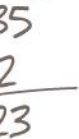


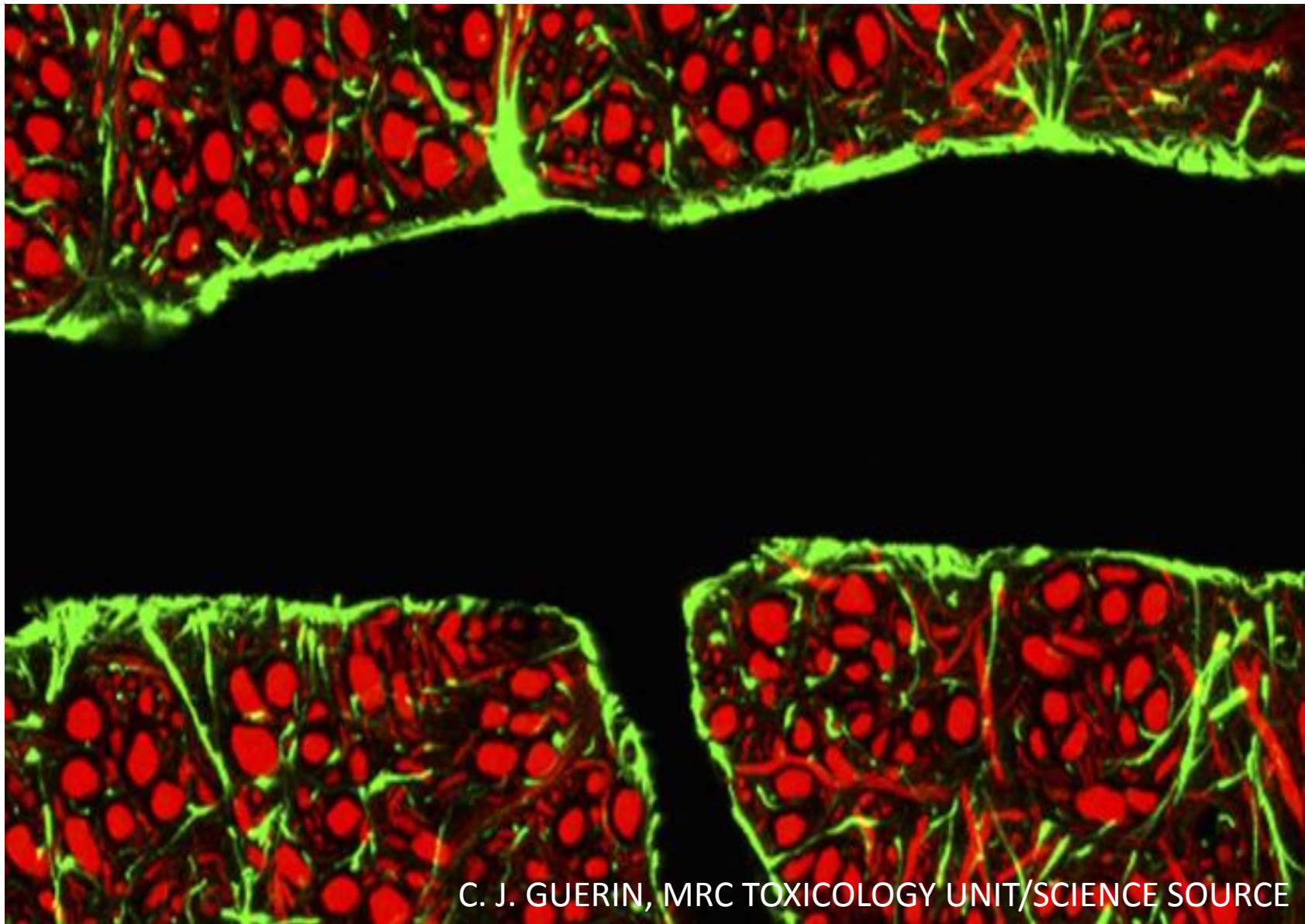
Механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера при вирусной инфекции SARS-CoV-2





- 

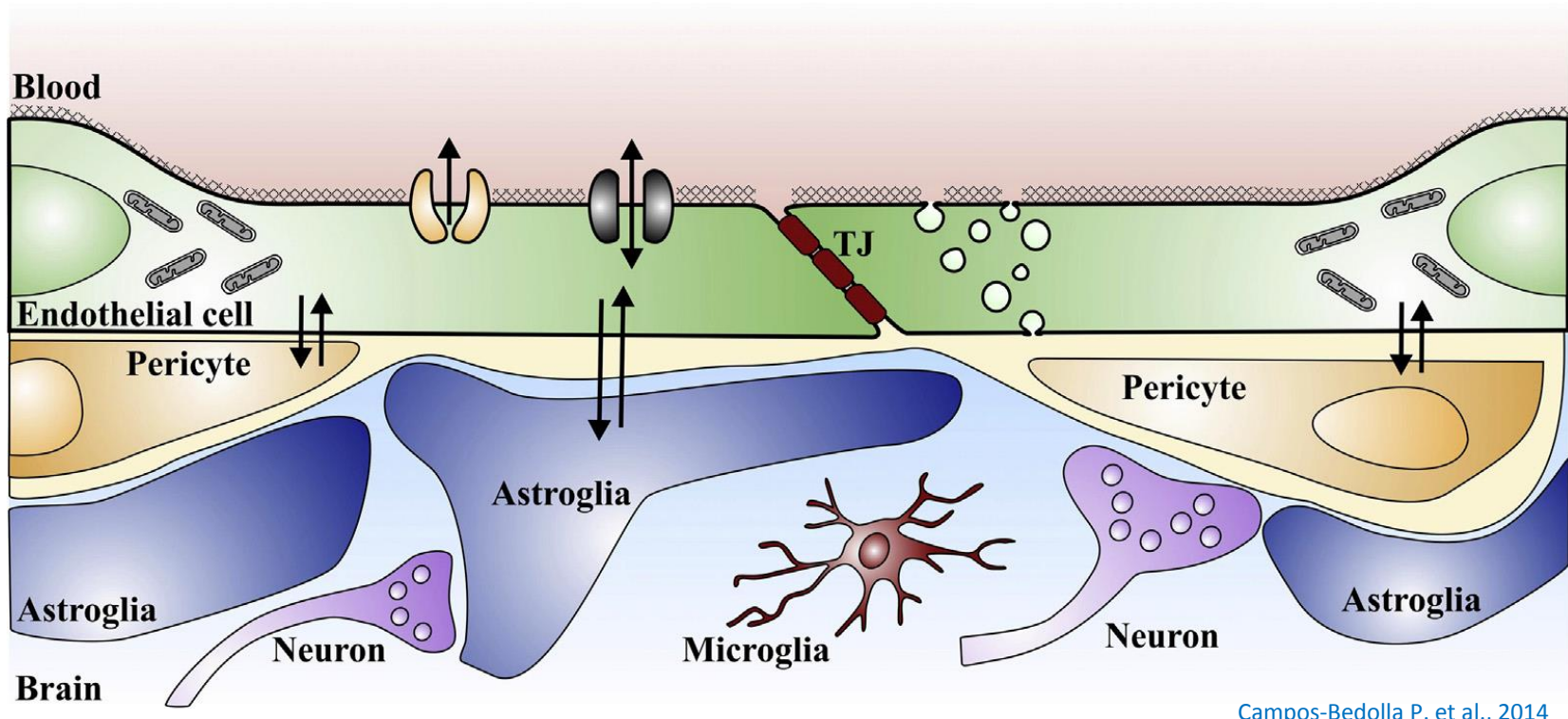
Что такое гематоэнцефалический барьер?



C. J. GUERIN, MRC TOXICOLOGY UNIT/SCIENCE SOURCE



Гематоэнцефалический барьер и нейроваскулярная единица



Сложный динамичный интерфейс между кровью и ЦНС.

1. Поддержание гомеостаза и обеспечение функции нейронов.
2. Обеспечение питательными веществами.
3. Защита ЦНС от токсичные соединения и патогенов.
4. Функции ГЭБ обеспечивается эндотелием микрососудов, перицитами, астроцитами, микроглией и нейронами.

Что известно о SARS-CoV-2?

- Головной мозг – орган мишень.
- Входные ворота – АПФ2, ассоциированная сериновая протеаза (TMPRSS2), CD147 и др.^[1,2]
- Проникает через ГЭБ^[3]
- Повреждает ГЭБ^[4,5]
- Локализуется в пириформной коре, базальных ганглиях, среднем мозге, гипоталамусе, черная субстанция среднего мозга, миндалевидное тело, гиппокамп и мозжечок.
- Первые 4 дня не развивается выраженное нейровоспаление, астроглиоз и активация микроглии^[6].

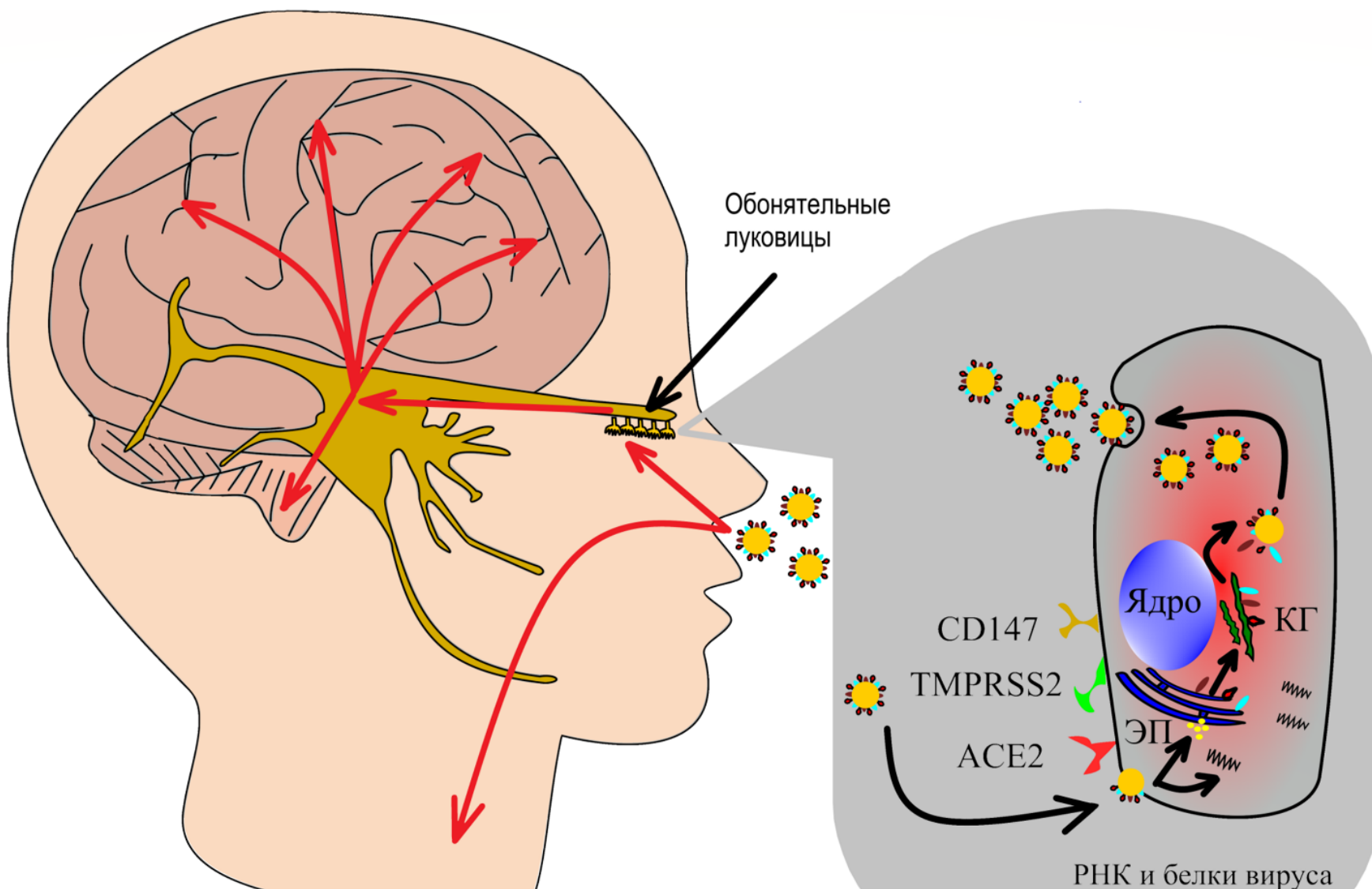


Как SARS-CoV-2 попадает в ЦНС?

- Четыре основных механизма (пути):

1. Обонятельные нервы^[7].
2. Клеточная инвазия. Инфицированные коронавирусом моноциты и макрофаги проникают через ГЭБ^[8].
3. Эндотелиальные клетки ГЭБ (рецепторы АПФ2, CD147, CD209L, TMPRSS2, NRP1 и др.)^[9]
4. Транссинаптическая передача через периферические нервы^[10]

SARS-CoV-2 вызывает непосредственное повреждение
ГЭБ и НВБ головного мозга.



SARS-CoV-2



М-, S-, E - белки

ЭП - эндоплазматический ретикулум

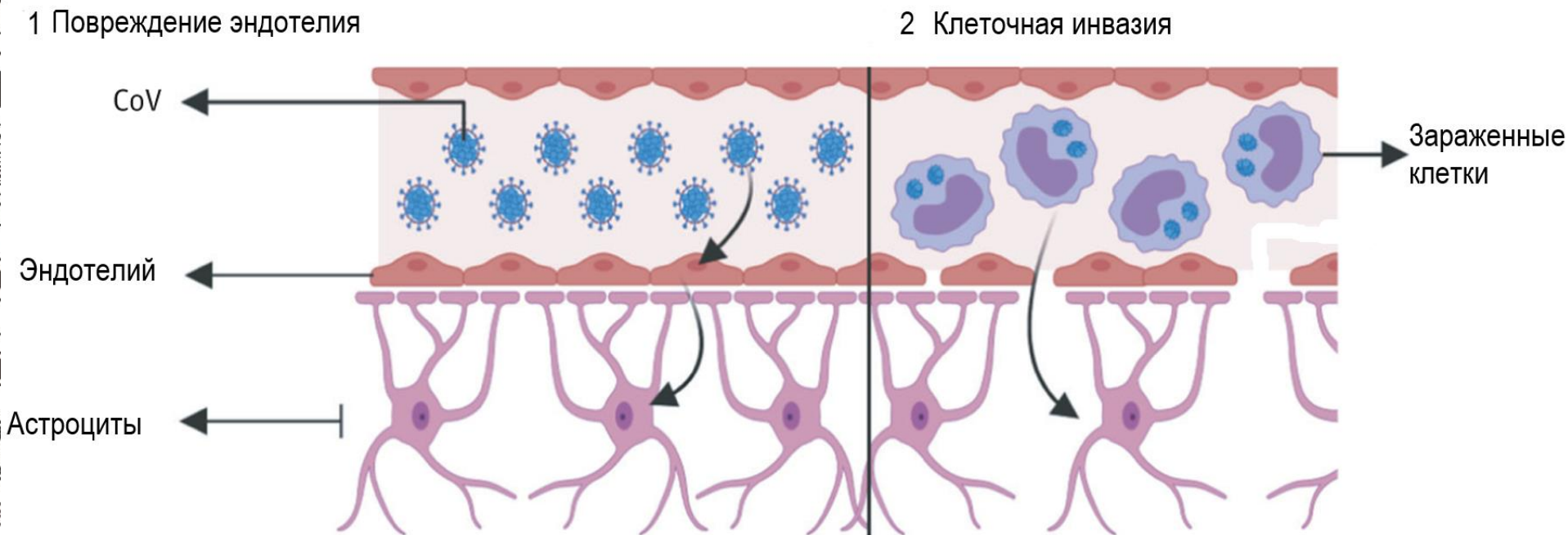


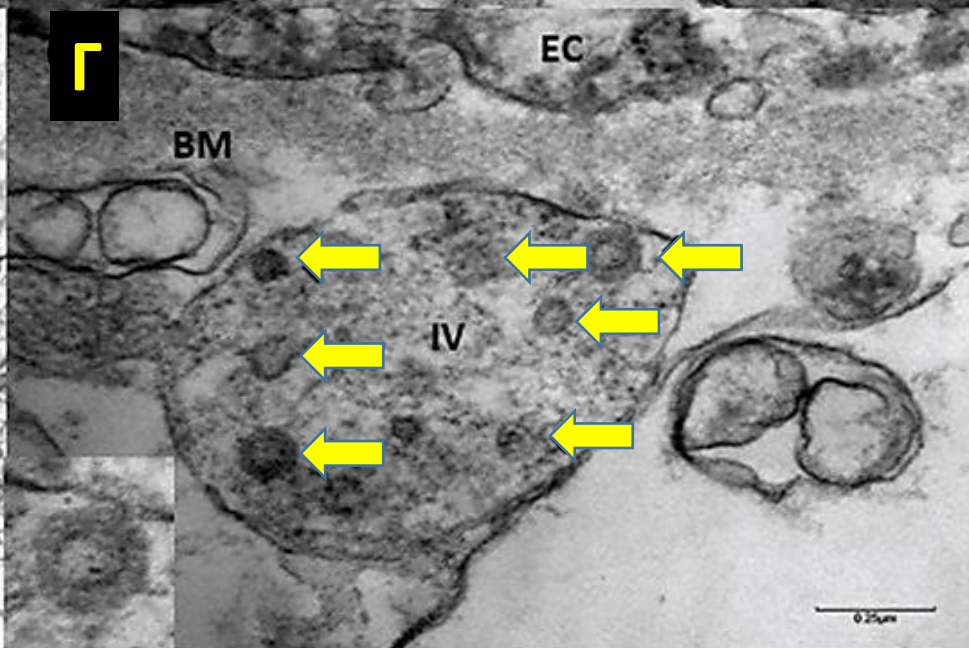
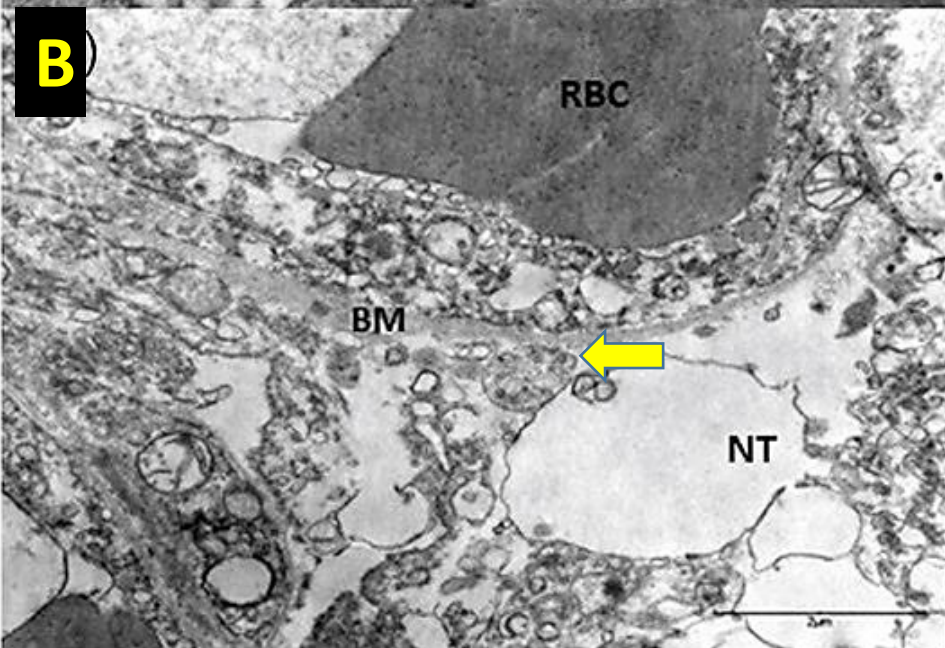
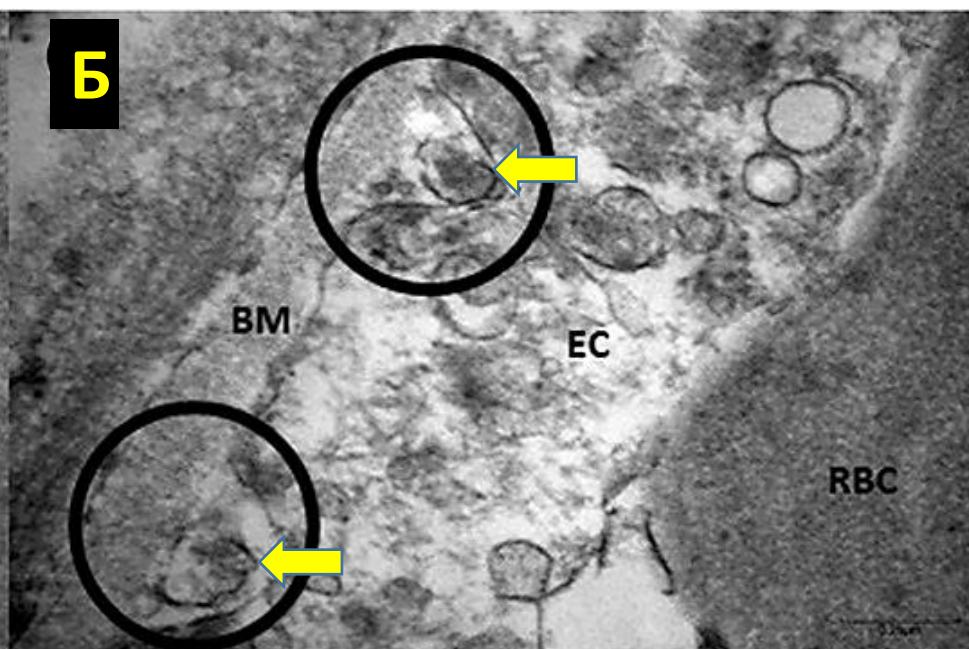
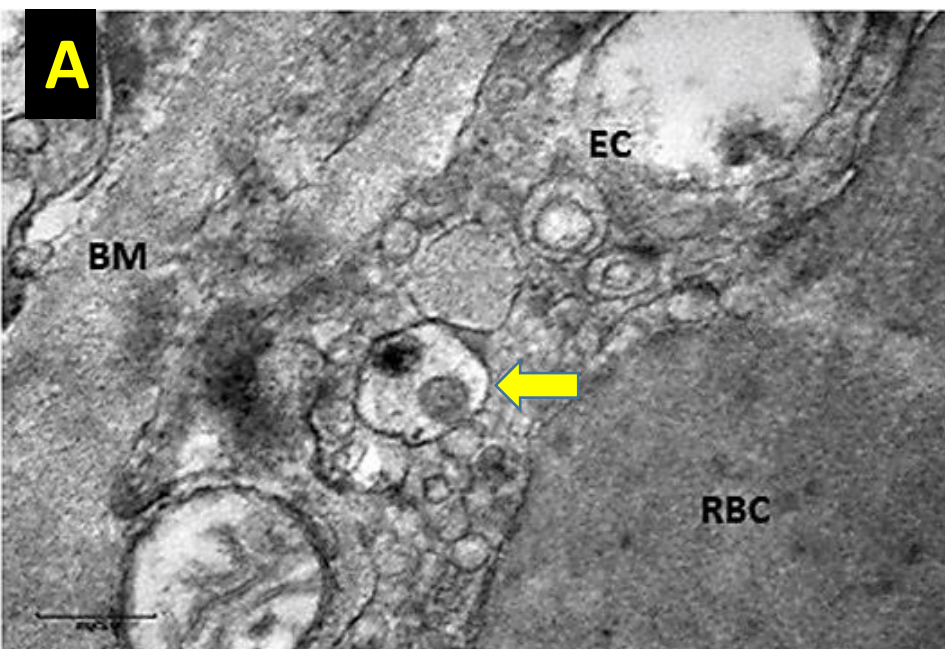
РНК вируса

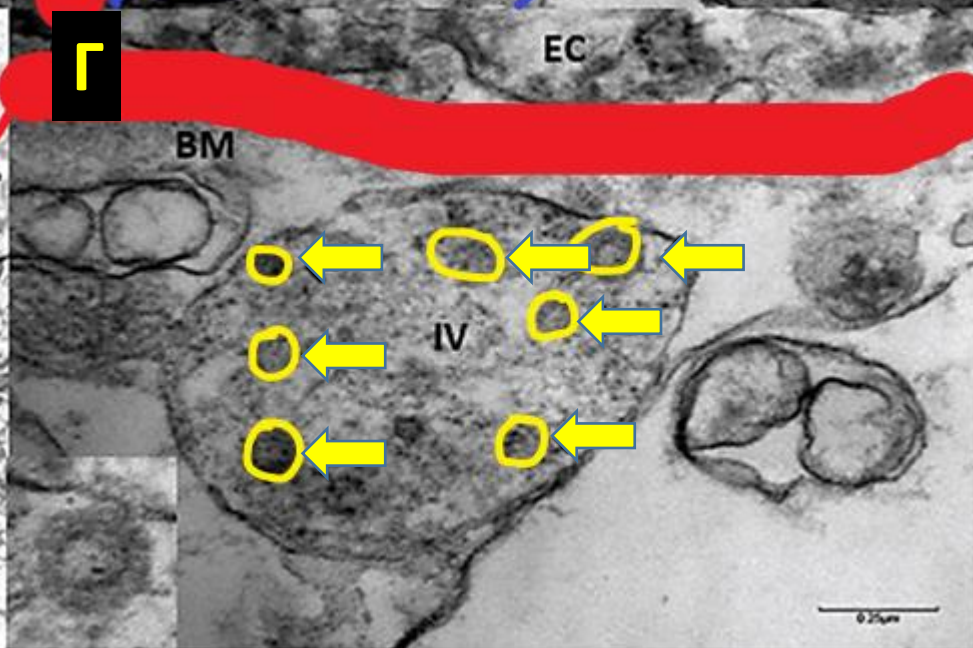
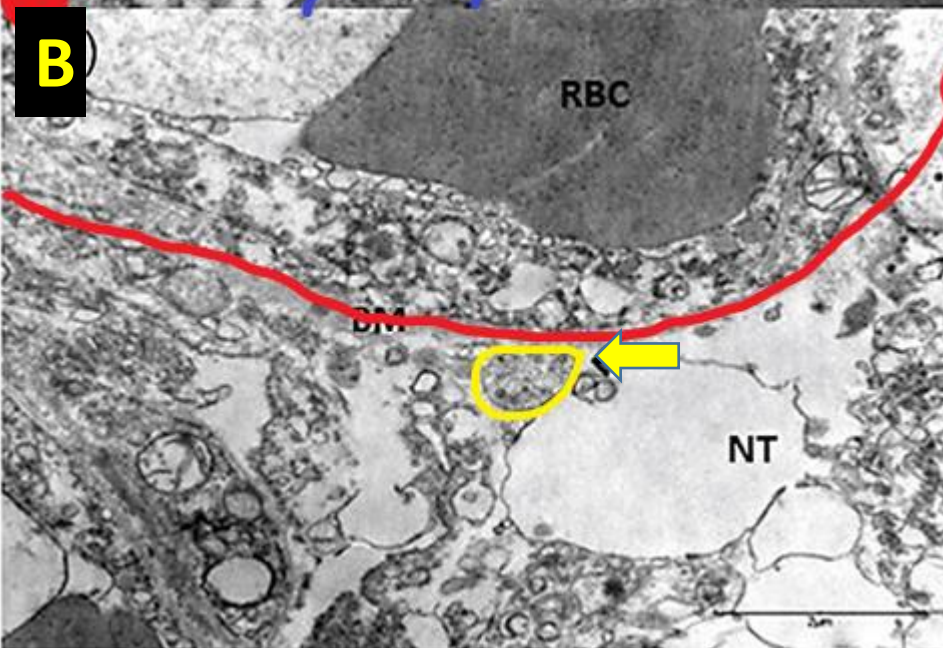
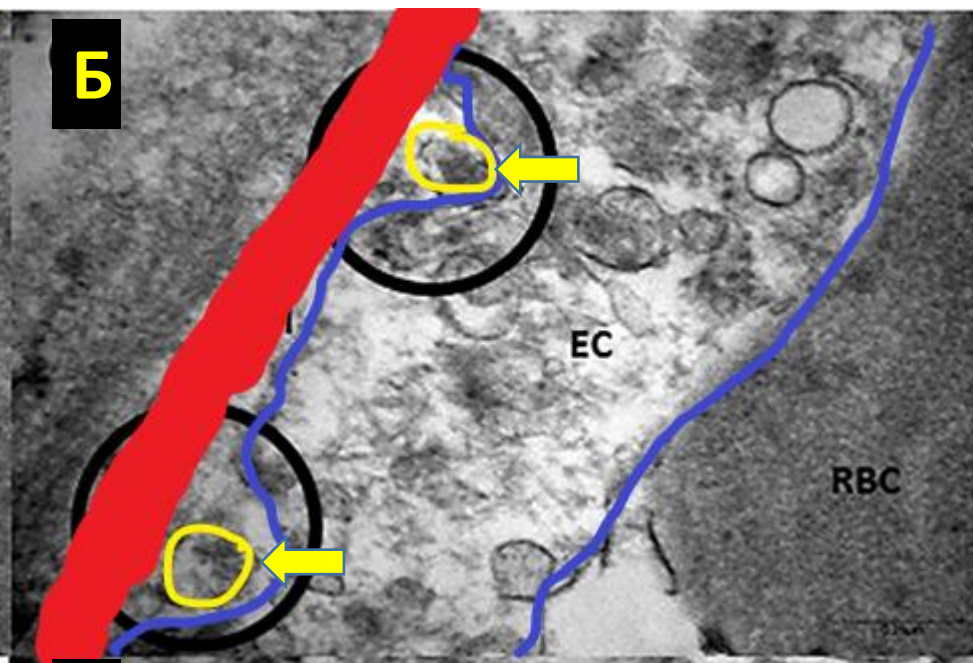
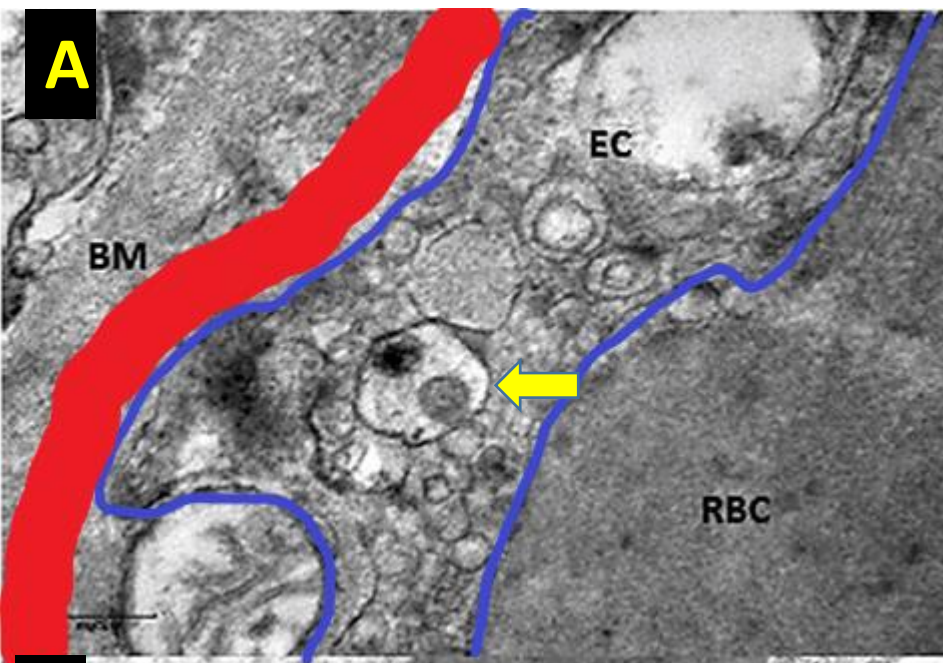
КГ - комплекс Гольджи

Механизмы распространения SARS-CoV-2 через ГЭБ

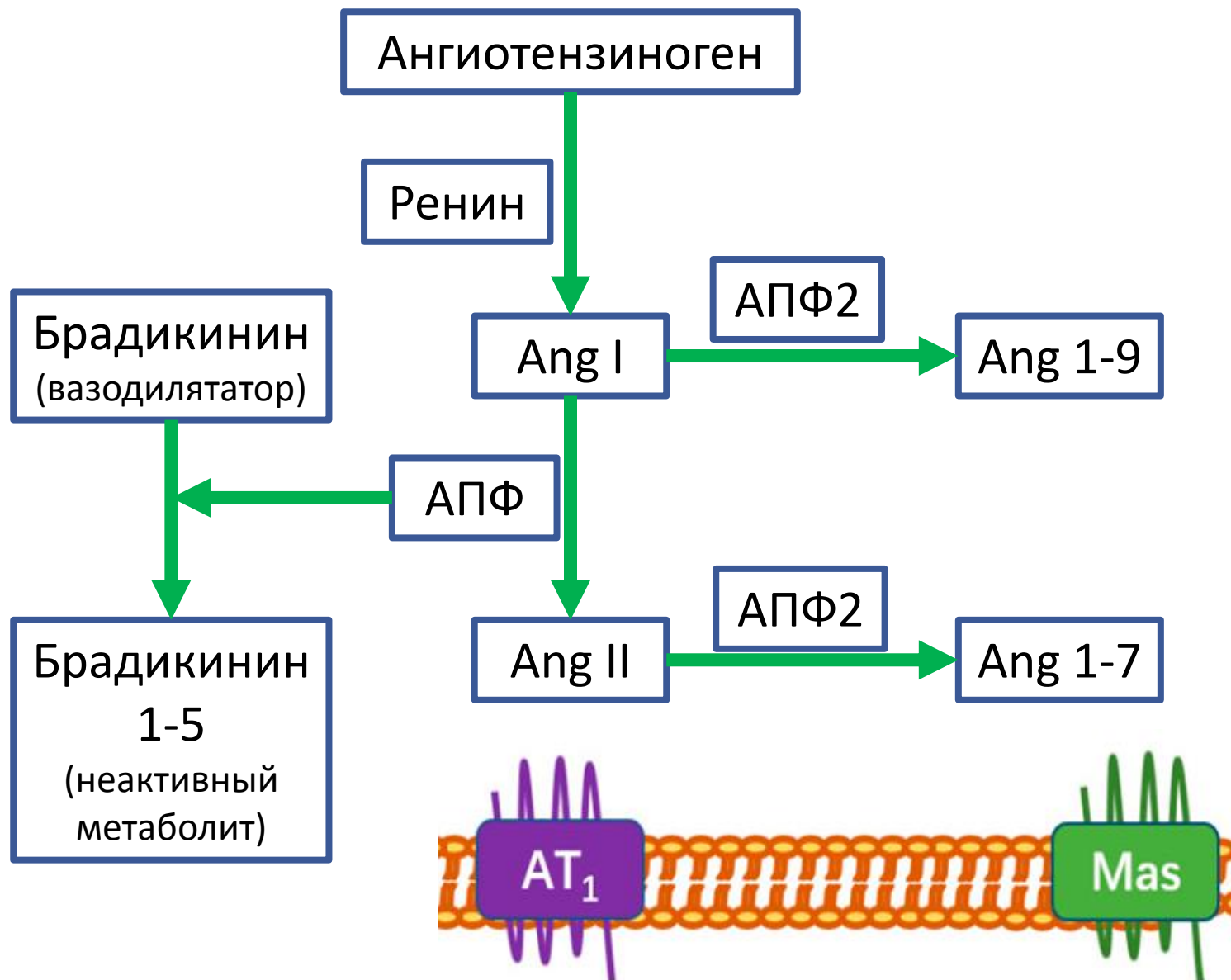
1. Прямое инфицирование эндотелия через АПФ2 рецепторы^[14].
2. «Троянский конь» - клеточная инвазия^[15].







Ренин-ангиотензиновая система



Ang II

Ang 1-7

AT₁

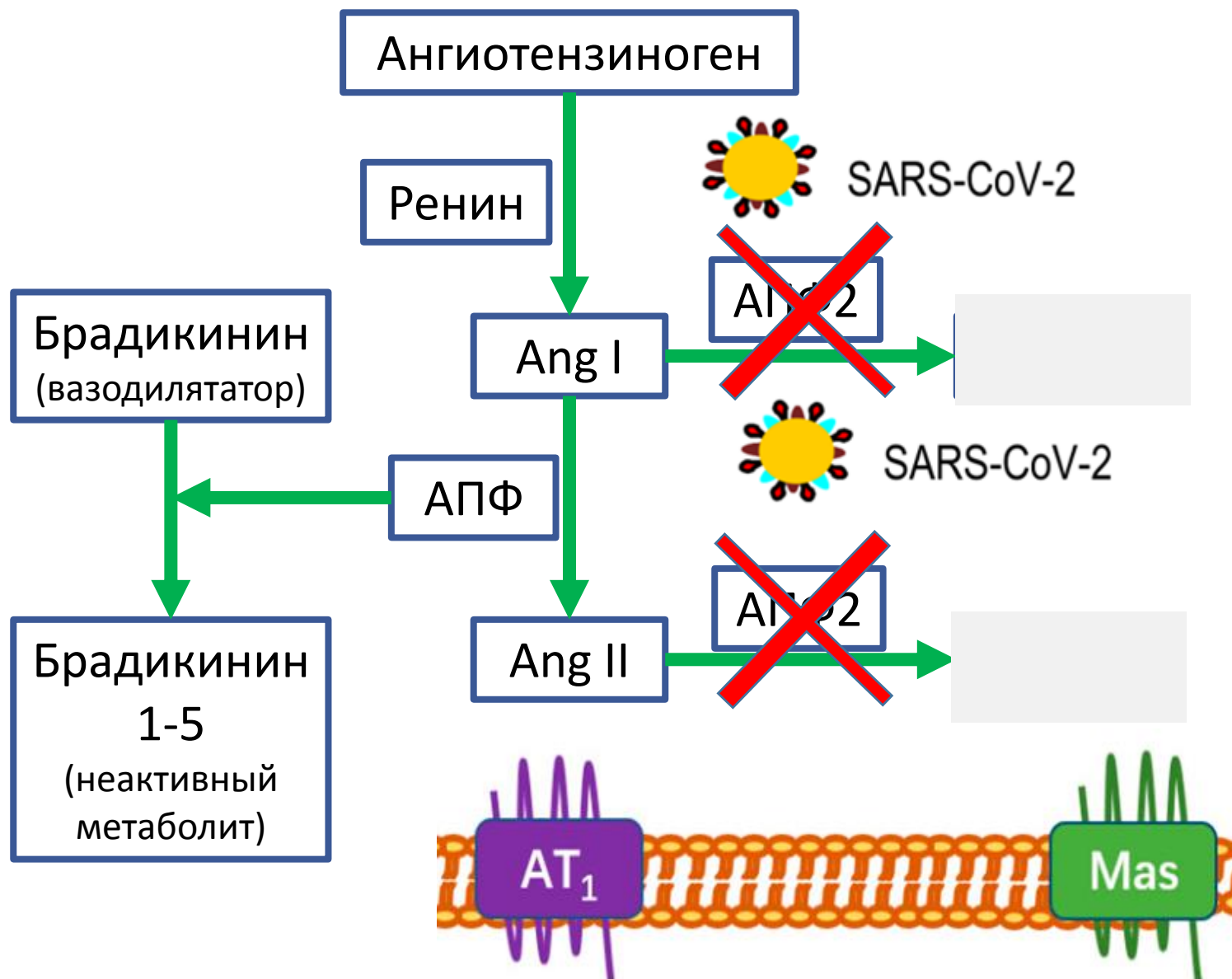
Mas

ЭФФЕКТЫ

Вазоконстрикторный,
Гипертрофический,
Пролиферативный,
Воспалительный,
Ангиогенный,
Фиброзирующий.

Вазодилатационный,
Антигипертензивный,
Антипролиферативный,
Антиоксидантный,
Антиапоптотический,
Противовоспалительный,
Антифиброзный.

Ренин-ангиотензиновая система



Ang II



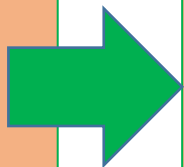
SARS-CoV-2

AT₁

M₂s

ЭФФЕКТЫ

Вазоконстрикторный,
Гипертрофический,
Пролиферативный,
Воспалительный,
Ангиогенный,
Фиброзирующий.



Гипоперфузия,
Активация металлопротеиназ,
Эндотелиальная дисфункция,
Воспаление,
Чрезмерная продукция
окислительных радикалов,
Повреждение плотных контактов,
Повреждение сосудов,
Активация ангиогенеза=снижение
барьерной функции.



SARS-CoV-2



SARS-CoV-2

Ангиогенез

Воспаление

СЭФР

**Ангиогенез
Воспаление**

**Белки семейства
ФНО**

**Матричные
металлопротеиназы**

Пролиферация

**Сигнальный
путь R13K/АКТ**

Химиорезистентность

**Монокарбоксилатные
транспортеры**

Пролиферация

Циклофилин А

Химиорезистентность

**Белки лекарственной
устойчивости**

CD147

ИЛ-6

Воспаление



SARS-CoV-2



SARS-CoV-2

Не освященные вопросы

1. Молекулярные и клеточные механизмы альтерации и нейровоспаления.
2. Повреждение клеток ЦНС, в том числе стволовых и прогениторных, в составе нейрогенных ниш.
3. Роль нейроглии в развитие нейровоспаления.
4. Вклад тучных клеток в развитие нейровоспаления.
5. Изменение системы гемостаза.
6. Персистенция вируса в клетках ЦНС.
7. Механизмы отдаленных последствий поражения ЦНС.



Заключение

- Закономерности развития коронавирусной инфекции позволяют отнести это заболевание к категории инфекционных болезней, протекающих с поражением нейроваскулярной единицы головного мозга.
- Вирус проникает в ЦНС гематогенным, трансневральным и лимфатическим путями.
- Неврологические симптомы COVID-19 являются следствием прямого цитопатического действия и/или результатом нейровоспаления.
- Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера вносит существенный вклад в проникновение вируса в ЦНС и поддержание нейровоспаления.
- Нарушаются межклеточные взаимодействия и нейропластичность, развивается нейровоспаление, повышается проницаемость ГЭБ.
- Изучение механизмов нейровоспаления и нейродегенерации при COVID-19 является основой для разработки методов лечения неврологических осложнений.



Литература

1. Heurich A., Hofmann-Winkler H., Gierer S., Liepold T., Jahn O., Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 2014; 88(2): 1293-1307. doi:10.1128/JVI.02202-13.
2. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–998.
3. Li Y, Li H, Fan R, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*. 2016;59(3):163–169.
4. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;
5. Pranata R., Huang I., Lim M.A., Wahjoepramono P.E.J, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19 - Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29(8): 104949.
6. Matías-Guiu J., Gomez-Pinedo U., Montero-Escribano P., Gomez-Iglesias P., Porta-Etessam J., Matias-Guiu J.A. Should we expect neurological symptoms in the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia* 2020; 35(3): 170-175. doi: 10.1016/j.nrl.2020.03.001
7. Niu J, Shen L, Huang B, et al. Non-invasive bioluminescence imaging of HCoV-OC43 infection and therapy in the central nervous system of live mice. *Antiviral Res.* 2020;173:104646.
8. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016;213(5):712–722.
9. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82(15):7264– 7275.
10. Chan JF, Chan KH, Choi GK, et al. Differential cell line susceptibility to the emerging novel human betacoronavirus 2c EMC/2012: implications for disease pathogenesis and clinical manifestation. *J Infect Dis*. 2013;207(11):1743–1752.
11. Desforges M, Miletti TC, Gagnon M, et al. Activation of human monocytes after infection by human coronavirus 229E. *Virus Res*. 2007;130(1–2):228–240.
12. Li J, Gao J, Xu YP, et al. [Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus receptors, ACE2 and CD209 in different organ derived microvascular endothelial cells]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007;87(12):833–837
13. Li YC, Bai WZ, Hirano N, et al. Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *J Comp Neurol*. 2013;521(1):203–212
14. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020 Jul;194:105921.
15. Bender SJ, Phillips JM, Scott EP, Weiss SR. Murine Coronavirus Receptors Are Differentially Expressed in the Central Nervous System and Play Virus Strain-Dependent Roles in Neuronal Spread. *Journal of Virology*. 2010 Aug 25;84(21):11030– 44. doi: 10.1128/jvi.02688-09

Спасибо за внимание!

