

16. Ottobre

Immunotipi delle cellule Natural Killer correlati alla gravità del COVID-19

Anche l'assassino è uno strumento dei disegni e delle forze della natura.

Joan Fuster

Giudizi finali, 1960/68

La pandemia di SARS-CoV-2 ha posto alla popolazione umana sfide profonde.

SARS-CoV-2 attraverso la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), che, nei casi peggiori, porta a gravi manifestazioni come sindrome da distress respiratorio acuto, insufficienza multiorgano e morte

Queste manifestazioni possono essere causate da risposte immunitarie iperattivate e mal indirizzate. Livelli elevati di interleuchina-6 (IL-6) e una conseguente tempesta di citochine in assenza di appropriate risposte all'interferone di tipo I e III sono associati alla grave malattia da COVID-19

Mentre i rapporti emergenti hanno evidenziato che l'immunità protettiva si forma nei pazienti convalescenti sia con anticorpi neutralizzanti che con cellule T specifiche per SARS-CoV-2, si sa molto meno sulle prime risposte dei linfociti innati verso l'infezione da SARS-CoV-2 e su come si relazionano alle risposte dell'ospite e alla progressione della malattia.



Il Karolinska COVID-19 Study Group nel report

Natural killer cell immunotypes

related to COVID-19 disease severity.

Sci Immunol. 2020 Aug 21;5(50):eabd6832.

Ha valutato l'attivazione delle cellule natural killer (NK) nel contesto dell'infezione da SARS-CoV-2 e della conseguente malattia da COVID-19.

Le cellule Natural Killer (NK) sono linfociti citotossici che forniscono una difesa immunitaria innata contro le infezioni virali e il cancro, ma si sa poco sul loro coinvolgimento nella risposta dell'ospite al COVID-19.

Utilizzando la citometria a flusso ad alta dimensione per caratterizzare le cellule NK nei pazienti con COVID-19 moderato o grave l'infezione da SARS-CoV-2 è stata associata a

**un minor numero di cellule NK nel sangue
ma a uno stato di attivazione più elevato nelle cellule NK circolanti.**

Utilizzando rigorosi criteri di inclusione ed esclusione, i pazienti con malattia da COVID-19 moderata e grave sono stati reclutati precocemente durante la loro malattia, sottoposti a campionamento del sangue periferico e analizzati mediante citometria a flusso a 28 colori per valutare l'attivazione delle cellule NK, l'istruzione e la presenza di cellule NK adattive.

Questo schema è stato rispecchiato nelle firme di sequenziamento dell'RNA a cellula singola delle cellule NK nel lavaggio broncoalveolare dei pazienti COVID-19.

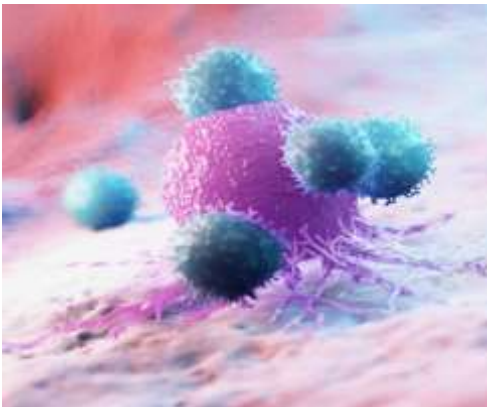
L'analisi ad alta dimensione non supervisionata delle cellule NK del sangue periferico ha inoltre identificato distinti immunotipi delle cellule NK che erano collegati alla gravità della malattia.

I tratti distintivi di questi immunotipi erano ***l'elevata espressione di perforina***, NKG2C e Ksp37, che rifletteva una maggiore presenza di cellule NK adattive nella circolazione dei pazienti con malattia grave.

Infine, è stato osservato l'armamento delle cellule NK CD56 bright in tutti gli stati della malattia COVID-19, guidato da una rete di interazione proteina-proteina definita di fattori solubili infiammatori.

Nel complesso, è stata dimostrata una robusta risposta delle cellule NK all'infezione da SARS-CoV-2 e caratteristiche specifiche uniche del COVID-19 grave e dell'iperinfiammazione, fornendo una base per comprendere il ruolo delle cellule NK nei pazienti con COVID-19.

A proposito delle cellule NK



Le cellule NK sono linfociti effettori innati che sono tipicamente divisi in cellule NK CD56 bright che producono citochine e cellule NK CD56 dim citotossiche

La prova di un ruolo diretto delle cellule NK nella protezione contro le infezioni virali proviene da pazienti con carenze selettive delle cellule NK, poiché queste sviluppano infezioni virali fulminanti, prevalentemente con virus herpes

È stato anche dimostrato che le cellule NK umane rispondono rapidamente durante la fase acuta delle infezioni negli esseri umani con hantavirus, virus dell'encefalite trasmessa da zecche, virus dell'influenza A (IAV) e virus della dengue, nonché dopo la vaccinazione con febbre gialla attenuata viva.

Le cellule NK non solo hanno la capacità di colpire direttamente e uccidere le cellule infette, ma possono anche influenzare le risposte adattative delle cellule T.

Il grado di attivazione delle cellule NK può funzionare come un reostato nella regolazione delle cellule T, dove un certo livello di attivazione delle cellule NK potrebbe promuovere il controllo delle infezioni, mentre un altro grado di attivazione è correlato all'immunopatologia

Rispetto al sangue periferico, il polmone umano è arricchito di cellule NK. Le cellule NK polmonari umane mostrano un fenotipo differenziato e hanno anche la capacità di rispondere alle infezioni virali come l'IAV

Novanta sfumature...di sogni

Esistono più di 90 disturbi del sonno riconosciuti, molti dei quali compromettono il sonno e la funzionalità diurna e hanno un impatto negativo sulla salute, il benessere e il rischio di malattie croniche. Gli autori descrivono come identificare, valutare e trattare i disturbi del sonno più comuni. Eser del *Dipartimento di Psichiatria, University of Michigan Sleep Disorders Center* nel report

Eiser AS.

Sleep-Related Dissociative Disorders.

Sleep Med Clin. 2024 Mar;19(1):159-167.

Ritiene che nei disturbi dissociativi correlati al sonno, i fenomeni dei disturbi dissociativi definiti psichiatricamente emergono durante il periodo di sonno. Si verificano durante la veglia prolungata, sia nella transizione al sonno che in seguito a un risveglio dal sonno. I comportamenti durante gli episodi variano ampiamente e possono causare lesioni a se stessi o ad altri. Episodi dissociativi diurni e un background di trauma sono quasi sempre presenti; in genere è presente una psicopatologia coesistente importante. La diagnosi si basa sia sulla storia clinica che sulla polisomnografia; la diagnosi differenziale riguarda principalmente altre parasonnie e crisi epilettiche notturne. Le informazioni disponibili sul trattamento sono limitate; in alcuni casi segnalati, gli interventi psicologici si sono dimostrati efficaci.

Riferimenti

Rice, E. · Fisher, C.

Fugue states in sleep and wakefulness: a psychophysiological study

J Nerv Ment Dis. 1976; **163**:79-87

Schenck, C.H. · Milner, D.M. · Hurwitz, T.D. ...

Dissociative disorders presenting as somnambulism: polysomnographic, video and clinical documentation (8 cases)

Dissociation. 1989; **2**:194-204

Schenck, C.H. · Cramer Bornemann, M. · Kaplish, N. ...

Sleep-related (psychogenic) dissociative disorders as parasomnias associated with a psychiatric disorder: update on reported cases

J Clin Sleep Med. 2021; **17**:803-810

Lopez, R. · Lefevre, L. · Barateau, L. ...

A series of 8 cases of sleep-related psychogenic dissociative disorders and proposed updated diagnostic criteria

J Clin Sleep Med. 2022; **18**:563-573

American Academy of Sleep Medicine

International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual

American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2005

American Academy of Sleep Medicine

International classification of sleep disorders

American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2014

American Academy of Sleep Medicine

International classification of sleep disorders

American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2023 text revision

Loewenstein, R.J. · Frewen, P. · Lewis-Fernandez, R.

Dissociative disorders

Sadock, B.J. · Sadock, V.A. · Ruiz, P.

Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry

Wolters Kluwer, Philadelphia, 2017; 4272-4464

American Psychiatric Association

Diagnostic and statistical manual of mental disorders

American Psychiatric Publishing, Washington, DC, 2022 text revision

Agargun, M.Y. · Kara, H. · Ozer, O.A. ...

Characteristics of patients with nocturnal dissociative disorders

Sleep Hypn. 2001; **3**:131-134

Calamaro, C.J. · Mason, T.B.A.

Sleep-related dissociative disorder in a 6-year-old girl

Behav Sleep Med. 2008; **6**:147-157

American Academy of Sleep Medicine

Sleep related dissociative disorders

American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual

Schenck, C.H. · Mahowald, M.W.

Somatoform conversion disorder mimicking narcolepsy in 8 patients with nocturnal and diurnal dissociative disorders

Sleep Research. 1993; **22**:260

Mysliwiec, V. · Brock, M.S. · Creamer, J.L. ...

Trauma associated sleep disorder: a parasomnia induced by trauma

Sleep Med Rev. 2018; **37**:94-104

Schenck, C.H. · Milner, D.M. · Hurwitz, T.D. ...

A polysomnographic and clinical report on sleep-related injury in 100 adult patients

Am J Psychiatr. 1989; **146**:1166-1173

Schenck, C.H. · Hurwitz, T.D. · Bundlie, S.R. ...

Sleep-related eating disorders: polysomnographic correlates of a heterogeneous syndrome distinct from daytime eating disorders

Sleep. 1991; **14**:419-431

Winkelman, J.W. · Herzog, D.B. · Fava, M.

The prevalence of sleep-related eating disorder in psychiatric and non-psychiatric populations

Psychol Med. 1999; **29**:1461-1466

Guilleminault, C. · Moscovitch, A. · Yuen, K. ...

Atypical sexual behavior during sleep

Psychosom Med. 2002; **64**:328-336

Bejot, Y. · Juenet, N. · Garrouy, R. ...

Sexsomnia: an uncommon variety of parasomnia

Clin Neurol Neurosurg. 2010; **112**:72-75

Schenck, C.H. · Hurwitz, T.D. · O'Connor, K.A. ...

Additional categories of sleep-related eating disorders and the current status of treatment

Sleep. 1993; **16**:457-466

Molaie, M. · Deutsch, G.K.

Psychogenic events presenting as parasomnia

Sleep. 1997; **20**:402-405

Fizman, A. · Figueira, I. · Pinna

Efficacy of Modafinil for dissociative identity disorder with hypersomnia

Sleep Hypn. 2020; **22**:1-7