

V

Il virus SARS-CoV-2 e la pandemia

APPROFONDIMENTO

1 Perché un approfondimento su un solo virus

Il vincitore del premio Nobel per la medicina 1960, Sir Peter Medawar, nel 1983 diede una definizione memorabile dei virus: «cattive notizie in una busta proteica». A distanza di molti anni, il giornalista scientifico canadese David Quammen, nel suo libro *Spillover* (Adelphi, 2014) ha scritto: «non domandiamoci se potrà avere luogo una prossima pandemia, ma quando un tale evento si verificherà». Si dava insomma per scontato che, in seguito a una sommatoria di eventi concomitanti, un nuovo agente microbico (con ogni probabilità un virus) avrebbe compiuto il *salto di specie* da un animale all'uomo, trovando in quest'ultimo un nuovo ospite adatto alla propria riproduzione.

Alla fine del 2019 abbiamo avuto la conferma di questa previsione. A dicembre di quell'anno è arrivata la prima segnalazione di un virus nuovo e sconosciuto dalla città cinese di Wuhan. In una prima fase questo virus è stato chiamato **2019-nCov** (nuovo

coronavirus), perché non era mai stato identificato in precedenza. Dopo nuove analisi a questo nuovo virus è stato attribuito il nome **SARS-CoV-2** per la somiglianza con il virus responsabile di un'altra malattia, la SARS. La patologia di cui è responsabile è indicata come **COVID-19** (*CO*rona*V*irus *D*isease 2019). Dal punto di vista lessicale la forma più corretta da usare è al femminile: «la COVID-19» perché si riferisce a una malattia.

L'11 marzo 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha etichettato la COVID-19 come **pandemia** perché si diffonde molto rapidamente su continenti diversi e quindi è necessario ricorrere a misure straordinarie per combatterla.

In queste pagine descriveremo la biologia del virus che si è diffuso in tutto il mondo a partire dalla fine del 2019, causando milioni di contagiati e centinaia di migliaia di morti.

2 Le caratteristiche strutturali di SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 è un **coronavirus**. I coronavirus (famiglia *Coronaviridae*) sono **virus a RNA con un genoma a filamento singolo avvolto in senso positivo** (ss(+)RNA). Questo significa che il filamento singolo di RNA funziona direttamente come RNA messaggero per la sintesi di proteine. Con l'intervento di una RNA polimerasi RNA-dipendente, però, il filamento positivo funziona anche da stampo per la copia di un filamento complementare negativo (-). A sua volta, il filamento negativo funge da stampo per la sintesi di nuove copie di ssRNA(+), che saranno il genoma di nuove particelle virali (**figura V1**).

Il genoma di questo virus si trova all'interno di un **nucleocapside elicoidale** circondato da un pericapside o **envelope**. I coronavirus SARS-Cov 2 hanno un diametro che oscilla dai 100 ai 150 nm. La forma che assunta dai coronavirus nell'ambiente è detta **virione** e, come tutti gli altri virus, è una particella inattiva e

inerte: infatti per trasformarsi in un patogeno attivo necessita di una cellula dentro la quale moltiplicarsi per diffondere l'infezione. All'osservazione al micro-

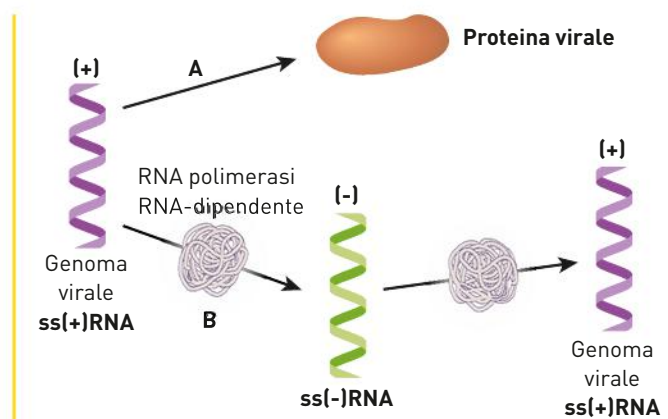


Figura V1 Genoma virale. (A) Viene tradotto direttamente in proteine virali; (B) agisce da stampo per la sintesi di nuove copie di ss(+)RNA.

scopio elettronico a trasmissione (figura V2), questi virus appaiono circondati da una sorta di corona di spicole o spine (*spikes*) che sporgono dall'envelope. Il doppio strato fosfolipidico da cui è formato l'envelope deriva dai residui della membrana della cellula infettata. Le spine glicoproteiche (proteine **S**) sono formate da un trimerico di proteine e servono da strutture di attacco alle cellule umane.

Nell'envelope si intercalano altre proteine strutturali: le proteine **M** (matrice) che attraversano l'envelope e interagiscono con il complesso RNA-proteine, la proteina **E** che favorisce l'attacco alla membrana della cellula bersaglio.

Il nucleocapside elicoidale è formato dal **genoma** ssRNA(+) associato alla proteina **N**, che ne aumenta la stabilità. A differenza di altri virus a RNA, il genoma di SARS-CoV-2 è di notevoli dimensioni, circa 29 kilobasi, e codifica 4 proteine strutturali, 16 proteine non strutturali e 6 proteine accessorie. Una simile lunghezza renderebbe molto frequenti possibili errori di replicazione, con la formazione di copie virali sbagliate e conseguenti mutazioni potenzialmente dannose per il virus. Contrariamente a quanto si verifica generalmente nei virus a RNA, il genoma di questo coronavirus è

in grado di correggere gli errori attraverso l'intervento dell'enzima esonucleasi **ExoN**, che elimina gli errori di copiatura. Nel suo genoma, inoltre, ci sono anche dei geni accessori di cui è tuttora ignota la funzione.

L'RNA virale rimane protetto dai rivestimenti lipidico e proteico fino a quando il virus non invade la cellula ospite.

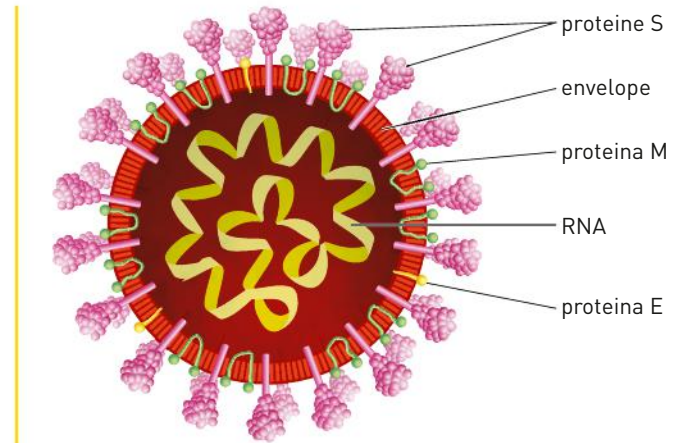


Figura V2 Una corona di spikes. Il nome coronavirus è legato alle spicole che appaiono quando osserviamo il virus al microscopio a trasmissione.

3 Il ciclo riproduttivo del virus a RNA

Il ciclo riproduttivo di SARS-CoV-2 può essere schematizzato nelle seguenti fasi (figura V3):

1. Il virus entra nel corpo umano attraverso le vie respiratorie (naso e bocca) e viaggia fino a raggiungere

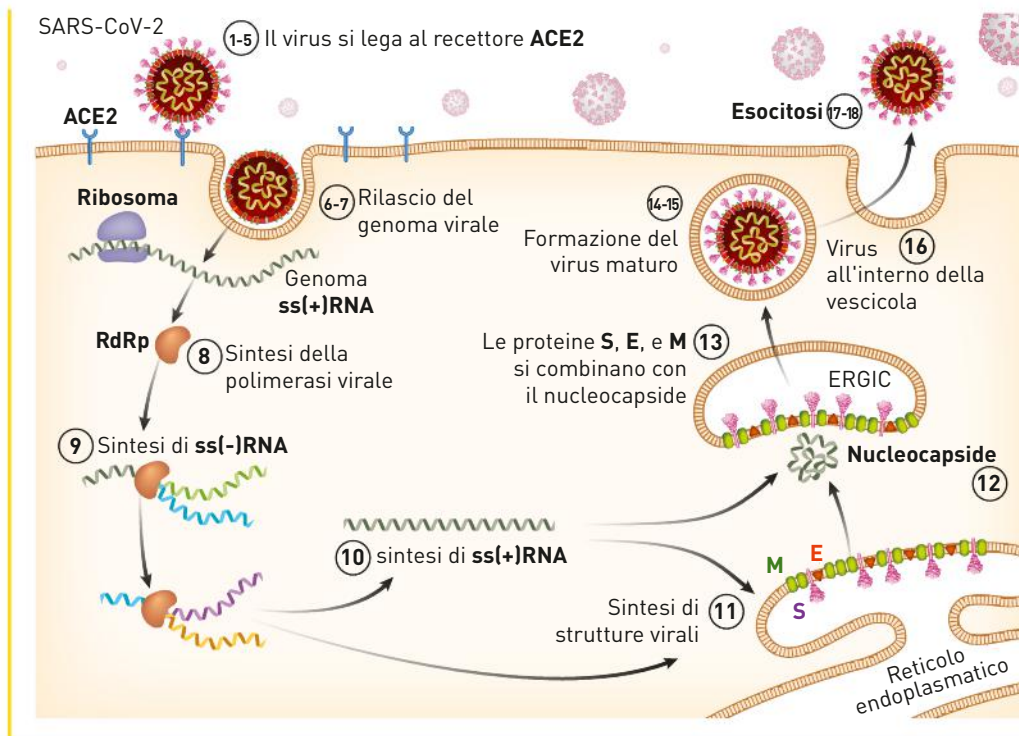


Figura V3 Dall'infezione all'espulsione. Il virus attacca la cellula, penetra all'interno e usa le componenti cellulari per produrre copie di se stesso prima di uscire alla ricerca di altre cellule.

le cellule polmonari, che presentano recettori ACE-2 (*angiotensin converting enzyme 2*) sulla loro superficie. Tali recettori sono normalmente deputati alla regolazione della pressione sanguigna.

2. Le spine dell'involucro virale si legano ai recettori.
3. Le teste delle spine sono tagliate da enzimi proteolitici (proteasi) esponendo in tal modo le strutture di fusione contenute nel gambo delle spine
4. Le strutture di fusione prendono contatto con la membrana delle cellule polmonari. A questo punto si fondono insieme l'envelope del virus e la membrana della cellula.
5. Si creano canali di fusione attraverso i quali il nucleocapside entra nella cellula polmonare.
6. Quando il nucleocapside è nel citoplasma si scompone nelle sue componenti, cioè le **proteine N** e il filamento di **RNA**.
7. Il filamento di ssRNA(+) agisce da RNA messaggero della cellula e viene direttamente tradotto dai ribosomi. Vengono così sintetizzate **proteine non strutturali**, fondamentali per la formazione dei virioni, ma che non saranno contenute nelle nuove particelle virali.
8. Da queste proteine si forma un **complesso di replicazione e trascrizione** che si localizza nel reticolo endoplasmatico. Al complesso appartiene anche una **RNA polimerasi RNA dipendente**.
9. La polimerasi usa l'RNA(+) come stampo per sintetizzare filamenti RNA(-) di diverse lunghezze.
10. I filamenti lunghi come tutto il genoma virale sono impiegati per la **replicazione**, cioè come stampo per formare copie di RNA(+) virale. Ciascuna copia sarà inserita in un nuovo virione.

11. I filamenti più brevi servono da stampo per la **trascrizione** in filamenti positivi che vengono tradotti in **proteine strutturali** e **accessorie**.

12. I ribosomi liberi nel citoplasma traducono molte copie della **proteina N**, che servono a formare il capsido del virus. Le altre proteine strutturali, cioè le proteine M e S, sono tradotte e assemblate nel reticolo endoplasmatico ruvido.

13. Dal reticolo contenente le proteine M e S si forma una vescicola che è trasferita a un compartimento vescicolo-tubulare della cellula, intermedio tra reticolo endoplasmatico e apparato di Golgi (**ERGIC: ER- Golgi intermediate compartment**).

14. A questo punto sono disponibili tutte le componenti fondamentali per l'**assemblaggio** del virione: le proteine N e l'RNA(+) sono inglobati nel nucleocapside e si forma un virione completo.

15. Una vescicola contenente il virione è trasferita all'apparato di Golgi.

16. Il virione è rilasciato dall'apparato di Golgi all'interno di una vescicola.

17. La vescicola si fonde con la membrana plasmatica e il virione esce dalla cellula nello **spazio extracellulare**.

18. Numerosi virioni possono infettare le cellule vicine o attraverso le vie aeree essere dispersi all'esterno del corpo con il respiro.

L'elevata quantità di energia richiesta dallo svolgimento simultaneo e massiccio dei processi di replicazione, trascrizione e traduzione provoca nella cellula parassitata gravi danni metabolici. Una volta usciti, i virioni lasciano la cellula gravemente danneggiata. A questo punto la cellula muore o viene fagocitata dal sistema immunitario.

4 Perché SARS-CoV-2 è un virus pericoloso?

Il virus SARS-CoV-2 ha mostrato una notevole virulenza e una elevata letalità:

- la **virulenza** misura il potere patogeno di un agente infettivo, cioè la sua capacità di provocare una malattia e di indurre lesioni nei tessuti colpiti.
- la **letalità** è la capacità di portare alla morte i soggetti contagiati e in questo caso è dovuta al lungo periodo di tempo che può trascorrere fra il momento dell'infezione e il momento in cui il virus viene rile-

vato nell'organismo. Ciò dipende anche dal fatto che il genoma del virus è in grado di codificare delle proteine che ritardano il momento in cui il sistema immunitario della persona contagiata si attiva. In questo lasso di tempo il virus si riproduce danneggiando gravemente le cellule dei polmoni. Una volta poi che è entrato in azione il sistema immunitario, questo può anche reagire in modo inappropriato (eccessivo), provocando la morte delle cellule che dovrebbe invece salvare.

5 COVID-19 è una zoonosi: il virus ha fatto uno spillover

Molte malattie infettive degli animali come la rabbia, l'antrace, la peste ed ebola sono trasmissibili anche all'uomo. Per questo sono dette **zoonosi** (dal greco *zoon*, animale). Una zoonosi si verifica quando il virus compie uno *spillover* o **salto di specie**.

Il significato del termine inglese *spillover* equivale a «tracimazione» e indica il passaggio (salto) che il virus compie passando dalla specie in cui originariamente è diffuso ad un'altra nei confronti della quale ha mostrato possibilità di adattamento alla sopravvivenza e alla riproduzione. Questo fenomeno è il risultato, andato a buon fine dal punto di vista del virus, di una serie di tentativi compiuti per infettare nuove specie. La molla che fa scattare lo *spillover* può essere:

- il rarefarsi o la **scomparsa dell'ospite abituale** per sconvolgimenti ambientali o caccia indiscriminata;
- **la penetrazione umana in ecosistemi selvaggi**, che aumenta la frequenza con cui gli esseri umani o il bestiame (suini, bovini) entrano in contatto con specie selvatiche da cui nuovi virus possono compiere il salto di specie.

Un tale evento richiede comunque qualche mutazione nel genoma del virus, che lo renda in grado di adattarsi con successo al nuovo ospite. Cerchiamo di capire cosa succede. Il virus è un parassita; una mutazione dovuta al caso può dare ad una particella virale la capacità di infettare una cellula di un ospite diverso da quello abituale. I virus sono come delle macchine, e se si introducono in una cellula, attivano il loro «programma di replicazione». Se questo va a buon fine, si avrà la produzione di una progenie di virus che potrà diffondersi dall'ospite iniziale ad altri della stessa specie. È avvenuto uno *spillover*. Se poi, come nel caso della specie umana, l'ambiente è sovrappopolato e le oc-

casioni di contatto sono infinite, a un microrganismo non potrebbe andare meglio. Tutto questo avviene senza che il virus lo abbia pianificato o perché ha una volontà propria, ma solo per una serie di eventi più o meno casuali, resi possibili da altrettante condizioni favorevoli.

I salti di specie possono coinvolgere tante specie e ricostruire la catena di eventi non è semplice. In genere c'è un **ospite serbatoio**, ovvero la specie in cui il virus colpisce di più, uno o più **ospiti intermerdi** e poi si arriva all'essere umano, che è la specie che ci interessa maggiormente (figura V4). Ma l'essere umano potrebbe a sua volta essere un ospite intermedio prima di altri salti di specie.

Per citare ancora il libro di David Quammen, possiamo dire che un virus non deve «tagliare i ponti prima di averli attraversati», cioè anche se è avvenuto un salto di specie, il virus continua a infettare l'ospite precedente, a meno che non si accumulino altre mutazioni che rendano il virus specifico per il nuovo ospite. Per esempio, HIV ha avuto origine da un virus degli scimpanzè, ma si è adattato a infettare unicamente gli esseri umani.

Il passaggio di un virus da una specie ospite a un'altra diversa è un evento ben localizzato nel luogo e nel tempo, anche se è molto difficile da individuare. Sappiamo per esempio che lo spillover del morbillivirus **Hendra** dai pipistrelli ai cavalli e da questi all'uomo è avvenuto in Australia nel 1984. In questo caso si scoprì che i cavalli dormivano o sostavano sotto l'ombra di un grande albero abitato da una colonia di pipistrelli. Dai cavalli il virus venne trasmesso a chi si occupava di loro come stallieri e veterinari.

Oppure sappiamo che nel caso della **SARS** il coronavirus è passato dagli ospiti serbatoio (pipistrelli) agli ospiti intermedi (zibetti e procioni), quindi all'uo-

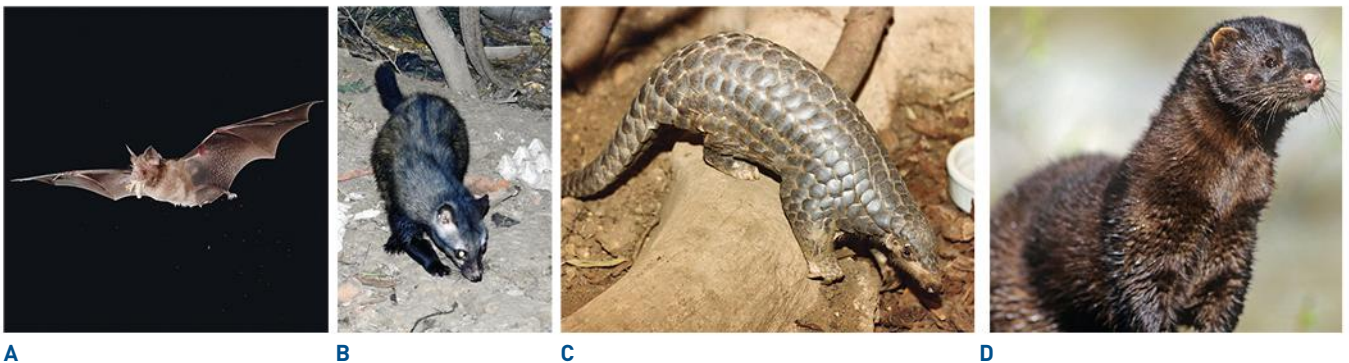


Figura V4 Ospiti per il salto di specie. Un pipistrello (A), uno zibetto (B), un pangolino (C), un visone (D).

mo. In questo caso gli ospiti intermedi sono animali selvatici che sono stati allevati e venduti in mercati di animali vivi oppure mangiati in zone con scarse misure igieniche.

Nel caso del virus **Ebola**, responsabile di gravissime epidemie in Congo, l'ospite serbatoio è stato identificato nei pipistrelli della frutta e quello intermedio nei gorilla. Il contagio può avvenire per contatto con il guano dei pipistrelli o durante la macellazione, per contatto con il sangue di un animale selvatico infetto. Nel caso di **SARS-CoV-2** non è an-

cora stato identificato l'evento scatenante. L'ipotesi più accreditata finora è che il virus sia passato dai pipistrelli al pangolino, in cui potrebbe essersi verificata una combinazione di due coronavirus diversi. Questo nuovo virus risultante sarebbe poi passato all'uomo, nel quale avrebbe proliferato. Non si può al momento escludere una possibilità di trasmissione del virus dagli esseri umani agli animali domestici: cani e gatti possono essere contagiati (seppur raramente), mentre è certa la trasmissione del virus ai visoni.

6 Le mutazioni nel genoma del virus

I coronavirus, come tutti i virus a RNA, sono in grado di mutare frequentemente: ciò comporta una maggior possibilità di evoluzione adattativa nei confronti di specie diverse da quelle in cui si rinvenivano originariamente, anche in seguito a modificazioni ambientali che li privano dell'ospite abituale.

In realtà il genoma di SARS-CoV-2 risulta nel suo complesso abbastanza stabile in tutte le forme isolate finora e mostra **mutazioni limitate** a sei punti con una più elevata variabilità. Quando ci si trova di fronte a un nuovo virus, lo studio della sua sequenza genomica è fondamentale per:

- comprenderne caratteristiche importanti (per esempio, le modalità di infezione delle cellule umane);
- risalire alla sua origine attraverso le successive fasi evolutive;
- poter mettere a punto farmaci o vaccini specifici.

Gli studi condotti sul genoma di questo coronavirus hanno mostrato una sua notevole somiglianza (79,6% dell'intero genoma) con quello del virus responsabile

della SARS, ma ancora maggiore (96%) con un coronavirus dei pipistrelli, ritenuto quindi un suo possibile progenitore. Studi relativi al recettore virale utilizzato da SARS-CoV-2 per legarsi al recettore ACE2 umano mostrano invece una più accentuata somiglianza con un coronavirus dei pangolini. Da ciò deriva l'ipotesi, al momento non confermata, di un casuale evento di ricombinazione in uno stesso ospite di due coronavirus diversi, da cui avrebbe tratto origine il nuovo virus. Non è nemmeno ancora noto quando questo coronavirus abbia acquisito la capacità di contagio diretto da persona a persona, senza passare attraverso un ospite intermedio animale.

Sembra accertata la presenza di sei sottotipi (cioè sei ceppi) principali del nuovo coronavirus, risultato di successive mutazioni, peraltro senza grosse differenze riguardo alla virulenza. L'accumulo di mutazioni, fenomeno normale nei virus a RNA, viene in genere interpretato come un progressivo adattamento al nuovo ospite, che il virus ha tutto l'interesse a mantenere in vita per farne un efficace strumento di diffusione.

7 Le vie di trasmissione del virus tra le persone

Il coronavirus si può trasmettere dalle persone infette ad altri soggetti attraverso le minuscole **gocce di saliva** che vengono emesse con la tosse e gli starnuti (chiamate in inglese *droplets*), con i contatti diretti fra persone, attraverso il contatto con le mani contaminate (non lavate con acqua e sapone o con disinfettanti) quando toccano in particolare la bocca, il naso, gli occhi. La trasmissione può avvenire, anche se in misura meno efficace, attraverso le particelle virali sospese nell'aerosol emesso con la re-

spirazione. Mezzi di trasporto, sale riunioni, ascensori, luoghi chiusi e senza ricambio di aria sono ritenuti gli ambienti più a rischio, in cui il virus può sopravvivere galleggiando nell'aria. Sono a rischio concreto di serbatoio e diffusione del contagio le condotte di aerazione di uffici, navi, ospedali, centri commerciali se i filtri non sono adeguati. Per questo motivo è stato imposto l'uso di mascherine protettive nei luoghi chiusi o affollati. Non è possibile al momento escludere la possibilità di una contami-

nazione fecale (ritenuta comunque una possibilità estremamente rara), mentre sembra da escludere una trasmissione attraverso gli alimenti. Pur essendo quella respiratoria la principale via di trasmissione, è fondamentale l'igienizzazione delle superfici con l'impiego di **disinfettanti** a base di alcol (etanolo) al 75% o di cloro all'1% (candeggina). Il virus

SARS-CoV-2 mostra un margine di sopravvivenza di circa 24 ore sul cartone e di 3 giorni sulla plastica e l'acciaio, con una perdita progressiva di infettività nel tempo. In acqua il virus viene diluito e si inattiva rapidamente; inoltre la presenza di sale e cloro (nel mare e in piscina) hanno un'efficace azione antimicrobica.

8 Il periodo di incubazione e la diffusione del contagio

Una delle caratteristiche del SARS-Cov-2 è la notevole facilità di trasmissione, assai superiore a quella del virus della SARS, probabilmente dovuta alla presenza di un particolare sito di attivazione nella proteina responsabile dell'interazione con le cellule umane.

Il **periodo di incubazione** può variare fra 2 e 12 giorni. Per questo un periodo di 14 giorni rappresenta un ragionevole limite cautelativo: se entro due settimane da un possibile contagio non si è manifestata la malattia, si può essere abbastanza tranquilli che non si manifesteranno dei sintomi.

Secondo l'OMS gli individui sintomatici sono ritenuti quelli più frequentemente responsabili della diffusione del contagio. Occorre però ricordare che anche gli asintomatici infetti sono un serio pericolo per la comunità, in quanto possono diffondere inconsapevolmente il virus. Essi infatti sono portatori del virus e possono contagiare altre persone senza saperlo.

Viene definito **cluster di infezione** l'improvviso diffondersi del contagio all'interno di un ristretto numero di individui, infettati da una persona (caso indice) da cui è partita la catena di trasmissione. Alcuni *individui superdiffusori* sembrano inoltre in grado di diffondere il virus a un alto numero di persone: secondo l'università di Hong Kong circa il 20% dei positivi potrebbe essere responsabile dell'80% dei contagi. Gli assembramenti di persone, in particolare al chiuso, sono a loro volta *eventi di superdiffusione* perché si radunano in un solo luogo molti individui e quindi il virus può passare da uno all'altro. Per questo motivo anche in Italia le scuole e molti luoghi di ritrovo (discoteche, centri sportivi, bar) sono stati chiusi a lungo durante il 2020 (**figura V5**).

Un parametro importante è quello indicato come **intervallo seriale**, cioè l'intervallo di tempo che mediamente intercorre fra l'insorgenza dei sintomi in un paziente infetto e l'apparire dei medesimi in un secondo individuo infettato dal primo. Questo parametro corrisponde per il virus SARS-CoV-2 a 7,5 giorni.

Il numero di individui che in media un infetto può contagiare è indicato in epidemiologia dal parametro R_0 (R con zero). Tale valore indica quanto un virus si trasmette nella popolazione e viene anche detto *valore di riproduzione del virus*. Da quanto detto, se $R_0 > 1$ significa che ogni malato può infettare più di una persona. Occorre quindi adottare opportune strategie (vaccinazione, quarantena, isolamento, distanziamento sociale, uso di mascherine e altri dispositivi di protezione individuale) per portare R_0 a valori inferiori a 1 ($R_0 < 1$).

In assenza di misure di contenimento, un virus si diffonde a ondate contagiando più persone fino al raggiungimento della cosiddetta **immunità di gregge**. Questa espressione equivale a dire che quando almeno il 70-80% della popolazione è stato contagiato ed è guarito, il virus non trova più canali di trasmissione e rimane confinato. Senza l'introduzione di un vaccino, però, servono diversi anni per raggiungere questo valore e un numero considerevole di morti. L'introduzione di un vaccino da somministrare a tutta la popolazione, invece, potrebbe portare al confinamento della malattia e, in caso di successo, alla sua completa eradicazione.



Figura V5 Limiti ai luoghi chiusi e affollati. Le misure per contenere la diffusione della malattia hanno portato alla chiusura e poi alla riduzione delle entrate in molti luoghi pubblici, come le discoteche e le palestre.

9 Le caratteristiche della malattia COVID-19

I sintomi dell'infezione da SARS-Cov-2 sono rappresentati da raffreddore, tosse, mal di testa, febbre, alterazioni del gusto e dell'olfatto; possono però evolvere sviluppando gravi polmoniti, crisi respiratorie e ulteriori complicanze. Nei casi più gravi si può arrivare alla morte del paziente colpito.

Il coronavirus infetta la cellula legandosi, con le "spine" di cui è dotato, ai recettori **ACE2** (*Angiotensin Converting Enzyme*) presenti in tutti i tessuti dell'organismo, particolarmente sull'endotelio dei capillari polmonari. Questo enzima rimuove gli ultimi 2 amminoacidi dell'angiotensina I trasformandola in angiotensina II, che agisce sul tessuto cardiaco aumentando la forza della contrazione e la frequenza del battito.

L'angiotensina II è l'effettore più efficace ad azione ipertensiva del sistema renina - angiotensina - aldosterone, che controlla il volume dei liquidi extracellulari e la vasocostrizione delle arterie. La mancata regolazione dell'enzima porta a un aumento marcato della vasocostrizione, a sua volta responsabile dell'ipertensione.

Il **processo patogenetico** è articolato in quattro fasi:

1. Nella prima fase, **il virus penetra nelle prime vie respiratorie** e, sfruttando il recettore ACE2, infetta in particolare le cellule della mucosa nasale. In questa fase la persona è contagiosa, ma può essere asintomatica (anche se i sintomi possono comparire nel giro di qualche giorno).

2. Nella seconda fase, **il virus si diffonde attraverso le vie aeree** nell'apparato respiratorio. Sono evidenti i primi sintomi (tosse, raffreddore, mal di testa) mentre interviene la risposta immunitaria innata. In circa

l'80% dei casi, i pazienti guariscono dopo aver sviluppato sintomi lievi che generalmente non richiedono il ricovero ospedaliero.

3. Il restante 20% dei pazienti mostra, invece, un'evoluzione del quadro clinico verso la terza fase. In questi casi si assiste a infiltrazioni polmonari, polmoniti e problemi respiratori. **Il virus raggiunge i polmoni e infetta le cellule che rivestono gli alveoli** dove avvengono gli scambi respiratori sangue/aria.

La risposta immunitaria provoca il rilascio di mediatori dell'infiammazione come le *citochine*, che richiamano cellule della difesa immunitaria. L'epitelio alveolare viene danneggiato e il fluido dei capillari invade gli alveoli, ostacolando gli scambi respiratori. Se le difese immunitarie non riescono a contrastare efficacemente l'infezione, nei casi più gravi è necessario ricorrere alla **ventilazione meccanica** nei reparti di terapia intensiva degli ospedali. Questa terapia usa un macchinario per facilitare l'immissione e l'emissione di aria nei polmoni.

4. Se si verifica l'iperattivazione delle difese immunitarie caratterizzata dalla cosiddetta **tempesta di citochine** si entra nella quarta fase con il rilascio incontrollato di questi mediatori chimici e con esito spesso letale.

Quindi SARS-CoV-2 è in grado di provocare danni gravi ai polmoni, ma può danneggiare molti altri distretti dell'organismo: cuore e apparato circolatorio, sistema nervoso, fegato, reni. Dal momento che i recettori ACE2 sono diffusi in tutti i tessuti (fra cui gli epitelii intestinali e l'endotelio dei vasi sanguigni), anche senza arrivare alla quarta fase si possono avere disfunzioni intestinali, problemi cardio-circolatori e coagulativi.

Come risponde il nostro corpo al coronavirus

Le difese dell'organismo sono notoriamente basate sull'immunità innata e su quella acquisita. Le **difese immunitarie innate** aspecifiche reagiscono all'infezione virale inducendo la produzione di sostanze chimiche come gli *interferoni* (antivirali naturali prodotti dall'organismo) che cercano di impedire l'ingresso di altri virus e/o la loro riproduzione. Vengono richiamati anche *macrofagi*, cellule del sangue che fagocitano le particelle virali.

Gli interferoni attivano i *linfociti B* che producono anticorpi specifici neutralizzanti: questi possono riconoscere le proteine S delle spine virali e legarsi a queste. Il virus così non può attaccarsi ai recettori ACE2 delle cellule polmonari. Vengono richiamati anche *lin-*

fociti T in grado di eliminare virus e cellule già infette prima che i nuovi virioni siano rilasciati all'esterno. Si producono anche *cellule della memoria*, che difenderanno l'organismo da ulteriori futuri attacchi del virus.

Da parte sua, **il virus risponde** alle difese dell'organismo con diverse strategie. Le spine dell'involucro virale hanno componenti glucidiche (glicani) che possono mimare componenti normali della cellula e confondere gli anticorpi, impedendo il legame neutralizzante. Inoltre le proteine del virus potrebbero bloccare l'azione di riconoscimento delle componenti virali come antigeni da parte del sistema immunitario e impedire la produzione di molecole segnale e di interferoni.

10 Diagnosi, terapia, prevenzione della COVID-19

La diagnosi di COVID-19 è:

- **clinica**, basata sui sintomi del paziente;
- **molecolare**, mediante la ricerca del genoma virale nei campioni biologici attraverso la RT-PCR;
- **immunologica**, grazie ai test anti-sierici per la ricerca di anticorpi IgM e IgG prodotti contro gli antigeni virali. L'identificazione dei diversi tipi di immunoglobuline permette di capire se l'infezione è in corso (presenza di IgM seguita dalla ricerca molecolare del virus) oppure pregressa (presenza di sole IgG).

Non sono attualmente disponibili farmaci specifici antivirali. Sono impiegati farmaci aspecifici con diverso meccanismo d'azione: alcuni in grado di bloccare la replicazione virale altri, come gli anticorpi monoclonali, bloccano la tempesta citochinica. Tutti sono in corso di sperimentazione. Non è disponibile attualmente un vaccino, la cui messa a punto è ipotizzabile, secondo ottimistiche previsioni, per il 2021. La prevenzione si attua con l'immediato isolamento dei malati, con l'impiego dei dispositivi di protezione individuale (DPI), la quarantena e il distanziamento sociale.

11 Come si è sviluppata la pandemia nel mondo

Si ritiene che il focolaio iniziale di COVID-19 possa essere individuato nel mercato del pesce di Wuhan, in Cina, uno dei tanti mercati di animali vivi diffusi in quel Paese. Tali ambienti, tradizionalmente assai frequentati, si sono rivelati già in passato ottimi *moltiplicatori di infezione*. Questo perché in questi luoghi gli animali (anche selvatici) vengono manipolati e macellati ed è frequente il contatto con le carcasse e il consumo di carne cruda. Altre condizioni in grado di promuovere l'insorgenza di nuove infezioni sono gli allevamenti intensivi di animali privi di norme igieniche adeguate.

A Wuhan (11 milioni di abitanti) sono stati segnalati nel dicembre 2019 i primi casi di infezione di un nuovo coronavirus proveniente con tutta probabilità da un serbatoio animale. L'evidenza della trasmissione del virus ha portato le autorità a isolare e mettere in quarantena questa e altre città.

Inizialmente circoscritta alla Cina, il 30 gennaio 2020 l'infezione da SARS-CoV-2 è stata dichiarata dall'OMS **emergenza di sanità pubblica di portata internazionale**, cioè il passo precedente alla dichiarazione di pandemia. Il motivo della scelta fu la comparsa di nuovi casi in Europa, soprattutto in Italia e Germania, dove sembra che il virus sia giunto indipendentemente e parallelamente.

Per limitare la diffusione del virus, nel nostro paese come in altri Paesi sono state adottati provvedimenti stringenti che nel complesso sono stati indicati con il termine **lockdown**: un progressivo blocco delle attività lavorative e degli spostamenti (figura V6).

In assenza di un vaccino, questa strategia non mira a raggiungere una immunità di gregge, che punta a

favorire il diffondersi dell'infezione affinché un alto numero di individui acquisisca una immunità naturale. Se infatti molti soggetti si immunizzano, prima o poi il virus non troverà più persone da contagiare. Tale ipotesi era stata annunciata in una prima fase dal governo del Regno Unito, che aveva poi preferito tornare indietro visto il numero troppo elevato di decessi registrato in pochi giorni.

Dopo Cina ed Europa, il virus ha colpito massicciamente gli Stati Uniti e il Brasile, favorito da misure di contenimento blande e da una sottovalutazione del rischio da parte dei governi. Tra gli Stati africani, il Sudafrica è stato il primo a essere maggiormente colpito. Stabilire il numero totale dei contagiati e dei morti per COVID-19 è tuttavia complicato perché ciascun Paese ha sfruttato sistemi di conteggio differenti. Visto l'elevato numero di asintomatici, inoltre, per avere una stima precisa dei contagiati occorrerebbe effettuare il test su tutta la popolazione.



Figura V6 Lockdown in Italia. Tra le tante fotografie simbolo del periodo di lockdown, quelle dei monumenti simbolo (come il Duomo di Milano) senza turisti sono state molto evocative.