

6. Gennaio

## Omicron, cosa ci dicono 6 settimane di ricerca: l'endocitosi. (parte prima)

*La sfida non attende. La vita non guarda indietro.  
Una settimana è un periodo più che sufficiente  
per decidere se vogliamo accettare il nostro destino.*

Paulo Coelho

Appena 6 settimane dopo la sua scoperta, diventa sempre più evidente che **Omicron** si comporta in modo *molto diverso* dalle varianti precedenti. I primi studi di diversi gruppi confermano il dato che questa nuova variante si replica *meno bene nelle cellule polmonari* rispetto alle altre e due nuovi studi individuano un possibile meccanismo esplicativo, basato sulle modalità di ingresso del virus nelle cellule umane.

Il **11 gennaio 2021** notavo che (**Badeker: Un rischio non trascurabile: i corecettori**)

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**.

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 aumentata 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 potremmo valutare la produzione anticorpale dei 400.302 italiani fino ad oggi vaccinati**

Le osservazioni successive confermarono che SARS-CoV-2 ha almeno due vie di ingresso. Dopo essersi legate ad ACE2, una proteina recettore sulla superficie cellulare, le particelle virali possono fondersi direttamente con la cellula quando un'altra proteina umana chiamata **TMPRSS2** scinde la proteina spike sulla superficie del virus. In alternativa, dopo il legame con ACE2, il virus può essere ingerito dalla cellula in una vescicola *chiamata endosoma*. Il virus poi “fugge” nel citoplasma della cellula grazie all'azione delle **catepsine** che tagliano gli spike .

La settimana scorsa il team di **Joe Grove dell'Università di Glasgow** in un preprint:

### **The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism**

ha dimostrato che **TMPRSS2** scinde la proteina spike di *Omicron in modo meno efficiente* di quella di altre varianti, ostacolando la prima via diretta.

Inoltre che il blocco di **TMPRSS2** ha inibito gli pseudovirus che trasportano il picco delle varianti **Alpha** o **Delta** nella coltura cellulare, ma non quelli che trasportano Omicron.

Al contrario, il **blocco delle catepsine** con un composto chiamato **E64d** ha inibito i virus che trasportano il picco di **Omicron**, ma non quelli **alfa** o **delta**. Dimostrando che c'è una preferenza molto forte per la via endosomiale.

La **centralità della via endosomiale** è efficacemente riportata nel report del *12 gennaio 2021* **Badeker: evasioni indispensabili** e in quella del *13 Gennaio 2021* **Interazione “TOR-Lisosomi” per favorire l'escape endosomiale**, due letture indispensabili per capire appieno il significato dei dati su riportati

**Thomas Peacock dell'Imperial College di Londra** in un preprint :

### **The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry**

Riporta osservazioni simili a quelle di Joe Grove e sottolinea come a differenza di altre varianti di SARS-CoV-2, **Omicron** ha una ridotta capacità di indurre la formazione di sincizi in vitro. Inoltre, è in grado di entrare in modo efficiente nelle cellule in modo indipendente da **TMPRSS2**, attraverso la via endosomiale meccanismo che gli consente di infettare un numero maggiore di cellule nell'epitelio respiratorio, consentendogli così di essere più infettivo a dosi di esposizione inferiori e con una conseguente maggiore trasmissibilità intrinseca.

Per quanto riguarda il comportamento in vitro ed il suo significato clinico potenziale vi invito a rivedere **Badeker del 22.Dicembre Omicron in diretta dai laboratori** ed in particolare le considerazioni finali di Thomas.

#### **A chi legge**

La suddivisione dei dati in più parti nasce dalla necessità di dover leggere e analizzare lavori che sebbene siano in gran parte dei *preprint* richiedono impegno valutativo e un tempo sufficiente che non ho. Come dice un mio amico spagnolo: *Domani è sempre il giorno più occupato della settimana. A pensarci bene, a parte i primi 5 giorni, la settimana non è poi così terribile. To be continued..*