

## **Covid-19: la nostra risposta immunitaria ad una “tempesta perfetta”**

Istituto di Biologia e Patologia Molecolari, Consiglio Nazionale delle Ricerche (IBPM-CNR),  
c/o Dipartimento di Biologia e Biotecnologie “Charles Darwin”, Sapienza Università di  
Roma.

*Note: evidenziate in corsivo sono riportate informazioni per “non biologi”.*

### **Introduzione**

La necessità di contenere la pandemia di Covid-19, attraverso lo sviluppo di terapie e vaccini, e di capire come il nostro sistema immunitario risponda all'infezione di SARS-CoV-2 (CoV-2) è estremamente urgente. Un aspetto importante, riguardo all'ultimo punto, è che gli studi sull'immunità indotta da CoV-2 sono stati eseguiti tutti su pazienti ospedalizzati, spesso in condizioni critiche. Di rilievo è il fatto che una risposta immune eccessiva caratterizza i casi severi di Covid-19, con linfopenia, eosinopenia, attivazione di cellule secernenti citochine e conseguente “tempesta citochinica”, risultante in una sindrome da distress respiratorio acuto (ADSR, Acute Distress Respiratory Syndrome), danno tissutale, coagulazione intravasale disseminata e collasso multi-organo. Ad ogni modo è, ora, chiaro che il nostro sistema immunitario impiega tutto il suo esercito di cellule e armi per combattere CoV-2 e sconfiggere Covid-19<sup>1</sup>.

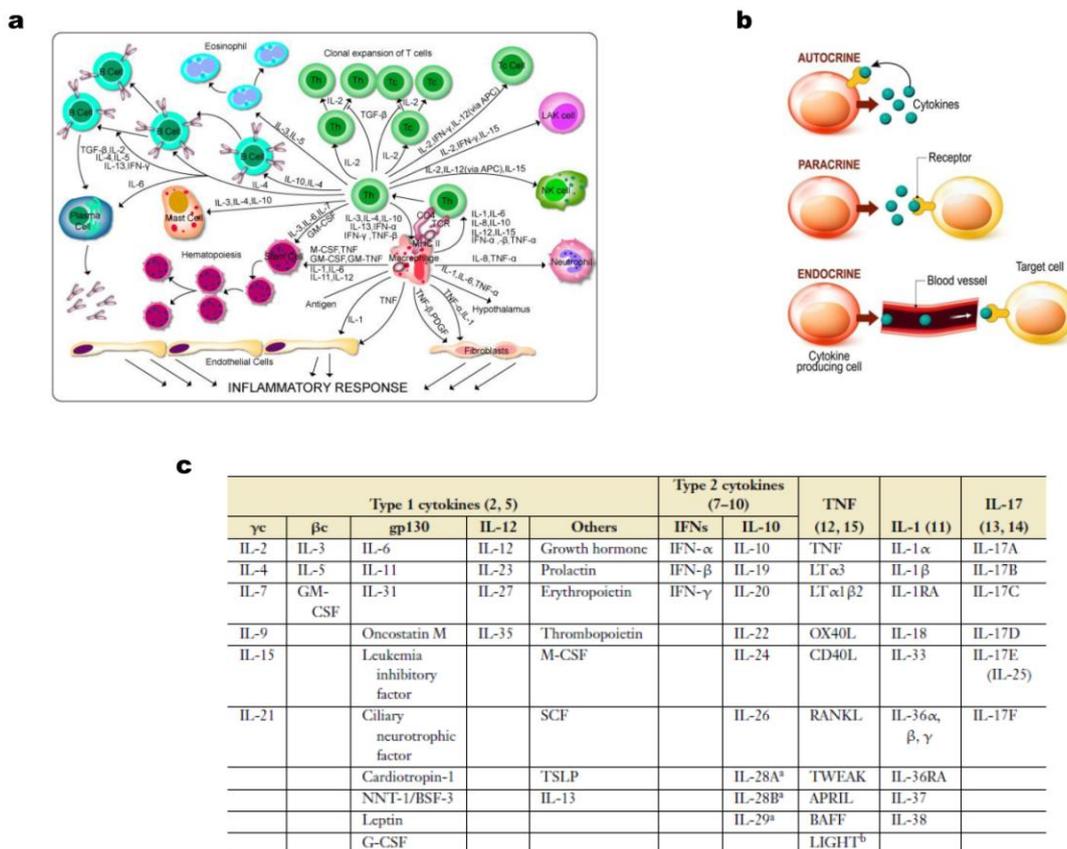
### **Mediatori dell'infiammazione: le proteine della fase acuta e la tempesta di citochine.**

*Le proteine della fase acuta, che insorgono all'inizio del processo infiammatorio, dovuto ad agenti infettivi o meno, possono essere marcatori diagnostici e prognostici di malattia<sup>2</sup>. Queste includono: la proteina C reattiva (PRC), alanina transaminasi (ALT), lattato deidrogenasi (lactate dehydorgenase, LDH), creatina chinasi (creatin kinase, CK). Nei pazienti Covid-19, questi indicatori molecolari, insieme alla troponina I cardiaca, procalcitonina, aumento del tempo della protrombina, ferritina, D-dimero (un prodotto di degradazione della fibrina, digerita dall'enzima plasmina), fibrinogeno, aspartato transaminasi (AST), aumento del tempo di sedimentazione degli eritrociti, sono stati costantemente riportati alla diagnosi e correlati con la gravità della malattia. Inoltre, pazienti con tali indicatori e con prognosi sfavorevole erano più anziani dei pazienti meno gravi e affetti da altre patologie (malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione, cancro, ecc.)<sup>3</sup>.*

*Le citochine sono proteine non-antigene specifiche, prodotte da un'ampia varietà di cellule (ad esempio periciti, astrociti, cellule epiteliali, endoteliali e muscolari) e anche da cellule*

immunitarie, per rispondere a stimoli precisi, per comunicare tra loro e con organi e tessuti (figura 1a). Sotto stimolo da citochine, una cellula può proliferare, differenziare o persino morire. Possono agire in maniera “autocrina”, cioè possono agire sulla stessa cellula che le produce, in modo “paracrino” quando la loro azione si esplica su cellule vicine, o “endocrina”, quando agiscono su distretti lontani dal loro sito di produzione (figura 1b). Le

**Figure 1**

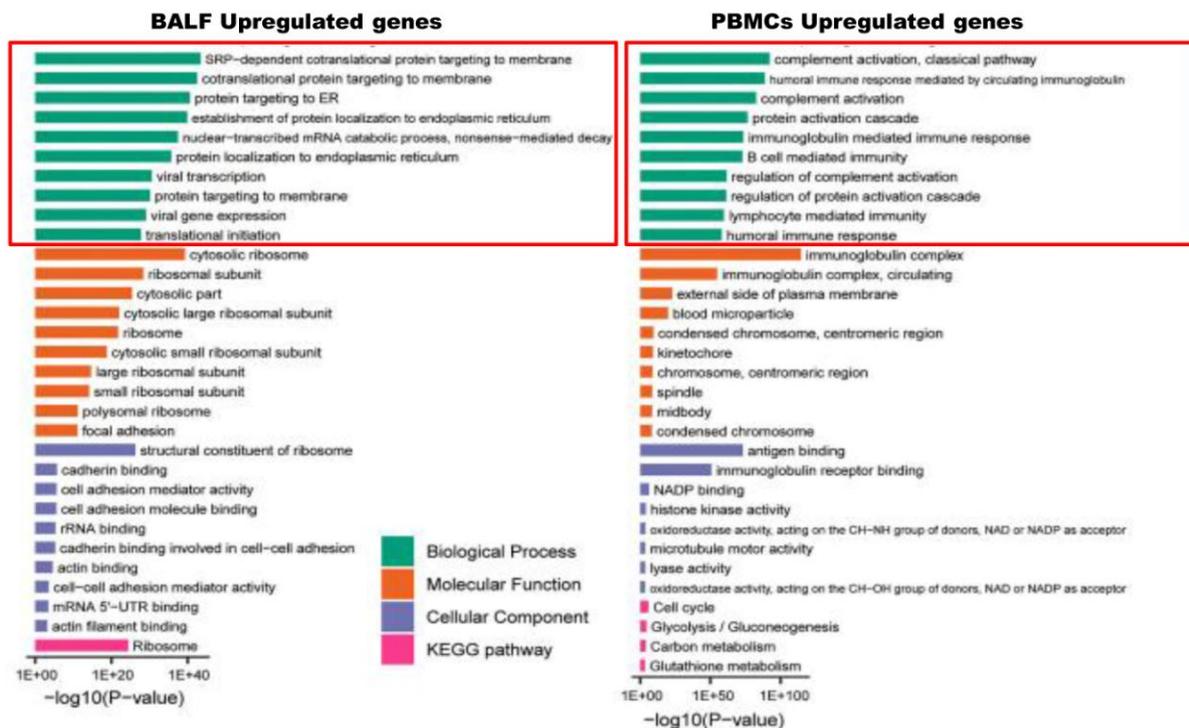


**Figura 1.** a) Panoramica della complessità della risposta infiammatoria. b) Rappresentazione schematica dell’azione delle citochine. c) Tabella che descrive le famiglie delle citochine. Abbreviazioni: APRIL, a proliferation-inducing ligand; BAFF, B cell-activating factor; BSF-3, B cell-stimulating factor 3; CD40L, CD40 ligand; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; IL-1RA, IL-1 receptor antagonist; IL-36RA, IL-36 receptor antagonist; LTα1β2, lymphotoxin α1β2; LTα3, lymphotoxin α3; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor; NNT-1, novel neurotrophin 1; SCF, stem cell factor; OX40L, OX40 ligand; RANKL, receptor activator of NF-κB; TNF, tumor necrosis factor; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; TWEAK, TNF-related weak inducer of apoptosis. (Adattato da: Lin & Leonard, Annu Rev Immunol, 2019).

citochine prodotte dal sistema immunitario vengono comunemente dette linfocine ed appartengono a famiglie differenti a seconda della loro struttura, recettori e meccanismi di trasduzione del segnale (figure 1c)<sup>4</sup>. Comprendono: interleuchine(IL), interferoni (IFN), chemochine (CC), e fattori di necrosi del tumore (Tumour Necrosis Factors, TNF) e sono rilasciate da molte cellule immunitarie, tra cui linfociti B e T, cellule Natural Killer (NK), macrofagi, monociti, cellule dendritiche, neutrofili. I pazienti Covid-19 sono affetti in maniera ricorrente da quella che è chiamata “una tempesta di citochine”, con

manifestazioni cliniche sovrapponibili a quelle della linfocitopenia emofagocitica secondaria (secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis, sHL), una sindrome

**Figure 2**



**Figura 2.** Pannello di geni indotti nel BALF e nei PBMCs dei pazienti COVID-19, raggruppati per criteri differenti. Evidenziati da un riquadro rosso ci sono geni appartenenti agli stessi processi biologici. *KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)* è uno strumento informatico, una collezione di mappe che rappresentano il nostro sapere corrente sulla rete di interazioni, relazioni e reazioni per processi cellulari, metabolici, ambientali, genetici, interi organismi, malattie umane e sviluppo di farmaci. (Adattato da: Xiong et al., Emerg Microbes Infect, 2020).

iper-infiammatoria, di solito scatenata da infezioni virali, caratterizzata da febbre persistente, iperferritinemia, citopenia<sup>5</sup> e ADRS nel 50% dei casi<sup>6</sup>. Un tipico profilo di citochine osservato in pazienti COVID-19 mostra alti livelli IL-2, IL-6, IL-7, fattore stimolante i granulociti (granulocyte colony stimulating factor G-CSF), proteina 10 inducibile da IFN $\gamma$  (IFN- $\gamma$  inducible protein 10, IP-10), proteina chemoattraente 1 dei monociti (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), proteina infiammatoria 1- $\alpha$  dei macrofagi (macrophage inflammatory protein 1- $\alpha$ , MIP 1- $\alpha$ ), e TNF- $\alpha$ <sup>7,8</sup>. Una recente analisi trascrittomica (cioè, l'analisi di tutto il pool di RNA espressi in una cellula) eseguita su fluido da lavaggio broncoalveolare (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) e su cellule mononucleate da sangue periferico (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) in un numero di campioni da pazienti COVID-19, ha rivelato che, nel BALF, sono attivate vie molecolari

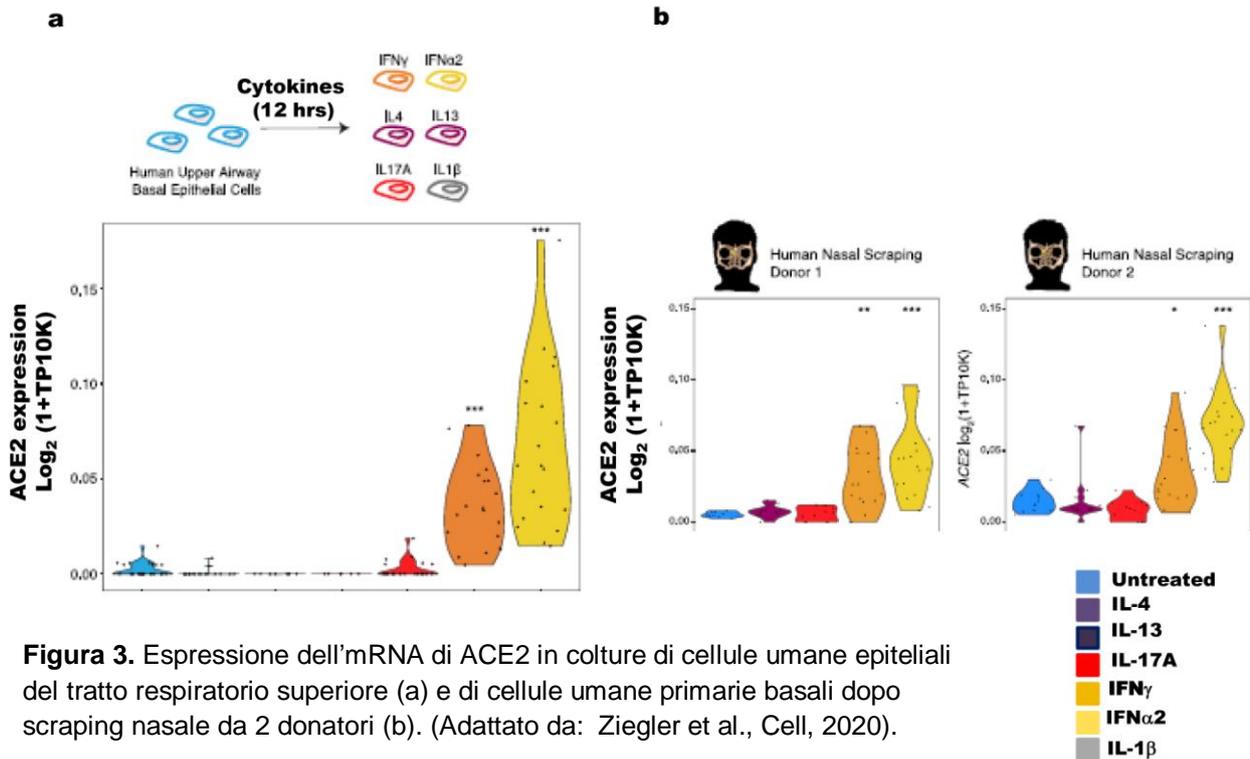
relative alla replicazione virale, mentre nei PBMCs, i trascritti più rappresentati erano relativi all'attivazione del sistema immunitario (figura 2)<sup>9</sup>.

### **Interferoni: vantaggiosi o dannosi?**

*Gli interferoni sono citochine prodotte da cellule tissutali, leucociti e anche cellule tumorali. Tipicamente, la loro produzione è attivata da particelle virali, perciò, la funzione primaria degli interferoni è di reprimere la replicazione di cellule infettate, ma anche di potenziare la risposta immunitaria, inducendo l'espressione dei geni appartenenti al Complesso Maggiore di istocompatibilità ( Major Histocompatibility Complex, MHC; Sistema umano dell' Antigene dei Leucociti, Human Leucocyte Antigen System, HLA, negli uomini) e attivando cellule immunitarie, come i macrofagi e le cellule NK. Gli interferoni sono classificati in 3 sottotipi, alpha ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ) e gamma ( $\gamma$ ). Gli interferoni  $\alpha$  e  $\beta$  appartengono alla sottoclasse tipo 1, laddove l'interferone  $\gamma$ , rappresenta la sottoclasse tipo 2. Di recente, è stato identificata una nuova sottoclasse di interferoni, denominata tipo 3, chiamata interferone lambda ( $\lambda$ ), che ricorda gli interferoni di tipo 1. E' stato dimostrato che Cov-2 induce debolmente gli interferoni<sup>10</sup>. Date le loro proprietà antivirali, terapie e profilassi basate sugli interferoni sono state esplorate. In particolare, gli interferoni  $\alpha$  e  $\beta$  sono stati usati per trattare l'epatite C e B e dati preliminari mostrano che potrebbero essere efficaci nel prevenire l'infezione da CoV-2<sup>11</sup>. Tuttavia gli interferoni di tipo 1 hanno effetti collaterali considerevoli, a causa della espressione ubiquitaria dei loro recettori. Al contrario, l' interferone  $\lambda$  è espresso su cellule epiteliali e immunitarie ed è stato dimostrato prevenire la disseminazione virale dall'epitelio nasale al tratto respiratorio superiore<sup>12</sup>. Inoltre, l' interferone  $\lambda$  è una molecola protettiva piuttosto che infiammatoria e stimola sia l'immunità adattativa che la produzione di anticorpi, essenziale per l'immunità a lungo termine. Perciò, potrebbe avere effetti benefici sui pazienti Covid-19. L'uso dell' interferone  $\lambda$  in clinica verrà trattato nel prossimo episodio, relativo a terapie e vaccini. Di rilievo, è stato provato che gli interferoni di tipo 1 e 2 possono indurre l'espressione di ACE2 in colture di cellule umane del tratto respiratorio superiore e in cellule primarie dell'epitelio basale di donatori umani<sup>13</sup> (figura 3). Questi risultati suggeriscono che CoV-2 potrebbe usare gli interferoni per aumentare la sua capacità infettiva. Comunque, cellule stimulate con l' interferone  $\gamma$  aumentano l'espressione della guanylate binding protein 5 (GBP5), una proteina che inibisce l'attività della furina e la propagazione virale dalle cellule infettate<sup>14</sup>. Se gli interferoni siano vantaggiosi o dannosi per i pazienti Covid-19 è un argomento*

ancora in discussione. E potrebbe dipendere da fattori come il tempo di infezione, età, sesso, co-morbidity.

**Figure 3**



**Figura 3.** Espressione dell'mRNA di ACE2 in colture di cellule umane epiteliali del tratto respiratorio superiore (a) e di cellule umane primarie basali dopo scraping nasale da 2 donatori (b). (Adattato da: Ziegler et al., Cell, 2020).

### CoV-2 e il sistema umano HLA

Il sistema HLA è costituito da proteine di superficie che riconoscono ciò che è "proprio" da ciò che non lo è. Queste proteine sono divise in due classi (I e II). La classe I è espressa su tutte le cellule nucleate, mentre la classe II è espressa su cellule specializzate, chiamate Cellule che Presentano l'Antigene (Antigen presenting cells, APCs). Ambedue presentano peptidi al sistema immunitario, per cui sono la prima difesa robusta contro i patogeni. Il sistema HLA comprende più di 220 geni, localizzati sul braccio corto del cromosoma 6, con più di 27000 alleli (un allele è la versione alternativa di un gene, presente nella stessa posizione su cromosomi omologhi). Alleli HLA differenti conferiscono differenti suscettibilità a CoV-2 e differente esito della malattia, come accade per SARS-CoV<sup>15</sup>. Di recente, un'analisi "in silico" (ossia basata su modelli matematici di predizione, non su evidenze sperimentali) della capacità di legame di 145 tipi di HLA per peptidi virali

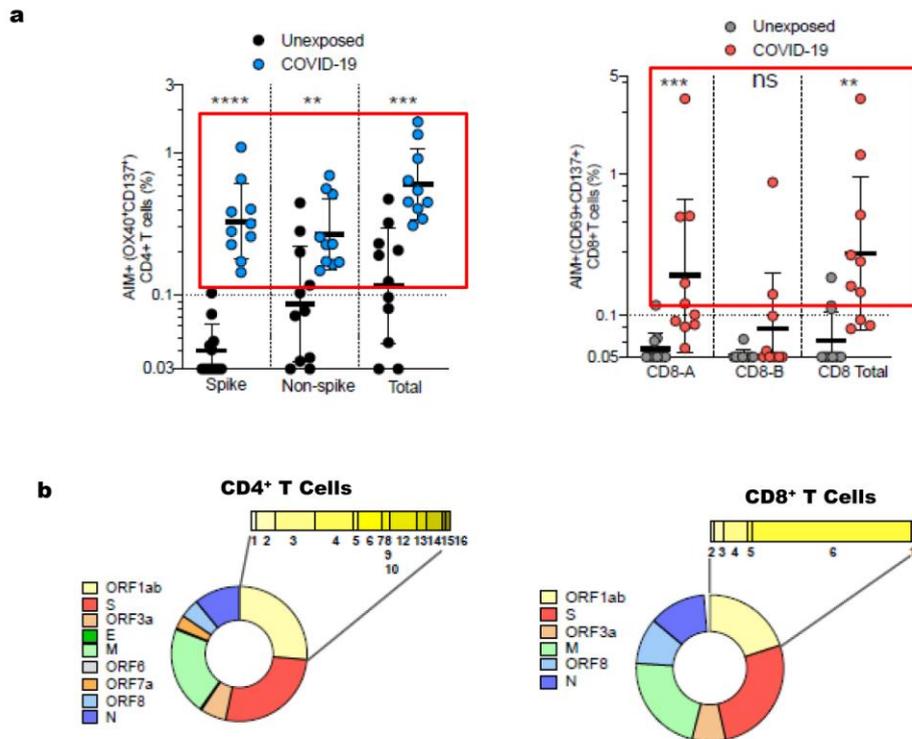
dell'intero proteoma di CoV-2, ha rivelato che gli alleli HLA-A mostrano la migliore capacità di presentare l'antigene, mentre gli alleli HLA-C la peggiore. La comparazione con i proteomi di altri CoV ha rivelato che i migliori alleli presentanti peptidi conservati, e potenzialmente in grado di conferire immunità protettiva crociata, sono HLA-A\*02:02, HLA-B\*15:03 e HLA-C\*12:03 (*dove A, B e C sono i geni, il primo numero è l'allele e il secondo rappresenta la proteina specifica, secondo la nomenclatura del Comitato per i Fattori del sistema HLA dell'Organizzazione Mondiale della Sanità*) Al contrario, gli alleli HLA-A\*25:01, HLA-C\*01:02 and HLA-B\*46:01 sono i peggiori e l'ultimo è anche associato ad un decorso di malattia più grave nel caso di infezione da SARS-CoV<sup>16</sup>. Questo studio, tuttavia, ha il limite di essere basato su modelli predittivi; per cui, a meno che non venga validato, non ha valore clinico. Riguardo le proteine HLA di classe II, HLA-DR merita una menzione speciale. HLA-DR è espressa sulla superficie dei monociti, come cellule dendritiche, cellule B e macrofagi. La presentazione di peptidi derivati da patogeni a linfociti T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> scatena una risposta immunitaria specifica. Inoltre, le molecole HLA-DR attivano i linfociti T-helper, che svolgono un ruolo centrale nella risposta immunitaria contro agenti virali. Le molecole HLA-DR sono meno espresse sulla superficie dei monociti CD14<sup>+</sup> dopo infezione da CoV-2, come durante la sepsi. Quando il numero di monociti HLA-DR<sup>+</sup> cala, la polmonite evolve in collasso respiratorio grave, che richiede ventilazione meccanica<sup>17</sup>. Questo fenomeno potrebbe dipendere, almeno in parte, dalla elevata quantità di IL-6 riscontrata in pazienti Covid-19 gravemente ammalati, poiché l'IL-6 fa diminuire l'espressione di HLA-DR<sup>18</sup>. La famiglia delle IL-6 esercita molte funzioni, incluse l'attivazione delle cellule B, ma sono anche coinvolte nel controllo metabolico e neurotrofico. Nei pazienti Covid-19, l'IL-6 è prodotta principalmente da monociti CD14<sup>+</sup> e linfociti T CD4<sup>+</sup>. Esiste una correlazione negativa tra i livelli di IL-6 e il numero di molecole HLA-DR sulla superficie di monociti CD14<sup>+</sup> ed esiste anche una correlazione tra il numero assoluto di monociti CD14<sup>+</sup> e il numero assoluto di linfociti, che sono frequentemente diminuiti nei pazienti Covid-19 gravi (vedi sotto). Il Tocilizumab, un anticorpo monoclonale che blocca l'IL-6, ristabilisce l'espressione delle molecole HLA-DR sui monociti e aumenta anche il numero dei linfociti<sup>17</sup>.

### **La risposta delle cellule T a CoV-2**

*Una volta che un virus respiratorio è entrato nelle cellule epiteliali respiratorie, i suoi peptidi sono presentati dalle molecole HLA di classe I ai linfociti T citotossici CD8<sup>+</sup>, che vanno incontro ad espansione clonale e sviluppano cellule effettrici virus-specifiche e di*

memoria. Nel frattempo, le molecole di classe II, sulla superficie delle APC, attivano i linfociti CD4<sup>+</sup> T. Molto recentemente, è stato dimostrato che una risposta robusta

**Figure 4**



**Figura 4.** a) Ampiezza della risposta delle cellule T CD4<sup>+</sup> (sinistra) e CD8<sup>+</sup> (destra) in pazienti Covid-19 rispetto ad individui non esposti. Le cellule CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> sono state isolate tramite FACS (Fluorescence Activated Cells Sorting, una metodica che consente di isolare popolazioni cellulari distinte sulla base dell'espressione di proteine di superficie, legate da anticorpi specifici) dopo un saggio di attivazione dell'induzione dei marker (AIM) dipendente dal recettore delle cellule T. b) Distribuzione di specifici antigeni di CoV-2, riconosciuti da cellule T CD4<sup>+</sup> (sinistra) e CD8<sup>+</sup> (destra). (Adattato da: Grifoni et al., Cell, 2020)

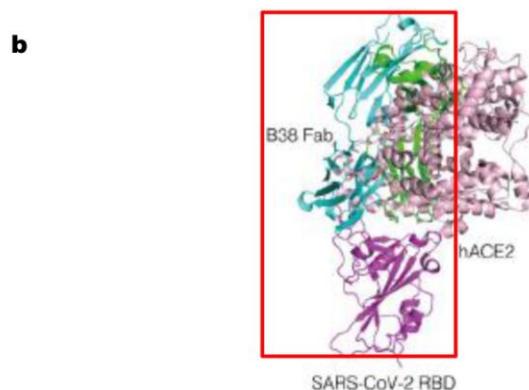
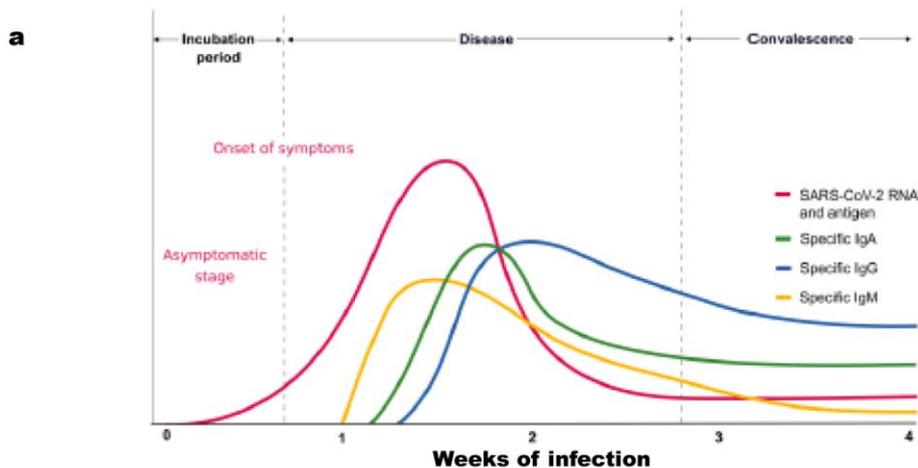
rappresentata da linfociti T CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> avviene nel 70-100% dei PBMC coltivati da pazienti Covid-19, rispetto a pazienti non esposti al virus (figura 4a). Specificamente, i linfociti CD4<sup>+</sup> T sono attivati quando i PBMCs sono esposti ad epitopi della proteina Spike (S), meno da epitopi della proteina di membrana (M) e del nucleocapside (N). Le cellule CD8<sup>+</sup> sono attivate da epitopi derivati da M ed S, con almeno altre 8 cornici di lettura aperte (Open Reading Frames, ORFs) bersaglio (figure 4b)<sup>19</sup>. Inoltre, pazienti Covid-19 producono anticorpi anti-S a livelli corrispondenti all'ampiezza dell'attivazione dei linfociti T CD4<sup>+</sup> S-specifici ed anche le risposte delle cellule T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> sono ben correlate. Questa osservazione conferma il ruolo dei linfociti T CD4<sup>+</sup> nell'aiutare i linfociti B a produrre anticorpi e ad orchestrare una risposta T CD8<sup>+</sup>. Infine, in linea e in supporto di quanto detto nel paragrafo precedente, relativamente ad un'immunità protettiva crociata, nel 40-60% degli individui non esposti, sono stati riscontrati linfociti T CD4<sup>+</sup> contro CoV-2<sup>19</sup>. Di rilievo e in contrasto con altri Coronavirus, inclusi SARS-CoV e MERS-CoV, che inducono risposte CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> specifiche per S, M ed N, CoV-2 presenta un pannello di

antigeni più ampio, capace di stimolare una risposta T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, incluse una varietà di ORF<sup>19</sup>.

## Anticorpi anti-CoV-2

Gli anticorpi, sintetizzati da linfociti B e plasmacellule, rappresentano la nostra risposta umorale ai patogeni. Possono indicare alle nostre “cellule spazzino”, i macrofagi, quali cellule sono infettate e devono essere eliminate, possono attivare il sistema del complemento, che distrugge i patogeni, o possono interferire col legame dei virus alle cellule, neutralizzando la loro capacità infettiva. E' stato ben stabilito che CoV-2 induce una risposta anticorpale nei pazienti COvid-19, con le immunoglobuline M (IgM, di solito le prime a comparire durante una risposta umorale) che emergono nella fase acuta della malattia e le IgG in tempi successivi<sup>1</sup>. Gli anticorpi compaiono da 5 a 10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi

**Figure 5**



**Figura 5.** a) Cinetica della sieroconversione delle IgG dopo l'infezione da CoV-2. b) Sovrapposizione delle strutture di B38-RBD ed ACE2-RBS. L'anticorpo B38 legato all'RBD è evidenziato da un riquadro rosso. (Adattato da: Azkur et al., Allergy, 2020; Wu et al., Science, 2020)

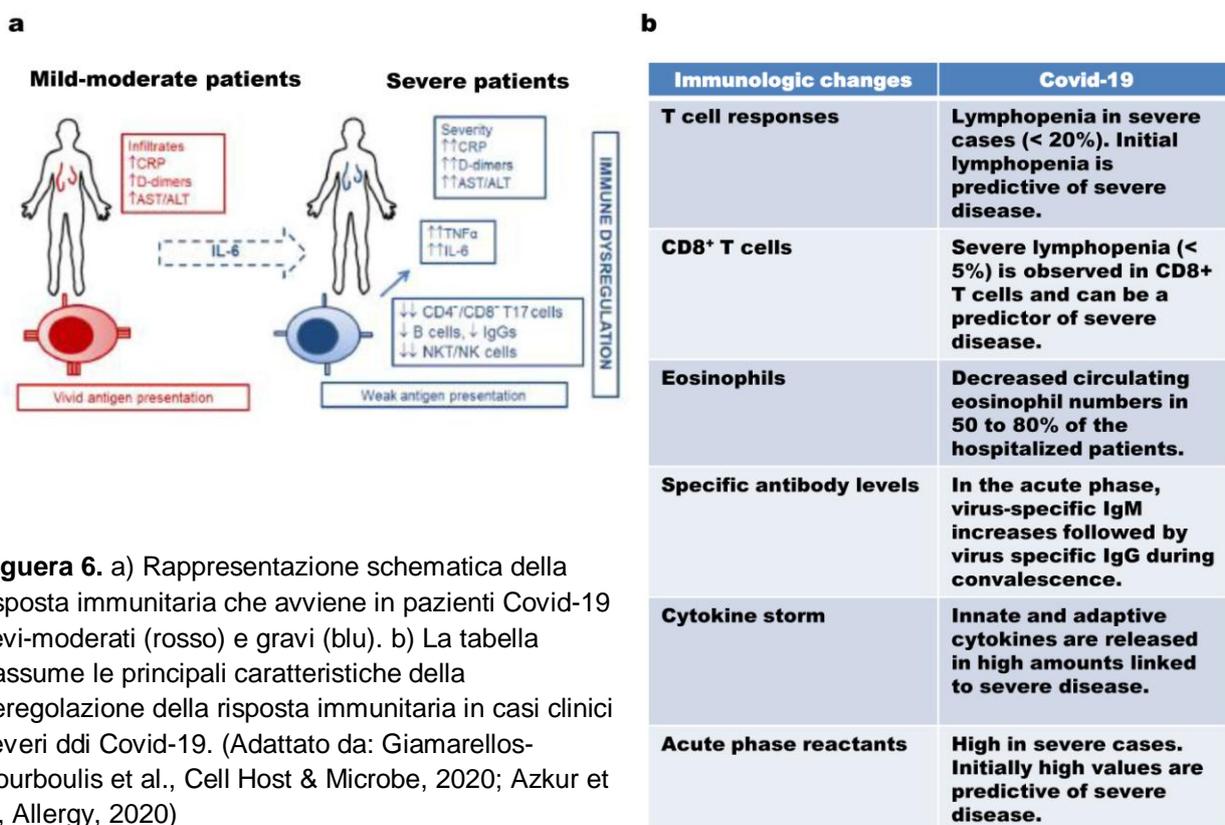
(figura 5a). Tuttavia, sono stati riportati tempi differenti di sieroconversione, con picchi di IgM e IgG a 17-19 e 20-22 giorni dall'insorgenza dei sintomi, rispettivamente, in alcuni casi. Le IgA, che mediano l'immunità delle mucose e possono ridurre l'adesione del virus all'epitelio della mucosa, sono state riportate nei pazienti Covid-19, con un'insorgenza intermedia rispetto a quella delle IgM ed IgG (figura 5a). Curiosamente, ed in supporto della grande importanza della risposta umorale per contrastare Covid-19, i bambini, che sembrano meno suscettibili all'infezione e hanno sintomi più lievi, presentano alti livelli di IgG entro 1 settimana dopo la manifestazione della malattia, con IgM praticamente nulle, indicando una sieroconversione molto rapida da IgM ad IgG. Questo potrebbe anche render conto di numero di pazienti pediatrici asintomatici sotto stimato<sup>20</sup>. Molto recentemente, usando il dominio di legame al recettore (Receptor Binding Domain, RBD) di S come esca, sono stati isolati linfociti B di memoria da pazienti Covid-19 guariti e 4 anticorpi prodotti da queste cellule si sono dimostrati efficaci nel legare l'RBD di CoV-2 ma non di SARS-CoV-2. Tra loro, due (H4 e B28) hanno mostrato attività neutralizzante, cioè, impediscono il legame di S ad ACE2. Specificamente, all'interfaccia B38-RBD sono impiegati 18 dei 21 aminoacidi coinvolti nel legame ACE2-RBD, spiegando perché B38 blocca il legame di COV-2 ad ACE2<sup>21</sup> (figura 5b). Significativamente, gli anticorpi B38 e H4 hanno mostrato di essere protettivi contro Covid-19 in un modello murino della malattia<sup>21</sup>.

### **Deregolazione del sistema immunitario in Covid-19: linfopenia ed eosinopenia.**

Molte evidenze in letteratura riportano che una linfopenia si riscontra nei pazienti Covid-19 critici, con i linfociti T, inclusi i linfociti T regolatori (Treg), *che giocano un ruolo importante nel limitare risposte immunitarie eccessive*, ad essere i più colpiti. In alcuni casi, anche le cellule NK diminuiscono e i linfociti B sono ridotti al limite inferiore dei valori di riferimento.<sup>22</sup> Il decremento del numero dei linfociti può essere usato come marcatore diagnostico e prognostico per Covid-19. In effetti, pazienti con linfociti T più alti del 20%, a 10-12 giorni dalla comparsa dei sintomi sono stati classificati come lievi-moderati; al contrario, nella stessa finestra temporale, pazienti con linfociti T più bassi del 20% sono stati classificati come gravi. A circa 20 giorni dalla diagnosi, pazienti con più del 20% di linfociti T sono stati dichiarati in fase di recupero; pazienti con una percentuale di linfociti T tra il 5 e il 20% sono stati classificati ad alto rischio, laddove pazienti con una percentuale di linfociti T inferiore al 5% sono stati dichiarati critici. Il meccanismo molecolare sottostante questo fenomeno è, tuttora, sconosciuto. In modo interessante, nei PBMC da pazienti Covid-19 si è riscontrata un'attivazione della proteina p53<sup>9</sup>, suggerendo che i linfociti T potrebbero

diminuire per apoptosi. Questa possibilità è anche sostenuta dall'evidenza che i linfociti T possono essere infettati da CoV-2<sup>23</sup>. La linfopenia potrebbe anche dipendere dalla carica virale alla quale un individuo è esposto. Basse cariche virali possono indurre una risposta delle cellule B e T appropriata e la comparsa di anticorpi neutralizzanti, risultante nella clearance del virus. Alte cariche virali possono causare una risposta eccessiva e una prognosi sfavorevole<sup>1</sup>. Un altro parametro da tenere in considerazione è la conta degli eosinofili. Gli eosinofili agiscono nella risposta immunitaria adattativa e producono molecole antivirali. Inoltre, servono come APC contro i virus respiratori. Un numero

**Figure 6**



**Figura 6.** a) Rappresentazione schematica della risposta immunitaria che avviene in pazienti Covid-19 lievi-moderati (rosso) e gravi (blu). b) La tabella riassume le principali caratteristiche della deregolazione della risposta immunitaria in casi clinici severi di Covid-19. (Adattato da: Giamarellos-Bourboulis et al., Cell Host & Microbe, 2020; Azkur et al, Allergy, 2020)

costantemente ridotto di eosinofili è stato riscontrato nei pazienti Covid-19, quando comparato con quello di pazienti affetti da polmonite<sup>24,25</sup>. Questo fenomeno potrebbe dipendere da differenti fattori: esaurimento delle cellule immunitarie, blocco della produzione degli eosinofili nel midollo osseo (eosinofiloipoesi) o reclutamento al sito di infezione, anche se, dalle autopsie, non è stato evidenziato alcun accumulo di eosinofili nei polmoni di pazienti infetti da CoV-2 e deceduti<sup>26</sup>.

## Conclusioni

La figura 6 riassume cosa accade nei pazienti gravi affetti da Covid-19. Pazienti critici mostrano alti livelli di citochine, specialmente di IL-6, che riduce il numero di monociti CD14<sup>+</sup> e di linfociti, in un circuito a feedback negativo, in quanto monociti CD14<sup>+</sup> e linfociti sono i maggior produttori di IL-6 nei pazienti Covid-19<sup>17</sup>. Il basso numero di Treg non è sufficiente a contrastare la risposta immunitaria eccessiva, potenziando questa de regolazione. La quantità della carica virale è importante nel determinare la gravità della malattia, contro la quale, tuttavia, siamo in grado di indurre, in maniera robusta, una risposta umorale e mediata dalle cellule T<sup>21,19</sup>. Nel complesso, queste evidenze stabiliscono degli ottimi presupposti per la messa a punto di terapie efficaci e vaccini.

## Referenze

1. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggemann MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14364.
2. Perez L. Acute phase protein response to viral infection and vaccination. *Arch Biochem Biophys*. 2019; 671:196-202.
3. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, Lang C, Huang D, Sun Q, Xiong Y, Huang X, Lv J, Luo Y, Shen L, Yang H, Huang G, Yang R. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25783.
4. Lin JX, Leonard WJ. Fine-Tuning Cytokine Signals. *Annu Rev Immunol*. 2019; 37:295-324. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041447.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014; 383: 1503–16. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
6. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 2016; 149: 1294–301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

8. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
9. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 761-770. doi: 10.1080/22221751.2020.1747363.
10. O'Brien TR, Thomas DL, Jackson SS, Prokunina-Olsson L, Donnelly RP, Hartmann R. Weak Induction of Interferon Expression by SARS-CoV-2 Supports Clinical Trials of Interferon Lambda to Treat Early COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020. ciaa453. doi: 10.1093/cid/ciaa453.
11. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 2020; 179:104811. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104811.
12. Klinkhammer J, Schnepf D, Ye L, Schwaderlapp M, Gad HH, Hartmann R, Garcin D, Mahlaköiv T, Staeheli P. IFN- $\lambda$  prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. *Elife.* 2018; 7. pii: e33354. doi: 10.7554/eLife.33354.
13. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell.* 2020. S0092-8674(20)30500-6. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
14. Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clin Transl Immunology.* 2019; 8:e1073. doi: 10.1002/cti2.1073.
15. Lin M, Tseng H-K, Trejaut JA, et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet.* 2003; 4:9.
16. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, Thompson RF. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol.* 2020. JVI.00510-20. doi: 10.1128/JVI.00510-20.
17. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020. S1931-3128(20)30236-5. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
18. Ohno, Y., Kitamura, H., Takahashi, N., Ohtake, J., Kaneumi, S., Sumida, K., Homma, S., Kawamura, H., Minagawa, N., Shibasaki, S., and Taketomi, A. IL-6

- down-regulates HLA class II expression and IL-12 production of human dendritic cells to impair activation of antigen-specific CD4(+) T cells. *Cancer Immunol. Immunother.* 2016; 65: 193–204.
19. Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S.I., et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>.
  20. Zhang Y, Xu J, Jia R, et al. Protective humoral immunity in SARS-CoV-2 infected pediatric patients. *Cell Mol Immunol.* 2020; 1-3. doi: 10.1038/s41423-020-0438-3.
  21. Wu Y, Wang F, Shen C, et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science.* 2020. 10.1126/science.abc2241 (2020).
  22. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis.* 2020; 221: 1762-1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
  23. Wang X, Xu W, Hu G, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol.* 2020; 1-3. doi: 10.1038/s41423-020-0424-9.
  24. Li YX, Wu W, Yang T, et al. [Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2020; 59:E003.
  25. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
  26. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020; 153: 725-733.