

11Gennaio

Electron microscopy

Dall'interazione **ACE2-Spike Protein**
il virus entra nelle cellule

Sars-cov-2

ACE2   **SPIKE**

Ma esistono vie
d'ingresso alternative?



Un rischio non trascurabile: i corecettori

Il pericolo non viene da quello che conosciamo,
ma da quello che crediamo sia vero e invece non lo è
Mark Twain

Sappiamo che la *proteina S* (spike protein) aiuta il virus ad entrare nelle cellule bersaglio, e che questa *endocitosi* dipende simultaneamente dal legame della *proteina S* ai *recettori ACE2* di membrana ed alla attivazione di *proteasi cellulari* (TMPRSS2) ed al *sistema delle catepsine*. (vedi anche #SINOSSI 21). Abbiamo sperimentato che gli *inibitori delle proteasi* sono in grado di bloccare in modo significativo l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle linee cellulari che esprimono TMPRSS2 e che la sua aumenta espressione può antagonizzare questa inibizione. Pertanto, un titolo anticorpale contro la *proteina S* sufficientemente alto può di fatto impedire che il virus venga endocitato. Ipotizziamo che data la biodisponibilità di ACE2 come determinante chiave della capacità di diffusione infettiva di SARS-CoV-2, se il sistema immunitario forma sufficienti anticorpi per neutralizzare la *proteina S*, possono verificarsi due effetti

1. Il complesso "proteinaS-anticorpo" viene rapidamente eliminato dal sistema immunitario, il che successivamente comporterà la rimozione del virus stesso.
2. La biodisponibilità di ACE2 sarà significativamente ridotta con una minore diffusione ed infettività del virus

Anche se i dati empirici hanno identificato ACE2 come il *portale principale* per l'ingresso cellulare di Sars-cov-2 non possiamo escludere la probabilità di un complesso *co-recettore* associato alla membrana differente da ACE2. Ne sono stati dimostrati almeno tre diversi. Pertanto, il *targeting* del legame ACE2/SARS-CoV-2 potrebbe non essere il principale passaggio limitante per una inibizione della infezione virale.

E' importante notare che la relazione stechiometrica tra la *proteina S* e la risposta immunitaria si potrebbe verificare con differenti modalità. In primo luogo, il rapporto intrinseco della proteina S della superficie esterna per virione SARS-CoV-2 (s / v) può predeterminare la preferenza delle *IgG indotte* nelle risposte immunologiche. Il rapporto intrinseco tra *nucleotidi* e *proteina S* (n/s) può determinare se ci sono *proteine S* ridondanti e quando IgG la neutralizzi efficacemente; questo potrebbe ridurre l'efficacia immunitaria delle IgG.

Saranno questi rapporti a determinare quanto alto dovrebbe essere il *titolo anticorpale* per raggiungere una condizione di immunità e quanti richiami del vaccino nel tempo saranno necessari per neutralizzare efficacemente il virus senza il timore dell'esistenza di *complessi proteici S* ridondanti che possono rimuovere efficacemente gli anticorpi IgG per lasciare la *proteina S* non bloccata e pertanto disponibile a interagire con i recettori ACE2. Tutto questo lo scopriremo tra pochi mesi quando potremo valutare la produzione anticorpale dei 400.302 italiani fino ad oggi vaccinati.