

**Sommario: Speciale COVID  
Papers in Droplets**

Prevenire l'infezione da Covid-19	2-4
Curare l'infezione da Covid-19	5-7
Gestire il paziente ortopedico nell'era....	8-10
Curiosita' sul Covid-19	11-12
La BOMBA di Marmotti	13-14
Ultima Pagina	15

Al prossimo numero.....

**Direttore Responsabile**

Laura de Girolamo

**Hanno Collaborato a questo Numero:**

- Davide Cucchi
- Gaia Soffientini
- Laura Mangiavini
- Carlotta Perucca Orfei
- Francesca Libonati
- Enrico Ragni
- Alessandra Menon
- Alessandra Colombini
- Marco Viganò
- Riccardo Pagliacci
- Antongiulio Marmotti

**THE COVID REVOLUTION**

di Laura de Girolamo

Quanti di noi pensavano che il rischio del propagarsi di malattie infettive nei territori evoluti dell'Occidente del nostro pianeta fosse ormai scongiurato e che le pandemie fossero solo oggetto di vecchi film e di nuove serie di Netflix? Beh, appare evidente che avevamo tutti torto!

Rimanendo in tema cinematografico/televisivo, in questi ultimi mesi sono saliti alle luci della ribalta numerosissimi scienziati di base, tra cui virologi, epidemiologi, statistici, immunologi e tanti altri divenuti a

Il 9 gennaio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato che le autorità sanitarie cinesi avevano individuato un nuovo ceppo di coronavirus mai identificato prima nell'uomo, provvisoriamente chiamato 2019-nCoV e classificato in seguito ufficialmente con il nome di "Sindrome Respiratoria Acuta Grave-CoronaVirus-2" (SARS-CoV-2), dall'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) che si occupa della designazione e denominazione dei virus. Il nuovo virus era associato ad un focolaio

direttore generale dell'OMS Tedros Adhanom Ghebreyesus nella conferenza stampa dell'11 marzo 2020, ma che necessariamente caratterizzava il COVID-19, a causa della velocità e della dimensione del contagio.

Una delle più grandi emergenze sanitarie degli ultimi decenni, senza precedenti, che l'OMS, insieme ai governi di ormai tutto il mondo, si sta trovando attualmente ad affrontare.

I Coronavirus sono una vasta famiglia di virus noti per causare malat-



tutti gli effetti "medstars". La quantità enorme di notizie più o meno verificate che ha investito tutti noi ha generato un senso di grande confusione, tipico effetto collaterale di una forma parallela alla pandemia virale, la pandemia di informazioni o "infodemia". L'infodemia non va solo combattuta smascherando le cosiddette fake news (o bufale per i più nazionalisti), ma anche e soprattutto fornendo notizie attendibili e circostanziate. Un'informazione consapevole e corretta dei rischi, della prevenzione e delle opportunità terapeutiche può infatti migliorare le nostre capacità di cura dei pazienti e limitare i danni inflitti da questa pandemia. Poteva quindi il Comitato Scienza di Base esimersi dal riassumere i principali aspetti del Covid-19 basati sulle evidenze?

dicasi di polmonite registrati a partire dal 31 dicembre 2019 nella città di Wuhan, nella Cina centrale. L'11 febbraio, l'OMS ha annunciato che la malattia respiratoria causata dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2 è stata chiamata COVID-19 (CO=corona, VI=virus, D=disease, 19=2019, anno in cui si è manifestata la malattia). A partire dalla fine di febbraio, la maggior parte dei casi sono stati segnalati da zone al di fuori della Cina, con un aumento significativo di casi segnalati dai paesi dell'UE/EAA e dal Regno Unito. Ad un solo mese dalla sua definizione, risale la dichiarazione di pandemia, con 118.598 casi di COVID-19 in tutto il mondo segnalati da più di 100 paesi. Una parola "pandemia" "da non usare con leggerezza o disattenzione", dice il

che vanno dal comune raffreddore a malattie più gravi come la Sindrome Respiratoria Mediorientale (MERS) e la SARS. Sono virus RNA a singolo filamento positivo, con aspetto simile ad una corona all'osservazione al microscopio elettronico.

Identificati a metà degli anni '60 sono noti per infettare sia l'uomo sia alcuni animali (inclusi uccelli e mammiferi); ad essere colpite come bersaglio primario sono le epiteliali del tratto respiratorio e gastrointestinale. Ad oggi, oltre al recente 2019-nCoV, ora denominato SARS-CoV-2, altri sei Coronavirus hanno dimostrato di essere in grado di infettare l'uomo. La comparsa di nuovi virus patogeni per l'uomo

Segue a pag.2

precedentemente circolanti solo nel mondo animale, è un fenomeno ampiamente conosciuto come *spill over* o salto di specie, che sembra essere alla base anche dell'origine del nuovo coronavirus (SARS-CoV-2); la comunità scientifica sta ancora cercando di identificarne la fonte d'infezione primaria, sebbene la teoria più accreditata sia quella che il virus origini dal pangolino o formichiere squamoso, animale tipico dell'Asia meridionale. A questo riguardo, ma anche a riguardo di tanti altri aspetti, in questi mesi di pandemia, complice anche il

proliferare dell'utilizzo dei social, sono circolate notizie di ogni genere, molto spesso non verificate e fondate sul nulla. In un periodo di stress, di ansia e di paure la presa di queste notizie, specie quelle più sensazionaliste, è stata molto alta, al punto da generare momenti di panico e comportamenti irrazionali. Una Società scientifica ha come primo ruolo quello di promuovere la divulgazione della scienza in modo verificato. Una corretta comunicazione scientifica, specialmente in periodi storici come questo, è fondamentale perché consente, al medico prima e al cittadino poi, di prendere delle decisioni informate su argomenti che lo interessano da vicino.

In occasione di questo primo numero del SIAGASCOT Basic Science Breaking News (BSBN) Magazine interamente dedicato alla pandemia da Coronavirus, il Comitato Scienza di Base,

con l'aiuto dei Ricercatori del Laboratorio di Biotecnologie Ortopediche dell'IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, ha voluto mettere insieme una serie di brevi ma essenziali contributi che affrontano i temi più rilevanti della pandemia che stiamo affrontando basandosi sulla letteratura più rilevante. Come tributo alla celebre rubrica dei nostri amici del Comitato Cartilagine, *Paper in Pills*, abbiamo pensato per questo numero speciale di attualizzarne la forma reallizzando dei *Paper in droplets* (Cit. *Davide Cucchi*) che speriamo possano portare un po' più di chiarezza in chi vorrà leggerli.

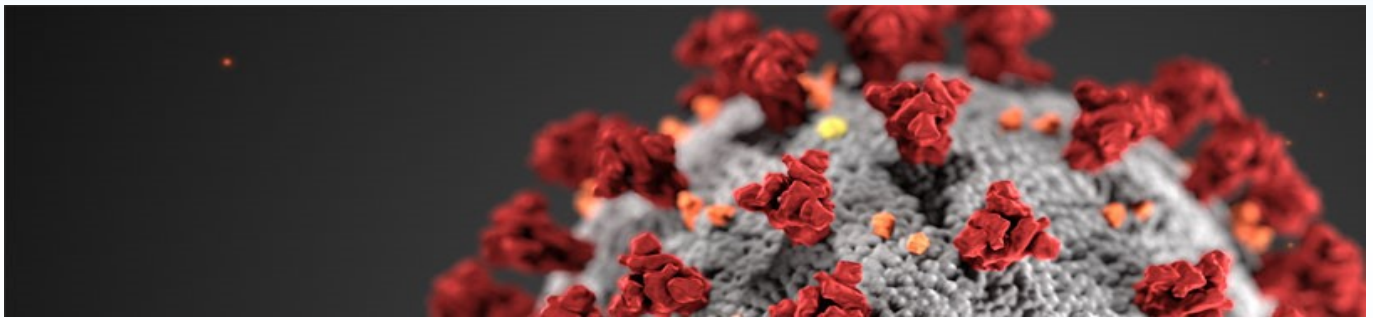
Data la natura del nostro Comitato abbiamo voluto affrontare temi principalmente legati agli aspetti più di base del problema, che però ovviamente hanno una ricaduta clinica estremamente diretta.

In questo numero parleremo di come si trasmette il virus, in che modo possiamo evitare il contagio e come potremo (si spera presto) difenderci con un vaccino ad hoc. Parleremo anche di tutte le sperimentazioni cliniche attualmente in corso in Italia e delle sperimentazioni mirate a valutare potenziale delle cellule stromali mesenchimali (MSC) nella lotta al Covid-19. Ampio spazio è stato anche dedicato ai principali fattori di rischio per l'insorgenza di forme gravi del Covid-19 e dell'eventuale interazione del SARS-CoV-2 con i principali farmaci utilizzati in ambito muscoloscheletrico. Infine,

alcune curiosità (verificate) legate al virus e alla sua origine. E per gli aficionados del Comitato Scienza di Base, non poteva mancare lei, la regina delle rubriche, l'uscita editoriale più rivoluzionaria e sconvolgente di tutti i tempi a chiudere il magazine: La Bomba di Marmotti, in questo numero dedicata al ruolo degli ACE-inibitori nella malattia da SARS-CoV-2

Buona lettura

Il Comitato Scienza di Base SIAGASCOT



## SARS-CoV2: Modalità di trasmissione e stabilità del virus sulle superfici

di **Davide Cucchi**, Comitato Scienza di Base SIAGASCOT, Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Universitätsklinikum Bonn, Germania

Per contrarre l'infezione da SARS-CoV2 è necessaria l'esposizione ad una dose sufficiente di virus: sulla base di dati noti per altri coronavirus, si ritiene che 1000 particelle virali potrebbero già essere sufficienti. La principale via di trasmissione del SARS-CoV2 è quella respiratoria: attraverso respiro, starnuti e tosse il virus viene liberato nell'ambiente in forma di goccioline ("droplets") e può così essere inalato da altre persone.

Un singolo respiro rilascia un numero variabile tra 50 e 5000 droplets, un colpo di tosse circa 3000 ed uno starnuto circa 30.000. La maggior parte delle droplets emesse con il respiro ha bassa velocità e cade rapidamente a terra, mentre quelle emesse con tosse e starnuti sono lanciate a velocità maggiore (50-200 km/h) e possono quindi coprire distanze più ampie. Le gocce emesse con la tosse sono più grandi di quelle emesse con gli starnuti, e quindi cadono più rapidamente al suolo per forza di gravità. Se una persona è infetta, un singolo starnuto o colpo di tosse può liberare milioni di particelle di virus che possono essere disperse nell'ambiente circostante, mentre il respiro rilascia poche

decine di particelle virali ogni minuto. Di questi virus, quelli contenuti nelle particelle più leggere possono rimanere sospese nell'aria in forma di aerosol, mentre le altre cadono a terra o si adagiano sulle superfici.

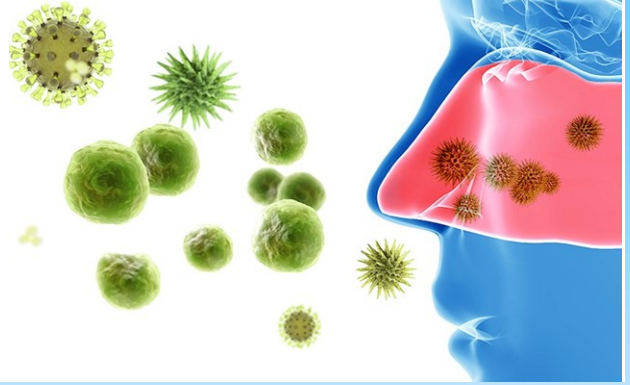
Il SARS-CoV-2 è stabile in forma di aerosol per alcune ore (emivita mediana di un'ora circa). Per fare un esempio pratico, si stima che il SARS-CoV-2 possa resistere nell'aria in autobus scarsamente ventilato per almeno 30 minuti. Parlare aumenta il rilascio di droplets di circa 10 volte (~ 200 particelle virali al minuto): questo è il motivo per cui il tracciamento dei contatti è necessario già a partire da brevi periodi di contatto ravvicinato con un paziente infetto (5 minuti di chiacchierata faccia a faccia = ca. 1000 particelle virali) [1].

La quantità di virus rilasciata da una persona infetta cambia nel corso dell'infezione ed è anche diversa da persona a persona. La carica virale si accumula progressivamente fino al punto in cui la persona diventa sintomatica ed il picco di infettività è compreso tra 0 e 2 giorni

prima dell'insorgenza dei sintomi; la capacità di trasmettere infezione si riduce poi nei 7 giorni successivi [2]. Questo significa che anche le persone che non presentano sintomi possono trasmettere l'infezione, come confermato da uno studio di He et al., che ha attribuito la causa un'alta percentuale di tutte le infezioni (44%) a persone asintomatiche o presintomatiche [3]. Si stima che i bambini abbiano una capacità di trasmettere l'infezione simile a quella degli adulti, nonostante la probabilità di infezione SARS-CoV-2 in caso di sintomi respiratori e febbre sia più bassa nella popolazione pediatrica.

Segue a pag.3

I coronavirus più comuni possono sopravvivere o persistere su superfici inanimate per un massimo di un mese ma possono essere efficacemente inattivati mediante disinfezione delle superfici con etanolo al 62-71%, perossido di idrogeno allo 0,5% o ipoclorito di sodio allo 0,1% nel giro di un minuto. Nello specifico, il SARS-CoV-2 sopravvive su plastica e acciaio inossidabile fino a 72 ore dopo l'applicazione; questo tempo si riduce a 24 ore per il cartone e 4 ore per il rame e 30 minuti per la carta [4, 5]. Per queste caratteristiche del virus, ambienti che hanno molte superfici ad alta frequenza di contatto come bagni o mezzi pubblici (maniglie delle porte, rubinetti, sedili, corrimani) possono essere a rischio particolarmente alto di trasmissione. In caso di contatto è dunque indispensabile disinfettarsi le mani (leggi "Utilizzo corretto dei DPI e dei disinfettanti"-pag.3)



### Bibliografia

1. Ren SY, Wang WB, Hao YG, et al. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments. *World J Clin Cases.* 2020;8(8):1391-1399. doi:10.12998/wjcc.v8.i8.1391
2. Jones TC, Mühlemann B, Veith T et al. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. German Research network Zoonotic Infectious Diseases website. 2020.
3. He X, Lau EH, Wu P et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine.* 2020 Apr 15:1-4.
4. Kampf G, Todt D, Pfaender S et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):246-251.
5. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567.

## Utilizzo corretto dei DPI e dei disinfettanti

di Gaia Soffientini,

Laboratorio di Biotecnologie Ortopediche, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

Grande protagonista dell'era COVID-19 è stato il dibattito sull'utilizzo dei dispositivi di protezione individuale (DPI) con particolare attenzione all'uso delle mascherine. Nel corso dell'emergenza sanitaria che ha messo a dura prova il mondo intero, a lungo si è dibattuto su quali fossero i corretti dispositivi a cui fare riferimento, su dove trovarli e su chi dovesse usarli, sfociando talvolta in polemica e provocando un senso di smarrimento nel singolo individuo.

Nel tempo è cambiata la concezione dei DPI passando da oggetto opzionale ad elemento necessario. Infatti, le prime indicazioni date dal Consiglio Superiore della Sanità (CSS) definivano l'uso delle mascherine come oggetto opzionale secondario: l'importanza veniva data al rispetto del distanziamento sociale. Con l'aggravarsi dell'emergenza sanitaria si è assistito ad un cambio di tendenza dove è stato fatto divieto ai cittadini di creare assembramenti con l'uso di mascherine obbligatorie per tutti, non solo in luoghi chiusi ma anche, in alcuni regioni, all'aperto (1). Esistono differenti tipi di mascherine il cui utilizzo risulta funzionale al tipo di ambiente frequentato o in cui si presta l'attività lavorativa, e nello specifico:

1) **Mascherine chirurgiche.** Nascono per evitare che una persona, potenzialmente infetta, possa trasmettere il virus ma non sono protettive per chi le porta. Le mascherine sono dispositivi monouso da applicare a copertura di naso e bocca e possono essere a 3 o 4 strati con un grado di filtrazione dal 60 all'80%. Il loro uso è di tipo sociale per consentire di ridurre il potenziale contagio da parte di soggetti Covid-positivi asintomatici.

2) **Mascherine di comunità.** Data la scarsità di mascherine chirurgiche e per limitarne l'impatto ambientale, ai cittadini è stato consentito di usare anche quelle riutilizzabili (dopo accurato lavaggio e disinfezione) che secondo i parametri dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) "devono garantire una adeguata barriera per naso e bocca, devono essere realizzate in materiali multistrato che non devono essere né tossici né allergizzanti né infiammabili e che non rendano difficoltosa la respirazione. Devono aderire al viso coprendo dal mento al naso garantendo allo stesso tempo comfort" [1]. Queste mascherine non sono ovviamente DPI certificati, tuttavia fungono da barriera tra chi le indossa ed il patogeno. Per essere sicuri dell'efficacia di queste protezioni, bisognerebbe effettuare dei test di permeabilità delle stoffe usate per la loro realizzazione. Un test semplice per verificarne l'efficacia è provare a spe-

gnere la fiamma di un cerino o di un accendino soffiando mentre se ne indossa una: se la fiamma si spegne significa che non sono adeguate.

3) **Mascherine o facciali filtranti.** Come indicato dal termine stesso, con questi DPI si passa ad un livello di protezione a doppio senso, ovvero essi svolgono non solo un'azione di protezione verso gli altri, ma anche verso chi le indossa. I facciali filtranti FFP2 o FFP3 certificati secondo la norma europea EN 149-2001 sono sempre più rari e quasi inaccessibili all'utenza civile. Per questo motivo, sul mercato italiano sono arrivati prodotti che rispondono ufficialmente a certificazioni di altri Paesi extra-europei.

- **Le mascherine FFP2,** con o senza valvola, hanno un potenziale di filtrazione del 94% [2], mentre le FFP3 un potenziale di filtrazione del 99% (2). Questi tipi di mascherine sono costituite da 3 strati di tessuto non tessuto a diversa densità: partendo dall'esterno gli strati proteggono dallo sporco più grossolano, filtrano, danno forma alla maschera proteggendo il filtro dall'umidità del respiro. FFP2 e FFP3 rappresentano quindi i DPI con maggiore prestazione, anche se possono essere indossate per tempi brevi dato l'affaticamento respiratorio che provocano. Oggetto di discussione è stata la presenza della valvola, il cui scopo è facilitare la respirazione dell'operatore mediante l'espansione dell'aria senza la creazione di condensa dentro alla mascherina [3]. Proprio per questo motivo, l'uso di mascherine FFP2 e FFP3 con valvola è stato recentemente scoraggiato e in alcuni casi proibito in quanto, pur impedendo l'accesso a particelle virali, la valvola non consente di trattenere gli aerosol prodotti da chi le indossa e pertanto, qualora il soggetto fosse infetto, le particelle virali potrebbero fuoriuscire (leggi "Modalità di trasmissione e stabilità del virus sulle superfici"-pag.2)

- **Le mascherine N95 o KN95,** la cui sigla si riferisce al potere filtrante di questo DPI che è del 95% [2], ricalcano le caratteristiche delle FFP2 ma sono certificati al di fuori dell'Europa. Nello specifico l'americana NIOSH-42CFR84 certifica i facciali filtranti in classe N95, mentre quella cinese GB2626-2006 che certifica le mascherine KN95.

Il 28 marzo l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha aggiornato un documento in cui si definiscono le indicazioni di protezione da seguire per gli operatori sanitari. La valutazione del rischio a cui sono soggetti i lavoratori ha permesso di definire le tipologie di DPI da usare in caso di

contatto con pazienti Covid: poiché il Sars-Cov-2 è un virus respiratorio e la sua trasmissione può avvenire per via aerea, mediante aerosol e droplets (goccioline del respiro), le mascherine chirurgiche non sempre sono idonee a garantire un livello di protezione adeguato all'operatore, soprattutto nei casi in cui si debbano eseguire procedure che prevedono lo sviluppo di aerosol e se si opera in regime di intensa attività assistenziale o di prolungata esposizione a rischio di contagio. In questi casi è fatto obbligo usare maschere con facciali filtranti tipo FFP2/3 o N95/KN95 [4].

Nell'ambito dei facciali filtranti, una review di recente pubblicazione sulla rivista scientifica Plos One ha evidenziato come in ambienti a elevato rischio di produzione di aerosol; le maschere N95 siano significativamente più efficienti delle mascherine chirurgiche per proteggere il personale sanitario dal contagio [5].





La velocità di diffusione del virus ha lasciato spiazzati ospedali ed enti assistenziali: al boom di contagi non è seguito un corrispettivo incremento di acquisto di DPI, a discapito della salute degli operatori sanitari soprattutto nelle prime fasi dell'epidemia dove le conoscenze sulle modalità di diffusione del virus erano poche.

La necessità di utilizzare le mascherine nella vita quotidiana ha generato diversi problemi: la richiesta è stata maggiore dell'offerta e i produttori/rivenditori non sempre hanno garantito tempi brevi per il rifornimento. Questo è stato aggravato dalla necessità di importazione dei DPI da paesi extra UE, con un aumento dei costi dovuto alle spese di sdoganamento del materiale. Oltretutto non sono mancate condizioni di vendita a costi elevati rispetto ai costi di produzione e distribuzione al solo scopo di lucro.

Dopo diverse polemiche, sono state concordate le modalità di rifornimento delle farmacie e delle parafarmacie e un prezzo di vendi-

ta fisso, sebbene anche questa strategia non si sia rivelata molto efficiente e ancora oggi in alcune aree del nostro Paese il reperimento delle mascherine chirurgiche risulta piuttosto difficile.

Un'altra via di prevenzione del contagio prevede l'uso dei guanti. Anche in questo caso l'ISS ha fornito le indicazioni per il loro corretto uso. L'uso dei guanti non deve sostituire le normali procedure di igiene e disinfezione delle mani e si rendono necessari in particolari contesti lavorativi tra cui l'assistenza ospedaliera [6]. In Lombardia, però, il loro uso è obbligatorio anche sui mezzi di trasporto pubblico.

Per ultimo, un ruolo importante è svolto anche dalla pratica igienica e dall'uso di disinfettanti. Non, come ha suggerito un eccellente personalità politica di oltre oceano, da assumere per disinfettare il proprio organismo dall'interno, ma per pulire le superfici con le quali veniamo a contatto.

L'ISS ha fornito ai cittadini indicazioni per l'attuazione di pratiche, atte a ridurre il rischio di contagio, da applicare a mani [7] e superfici [8]. La deterzione e la disinfezione delle mani può essere fatta con acqua e sapone per almeno 40-60 secondi: se non si dispone di acqua possono essere usati prodotti a base alcolica. Per le superfici possono essere usati detergenti a base alcolica o di ipoclorito di sodio (come la candeggina): la concentrazione di cloro attivo è stabilita allo 0.1% per essere efficace nell'eliminazione del virus ma non irritante per inalazione dell'apparato respiratorio.



### Bibliografia

1. Ministero della salute. FAQ - Covid-19, domande e risposte. [www.salute.gov.it](http://www.salute.gov.it). 2020 maggio 14.
2. Cook T.M. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic - A narrative review. *Anaesthesia*. 2020 April 4.
3. Paretti M. Perché la mascherina con valvola è "egoista". <https://scienze.fanpage.it>. 10 aprile 2020.
4. Gruppo di lavoro ISS prevenzione e controllo delle infezioni. Indicazioni ad interim per un utilizzo razionale delle protezioni per infezione da SARS-CoV-2 nelle attività sanitarie e socio-sanitarie (assistenza a soggetti affetti da Covid 19) nell'attuale scenario emergenziale SARS-CoV-2. Versione del 28 marzo 2020. Roma, Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n.2/2020 Rev)
5. Iannone P, Castellini G, Coclite D et al. The need of health policy perspective to protect Healthcare Workers during COVID-19 pandemi. A GRADE rapid review on the N95 respirators effectiveness. *Plos One*, in press
6. Gruppo ISS di Comunicazione COVID-19. [www.iss.it](http://www.iss.it) 2020 marzo 16.
7. Gruppo ISS di Comunicazione COVID-19. [www.iss.it](http://www.iss.it). 2020 gennaio 23.
8. Gruppo di lavoro ISS Ambiente e Qualità dell'aria indoor. Indicazioni ad interim per la prevenzione e gestione degli ambienti indoor in relazione alla trasmissione dell'infezione da virus SARS-CoV-2. Versione del 21 aprile 2020. Roma, Istituto Superiore di Sanità; 2020 (Rapporto ISS COVID-19, n. 5/ 2020 Rev)

## La corsa al vaccino per SARS-CoV-2: chi raggiungerà prima il traguardo?

di **Laura Mangiavini**, Comitato Scienza di Base SIAGASCOT, Equipe Universitaria di Ortopedia Rigenerativa e Ricostruttiva, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, Università degli Studi di Milano

A fine 2019 la Cina è stata colpita da un'epidemia causata da un nuovo coronavirus, denominato SARS-CoV-2. A causa dell'elevata trasmissibilità ( $R_0=2,2$ ) ed infettività, la malattia si è velocemente diffusa in tutto il mondo, diventando di fatto una pandemia. Si ritiene che questo virus si sia trasmesso dai pipistrelli agli uomini in maniera simile alla SARS (leggi "Origine del virus: sviluppato in laboratorio o evoluto naturalmente?-pag.11). Come la SARS, SARS-CoV-2 si lega ai recettori ACE2 presenti nei polmoni causando una sindrome da distress respiratorio e dimostra una somiglianza nucleotidica dell'89% con altri SARS-like coronavirus presenti nei pipistrelli (leggi "La Bomba di Marmotti - Covid-19 e ruolo degli ACE-inibitori- pag.13). Al contrario dell'epidemia di SARS (che si è estinta rapidamente), la pandemia provocata da SARS-CoV-2 sembra non arrestarsi così facilmente [1]. Questa pericolosa pandemia ha quindi spinto molte organizzazioni no-profit, aziende private e laboratori pubblici e accademici a dedicarsi allo sviluppo di un vaccino efficace in poco tempo [2,3]. Tra le varie tecnologie utilizzate si annoverano: vaccini a base di vettori virali (ossia altri virus come l'adenovirus veicolano l'antigene); subunità proteiche (per esempio la proteina S-spike che permette l'ingresso del virus nella cellula attraverso i recettori ACE2); particelle simili a virus o virus-like particles (VLP), virus inattivato e vivo attenuato; acidi nucleici (DNA e mRNA) [1,2,4]. Ciascuno di questi approcci

comporta vantaggi e svantaggi. Per esempio, l'utilizzo di virus inattivato o vivo attenuato rappresenta una strategia classica; purtroppo, in passato vaccini di questo tipo contro la SARS hanno causato un aumento dell'infettività, di conseguenza questo approccio è stato abbandonato.

Risultati più promettenti si stanno ottenendo con l'utilizzo di vettori virali o acidi nucleici e di seguito descriveremo brevemente quelli ad uno stadio di sviluppo più avanzato.

L'università di Oxford ha recentemente iniziato un clinical trial di Fase I utilizzando il vaccino ChAdOx1 nCoV-19, che consiste in un vettore virale (adenovirus) codificante la proteina S-spike di SARS-CoV-2. Il vettore in questo caso consiste in un adenovirus inattivato che però permette da parte delle cellule infettate la produzione della proteina S-spike che quindi viene riconosciuta dal sistema immunitario. Una singola dose di questo vaccino ha prodotto anticorpi neutralizzanti sia in topi che in macachi e si sta quindi ora testando l'efficacia e la sicurezza su volontari sani. La società farmaceutica Moderna in collaborazione con il Vaccine Research Center (VRC) of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) ha invece sviluppato un vaccino (mRNA-1273) utilizzando mRNA codificante la proteina S-spike incapsulato in nanoparticelle lipidiche (LNP). Sostanzialmente l'mRNA penetra nelle cellule e permette la produzione dell'antigene (proteina S) che poi viene

riconosciuto dalle cellule immunitarie che quindi producono gli anticorpi. Questo approccio ha dei vantaggi importanti rispetto ad altre tecniche: la naturale degradazione dell'mRNA minimizza i rischi di infezione; inoltre l'ingegnerizzazione dell'mRNA rende il vaccino più stabile e permette l'immunizzazione con una o massimo due dosi solamente; infine, questa tecnica permette la produzione di grandi quantità di vaccino in poco tempo. Ci sono però dei dubbi su reazioni avverse e sulla sicurezza di tale vaccino, che verranno valutati nella Fase I del clinical trial in corso. I risultati preliminari sono attesi per giugno 2021. Un altro clinical trial di fase I è stato iniziato da Inovio Pharmaceuticals in collaborazione con il Wistar Institute di Philadelphia; in questo caso il vaccino Ino-4800 si basa sull'utilizzo di DNA sintetico realizzato sulla sequenza di DNA del virus [5,6].

L'azienda in questo caso assicura che il vaccino sarà disponibile per la popolazione entro la fine del 2020.

Attualmente sono quindi diversi i clinical trial attivi, ma gli steps da superare prima di arrivare alla diffusione mondiale di un vaccino sono ancora molti, soprattutto in termini di sicurezza ed efficacia.

Segue a pag.5

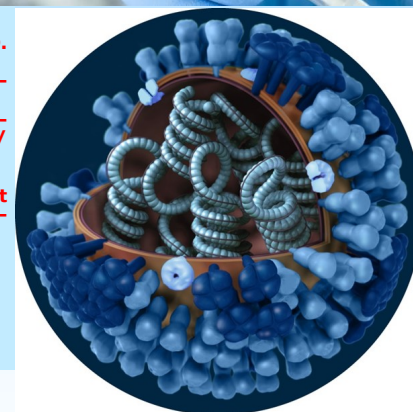
È necessario investire ancora molto su questi vaccini, soprattutto perché la storia ci insegna che circa ogni 10 anni si verifica un'epidemia causata da un ceppo di coronavirus (MERS, SARS, SAR-CoV-2), di conseguenza è di estrema importanza prevenire future epidemie [1].

Allo stesso tempo però non dobbiamo dimenticare che il percorso per ottenere un vaccino richiede di solito molti anni; accelerare troppo il processo potrebbe avere conseguenze ancora più devastanti della pandemia stessa sulla salute della popolazione.



#### Bibliografia

1. Chen WH, Strych U, Hotez PJ et al. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr Trop Med Rep.* 2020;Mar 3;1-4.
2. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19:305-306.
3. Corey BL, Mascola JR, Fauci AS et al. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. *Science.* 2020; May 11;eabc5312.
4. Wang F, Kream RM, and Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit.* 2020;26:e924700.
5. Inovio Pharmaceuticals. Inovio Collaborating With Beijing Advaccine To Advance INO-4800 Vaccine Against New Coronavirus In China. <http://ir.inovio.com/news-and-media/news/press-release-details/2020/Inovio-Collaborating-With-Beijing-Advaccine-To-Advance-INO-4800-Vaccine-Against-New-Coronavirus-In-China/default.aspx>. 2020.
6. Modjarrad K, Roberts CC, Mills KT et al. Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:1013-1022.



## CURARE L'INFEZIONE DA COVID-19

### Sperimentazioni cliniche italiane contro il SARS-CoV-2

di Carlotta Perucca Orfei,

Laboratorio di Biotecnologie Ortopediche, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

Il rapido propagarsi del virus SARS-CoV-2 e l'elevato numero di soggetti affetti da patologia identificata come Covid-19, ha reso necessaria l'identificazione di terapie in grado di fronteggiare l'enorme emergenza sanitaria in corso. Ad oggi non esistono farmaci specifici per la cura di questa patologia, identificata come sindrome respiratoria acuta, di fatto ancora oggetto di studio e valutazione. Sono stati, quindi, identificati quei medicinali, generalmente già approvati e in uso per altre condizioni patologiche, da "riposizionare" per essere utilizzati come possibili agenti terapeutici in grado di intervenire almeno parzialmente contro l'azione del virus e di placarne gli effetti, talvolta devastanti, sull'organismo. A partire da Marzo 2020, AIFA ha dato approvazione a diversi trial clinici su medicinali destinati a pazienti Covid, per un totale di 32 sperimentazioni cliniche avviate in tutta Italia. Gli studi effettuati e le evidenze raccolte durante questa emergenza epidemiologica hanno permesso di identificare tre tipologie di medicinali che hanno raccolto maggiormente l'attenzione per la loro azione terapeutica: i farmaci antivirali, per la loro possibile azione diretta contro il virus Sars-Cov-2; i farmaci anti-infiammatori o regolatori della risposta immunitaria aberrante che si scatena in seguito ad infezione; i farmaci anticoagulanti, per evitare eventi trombotici che vengono causati da una reazione infiammatoria eccessiva.

#### Studi su farmaci anti-virali

La prima sperimentazione clinica è stata approvata l'11 marzo 2020 e ha visto come protagonista il farmaco antivirale Remdesivir nello studio clinico randomizzato GS-US-540-5773, promosso da Gilead Sciences, per il trattamento di pazienti affetti da Covid-19 in gravi condizioni. Contestualmente, lo stesso farmaco è stato valutato in pazienti Covid con condizioni di salute moderate, nello studio GS-US-540-5774. Entrambi gli studi sono condotti su scala internazionale incluso il nostro Paese e coinvolgono complessivamente quasi 8000 pazienti. I primi risultati, resi noti a fine Aprile, dimostrano che una somministrazione di Remdesivir della durata di cinque giorni fornisce outcome clinici paragonabili a quelli ottenuti in seguito a somministrazione della durata di dieci giorni. Oltre a contribuire all'identificazione

della miglior tempistica di trattamento, questo risultato è di grande importanza, in quanto una somministrazione più breve permetterebbe l'accesso a questo tipo di terapia a un numero maggiore di pazienti, dato fondamentale in un contesto quale quello attuale.

Altro farmaco antivirale oggetto di sperimentazione è il Favipiravir, nello studio HS216C17, che ne valuta l'efficacia nel trattamento di pazienti con Covid-19, in forma moderata, promosso da ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano, con un coinvolgimento di 256 soggetti.

Infine, lo studio ARCO promosso da INMI Lazzaro Spallanzani di Roma valuta la somministrazione di farmaci antivirali a pazienti non ospedalizzati. Oggetto di studio sono quattro farmaci, Darunavir-cobicistat, Lopinavir-ritonavir, Favipiravir e Idrossiclorochina, con lo scopo ultimo di misurare la loro efficacia come terapie domiciliari in pazienti affetti da Covid-19 precoce e prevenire la progressione verso forme cliniche critiche, necessitanti l'ospedalizzazione. Lo studio viene condotto in cinque province italiane diverse e comprenderà fino a un massimo di 435 pazienti.

#### Studi su anticorpi monoclonali ad azione regolatrice del sistema immunitario

Gli anticorpi monoclonali agiscono in modo selettivo su una specifica citochina o su un suo recettore riducendo la reazione immunitaria, talvolta eccessiva, dell'organismo. È il caso di due anticorpi monoclonali, il Sarilumab e il Tocilizumab che agiscono su Interleuchina-6, una citochina pro-infiammatoria multifunzionale coinvolta in tutta una serie di processi fisiologici e implicata nella patogenesi di patologie infiammatorie e auto-immuni, e sul suo recettore, rispettivamente. Entrambi sono oggetto di tre sperimentazioni cliniche ciascuno in Italia.

Altri farmaci, che sono in fase di sperimentazione, svolgono la loro azione su citochine diverse, anch'esse coinvolte nella tempesta infiammatoria che spesso colpisce i pazienti Covid, nelle forme più critiche. Tra essi, il Canakinumab, che agisce sull'interleuchina 1 beta, e l'Anakinra, che agisce sul suo recettore; il Mavrilimumab, che agisce sul fattore stimolante le colonie granulocitarie-macrofagiche, e il Emapalumab, che svolge azione anti-interferone gamma.

Di particolare interesse è lo studio FIBROCOV, condotto da Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli e Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, che si pone l'obiettivo di valutare gli effetti della somministrazione di Pamrevlumab su pazienti Covid. Questo anticorpo agisce selettivamente su CTGF (connective tissue growth factor), fattore che influisce sulla permeabilità vascolare causando la formazione di edema vascolare e che rappresenta un mediatore chiave del pathway pro-fibrotico. La somministrazione di Pamrevlumab andrebbe quindi a inibire questi processi intervenendo sulla formazione di tessuto cicatriziale a livello polmonare.

Un altro studio, il REPAVID-19, promosso da Dompé farmaceutici S.p.a e Ospedale San Raffaele di Milano, valuta l'efficacia e la sicurezza del farmaco Reparixin su pazienti Covid ospedalizzati che hanno sviluppato polmonite grave. Questo farmaco agisce selettivamente contro l'interleuchina-8, prodotta ampiamente dai macrofagi alveolari e quindi associata al processo di infiammazione a carico dei polmoni durante l'infezione da virus Sars-Cov-2.

#### Studi su farmaci anticoagulanti o antitrombotici

Nei pazienti più gravi affetti da Covid-19 si sono verificati casi di embolia e trombosi. Pertanto si è resa necessaria l'introduzione di una terapia antitrombotica. Gli studi a tal riguardo sono tre: DEF-IVID19, promosso da IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, che valuta l'efficacia della somministrazione intravenosa di Defibrotide, che ha dimostrato azioni pro-fibrinolitiche, anti-trombotiche, antinfiammatorie e angioprotettive; X-COVID, presentato da ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano e EMOS-COVID, promosso da ASST-FBF-SACCO di Milano, che valutano l'efficacia di enoxaparina nel diminuire l'incidenza di disfunzioni organo-specifiche associate alla formazione di microtrombi.

### Studi su altri farmaci o combinazioni di farmaci Plasmaferesi (plasma iperimmune)

Studio di portata internazionale, che coinvolge l'Italia, è SOLIDARITY, promosso dall'OMS e coordinato dalla Divisione di Malattie Infettive, Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica dell'Università di Verona, che vede il coinvolgimento di 32 centri clinici dislocati su tutto il territorio nazionale e valuta l'efficacia di differenti strategie terapeutiche, comprensive di antivirali, Cloroquina e Idrossicloroquina. Infatti, la Cloroquina e l'Idrossicloroquina, molecole ad azione antimalarica, hanno dimostrato grande efficacia *in vitro* contro il virus SARS-CoV-2. Sulla base di queste evidenze, nel nostro Paese questi farmaci sono stati usati "empiricamente" nelle fasi più acute della crisi, con risultati anche piuttosto soddisfacenti. Tuttavia era necessario avviare degli studi ad hoc che ne potessero dimostrare l'efficacia nel rallentare la replicazione virale e che quindi possano attenuare o addirittura prevenire l'infezione. Gli studi attualmente in corso sono in tutto sei: COP-COV promosso dall'Università di Oxford; Hydro-Stop-COVID19 Trial promosso da ASUR - AV5 di Ascoli Piceno; PROTECT, promosso da Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori di Meldola; AZI-RCT-COVID-19, promosso da Università del Piemonte Orientale di Novara; PRECOV, di IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano; infine TOFACOV-2, promosso dagli Ospedali Riuniti di Ancona.

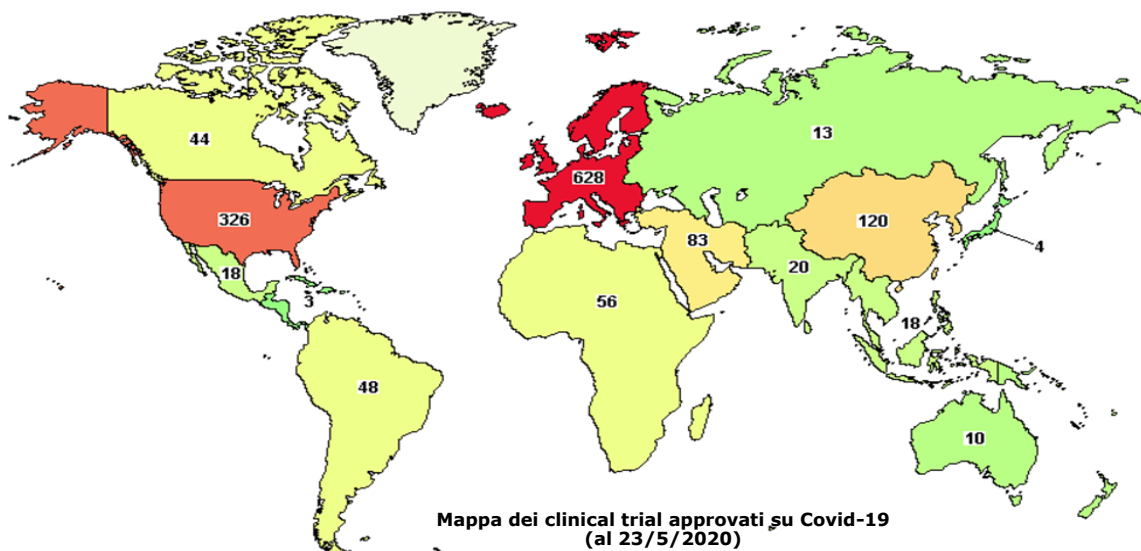
Un'ulteriore strategia terapeutica molto dibattuta nelle ultime settimane e che non riguarda tec-



nicamente l'impiego di farmaci, riguarda la plasmaferesi, ovvero la possibilità di utilizzare gli anticorpi anti Sars-Cov-2 sviluppati dai pazienti guariti e contenuti nel loro plasma, defini-

to plasma super-immune. A tal riguardo, si è da poco concluso un primo studio pilota condotto dal Policlinico San Matteo di Pavia e dal Carlo Poma Mantova, che ha portato all'identificazione della quantità minima di anticorpi necessaria affinché la terapia risulti efficace. Ora, uno studio nazionale di recente approvazione, chiamato TSUNAMI, con capofila l'Università di Pisa, ne valuterà l'efficacia in 56 centri ospedalieri, distribuiti in 12 Regioni. Questa sperimentazione di fatto ha un doppio significato: validare la metodica della plasmaferesi ed eventualmente porre le basi per lo sviluppo di anticorpi ingegnerizzati in laboratorio pronti all'uso.

Gli studi sopra-citati sono solo una minima parte di un meccanismo ben più ampio che si è instaurato con urgenza e che è cresciuto in un lasso di tempo estremamente breve che vede coinvolti medici, infermieri, operatori sanitari e ricercatori di tutto il mondo e unisce i paesi in una collaborazione scientifica senza precedenti. Sono dunque enormi gli sforzi nazionali (e internazionali) che continuamente vengono fatti per fronteggiare l'emergenza epidemiologica di questi mesi e riuscire a mettere a freno la forza di questo virus. I risultati fino ad ora ottenuti hanno portato un contributo fondamentale, che vede un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche dei pazienti affetti da Covid-19 e un numero sempre più crescente di pazienti guariti. Questo continuo miglioramento, a lungo auspicato, potrebbe di contro comportare la compromissione di certi studi clinici già avviati che, per mancanza di pazienti, potrebbero essere quindi interrotti.



## Cellule stromali mesenchimali (MSC): come sfruttare il loro potenziale nella lotta al Covid-19?

di **Francesca Libonati,**

Laboratorio di Biotecnologie Ortopediche, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

L'epidemia causata da un virus a RNA della famiglia dei Coronavirus, che ha una modalità di trasmissione zoonotica ed è normalmente presente in animali tra cui il pipistrello, è riuscita ad infettare l'uomo riconoscendo tramite la proteina *Spike* espressa sul suo capsido, alcuni recettori tra cui gli ACE<sub>2</sub> (recettore dell'enzima 2 di conversione dell'angiotensina I), ampiamente distribuiti sulla superficie delle cellule umane, ed in particolare sulle cellule alveolari di tipo II (AT2) [1] (leggi "La Bomba di Marmotti" - pag.13). Lo spettro clinico dei pazienti affetti da COVID-19 è collegato a forme paucisintomatiche (sintomi lievi quali febbre e tosse) oppure a condizioni cliniche severe in cui l'infezione virale provoca una risposta iper-infiammatoria localizzata al tratto respiratorio inferiore, portando alla progressione di lesioni polmonari acute (ALI) e accumulo di liquido nei polmoni che causa di-

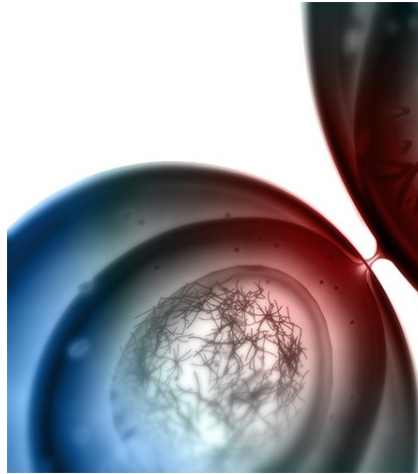
sfunzione nello scambio aereo di gas alveolare e ARDS (sindrome da distress respiratorio acuto) [2]. Questa insufficienza respiratoria richiede ventilazione meccanica in unità operativa di terapia intensiva. Tuttavia mentre molti pazienti non presentano alcun sintomo, rendendo difficile differenziare il nuovo virus, in base alla presentazione clinica, da altre infezioni conosciute, in altri casi la progressione della polmonite può causare ulteriori complicazioni, come lo sviluppo di un'eccessiva reazione immunitaria che porta alla produzione di un gran numero di fattori infiammatori alla base della cosiddetta "tempesta di citochine" [2]. La normale reazione di risposta delle difese immunitarie ad un agente estraneo, è tuttavia nel SARS-CoV-2 amplificata e sostenuta da processi paralleli in evoluzione quali: 1) l'invasione virale di linfociti, che induce apoptosi linfocitaria e facilita l'evasione

immunitaria in corso, 2) la replicazione dell'RNA virale all'interno delle cellule ospiti e 3) l'attivazione di macrofagi e altre cellule presentanti l'antigene, che inducono la sintesi troppo elevata di fattori pro-infiammatori, tra cui IL-6, rilasciati nel polmone e nel sangue [2]. L'eccessiva azione di difesa del sistema immunitario finisce per danneggiare le cellule in primis del polmone e poi, attraverso il sangue, di altri organi provocando la sindrome da disfunzione multiorgano. Fino ad oggi la gestione clinica dei malati di Covid-19 si è basata essenzialmente sul trattamento sintomatico, con supporto d'organo in terapia intensiva, i cui posti nel nostro Paese e in altri Paesi colpiti duramente dal contagio sono stati insufficienti per molti pazienti in condizioni cliniche severe.

Segue a pag.7

Lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici che inibiscano le reazioni immunitarie eccessive controllando la "tempesta di citochine" potrebbero essere la chiave giusta per evitare quadri clinici complicati. Al momento sono in corso diversi studi basati su terapie immunologiche a base di anticorpi monoclonali diretti contro alcune citochine come IL-6 (leggi "Sperimentazioni cliniche italiane contro il SARS-CoV-2 - pag.5). Tuttavia, proprio a causa di questa selettività di bersaglio potrebbero avere una capacità immunomodulatoria non abbastanza efficace nel contrastare il massivo rilascio di citochine. In questo contesto, le caratteristiche delle cellule staminali mesenchimali (MSC) e in particolare la loro spiccata capacità di regolazione del sistema immunitario, hanno spinto i ricercatori a proporle come agenti immunomodulatori alternativi. Già da alcuni anni è stato dimostrato che in caso ARDS, se iniettate per via endovenosa le MSC si accumulano nel sito di infiammazione polmonare [3], dove sono in grado di migliorare il microambiente polmonare attraverso trans-differenziazione cellulare e sostituzione delle cellule residenti danneggiate, ma soprattutto inibendo la "tempesta di citochine", attraverso il rilascio di fattori anti-infiammatori come la prostaglandina E2 e altri mediatori [4]. Inoltre la loro attività immunomodulante induce l'attivazione delle cellule T regolatorie (soppressori della risposta immunitaria) e lo switch del fenotipo macrofagico da M1 ad M2 anti-infiammatorio [4]. Pur essendo una terapia a base cellulare le MSC hanno un profilo di sicurezza molto elevato in quanto presentano un'immunità naturale per l'infezione da Coronavirus dato che sono ACE<sub>2</sub><sup>-</sup> [5], cioè non presentano il recettore di riconoscimento per l'entrata del virus nella cellula. In Europa le terapie cellulari convenzionali utilizzano cellule staminali autologhe derivanti da midollo osseo o tessuto adiposo, tuttavia l'utilizzo di tali cellule prevede un processo multi-step che richiede in genere settimane, precludendone il loro uso in malattie con finestre di trattamento restrittive come il SARS-CoV-2. Conseguentemente l'uso di MSC allogeneiche come quelle derivanti dal cordone ombelicale (in particolare la gelatina di Wharton) (UC-MSC) e la possibilità di avere stock crioconservati che mantengono la loro efficacia, consentirebbe il trattamento tempestivo del paziente nelle fasi in cui la risposta immunitaria aberrante è ancora reversibile, evitando reazioni di rigetto per lo stato immuno-privilegiato che le caratterizza [3]. Inoltre da un singolo cordone, ampiamente disponibile e recuperabile da donatori sani, è possibile ricavare un gran numero di UC-MSC, espandendole ad una dose clinicamente rilevante in un tempo breve rispetto ad altre fonti di tessuto [6]. Gli effetti positivi delle terapie a base di MSC sono stati evi-

denziati in diversi studi clinici, molti dei quali attualmente in corso, riportano che la somministrazione terapeutica di MSC per via endovenosa in pazienti con forme da moderate a gravi di ARDS (classi definite dal rapporto tra la pressione parziale di ossigeno arterioso e la frazione di ossigeno inspirato). Nello specifico un team internazionale di scienziati guidato dal Dr. Camillo Ricordi del Diabetes Research Institute, Cell Transplant Center dell'Università di Miami, FL, U.S.A ha ottenuto l'autorizzazione FDA immediata per uno studio clinico di 24 pazienti per testare la sicurezza e l'efficacia delle UC-MSC per contrastare l'infiammazione polmonare potenzialmente letale che accompagna i casi gravi di COVID-19. Lo studio, nel cui team di ricerca figura anche il Prof. Diego Correa della Università di Miami, amico della SIAGASCOT e consulente dell'IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano, è il risultato di un'iniziativa accademica collaborativa, internazionale e sponsorizzata da *The Cure Alliance* ([thecurealliance.org](http://thecurealliance.org)).



The Cure Alliance è un gruppo no profit di scienziati e innovatori dediti alla condivisione delle conoscenze e all'accelerazione delle cure per tutte le malattie e che in risposta alla pandemia di COVID-19 ha fatto perno su tutte le sue risorse per combattere il virus. I primi dati disponibili dello studio ancora in corso mostrano che un'infusione di UC-MSC è in grado di determinare cambiamenti nell'ambiente immunitario tra cui il numero e la funzione delle T-Reg, i profili di citochine con diminuzione dei mediatori pro-infiammatori e aumento di quelli anti-infiammatori oltre che una riparazione delle lesioni polmonari [7].

In uno studio simile condotto in Cina l'iniezione contenente 50 milioni di cellule UC-MSC in pazienti non responsivi a terapie convenzionali ha portato un miglioramento degli esiti clinici (stabilizzazione dei parametri vitali e della disfunzione d'organo) dopo la prima iniezione, con conseguente trasferimento dalla terapia intensiva ai normali reparti e esito del tampone negativo dopo 2 giorni dall'ultima iniezione [8]. Queste evidenze dimostrano che tale strategia sia praticabile ed efficace nei trattamenti terapeutici contro malattie acute ad insorgenza rapida come il SARS-CoV-2. Inoltre sebbene le proprietà immunosoppressive dell'MSC rappresentino un potenziale rischio di neoplasia e infezione, finora nessuno di questi effetti è stato riportato, né sono stati segnalati altri effetti avversi gravi, entro le 24h, associati all'infusione di MSC in soggetti che hanno ricevuto il trattamento [7]. Per quanto riguarda la sicurezza nonostante le UC-MSC siano state utilizzate in modo sicuro in diversi studi, non è possibile garantire la sicurezza di tali cellule per cui la loro somministrazione viene effettuata in concomitanza ad antistaminici, corticosteroidi e anticoagulanti per evitare reazioni allergiche e la potenziale coagulazione correlata all'infusione cellulare [7]. Tuttavia sebbene l'uso clinico delle MSC porta con sé diversi problemi normativi che rendono tale tecnica terapeutica un'opzione off-label in pazienti affetti da SARS-CoV-2, essa può essere presa in considerazione seguendo le attuali normative per un uso compassionevole in quei casi a rischio di vita. Qualora l'uso delle MSC dovesse trovare altre resistenze dal punto di vista etico e normativo, un'alternativa efficace potrebbe essere l'uso delle vescicole extracellulari (EV), importanti effettori nei meccanismi paracrini che sem-

brano essere in grado di ricapitolare l'effetto terapeutico delle cellule staminali mesenchimali da cui derivano [4].



#### Bibliografia:

1. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Pain Physician*. 2020 Mar; 23:e71-E83.
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A et al. Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020 Apr 6.
3. Johnson CL, Soeder Y, Dahlke MH. Concise review: mesenchymal stromal cell-based approaches for the treatment of acute respiratory distress and sepsis syndromes. *Stem Cells Transl Med*. 2017; 6:1141-1151
4. Behnke J, Kremer S, Shahzad T et al MSC Based Therapies-New Perspectives for the Injured Lung. *J Clin Med*. 2020; 9:682.
5. Leng Z, Zhu R, Hou W et al. Transplantation of ACE2- mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11:216-228
6. Patel AN, Raveloo P, Bull DA. Mesenchymal Stem Cell Population Isolated From the Subepithelial Layer of Umbilical Cord Tissue. *Cell Transplant*. 2013;22:513-519.
7. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D et al. Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells for COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *CellIR4* 2020; 8:e2839.
8. Liang B, Chen J, Li T et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. *ChinaXiv*. 2020;2:v1.

## Trattamenti farmacologici per l'artrosi: dobbiamo cambiare qualcosa?

di **Enrico Ragni**,

Laboratorio di Biotecnologie Ortopediche, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

Una relazione tra l'incidenza dell'infezione da COVID-19 e le complicanze dovute a trattamenti cronici od occasionali per altre patologie non è ancora chiara, sebbene la pandemia di COVID-19 possa condizionare la strategia di trattamento di disturbi su base infiammatoria, come l'artrosi. Inoltre, i pazienti artrosici mostrano spesso una vasta gamma di patologie concomitanti come diabete, infiammazione e malattie cardiovascolari che sono le stesse presentate dai malati più gravi di COVID-19, e possono quindi aumentarne le complicanze [1] (leggi "Cellule stromali mesenchimali (MSC): come sfruttare il loro potenziale nella lotta al Covid-19?" - pag. 6).

Per affrontare la pandemia in modo sicuro ed efficace, chi ha in cura i pazienti artrosici gravi in trattamento farmacologico deve ogni giorno decidere la terapia più adeguata, interrompendone o meno una esistente, o scegliendo l'alternativa più efficace quando l'approccio corrente si rivela inefficace o potenzialmente non sicuro. Infatti, sebbene i dati circa l'interazione tra le diverse classi di farmaci e il virus SARS-CoV-2 siano ancora oggetto di studio, alcuni trattamenti per l'artrosi come gli anti-infiammatori (FANS), il paracetamolo, i corticosteroidi, gli oppioidi o altre molecole hanno una vasta gamma di effetti iatrogeni che di per se potrebbero potenzialmente aumentare l'incidenza ma soprattutto le complicanze dell'infezione da COVID-19.

Quindi, le caratteristiche dei pazienti artrosici intese come le comorbidità e gli effetti secondari dei trattamenti in uso sono essenziali per guidare le decisioni dell'ortopedico e incidono sulle differenze, sia percepite sia reali, riguardo alla sicurezza dei farmaci stessi. Una recente pubblicazione del gruppo guidato dalla Dr.ssa de Girolamo dell'Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano [2] riassume gli effetti dei farmaci comunemente usati per il trattamento dell'artrosi sia sull'incidenza delle patologie correlate a COVID-19 che sulle complicanze della malattia, fornendo agli ortopedici semplici linee guida per la gestione di questi pazienti durante l'era COVID-19.

In particolare, ad oggi, non sono disponibili prove conclusive a favore o contro l'uso di FANS durante il trattamento dei pazienti con COVID-19 [3]. Anche i pazienti con dolore non ancora infetti da SARS-CoV-2 possono essere rassicurati sulla sicurezza della continuazione dei FANS, perché non c'è nulla di conclusivo che indichi una maggiore incidenza di infezione virale, e soprattutto del Coronavirus [4]. In generale, a causa di possibili complicanze respiratorie e cardiovascolari, un approccio pragmatico e cautelativo suggerisce di valutare con cautela ed a seconda della storia clinica del paziente l'uso dei FANS come opzione di prima linea per la gestione dei sintomi, valutandone attentamente il rapporto costi/benefici.

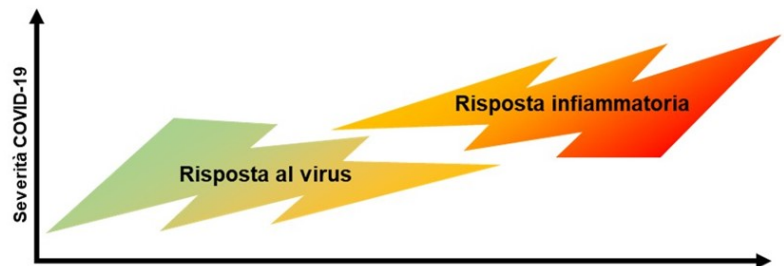
Per quanto riguarda il paracetamolo, al momento

non ci sono prove a favore o contro l'uso in relazione a COVID-19, o di un profilo di sicurezza più elevato rispetto ai FANS. I pazienti che già assumono paracetamolo non devono interromperne l'uso, sebbene si dovrebbe tener conto del fatto che, parimenti ai FANS e ad altre sostanze antipiretiche, il paracetamolo pur non aumentando il rapporto di rischio infettivo può essere responsabile di una sottovalutazione dello stato febbrile, portando ad una diagnosi ritardata e dunque a possibile peggiore prognosi [3].

A causa dell'assenza di dati clinici che collegano la terapia con corticosteroidi con un aumento dell'incidenza di COVID-19, nei pazienti già trattati in modo sistemico con corticosteroidi, non vi sono prove chiare che suggeriscano la necessità di interromperne l'uso. A causa di effetti peggiorativi in caso di comorbidità [5], nell'uso sistemico, sia la terapia pre-infezione che post-infezione, devono essere attentamente monitorate per potenziali complicanze e, se possibile,

dell'infezione da SARS-CoV-2 come la polmonite [6]. L'uso di oppioidi deboli, come ad esempio il Tramadol o la Codeina, ridurrebbe la suscettibilità agli effetti collaterali e alle infezioni e risulta quindi essere preferibile [7]. Tuttavia, al momento, non esiste una chiara indicazione a favore o contro la sospensione degli oppioidi in relazione all'aumentata incidenza di infezione da COVID-19, ma dovrebbe essere condotta un'attenta sorveglianza, soprattutto in caso di farmaci forti.

In generale, con alcune eccezioni che meritano considerazioni del rapporto costi/benefici, i pazienti artrosici in terapia farmacologica cronica dovrebbero essere rassicurati nella continuazione dei loro trattamenti, specialmente se non presentano sintomi da COVID-19. Nel caso di pazienti infetti, un'attenta valutazione della storia clinica del paziente e dei potenziali fattori di rischio (leggi "Principali fattori di rischio e gruppi ad alto rischio") (pag.9), associata ad un puntuale monitoraggio delle condizioni è fondamentale.



Sintomi	Deboli / Respiratori	Distress respiratorio acuto
<b>Terapie OA</b>		
FANS	SI'	SI' - VALUTARE PAZIENTE
Paracetamolo	SI'	SI'
Corticosteroidi	SI' - VALUTARE PAZIENTE	SI' - VALUTARE PAZIENTE
Oppioidi	DEBOLISI' / FORTI SI'-VALUTARE PAZIENTE	DEBOLISI' / FORTI SI'-VALUTARE PAZIENTE

ridotte al minimo nel dosaggio. Per le iniezioni intra-articolari che di solito vengono amministrate su una cadenza di pochi mesi, semestri o annuali, l'interruzione di trattamenti non salvavita durante la pandemia dovrebbe evitare anche il rischio più piccolo, che al momento non è ancora stato segnalato.

Infine, per quanto riguarda i pazienti con dolore cronico con stadi molto avanzati di artrosi multi-distretto e che necessitano di oppioidi forti (e/o immunosoppressivi), questi potrebbero essere potenzialmente più sensibili alla complicazione

Cio' ridurrà gli effetti negativi che la mancata cura dei sintomi, quali il dolore, la disabilità, la scarsa qualità della vita e il ricorso non necessario al sistema sanitario, farà ricadere su questi pazienti, spesso anziani e con diverse comorbidità. Allo stesso tempo, tutti i medici che hanno in cura questi pazienti sono incoraggiati a tenersi aggiornati sulle nuove prove che emergeranno dai futuri studi epidemiologici e che potrebbero modificare le attuali conoscenze.

### Bibliografia

1. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Jun;47:805-813.
2. Ragni E, Mangiavini L, Viganò M et al. Management of osteoarthritis during COVID-19 pandemic. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 May 21.
3. de Girolamo L, Peretti GM, Maffulli N and Brini AT. Covid-19-The Real Role of NSAIDs in Italy. *J Orthop Surg Res.* 2020;15:165.
4. Varrassi G. Warning against the use of anti-inflammatory medicines to cure covid-19: building castles in the air. *Adv Ther.* 2020;37:1705-1707.
5. Liu D, Ahmet A, Ward L et al. A Practical Guide to the Monitoring and Management of the Complications of Systemic Corticosteroid Therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;15:9:30.
6. Edelman EJ, Gordon KS, Crothers K et al. Association of prescribed opioids with increased risk of community-acquired pneumonia among patients with and without HIV. *JAMA Intern Med.* 2019;179:297-304.
7. Hamina A, Taipale H, Karttunen N et al. Hospital-treated pneumonia associated with opioid use among community dwellers with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;69:807-816.



## Principali fattori di rischio e gruppi ad alto rischio

di **Alessandra Menon**, Comitato Scienza di Base SIAGASCOT  
I Clinica Ortopedica,

ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Milano  
Università degli Studi di Milano

Il range di sintomi con cui si presenta l'infezione da COVID-19 va da nessun sintomo (asintomatico) a polmonite grave/critica, che può portare anche alla morte. In particolare, l'evoluzione della malattia viene descritta attraverso quattro fasi, che possono però variare a seconda della gravità clinica dei sintomi (lieve, moderata, grave e critica) e della loro durata [1]. Il più grande studio epidemiologico condotto in Cina ha mostrato che tra i 44672 casi confermati, l'81% era da considerarsi una comune/lieve polmonite, il 14% grave, il 5% critica. Il tasso di mortalità per i pazienti critici è stato del 49%: pazienti con comorbidità (malattie cardiovascolari, diabete, malattie respiratorie croniche, ipertensione, malattie tumorali) mostravano tassi di mortalità più elevati (10,5%, 7%, 6,5%, 6%, 6% rispettivamente) rispetto a quelli senza comorbidità (0,9%) [1], e in ogni caso molto più alti di quelli registrati dalla comune influenza (0.1%) [2]. Il tempo mediano dal primo sintomo alla dispnea è stato di 5 giorni, al ricovero in ospedale di 7 giorni e all'ARDS di 8 giorni. Di conseguenza, la malattia può progredire da moderata a grave/critica in maniera molto rapida [1].

In uno studio retrospettivo di coorte recentemente pubblicato su Lancet, su 191 pazienti adulti con infezione da COVID-19 ricoverati in due ospedali di Wuhan, poi dimessi o deceduti entro il 31 gennaio 2020, sono stati riscontrati crescenti probabilità di decesso in ospedale associato all'età avanzata ( $p=0.0043$ ), un più alto punteggio del *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA; un buon marker diagnostico per la sepsi e shock settico, che riflette lo stato ed il grado di disfunzione multi-organo) ( $p<0.0001$ ), e livelli di D-Dimero nel sangue superiori a 1.00 µg/mL ( $p=0.0033$ ) al momento del ricovero [3]. Età avanzata, livelli elevati di D-dimero e di punteggio SOFA al ricovero potrebbero, quindi, aiutare i medici ad identificare in una fase precoce quei pazienti con infezione da COVID-19 che potrebbero avere una prognosi sfavorevole [3].

Altri studi hanno mostrato che le forme di malattia più gravi, con un tasso di mortalità maggiore, sono più frequentemente riportate tra gli anziani di età superiore ai 60 anni, di sesso maschile, e confermato che la concomitanza di altre patologie croniche come ipertensione, diabete, malattie cardiovascolari, malattie respiratorie croniche e cancro aumenta il rischio di esito infausto [4-6]. Uno studio pubblicato alla fine del mese di marzo riporta un tasso medio di mortalità per gli adulti di età inferiore ai 60 anni inferiore allo 0,2%, e del 9,3% nei soggetti di età superiore a 80 anni. Anche se le comorbidità hanno aumentato il rischio di mortalità di cinque volte, il rischio rimarrebbe comunque più basso per i giovani [2].

Ad oggi, questi gruppi ad alto rischio rappresentano pertanto la maggior parte dei casi di malattia grave e decesso.

La percentuale della maggior parte delle malattie croniche segnalate e delle condizioni di salute è

simile alla prevalenza di queste condizioni nelle fasce di popolazione anziana cinese, e pertanto potrebbero essere solo un surrogato dell'aumento di età. Una maggiore espressione genica dell'enzima convertitore dell'angiotensina II (ACE II) potrebbe essere collegata a una maggiore suscettibilità a SARS-CoV-2, sebbene il dibattito sia ancora aperto (leggi "La Bomba di Marmotti - Covid-19 e ruolo degli ACE-inibitori" - pag.13). È stato dimostrato che l'espressione ACE II nei tessuti polmonari aumenta con l'età, l'uso di tabacco e, ancora da dimostrare, con alcuni trattamenti ipertensivi. Queste osservazioni potrebbero spiegare la apparente maggiore vulnerabilità delle persone anziane, dei fumatori e delle persone con ipertensione arteriosa, nonché evidenziano anche l'importanza



di identificare i fumatori come un ulteriore potenziale gruppo ad alto rischio per COVID-19 [7,8]. Ci sono evidenze scientifiche limitate sulla gravità della malattia tra donne in stato di gravidanza con COVID-19. Donne gravide sembrano riportare una manifestazione clinica simile a pazienti adulte non gravide con polmonite da COVID-19. Fortunatamente non sono noti gravi esiti avversi nei neonati a causa di polmonite materna da COVID-19 e sono state rilevate tracce di virus nel latte materno [9]. Le informazioni attualmente disponibili indicano che i bambini hanno una probabilità di infezione simile agli adulti, ma con manifestazioni cliniche mediamente più lievi [10,11]. Circa il 2,5% del totale dei casi segnalati in Cina (al 20 febbraio 2020) erano individui sotto i 19 anni di età. Una percentuale molto ridotta di persone in questa

fascia di età ai 19 anni ha sviluppato una forma grave (2,5%) o critica (0,2%) di malattia [4]. È probabile che le stime di tutti i parametri di cui sopra verranno riviste e perfezionate man mano che saranno disponibili maggiori informazioni.

In una serie di casi recentemente pubblicata su 5700 pazienti consecutivi ospedalizzati con infezione da COVID-19 nell'area della città di New York City, le comorbidità più comuni sono risultate essere l'ipertensione, l'obesità ed il diabete, analogamente a quanto riportato in Cina e negli altri paesi dell'UE/EAA e Regno Unito. Tra i pazienti con esito ( $n=2634$ ), il 21% è deceduto, il 14% ha richiesto il ricovero in terapia intensiva, il 12% ha ricevuto ventilazione meccanica, il 3% ha richiesto terapia renale sostitutiva. I tassi di mortalità in questa serie di casi erano significativamente più bassi, probabilmente a causa delle differenze nei tempi di ricovero [12].

Ad oggi, tuttavia, l'importanza relativa delle diverse comorbidità non risulta ancora molto chiara, a causa dell'inadeguato aggiustamento/normalizzazione per importanti fattori confondenti quali età, sesso e fumo, dei follow-up ancora insufficienti, e probabilmente del mancato corretto reporting delle condizioni basali. In Cina, infatti, le cartelle cliniche sono spesso incomplete, inesatte e le condizioni croniche non vengono diagnosticate [2].

Sarà di fondamentale importanza la raccolta di dati di alta qualità a livello di popolazione ottenuti grazie ad affidabili screening sierologici (leggi "Diagnostica e monitoraggio di COVID-19: test molecolare e sierologico") capaci di stimare la diffusione dell'infezione in una comunità, di evidenziare l'avvenuta esposizione al virus, di identificare l'infezione in individui asintomatici o con sintomatologia lieve o moderata ed infine di definire il tasso di letalità dell'infezione virale rispetto al numero di pazienti contagiati. Il loro impiego è quindi utile nella ricerca e nella valutazione epidemiologica della circolazione virale, mentre non è indicato nella diagnosi dell'infezione, per il quale è comunque necessaria l'esecuzione di un tampone.

Ulteriori e più puntuali studi sulle infezioni che si sono succedute negli ultimi decenni, quali la SARS, l'influenza aviaria, la MERS mediorientale e l'Ebola in Africa, dovranno includere informazioni complete e accurate su tutti i potenziali fattori di rischio. Sarà necessario raccogliere dati provenienti da studi clinici a livello globale così che si possa raggiungere una migliore comprensione dell'evoluzione di questa pandemia, ed i risultati così ottenuti possano essere applicati alla popolazione generale [2].

**Bibliografia:**

1. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25748. doi:10.1002/jmv.25748.
2. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020;368:m1198. Published 2020 Mar 26. doi:10.1136/bmj.m1198.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
7. Cai G. Bulk and Single-Cell Transcriptomics Identify Tobacco-Use Disparity in Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of 2019-nCoV. *Preprints 2020, 2020020051* (doi: 10.20944/preprints202002.0051.v2).
8. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45. Published 2020 Apr 28.
9. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10226):809-815. doi:10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
10. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza Integrata COVID-19 in Italia [February 27, 2020]. Available from: [https://www.iss.it/documents/20126/0/Infografica\\_09marzo.pdf/](https://www.iss.it/documents/20126/0/Infografica_09marzo.pdf/).
11. Bi Q, Wu Y, Mei S, et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099:30287-5.
12. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;e206775.

## Diagnostica e monitoraggio di COVID-19: test molecolare e sierologico

di **Alessandra Colombini**,

Laboratorio di Biotecnologie Ortopediche, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

La COVID-19 è una patologia che nella maggioranza dei casi (50-75%) si è rivelata completamente asintomatica. Al fine di prevenire la trasmissione del virus SARS-CoV-2 e garantire un trattamento tempestivo per i pazienti affetti dalla malattia, è necessario identificare sia i soggetti con infezione attiva in corso che comprendere se gli individui siano stati infettati e/o abbiano sviluppato una risposta immunitaria contro il virus.

Il primo obiettivo si realizza utilizzando un test molecolare che ricerca direttamente l'RNA virale nel campione biologico del soggetto per la diagnosi eziologica di COVID-19.

La procedura prevede la raccolta di un tampone nasofaringeo del soggetto dal quale viene estratto l'RNA virale che viene poi retrotrascritto. Il DNA ottenuto viene poi amplificato tramite PCR per identificare specificamente il virus SARS-CoV-2 in modo qualitativo (presenza/assenza) o quantitativo (numero di copie di RNA virale).

Il test molecolare soffre di diverse problematiche preanalitiche ed analitiche che possono compromettere l'accuratezza diagnostica del test. Nel primo caso si tratta essenzialmente di errori legati alla relativa manualità della procedura, in particolare: scorretta identificazione, inadeguata raccolta, maneggiamento, trasporto e conservazione o contaminazione dei campioni, errori procedurali.

Dal punto di vista analitico, invece, i risultati "falsi negativi" sono essenzialmente attribuibili alla bassa carica virale, specialmente negli individui asintomatici o pauci-sintomatici, in

particolare se i prelievi di materiale biologico vengono effettuati nelle fasi iniziali o finali dell'infezione.

Dal punto di vista pratico, inoltre, il test mole-



colare prevede lunghi tempi di esecuzione, il risultato è disponibile non prima di 3-4 ore dal prelievo del materiale biologico e necessità di laboratori attrezzati con strumentazione e personale qualificato per la sua esecuzione.

Il secondo obiettivo prevede l'utilizzo dei test sierologici in grado di identificare nel sangue del soggetto, in modo qualitativo, rapido (presenza/assenza) o quantitativo (titolo anticorpale) diverse classi di anticorpi (IgA, IgM ed IgG) prodotti dall'organismo contro il virus. In particolare, le IgA sono immunoglobuline secretorie presenti insieme alle IgM

durante la fase acuta e precoce dell'infezione virale, se identificate suggeriscono infezione in corso, mentre le IgG della memoria, quando presenti, indicano un pregresso contatto con il virus. I test sierologici quantitativi con prelievo ematico standard effettuati in laboratorio hanno i vantaggi di essere accurati ed affidabili, di consentire un monitoraggio del titolo nel tempo e di essere sottoposti a percorsi di controllo qualità interno ed esterno. Anche i test sierologici rapidi o pungidito presentano dei vantaggi rispetto alla modalità di esecuzione: possono essere effettuati in autonomia dal paziente ed utilizzano una goccia di sangue prelevata dal polpastrello al posto del prelievo ematico standard, risentono però di una sensibilità inferiore rispetto a quelli quantitativi. Questo li rende interessanti per la sorveglianza epidemiologica, ma il rischio di ottenere da essi dei "falsi negativi" ne limita l'utilizzo in diagnostica.

Infine, come per il test molecolare, anche quello sierologico ha delle limitazioni analitiche: in presenza di un risultato negativo non è possibile escludere del tutto l'infezione, il soggetto potrebbe essere nel periodo di incubazione virale.

Segue a pag.11

Riassumendo, il test molecolare viene effettuato in caso di positività al test sierologico ed è raccomandato in caso di sintomi conclamati per confermare la diagnosi di COVID-19, a supporto dell'anamnesi clinica e della diagnostica per immagini.

Il test sierologico con prelievo ematico può aiutare nel facilitare la diagnosi, sempre in associazione ai dati clinici del paziente, in caso di risposta dubbia del test molecolare, ed in particolare può aiutare a

distinguere tra le fasi della patologia, suggerendo una sorta di potenziale immunità in caso di pregressa esposizione virale. Per il suo basso costo e la sua ampia disponibilità, il test sierologico pungidito trova, invece, una maggiore utilità per lo screening ad ampio spettro dei soggetti a rischio e per fornire dati epidemiologici sulla diffusione del virus nella popolazione.

## Origine del virus: sviluppato in laboratorio o evoluto naturalmente?

di **Marco Vignano**, Comitato Scienza di Base SIAGASCOT, Laboratorio di Biotecnologie Ortopediche, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

**Tratto da Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI et al. The Proximal Origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;26:450-452.**

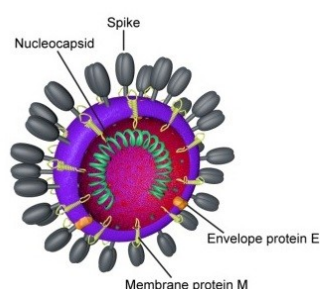
SARS-CoV-2 è uno dei sette Coronavirus attualmente noti in grado di infettare l'uomo. Tra questi, 4 (HKU1, NL63, OC43 229E) causano sintomi lievi, mentre MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2 possono causare gravi patologie. L'analisi comparativa dei loro genomi ha permesso di identificare diverse caratteristiche peculiari specifiche di SARS-CoV-2, che portano a ritenere con ragionevole sicurezza, che il virus sia evoluto naturalmente e non sia stato prodotto artificialmente in laboratorio come suggerito da diverse testate giornalistiche sensazionaliste.

La prima caratteristica risiede nella proteina *spike*, ovvero l'elemento in grado di garantire il legame tra virus e cellula ospite. Come per il SARS-CoV, anche in SARS-CoV-2 questa proteina ha una alta affinità per il recettore ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*) umano. La curiosità è che 5 dei 6 amminoacidi funzionali della proteina *spike* di SARS-CoV-2 sono differenti rispetto SARS-CoV e rappresentano una sequenza fino ad oggi sconosciuta. Questo suggerisce che l'alta affinità per il recettore ACE2 sia frutto di una specifica evoluzione indipendente, avvenuta probabilmente in organismi ospiti portatori di un recettore ACE2 molto simile a quello umano (furetti, gatti, maiali e scimmie).

Inoltre, all'interno della proteina *spike* di SARS-CoV-2 è stata identificata una sequenza amminoacidica che genera una caratteristica struttura associata a polisaccaridi, mai osservata prima nei coronavirus prossimi a SARS-CoV-2 (betacoronavirus della linea B). Sebbene la funzione sia ignota, in altri virus (ad esempio in quello dell'influenza aviaria) l'evoluzione di strutture simili ha segnato il passaggio da bassa ad alta patogenicità.

Il genoma di SARS-CoV-2 mostra quindi enormi differenze a livello di elementi fondamentali per l'azione infettiva e patogena sia rispetto ai predecessori, sia rispetto a tutte le varianti conosciute o precedentemente ipotizzate. Per questo, le ipotesi più probabili riguardo alle origini di SARS-CoV-2 sono l'evoluzione in organismo animale e successivo salto di specie nell'uomo oppure, viceversa, l'evoluzione nell'uomo in seguito ad un trasferimento da altra specie animale.

La prima ipotesi è supportata dal luogo di insorgenza di SARS-CoV-2 e della relativa patologia, ovvero il mercato di Huanan presso Wuhan, in cui la specie animale portatrice potrebbe essere stata presente. Infatti, il genoma di SARS-CoV-2 ha una alta similarità sia con i coronavirus noti per infettare i pipistrelli che con quelli riscontrati



Struttura di un coronavirus. Da Belouzard, et al - [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3397359/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3397359/), CC BY 3.0, commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=26447694

nel pangolino, entrambi frequentemente trattati nel mercato di Wuhan. In particolare, è stato riscontrato che il coronavirus di pangolino condivide con SARS-CoV-2 il medesimo sito di legame unico per i recettori ACE2. Tuttavia, la sequenza associata a polisaccaridi non è stata riscontrata in nessuna variante animale. Questa caratteristica potrebbe quindi essersi sviluppata direttamente nell'uomo, in seguito a numerosi salti di specie avvenuti dal pangolino. Inizialmente il virus sarebbe stato incapace di riprodursi nell'organismo umano, dando origine a frequenti ma brevi infezioni sviluppo di condizioni patologiche. Tuttavia, in seguito a mutazioni stabili, questo sarebbe diventato possibile con le conseguenze oggi evidenti. Questo scenario si è già presentato nella sindrome respiratoria medio-orientale (MERS), il cui corrispettivo coronavirus MERS-CoV ha avuto modo di adattarsi gradualmente tramite multipli passaggi dal dromedario all'uomo.



Pangolino cinese nello zoo di Lipsia

In conclusione, la possibilità che il virus sia originato da un salto di specie del coronavirus riscontrato nei pangolini rimane l'ipotesi più plausibile. Lo scenario di uno sviluppo in laboratorio di SARS-CoV-2, sebbene possibile data l'esistenza di studi su coronavirus di pipistrello e i documentati di casi di "fuga" di virus dai laboratori, rimane improbabile perché per ottenere questi risultati si sarebbe dovuta utilizzare una strategia di selezione "naturale" in vitro, piuttosto che tecniche di ingegneria genetica, che sono estremamente più rapide, efficaci e controllabili. La ricerca di risposte riguardo all'origine di SARS-CoV-2 non è legata solo alla necessità di spiegare la pandemia (e valutare i possibili risvolti geopolitici o giudiziari), ma rappresenta anche un importante passaggio per lo studio delle possibili strategie di contrasto alla diffusione del virus e della prevenzione di future epidemie.



## Infodemia: l'epidemia delle informazioni

### Fake news dal mondo

di **Riccardo Pagliacci**,

Comunicazione e Marketing, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

Le fake news sul Coronavirus purtroppo hanno avuto larghissima diffusione tra social network e messaggistica istantanea, scatenando nella popolazione ansie ingiustificate o false speranze. Lo stesso Istituto Superiore di Sanità ha dovuto creare una sezione sul proprio sito web per fare chiarezza, attraverso l'aiuto di virologi ed infettivologi, sulle bufale che sono circolate.

#### La Vitamina C è efficace nella prevenzione o nella cura del virus - FALSO

Anche se nelle prime settimane in tantissimi consigliavano la vitamina C (o acido ascorbico), perché "suggerita dai virologi", questa non ha alcuna efficacia né nella prevenzione né tantomeno nella cura del Coronavirus. Come tutti sappiamo, specie nei periodi invernali, rappresenta una grande risorsa nel ridurre la possibilità di sviluppare raffreddori o infiammazioni, ma oltre questo fatto non ci sono dati sufficienti per dare ulteriori certezze. In Cina però sembra che alcuni medici abbiano voluto sperimentare l'utilizzo di vitamina C nei contagiati, per via endovenosa e in dosi elevate; infatti la somministrazione per via orale avrebbe una minore efficacia nel veicolare concentrazioni maggiori di acido ascorbico nell'organismo e, quindi, nella dimostrazione di un eventuale valenza terapeutica. Resta sicuramente chiaro che assumere la vitamina C (in dose consigliata di 1 grammo al giorno, per via orale) sotto forma di arance, agrumi in generale e spremute, non può che fare bene al nostro organismo per una serie di motivi. Questo falso mito, nel caso del COVID, è stato scatenato purtroppo da una nota vocale fake che circolava nei servizi di messaggistica istantanea, e ha trovato terreno fertile nella popolazione spaventata convinta che l'assunzione di vitamina C potesse rispondere alle esigenze del rafforzamento del sistema immunitario e quindi di sconfitta del COVID-19. Nelle farmacie, supermercati, on-line, qualsiasi prodotto contenente vitamina C è andato letteralmente a ruba.



#### Se si esce di casa, bisogna usare solo un abito e un solo paio di scarpe e poi lasciarli fuori dalla porta - FALSO

"Il Coronavirus sull'asfalto, quindi sotto la suola delle nostre scarpe, può sopravvivere fino a 9 giorni" questa la notizia che rimbalzava nei social network. Sicuramente è possibile che lo sporco che si trova per definizione per terra, possa salvaguardare il virus creando un biofilm protettivo per qualche tempo ma, non dimentichiamo, che il virus non rimane a contatto con un ambiente esterno, con l'andare del tempo, perde la sua carica virale. Inoltre sarebbe a dir poco impossibile calpestare con la suola delle scarpe le "famosi" droplets, goccioline respiratorie veicolo di Coronavirus se non, addirittura, toccare la suola con le mani e poi portarcele alla bocca, al naso o agli occhi!

Per una possibile contaminazione degli abiti, se qualche droplet ci capitasse sopra inavvertitamente, significa che non abbiamo rispettato la distanza di sicurezza di un metro e che

qualcuno senza indossare la mascherina abbia starnutito o tossito nelle nostre vicinanze. Tutte queste eventualità, in ogni caso, sono poco probabili.

La corretta igienizzazione delle superfici, dove il virus sopravvive con molta facilità, è la principale raccomandazione da tenere a mente, come tenere sempre pulite le mani, facendo attenzione a dove le appoggiamo e, soprattutto di andare poi a lavarci le mani se tocchiamo qualcosa di potenzialmente contaminato. Le buone abitudini di pulizia e le indicazioni fornite dal Ministero della Salute non vanno dimenticate, anche se ci si trova in ambienti a noi familiari e ad elevata frequentazione.

#### In auto o se si va a correre la mascherina è obbligatoria - FALSO

L'utilizzo della mascherina in auto è ingiustificato se non inutile, soprattutto se si è da soli. La mascherina è una barriera che ci protegge dal contagio ma solo se si è a stretto contatto con un persona infetta. In condizioni normali, e in soggetti sani, è sufficiente rispettare il metro di distanza. Se si deve invece prendere la macchina con più persone, venendo a meno al distanziamento sociale, si può indossare la mascherina per avere una protezione in più. Stessa cosa se si va a correre: non solo la mascherina è di intralcio ma impedisce anche una corretta ossigenazione necessaria al momento dello sforzo fisico. Inoltre, si presume, che la corsa, soprattutto in questo periodo, sia un'attività individuale, per cui le distanze tra un runner e l'altro, nel caso, si creano spontaneamente. La mascherina è un ausilio utile ai malati, per evitare un ulteriore contagio al personale medico e infermieristico e ai parenti che li assistono (leggi "Utilizzo corretto dei DPI e dei disinfettanti" - pag.3). Per evitare così che le goccioline respiratorie possano andare a colpire i soggetti sani, poiché queste contengono un'alta carica virale.



tendere il nostro turno per entrare al supermercato all'interno del quale dobbiamo indossare le soffocanti mascherine e gli appiccicosi guanti, ma anche e soprattutto perché una volta a casa comincia il rito per la "sanificazione" di tutto ciò che abbiamo comprato. Ma è indispensabile farlo? Sappiamo che il Covid-19 si trasmette principalmente attraverso inalazione diretta di goccioline con carica virale o per contatto delle mani con particelle virali attraverso le mani, qualora poi le mani vengano portate a bocca, naso e occhi. Non è quindi irrazionale pensare di disinfettare quanto predo dagli scaffali del supermercato o di un negozio di alimentari. Certo, la probabilità che qualcuno, infetto, abbia starnutito o tossito, o toccato con mani a loro volta già "contaminate" dal virus la confezione che stiamo acquistando proprio noi è bassa, ma non inesistente. Inoltre, sappiamo che il virus, a seconda delle superfici può sopravvivere da qualche minuto a diverse ore/giorni (leggi "Modalità di trasmissione e stabilità del virus sulle superfici" - pag.2) e dunque dopo qualche tempo ogni possibile carica virale si spingerebbe autonomamente. Tuttavia, se ci si vuole cautelare al massimo e soprattutto essere sicuri che qualsiasi cosa in casa sia "sicura", si può pulire la superficie delle confezioni con un disinfettante come ad esempio alcool al 70% (leggi "Utilizzo corretto dei DPI e dei disinfettanti" - pag.3), e attendere qualche minuto affinché il trattamento abbia effetto virucida. Infatti, anche l'effetto del più efficace disinfettante non è istantaneo e pertanto bisogna attendere qualche minuto affinché la superficie trattata sia davvero priva di particelle virali vitali. In alternativa, per i più pigri, le confezioni acquistate si possono esporre al sole per qualche ora (se il contenuto lo consente) o attendere qualche giorno prima di riporli nelle credenze. E' consigliabile, per lo stesso motivo che frutta e verdura non confezionati vengano lavati con acqua corrente prima di essere riposti in frigorifero.

Fonti: Sito ISS - Istituto Superiore di Sanità / Ministero della Salute - salute.gov.it / Regione Lombardia / Gruppo San Donato - Ospedale San Raffaele

#### I guanti vanno sempre utilizzati - FALSO

Un altro mito da sfatare è l'utilizzo dei guanti in lattice o di plastica: molte persone li indossano, soprattutto quando vanno nei negozi o in luoghi pubblici. Anche in questo caso, non è assolutamente indispensabile. Basta evitare di portarsi le mani sul viso, soprattutto se si toccano cose e superfici accessibili a molte persone, e disinfettarsi le mani spesso (ad esempio con un gel igienizzante) e in ogni caso appena rientrati a casa, semplicemente con acqua e sapone. Indossare i guanti è però un buona forma di prevenzione e un "deterrente" se ci portiamo spesso le mani sul viso senza pensarci.

#### E' pericoloso non disinfettare la spesa alimentare prima di riporla in frigo o nelle credenze - DIPENDE

Il momento della spesa è diventato per tutti uno degli appuntamenti più faticosi della settimana. Non solo perché spesso dobbiamo at-



## Covid-19 e ruolo degli ACE-inibitori

di *Antongiulio Marmotti*  
 Comitato Scienza di Base -SIAGASCOT  
 Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia  
 Ospedale S.Luigi Gonzaga  
 Università degli Studi-Torino

È straordinario come nella nostra vita professionale e non possano comparire all'improvviso avversità come la pandemia del COVID-19. Ognuno di noi, se chiude gli occhi e pensa al mese di gennaio o di febbraio di questo anno, ricorda se stesso come se una distanza enorme si fosse interposta (quasi "una vita fa" come si dice), e adesso guardiamo avanti con la consapevolezza di un nuovo "ghost enemy" con cui fare i conti. Ma abbiamo la scienza di base dalla nostra parte, e non siamo completamente indifesi. E in questo, le conoscenze su come il virus si comporta e su quali aperture terapeutiche ci possono essere sono, anche se drammaticamente, molto affascinati.

**Facciamo però un passo indietro. Per capire come il virus COVID-19 entra nel nostro sistema di difesa e nel nostro organismo dobbiamo rivedere una particolare catena di eventi fisiologica che si basa sull'interazione perfetta tra angiotensina e i nostri organi.**

Tutto inizia dal fegato, il nostro grande laboratorio endogeno, che produce costitutivamente una glicoproteina chiamata angiotensinogeno, che si muove nel sangue e che da solo non fa nulla. Quando l'angiotensinogeno percorre i vasi aderenti alle cellule iuxta glomerulari del rene (il rene nel nostro organismo è "super perfuso" dal sangue e che quindi è costantemente in allerta su cosa ci succede a livello di pressione sanguigna), queste cellule, attraverso un enzima chiamato renina, lo convertono (praticamente tagliandone un pezzo) in una molecola che chiamiamo angiotensina I (o pro-angiotensina); questo processo è stimolato dagli stati di scarsa perfusione del rene (che quindi mettono in allarme il rene su un possibile abbassamento della pressione). A questo punto angiotensina I (o pro-angiotensina) scorre nel sangue e anche lei di per se non fa nulla, ma è come se fosse un segnale di allarme attivato (come il cartellino giallo per un giocatore di calcio in una partita). Infatti, quando entra in contatto con le cellule endoteliali dei vasi capillari polmonari, renali (e in genere nelle cellule endoteliali e anche nel cervello), entra in contatto con un enzima presente in queste cellule che si chiama angiotensin-converting enzyme (ACE) e viene trasformata in angiotensina II

**Ora, angiotensina II (Ang-II) è una bomba per in nostro organismo e fa un sacco di cose (è come un ormone):** fa vasocostrizione, è proinfiammatorio ed agisce, ovviamente come in tutti i meccanismi cellulari, attraverso un recettore che si chiama Angiotensin II receptor type 1 o AT1 receptor che è praticamente su quasi tutte le cellule dell'organismo (si dice sia ubiquitario) [10]. Ma, molto importante, Ang II è un fattore PROFIBROTICO; si aumenta la fibrosi nei tessuti in cui agisce, aumentando l'espressione di TGF-beta 1 che, si sa, è un fattore profibrotico, ma anche attraverso meccanismi legati all'azione di AT1 receptor che conducono in ultimo alla aumentata espressione di Connective tissue growth fac-

tor (CTGF potente fattore profibrotico implicato nei processi di fibrosi tissutale) e alla aumentata espressione di proteina della matrice cellulare come collagene. **Poi Ang-II agisce anche sul sistema nervoso centrale e aumenta la produzione di vasopressina e la sensazione della sete, sul muscolo liscio arterioso e venoso e fa vasocostrizione e aumenta anche la sintesi di aldosterone** (ormone steroideo prodotto dalla zona glomerulare della corticale del surrene, sodio ritentivo, acqua ritentivo e potassio espulsivo. Ci sta tutto, perché tutto va verso l'aumento della pressione secondo l'azione Ang-II. Ha inoltre un potenziale protrombotico favorendo l'adesione e l'aggregazione delle piastrine e la produzione di inibitori dell'attivazione del plasminogeno - aumento di aggregabilità, aumento delle trombosi... cominciamo a sentire qualcosa che si ricollega al COVID. E nel polmone, può esercitare effetti deleteri sulla vascolarizzazione polmonare con conseguente vasocostrizione, proliferazione e infiammazione (meccanismi che si ricollegano allo sviluppo di ipertensione arteriosa polmonare) e diminuzione di flusso dell'aria con mismatch (disaccoppiamento) del meccanismo di ventilazione/perfusione con il quale viviamo. Crea infatti nel polmone una aumentata permeabilità vascolare e associata agli effetti pro-infiammatori può condurre a quadri clinici simili alla ARDS (Acute or Adult respiratory distress syndrome) o sindrome da stress respiratorio acuto ("fuoriuscite di liquido dalle pareti capillari", che portano a un accumulo di fluido e al successivo collasso delle sacche d'aria, rendendo i polmoni incapaci di effettuare lo scambio tra ossigeno e anidride carbonica). Ci ricordiamo come si presentavano i malati gravi di

**facendo un sacco di cose per controbattere le azioni spesso "esagerate" di Ang II.** ACE2 converte Ang-II in angiotensina1-7 (Ang 1-7), limitando gli effetti di vasocostrizione e profibrotici di Ang-II. ACE2 peraltro agisce anche "prima" perché è in grado di convertire angiotensina I in angiotensina 1-9 (Ang 1-9) che poi a sua volta da ACE2 è convertita in Ang 1-7. Ora, Ang 1-7 si lega al suo recettore (che si chiama Mas receptor,) [7] e esercita effetti contrari a Ang II quali vasodilatazione, effetti antiinfiammatori e antiossidanti, ANTIFIBROTICI, e anti apoptotici. Si può affermare che l'asse ACE2/Ang1-7/MasR ha azioni opposte all'asse ACE/AngII/AT1R [6].

**Adesso forse cominciamo a rischiarare il panorama che prevede "l'arrivo del ghost enemy COVID-19 nel nostro sistema solare".** COVID-19 arriva e penetra le nostre difese entrando (nelle cellule) attraverso ACE2. Una mossa strategicamente perfetta: la proteina virale S (alla superficie del virus, la famosa "spike protein") si lega a ACE2, in maniera preponderante in ambito polmonare ma anche in altri distretti corporei, e l'invasione inizia. ACE2 viene "occupata" da COVID e non riesce più a convertire in maniera efficiente Ang-II, ecco che così Ang-II aumenta nel siero dei pazienti COVID e più carica virale c'è e più danno polmonare c'è più Ang-II aumenta. E in più COVID-19 fa fare down-regulation di ACE2; cioè immaginiamo una "battaglia spaziale" in cui gli alieni chiamati COVID-19 distruggono le nostre astronavi protettive chiamate ACE2 alla periferia del nostro sistema solare e così, superata questa barriera, invadono i nostri pianeti, portando a un coinvolgimento multiorgano di COVID-19, fenomeno purtroppo tristemente noto.

**E adesso siamo nel bel mezzo della battaglia;** e un ruolo centrale, in questo, è dato da ACE2 [3], che è "distrutta" dal COVID-19 tramite downregulation. E così nell'organismo c'è campo libero per Ang-II che (adesso quasi come una "alleata" inconsapevole e segreta del virus) esercita le sue azioni pro-infiammatorie, pro-trombotiche e profibrotiche prevalentemente nel polmone, portando nel nostro sistema ad una conseguente diminuzione di Ang 1-7 che controbilanciava gli effetti di Ang II. E sappiamo che questo può arrivare fino alla "cytokine storm" che è come una tempesta citochinica infiammatoria che si abbatte sull'intero albero polmonare.

**Ma proviamo a fermarci un attimo e, come in un film, congeliamo il fotogramma in cui l'invasione di COVID-19 entra nel nostro sistema attraverso ACE2.** Quali sono i "sistemi solari" (nel nostro caso i pazienti) più a rischio? Sono i pazienti con stato di salute già alterato, in cui:

i) il sistema immunitario è già compromesso e preattivato (e predisposto a sviluppare una "cytokine storm") come negli obesi, che hanno un microbioma che genera "per se" costitutivamente una infiammazione subclinica latente (da cui il principio della "artrosi metabolica) oppure ii) i pazienti affetti da cardiopatia grave con già preesistente uno squilibrio del sistema renina-angiotensina a favore di Ang II.



COVID? Ora, il nostro organismo, che è "molto equilibrato", ha previsto un meccanismo che limita la azione di angiotensina II e si basa su una proteina transmembrana in polmoni (molto nei pneumociti tipo II che sono i responsabili negli alveoli della rigenerazione dei pneumociti tipo I e della produzione di surfattante), arterie, cuore, rene, fegato, tratto gastrointestinale alto, colon, retto, vescica: la proteina ACE2 (Angiotensin-converting enzyme 2 o enzima 2 di conversione dell'angiotensina). **ACE2 è come un "Avenger" tipo Tony Stark alias Iron Man, che interviene rapidamente**

In questo ultimo gruppo di pazienti (purtroppo molto rappresentato nel complesso dei pazienti più gravi) è stato osservato un uso diffuso in terapia (direi prevedibile, data la loro situazione di patologia cardiovascolare) di farmaci antiipertensivi di comune pratica clinica quali gli ACE-inibitori (angiotensin-converting-enzyme inhibitors che inibiscono ACE e **diminuiscono** la formazione di Ang II) e i farmaci sartanici in grado di bloccare il recettore AT1 di Ang II (angiotensin-receptor blockers ARBs). **In questo contesto, ovviamente, si tratta di una associazione "casuale" e non "causale" e diminuiscono la formazione di Ang II) e i farmaci sartanici in grado di bloccare il recettore AT1 di Ang II (angiotensin-receptor blockers ARBs).** In questo contesto, ovviamente, si tratta di una associazione "casuale" e non "causale" tra la tipologia di pazienti che, date le condizioni cardiovascolari predisponenti erano trattati con ACE inibitori o farmaci sartanici, laddove l'infezione da COVID-19 ha potuto manifestare tutta la sua virulenza e aggressività avendo trovato un terreno già predisposto dallo squilibrio del sistema renina-angiotensina. Per cui, se si guarda bene questa associazione, non è minimamente sostenibile che la somministrazione di farmaci quali gli ACE inibitori o i farmaci bloccanti il recettore AT1 di Ang II possano in qualche modo "favorire" l'infezione da COVID-19 o possa "favorirne" una forma più grave [4] [5]. Una osservazione sperimentale discutibile e ancora in fase di studio (che ha condotto alla falsa associazione causale tra uso di ACE inibitori e infezione da COVID 19) è l'evidenza in modelli animali che la terapia con ACE inibitori aumenti la produzione endogena di ACE2, la porta di ingresso di COVID-19. A parte il fatto che tale osservazione non è stata chiaramente dimostrata in altri studi [6], non bisogna dimenticare che, invece, nei pazienti con squilibrio del sistema renina-angiotensina è molto probabilmente vero il contrario, cioè che ACE2 sia costitutivamente meno espressa data l'iper-espressione di Ang II ed è anche probabile (perché dimostrato in modelli preclinici su ratti) che l'età avanzata porti ad una diminuzione della espressione di ACE2 [6].

**Allora il bello della "battaglia" viene proprio in questo momento: se facciamo ripartire il nostro "film dell'invasione" dal fotogramma in cui COVID-19 attacca ACE2, il quadro che vediamo è i) da una parte COVID-19 che interagisce con ACE2 e ne causa la downregulation (internalizzazione nella cellula e quindi minore**

espressione alla superficie e minore azione) con conseguente aumento di Ang II e dunque della sua azione dannosa sul polmone (e sugli altri organi)

ii) **dall'altra parte farmaci quali ACE inibitori [9], che (lungi dal favorire l'infezione) ne combattono gli effetti** perché diminuiscono la produzione di Ang II e aumentano la produzione della benefica Ang 1-7

iii) **i farmaci inibitori del recettore AT1 di Ang II (AT1R antagonist = angiotensin II type 1 receptor blockers) come il Losartan** che, in "alleanza" con gli ACE inibitori, bloccano gli effetti di Ang II attraverso varie azioni quali: inibizione della internalizzazione e della degradazione di ACE2 (che se presente diminuisce Ang II e aumenta Ang 1-7), stabilizzazione della interazione tra ACE2 e il recettore AT1 (che ha come effetto il prevenire la downregulation di ACE 2 da parte di COVID 19 e un aumento quindi della attività "benefica" di ACE 2 nel sistema attaccato da COVID 19), diminuzione delle catene di attivazione di Ang II che portano alla produzione di fattori profibrotici come CTGF (Connective tissue growth factor), diminuzione della iperproduzione di collagene mediata dalla azione di Ang II-recettore AT1 e cascata del TGF-beta

**E in questo "panorama di guerra", non a caso è stato osservato che i pazienti sopravvissuti alla ARDS da COVID erano associati ad alti livelli di Ang 1-7 e aumentata attività di ACE2 [6]**(che potrebbe anche essere secondaria all'uso di ACE inibitori o sartani, ma a questo punto diventa desiderabile nei confronti della lotta contro l'invasione-infezione da COVID-19.

E per tutti questi motivi si "aprono" panorami terapeutici affascinanti se consideriamo che, per lottare contro l'infezione da COVID, un supporto terapeutico non indifferente può arrivarci da nuovi potenziali "Avengers" quali: - il Losartan, che già dagli studi in ambito ortopedico del gruppo di Johnny Huard [8] [2] aveva ed ha manifestato un affascinante ruolo antifibrotico per il muscolo e per la rigenerazione cartilaginea; in questo momento nel mondo ci sono 6 studi clinici che sono giunti alle medesime intuizioni sul potenziale benefico di questo farmaco contro il COVID-19 (ovviamente non solo per i suoi effetti antifibrotici!). Come riportato dal sito clinicaltrials.gov dal Kansas alla California, passando per il Pakistan, gli studi stanno già reclutando i pazienti.

- vettori terapeutici che esprimono alti livelli di ACE2 direttamente nel tessuto polmonare per superare la sua carenza indotta dal virus (in modelli di topo è stata osservata una

protezione efficace nei confronti del danno polmonare acuto)

- la somministrazione di ACE inibitori [1] quando non ancora usati dai pazienti (per aumentare l'azione di ACE2 e la produzione di Ang 1-7)

- la somministrazione diretta di Ang 1-7, per contrastare direttamente Ang II, il danno polmonare e la tempesta citochinica

**Alla fine, quindi, è vero che siamo "ancora in guerra", ma la scienza di base sta proponendo armi terapeutiche alternative** basate sulla conoscenza dei meccanismi del sistema renina-angiotensina e dei meccanismi di azione degli ACE inibitori e degli inibitori del recettore AT1 di Ang II, che potrebbero servire ora come in futuro, se la pandemia dovesse ripresentarsi in tutta la sua violenza. Attraverso i nuovi lavori che stanno emergendo, avremo dalla nostra parte nuovi protagonisti che, come nuovi potenziali "Avengers", potranno unirsi alle terapie più tradizionali nella guerra contro l'invasione di COVID-19 per ridurne la potenza e gli effetti collaterali. Per cui, come nei film che ben conosciamo, potremo guardare il momento in cui COVID-19 invade il nostro sistema con occhi diversi e più ottimistici e, in quel momento, consci della sinergia terapeutica che avremo a nostra disposizione, **potremo davvero pronunciare il famoso grido di battaglia: "Avengers! Assemble!"**.



#### Bibliografia

1. Khera R, Clark C, Lu Y et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers with the Risk of Hospitalization and Death in Hypertensive Patients with Coronavirus Disease-19. MedRxiv Cold Spring Harbor Laboratory Press 2020; 05.17.20104943
2. Kobayashi T, Uehara K, Ota S et al. The timing of administration of a clinically relevant dose of losartan influences the healing process after contusion induced muscle injury. J Appl Physiol. 2013; 114:262-273
3. Kuba K, Imai Y, Rao S et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. 2005;11:875-879
4. Mancia G, Rea F, Ludergnani M et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020
5. Mehra MR, Desai SS, Kuy S et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. N Engl J Med 2020
6. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. Mayo Clin Proc 2020
7. Simões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ and Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. Br J Pharmacol 2013;169:477-492
8. Utsunomiya H, Gao X, Deng Z et al. Biologically Regulated Marrow Stimulation by Blocking TGF-β1 With Losartan Oral Administration Results in Hyaline-like Cartilage Repair: A Rabbit Osteochondral Defect Model. Am J Sports Med 2020;48:974-984
9. Verdecchia P, Reboldi G, Cavallini C et al. ACE-inibitori, sartani e sindrome respiratoria acuta da coronavirus 2. G Ital Cardiol 2020;21:7
10. Xu J, Sun Y, Carretero OA et al. Effects of cardiac overexpression of the angiotensin II type 2 receptor on remodeling and dysfunction in mice post-myocardial infarction. Hypertens Dallas Tex 2014;63:1251-1259

# SEE YOU SOON



Torna a Dicembre



Potete scaricare il pdf dal nostro SITO

[www.siagascot-orto.com](http://www.siagascot-orto.com)