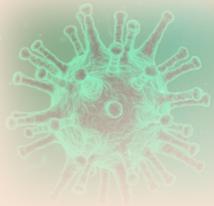


COVID-19

immunopatologia



Dr.ssa Loretta Bolgan

23.07.2020



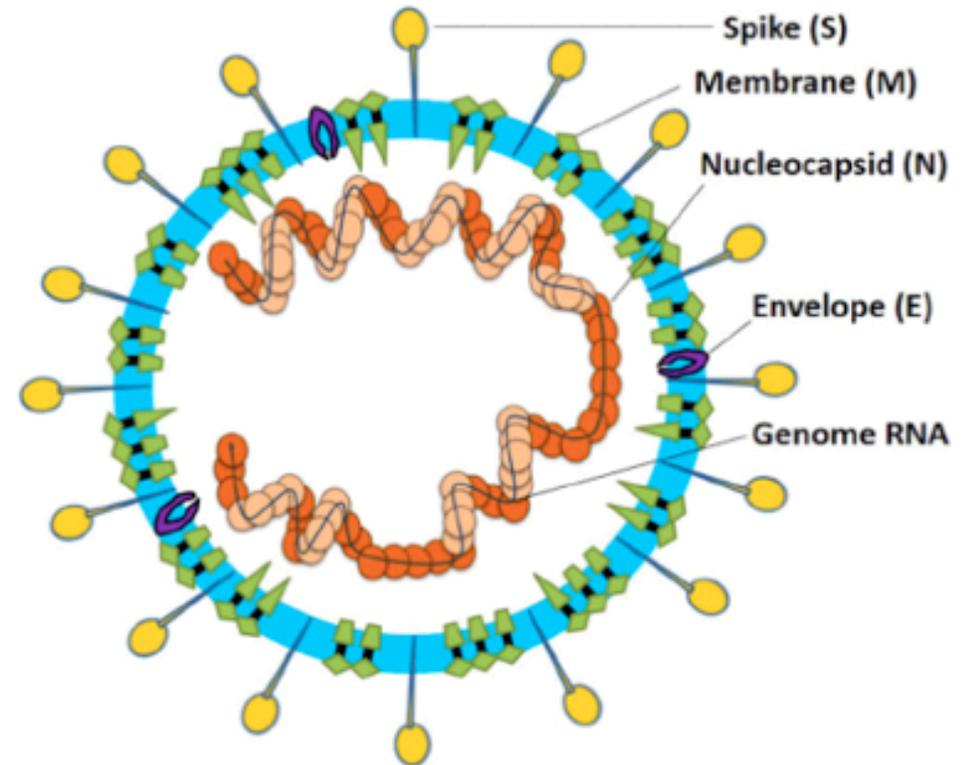
il virus SARS-COV-2

sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2



Il SARS-Cov-2 è un **beta-coronavirus** costituito da un filamento singolo di RNA con un involucro lipidico che contiene quattro componenti proteiche strutturali, di cui la più importante è la **proteina S (Spike)**

Questa proteina determina il tropismo del virus e la sua patogenicità, in quanto contiene il sito di legame per il **recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2)** che ne facilita l'ingresso nelle cellule che lo esprimono (in particolare le cellule dell'intestino) e costituisce il **bersaglio degli anticorpi** sia prodotti in seguito all'infezione naturale che alla vaccinazione.



FASI DELL'INFEZIONE

COVID-19 (COronaVirus Disease 19)



Entrata del virus

l'inizio della replicazione virale può causare la morte delle cellule infettate, perdite vascolari e rilascio di mediatori pro-infiammatori con l'attivazione di una **prima ondata di mediatori dell'infiammazione**

*A seconda dell'intensità di questa prima risposta infiammatoria l'infezione può essere **asintomatica o sintomatica**.*

FASI DELL'INFEZIONE

COVID-19 (COronaVirus Disease 19)



fase sintomatica dell'infezione virale

i sintomi sono simili a quelli influenzali e durano circa **7-10 giorni**.

Il sistema immunitario innato reagisce per bloccare la replicazione del virus.

Se la persona ha una risposta immunitaria efficiente l'infezione si risolve senza complicazioni.

FASI DELL'INFEZIONE

COVID-19 (COronaVirus Disease 19)



fase sintomatica dell'infezione virale

l'infezione da SARS-CoV-2 determina una **risposta antivirale inferiore** caratterizzata da bassi livelli di Interferone-I (IFN-I) e IFN-III e da un'**iperinfiammazione** dovuta all'elevata espressione di mediatori dell'infiammazione e di IL-6

In questa fase può manifestarsi l'**immunosoppressione** e la **linfopenia**

in una parte di individui infetti, il SARS-CoV2 elude il riconoscimento da parte del sistema immunitario attraverso la soppressione dei meccanismi antivirali, favorendo la complicazione della malattia

FASI DELL'INFEZIONE

COVID-19 (COronaVirus Disease 19)



Complicazione dell'infezione

Comparsa dei sintomi polmonari. Il sistema immunitario **reagisce in maniera esagerata** all'infezione non contenuta durante la prima fase con la produzione di alte quantità di mediatori dell'infiammazione.

La coagulazione intravascolare disseminata è una delle patologie che portano a morte il paziente se non trattato opportunamente nella fase iniziale.

Se non si interviene farmacologicamente, la complicazione può progredire rapidamente alla fase più grave, con il danno multiorgano.

** solo il 30-50% circa dei pazienti è febbrile al momento del ricovero*

FASI DELL'INFEZIONE

COVID-19 (COronaVirus Disease 19)



fase molto severa/fatale

Quando le cellule immunitarie adattative (i linfociti T svolgono un ruolo centrale in questa fase) si attivano, innescano una **"seconda ondata" di infiammazione** (sindrome da tempesta di citochine e i suoi sottotipi), che si può riscontrare nei pazienti COVID-19 che hanno un deterioramento rapido dopo 7-10 giorni di infezione, correlato con un **aumento dei livelli di marcatori della fase acuta** (ESR, CRP, ferritina), **coagulopatia** (titoli elevati di D-dimeri, coagulazione intravascolare disseminata) e **lisi cellulare** (CK, LDH)

Le manifestazioni del danno multiorgano sono legate all'attacco delle strutture dell'organismo da parte del sistema immunitario.

FASI DELL'INFEZIONE

COVID-19 (COronaVirus Disease 19)

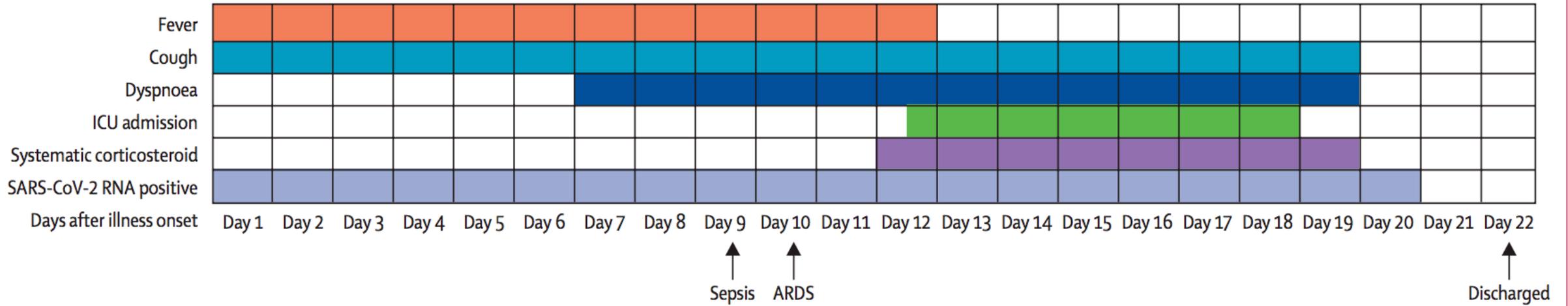


Durante la complicazione la persona può andare incontro a **coinfezioni di tipo batterico** (soprattutto ospedaliere antibiotico-resistenti) che aggravano ulteriormente il quadro clinico.

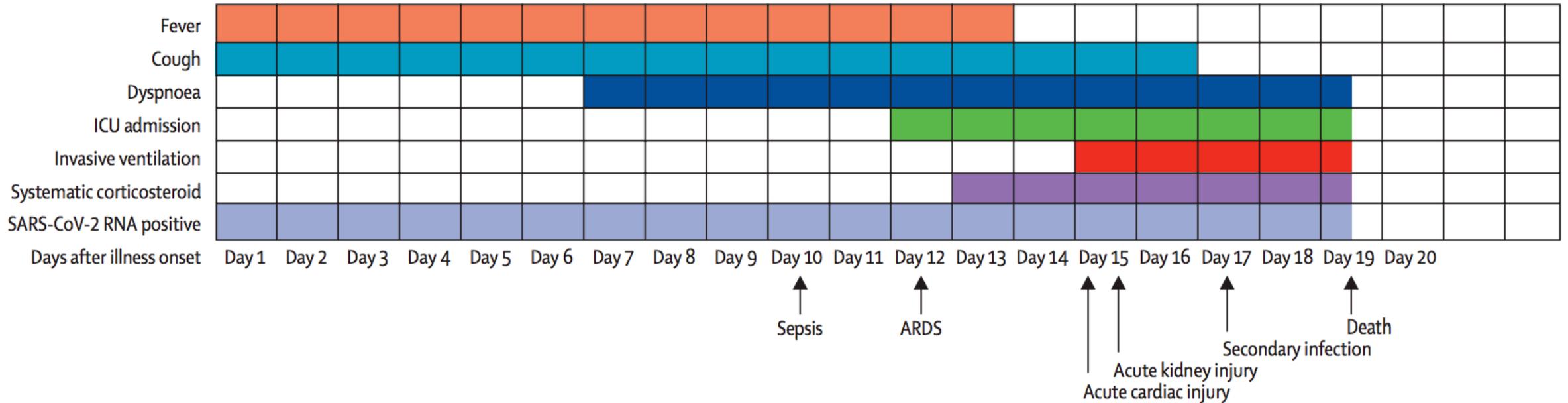
Fase post-infettiva

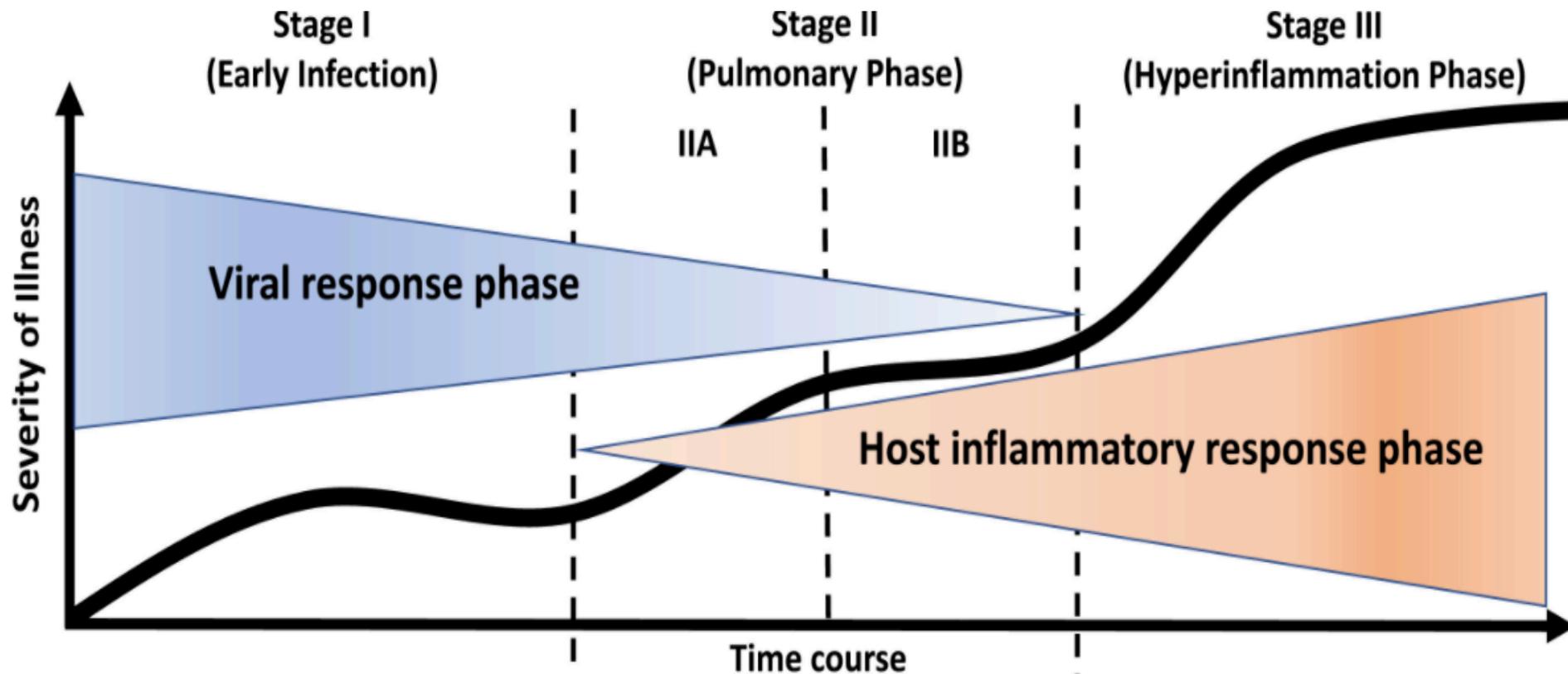
L'esistenza di autoanticorpi suggerisce un **aumento del rischio di malattie autoimmuni** in alcuni pazienti con COVID-19 e sono senz'altro raccomandati ulteriori studi in gruppi più ampi di pazienti e a lungo termine per chiarire queste osservazioni.

Survivors

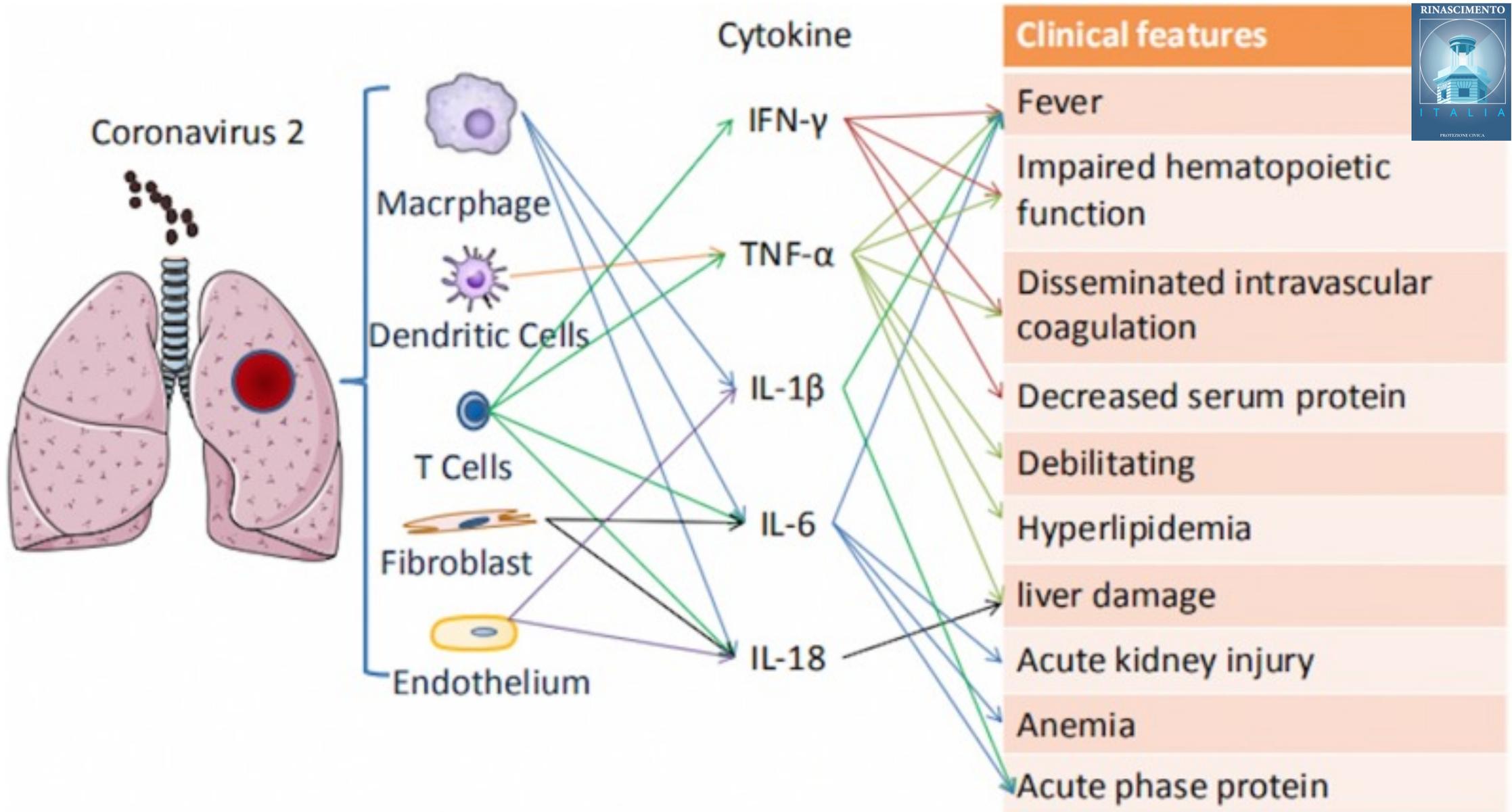


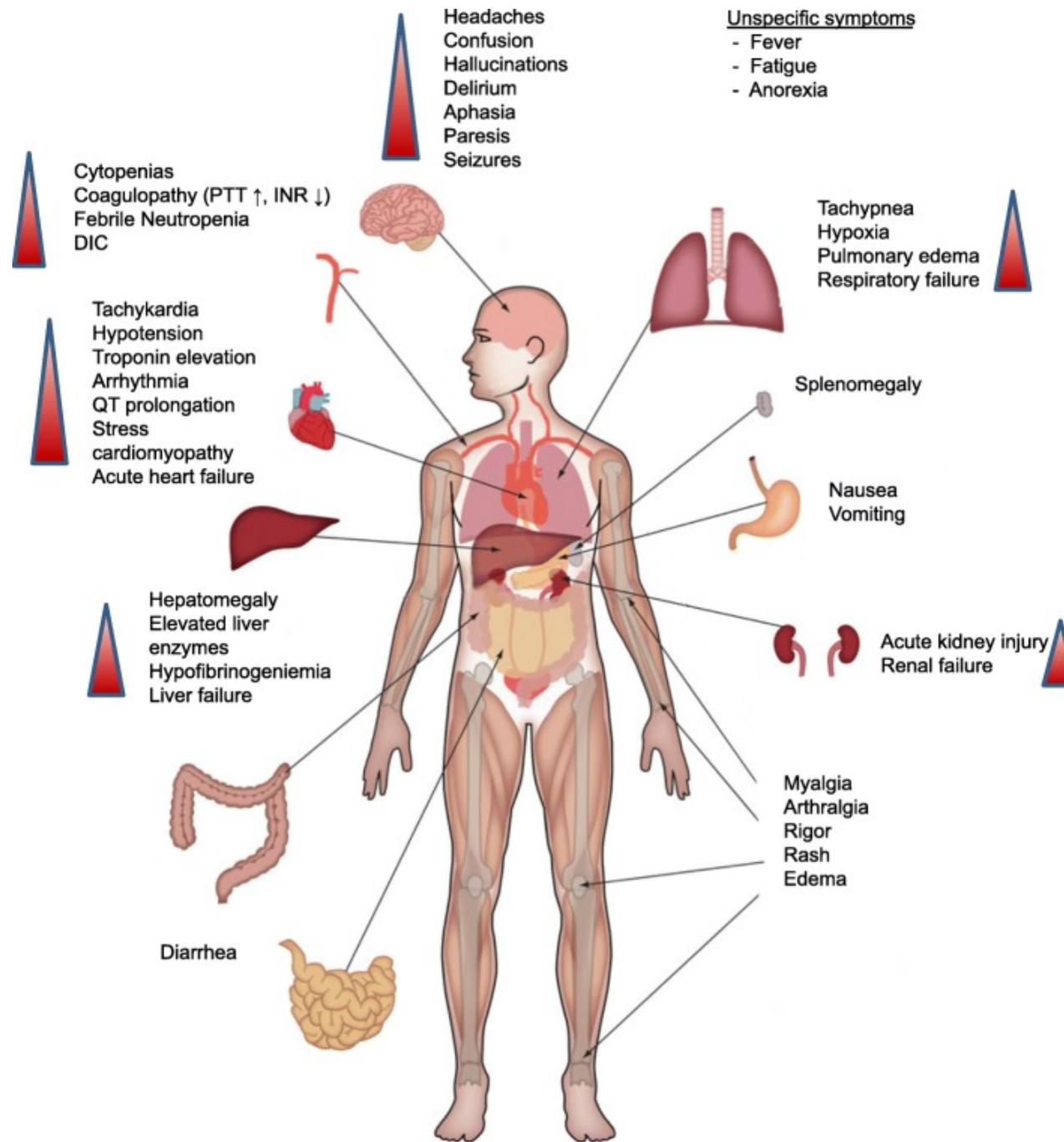
Non-survivors





	Stage I (Early Infection)	Stage II (Pulmonary Phase)	Stage III (Hyperinflammation Phase)
Clinical Symptoms	Mild constitutional symptoms Fever >99.6°F Dry Cough, diarrhea, headache	Shortness of Breath Hypoxia ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg)	ARDS SIRS/Shock Cardiac Failure
Clinical Signs	Lymphopenia, increased prothrombin time, increased D-Dimer and LDH (mild)	Abnormal chest imaging Transaminitis Low-normal procalcitonin	Elevated inflammatory markers (CRP, LDH, IL-6, D-dimer, ferritin) Troponin, NT-proBNP elevation





Meccanismi di evasione virale

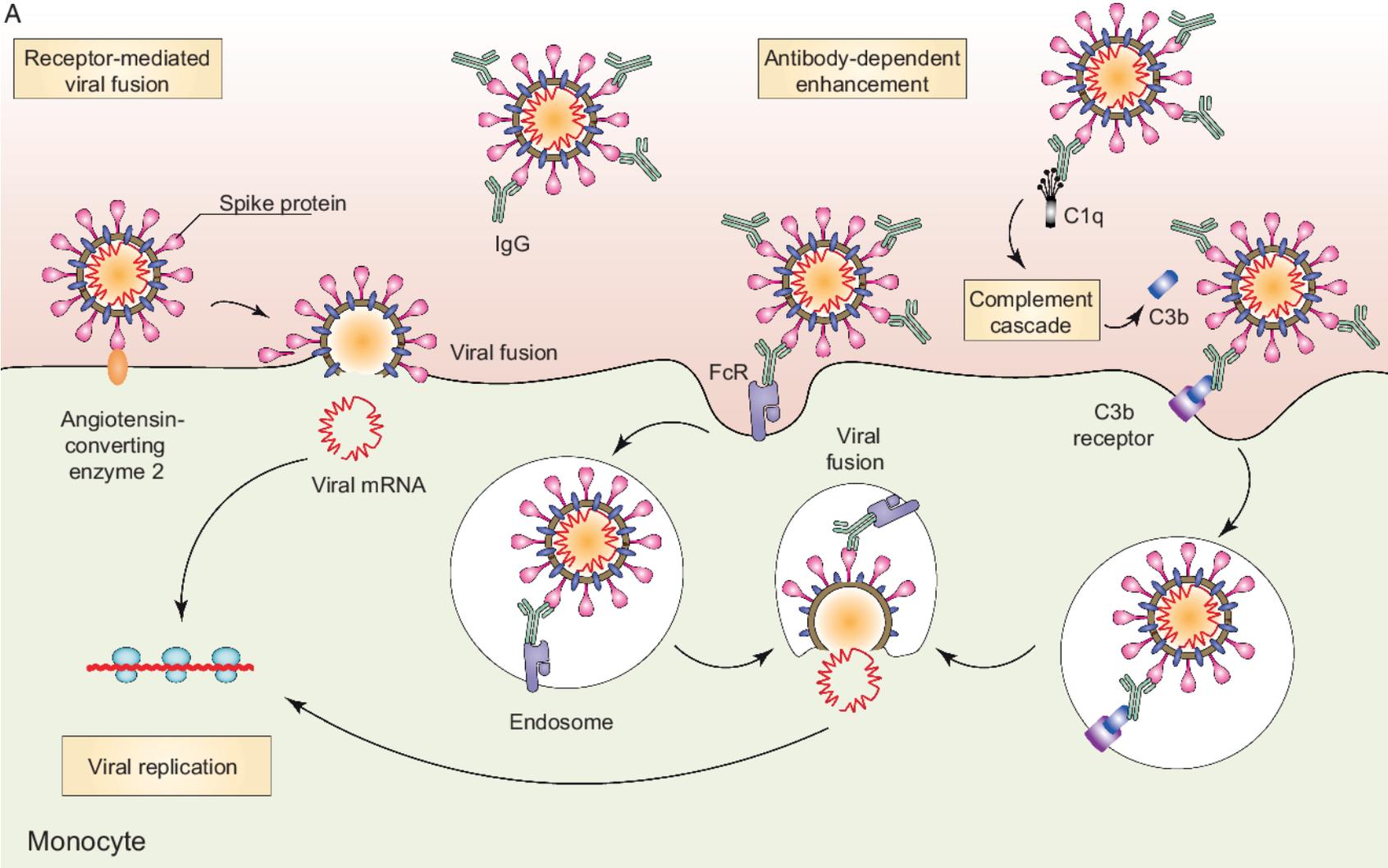


Quando il virus infetta le cellule epiteliali che presentano il recettore ACE2 in superficie, riesce ad evadere la risposta immunitaria antivirale bloccando la produzione degli interferoni di tipo I e delle citochine infiammatorie (IL-1, IL-6 e TNF- α).

L'eccessiva replicazione virale e la morte delle cellule epiteliali richiamano dal flusso sanguigno le cellule del sistema immunitario innato che internalizzano il virus e attivano la risposta infiammatoria, con lo scopo di bloccare la replicazione del virus, che però porta ad un maggiore danno tissutale.

Quando il virus infetta le cellule del sistema immunitario (monociti e macrofagi tissutali) entra come complesso con gli anticorpi (immunocomplesso) attraverso il legame con il recettore Fc γ presente sulla superficie di queste cellule, blocca la produzione degli interferoni e altri mediatori antivirali ma stimola un'alta produzione di citochine proinfiammatorie che portano alla tempesta di citochine e al danno tissutale grave (potenziamento della malattia mediata dall'anticorpo - ADE)

Meccanismi di evasione virale



Meccanismi di evasione virale

Dal punto di vista del meccanismo d'induzione del danno, le complicazioni gravi/fatali associate all'infezione da SARS-Cov-2 possono essere considerate una **conseguenza dell'ADE**.

*L'ADE spiega perché sono più a **maggior rischio gli anziani** rispetto ai bambini e gli adulti sani, in quanto possiedono una quantità maggiore di anticorpi non neutralizzanti provenienti da infezioni da coronavirus o da vaccinazioni non recenti, e presentano un sistema immunitario poco efficiente nel combattere le infezioni.*

Sono suscettibili al potenziamento della malattia anche le donne in gravidanza, e i neonati sotto l'anno di età, in caso di reinfezione.

*Il **siero iperimmune** e le **IVIG** sono efficaci nel trattamento dei malati COVID-19 perché gli anticorpi trasfusi sono in grado di bloccare l'ingresso degli immunocomplessi virali nelle cellule del sistema immunitario.*

L'ADE è un fattore di rischio importante per le vaccinazioni contro il COVID-19 e l'influenza, a causa dell'elevata variabilità dei virus che può predisporre alla produzione di anticorpi non neutralizzanti.

Grazie

