

29. settembre

## COVID grave: perché le donne rischiano di meno

*Il bello tra l'uomo e la donna  
è che l'uno non capisce nulla dell'altra.*  
Godfried Bomans

Dopo due anni di pandemia un dato ormai certo è che i maschi hanno un rischio più elevato di COVID-19 grave, con probabilità rispettivamente del **70%** e del **90%** in più di ricovero e morte durante la degenza ospedaliera. L'infiammazione è elevata anche nei pazienti COVID-19 ricoverati in ospedale moderatamente malati e i maschi affrontano l'infiammazione in modo diverso dalle donne.



Nel settembre del 2020, uno **studio condotto** da un gruppo di ricerca della *Yale University*, dell'*Università Edith Cowan*, dell'*Australia* e dell'*Università di Strathclyde*, in *Scozia*, pubblicava sul server della preliminare medRxiv un report che individuava **nell'acido chinurenico** un fattore responsabile di queste differenze.

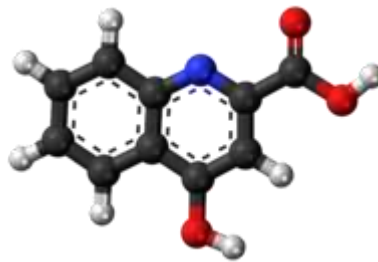
A tutte le età, è noto che le donne hanno un'immunità dei **linfociti T** più robusta rispetto ai maschi e che con l'avanzare dell'età, i maschi mostrano risposte più deboli delle **cellule T** e di conseguenza esiti peggiori.

Ciò significa che gli esiti di COVID-19 differenti per sesso sono collegati a differenze nella **risposta immunitaria**, tuttavia anche il **metabolismo** gioca un ruolo centrale nel funzionamento dell'organismo comprese le risposte immunitarie.

Metaboliti specifici innescano una **maggiore glicolisi** e **sintesi di acidi grassi** all'interno delle cellule immunitarie, sia neutrofili e macrofagi simili a innati che adattativi come le **cellule T**.

D'altra parte, la stimolazione dell'immunità può alterare il funzionamento delle vie metaboliche intracellulari, causando livelli alterati di vari **metaboliti cruciali** e modificando così il decorso della malattia. Non solo, quando i livelli dei vari metaboliti cambiano, anche la cellula ospite compete con il virus per i metaboliti disponibili.

Molti dati ci dicono che **l'acido chinurenico (KA)**, un ligando endogeno del **recettore degli idrocarburi arilici (AhR)** e un regolatore della risposta immunitaria, legato **positivamente** ai marcatori immunitari, specialmente nei maschi, e **negativamente** legato al numero di **cellule T**, **cellule T CD8 naïve** e **cellule T di memoria effettore CD4 e CD8**.



La conclusione (discutibile) dello studio era che **"I maschi più anziani sono particolarmente sensibili agli aumenti dei livelli di KA, reagendo in modo sproporzionato con l'aumento dei livelli di citochine infiammatorie, probabilmente come parte di una più ampia attivazione di AhR"**.

Il paradigma era che **KA** era capace di attivare **AhR** attivato un regolatore principale delle risposte immunitarie e dell'infiammazione.

I cambiamenti nella via **AhR** mediano la risposta immunitaria differenziale nei maschi, soprattutto perché questa via è inibita dal **testosterone**, che diminuisce nei maschi più anziani.

Ciò spiegherebbe la maggiore vulnerabilità dei maschi anziani sani all'attivazione di **AhR** da parte di composti endogeni.

È noto che sia il **diabete di tipo 2** che **l'obesità** aumentano il rischio di COVID-19 e aumentano l'attività del ligando **AhR**. Quando questi fattori sono entrambi presenti, c'è un rischio molto più elevato di scatenare una **tempesta citochimica** a causa del COVID-19 nei maschi più anziani.

Naturalmente, **KA** e il rapporto **KA:K** possono essere un meccanismo alla base di molte altre sindromi infiammatorie.

Tuttavia, **AhR** rimane un potenziale obiettivo promettente per il trattamento del COVID-19.

Questa attivazione differenziale per sesso di **AhR** è stata segnalata per la prima volta negli esseri umani.

Nell'ambito del metabolismo il **glutammato** è stato l'unico metabolita associato alla gravità della malattia. Tutti questi aspetti necessitavano di ulteriori studi per comprendere il loro ruolo nella risposta immunitaria correlata a COVID-19 e negli esiti dei pazienti, in particolare le differenze tra maschi e femmine.

Nel mese di luglio un report *Kynurenic acid may underlie sex-specific immune responses to COVID-19*. del *Department of Environmental Health Sciences, Yale* il team coordinato **Yuping Cao**



hanno confermato le precedenti informazioni dimostrando che esistono differenze legate al sesso nella gravità e nella morbilità della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), con il sesso maschile che è un fattore di rischio; rispetto alle donne: I pazienti maschi con COVID-19 hanno un aumentato rischio di ricovero [odds ratio (OR), 1,68; Intervallo di confidenza al 95% (CI), da 1,45 a 1,90] e mortalità intraospedaliera (OR, 1,87; IC al 95%, da 1,33 a 2,63).

I pazienti ospedalizzati con *infezione moderata* con sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) hanno una maggiore quantità di *citochine e chemochine infiammatorie* e in queste risposte immunitarie esistono differenze di sesso

Inoltre, in tutte le età, le pazienti di sesso femminile al basale (al primo ricovero in ospedale) hanno un'attivazione dei linfociti T più robusta rispetto ai maschi. La perdita di attivazione dei linfociti T è correlata all'età avanzata nei maschi e questa risposta più scarsa dei linfociti T è correlata a peggiori esiti della malattia solo nei maschi

**Pertanto viene confermato che maschi e le donne presentano chiare differenze nelle risposte immunitarie COVID-19 correlate al decorso clinico.**

**Ganeshan & Chawla** del *Cardiovascular Research Institute* *ardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco*, sottolineano come le risposte immunitarie siano, in parte, regolate dai metabolici; inoltre è possibile che le differenze legate al sesso nel metabolismo possano influenzare la risposta immunitaria dell'ospite all'infezione da SARS-CoV-2.

Ad esempio, sono necessari *metaboliti specifici* per le funzioni dei macrofagi, dei neutrofili e delle cellule T, migliorando le vie di sintesi degli acidi grassi e glicolitici in queste cellule

Complessivamente questi studi hanno rivelato che le vie metaboliche del metabolismo ossidativo, della glicolisi e della glutamminolisi alimentano preferenzialmente le decisioni sul destino cellulare e le funzioni effettrici delle cellule immunitarie

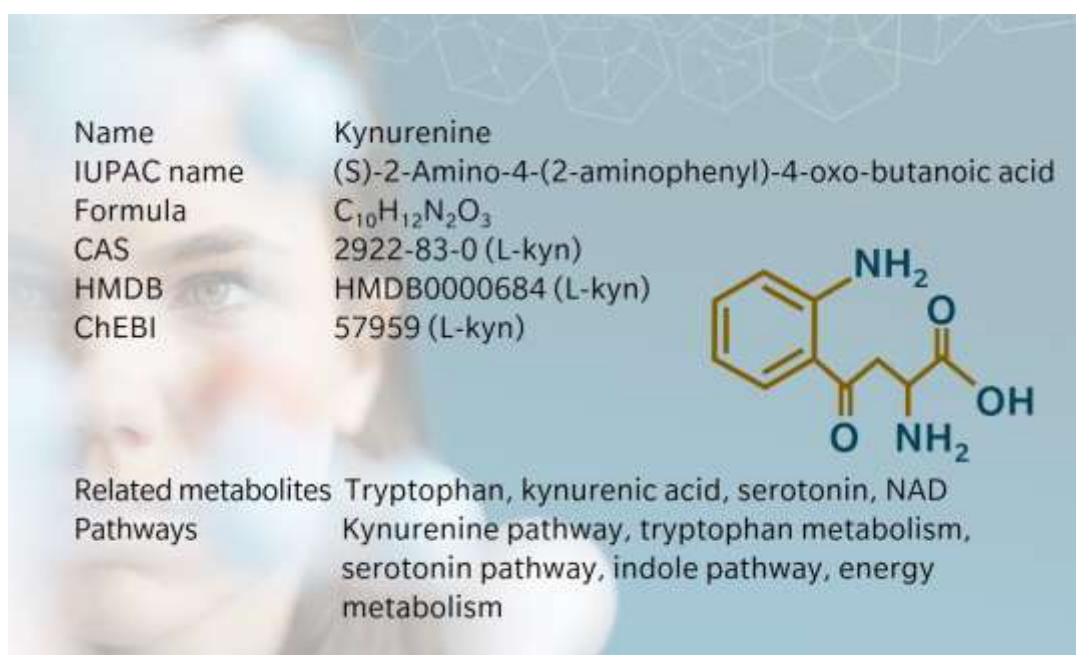
**Ganeshan K, Chawla A. Metabolic regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:609-34. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120236. PMID: 24655299; PMCID: PMC5800786**

Al contrario, la stimolazione immunitaria può anche suscitare la *riprogrammazione metabolica* nelle cellule, influenzando così la traiettoria della malattia alterando l'abbondanza dei metaboliti Oltre ai requisiti metabolici del sistema immunitario dell'ospite, i virus richiedono anche metaboliti

e lipidi derivati dall'ospite. Pertanto, l'utilizzo dei substrati metabolici per la replicazione virale potrebbe influenzare la disponibilità dei metaboliti necessari per le risposte immunitarie.

Lo studio del team di Yuping Cao ha utilizzato un **approccio metabolomico** che ha evidenziato come **17 metaboliti** erano associati a COVID-19; tuttavia, solo nei pazienti di sesso maschile, le quantità di **acido chinurenico (KA)** sono positivamente associate all'età, alle citochine infiammatorie e alle chemochine e alle risposte cliniche.

Inoltre, il **KA** regola negativamente il **glutammato** presente in quantità inferiori in pazienti che si sono deteriorati clinicamente. Questi risultati suggeriscono un ruolo critico di **KA** in COVID-19 e un potenziale bersaglio per l'intervento terapeutico.



The infographic provides the following information for Kynurenine:

Name	Kynurenine
IUPAC name	(S)-2-Amino-4-(2-aminophenyl)-4-oxo-butanoic acid
Formula	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
CAS	2922-83-0 (L-kyn)
HMDB	HMDB0000684 (L-kyn)
ChEBI	57959 (L-kyn)

Chemical structure: NC(=O)C(N)C(=O)c1ccccc1N

Related metabolites: Tryptophan, kynurenic acid, serotonin, NAD

Pathways: Kynurenine pathway, tryptophan metabolism, serotonin pathway, indole pathway, energy metabolism

In particolare lo **studio** ha confermato e dimostrato che :

# Nei maschi, un alto **KA:K** era correlato positivamente con un aumento dell'abbondanza di **citochine e chemochine** e fa presagire un deterioramento clinico. I maschi con un **KA:K** elevato possono avere una risposta più scarsa all'infiammazione associata a COVID-19, incluso diminuzione del reclutamento degli eosinofili e dell'attivazione delle cellule T

# Sulla base dei dati sull'espressione genica di **GTEx**, i maschi più anziani (ma non femmine o maschi più giovani) sembravano avere una sensibilità squisita ai cambiamenti in **KYATespressione genica** (usato come proxy per l'abbondanza di **KA**), per cui aumenti naturali nell'espressione di KYAT sono stati incontrati con aumenti naturali concomitanti nell'espressione di **citochine tissutali**.

Si noti che i tessuti che esibiscono queste correlazioni sesso-specifiche, inclusi cervello, muscoli, reni e colon, sono quelli comunemente implicati nei sintomi dei pazienti COVID-19 come anosmia, mialgia, danno renale acuto e sofferenza gastrointestinale.

# E' stato confermato che i due principali fattori di rischio per COVID-19, diabete di tipo 2 e obesità, sono associati all'aumento dell'attività del ligando **AhR**. Un tale afflusso di ligandi endogeni di **AhR**, combinato con una suscettibilità già migliorata per l'attivazione di **AhR**, quindi, rappresenterebbe un aumentato rischio di sviluppare una tempesta di citochine, in particolare nei pazienti maschi più anziani.

# L' **analisi metabolomica** ha rilevato che metaboliti sierici discreti associati a COVID-19 che possono spiegare alcuni dei diversi esiti clinici in questi pazienti.

*Ad esempio, i metaboliti che erano positivamente associati a COVID-19 (tabella S3) hanno ruoli infiammatori [palmitoleico e arachidonico] e neurologici [glutammato e cisteina-S-solfato]. I metaboliti che erano associati negativamente con COVID-19 sono coinvolti nel ciclo dell'urea e nella via di sintesi dell'ossido nitrico (NO) [prolina, citrullina e glutammato]. La via di sintesi dell'NO media le risposte alle citochine proinfiammatorie, ai macrofagi e ai neutrofili. Basse concentrazioni di citrullina si osservano nei pazienti con sindrome da distress respiratorio acuto e possono causare il disaccoppiamento dell'NO sintasi e una ridotta sintesi dell'NO, che è importante per la funzione vascolare e la funzione delle cellule endoteliali*

Dei **17 metaboliti** associati allo stato di COVID-19, solo il **glutammato** era associato alla gravità della malattia. Inoltre, anche le correlazioni sesso-specifiche tra le risposte immunitarie e l'abbondanza di **glutammato** erano associate alla gravità della malattia. I maschi che si sono deteriorati da COVID-19 avevano correlazioni positive tra l'abbondanza di **glutammato** e la proporzione di cellule T CD8+ nelle cellule T e una correlazione negativa con la proporzione di cellule T CD4+ nelle cellule T.

# **L'abbondanza di IL-6** è correlata positivamente con il **glutammato** solo nelle femmine che si erano deteriorate. L'aumento delle concentrazioni di **glutammato** è associato a una ridotta secrezione di **IL-5** e abbiamo riscontrato una correlazione negativa tra le quantità di glutammato e **IL-5** nei maschi che si sono deteriorati e anche nelle femmine che si sono stabilizzate. Inoltre, l'abbondanza di **eotassina2** è correlata negativamente con le quantità di **glutammato** nelle femmine che si sono deteriorate. Analogamente all'**eotassina2**, anche **IL-5** è legata all'attivazione degli eosinofili; pertanto, nelle femmine, il **glutammato** può essere importante nella regolazione dell'eosinofilia in COVID-19. Per inciso, KA è un antagonista del recettore del glutammato.

# I **recettori del glutammato** sono espressi sulla superficie dei linfociti T e l'espressione di questi recettori è indotta dall'attivazione dei linfociti T. I trasportatori del glutammato sono stati descritti anche in varie cellule immunitarie; pertanto, la correlazione tra glutammato e risposte delle cellule immunitarie può riflettere le azioni di **KA** sull'abbondanza di glutammato e anche le risposte delle cellule immunitarie a COVID-19.

Poiché lo studio non ha analizzato individui non COVID che esibiscono sintomi clinici simili a quelli dei pazienti COVID-19, resta possibile che l'aumento dell'abbondanza di **KA e KA:K** possa portare a un aumento della produzione di **citochine** e più in generale da mediare i sintomi infiammatori di altre patologie.

### **In sintesi:**

I metaboliti sierici associati al decorso clinico di COVID-19, alla risposta immunitaria e alle differenze sesso-specifiche. Tra questi, abbiamo identificato **KA** come un metabolita associato a

sesso, età, aumento della gravità della malattia e aumento dell'abbondanza di citochine e chemochine.

**KA** è un ligando per **AhR**, che, una volta attivato, è un regolatore principale delle risposte immunitarie e dell'infiammazione. Si noti che **KA** può anche indurre una maggiore produzione di citochine, che può avere un feedback positivo per attivare IDO; pertanto, **KA** può sostenere le risposte immunitarie in particolare nei maschi che hanno una maggiore sensibilità verso i ligandi AhR e mostrano risposte immunitarie più sostanziali.

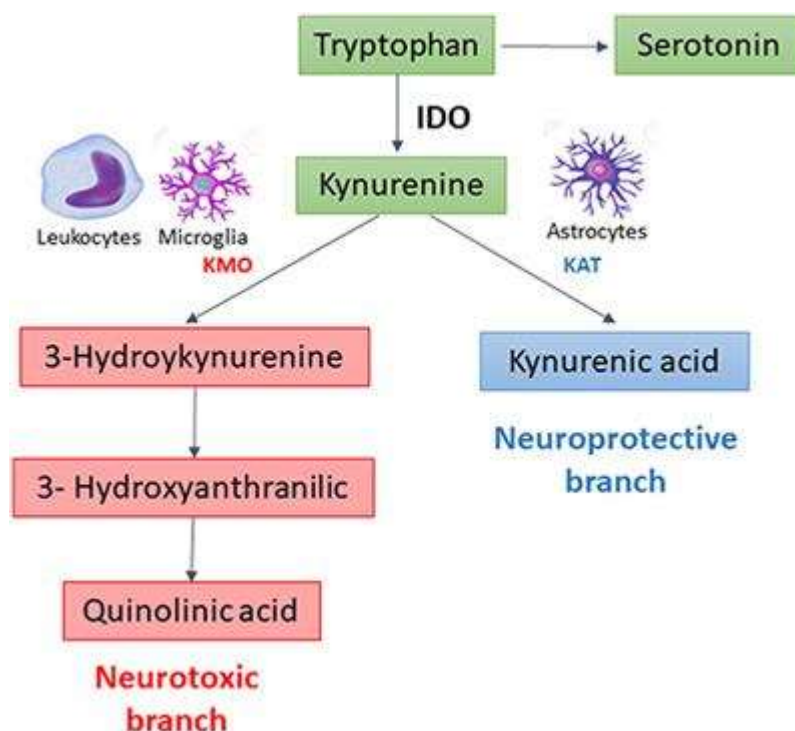
L'agonismo specifico del sesso di **AhR** deve ancora essere segnalato negli esseri umani, ma sembra essere una caratteristica importante nella malattia COVID-19, potenzialmente alla base della tempesta di citochine e dello smorzamento dell'attivazione dei **linfociti T**.

È possibile che la produzione di **KA**, nonostante si verifichi in entrambi i sessi, possa suscitare una risposta immunitaria specifica e peggiori esiti clinici attraverso l'attivazione di **AhR** nei pazienti maschi COVID-19.

Inoltre, **KA** smorza il rilascio di **glutammato** ed è stata evidenziata una ridotta abbondanza di glutammato nei pazienti che si sono deteriorati rispetto a quelli che si sono stabilizzati.

Ulteriori indagini sulla rilevanza dell'attivazione di **KA**, **KAT** e **AhR** in COVID-19 e sul ruolo del glutammato negli esiti clinici saranno della massima importanza, in particolare per comprendere le differenze sesso-specifiche nella risposta immunitaria e nei risultati dei pazienti.

Man mano che impariamo di più sugli effetti del metaboloma sul decorso della malattia COVID-19, potremo scoprire che la modulazione delle concentrazioni di metaboliti, attraverso la nutrizione enterale o enzimi metabolici mirati, può alterare la traiettoria della malattia.





## Un anno fa... Baedeker/Replay del 29 settembre

*Sono stata positiva al Covid durante la gravidanza, potrò allattare?*

*Gentile versonondove, ho 25 anni e attualmente sono al 6° mese di gravidanza. Dal terzo al quarto mese sono risultata positiva al COVID-19 in base al test rapido che si è negativizzato dal quinto mese ad oggi. Il mio ginecologo mi dice di stare tranquilla e di non preoccuparmi perché tutto procede bene. La mia domanda è se potrò allattare mia figlia senza alcun timore. Grazie.(Simona A)*

Il 15 agosto del 2020 nella sezione BIMBO-COVID ho riportato un rassegna dettagliata dal titolo "To breastfeed or not to breastfeed ?" Le osservazioni successive fino ad oggi di fatto confermano le evidenze di un anno fa. La mail inviata da Simona (vaga ed incompleta) mi offre la possibilità di ribadire alcuni concetti. Uno studio pubblicato nel numero di novembre (2020) di Science (Robust and Specific Secretary IgA Against SARS-CoV-2 Detected in Human Milk Alisa Fox et al.) dimostrava come L'abbondanza di immunoglobuline e la scarsità di RNA virale nel latte materno confermavano che le donne COVID19 positive possono continuare ad allattare durante la pandemia. Inoltre il sangue delle mamme che allattano può contenere anticorpi per contrastare le infezioni da SARS-CoV-2. Tutti i Campioni di donne che si erano riprese dal COVID-19 e che in quel momento stavano allattando al seno avevano anticorpi reattivi alla spike protein.

Ad oggi, non ci sono evidenze che una madre possa trasmettere SARS-CoV-2 al suo bambino attraverso il latte materno. I dati occasionali che riportano la presenza di mRNA di Sars-CoV-2 Non sono riferibili alla presenza di virus vitali.

Viene anche ribadito che il latte donato è sicuro e che possa rappresentare una potenziale terapia anti-covid Rebecca Powell, immunologa presso la Icahn School of Medicine del Mount Sinai di New York City, che ha studiato l'immunologia del latte umano negli ultimi quattro anni, stava analizzando come il vaccino contro l'influenza stagionale poteva aver procurato una risposta immunitaria nel latte materno in coincidenza con la pandemia di coronavirus diffusa a New York all'inizio del 2020. Il "team Powell" ha confrontato i campioni con quelli di madri conservati prima dell'inizio della pandemia, valutandoli per la presenza dell'immunoglobulina A (IgA) attraverso un test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) e quindi controllando la capacità di legarsi alla proteina spike SARS-CoV-2. Tutti i campioni delle donne che si erano negativizzate da COVID-19 mostravano una specifica attività di legame SARS-CoV-2, mentre i campioni pre-pandemia avevano bassi livelli di attività non specifica o cross-reattiva.

Successivamente veniva testata la risposta del dominio di proteina del legame del recettore SARSCoV-2 e hanno scoperto che 12 su 15 dei campioni provenienti da donatori precedentemente infetti avevano mostrato una attività di legame delle IgA.

Alcuni di questi campioni includevano che altri fattori reattivi come l'immunoglobulina G e l'immunoglobulina M. Rispetto ai controlli, i livelli di IgA e IgG erano i più alti. I risultati erano in linea con uno studio pubblicato successivamente a settembre su **Journal of Perinatology da Veronique demers-Mathieu (Difference in levels of SARS-CoV-2 S1 and S2 subunits- and nucleocapsid protein-reactive SIgM/IgM, IgG and SIgA/IgA antibodies in human milk)** che ha rilevato anche alti livelli di IgA e alcune IgG e IgM reattive alle subunità S1 e S2 della proteina spike SARS-CoV-2 nella maggior parte dei campioni di latte. raccolti durante la pandemia.

Nessuno latte materno è risultato positivo per SARS-CoV-2 con un test PCR, suggerendo che nessuna delle madri era infetta al momento della raccolta del campione. Dalla raccolta delle informazioni sanitarie generali sui donatori dei campioni di latte è risultato che che i livelli di IgG reattivi S1 e S2 SARS-CoV-2 erano più alti nel latte di donne che avevano avuto sintomi di un'infezione virale durante l'ultimo anno rispetto a latte di donne che non avevano avuto sintomi di infezione.

Anche l'abbondanza di IgG risultava maggiore nei campioni del 2020 rispetto a quelli prelevati nel 2018, molto prima dell'inizio della pandemia. La reattività dei campioni potrebbero essere ricondotta a IgA e IgM, tuttavia, non sembrava essere specifica per SARS-CoV-2 S1 e S2 e non differiva tra i campioni del 2018, il che suggeriva che queste risposte potrebbero essere il risultato della reattività crociata generata dopo l'esposizione ad altri virus. La Powell sostiene decisamente che gli anticorpi del latte materno possono fornire un'ampia immunità ai bambini, uguale o superiore a quella riferibile agli anticorpi del sangue.

Vorrei ricordare che le cellule B...

**(Per continuare vai all'originale)**