

ΗΠΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ COVID-19 ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ IL-6 ΣΤΗΝ ΠΡΟΚΛΗΣΗ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Matthew J McConnell, Nao Kawaguchi , Reiichiro Kondo , Aurelio Sonzogni , Lisa Licini , Clarissa Valle , Pietro A Bonaffini , Sandro Sironi , Maria Grazia Alessio , Giulia Previtali , Michela Seghezzi , Xuchen Zhang , Alfred I Lee , Alexander B Pine , Hyung J Chun , Xinbo Zhang , Carlos Fernandez-Hernando, Hua Qing , Andrew Wang, Christina Price, Zhaoli Sun , Teruo Utsumi , John Hwa , Mario Strazzabosco , Yasuko Iwakiri

“Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy”, *Journal of Hepatology* 2021 Sep;75(3):647-658

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2 έχει οδηγήσει σε παγκόσμια πανδημία και αποτελεί πλέον την κυρίαρχη αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής. Η ηπατική βλάβη, όπως αυτή εκφράζεται με την αύξηση των ηπατικών βιοδεικτών, αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου, σχετιζόμενο με κακή έκβαση, αυξημένη πιθανότητα ανάγκης νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ή/και ανάγκη χρήσης μηχανικού αερισμού και θάνατο. Η ηπατική βλάβη σε ασθενείς με COVID-19 έχει συσχετισθεί με αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και με παραμέτρους υπερπηκτικότητας (ανεύρεση μικροθρόμβων σε ιστολογικές εκθέσεις ηπατικών τομών). Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν την αγγειακή συμμετοχή στην πρόκληση ηπατικής βλάβης σε ασθενείς με COVID-19, ωστόσο δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή στοιχεία, για την πλήρη κατανόηση της παθογένειας της ηπατικής βλάβης σε αυτή την ομάδα ασθενών. Οι ασθενείς με COVID-19 εμφανίζουν στοιχεία υπερπηκτικότητας, καθώς και βλάβης του ενδοθηλίου. Στον ορό των ασθενών αυτών, διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand (vWF) και θρομβομοντουλίνης καθώς και αυξημένη δραστηριότητα του παράγοντα VIII, που παράγεται κατά κύριο λόγο από τα κύτταρα των ηπατικών κολποειδών (Liver sinusoidal endothelial cells-LSECs). Μάλιστα, τα στοιχεία αυτά σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη.

Η IL-6 αποτελεί κυτταροκίνη ορόσημο της σοβαρής COVID-19 λοίμωξης και σχετίζεται με την εμφάνιση ηπατικής βλάβης. Η IL-6 δρα είτε μέσω της κλασικής σηματοδοτικής οδού, είτε μέσω σύνδεσης με τη διαλυτή μορφή της υπομονάδας α του υποδοχέα (sIL-6R), τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Έτσι, δημιουργείται ένα σύμπλεγμα (IL-6/ sIL-6) το οποίο αλληλεπιδρά στη συνέχεια με την υπομονάδα β (glycoprotein 130-grp130) στα κύτταρα στόχους που δεν εκφράζουν στην επιφάνειά τους την υπομονάδα α και με τον τρόπο αυτό, ενεργοποιείται το σηματοδοτικό μονοπάτι (trans-signaling). Η οδός αυτή θεωρείται η επικρατούσα στην ενεργοποίηση του σηματοδοτικού μονοπατιού της IL-6 στα LSECs και φαίνεται πως εμπλέκεται στις βλάβες του ενδοθηλίου που παρατηρούνται

στην COVID-19. Σε ασθενείς με COVID-19 παρατηρούνται αυξημένα βασικά επίπεδα sIL-6R . Φαίνεται, πως υπάρχει μία σχέση μεταξύ των επιπέδων της IL-6, της υπερπηκτικότητας και της πρόκλησης ενδοθηλιακής και κατ' επέκταση ηπατικής βλάβης.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Προκειμένου να μελετηθεί η ανωτέρω υπόθεση, αρχικά συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν αναδρομικά στοιχεία από 68 ασθενείς που είχαν συμπεριληφθεί σε μελέτη του Yale-New Haven Hospital και είχαν επιβεβαιωμένη με PCR SARS-CoV-2 λοίμωξη και στη συνέχεια συλλέχθηκαν στοιχεία από μία πολύ μεγαλύτερη κοορτή που περιελάμβανε 3.780 ασθενείς με επιβεβαιωμένη λοίμωξη. Στους ασθενείς αυτούς μελετήθηκαν τα επίπεδα της αλανινικής τρανσφεράσης (ALT), παράγοντες πήκτικότητας (σε 48/68 ασθενείς του αρχικού δείγματος πραγματοποιήθηκε θρομβοελαστογραφία), ενώ σε ασθενείς που απεβίωσαν από τη νόσο, πραγματοποιήθηκαν βιοψίες ήπατος. Οι ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε η βιοψία δεν είχαν γνωστή ηπατική νόσο ή πυλαία υπέρταση, ενώ κατά τη διάρκεια της νόσησης δεν είχαν αναπτύξει κλινικά σημεία ή συμπτώματα ηπατικής νόσου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την ανάλυση των δεδομένων προέκυψε ότι σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη και ηπατική βλάβη (αυξημένα επίπεδα ALT), τα επίπεδα του παράγοντα VIII, του ινωδογόνου, των d-dimers και η δραστηριότητα του παράγοντα von Willebrand (δείκτες που σχετίζονται με υπερπηκτικότητα και ενδοθηλιακή βλάβη) ήταν αυξημένα. Τα επίπεδα της IL-6 φαίνεται πως σχετίζονται θετικά με τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willebrand ($p=0.02$), τη δραστηριότητα του παράγοντα VIII ($p=0.02$) και τα επίπεδα των d-dimers ($p<0.0001$). Από τη μελέτη των βιοψιών ήπατος, προέκυψε ότι οι ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη και αυξημένα επίπεδα ALT είχαν αυξημένη συγκέντρωση του παράγοντα von Willebrand και αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, γεγονός που υποστηρίζει την ύπαρξη σχέσης μεταξύ ηπατικής βλάβης, διαταραχής πήκτικότητας και ενδοθηλιακής βλάβης. Η ενδολοβιακή ουδετεροφιλική διήθηση συσχετίστηκε θετικά με αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων ($p<0.0001$) και αυξημένη συγκέντρωση von Willebrand στις ηπατικές τομές. Ομοίως, τα επίπεδα της IL-6 φάνηκε πως εμφανίζουν θετική συσχέτιση με τα επίπεδα του von Willebrand στις βιοψίες ήπατος ($p<0.01$). Η σύνδεση της IL-6 με τη διαλυτή μορφή της υπομονάδας α του υποδοχέα της (trans-signaling) οδηγεί στην έκφραση προπηκτικών και προφλεγμονωδών παραγόντων, αυξημένη έκφραση του παράγοντα von Willebrand και αυξημένη προσκόλληση αιμοπεταλίων στην επιφάνεια των LSECs. Η χορήγηση του παράγοντα ruxolitinib (αναστολέας JAK) και της διαλυτής γλυκοπρωτεΐνης gp130 (αναστολέας IL-6 trans-signaling) φάνηκε πως κατέστειλαν τα ανωτέρω.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη παρατηρείται συχνά ηπατική βλάβη χωρίς να έχει τεκμηριωθεί ο παθογενετικός μηχανισμός.

Η σύνδεση της IL-6 με τη διαλυτή μορφή της υπομονάδας α του υποδοχέα της, τα επίπεδα της οποίας είναι αυξημένα σε φλεγμονώδεις καταστάσεις, σχετίζεται με υπερπηκτικότητα και ηπατική ενδοθηλιακή βλάβη σε ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη και πιθανώς αποτελεί το μηχανισμό πρόκλησης ηπατικής βλάβης σε αυτή την ομάδα ασθενών.

ΔΙΟΝΥΣΙΑ ΜΑΝΔΗΛΑΡΑ