

12.Novembre

## Inflammasomi e piroptosi come bersagli terapeutici per COVID-19

*Come può la freccia fare centro se non hai chiaro qual è il bersaglio?*

Paulo Coelho

Sta diventando sempre più chiaro che il *sistema immunitario innato* è un attore importante nella risposta dei pazienti all'infezione da virus. I livelli sierici di citochine sia pro- che antinfiammatorie sono notevolmente più alti nei casi gravi rispetto ai casi moderati di COVID-19, suggerendo che una *tempesta di citochine*, nota anche come sindrome da rilascio di citochine svolga un ruolo centrale.

Inoltre, *leucocitosi e linfocitopenia* sono caratteristiche cliniche tipiche dei casi gravi di COVID-19. Queste osservazioni alludono a un *overdrive* nell'infiammazione come risposta antivirale mal gestita contro SARS-CoV-2 che porta a scarsi risultati clinici.

Il SARS-CoV-2 è un virus a RNA a senso positivo. **Akiko Iwasaki** Dipartimento di Immunobiologia, Yale University School of Medicine ha dimostrato come i marker molecolari associati al patogeno sono identificati dai recettori di riconoscimento del modello di rilevamento dell'RNA, inclusi **TLR3, TLR7, TLR8** nell'endosoma, così come i recettori simili al gene I (RIG-I) inducibili dall'acido retinoico nel citosol (Iwasaki A 2021)

Il suggerimento che SARS-CoV-2 attivi gli *inflammasomi e la piroptosi* che sono al centro della patogenesi deriva dal fatto che i livelli di lattato deidrogenasi (LDH) sono molto elevati nei pazienti che sviluppano una malattia grave è stato ben evidenziato dal team di **Manira Rayamajhi** del Dipartimento di Microbiologia e Immunologia, Università della Carolina del Nord (Rayamajhi M 2021)

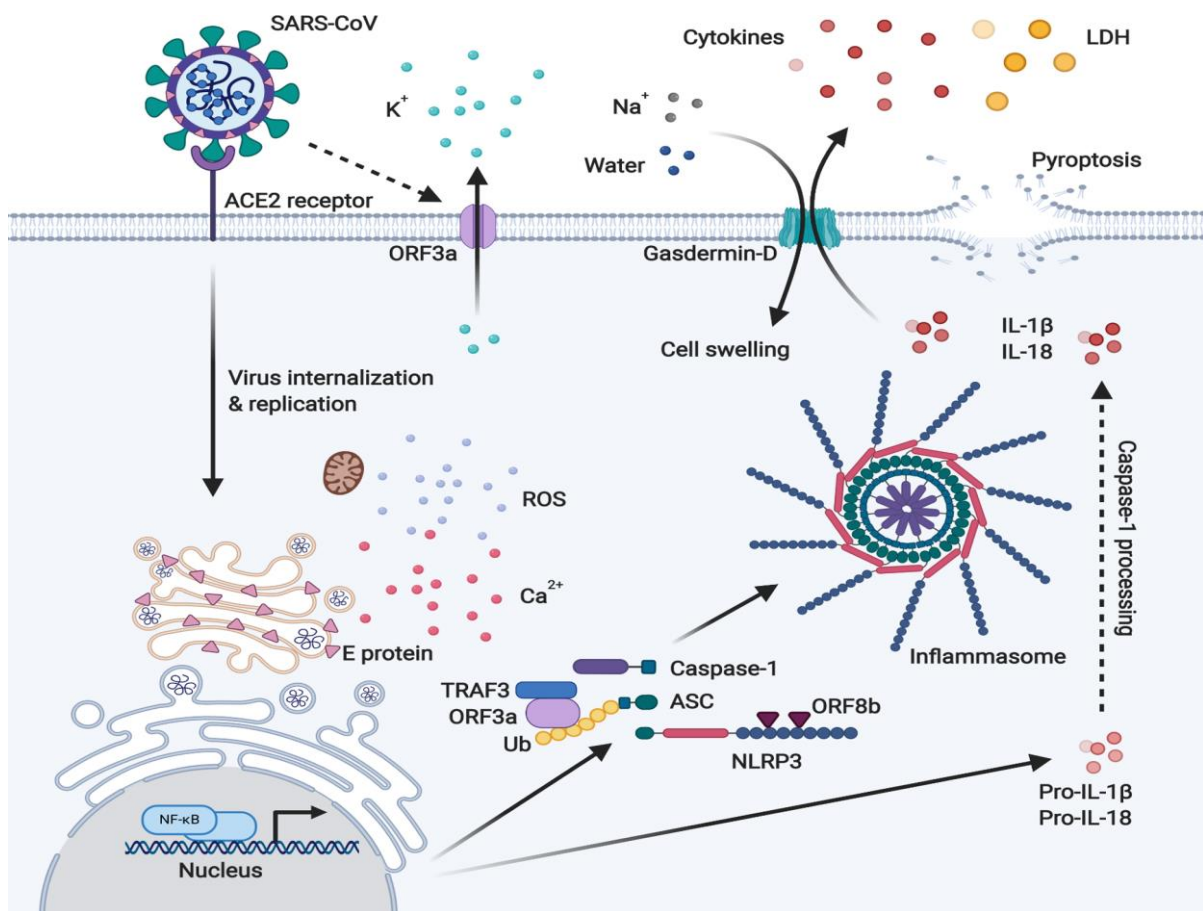
La LDH è un enzima citosolico che viene rilasciato nell'ambiente extracellulare alla rottura della membrana. Infatti, il rilascio di LDH viene utilizzato per monitorare la piroptosi. In secondo luogo, la citochina rilasciata a seguito dell'attivazione dell'inflammasoma, IL-1 $\beta$ , così come il suo prodotto del gene di risposta, IL-1R, risulta essere elevata nei sieri dei pazienti COVID-19 come brillantemente evidenziato dal team coordinato dall' **Ospedale Jin Yin-tan, Wuhan**, (Cina.) (Huang C 2020)

La chiave per superare l'eccessiva attività infiammatoria è mirare a un regolatore cruciale dell'infiammazione cellulare lasciando intatte le vie antivirali. L'attivazione indotta da agenti patogeni o allarmina dei recettori **NOD-like (NLR)**, porta all'assemblaggio dell'inflammasoma in un colossale scaffold molecolare che genera una piattaforma per il reclutamento di massa e l'attivazione della caspasi-1 con l'aiuto di una proteina del filamento "ponte", la proteina simile allo speck associata all'apoptosi contenente un dominio di reclutamento della caspasi (ASC).

Gli **inflammasomi** sono piattaforme di segnalazione multiproteiche che controllano la risposta infiammatoria e coordinano le difese antimicrobiche dell'ospite. Sono assemblati da recettori di riconoscimento del pattern in seguito alla rilevazione di microrganismi patogeni e segnali di pericolo nel citosol delle cellule ospiti e attivano le caspasi infiammatorie per produrre citochine e indurre la morte cellulare piroptotica. L'importanza clinica degli inflammasomi va oltre le malattie infettive, poiché l'attività disregolata dell'inflammasoma è associata a numerosi disturbi infiammatori ereditari e acquisiti

**Broz Pe Dixit VM** del *Biozentrum, Università di Basilea* hanno dimostrato come l'attivazione proteolitica della caspasi-1 catalizza successivamente la maturazione e la secrezione di citochine pro-infiammatorie, in particolare IL-1 $\beta$  e IL-18 (Broz P 2016)

Tra gli Inflammosomi quello meglio caratterizzato è **l'inflammasoma 3 (NLRP3)** contenente il dominio di oligomerizzazione legante i nucleotidi (NOD), che è stato implicato in una pletera di malattie che vanno dalle malattie autoinfiammatorie ai disturbi neurologici. È importante sottolineare che l'inflammasoma **NLRP3** è anche coinvolto nelle risposte antivirali e nelle malattie associate al virus. Anche se ad oggi non è chiaro se SARS-CoV-2 attivi l'inflammasoma NLRP3. *Quando si mira alla perfezione, si scopre che è un bersaglio in movimento.* (George Fisher)



La proteina SARS-CoV E induce la perdita di Ca<sup>2+</sup> al citosol dal deposito di Golgi, mentre ORF3a induce l'efflusso di K<sup>+</sup> dalla membrana plasmatica agli spazi extracellulari. Questi squilibri nella concentrazione ionica all'interno delle cellule e il risultante ROS generato dai mitocondri danneggiati, innesca l'attivazione dell'inflammasoma NLRP3. Oltre a indurre l'efflusso di K<sup>+</sup>, ORF3a promuove l'assemblaggio dell'inflammasoma attraverso l'ubiquitinazione dell'ASC mediata da TRAF3. ORF8b interagisce direttamente con LRR di NLRP3 per stimolarne l'attivazione indipendentemente dall'attività del canale ionico. L'attivazione dell'inflammasoma induce la formazione di pori gasdermin-D sulla membrana cellulare, causando la secrezione di IL-1 $\beta$  e IL-18 e l'afflusso di molecole d'acqua che portano al rigonfiamento cellulare e alla successiva rottura (piroptosi).

**Riferimenti**

-Iwasaki A. **A virological view of innate immune recognition.** Annu Rev Microbiol. 2012;66:177-96. doi: 10.1146/annurev-micro-092611-150203. PMID: 22994491; PMCID: PMC3549330

- Broz P, Dixit VM. **Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling**. Nat Rev Immunol. 2016 Jul;16(7):407-20. doi: 10.1038/nri.2016.58. Epub 2016 Jun 13. PMID: 27291964.
- Rayamajhi M, Zhang Y, Miao EA. **Detection of pyroptosis by measuring released lactate dehydrogenase activity**. Methods Mol Biol. 2013;1040:85-90. doi: 10.1007/978-1-62703-523-1\_7. PMID: 23852598; PMCID: PMC3756820.
- Huang C et **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China**. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2020 Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.