

26 Maggio

Day after "Covid-19 grave": dell'inflammasoma NLRP3 (parte terza)

Non c'è bisogno di essere morto per lasciare un'eredità.

Esistono almeno quattro possibili meccanismi patogeni che possono spiegare l'effetto dannoso di COVID-19 sul SNC:

- (1) encefalite virale diretta,
- (2) infiammazione sistemica
- (3) disfunzione degli organi periferici (fegato, reni, polmone)
- (4) cambiamenti cerebrovascolari.

Nella maggior parte dei casi, tuttavia, le manifestazioni neurologiche di COVID-19 possono derivare da una combinazione di quanto sopra. Uno qualsiasi o una combinazione di questi meccanismi mette *i sopravvissuti* al COVID-19 a rischio di sviluppare conseguenze neurologiche a lungo termine, aggravando un disturbo neurologico preesistente o avviando un nuovo disturbo.

Questa preoccupazione è supportata dai risultati che mostrano che un terzo dei pazienti al momento della dimissione ha evidenza di deterioramento cognitivo e deficit motori (Helms J, 2020)

Ciò è particolarmente rilevante perché il COVID-19 complessivo colpisce clinicamente gli anziani in modo più grave. Esiste *un'ampia sovrapposizione* tra la fascia di età in cui le persone sviluppano tipicamente malattie neurodegenerative o cerebrovascolari e l'età a rischio per la maggior parte delle infezioni da COVID-19. Questa *sovrapposizione* suggerisce che vi è una necessità impellente di sorveglianza e cura neurologiche prospettiche.

COVID-19 è associato a una *grave risposta immunitaria innata* e ad un aumento sostenuto dei livelli di citochine sistemiche. È importante sottolineare che questa risposta immunitaria innata è un indicatore per guidare e prevedere la mortalità e la gravità.

(Citochine e mediatori infiammatori correlati trovati elevati includono interleuchina-1 β , interleuchina-2, recettore dell'interleuchina-2, interleuchina-4, interleuchina-10, interleuchina-18, interferone- γ , proteina C-reattiva, fattore stimolante le colonie di granulociti, interferone- γ , CXCL10, proteina 1 chemiotattante dei monociti, proteina 1- α infiammatoria dei macrofagi e fattore di necrosi tumorale- α) (Mehta P 2020)

Allo stesso tempo, la maggior parte dei pazienti mostra segni di *esaurimento delle cellule T* con una conta linfocitaria inferiore. Il fatto che l'infiammazione sistemica abbia dimostrato di promuovere il *declino cognitivo* e la *malattia neurodegenerativa* rende probabile che i sopravvissuti a COVID-19 andranno incontro a neurodegenerazione negli anni successivi (Girard TD 2018).

Da notare, i livelli di citochine possono predire il successivo verificarsi di *atrofia ippocampale* in pazienti che soffrono di sepsi grave (Lindlau A, 2014)

In linea con ciò, la presentazione clinica più frequente di COVID-19 è lo sviluppo della *sindrome da distress respiratorio acuto* (ARDS) quest'ultimo essendo, insieme alla ventilazione cronica, altamente associato con il successivo declino cognitivo, disfunzione esecutiva e ridotta qualità della vita, spesso persistente mesi e anni dopo la dimissione dall'ospedale rivisto in (Sasanejad C 2019). Il ruolo causale del danno infiammatorio sistemico al cervello è ulteriormente supportato dal fatto che nessuno dei campioni di liquido cerebrospinale indagato nello studio di Helms et

al. hanno trovato prove di una presenza diretta di SARS-CoV-2 nel liquido cerebrospinale (Lechien JR 2020)

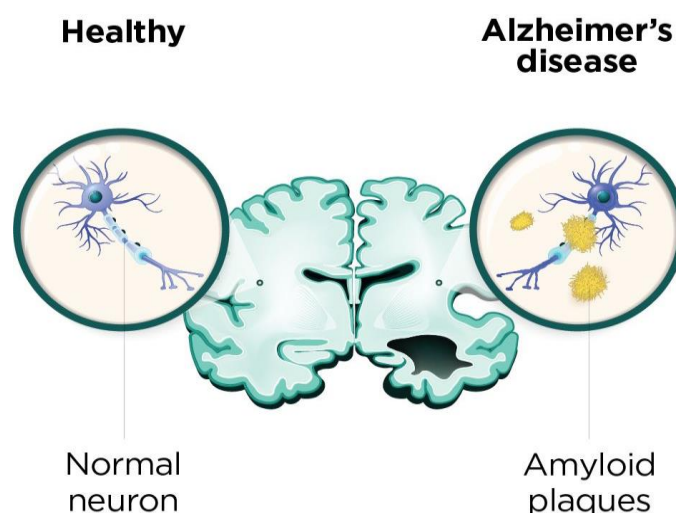
Detto questo, non si deve ignorare la potenziale importanza del singolo caso clinico di infiltrazione virale diretta del cervello e di encefalite virale, sia per disseminazione retrograda ematogena che neuronale. Le prove da modelli murini di danno polmonare e campioni di pazienti con ARDS sottolineano il ruolo **dell'inflammasoma NLRP3** nella patogenesi e negli esiti dannosi dell'ARDS (Jones HD, Feng Z 2014). In linea con ciò, è stato dimostrato che la proteina del coronavirus *ORF3a* induce l'attività inflammasoma **NLRP3** (Siu KL 2019)

Inoltre, è stato dimostrato sperimentalmente che l'*ipercapnia* indotta dalla ventilazione porta a deterioramento cognitivo in un modo **NLRP3** inflammasoma-interleuchina-1 β -dipendente (Ding HG 2018). Dati i risultati delle citochine sopra riportati nei pazienti COVID-19 e in particolare l'aumento di **interleuchina-1 β** e **interleuchina-18**, sembra **altamente probabile che i pazienti COVID-19 soffrano di attivazione dell'inflammasoma NLRP3**. È probabile che questa attivazione e la conseguente maggiore attività delle vie immunitarie proinfiammatorie esercitino un impatto negativo sull'*omeostasi* e sulla funzione cerebrale.

Questa conclusione si basa non solo su prove epidemiologiche, ma anche su esperimenti che hanno dimostrato che l'infiammazione sistemica mediata dall'inflammasoma **NLRP3** influisce negativamente sulle funzioni immunitarie benefiche nel cervello e quindi provoca l'accumulo patologico di *peptidi associati* alla neurodegenerazione come **l'amiloide fibrillare- β** .

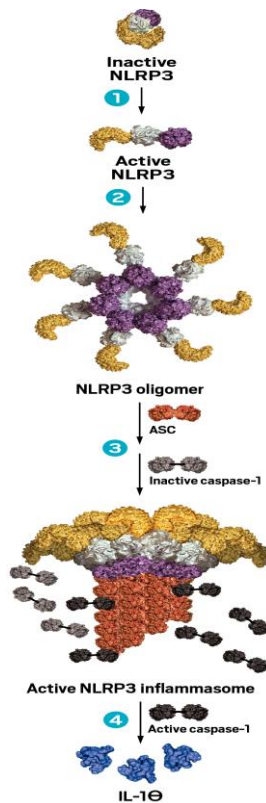
Pertanto, l'induzione sia periferica che centrale dell'inflammasoma **NLRP3** può indurre o aggravare direttamente i processi neurodegenerativi che portano al deterioramento funzionale nell'AD o contribuire fortemente alla diffusione della patologia e quindi alla progressione della malattia. La recente scoperta che mostra che la *modulazione di fosfochinasi e fosfatasi* guidata da **NLRP3** e mediata da *interleuchina-1 β* spiega in gran parte la formazione patologica di "grovigli neurofibrillari" nei modelli murini solleva la preoccupazione che i pazienti COVID-19 possano sperimentare un'induzione o un forte aggravamento dei *processi neurodegenerativi* (Venegas C, 2017)

Le prove suggeriscono che i pazienti che sopravvivono a COVID-19 sono ad alto rischio per il successivo sviluppo di malattie neurologiche e in particolare del morbo di Alzheimer. Neurologi, psichiatri e operatori sanitari dovrebbero essere avvisati di un possibile aumento di questi casi nei sopravvissuti al COVID-19. Sono necessari studi prospettici per indagare le potenziali correlazioni tra infezioni da COVID-19 acute e subacute e conseguenze neurologiche a lungo termine in questa coorte di pazienti.

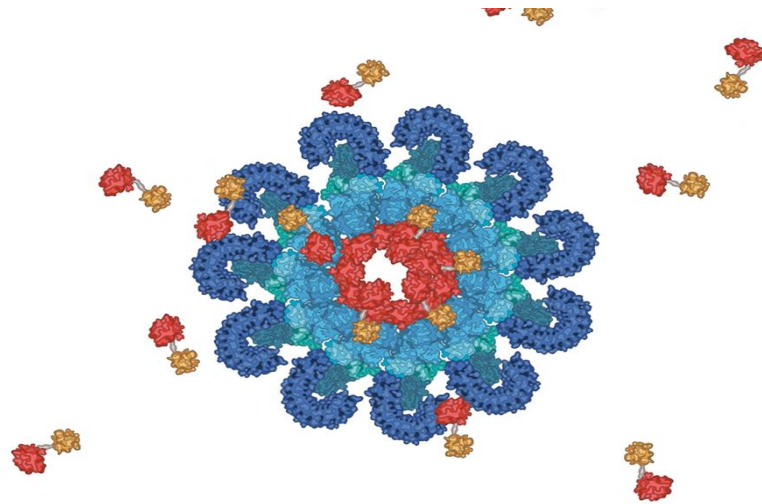


Riferimenti

- Helms J et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2268-2270.
- Mehta P et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034
- Girard TD et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018 Mar;6(3):213-222.
- Lindlau A et al. Predictors of hippocampal atrophy in critically ill patients. *Eur J Neurol.* 2015 Feb;22(2):410-5.
- Sasannejad C et al. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care.* 2019 Nov 12;23(1):352.
- Lechien JR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251-2261.
- Jones HD et al. L'inflammasoma NLRP3 è necessario per lo sviluppo dell'ipossiemia nel danno polmonare acuto con LPS / ventilazione meccanica. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014; 50 (2): 270-280.
- Feng Z et al. Ly6G + miR-223 derivato dai neutrofili inibisce l'inflammasoma NLRP3 nel danno polmonare acuto indotto da DAMP mitocondriale. *Cell Death Dis.* 2017; 8 (11): e3170.
- Siu KL et al. La proteina coronavirus ORF3a della sindrome respiratoria acuta grave attiva l'inflammasoma NLRP3 promuovendo l'ubiquitinazione dell'ASC dipendente da TRAF3. *FASEB J.* 2019; 33 (8): 8865–8877.
- Ding HG et al. Hypercapnia induces IL-1 β overproduction via activation of NLRP3 inflammasome: implication in cognitive impairment in hypoxemic adult rats. *J Neuroinflammation.* 2018 Jan 5;15(1):4.
- Venegas C et al. Microglia-derived ASC specks cross-seed amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nature.* 2017 Dec 20;552(7685):355-361.



Gli inflammasomi fanno parte del sistema immunitario innato e operano a livello molecolare. Vengono attivati quando viene rilevata un'infezione e quindi attivano citochine specifiche - proteine messaggere che comunicano alle cellule immunitarie che dovrebbero rispondere alla minaccia.



L'inflammasoma è un complesso simile a una macchina che si attiva quando viene rilevata un'infezione