

#02. Geni SCARF (SARS-CoV-2 e Coronavirus-Associated Receptors and Factors) e tropismo.

Singh M, Bansal V, Feschotte C. A single-cell RNA expression map of human coronavirus entry factors. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.05.08.084806. Published 2020 May 17. doi:10.1101/2020.05.08.084806

Le indagini patologiche, comprese le biopsie post mortem, attraverso il rilevamento immunocitochimico diretto livelli di espressione basale di *ACE2* e / o *TMPRSS2* hanno confermato il danno polmonare maggiore come causa più probabile di morte nei casi esaminati. Vi sono anche prove crescenti che l'infezione da SARS-CoV-2 può danneggiare altri organi tra cui cuore, reni, fegato e tratto gastrointestinale, come già documentato per SARS e MERS. Inoltre pazienti con COVID-19 "gravi" mostrano disfunzioni epatiche frequenti, SARS-CoV-2 può anche essere rilevata nel cervello o nel liquido cerebrospinale e può causare importanti complicazioni neurologiche. Recentemente sono state anche presentate prove della compromissione della funzione gonadica nei pazienti maschi COVID-19 (vedi le singole sezioni)

Tutte queste localizzazioni sono espressioni del tropismo dei coronavirus nell'uomo (quali tessuti e tipi di cellule sono permissivi dell'infezione da SARS-CoV-2) che può essere ulteriormente studiato attraverso la selezione e l'analisi mediante il sequenziamento dell'RNA a singola cellula (scRNA-seq) di 28 geni, *geniSCARF* (SARS-CoV-2 e Coronavirus-Associated Receptors and Factors) che facilitano e/o limitano l'ingresso virale. In questo modo è possibile rilevare un sottogruppo di tessuti e popolazioni cellulari particolarmente suscettibili al SARS-CoV-2.

Tra le popolazioni cellulari le più sensibili sembrano essere gli enterociti e le caliciformi dell'intestino tenue e del colon, le cellule tubulari prossimali del rene e le cellule basali della cistifellea sembrano più permissive alla SARS-CoV-2, in linea con i dati clinici. Attraverso SCARF è possibile ricostruire i percorsi alternativi di ingresso all'interno delle cellule nel polmone, del sistema nervoso centrale e nel cuore. In particolare gli spermatogoni piuttosto che gli ovogoni, sono altamente sensibili al SARS-CoV-2, suggerendo una vulnerabilità specifica del maschio. Le prime fasi dello sviluppo embrionale e placentare sembrano mostrare un moderato rischio di infezione. SCARF negli embrioni pre-impianto umani (Yan et al., 2013), all'interfaccia materno-fetale (Vento-Tormo et al., 2018), in gonadi maschili e femminili (Sohni et al., 2019; Wagner et al., 2020) e altri 14 tessuti adulti (Han et al., 2020), in particolare la mucosa nasale di donatori giovani e anziani sani. Il sequenziamento dell'RNA a singola cellula (scRNA-seq) rappresenta una risorsa preziosa, incluso un browser web di facile utilizzo, per l'interpretazione e la definizione delle priorità nella progettazione di studi clinici, patologici e biologici di SARS-CoV-2 e COVID-19. (Singh M 2020).

Un ulteriore strumento per meglio comprendere il tropismo del virus (quali tessuti e tipi di cellule sono permissivi dell'infezione da SARS-CoV-2) è di fondamentale importanza identificare i fattori che consentono l'internalizzazione del virus nelle cellule piuttosto che i processi cellulari ed i fattori genetici che modulano il decorso e l'esito di un'infezione, poiché è improbabile che molti fattori cellulari coinvolti nella replicazione virale, come quelli coinvolti nella trascrizione, nella traduzione e in altre funzioni cellulari specifiche influenzino il tropismo del virus.

Il meccanismo di ingresso canonico dei coronavirus è un processo in due fasi mediato dalla proteina virale Spike (S) con *ACE2* e / o *TMPRSS2*. Tuttavia, ci sono evidenze che queste due proteine da sole non possono spiegare esclusivamente tutte le attuali osservazioni cliniche e di ricerca. Ad esempio, alcune linee cellulari (ad es. Carcinoma polmonare alveolare A549) possono essere infettate da SARS-CoV-2 in assenza di un livello apprezzabile di *ACE2*. Allo stesso modo, i dati clinici indicano un'infezione da SARS-CoV-2 di diversi organi, come polmone, bronco, rinofaringe, esofago, fegato e stomaco, in cui l'espressione dell'*ACE2* non è stata rilevata in soggetti sani.

Complessivamente queste osservazioni suggeriscono che i livelli di espressione di *ACE2* variano notevolmente da individuo a individuo e che SARS-CoV-2 può utilizzare recettori alternativi per entrare in determinate popolazioni cellulari. Ad esempio, la proteina della superficie cellulare *Basigin* (BSG, noto anche come CD147) ha dimostrato di interagire con la proteina S in vitro che in

vivo . In effetti, SARS-CoV e altri hCoV possono utilizzare più molecole di superficie cellulare per promuoverne l'ingresso nelle cellule (*ANPEP* di Yeager , *CD209* di Yang et al, *CLEC4G* di Marzi *CLEC4Mi* Gramberg) Allo stesso modo, i hCoV possono utilizzare una varietà di *proteasi cellulari* per interagire con la proteina S, che includono altri membri della famiglia *TMPRSS* (*TMPRSS4* di Glowacka, ma anche la *Cathepsins*, e *FURIN*).Altrettanto importante, è identificare l'espressione di fattori presenti nell'ospite ospiti capaci di opporsi o limitare l'ingresso cellulare di SARS-CoV-2, (*LY6E* di Pfaender, *IFITM* di Huang et al). Le references relative sono riportate in *Singh M et al. , A single-cell RNA expression map of human coronavirus entry factors. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.05.08.084806. Published 2020 May 17.*