

Più domande che risposte, ma con una strada da percorrere

Editoriale

Gaetano La Manna, Editor in Chief Giornale Italiano di Nefrologia

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale - DIMES
Unità di Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Policlinico S. Orsola - Malpighi pad. 15
Via G. Massarenti 9 - 40138 Bologna
Italy



Gaetano La Manna

Non è semplice fare uscire questo numero del Giornale Italiano di Nefrologia in un momento nel quale si è di fronte alle criticità dell'emergenza in atto nel paese e nel mondo per l'estensione del contagio da Covid-19. Un incessante moltiplicarsi di contenuti scientifici, review e dati sperimentali viene pubblicato sulle più importanti riviste internazionali, fornendoci lentamente sempre più elementi utili per la comprensione della polmonite da Covid-19 e delle associate complicanze anche renali ma, contemporaneamente, e molto più rapidamente, è la pratica di tutti i giorni che ci insegna e ci introduce all'interno di un contesto patologico di cui globalmente sappiamo, ma a tratti.

La principale caratteristica di questa infezione virale è che essa si manifesta in una popolazione che manca di una qualsiasi immunità nei suoi confronti. A livello clinico, l'infezione da Covid-19 presenta un'elevata letalità, soprattutto nei riguardi di persone anziane o affette da gravi patologie o malattie croniche come BPCO, ipertensione, diabete, cardiopatia ischemica, insufficienza renale cronica avanzata, o di persone in dialisi, trapiantati di rene (ma non di fegato, per esempio, ai dati attuali); accanto ad altri casi, la cui prevalenza non è nota, che presentano fenotipi che decorrono in forma lieve, o addirittura inapparente, e che si risolvono senza bisogno di intervento medico. Ne risulta pertanto come il quadro clinico possa essere ricondotto in ultima analisi alla specifica ed "individuale" interazione tra ospite e virus, secondaria ad un meccanismo multifattoriale. Per cercare di comprendere la causa della estrema variabilità delle manifestazioni cliniche, al di là delle preesistenti condizioni di comorbidità, è necessario ripercorrere sinteticamente la sequenza di eventi che hanno luogo dopo l'ingresso del Covid-19 nell'organismo. Sono, in successione:

1. il suo riconoscimento da parte del sistema della immunità innata attraverso il *pattern recognition receptors* (PRRs);
2. l'induzione, per azione del Covid-19, di una aumentata espressione di citochine infiammatorie, la maturazione delle cellule dendritiche e conseguente sintesi di interferone, che dovrebbe limitare la diffusione del virus nell'organismo e accelerarne la fagocitosi ad opera dei macrofagi (con produzione di una specifica proteina, *proteina N*, che può favorire l'*escape* del virus già da questa prima linea di difesa);
3. l'intervento della risposta immunitaria adattativa attraverso le *CD4+* e *CD8+* T-cells che amplificano la risposta infiammatoria;
4. evidenze mostrano come il Covid 19 sia in grado di bloccare la funzione delle T-cells, inducendone l'apoptosi, e di attivare direttamente il complemento, fino alla formazione del complesso di attacco della membrana cellulare.

In taluni casi una risposta inefficace in termini di eradicazione dell'infezione virale da Covid-

19 può configurare un quadro di incontrollata risposta infiammatoria che, in un numero di casi non limitato, finisce per essere l'evento deleterio per l'ospite stesso, alla base della insorgenza delle lesioni polmonari e di un quadro di MOF talora non responsivo alle terapie di contenimento.

Si possono pertanto distinguere più contesti fisiopatologici e clinici, il più severo dei quali, quello con la maggiore letalità, si caratterizza per una produzione aberrante e prolungata di citochine infiammatorie da parte di cellule dendritiche e macrofagi; tutto ciò non è presente nelle forme con sintomatologia assente o lieve-moderata.

Molti sono i fenotipi che la letteratura scientifica sta evidenziando ma che, nella pratica clinica, appaiono in uno spettro di fisiologica continuità. I fattori chiave alla base di questi diversificati gradi di interessamento clinico-patologico sono:

1. **la sede di replicazione del virus:** nelle forme più severe, si localizza rapidamente nell'epitelio alveolare (*type I and type II pneumocytes*) mentre, nelle forme più lievi, si localizza nell'epitelio delle prime vie respiratorie;
2. **la velocità di replicazione del virus:** una replicazione intensa induce una azione citopatica ed una marcata produzione di citochine infiammatorie, che inducono la migrazione a livello polmonare di cellule infiammatorie. Sia nei modelli sperimentali che in patologia umana è stata dimostrata una correlazione tra l'entità della replicazione virale, la risposta infiammatoria e la severità della malattia. In condizioni di marcata replicazione virale è stata inoltre dimostrata una maggiore produzione di proteine che inibiscono l'Interferone, bloccando conseguentemente la immunità innata (*innate immune response*), ovvero la prima risposta dell'organismo alla infezione;
3. **una specificità individuale nella risposta alla infezione:** nei modelli sperimentali, non tutti i ceppi murini si comportavano allo stesso modo in termini di risposta e di severità della malattia;
4. **il grado di maturità del sistema immunitario**, che potrebbe essere alla base della differente risposta alla infezione. Nell'anziano l'attivazione della immunità innata è meno efficiente, come è peraltro diminuita la capacità di rispondere alle infezioni;
5. **la diretta attività del virus**, che è in grado di determinare apoptosi dei linfociti T *CD4+* e *CD8+ T* e di attivare la via alternativa del complemento.

L'esperienza sta mostrando che l'intervento precoce su questi meccanismi di danno con *targeted drugs*, attive sulla risposta dell'ospite, o con farmaci in grado di rallentare o attenuare la virosi nella fase iniziale della malattia costituiscono la base da approfondire, su cui molti stanno lavorando e proponendo ipotesi terapeutiche che sembrano mostrare qualche evidenza.

BIBLIOGRAFIA

1. Sominsky L, et al. One size does not fit all: patterns of vulnerability and resilience in the COVID-19 pandemic and why heterogeneity of disease matters. *Brain Behavior Immunity* 2020; in press. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.016>
2. Rabi FA, et al. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens* 2020; 9(3):231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
3. Jin Y, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12(4):372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
4. Gralinski LE, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *mBio* 2018; 9:e01753-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.01753-18>
5. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39:529-39. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>