

JACEK Z. KUBIAK^{1,2}

¹*Zakład Embriologii Doświadczalnej
Instytut Genetyki i Biotechnologii Zwierząt PAN
Postępu 36A, Jastrzębiec, 05-552 Magdalena*

²*UnivRennes, UMR 6290, CNRS
Institute of Genetics and Development of Rennes
Faculty of Medicine
Rennes, France
E-mail: j.kubiak@igbzpan.pl
jacek.kubiak@univ-rennes1.fr*

ROLA MAKROFAGÓW I MONOCYTÓW W INFЕКCJI SARS-COV-2 I W CIĘŻKIM PRZEBIEGU COVID-19

WSTĘP

Makrofagi i monocyty (ich prekursorzy krążące w krwi) wraz z neutrofilami stanowią pierwszą linię obrony organizmu w momencie infekcji wywołanej przez wniknięcia zarazka: wirusa, bakterii, grzyba czy innego patogenu. Są niezwykle ważnym elementem odporności wrodzonej. Już na początku pandemii COVID-19 okazało się, że makrofagi odgrywają niezwykle istotną rolę obronną w momencie infekcji SARS-CoV-2. Jednak to również makrofagi przyczyniają się do wystąpienia tzw. burzy cytokinowej, która towarzyszy zapaleniu płuc występującemu podczas ciężkiego przebiegu COVID-19. Co więcej, mogą one również przyczynić się do licznych powikłań po przejściu tej choroby. Dlatego identyfikacja molekularnych mechanizmów działania makrofagów ma ogromne znaczenie dla poznania i leczenia COVID-19.

PIERWSZE OBSERWACJE DOTYCZĄCE COVID-19

COVID-19 jest chorobą wywołaną przez zupełnie nowy, odzwierzęcy zarazek – koronawirus SARS-CoV-2 (Lai i współaut. 2020). Pojawienie się COVID-19 było precedensem w nauce, gdyż pozwoliło na prześledzenie tempa pojawiania się informacji naukowych

począwszy od punktu zerowego, kiedy nie było jeszcze wiadomo o samej chorobie i jej przyczynach. Zdobywanie kolejnych informacji dotyczących samego koronawirusa jak i wywoływanej przez niego choroby początkowo szło bardzo opornie. Było o wiele więcej pytań niż rzetelnych odpowiedzi. Większość spekulacji na temat SARS-CoV-2 i COVID-19 pochodziła z badań prowadzonych uprzednio na innych, podobnych koronawirusach, które wcześniej przeszły ze zwierząt na ludzi, np. SARS w 2002 r. i MERS w 2012 r. (DA COSTA i współaut. 2020). Jednak COVID-19, choroba wywołwana przez SARS-CoV-2 u ludzi, wykazywała podobieństwa do SARS i MERS tylko w bardzo małym zakresie. Wspólnym czynnikiem było zapalenie płuc wywołwane przez wszystkie koronawirusy, ale szczegóły przebiegu tych chorób były bardzo różne. Nie było wiadomo dlaczego SARS-CoV-2, w przeciwieństwie do SARS i MERS, wywołuje u pacjentów całą gamę reakcji, które miały w ogromnej większości gwałtowny przebieg. Pytano dlaczego jedni pacjenci przechodzą zakażenie SARS-CoV-2 bezobjawowo, inni doświadczają jedynie symptomów podobnych do przeziębienia, podczas gdy u wielu pacjentów COVID-19 przekształca się w ciężkie, nawet śmiertelne, zapalenie płuc. Pierwsze doniesienia naukowe dotyczące opisu choroby i same-

go wirusa (sekwencja genomu RNA) (CHAN i współaut. 2020) pochodziły z Chin, gdzie zaczęła się pandemia. Jedną z pierwszych, intrygujących obserwacji było doniesienie, że palacze w mniejszym stopniu cierpią z powodu COVID-19 niż osoby niepalące (GUAN i współaut. 2020, HUANG i współaut. 2020, LIPPI i HENRY 2020), co szczegółowo opisane będzie poniżej. To właśnie ten pozorny paradoks pozwolił ustalić, że jedną z głównych przyczyn covidowego zapalenia płuc jest tak zwana burza cytokinowa, w której zasadniczą rolę odgrywają makrofagi, a szczególnie makrofagi płucne.

FUNKCJE MONOCYTÓW I MAKROFAGÓW W UKŁADZIE ODPORNOŚCIOWYM

Makrofagi to komórki układu odpornościowego należące do białych ciałek krwi, inaczej zwanych leukocytami. Zaangażowane są one we wrodzoną odpowiedź immunologiczną stanowiącą pierwszą linię obrony organizmu przed infekcjami. Ich prekursorami są monocyty. Makrofagi osiadłe/tkankowe powstają głównie w czasie życia płodowego z komórek wywodzących się z woreczka żółtkowego, a w ciągu życia odnawiają się przez proliferację. Jednak, przynajmniej częściowo, ich populacja jest wzbogacana przez różnicowanie się w nie monocytów pochodzących ze szpiku kostnego i krążących we krwi zanim zasiedlą tkanki organizmu i przekształcą się w makrofagi lub komórki dendrytyczne (GOMEZ PERDIGUERO i GEISSMANN 2016). Monocyty, podobnie jak makrofagi, mają silne właściwości żerne, dzięki czemu pochłaniają wirusy, bakterie, pasożyty, które przedostały się do organizmu, ale również zainfekowane komórki własne oraz ich resztki pozostałe po obumarciu (KLOC i KUBIAK 2021). Poza tą podstawową funkcją, którą wykonują dzięki procesowi fagocytozy, pełnią drugą, równie istotną funkcję jaką jest koordynacja działania układu odpornościowego. Odbywa się to dzięki ich aktywności wydzielniczej, związanej z wytwarzaniem cytokin i czynników wzrostu, działających jako przekaźniki informacji pomiędzy komórkami (GREENE i współaut. 2021). Cytokiny mają zarówno działanie przeciwzapalne jak i prozapalne, i dzięki temu makrofagi i monocyty mogą precyzyjnie regulować przebieg procesów zapalnych i indukować lub hamować migrację komórek układu odpornościowego do miejsc zaatakowanych przez infekcję lub urazy. Według dawnego podziału cytokiny wydzielane przez monocyty i makrofagi noszą nazwę monokin, w przeciwieństwie do limfokin wydzielanych przez limfocyty. Ten stary podział nie wytrzymał jednak próby czasu, gdyż okazało

się, że jest nieprecyzyjny i obie grupy leukocytów mogą wydzielać zarówno monokiny, jak i limfokiny. Dlatego bardziej wskazany jest podział cytokin w zależności od ich podobieństw strukturalnych i sposobów działania. Podstawowe cytokiny to interferony o działaniu przeciwwirusowym, interleukiny o bardzo szerokim spektrum działania na komórki systemu odpornościowego, chemokiny pobudzające chemotaksję różnych komórek odpornościowych oraz czynniki wzrostu regulujące procesy różnicowania komórek układu odpornościowego. Do tych ostatnich należą np.: czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor, TNF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) czy czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) i wiele innych (XU i współaut. 2020, RICCI i współaut. 2021). Cytokiny służą do komunikowania się poszczególnych grup leukocytów z pozostałymi komórkami układu odpornościowego i z innymi tkankami organizmu. Dzięki tym właściwościom monocytu i makrofagi zapewniają niespecyficzną obronę organizmu przed atakiem wszelkich drobnoustrojów, z którymi organizm nie musiał się zetknąć w przeszłości. A takim właśnie nieznanym dla ludzkiego układu odpornościowego intruzem był na początku pandemii koronawirus SARS-CoV-2.

UDZIAŁ MAKROFAGÓW W PATOFIZJOLOGII COVID-19

Wspomniana wyżej burza cytokinowa, wywoływana w płucach pacjentów chorych na ciężką postać COVID-19, jest wynikiem wydzielania nadmiaru cytokin prozapalnych przez makrofagi płucne (MACIOROWSKI i współaut. 2020). Ważnym pytaniem jest więc to, jak w tej sytuacji dochodzi do zachwiania równowagi wydzielania cytokin przez makrofagi płucne? Otóż bardzo istotną informacją dla zrozumienia tego zjawiska okazało się to, że makrofagi zawierają na swojej powierzchni białko ACE2, które jest receptorem umożliwiającym wnikanie wirusa SARS-CoV-2 do komórek (BANU i współaut. 2020). To zaś oznacza, że koronawirus SARS-CoV-2 może wnikać również do makrofagów po połączeniu się z ich białkiem ACE2 znajdującym się na ich powierzchni, tak samo jak dzieje się w przypadku wnikania tego wirusa do komórek nabłonka dróg oddechowych czy pęcherzyków płucnych. To właśnie atak SARS-CoV-2 na makrofagi dezorganizuje ich działanie i powoduje wydzielanie nadmiaru cytokin prozapalnych. Co

gorsza, zakażone makrofagi nie są w stanie zatrzymać tego procesu. Z tego powodu stan zapalny w płucach pogłębia się, a liczba komórek odpornościowych w pęcherzykach płucnych rośnie, gdyż są one wabione w te miejsca sygnałami wysyłanymi przez makrofagi zakażone koronawirusem. W końcu liczba wszystkich leukocytów w pęcherzykach płucnych chorych staje się tak duża, że zatykają one ich wnętrza, uszkadzają tkanki oraz gwałtownie upośledzają i tak ograniczony chorobą proces oddychania, przyczyniając się do gwałtownego pogorszenia stanu pacjenta i ewentualnie jego śmierci. Bezpośrednią przyczyną ostrego zapaleniu płuc i burzy cytokinowej w COVID-19 jest nie tyle sama infekcja SARS-CoV-2, co nie zrównoważona odpowiedź immunologiczna głównie ze strony makrofagów (JAFARZADEH i współaut. 2020) i neutrofilii (patrz STARZYK i współaut. w tym zeszycie KOSMOSU). Choć makrofagi stanowią pierwszą linię obrony naszych organizmów przed infekcjami, to, jak widać z tego opisu, kiedy same zostaną zaatakowane przez patogen mogą również przyczynić się do pogłębiania stanów patologicznych lub nawet do śmierci pacjentów. Głównym celem ich działania jest utrzymanie równowagi i koordynacja działania różnych leukocytów, więc kiedy reagują patologicznie, właśnie ta równowaga zostaje szybko zachwiana (KLOC i KUBIAK 2021). Dlatego jeśli infekcja SARS-CoV-2 zakłóci funkcjonowanie samych makrofagów, to kontrola homeostazy narządów, a szczególnie płuc, zostaje upośledzona, czego skutki mogą być bardzo groźne.

EFEKT NIKOTYNY NA MAKROFAGI I NA PRZEBIEG BURZY CYTOKINOWEJ W COVID-19

Doniesienia z początku pandemii COVID-19, które szybko przedostały się do mediów, informowały o tym, że na oddziały intensywnej terapii trafia mniej palaczy tytoniu niż wynikałoby to ze statystyk (MIYARA i współaut. 2020). Była to bardzo zaskakująca obserwacja, ponieważ palenie tytoniu jest bardzo istotnym czynnikiem podwyższonego ryzyka wszystkich chorób płuc. Palacze powinni więc przechodzić COVID-19 gorzej niż osoby niepalące, bowiem ich płuca są zwykle w o wiele gorszym stanie niż płuca osób niepalących, a tak się nie działo (POŁOSA i CACI 2020). Jedną z przyczyn takiego zaskakującego stanu rzeczy może być efekt nikotyny, która łagodzi burzę cytokinową wywoływaną przez zakażone SARS-CoV-2 makrofagi w ciężkich przypadkach zapalenia płuc powodowanego COVID-19. Nikotyna działa bowiem na makrofagi w ten sposób, że hamuje wydzielanie przez nie prozapalnych cy-

tokin pogłębiających stan zapalny płuc. To ogólny opis sytuacji, ale jak to wygląda w szczegółach?

W płucach znajdują się dwa główne typy makrofagów: makrofagi pęcherzykowe, które umiejscawiają się w sąsiedztwie nabłonka pęcherzyków płucnych, oraz makrofagi śródmiąższowe (prawdopodobnie prekursorzy makrofagów pęcherzykowych) zlokalizowane głębiej, w mięszu pod nabłonkiem pęcherzyków (HU i CHRISTMAN 2019). W zdrowych płucach makrofagi pęcherzykowe przejawiają fenotyp przeciwzapalny, który łagodzi lokalną odpowiedź immunologiczną. Wydzielają one bardzo mało cytokin prozapalnych, co tłumaczy ewentualny stan zapalny. Jednak podczas zakażenia płuc wywołanego patogenami bakteriami, grzybami lub wirusami makrofagi pęcherzykowe stanowią pierwszą linię obrony organizmu. Następuje wówczas transformacja ich fenotypu z przeciwzapalnego na prozapalny i rozpoczynają szybką syntezę i uwalnianie cytokin do przestrzeni międzykomórkowych, co powoduje migrację innych komórek układu odpornościowego do płuc. Następnie, w fazie pozapalnej i w fazie gojenia, makrofagi pęcherzykowe powracają do fenotypu przeciwzapalnego, który sprzyja naprawie uszkodzonych płuc (HUSSELL i BELL 2014, JOSHI i współaut. 2018, HU i CHRISTMAN 2019).

Jak już wspomniano, nasilenie objawów i wysoka śmiertelność u niektórych pacjentów z COVID-19 jest związana z nadreaktywnością ich układu odpornościowego, spowodowaną atakiem wirusa SARS-CoV-2 wywołującego burzę cytokinową w płucach (YE i współaut. 2020). Analiza histologiczna płuc pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 wykazała, że ich pęcherzyki płucne są wypełnione licznymi makrofagami przy niewielkiej liczbie limfocytów B i T (WANG i współaut. 2020). Wykazano również, że te makrofagi pęcherzykowe wykazują wysoki poziom ekspresji receptorów ACE2 (enzym konwertujący angiotensynę 2), które pozwalają wirusom SARS-CoV-2 wnikać do komórek (VERDECCHIA i współaut. 2020, YAN i współaut. 2020). Badania te wykazały również, że znajdujące się na szczycie wirusowego kolca białko Spike (S), które wiąże się z receptorami ACE2 i ułatwia wnikięcie SARS-CoV-2 do komórek, specyficznie oddziałuje z receptorami ACE2 w makrofagach płuc, ale nie z komórkami B i T (WANG i współaut. 2020). Co ważne, wirus SARS-CoV-2 został wykryty wewnątrz makrofagów pęcherzykowych, makrofagów z węzłów chłonnych i ze śledziony oraz w komórkach nabłonka pęcherzyków płucnych. Wyniki te sugerują, że u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 to właśnie makrofagi, które są bezpośrednio zaka-

żone wirusem SARS-CoV-2 mogą wzmacniać burzę cytokinową (VERDECCHIA i współaut. 2020, WANG i współaut. 2020, YAN i współaut. 2020;). Wykazano bowiem, że pozytywne efekty terapii przeciwzapalnych, stosowanych w różnych stanach patologicznych, opierają się głównie na hamowaniu zarówno infiltracji makrofagów, jak i produkcji cytokin w tych tkankach (CHEN i współaut. 2017).

Jednak, co bardzo ważne w kontekście działania nikotyny, oprócz receptorów ACE2 makrofagi płucne zawierają również nikotynowe receptory ACh $\alpha 4/\alpha 7$ (nAChR) (ABRIAL i współaut. 2012). Receptory nikotynowe acetylocholiny (cholinergiczne) są stymulowane przez neuroprzekaznik acetylocholiny i są obecne w komórkach układu nerwowego, mięśni i innych narządów (LU i współaut. 2014). W komórkach odpornościowych, w tym w makrofagach, receptory nikotynowe ACh również regulują działanie układu odpornościowego w stanach zapalnych poprzez sygnalizację za pośrednictwem neuroprzekazników (DE JONGE i współaut. 2005, ABRIAL i współaut. 2012, LU i współaut. 2014, BÁEZ-PAGÁN i współaut. 2015, CHANGEUX i współaut. 2020). Dla wyjaśnienia ich działania w makrofagach szczególnie istotne były badania LU i współaut. (2014). Wykazały one bowiem, że aktywacja receptorów ACh w makrofagach hamuje wydzielanie prozapalnych cytokin, których normalnym zadaniem jest nasilenie stanu zapalnego. Okazuje się też, że stymulacja makrofagowych receptorów ACh przez acetylocholiny, w sytuacji fizjologicznej uwalnianą przez odprowadzające zakończenia nerwu błędnego lub przez nikotynę u palaczy i użytkowników produktów nikotynowych, hamuje produkcję cytokin prozapalnych i odpowiedź zapalną. Ten nowy szlak regulacyjny nazwano cholinergicznym szlakiem przeciwzapalnym (CAP) (BÁEZ-PAGÁN i współaut. 2015, DE JONGE i współaut. 2005, CHANGEUX i współaut. 2020). W szlaku sygnalizacyjnym CAP, aktywacja makrofagowych receptorów ACh zapobiega translokacji czynnika NF- κ B (pośredniczącego w indukcji cytokin prozapalnych) do jądra komórkowego i ostatecznie aktywuje szlak kinazy tyrozynowej JAK2 i czynnika transkrypcyjnego STAT3 (szlak sygnalizacyjny JAK2-STAT3). To zaś prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej (DE JONGE i współaut. 2005, BÁEZ-PAGÁN i współaut. 2015, CHANGEUX i współaut. 2020) i ograniczenia lub całkowitego wyeliminowania burzy cytokinowej w płucach. Właśnie to działanie wyjaśniałoby, dlaczego stosowanie nikotyny może zmniejszyć lub wyeliminować burzę cytokinową u pacjentów z COVID-19 palących papierosy lub inne produkty zawierające nikotynę.

Otwiera to również możliwość ewentualnego zastosowania nikotyny lub innych aktywatorów receptorów cholinergicznymi jako środków terapeutycznych w walce z COVID-19 i podobnymi infekcjami wywołującymi zapalenie płuc.

Jednak palenie tytoniu nie powinno być stosowane jako środek leczniczy, gdyż znajdujące się w dymie papierosowym liczne substancje trujące, w tym również sama nikotyna w nieznanych stężeniach, wywołują wiele chorób i stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia i życia. Dlatego ten przypadkowy efekt nikotyny chroniący w pewnym stopniu przed ciężkim przebiegiem COVID-19 nie może być polecany jako antidotum na tę chorobę. Mniejsza niż statystycznie oczekiwana liczba palaczy tytoniu wśród pacjentów w stanie ciężkim nie oznacza, że wszyscy palacze są chronieni przez nikotynę zawartą w ich używkach. Jeśli dalsze badania potwierdzą, że alkaloid ten rzeczywiście pomaga w przypadku ostrego przebiegu COVID-19, to może on być stosowany w leczeniu. Ale oczywiście musi być podawany w odpowiednim stadium choroby, w precyzyjnie dobranych dawkach i pod kontrolą lekarza. Zbyt wczesne podanie nikotyny może wywołać zgubne skutki, gdyż wydzielanie cytokin przez makrofagi jest niezbędnym procesem obronnym organizmu w procesie walki z infekcją.

Opisany powyżej przykład działania nikotyny pokazuje wyraźnie rolę makrofagów zarówno w procesach obronnych organizmu wywołanych infekcją SARS-CoV-2, jak i w patofizjologii COVID-19. Obserwacja dotycząca palaczy tytoniu była jednym z pierwszych sygnałów, że makrofagi mogą odgrywać decydującą rolę w poważnym przebiegu COVID-19 połączonym z burzą cytokinową. Zakażenie makrofagów koronawirusem SARS-CoV-2 powoduje, że działanie tych komórek początkowo skierowane na walkę z infekcją może stać się groźne dla życia chorego.

ROLA MAKROFAGÓW W ROZKOSZNIENIU SARS-COV-2 W ORGANIZMIE CHOREGO NA COVID-19

Zapewnienie równowagi w regulacji stanów zapalnych przez makrofagi ma decydujące znaczenie dla prawidłowej homeostazy organizmu. Podejrzewa się, że jedną z przyczyn cukrzycy typu 1 (tzw. cukrzyca insulinozależnej) może być lokalne zapalenie trzustki wywołane przez nie zrównoważone działanie zgromadzonych w niej makrofagów. W przypadku COVID-19 makrofagi tkankowe i cyrkulujące w krwiobiegu ich prekursorzy – monocyty, mogą odgrywać istotną rolę roznosicieli wirusa SARS-CoV-2 w organizmie (KŁOC i współaut. 2020)

W wyspach trzustkowych występuje pięć typów komórek: komórki beta wydzielające insulinę, komórki alfa wydzielające glukagon, komórki delta wydzielające somatostatynę, komórki epsilon wydzielające grelinę (tzw. „hormon głodu”, który stymuluje przyjmowanie pokarmu, odkładanie tłuszczu i uwalnianie hormonu wzrostu) oraz komórki wydzielające polipeptyd trzustkowy (PP) regulujące gospodarkę hormonalną i funkcje wydzielnicze trzustki. Ponadto wyspy trzustkowe zawierają populację zlokalizowanych w niej makrofagów. Makrofagi wysp trzustkowych są samoodnawialne i rzadko, jeśli w ogóle, są uzupełniane przez monocyty pochodzące ze szpiku kostnego i krwi (CARRERO i współaut. 2017). Cukrzyca wywołwana jest utratą funkcjonalnych komórek β w trzustce. Badania przedkliniczne i kliniczne wskazują, że zwiększona liczba komórek zaangażowanych w odporność wrodzoną, jak właśnie makrofagi i wytwarzane przez nie czynniki prozapalne mają wpływ na zanikanie komórek β w cukrzycy na drodze apoptozy (BÖNI-SCHNETZLER i MEIER 2019). Ale obserwuje się również oddziaływanie stanu cukrzycowego na metabolizm monocytów i makrofagów głównie poprzez wysoki poziom glukozy w organizmie. Ten wpływ cukrzycy skutkuje zakłóceniem procesów odporności wrodzonej i stanami zapalnymi (ESPER i współaut. 2008, CASQUEIRO i współaut. 2012, AYALA i współaut. 2019). Prawidłowo działające makrofagi chronią trzustkę zapewniając jej homeostazę. Ale w niektórych przypadkach mogą także nasilać przebieg cukrzycy poprzez zwiększenie stanów zapalnych wysp trzustkowych i wpływ na proliferację komórek β (YING i współaut. 2019). Badania na modelu mysim cukrzycy typu pierwszego wykazały, że choroba ta sprzyja zapalnemu fenotypowi monocytów/makrofagów (KANTER i współaut. 2012)).

Równocześnie cukrzyca jest jedną z chorób zwiększonego ryzyka w COVID-19. Większe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiego przebiegu COVID-19 u cukrzyków jest związane w dużym stopniu ze zwiększoną ekspresją enzymu konwertującego angiotensynę 2 ACE2 – receptora dla wnikania koronawirusów do komórek ludzkich (ROCA-HO i współaut. 2017, ERENER 2020, YANG i współaut. 2020). W dodatku leki, którymi leczeni są chorzy na cukrzycę, m.in. agoniści glukagonopodobnego peptydu I (GLP-1) lub leki na nadciśnienie i statyny, jeszcze bardziej zwiększają ekspresję ACE2 (DRUCKER 2020). Tak więc pacjenci z cukrzycą stają się nie tylko głównym celem infekcji SARS-CoV-2, ale mogą również rozwinąć wyższy poziom wiremii z powodu nadekspresji receptorów

wirusa ACE2 w wielu typach komórek, co sprzyja replikacji SARS-CoV-2.

Istnieje też podejrzenie, że COVID-19 może wywoływać cukrzycę u szczególnie podatnych na nią pacjentów (CARUSO i współaut. 2020, RUBINO i współaut. 2020). Zdają się to potwierdzać opisy przypadków pojawiania się cukrzycy po przebyciu COVID-19 u tych osób (MARCHAND i współaut. 2020). Taką hipotezę wysunięto również po epidemii SARS z 2002 r. (YANG i współaut. 2010).

Jak już wspominałem powyżej, SARS-CoV-2 infekuje wiele typów komórek posiadających na powierzchni receptory ACE2, w tym makrofagi i komórki β w trzustce. Istnieje kilka prawdopodobnych mechanizmów odpowiedzialnych za wywołanie cukrzycy w COVID-19 (KLOC i współaut. 2020). Jedną z możliwości jest to, że podobnie jak w przypadku SARS-CoV-2 w płucach, infekcja makrofagów trzustki powoduje burzę cytokinową w trzustce. To z kolei rekrutuje dodatkowe komórki odpornościowe, w tym prozapalne monocyty i makrofagi, wywołując dodatkowe uszkodzenie wysp trzustkowych i szczególnie wrażliwych komórek β . Druga możliwość polega na tym, że ponieważ makrofagi i monocyty są ruchliwe, to po zakażeniu SARS-CoV-2 przenoszą wirusa do wnętrza trzustki wywołując spustoszenie wśród komórek β posiadających receptory ACE2 (KLEPPER i BRANCH 2015). Trzecia możliwość jest taka, że infekcja SARS-CoV-2 komórek β bezpośrednio je uszkadza, powodując apoptozę i zmniejszenie ich masy w trzustce. Chociaż ten scenariusz wydawał się najmniej prawdopodobny, ponieważ bezpośrednie uszkodzenie wysp trzustkowych powinno skutkować wyższą niż zgłoszona zapadalność na cukrzycę wywołaną przez COVID-19, to jednak pewne dane sugerują, że infekcja SARS-CoV-2 może rzeczywiście powodować bezpośrednie uszkodzenie komórek β produkujących insulinę (MALLAPATY 2020). Najprawdopodobniej połączenie tych wszystkich mechanizmów może być odpowiedzialne za rozwój cukrzycy u pacjentów po przejściu COVID-19, szczególnie u tych, którzy jeszcze przed infekcją SARS-CoV-2 mieli zmniejszoną liczbę komórek β w trzustce.

U większości zakażonych dzieci COVID-19 powoduje głównie łagodne objawy, ale może jednak powodować wiele stanów zapalnych i powikłań, w tym wieloukładowy zespół zapalny u dzieci (MIS-C). Obserwuje się również potencjalny związek zapalenia najądrzy lub jąder u chłopców równocześnie z COVID-19, co sugeruje, że zapalenie to może być wywołane bezpośrednio działaniem SARS-CoV-2 (GAGLIARDI i współaut. 2020, WRONOWSKI i współaut. 2021). Wysoki poziom receptorów ACE2 stwierdzono bowiem w spermatogo-

niach oraz w komórkach Leydiga i w komórkach Sertoliego jąder. Obecność ACE2 pozwala wirusowi infekować te komórki i tym samym uszkadzać zaatakowane narządy nawet w przypadkach bezobjawowego przebiegu COVID-19. U osób z objawami oddechowymi, RNA wirusa SARS-CoV-2 jest wykrywalny w nasieniu podczas ostrej fazy COVID-19, a nawet później (Li i współaut. 2020). Te dane sugerują możliwość realnego związku infekcji SARS-CoV-2, nawet bezobjawowej, z zapaleniem jąder i najądrzy. Również w tym przypadku zainfekowane SARS-CoV-2 mobilne monocyty i makrofagi mogą być wektorem przenoszącym wirusa z dróg oddechowych w okolice jąder. Doniesienia dotyczące współistnienia COVID-19 i zapalenia jąder lub najądrzy dotyczą jak dotąd wyłącznie chłopców, a nie dorosłych mężczyzn. Wydaje się zatem, że zapalenie tych narządów związane z zakażeniem SARS-CoV-2 może być specyficzne dla dzieci. Co więcej, u dzieci COVID-19 daje łagodne lub w ogóle nie daje objawów i tylko pacjenci z najcięższymi przypadkami zapalenia jąder trafiają do szpitala, gdzie wykonuje się rutynowe testy PCR na obecność SARS-CoV-2. Dlatego mogą być wykrywalne bardzo rzadko i szczególnie u tych dzieci, które mogą być bardziej wrażliwe na ból w tych okolicach ciała.

PODSUMOWANIE

SARS-CoV-2 okazał się wirusem, który potrafi dezorganizować funkcjonowanie makrofagów i monocytów. I to do tego stopnia, że stają się one większym zagrożeniem dla życia pacjenta chorego na COVID-19 niż sama infekcja wirusowa. Dość przypadkowa obserwacja, że wśród pacjentów chorych na COVID-19 znajduje się mniej palaczy tytoniu niż można było przewidzieć, naprowadziła na trop wskazujący na centralną rolę makrofagów w wywoływaniu burzy cytokinowej w płucach ciężko chorych pacjentów. Podobnie korelacje między COVID-19 i pojawianiem się cukrzycy lub zapalenia jąder czy najądrzy sugerują, że w dużym stopniu odpowiedzialne mogą być za to makrofagi zakażone wirusem SARS-CoV-2. Jesteśmy cały czas w trakcie pandemii COVID-19 i zapewne wiele nowych informacji naukowych, których przybywa z każdym dniem, pozwoli na weryfikację opisanych tu dotychczasowych ustaleń i hipotez. Niewątpliwie makrofagi i monocyty będą obiektem jeszcze wielu badań związanych z COVID-19 i infekcją SARS-CoV-2.

Streszczenie

W tej pracy przeglądowej opisuję, w jaki sposób makrofagi biorą udział zarówno w obronie organizmu przed zakażeniem SARS-CoV-2 i COVID-19 i jak mogą przyczynić się do ciężkiego przebiegu tej choroby. Ma-

krofagi stanowią pierwszą linię obrony organizmu przed wniknięciem wirusów, w tym koronawirusa SARS-CoV-2. Wywołują one m.in. stan zapalny pozwalający na konsolidację działania całego układu odpornościowego w COVID-19. Makrofagi są jednak również zakażane koronawirusem, a wówczas wydzielają zbyt dużo cytokin i tracą zdolność do wygaszania stanu zapalnego. Nikotyna, działając na receptory nikotynowe ACh $\alpha 4/\alpha 7$ (nAChR) może łagodzić prozapalne działanie zakażonych SARS-CoV-2 makrofagów i zmniejszać wywołaną przez nie burzę cytokinową w płucach. Monocyty, które są komórkami prekursorowymi makrofagów, i makrofagi tkankowe mogą przenosić SARS-CoV-2 u pacjentów do takich narządów jak: jądra, najądrza czy trzustka i wywoływać w nich proces zapalny, który w przypadku trzustki może powodować cukrzycę.

LITERATURA

- ABRIAL C., DELYLE S. G., BUENESTADO A., NALINE E., PAPKE R., DEVILLIER P., 2012. *Role of nicotinic receptors in the regulation of cytokines production by human lung macrophages*. Eur. Respirat. J. 40 (Suppl. 2), 4540.
- AYALA T. S., TESSARO F. H. G., JANNUZZI G. P., BELLA L. M., FERREIRA K. S., MARTINS J. O., 2019. *High glucose environments interfere with bone marrow-derived macrophage inflammatory mediator release, the TLR4 pathway and glucose metabolism*. Sci. Rep. 9, doi: org/10.1038/s41598-019-47836-8.
- BÁEZ-PAGÁN C. A., DELGADO-VÉLEZ M., LASALDE-DOMINICCI J. A., 2015. *Activation of the macrophage $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and control of inflammation*. J. Neuroimmune Pharmacol. 10, 468-476.
- BANU N., PANIKAR S. S., RIERA LEAL L., RIERA LEAL A., 2020. *Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications*. Life Sci. 256, doi: 10.1016/j.lfs.2020.117905.
- BÖNI-SCHNETZLER M., MEIER D. T., 2019. *Islet inflammation in type 2 diabetes*. Seminars Immunopathol. 41, 501-513.
- CARRERO J. A., MCCARTHY D. P., FERRISA S. T. i współaut., 2017. *Resident macrophages of pancreatic islets have a seminal role in the initiation of autoimmune diabetes of NOD mice*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114, E10418-E10427.
- CARUSO P., LONGO M., ESPOSITO K., MAIORINO M. I., 2020. *Type 1 diabetes triggered by covid-19 pandemic: A potential outbreak?* Diabetes Res. Clin. Pract. 164, doi: 10.1016/j.diabres.2020.108219.
- CASQUEIRO J., CASQUEIRO J., ALVES C., 2012. *Infections in patients with diabetes mellitus: a review pathogenesis*. Indian J. Endocrinol. Metab. 16, 27-36.
- CHAN J. F., KOK K. H., ZHU Z., CHU H., TO K. K., YUAN S., YUEN K. Y., 2020. *Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan*. Emerg. Microbes Infect. 9, 221-236.
- CHANGEUX J. P., AMOURA Z., REY F., MIYARA M., 2020. *A nicotinic hypothesis for Covid-19 with preventive and therapeutic implications*. C R Biol. 343, 33-39.
- CHEN C., YANG S., ZHANG M., ZHANG Z., ZHANG S. B. i współaut., 2017. *Triptolide mitigates radiation-induced pneumonitis via inhibition of al-*

- veolar macrophages and related inflammatory molecules. *Oncotarget* 8, 45133-45142.
- DA COSTA V. G., MORELI M. L., SAIVISH M. V., 2020. *The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century*. *Arch. Virol.* 22, 1-10.
- DE JONGE W. J., VAN DER ZANDEN E. P., THE F. O., BIJLSMA M. F., VAN WESTERLOO D. J. i współaut., 2005. *Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway*. *Nat. Immunol.* 6, 844-851.
- DRUCKER D. J., 2020. *Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications*. *Endocr. Rev.* 41, doi: 10.1210/edrv/bnaa011.
- ERENER S., 2020. *Diabetes, infection risk and COVID-19*. *Mol. Metab.* 39, doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044.
- ESPER M. A., MOSS M., MARTIN G. S., 2008. *The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: an epidemiological study*. *Crit. Care* 13, doi: 10.1186/cc7717.
- GAGLIARDI L., BERTACCA C., CENTENARI C. i współaut., 2020. *Orchepididymitis in a boy with COVID-19*. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 39, e200-e202.
- GOMEZ PERDIGUERO E., GEISSMANN F., 2016. *The development and maintenance of resident macrophages*. *Nat. Immunol.* 17, 2-8.
- GREENE J. T., BRIAN B. F. 4TH, SENEVIRATHNE S. E., FREEDMAN T. S., 2021. *Regulation of myeloid-cell activation*. *Curr. Opin. Immunol.* 73, 34-42.
- GUAN W. J., NI Z. Y., HU Y., LIANG W. H., OU C. Q., HE J. X. i współautl., 2020. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708-1720.
- HU G., CHRISTMAN J. W., 2019. *Alveolar macrophages in lung inflammation and resolution*. *Front. Immunol.* 10, doi.org/10.3389/fimmu.2019.02275.
- HUANG C., WANG Y., LI X., REN L., ZHAO J., HU Y., 2020. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *Lancet* 395, 497-506.
- HUSSELL T., BELL T. J., 2014. *Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context*. *Nat. Rev. Immunol.* 14, 81-93.
- JAFARZADEH A., CHAUHAN P., SAHA B., JAFARZADEH S., NEMATI M., 2020. *Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions*. *Life Sci.* 257, doi: 10.1016/j.lfs.2020.118102.
- JOSHI N., WALTER J. M., MISHARIN A. V., 2018. *Alveolar macrophages*. *Cell Immunol.* 330, 86-90.
- KANTER J. E., KRAMER F., BARNHART S., AVERILL M. M., VIVEKANANDAN-GIRI A., VICKERY T., LI L. O., BECKER L., YUAN W., CHAIT A. i współaut., 2012. *Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, E715-E724.
- KLEPPER A., BRANCH A. D., 2015. *Macrophages and the viral dissemination super highway*. *EC Microbiol.* 2, 328-336.
- KLOC M., KUBIAK J. Z., 2021. *The role of monocytes and macrophages in homeostasis and disease and novel avenues for putative treatments*. *Int. J. Mol. Sci.* 22, doi: 10.3390/ijms22094927.
- KLOC M., GHOBRIAL R. M., LEWICKI S., KUBIAK J. Z., 2020. *Macrophages in Diabetes Mellitus (DM) and COVID-19: do they trigger DM?* *J. Diabetes Metab. Disord.* 19, 1-4.
- LAI C.-C., SHIH T.-P., KO W.-C., TANG H.-J., HSUEH P.-R., 2020. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 55, doi: 10.1128/JCM.00512-20.
- LI D., JIN M., BAO P. i współaut., 2020. *Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019*. *JAMA Netw Open* 3, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.
- LIPPI G., HENRY B. M., 2020. *Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. *Eur. J. Intern. Med.* 75, 107-108.
- LU B., KWAN K., LEVINE Y. A., OLOFSSON P. S., YANG H., LI J., JOSHI S., WANG H., ANDERSSON U., CHAVAN S. S., TRACEY K. J., 2014. *a7 Nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibits inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA release*. *Mol. Med.* 20, 350-358.
- MACIOROWSKI D., MOHAMA S., ALSAWI M. A., ILC D. J., GUPTA Y., EL IDRISI S., LODOLCE J. P., KEMPAIAH P., 2020. *Molecular insights into severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pathobiology: Dissecting the interplay between cellular innate immunity and immune evasion*. *Crit. Rev. Immunol.* 40, 485-496.
- MALLAPATY S., 2020. *Mounting clues suggest the coronavirus might trigger diabetes*. *Nature* 583, 16-17.
- MARCHAND L., PECQUET M., LUYTON C., 2020. *Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19*. *Adv. Online Publ.*, doi: 10.21203/rs.3.rs-38116/v1.
- MİYARA M., TUBACH F., POURCHER V., MORELOT-PANZINI C., PERNET J., HAROCHE J., 2020. *Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19*. *Qeios*, doi:10.32388/WPP19W.3.
- POLOSA R., CACI G., 2020. *COVID-19: counter-intuitive data on smoking prevalence and therapeutic implications for nicotine*. *Int. Emerg. Med.* 15, 853-856.
- RICCI D., ETNA M. P., RIZZO F., SANDINI S., SEVERA M., COCCIA E. M., 2021. *Innate immune response to SARS-CoV-2 infection: from cells to soluble mediators*. *Int. J. Mol. Sci.* 22, doi: 10.3390/ijms22137017.
- ROCA-HO H., RIERA M., PALAU V., PASCUAL J., SOLER M. J., 2017. *Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse*. *Int. J. Mol. Sci.* 18, doi: 10.3390/ijms18030563.
- RUBINO F., AMIEL S. A., ZIMMET P., ALBERTI G., BORNSTEIN S., ECKEL R. H., MINGRONE G., BOEHM B., COOPER M. E., CHAI Z., DEL PRATO S., JI L., HOPKINS D., HERMAN W. H., KHUNTI K., MBANYA J. C., RENARD E., 2020. *New-Onset Diabetes in Covid-19*. *N. Engl. J. Med.* 383, 789-790.
- VERDECCHIA P., CAVALLINI C., SPANEVELLO A., ANGELI F., 2020. *The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection*. *Eur. J. Int. Med.* 76, 14-20.
- WANG C., XIE J., ZHAO L., FEI X., ZHANG H. i współaut., 2020. *Alveolar macrophage activation and cytokine storm in the pathogenesis of severe COVID-19*. *J. Leukoc. Biol.* 108, 17-41.
- WRONOWSKI M., WOŹNIAK W., WANKE-RYTT M., JAŻDZEWSKI K., KUCHAR E., KLOC M., KUBIAK J. Z., 2021. *Orchepididymitis in a 14-year-old boy with concurrent SARS-CoV-2 infection*. *S.*

- Afr. J. Child Health 15, doi.org/10.7196/SA-JCH.2021.v15i4.1869.
- XU Z. S., SHU T., KANG L. i współaut., 2020. *Temporal profiling of plasma cytokines, chemokines and growth factors from mild, severe and fatal COVID-19 patients*. Signal Transduct Target Ther. 5, doi: 10.1038/s41392-020-0211-1.
- YAN R., ZHANG Y., LI Y., XIA L., GUO Y., ZHOU Q., 2020. *Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2*. Science 367, 1444-1448.
- YANG J.-K., LIN S.-S., JI X.-J., GUO L.-M., 2010. *Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes*. Acta Diabetol. 47, 193-199.
- YANG X., YU Y., XU J., SHU H., XIA J., LIU H. i współaut., 2020. *Clinical course and 748 outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study*. Lancet Respir. Med. 8, 475-481.
- YE Q., WANG B., MAO J., 2020. *Cytokine storm in COVID-19 and treatment*. J. Infect. 80, P607-P613.
- YING W., LEE Y. S., DONG Y. i współaut., 2019. *Expansion of islet-resident macrophages leads to inflammation affecting beta cell proliferation and function in obesity*. Cell Metab. 29, 457-474.

KOSMOS Vol. 70, 3, 437–444, 2021

JACEK Z. KUBIAK^{1,2}

¹Department of Experimental Embryology, Institute of Genetics and Animal Biotechnology PAS, Postępu 36A, Jastrzębiec, 05-552 Magdalenka, ²UnivRennes, UMR 6290, CNRS, Institute of Genetics and Development of Rennes, Faculty of Medicine, Rennes, France, E-mail: j.kubiak@igbzpan.pl, jacek.kubiak@univ-rennes1.fr

ROLE OF MACROPHAGES AND MONOCYTES IN SARS-COV-2 INFECTION AND IN SEVERE COVID-19 COURSE

Summary

In this review, I describe in an accessible manner how macrophages are involved in both the body's defense against SARS-CoV-2 infection and COVID-19, and how they can contribute to the severe course of this disease. Macrophages constitute the body's first line of defense against the ingress of viruses, including the SARS-CoV-2 coronavirus. Among other actions, they cause inflammation that allows the consolidation of the entire immune system in COVID-19. However, macrophages become also infected with the coronavirus, and in consequence they secrete too much cytokines and lose their ability to extinguish the inflammation. By acting on the ACh $\alpha 4/\alpha 7$ nicotinic receptors (nAChR), nicotine may attenuate the pro-inflammatory effects of SARS-CoV-2 infected macrophages and reduce the cytokine storm induced by them in the lungs. Monocytes, which are the precursor cells of macrophages and of at least some tissue macrophages, can carry SARS-CoV-2 in patients to organs such as pancreas, testes and epididymis and induce an inflammatory process that can cause diabetes, orchitis or epididymitis.

Key words: macrophages, monocytes, COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine storm, ACE2, ACh $\alpha 4/\alpha 7$ nicotinic receptors, nicotine, diabetes, orchitis, epididymitis