

5. Novembre

Possedere autoanticorpi anti interferon aumenta la vulnerabilità a COVID-19

La cosa più difficile nella vita?

Essere se stessi. E avere carattere a sufficienza per restarlo.

Georges Brassens

Premessa: Interferon ed immunità adattativa

I nostri tessuti possiedono la straordinaria capacità di inibire la replicazione virale, di impedirne la diffusione ad altre cellule e di “reclutare” le popolazioni cellulari preposte alla risposta immunitaria istruendole su come intervenire contro i virus. Questa capacità, che rappresenta una delle componenti immunità adattativa innata tessutale, è regolata da specifiche glicoproteine della famiglia delle citochine identificate nel 1957 da Isaacs e Lindenmann definite interferoni (IFN).

Dell'arsenale interferoni sono quattro quelli da valutare attentamente: alfa, beta, lambda e gamma capaci appunto di interferire direttamente sui meccanismi che i virus utilizzano per la loro riproduzione o indirettamente potenziando la risposta immunitaria attraverso l'azione dei macrofagi e degli NK. La sintesi degli interferoni viene innescata dai recettori PRR esposti sulla superficie cellulare. Una sorta di “bio-radar” specializzati nella individuazione e nel riconoscimento di patogeni e di virus in particolare.

Una volta intercettati e segnalata la loro presenza all'interno della cellula viene attivata una sequenza di “segnali” che innescano la sintesi degli interferoni alfa e beta. Questi vengono trascritti dagli IRF specifici fattori di trascrizione e tradotti da IF2.

In particolare l'interferon alfa attiva una batteria di geni IGS (gene stimolati dagli interferoni) capaci di bloccare l'internalizzazione virale in atto e di inibire la replicazione di quelli già penetrati attraverso la produzione di PKR (Protein kinase-R) che fosforila l'IF2, un fattore di traduzione disattivandolo. In questo modo viene bloccata la replicazione virale e attivata la degradazione di quelli già replicati. In relazione alla carica virale gli interferoni possono diffondere in gran parte delle cellule dello stesso tessuto in cui il virus non è ancora penetrato allertando una serie di geni che mettono fuori uso le macchine molecolari che il virus potrebbe utilizzare per replicarsi.

Contemporaneamente l'interferon beta viene rilasciato nei linfonodi regionali e in circolo dove attiva le popolazioni cellulari della risposta immunitaria che iniziano la produzione di anticorpi specifici. La febbre e la spossatezza muscolare, segni prodromici di una affezione virale, sono in parte dovuti proprio alla sintesi iniziale di interferoni che informano indirettamente che i virus sono all'interno delle nostre cellule e che stanno iniziando a riprodursi e che le nostre cellule sono pronte a neutralizzarli. La presenza dei virus è clinicamente accertata attraverso test molecolari “tamponi” e la sua attività attraverso test sierologici specifici (Gordon D 2020).

Questo complesso sistema di sorveglianza e protezione cellulare può essere sabotato con una sorprendente rapidità dai coronavirus e dal sars-cov2 in particolare (Vabret N 2020).

-Vabret N et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity (2020).

-Gordon DE et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature (2020).

Auto anticorpi neutralizzanti anti interferon

Il team di **Paul Bastardo** del Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Necker Hospital for Sick Children, in collaborazione con il St. Giles Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases, Rockefeller University ha dimostrato come la produzione e l'incidenza di autoanticorpi neutralizzanti, **auto-Abs**, contro l'interferone di tipo I aumenta con l'età, ed in maniera significativa dopo i 70 anni.

Attraverso saggi immunologici sensibili e test di neutralizzazione ha rilevato la presenza di auto anticorpi contro gli interferoni di *tipo I* (α , β o ω) in campioni di plasma di un'ampia coorte di pazienti con COVID-19 e in controlli acquisiti durante il periodo pre pandemico.

Questi risultati indicano che gli autoanticorpi diretti contro gli IFN *di tipo I* rappresentano un tipo non raro di immunodeficienza acquisita che contribuisce a circa il 20% di tutti Le vittime del COVID-19. (Bastardo P 2021)

Caratteristiche degli autoanticorpi circolanti (auto-Abs)

Gli autoanticorpi circolanti sono capaci di neutralizzare alte concentrazioni (10 ng/ml; nel plasma diluito 1:10) di *IFN- α e/o IFN- ω*

Sono presenti in circa il **10%** dei pazienti con COVID-19 critico (malattia del coronavirus 2019) polmonite ma non negli asintomatici.

Sono stati rilevati anche nel **18%** dei 1124 pazienti deceduti (da 20 giorni a 99 anni; media: 70 anni). Inoltre, un altro **1,3%** dei pazienti con COVID-19 critico e lo 0,9% dei pazienti deceduti hanno auto-Abs che neutralizzano alte concentrazioni di IFN- β .

Autoanticorpi neutralizzanti IFN- α 2 e/o IFN- ω (10 ng/ml) sono stati trovati nel sangue di almeno il **10%** di una coorte internazionale di pazienti con polmonite COVID-19 potenzialmente letale ma in nessuno dei gli individui testati con infezione asintomatica o paucisintomatica

Considerazioni ed ipotesi degli autori

Nel segnalare che almeno il 20% dei pazienti di età superiore a 80 anni con polmonite COVID-19 potenzialmente letale presenta in circolo **auto-Abs** neutralizzanti IFN- α 2 e/o IFN- ω (100 pg/ml) e che tali anticorpi sono presenti in più del 13,6% dei pazienti di tutte le età con questa condizione, viene ipotizzato che la prevalenza di auto-Abs contro gli IFN di tipo I nella popolazione generale non infetta possa aumentare con l'età e che questi anticorpi possano essere più comuni negli uomini che nelle donne.

Il dato che **auto-Abs** in grado di neutralizzare alte concentrazioni di IFN di tipo I sono stati trovati in pazienti *senza errori congeniti* dell'immunità IFN di tipo I TLR3 o TLR7-dipendente suggerisce che sia gli errori congeniti, che gli auto-Abs sono causali indipendentemente della malattia critica. È da notare inoltre che *errori congeniti* sono più comuni nei pazienti di età inferiore ai 60 anni, mentre gli auto-abs sono più comuni nei pazienti di età superiore ai 70 anni.

Gli **auto-Abs** forniscono una spiegazione per il maggiore aumento del rischio di COVID-19 critico negli anziani. L' aumento con l'età è coerente con gli studi su vari **auto-Abs** segnalati a partire dagli anni '60.

Questi **auto-Abs** sembrano essere rimasti " clinicamente silenziosi" in questi individui fino all'infezione da SARS-CoV-2.

Gli autori sostengono (e condivido) che anche che la neutralizzazione di un solo IFN di tipo I (IFN- α 2, IFN- ω o IFN- β) può essere alla base del COVID-19 potenzialmente letale

Raccomandazioni degli autori

*Poiché è facile e veloce testare gli **auto-Abs** contro gli IFN di tipo I in pazienti infetti da SARS-CoV-2. Lo screening per questi anticorpi è possibile anche nella popolazione generale prima dell'infezione. Gli autori propongono un decalogo di avvertenze utili per chi volesse testare quest **auto-Abs***

1- I test dovrebbero essere eseguiti per gli auto-Abs contro almeno tre singoli IFN: IFN- α 2, IFN- ω e IFN- β . Particolare attenzione dovrebbe essere prestata agli individui anziani e ai pazienti con note condizioni autoimmuni o genetiche associate ad auto-Abs contro IFN di tipo I

- 2- I pazienti con auto-Abs contro l'IFN di tipo I dovrebbero essere vaccinati come priorità contro il COVID-19.
- 3- I vaccini vivi attenuati, incluso YFV-17D e i vaccini che utilizzano la spina dorsale YFV-17D contro SARS-CoV-2, non dovrebbero essere somministrati a pazienti con auto-Abs
- 4- I dovrebbero essere seguiti attentamente anche per altre malattie virali, come esemplificato dalle reazioni avverse a YFV-17D
- 5- Nei casi di infezione da SARS-CoV-2 in individui non vaccinati con auto-Abs contro IFN di tipo I, i pazienti dovrebbero essere ricoverati in ospedale per una pronta gestione. Trattamento precoce con mAbs può essere somministrato in pazienti senza sintomi di polmonite COVID-19 grave e l'IFN- β può essere somministrato in assenza sia di polmonite che di auto-Abs contro IFN- β Il trattamento di salvataggio mediante plasmateresi è un'altra opzione terapeutica nei pazienti che hanno già la polmonite .
- 6- Gli emoderivati, in particolare il plasma, dovrebbero essere sottoposti a screening per gli auto-Ab anti-IFN e qualsiasi prodotto contenente tali anticorpi dovrebbe essere escluso dalla donazione Il plasma di donatori convalescenti da COVID-19 dovrebbe essere testato per tali auto-Abs (13)
- 7- Data la documentata innocuità e potenziale efficacia di una singola iniezione, può essere presa in considerazione una terapia precoce con IFN- β per i contatti di individui contagiosi o durante la prima settimana dopo l'infezione, anche in assenza o prima della documentazione di auto- Abs contro IFN di tipo I in pazienti anziani che hanno un rischio più elevato di polmonite critica e auto-Abs contro IFN- α 2 e IFN- ω ma non IFN- β
- 8- Un'altra possibilità da considerare sarebbe la somministrazione di mAbs in grado di neutralizzare SARS-CoV-2
- 9- Sarà importante decifrare il meccanismo alla base dello sviluppo di questi auto-Abs, che può differire nei pazienti di età superiore e inferiore a 65 anni.
- 10- E' bene tener sempre presente che la prevalenza aumenta con l'età nella popolazione generale non infetta, raggiungendo oltre il 4% degli individui dopo i 70 anni. Sono alla base di circa il 20% dei casi di polmonite da COVID-19 critica in pazienti di età superiore agli 80 anni e di circa il 20% dei decessi totali per COVID-19.

Riferimenti:

Casanova JL, Su HC;

COVID Human Genetic Effort. A Global Effort to Define the Human Genetics of Protective Immunity to SARS-CoV-2 Infection.

Cell. 2020 Jun 11;181(6):1194-1199.

A chi legge:

Il lavoro di Paul Bastardo è disponibile in rete :

Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. SCIENCE IMMUNOLOGY • 20 Aug 2021 • Vol 6, Issue 62

Segnalo i criteri adottati (a mio avviso esemplari) per definire la “gravità” nei pazienti osservati:

La gravità del COVID-19 è stata valutata per ciascun paziente come segue: “polmonite critica COVID-19” è stata definita come polmonite che si sviluppa in pazienti con malattia critica, polmonare, con ossigeno ad alto flusso, ventilazione meccanica (pressione continua positiva delle vie aeree, pressione positiva a due livelli delle vie aeree e intubazione), shock settico o con danno a qualsiasi altro organo che richieda il ricovero in terapia intensiva. "Severe COVID-19" è stato definito come polmonite che si sviluppa in pazienti che richiedono ossigeno a basso flusso (<6 litri/min). I controlli erano individui infetti da SARS-CoV-2 (come dimostrato da un test PCR e/o sierologico positivo e/o che mostravano sintomi tipici, come anosmia/ageusia dopo l'esposizione a un caso confermato di COVID-19) che rimanevano asintomatici o sviluppavano malattia lieve, autoguarigione, ambulatoriale senza evidenza di polmonite.

Buone, ma poche, notizie da Glasgow

Ieri durante il (COP26) in corso a Glasgow più di 90 nazioni hanno firmato il **Global Methane Pledge** promettendo un taglio delle emissioni del 30% entro il 2030. Contemporaneamente ieri negli Stati Uniti, l' **Environmental Protection Agency (EPA)** ha annunciato piani per la prima volta, per regolamentare pesantemente le emissioni di metano dall'industria petrolifera e del gas. Finalmente ! È il momento del metano. Un "gas serra" da sempre ignorato è passato al centro della scena. La molecola, "calore-trapping era una volta una *nota secondaria* nelle discussioni sui cambiamenti climatici, perché meno abbondante in atmosfera rispetto al più noto di anidride carbonica dei gas serra (CO₂). Ora, tuttavia, ricercatori e politici stanno prestando maggiore attenzione alla riduzione del metano. In gran parte, questo interesse è una risposta alla recente ricerca che mostra che le emissioni di metano, comprese le perdite dalla produzione di gas naturale, che è fino al **90%** di metano, sono molto più grandi e più comuni di quanto si pensasse in precedente. **Steven Hamburg**, capo scienziato del gruppo ambientalista statunitense *Environmental Defense Fund (EDF)*, ha guidato parte di questo lavoro e ritiene che l'abbattimento del metano potrebbe essere un primo passo significativo essendo disponibili tecnologie efficaci. Il prossimo anno un satellite supportato dall'EDF, chiamato MethaneSAT, che tratterà le emissioni di metano a livello globale, e della creazione del Nuovo *Osservatorio Internazionale delle emissioni di metano delle Nazioni Unite (IMEO)*