

23. gennaio

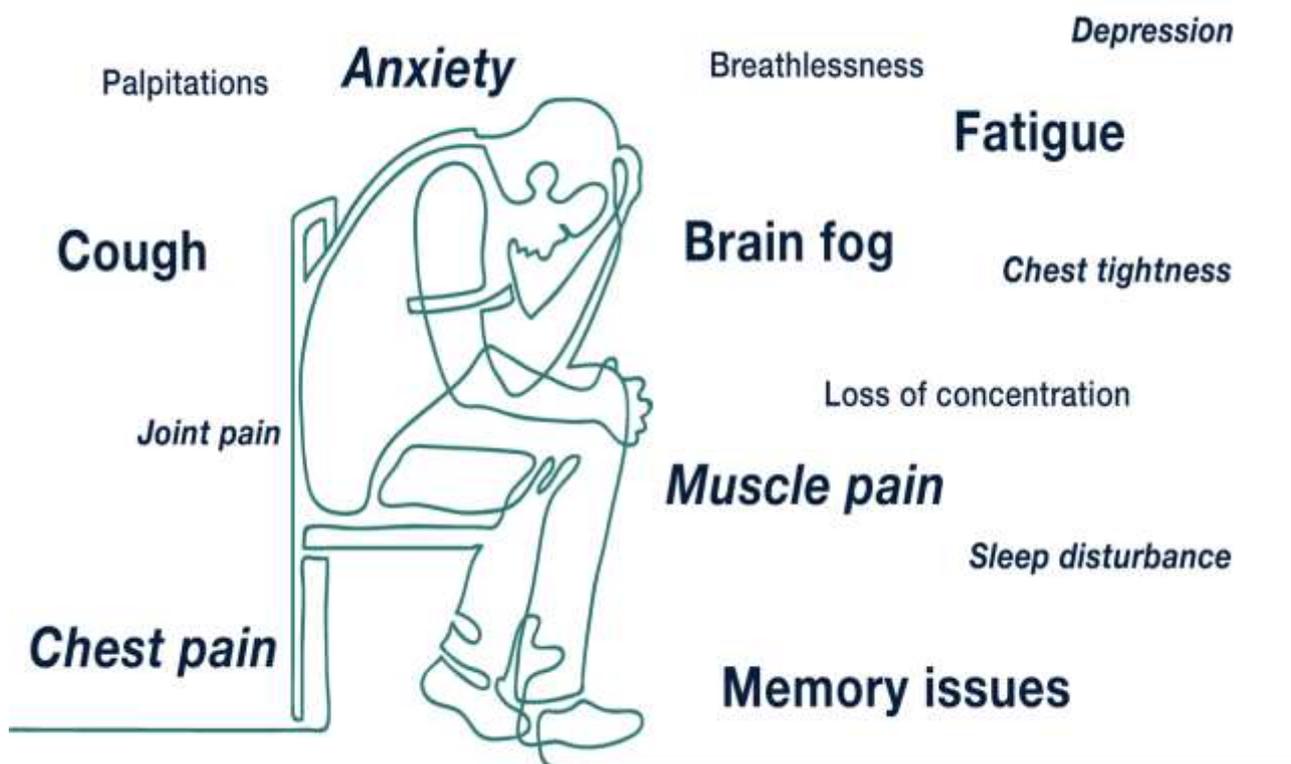
Un “raggio di luce” nella nebbia cerebrale del long-covid

*La nebbia sta velando il fiume,
lascia un grigio confacente alle ipotesi.*
(Chaim Guri)

Le infezioni acute con sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causano una malattia respiratoria che può essere associata all’attivazione e all’inflammazione delle cellule immunitarie sistemiche, alla disfunzione multiorgano diffusa e alla trombosi.

Non tutti guariscono completamente dal COVID-19, il che porta al Long Covid, il cui trattamento rappresenta un’importante esigenza clinica non soddisfatta

Davis HE et al Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023 Mar;21(3):133-146.



Il Covid lungo può colpire persone di tutte le età, segue malattie gravi così come lievi e coinvolge più organi. La persistenza di **sintomi persistenti** dopo la malattia acuta crea una sfida considerevole per comprendere la fisiopatologia specifica e i fattori di rischio alla base del Long Covid.

Gli scienziati hanno collegato questi sintomi a problemi con il sistema immunitario,

Il team del *Dipartimento di Immunologia, Ospedale Universitario di Zurigo*, coordinato da **Carlo Cervia-Hasler**



**UniversitätsSpital
Zürich**

ha pochi giorni fa pubblicato su *Science* il report

Cervia-Hasler C et al.

**Persistent complement dysregulation with
signs of thromboinflammation in active Long Covid.**

Science. 2024 Jan 19;383(6680):eadg7942.

riportano uno **studio longitudinale multicentrico su 113 pazienti** che si **sono completamente ripresi** da COVID-19 o **hanno sviluppato Covid lungo**, identificando l'attivazione localizzata del sistema del **complemento di difesa immunitaria innata** come probabile colpevole che induce **tromboinfiammazione** e impedisce il ripristino della forma fisica dopo COVID acuto -19.

I pazienti con Covid-19 lungo mostrano segni di disfunzione immunitaria ed esaurimento attivazione persistente delle cellule immunitarie e produzione di anticorpi autoimmuni che sono anche caratteristiche patologiche del COVID-19 acuto.

Phetsouphanh C et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Nat Immunol. 2022 Feb;23(2):210-216.

Il team di Zurigo, **team CH**, ha intrapreso uno **screening proteomico** misurando i livelli sierici di **6596 proteine** umane riconosciute **da 7289 sonde aptameri oligonucleotidiche del DNA epitopo-specifiche**.

I pazienti con COVID-19 acuto grave o lieve sono stati analizzati **durante l'infezione acuta e 6 mesi dopo**.

Il confronto tra:

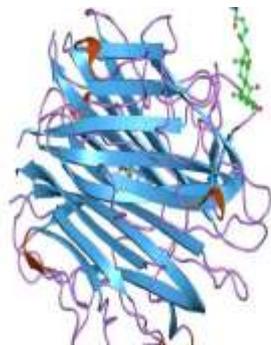
40 pazienti con Long Covid

73 pazienti guariti

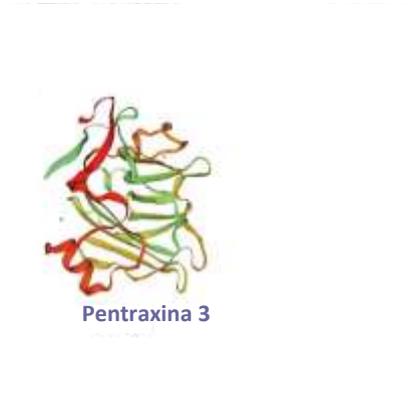
39 controlli sani

ha rivelato che la maggior parte dei biomarcatori sierici elevati nei pazienti con Long Covid a **6 mesi** si sovrapponevano a quelli alterati nel sottogruppo della coorte con **COVID-19 acuto grave**.

In particolare, i sistemi di difesa antimicrobica del sangue del **complemento** e della **pentraxina 3** si sono rivelati **significativamente associati** allo sviluppo del Long Covid.

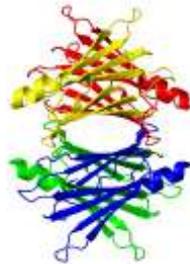


Complement



Pentraxina 3

I **componenti del complemento** e le **pentraxine**, che includono le **proteine amiloidi sieriche**, servono l'immunità umorale distruggendo e opsonizzando i patogeni per una rapida eliminazione da parte delle cellule immunitarie innate.



Proteine amiloidi sieriche

Queste **proteine** sono sovraregolate negli epatociti come parte della risposta sistemica di fase acuta indotta dall'infiammazione .

Mantovani A e Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. N Engl J Med. 2023 Feb 2;388(5):439-452.

Tuttavia, i **marcatori sovraregolati** di questa risposta nel Long Covid, **pentraxina 3** e **alcuni fattori del complemento**, sono prodotti principalmente da cellule immunitarie e da altre cellule residenti nei tessuti e non dal fegato, indicando che l'infiammazione persistente nei pazienti con Long Covid è locale piuttosto che sistemico.

Lubbers R et al. Production of complement components by cells of the immune system. Clin Exp Immunol. 2017 May;188(2):183-194.

La centralità del “sistema del complemento”

Il **sistema del complemento** è fondamentale per la difesa immunitaria innata poiché effettua la distruzione litica dei microrganismi invasori, ma se incontrollato provoca danni cellulari e vascolari. La cascata del complemento viene attivata da complessi antigene-anticorpo nelle vie classiche o nella via delle lectine da proteine multimeriche (lectine) che riconoscono specifiche strutture di carboidrati, che si trovano anche sulla proteina spike SARS-CoV-2 che facilita l'ingresso nella cellula ospite.

Entrambi i percorsi possono contribuire all'attivazione pronunciata del complemento nella fase acuta di COVID-19

Bosmann M. Complement control for COVID-19. Sci Immunol. 2021 May 25;6(59):eabj1014.

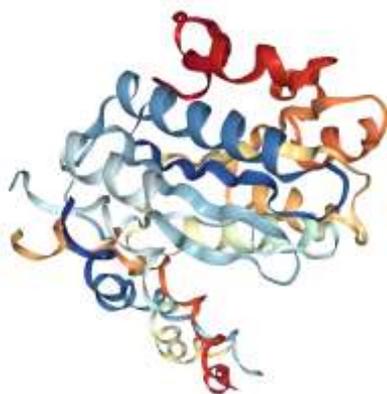
Indipendentemente da questi meccanismi innescati dal riconoscimento dei patogeni, il cosiddetto **percorso alternativo**, in cui **C3b** recluta il **fattore B del complemento**, portando alla sua proteolisi, può amplificare l'attivazione del complemento sulle superfici cellulari.

Le successive scissioni proteolitiche nella cascata del complemento generano infine C5b che lega C6 e C7. C7 funge da ancoraggio della membrana cellulare per il complesso C5b-C7 e consente il successivo reclutamento di C8 e C9 nel complesso del complemento terminale (TCC), che media la lisi dei patogeni e delle cellule ospiti.

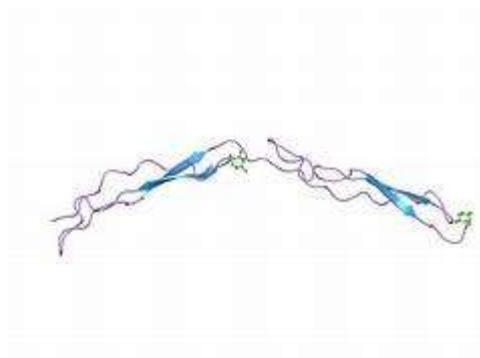
Concentrandosi sui cambiamenti del proteoma specifici del Covid-19 e prendendo in considerazione età, sesso e ospedalizzazione, il **team CH** ha rilevato un aumento dei livelli di **C5b-C6**, a supporto di un'eccessiva attivazione del complemento. Tuttavia, una sonda aptamero che misurava **C7** ha mostrato livelli sorprendentemente ridotti.

Un'attenta validazione della specificità del bersaglio dell'aptamero ha rivelato il riconoscimento di C7 in complesso con altri componenti TCC, ma non di C7 libero. I livelli ridotti di complessi circolanti contenenti C7 hanno indicato che l'assemblaggio di C7 con C5b-C6 ha comportato un aumento dell'inserimento nella membrana e di conseguenza un danno cellulare nel Long Covid. Coerentemente, un rapporto ridotto di C7/C5b-C6 complessati è stato un forte predittore dello sviluppo di Long Covid

Inoltre **il team** ha scoperto che i pazienti con Long Covid mostravano anche una marcata sovraregolazione del **fattore von Willebrand (vWF) sierico** e della **trombospondina 1**, che vengono entrambi rilasciati dalle cellule endoteliali danneggiate o attivate nonché dalle piastrine.

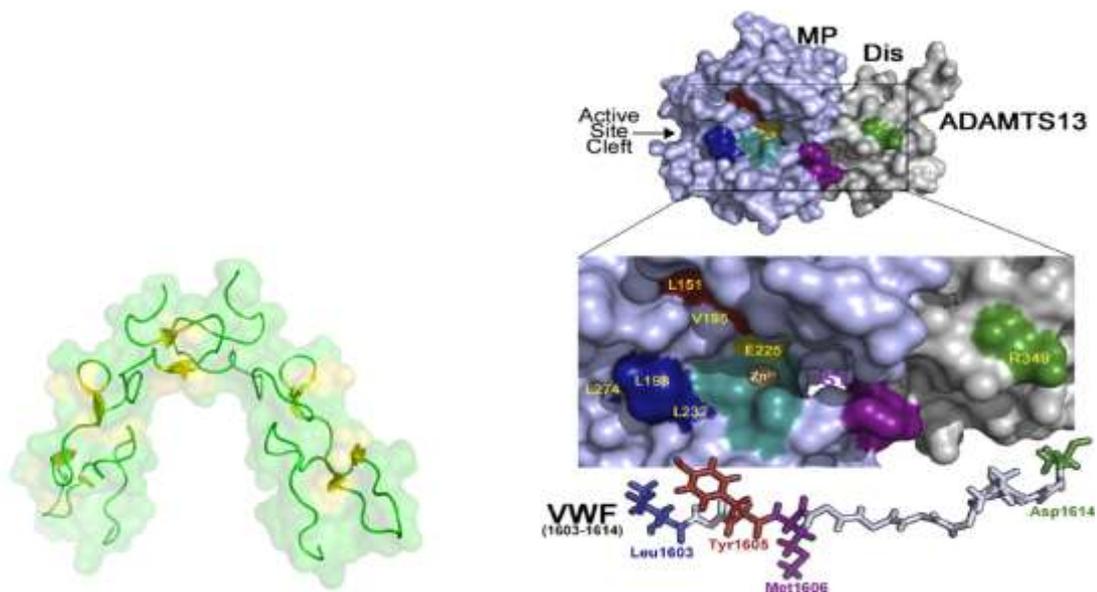


fattore von Willebrand (vWF)



Trombospondina 1

Al contrario, i livelli di una **disintegrina** e di una **metalloproteinasi con motivo trombospondina 13 (ADAMTS13)**, che scinde il vWF, erano ridotti nei pazienti con Covid lungo, indicando una **regolazione squilibrata del vWF** nella circolazione.

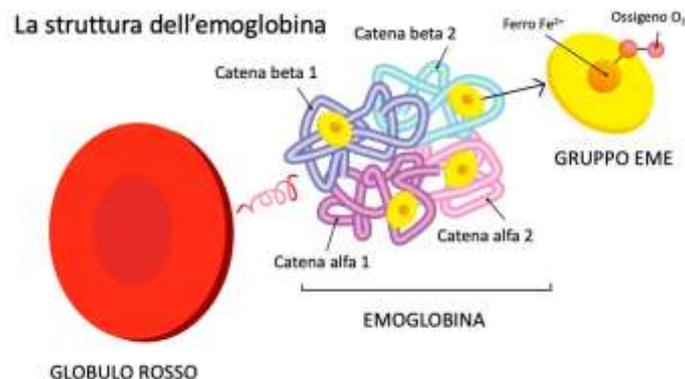


Disintegrina ADAMTS13

ADAMTS13 svolge un ruolo cruciale nel controllo dei multimeri vWF ultragrandi che vengono rilasciati dalle cellule endoteliali attivate e sono altamente protrombotici facilitando l'adesione piastrinica. Inoltre, i multimeri vWF legano C3b e quindi promuovono l'attivazione della via alternativa del complemento, che era evidente anche nei pazienti Long Covid sulla base della misurazione dei frammenti attivati del fattore B. Al contrario, l'elaborazione di vWF ultralarge da parte di **ADAMTS13** aumenta la suscettibilità di C3b alla degradazione e quindi attenua l'amplificazione locale del complemento

Feng S et al. . von Willebrand factor is a cofactor in complement regulation. Blood. 2015 Feb 5;125(6):1034-7.

Oltre alla degradazione inefficiente del vWF, il team ha trovato prove della lisi dei **globuli rossi** e del rilascio di **eme**, che potrebbero contribuire ulteriormente alla persistente attivazione locale del complemento nei pazienti con Covid lungo.



L'attivazione della coagulazione porta alla formazione di coaguli di sangue costituiti da piastrine e fibrina, che viene lisata dalle proteasi fibrinolitiche. Il COVID-19 acuto e grave è associato a livelli

elevati del prodotto di degradazione della **fibrina D-dimero** e a trombosi multiorgano tipicamente senza riduzione della conta piastrinica.

L'aumento dei livelli di **D-dimero** e fibrina nella fase acuta di COVID-19 prevede lo sviluppo di disfunzione cognitiva ("nebbia cerebrale") nei pazienti con Covid-19 lungo



D-dimero

Taquet M et al. PHOSP-COVID Study Collaborative Group. Acute blood biomarker profiles predict cognitive deficits 6 and 12 months after COVID-19 hospitalization. Nat Med. 2023 Oct;29(10):2498-2508.

Gli aumenti del **D-dimero** e della fibrina non sono persistiti nei pazienti con Covid lungo, ma, a parte il vWF, il **team** ha scoperto che i livelli del **fattore di coagulazione 11 (F11)** erano elevati come potenziale meccanismo procoagulante aggiuntivo.



Il team del *Centro per la trombosi e l'emostasi di Magonza* coordinato da **Sabine Kossmann** ha dimostrato che **F11** serve in un circuito di amplificazione della coagulazione che genera trombina sulle piastrine reclutate nel vWF endoteliale, e **F11** può promuovere l'infiammazione vascolare senza causare trombosi evidente

Kossmann S et Platelet-localized FXI promotes a vascular coagulation-inflammatory circuit in arterial hypertension. Sci Transl Med. 2017 Feb 1;9(375):eaah4923.

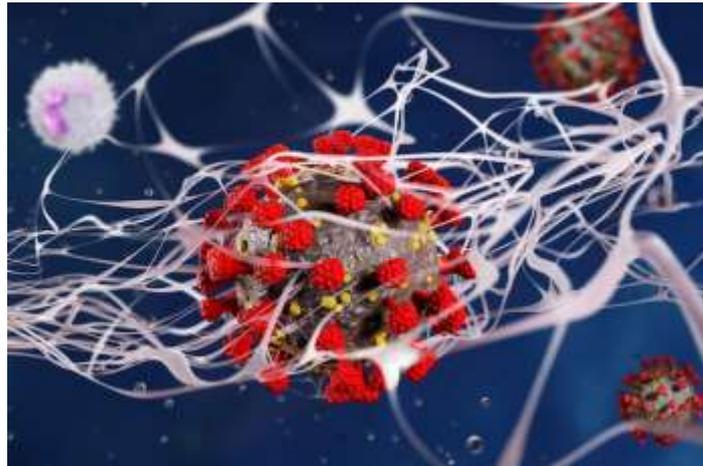
La persistente **disregolazione tromboinfiammatoria** nel Long Covid si verifica con una funzione endoteliale apparentemente normale. In particolare, i profili dei biomarcatori nei pazienti con Covid lungo non hanno fornito prove di un'alterata via della trombomodulina endotelio-protettiva che non solo regola la fibrinolisi e l'attivazione del complemento, ma supporta anche la degradazione delle anafilatossine C3a e C5a che inducono l'infiammazione, che erano invariate in Pazienti Covid da lungo tempo.

Loghmani H et al. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. Blood. 2018 Jul 12;132(2):148-158.

Inoltre, la coagulazione limitata in corso nel Long Covid è indicata dal rilevamento di microcoaguli circolanti resistenti alla fibrinolisi che sono arricchiti in vWF, C7, proteine amiloidi sieriche della fase acuta e fibrina proteine identificate nello screening proteomico eseguito dal **team** come contributori a Long Covid.

Pretorius E et al M, Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. Cardiovasc Diabetol. 2021 Aug 23;20(1):172.

La formazione di **trappole extracellulari dei neutrofili (NET)**, “reti” di DNA protrombotico che vengono espulse dai neutrofili per immobilizzare gli agenti patogeni e altri segni di immunotrombosi sono frequenti nella COVID-19 acuta ma assenti nella Covid-19 lunga.



Invece, le piastrine sono state trovate dal **team CH** da associare ai monociti classici nel sangue di pazienti con sintomi persistenti di Covid-19, in linea con i livelli aumentati dimostrati di trombospondina, che stimola le interazioni piastriniche con i monociti oltre ad altre proteine derivate dalle piastrine.

Sebbene il sequenziamento di singole cellule di un piccolo sottogruppo di pazienti con Covid lungo non abbia rilevato l'induzione di geni procoagulanti o proinfiammatori nei monociti classici, questi hanno mostrato una down-regolazione dell'espressione del recettore nucleare sottofamiglia 4 gruppo A membro 1 (NR4A1), il fattore di trascrizione chiave richiesto per conversione dei monociti in monociti endoteliali protettivi e di pattuglia

Peluso MJ et al Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. J Clin Invest. 2023 Feb 1;133(3):e163669.



I ricercatori del *Kirby Institute*, *Università di Sydney, Nuovo Galles* coordinato da **Chansavath Phetsouphanh** hanno dimostrato che il **trascrittoma dei monociti di pattuglia CD16+** ha mostrato una sovraregolazione nell'espressione dei geni regolati dall'interferone, in linea con studi precedenti che implicavano la segnalazione persistente dell'interferone nel Long Covid

Phetsouphanh C et al Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Nat Immunol. 2022 Feb;23(2):210-216.

Poiché i monociti possono cambiare rapidamente le loro proprietà procoagulanti nel contesto dell'attivazione del complemento senza induzione trascrizionale del fattore tissutale iniziatore della coagulazione, i contributi dell'alterata sorveglianza dei monociti alla disfunzione endoteliale e alla generazione locale di trombina, che attiva anche C3, dovrebbero essere considerati negli studi futuri come meccanismi aggiuntivi per la tromboinfiammazione associata al Covid-19.

I sintomi del Covid lungo includono un esaurimento post-sforzo che ricorda altre malattie postvirali, come l'encefalomielite mialgica – sindrome da stanchezza cronica (MECFS) con sospetta riattivazione virale latente. Le variazioni del titolo anticorpale nei pazienti con Covid lungo indicano un'associazione tra affaticamento e riattivazione delle infezioni latenti del virus Epstein-Barr (EBV) **il team CH** ha scoperto che la gravità dei sintomi del Long Covid è associata alla riattivazione del citomegalovirus (CMV).

Inoltre, nel Long Covid sono state osservate varie alterazioni degli autoanticorpi con contributi poco chiari alla fisiopatologia **il team CH** ha scoperto che gli autoanticorpi contro la *chemochina 13* del motivo CXC stimolante le cellule B (CXCL13) erano diminuiti nei pazienti con sintomi persistenti di Covid lungo, che insieme all'aumento della segnalazione dell'interferone possono contribuire a patologie autoimmuni persistenti.



Wolfram Ruf con i ricercatori del *Dipartimento di Immunologia e Microbiologia, Scripps Research, La Jolla* ha dimostrato che Curiosamente, gli anticorpi antifosfolipidi protrombotici complemento-dipendenti, osservati nella fase acuta di COVID-19, si intersecano con i segnali della coagulazione per indurre risposte all'interferone nei monociti e promuovono l'autoimmunità mediante la produzione di interferone di tipo I nelle cellule dendritiche

Müller-Calleja N et al Lipid presentation by the protein C receptor links coagulation with autoimmunity. Science. 2021 Mar 12;371(6534):eabc0956.

Una migliore comprensione delle connessioni tra riattivazione virale, segnalazione persistente dell'interferone e patologie autoimmuni promette di fornire nuove informazioni sulla tromboinfiammazione associata al Long Covid.

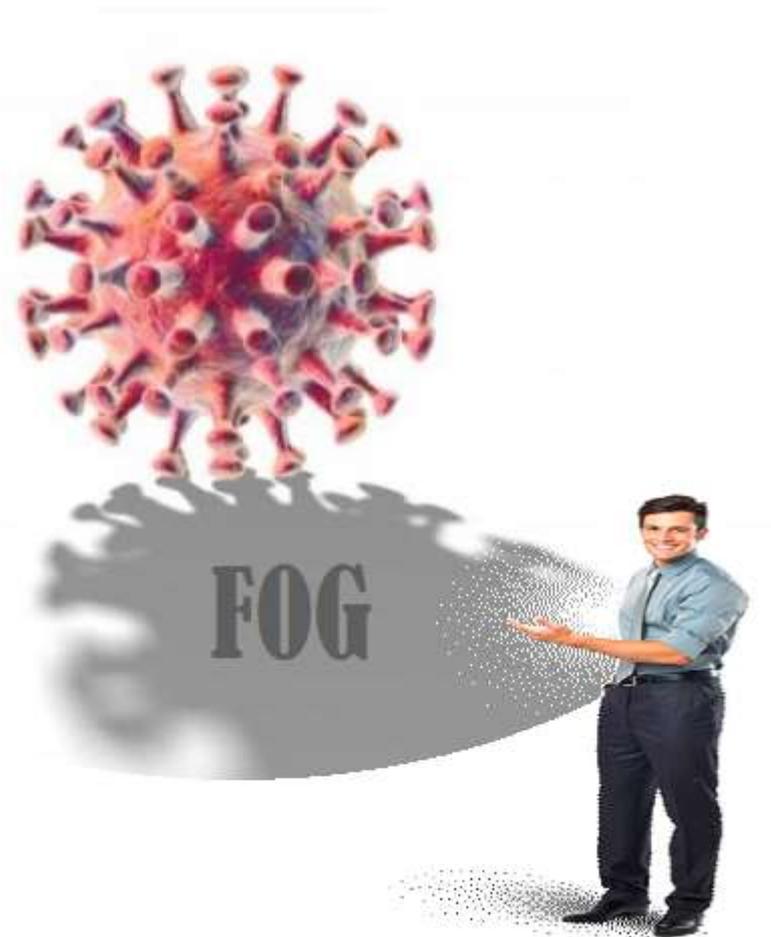
Sebbene gli interventi terapeutici con inibitori della coagulazione e del complemento nel COVID-19 acuto abbiano prodotto risultati contrastanti, le caratteristiche patologiche specifiche del Long Covid suggeriscono potenziali interventi per i test clinici. Microcoaguli sono stati osservati anche nei pazienti ME-CFS

Davis HE et al Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023 Mar;21(3):133-146.

indicando interazioni cruciali tra complemento, vWF e formazione di fibrina mediata dalla coagulazione nelle sindromi postvirali. Gli inibitori della coagulazione target-specifici possono riprogrammare i fenotipi immunitari innati e interrompere i ruoli microangiopatici del vWF

Coppo P et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura: Toward targeted therapy and precision medicine. Res Pract Thromb Haemost. 2018 Nov 16;3(1):26-37.

Il riequilibrio dell'attivazione del complemento può essere ottenuto bloccando distinti punti di amplificazione con anticorpi monoclonali clinicamente approvati o in fase di sviluppo. I sistemi del complemento e della coagulazione non solo sono parte integrante della risposta immunitaria innata, ma sono anche collegati a diversi livelli nei circuiti di amplificazione feedforward. Una migliore definizione di queste interazioni in ambito preclinico e clinico sarà cruciale per la traduzione di nuovi concetti terapeutici nelle malattie tromboinfiammatorie croniche.



SPERMAGEDDON

Il numero degli spermatozoi sta davvero diminuendo ?



Nel 1974, mentre gli editorialisti dei giornali si preoccupavano dello sviluppo della fecondazione in vitro e della prospettiva di “bambini in provetta”, una scoperta allarmante sulla fertilità maschile sfuggì alla loro attenzione.

Confrontando campioni di sperma contemporanei con dati storici, due medici dell'Iowa hanno dimostrato che negli ultimi due decenni, il numero medio di

spermatozoi si era più che dimezzato e anche il volume dello sperma di una singola eiaculazione era diminuito.

Negli anni '90, la questione iniziò ad attirare più attenzione scientifica, anche se alcuni ricercatori erano ancora scettici, incolpando le differenze nelle tecniche di conteggio degli spermatozoi o il fatto che gli studi riguardavano principalmente uomini che erano già in cura per l'infertilità. Tali dubbi ora si stanno riducendo. *“Esiste un'enorme quantità di prove scientifiche che dimostrano questo declino”*, afferma Albert Salas-Huetos dell'Università di Rovira i Virgili in Spagna.

La grande domanda non è più se questo cosiddetto **“spermageddon”** stia realmente accadendo, ma perché – e cosa fare al riguardo. Gli studi stanno cominciando a far luce sulle tossine ambientali che potrebbero essere la causa, così come su altri fattori legati allo stile di vita che contribuiscono al problema. Con una migliore idea dei principali sospettati, potremmo finalmente essere in grado di frenare questa tendenza, o addirittura di invertirla.

A domani le possibili opzioni

To be continued...