

3. Maggio

## La formazione di sincizi alveolari e la soppressione della sintesi degli interferoni sono la principale causa del danno alveolare polmonare indotto da Sars-cov-2

*Le pareva di avere delle spine nei polmoni e, curiosamente, le venne da pensare che lui avrebbe potuto sfilargliele con delicatezza, a una a una.*

David Grossman

L'infezione da SARS-CoV-2 porta a uno spettro di manifestazioni cliniche, che possono essere *asintomatiche, lievi o critiche* e possono portare alla *morte*. La patogenesi di COVID-19 è direttamente collegata alla **distruzione delle cellule epiteliali polmonari**, che deriva sia dagli effetti citopatici virali che dagli effetti della immunopatologia che si determinano

Il team coordinato di **Rossanna Bussani** del *Department of Medical, Surgical and Health Sciences, dell'Università di Trieste* da una analisi di **41** campioni *post mortem* di individui deceduti per COVID-19 ha individuato tre segni distintivi dell'infezione critica da SARS-CoV-2: un **esteso danno alveolare**, la presenza di una **massiccia trombosi polmonare** e la costante presenza di **pneumociti dismorfici sinciziali** (Bussani R, 2020)

La **formazione di sincizi**, che si sviluppano a seguito della fusione cellulare, peraltro osservata anche nei macachi infetti da SARS-CoV-2 e in vitro nelle cellule infettate da SARS-CoV-2 costituisce [un importante meccanismo alla base della patogenicità dell'infezione da SARS-CoV-2](#).

**Markuss Hoffmann** del *Deutsches Primatenzentrum Leibniz Institut für Primatenforschung, Göttingen* ha dimostrato come, L'espressione della **proteina spike (S)** di SARS-CoV-2 è indispensabile per innescare la fusione cellulare dei pneumociti.

La funzione principale della **proteina S** virale è quella di coinvolgere l'enzima di conversione **dell'angiotensina 2 (ACE2)** della superficie cellulare. Dopo la sua scissione da parte di proteasi cellulari, come la *serina proteasi 2 transmembrana (TMPRSS2)*, la **proteina S** subisce cambiamenti conformazionali e induce la fusione della membrana virale con la membrana plasmatica, culminando nel rilascio di RNA genomico virale nel citoplasma per la replicazione

La **spike protein** media l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti e ospita un sito di scissione S1/S2 contenente più residui di arginina (multibasici) non trovati nei coronavirus animali strettamente correlati.

Tuttavia, il ruolo di questo sito di scissione multibase nell'infezione da SARS-CoV-2 è praticamente sconosciuto. La *proteasi cellulare furina* scinde la proteina spike nel sito S1/S2, **questa scissione è essenziale per la fusione cellula-cellula** mediata dalla proteina **S** e il conseguente ingresso negli alveociti.

Inoltre, l'ottimizzazione del sito **S1/S2** ha aumentato la fusione **cellula-cellula**, ma non cellula-virus, suggerendo che le corrispondenti varianti virali potrebbero mostrare una maggiore diffusione cellula-cellula e virulenza potenzialmente alterata, cosa che difatto è accaduto per le varianti ed in particolare per **Omicron**

SARS-CoV-2 agisce attraverso molteplici meccanismi per sopprimere la **produzione di interferoni** (IFN) nella fase iniziale dell'infezione virale per contrastare una delle principali difese immunitarie innate antivirali. *Diversi studi hanno riportato che l'infezione da SARS-CoV-2 provoca la produzione di basse quantità di IFN di tipo I ma elevate quantità di citochine infiammatorie, come*

*l'interleuchina- 6 e il fattore di necrosi tumorale (TNF)* . Altri studi hanno riportato quantità elevate di IFN in entrambi i pazienti con modelli animali infetti da COVID-19 e SARS-CoV-2 il che suggerisce che, nonostante il virus sfugga al riconoscimento precoce e all'antagonismo da parte delle vie immunitarie innate canoniche, le cellule riescono a percepire l'infezione da SARS-CoV-2 e ad attivare una risposta **IFN** per frenare l'infezione virale, sebbene questi meccanismi cellulari non siano stati completamente scoperti.

Gli **IFN di tipo I e di tipo III** esercitano attività antivirali inducendo l'espressione di geni che codificano per effettori antivirali ed educando le cellule immunitarie a suscitare risposte immunitarie efficaci . Gli individui infetti da SARS-CoV-2 beneficiano della protezione degli IFN. Ad esempio, almeno il **10%** dei pazienti con COVID-19 che soffrono di polmonite pericolosa per la vita hanno *autoanticorpi* contro gli IFN di tipo I

Un'analisi dell'intero genoma ha rivelato il sostanziale arricchimento dei polimorfismi a singolo nucleotide nei geni che codificano per il recettore **Toll-like 3 (TLR3)** e il **fattore regolatorio 7 dell'IFN (IRF7)**, che sono coinvolti nella segnalazione dell'IFN, spiegando così l'effetto catastrofico degli errori congeniti di geni che codificano per IFN di tipo I su COVID-19

Il team di **Jack Major e Stefania Crotta** del *Immunoregulation Laboratory, The Francis Crick Institute, di Londra* ha dimostrato come la produzione prolungata di IFN aggrava la progressione della malattia compromettendo la rigenerazione epiteliale polmonare suggerendo che la regolazione temporale e spaziale della risposta IFN determina l'effetto positivo o negativo degli **IFN** su COVID-19 ( Major 2020)

**Il Laboratory of Systems Biology of Pathogens dell' Accademia Cinese** , nel recente ***SARS-CoV-2 spike protein-induced cell fusion activates the cGAS-STING pathway and the interferon response*** ha dimostrato come la **fusione cellulare** che correla con la rottura nucleare e perdita di DNA nel citoplasma, che attiva la **GMP-AMP sintasi ciclica citosolica** della proteina del sensore del DNA (cGAS) e il suo stimolatore effettore a valle di geni dell'interferone (STING), stimolando l'espressione di **IFN $\beta$** , evidenzia un **meccanismo precedentemente non caratterizzato** della risposta dell'IFN all'infezione da SARS-CoV-2.

Il meccanismo che potenzialmente contribuisce alla risposta IFN di tipo I in risposta all'infezione da SARS-CoV-2. Questo meccanismo è stato innescato appunto dalla fusione cellula-cellula causata dalla proteina SARS-CoV-2 S .

In quanto agente patogeno virale altamente trasmissibile e avendo causato una pandemia di COVID-19 senza precedenti, SARS-CoV-2 ha appreso molteplici strategie per sopprimere e contrastare la risposta antivirale IFN.

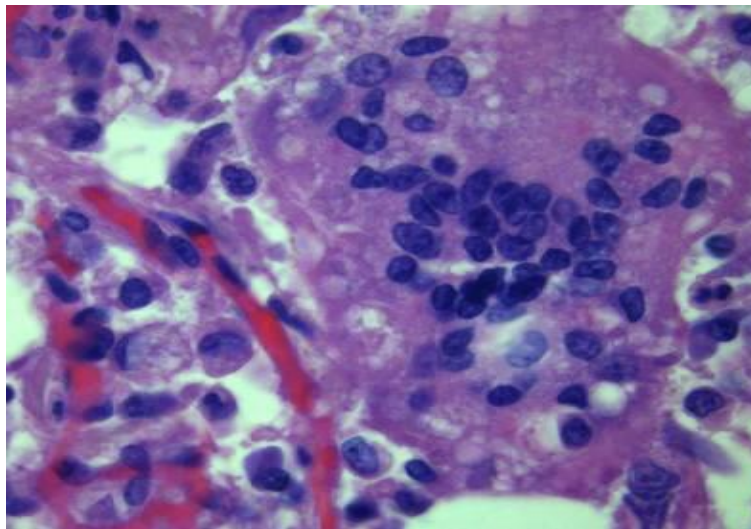
A sostegno di queste efficaci misure antagoniste, è stata segnalata la produzione di quantità molto basse di IFN nella fase iniziale dell'infezione da SARS-CoV-2 in cellule in coltura Tuttavia, la produzione di IFN si riprende con il progredire dell'infezione da SARS-CoV-2 e sono state segnalate forti risposte di IFN in pazienti con COVID-19 e in modelli animali infetti da SARS-CoV-2.

Un enigma è che SARS-CoV-2 sopprime efficacemente la risposta IFN nella fase iniziale dell'infezione quando la produzione di componenti virali e particelle virali è relativamente bassa, ma il virus perde il controllo della risposta IFN nella fase avanzata dell'infezione quando il virus le quantità di antagonisti virali contro l'IFN sono maggiori.

Un potenziale meccanismo pertinente a questa cinetica ritardata della risposta dell'IFN all'infezione da SARS-CoV-2. ipotizza che mentre l'infezione da SARS-CoV-2 progredisce e la proteina S virale viene prodotta sulla superficie cellulare, si verifica la fusione delle cellule infette con le cellule vicine, che provoca la rottura delle membrane nucleari e la formazione di micronuclei. Questi micronuclei sono rilevati da cGAS, che attiva STING, innescando così la fosforilazione di IRF3 e la produzione di IFN.

Complessivamente i risultati del **Laboratory of Systems Biology of Pathogens**, suggeriscono che l'attivazione immunitaria innata è modulata dalla proteasi dell'ospite che facilita la scissione della spike protein . E' possibile che l'interruzione della formazione del sincizio da parte di anticorpi neutralizzanti farmaci e inibitori della proteasi possa trasmettere una maggiore efficacia contro la malattia in stadio avanzato o grave a causa del ruolo della sincizia nella patologia COVID-19.

Questo meccanismo può aumentare la produzione di IFN e citochine poiché l'infezione da SARS-CoV-2 culmina nella fusione e nel danno delle cellule epiteliali nel polmone.



## Riferimenti

- Bussani R et al **Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology.** EBioMedicine. 2020 Nov;61:103104.
- Hoffmann M et al. **A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells.** Mol Cell. 2020 May 21;78(4):779-784.e5.
- Major J et al. **A. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection.** Science. 2020 Aug 7;369(6504):712-717.

## Un anno fa... Baedeker/Replay del 3 Maggio 2021

*La comunicazione su COVID-19 secondo Selezione del Reader's Digest*

Dai dieci ai venti anni sono stato un accanito lettore di una rivista che mensilmente sottraevo a mio padre: Selezione del Reader's Digest, l'edizione italiana della rivista americana fondata da Roy DeWitt Wallace e dalla moglie Lila Bell Acheson, che è stata per moltissimi anni il mensile generalista più venduto negli Stati Uniti con oltre 12 milioni di copie. L'edizione italiana a cui mio padre era abbonato raggiunse la tiratura di oltre 100.000 copie Il mensile trattava vari argomenti: attualità, scienza, salute, ambiente, storia, cultura, biografie di personaggi più o meno famosi ("la persona che non dimenticherò mai"), politica internazionale. Gli articoli dell'edizione italiana erano essenzialmente traduzioni di materiali pubblicati dalla rivista madre; questo limitava l'ottica geopolitica all'area e alla cultura statunitense, infatti alla soglia dei 13 anni

progressivamente abbandonai lettura ma restai affascinato dalle raffinate tecniche di "editing" e in particolare di "checking", il controllo dei fatti, ma ero affascinato dal "libro condensato" pubblicato ogni mese, versione ridotta di un best seller della letteratura moderna o contemporanea (principalmente, ma non solo, nordamericana), concentrando in 25/30 pagine passaggi e dialoghi essenziali dell'originale.

Oggi che siamo travolti da una quantità incredibile di informazioni e dalla necessità di un checking minuzioso dei fatti penso che il format della Selezione del Readers 'digest possa essere utile per pubblico di lettori laici per poter seguire nelle linee essenziali i vari accadimenti pandemici .Adesso provo a sperimentare la tecnica del Readers Digest per comunicare una delle tante news vaccinali

A proposito di COVI-VAC La pandemia COVID-19 continua a diffondersi nel mondo e stanno emergendo nuovi ceppi del virus. COVI-VAC -E' un vaccino monodose, intranasale, vivo attenuato contro COVID-19, generato utilizzando la tecnologia di deottimizzazione realizzata da Codagenix. COVI-VAC è risultato sicuro e protettivo nel modello animale gold standard dopo una sola dose ed è attualmente in fase di valutazione in uno studio clinico di fase I. -A differenza di molti altri vaccini COVID-19, è progettato per produrre immunità contro tutte le proteine SARS-CoV-2, non solo la proteina di superficie spike. -E' stato sviluppato con la piattaforma SAVE (Synthetic Attenuated Virus Engineering ) di Codagenix , che utilizza la biologia sintetica per ricodificare i geni dei virus in vaccini sicuri e stabili. -E' progettato per fornire una versione attenuata ma sicura e viva di SARS-CoV-2 che può indurre una risposta immunitaria più robusta e un'immunità cellulare di lunga durata contro SARSCoV-2 rispetto a gli altri vaccini contro il virus. -E' diverso dagli attuali vaccini disponibili in commercio, è una "forma indebolita" del virus presente in natura che non causa malattie ma genera una forte risposta immunitaria. -Come vaccino vivo attenuato, ha il potenziale fornire una risposta immunitaria più ampia rispetto ad altri vaccini COVID-19 che prendono di mira solo una parte del virus, il che potrebbe rivelarsi fondamentale per le nuove varianti di SARS-CoV-2 che stanno emergendo....

**(Per continuare vai al testo originale)**