

COVID-19

CAPITOLO 1

PRESENTAZIONE CLINICA E IMMUNOPATOGENESI

https://bit.ly/ebook_COVID-19

SOMMARIO

INTRODUZIONE	3
COVID-19 – situazione nel mondo	3
COVID-19 - Situazione in Italia	3
PRESENTAZIONE CLINICA	4
RISULTATI ISTOPATOLOGICI DELLE AUTOPSIE	16
IMMUNOPATOGENESI	20
Struttura del SARS-Cov-2	21
APPROFONDIMENTO	23
IL SISTEMA IMMUNITARIO	23
L'Immunità innata	23
L'Immunità adattativa	24
LA RISPOSTA INFIAMMATORIA ALL'INFEZIONE VIRALE	26
Infiammazione acuta.....	26
Effetti sistemici dell'infiammazione	26
Polarizzazione dei macrofagi.....	27
La risposta adattativa Th1 e Th2	28
Le Citochine.....	32
Citochine e i suoi recettori nelle infezioni virali	34
La tempesta di citochine	38
LE RISPOSTE IMMUNITARIE INDOTTE DALL'INFEZIONE DA SARS-COV-2	42
LA FEBBRE NELLA RISPOSTA ALL'INFEZIONE VIRALE DA SARS-COV-2 E LE SUE COMPLICANZE	45
SINTOMATOLOGIA DELLA TEMPESTA DI CITOCHINE	52
Sottotipi della sindrome da tempesta di citochine	55
STRATEGIE DI EVASIONE IMMUNITARIA DI SARS-COV2	59
Il danno cellulare endoteliale e vascolare	61
Il potenziamento anticorpo-dipendente (ADE) e le vasculiti da immunocomplessi.....	62
Il meccanismo dell'ADE nell'induzione del COVID-19	65
La funzione dei recettori Fc γ nelle cellule dendritiche e nei macrofagi	66
Il recettore neonatale Fc (FcRn)	68
L'immunopatologia dei vaccini anti-SARS e l'ADE da SARS-Cov-2	73
L'ADE da vaccino antinfluenzale	78
La terapia con infusione endovenosa di immunoglobuline: il meccanismo d'azione	80
FATTORI INDIVIDUALI	85
COVID-19 in età avanzata	88
COVID-19 pediatrico	89
COVID-19 in gravidanza.....	91
RISPOSTA IMMUNITARIA, ETÀ E DIFFERENZA DI GENERE	92
Età pediatrica	92

L'iporesponsività ai vaccini pediatrici.....	95
Immunopatologia materno-fetale	104
Microbiota e sistema immunitario in gravidanza e nel neonato.....	112
Età avanzata	121
Immuno-senescenza e inflamm-aging	123
Microbiota e senescenza.....	134
Microbiota e COVID-19	142
Differenza di genere	144
LA SINDROME AUTOIMMUNE/INFIAMMATORIA.....	149

INTRODUZIONE

COVID-19 – situazione nel mondo ¹

Il **31 dicembre 2019** la Commissione Sanitaria Municipale di Wuhan (Cina) ha segnalato all'Organizzazione Mondiale della Sanità un cluster di casi di polmonite ad eziologia ignota nella città di Wuhan, nella provincia cinese di Hubei.

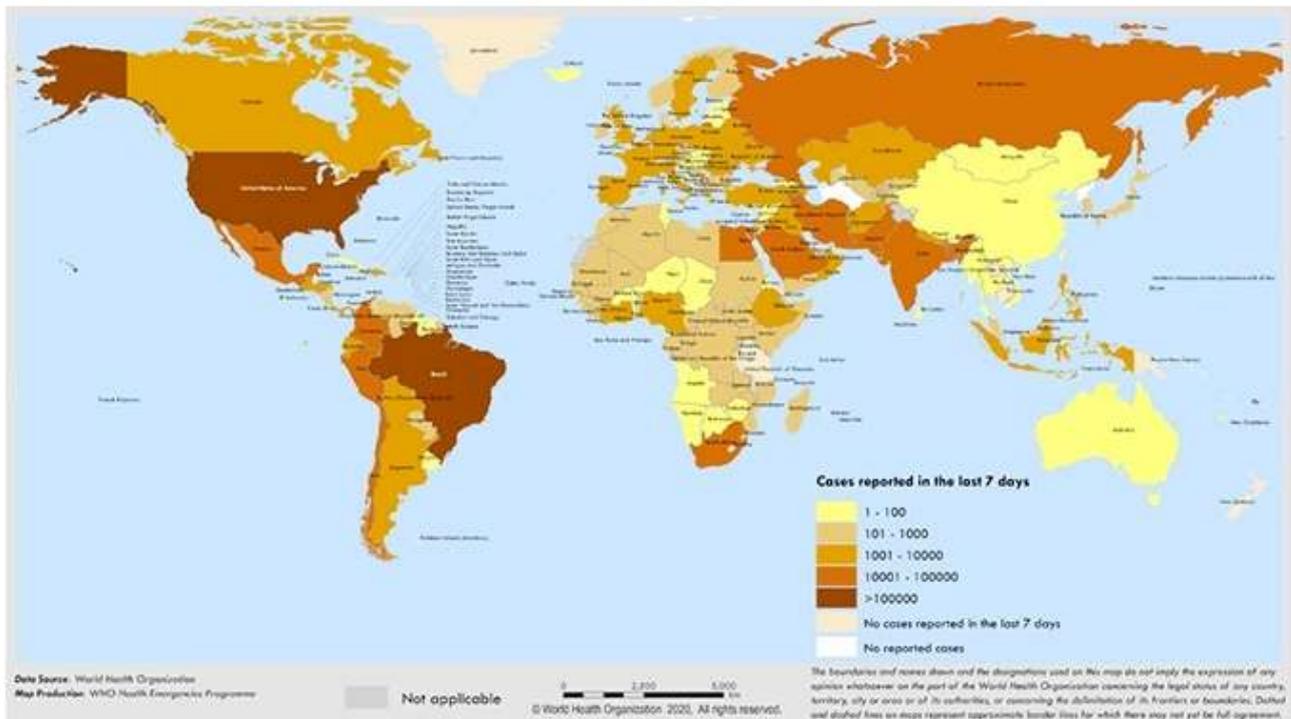
Il **9 gennaio 2020**, il CDC cinese ha riferito di aver identificato un nuovo coronavirus (denominato dal Comitato internazionale per la tassonomia dei virus SARS-CoV-2: sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2) come agente causale della malattia respiratoria poi denominata Covid-19 (CORonaVirus Disease 19)

Il **30 gennaio** l'OMS ha dichiarato l'epidemia di Coronavirus in Cina **Emergenza internazionale di salute pubblica**. L'OMS ha elevato la minaccia per l'epidemia di coronavirus a livello "**molto alto**" il 28 febbraio 2020.

L'**11 marzo 2020** il direttore generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus ha definito la diffusione del Covid-19 non più una epidemia confinata ad alcune zone geografiche, ma una **pandemia** diffusa in tutto il pianeta.

Surveillance

Figure 1. Number of confirmed COVID-19 cases reported in the last seven days by country, territory or area, 08 June to 14 June**



**See Annex 1 for data, table and figure notes.

COVID-19 - Situazione in Italia ²

¹ <https://covid19.who.int/>

<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5338&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>

² <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>

I primi due casi di Coronavirus in Italia, una coppia di turisti cinesi, sono stati confermati il **30 gennaio** dall'Istituto Lazzaro Spallanzani di Roma, dove sono stati ricoverati in isolamento dal 29 gennaio e dichiarati guariti il 26 febbraio. Il primo caso di trasmissione secondaria si è verificato a Codogno, Comune della Lombardia in provincia di Lodi, il **18 febbraio 2020**.

Il Governo italiano ha dichiarato il **31 gennaio lo Stato di emergenza**, stanziato i primi fondi e nominato Commissario straordinario per l'emergenza il Capo della protezione civile Angelo Borrelli.

Con il decreto del Capo del Dipartimento della protezione civile del **5 febbraio 2020** è stato istituito un Comitato tecnico-scientifico per fronteggiare emergenza, poi ampliato con ordinanza del 18 aprile 2020.

Come previsto dal Decreto legge 18 del 2020, il Presidente del Consiglio dei Ministri con decreto del **18 marzo 2020** ha nominato Domenico Arcuri Commissario straordinario per l'attuazione e il coordinamento delle misure occorrenti per il contenimento e contrasto dell'emergenza epidemiologica Covid-19.

Dati **14 giugno**, ore 18 (MINISTERO DELLA SALUTE)

Sono 236.989 i **casi totali** dall'inizio della pandemia:

26.274 persone attualmente positive

176.370 guariti

34.345 deceduti.

PCM-DPC dati forniti dal Ministero della Salute

Regione	AGGIORNAMENTO 14/06/2020 ORE 17.00										
	POSITIVI AL nCoV				DIMESSI/ GUARITI	DECEDUTI	CASI TOTALI	INCREMENTO CASI TOTALI (rispetto al giorno precedente)	TAMPONI	CASI TESTATI	incremento tamponi
	Ricoverati con sintomi	Terapia intensiva	Isolamento domiciliare	Totale attualmente positivi							
Lombardia	2.116	94	13.779	15.989	59.220	16.449	91.658	+ 244	892.641	530.683	9.336
Piemonte	517	26	2.105	2.648	24.399	4.012	31.059	+ 30	368.065	234.561	2.842
Emilia Romagna	192	14	1.431	1.637	22.232	4.204	28.073	+ 17	407.039	241.833	6.137
Veneto	40	1	731	772	16.469	1.978	19.219	+ 7	812.540	371.726	14.250
Toscana	34	16	449	499	8.596	1.085	10.180	+ 8	292.101	206.348	2.577
Liguria	85	3	155	243	8.115	1.521	9.879	+ 4	126.705	68.766	834
Lazio	305	37	980	1.322	5.825	808	7.955	+ 14	297.615	242.245	2.961
Marche	21	0	605	626	5.139	993	6.758	+ 4	121.354	73.298	1.046
Campania	53	2	264	319	3.860	430	4.609	+ 1	240.290	121.618	5.624
Puglia	57	2	359	418	3.565	532	4.515	0	147.249	96.820	1.344
Trento	5	1	60	66	3.917	464	4.447	+ 1	103.910	55.054	1.772
Sicilia	32	3	802	837	2.341	279	3.457	+ 1	179.438	150.233	1.119
Friuli V.G.	15	1	87	103	2.850	343	3.296	0	160.824	93.641	1.954
Abruzzo	71	4	436	511	2.312	456	3.279	+ 4	91.445	61.873	1.105
Bolzano	8	2	85	95	2.227	291	2.613	+ 3	76.195	36.607	460
Umbria	9	1	10	20	1.339	77	1.436	0	81.976	58.013	821
Sardegna	12	0	21	33	1.198	132	1.363	0	68.769	58.281	690
Valle d'Aosta	7	0	0	7	1.040	144	1.191	0	16.597	12.806	121
Calabria	15	1	28	44	1.021	97	1.162	0	81.981	79.919	726
Molise	0	0	74	74	342	23	439	0	18.845	17.947	350
Basilicata	0	1	10	11	363	27	401	0	35.139	34.349	458
TOTALE	3.594	209	22.471	26.274	176.370	34.345	236.989	+ 338	4.620.718	2.846.621	56.527

ATTUALMENTE POSITIVI	26.274
TOTALE GUARITI	176.370
TOTALE DECEDUTI	34.345
CASI TOTALI	236.989

PRESENTAZIONE CLINICA ³

<http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5351&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>

³ Pediatr Allergy Immunol. 2020 May 2. doi: 10.1111/pai.13271.

The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures.

Matricardi PM1, Dal Negro RW2, Nisini R3.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pai.13271>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

L'infezione umana con SARS-CoV-2 porta a un'ampia gamma di manifestazioni cliniche che vanno da asintomatiche, lievi, moderate a gravi-fatali. ⁴

Alcune caratteristiche dei pazienti deceduti sulla base del Report dell'ISS (dati 4 giugno 2020):

Età media ⁵

80 anni

Età mediana

82 anni (più alta di quasi 20 anni rispetto a quella dei pazienti che hanno contratto l'infezione e la cui età mediana è di 62 anni)

Sesso

uomini 58,7% donne 41,3%

Patologie pregresse al momento del ricovero

Pazienti con 0 patologie pre-esistenti 4,1%

Pazienti con 1 patologia pre-esistente 14,8%

Pazienti con 2 patologie pre-esistenti 21,5%

Pazienti con 3 o più patologie pre-esistenti 59,7%

Aree geografiche con la percentuale maggiore di deceduti

Lancet 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study
Fei Zhou et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/pdf/main.pdf>

JAMA 2020 Mar 19;323(16):1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326.

Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State

Matt Arentz 1, Eric Yim 2, Lindy Klaff 2, Sharukh Lokhandwala 2, Francis X Riedo 2, Maria Chong 3, Melissa Lee

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082763/>

N Engl J Med 2020 May 21;382(21):2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series

Pavan K Bhatraju et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7143164/pdf/NEJMoa2004500.pdf>

N Engl J Med 2020 Apr 17;NEJMc2010419. doi: 10.1056/NEJMc2010419.

Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City

Parag Goyal et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182018/pdf/NEJMc2010419.pdf>

JAMA 2020 Apr 22;e206775. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area

Safiya Richardson et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177629/>

4

per consultazione

<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention#H3392906512>

Internet Book of Critical Care (IBCC) COVID-19

<https://emcrit.org/ibcc/covid19/>

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutics

Editors: Shailendra K. Saxena 2020 Publisher Springer Singapore DOI 10.1007/978-981-15-4814-7

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-981-15-4814-7.pdf>

Pediatr Allergy Immunol. 2020 May 2. doi: 10.1111/pai.13271. [Epub ahead of print]

The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures.

Matricardi PM1, Dal Negro RW2, Nisini R3.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pai.13271>

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>

⁵ **Media:** valore del rapporto tra la somma dei dati numerici e il numero di dati.

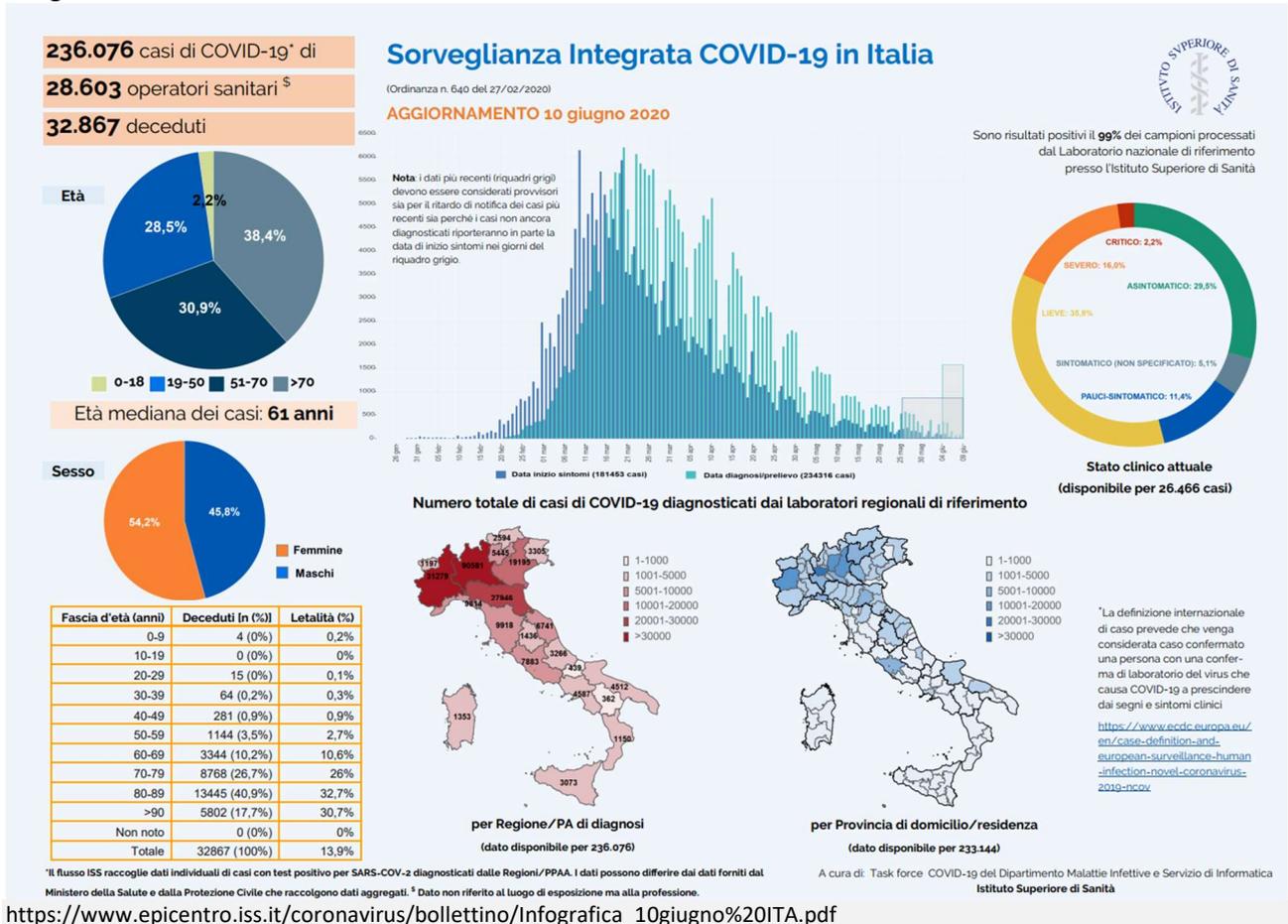
Mediana: valore centrale dei dati numerici

Lombardia con 49,8%
 Emilia Romagna con il 12,8%
 Piemonte con il 8,5%.
 Veneto con il 6%

Sintomi più comunemente osservati prima del ricovero nelle persone decedute

febbre 76%
 dispnea 73%
 tosse 39%
 diarrea 6%
 emottisi 1%

Infografica: ⁶



Va ricordato che le cause dei decessi non sono state confermate dall'esito dell'autopsia e dalla ricerca del virus nei tessuti per la maggior parte dei deceduti, quindi i dati relativi al numero di decessi per COVID-19 potrebbero non rispecchiare la situazione reale. ⁷

⁶ https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_4_giugno.pdf

https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_10giugno%20ITA.pdf

<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>

⁷ DECESSI E CAUSE DI MORTE: COSA PRODUCE L'ISTAT

<https://www.istat.it/it/archivio/240401>

https://www.istat.it/it/files/2020/03/Covid_Indicazioni_scheda_morte.pdf

Caratteristiche dei pazienti deceduti all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia

Dati al 11 giugno 2020



1. Campione

L'analisi si basa su un campione di 32.938 pazienti deceduti e positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia.

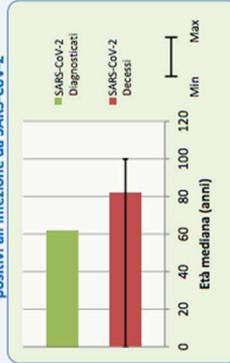
Tabella 1. Distribuzione geografica dei decessi

Regione	N.	%
Lombardia	16349	49,6
Emilia Romagna	4192	12,7
Piemonte	2846	8,6
Veneto	1964	6,0
Liguria	1547	4,7
Toscana	1084	3,3
Marche	940	2,9
Lazio	772	2,3
Puglia	590	1,6
Trento	468	1,4
Abruzzo	453	1,4
Campania	365	1,1
Friuli Venezia Giulia	341	1,0
Sicilia	295	0,9
Bolzano	293	0,9
Valle d'Aosta	144	0,4
Sardegna	131	0,4
Calabria	96	0,3
Umbria	76	0,2
Basilicata	29	0,1
Molise	23	0,1

2. Dati demografici

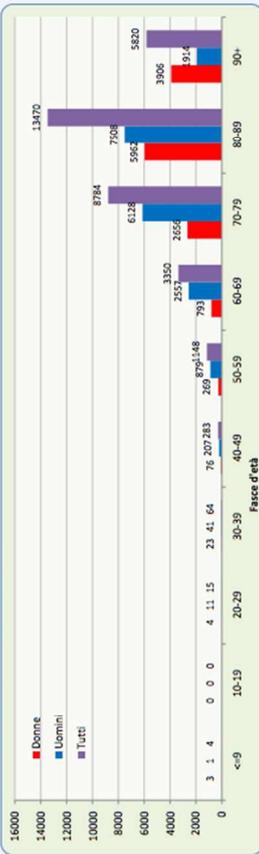
L'età media dei pazienti deceduti e positivi a SARS-CoV-2 è 80 anni (mediana 82, range 0-100, Range Inter-Quartile - IQR 74-88). Le donne sono 13.692 (41,6%). La figura 1 mostra che l'età mediana dei pazienti deceduti positivi a SARS-CoV-2 è più alta di 20 anni rispetto a quella dei pazienti che hanno contratto l'infezione (età mediana: pazienti deceduti 82 anni - pazienti con infezione 62 anni). La figura 2 mostra il numero dei decessi per fascia di età. Le donne decedute dopo aver contratto infezione da SARS-CoV-2 hanno un'età più alta rispetto agli uomini (età mediana: donne 85 - uomini 79).

Figura 1. Età mediana dei deceduti e diagnosticati positivi all'infezione da SARS-CoV-2



Questo report è stato prodotto dai membri del Gruppo della Sorveglianza COVID-19: Luigi Palmieri, Xanthi Andrianou, Pierfrancesco Barbario, Antonino Bella, Stefania Bellino, Eva Benelli, Luigi Bertinato, Stefano Boros, Gianfranco Brambilla, Giovanni Calcagnini, Marco Canevelli, Maria Rita Castrucci, Federica Censi, Alessandra Ciervo, Elisa Colazzo, Fortunato D'Ancona, Martina Dei Manso, Chiara Donfrancesco, Massimo Fabiani, Francesco Facchini, Antonietta Filla, Marco Floridia, Fabio Galati, Marina Giuliano, Tiziana Grisetti, Ylika Kodro, Martin Langer, Ilaria Lega, Cinzia Lo Nocer, Pietro Maiorini, Fiorella Malchiodi Albedi, Valerio Mammo, Margherita Martini, Alberto Mateo Urdiales, Eugenio Mattei, Claudia Meduri, Paola Meli, Giada Minelli, Manuela Nebuloni, Lorenzo Nomi, Graziano Onder, Lucia Palmisano, Nicola Petrosillo, Patrizio Pezzetti, Flavia Picci, Ornella Punzo, Vincenzo Puro, Valeria Raparelli, Giovanni Rezza, Flavia Riccardo, Maria Cristina Rota, Paolo Salerno, Debora Serra, Andrea Siddi, Paola Stefanelli, Manuela Tamburo De Bella, Dorina Tiple, Laura Vanacore, Monica Vichi, Emanuele Rocco Villani, Amerigo Zona, Silvio Brusferro.

Figura 2. Numero di decessi per fascia di età



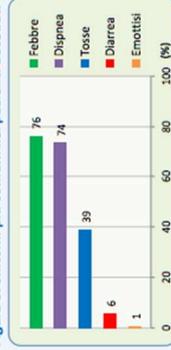
4. Diagnosi di ricovero

Nel 92,4% delle diagnosi di ricovero erano menzionate condizioni (per esempio polmonite, insufficienza respiratoria) o sintomi (per esempio, febbre, dispnea, tosse) compatibili con COVID-19. In 241 casi (7,6% dei casi) la diagnosi di ricovero non era da correlarsi all'infezione. In 38 casi la diagnosi di ricovero riguardava esclusivamente patologie neoplastiche, in 88 casi patologie cardiovascolari (per esempio infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco, ictus), in 31 casi patologie gastroentericali (per esempio colecistite, perforazione intestinale, occlusione intestinale, cirrosi), in 84 casi altre patologie.

5. Sintomi

La figura 3 mostra i sintomi più comunemente osservati prima del ricovero nei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2. Febbre, dispnea e tosse rappresentavano i sintomi più comuni. Meno frequenti sono diarrea e emottisi. Il 5,7% delle persone non presentava alcun sintomo al momento del ricovero.

Figura 3. Sintomi più comuni nei pazienti deceduti



6. Complicanze

L'insufficienza respiratoria è stata la complicanza più comunemente osservata in questo campione (96,9% dei casi), seguita da danno renale acuto (22,1%), sovrainfezione (13,0%) e danno miocardico acuto (11,0%).

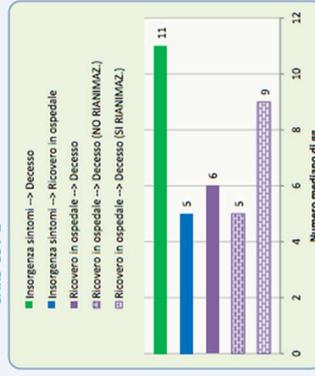
7. Terapie

La terapia antibiotica è stata comunemente utilizzata nel corso del ricovero (86% dei casi), meno usata quella antivirale (60%), più raramente la terapia steroidea (38%). Il comune utilizzo di terapia antibiotica può essere spiegato dalla presenza di sovrainfezioni o è compatibile con inizio terapia empirica in pazienti con polmonite, in attesa di conferma laboratoristica di COVID-19. In 793 casi (23,4%) sono state utilizzate tutte e tre le terapie. Al 3,9% dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 è stato somministrato Tocilizumab.

8. Tempi

La figura 4 mostra i tempi medi (in giorni) che trascorrono dall'insorgenza dei sintomi al decesso (11 giorni), dall'insorgenza dei sintomi al ricovero in ospedale (5 giorni) e dal ricovero in ospedale al decesso (6 giorni). Il tempo intercorso dal ricovero in ospedale al decesso è di 4 giorni più lungo in coloro che sono stati trasferiti in rianimazione rispetto a quelli che non sono stati trasferiti (9 giorni contro 5 giorni).

Figura 4. Tempi medi di ricovero (in giorni) nei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2



9. Decessi di età inferiore ai 50 anni

All'11 giugno sono 366 dei 32.938 (1,1%) pazienti deceduti SARS-CoV-2 positivi di età inferiore ai 50 anni. In particolare, 83 di questi avevano meno di 40 anni (53 uomini e 30 donne con età compresa tra 10 e i 39 anni). Di 7 pazienti di età inferiore ai 40 anni non sono disponibili informazioni cliniche; degli altri pazienti, 62 presentavano gravi patologie preesistenti (patologie cardiovascolari, renali, psichiatriche, diabete, obesità) e 14 non avevano diagnosticate patologie di rilievo.

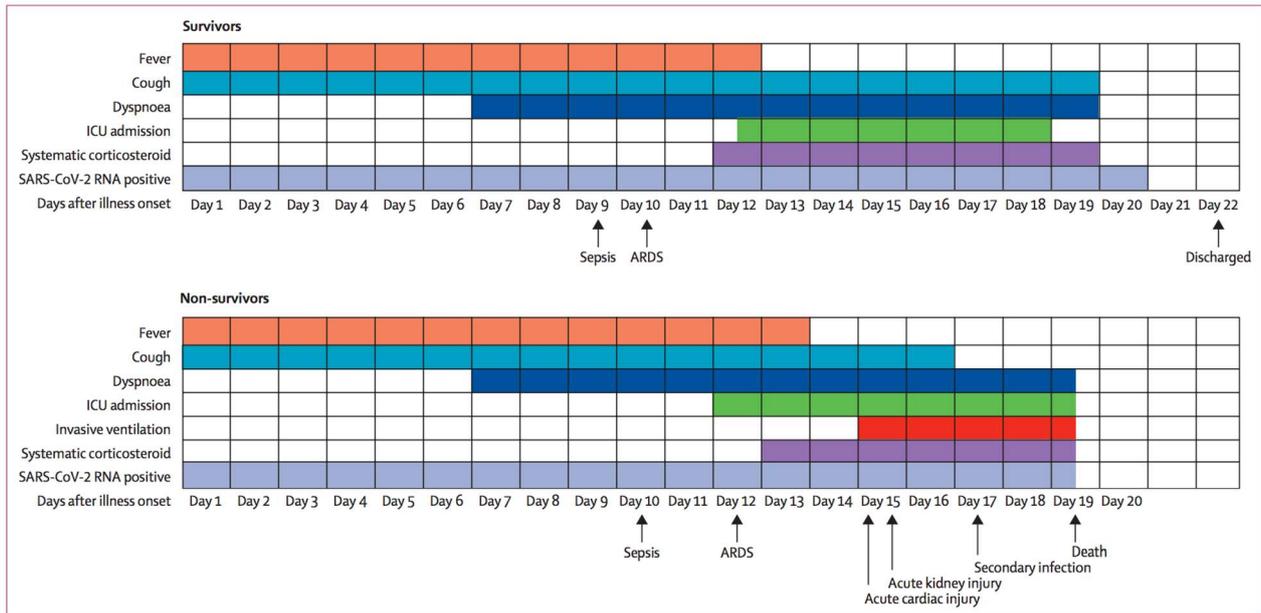
Table 1. Clinical Characteristics of the Study Patients, According to Disease Severity and the Presence or Absence of the Primary Composite End Point.*

Characteristic	All Patients (N=1099)	Disease Severity		Presence of Primary Composite End Point†	
		Nonsevere (N=926)	Severe (N=173)	Yes (N=67)	No (N=1032)
Age					
Median (IQR) — yr	47.0 (35.0–58.0)	45.0 (34.0–57.0)	52.0 (40.0–65.0)	63.0 (53.0–71.0)	46.0 (35.0–57.0)
Distribution — no./total no. (%)					
0–14 yr	9/1011 (0.9)	8/848 (0.9)	1/163 (0.6)	0	9/946 (1.0)
15–49 yr	557/1011 (55.1)	490/848 (57.8)	67/163 (41.1)	12/65 (18.5)	545/946 (57.6)
50–64 yr	292/1011 (28.9)	241/848 (28.4)	51/163 (31.3)	21/65 (32.3)	271/946 (28.6)
≥65 yr	153/1011 (15.1)	109/848 (12.9)	44/163 (27.0)	32/65 (49.2)	121/946 (12.8)
Female sex — no./total no. (%)	459/1096 (41.9)	386/923 (41.8)	73/173 (42.2)	22/67 (32.8)	437/1029 (42.5)
Smoking history — no./total no. (%)					
Never smoked	927/1085 (85.4)	793/913 (86.9)	134/172 (77.9)	44/66 (66.7)	883/1019 (86.7)
Former smoker	21/1085 (1.9)	12/913 (1.3)	9/172 (5.2)	5/66 (7.6)	16/1019 (1.6)
Current smoker	137/1085 (12.6)	108/913 (11.8)	29/172 (16.9)	17/66 (25.8)	120/1019 (11.8)
Exposure to source of transmission within past 14 days — no./total no.					
Living in Wuhan	483/1099 (43.9)	400/926 (43.2)	83/173 (48.0)	39/67 (58.2)	444/1032 (43.0)
Contact with wildlife	13/687 (1.9)	10/559 (1.8)	3/128 (2.3)	1/41 (2.4)	12/646 (1.9)
Recently visited Wuhan‡	193/616 (31.3)	166/526 (31.6)	27/90 (30.0)	10/28 (35.7)	183/588 (31.1)
Had contact with Wuhan residents‡	442/611 (72.3)	376/522 (72.0)	66/89 (74.2)	19/28 (67.9)	423/583 (72.6)
Median incubation period (IQR) — days§	4.0 (2.0–7.0)	4.0 (2.8–7.0)	4.0 (2.0–7.0)	4.0 (1.0–7.5)	4.0 (2.0–7.0)
Fever on admission					
Patients — no./total no. (%)	473/1081 (43.8)	391/910 (43.0)	82/171 (48.0)	24/66 (36.4)	449/1015 (44.2)
Median temperature (IQR) — °C	37.3 (36.7–38.0)	37.3 (36.7–38.0)	37.4 (36.7–38.1)	36.8 (36.3–37.8)	37.3 (36.7–38.0)
Distribution of temperature — no./total no. (%)					
<37.5°C	608/1081 (56.2)	519/910 (57.0)	89/171 (52.0)	42/66 (63.6)	566/1015 (55.8)
37.5–38.0°C	238/1081 (22.0)	201/910 (22.1)	37/171 (21.6)	10/66 (15.2)	228/1015 (22.5)
38.1–39.0°C	197/1081 (18.2)	160/910 (17.6)	37/171 (21.6)	11/66 (16.7)	186/1015 (18.3)
>39.0°C	38/1081 (3.5)	30/910 (3.3)	8/171 (4.7)	3/66 (4.5)	35/1015 (3.4)
Fever during hospitalization					
Patients — no./total no. (%)	975/1099 (88.7)	816/926 (88.1)	159/173 (91.9)	59/67 (88.1)	916/1032 (88.8)
Median highest temperature (IQR) — °C	38.3 (37.8–38.9)	38.3 (37.8–38.9)	38.5 (38.0–39.0)	38.5 (38.0–39.0)	38.3 (37.8–38.9)
<37.5°C	92/926 (9.9)	79/774 (10.2)	13/152 (8.6)	3/54 (5.6)	89/872 (10.2)
37.5–38.0°C	286/926 (30.9)	251/774 (32.4)	35/152 (23.0)	20/54 (37.0)	266/872 (30.5)
38.1–39.0°C	434/926 (46.9)	356/774 (46.0)	78/152 (51.3)	21/54 (38.9)	413/872 (47.4)
>39.0°C	114/926 (12.3)	88/774 (11.4)	26/152 (17.1)	10/54 (18.5)	104/872 (11.9)
Symptoms — no. (%)					
Conjunctival congestion	9 (0.8)	5 (0.5)	4 (2.3)	0	9 (0.9)
Nasal congestion	53 (4.8)	47 (5.1)	6 (3.5)	2 (3.0)	51 (4.9)
Headache	150 (13.6)	124 (13.4)	26 (15.0)	8 (11.9)	142 (13.8)
Cough	745 (67.8)	623 (67.3)	122 (70.5)	46 (68.7)	699 (67.7)
Sore throat	153 (13.9)	130 (14.0)	23 (13.3)	6 (9.0)	147 (14.2)
Sputum production	370 (33.7)	309 (33.4)	61 (35.3)	20 (29.9)	350 (33.9)
Fatigue	419 (38.1)	350 (37.8)	69 (39.9)	22 (32.8)	397 (38.5)
Hemoptysis	10 (0.9)	6 (0.6)	4 (2.3)	2 (3.0)	8 (0.8)
Shortness of breath	205 (18.7)	140 (15.1)	65 (37.6)	36 (53.7)	169 (16.4)
Nausea or vomiting	55 (5.0)	43 (4.6)	12 (6.9)	3 (4.5)	52 (5.0)
Diarrhea	42 (3.8)	32 (3.5)	10 (5.8)	4 (6.0)	38 (3.7)
Myalgia or arthralgia	164 (14.9)	134 (14.5)	30 (17.3)	6 (9.0)	158 (15.3)
Chills	126 (11.5)	100 (10.8)	26 (15.0)	8 (11.9)	118 (11.4)
Signs of infection — no. (%)					
Throat congestion	19 (1.7)	17 (1.8)	2 (1.2)	0	19 (1.8)
Tonsil swelling	23 (2.1)	17 (1.8)	6 (3.5)	1 (1.5)	22 (2.1)
Enlargement of lymph nodes	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.6)	1 (1.5)	1 (0.1)
Rash	2 (0.2)	0	2 (1.2)	0	2 (0.2)
Coexisting disorder — no. (%)					
Any	261 (23.7)	194 (21.0)	67 (38.7)	39 (58.2)	222 (21.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	12 (1.1)	6 (0.6)	6 (3.5)	7 (10.4)	5 (0.5)
Diabetes	81 (7.4)	53 (5.7)	28 (16.2)	18 (26.9)	63 (6.1)
Hypertension	165 (15.0)	124 (13.4)	41 (23.7)	24 (35.8)	141 (13.7)
Coronary heart disease	27 (2.5)	17 (1.8)	10 (5.8)	6 (9.0)	21 (2.0)
Cerebrovascular disease	15 (1.4)	11 (1.2)	4 (2.3)	4 (6.0)	11 (1.1)
Hepatitis B infection¶	23 (2.1)	22 (2.4)	1 (0.6)	1 (1.5)	22 (2.1)
Cancer	10 (0.9)	7 (0.8)	3 (1.7)	1 (1.5)	9 (0.9)
Chronic renal disease	8 (0.7)	5 (0.5)	3 (1.7)	2 (3.0)	6 (0.6)
Immunodeficiency	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)

* The denominators of patients who were included in the analysis are provided if they differed from the overall numbers in the group. Percentages may not total 100 because of rounding. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019, and IQR interquartile range.
 † The primary composite end point was admission to an intensive care unit, the use of mechanical ventilation, or death.
 ‡ These patients were not residents of Wuhan.
 § Data regarding the incubation period were missing for 808 patients (73.5%).
 ¶ The presence of hepatitis B infection was defined as a positive result on testing for hepatitis B surface antigen with or without elevated levels of alanine or aspartate aminotransferase.
 || Included in this category is any type of cancer.

tabella tratta da: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032> ⁸.

Caratteristiche cliniche dei pazienti dello studio, in base alla gravità della malattia e alla presenza o assenza dell'end-point composto primario



Tratta da [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30566-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30566-3.pdf)⁹

Decorsi clinici dei principali sintomi, esiti e durata della diffusione virale dall'insorgenza della malattia in pazienti ospedalizzati con COVID-19

La figura mostra la durata mediana dei sintomi e l'insorgenza di complicanze ed esiti. ICU = unità di terapia intensiva. SARS-CoV-2 = sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2. ARDS = sindrome da distress respiratorio acuto. COVID-19 = malattia da coronavirus 2019

Per un approfondimento sulla presentazione clinica del COVID-19 si suggerisce la lettura del documento redatto dal **dott. Samuele Ceruti** (Medico ospedaliero – Servizio di medicina intensiva)

<https://drive.google.com/file/d/1HP5AGTB-HIbdL-T7ob33BDI8giAJPIY0/view>

La criticità delle autopsie

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.
Guan WJ et al

⁹ Lancet 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study
Fei Zhou et al

Senza entrare nel dettaglio sulla validità dei dati epidemiologici presentati dall'ISS sul COVID-19, in quanto verranno discussi nel capitolo dedicato alla trasmissione e al contagio del virus SARS-Cov-2, va sottolineato per i fini della revisione che si presenterà in questo capitolo che, nonostante l'imponente lavoro scientifico a livello mondiale per studiare le caratteristiche genetiche del virus, il meccanismo della patologia e le sue terapie, **mancano ancora dati clinici e di laboratorio essenziali** per poter stabilire il numero reale dei deceduti a causa del COVID-19 e dei contagiati da SARS-Cov-2, come non è ancora possibile definire il reale impatto del lockdown sul contenimento dell'epidemia.

In particolare, è noto che **i risultati autoptici sono stati molto carenti** e che solo recentemente (fine aprile-maggio 2020, quando in Italia erano già decedute oltre 25.000 persone ¹⁰) sono stati pubblicati i primi risultati dell'analisi istopatologica post-mortem di malati positivi al test in RT-PCR per il SARS-Cov-2 ¹¹. **Tali risultati hanno evidenziato un quadro clinico più complesso** rispetto a quello della sindrome da distress respiratorio, ritenuta la causa principale dei decessi, complicato dalla tromboembolia disseminata ¹².

Ciò ha permesso ai clinici di modificare rapidamente la terapia adottata con un impatto positivo importante sulla mortalità dei pazienti più critici. ¹³

¹⁰ <https://covid19.healthdata.org/italy>

¹¹ J Clin Med. 2020 Apr 26;9(5). pii: E1259. doi: 10.3390/jcm9051259.
COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy!
Pomara C1,2, Li Volti G3, Cappello F4,5.
<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1259/htm>

¹² Ann Intern Med. 2020 May 6. doi: 10.7326/M20-2003.
Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study.
Wichmann D1 et al.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7240772/pdf/aim-olf-M202003.pdf>

Am J Respir Crit Care Med. 2020 May 15;201(10):1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome.
Gattinoni L1, Coppola S2, Cressoni M3, Busana M1, Rossi S4, Chiumello D2.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233352/pdf/rccm.202003-0817LE.pdf>

J Thromb Thrombolysis. 2020;1-14. doi:10.1007/s11239-020-02134-3
COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy
Becker RC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225095/>

Acad Radiol. 2020;27(6):900. doi:10.1016/j.acra.2020.04.010
COVID-19 Pulmonary Involvement: Is Really an Interstitial Pneumonia?
Boraschi P.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158787/pdf/main.pdf>

Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al.
Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19
Ann Intern Med. 2020;M20-2003. doi:10.7326/M20-2003
<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2003>

https://www.medicinenet.com/endotracheal_intubation/article.htm

<https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/86535>

¹³ JAMA. 2020 Apr 6. doi: 10.1001/jama.2020.5394. [Epub ahead of print]
Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.
Grasselli G et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136855/>

Ann Intensive Care. 2020 Mar 30;10(1):37. doi: 10.1186/s13613-020-00653-z.
The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China
Wang K1, Zhao W2, Li J3, Shu W4, Duan J5.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104710/pdf/13613_2020_Article_653.pdf

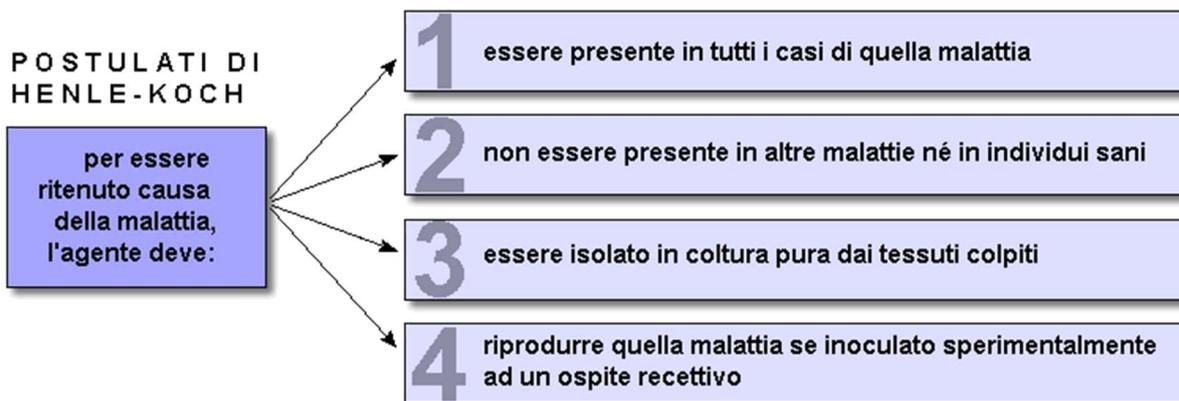
Monaldi Arch Chest Dis. 2020 May 5;90(2). doi: 10.4081/monaldi.2020.1342.
Management of COVID-19: the risks associated with treatment are clear, but the benefits remain uncertain.
Zarefopoulos N1, Lagadinou M2, Karela A3, Platanaki C4, Karantziogiannis G5, Velissaris D6.
<https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/download/1342/1021>

Lo studio del Covid-19 è complicato anche dal fatto che ad oggi sono disponibili solo ricerche su modelli animali di primati non umani effettuate con lo scopo di valutare il nesso di causa tra la presenza del virus e l'insorgenza del COVID-19, mediante l'esposizione al virus e l'analisi istopatologica dei tessuti danneggiati ¹⁴.

In tali studi però, se da un lato confermano la contagiosità del SARS-Cov-2 e la sua capacità di indurre una patologia simile al COVID-19, non è stata riscontrata la presenza di tromboembolia disseminata, evidenza che rende più difficile la comparazione con la complicazione potenzialmente fatale della malattia nell'uomo.

Non disponiamo ancora di indici biochimici che potrebbero essere utilizzati come biomarcatori dell'infezione da SARS-CoV-2 correlati con le funzioni degli organi colpiti, e quindi **la quantificazione del numero reale dei decessi causati solo dal SARS-Cov-2 e non in presenza del SARS-Cov-2 è tuttora oggetto di discussione.** ¹⁵

I **postulati di Kock e di Evans** si possono considerare i criteri essenziali da utilizzare per stabilire la relazione di causa-effetto che lega un microrganismo a una malattia. ¹⁶



¹⁴ Science. 2020 Apr 17. pii: eabb7314. doi: 10.1126/science.abb7314.
Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model.
Rockx B1 et al.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164679/pdf/abb7314.pdf>

bioRxiv 2020.04.08.031807; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.031807>
Comparison of SARS-CoV-2 infections among 3 species of non-human primates
Shuaiyao Lu et al
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.031807v1.full.pdf>

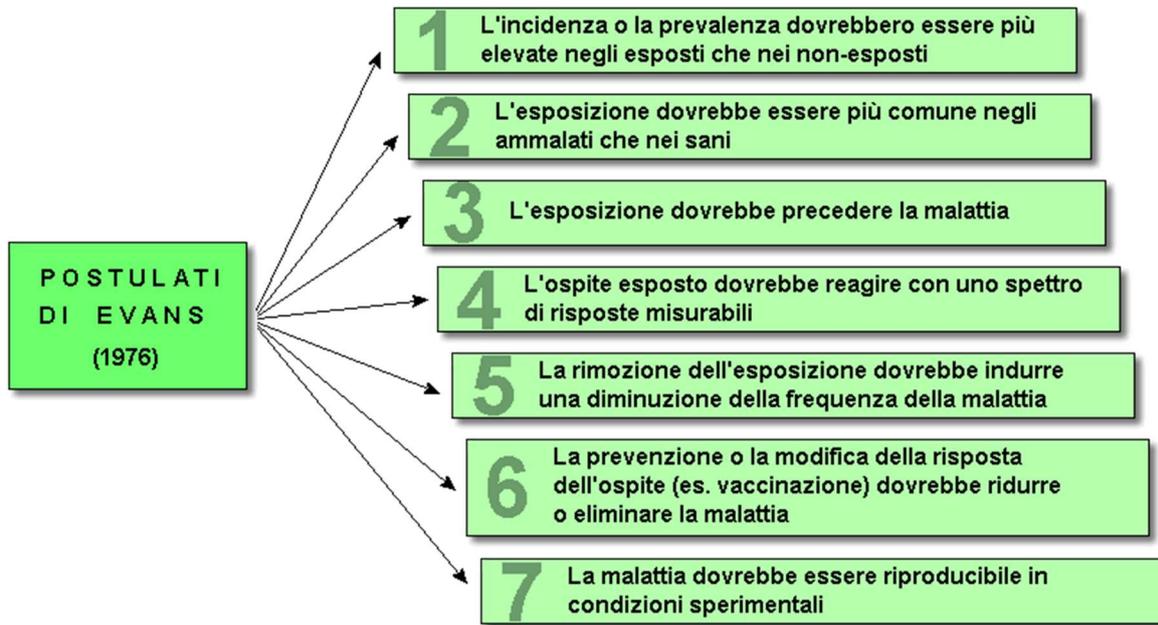
¹⁵ <https://www.primocanale.it/notizie/polemica-sui-neri-del-coronavirus-bonsignore-non-ci-sono-pi-morti-per-altre-patologie--218746.html>

http://www.deplazio.net/images/stories/SISMG/SISMG_COVID19.pdf

https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/pdf/Rapporto_Istat_ISS.pdf

Pandemia da COVID-19? I test
di Fabio Franchi1 (Versione 1, 3 aprile 2020,)
http://www.spp.it/wp-content/uploads/2020/04/COVID-colpevole-senza-regolare-processo-ff_.pdf

¹⁶ http://www.quadernodiepidemiologia.it/epi/cause/pos_hk.htm
http://www.quadernodiepidemiologia.it/epi/cause/pos_eva.htm
Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020



Ad oggi, sono ancora oggetto di discussione e di indagine le condizioni di isolamento del virus, la sua contagiosità e il nesso causale con il COVID-19.

Per un approfondimento si suggerisce la lettura del documento del **dott. Fabio Franchi**
Covid-19: Coronavirus colpevole senza regolare processo

<https://www.dietrolospeschio.it/covid-19-coronavirus-colpevole-senza-regolare-processo>

Il ritardo nello svolgimento delle autopsie è stato messo in relazione alla raccomandazione delle autorità italiane preposte alla gestione della pandemia di limitarne l'effettuazione¹⁷, procedura invece prevista per la conferma dei decessi da COVID-19 dall'OMS nella sua linea guida "*Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases*" (tab.1,2)¹⁸, e che questo non abbia consentito di chiarire da subito le cause dei decessi e di conseguenza il nesso di causa tra la presenza del virus e la malattia, i corretti approcci terapeutici e di contenimento della diffusione del contagio, con ricadute molto pesanti sia sui pazienti che su tutta la popolazione.¹⁹

Sebbene questa circolare ministeriale abbia avuto sicuramente un impatto negativo sulle informazioni urgenti da acquisire sulla malattia, va però considerato che le raccomandazioni contenute sono di tipo precauzionale e avevano, ed hanno tuttora, lo scopo di proteggere dal contagio gli operatori sanitari adibiti allo svolgimento delle autopsie.

¹⁷ Virchows Arch 2020 Apr 29;1-3. doi: 10.1007/s00428-020-02828-2.

The Autopsy Debate During the COVID-19 Emergency: The Italian Experience

Anna Sapino 1 2, Fabio Facchetti 3, Emanuela Bonoldi 4, Andrea Gianatti 5, Mattia Barbareschi 6,

Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia - SIAPEC

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190281/pdf/428_2020_Article_2828.pdf

<https://www.affaritaliani.it/blog/cose-nostre/covid-19-le-autopsie-non-vanno-fatte-ordine-del-ministero-della-salute-671347.html>

<https://www.affaritaliani.it/static/upl2020/covi/0001/covid-19--circolare-del-ministero-della-salutepdf2.pdf>

¹⁸ Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance 2 March 2020

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331329/WHO-COVID-19-laboratory-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

¹⁹ <https://www.affaritaliani.it/static/upl2020/comu/comunicato-stampa--2-.pdf>

Il Sars-Cov-2 è infatti classificato come **agente infettivo di classe 3** e come tale richiede attualmente un **livello di biosicurezza 3** molto stringente,²⁰ per il quale gran parte delle strutture ospedaliere e di ricerca non sono né attrezzate né autorizzate.

Il Rischio biologico

Definizioni

Il D. Lgs. 626/94 riporta le seguenti definizioni:

- Agente biologico: “qualsiasi microrganismo anche se geneticamente modificato, coltura cellulare ed endoparassita umano che potrebbe provocare infezioni, allergie o intossicazioni”.
- Microrganismo: “qualsiasi entità microbiologica, cellulare o meno, in grado di riprodursi o trasferire materiale genetico”.
- Coltura cellulare “il risultato della crescita in vitro di cellule derivate da organismi pluricellulari”. Microrganismo geneticamente modificato (MOGM): “organismo il cui materiale genetico è stato modificato in laboratorio, in un modo che non avviene in natura mediante incrocio e/o ricombinazione naturale”

Classificazione degli agenti biologici

La valutazione del rischio da agenti biologici deve iniziare con una corretta individuazione dei microrganismi cui il lavoratore può essere esposto. Il rischio di sviluppare un’infezione in seguito all’esposizione ad un agente biologico è, infatti, legata alle seguenti variabili:

- infettività, capacità di un microrganismo di penetrare e moltiplicarsi nell’ospite;
- patogenicità, capacità di produrre malattia a seguito di infezione;
- trasmissibilità, capacità di un microrganismo di essere trasmesso da un soggetto infetto ad un soggetto suscettibile;
- neutralizzabilità, disponibilità di efficaci misure profilattiche, per prevenire la malattia, o terapeutiche per la cura;
- virulenza, insieme delle caratteristiche di infettività e patogenicità.

In base a tutti questi fattori è stata proposta una classificazione degli agenti biologici in 4 gruppi di rischio che il D. Lgs. 626/94, con l’esclusione del 1 gruppo, ha riportato nell’articolo 75 e nell’allegato XI.

- I microrganismi del **gruppo 1** sono generalmente non patogeni e presentano poche probabilità di causare malattie nell’uomo, quindi rappresentano un basso rischio sia individuale che collettivo; in tale gruppo sono considerati, per esclusione, tutti gli agenti non riportati nei gruppi 2, 3 e 4; generalmente questi microrganismi costituiscono la *normale flora microbica*.

- I microrganismi del **gruppo 2** possono causare malattie a seguito di esposizione, quindi costituiscono un moderato rischio individuale. Di norma, per questi sono disponibili efficaci misure profilattiche e terapeutiche, per cui rappresentano un limitato rischio per la collettività. I microrganismi di questo gruppo comprendono sia agenti che si trasmettono per via oro-fecale, come il *Vibrio cholerae*, la *Salmonella* ed il *virus dell’epatite A*, sia agenti a trasmissione aerogena (questi vengono eliminati con la tosse, la fonazione, gli starnuti e penetrano nell’organismo per via respiratoria), come i *virus influenzali* ed il *virus del morbillo*.

²⁰ Anthony F. Henwood

Coronavirus disinfection in histopathology,
Journal of Histotechnology, (2020) DOI: 10.1080/01478885.2020.1734718
<https://www.siapec.it/public/uploads/eventi/Histopathology%20disinfection.pdf>

Barbareschi M, Ascoli V, Bonoldi E, et al.

Biosafety in surgical pathology in the era of SARS-Cov2 pandemia. A statement of the Italian Society of Surgical Pathology and Cytology.
Pathologica 10.32074/1591-951X-14-20 [published online ahead of print, 2020 Apr 1]
<https://www.pathologica.it/article/view/103/141>

<https://www.microbiologiaitalia.it/didattica/livelli-di-biosicurezza/>

http://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/usmaf/formazione2018/Classificazione_degli_agenti_infettivi_in_relazione_alla_sicurezza_biologica.pdf

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/lab-biosafety-guidelines.html>

https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/laboratory-biosafety-novel-coronavirus-version-1-1.pdf?sfvrsn=912a9847_2

• I microrganismi del **gruppo 3** possono causare gravi malattie e costituiscono un elevato rischio individuale; questi possono propagarsi nella comunità, ma di norma sono disponibili efficaci misure profilattiche e terapeutiche quindi rappresentano un basso rischio collettivo. Tra gli appartenenti a questo gruppo troviamo microrganismi che riconoscono molteplici vie di contagio (respiratorie, digerente e contatto diretto), come per esempio *Salmonella typhi*, *Virus epatite B*, *Virus dell'AIDS*.

• I microrganismi del **gruppo 4** causano gravi malattie e costituiscono un elevato rischio individuale, questi si propagano facilmente e rapidamente nella comunità, non sono disponibili misure profilattiche e terapeutiche quindi rappresentano un elevato rischio collettivo. Un esempio è dato dal *Virus Ebola*.

Nella valutazione del rischio bisogna, comunque, considerare non solo il tipo di microrganismo cui si può essere esposti ma anche le modalità con le quali l'agente biologico viene manipolato, cioè le procedure adottate, e le quantità cui il lavoratore è esposto durante l'attività lavorativa.

<http://www.aslcn2.it/media/2013/07/Informazioni-testo-unico-rischio-biologico.pdf>



CORRISPONDENZA TRA I GRUPPI DI RISCHIO E I LIVELLI DI BIOSICUREZZA DEI LABORATORI

Gruppo	Livello di Biosicurezza	Tipo di Laboratorio	Pratiche	Attrezzature
1	Base Livello 1	Insegnamento di base, ricerca	Buona pratica di laboratorio	Nessuna, banco da lavoro
2	Base Livello 2	Diagnostica di base, ricerca	Buona pratica di laboratorio più Dispositivi di protezione Individuali (DPI) e segnale di pericolo	Banco da lavoro più Cappe di sicurezza per le procedure che producono aerosol
3	Contenimento Livello 3	Diagnostica specialistica, ricerca	Come Livello 2 più DPI speciali, accesso controllato, ventilazione senza ricircolo	Cappe di sicurezza per tutte le procedure
4	Massimo contenimento Livello 4	Patogeni pericolosi	Come Livello 3 più ingresso autorizzato, doccia di decontaminazione, adeguato sistema di smaltimento dei materiali monouso come rifiuti	Cappe di sicurezza di classe III (glove-box) o Tute pressurizzate con Cappe di classe II, più autoclave passante e sistema di ventilazione con filtri assoluti

WHO Laboratory biosafety manual, 2004, III edition

A questa limitazione importante si aggiunge un inspiegabile **ritardo nell'esecuzione dell'analisi genetica del virus tramite sequenziamento** su un numero ampio di campioni, che avrebbe consentito di definire l'accuratezza del test in RT-PCR, la dinamica dell'evoluzione del virus (velocità di mutazione) e, se effettuato sui tessuti autoptici (studio ad oggi non ancora svolto!), di definire in maniera molto più informativa le caratteristiche della malattia.

Rimane quindi ancora da approfondire e da quantificare l'impatto sulla mortalità dovuto da un lato ai dati limitati sulle autopsie e all'impossibilità di effettuarle a posteriori per la disposizione di procedere con la cremazione di gran parte dei deceduti, e dall'altro alla modifica della terapia farmacologica in seguito al miglioramento della diagnosi.

Le caratteristiche patologiche del COVID-19 erano già note?

Sebbene sia stato coniato un nuovo nome (COVID-19) per la malattia causata dal SARS-Cov-2, in realtà era già noto dalle caratteristiche delle patologie associate all'infezione di SARS-Cov-1 e dei coronavirus umani ²¹ che il meccanismo che porta alla complicazione anche fatale è una **reazione autoimmune/infiammatoria** con le caratteristiche cliniche della **sindrome da tempesta di (o da rilascio di) citochine e nei suoi sottotipi** (sindrome da attivazione macrofagica – MAS ²² e linfocitocitosi emofagocitica – HLS ²³).

In questa patologia **lo stimolo infiammatorio eccessivo dovuto alla tempesta di citochine porta al danno multiorgano** (polmoni, intestino, cervello, cuore, reni ect.) che rappresenta la fase finale del processo patologico indotto dal sistema immunitario stesso contro le strutture dell'organismo. ²⁴ L'approfondimento dell'immunopatologia del COVID-19 è l'oggetto di questo capitolo.

²¹ Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x

Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.

Channappanavar R1, Perlman S2.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079893/pdf/281_2017_Article_629.pdf

Respirology. 2006 Nov;11(6):715-22.

Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome.

Chien JY1, Hsueh PR, Cheng WC, Yu CJ, Yang PC.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192207/pdf/RESP-11-715.pdf>

Aging (Albany NY). 2020 May 2;12. doi: 10.18632/aging.103101.

Immune environment modulation in pneumonia patients caused by coronavirus: SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2.

Yao Z1, Zheng Z1, Wu K1, Junhua Z1.

<https://paperchase-aging.s3-us-west-1.amazonaws.com/pdf/vgbdA4AtLiNjLZgc.pdf>

²² Autoimmun Rev. 2020 Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.

The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease.

McGonagle D1, Sharif K2, O'Regan A3, Bridgewood C4.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195002/pdf/main.pdf>

²³ Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.

Mehta P1, McAuley DF2, Brown M3, Sanchez E4, Tattersall RS5, Manson JJ6; HLH Across Speciality Collaboration, UK.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/pdf/main.pdf>

²⁴ RMD Open 2020 May;6(1):e001295. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001295.

Storm, Typhoon, Cyclone or Hurricane in Patients With COVID-19? Beware of the Same Storm That Has a Different Origin

Alessia Alunno 1, Francesco Carubbi 2, Javier Rodríguez-Carrio

<https://rmdopen.bmj.com/content/rmdopen/6/1/e001295.full.pdf>

Immunity 2020 May 19;52(5):731-733. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.

COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome

Toshio Hirano 1, Masaaki Murakami

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175868/pdf/main.pdf>

J Immunother Cancer. 2018 Jun 15;6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.

Cytokine release syndrome.

Shimabukuro-Vornhagen A et al

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003181/pdf/40425_2018_Article_343.pdf

Nat Rev Immunol. 2020 Apr 6. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6.

In the eye of the COVID-19 cytokine storm.

Vaninov N1.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132547/pdf/41577_2020_Article_305.pdf

Arthritis Rheumatol. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/art.41285.

On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19.

Henderson LA1 et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262347/pdf/ART-9999-na.pdf>

Microbiol Mol Biol Rev. 2012 Mar;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.

Into the eye of the cytokine storm.

Tisoncik JR1, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3294426/pdf/zmr16.pdf>

RISULTATI ISTOPATOLOGICI DELLE AUTOPSIE ²⁵

Science. 2020 Apr 17. pii: eabb8925. doi: 10.1126/science.abb8925.

Cytokine release syndrome in severe COVID-19.

Moore BJB1, June CH1.

<https://science.sciencemag.org/content/368/6490/473/tab-pdf>

J Thromb Haemost. 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jth.14844.

Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19.

Dolhnikoff M et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262093/pdf/JTH-9999-na.pdf>

J Med Virol. 2020 Apr 16. doi: 10.1002/jmv.25900.

High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients.

Lagunas-Rangel FA1, Chávez-Valencia V2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262117/pdf/JMV-9999-na.pdf>

Cell Death Differ. 2020 Mar 23. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.

COVID-19 infection: the perspectives on immune responses.

Shi Y1,2, Wang Y3, Shao C4, Huang J4, Gan J4, Huang X4, Bucci E5,6, Piacentini M7, Ippolito G7, Melino G8,9.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7091918/pdf/41418_2020_Article_530.pdf

Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.

Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.

Qin C1, Zhou L1, Hu Z1, Zhang S1, Yang S1, Tao Y2, Xie C3, Ma K4, Shang K1, Wang W1, Tian DS1.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108125/pdf/ciaa248.pdf>

Autoimmun Rev. 2020 Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.

The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease.

McGonagle D1, Sharif K2, O'Regan A3, Bridgewood C4.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195002/pdf/main.pdf>

Internet Book of Critical Care (IBCC) COVID-19

<https://emcrit.org/ibcc/covid19/>

²⁵ Arch Pathol Lab Med. 2020 May 8. doi: 10.5858/arpa.2020-0165-SA.

SARS-CoV-2 Pandemic: Review of the Literature and Proposal for Safe Autopsy Practice.

Aquila I1, Sacco MA1, Abenavoli L1, Malara N1, Arena V1, Grassi S1, Ausania F1, Boccuto L1, Ricci C1,2, Gratteri S1,2, Oliva A1,2, Ricci P1.

<https://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.5858/arpa.2020-0165-SA>

Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020 Mar 15;49(0):E009. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.

[A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies].

[Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher]

Yao XH1 et al

Virchows Arch. 2020 Apr 29. doi: 10.1007/s00428-020-02828-2.

The autopsy debate during the COVID-19 emergency: the Italian experience.

Sapino A1,2, Facchetti F3, Bonoldi E4, Gianatti A5, Barbareschi M6; Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia - SIAPEC.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190281/pdf/428_2020_Article_2828.pdf

Rapporto ISS COVID-19 n. 6/2020 - Procedura per l'esecuzione di riscontri diagnostici in pazienti deceduti con infezione da SARS-CoV-2. Versione del 23 marzo 2020. https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+COVID-19+n.+6_2020+Autopsie+v27+marzo.pdf/c4b363a1-a246-c36c-d007-ae24ed7e648b?t=1585307031219. Accessed 8 April 2020

Infezione respiratoria da COVID-19 DOCUMENTO SU AUTOPSIA E RISCONTRO DIAGNOSTICO prodotto da COMLAS E SIAPEC-IAP

<https://www.siapec.it/public/uploads/archiviodocumenti/PRD%20COVID-19-9%20rev001%20010420.pdf>. Accessed 8 April 2020

Pathologica. 2020 Mar 26. doi: 10.32074/1591-951X-13-20.

Management of the corpse with suspect, probable or confirmed COVID-19 respiratory infection – Italian interim recommendations for personnel potentially exposed to material from corpses, including body fluids, in morgue structures, during autopsy practice

Fineschi V et al ; Scientific Society of Hospital Legal Medicine of the National Health System (COMLAS), Crivelli F20, Bonoldi E21, Facchetti F22, Nebuloni M23, Sapino A24,25; Italian Society of Anatomical Pathology and Cytology (SIAPEC).

<https://www.pathologica.it/article/view/101/132>

Ann Intern Med. 2020 May 6. doi: 10.7326/M20-2003

Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study.

Wichmann D et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7240772/pdf/aim-olf-M202003.pdf>

J Clin Pathol. 2020 May;73(5):239-242. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522. Epub 2020 Mar 20.

Autopsy in suspected COVID-19 cases.

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

Nonostante il calo della frequenza degli esami post mortem, **l'autopsia rimane il gold standard per determinare le cause della morte**. La definizione della fisiopatologia della morte non si limita solo a considerazioni forensi ma può anche fornire utili spunti clinici ed epidemiologici. Approcci selettivi alla diagnosi post mortem, come un limitato campionamento post mortem sull'autopsia completa, possono fornire preziose conoscenze per la gestione di adeguate misure di controllo.

È quindi indispensabile eseguire autopsie il più possibile accurate su pazienti deceduti con sospetta o confermata infezione da COVID-19, in particolare in presenza di numerose co-morbilità. Solo lavorando con un set completo di campioni istologici ottenuti attraverso l'autopsia si possono accertare le cause esatte della morte, ottimizzare la gestione clinica e aiutare i clinici a segnalare tempestivamente il trattamento efficace per ridurre la mortalità.²⁶

Inoltre, lo studio autoptico della via di trasmissione e della colonizzazione del virus nei vari tessuti è di grande rilevanza per comprendere se le azioni di contenimento e di gestione dell'epidemia tramite il distanziamento fisico e sociale e l'uso di dispositivi di protezione sono stati realmente efficaci nell'evitare la diffusione del contagio.

Hanley B1, Lucas SB2, Youd E3, Swift B4, Osborn M5.
<https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/73/5/239.full.pdf>

Ann Intern Med. 2020 May 14. doi: 10.7326/M20-2566.
Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series.
Lax SF1, Skok K2, Zechner P2, Kessler HH3, Kaufmann N2, Koelblinger C2, Vander K4, Bargfrieder U2, Trauner M5.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7249507/pdf/aim-olf-M202566.pdf>

J Thromb Haemost. 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jth.14844.
Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19.
Dolhnikoff M et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262093/pdf/JTH-9999-na.pdf>

Nature. 2020 May 7. doi: 10.1038/d41586-020-01355-z.
Autopsy slowdown hinders quest to determine how coronavirus kills.
Ledford H.
<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01355-z>

Lancet. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19.
Varga Z1, Flammer AJ2, Steiger P3, Haberecker M1, Andermatt R3, Zinkernagel AS4, Mehra MR5, Schuepbach RA3, Ruschitzka F6, Moch H1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172722/pdf/main.pdf>

J Thromb Haemost. 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jth.14844.
Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19.
Dolhnikoff M et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262093/pdf/JTH-9999-na.pdf>

Histopathology. 2020 May 4. doi: 10.1111/his.14134.
Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction
Menter T et al
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/his.14134>

Am J Forensic Med Pathol. 2020 Apr 24. doi: 10.1097/PAF.0000000000000567.
COVID-19: POSTMORTEM DIAGNOSTIC AND BIOSAFETY CONSIDERATIONS.
Lacy JM et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202125/pdf/paf-publish-ahead-of-print-10.1097.paf.0000000000000567.pdf>

Lisa M Barton, et al
COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA,
American Journal of Clinical Pathology, Volume 153, Issue 6, June 2020, Pages 725–733, <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa062>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184436/pdf/aqaa062.pdf>

²⁶ J Clin Med. 2020 Apr 26;9(5). pii: E1259. doi: 10.3390/jcm9051259.
COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? Please, Autopsy, Autopsy, Autopsy!
Pomara C1,2, Li Volti G3, Cappello F4,5.
<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1259/htm>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287760/pdf/jcm-09-01259.pdf>

Negli studi sulle biopsie o autopsie, la **patologia polmonare**²⁷ nei pazienti COVID-19 sia nella fase iniziale che in quella avanzata, si è manifestata con un **danno alveolare diffuso** con la formazione di membrane ialine, cellule mononucleari e macrofagi infiltrate negli spazi aerei e un ispessimento diffuso della parete alveolare.

Sono state osservate mediante microscopia elettronica particelle virali nelle cellule epiteliali bronchiali e alveolari di tipo 2. Inoltre, erano presenti in alcuni pazienti **atrofia della milza, necrosi del linfonodo ilare, emorragia focale nel rene, ingrossamento del fegato** con infiltrazione cellulare infiammatoria, **edema e degenerazione diffusa dei neuroni nel cervello**.

Particelle del virus SARS-CoV-2 sono state isolate da campioni respiratori, nonché da feci e campioni di urina da pazienti COVID-19, suggerendo che la disfunzione multipla di organi nei pazienti con COVID-19 grave è almeno in parte causata da un attacco diretto da parte del virus.²⁸

Per rispondere ai quesiti ancora aperti sul meccanismo d'induzione del COVID-19, un importante contributo proviene dai risultati autoptici dei casi di SARS-Cov²⁹: i risultati ottenuti da pazienti deceduti durante l'epidemia di SARS nel 2003 confermano che, come per il COVID-19, i cambiamenti patologici della SARS sono riassumibili in quattro aspetti:

- lesioni polmonari,
- danno agli organi immunitari,
- vasculite sistemica,
- reazioni di tossicità sistemica

Le **lesioni polmonari** coinvolgono principalmente gli alveoli e sono principalmente composte da alveolite polmonare desquamativa e bronchite, poiché nella maggior parte delle pareti alveolari o dei setti interlobulari non sono state osservate variazioni significative della larghezza.

Altre lesioni sono la formazione di membrane ialine, l'essudazione massiccia di cellule infiammatorie negli alveoli, l'emorragia irregolare e la necrosi focale e l'organizzazione degli essudati negli alveoli nei pazienti con un decorso prolungato della malattia (fino a 20 giorni).

Le principali **lesioni degli organi immunitari** sono la necrosi massiccia nella milza e la necrosi locale nei linfonodi.

La **vasculite sistemica** comporta la proliferazione, il rigonfiamento e l'apoptosi (morte cellulare programmata) delle cellule endoteliali, con infiltrazione di monociti, linfociti e plasmacellule sia attorno alla circonferenza delle piccole vene che nelle pareti vascolari del cuore, polmone, fegato, rene, ghiandola surrenale e interstizio di muscoli striati. La necrosi e la trombosi fibrinoide si sono verificate in parti di piccole vene.

²⁷ J Thorac Oncol. 2020 May;15(5):700-704. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.

Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. Tian S1, Hu W2, Niu L1, Liu H1, Xu H3, Xiao SY4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128866/pdf/main.pdf>

Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Xu Z et al <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/pdf/main.pdf>

²⁸ Lancet. 2020 May 9;395(10235):1517-1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.

SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Li H1, Liu L2, Zhang D3, Xu J4, Dai H1, Tang N5, Su X6, Cao B7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168017/>

²⁹ Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020 Apr 8;49(4):291-293. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200211-00114.

[Analysis of coronavirus disease-19 (COVID-19) based on SARS autopsy]. [Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher] Ding YQ1, Bian XW2.

J Pathol. 2003 Jul;200(3):282-9.

The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. Ding Y1, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, Cai J, Li X, Kang W, Weng D, Lu Y, Wu D, He L, Yao K. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168017/pdf/PATH-200-282.pdf>

Le **reazioni tossiche sistemiche** includevano la degenerazione e la necrosi delle cellule del parenchima nel polmone, nel fegato, nei reni, nel cuore e nella ghiandola surrenale, nonché la degenerazione delle cellule nervose nel cervello.

La rilevazione della proteina del nucleocapside e dell'RNA del SARS-CoV nell'epitelio gastrointestinale, nell'epitelio del tubulo renale distale e nelle cellule delle ghiandole sudoripare ha fornito prove dirette per la modalità di trasmissione della SARS ed è stato proposto che, **oltre alla trasmissione respiratoria, la SARS può essere trasmessa attraverso il contatto con escrezioni e secrezioni del paziente** (feci, urina, sudore).

In particolare, l'apparato gastrointestinale può essere considerato un bersaglio primario del SARS-CoV, in quanto il virus presente in alimenti e acqua contaminati può entrare nel corpo umano attraverso le cellule epiteliali che ricoprono la superficie del tratto gastrointestinale ³⁰.

Inoltre, è stato scoperto che anche nelle **ghiandole endocrine** (eosinofili paratiroidei e ipofisari, cellule della corteccia surrenale, cellule parietali gastriche) e nelle **ghiandole esocrine** (ghiandole sudoripare della pelle, trachea e ghiandole sierose tracheali, cellule acinose del pancreas) è possibile rilevare la proteina del capsido e l'RNA polimerasi, quale indice d'infezione.

È degno di nota che **studi in vivo con il MERS-Cov** hanno dimostrato che l'infiammazione e la degenerazione epiteliale nell'intestino tenue, era associata allo sviluppo di polmonite e infezione cerebrale, e in particolare che l'infezione polmonare da MERS-CoV era una manifestazione secondaria all'infezione intestinale. ³¹

Nel suo commento all'articolo "*Covid-19: a puzzle with many missing pieces*" il dott. G. Ghinga rafforza ulteriormente **l'ipotesi che la sede primaria dell'infezione di SARS-Cov-2 sia il tratto gastrointestinale**.

Osserva infatti che se il SARS-COV-2 si diffondesse nel polmone in seguito alla sua inalazione, ci si dovrebbe aspettare una predominanza delle lesioni nel lobo superiore, mentre in realtà **la maggior parte delle lesioni iniziali si trova nella periferia**, in particolare nella regione subpleurica nel lobo inferiore.

La periferia e il lobo inferiore sono i più frequentemente colpiti anche nei casi asintomatici. Come dimostrato nel caso del virus della SARS, il virus potrebbe essere trasportato alla parte destra del cuore attraverso il dotto toracico e la vena cava superiore e diffondersi principalmente al polmone inferiore attraverso gli abbondanti vasi linfatici e le venule nella lamina propria dell'intestino tenue. ³²

La colonizzazione primaria dell'intestino da parte del SARS-Cov-2 potrebbe spiegare anche il suo **potenziale neuroinvasivo a partire dal sistema nervoso enterico** e attraverso le afferenze vagali e simpatiche fino al sistema

³⁰ Ding Y, He L, Zhang Q, et al.

Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways.

J Pathol. 2004;203(2):622-630. doi:10.1002/path.1560

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167761/pdf/PATH-203-622.pdf>

³¹ Sci Adv. 2017 Nov 15;3(11):eaao4966. doi: 10.1126/sciadv.aao4966.

Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus.

Zhou J et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5687858/pdf/aao4966.pdf>

Gastroenterology. 2020 Apr 27. pii: S0016-5085(20)30571-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.052.

Is SARS-CoV-2 Also an Enteric Pathogen with Potential Fecal-Oral Transmission: A COVID-19 Virological and Clinical Review.

Ding S1, Liang TJ2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184994/pdf/main.pdf>

Microb Pathog. 2020 Mar 31;144:104177. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104177.

Shell disorder analysis predicts greater resilience of the SARS-CoV-2 (COVID-19) outside the body and in body fluids.

Goh GK1, Dunker AK2, Foster JA3, Uversky VN4.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118597/pdf/main.pdf>

³² <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m627/rr-32>

Rapid response to: Covid-19: a puzzle with many missing pieces

BMJ 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m627>

SARS-COV-2 lung infection could be acquired upon exposure to the virus through the gastrointestinal tract, one important missing piece

Dott. G. Ghirga

nervoso centrale. Precedenti lavori sperimentali sui coronavirus hanno dimostrato il trasporto neuronale retrogrado come via possibile per l'invasione virale, e ciò può quindi essere plausibile anche per il SARS-CoV-2.³³

Un numero crescente di studi rafforza l'ipotesi che **il sistema gastrointestinale ha un ruolo preponderante nella patogenesi e nella trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2**, e ciò è di grande rilevanza sia per quanto riguarda la modalità di contenimento e di distanziamento sociale da attuare in caso di epidemia, che per orientare la terapia verso il potenziamento dell'immunità innata intestinale come strategia efficace per superare l'insufficienza dell'immunità antivirale.

IMMUNOPATOGENESI³⁴

Si analizzeranno nel dettaglio gli aspetti relativi alla modalità con cui l'infezione da SARS-Cov-2 porta al Covid-19 e l'interazione tra il virus e il sistema immunitario.

Per quanto riguarda la genetica e la struttura del virus si riportano alcune informazioni essenziali, in quanto l'argomento verrà trattato nel capitolo dedicato al SARS-Cov-2

³³ J. Virol. (2018) 92 (17), e00404-18, DOI: 10.1128/JVI.00404-18

Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43.

Dubé, M., Le Coupanec, A., Wong, A. H. M., Rini, J. M., Desforges, M., Talbot, P. J., and Diamond, M. S.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096804/pdf/e00404-18.pdf>

³⁴ <https://www.covid19cellatlas.org/>

J Pathol. 2020 May 17. doi: 10.1002/path.5471.

Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Bourgonje AR et al

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/path.5471>

Pathogens. 2020 Mar 20;9(3). pii: E231. doi: 10.3390/pathogens9030231.

SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far.

Rabi FA1, Al Zoubi MS2, Kasasbeh GA3, Salameh DM3, Al-Nasser AD4.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7157541/pdf/pathogens-09-00231.pdf>

Cell. 2020 Apr 27:S0092-8674(20)30500-6. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035

SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues.

Ziegler CGK et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252096/pdf/main.pdf>

Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.

Hoffmann M1, et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/pdf/main.pdf>

medRxiv 2020.03.30.20047878; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878>

ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy

Rosanna Asselta, Elvezia Maria Paraboschi, Alberto Mantovani, Stefano Duga

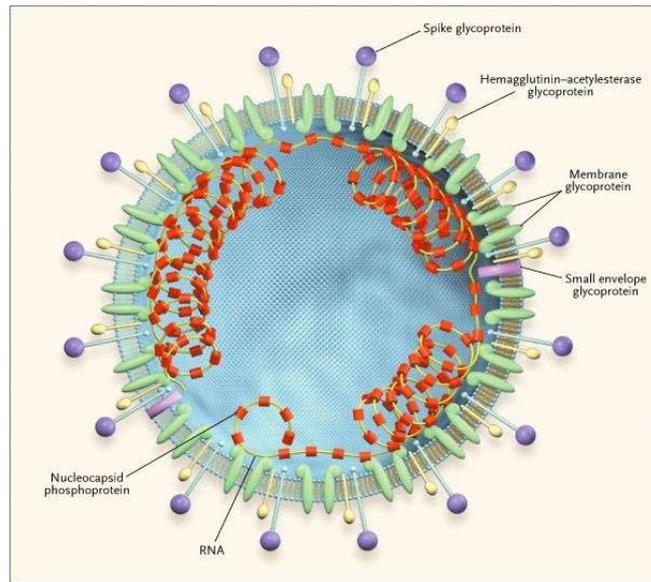
bioRxiv 2020.01.31.929042; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042>

The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells

Markus Hoffmann, Hannah Kleine-Weber, Nadine Krüger, Marcel Müller, Christian Drosten, Stefan Pöhlmann

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047878v2.full.pdf>

Struttura del SARS-Cov-2 ³⁵



Tratta da <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp030078>

I coronavirus sono **virus a RNA a singolo filamento di polarità positiva con involucro lipidico con struttura pleiomorfica** * o di forma sferica e la loro caratteristica peculiare sono le proiezioni a forma di clava sulla superficie del virus che vengono definite "punte" (spike).

L'involucro del virus contiene quattro componenti proteiche strutturali, la **proteina S (spike)**, la **proteina dell'involucro (E - envelope)**, la **proteina di membrana (M)** e la **proteina del nucleocapside (N)**. Per SARS-CoV e SARS-CoV2, la proteina S è il fattore determinante principale per il tropismo e la patogenicità dell'ospite.

È il principale obiettivo degli anticorpi neutralizzanti e quindi di grande interesse in termini di risposta immunologica e progettazione dei vaccini. La proteina S è costituita da due subunità, di cui S1 costituisce la parte coinvolta nel riconoscimento dei recettori e S2 è altamente conservata, ancora la proteina nella membrana virale e facilita la fusione virale.

***pleiomorfismo**: caratteristica di cellule e microorganismi, virus compresi, di modificare la loro morfologia a seconda dell'ambiente in cui si trovano. La struttura sferica del SARS-Cov-2 è quella rilevabile in coltura, mentre in vivo può formare strutture bacilliformi.³⁶

Per approfondire si suggerisce di leggere l'articolo
Viaggio al centro del virus: com'è fatto SARS-CoV-2

<https://www.univr.it/en/news/2020/3/viaggio-al-centro-del-virus-come-e-fatto-sars-cov-2>

³⁵ N Engl J Med 2020 Feb 20;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019

Na Zhu et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092803/pdf/NEJMoa2001017.pdf>

Cell. 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058. PMID: PMC7102599

Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein.

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesele D.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102599/pdf/main.pdf>

³⁶ Adv Virus Res. 2016;96:1-27. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.005.

Supramolecular Architecture of the Coronavirus Particle.

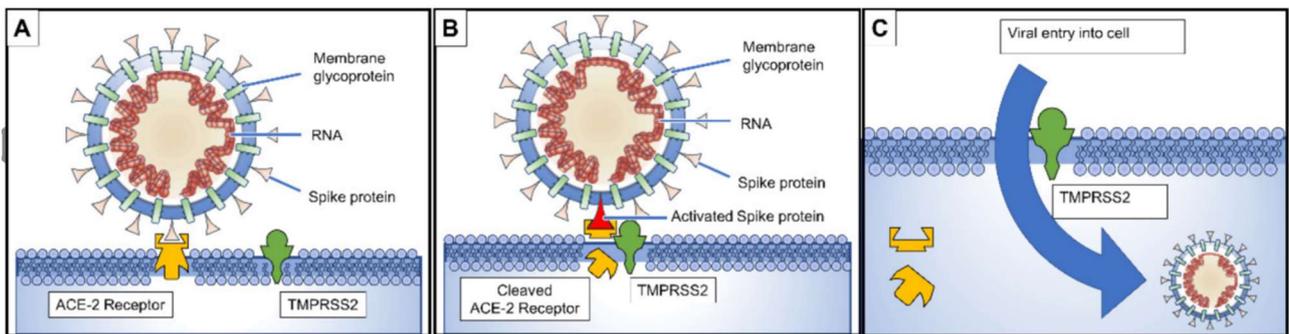
Neuman BW, Buchmeier MJ.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7112365/pdf/main.pdf>

I coronavirus correlati alla SARS condividono la proteina S che contiene un dominio variabile di legame con il recettore (RBD).

Questo RBD si lega al **recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina-2 (ACE-2)**: è una carbossipeptidasi contenente zinco che converte l'angiotensina I in angiotensina II nel sistema renina-angiotensina e regola la funzione cardiaca, principalmente mantenendo la pressione sanguigna e l'omeostasi dei fluidi e degli elettroliti) presente nel cuore, nei polmoni, nei reni e nel tratto gastrointestinale facilitando così l'ingresso virale nelle cellule bersaglio.

È stato dimostrato che quando la proteina spike del SARS-Cov-2 si lega al recettore ACE-2, il complesso viene elaborato proteoliticamente dalla **proteasi transmembrana di tipo 2 TMPRSS2** che porta alla scissione dell'ACE-2 e all'attivazione della proteina Spike con un meccanismo simile a quello impiegato dall'influenza e dal metapneumovirus umano, facilitando così l'ingresso virale nella cellula bersaglio, e quindi è stato suggerito che le cellule in cui sono contemporaneamente presenti ACE-2 e TMPRSS2 sono più suscettibili all'ingresso del SARS-CoV-2.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7157541/pdf/pathogens-09-00231.pdf>

(A) La proteina Spike sulla superficie del coronavirus si lega ai recettori dell'enzima 2 (ACE-2) che converte l'angiotensina sulla superficie della cellula bersaglio; **(B)** La proteasi transmembrana della serina di tipo II (TMPRSS2) si lega e scinde il recettore ACE-2. Nel processo, viene attivata la proteina Spike; **(C)** la scissione del recettore dell'ACE-2 e la proteina spike attivata facilitano l'ingresso virale. L'espressione di TMPRSS2 aumenta l'assorbimento cellulare del coronavirus

I betacoronavirus, a cui appartiene anche il SARS-Cov-2, presentano anche un'altra proteina strutturale, l'**emoagglutinina-esterasi (HE)** che si lega all'acido sialico presente sulla superficie cellulare e può costituire un fattore di virulenza nei nuovi hCoV.³⁷

³⁷ N Engl J Med. 2003 May 15;348(20):1948-51. doi: 10.1056/NEJMp030078.

SARS-associated coronavirus.

Holmes KV1.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp030078?articleTools=true>

Clin Immunol. 2020 Apr 27;215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.

COVID-19: Immunology and treatment options.

Felsenstein S1, Herbert JA2, McNamara PS2, Hedrich CM3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185015/pdf/main.pdf>

APPROFONDIMENTO

IL SISTEMA IMMUNITARIO ³⁸

IL SISTEMA IMMUNITARIO_LORETTA_BOLGAN

<https://www.biopills.net/corso-di-immunologia-cellulare-e-molecolare/>

Il sistema immunitario è costituito da strutture meccaniche, sostanze chimiche e popolazioni cellulari altamente qualificate per l'esecuzione delle loro funzioni protettive. La prima caratteristica di questo sofisticato sistema è la **capacità di identificare anomalie o minacce per l'organismo** (indicati dall'antigene), e successivamente di **eseguire una risposta mirata**.

Una visione classica in immunologia prevedeva la distinzione tra immunità innata (meccanismi di difesa non specifici) e immunità specifica o adattativa (mirata contro particolari minacce).

Tuttavia, le conoscenze attuali permettono di rivedere questa classificazione sfumando le distinzioni tra i due tipi di risposta immunitaria.

L'Immunità innata

Come si evince dalla sua presenza in tutti gli organismi pluricellulari, rappresenta il **primo livello di difesa che si è sviluppato** e conferisce un tipo di **protezione generica**, ovvero che non dipende dal tipo di minaccia coinvolta.

Nel dettaglio, il primo livello difensivo è la costituzione di una **barriera chimico-fisica** contro i patogeni (ad esempio cute e molecole ad azione battericida contenute nei fluidi biologici). Altri meccanismi protettivi sono **l'identificazione e rimozione di sostanze estranee** (antigeni) presenti in organi e tessuti ad opera di leucociti (o globuli bianchi).

Tra le altre funzioni esercitate ricordiamo il **riconoscimento dell'antigene da parte di specifiche cellule** (macrofagi, cellule dendritiche) che sono in grado di effettuarne "la presentazione".

La presentazione dell'antigene permette l'attivazione di altri componenti chiave del sistema immunitario. Un'altra importante funzione consiste nel reclutare cellule immunitarie verso i siti di infezione tramite la produzione di citochine e l'attivazione della cascata del complemento.

Macrofagi – sistema dei fagociti mononucleati.

Sono cellule derivanti dalle cellule staminali emopoietiche midollari (e da progenitori del sacco vitellino e del fegato fetale).

Le cellule circolanti sono note come **monociti**, e lasciano il circolo per diventare **macrofagi attivati** nell'infiammazione, o **macrofagi residenti** in distretti come la cute e il tratto gastrointestinale.

Nell'insieme costituiscono il sistema dei **fagociti mononucleati**.

³⁸ <https://onlinelearning.hms.harvard.edu/hmx/immunity/>

J Immunol Res. 2019 Apr 14;2019:1356540. doi: 10.1155/2019/1356540
Intracellular Pathogens: Host Immunity and Microbial Persistence Strategies.
Thakur A, Mikkelsen H, Jungersen G.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487120/pdf/JIR2019-1356540.pdf>

nomenclatura monociti / macrofagi	sede
monociti	midollo osseo / sangue
macrofagi tessutali	tessuti connettivi
cellule di Kupffer	fegato
istiociti	linfonodi
macrofagi alveolari (cellule della polvere)	alveoli polmonari
cellule di Langerhans	cute e mucose
microglia	CNS
cellule di Hofbauer	placenta
mesangio glomerulare	rene
osteoclasti	tessuto osseo
cellule epitelioidi	granulomi (infiammazione cronica)
macrofagi della polpa rossa	milza

Tratta da <https://www.uniba.it/docenti/coluccia-mauro/attivita-didattica/materiale-didattico/2-infiammazione.pdf>

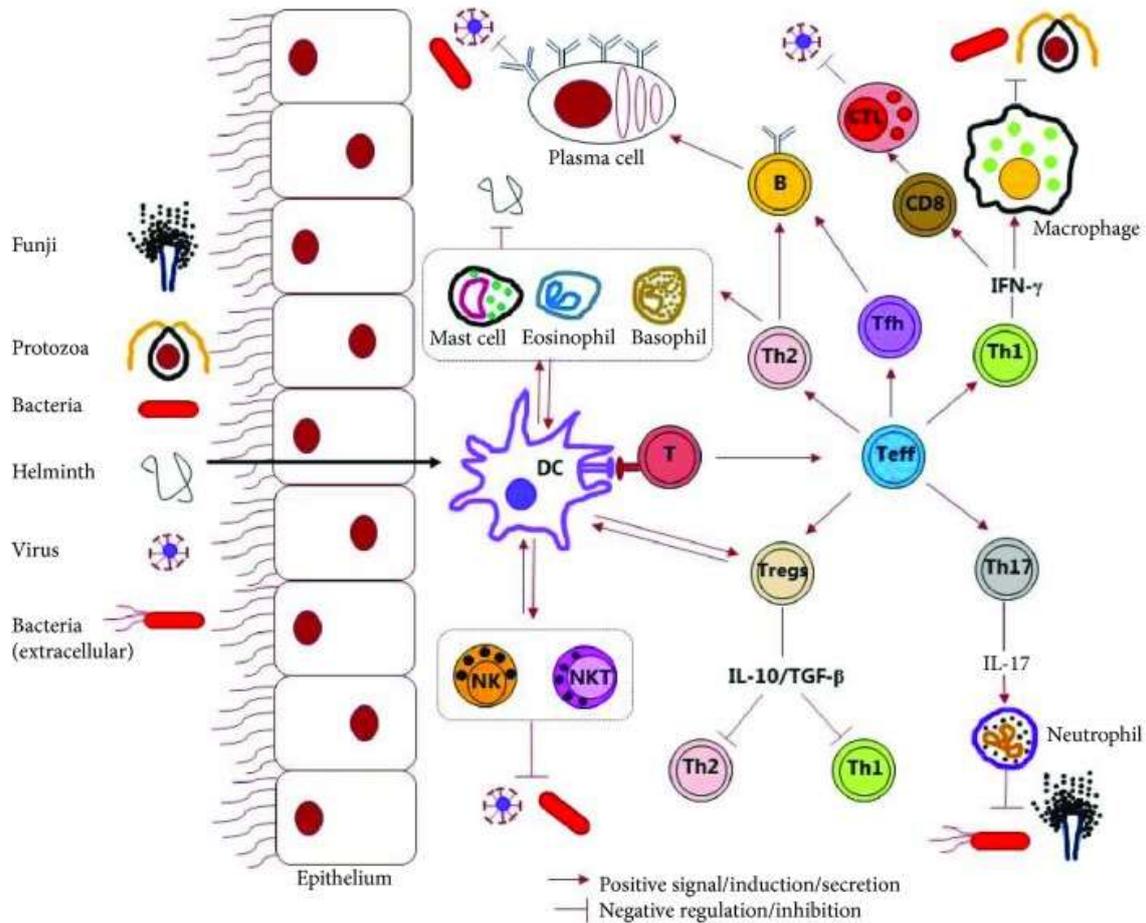
L'Immunità adattativa

Si basa sull'azione di determinate popolazioni di globuli bianchi, i **linfociti**, che sono in grado di determinare una **risposta specifica per i patogeni coinvolti**. Complessivamente, il pool di linfociti nell'organismo garantisce la possibilità di riconoscere virtualmente tutti gli antigeni possibili, montando una reazione immunitaria adeguata alla minaccia.

I linfociti sono prodotti da cellule staminali pluripotenti appartenenti alla linea mieloide, localizzate nel midollo osseo. La loro maturazione prosegue nell'organismo generando distinte linee linfocitarie. I 3 tipi principali di linfociti che ne risultano sono:

- i linfociti **T** (maturano nel timo)
- i linfociti **B**
- Natural killer (**NK**) (maturazione nel midollo osseo).

Essi circolano attraverso il sistema sanguigno e linfatico e si accumulano in linfonodi e altri tessuti (milza, timo, midollo osseo, tonsille, fegato, appendice). Una volta avvenuto il riconoscimento dell'antigene specifico, i linfociti iniziano i processi che conducono ad una risposta immunitaria specifica.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487120/>

Rappresentazione schematica della risposta immunitaria dell'ospite contro agenti patogeni microbici. Gli agenti patogeni o antigeni microbici possono essere internalizzati dalle cellule presentanti l'antigene, per lo più cellule dendritiche (DC), una volta che superano la barriera epiteliale. Gli antigeni vengono presentati alle cellule T naïve dai DC attraverso l'interazione tra il complesso maggiore di istocompatibilità e il recettore delle cellule T, che porta all'attivazione e all'espansione delle cellule T effettrici specifiche per l'antigene (Teff). Il Teff si differenzia in uno dei diversi sottotipi, ad es. Cellule T helper (Th) 1, Th2, cellule T helper follicolare (Tfh), Th17 o cellule T regolatorie (Tregs), a seconda delle citochine presenti nel microambiente. Queste cellule attivano i macrofagi o Cellule T CD8⁺ attraverso la produzione di IFN- γ . I macrofagi attivati fondono i loro lisosomi in modo più efficiente con i fagosomi, esponendo i microbi intracellulari a una varietà di enzimi lisosomiali microbicidi e metaboliti tossici dell'ossigeno e dell'azoto. Le cellule T citotossiche (CTL) distruggono i patogeni attraverso il rilascio di perforine e granzimi o inducendo l'apoptosi delle cellule infette. Le cellule Th2 e Tfh attivano le cellule B attraverso la produzione di citochine e inducono la differenziazione delle cellule B in plasmacellule, la commutazione della classe anticorpale e la maturazione dell'affinità degli anticorpi che rimuovono l'agente patogeno mediante neutralizzazione, opsonizzazione e fagocitosi. Le cellule Th17 partecipano all'attivazione dei neutrofili e alla regolazione immunitaria producendo citochine IL-17A, necessarie per la protezione dai patogeni extracellulari e alcuni patogeni intracellulari. Le Treg regolano le risposte immunitarie ai patogeni e mantengono l'auto-tolleranza regolando negativamente le cellule Th1 e Th2, ad esempio, producendo citochine IL-10 e TGF- β . Le cellule immunitarie innate come eosinofili, basofili e mastociti svolgono un ruolo importante nella protezione dalle infezioni parassitarie, comprese le infezioni da elminti. Natural killer (NK) e natural killer T (NKT) le cellule, che formano un ponte tra l'immunità innata e adattiva, contribuiscono anche all'immunità antibatterica e antivirale. Le cellule NK hanno funzioni simili a quelle del CTL mentre le cellule NKT producono citochine per eseguire le loro funzioni di eliminazione.

LA RISPOSTA INFIAMMATORIA ALL'INFEZIONE VIRALE

INFIAMMAZIONE ³⁹

L'**infiammazione** è una risposta protettiva che coinvolge diverse tipologie di cellule, proteine e mediatori lipidici; questa risposta è innescata da patogeni e tessuti necrotici ed è volta ad eliminare la causa iniziale del danno cellulare/tissutale. Tuttavia l'infiammazione stessa può anche essere fonte di danno tissutale, questo perché le cellule del **sistema immunitario** come i **neutrofili** producono altissime quantità di **radicali liberi** dell'ossigeno e dell'azoto che hanno sia attività microbica che capacità di danneggiare la **matrice extracellulare**.

Inflammatione acuta

La **risposta infiammatoria acuta** porta in modo rapido leucociti e proteine plasmatiche verso i siti di danno. Una volta qui i leucociti (per lo più neutrofili e **monociti**) elimineranno gli agenti invasivi ed i tessuti necrotici. Questa risposta è indotta da diversi stimoli tra cui:

- le infezioni da parte di tutti i tipi di patogeni;
- i corpi estranei;
- i traumi contusivi o da parte di agenti fisico/chimici;
- la necrosi tissutale di qualsiasi derivazione;
- le **reazioni da ipersensibilità**.

Effetti sistemici dell'infiammazione

- **Febbre**. Innalzamento della temperatura corporea (da 1 a 4°C), comune manifestazione di fase acuta indotta da sostanze dette **pirogeni**.

Prodotti microbici (ad es. LPS) stimolano i leucociti a rilasciare IL1 e TNF. Questi agiscono su cellule vascolari e perivascolari a livello ipotalamico inducendo COX2 e aumentando la produzione e il rilascio di prostaglandine (PGE₂). La PGE₂ stimola la produzione di neurotrasmettitori che agiscono sul centro di termoregolazione e questo a sua volta induce l'innalzamento della temperatura corporea.

- **Leucocitosi**. Comune caratteristica dell'infiammazione, in particolar modo batterica.

L'aumento dei leucociti inizialmente deriva dal rilascio accelerato di cellule dal midollo, e quindi dalla stimolazione della proliferazione.

- Neutrofilia: aumento prevalente dei PMN (infezioni batteriche)
- Linfocitosi: aumento prevalente dei linfociti (infezioni virali)
- Eosinofilia: aumento prevalente degli eosinofili (allergie e infestazioni parassitarie)

Nelle infezioni batteriche gravi (sepsi) i prodotti batterici stimolano la produzione di grandi quantità di citochine infiammatorie (TNF e IL1) che causano lo shock settico: shock ipotensivo, iperglicemia da insulino-resistenza, e coagulazione intravascolare disseminata.

³⁹ <https://www.uniba.it/docenti/coluccia-mauro/attivita-didattica/materiale-didattico/2-inflammatione.pdf>

Polarizzazione dei macrofagi⁴⁰

In relazione ai segnali molecolari presenti nell'ambiente in cui operano, i monociti/macrofagi possono dar luogo a popolazioni funzionalmente distinte, M1 o M2.

In presenza di prodotti microbici e di IFN γ , i macrofagi diventano **M1 (attivazione classica)** e sono coinvolti nella risposta Th1 all'infezione

- fagocitano e distruggono microbi e detriti cellulari
- producono e rilasciano citochine proinfiammatorie.

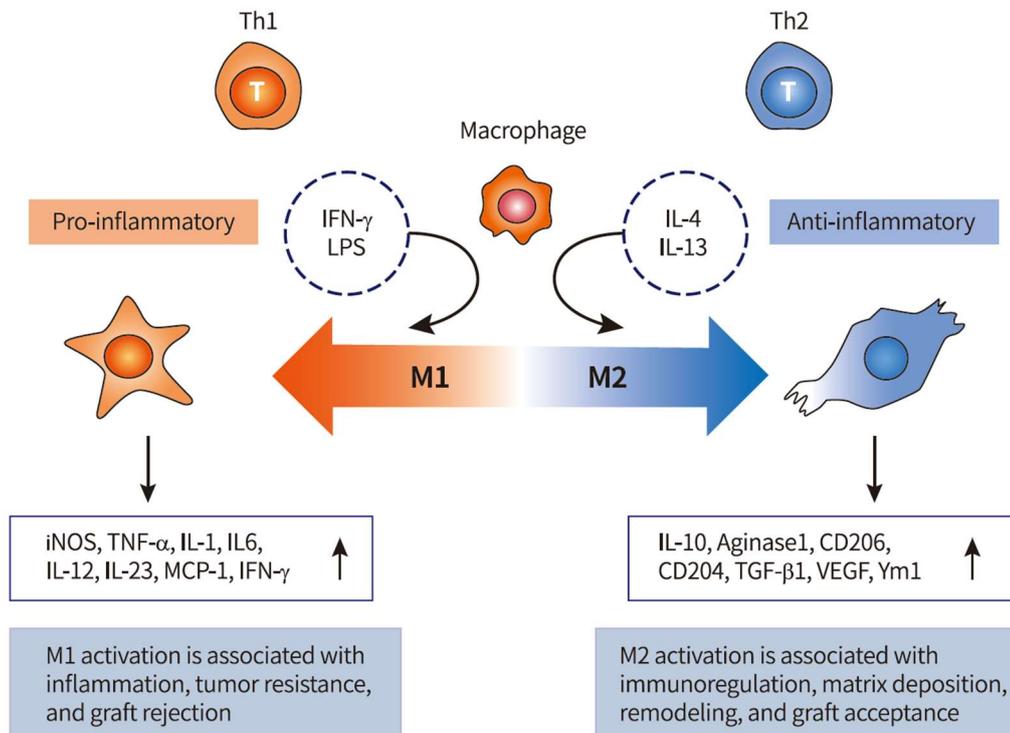
In presenza di citochine come IL-13 e IL-4, i macrofagi **M2 (attivazione alternativa)** producono citochine che:

- antagonizzano la risposta infiammatoria
- favoriscono la riparazione e la fibrosi

e sono implicati nella risposta Th2

Programma pro-infiammatorio (attivazione classica, o polarizzazione M1)	Indotto da prodotti microbici (interazione LPS-TLR), o da segnali da parte di cellule T (soprattutto IFN- γ da cellule Th1), e anche da sostanze estranee come cristalli e particolato. Cellule polarizzate M1 producono NO e ROS, e sovregolano gli enzimi lisosomiali (distruzione del materiale ingerito); secernono citochine pro-infiammatorie (TNF, IL-1, e IL-12 che stimola la differenziazione Th1).
Programma antinfiammatorio (attivazione alternativa, o polarizzazione M2)	Indotto da citochine come IL-4 e IL-13 prodotte da linfociti T (Th2) e da altre cellule. Le cellule M2 non hanno attività microbicida, e producono citochine che possono inibire l'attivazione M1. Cellule attive nella riparazione tessutale (promozione dell'angiogenesi, attivazione di fibroblasti, e stimolazione della sintesi di collagene).

Tratta da <https://www.uniba.it/docenti/coluccia-mauro/attivita-didattica/materiale-didattico/2-infiammazione.pdf>



Tratta da https://www.researchgate.net/publication/330966366_M1_and_M2_polarization_of_macrophages_a_mini-review

⁴⁰ Lee, Kun
 M1 and M2 polarization of macrophages: a mini-review.
 Medical Biological Science and Engineering. (2019) 2. 1-5. 10.30579/mbse.2019.2.1.1.
 Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020

Polarizzazione M1 e M2 dei macrofagi. La polarizzazione pro-infiammatoria M1 e antinfiammatoria M2 dei macrofagi. L'interferone-gamma e l'LPS sono i principali stimolatori della polarizzazione M1, mentre l'interleuchina-4 e 13 sono induttori della polarizzazione M2. L'attivazione M1 è associata a infiammazione, resistenza al tumore e rigetto dei trapianti. L'attivazione M2 è associata a regolazione immunitaria, deposizione di matrice, rimodellamento dei tessuti e tolleranza del trapianto. IFN: interferone, LPS: lipopolisaccaride, IL: interleuchina, iNOS: ossido nitrico sintasi inducibile, TNF: fattore di necrosi tumorale, MCP: proteina chemoattrattiva de monociti, CD: cluster di differenziazione, Ym1: chitinasi-like 3, TGF: fattore di crescita trasformante, VEGF: fattore di crescita endoteliale vascolare

La risposta adattativa Th1 e Th2

È importante tenere presente che il sistema immunitario risponde in maniera diversa a seconda del tipo di agente patogeno ed in particolare a seconda che l'agente sia intracellulare o extracellulare.

- Nel caso delle **infezioni extracellulari** si attiva una risposta mediata dai **linfociti T helper Th2** che porta all'induzione delle **cellule B** con la produzione di **anticorpi** dalle plasmacellule e cellule B della memoria (**risposta umorale**).

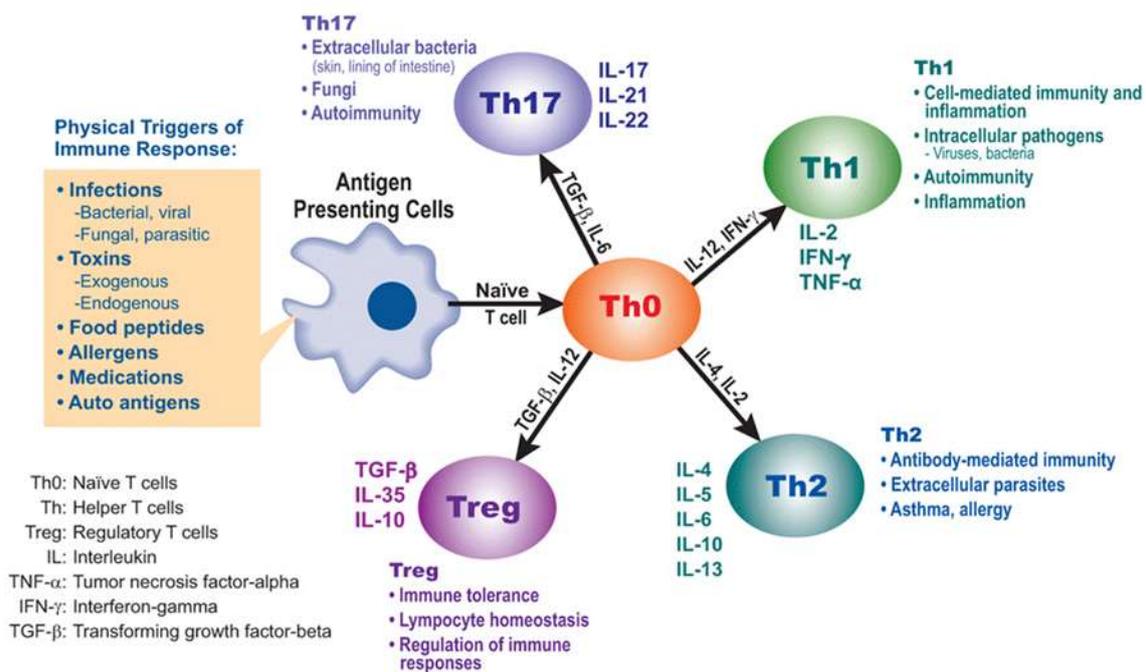
Sono generalmente extracellulari le **infezioni batteriche e fungine**. Sono esempi di **protozoi extracellulari** la Giardia, l'entamoeba, che causano dissenteria e il tripanosoma, che causa la malattia del sonno.

Di fondamentale importanza è l'azione della risposta Th2 nei confronti dei **vermi**, esempi comuni includono lo schistosoma, l'Onchocerca e la Taenia. Le cellule Th2 e l'immunità umorale costituiscono la base della risposta immunitaria del corpo ai vermi parassiti. Anche gli **eosinofili** e le **IgE** sono molto importanti nell'uccidere gli elminti, poiché oltre a promuovere una potente risposta infiammatoria, sembrano legarsi agli anticorpi opsonizzanti sulla pelle del verme per dissolverli e ucciderli successivamente.

- Nel caso invece delle **infezioni intracellulari** si attiva una risposta mediata dai **linfociti T helper Th1** con l'attivazione dell'immunità cellulo-mediata attraverso le **cellule APC** (cellule presentanti l'antigene) e le **cellule T citotossiche**.

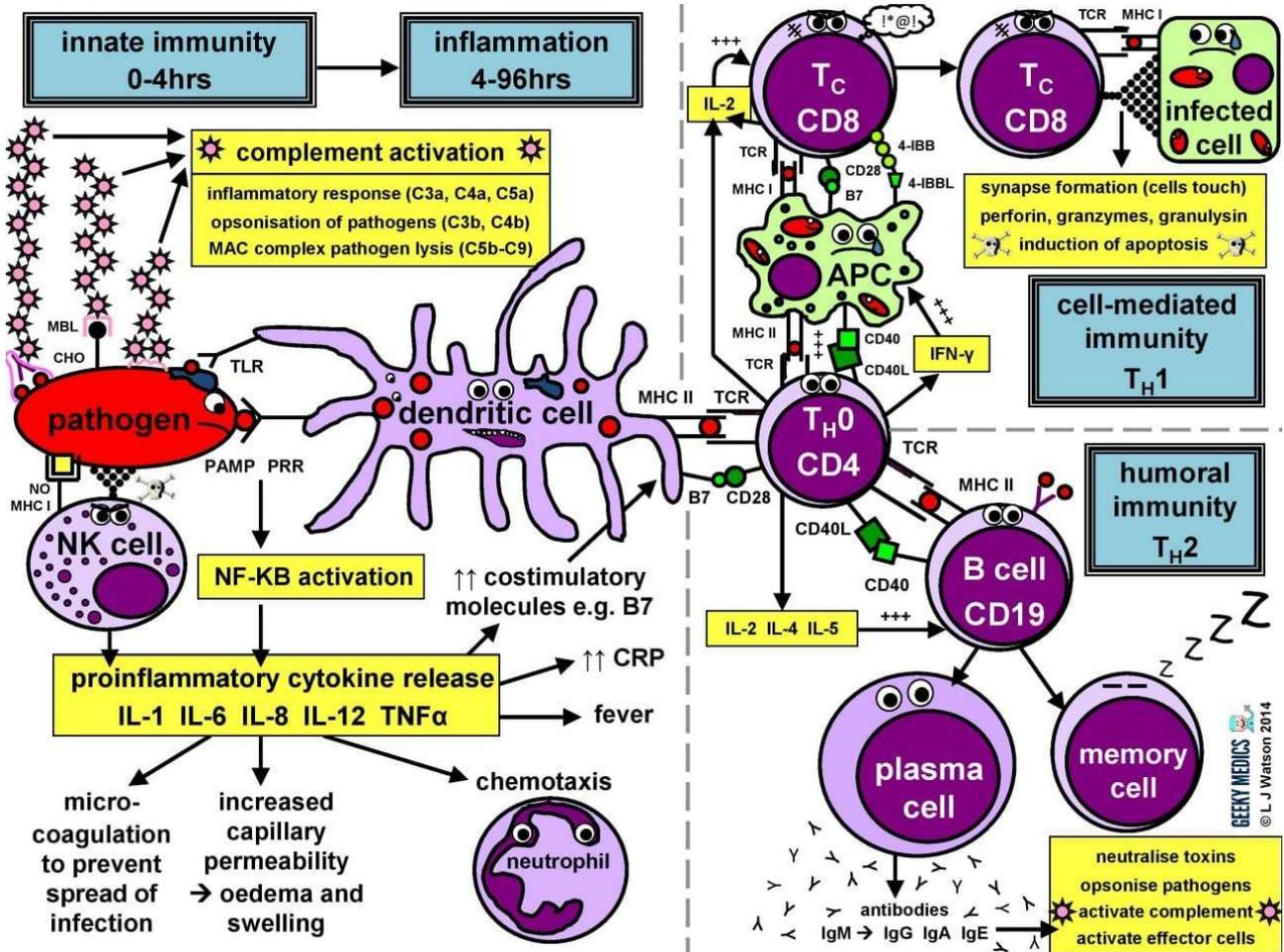
Le **infezioni virali** sono intracellulari e anche **alcuni batteri** che esistono come organismi intracellulari, come ad esempio Neisseria, Salmonella, Clamidia e Micobatteri.

Sono **funghi intracellulari** l'histoplasma capsulatum, il criptococco e il pneumocisti, noti per causare infezioni opportunistiche in pazienti immunodepressi privi dell'immunità cellulare. Sono organismi intracellulari anche i **protozoi** dello Plasmodium, che occupa i globuli rossi e le cellule del fegato per causare la malaria, la leishmania, che sopravvive all'interno dei fagociti, e il toxoplasma.



Tratta da <http://thefunctionalnaturopath.com/autoimmune-disease-th1th2-paradigm/>

Si riassume la risposta all'infezione virale con la seguente figura.⁴¹



Tratta da <https://geekymedics.com/immune-response/>

Durante le infezioni virali acute, i peptidi di origine virale attivano sia la proliferazione che la differenziazione delle **cellule T CD8⁺** (cellule T citotossiche o T killer) e **CD4⁺** (Cellule T helper). Un'efficace clearance (eliminazione) virale, che si verifica entro una settimana dall'infezione iniziale, richiede sia l'uccisione mediata da cellule T effettrici CD8⁺ delle cellule infettate dal virus, sia un potenziamento dipendente dalle cellule T CD4⁺ delle risposte delle cellule CD8⁺ e B.

A seguito della clearance virale, la maggior parte delle cellule T specifiche contro il virus viene sottoposta ad apoptosi; tuttavia, per l'immunità antivirale a lungo termine è necessaria la conservazione di una popolazione di cellule T di memoria specifica contro il virus. **(fig. A)**

L'importanza della risposta immunitaria adattativa nella clearance virale suggerisce che le infezioni virali croniche devono, per definizione, eludere o sopprimere l'immunità adattativa.

⁴¹ Per un approfondimento si veda

http://amsacta.unibo.it/3437/18/17_fisiopatologia_delle_infezioni_II_ed_ebook.pdf

<https://www.immunopaedia.org.za/immunology/>

<https://www.uniba.it/docenti/coluccia-mauro/attivita-didattica/materiale-didattico/2-inflammatione.pdf>

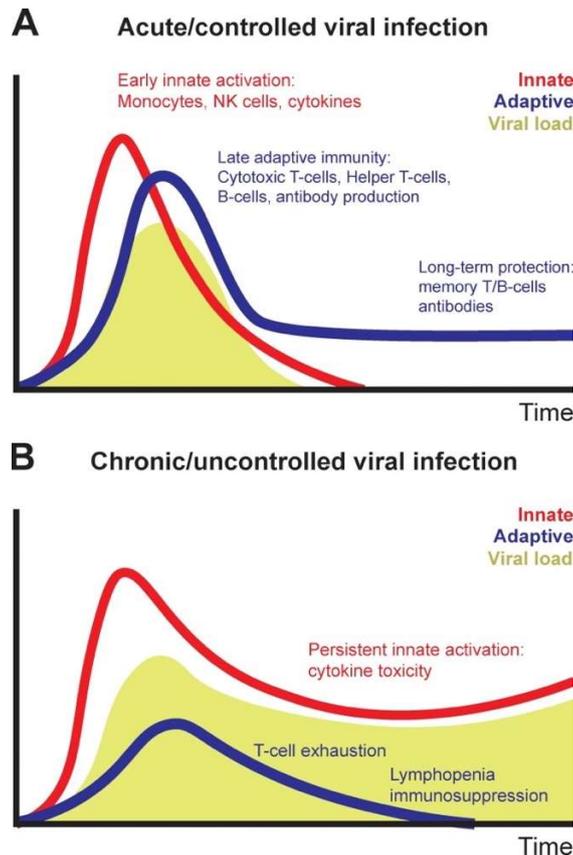
<http://www.informasalus.it/it/articoli/immunologia-th1-th2-inflammatione.php>

<https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/immune-responses-viruses>

Piuttosto che non riuscire ad attivare le risposte delle cellule T, queste infezioni virali sono caratterizzate da un'**attivazione antigenica persistente delle cellule T**, che alla fine porta ad uno stato cellulare non responsivo noto come "**esaurimento**" delle cellule T che consente al virus di replicarsi e diffondersi più rapidamente.

Questo fenotipo è stato descritto in numerose infezioni virali croniche ed è spesso accompagnato da **linfopenia***. (fig. B)⁴²

* **linfopenia** Diminuzione, assoluta o relativa, del numero dei linfociti nel sangue circolante (detta anche linfocitopenia). La *l. relativa* è riferita alla normale distribuzione percentuale dei globuli bianchi e si osserva, tra l'altro, in ogni caso di aumento dei leucociti neutrofili; la *l. assoluta* si ha quando è diminuito il numero di linfociti per mm³ di sangue (normalmente nell'adulto 2.000÷3.000): essa si può verificare in numerose malattie da immunodepressione.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191310/>

La presentazione clinica dell'infezione da COVID-19 è più coerente con una **malattia virale subacuta** piuttosto che acuta. Rispetto alle infezioni da influenza H1N1, in cui il tempo medio di incubazione è di 2 giorni e la maggior parte dei ricoveri in unità di terapia intensiva si verifica entro 24–48 h dal ricovero⁴³, i pazienti con infezione da COVID-19 si presentano in ospedale con un **tempo medio di incubazione di 5-7 giorni** e sono generalmente ricoverati in ospedale per altri 3-4 giorni prima di richiedere l'ammissione al reparto di terapia intensiva e / o la ventilazione meccanica⁴⁴.

⁴² J Exp Med. 2020 Jun 1;217(6). pii: e20200678. doi: 10.1084/jem.20200678.

The many faces of the anti-COVID immune response.

Vardhana SA1,2,3, Wolchok JD3,4,5.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191310/>

⁴³ N Engl J Med. 2010 May 6;362(18):1708-19. doi: 10.1056/NEJMra1000449.

Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection.

Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza, Bautista E. et al

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1000449?articleTools=true>

⁴⁴ Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.

Huang C et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/pdf/main.pdf>

Questo modello subacuto di progressione aumenta la possibilità che l'**immunosoppressione**, dovuta sia alla deplezione (eliminazione selettiva dei linfociti T che hanno reagito contro il virus) che all'esaurimento delle cellule T, contribuisca alla persistenza virale e alla mortalità da COVID-19.

La **linfopenia** è l'anomalia di laboratorio più consistente nei pazienti con infezione da COVID-19. In particolare, si osserva la deplezione progressiva dei linfociti in pazienti che si deteriorano clinicamente durante l'infezione da COVID-19, mentre il recupero della conta dei linfociti tende a precedere direttamente il recupero clinico.⁴⁵

I ricercatori hanno notato infatti che **il numero di cellule T totali, cellule T CD4⁺ e CD8 era drasticamente ridotto** tra i pazienti con COVID-19, in particolare in quelli che necessitavano di terapia intensiva. La conta delle cellule T totali, delle cellule T CD8⁺ o delle cellule T CD4⁺ inferiori rispettivamente a 800, 300 o 400 / L, era correlata negativamente con la sopravvivenza del paziente. Inoltre, la conta delle cellule T era associata negativamente alle concentrazioni sieriche di **IL-6, IL-10 e TNF-alfa**. I pazienti nel periodo di risoluzione della malattia hanno dimostrato una riduzione delle concentrazioni di IL-6, IL-10 e TNF-alfa e una conta delle cellule T ripristinata.

Le cellule T tra i pazienti con COVID-19 avevano anche livelli significativamente più alti del marker delle cellule esauste **PD-1** ed è stato notato un aumento dell'espressione di PD-1 e Tim-3 nelle cellule T dei pazienti che progredivano dalle fasi della malattia prodromica (manifestazione clinica non specifica che si presenta prima che insorga il quadro clinico tipico di una determinata malattia) a quella apertamente sintomatica. Ciò suggerisce un **intervento precoce e più urgente nei pazienti con una conta dei linfociti T bassa**, in quanto a causa della deplezione e dell'esaurimento delle cellule T, i pazienti sono più vulnerabili alle infezioni secondarie.⁴⁶

Il meccanismo proposto è il seguente:

Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170629/pdf/fimmu-09-02147.pdf>

(A) Risposta competente normale all'infezione virale con conseguente eliminazione dell'infezione (1) Quando il sistema immunitario è esposto a un virus, il virus infetta o viene fagocitato da macrofagi, cellule dendritiche o altri fagociti. I fagociti frammentano, elaborano e presentano antigeni dal virus e producono citochine di tipo 1. (2) Le citochine di tipo 1 causano la differenziazione delle cellule T in cellule Th1 e cellule T CD8. (3) Le cellule Th1 e le cellule T CD8 causano l'apoptosi delle cellule infette e attivano processi come la produzione di specie reattive dell'ossigeno nei fagociti, che distruggono i virus. La produzione di anticorpi è elevata, con conseguente opsonizzazione, maggiore fagocitosi e distruzione dei virus. (4) Il virus viene eliminato e vengono prodotte cellule T di memoria, che possono rispondere rapidamente alle infezioni future.

(B) Risposta immunitaria aberrante con conseguente sepsi virale e fallimento nell'eliminazione del virus. (1) Quando il sistema immunitario è esposto a un virus, il virus infetta o viene fagocitato da macrofagi, cellule dendritiche o altri fagociti. I fagociti frammentano, processano e presentano antigeni dal virus. Vengono prodotte citochine non di tipo 1. (2) Le citochine non di tipo 1 provocano risposte immunitarie di tipo 2 o di tipo 17 inadeguate, che causano infiammazione ma non sono in grado di eliminare il virus. (3) Le cellule T si esauriscono e non possono più eliminare i patogeni con competenza. (CTLA-4, antigene 4 associato ai linfociti T citotossici; IFN, interferone; IL, interleuchina; iNOS, ossido nitrico sintasi inducibile; PD-1, morte programmata 1; TNF, fattore di necrosi tumorale).

⁴⁵ medRxiv 10.1101/2020.03.03.20030437 (Preprint posted March 6, 2020)

Restoration of leukomonocyte counts is associated with viral clearance in COVID-19 hospitalized patients.

Chen X., Ling J., Mo P., Zhang Y., Jiang Q., Ma Z., Cao Q., Hu W., Zou S., Chen L., et al. .

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.03.20030437v1.full.pdf>

⁴⁶ Front. Immunol. 11:827. (2020) doi: 10.3389/fimmu.2020.00827

Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, Chen L, Li M, Liu Y, Wang G, Yuan Z, Feng Z, Zhang Y, Wu Y and Chen Y

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00827/full>

Front Immunol. 2018 Sep 27;9:2147. doi: 10.3389/fimmu.2018.02147.

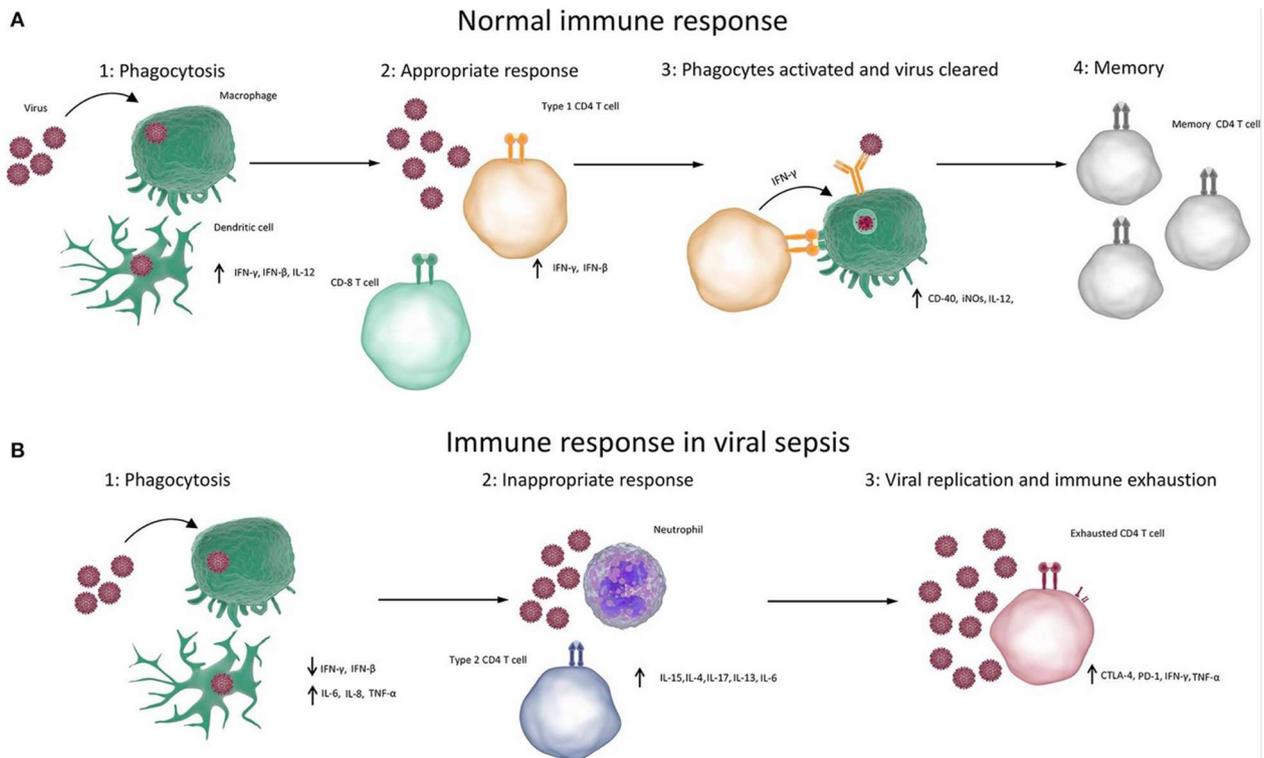
Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis.

Lin GL1,2, McGinley JP1,2, Drysdale SB1,2,3, Pollard AJ1,2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6170629/>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020



Le Citochine

Le risposte immunitarie innate e adattative sono eventi chiave nel controllo delle infezioni o delle malattie croniche. L'equilibrio tra questi due sistemi è principalmente orchestrato da citochine.

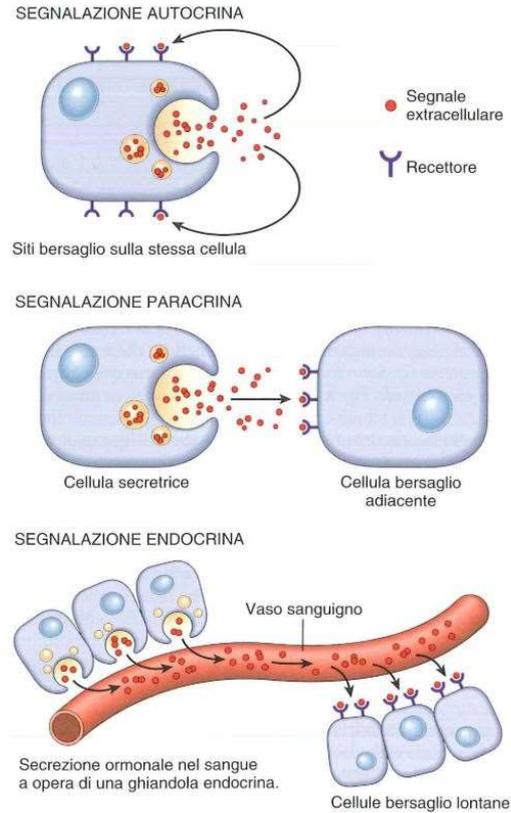
Le **citochine** sono proteine a basso peso molecolare che contribuiscono al linguaggio chimico che regola lo sviluppo e la riparazione di tessuti, ematopoiesi, infiammazione, ecc., attraverso la trasduzione di segnali mediati dal legame con i recettori cellulari.

Le citochine possono agire sulle loro cellule bersaglio in modo **autocrino**, **paracrino** e/o **endocrino** per indurre risposte immunitarie sistemiche e/o localizzate.

Inoltre, le citochine hanno **attività pleiotropica**, oltre a influenzare la funzione di altre citochine in modo additivo, sinergico o antagonista.

Le citochine possono essere secrete dalle cellule immunitarie, ma possono anche essere prodotte da un'ampia varietà di cellule in risposta all'infezione o possono essere prodotte o rilasciate dalle cellule in risposta al danno cellulare quando l'integrità cellulare è compromessa.

Agendo attraverso una serie di vie di segnalazione che controllano molti processi biologici, come la crescita cellulare, la differenziazione cellulare, l'apoptosi, lo sviluppo e la sopravvivenza, possono anche riprogrammare le cellule nell'ambiente tissutale locale per migliorare alcuni tipi di risposte immunitarie.



Tratta da <http://www.bmscience.net/blog/modalita-di-trasduzione-del-segnale/>

Proprietà ⁴⁷

pleiotropia: una determinata citochina può agire su differenti tipi di cellule inducendo effetti diversi.

ridondanza: due o più citochine possono agire su una stessa cellula amplificando il loro effetto.

sinergia: l'effetto combinato di due diverse citochine è maggiore della somma dei singoli effetti.

antagonismo: l'effetto di una citochina può inibire o controbilanciare l'effetto di un'altra citochina.

Pertanto, le citochine sono mediatori critici della comunicazione per il sistema immunitario e sono essenziali per la difesa dell'ospite contro i patogeni ⁴⁸

Definizione:

Pleiotropia:

La pleiotropia è il fenomeno per il quale un unico gene controlla più di un carattere all'interno del medesimo individuo. I caratteri controllati da un gene pleiotropico risultano tra loro strettamente correlati. Nella maggior parte dei casi il gene pleiotropico codifica per una proteina enzimatica che sta a monte di diverse vie metaboliche o per una proteina strutturale che viene utilizzata nella costruzione di tessuti ed organi diversi.

⁴⁷ <http://www.medecovr.it/citochina.html>

⁴⁸ MOJ Immunology. 4. 10.15406/moji.2016.04.00121

Ray, Arunabha & Joshi, Jagdish. (2016).

Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview..

<https://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-04-00121.pdf>

<https://www.sinobiological.com/resource/cytokines/what-are-cytokines>

<http://www2.nau.edu/~fpm/immunology/lectures/Chapter012.pdf>

Citochine e i suoi recettori nelle infezioni virali ⁴⁹

Nelle infezioni virali, le citochine sono implicate nella **formazione di uno stato antivirale come prima linea di difesa non specifica e una successiva risposta specifica contro il virus**. Questo processo inizia attraverso il riconoscimento delle molecole virali da parte dei PRR, presenti come recettori transmembrana o in diversi compartimenti intracellulari.

Il recettore subisce un cambiamento strutturale, attivando una via di segnalazione nel citoplasma che si conclude con l'attivazione di fattori di trascrizione citoplasmatica che vengono poi traslocati nei nuclei per promuovere l'espressione di diverse citochine. Il tipo di citochina prodotta può variare a seconda del virus e del tipo di cellula.

I recettori dell'immunità innata contro i virus **(PRR - Pattern Recognition Receptors – recettori di riconoscimento dei profili molecolari)**

L'attivazione della risposta infiammatoria può essere scatenata mediante due diversi meccanismi:

- segnali derivanti da agenti infettivi: **PAMPs** (Patogen Associated Molecular Patterns – profili molecolari associati ai patogeni)

Esempi di PAMPs sono: gli RNA a doppia catena di origine virale, il lipopolisaccaride (LPS) e gli acidi lipoteicoici rispettivamente dei batteri Gram-negativi e Gram-positivi,

- segnali derivanti dal danno cellulare: **DAMPs** (Damage Associated Molecular Patterns profili molecolari associati al danno).

Esempi di DAMPs sono: le Heat Shock Proteins (HSP), l'High-Mobility Group Box 1 (HMGB-1) ed il fibrinogeno.

I PAMPs e i DAMPs sono recepiti dai **PRR** (Pattern Recognition Receptors), recettori a bassa affinità che determinano l'attivazione delle risposte cellulari, con rilascio di mediatori della risposta infiammatoria.

⁴⁹ Cytokine Profiling Plays a Crucial Role in Activating Immune System to Clear Infectious Pathogens

José Luis Muñoz-Carrillo et al

November 5th 2018 DOI: 10.5772/intechopen.80843

<https://www.intechopen.com/books/immune-response-activation-and-immunomodulation/cytokine-profiling-plays-a-crucial-role-in-activating-immune-system-to-clear-infectious-pathogens>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

Interazioni PAMP-PRR (pathogen-associated molecular patterns – pattern recognition receptors)

PAMP	PRR	localizzazione	conseguenze funzionali
Acidi lipoteicoici LPS batterico Flagellina batterica Lipopeptidi di micoplasma ssRNA virale dsRNA virale DNA batterico (CpG non metilate)	Recettori toll-like	monociti, macrofagi, neutrofili, DC immature, cellule NK, alcune cellule T e B, alcune cellule non immuni	Attivazione dei fagociti, produzione di citochine pro- infiammatorie, preparazione delle DC
	TLR2		
	TLR4		
	TLR5		
	TLR6		
	TLR7,8		
Componenti parete batterica	Recettori scavenger	monociti, macrofagi, DC, endotelio epatico	Attivazione dei fagociti
	Antigeni di cellule infette, stressate o tumorali	Recettore NK	cellule NK
Antigeni di cellule infette, stressate o danneggiate		TCR $\gamma\delta$	cellule T $\gamma\delta$
Antigeni glicolipidici	Recettore NKT	Cellule NKT	produzione di citochine
PRM (solubili)			
Polisaccaridi microbici	Collectine (MBL), Proteine di fase acuta	plasma	Attivazione del complemento, Fagocitosi
Peptidoglicani batterici	Proteine NOD	Citoplasma cellulare	Produzione di citochine

Tratta da <https://www.uniba.it/docenti/coluccia-mauro/attivita-didattica/materiale-didattico/2-infiammazione.pdf>

*ss: single strand – a singolo filamento; ds: double strand – a doppio filamento

Risposta ai virus mediata dai PRR

I virus possono infettare praticamente tutte le cellule di un organismo.

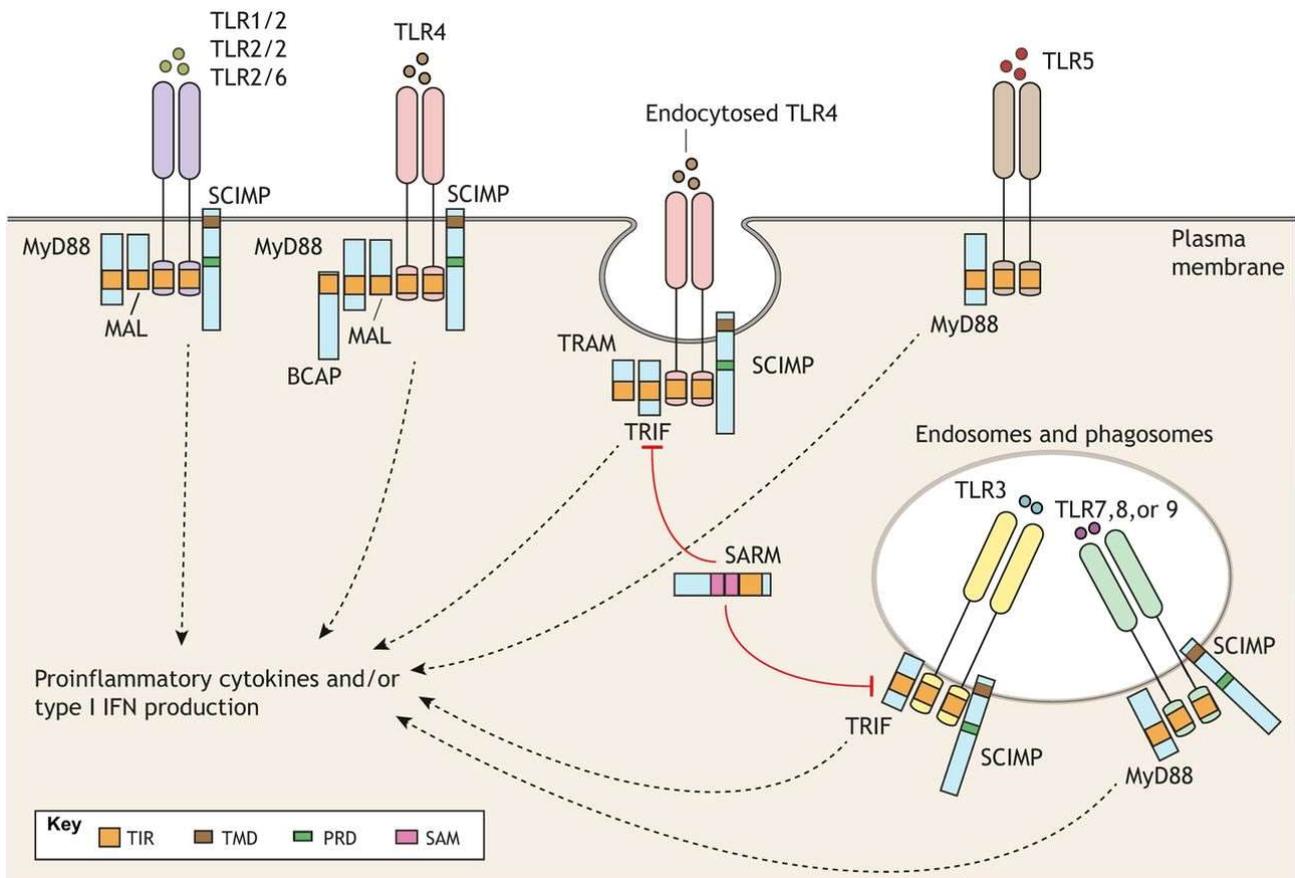
Possono essere infettate cellule epiteliali, endoteliali, fibroblasti, neuroni e cellule immunitarie innate e adattive. I PRR sono presenti sia nelle cellule di origine non ematopoietica che nelle cellule immunitarie.

Alcuni PRR riconoscono le proteine virali, ma altri possono rilevare l'RNA o il DNA virali singoli o doppi.

Nell'uomo, ci sono **10 TLR** (i Toll-Like Receptor TLR - in italiano Recettori Toll-simili, sono recettori transmembrana espressi soprattutto sulla membrana di cellule sentinella come macrofagi e cellule dendritiche) distribuiti nella membrana plasmatica e nelle membrane dell'endosoma.⁵⁰

l'endosoma è una struttura vescicolare presente all'interno della cellula che si forma durante il processo di endocitosi, il meccanismo cellulare che permette il transito attraverso la membrana di macromolecole e corpuscoli, le cui dimensioni non consentono l'ingresso attraverso i meccanismi classici del trasporto di membrana).

⁵⁰ <https://www.chimica-online.it/biologia/endocitosi-mediata-da-recettori.htm>



<https://jcs.biologists.org/content/joces/133/5/jcs239194.full.pdf>

I TLR sono posizionati sulla superficie cellulare o sui compartimenti endosomiali per la segnalazione. Dopo l'associazione dei ligandi (pallini colorati), la segnalazione TLR inizia con la dimerizzazione dei recettori, che consente il reclutamento di set specifici di adattatori per i diversi TLR (MyD88, Mal, TRIF, TRAM, BCAP e SCIMP). SARM regola negativamente la segnalazione TLR dipendente da TRIF (frecche rosse). L'impegno dell'adattatore di segnalazione stimola le vie di segnalazione a valle per guidare l'induzione di citochine pro-infiammatorie e, nel caso dei TLR endosomiali, la produzione di interferoni di tipo I (IFN). I domini proteici evidenziati sono il recettore Toll / interleuchina-1 (TIR), il dominio transmembrana (TMD), il dominio ricco di prolina (PRD) e il motivo α sterile (SAM) (vedi Key). TLR1 / 2: eterodimero di TLR1 e TLR2; TLR2 / 6: eterodimero di TLR2 e TLR6.

Di questi, i **TLR-2 e TLR-4** possono rilevare la glicoproteina della superficie virale prima della penetrazione virale. Altri come **TLR-3, TLR-8 e TLR-9** rilevano diversi tipi di acidi nucleici virali negli endosomi durante l'ingresso del virus. TLR-8 rileva ssRNA genomico, TLR-3 rileva dsRNA e TLR-9 rileva il DNA virale CpG non metilato.

Un altro tipo di recettori che percepiscono l'RNA virale sono i **recettori delle elicasi di RNA** come il RIG-I e il gene 5 associato alla differenziazione del melanoma (MDA5); questi recettori hanno dimostrato di rilevare il dsRNA virale genomico o una forma intermedia durante la replicazione, che si forma virtualmente per tutti i virus a RNA a filamento singolo o doppio durante la replicazione virale. Ci sono prove che alcuni intermedi replicativi di dsRNA possono traslocare negli endosomi dove i TLR possono rilevare e innescare la cascata del segnale.

Citochine prodotte nelle infezioni virali

Esistono molte citochine con funzioni distinte. Tutte sono molecole di meno di 20 kDa e possono essere pleiotropiche o ridondanti e inoltre si possono sinergizzare o antagonizzare a vicenda per garantire l'eliminazione del virus attraverso la regolazione della risposta immunitaria.

Il processo include il rilevamento dell'agente patogeno, il segnale alle cellule vicine, l'attivazione e la differenziazione delle cellule immunitarie innate, la produzione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali per lo stravasamento delle cellule immunitarie circolanti, e delle molecole chemiotattiche per attrarre le cellule verso i focolai di infezione, l'aumento della fagocitosi e l'attivazione di cellule adattative per eliminare specificamente le cellule infette e il virus extracellulare.

La rete di citochine contro i virus inizia con alcune citochine prodotte da cellule infettate da virus.

La cellula epiteliale può produrre IFN, IL-8, IL-6, IL-1, GM-CSF, TNF α , IL-18, IL-12, IL-2 e IL-23.

Il ruolo di queste citochine è vario, l'**IFN** induce una risposta antivirale e l'**IL-8** è un potente infiammatorio che attira le cellule fagocitarie nel sito di infezione. L'**IL-1** può favorire l'apoptosi ed è proinfiammatoria e chemiotattica per i neutrofil.

Il **GM-CSF** è un fattore di crescita ematopoietico che recluta varie cellule immunitarie per la difesa dell'ospite.

Inoltre, nel corso dell'infezione, varie citochine sono anche prodotte da cellule innate e adattive che possono essere a loro volta infettate o attivate.

Pertanto, la cellula infettata può sovraregolare più geni di citochine coinvolti in diversi processi come l'attivazione di Natural Killer, macrofagi e cellule dendritiche e può aumentare la produzione di citochine che fungono da ponte tra la risposta innata e adattativa.

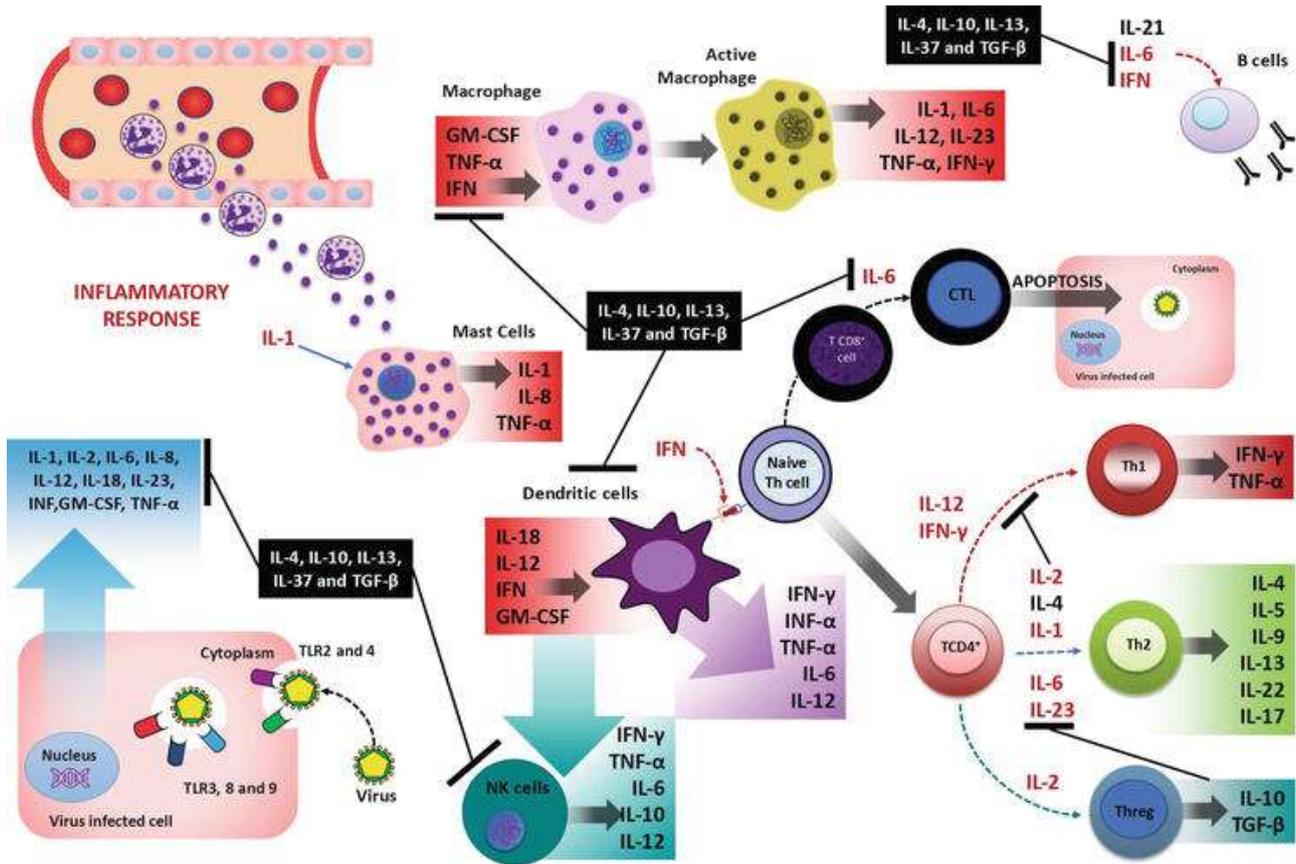
Nel processo di infiammazione, le cellule infettate dal virus producono e secernono citochine proinfiammatorie come IL-1, IL-6, IL-8, TNF e IFN, coinvolte nella difesa precoce dell'organismo. Possono attivare le cellule presenti nel sito di infezione e reclutare cellule leucocitarie dal sistema circolante attraverso il processo di infiammazione.

Table 2: Summary of cytokines and their functions

Cytokine	Family	Main sources	Function
IL-1 β	IL-1	Macrophages, monocytes	Pro-inflammation, proliferation, apoptosis, differentiation
IL-4	IL-4	Th-cells	Anti-inflammation, T-cell and B-cell proliferation, B-cell differentiation
IL-6	IL-6	Macrophages, T-cells, adipocyte	Pro-inflammation, differentiation, cytokine production
IL-8	CXC	Macrophages, epithelial cells, endothelial cells	Pro-inflammation, chemotaxis, angiogenesis
IL-10	IL-10	Monocytes, T-cells, B-cells	Anti-inflammation, inhibition of the pro-inflammatory cytokines
IL-12	IL-12	Dendritic cells, macrophages, neutrophils	Pro-inflammation, cell differentiation, activates NK cell
IL-11	IL-6	Fibroblasts, neurons, epithelial cells	Anti-inflammation, differentiation, induces acute phase protein
TNF- α	TNF	Macrophages, NK cells, CD4 ⁺ lymphocytes, adipocyte	Pro-inflammation, cytokine production, cell proliferation, apoptosis, anti-infection
IFN- γ	INF	T-cells, NK cells, NKT cells	Pro-inflammation, innate, adaptive immunity anti-viral
GM-CSF	IL-4	T-cells, macrophages, fibroblasts	Pro-inflammation, macrophage activation, increase neutrophil and monocyte function
TGF- β	TGF	Macrophages, T cells	Anti-inflammation, inhibition of pro-inflammatory cytokine production

Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5805548/pdf/oncotarget-09-7204.pdf> ⁵¹

⁵¹ Oncotarget, 2017 Dec 14;9(6):7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208.



Tratta da <https://www.intechopen.com/books/immune-response-activation-and-immunomodulation/cytokine-profiling-plays-a-crucial-role-in-activating-immune-system-to-clear-infectious-pathogens>

Didascalia: La rete di citochine contro i virus inizia con alcune citochine prodotte da cellule infettate da virus, come IFN, IL-8, IL-6, IL-1, GM-CSF, TNF α , IL-18, IL-12, IL-2 e IL-23, che inducono una potente risposta infiammatoria, attirando e attivando cellule fagocitarie (ad esempio neutrofilo, macrofagi, cellule dendritiche), mastociti e cellule NK, nel sito di infezione. Inoltre, queste citochine sono coinvolte nell'induzione di un tipo di risposta immunitaria Th1 / CTL allo scopo di eliminare le cellule infettate e i virus extracellulari mentre le citochine come IL-4, IL-10, IL-13, IL-37 e TGF- β modulano la risposta immunitaria a un fenotipo Th2 e Th17, per produrre azioni immunomodulanti e antinfiammatorie.

La tempesta di citochine ⁵²

Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs.
Chen L#1, Deng H#1, Cui H1,2, Fang J1,2, Zuo Z1,2, Deng J1,2, Li Y1,2, Wang X1,2, Zhao L1,2.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5805548/pdf/oncotarget-09-7204.pdf>

⁵² Ye Q, Wang B, Mao J.
The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19.
J Infect. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194613/pdf/main.pdf>

Immunity 2020 May 19;52(5):731-733. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.
COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome
Toshio Hirano 1, Masaaki Murakami
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175868/pdf/main.pdf>

EBioMedicine. 2020 May 7;55:102789. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102789.
A glimpse into the eye of the COVID-19 cytokine storm.
Kuppalli K1, Rasmussen AL2.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7204696/pdf/main.pdf>

Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x
Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.
Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020

Channappanavar R1, Perlman S2.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079893/pdf/281_2017_Article_629.pdf

Respirology. 2006 Nov;11(6):715-22.

Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome.

Chien JY1, Hsueh PR, Cheng WC, Yu CJ, Yang PC.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192207/pdf/RESP-11-715.pdf>

Aging (Albany NY). 2020 May 2;12. doi: 10.18632/aging.103101.

Immune environment modulation in pneumonia patients caused by coronavirus: SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2.

Yao Z1, Zheng Z1, Wu K1, Junhua Z1.

<https://paperchase-aging.s3-us-west-1.amazonaws.com/pdf/vgbdsA4AtLiNjLZgc.pdf>

Autoimmun Rev. 2020 Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.

The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease.

McGonagle D1, Sharif K2, O'Regan A3, Bridgewood C4.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195002/>

Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.

Mehta P1, McAuley DF2, Brown M3, Sanchez E4, Tattersall RS5, Manson JJ6; HLH Across Speciality Collaboration, UK.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/pdf/main.pdf>

J Immunother Cancer. 2018 Jun 15;6(1):56. doi: 10.1186/s40425-018-0343-9.

Cytokine release syndrome.

Shimabukuro-Vornhagen A et al.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003181/pdf/40425_2018_Article_343.pdf

Arthritis Rheumatol. 2020 Apr 15. doi: 10.1002/art.41285.

On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19.

Henderson LA et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262347/pdf/ART-9999-na.pdf>

Microbiol Mol Biol Rev. 2012 Mar;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.

Into the eye of the cytokine storm.

Tisoncik JR1, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3294426/pdf/zmr16.pdf>

Science. 2020 Apr 17. pii: eabb8925. doi: 10.1126/science.abb8925.

Cytokine release syndrome in severe COVID-19.

Moore BJB1, June CH1.

<https://science.sciencemag.org/content/sci/368/6490/473.full.pdf>

J Thromb Haemost. 2020 Apr 15. doi: 10.1111/jth.14844.

Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19.

Dolhnikoff M1, Duarte-Neto AN et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262093/pdf/JTH-9999-na.pdf>

J Med Virol. 2020 Apr 16. doi: 10.1002/jmv.25900.

High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients.

Lagunas-Rangel FA1, Chávez-Valencia V2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262117/pdf/JMV-9999-na.pdf>

Cell Death Differ. 2020 Mar 23. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.

COVID-19 infection: the perspectives on immune responses.

Shi Y1,2, Wang Y3, Shao C4, Huang J4, Gan J4, Huang X4, Bucci E5,6, Piacentini M7, Ippolito G7, Melino G8,9.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7091918/pdf/41418_2020_Article_530.pdf

Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.

Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.

Qin C1, Zhou L1, Hu Z1, Zhang S1, Yang S1, Tao Y2, Xie C3, Ma K4, Shang K1, Wang W1, Tian DS1.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108125/pdf/ciaa248.pdf>

Autoimmun Rev. 2020 Apr 3:102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.

The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease.

McGonagle D1, Sharif K2, O'Regan A3, Bridgewood C4.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195002/pdf/main.pdf>

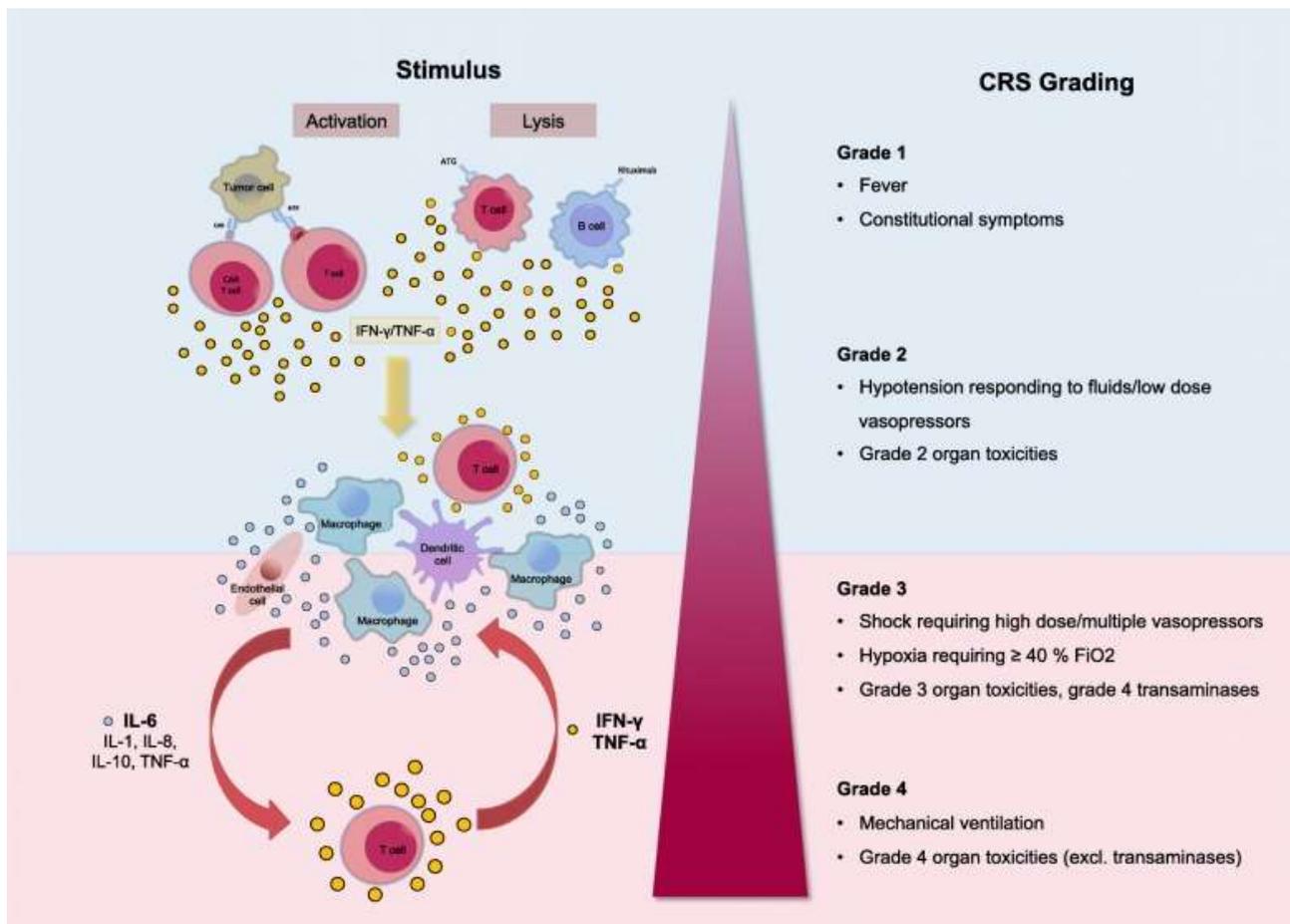
Internet Book of Critical Care (IBCC) COVID-19

<https://emcrit.org/ibcc/covid19/>

Lo sviluppo di una tempesta di citochine è una **condizione immunitaria potenzialmente fatale** caratterizzata da rapida proliferazione e iperattivazione di cellule T, macrofagi, cellule killer naturali e sovrapproduzione di oltre 150 citochine infiammatorie e mediatori chimici rilasciati da cellule immunitarie o non immuni.

Nelle infezioni virali, il **rilascio aberrante di fattori pro-infiammatori nei polmoni** porta all'apoptosi delle cellule epiteliali ed endoteliali polmonari che danneggia la barriera polmonare delle cellule epiteliali microvascolari e alveolari, portando a perdite vascolari, edema alveolare e ipossia.

La produzione incontrollata di fattori pro-infiammatori, contenenti IL-6, IL-8, IL-1 β e GM-CSF, e le chemochine come CCL2, CCL5, IP-10 e CCL3, insieme alle specie reattive dell'ossigeno causano l'**ARDS** (Acute respiratory distress syndrome - sindrome da distress respiratorio acuto) che porta alla fibrosi polmonare e alla morte.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003181/>

L'attivazione delle cellule T o la lisi delle cellule immunitarie induce un rilascio di interferone gamma (IFN- γ) o del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α). Ciò porta all'attivazione di macrofagi, cellule dendritiche, altre cellule immunitarie e cellule endoteliali, che rilasciano citochine pro-infiammatorie, in particolare, grandi quantità di interleuchina 6 che, con un feedback positivo, attiva le cellule T e altre cellule immunitarie portando alla tempesta di citochine.

Abbreviazioni: FiO₂: frazione di ossigeno inspirato; IL-6: interleuchina 6; IFN- γ : interferone gamma; TNF- α : fattore di necrosi tumorale alfa

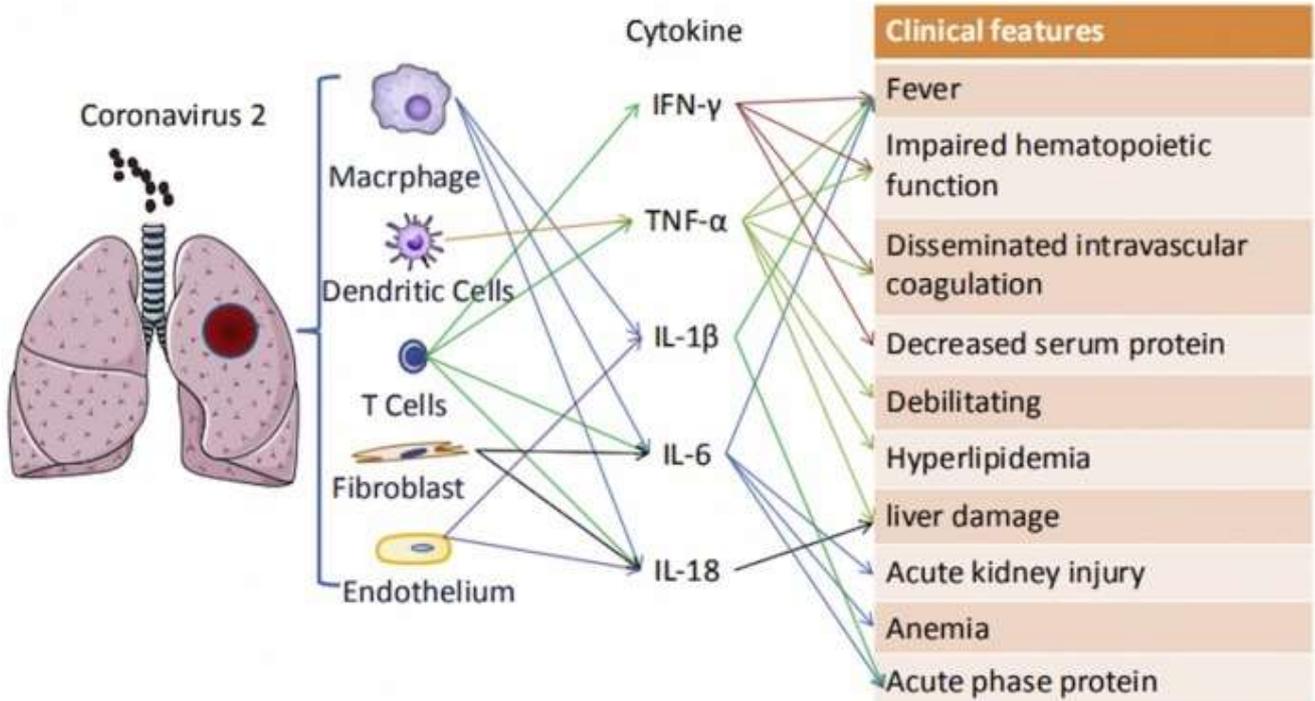
La secrezione di citochine multiple è strettamente correlata allo sviluppo di sintomi clinici; per esempio:

L'**IFN-γ** può causare febbre, brividi, mal di testa, vertigini e affaticamento;

Il **TNF-α** può causare sintomi simil-influenzali come l'IFN-γ, con febbre, malessere generale e affaticamento, ma può anche causare perdite vascolari, cardiomiopatia, lesioni polmonari e sintesi proteica in fase acuta.

L'**IL-6** può portare alla perdita vascolare, all'attivazione del complemento e alla cascata della coagulazione, portando ai sintomi gravi caratteristici della **sindrome da rilascio di citochine (CRS)**, come la **coagulazione intravascolare diffusa (DIC)**.

Probabilmente IL-6 è responsabile anche della **cardiomiopatia** spesso osservata in pazienti con CRS.



tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7182527/>

LE RISPOSTE IMMUNITARIE INDOTTE DALL'INFEZIONE DA SARS-COV-2

Dal punto di vista clinico, le risposte immunitarie indotte dall'infezione da SARS-CoV-2 sono suddivisibili in due fasi:

una **fase proinfiammatoria effetttrice** e
una **fase regolatoria di riparo**.

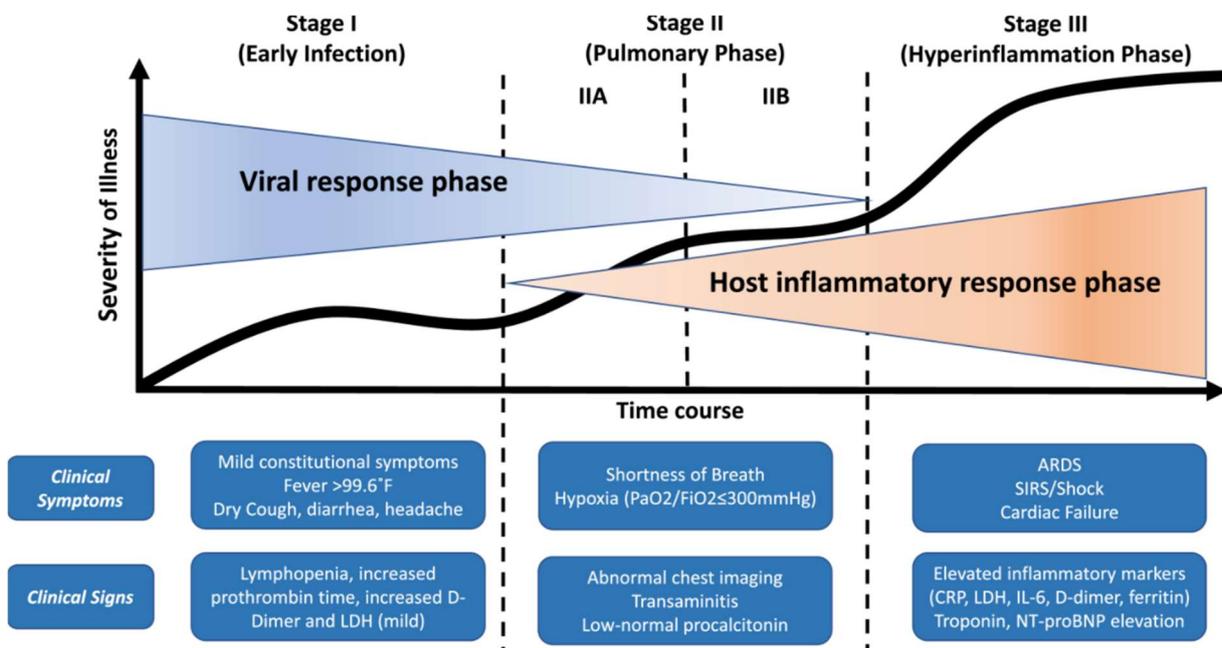
La risposta complessiva di difesa deve essere in grado di portare ad un danno minimo all'organismo.⁵³

Durante l'incubazione e la fase non grave, è necessaria una risposta immunitaria innata e adattativa specifica per eliminare il virus e precludere la progressione della malattia alle fasi gravi.

Pertanto, le strategie per rafforzare le difese immunitarie in questa fase sono molto importanti. Per lo sviluppo di una risposta immunitaria protettiva endogena efficace durante l'incubazione e le fasi non gravi, l'ospite deve essere in buona salute generale e avere un background genetico adeguato (ad es. HLA) a suscitare un'immunità antivirale specifica. Le differenze genetiche infatti, sono ben note per contribuire alle variazioni individuali nella risposta immunitaria ai patogeni.

Quando una risposta immunitaria protettiva è compromessa, il virus si diffonderà causando una massiccia distruzione dei tessuti interessati, specialmente negli organi che hanno un'espressione ACE2 elevata, ad esempio l'intestino e i reni. Le cellule danneggiate inducono un'inflammatione secondaria nei polmoni mediata in gran parte da macrofagi e granulociti proinfiammatori.

L'inflammatione del polmone è la causa principale delle complicazioni potenzialmente letali delle vie respiratorie nella fase grave, e come si è potuto dimostrare recentemente la coagulazione intravascolare disseminata è una delle patologie che porta a morte il paziente se non trattato opportunamente nella fase iniziale.⁵⁴



⁵³ Annu Rev Immunol. 2019 Apr 26;37:405-437. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041739.

Disease Tolerance as an Inherent Component of Immunity.

Martins R1, Carlos AR1, Braza F1, Thompson JA1, Bastos-Amador P1, Ramos S1, Soares MP1.

<https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-immunol-042718-041739>

⁵⁴ J Clin Virol. 2020 Apr 9;127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.

Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past.

Giannis D1, Ziogas IA2, Gianni P3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195278/pdf/main.pdf>

adattata da [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/pdf](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/pdf)

Classificazione degli stati della malattia COVID-19

Legenda: la figura mostra 3 fasi crescenti della progressione della malattia con COVID-19, con segni e sintomi specifici della fase. ARDS = sindrome da distress respiratorio acuto; CRP = Proteina C reattiva; IL = Interleuchina; JAK = Janus Kinase; LDH = lattato deidrogenasi; SIRS = Sindrome da risposta infiammatoria sistemica;

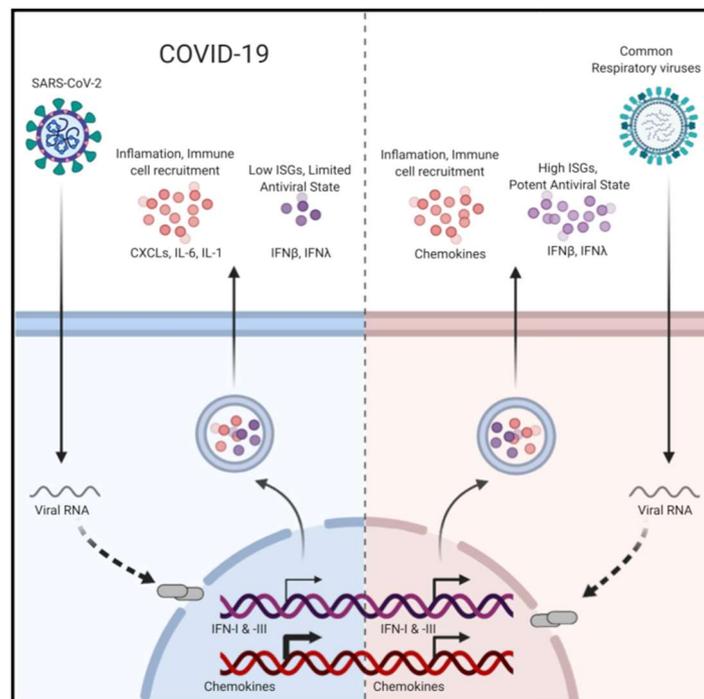
In caso di infezione virale, le cellule immunitarie partecipano nelle tre fasi:

- le **cellule immunitarie innate** rilevano la presenza del virus e iniziano le prime risposte antivirali e innescano la risposta adattativa;
- le **cellule immunitarie effettrici o adattative** eliminano il virus uccidendo le cellule infette e producendo anticorpi antivirali, seguite dalla conversione di un sottogruppo in linfociti della memoria;
- le **cellule immunitarie innate** agiscono di concerto con i percorsi di rigenerazione epiteliale per riparare i tessuti danneggiati e produrre mediatori che riportano il sistema immunitario all'omeostasi.

I virus in genere suscitano **forti risposte immunitarie di tipo 1** che coinvolgono la produzione di **interferoni di tipo I e III** da parte delle cellule mieloidi con attività antivirale e **mediatori proinfiammatori** come IL-12, TNF α e CCL2 e la produzione di IFN γ da parte dei linfociti necessari per la successiva risposta immunitaria.

Le **risposte immunitarie regolatorie di tipo 2** sono importanti nelle fasi successive dell'infezione virale. Ora è riconosciuto che mentre le risposte di tipo 1 sono importanti per la clearance virale, le risposte di tipo 2 promuovono la riparazione del tessuto danneggiato e la risoluzione della risposta immunitaria.

È importante fare presente che rispetto ad altri virus respiratori, l'infezione da SARS-CoV-2 determina una risposta trascrizionale antivirale inferiore caratterizzata da bassi livelli di IFN-I e IFN-III e da un'elevata espressione di chemochine e di IL-6, che potrebbe spiegare la **coesistenza di uno stato di immunosoppressione e iperinfiammazione** associati a COVID-19, come si discuterà più nel dettaglio in seguito (vedi: SOTTOTIPI DELLA TEMPESTA DI CITOCHINE)⁵⁵



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227586/>

⁵⁵ Cell 2020 May 13;S0092-8674(20)30489-X. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19
Daniel Blanco-Melo et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227586/>

IN BREVE

Durante la risposta all'infezione virale da SARS-Cov-2 si possono distinguere tre fasi:

fase sintomatica dell'infezione virale: i sintomi sono simili a quelli influenzali e durano circa 7-10 giorni. Il sistema immunitario innato reagisce per bloccare la replicazione del virus. Una peculiarità di questa infezione è la perdita del gusto e dell'olfatto, sintomi gastrointestinali e neurologici. Se la persona ha un sistema immunitario efficiente l'infezione si risolve senza complicazioni.

complicazione dell'infezione: comparsa dei sintomi polmonari. Il sistema immunitario adattativo reagisce in maniera esagerata all'infezione non contenuta durante la prima fase con la produzione di alte quantità di mediatori dell'infiammazione. Se non si interviene farmacologicamente, la complicazione può progredire rapidamente alla fase più grave.

fase molto severa/fatale: comparsa della sindrome da distress respiratorio, fallimento multiorgano, tromboembolia disseminata. Queste manifestazioni sono legate all'attacco delle strutture dell'organismo da parte del sistema immunitario.

*durante la complicazione la persona può andare incontro a **coinfezioni di tipo batterico** (soprattutto ospedaliere antibiotico-resistenti) che aggravano ulteriormente il quadro clinico.*

Fase post-infettiva: sarà importante effettuare il monitoraggio dei pazienti che hanno superato le complicazioni, in quanto come si vedrà in seguito sono possibili reazioni autoimmuni a lungo termine

LA FEBBRE NELLA RISPOSTA ALL'INFEZIONE VIRALE DA SARS-COV-2 E LE SUE COMPLICANZE

L'andamento della febbre nel corso dell'infezione virale fino alla complicazione fatale è di grande rilevanza per comprendere lo stadio della patologia.

Definizione di Febbre, piressia ed ipertermia ⁵⁶

La temperatura umana normale è considerata di 37°C, ma può variare fino a 1°C in soggetti sani. **L'elevata temperatura interna è un sintomo comune nella terapia intensiva, che colpisce fino al 70% dei pazienti.**

Nonostante l'uso generale, i termini "piressia", "febbre" e "ipertermia" non sono ancora universalmente definiti.

L'American College of Critical Care Medicine, la International Statistical Classification of Diseases e la Infectious Diseases Society of America definiscono la **febbre** come una temperatura interna di 38,3°C o superiore, cioè appena sopra il limite superiore di una normale temperatura umana, indipendentemente dalla causa.

La febbre ha le sue basi etimologiche in latino, che significa semplicemente "calore", e la piressia viene dal greco "pir", che significa fuoco o febbre. Alcune fonti usano i termini in modo intercambiabile, mentre altre conservano la "febbre" per indicare un aumento della temperatura causato dall'azione dei pirogeni termoregolatori sull'ipotalamo, per esempio nella sepsi e in condizioni infiammatorie.

Anche l'**ipertermia** non ha una definizione concordata, ma viene di solito definita come una temperatura interna superiore a 38,2°C, indipendentemente dalla causa.

- **FEBBRE** (Piressia) È un aumento della temperatura corporea al di sopra del normale intervallo circadiano della variazione giornaliera a seguito di un cambiamento nel centro termoregolatore situato nell'ipotalamo anteriore e nell'area pre-ottica (cioè un aumento del limite ipotalamico di 37° C) a causa di un'infezione, disordini metabolici o un aumento della distruzione cellulare.
- **L'IPERTERMIA** è uno stato di temperatura interna elevata che aumenta rapidamente al di sopra dei 40°C, secondario al fallimento della termoregolazione, che si verifica quando un corpo produce o assorbe più calore di quello che dissipa.

⁵⁶ Per approfondimento: http://amsacta.unibo.it/3067/124/41_fp_termoregolazione_l_ed_ebook.pdf
Fisiopatologia della termoregolazione

Crit Care. 2016 Jul 14;20(1):200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5.
The pathophysiological basis and consequences of fever.
Walter EJ1, Hanna-Jumma S2, Carraretto M2, Forni L2.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944485/pdf/13054_2016_Article_1375.pdf

Crit Care Med. 2008 Apr;36(4):1330-49. doi: 10.1097/CCM.0b013e318169eda9.
Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America.
O'Grady NP1, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC, Linden P, Maki DG, Nierman D, Pasculle W, Masur H; American College of Critical Care Medicine; Infectious Diseases Society of America.
https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2008/04000/Guidelines_for_evaluation_of_new_fever_in.40.aspx

J Infect Public Health. 2011 Aug;4(3):108-24. doi: 10.1016/j.jiph.2011.05.002.
Fever, fever patterns and diseases called 'fever'--a review.
Ogoina D1.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034111000256?via%3Dihub>

<https://semmelweis.hu/belgyogyaszat3/files/2018/04/Patient-with-fever.pdf>

Arch Intern Med. 1998 Sep 28;158(17):1870-81.
Concepts of fever.
Mackowiak PA1.
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/209609>

[Patient Assessment in Clinical Pharmacy](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11775-7_10) pp 121-132 29 March 2019 DOI https://doi.org/10.1007/978-3-030-11775-7_10
Diachinsky M. (2019) Fever. In: Mahmoud S. (eds) Patient Assessment in Clinical Pharmacy. Springer, Cham

In contrapposizione alla febbre, la regolazione del centro termoregolatorio durante l'ipertermia rimane invariata a livelli normotermici, mentre nel corpo la temperatura aumenta in modo incontrollato e prevale sulla capacità di perdere calore. L'esposizione al calore esterno e la produzione di calore endogeno sono due meccanismi attraverso i quali l'ipertermia può provocare una temperatura interna pericolosamente alta. Può essere rapidamente fatale e il suo trattamento differisce da quello della febbre. La causa sottostante deve essere rimossa e gli antipiretici non riducono l'elevata temperatura.

- **IPERPIRESSIA** E' il termine per una febbre straordinariamente alta (> 41,5°C), che può essere osservata in pazienti con infezioni gravi, ma la maggior parte dei casi si verifica in pazienti con emorragie nel sistema nervoso centrale SNC.

Table 1. Normal and febrile body temperature ranges (rectal temperatures).

Body temperature	°C	°F
Normal	37–38	98.6–100.4
Mild/low grade fever	38.1–39	100.5–102.2
Moderate grade fever	39.1–40	102.2–104.0
High grade fever	40.1–41.1	104.1–106.0
Hyperpyrexia ^a	>41.1	>106.0

Data from Refs. [31], [32]. NB–hypothermia = rectal temperature <35 °C (<95 °F).

a

Hyperpyrexia in severe malaria is defined as rectal temperature above 40 °C [33]. C, centigrade; F, Fahrenheit.

Tratta da

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1876034111000256?token=AC31C2C9E32AE728E17E26C69BF8E70B65CB89C5A661621D922C227EA6E38D5CC7A67AA679ACAA010C2A9D59CD011EF4>

A seconda della temperatura misurata **a livello ascellare**, la febbre può essere classificata in:

Sub-febbre (37-37,5°C)	Febbre elevata (39-39,9°C)
Febbricola (37,5-37,9°C)	Iperpiressia (>40°C)
Febbre moderata (38-38,9°C)	

Rispetto ai bambini più grandi e agli adulti, i **neonati e i bambini piccoli presentano febbri più alte e più prolungate**, aumenti più rapidi della temperatura e maggiori fluttuazioni della temperatura.

Nel **gruppo geriatrico (> 65 anni)**, che ha probabilmente temperature corporee più basse, IDSA (Infectious Diseases Society of America) definisce la **febbre** come:

- singola temperatura orale > 100°F (> 37,8°C);
- temperature orali ripetute > 37,2°C (99°F) o temperature rettali > 37,5°C (99,5°F);
- un aumento della temperatura di > 2°F (> 1,1°C) rispetto alla temperatura di base.

Pirogeni ⁵⁷

I pirogeni sono sostanze che inducono la febbre. Agiscono sul centro termoregolatorio ipotalamico. Inibiscono i neuroni sensibili al calore mentre stimolano i neuroni sensibili al freddo, determinando così un aumento della temperatura corporea nell'ipotalamo al di sopra dell'intervallo normale. I pirogeni possono essere esogeni o endogeni.

- **Pirogeni esogeni:** principalmente microbi o loro prodotti (batteri, virus, prioni, tossine ect)
 - Le endotossine sono prodotti microbici denominati ligandi dei recettori Toll-like (TLR), ad es. endotossina lipopolisaccaridica (prodotta da tutti i batteri gram-negativi); tossina della sindrome da shock tossico (TSST-1 associata a ceppi di *Staphylococcus aureus*)
 - le esotossine dello streptococco di gruppo A agiscono sia come tossine dirette, sia come superantigeni *

**i superantigeni, o tossine di tipo I sono antigeni proteici dei batteri che provocano una risposta immunitaria molto intensa, con la liberazione dai linfociti T di grandi quantità di citochine.*

- **Pirogeni endogeni:** Citochine pirogeniche - sono citochine specifiche prodotte dopo l'attivazione del TLR che causa la febbre
 - IL-1, TNF, IF-alfa e IL-6 vengono rilasciati da monociti, neutrofili, linfociti, cellule gliali dell'endotelio, e cellule mesenchimali. Le citochine pirogeniche agiscono sull'endotelio fenestrato degli organi circumventricolari rilasciando la prostaglandina E2, che a sua volta agisce sul centro termoregolatorio dell'ipotalamo. In risposta, l'ipotalamo aumenta la temperatura del corpo al di sopra dell'intervallo normale con conseguente febbre.

Le fasi della febbre ⁵⁸

Le manifestazioni febbrili possono essere suddivise in tre fasi, corrispondenti all'innalzamento, al periodo di picco e all'abbassamento della temperatura corporea.

1. **Fase prodromica o di ascesa:** coincide con l'inizio della produzione di prostaglandine, sostanze proinfiammatorie prodotte dall'organismo in risposta alle infezioni. Le prostaglandine presenti nel sangue raggiungono il cervello e segnalano a uno specifico gruppo di neuroni presenti a livello dell'ipotalamo la necessità di aumentare la temperatura corporea portandola, ad esempio, a 38° o 39°C rispetto al valore basale, di norma settato a 37°C. I neuroni ipotalamici funzionano come un termostato biologico: la loro riprogrammazione da parte delle prostaglandine innesca una serie di reazioni che portano all'instaurarsi della febbre (brividi, vasocostrizione, stimolazione dell'attività della tiroide con conseguente accelerazione del metabolismo basale). In questa fase, in genere, **si prova freddo**.
2. **Fase del fastigio o acme febbrile:** dura per tutto il periodo di produzione delle prostaglandine. I neuroni ipotalamici mantengono la temperatura sul nuovo valore e la febbre persiste in modo costante o con oscillazioni nell'arco della giornata. In questa fase **si prova caldo**, la cute appare calda e arrossata e compaiono cefalea, dolori muscolari, irrequietezza; la frequenza cardiaca e quella respiratoria possono aumentare.
3. **Fase di defervescenza:** si continua ad avere caldo, ma la febbre si riduce progressivamente (defervescenza per lisi) o in modo molto rapido (defervescenza per crisi) in concomitanza con la riduzione dei livelli di prostaglandine. I neuroni ipotalamici vengono ritirati al valore di temperatura media normale. Questa fase è spesso accompagnata da sudorazione.

⁵⁷ <https://www.biologyonline.com/dictionary/endogenous-pyrogen>

⁵⁸ <https://www.nonfartiinfluenzare.it/tutto-sulla-febbre/che-cos%C3%A8-la-febbre/>

Classificazione della febbre

In relazione all'andamento e alla durata delle diverse fasi, si distinguono diversi tipi di febbre.

- **Febbre continua:** la temperatura corporea raggiunge i 40°C e si mantiene pressoché costante durante il periodo del fastigio febbrile. È una forma di febbre tipica delle **polmoniti**. Solitamente si ha defervescenza rapida con sudorazione profusa.
- **Febbre remittente o discontinua:** la temperatura corporea durante il periodo del fastigio febbrile va incontro a oscillazioni giornaliere di 2-3 gradi, senza che mai si arrivi però alla defervescenza. È una forma di febbre tipica delle **setticemie** (infezioni sistemiche gravi) e delle **malattie virali**. È frequente nella tubercolosi.
- **Febbre intermittente:** in questa forma si osserva un'alternanza fra periodi di ipertermia e periodi senza febbre nell'arco della stessa giornata. È ciò che accade nelle setticemie, nelle neoplasie e nella febbre iatrogena indotta da farmaci. Oscillazioni che si sviluppano nell'arco di più giorni si osservano invece nella malaria (se il **picco di ipertermia** si osserva ogni quattro giorni si parla di *febbre quartana*, se si osserva ogni tre giorni di *febbre terzana*), nel linfoma di Hodgkin e in altri linfomi. Una febbre alta (intorno a 40°C oppure compresa fra 37 e 38°C, in presenza di sudorazione), intermittente e associata a **brividi** è il sintomo di una febbre settica, originata da **un'infezione batterica**.
- **Febbre ondulante:** il periodo febbrile oscilla da 10 a 15 giorni.
- **Febbre ricorrente e familiare:** febbre mediterranea familiare (FMF), in cui il periodo febbrile oscilla da 3 a 5 giorni

Meccanismi del danno da febbre ⁵⁹

Esistono numerosi meccanismi fisiopatologici per gli effetti deleteri della febbre, classificati come segue:

- **Danno cellulare diretto:**

L'ipertermia è direttamente citotossica e colpisce la stabilità della membrana cellulare e la funzione di trasporto transmembrana delle proteine. Di conseguenza, il trasporto ionico viene interrotto portando ad un aumento del sodio e del calcio intracellulari con una riduzione della concentrazione intracellulare di potassio. La sintesi delle proteine e del DNA viene interrotta in varie fasi del percorso; mentre la sintesi di RNA e proteine può recuperare rapidamente dopo la cessazione dell'ipertermia, la sintesi del DNA rimane interrotta più a lungo. La morte cellulare diretta nell'uomo si verifica a temperature di circa 41°C, con un tasso di morte cellulare che aumenta notevolmente con ulteriori aumenti di temperatura anche modesti. L'energia termica richiesta per la morte cellulare è simile a quella richiesta per la denaturazione delle proteine, suggerendo che la morte cellulare ipertermica può verificarsi principalmente attraverso i suoi effetti sulla struttura delle proteine.

- **Effetti locali**, ad es. stimolazione di citochine e risposta infiammatoria:

I livelli delle citochine pro-infiammatorie e anti-infiammatorie sono elevati al momento dell'ipertermia da colpo di calore. Di queste, alcune (ad esempio INF γ , IL-1 β) sono aumentate in una proporzione di pazienti, mentre l'IL-6 è elevata in tutti i pazienti. Inoltre, vi è una certa correlazione con l'esito: l'aumento di IL-6 e la sua durata sono correlati alla mortalità, indipendentemente dalla massima temperatura interna raggiunta. Oltre alle citochine, vengono prodotte anche le proteine da shock termico (HSP), una famiglia di proteine cellulari che offrono protezione contro una serie di insulti, compreso il calore. Per quanto riguarda invece i cambiamenti vascolari, la maggior parte degli organi mostra

⁵⁹ Crit Care. 2016 Jul 14;20(1):200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5.

The pathophysiological basis and consequences of fever.

Walter EJ1, Hanna-Jumma S2, Carraretto M2, Forni L2.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944485/pdf/13054_2016_Article_1375.pdf

Braz J Med Biol Res. 2001 Mar;34(3):301-14.

Fever induction pathways: evidence from responses to systemic or local cytokine formation.

Roth J1, De Souza GE.

<https://www.scielo.br/pdf/bjmr/v34n3/4079m.pdf>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

cambiamenti simili costituiti da dilatazione capillare, stasi vascolare e stravasamento nell'interstizio, osservabili già dopo 30 minuti a 40,5°C.

- **Effetti sistemici**, ad es. traslocazione batterica intestinale ⁶⁰:

La traslocazione batterica è la diffusione di germi vitali e non, e dei loro metaboliti, attraverso la mucosa dell'intestino ai linfonodi mesenterici, alla milza, al fegato, e al peritoneo. La traslocazione batterica può essere un normale fenomeno che si verifica anche in individui sani senza conseguenze. Quando però il sistema immunitario è sollecitato in modo esteso esita in complicazioni settiche (setticemia o sepsi) che si localizzano in siti lontani dalla sede originale dell'infezione. La relazione fra traslocazione batterica e multi-organ failure" (MOF – fallimento multiorgano) sta perciò nel fatto che, superato il filtro epatico e successivamente quello polmonare, avviene la diffusione nel torrente circolatorio dei germi con conseguenti batteriemie, fungemie ed endotossinemie che causano (e mantengono) le sepsi sistemiche e le MOF.

La **febbre pirogenica** è una risposta comune alla sepsi in pazienti gravi e la sua generazione avviene attraverso diversi meccanismi. L'interazione dei pirogeni esogeni (ad es. microrganismi) o pirogeni endogeni (ad es. interleuchina (IL) -1, IL-6, fattore di necrosi tumorale (TNF) - α) con l'organo vascolare della lamina terminale (OVLT) porta alla produzione di febbre. I pirogeni esogeni possono stimolare la produzione di citochine o agire direttamente sull'OVLT. L'OVLT è una delle sette strutture prevalentemente cellulari nell'ipotalamo anteriore, un organo altamente vascolarizzato e privo di una barriera emato-encefalica (BBB), che gli consente di essere stimolato direttamente dalle sostanze pirogeniche. La sua stimolazione porta ad un aumento della sintesi di prostanoide tra cui la prostaglandina (PG) E2, che agisce nel nucleo pre-ottico dell'ipotalamo e rallenta la frequenza di scarica dei neuroni sensibili al caldo e provoca un aumento della temperatura corporea. Le vie neurali possono spiegare l'inizio rapido della febbre, con produzione di citochine pirogeniche responsabile del mantenimento, piuttosto che l'inizio, della febbre.

Benefici della febbre ⁶¹

Da studi svolti nelle unità di terapia intensiva (ICU), è stato riscontrato che **una temperatura elevata nei pazienti con infezione nelle prime 24 ore successive al ricovero era associata a un migliore risultato** rispetto alla normotermia o all'ipertermia superiore a 40°C e una temperatura tra 37,5°C e 39,4°C tendeva a dare un risultato migliore rispetto alla normotermia.

Nei pazienti anziani con polmonite acquisita in comunità, il tasso di mortalità osservato era significativamente più alto nei pazienti senza la febbre (29%) rispetto ai pazienti che sviluppavano una risposta febbrile (4%). Una temperatura maggiore di 38,2°C ha anche avuto un ruolo protettivo contro le infezioni fungine invasive.

La temperatura elevata può fornire protezione mediante diversi meccanismi.

⁶⁰ <https://www.pagepress.org/journals/index.php/wpjh/article/view/6735/6172>

Amendola, G. (2014).

La traslocazione della flora batterica intestinale: suo ruolo nella sepsi e nell'infezione da HIV.

Working Paper of Public Health, 3(1). <https://doi.org/10.4081/wpjh.2014.6735>

⁶¹ Intensive Care Med. 2012 Jan 31.

Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection.

Young PJ1, Saxena M, Beasley R, Bellomo R, Bailey M, Pilcher D, Finfer S, Harrison D, Myburgh J, Rowan K.

Crit Care. 2012 Feb 28;16(1):R33. doi: 10.1186/cc11211.

Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study.

Lee BH et al Fever and Antipyretic in Critically ill patients Evaluation (FACE) Study Group.

South Med J. 1997 Mar;90(3):296-8.

Community-acquired pneumonia in the elderly: association of mortality with lack of fever and leukocytosis.

Ahkee S1, Srinath L, Ramirez J.

Intractable Rare Dis Res. 2016 May;5(2):97-102. doi: 10.5582/irdr.2016.01009.

Fever as an important resource for infectious diseases research.

González Plaza JJ1, Hulak N2, Zhumadilov Z3, Akilzhanova A3.

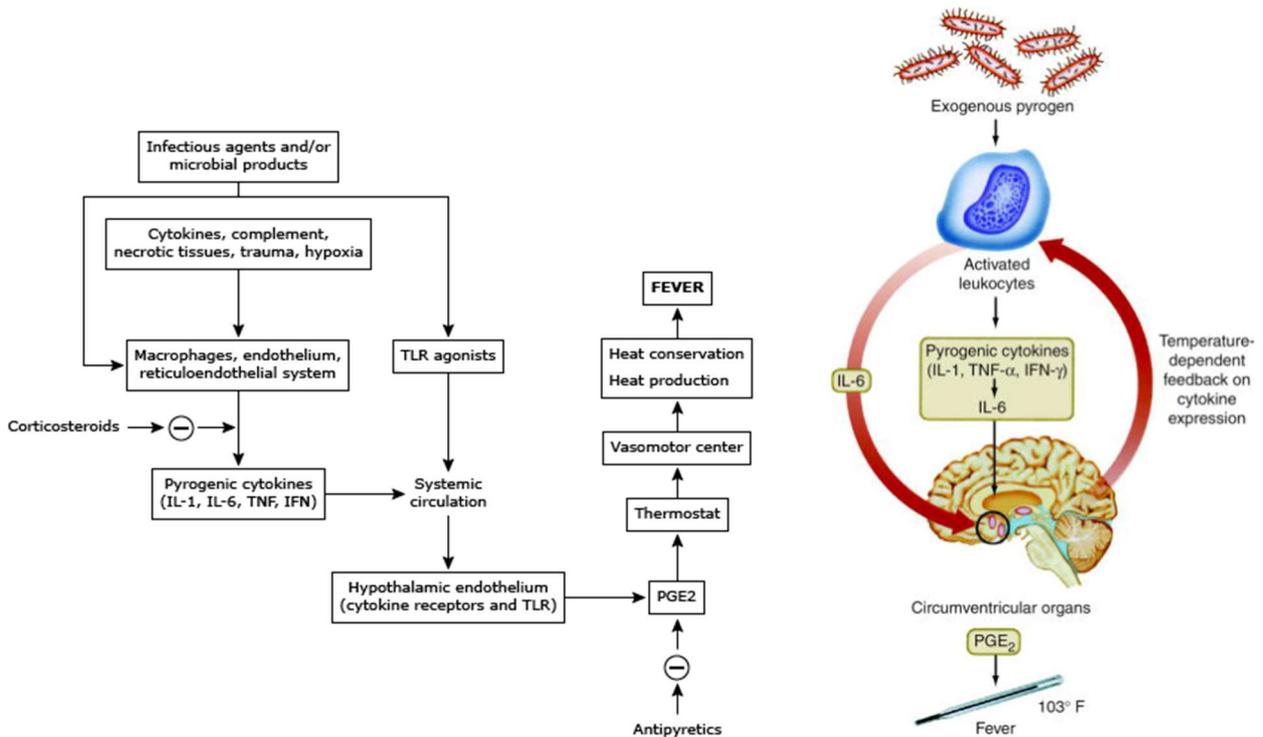
In primo luogo, gli agenti patogeni infettivi umani spesso dimostrano una **replicazione ottimale a temperature inferiori a 37°C**; quindi in un organismo con la temperatura elevata viene inibita la replicazione.

Un aumento della temperatura è anche associato all'**induzione dell'immunità innata** associata a sua volta alla distruzione microbica.

È interessante notare che a temperature superiori a circa 40°C c'è nuovamente un aumento della mortalità, suggerendo che in questa fase gli effetti deleteri dell'ipertermia sull'organo e la funzione cellulare supera qualsiasi beneficio conferito da iperpiressia nella sepsi acuta.

In contrasto con la febbre in risposta alla sepsi, la febbre non pirogena non è in alcun modo benefica.

Una temperatura di 37,5°C o superiore in qualsiasi momento durante l'ammissione in terapia intensiva tende a dare un risultato peggiore che diventa significativa a temperature più elevate di 38,5°C.



Tratte da <https://semmelweis.hu/belgyogyaszat3/files/2018/04/Patient-with-fever.pdf>
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/209609>

Ne segue quindi che la valutazione dell'andamento della febbre nel corso dell'infezione da SARS-Cov-2 e del COVID-19 nelle sue complicazioni gravi, permette di comprendere lo stadio e il livello di gravità e d'intervenire con un approccio terapeutico più mirato.

Come si può vedere dalla tabella sottostante, i pazienti sintomatici moderati o all'inizio del ricovero hanno una temperatura di circa **37.5 °C**, mentre con l'aggravamento la temperatura media durante la degenza ospedaliera **supera i 38°C**

- I migliori dati ad oggi disponibili suggeriscono che **solo il 30-50% circa dei pazienti è febbrile al momento del ricovero** ⁶²
- **L'assenza di febbre non esclude l'infezione acuta da COVID-19.**

Characteristic	All Patients (N=1099)	Disease Severity		Presence of Primary Composite End Point†	
		Nonsevere (N=926)	Severe (N=173)	Yes (N=67)	No (N=1032)
Fever on admission					
Patients — no./total no. (%)	473/1081 (43.8)	391/910 (43.0)	82/171 (48.0)	24/66 (36.4)	449/1015 (44.2)
Median temperature (IQR) — °C	37.3 (36.7–38.0)	37.3 (36.7–38.0)	37.4 (36.7–38.1)	36.8 (36.3–37.8)	37.3 (36.7–38.0)
Distribution of temperature — no./total no. (%)					
<37.5°C	608/1081 (56.2)	519/910 (57.0)	89/171 (52.0)	42/66 (63.6)	566/1015 (55.8)
37.5–38.0°C	238/1081 (22.0)	201/910 (22.1)	37/171 (21.6)	10/66 (15.2)	228/1015 (22.5)
38.1–39.0°C	197/1081 (18.2)	160/910 (17.6)	37/171 (21.6)	11/66 (16.7)	186/1015 (18.3)
>39.0°C	38/1081 (3.5)	30/910 (3.3)	8/171 (4.7)	3/66 (4.5)	35/1015 (3.4)
Fever during hospitalization					
Patients — no./total no. (%)	975/1099 (88.7)	816/926 (88.1)	159/173 (91.9)	59/67 (88.1)	916/1032 (88.8)
Median highest temperature (IQR) — °C	38.3 (37.8–38.9)	38.3 (37.8–38.9)	38.5 (38.0–39.0)	38.5 (38.0–39.0)	38.3 (37.8–38.9)
<37.5°C	92/926 (9.9)	79/774 (10.2)	13/152 (8.6)	3/54 (5.6)	89/872 (10.2)
37.5–38.0°C	286/926 (30.9)	251/774 (32.4)	35/152 (23.0)	20/54 (37.0)	266/872 (30.5)
38.1–39.0°C	434/926 (46.9)	356/774 (46.0)	78/152 (51.3)	21/54 (38.9)	413/872 (47.4)
>39.0°C	114/926 (12.3)	88/774 (11.4)	26/152 (17.1)	10/54 (18.5)	104/872 (11.9)

Tratta da <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>

⁶² Lancet 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study
Fei Zhou et al
[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30566-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30566-3.pdf)

JAMA 2020 Mar 19;323(16):1612-1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326.

Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State
Matt Arentz 1, Eric Yim 2, Lindy Klaff 2, Sharukh Lokhandwala 2, Francis X Riedo 2, Maria Chong 3, Melissa Lee
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763485>

N Engl J Med 2020 May 21;382(21):2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.

Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series
Pavan K Bhatraju et al
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2004500>

N Engl J Med 2020 Apr 17;NEJMc2010419. doi: 10.1056/NEJMc2010419.

Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City
Parag Goyal et al
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2010419>

JAMA 2020 Apr 22;e206775. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area
Safiya Richardson et al
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020

SINTOMATOLOGIA DELLA TEMPESTA DI CITOCHINE

Prima di entrare nel dettaglio della sintomatologia del COVID-19 è utile riepilogare le differenze e le similarità tra il COVID-19 e i coronavirus umani stagionali e gli altri due coronavirus animali che hanno fatto il salto di specie (SARS-CoV-1 e MERS).⁶³

I coronavirus sono patogeni animali ad alta prevalenza con un ampio spettro di ospiti. Complessivamente, sono note migliaia di specie di coronavirus^[1]. Attualmente, sette CoV sono riconosciuti come patogeni umani. La famiglia dei Coronaviridae è divisa in due sottofamiglie: **Coronavirinae** e **Torovirinae**. I Coronavirinae comprendono i generi **Alpha- e Betacoronavirus**, che infettano solo i mammiferi e **Gamma- e Deltacoronavirus** che infettano sia i mammiferi che gli uccelli. I **CoV umani E229 e NL63 sono alfa-coronavirus**, mentre **OC43 e HKU1 e tutti i nuovi CoV (incluso SARS-CoV2) sono beta-coronavirus**.⁶⁴

I primi hCoV E229-CoV e OC43-CoV furono descritti nel 1966^[5,6], e fanno parte di un gruppo di quattro hCoV stagionali (shCoV) che comprende anche HKU1-CoV e NL63-CoV, scoperti solo nel 2005^[7,8]. **Tutti gli shCoV sono endemici a livello globale e spesso causano raffreddori comuni, rappresentando il 2-18% di tutte le infezioni del tratto respiratorio**^[9-13]. **Al quarto anno di età, il 75% dei bambini mostra anticorpi diretti contro almeno uno degli shCoV**⁶⁵.

Gli anticorpi anti-shCoV forniscono immunità crociata e una certa protezione mediata dagli anticorpi contro l'infezione da altre specie all'interno del gruppo⁶⁶. Mentre il loro potenziale patogeno complessivo è relativamente basso, nei neonati immunocompromessi, negli anziani e in quelli con preesistenti disturbi polmonari, gli shCoV possono causare gravi sintomi respiratori o simili alla sepsi^[17-21]. OC43 mostra un po' di neurotropismo e può causare demielinizzazione e infezioni del SNC in gruppi di pazienti vulnerabili^[22,23]. Mentre le stime del loro contributo alle malattie respiratorie annuali variano, gli **shCoV rimangono asintomatici in circa il 50% dei casi**^[24-26]

Ciò è in netto contrasto con la presentazione clinica riscontrata nelle infezioni con i "nuovi coronavirus" SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV2, che sono associati a rapporti di morbilità e fatalità che superano di gran lunga quelli dei shCoV. Nei precedenti focolai dei nuovi coronavirus (SARS nel 2003 e MERS nel 2012), la gravità della manifestazione clinica ha lasciato perplesso i medici.

Le caratteristiche comuni includevano un'infiltrazione massiccia di cellule infiammatorie dei polmoni con conseguente danno polmonare acuto (ALI) e ARDS, marcatori infiammatori altamente elevati nel siero, evidenza di attivazione di monociti/macrofagi, coagulazione attivata e profili proinfiammatori di citochine e chemochine^[33-38]. Ciò portò presto allo studio della risposta dell'ospite quale fattore determinante nell'insorgenza di questo processo di malattia fulminante⁶⁷. I modelli animali di SARS suggeriscono che l'infiammazione polmonare si intensifichi dopo la clearance

⁶³ vedi letteratura allegata all'articolo riportata in apice nel testo tra parentesi quadre

Clin Immunol. 2020 Apr 27;215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.

COVID-19: Immunology and treatment options.

Felsenstein S1, Herbert JA2, McNamara PS2, Hedrich CM3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185015/pdf/main.pdf>

⁶⁴ Viruses. 2019 Jan 14;11(1):59. doi: 10.3390/v11010059.

From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight.

Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y, Qin C.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357155/pdf/viruses-11-00059.pdf>

⁶⁵ J Clin Microbiol. 2008 Jul;46(7):2368-73. doi: 10.1128/JCM.00533-08

Human coronavirus NL63 and 229E seroconversion in children.

Dijkman R, Jebbink MF, El Idrissi NB, Pyrc K, Müller MA, Kuijpers TW, Zaaijer HL, van der Hoek L.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2446899/pdf/0533-08.pdf>

⁶⁶ Clin Virol. 2012 Feb;53(2):135-9. doi: 10.1016/j.jcv.2011.11.011

The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants.

Dijkman R, Jebbink MF, Gaunt E, Rossen JW, Templeton KE, Kuijpers TW, van der Hoek L.J

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108278/pdf/main.pdf>

⁶⁷ Semin Immunopathol 2017 Jul;39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.

Pathogenic Human Coronavirus Infections: Causes and Consequences of Cytokine Storm and Immunopathology

Rudragouda Channappanavar 1, Stanley Perlman

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079893/pdf/281_2017_Article_629.pdf

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

virale, raggiungendo un picco fino a 14 giorni dopo l'infezione ^[39] e osservazioni simili sono state fatte nei pazienti con SARS umana.

Ciò suggerisce che **il deterioramento clinico nel decorso più avanzato della malattia non era probabilmente dovuto alla replicazione virale incontrollata, ma piuttosto alle risposte immunitarie incontrollate e al danno associato** ^[40,41].

La patologia polmonare in COVID-19 è caratterizzata da danno alveolare diffuso e iperplasia reattiva focale degli pneumociti con infiltrazione cellulare (monociti, macrofagi e linfociti) infiammatoria irregolare ed evidenza di trombosi intravascolare ^[47,48] che impedisce lo scambio di gas alveolare. Inoltre, un quinto dei pazienti ospedalizzati sviluppa una significativa morbidità cardiovascolare, caratterizzata da aumento della troponina, tachiaritmie ed eventi tromboembolici, che è fortemente associato al rischio di mortalità ^[49-51].

Le caratteristiche comuni dei pazienti COVID-19 che richiedono il ricovero in ospedale e il supporto della terapia intensiva sono pertanto una polmonite grave con insufficienza respiratoria ipossica di insorgenza subacuta che si evolve in ARDS, con un quadro clinico caratterizzato da febbre, linfopenia, proteina C-reattiva molto elevata, citochine proinfiammatorie, siero ferritina e D-dimeri. ^[52,53]

Come già discusso, la risposta dell'ospite e l'eliminazione delle infezioni virali dipendono fortemente dall'espressione dell'interferone di tipo I (T1FN) ^[84]. L'espressione del T1FN e i segnali a valle modulano le risposte cellulari e riprogrammano le cellule in uno "stato anti-virale", promuovendo successivamente il controllo delle infezioni e la clearance del patogeno ^[85].

Tuttavia, in una parte di individui infetti, i virus SARS-CoV, MERS-CoV e probabilmente il SARS-CoV2 eludono il riconoscimento da parte del sistema immunitario attraverso la soppressione di questi meccanismi, causando patologie più gravi e prognosi peggiore. Nel loro insieme, **la soppressione dei meccanismi immunitari innati nelle cellule epiteliali e nei monociti/macrofagi infettati consentono ai nuovi coronavirus di proliferare senza innescare il meccanismo di risposta antivirale innata in queste cellule.**

Tuttavia, **in una fase successiva, le cellule infettate subiscono la morte cellulare e rilasciano particelle di virus insieme a componenti intracellulari** che innescano meccanismi infiammatori innati attraverso il loro riconoscimento da parte dei PRR presenti nelle/sulle cellule immunitarie innate. **Come risultato di questa attivazione immunitaria innata e della risultante espressione di citochine pro-infiammatorie (tra cui IL-1 β , IL-6, TNF- α , ecc.), le cellule immunitarie adattative vengono coinvolte nella difesa dell'ospite contro le infezioni virali.**

I linfociti T svolgono un ruolo centrale in questa risposta antivirale, attraverso la produzione delle citochine derivate dalle cellule T CD4⁺, la citotossicità mediata dalle cellule T CD8⁺ e l'attivazione delle cellule B con conseguente produzione di anticorpi. ⁶⁸

Anche in questo caso, i coronavirus sono in grado di superare l'azione antivirale dei linfociti T inducendo la loro morte per apoptosi o l'esaurimento.

Quando le cellule immunitarie adattative si attivano, innescano una **"seconda ondata" di infiammazione, che si può riscontrare nei pazienti COVID-19 che peggiorano dopo 7-10 giorni di infezione.** Meccanismi simili sono stati segnalati nell'influenza e in altre infezioni virali ⁶⁹.

Complessivamente, i pazienti con COVID-19 gravemente malati che manifestano la tempesta di citochine presentano linfopenia e talvolta atrofia dei tessuti linfatici, cioè linfonodi e milza. Ciò è in linea con le segnalazioni di forme primarie e secondarie di **linfocitopenia emofagocitica (HLH)** e **tempesta di citochine** associate, che provocano morte cellulare su base infiammatoria e ipo-cellularità degli organi linfatici.

⁶⁸ Int J Biol Sci 2020; 16(10):1753-1766. doi:10.7150/ijbs.45134.

COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease.

Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH.

<http://www.ijbs.com/v16p1753.htm>

⁶⁹ Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):541-550. doi: 10.1007/s00281-017-0636-y.

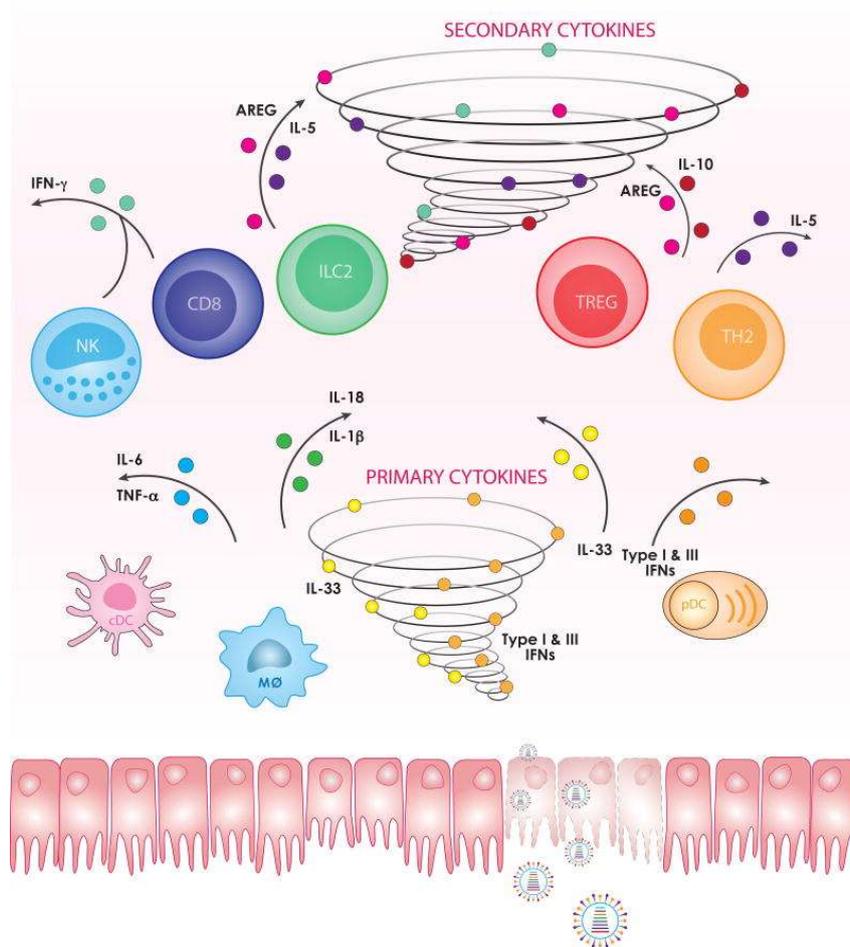
New fronts emerge in the influenza cytokine storm.

Guo XJ1,2, Thomas PG3,4.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5580809/pdf/nihms880362.pdf>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5580809/pdf/nihms880362.pdf>

Segregazione spaziale e temporale della produzione di citochine dopo l'infezione influenzale

Dopo l'internalizzazione in cellule epiteliali, il virus dell'influenza può essere rilevato da sensori immunitari innati e innescare risposte immunitarie a valle, compresa l'enorme produzione di citochine, a volte chiamata "tempesta di citochine". Le citochine indotte direttamente in una cellula infettata da virus rispetto a quelle a valle di altre segnalazioni di citochine possono essere segregate rispettivamente come citochine primarie e citochine secondarie. Nell'ondata primaria di citochine, le cellule epiteliali, endoteliali e altre cellule immunitarie polmonari infettate dal virus producono IFN di tipo I e III, IL-1 β , IL-18, TNF- α , IL-6, IL-33 e altre citochine, allo scopo di limitare la replicazione e la diffusione virale e avviare risposte immunitarie a valle (pannello inferiore). A seguito del loro reclutamento e attivazione da parte delle citochine primarie, le cellule T CD8, le cellule NK, le cellule ILC2, Treg e Th2 possono secernere le citochine secondarie IFN- γ , IL-10, anfiregulina e IL-5 per eliminare il virus e le cellule infettate, smorzare l'infiammazione e ripristinare la funzionalità polmonare (pannello superiore).

Sottotipi della sindrome da tempesta di citochine

Come già visto, ad oggi sono stati osservati tre fenotipi nei pazienti COVID-19, che indicano tre fasi della progressione e dell'estensione dell'infezione:

- **"lieve"** (infezione benigna: 80%) nei pazienti con sintomi minori e non specifici che non progrediscono verso un più grave patologia;
- **"moderato"** (polmonite conclamata con o senza ipossia e infiammazione localizzata: 15%) in pazienti che necessitano di ricovero
- **"grave"** (iperinfiammazione sistemica e ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto: 5%) nei pazienti che richiedono una gestione delle cure critiche e a rischio di esito fatale (1-2%)

Con il progredire della pandemia, la fisiopatologia di COVID-19 sta diventando più chiara e il potenziale di interventi terapeutici differenziati è aumentato. È stato infatti riportato che il COVID-19 associa stati sia di immunodeficienza che di iperinfiammazione, quest'ultima manifestata con una tempesta di citochine.

Nel recente articolo *"Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions"*⁷⁰ gli autori entrano nel dettaglio del meccanismo dell'immunopatologia del COVID-19 a livello polmonare suddividendolo in quattro fasi, di cui si riporta un estratto:

1. **Entrata del virus:** l'inizio precoce della replicazione virale rapida può causare apoptosi epiteliale ed endoteliale massiccia, perdite vascolari e rilascio di mediatori pro-infiammatori
2. **La risposta immunitaria innata, prima ondata di citochine:** studi epidemiologici hanno dimostrato un aumento dei marcatori della fase acuta in pazienti con COVID-19, inclusi ESR, proteina C-reattiva (CRP), amiloide A sierica e ferritina, suggerendo una rapida attivazione della risposta immunitaria innata. Di conseguenza, i pazienti COVID-19 presentano alti livelli di TNF- α circolante, IL-1 β , IL-1Ra, sIL-2R α , IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IFN- γ , MCP-3, M-CSF, MIP-1a, G-CSF, IP-10 e MCP-1.

Questi risultati suggeriscono l'ipercitochinemia quale segno distintivo di COVID-19. Tuttavia, solo le concentrazioni sieriche di alcune di queste citochine consentono di discriminare tra casi lievi, moderati e gravi (principalmente IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-7, IL-10, IP-10 e TNF- α).

Inoltre, i livelli di queste citochine nei casi lievi / moderati sono generalmente inferiori ai livelli osservati nella normale sindrome da attivazione macrofagica / linfocitosi emofagocitica reattiva (MAS / reHLH) o nella sindrome da rilascio di citochine gravi (CRS).

Pertanto, l'ipercitochinemia dovrebbe essere considerata un marcatore generale di SARS-CoV-2, mentre il termine "tempesta di citochine" dovrebbe essere mantenuto per quelle situazioni di infiammazione eccessivamente esuberante che portano a condizioni critiche, come l'ARDS, la coagulazione intravascolare disseminata o l'insufficienza multiorgano.

3. **L'immunosoppressione:** le pDC (cellule dendritiche plasmacitoidi) sono cellule immunitarie circolanti, che agiscono come sentinelle e si attivano dopo il contatto fisico con cellule infettate da virus e il trasferimento di PAMP ai sensori TLR7 presenti nelle pDC, in un processo chiamato **sinapsi interferogena**. Questa sinapsi consente una solida produzione di IFN di tipo I nel sito infetto, limitando quindi la replicazione virale e la risposta deleteria sistemica. I dati derivati dalle epidemie di SARS-CoV e MERS-CoV hanno rivelato che **i coronavirus sopprimono la risposta IFN di tipo I** interferendo con i PRR o le vie di segnalazione del recettore IFN di tipo I, dato confermato anche per il SARS-Cov-2⁷¹

⁷⁰ Jamilloux Y, et al.

Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions
Autoimmun Rev. 2020;19(7):102567. doi:10.1016/j.autrev.2020.102567
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196557/pdf/main.pdf>

⁷¹ Cell 2020 May 13;S0092-8674(20)30489-X. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.

Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19

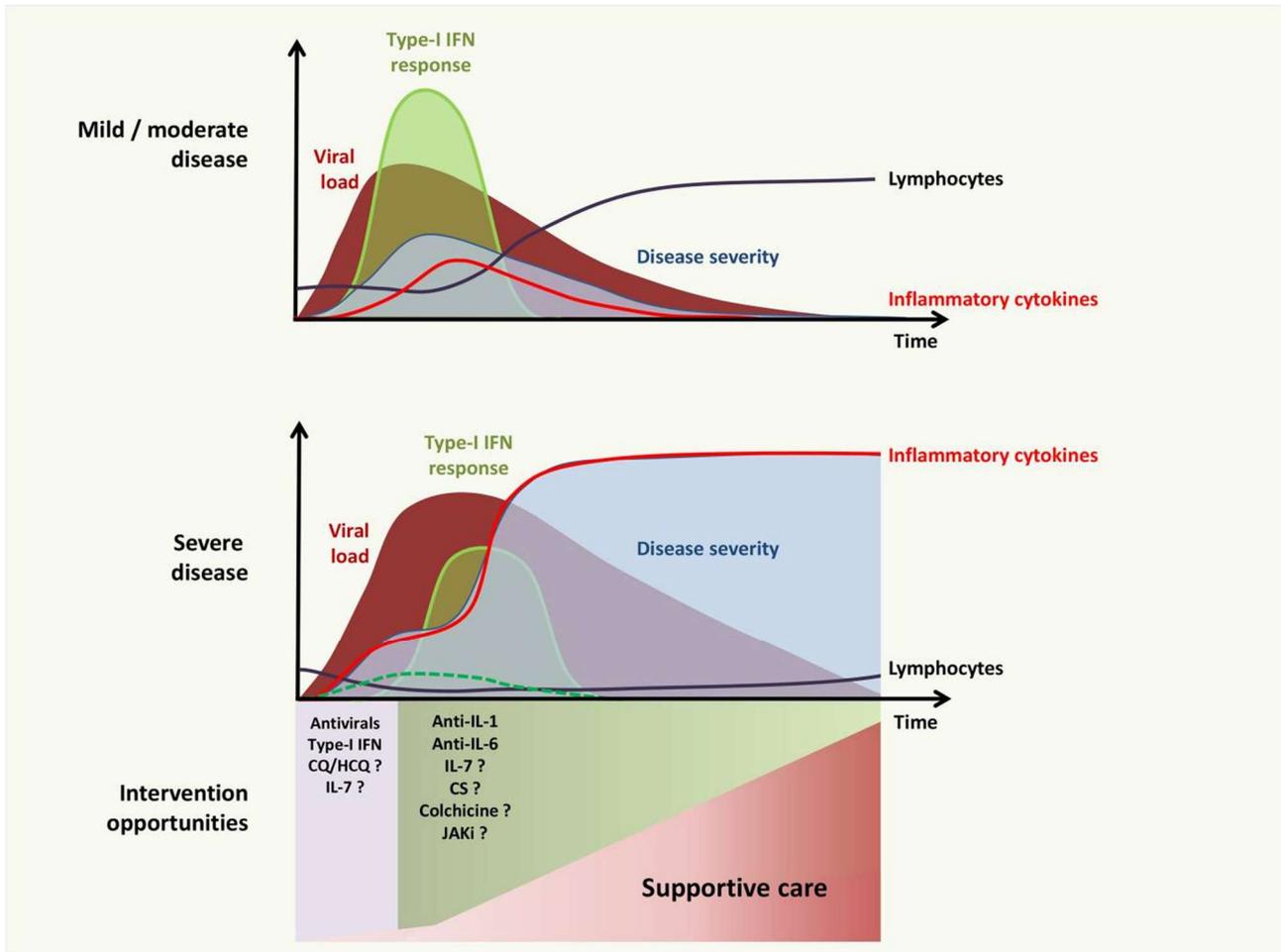
Daniel Blanco-Melo et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227586/>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

Nei modelli murini di infezioni da SARS-CoV e MERS-CoV, **una risposta IFN di tipo I ritardata può spiegare una malattia più grave**, con un controllo del virus compromesso e un'iperinfiammazione indotta dallo stesso IFN di tipo I. Ciò porta ad un afflusso di neutrofili e monociti-macrofagi (le principali fonti di citochine pro-infiammatorie) e l'ulteriore apoptosi di cellule T, cellule epiteliali ed endoteliali. Questi meccanismi infiammatori acuti danneggiano la barriera microvascolare e alveolare polmonare e causano perdite vascolari ed edema alveolare, convergenti in ARDS. Pertanto, non solo l'intensità della risposta, ma anche i suoi tempi sembrano svolgere un ruolo critico nell'infezione da coronavirus.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196557/>

La cinetica e l'intensità della risposta antivirale sono decisive nell'esito del COVID-19. Nel COVID-19 da lieve a moderato, la risposta antivirale precoce, principalmente dell'interferone di tipo I (IFN), consente la rapida riduzione della carica virale e previene l'esaurimento delle cellule T e l'ipercitochinemia. Nei casi gravi di COVID-19, la risposta antivirale ritardata (linea verde fissa) o bassa (linea verde tratteggiata) determina livelli elevati di citochine polmonari / chemochine, risposte alterate delle cellule T specifiche per il virus e deterioramento clinico acuto. Vengono proposti tempi ottimali per interventi terapeutici.

- La tempesta di citochine, una seconda ondata letale:** Il deterioramento clinico improvviso e rapido è stato ampiamente menzionato nelle fasi avanzate di COVID-19 (circa 7-10 giorni). Questo si manifesta spesso come un inaspettato aggravamento dei sintomi (febbre, dispnea) ed è correlato con un aumento dei livelli di marcatori della fase acuta (ESR, CRP, ferritina), coagulopatia (titoli elevati di D-dimeri, coagulazione intravascolare disseminata) e lisi cellulare (CK, LDH). Nei pazienti più gravi, i parametri clinici e di laboratorio erano correlati con un aumento dei livelli di citochine proinfiammatorie (IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, TNF- α e sIL2-R α), evocativo di una tempesta di citochine.

È interessante notare che l'ARDS si verifica nei pazienti con SARS-CoV nonostante una diminuzione della carica virale, suggerendo che la risposta immunitaria eccessiva dell'ospite può essere responsabile di questo risultato piuttosto che della virulenza virale.

*Tale profilo di citochine ricorda fortemente sia la sindrome da rilascio di citochine (CRS, vista nella terapia CAR con cellule T) sia **la linfoistocitosi emofagocitica (HLH)**. Numerosi autori hanno messo in parallelo la tempesta di citochine COVID-19 con HLH primaria o reattiva (reHLH) a causa della sua stretta somiglianza, tra cui febbre alta, citopenia, iperferritinemia, test epatici anormali, coagulopatia e coinvolgimento polmonare (compresi gli ARDS), che si verificano in circa 50% dei pazienti con reHLH. Negli adulti, l'reHLH è spesso innescata da infezioni virali ed è osservata nel 3-4% dei casi di sepsi.*

Sebbene sia possibile una via alternativa dell'iperattivazione dell'immunità innata primaria, è più probabile che **questa tempesta di citochine si verifichi a causa della combinazione di una prima linea di difesa difettosa (o ritardata), seguita da una persistente ipercitochinemia (IL-6, IL-1 β e TNF- α) e una risposta disfunzionale delle cellule T (generalmente di citotossicità).**

Ciò si traduce in una compromissione della clearance delle cellule apoptiche o dei macrofagi infetti / attivati, un aumento della replicazione e diffusione virale, seguito da un ciclo di autoalimentazione dell'IL-18 / IFN- γ che attiva i macrofagi, culminando nel rilascio multiplo di citochine, emofagocitosi, coagulopatia e ARDS.

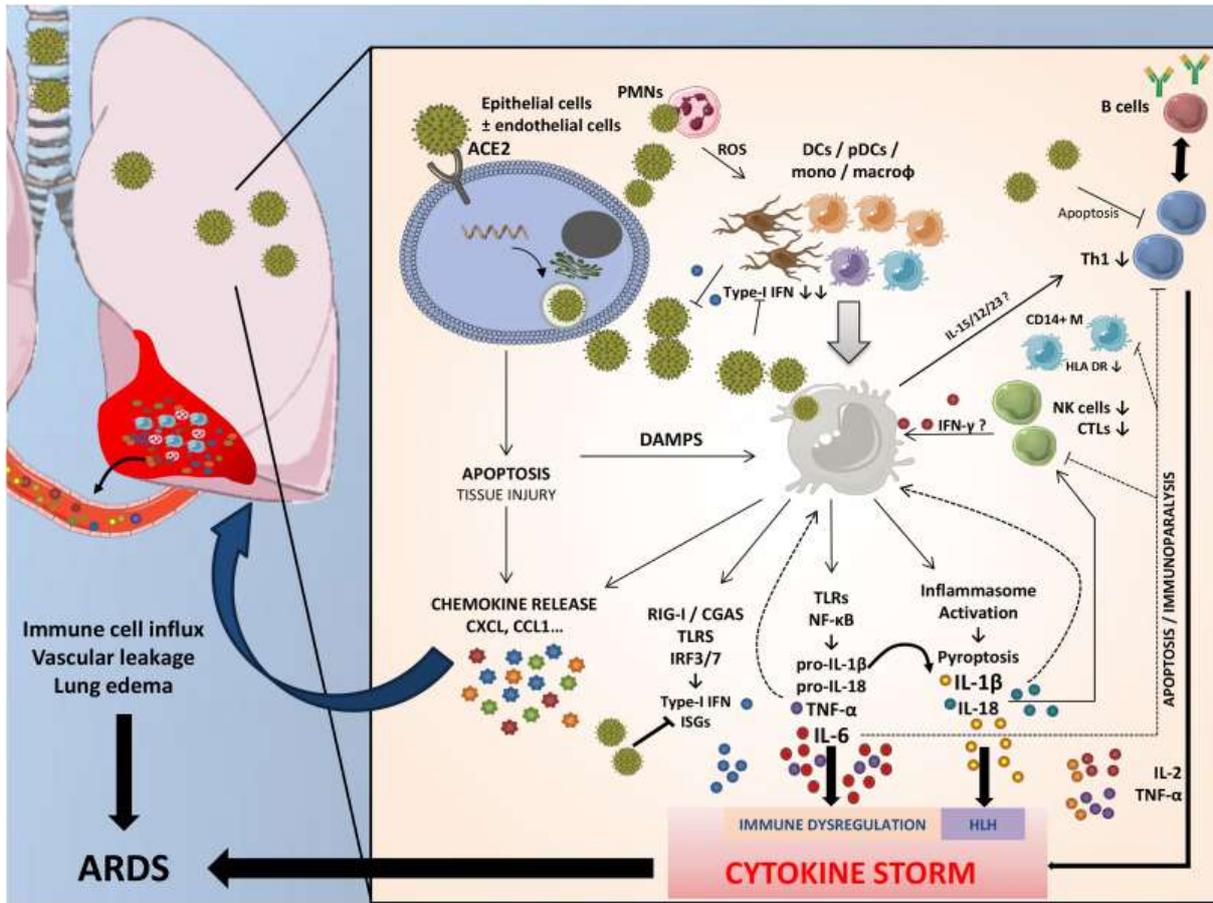
Alcuni di questi mediatori possono alimentare ulteriormente questo circolo vizioso, incluso il danneggiamento della funzione delle cellule NK da parte di IL-6 o l'attivazione dei macrofagi da parte della catena H della ferritina. Soprattutto, l'emofagocitosi è stata segnalata nei tessuti polmonari da pazienti con esito infausto all'infezione da SARS-CoV.

Analizzando più nel dettaglio l'immunopatologia dell'ARDS correlata al SARS-CoV2, Giamarellos-Bourboulis et al. sono giunti alla conclusione che esistono due modelli di disfunzione immunitaria nell'aggravamento del COVID-19 ⁷²:

- un modello altamente suggestivo di **sindrome da attivazione dei macrofagi** (iperferritinemia e punteggio H elevato: 25% dei pazienti), che è mediato dall'**IL-1 β**
- un modello con **disregolazione immunitaria mediato dall'IL-6**, caratterizzato da una **combinazione di ipercitochinemia, immunoparalisi** (come indicato dalla riduzione delle molecole HLA-DR sui monociti CD14) e **linfopenia globale** (comprese le cellule CD4⁺ e NK). È interessante notare che il blocco dell'IL-6 con tocilizumab ha parzialmente ripristinato l'espressione HLA-DR sui monociti CD14 e aumentato la conta dei linfociti circolanti.

⁷² Giamarellos-Bourboulis EJ, et al.

Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure
Cell Host Microbe. 2020;S1931-3128(20)30236-5. doi:10.1016/j.chom.2020.04.009
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172841/pdf/main.pdf>



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196557/>

L'immunopatologia del COVID-19.

L'ingresso del SARS-CoV-2 nelle cellule epiteliali / endoteliali, attraverso il legame con ACE2 (e CD147), induce vie apoptotiche e necroptotiche con conseguenti lesioni polmonari e rilascio di numerose chemochine che guidano il reclutamento di grandi quantità di cellule immunitarie all'interno dei polmoni. Cellule dendritiche (DC) e DC plasmacitoide (pDC, la principale fonte di interferone di tipo I (IFN)), insieme a macrofagi e neutrofilii alveolari, promuovono la risposta immunitaria innata secernendo allarmine e citochine antivirali o proinfiammatorie, oltre a presentare l'antigene a cellule immunitarie adattative. Il SARS-CoV-2 potrebbe avere sviluppato strategie per sottoregolare la risposta IFN di tipo I e indurre l'apoptosi delle cellule T. Il riconoscimento di profili molecolari (RNA virale, particelle o segnali di pericolo) da parte di vari recettori Toll-like (TLR), recettori NOD-like (NLR) o recettori RIG-I-like (RLR) attiva la trascrizione e il rilascio di mediatori proinfiammatori, come interleuchina (IL) -1β, -6, -18 e fattore di necrosi tumorale (TNF) -α. Questi mediatori orientano ulteriormente le cellule T naïve a Th1 o ai linfociti citotossici (CTL o CD8 +), che a loro volta secernono quantità di citochine. Un ciclo autoalimentante proinfiammatorio di citochine sulle cellule immunitarie innate provoca la tempesta di citochine, coagulopatia e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). La tempesta di citochine COVID-19 può intrecciarsi in due meccanismi: uno altamente suggestivo della sindrome da attivazione dei macrofagi (linfoistocitosi emofagocitica, HLH) guidata dall'IL-1β, e un altro modello caratterizzato da disregolazione immunitaria guidata dall'IL-6, che innesca l'immunoparalisi (diminuzione dell'HLA-DR sui monociti CD14) e linfopenia globale.

Il secondo articolo che si cita è "COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome?"⁷³, in cui gli autori analizzano i possibili meccanismi epidemiologici e molecolari responsabili dell'iperinfiammazione nei pazienti con COVID-19 grave, e sottolineano le somiglianze tra questa condizione e le "sindromi iperferritinemiche", che consentirebbero di considerare la COVID-19 grave come un nuovo membro di questo spettro di condizioni infiammatorie.

⁷³ Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? Autoimmun Rev. 2020;19(7):102573. doi:10.1016/j.autrev.2020.102573 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199723/pdf/main.pdf>

L'iperferritinemia è il segno distintivo delle "sindromi iperferritinemiche" e, nell'ultimo decennio, una crescente evidenza sostiene l'idea che **la ferritina elevata in circolo possa non solo riflettere una risposta infiammatoria di fase acuta ma anche svolgere un ruolo critico nell'infiammazione**. La ferritina è una delle principali proteine di accumulo del ferro intracellulare e il rapporto tra le sue due subunità, H e L, può differire in base al tipo di tessuto e allo stato fisiologico della cellula. La **H-ferritina** sembra mostrare un'attività pro-infiammatoria che culmina con l'induzione dell'espressione di diversi mediatori infiammatori, tra cui IL-1 β .

*Una volta rilasciata, la ferritina perde parte del contenuto interno di ferro dando origine a livelli sierici estremamente elevati di "ferro libero". Sembra che l'eccesso di "ferro libero" circolante rilevabile in condizioni infiammatorie gravi, possa deteriorare la reazione infiammatoria con la particolare capacità di indurre un **marcato stato pro-coagulante**. Questa capacità è correlata ai cambiamenti nella morfologia dei globuli rossi e della fibrina indotti dal "ferro libero" in grado di favorire la produzione di radicali idrossilici. Lo stress ossidativo su globuli rossi e fibrina può indurre la produzione di grumi densi responsabili dello sviluppo dell'ictus.*

Questi dati sono stati ulteriormente rafforzati da altre due pubblicazioni del gruppo di ricerca del prof. Shoenfeld.⁷⁴

STRATEGIE DI EVASIONE IMMUNITARIA DI SARS-COV2

Come già discusso sopra, la **soppressione da parte di SARS-Cov-2 dei meccanismi immunitari innati** (inibizione del rilascio di IFN I e III e delle citochine proinfiammatorie IL-6, IL-1 e TNF-alfa) nelle cellule epiteliali infette e, in una certa misura, dei monociti / macrofagi infetti consentono ai nuovi coronavirus di proliferare senza innescare il meccanismo innato di risposta antivirale di queste cellule.

Successivamente però le cellule infette subiscono la morte cellulare e rilasciano particelle di virus insieme a componenti intracellulari che **innescano meccanismi infiammatori innati** attraverso il loro riconoscimento da parte dei PRR nelle / sulle cellule immunitarie innate non infette.

Come risultato di questa attivazione immunitaria e della risultante **espressione di citochine pro-infiammatorie** (tra cui IL-1 β , IL-6, TNF- α , ecc.), **le cellule immunitarie adattative vengono coinvolte nella difesa dell'ospite**, e i linfociti T svolgono un ruolo centrale in questa seconda fase della risposta antivirale, che include il rilascio di citochine derivate dalle cellule T CD4⁺, la citotossicità mediata dalle cellule T CD8⁺ e l'attivazione delle cellule B con conseguente produzione di anticorpi.

I nuovi coronavirus possono anche sfuggire (parzialmente) a questi meccanismi attraverso l'induzione dell'apoptosi delle cellule T. Tuttavia, come già visto, i linfociti possono anche venire depleti in conseguenza dell'espressione di citochine proinfiammatorie da parte di cellule immunitarie innate non infette che scatenano iperinfiammazione, osservata durante lo sviluppo di una "tempesta di citochine".⁷⁵

⁷⁴ Shoenfeld Y.

Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. Autoimmun Rev. 2020;19(6):102538. doi:10.1016/j.autrev.2020.102538 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7131471/pdf/main.pdf>

Ruscitti Piero, Berardicurti Onorina, Cipriani Paolo, Iagnocco Annamaria, Shoenfeld Yehuda. Severe hyper-inflammatory COVID-19, another piece in the puzzle of the "hyperferritinemic syndrome". Rheumatol Point View. 2020 (Submitted for publication)

⁷⁵ Cardone M, Yano M, Rosenberg AS and Puig M

Di seguito si entra ulteriormente nel dettaglio del meccanismo di evasione della risposta antivirale e del danno cellulare causato dal SARS-COV-2 come dettagliato nell'articolo "*COVID-19: Immunology and treatment options*"⁷⁶ in quanto ciò risulta utile per comprendere i possibili approcci terapeutici da affrontare nelle varie fasi dell'infezione.

- A)** il SARS-CoV2 infetta le **cellule epiteliali** delle vie aeree attraverso l'interazione con l'enzima trans-membrana ACE2 **(a)**.

Mentre i virus a RNA di solito attivano TLR3 e / o 7 negli endosomi **(b)** e i sensori di RNA citosolici RIG-I e MDA-5 **(c)**, **SARS-COV2 sopprime efficacemente** l'attivazione dei fattori associati al recettore del TNF (TRAF) 3 e 6, limitando l'attivazione dei fattori di trascrizione NFκB e IRF3 e 7 e sopprimendo **le prime risposte pro-infiammatorie mediate dagli interferoni di tipo I (IFN) e dalle citochine effettrici pro-infiammatorie IL-1, IL-6 e TNF-α** (simboli rossi).

Inoltre, i coronavirus inibiscono l'attivazione dei fattori di trascrizione STAT **(d)** che limita ulteriormente i meccanismi di risposta antivirale.

Complessivamente, ciò ostacola il contenimento del virus attraverso il blocco dell'attivazione di programmi antivirali e il reclutamento di cellule immunitarie.

- B)** **I monociti / macrofagi tissutali** esprimono l'ACE2 in misura significativamente più bassa, rendendo meno probabile l'infezione attraverso questa via **(a)**.

Tuttavia, **complessi immunitari costituiti da anticorpi inefficaci contro ad es. i coronavirus stagionali e da particelle virali possono essere inglobati dai macrofagi attraverso i recettori Fcγ** causando la loro infezione **(b)**.

In un processo noto come **potenziamento dipendente dall'anticorpo (ADE)** che si discuterà nel dettaglio più sotto, **i virioni da un lato inibiscono il segnale degli IFN di tipo I nei macrofagi infetti e dall'altro consentono l'espressione pro-infiammatoria di IL-1, IL-6 e TNF-α, che possono contribuire all'iperinfiammazione e alla sindrome della tempesta di citochine (c, d)**.

L'inibizione della segnalazione dell'IFN di tipo 1 sopprime i programmi antivirali, mentre l'aumento dell'espressione di IL-1, IL-6 e TNF-α si auto-amplifica attraverso circuiti di feedback positivi **(f)**.

Lessons Learned to Date on COVID-19 Hyperinflammatory Syndrome: Considerations for Interventions to Mitigate SARS-CoV-2 Viral Infection and Detrimental Hyperinflammation.

Front. Immunol. (2020) 11:1131. doi: 10.3389/fimmu.2020.01131

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7272717/pdf/fimmu-11-01131.pdf>

Tay, M.Z., Poh, C.M., Rénia, L. et al.

The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention.

Nat Rev Immunol 20, 363–374 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>

<https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8.pdf>

Girija ASS, Shankar EM and Larsson M (2020) Could SARS-CoV-2-Induced Hyperinflammation Magnify the Severity of Coronavirus Disease (CoViD-19) Leading to Acute Respiratory Distress Syndrome? Front. Immunol. 11:1206. doi: 10.3389/fimmu.2020.01206

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01206/full>

⁷⁶ Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM.

COVID-19: Immunology and treatment options

Clin Immunol. 2020;215:108448. doi:10.1016/j.clim.2020.108448

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185015/pdf/main.pdf>

Bindoli S, Felicetti M, Sfriso P, Doria A.

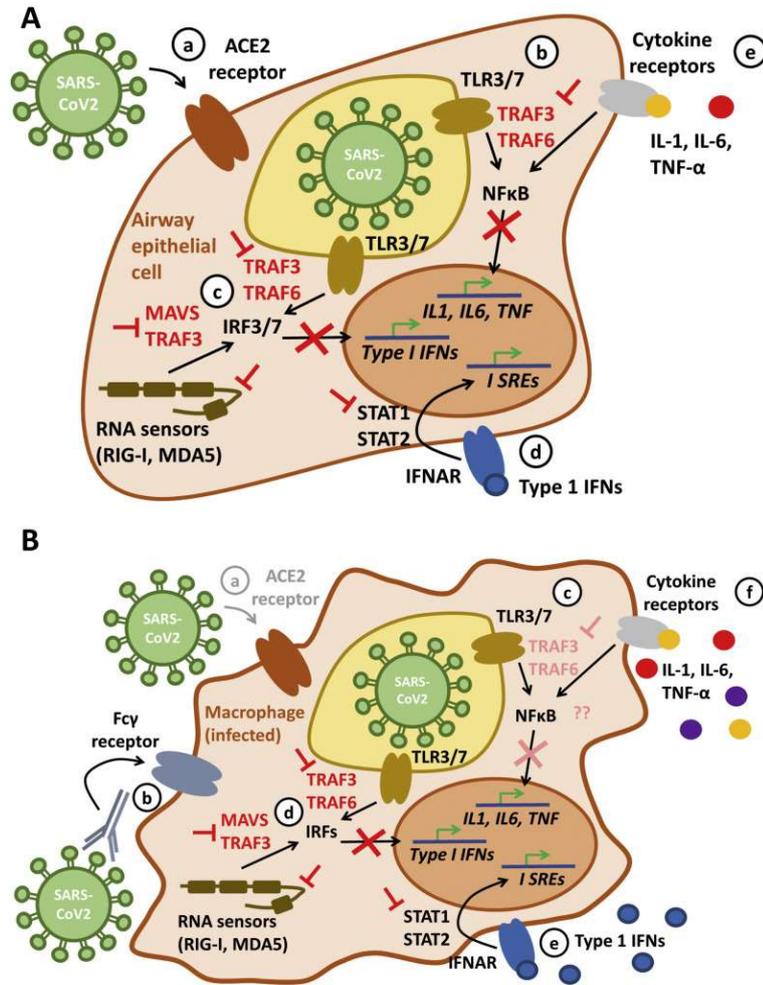
The amount of cytokine-release defines different shades of Sars-Cov2 infection

Exp Biol Med (Maywood). 2020;1535370220928964. doi:10.1177/1535370220928964

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1535370220928964>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185015/pdf/main.pdf> (vedi articolo per maggiori dettagli)

Il danno cellulare endoteliale e vascolare

Sebbene in apparente contraddizione con i meccanismi di evasione immunitaria discussi sopra, una maggiore attivazione immunitaria innata, inclusa una maggiore espressione di T1IFN, IL-1β, IL-6 e TNF-α contribuisce in maniera consistente alla morbilità e alla mortalità in COVID-19, MERS e SARS.

Una possibile spiegazione è l'induzione del danno cellulare endoteliale e vascolare e la morte cellulare a seguito della replicazione virale.

La morte cellulare infiammatoria indotta dal virus provoca l'espressione di citochine pro-infiammatorie, il reclutamento e l'attivazione delle cellule immunitarie non infette.

Da ciò si ipotizza che monociti / macrofagi e neutrofili non infetti reclutati nel sito di infezione manifestino risposte infiammatorie forti e scarsamente controllate, con conseguenti danni ai tessuti e infiammazione sistemica, che contribuiscono entrambi a morbilità e mortalità ⁷⁷.

⁷⁷ Clin Immunol 2020 May;214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.

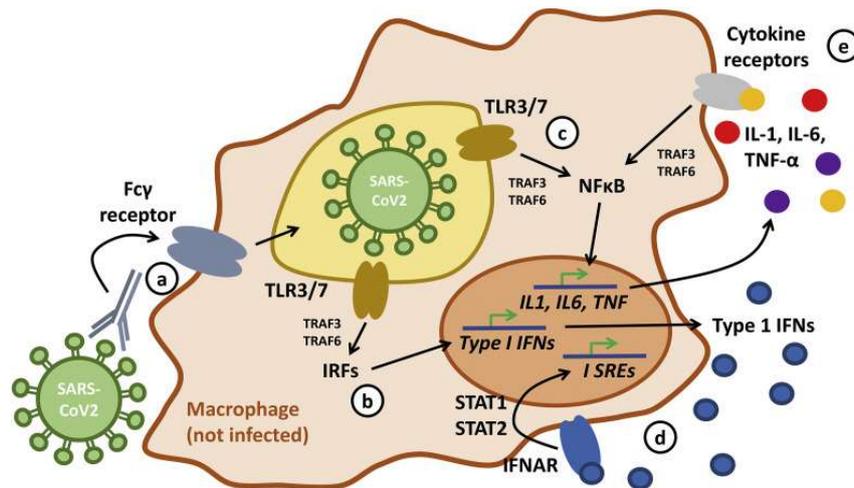
The Use of Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of People with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of Clinical Immunologists from China

Wen Zhang et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102614/pdf/main.pdf>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185015/pdf/main.pdf>

I monociti/macrofagi non infetti fuoriescono dal flusso sanguigno e invadono i polmoni dove rilevano le particelle virali e/o componenti citoplasmatici e nucleari.

Queste particelle vengono veicolate sottoforma di complessi immunitari all'interno della cellula (a) dove vengono presentate ai TLR, attivando le vie pro-infiammatorie dipendenti da NFκB e/o IRF (b, c).

Di conseguenza, i monociti/macrofagi non infetti producono quantità significative di citochine pro-infiammatorie (d, e) che reclutano ulteriori cellule immunitarie innate e adattive e causano ulteriori danni ai tessuti.

Il potenziamento anticorpo-dipendente (ADE) e le vasculiti da immunocomplessi

Un altro fattore che si ritiene contribuisca al danno d'organo e ai risultati negativi è la produzione precoce di anticorpi contro i coronavirus.

Il potenziamento anticorpo-dipendente (ADE) è un fenomeno che ha dimostrato di contribuire al danno da accumulo durante le infezioni virali.

È stato dimostrato che promuove l'assorbimento cellulare delle particelle virali legate nei complessi immunitari, attraverso il loro legame con i recettori Fcγ (FcγR).

Ciò può contribuire alla sopramenzionata replicazione virale persistente nelle cellule immunitarie (comprese le cellule presentanti l'antigene di recente infezione), ma anche alle risposte infiammatorie mediate dagli immunocomplessi, che contribuiscono al danno dei tessuti e degli organi, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)⁷⁸.

Le risposte infiammatorie correlate a COVID-19 potrebbero anche essere indotte dalla disregolazione del sistema del complemento, un componente critico dell'immunità innata dell'ospite. Sebbene abbia lo scopo di prevenire la

⁷⁸ Fu, Y., Cheng, Y. & Wu, Y.

Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools.

Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19.

Viruses 2020, 12, 372. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12250-020-00207-4.pdf>

Takada A, Kawaoka Y.

Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and in vivo implications.

Rev Med Virol. 2003;13(6):387-398. doi:10.1002/rmv.405

Jin, Y.; Yang, H.; Ji, W.; Wu, W.; Chen, S.; Zhang, W.; Duan, G.

Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19.

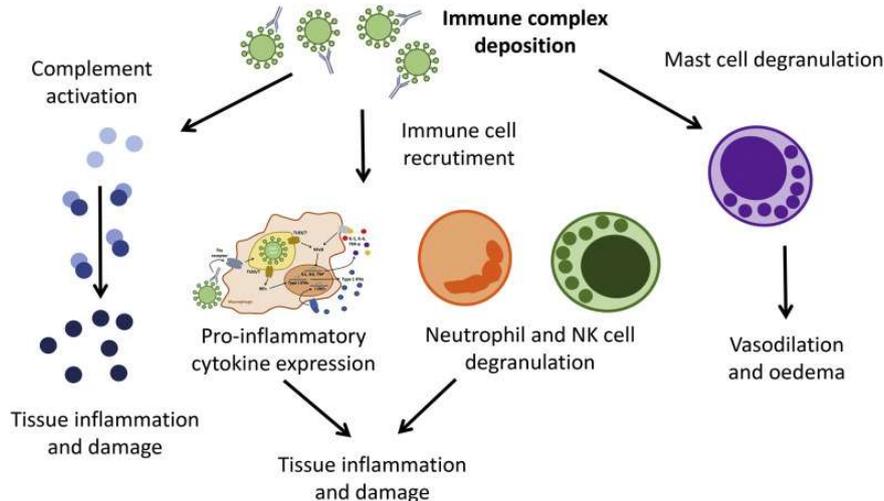
Viruses 2020, 12, 372.

<https://www.mdpi.com/1999-4915/12/4/372/htm>

replicazione virale, un'eccessiva attivazione di componenti del complemento come C3, C3a, C5, C5a e la proteasi serinica associata a lectina (MASP2), è stata associata ad un aumento dell'infiammazione sia nell'infezione da SARS-CoV-1 che da SARS-CoV-2.

La sovraespressione di C3a e C5a può attivare i macrofagi alveolari attraverso i rispettivi recettori portando al rilascio di citochine pro-infiammatorie come IL-6. Questa mancanza di controllo immunitario può esacerbare le malattie respiratorie e vascolari.⁷⁹

È noto che un sottogruppo di pazienti con COVID-19 sviluppa **lesioni vasculitiche, occlusione dei vasi sanguigni e infarti**. Rapporti istopatologici da sezioni di tessuto suggeriscono caratteristiche associate alla vasculite mediata dagli immunocomplessi, tra cui infiltrazione di monociti e linfociti all'interno e intorno ai vasi sanguigni, ispessimento delle pareti ed emorragia focale⁸⁰.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185015/pdf/main.pdf>

⁷⁹ Gralinski LE, et al.

Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio*. (2018) 9:e01753–18. doi: 10.1128/mBio.01753-18
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6178621/pdf/mBio.01753-18.pdf>

Risitano AM, Mastellos DC, Huber-Lang M, Yancopoulos D, Garlanda C, Ciceri F, et al.
 Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. (2020). doi: 10.1038/s41577-020-0320-7.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187144/pdf/41577_2020_Article_320.pdf

Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al.
 Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. [Preprint]. (2020). doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158248/pdf/main.pdf>

Mastellos DC, Ricklin D, Lambris JD.
 Clinical promise of next-generation complement therapeutics. *Nat Rev Drug Disc*. (2019) 18:707–29. doi: 10.1038/s41573-019-0031-6
<https://www.nature.com/articles/s41573-019-0031-6.pdf>

⁸⁰ Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al.
 The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:108393. doi:10.1016/j.clim.2020.108393
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102614/pdf/main.pdf>

Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.
 Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 25]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/pdf/main.pdf>

Yao XH, Li TY, He ZC, et al.
 [A Pathological Report of Three COVID-19 Cases by Minimal Invasive Autopsies] *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-417. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
 Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020

IN BREVE

Il COVID-19 è la complicazione dell'infezione dal coronavirus SARS-Cov-2 e si manifesta con una tempistica e una sintomatologia simile a quella degli altri virus della stessa famiglia (SARS-Cov-1, MERS)

Dallo studio del meccanismo immunitario che porta alla complicazione severa/fatale si è osservato che il fallimento multiorgano e il decesso sono legati ad una risposta esagerata del sistema immunitario al virus. Ciò avviene attraverso l'induzione di molteplici meccanismi:

*il SARS-Cov-2 dopo l'ingresso nelle cellule induce una **prima ondata di citochine proinfiammatorie** (ipercitochinemia) prodotte dalle cellule infettate e dalle cellule della risposta innata.*

*Segue successivamente uno **stato di immunosoppressione** dovuto al blocco indotto dal virus della produzione dell'interferone I e III nelle cellule epiteliali e dall'esaurimento/deplezione dei linfociti T che favoriscono la persistenza dell'infezione virale.*

*Se l'infezione non viene risolta dall'immunità innata si assiste ad una **seconda ondata di citochine**, causata da una risposta esagerata da parte del sistema immunitario sia innato che adattativo nel tentativo di contrastare la replicazione virale, che può portare alla **sindrome da tempesta di citochine e ai suoi sottotipi** (la sindrome da attivazione macrofagica mediata dall'IL-1 β , la sindrome da rilascio di citochine mediata dall'IL-6, e la sindrome da iperferritinemia).*

Quando il virus infetta le cellule epiteliali che presentano il recettore ACE2 in superficie, riesce ad evadere la risposta immunitaria antivirale bloccando la produzione degli interferoni di tipo I e delle citochine infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF- α).

L'eccessiva replicazione virale e la morte delle cellule epiteliali richiamano dal flusso sanguigno le cellule del sistema immunitario innato che internalizzano il virus e attivano la risposta infiammatoria, con lo scopo di bloccare la replicazione del virus, che però porta ad un maggiore danno tissutale.

Quando il virus infetta le cellule del sistema immunitario (monociti e macrofagi tissutali) entra come complesso con gli anticorpi (immunocomplesso) attraverso il legame con il recettore Fc γ presente sulla superficie di queste cellule, blocca la produzione degli interferoni e altri mediatori antivirali ma stimola un'alta produzione di citochine proinfiammatorie che portano alla tempesta di citochine e al danno tissutale grave (potenziamento della malattia mediata dall'anticorpo - ADE)

Il meccanismo dell'ADE nell'induzione del COVID-19⁸¹

La sensibilizzazione della risposta immunitaria umorale ai virus patogeni e la produzione di anticorpi antivirali fanno parte del repertorio antivirale dell'ospite.

Paradossalmente, **per un certo numero di agenti patogeni virali, in determinate condizioni, gli anticorpi forniscono un mezzo per un migliore ingresso e un'augmentata replicazione del virus in numerosi tipi di cellule.**

*Conosciuto come **potenziamento dell'infezione dipendente dall'anticorpo (ADE)**, il fenomeno si verifica quando gli immunocomplessi virus-anticorpo interagiscono con cellule legate al complemento (legame IgM-virus con il recettore del complemento (CR) sui macrofagi) o che presentano sulla loro membrana recettori Fc, promuovendo l'internalizzazione del virus e aumentandone l'infezione.*

Frequentemente associato all'esacerbazione della malattia virale, l'ADE dell'infezione presenta un grave ostacolo alla prevenzione della malattia virale mediante vaccinazione e si ritiene che sia parzialmente responsabile degli effetti avversi di nuove terapie antivirali come le immunoglobuline endovenose (anticorpi monoclonali e sieri iperimmuni).

Vi è un crescente corpus di lavoro che esamina le vie di segnalazione intracellulari e gli epitopi responsabili della mediazione dell'ADE, al fine di favorire la progettazione razionale delle strategie antivirali. Nonostante gli studi anche in vitro che confermano l'ADE come caratteristica dell'infezione per un numero crescente di virus, permangono delle difficoltà a comprendere i meccanismi molecolari dell'ADE e i suoi effetti sulla patogenesi virale.

Sono stati proposti due modelli per descrivere la cinetica della neutralizzazione dei virus da parte degli anticorpi.

Il primo è un **modello a singolo colpo [single-hit]**, in cui il legame di una singola molecola di anticorpo a un sito critico sul virione è sufficiente per neutralizzare il virus, mentre il secondo, **modello più ampiamente accettato, a più colpi [multi-hit]** propone che la neutralizzazione venga raggiunta solo una volta che il singolo virione è legato da un numero di anticorpi sufficiente da superare la soglia stechiometrica della neutralizzazione⁸².

Poiché il numero di epitopi disponibili per un anticorpo specifico sul virione è noto, è possibile calcolare la stechiometria della neutralizzazione. Tuttavia, la soglia stechiometrica della neutralizzazione è determinata dall'affinità anticorpale e dall'accessibilità dell'epitopo. Ad esempio, gli anticorpi specifici per epitopi scarsamente accessibili richiedono una concentrazione più elevata per superare la soglia di occupazione per la neutralizzazione.⁸³

Paradossalmente, tuttavia, è ormai riconosciuto che concentrazioni sub-neutralizzanti di anticorpi, in determinate condizioni, possono agire per potenziare l'infezione virale favorendo l'ingresso virale nelle cellule bersaglio.

⁸¹ Kulkarni R. (2020) Antibody-Dependent Enhancement of Viral Infections. In: Bramhachari P. (eds) doi: 10.1007/978-981-15-1045-8_2 Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases. Springer, Singapore
https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-981-15-1045-8_2.pdf

Immunol Rev 2015 Nov;268(1):340-64. doi: 10.1111/imr.12367.
Fc Receptors in Antibody-Dependent Enhancement of Viral Infections
Adam Taylor 1, Suan-Sin Foo 1, Roberto Bruzzone 2 3, Luan Vu Dinh 4, Nicholas J C King 4, Suresh Mahalingam
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165974/pdf/IMR-268-340.pdf>

⁸² J Gen Virol 2002 Sep;83(Pt 9):2091-2108. doi: 10.1099/0022-1317-83-9-2091.
Occupancy and Mechanism in Antibody-Mediated Neutralization of Animal Viruses
P J Klasse 1, Q J Sattentau 1
<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-83-9-2091#tab2>

⁸³ PLoS Pathog 2011 Jun;7(6):e1002111. doi: 10.1371/journal.ppat.1002111.
A Dynamic Landscape for Antibody Binding Modulates Antibody-Mediated Neutralization of West Nile Virus
Kimberly A Dowd 1, Christiane A Jost, Anna P Durbin, Stephen S Whitehead, Theodore C Pierson
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128118/pdf/ppat.1002111.pdf>

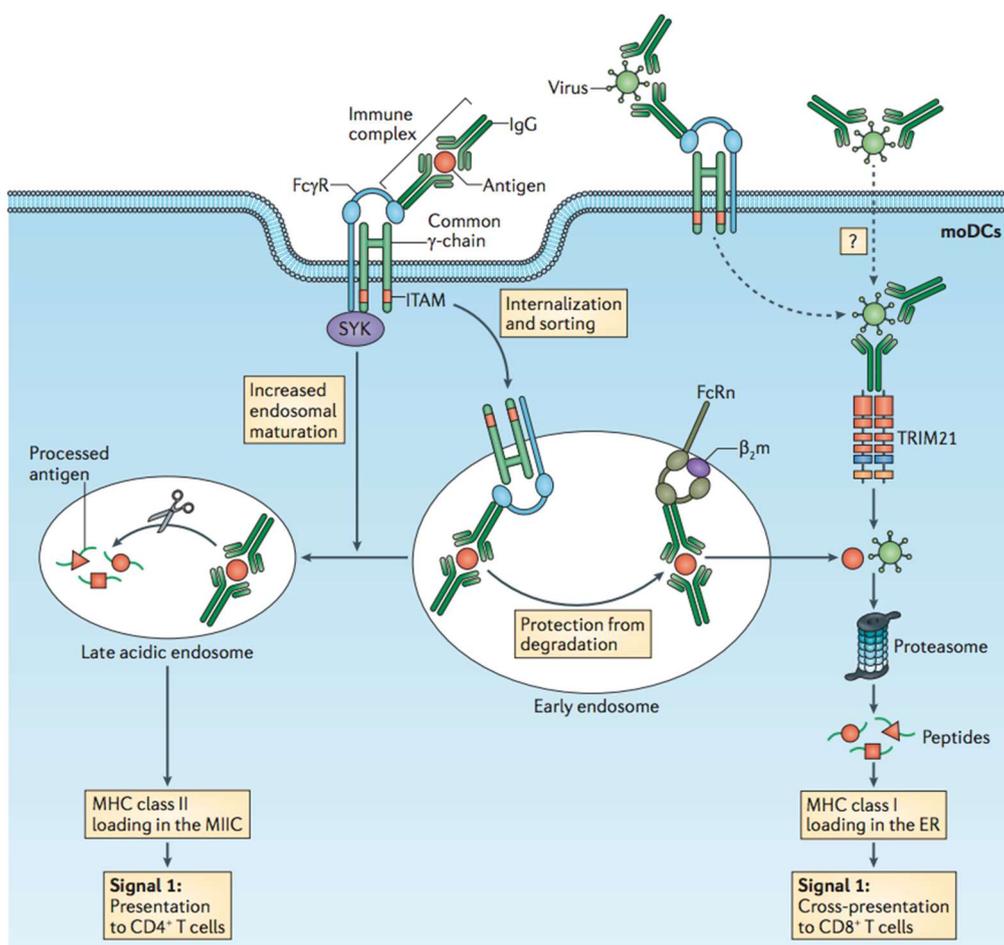
*Si ritiene che questo meccanismo di potenziamento dell'assorbimento del virus (ADE), si verifichi quando il virus è legato da anticorpi **IgG non neutralizzanti** o **concentrazioni sub-neutralizzanti di anticorpi IgG** che facilitano l'ingresso delle cellule attraverso un meccanismo che dipende dal **recettore Fcγ (FcγR)**.*

La funzione dei recettori Fcγ nelle cellule dendritiche e nei macrofagi⁸⁴

I recettori Fc gamma (γ) (Fc γ R) appartengono a un'ampia famiglia di proteine che comprendono recettori di superficie classici legati alla membrana, recettori intracellulari atipici e glicoproteine citoplasmatiche. **I recettori classici possono essere divisi in inibitori (Fc γ RIIB) e attivanti (Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIC, Fc γ RIIIA e Fc γ RIIIB).**

Gli immunocomplessi che vengono internalizzati attraverso gli Fc γ R presenti sulle cellule presentanti l'antigene (in particolare le cellule dendritiche) sono una parte importante della presentazione dell'antigene per lo sviluppo di risposte immunitarie efficaci.

Questo processo aumenta anche l'efficienza dell'attivazione delle cellule T, in particolare in risposta a basse concentrazioni di antigene.



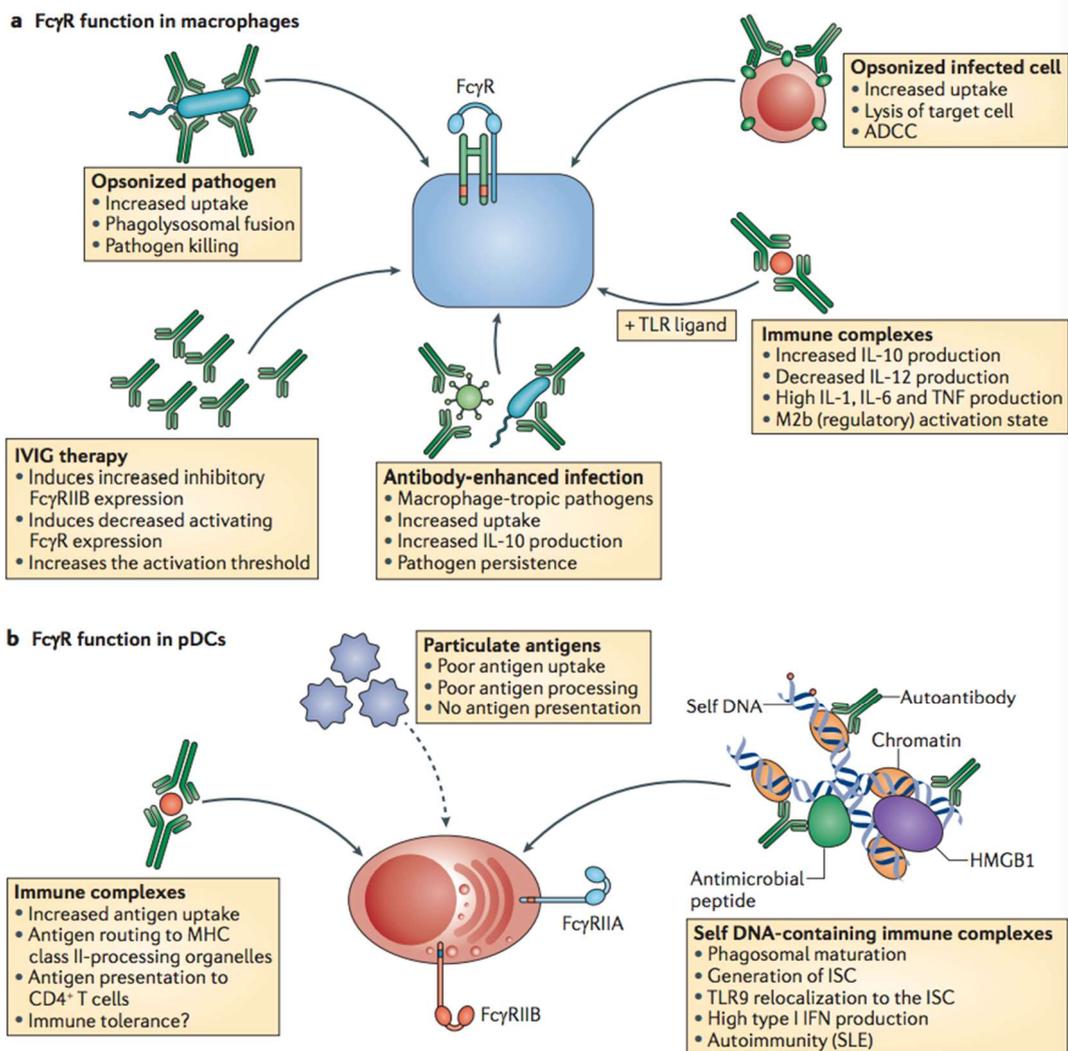
Elaborazione efficiente di antigeni legati agli anticorpi mediante moDC (cellule dendritiche di origine monocitaria). β_2m , β_2 microglobulina; ER, reticolo endoplasmatico.

⁸⁴ Guilleams, M., Bruhns, P., Saeys, Y. et al.

The function of Fc γ receptors in dendritic cells and macrophages.

Nat Rev Immunol 14, 94–108 (2014). <https://doi.org/10.1038/nri3582>

https://www.researchgate.net/publication/259826273_The_function_of_Fc_gamma_receptors_in_dendritic_cells_and_macrophages/link/0a85e53c9011b7e179000000/download



Macrofagi mediati da FcγR e attivazione pDC. A) Agenti patogeni ricoperti di anticorpi (agenti patogeni opsonizzati) sono spesso uccisi in modo più efficiente dai macrofagi a causa del recettore Fc per l'attivazione mediata da IgG (FcγR) di macrofagi, che induce un assorbimento aumentato dipendente dall'immunorecettore del motivo di attivazione della tirosina (ITAM) e aumenta la fusione fagolisomiale, producendo così un'uccisione più efficiente dei patogeni. Allo stesso modo, le cellule infettate opsonizzate possono essere uccise attraverso un meccanismo chiamato citotossicità cellulare mediata da anticorpi (ADCC). Tuttavia, i complessi immuni inducono un particolare stato di attivazione dei macrofagi chiamato stato di attivazione dei macrofagi M2b (regolamentare), che è caratterizzato da un aumento della produzione di interleuchina-10 (IL-10), IL-1, IL-6, fattore di necrosi tumorale (TNF) e da una riduzione della produzione di IL-12. Questo stato di attivazione M2b può facilitare la sopravvivenza degli agenti patogeni macrofagi-tropici, come *Leishmania* spp., che hanno sviluppato strategie per sovvertire la funzione dei macrofagi e utilizzare i macrofagi come nicchia cellulare preferenziale. Un aumento dell'assorbimento di questi patogeni macrofagi-tropici comporta un potenziamento da anticorpi dell'infezione. Infine, la manipolazione dell'attivazione dei macrofagi da parte dei complessi immunitari ha suggerito che sono uno dei principali meccanismi alla base della terapia immunoglobulinica endovenosa (terapia IVIG). Un'alta dose di complessi immunitari si pensa induca un'espressione più alta di FcγRIIB inibente e un'espressione più bassa di FcγR attivante, che produce una soglia di attivazione aumentata per i macrofagi.

B) Le cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC) hanno scarse capacità di cattura e presentazione di antigeni di particolato sulle cellule T CD4⁺ rispetto ai DC convenzionali (cDC) (freccia tratteggiata). Gli antigeni con rivestimento anticorpale vengono assorbiti in modo più efficiente dai pDC e successivamente indirizzati in modo più efficiente agli organelli di elaborazione MHC di classe II rispetto ai cDC, che si traduce in una migliore presentazione dell'antigene alle cellule T CD4⁺. Dato che i pDC hanno dimostrato di essere tollerogenici allo stato stazionario, ipotizziamo che, in assenza di segnali di pericolo, l'assorbimento mediato da FcγR e la presentazione di immunocomplessi degli antigeni da parte dei pDC induca lo sviluppo di tolleranza. I pDC sono stati anche implicati nella patogenesi del lupus eritematoso sistemico (LES). Nei pazienti con LES, i complessi immunitari contenenti self-DNA associati a peptidi antimicrobici, alla proteina box gruppo 1 ad alta mobilità (HMGB1) e ad autoanticorpi sono riconosciuti da FcγR su pDC. Ciò innesca la maturazione fagosomiale e la generazione del compartimento di segnalazione interferone (IFN) (ISC). L'innescamento di FcγR da parte dei complessi immunitari contenenti self-DNA ha dimostrato di essere cruciale nella rilocalizzazione del recettore Toll-like 9 (TLR9) nell'ISC, che si traduce quindi in alti livelli di produzione di IFN di tipo I da parte dei pDC e aggrava la risposta autoimmune nei pazienti con LES.

Si rimanda al testo dell'articolo per un approfondimento

Figure tratte da

https://www.researchgate.net/publication/259826273_The_function_of_Fc_gamma_receptors_in_dendritic_cells_and_macrophages/link/0a85e53c9011b7e179000000/download

Il recettore neonatale Fc (FcRn)⁸⁵

Tra gli FcγR atipici, il recettore Fc neonatale (FcRn) ha acquisito sempre più interesse data la sua intima influenza sulla biologia delle IgG e la sua capacità di legarsi anche all'albumina.

FcRn si distingue per essere una **proteina beta (β) -2-microglobulina (β2m)** strutturalmente correlata alla famiglia del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC-I), che non è però in grado di presentare peptidi antigenici alle cellule T.

Inoltre, FcRn ha un **profilo di espressione quasi ubiquitario**, possiede una localizzazione prevalentemente intracellulare, è monomorfo e **lega alle IgG un'altra proteina strutturalmente e funzionalmente non correlata, l'albumina**.

Mentre i sottotipi di IgG sono fondamentali nelle risposte immunitarie, l'albumina funziona come proteina carrier oltre ad essere un importante regolatore della pressione arteriosa oncotica (cioè del riassorbimento nel circolo sanguigno di elettroliti, acqua e sostanze prodotte dal catabolismo tissutale).

Nonostante queste differenze, le IgG e l'albumina sono le due proteine sieriche più abbondanti che possiedono una lunga emivita nel siero a causa della loro interazione con FcRn, che **le salva dalla degradazione intracellulare attraverso un meccanismo di riciclaggio cellulare**.

Un'altra delle funzioni di FcRn è **di trasportare le IgG dalla madre alla prole** fornendo così al sistema immunitario naïve e immaturo del neonato l'esperienza e la protezione sviluppate nel progenitore adulto.

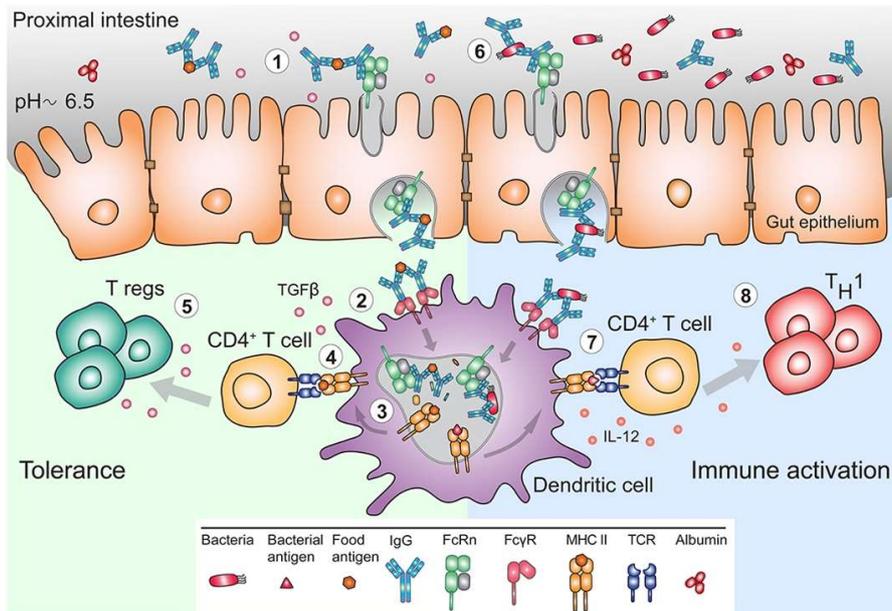
Questa espressione funzionale di FcRn e la sua capacità di transcitare le IgG (transcitosi: trasporto "navetta" che avviene all'interno della cellula) non si limitano al neonato ma **persistono per tutta la vita e consentono il rilascio mirato di IgG in siti in cui la presenza di questo tipo di anticorpo rinforza l'immunità, un processo ampiamente sfruttato dalla terapia basata sulle IgG**.

Infine, le funzioni di FcRn sono determinate in modo differenziale a seconda che l'IgG sia una singola molecola, e quindi monomeric, o sia presente come complesso immunitario (IC).

In quest'ultimo caso, FcRn ha dimostrato di regolare criticamente le risposte immunitarie innate, nonché l'elaborazione e la presentazione di antigeni contenuti nell'IC IgG.

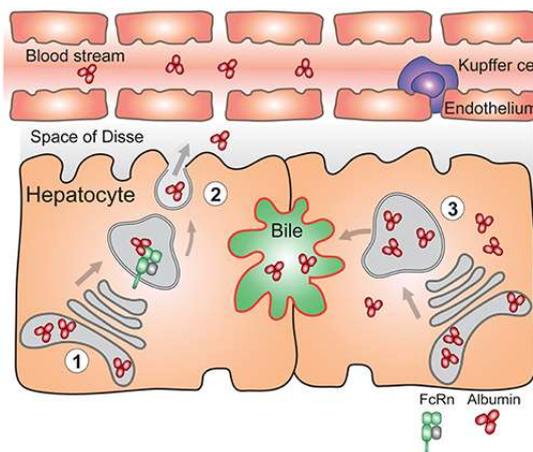
⁸⁵ per l'approfondimento vedi bibliografia allegata a questo articolo

Pyzik M, Sand KMK, Hubbard JJ, Andersen JT, Sandlie I and Blumberg RS
The Neonatal Fc Receptor (FcRn): A Misnomer?
Front. Immunol. (2019) 10:1540. doi: 10.3389/fimmu.2019.01540
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01540/full>



Tratta da <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01540/full>

FcRn media il trasporto bidirezionale e la risposta immunitaria delle IgG e ai complessi immunitari delle IgG nell'intestino. (1) Il pH della superficie della mucosa dell'intestino prossimale può essere leggermente acido, in modo tale che FcRn possa legare l'IgG materna e IC IgG già sulla superficie cellulare e trasportarle sul lato basolaterale. (2) APC come la DC, può legare e interiorizzare attivamente l'IC IgG tramite FcγR. (3) FcRn in APC aiuta nel trattamento dell'antigene e nella consegna dell'IC IgG ai compartimenti di caricamento dell'antigene in cui i peptidi derivati da questi complessi possono essere caricati su MHC II per la presentazione sulle cellule T CD4+. (4) Nella prima infanzia, la presentazione del peptide derivato dall'antigene sull'MHC II in presenza di altri fattori derivati dal latte materno crea (5) un ambiente tollerogenico alle cellule T CD4+. In questi casi, l'espressione di FcRn da parte delle APC è cruciale per l'induzione delle cellule T regolatorie CD4+ Foxp3+ (Treg). (6) In età adulta, durante l'infezione, gli antigeni derivati dal patogeno legati dalle IgG luminali saranno trasportati attraverso la mucosa in modo dipendente da FcRn e (7) consegnati alle APC, che processano e presentano antigeni, (8) per la successiva attivazione delle risposte immunitarie. Pertanto, FcRn nell'intestino può rilasciare IgG nel lume e transcitare anche IgG monomeriche o IC IgG in senso inverso nella lamina propria. Questo processo garantisce il rilascio specifico di antigeni luminali sotto forma di IgG IC alle cellule dendritiche della mucosa che possono quindi regolare le risposte immunitarie.



Tratta da <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01540/full>

L'FcRn nel fegato è essenziale per il trasporto vettoriale dell'albumina nel flusso sanguigno. (1) Gli epatociti sono cellule epiteliali polarizzate di cui il lato apicale (rosso) è rivolto verso il dotto biliare e il lato basolaterale (nero) è rivolto verso l'endotelio sinusoidale fenestrato. L'endotelio sinusoidale è popolato da macrofagi specifici del fegato chiamati cellule di Kupffer. L'albumina è prodotta esclusivamente dagli epatociti. (2) FcRn negli epatociti è necessario per il rilascio di albumina appena sintetizzata sul lato basolaterale delle cellule e successiva secrezione di albumina nel flusso sanguigno (a sinistra) (3) L'assenza dell'espressione di FcRn negli epatociti determina un aumento dei livelli di albumina nella bile, il suo accumulo intracellulare e livelli di albumina circolanti più bassi (a destra). Per semplicità, il riciclaggio dell'albumina mediata da FcRn negli epatociti non è rappresentato. L'espressione di FcRn nel fegato ha due scopi principali: mantenere le IgG monomeriche e l'albumina nella circolazione e dirigere l'albumina verso la circolazione anziché verso la bile.

Altre localizzazioni anatomiche importanti di FcRn sono:

- **i reni**, in cui viene espresso nei podociti (cellule della barriera di filtrazione) con lo scopo di rimuovere le IgG e i complessi delle IgG dalla membrana filtrante, in modo da fornire IgG protettivi nel tratto urinario (la sua assenza causa nefriti) e viene espresso anche dalle cellule epiteliali dei tubuli prossimali dove assiste al riassorbimento dell'albumina.
- **Endotelio**: Le cellule endoteliali rivestono l'intero sistema vascolare e controllano il passaggio di numerose cellule e molecole dentro e fuori la circolazione e sono una delle principali posizioni cellulari in cui FcRn controlla i livelli e la persistenza di IgG e albumina. L'espressione di FcRn da parte di queste cellule è ben documentata negli scomparti vescicolari intracellulari.
- **La barriera ematoencefalica**: Studi di microscopia hanno dimostrato che FcRn è espresso nell'endotelio microvascolare cerebrale e nell'epitelio del plesso corioideo, dove è stato suggerito mediare il trasporto attivo di IgG dal cervello nel flusso sanguigno
- **Cellule di origine ematopoietica**: FcRn è espresso da monociti, macrofagi (sia residenti nel tessuto che splenici), neutrofili, linfociti DC e B ma non da cellule T o natural killer (NK). La presenza di FcRn principalmente nelle cellule presentanti l'antigene (APC) indica che potrebbe fornire benefici funzionali a queste cellule e coinvolge l'FcRn direttamente nelle risposte immunitarie mediate dalle IgG

L'interazione tra la parte esposta Fc dell'anticorpo che costituisce l'immunocomplesso anticorpo-virus con l'FcγR presente sulla membrana delle cellule mieloidi come monociti, macrofagi, cellule dendritiche (DC) e alcuni granulociti porta tipicamente alla fagocitosi, con conseguente aumento del numero di cellule infettate - il cosiddetto **ADE estrinseco**.

Questa forma di ADE richiede quindi una **preventiva sensibilizzazione della risposta immunitaria umorale**, in base alla quale gli anticorpi circolanti prodotti durante l'infezione primaria riconoscono e si legano a un sierotipo eterologo del virus e aumentano l'infettività virale attraverso l'internalizzazione degli immunocomplessi virus-anticorpo da parte delle cellule che portano FcγR, piuttosto che promuovere la neutralizzazione virale.

Una volta interiorizzati, questi immunocomplessi possono modulare le risposte innate antivirali delle cellule per aumentare la produzione di virus in ciascuna cellula, un processo chiamato **ADE intrinseco**.

Si pensa che l'ADE estrinseco ed intrinseco insieme inducano il rilascio massiccio di mediatori infiammatori e vasoattivi che alla fine contribuiscono alla gravità della malattia.⁸⁶

⁸⁶ Lancet Infect Dis. 2010;10(10):712-722. doi:10.1016/S1473-3099(10)70166-3

Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes. Halstead SB, Mahalingam S, Marovich MA, Ubol S, Mosser DM. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3057165/>

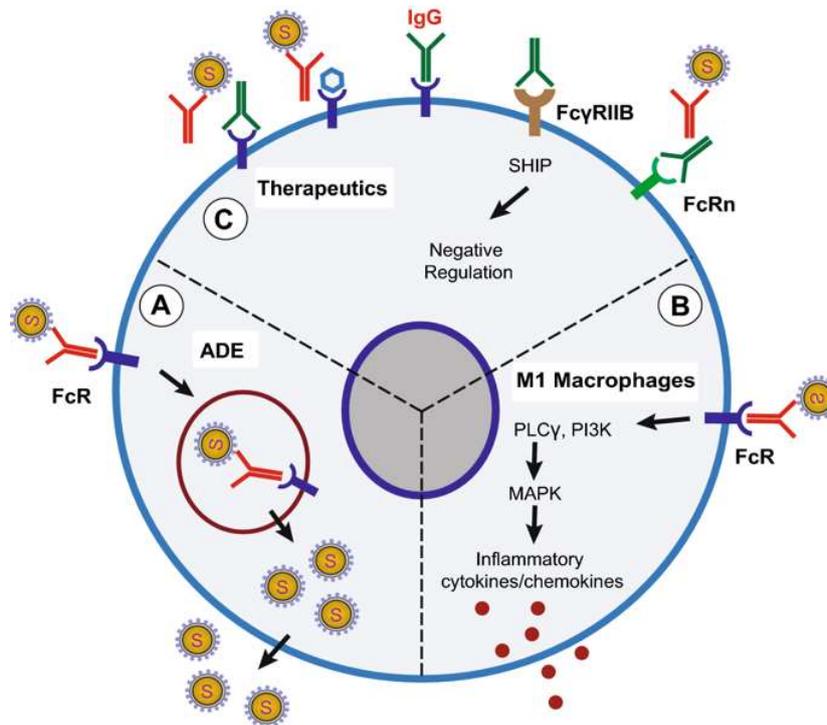
Trends Immunol. 2003;24(4):165-168. doi:10.1016/s1471-4906(03)00065-6

Suppression of antiviral responses by antibody-dependent enhancement of macrophage infection.

Suhrbier A, La Linn M.

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020



Tratta da <https://link.springer.com/article/10.1007/s12250-020-00207-4>

Potenziamento anticorpo-dipendente (ADE) mediata dal recettore Fc delle risposte da infezione virale e infiammatorie.

- A)** L'ADE si verifica quando gli anticorpi neutralizzanti antivirali non possono neutralizzare completamente il virus. Invece, il complesso virus-NAb si attacca al recettore Fc (FcR), portando all'endocitosi virale e all'infezione delle cellule bersaglio. Il risultato è un aumento della replicazione globale del virus e una maggiore gravità della malattia.
- B)** Il legame del complesso virus-NAb con FcR può anche attivare la segnalazione proinfiammatoria, spostando le risposte dei macrofagi all'accumulo di macrofagi proinfiammatori (M1 o attivati classicamente) nei polmoni. I macrofagi M1 secernono citochine infiammatorie come MCP-1 e IL-8, causando lesioni polmonari.
- C)** Potenziali terapie basate sul targeting dei recettori Fc per bloccare le risposte infiammatorie indotte da SARS-CoV-2. Da sinistra a destra, FcR può essere bloccato utilizzando anticorpi specifici anti-Fc, piccole molecole o immunoglobuline per via endovenosa (IVIg). L'FcR inibitorio, FcγRIIB, può anche essere mirato per inibire l'attivazione di FcR. L'FcRn può anche essere bloccato da anticorpi specifici o inibito in modo competitivo attraverso il legame delle IVIG.

Studi sui determinanti antigenici che mediano l'ADE hanno permesso di dimostrare il ruolo degli epitopi delle proteine strutturali superficiali; si è visto infatti che gli anticorpi generati contro le proteine dell'involucro del virus potenziavano l'infezione in vitro.

Esempi di tali epitopi includono la proteina spike di SARS-CoV ⁸⁷.

⁸⁷ Yip MS, et al.

Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS.

Hong Kong Med J. 2016;22(3 Suppl 4):25-31.

<https://www.hkmj.org/system/files/hkm1603sp4p25.pdf>

Wan Y, et al.

Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry.

J Virol. 2020;94(5):e02015-19. doi:10.1128/JVI.02015-19

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7022351/pdf/JVI.02015-19.pdf>

J Virol 2011 Oct;85(20):10582-97 doi: 10.1128/JVI.00671-11

Anti-severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Antibodies Trigger Infection of Human Immune Cells via a pH- And Cysteine Protease-Independent FcγR Pathway

Martial Jaume et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3187504/pdf/zjv10582.pdf>

Biochem Biophys Res Commun 2014 Aug 22;451(2):208-14 doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.090.

Antibody-dependent SARS Coronavirus Infection Is Mediated by Antibodies Against Spike Proteins

Sheng-Fan Wang et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092860/pdf/main.pdf>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

Virus (family)	Mechanism of ADE	Clinical significance of ADE	Implications for vaccines
Influenza virus (family <i>Orthomyxoviridae</i>)	1. Antibodies against viral hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA) mediate virus uptake via FcRs into macrophages, possibly leading to increased antigen presentation and T-cell activation 2. Enhancement of viral fusion by anti-HA2 antibodies suggested	Increased risk of medically attended illness among individuals with prior influenza-like illness during 1918 pandemic, and among seasonal influenza vaccine recipients during 2009 H1N1 pandemic, is suggestive of ADE	ADE suggested to be responsible for vaccine-associated enhanced respiratory disease in immunized pigs and ferrets, but mechanism not yet clearly understood
Respiratory syncytial virus (family <i>Paramyxoviridae</i>)	Antibodies against viral glycoproteins G and F mediate virus uptake via FcRs into monocytes, macrophages, dendritic cells leading to immune response modulation	Clinical relevance remains unclear in light of contradictory reports regarding association of maternal antibody-induced ADE with severe disease in infants	Enhanced disease in formalin-inactivated RSV vaccine recipients initially attributed to ADE, but other mechanisms also recently suggested
Ebola virus (family <i>Filoviridae</i>)	Antibodies against viral glycoprotein (GP) promote virus internalization by FcR-mediated or complement component C1q/C1q receptor-mediated process into monocytes/macrophages, endothelial, epithelial cells, and hepatocytes	Clinical relevance not yet understood	Vaccine-related ADE not yet demonstrated, but remains a concern. Avoiding induction of known infectivity-enhancing antibodies, while retaining T-cell epitopes in vaccines proposed for ADE mitigation
SARS—Coronavirus (family <i>Coronaviridae</i>)	Antibodies against viral spike (S) glycoprotein mediate virus uptake via FcRs into immune cells such as B cells, monocytes, macrophages	Clinical relevance still debated	Impact on vaccine safety not yet understood
Chikungunya virus (family <i>Togaviridae</i>)	FcR-mediated internalization into B cells, monocytes suggested	Clinical relevance not yet understood	Impact on vaccine safety not yet understood

EDI envelope domain I, *EDII* envelope domain II, *prM* precursor membrane, *FcR* Fc receptor, *LILR-B1* leukocyte immunoglobulin-like receptor B1, *TLR* Toll-like receptor, *RIG-I* retinoic acid-inducible gene I, *MDA5* melanoma differentiation-associated antigen 5, *DHF* dengue hemorrhagic fever, *DSS* dengue shock syndrome, *EDIII* envelope domain III

Tratta da https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-981-15-1045-8_2.pdf

Nei pazienti deceduti di SARS e in modelli animali, l'esteso danno polmonare è stato associato ad elevate cariche virali iniziali, un aumento dell'accumulo di monociti / macrofagi infiammatori nei polmoni e livelli elevati di citochine proinfiammatorie sieriche (cioè IL-1, IL-6, IL -8, CXCL-10 e MCP1), situazione che come già visto è stata riscontrata anche nei casi gravi di COVID-19.

Lo sviluppo della malattia respiratoria acuta coincide con la sierconversione IgG antivirale nell'80% dei pazienti.

Inoltre, è stato riscontrato che i pazienti che hanno sviluppato più rapidamente l'anticorpo anti-S neutralizzante avevano maggiori probabilità di morire per la malattia; ci sono voluti in media solo 14,7 giorni per i pazienti deceduti per raggiungere i loro livelli di picco di attività degli anticorpi neutralizzanti, rispetto a 20 giorni per i pazienti guariti.

Inoltre, **sono stati rilevati livelli significativamente più alti di anticorpi anti-Spike nei sieri dei pazienti deceduti (n = 6) durante l'infezione rispetto ai sieri dei pazienti guariti (n = 8).**

Considerando questi risultati è plausibile che le IgG anti-Spike abbiano promosso la produzione di citochine proinfiammatorie, portando alla sindrome da tempesta di citochine attraverso i recettori FcγRI e / o FcγRIIA.⁸⁸

Virology 2014 May 6;11:82 doi: 10.1186/1743-422X-11-82.

Antibody-dependent Infection of Human Macrophages by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

Ming Shum Yip et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4018502/pdf/1743-422X-11-82.pdf>

⁸⁸ Host Microbe. 2016. 19(2):181–193. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.

Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice Cell Channappanavar R, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4752723/pdf/main.pdf>

Lancet. 2003. 361(9371):1767–1772. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5.

Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study.

Peiris JS, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7112410/pdf/main.pdf>

J Med Virol 78:1–8 (2006)

Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals.

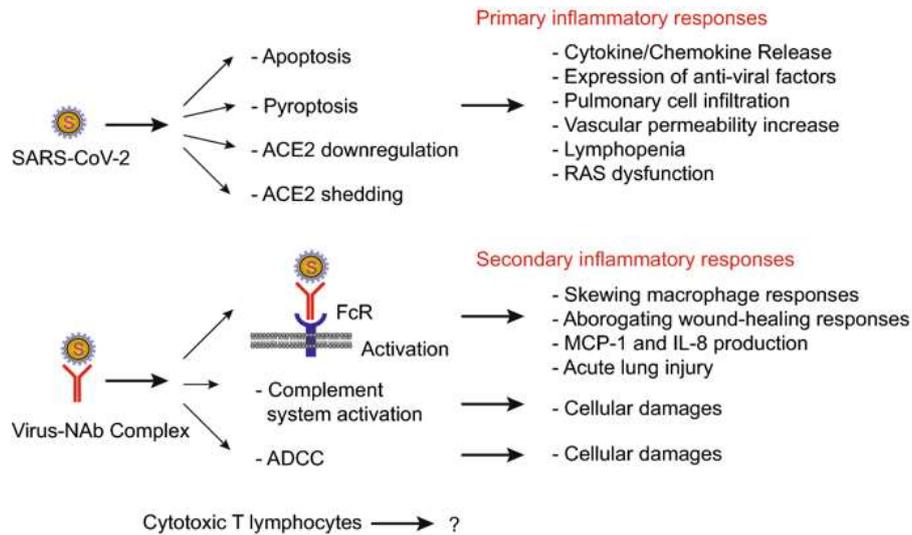
Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, Ba L, Li W, Farzan M, Chen Z, Yuen KY, Ho D

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7166884/pdf/JMV-78-1.pdf>

JCI Insight. 2019. 4(4). pii:doi:10.1172/jci.insight.123158.

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020



Tratta da <https://link.springer.com/article/10.1007/s12250-020-00207-4>

Possibili meccanismi di risposta infiammatoria mediata da SARS-CoV-2. Sulla base di studi precedenti sul SARS-CoV, separiamo le risposte infiammatorie nell'infezione di SARS-CoV-2 in risposte primarie e secondarie. Le risposte infiammatorie primarie si verificano presto dopo l'infezione virale, prima della comparsa di anticorpi neutralizzanti (NAb). Queste risposte sono principalmente guidate dalla replicazione virale attiva, dalla sottoregolazione dell'ACE2 e la dispersione mediata dal virus e dalle risposte anti-virali dell'ospite. Le risposte infiammatorie secondarie iniziano con la generazione dell'immunità adattativa e di NAb. Il complesso virus-NAb può anche innescare risposte infiammatorie mediate da FcR e lesioni polmonari acute (ADE). ADCC: antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity

L'IMMUNOPATOLOGIA DEI VACCINI ANTI-SARS E L'ADE DA SARS-COV-2 ⁸⁹

Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection.
Liu L, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478436/pdf/jciinsight-4-123158.pdf>

⁸⁹ Nat Rev Immunol. 2020 Apr 21. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6.

The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19.

Iwasaki A1,2, Yang Y3.

<https://www.nature.com/articles/s41577-020-0321-6>

Swiss Med Wkly. 2020 Apr 16;150:w20249. doi: 10.4414/smw.2020.20249.

Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis?

Negro F1.

<https://smw.ch/article/doi/smw.2020.20249>

Medical Countermeasures Analysis of 2019-nCoV and Vaccine Risks for Antibody-Dependent Enhancement (ADE) (2/27/2020).

Ricke, Darrell and Malone, Robert W.,

<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3546070>

Front Microbiol. 2018 Dec 5;9:2991. doi: 10.3389/fmicb.2018.02991.

Viral-Induced Enhanced Disease Illness.

Smatti MK, Al Thani AA, Yassine HM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290032/pdf/fmicb-09-02991.pdf>

Immunopatologia da vaccino

Durante i test dei primi vaccini SARS-CoV sperimentali, in seguito alla vaccinazione e al challenge test (reinfezione), alcuni animali sperimentali hanno sviluppato istopatologia polmonare o epatica caratterizzata da una significativa infiltrazione tissutale di linfociti, monociti ed eosinofili ⁹⁰.

Un elemento chiave dell'immunopatologia eosinofila è la comparsa di **infiltrati infiammatori costituiti da cellule mononucleari, in particolare eosinofili**, in sezioni istopatologiche dei polmoni o fegati di animali sperimentali vaccinati, a seguito del challenge test con virus infettivi.

L'importanza degli eosinofili polmonari ha portato alcuni ricercatori a concludere che il potenziamento immunitario (ADE) si verifica attraverso l'immunità di tipo Th2 suggerendo un'ipersensibilità ai componenti del vaccino ⁹¹.

In effetti, un documento intitolato "*Considerazioni di consenso sulla valutazione del rischio di potenziamento della malattia con i vaccini COVID-19: esito di una coalizione per la preparazione epidemica dall'alleanza CEPI*" ⁹² ha messo in dubbio l'uso di alluminio e altri adiuvanti che potrebbero promuovere le risposte Th2.

Tuttavia, parte della letteratura pubblicata mette in discussione il ruolo primario delle cellule Th2 nel promuovere direttamente il potenziamento immunitario.

Si è visto infatti che **l'ADE si verifica principalmente in seguito all'uso di vaccini con vettori virali** che esprimono gli antigeni dei coronavirus.

In almeno uno studio, è stato notato che i topi che mostravano un potenziamento immunitario in seguito al challenge test con il virus della SARS sovraregolavano le citochine Th1 e sottoregolavano le citochine anti-infiammatorie come l'IL-10, nonostante esibissero infiltrati eosinofili. ⁹³

Nuove informazioni hanno messo in luce un ruolo critico dei Th17 per le risposte infiammatorie dell'ospite nella patogenesi della polmonite ed edema da COVID-19.

⁹⁰ Nat Rev Immunol 2005 Dec;5(12):917-27. doi: 10.1038/nri1732.
Immunopathogenesis of Coronavirus Infections: Implications for SARS
Stanley Perlman 1, Ajai A Dandekar
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097326/pdf/41577_2005_Article_BFnri1732.pdf

⁹¹ J Virol 2011 Dec;85(23):12201-15. doi: 10.1128/JVI.06048-11.
A Double-Inactivated Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Vaccine Provides Incomplete Protection in Mice and Induces Increased Eosinophilic Proinflammatory Pulmonary Response Upon Challenge
Meagan Bolles et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3209347/pdf/zjv12201.pdf>

PLoS One 2012;7(4):e35421. doi: 10.1371/journal.pone.0035421.
Immunization with SARS Coronavirus Vaccines Leads to Pulmonary Immunopathology on Challenge With the SARS Virus
Chien-Te Tseng et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3335060/pdf/pone.0035421.pdf>

⁹² https://media.tghn.org/articles/FINAL2__summary_considerations_ED_with_COVID-19_vac-March_20_2020.pdf

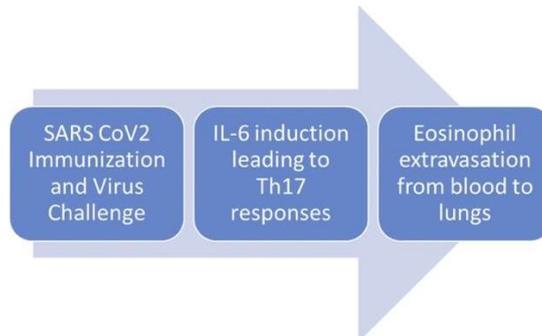
⁹³ Nat Rev Immunol 2020 Apr 28;1-2. doi: 10.1038/s41577-020-0323-4.
COVID-19 Vaccine Design: The Janus Face of Immune Enhancement
Peter J Hotez 1 2 3 4, David B Corry 5 6, Maria Elena Bottazzi
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187801/pdf/41577_2020_Article_323.pdf

JCI Insight 2019 Feb 21;4(4):e123158. doi: 10.1172/jci.insight.123158.
Anti-spike IgG Causes Severe Acute Lung Injury by Skewing Macrophage Responses During Acute SARS-CoV Infection
Li Liu et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478436/>

J Immunol. 2008 Nov 1;181(9):6337-48. doi: 10.4049/jimmunol.181.9.6337.
Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV.
Yasui F et al
<https://www.jimmunol.org/content/181/9/6337.long>

In particolare, **l'IL-17 può indurre risposte eosinofile polmonari e malattie allergiche**, promuovendo la produzione di eosinofili dal midollo osseo e il reclutamento e lo stravasamento nei polmoni.⁹⁴

Le cellule Th17 si differenziano in parte attraverso le azioni dell'IL-6, che ha dimostrato di avere un ruolo importante nella patologia polmonare associata all'infezione da SARS⁹⁵



Tratto da <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286457920300721?via%3Dihub#bbib16>
 Meccanismi di immunopatologia eosinofila collegati a vaccini con coronavirus virale vettoriale.

Nonostante il fatto che il COVID-19 comporti una grave disfunzione polmonare, non è ancora chiarito completamente il contributo della tempesta di citochine, del potenziamento dovuto ai Th17 o dell'eosinofilia polmonare sulla mortalità allo stadio terminale.

Infatti, **nuove evidenze suggeriscono che la grave morbilità e mortalità associate al COVID-19 potrebbero essere maggiormente dovute alla disfunzione cardiaca più che all'insufficienza polmonare**, in quanto l'insufficienza cardiaca grave potrebbe essere la causa principale dell'insufficienza respiratoria e di altri organi portando a gravi patologie potenzialmente letali.

A questo proposito, anche l'insufficienza cardiaca da miocardite e la cardiomiopatia è stata collegata alle cellule T che producono IL-17 e alle citochine che promuovono IL-17⁹⁶

Inoltre è noto che le piastrine, oltre alla loro funzione comune nella regolazione della trombosi e dell'emostasi, contribuiscono anche all'infiammazione dei tessuti che influisce sull'immunità adattativa.

Le piastrine dispongono di mediatori pro-infiammatori e regolatori conservati nei loro granuli α e granuli densi, che vengono rapidamente rilasciati nei siti di infiammazione o lesione dei tessuti e i fattori derivati dalle piastrine sono altamente efficaci nel modulare direttamente o indirettamente la funzione di vari sottogruppi di cellule T, in particolare

⁹⁴ J Microbiol Immunol Infect 2020 Mar 11;S1684-1182(20)30065-7. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
 TH17 Responses in Cytokine Storm of COVID-19: An Emerging Target of JAK2 Inhibitor Fedratinib
 Dandan Wu 1, Xuexian O Yang 2
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156211/>

J Immunol 2008 Apr 15;180(8):5625-35. doi: 10.4049/jimmunol.180.8.5625.
 Molecular Mechanisms of Cytokine and Chemokine Release from Eosinophils Activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: Implication for Th17 Lymphocytes-Mediated Allergic Inflammation
 Phyllis F Y Cheung 1, Chun K Wong, Christopher W K Lam
<https://www.jimmunol.org/content/180/8/5625.long>

⁹⁵ Eur J Immunol. 2010 Jul;40(7):1830-5. doi: 10.1002/eji.201040391.

IL-6: regulator of Treg/Th17 balance.

Kimura A, Kishimoto T.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.201040391>

Virology 2007 Sep 1;365(2):324-35. doi: 10.1016/j.virol.2007.04.009.

Nucleocapsid Protein of SARS-CoV Activates interleukin-6 Expression Through Cellular Transcription Factor NF-kappaB
 Xue Zhang 1, Kailang Wu, Di Wang, Xin Yue, Degui Song, Ying Zhu, Jianguo Wu
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103332/>

⁹⁶ JCI Insight 2016 Jun 16;1(9):e85851. doi: 10.1172/jci.insight.85851.

Cardiac myosin-Th17 Responses Promote Heart Failure in Human Myocarditis

Jennifer M Myers et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924810/>

la differenziazione delle cellule Th17 nella fase iniziale dell'inflammatione e la formazione di aggregati piastrine-cellule T nella fase di risoluzione dell'inflammatione.⁹⁷

ADE da SARS-Cov-2

L'ADE modula la risposta immunitaria e può provocare inflammatione prolungata, linfopenia e / o tempesta di citochine, le quali una o tutte sono state documentate in casi gravi e decessi da SARS-Cov-2.

L'ADE richiede anche una precedente esposizione a epitopi antigenici simili, presumibilmente circolanti nei virus locali, rendendola una **possibile spiegazione per la limitazione geografica osservata di casi gravi e decessi.**⁹⁸

*È stato dimostrato che anticorpi IgG anti-coronavirus preesistenti che reagiscono in modo crociato con SARS-CoV-2, **compresi quelli contro i ceppi di coronavirus comuni e meno patogeni**, può aumentare il rischio di ADE e la complicazione della malattia*⁹⁹.

Per quanto riguarda l'andamento con l'età è stato dimostrato che **le IgG anti-CoV aumentano con l'età nell'infanzia**, con titoli elevati ~ **75% nei bambini > 4 anni**, e **le IgM sono presenti solo nei bambini**, a conferma che per tutti i coronavirus la prima infezione ha luogo nella prima infanzia (età <14 anni). Inoltre il repertorio di IgG anti-CoV nei bambini consiste in **IgG ad affinità prevalentemente bassa**, che maturerà con IgG anti-CoV ad alta affinità solo dopo ripetute infezioni.

Negli adulti la positività per le IgG per i vari coronavirus umani testati era di circa l'80% (87.5% 229E, 76.39% OC43, 71.88% HKU1, and 75.52% NL63)¹⁰⁰

Paradossalmente, questi risultati suggeriscono che livelli più bassi di anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 potrebbero, in alcuni casi, spiegare la ridotta gravità di COVID-19 in soggetti di età ≤20 anni.

La potenziale mancanza di anticorpi anti-SARS-CoV ad alta affinità, cross-reattivi, con l'assenza di ADE associata, possono contribuire a ridurre le cariche virali poiché un minor numero di cellule ospiti viene infettato e produce virus.

⁹⁷ Front Immunol 2018 Mar 2;9:406. doi: 10.3389/fimmu.2018.00406.

Fresh Evidence for Platelets as Neuronal and Innate Immune Cells: Their Role in the Activation, Differentiation, and Deactivation of Th1, Th17, and Tregs During Tissue Inflammation

Eugene D Ponomarev 1

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5863511/>

⁹⁸ Microbes Infect 2020 Mar;22(2):72-73. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006.

Is COVID-19 Receiving ADE from Other Coronaviruses?

Jason A Tetro 1

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102551/>

⁹⁹ J Virol. 2020 Feb 14;94(5):e02015-19. doi: 10.1128/JVI.02015-19

Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry.

Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, He L, Chen Y, Wu J, Shi Z, Zhou Y, Du L, Li F.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7022351/>

Journal of Clinical and Translational Science. 13 April 2020 Doi: 10.1017/cts.2020.39

The Potential for Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV-2 Infection: Translational Implications for Vaccine Development

Jiong Wang, Martin S. Zand

<https://doi.org/10.1017/cts.2020.39>

<https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-clinical-and-translational-science/article/potential-for-antibodydependent-enhancement-of-sarscov2-infection-translational-implications-for-vaccine-development/504FE38E2475590EFE93872BC6D67D3D/core-reader>

¹⁰⁰ BMC Infect Dis 2013 Sep 16;13:433. doi: 10.1186/1471-2334-13-433.

First Infection by All Four Non-Severe Acute Respiratory Syndrome Human Coronaviruses Takes Place During Childhood

Weimin Zhou 1, Wen Wang, Huijuan Wang, Roujian Lu, Wenjie Tan

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3848659/>

Peron JPS, Nakaya H.

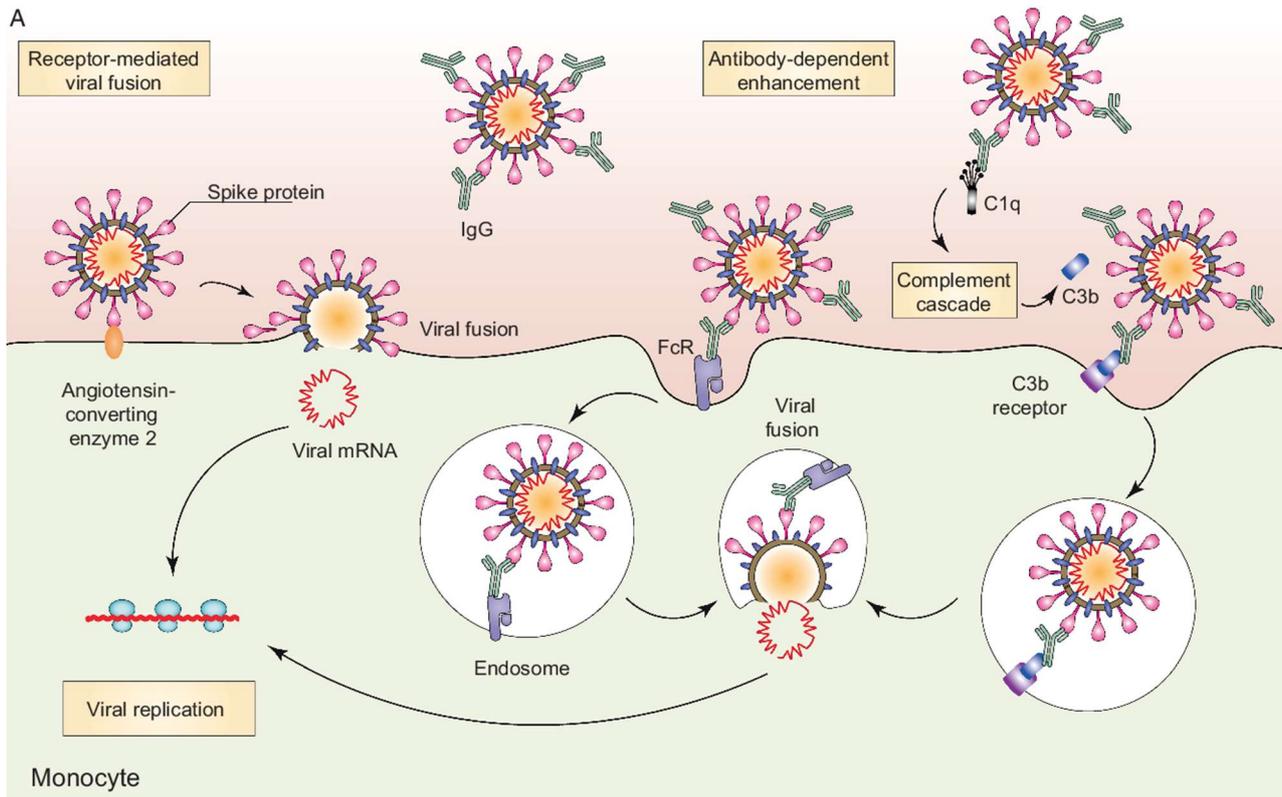
Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE).

Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e1912. doi:10.6061/clinics/2020/e1912

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213670/>

In secondo luogo, durante la risposta immunitaria si può verificare lo sviluppo di anticorpi IgG con commutazione di classe ad alta affinità dopo circa 7-14 giorni e può aumentare dopo più cicli di esposizione antigenica con i richiami vaccinali o per infezione ricorrente.

Ne segue che l'**equilibrio tra neutralizzazione e ADE indotte dalle IgG contro il SARS-CoV-2 differisce nei bambini e negli adulti**, e nei bambini è favorita la neutralizzazione, probabilmente a causa della produzione di un diverso profilo di citochine in risposta all'infezione.¹⁰¹ (vedi RISPOSTA IMMUNITARIA, ETA' E DIFFERENZA DI GENERE: età pediatrica)



Tratta da <https://doi.org/10.1017/cts.2020.39>

Potenziamento dipendente dall'anticorpo: Meccanismo. La normale fusione virale si verifica con il legame della proteina spike del coronavirus al suo recettore, la proteina dell'enzima 2 che converte l'angiotensina (ACE2). Ciò induce un cambiamento conformazionale nella proteina S, esponendo un dominio di fusione della membrana, con conseguente fusione virale e rilascio di mRNA nella cellula. Nell'ADE, il legame anticorpale con la proteina S facilita il legame cellulare tramite la FcR e induce un cambiamento conformazionale nella proteina spike che espone il dominio di fusione. Un processo simile può verificarsi se le IgG si legano al complemento, con il complesso virus:C3b: IgG captato attraverso il recettore C3b.

¹⁰¹ *Pediatr Res* 1997 Aug;42(2):237-40. doi: 10.1203/00006450-199708000-00018.

Cytokine Production Differs in Children and Adults
D Lilic 1, A J Cant, M Abinun, J E Calvert, G P Spickett
<https://www.nature.com/articles/pr19972299>

J Immunol 2008 Nov 1;181(9):6337-48. doi: 10.4049/jimmunol.181.9.6337.

Prior Immunization with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-associated Coronavirus (SARS-CoV) Nucleocapsid Protein Causes Severe Pneumonia in Mice Infected With SARS-CoV
Fumihiko Yasui et al
<https://www.jimmunol.org/content/181/9/6337.long>

L'ADE da vaccino antinfluenzale¹⁰²

La vaccinazione antinfluenzale è proposta per la prevenzione dell'infezione stagionale e, poiché è attualmente raccomandata in previsione della prossima epidemia da SARS-Cov-2 per migliorare la gestione del COVID-19 (si ritiene che la prevenzione dell'influenza permetterà di evitare il sovraccarico delle unità di terapia intensiva quando ci sarà il picco epidemico per COVI-19) è opportuno esaminarne i rischi associati allo sviluppo di ADE.

La malattia respiratoria potenziata associata al vaccino (VAERD) è stata descritta in diverse infezioni respiratorie nell'uomo e negli animali.

Bambini sieronegativi che hanno ricevuto il vaccino contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) inattivato con formaldeide, seguito dall'esposizione a RSV wild-type (selvatico) hanno manifestato un peggioramento anche fatale della malattia respiratoria (dagli studi effettuati per comprendere il meccanismo dell'ADE è stato dimostrato che è mediato da complessi immunitari e annullato nei topi carenti di complemento C3 e B, e sono state fornite prove di attivazione del complemento nelle sezioni polmonari post mortem nei bambini deceduti per il potenziamento della malattia da RSV).¹⁰³

Allo stesso modo, **il morbillo atipico con complicazione grave è stato riportato nei bambini vaccinati con vaccini inattivati con formaldeide**¹⁰⁴. I meccanismi sottostanti il VAERD dopo le infezioni respiratorie non è completamente compreso e può variare con la malattia e / o le modalità con cui viene preparato il vaccino.

In uno studio svolto per valutare il VAERD associato all'infezione influenzale nei casi in cui il ceppo vaccinale non corrisponde al ceppo infettante è stato utilizzato un modello animale suino, in quanto precedenti lavori dello stesso gruppo di ricerca avevano dimostrato che **i suini vaccinati con un vaccino virale inattivato contenente un virus H1N2 simile a quello dell'uomo (WIV-H1N2) non solo non erano protetti dall'infezione da virus H1N1 suino ma avevano anche una polmonite più grave dopo l'infezione.**

Gli autori hanno analizzato i sieri post-vaccinazione da WIV-H1N2 e hanno dimostrato che questi anticorpi avevano potenziato l'infezione da pH1N1 delle cellule MDCK mediante il riconoscimento di un epitopo dell'emoagglutinina 2 (HA2).

Questi anticorpi non erano in grado di bloccare il legame del virus con i recettori ma addirittura **favorivano la fusione della membrana cellulare con il pH1N2 dal 250 al 300% rispetto ai controlli negativi.** La loro analisi ha mostrato una **correlazione positiva tra la percentuale di fusione virale e la percentuale di lesioni polmonari macroscopiche nei suini vaccinati con WIV-H1N2.**

Questi dati **confermano quanto già riscontrato in uno studio dell'ISS condotto nel 2018**¹⁰⁵ nel quale è stata analizzata una coorte di 64854 soggetti anziani, a cui è stato somministrato il vaccino antinfluenzale nella stagione 2016-17 nel

¹⁰² Sci Transl Med 2013 Aug 28;5(200):200ra114. doi: 10.1126/scitranslmed.3006366.

Vaccine-induced anti-HA2 Antibodies Promote Virus Fusion and Enhance Influenza Virus Respiratory Disease

Surender Khurana 1, Crystal L Loving, Jody Manischewitz, Lisa R King, Phillip C Gauger, Jamie Henningson, Amy L Vincent, Hana Golding

Vaccine. Front Immunol. 2019 Mar 18;10:440. doi: 10.3389/fimmu.2019.00440.

Extra-Neutralizing FcR-Mediated Antibody Functions for a Universal Influenza

Boudreau CM, Alter G.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6436086/>

¹⁰³ J Exp Med 2002 Sep 16;196(6):859-65. doi: 10.1084/jem.20020781.

A Role for Immune Complexes in Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease

Fernando P Polack et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2194058/>

¹⁰⁴ JAMA 1967 Dec 18;202(12):1075-80. doi: 10.1001/jama.202.12.1075.

Altered Reactivity to Measles Virus. Atypical Measles in Children Previously Immunized With Inactivated Measles Virus Vaccines

V A Fulginiti, J J Eller, A W Downie, C H Kempe

<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/336928>

¹⁰⁵ Ann Ist Super Sanità Jan-Mar 2018;54(1):67-71. doi: 10.4415/ANN_18_01_13.

Influenza Vaccine Effectiveness in an Italian Elderly Population During the 2016-2017 Season

Francesca Valent 1, Tolinda Gallo 1

http://old.iss.it/binary/publ/cont/ANN_18_01_13.pdf

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

53,0% dei soggetti. La frequenza della vaccinazione aumentava con l'aumentare dell'età, da meno del 40% in soggetti da 65-69 anni a quasi il 70% in quelli ≥ 80 anni, ed era più probabile tra le donne che tra gli uomini. La co-morbilità era, in media, più alta tra i soggetti vaccinati rispetto agli altri (quindi anziani con più patologie a rischio erano più propensi ad aderire alla raccomandazione medica).

Gli anziani che sono stati vaccinati contro il pneumococco sono stati vaccinati anche contro l'influenza molto più frequentemente rispetto agli altri.

Come si può notare da quanto riportato nella tabella sottostante, l'efficacia della vaccinazione è stata praticamente nulla, con addirittura un **aumento statisticamente significativo di ricoveri e decessi rispetto ai non vaccinati tra il gruppo dei vaccinati che hanno ricevuto il vaccino tetravalente**. Infatti, la vaccinazione tetravalente è quella che presenta il rischio più alto, con un aumento medio del 47% (da 0% a ben 215%) di ricoveri per complicanze (influenza e polmoniti) e del 12% di decessi (dal 3% al 54%).

	Outcome		
	ED visit HR ¹ (95% CI)	Hospitalization HR ¹ (95% CI)	Death HR ¹ (95% CI)
Influenza vaccination (any vs no vaccination)	1.13 (0.91-1.40)	1.11 (0.93-1.33)	1.05 (0.70-1.58)
Influenza vaccination (intradermal vs no vaccination)	1.11 (0.95-1.48)	1.11 (0.92-1.34)	1.02 (0.67-1.54)
Influenza vaccination (tetravalent vs no vaccination)	0.81 (0.46-1.41)	1.47 (1.00-2.15)	1.12 (1.03-1.54)

Tratta da http://old.iss.it/binary/publ/cont/ANN_18_01_13.pdf

Un limite importante di questo studio è di aver considerato come cause di morte solo l'influenza e la polmonite, senza dare riferimenti riguardo il numero totale di morti e per quali altre cause. Non ci sono dati relativi all'incidenza di reazioni avverse postvaccinali.

Ne segue che sulla base di questi dati il vaccino antinfluenzale, e in particolare il tetravalente, oltre a non essere efficace, presenta addirittura un'associazione statisticamente significativa e rilevante con il rischio di ricoveri e di decessi.

In Italia l'influenza A (H3N2) è stata riscontrata nell'88% dei campioni positivi raccolti nella stagione 2016-17 e in questa popolazione virale **sono stati identificati diversi cluster caratterizzati da sostituzioni amminoacidiche nell'emoagglutinina HA**, in particolare le sostituzioni N121K, T135K e I140M, che si ritiene siano responsabili del calo dell'efficacia del vaccino per la stagione 2016-17 osservata tra alcune popolazioni anziane nord-europee, ma che possono senz'altro aver portato alla formazione di anticorpi cross-reattivi non neutralizzanti e quindi aver scatenato l'ADE da vaccino.

Ciò significa che nella prossima stagione c'è il rischio che gli anziani che verranno vaccinati con il vaccino antinfluenzale, non solo non saranno protetti contro l'infezione ma saranno potenzialmente suscettibili di sviluppare le complicazioni respiratorie anche fatali.

A questa evidenza va aggiunto quanto emerso da un recente studio, svolto sui militari del Dipartimento della Difesa americana, di confronto tra una popolazione vaccinata (6541 persone) e non vaccinata (2928 persone) con il vaccino antinfluenzale, in cui è stato dimostrato che **la vaccinazione aumentava il rischio del 36% della co-infezione proprio da coronavirus**.¹⁰⁶

Questo fenomeno, noto come **interferenza virale**, può essere spiegato in base alle similarità tra le proteine espresse dai coronavirus, incluso il SARS-Cov-2, e dal virus dell'influenza: è noto infatti che **la proteina hemagglutinin-esterasi è simile nei due virus** e che la proteina spike dei coronavirus condivide caratteristiche comuni con la proteina di fusione della membrana virale di classe 1 dei virus dell'influenza.¹⁰⁷

¹⁰⁶ Vaccine. 2020 Jan 10;38(2):350-354. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.10.005.

Influenza vaccination and respiratory virus interference among Department of Defense personnel during the 2017-2018 influenza season. Wolff GG1.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7126676/pdf/main.pdf>

¹⁰⁷ Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jul 1;105(26):9065-9. doi: 10.1073/pnas.0800502105.

Structure of coronavirus hemagglutinin-esterase offers insight into corona and influenza virus evolution.

Quindi la vaccinazione antinfluenzale può portare alla formazione di anticorpi non neutralizzanti e cross-reattivi con i coronavirus e il SARS-Cov-2, che possono aumentare sia il rischio di infezione da SARS-Cov-2 che l'induzione del potenziamento delle complicazioni respiratorie in caso di vaccinazione antinfluenzale e successiva infezione da SARS-Cov-2.

Per un approfondimento si consiglia la lettura del libro

Vaccinazione antinfluenzale: che cosa dicono le prove scientifiche.

Vaccinare in modo indiscriminato anziani, gravide, bambini e sanitari può risultare più dannoso che utile?

Alberto Donzelli, Daniele Agostini, Paolo Bellavite, Adriano Cattaneo, Piergiorgio Duca, Eugenio Serravalle

<https://fioritieditore.com/wp-content/.../2020/06/Donzelli.pdf>

Altri studi comparativi che dimostrano l'aumento di infezioni da virus parainfluenzali nei vaccinati con vaccino antinfluenzale sono revisionati nel seguente articolo divulgativo:

Pentagon Study: Flu Shot Raises Risk of Catching Coronavirus

June 14, 2020 By Robert F. Kennedy, Jr., Chairman, Children's Health Defense

<https://operationdisclosure1.blogspot.com/2020/06/pentagon-study-flu-shot-raises-risk-of.html?m=1>

La terapia con infusione endovenosa di immunoglobuline: il meccanismo d'azione

In questo contesto è utile discutere dell'impiego del siero iperimmune e del meccanismo con cui agisce in caso d'infezione virale.

Le immunoglobuline per uso endovenoso (IVIG - Intravenous immunoglobulin) sono un prodotto ematico costituito da frazioni di IgG aggregate ottenute da circa 3000 a 60.000 campioni di plasma da donatori di sangue.

Dalla sua scoperta 60 anni fa, le IVIG sono state convenzionalmente usate come trattamento terapeutico per soggetti immunocompromessi che soffrono di malattie da immunodeficienza come l'ipogammaglobulinemia.

Il plasma iperimmune invece deriva da individui con titoli anticorpali elevati a patogeni specifici (persone convalescenti guarite dalla malattia) ed è stato utilizzato con successo nel trattamento delle infezioni, come il citomegalovirus e l'influenza H1N1.¹⁰⁸

Zeng Q1, Langereis MA, van Vliet AL, Huizinga EG, de Groot RJ.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2449365/>

¹⁰⁸ Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR.

Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution!

Clin Immunol. 2020;216:108459. doi:10.1016/j.clim.2020.108459

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211658/>

Comparison of Intravenous Immunoglobulin (IVIG) vs. Hyperimmune Sera.

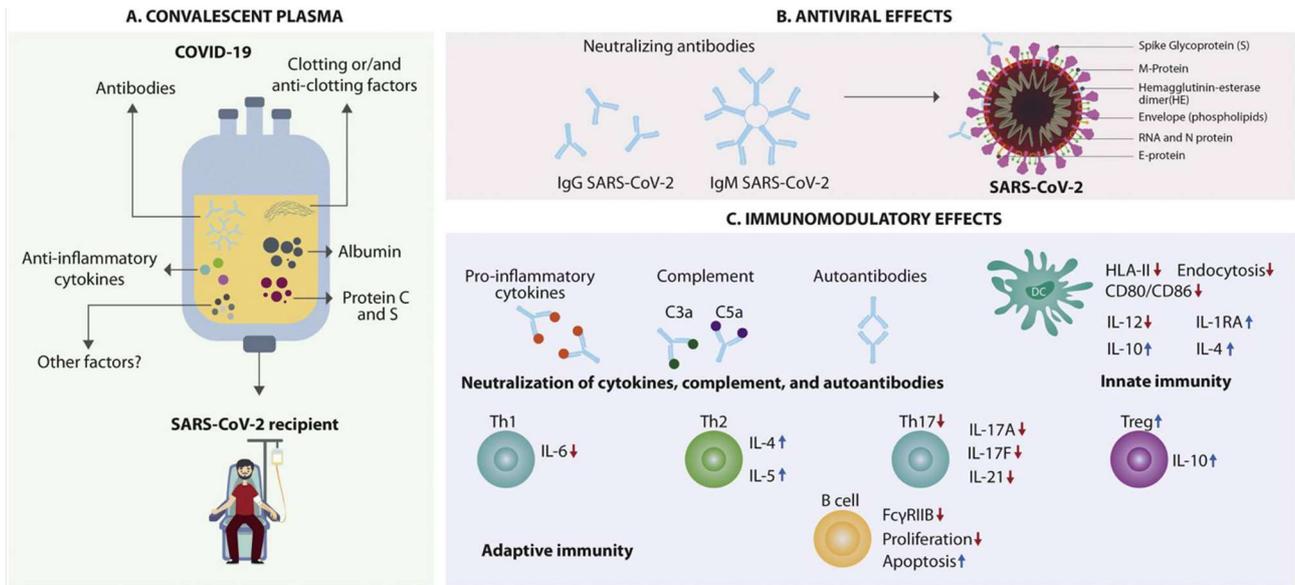
	Intravenous immunoglobulin (IVIG)	Hyperimmune sera
Preparation	- Pooled human plasma	- Pooled human plasma
Donors	- General population	- Individuals seropositive for specific pathogen(s) with sufficient neutralizing antibody titer(s)
Usage	- Ig replacement in primary and secondary immunodeficiency - Immune modulation	- Treatment of specific pathogen(s)
Benefits	- Provides widespread protection against common infections - Treatment of hyper-inflammatory states - Large donor pool - Commercial availability	- Targeted therapy in specific infection(s), especially novel infections without herd immunity
Limitations	- Absent or variable specific neutralizing antibody titer(s) against novel pathogen(s)	- Limited donor availability, must be previously exposed - Variable antibody titer among donors, limited timeframe for donation - May aggravate disease
Rationale for use in COVID-19	- May provide immunomodulatory effect in hyperinflammation state (limited/inconclusive data) - Competitively bind Fcγ receptor to prevent antibody-dependent enhancement triggered by virus-antibody immune complexes ¹⁹	- Has demonstrated effectiveness in SARS and MERS corona virus infections ^{16,17,18}

Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211658/>

Gli individui immunocompromessi sono altamente sensibili alle infezioni patogene, quindi i preparati IVIG devono essere stati sottoposti a inattivazione virale, deplezione di fattori di coagulazione del sangue e aggregati di IgG è cruciale prima dell'infusione per indurre la protezione contro i patogeni ed evitare eventuali effetti deleteri che potrebbero essere provocati dall'infusione.

Ad oggi, nonostante l'efficacia del trattamento IVIG in diverse malattie autoimmuni e infiammatorie, il meccanismo con cui ciò avviene rimane ancora poco definito.¹⁰⁹

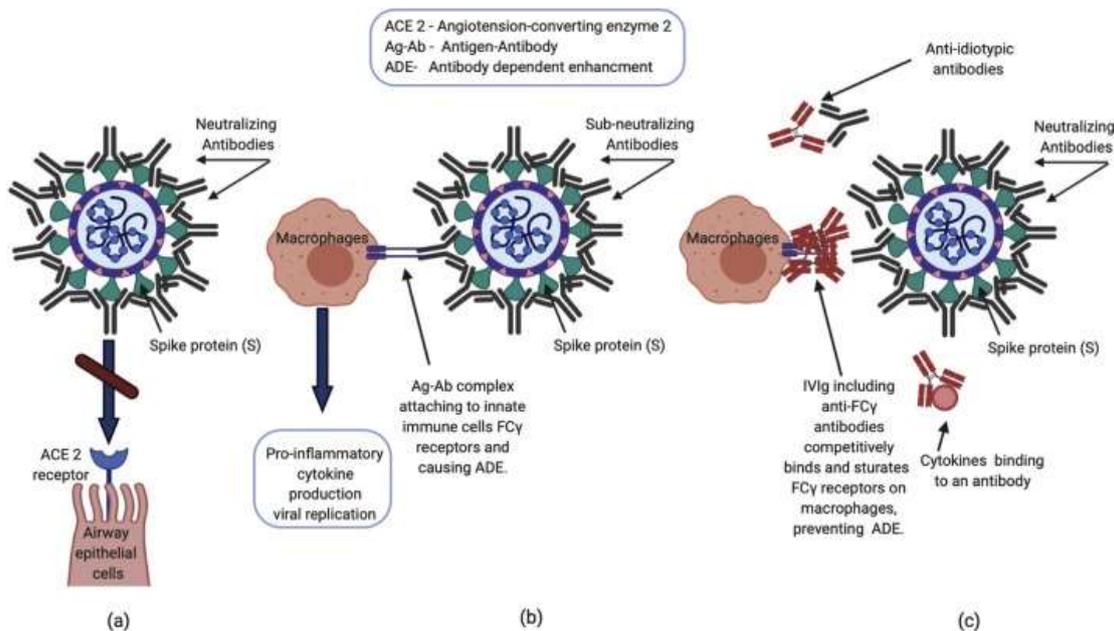
109 Front Immunol. 2019 Jun 11;10:1090. doi: 10.3389/fimmu.2019.01090.
High-Dose Intravenous Immunoglobulin in Skin Autoimmune Disease
Hoffmann JHO, Enk AH.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6579842/>
Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020



Tratto da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198427/>

Rappresentazione schematica dei componenti del plasma convalescente e dei suoi meccanismi di azione. A. Principali componenti del plasma convalescente. B. Effetti antivirali di NAb. Le IgG e le IgM sono i principali isotipi, sebbene anche le IgA possano essere importanti, in particolare nelle infezioni virali della mucosa. Altri non-NAb possono esercitare un effetto protettivo. La risposta immunitaria umorale è principalmente diretta verso la proteina spike (S). C. Gli effetti anti-infiammatori della CP includono la rete di autoanticorpi e il controllo di un sistema immunitario iperattivo (ad es. Tempesta di citochine, rapporto Th1 / Th17, attivazione del complemento e regolazione di uno stato ipercoagulativo) (vedi testo per dettagli). N: Nucleoproteina; M: membrana; E: envelope

I possibili meccanismi alla base dell'efficacia di IVIG ruotano principalmente attorno alla sua capacità di modificare la risposta immunitaria.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211658/>

Meccanismi proposti di anticorpi neutralizzanti e IVIG nell'infezione COVID-19. (a) Gli anticorpi neutralizzanti impediscono alla proteina spike SARS-CoV2 di legarsi al recettore ACE2, inibendo l'ingresso virale nella cellula. (b) I complessi immunitari costituiti da antigeni virali e anticorpi sub-neutralizzanti antivirali possono attivare i recettori Fcγ sulle cellule immunitarie innate (ad es. macrofagi) nel polmone, innescando una risposta infiammatoria esagerata che porta a lesioni polmonari acute attraverso un potenziamento dipendente dagli anticorpi (ADE). Inoltre, il virus associato agli anticorpi può essere interiorizzato attraverso i recettori Fcγ, potenziando la replicazione virale. (c) Meccanismi proposti in base ai quali IVIG esercita un'azione antinfiammatoria includono la saturazione del legame del recettore Fcγ, il legame anti-idiotipico agli anticorpi anti-virali e il legame delle citochine proinfiammatorie.

*Un possibile meccanismo è che l'infusione di IVIG ad alte dosi **impedisca l'attivazione dell'FcγR attraverso la saturazione del legame di questi recettori con le IgG infuse, nonché attraverso un aumento dell'espressione di FcγRIIb inibente.***¹¹⁰

Per quanto riguarda le **limitazioni dell'uso delle IVIG e del plasma iperimmune**, uno studio recente sull'infezione da DENV secondaria su un modello animale di topo immunocompetente, ha dimostrato che i topi trattati con IVIG presentavano un **aumento della mortalità, esacerbazione della gravità della malattia ed elevata replicazione del virus in modo dose-dipendente.**

Un ulteriore esame ha riscontrato titoli sub-neutralizzanti di anticorpi anti-DENV nel siero di topi trattati con IVIG come fattore che contribuisce all'aggravamento¹¹¹.

*Ne segue che la somministrazione di IVIG va valutata attentamente attraverso la ricerca e la purificazione dagli anticorpi non neutralizzanti nel siero in caso di infezioni in cui sia possibile l'ADE come potenziamento della malattia.*¹¹²

¹¹⁰ Nat Rev Immunol 2013 Mar;13(3):176-89. doi: 10.1038/nri3401. Epub 2013 Feb 15.
Intravenous Immunoglobulin Therapy: How Does IgG Modulate the Immune System?
Inessa Schwab 1, Falk Nimmerjahn

Rojas M, et al.
Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action
Autoimmun Rev. 2020;102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198427/>

Fischer JC, et al.
The role of passive immunization in the age of SARS-CoV-2: an update.
Eur J Med Res. 2020;25(1):16. doi:10.1186/s40001-020-00414-5
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220618/>

Brown BL, McCullough J.
Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19.
Transfus Apher Sci. 2020;102790. doi:10.1016/j.transci.2020.102790
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194745/>

Bloch EM, et al.
Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.
J Clin Invest. 2020;130(6):2757-2765. doi:10.1172/JCI138745
<https://www.jci.org/articles/view/138745>

Sullivan HC, Roback JD.
Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic
Transfus Med Rev. 2020;S0887-7963(20)30025-0. doi:10.1016/j.tmr.2020.04.001
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179481/>

Knudson CM, Jackson JB.
COVID-19 convalescent plasma: phase 2.
Transfusion. 2020;10.1111/trf.15842. doi:10.1111/trf.15842
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267265/>

de Alwis R, Chen S, Gan ES, Ooi EE.
Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development.
EBioMedicine. 2020;55:102768. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102768
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161485/>

¹¹¹ Med Microbiol Immunol 2014 Aug;203(4):231-50. doi: 10.1007/s00430-014-0334-5.
Subversion of Early Innate Antiviral Responses During Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection Induces Severe Disease in Immunocompetent Mice
Vivian V Costa et al
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00430-014-0334-5>

¹¹² Shoenfeld Y.
Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning.
Autoimmun Rev. 2020;19(6):102538. doi:10.1016/j.autrev.2020.102538
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7131471/>

IN BREVE

Il **potenziamento della malattia (ADE)** è un fenomeno immunopatologico che riguarda vari tipi di infezioni virali, tra le quali anche il SARS-Cov-2 e l'influenza.

L'ADE si manifesta in seguito all'infezione da parte del SARS-Cov-2 delle cellule del sistema immunitario innato (macrofagi). Il virus entra in queste cellule come immunocomplesso formato dal legame con anticorpi poco efficaci (non neutralizzanti e in quantità bassa) provenienti da infezioni precedenti da coronavirus umani o da vaccinazioni (antinfluenzale).

Una volta all'interno, anziché venire processato per essere presentato alle altre cellule del sistema immunitario, riesce a bloccare la risposta antivirale e a stimolare una forte risposta infiammatoria (tempesta di citochine) responsabile del danno multiorgano.

Dal punto di vista del meccanismo d'induzione del danno, le complicazioni gravi/fatali associate all'infezione da SARS-Cov-2 possono essere considerate una conseguenza dell'ADE.

L'ADE spiega perché sono più a maggior rischio gli anziani rispetto ai bambini e gli adulti sani, in quanto possiedono una quantità maggiore di anticorpi non neutralizzanti provenienti da infezioni da coronavirus o da vaccinazioni non recenti, e presentano un sistema immunitario poco efficiente nel combattere le infezioni.

Sono suscettibili al potenziamento della malattia anche le donne in gravidanza, e i neonati sotto l'anno di età, in caso di reinfezione.

Il siero iperimmune e le IVIG sono efficaci nel trattamento dei malati COVID-19 perché gli anticorpi trasfusi sono in grado di bloccare l'ingresso degli immunocomplessi virali nelle cellule del sistema immunitario.

L'ADE è un fattore di rischio importante per le vaccinazioni contro il COVID-19 e l'influenza, a causa dell'elevata variabilità dei virus che può predisporre alla produzione di anticorpi non neutralizzanti.

FATTORI INDIVIDUALI

Uno dei fattori associati all'esito negativo del COVID-19 è l'età avanzata; infatti, i bambini che contraggono l'infezione da SARS-CoV2 di solito non sviluppano sintomi o complicanze gravi.

Ciò in realtà non si spiega molto perché i bambini sono inclini a infezioni virali anche con manifestazioni gravi.

Come già visto, oltre il 75% dei bambini viene esposto ai coronavirus stagionali prima del 4° anno di età e dimostra sierconversione. Tuttavia, i titoli degli anticorpi diminuiscono nel tempo, in maniera più evidente nei soggetti oltre i 60 anni di età ^[110] * ¹¹³

Ciò può rendere da un lato meno efficace la risposta immunitaria contro il SARS-CoV2 negli anziani, a causa di una **limitata reattività crociata tra gli anticorpi contro i coronavirus stagionali e gli anticorpi anti-SARS-Cov2**, e dall'altro può contribuire al **potenziamento dell'infiammazione e delle complicanze** perché, per effetto del richiamo immunologico, si ha l'aumento dei titoli anticorpali stagionali contro i coronavirus come rilevato nei sieri di pazienti convalescenti per la SARS ^[111] con potenziamento dell'immunopatologia.

Come accennato in precedenza, i virioni legati agli anticorpi possono entrare nelle cellule sensibili, come i macrofagi, attraverso il legame al recettore Fcγ nel processo noto come potenziamento anticorpale (ADE) ^[112].

In altre infezioni virali (ad es. Febbre dengue), l'ADE consente l'infezione delle cellule immunitarie e riduce le risposte antivirali dipendenti dall'IFN di tipo I promuovendo nel contempo l'espressione pro-infiammatoria di IL-6 e TNF-α ^[113,114]. Inoltre, la produzione massiccia di anticorpi di richiamo in soggetti con anamnesi di esposizione a coronavirus stagionali ma con titoli in declino, come gli anziani, può provocare una **deposizione del complesso immunitario nei tessuti** e promuovere l'infiammazione e il danno, inclusa la vasculite da complesso immunitario ^[110].¹¹⁴

Come già visto, ACE2 agisce come recettore cellulare transmembrana per SARS-CoV2 permettendo l'infezione cellulare ^[117].

La variabilità dell'espressione di ACE2 influenza la suscettibilità alla malattia tra i tessuti (ad esempio epitelio respiratorio vs cellule immunitarie), ma potenzialmente anche tra individui (uomini vs donne, bambini vs adulti) determinando in tal modo la diversità nella progressione e negli esiti della malattia.

¹¹³ vedi letteratura allegata all'articolo riportata in apice nel testo tra parentesi quadre

Clin Immunol. 2020 Apr 27;215:108448. doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.

COVID-19: Immunology and treatment options.

Felsenstein S1, Herbert JA2, McNamara PS2, Hedrich CM3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185015/pdf/main.pdf>

¹¹⁴ J. Inf. Secur. 2015;71(5):599–602.

Antibody against nucleocapsid protein predicts susceptibility to human coronavirus infection.

Gao X., Zhou H., Wu C., Xiao Y., Ren L., Paranhos-Baccala G.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127429/>

J. Infect. Dis. 2005;191(12):2033–2037.

Antigenic cross-reactivity between severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus and human coronaviruses 229E and OC43.

Che X.Y., Qiu L.W., Liao Z.Y., Wang Y.D., Wen K., Pan Y.X.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7109809/>

Virus Res. 2008;133(1):20–32.

Animal models and vaccines for SARS-CoV infection.

Roberts A., Lamirande E.W., Vogel L., Jackson J.P., Paddock C.D., Guarner J.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357155/>

Sci Rep. 2016;6:29201

Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection in Primary Human Macrophages. Balancing Higher Fusion against Antiviral Responses.

Flipse J., Diosa-Toro M.A., Hoornweg T.E., van de Pol D.P., Urcuqui-Inchima S., Smit J.M.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4933910/>

J. Virol. 2005;79(12):7819–7826.

Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis.

Cheung C.Y., Poon L.L., Ng I.H., Luk W., Sia S.F., Wu M.H.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1143636/>

L'espressione di ACE2 è più alta nei bambini e nelle giovani donne, e la sua espressione diminuisce con l'età ed è più bassa negli individui con malattia cronica, tra cui diabete e ipertensione, ed inversamente correlata con il rischio di malattia grave e risultati sfavorevoli [118].

Ciò avviene perché ACE2 facilita sì l'ingresso virale nelle cellule, ma svolge anche un ruolo nel controllo dell'infezione e dell'infiammazione in quanto catalizza l'elaborazione dell'angiotensina-2 in angiotensina-1-7, che contribuisce a limitare l'infiammazione dei tessuti favorendo i meccanismi di riparazione.

Con questa ipotesi si potrebbe spiegare perché un aumento dell'espressione di ACE2 nei bambini e nei giovani adulti, in particolare le giovani donne, li rende relativamente protetti dal COVID-19 e dalle complicanze associate.¹¹⁵

Nel loro insieme, i nuovi coronavirus, come SARS-CoV2, sono in grado di sopprimere le prime risposte del T1IFN, fattore che contribuisce alla replicazione incontrollata del virus con la conseguente risposta ritardata e aumentata delle citochine nelle fasi successive.

Il controllo precoce e sufficiente della replicazione del virus e della clearance del patogeno può essere alterato in soggetti a rischio, come gli anziani, i pazienti con diabete o sindrome metabolica, ecc. [74,75].

Bambini e giovani sani, d'altra parte, possono controllare efficacemente la carica virale nelle prime fasi dell'infezione (cioè attraverso la risposta innata) e sviluppare meno frequentemente malattie gravi e complicazioni potenzialmente letali.

Tuttavia, la produzione precoce di anticorpi (dovuta all'attivazione della risposta adattativa) può comportare l'infezione da parte del virus nelle cellule immunitarie e un aumento della replicazione virale, con conseguente patologia mediata dal sistema immunitario nei giovani pazienti senza evidenti fattori di rischio [100].¹¹⁶

Ne segue che l'equilibrio, le tempistiche e l'efficacia dell'attivazione della risposta innata e adattativa del sistema immunitario sono fondamentali per risolvere l'infezione virale senza complicazioni.

¹¹⁵ Clin. Immunol. 2020;214:108420.

COVID-19 - Considerations for the paediatric rheumatologist
Hedrich C.M.

Preprints 2020, 2020030191 <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0191/v1>
Individual Variation of the SARS-CoV2 Receptor ACE2 Gene Expression and Regulation.
Chen J.J.Q.X., Liu K., Yu Z., Tao W., Gong W., Han J.D.J

¹¹⁶ Lancet. 2020;395(10223):497–506.

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. China.
Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y.

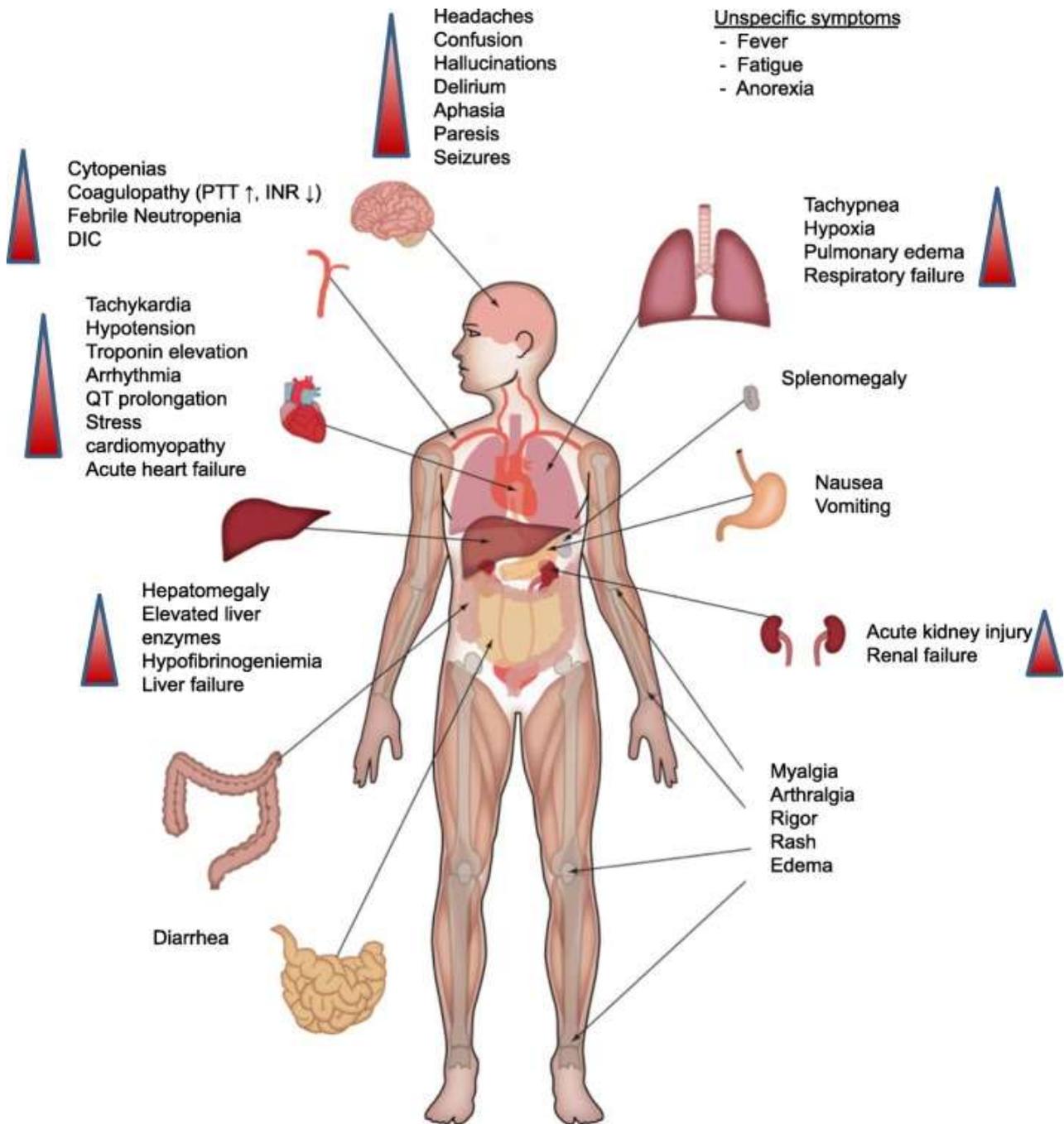
Viruses. 2020;12(4)

Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19.

Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W.

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020



Tratta da https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6003181/pdf/40425_2018_Article_343.pdf

Didascalia: Presentazione clinica di CRS (Sindrome da rilascio di citochine).

A partire da febbre e sintomi non specifici, la CRS potrebbe avere un impatto sulla maggior parte dei sistemi di organi. Casi lievi possono presentarsi come malattie simil-influenzali. Il grado da III a IV mostra segni di pericolo cardiovascolare, polmonare e renale. La neurotossicità può verificarsi contemporaneamente o con ritardo. Abbreviazioni: DIC: coagulazione intravascolare disseminata; INR: rapporto internazionale normalizzato; PTT: tempo parziale di tromboplastina

COVID-19 in età avanzata

Da quanto discusso finora, la complicazione che insorge dopo circa una settimana dai primi sintomi non è causata direttamente dall'infezione virale ma dalla risposta immunitaria eccessiva, alla quale non segue un riparo efficace del danno, motivo per cui sono colpite con più gravità le persone con più patologie gravemente invalidanti e la fascia di età over 65.¹¹⁷

Dal contesto delle conoscenze di base sul COVID-19 e l'interazione del sistema immunitario dell'ospite, la possibile spiegazione del decorso delle infezioni da COVID-19 è la seguente:

gli adulti sani, a differenza degli individui anziani e indeboliti, hanno un'immunità innata intatta insieme ad un'immunità cellulo-mediata e umorale competente; il risultato netto è che il loro sistema immunitario può limitare l'infezione dalla progressione e portare al recupero entro 2-3 settimane dall'inizio dei sintomi.

Negli anziani con co-morbilità e con un'immunità innata e umorale compromessa, il virus continua a replicarsi e ciò comporta una forte reazione infiammatoria da parte dell'immunità cellulo-mediata con l'attacco di tutti i tessuti precedentemente infettati e un danno molto grave a livello sistemico.

¹¹⁷ https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_16-aprile-2020.pdf

Proc Biol Sci. 2015 Dec 22;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.

Evolution of the immune system in humans from infancy to old age.

Simon AK1, Hollander GA2, McMichael A3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707740/>

Electron J Gen Med. 2020;17(4):em202. <https://doi.org/10.29333/ejgm/7850>

The Possible Immunological Pathways for the Variable Immunopathogenesis of COVID—19 Infections among Healthy Adults, Elderly and Children.

Abdulmir AS, Hafidh RR.

<https://www.ejgm.co.uk/download/the-possible-immunological-pathways-for-the-variable-immunopathogenesis-of-covid-19-infections-among-7850.pdf>

Ann N Y Acad Sci. 2000 Jun;908:244-54.

Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence.

Franceschi C1, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911963/>

FEBS Lett. 2005 Apr 11;579(10):2035-9.

Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity.

De Martinis M1, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L.

<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.febslet.2005.02.055>

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2020 Apr 6. doi: 10.2174/1871530320666200406123734.

Peripheral Immunosenescence and Central Neuroinflammation: A Dangerous Liaison. A Dietary Approach.

Magrone T1, Magrone M1, Russo MA2, Jirillo E1.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32250234/>

Eur Heart J. 2020 Feb 1. pii: ehz961. doi: 10.1093/eurheartj/ehz961.

Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease.

Liberale L1,2, Montecucco F3,4, Tardif JC5, Libby P6, Camici GG1,7,8.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006431/>

Clin Exp Immunol. 2017 Jan;187(1):16-25. doi: 10.1111/cei.12881.

Innate immune responses in the ageing lung.

Boe DM1, Boule LA1, Kovacs EJ1.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5167032/>

COVID-19 pediatrico

Come già accennato, l'infezione non sembra causare complicazioni gravi o fatali nella fascia di età pediatrica ¹¹⁸. Secondo il rapporto Centers for Disease Control and Prevention (CDC), un numero inferiore di bambini è stato ricoverato in ospedale e in terapia intensiva (ICU) (5,7% –20% e 0,58% –2,0%, rispettivamente) rispetto agli adulti di età compresa tra 18 e 64 anni (10% –33% e 1,4% –4,5%, rispettivamente).

Tuttavia, i neonati presentavano tassi di ospedalizzazione più elevati (15% -62%) rispetto ai bambini più grandi (1-17 anni) (4,1% -14%) e adulti.

Ci sono stati 3 decessi (0,1%) nei bambini rispetto alla mortalità complessiva del 2,27%. La serie di casi cinesi di 171 bambini confermati in laboratorio ha riportato anche un decesso in un bambino di 10 mesi, che ha subito intussuscezione e insufficienza multiorgano.

In un'altra serie cinese di 728 bambini confermati in laboratorio, la percentuale di casi "gravi e critici" era dell'8,2%, 2,1%, 0,6%, 1,1% e 5,1% per le fasce di età di <1, 1–5, 6– 10, 11–15 e > 15 y, rispettivamente.

*Questi risultati suggeriscono che **sebbene i bambini in generale siano meno colpiti e abbiano una malattia più lieve rispetto agli adulti, i neonati hanno una malattia più grave rispetto ai bambini più grandi.*** ¹¹⁹

I medici hanno segnalato un **aumento di vasculiti temporanee** (lesioni acro-ischemiche) agli arti inferiori in bambini asintomatici ¹²⁰ e casi della **malattia di Kawasaki**, una forma di vasculite particolarmente grave, sottovalutata proprio a causa dell'assenza di sintomi dell'infezione nei bambini ¹²¹.

¹¹⁸ Indian J Pediatr. 2020 May 14;1–10. doi: 10.1007/s12098-020-03322-y
Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?
Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221011/>

Acta Biomed 2020 May 11;91(2):214-215. doi: 10.23750/abm.v91i2.9563.
SARS-CoV-2 Infection in Children in Parma
Icilio Dodi et al
<https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/9563/8770>

¹¹⁹ N Engl J Med 2020 Apr 23;382(17):1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
SARS-CoV-2 Infection in Children
Xiaoxia Lu et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121177/>

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 10.15585/mmwr.mm6914e4
CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147903/>

Pediatrics. 2020:e20200702. 10.1542/peds.2020-0702
Epidemiology of COVID-19 among children in China.
Yuanyuan Dong 1 2 3, Xi Mo 1 3, Yabin Hu 1, Xin Qi 4, Fan Jiang 1, Zhongyi Jiang 1 2, Shilu Tong
<https://pediatrics.aappublications.org/content/145/6/e20200702.long>

¹²⁰ <https://www.fip-ifp.org/wp-content/uploads/2020/04/acroischemia-ENG.pdf>

Pediatr Dermatol. 2020;10.1111/pde.14210. doi:10.1111/pde.14210
Chilblains-like lesions in children following suspected Covid-19 infection
Colonna C, Monzani NA, Rocchi A, Gianotti R, Boggio F, Gelmetti C.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283832/pdf/PDE-9999-na.pdf>

Pain Ther. 2020;1-3. doi:10.1007/s40122-020-00174-4
Images in Practice: Painful Cutaneous Vasculitis in a SARS-Cov-2 IgG-Positive Child
Papa A, Salzano AM, Di Dato MT, Varrassi G.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241586/>

¹²¹ J Pediatr. 2020 Apr 23. pii: S0022-3476(20)30556-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.04.052.

Table 1

Comparison of clinical characteristics among pediatric and adult COVID-19 case series

Characteristics	Pediatric		Adult	
	CDC report [6]	Lu X et al. 2020 [7]	CDC report [6]	Guan WJ et al. 2020 [8]
Number of patients	2572*	171	113,985*	1099
Age group, years	<18	<16	18–64	All ages (99.1% above 15 y)
Region	USA	China	USA	China
Male	1408 (53)	104 (60.8)	75,450 (53) [#]	637 (58.1)
Age, years	11 (median)			47 (35, 58) [@]
Fever	163 (56)	71 (41.5)	7794 (71)	975 (88.7)
Cough	158 (54)	83 (48.5)	8775 (80)	745 (67.8)
Fatigue		13 (7.6)		419 (38.1)
Myalgia	66 (23)		6713 (61)	164 (14.9)
Headache	81 (28)		6335 (58)	150 (13.6)
Shortness of breath	39 (13)	¥	4674 (43)	205 (18.7)
Sore throat	71 (24)		3795 (35)	153 (13.9)
Rhinorrhea	21 (7.2)	13 (7.6)	757 (6.9)	
Diarrhea	37 (13)	15 (8.8)	3353 (31)	42 (3.8)
Nausea/Vomiting	31 (11)		1746 (16)	55 (5.0)
Abdominal pain	17 (5.8)		1329 (12)	

Data are summarized as number (%), unless specified. [@]data summarized as median (IQR). *Denominator for estimation of symptom frequency was 291 (age < 18 y) and 10,944 (age 18–64 y), because details of symptoms were available for these patients only; [#]Includes all patients 18 y and above; [¥]49 (28.7%) children had tachypnea on examination in hospital. CDC Centers for Disease Control and Prevention

Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221011/>

I dati sono riassunti come numero (%), se non diversamente specificato. [@]dati riassunti come mediana (IQR). * Il denominatore per la stima della frequenza dei sintomi era 291 (età <18 anni) e 10.944 (età 18-64 anni), poiché i dettagli dei sintomi erano disponibili solo per questi pazienti; [#] Include tutti i pazienti di età pari o superiore a 18 anni; [¥] 49 bambini (28,7%) avevano tachipnea all'esame in ospedale. Centri CDC per il controllo e la prevenzione delle malattie

Missed or Delayed Diagnosis of Kawasaki Disease During the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic.

Harahsheh AS et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196408/pdf/main.pdf>

Cardiol Young. 2020;1-5. doi:10.1017/S1047951120001432

Covid-19 and Kawasaki syndrome: should we really be surprised?

Loomba RS, Villarreal E, Flores S.

https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/2AD153D73A34F46B580097685BD403D2/S1047951120001432a.pdf/covid19_and_kawasaki_syndrome_should_we_really_be_surprised.pdf

Lancet. 2020;10.1016/S0140-6736(20)31129-6. doi:10.1016/S0140-6736(20)31129-6

Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic

Viner RM, Whittaker E.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220168/>

Lancet. 2020;10.1016/S0140-6736(20)31103-X. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X

An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study

Lucio Verdoni et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7220177/>

J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;piaa061. doi:10.1093/jpids/piaa061

COVID-19 Associated Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome

M P Deza Leon et al

<https://academic.oup.com/jpids/advance-article/doi/10.1093/jpids/piaa061/5842067>

Acta Biomed. 2020;91(2):177-183. doi:10.23750/abm.v91i2.9655

COVID19: potential cardiovascular issues in pediatric patients.

Deborah Bertocelli et al

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420942/>

COVID-19 in gravidanza

Per quanto riguarda la gravidanza dalla revisione della letteratura più recente¹²² nei dati combinati delle otto serie di casi consecutivi esaminati, inclusi 211 (71,5%) casi confermati in laboratorio e 84 (28,5%) di COVID-19 diagnosticato clinicamente, l'età materna variava da 20 a 44 anni e l'età gestazionale al momento del ricovero da 5 a 41 settimane.

I sintomi più comuni alla presentazione sono stati febbre, tosse, dispnea / respiro corto, affaticamento e mialgia. Il tasso di polmonite grave riportato tra le serie di casi variava dallo 0 al 14%, e la maggior parte richiedeva l'ammissione al reparto di terapia intensiva.

Quasi tutti i casi della serie presentavano risultati positivi alla tomografia computerizzata al torace.

I casi sottoposti al test RT-PCR nei campioni di muco vaginale (6 casi) e latte materno (22 casi) erano negativi per SARS-CoV-2.

Sono stati segnalati quattro casi di aborto. Nella serie di casi consecutivi, 219/295 donne avevano partorito al momento della segnalazione, e la maggior parte di queste ha effettuato un taglio cesareo. L'età gestazionale al parto variava dalle 28 alle 41 settimane. I punteggi di Apgar a 1 e 5 minuti variavano rispettivamente da 7 a 10 e da 7 a 10.

Solo otto neonati avevano un peso alla nascita <2500 g e quasi un terzo dei casi è stato trasferito al reparto di terapia intensiva neonatale. C'è stato un caso ciascuno di asfissia neonatale e morte neonatale.

In 155 neonati sottoposti al test RT-PCR nel tampone della gola, tutti, tranne tre casi, erano negativi per SARS-CoV-2. Sono stati segnalati in una serie non consecutiva di nove casi con COVID-19 grave, sette decessi materni, quattro decessi fetali intrauterini (uno con gravidanza gemellare) e due decessi neonatali (gravidanza gemellare).

Dalle segnalazioni dei casi-controllo sono stati rilevati due decessi materni, un decesso neonatale e due casi di infezione da SARS-CoV-2 neonatale.

Attualmente non ci sono prove che il SARS-CoV-2 subisca una trasmissione intrauterina o transplacentare da donne in gravidanza infette ai loro feti, mentre resta plausibile la possibilità della trasmissione per contatto diretto durante l'allattamento¹²³, e tutti i campioni neonatali testati, comprese in alcuni casi le placente, sono risultati negativi all'RT-PCR per SARS-CoV-2.

¹²² Ultrasound Obstet Gynecol 2020 May 19. doi: 10.1002/uog.22088.

Effects of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Maternal, Perinatal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review

J Juan 1, M M Gil 2 3, Z Rong 4, Y Zhang 5 6, H Yang 1, L C Poon 7 8

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276742/>

Di Mascio D, et al.

Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis

Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;2(2):100107. doi:10.1016/j.ajogmf.2020.100107

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104131/>

¹²³ Ultrasound Obstet Gynecol 2020 May;55(5):586-592. doi: 10.1002/uog.22014.

Coronavirus in Pregnancy and Delivery: Rapid Review

E Mullins 1, D Evans 2 3, R M Viner 3 4, P O'Brien 5 6, E Morris 6 7

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uog.22014>

Am J Obstet Gynecol 2020 May;222(5):415-426. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know

Sonja A Rasmussen 1, John C Smulian 2, John A Lednický 3, Tony S Wen 2, Denise J Jamieson

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093856/>

Am J Obstet Gynecol. 2020 Apr 23. pii: S0002-9378(20)30462-2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.014.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: A report based on 116 cases.

Yan J1, Guo J et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177142/>

RISPOSTA IMMUNITARIA, ETÀ E DIFFERENZA DI GENERE

Età pediatrica ¹²⁴

Il sistema immunitario nei neonati presenta una diminuita risposta innata con una maggiore suscettibilità alle infezioni virali (virus sinciziale respiratorio, herpes simplex virus and citomegalovirus), Mycobacterium tuberculosis e Salmonella sp.

Le cellule T nei neonati promuovono la tolleranza nei confronti delle proteine del self e presentano un profilo spostato verso il Th2 con una scarsa risposta verso gli antigeni estranei, dovuto alla necessità di poter creare una simbiosi con il microbiota e il viroma fisiologico e per evitare il danno tissutale in un periodo di rapida crescita dell'organismo. ¹²⁵

¹²⁴ The Neonatal Immune System: A Unique Host-Microbial Interface.

Lausanne: Frontiers Media. doi: 10.3389/978-2-88945-403-7 Bliss, J. M., Wynn, J. L., eds. (2018).

Proc Biol Sci. 2015 Dec 22;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.

Evolution of the immune system in humans from infancy to old age.

Simon AK, Hollander GA, McMichael A.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707740/pdf/rspb20143085.pdf>

Acta Paediatr 2012 Feb;101(2):120-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x.

The Developing Immune System - From Foetus to Toddler

Sofia Ygberg 1, Anna Nilsson

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22003882/>

Nat Rev Immunol 2007 May;7(5):379-90. doi: 10.1038/nri2075.

Innate Immunity of the Newborn: Basic Mechanisms and Clinical Correlates

Ofer Levy 1

Nat Rev Immunol. 2017 Aug;17(8):495-507. doi: 10.1038/nri.2017.54.

Unique aspects of the perinatal immune system.

Zhang X1, Zhivaki D2, Lo-Man R2.

<https://www.nature.com/articles/nri2075>

Curr Opin Infect Dis. 2013 Jun;26(3):213-8. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835fb8bf.

Early life response to infection.

Ghazal P1, Dickinson P, Smith CL.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449137/>

¹²⁵ Trends Immunol 35:299–310 (2014)

Ontogeny of early life immunity.

Dowling DJ, Levy O

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109609/>

Int Rev Immunol 19:173–193 (2000)

Cellular immune responses in neonates

Fadel S, Sarzotti M

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10763708/>

Immunol Res 22:177–190 (2000)

T cell immunity in neonates.

Garcia AM, Fadel SA, Cao S, Sarzotti M

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407563/>

Clin Exp Immunol 141:10–18 (2005)

T cell-mediated immune responses in human newborns: ready to learn?

Marchant A, Goldman M

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809424/>

Immunol 5:393 (2014)

Unbalanced neonatal CD4(+) T cell immunity.

Debock I, Flamand V Front

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4145351/>

Immunity 46:350–363 (2017)

Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

Alla nascita le cellule B1 costituiscono il 40% delle cellule B del sangue periferico e questa frequenza rimane alta per qualche mese.¹²⁶ L'efficienza del sistema immunitario adattativo necessario per rispondere agli antigeni cellulari T-dipendenti in maniera precoce, è notevolmente limitata nei neonati rispetto ai bambini più grandi e agli adulti.

Insieme alla ridotta immunità innata, le risposte deboli dei Th1 e anticorpali spiegano perché la mortalità neonatale può essere elevata in condizioni di aumentata esposizione ai patogeni¹²⁷ e perché le vaccinazioni sono scarsamente efficaci.

In particolare:¹²⁸

Il sistema immunitario fetale e neonatale è associato ad esigenze fisiologiche su tre livelli:

- **protezione contro le infezioni**, compresi i patogeni virali e batterici presenti nell'interfaccia materno-fetale^[1,2]
- **prevenzione di risposte pro-infiammatorie / (Th1)-polarizzate** potenzialmente dannose che possono indurre reazioni allo-immuni, cioè di attacco da parte del sistema immunitario della madre verso il feto^[3]
- **mediazione della transizione dall'ambiente intrauterino**, normalmente privo di agenti patogeni, **verso l'ambiente esterno** ricco di antigeni, inclusa la colonizzazione primaria della pelle^[4] e del tratto intestinale^[5] da parte dei microrganismi.

Il feto è un allotrapianto sulla madre ed è a rischio di rigetto, quindi c'è un **forte spostamento verso le cellule T helper 2 (Th2)** nelle risposte immunitarie fetali, una tendenza che si mantiene anche nel periodo neonatale.

A causa della ridotta produzione di citochine associate alle cellule Th1, inizialmente si pensava che il sistema immunitario neonatale fosse immaturo o depresso; in realtà, i monociti neonatali e le cellule presentanti l'antigene (APC) mostrano una produzione ridotta di TNF, IL-12 e IFN γ , ma conservano la produzione di IL-6, IL-10 e IL-23, indice che il sistema immunitario è efficiente.^[12-14]

La nascita inizia una risposta infiammatoria acuta caratterizzata dall'aumento dei livelli sierici di **IL-6** e dall'aumento dei prodotti degli epatociti inducibili dall'IL-6 come la **proteina C-reattiva (CRP)** e la proteina legante i lipopolisaccaridi (**LPS**).

Si ipotizza che questa risposta possa servire ad eliminare microbi dannosi e i loro prodotti che potrebbero passare attraverso le barriere della mucosa durante la nascita o nella fase della colonizzazione iniziale.^[81, 12]

Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O.
<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1074-7613%2817%2930090-0>

Immunity 37:771–783 (2012)
 Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly.
 Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR, Goriely S
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538030/>

¹²⁶ Immunol Today. 1992;13(6):215-218. doi:10.1016/0167-5699(92)90157-3
 Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations.
 Hannel I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, DeBruyère M.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1627249/>

¹²⁷ Expert Rev Clin Immunol. 2014 Sep;10(9):1171-84. doi: 10.1586/1744666X.2014.942288.
 Immune responses in neonates.
 Basha S, Surendran N, Pichichero M.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407563/>

¹²⁸ **Riferimento letteratura tra parentesi quadre**
 Nat Rev Immunol 7, 379–390 (2007). <https://doi.org/10.1038/nri2075>
 Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates.
 Levy, O.
<https://www.nature.com/articles/nri2075>

Il significato fisiologico del profilo delle citochine prodotte nel neonato è osservabile studiando le conseguenze potenzialmente negative di una produzione eccessiva di citochine pro-infiammatorie, come il TNF, quali la ridotta crescita intrauterina ^[117] e l'aborto spontaneo ^[10].

Inoltre, nuove prove indicano che l'induzione di citochine pro-infiammatorie mediata dai TLR da parte della microglia (i macrofagi del SNC) potrebbe contribuire al danno del sistema nervoso centrale nei neonati prematuri che può culminare nella paralisi cerebrale ^[118,119], fornendo così ulteriori conferme sulla funzione delle citochine prodotte.

Poco dopo la nascita, in seguito alla colonizzazione microbica iniziale, **il tratto intestinale neonatale inibisce le sue risposte infiammatorie alle endotossine per evitare reazioni eccessive e potenzialmente dannose alla comune flora batterica Gram-negativa.**

L'immunità intestinale neonatale può essere significativamente modificata dall'allattamento al seno, ed è ipotizzato che **l'effetto immunomodulante mediato dal latte materno sia quello di provocare infezioni subcliniche nell'intestino che stimolano gradualmente la memoria immunologica ad agenti patogeni** ^[43].

Il tratto respiratorio neonatale manifesta una maturazione dipendente dall'età delle risposte mediate dai recettori Toll-like (TLR) e dall'espressione delle proteine e dei peptidi antimicrobici (APP).

Come porta d'ingresso principale per gli adiuvanti ambientali (aeroadiuvanti: prodotti microbici agonisti dei TLR) e gli antigeni (aeroallergeni), **il tratto respiratorio potrebbe mediare la maturazione delle risposte cellulari di tipo Th1 neonatali e negli infanti** in seguito ad un'esposizione ripetuta a basse dosi agli agonisti TLR ambientali, come sostenuto dalla teoria dell'igiene.

*La **teoria dell'igiene** sostiene che l'esposizione ai componenti microbici, inclusi gli agonisti dei recettori Toll-like (TLR) durante le fasi di sviluppo neonatale, infanzia e pre-adolescenza, serve per polarizzare la risposta del sistema immunitario verso le cellule T helper 1 (TH1) rispetto ai Th2, riducendo così la probabilità di allergia e/o atopia. Coerente con questa ipotesi, ci sono risultati provenienti da studi epidemiologici che dimostrano un'associazione inversa tra l'incidenza delle infezioni e l'autoimmunità/allergie.* ^[18,63]

Caratteristiche immunitarie nei neonati:

- I livelli di più proteine plasmatiche solubili che hanno un ruolo nell'immunità innata **sono più bassi** nei neonati che negli adulti.
- Le concentrazioni plasmatiche neonatali dei componenti del complemento **sono diminuite** dal 10 al 70% rispetto a quelle negli adulti ^[8].
- Una carenza delle proteine del complemento potrebbe contribuire all'incapacità dei neonati di limitare la replicazione di molti ceppi batterici nel sangue ^[67] e poiché i componenti del complemento hanno un ruolo anche nell'immunità adattativa ^[68], questo potrebbe contribuire alla **compromissione delle risposte neonatali** ^[69].
- I neutrofili neonatali mostrano **difetti qualitativi** nella ridotta espressione di integrina e selettina, di alcune proteine antimicrobiche e dell'induzione dell'ossidasi dei fagociti. Inoltre, i neonati sperimentano un **deficit quantitativo** di neutrofili durante le condizioni di stress. ^[88,90]

Risposte solide a determinati stimoli microbici, inclusi RNA virali a singolo filamento che attivano le cellule attraverso i TLR8, rappresentano eccezioni alla produzione generalmente compromessa delle citochine pro-infiammatorie e delle citochine Th1-polarizzanti. ^[75,100]

Il *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette – Guérin (BCG) è un vaccino somministrato alla nascita che può indurre una forte risposta di citochine che inducono la polarizzazione delle cellule Th1, inclusa l'espressione di IFN γ da parte delle cellule T CD4⁺ in risposta a un derivato della proteina purificata micobatterica (PPD) ^[130].

Questi esempi indicano che stimoli con determinate caratteristiche, inclusa la capacità di attivare in modo efficace determinati percorsi mediati dai TLR e / o il sistema del complemento, sono in grado di superare la tolleranza immunitaria del neonato e di indurre una robusta risposta Th1.

L'iporesponsività ai vaccini pediatrici

L'iporesponsività (tolleranza immunitaria) è definita come l'incapacità dell'individuo di sviluppare una risposta immunitaria dopo il richiamo della vaccinazione almeno uguale, o di grandezza maggiore, rispetto alla risposta che è stata indotta dopo la vaccinazione primaria.

L'iporesponsività può verificarsi quando la vaccinazione inizia molto presto nella vita ed è stata osservata, ad esempio, dopo la somministrazione del vaccino DTP, DTaP o DT ai neonati, **ma anche dopo dosi ripetute di vaccini coniugati con i polisaccaridi batterici (PS)**, in particolare contro il meningococco del sierogruppo C (MencC) e **altri vaccini coniugati con polisaccaridi e glicoconiugati** (es. anti-pneumococco, anti-Haemophilus influenzae b,) **indipendentemente dall'età in cui si effettuava la vaccinazione.** ¹²⁹

¹²⁹ Curr Opin Infect Dis 24:190–195 (2011)
Neonatal immunization: where do we stand?
Wood N, Siegrist CA
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415741/>

Eur J Immunol 39:36–46 (2009)
Safety and efficacy of neonatal vaccination.
Demirjian A, Levy O
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2739303/>

J Pediatr 153:305–307 (2008)
Blame vaccine interference, not neonatal immunization, for suboptimal responses after neonatal diphtheria, tetanus, and acellular pertussis immunization.
Siegrist CA
[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(08\)00309-0/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(08)00309-0/fulltext)

J Comp Pathol 137(Suppl 1): (S4–S92007)
The challenges of vaccine responses in early life: selected examples.
Siegrist CA
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17559867/>

Nat Immunol 12:189–194 (2011)
Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines.
PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, King C, Levy O, Ramilo O, Siegrist CA
<https://www.nature.com/articles/ni0311-189>

Am. J. Public Health 49(5), 644–655 (1959).
Multiple antigen for immunization against poliomyelitis, diphtheria, pertussis, and tetanus. II. Response of infants and young children to primary immunization and eighteen-month booster. Barrett CD, Timm EA, Molner JG, Wilner BJ, Fahey MF, McLean IW.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1372843/pdf/amjphnation00321-0066.pdf>

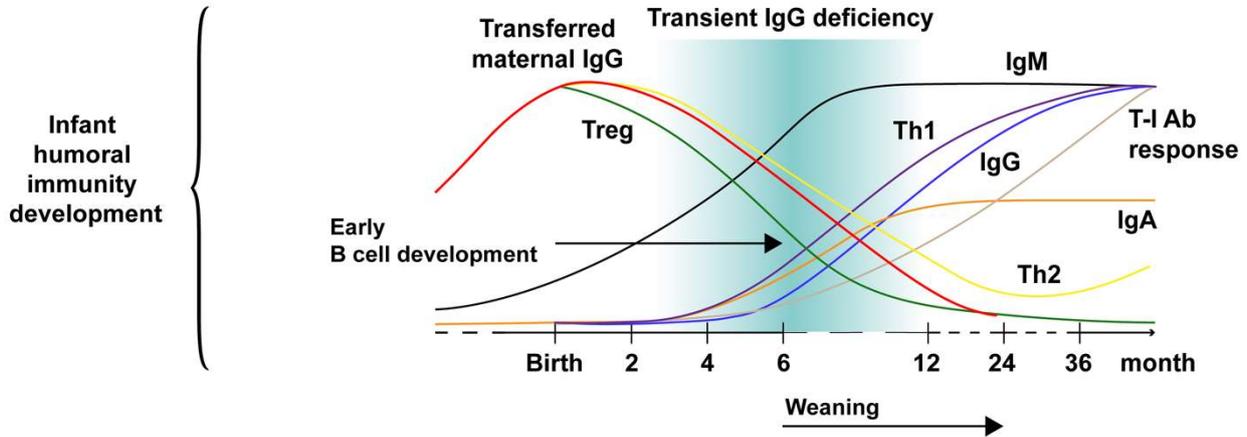
J. Pediatr. 153(3), 327–332 (2008).
Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine.
Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773719/>

J. Pediatr. 126(2), 198–205 (1995).
Effect of neonatal immunization with diphtheria and tetanus toxoids on antibody responses to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines.
Lieberman JM, Greenberg DP, Wong VK et al.
[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(95\)70545-7/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(95)70545-7/fulltext)

J. Infect. Dis. 201(10), 1570–1579 (2010).
Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae shortly before vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine causes serotype-specific hyporesponsiveness in early infancy
Dagan R, Givon-Lavi N, Greenberg D, Fritzell B, Siegrist CA.
<https://academic.oup.com/jid/article/201/10/1570/993471>

Come già discusso, data la limitata esposizione agli antigeni nell'utero, i neonati dipendono in modo particolare dalla loro immunità innata per stimolare le risposte immunitarie adattative.

Le caratteristiche uniche dell'immunità innata del neonato sono quindi fondamentali per spiegare perché hanno risposte al vaccino non ottimali rispetto ai bambini più grandi.¹³⁰



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5179050/pdf/ppat.1005997.pdf>¹³¹

Le curve rappresentano vari livelli di risposta delle cellule T e B nei neonati, con il limite superiore pari al 100% dei livelli degli adulti.

A scopo riassuntivo si ricorda che:

- Le **IgM** sono immunoglobuline prodotte al primo contatto con l'antigene; circolano solo nel sangue e proteggono quest'ultimo dalle malattie.
- Le **IgG** sono le immunoglobuline plasmatiche più numerose; vengono prodotte quando la concentrazione delle IgM inizia a calare e specialmente quando c'è in richiamo, cioè una risposta immunitaria di memoria per un secondo contatto con un antigene (estraneo all'organismo); si trovano sia nel sangue che negli spazi extravascolari e sono le uniche capaci di passare la barriera placentare; proteggono da batteri, virus e tossine
- Le **IgA** sono le immunoglobuline che difendono le mucose (respiratorie, digerenti, genito-urinarie) e che pertanto si trovano in tutte le secrezioni delle mucose.
- Le **IgE**, come le IgA, sono immunoglobuline che si trovano principalmente nelle secrezioni a livello delle mucose, specie del tratto respiratorio e gastrointestinale; hanno un ruolo nella difesa contro i parassiti. Sono poco rappresentate nel sangue, ma aumentano in caso di patologie allergiche o parassitarie.

J Pediatr. Infect. Dis. 26(8), 716–722 (2007).

Reconsideration of the use of meningococcal polysaccharide vaccine.

Granoff DM, Pollard AJ

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848884/>

Expert Review of Vaccines, (2011) 10:3, 307-322, DOI: 10.1586/erv.11.8

Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines

Jan Poolman, Ray Borrow

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erv.11.8>

¹³⁰ Semin Immunopathol. 2017 Nov;39(6):627-642. doi: 10.1007/s00281-017-0654-9

Vaccine responses in newborns.

Saso A, Kampmann B.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711983/>

¹³¹ PLoS Pathog. 2016 Dec 22;12(12): e1005997. doi: 10.1371/journal.ppat.1005997.

The Impact of the Gut Microbiota on Humoral Immunity to Pathogens and Vaccination in Early Infancy.

Nguyen QN, Himes JE, Martinez DR, Permar SR.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5179050/>

	Birth	6 months	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	5-15 years	Adult
Acidic mucins									
Microbiota composition									Changes again while aging
NK cells		> adult levels							
IgG									
IgM									
IgA									
Th1 mediated immunity									Decreases again while aging
T cell independent antibody response									

Tratta da <https://www.wageningenacademic.com/doi/pdf/10.3920/BM2010.0027>¹³²

Sviluppo del sistema immunitario. I neonati hanno una capacità limitata di avviare risposte immunitarie e le risposte immunitarie innate e adattive sono compromesse. La cinetica della maturazione del sistema immunitario varia a seconda dei diversi componenti (grigio scuro = immaturo; grigio chiaro = in via di sviluppo; bianco = livelli negli adulti).

Osservando le due figure sopra, si vede che il bambino, a partire dal sesto mese di vita intrauterina, comincia a produrre livelli relativamente bassi di immunoglobuline M (**IgM**), mentre al momento della nascita (a 9 mesi dal concepimento) nel sangue del bambino c'è un picco relativo agli **anticorpi materni**.

Il livello di questi anticorpi è molto elevato ed è formato quasi esclusivamente dalle immunoglobuline di tipo G (**IgG**).

Subito dopo la nascita, gli anticorpi materni calano progressivamente a partire dal terzo mese di vita extrauterina, mentre il livello di anticorpi IgG prodotti dal bambino, che ha inizio alla nascita e cresce lentamente nel tempo, è ancora relativamente basso.

Per quanto riguarda gli **anticorpi di tipo A**, dopo la nascita e per diversi mesi il loro livello rimane molto basso.

Ne segue che i neonati sono più soggetti alle malattie che colpiscono le mucose, perché le loro difese sono ancora carenti a causa di una scarsa produzione di IgA.

*È importante ricordare che nel neonato è presente una **ipogammaglobulinemia transitoria** che esordisce all'età di 3-6 mesi e dura solitamente 6-18 mesi.*

Essa è causata da un deficit transitorio di produzione di anticorpi per un fisiologico ritardo dell'inizio della sintesi anticorpale e può essere diagnosticata con un normale esame del sangue: le immunoglobuline totali risultano inferiori a 400 mg/dl.

*La finestra temporale in cui si ha l'ipogammaglobulinemia transitoria è detta anche "**finestra di vulnerabilità**" perché il neonato potrebbe essere esposto alle malattie infettive e soprattutto al rischio di complicazioni, senza un adeguato supporto da parte del sistema immunitario.*

In questo periodo qualsiasi aggressione al sistema immunitario da parte di sostanze tossiche (contaminanti ambientali, negli alimenti, farmaci, vaccini ect) e infettive materne durante la gestazione e post-natali può comportare ad un

¹³² Benef Microbes 2010 Nov;1(4):367-82. doi: 10.3920/BM2010.0027.

Early Life: Gut Microbiota and Immune Development in Infancy

R Martin 1, A J Nauta, K Ben Amor, L M J Knippels, J Knol, J Garssen

<https://www.wageningenacademic.com/doi/pdf/10.3920/BM2010.0027>

aumento del rischio di sviluppare successivamente malattie infettive croniche, cancro, allergia, autoimmunità e patologie dei sistemi neurologico, riproduttivo ed endocrino.¹³³

La maggior parte delle risposte anticorpali, comprese quelle alle proteine batteriche, ai polisaccaridi batterici e ai vaccini coniugati polisaccaridi-proteine, dipendono dall'attività delle cellule T.

Tuttavia, le cellule B neonatali esprimono bassi livelli dei recettori che interagiscono con le cellule T, limitando la loro capacità di risposta¹³⁴.

Inoltre, bassi livelli del recettore per il frammento del complemento C3d (CD21) impediscono le risposte ai complessi del polisaccaride-complemento¹³⁵.

Insieme, queste caratteristiche portano a **risposte immunitarie umorali deboli** con una commutazione di classe immunoglobulinica incompleta¹³⁶, sebbene vengano generate cellule B di memoria¹³⁷.

Le cellule B di neonati e bambini di età inferiore a 2 mesi mostrano una **riduzione dell'ipermutazione somatica** rispetto agli adulti, limitando la maturità di affinità degli anticorpi¹³⁸.

¹³³ J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008;11(8):660-680. doi:10.1080/10937400802370923

Potential for early-life immune insult including developmental immunotoxicity in autism and autism spectrum disorders: focus on critical windows of immune vulnerability.

Dietert RR, Dietert JM.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18821424/>

Environ Health Perspect. 2000 Jun;108 Suppl 3(Suppl 3):483-90. doi: 10.1289/ehp.00108s3483

Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary

Dietert RR, Etzel RA, Chen D, Halonen M, Holladay SD, Jarabek AM, Landreth K, Peden DB, Pinkerton K, Smialowicz RJ, Zoetis T.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1637823/>

Cell. 2018;174(5):1051-1053. doi:10.1016/j.cell.2018.08.001

Neonate-omics: Charting the Unknown Immune Response in Early Life.

Jennewein MF, Butler AL, Alter G.

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2818%2930978-4>

Nat Rev Immunol. 2017 Jan;17(1):21-29. doi: 10.1038/nri.2016.125.

Human immune system variation.

Brodin P, Davis MM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328245/>

Front Immunol. 2017 Aug 11; 8: 11;8:957. doi: 10.3389/fimmu.2017.00957.

Postnatal Innate Immune Development: From Birth to Adulthood.

Georgountzou A, Papadopoulos NG.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554489/>

¹³⁴ Blood 2007, 110, 2948–2954. 10.1182/blood-2007-01-069245

Decreased expression of tumor necrosis factor family receptors involved in humoral immune responses in preterm neonates.

Kaur K, Chowdhury S, Greenspan NS, Schreiber JR

<https://ashpublications.org/blood/article/110/8/2948/24000/Decreased-expression-of-tumor-necrosis-factor>

¹³⁵ Infect. Immun. 1991; 59, 1839–1845.

Pneumococcal polysaccharides complexed with C3d bind to human B lymphocytes via complement receptor type 2.

Griffioen AW, Rijkers GT, Janssens-Korpela P, Zegers BJ

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC257924/pdf/iai00041-0263.pdf>

¹³⁶ Clin Exp. Immunol. 2010, 160, 331–339. 10.1111/j.1365-2249.2010.04104.x

Antigen-dependent immunotherapy of non-obese diabetic mice with immature dendritic cells.

Haase C, Yu L, Eisenbarth G, Markholst H.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883103/>

¹³⁷ J. Exp. Med. 2005. 201, 993–1005.

Complement receptors regulate differentiation of bone marrow plasma cell precursors expressing transcription factors Blimp-1 and XBP-1.

Gatto D, Pfister T, Jegerlehner A, Martin SW, Kopf M, Bachmann MF.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2213108/>

¹³⁸ Clin. Exp. Immunol. 1998. 114, 33–39. 10.1046/j.1365-2249.1998.00694.x

Somatic mutation of immunoglobulin V_H6 genes in human infants.

Ridings J, Dinan L, Williams R, Robertson D, Zola H.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1905087/>

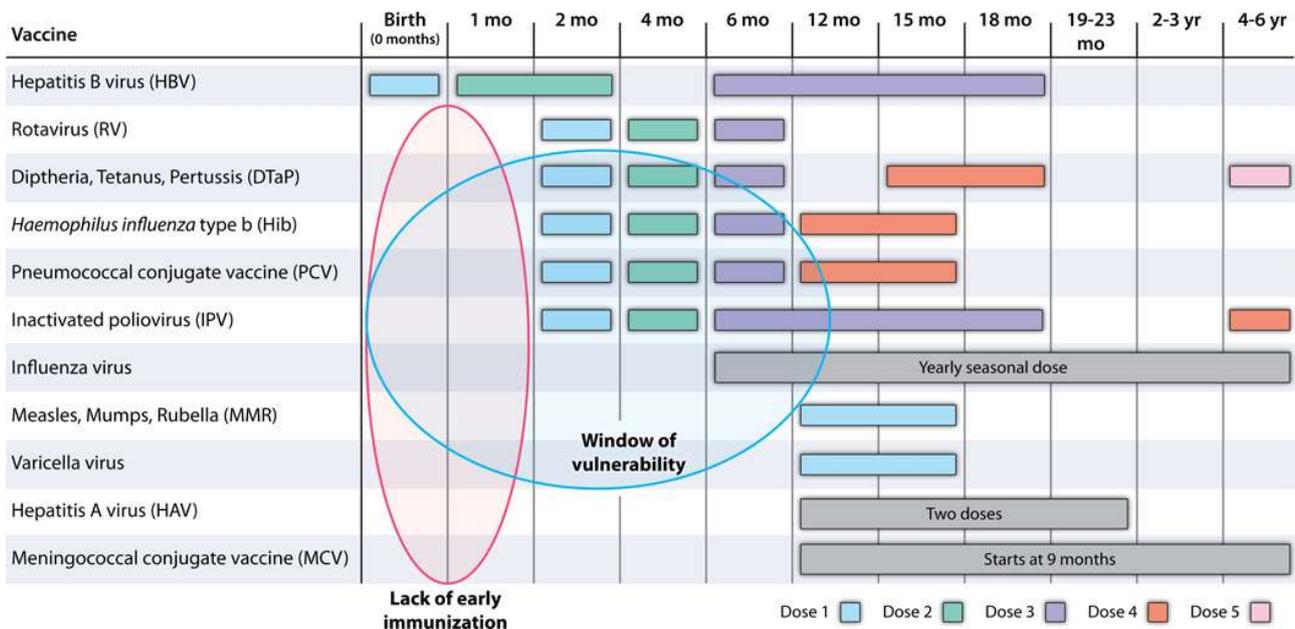
Infine, vi è un **fallimento delle cellule stromali del midollo osseo** in tenera età nel supportare la sopravvivenza plasmatica a lungo termine e la differenziazione delle plasmacellule, in modo tale che gli anticorpi IgG che si formano declinano rapidamente dopo l'immunizzazione, a differenza dei bambini e degli adulti ¹³⁹.

Pertanto, l'efficienza del sistema immunitario adattativo nella risposta precoce agli antigeni dipendenti dalle cellule T è notevolmente ridotta nei neonati.

Questo comportamento fisiologico è particolarmente rilevante per i programmi di vaccinazione.

Insieme alla ridotta immunità innata, le risposte Th1 e anticorpali deboli spiegano ampiamente perché la mortalità neonatale può essere elevata in condizioni di maggiore esposizione ai patogeni.

*Come si può osservare nel diagramma sottostante, **gran parte delle vaccinazioni pediatriche vengono somministrate proprio durante questo intervallo di tempo, in cui il sistema immunitario non è in grado di reagire efficacemente agli stimoli antigenici vaccinali** e come si vedrà in seguito è addirittura predisposto all'inibizione della risposta alla vaccinazione e al **potenziale rischio di ADE post-vaccinale per l'eventuale presenza di anticorpi materni.***



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108897/> ¹⁴⁰

¹³⁹ J. Immunol. 2006. 176, 165–172. 10.4049/jimmunol.176.1.165
 Reduced ability of neonatal and early-life bone marrow stromal cells to support plasmablast survival.
 Pihlgren M, Friedli M, Tougne C, Rochat AF, Lambert PH, Siegrist CA.
<https://www.jimmunol.org/content/176/1/165.long>

¹⁴⁰ Sci Transl Med. 2011 Jul 6;3(90):90ps27 doi: 10.1126/scitranslmed.3001880.
 Development of newborn and infant vaccines
 Sanchez-Schmitz G, Levy O.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108897/>

I fattori materni che possono potenzialmente influenzare il risultato dell'immunizzazione neonatale (cioè la produzione di anticorpi vaccinali) sono di tre tipi:

- **trasferimento materno-fetale di anticorpi,**
- **trasferimento materno-fetale di organismi patogeni**
- **infezioni materne croniche.**¹⁴¹

Il **trasferimento di anticorpi materni dalla madre alla prole** può verificarsi durante la gravidanza (dal sangue materno attraverso il trasferimento transplacentare, mediato dai recettori FcR) ed entro 24 ore dalla nascita (dal colostro attraverso l'intestino tenue).

In generale, la placenta pone una barriera che può, almeno parzialmente, controllare e ostacolare la trasmissione di sostanze nocive dalla madre al feto ed è necessaria la presenza di un meccanismo di trasporto specifico e attivo che trasferisca al feto gli anticorpi specifici contro i patogeni materni.

A questo proposito, come già accennato, **il recettore neonatale Fc (FcRn) espresso nei sincitotrofoblasti placentari svolge un ruolo chiave.**¹⁴²

¹⁴¹ Front Immunol. 2020 Mar 31;11:555. doi: 10.3389/fimmu.2020.00555
Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators.
Albrecht M, Arck PC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136470/>

Front Immunol. 2014 Sep 16;5:446. doi: 10.3389/fimmu.2014.00446. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies.
Niewiesk S.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278941/>

Vaccine 2015 Nov 25;33(47):6469-72. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.085.
Maternal Antibodies and Infant Immune Responses to Vaccines
Kathryn M Edwards 1
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15010634?via%3Dihub>

Cell Rep. 2019;28(7):1773-1784.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.07.047
Maternal Antibodies Inhibit Neonatal and Infant Responses to Vaccination by Shaping the Early-Life B Cell Repertoire within Germinal Centers.
Maria Vono et al
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124719309519>

Saso A, Kampmann B.
Vaccine responses in newborns.
Semin Immunopathol. 2017;39(6):627-642. doi:10.1007/s00281-017-0654-9
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711983/>

J Comp Pathol. 2007;137(Suppl 1):S27-S31. doi: 10.1016/j.jcpa.2007.04.008.
Immune responsiveness in the neonatal period.
Morein B, Blomqvist G, Hu K.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548093/>

Vaccine. 2003;21:3406-3412. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00342-6.
Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants.
Siegrist CA.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12850349/>

¹⁴² Front Immunol 2019 Jul 10;10:1540. doi: 10.3389/fimmu.2019.01540.
The Neonatal Fc Receptor (FcRn): A Misnomer?
Michal Pyzik 1, Kine M K Sand 1 2, Jonathan J Hubbard 1 3, Jan Terje Andersen 4 5, Inger Sandlie 2, Richard S Blumberg
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636548/>

Kiskova T, Mytsko Y, Schepelmann M, et al. Expression of the neonatal Fc-receptor in placental-fetal endothelium and in cells of the placental immune system. Placenta. 2019;78:36-43. doi:10.1016/j.placenta.2019.02.012
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955709/>

Front Immunol. 2019 Mar 19;10:464. doi: 10.3389/fimmu.2019.00464.
The Human FcγRII (CD32) Family of Leukocyte FcR in Health and Disease.
Anania JC, Chenoweth AM, Wines BD, Hogarth PM.

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020

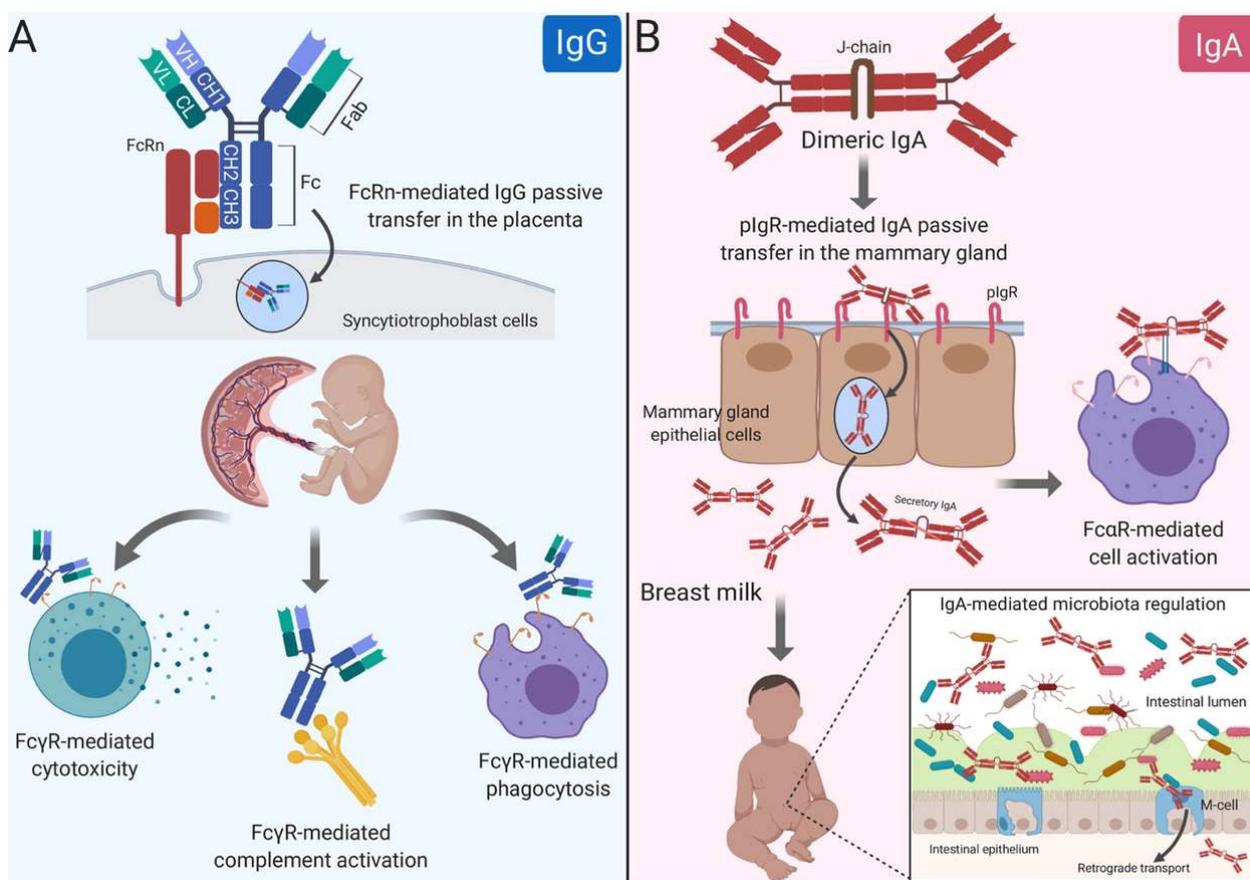
La stragrande maggioranza degli anticorpi materni è dell'isotipo IgG.

Questi anticorpi acquisiti passivamente entrano nel flusso sanguigno della prole e fungono da scudo protettivo in tutto il corpo allo stesso modo degli anticorpi prodotti attivamente.

A volte gli anticorpi IgA contenuti nel latte materno vengono anche chiamati anticorpi materni, tuttavia ci sono importanti differenze nell'azione degli anticorpi IgG e IgA trasferiti passivamente.

Dopo la nascita, gli anticorpi IgG sono presenti nel flusso sanguigno del neonato in quantità finita che diminuisce nel tempo e sono responsabili della soppressione delle risposte immunitarie indotte dal vaccino.

Al contrario, gli anticorpi IgA vengono continuamente forniti dalla madre attraverso il latte materno e proteggono il tratto gastrointestinale dagli agenti patogeni senza influire sulla risposta immunitaria.



Tratta da <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008303>

Trasferimento passivo degli anticorpi materni e attività funzionale nel neonato. (A) Il trasferimento passivo di IgG nella placenta influenza la citotossicità cellulare mediata da FcγR, fagocitosi e attivazione del complemento nel feto / neonato in via di sviluppo. (B) Il trasferimento passivo di IgA dalla ghiandola mammaria provoca rispettivamente l'attivazione delle cellule mediate da FcαR e IgA e la regolazione del microbiota. Fab, frammento legante l'antigene; Fc, frammento cristallizzabile; FcαR, recettore alfa Fc; FcRn, recettore Fc neonatale; FcγR, recettore gamma Fc; IgA, immunoglobulina A; IgG, immunoglobulina G; Catena a J, catena di giunzione; pIgR, recettore delle immunoglobuline polimeriche.

Gli anticorpi materni sono molto efficaci nel proteggere neonati e bambini dalla maggior parte delle malattie infettive. L'esempio più eclatante è la **protezione dei bambini con agammaglobulinemia** (deficit nella produzione di anticorpi) contro l'infezione batterica fino ai 6 mesi.

Altri esempi documentati della capacità degli anticorpi materni di proteggere completamente o parzialmente dalle malattie infettive, riguardano l'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) e il virus dell'influenza ¹⁴³.

Nel tempo, i titoli degli anticorpi materni diminuiscono perché gli anticorpi vengono metabolizzati; nell'uomo, gli anticorpi materni diminuiscono entro un periodo di 6-12 mesi, ¹⁴⁴ con una cinetica del declino correlata alla quantità di anticorpo materno presente nel neonato dopo la nascita, e titoli più elevati persistono per un periodo più lungo.

È questa fase di esaurimento degli anticorpi materni che presenta una **finestra di opportunità** per gli agenti patogeni di infettare il neonato. Tuttavia, anche titoli bassi e non protettivi di anticorpi materni sono ancora in grado di inibire la vaccinazione contro le malattie infettive dell'uomo e degli animali.

È interessante notare che negli studi svolti **tutti i tipi di vaccini (vaccini attenuati, inattivati, a subunità) sono risultati essere inibiti.** ¹⁴⁵

Table 1

Inhibition of seroconversion of human vaccines by maternal antibodies.

Infectious agent	Type of vaccine	Reference
Tetanus	Combination protein vaccine	(25)
Pneumococcus	Combination protein vaccine	(25, 26)
Hib	Combination protein vaccine	(25, 27)
Pertussis	Combination protein vaccine	(25)
	Acellular and whole-cell vaccine	(28)
Measles virus	Live-attenuated	(29–31)
Mumps virus	Live-attenuated	(32)
Hepatitis A virus	Inactivated virus	(33)
Hepatitis B virus	Protein vaccine	(34)
Rotavirus	Live-attenuated	(35)
Poliovirus	Inactivated virus	(36, 37)
	Live-attenuated vaccine	(38)
Influenza virus	Cold recombinant influenza and trivalent inactivated virus	(39)

¹⁴³ Medicine (Baltimore) (2006) 85:193–202. doi:10.1097/01.md.0000229482.27398.ad

X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients.

Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al.

https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2006/07000/X_Linked_Agammaglobulinemia__Report_on_a_United.1.aspx

PLoS One (2009) 4:e8088. doi:10.1371/journal.pone.0008088

The level and duration of RSV-specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya.

Ochola R, Sande C, Fegan G, Scott PD, Medley GF, Cane PA, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2779853/>

Clin Infect Dis (2010) 51:1355–61. doi:10.1086/657309

Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants

Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vazquez M

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106242/>

¹⁴⁴ J Trop Pediatr (2003) 49:302–5. doi:10.1093/tropej/49.5.302

The duration of maternal measles antibodies in children

Kilic A, Altinkaynak S, Ertekin V, Inandi T.

¹⁴⁵ Niewiesk S.

Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies.

Front Immunol. 2014;5:446. doi:10.3389/fimmu.2014.00446

<https://academic.oup.com/tropej/article/49/5/302/1690003>

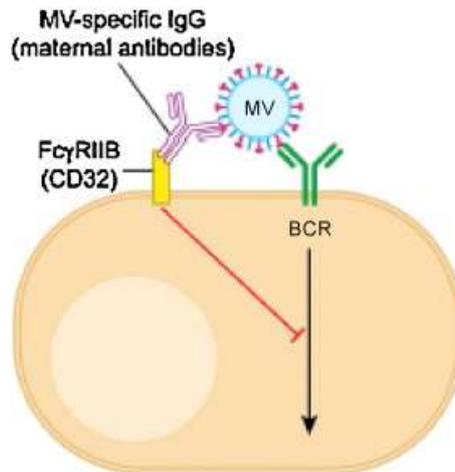
Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165321/>

Questa tabella indica una lista di esempi di studi che documentano l'inibizione o la riduzione della sierconversione dopo l'immunizzazione di vaccini attenuati o inattivati. Jones et al. documentano un effetto inibitorio maggiore da parte degli anticorpi materni sui vaccini contro il tetano e il pneumococco rispetto ai vaccini contro l'Hib e la pertosse. Gran parte degli studi riportano che livelli più alti di anticorpi materni inibiscono lo sviluppo di anticorpi più severamente rispetto a titoli più bassi. Due studi indicano che un aumento della dose aiuta o migliora le risposte dopo l'immunizzazione in presenza degli anticorpi materni

Uno dei meccanismi più interessanti ipotizzati per il ruolo dell'anticorpo materno nell'inibizione delle risposte dei vaccini pediatrici è l'effettivo **blocco dell'attivazione delle cellule B da parte del legame crociato tra il recettore delle cellule B (BCR), che riconosce l'antigene vaccinale, e il recettore FcγRIIB *** che lega la molecola di IgG materno sulla superficie delle cellule B.

** Si ricorda nuovamente che le tre classi umane di FcγR comprendono FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) e FcγRIII (CD16). FcγRI è l'unico recettore ad alta affinità che può legarsi a molecole di IgG monomeriche. Tutti gli altri FcγR sono recettori a bassa affinità e quindi richiedono interazioni multiple per produrre un legame sufficientemente elevato di avidità da parte dei complessi immunitari IgG per trasdurre i segnali rilevanti. Di questi, FcγRIIIa e FcγRIIIc sono recettori attivanti, mentre FcγRIIb è l'unico FcγR inibitorio noto.*¹⁴⁶

Questo legame crociato provoca un segnale negativo che inibisce sia la proliferazione delle cellule B sia la secrezione di anticorpi.



Tratta da <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15010634?via%3Dihub#tbl0005>

Un esempio frequente riguarda il morbillo (MV). Quando le IgG materne specifiche si legano all'MV vaccinale, la regione costante delle IgG si lega al recettore per la regione costante (Fc) delle IgG (che è FcγRIIB) presente sulla membrana del linfocita B. FcγRIIB è l'unico recettore Fc delle cellule B e non si lega alle immunoglobuline IgM o IgA. Dopo la formazione del legame crociato tra BCR ed FcγRIIB, il segnale inibitorio che parte da FcγRIIB blocca l'attivazione di BCR, come mostrato dalla linea rossa.

In termini evolutivi, **questo meccanismo si è sviluppato per evitare una risposta iper-reattiva delle cellule B al fine di conservare le risorse.**

Se gli anticorpi IgG sono già presenti in un organismo dopo l'infezione o la vaccinazione della madre durante la gravidanza, non è necessario produrre più anticorpi.

In sostanza, gli anticorpi materni segnalano che non è necessario produrre più anticorpi.

Contrariamente alla produzione di anticorpi dopo una risposta immunitaria attiva, gli anticorpi materni trasferiti passivamente diminuiscono e il bambino rimane senza una risposta adeguata di cellule B e anticorpi, durante la finestra di vulnerabilità come visto sopra.

¹⁴⁶ Immunol Rev. 2015 Nov;268(1):340-64. doi: 10.1111/imr.12367
Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections
Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Dinh LV, King NJ, Mahalingam S.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165974/>
Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020

Si tenga presente che durante le primissime fasi della vita, FcRn media il trasferimento passivo di IgG dalla madre alla prole sia prima che dopo la nascita.

Come già visto, le IgG presenti nel latte vengono legate alla superficie apicale dell'epitelio intestinale.

I complessi FcRn-IgG risultanti vengono internalizzati nelle cellule dell'epitelio intestinale e le IgG vengono rilasciate da FcRn nei fluidi del sangue o dei tessuti.

Durante la vita FcRn contribuisce all'effettiva immunità umorale riciclando le IgG ed estendendo la loro emivita in circolo. Nell'adulto, FcRn regola la persistenza di IgG e albumina nel siero, nonché il movimento di IgG e qualsiasi carico legato, tra i diversi compartimenti del corpo, facilitando l'inizio efficiente delle risposte immunitarie verso gli agenti patogeni.

Pertanto, FcRn continua a svolgere il ruolo di sensore immunologico per tutta la vita adulta, in particolare in regioni come l'intestino che sono esposte a un gran numero di antigeni infettivi.¹⁴⁷

Immunopatologia materno-fetale

Anticorpi materni

Come già ampiamente discusso, gli anticorpi preesistenti possono facilitare le infezioni virali.

Nella Dengue, gli anticorpi non neutralizzanti indotti dall'infezione naturale con uno dei quattro virus della dengue (DENV) possono potenziare l'infezione con un virus diverso mediante il potenziamento intrinseco dipendente dall'anticorpo (iADE).

Inoltre, gli anticorpi non protettivi indotti dal virus respiratorio sinciziale (RSV) e del morbillo inattivati dalla formaldeide hanno dimostrato di provocare un peggioramento disastroso della malattia durante la successiva infezione naturale,¹⁴⁸ in quanto sono degli immunogeni che non riescono a stimolare i TLR4, e hanno portato al fallimento della maturazione dell'affinità.

¹⁴⁷ Semin Immunopathol. 2009 Jul;31(2):223-36. doi: 10.1007/s00281-009-0160-9.

Immune and non-immune functions of the (not so) neonatal Fc receptor, FcRn.

Baker K, Qiao SW, Kuo T, Kobayashi K, Yoshida M, Lencer WI, Blumberg RS.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898171/>

<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000104870-FCGRT>

J Biol Chem. 2014 Mar 14;289(11):7812-24. doi: 10.1074/jbc.M113.537563.

Structural insights into neonatal Fc receptor-based recycling mechanisms.

Oganesyan V, Damschroder MM, Cook KE, Li Q, Gao C, Wu H, Dall'Acqua WF.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953293/>

J Exp Med. 1994 Dec 1;180(6):2377-81. doi: 10.1084/jem.180.6.2377.

A major histocompatibility complex class I-like Fc receptor cloned from human placenta: possible role in transfer of immunoglobulin G from mother to fetus.

Story CM, Mikulska JE, Simister NE.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2191771/>

Eur J Immunogenet 2000 Aug;27(4):231-40. doi: 10.1046/j.1365-2370.2000.00225.x.

Cloning and Analysis of the Gene Encoding the Human Neonatal Fc Receptor

J E Mikulska 1, L Pablo, J Canel, N E Simister

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10998088/>

¹⁴⁸ JAMA 202:1075-1080. 1967.

Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines

Fulginiti, F. A., J. J. Eller, A. W. Downie, and C. H. Kempe

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6072745/>

Am. J. Epidemiol. 89:422-434. 1969

Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine.

Kim, H. W., J. G. Canchola, C. D. Brandt, G. Pyles, K. Chanock, K. Jensen, and R. H. Parrott. .

<https://academic.oup.com/aje/article-abstract/89/4/422/198849?redirectedFrom=fulltext>

Gli anticorpi a bassa avidità, non neutralizzanti ma in grado di fissarsi al complemento, indotti dalla somministrazione dei vaccini inattivati, sono stati in grado di produrre complessi immunitari patologici in seguito ad infezioni virali del tratto respiratorio.

Questi anticorpi erano responsabili della patogenesi del potenziamento della malattia, in quanto non riuscivano a neutralizzare l'RSV e ne favorivano la replicazione. L'inattivazione di RSV con metodi diversi dall'uso di formaldeide ha ugualmente sensibilizzato gli animali da esperimento al potenziamento della malattia ¹⁴⁹, a conferma del fatto che **questo meccanismo dipende dal legame del complesso virus-anticorpi al recettore FcRI dei macrofagi e non dalla modalità con cui sono preparati i vaccini.**

Gli anticorpi non neutralizzanti materni possono essere sia di origine naturale (cioè provenienti da infezioni contratte in maniera naturale prima della gravidanza dalla madre), che di origine vaccinale se la madre è stata vaccinata in gravidanza, e **sono stati implicati nell'ADE che si verifica nei bambini di età inferiore a 1 anno nati da madri immuni e che sono esposti ad infezioni da un secondo sierotipo.**¹⁵⁰

*Oltre ai meccanismi sopraesposti riguardo la funzionalità del sistema immunitario del neonato, va tenuto presente che le cellule dell'immunità innata e altre cellule non immunitarie sono già in grado di rispondere ad una reinfezione per l'acquisizione di una memoria non specifica definita **trained immunity o memoria dell'immunità innata**; le caratteristiche positive della memoria dell'immunità innata includono una maggiore capacità di rispondere alle infezioni secondarie.*

Lo stato di attivazione dell'immunità innata diminuisce rapidamente dopo che l'infezione è stata risolta, però spesso non ritorna ai livelli basali dopo l'infezione, ma rimane potenziata attraverso effetti di riprogrammazione a medio e lungo termine.

La trained immunity può essere considerata l'opposto della tolleranza immunitaria, lo stato in cui l'immunità innata viene soppressa durante e dopo infezioni gravi come la sepsi.

Un effetto deleterio della trained immunity è la permanenza di uno stato iperinflammatorio cronico e il rischio di autoimmunità, mentre quello della tolleranza immunitaria è un aumento del rischio di complicazioni da malattie infettive. ¹⁵¹

¹⁴⁹ Clinical and Vaccine Immunology Nov 2010, 17 (12) 1829-1835; DOI: 10.1128/CVI.00316-10
How Innate Immune Mechanisms Contribute to Antibody-Enhanced Viral Infections
Sukathida Ubol, Scott B. Halstead
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3008185/>

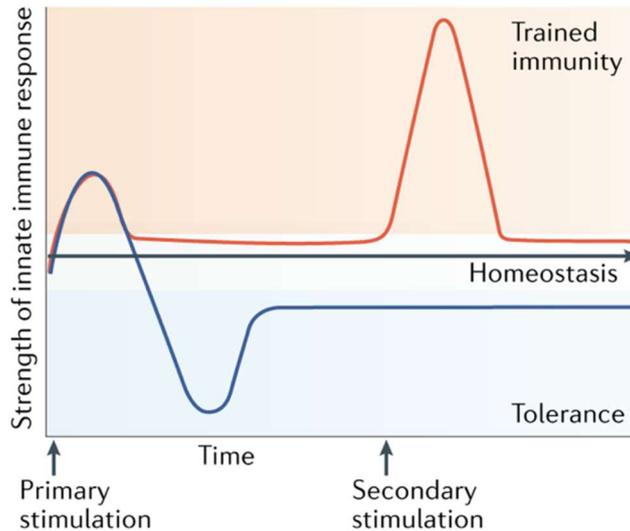
¹⁵⁰ PLoS Pathog. 2019 Apr 22;15(4):e1007721. doi: 10.1371/journal.ppat.1007721
Detection of post-vaccination enhanced dengue virus infection in macaques: An improved model for early assessment of dengue vaccines.
Borges MB, Marchevsky et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497418/>

Virology. 2016 Apr;491:79-88. doi: 10.1016/j.virol.2016.01.015.
Heterologous challenge in the presence of maternally-derived antibodies results in vaccine-associated enhanced respiratory disease in weaned piglets.
Rajao DS, Sandbulte MR, Gauger PC, Kitikoon P, Platt R, Roth JA, Perez DR, Loving CL, Vincent AL.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825855/>

¹⁵¹ Front Microbiol. 2019 Jan 14;9:3225. doi: 10.3389/fmicb.2018.03225.
Trained Immunity Carried by Non-immune Cells.
Hamada A1, Torre C1, Drancourt M1, Ghigo E1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340064/>

Neonatology. 2014;105(2):136-41. doi: 10.1159/000356035.
A prime time for trained immunity: innate immune memory in newborns and infants.
Levy O1, Wynn JL.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3946366/>

Nat Rev Immunol. 2020 Mar 4. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.
Defining trained immunity and its role in health and disease.
Netea MG et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186935/>



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186935/>

memoria dell'immunità innata e tolleranza: due programmi funzionali opposti di immunità innata.

Infezioni o fattori scatenanti sterili nei tessuti inducono infiammazione e l'attivazione dei meccanismi del sistema immunitario. In concomitanza con una risposta proinfiammatoria, vengono indotti meccanismi antinfiammatori per prevenire il potenziamento dell'infiammazione e il danno ai tessuti e per limitare la risposta infiammatoria nel tempo. La training immunity comporta una riprogrammazione epigenetica e metabolica delle cellule immunitarie innate, consentendo risposte delle cellule immunitarie innate adattate qualitativamente e quantitativamente alla successiva stimolazione eterologa. Le risposte errate alla training immunity possono contribuire alla progressione della malattia, causando uno stato iperinfiammatorio cronico, in contrapposizione allo stato persistente di tolleranza immunologica, un meccanismo che smorza la risposta infiammatoria dell'ospite per mantenere l'omeostasi e prevenire danni ai tessuti e insufficienza d'organo, con il conseguente rischio di infezioni secondarie e altre malattie correlate alla ridotta attività del sistema immunitario.

Man mano che il bambino cresce, anche il repertorio immunitario è modellato da infezioni intercorrenti e vaccinazioni.

Le infezioni patogene possono essere sintomatiche, però per molti virus, come l'influenza, l'infezione può essere subclinica, ma comunque sufficiente per stimolare o aumentare le risposte immunitarie.

In generale, la protezione offerta dalla risposta immunitaria, sia dagli anticorpi che dalle cellule T, è molto potente.

La maggior parte delle infezioni infantili si verificano solo una volta e la protezione è permanente.

È interessante notare che una madre è in grado di trasferire sufficienti anticorpi per proteggere il suo bambino quando è stata infettata anche 20-30 anni prima.

Hajjishengallis G, Li X, Mitroulis I, Chavakis T.
Trained Innate Immunity and Its Implications for Mucosal Immunity and Inflammation.
Adv Exp Med Biol. 2019;1197:11-26. doi:10.1007/978-3-030-28524-1_2
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986364/>

Netea MG, et al.
Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease.
Science. 2016;352(6284):aaf1098. doi:10.1126/science.aaf1098
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087274/>

Netea MG.
Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence.
Eur J Clin Invest. 2013;43(8):881-884. doi:10.1111/eci.12132
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12132>

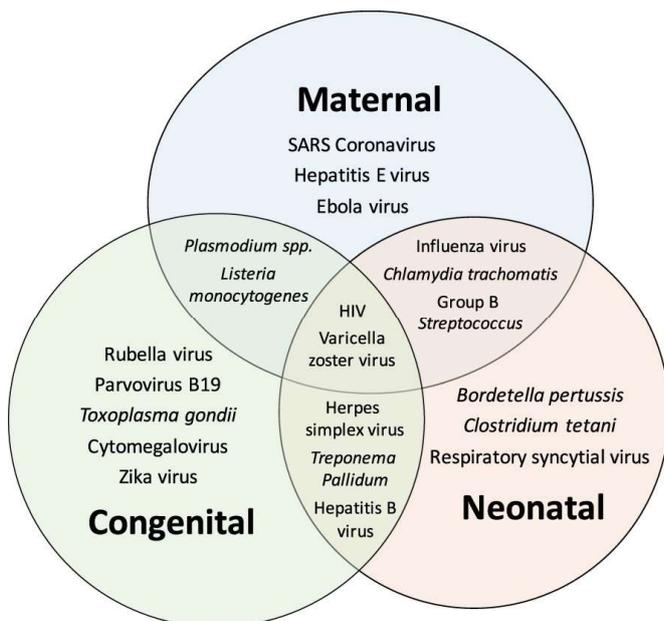
La trasmissione della protezione anticorpale protettiva da una madre al figlio è estremamente importante, soprattutto in ambienti in cui il 15% o più dei neonati e bambini muoiono per infezione.¹⁵²

Paradossalmente, **una madre che ha evitato una pericolosa infezione infantile può effettivamente mettere a rischio il figlio non essendo in grado di trasferire specifici anticorpi protettivi.**

Le vaccinazioni di massa hanno notevolmente ridotto la trasmissione di anticorpi protettivi e hanno creato una finestra di vulnerabilità molto più ampia nei neonati; tale fenomeno innaturale, creato dall'uomo, può essere considerato di fatto una reazione avversa da vaccino molto grave, le cui conseguenze nei paesi industrializzati possono essere mitigate dal fatto che le malattie infettive sono un fattore di rischio trascurabile rispetto ad altre patologie, ma possono avere un impatto di grande rilievo nei paesi in via di sviluppo in cui invece la mortalità infantile per malattie infettive è ancora molto alta.¹⁵³

Sulla base di questa evidenza, cioè che le madri non forniscono più un'adeguata protezione nei primi mesi di vita del neonato attraverso la trasmissione materno-fetale di anticorpi, sono state introdotte le **vaccinazioni in gravidanza** partendo dall'assunto, non vero da quanto si è discusso finora, che gli anticorpi vaccinali trasmessi dalla madre siano protettivi per il neonato e che la vaccinazione riduca il rischio nella madre di contrarre la malattia.

Nella figura seguente è riportata una descrizione delle malattie infettive che possono causare complicazioni nella madre, nel feto o nel neonato e gli obiettivi teorici e le tempistiche delle vaccinazioni



Pathogen Category	Goal of Vaccination	Optimal Timing of Vaccination
Maternal	Prevent maternal infection/disease	PRIOR to or DURING pregnancy
Congenital	Prevent fetal infection/disease	PRIOR to pregnancy
Neonatal	Prevent neonatal infection/disease	DURING pregnancy

¹⁵² Nat Rev Immunol. 2007;7(5):379-390. doi:10.1038/nri2075.
 Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates.
 Levy O
<https://www.nature.com/articles/nri2075>

Nat Med 2019 Apr;25(4):591-596. doi: 10.1038/s41591-019-0392-8.
 The Repertoire of Maternal Anti-Viral Antibodies in Human Newborns
 Christian Pou et al
<https://www.nature.com/articles/s41591-019-0392-8>

Am J Reprod Immunol. 2018 Sep;80(3):e12972. doi: 10.1111/aji.12972.
 Expression of FcRn receptor in placental tissue and its relationship with IgG levels in term and preterm newborns.
 Lozano NA, Lozano A, Marini V, Saranz RJ, Blumberg RS, Baker K, Agresta MF, Ponzio MF.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6153031/>

¹⁵³ https://www.who.int/gho/child_health/mortality/neonatal_infant_text/en/
https://en.wikipedia.org/wiki/Infant_mortality

Tratta da <https://www.nature.com/articles/s41541-017-0042-4/figures/1> ¹⁵⁴

Microbi infettivi che causano complicazioni materne, congenite o postnatali. I microbi infettivi sono classificati in base al meccanismo di trasmissione e della malattia, e della popolazione a maggior rischio di esiti gravi durante o dopo la gravidanza. L'infezione da alcuni patogeni (ad es. Coronavirus SARS, virus dell'epatite E e virus Ebola) durante la gravidanza causa malattie gravi nelle donne incinta, ma non viene trasmessa alla prole. Altri microbi infettivi (ad es. *Toxoplasma gondii*, virus della rosolia, parvovirus B19, citomegalovirus e virus Zika) infettano e causano malattie lievi o asintomatiche nelle donne in gravidanza, ma possono essere trasmessi verticalmente al feto e causare complicanze congenite. Un'altra categoria di microbi (ad es. *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani* e virus respiratorio sinciziale) rappresenta il rischio maggiore per i neonati dopo la nascita. Molti microbi infettivi (ad es. *Listeria monocytogenes*, *Plasmodium* spp., HIV, VZV, virus influenzali, *Chlamydia trachomatis*, GBS, *Treponema pallidum* e herpes virus) possono causare sindromi sovrapposte a seconda del momento dell'infezione durante la gravidanza.

In gravidanza al momento dell'impianto, una risposta infiammatoria locale crea il sito placentare stabile.

Gli stati immunologici materni poi si adattano e cambiano attivamente con la crescita e lo sviluppo del feto in diverse fasi gestazionali:

- **da uno stato pro-infiammatorio (benefico per l'impianto e la placentazione dell'embrione) nel primo trimestre a**
- **uno stato anti-infiammatorio (utile per la crescita fetale) nel secondo trimestre,**
- **e infine raggiungendo un secondo stato pro-infiammatorio (preparatorio per l'inizio del parto) nel terzo trimestre.** ¹⁵⁵

Recentemente, è stato suggerito che durante la gravidanza a termine gli eventi immunologici nel sangue periferico procedano secondo una tempistica precisa, chiamata "orologio immunitario". ¹⁵⁶

Sulla base della conoscenza che le donne in gravidanza nel loro primo e terzo trimestre presentano uno stato pro-infiammatorio, va tenuto presente che la tempesta di citochine indotta dalle infezioni (come il COVID-19 ¹⁵⁷) e dalle vaccinazioni ¹⁵⁸ **può potenziare ulteriormente lo stato infiammatorio** con conseguenze molto gravi sia nella madre che nel feto ¹⁵⁹, e successivamente nel neonato ¹⁶⁰.

¹⁵⁴ npj Vaccines 3, 6 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41541-017-0042-4>
Pregnancy and infection: using disease pathogenesis to inform vaccine strategy.
Vermillion, M.S., Klein, S.L.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794984/>

¹⁵⁵ Mor G, Aldo P, Alvero AB.
The unique immunological and microbial aspects of pregnancy.
Nat Rev Immunol. 2017;17(8):469-482. doi:10.1038/nri.2017.64
<https://www.nature.com/articles/nri.2017.64>

¹⁵⁶ Aghaeepour N, et al.
An immune clock of human pregnancy.
Sci Immunol. 2017;2(15):eaan2946. doi:10.1126/sciimmunol.aan2946
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701281/>

¹⁵⁷ Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH.
Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint.
J Reprod Immunol. 2020;139:103122. doi:10.1016/j.jri.2020.103122
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156163/>

¹⁵⁸ Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F.
The how's and what's of vaccine reactogenicity.
NPJ Vaccines. 2019;4:39. doi:10.1038/s41541-019-0132-6
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6760227/>

¹⁵⁹ Garcia-Flores V, et al.
Inflammation-Induced Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes Can Be Improved by the Immunomodulatory Peptide Exendin-4.
Front Immunol. 2018;9:1291. doi:10.3389/fimmu.2018.01291
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015905/>

¹⁶⁰ Schepanski S, Buss C, Hanganu-Opatz IL, Arck PC.
Prenatal Immune and Endocrine Modulators of Offspring's Brain Development and Cognitive Functions Later in Life.
Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020

Vi sono inoltre evidenze che la madre modifica l'equilibrio delle risposte delle sue cellule T in Th2 piuttosto che in Th1.
161

Pertanto, le donne in gravidanza possono mostrare remissioni di malattie autoimmuni, ma diventano più suscettibili alle gravi complicanze dell'influenza e altre infezioni,¹⁶² e per la stessa ragione, la risposta sierologica ai vaccini (es. vaccino antinfluenzale inattivato¹⁶³) è particolarmente ridotta.

Questa modulazione immunitaria, necessaria per il benessere del feto, a volte può essere particolarmente dannosa per la madre.

Front Immunol. 2018;9:2186. doi:10.3389/fimmu.2018.02186
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6168638/>

¹⁶¹ Am J Reprod Immunol. 2010 Jun; 63(6):425-33. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
The immune system in pregnancy: a unique complexity.
Mor G, Cardenas I
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025805/>

Annu Rev Immunol. 2013;31:387-411. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100003
Immunology of the maternal-fetal interface.
Erlebacher A.
<https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-immunol-032712-100003>

Nat Immunol. 2004;5(3):266-271. doi:10.1038/ni1037
Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus.
Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG.
<https://www.nature.com/articles/ni1037>

J Clin Invest. 2014;124(5):1872-1879. doi:10.1172/JCI68107
Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface
Moffett A, Colucci F.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4001528/>

¹⁶² Semin. Immunopathol. 2007. 29, 185–191. 10.1007/s00281-007-0072-5
The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy
Ostensen M, Villiger PM.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17621703/>

Influenza Other Respir. Viruses 2013. 7, 1033–1039. 10.1111/irv.12055
Influenza in pregnancy.
Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582707/>

¹⁶³ PLoS One. 2013;8(4):e56700. doi:10.1371/journal.pone.0056700
Altered response to A(H1N1)pnd09 vaccination in pregnant women: a single blinded randomized controlled trial.
Bischoff AL et al.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3630160/>

J Infect Dis. 2012;206(11):1670-1673. doi:10.1093/infdis/jis592
Pregnancy modifies the antibody response to trivalent influenza immunization.
Schlaudecker EP, McNeal MM, Dodd CN, Ranz JB, Steinhoff MC.
<https://academic.oup.com/jid/article/206/11/1670/897117>

Vaccinazioni in gravidanza e durante il puerperio: ¹⁶⁴

Vaccinazioni in gravidanza		
Raccomandate	dTpa	Terzo trimestre di gravidanza, idealmente intorno alla 28esima settimana, e ad ogni gravidanza, indipendentemente dall'anamnesi positiva per malattia o pregressa vaccinazione
	influenza inattivato	Donne che all'inizio o nel corso della stagione epidemica dell'influenza si trovino nel secondo o terzo trimestre di gravidanza
Controindicate	Vaccini vivi attenuati (MPR, Varicella, zoster), BCG ¹ , encefalite giapponese ²	Vaccini MPR, Varicella, zoster se somministrati non comportano indicazioni all'interruzione volontaria di gravidanza.
Non raccomandate per dati non disponibili	HPV, Tifo orale (se necessario, preferire la formulazione a subunità iniettabile), pneumococco	Se somministrate non comportano indicazioni all'interruzione volontaria di gravidanza.
Possibili se beneficio maggiore del rischio	Epatite A, epatite B, IPV ³ , meningococco, TBE ⁴ , rabbia, colera, febbre gialla ⁵	Se somministrate non comportano indicazioni all'interruzione volontaria di gravidanza.
Vaccinazioni nel puerperio		
Raccomandate	MPR e varicella	Se la donna non è stata vaccinata e se anamnesticamente negativa anche solo a una delle malattie elencate
	dTpa	Se la donna non è stata vaccinata durante la gravidanza. In tale evenienza è altresì opportuna la vaccinazione dei contatti stretti.

Come si può notare, il vaccino DTaP e antinfluenzale vengono proposti al terzo mese di gravidanza, mentre MRPV e DTaP nel puerperio.

I rischi per il feto e il nascituro e per la madre sono stati discussi sopra nel dettaglio e sono legati al potenziamento della malattia in caso di infezione postvaccinale e di reazioni avverse alla risposta infiammatoria da tempesta di citochine indotta dai vaccini.

Microchimerismo e tolleranza immunitaria ¹⁶⁵

A partire dall'inizio della gravidanza, le cellule fetali si trovano nel sangue e nei tessuti materni, e aumentano progressivamente fino al termine. Allo stesso modo, le cellule materne si trovano nei tessuti fetali a partire dal secondo trimestre di gravidanza. Questo fenomeno è noto come "microchimerismo".

Forse il dato più eclatante è la **persistenza a lungo termine di queste cellule fetali geneticamente diverse nelle madri molti anni dopo la gravidanza e il riscontro nell'età adulta delle cellule materne nella prole** trasmesse durante lo sviluppo postnatale.

¹⁶⁴ Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza – ERRATA CORRIGE

<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=66751&parte=1%20&serie=null>

¹⁶⁵ Bioessays. 2015;37(10):1106-1118. doi:10.1002/bies.201500059

Fetal microchimerism and maternal health: a review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb

Boddy AM, Fortunato A, Wilson Sayres M, Aktipis A

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712643/>

Expert Rev Mol Med. 2009;11:e33. doi:10.1017/S1462399409001264

Fetal microchimerism: the cellular and immunological legacy of pregnancy.

Lissauer DM, Piper KP, Moss PA, Kilby MD.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19909558/>

Trends Immunol. 2012;33(8):421-427. doi:10.1016/j.it.2012.03.002

The otherness of self: microchimerism in health and disease.

Nelson JL.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3516290/>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

Scoperte recenti suggeriscono che queste cellule microchimeriche non sono accessori accidentali della gravidanza, ma sono invece intenzionalmente conservate nella madre per favorire sia la gestazione in corso che il successo delle future gravidanze ampliando la tolleranza immunologica, mentre nel neonato sembra abbiano la funzione di aumentare la difesa contro i microorganismi infettivi e di sopprimere stimoli aberranti che potrebbero causare allergie o autoimmunità.¹⁶⁶

Dall'altro lato, il microchimerismo se associato ad uno stato infiammatorio materno può portare a infiammazione cronica e autoimmunità sia nella madre che nel neonato nel tempo.¹⁶⁷

La tolleranza immunitaria estesa agli antigeni geneticamente estranei espressi dalle cellule microchimeriche ("microchioma": diversità delle cellule microchimeriche in un individuo) amplia il modo in cui l'identità immunologica degli individui viene definita al di là dei modelli classici di discriminazione binaria "sé" contro "non sé" per includere un repertorio di antigeni "auto-estesi" proveniente dai progenitori, che vengono trasmessi verticalmente dalle madri di generazione in generazione (trasmissione madre-figlia ma anche ai nipoti attraverso la figlia)

Overview of the potential beneficial and harmful effects of fetal and maternal microchimeric cells

	Potential beneficial roles	Potential harmful effects
Fetal microchimeric cells in mothers	<ul style="list-style-type: none"> Priming the expansion of maternal T_{reg} cell populations, and other suppressive adaptive immune components, with specificity that averts maternal-fetal conflict during pregnancy^{25-27,35,128} Amelioration of organ-specific autoimmunity during pregnancy and after parturition^{15,16} Replacement of injured cells in diseased tissues⁹⁶⁻¹⁰⁴ Promoting postpartum care of the offspring⁶⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> Target of alloimmune inflammatory response in recipients^{62,84,85} Fetal-derived adaptive immune cells promote graft-versus host like attack of recipient cells and tissues⁶²
Maternal microchimeric cells in offspring	<ul style="list-style-type: none"> Priming the expansion of fetal T_{reg} cell populations, and other suppressive adaptive immune components, with NIMA specificity that avert maternal-fetal conflict during pregnancy^{11,14,60} Replacement of injured cells in diseased tissues¹⁰⁷⁻¹¹⁰ Replacement of deficient or underdeveloped fetal immune cells¹¹⁴⁻¹¹⁶ Promoting immune cell development in offspring^{11,47,117} 	<ul style="list-style-type: none"> Target of alloimmune inflammatory response in recipients^{62,129} Maternal adaptive immune cells promote graft-versus host like attack of recipient cells and tissues^{105,106,130}

NIMA, non-inherited maternal antigen; T_{reg} cell, regulatory T cell.

Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532073/>

¹⁶⁶ Nat Rev Immunol. 2017 Aug;17(8):483-494. doi: 10.1038/nri.2017.38
 Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism.
 Kinder JM, Stelzer IA, Arck PC, Way SS
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5532073/>

¹⁶⁷ Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;31:121-130. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.08.005
 Maternal microchimerism in health and disease.
 Stevens AM.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26612343/>

Microbiota e sistema immunitario in gravidanza e nel neonato

È importante ricordare che molti dei batteri che colonizzano l'intestino e altri siti della mucosa sono essenziali per una vita sana, in quanto intervengono nella digestione del cibo, l'assimilazione di nutrienti vitali e hanno un notevole impatto anche sullo sviluppo del sistema immunitario.¹⁶⁸

Nell'intestino risiedono circa il 20% di tutti i linfociti,¹⁶⁹ che monitorano le fonti potenzialmente pericolose d'infezione.

¹⁶⁸ J Dev Orig Health Dis. 2018;9(6):590-597. doi:10.1017/S2040174418000119

The developing gut microbiota and its consequences for health.

Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S.

<https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-developmental-origins-of-health-and-disease/article/developing-gut-microbiota-and-its-consequences-for-health/2B7BC1C8128692852F42DBC8883A9462/core-reader>

Front Microbiol. 2020 Apr 3;11:439. doi: 10.3389/fmicb.2020.00439.

Evolution of the Gut Microbiome in Early Childhood: A Cross-Sectional Study of Chinese Children.

Niu J, Xu L, Qian Y, Sun Z, Yu D, Huang J, Zhou X, Wang Y, Zhang T, Ren R, Li Z, Yu J, Gao X.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169428/>

Ital J Pediatr. 2020 Feb 5;46(1):16. doi: 10.1186/s13052-020-0781-0.

The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being.

Turroni F, Milani C, Duranti S, Lugli GA, Bernasconi S, Margolles A, Di Pierro F, van Sinderen D, Ventura M.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003403/>

Nat Rev Immunol. 2009 May; 9(5):313-23. doi: 10.1038/nri2515.

The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease.

Round JL, Mazmanian SK

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4095778/>

Lin L, Zhang J.

Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases.

BMC Immunol. 2017 Jan 6;18(1):2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5219689/>

Pan WH, Sommer F, et al

Exposure to the gut microbiota drives distinct methylome and transcriptome changes in intestinal epithelial cells during postnatal development.

Genome Med. 2018 Apr 13;10(1):27. doi: 10.1186/s13073-018-0534-5.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899322/>

Rooks MG, Garrett WS.

Gut microbiota, metabolites and host immunity.

Nat Rev Immunol. 2016 May 27;16(6):341-52. doi: 10.1038/nri.2016.42.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541232/>

Microbiol Mol Biol Rev. 2017 Nov 8;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.

The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota.

Milani C, et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>

Mil Med Res. 2017 Apr 27;4:14. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9.

Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system.

Shi N, Li N, Duan X, Niu H.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408367/>

Gerontology. 2018;64(6):513-520. doi: 10.1159/000490615

The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review.

Kim S, Jazwinski SM

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191326/>

¹⁶⁹ Trends Immunol. 2007 Dec; 28(12):514-8.

Do most lymphocytes in humans really reside in the gut?

Ganusov VV, De Boer RJ

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17964854/>

Clin Immunol. 2015 Aug;159(2):122-127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014.

Immune-microbiota interactions in health and disease.

Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943041/>

Front Immunol. 2020 Apr 3;11:575. doi: 10.3389/fimmu.2020.00575.

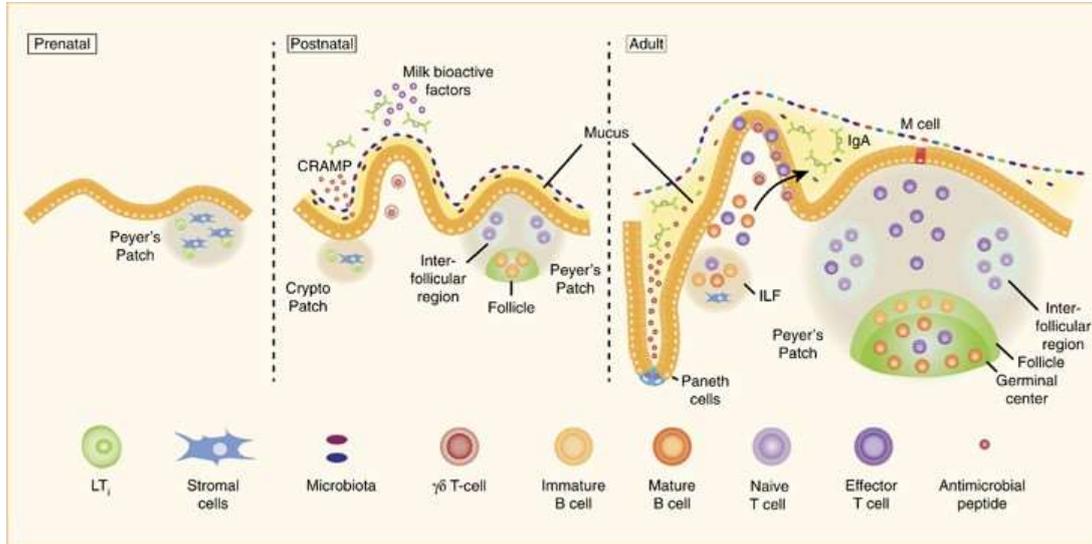
Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract.

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

I batteri intestinali influenzano lo sviluppo delle cellule Th17, cellule Treg e delle cellule T della memoria.¹⁷⁰

Una parte fondamentale dell'effetto barriera contro gli antigeni estranei viene svolto dal **tessuto linfoide associato all'intestino (GALT)**, costituito prevalentemente da linfociti T, che costituiscono circa un sesto delle cellule dei villi, da linfociti B, cellule dendritiche e plasmacellule (secernenti prevalentemente Ig A) presenti nel connettivo della lamina propria e da follicoli linfatici isolati (più frequenti nel colon) o aggregati (**placche del Peyer**, nell'ileo).¹⁷¹



Zhou B, Yuan Y, Zhang S, Guo C, Li X, Li G, Xiong W, Zeng Z.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147503/>

¹⁷⁰ Nature. 2014 Jun 5;510(7503):152-6. doi: 10.1038/nature13279.
 Focused specificity of intestinal TH17 cells towards commensal bacterial antigens.
 Yang Y et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4128479/>

Cell. 2009 Oct 30;139(3):485-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
 Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria.
 Ivanov II et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2796826/>

J Exp Med. 2014 Jun 30;211(7):1273-80. doi: 10.1084/jem.20130555.
 Proteome-wide analysis of HIV-specific naive and memory CD4(+) T cells in unexposed blood donors.
 Campion SL, Brodie TM, Fischer W, Korber BT, Rossetti A, Goonetilleke N, McMichael AJ, Sallusto F.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076590/>

J Autoimmun. 2010 May;34(3):J220-5. doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.007.
 Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota.
 Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3155383/>

Immunity. 2013 Feb 21;38(2):373-83. doi: 10.1016/j.immuni.2012.10.021.
 Virus-specific CD4(+) memory-phenotype T cells are abundant in unexposed adults.
 Su LF, Kidd BA, Han A, Kotzin JJ, Davis MM.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626102/>

Med Sci (Basel). 2018 Jul 17;6(3):56. doi: 10.3390/medsci6030056.
 Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate.
 Dzidic M, Boix-Amorós A, Selma-Royo M, Mira A, Collado MC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163169/>

Clin Dev Immunol. 2013;2013:270301. doi: 10.1155/2013/270301.
 Neonatal immune adaptation of the gut and its role during infections.
 Tourneur E, Chassin C.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659470/>

¹⁷¹ Torow N, Marsland BJ, Hornef MW, Gollwitzer ES.
 Neonatal mucosal immunology.
 Mucosal Immunol. 2017;10(1):5-17. doi:10.1038/mi.2016.81
<https://www.nature.com/articles/mi201681>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020

Tratta da <https://www.nature.com/articles/mi201681>

Sviluppo del sistema immunitario della mucosa intestinale

Prima della nascita, le placche di Peyer si sviluppano attraverso uno scambio tra l'induttore del tessuto linfoide (LTI) e le cellule dello stroma all'interno dell'ambiente sterile dell'utero. La mucosa dell'intestino tenue è popolata dall'onda fetale dei linfociti T $\gamma\delta$. Alla nascita, l'architettura del tessuto intestinale murino è immatura e subisce numerosi cambiamenti dello sviluppo fino a raggiungere lo stato adulto. La mucosa neonatale è caratterizzata da una mancanza di cripte e cellule di Paneth che risiedono nella cripta, una delle principali fonti di sostanze antimicrobiche nel tessuto adulto.

Gli enterociti neonatali, tuttavia, esprimono il peptide antimicrobico correlato alla catelicidina (CRAMP). La nascita inizia la colonizzazione della mucosa intestinale e la densità microbica nel neonato raggiunge rapidamente i livelli di plateau. Il microbiota neonatale è dominato da lattobacilli, streptococchi e bifidobatteri, mentre le specie del batteriodetes phylum diventano prevalenti solo negli adulti. La diversità microbica nell'intestino postnatale è ridotta di circa 3 volte rispetto alla situazione adulta. Nonostante la presenza di cellule calciformi, l'espressione delle mucine muc2, muc3 e muc5ac è ridotta nel neonato con conseguente strato di muco più sottile. $\alpha\beta$ T (compresi i linfociti T regolatori derivati dal timo (tTregs) e i linfociti B iniziano a popolare l'intestino poco dopo la nascita, tuttavia, mostrano un discreto profilo di residenza solo nelle placche di Peyer e rimangono naïve per tutta la fase neonatale. La presenza di centri germinali e linfociti attivati è nota nelle placche di Peyer. La maturazione delle cellule M, che sono le principali vie di assorbimento dell'antigene nell'adulto, si verifica anche dopo la seconda settimana di vita. I siti effettori della lamina propria e del compartimento intraepiteliale sono popolati solo da linfociti dopo lo svezzamento. Dopo la nascita si nota la formazione di criptopatch e la loro ulteriore maturazione in follicoli linfoidi isolati (ILF) dipende dalla presenza di un microbiota. Durante la fase postnatale, molti fattori bioattivi sono forniti dal latte materno comprese le citochine, fattori di crescita, nonché immunoglobulina secretoria A (SIgA). La SIgA endogena viene prodotta solo dalle plasmacellule e nel tessuto mucoso adulto.

Alla nascita, quasi tutte le cellule T presentano la glicoproteina CD45RA, tipica delle cellule T naïve che non hanno mai incontrato antigeni estranei.

Durante l'infanzia le cellule Th17 e Th2 aumentano gradualmente fino ad uguagliare il numero delle cellule T naïve.¹⁷²

Sebbene alcune delle cellule T della memoria possono essere stimolate da infezioni con agenti patogeni specifici e dalle vaccinazioni, molte vengono stimolate dal microbioma, non solo nell'intestino ma anche a livello del tratto respiratorio e della pelle.

Queste cellule T della memoria sono in grado di rispondere ad infezioni successive attraverso reazioni crociate anche per patogeni che la persona non ha mai incontrato.¹⁷³

È importante tenere presente che durante la gravidanza avvengono importanti cambiamenti nei microbiomi materni. La traslocazione di batteri dai microbiomi orali e intestinali materni durante la gravidanza, oltre all'ascensione dei batteri dal microbioma vaginale, può spiegare la presenza di batteri non patogeni in posizioni intrauterine.

I batteri di origine materna rilevati nel meconio neonatale suggeriscono il trasferimento prenatale dei batteri dalla madre al bambino.

I meccanismi proposti per il trasferimento materno di batteri al feto in utero sono i seguenti:

Intestino: il lume dell'intestino distale materno è rivestito di enterociti che in condizioni normali formano una barriera cellulare e mucosa ai microbi intestinali.

Dieta, stress, esposizione agli antibiotici, malattie e la gravidanza stessa possono alterare lo spessore dello strato mucoso e l'integrità della barriera degli enterociti.

¹⁷² J Allergy Clin Immunol. 2003;112(5):973-980. doi:10.1016/j.jaci.2003.07.003

Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study

Shearer WT et al

[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(03\)02030-X/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(03)02030-X/fulltext)

¹⁷³ J Exp Med. 1994 Jun 1;179(6):1933-43. doi: 10.1084/jem.179.6.1933.

Cross-reactivities in memory cytotoxic T lymphocyte recognition of heterologous viruses.

Selin LK, Nahill SR, Welsh RM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2191532/>

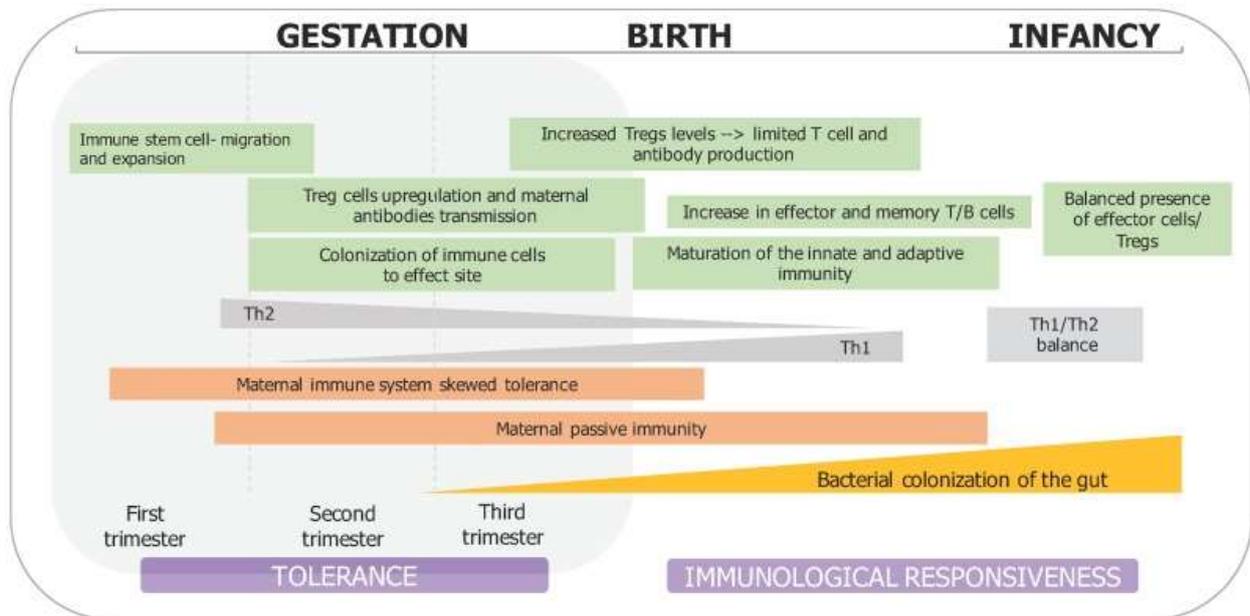
Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

Le lacune in questo strato (permeabilità intestinale) consentono ai batteri di attraversare la barriera intestinale e di entrare nel circolo ematico o nei vasi linfatici e di traslocare in altri siti del corpo.

Orale: lesioni dentali o interventi chirurgici e condizioni orali che causano infiammazione (gengivite) consentono ai batteri orali contenuti nelle comunità di microbiomi salivari e subgengivali di essere esposti al sistema circolatorio.

Placenta: i batteri già presenti nel rivestimento endometriale o nelle regioni urogenitali possono essere incorporati nella decidua placentare in via di sviluppo. I batteri trasferiti nel sangue da altri microbiomi materni alla placenta possono popolare la decidua, le membrane fetali e i villi e trasferirsi nel feto in via di sviluppo nell'utero attraverso il liquido amniotico e il sangue cordonale.¹⁷⁴



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163169/>

Principali eventi che si verificano nel sistema immunitario e nello sviluppo dell'intestino. Durante la gravidanza, le cellule T helper del sistema immunitario materno sono spostate verso l'immunità di tipo T helper (Th) 2, per mantenere la tolleranza del feto in via di sviluppo. La madre contribuisce con mediatori tollerogenici attraverso la placenta (compresi anticorpi e fattori di crescita), istruendo così lo sviluppo del sistema immunitario fetale. Tuttavia, durante le prime settimane e mesi di vita, i bambini successivamente aumentano l'attività di Th1, ripristinando così l'equilibrio delle cellule T helper. Senza questo spostamento, la persistenza di Th2 potrebbe essere associata a malattie atopiche tra cui l'asma. Mentre le cellule Th svolgono un ruolo chiave nella direzione delle risposte immunitarie, principalmente nel periodo neonatale, le cellule T regolatorie sopprimono l'attivazione e lo sviluppo di cellule T naïve verso i tipi di Th, mantenendo così l'omeostasi della mucosa sia durante la gravidanza che durante il periodo dell'infanzia

Il ruolo chiave di questi eventi nel microbiota nei primi anni di vita è dimostrato da studi in vivo su modelli murini in cui gli animali convenzionali sono stati confrontati con controparti prive di germi.

Queste indagini hanno chiaramente dimostrato le gravi conseguenze per la salute causate dall'assenza di qualsiasi interazione microbiota-ospite¹⁷⁵.

Inoltre, diversi autori hanno studiato l'effetto della ricolonizzazione di animali senza germi, a diverse età, sul ripristino dei parametri alterati dalla mancanza di esposizione microbica.

¹⁷⁴ *Pediatr Obes.* 2017;12 Suppl 1(Suppl 1):3-17. doi:10.1111/ijpo.12217

The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero?

Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583026/>

¹⁷⁵ *J Microbiol Biotechnol* 2015, 25:1583–1588. doi:10.4014/jmb.1501.01039

Use of germ-free animal models in microbiota-related research.

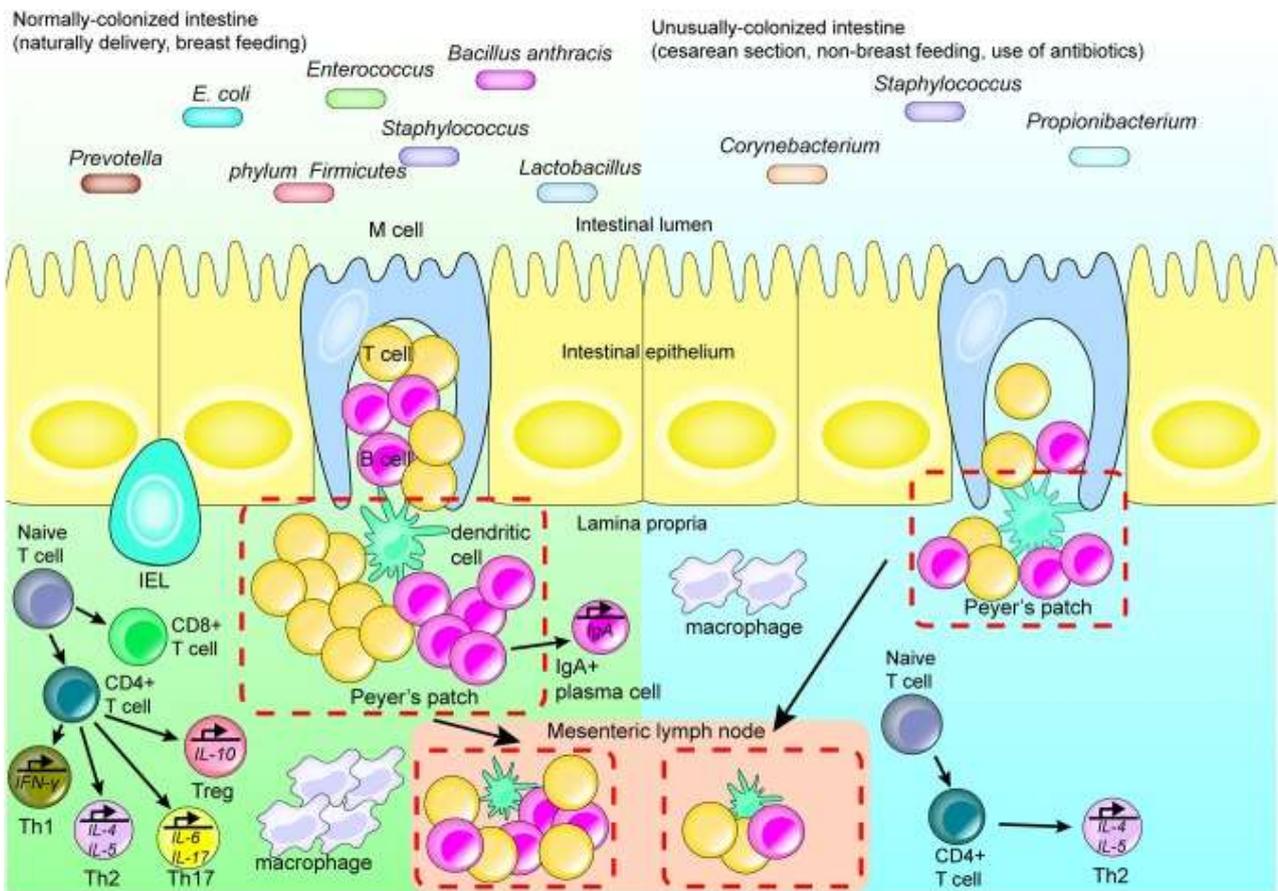
Al-Asmakh M, Zadjali F.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26032361/>

È interessante notare che è **necessario ricolonizzare gli animali nella prima infanzia**, a differenza dell'età adulta, per ripristinare i fenotipi alterati che si trovano nei modelli senza germi.

Ad esempio, è stato dimostrato che gli animali privi di un microbiota (germ-free) mostrano livelli aumentati di alcune cellule immunitarie nelle mucose, un fenomeno che viene ripristinato (ai livelli normali) quando questi animali vengono ricolonizzati durante la prima infanzia, ma questa inversione non si verifica quando la ricolonizzazione è effettuata in età adulta¹⁷⁶

Pertanto, un modello di colonizzazione precoce alterato può rappresentare un rischio con conseguenze immediate per la salute e lo sviluppo del bambino, ma può anche presentare un rischio per effetti a lungo termine.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147503/>

Il microbiota intestinale influenza lo sviluppo del sistema immunitario regionale. Molti fattori influenzano la struttura e lo sviluppo del sistema immunitario regionale modificando il tipo e la quantità di microbiota intestinale. Il taglio cesareo, l'alimentazione con formula e l'uso di antibiotici dopo la nascita possono portare ad un intestino colonizzato in modo anormale rispetto ai feti partoriti per via vaginale e allattati al seno. In un normale tratto intestinale sano con abbondante flora microbica, i follicoli linfoidi isolati e le placche di Peyer sono invariati. Al momento della stimolazione, le cellule presentanti l'antigene migrano verso il linfonodo mesenterico e promuovono la differenziazione delle cellule T. Le plasmacellule che producono e secernono IgA svolgono una funzione protettiva della mucosa, mentre i macrofagi migrano verso la lamina propria del tratto intestinale e svolgono la loro normale funzione. Quando l'abbondanza e la diversità delle specie della flora intestinale sono relativamente basse, il sistema immunitario intestinale non viene adeguatamente stimolato e si formano solo follicoli linfoidi isolati.

¹⁷⁶ Science. 2012 Apr 27;336(6080):489-93. doi: 10.1126/science.1219328
 Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function.

Olszak T et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437652/>

L'organismo umano attiva molti processi che consentono di rilevare e rispondere sia ai batteri commensali che ai patogeni, differenziando le risposte verso le diverse strutture presenti sulle loro pareti cellulari.

All'inizio della vita, il sistema immunitario in via di sviluppo è addestrato a sviluppare la tolleranza immunologica e uno squilibrio nelle risposte inibitorie e stimolanti in questo periodo ha potenziali effetti sulle malattie autoimmuni che possono verificarsi in età avanzata.

Sebbene gran parte del lavoro di ricerca si sia concentrato su alcuni aspetti, in particolare la componente batterica del microbioma più frequentemente del tratto gastrointestinale, **l'uomo e altri animali possono essere colonizzati da una vasta gamma di organismi che coprono tutti i settori della vita, e comprendono oltre i batteri e gli archei, anche gli eucarioti unicellulari come funghi, eucarioti multicellulari come elminti e virus.**

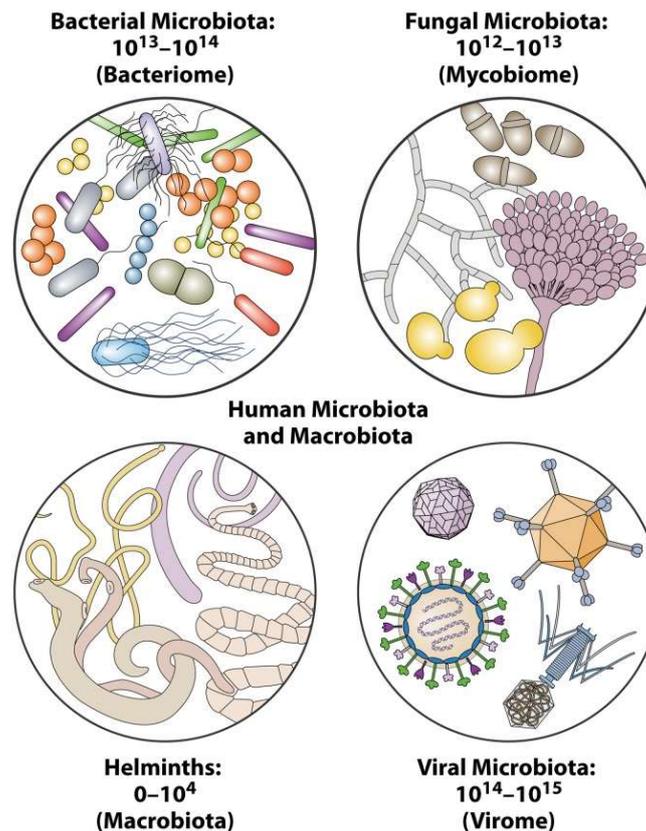
Poiché condividono le stesse nicchie dell'ospite, possono competere, sinergizzare e antagonizzarsi a vicenda, con potenziali effetti sul loro ospite.

Va anche notato che il microbiota intestinale non è una singola comunità omogenea ma mostra invece una **significativa organizzazione tridimensionale.**

Innanzitutto, l'intestino è composto da diversi **ambienti distinti**, in particolare lo stomaco, l'intestino tenue (diviso in duodeno, digiuno e ileo) e l'intestino crasso (colon), ognuno dei quali ha proprietà diverse e ospita la propria comunità.¹⁷⁷

Ad oggi, la stragrande maggioranza della ricerca si è concentrata sul colon a causa della facilità di ottenere campioni fecali e dal fatto che contiene di gran lunga la più alta densità e numero di batteri.¹⁷⁸

In secondo luogo, anche all'interno di un dato compartimento, i batteri possono differire lungo l'asse trasversale, con popolazioni diverse trovate nel lume rispetto alla mucosa.



¹⁷⁷ Cell Host Microbe. 2017 Apr 12;21(4):433-442. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.010.

The Gut Microbiome: Connecting Spatial Organization to Function

Tropini C, Earle KA, Huang KC, Sonnenburg JL

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576359/>

¹⁷⁸ PLoS Biol. 2016 Aug 19;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.

Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body.

Sender R, Fuchs S, Milo R.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991899/>

Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383444/>

Cenni sui principali componenti del microbiota umano, riassunti in tutti i siti del corpo, inclusi il tratto gastrointestinale, la cavità orale, la mucosa vaginale e la pelle. (In alto a sinistra) I batteri sono i più abbondanti e includono i membri dei phyla Firmicutes (Clostridium, Lactobacillus e Enterococcus), Bacteroidetes (Bacteroides and Prevotella), Proteobacteria (Escherichia e Acinetobacter), Actinobacteria (Bifidobacterium), e Akkermansia (Akkermansia). **(In alto a destra)** Sulla base della metagenomica, i funghi associati all'uomo sono significativamente più numerosi dei batteri; sono principalmente membri del phylum Ascomycota (Candida, Saccharomyces, Aspergillus e Malassezia), ma alcuni Basidiomycota sono rilevabili. Gli esseri umani possono anche essere infettati da agenti patogeni eucariotici non fungini, che non sono mostrati qui. **(In basso a destra)** I virus nel microbiota umano sono principalmente batteriofagi e probabilmente superano la popolazione batterica di almeno 10 volte. Il viroma è in gran parte composto da Caudovirales (Siphoviridae, Myoviridae e Podoviridae) e Microviridae, insieme ad alcuni virus eucariotici dell'ospite. **(In basso a sinistra)** Gli elminti sono ora tipicamente assenti dagli umani nelle nazioni ad alto reddito, ma parassitano ancora miliardi in tutto il mondo a vari livelli di gravità. Includono trematodi (vermi piatti), nematodi (nematodi) e cestodi (tenie).

L'altro componente fondamentale per lo sviluppo del microbiota e dell'asse microbiota-sistema immunitario è il **viroma intestinale**, definito come la porzione del microbioma intestinale costituita dai virus che colonizzano le cellule ospiti eucariotiche (viroma eucariotico), i batteri (viroma batterico) e gli archei (viroma archaeal).

Comprende anche tutti gli elementi genetici derivati da virus che si trovano integrati nei cromosomi dell'ospite (HERVs - elementi virali endogeni).¹⁷⁹

*Si stima che l'intestino umano ospiti oltre **10¹² cellule batteriche**, che a loro volta sono in un rapporto stimato con le loro controparti virali infettive o associate (batteriofagi o fagi) di 10 (virus) a 1 (batteri).*

Si ritiene che la colonizzazione delle popolazioni batteriche da parte dei fagi svolga un ruolo importante nel modellare la struttura della comunità batterica dell'intestino.¹⁸⁰

Uno studio recente ha stabilito che i virus che colonizzano i batteri si trovano in abbondanza nell'intestino infantile.¹⁸¹

È stata proposta un'ipotesi di interazioni tra virus e batteri, in cui entrambe le parti sono responsabili della modulazione della loro composizione relativa e dell'impatto sullo stato di salute dell'ospite.

Questa relazione dinamica è esemplificata dalla loro progressione dalla prima infanzia all'età adulta (vedi figura sotto).

Immediatamente dopo la nascita e fino ai 2 o 3 anni di età, il microbiota intestinale infantile sembra essere estremamente plastico, sottoposto a un processo di rapida espansione e diversificazione.

Simile al microbiota batterico, anche il viroma sembra essere altamente dinamico durante lo sviluppo del microbiota infantile, con la più alta diversità nei batteriofagi, osservati durante i primi mesi dopo la nascita.

Successivamente, il viroma del fago subisce un meccanismo di contrazione e perdita di diversità.

¹⁷⁹ Cell. 2014 Mar 27;157(1):142-50. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.032.

The virome in mammalian physiology and disease.

Virgin HW.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977141/>

Microbiol Mol Biol Rev. 2019 Jan 9;83(1):e00044-18. doi: 10.1128/MMBR.00044-18.

Cross-Domain and Viral Interactions in the Microbiome.

Rowan-Nash AD, Korry BJ, Mylonakis E, Belenky P.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383444/>

¹⁸⁰ Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(1):6. doi:10.1038/nrgastro.2014.220

Gut microbiota: a 'friendly' gut virus?

Ray K.

<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.220>

¹⁸¹ Nat Med. 2015 Oct;21(10):1228-34. doi: 10.1038/nm.3950.

Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants.

Lim ES, Zhou Y, Zhao G, Bauer IK, Droit L, Ndao IM, Warner BB, Tarr PI, Wang D, Holtz LR.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4710368/>

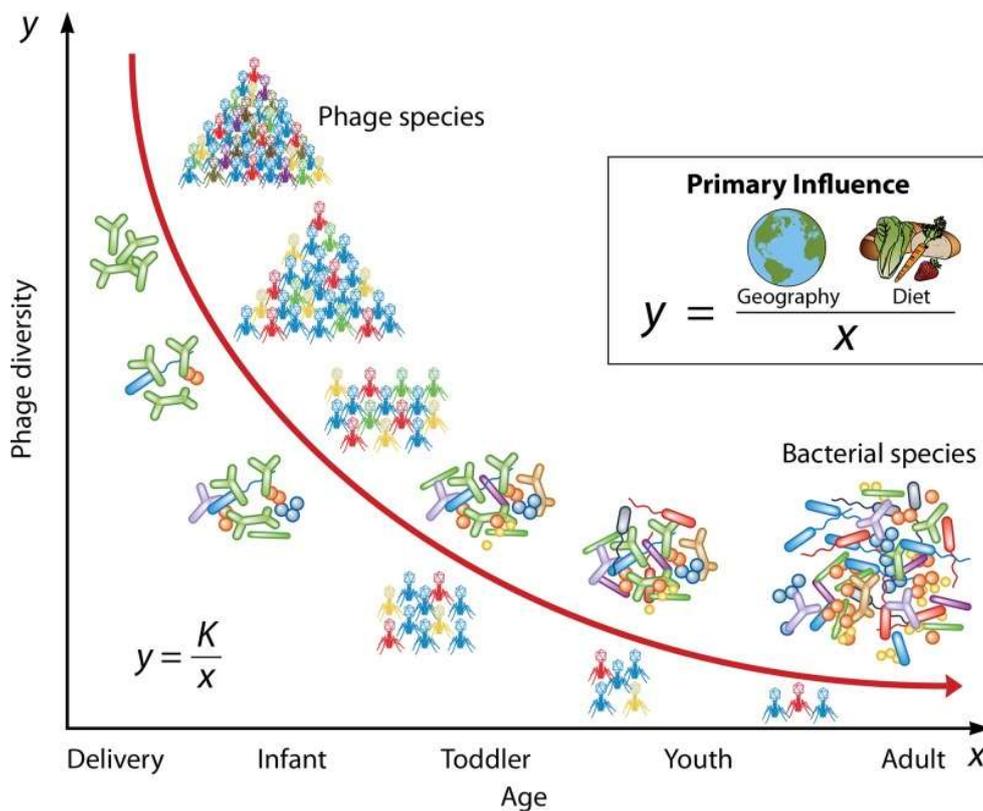
È interessante notare che **la contrazione del viroma si verifica durante lo stesso periodo in cui il microbiota infantile adotta una composizione simile ad un adulto**, il che indica che la conseguente riduzione del numero di colonizzatori facilita la creazione di una diversa comunità batterica nel tratto gastrointestinale ¹⁸².

Al contrario, si osserva che **il viroma eucariotico è poco diversificato durante i primi giorni di vita, e poi va incontro ad un aumento della diversità per un periodo di 24 mesi**. Ciò suggerisce che i virus eucariotici sono ottenuti principalmente da fonti ambientali.

La composizione del viroma nell'intestino può essere influenzata da diversi fattori, tra cui la geografia e la dieta sembrano avere la maggiore influenza.

È interessante notare che gli individui che seguono le stesse abitudini alimentari hanno la tendenza a ospitare un simile viroma, probabilmente riflettendo un **microbiota dietetico-dipendente**, permettendo la proliferazione di fagi che infettano i membri più dominanti di questo microbiota. ¹⁸³

Ciò diventa ancora più rilevante nel contesto della prima infanzia, un periodo cruciale in cui avvengono la maturazione immunitaria dell'ospite e vari sviluppi metabolici.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>

Contributo dei fagi allo sviluppo del microbiota intestinale durante l'invecchiamento umano. I fattori putativi che influenzano la biodiversità del viroma dall'infanzia all'adulto sono rappresentati schematicamente come fattori della formula della curva. I carichi di fagi e batteri sono rappresentati schematicamente per esprimere il concetto che mentre il carico di fagi diminuisce durante l'invecchiamento, la popolazione microbica intestinale aumenta in complessità e abbondanza. Il numero di particelle batteriche o di fagi rappresenta schematicamente il numero di specie e la complessità della popolazione.

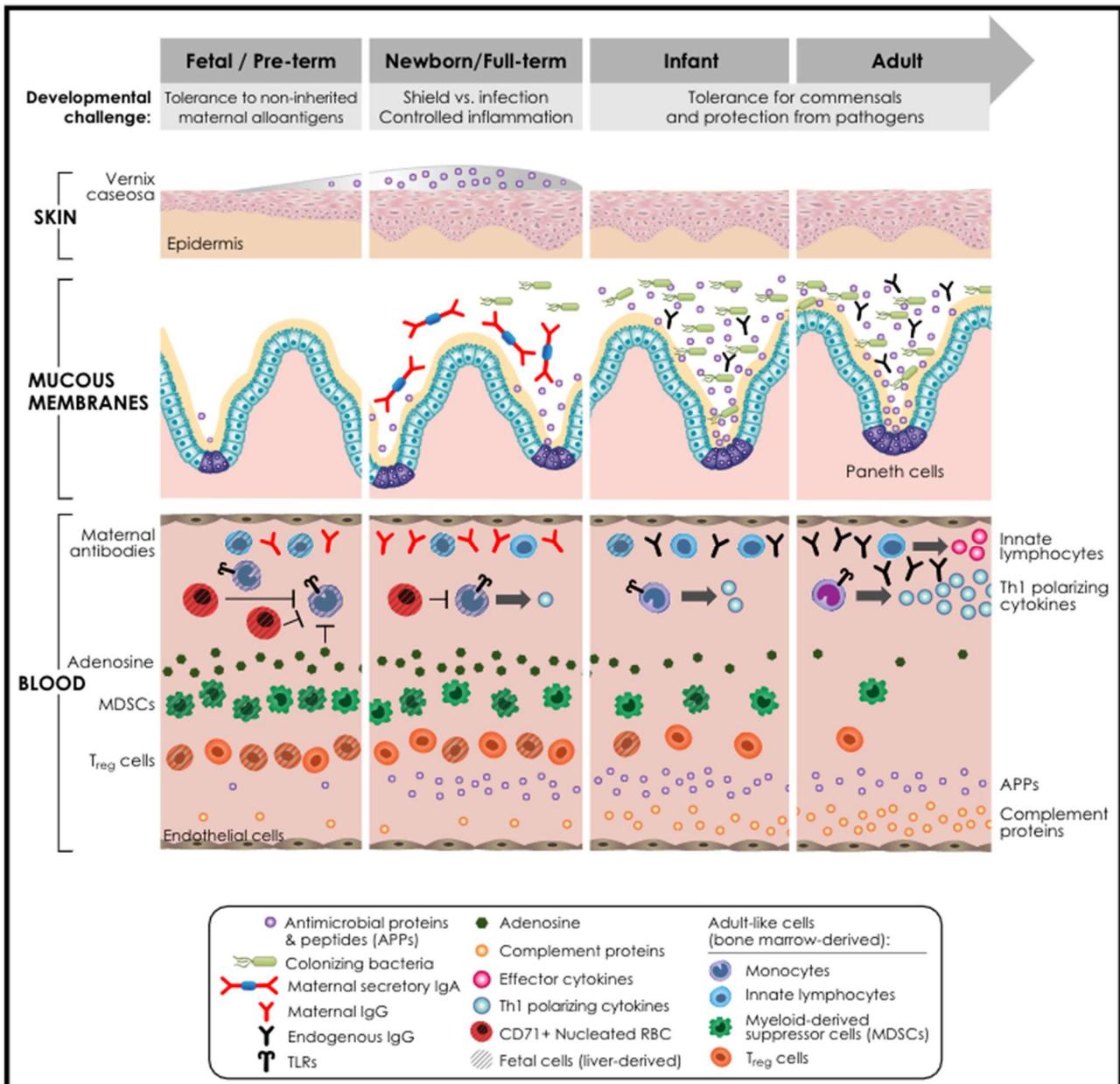
¹⁸² Trends Microbiol 2016. 24:801–810. doi:10.1016/j.tim.2016.06.001
The bacterial microbiome and virome milestones of infant development.
Lim ES, Wang D, Holtz LR.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353648/>

¹⁸³ Genome Res. 2011 Oct;21(10):1616-25. doi: 10.1101/gr.122705.111.

The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet.
Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202279/>

Per concludere si riporta una figura sull'ontogenesi (sviluppo biologico di un organismo) della difesa fetale, neonatale e infantile dell'ospite:¹⁸⁴



Tratta da <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1074-7613%2817%2930090-0>

Le funzioni di barriera protettiva dell'ospite comprendono componenti fisici, chimici e funzionali della membrana epiteliale della pelle e delle mucose del feto, del neonato (dalla nascita a 28 giorni di età) e dell'infante (1 mese - 1 anno di età).

(A) Pelle: mentre le barriere fisiche e chimiche sono ridotte all'inizio della vita, specialmente nei neonati pretermine, la vernice caseosa (vernix) e gli epitelii della pelle dei neonati a termine esprimono in modo efficace APP (antimicrobial proteins e peptides -proteine e peptidi antimicrobici)

(B) Membrane mucose: parallelamente e indotte da un microbiota sempre più complesso, l'epitelio della mucosa intestinale neonatale cambia struttura rapidamente con l'aumento delle cripte e delle cellule di Paneth basate sulla cripta, nonché funzionalmente con l'espressione degli APP crescenti

¹⁸⁴ Immunity. 2017;46(3):350-363. doi:10.1016/j.immuni.2017.03.009

Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny.

Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O.

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1074-7613%2817%2930090-0>

(C) Sangue: la composizione del sangue neonatale è costituita da concentrazioni relativamente basse di componenti del complemento e APP e alte concentrazioni del metabolita immunosoppressivo purinico adenosina. Il plasma contiene anche anticorpi materni trasferiti all'inizio della gestazione e integrati da fattori postnatali derivati dal latte materno. L'immunità innata è rilevabile dalla fine del primo mese di gestazione, con cambiamenti guidati in gran parte dalla crescente esposizione ai microbi ambientali. Gli APC neonatali come i monociti nel sangue esprimono PRR (ad es. TLR) con risposte funzionali distinte tra cui una produzione di citochine con una limitata polarizzazione dei Th1 per la maggior parte degli stimoli. Differenze dipendenti dall'età nell'attività dei fattori di trascrizione del fattore di risposta all'interferone (IRF) e cambiamenti epigenetici contribuiscono all'ontogenesi delle citochine, mentre l'immunità adattativa si sviluppa a partire dalla 4^a settimana di gestazione.

Età avanzata ¹⁸⁵

Con l'avanzare dell'età, il sistema immunitario subisce un profondo rimodellamento e declino, con grande impatto sulla salute e sopravvivenza. ¹⁸⁶

Questa **senescenza immunitaria** predispone gli anziani ad un rischio più elevato di infezioni virali e batteriche acute. I tassi di mortalità di queste infezioni sono **tre volte più elevate** nei pazienti anziani rispetto agli adulti più giovani.

Le malattie infettive sono ancora la **quarta causa comune di morte** tra gli anziani nei paesi in via di sviluppo. Risposte immunitarie aberranti negli anziani possono esacerbare l'infiammazione, eventualmente contribuendo ad altre patologie tipiche della vecchiaia: cancro, malattie cardiovascolari, ictus, morbo di Alzheimer e demenza. ¹⁸⁷

¹⁸⁵ Proc Biol Sci. 2015 Dec 22;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.

Evolution of the immune system in humans from infancy to old age.

Simon AK, Hollander GA, McMichael A.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707740/>

The Immune System and Its Dysregulation with Aging. In: Harris J., Korolchuk V. (eds) Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science. Subcellular Biochemistry, vol 91. Springer, Singapore (2019)

Müller L., Di Benedetto S., Pawelec G.

¹⁸⁶ Transpl Int. 2009;22(11):1041-1050. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x.

The aging of the immune system

Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x>

Chin Med J (Engl). 2012;125(18):3325-3331.

Senescent remodeling of the immune system and its contribution to the predisposition of the elderly to infections.

Dewan SK, Zheng SB, Xia SJ, Bill K.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22964331/>

Ann Allergy Asthma Immunol. 2010;104(3):183-210. doi:10.1016/j.anai.2009.11.009

Innate and adaptive immunosenescence

Agarwal S, Busse PJ

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377107/>

Clin Infect Dis. 2000;31(2):578-585. doi:10.1086/313947

Clinical relevance of age-related immune dysfunction.

Castle SC.

<https://academic.oup.com/cid/article/31/2/578/299255>

Biogerontology. 2006;7(5-6):471-481. doi:10.1007/s10522-006-9062-6

Immunological biomarkers of ageing in man: changes in both innate and adaptive immunity are associated with health and longevity.

DelaRosa O, et al.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16957868/>

¹⁸⁷ Clin Infect Dis. 2000;30(6):931-933. doi:10.1086/313792

Epidemiology and unique aspects of aging and infectious diseases.

Yoshikawa TT.

<https://academic.oup.com/cid/article/30/6/931/433911>

Ageing Res Rev. 2009;8(1):18-30. doi:10.1016/j.arr.2008.07.002

Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases.

Chung HY, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3782993/>

Durante una normale stagione influenzale, **circa il 90% dei decessi in eccesso si verificano nelle persone di età superiore ai 65 anni**. Inoltre, le scarse risposte immunitarie spiegano la ridotta efficacia dei vaccini.¹⁸⁸

La senescenza immunitaria provoca anche la riattivazione di virus latenti, come il virus della varicella-zoster, causando il fuoco di Sant'Antonio e la nevralgia cronica.

L'aumento con l'età nei **patobionti pro-infiammatori** può favorire la riduzione delle specie del microbiota con attività immunomodulante e sostenere disturbi infiammatori.

SIMBIONTI: batteri essenziali che vivono con beneficio dell'organismo ospite

COMMENSALI: batteri che convivono beneficiando di un organismo ospite

PATOBIONTI: organismi che convivono con un organismo ospite senza recar danno o beneficio in condizioni normali, ma possono diventare patogeni in situazioni di disequilibrio tra le specie (disbiosi)

PATOGENI: batteri esterni che infettando un organismo ospite scatenano un'infezione

*Il sistema immunitario che invecchia non riesce a mantenere la piena tolleranza agli autoantigeni, con una **maggiore incidenza di malattie autoimmuni**.*¹⁸⁹

*Ciò è probabilmente dovuto alla **linfopenia** * che si verifica con l'età, portando a un eccesso di proliferazione dei linfociti omeostatici, nonché a una diminuzione della funzione delle cellule T regolatorie e alla riduzione della clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi.*¹⁹⁰

*Il cambiamento più critico dovuto all'invecchiamento nel sistema immunitario innato è l'**aumento delle citochine pro-infiammatorie IL-1 β , IL-6, IL-18 e TNF α** , il quale porta all'insorgenza di uno **stato infiammatorio di basso grado** che probabilmente contribuisce all'aterosclerosi, alla demenza e al cancro.*¹⁹¹

¹⁸⁸ Sci Transl Med. 2013;5(171):171ra19. doi:10.1126/scitranslmed.3004794 [published correction appears in Sci Transl Med. 2013 Jul 10;5(193):193er8].

Lineage structure of the human antibody repertoire in response to influenza vaccination

Jiang N, He J, Weinstein JA, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699344/>

Clin Infect Dis. 2012;55(7):951-959. doi:10.1093/cid/cis574

Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains.

Treanor JJ, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657521/>

¹⁸⁹ Pharmacol Res. 2013;69(1):11-20. doi:10.1016/j.phrs.2012.10.005

Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity.

Biagi E, Candela M, Turroni S, Garagnani P, Franceschi C, Brigidi P.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079287/>

Arthritis Res Ther. 2003;5(5):225-234. doi:10.1186/ar974

Aging, autoimmunity and arthritis: T-cell senescence and contraction of T-cell repertoire diversity - catalysts of autoimmunity and chronic inflammation.

Goronzy JJ, Weyand CM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC193735/>

¹⁹⁰ PLoS One. 2014;9(2):e89379. doi:10.1371/journal.pone.0089379

Premature CD4+ T cell aging and its contribution to lymphopenia-induced proliferation of memory cells in autoimmune-prone non-obese diabetic mice.

Sheu TT, Chiang BL, Yen JH, Lin WC.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3935863/>

Transpl Int. 2009;22(11):1041-1050. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x.

The aging of the immune system

Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1432-2277.2009.00927.x>

¹⁹¹ Mech Ageing Dev. 2007;128(1):92-105. doi:10.1016/j.mad.2006.11.016

Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans.

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

* **La proliferazione indotta da linfopenia (LIP)**, un meccanismo per mantenere un numero costante di cellule T in circolazione, si verifica sia nell'invecchiamento normale che nella malattia autoimmune.
L'incidenza della maggior parte delle malattie autoimmuni aumenta con l'età e l'invecchiamento precoce delle cellule T CD4 + è stato riportato in diverse malattie autoimmuni.

Immuno-senescenza e inflamm-aging ¹⁹²

"Il **fenotipo dell'invecchiamento**", compresa l'immunosenescenza è il risultato di uno squilibrio tra meccanismi infiammatori e antinfiammatori con la conseguenza di uno stato definito come "**inflamm-aging**".

Franceschi C, et al.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116321/>

Exp Gerontol. 2003;38(6):669-672. doi:10.1016/s0531-5565(03)00061-5

Increased circulating Interleukin-18 levels in centenarians with no signs of vascular disease: another paradox of longevity?

Gangemi S, Basile G, Merendino RA, et al.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12814802/>

Eur Heart J. 2020;ehz961. doi:10.1093/eurheartj/ehz961

Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease

Liberale L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006431/>

¹⁹² Trends Cell Biol. 2018;28(6):436-453. doi:10.1016/j.tcb.2018.02.001

Hallmarks of Cellular Senescence

Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477613/>

An Acad Bras Cienc. 2017;89(1):285-299. doi:10.1590/0001-3765201720160487

Immune System Dysfunction in the Elderly

Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, Palomo. I.

<https://www.scielo.br/pdf/aabc/v89n1/0001-3765-aabc-89-01-00285.pdf>

Clin Mol Allergy. 2017 Dec 14;15:21. doi: 10.1186/s12948-017-0077-0.

Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation.

Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, Buquicchio R.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5731094/>

Clin Immunol. 2018 Nov;196:59-63. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.002.

Immune senescence, epigenetics and autoimmunity.

Ray D, Yung R.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6548177/>

Gerontology. 2019;65(5):495-504. doi:10.1159/000497375

Human Inflammaging.

Fülöp T, Larbi A, Witkowski JM.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31055573/>

Front Immunol. 2016;7:445. doi:10.3389/fimmu.2016.00445

Convergence of Innate and Adaptive Immunity during Human Aging.

Pereira BI, Akbar AN.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5095488/>

Nat Immunol. 2018;19(1):10-19. doi:10.1038/s41590-017-0006-x [published correction appears in Nat Immunol. 2018 Oct;19(10):1146].

The twilight of immunity: emerging concepts in aging of the immune system

Nikolich-Zugich J.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29242543/>

Front Immunol. 2018;9:586. doi:10.3389/fimmu.2018.00586

Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines.

Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5900450/>

L'Inflamma-aging è dovuto alla stimolazione cronica antigenica che si verifica nel corso della vita e allo stress ossidativo che comporta la produzione di radicali liberi dell'ossigeno e prodotti tossici.¹⁹³

*Gli agenti nocivi sono prodotti dall'organismo come conseguenza dei **normali processi metabolici** (inevitabili) (ad es. specie reattive dell'ossigeno, ROS, da metabolismo ossidativo) o derivanti dall'esposizione a una **varietà di fattori fisici** (ad esempio raggi UV dall'esposizione solare) o **agenti biologici** (virus, batteri, parassiti).*

*Collettivamente rappresentano l'**ambiente** e una chiara distinzione tra ambiente interno ed esterno è molto difficile se non impossibile*

Il corpo è dotato di un pannello di meccanismi che servono per contrastare e neutralizzare gli effetti negativi di tali agenti:

1. **a livello molecolare:** meccanismi di riparazione del DNA, produzione di proteine da shock termico e altri chaperone (famiglie di proteine che assistono nel ripiegamento e nell'assemblaggio di altre proteine e complessi enzimatici), ricambio di proteine e organelli, sistemi antiossidanti e disintossicanti;
2. **a livello cellulare:** apoptosi e morte cellulare autofagica, fagocitosi ed eliminazione delle cellule danneggiate e senescenti, sostituzione delle cellule morte con progenitori derivati da cellule staminali (rinnovamento di cellule e tessuti);
3. **a livello sistemico:** risposte immunitarie e infiammatorie, risposta allo stress, risposta neuroendocrina;
4. **a livello di organismo:** risposte comportamentali / di evasione mirate a minimizzare pericoli e danni.

Tutti questi tipi di risposte contribuiscono alla sopravvivenza in modo integrato e si può prevedere che il livello globale di invecchiamento e la longevità finale raggiunta da una specie sia (più che) la somma di tutti questi meccanismi (adattamento o capacità di rimodellamento a livello di diverse specie).

Durante l'evoluzione si è verificato un **processo di selezione positiva** al fine di massimizzare l'efficienza di questi meccanismi di difesa come un insieme unico, perché erano fondamentali per mantenere uno stato sano e di conseguenza per massimizzare la capacità riproduttiva e l'efficienza.¹⁹⁴

¹⁹³ Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016;64(2):111-126. doi:10.1007/s00005-015-0377-3
Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity.
Minciullo PL, et al.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658771/>

Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013;16(1):14-20. doi:10.1097/MCO.0b013e32835ada13
Inflamm-aging
Cevenini E, Monti D, Franceschi C
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23132168/>

¹⁹⁴ Mech Ageing Dev. 2007;128(1):92-105. doi:10.1016/j.mad.2006.11.016
Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans.
Franceschi C, et al.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116321/>

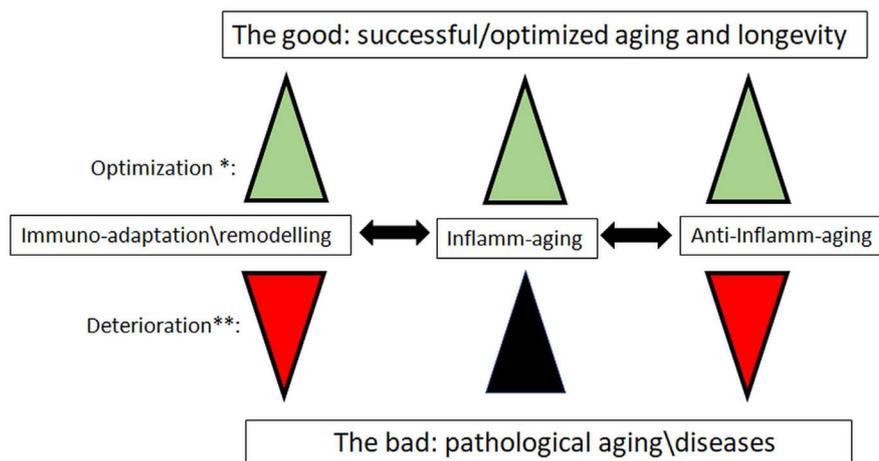
La stimolazione antigenica cronica, ripetitiva, per tutta la vita da parte di agenti stimolanti provenienti dall'interno e dall'esterno dell'organismo, abbreviata dai termini recenti in "storia immunitaria" e "immunobiografia", modella l'intero sistema immunitario.¹⁹⁵

Le stimolazioni antigeniche, a parte quelle dovute agli agenti patogeni (batteri, funghi, parassiti e virus) e le cellule neoplastiche in continua formazione, includono anche la produzione e l'accumulo di rifiuti cellulari, ad esempio proteine e molecole con la conformazione scorretta e non funzionali.

L'accumulo di questa spazzatura nelle cellule che invecchiano, che alla fine porta a infiammazione, è stato recentemente soprannominato "garb-aging".¹⁹⁶

Lo stato di buona salute negli anziani dipende non solo dai meccanismi pro-infiammatori a basso livello, ma anche dalla presenza di una rete efficiente in grado di neutralizzare con una risposta antinfiammatoria efficace gli insulti antigenici ricevuti nel corso della vita.

Per questo motivo, l'infiammazione non è importante solo per i meccanismi di immunosenescenza, ma anche per la questione della longevità.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767595/pdf/fimmu-08-01960.pdf>

Il nuovo paradigma per il ruolo dell'infiammazione e dell'immuno-adattamento / rimodellamento nel processo di invecchiamento.

* Ottimizzazione: tutti e tre i processi aumentano di concerto, bilanciandosi a vicenda. ** Deterioramento: l'invecchiamento dell'influenza aumenta e non è bilanciato da processi opposti di invecchiamento dell'infiammazione e adattamento / rimodellamento immunitario, che stanno diminuendo. Intendiamo per invecchiamento antinfiammatorio tutti i meccanismi compensativi dell'invecchiamento infiammatorio cronico. Le malattie più importanti che potrebbero avere una componente dell'invecchiamento dell'infiammazione sono i tumori, le malattie cardiovascolari e le malattie neurodegenerative.

¹⁹⁵ Front Immunol. 2017;8:982. doi:10.3389/fimmu.2017.00982

Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity. Franceschi C, Salvioli S, Garagnani P, de Eguileor M, Monti D, Capri M. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5559470/>

Front Immunol. 2018;8:1960. doi:10.3389/fimmu.2017.01960

Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? Fulop T, et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767595/>

¹⁹⁶ Trends Endocrinol Metab. 2017;28(3):199-212. doi:10.1016/j.tem.2016.09.005

Inflammaging and 'Garb-aging' Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27789101/>

Gli ultracentenari sembrano far fronte all'infiammazione subclinica cronica attraverso una risposta antinfiammatoria, chiamata quindi "**anti-inflammaging**".

Le citochine circolanti sono coinvolte sia nell'infiammazione che anti-infiammazione, e sono l'espressione di un sistema che coinvolge geni, polimorfismi e ambiente.¹⁹⁷

È stato riportato che **la fragilità nell'anziano è il risultato di uno stato infiammatorio associato alla sovrapproduzione di alcune linfocine, tra cui IL-6, chiamata citochina dei geriatrici.**

Questo fattore, insieme a cambiamenti ormonali, carenze nutrizionali e inattività fisica porterebbe a uno dei componenti più importanti della fragilità che è la **sarcopenia**, nonché alla **riduzione della massa ossea**.

In questo contesto, l'immunità sembra svolgere un ruolo importante, sia nella regolazione dei meccanismi dell'invecchiamento sia nell'insorgenza delle malattie tipiche dell'invecchiamento (cioè malattie infettive, autoimmunità, cancro, malattie metaboliche e malattie neurodegenerative).

La chiave per un invecchiamento sano quindi risiede nella **capacità di mantenere una risposta equilibrata** a questi messaggeri immunitari e un ritorno rapido e integrato alla risoluzione dell'infiammazione e all'omeostasi immunitaria.¹⁹⁸

¹⁹⁷ Mech Ageing Dev. 2007;128(1):92-105. doi:10.1016/j.mad.2006.11.016

Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans.

Franceschi C, et al.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17116321/>

¹⁹⁸ J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69 Suppl 1:S4-S9.

Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. doi:10.1093/gerona/glu057

Franceschi C, Campisi J.

https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/69/Suppl_1/S4/587037

Mech Ageing Dev. 2003;124(4):487-493. doi:10.1016/s0047-6374(03)00025-3

Plasma cytokine profiles in elderly humans.

Forsey RJ, et al.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714257/>

J Am Geriatr Soc. 1999;47(6):639-646. doi:10.1111/j.1532-5415.1999.tb01583.x

Serum IL-6 level and the development of disability in older persons.

Ferrucci L, et al.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10366160/>

Life Sci. 1992;51(25):1953-1956. doi:10.1016/0024-3205(92)90112-3

Increase of plasma IL-6 concentration with age in healthy subjects.

Wei J, Xu H, Davies JL, Hemmings GP.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1453878/>

Ageing Res Rev. 2009;8(1):36-42. doi:10.1016/j.arr.2008.09.001

Effect of interleukin-6 polymorphisms on human longevity: a systematic review and meta-analysis.

Di Bona D, et al.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18930842/>

J Nutr Health Aging. 2009;13(4):390-394. doi:10.1007/s12603-009-0051-8

Frailty: defining and measuring of a concept.

Pel-Littel RE, Schuurmans MJ, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ.

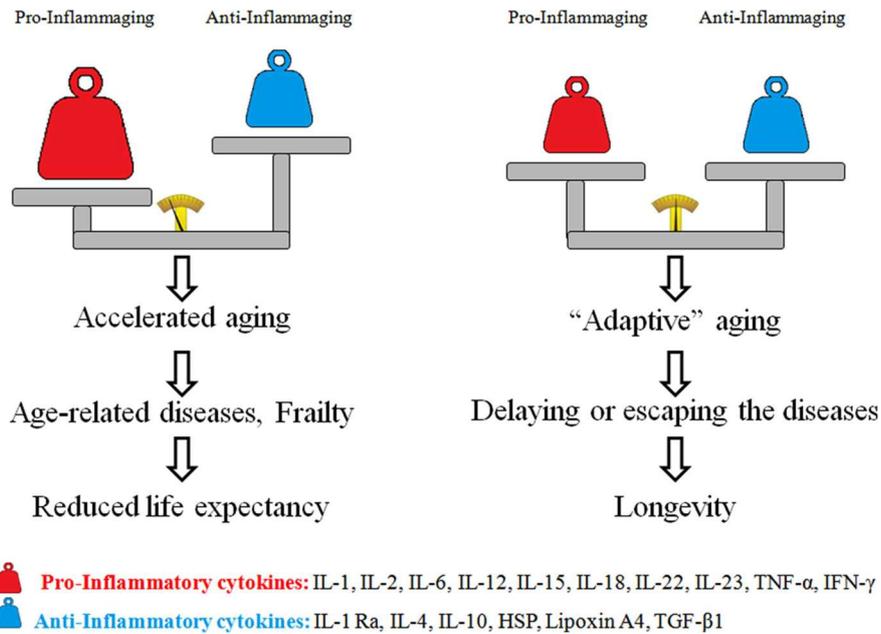
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19300888/>

Biogerontology. 2010;11(5):527-536. doi:10.1007/s10522-010-9297-0

Frailty and muscle metabolism dysregulation in the elderly.

Evans WJ, et al

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20683658/>



Tratta da https://cmb.i-learn.unito.it/pluginfile.php/5044/mod_resource/content/1/Minciullo_et_al.pdf

Il "peso" delle citochine pro e antinfiammatorie nell'invecchiamento e nella longevità. L'aumento delle citochine pro-infiammatorie promuove la fragilità e le malattie legate all'età e riduce la vita aspettativa. L'equilibrio tra pro-inflammaging e anti-inflammaging favorisce l'adattamento alle condizioni di vita, consente di evitare malattie o ritardare l'insorgenza e porta alla longevità

Il processo di invecchiamento è strettamente correlato a significative alterazioni del sistema immunitario innato e adattativo (Tabella 1).

In termini di **immunità innata**, l'invecchiamento può comportare cambiamenti sia quantitativi che qualitativi, tra cui un

- **numero ridotto di cellule monocitiche e dendritiche circolanti (DC),**
- **attività fagocitiche ridotte** di macrofagi o neutrofili migratori e capacità di presentazione dell'antigene alterate da parte delle DC.

Rispetto alle **cellule T**, l'invecchiamento può comportare la **riduzione del repertorio dei TCR**, a causa dell'**involutione timica** durante la pubertà e dell'**accumulo di cellule T senescenti o esaurite** che sono funzionalmente inerti o dormienti.

Numerosi fattori, tra cui l'**infezione virale cronica** e il rilascio di profili molecolari associati al danno (DAMP), possono contribuire alla disregolazione immunitaria dipendente dall'età che determina malattie associate all'età, come l'aterosclerosi, il morbo di Alzheimer e le malattie infettive.

Inoltre, l'**efficacia dei vaccini** nelle persone anziane è influenzata da alterazioni legate all'età, che vanno dal ridotto numero di cellule B e T naïve circolanti, alla limitata diversità dei repertori BCR e alla risposta anticorpale difettosa ai nuovi antigeni.¹⁹⁹

Le 2 caratteristiche dell'invecchiamento del sistema immunitario innato che sono importanti da evidenziare sono:

- (1) il suo **stato pre-attivato in assenza di riconoscimento antigenico** (allo stato basale) e
- (2) la **paralisi immunitaria in presenza di antigeni** (allo stato di attivazione).²⁰⁰

¹⁹⁹ Exp Gerontol. 2018;105:4-9. doi:10.1016/j.exger.2017.10.024

Age and immunity: What is "immunosenescence"?

Pawelec G.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29111233/>

²⁰⁰ Biogerontology. 2016;17(1):147-157. doi:10.1007/s10522-015-9615-7

From inflamm-aging to immune-paralysis: a slippery slope during aging for immune-adaptation.

Fulop T, et al.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26472173/>

Questa dicotomia è estremamente importante per comprendere le conseguenze dei cambiamenti immunitari per tutta la vita.

Lo stato di base attivato riflette ciò che, come già discusso, viene definito come **memoria dell'immunità innata** (trained immunity).

In seguito ad una risposta antigenica, le cellule immunitarie innate tornano allo stato di quiescenza attraverso una serie di **processi molecolari** (a livello di epigenomi e trascrittomi) e **regolazione metabolica** (alternando tra fosforilazione aerobica ossidativa e glicolisi anaerobica [effetto Warburg]) ma mantengono alcuni **cambiamenti epigenetici / molecolari** che costituiscono la loro memoria.²⁰¹

La successiva stimolazione di queste cellule che avevano già risposto ai patogeni, suscita una risposta diversa in intensità e nel tipo rispetto alla prima a causa della memoria innata.

L'altra caratteristica è la **paralisi immunitaria**, intesa come **sottoregolazione della reattività del sistema immunitario innato alle stimolazioni antigeniche**, o eventualmente una sorta di **tolleranza innata immunitaria**.

Questa condizione fisiologica può servire a proteggere l'organismo da ulteriori danni infiammatori autoindotti, anche se a scapito dell'eliminazione efficace di agenti patogeni o degli scarti cellulari.

Tuttavia, va sottolineato che la paralisi immunitaria non significa che il sistema immunitario è in uno stato non funzionale.

Sebbene ci siano alterazioni funzionali negli individui anziani rispetto ai soggetti giovani, il semplice presupposto che le cellule immunitarie delle persone anziane perdano il loro potere protettivo non sono corrette.

Ad esempio, la maggior parte degli anziani sono in grado di difendersi da molti tipi di infezione anche se la risposta immunitaria adattativa è chiaramente meno funzionale.

Il declino del sistema immunitario nell'invecchiamento è caratterizzato da

- uno **spostamento da un fenotipo di cellula T naïve a quella della memoria**,
- un **profilo di citochine di tipo 1 a tipo 2** ²⁰²,
- un' **immunità umorale poco efficiente**
- un **aumento del grado di maturazione delle cellule T**.

Altre importanti caratteristiche delle cellule senescenti sono:

- l'**accorciamento dei telomeri** che accompagna ogni ciclo di proliferazione, portando all'arresto della divisione cellulare o alla "senescenza replicativa";
- un **aumento della disfunzione mitocondriale** e delle specie reattive dell'ossigeno;
- un **fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP)**, definito come la secrezione di citochine pro-infiammatorie, chemochine e proteasi da parte delle cellule senescenti.²⁰³

²⁰¹ Antioxid Redox Signal. 2018;29(11):1023-1040. doi:10.1089/ars.2017.7310
Epigenetics and Trained Immunity.
van der Heijden CDCC, Noz MP, Joosten LAB, Netea MG, Riksen NP, Keating ST.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6121175/>

²⁰² Clin Exp Immunol. 2002;127(1):107-114. doi:10.1046/j.1365-2249.2002.01736.x
Is ageing associated with a shift in the balance between Type 1 and Type 2 cytokines in humans?
Sandmand M, et al.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1906284/>

²⁰³ Annu Rev Pathol. 2010;5:99-118. doi:10.1146/annurev-pathol-121808-102144
The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression
Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4166495/>
Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020

Queste caratteristiche hanno un impatto sulle cellule attive durante la fase di mitosi portando alla **deplezione o all'arresto della divisione** (ad es. cellule staminali ematopoietiche - HSC o cellule T) e sulle cellule immunitarie post-mitotiche causandone la **disfunzione cellulare** (ad es. neutrofili).

Table 1

Summary of the immune changes associated with aging

Immunity	Cell	Aging-associated changes
Innate	Monocytes/macrophages	- Reduced phagocytic activity
		- Decreased MHC II expression
		- Decreased ROS and cytokine production
		- Altered TLR expression (decreased except for TLR5)
	DCs	- Decreased maturation and Ag presentation
		- Altered TLR expression and signaling
		- Impaired Ag uptake
		- Altered CD80 and CD86 expression
	Neutrophils	- Reduced chemotaxis
		- Decreased MHC II expression
		- Decreased ROS and cytokine production
		- Altered TLR expression
Adaptive	B cells	- Limited diversity in BCR repertoire
		- Decreased numbers of naïve and circulating B cells
		- Reduced Ag-specific Ab production
		- Altered memory B cell homeostasis
	T cells	- Restricted diversity in TCR repertoire
		- Decreased numbers of naïve T cells
		- Increased numbers of senescent T cells
		- Increased numbers of exhausted T cells
		- Expansion of inflationary CD8 ⁺ T cell populations caused by chronic viral infections (CMV, EBV)
		- Diminished effector T cell response to new Ag

BCR, B cell receptor; EBV, Epstein-Barr virus.

Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943173/>

Risposta alle infezioni e alle vaccinazioni ²⁰⁴

Come già discusso, l'immunosenescenza è caratterizzata da un progressivo deterioramento del sistema immunitario associato all'invecchiamento.

Molteplici componenti del sistema immunitario innato e adattivo sperimentano cambiamenti legati all'invecchiamento, come l'alterazione del numero di cellule monocitiche e dendritiche circolanti, riduzione delle attività fagocitiche dei neutrofili, limitata diversità nel repertorio delle cellule B / T, esaurimento o deplezione delle cellule T, e produzione cronica di citochine infiammatorie (inflammaging).

Gli anziani hanno meno probabilità di beneficiare delle vaccinazioni come misure preventive contro le malattie infettive a causa dell'incapacità del sistema immunitario di attivare una difesa efficace.

Pertanto, si ritiene che l'invecchiamento riduca l'efficacia dei vaccini in conseguenza di un declino associato all'età nell'immunogenicità indotta dalla vaccinazione.

Come già visto, l'influenza contribuisce in modo significativo alla morbilità e alla mortalità in tutto il mondo tra gli anziani. Si osservano maggiori complicanze e un numero più alto di ricoveri ospedalieri dovuti all'influenza stagionale tra le persone di età ≥ 65 anni rispetto ai soggetti più giovani e fino al 90% dei decessi correlati all'influenza si verificano nei gruppi di anziani. Pertanto, l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda l'immunizzazione annuale contro l'influenza stagionale per le persone di età ≥ 65 anni ²⁰⁵.

Tuttavia, l'inefficacia dei vaccini rimane un punto cruciale ad oggi non risolto, proprio a causa dell'immunosenescenza. ²⁰⁶

Per quanto riguarda il rischio di danno da vaccino, in particolare del potenziamento della malattia in seguito alla reinfezione si rimanda al paragrafo: L'ADE DA VACCINO ANTINFLUENZALE.

²⁰⁴ Maturitas. 2015;82(1):50-55. doi:10.1016/j.maturitas.2015.05.004

Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. Pera A, et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044074/>

Exp Gerontol. 2019;124:110632. doi:10.1016/j.exger.2019.110632

Immunosenescence: A systems-level overview of immune cell biology and strategies for improving vaccine responses.

Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31201918/>

Sci China Life Sci. 2013;56(5):399-405. doi:10.1007/s11427-013-4478-0

Immunosenescence and age-related viral diseases.

Ma Y, Fang M.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7089158/>

²⁰⁵ <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/seasonal-vaccination-policies-and-coverage-in-the-european-region>

²⁰⁶ Jiang N, He J, et al.

Lineage structure of the human antibody repertoire in response to influenza vaccination [published correction appears in Sci Transl Med. 2013 Jul 10;5(193):193er8]. Sci Transl Med. 2013;5(171):171ra19. doi:10.1126/scitranslmed.3004794

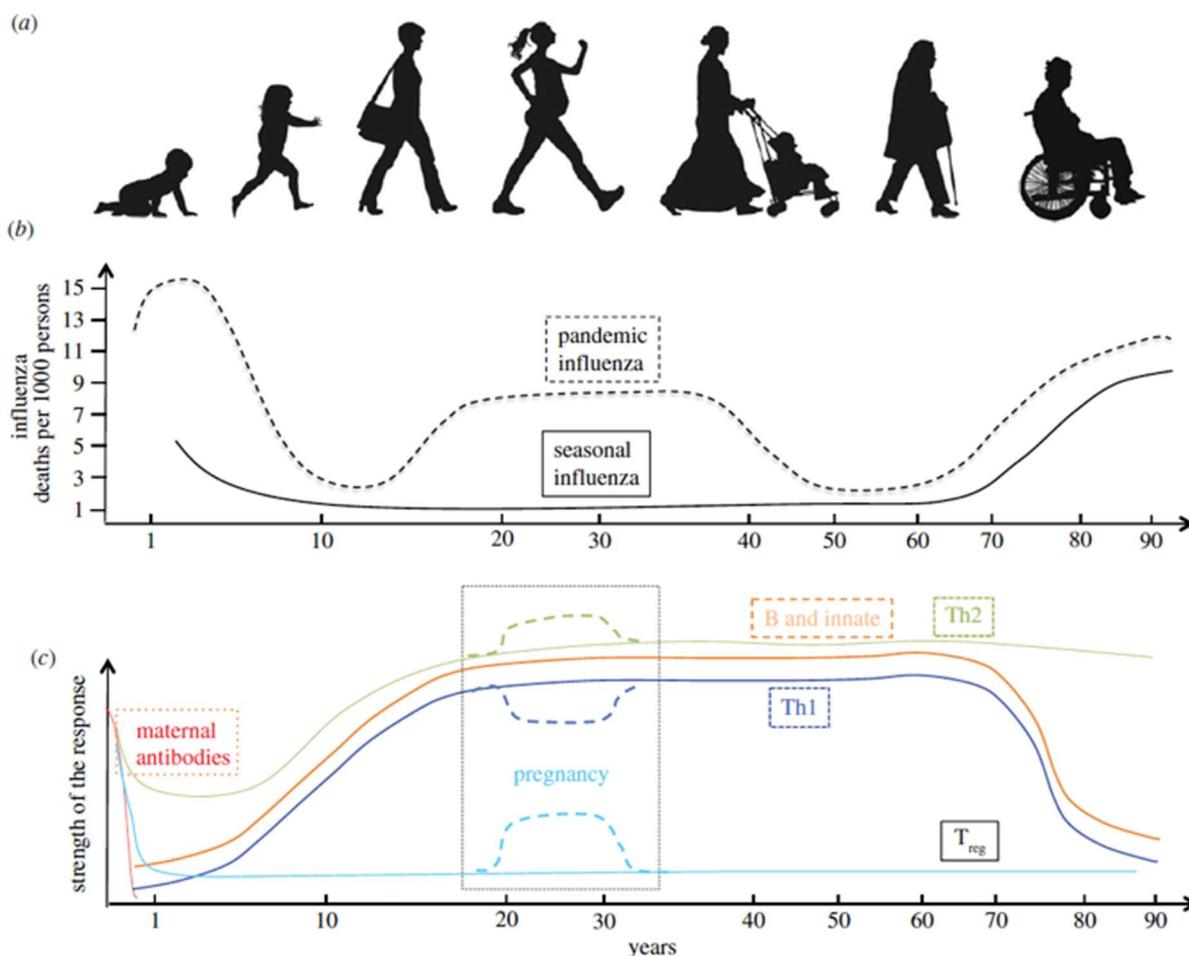
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699344/>

Treanor JJ, et al.

Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains.

Clin Infect Dis. 2012;55(7):951-959. doi:10.1093/cid/cis574

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3657521/>



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707740/>

Risposta immunitaria all'influenza (a) Le sette età della donna. **(b)** Grafico schematico dei decessi in eccesso per influenza stagionale o pandemica nel corso della vita di un individuo rappresentato come numero di decessi per 1000 persone. Si noti che mentre la gravidanza aumenta il rischio di influenza grave, nelle pandemie gravi come il 1918/1919 ci furono anche morti in eccesso in giovani adulti precedentemente sani che non erano in gravidanza. **(c)** Grafico schematico dei diversi bracci della risposta immunitaria all'influenza nel corso della vita di un individuo.

Si riassumono in maniera schematica le **alterazioni associate all'età delle cellule immunitarie** e come tali alterazioni influiscono sulla risposta alle infezioni e alle vaccinazioni:²⁰⁷

Immunità innata:

Recettori: I TLR svolgono un ruolo chiave nel sistema immunitario innato come regolatori contro le infezioni microbiche. La loro espressione e funzione nei monociti⁽⁹⁾, DC⁽¹⁰⁾ e neutrofili⁽¹¹⁾ diminuiscono con l'avanzare dell'età.

L'invecchiamento causa anche l'**aumento dell'espressione genica dell'inflammasoma NLRP3**, un complesso multiproteico attivato dai DAMPs, (genomi microbici, endotossine, ATP extracellulare, β -amiloide e acido urico intracellulare).²⁰⁸

²⁰⁷ Riferimento bibliografia in apice tra parentesi tonde

Oh SJ, Lee JK, Shin OS.

Aging and the Immune System: the Impact of Immunosenescence on Viral Infection, Immunity and Vaccine Immunogenicity.

Immune Netw. 2019;19(6):e37. doi:10.4110/in.2019.19.e37

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943173/>

²⁰⁸ Latz E, Duweil P.

NLRP3 inflammasome activation in inflammaging.

Semin Immunol. 2018;40:61-73. doi:10.1016/j.smim.2018.09.001

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30268598/>

Monociti: presentano una ridotta produzione di interferoni e una fagocitosi danneggiata.

Macrofagi: molto recentemente, Van Beek et al. ⁽²⁹⁾ hanno proposto che l'infiammazione possa portare all'accumulo di macrofagi attivati in maniera alternativa (**simil-M2**), che rimangono pro-infiammatori nei tessuti.

DC: cambiamenti associati all'età nelle vie di segnalazione delle DC possono influire sulla loro funzione e determinare la secrezione disfunzionale di citochine in risposta ad agenti patogeni o self-DNA e riduzione della fagocitosi e delle capacità di migrazione.

Neutrofili: sono importanti cellule fagocitiche specializzate nella difesa precoce contro gli agenti patogeni. Mentre il numero di neutrofili rimane invariato con l'aumentare dell'età, i neutrofili negli anziani tendono a mostrare capacità fagocitiche e chemiotattiche disfunzionali. L'invecchiamento influisce anche sul reclutamento dei neutrofili, che sono le prime cellule a migrare verso il sito di infezione ^(40,44). Inoltre, i neutrofili degli anziani producono meno trappole extracellulari di neutrofili (NET) * con un ritardo nel riparo dei tessuti e una maggiore suscettibilità alle infezioni antibiotico resistenti

* La presenza di germi in una ferita innesca l'attivazione dei neutrofili ed il rilascio di **trappole extracellulari (NET)** composti da proteine granulari, da enzimi e da materiale nucleare che catturano e uccidono i patogeni. Dopo l'estruzione del materiale nucleare i neutrofili muoiono (**NETosi**)

Immunità adattativa:

Cellule B: è noto che molte persone anziane hanno una limitata diversità nel repertorio delle cellule B, e ciò contribuisce alla maggiore suscettibilità alle malattie infettive, alla scarsa risposta ai vaccini e alla maggiore probabilità di avere anticorpi autoreattivi.

L'invecchiamento può causare cambiamenti significativi nel processo di selezione che porta alla maturazione delle cellule B ad alta affinità ⁽⁴⁷⁾, con la formazione di un repertorio di cellule B spesso meno diversificato in età avanzata ⁽⁸⁾. È probabile che questa perdita di diversità sia correlata con le scarse risposte ai vaccini contro molti agenti patogeni ⁽⁶⁾.

Cellule T: sebbene l'invecchiamento non cambi il livello di IL-7, un fattore chiave nel mantenimento dell'omeostasi delle cellule T, generalmente diminuisce il numero di cellule T naïve e aumenta il numero di cellule T senescenti ⁽⁵²⁾.

Analisi effettuate utilizzando la piattaforma di sequenziamento Illumina ad alto rendimento ha rivelato una **riduzione associata all'età della diversità di TCR**, indicando una significativa riduzione del numero di cellule T naïve e della diversità di TCR-β entro i 40 anni ⁽⁶⁵⁾.

Inoltre, l'**involution del timo** provoca la formazione di cellule T difettose che inducono infiammazione, aumento della suscettibilità alle infezioni e diminuzione dell'efficacia del vaccino.

Dato che le citochine sono molecole regolatorie chiave della risposta immunitaria mediata dalle cellule T, è stato notato che i difetti delle cellule T correlati all'invecchiamento possono provenire da **alterazioni della produzione di citochine**.

In particolare, uno spostamento nel profilo delle citochine indica che le cellule T invecchiate mostrano prevalentemente un **fenotipo del tipo Th2** ⁽⁶⁶⁾.

Le cellule Th17 difendono l'ospite dai patogeni extracellulari e sono associate allo sviluppo di malattie autoimmuni e a malattie infiammatorie croniche nell'uomo ⁽⁶⁷⁾.

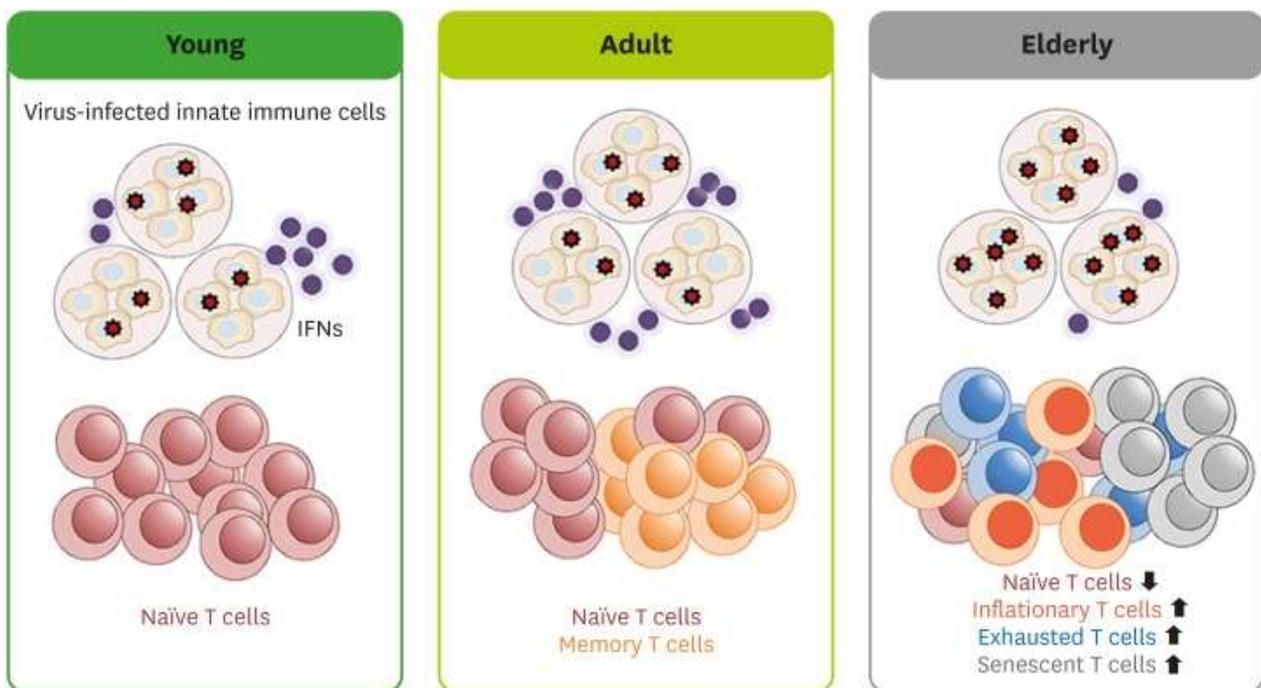
Il rapporto tra Th17 e Treg sembra aumentare con l'età e Schmitt et al. ⁽⁶⁸⁾ suggeriscono che questa variazione nel rapporto può spiegare l'aumento della frequenza delle malattie autoimmuni e la riduzione della risposta alle infezioni negli anziani.

La seguente figura mostra l'**impatto dell'immunosenescenza sulle cellule T coinvolte nelle infezioni virali croniche**.

Ad esempio, l'invecchiamento provoca un **numero ridotto di cellule T CD8⁺ naïve**, **riduzione della diversità del repertorio TCR** e un **numero elevato di cellule T senescenti, esauste e inflazionarie**

*In caso di infezione da citomegalovirus (CMV) vengono indotte ampie risposte da parte di cellule T CD8⁺ specifiche che rimangono elevate o addirittura aumentano nel tempo, questo fenomeno è stato chiamato **inflazione delle cellule T della memoria**²⁰⁹*

Di recente, Tahir et al. ⁽⁶⁹⁾ hanno definito il **fenotipo delle cellule T associate alla senescenza (SA-T)** e hanno rilevato che **queste cellule secernono abbondanti citochine proinfiammatorie atipiche**, che si accumulano nei tessuti sottoposti a stress metabolico e causano un'inflammation persistente o tumori ⁽⁷⁰⁾.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6943173/>

L'impatto dell'immunosenescenza sull'infezione virale persistente e sull'immunità. L'invecchiamento porta a numerosi cambiamenti nei principali componenti del sistema immunitario innato e adattivo. In risposta a un'infezione virale, le cellule immunitarie innate possono innescare l'attivazione di percorsi IFN per eliminare le cellule infette da virus. Difetti associati all'età nelle cellule immunitarie innate possono portare alla riduzione della produzione di IFN. L'infezione virale persistente, come la persistenza del CMV, può avere un profondo effetto sulle alterazioni dell'immunità adattativa, in particolare sulla composizione e funzione delle cellule T. Negli anziani, vi è un numero ridotto di linfociti T naïve, ma un aumento del numero di linfociti T senescenti, inflazionistici o esauriti che sono funzionalmente inerti o dormienti.

²⁰⁹ van den Berg SPH, et al.

The hallmarks of CMV-specific CD8 T-cell differentiation.

Med Microbiol Immunol. 2019;208(3-4):365-373. doi:10.1007/s00430-019-00608-7

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6647465/>

Microbiota e senescenza ²¹⁰

L'aspettativa di vita media per tutti gli italiani alla nascita è stimata in **82,7 anni**, la quarta più alta al mondo e la seconda più alta in Europa ²¹¹.

Gli ultimi dati diffusi dall'Istituto Nazionale della Sanità (ISS) l'11 giugno 2020, hanno riportato 32.938 pazienti deceduti positivi per il COVID-19, con il tasso più alto (**85,3%**) per l'età superiore ai 70 anni e il 58,6% nella terza età (oltre 80 anni). ²¹²

Il tasso di mortalità è significativamente più alto tra gli anziani con condizioni di malattia preesistenti, come ipertensione, malattie cardiovascolari e diabete tra i più comuni. ²¹³

Questo aspetto può spiegare l'elevato tasso di mortalità in Italia, un paese costretto ad affrontare le malattie croniche dell'età avanzata.

Rispetto ad altri paesi europei, la popolazione italiana è diventata più longeva ma presenta malattie croniche che aumentano la vulnerabilità dell'individuo allo stress e compromettono lo sforzo compensativo multisistemico per ripristinare l'omeostasi ²¹⁴

Come già visto, alla base delle malattie croniche dell'età senile, c'è la manifestazione dell'inflammaging cioè uno stato infiammatorio di basso grado che si presenta in assenza di infezione e principalmente dovuto a segnali endogeni.

La caratteristica maggiore dell'inflammaging è l'attivazione del sistema immunitario innato, in cui i macrofagi hanno il ruolo maggiore. ²¹⁵

²¹⁰ Riferimento per la bibliografia in apice tra parentesi quadre
 Nat Rev Endocrinol. 2018;14(10):576-590. doi:10.1038/s41574-018-0059-4
 Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases.
 Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A.
https://cris.unibo.it/retrieve/handle/11585/736269/581072/Franceschi_NRE_2018%20Post_Print.pdf

Immunol Invest. 2018;47(8):801-811. doi:10.1080/08820139.2018.1537570
 The Impact of the Microbiome on Immunosenescence.
 Amsterdam D, Ostrov BE.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31282802/>

²¹¹ Coronavirus Resource Center, Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/>. 2020

²¹² https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_11_giugno.pdf

²¹³ Shim E, Tariq A, Choi W, Lee Y, Chowell G.
 Transmission potential and severity of COVID-19 in South Korea.
 Int J Infect Dis. 2020;93:339-344. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.031
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118661/>

²¹⁴ Verity R, et al.
 Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis [published correction appears in Lancet Infect Dis. 2020 Apr 15] [published correction appears in Lancet Infect Dis. 2020 May 4].
 Lancet Infect Dis. 2020;20(6):669-677. doi:10.1016/S1473-3099(20)30243-7
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158570/>

J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020;glaa094. doi:10.1093/gerona/glaa094
 A geroscience perspective on COVID-19 mortality
 Promislow DEL
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184466/pdf/glaa094.pdf>

Geriatrics (Basel). 2020;5(2):E24. doi:10.3390/geriatrics5020024
 COVID-19: A Geriatric Emergency.
 Boccardi V, Ruggiero C, Mecocci P.
<https://www.mdpi.com/2308-3417/5/2/24/htm>

https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_15giugno%20ITA.pdf

²¹⁵ NPJ Aging Mech Dis. 2016;2:16018. doi:10.1038/npjamd.2016.18
 Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases.
 Oishi Y, Manabe I.

*Dal punto di vista evolutivo, gli eventi più difficili per la sopravvivenza di un organismo sono la **privazione di nutrienti** e l'**infezione da agenti patogeni**; quindi, la competizione per il cibo e la risposta alle malattie infettive sono i principali fattori che determinano la dinamica ecologica delle popolazioni e delle specie [7-9].*

Di conseguenza, fonti alimentari, metabolismo, risposte endocrine, risposta dell'immunità innata e infiammazione si sono evolute insieme e il macrofago è una cellula principale all'interfaccia tra il metabolismo e l'immunità [10].

Diverse evidenze dimostrano che i **macrofagi e gli adipociti presentano una notevole sovrapposizione funzionale**, in quanto entrambi i tipi di cellule secernono citochine e possono essere attivate da prodotti batterici, come i lipopolisaccaridi [11], e i pre-adipociti possono differenziarsi in macrofagi [12,13].

Un'altra considerazione molto importante riguarda il fatto **che la nutrizione è inevitabilmente legata all'attivazione del sistema immunitario, in quanto acqua e cibo sono stati pesantemente contaminati dai microbi per gran parte dell'evoluzione umana.**

A ciò si aggiunge che la risposta immunitaria innata si attiva quando si ingerisce il cibo: questa attivazione è nota come **infiammazione post-prandiale** e fa parte della risposta adattativa al pasto.

Infine, durante un'infezione si attiva un meccanismo che porta ad una **riduzione dell'assunzione di cibo** in modo da limitare la probabilità di ingerire altri patogeni e da ridurre la probabilità che gli epitopi dei nutrienti competano con recettori cruciali per la rilevazione dei patogeni. [14,16,17].

L'infezione cronica e l'infiammazione sono inoltre legate all'**insulino-resistenza**, che riduce i livelli intracellulari di glucosio richiesto dalla maggior parte dei patogeni per la replicazione, e ottimizza la fornitura di energia al cervello, un organo cruciale con un alto costo metabolico, in modo da proteggerlo dallo stress dovuto a stimoli come la fame e le infezioni. [18-20]

Durante il digiuno e un'infezione il grasso accumulato nel tessuto adiposo viene metabolizzato per produrre energia, mentre il glucosio viene utilizzato come substrato solo per il cervello. [21]

L'**infezione da citomegalovirus (CMV)** è un esempio di infezione cronica comune associata all'immunosenescenza e le malattie legate all'età, in particolare con il diabete di tipo 2 [27], in quanto promuove un ambiente proinfiammatorio a livello delle cellule beta del pancreas.

Table 1. Role of macrophage in metabolic control

Metabolic tissue	Resident macrophage	Physiological/pathological role
Hypothalamus Liver	Microglia Kupffer cell	Appetite control Control of hepatocyte metabolism Liver steatosis and fibrosis Insulin resistance
Pancreatic islet	Resident macrophage	β cell development Islet inflammation and β cell dysfunction
Adipose tissue	Resident macrophage	Lipid handling Adipogenesis Insulin resistance
Skeletal muscle	Resident macrophage	Regeneration Insulin resistance

Resident macrophages in metabolic organs are crucial to metabolic control in the steady state. Impairment in the physiological functions of tissue-resident macrophages, which can occur with aging, may contribute to age-related organ dysfunction. Macrophages may also mediate chronic inflammatory processes and tissue dysfunction in obesity.

Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515003/pdf/npjamd201618.pdf>

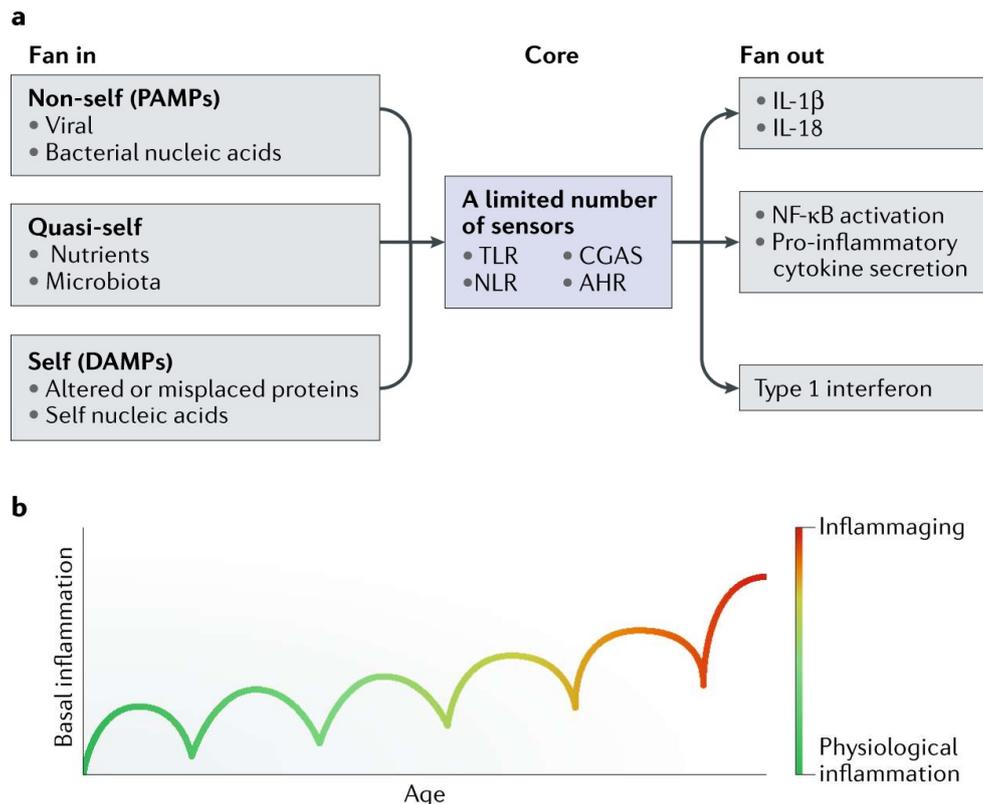
Una caratteristica importante della complessità biologica è la **promiscuità o degenerazione biologica**, cioè la capacità di elementi strutturalmente diversi di eseguire la stessa funzione, in modo che se uno fallisce nella sua funzione gli altri elementi intervengono per supplire alla mancanza.

Ci sono evidenze sperimentali che gli stessi sensori, come i PRR, compresi i TLR, i recettori NOD-like, i cGAS (GMP-AMP sintasi), i recettori degli idrocarburi arilici (AHR) e i recettori del gusto hanno caratteristiche sovrapposte.

Questi recettori sono in grado di riconoscere le proteine del self alterate o degradate (DAMPs), prodotti del non-self di virus e batteri (PAMPs) e prodotti metabolici e nutrizionali provenienti dal microbiota che può essere considerato un quasi-self. ^[6]

Durante l'evoluzione questo insieme di recettori è stato ottimizzato per aumentare l'infiammazione e la resistenza all'insulina come prima risposta alla privazione di nutrienti e anche come strategia per difendersi dai patogeni.

[34,10,35,36]



Tratta da

<https://www.semanticscholar.org/paper/Inflammaging%3A-a-new-immune%E2%80%93metabolic-viewpoint-for-Franceschi-Garagnani/6247ca2e33d38d072f1f7196e156b43975d00e71>

Il papillon del macchinario dell'inflammaging.

a) Un eterogeneo e ampio spettro di stimoli di pericolo esogeni ed endogeni (fan in) interagisce con un repertorio limitato di sensori espressi sulla superficie cellulare e nel citoplasma (core) ed evoca un numero limitato di risposte infiammatorie (fan out). Le molecole di pericolo possono essere non-self (profili molecolari associati al patogeno (PAMP)), self (profili molecolari associati al danno (DAMP)) e quasi-self (prodotti nutrizionali e metabolici del microbiota intestinale) e questa moltitudine di stimoli converge sugli stessi sensori promiscui selezionati dal punto di vista evolutivo, innescando risposte infiammatorie. Questo processo fisiologico infiammatorio è fondamentale per la sopravvivenza fino alla mezza età.

b) Con l'età, la risposta proinfiammatoria di solito aumenta e diventa dannosa nell'età post-riproduttiva. La somma di queste risposte produce un progressivo aumento del livello infiammatorio che può durare diversi anni o decenni, portando infine a inflammaging. Questo processo è modulato da una varietà di fattori, tra cui la genetica, abitudini di vita, immunobiografia e variabili anatomiche ^[61,173].

L'eccesso di nutrienti e l'eccessiva nutrizione si adattano a questo scenario generale, rappresentando particolari tipi di stimoli che alimentano l'infiammazione. Per semplicità, sono stati riportati solo alcuni dei sensori e dei composti infiammatori.

AHR, recettore aril-idrocarburo; cGAS, GMP-AMP sintasi; NF- κ B, fattore nucleare- κ B; NLR, recettore simile a NOD; TLR, recettore Toll-like

I **recettori del gusto**, in particolare i recettori accoppiati alla proteina G che rilevano i gusti amari, salati e saporiti, segnalano al cervello di organizzare il comportamento alimentare, cioè di cercare il cibo, selezionarlo e consumarlo, in risposta ad una vasta gamma di stimoli nutrizionali.

Gli stessi recettori vengono sfruttati anche per la risposta immunitaria innata e infiammatoria agli agenti microbici. ^[142]

*È interessante notare come nella fase iniziale dell'infezione da SARS-Cov-2 si manifesti la **perdita del gusto (disgeusia) e dell'olfatto (anosmia)**. ²¹⁶*

Ciò potrebbe essere il segnale per l'organismo di orientare la risposta innata verso l'infiammazione e la difesa dall'infezione piuttosto che verso l'assimilazione di nutrienti.

Si tenga conto inoltre che il virus ha una colonizzazione a livello intestinale e quindi i chemosensori del cibo (odore e sapore) che si trovano nelle alte vie respiratorie potrebbero essere presenti anche nell'intestino e agire come PRR per rilevare e rispondere all'infezione.

Un esempio già studiato è quello del TRPM5, un canale cationico essenziale per la trasduzione dei segnali al cervello per i sapori amari, dolci e saporiti (glutammato), che è espresso anche nelle cellule intestinali chiamate cellule del ciuffo.

I segnali dipendenti dal TRPM5 attivano le cellule del ciuffo coinvolte nell'attivazione delle risposte dell'immunità a seguito di infezioni parassitarie con la produzione di IL-25, che promuove la rapida espansione delle cellule linfoidi innate di tipo 2 ^[145,146].

Ne segue che i recettori del gusto e i recettori chemosensoriali non costituiscono solo una struttura sensoriale per il cibo, ma si può anche ipotizzare che si comportino come PRR.

Dall'altra parte sono noti diversi esempi in cui la promiscuità o degenerazione della risposta dei recettori immunitari sia attivata da nutrienti.

*In particolare, **durante la vecchiaia una dieta ricca di acidi grassi saturi attiva i PRR**, insieme al materiale proveniente dalle cellule morte per necroptosi (che agisce come un DAMPs), **attivano la risposta infiammatoria in maniera simile ad un'infezione**.*

In soggetti sani, una dieta ad alto contenuto di grassi aumenta anche i livelli sierici di endotossina batterica (lipopolisaccaride), che potrebbe causare l'attivazione dei leucociti e infiammazione ^[91].

*Le **endotossine batteriche** sono potenti composti infiammatori che circolano a basse concentrazioni nel sangue, che **imitano un'infezione batterica di basso grado**.*

*L'elevazione postprandiale del lipopolisaccaride nella circolazione contribuisce all'**endotossiemia metabolica e all'infiammazione di basso grado** ^[92], che sembra avere un sostanziale ruolo nello sviluppo e nella progressione delle malattie cardiometaboliche ^[93] e nel promuovere i fenotipi dell'invecchiamento (come il declino muscolare e la sarcopenia) ^[94].*

L'assunzione di cibo come fonte di energia viene utilizzata dall'organismo per esigenze metaboliche e dai batteri intestinali per la loro crescita ^[154].

Il microbiota intestinale mostra una **fluttuazione circadiana** ^[155], principalmente guidata dall'assunzione di cibo diurna, che porta ad un'abbondanza ritmica di metaboliti microbici ^[1,56,157].

²¹⁶ CMAJ. 2020;cmaj.200869. doi:10.1503/cmaj.200869

Anosmia and dysgeusia associated with SARS-CoV-2 infection: an age-matched case-control study

Carignan A, et al.

<https://www.cmaj.ca/content/cmaj/early/2020/05/27/cmaj.200869.full.pdf>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

L'oscillazione sistemica dell'insieme dei metaboliti (metaboloma) derivato dal microbiota dell'intestino regola la fisiologia dell'ospite, inclusa la funzione metabolica e la disintossicazione dai farmaci ^[157,158].

L'adesione batterica all'epitelio mostra fluttuazioni temporali e l'interruzione dell'attività oscillatoria del microbiota intestinale, a seguito di trattamenti antibiotici o tempistiche disordinate di assunzione del cibo, porta alla disorganizzazione della ritmicità dell'ospite ^[158], suggerendo che **il microbiota intestinale funge da regolatore circadiano periferico** ^[159].

Nel complesso, l'interazione ospite-microrganismo sembra essere essenziale per mantenere i ritmi appropriati, integrando le fluttuazioni dei segnali nutrizionali e ambientali.

*Secondo la **cronobiomica** ²¹⁷, questa interazione è bidirezionale e l'orologio dell'ospite influenza le configurazioni della comunità microbica.*

*Inoltre, poiché i batteri commensali competono con i patogeni invasori, **l'oscillazione del microbiota intestinale contribuisce alla variazione circadiana della difesa dell'ospite.***

Le interruzioni circadiane indotte dai moderni stili di vita potrebbero portare a disbiosi e predisporre l'ospite a disturbi metabolici e infiammazione ^[81,161].

L'introduzione regolare di nutrienti nel colon stimola immediatamente la crescita batterica per 20 minuti. Le molecole batteriche e i metaboliti, la cui produzione è regolata dalle fasi della crescita batterica, controllano il rilascio degli **ormoni della sazietà** nell'intestino.

Pertanto, le molecole batteriche sistemiche sono in grado di agire direttamente sulle vie del segnale dell'appetito modificando lo stato energetico sia dell'ospite che del suo microbiota intestinale.

Questa modulazione a breve termine della sazietà intestinale da parte della crescita batterica può essere abbinata al controllo a lungo termine dell'appetito, che a sua volta è regolato dai circuiti neuropeptidergici nell'ipotalamo ^[154].

²¹⁷ Bishehsari F, Levi F, Turek FW, Keshavarzian A. Circadian Rhythms in Gastrointestinal Health and Diseases. Gastroenterology. 2016;151(3):e1-e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.07.036 [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)34832-6/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)34832-6/pdf)

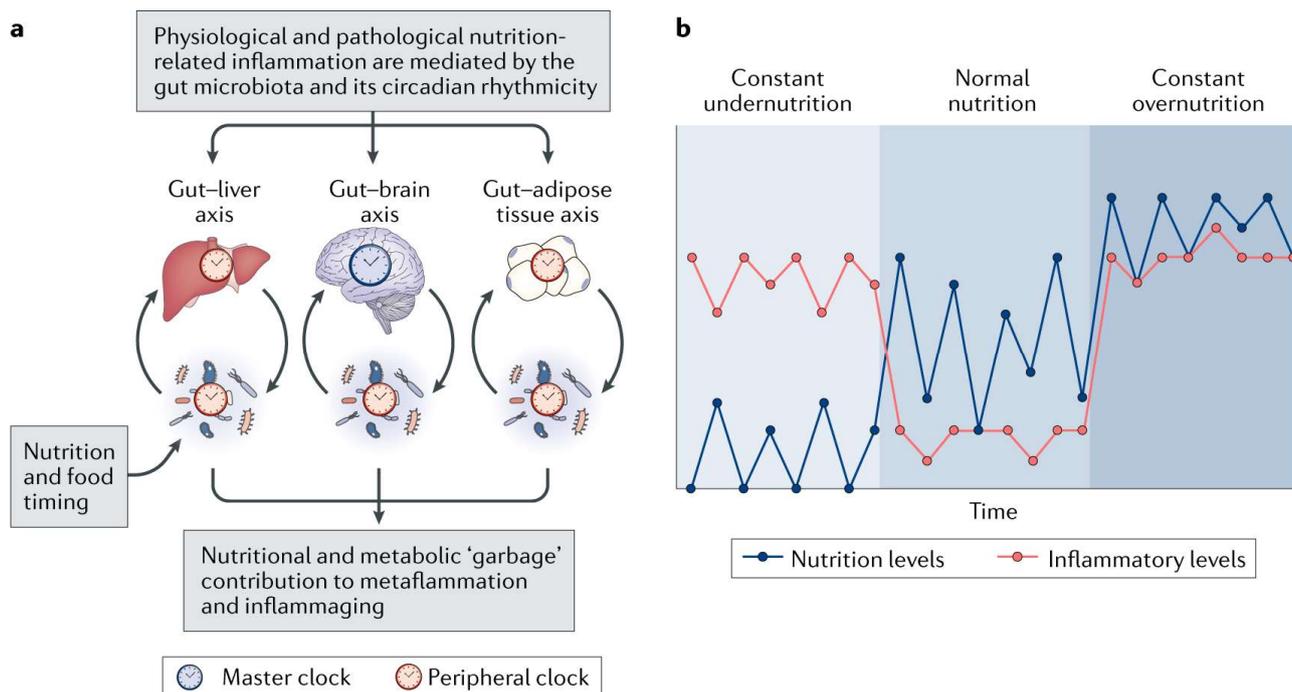
Asher G, Sassone-Corsi P. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock. Cell. 2015;161(1):84-92. doi:10.1016/j.cell.2015.03.015 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867415003025>

Leone V, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. Cell Host Microbe. 2015;17(5):681-689. doi:10.1016/j.chom.2015.03.006 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312815001237>

Voigt-Zuwala, Robin & Forsyth, Christopher & Green, S.J. & Engen, Phillip & Keshavarzian, A (2016). Circadian Rhythm and the Gut Microbiome. 10.1016/bs.irn.2016.07.002. https://www.researchgate.net/publication/308007124_Circadian_Rhythm_and_the_Gut_Microbiome

Asher G, Schibler U. Crosstalk between components of circadian and metabolic cycles in mammals. Cell Metab. 2011;13(2):125-137. doi:10.1016/j.cmet.2011.01.006 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550413111000076>

Mukherji A, Kobiita A, Ye T, Chambon P. Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. Cell. 2013;153(4):812-827. doi:10.1016/j.cell.2013.04.020 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867413004625>



Tratta da

<https://www.semanticscholar.org/paper/Inflammaging%3A-a-new-immune%E2%80%93metabolic-viewpoint-for-Franceschi-Garagnani/6247ca2e33d38d072f1f7196e156b43975d00e71>

Il microbiota intestinale come modulatore chiave della nutrizione e dell'infiammazione. Il microbiota intestinale trasforma i segnali ambientali e le molecole alimentari in segnali di metaboliti per comunicare con diversi organi e tessuti nell'ospite, mediando l'infiammazione legata al pasto.

a) sono mostrate le connessioni tra il microbiota intestinale e i tre organi metabolicamente importanti (fegato, cervello e tessuto adiposo). Intestino e fegato formano un legame bidirezionale chiamato asse intestino-fegato attraverso la vena porta e il dotto biliare. Il microbiota intestinale stabilisce anche una forte connessione bidirezionale con il sistema nervoso centrale chiamato asse intestino-cervello. Il microbiota intestinale comunica anche con il tessuto adiposo dell'ospite. Anche la comunicazione tra il microbiota intestinale e gli altri organi è regolata dai ritmi circadiani, che sono guidati da un orologio centrale che si trova all'interno dei nuclei soprachiasmatici dell'ipotalamo, ed è principalmente stimolato da segnali luminosi [174]. Inoltre, gli orologi periferici si trovano in tutto il corpo negli organi periferici come il fegato, l'intestino e il tessuto adiposo [175]. Il ritmo di alimentazione e il microbiota intestinale guidano l'orologio periferico (regolazione trascrizionale circadiana tra gli organi), che a sua volta può contribuire alla regolazione dell'orologio centrale (espressione dei trascritti). La "spazzatura" nutrizionale e metabolica contribuisce alla metainfiammazione e all'infiammazione.

b) Vengono mostrati i livelli di infiammazione durante i periodi di costante denutrizione (basso apporto calorico), la normale alimentazione (che ha periodi di alimentazione e digiuno) e l'eccessiva nutrizione (alto apporto calorico).

Le risposte immunitarie intestinali durante lo stato di salute e di malattia sono modellate dal microbiota intestinale, e il rimodellamento legato all'età potrebbe contribuire all'infiammazione sistemica, che può direttamente o indirettamente influire sulla sua composizione. [62] 218

In particolare, i cambiamenti nel profilo del microbiota intestinale nei centenari, in cui vi è un arricchimento di Proteobatteri e una diminuzione di batteri che producono butirrato, sono correlati con un **aumento sistemico dei livelli delle citochine pro-infiammatorie IL-6 e IL-8.** [53].

Il phylum dei Proteobacteria è un gruppo contenente molti batteri che sono stati ridefiniti come **patobionti**.

²¹⁸ Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, et al.

Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights.

Nutr Healthy Aging. 2018;4(4):267-285. Published 2018 Jun 15. doi:10.3233/NHA-170030

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004897/>

I patobionti sono considerati componenti minori e opportunistici dell'ecosistema dell'intestino umano che, in alcune circostanze (come l'infiammazione) possono sfuggire alla sorveglianza, superare i simbionti mutualistici e indurre patologie.

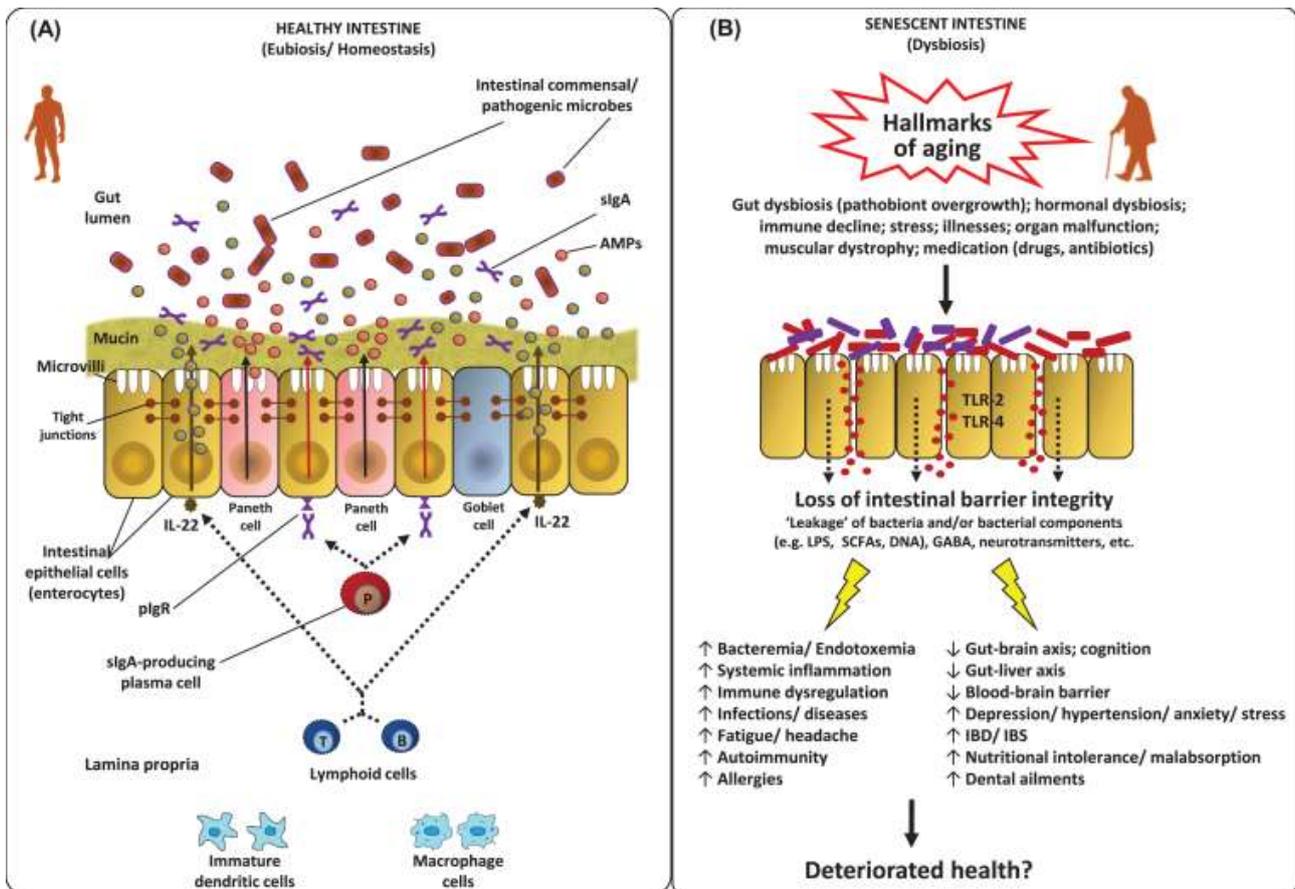
Il butirrato è un acido grasso a catena corta che rappresenta un'importante fonte di energia per gli enterociti ed è stato implicato nella protezione contro le malattie infiammatorie intestinali [44]

Un'analisi filogenetica completa del microbiota intestinale umano di italiani (22-109 anni) ha evidenziato che **la popolazione principale del microbiota intestinale** (che comprendeva i taxa batterici simbiotici dominanti dei Ruminococcaceae, Lachnospiraceae e Bacteroidaceae) **mostra una diminuzione della diversità e dell'abbondanza relativa con l'età** [56].

Nell'estrema longevità (> 105 anni), questo declino è compensato da un aumento di specie probabilmente benefiche e sottodominanti di Akkermansia spp., Bifidobacterium spp. e Christensenellaceae.

Di conseguenza, è stato osservato un inaspettato **aumento della diversità nella composizione del microbiota intestinale** rispetto agli individui più giovani nei centenari in Italia e anche in Cina e Giappone, nonostante le differenze di genetica, stile di vita e dieta tra le persone di questi paesi [60].

Un profilo così straordinario di longevità, è probabilmente un indicatore chiave di salute dei centenari ed è in contrasto con la caratteristica diminuzione della diversità del microbiota intestinale associata con la maggior parte, se non tutte, le malattie legate all'età [56,60].



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004897/>

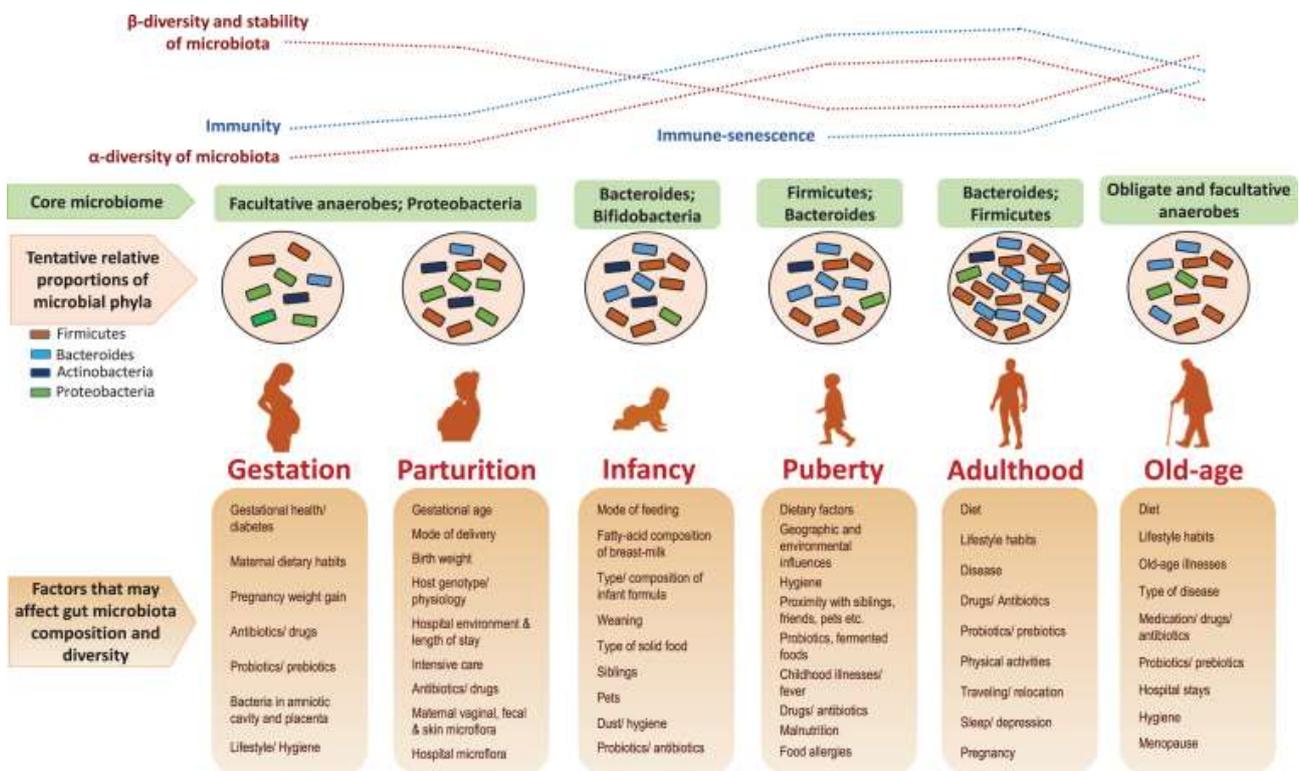
Caratteristiche dell'ambiente intestinale omeostatico (eubiosi) (A) e in che modo un microbiota perturbato (disbiosi) e la barriera intestinale possono provocare malattie legate all'invecchiamento (B). In condizioni omeostatiche (eubiosi), le cellule epiteliali producono peptidi antimicrobici (AMP) in risposta a interleuchine (ad es. IL-22) ed esprimono anche recettori per il riconoscimento dei profili molecolari (ad es. Recettori Toll-like; TLR). I microbi intestinali regolano la secrezione di muco e la produzione di AMP e regolano / migliorano l'integrità della barriera intestinale attraverso la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA). Le cellule caliciformi producono muco per limitare l'invasione dei patobionti. Le cellule linfoidi (ad es. Cellule TH17) svolgono un ruolo nella difesa dell'ospite producendo IL-22. Le cellule dendritiche (DC) inducono l'attivazione e la differenziazione delle cellule B naive per produrre plasmacellule che rilasciano IgA commensali specifiche nella lamina propria. Le IgA vengono trasportate nel lume intestinale

come IgA secreto (sIgA) attraverso i recettori (recettore dell'immunoglobulina polimerica pIgR), dove dopo l'sIgA si lega ai microbi commensali e agli antigeni solubili, limitando così la loro aderenza all'epitelio ospite e le perdite attraverso la barriera intestinale. Tuttavia, in caso di disbiosi e / o ambiente senescente, l'alterata composizione del microbiota e la permeabilità intestinale indebolita / perturbata possono portare a una maggiore aderenza e la perdita di vari microbi e sottoprodotti microbici attraverso la barriera intestinale, provocando in tal modo risposte iperinflammatorie che alla fine aumentano la suscettibilità dell'ospite a vari disturbi intestinali e sistemici attraverso le perturbazioni dell'asse cervello-intestino, asse fegato-intestino, ect.

*Il meccanismo che unisce l'eccesso di nutrienti e l'infiammazione è il cosiddetto **processo di meta-infiammazione (metaflammation - infiammazione metabolica)**, cioè un'infiammazione cronica e sterile di basso grado sostenuta da un'elevata assunzione di nutrienti che altera la risposta infiammatoria e metabolica delle cellule, dei tessuti e degli organi.* ²¹⁹

La metainfiammazione potrebbe precedere e contribuire all'infiammazione e viceversa, e le malattie metaboliche legate all'età a loro volta potrebbero essere considerate manifestazioni dell'accelerazione dell'invecchiamento (che a sua volta accelera l'invecchiamento stesso). ²²⁰

*Questa ipotesi unificante indica che la storia metabolica di un individuo probabilmente influenza l'**immunobiografia** e il **fenotipo infiammatorio** di un individuo, determinando così il rischio di sviluppare malattie metaboliche croniche legate all'età.*



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004897/>

Caratteristiche dell'ambiente intestinale omeostatico (eubiosi) (A) e in che modo un microbiota perturbato (disbiosi) e la barriera intestinale possono provocare malattie legate all'invecchiamento (B). In condizioni omeostatiche (eubiosi), le cellule epiteliali

²¹⁹ Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(10):576-590. doi:10.1038/s41574-018-0059-4 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30046148/>

²²⁰ Praticchizzo F, et al. Inflammaging and metaflammation: The yin and yang of type 2 diabetes. Ageing Res Rev. 2018;41:1-17. doi:10.1016/j.arr.2017.10.003 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29081381/>

producono peptidi antimicrobici (AMP) in risposta a interleuchine (ad es. IL-22) ed esprimono anche recettori per il riconoscimento dei profili molecolari (ad es. Recettori Toll-like; TLR). I microbi intestinali regolano la secrezione di muco e la produzione di AMP e regolano / migliorano l'integrità della barriera intestinale attraverso la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA). Le cellule caliciformi producono muco per limitare l'invasione dei patobionti. Le cellule linfoidi (ad es. Cellule TH17) svolgono un ruolo nella difesa dell'ospite producendo IL-22. Le cellule dendritiche (DC) inducono l'attivazione e la differenziazione delle cellule B naïve per produrre plasmacellule che rilasciano IgA commensali specifiche nella lamina propria. Le IgA vengono trasportate nel lume intestinale come IgA secreto (sIgA) attraverso i recettori (recettore dell'immunoglobulina polimerica pIgR), dove dopo l'sIgA si lega ai microbi commensali e agli antigeni solubili, limitando così la loro aderenza all'epitelio ospite e le perdite attraverso la barriera intestinale. Tuttavia, in caso di disbiosi e / o ambiente senescente, l'alterata composizione del microbiota e la permeabilità intestinale indebolita / perturbata possono portare a una maggiore aderenza e la perdita di vari microbi e sottoprodotti microbici attraverso la barriera intestinale, provocando in tal modo risposte iperinfiammatorie che alla fine aumentano la suscettibilità dell'ospite a vari disturbi intestinali e sistemici attraverso le perturbazioni dell'asse cervello-intestino, asse fegato-intestino, ecc.

Microbiota e COVID-19 ²²¹

Come discusso sopra, i segnali derivati dal microbiota intestinale orientano le risposte pro e antinfiammatorie delle cellule immunitarie, influenzando così la suscettibilità a varie malattie ²²².

L'omeostasi del sistema immunitario dell'intestino è regolata dall'equilibrio tra le risposte pro-infiammatorie dei Th17 e quelle delle cellule T regolatorie (Tregs), il quale a sua volta è controllato dai microrganismi commensali ²²³.

*Per superare un'infezione come quella da coronavirus, è **fondamentale mantenere il microbioma intestinale sano** in modo che il sistema immunitario possa rispondere in maniera ottimale per prevenire una serie di reazioni immunitarie eccessive potenzialmente dannose per i polmoni e gli altri organi vitali come avviene nelle complicazioni severe da Covid-19.*

*La fascia di popolazione più anziana è più suscettibile alle complicazioni da COVID-19 anche a causa di una **maggior frequenza di disbiosi intestinale**, dovuta all'invecchiamento e/o all'uso continuativo di farmaci che modificano il microbiota e ad una dieta scorretta ²²⁴, in particolare negli anziani lungodegenti in comunità. ²²⁵*

²²¹ Dhar D, Mohanty A.

Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res.* 2020;285:198018. doi:10.1016/j.virusres.2020.198018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217790/>

²²² Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN.

Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. *Front Immunol.* 2019;10:2441. doi:10.3389/fimmu.2019.02441 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6842962/>

²²³ Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK.

Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J220-J225. doi:10.1016/j.jaut.2009.11.007 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3155383/>

²²⁴ Kim S, Jazwinski SM.

The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review. *Gerontology.* 2018;64(6):513-520. doi:10.1159/000490615 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191326/>

Nagpal R, et al.

Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging.* 2018;4(4):267-285. doi:10.3233/NHA-170030 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004897/>

²²⁵ Araos R, Andreatos N, Ugalde J, Mitchell S, Mylonakis E, D'Agata EMC.

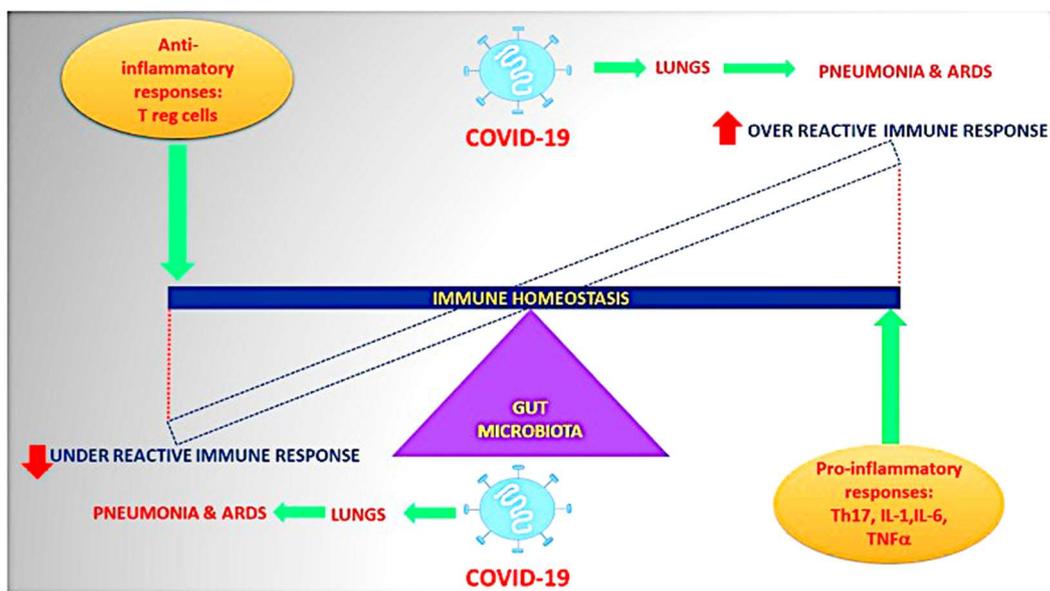
Fecal Microbiome Among Nursing Home Residents with Advanced Dementia and Clostridium difficile. *Dig Dis Sci.* 2018;63(6):1525-1531. doi:10.1007/s10620-018-5030-7 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6434537/>

Dallo studio del microbioma fecale di pazienti ospedalizzati per COVID-19 è emerso che erano presenti alterazioni significative rispetto ai controlli, caratterizzate dall'**arricchimento di agenti patogeni opportunistici e dall'esaurimento di commensali benefici**, al momento del ricovero e per tutta la sua durata.

L'impovertimento dei simbionti e la disbiosi intestinale persistevano anche dopo l'eliminazione del SARS-CoV-2 (determinata con i tamponi faringei) e la risoluzione dei sintomi respiratori.

L'abbondanza di Coprobacillus, Clostridium ramosum e Clostridium hathewayi era correlata alla severità del COVID-19, mentre c'era una correlazione inversa tra l'abbondanza di Faecalibacterium prausnitzii (un batterio antinfiammatorio) e la gravità della malattia.

Nel corso del ricovero, Bacteroides dorei, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides massiliensis e Bacteroides ovatus, che sottoregolano l'espressione di ACE2 nell'intestino murino, erano correlati inversamente alla carica virale di SARS-CoV-2 nei campioni fecali dei pazienti.²²⁶



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217790/>

Possibile ruolo del microbiota intestinale nella modulazione della risposta immunitaria in Covid-19.

Il microbiota intestinale può agire sulla risposta immunitaria influenzando così la progressione della malattia. Sia la risposta immunitaria iperattiva sia quella ipoattiva, probabilmente mediata dal microbiota intestinale, possono portare a gravi eventi avversi clinici.

²²⁶ Zuo T, Zhang F, et al.

Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization
Gastroenterology. 2020;S0016-5085(20)34701-6. doi:10.1053/j.gastro.2020.05.048
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237927/>

Differenza di genere

Dai dati finora disponibili emerge che l'intera popolazione con SARS-CoV2 è composta per il **58% da soggetti maschili**.²²⁷ La differenza nel numero di casi segnalati per genere aumenta progressivamente a favore dei soggetti maschi fino alla fascia di età $\geq 60-69$ (66,6%) e $\geq 70-79$ (66,1%), ad eccezione dei 20-29 anni e il gruppo di 30-39 anni in cui il numero di soggetti femminili è leggermente più alto.

Una maggiore letalità è a favore dei soggetti maschili in tutte le fasce d'età. I decessi tra 30-39 anni sono 82,4% maschi; tra i 40 e i 49 anni vi sono il 73,1% di maschi; tra i 50-59 anni vi sono il 78,5% di maschi; tra i 60-69 anni vi sono il 79,7% di maschi; tra i 70-79 anni vi sono il 79,6% maschi; tra 80-89 anni sono il 66,9% maschi.²²⁸

*Una **predisposizione maggiore di rischio per il genere maschile** si verifica quando le risposte immunitarie deboli sono alla base di un danno significativo ai tessuti da parte dell'infezione virale, mentre una **predisposizione maggiore di rischio femminile** si verifica quando le risposte immunitarie forti promuovono il danno dei tessuti.*

Si è visto che nel caso di infezioni da coronavirus **gli estrogeni hanno un effetto protettivo**, in quanto aumentano la produzione iniziale di interferoni di tipo I ad attività antivirale necessaria per bloccare la replicazione del virus, e stimolano l'attività di riparo mediata dalla risposta di tipo 2, mentre **gli androgeni hanno effetti immunosoppressivi**.

Ne segue che negli uomini la scarsa risposta immunitaria comporta un maggiore danno tissutale grave.

I geni regolatori immunitari codificati dal cromosoma X nel genere femminile causano livelli di carica virale più bassi e meno infiammazione rispetto all'uomo, mentre le cellule T CD4⁺ sono più alte con una migliore risposta immunitaria. Inoltre, le donne generalmente producono livelli più elevati di anticorpi che rimangono più a lungo in circolo.

I livelli di attivazione delle cellule immunitarie sono più alti nelle donne che negli uomini, e ciò è correlato alla stimolazione dei TLR7* e alla produzione di IFN.

** Il TLR7 è espresso nelle cellule immunitarie innate che riconoscono i virus a RNA a singolo filamento e promuovono la produzione di anticorpi contro il virus e la generazione di citochine pro-infiammatorie tra cui membri dell'IL-6 e IL-1.*

²²⁷ Zhou F., Yu T., Du R.

Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>

Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020;41(2):145-151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064853/>

Guan W., Liang W., Zhao Y.

Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. Eur Respir J. 2020 doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098485/>

²²⁸ Walter L.A., McGregor A.J.

Sex- and gender-specific observations and implications for COVID-19. West J Emerg Med. 2020 doi: 10.5811/westjem.2020.4.47536.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7234726/>

Pozzilli P, Lenzi A.

Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic Metabolism. 2020;108:154252. doi:10.1016/j.metabol.2020.154252
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185012/>

Nelle donne la produzione di **IL-6** infiammatoria dopo l'infezione virale è inferiore rispetto agli uomini ed è spesso correlata a una migliore longevità.

Il **TLR7** è più alto nelle donne che negli uomini e la sua espressione biallelica (cioè dovuta ad entrambi i cromosomi X) porta a risposte immunitarie più elevate e aumenta la resistenza alle infezioni virali.

Inoltre, sul cromosoma X ci sono loci che codificano per i geni coinvolti nella regolazione delle cellule immunitarie come FOXP3 e fattori di trascrizione per Treg coinvolti nella patogenesi del virus.

Il **cromosoma X** influenza il sistema immunitario agendo su molte altre proteine, tra cui TLR8, CD40L e CXCR3 che possono essere sovraespresse nelle donne e influenzano la risposta alle infezioni virali e alle vaccinazioni.

Tuttavia, l'espressione biallelica dei geni collegati all'X può promuovere anche risposte autoimmuni e infiammatorie dannose.²²⁹

La differenza sessuale o il dimorfismo sessuale nell'immunità (in particolare l'autoimmunità) è influenzata dal microbiota intestinale.

*Le differenze sessuali nel microbioma intestinale sono parzialmente guidate dagli ormoni sessuali, che a loro volta contribuiscono alle differenze sessuali nell'immunità e nella suscettibilità a una moltitudine di infezioni e malattie croniche.*²³⁰

*Il **microgenderoma** definisce l'interazione tra microbiota, ormoni sessuali e sistema immunitario e comporta interazioni bidirezionali tra microbiota, ormoni, immunità e suscettibilità alla malattia.*²³¹

*Il numero crescente di studi sul microbioma sta rivelando un'attività bidirezionale tra microbiota e sistema endocrino in cui i batteri sono in grado di produrre ormoni (ad es. serotonina, dopamina e somatostatina), rispondere agli ormoni dell'ospite (ad es. gli estrogeni) e regolare l'omeostasi degli ormoni dell'ospite inibendone la trascrizione genica (ad es. la prolattina) o convertendoli (ad es. dei glucocorticoidi in androgeni)*²³².

In particolare, i **batteri metabolizzano gli steroidi sessuali attraverso la idrossisteroide deidrogenasi (HSD)**, che influenza l'equilibrio tra steroidi attivi e inattivi. I geni per HSD sono codificati nei genomi di Actinobacteria, Proteobacteria e Firmicutes, che colonizzano il tratto gastrointestinale umano²³³.

²²⁹ J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Apr 7;34(2). doi: 10.23812/Editorial-Conti-3.

Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection.

Conti P1, Younes A2.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32253888/>

Fish EN.

The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses.

Nat Rev Immunol. 2008;8(9):737-744. doi:10.1038/nri2394

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097214/>

²³⁰ Galligan C.L., Fish E.N. (2015) Sex Differences in the Immune Response. In: Klein S., Roberts C. (eds)

Sex and Gender Differences in Infection and Treatments for Infectious Diseases. Springer, Cham

²³¹ Elderman M, de Vos P, Faas M.

Role of Microbiota in Sexually Dimorphic Immunity.

Front Immunol. 2018;9:1018. doi:10.3389/fimmu.2018.01018

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992421/>

²³² Neuman H, Debelius JW, Knight R, Koren O.

Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system.

FEMS Microbiol Rev. 2015;39(4):509-521. doi:10.1093/femsre/fuu010

<https://academic.oup.com/femsre/article/39/4/509/2467625>

²³³ Vemuri R, Sylvia KE, Klein SL, et al.

The microgenderome revealed: sex differences in bidirectional interactions between the microbiota, hormones, immunity and disease susceptibility.

Semin Immunopathol. 2019;41(2):265-275. doi:10.1007/s00281-018-0716-7

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500089/>

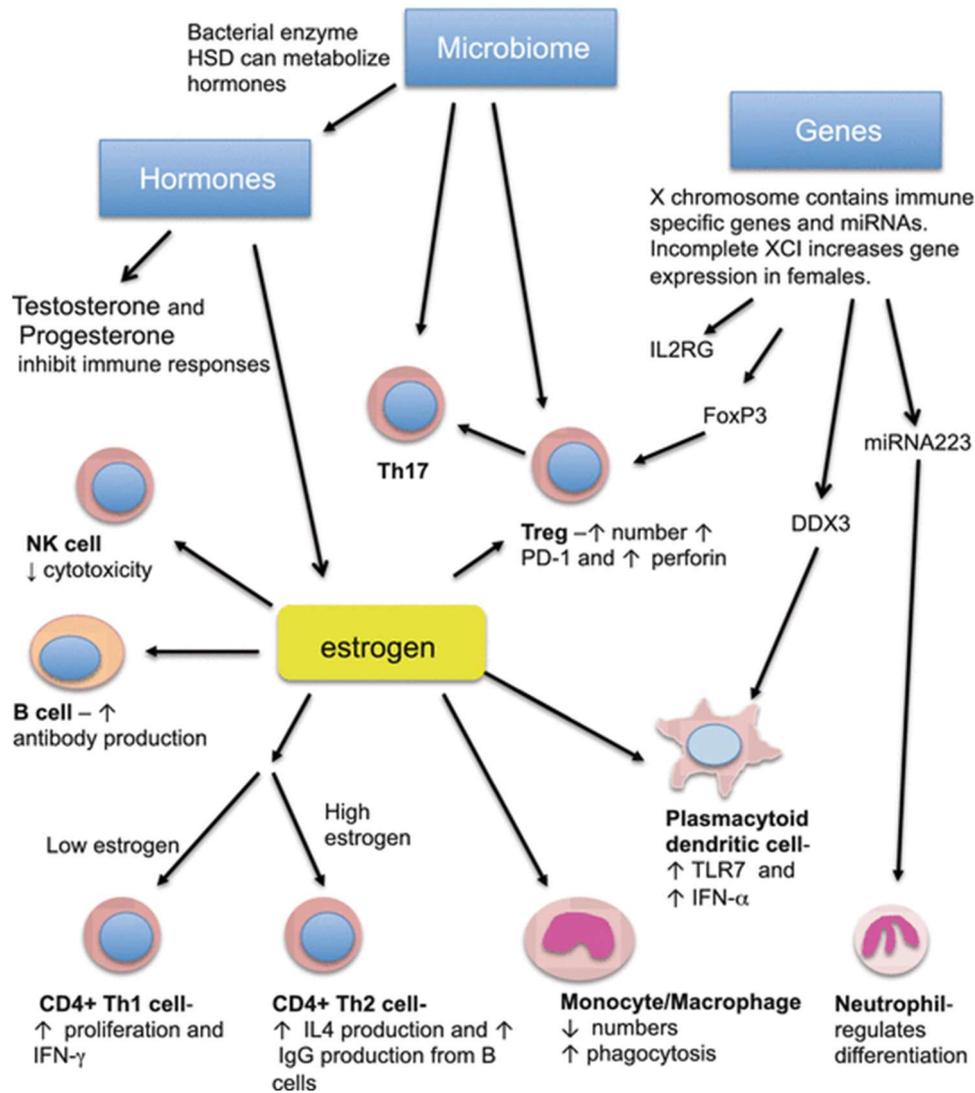
Ma ZS, Li W.

How and Why Men and Women Differ in Their Microbiomes: Medical Ecology and Network Analyses of the Microgenderome. A

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

Va ricordato che da studi in vivo nei topi è stato dimostrato che la composizione del microbiota prima e dopo la pubertà non era diversa nelle femmine, mentre la composizione devia dopo la pubertà nei maschi, suggerendo che **gli ormoni sessuali maschili possono svolgere un ruolo importante nelle differenze sessuali del microbiota intestinale.**²³⁴



Tratto da https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-16438-0_1

Le differenze sessuali specifiche influenzano la risposta immunitaria. Ormoni, geni e il microbioma influenzano tutti la risposta immunitaria. Gli estrogeni hanno effetti diretti sulle cellule immunitarie. Idrossisteroide deidrogenasi batterica (HSD), microRNA (miRNA)

Adv Sci (Weinh). 2019;6(23):1902054. doi:10.1002/advs.201902054
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6891928/>

Rizzetto L, Fava F, Tuohy KM, Selmi C.
 Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex.
 J Autoimmun. 2018;92:12-34. doi:10.1016/j.jaut.2018.05.008
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29861127/>

Kisiela M, Skarka A, Ebert B, Maser E.
 Hydroxysteroid dehydrogenases (HSDs) in bacteria: a bioinformatic perspective.
 J Steroid Biochem Mol Biol. 2012;129(1-2):31-46. doi:10.1016/j.jsmb.2011.08.002
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21884790/>

²³⁴ Kim YS, Unno T, Kim BY, Park MS.
 Sex Differences in Gut Microbiota.
 World J Mens Health. 2020;38(1):48-60. doi:10.5534/wjmh.190009
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6920072/>
 Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3 15.06.2020

E' importante ricordare che i recettori ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) a cui si lega il SARS-Cov-2 per poter entrare nelle cellule, sono entrambi distribuiti prevalentemente nei tessuti intestinali ²³⁵ e il TMPRSS2 presenta un tropismo particolare per il tessuto prostatico, caratteristica che potrebbe spiegare la maggiore incidenza delle forme gravi di COVID-19 per il genere maschile, con la regolazione da parte degli ormoni sessuali della tempesta di citochine ²³⁶.

²³⁵ EXPRESSION OF SARS-COV-2 RECEPTOR

<https://nebion.com/resources/covid-19/>

<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000130234-ACE2/tissue>

<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000184012-TMPRSS2/tissue>

Int J Oral Sci. 2020 Feb 24;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.

High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa.

Xu H1, Zhong L1, Deng J1, Peng J1, Dan H1, Zeng X1, Li T2, Chen Q1.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039956/>

Cancer Discov. 2020 Apr 10. pii: CD-20-0451. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0451.

TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or opportunity for intervention?

Stopsack KH1, Mucci LA2, Antonarakis ES3, Nelson PS4, Kantoff PW

<https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/10/6/779.full-text.pdf>

²³⁶ Differenze di genere in COVID-19: possibili meccanismi

<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-differenze-genera>

Ital J Gender-Specific Med 2020; 6(2): 49-50 DOI 10.1723/3351.33219

Gender differences in COVID-19: some open questions

Anna Ruggieri, Maria Cristina Gagliardi

https://www.gendermedjournal.it/articoli.php?archivio=yes&vol_id=3351&id=33219

Scientific World Journal. 2014;2014:159150. doi:10.1155/2014/159150

Sex hormones and immune dimorphism.

Bhatia A, Sekhon HK, Kaur G.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251360/>

Autoimmun Rev. 2020;102571. doi:10.1016/j.autrev.2020.102571

Transcriptional landscape of SARS-CoV-2 infection dismantles pathogenic pathways activated by the virus, proposes unique sex-specific differences and predicts tailored therapeutic strategies

Fagone P, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252184/>

Front Immunol. 2018 Jul 20;9:1653. doi: 10.3389/fimmu.2018.01653.

Sex Hormones Regulate Innate Immune Cells and Promote Sex Differences in Respiratory Virus Infection.

Kadel S1,2, Kovats S1,2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6062604/>

PLoS Pathog. 2016 Feb 18;12(2): e1005374. doi: 10.1371/journal.ppat.1005374.

Sex Matters in Infectious Disease Pathogenesis.

vom Steeg LG1, Klein SL1.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4759457/>

J Allergy Clin Immunol. 2013 Dec;132(6):1263-76; quiz 1277. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.006. Epub 2013 Aug 1.

Viral infection of the lung: host response and sequelae.

Yoo JK1, Kim TS, Hufford MM, Braciale TJ.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3844062/>

Semin Immunopathol. 2016 Jul;38(4):471-82. doi: 10.1007/s00281-016-0558-0.

The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology.

Newton AH1,2, Cardani A1,3, Braciale TJ

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4896975/>

J Immunol. 2017 May 15;198(10):4046-4053. doi: 10.4049/jimmunol.1601896.

Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection.

Channappanavar R1, Fett C1, Mack M2, Ten Eyck PP3, Meyerholz DK4, Perlman S5.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450662/>

Negli uomini è stata notata una iperstimolazione androgenica dovuta all'attivazione del recettore TMPRSS2, che porta a diradamento dei capelli, aumento dei peli corporei e acne.²³⁷

L'infezione virale nei tessuti degli organi riproduttivi maschili dovuta alla presenza del recettore ACE2 è stata in via preliminare associata ad **ipogonadismo per aumento dell'ormone luteinizzante**.²³⁸

La sensibilità agli androgeni può essere un fattore importante per la gravità della malattia, e spiegherebbe anche casi gravi in pazienti di sesso femminile che presentano sindrome metabolica o utilizzano metodi anticoncezionali con ormoni progestinici che si legano al recettore degli androgeni.

Diversi studi hanno dimostrato che la sensibilità androgenica è associata con la ripetizione della tripletta CAG nel primo esone del gene del recettore degli androgeni (AR).

Una ripetizione più corta della tripletta CAG predispone gli uomini a sviluppare alopecia androgenetica, acne e pelle grassa e questo potrebbe essere associato ad un aumento della gravità e della mortalità della malattia COVID-19.

Un'osservazione interessante a supporto di questa ipotesi è il **tasso di mortalità particolarmente elevato osservato nei pazienti COVID-19 afroamericani**, i quali come gruppo etnico tendono ad essere portatori di una versione più corta della ripetizione CAG nel gene del recettore degli androgeni.²³⁹

Questa teoria supporta anche la bassa incidenza della malattia nei maschi fino alla pubertà, in cui il livello di testosterone è molto basso.²⁴⁰

Tuttavia, va ricordato che il COVID-19 è una sindrome multifattoriale e che la mortalità è legata a numerosi fattori individuali, ambientali e sociali.

²³⁷ J Am Acad Dermatol. 2020 Apr 10. pii: S0190-9622(20)30608-3.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated
Wambier CG1, Goren A2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151476/>

J Cosmet Dermatol. 2020 Apr 16. doi: 10.1111/jocd.13443.

A preliminary observation: male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain - A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity.

Goren A et al

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jocd.13443>

²³⁸ medRxiv 2020.03.21.20037267 doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267

Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study

Ling Ma, Wen Xie, Danyang Li, Lei Shi, Yanhong Mao, Yao Xiong, Yuanzhen Zhang, Ming Zhang

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20037267v1.full.pdf>

²³⁹ Ann Epidemiol. 2020;10.1016/j.annepidem.2020.05.003. doi:10.1016/j.annepidem.2020.05.003

Assessing Differential Impacts of COVID-19 on Black Communities

Millett GA, Jones AT, Benkeser D, et al.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7224670/>

JAMA. 2020;323(19):1891–1892. doi:10.1001/jama.2020.6548

COVID-19 and African Americans.

Yancy CW.

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764789>

Bennett CL, Price DK, Kim S, et al.

Racial variation in CAG repeat lengths within the androgen receptor gene among prostate cancer patients of lower socioeconomic status.

J Clin Oncol. 2002;20(17):3599-3604. doi:10.1200/JCO.2002.11.085

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12202660/>

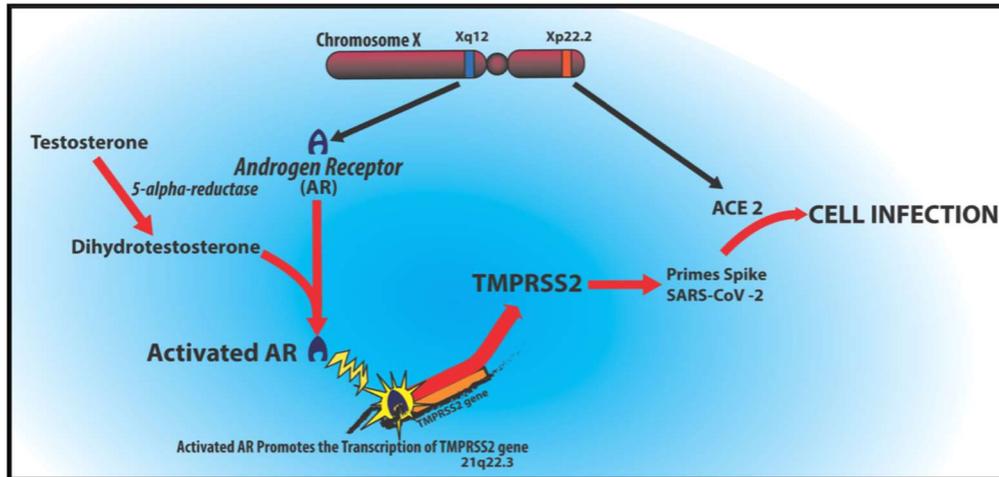
²⁴⁰ Wambier, Carlos & Goren, Andy & Ossimetha, Angelina & Nau, Gerard & Qureshi, Abrar.

(2020). Androgen-driven COVID-19 pandemic theory. 10.13140/RG.2.2.21254.11848.

https://www.researchgate.net/publication/340548509_Androgen-driven_COVID-19_pandemic_theory

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020



Tratta da https://www.researchgate.net/publication/340548509_Androgen-driven_COVID-19_pandemic_theory

Ruolo teorico limitante degli androgeni nell'infezione da COVID-19. Le frecce rosse mostrano il percorso dell'infezione da virus SARS-CoV-2 mediata dall'attività androgenica. Il diidrotestosterone (DHT) è l'ormone androgenico più potente e richiede l'attività della 5-alfa-reduttasi intracellulare. Il testosterone è considerato il principale ormone androgenico, che attiva il recettore degli androgeni con meno affinità rispetto al DHT nelle cellule non esprimono la 5-alfa-reduttasi.

LA SINDROME AUTOIMMUNE/INFIAMMATORIA

Un sistema immunitario può essere considerato efficace solo quando può identificare e distruggere le cellule infettate dagli agenti patogeni, pur distinguendo tali cellule da quelle sane. In caso di rottura della tolleranza immunitaria, il sistema immunitario non riesce a discriminare tra auto-antigeni e antigeni estranei, e si ha la manifestazione della **malattia autoimmune**, cioè una **distruzione indesiderata delle cellule sane**.

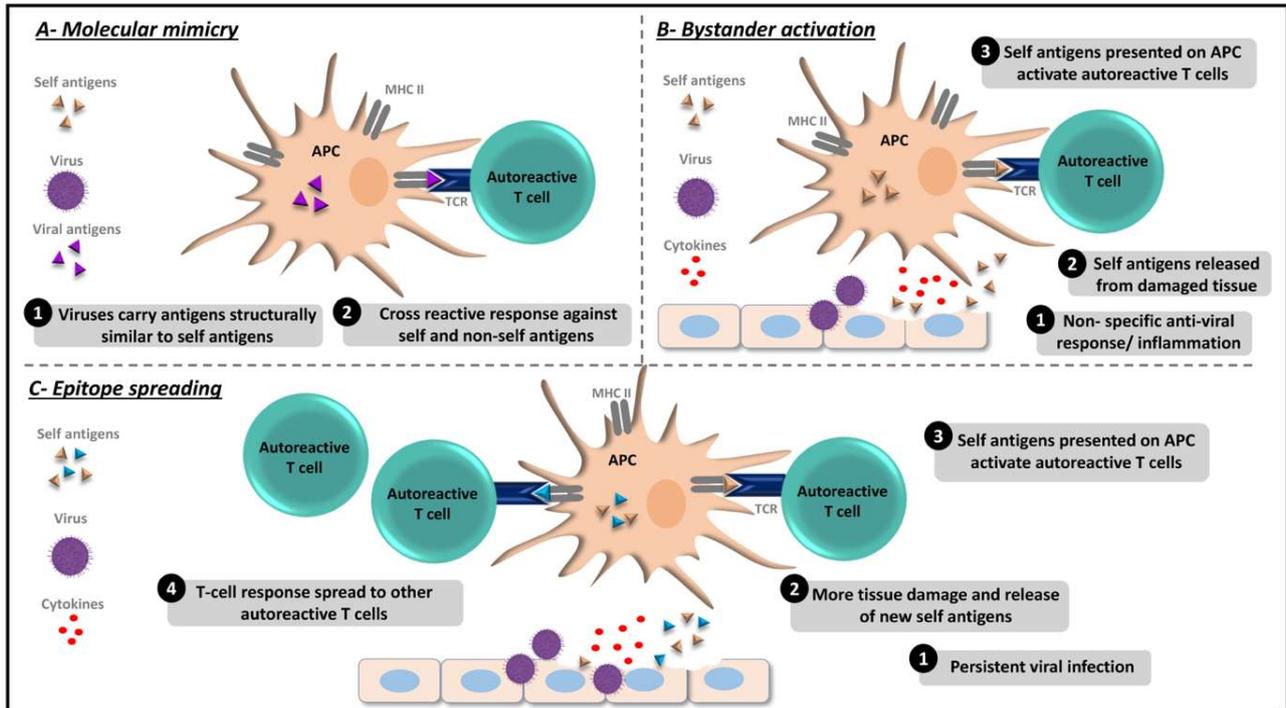
In condizioni normali, gli epitopi estranei sono presentati sulle cellule presentanti l'antigene (APC) alle cellule T e ciò si traduce nella proliferazione delle cellule T e nell'induzione della loro funzione effettrice.

*Mentre questo meccanismo è responsabile della corretta eliminazione dell'infezione, la **cross-reattività tra gli epitopi associati ad antigeni estranei e del self** possono portare a una risposta delle cellule T contro le cellule sane dell'ospite.*

*Anche se è noto che la **predisposizione genetica** svolge un ruolo molto significativo, si ritiene che alcuni **trigger ambientali** aggiuntivi siano necessari per l'insorgenza dell'autoimmunità, e questi sono di solito rappresentati dalle **infezioni**.*²⁴¹

²⁴¹ Committee to Review Adverse Effects of Vaccines; Institute of Medicine; Stratton K, Ford A, Rusch E, et al., editors. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 Aug 25. 3, Evaluating Biological Mechanisms of Adverse Events. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190017/>

Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, Al Thani AA, Almishal RO, Yassine HM. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. Viruses. 2019;11(8):762. doi:10.3390/v11080762 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723519/>



Tratta da <https://www.mdpi.com/1999-4915/11/8/762/htm>

meccanismi di autoimmunità indotta da virus.

- (A) Modello di mimetismo molecolare: (1) I virus trasportano epitopi strutturalmente simili agli autoepitopi. (2) La presentazione di epitopi virali da parte delle cellule presentanti l'antigene (APC) attiva le cellule T autoreattive che si legano sia al self che al non-self antigene e inducono danni ai tessuti.
- (B) Modello di attivazione dello "spettatore": (1) Le risposte immunitarie antivirali non specifiche e iper-reattive portano alla liberazione di auto-antigeni e al rilascio di citochine infiammatorie dal tessuto danneggiato. (2) L'antigene del self viene catturato e presentato dagli APC. (3) Cellule T autoreattive attivate dagli APC, portano alla distruzione dei tessuti.
- (C) Modello di diffusione dell'epitopo: (1) Infezione virale persistente. (2) Continuo danno tissutale e rilascio di nuovi antigeni. (3) Gli autoantigeni vengono rilevati e presentati dagli APC. (4) Attivazione non specifica di cellule T più autoreattive che porta all'autoimmunità.

La **presenza di autoanticorpi** in pazienti che hanno sviluppato il Covid-19 causata dal mimetismo molecolare tra autoantigeni e le proteine del SARS-CoV-2 può suggerire che un **meccanismo autoimmune/infiammatorio** possa essere un ulteriore evento che determina la severità della malattia.²⁴²

²⁴² Autoimmun Rev. 2020 Mar 24:102524. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524.

Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?

Caso F1, Costa L2, Ruscitti P3, Navarini L4, Del Puente A2, Giacomelli R3, Scarpa R2.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271072/>

Shoenfeld Y.

Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning.

Autoimmun Rev. 2020;19(6):102538. doi:10.1016/j.autrev.2020.102538

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7131471/>

Clin Exp Immunol. 2005 Sep;141(3):500-8.

Antibody to severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus spike protein domain 2 cross-reacts with lung epithelial cells and causes cytotoxicity.

Lin YS et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809466/>

Yonggang Zhou, et al

Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients,

National Science Review, , nwa041, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwa041>

<https://academic.oup.com/nsr/advance-article/doi/10.1093/nsr/nwa041/5804736>

J Transl Autoimmun. 2020; 3: 100051.10.1016/j.jtauto.2020.100051

Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity

James Lyons-Weiler

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

In uno studio retrospettivo sono state analizzate le caratteristiche cliniche, autoimmuni e di laboratorio di 21 pazienti che avevano avuto casi gravi e critici confermati in laboratorio di malattia coronavirus 2019 (COVID-19) dall'unità di terapia intensiva dell'ospedale centrale di Huangshi, provincia di Hubei, Cina.²⁴³

La prevalenza dell'anticorpo anti – 52 kDa SSA / Ro, dell'anticorpo anti – 60 kDa SSA / Ro e dell'anticorpo antinucleare era rispettivamente del 20%, 25% e 50% e ciò conferma che **esistono fenomeni autoimmuni nei soggetti COVID - 19** e che i risultati attuali richiedono una strategia di prevenzione delle disfunzioni immunitarie e una terapia immunosoppressiva ottimale.

Altri ricercatori hanno testato nel siero di dieci pazienti COVID-19 anche il fattore reumatoide (RF), il peptide anticiclico contenente anticorpi anti-citrullina (anticorpo anti-CCP) e anticorpi anti-neutrofili citoplasmatici (ANCA), che sono indici di malattia reumatica immunitaria.

I risultati hanno mostrato che l'anticorpo anti-CCP era aumentato in due pazienti, mentre RF e ANCA erano negativi in tutti i soggetti.²⁴⁴

Degno di nota, il gruppo di ricerca di Caso F. et al. ha evidenziato che **gli aspetti radiologici del coinvolgimento polmonare nel COVID-19, assomigliano alla caratterizzazione della polmonite da malattie autoimmuni**, come l'artrite reumatoide (AR), la sclerosi sistemica e la granulomatosi eosinofila con poliangioite.²⁴⁵

La similarità delle manifestazioni cliniche del COVID-19 con le sindromi autoimmuni rilevata dai reumatologi, va a sostegno di questo meccanismo, come riportato nella tabella seguente:²⁴⁶

Table 1 Manifestations associated with coronavirus disease 19 (COVID-19) mimicking rheumatic syndromes

1. Arthralgias and Myalgias
2. Cytopenias: leucopenia (predominantly lymphopenia); thrombocytopenia
3. Acute interstitial pneumonia-like presentation
4. Myocarditis
5. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and cytokine storm
6. Possible greater risk of venous thromboembolism

Tratta da <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10067-020-05073-9.pdf>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142689/>

J Biomed Biotechnol. 2008;2008:326464.

Peptide mimicking between SARS coronavirus spike protein and human proteins reacts with SARS patient serum.

Hwa KY1, Lin WM, Hou YI, Yeh TM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2254527/>

²⁴³ Zhou Y, et al.

Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19

Clin Transl Sci. 2020;10.1111/cts.12805. doi:10.1111/cts.12805

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264560/>

²⁴⁴ Gao ZW, Wang X, Lin F, Dong K.

The correlation between SARS-CoV-2 infection and rheumatic disease.

Autoimmun Rev. 2020;19(7):102557. doi:10.1016/j.autrev.2020.102557

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194066/>

²⁴⁵ F. Caso, et al.

Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects?

Autoimmun. Rev., 19 (5) (2020), p. 102524, 10.1016/j.autrev.2020.102524

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271072/>

²⁴⁶ Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O.

Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets

Clin Rheumatol. 2020;1-8. doi:10.1007/s10067-020-05073-9

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145936/>

Dr.ssa Loretta Bolgan Rev_3

15.06.2020

L'esistenza di autoanticorpi suggerisce un aumento del rischio di malattie autoimmuni in alcuni pazienti con COVID-19 e sono senz'altro raccomandati ulteriori studi in gruppi più ampi di pazienti e a lungo termine per chiarire queste osservazioni.

È stato suggerito inoltre che il **mimetismo molecolare tra il coronavirus umano (HCV) 229E e la proteina basica della mielina** del sistema nervoso centrale potrebbe contribuire alla **patogenesi della sclerosi multipla**, in quando sono state isolate cellule T autoreattive specifiche per i componenti della mielina in grado di cross-reagire con HCV 229E e sono state riscontrate particelle del coronavirus in pazienti con sclerosi multipla.

Poiché anche il virus SARS-Cov-2 (e il vaccino) presenta tale mimetismo, per l'alta omologia di sequenza con HCV 229E, è importante valutarne le conseguenze sia in seguito all'infezione che alla vaccinazione quale potenziale reazione avversa.²⁴⁷

In un recente studio la prof.ssa Kanduc e il prof. Shoenfeld hanno cercato di rispondere, mediante uno studio bioinformatico di proteomica, alla questione del perché il SARS-CoV-2 attacca in maniera così aggressiva l'apparato respiratorio.

I loro risultati riportano una **vasta condivisione di peptidi tra la glicoproteina spike del SARS-CoV-2 e le proteine correlate al surfattante polmonare** (13 su 24 peptidi).

Le analisi che utilizzano la risorsa IEDB (Immune Epitope DataBase) mostrano che molti peptidi condivisi sono dotati di potenziale immunologico e ciò suggerisce che **le risposte immunitarie a seguito dell'infezione SARS-CoV-2 potrebbero**

²⁴⁷ Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2081.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus and viral mimicry.
Chew FT, Ong SY, Hew CL.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135708/>

Ann Neurol. 1996 Feb;39(2):233-40.

Myelin basic protein and human coronavirus 229E cross-reactive T cells in multiple sclerosis.
Talbot PJ1, Paquette JS, Ciurli C, Antel JP, Ouellet F.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159680/>

Science. 1980 Aug 22;209(4459):933-4.

Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients.
Burks JS, DeVald BL, Jankovsky LD, Gerdes JC.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7403860/>

Viruses. 2019 Dec 20;12(1). pii: E14. doi: 10.3390/v12010014.

Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?
Desforges M1, Le Coupandec A1, Dubeau P1, Bourgouin A1, Lajoie L2, Dubé M1,3, Talbot PJ1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7020001/>

J Virol. 2018 Aug 16;92(17). pii: e00404-18. doi: 10.1128/JVI.00404-18. Print 2018 Sep 1.

Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43.
Dubé M#1, Le Coupandec A#1, Wong AHM2,3, Rini JM2,3, Desforges M4, Talbot PJ4.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096804/>

Adv Exp Med Biol. 2014;807:75-96. doi: 10.1007/978-81-322-1777-0_6.

Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans.
Desforges M1, Le Coupandec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121612/>

Virus Res. 2014 Dec 19;194:145-58. doi: 10.1016/j.virusres.2014.09.011.

Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis.
Desforges M1, Le Coupandec A2, Stodola JK2, Meessen-Pinard M2, Talbot PJ3.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114389/>

Acta Neurol Taiwan. 2005 Sep;14(3):113-9.

Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome.
Tsai LK1, Hsieh ST, Chang YC.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16252612/>

portare a reazioni crociate con il surfattante polmonare e proteine correlate, contribuendo alle malattie polmonari associate al SARS-CoV-2.

*Sulla base di questi risultati gli autori segnalano il **rischio dell'uso di vaccini contenenti l'intero antigene del virus SARS-Cov-2** e suggeriscono la selezione di peptidi univoci, non cross-reattivi per l'immunoterapia con IVIG.* ²⁴⁸

Ugualmente, il dott. JL Wyler, ha studiato l'omologia di sequenza tra le proteine del SARS-Cov-2 e le proteine umane e ha confermato l'**alta omologia di sequenza e il potenziale rischio di autoimmunità**.

Ipotizza inoltre che l'esposizione a questi peptidi specifici, attraverso l'infezione o la vaccinazione, potrebbe causare un **potenziamento della patogenicità in seguito all'esposizione futura dovuta a nuove pandemie, o focolai d'infezione, o attraverso programmi di vaccinazione di massa su scala mondiale**, e poiché questo fenomeno è plausibile ritiene indispensabile valutarlo prima di procedere con l'impiego di vaccini sull'uomo contro il SARS-Cov2. ²⁴⁹

Infine, un altro gruppo di ricerca ²⁵⁰ ha testato 5 diversi campioni di sangue positivi per gli anticorpi IgG e IgM di SARS-CoV-2 ²⁵¹. Le misurazioni riguardavano l'anticorpo anti-nucleare (ANA), l'antigene nucleare anti-estraibile (ENA), il DNA a doppio filamento (dsDNA), l'anticorpo actina, l'anticorpo mitocondriale, il fattore reumatoide (RF) e i complessi immunitari C1q.

3 dei 5 campioni presentavano aumenti significativi di ANA, ENA, actina e anticorpi mitocondriali, ma non contro il dsDNA o RF.

Questo ha spinto i ricercatori a studiare la reattività crociata tra SARS-CoV-2 e le proteine target autoimmuni tissutali.

Da questo studio è emerso che 21 su 50 antigeni tissutali hanno avuto reazioni da moderate a forti con gli anticorpi contro il SARS-CoV-2. Tale dato è un'indicazione sufficientemente robusta della **reazione crociata tra le proteine del SARS-CoV-2 e una varietà di antigeni tissutali**, oltre al tessuto polmonare, che potrebbe portare all'autoimmunità contro il tessuto connettivo, il sistema cardiovascolare, gastrointestinale e nervoso, anche nel medio e lungo termine, dopo la risoluzione della malattia acuta. ²⁵²

²⁴⁸ Clin Immunol. 2020;215:108426. doi:10.1016/j.clim.2020.108426

On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack

Kanduc D, Shoenfeld Y.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165084/>

²⁴⁹ J Transl Autoimmun. 2020;3:100051. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100051

Pathogenic Priming Likely Contributes to Serious and Critical Illness and Mortality in COVID-19 via Autoimmunity

Lyons-Weiler J.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7142689/>

²⁵⁰ Vojdani A, Kharrazianb D.

Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases [published online ahead of print, 2020 May 24]. Clin Immunol. 2020;108480. doi:10.1016/j.clim.2020.108480

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7246018/>

²⁵¹ Whitman J.D., Hiatt J., Mowery C.T., Shy B.R., Yu R., Yamamoto T.N.

Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assay.

MedRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.04.25.20074856. (preprint)

²⁵² Salehi S, Reddy S, Gholamrezanezhad A.

Long-term Pulmonary Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What We Know and What to Expect

J Thorac Imaging. 2020;10.1097/RTI.0000000000000534. doi:10.1097/RTI.0000000000000534

https://journals.lww.com/thoracimaging/Citation/9000/Long_term_Pulmonary_Consequences_of_Coronavirus.99412.aspx

<https://www.vox.com/2020/5/8/21251899/coronavirus-long-term-effects-symptoms>

<https://elemental.medium.com/the-long-term-health-impacts-of-being-infected-with-the-coronavirus-d3a03f3cb6e8>

Gli autori concludono con un'importante riflessione:

“Alla luce delle informazioni sopra discusse sulla reattività crociata delle proteine SARS-CoV-2 con i tessuti umani e sulla possibilità di indurre autoimmunità, esacerbando condizioni già esistenti di salute precaria oppure determinando conseguenze impreviste, sarebbe molto prudente fare ricerche più approfondite sulla capacità degli antigeni del SARS-CoV-2 di indurre reazioni autoimmuni.

La promozione e l'implementazione di un programma di "passaporto immunitario" così aggressivo in tutto il mondo in assenza di studi di sicurezza approfonditi e meticolosi può comportare un costo monumentale per l'umanità sotto forma di un'altra epidemia, questa volta di una marea crescente di malattie autoimmuni e dell'aumento degli anni di sofferenza che le accompagneranno.”

DR.SSA LORETTA BOLGAN

*Dottore in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche
Dottorato in Scienze Farmaceutiche
Consulente scientifico
loretta.bolgan@gmail.com
Dolo (VE)*

Loretta Bolgan