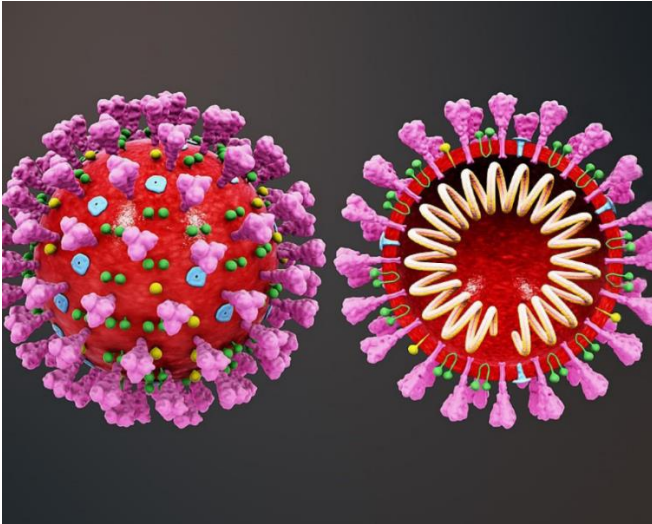


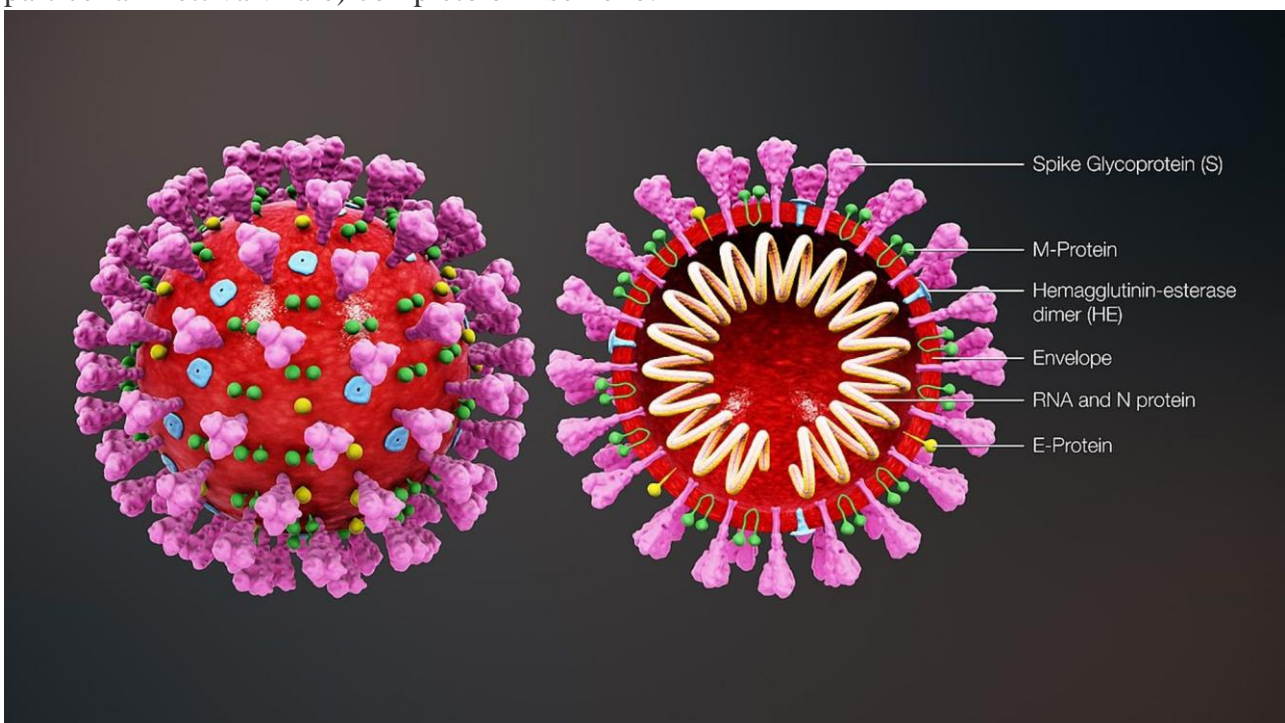
CORONAVIRUS



I **Coronavirus** sono una **vasta famiglia di virus** noti per causare malattie che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la Sindrome respiratoria mediorientale (**MERS**) e la Sindrome respiratoria acuta grave (**SARS**). I Coronavirus sono stati identificati a metà degli anni '60 e sono noti per infettare l'uomo ed alcuni animali (inclusi uccelli e mammiferi). Nel Dicembre 2019 a Wuhan, in Cina, è stato isolato un nuovo virus appartenente a questa famiglia, denominato **SARS-CoV-2** (o **COVID-19**). La sequenza virale di questo nuovo Coronavirus ha un'omologia di circa il 76% rispetto al virus che causò la pandemia di SARS nel 2002/2003, dunque i due virus sono molto simili.

LA STRUTTURA DEL “NUOVO CORONAVIRUS”

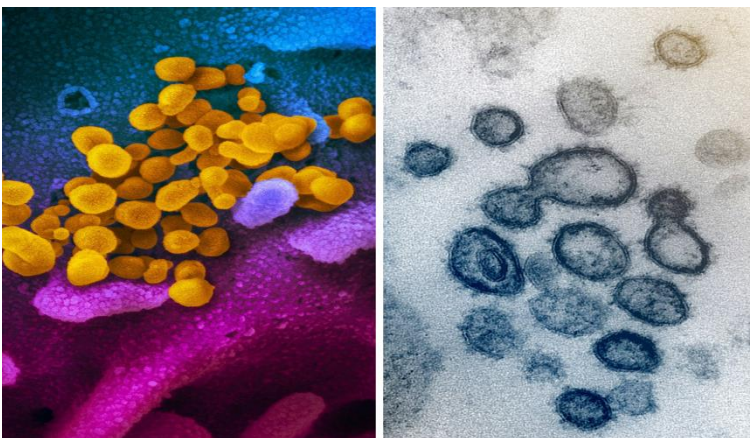
Per analizzarne la struttura seguiamo la seguente illustrazione, che mostra un **virione** (la singola particella infettiva virale) completo e in sezione.



CORONAVIRUS

I Coronavirus hanno **morfologia rotondeggiante** e dimensioni di 100-150 nm di diametro (circa 600 volte più piccolo del diametro di un capello umano). Partendo dallo strato più esterno e procedendo via via verso l'interno del virus **SARS-CoV-2** è possibile notare diverse componenti.

- **Glicoproteina S (“spike”)**. Il virus mostra delle proiezioni sulla propria superficie della lunghezza di circa 20 nm. Tali proiezioni sono formate dalla **glicoproteina S** (“spike”, dall'inglese “punta”, “spuntone”). **Tre** glicoproteine S unite compongono un **trimero**; i trimeri di questa proteina formano le strutture che nel loro insieme somigliano a una **corona** che circonda il virione. Le differenze principali di questo nuovo Coronavirus rispetto al virus della SARS sembrano **essere localizzate proprio in questa proteina spike**. La glicoproteina S è quella che **determina la specificità del virus per le cellule epiteliali del tratto respiratorio**: il modello 3D infatti suggerisce che SARS-CoV-2 sia in grado di **legare il recettore ACE2** (*angiotensin converting enzyme 2*), espresso dalle cellule dei capillari dei polmoni.
- **Proteina M**. La **proteina di membrana (M)** attraversa il rivestimento (*envelope*) interagendo all'interno del virione con il complesso RNA-proteina.
- **Dimero emagglutinina-esterasi (HE)**. Questa proteina del rivestimento, più piccola della glicoproteina S, svolge una funzione importante durante la fase di rilascio del virus all'interno della cellula ospite.
- **Proteina E**. L'espressione di questa proteina aiuta la glicoproteina S (e quindi il virus) ad attaccarsi alla membrana della cellula bersaglio.
- **Envelope**. E' il rivestimento del virus, costituito da una membrana che il virus “eredita” dalla cellula ospite dopo averla infettata.
- **RNA e proteina N**. Il genoma dei Coronavirus è costituito da un **singolo filamento di RNA a polarità positiva** di grande taglia (da 27 a 32 kb nei diversi virus); non sono noti virus a RNA di taglia maggiore. L'RNA dà origine a 7 proteine virali ed è **associato alla proteina N**, che ne aumenta la **stabilità**.



Microscopie a scansione (a sinistra) ed elettronica (a destra), che mostrano particelle di SARS-CoV-2 che emergono dalla superficie di cellule infettate.

CORONAVIRUS

MODALITÀ DI INFEZIONE DEL “NUOVO CORONAVIRUS”

I coronavirus si attaccano alla membrana cellulare delle cellule bersaglio grazie alle loro **proteine S**. Non è chiaro se la penetrazione della cellula sia effettuata mediante fusione del **pericapside** con la membrana plasmatica o per endocitosi. All'interno del citoplasma della cellula il coronavirus rilascia il suo **RNA a singolo filamento positivo** che si attacca ai ribosomi dove viene tradotto. La traduzione comporta la produzione di una **RNA-polimerasi RNA-dipendente** (proteina L) che trascrive un RNA a singolo filamento negativo da cui poi è possibile ottenere nuovi RNA a filamento positivo del **Coronavirus** nonché le sette proteine che esso codifica. A ciascun nuovo filamento di **RNA positivo** si associa la proteina N mentre le proteine del **pericapside** si integrano nella membrana del reticolo endoplasmatico. Un traslocatore trasferisce i nuovi **nucleocapsidi** nel lume del reticolo endoplasmatico, successivamente da questo gemmano vescicole che costituiscono i nuovi virioni che possono essere rilasciati per esocitosi. I Coronavirus possono causare gravi patologie, soprattutto a carico dei sistemi nervoso, gastro-intestinale e respiratorio.

RUOLO DELL'ACE2 E DEL RAS NELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2: funzione equilibrante dell'ACE2

L'infezione virale SARS-CoV-2 provoca cluster di gravi malattie respiratorie come la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) simile a quella causata dal SARS-CoV (sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus). Sia SARSCoV-2 che SARS-CoV utilizzano lo stesso recettore, l'ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina-2), per infettare le cellule. L'ACE2 è uno degli enzimi centrali nel sistema renina-angiotensina (RAS) che regola la pressione arteriosa, i liquidi, l'equilibrio elettrolitico e le resistenze vascolari sistemiche. Nei polmoni l'attivazione del RAS locale può influenzare la patogenesi del danno polmonare attraverso meccanismi multipli, come un aumento della permeabilità vascolare e alterazioni delle cellule epiteliali alveolari. L'attivazione del RAS polmonare coinvolge la renina, l'enzima iniziale della cascata di attivazione RAS; la renina scinde l'angiotensinogeno generando angiotensina I (Ang I, un ormone decapeptide inattivo). L'ACE converte l'Ang I in angiotensina II (Ang II, un ormone octapeptide molto attivo), che esercita effetti vasoattivi legandosi ai suoi recettori di tipo I (AT1) e tipo II (AT2).

L'ACE2 è un omologo dell'ACE e svolge un ruolo chiave nel bilanciamento delle risposte provocate dall'ACE. L'ACE2 idrolizza:

- l'Ang I generando Ang-(1-9)
- l'Ang II generando **Ang-(1-7)**, il cui ruolo principale è quello di **antagonizzare** molti degli effetti mediati dall'Ang II.

Nei polmoni l'attività del RAS, dell'ACE e dell'Ang II sono intrinsecamente elevati, ma anche l'attività dell'ACE2 è molto elevata per regolare l'equilibrio Ang II/Ang-(1-7) e limitare l'effetto

CORONAVIRUS

dell'Ang II, perché alti livelli di Ang II nel polmone possono portare ad aumenti della permeabilità vascolare e ad edema polmonare.

Il fisiologico equilibrio tra ACE/ACE2 ed Ang II/Ang-(1-7) viene probabilmente interrotto dall'infezione virale SARS-CoV-2. Infatti le *spike proteins* funzionerebbero come minuscoli grimaldelli che permetterebbero al coronavirus di scardinare le porte d'ingresso delle cellule del sistema respiratorio umano per penetrare al loro interno e moltiplicarsi.

PERCHÉ COVID-19 COLPISCE PIÙ GLI UOMINI DELLE DONNE? ALLA BASE DIFFERENZE ORMONALI E GENETICHE.

Nuove evidenze scientifiche mostrano che tra uomo e donna vi sono delle differenze nei meccanismi alla base dell'infezione. Differenze che possono essere sia di tipo ormonale che genetico.

Per quanto riguarda le differenze ormonali sono proprio gli ormoni sessuali che agiscono come importanti modulatori delle risposte immunitarie. Quando il virus si lega ad ACE2 per entrare nella cellula, fa diminuire la sua espressione e lo sottrae così allo svolgimento della sua funzione protettiva. Nelle donne in età fertile gli estrogeni sono in grado di aumentare la presenza del recettore ACE2 facendo sì che questo enzima, anche dopo l'infezione, riesca a svolgere la sua funzione di protezione, in particolare nei confronti dei polmoni. Viceversa gli ormoni androgeni sembra che svolgano un ruolo opposto nell'influenzare l'espressione di enzimi cellulari coinvolti nelle fasi che seguono l'attacco del virus al recettore, favorendo le fasi successive dell'infezione delle cellule polmonari.

Non va dimenticata la differenza legata ai cromosomi sessuali. Nelle cellule femminili ci sono due cromosomi X mentre nelle cellule maschili sono presenti un cromosoma X e un cromosoma Y. Nelle cellule femminili quindi, per impedire la ridondante espressione dei geni presenti in doppia copia sui cromosomi X, si verifica una fisiologica inattivazione casuale di uno dei due cromosomi. Tuttavia restano porzioni cromosomiche che non vengono inattivati e i geni presenti in queste zone possono essere sovraespressi. ACE2 è codificato proprio in queste regioni del cromosoma X che sfuggono all'inattivazione di uno dei due cromosomi X, sostenendo così l'ipotesi di una maggiore espressione di questa proteina nei polmoni delle donne.