

# Coronavirus parenti stretti di MERS-CoV: un nuovo rischio di emergenza zoonotica?



I coronavirus della Sindrome Respiratoria del Medio Oriente (MERS-CoV), sottogenere Merbecovirus e genere Betacoronavirus (a cui appartiene SARS-CoV-2), continuano a mantenere alto il livello di allerta dell'OMS a causa del tasso elevato di

letalità dell'infezione umana (35%: 1 decesso ogni tre infetti). Sebbene la maggior parte dei casi umani siano stati attribuiti a infezioni persona-persona in ambito ospedaliero, le prove scientifiche attuali suggeriscono che i dromedari fungono da ospiti intermedi per l'infezione umana, mentre i pipistrelli sono ampiamente considerati la fonte evolutiva e l'antenato prossimo.

Diversamente da SARS-CoV e SARS-CoV-2, MERS-CoV utilizza il recettore di Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP4) per l'ingresso nella cellula e non il recettore ACE2 (enzima di conversione dell'angiotensina). Ma molti altri merbecovirus, come il coronavirus del pipistrello NeoCoV e i suoi parenti stretti (PDF-2180-CoV, HKU5-CoV, coronavirus del riccio) non usano il recettore DPP.

Ma che cos'è il NeoCoV? È un coronavirus scoperto nel 2011 in Sud Africa che infetta i pipistrelli della specie *Neoromicia Capensis*. E' ritenuto insieme a PDF-2180-CoV il parente più vicino di MERS-CoV a causa di una somiglianza significativa nella maggior parte del genoma (85%). Tuttavia, la loro subunità S1 (terminale carbossilico) del dominio di legame del

recettore (RBD) è altamente divergente rispetto a MERS-CoV.

In uno studio cinese in preprint pubblicato su Biorxiv (<https://lnkd.in/d-gbwmyw>) i ricercatori dell'Accademia cinese delle scienze dell'Università di Wuhan, hanno scoperto in modo inaspettato che sia NeoCoV che PDF-2180-CoV utilizzano il recettore ACE2 del pipistrello come recettore funzionale, ma non il recettore ACE2 umano.

Diversamente però, con la mutazione T510F indotta artificialmente in laboratorio sul motivo RBD della proteina Spike che lega il recettore ACE2 delle cellule ospiti (si tratta di una sostituzione di un singolo residuo aminoacidico che aumenta l'idrofobicità attorno al sito 510 del RBD), NeoCoV è in grado di infettare in modo efficiente anche le cellule umane che esprimono ACE2 questa infezione non viene bloccata dagli anticorpi neutralizzanti diretti verso SARS-CoV-2 e MERS-CoV.

Sebbene si tratti di una mutazione mai rilevata in nessuno dei campioni virali NeoCoV ottenuti naturalmente, lo studio fa emergere due aspetti significativi per potenziali di spillover dei virus parenti stretti di MERS-CoV: poiché l'utilizzo del recettore ACE2 è associato ad un trasmissibilità molto più elevata rispetto al recettore DPP4 da parte di MERS-CoV (con un  $R_0$  stimato di 0.69), l'utilizzo imprevisto del recettore ACE2 attraverso la mutazione, può rappresentare un rischio latente risultato della combinazione dell'elevata mortalità associata all'infezione MERS-CoV e l'elevata trasmissibilità di SARS-CoV-2 (che utilizza il recettore ACE2).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), pur valutando l'importanza del ceppo NeoCov, ha affermato che sono necessari ulteriori studi per determinare se il virus menzionato nello studio rappresenta una minaccia significativa per l'uomo.

Ad oggi non sono stati notificati casi di infezione umana da NeoCoV e dunque non c'è ancora motivo di panico. Tuttavia il

potenziale zoonotico dei coronavirus parenti stretti di MERS-CoV che utilizzano nei pipistrelli il recettore ACE2, l'ulteriore adattamento di deriva antigenica e la possibilità che circolino da qualche parte in natura, segnalano l'importanza in una prospettiva One Health del loro monitoraggio e sequenziamento genomico per preparare i sistemi sanitari a possibili focolai di MERS-CoV con maggiore affinità per il recettore ACE2 umano. Il significato di questa minaccia va letto anche alla luce delle vaste mutazioni nelle regioni RBD di SARS-CoV-2, in particolare nella variante Omicron fortemente mutata.

Maurizio Ferri

Coordinatore Scientifico SIMeVeP