

Identyfikacja i znaczenie komórek podporowych w mechanizmie powstawania zaburzeń węchu w chorobie COVID-19

W XXI wieku odzwierzęce koronawirusy są przyczyną nowych zagrożeń dla zdrowia człowieka. Obecna pandemia COVID-19, która stała się wyzwaniem w skali globalnej, nie jest wyłącznie chorobą układu oddechowego, lecz można ją określić jako schorzenie wielonarządowe. Towarzyszy jej m.in. wiele obwodowych i ośrodkowych objawów neurologicznych. Jednymi z najczęściej spotykanych i najbardziej charakterystycznych tego rodzaju symptomów są zaburzenia zmysłów chemosensorycznych, takich jak węch i smak. Poznanie etiologii tych zaburzeń jest istotne, ponieważ może wpłynąć na wykorzystanie tego symptomu jako markera diagnostycznego w określonych populacjach pacjentów oraz w celu śledzenia nowych ognisk pandemii. Tego rodzaju wiedza ułatwi ponadto poznanie konsekwencji wystąpienia zaburzeń węchu i smaku dla zdrowia danego pacjenta po wyzdrowieniu. Dlatego od początku pandemii spekulowano na temat biologicznych mechanizmów prowadzących do powstania tych objawów, a także ich znaczenia dla zdrowia i jakości życia pacjenta w perspektywie krótko- i długookresowej. W związku z wagą problemu oraz skalą zagrożenia rozwijającej się nowej pandemii, w prezentowanej pracy podjęłam badania zmierzające do wyjaśnienia w jaki sposób dochodzi do utraty lub zmiany odczuwania wrażeń węchowych. Kolejnym celem pracy było określenie potencjału wirusa SARS-CoV-2 do wejścia drogą węchową do mózgu. Dodatkowym i niemniej ważnym aspektem badań była, też identyfikacja czynników wirusowych wpływających na częstość występowania zaburzeń węchu u pacjentów z COVID-19. Badania przeprowadzono wykorzystując model układu węchowego u myszy laboratoryjnej, gdyż na poziomie anatomicznym i molekularnym jest on zbliżony do ludzkiego układu węchowego. Uzyskane wyniki wskazują, że miejscem gdzie dochodzi do inicjacji zaburzeń węchu jest nabłonek węchowy, a nie wyższe ośrodki węchowe w mózgu. Ustalono, że pierwszym etapem inicjującym w nabłonku węchowym sekwencję zdarzeń jest infekcja ACE2-pozytywnych komórek podporowych i komórek gruczołów Bowmana, natomiast wirus SARS-CoV-2 nie zakaża masowo neuronów węchowych. Przemawia to za wnioskiem, iż nerw węchowy nie jest prawdopodobnie drogą transportu wirusa SARS-CoV-2 do mózgu. Wirus może potencjalnie wykorzystywać inne drogi w celu penetracji do mózgu, które są dostępne w anatomicznej okolicy nabłonka węchowego. Taką drogą mogą być ACE2-pozytywne neurony nerwu końcowego. Jednak ta ścieżka transportu wirusa wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach wirusologicznych. Wykonane analizy *in silico* wskazują na mutację białka kolca S D614G jako wirusowego czynnika genetycznego, który w znaczący sposób zwiększył częstość występowania zaburzeń węchu w czasie obecnej pandemii. Oznacza to, że częstość występowania anosmii/hiposmii w COVID-19 nie jest stała, ale może zmieniać się wraz z ewolucją wirusa SARS-CoV-2 i pojawiającymi się w jego genomie kolejnymi mutacjami. Uzyskane wyniki i wysunięte na ich podstawie wnioski zostały w znacznej mierze potwierdzone w niezależnych badaniach wirusologicznych. Poznanie

ogólnego mechanizmu prowadzącego do zaburzeń węchu w COVID-19 na poziomie komórkowym stanowi wstęp do dalszych badań w celu ustalenia szczegółowego mechanizmu molekularnego, a także udziału odpowiedzi immunologicznej w tym procesie. Jest to istotne ze względu na pilną potrzebę stworzenia skutecznej terapii chroniącej chorych przed zaburzeniami zmysłów chemosensorycznych. Dotyczy to zwłaszcza tych pacjentów z COVID-19, u których dochodzi do długotrwałego upośledzenia węchu i smaku, co powoduje znaczące obniżenie jakości życia i negatywnie wpływa na funkcje kognitywne, nastrój oraz interakcje społeczne.

Identification of the significance of sustentacular cells in the mechanism of the development of olfactory deficit in COVID-19

In the 21st century, zoonotic coronaviruses pose enormous threats to human health. The current COVID-19 pandemic, which has become a global threat, is not only a respiratory disease but can be defined as a multi-organ disease. This disease is accompanied, among others, by many peripheral and central neurological symptoms. One of the most common and distinctive symptoms of this kind is perturbation of the chemosensory senses, such as smell and taste. Understanding the biological mechanisms of chemosensory dysfunction is important because it may facilitate the use of this symptom as a diagnostic marker in specific patient populations and to track new pandemic outbreaks. Such knowledge will also make it easier to understand the consequences of an olfactory and taste disturbance on the health of patients after recovery. From the beginning of the pandemic, there has been speculation about the biological mechanisms leading to these symptoms and their relevance to the health and quality of life of the patient in the short and long term. Taking into account the importance of the problem and the scale of the threat of a developing pandemic, in the presented work, I undertook research aimed at explaining how the loss or change in the perception of olfactory sensations occurs. Another aim of the study was to estimate the potential of the SARS-CoV-2 virus to enter the brain via the olfactory route. An additional and no less important aspect of the research was also the identification of viral factors influencing the incidence of olfactory disorders in COVID-19 patients. The research was carried out using a model of the olfactory system in a laboratory mouse, because on the anatomical and molecular level it is similar to the human olfactory system. The obtained results indicate that the place where the olfactory dysfunction initiates is the olfactory epithelium, and not the higher olfactory centers in the brain. It was found that the first stage initiating the sequence of events in the olfactory epithelium is likely the infection of ACE2-positive sustentacular cells and Bowman gland cells, while the SARS-CoV-2 virus does not clearly infect olfactory neurons. This suggests that the olfactory nerve is probably not the route of SARS-CoV-2 virus transport to the brain. The virus has the potential to use other routes to penetrate the brain that are anatomically accessible around the olfactory epithelium. This alternative route may be ACE2-positive terminal nerve neurons. However, this virus transport pathway requires confirmation in further virological studies. The conceptual analyses point to D614G mutation in spike protein as a viral genetic factor that significantly increased the incidence of dysosmia during the current pandemic. This suggests that the frequency of smell disorders in COVID-19 is not constant but may change with the evolution and subsequent mutations of the SARS-CoV-2 virus. The obtained results and the conclusions drawn on their basis have been largely confirmed in independent virological studies. Understanding the general mechanism of dysosmia in COVID-19 at the cellular level opens the gate to further research to determine the detailed molecular mechanism, as well as the role of the immune response in this process. Detailed dissection of underlying mechanisms of dysosmia will form the solid base to create in future an effective therapy that will protect patients against chemosensory dysfunction. This is especially true for those

COVID-19 patients with long-term impairment of smell and taste, which significantly reduces the quality of life and negatively affects cognitive functions, mood and social interactions.