

# **SARS-CoV-2: come si manifesta, evoluzione e lo stato dell'arte**

I Coronavirus (CoV) sono un'ampia famiglia di virus respiratori che possono causare malattie da lievi a moderate, simili a un raffreddore, a sindromi respiratorie gravi come la MERS (sindrome respiratoria mediorientale) e la SARS (sindrome respiratoria acuta grave).

L'ultima arrivata, COVID-19, è la malattia causata dal nuovo Coronavirus denominato prima 2019-nCoV e ora SARS-CoV-2, data l'elevata similarità al SARS-CoV, annunciata dal Direttore generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus l'11 febbraio 2020, nel briefing con la stampa durante una pausa del Forum straordinario dedicato al virus.

I coronavirus hanno il genoma costituito da RNA protetto da una struttura proteica chiamata nucleocapside, a sua volta ricoperto da una pericapside o mantello lipidico a cui sono associate altre proteine. Tra queste, le proteine "spike" dette anche peplomeri, che sono responsabili dell'ingresso del virus nella cellula ospite, quindi essenziali nella fase iniziale dell'infezione, al microscopio elettronico appaiono come tante piccole punte che ricordano quelle di una corona, da qui il nome di questa famiglia di virus.

## **QUALI SONO I SINTOMI?**

Una volta entrati nelle cellule ospiti, i virus rilasciano il loro codice genetico per avviare la replicazione virale che porta all'attivazione di una risposta immunitaria da parte dell'organismo infettato per contrastare e eliminare il virus. Di solito questo corrisponde a un aumento della temperatura corporea, in altre parole viene la febbre. Nei casi più gravi, la risposta immunitaria all'infezione porta alla produzione di

essudato (liquido) a livello polmonare profondo che limita la ventilazione, causando la polmonite bilaterale diffusa, che sfocia in sindrome respiratoria grave, insufficienza renale fino ad arrivare alla morte.

Alcuni pazienti sono asintomatici, la maggior parte (80%) mostra sintomi lievi e guarisce con pochi problemi, mentre circa il 15% dei pazienti si ammala gravemente e presenta difficoltà respiratorie con una mortalità di circa il 2% in base alle stime attuali su base mondiale e purtroppo più elevato in Italia.

Le persone anziane e/o la concomitante presenza di alcune patologie, come ipertensione, problemi cardiaci, diabete, patologie respiratorie e immunodepressione sono soggetti ad alto rischio per una evoluzione nefasta dell'infezione; per differenziare la normale influenza dall'infezione da SARS-CoV-2 i sintomi clinici sono febbre superiore a 37,5 °C, tosse secca, dispnea (difficoltà a respirare), mialgia (dolore muscolare).

I coronavirus sono comuni in molte specie animali, ma in alcuni casi possono evolversi e infettare l'uomo per poi diffondersi nella popolazione secondo un processo chiamato spill over o salto di specie, come nel caso della SARS: il coronavirus che la provoca si è evoluto filogeneticamente da un ceppo sviluppatosi nei pipistrelli, serbatoi naturali del virus.

La famiglia dei CoV si divide in sottofamiglie tra cui CoV- $\alpha$  e - $\beta$  che infettano l'uomo. Ad oggi sono noti 7 CoV umani diffusi in tutto il mondo, i primi identificati a metà degli anni '70 e altri più recentemente nel nuovo millennio: 229E(CoV- $\alpha$ ), NL63 (CoV- $\alpha$ ), OC43 (CoV- $\beta$ ), HKU1 (CoV- $\beta$ ), MERS-CoV (CoV- $\beta$ ), SARS-CoV (CoV- $\beta$ ) e il SARS-CoV-2.

Quest'ultimo è stato identificato il 9 gennaio 2020 dal China CDC (Center for Disease Control) come un nuovo coronavirus e

considerato l'agente eziologico di un focolaio di casi di polmonite notificati il 31 dicembre 2019 nella città di Wuhan in Cina.

Molti dei pazienti iniziali hanno riferito un'esposizione al mercato del pesce cittadino dove erano comunque esposti altri animali vivi, ma le autorità sanitarie cinesi hanno inoltre confermato la trasmissione inter-umana del virus. Cosa poi evidente nell'estensione della contaminazione da parte di questo virus.

Lo studio in cui viene descritta l'identificazione e il sequenziamento del nuovo virus, pubblicato su una tra le più importanti riviste internazionali in campo medico, descrive un'identità di sequenza genomica di circa 87% con SARS-CoV da cui deriva poi il nome corrente.

## **COME SI TRASMETTE?**

SARS-CoV-2 si trasmette da persona a persona, dopo un contatto stretto con un paziente infetto, in famiglia o in ambiente sanitario, attraverso le goccioline micro disperse respiratorie o tramite la saliva, la tosse, contatti diretti, le mani se contaminate. Per contatto stretto si intende la sola contiguità fisica ad una distanza minore di 2 metri ed entro un periodo di 14 giorni dall'infezione. Attraverso queste vie di trasmissione e anche a causa della difficoltà di contenimento, la nuova infezione e la conseguente malattia stanno avendo un impatto gigantesco a livello mondiale associato a una larga diffusione.

Si sono registrati infatti quasi 115000 casi al mondo e più di 4000 decessi, la maggior parte in Cina, Nazione da cui ha iniziato a diffondersi il virus, ma che ora grazie a una politica di contenimento assoluta, sembra essere in fase discendente nel numero di nuove infezioni.

Dalla Cina, SARS-CoV-2 si è poi diffuso in altre aree tra cui ovviamente l'Europa e proprio l'Italia si trova ora

nell'occhio del ciclone. Infatti con i suoi circa 10.000 casi positivi e più di 800 decessi, ad oggi, ha superato la Corea del Sud e si trova al secondo posto nel Mondo dopo la Cina.

La maggior parte dei casi e decessi si stanno per ora verificando nel Nord Italia, ma diverse misure sono state messe in atto per il contenimento dell'infezione contro la quale purtroppo ancora non disponiamo di armi terapeutiche come vaccini e farmaci antivirali.

## **QUALI SONO LE TERAPIE MESSE IN ATTO PER I MALATI DI CORONAVIRUS?**

Per contrastare terapeuticamente le infezioni virali si ricorre:

1) a farmaci antivirali, che bloccano la replicazione virale e in alcuni casi eliminano completamente il patogeno portando a cura del paziente come nel caso dei recenti successi contro il virus dell'epatite C; o 2) ai vaccini che si somministrano a soggetti sani allo scopo di fornire un'immunità acquisita contro il virus nell'ambito di una pratica nota come profilassi che se ottenuta virtualmente in tutta la popolazione può portare alla condizione ideale di immunità di gregge, come nel caso storico del vaiolo.

Purtroppo per il SARS-CoV-2, essendo un nuovo virus, ancora non esiste un vaccino approvato e non esiste neanche un trattamento specifico antivirale per la malattia causata dal nuovo coronavirus. Pertanto, per ora le armi a disposizione contro tali infezioni si riducono a norme comportamentali il cui rispetto è essenziale, come diramate dall'OMS e dal Governo italiano: evitare il contatto stretto con soggetti affetti da infezioni respiratorie acute; lavare frequentemente le mani, in particolare dopo eventuale contatto con persone malate o con il loro ambiente; persone con sintomi di infezione acuta delle vie aeree dovrebbero mantenersi a distanza, coprire colpi di tosse o starnuti; rafforzare, in particolare nei pronto soccorso e nei dipartimenti di medicina

d'urgenza, le misure standard di prevenzione e controllo delle infezioni. Per limitare quindi la diffusione del virus, si sta anche limitando la circolazione di persone e la possibilità di aggregazione ad esempio sospendendo attività didattiche in scuole e università, eventi artistici e sportivi come concerti e partite di calcio, nonché la chiusura di tutti gli esercizi pubblici, ad eccezione dei supermercati, farmacie ed esercizi di utilità pubblica.

## **COSA STA FACENDO LA RICERCA PER DEBELLARE IL CORONAVIRUS?**

La Ricerca non è ferma ma si sta osservando uno spiegamento di forze senza precedenti, sia a livello pubblico, in Università e Centri di ricerca, che privato, big pharma companies e small biotechs per chiarire aspetti epidemiologici, morfologici e strutturali del nuovo virus e permettere quindi l'identificazione di vaccini e farmaci.

Quasi 800 articoli di ricerca scientifica su questo ambito sono stati pubblicati in poco più di due mesi ed è possibile tenersi aggiornati grazie all'attività di monitoraggio di diversi gruppi editoriali e della stessa OMS. Come già citato sopra, il primo studio in cui viene descritto l'identificazione e il sequenziamento del nuovo virus è stato pubblicato a Gennaio da ricercatori cinesi.

Pochi giorni fa sulla rivista "Science" è stato pubblicato uno studio in cui vengono mostrate sfruttando la microscopia cryo-EM le basi strutturali di come le sopra citate proteine virali "spike" interagendo con Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) entrano nelle cellule umane e pochi giorni dopo sulla rivista "Cell" è stato ulteriormente indagato il meccanismo di ingresso in cui sembra partecipare un'altra proteasi cellulare che può essere bloccata da un inibitore già noto. Inoltre, è stata determinata la struttura tridimensionale di un enzima virale detto *main protease* e questi dati sono a disposizione di tutti i Ricercatori sul website Protein data bank.

Queste informazioni sono importantissime per l'identificazione di possibili bersagli terapeutici e la scoperta e/o progettazione di farmaci antivirali. Inoltre, una small biotech americana sta mettendo a punto un vaccino contenente solo un piccolo segmento di RNA virale generato in laboratorio e ha già annunciato per Aprile 2020 il primo trial clinico in 45 pazienti sani tra i 18 e i 55 anni, per valutare eventuali effetti collaterali ed efficacia.

La ricerca Italiana è attiva in questo campo: a Pomezia, vicino Roma, in collaborazione con Oxford University, nei laboratori di Advent, divisione vaccini dell'Irbm, si sta procedendo alla produzione di un vaccino basato sulla tecnica dell'inocula virale attraverso l'Adenovirus, che sarà testato a maggio/giugno.

Inoltre, dal punto di vista dei farmaci antivirali, in attesa di ottenere nuove molecole progettate ad hoc per colpire i coronavirus, il *Remdesivir*, un analogo nucleotidico inibitore della polimerasi del virus, un enzima essenziale per la sua replicazione, ad ampio spettro non ancora approvato, studiato inizialmente da Gilead come agente anti-ebola, ha mostrato efficacia anche contro SARS-CoV-2 e altri coronavirus in laboratorio in modelli cellulari e animali. Ci sono ora due studi di fase III, cioè quella che precede l'approvazione di un farmaco, per valutare l'efficacia di Remdesivir anche contro COVID-19 e che iniziati a Febbraio dovrebbero essere completati ad inizio Aprile.

Questa attività ad ampio spettro, cioè contro tanti virus apparentemente diversi, non è un colpo di fortuna, ma si basa su similarità strutturali e funzionali dei virus. Questo farmaco anche se non approvato viene dato per uso compassionevole ai pazienti gravi in terapia intensiva per endovena.

Altri studi clinici stanno valutando la combinazione di inibitori dell'enzima proteasi, lopinavir/ritonavir di AvvVie

e darunavir/cobicistat di Janssen, già in commercio e utilizzata per il trattamento dell'HIV, e la cloroquina, un vecchio farmaco antimalaria, che sembra interferire con l'ingresso del virus nella cellula ospita.

Tutti questi farmaci utilizzati per altre patologie vengono "riciclati" per contrastare l'infezione anche se non ottimizzati per contrastare questo specifico virus. Inoltre, la Cina ha autorizzato l'uso del *tocilizumab*, un anticorpo monoclonale già utilizzato nella terapia dell'artrite reumatoide che interagisce con il sistema immunitario, per il trattamento dei pazienti che presentano una forma grave di malattia. Quanto detto sta a dimostrare che il primo tentativo è stato quello di testare tutti i farmaci che su base molecolare potevano agire su enzimi vitali del virus proprio per accorciare i tempi di approvazione e di intervento.

A livello europeo, per supportare la ricerca sono stati attivati delle procedure di finanziamento per circa 150 milioni di euro che sono assegnati con procedure molto snelle e veloci rispetto a quelle standard, favorendo i consorzi tra eccellenze Europee e extra Europee per approcci di *repurposing* (identificazione di farmaci approvati da utilizzare contro il virus) e sviluppo di nuove molecole e/o vaccini tali contro SARS-CoV-2.

Quindi questo tragico evento dimostra come sia fondamentale una costante ricerca su agenti patogeni virali e batterici in modo tale da essere sempre pronti a possibili "outbreak" di agenti patogeni emergenti ed evitare crisi pandemiche che possono mettere a rischio la popolazione e l'economia mondiale.