

Zewnątrzkomórkowa wimentyna jako cząsteczka sygnałowa w patogenezie zapalenia i uszkodzenia centralnego układu nerwowego u pacjentów z COVID-19

SARS-CoV-2 to wirus z grupy β -coronaviridae zidentyfikowany po raz pierwszy w grudniu 2019 roku. W marcu 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła pandemię, która sparaliżowała systemy ochrony zdrowia na całym świecie. Zakażenie SARS-CoV-2 najczęściej kojarzone jest z patologicznymi zmianami zapalnymi w płucach, COVID-19 może powodować również zmiany chorobowe w obrębie innych narządów, w tym mózgu. **Aż u 40% chorych zdiagnozowano przewlekle neurologiczne objawy, które określa się mianem „mgły covidowej” lub „long-COVID”.** W większości przypadków objawy te są stosunkowo łagodne i samoistnie przechodzą (utrata świadomości, zawroty głowy). Jednak u znacznej grupy pacjentów mogą pojawić się ostre, śmiertelne powikłania (wylew, encefalopatia), co sprawia, że zrozumienie mechanizmu i opracowanie skutecznych środków zaradczych jest konieczne. Sposób, w jaki koronawirus uszkadza naczynia mózgowe, a następnie tkanki mózgu nie jest w pełni poznany. Nadmierne wydzielanie mediatorów zapalnych (tzw. burza cytokinowa) i bezpośrednie działanie białka S (używane przez wirusa przy wnikaniu do komórek gospodarza) towarzyszące zakażeniu, wskazywane są jako jedne z przyczyn uszkodzenia bariery krew-mózg w zakażeniu SARS-CoV-2. Bariera krew-mózg jest wysoce wybiórczo przepuszczalną barierą pomiędzy krążeniem obwodowym, a strukturami mózgu. Jej uszkodzenie skutkuje zwiększonym przenikaniem szkodliwych substancji, w tym wirusów i białek zapalnych, które nie powinny fizjologicznie znaleźć się w obrębie mózgu, ale chroni również organizm przed systemowym działaniem substancji czynnych produkowanych w mózgu. **Głównym receptorem wykorzystywanym przez wirusa podczas infekcji jest enzym konwertujący angiotensynę II (ACE2), jednak liczne doniesienia wskazują, że samo ACE2 nie zapewnia optymalnego wnikania wirusa, które potęgują białka ułatwiające przyłączenie wirusa na powierzchni komórek docelowych. Niedawno wykazaliśmy, że rolę takiego białka pełni zewnątrzkomórkowa wimentyna znajdująca się na powierzchni komórki (Suprewicz et al. *Small* 2022).**

Wimentyna jest białkiem budującym elementy cytoszkieletu komórek pochodzenia mezenchymalnego (komórki endotelialne, fibroblasty oraz komórki odpowiedzi immunologicznej), która odgrywa rolę w fundamentalnych procesach tj. podział komórkowy, migracja czy ochrona jądra komórkowego przed uszkodzeniami mechanicznymi. Zewnątrzkomórkowa wimentyna może być wydzielana do krwioobiegu przez komórki odpowiedzi immunologicznej (neutrofile, makrofagi) w stanie zapalnym. Wyróżniamy zewnątrzkomórkową wimentynę w dwóch formach: na powierzchni komórki oraz niezwiązaną z powierzchnią komórki. Wimentyna powierzchniowa pełni funkcje koreceptora dla infekcji bakteryjnych i wirusowych (w tym SARS-CoV-2), a wimentyna w płynach ustrojowych moduluje odpowiedź zapalną, która prawdopodobnie w dużym stopniu zależy od jej modyfikacji potranslacyjnych poprzedzających proces jej wydzielania. Warto podkreślić, że sekrecyjna wimentyna może być przyłączana na powierzchni innych komórek. **Zakładamy, że egzogenna wimentyna jest modulatorem przepuszczalności bariery krew-mózg, a molekularny mechanizm tego działania w COVID-19, jest pośredni i wynika ze zdolności wimentyny do łączenia białka S w stosunku, do którego pełni ona funkcji przenośnika, prezentującego białko S receptorom na powierzchni komórek mikrokrążenia mózgowego.**

Celem projektu jest zdefiniowanie roli jaką pełni wimentyna zewnątrzkomórkowa w obrębie mózgu w procesie zapalnym towarzyszącym zakażeniu SARS-CoV-2. Planowana jest ocena zależności między asymilacją wimentyny zewnątrzkomórkowej na powierzchni różnych typów komórek (endotelium, astrocyty) od jej potranslacyjnej modyfikacji. Dodatkowo określony zostanie mechanizm, który pozwala przyłączyć wimentynę przez komórki. Wykorzystując modele 2D i 3D bariery krew-mózg określona zostanie przepuszczalność i integralność komórek endotelialnych oraz adhezja i migracja komórek odpowiedzi immunologicznej w obecności wimentyny, białka S oraz ich kompleksu. W kolejnym kroku oceniona zostanie modulacja stanu zapalnego (wydzielanie mediatorów zapalnych) w obecności badanych związków. Badania zwięźszy ocena na poziomie molekularnym szlaków sygnałowych, których pobudzenie ekspresji genów charakterystyczne jest dla zakażenia SARS-CoV-2 i uszkodzenia naczyń krwionośnych w stanie zapalnym.

Wyniki uzyskane podczas tego projektu mogą znacząco zwiększyć naszą wiedzę na temat wpływu wimentyny zewnątrzkomórkowej i jej potranslacyjnie modyfikowanych form na odpowiedź komórek śródbłonna i komórek immunologicznych podczas infekcji SARS-CoV-2. Ponadto, dane uzyskane z badań mogą wskazać nowy przeciwwapalny cel terapeutyczny u pacjentów z SARS-CoV-2.