

Abstract

Studi recenti hanno dimostrato che la variante associata alla longevità (LAV) della proteina bactericidal/permeability-increasing fold-containing family B-member-4 (BPIFB4) promuove la salute e la longevità, migliorando l'omeostasi delle cellule vascolari, la rivascolarizzazione dopo danno ischemico e controbilanciando in gran parte i disturbi legati all'età del sistema immunitario e del sistema cardiovascolare. Questi risultati ci hanno aiutato a spiegare parzialmente lo stato di salute degli individui longevi (LLI) e il loro arricchimento del genotipo omozigote per LAV-BPIFB4. I livelli circolanti di BPIFB4 possono influenzare la composizione di monociti e macrofagi e possono spostare l'equilibrio verso uno stato antinfiammatorio. È stata trovata un'associazione tra la conta dei monociti CD14⁺CD16⁺⁺ non classici, che sono precursori dei macrofagi M2 con funzioni immunomodulatorie, e lo stato degli LLI. Durante il processo di invecchiamento, l'invecchiamento sistemico è guidato dal sistema immunitario senescente, che potrebbe essere un bersaglio terapeutico chiave per prevenire le conseguenze patologiche dell'invecchiamento e prolungare la longevità. Numerosi dati mostrano una nuova azione senoterapeutica di LAV-BPIFB4 che potrebbe offrire un prezioso strumento terapeutico per controllare l'invecchiamento e ridurre i suoi disturbi fisiopatologici, come le malattie cardiovascolari o, nelle cellule di glioblastoma multiforme, GBM, senescenti, un miglioramento della loro sensibilità alla temozolomide e una riduzione selettiva della senescenza cellulare di pazienti affetti da GBM. Come risultato dei suoi effetti pleiotropici sia sui compartimenti immunitari che sull'omeostasi cellulare, LAV-BPIFB4 può rappresentare un candidato interessante per lo sviluppo di un nuovo trattamento per la malattia di Huntington, HD. Infatti, rispetto alle normali cellule STHdh Q7/7, le cellule STHdh Q111/111 non erano in grado di indurre un fenotipo microgliale pro-risoluzione, ma la trasduzione di LAV-BPIFB4 ripristinava prontamente il controllo immunitario centrale attraverso un meccanismo che coinvolge l'asse CXCR4. Poiché le piastrine sono mediatori primari della risposta immunitaria innata e combattono le infezioni, è stato studiato il ruolo di questi elementi figurati del sangue nei processi immunomodulatori della proteina BPIFB4.