

In COVID-19, the conditions are more important than the cause

În COVID-19, condițiile sunt mai importante decât cauza

Prof. Dr. Adrian RESTIAN

Membru titular al Academiei de Științe Medicale

Spre deosebire de străbunii noștri, care nu știau cine produce epidemiile care decimau milioane de oameni, noi știm astăzi foarte bine că pandemia de COVID-19, care s-a întins pe tot pământul, este produsă de un nou coronavirus denumit SARS-CoV-2. Adică noi știm astăzi foarte bine că virusul SARS-CoV-2 este cauza bolii COVID-19 și că, fără acest virus, boala COVID-19 nu poate apărea. Pe de altă parte, noi știm astăzi foarte bine că prezența virusului SARS-CoV-2 nu este suficientă pentru a apărea boala COVID-19 sau, mai bine zis, formele severe ale bolii, fără de care pandemia ar trece aproape neobservată.

Încă din primele zile ale pandemiei, s-a constatat că, în peste 90% dintre cazuri, virusul SARS-CoV-2 produce manifestări foarte ușoare sau chiar forme asimptomatice de boală. Și doar în 5-10% dintre cazuri produce forme clinice manifeste și, mai ales, forme severe de boală, ceea ce înseamnă că, pentru a produce forme clinice manifeste de boală, virusul SARS-CoV-2 mai are nevoie de ceva. Adică sunt necesare anumite condiții, care, la o analiză mai atentă, se dovedesc a fi chiar mai importante – sau, cel puțin, la fel de importante – ca și virusul care produce boala COVID-19 (1).

Cercetările au arătat că virusul SARS-CoV-2, care produce boala COVID-19, este un virus ARN, care face parte din familia Coronaviridae, care conține patru genuri și care poate produce foarte multe boli la animale. Dar, încă din 1960, s-a descoperit că unele coronavirusuri pot produce boli respiratorii și la om. Iar apoi s-a constatat că peste 10% dintre virozele noastre respiratorii sunt produse de frații mai mari ai acestui nou coronavirus, frați cu care noi am venit deseori în contact, probabil chiar fără să ne dăm seama, deoarece, de

multe ori, ei produc boli foarte ușoare, iar alții chiar forme asimptomatice de boală (2).

Dar, în 2002, a apărut un coronavirus mult mai agresiv, care producea un sindrom respirator acut sever, de unde și denumirea de SARS-CoV, și care producea o mortalitate destul de mare. Epidemia din 2002 s-a extins în mai multe țări. Dar, din fericire, ea a fost stinsă destul de repede. În 2013, a apărut însă o nouă epidemie produsă de alt coronavirus foarte agresiv, care a cuprins mai ales țările din Orientul Mijlociu, de unde denumirea de MERS-CoV. Care a produs și ea foarte multe decese, dar care a fost stinsă și ea destul de repede. Iar, la sfârșitul anului 2019, a apărut o epidemie produsă de un nou coronavirus, denumit SARS-CoV-2, care a tulburat profund întreaga lume (3).

Pornind de la experiența cu vechile coronavirusuri, noi cunoaștem astăzi foarte bine structura virusului SARS-CoV-2, care este un virus ARN, cu formă sferică și o dimensiune de 120 nm. ARN, principala componentă a virusului, este înconjurat de o membrană lipidică, în care sunt ancorate niște structuri proteice, așa-numitele proteine S, cu ajutorul cărora virusul se leagă de niște receptori celulari, denumiți ACE2. Evident că receptorii ACE2 nu au fost concepuți pentru virusul SARS-CoV-2. Ei au fost concepuți ca să recunoască moleculele enzimei de conversie a angiotensinei 2. Din nefericire, structura spațială a receptorilor ACE2 este parțial complementară cu structura spațială a moleculelor S, care vor veni astfel în contact pe suprafață suficient de mare pentru a se putea lega prin legături slabe de hidrogen și pentru a putea transporta astfel virusul în celule. Iar intrarea în celule este foarte importantă deoarece virusul nu se poate reproduce în fara celulei (4).

Autor de corespondență:

Prof. Dr. Adrian Restian
E-mail: restian2003@yahoo.com

Cea mai importantă formațiune a virusului este reprezentată de molecula monocatenară de ARN, în care este înscris tot programul lui replicativ. În această moleculă de ARN, s-a produs mutația care a făcut posibilă trecerea virusului de la animale la om și tot în această moleculă de ARN se află formidabila lui putere replicativă, adică de a se înmulți pe seama celei în care a reușit să intre și să se transmită astfel cu o tenacitate înspăimântătoare. Pentru că virusurile nu sunt niște celule adevărate, care să se poată înmulți singure, ele trebuie să intre în diferite celule pentru a se putea înmulți. Virusurile nu au un aparat de reproducere complet, cu ajutorul căruia să se poată face duplicarea genomului și sinteza de proteine și, de aceea, ele trebuie să intre într-o celulă, pe seama căreia să se poată realiza înmulțirea lor. Dar, pentru a ajunge la celulele în care să se poată reproduce, virusul trebuie să depășească barierele organismului, așa cum ar fi mucoasele orale și nazale. Pentru a se putea strecura în organism, el trebuie să nu fie recunoscut de mijloacele noastre de apărare care să îl distrugă încă de la nivelul barierelor de intrare. Apoi, el trebuie să ajungă la nivelul unor celule care să aibă niște receptori accesibili cu ajutorul cărora să poată intra în anumite celule unde să se reproducă sau, mai bine zis, să fie produs. Apoi, virusul ar trebui să blocheze mecanisme de apărare imunitară care trebuie să apere integritatea organismului (5).

După ce a intrat în celule, virusul trebuie să se strecoare în genomul celei gazdă pe care o forțează să multiplice ARN viral, adică să facă noi particule de virus. Iar apoi virusul trebuie să ajungă la ribozomii din citoplasmă, unde să se sintetizeze proteinele sale, așa cum ar fi proteina S, cu ajutorul căreia se leagă de receptorii ACE2. După ce a sintetizat foarte multe virusuri, celula gazdă este distrusă și eliberează în mediul înconjurător o mulțime de virusuri care vor infecta alte celule, care vor produce alte virusuri, care vor infecta alți oameni, până când majoritatea oamenilor vor deveni imuni la virusul respectiv. Și, astfel, între virus și gazdă se va stabili un echilibru, până când mutația virusului sau scăderea mijloacelor de apărare ale organismului vor duce tulburarea acestui echilibru și va apărea un nou episod de boală, așa cum se întâmplă în cazul gripei sezoniere, care reapare în fiecare an (6).

Adică noi cunoșteam foarte multe date despre structura virusului SARS-CoV-2, despre modul în care se transmite, precum și despre boala COVID-19 pe care acesta o produce. Dar pentru că la începutul pandemiei nu exista niciun vaccin și niciun tratament eficace, autoritățile s-au speriat atât de tare încât, bazându-se pe ghidurile și protocoalele existente în astfel de situații, au recurs, ca la o comandă generală, la izolarea totală a populației. Atât bolnavii simptomatici, cât și bolnavii asimptomatici, pe care noi îi numim, de fapt, purtători sănătoși, au fost internați în spital, fapt pentru care spi-

talele au fost eliberate de ceilalți bolnavi cronici, a căror stare de sănătate s-a deteriorat și au devenit mult mai vulnerabili la virusul SARS-CoV-2. Oamenii sănătoși au fost izolați la domiciliu, iar călătoriile în afara localităților au fost interzise. S-au închis școlile, grădinițele, restaurantele, cafenelele, teatrele, cinematografele, sălile de conferințe, bisericile, cimitirele, sălile de sport și stadioanele. Pentru a evita și mai mult contactul cu virusul, s-au închis și o mulțime de întreprinderi și de instituții, prin trimiterea în șomaj tehnic a salariaților. Evident că aceste măsuri foarte utile, de izolare a întregii populații, au dus la scăderea evidentă a numărului de îmbolnăviri. Iar scăderea numărului de îmbolnăviri a dus la relaxarea măsurilor de izolare totală, care s-au dovedit foarte greu de suportat de populație (7).

Dar, deși după relaxare s-au impus purtarea măștii, păstrarea distanței fizice, evitarea aglomerațiilor și a reuniunilor de mai multe persoane, numărul de cazuri de îmbolnăvire a început din nou să crească vertiginos. Și a apărut un al doilea val de îmbolnăviri, așa încât chiar și țările cu o asistență medicală foarte avansată s-au văzut obligate să impună, în luptă cu virusul, o nouă carantină. Nu se avea în vedere decât izolarea populației în așteptarea vaccinului, deși, după cum am arătat în repetate rânduri, virusul nu reprezintă singurul factor al ecuației de care depinde această pandemie (8). În acest sens, s-a constatat că, în peste 90% dintre cazuri, prezența virusului SARS-CoV-2 nu produce decât forme ușoare sau chiar forme asimptomatice de boală și numai în 5-10% dintre cazuri virusul SARS-CoV-2 produce forme clinice severe de boală.

Unul dintre primele experimente naturale privind apariția și evoluția bolii COVID-19 a fost cel care s-a desfășurat în mod spontan pe vasul de croazieră Diamond Princess, unde, la începutul lunii ianuarie 2020, se aflau 3711 de persoane, cu vârsta medie de 69 de ani. În luna februarie, vasul a fost contaminat de un pasager de 80 de ani din Hong Kong, care a adus cu el virusul SARS-CoV-2. Fiind contaminați, pasagerii nu au fost lăsați să coboare în nicio țară. Și, în cele din urmă, 711 pasageri s-au îmbolnăvit de COVID-19, iar 13 pasageri au murit. Adică doar 20% dintre cei 3711 pasageri, care au fost contactați un timp foarte îndelungat cu virusul SARS-CoV-2, au făcut boala (9).

Pe de altă parte, încă din primele zile ale pandemiei, s-a constatat că, chiar și în cadrul familiei, unii membri de familie au făcut boala, iar alții nu au făcut boala sau au făcut forme asimptomatice de boală, în pofida unui contact intim foarte îndelungat. Iar toate aceste observații ne conduc la concluzia că, pe lângă virusul SARS-CoV-2, în apariția bolii COVID-19 mai este nevoie de ceva: mai este nevoie de niște condiții care să favorizeze apariția și agravarea bolii.

Adică prezența virusului SARS-CoV-2 nu este egală cu boala COVID 19, pentru că, deși reprezintă cauza

incontestabilă a bolii, virusul SARS-CoV-2 mai are nevoie și de anumite condiții fără de care nu poate produce boala. Iar aceste condiții sunt reprezentate în primul rând de slăbirea – sau, mai bine zis, de tulburarea – sistemului imunitar. Dar sistemul imunitar depinde și el, la rândul lui, de anumiți factori genetici, care sunt reglați și ei, la rândul lor, de niște mecanisme epigenetice, care pot fi influențate de niște factori psihici, de niște factori medicali, de educația individului, de cultura societății, de economie, stilul de viață și credința în Dumnezeu. Iar noi am arătat toți acești factori fac parte dintr-o ecuație în funcție de care depinde evoluția pandemiei (8):

$$\text{COVID-19} = f(\text{SARS-CoV-2, IMUN, GEN, EPIGEN, MED, PSIH, EDUC, ECON, STIL VIAȚĂ, CRED})$$

Toți acești factori se influențează reciproc, deoarece organismul uman este un sistem integrat, în care toate aparatele și organele sunt indisolubil legate între ele (10). Iar omul nu este numai o ființă biologică, ci și o ființă psihologică, o ființă socială, o ființă culturală și o ființă spirituală, toate acestea putând să influențeze mecanismele sale de apărare. De aceea, boala COVID-19 apare mai ales la bolnavii care prezintă tulburarea mecanismelor imunitare, tulburarea genelor care produc diferitele enzime, hormoni, citokine și anticorpi, care intervin în funcționarea mecanismelor de apărare imunitară. La bolnavii care prezintă tulburări ale mecanismelor epigenetice, care reglează genele respective. La bolnavii care au diferite tulburări psihice, așa cum ar fi stresul și depresia psihică, care influențează mecanismele imunitare. La bolnavii care nu au educația medicală necesară pentru a se apăra de contactul cu virusul. La bolnavii care au un stilul de viață necorespunzător. La bolnavii care au diferite boli cronice asociate, așa cum ar fi hipertensiunea arterială, obezitatea, diabetul zaharat, insuficiența renală, boala Alzheimer și cancerul, care au alterat mecanismele de apărare și al căror numitor comun îl reprezintă inflamația (11). Și, în sfârșit, la bolnavii care nu respectă nici recomandările științei și nici poruncile lui Dumnezeu de a duce o viață mai cumpătată care să ne apere de boli.

Condițiile care favorizează apariția și evoluția COVID-19

1. Prima condiție pentru ca virusul SARS-CoV-2 să producă o formă mai severă de boală este ca sistemul imunitar să nu funcționeze normal. Așa, spre exemplu, să permită intrarea virusului la nivelul mucoaselor nazale și orale și să nu reacționeze adecvat nici după intrarea virusului în organism. Și, după cum s-a constatat, sistemul imunitar al pacienților care fac forme mai grave de boală reacționează disproporționat, lăsând virusul să intre în organism, iar apoi să producă o hiperinflamație pulmonară, care, în loc să apere organismul, contribuie la alterarea propriilor sale structuri (12).

2. Toate substanțele care sunt utilizate de sistemul imunitar – adică enzimele, limfokinele, citokinele, interferonii și anticorpii – în lupta sa cu structurile străine care vor să intre în organism sunt sintetizate de niște gene. De aceea, a doua condiție pentru ca virusul să producă o formă mai severă de boală este ca pacientul să aibă niște tulburări genetice. Așa, spre exemplu, Pairo-Castineira și colab. (13) au arătat că bolnavii care fac forme grave de COVID-19 au o reducere a activității genei IFHAR2, care sintetizează receptorii pentru interferon, o creștere a activității genei TYK2, care sintetizează tirozinkinaza 2, și o creștere a activității genei CCR2, care sintetizează receptorii chemotactici ai macrofagelor.

3. Activitatea tuturor genelor este controlată de niște mecanisme epigenetice, așa cum ar fi metilarea genelor, metilarea și acetilarea histonelor, modificările cromatinei și moleculele de ARN noncodant. După cum se știe, metilarea inhibă activitatea, iar demetilarea stimulează activitatea genelor. De aceea, tulburarea mecanismelor epigenetice reprezintă a treia condiție ca virusul să producă boala COVID-19. În acest sens, D. Gurwitz (14) a arătat că în COVID-19 avem de-a face cu o hipometilare a genei care sintetizează receptorii ACE2, conducând la creșterea numărului de receptori ACE2, ceea ce favorizează intrarea mai multor viruși în celulă.

4. Cercetările de psihoneuroimunologie au arătat că și factorii psihici au o influență deosebită asupra sistemului imunitar. De aceea, a patra condiție pentru ca virusul să producă forme grave de boală o reprezintă factorii psihici. Încă de multă vreme, s-a constatat că stresul psihic, reprezentat de aglomerarea, zgomotul, privarea de somn și divorțul, poate influența migrarea limfocitelor, sinteza de interleukine și secreția de anticorpi. În acest sens, Cohen și colab. (15) au arătat că stresul psihic scade secreția IgA din salivă și crește foarte mult riscul de a contracta gripa.

Robert Ader (16) a introdus termenul de psihoneuroimunologie, care subliniază faptul că gândirea noastră poate să influențeze funcționarea sistemului imunitar. Morley și colab. (17) au arătat că neuropeptidele sintetizate de creier pot acționa asupra celulelor imunitare, care au receptori pentru noradrenalină, pentru serotonină, pentru dopamină și pentru endorfine. Iar neuronii au și ei receptori pentru limfokine și interleukine. Ceea ce face ca emoțiile negative să poată inhiba, printre altele, celulele ucigașe NK, care ar fi capabile să distrugă virusul încă din primele momente ale intrării lui în organism. Și, astfel, foarte multe boli infecțioase, foarte multe boli imunitare și cancerul sunt rezultatul tulburării legăturilor dintre psihic și imunitate. Iar acest lucru este foarte important în pandemie, care este cel mai mediatizat eveniment din toate timpurile și care ne bombardează cu o mulțime de informații negative (18).

5. A cincea condiție este reprezentată de lipsa educației sanitare, care duce la nerespectarea măsurilor de prevenție, la neîncrederea în vaccinare și la creșterea numărului de cazuri de îmbolnăvire. De aceea, în condițiile în care o mare parte a populației suferă de un analfabetism funcțional, cea mai bună prevenție este educația.

6. A șasea și cea mai evidentă condiție pentru apariția și agravarea bolii COVID-19 este reprezentată de prezența unor boli cronice asociate. Încă de la începutul pandemiei, s-a constatat că peste 95% dintre decese se produc la bolnavii care au diferite boli cronice asociate, precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, obezitatea, insuficiența renală, boala Alzheimer și cancerul. Jean-Dominique Michel (19) a arătat că evoluția bolii este cu atât mai nefavorabilă cu cât bolnavul are mai multe boli cronice asociate. El a arătat că 48,5% dintre bolnavii de coronavirus care au decedat au avut trei boli cronice asociate, 25,6% dintre ei au avut două boli cronice asociate, 25,1% au avut o singură boală cronică asociată și numai 0,8% dintre cei care au decedat nu au avut nicio boală cronică asociată. Adică decesul a survenit, cel mai frecvent, la bolnavii care aveau mai multe boli cronice asociate. Iar noi am arătat că numitorul comun dintre patogenia coronavirusului și patogenia bolilor cronice asociate este reprezentat de reacția inflamatorie, pe care coronavirusul o produce și care se adaugă peste reacțiile inflamatorii prezente în celelalte boli cronice asociate. Pentru că, după cum se știe, în patogenia tuturor bolilor cronice incriminate, precum ateroscleroza, diabetul, obezitatea, boala Alzheimer, lupusul eritematos sistemic, astmul bronșic și cancerul, se află niște procese inflamatorii care agravează evoluția bolii (11). Pentru că, nedispunând de foarte multe mecanisme de apărare, organismul nostru folosește inflamația ca mecanism de apărare atât în bolile cronice, cât și în bolile infecțioase. Numai că atât stresul, care este și el un mecanism de apărare, cât și

inflamația au niște imperfecțiuni (20). Spre exemplu, stresul, pentru a face față situației, sacrifică homeostazia în speranța că va putea fi refăcută după dispariția factorilor stresanți. Ceea ce, de multe ori, nu se mai produce niciodată. De aceea, stresul este un factor de risc în foarte multe boli cronice. Iar, în cazul inflamației, care reprezintă tot un mecanism de apărare, organismul pune în circulație un număr mult mai mare de substanțe proinflamatorii decât de substanțe antiinflamatorii. De aceea, creșterea interleukinei IL1, care este proinflamatoare, și scăderea interleukinei IL10, care este antiinflamatoare, reprezintă un semn de evoluție nefavorabilă a bolii (21).

În cazul bolii COVID-19, inflamația produsă de virusul SARS-CoV-2 se adaugă peste inflamația din bolile cronice și va da naștere la o hiperinflamație, care, dacă a depășit un anumit moment, nu mai poate fi controlată nici cu antiinflamatoare, așa cum este dexametazona, și, în cele din urmă, poate duce la decesul bolnavului.

La baza tuturor acestor procese patologice, se află, în cele din urmă, niște mecanisme genetice și epigenetice, cum este hipometilarea genomului, care poate duce la activarea foarte multor gene proinflamatorii, declanșând furtuna citokinică și tromboza intravasculară, fenomene care agravează evoluția bolii (22).

CONCLUZII

Toate acestea demonstrează că, deși reprezintă cauza indispensabilă a bolii COVID-19, virusul SARS-CoV-2 produce, de obicei, niște forme foarte ușoare sau chiar asimptomatice de boală și numai în prezența unor condiții favorizante poate produce apariția unor forme mai severe de boală. Iar acest lucru este foarte important deoarece, pentru a preveni apariția formelor mai severe de boală, va trebui să depistăm și să combatem aceste condiții favorizante.

BIBLIOGRAFIE

- Restian A. De ce mor unii bolnavi de coronavirus? *Ro J Med Pract.* 2020; 15(2):125-131.
- Atzrod CL, Maknoja I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, Stepp, HE, Clements TP. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *The FEBS Journal.* 2020; 287(17):3633-3650.
- Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res.* 2020 Aug 27; 21(1):224.
- Li W, Moore MJ, Vasileva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 Nov 27; 426(6965):450-4.
- Frieman M, Heise M, Baric R. SARS coronavirus and innate immunity. *Virus Res.* 2008 Apr; 133(1):101-12.
- Lu X, Pan J, Tao J, Guo D. SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN- β response by targeting initial step of IFN- β induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes.* 2011 Feb; 42(1):37-45.
- Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, Wang Z, Wang FS, Liu L, Zhang Z. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun; 26(6):1320-1323.
- Restian A. Virusul nu reprezintă singurul element al ecuației după care se desfășoară pandemia. *Medica Academica* 2020; 112:16-19.

9. Mizumoto K, Chowell G. Transmission potential of the novel coronavirus (COVID-19) onboard the diamond Princess Cruises Ship, 2020. *Infectious Disease Modelling* 2020;5:264-270.
10. Restian A. Integronica. Editura Științifică, 1990.
11. Restian A. Legătura dintre SARS-CoV-2 și bolile asociate, *Viața Medicală* 2020;26.
12. Restian A. Importanța imunității nespecifice în COVID-19. *Viața Medicală* 2020;12.
13. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D et al; GenOMICC Investigators; ISARICC Investigators; COVID-19 Human Genetics Initiative; 23andMe Investigators; BRACOVID Investigators; Gen-COVID Investigators, Shen X, Ponting CP, Fawkes A, Tenesa A et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2020.
14. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Aug;81(5):537-540.
15. Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med*. 1991 Aug 29; 325(9):606-12.
16. Ader R. Psychoneuroimmunology. *Academic Press*, 2015.
17. Morley JE, Kay NE, Solomon GF, Plotnikoff NP. Neuropeptides: conductors of the immune orchestra. *Life Sci*. 1987 Aug 3;41(5):527-44.
18. Restian A. De la viroză la nevroză. *Viața Medicală* 2020;20.
19. Michel JD. Covid: anatomie d'une crise sanitaire. Humensciences Editions; 2020.
20. Restian A. Les imperfections cybernetiques de l'organisme humain, *Cybernetica* 1977;2:129-139.
21. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol*. 2020 Jun 16;11:1441.
22. Restian A. Susceptibilitatea epigenetică la SARS-CoV-2. *Viața Medicală* 2020;14.