

Deficit glutathionu jako rizikový faktor závažného průběhu covidu-19

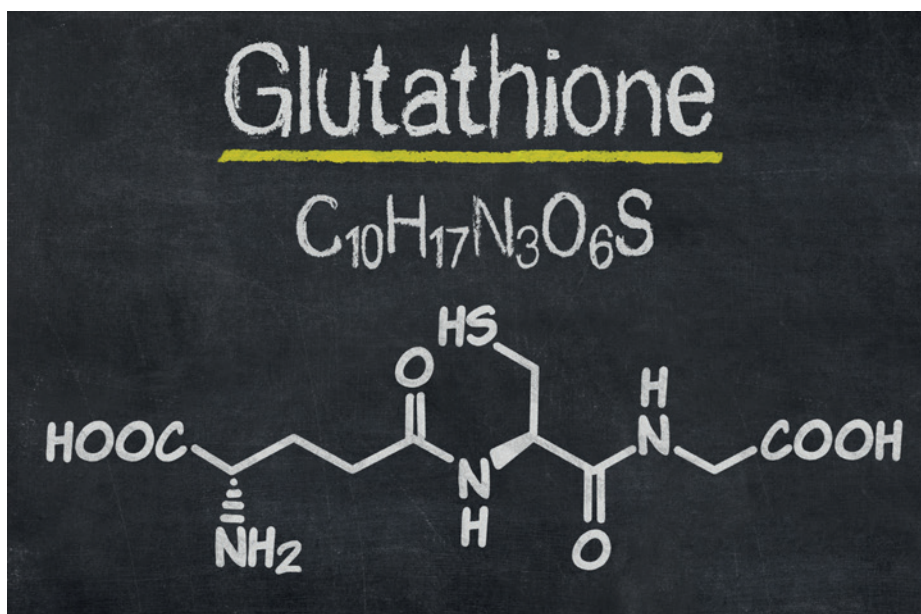
Vyšší výskyt závažných průběhů a mortality na onemocnění covid-19 u seniorů a pacientů s některými komorbiditami naznačuje, že procesy související se stárnutím a určitými chorobami činí tyto osoby citlivějšími na stresové faktory včetně infekčních agens. V časopisu ACS Infectious Diseases byl publikován zajímavý článek, v němž se autor věnuje roli deficitu glutathionu ve vzniku závažné formy covidu-19 a roli tohoto antioxidantu v prevenci a léčbě tohoto onemocnění.¹ Přinášíme shrnutí obsahu článku.

Covid-19 a oxidační stres

Převážná většina osob infikovaných SARS-CoV-2 má asymptomatické, mírné nebo středně závažné onemocnění a pouze u 14 % a 5 % pacientů se vyvine závažné nebo fatální onemocnění.² Výskyt závažných forem covidu-19 vzrůstá se stoupajícím věkem a výskytem určitých komorbidit.³ Zhoršená redoxní homeostáza a související oxidační stres se jeví jako důležité biologické procesy, které mohou odpovídat za zvýšenou náchylnost některých jednotlivců k těžkému průběhu nemoci. Oxidační stres je nespecifický patologický stav, který odráží nerovnováhu mezi zvýšenou produkcí reaktivních forem kyslíku (ROS) a neschopností biologických systémů detoxikovat reaktivní meziprodukty, nebo napravit výsledné poškození. Výzkum ukázal, že tento stres a související zánětlivý proces vyplývající ze zvýšené produkce ROS a/ nebo snížené antioxidační obrany narůstají se stoupajícím věkem a přispívají k patogenezi různých chronických onemocnění, včetně diabetu, kardiovaskulárních a respiračních onemocnění, o nichž je známo, že zvyšují riziko závažného průběhu covidu-19. Je také známo, že virem indukovaná modulace antioxidační odpovědi hostitele představuje zásadní determinant pro progresi řady virových onemocnění.

Glutathion v antioxidační obraně

Antioxidační obranný systém chrání tkáň a buňky před oxidačním stresem je součástí antiinfekční obrany. Aktivita bariérové funkce a imunitních buněk je



Výskyt závažných forem covidu-19 vzrůstá se stoupajícím věkem a výskytem určitých komorbidit.

výrazně závislá na dostatečném přísunu antioxidantů. Kromě vitamínu C je velmi důležitým antioxidantem glutathion. Hraje zásadní roli v antioxidační obraně proti oxidačnímu poškození buněk a také se podílí na regulaci různých metabolických cest nezbytných pro udržení homeostázy. Udržování nejvyšších (milimolárních) koncentrací redukovaného glutathionu (GSH) ve většině buněk je vitálně důležité pro jeho multifunkční působení v různých procesech, jako je

detoxikace cizích a endogenních látek, syntéza proteinů, regenerace vitamínu C a E, udržování mitochondriální funkce, protivirová obrana, regulace buněčné proliferace, apoptózy a regulace imunitní odpovědi.⁴

Deficit glutathionu, rizikové faktory a prognóza covidu-19

Z řady studií je známo, že nedostatek endogenního glutathionu (následkem snížené

biosyntézy, nebo zvýšeného vyčerpání buněčných zásob) významně přispívá k patogenezi různých onemocnění. Svou roli v tom má oxidativní stres a zánět. Věk je rizikovým faktorem závažného průběhu a mortality na covid-19. Studie ukázaly, že hladiny endogenního glutathionu se s věkem postupně snižují, čímž jsou buňky u starších lidí náchylnější k oxidačnímu poškození. Komorbidity jsou významným rizikovým faktorem zhoršené prognózy u pacientů s covidem-19. U osob s chronickými chorobami i u pacientů se zhoršující se prognózou tohoto onemocnění je nalézán nedostatek endogenního glutathionu. Z toho vyplývá předpoklad, že snížené hladiny glutathionu u pacientů s covidem-19 mohou být příčinou oxidačního stresu, který zhoršuje zánět plic a vede k syndromu akutní respirační tísně (ARDS) a multiorgánovému selhání, jež může skončit fatálně.

K rizikovým faktorům úmrtí na covid-19 patří dále mužské pohlaví a kouření. Je známo, že cigaretový kouř vyčerpává buněčnou zásobu glutathionu v dýchacích cestách, což vede k oxidačnímu poškození zánětu plicní tkáně v plicích; proto průběh covidu-19 bývá u kuřáků horší. Glutathion se tedy jeví jako rizikový faktor závažného průběhu nemoci.

Je rizikovým faktorem nedostatek vitamínu D, nebo spíše deficit glutathionu?

Byla publikována hypotéza, že nedostatek vitamínu D (VD) přispívá k závažnému průběhu covidu-19. Studie ukázaly, že hladiny glutathionu pozitivně korelují s hladinou vitamínu D.⁵ Rovněž bylo zjištěno, že nižší hladiny glutathionu korelují s nižší hladinou proteinu vázajícího vitamín D (vitamín D binding protein, VDBP) a vitamínu D. Výzkum ukázal, že nedostatek glutathionu a související zvýšený oxidační stres epigeneticky mění regulační geny vitamínu D a potlačena genová exprese snižuje biosyntézu VD, což vede k deficitu vitamínu D. Suplementace glutathionu či jeho prekurzorů zvyšuje expresi genů metabolismu VD.

Glutathion je tedy nezbytný pro endogenní biosyntézu vitamínu D. Primární příčinou je spíše nedostatek glutathionu než nedostatek vitamínu D. Navíc je glutathion provázán s dalším významným antioxidantem – vitamínem C, který také chrání buňky před oxidativním poškozením. Glutathion napomáhá regeneraci aktivní formy askor-

bátu. Deplece glutathionu ochuzuje buňky i o tento další antioxidant.

Protivirové, protizánětlivé a antikoagulační účinky glutathionu

Několik studií ukázalo, že vyšší hladiny glutathionu mohou zlepšit antivirovou imunitu. Glutathion svým antioxidantním účinkem chrání imunitní buňky a zlepšuje jejich funkci. Existují důkazy, že glutathion inhibuje replikaci různých virů v různých fázích životního cyklu viru a zdá se, že tento antivirový účinek brání zvýšené virové zátěži a následnému masivnímu uvolňování zánětlivých cytokinů do plic, takzvané cytokinové bouři. Bylo zjištěno, že nedostatek glutathionu v alveolární tekutině u pacientů s ARDS zvyšuje poškození plicních buněk působením oxidačního stresu a zánětu. Glutathion se vyznačuje i protisrážlivým účinkem; deficit glutathionu vede ke zvýšené aktivaci von Willebrandova faktoru s následnou koagulopatií, která se vyskytuje i u pacientů s covidem-19. I v prevenci těchto koagulopatií je tedy glutathion důležitý.

Autor článku dále uvádí svou zkušenost s pacienty s covidem-19. Pacienti se středně závažným a závažným průběhem měli nižší hladiny glutathionu a vyšší poměr ROS a ROS/GSH v plazmě než pacienti s mírným onemocněním, což jasně ukazovalo na nedostatek glutathionu a známky oxidačního stresu u nemocných se závažnými projevy. Pacient s těžkým onemocněním a výrazným poklesem glutathionu byl stále vážně nemocný, zatímco ostatní pacienti s vysokou/střední hladinou GSH se uzdravili.

Závěr

Jak uvádí autor článku, deficit glutathionu se jeví jako důležitý faktor zvyšující oxidativní poškození plic vyvolané SARS-CoV-2 a ve výsledku vede k závažným projevům, jako je syndrom akutní dechové tísně a fatální multiorgánové selhání u pacientů s covidem-19. Glutathion se vyznačuje protivirovým působením a zdá se, že jedinci s nedostatkem glutathionu mají vyšší náchylnost k nekontrolované replikaci viru SARS-CoV-2. Podle autora článku stupeň poklesu hladiny glutathionu negativně koreluje s rychlostí replikace viru a rostoucí virová zátěž zhoršuje oxidační poškození plic. Závažnost klinických projevů u pacientů s covidem-19 souvisí s nedostatkem glutathionu a rozvinutým oxidačním stresem. Zejména pa-

cienti se středně těžkým a těžkým průběhem mívají nižší hladiny glutathionu než pacienti s mírnou formou onemocnění.

Tato hypotéza naznačuje, že virus SARS-CoV-2 představuje nebezpečí především pro osoby s nedostatkem glutathionu (bez ohledu na to, zda deficit vznikl následkem nedostatečného příjmu, vyššího věku, kouření a/ nebo některého chronického onemocnění). Zvýšení hladin glutathionu by proto mohlo být slibným příspěvkem k prevenci a léčbě covidu-19. Potvrzují to například i publikované kazuistiky,⁶ v nichž je uváděna účinnost léčby glutathionem při zmírnění dušnosti spojené s pneumonií u pacientů s covid-19, nicméně k definitivnímu potvrzení by bylo třeba větších studií. V této souvislosti je třeba zmínit i významnou roli dalších antioxidantů, jako je vitamin C a D, jejichž ochranná role vůči buňkám a metabolismus jsou v organismu vzájemně provázány s glutathionem, a proto i ve zmíněných souvislostech je třeba dbát o jejich dostatečný příjem.

Vhodnou formou podání glutathionu je injekční (intramuskulární či intravenózní) aplikace přípravku TAD. ■

Literatura

1. Polonikov A. Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. ACS Infect Dis <https://dx.doi.org/10.1021/acscinfedis.0c00288>.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020;323:1239.
3. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2020;94:91-95.
4. Forman HJ, Zhang H, Rinna A. Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. Mol Aspects Med 2009;30,1-12.
5. Alvarez JA, Chowdhury R, Jones DP, et al. Vitamin D status is independently associated with plasma glutathione and cysteine thiol/disulphide redox status in adults. Clin Endocrinol (Oxford, U. K.) 2014;81:458-466.
6. Horowitz, R. I., Freeman, P. R., and Bruzzese, J. (2020) Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. Respir Med Case Rep 2020;30:101063.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.