

|                     | <b>NEWSLETTER COVID-19</b>   |
|---------------------|--|
| Redattore           | Dr.ssa Claudia Sette   |
| Coordinatori        | Dr.ssa Sara Signa, Dr. Riccardo Papa   |
| Supervisor          | Prof. Mohamad Maghnie; Dr.ssa Emanuela Piccotti, Dr. Elio Castagnola, Dr. Andrea Moscatelli  |
| Area di interesse   | Sars Cov-2   |
| Rivista scientifica | Medico e Bambino-pubblicato 01.04.2020   |
| Titolo              | Covid-19 e risposta immune   |
| Strillo             | <b>La risposta immunitaria contro il COVID19, mosse vincenti e non. Le proposte terapeutiche per vincere la battaglia.</b>   |
| Testo               | <p>L'infezione da Sars-Cov2 ha una letalità al momento stimata tra l'1 e il 2%, maggiore rispetto a quella dell'influenza stagionale (0,1%). Per spiegare questo dato bisogna considerare che per il virus influenzale esiste un vaccino, largamente impiegato, e una risposta immunitaria verso virus simili, condizioni entrambe assenti per il Sars-Cov2. Il Sars-Cov2 potrebbe essere particolarmente insidioso perché presenta un tropismo particolare verso le cellule alveolari (a differenza del virus influenzale e altri virus respiratori che hanno tropismo per le cellule delle alte vie aeree) e perché avrebbe un'azione diretta contro i linfociti.</p> <p>Sono state avanzate varie ipotesi per spiegare perché il COVID19 colpisce meno e in maniera meno grave i bambini. Tra queste: i bambini hanno meno comorbidità e non presentano il fattore di rischio del fumo attivo, che, oltre a causare un danno diretto a livello alveolare, determinerebbe una maggiore espressione di recettori ACE2 (cui si lega il virus per infettare la cellula), che sono al contrario meno espressi nel bambino. I bambini hanno un sistema immunitario innato con una ridotta attivazione in senso iper-infiammatorio e presentano percentuali maggiori di linfociti T e B regolatori, coinvolti nella tolleranza immunologica. Non da ultimo, gli anziani presentano una risposta immunologica difettiva e, spesso, uno stato di infiammazione cronica sottostante. Nella patogenesi del COVID19, nella fase tardiva, talvolta, si verifica uno stato iper-infiammatorio dannoso, come effetto del tentativo infruttuoso di arginare l'infezione, che conduce a manifestazioni cliniche gravi che dipendono più dalla risposta immunitaria che il soggetto monta contro l'agente patogeno, che dall'effetto citopatico del patogeno stesso.</p> <p>Per comprendere meglio come si arriva a questa fase tardiva di tempesta citochinica, bisognerebbe studiare la fase precoce dell'infezione, per intervenire a questo livello e bloccarne la progressione.</p> <p>Nella fase precoce dell'infezione virale si attiva l'immunità innata, tramite il riconoscimento del virus da parte dei toll-like receptor, cui segue la produzione di interferone e di citochine infiammatorie. Se la risposta immunitaria è efficiente, il virus viene controllato in questa prima fase (esattamente quello che accade nel pipistrello, che per questo motivo riesce a fare da serbatoio per l'infezione, senza ammalarsi gravemente). In caso contrario si ha un rilascio massiccio, nel caso del Sars-Cov2 a livello alveolare, di chemochine che richiamano cellule infiammatorie con un'intensa risposta interferonica, che si accompagna alla forma grave di SARS.</p> <p>L'andamento della fase precoce dipende da più fattori, che comprendono la carica virale (più è elevata, peggiore sarà l'andamento) e il repertorio linfocitario del soggetto che si riduce progressivamente con l'età: per questo l'adulto sarebbe più suscettibile a sviluppare forme gravi di infezioni da parte di patogeni sconosciuti, non incontrati prima e di cui non ha memoria.</p> <p>La teoria della tempesta citochinica, che si verrebbe a creare nella fase tardiva della malattia, rappresenta il razionale per le recenti proposte di impiego di</p> |

|      |  |
|------|--|
|      | <p>farmaci reumatologici-antinfiammatori nel COVID.</p> <p>Il cardine della terapia resta il supporto respiratorio e dei parametri vitali, con l'eventuale terapia antibiotica empirica per scongiurare sovrainfezioni batteriche. Gli altri farmaci proposti comprendono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antivirali, che bloccano la replicazione del virus. Alcuni hanno mostrato efficacia in vitro e rappresentano la più ovvia terapia eziologica, ma non agiscono sulla componente infiammatoria della patogenesi della malattia.</li> <li>- Cloroquina e idrossicloroquina: agiscono a diversi livelli inibendo la diffusione del virus e l'eccessiva azione interferonica. Sono farmaci maneggevoli, con pochi e noti effetti collaterali (in primis allungamento del QT), ma sono ancora necessari trial controllati per confermarne l'efficacia.</li> <li>- Interferone: da una parte sosterebbe la risposta infiammatoria, dall'altra potrebbe avere un effetto peggiorativo se sommato al meccanismo immunitario di iperattivazione dannosa.</li> <li>- Farmaci ad azione antinfiammatoria per contrastare l'effetto dannoso della risposta infiammatoria eccessiva. In tale ottica lo steroide potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica facilmente reperibile e infatti il suo utilizzo è indicato nelle linee guida cinesi per il COVID19. Tuttavia il suo impiego non è ancora sdoganato per l'assenza di trial clinici randomizzati nelle infezioni da Sars-Cov2 che chiariscano riguardo il potenziale effetto di aumento della carica virale e che forniscano indicazioni in merito a tempistica di utilizzo e posologia del farmaco.</li> </ul> <p>Recentemente è stata avviata una sperimentazione clinica con il Tocilizumab, anticorpo monoclonale anti-IL-6, che mostrerebbe risultati favorevoli. Si valuta l'utilizzo anche di farmaci biologici anti-TNF (è stato dimostrato che i topi <i>knockout</i> per il recettore del TNF sono protetti dalla forma grave della malattia) e anti-IL-1 perché è stata descritta nei coronavirus un'attivazione dell'inflammasoma con rilascio di IL-1<math>\beta</math>. Infine i JAK inibitori potrebbero avere il vantaggio di bloccare contemporaneamente diverse citochine tra cui IL-6 e gli interferoni, anche se l'effetto di un'inibizione così ampia sarebbe di non facile previsione.</p> |
| Link | <a href="https://www.medicoebambino.com/lib/covid19_001.pdf">https://www.medicoebambino.com/lib/covid19_001.pdf</a>  |

13/04/2020