

16. Novembre

Adattamento dell'infiammazione in corso di miocardite virale

Il cuore ha le sue ragioni che la ragione non conosce

Blaise Pascal

Il cuore è un sito criptico per le infezioni virali che possono essere letali

Tschöpe C et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. Nat Rev Cardiol. 2021 Mar;18(3):169-193

A livello globale, ci sono circa 1,8 milioni di casi di miocardite e si stima che dal 10 al 50% delle cardiomiopatie dilatative acute siano causate dalla malattia

Abdel-Aty H et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. J Am Coll Cardiol. 2005 Jun 7;45(11):1815-22.



La miocardite virale si verifica quando un virus infetta il muscolo cardiaco, causando infiammazione e complicazioni potenzialmente gravi. Spesso non diagnosticata finché la funzionalità cardiaca non si deteriora, è una principali cause di morte nei giovani adulti e negli atleti e un fattore importante nella cardiomiopatia dilatativa, una forma di insufficienza cardiaca. Nonostante la sua prevalenza, attualmente non esistono trattamenti mirati per affrontare le infezioni virali nel cuore, il che la rende un problema urgente per ricercatori e medici.

I pazienti con miocardite virale seguono una regola dei terzi, con proporzioni pressoché uguali che (i) si stabilizzano, (ii) guariscono spontaneamente o (iii) progrediscono nella gravità della malattia

Schultz JC et al. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. Mayo Clin Proc. 2009 Nov;84(11):1001-9.

Mancano spiegazioni o ipotesi per queste differenze, sebbene sia noto che il danno tissutale precoce e i profili citochinici innati dell'infezione acuta sono distinti dalla fase disadattiva delle infezioni persistenti

I casi di miocardite virale venivano una volta diagnosticati tramite biopsia endocardica, ma ora si preferisce l'imaging non invasivo

Pollack A et al. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. Nat Rev Cardiol. 2015 Nov;12(11):670-80.

Ciò limita l'analisi molecolare ai campioni cardiaci primari che non funzionavano o che erano raccolti per altri scopi diagnostici (miocardite a cellule giganti e sarcoidosi cardiaca). I surrogati animali dell'infezione sono utili e l'esito di alcuni virus cardiopatogeni differisce tra i ceppi di topi; tuttavia, non presentano la diversità delle popolazioni umane.

Mahrholdt H et al Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation. 2006 Oct 10;114(15):1581-90.

I virus cardiopatogeni vengono spesso rilevati nei cuori affetti da insufficienza cardiaca dilatativa ma la miocardite virale può anche essere asintomatica

Mahrholdt H et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation. 2006 Oct 10;114(15):1581-90.

Non è quindi chiaro quali cambiamenti e classificazioni distinguano i cuori positivi al virus da quelli non infetti.



Un metodo per riassumere i paesaggi virali nei tessuti umani e nei tumori è il sequenziamento dell'RNA (RNA-seq).

Zapatka M et al PAWG Consortium. The landscape of viral associations in human cancers. Nat Genet. 2020 Mar;52(3):320-330.

Ferreira DA et al. Genetic deletion of HPV E7 oncogene effectively regresses HPV driven oral squamous carcinoma tumour growth. Biomed Pharmacother. 2022 Nov;155:113782.

Dopo aver allineato i dati di sequenziamento grezzi al trascrittoma umano, le letture residue non allineate vengono mappate su una serie di patogeni candidati per ulteriori studi. L'estrazione virale dei trascrittomi tumorali ha dimostrato che le cellule premaligne si adattano ed evolvono in modo diverso quando guidate da oncoproteine virali

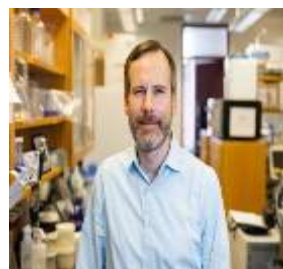


GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. Science. 2020 Sep 11;369(6509):1318-1330.

Questi risultati dei tumori primari sono prontamente completati da test funzionali in linee cellulari tumorali positive al virus

Liu CF et al. Whole-Transcriptome Profiling of Human Heart Tissues Reveals the Potential Novel Players and Regulatory Networks in Different Cardiomyopathy Subtypes of Heart Failure. Circ Genom Precis Med. 2021 Feb;14(1):e003142.

ma tale strategia non si estende facilmente ad altre infezioni. L'idea di cambiamenti a lungo termine nella risposta ai virus cardiopatogeni resta quindi non testata.



Il team del *Department of Biomedical Engineering, University of Virginia*, diretto da **Kevin Janes** nel report

Griffiths CD et al.

Three Modes of Viral Adaption by the Heart.

bioRxiv [Preprint]. 2024 Mar 29:2024.03.28.587274.

hanno fatto una scoperta significativa che potrebbe cambiare il modo in cui i medici trattano le infezioni virali del cuore. Lo studio rivela che il cuore risponde alle infezioni virali in uno di **tre modi distinti**, offrendo nuove intuizioni che potrebbero portare a trattamenti migliori per le persone a rischio di insufficienza cardiaca.

Il team di ricerca, ha analizzato i dati di **sequenziamento dell'RNA** da circa **1.000 campioni** di cuore umano. Hanno scoperto che circa **il 20% dei cuori mostrava segni molecolari di infezioni virali, anche se le persone non presentavano alcun sintomo.**

I ricercatori hanno utilizzato modelli *bioinformatici e computazionali* avanzati per analizzare le informazioni genetiche di ogni cuore e cercare modelli specifici nel modo in cui i geni venivano alterati. Hanno inoltre confrontato l'attività genetica nei cuori infetti con quelli sani, identificando quali geni venivano attivati o disattivati durante un'infezione.

"Raggruppando i cuori con attività genica simile, abbiamo scoperto tre chiari modelli di come il cuore reagisce a un'infezione virale", ha affermato Janes. "L'analisi ha suggerito quali risposte stavano aiutando il cuore a guarire e quali stavano causando più danni".

Lo studio ha evidenziato tre modi principali in cui il cuore reagisce alle infezioni virali:

Risposta infiammatoria : il cuore entra in azione per combattere l'infezione, provocando un'infiammazione che può danneggiare il tessuto cardiaco ed è spesso collegata all'insufficienza cardiaca.

Recupero adattivo : in questa risposta più favorevole, il cuore si adatta allo stress virale senza causare danni, affrontando efficacemente l'infezione.

Fase di esaurimento : in questo stato, la capacità di risposta del cuore si indebolisce nel tempo, aumentando potenzialmente il rischio di insufficienza cardiaca.

Questi modelli sono stati osservati in tutti i cuori infetti dal virus, **indipendentemente dal tipo di virus**, il che suggerisce un insieme comune di risposte cardiache alle infezioni che potrebbero essere affrontate con terapie future.

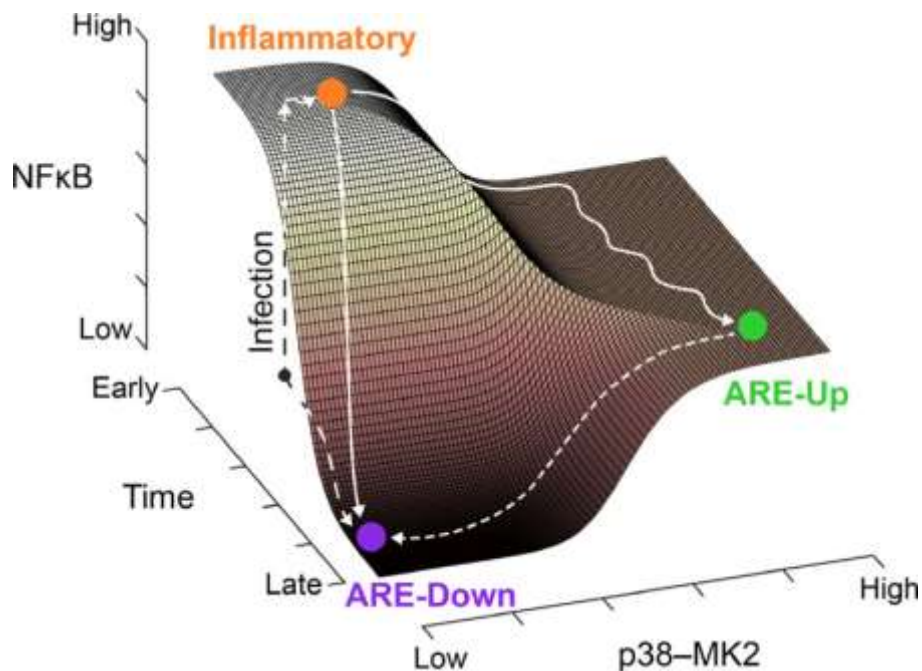
"Capire come il cuore affronta le infezioni virali preparerà il terreno per nuove strategie terapeutiche per impedire che le infezioni progrediscano in insufficienza cardiaca", ha affermato Janes. "I risultati forniscono una mappa di come il cuore si adatta allo stress virale. Questa mappa non solo rivela i meccanismi di difesa del cuore, ma evidenzia anche potenziali punti deboli che potrebbero essere rafforzati per prevenire danni a lungo termine".

Queste risposte adattive non sono solo fondamentali per comprendere la miocardite virale, ma hanno anche il potenziale per informare i trattamenti di un'ampia gamma di infezioni virali che colpiscono altri organi e potrebbero anche aiutare a prevenire le complicazioni nei pazienti sottoposti a trapianto di cuore, offrendo nuovi modi per gestire le interazioni con il sistema immunitario. I risultati potrebbero influenzare anche il trattamento di altre patologie croniche legate alle **infezioni virali**, tra cui le terapie contro il cancro.

Gli adattamenti non sono specifici di alcuna specie virale e si ripresentano quando cellule o animali vengono infettati da **virus cardiopatogeni** al di fuori dei set di dati iniziali. Esperimenti di follow-up suggeriscono che gli adattamenti sono collegati e possono cambiare con specifiche perturbazioni genetiche o farmacologiche. La tripletta di stati adattativi fa luce su una risposta convergente all'infezione virale del cuore.

Considerazioni e riflessioni

Lo studio rileva **virus cardio-patogeni** in circa il 20% dei cuori umani e troviamo tre adattamenti interconnessi al carico virale che sono concettualmente organizzati nella figura:



NFκB viene attivato in modo acuto dopo l'infezione (tratteggiata in verticale), portando a uno stato *infiammatorio che può evolversi nel tempo nell'adattamento ARE-Up o ARE-Down a seconda della traiettoria della segnalazione p38-MK2 (continua)*. Non è chiaro se ARE-Down proceda attraverso un intermedio ARE-Up (tratteggiata in orizzontale) e se ARE-Down possa bypassare un intermedio infiammatorio (tratteggiata in verticale).

Il cuore normalmente opera in uno stato di bassa attività **NF-κB**, che aumenta durante l'infezione acuta tramite segnalazione da recettori di riconoscimento di pattern per **acidi nucleici virali**
Zechner D et al. A role for the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in myocardial cell growth, sarcomeric organization, and cardiac-specific gene expression. J Cell Biol. 1997 Oct

Questo adattamento infiammatorio è caratterizzato da marcatori di afflusso di cellule immunitarie, rimodellamento della matrice e insufficienza cardiaca. Se l'attività **NF-κB** è smorzata dalla sua induzione di **IκBα** il cuore progredisce verso **ARE-Up** o **ARE-Down**, a seconda dell'attività **p38-MK2** (le linee continue nella figura)

Wang L et al. p38 activation and viral infection. Expert Rev Mol Med. 2022 Jan 21;24:e4.

L'adattamento ARE-Up rappresenta un'infezione risolta, coerente con il ruolo di p38-MK2.

Wong J et al. Cytoplasmic redistribution and cleavage of AUF1 during coxsackievirus infection enhance the stability of its viral genome. FASEB J. 2013 Jul;27(7):2777-87.

Al contrario, la completa mancanza di segnalazione p38-MK2 e NF-κB nell'adattamento ARE-Down è più enigmatica e giustifica future indagini.

È possibile che le cellule possano bypassare completamente l'adattamento infiammatorio durante un'infezione acuta o utilizzare ARE-Up come intermedio per raggiungere lo stato ARE-Down durante un'infezione persistente (figura linee tratteggiate).

La segnalazione p38-MK2 che differenzia ARE-Up da ARE-Down potrebbe essere il risultato di stress ribosomiale, stress ossidativo o citochine infiammatorie associate a infezione e danno cardiaco acuto

Molleston JM et al. A conserved virus-induced cytoplasmic TRAMP-like complex recruits the exosome to target viral RNA for degradation. Genes Dev. 2016 Jul 15;30(14):1658-70.

I virus attivano specificamente p38-MK2 durante l'infezione e possono anche influenzare i trascritti contenenti ARE indipendentemente da p38-MK2. Ad esempio, la proteasi 3C di CVB3 scinde una proteina legante ARE per causare un aumento dei trascritti contenenti ARE È stato riportato che l'esosoma dell'RNA stesso antagonizza alcuni virus e ne promuove altri

Schoggins JW et al. A diverse range of gene products are effectors of the type I interferon antiviral response. Nature. 2011 Apr 28;472(7344):481-5..

L'ARE-Down può indicare uno stato terminale di esaurimento che indica quando un cuore non è più in grado di montare attivamente una risposta adattativa.

RIPRODUCIBILITA'

Il lato oscuro della ricerca



Studi biomedici che non riescono a ripetersi

Un sondaggio globale della School of Epidemiology and Public Health, University of Ottawa, Ottawa, Su 1630 scienziati biomedici ha scoperto che 880 hanno provato a replicare l'esperimento di un altro ricercatore e 724 hanno fallito. Quasi un quarto degli intervistati non è stato in grado di ripetere il proprio lavoro, secondo il sondaggio:

Cobey KD et al

**Biomedical researchers' perspectives
on the reproducibility of research.**

PLoS Biol. 2024 Nov 5;22(11):e3002870.

Inviato via e-mail agli autori di articoli pubblicati nel 2020 e nel 2021 in 400 riviste scelte a caso, ha scoperto il **72%** degli intervistati ha concordato che c'è una crisi di riproducibilità nella ricerca biomedica.

Un sondaggio Nature del 2016 su un numero comparabile di ricercatori in molti campi ha rilevato tassi di fallimento della replicazione leggermente più elevati.

Nello studio di *PLoS Biology*, i ricercatori hanno citato la pressione a pubblicare come la ragione principale per cui gli studi non riproducibili arrivano sulle riviste. Hanno segnalato scarso supporto da parte delle loro istituzioni o finanziatori per gli sforzi di replicazione. I partecipanti sono stati invitati a raccogliere on line informazioni demografiche di base, percezioni su una crisi di riproducibilità, cause percepite di irriproducibilità dei risultati della ricerca, esperienza nella conduzione di studi sulla riproducibilità e conoscenza di finanziamenti e formazione per la ricerca sulla riproducibilità.

Un totale di 1.924 partecipanti hanno avuto accesso al sondaggio, di cui 1.630 hanno fornito risposte utilizzabili (tasso di risposta 7% di 23.234). I risultati principali includono che il **72%** dei partecipanti ha concordato che c'era una crisi di riproducibilità in biomedicina, con il **27%** dei partecipanti che ha indicato che la crisi era "significativa".

La principale causa percepita di irriproducibilità era una "pressione a pubblicare" con il **62%** dei partecipanti che ha indicato che "sempre" o "molto spesso" contribuisce. Circa la metà dei partecipanti (54%) aveva eseguito una replica del proprio studio precedentemente pubblicato mentre un numero leggermente maggiore (57%) aveva eseguito una replica dello studio di un altro ricercatore.

Solo il 16% dei partecipanti ha indicato che la propria istituzione aveva stabilito procedure per migliorare la riproducibilità della ricerca biomedica e il 67% riteneva che la propria istituzione apprezzasse la nuova ricerca rispetto agli studi di replica.

I partecipanti hanno anche segnalato poche opportunità di ottenere finanziamenti per tentare di riprodurre uno studio e l'83% ha percepito che sarebbe stato più difficile farlo che ottenere finanziamenti per fare uno studio nuovo.

I risultati possono essere utilizzati per guidare la formazione e gli interventi per migliorare la riproducibilità della ricerca e per monitorare i tassi di riproducibilità nel tempo.

I risultati sono rilevanti anche per i dirigenti accademici che desiderano creare incentivi e culture di ricerca che supportino la riproducibilità e valorizzino la qualità della ricerca.