírus ovplyvňuje aj ďalšie tkanivá, ktoré exprimujú ACE2, vrátane srdca, kde môže dôjsť k poškodeniu a zápalu (myokarditída). Taktiež môže dôjsť k poškodeniu obličiek, pečene a tráviaceho traktu. Miestom poškodenia môžu byť tiež krvné cievy [1].

ACE inhibítory a ARBs (angiotenzín-receptor blokátory)

Enzým konvertujúci angiotenzín (ACE, alias ACE1) je ďalší proteín, ktorý sa nachádza v tkanivách, ako sú pľúca a srdce, kde je prítomný aj ACE2. Lieky, ktoré inhibujú pôsobenie ACE1, sa nazývajú ACE inhibítory. (Príklady týchto liekov sú ramipril, lisinopril a enalapril.) Tieto lieky blokujú účinky ACE1, ale nie ACE2. ACE1 riadi produkciu ANG II. ACE1 zvyšuje množstvo ANG II, zatiaľ čo ACE2 ho znižuje. [1].

Inhibítory ACE znižujú hladinu ANG II a tým potláčajú jeho účinky na zvyšovanie krvného tlaku a poškodenie tkanív. ACE inhibítory sa bežne predpisujú pacientom s hypertenziou, srdcovým zlyhaním a ochorením obličiek [1].

Ďalšia bežne predpisovaná skupina liekov, blokátory receptorov angiotenzínu (ARB) (ako napríklad Losartan, Valsartan atď.), majú podobné účinky ako ACE inhibítory a mohli by byť tiež užitočné pri liečbe COVID-19 [1].

Reverzná transkriptáza koronavírusov

Nevyriešeným problémom choroby Covid-19 je, že pacienti často zostávajú pozitívni na vírusovú RNA (pozitívny PCR test) aj mnoho týždňov po počiatkovej infekcii. SARS-CoV-2 je vírus s pozitívnym vláknom RNA. Rovnako ako iné beta-koronavírusy (SARS-CoV-1 a koronavírus súvisiaci s

respiračným syndrómom na Blízkom východe), aj SARS-CoV-2 využíva RNA-dependentnú RNA polymerázu na replikáciu svojej genómovej RNA a transkripciu subgenomických RNA [2-5].

Jedným z možných vysvetlení pokračujúcej detekcie vírusovej RNA SARS-CoV-2 bez reprodukcie vírusu je, že v niektorých prípadoch sa môžu kópie DNA vírusových subgenomických RNA integrovať do DNA hostiteľskej bunky mechanizmom reverznej transkripcie. Takéto chimérické transkripty boli detegované v tkanivách získaných od pacienta. Prepis integrovaných kópií DNA by mohol byť zodpovedný za pozitívne testy PCR dlho po vyliečení počiatočnej infekcie [6].

Prečo je to problém?

V súčasnosti viaceré štúdie poukazujú na prítomnosť spike proteínu po očkovaní v rôznych orgánových štruktúrach ako je kostná dreň, srdce, pečeň, obličky, vaječníky u žien rovnako ako semenníky u mužov a iné [7]. Modelové štúdie na zvieratách s použitím zmesi lipidov totožnej s vakcínou Comirnaty a mRNA molekuly kódujúcej netoxický enzým luciferázu pri intramuskulárnom podaní, preukázali jej skorú distribúciu do krvného obehu, pričom veľmi vysoké hladiny rádioaktívnych lipidov sa hromadili v pečeni, slezine, nadobličkách aj vaječníkoch [8].

Dôkazy naznačujú, že pokiaľ mRNA obsiahnutá vo vakcíne kóduje spike proteín, budú všetky tieto orgány vystavené jeho pôsobeniu. Kým exprimovaný spike proteín z vakcíny obsadí ACE2 receptory zasiahnutých orgánov, hromadenie ANG II môže pôsobiť zápalovo a poškodzovať orgánové tkanivá. ANG II je navyše silný vazokonstriktor, teda spôsobuje hypertenziu, prispieva k rozvoju aterosklerózy stimuláciou proliferácie buniek cievnej hladkej svaloviny, pričom dlhodobý efekt je pozorovateľný najmä v cievnej stene myokardu (hypertrofia a remodelácia cievnej steny myokardu) a ľadvín (hypertrofia glomerulov, proliferácia mezangia a konstriktia vas afferens → zvyšuje reabsorpciu Na v proximálnom tubule). V konečnom dôsledku má dlhodobý vzostup koncentrácie ANG II silný pro-onkogénny vplyv – je stimulovaný rast hladkých svalových buniek ciev a priečne pruhovanej svaloviny srdca, zvyšuje sa syntéza kolagénu a tiež tvorba superoxidových radikálov [9].

Literatúra

- [1] <https://theconversation.com/what-is-the-ace2-receptor-how-is-it-connected-to-coronavirus-and-why-might-it-be-key-to-treating-covid-19-the-experts-explain-136928>
- [2] V'Kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2020). Coronavirus biology and 468 replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol* doi, 10, 00468-6.
- [3] Alanagreh, L., Alzoughool, F., & Atoum, M. The human coronavirus disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. *Pathogens* 2020; 9 (5): 331.
- [4] de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Publ. Gr.*
- [5] Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses*, 1-23.
- [6] <https://www.pnas.org/content/118/21/e2105968118#ref-2>

[7] Hansen, T., Titze, U., Kulamadayil-Heidenreich, N. S. A., Glombitza, S., Tebbe, J. J., Röcken, C., ... & Wilkens, L. (2021). First case of postmortem study in a patient vaccinated against SARS-CoV-2. *International Journal of Infectious Diseases*, 107, 172-175.

[8]
<https://www.naturalnews.com/files/Pfizer-bio-distribution-confidential-document-translated-to-english.pdf>

[9] Martínková, J., Mičuda, S., Cermanová, J. Vybrané kapitoly z klinické farmakologie pro bakalářské studium : Kardiovaskulární systém [online]. 2000. Dostupné na:
<https://www.lfhk.cuni.cz/farmakol/predn/bak/kapitoly/prednasky/kardio-bak.ppt/>

Zdroj: odborná komise