

SARS-COV2:

IL VIRUS DELLE MILLE BOLLE E L'IDROSSICLOROCHINA CHE LE FA SCOPPIARE



di **Giulia Sanino**, farmacista

Avete presente quando si fanno le bolle di sapone, e due bolle ad un certo punto si fondono insieme, la più piccola nella più grande, che poi si rifonde in un'altra ancora finché poi d'improvviso questa si divide in tantissime piccole altre bolle, uguali alla prima ma liberate una in fila all'altra?

Vi presento Sars-Cov2, il virus dalle mille bolle che infetta la cellula con uno stratagemma simile al cavallo di Troia. Proviamo a spiegare come riesce a mettere in atto questo meccanismo.

Il virus Sars-Cov2, virus a Rna rivestito, per potersi replicare, ha bisogno di entrare nella cellula e usare aminoacidi e proteine, per sintetizzare i virioni. Per approvvigionarsi di queste, deve poter entrare nella cellula, il suo ingresso avviene grazie ad una glicoproteina che ha sulla sua superficie, la Spike Protein. Grazie a lei, riesce a legarsi ai recettori Ace2, presenti sulla superficie della membrana cellulare, che funzionano da "serratura" e lo fa anche grazie alle proteasi seriniche chiamate MPRSS2, in grado di attivare la Spike. Solo le cellule che possiedono questi recettori infatti vengono riconosciute ed infettate dal virus.

Il virus, insieme al recettore Ace2, viene inghiottito in una bolla membranosa (prima bolla), che viaggia verso l'interno della cellula. Il rivestimento del virus è degradato quando la bolla piccola (virus) si fonde con quella grande (endosoma). La prima "bolla" a contatto con l'ambiente acido si fonde con la membrana in una seconda "bolla", nella quale il virus è ora libero di rilasciare il genoma, sfruttando i meccanismi dell'RNA-polimerasi della cellula. Verranno prodotti centinaia di virioni, che come tante "mille bolle", si libereranno al di fuori della membrana, verso l'ambiente extracellulare.

Esistono due vie con cui il virus riesce a traslocare all'interno della cellula ospite, e ciò dipende dalla presenza contemporanea o meno di recettori espressi sulla superficie di essa.

PRIMA VIA DI INGRESSO (PH-DIPENDENTE)

Quando sulla superficie della cellula sono espressi SOLO recettori Ace2, NON accoppiati alle proteasi MPRSS2, il virus è adsorbito attraverso un processo chiamato ENDOCITOSI. Il virus lega gli Ace2 con i quali migra all'interno della cellula, si fonde con la membrana, come abbiamo precedentemente spiegato

attraverso la metafora della "via delle bolle". Questa è una via pH dipendente, in quanto serve un PH basso perché il virus possa fondersi una volta entrato nell'endosoma (seconda bolla) e riesca a liberare il genoma nel citosol della cellula. La fusione avviene grazie ad una proteasi pH dipendente, chiamata Cathepsina L. E' proprio qui che agirebbe l'idrossiclorochina, in quanto essa aumenta il pH lisosomiale, rendendo l'ambiente meno acido e quindi più sfavorevole al virus. Basificando l'ambiente all'interno dell'endosoma, infatti, la idrossiclorochina, come d'altronde sa già fare nell'infezione da plasmodio della malaria, è come se "scoppiasse" quella seconda bolla.

SECONDA VIA DI INGRESSO (PH-INDIPENDENTE)

Quando MPRSS2 è co-espresso con Ace2 sulla superficie delle cellule, il virus riesce a fondersi direttamente con la membrana plasmatica e riesce così a liberare subito il genoma grazie al quale riuscirà a realizzare la replicazione successiva.

Esiste uno studio di Vincent Bergeron et al. che indica come la idrossiclorochina riesca ad interferire con la glicosilazione proprio dei recettori Ace2.

DOPO L'INGRESSO CON LE "BOLLE", LA VIA DI SEGNALE IP3K/KT

In entrambi i casi, l'attaccamento del virus alla membrana, compiuto attraverso le due vie appena descritte, potrebbe attivare la via di segnale PI3K/AKT, innescando così una serie di fosforilazioni a cascata che influiscono su un meccanismo cellulare molto importante chiamato apoptosi cellulare. Secondo questa mia ipotesi, un fattore di crescita chiamato Midkine, mediatore di molti processi neuroinfiammatori e in grado di richiamare in maniera massiva i neutrofili polimorfonucleati e i macrofagi, iperespresso solamente in condizioni infiammatorie in tessuti quali cuore, rene, polmone e intestino, insieme alle citochine (IL-6, IL-1, TNF-beta, ecc.), potrebbe essere in grado di attivare questa via di segnalazione PI3K/AKT in modo incontrollato, man mano che le sue concentrazioni aumentano. Midkine viene iperespresso sia da HIF-1 alfa, il gene dell'ipossia, che dalle citochine infiammatorie, inoltre lui stesso promuove un rilascio importante di citochine. Midkine Merita quindi, secondo me, un'attenzione particolare in quanto potrebbe essere implicato "a monte" di quella tempesta citochinica che danneggia tessuti e organi in Covid-19.

Viste le evidenze dei benefici riscontrati nei pazienti

trattati con Plaquenil, soprattutto nelle fasi iniziali della sindrome Covid-19, partiamo proprio dal meccanismo di azione che essa svolge nella malaria. Il plasmodio della malaria attacca l'emoglobina degli eritrociti, e la degrada in quanto necessita di quelle proteine e amminoacidi indispensabili alla sua replicazione e necessari per il metabolismo energetico. Degradando l'emoglobina, si ha la scissione del gruppo Eme, che è un complesso formato da un atomo di ferro bivalente e da una molecola di protoporfirina IX, tossico per il plasmodio, e della parte proteica (globina) che invece lui utilizza. Per ovviare alla tossicità del gruppo Eme, il plasmodio attiva una Eme polimerasi, la quale trasforma Eme in alfa ematina, che poi trasformerà in emazoina, non più tossica per lui. L'idrossiclorochina inibisce l'Eme polimerasi, mantenendo intatto il gruppo Eme che è tossico per il plasmodio.

Annalisa Cugniolo, nostra collega e farmacologa, ipotizza che anche Sars Cov-2 possa attaccare l'emoglobina, inibendo la sintesi del gruppo EME. La collega afferma che, secondo studi recenti, la glicoproteina di superficie del Sars-Cov 2 interverrebbe nel legame con la porfirina. Questo comporterebbe una riduzione dell'emoglobina capace di trasportare ossigeno con conseguente accumulo di anidride carbonica. L'idrossiclorochina, legandosi alla protoporfirina IX potrebbe dunque formare complessi stabili con il gruppo EME sottraendo così il substrato alla spike protein.

Idrossiclorochina è dunque in grado di scoppiare le mille bolle Covid-19 nelle prime fasi dell'infezione e di ridurre indirettamente i danni infiammatori correlati a Midkine, riducendo l'ipossia.

Ci sorge dunque un'ultima domanda che è la seguente: "perché la cellula permette tutto questo al virus?"

Perché il meccanismo delle "mille bolle", che il virus mette in atto per ingannarla, è come lo stratagemma del cavallo di Troia, l'endocitosi è un meccanismo che la cellula utilizza normalmente per rimuovere fattori di crescita, ormoni, ferro, colesterolo, ed il virus, questa volta, ha pensato bene di mascherare il suo ingresso, scegliendo come target gli Ace2, le MPRSS2 e chissà quante altre sostanze per riuscire ad entrare indisturbato, e colpirci proprio su quel tallone d'Achille, che è la tromboembolia e la mancanza di ossigeno.

Ma con uno studio approfondito, che si affianca alle evidenze cliniche, e all'impegno di tutti coloro che hanno deciso di unirsi per combatterlo, saremo noi che riusciremo a toglierli fiato.