

Padova, 7 agosto 2025

## **TROMBOSI: RUOLO DI M<sup>PRO</sup> NEL CORONAVIRUS SARS-COV-2**

**Chiarito il meccanismo mediante il quale le infezioni gravi da SARS-CoV-2 causano trombosi  
Pubblicata su «Communications Biology» la ricerca dell'Università di Padova**

Le malattie trombotiche rappresentano la principale causa di morte e di ricovero ospedaliero. Possono insorgere come patologie indipendenti o essere associate a complicazioni di altre malattie (diabete di tipo 2, cancro, malattie autoimmuni a base infiammatoria e amiloidosi). Le evidenze cliniche indicano che anche le malattie infettive, causate da batteri o virus, rappresentano dei fattori di rischio importanti per le patologie trombotiche. La coagulazione, di per sé, è un processo fisiologico finalizzato a prevenire la perdita di sangue dal sistema cardio-circolatorio. Se attivato però in maniera anomala si determinano coaguli patologici (trombi) che causano l'occlusione dei vasi sanguigni e la morte dei tessuti che si trovano a valle dell'occlusione.



Vincenzo De Filippis

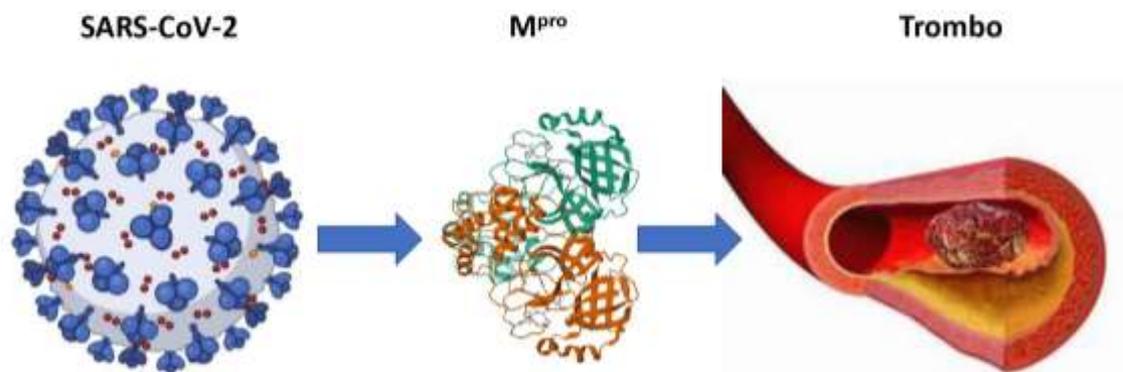
La pandemia COVID-19, da coronavirus SARS-CoV-2, ha messo in evidenza l'associazione tra infezione virale grave e complicazioni trombotiche e la correlazione stringente tra l'insorgenza delle complicazioni trombotiche e la mortalità. Nelle forme gravi di COVID-19 si ha una forte attivazione della risposta immunitaria innata e un massiccio rilascio di proteine e peptidi pro-infiammatori (citochine e bradichinina) che, a loro volta, indurrebbero l'attivazione della coagulazione. L'infezione da SARS-CoV-2 aumenterebbe quindi il rischio trombotico per via indiretta, inducendo un forte stato infiammatorio.

Nonostante l'ipercoagulabilità del sangue sia una caratteristica del COVID-19, i meccanismi molecolari mediante i quali le infezioni da SARS-CoV-2 determinano l'attivazione della coagulazione non sono ancora ben conosciuti.

Un team di ricercatori dell'Università di Padova coordinati da Vincenzo De Filippis del Dipartimento di Scienze del Farmaco ha pubblicato su «**Communications Biology**» lo studio dal titolo "*The main protease (Mpro) from SARS-CoV-2 triggers plasma clotting in vitro by activating coagulation factors VII and FXII*" in cui si dimostra che il virus può attivare la cascata coagulativa anche per via diretta e determinare la formazione di coaguli patologici. Lo fa tramite la proteasi principale, M<sup>PRO</sup>, un enzima capace di tagliare i legami chimici nelle proteine. In particolare, M<sup>PRO</sup> produce le subunità proteiche che poi andranno a formare il guscio indispensabile per la sopravvivenza del virus. M<sup>PRO</sup>, come già dimostrato, può essere rilasciata dal virus nello spazio extracellulare e circolare nel sangue ed in altri fluidi biologici. M<sup>PRO</sup> rappresenta un bersaglio

**molecolare utile per lo sviluppo di nuovi farmaci capaci di inibire l'enzima, nonché di bloccare la maturazione del virus.**

La *cascata coagulativa* è caratterizzata dal “taglio” in sequenza di enzimi che circolano nel sangue in forma inattiva e che diventano attivi solo dopo questo “taglio”. Per fermare il sanguinamento, la cascata culmina con la formazione di trombina che genera il coagulo, formato da fibrina e piastrine aggregate.



*Ruolo di Mpro*

«In condizioni fisiologiche la coagulazione viene innescata dall'esposizione di proteine che si trovano nello strato che riveste internamente i vasi sanguigni e vengono attivati i fattori della coagulazione VII e XII. Nel nostro lavoro abbiamo dimostrato che M<sup>pro</sup> causa la coagulazione del plasma umano - **commenta Vincenzo De Filippis, coordinatore della ricerca** -. In particolare, M<sup>pro</sup> è capace di attivare i fattori della coagulazione esattamente a livello degli stessi legami peptidici che vengono tagliati in condizioni fisiologiche e che determinano la coagulazione del sangue. Non solo, M<sup>pro</sup> è prodotta dal virus SARS-CoV-2, che appartiene alla famiglia dei coronavirus - **sottolinea De Filippis** -. I coronavirus mostrano un elevato grado di mutabilità genetica e per questo motivo sono i candidati preferenziali per nuove infezioni virali su larga scala che potrebbero presentarsi in futuro. Lo studio, che identifica un possibile meccanismo mediante il quale le infezioni gravi da SARS-CoV-2 causano trombotici, ci porta a ritenere - **conclude De Filippis** - che lo sviluppo di farmaci capaci di inibire M<sup>pro</sup> non solo permetterebbe di bloccare la maturazione e replicazione del virus, ma anche di prevenire gli effetti trombotici associati all'infezione causata da coronavirus».

Link alla Ricerca: <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08570-2>

Titolo: “*The main protease (Mpro) from SARS-CoV-2 triggers plasma clotting in vitro by activating coagulation factors VII and FXII*” - «Communications Biology» - 2025

Autori: Anna Pagotto, Federico Uliana, Elena Cavedon, Giulia Nordio, Andrea Pierangelini, Laura Acquasaliente, Maria Ludovica Macchia, Massimo Bellanda, Barbara Gatto, Giustina De Silvestro, Piero Marson, Dario Gregori, Paolo Simioni, Paola Picotti & Vincenzo De Filippis

Lo studio è stato principalmente condotto nel laboratorio di Chimica delle Proteine del Dipartimento di Scienze del Farmaco (DSF) dell'Università di Padova coordinato dal Prof. Vincenzo De Filippis e composto dalla Prof.ssa Laura Acquasaliente, Dott.ssa Anna Pagotto, Dott.ssa Elena Cavedon, Dott.ssa Giulia Nordio e Dott. Andrea Pierangelini. Allo studio hanno partecipato docenti e ricercatori del DSF, Prof. Barbara Gatto, di

Scienze Chimiche, Prof. Massimo Bellanda e Dott.ssa Maria Ludovica Macchia, di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Prof. Dario Gregori, di Medicina TrASFusionale, Dott.ssa Giustina De Silvestro e Dott. Piero Marson. La ricerca, inoltre, ha visto la preziosa collaborazione del Prof. Paolo Simioni, Direttore del Dipartimento di Medicina, del Dott. Federico Uliana e della Prof.ssa Paola Picotti del Dipartimento di Biologia dell'Università di Zurigo. Lo studio è stato finanziato dal Progetto di Ricerca di Eccellenza della CaRiPaRo e dal P.R.I.N. del MIUR.