

28. dicembre

## Focolai inevitabili: come impedire a un'era di spillover di diventare un'era di pandemie

Parte prima

*Thanos: Io sono... ineluttabile – l'm... inevitabile.  
Stark: E io... sono... Iron Man – And I... Am.. Iron Man-  
Thanos nel film Avengers*

Nel 1918 il mondo fu colpito dalla Grande Influenza, che uccise tra i 25 dei 100 milioni di persone in tre anni. La pandemia ha colpito le persone nel pieno della loro vita, con la maggior parte delle vittime di età compresa tra i 20 e i 40 anni. Negli Stati Uniti, dove sono morte circa 675.000 persone, alcuni hanno stimato che sia stata responsabile dell'accorciamento dell'aspettativa di vita fino a 12 anni. Nonostante il caos provocato dalla Grande Influenza, **non ci volle molto perché le persone andassero avanti e i ricordi svanissero**. Gli americani in particolare arrivarono a pensare a tali eventi come cose del passato: reliquie del tempo della vita in case popolari e della medicina premoderna.

Nel resto del ventesimo secolo, gli Stati Uniti hanno aggirato le peggiori devastazioni di altre pandemie. L'influenza asiatica del 1957-58, l'influenza di Hong Kong del 1968 e l'influenza russa del 1977 lasciarono il paese relativamente illesi. Quando nel 1981 fu segnalato il primo caso americano di HIV/AIDS, la malattia fu crudelmente liquidata da molti come solo una "piaga gay", anche se negli Stati Uniti uccise circa 675.000 persone di tutte le identità. Gli americani si sono anche sentiti al sicuro e hanno ampiamente evitato la peggiore delle epidemie di SARS nel 2002-2004, l'influenza suina nel 2009 e la MERS nel 2012.

C COVID-19 sconvolto il mondo intero dal suo compiacimento.

Quasi nessuno potrebbe affermare che le loro vite non sono state in qualche modo sconvolte mentre la pandemia ha travolto ospedali, chiuso scuole e città, sigillato confini, bloccato le economie e, naturalmente, ucciso così tante persone, negli Stati Uniti, finora, il doppio della Grande Influenza. A partire da settembre 2022, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha registrato 6,5 milioni di morti per COVID-19, ma il vero tributo può essere due o tre volte quel numero. In modo perverso, tuttavia, la portata della pandemia ha invitato un senso di rassegnazione e un pio desiderio: sicuramente l'umanità si è guadagnata un'altra lunga tregua da tale orrore. E la tempistica della pandemia, arrivata quasi esattamente 100 anni dopo la pandemia del 1918, ha portato i paragoni a un "alluvione di 100 anni". Questo termine attuariale suggerisce una probabilità dell'1% di disastro in un dato anno, ma spesso si pensa erroneamente che la sopravvivenza a uno di questi eventi acquisti 100 anni di sicurezza. Dopo tutta la morte e l'interruzione provocata dal COVID -19, le persone naturalmente vogliono credere che questa epidemia sia stata un evento che capita una volta ogni secolo.

**Purtroppo, la vera anomalia non è stata questa pandemia; erano i precedenti 100 anni di relativa calma.** Nel frattempo, il rischio di pandemie era in costante aumento. Le cause sono numerose, tra cui la crescita della popolazione, l'urbanizzazione, il maggiore consumo di carne e la crescente vicinanza alla fauna selvatica. Presi insieme, questi fattori aumentano il rischio che i virus animali si trasmettano agli esseri umani. Una volta che nuovi virus infettano le persone, altri fattori rendono più probabile che si diffondano rapidamente ben oltre le loro origini.

Con l'aumento dei viaggi a lunga distanza, un agente patogeno può ora attraversare il globo in poche ore e la crescita dei raduni di massa - dalle Olimpiadi all'Oktoberfest in Germania al pellegrinaggio dell'Hajj in Arabia Saudita - aumenta le probabilità di eventi di super diffusione che può infettare un gran numero di persone contemporaneamente. Cento anni fa, un contadino che ha contratto l'influenza aviaria mentre macellava i suoi polli probabilmente viveva una vita rurale e quindi probabilmente avrebbe infettato solo la sua famiglia o il suo villaggio. Oggi, quell'agricoltore potrebbe benissimo lavorare in un mattatoio industriale vicino a una grande città, salire facilmente su un aereo e attraversare l'altra parte del mondo senza avvertire alcun sintomo.

La crescita della popolazione sia negli animali che negli esseri umani, l'industrializzazione, l'urbanizzazione e la modernizzazione hanno aumentato il rischio che le malattie raggiungano l'uomo e si diffondano. Ma i progressi moderni hanno anche fornito al mondo nuovi strumenti per prevenire, tracciare e contenere le infezioni, permettendoci di impedire che lo spillover si trasformi in caos globale.

In altre parole, le ricadute e le epidemie sono inevitabili, ma le pandemie no. Il compito più grande dell'umanità ora, quindi, è fare tutto il possibile per recidere il legame tra la prima e la seconda. È un compito reso più facile che mai dalla scienza moderna, ma richiede anche elementi cruciali che mancano gravemente nell'era del COVID -19: velocità, cooperazione e fiducia. Senza superare questi deficit, la catena rimarrà ininterrotta.

## **LO SPILLOVER**

È difficile dire quanti virus circolino tra gli animali, ma il numero è sbalorditivo: secondo una stima, ci sono più di 300.000 virus animali che gli scienziati devono ancora caratterizzare. Circa ogni minuto, da qualche parte sulla terra, un virus animale si diffonde a un essere umano, un evento noto come "salto zoonotico". Forse è un contadino dell'America rurale che prende un nuovo tipo di influenza suina dal suo allevamento di maiali. Forse è un cacciatore di selvaggina nella Repubblica Democratica del Congo che contrae una variante del vaiolo delle scimmie mentre maneggia uno scimpanzé. O forse è un acquirente che naviga in un mercato di fauna selvatica in una città cinese che raccoglie un nuovo coronavirus.

Nella maggior parte dei casi, la storia finisce qui, con la persona che riceve lo spillover che non infetta mai nessun altro, spesso perché il virus era inizialmente trasmesso dal sangue e non si era mai mutato in una malattia respiratoria facilmente trasmissibile. In altri casi, lo spillover porta a piccoli gruppi di malattie che si estinguono rapidamente. Considera che nell'estate del 2021, mentre il mondo era concentrato sul COVID -19, l'OMS ricevette avvisi su oltre 5.000 nuovi focolai in tutto il mondo, pochi dei quali hanno fatto notizia a livello globale.

A volte, tuttavia, il mondo è sfortunato e una nuova variante raggiunge la diffusione aerea nei primi casi. Il tasso di spillover sembra essere in aumento, anche se di quanto non è chiaro, poiché parte dell'apparente aumento potrebbe essere il risultato di un rilevamento più rapido e migliore. Ogni anno, circa uno o tre nuovi virus con il potenziale per iniziare una pandemia passano dagli animali agli esseri umani.

Cosa sta causando l'aumento delle epidemie di spillover? In una parola, modernità. La popolazione mondiale è più che triplicata dal 1950 ad oggi, spingendo più umani (e i loro animali domestici) a contatto con la natura selvaggia. Man mano che gli umani si sono moltiplicati, hanno abbattuto innumerevoli acri di foreste non solo per raccogliere legname ma anche per fare spazio a nuove strade, città, fabbriche, miniere e, soprattutto, fattorie. La specie più invasiva di tutte siamo noi: gli umani hanno convertito all'agricoltura metà della terra abitabile del pianeta.

Il cambiamento climatico ha esacerbato questi problemi. Ha generato un'ulteriore perdita di habitat e ha spinto gli animali selvatici da climi più caldi a climi più freddi, dove è più probabile che si mescolino con nuovi animali e più persone. Ha portato a carenze idriche e fallimenti dei raccolti che hanno spinto gli esseri umani in dense megalopoli e campi di migranti dove gli agenti patogeni si diffondono facilmente. E ha allungato le stagioni riproduttive e ampliato gli habitat di zecche, zanzare e mosche portatrici di malattie.

## **Lo spillover virale è ora il modo in cui inizia la maggior parte delle pandemie.**

Anche altri aspetti della modernità non aiutano. Il consumo di selvaggina è aumentato a entrambe le estremità dello spettro economico, con i poveri che ricorrono alla fauna selvatica come fonte proteica poco costosa e i ricchi che hanno sviluppato un gusto per l'esotico. Ogni anno vengono raccolte circa sei milioni di tonnellate di selvaggina solo nel bacino del fiume Congo. Nel frattempo, il commercio di animali esotici è fiorente, con sempre più persone che adottano animali che una volta vivevano solo allo stato brado. La crescente tendenza dei polli da cortile sta portando il bestiame domestico negli ambienti urbani.

Centinaia di anni fa, le epidemie più grandi, come la peste e il colera, erano causate da batteri o da malattie così familiari da essere considerate l'ordine naturale tra gli esseri umani. Lo spillover virale è ora il modo in cui inizia la maggior parte delle pandemie. L'influenza del 1918 potrebbe essere iniziata in un allevamento di maiali americano. L'influenza asiatica del 1957-58 e l'influenza di Hong Kong del 1968 provenivano entrambe da uccelli. L'influenza suina del 2009 è stata trasmessa dai maiali, che hanno agito come vasi di misceazione in cui i ceppi di influenza suina, aviaria e umana si sono ricombinati. Infatti, dall'avvento degli antibiotici e dei moderni vaccini, la maggior parte delle nuove malattie contagiose di qualsiasi tipo sono iniziate come infezioni virali animali che si sono trasmesse all'uomo. Il virus che ha causato l'epidemia di SARS del 2002-2004, SARS-CoV-1, e quello dietro la pandemia di COVID-19, SARS-CoV-2, probabilmente si sono trasmessi dai pipistrelli, così come il virus Ebola. MERS proveniva dai cammelli. L'HIV fa risalire le sue origini agli scimpanzé. Il vaiolo potrebbe essersi trasferito da un roditore.

## LABORATORI CHE PERDONO

Anche se lo spillover naturale è l'origine più probabile della prossima pandemia, potrebbe teoricamente iniziare in un altro modo: in un laboratorio. Anche dopo che un trattato del 1972 ha vietato le armi biologiche, l'Unione Sovietica ha intrapreso uno sforzo di 1 miliardo di dollari per sviluppare tale capacità. Un tentativo ha comportato la combinazione di vaiolo ed Ebola in un singolo virus "chimera". Quell'esperimento fallì, così come altri che coinvolgevano antrace e tularemia. Ma molti laboratori sovietici furono accidentalmente uccisi nei laboratori segreti dove venivano condotti questi esperimenti.

Gli incidenti più innocenti sono molto più probabili. I laboratori ospitano spesso grandi collezioni di scimmie, ratti e pipistrelli, che possono infettare i lavoratori. Gli agenti infettivi possono diffondersi anche tramite capsule di Petri o altre apparecchiature. Sembra essere così che il vaiolo ha mietuto la sua ultima vittima: nel 1978, proprio mentre la malattia era sull'orlo dell'eradicazione, Janet Parker, una fotografa medica di un'università britannica, morì di vaiolo, dopo averlo in qualche modo contratto nel laboratorio in cui lavorava.

Infuria un feroce dibattito sul fatto che SARS-CoV-2 possa essere sfuggito da un laboratorio. Quasi tutti concordano sul fatto che uno dei primi epicentri della pandemia di COVID-19 sia stato il mercato all'ingrosso di frutti di mare di Huanan a Wuhan, in Cina, dove sono stati venduti migliaia di animali selvatici vivi. Ciò che è controverso è se il mercato sia stato il luogo dello spillover originale che ha dato il via alla pandemia o semplicemente il suo primo evento di super diffusione. Sebbene non sia stata trovata alcuna fauna selvatica infettata da SARS-CoV-2, gli investigatori cinesi ne hanno rilevato materiale genetico in campioni raccolti dalle superfici del mercato, prima che l'area fosse rapidamente ripulita.

La maggior parte dei sostenitori della teoria della "fuga di laboratorio" sostiene che la SARS-CoV-2 abbia avuto origine presso l'Istituto di virologia di Wuhan, dove si pensa che i ricercatori abbiano condotto esperimenti di "guadagno di funzionalità" sui virus dei pipistrelli, alterando geneticamente i virus per renderli più trasmissibili come parte degli sforzi degli scienziati per capire come si diffondono e possono essere prevenuti o curati. Pechino ha aggiunto carburante a questa teoria solo quando, all'inizio del 2020, ha chiuso il laboratorio all'ispezione internazionale. Ma non ci sono prove che il Wuhan Institute of Virology contenesse virus che assomigliano molto alla SARS-CoV-2, mentre i pipistrelli in natura sono stati trovati infettati da virus che lo fanno. Inoltre, il Wuhan Institute of Virology è a più di dieci miglia dal mercato all'ingrosso di frutti di mare di Huanan.

Ma un laboratorio diverso, il Wuhan Center for Disease Control and Prevention, è a soli 300 metri di distanza, a pochi minuti a piedi. Si pensa anche che quel laboratorio avesse un programma attivo per la raccolta di virus dalla fauna selvatica, compresi i pipistrelli. Dato che anche l'epidemia di SARS del 2002-2004 proveniva probabilmente da pipistrelli, non sarebbe né insolito né nefasto che abbia raccolto esemplari di questi animali infetti da SARS-CoV-2. Se un addetto al laboratorio ha preso il virus lì, ciò potrebbe indicare cattive pratiche di laboratorio ma non intenti criminali.

Il mondo potrebbe non sapere mai come è nata la pandemia di COVID-19 iniziò, e man mano che il sentiero si fa più freddo, le probabilità di determinarne le origini si riducono. Si può affermare con sicurezza che non ci sono prove credibili che SARS-CoV-2 sia stato geneticamente modificato. Anche se uno scienziato pazzo avesse voluto creare questo virus, molti degli aspetti che lo rendono così trasmissibile erano sconosciuti nel 2019; il rapido emergere di nuove varianti dimostra che non ha bisogno di alcun aiuto ingegneristico. Oltre a ciò, tuttavia, la giuria è ancora fuori.

Da un lato, il vivace commercio di animali selvatici al mercato e i gruppi di infezione nelle vicinanze sono coerenti con la teoria secondo cui SARS-CoV-2 ha avuto origine negli animali venduti lì. D'altra parte, non si può escludere la possibilità che il virus sia sfuggito ai pipistrelli in un laboratorio vicino al mercato o ai raccoglitori di pipistrelli o che gli operatori di laboratorio che si sono infettati abbiano portato il virus al mercato. Scoprire la fonte di COVID-19 è importante. Alla fine, tuttavia, risolvere il mistero è una priorità inferiore rispetto al riconoscere che lo spillover in un laboratorio o in un mercato sono entrambi percorsi praticabili verso le pandemie.

## IL PROSSIMO SPILLOVER

Delle tante grandi epidemie, epidemie e pandemie di nuove malattie negli ultimi 100 anni, solo la Grande Influenza e il COVID-19 sono stati catastrofici. Quale sarà il prossimo "grande"? Gli epidemiologi hanno una buona idea dei tipi di malattie che compongono la rosa dei candidati. Molto probabilmente sarà un virus che si diffonde naturalmente a seguito del contatto umano con gli animali, ha un breve periodo di incubazione e si diffonde rapidamente attraverso le vie respiratorie, il che si somma a una diffusione esplosiva. Spiccano due famiglie di virus.

I primi sono i coronavirus. Diffusi principalmente attraverso la respirazione dell'aria condivisa, hanno brevi periodi di incubazione, a volte due o tre giorni, e spesso mutano in modo promiscuo, suddividendosi prontamente in varianti e tipi. Il coronavirus più famoso, ovviamente, è il SARS-CoV-2, ma altri membri della famiglia hanno tassi di mortalità molto più alti. SARS-CoV-1, il ceppo dietro l'epidemia di SARS del 2002-4, ha ucciso tra il 10% e il 60% delle persone infette, a seconda dell'età, e MERS-CoV, il coronavirus dietro MERS, ha un tasso di mortalità stimato del 35%. La differenza era che ciò che SARS-CoV-2 mancava di mortalità, lo compensava con la trasmissibilità. Eppure devastante come COVID-19 è stato, avrebbe potuto essere peggio: è stato semplicemente un fortunato giro della ruota della roulette genomica che SARS-CoV-1 e MERS-CoV non abbiano mai sviluppato varianti spalmabili come SARS-CoV-2. Ma la serie fortunata potrebbe non durare.

Legati per il nemico pubblico numero uno sono i virus dell'influenza altamente patogeni. Questi sono raggruppati da due proteine sulla superficie del virus, emoagglutinina e neuraminidasi, che danno i loro nomi alle varianti, come H1N1 (che ha causato la pandemia influenzale del 1918) e H2N2 (che ha causato l'influenza asiatica del 1957-58). Con 18 emoagglutinine e 11 proteine neuraminidasi conosciute, le permutazioni e le combinazioni sono molte, portando a un numero elevato di varianti. Questo è uno dei motivi per cui è così difficile realizzare vaccini contro l'influenza stagionale che corrispondano alla particolare combinazione di H e N di ogni anno.

Vale la pena notare che negli ultimi 100 anni solo questi due gruppi di malattie - coronavirus e virus influenzali - sono riusciti a fare il salto dagli animali agli esseri umani e dimostrare la combinazione di trasmissibilità e letalità per diventare pandemie catastrofiche. Con sempre più scambi virali uomo-animale e poche mutazioni, l'umanità potrebbe essere colpita da un nuovo coronavirus o da un virus dell'influenza che si diffonde come l'H1N1 e uccide come il MERS. Una tale pandemia metterebbe a dura prova la sopravvivenza stessa della nostra specie.

## GLI ALTRI

Il prossimo nella lista dei non ricercati sono le malattie trasmesse da vettori. La preoccupazione principale sono le infezioni da una categoria di virus chiamati arbovirus, che sono virus trasmessi all'uomo dagli artropodi, principalmente insetti come pulci, zecche, moscerini e zanzare. Alcuni dei virus più importanti in questa categoria sono la febbre gialla, il Nilo occidentale, Zika, chikungunya, dengue ed encefalite giapponese. Tutti si diffondono principalmente attraverso le zanzare, rendendo questo insetto l'animale vivente più pericoloso. Sebbene questi virus non siano particolarmente trasmissibili da un essere umano all'altro attraverso il contatto casuale, possono diffondersi attraverso trasfusioni di sangue e trapianti di organi e attraverso il contatto sessuale.

Gli Orthopoxvirus, una categoria che include il vaiolo, sono un'altra minaccia pandemica. Il motivo per cui gli orthopoxvirus non sono in cima alla lista oggi è che il grande killer di questo gruppo, *Variola major*, che causa il vaiolo, è stato dichiarato eradicato nel 1980, a seguito di una campagna decennale. Sebbene da allora non si siano verificati casi, in base a un accordo dell'OMS del 1979, i virus infettivi sono confinati in due laboratori: i Centers for Disease Control, ad Atlanta, e il Vector Institute, in Siberia, sollevando la terrificante possibilità di un incidente di laboratorio o addirittura di un rilascio deliberato. Ma anche mettendo da parte il vaiolo, vale la pena preoccuparsi di altri orthopoxvirus, come il vaiolo dei roditori, il vaiolo del cavallo, il camelpox e il vaiolo delle scimmie. Forse uno di questi potrebbe mutare nel tempo per diventare mortale come il vaiolo.

Questa è una delle ragioni per cui l'epidemia di vaiolo delle scimmie del 2022 è stata così preoccupante. La malattia è stata a lungo endemica nei roditori e nei primati africani, ma solo nel 1970 è stato identificato il primo caso umano e per tutto il resto degli anni '70 sono stati segnalati solo pochi casi all'anno. Ma poi è arrivata l'eradicazione del vaiolo, che ha avuto una sfortunata conseguenza rispetto al vaiolo delle scimmie. Il vaccino contro il vaiolo offriva un'eccellente protezione contro il vaiolo delle scimmie e con la fine del vaiolo arrivò la fine della vaccinazione obbligatoria mondiale contro il vaiolo. Nei decenni successivi, mentre sempre più persone nate dopo il 1980 non venivano vaccinate contro il vaiolo, l'incidenza del vaiolo delle scimmie è aumentata, raggiungendo negli ultimi anni circa 3.000 casi annuali. Quasi tutti questi casi si sono verificati in persone non vaccinate e sono stati confinati in Africa,

Questo schema è cambiato nel maggio 2022, quando è iniziata un'epidemia in Europa si diffonde da persona a persona, principalmente tra uomini che hanno rapporti sessuali con uomini. La malattia ha ora raggiunto per la prima volta più di 90 paesi. Fortunatamente, delle due famiglie conosciute di vaiolo delle scimmie, l'attuale epidemia è quella meno virulenta. Inoltre, i vaccini contro il vaiolo preesistenti e i nuovi vaccini contro il vaiolo delle scimmie sono eccellenti, e alcuni funzionano anche se somministrati fino a pochi giorni dopo l'esposizione. Sebbene il conteggio dei casi di vaiolo delle scimmie stia diminuendo, rimane un rischio terribile, anche se piccolo: che le persone affette da vaiolo delle scimmie possano "trasmettere" la malattia agli animali, in particolare alla popolazione di roditori delle grandi città. Se il vaiolo delle scimmie dovesse diventare endemico nei ratti o nei topi di New York, San Paolo o Tokyo, dato abbastanza tempo, questo virus a mutazione lenta potrebbe assomigliare a una forma minore di vaiolo: diffondendosi attraverso le vie respiratorie e uccidendo molte persone.

La prossima pandemia potrebbe essere batterica piuttosto che virale. In effetti, la pandemia più mortale mai registrata nella storia, la peste nera, è stata causata dal batterio *Yersinia pestis*, trasmesso dalle pulci. L'epidemia, iniziata nel 1346, potrebbe aver ucciso un terzo dell'Europa. Dall'avvento degli antibiotici a metà del XX secolo, la peste e altre malattie batteriche con potenziale epidemico, come il colera e la tubercolosi, sono state tenute sotto controllo. Ma i batteri sono ancora là fuori - nel 2021 sono stati segnalati più di 100 casi di peste negli Stati Uniti - e c'è sempre la possibilità che possano riemergere con vendetta.

Tale rischio è cresciuto man mano che i batteri hanno sviluppato resistenza agli antibiotici esistenti e poiché sono stati immessi sul mercato pochissimi nuovi antibiotici. Come i virus, i batteri rispondono alla pressione

evolutiva esercitata dagli ospiti immunitari; la natura seleziona i batteri con mutazioni che consentono loro di eludere le difese esistenti. Il risultato sono infezioni difficili da trattare, come la tubercolosi multiresistente, lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (noto anche come MRSA) e lo *Staphylococcus aureus* resistente alla vancomicina (o VRSA). È persino possibile che la penicillina e altri antibiotici fondamentali possano perdere il loro potere di controllare le malattie a trasmissione sessuale come la sifilide, riportando la società ai tempi dickensiani.

Ultimo ma non meno importante è qualcosa di completamente nuovo. Con centinaia di migliaia di virus che non sono ancora passati all'uomo e che ora circolano negli animali, è importante che gli scienziati siano umili su quanto non sanno. A tal fine, l'OMS ha intrapreso un'iniziativa per identificare ciò che chiama "Patogeno X". Potrebbe trattarsi di una nuova epidemia di un virus a lungo nascosto, come nel caso del virus Zika, che, sebbene identificato nel 1947, non è emerso come una grave minaccia fino al 2015. Potrebbe trattarsi di una malattia sconosciuta causata da una famiglia di virus animali che non erano mai stati identificati prima, come lo era inizialmente l'HIV/AIDS. O potrebbe essere qualcosa di completamente diverso.

*To be continued...*



### **A chi legge**

Questo report è costruito dai contributi di

#### **LARRY BRILLIANT**

*medico-epidemiologo, CEO di Pandefense Advisory e Senior Counselor presso la Skoll Foundation.*

#### **MARK SMOLINSKI**

*è un epidemiologo medico e presidente di Ending Pandemics*

#### **LISA DANZIG**

*Infettivologa esperta di vaccini e consulente presso Pandefense Advisory.*

#### **W. IAN LIPKIN**

*direttore del Center for Infection and Immunity della Columbia University*

## Un anno fa... Baedeker/Replay del 28. Dicembre

*Mitocondri e COVID: centralità della MAVS (mitochondrial antiviral signaling)*

I mitocondri, organelli essenziali per le cellule eucariotiche, hanno dimostrato di essere un elemento cruciale nel mantenimento, attivazione e proliferazione delle cellule immunitarie, fornendo le vie metaboliche necessarie per adattare le loro dinamiche e fornire energia sufficiente per il loro corretto funzionamento. Inoltre, la presenza di MAVS e di altre proteine nella loro struttura esterna, e la loro intima relazione con il sistema immunitario, consente una risposta infiammatoria precoce e appropriata, con conseguente eliminazione di molteplici patogeni, principalmente virus. Tuttavia, una risposta infiammatoria inadeguata o esagerata provoca il rilascio di prodotti di danno mitocondriale, come mt-DNA o mt-ROS, in circolo e successivamente attiva la risposta immunitaria ed esacerba lo stato infiammatorio, portando ad un peggioramento delle condizioni dei pazienti. Per quanto riguarda il COVID-19, i mitocondri hanno dimostrato di essere un componente essenziale nella replicazione di SARS-CoV-2 mediante la formazione di vescicole a doppia membrana che ne propagano il ciclo vitale e ne inibiscono il rilevamento da parte dei meccanismi di difesa cellulare. Questo processo provoca la disfunzione mitocondriale e il successivo rilascio di mt-DNA, che attiva il sistema immunitario, attiva e rilascia sostanze pro-infiammatorie e successivamente genera una tempesta di citochine. Questi processi portano a uno stato pro-infiammatorio, che poi esacerba la gravità della malattia. Sebbene la rilevanza della disfunzione mitocondriale sia essenziale nella generazione di insufficienza multiorgano associata a COVID-19, la sua relazione con questa malattia continua a essere studiata.

**MAVS mitochondrial antiviral signaling** Il team del Howard Hughes Medical Institute, Department of Molecular Biology, University of Texas coordinato da Rashu Seth ha identificato e caratterizzato una proteina di segnalazione antivirale mitocondriale che attiva NF- $\kappa$ B e IRF3 (MAVS). L'infezione virale innesca le risposte immunitarie innate dell'ospite attraverso l'attivazione dei fattori di trascrizione NF- $\kappa$ B e IRF 3, che regolano in modo coordinato l'espressione di interferoni di tipo I come l'interferone-beta (IFN-beta). LA MAVS media l'attivazione di NF- $\kappa$ B e IRF 3 in risposta all'infezione virale. Il silenziamento dell'espressione di MAVS attraverso l'interferenza dell'RNA abolisce l'attivazione di NF- $\kappa$ B e IRF 3 da parte dei virus, consentendo così la replicazione virale. Al contrario, la sovraespressione di MAVS induce l'espressione di IFN-beta attraverso l'attivazione di NF- $\kappa$ B e IRF 3, aumentando così l'immunità antivirale. Esperimenti di epistasi mostrano che MAVS è necessario per la fosforilazione di IRF 3 e  $\kappa$ B e funziona a valle di RIG-I, un recettore intracellulare per l'RNA virale. MAVS contiene un dominio simile a CARD N-terminale e un dominio transmembrana C-terminale, entrambi essenziali per la segnalazione MAVS. Il dominio transmembrana indirizza MAVS ai mitocondri, implicando un nuovo ruolo dei mitocondri nell'immunità innata.

**Lecture "mitochondrial" consigliate ....**  
**(per continuare vai all'originale)**