

## Els quatre genets d'una Apocalipsi viral: la patogènesi de la infecció per SARS-CoV-2 (COVID-19)

- Investigadors de Sant Pau conceben la patogènesi de la (COVID-19) com la interacció dinàmica entre quatre cercles viciosos que es retroalimenten i que estan enllaçats o que es produeixen de forma simultània: el cercle viral, el cercle hiperinflamatori, el cercle de l'eix no canònic del sistema renina-angiotensina (SRA) i el cercle d'hipercoagulació.
- L'estudi suposa un pas més en el coneixement dels mecanismes que el virus utilitza per defugir la defensa immunològica de l'amfitrió i els mecanismes de l'hoste implicats en el dany orgànic, o els que utilitza per danyar, i això permetrà dissenyar estratègies adequades per neutralitzar les disfuncions o desequilibris generats pel virus o per les conseqüències de la infecció.
- El treball liderat pel Dr. Pere Domingo, coordinador del Grup de Recerca ViH i SIDA i de la hospitalització COVID de l'Institut de Recerca de Sant Pau –IIB Sant Pau i membre de la Unitat de Malalties Infeccioses de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ha estat publicat a *EBioMedicine*.

**Barcelona, a 30 de juliol de 2020.** La patogènesi de la malaltia per coronavirus 2019 (COVID-19) es pot concebre com la interacció dinàmica entre quatre cercles viciosos que es retroalimenten i que estan enllaçats o que es produeixen de forma simultània. Es tracta del cercle viral, el cercle hiperinflamatori, el cercle de l'eix no canònic del sistema renina-angiotensina (SRA) i el cercle d'hipercoagulació, segons es desprèn de l'estudi "The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV2 infection (COVID-19)". Aquest estudi, liderat pel Dr. Pere Domingo, coordinador del Grup de Recerca ViH i SIDA i de la Hospitalització COVID de l'Institut de Recerca de Sant Pau –IIB Sant Pau i membre de la Unitat de Malalties Infeccioses de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ha sortit recentment publicat a la prestigiosa *EBioMedicine*.

El virus és una causa necessària per provocar dany cel·lular i per engegar una resposta hiperinflamatòria, al mateix temps que treu o retarda la defensa antiviral i tot el mecanisme de defensa antiinflamatori del pulmó. L'estudi analitza els mecanismes del virus –i hoste- dependents que poden acabar en la síndrome respiratòria aguda greu (SARS) per coronavirus (CoV)-2 infectant cèl·lules epitelials alveolars (CEA) i reduint l'eix de l'enzim conversiu de l'angiotensina 2 (ECA2)/angiotensina (Ang)-(1-7)/Mas1R amb la interacció dels quatre cercles. I revisa el que coneixem fins ara sobre la patogènesi de la COVID-19 i com la infecció per SARS-CoV-2 i la resposta de l'amfitrió descriuen els diferents escenaris de la COVID-19 preveient quatre cercles viciosos entrelaçats:

- **El cercle viral** retroactiu inclou l'evasió de la resposta innata de l'amfitrió, la replicació viral incontrolada i l'activació d'una resposta immunitària adaptativa hiperactiva que suposa que el virus es pot multiplicar sense impediment.
- **El cercle hiperinflamatori** està format per una resposta inflamatòria exuberant que es retroalimenta fins que desencadena una autèntica tempesta de citocines que afecten a diversos òrgans, però sobretot al pulmó.
- **El cercle de l'eix no canònic del sistema renina-angiotensina (SRA).** La reducció de l'eix ACE2/Ang-(1-7)/Mas1R deixa el pulmó sense un mecanisme de defensa crític i decanta la balança cap a l'aspecte inflamatori del SRA provocant dany inflamatori o mitjançant mecanismes immunològics sobre el pulmó.
- **El cercle de coagulació** és un estat d'hipercoagulabilitat causat per la interacció entre la inflamació i la coagulació en un cercle retroalimentat infinit i aquesta hipercoagulabilitat pot incidir sobre el pulmó (tromboembolisme pulmonar), o a d'altres òrgans.

El resultat és un estat hiperinflamatori i d'hipercoagulabilitat que produeix una lesió pulmonar greu immunomediada i, amb el temps, la síndrome del destret respiratori de l'adult, que el pacient requereixi cures intensives i que desemboqui en *existus letalis* en un tant per cert variable de casos.

“El coneixement de la fisiopatologia és el primer pas per abordar adequadament el maneig d'una malaltia. Conèixer el mecanisme que el virus utilitza per defugir els mecanismes de defensa immunològica de l'amfitrió, o els mecanismes que utilitza per danyar, permetrà dissenyar estratègies adequades per neutralitzar les disfuncions o desequilibris generats pel virus o per les conseqüències de la infecció” afirma el Dr. Pere Domingo.

A partir dels coneixements recollits, sembla que la majoria dels danys als òrgans en manifestacions greus de la COVID-19 es provoquen a través d'un mecanisme de mediació immunitària, tot i que el SARS-CoV-2 n'és el detonant necessari. L'espectre de la malaltia és ampli i, com que no tots els pacients compartiran el mateix patró evolutiu, és molt important la recerca de factors predictius per identificar de manera precoç els pacients més propensos a evolucionar cap a una malaltia potencialment mortal.

“En casos greus, la ràpida evolució del patró de la malaltia fa que el tractament precoç sigui imprescindible, almenys fins que hi hagi factors predictius fiables. La implicació de mecanismes virals i que depenen de l'amfitrió en la patogènesi de la COVID-19 suggereix que qualsevol estratègia terapèutica ha de combinar fàrmacs antivirals i teràpia adjuvant per modular les respostes de l'amfitrió” conclou l'investigador de Sant Pau.

Per consultar l'article

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396420302620>

### **Més informació**

Olga Boluda  
*Comunicació corporativa i premsa*  
*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*  
[www.santpau.cat](http://www.santpau.cat)  
[oboluda@santpau.cat](mailto:oboluda@santpau.cat)  
Tel. 93 553 78 25