

28.Dicembre

Mitocondri e COVID: centralità della MAVS (*mitochondrial antiviral signaling*)

È più facile capire tutto, che capire l'unicità

Premessa

I mitocondri, organelli essenziali per le cellule eucariotiche, hanno dimostrato di essere un elemento cruciale nel mantenimento, attivazione e proliferazione delle cellule immunitarie, fornendo le vie metaboliche necessarie per adattare le loro dinamiche e fornire energia sufficiente per il loro corretto funzionamento.

Inoltre, la presenza di MAVS e di altre proteine nella loro struttura esterna, e la loro intima relazione con il sistema immunitario, consente una risposta infiammatoria precoce e appropriata, con conseguente eliminazione di molteplici patogeni, principalmente virus.

Tuttavia, una risposta infiammatoria inadeguata o esagerata provoca il rilascio di prodotti di danno mitocondriale, come mt-DNA o mt-ROS, in circolo e successivamente attiva la risposta immunitaria ed esacerba lo stato infiammatorio, portando ad un peggioramento delle condizioni dei pazienti.

Per quanto riguarda il COVID-19, i mitocondri hanno dimostrato di essere un componente essenziale nella replicazione di SARS-CoV-2 mediante la formazione di vescicole a doppia membrana che ne propagano il ciclo vitale e ne inibiscono il rilevamento da parte dei meccanismi di difesa cellulare.

Questo processo provoca la disfunzione mitocondriale e il successivo rilascio di mt-DNA, che attiva il sistema immunitario, attiva e rilascia sostanze pro-infiammatorie e successivamente genera una tempesta di citochine.

Questi processi portano a uno stato pro-infiammatorio, che poi esacerba la gravità della malattia. Sebbene la rilevanza della disfunzione mitocondriale sia essenziale nella generazione di insufficienza multiorgano associata a COVID-19, la sua relazione con questa malattia continua a essere studiata.

MAVS *mitochondrial antiviral signaling*

Il team del *Howard Hughes Medical Institute, Department of Molecular Biology, University of Texas* coordinato da **Rashu Seth** ha identificato e caratterizzato una proteina di segnalazione antivirale mitocondriale che attiva NF-κB e IRF3 (MAVS)

L'infezione virale innesca le risposte immunitarie innate dell'ospite attraverso l'attivazione dei fattori di trascrizione NF-kappaB e IRF 3, che regolano in modo coordinato l'espressione di interferoni di tipo I come l'interferone-beta (IFN-beta). LA MAVS media l'attivazione di NF-kappaB e IRF 3 in risposta all'infezione virale.

Il silenziamento dell'espressione di MAVS attraverso l'interferenza dell'RNA abolisce l'attivazione di NF-kappaB e IRF 3 da parte dei virus, consentendo così la replicazione virale. Al contrario, la sovraespressione di MAVS induce l'espressione di IFN-beta attraverso l'attivazione di NF-kappaB e IRF 3, aumentando così l'immunità antivirale.

Esperimenti di epistasi mostrano che MAVS è necessario per la fosforilazione di IRF 3 e IκB e funziona a valle di RIG-I, un recettore intracellulare per l'RNA virale. MAVS contiene un dominio simile a CARD N-terminale e un dominio transmembrana C-terminale, entrambi essenziali per la segnalazione MAVS. Il dominio transmembrana indirizza MAVS ai mitocondri, implicando un nuovo ruolo dei mitocondri nell'immunità innata.

Letture “mitocondriali” consigliate

I neutrofili vitali rilasciano DNA mitocondriale per formare trappole extracellulari di neutrofili.

Le trappole extracellulari dei neutrofili (NET) rappresentano strutture extracellulari in grado di legare e uccidere i microrganismi. Si ritiene che siano generati da neutrofili in fase di morte cellulare, consentendo a queste cellule morenti o morte di uccidere i microbi. Mostriamo che, dopo l'innesco con il fattore stimolante le colonie di granulociti/macrofagi (GM-CSF) e il successivo recettore toll-like a breve termine 4 (TLR4) o la stimolazione del recettore del fattore del complemento 5a (C5a), i neutrofili vitali sono in grado di generare NET. Sorprendentemente, i NET formati da cellule viventi contengono DNA mitocondriale, ma non nucleare. Approcci farmacologici o genetici per bloccare la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) suggeriscono che la formazione di NET dipende dai ROS. Inoltre, le popolazioni di neutrofili stimolate con GM-CSF e C5a hanno mostrato un aumento della sopravvivenza rispetto ai neutrofili a riposo, che non ha generato NET. **In conclusione, il rilascio di DNA mitocondriale da parte dei neutrofili e la formazione di NET non richiedono la morte dei neutrofili e inoltre non limitano la durata della vita di queste cellule.**

Yousefi S et al .

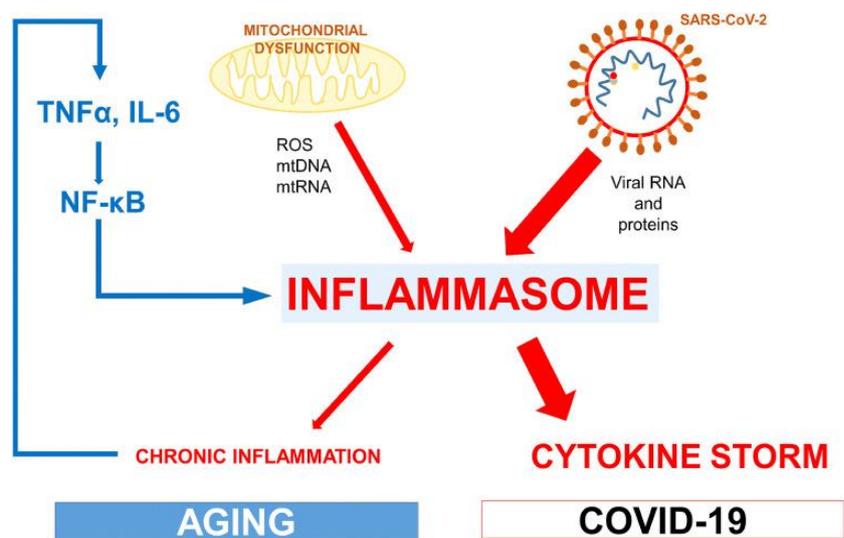
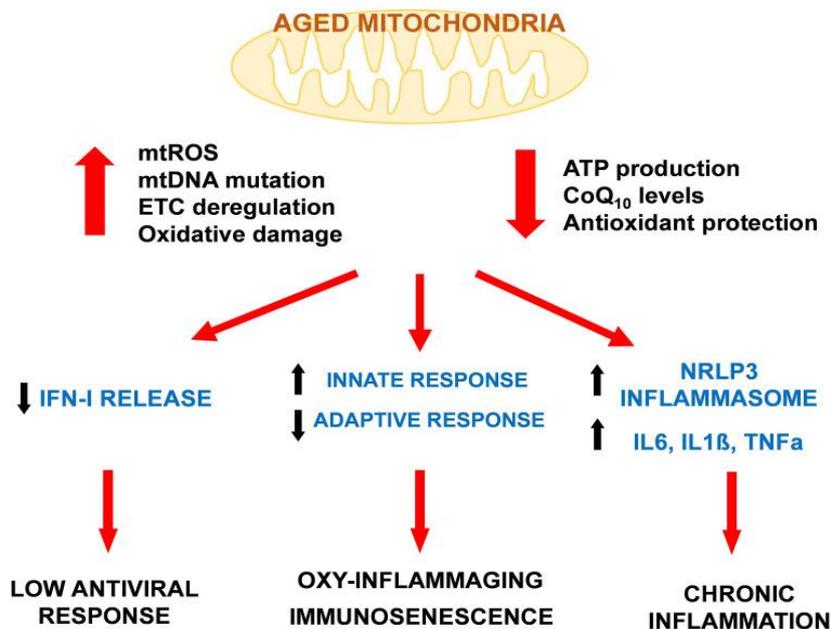
Viable neutrophils release mitochondrial DNA to form neutrophil extracellular traps. Cell Death Differ. 2009 Nov;16(11):1438-44.

La disfunzione mitocondriale legata all'età come fattore chiave nella malattia COVID-19.

SARS-CoV-2 provoca una grave polmonite (COVID-19) che colpisce essenzialmente le persone anziane. Nel COVID-19, l'infiltrazione di macrofagi nel polmone provoca una rapida e intensa tempesta di citochine che porta infine a un'insufficienza multiorgano e alla morte. Le comorbilità come la sindrome metabolica, l'obesità, il diabete di tipo 2, le malattie polmonari e cardiovascolari, tutte malattie associate all'età, aumentano la gravità e la letalità del COVID-19. La disfunzione mitocondriale è uno dei segni distintivi dell'invecchiamento e dei fattori di rischio COVID-19. I mitocondri disfunzionali sono associati a una risposta immunologica difettosa alle infezioni virali e all'infiammazione cronica. Questa recensione discute come la disfunzione mitocondriale è associata a una risposta immunitaria difettosa nell'invecchiamento e in diverse malattie legate all'età, e con molte delle comorbilità associate a prognosi infausta nella progressione di COVID-19. **L'infiammazione cronica causata dalla disfunzione mitocondriale è responsabile del rilascio esplosivo di citochine infiammatorie che causano una grave polmonite, insufficienza multiorgano e infine la morte nei pazienti COVID-19. Trattamenti preventivi basati su terapie che migliorano il turnover, la dinamica e l'attività mitocondriale sarebbero essenziali per proteggere dalla gravità del COVID-19.**

Moreno Fernández-Ayala DJ et al

Age-related mitochondrial dysfunction as a key factor in COVID-19 disease. Exp Gerontol. 2020 Dec;142:111147.



Decodifica del dirottamento SARS-CoV-2 dei mitocondri dell'ospite nella patogenesi di COVID-19.

La localizzazione di CoV-2 delle trascrizioni di RNA nei mitocondri diretta la funzione mitocondriale della cellula ospite a vantaggio del virus. Oltre alle trascrizioni dell'RNA virale, l'RNA si localizza anche nei mitocondri. SARS-CoV-2 può manipolare indirettamente la funzione mitocondriale, prima mediante la regolazione ACE2 della funzione mitocondriale, e una volta che entra nella cellula ospite, i frame di lettura aperta (ORF) come ORF-9b possono manipolare direttamente la funzione mitocondriale per eludere l'immunità della cellula ospite e facilitare la replicazione del virus e la malattia COVID-19. Le manipolazioni dei mitocondri dell'ospite da parte degli ORF virali

possono rilasciare DNA mitocondriale (mtDNA) nel citoplasma e attivare l'inflammasoma indotto dal mtDNA e sopprimere l'immunità innata e adattativa. Il declino della funzione ACE2 negli individui anziani, insieme al declino associato all'età delle funzioni mitocondriali con conseguente disordini metabolici cronici come il diabete o il cancro, può rendere l'ospite più vulnerabile alle infezioni e alle complicazioni di salute alla mortalità.

Singh KK, et al.

Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis.

Am J Physiol Cell Physiol. 2020 Aug 1;319(2):C258-C267.

Scienza di prima linea: l'infezione da COVID-19 induce cambiamenti morfologici e fenotipici correlati all'infiammazione facilmente rilevabili nei monociti del sangue periferico

L'eccessiva attivazione di monociti/macrofagi con lo sviluppo di una tempesta di citochine e il conseguente danno polmonare acuto, che porta alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), è una temuta conseguenza dell'infezione da COVID-19. La capacità di riconoscere e potenzialmente intervenire precocemente in quei pazienti a maggior rischio di sviluppare questa complicanza potrebbe essere di grande utilità clinica. Questo studio riporta l'analisi citometrica a flusso di campioni di sangue periferico da 34 pazienti COVID-19 all'inizio del 2020 nel tentativo di identificare i fattori che potrebbero aiutare a prevedere la gravità della malattia e l'esito del paziente. Sebbene non abbiamo rilevato differenze significative nel numero di monociti tra pazienti con COVID-19 e individui sani normali, abbiamo identificato differenze morfologiche e funzionali significative, che sono più pronunciate nei pazienti che richiedono un ricovero prolungato e il ricovero in unità di terapia intensiva (ICU). I pazienti con COVID-19 hanno monociti più grandi del normale, facilmente identificabili su forward scatter (FSC), analisi side scatter mediante citometria a flusso di routine, con la presenza di una popolazione distinta di monociti con alto FSC (FSC-high). Su un'analisi più dettagliata, questi CD14+ CD16+, i monociti FSC-high mostrano caratteristiche di polarizzazione dei macrofagi M1/M2 mista con maggiore espressione di CD80+ e CD206+ rispetto ai monociti FSC-low residui e secrezione di livelli più elevati di IL-6, IL-10 e TNF- α , se confrontato con i controlli normali. Il rilevamento e il monitoraggio seriale di questo sottoinsieme di monociti infiammatori mediante citometria a flusso potrebbe essere di grande aiuto nel guidare la prognosi e il trattamento dei pazienti con COVID-19 e merita un'ulteriore valutazione.

Zhang D et al.

Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes.

J Leukoc Biol. 2021 Jan;109(1):13-22.

Il DNA mitocondriale circolante è un indicatore precoce di malattie gravi e mortalità da COVID-19.

BackgroundDNA mitocondriale (MT-DNA) sono acidi nucleici intrinsecamente infiammatori rilasciati da organi solidi danneggiati. Rimane indeterminato se la quantificazione di MT-DNA privo di cellule circolanti possa essere utilizzata per prevedere il rischio di esiti negativi di COVID-19. presentazione. Il nostro esito primario era la mortalità. Gli esiti secondari erano il ricovero in unità di terapia intensiva (ICU), l'intubazione, l'uso di vasopressori e la terapia sostitutiva renale. L'analisi di regressione multivariata ha determinato se i livelli di MT-DNA erano indipendenti da altri fattori di rischio COVID-19 segnalati. Le valutazioni delle caratteristiche operative del ricevitore e dell'area sotto la curva sono state utilizzate per confrontare i livelli di MT-DNA con i marcatori infiammatori stabiliti ed emergenti di COVID-19. o terapia sostitutiva renale. **La regressione multivariata ha rivelato che l'MT-DNA ad alta circolazione era un fattore di rischio indipendente**

per questi risultati dopo aggiustamento per età, sesso e comorbidità. Abbiamo anche scoperto che i livelli di MT-DNA circolanti avevano un'area simile o superiore sotto la curva rispetto a misure clinicamente stabilite di infiammazione e marcatori emergenti attualmente di interesse come bersagli sperimentali per la terapia COVID-19.

Scozzi D et al.

Circulating mitochondrial DNA is an early indicator of severe illness and mortality from COVID-19.

JCI Insight. 2021 Feb 22;6(4):e143299