

La lotta dei pipistrelli al Covid

Corriere della Sera · 21 nov 2021 · Di GIUSEPPE REMUZZI

Sappiamo molto di Sars-CoV-2, ma ancora non sappiamo bene per quale ragione questi animali non si ammalano o si ammalano molto poco.



Ora una ricerca pubblicata da «Nature» fa luce su una straordinaria capacità di regolare la risposta immune e l'infiammazione provocata dal virus. Può essere una strada da seguire Sars-CoV-2, il virus che provoca la malattia che chiamiamo Covid19 non infetta solo pipistrelli e uomo ma anche scimmie, cani, gatti, furetti, conigli e altri piccoli animali. È ben noto che in Danimarca gli addetti a un allevamento hanno infettato i visoni che a loro volta hanno infettato di nuovo l'uomo. Fra l'altro di CoVs capaci di infettare l'uomo ce ne sono almeno nove, inclusi tre molto virulenti (Sars-CoV-1, Sars-CoV-2 e Mers, la febbre respiratoria del Medioriente). Gli altri (tra cui 229E, HKUI, NL63, e OC43) causano poco più che un raffreddore.

Sars-CoV-2 resterà un problema per l'umanità per diversi anni nonostante farmaci e vaccini anche perché emergono sempre nuove varianti, la delta per esempio molto più contagiosa dell'alfa e forse più pericolosa in termini di severità della malattia e letalità. Ecco perché l'idea di percorrere strade diverse da quelle battute finora per arrivare a liberarsi di questo virus è sempre più attraente. Un modo potrebbe essere quello di studiare la risposta immune dei pipistrelli, che da milioni di anni ospitano centinaia di specie di coronavirus — molto più di qualunque altro mammifero — senza fare una piega. Se solo riuscissimo a

capire perché i pipistrelli si infettano ma non si ammalano — salvo qualche volta di una forma lieve — forse troveremmo davvero il modo di convivere con questo, o meglio con questi virus (perché immagino ne arriveranno altri), e sarebbe il modo migliore per prepararci a una eventuale nuova pandemia.

Sars-CoV-2 è stato trovato per la prima volta nei pipistrelli tra 40 e 70 anni fa, ed è curioso che i pipistrelli questo virus se lo passino l'un l'altro, senza avere nemmeno un danno ai polmoni così drammaticamente devastati, a volte, nell'uomo. Allora perché non cercare di imitare i pipistrelli? Senza contare che capire come fanno loro, che pure si infettano, a non ammalarsi aiuterebbe a orientare le nuove ricerche sui farmaci e su quando somministrarli, visto che ormai è chiaro che certi farmaci funzionano o meno a seconda del momento in cui vengono somministrati.

Sars-CoV-2 appartiene a una grande famiglia di coronavirus — il nome deriva dagli spuntoni spike che fuoriescono dall'involucro del virus e gli conferiscono un aspetto a corona — a singolo filamento di Rna proprio come quelli della Sars e della Mers. La proteina spike deve legarsi a un recettore Ace-2 perché il virus possa entrare nella cellula dell'ospite, come una chiave nella sua serratura, e la distribuzione di Ace-2 negli organi e tessuti condiziona probabilmente le vie di propagazione del virus e il danno che ne consegue. Anziani e maschi che hanno più Ace-2, per esempio, sono più suscettibili ai danni di Sars-CoV-2; le donne che ne hanno meno resistono più facilmente. Dato che Ace-2 è un po' dappertutto nel nostro organismo, e non solo nei polmoni, la malattia coinvolge mucosa nasofaringea, vasi sanguigni, tratto gastrointestinale, cuore, reni, cervello e tanto altro.

All'inizio pareva che questo virus non dovesse mutare, invece il virus muta eccome, specialmente nella proteina spike, e questo gli consente di entrare nelle cellule più rapidamente. Tra coloro che hanno sintomi, l'80% ha forme lievi, il 15% va verso forme severe, il 5% si ammala in modo grave. La risposta immune dell'ospite fornisce, il più delle volte, una rapida ed efficace protezione: questo succede negli adulti che si ammalano poco, nei giovani, nei bambini e... nei pipistrelli. Purtroppo anche il virus ha molte frecce al suo arco e presto si arriva a una lotta senza quartiere tra il virus e l'ospite che certe volte, nell'uomo — ma mai nei pipistrelli — culmina in un eccesso di infiammazione, hyperinflammation dicono gli anglosassoni, che, nel contesto di una risposta immune non ottimale, porta a una progressione della malattia verso le forme più severe.

Alcuni di questi meccanismi li conosciamo, altri molto meno; l'organismo risponde all'aggressione da Sars-CoV-2 attraverso molecole chiamate interferoni (dotati di una potente attività antivirale). Ce ne sono di vari tipi, quelli che ci interessano sono il tipo 1 e il tipo 3, ma non abbiamo ancora un'idea precisa sui legami fra il tempo di risposta al virus in termine di generazione di interferoni, danno d'organo e severità della malattia.

La prima strategia del virus è quella di impedire al nostro organismo di produrre interferone, ma può anche usare altri sistemi, per esempio proteggersi attraverso vescicole con una doppia membrana che gli consentono di replicarsi a dispetto dei sistemi di riconoscimento dell'ospite. E che dire dell'immunità cellulare, quella che si basa su certi globuli

bianchi — linfociti T e B? La risposta delle cellule T a Sars-CoV-2 è eterogenea, certi linfociti sono attivati in modo importante, altri sembrano indolenti e contribuiscono poco alla risposta immune; in altri casi le cellule T sono completamente esaurite. Nell'insieme, la risposta cellulare è ridotta e addirittura spenta nel 20% dei pazienti ospedalizzati. Quando il virus si moltiplica rapidamente si va incontro a una setticemia virale cui l'organismo cerca di fare fronte generando un'abbondanza di molecole chiamate «citochine» il cui livello nel sangue e la cui persistenza nei tessuti correla con la severità della malattia. Le forme che arrivano fino a questo punto sono forme gravi che si associano a bassa pressione, edema polmonare, disfunzione cardiaca e insufficienza renale.

Il passaggio da una forma moderata a una forma severa di Covid è estremamente dinamico, le cose possono precipitare

da un momento all'altro, l'attività del sistema immune sostenuta dalle cellule T e B oscilla tra un'attività perfino eccessiva e l'esaurimento di quelle stesse cellule che dovrebbero rispondere al virus; in questi casi è «immunoparalisi», l'organismo non è più in grado di opporsi al virus.

Un modo per evitare che questo succeda sarebbe proprio quello, se mai ci dovessimo riuscire, di emulare i pipistrelli; in particolare quella famiglia che rappresenta il reservoir di diversi coronavirus, particolarmente del Sars like Beta CoV, l'antenato più vicino a Sars-CoV-2, che ha una omologia genetica di più del 96% ed è stato identificato a Yunnan nel 2013.

Gli studi più recenti suggeriscono che c'è stato un evento di ricombinazione tra diversi Beta 2 Covs, quello del pipistrello e quello del pangolino che hanno dato origine a Sars-CoV-2 passato poi all'uomo. Analisi dell'evoluzione di questi virus suggeriscono che il progenitore di Sars-CoV-2 origina dai pipistrelli, ma la specie di pipistrello responsabile dell'epidemia del 2019 non è stata ancora identificata con precisione. I chirotteri — famiglia di pipistrelli appunto — sono particolarmente interessanti perché non si ammalano nemmeno quando si infettano con altri patogeni, spesso letali per le altre specie. Può darsi che la capacità di tollerare il virus dipenda dal fatto che i pipistrelli volano in continuazione e questo consuma un'enorme quantità di energia. Un'attività metabolica così intensa determina un forte stress alla centrale energetica delle cellule — i mitocondri — che libera radicali di ossigeno. Questi sarebbero tossici ma la cosa sorprendente è che i pipistrelli, o meglio le loro cellule, trasformano un inconveniente in opportunità. Un lavoro appena pubblicato su «Nature» dimostra che mitocondri stressati importano glutatione, un forte antiossidante; forse il segreto della capacità dei pipistrelli di regolare la risposta immune e l'infiammazione — limitandole a quel tanto che basta per esercitare un'attività antivirale senza danneggiare l'ospite — sta proprio qua. Anche i pipistrelli producono interferone, ma è una produzione diversa dalla nostra, rapida, minima e subito bloccata, mentre nel nostro organismo il virus induce una risposta analoga ma molto prolungata. Così nei pipistrelli l'infiammazione a carico dei diversi organi è molto lieve nonostante il virus si replichi e si diffonda e passi da un pipistrello all'altro abbastanza facilmente. E nei polmoni di

questi animali infettati con coronavirus ci sarà sì qualche lesione ma assolutamente modesta, con pochissime infiltrazioni di cellule immunitarie rispetto all'uomo anche a parità di carica virale.

Certe cellule del sistema immune si chiamano natural killer (cellule naturalmente capaci di uccidere), hanno sulla loro superficie recettori diversi nei pipistrelli rispetto all'uomo e anche questo contribuisce a limitare l'infiammazione. E non basta, ci sono modificazioni genetiche anche in altre cellule del sistema immune che proteggono i pipistrelli dalla tanto temuta «tempesta citochimica» che invece Sars-CoV-2 scatena nell'organismo umano. Prendere esempio dai pipistrelli per evitare le forme più gravi di malattia è una strada da percorrere per liberarsi dal Covid -19. Ma cosa fare in pratica? Da quel poco che abbiamo capito finora, tanto per cominciare, favorire la risposta di interferone 1 e 3 per fermare la diffusione del virus e poi ridurre l'infiammazione e bloccare le citochine quando la risposta è eccessiva. Se riuscissimo a farlo davvero e a capire quando è il momento più opportuno per intervenire probabilmente potremmo contrastare più efficacemente eventuali future pandemie.