**SARS-CoV-2 powoduje zależną od JAK1/2 miejscową hiperaktywację dopełniacza**

**Oceń:**

15.04.2021

Na podstawie: SARS-CoV-2 drives JAK1/2-dependent local complement hyperactivation

Bingyu Yan i wsp.

Science Immunology 07 Apr 2021

Skróty: C3 – składowa dopełniacza, C5a/sC5b-9 – fragmenty aktywacji dopełniacza, Calu-3 – ludzka linia komórkowa, CD55 – czynnik przyśpieszający rozkład, CFBi – inhibitor czynnika dopełniacza B, COVID-19 – ang. *coronavirus disease 2019*, choroba wywołana przez nowego koronawirusa SARS-CoV-2, iAEC2 – indukowane pluripotencjalne komórki nabłonka pęcherzyków płucnych, JAK1/2-STAT – ścieżka sygnałowa, NF-κB – czynnik transkrypcyjny, RNA – ang. *ribonucleic acid*, kwasy rybonukleinowe, SARS-CoV-2 – ang. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, koronawirus zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2

Wprowadzenie

Patogeneza COVID-19 oraz mechanizmy związane ze zmiennym nasileniem ciężkości przebiegu klinicznego zakażenia SARS-CoV-2 są wciąż słabo poznane. Badania wykazały, że pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19 mają w krwiobiegu wysokie poziomy końcowych fragmentów aktywacji dopełniacza (C5a i sC5b-9), które korelują z ciężkością choroby. Warianty pojedynczego nukleotydu w dwóch regulatorach dopełniacza, czynniku przyspieszającym rozkład (CD55) i czynniku dopełniacza H, są czynnikami ryzyka związanymi z zachorowalnością i śmiertelnością z powodu zakażenia SARS-CoV-2. Jest to zgodne z niedawnym doniesieniem wskazującym, że hiperaktywacja C3 w surowicy stanowi niezależny czynnik ryzyka śmiertelności wewnątrzszpitalnej.

Cel pracy

Celem badania było przeanalizowanie interakcji wirus–gospodarz w komórkach zakażonych SARS-CoV-2.

Metody

Wykorzystano dane z sekwencjonowania RNA (jednokomórkowego i masowego) z próbek krwi i tkanki płucnej pacjentów z COVID-19. Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe. Aby zweryfikować aktywację dopełniacza *in situ*, zainfekowano SARS-CoV-2 komórki iAEC2 i Calu-3 i przeprowadzono mikroskopię konfokalną dla C3a. Następnie przeprowadzono obliczeniowe przewidywanie w celu identyfikacji leków, zdolnych do normalizacji procesów indukowanych w komórkach zakażonych SARS-CoV-2.

Wyniki

Badacze wykazali, że układ dopełniacza był jednym z najsilniej indukowanych przez SARS-CoV-2 wewnątrzkomórkowych szlaków w komórkach nabłonka płuc. Zaobserwowano, że zakażenie SARS-CoV-2 komórek nabłonka dróg oddechowych generowało aktywowany składnik dopełniacza C3a, który mógł być blokowany przez przepuszczalny dla komórek inhibitor czynnika dopełniacza B (CFBi), co wskazuje na obecność indukowalnej wewnętrznej konwertazy C3 w komórkach nabłonka oddechowego. Ponadto wykazano, że aktywacja ścieżki sygnałowej JAK1-2/STAT i NF-κB stanowią główne czynniki biorące udział w indukcji ekspresji genów podczas zakażenia SARS-CoV-2. Zaobserwowano również, że ruksolitynib, będący inhibitorem JAK1/2, prowadził do regulacji ekspresji genów indukowanych interferonem oraz wszystkich transkryptów genów dopełniacza indukowanych przez SARS-CoV-2 w liniach komórek nabłonka płuc, ale nie wpływał na geny regulowane przez NF-κB. Ruksolitynib, sam lub w połączeniu z lekiem przeciwwirusowym – remdesiwirem, hamował wytwarzanie białka C3a przez zakażone komórki.

Podsumowanie

Badacze postulują, że terapia skojarzona inhibitorami JAK i lekami normalizującymi sygnalizację NF-κB może potencjalnie znaleźć zastosowanie w terapii ciężkich przypadków COVID-19. Konieczne są dalsze badania w tym zakresie.