



**National Library of Medicine**  
*National Center for Biotechnology Information*



Dit is een korte, vertaalde, samenvatting van 103 onderzoeken door honderden artsen en medische wetenschappers online gepubliceerd op 5 november 2021 door het officiële orgaan van de Amerikaanse overheid Pub-Med.

## **L-Arginine en COVID-19**

L-Arginine is betrokken bij veel verschillende biologische processen en recente rapporten wijzen erop dat het ook een cruciale rol zou kunnen spelen bij de coronavirusziekte 2019 (COVID-19), veroorzaakt door het Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2).

Hier presenteren wij een systematisch overzicht van het huidige bewijsmateriaal over de functionele bijdrage van L-Arginine in COVID-19, waarbij wij de werking ervan op endotheelcellen en het immuunsysteem beschrijven en het potentieel ervan als therapeutisch middel bespreken, dat uit recente klinische experimenten naar voren is gekomen.

### **1. Inleiding**

L-Arginine is een semi-essentieel aminozuur dat betrokken is bij talrijke biologische processen. Het is een substraat voor verschillende enzymatische reacties en wordt gemetaboliseerd via drie belangrijke routes in het lichaam: Arginase metaboliseert L-Arginine tot L-ornithine, L-Arginine decarboxylase metaboliseert L-Arginine tot agmatine en stikstofoxide (NO) synthase (NOS) gebruikt L-Arginine om NO en citrulline te vormen.

### **2. Functionele rol van L-Arginine bij de vorming van NO**

L-Arginine is het substraat voor de productie van NO (stikstofmonoxide) door NOS; door zijn vermogen om NO te genereren, waarvan is aangetoond dat het een belangrijke endotheliale ontspanningsfactor is (die de vaatverwijding kan vergroten

en de arteriële bloeddruk kan verlagen), heeft L-Arginine een aanzienlijk potentieel als instrument om cardiovasculaire problemen aan te pakken. Bij patiënten met bekende endotheeldisfunctie is bijvoorbeeld aangetoond dat suppletie met L-Arginine (6-8 gram per dag) de endotheelfunctie verbetert en uiteindelijk de bloeddruk verlaagt.

### **3. NO (Nitric Oxide)**

NO (stikstofmonoxide) wordt beschouwd als een signaalmolecule die betrokken is bij een aantal processen, waaronder ontstekingsreacties. Het is ook essentieel voor vasodilatatie en bronchodilatatie, naast het reguleren van neuronale functies, signaaloverdracht en intraoculaire druk.

NO werkt als een antitrombotische en cytoprotectieve stof die de aanhechting van bloedplaatjes, de groei van gladde spiercellen en de expressie van adhesiemoleculen belemmert. Een vermindering van de NO-niveaus leidt tot een ontregelde controle van de vaattonus en tot een grotere dikte van de vaatwand.

### **4. Effecten van L-Arginine op het immuunsysteem**

Een groot deel van een normaal immuunsysteem hangt af van de hoeveelheid L-Arginine die in het lichaam beschikbaar is. Het is bekend dat arginase een integraal onderdeel vormt van bepaalde granulocytensubsets, die lokaal of systematisch kunnen vrijkomen zodra er een immuunrespons is. Daarnaast is er een accumulatie van onrijpe myeloïde cellen die arginase tot expressie brengen en die vrijkomen bij de bestrijding van specifieke ziekten. Deze myeloïde cellen kunnen de hoeveelheid L-Arginine verminderen.

T-cellen zijn witte bloedcellen die een belangrijke rol spelen in het afweersysteem. Aangevoerd is dat de T-celfunctie afhankelijk is van het L-Arginine gehalte. Een verminderd vermogen van lymfocyten om te prolifereren is gerapporteerd in kritisch zieke septische patiënten en gecorreleerd met een verminderde beschikbaarheid van L-Arginine. Bovendien is gebleken dat toediening van L-Arginine gunstig is voor het handhaven van de immuunhomeostase, vooral in termen van T-cel- en macrofaagfunctie.

### **Belangrijkste effecten van L-Arginine op het immuunsysteem.**

Een tekort aan L-Arginine blijkt te leiden tot een vermindering van de T-celproliferatie. In-vitrotests hebben bevestigd dat L-Arginine de functie van T-cellen kan herstellen. In feite is aangetoond dat een afname van de biologische beschikbaarheid van L-Arginine een verminderde T-celrespons en -functie veroorzaakt, wat uiteindelijk leidt tot een verhoogde vatbaarheid voor infecties. In-vitrotests hebben aangetoond dat de proliferatieve capaciteit van T-cellen bij COVID-19-patiënten aanzienlijk is verminderd en kan worden hersteld door L-Arginine suppletie. Deze bevindingen worden bevestigd door recente metabolomics-gegevens die aangeven dat de L-Arginine routes zijn veranderd bij COVID-19-patiënten en er is ook een verhoogde mRNA-expressie van arginase

gevonden in de perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC's) van COVID-19-patiënten.

Het uitstekende evenwicht tussen arginase- en NOS-activiteit blijkt ook de ontstekingsreacties van darmbewonende macrofagen te beïnvloeden.

Om L-Arginine daadwerkelijk te testen bij COVID-19 patiënten, ontwierpen we een gerandomiseerde klinische studie om de effecten te bestuderen van het oraal toevoegen van L-Arginine (Bioarginina® , 1,66 gram tweemaal per dag) aan de standaardtherapie bij patiënten die werden opgenomen voor COVID-19. De tussentijdse resultaten, onlangs gepubliceerd, toonden aan dat patiënten die L-Arginine kregen een significant kortere verblijfsduur in het ziekenhuis hadden en een verminderde ademhalingsondersteuning, vergeleken met patiënten die een placebo kregen.

Wij denken dat L-Argininesuppletie ook gunstig zou kunnen zijn voor de beheersing van langdurige COVID-19, aangezien is aangetoond dat het voortduren van chronische ontsteking en endotheeldisfunctie fundamenteel zijn voor de gevolgen van COVID-19.

## **5. L-Arginine tekort bij Afrikaanse Amerikanen**

Het tekort aan L-Arginine zou een van de redenen kunnen zijn waarom Afrikaanse Amerikanen meer aan hart- en vaatziekten lijden dan andere rassen. Een studie vergeleek bijvoorbeeld het L-Arginine profiel van Afrikaanse en blanke mannen van vergelijkbare leeftijd en cardiovasculaire risicofactoren. Wat zij vonden was dat de niveaus van L-Arginine significant lager waren bij Afrikaanse mannen, terwijl de bloeddruk en de snelheid van de hartslag hoger waren. In deze studie presenteerden Afrikaanse Amerikaanse mannen zich doorgaans met zeer ongunstige cardiovasculaire factoren. In totaal werden 292 mannen onderzocht (waarvan 130 Afrikaanse en 162 blanke); bij Afrikaanse mannen was het gemiddelde gemeten niveau van L-Arginine  $107 \pm 25.6 \mu\text{mol/L}$ , terwijl blanke mannen een gemiddeld L-Arginine niveau van  $126 \pm 32.8 \mu\text{mol/L}$  hadden.

## **6. Conclusies en vooruitzichten**

De functionele bijdrage van L-Arginine in vele biologische processen is uiterst belangrijk, vooral in de controle van endotheel- en immuunactiviteiten. Er zijn sterke aanwijzingen voor een gunstig effect van L-Arginine in COVID-19 en voorlopige resultaten van een gerandomiseerde klinische proef lijken deze zienswijze te ondersteunen.