



Alti livelli di anticorpi diretti contro IFN di tipo I nel sangue di individui con forme severe. Tra questi anche pazienti con una malattia genetica rara, l'Incontinentia Pigmenti. Lo afferma, in due studi pubblicati sulla rivista Science, un team internazionale che comprende due ricercatrici dell'Istituto di genetica e biofisica del Cnr di Napoli



Roma,
25 settembre 2020 - Perché la risposta individuale all'infezione da virus SARS-CoV2 varia così tanto da persona a persona? Risolvere questo mistero renderebbe possibile identificare i pazienti a rischio, anticipare e migliorare la loro cura e offrire nuove vie terapeutiche basate su una maggiore comprensione della malattia.

Due
studi condotti da un team internazionale a cui hanno partecipato Francesca Fusco e Matilde Valeria Ursini dell'istituto di genetica e biofisica "A. Buzzati-Traverso" del Consiglio nazionale delle ricerche di Napoli (Cnr-Igb) e pubblicati sulla rivista *Science* danno risposta a questa domanda chiave. Il team - guidato da Jean-Laurent Casanova (The Rockefeller University, NY, USA e Istitute Imagine/Necker-Enfants malades, Parigi, Francia) e Helen

Su (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, USA) - ha identificato le cause genetiche e immunologiche che spiegano il 15% delle forme gravi di Covid-19.

I pazienti hanno in comune un difetto nell'attività delle forme di Interferone di tipo I (INF-1), molecole del sistema immunitario che normalmente svolgono una potente attività antivirale. Queste scoperte potrebbero consentire di sottoporre a screening le persone a rischio di sviluppare una forma grave e di trattare in maniera mirata i pazienti.

I risultati sono i primi pubblicati dal *COVID Human Genetic Effort*, un progetto internazionale in corso che copre oltre 50 centri di sequenziamento e centinaia di ospedali e centri di ricerca in tutto il mondo. I partecipanti allo studio provengono da Asia, Europa, America Latina e Medio Oriente. Il consorzio nasce con l'obiettivo di identificare i fattori genetici e immunologici che possono spiegare il verificarsi di forme gravi di Covid-19.

Nella ricerca sui meccanismi di immunità degli IFN di tipo I, che sono potenti molecole antivirali, il team ha identificato in alcuni pazienti anomalie genetiche che riducono la produzione di IFN di tipo I e, in altri, anticorpi autoimmuni che ne bloccano l'azione (rispettivamente, 3-4% e 10-11% delle forme gravi). Tra questi anche pazienti con la malattia genetica rara Incontinentia Pigmenti, che in circa il 25% dei casi presentano un'alta concentrazione di questi autoanticorpi.

“Il primo articolo pubblicato su *Science* descrive le anomalie genetiche in pazienti con forme gravi di Covid-19 a livello di 13 geni già noti per governare la risposta immunitaria controllata da IFN I contro il virus dell'influenza - spiega Fusco - Queste varianti genetiche sono presenti anche negli adulti che non sono stati malati prima. Indipendentemente dalla loro età, le persone con queste mutazioni sono maggiormente a rischio di sviluppare una forma molto grave di Covid-19. L'assunzione precoce di IFN di

tipo 1 in questi pazienti potrebbe essere una via terapeutica: questi farmaci sono disponibili da oltre 30 anni e senza effetti collaterali evidenti se assunti per un breve periodo”.

Nel

secondo studio i ricercatori mostrano, in più del 10% dei pazienti che sviluppano polmonite grave da infezione da SARS-CoV2, la presenza ad alti livelli di anticorpi diretti contro IFN di tipo I nel sangue di individui che neutralizzano l'effetto antivirale dell'IFN.

“Questi

autoanticorpi sono assenti nelle persone che sviluppano una forma lieve della malattia e rari nella popolazione generale: l'analisi di un campione di controllo di 1.227 persone sane ha permesso di valutare la prevalenza di autoanticorpi contro IFN di tipo 1 allo 0,33%, ovvero 15 volte inferiore a quello osservato nei pazienti con forme gravi - precisa Ursini - Queste persone potrebbero trarre beneficio dalla plasmateresi (rimozione della parte liquida del sangue contenente in particolare globuli bianchi e anticorpi) o da altri trattamenti che possono ridurre la produzione di questi anticorpi da parte dei linfociti B”.

La

seconda pubblicazione su *Science* ha permesso di comprendere l'incidenza della forma grave negli uomini e negli over 65, oltre che in una donna affetta da Incontinentia Pigmenti, una malattia genetica causata da una mutazione del gene NEMO sul cromosoma X. Questi dati suggeriscono che la produzione di questi anticorpi sia collegata a tale cromosoma.

“Che

si tratti di varianti genetiche che riducono la produzione di IFN di tipo I durante l'infezione o di anticorpi che li neutralizzano, questi deficit precedono l'infezione con il virus e spiegano la grave malattia. Queste due pubblicazioni evidenziano quindi il ruolo cruciale degli IFN di tipo I nella risposta immunitaria contro SARS-CoV2”, conclude Ursini.