

Salute

# Covid, come funzionano i tre geni che azzerano tutti i sintomi

Di Donatella Zorzetto

La scoperta dell'équipe Università di Napoli e Ceinge pubblicata su *Genetics in Medicine*. Studiate 800 persone contagiate dal virus : "Queste mutazioni rare indeboliscono i geni coinvolti nei processi di attivazione del sistema immunitario"

È Perché alcune persone, a contatto con il Covid, si infettano e altre no? Questione di geni. E perché alcuni pazienti hanno sintomi, anche pesanti, e altri nemmeno se ne accorgono? Questione di geni. La conferma, alla seconda affermazione, arriva da uno studio sui malati asintomatici concluso dall'équipe dell'Università di Napoli Federico II e ricercatori del Ceinge, che ha aggiunto un nuovo tassello al complesso quadro della predisposizione genetica ai diversi fenotipi clinici del Covid.

Lo studio è stato pubblicato sulla rivista internazionale *Genetics in Medicine*. "Le mutazioni del genoma umano che attenuano questa l'eccessiva reazione immunitaria al Covid - spiegano i ricercatori - possono predisporre ad un'infezione senza sintomi gravi".

La ricerca

Fattori di rischio come età, sesso e malattie pregresse hanno un ruolo rilevante nel determinare la gravità della malattia Covid in pazienti infetti da SARS-CoV-2. Meno conosciuti sono, invece, i fattori genetici dell'uomo che possono contribuire a determinare le diverse forme della malattia, a partire da quelle asintomatiche fino a quelle clinicamente gravi. Fattori a cui sono riusciti a risalire i ricercatori del Ceinge, diretti da Mario Capasso e Achille Iolascon, professori di genetica medica, con cui hanno collaborato Pellegrino Cerino, dell'Istituto Zooprofilattico di Portici, e Massimo Zollo, coordinatore della task-force Covid del Ceinge e docente di Genetica della Federico II.

Hanno analizzato i campioni di Dna di circa 800 persone contagiate dal virus, ma che non avevano sviluppato sintomi gravi pur essendo a rischio, ad esempio per l'età avanzata. Ora i dati sono disponibili online a tutti i ricercatori del mondo.

Tre mutazioni genetiche dietro i casi asintomatici

È risultato che sono almeno tre le mutazioni genetiche rare all'origine dei casi asintomatici di Covid. Agiscono indebolendo i geni coinvolti nei processi di attivazione del sistema immunitario, e la loro scoperta potrebbe aprire la strada a nuove tecniche di diagnosi e a nuove terapie.

"Sono stati analizzati tutti i geni finora conosciuti utilizzando sequenziatori di ultima generazione e ottenendo così un enorme mole di dati genetici - spiega Capasso - . Strategie di analisi bioinformatiche

avanzate, messe a punto grazie al contributo del giovane ricercatore Giuseppe D'Alterio e del team di esperti bioinformatici del Ceinge, hanno poi permesso di identificare mutazioni patogenetiche rare, significativamente più frequenti nei soggetti infetti e asintomatici che non in una grande casistica di circa 57.000 soggetti sani".

I tre geni coinvolti nelle infezioni asintomatiche si chiamano Masp1, Colec10 e Colec11 e appartengono alla famiglia delle proteine della lectina, la proteina coinvolta nel processo di riconoscimento cellulare.

#### Una risposta immunitaria eccessiva

"Oggi è ampiamente dimostrato che l'eccessiva risposta immunitaria al Covid e la successiva iperattivazione dei processi pro-infiammatori e pro-coagulativi sono la causa principale del danno agli organi come polmoni, cuore, rene - prosegue Capasso - . La nostra ricerca prova che le mutazioni del genoma umano che attenuano questa eccessiva reazione immunitaria possono predisporre a un'infezione senza sintomi gravi". Una scoperta che apre nuove strade nel futuro degli approcci diagnostici e terapeutici. Per questo l'équipe ha reso disponibili, in un database online, tutti i dati genetici ottenuti.

#### Una porta aperta a nuove scoperte

"Così altri studiosi potranno liberamente consultarli per sviluppare nuove ricerche - sottolinea Iolascon - . Possiamo utilizzare queste mutazioni per individuare soggetti che sono predisposti a sviluppare forme Covid meno gravi o asintomatiche. Inoltre, i livelli sierici dei tre geni individuati, potrebbero essere utilizzati come marcatori prognostici della malattia grave. Infine, oggi sappiamo qualcosa in più sulle basi biologiche di questa malattia e dunque abbiamo qualcosa su cui lavorare per sviluppare nuovi trattamenti farmacologici".

#### Quelli che non si infettano

E poi ci sono quelli che non si infettano, non si ammalano del tutto. Analisi già emersa nei mesi scorsi. "In tutte malattie infettive c'è sempre una quota di persone che sono naturalmente resistenti all'infezione - ha confermato Fausto Baldanti, che due anni e mezzo analizza le varianti Covid nel Laboratorio di Virologia Molecolare del policlinico San Matteo di Pavia -. Chi sono? Molti report riguardano individui che, avendo strettissimi contatti con persone infette, non si infettano a loro volta. Parlo di nuclei familiari in cui uno su tanti viene risparmiato dal virus, nel senso che non ce n'è proprio evidenza, non che si trattino di asintomatici. Quindi per tutte le malattie infettive c'è una quota di resistenti. Anche quelle più terribili non uccidono il 100% delle persone coinvolte: il vaiolo, ad esempio, ha una mortalità dell'80%, l'ebola del 90%".

#### I fattori naturali che neutralizzano il contagio

Ma quali sono i meccanismi che danno protezione naturale contro i virus, Covid compreso? "Sono due - ha evidenziato Baldanti - la prima è la presenza di un'immunità preesistente, crociata da infezioni

similari. Alcune persone, ad esempio, hanno resistito al Covid perché avevano contratto una precedente infezione dovuta ad altri Coronavirus".

"Mi spiego - ha proseguito - . Ci sono quattro ceppi di Corona che provocano infezione Beta Coronavirus nell'uomo: di questi, due danno una risposta crociata nei confronti della Sars. In pratica, l'aver contratto qualcosa di simile al Covid conferisce una protezione perché ha generato una risposta crociata. Io ne sono l'esempio, perché da un campione di sangue che avevo prelevato tre anni fa e poi conservato, ho scoperto di aver prodotto una risposta immunitaria contro il Covid. In pratica avevo contratto un Beta Coronavirus umano che si chiama HKU1. Si stima che il 25-30% delle persone che non prendono il Covid abbia una risposta T-Cellulare residuale provocata da un'infezione con un virus parente del Covid stesso. Dunque questo può proteggere dalla nuova infezione o determinarne di lievi o asintomatiche".

La variazione genetica alla base dello studio

E qual è il secondo meccanismo di protezione naturale dal virus che conosciamo dal 2020? "Di questo parla un lavoro coordinato da Università di Melbourne e dalla Fondazione per la ricerca biomedica dell'Accademia di Atene - ha spiegato Baldanti -. Ne parla proprio perché è dovuto a qualche tratto genetico che risulta essere poi favorevole nei confronti della nuova infezione. Ad esempio individui che hanno una densità di recettori Ace2 e Trmpss (proteine) più bassa, risulterebbero meno inclini a infettarsi. Oppure può accadere che alcuni soggetti abbiano sia una variazione genetica che protegge dal Covid, ma hanno pure contratto una precedente infezione con un virus parente. E questo li rende praticamente intangibili".

Come ci si accorge di essere resistenti al Covid?

Difficile, se non impossibile, prima del contatto diretto con la malattia, accorgersi di essere resistenti al Covid. A confermarlo, per esperienza diretta, è lo stesso Baldanti, che solo tre anni dopo si è reso conto di aver già incontrato un Coronavirus che lo ha reso praticamente impermeabile al Covid. "Ci si accorge del proprio stato di super-protetti solo nell'evidenza di non essersi contagiati - ha concluso -. Gli interessati non sanno di esserlo. Io stesso, solo ora ho scoperto che in un campione del mio sangue conservato nel congelatore da tre anni c'era una risposta T-cellulare contro il Covid. Sarà un caso, ma non ho avuto mai un tampone positivo". Quanti sono i super-protetti, ossia le persone che hanno varianti genetiche che consentono loro di resistere maggiormente al virus? Secondo il virologo quasi il 10%.

[Covid, come funzionano i tre geni che azzerano tutti i sintomi - la Repubblica](#)

