

20 Marzo

Le piastrine nei pazienti COVID-19 : enigmi irrisolti

*Tutto è un enigma
e la chiave di un enigma
è un altro enigma.*
Ralph Waldo Emerson

Speravo che in relazione alla sospensione del vaccino Astra-Zeneca l'EMEA diffondesse i dossier a sua disposizione sul quadro emostatico ed in particolare su un possibile attivazione piastrinica anomala dei casi sotto osservazione. È possibile che nei prossimi giorni gli "ulteriori approfondimenti annunciati" durante la conferenza stampa di ieri 18 marzo possano far luce indirettamente sulle relazioni tra trombosi ed attivazione piastrinica in Covid-19.

In particolare queste informazioni potrebbero essere una risposta alle molte perplessità ed ai quesiti sollevati dal lavoro di **Manne BK** et al *Platelet gene expression and function in patients with COVID-19*. Blood. 2020 Sep 10. del *Centro di Scienze della salute dell'Università dello Utah* di cui riporti alcuni dati salienti

Le complicanze trombotiche nei pazienti con COVID-19 sono comuni e contribuiscono all'insufficienza d'organo e alla mortalità. I pazienti con COVID-19 grave presentano anomalie emostatiche che imitano la *coagulopatia intravascolare disseminata* associata a sepsi, con la differenza che il sintomo predominante è dato dall' aumento del rischio di trombosi piuttosto che il sanguinamento, in altre parole un coinvolgimento diretto delle piastrine

Tuttavia, non è noto se e quanto l'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) da sindrome respiratoria acuta grave alteri la funzionalità coagulativa contribuendo in maniera determinante alla fisiopatologia del COVID-19. Il lavoro dell'Università dello Utah è uno studio condotto su 41 pazienti gravemente malati di infezione da SARS-CoV-2 (n = 41) confermata dalla reazione a catena della polimerasi di trascrizione inversa (PCR; RT-PCR).

E' stato analizzato sangue intero anticoagulato citrato acido (ACD) da pazienti ospedalizzati con COVID-19 dal 17 marzo al 5 giugno 2020. Tutti i pazienti COVID-19 sono stati reclutati secondo protocolli di studio approvati dal comitato di revisione istituzionale (IRB) dell'Università dello Utah (IRB # 00102638, 00093575). Tutti i pazienti arruolati nel nostro studio sono stati ricoverati in ospedale e sono stati arruolati entro 72 ore dall'ammissione in ospedale o in unità di terapia intensiva (ICU). Donatori sani, della stessa età e del sesso sono stati arruolati secondo un protocollo IRB separato (IRB # 0051506).

Il lavoro di Manne è ricco di dati interessanti , in particolare i risultati relativi alle alterazioni dell'espressione genica delle piastrine e le alterazioni funzionali dei pazienti infetti.

L'analisi dell'espressione genica piastrinica ha rivelato **3090 geni** espressi in modo differente tra pazienti non in terapia intensiva rispetto ai donatori sani, mentre **2256** erano espressi in modo differenziale nei pazienti in terapia intensiva rispetto ai donatori sani (tasso di falsi ritrovamenti <0,05)

Solo **16 geni** sono stati espressi in modo differenziale in un confronto diretto tra pazienti COVID-19 non ICU e ICU, suggerendo un impatto minimo dello stato ICU sui cambiamenti genici indotti da COVID-19. L'analisi di pazienti combinati non in terapia intensiva e in terapia intensiva (tutti COVID-19) rispetto a donatori sani ha identificato **3325 geni** espressi in modo differenziale. (Vedi tavola)

Il cambiamento dell'espressione genica correla con i meccanismi di **ubiquitinazione delle proteine, presentazione antigenica e con la disfunzione mitocondriale**, ed apre a numerosi possibili meccanismi trombotici.

Non è stato rilevato mRNA che codifica per l'enzima di conversione dell'angiotensinogeno (ACE2), mentre l'mRNA del gene SARS-CoV-2 N1 è stato rilevato nelle piastrine di 2 dei 25 pazienti COVID-19, suggerendo che **le piastrine possono assorbire l'mRNA di SARS-COV-2 indipendentemente da ACE2**.

Le piastrine a riposo dei pazienti COVID-19 avevano inoltre aumentato l'espressione della **P-selectina al basale** e dopo attivazione. Il numero di piastrine circolanti, i neutrofilii, i monociti, e gli aggregati di cellule-T erano tutti significativamente elevati nei pazienti COVID-19 rispetto ai donatori sani.

Inoltre, le piastrine dei pazienti COVID-19 hanno mostrato un velocità di aggregazione ed una maggiore reattività sia al fibrinogeno che al collagene. diffusione sia del fibrinogeno che del collagene. L'aumento dell'attivazione e dell'aggregazione piastrinica potrebbe essere parzialmente attribuito all'aumento dell'attivazione della via MAPK ed alla generazione di trombociti.
Sulla base dei risultati questo studio dimostra una **maggiore reattività piastrinica durante l'infezione da SARS-CoV-2** che potrebbe contribuire all'immunotrombosi durante COVID-19 come ipotizzato da almeno tre lavori (Poissy J; Spiezia L; Lodigiani C 2020).

Poiché in nessuno dei pazienti COVID-19 dello studio sono state diagnosticate "clinicamente" complicanze trombotiche, questo rende difficile associare attivazione piastrinica e trombosi. È interessante tuttavia notare che la conta piastrinica, il MPV e i marcatori di attivazione piastrinica, inclusi i leucociti piastrinici e il PDGF plasmatico, non erano correlati a marcatori di infiammazione come IL-6, IL-8 e TNF- α

In conclusione, risultati dimostrano che COVID-19 è associato ad alterazioni sostanziali nel trascrittoma e nel proteoma piastrinici ed a una significativa iperreattività piastrinica. Le piastrine non sono probabilmente gli unici contributori, poiché anche altre cellule del sangue e fattori di coagulazione solubili mediano risposte infiammatorie, immunitarie e trombotiche dannose.

Per questi motivi conoscere le caratteristiche immunostochimiche delle trombosi nei casi Astra-Zenica (es Fattore di von Willebrand, corpi di Weibel Palade, fattore tissutale TF, ADAMTS13) potrebbe essere una informazione preziosa e derimente

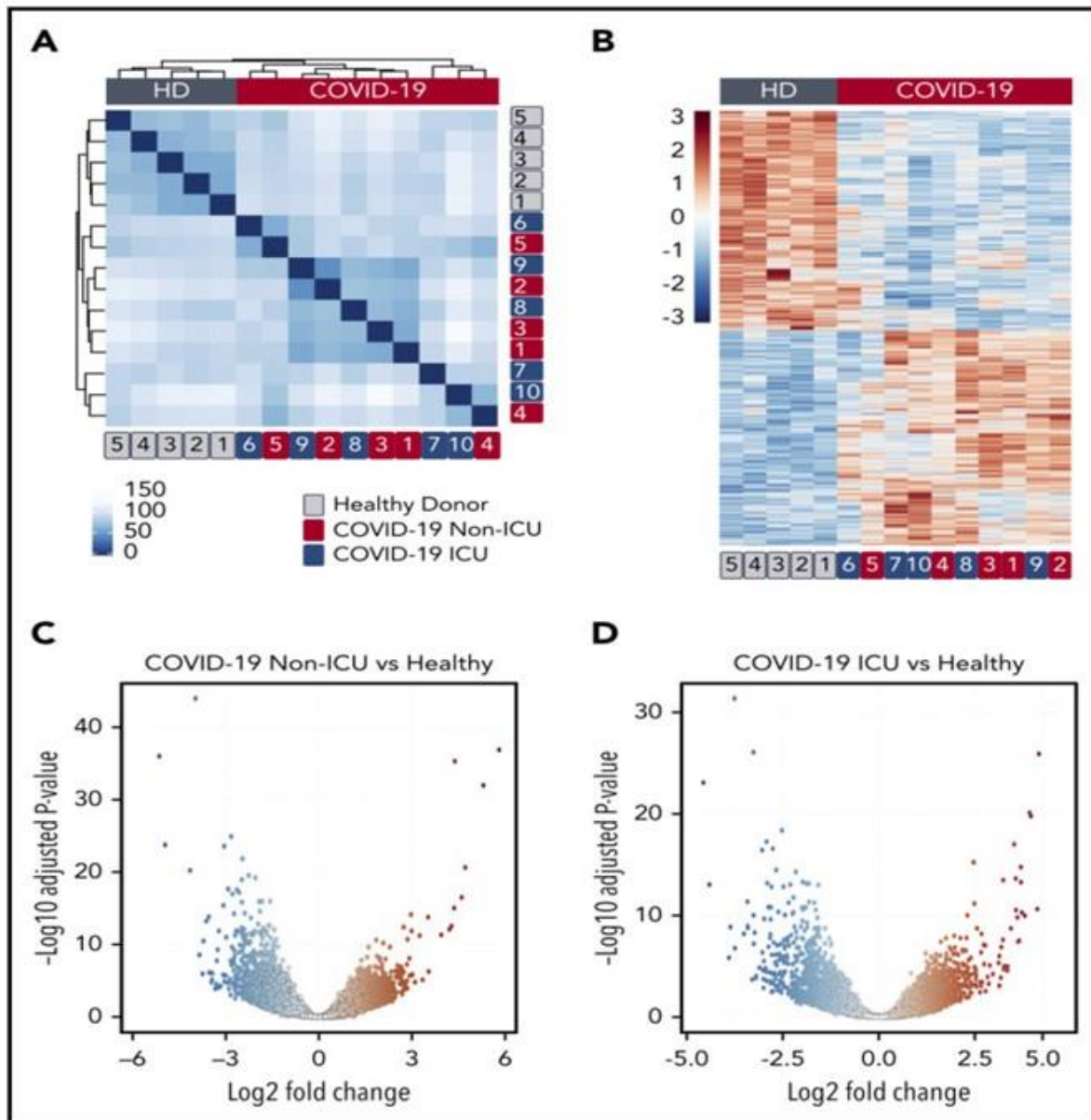
Vedi anche Barriere Molecolari : 14 SANGUE

Riferimenti:

Manne BK et al. **Platelet gene expression and function in patients with COVID-19**. Blood. 2020 Sep 10;136(11):1317-1329.

Poissy J et **Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence**. Circulation. 2020 Jul 14;142(2):184-186.

Spiezia L et al. **COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure**. Thromb Haemost. 2020 Jun;120(6):998-1000.



L'infezione da SARS-CoV-2 altera il trascrittoma piastriatico. (A) Il raggruppamento gerarchico dei campioni in base all'espressione genica globale dimostra che i pazienti infetti da SARS-CoV-2 non ICU (numeri rossi) e ICU (numeri blu) si raggruppano insieme mentre i donatori sani (numeri grigi) si separano insieme.

(B) Mappa termica di trascritti piastriatici espressi in modo significativo in modo differenziale da pazienti in terapia intensiva infetta da SARS-CoV-2 e non in terapia intensiva e donatori di controllo sani. Il rosso indica una maggiore espressione relativa e il blu indica una diminuzione dell'espressione relativa. In questa analisi sono stati esaminati solo gli mRNA codificanti.

(C,D) Grafico del vulcano con trascrizioni significativamente aumentate (rosse) e diminuite (blu) da pazienti COVID-19 non in terapia intensiva e ICU.