



COVID-19

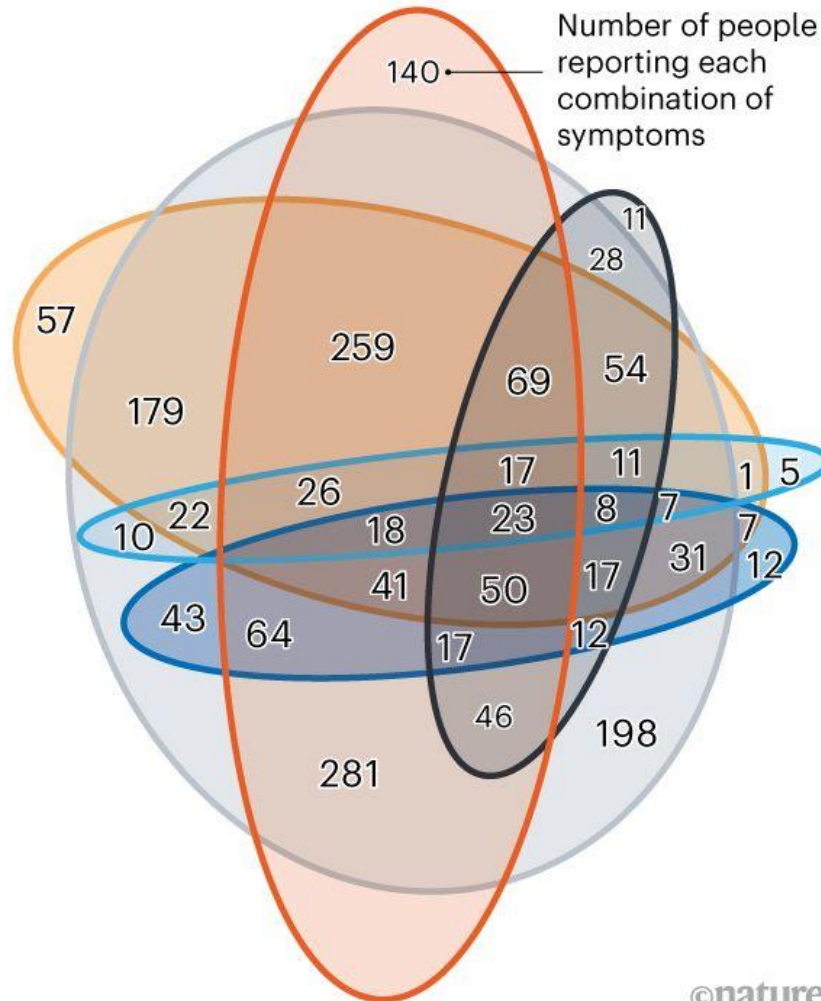
Parte 2°: Danni e terapie
(per quel che se ne sa...)

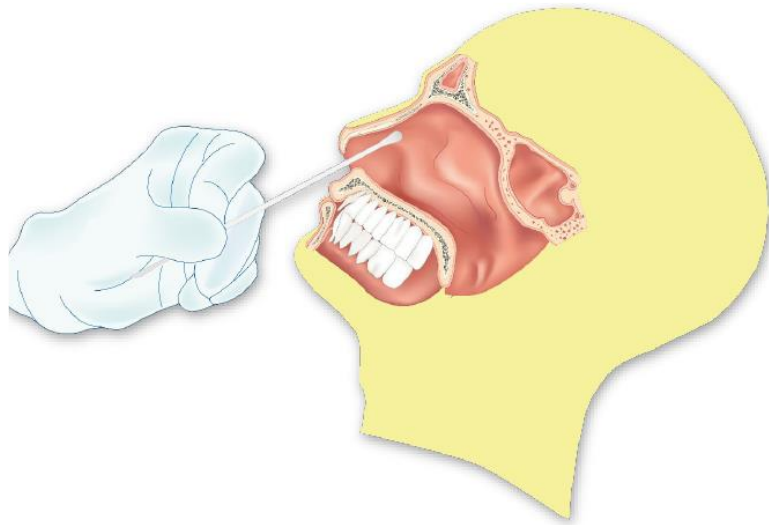
Prof. Elena Fabbri
Prof. Giorgio Sartor
Seminari di Scienze Ambientali – 30 aprile 2020

TRACKING SYMPTOMS

On 7 April, around 60% of app users who tested positive for COVID-19 and reported symptoms had lost their sense of smell.

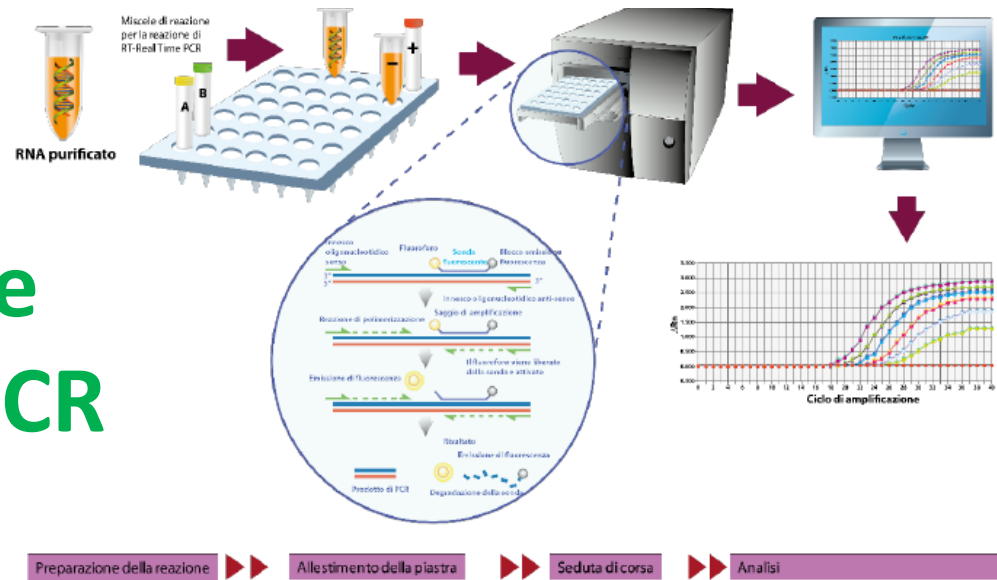
— Anosmia (loss of smell) — Cough — Fatigue
— Diarrhoea — Shortness of breath — Fever





Tampone oro/nasofaringeo

Test molecolare Real-time RT-PCR

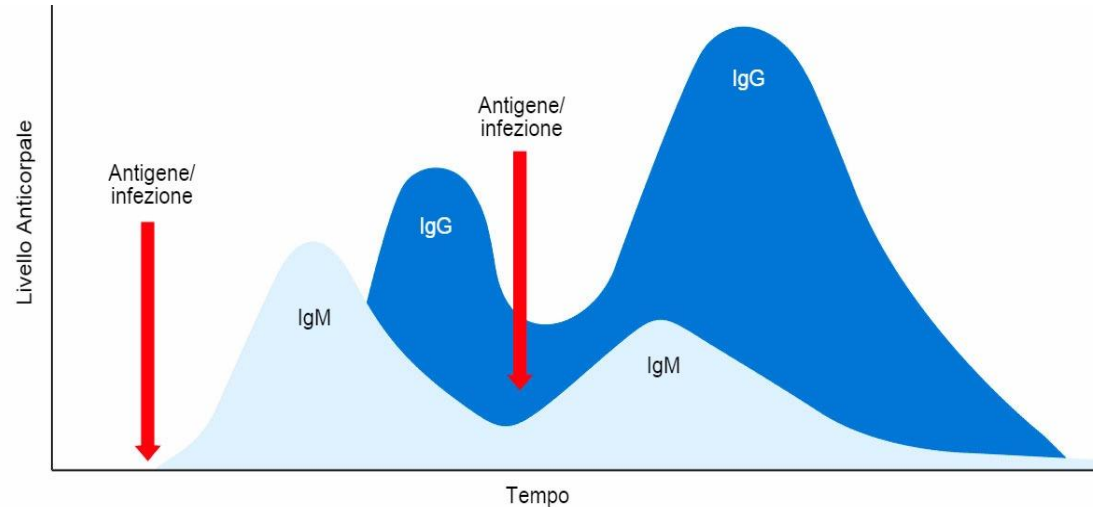


Raccomandazioni per il corretto prelievo, conservazione e analisi sul tampone oro/nasofaringeo per la diagnosi di COVID-19 Rapporto ISS COVID-19, n.11/2020 - 7 aprile 2020

Esame sierologico

I test sierologici 'misurano' gli anticorpi **IgM e IgG**

Test «rapido»: goccia di sangue, risposta in 10-15 min
Test con prelievo di sangue venoso: risposta più ritardata ma più attendibile.



TAMPONE vs Test sierologico

Il **Tampone** individua la presenza del COVID-19 all'interno delle mucose respiratorie.

Il **Test sierologico** rileva gli anticorpi prodotti dal nostro sistema immunitario in risposta al virus; racconta in pratica la storia della pregressa esposizione al virus.

MA al momento manca la risposta fondamentale: siamo immuni o no?

AL 29 APRILE 2020 - ITALIA

CASI TOTALI

203.501

CASI CHIUSI

98.934

Esiti:

71.252 (72%) Risolti/Dimessi

27.682 (28%) Fatali

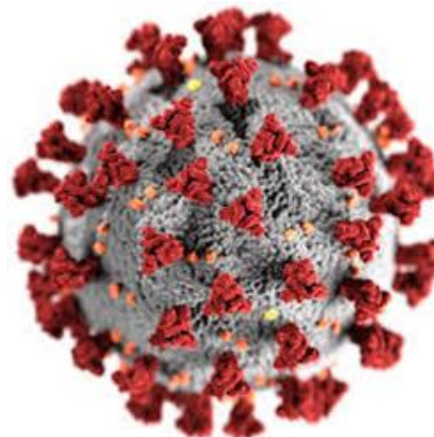
CASI ANCORA ATTIVI

104.657

Condizioni patologiche:

102.862 (98%) Lievi

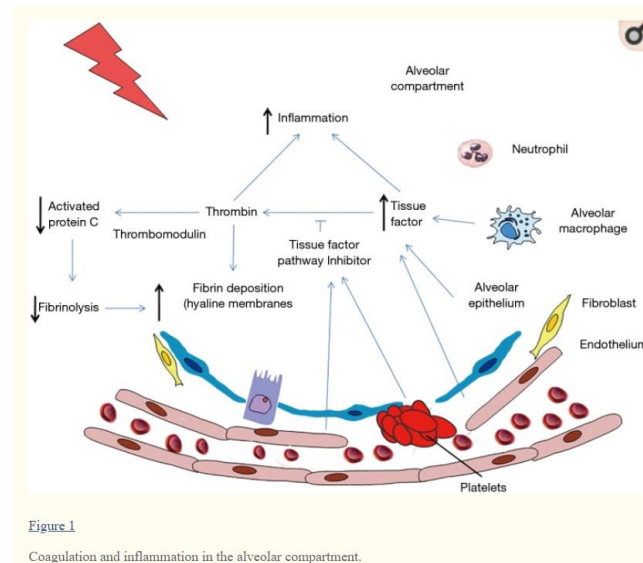
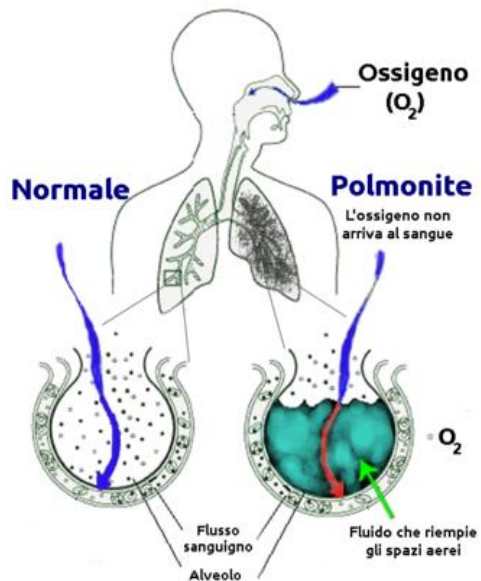
1.795 (2%) Serie o critiche

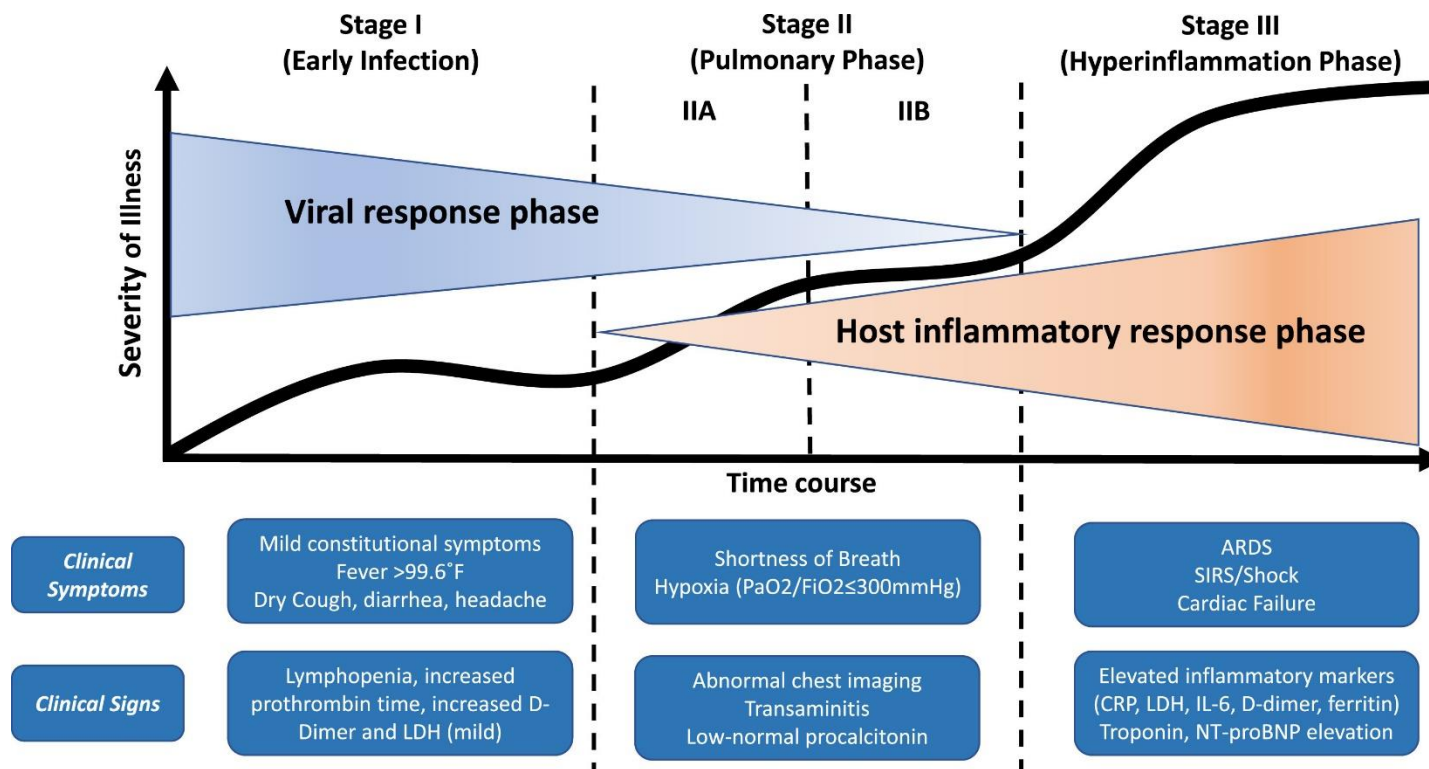


Polmonite interstiziale da Covid-19



Tomografia computerizzata dei polmoni di un paziente di 77 anni. A: 5 gg dopo l'insorgenza dei sintomi compaiono opacità bianche bilaterali del parenchima che aumentano in B dopo 15 gg e ancor più in C dopo 20 gg. Esito fatale 10 gg dopo la radiografia C.

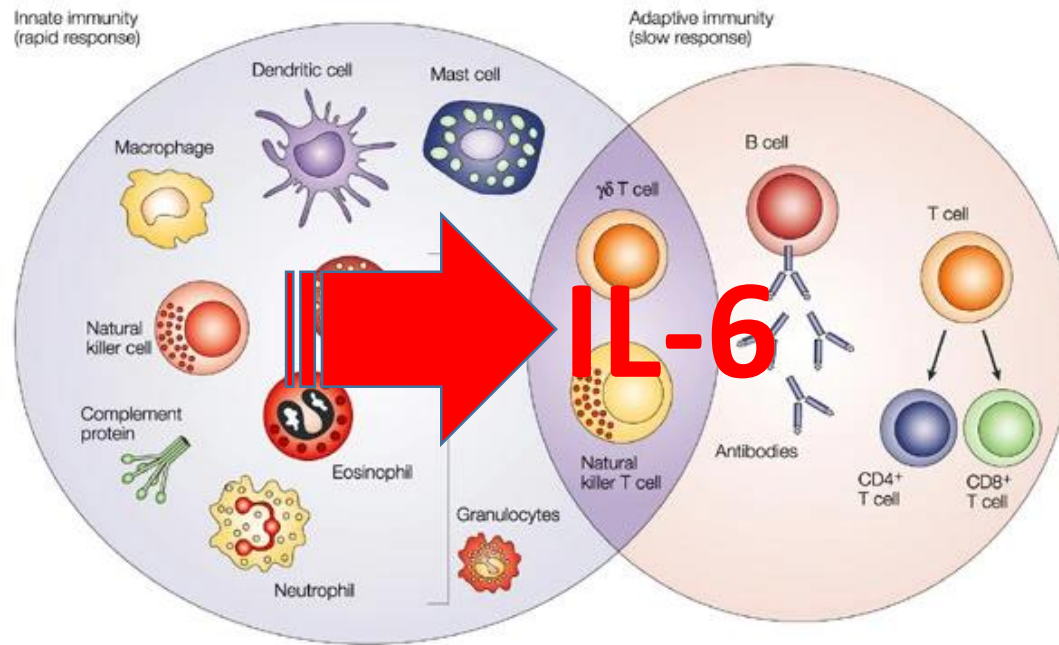




Le tre fasi della patologia

- 1) Il sistema immunitario reagisce contro il virus
- 2) Il virus è entrato nelle cellule, si è riprodotto e ha invaso il polmone. Inizia la fase ipossica.
- 3) È la fase dell'infiammazione sistemica extra-polmonare; può comparire la 'tempesta citochinica' che porta alla sindrome da distress respiratorio (ARDS); i marcatori dell'infiammazione sono altissimi. Anche troponina etc. possono essere elevati, segno di interessamento cardiaco. Grave insufficienza respiratoria, collasso cardiocircolatorio e interessamenti di tutti gli altri organi.

IOTESI: primo intervento della risposta immunitaria innata nella saliva, secrezioni mucose e vie aeree superiori (IgA, IgM, cellule fagocitarie, proteine solubili). Se il virus non viene sufficientemente combattuto

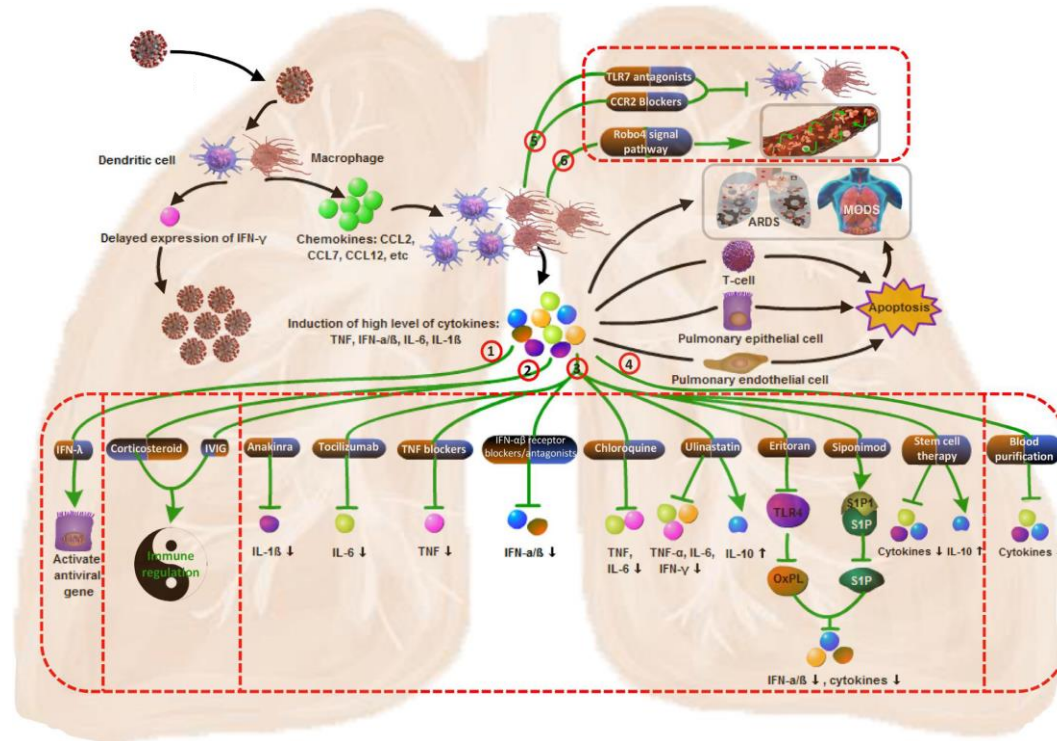


.... diffonde negli alveoli e si replica enormemente. La risposta immunitaria adattativa è molto forte: grave infiammazione e l'innesco di cascate di mediatori (tempesta di citochine e coagulazione).

!!! MA NON SEMPRE SI TRATTA DI UNA QUESTIONE TEMPORALE !!!

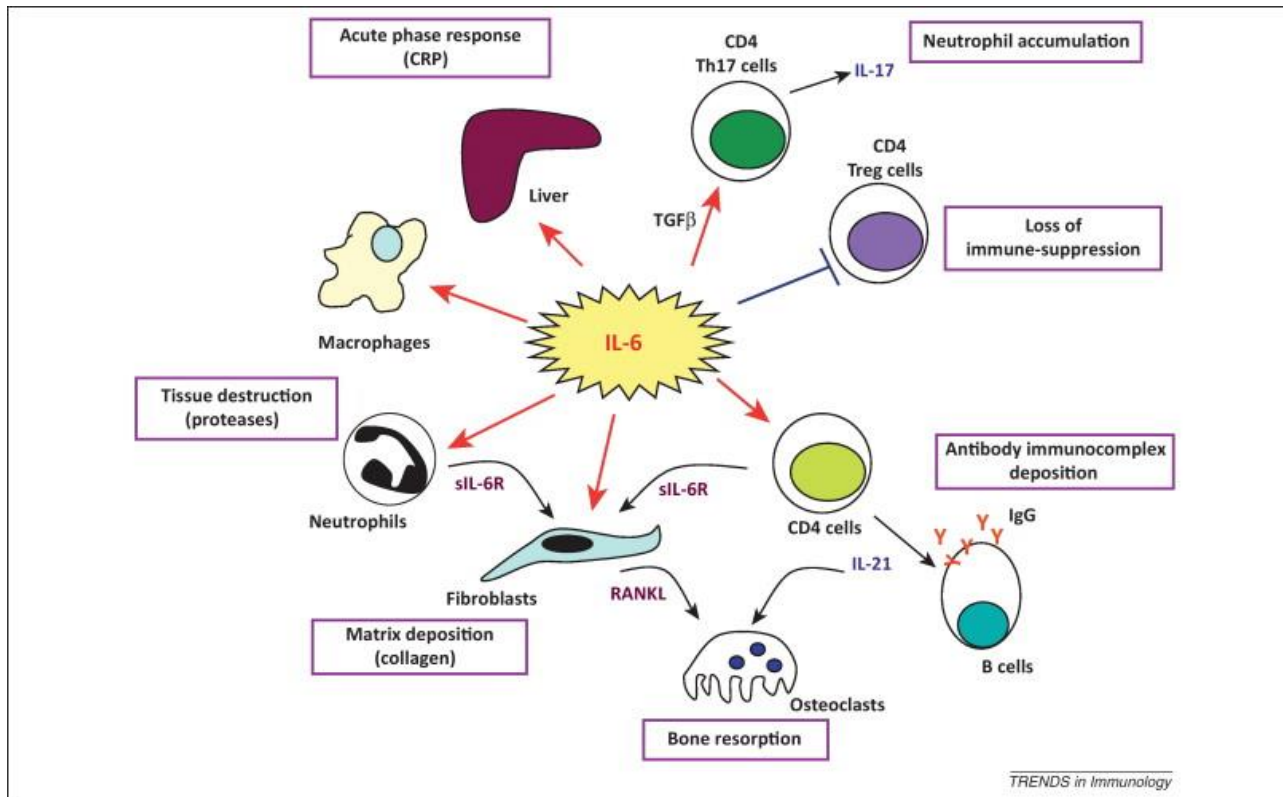
Tempesta di citochine

I pazienti colpiti dal COVID-19 muoiono per gli effetti del virus ma anche traditi da un eccesso di risposta del proprio sistema immunitario



Le autopsie mostrano che gli alveoli si sono riempiti di liquido, globuli bianchi, muco e detriti di **cellule polmonari distrutte**

I tanti effetti di IL-6



Abbreviation: TANKL, receptor of nuclear factor kappa-B ligand.

Table 3: Summary of laboratory changes in patients with severe or fatal COVID-19.

Hematologic

- ↑ WBC count
- ↑ Neutrophil count
- ↓ Lymphocyte count
- ↓ Platelet count
- ↓ Eosinophil count
- ↓ Hemoglobin

Biochemical

- ↓ Albumin
- ↑ Alanine aminotransferase
- ↑ Aspartate aminotransferase
- ↑ Total bilirubin
- ↑ Blood urea nitrogen
- ↑ Creatinine
- ↑ Creatine kinase
- ↑ Lactate dehydrogenase
- ↑ Myoglobin
- ↑ Creatine kinase-MB
- ↑ Cardiac troponin I

Coagulation

- ↑ Prothrombin time
- ↑ D-dimer

Inflammatory biomarkers

- ↑ Erythrocyte sedimentation rate
 - ↑ CRP
 - ↑ Serum ferritin
 - ↑ PCT
 - ↑ IL-2R
 - ↑ IL-6
 - ↑ IL-8
 - ↑ IL-10
-

CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; PCT, procalcitonin;
WBC, white blood cell.

Non solo polmoni...



Sars-Cov2 colpisce anche il **cuore** con gli stessi sintomi di un attacco cardiaco. Si formano pericolosi coaguli responsabili di trombi.

I fattori di rischio principali sembrano essere vascolari: diabete, obesità, età, ipertensione. Si aggiungono danni collaterali.

Table 3: Summary of laboratory changes in patients with severe or fatal COVID-19.

Hematologic

- ↑ WBC count
- ↑ Neutrophil count
- ↓ Lymphocyte count
- ↓ Platelet count
- ↓ Eosinophil count
- ↓ Hemoglobin

Biochemical

- ↓ Albumin
- ↑ Alanine aminotransferase
- ↑ Aspartate aminotransferase
- ↑ Total bilirubin
- ↑ Blood urea nitrogen
- ↑ Creatinine
- ↑ Creatine kinase
- ↑ Lactate dehydrogenase
- ↑ Myoglobin
- ↑ Creatine kinase-MB
- ↑ Cardiac troponin I

Coagulation

- ↑ Prothrombin time
- ↑ D-dimer

Inflammatory biomarkers

- ↑ Erythrocyte sedimentation rate
 - ↑ CRP
 - ↑ Serum ferritin
 - ↑ PCT
 - ↑ IL-2R
 - ↑ IL-6
 - ↑ IL-8
 - ↑ IL-10
-

CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; PCT, procalcitonin;
WBC, white blood cell.

Non solo polmoni...



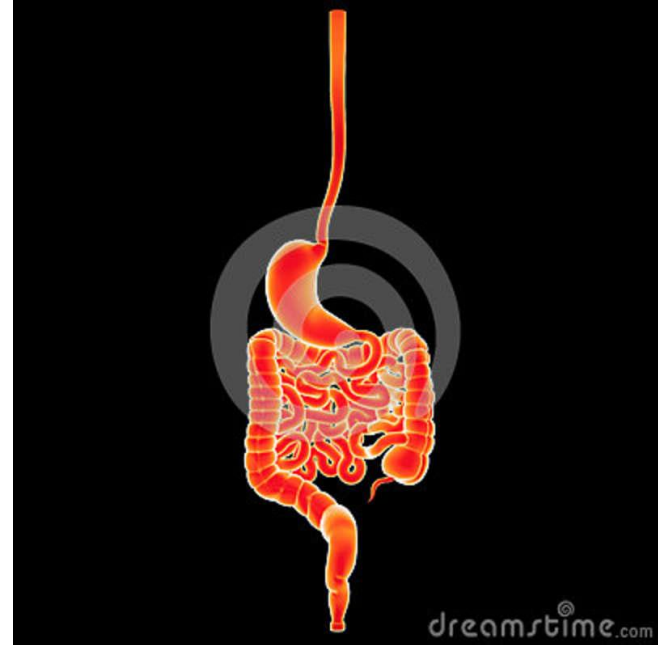
Alcuni pazienti Covid-19, infatti mostrano **insufficienza renale** e/o hanno proteine e sangue nelle urine, suggerendo un danno renale.

I reni sono abbondantemente dotati di recettori Ace2. Si aggiungono danni collaterali es da trattamenti farmacologici.

Non solo polmoni



Noti sintomi del **sistema nervoso centrale**: perdita di olfatto e gusto sono fra i più noti. Ma anche encefalite da infiammazione cerebrale, con convulsioni etc. I recettori Ace2 sono presenti nel cervello. Ma non è noto in quali circostanze il virus penetri. Si aggiungono danni collaterali.



Noti sintomi del **tratto digestivo inferiore**, dove i recettori Ace2 sono abbondanti. Fino alla metà dei pazienti manifesta diarrea. Il rischio derivante dalla trasmissione fecale esiste, ma al momento sembra essere basso.

Retrospective search for SARS-CoV-2 in human faecal metagenomes
Simone Rampelli, Elena Biagi, Silvia Turrone, and Marco Candela

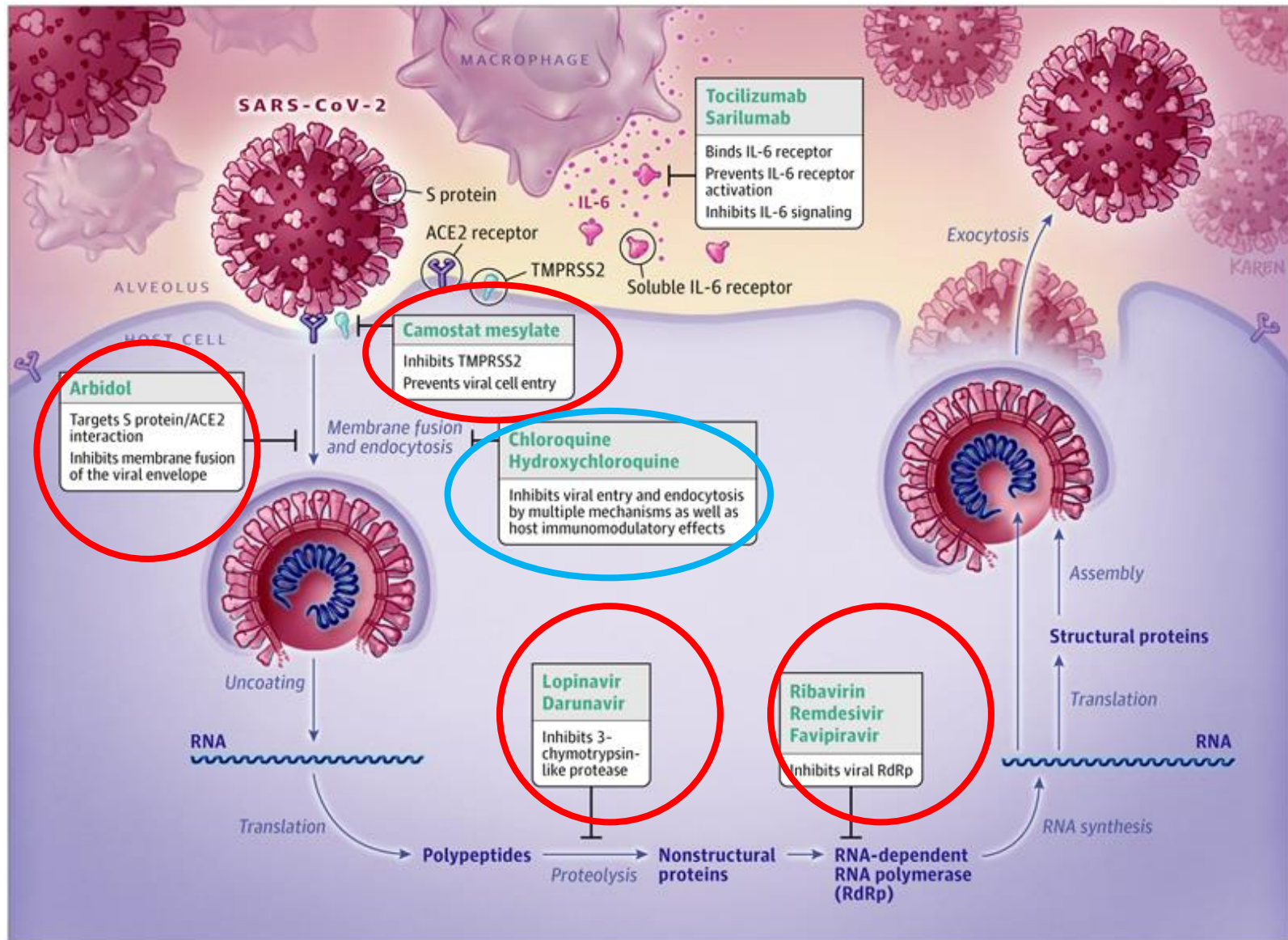
<https://ssrn.com/abstract=3557962>

Numerose terapie farmacologiche



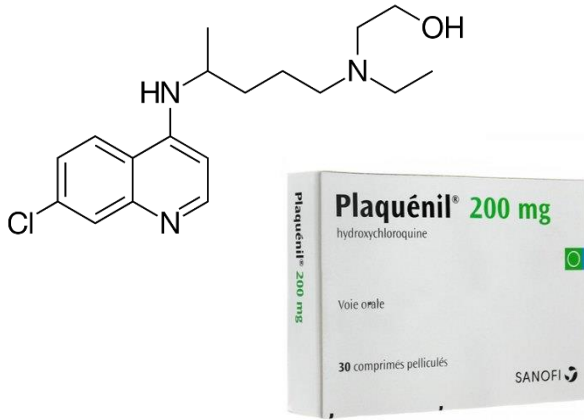
antivirali

immunomodulatori





Idrossiclorochina e cloroquina

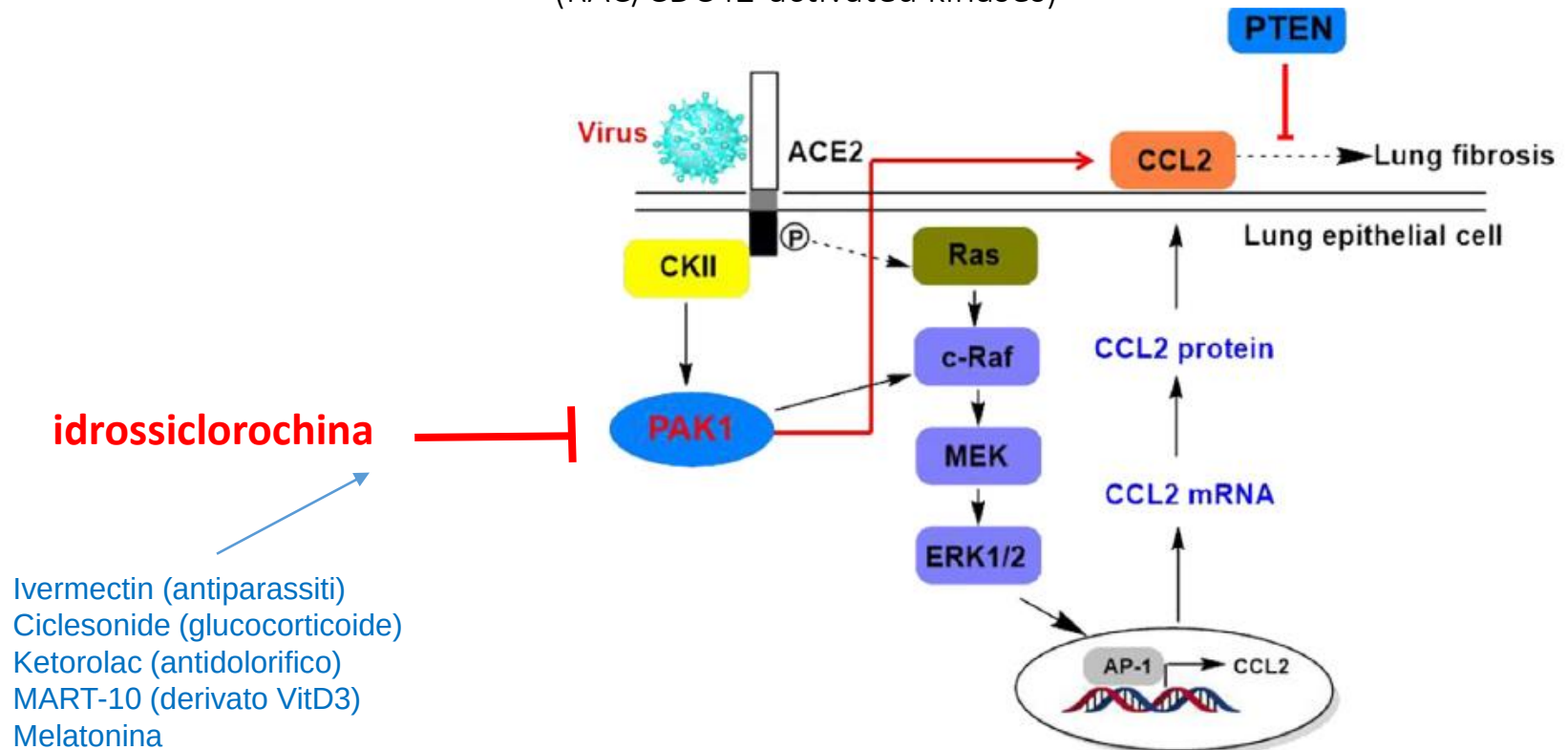


L'idrossiclorochina (Plaquenil® o corrispondente generico) analogo della cloroquina e ne condivide il meccanismo d'azione. **Uso ben noto come antimalarico.** *Numerosi effetti collaterali e varie interazioni con altri farmaci, quindi assunzione sotto stretto controllo medico*

- ❖ Effetto antivirale attraverso l'aumento del pH endosomiale, inibendo l'azione delle proteasi, determinante per la fusione virus-cellula
- ❖ Interferisce anche sulla glicosilazione e il trasporto alla membrana di ACE2
- ❖ **INOLTRE.....**

IDROSSICLOROCHINA come inibitore di PAK-1

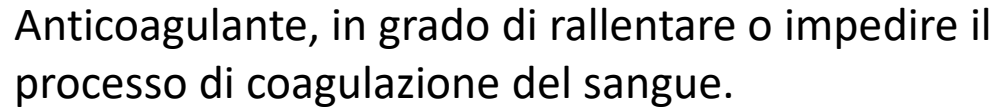
(RAC/CDC42-activated kinases)



Maruta and He, PAK1-blockers: Potential Therapeutics against COVID-19, Medicine in Drug Discovery, 2020
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100039>

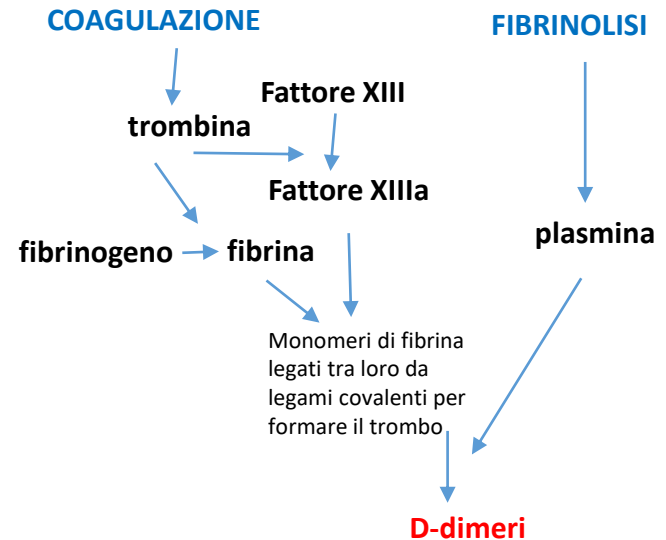
Immunomodulatori

- **Tocilizumab** e **sarilumab** (anti Interleuchina 6),
- **Smapalumab**, un anticorpo monoclonale diretto contro l'interferone- γ (IFN- γ)
- **Anakinra**, un antagonista del recettore per la interleuchina-1 (IL-1).

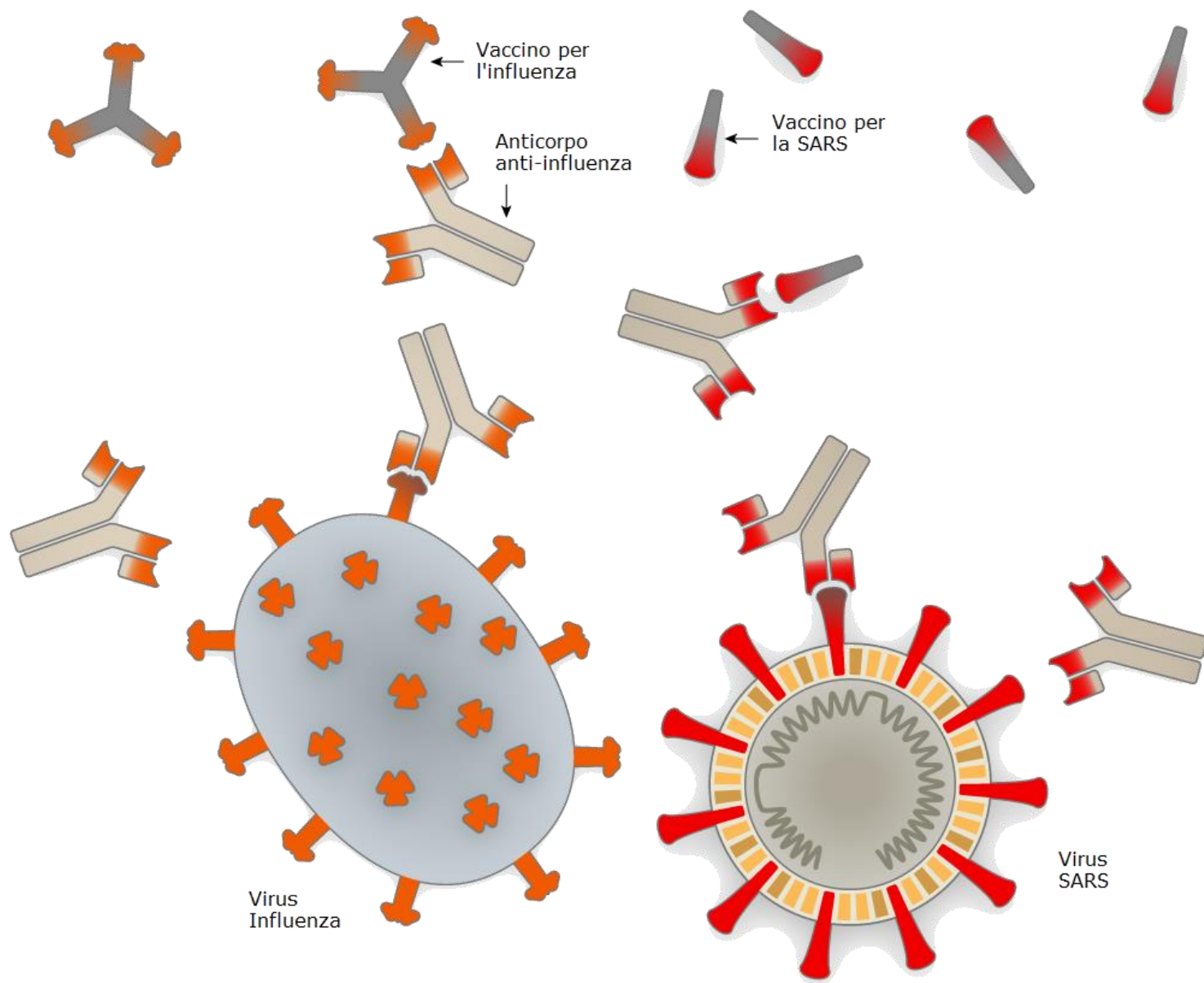


Terapia in fase di studio Prof. Pierluigi Viale, Università di Bologna

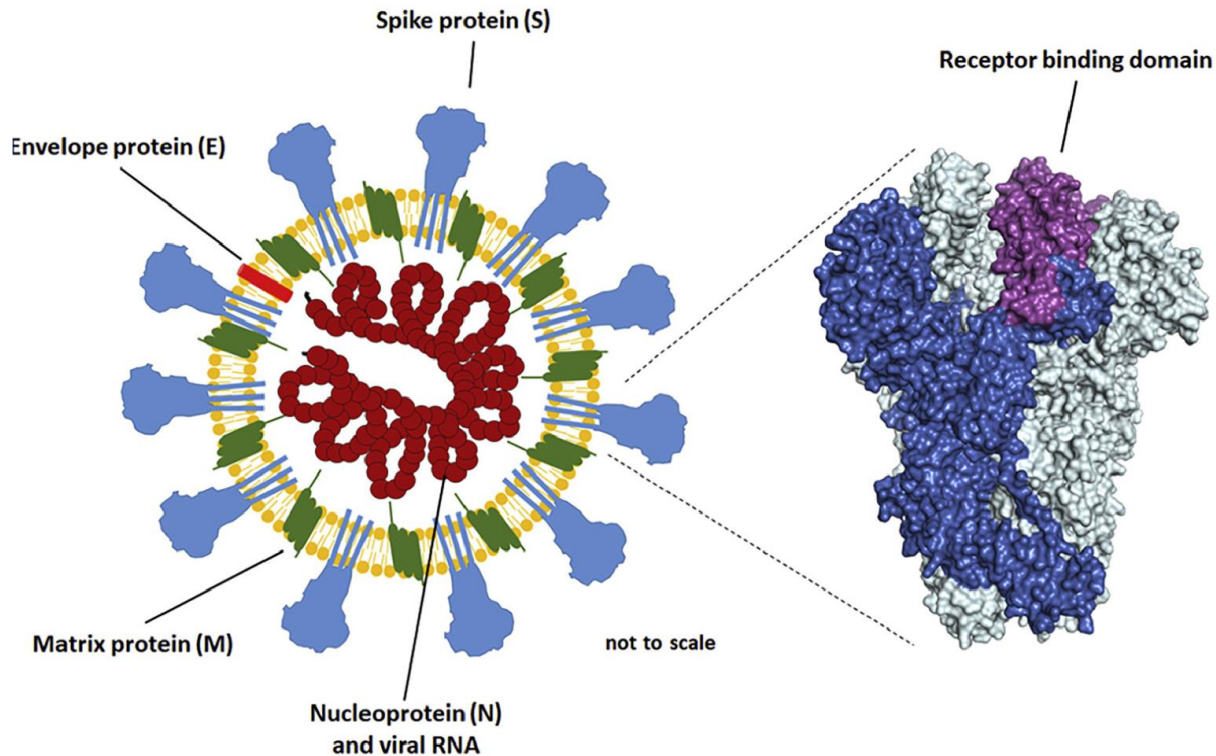
- ♣ tempesta citochinica, iperinflammazione: vasculopatie con trombizzazione dei piccoli vasi polmonari;
- ♣ azione diretta del virus sull'endotelio delle arterie: eccesso di coagulazione, incremento del rischio di formazione di trombosi arteriose e di tromboembolie venose.
- ♣ marker: presenza di D-dimeri nel sangue



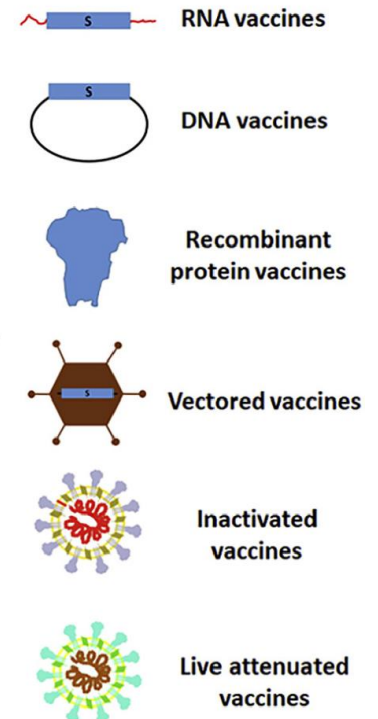
Vaccino



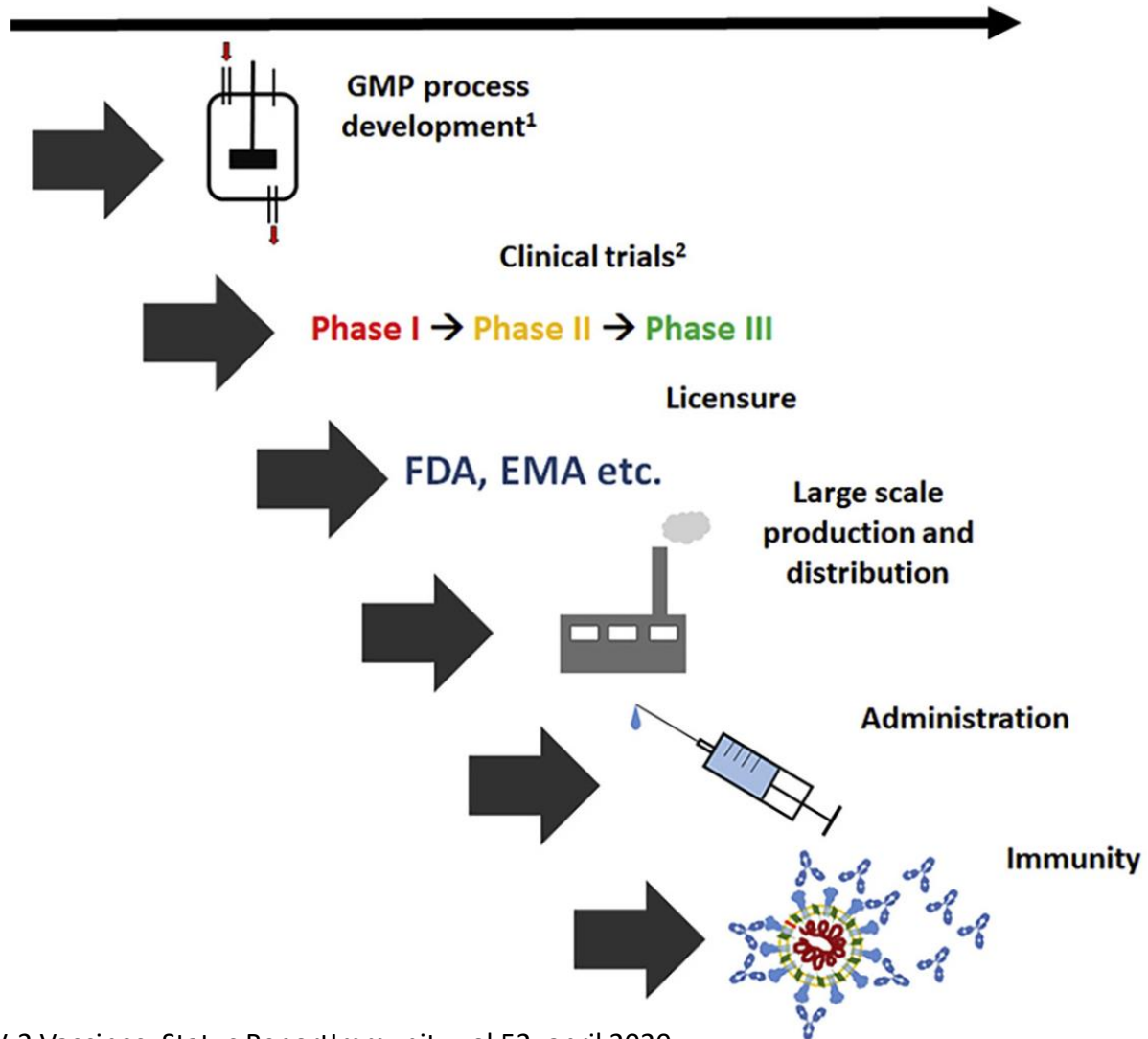
VACCINO



Current stage: Development of vaccine candidates and pre-clinical testing



Time frame unclear. 6-18 months. Maybe longer. ?



Riduzione dei tempi?



Università di Oxford e *Advent-
Irbm, azienda di Pomezia (Roma)*

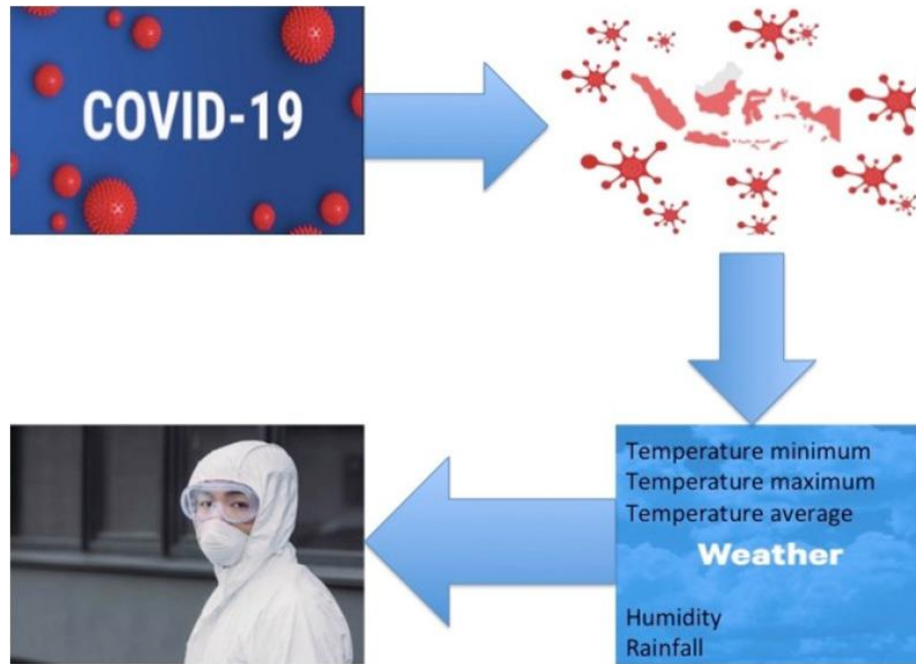
Entro un anno. Il vaccino "ChAdOx1 nCoV-19" incorporerebbe solo la parte esterna del Covid 19, senza il resto del virus, affinché, una volta che il vaccino sia stato immesso nell'organismo, quest'ultimo impari a riconoscere le proteine "spike" e quindi a difendersi preventivamente

Università di Berna

La popolazione elvetica potrebbe essere vaccinata già a partire da ottobre, ritengono gli scienziati. Il team svizzero segue un approccio diverso rispetto ad altri laboratori, utilizzando particelle virus-like, non contagiose a differenza del virus stesso, e permettono una buona risposta immunitaria.

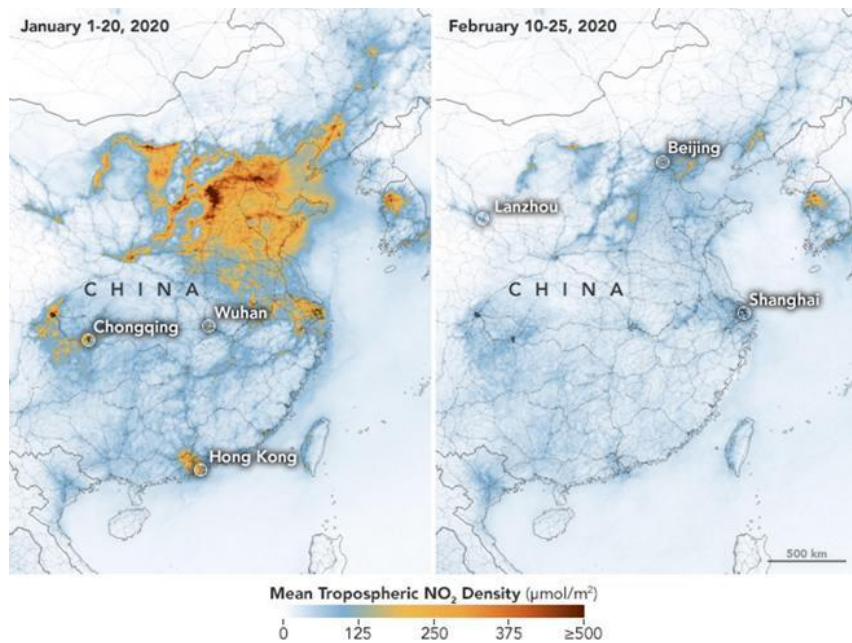


Effetto intattivante della temperatura?



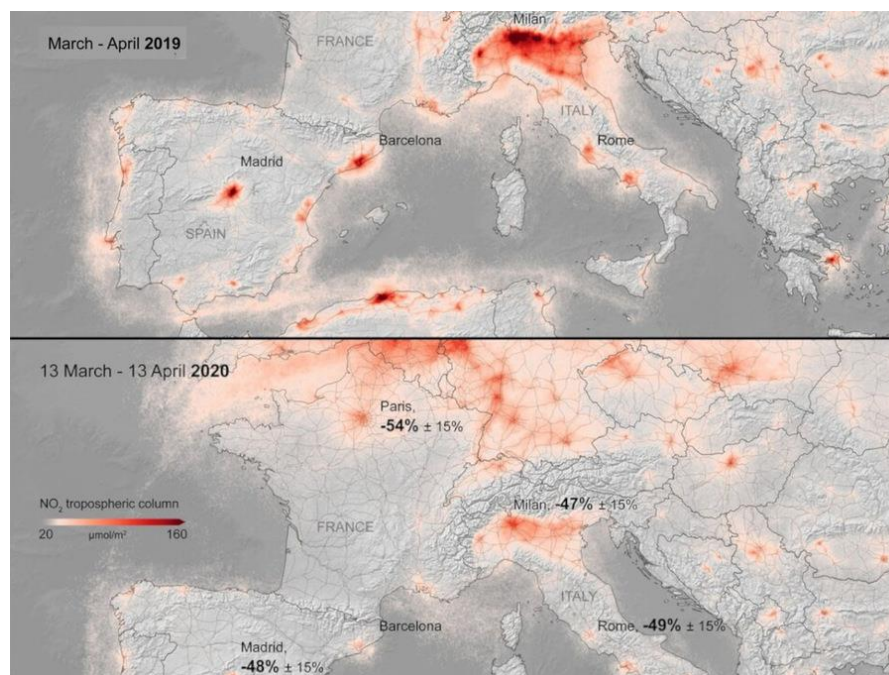
Tosepu et al., Correlation between weather and Covid-19 pandemic in Jakarta, Indonesia. Science of the Total Environment 725 (2020) 138436 (4 aprile) <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138436>

Shi, Dong, Yan, et al., Impact of temperature on the dynamics of the COVID-19 outbreak in China, Science of the Total Environment (2020) (20 aprile) <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138890>



COVID-19 e qualità dell'ambiente

Le acque della Laguna di Venezia si schiariscono...
i delfini entrano nel porto di Cagliari....
etc. etc.



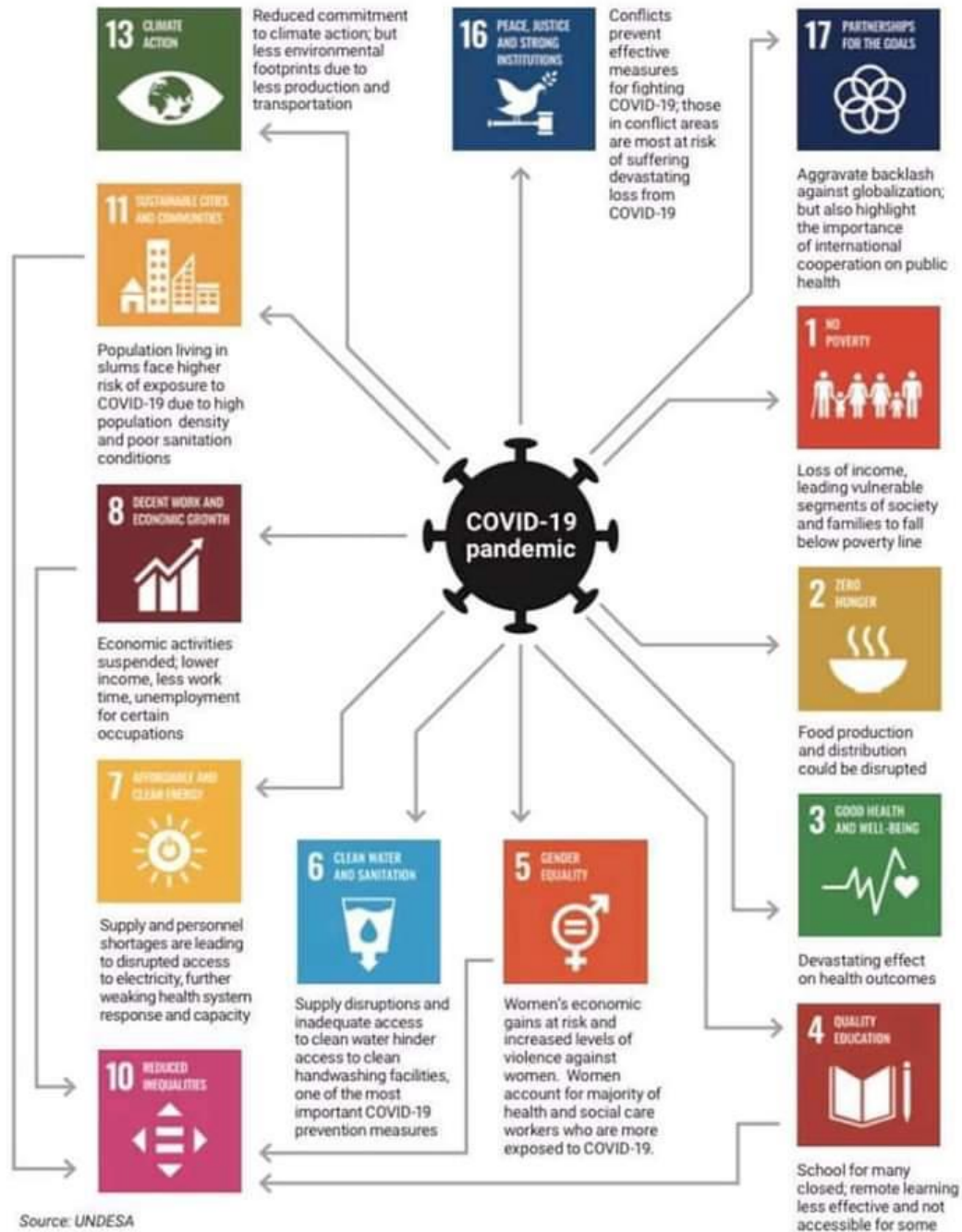
MA STA GIA' ACCADENDO QUESTO.....



COVID-19

VS

sostenibilità ambientale



**IN CONCLUSIONE... FARMACI NON SEMPRE
EFFICACI, LUNGA ATTESA PER IL VACCINO...
SU COSA POSSIAMO CONTARE?**

