

15 Maggio

Dalla disattivazione metacronale alla deciliazione (Parte prima)

Prologo

La mucosa nasale è attrezzata per impedire la penetrazione di virus grazie al *lining protettivo* regolato dai *microvilli apicali* e dall'*attività metacronale* esercitata dalle *ciglia* presenti nella porzione apicale degli epitelioцити che rivestono la mucosa nasale.

Mezzo secolo di osservazioni sperimentali ci dicono che alcuni virus sono in grado di colonizzarla attraverso un processo che, nel lontano 1948 il patologo ungherese **Fazekas de St Groth** definì "viropexis" paragonandolo alla fagocitosi.

Questi riescono a neutralizzare i sistemi difensivi andando ad interferire con la attività dei microvilli e sabotando (danneggiando?) i *macchinari molecolari* che regolano il funzionamento ciliare.

Questa strategia adottata da molti virus (es. Sendai) utilizza le ciglia per entrare negli epitelioцити e da qui bloccare il funzionamento ciliare fino ad ottenere una progressivamente una *deciliazione parziale* del epitelio mucosale che viene indirettamente avvertita come *anosmia e perdita dell'odorato* come conseguenza delle modificazioni chemo-sensoriali che determina.

Evidenze Sperimentali

Nel 1994, **Bjorn Afzelius**, del *Dipartimento ultrastrutture dell' Università di Stoccolma*, per primo descrisse una discinesia ciliare primaria in uno studio ultrastrutturale della mucosa nasale di un paziente con diagnosi di rinite cronica e bronchite

"I virioni erano visibili all'interno e all'esterno delle cellule ciliate, ma non all'esterno o all'interno delle cellule caliciformi o di altre cellule della mucosa nasale. Alcuni virioni si trovano vicino ai microvilli, altri nelle tasche della membrana cellulare apicale. Il citoplasma conteneva molte piccole vescicole con un singolo virione, grandi vescicole apicali contenenti centinaia di virioni e citosomi simili a lisosomi con un numero moderato di virioni. Alcune particelle simili a virus prive di un interno denso di elettroni erano visibili sia nei citosomi che a livello extracellulare. Il germogliamento del virus è stato osservato nell'apparato di Golgi ma in nessun altro posto nella cellula".

Le puntuali osservazioni di Afzelius sono state confermate in studi successivi e recentemente dal *Dipartimento di Viroscienza, Erasmus University Medical Center, Rotterdam*, che rilevato il coronavirus nelle cellule ciliate di macachi infettati da SARS - CoV - 2. (Rockx B 2020)

I coronavirus entrano nelle cellule ospiti usando la proteina spike (S), che si lega a uno specifico recettore cellulare presente sulla superficie ciliare con l'innesco automatico della *proteina S* dipendente dalla proteasi utilizzando l'enzima di conversione dell'*angiotensina 2 (ACE2)* come recettore dell'ospite e *TMPRSS2* come proteasi cellulare. I set di dati di sequenziamento dell'RNA a cellula singola (scRNA - seq) del consorzio *Human Cell Atlas* hanno descritto l'espressione del recettore e della proteasi nelle cellule epiteliali nasali fornendo la base molecolare per l'ingresso del coronavirus nell'epitelio nasale umano. (Lukassen S 2020)

Sebbene i virioni non danneggiassero indebitamente l'epitelio ciliato, la deciliazione rappresentava una delle anomalie ultrastrutturali più evidenti nelle cellule infettate da coronavirus (Sungnak W 2020)

Il team di **Mary Mirvis** del Dipartimento di Fisiologia Molecolare e Cellulare, Stanford University, Stanford, California, ha proposto due modelli alternativi che spiegano i possibili meccanismi che portano alla deciliazione: l'amputazione ed il riassorbimento. (Mirvis M 2019)

Nel *modello di amputazione*, il singolo ciglio viene eliminato di netto dai corpi basali, effetto che può essere riprodotto in laboratorio. Nel *modello di assorbimento*, il ciglio può essere assorbito gradualmente dal citoplasma per poter riemergere intatto e funzionante Entrambi i modelli sono in linea con le osservazioni di Afzelius : I cambiamenti nell'ultrastruttura delle ciglia respiratorie umane causati dal comune raffreddore sono stati studiati in 12 pazienti.

La mucosa nasale è stata studiata tre volte: il primo o il secondo giorno dopo l'inizio dei sintomi e 1 settimana e 3 settimane dopo la prima biopsia. Il danno è stato più grave a 1 settimana. La scoperta più notevole è stata la perdita di ciglia e cellule ciliate. Tuttavia, l'ultrastruttura era normalmente normale, senza alcun aumento delle anomalie tubulari, rispetto al materiale normale dei rapporti precedenti. Tre settimane dopo l'inizio della malattia il numero di ciglia e cellule ciliate era aumentato fino a diventare quasi normale. Tuttavia, come segno di rigenerazione, sono state spesso osservate ciglia corte immature (da 0,7 a 2,5 micron di lunghezza). L'orientamento ciliare era uniforme, le braccia in dineina erano normali, e non vi è stato alcun aumento del numero di anomalie tubulari.

I risultati suggeriscono che la funzione mucociliare compromessa durante le infezioni virali è dovuta alla perdita di ciglia e cellule ciliate, piuttosto che ad anomalie ultrastrutturali nelle ciglia. Lo sviluppo di anomalie tubulari e l'orientamento ciliare casuale possono richiedere un'esposizione più estesa a fattori che influenzano la funzione ciliare. (**Rautiainen M,1992**)

Domani analizzeremo in che modo Sars-2 ed attraverso quali meccanismi induce la deciliazione e le conseguenze sulla progressione dell'infezione.

To becontinued...