

Rolul ipotetic al dereglării semnalizării bradikininei în complicațiile respiratorii ale COVID19
(A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications), Joseph A. Roche, Renuka Roche

THE FASCEB JOURNAL 22 April 2020, DOI: 10.1096/fj.20200096

Rezumat

Dupa 20 aprilie 2020, pandemia COVID-19 a produs 157 970 decese din 2 319 066 cazuri confirmate, fatalitatea fiind ~ 6,8%.

Se pleaca de la ipoteza testabilă că: o buclă vicioasă a feedback-ului pozitiv a lui des-Arg (9)- bradikinin și inflamația mediată de bradichinină → leziune → inflamație, ar putea precipita complicațiile respiratorii la cei cu COVID-19. des-Arg(9)-bradykinin=DABK este un metabolit bioactiv al bradikininei, responsabil de leziuni pulmonare și inflamație). Molecula aprobată de FDA, icatibant, ar putea întrerupe această buclă a feedback -ului și să amelioreze rezultatele clinice. Medicamentele care au profil de siguranță bun pentru utilizarea off-label trebuie să fie o strategie prioritara în lupta anti-COVID-19. Ipoteza pleacă de la rolul dereglării semnalizării bradikininei (BK) în complicațiile respiratorii COVID-19.

Argumentele studiilor clinice și experimentale care stau la baza acestei ipoteze : **1.**SARS-CoV-2 pătrunde în celulele gazdă ale sistemului respirator folosind proteina transmembrană enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2); **2.** Infecția cu SARS-CoV epuizează ACE2; **3.** Epuizarea ACE2 crește nivelurile DABK; **4.** BK, histamina, serotonina sunt mediatori ai inflamației acute pulmonare și detresei respiratorii. Datele experimentale sugerează că efectele generate de DABK derivă din legarea puternică a DABK de receptorul BKB1(B1R). DABK se leagă slab și de receptorul BK-B2 (B2R) din anumite țesuturi. Efectele rezultate din legarea DABK de B2R sunt blocate de icatibant(blocant al B2R). Folosirea off-label a icatibant, pare promițătoare la pacienții cu detresă respiratorie gravă. Icatibant (comercial FIRAZYR) este un medicament aprobat de FDA pentru tratamentul episoadelor de angioedem la pacienții cu angioedem ereditar (HAE). Prin legarea de B2R Icatibant blocheaza acțiunile declansate de BK în celule, vasele de sânge și căile respiratorii. Icatibant este eficient inclusiv în angioedemul cauzat de inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) recomandați în tratamentul HTAE. La pacienții cu rinita alergică icatibant reduce hiperreactivitatea histaminei prin inhibarea eliberării de IL-8. Deoarece IL-8 participă la leziunile pulmonare acute și detresă respiratorie, se susține folosirea empirică a icatibant în tratamentul detresei respiratorii persistente. Ar fi util să se obțină retroactiv date de la pacienții care au

fost tratați recent cu icatibant pentru angioedem, în timp ce aveau COVID-19, pentru a stabili dacă simptomele respiratorii COVID-19 au scăzut sau nu după administrarea icatibantului. Merită și monitorizarea atentă a rezultatelor la pacienții cu COVID-19 care iau IECA (pentru HTAE), inhibitori de dipeptidil peptidază-4/DPP4 (folosit în diabetul zaharat), inhibitori de neprilysin (pentru insuficiență cardiacă), deoarece se știe că aceste medicamente interferă cu degradarea BK și cresc biodisponibilitatea la BK. Este posibil ca și alte molecule care acționează pe șcăile de semnalizare ale BK, să reducă suferința respiratorie în COVID-19. De exemplu prin blocarea receptorului B1R (ținta principalea DABK), s-ar obține rezultate mai bune. Totuși în acest moment, blocații B1R (ex. oral activ BI-113823) au fost testați doar la animale și în puține studii umane. Pe modelele animale blocarea B2R s-a dovedit eficientă în cazul hipereactivității căilor respiratorii și bolii respiratorii. S-a demonstrat că DABK acționează asupra B2R din unele țesuturi. Inhibarea producției de BK cu medicamentul ecalantid (aprobat FDA), pare promițătoare, deși are un risc de anafilaxie la unii pacienți. Creșterea plasmatică a nivelurilor de aminopeptidază-P (APP), enzimă care degradează BK și DABK, ar putea fi testată ca o intervenție salutară care să ajute accelerarea degradării BK și DABK. Speculăm că perturbarea semnalizării BK ar explica unele dintre observațiile uimitoare asupra COVID-19. Datele emergente sugerează că în SUA, morbiditatea și mortalitatea în rândul afro-americanilor au fost în mod disproporționat mai mari în comparație cu alte grupuri etnice. Este posibil ca afroamericani să fie mai afectați datorită sensibilității lor crescute la BK, susceptibilității mai mari la IECA (produce angioedem) și un polimorfism (XPNPEP2 C-2399A) legat de angioedemul indus de IECA. În plus, datele sugerează că complicațiile respiratorii sunt mai frecvente la bărbați decât la femei. Interesant, a fost raportat ca activitatea APP este mai mare la femei indiferent de polimorfismul XPNPEP2 C-2399A. Alt aspect, vasopresorii sunt folosiți la unii pacienți critici COVID-19, iar creșterea BK scade tensiunea arterială. Pierderea mirosului, gustului au fost raportate la unii pacienți cu COVID-19. Pierderea mirosului a fost raportată la pacienții cu HAE și la persoanele care iau IECA. Unii indivizi cu COVID-19 acuză sete extremă iar BK crescută și IECA se asociază cu sete crescută. Aceste observații vor trebuie evaluate. Studiile clinice și experimentale trebuie să testeze medicamentele aprobate care întrerup bucla feedback-ului vicios dintre semnalizarea defectuoasă BK și leziunile tisulare.