

ویروس SARS-CoV-2 با اختلال در تنظیم بیان ژن های ICAM-1، VCAM-1 و VWF موجب اختلال عملکرد اندوتلیال می شود

زهرة عرب^{۱*} (دکتری)، فاطمه سادات محمدی^۲ (دکتری)، سعید نیازمند^۱ (دکتری)، سید عبدالرحیم رضایی^۳ (دکتری)، امیر هاشم اثنی عشری^۴ (فوق تخصص ریه)، علیرضا شریعتی^۵ (متخصص داخلی)

۱- مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- مرکز تحقیقات ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳- مرکز تحقیقات التهاب و بیماری های التهابی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴- دپارتمان بیماری های ریوی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۵- دپارتمان داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

زهرة عرب: arabz982@mums.ac.ir

چکیده

هدف: SARS-CoV-2 اولین بار در دسامبر ۲۰۱۹ در وهان گزارش شد. ویروس با اتصال به ACE 2 سلول هدف را آلوده می کند. ACE 2 در بافت های مختلف از جمله مویرگ های ریه ها ظاهر می شود. علائم عفونت COVID-19 شبیه فنوتیپ بالینی اختلال عملکرد اندوتلیال است. اختلال عملکرد اندوتلیال عامل چندین علائم بالینی بیماری COVID-19 می باشد. COVID-19 با سندرم طوفان سایتوکاینی (CSS) مرتبط است. CSS مولکول های چسبندگی مانند ICAM-1 و VCAM-1 را تحریک و چسبندگی مونوسیت ها به سلول های اندوتلیال را افزایش می دهد و منجر به افزایش فعالیت و اختلال عملکرد اندوتلیال می شود. به دنبال افزایش فعالیت اندوتلیال، VWF افزایش می یابد و باعث تجمع پلاکت ها، تکثیر لکوسیت ها، التهاب بافت و آسیب سلولی می شود. مواد و روش ها: ۵ml ترشحات تراکتوبرونشیا از ۳۴ بیمار کووید-۱۹ (آلفا و امیکرون، n= ۱۷) در ICU و ۴۰ بیمار بدون کووید-۱۹ بخش آندوسکوپی بیمارستان امام رضا جمع آوری شد. سلول ها توسط سانتریفیوژ جدا و TriPure به آن ها اضافه شد و در دمای -۷۰ درجه ذخیره شدند. RNA استخراج و cDNA سنتز شد. سپس پرایمرها و پروب ها برای ICAM-1، VCAM-1 و VWF طراحی شدند و Real-time PCR انجام شد. داده ها تجزیه و تحلیل شدند (شناسه اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد: IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.500).

یافته ها: بیان ICAM-1 در گروه کووید آلفا نسبت به شاهد افزایش یافت ($p < 0.01$). بیان ICAM-1 در امیکرون بیشتر از شاهد بود، اما معنی دار نیست. هم چنین، بیان VCAM-1 در هر دو کووید آلفا و امیکرون نسبت به شاهد افزایش یافت (به ترتیب $p < 0.05$ و $p < 0.001$) هم چنین بیان VWF در گروه omicron نسبت به شاهد افزایش یافت ($p < 0.001$). نتیجه گیری: ویروس Covid-19 بیان و ترشح ژن های ICAM-1، VCAM-1 و VWF را به دنبال CSS افزایش می دهد. این عوامل باعث افزایش چسبندگی لکوسیت ها به اندوتلیوسیت ها و افزایش فعالیت و اختلال عملکرد اندوتلیوم می شود.

واژه های کلیدی: کووید-۱۹، فاکتور ون-ویلبراند، ژن ICAM-1، ژن VCAM-1



SARS-CoV-2 virus causes endothelial dysfunction by dysregulation of ICAM-1, VCAM-1 and VWF genes expression

Zohreh Arab^{1*} (Ph.D), Fatemeh Sadat Mohammadi² (Ph.D), Saeed Niazmand¹ (Ph.D), Seyed Abdolrahim Rezaee³ (Ph.D), Amir-Hashem Asna-Ashari⁴ (Lung specialist), Alireza Shariati⁵ (Internist)

1- Cardiovascular Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Immunology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Inflammation and Inflammatory Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Department of pulmonary diseases, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

5- Department of Internal Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Zohreh Arab: arabz982@mums.ac.ir

Introduction: SARS-CoV-2 was first reported in Wuhan in December 2019. It infects the target cell by binding to the ACE2. This enzyme is present in various tissues mainly in the capillaries of the lungs. Evidence suggests that symptoms of COVID-19 infection resemble the clinical phenotype of endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction appears to be the common denominator of several clinical aspects of severe COVID-19 disease. Severe forms of Covid-19 are associated with cytokine storm syndrome (CSS). CSS stimulates adhesion molecules such as ICAM-1 and VCAM-1, which increase the adhesion of monocytes to endothelial cells and lead to endothelial activity and dysfunction. In addition, VWF is also a marker of endothelial activation, which is massively released after inflammatory vascular damage. It causes platelet aggregation, endothelial cell activation, vascular integrity defects, leukocyte proliferation, tissue inflammation, and cell damage.

Methods and Materials: Five ml of tracheobronchial secretions from 34 COVID-19 patients (Alpha and Omicron, n=17) of the ICU and 40 adult patients without COVID-19 of endoscopy-department of Emam-Reza-hospital were collected. Cells are separated by centrifuge and TriPure is added to them, stored at -70 °C. Total RNA was extracted and cDNA was synthesized then primers and probes were designed for ICAM-1, VCAM-1, and VWF. Real-time PCR was performed. Data were analyzed (Ethics identifier of MUMS: IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.500).

Results: ICAM-1 expression in the Covid-alpha group increased compared to the control ($p<0.01$). Expression of ICAM-1 in omicron was higher than control, but it was not significant. VCAM-1 expression in both Covid-alpha and omicron increased compared to the control ($p<0.05$ and $p<0.001$ respectively). VWF expression increased in the omicron group compared to the control ($p<0.001$).

Conclusion: Covid-19 virus increases the expression and secretion of ICAM-1, VCAM-1, and VWF genes due to the CSS. These factors increase the adhesion of leukocytes to endotheliocytes and increase activity and dysfunction of the endothelium.

Keywords: COVID-19, ICAM-1, VCAM-1, VWF

