

# Утицај андрогена на изражену упалу код КОВИД-19

Др Владан Чокић, научни саветник

Институт за медицинска истраживања, Универзитет у Београду

## Сажетак

Изражена упала изазвана тешким акутним респираторним синдромом вируса короне 2 (енгл. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 - SARS-CoV-2*) главни је разлог за критични исход болести вируса короне 2019 – КОВИД-19 (енгл. *Coronavirus disease 2019*). Мушкарци су подложнији тежој клиничкој слици од жена и имају за 65% већу смртност од КОВИД-19. Током заразе, *SARS-CoV-2* доводи до оштећења плућа и ендотела крвних судова што последично изазива појачано згрушававање крви, односно накупљање крвних угрушака и тромбоемболијске компликације. Улазак *SARS-CoV-2* у ћелију болесника зависи од везивања за рецептор ангиотензин конвертујућег ензима 2 (*ACE2*) и трансмембранску серин протеазу 2 (*TMPRSS2*). Експресија гена за *TMPRSS2* се одиграва преко рецептора андрогена и повећава се након излагања андрогенима. У систему ренин-ангиотензин за контролу крвног притиска ангиотензиноген се претвара у ангиотензин I под утицајем ренина, а даље под дејством *ACE* у ангиотензин II који изазива упалу, вазоконстрикцију и тромбозу. Код мушкараца је израженија претходно поменутог *ACE* сигнализација, док је код жена јача *ACE2* конверзија поменутих ангиотензина која на супрот доводи до вазодилатације, противупале и антифиброзе. Ген за *ACE2* се налази на X хромозому. Везивање *SARS-CoV-2* за *ACE2* рецептор смањује његову активност и изложеност, која је већ умањена код мушкараца и сходно томе додатно повећава упалу, вазоконстрикцију и тромбозу карактеристичне за КОВИД-19. У вези са супротним ефектима андрогена и естрогена на систем ренин-ангиотензин, питање је шта има преовлађујући утицај у развоју КОВИД-19: погоршање изазвано андрогенима или заштитни утицај естрогена?

**Кључне речи:** КОВИД-19, андрогени, упала (запаљење), тромбоза

## Увод

Болест вируса короне 2019 (КОВИД-19) је вирусна респираторна болест која код око 5-10% болесника прелази у синдром акутног плућног едема изазван „олујом“ цитокина, односно појачаним упалним одговором. Иако жене и мушкарци имају исту преваленцу, мушкарци са КОВИД-19 више су изложени

ризиком од лошијих исхода и смрти, независно од старости [1]. Према Светској здравственој организацији, стопа смртности од КОВИД-19 износи око 1,7% за жене и 2,8% за мушкарце, док мушкарци чине 70% болесника на респираторима у јединицама интензивне неге [2]. Забележено је велико повећање КОВИД-19 мушких болесника (94%) са критичном упалом плућа и ауто-антителима против типа 1 интерферона укљученог у имунски одговор на вирусну инфекцију. Овај број мушкараца био је већи него код болесника са критичним КОВИД-19 без ауто-антитела (75%), и много већи од оног код мушкараца без симптома или са благим симптомима (28%) и без ауто-антитела [3].

### **Зависност од андрогена**

*SARS-CoV-2* инфекција започиње везивањем вируса за рецептор ангиотензин конвертујућег ензима 2 (*ACE2*) и његовом припремом са трансмембранском серин протеазом 2 (*TMPRSS2*) [4]. И *SARS-CoV-2* инфекција и упални цитокини доводе до смањења заступљености *ACE2* рецептора на површини ћелија зараженог ткива домаћина. Експресија гена *TMPRSS2* се одиграва преко андрогеног рецептора (АР), који смањује експресију *ACE2* [5, 6]. Стимулација *TMPRSS2* од стране андрогена може објаснити повећану осетљивост на КОВИД-19 код мушкараца. Упални интерлеукин-6 активира експресију гена посредовану АР [7]. Утврђен је значајно нижи ризик од КОВИД-19 код болесника са канцером простате који примају терапију за смањивање андрогена [8]. Код мушкараца је више изажена сигнализација за *ACE* / ангиотензин, док је код жена равнотежа померена према *ACE2* / ангиотензинима [9]. Такође, естроген повећава *ACE2*, али смањује експресију *ACE* гена [10]. Изложеност ендотелних ћелија естрогену значајно повећава стварање *ACE2* конвертованих ангиотензина [11]. Супротно естрогену, показано је да андрогена сигнализација смањује експресију *ACE2* што додатно доприноси *SARS-CoV-2* смањењу *ACE2* рецептора [6]. Ови резултати указују на антагонисте АР као потенцијалну терапијску стратегију против КОВИД-19. Студије различитог одговора полова могу пружити важан увид у механизам осетљивости код болесника мушког пола са КОВИД-19 и идентификовати регулацију андрогених сигнала као потенцијалну терапију.

### **Појачана упала**

Упални цитокини, укључујући фактор некрозе тумора  $\alpha$ , интерлеукин 1 $\beta$ , интерлеукин-6, фактор стимулације колоније гранулоцита, протеин индукован гама-интерфероном, и инфламаторни макрофагни протеин 1- $\alpha$  су значајно повишени код болесника са КОВИД-19. Такође, значајно већи

процент  $CD14^+/CD16^+$  инфламаторних моноцита примећује се код КОВИД-19 болесника са тешком клиничком сликом него код болесника са благом болешћу [12]. Као одговор на инфекцију *SARS-CoV-2*, алвеоларни макрофаги или ендотелне ћелије могу да произведу различите упалне цитокине, хемотаксичне за моноците и неутрофиле, да би уклонили ексудате са честицама вируса и зараженим ћелијама, што доводи до неконтролисане упале. Неутрофилне ванћелијске мреже, изазване вирусом, могу неометано да циркулишу, што доводи до пренаглашеног системског имунског одговора који фаворизује упале [13]. Андрогени, нарочито тестостерон, могу бити пресудни у „олуји“ цитокина и имунском одговору започетом са *SARS-CoV-2*.

### **Тромбоза**

Упала васкуларног система представља ризик за венску тромбоемболију и може довести до проширене микроангиопатије са микроваскуларном тромбозом [14]. Оштећење плућа и ендотела периферних крвних судова, услед директне *SARS-CoV-2* инфекције може бити подједнако важан подстицај повећаног згрушавања крви. Повећана активација тромбоцита и стварање агрегата тромбоцита и моноцита примећује се само код КОВИД-19 пацијената са критичном клиничком сликом [15]. Активација тромбоцита и експресија ткивног фактора на моноцитима су повезани са маркерима поремећаја згрушавања крви као што су фибриноген и Д-димер. Разни упални стимулуси могу да изазову тромбозу доводећи до ендотелне експресије ткивног фактора који заједно са фактором коагулације VIII покреће протеолитичку каскаду и повећава ризик од тромбозе у крвотоку [16]. Појачана упала доводи до оштећења плућа, укључујући оштећење микроваскулатуре и ендотела, што покреће поремећаје хемостазе и стварање плућних тромба [17]. Оштећење ендотела посредовано инфекцијом може да покрене прекомерну производњу тромбина, да инхибира фибринолизу и на крају доведе до таложења микротромба [18]. *SARS-CoV-2* регулација *ACE2* сигнализације система ренин-ангиотензин смањује његове вазодилататорне, антифибротичне и противупалне одговоре у ендотелним ћелијама [19]. Питање је да ли *SARS-CoV-2* директно или индиректно нарушава згрушавање крви да би изазвао системску тромбозу.

### **Закључак**

Будуће студије би требало да покажу да ли је *SARS-CoV-2* инфекција ћелија домаћина зависна од андрогена, као и упала која доводи до тромботичких компликација. Такође, неопходно је размотрити

повезаност између, са једне стране, *ACE2* / *TMPRSS2* комплекса и андрогених рецептора ћелија домаћина, а са друге стране, упалних цитокина из ендотелних и имунских ћелије. Требало би дефинисати зависност андрогена у каскади цитокинске „олује“ и имунских ћелија, што резултира тромбозом као главним обележјем критичног исхода за КОВИД-19.

## Литература

1. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health* 2020; 8:152.
2. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 2020; 11(1):29.
3. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 24 Sep 2020: eabd4585 DOI: 10.1126/science.abd4585
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181(2):271–280.e8.
5. Lin B, Ferguson C, White JT, Wang S, Vessella R, True LD, et al. Prostate-localized and Androgen-regulated Expression of the Membrane-bound Serine Protease TMPRSS2. *Cancer Res* 1999; 59(17):4180–4.
6. Bhowmick NA, Oft J, Dorff T, Pal S, Agarwal N, Figlin RA, et al. COVID-19 and androgen-targeted therapy for prostate cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2020; 27(9):R281–R292.
7. Chen T, Wang LH, Farrar WL. Interleukin 6 activates androgen receptor-mediated gene expression through a signal transducer and activator of transcription 3-dependent pathway in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res* 2000; 60(8):2132-5.
8. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Rügge M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol* 2020; 31(8):1040–5.
9. Hilliard LM, Sampson AK, Brown RD, Denton KM. The "his and hers" of the renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15(1):71–9.
10. Bukowska A, Spiller L, Wolke C, Lendeckel U, Weinert S, Hoffmann J, et al. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017; 242(14):1412–23.
11. Mompeón A, Lázaro-Franco M, Bueno-Betí C, Pérez-Cremades D, Vidal-Gómez X, Monsalve E, et al. Estradiol, acting through ER $\alpha$ , induces endothelial non-classic renin-angiotensin system increasing angiotensin 1-7 production. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 422:1–8.
12. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6):363–74.
13. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Contribute to Immunothrombosis in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Blood* 2020; 136(10):1169–79.
14. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(2):120–8.
15. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregates formation trigger tissue factor expression in severe COVID-19 patients. *Blood* 2020; 136(11):1330–41.

16. Kamikubo Y, Mendolicchio GL, Zampolli A, Marchese P, Rothmeier AS, Orjeet JN, et al. Selective factor VIII activation by the tissue factor-factor VIIa-factor Xa complex. *Blood* 2017; 130(14):1661–70.
17. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135(23):2033–40.
18. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020 26(7):1017–32.
19. Rodrigues Prestes TR, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL, Simoes-E-Silva AC. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. *Curr Drug Targets* 2017; 18(11):1301–13.