

CZY WIRUS SARS-COV-2 MOŻE WYWOŁAĆ SCHORZENIA PSYCHICZNE JAKO POWIKŁANIE CHOROBY COVID-19 - ROZWAŻANIA TEORETYCZNE

Can SARS-CoV-2 virus cause mental illness as a complication of COVID-19 disease – theoretical considerations

Katarzyna Stachowicz (Kraków)

Streszczenie

Od zarania dziejów ludzkość boryka się z pandemiemi. W wyniku pojawienia się nowego patogenu, na który organizm ludzki nie wykształcił jeszcze mechanizmów obronnych, dochodzi do rozwinięcia chorób, które skutkują wysoką śmiertelnością. Jednakże prawdziwe skutki pandemii można oszacować dopiero po dłuższym czasie, oceniając zdrowie populacji post factum. Na początku XIX wieku ludzkość borykała się z pandemią grypy, po przejściu której zaobserwowano zwiększoną zachorowalność na chorobę Parkinsona. Rodzi się więc naturalne pytanie, czy pandemia, z którą borykamy się obecnie, może nieść za sobą ryzyko powikłań w postaci chorób psychicznych? Na to pytanie próbuje odpowiedzieć niniejszy artykuł, stanowiąc rozważanie czysto teoretyczne ze względu na fakt, iż jak na razie dysponujemy niewielką ilością danych na omawiany temat.

Abstract

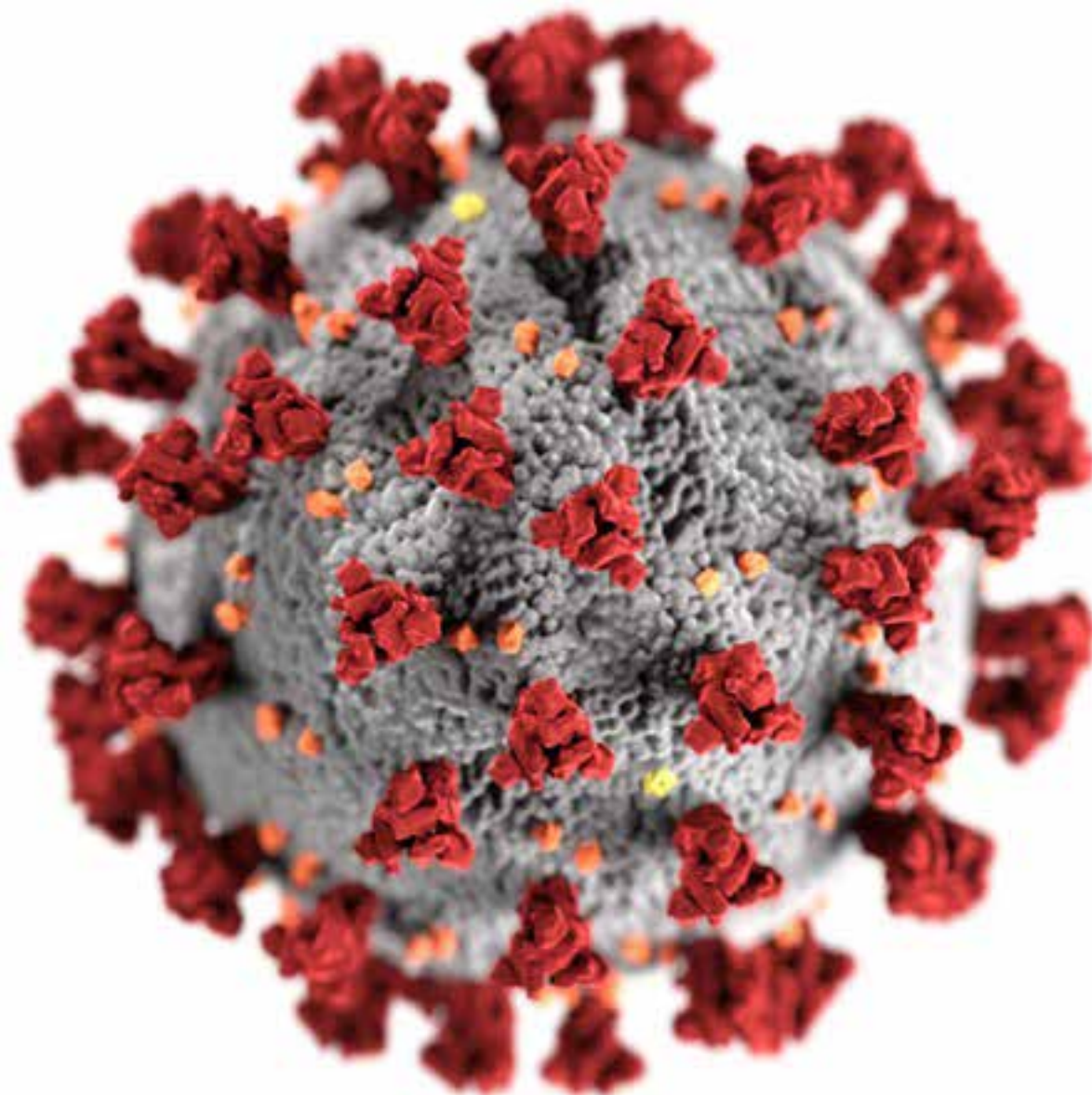
Humanity has been struggling with pandemics for a long time. As a result of the appearance of a new pathogen, for which the human body has not yet developed defense mechanisms, there is a development of diseases that result in high mortality. However, the real effects of a pandemic can only be estimated over a longer period of time by assessing the health of population post factum. In the early nineteenth century, humanity was struggling with a flu pandemic, after which an increased incidence of Parkinson's disease was observed. So the natural question is whether the pandemic we are currently facing may carry the risk of complications in the form of mental illness? This question is attempted to answer this article, which is a purely theoretical consideration due to the fact, that so far we have a small amount of data on the subject.

Wirus SARS-CoV-2 (ang: *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) należy do wirusów RNA z grupy koronawirusów. Koronawirusy zaliczane są do rodziny Coronaviridae w rzędzie Nidovirales [15, 21, 22]. Koronawirusy zbudowane są z jednej nici RNA zwiniętej helikalnie, o polarności dodatniej, otoczonej osłonką. Z osłonki wystają cząsteczki glikoproteinowe tworzące charakterystyczną koronę – stąd pochodzi nazwa wirusa (Ryc. 1).

Glikoproteina ta jest białkiem fuzyjnym odpowiedzialnym za interakcję wirusa z receptorami enzymu konwertującego angiotensynę II (ang: *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) na powierzchni komórek atakowanego organizmu [12, 15, 21]. Po wniknięciu do organizmu wirus SARS-CoV-2 wywołuje ostrą chorobę układu oddechowego zwaną COVID-19 (ang: *CoronaVirus Disease 2019*). Okres inkubacji wirusa to 14 dni. Choroba ta została po raz pierwszy zaobserwowana oraz opisana w listopadzie 2019 roku w Chinach. Do podstawowych objawów

choroby należą wysoka gorączka, kaszel, duszności, a w skrajnych przypadkach ostre zapalenie płuc z niewydolnością oddechową [21]. Niewydolności oddechowej oraz ostremu zapaleniu płuc towarzyszy silny

mencie, gdy enzym ACE przekształca ją do angiotensyny II. Angiotensyna II jest czynnikiem biologicznym regulującym ciśnienie krwi, równocześnie posiada właściwości prozapalne oraz uczestniczy w procesach



Ryc. 1. Budowa wirusa SARS-CoV-2. Zdjęcie – domena publiczna.

wzrost poziomu chemokin oraz cytokin prozapalnych we krwi chorego, m.in. interleukiny-1 (IL-1), IL-6, jak również zwiększony poziom czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF- α) [21].

Mechanizm działania wirusa związany jest z receptorem ACE2. Angiotensyna jest hormonem peptydowym wchodzącym w skład układu hormonalno-enzymatycznego: renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Układ ten odpowiada za regulację gospodarki wodno-elektrolitowej organizmu. Angiotensyna powstaje w wątrobie z angiotensynogenu, nie posiada jednak aktywności biologicznej, nabiera jej dopiero w mo-

zwłóknieniowych tkanek [4]. W komórkach naczyń krwionośnych Angiotensyna II jest endogennym aktywatorem cyklooksygenazy (COX) [11]. Angiotensyna II odpowiada także za pobudzenie współczulnego układu nerwowego oraz wpływa na poziom kortykosteroidów, jak również wchodzi w interakcje z białkami stymulującymi uwalnianie insuliny. Powyższe informacje pokazują, jak ważnym regulatorem komórkowym jest enzym pozwalający na zmianę biologicznie nieaktywnej cząsteczki angiotensyny w angiotensynę II. Stąd wirus SARS-CoV-2, wchodząc w interakcję z receptorami ACE2, wywiera ogromny wpływ na gospodarkę

energetyczną organizmu poprzez ingerencję w szlak przemian angiotensyny II.

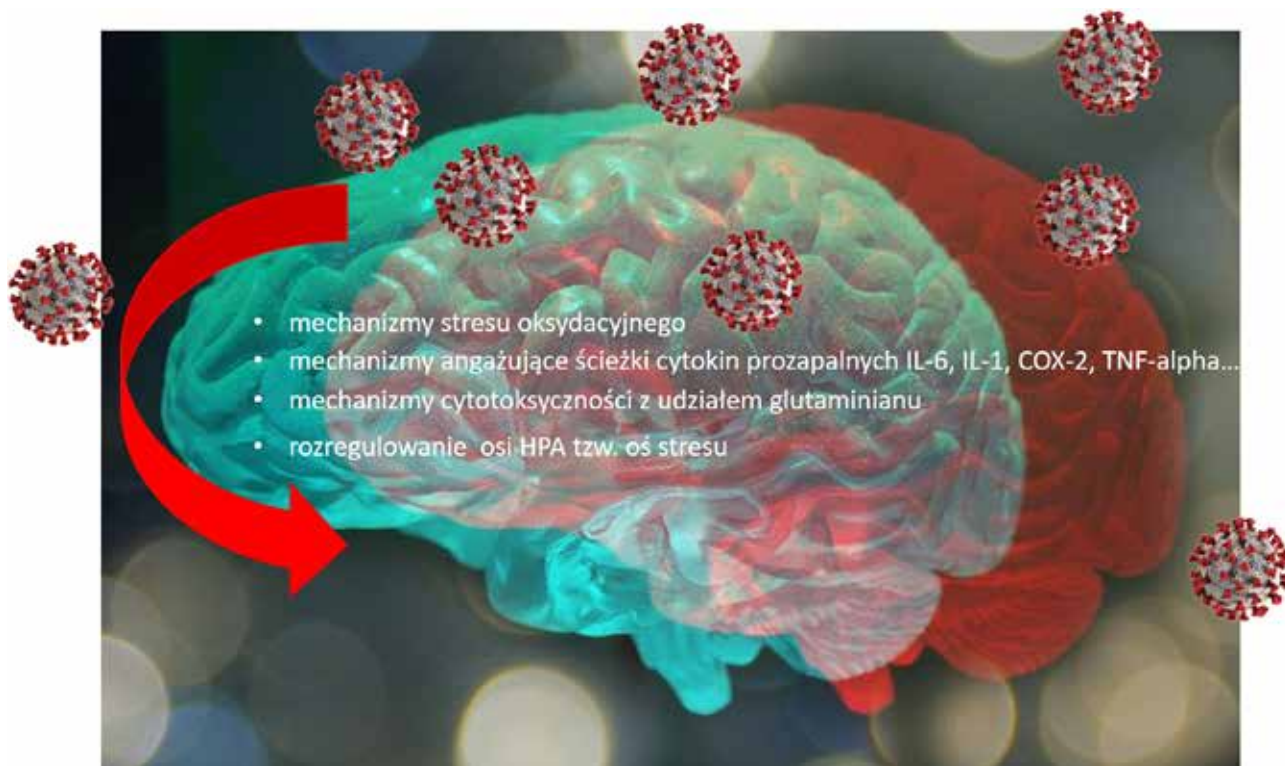
ACE2 – enzym konwertujący angiotensynę – został odkryty stosunkowo niedawno, bo w 2000 roku. Gen dla ACE2 znajduje się na chromosomie Xp22, przy czym znaleziono go zarówno u myszy, jak i w ludzkim genomie. Białko ludzkiego enzymu ACE2 jest metalopeptydazą cynkową składającą się z 805 aminokwasów [4]. ACE2 jest enzymem związanym z powierzchnią błon komórkowych narządów takich jak płuca, nerki, naczynia krwionośne, serce, jelita oraz mózg [4, 6, 8, 9]. W badaniach na myszach wykazano, iż zapalenie płuc wywołane przez zainfekowanie wirusem SARS-CoV prowadzi do obniżenia poziomu ACE2 w płucach [4]. Równocześnie w badaniach na komórkach Vero E6 wykazano, iż podanie interferonu gamma konkurencyjnie obniża poziom ACE2, powodując zahamowanie replikacji wirusa SARS-CoV [4].

Choroba COVID-19 jest ogromnym wyzwaniem energetycznym dla organizmu, powstałym przede wszystkim na skutek silnego niedotlenienia. Równocześnie w trakcie rozwinięcia choroby dochodzi do zapalenia płuc oraz aktywacji ścieżek sygnalizacyjnych pobudzających produkcję cytokin prozapalnych. Zwiększony poziom cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6, jak również zwiększony poziom TNF- α czy cyklooksygenazy-2 (COX-2) obserwuje się we krwi obwodowej i płynie mózgowo-rdzeniowym u osób chorych na depresję [3]. Zaburzenie na poziomie szlaku sygnalizacyjnego związanego z COX-2 ma istotny wpływ na podstawową transmisję pobudzającą naszego mózgu, czyli glutaminergiczną, a poprzez ten mechanizm na zmiany zachowania, co udowodniliśmy w naszych badaniach [18, 19]. Zwiększony poziom pozasynaptycznego kwasu glutaminowego jest charakterystycznym zaburzeniem obserwowanym w depresji, powodującym wzrost toksyczności środowiska wokół neuronalnego. Ponadto zaobserwowano korelację pomiędzy poziomem IL-6, czy też białka ostrej fazy (ang: *C-reactive protein*, CRP), a nasileniem objawów depresji [3]. Te same ścieżki sygnalizacyjne są aktywowane w trakcie zapalenia płuc, a więc ścieżki prozapalne z zaangażowaniem cytokin i białka CRP oraz szlaki sygnalizacyjne związane z kwasem glutaminowym [3, 4, 12, 13, 14, 16]. U chorych z zapaleniem płuc dochodzi do aktywacji cytokin prozapalnych oraz wzrostu poziomu CRP [12, 16]. Ponadto, co jest ciekawe, zaobserwowano zmiany poziomu kwasu glutaminowego u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [14]. Przyniesione przykłady pokazują jednak bardzo enigmatycznie, iż różne schorzenia

o różnej etiologii „dotykają/modyfikują” te same szlaki metaboliczne w organizmie. W jaki sposób więc mogłoby dochodzić do późnych powikłań po chorobie COVID-19, przecież zwykle zapalenie płuc nie prowadzi do wystąpienia zaburzeń psychicznych. Wydaje się, że stoimy na progu odkrycia nowych ścieżek sygnalizacyjnych zaangażowanych w zaburzenia psychiczne, przypuszczenia takie sugerują badania z udziałem interferonu gamma [4]. Jak wspomniałam wcześniej, podanie interferonu gamma konkurencyjnie obniża poziom ACE2, powodując zahamowanie replikacji wirusa SARS-CoV. Równocześnie badacze zajmujący się depresją od lat wiedzą, iż podanie interferonu gamma wywołuje depresję u ludzi [10], nie znany jest jednak mechanizm doprowadzający do tego schorzenia. Dodatkowym czynnikiem obciążającym organizm jest silny stres, zarówno komórkowy, jak i psychologiczny, towarzyszący chorobie COVID-19. Izolacja społeczna, brak kontaktu z bliskimi, atmosfera strachu towarzysząca pandemii, a w momencie zachorowania strach przed dusznościami i śmiercią, stanowią dodatkowe czynniki obciążające psychikę osób chorych. Kumulacja tych wszystkich czynników, z równoczesnym rozregulowaniem osi stresu (podwzgórze-przysadka-nadnercza; ang: *hypothalamic–pituitary–adrenal axis*, HPA), może predisponować do zaburzeń psychicznych. Prześledźmy więc hipotetyczny mechanizm prowadzący do omawianych zmian chorobowych. Aktywacja osi HPA następuje na skutek stresu, ale również poprzez interleukiny, np. IL-1. Jak już wiemy, w trakcie przebiegu COVID-19 dochodzi do aktywacji interleukin. Pobudzona oś HPA poprzez interleukiny oraz czynniki stresowe związane z samą chorobą powodują uwalnianie tzw. hormonów stresu, jak kortykoliberyna czy hormon adrenokortykotropowy (ACTH). ACTH stymuluje komórki nadnerczy do wydzielania do krwi glukokortykoidów. Wpływają one na metabolizm organizmu oraz zwiększają działanie amin katecholowych. Równocześnie na zasadzie pętli sprzężenia zwrotnego glukokortykoidy hamują wydzielanie hormonów przez struktury mózgowe (podwzgórze czy przysadkę mózgową). Przełamanie sprzężenia zwrotnego następuje przez stymulację nerwową komórek podwzgórza oraz układu limbicznego, przez co dochodzi do wzrostu poziomu glukokortykoidów we krwi. Ta skomplikowana odpowiedź na czynniki stresowe lub podniesiony poziom cytokin prozapalnych jest zaburzona w przebiegu chorób psychicznych, takich jak np. depresja. Na skutek wzrostu kortyzolu we krwi w mózgu chorych dochodzi do zaburzeń na szlakach przemian aminokwasów, takich jak kwas glutaminowy. Atrofii ulega hipokamp, dochodzi do

zaburzeń plastyczności mózgu oraz zaburzenia synaptogenezy. W regulacji synaptogenezy, w aktywacji hormonów stresu, w regulacji energetyki komórki, w depresji oraz w zaburzeniach kognitywnych uczestniczy białko mTOR (kinaza białkowa treoninowo-serynowa, *mammalian target of rapamycin kinase*). Naukowcy odkryli, iż zaburzenie na poziomie ACE2 poprzez mTOR zmienia metabolizm tryptofanu w jelitach [13]. Zmiany na poziomie szlaku mTOR/tryptofan/flora jelitowa jest znanym zjawiskiem obserwowanym w depresji. Na temat udziału flory bakteryjnej w schorzeniach psychicznych pisałam w tomie 120 Wszechświata, stąd chętnych do zgłębienia tematu odsyłam do tego artykułu, tom 120, nr. 10-12, [20].

nych do zgłębienia tematu mechanizmów prowadzących do występowania zaburzeń pamięci odsyłam do napisanego przeze mnie artykułu pt.: „Zapominanie” w numerze 121 Wszechświata [17]. Najnowsze dane wykazują, iż wirus SARS-CoV-2 może przenikać do mózgu, gdzie wywiera bezpośredni wpływ na tkankę mózgową [21, 23, 24]. Jest to dość niepokojący fakt. Do objawów ze strony układu nerwowego obserwowanych przez klinicystów po wnikięciu do organizmu wirusa SARS-CoV-2 należą m.in.: zawroty głowy, zaburzenia świadomości, drgawki, zaburzenia smaku i węchu, zaburzenia koordynacji ruchowej, zaburzenia widzenia [21, 23, 24]. Do śmierci dochodzi często na skutek udaru mózgu [21, 23, 24]. Ponad-



Ryc. 2. Rycina poglądowa przedstawiająca wpływ wirusa na mózg człowieka – prawdopodobne ścieżki sygnalizacyjne uruchomione w trakcie choroby COVID-19. Opracowanie własne. Budowa wirusa SARS-CoV-2 - zdjęcie – domena publiczna; zdjęcie – darmowa grafika pixabay.com

Równocześnie powyższe mechanizmy, aktywowane nie tylko *per novum*, ale również u chorych z rozwiniętą już depresją, u których oś HPA jest już rozregulowana, mogą prowadzić do pogłębienia objawów istniejącej już depresji. Omówiony przeze mnie hipotetyczny mechanizm pokazuje na jak wiele szlaków komórkowych, wspólnych z tymi zaangażowanymi w przebiegu depresji, wpływa omawiany wirus poprzez ingerencję na poziomie ACE2 oraz interleukin.

W trakcie zmian metabolicznych mózgu oraz podczas zwiększonej produkcji cytokin prozapalnych należy spodziewać się wystąpienia objawów typu demencyjnego, depresji, schizofrenii czy lęku. Chętnych do zgłębienia tematu mechanizmów prowadzących do występowania zaburzeń pamięci odsyłam do napisanego przeze mnie artykułu pt.: „Zapominanie” w numerze 121 Wszechświata [17].

to wykazano obrzęk tkanki mózgowej oraz degradację neuronów [21, 23, 24]. Powyższe dane zdają się potwierdzać hipotezę o możliwości wystąpienia powikłań psychicznych u osób do tego predysponowanych po przejściu COVID-19. Schematyczne zobrazowanie potencjalnego wpływu wirusa SARS-CoV-2 na mózg przedstawia Rycina 2.

Abstrahując od omówionych ścieżek sygnalizacyjnych, które mogą być aktywowane w trakcie choroby COVID-19, w trakcie silnego niedotlenienia organizmu może dojść do powstania silnej reakcji lękowej na skutek niedoboru tlenu. Pierwsze obserwacje potwierdzające taki scenariusz pojawiły się już w klinice,

gdzie u chorych na COVID-19 zanotowano nie tylko pojawienie się reakcji lękowych, ale i zaburzenia typu depresyjnego [7]. W badaniach prowadzonych na zwierzętach wykazano zwiększony poziom lęku wywołany niedotlenieniem, jeśli w powietrzu wdychanym zastosowano zwiększony poziom dwutlenku węgla (CO₂) [1]. Zmiany lękowe potwierdzono zmianami molekularnymi w mózgu zwierząt stresowanych przy użyciu CO₂ [5]. Niedotlenienie spowodowane zwiększoną ekspozycją na CO₂ jest znanym sposobem modelowania lęku u ludzi [2]. Logicznym wydaje się fakt pojawienia się reakcji lękowej w obliczu śmierci oraz w chwili, gdy nie można normalnie oddychać. Doświadczenie takie może być na tyle traumatyczne dla osób predysponowanych, iż można się spodziewać zwiększonej zapadalności na zespół stresu pourazowego (ang: *post traumatic stress disorder*, PTSD) u ozdrowieńców. Chętnych do zgłębienia tematu odsyłam do numeru 121 Wszechświata, w którym opisałam zaburzenia typu PTSD [17].

Podsumowanie

Rozważając czysto teoretycznie doszliśmy do wniosku, iż patogen wywołując chorobę COVID-19 uruchamia w organizmie mechanizmy angażujące ścieżki cytokin prozapalnych oraz mechanizmy stresu oksydacyjnego. Powyższe mechanizmy mogą doprowadzić do zaburzenia równowagi w organizmie na poziomie regulacji kwasu glutaminowego, głównego aminokwasu pobudzającego w organizmie, którego udział w zaburzeniach psychicznych został potwierdzony zarówno w badaniach klinicznych, jak

i przedklinicznych. Zaburzenia na poziomie transmisji glutaminianergicznej doprowadzają do cytotoxicności komórek. Równocześnie może dojść do rozregulowania osi HPA (Ryc. 2). Są to czynniki, które mogą skutkować powikłaniami w postaci zaburzeń psychicznych u osób predysponowanych. Jednakże, ponieważ unikatowe ścieżki sygnalizacyjne dla danego schorzenia psychicznego nie zostały jak dotąd odkryte, poruszamy się w obszarze rozważań czysto teoretycznych. O wysokim prawdopodobieństwie prawdziwości postawionej hipotezy mogą świadczyć wcześniejsze doświadczenia ludzkości, gdzie w wyniku przejścia licznych pandemii zaobserwowano wystąpienie zaburzeń zdrowia psychicznego u osobników podatnych w populacji. Dlatego tak istotnym jest zastosowanie izolacji osobniczej do momentu dysponowania lekiem lub szczepieniem chroniącym przed rozwinięciem choroby COVID-19 wywołwanej przez wirus SARS-CoV-2. Podawanie surowicy ozdrowieńców w chwili, gdy nie dysponujemy skutecznym lekiem, mając na celu blokowanie narastającej odpowiedzi immunologicznej organizmu po wniknięciu patogenu, wydaje się być bardzo pomocne nie tylko w kwestii łagodzenia objawów samej choroby COVID-19, ale również w celu uniknięcia późnych powikłań. Autorka artykułu zdaje sobie sprawę, iż niektóre poglądy wyrażone w postaci hipotez mogą zostać sfalsyfikowane lub okazać się tezami już w momencie ukazania się niniejszego artykułu – ze względu na fakt bardzo dynamicznie rozwijających się badań nad COVID-19 prowadzonych masowo na całym świecie.

Bibliografia

1. Améndola, L., Ratuski, A., Weary, D.M., (2019). Variation in the onset of CO₂-induced anxiety in female Sprague Dawley rats. *Sci. Reports* 9, 1, 19007.
2. Bailey, J.E., Dawson, G.R., Dourish, C.T., Nutt, D.J., (2011). Validating the inhalation of 7.5% CO₂ in healthy volunteers as a human experimental medicine: a model of generalized anxiety disorder (GAD). *J. Psychopharmacol.* 25, 9, <https://doi.org/10.1177/0269881111408455>
3. Bufalino, C., Hepgul, N., Aguglia, E., Pariante, C.M., (2012). The role of immune genes in the association between depression and inflammation: A review of recent clinical studies. *Brain Behav. Immun.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.04.009>.
4. Hamming, I., Cooper, M.E., Haagmans, B.L., Hooper, M.N., Korstanje, R., Osterhaus, A.D.M.E., Timens, W., Turner, A.J., Navis, G., van Goor, H., (2007). The Emerging Role of ACE2 in Physiology and Disease *J. Pathol.* 212, 1-11. <http://doi.org/10.1002/path.2162>
5. Johnson, P.L., Fitz, S.D., Hollis, J.H., Moratalla, R., Lightman, S.L., Shekar, A., Lowry, C.A., (2011). Induction of c-Fos in 'panic/defence'-related brain circuits following brief hypercarbic gas exposure. *J. Psychopharmacol.* 25, 1, <https://doi.org/10.1177/0269881109353464>
6. Kabbani, N., Olds, J.L., (2020). Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk. *Molecular Pharmacol.* 1-7. doi:10.1124/molpharm.120.000014.

7. Kong, X., Zheng, K., Tang, M., Kong, F., Zhou, J., Diao, L., Wu, S., Jiao, P., Su, T., Dong Y., (2020). Prevalence and Factors Associated with Depression and Anxiety of Hospitalized Patients with COVID-19. *BMJ Yale*. Preprint.
8. Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., Zhang, Q., Shi, X., Wang, Q., Zhang, L., Wang, X., (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* doi 10.1038/s41586-020-2180-5
9. Li, X., i wsp., (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J. Pharm. Anal.* S2095177920302045, doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
10. Murakami, Y., Ishibashi, T., Tomita, E., Imamura, Y., Tashiro, T., Watchanarunak, K i wsp., (2006). Depressive symptoms as a side effect of Interferon- α therapy induced by induction of indoleamine 2,3-dioxygenase 1. *Sci. Rep.* 6, 29920.
11. Montgomery, R., Dryer, R.L., Conway, T.W., Spector, A.A., (1977). *Biochemistry. A case-oriented approach*. Second Edition. The C.V. Mosby Comp., Sain Luis.
12. Ou, X., Liu, Y., Lei, X., Li, P., Mi, D., Ren, L., Guo, L., Guo, R., i wsp., (2020). Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nature Comm.* 11, 1620.
13. Perlot, T., Penninger, J.M., (2013). ACE2- From the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microb. Infect.* 15, 866-873.
14. Pouw, E.M., Schols, A.M., Deutz, N.E., Wouters, F.E., (1998). Plasma and Muscle Amino Acid Levels in Relation to Resting Energy Expenditure and Inflammation in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158, 797-801. doi: 10.1164/ajrccm.158.3.9708097.
15. Pyrc, K., (2015). Ludzkie koronawirusy, *Postępy Nauk Medycznych*, 28, 48–54.
16. Rymkiewicz, E., Milaniuk, S., Rękas-Wójcik, A., Dzida, G., Mosiewicz, J., (2015). Pozaszpitalne zapalenie płuc u chorych w starszym wieku z chorobami współistniejącymi. *Forum Medycyny Rodzinnej* 9, 2, 103–105.
17. Stachowicz, K., (2020). Zapominanie. *Wszechświat* 121, 1-3, 52-57.
18. Stachowicz, K., Bobula, B., Tokarski, K., (2020). NS398, a cyclooxygenase-2 inhibitor, reverses memory performance disrupted by imipramine in C57Bl/6J mice. *Brain Res.* Doi 10.1016/j.brainres.2020.146741.
19. Stachowicz, K., (2019). Behavioral consequences of co-administration of MTEP and the COX-2 inhibitor NS398 in mice. Part 1. *Behav. Brain Res.* 370, 111961.
20. Stachowicz, K., (2019). Wpływ mikrobiomu człowieka na umysł. *120*, 10-12, 231-238.
21. Li, Y-C., Bai, W.Z., Hashikawa, T., (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Medical Virology* <http://doi.org/10.1002/jmv.25728>.

Źródła internetowe:

22. <https://pl.wikipedia.org/wiki/COVID-19>
23. <https://www.dorzeczy.pl/kraj/136443/nowe-badanie-te-objawy-sa-czeste-u-chorych-na-covid-19.html>
24. <https://www.medonet.pl/koronawirus-pytaniaiodowiedzi/objawykoronawirusa,koronawirus-moze-powodowac-zmiany-wukladzie-nerwowym,artykul,71453171.html>