

A COVID-19-kutatás uroonkológiai vonatkozásai

Fazekas Tamás dr., Csizmarik Anita, Szarvas Tibor dr.,
Szűcs Miklós dr., Nyirády Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika, Budapest (igazgató: Nyirády Péter dr.)

Levelezési cím:
Dr. Fazekas Tamás
Semmelweis Egyetem, Urológiai
Klinika, Budapest, Üllői út 78./b
E-mail:
drtamas.fazekas@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

A SARS-2-koronavírus és a COVID-19 betegség az utóbbi néhány hónapban eddig talán soha nem látott mértékben, egyik pillanatról a másikra változtatta meg orvosi gyakorlatunkat, életünket. A vírus megismerésében és a járvány elleni harcban váratlan helyről, az uroonkológia területéről érkeztek kiemelkedő kutatási eredmények. Mind a vírus bejutását biztosító TMPRSS2-fehérjével, mind a BCG-oltással és annak lehetséges protektív szerepével kapcsolatos vizsgálatoknak jelentős urológiai vonatkozásai vannak.

Az alábbiakban ismertetett tanulmányok és vizsgálati eredmények egyedi és kiemelkedő lehetőséget biztosítanak a további kutatások számára a témában.

KULCSSZAVAK

COVID-19, UROONKOLÓGIA, PROSZTATARÁK, ADT

Uro-oncologic aspects of COVID-19 research

SUMMARY

The SARS-2 Coronavirus and its related disease COVID-19 has dramatically changed our medical practice and daily lives in the last few months. During the fight against the epidemic, valuable scientific data have been obtained from the field of uro-oncology. Both the TMPRSS2 protein which enables viral cell entry, and Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination, which seems to have protective effect against the virus have important urologic aspects. In this review we summarize the latest results on these topics and highlight unique opportunities for further research.

KEYWORDS

COVID-19, URO-ONCOLOGY, PROSTATE CANCER, ADT

Bevezetés

A SARS koronavírus-2 (Sars-CoV-2) és az általa okozott COVID-19 betegség terjedése eddig talán soha nem látott nyomás alá helyezte a világ egészségügyi ellátórendszeit. 2020. június 4-ig a Johns Hopkins Egyetem online adatbázisa szerint az igazolt fertőzöttek száma világszerte túllépte a 6,5 milliót (6 513 301), a halálozások száma pedig megközelíti a 400 ezret (386 111) (1, 2). Az utóbbi hónapok egészségügyi intézkedéseit a tömeges megbetegedésre való felkészülés jegyében a kórházi erőforrások felszabadítása jellemezte hazánkban is. Ennek eredményeképpen az egészségügyi szolgáltatók az elektív, nem életmentő urológiai beavatkozásokat és személyes orvos-beteg-találkozásokat elhalasztották, valamint korábban soha nem látott mértékben felértékelődött a telemedicina szerepe. Az életmentő, valamint azon műtétek, kezelések, amelyek elhalasztása potenciálisan súlyos egészségromlást von maga után – elsősorban az onkológiai beavatkozások, kemo-terápia – továbbra is elvégezhetőek maradtak, ám ezen betegek alapbetegsége, gyengébb általános állapota, valamint

számos kísérőbetegsége különösen fogékonyá teszi őket COVID-19 betegségre.

A mindennapi urológiai betegellátásra gyakorolt hatásán kívül, a Sars-CoV-2 különösen jelentős kórokozó az urológusok számára, hiszen a vírus működésének megértésében az uroonkológiai kutatások szerepe kiemelkedő.

Androgénmegvonás és COVID-19

Az Sars-CoV-2 kórélettanának megértésében az utóbbi hónapok talán legjelentősebb felfedezése a vírus gazdasajtbe jutásának pontos leírása. A korábban már vizsgált Sars-CoV-hoz hasonlóan a Sars-CoV-2 is két sejt felszíni fehérje együttes jelenléte esetén képes bejutni a sejtbe (3). A fertőzés első lépéseként a koronavírus kapcsolódik a gazdaszervezet megtámadott sejtjének sejt felszíni receptorához, az angiotenzin-konvertáz-2 enzimhez (ACE2), majd az úgynevezett „priming” során a bizonyos emberi sejtek felszínén szintén jelen lévő transzmembrán szerin-proteáz-2 (TMPRSS2) fehérje elhasítja a

vírus „spike” fehérjét, így képessé téve azt a sejtbe való bejutásra (3). A fent leírt vírusinternalizációs mechanizmus urológiai jelentőségét az adja, hogy TMPRSS2-fehérjét a prosztatárákkal kapcsolatban fedezték fel és a funkciója is jórészt a prosztata-daganattal kapcsolatos kutatások által vált ismertté (4–6). A TMPRSS2-t a prosztatát követően a hasnyálmirigy és a tüdő epitheliuma expresszálja a legnagyobb mértékben (4–6). A fehérje androgénszabályzás alatt áll, expressziója fokozott prosztatárákban, valamint fontos megemlíteni, hogy a daganatok több mint 50%-ában a TMPRSS2 génje onkogén szomatikus átrendeződést szenved az ETS-kapcsolt génnel (ERG), létrehozva a TMPRSS2: ERG fúziós gént (5–13). Az androgénmegvonás során, mind a TMPRSS2, mind a TMPRSS2: ERG-gén expressziója csökken, a daganat kasztrációrezisztenssé válásakor pedig ismét emelkedik (8). A rendelkezésre álló adatok alapján korábban felvetettük a kérdést, vajon az androgénmegvonás csökkenti-e a TMPRSS2 kifejeződését a tüdőben és ezzel párhuzamosan a Sars-CoV-2-re való fogékonyságot, valamint vajon ezzel összhangban a fertőzés férfi predominanciája és súlyosabb lefolyása összefügg-e a TMPRSS2-gén androgénszabályzásával (14)?

Egy nemrég megjelent retrospektív tanulmány a koronavírus által egyik leginkább érintett olaszországi Veneto tartomány több mint 4500 igazoltan Sars-CoV-2-pozitív férfi betegét vizsgálta. Az adatok között szerepelt a kórházi felvétel és intenzív kezelés igénye, a halálozás, a betegnek volt-e tumora, volt-e prosztata-daganata, valamint kapott-e androgénmegvonásos kezelést (15). Eredményeik alapján a bármilyen daganatos beteg megfertőződésének rizikója magasabb volt a daganatos betegségben nem szenvedő populációhoz képest (esélyhányados: 1,79), ám érdekes módon az androgén megvonásban részesülő prosztatárákos betegek fogékonyságát alacsonyabbnak, a lefolyás súlyosságát pedig enyhébbnek találták mind a daganatos (esélyhányados: 5,17), mind az ADT-t nem kapó prosztatárákos betegekéhez képest (esélyhányados: 4,05) (15). Az adatok alapján az ADT protektív szerepe a kórokozóval szemben valószínűleg összefügg a TMPRSS2-fehérje expressziójával, amely a jövőben terápiás célpontként szolgálhat a gyógyszerfejlesztés számára.

A TMPRSS2 specifikus gátlószerét, a kamosztát-mezilátot Japánban már az 1980-as évek óta használják a hasnyálmirigy-gyulladás kezelésére. Erről a szerről korábban in vivo egérmodellen végzett kísérletek kimutatták, hogy csökkenti a Sars-CoV-fertőzés mortalitását ezért feltételezhető, hogy hatékony lehet a Sars-CoV-2-vel szemben is (3, 16, 17). Ezen eredményekre alapozva indult el az a randomizált, prospektív klinikai vizsgálat, amelyben igazolt Sars-CoV-2-fertőzött betegeken vizsgálják a kamosztát-mezilát a betegség súlyosságára gyakorolt hatását (NCT04321096).

A *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) és COVID-19

További fontos urológiai vonatkozás a BCG-védőoltás lehetséges védő szerepe a COVID-19-cel szemben (18). Az oltás heterológ immunmoduláns hatását már korábban bizonyították, nemcsak a tuberkulózissal, hanem egyéb kórokozók, herpesz- és influenzavírusokkal szemben is bizonyos fokú védelmet nyújt (19–22). A Sars-CoV-2-vel kapcsolatban egy frissen megjelent tanulmány az egyes európai országok BCG-oltási szabályait vetette össze a vírus előfordulásával és mortalitásával (18). A közlemény BCG-oltás szempontjából három csoportba sorolja az országokat:

1. soha nem volt kötelező,
2. valaha kötelező volt,
3. ma is kötelező.

A kapott eredmények jóval kedvezőbbek voltak a BCG-t jelenleg is kötelezően alkalmazó országokban mind az előfordulás, mind a halálozás tekintetében (18). Bár a WHO szerint az oltás védőhatása jelenleg nem kellően alátámasztott, ezért az elmúlt hónapokban több prospektív vizsgálatot indítottak a témában (23).

Az urológiai gyakorlatban a BCG kemoinstillációt 1976 óta használjuk, a jelenlegi irányelvek szerint a nem izominvazív hólyagdaganatok (T1, high grade) és az in situ karcinómák (CIS) kezelésében (24, 25). Bár a kezelés pontos mechanizmusa még a mai napig sem ismert minden részletében, a TH1 immunválasznak központi szerepet tulajdonítanak a daganatellenes reakció kifejlődésében (19, 26, 27). Bár a folyamat a fehérvérsejtek hólyagfalba való helyi infiltrációját eredményezi, korábban már felmerült a BCG-instilláció szisztémás immunmoduláns hatásának lehetősége (19, 28). Mindezen adatokat szem előtt tartva felmerül a kérdés, hogy a hólyagdaganatra alkalmazott BCG-instilláció védelmet nyújt-e a koronavírusfertőzéssel szemben, illetve csökkentheti-e a fatális kimenetel kockázatát.

Következtetések

Szerte a világon eddig soha nem látott méretű tudományos összefogás zajlik a Sars-CoV-2-járvány leküzdésének érdekében, amelyben mind az alap-, mind a klinikai kutatás egyaránt fontos szerepet játszik. Az urológiával foglalkozó szakemberek nemcsak a betegek gondos és körültekintő kezelésével, hanem értékes klinikai adatok biztosításával is fontos szerepet játszanak a Sars-CoV-2 megismerésében és a járvány elleni küzdelemben.

Irodalom

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020; 3099: 19–20.
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) (accessed: 10th of April).

- (2020). Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. Hoffmann M, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271–280. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 4. Bertram S, et al. Influenza and SARS-Coronavirus Activating Proteases TMPRSS2 and HAT Are Expressed at Multiple Sites in Human Respiratory and Gastrointestinal Tracts. *PLoS One* 2012; 7: 1–8.
 5. Lin B, et al. Prostate-localized and Androgen-regulated Expression of the Membrane bound Serine Protease TMPRSS2. *Cancer Res* 1999; 59: 4180–4184.
 6. Lucas JM, et al. The androgen-regulated type II serine protease TMPRSS2 is differentially expressed and mislocalized in prostate adenocarcinoma. *J Pathol* 2008; 215: 118–125.
 7. Afar DEH, et al. Catalytic Cleavage of the Androgen-regulated TMPRSS2 Protease Results in Its Secretion by Prostate and Prostate Cancer Epithelia. *Cancer Res* 2001; 61: 1686–1692.
 8. Israel B, MD, Avenue B. Reactivation of Androgen Receptor Regulated TMPRSS2:ERG Gene Expression in Castration Resistant Prostate Cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 6027–6032.
 9. Stopsack KH, et al. TMPRSS2 and COVID-19 : Serendipity or opportunity for intervention? *Cancer Discov* CD-20-0451 (2020). <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0451>
 10. Vaarala MH, Porvari K, Kyllönen A, Lukkariinen O, Vihko P. The TMPRSS2 gene encoding transmembrane serine protease is overexpressed in a majority of prostate cancer patients: Detection of mutated TMPRSS2 form in a case of aggressive disease. *Int J Cancer* 2001; 94: 705–710. <https://doi.org/10.1002/ijc.1526>
 11. Szarvas T, Csizmarik A, Szűcs M, Nyirády P. Molecular subtypes and perspectives of targeted therapies in prostate cancer. *Orv Hetil* 2019; 160: 252–263.
 12. Ács B, Szarvas T, Székely N, Nyirády P, Szász M. Current State of ERG as Biomarker in Prostatic Adenocarcinoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2015; 15: 643–651.
 13. Yoo S, et al. Androgen Receptor CAG Repeat Polymorphism and Risk of TMPRSS2:ERG-Positive Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2014. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0020>
 14. Fazekas T, Szarvas T, Csizmarik A, Hadaschik Boris, Nyirády P. COVID-19 research: promising tracks leading to uro-oncology. *Int Urol Nephrol* 2020; 10–12. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02490-2>
 15. Montopoli M, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). *Ann Oncol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
 16. Zhou Y, et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res* 2015; 116: 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2015.02.027>
 17. Uno Y. Camostat mesilate therapy for COVID-19. *Intern Emerg Med* 2020; 10–11. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02345-9>
 18. Hegarty PK, Service NH, Kamat AM, Dinardo A. BCG vaccination may be protective against COVID-19. 2020. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35948.10880>
 19. Tanner R, Villarreal-ramos B, Vordermeier HM, Mcshane H. The Humoral Immune Response to BCG Vaccination. *Front Immunol* 2019; 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01317>
 20. Butkeviciute E, Jones CE, Smith SG. Heterologous effects of infant BCG vaccination: potential mechanisms of immunity. *Future Microbiol* 2018; 13: 1193–1208.
 21. Uthayakumar D, Paris S, Chapat L, Freyburger L. Non-specific Effects of Vaccines Illustrated Through the BCG Example : From Observations to Demonstrations 2018; 9: 1–13.
 22. Moorlag SJCFM, Arts RJW, Crevel R. Van, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25: 1473–1478. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.020>
 23. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19 (accessed: 12th of April). (2020). Available at: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacillecalmette-guérin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacillecalmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19).
 24. Morales A, Eidiger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-guerin in the Treatment of Superficial Bladder Tumors. *J Urol* 1976; 116: 180–182. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)58737-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)58737-6)
 25. Babjuk M, et al. EAU Guidelines on Bladder Cancer (TaT1 and CIS). 2020; 1–54.
 26. Redelman-sidi G, Glickman MS, Bochner BH. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer – a current perspective. *Nat Rev Urol* 2014; 11: 153–162.
 27. Patard JJ, Saint F, Velotti F, Abbou CC, Chopin KD. Immune response following intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations in superficial bladder cancer: a review. *Urol Res* 1998; 26: 155–159. <https://doi.org/10.1080/03056249908704373>
 28. Taniguchi K, et al. Systemic immune response after intravesical instillation of bacille Calmette-Guérin (BCG) for superficial bladder cancer. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 131–135.