

## Tattiche virali e strategie anti virali

### Premessa

I virus utilizzano i meccanismi metabolici dell'ospite per potersi replicare al meglio . Interferire o neutralizzare con questa loro “tattica” può rappresentare una “strategia” per un efficace intervento terapeutico. I meccanismi e i percorsi utilizzati da SARS-CoV-2 per potenziare la sua replicazione all'interno delle cellule ospiti non sono completamente noti. Un bersaglio potenziale è dato dal utilizzare i *depositi lipidici* dell'ospite strutturalmente organizzati nelle *goccioline lipidiche* (LD )

### 1-Le goccioline lipidiche

Le *goccioline lipidiche* (LD) sono organelli con funzioni importanti nel *metabolismo dei lipidi*, nell'*omeostasi energetica* e nel *trasporto intracellulare* e possono giocare ruoli multipli nelle *infezioni e nell'infiammazione*. Hanno un'architettura unica composta da un *nucleo idrofobo di lipidi neutri*, racchiuso da un monolayer fosfolipidico decorato da uno specifico insieme di proteine. Provenienti dal *reticolo endoplasmatico*, le *goccioline lipidiche* possono interagire con la maggior parte degli organuli cellulari attraverso i siti di contatto della membrana. Questi contatti sono reversibili e associati ai cicli di espansione e ridimensionamento delle goccioline lipidiche. (Olzmann JA 2019)

### 2-Un sistema anti-stress

È importante sottolineare che la biogenesi e la degradazione delle *goccioline lipidiche*, così come le loro interazioni con altri organuli, sono strettamente legate al metabolismo cellulare e sono fondamentali per tamponare i livelli intracellulari delle *specie lipidiche tossiche* e sono componenti essenziali della risposta allo *stress cellulare*. Una delle caratteristiche distintive è la loro capacità di *tamponare i lipidi in eccesso* e di regolare con precisione il loro successivo rilascio in base alle specifiche esigenze cellulari. Queste caratteristiche insieme, il *buffering*, e il *rilascio ritardato* dei lipidi, costituiscono la base del loro *ruolo pleiotropico* nella risposta allo *stress cellulare*. Nelle “cellule stressate”, le goccioline lipidiche mantengono l'omeostasi energetica e *l'attivazione del sistema redox* e proteggono dalla *lipotossicità* sequestrando i lipidi tossici nel loro nucleo lipidico neutro. La loro mobilità e le interazioni dinamiche con i *mitocondri* consentono un trasporto efficiente di acidi grassi per una produzione energetica ottimale. Le *goccioline lipidiche* sono anche coinvolte nel mantenimento dell'omeostasi della *membrana plasmatica* e degli stessi organuli regolandone la composizione e prevenendo la *perossidazione lipidica* e rimuovendo proteine e lipidi danneggiati.

### 3-Ruolo nell'infiammazione e nell'immunità

Le goccioline lipidiche sono coinvolte nel controllo dell'*autofagia* (Jarc E 2019).

L'*autofagia* è un processo di riciclaggio di parti della cellula indispensabile per preservare le cellule dall'accumulo di tossine, molecole e organelli danneggiati e per consentire processi di sviluppo e differenziazione dei tessuti. Nel corso dell'autofagia, la lavorazione dei substrati da riciclare genera ATP, fornendo così una fonte alternativa di energia in situazioni di stress. In questo senso, in condizioni ostili come l'ipossia o la mancanza di nutrienti, il processo di autofagia può essere esasperato portando alla morte cellulare. Alcune alterazioni del suo funzionamento possono comportare lo sviluppo di varie patologie, tra cui danni al fegato, cancro e malattie neurodegenerative ( Costas MA 2017). Una questione irrisolta è se i cambiamenti nei livelli di goccioline favoriscono l'invasione virale, difendono l'ospite, o entrambe le cose.(Henne WM 2018)

L' autofagia è coinvolta nella presentazione, nella tolleranza, nell'infiammazione e nella protezione dell'antigene dalle malattie neurodegenerative. La diminuzione dell'autofagia durante l'invecchiamento riduce la rimozione degli organelli danneggiati e aumenta l'accumulo di prodotti di scarto nelle cellule. Svolge un ruolo centrale nella distinzione del sé-non-sé, la loro implicazione nella risposta immunitaria innata e adattativa regolando il riconoscimento del " sé-non-sé" (Martinez 2012)

#### **4-Serbatoi lipidici e monociti**

Il team del *Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz di Rio de Janeiro* ha dimostrato come i monociti dei pazienti COVID-19 hanno un accumulo di LD aumentato rispetto ai monociti di SARS-CoV-2 negativi.

*In vitro*, È stato osservato che l'infezione da SARS-CoV-2 modula le vie di sintesi e assorbimento dei lipidi come monitorato testando l'espressione di *CD36, SREBP-1, PPARγ e DGAT-1* nei monociti e innesca la formazione di LD in diverse linee cellulari umane.

L'immuno citochimica dimostra una stretta associazione tra SARS-CoV-2 e RNA a doppio filamento (ds) nelle cellule Vero infette, inoltre l'analisi al microscopio elettronico (EM) di cellule Vero infettate da SARS-CoV-2 mostra particelle virali che si co-localizzano con LD, suggerendo che queste ultime potrebbero costituire una ulteriore *piattaforma di assemblaggio* oltre a quella delle doppie membrane del reticolo endoplasmico scio.

#### **5-La modulazione farmacologica della formazione di LD mediante l'inibizione di DGAT-1**

La modulazione farmacologica della formazione di LD mediante l'inibizione di DGAT-1 con A922500 , inibitore della diacilglicerolo aciltransferasi (DGAT-1); inibisce *in modo significativo* la replicazione di SARS-CoV-2 nonché induce una ridotta produzione di mediatori della risposta pro-infiammatoria. Pertanto SARS-CoV-2 riprogramma la formazione di LD al fine di ottimizzare la sua replicazione. Questa è una strategia comune a diversi virus a RNA che modificano il metabolismo lipidico dell'ospite per migliorare la loro capacità di replicazione o per ottimizzare l' assemblaggio delle componenti attraverso meccanismi che variano a seconda del virus e della cellula ospite infettata.

Inteferire o bloccare questa tattica virale potrebbe essere una strategia terapeutica vincente.

*DGAT-1 è una proteina transmembrana multipass che funziona come un enzima metabolico chiave che catalizza la conversione del diacilglicerolo e dell'acile grasso CoA in triacilglicerolo . Questo enzima può anche trasferire l'acil CoA al retinolo. L'attività di questa proteina può essere associata all'obesità e ad altre malattie metaboliche. Senza questa attività genica, i bambini che hanno una mutazione in questo gene non sono in grado di scomporre il grasso. Questa mancanza di capacità di scomporre il grasso provoca diarrea e vomito che alla fine causa FTT (Failure to Thrive) e necessità di TPN (Total Parenteral Nutrition) se non viene somministrata una formula corretta. Inoltre questo causerà enteropatia con perdita di proteine e albumina*

#### **6-Conclusioni**

- L'infezione da SARS-CoV-2 aumenta il metabolismo dei lipidi, aumentando la biogenesi delle LD nelle cellule umane
- L'inibizione della formazione di LD riduce la replicazione virale e previene la morte cellulare nei monociti infetti da SARS-CoV-2
- Le goccioline lipidiche sono coinvolte nella risposta infiammatoria intensificata di SARS-CoV-2
- Le goccioline lipidiche sono siti per la replicazione di SARS-CoV-2

#### **Può essere utile consultare le SINOSI :**

##### **#18. Le conseguenze della rottura della polarizzazione M1-M2 in COVID-19**

*-Abbas Shapouri-Moghaddam et al. Macrophage Plasticity, Polarization, and Function in Health and Disease J Cell Physiol . 2018 Sep;233(9):6425-6440.*

-Rebecca Gentek et al. *Tissue Macrophage Identity and Self-Renewal Immunol Rev* . 2014 Nov;262(1):56-73.

**#20. I Lipidi bioattivi possono inattivare il COVID-19**

-Undurti N Das. *Can Bioactive Lipids Inactivate Coronavirus (COVID-19)? Arch Med Res* . 2020 Mar 27;S0188-4409(20)30292-7. *Online ahead of print*

**#29 Cosa è e come si può gestire la “Tempesta Citochinica”**

-Moore BJB, June CH. *Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science*. 2020 Apr 17.

**Riferimenti:**

-Dias SSG et al.s

**Lipid droplets fuel SARS-CoV-2 replication and production of inflammatory mediators.**

*PLoS Pathog*. 2020 Dec 16;16(12):e1009127.

-Henne WM et al.

**The assembly of lipid droplets and their roles in challenged cells.**

*EMBO J*. 2018 Jun 15;37(12):e98947.

-Jarc E et al.

**Lipid Droplets and the Management of Cellular Stress.**

*Yale J Biol Med*. 2019 Sep 20;92(3):435-452.

-Olzmann JA et al.

**Dynamics and functions of lipid droplets.**

*Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019 Mar;20(3):137-155.

-Costas MA et al.

**Autophagy. A strategy for cell survival**

*Medicina (B Aires)*. 2017;77(4):314-320. *Spanish*.

-Martínez-Borra J et al.

**Autophagy and self-defense.**

*Adv Exp Med Biol*. 2012;738:169-84.