

13 Ottobre

## Il riassetto del microbioma intestinale nel post covid e nel "covid lungo"

*Improvvisamente ho capito che voi non siete dei veri mammiferi: tutti i mammiferi di questo pianeta d'istinto sviluppano un naturale equilibrio con l'ambiente circostante, cosa che voi umani non fate. Vi insediate in una zona e vi moltiplicate, vi moltiplicate finché ogni risorsa naturale non si esaurisce. E l'unico modo in cui sapete sopravvivere è quello di spostarvi in un'altra zona ricca. C'è un altro organismo su questo pianeta che adotta lo stesso comportamento, e sai qual è? Il virus. Gli esseri umani sono un'infezione estesa, un cancro per questo pianeta: siete una piaga. E noi siamo la cura.*  
dal film Matrix

L'infezione da SARS-CoV-2 induce una risposta immunitaria finalizzata ad eliminare il virus, ma ci sono prove crescenti che suggeriscono che *risposte difensive aberranti* sono responsabili di esiti gravi e forse di altre condizioni infiammatorie oltre COVID-19. I pazienti con malattia grave mostrano livelli plasmatici elevati di *citochine infiammatorie* e marcatori infiammatori come *IL 6, 8 e 10*, nonché *proteina C reattiva (CRP)* e *lattato deidrogenasi (LDH)* che riflettono gli effetti una risposta immunitaria "esuberante".

In conseguenza, alcuni pazienti riportano importanti sintomi autoinfiammatori dopo il recupero, i in particolare una sindrome infiammatoria multisistemica ed una condizione simile simil-Kawasaki dei bambini.

Diverse osservazioni suggeriscono un concomitante coinvolgimento del tratto gastrointestinale, dovuto alla capacità di SARS-CoV-2 di infettare e replicarsi negli enterociti dell'intestino tenue umano, come evidenziato dal rilevamento coerente dell'RNA del virus nei campioni fecali accanto ad una composizione alterata del microbiota intestinale.

Poiché il tratto gastrointestinale è il più grande organo immunologico del corpo e il suo microbiota residente è capace di modulare le risposte immunitarie dell'ospite, è inevitabile che il *microbiota intestinale* sia associato alle risposte immunitarie infiammatorie dell'ospite in COVID-19.

Uno studio che ha monitorato il microbiota intestinale e la risposta immunitaria in 100 pazienti con COVID-19 durante il ricovero e fino a 30 giorni dopo il recupero, ha dimostrato che la composizione del microbiota intestinale durante il ricovero è associata alla gravità della malattia e alle concentrazioni plasmatiche di diverse citochine e marker infiammatori. Inoltre, la composizione del microbiota intestinale nei pazienti guariti è rimasta significativamente alterata rispetto agli individui non COVID-19, il che potrebbe avere importanti implicazioni in futuri problemi di salute oltre COVID-19. (Yeoh YK et al. 2021)

Sebbene il COVID-19 sia principalmente una malattia respiratoria, ci sono prove crescenti che suggeriscono che il tratto gastrointestinale sia coinvolto in questa malattia.

Alcuni studi suggeriscono che il microbioma intestinale sia collegato alla gravità della malattia nei pazienti con COVID-19 e che le eventuali perturbazioni nella composizione del microbioma si risolvono con l'eliminazione del virus SARS-CoV-2.

*Lo studio del team di Yeoh ha analizzato sangue, feci di 100 pazienti con infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio. Campioni seriali di feci sono stati raccolti da 27 dei 100 pazienti fino a 30 giorni dopo l'eliminazione di SARS-CoV-2. Le composizioni del microbioma intestinale sono state caratterizzate mediante sequenziamento del DNA totale estratto dalle feci. Le concentrazioni di citochine infiammatorie e marcatori ematici sono state misurate dal plasma.*

La composizione del microbioma intestinale è risultata significativamente alterata nei pazienti con COVID-19 rispetto ai soggetti non COVID-19, indipendentemente dal fatto che i pazienti avessero ricevuto farmaci ( $p < 0,01$ ).

Diversi commensali intestinali con noto potenziale immunomodulatore come *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* e *bifidobatteri* sono sottorappresentati nei pazienti e sono rimasti bassi nei campioni raccolti fino a 30 giorni dopo la risoluzione della malattia. Inoltre, questa composizione perturbata si associa ad **elevate concentrazioni di citochine infiammatorie e marcatori ematici**.

Queste correlazioni tra la composizione del microbiota intestinale, i livelli di citochine e i marcatori infiammatori nei pazienti con COVID-19 suggeriscono che il **microbioma intestinale è coinvolto nell'entità della gravità del COVID-19, probabilmente attraverso la modulazione delle risposte immunitarie dell'ospite**.

Inoltre, la disbiosi del microbiota intestinale dopo la risoluzione della malattia potrebbe contribuire a sintomi persistenti, evidenziando la necessità di comprendere come i microrganismi intestinali siano coinvolti nell'infiammazione e nel COVID-19. E' probabile che l'esaurimento dei microrganismi intestinali immunomodulatori contribuisca alla grave malattia da COVID-19.

In particolare, l'esaurimento di diverse specie batteriche nella coorte COVID-19 è stato collegato ad un aumento delle concentrazioni di *TNF- $\alpha$* , *CXCL10*, *CCL2* e *IL-10* coerente con studi immunologici su pazienti con COVID-19, indicando che questi taxa impoveriti potrebbero avere un ruolo nella prevenzione dell'infiammazione iperaggressiva.

A sostegno di questa inferenza, commensali dell'intestino impoverito come *B. adolescentis*, *F. prausnitzii*, *E. rectale*, *R. (Blautia) obeum* e *D. formicigenerans* sono stati separatamente collegati alla ridotta risposta infiammatoria dell'ospite in altre malattie infiammatorie.

Ad esempio, è stato dimostrato che *F. prausnitzii* induce l'innescamento delle cellule T regolatorie del colon umano che secernono la citochina antinfiammatoria IL-10, (Riedel CU 2006) abbondanti abbondanze relative di *E. rectale* nell'intestino sono collegate a una ridotta infiammazione nell'Alzheimer malattia, e *B. adolescentis* è in grado di sopprimere l'attivazione del fattore nucleare  $\kappa$ B che promuove l'espressione di citochine proinfiammatorie.

Inoltre, l'arricchimento di *Ruminococcus gnavus*, *Ruminococcus torques*, *Bacteroides dorei* e *Bacteroides vulgatus* nel COVID-19 è anche coerente con l'inferenza di una disregolazione immunitaria mediata dai microbi. È stato riportato che *R. gnavus* e *R. torques* nell'intestino si verificano contemporaneamente alla malattia infiammatoria intestinale, e *B. dorei* e *B. vulgatus* sono implicati in diverse malattie infiammatorie intestinali come la malattia dell'intestino irritabile e la colite ulcerosa.

*Tuttavia, rimane sconosciuto se i microrganismi intestinali associati all'infiammazione arricchiti in COVID-19 svolgano effettivamente un ruolo attivo nella malattia o semplicemente prosperino opportunisticamente a causa di un esaurimento di altri microrganismi intestinali.*

Inoltre Il microbiota intestinale disbiotico che persiste dopo la risoluzione della malattia potrebbe Rappresentare un fattore nello sviluppo di sintomi persistenti e/o sindromi infiammatorie multisistemiche che si verificano in alcuni pazienti dopo l'eliminazione del virus ed in particolare nel "covid lungo" (vedi Baderker )

Molte osservazioni aneddotiche inducono a ritenere che il *microbiota intestinale* rimanga significativamente alterato dopo il recupero da COVID-19. Le frequenti segnalazioni di pazienti guariti con COVID-19 presenta sintomi persistenti come affaticamento, dispnea e dolori articolari,

alcuni oltre 80 giorni dopo l'inizio dei sintomi, fanno pensare che il *microbioma intestinale disbiotico* potrebbe contribuire a problemi di salute legati al sistema immunitario post-COVID-19.

Al momento non è nota la composizione del microbiota intestinale ai sintomi persistenti a lungo termine. Pertanto, è necessario un follow-up più lungo dei pazienti con COVID-19 (p. es., da 3 mesi a 1 anno dopo l'eliminazione del virus) per affrontare le domande relative alla durata della disbiosi del microbiota intestinale dopo il recupero, al legame tra disbiosi del microbiota e persistente a lungo termine. sintomi e se la disbiosi o l'arricchimento/esaurimento di specifici microrganismi intestinali predisponga gli individui guariti a futuri problemi di salute.

Il rafforzamento delle *specie intestinali benefiche esaurite* nel COVID-19 potrebbe servire come una nuova strada per mitigare le malattie gravi, sottolineando l'importanza della gestione del microbiota intestinale dei pazienti durante e dopo il COVID-19

### **Riferimenti.**

-Riedel CU et al.

**Effetti antinfiammatori dei bifidobatteri mediante l'inibizione dell'attivazione di NF-kappaB indotta da LPS .**

*Mondo J Gastroenterolo* 2006; 12 :3729-

### **Un focus**

Il problema è il lavoro del Centro per la ricerca sul microbiota intestinale, Facoltà di Medicina, Università cinese di Hong Kong, Shatin, Hong Kong:

-Yeoh YK et al.

**Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19.**

*Gut*. 2021 Apr;70(4):698-706.

### **Lecture consigliate**

-Zuo T et al. **Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization.**

*Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):944-955.e8.

-Hilpert K et al. **Is There a Connection Between Gut Microbiome Dysbiosis Occurring in COVID-19 Patients and Post-COVID-19 Symptoms?** *Front Microbiol*. 2021 Sep 17;12:732838

-Jabczyk M et al.

**Diet, Probiotics and Their Impact on the Gut Microbiota during the COVID-19 Pandemic.** *Nutrients*. 2021 Sep 11;13(9):3172.