

15. Novembre

COVID lungo: il problema della fibrosi polmonare irreversibile.

*Gli animali si ammalano,
ma solo l'uomo cade radicalmente in preda alla malattia.*
Oliver Sacks

Premessa

L'ARDS si sviluppa in più fasi. All'inizio con la raccolta di liquidi in eccesso e successivamente con un accumulo di cellule infiammatorie nel polmone. A questa fase essudativa fa seguito una *fase fibroproliferativa*, caratterizzata dall'accumulo di *fibroblasti* intra alveolari e da un'estesa deposizione/rimodellamento del collagene. La *fase fibroproliferativa* è associata a una maggiore mortalità; i meccanismi che mediano la risoluzione della fibroproliferazione rimangono in gran parte sconosciuti.

Le cellule **T regolatorie (T regs)** contribuiscono a risolvere infiammazione polmonare, regolando la *fibroproliferazione* nei polmoni sensibili e riducono l'afflusso di fibroblasti diminuendo la **CXCL12 polmonare**, una chemochina che promuove il traffico di fibrociti nei polmoni. Quando i pazienti entrano nell'ultimo *stadio fibroproliferativo* si instaura una *fibrosi polmonare irreversibile*, con gravi conseguenze cliniche per quei pochi sfortunati che devono convivere con le sequele fibrotiche di una ARDS. I sopravvissuti alla polmonite grave della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) spesso mostrano sequele polmonari a lungo termine. I meccanismi sottostanti o i correlati immunitari locali e sistemici associati non sono noti.

L'anziano fragile

Il principale determinante degli esiti clinici negli individui con infezione da sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è **l'età**: la maggior parte della morbilità e mortalità si verificano negli anziani.

Al di là della morbilità acuta indotta da SARS-CoV-2 infezione, i dati attualmente disponibili, dimostrano che i pazienti con (COVID-19) acuto-grave sono a più alto rischio di sviluppare *sequele polmonari croniche e persistenti con anomalie di imaging del torace* (Mo X 2021, Wu X 2021)

Tuttavia, anche questi meccanismi che li determinano rimangono sfuggenti. Poiché il numero di pazienti con sintomi persistenti dopo la risoluzione della malattia acuta aumenta (COVID-19 cronico) la definizione dei meccanismi specifici attraverso i quali si sviluppa il danno polmonare cronico **è essenziale** per lo sviluppo di futuri interventi preventivi e/o terapeutici per i sintomi cronici di COVID-19.

Le **cellule T** e **B** possono generare una *memoria immunologica* di lunga durata dopo la rimozione dell'infezione virale primaria che protegge l'ospite dalla reinfezione dello stesso virus o di quelli correlati. I *linfociti memory* sono cellule di memoria *circolanti* che pattugliano il corpo e cellule di memoria **residenti** nei tessuti che risiedono nel tessuto periferico non linfoide. In particolare le **cellule T memory** e **B memory** residenti nei tessuti che risiedono nel tratto respiratorio forniscono un'immunità immediata e superiore contro le reinfezioni virali. Le risposte disregolate delle cellule **T residenti** nei polmoni sono collegate alla infiammazione polmonare cronica, dopo infezione virale respiratoria, in particolare nei pazienti più anziani.

Lauren Rodda del *Dipartimento di Immunologia, Facoltà di Medicina dell'Università di Washington* ritiene che la memoria delle **cellule B** e **T antigene-specifica** si forma e può persistere nella circolazione per più di 6 mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2 (Rodda L 2021)

Lo studio del team della **Divisione di medicina polmonare e critica, Dipartimento di Medicina, Mayo Clinic**, nel report ***Immune signatures underlying post-acute COVID-19 lung sequelae*** ha

descritto e definito i profili immunitari circolanti e i parametri funzionali e patologici polmonari quantitativi in una coorte di anziani convalescenti COVID-19.

I risultati suggeriscono che le risposte immunitarie polmonari disregolate, in particolare le risposte esuberanti di alcuni sottoinsiemi di cellule **CD8 + T respiratorie**, possono contribuire allo sviluppo di complicanze polmonari croniche dopo la risoluzione dell'infezione acuta da COVID-19 in individui anziani.

Inoltre lo studio dimostra, elegantemente, che l'insufficienza polmonare cronica è accompagnata da persistenti alterazioni immunitarie respiratorie. In particolare le **cellule T** e **B** della memoria specifiche del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave funzionale in quantità considerevoli nel sito di infezione rispetto a quelle del sangue. In particolare **le CD8 + respiratorie** disregolate sono correlate alla funzione polmonare compromessa dopo COVID-19 acuto.

Attraverso *l'analisi trascrittomico* di una singola cellula sono stati identificati i potenziali sottoinsiemi patogeni di cellule **CD8 + T** respiratorie che contribuiscono a definire condizioni tissutali persistenti dopo COVID-19. Esistono pertanto **tratti fisiopatologici e immunitari** che possono supportare lo sviluppo di sequele polmonari dopo la polmonite da SARS-CoV-2 negli individui più anziani, con implicazioni potenzialmente "preziose" per il trattamento dei sintomi cronici di COVID-19.

Riferimenti:

- Mo X et al. **Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge.** Eur Respir J. 2020 Jun 18;55(6):2001217..
- Wu X et al. **2, 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study.** Lancet Respir Med. 2021 Jul;9(7):747-754.
- Rodda LB et al. **Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19.** Cell. 2021 Jan 7;184(1):169-183.e17.