

INBORN ERRORS OF TYPE I IFN IMMUNITY IN PATIENTS WITH LIFE-THREATENING COVID-19

Q. Zhang et al. Science 10.1126/science.abd4570 (2020)

Recensione a cura di:

Carlotta Locci e Giulia Costanzo

Affiliazione degli Autori: Allergy and Clinical Immunology, University of Cagliari, Cagliari, Italy.

Il quadro clinico associato a Sars CoV2 presenta uno spettro di manifestazioni estremamente variabile, da forme asintomatiche o paucisintomatiche fino a quadri di malattia severa ad esito infausto. Fino ad oggi Sars-CoV2 è stato rilevato in almeno 20000000 di individui con un tasso di letalità variabile dallo 0.1 al 0.9%.

Sono stati identificati tre fattori epidemiologici principali associati ad un aumentato rischio di sviluppare malattia severa: l'età (aumento esponenziale per ogni decennio dopo i 50 anni), l'appartenenza al sesso maschile e la presenza di comorbidità; tuttavia esiste una elevata variabilità interindividuale.

A tal proposito in un recente articolo pubblicato su Science da Q. Zhang et al. è stato ipotizzato che errori congeniti a carico del pathway dell'IFN-I, TLR3 e IRF7 dipendente, noti per essere il substrato delle forme potenzialmente letali di polmonite da virus influenzale, possano spiegare anche quelle forme altrettanto severe di polmonite da COVID19.

In questo studio sono stati arruolati 659 pz con polmonite potenzialmente letale da COVID19, con un'età media di 51,8 anni di cui il 25,5% di sesso femminile e confrontati con un gruppo di controllo di 534 pazienti positivi al Sars-Cov2 asintomatici o paucisintomatici. I criteri di severità includono quadri di polmonite associata a complicanze che abbiano richiesto ventilazione meccanica, shock settico o danno d'organo con necessità di ricovero in UTI; sono stati, invece, esclusi dallo studio i pazienti che hanno sviluppato Kawasaki-like syndrome.

Di ciascun paziente è stato estratto il DNA genomico e sequenziato l'esoma o il genoma intero al fine di valutare le varianti dei 13 loci genici noti per essere associati alla risposta immunitaria al virus influenzale e stabilire se queste stesse varianti fossero presenti anche nei pazienti con malattia severa da Sars-CoV2. Più nello specifico, sono stati studiati 3 loci già noti per essere mutati nei pazienti con polmonite severa da virus influenzale: TLR3, IRF7 e IRF9 e altri 10 loci mutati in pazienti con altre infezioni virali ma direttamente correlati ai tre core genici precedenti:



Società Italiana di
Allergologia, Asma ed
Immunologia Clinica

TICAM1/TRIF, UNC93B1, TRAF3, TBK1, IRF3, NEMO/IKBKG, IFNAR1, IFNAR2, STAT1 e STAT2, tutti trasmessi con carattere autosomico, escluso NEMO a trasmissione X-linked.

Non è stata dimostrata un'ereditarietà autosomica dominante per 6 dei 12 loci autosomici, ma sono state considerate anche le varianti eterozigoti in quanto nessuno dei pazienti arruolati aveva subito un ricovero per infezioni virali severe prima del COVID19, aumentando in questo modo la possibilità di identificare anche quei difetti genetici a bassa penetranza per infezioni virali diverse dal Sars-CoV2, considerato decisamente più virulento.

Sono stati individuati 4 pazienti, senza alcun apparente legame di parentela, portatori di varianti bialleliche di IRF7 e IFNAR1 ed inoltre sono stati individuati 113 pazienti portatori di altrettante varianti monoalleliche in 12 specifici loci genici. Tra le varianti identificate, una consiste di mutazione a carico del TLR3 (TLR3pPro554Ser) nei pazienti con polmonite potenzialmente letale da virus influenzale, un'altra di delezione dell'IFNAR1 (IFNAR1pPro335del) considerata deleteria.

Sono state dunque isolate e analizzate le cellule dendritiche plasmacitoidi (pDCs) dei pazienti con deficit omozigote o eterozigote di IRF7, TLR3 e IFNAR1, e si è visto che i pazienti IRF7 -/- hanno un pool cellulare pDCs normale ma incapace di produrre quantità dosabili di IFN-I e III in risposta a Sars CoV2; le pDCs dei pz IRF7-/- sono state messe in coltura a contatto con virus influenzale o Sars CoV2 e dopo 12 h sono stati misurati i livelli di IFN- α e confrontati con i risultati dell'analisi delle pDCs dei donatori sani, di pari sesso ed età.

Gli studi in vitro sono stati, poi, riprodotti in vivo ed è stato pertanto valutato se tali genotipi compromettano la sintesi di IFN-I in corso di infezione da Sars CoV2, dosando specificatamente i livelli sierici di 13 tipi di IFN- α nei pazienti durante la fase acuta dell'infezione: in 10 dei 23 pazienti portatori della mutazione a carico dei geni citati precedentemente i livelli erano < 1 pg/ml.

Inoltre, in 29 pazienti sono stati identificati autoanticorpi diretti contro IFN- α e valori sierici di quest'ultimo indosabili, mentre nessuno di essi aveva evidenza di mutazioni LOF, suggerendo che i due meccanismi siano tra loro indipendenti.

I difetti maggiormente implicati sembrerebbero essere le mutazioni di IRF7 e IFNAR1: il deficit autosomico recessivo di IRF7 è stato riscontrato in 2 pazienti di 49 e 50 anni e quello di IFNAR1 in 2 pazienti di 23 e 38 anni senza precedente storia di infezioni severe; uno dei pazienti con mutazione di IRF7 è risultato, inoltre, positivo per i principali virus respiratori, inclusi influenza A e B.

Il riscontro di forme potenzialmente letali da polmonite COVID-relata suggerisce una penetranza incompleta di tali difetti che si rendono clinicamente manifesti solo in corso di infezione da Sars CoV2, considerato più virulento.

Dall'analisi di questo studio emerge quindi un ruolo cruciale della via di segnalazione dell'Interferone nella risposta alle infezioni virali.



Società Italiana di
Allergologia, Asma ed
Immunologia Clinica

Una più approfondita conoscenza della fisiopatologia della risposta immunitaria alle infezioni virali, potrà essere utile nel targetizzare le terapie nell'ottica di una medicina di precisione.