

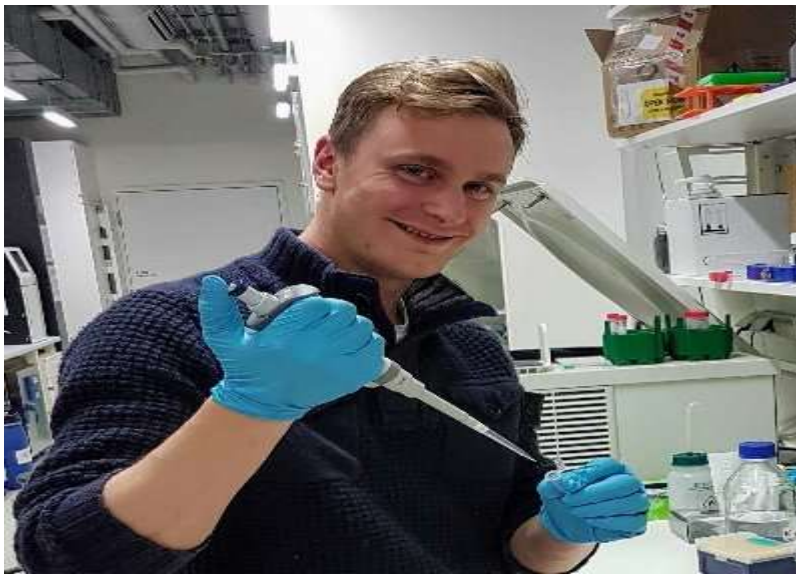
15. Febbraio

La tiroxina chinasi splenica: un bersaglio strategico per disattivare i neutrofili

*Se il bersaglio è buono,
la freccia colpisce meglio.*
Proverbio tibetano

Un segno distintivo della patogenesi della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) è una risposta immunitaria disregolata e una *tromboinfiammazione* che contribuiscono alla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) e all'insufficienza d'organo multisistemica.

Nico Reusch del *Centro tedesco per le malattie neurodegenerative di Bonn*



ha chiarito in che modo l'elevato numero di neutrofili ed il rapporto tra *neutrofili* e *linfociti* correla con la *gravità della malattia*

Reusch N et al. Neutrophils in COVID-19. Front Immunol. 2021 Mar 25;12:652470.

Ulteriori risultati hanno confermato come la *disfunzione mieloide innata* contribuisca alla patogenesi del COVID-19.

In particolare il *Dipartimento di Microbiologia del Yale School of Medicine* ha effettuato la *profilazione proteomica del plasma* da coorti trasversali e longitudinali di pazienti ospedalizzati con COVID-19 e analizzato i dati clinici dal database della *Yale* di oltre **3300 pazienti**.

Utilizzando un algoritmo di apprendimento automatico, ha identificato una firma prominente *dell'attivazione dei neutrofili*, tra cui *resistina*, *lipocalina-2*, *fattore di crescita degli epatociti*, *interleuchina-8* e *fattore stimolante le colonie di granulociti*, che rappresentano i più forti predittori di malattia critica.

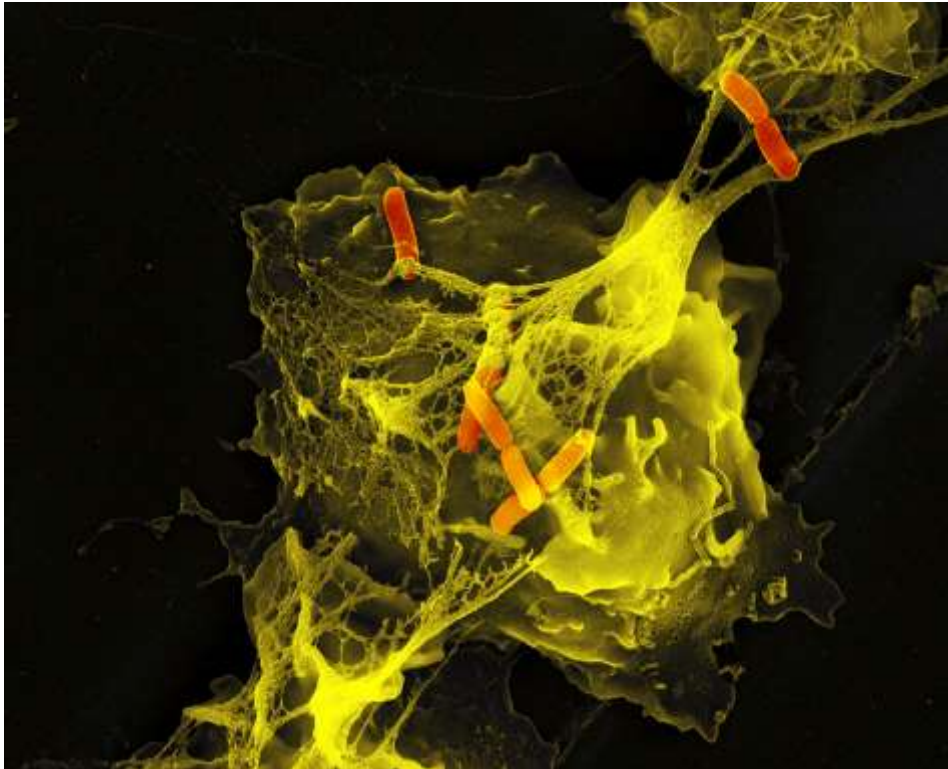
La prova *dell'attivazione dei neutrofili* era presente fin dal primo giorno di ricovero in pazienti che solo in seguito avrebbero richiesto il trasferimento all'unità di terapia intensiva, precedendo così l'insorgenza di malattie critiche e prevedendo un aumento della mortalità. Nel *database* del sistema sanitario, *gli aumenti precoci della conta dei neutrofili* in via di sviluppo e maturi hanno anche predetto tassi di mortalità più elevati.

Complessivamente, questi dati suggeriscono un ruolo centrale per *l'attivazione dei neutrofili* nella patogenesi del COVID-19 grave e identificano marcatori molecolari specifici che distinguono e segnalano i pazienti a rischio di futuro scompenso clinico.

Meizlish ML et al. [A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19](#). *Blood Adv.* 2021 Mar 9;5(5):1164-1177.

Inoltre, livelli elevati di *trappole extracellulari dei neutrofili (NET)* circolanti sono stati osservati in casi gravi di COVID-19 e si ritiene che promuovano la tromboinfiammazione e peggiorino gli esiti

Middleton EA et al [Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome](#). *Blood.* 2020 Sep 3;136(10):1169-1179. doi: 10.1182/blood.2020007008. PMID: 32597954; PMCID: PMC7472714.



Un maxi team del *INSERM U1015, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif* (30 ricercatori) ha dimostrato attraverso la *trascrittomica a singola cellula e le analisi citometriche a flusso ad alta dimensione* hanno rivelato più neutrofili pre/proimmaturi che esprimono alti livelli di *geni associati* alla degranolazione dei neutrofili e alla formazione di NET in pazienti con malattia grave insieme a proporzioni inferiori di monociti HLA-DR .

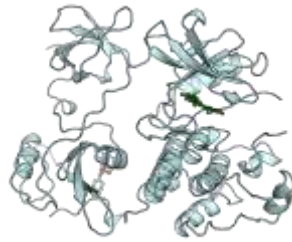
Silvin A et al . [Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19](#). *Cell.* 2020 Sep 17;182(6):1401-1418.e18.

Questi risultati indicano che il COVID-19 grave è associato alla *mobilizzazione di neutrofili e monociti immaturi dal midollo osseo*, condizione indicativa di una di una *mielopiesi di emergenza*.

Tra queste popolazioni immature sono inclusi i *granulociti a bassa densità (LDG)* e le *cellule soppressori di derivazione mieloide (MDSC)*, entrambi coinvolti nella patogenesi del COVID-19 e di altre infezioni che causano malattie critiche

Denning NL et al . [DAMPs and NETs in Sepsis](#). *Front Immunol.* 2019 Oct 30;10:2536.

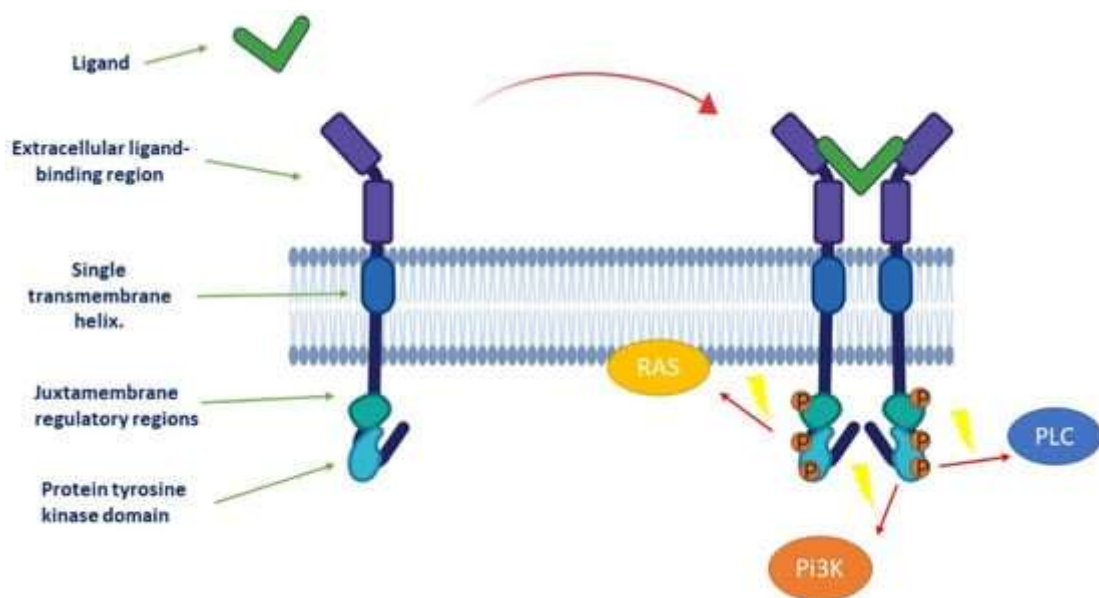
La **tirosina chinasi della milza (SYK)** è un bersaglio terapeutico precedentemente non identificato che **inibisce** l'attivazione dei neutrofili e dei macrofagi nella malattia da coronavirus 2019 (COVID-19).



Tirosina kinasi

Il *Systemic Autoimmunity Branch del National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease di Bethesda*, ha studiato il **Fostamatinib**, un **inibitore SYK**, in uno studio clinico randomizzato controllato con placebo di fase 2 ed è stato associato a miglioramenti in molti endpoint secondari correlati all'efficacia. E' stato utilizzato un **approccio multiomico** per valutare le risposte del mediatore immunitario cellulare e solubile dei pazienti arruolati.

E' stato così dimostrato che **l'inibizione di SYK** era associata a **ridotta** attivazione dei neutrofili, aumento della circolazione dei **neutrofili maturi** (CD10 + CD33 -) e diminuzione della circolazione dei granulociti a bassa densità e delle cellule soppressori polimorfonucleate derivate da mieloidi (HLA-DR - CD33 +CD11b-) .



Funzionamento del **recettore della tirosina chinasi**. Il legame del ligando stabilizza le connessioni tra i recettori monomerici per formare un dimerico attivo, che a sua volta attiva la chinasi intracellulare. Tre effettori principali possono essere attivati successivamente: fosfoinositide 3-chinasi (PI3K), sarcoma di ratto (RAS) e fosfolipasi C (PLC).

L'inibizione di SYK è stata anche associata alla normalizzazione dell'attività trascrizionale nei monociti circolanti rispetto ai controlli sani, a un aumento della frequenza delle popolazioni circolanti di monociti non classici e HLA-DR hi classici e al ripristino delle risposte all'interferone.

Insieme, questi dati suggeriscono che **l'inibizione di SYK** può mitigare le risposte dei mediatori cellulari mieloidi proinfiammatorie e solubili che si ritiene contribuiscano all'immunopatogenesi del COVID-19 grave.

Wigerblad G et al. [Spleen tyrosine kinase inhibition restores myeloid homeostasis in COVID-19](#). *Sci Adv.* 2023 Jan 4;9(1):eade8272.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 15 Febbraio 2022

There is no more taste?

Tuttavia, la pandemia di coronavirus 2019 (COVID-19) è stata associata alla perdita dell'olfatto e del gusto fino al 75% dei pazienti, sia come presentando o unico sintomo in pazienti con malattia lieve o come sintomo iniziale in pazienti che alla fine progrediscono verso un'insufficienza respiratoria più grave dovuta a polmonite. Sintomi simili sono stati segnalati durante l'epidemia di SARS (sindrome respiratoria acuta grave)- COV nel 2003 e cambiamenti nel gusto e nell'olfatto sono comuni anche nelle malattie virali come il comune raffreddore o l'influenza. Poiché il gusto e l'olfatto sono strettamente intrecciati, si ritiene che la stragrande maggioranza dei casi di perdita del gusto sia radicata in un danno al sistema olfattivo (olfatto). Il sistema gustativo (gusto) di solito non è influenzato selettivamente dalle infezioni virali delle vie respiratorie superiori. *Il 4 Gennaio del 2021 nel report "Il sapore e l'odore del covid-19" segnalavo l'importanza di una analisi approfondita alla perdita del gusto e dell'olfatto che cominciava ad essere analizzata da più centri. Il 30 Luglio con "Il segreto" dell'olfatto pandemico dell'adulto e del bambino" riportavo Informazioni propedeutiche che andrebbero riviste prima di iniziare la lettura che seguirà (vedi Baedeker)*

Considerazioni cliniche post-Covid-19 Ci sono diversi termini usati per caratterizzare le patologie nella percezione del gusto. Come accennato ieri in concomitanza con la pandemia di COVID 19, l'olfatto è fortemente legato alla gustazione ed è la disfunzione del meccanismo olfattivo il principale fallimento nei disturbi del gusto. È importante ricordare le differenze tra Ageusia: assenza di gusto Ipoageusia: gusto ridotto Iperageusia: maggiore percezione del gusto Disageusia o parageusia: la percezione sgradevole del gusto La percezione del gusto può localizzarsi in due componenti funzionali: il braccio periferico e il braccio centrale. Il braccio periferico è più comunemente il colpevole di disturbi del gusto. Una produzione anormale di saliva, danni alle papille gustative o danni a uno qualsiasi dei rami dei nervi cranici che forniscono queste papille gustative possono causare una diminuzione o un'assenza nella percezione del gusto nel braccio periferico.

Un esempio di ciò è il danno alla Chorda Tympani che è una possibile complicazione di un intervento chirurgico nell'orecchio medio. Questo risultato è, tuttavia, raro poiché gli studi hanno documentato la significativa neuroplasticità della chorda tympani che consente il mantenimento del gusto in presenza di un nervo danneggiato. (7,8,9) Il team di Erbas dell'Università di Monaco in uno studio segnalava che nel 36,3% riscontrava ulcere orali incluse ulcere aftose, emorragiche e necrotiche. Altre lesioni riportate includevano pustole, macule, bolle, enantema maculopapulare e lesioni simil-eritema multiforme. (COVID-19- related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2022 Jan;61(1):20-32.)

Due studi indipendenti identificano una possibile base genetica in prossimità del locus del cromosoma 3p21.31 a livello dei geni UGT2A1 e UGT2A2. espressi nella mucosa buccale e nell'epitelio olfattivo dove svolgono un ruolo nel metabolizzare gli odoranti. In particolare il dipartimento di Pediatria del Sidra Medicine di Qatar evidenzia una particolare disageusia, distorsione del senso del gusto.(Anosmia smell failure and dysgeusia (taste distortion) in COVID19: it is genetic. *J Biomol Struct Dyn.* 2022

Semeiotica dei disturbi del gusto Prima di diagnosticare se una alterazione a carico del "gusto-olfatto" è da correlare al COVID è bene ricordare che molti disturbi del gusto sono reversibili e associati a vari farmaci, inclusi antibiotici, anticonvulsivanti e antidepressivi. Per quanto riguarda le lesioni periferiche dei nervi cranici VII, IX e X, il nervo facciale VII (corda timpanica) è colpito più frequentemente. Nella disfunzione del gusto della paralisi idiopatica del CN VII (paralisi di Bell) di solito, l'ipogeusia può essere il disturbo di presentazione. Altre considerazioni includono la malattia di Lyme (neuroborreliosi), l'herpes zoster o una

lesione che occupa spazio nell'angolo ponto-cerebellare come un meningioma o un neurinoma. Rare cause di disfunzione gustativa periferica includono polineuropatie come porfiria, malattie del tessuto connettivo, amiloidosi, difterite neuropatia iatrogena post-traumatica a seguito di intubazione o altre manipolazioni laringoscopiche che Un disturbo del gusto isolato è raramente il sintomo di presentazione di una lesione del tronco cerebrale, talamica o corticale.

L'emiageusia o emiipoguesia a livello del nucleo del tratto solitario si presenta con malattie demielinizzanti come sclerosi multipla, ischemia, emorragia o angiomi cavernosi. Il disturbo del gusto è solitamente associato ad altri sintomi neurologici, tra cui emiparesi, emi-ipoestesia o disturbo motorio oculare. Oltre a perdere la percezione del gusto, le lesioni talamiche bilaterali possono provocare un'indifferenza psicologica al piacere nell'assunzione di cibo (perdita edonica), con conseguente notevole perdita di peso. Il gusto può essere alterato ma comprensibilmente non viene riconosciuto di fronte a deficit neurologici maggiori dovuti a ictus ischemico, emorragia intraparenchimale, neoplasia, (10, 11, 12) E' una mia personale convinzione (ma è solo un sospetto) che molte ipoguesie post-COVID possano essere non riferibili all'azione del virus ma di tipo iatrogenico come conseguenze di microtraumi dovuti ai ripetuti tamponi molte volte eseguiti da personale non addestrato Le basi anatomiche del gusto:

A bonsai report (Ripasso anatomico: 20 minuti)

(per continuare vai all'originale)