

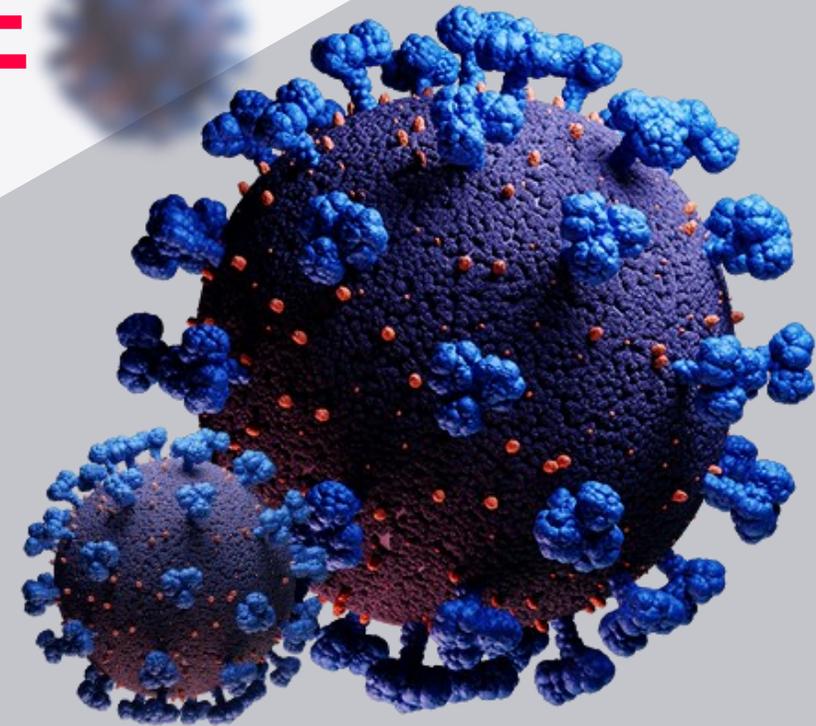
GLI EFFETTI DEL COVID-19 SUL METABOLISMO CELLULARE

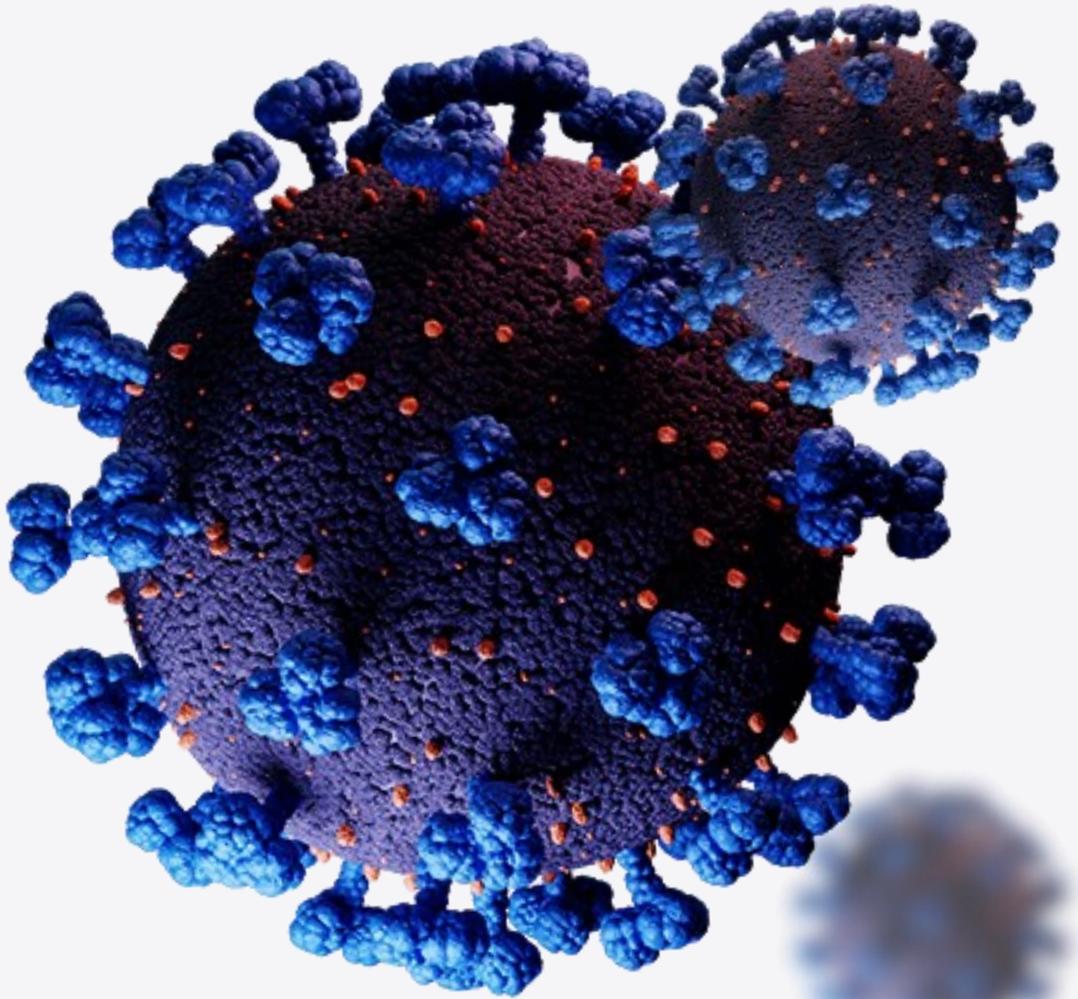
Relatore TIZIANA BACCHETTI

Laureanda GAIA ORLANDO



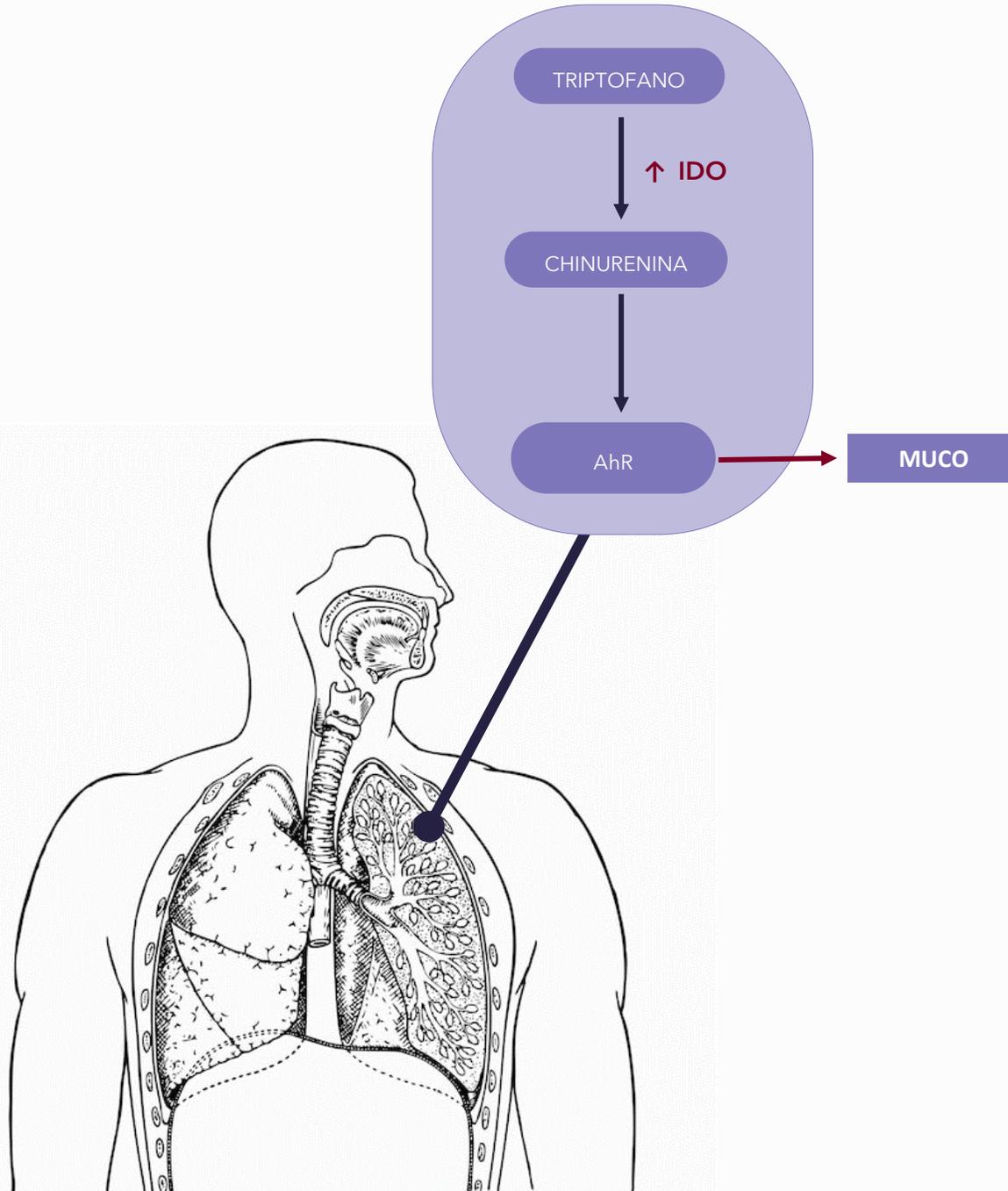
UNIVERSITÀ
POLITECNICA
DELLE MARCHE



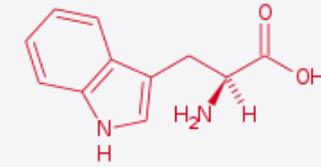


COVID-19

- *Sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è collegata alla Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS)*
- Malattie metaboliche come diabete e obesità possono causare disfunzioni immunitarie
- Alterazione del metabolismo di amminoacidi, glucosio, colesterolo e acidi grassi

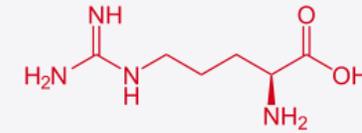


TRIPTOFANO



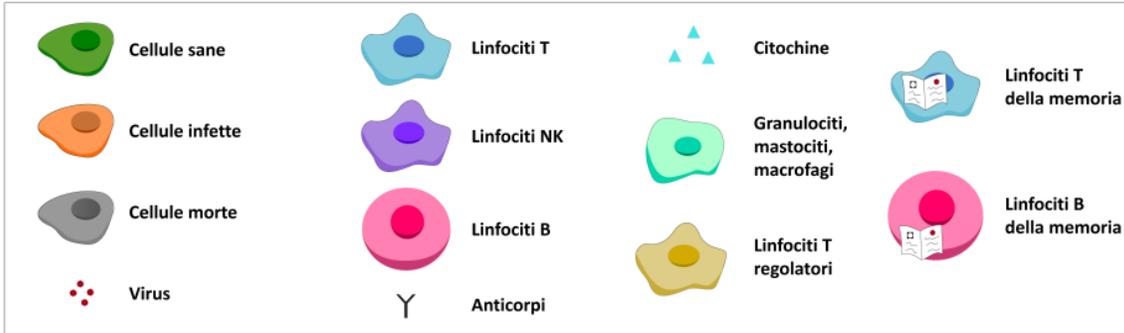
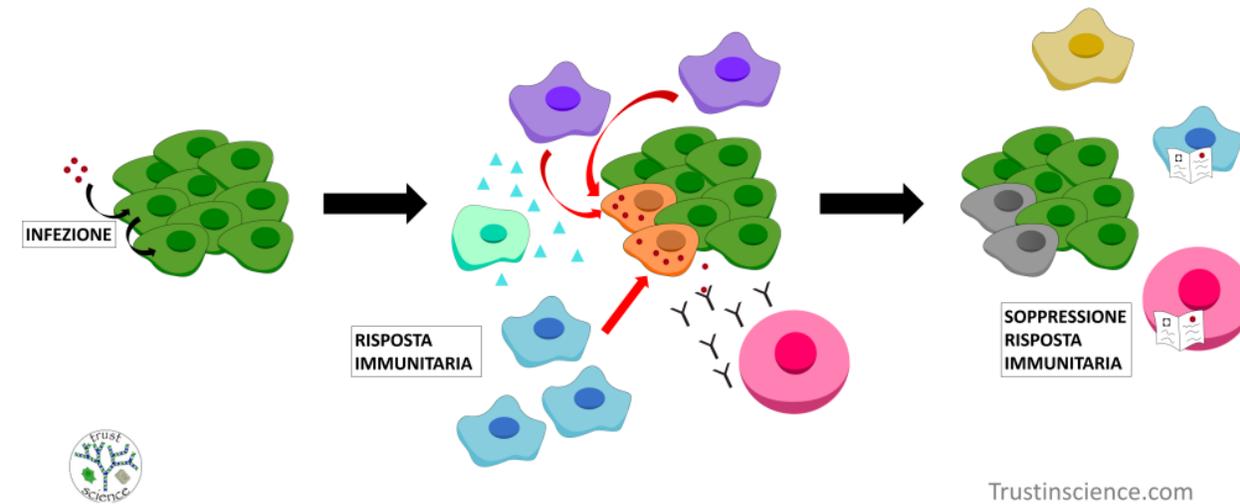
- **In Covid-19:** rapporto chinurenina-triptofano aumentato, con attivazione della via della chinurenina
- Interferone (IFN)- γ e altri fattori infiammatori inducono la sovraespressione di IDO
- Via IDO/Kyn/Ahr attivata da IFN- β e IFN- γ porta all'accumulo di mucine causando ipossia
- Approccio terapeutico: inibitori IDO prevengono la soppressione immunitaria causata dalla deplezione di Trp

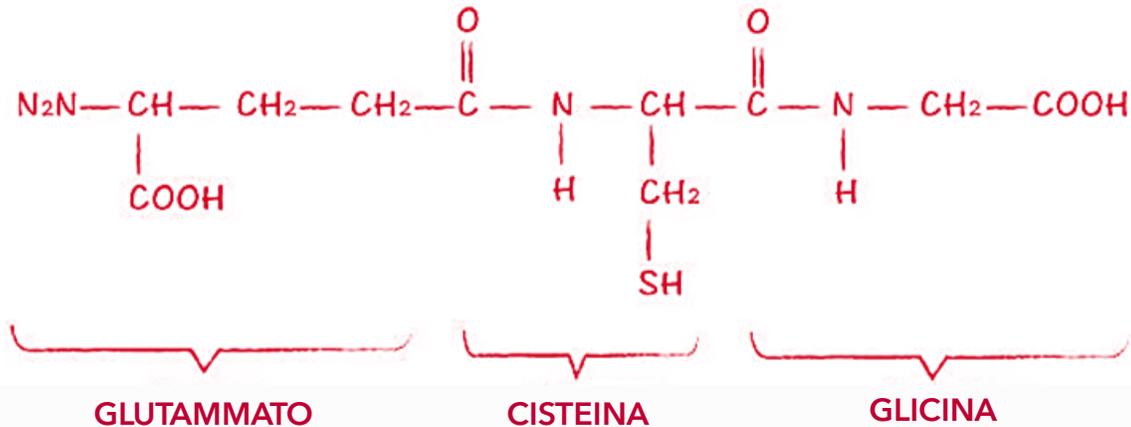
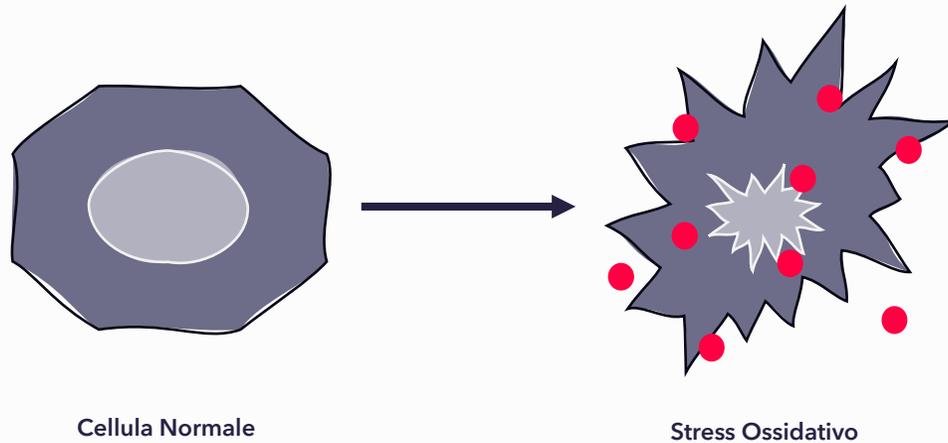
ARGININA



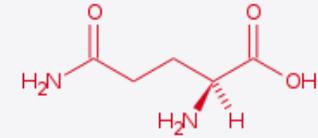
- **In condizioni di salute:** amminoacido non essenziale
- In condizioni di stress metabolico o traumatico: amminoacido essenziale

- **In Covid-19:** deplezione acuta di arginina che sopprime l'attività delle cellule T e blocca la ciclina D3 e la CDK, fondamentali nella regolazione delle cellule T.
- Approccio terapeutico: integratori di arginina ripristinano la capacità di proliferazione delle cellule T ex vivo.



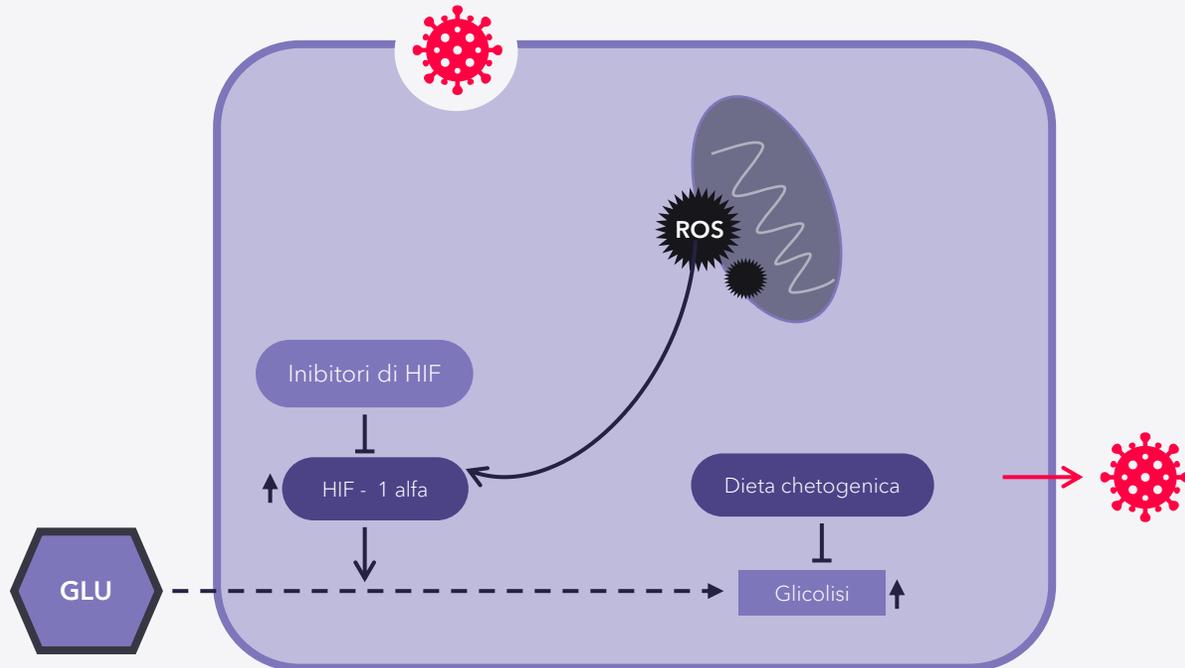


GLUTAMMINA



- **In condizioni normali:** amminoacido non essenziale con diversi ruoli fisiologici, come sintesi delle purine e produzione di glutathione, che ha un ruolo antiossidante e contrasta i ROS
 - In condizioni di stress: il consumo aumenta considerevolmente e può diventare un amminoacido «condizionatamente essenziale»
-
- **In Covid-19:** rapporto glutammina/glutammato ridotto, perché il virus utilizza la glutammina per replicarsi, con aumento di sintesi delle purine e di GSH
 - **Approccio terapeutico:** integratori di glutammina come terapia adiuvante nella fase iniziale dell'infezione

GLUCOSIO



- **In condizioni normossiche:** il glucosio viene convertito in piruvato, producendo una grande quantità di energia (TCA)
- In condizioni di ipossia: il piruvato viene convertito direttamente in lattato e HIF-1 sposta il metabolismo verso la glicolisi anaerobia

- **In Covid-19:** HIF-1 α è un potente induttore della glicolisi e porta ad sovraregolazione degli enzimi
- HIF-1 α : stabilizzato da ipossia e ROS
- **Approccio terapeutico:** dieta chetogenica con riduzione di glucosio

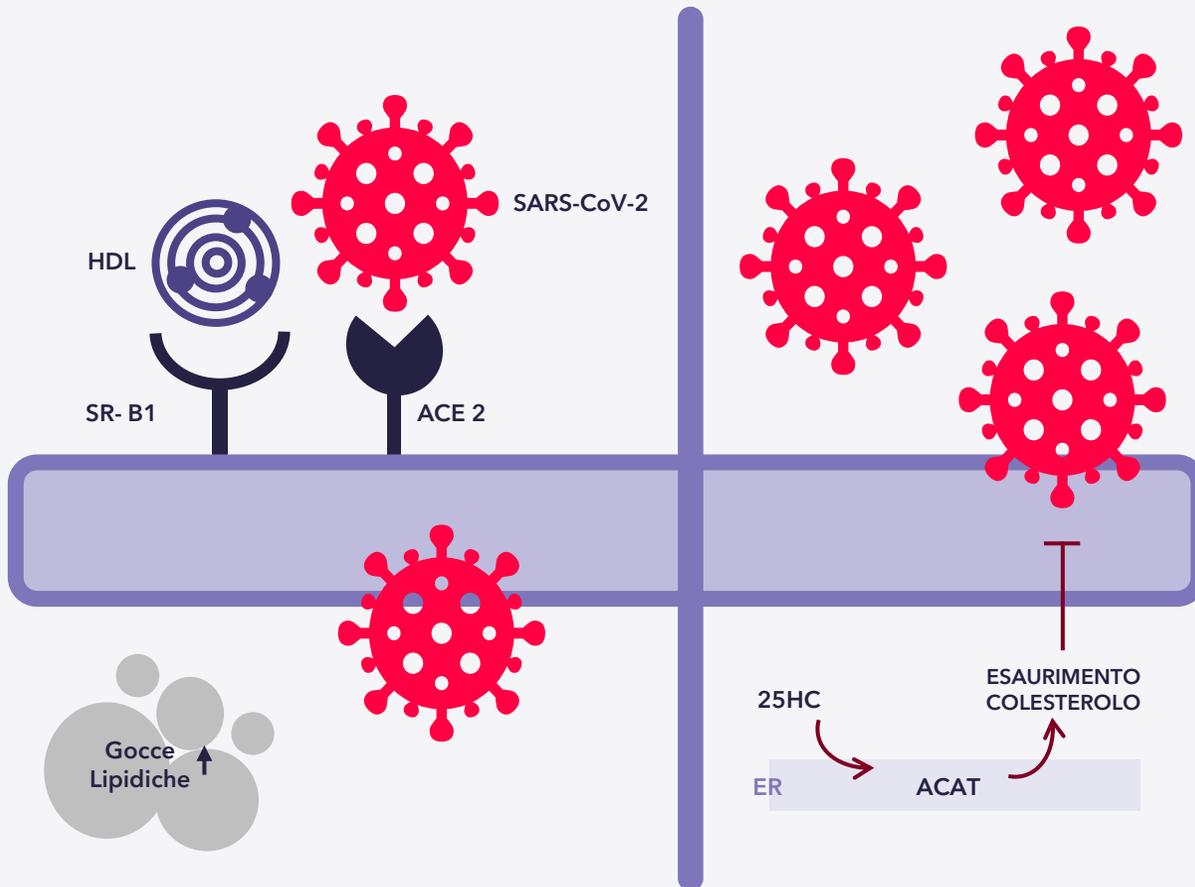
COLESTEROLO

- Lipide importante ottenuto sia per via endogena che esogena e il colesterolo in eccesso: esterificato dall'acilCoA-colesterolo aciltransferasi (ACAT) in esteri del colesterolo, immagazzinati nelle LD.

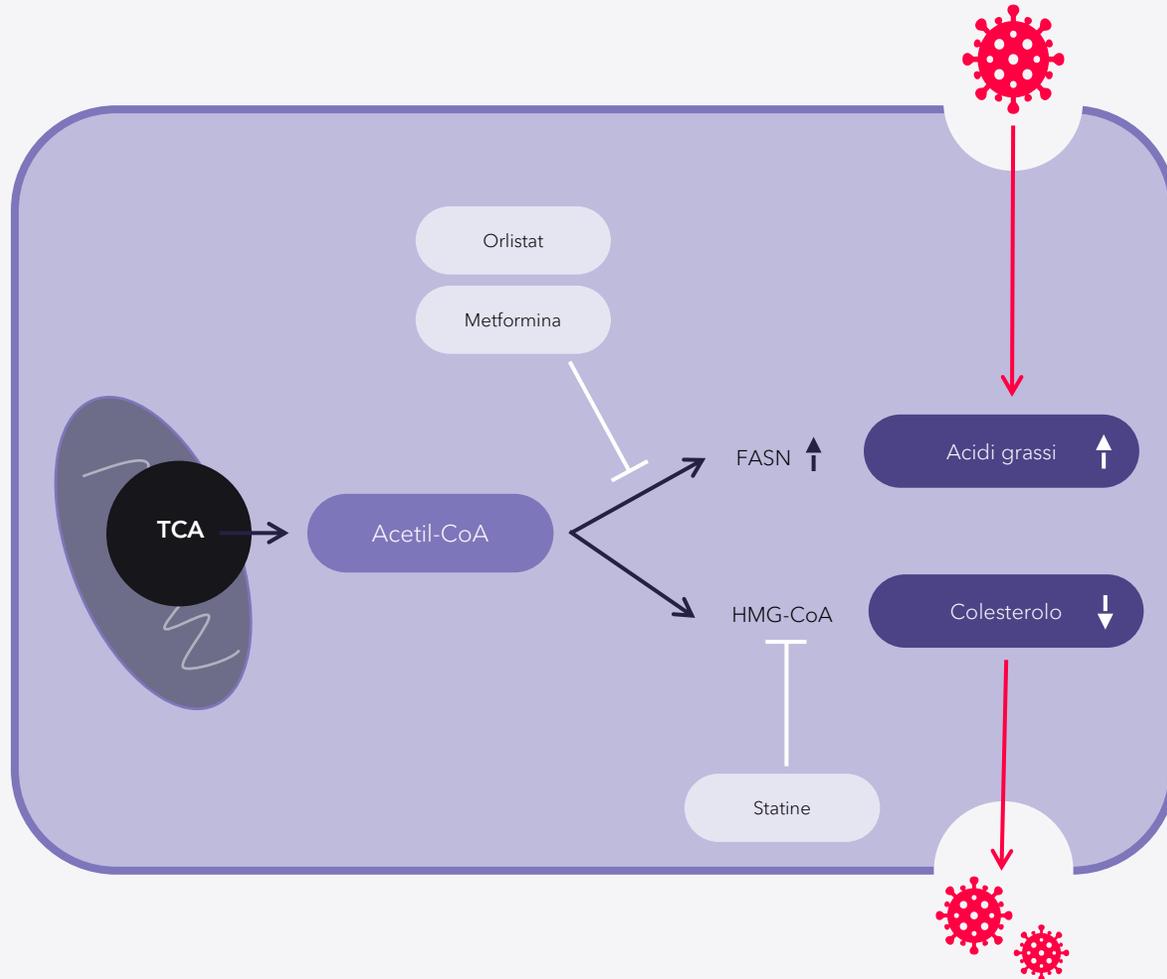
- **In Covid-19:** proteina spike interagisce con le HDL attraverso il recettore scavenger B di tipo 1 (SR-B 1)

- Inibizione delle LD: il 25-idrossicolesterolo attiva ACAT con esaurimento del colesterolo accessibile dalla membrana plasmatica

- **Approccio terapeutico:** utilizzo di statine che inibiscono l'HMG-reduttasi



ACIDI GRASSI



- **In condizioni normali:** sintesi degli acidi grassi attraverso l'acetyl-CoA carbossilasi (ACC) e acido grasso sintasi (FASN).
- Riconvertiti in acetyl-CoA tramite la β -ossidazione.
- **In Covid-19:** iperattivazione di ACC e FASN con maggior produzione di acidi grassi, importanti per la replicazione di SARS-CoV-2.
- **Approccio terapeutico:** inibitori di FASN.
- Farmaci utilizzati: Orlistat e Metformina che diminuiscono la sintesi degli acidi grassi.

CONCLUSIONI

*Gli effetti del COVID-19 sul metabolismo cellulare svolgono molteplici ruoli nel processo infettivo, non solo offrendo energia e substrati essenziali per la replicazione SARS-CoV-2, ma anche regolando la risposta immunitaria. Da questa prospettiva, il COVID-19 può essere inteso come una **malattia metabolica** e sia la patologia che la terapia possono incentrarsi sul **metabolismo riprogrammato**. Tali nuovi trattamenti sono attualmente in fase di esame e si prevede che saranno potenti **terapie adiuvanti** per l'infezione da COVID-19.*

RIASSUNTO ESTESO

La pandemia di Covid-19, il cui agente eziologico è la sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha avuto un effetto significativo sulla salute pubblica.

L'infezione da SARS-CoV-2 è comunemente collegata allo sviluppo della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) ed è probabile che derivi da un'attivazione immunitaria incontrollata, caratterizzata dalla cosiddetta "tempesta di citochine".

Inoltre, studi incentrati sul Covid-19, hanno evidenziato che malattie metaboliche come diabete e obesità possono causare disfunzioni immunitarie, con compromissione del sistema immunitario, sia innato che adattivo.

Questa associazione tra malattie metaboliche e gravità dell'infezione da Covid-19, quindi, la stretta relazione tra risposta immunitaria e alternanza del metabolismo, ha fatto emergere la prospettiva che il Covid-19 sia una malattia metabolica, rivelando significativi cambiamenti nel metabolismo, quali la riprogrammazione di amminoacidi, glucosio, colesterolo e acidi grassi.

Questi cambiamenti metabolici in Covid-19 hanno un ruolo fondamentale non solo nella produzione di energia e componenti per il virus, ma anche nella regolazione della risposta immunitaria, offrendo grandi opportunità per lo sviluppo di nuovi biomarcatori e agenti terapeutici per l'infezione da Covid-19.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Gaia Orlando