

# QUELLO STRANO RAPPORTO FRA CORONAVIRUS E PARTICOLATO

UNO STUDIO SPERIMENTALE CON UN VIRUS MODELLO HA DIMOSTRATO CHE IL PM ATMOSFERICO È ESTREMAMENTE TOSSICO PER IL SARS-COV-2 E RIDUCE, FINO A QUASI ANNULLARE, LA SUA CAPACITÀ INFETTIVA. IL PM TUTTAVIA STIMOLA UN'ANALOGA RISPOSTA IMMUNITARIA E INFIAMMATORIA, AGENDO DA BOOSTER ALL'AZIONE DEL VIRUS.

In questi giorni di gennaio, tre anni fa, la notizia di un nuovo virus respiratorio che si stava rapidamente diffondendo in Cina aveva già iniziato a riempire le pagine dei giornali, senza intaccare la (fallace) sicurezza che era da escludere che lo stesso virus potesse abbattersi come un uragano sul nostro moderno sistema sanitario. Il virus non aveva ancora un nome, ma i sintomi della malattia virale erano talmente simili a quelli descritti nel 2002-2003 per la sindrome acuta respiratoria severa (Sars) che si passò ben presto dal più generico termine di nuovo coronavirus al nome ufficiale di Sars-cov-2. In un mese il virus era in Italia e il fatto che colpisse prevalentemente la pianura Padana, bastò per formulare l'ipotesi che il virus avesse intrecciato uno stretto rapporto con il particolato atmosferico, che abbonda in quell'area di grandi industrie, traffico sostenuto e intensi scambi commerciali, e che questo connubio fosse la reale causa di così tanti casi.

È indubbio che l'inquinamento giochi un ruolo fondamentale nell'esacerbazione delle malattie respiratorie, siano queste malattie sostenute da agenti infettivi, quali l'influenza o la tubercolosi, o patologie cronico-degenerative, quali l'asma o la broncopneumopatia cronico ostruttiva. Il comune denominatore di questa relazione è dato dalla risposta infiammatoria dell'organismo umano ad agenti estranei, biologici o chimici che siano. L'infiammazione è la conseguenza diretta della risposta difensiva messa in atto dal sistema immunitario, ed è sempre commisurata all'estensione dell'esposizione, indipendentemente dall'agente che l'ha determinata. All'aumentare dell'esposizione, per durata o concentrazione, aumenta la risposta immunitaria che sostiene l'infiammazione. Gli eventi acuti, come quelli derivati da infezioni o da picchi di inquinamento, determinano l'aumento abnorme della produzione dei mediatori

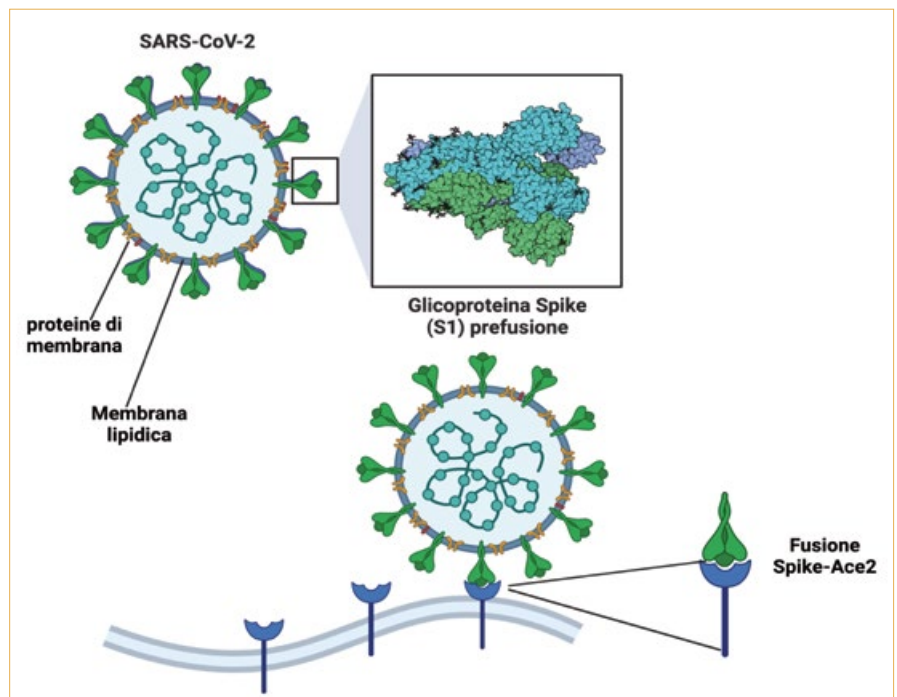


FIG. 1 STRUTTURA DEL VIRUS SARS-COV-2

Rappresentazione schematica della struttura di Sars-cov-2. Il virus presenta una membrana formata da un doppio strato di lipidi, in tutto simile alla membrana umana, e proteine di membrana, modificate dall'attacco dei glicani. La proteina spike (S1) è la glicoproteina utilizzata dal virus per agganciare le cellule umane attraverso il recettore ACE2. Le glicoproteine sono strutture flessibili e fragili che regolano il tropismo verso l'ospite e l'entrata del virus. Sars-cov-2 modifica continuamente la proteina spike, dando origine a nuove varianti in grado di evadere la risposta immunitaria.

chimici dell'infiammazione, le cosiddette citochine. L'esposizione prolungata e ripetuta a inquinanti atmosferici può invece contribuire alla cronicizzazione della risposta infiammatoria. In quei primi mesi del 2020, tuttavia, l'ipotesi che veniva avanzata da alcuni gruppi di studiosi era che il particolato servisse a veicolare il virus, facilitandone la diffusione e la capacità infettiva.

Era un'ipotesi tutta da dimostrare e, per questo motivo, uno degli obiettivi del progetto interistituzionale Pulvirus, l'obiettivo 5, fu costruito interamente sulla possibilità di identificare e comprendere quale fosse il reale rapporto tra Sars-cov-2 e PM. Sebbene la letteratura scientifica offrisse poco o nulla sul tema, che sembrava appassionare solamente i ricercatori

italiani, le poche informazioni disponibili sull'interazione di PM e virus influenzale (H1N1 o H3N4) sembrava suggerire un'azione tossica delle componenti del PM nei riguardi del virus. Sars-cov-2, al pari dei virus dell'influenza comune, è un virus incapsulato, possiede, cioè, una membrana formata da un doppio strato di lipidi, costruita a spese dell'ospite. In parole povere, Sars-cov-2, così come i suoi fratelli e cugini incapsulati, si riveste di una membrana uguale a quella delle cellule umane. Nella strategia virale, quella membrana di origine umana serve a ingannare il sistema immunitario e a facilitare la penetrazione del virus. Immerse in questa membrana ci sono le proteine, prodotte dal virus, che vengono utilizzate per legare i recettori ed entrare nella cellula ospite. Le proteine sono poi modificate da carboidrati tramite il processo di glicosilazione, per dare origine alle glicoproteine (proteine e glicani) che rappresentano strutture flessibili, ma estremamente fragili (figura 1). I glicani, infatti, possono essere distrutti da molti composti chimici, anche non particolarmente aggressivi, dal comune alcol etilico all'ipoclorito di sodio. Questa descrizione è valida per tutti i virus incapsulati, quali, ad esempio, il virus Hiv, il virus H1N1, ritenuto il virus della pandemia Spagnola, il virus dell'epatite C. Sars-cov-2 ha particolarmente curato lo sviluppo di una glicoproteina, ormai

conosciutissima con il nome di *spike*, la proteina che presenta una piccola sequenza di aminoacidi che legano con specificità ed efficienza il recettore ACE2 delle cellule umane. La *spike* è l'arma di Sars-cov-2 che, come tutte le armi dei killer navigati, viene tenuta

nasconata in una fondina, rappresentata dai glicani. Questi formano un piccolo velo di mucina, che nasconde l'arma perché sfugga alla ricognizione dello scanner immunitario. Al momento opportuno, la struttura di glicani si apre, la *spike* viene esposta e lega il recettore (figura 1).

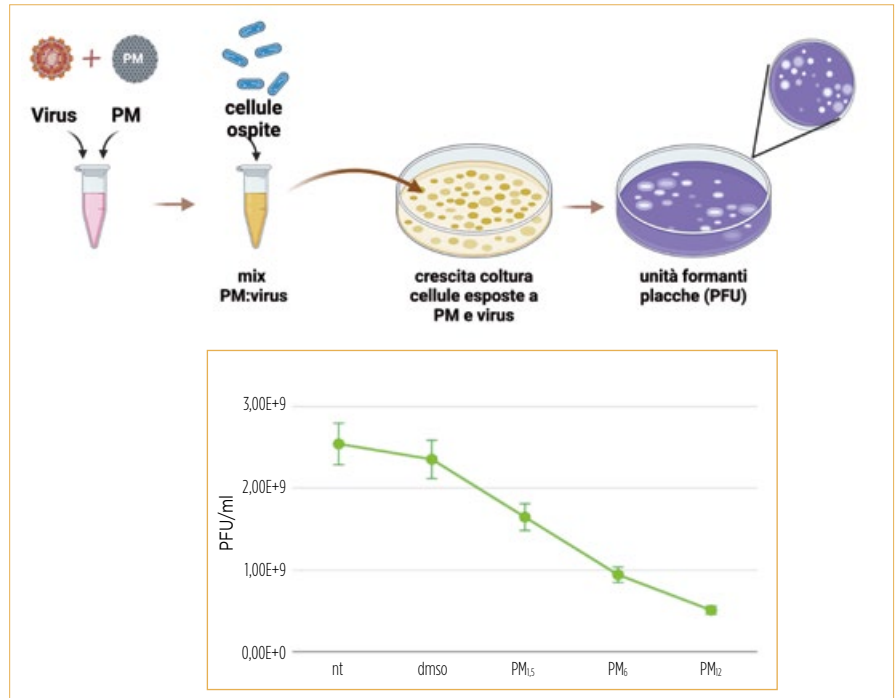


FIG. 2 INTERAZIONE TRA PM E SARS-COV-2

Studio sperimentale per la verifica degli effetti del particolato atmosferico (PM) sulla capacità replicativa del virus. Particelle virali sono state esposte a concentrazioni crescenti di estratti organici da PM<sub>2.5</sub>. La miscela di virus e PM è stata aggiunta a una coltura cellulare (cellule ospiti). Il grafico mostra come la capacità replicativa del virus, espressa come unità formanti colonie, diminuisca all'aumentare della concentrazione di estratto organico (Serra S. et al, 2023, in pubblicazione).

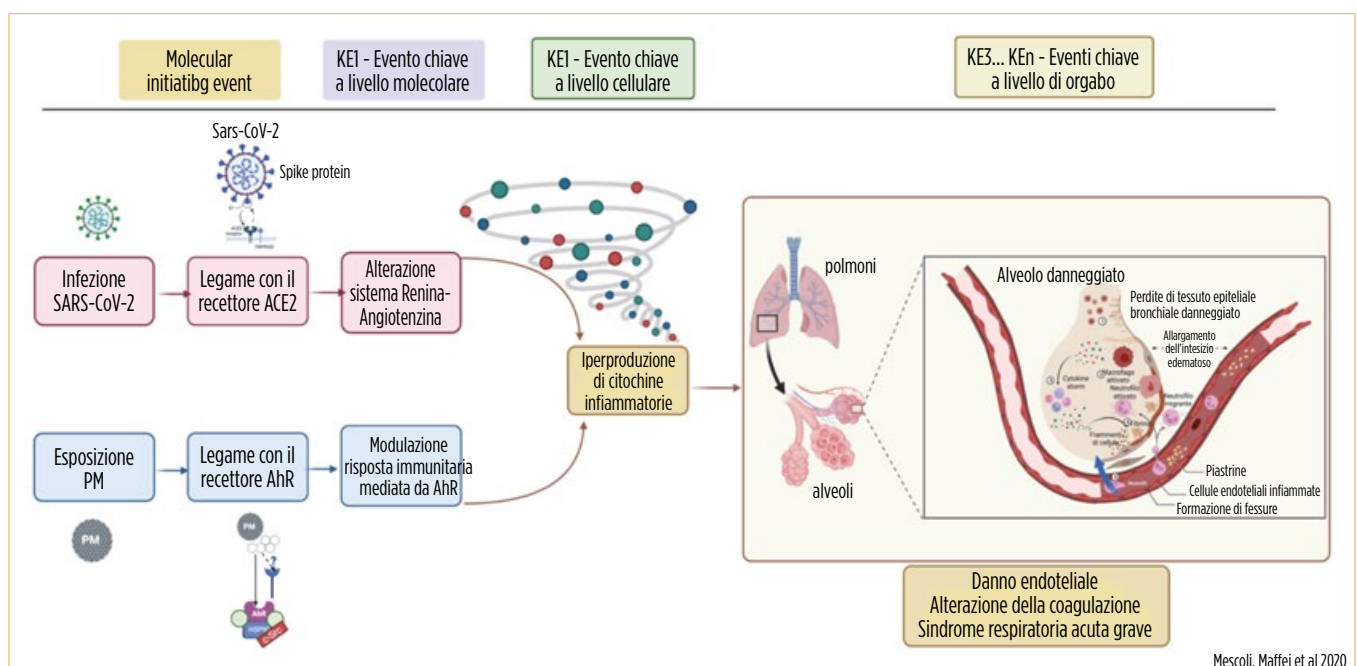


FIG. 3 EVENTI CHIAVE NELLA RISPOSTA ALL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 E ALL'ESPOSIZIONE AL PARTICOLATO ATMOSFERICO (PM)

Gli eventi iniziali, indipendenti e mediati da recettori diversi, convergono nella sublimazione della risposta infiammatoria dando origine al fenomeno conosciuto come tempesta di citochine (cytokine storm). Gli eventi chiave che portano al danno degli alveoli sono gli stessi e possono essere schematizzati come segue: 1) entrata dell'agente virale o chimico; 2) attivazione del sistema immunitario; 3) le citochine attivano i globuli bianchi che producono ancora più citochine, instaurando un circolo che esacerba il processo infiammatorio; 4) formazione e deposito di fibrina che concorre al danno; 5) formazioni di fessure nell'endotelio dei vasi sanguigni e aumentata permeabilità ai fluidi nella cavità dei polmoni. Con la sola infezione virale, il processo può portare a una malattia COVID-19 grave con polmonite interstiziale. L'esposizione a PM determina l'insorgenza di malattie respiratorie e patologie del polmone. Coronavirus e PM concorrono ad aumentare il danno alveolare.

L'entrata del virus è guidata dai glicani disposti lungo la proteina. La strategia infettiva del virus è, dunque, strettamente correlata all'integrità dei glicani. La fragilità delle glicoproteine diventa, così, un target per la difesa dall'infezione. Ma se le glicoproteine sono inattivate da acidi

deboli e alcol, cosa succede in presenza di molecole con maggiore tossicità, come quelle veicolate dal PM? Per rispondere a questo quesito, è stato approntato uno studio sperimentale con un virus modello, utilizzato per comprendere i meccanismi di infezione e riproduzione

di Sars-cov-2, ed è stata analizzata la capacità del virus di penetrare all'interno delle cellule e di replicarsi, in presenza di concentrazioni crescenti di estratti organici di PM, raccolto appositamente per lo scopo di questo studio. I risultati hanno chiaramente dimostrato che le componenti organiche del PM sono estremamente tossiche e riducono, fino ad annullare, la capacità infettiva del virus *figura 2*.

Il nostro studio non esclude che il PM possa trasportare il virus, o, forse, più facilmente, parti di esso, ma quella che deriva da questo connubio è una relazione tossica, in cui a soccombere è il virus. Gli studi da noi condotti hanno, tuttavia, mostrato come il virus e il PM siano in grado di stimolare la risposta immunitaria e l'infiammazione immuno-mediata attraverso gli stessi meccanismi molecolari e utilizzando gli stessi bersagli molecolari e cellulari (*figura 3*).

PM e virus penetrano per vie diverse, ma convergono sugli stessi sentieri all'interno delle cellule. Questa interazione esacerba la gravità della malattia di Covid-19, per il contributo del PM a quella tempesta di citochine che caratterizza un'abnorme risposta infiammatoria e altera la permeabilità e l'integrità dell'endotelio, evento che dà plausibilità biologica agli effetti avversi sul sistema cardiovascolare, operati sia dal virus sia dal PM (*figura 4*). I risultati ottenuti all'interno del progetto confermano che il PM ha un ruolo di *booster*, di amplificatore, negli effetti derivanti da infezioni di virus respiratori e mostrano quali sono i meccanismi attraverso cui l'amplificazione degli effetti si realizza.

Questa interazione, tuttavia, non è una cooperazione diretta tra agenti chimici e agente virale, ma un'azione portata avanti, indipendentemente, sugli stessi bersagli cellulari e che si realizza dopo che il virus e il PM sono penetrati nelle cellule polmonari, in maniera indipendente e in tempi diversi.

I risultati ottenuti dimostrano che, sebbene le componenti strutturali del PM e le glicoproteine del virus si sentano spinte le une verso le altre, l'abbraccio finale è un abbraccio mortale. La conseguenza di un'attrazione fatale.

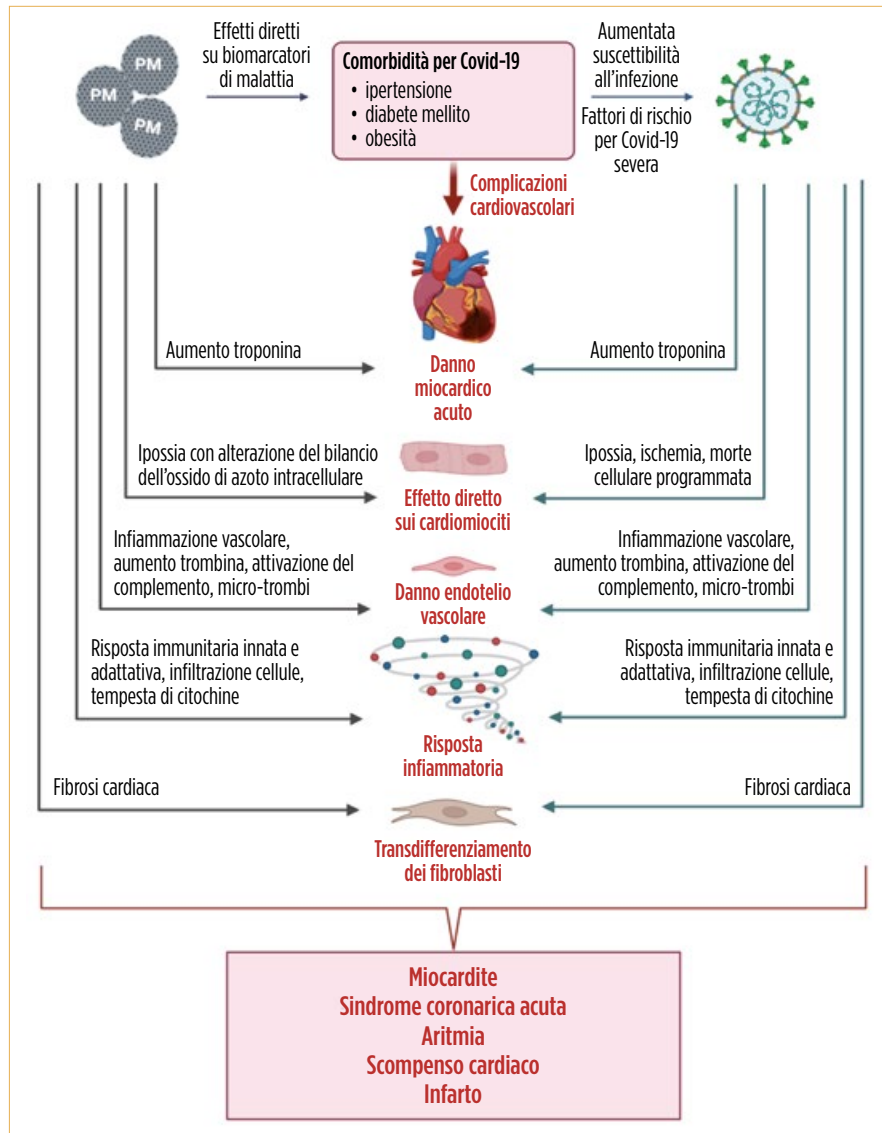


FIG. 4 PM, SARS-COV-2 E DANNO CARDIOVASCOLARE

Meccanismi condivisi dal PM e dal virus Sars-cov-2 nell'eziopatogenesi del danno cardiovascolare. Il PM ha un ruolo attivo nell'indurre modulazione dei geni coinvolti nell'insorgenza delle malattie dimetaboliche, come l'obesità, del diabete e dell'ipertensione, strettamente correlate all'obesità. Tutte queste condizioni possono essere responsabili di aumentata suscettibilità all'infezione di Sars-cov-2 e della malattia Covid-19 inaggravante. Obesità, diabete e ipertensione sono fattori di rischio per la malattia cardiovascolare. Tuttavia, sia il PM sia il nuovo coronavirus possono agire attraverso altri meccanismi coinvolti nell'insorgenza di danno cardiovascolare. La possibilità di condividere gli stessi meccanismi da parte di PM e Sars-cov-2 potrebbe facilitare o accelerare il processo di insorgenza di una patologia cardiovascolare anche in soggetti con un rischio basso.

### GRUPPO DI LAVORO OBIETTIVO 5 PULVIRUS

**Coordinamento:** Annamaria Colacci (Arpa Emilia-Romagna)

Ob. 5.1 Responsabile: Caterina Arcangeli (Enea)

Ob. 5.2 Responsabili: Stefania Serra, Monica Vaccari (Arpa ER)

Ob. 5.3 Responsabili: Maria Grazia Mascolo, Gelsomina Pillo (Arpa ER)

Ob. 5.4 Responsabili: Stefano Marchesi, Stefano Zauli Sajani (Arpa ER)

**Gdl obiettivo:** Annamaria Colacci (Arpa ER), Stefania Marcheggiani (Iss), Caterina Arcangeli (Enea), Simonetta Fuser (Arpav)

**Annamaria Colacci**

Arpa Emilia-Romagna

Gli studi sperimentali sono stati condotti da Maria Grazia Mascolo, Gelsomina Pillo, Stefania Serra, Monica Vaccari (Struttura tematica Ambiente, prevenzione e salute di Arpa-Emilia Romagna), Federico Aldrovandi, Giangabriele Maffei e Ada Mescoli (Alma Institute on Healthy Planet, Università di Bologna)