

14. Marzo

Ruolo dei perossisomi macrofagici nella risoluzione delle conseguenze polmonari post-virali

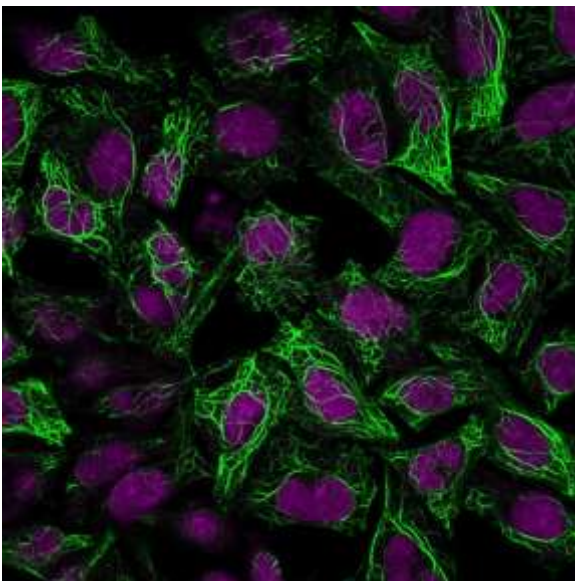
*Ogni soluzione genera nuovi problemi.
La soluzione di un problema cambia la natura del problema.*

Arthur Bloch
La legge di Murphy

L'infezione da sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causa sia manifestazioni acute che complicazioni a lungo termine. Queste sequele post-acute (PASC) dell'infezione da SARS-CoV-2 o Long Covid hanno colpito più di 60 milioni di individui in tutto il mondo. Sono state osservate sequele croniche simili anche dopo altre infezioni virali respiratorie, tra cui l'influenza.

Nonostante i progressi nelle terapie antivirali e antinfiammatorie, non disponiamo di interventi efficaci che mirino alla rigenerazione e al recupero dei tessuti dopo gravi lesioni virali per ridurre al minimo lo sviluppo di condizioni croniche dell'ospite.

Dopo il danno alveolare, l'emergere di progenitori epiteliali, tra cui **cellule progenitrici di transizione(KRT8 displastiche)** che esprimono altamente la **citocheratina 8 (KRT8)**, una proteina cheratinica codificata negli esseri umani dal gene KRT8 e che rappresenta un segno distintivo del processo di riparazione polmonare.

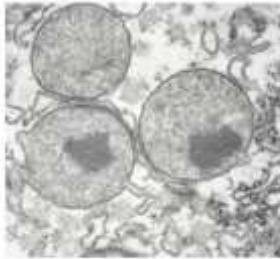


che esprimono altamente la **citocheratina 8 (KRT8)**, una proteina cheratinica codificata negli esseri umani dal **gene KRT8** e che rappresenta un segno distintivo del processo di riparazione polmonare.

Tuttavia, la **persistenza disregolata** di queste cellule può portare a rimodellamento patologico dei tessuti e fibrosi, caratteristiche delle **sequele polmonari croniche post-virali**.

I meccanismi immunologici che regolano lo sviluppo e la persistenza delle cellule **KRT8** dopo l'infezione non sono completamente compresi.

I macrofagi sono fondamentali per l'immunità antivirale, l'infiammazione polmonare e la riparazione dei tessuti dopo un'infezione virale processo che vede nei *perossisomi* una struttura centrale per la neutralizzazione virale



I perossisomi, organelli cellulari coinvolti nel metabolismo lipidico e nell'equilibrio redox cellulare,.

Un team di ricercatori del **Division of Infectious Disease and International Health, Department of Medicine, University of Virginia**, Charlottesville, VA, USA.



ha pubblicato pochi giorni fa un report che costituisce un indizio consistente per spiegare le complicanze respiratorie da COVID e che vede nei *perossisomi macrofagi* un attore centrale nella azione antivirale. Nel report

Wei X et al

Macrophage peroxisomes guide alveolar regeneration and limit SARS-CoV-2 tissue sequelae.

Science. 2025 Mar 7;387(6738):eadq2509.

utilizzando modelli murini di infezione, sono stati analizzati i cambiamenti dinamici del *compartimento perossisomiale dei macrofagi in vivo* dopo un'infezione virale respiratoria, incluso SARS-CoV-2. per verificare se un potenziamento farmacologico della biogenesi dei perossisomi potesse fungere da approccio terapeutico pro-riparazione per mitigare le condizioni acute e croniche dell'ospite dopo l'infezione.

Il **COVID-19** grave ha rimodellato significativamente il compartimento dei perossisomi, *riducendo il numero di perossisomi nei macrofagi polmonari* del topo, come rivelato da analisi bioinformatiche e di immunofluorescenza.

L'aumento della *segnalazione dell'interferone*, in particolare la segnalazione dell'*IFN γ* , ha inibito la biogenesi dei *perossisomi* e promosso la degradazione dei perossisomi attraverso la *pexofagia* (autofagia dei perossisomi) nei macrofagi.

I modelli di topi con deplezione selettiva dei perossisomi dei macrofagi hanno dimostrato che i perossisomi erano essenziali per risolvere l'infiammazione e promuovere la rigenerazione alveolare dopo un grave danno virale.

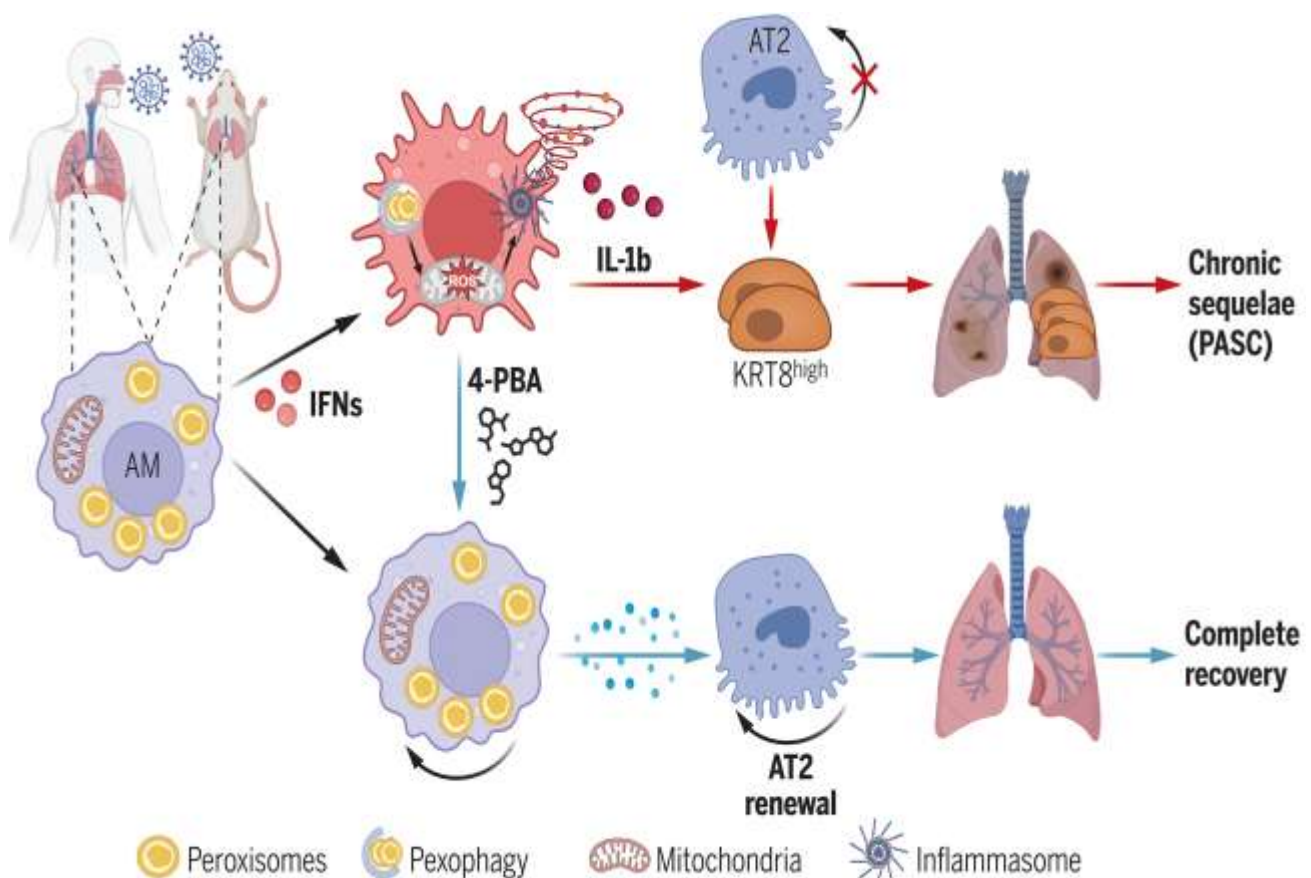
Meccanicisticamente, *i perossisomi* hanno mostrato una modulazione specifica del tipo di cellula del metabolismo lipidico, migliorando la salute mitocondriale e **supportando i programmi di riparazione dei macrofagi per l'auto-rinnovamento dei pneumoniti alveolari di tipo 2 (AT2) responsabile della produzione del surfattante**

La disfunzione dei perossisomi dei macrofagi, tuttavia, ha portato a un'aumentata attivazione dell'inflammasoma e a un rilascio eccessivo di IL-1 β per mezzo del poro Gasdermin D.

La produzione persistente di **IL-1 β** ha successivamente causato l'accumulo di progenitori epiteliali di transizione displastici **KRT8** nel polmone, determinando patologia tissutale cronica e rimodellamento fibrotico a seguito di infezione acuta da SARS-CoV-2.

È stata descritta una compromissione cronica del **perossisoma** nei polmoni di pazienti umani con fibrosi polmonare PASC e modelli murini rilevanti.

La tavola riassume la funzione del perossisoma nella **rigenerazione alveolare** mediata dai macrofagi dopo un danno virale:



L'attività del **perossisoma** nei macrofagi alveolari (AM) è essenziale per l'auto-rinnovamento dell'AT2 e la riparazione alveolare in seguito a infezione virale. La disfunzione dei perossisomi dei macrofagi causa un'eccessiva attivazione dell'inflammasoma e promuove l'accumulo di cellule **transizionali KRT8 displastiche**, con conseguenti sequele tissutali croniche dopo infezione acuta.

Il trattamento con **4-PBA (4-fenilbutirrato (4-PBA))** facilita la biogenesi del perossisoma nei macrofagi per migliorare la rigenerazione alveolare dopo infezione virale respiratoria ed ha ripristinato la funzione del perossisoma nei macrofagi, mitigando l'infiammazione e la fibrosi polmonare e migliorando la rigenerazione alveolare dopo l'infezione virale.

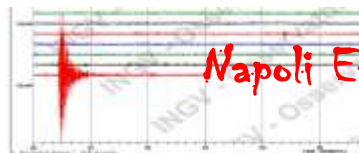
In sintesi

Questo studio suggerisce che le **gravi infezioni** virali respiratorie possono **ridurre la biogenesi dei perossisomi** e promuovere la **degradazione dei perossisomi** in risposta a livelli elevati di **interferone**.

I risultati rivelano che i **perossisomi** agiscono come regolatori essenziali della risoluzione dell'infiammazione polmonare mediata dai macrofagi e della rigenerazione tissutale a seguito di un danno virale.

Pertanto, la **disfunzione perossisomiale** nei macrofagi contribuisce allo sviluppo di grave morbilità acuta e sequele tissutali croniche post-COVID-19.

Prendere di mira la **biogenesi dei perossisomi o migliorare la funzione metabolica perossisomiale** rappresenta un promettente approccio terapeutico per mitigare le conseguenze a lungo termine delle infezioni virali respiratorie, con potenziale per migliorare i risultati sanitari per i pazienti con PASC.



Napoli Earthquake



12 March 2025