

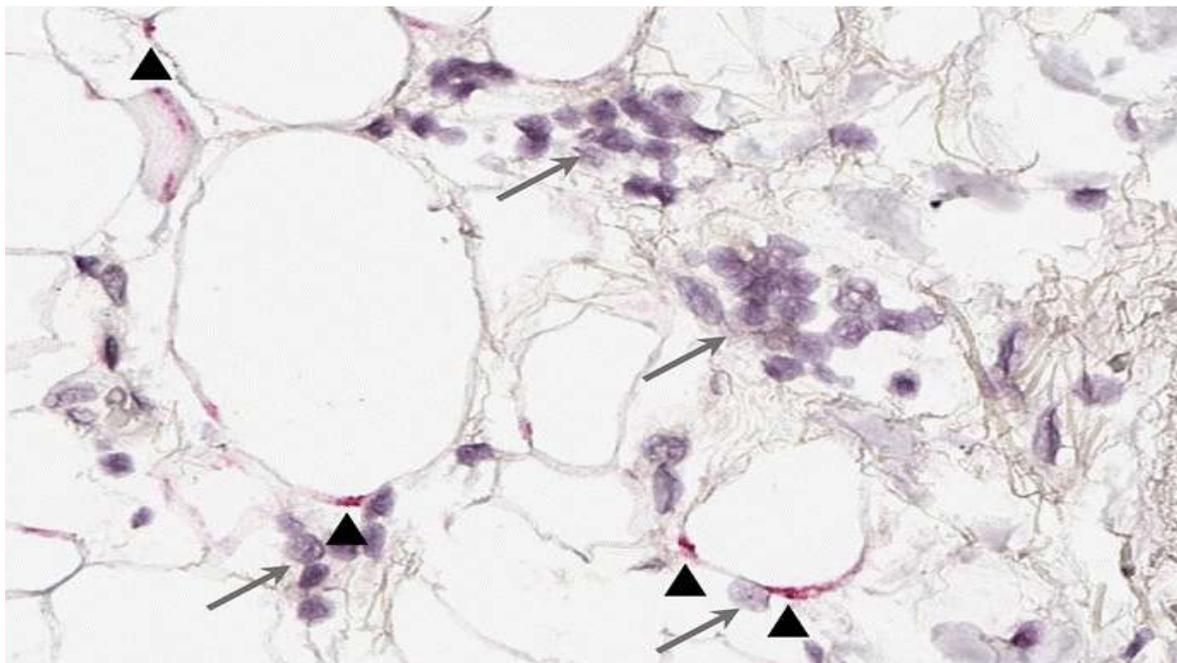
9. dicembre

Il tessuto adiposo come serbatoio per Sars-Cov-2

*Mi piace essere grasso, mi piace il mio grasso!
Mi tiene caldo, mi tiene compagnia, mi tiene i pantaloni su!*
Jack Klugman

Diversi studi suggeriscono che SARS-CoV-2 può infettare una vasta gamma di tessuti, tra cui il tessuto adiposo, intestinale, pancreatico e nervoso centrale, ma non hanno valutato se queste localizzazioni possano successivamente contribuire alla propagazione del virus.

Il team del **Department of Medicine della Stanford University** partendo dal rilevamento dell'**RNA SARS-CoV-2** intracitoplasmatico in campioni autoptici umani e dal rilascio quantificato di **RNA virale** nel supernatante delle colture infette ha dimostrato che gli **adipociti** hanno la potenzialità per replicare il virus e fungere inoltre da "serbatoio SARS-CoV-2" ipotizzando che, l'infezione del **tessuto adiposo**, potrebbe rappresentare una fonte continua e attiva di replicazione e infiammazione del virus.



Martínez-Colón GJ et al [*SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. Sci Transl Med. 2022 Sep 22:eabm9151.*](#)

Paradossalmente i loro risultati dimostrano che l'infezione degli **adipociti** con SARS-CoV-2 non correla con il rilevamento dell'espressione di **ACE2**, il recettore "canonico" dell'ingresso SARS-CoV-2, nel tessuto **adiposo**.

La conclusione è che **l'espressione dell'RNA ACE2** è variabile (incostante), raramente rilevabile nel tessuto appena isolato, ma che tuttavia può essere indotta durante il processo di differenziazione in vitro.

Poiché la proteina **ACE2** potrebbe essere espressa stabilmente sulla superficie cellulare anche dopo la degradazione dell'RNA, la sua presenza *mediante Western blot* non è stata rilevata negli **adipociti maturi**, negli adipociti differenziati o nell'intero tessuto adiposo, rendendo così altamente improbabile che SARS-CoV-2 entri negli adipociti utilizzando **ACE2**.

Questo insieme di prove ritiene improbabile che **ACE2** svolga un ruolo importante nell'infezione da SARS-CoV-2 degli **adipociti**, dato che ha importanti implicazioni nella progettazione di terapie finalizzate a bloccare l'infezione del **tessuto adiposo e** che sollevano la questione di come SARS-CoV-2 possa entrare negli **adipociti**.

Il team di **Gema Fruhbeck** del *Metabolic Research Laboratory dell' Università di Navarra*



ha segnalato negli **adipociti** l' espressione di **recettori di ingresso SARS-CoV-2 alternativi come CD147, dipeptidil peptidasi 4 (DPP4) e neuropilina 1 (NRP1)** e come la loro espressione sia aumentata dall'**obesità** e diminuita dalle **miocine antinfiammatorie**

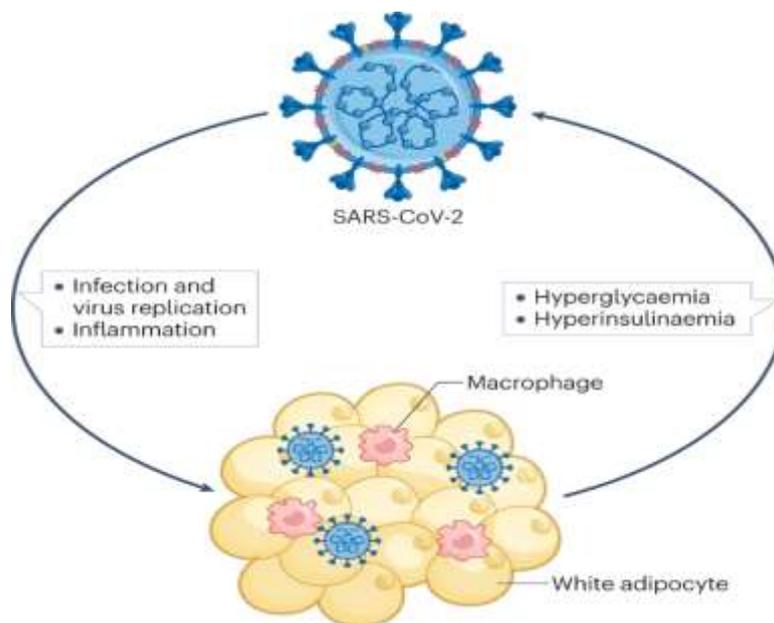
Frühbeck G et al [*SARS-CoV-2 entry points and spike glycoprotein S1-induced pyroptosis, apoptosis, and necroptosis in human adipocytes*](#). Cell Mol Immunol. 2021 Oct;18(10):2457-2459.

*Il tessuto adiposo funge da serbatoio virale SARS-CoV-2 e organo bersaglio iperattivato nell'obesità e può quindi indurre PANoptosis. Le **miocine FNDC4 e FNDC5** inibiscono i punti di ingresso SARS-CoV-2 e la morte cellulare infiammatoria indotta da S1 negli adipociti viscerali umani. I bassi livelli di **FNDC4 e FNDC5** nei pazienti con obesità potrebbero aumentare la suscettibilità al COVID-19 a causa dell'aumentata espressione dei recettori SARS-CoV-2 nel VAT e dell'amplificazione della morte cellulare infiammatoria indotta da SARS-CoV-2 S1 negli adipociti viscerali.*

Il **Weill Center for Metabolic Health**, del **Department of Medicine della Weill Cornell Medicine**.



ha rilevato negli **adipociti** murini e umani una maggiore espressione di ***NRP1*** e ***FURIN*** (ulteriori fattori di ingresso virale SARS-CoV-2 proposti) rispetto a quelli canonici di ***ACE2*** e ***TMPRSS2***
Reiterer M et al. [Hiperglycemia in acute COVID-19 is characterized by insulin resistance and adipose tissue infectivity by SARS-CoV-2](#). Cell Metab. 2021 Nov 2;33(11):2174-2188.e5.



L'infezione da SARS-CoV-2 che coinvolge **adipociti** e **macrofagi** promuove la replicazione del virus e l'infiammazione locale e sistemica. L'infiammazione del **tessuto adiposo** contribuisce **all'iperglicemia sistemica e all'iperinsulinemia**, entrambe capaci di facilitare l'infezione da SARS-CoV-.

Le ricerche future dovrebbero concentrarsi maggiormente sull'identificazione dei **recettori di ingresso** coinvolti nell'infezione da SARS-CoV-2 degli adipociti per meglio ottimizzare i bersagli terapeutici.

Una ulteriore scoperta importante dello **studio di Stanford** è che gli adipociti non sono l'unico bersaglio di SARS-CoV-2 nel tessuto adiposo, perché rilevano anche l'RNA SARS-CoV-2 in un sottinsieme di **macrofagi residenti** nel tessuto adiposo infiammatorio. Questa scoperta è

coerente con i recenti rapporti secondo cui SARS-CoV-2 può infettare i **macrofagi** dal polmone e dagli organi linfoidi secondari, guidando così la patologia infiammatoria

Tuttavia non è stato rilevato il rilascio di virus infettivi dai **macrofagi**, suggerendo il definirsi di una un'infezione abortiva dei macrofagi del tessuto adiposo.

Ciò supporta ulteriormente l'idea che il **meccanismo di ingresso** potrebbe influenzare la capacità del virus di replicarsi nei macrofagi.

Inoltre il dato che esiste eterogeneità tra le popolazioni di macrofagi è confermato dall'analisi del *profilo trascrizionale* che identifica due sottoinsiemi unici di macrofagi residenti nel tessuto adiposo, nessuno dei quali rientra nella classificazione classica M1 rispetto a M2.

L'infezione del **tessuto adiposo** condiziona una risposta infiammatoria, caratterizzata da una maggiore secrezione di **citochine e chemochine** associate alla gravità del COVID-19, tra cui *IP-10, PDGFAA, PDGFAB/BB, IL-4, fattore inibitorio della migrazione dei macrofagi (MIF), fattore di crescita dell'endotelio vascolare A (VEGFA) e fattore stimolante le colonie di macrofagi 1 (M-CSF1).*

Nel complesso, i dati *di Stanford* sono coerenti con un modello in cui l'infezione da SARS-CoV-2 del tessuto adiposo potrebbe contribuire alla gravità del COVID-19 attraverso due meccanismi che potrebbero agire in un *ciclo feed-forward*:

- amplificazione del virus all'interno degli adipociti
- infiammazione locale e sistemica principalmente indotta da risposte infiammatorie da macrofagi residenti nel tessuto adiposo infettati in modo abortivo.

È quindi fondamentale che studi ulteriori esplorino come bloccare l'infezione in adipociti e macrofagi e se l'inibizione delle risposte infiammatorie all'interno del tessuto adiposo possa ridurre la gravità della malattia COVID-19.

L'inibizione dell'infiammazione del tessuto adiposo è già stata esplorata come trattamento per la malattia metabolica durante l'*obesità* e l'estensione di tali strategie al COVID-19 potrebbe essere vantaggiosa.

Ad esempio, il **salicilato**, un inibitore della cicloossigenasi, riduce l'infiammazione del tessuto adiposo negli individui obesi ed è stato proposto come **strategia terapeutica** nei pazienti con COVID-19 a causa delle sue proprietà antinfiammatorie e dell'attività antivirale contro entrambi i virus a DNA e RNA

-Glatthaar-Saalmüller B et al *Antiviral activity of aspirin against RNA viruses of the respiratory tract-an in vitro study. Influenza Other Respir Viruses. 2017 Jan;11(1):85-92.*

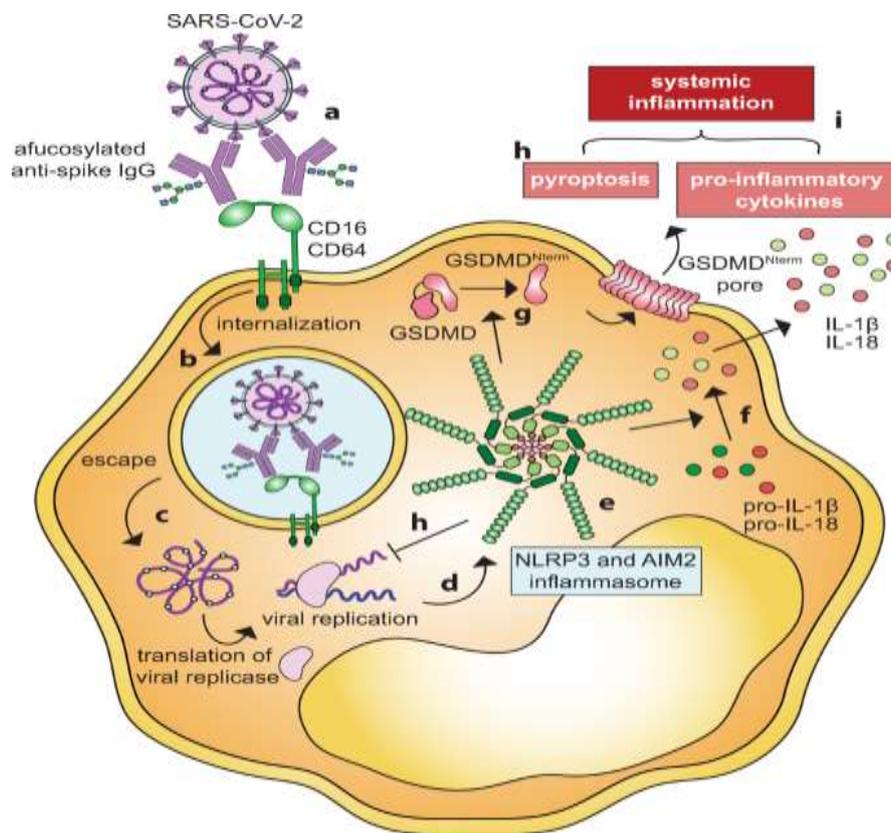
-Primache V et al. *In vitro activity of acetylsalicylic acid on replication of varicella-zoster virus. New Microbiol. 1998 Oct;21(4):397-401. PMID: 9812322.*

-Bianconi V et al. *Is Acetylsalicylic Acid a Safe and Potentially Useful Choice for Adult Patients with COVID-19 ? Drugs. 2020 Sep;80(14):1383-1396.*

Inoltre, se gli **adipociti** costituiscono realmente un serbatoio per l'infezione virale, questa continua fonte di replicazione potrebbe alimentare la sindrome del long COVID una possibilità che deve essere esplorata anche in studi futuri.

In sintesi :

l'infezione da SARS-CoV-2 del tessuto adiposo potrebbe contribuire alla gravità del COVID-19 attraverso la replicazione del virus all'interno degli adipociti e attraverso l'induzione dell'infiammazione locale e sistemica guidata dall'infezione dei macrofagi residenti nel tessuto adiposo



Infezione SARS-CoV-2 mediata da anticorpi di monociti tramite FcγRs.

a Complessi immunitari composti da IgG anti-SARS-CoV-2 afucosilata e virus infettano i monociti tramite FcγRIIIa e FcγRI, che avvia la **b** fagocitosi.

c SARS-CoV-2 sfugge alla degradazione attraverso il fagolisosoma e avvia la replicazione nel citoplasma.

d La replicazione di SARS-CoV-2 attiva NLRP3 e AIM2 portando alla formazione del complesso inflammasoma NLRP3

e AIM2.

f L'attivazione dell'inflammasoma induce la scissione di pro-IL-1β e pro-IL-18 con conseguente rilascio di citochine pro-infiammatorie IL-1β e IL-18.

g Gasdermin D (GSDMD) viene scisso e inserito nella membrana che provoca la piroptosi.

h L'attivazione dell'inflammasoma e la morte cellulare piroptotica arrestano la replicazione di SARS-CoV-2.

i La secrezione di IL-1β e IL-18 e la piroptosi contribuiscono all'infiammazione sistemica, associata a COVID-19 grave. GSDMD dominio di morte cellulare ammino-terminale (GSDMD Nterm)

Un anno fa... Baedeker/Replay del 9. Dicembre

Omicron: i primi indizi stanno emergendo, e non sono incoraggianti...

Gli scienziati stanno setacciando prove frammentarie provenienti da tutto il mondo per comprendere meglio Omicron, la nuova variante di SARS-CoV-2, e cosa potrebbe significare per la prossima fase della pandemia. Tre settimane dopo la scoperta di Omicron, ci sono solo domande, ma sono emersi alcuni indizi, alcuni preoccupanti, altri più incoraggianti. I ricercatori si stanno concentrando su tre domande chiave: Omicron può eludere l'immunità da vaccini o infezioni precedenti? Quanto è trasmissibile? E quanta malattia grave causerà? Gli indizi più solidi ad oggi riguardano la prima domanda e non sono rassicuranti. Il genoma da solo, con più di 30 mutazioni nella proteina spike, ha suggerito che la variante potrebbe essere capace di schivare le nostre difese immunitarie. **E i primi dati dal Sudafrica sembrano confermare questa preoccupazione:** uno studio pubblicato la scorsa settimana che ha analizzato 35.670 reinfezioni su quasi 2,8 milioni di test positivi effettuati fino alla fine di novembre ha suggerito che una precedente infezione da COVID-19 offre solo la metà della protezione contro la nuova variante come fa contro Delta. Questo è un segno che Omicron potrebbe essere in grado di sfuggire almeno ad alcune delle difese del sistema immunitario e suggerisce che i vaccini COVID-19 potrebbero essere meno efficaci anche contro la nuova variante. Se Omicron sia più trasmissibile dei suoi predecessori, come lo erano sia Alpha che Delta, è più difficile da stabilire. I casi di Omicron in Sudafrica sono aumentati vertiginosamente nelle ultime settimane, ma ciò potrebbe essere spiegato in parte dal caso o dalla capacità della variante di infettare coloro che sono vaccinati o hanno avuto una precedente infezione.

Ormai l'opinione Omicron sia più trasmissibile diventa ogni giorno sempre più forte.

Nel Regno Unito, il numero di test di reazione a catena della polimerasi positivi in cui non è possibile rilevare il gene che codifica per la proteina spike (un segno di una probabile infezione da Omicron) sta aumentando rapidamente. A Oslo, una festa di Natale aziendale in un ristorante è diventata un evento di grande diffusione, con almeno 120 persone risultate positive; 19 casi finora sono stati confermati come Omicron. Il dato inquietante è che tutti i partecipanti sono stati vaccinati e siano risultati negativi al test prima dell'evento. In Danimarca, 53 studenti su 150 delle scuole superiori che hanno partecipato a una festa sono risultati positivi all'Omicron. Tuttavia niente di tutto questo da solo ci dice che Omicron sia più trasmissibile. Gli eventi di super diffusione, ad esempio, sono stati un segno distintivo di SARS-CoV-2 fin dall'inizio. Ma Omicron è ancora davvero raro, ma il fatto che vediamo casi iniziali associati a eventi di super diffusione è piuttosto preoccupante". I primi segni che Omicron causa sintomi meno gravi rispetto alle varianti precedenti offrono una certa rassicurazione. Secondo quanto riferito, i medici in Sudafrica stanno vedendo una percentuale maggiore di casi lievi di COVID-19 in ospedale rispetto all'inizio delle ondate precedenti.

Il numero di pazienti ospedalieri infetti da SARS-CoV-2 è in rapido aumento, ma ciò include anche casi "accidentali": pazienti che cercano cure per altri motivi che risultano positivi anche al virus. I dati fino al 6 dicembre indicano che il numero di persone che necessitavano di supporto di ossigeno era inferiore rispetto alle precedenti ondate, suggerendo che meno pazienti stanno soffrendo il grave danno polmonare causato dal COVID-19 che ha portato così tanti in ospedale durante la pandemia. Ma è troppo presto per dire se Omicron è davvero più benigno. Molti dei primi casi in Sudafrica sono stati collegati a un'epidemia universitaria e si sono verificati in giovani, che sono meno suscettibili a malattie gravi. Anche le infezioni precedenti potrebbero fornire una certa protezione, così come il tasso di vaccinazione in costante aumento in Sud Africa. Oppure, più semplicemente, potrebbe essere troppo presto per vedere molti casi gravi, che possono richiedere settimane per svilupparsi e costituiscono sempre una piccola parte del numero totale.

Al momento, l'ipotesi più concreta è che la sindrome clinica della malattia sia la stessa delle varianti precedenti. Se tale ipotesi regge, ma il virus si diffonde più rapidamente di Delta, più persone si ammalerebbero gravemente in un breve periodo di tempo, il che potrebbe significare un enorme onere aggiuntivo per i sistemi sanitari che sono già ridotti al minimo, specialmente in luoghi con una bassa diffusione del vaccino e bassi livelli di immunità indotta dalle infezioni. Ulteriori dati provenienti da paesi con diversi modelli di vaccinazione forniranno presto un quadro più attendibile della minaccia rappresentata da Omicron. Gli scienziati sono particolarmente interessati a vedere se le persone che hanno ricevuto la terza dose sono meglio protette. Nel frattempo i paesi si stanno affrettando a rallentare la

diffusione della variante, con pochi segni di successo. I divieti contro i viaggiatori dall'Africa meridionale stanno rapidamente perdendo la loro giustificazione ora che il virus sembra radicato in dozzine di paesi. La Danimarca, che finora ha identificato 183 casi di Omicron, sta cercando di contenere la diffusione ampliando le regole di quarantena, chiedendo di isolare non solo le persone infette dalla nuova variante e i loro stretti contatti, ma anche i contatti stretti dei contatti stretti. Ma la rapida diffusione rende già impraticabile questa strategia. Ciò significa che...

(per continuare vai all'originale)