

### **#31 I NET in eccesso possano spiegare gli effetti multiorgano di COVID-19 per il loro coinvolgimento diretto nei sistemi immunitario, nella fisiopatologia vascolare e nella regolazione della coagulazione.**

*# Barnes BJ et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. J Exp Med. 2020 Jun 1;217(6).*

*I riferimenti riportati in questa sinossi sono consultabili come abstract e/o testo integrale nelle references del lavoro di Barnes BJ su indicato.*

Normalmente I neutrofili vengono reclutati nei siti di per “uccidere” patogeni (batteri, funghi e virus) attraverso esplosione ossidativa e fagocitosi (Schönrich e Raftery, 2016). Tuttavia, i neutrofili hanno un altro modo molto meno conosciuto di uccidere i patogeni: la formazione di NET (Brinkmann et al., 2004). I NET possono essere rilevati nei tessuti mediante immunoistochimica e nel sangue per ELISA (Lachowicz-Scroggins 2019)

#### **NET nei pazienti ARDS**

-Sono costantemente elevati (Caudrillier et al., 2012).

-Sono correlati alla gravità e alla mortalità della malattia (Adrover et al., 2020)

*Gli istoni extracellulari rilasciati dai NET*

-Sono elevati nel liquido di lavaggio broncoalveolare e nel plasma dei pazienti (Lv et al., 2017) e possono promuovere l'attivazione piastrinica fungendo da ligandi per i recettori Toll-like sulle piastrine (Semeraro et al., 2011).

#### **NET intravascolari e trombosi dis-regolata**

-Svolgono un ruolo attivo nella formazione di trombi nelle arterie e nelle vene (Fuchs et al., 2012).

-Inoltre, i campioni di autopsia raccolti da pazienti settici mostrano che i NET si infiltrano nei microtrombi (Jiménez-Alcázar et al., 2017).

*Pertanto, quando i NET circolano ad alti livelli nel sangue, possono innescare l'occlusione di piccoli vasi, portando a danni ai polmoni, al cuore e ai reni (Laridan. 2019) Presumibilmente attraverso l'attivazione del sistema “kallikrein-chinin plasmatici” tramite interazioni elettrostatiche tra gli istoni NET e i fosfolipidi piastrinici (Oehmcke et al., 2009). Numerosi modelli animali (Cedervall et al., 2015; Jansen et al., 2017; Nakazawa et al., 2017; Raup-Konsavage et al., 2018) suggeriscono che il . targeting di NET intravascolari può allo stesso modo ridurre la trombosi in pazienti con COVID-19 grave*

#### **NET e “tempesta citochinica”**

Gli oltre 20 componenti rilasciati durante la tempesta citochinica.

-Regolano l'attività dei neutrofili e inducono l'espressione dei chemioattraenti (molecole che aumentano il traffico di neutrofili verso i siti di infiammazione). Inoltre, le tempeste di citochine portano a lesioni polmonari acute, ARDS e morte (Chousterman et al., 2017).

-Possono indurre i macrofagi a secernere IL1 $\beta$  e che induce la formazione di NET in varie malattie, tra cui aneurismi aortici e aterosclerosi (Sil et al., 2017)

*Insieme, questi dati suggeriscono che in condizioni in cui si perdono i normali segnali per spegnere l'infiammazione, come durante una tempesta di citochine, un circuito di segnalazione tra macrofagi e neutrofili può portare a un'infiammazione incontrollabile e progressiva.*