

PROFILO CITOCINICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19 IN FORMA SEVERA

a cura della Redazione

Commento a: McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, Ní Choileáin O, Clarke J, O'Connor E, Hogan G, Ryan D, Sulaiman I, Gunaratnam C, Branagan P, O'Brien ME, Morgan RK, Costello RW, Hurley K, Walsh S, de Barra E, McNally C, McConkey S, Boland F, Galvin S, Kiernan F, O'Rourke J, Dwyer R, Power M, Geoghegan P, Larkin C, O'Leary RA, Freeman J, Gaffney A, Marsh B, Curley GF, McElvaney NG. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Sep 15;2020(6):812-821. doi: 10.1164/rccm.202005-1583OC. PMID: 32584597; PMCID: PMC7491404.

Le caratteristiche del profilo citochinico associata alla malattia data dal coronavirus Sars-CoV-2 (COVID-19) sono comprese in modo incompleto, come anche i dati sulle alterazioni immunometaboliche soprattutto nei pazienti con malattia grave.

In base a ciò, lo scopo dello studio è stata la valutazione del profilo citochinico (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, and sTNFR1, marker immunometabolici, alfa-1 antitripsina) in pazienti affetti da COVID-19 ospedalizzati (sia in forma stabile che in terapia intensiva) per identificare il collegamento tra il profilo citochinico e quello clinico e, se il profilo infiammatorio potesse differire tra i pazienti in terapia intensiva con polmonite da COVID-19 e da ragioni non legate al COVID-19. Inoltre, è stata valutata la risposta antinfiammatoria in fase acuta dell'AAT (alfa-1 antitripsina) e come i livelli di AAT fossero correlati allo sviluppo di forme severe di COVID-19.

I risultati hanno dimostrato che IL-1 β , IL-6, IL-8 e sTNFR1 erano aumentati nei pazienti con COVID-19. I pazienti COVID-19 in terapia intensiva presentavano un profilo citochinico diverso dai pazienti COVID-19 ospedalizzati ma stabili, come anche dai pazienti in terapia intensiva con polmoniti severe non da COVID-19. Infatti, rispetto a questo ultimo gruppo, i pazienti COVID-19 in terapia intensiva avevano livelli più elevati di IL-1 β , IL-6 e sTNFR1 ma livelli di IL-10 inferiori. Anche i marker immunometabolici nei pazienti con COVID-19 sono risultati alterati, con aumento di PKM2 citosolico (piruvato chinasi M2), PKM2 fosforilato, HIF-1 α (fattore-1 α inducibile dall'ipossia) e lattato. La produzione e la sialilazione di AAT sono aumentate nei pazienti con COVID-19.

In particolare, nei pazienti COVID-19 che richiedevano il ricovero in terapia intensiva il rapporto IL-6:AAT risultava il doppio rispetto ai pazienti ricoverati in terapia intensiva non da COVID-19. AAT è un 52 kD glicoproteina sintetizzata principalmente nel fegato ed è un potente antinfiammatorio e un modulatore chiave della risposta immunitaria di fase acuta (1). Nei pazienti in condizioni critiche con COVID-19, l'aumento di IL-6:AAT era indice di una permanenza prolungata in terapia intensiva e maggior rischio di mortalità, mentre il miglioramento di IL-6:AAT era associato alla risoluzione clinica. In base a ciò, il ruolo dei livelli di AAT nel decorso clinico risulta non sottovalutabile. Ciò è in linea con studi precedenti che dimostrano che la brusca cessazione della terapia di AAT in pazienti con carenza ereditaria di AAT determina un marcato aumento di livelli citochine pro infiammatorie, abbassamento dei livelli di IL-10 e successiva progressione verso l'insufficienza respiratoria (2).

In conclusione, questo lavoro ha identificato potenziali target utili a rendere migliore la terapia somministrata ai pazienti affetti da COVID-19. Infatti, il profilo citochinico risultante da polmoniti da COVID-19 è distinto da quello di altri tipi di polmonite, con differenze marcate nell'equilibrio tra citochine proinfiammatorie e antinfiammatorie e una risposta di fase acuta di AAT alterata portando a insufficienza d'organo e maggiore necessità di terapia intensiva.

Questi risultati dovranno essere implementati al fine di ottenere la miglior terapia per i pazienti affetti da COVID-19.

Bibliografia

1. Bergin DA, Reeves EP, Hurley K, Wolfe R, Jameel R, Fitzgerald S, et al. The circulating proteinase inhibitor α -1 antitrypsin regulates neutrophil degranulation and autoimmunity. *Sci Transl Med* 2014;6: 217ra1.
2. McElvaney OJ, Carroll TP, Franciosi AN, Sweeney J, Hobbs BD, Kowlessar V, et al. Consequences of abrupt cessation of α 1-antitrypsin replacement therapy. *N Engl J Med* 2020;382:1478-1480.



