

le Scienze

edizione italiana di Scientific American

Come uccide COVID-19? L'incertezza che frena la ricerca di una cura
di Heidi Ledford/Scientific American



© Julien CHATELLIER/SIPA/AGF

I primi dati emersi sulla pandemia di coronavirus mostrano che i decessi sono causati in parte dai danni del virus e in parte da una risposta immunitaria sproporzionata dell'organismo. I trattamenti che si stanno tentando a base di immunosoppressori, come i cortisonici, potrebbero quindi lasciare il soggetto senza armi efficaci per combattere l'infezione

Come uccide COVID-19? L'incertezza sul fatto se sia il virus stesso oppure la risposta del sistema immunitario a sopraffare gli organi di un paziente, rende difficile per i medici determinare il modo migliore per trattare i pazienti gravemente ammalati a causa del coronavirus.

I dati clinici suggeriscono che il sistema immunitario ha un ruolo nel declino e nella morte delle persone infettate dal nuovo coronavirus, e questo ha spinto a provare terapie come gli steroidi che inibiscono la risposta immunitaria. Ma alcuni di questi trattamenti hanno un effetto ad ampio spettro di soppressione del sistema immunitario, il che alimenta il timore che possano ostacolare la capacità dell'organismo di tenere sotto controllo l'infezione virale.

"La mia più grande paura è che questo approccio venga portato all'estremo e che le persone arrivino a usare tutto ciò su cui riescono a mettere le mani per disattivare la risposta immunitaria", dice Daniel Chen, immunologo e medico capo della IGM Biosciences a Mountain View, California. "Non si può spegnere il sistema immunitario in un momento in cui sta combattendo un'infezione".

Corsa alle terapie

Mentre i malati di coronavirus inondano gli ospedali di tutto il mondo, i medici si muovono in un mare di dati incompleti e di ricerche non ancora sottoposti a peer review e lottano per trovare il modo di aiutare i loro pazienti e condividere le esperienze sui social media. Alcuni medici stanno provando cocktail di terapie non validate nel disperato tentativo di salvare vite umane.

"La gente vede i pazienti peggiorare davanti ai propri occhi e c'è una forte motivazione a ottenere qualsiasi terapia che si pensa possa essere efficace", dice Kenneth Baillie, anestesista di terapia intensiva dell'Università di Edimburgo, Regno Unito. "Quando sono impotente davanti al letto di un malato, mi sento allo stesso modo".

Alcune delle prime analisi dei pazienti affetti da coronavirus in Cina hanno suggerito che potrebbe non essere solo il virus a devastare i polmoni e uccidere: anche una risposta immunitaria sproporzionata potrebbe far ammalare gravemente o causare la morte.

Alcune persone gravemente malate di COVID-19 avevano alti livelli ematici di proteine chiamate citochine, alcune delle quali possono intensificare le risposte immunitarie, tra cui una piccola ma potente proteina di segnalazione chiamata interleuchina-6 (IL-6). IL-6 è una chiamata alle armi per alcune componenti del sistema immunitario, comprese le cellule chiamate macrofagi. I macrofagi alimentano l'infiammazione e possono danneggiare anche le normali cellule polmonari. Il rilascio di citochine, la cosiddetta tempesta di citochine, può avvenire anche con altri virus, come l'HIV.

L'arma ideale, quindi, sarebbe un farmaco che blocca l'attività dell'IL-6 e riduce il flusso di macrofagi nei polmoni. Questi farmaci, noti come inibitori di IL-6, esistono già per il trattamento dell'artrite reumatoide e di altri disturbi. Uno di essi, chiamato tocilizumab, prodotto dalla casa farmaceutica svizzera Roche, è stato approvato in Cina per il trattamento dei pazienti affetti da coronavirus, e i ricercatori di tutto il mondo stanno lavorando alacremente per testare questo e altri farmaci di questo tipo.

Sfide immunitarie

Il problema è che a livello mondiale non c'è una quantità di farmaco sufficiente da distribuire, e molti medici si stanno rivolgendo agli

steroidi, che inibiscono il sistema immunitario in modo più ampio, dice James Gulley, immuno-oncologo del National Cancer Institute di Bethesda, nel Maryland.

Gli inibitori dell'IL-6 possono sopprimere solo le risposte immunitarie che sono controllate dall'IL-6, permettendo ad altre risposte immunitarie in grado di aiutare l'organismo a combattere il COVID-19 di continuare a farlo. Ma gli steroidi, e alcune altre terapie che agiscono ad ampio spettro, potrebbero ridurre significativamente la capacità del corpo di combattere l'infezione in modo complessivo. Questi farmaci non sopprimono solo i macrofagi, ma anche le cellule immunitarie chiamate linfociti T CD4, che sono cruciali per attivare le risposte immunitarie, nonché i linfociti T CD8, i killer antivirali del corpo, che sono in grado di distruggere le cellule infette con più precisione rispetto ai macrofagi. "Quando le cose si mettono davvero male, ci si butta sugli steroidi", dice Gulley. "Sono un po' preoccupato della strada che stanno prendendo alcuni medici".

Chen osserva che, anche se in alcuni pazienti gravemente malati i livelli di IL-6 sono elevati, è elevata anche la carica virale, indicando che il corpo sta ancora combattendo contro un'infezione virale attiva. "Bisogna presumere che ci sia una risposta immunitaria antivirale in corso che è importante per questi pazienti", dice. Se è così, allora la riduzione dei linfociti T CD4 e CD8 potrebbe indebolire quella risposta.

Gli steroidi e altri immunosoppressori sono già stati testati contro il coronavirus in alcuni studi clinici. A marzo, ricercatori britannici hanno lanciato lo studio RECOVERY, uno studio clinico randomizzato che valuterà lo steroide desametasone e altri potenziali trattamenti per COVID-19.

Questo preoccupa la reumatologa Jessica Manson dello University College Hospital di Londra. Le prove di precedenti epidemie causate da coronavirus simili suggeriscono che gli steroidi danno poco beneficio e potrebbero anche ritardare il tempo necessario ai pazienti per liberarsi del virus, spiega. E la sperimentazione RECOVERY prevede di somministrare i trattamenti prima che i pazienti si ammalino gravemente e non ci siano più alternative.

Ma Peter Horby, che studia le malattie infettive all'Università di Oxford, nel Regno Unito ed è alla guida di RECOVERY, osserva che lo studio utilizzerà dosi relativamente basse di steroidi. "Dosi più alte non sono raccomandate di routine, mentre non c'è accordo su dosi più basse", dice. "E molte autorità, compresa l'Organizzazione Mondiale della Sanità, raccomandano un trial clinico".

Una terapia combinata

Una combinazione di danni causati da un virus e dalla risposta immunitaria contro di esso non è insolita, dice Rafi Ahmed, immunologo virale della Emory University di Atlanta, Georgia. Gli effetti di virus "mordi e fuggi" come il norovirus, che fanno ammalare quasi immediatamente dopo l'infezione, sono dovuti più probabilmente al virus stesso, dice. Al contrario, chi è infettato da virus come il coronavirus non mostra sintomi fino a diversi giorni dopo il contagio, e a quel punto, i danni collaterali della risposta immunitaria spesso contribuiscono alla malattia.

"È molto difficile capire qual è la percentuale dovuta al virus e qual è quella della risposta immunitaria", dice Ahmed. "Ma è quasi sempre una combinazione delle due cose".

In assenza di una soluzione, Ahmed spera che i ricercatori arrivino a una terapia combinata, come un inibitore dell'IL-6 che non sopprima completamente il sistema immunitario, associato a un farmaco antivirale che punta direttamente al virus. Sono in fase di sperimentazione anche altri farmaci che prendono di mira il sistema immunitario, tra cui uno chiamato anakinra, che ha come bersaglio una proteina di segnalazione chiamata IL-1, e può fornire una via per ridurre le risposte immunitarie specifiche senza ostacolare le cellule T CD4 e CD8, dice Chen.

Ma Baillie afferma che, dato l'uso diffuso di steroidi per trattare le persone che hanno già il coronavirus, è importante raccogliere dati nella pratica. E per quanto preoccupato anche per la soppressione delle risposte immunitarie nei pazienti affetti da coronavirus, osserva che è ancora possibile che questa prassi possa dare qualche beneficio. "L'unica cosa responsabile da fare è usare [gli steroidi] nel contesto di uno studio clinico randomizzato", dice. "Non c'è altro modo per sapere se un trattamento funziona".

*(L'originale di questo articolo è stato **pubblicato su "Scientific American" il 9 aprile 2020. Traduzione ed editing a cura di Le Scienze. Riproduzione autorizzata, tutti i diritti riservati.)***