

Studio della risposta immunitaria nei pazienti pediatrici con Long COVID

Immune response in children with Long COVID

Enrica Mancino^{1*}, Raffaella Nenna¹, Luigi Matera¹, Domenico Paolo La Regina¹, Laura Petrarca¹, Elio Iovine¹, Greta Di Mattia¹, Antonella Frassanito¹, Maria Giulia Conti¹, Carolina Scagnolari², Alessandra Pierangeli², Matteo Fracella², Federica Frasca², Fabio Midulla^{1&}

¹Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, "Sapienza" Università di Roma

²Dipartimento di Medicina Molecolare, Laboratorio di Virologia, "Sapienza" Università di Roma

*primo autore; &autore senior

Corrispondenza: Enrica Mancino **e-mail:** enricamancino@gmail.com

Riassunto: Studiare la risposta immunitaria nei bambini con Long COVID potrebbe rivelarsi utile per comprendere i meccanismi patogenetici alla base della persistenza dei sintomi. Abbiamo per questo studiato l'interferone I e i microRNA in bambini con Long COVID. Sono stati arruolati dieci pazienti con Long COVID, dieci senza sintomi di Long COVID e dieci controlli negativi. I Long COVID avevano una significativa downregolazione degli Interferoni rispetto ai non Long COVID e una maggiore espressione dei miR-141.

Parole chiave: Long COVID, bambini, risposta immunitaria.

Summary: *Interferon response and inflammation-related miRNAs could play a fundamental role in Long COVID symptoms. We analyzed type I IFNs and miRNAs in children with Long COVID. Ten patients with Long COVID, ten patients without Long COVID symptoms and ten children negative controls were enrolled in this study. We found a significant downregulation of type I IFNs in children with Long COVID and an over activation of miR-141.*

Keywords: Long COVID, children, immune response.

INTRODUZIONE

Sin da subito è risultato chiaro che l'infezione da SARS-CoV-2 in età pediatrica ha un andamento asintomatico o paucisintomatico nella maggior parte dei casi (1). Quello che sta emergendo è che i sintomi di Long COVID sono presenti anche nei bambini (2). Molto spesso i genitori e i piccoli pazienti riferiscono infatti sintomi persistenti a distanza dall'infezione acuta che non possono essere spiegati diversamente. Questi sintomi sono più frequenti tra gli adolescenti e sono spesso ascrivibili alla sfera neurologica (3). Tuttavia, le caratteristiche immunopatologiche di questa entità non sono state ancora spiegate in modo univoco. Sicuramente la risposta immunitaria gioca un ruolo importante perché contribuisce all'instaurarsi di un'inflammatione cronica che potrebbe essere responsabile dei sintomi a distanza (4). In tale contesto, analizzare la risposta degli interferoni e l'espressione dei microRNA coinvolti nell'inflammatione potrebbe rivelarsi molto utile.

L'obiettivo dello studio è dosare l'interferone di tipo I e valutare l'espressione di alcuni microRNA nelle cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC, *peripheral blood mononuclear cell*) di bambini con sintomi persistenti a distanza di 3 mesi dall'infezione acuta da SARS-CoV-2 (Long COVID).

MATERIALI E METODI

Presso il Servizio di Pneumologia Pediatrica del Policlinico Umberto I, sono stati valutati 589 bambini tra 0 e 18 anni con pregressa infezione da SARS-CoV-2, nell'ambito dell'iniziativa promossa dalla SIMRI "COVID-19: conoscere per prevenire". Di questi bambini circa un quarto presentava sintomi persistenti. Abbiamo quindi deciso di analizzare un campione di sangue periferico a distanza di 3-6 mesi dalla diagnosi di COVID-19 in due gruppi di bambini, il primo costituito da pazienti con pregresso COVID-19 e con sintomi di Long COVID e il secondo da bambini con pregresso COVID-19 ma senza sintomi di Long COVID. Tutti i bambini con Long COVID presentavano sintomi neurologici. Abbiamo analizzato anche campioni di sangue da pazienti che non avevano mai presentato l'infezione da SARS-CoV-2 (controlli negativi). L'RNA isolato dalle PBMC è stato utilizzato per valutare l'espressione dei microRNA (miR-141, miR-155, miR-146a) e degli interferoni di tipo I (alfa, beta, epsilon, omega). Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Policlinico Umberto I (RIF.CE 0399/2021).

RISULTATI

Sono stati arruolati dieci pazienti con pregresso COVID-19 e con sintomi di Long COVID (5 maschi, 50%; età media 8,5 anni, DS 1,7), dieci pazienti con pregressa infezione da SARS-CoV-2 ma senza sintomi di Long COVID (5 maschi, 50%; età media 9,1 anni, DS 2,1) e dieci pazienti che non avevano mai presentato l'infezione (5 maschi, 50%; età media 10,8 anni, DS 2,9). I Long COVID hanno presentato una significativa downregolazione di IFN α , IFN β e IFN γ rispetto ai pazienti non Long COVID (rispettivamente $p=0.048$; $p=0.049$; $p=0.032$). Inoltre, i Long COVID e i pazienti con pregresso COVID-19 ma senza sintomi di Long COVID avevano una maggiore espressione dei miR-141 rispetto ai controlli negativi ($p=0.004$). Nessuna differenza significativa per quanto riguarda invece i miR-155 e miR-146a.

DISCUSSIONE

Questo studio pilota dimostra che i sintomi descritti da bambini e adolescenti a distanza dall'infezione acuta da SARS-CoV-2 potrebbero essere legati all'instaurarsi di uno stato infiammatorio cronico, indipendente dall'azione diretta del virus, e che alcuni microRNA dell'infiammazione e gli interferoni di tipo I potrebbero avere un ruolo importante. I miRNA sono considerati dei potenti modulatori dell'infezione da SARS-CoV-2 ed in particolare i miR-141 sembrano avere un ruolo importante nell'attivazione dell'inflammosoma NLRP3 (Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptor family pyrin domain containing 3) (5). Gli interferoni di tipo I sono implicati nella difesa dalle infezioni virali. Recentemente sono stati pubblicati lavori che dimostrano che il SARS-CoV-2 attiva la cascata di trasduzione del segnale che porta alla produzione degli interferoni di tipo I e di citochine proinfiammatorie atte a neutralizzare il virus (6).

Questi primi dati sono molto incoraggianti, ma è necessario ampliare il campione per poterli confermare.

CONCLUSIONI

Lo stato infiammatorio prolungato, legato ad una disregolazione della risposta dell'interferone e dei microRNA coinvolti nell'infiammazione, potrebbe essere responsabile dei sintomi di Long COVID.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Howard-Jones A.R., *et al.* COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J. Paediatr. Child Health.* 2022;58:46-53.
- (2) Haddad A., *et al.* Long COVID symptoms in exposed and infected children, adolescents and their parents one year after SARS-CoV-2 infection: A prospective observational cohort study. *EBioMedicine.* 2022;84:104245.
- (3) Molteni E., *et al.* Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2021;5:708-718.
- (4) Lee W.S., *et al.* Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nat Microbiol.* 2020;5:1185-1191.
- (5) Kucher A.N., *et al.* MicroRNAs as the Potential Regulators of SARS-CoV-2 Infection and Modifiers of the COVID-19 Clinical Features. *Mol. Biol.* 2022;56:29-45.
- (6) Sa Ribero M., *et al.* Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog.* 2020. 29;16:e1008737.