

# LABORATORNÍ LISTY

č. 8/2021



Vážené kolegyně a kolegové,

v dnešním čísle laboratorních listů Vám přinášíme podrobnější informace o rozvratu imunity v souvislosti s onemocněním Covid-19. Příjemné čtení.

## ROZVRAT IMUNITY A COVID

Covid-19 je virus, který může vážně narušit imunitu hostitele. Postižené jsou zejména buňky imunitního systému - lymfocyty, neutrofilové a makrofágy. Dochází k funkčním změnám buněk imunitního systému, které mohou mít za následek velmi závažná onemocnění, jako je syndrom akutní respirační tísně, ARDS, cytokinová bouře, dušnost a hypoxémie a snížená koncentrace NO v séru. Onemocnění je možno ovlivnit suplementací vitamínem C a to i v případě, že pacient je dostatečně saturován vitamínem C v potravě. Pacienti s ARDS by měli být na umělé plicní ventilaci. Na CT plic bývá zaznamenávána opacita typu mléčného skla. Pacienti mívají vysokou koncentraci zánětlivých faktorů. U těchto pacientů bývá vysoká prevalence sepse.

Covid-19 (SARS-COV-2) je RNA virus, jehož strukturálními proteiny jsou tzv. spike protein (S), envelope protein (E), membránový protein (M) a nukleokapsidový protein. K tzv. nestrukturálním (transkribovaným) proteinům patří proteiny ORF1a, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF10 and ORF8. Virus proniká do buněk pomocí spike proteinu, který se váže na receptory ACE2 na povrchu buňky. Tento receptor je přítomen na části buněk plicních sklípků, tzv. alveolárních buňkách typu II (AT2 cells). Aby byl spike protein aktivní musí být rozštěpen působením serinové proteázy TMPRSS2 a furinu. Furin patří mezi tzv. proprotein konvertázy, skupiny enzymů, které mění některé proteiny z inaktivní formy do biologicky aktivní formy. Tyto enzymy aktivují např. růstové faktory, hormony, ale také např. prozánětlivé cytokiny. Virus používá proteiny, označované jako viroporiny (E, ORF3a) k vytváření iontových kanálů, které umožňují výstup virů z buněk po jejich replikaci. Viroporiny ale také zvyšují patogenitu virů, aktivují inflamaci (intracelulární protein spouštějící zánětlivý proces), což přispívá k vzniku cytokinové bouře a rozvoji ARDS.

Viroporiny ale také zvyšují patogenitu virů. Virus SARS-CoV-2 působí na hemoglobin, což je jeden z procesů vedoucí ke vzniku ARDS. Výzkum ukázal, že některé nestrukturální proteiny viru vstupují do erytrocytů a uvolňují železo z hemu. Tím ztrácí hemoglobin schopnost přenášet kyslík.

Podle hypotézy těchto autorů je proces šíření viru následující: prostřednictvím ACE2 receptoru vstupuje virus do buněk, včetně imunitních, které pak produkují nejen protilátky, ale i virové nestrukturální proteiny. Působením protilátek dochází k hemolýze a napadení hemoglobinu, resp. hemu, odstranění železa z hemu a jeho nahrazení virovým proteinem. Vzniklý porfyrinový komplex podporuje šíření viru. Je to další způsob, jak může virus vstupovat do buněk (vedle mechanismu prostřednictvím vazby spike proteinu na ACE2 receptor). ACE2 receptory se vyskytují rovněž na buňkách gastrointestinálního traktu, proto virus může rovněž vyvolávat gastrointestinální potíže, což může vést k mylnému závěru, že se jedná např. o střevní bakteriální infekci.



Institut laboratorní  
medicíny

Sang Lab - klinická laboratoř, s. r. o.  
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary  
Karlovarské imunologické centrum s. r. o.  
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary  
TECTUM spol. s r. o.  
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary

Hematocentrum s. r. o.  
nám. Dr. M. Horákové 1313/8, 360 01 Karlovy Vary  
VARAPALO s. r. o.  
nám. Dr. M. Horákové 1313/8, 360 01 Karlovy Vary  
ALERGOAMB s. r. o.  
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary

[www.labin.cz](http://www.labin.cz)

V infekci Covid-19 hrají významnou roli buňky imunitního systému.

### 1) Makrofágy

Makrofágy mají totiž vedle své role v metabolismu železa řadu dalších rolí. Vedle řízení hemopoézy, hemostázy a schopnosti fagocytózy k nim patří i schopnost produkce řady cytokinů (např. IL-1, IL-8, IL-12, TNF, GM-CSF). Proto jejich zvýšený počet vede k cytokinové bouři. Souvislost mezi hladinou ferritinu, cytokinovou bouří a závažností Covid-19 byla prokázána. Makrofágy potřebují k produkci NO a oxidativního vzplanutí, které používají k destrukci patogenů, velké množství askorbátu, jež přijímají z plasmy. Pokud nemají dost askorbátu, pak jejich funkce, včetně produkce NO a ničení patogenů, selhává. Jejich počet ale roste, protože je narušená schopnost zpětné vazby, která by regulovala počet monocytů, tj. buněk, ze kterých makrofágy vznikají. U pacientů s Covid-19 postižených ARDS, se proto nachází zvýšené množství makrofágů. Deficit NO v makrofázích je pravděpodobně jednou z příčin cytokinové bouře u Covid-19.

### 2) Neutrofilly

Neutrofilly také používají askorbát pro intracelulární oxidativní vzplanutí (oxidative burst), potřebné pro likvidaci patogenů. Pacienti s Covid-19 mají zvýšené množství neutrofilů, zatímco počet lymfocytů je u nich snížený. Neutrofilly zabíjejí patogeny pomocí oxidativního vzplanutí za účasti NO a superoxidu. Pokud neutrofilly nemají dostatek NO, nemohou migrovat a pohlcovat patogeny. Neutrofilly recyklují dehydroaskorbát (DHA) zpět na askorbát. Potřebují NO a glutathion, aby mohly migrovat na ta místa v organismu, kde jsou přítomny patogeny. K udržování glutathionu v redukovaném stavu (GSH) používají nikotinamidadeninukleotidfosfát (NADPH) vzniklý v pentózovém cyklu, ve kterém je rate-limitujícím enzymem glukózo-6-fosfát dehydrogenáza (G6PD). Neutrofilly potřebují NADPH také pro tvorbu NET (neutrofilových extracelulárních pastí), které jsou potřebné pro zachycování a usmrcování patogenů a bránění v jejich diseminaci. Jak neutrofilly, tak lymfocyty potřebují k zajištění své funkce vysokou hladinu askorbátu.

### 3) Lymfocyty

U pacientů s Covid-19 jsou přítomny funkčně vyčerpané T-lymfocyty a jejich počet je obvykle snížený. Pro jejich proliferaci je potřebný glutathion, k jehož aktivaci je nutná přítomnost askorbátu. DHA zvyšuje expresi G6PD v lymfocytech šestinásobně, což vede k významnému nárůstu hladiny glutathionu v lymfocytech. Existuje korelace mezi hladinou glutathionu a askorbátu v lymfocytech. Po podání askorbátu stoupá i nitrobněčný glutathion. Pacienti s Covid-19 mají obvykle lymfopenii. Ale pacienti se závažnou formou Covid-19 (s pneumonií) mají ještě mnohem výrazněji snížený počet lymfocytů. A k dobré imunitě je potřebný správný poměr lymfocytů a neutrofilů. U nejzávažnějších pacientů s Covid-19 (u těch, kteří museli být hospitalizováni na JIP) je tento poměr výrazně narušený.

Covid 19 výrazně narušuje funkci buněk imunitního systému, což může mít za následek závažné změny jako je ARDS - syndrom respirační tísně, cytokinovou bouři, poruchy srážlivosti krve, gastrointestinální potíže a samozřejmě výrazně sníženou a narušenou imunitu. Kromě vakcinace je nutná farmakoterapie anti-virotiky. Nutná je rovněž suplementace kyselinou askorbovou.

#### Použitá literatura:

- 1) Cytokinová bouře COVID-19, cytokinová bouře a význam vitamínu C pro funkci imunitních buněk, Edukafarm, Praha 26.06.2020
- 2) Braun F, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. Clin Translat Immunology 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6682551/>



**Institut laboratorní  
medicíny**

**Sang Lab - klinická laboratoř, s. r. o.**  
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary  
**Karlovarské imunologické centrum s. r. o.**  
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary  
**TECTUM spol. s r. o.**  
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary

**Hematocentrum s. r. o.**  
nám. Dr. M. Horákové 1313/8, 360 01 Karlovy Vary  
**VARAPALO s. r. o.**  
nám. Dr. M. Horákové 1313/8, 360 01 Karlovy Vary  
**ALERGOAMB s. r. o.**  
Bezručova 10, 360 01 Karlovy Vary

[www.labin.cz](http://www.labin.cz)