

LA PROTEASI UBIQUITINA-SPECIFICA 7 PROMUOVE L'ESPRESSIONE DELLA MUCINA DELLE VIE AEREE MUC5AC ATTRAVERSO LA VIA DI SEGNALAZIONE NF- κ B

a cura della Redazione

Commento a: He YJ, Chen YR, Song JR, Jiang JX, Liu TT, Li JY, Li L, Jia J. Ubiquitin-specific protease-7 promotes expression of airway mucin MUC5AC via the NF- κ B signaling pathway. *Heliyon*. 2024 May 13;10(10):e30967. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30967. PMID: 38778971.

INTRODUZIONE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è caratterizzata da danni alle cellule epiteliali delle vie aeree, disfunzione ciliare, iperplasia ghiandolare e ipersecrezione di muco, quest'ultima rappresentando la caratteristica patologica più prominente (1). Negli ultimi anni, l'ipersecrezione di muco è stata riconosciuta non solo come sintomo clinico, ma anche come un significativo fattore di rischio per la disfunzione polmonare e la ridotta qualità di vita nei pazienti. Lo studio dei meccanismi regolatori della formazione e secrezione del muco è cruciale per identificare nuovi target terapeutici per il controllo dell'ipersecrezione mucosa e per sviluppare trattamenti innovativi.

In condizioni fisiologiche, il muco delle vie aeree è fondamentale per l'immunità innata, intrappolando e rimuovendo microrganismi e sostanze estranee (2,3). Tuttavia, nelle patologie come la BPCO, l'infiammazione cronica e le infezioni delle vie aeree portano a iperplasia delle cellule caliciformi, metaplasia e secrezione eccessiva di muco (4). Questa ipersecrezione può compromettere la funzione ciliare, ostruire le vie respiratorie e peggiorare la funzionalità polmonare (5). Inoltre, le alterazioni biochimiche del muco facilitano le infezioni respiratorie croniche, creando un ambiente favorevole per patogeni come *P. aeruginosa* (6). Questo batterio, comune nei pazienti con BPCO, produce fattori di virulenza come la piocianina (PCN) e le proteasi, che stimolano ulteriormente l'ipersecrezione mucosa, riducono la clearance mucociliare e aggravano l'infiammazione (7,8). Questi processi portano a un circolo vizioso di riacutizzazioni, ostruzioni bronchiali e compromissione della qualità di vita.

Un ruolo centrale nei meccanismi infiammatori è svolto dalla via di segnalazione del fattore nucleare kappa B (NF- κ B), che regola l'espressione di geni coinvolti nell'infiammazione e nell'immunità (9). L'attivazione del complesso NF- κ B-I κ B, insieme alle vie di ubiquitinazione catalizzate da specifici enzimi, amplifica l'infiammazione e contribuisce al danno tissutale. La proteasi ubiquitina-specifica 7 (USP7) è stata recentemente identificata come un regolatore potenziale nelle malattie polmonari, suggerendo un

possibile ruolo nella modulazione dell'ipersecrezione mucosa indotta da *P. aeruginosa*.

RISULTATI

Nel giugno del 2019, gli autori hanno estrapolato dati clinici e di espressione genica provenienti da 208 campioni epiteliali delle vie aeree di pazienti con BPCO (n = 124) e individui sani (n = 84) dal database *Gene Expression Omnibus* (GEO) di NCBI. L'analisi dei campioni epiteliali di pazienti con BPCO ha evidenziato un aumento significativo dell'espressione di USP7 rispetto ai controlli sani (Figura 1). Questo incremento è stato associato alla gravità dell'ipersecrezione di muco nelle vie aeree, indicando un possibile ruolo di USP7 nella regolazione di questo processo patologico.

Relazione tra USP7 e secrezione di muco

Esperimenti *in vitro* hanno mostrato che l'esposizione di cellule NCI-H292, una linea cellulare di carcinoma polmonare umano, a 10 μ g/ml di PCN, stimola l'espressione di USP7 e della mucina MUC5AC -un

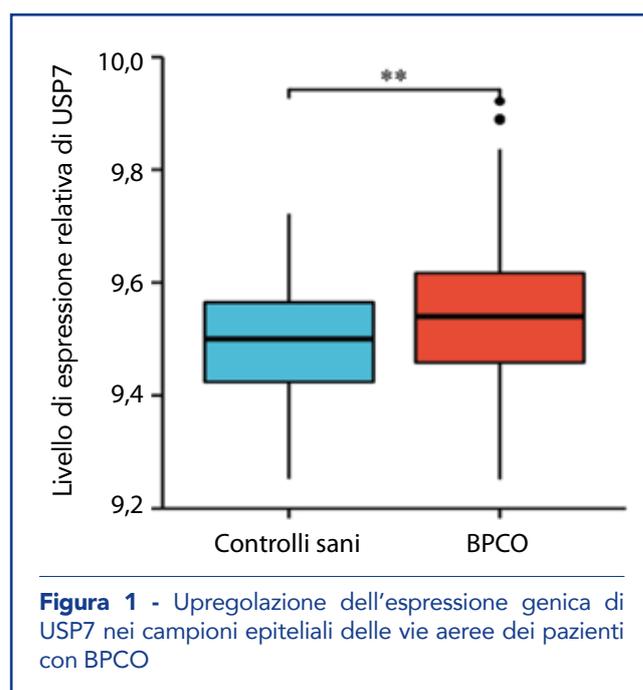


Figura 1 - Upregolazione dell'espressione genica di USP7 nei campioni epiteliali delle vie aeree dei pazienti con BPCO



indicatore di iperplasia delle cellule caliciformi, metaplasia e secrezione eccessiva di muco-, già a 24h post-intervento (Figura 2). Questa correlazione suggerisce un coinvolgimento diretto di USP7 nel promuovere l'ipersecrezione mucosa in condizioni patologiche.

Attivazione della via di segnalazione NF- κ B

L'aumento dell'espressione di USP7 sembra attivare la via di segnalazione NF- κ B, un regolatore centrale delle risposte infiammatorie. Tramite il loro modello *in vitro*, gli autori hanno dimostrato che l'esposizione delle cellule epiteliali a 10 μ g/ml di PCN induce un incremento dell'espressione proteica dei mediatori della via di segnalazione NF- κ B: NF- κ B/p-NF- κ B and p-I κ B α . Mentre, l'inibizione di USP7, tramite P5091, ha dimostrato di ridurre la traslocazione nucleare di NF- κ B.

Riduzione della secrezione di muco con l'inibizione di USP7

Esperimenti su cellule NCI-H292 hanno rivelato che il trattamento con PCN aumenta i livelli nucleari di NF- κ B e riduce quelli citoplasmatici, un fenomeno attenuato significativamente dall'inibizione di USP7. Inoltre, il trattamento con erdoseina ha ridotto l'espressione di MUC5AC (Figura 3).

I risultati *in vitro* sono stati confermati anche in un modello murino di ipersecrezione di muco nelle vie aeree che ha mostrato come l'espressione della proteina MUC5AC fosse significativamente più alta nei topi trattati con PCN rispetto ai controlli e ai gruppi trattati con P5091. Analogamente, l'espressione di NF- κ B, elevata nei topi del gruppo PCN, si riduceva significativamente con l'intervento di P5091, con il gruppo trattato tramite somministrazione nasale piuttosto che intraperitoneale che mostrava i risultati migliori. Questi dati supporta-

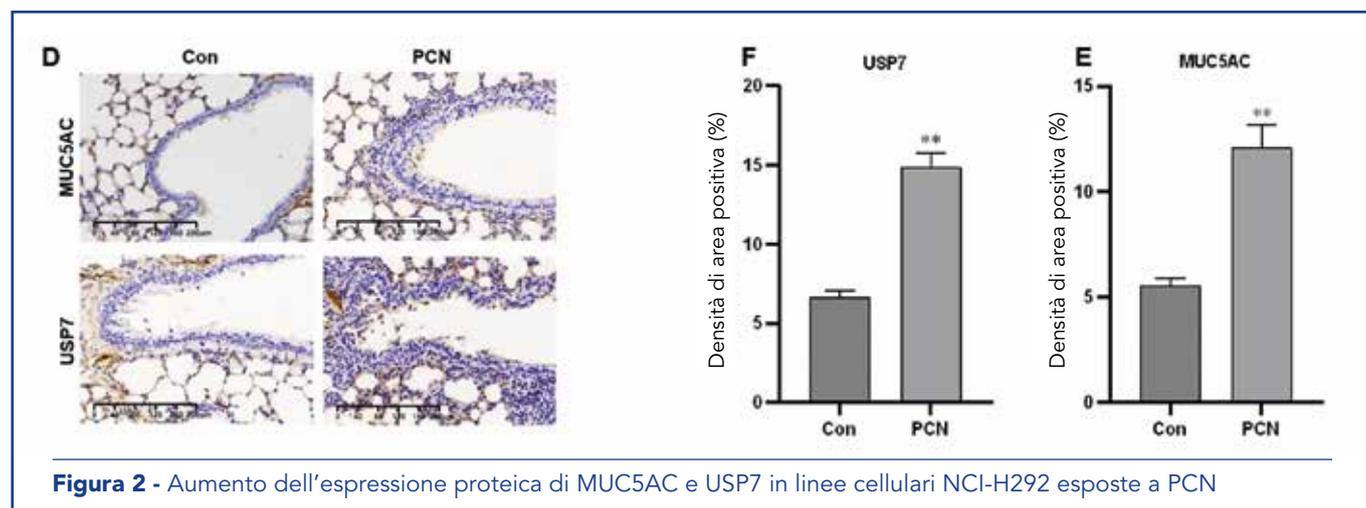


Figura 2 - Aumento dell'espressione proteica di MUC5AC e USP7 in linee cellulari NCI-H292 esposte a PCN

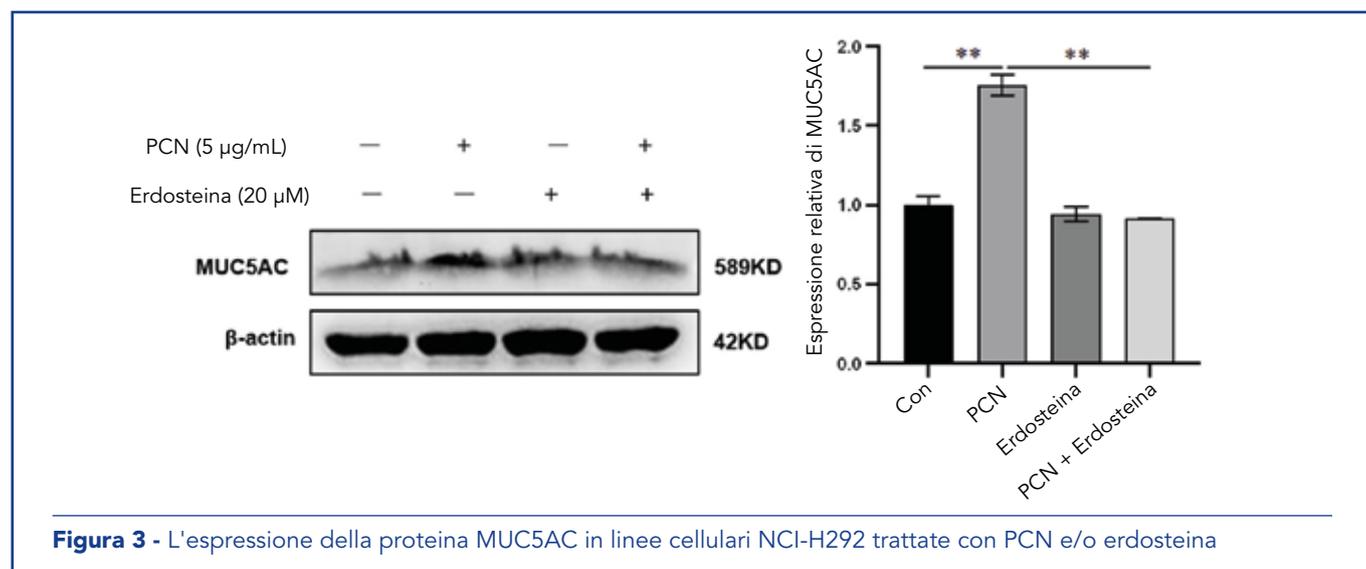


Figura 3 - L'espressione della proteina MUC5AC in linee cellulari NCI-H292 trattate con PCN e/o erdoseina

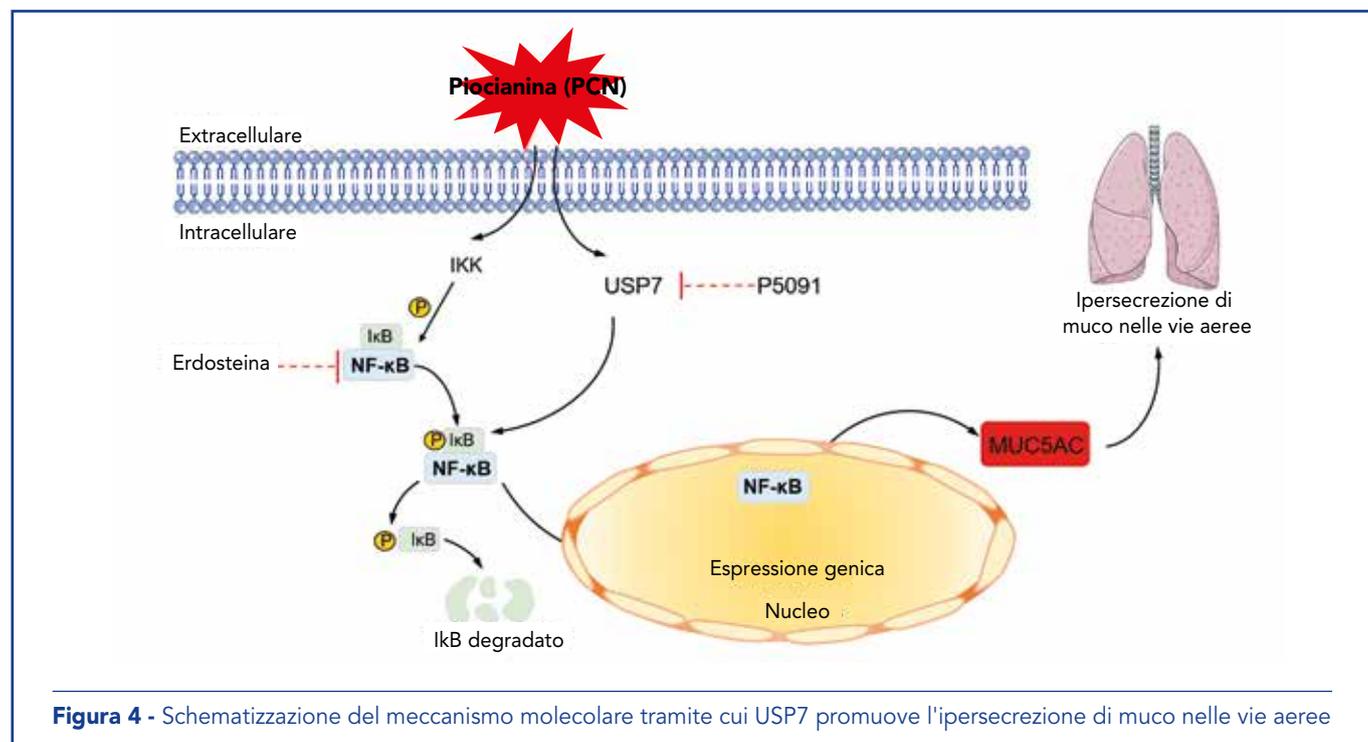
no il ruolo inibitorio di P5091 sull'ipersecrezione di muco tramite la modulazione di NF- κ B.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il lavoro di He e colleghi ha mostrato che l'espressione di USP7 è significativamente aumentata nei tessuti polmonari dei pazienti con BPCO e nei modelli animali e cellulari trattati con PCN. L'inibizione di USP7 riduce l'attivazione della via di segnalazione NF- κ B e l'espressione di MUC5AC, indicando che USP7 stimola l'ipersecrezione di muco attraverso l'attivazione di NF- κ B. Inoltre, trattamenti con inibitori specifici come P5091 ed erdosteina hanno dimostrato di alleviare significativamente l'ipersecrezione di muco. Questi risultati suggeriscono che USP7 svolge un ruolo cruciale nello sviluppo delle patologie associate all'ipersecrezione di muco

attivando la via di segnalazione NF- κ B (Figura 4). Il ruolo di USP7 nella regolazione della segnalazione NF- κ B e in altre vie, come la piroptosi, è stato suggerito come possibile meccanismo aggiuntivo che contribuisce all'infiammazione e all'ipersecrezione di muco nella BPCO. La piroptosi, un processo infiammatorio coinvolto in diverse malattie polmonari (10), potrebbe rappresentare un ulteriore obiettivo terapeutico.

Infine, lo studio sottolinea l'esistenza di diversi inibitori di USP7, sia sintetici (come P5091) che naturali, con potenziale utilizzo clinico per ridurre la secrezione di muco nei pazienti con BPCO o condizioni infiammatorie croniche. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia clinica di questi composti.



Bibliografia

- Hill DB, Button B, Rubinstein M, Boucher RC. Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiol Rev.* 2022 Oct 1;102(4):1757-1836.
- Bansil R, Turner BS. The biology of mucus: Composition, synthesis and organization. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018 Jan 15;124:3-15. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.023.
- Symmes BA, Stefanski AL, Magin CM, Evans CM. Role of mucins in lung homeostasis: regulated expression and biosynthesis in health and disease. *Biochem Soc Trans.* 2018 Jun 19;46(3):707-719.
- Zhou-Suckow Z, Duerr J, Hagner M, Agrawal R, Mall MA. Airway mucus, inflammation and remodeling: emerging links in the pathogenesis of chronic lung diseases. *Cell Tissue Res.* 2017 Mar;367(3):537-550.
- Carlson TL, Lock JY, Carrier RL. Engineering the Mucus Barrier. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018 Jun 4;20:197-220.
- Poh TY, Mac Aogáin M, Chan AK, Yip AC, Yong VF, Tiew PY, Koh MS, Chotirmall SH. Understanding COPD-overlap syndromes. *Expert Rev Respir Med.* 2017 Apr;11(4):285-298.



7. Jeffries JL, Jia J, Choi W, Choe S, Miao J, Xu Y, Powell R, Lin J, Kuang Z, Gaskins HR, Lau GW. Pseudomonas aeruginosa pyocyanin modulates mucin glycosylation with sialyl-Lewis(x) to increase binding to airway epithelial cells. *Mucosal Immunol.* 2016 Jul;9(4):1039-1050.
8. Rodriguez-Urretavizcaya B, Pascual N, Pastells C, Martin-Gomez MT, Vilaplana L, Marco MP. Diagnosis and Stratification of Pseudomonas aeruginosa Infected Patients by Immunochemical Quantitative Determination of Pyocyanin From Clinical Bacterial Isolates. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Dec 14;11:786929.
9. Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell.* 2017 Jan 12;168(1-2):37-57.
10. Feng Y, Li M, Yangzhong X, Zhang X, Zu A, Hou Y, Li L, Sun S. Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease. *J Physiol Biochem.* 2022 Nov;78(4):721-737.

