

30 Luglio

Il “segreto” dell’olfatto pandemico dell’adulto e del bambino

*L’olfatto è una vista strana.
Evoca paesaggi sentimentali
attraverso il disegno improvviso del subconscio.*
Fernando Pessoa

Gusto e olfatto sono i sensi più arcaici che mettono in moto le zone più primitive del nostro cervello, quelle su cui i nostri ragionamenti, i nostri propositi, la nostra buona volontà hanno una scarsissima incidenza. Una correlazione simile tra la *disfunzione chemosensoriale* di nuova insorgenza (cioè, perdita di odore e gusto) e positività COVID-19 è stata segnalata per prima dall’Iran e dall’Italia . L’ipotesi era che la perdita dell’olfatto o del gusto potesse essere considerata come un marcatore subclinico o un potenziale sintomo precoce particolarmente evidente negli asintomatici.

Attualmente La **British Association of Otorhinolaryngology (ENT-UK)** considera la perdita dell’olfatto nell’elenco dei marker di infezione di COVID-19. Tutti i medici dovrebbero essere consapevoli che la presentazione dei sintomi di SARS-CoV-2 va ben oltre le dimensioni respiratorie e sensoriali e coinvolge *dimensioni psicosensoriali* e neurologiche; queste osservazioni cliniche potrebbero far luce sui substrati neurobiologici coinvolti nella malattia COVID-19. I pazienti con anosmia di nuova insorgenza possono essere *portatori asintomatici* di infezione da SARS - CoV - 2 che richiedono l’autoisolamento per non facilitare la diffusione del contagio (Pallanti S 2020).

In effetti, i **Centers for Disease Control and Prevention** hanno aggiunto la "perdita del gusto o dell’olfatto" come uno dei sei nuovi sintomi di COVID-19
(su: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>]

L’attuale teoria del meccanismo dell’olfatto sostiene che i numerosi recettori olfattivi, che si accumulano sulle ciglia sensoriali nell’epitelio olfattivo, *percepiscono* gli odori corrispondenti e *trasducono* il segnale alla corteccia olfattiva nel cervello (Glezer I 2019). L’olfatto gioca un ruolo fondamentale in diversi aspetti della vita. I disturbi olfattivi sono molto comuni nella popolazione generale e possono portare a malnutrizione, perdita di peso, intossicazione alimentare, depressione e altri disturbi.

Gli odori vengono rilevati per la prima volta nella regione superiore del naso dall’epitelio **olfattivo principale (OE)**. In questa regione, milioni di **neuroni sensoriali olfattivi (OSN)** interagiscono con le molecole dell’odore attraverso i recettori **odoranti (OR)**, che appartengono alla superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G.

Il legame degli odori agli OR avvia **un segnale elettrico** che viaggia lungo gli assoni fino al **bulbo olfattivo** principale del cervello. Le informazioni vengono quindi trasmesse ad altre regioni del cervello, portando alla percezione degli odori e alle risposte emotive e comportamentali. Nell’**OE**, gli **OSN** muoiono e vengono continuamente sostituiti dalle cellule staminali localizzate nella regione basale dell’epitelio. Il danno a questo epitelio può essere causato da più fattori, che portano all’anosmia (perdita dell’olfatto).

Le ciglia primarie

Le **ciglia primarie immobili e quelle mobili sono strutture quasi onnipresenti** che funzionano come antenne in grado di percepire i vari stimoli ambientali. La disfunzione ciliare porta a più di **35** tipi di malattie, che sono denominate collettivamente **ciliopatie** (Reiter JF 2017)

Il numero di ciliopatie segnalate è in aumento, così come il numero di geni associati alla ciliopatia accertati (187) e candidati (241). La caratterizzazione delle proteine e dei fenotipi associati alla ciliopatia ha migliorato la nostra conoscenza delle funzioni ciliari. In particolare, lo studio delle ciliopatie ci ha aiutato a comprendere i meccanismi molecolari attraverso i quali il corpo basale associato al ciglio funziona nella ciliogenesi precoce, nonché come funziona la zona di transizione nel gate ciliare e come il trasporto intraflagellare consente il traffico di merci e la segnalazione.

Mentre l'infiammazione indotta dal virus può perturbare il sistema nervoso e causare la perdita dell'olfatto, l'infezione virale può danneggiare la struttura ciliare, prevenendo così la percezione delle molecole odoranti.

A proposito del ruolo delle ciglia nella patogenesi del COVID può essere utile rivedere le riflessioni:

15.05.21: Dalla disattivazione metacronale alla deciliazione (Parte prima)

16.05.21: Dalla neutralizzazione disattivazione metacronale alla deciliazione: (Parte seconda)

L'epitelio nasale, a diretto contatto con l'ambiente, è un bersaglio primario dell'infezione da SARS-CoV-2. Il team *Dipartimento di Epidemiologia, Università della Carolina del Nord* coordinato da **Yixvuan Hou** attraverso un sistema di *genetica inversa* ha rivelato la più alta espressione dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (**ACE2**) nel naso con una espressione decrescente in tutto il tratto respiratorio inferiore, suggerendo che la cavità nasale è un sito fertile per capire le prime fasi dell'infezione.

L'infezione nasale è probabilmente sostenuta dall'attività *delle cellule ciliate* nell'epitelio superficiale, piuttosto che ghiandole sottomucose nasali. Questo dato supporta ulteriormente il coinvolgimento del tratto respiratorio superiore (0-5 giorni) a cui fa seguito l'aspirazione e infezione del polmone inferiore. Si può concludere che l'orofaringe è difatto sito di propagazione precoce del virus (Hou YJ 2020).

Il team di **Andres Cardenas** della *Division of Environmental Health Sciences, dell' University of California* Ha dimostrato che SARS-CoV-2 entra nelle cellule tramite i recettori dell'enzima di conversione dell' **angiotensina 2 (ACE2)**, altamente espressi nell'epitelio nasale con elevata infettività parallela. L'epigenoma nasale è a diretto contatto con l'ambiente e potrebbe spiegare le disparità di COVID-19 riflettendo le influenze sociali e ambientali sulla regolazione dell'attività di ACE-2

Sono stati analizzati i tamponi nasali di 547 bambini, è stata misurato la metilazione del DNA (DNAm) e testato le differenze a 15 ACE2 CpG per sesso, età, razza/etnia ed età epigenetica. I CpG ACE2 sono stati metilati in modo differenziale per sesso con 12 siti con DNAm inferiore (media = 12,71%) e 3 siti con DNAm maggiore (media = 1,45%) tra le femmine rispetto ai maschi. E stata osservata DNAm differenziale per 5 CpG per le femmine ispaniche (differenza assoluta media = 3,22%) e DNAm inferiore a 8 CpG per i maschi neri (differenza assoluta media = 1,33%), rispetto ai partecipanti bianchi. Una maggiore lunghezza dei telomeri del DNAm è stata associata a una maggiore ACE2 DNAm a 11 e 13 CpG tra i maschi (differenza media assoluta = 7.86%) e femmine (differenza assoluta media = 8,21%), rispettivamente.

In sintesi, tutti i CpG ACE2 testati differivano fortemente e significativamente per il sesso con la maggior parte dei siti che mostravano una diminuzione del DNAm tra le femmine rispetto ai maschi. Nelle analisi stratificate per sesso, è stato osservato un DNAm moderatamente maggiore per le femmine ispaniche e un DNAm costantemente più basso tra i maschi neri rispetto ai partecipanti bianchi. Una maggiore lunghezza dei telomeri aggiustata per l'età era fortemente associata a una maggiore ACE2 DNAm e questo era coerente tra maschi e femmine nella maggior parte dei CpG. Le differenze nasali ACE2 DNAm potrebbero contribuire alla nostra comprensione della gravità e delle disparità di COVID-19 rispetto alle influenze ambientali e sociali.

Inoltre costituiscono la base per ricostruire il differente andamento epidemiologico presumibilmente correlato alla genetica razziale.

L' *Unità di genetica analitica e traslazionale, Massachusetts General Hospital, Boston*, coordinata da **Taru Tukiainen** ha dimostrato che **Il gene ACE2** si trova nel cromosoma X e sfugge all'inattivazione dell'X nelle femmine con potenziale specificità tissutale e bias di espressione maschile eterogeneo, parzialmente attribuito agli steroidi sessuali. Questa eterogeneità è stata documentata nei dati di un **RNAseq Atlas** che identifica la co-espressione di ACE2 e delle proteasi accessorie tra sotto insiemi di cellule epiteliali respiratorie come bersagli putativi dell'infezione da SARS-CoV-2. In particolare, le *cellule caliciformi nasali e le cellule ciliate* comprendevano la più alta frazione di cellule che esprimevano sia ACE2 che la proteasi associata all'ingresso virale TMPRSS2. (Tukiainen T 2018)

L'espressione relativamente alta di ACE2 nell'epitelio nasale è accoppiata con un'elevata infettività nell'epitelio nasale progressivamente inferiori nelle regioni bronchiale e alveolare.

È stato ipotizzato da **Mengfey Chen** della *Johns Hopkins University School* che l'aumento dell'espressione di ACE2 possa spiegare parzialmente le differenze nella gravità del COVID-19 (Chen M 2020)

Inoltre i dati del *trascrittoma polmonare* di pazienti con condizioni di comorbidità associate a un aumentato rischio di COVID-19 grave come *ipertensione, diabete e malattia polmonare ostruttiva cronica* mostrano un **aumento dell'espressione di ACE2** (Pinto bGG 2020)

Si è ipotizzato che le differenze di espressione associate all'età spieghino parzialmente i casi relativamente lievi di COVID-19 documentati nei bambini. Tuttavia, sono state segnalate grandi disuguaglianze razziali tra i bambini che richiedono il ricovero indispensabile in ospedale. I dati provenienti dagli Stati Uniti mostrano che i ricoveri per bambini ispanici e neri sono molto più comuni rispetto ai bambini bianchi (Kim L 2020)

I risultati attuali supportano l'ipotesi che **ACE2 ipometilazione** nell'epitelio nasale tra i maschi neri potrebbe portare ad un aumento della SARS-CoV-2 infettività e COVID-19 gravità tramite una maggiore abbondanza di recettori ACE2. I risultati tra le femmine devono essere interpretati con cautela data la fuga di ACE2 dall'inattivazione dell'X. Le varianti genetiche di ACE2 sono rare, non risulta che differiscano per sesso o popolazioni. Pertanto, ipotizziamo che la variazione della metilazione del DNA osservata provenga da esposizioni sociali e ambientali che includono il **razzismo sociale** e ambientale. Rita Levi Montalcini era solita dire che "non esistono le razze, ma il razzismo" arrivato il momento di indagare il ruolo del razzismo sociale in questa pandemia. (continua)

Riferimenti

- Glezer I et al. Olfactory receptor function. *Handb Clin Neurol*. 2019;164:67-78.
- Reiter JF et al. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017 Sep;18(9):533-547.
- Hou YJ et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. 2020 Jul 23;182(2):429-446.e14.
- Cardenas A et al. DNA Methylation Architecture of the ACE2 gene in Nasal Cells. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Sep 16:2020.08.25.20182105.
- Cardenas A et al. DNA methylation architecture of the ACE2 gene in nasal cells of children. *Sci Rep*. 2021 Mar 29;11(1):7107.
- Tukiainen T et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*. 2017 Oct 11;550(7675):244-248.

- Chen M et al. Elevated ACE-2 expression in the olfactory neuroepithelium: implications for anosmia and upper respiratory SARS-CoV-2 entry and replication. *Eur Respir J.* 2020 Sep 24;56(3):2001948.
- Pinto BGG et al Expression Is Increased in the Lungs of Patients With Comorbidities Associated With Severe COVID-19. *J Infect Dis.* 2020 Jul 23;222(4):556-563.
- Kim L et al . COVID-NET Surveillance Team. Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 14;69(32):1081-1088.