

# Valutazione del possibile rapporto tra l'inquinamento atmosferico e la diffusione del SARS-CoV-2

Marco Baldini<sup>1</sup>, Silvia Bartolacci<sup>1</sup>, Giuseppe Bortone<sup>2</sup>, Annamaria Colacci<sup>2</sup>, Katuscia Di Biagio<sup>1</sup>, Valerio Di Buono<sup>3</sup>, Jacopo Dolcini<sup>3</sup>, Giangabriele Maffei<sup>4</sup>, Stefano Marchesi<sup>2</sup>, Ada Mescoli<sup>4</sup>, Federica Parmagnani<sup>2</sup>, Gelsomina Pillo<sup>2</sup>, Vanes Poluzzi<sup>2</sup>, Andrea Ranzi<sup>2</sup>, Stefania Serra<sup>2</sup>, Thomas Valerio Simeoni<sup>1</sup>, Stefano Zauli Sajani<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Agenzia Regionale Protezione Ambientale delle Marche

<sup>2</sup>Agenzia Regionale Prevenzione, Ambiente e Energia dell'Emilia-Romagna

<sup>3</sup>Scuola di specializzazione igiene e medicina preventiva, Università Politecnica delle Marche (UNIVPM)

<sup>4</sup>Dipartimento Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale (DIMES) Alma Mater Studiorum Università di Bologna

\*Gli autori sono elencati in ordine alfabetico e hanno ugualmente contribuito alla stesura di questo lavoro

## Introduzione

La rapida e drammatica diffusione dell'epidemia di COVID-19 ha richiamato l'attenzione di studiosi e ricercatori di tutte le discipline nell'intento di comprendere non solo le modalità di propagazione del virus SARS-CoV-2 e dei suoi meccanismi di interazione con l'ospite, ma anche di indagare tutte le possibili concause che possono aver giocato un ruolo determinante nel numero dei contagi e nella severità della malattia.

La letteratura scientifica è ricca di articoli che hanno indagato il ruolo che le condizioni ambientali possono avere sulla diffusione delle malattie stagionali, nell'intento di dare solidità scientifica alla comune osservazione che le influenze si sviluppano durante la stagione fredda, sono esacerbate dall'elevata umidità, e che si presentano con sintomatologie più frequenti e severe in chi è esposto a sostanze che giocano un ruolo fondamentale nell'infiammazione delle vie respiratorie. L'abitudine al fumo e l'inquinamento atmosferico sono stati spesso chiamati in causa come fattori decisivi nell'incrementare la sensibilità alle infezioni delle vie respiratorie, così come le patologie cronicodegenerative e l'età avanzata sono considerate fondamentali nell'aumentare lo stato di vulnerabilità dei gruppi di popolazione più fragili.

La pandemia di COVID-19 è stata caratterizzata da una velocità di contagio mai prima descritta in altre epidemie e pandemie influenzali, anche in relazione a virus appartenenti alla stessa famiglia di coronavirus, quali SARS-CoV.

Tuttavia, anche per un virus nuovo in una popolazione immunologicamente *naïf*, la suscettibilità al contagio e la severità dei sintomi, dipendono da una molteplicità di fattori che includono caratteristiche dell'ospite, meccanismo di diffusione, interazione del virus e condizioni ambientali.

Nelle ultime settimane sono stati resi pubblici diversi contributi sulla possibile relazione tra inquinamento atmosferico e SARS-CoV-2, che a livello nazionale ha suscitato particolare interesse derivante dall'elevata concentrazione di casi COVID-19 nel bacino padano, notoriamente una delle aree geografiche maggiormente inquinate d'Europa. Il *position paper* della Società Italiana di

Medicina Ambientale e lo studio americano condotto dagli epidemiologi di Harvard hanno sollevato perplessità dal punto di vista della metodologia adottata e inviti alla cautela su queste possibili relazioni; tali considerazioni sono state espresse sia dalla nota della Società Italiana di Aerosol (IAS) che dal documento redatto dalla Rete Italiana Ambiente e Salute (RIAS), oltre che da ricercatori del CNR in un recente editoriale (Contini D, 2020).

In tale contesto, abbiamo cercato di comprendere, sulla base delle attuali conoscenze, il ruolo che i fattori ambientali, incluso il particolato aerodisperso, potrebbero avere avuto sulla diffusione della pandemia da SARS-CoV-2 e, in particolare, sulla severità dei sintomi e degli esiti sanitari, e ad approfondire la possibile interazione tra gli inquinanti atmosferici e le infezioni respiratorie, anche sulla base del meccanismo di azione del virus con l'ospite (Chen CH, 2019; Doiron D, 2019; Wei S, 2019; Croft DP, 2020). L'analisi effettuata ha consentito di rilevare alcune aree di ricerca meritevoli di ulteriori approfondimenti.

## **Inquinamento atmosferico, fattori meteorologici e infezioni respiratorie: richiami epidemiologici**

In questi ultimi decenni, sono stati prodotti molteplici studi di letteratura scientifica, spesso nell'ambito dell'attività di progetti di ricerca nazionali e internazionali (es. EPIAIR, ESCAPE, MED-PARTICLES), che hanno indagato lo stretto rapporto che sussiste tra l'esposizione agli inquinanti atmosferici e gli effetti sulla salute umana (Alessandrini ER, 2013; Scarinzi C, 2013; Beelen R, 2014; Adam M, 2015; Stafoggia M, 2016).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha stimato che nel 2016 circa il 58% dei decessi prematuri legati all'inquinamento dell'aria esterna fossero dovuti a cardiopatia ischemica e ictus, il 18% dei decessi era dovuto rispettivamente a patologie polmonari ostruttive croniche e infezioni acute delle basse vie respiratorie, mentre il 6% dei decessi erano dovuti al cancro del polmone (WHO, 2018).

L'inquinamento atmosferico aumenta la prevalenza di condizioni avverse croniche di natura respiratoria, come ad esempio asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e fibrosi polmonare; ciò fa sì che i soggetti affetti da patologie respiratorie croniche siano più suscettibili allo sviluppo di infezioni respiratorie e che tali infezioni si manifestino con maggiore gravità rispetto alla popolazione generale, con conseguente peggioramento della prognosi e aumento della mortalità (Thurston GD, 2017; Re S, 2020).

Vi sono inoltre evidenze che l'esposizione all'inquinamento atmosferico, oltre ad aumentare il rischio di sviluppare malattie cardio-respiratorie, induca esacerbazione dei sintomi in pazienti con malattie croniche delle vie respiratorie.

Le ipotesi che è possibile avanzare sulla modalità dell'interazione tra gli inquinanti atmosferici e le infezioni respiratorie sono varie. La prima riguarda la possibile amplificazione (*boost*) degli effetti delle infezioni dovuta alla contestuale presenza di elevate concentrazioni di particolato e/o di altri inquinanti atmosferici.

Alcuni studi epidemiologici e sperimentali hanno evidenziato come l'esposizione all'inquinamento ambientale possa giocare un ruolo significativo nell'incremento della suscettibilità del parenchima polmonare umano alle infezioni virali. Per esempio, è stata indagata la relazione tra elevati livelli di ozono e la suscettibilità alle infezioni respiratorie attraverso lo studio dell'induzione della risposta infiammatoria e delle variazioni della permeabilità dell'epitelio polmonare (Morrison D, 2006; Ciencewicky J, 2007); tale ipotesi è supportata anche da associazioni riscontrate in studi su esposizione ad ozono e accessi in pronto soccorso per infezioni respiratorie acute (Malig BJ, 2016).

Diversi studi hanno indagato l'associazione tra esposizione a breve termine a inquinamento atmosferico e infezioni respiratorie. Sono state riscontrate associazioni tra PM2.5 e diagnosi di infezione acuta delle basse vie respiratorie sia nei bambini che negli adulti (Scarinzi C, 2013; Horne BD, 2018). Sempre il particolato fine è risultato l'inquinante maggiormente associato ad accessi in Pronto Soccorso e ospedalizzazioni per polmonite anche in popolazioni anziane (Pirozzi CS, 2018). Un recente lavoro ha anche analizzato l'associazione fra le componenti del particolato e le infezioni respiratorie, identificando un possibile ruolo di alcune sorgenti legate al traffico (Croft DP, 2020).

Occorre, tuttavia, precisare che, in generale, l'azione degli inquinanti atmosferici sulle infezioni virali respiratorie è condizionata da una serie di fattori tra cui la concentrazione, la durata o la tempistica dell'esposizione, il modello di studio, il tipo di virus studiato, gli *endpoint* esaminati e il tempo post-infezione in cui sono stati osservati gli effetti, nonché un certo numero di altre variabili, che a volte rendono di difficile interpretazione i risultati (Ciencewicky J, 2007).

Una revisione della letteratura condotta sulle variabili che influenzano i virus stagionali a carico dell'apparato respiratorio sottolinea che esistono molteplici fattori che li condizionano, tra i quali l'umidità, i comportamenti individuali, le caratteristiche fisiologiche e demografiche, la mobilità dovuta ai viaggi, nonché i cambiamenti climatici (tabella 1). Ciascuna di queste condizioni è importante in quanto agisce sulla sopravvivenza del virus, sulla virulenza e sulla trasmissibilità tra gli individui (Sloan C, 2011).

I meccanismi alla base della natura stagionale delle infezioni virali respiratorie sono stati esaminati e discussi da molti anni. I due principali fattori che contribuiscono in modo sostanziale alla diffusione delle infezioni virali sono individuabili nei cambiamenti dei parametri ambientali e nel comportamento umano. Alcune ricerche sottolineano l'importanza dei fattori ambientali, in particolare la temperatura e l'umidità, nel modulare le risposte immunitarie intrinseche, innate e adattative dell'ospite, alle infezioni virali nel tratto respiratorio. Una recente indagine che ha analizzato i meccanismi di azione dei virus e che ha studiato come le condizioni ambientali outdoor e indoor siano legate alla stagionalità delle infezioni respiratorie virali, ha rilevato come in inverno la combinazione di livelli favorevoli al virus di umidità, temperatura e luce solare possa compromettere i meccanismi di difesa antivirali, locali e sistemici, conducendo ad una maggiore suscettibilità dell'ospite ai virus respiratori (Moriyama M, 2020).

Le condizioni meteorologiche sono anche alla base di un altro studio, di recente pubblicazione, nel quale si è ipotizzata l'individuazione di una specifica fascia climatica come elemento trainante la diffusione del virus, assieme alla mobilità della popolazione. Nello studio sono state analizzate le

caratteristiche meteorologiche delle diverse aree nel mondo con significativa diffusione del SARS-CoV-2; ciò ha portato all'individuazione di una distribuzione est-ovest del virus, lungo un corridoio di latitudine 30-50°N, temperature medie di 5-11°C, bassa umidità specifica (3-6 g/kg), bassa umidità assoluta (4-7 g/m<sup>3</sup>) e umidità relativa compresa tra 44-80% (Sajadi MM, 2020).

**Tabella 1. Sintesi delle evidenze per alcuni dei fattori che possono svolgere un ruolo nella stagionalità delle infezioni respiratorie**

EVIDENZE A FAVORE E CONTRO DI FATTORI IMPLICATI NELLA STAGIONALITÀ DEI VIRUS RESPIRATORI		
FATTORE	EVIDENZE A FAVORE	EVIDENZE CONTRO
<b>Vitamina D</b>	I livelli di vitamina D si riducono in inverno a causa della diminuita esposizione al sole se si è lontani dall'equatore La vitamina D risulta essere protettiva verso l'influenza in diversi studi epidemiologici	Scarsa evidenza scientifica se sia anti-infettiva o solo preventiva
<b>Temperature</b>	Elevati valori durante i mesi invernali in ogni emisfero Il processo di fusione del virus richiede temperature elevate (>15-20°C) I porcellini della Guinea in ambiente controllato si ammalano a temperature più basse	L'umidità assoluta, che correla con la temperatura, mostra associazioni più definite
<b>Umidità</b>	Maggiori probabilità di sopravvivenza del virus (eccetto HRV) a basse umidità assolute <i>Guinea pigs</i> in ambiente controllato sono più facilmente infettati dal virus dell'influenza ad umidità più basse  L'umidità e la temperatura sono fortemente correlate l'una con l'altra	HRV è ancora stagionale sebbene l'umidità ne aumenti la sopravvivenza
<b>Inquinamento</b>	Variazione stagionale vista con ozono, SO <sub>2</sub> ed altri inquinanti NO <sub>2</sub> PM e SO <sub>2</sub> ed ozono impattano ciascuno sulla suscettibilità ed aumentano la morbilità virale delle alte vie respiratorie	Gli effetti per molti fattori di inquinamento mostrano risultati variabili
<b>Comportamento</b>	Gli individui permangono più a lungo in ambienti chiusi in inverno I virus spesso si diffondono negli ambienti scolastici che presentano le maggiori attività durante il periodo invernale L'influenza negli adulti viaggia attraverso i canali della popolazione adulta portando a sincronizzazione dell'epidemia a livello nazionale	Il clima è verosimilmente associato con la morbilità ma ogni comportamento aggrava gli effetti attraverso la sincronizzazione e la diffusione locale
<b>Demografia</b>	Geograficamente la disparità socio demografica comporta uno sbilanciamento della diffusione del virus nella popolazione (classi più svantaggiate presentano tassi più elevati)	Comportamenti simili possono influenzare i modelli di diffusione ma non necessariamente a causa della stagionalità
<b>Risonanza dinamica</b>	La comparsa di nuovi antigeni assieme alla suscettibilità dell'ospite possono giustificare solo un piccolo effetto della forza ciclicamente richiesta per produrre un forte effetto stagionale	Basato sulla sola teoria, non ancora dimostrato

Fonte: Libera traduzione da Sloan C, 2011.

A tal riguardo, occorre sottolineare come il problema delle infezioni virali e della loro diffusione sia complesso e multifattoriale. Vari studi riportano indicazioni in favore di un'associazione tra l'esposizione agli inquinanti atmosferici e l'aumento del rischio di infezioni da virus respiratori, ma i potenziali meccanismi cellulari e molecolari che mediano gli effetti indotti dagli inquinanti sulla suscettibilità alle infezioni virali risultano ancora in gran parte poco conosciuti (Ciencewicki J, 2007; Xing YF, 2016; Grigg J, 2018).

## **Aerosol biologico e aerosol ambientale: caratteristiche chimico-fisiche e ruolo nella diffusione di virus patogeni**

Gli agenti patogeni considerati nel loro insieme possono viaggiare inglobati o legati a particelle di diversa natura: particolato atmosferico, secrezioni respiratorie, polline e spore. La possibilità effettiva di venire veicolati dalle diverse particelle solide o liquide presenti in atmosfera e ancor più la possibilità di mantenere il potenziale infettivo dipendono però strettamente dal tipo di patogeno considerato.

Nel caso specifico dei virus, questi aspetti appaiono molto differenziati a seconda delle caratteristiche peculiari delle famiglie di appartenenza e persino dei ceppi dello stesso virus (virus a DNA, virus a RNA a singolo filamento, virus a RNA a doppio filamento, virus incapsulati, virus nudi). In particolare nel caso di SARS-CoV-2 si parla di un virus a RNA positivo la cui trasmissione tra esseri umani avviene principalmente attraverso le goccioline (*droplets*) emesse in fase di espirazione dagli individui infetti. L'infezione può avvenire per inalazione diretta da parte di persone poste nelle immediate vicinanze (< 1-2 metri) e/o, in modo mediato, tramite il contatto con superfici contaminate (WHO, 2020). Mentre è riconosciuto il ruolo nel contagio delle goccioline di maggiori dimensioni (*respiratory droplet*, definite convenzionalmente come quelle di dimensioni > 5 µm), più incerto è il ruolo delle micro-goccioline (*droplet nuclei* - da qui in poi chiamato bioaerosol) che diversi studi di letteratura hanno evidenziato essere prodotte in numero considerevole sia in associazione con tosse e starnuti sia in condizioni di normale respirazione o leggero affanno. Le dimensioni di tale bioaerosol possono essere estremamente contenute (fino alle dimensioni del virus - tra 100 e 200 nm) e proprio per questo rimanere in sospensione in atmosfera per tempi lunghi (Bourouiba L, 2020). Queste micro-goccioline potrebbero quindi in teoria essere inalate anche da persone poste non nelle immediate vicinanze e interagire con il particolato fine, solido o liquido, già presente in atmosfera.

Un lavoro apparso recentemente (van Doremalen N, 2020) ha fornito da questo punto di vista elementi importanti evidenziando come il SARS-CoV-2 possa restare attivo per periodi prolungati sia sotto forma di aerosol in aria sia depositato su superfici. Dallo studio è emerso che la stabilità del virus e la sua carica infettiva decrescono con tempi differenziati (da ore a giorni) in funzione della variabilità delle condizioni ambientali (umidità, irraggiamento, temperatura e ventilazione) e sono strettamente legate alle caratteristiche fisiche del substrato su cui il virus si deposita. Nello specifico, gli autori hanno evidenziato come il tempo di vita medio del virus nell'aerosol in sospensione sia mediamente di circa un'ora. I risultati di tale studio e di altre ricerche simili sono sicuramente di

grande interesse per accrescere il patrimonio conoscitivo e indirizzare lo sviluppo della ricerca, ma occorre ricordare che si tratta di prove effettuate in laboratorio con un'emissione di bioaerosol prodotta artificialmente per simulare l'effetto dei prodotti della respirazione e che non sono ancora del tutto noti diversi elementi di fondamentale importanza tra cui il tempo di decadimento della carica virale in funzione delle dimensioni dell'aerosol, la sua relazione con le condizioni ambientali e la valutazione della carica infettante virale minima associata al SARS-CoV-2.

Ulteriori conferme sono state fornite da uno studio apparso nelle ultime settimane su Nature Medicine (Leung NHL, 2020) che, oltre a evidenziare l'importanza delle mascherine chirurgiche per il contenimento della trasmissione dei virus, ha fornito prove sperimentali di come il bioaerosol rappresenti una potenziale modalità di trasmissione sia per i coronavirus (ma non specificamente del SARS-CoV-2) che per i virus dell'influenza e i rhinovirus.

Emergono quindi dalla letteratura scientifica più recente diversi riscontri in merito alla possibilità del bioaerosol di fungere da vettore per il trasporto dei virus in generale e del SARS-CoV-2 in particolare. L'approfondimento di tale problematica riveste una notevole importanza soprattutto per quanto riguarda gli ambienti indoor dove frequenti sono le condizioni di sovraffollamento e dove le persone trascorrono, soprattutto nel periodo invernale, la maggior parte del proprio tempo. Tale aspetto potrebbe poi assumere una particolare rilevanza in ambiente ospedaliero e ambulatoriale in relazione al trattamento di pazienti infetti (WHO, 2020).

Molto diversa è la questione legata all'ipotesi, avanzata da Setti e colleghi (2020), che il particolato presente in atmosfera (nelle diverse classi dimensionali in cui è classificato e monitorato e cioè principalmente PM<sub>2.5</sub> e PM<sub>10</sub>) possa veicolare i virus in generale e il SARS-CoV-2 in particolare. In questo contesto la letteratura scientifica è decisamente lacunosa e a nostra conoscenza non esistono lavori scientifici che dimostrino la presenza su campioni di particolato atmosferico né di SARS-CoV-2 né di altri tipi di coronavirus (tantomeno quindi con carica infettiva).

Esistono però diversi studi che hanno trovato riscontri sperimentali o associazioni statistiche tra concentrazioni di particolato ambientale e diffusione di virus influenzali. Come è noto, l'influenza di tipo A, un virus a RNA negativo, è trasmessa dai diversi ceppi dei virus pandemici H1N1 e H3N2 umani, dai virus aviari con potenziale pandemico H5N1, H7N1, e dal virus epidemico H1N1 dei suini. Questi virus circolano continuamente e subiscono solo lievi variazioni genetiche.

Diversi autori hanno per esempio avanzato l'ipotesi di un ruolo del PM nella trasmissione di virus nelle epidemie influenzali di animali, dove più difficile è stabilire una trasmissione diretta (Alonso C. 2015, Chen PS 2010, Zhao Y, 2019).

Uno studio sperimentale condotto con il virus dell'influenza A (IAV) su suini ha mostrato che, sebbene sia possibile riscontrare la presenza del virus su particelle di PM di diversa grandezza, solo per quelle più grandi di 2.1 µm il numero di copie del virus ( $1.4 \times 10^3$ ) può essere ritenuto sufficiente per supportare l'infezione (la carica virale per IAV nell'uomo è stimata essere compresa tra  $1.95 \times 10^3$  e  $3.0 \times 10^3$  di copie virali) (Alonso C, 2015; Nikitin N, 2014).

L'importanza della dimensione delle particelle di PM nella trasmissione dei virus è suggerita anche da un recente studio condotto negli Stati Uniti sulla trasmissione dell'influenza aviaria (Zhao Y, 2019). Tramite una ricostruzione modellistica delle concentrazioni di particolato e dell'origine delle traiettorie di tali particelle, è stata descritta un'associazione tra le concentrazioni di PM10 e l'insorgenza di epidemie di influenza aviaria nello stato dell'Iowa. La stessa associazione non è però stata confermata con le concentrazioni di PM2.5.

Sempre relativo all'eventuale trasporto dei virus aviari tramite il particolato atmosferico è lo studio di Chen e colleghi (2010). Gli autori, in particolare, hanno analizzato il legame tra gli eventi di trasporto di polveri provenienti dai deserti della Mongolia e della Cina occidentale e la diffusione del virus dell'influenza aviaria (H5N1), riscontrando la presenza di virus in numerosi campioni di particolato ma una correlazione inversa con le concentrazioni di PM10, PM2.5 e di altri inquinanti gassosi come il biossido di zolfo.

Gli studi sopra menzionati suggeriscono quindi un possibile ruolo del PM nel trasporto a lunga distanza dei virus influenzali animali ma evidenziano anche diversi elementi di contraddizione che non consentono di trarre conclusioni definitive.

Si tenga comunque presente che diversi argomenti depongono a sfavore di un ruolo del particolato atmosferico nella diffusione dei virus e del SARS-CoV-2 in particolare. La carica infettiva dei virus di provenienza umana o animale infatti difficilmente può conservarsi trasportata dal particolato su lunghe distanze e per tempi prolungati. Generalmente, sia per i virus influenzali che per i coronavirus, una volta fuoriuscite dall'apparato respiratorio le *droplets* tendono infatti ad evaporare portando, insieme alle altre condizioni tipiche dell'ambiente outdoor (es. irraggiamento solare), ad una inattivazione dei virus presenti (Tseng CC, 2005; Parienta D, 2011).

È importante sottolineare che alcuni autori hanno anche avanzato l'ipotesi che diversi inquinanti e componenti chimiche del particolato di origine ambientale possano addirittura fungere da inattivatori delle particelle virali, aggredendo l'involucro del capsido virale (Chen PS, 2010; Sooryanarain H, 2015).

Per comprendere le possibili interazioni tra PM e particelle virali, è stata recentemente sviluppata una piattaforma virtuale che ha, dimostrato come l'incremento di PM2.5 possa determinare una consistente riduzione della vitalità dei virus incapsulati. In questo studio sono stati utilizzati il batteriofago  $\Phi 6$ , esempio di virus incapsulati come i coronavirus, e il batteriofago non incapsulato  $\Phi X174$  dimostrando come l'incremento di PM 2.5 riduca l'infettività del batteriofago  $\Phi 6$ , ma non quella del batteriofago  $\Phi X174$ , probabilmente per un'azione di lisi dell'involucro proteico, con conseguente esposizione e degradazione del materiale genetico (RNA) (Groulx N, 2018).

È possibile, quindi, dire che allo stato attuale delle conoscenze le evidenze su un possibile ruolo del particolato atmosferico nella diffusione del SARS-CoV-2 siano decisamente limitate e frammentarie. Riscontri più solidi ha invece l'ipotesi, ancora tuttavia da verificare, che il bioaerosol possa avere un ruolo nella trasmissione del contagio in ambienti confinati (o indoor), in particolar modo nelle strutture sanitarie (WHO, 2020).

## **PM e SARS-CoV-2: ipotesi di interazione tra meccanismi molecolari**

Come evidenziato dagli studi epidemiologici, il PM potrebbe, quindi, svolgere più un ruolo di *booster* nei confronti di infezioni respiratorie che di *carrier*. Diversi studi di letteratura hanno analizzato i possibili meccanismi molecolari legati alla contestuale esposizione a SARS-CoV-2 ed al PM, in particolare studiando l'ipotesi di alterazione a carico del sistema renina-angiotensina (RAS).

Studi di popolazione hanno evidenziato come il particolato porti ad infiammazioni sistemiche con sovraespressione di PDGF, VEGF, TNF $\alpha$ , IL-1 and IL-6. Altri studi hanno legato gli effetti del PM<sub>2.5</sub> sulla pressione arteriosa, attraverso le alterazioni della proteina ACE (Pope CA, 2016; Wang C, 2016).

Il sistema RAS svolge un ruolo importante nella regolazione dell'equilibrio elettrolitico e della pressione sanguigna e comprende due vie: l'asse ACE/AngII/AT1R e l'asse ACE2/Ang(1-7)/Mas. In condizioni fisiologiche, i due assi mantengono un equilibrio dinamico che permette non solo la regolazione tra vasocostrizione e vasodilatazione, ma l'omeostasi tra danno e riparazione dei tessuti, infiammazione e rilascio di fattori anti-infiammatori, ossidazione e rilascio di anti-ossidanti (Meng J, 2020; Zhang H, 2020).

Gli studi che supportano l'ipotesi di alterazione del sistema RAS da parte di SARS-CoV-2 sono ormai numerosi, supportati dall'evidenza che individua l'enzima ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) come il recettore cellulare per l'ingresso del coronavirus SARS-CoV-2 nelle cellule umane. È inoltre stato sottolineato come la glicoproteina Spike S1, antigene superficiale del virus, appaia particolarmente ottimizzata per il legame con il recettore cellulare ACE2, conferendogli una maggiore efficienza in termini di tropismo per l'ospite (Andersen KG, 2020; Hoffman M, 2020; Walls AC, 2020; Zhang H, 2020).

È stato ampiamente descritto precedentemente come il PM sia legato a patologie cardiovascolari e polmonari. Nell'ambito del sistema RAS è stato dimostrato che l'esposizione a PM provoca l'up-regolazione dei geni Ace e At1r a livello del tessuto polmonare, inducendo una contemporanea sovrapproduzione di molecole infiammatorie, tra cui l'interleuchina 6 (IL-6) (Aztazi-Aguilar OG, 2015; Lin CI, 2018; Sharma K, 2019). Inoltre, uno studio condotto su topi KO (KnockOut) per il gene Ace2 esposti a PM 2.5, ha accertato come l'assenza di questo gene comporti un danno maggiore dei tessuti polmonari ed una maggiore produzione di IL-6 rispetto al gruppo di controllo WT (Wild Type) confermando l'azione antinfiammatoria e protettiva di ACE2 (Lin CI, 2018).

L'analisi del siero di pazienti affetti da COVID-19 ha dimostrato come l'infezione da SARS-CoV-2 induca il richiamo di numerose molecole del sistema immunitario, causando una tempesta citochinica con la particolare, anche in questo caso, sovrapproduzione di IL-6, e contribuendo allo stato infiammatorio compromesso dei pazienti (Cossarizza A, 2020; Prompetchar E, 2020). In diversi studi viene inoltre ipotizzata la possibile down-regolazione del recettore ACE2 da parte del coronavirus, come è stato dimostrato per SARS-CoV, confermando l'inibizione del meccanismo di recupero del danno a carico dell'asse RAS supportato da ACE2 (Meng J, 2020; Hoffman M, 2020; Zhang H, 2020).

È possibile ipotizzare dunque un'interazione molecolare tra PM e SARS-CoV-2 che conferma la possibile azione di cofattore del PM nel sostenere il processo di infiammazione indotto dal virus.

## **Conclusioni e proposte di approfondimento**

Le posizioni non conclusive e non sempre condivise circa la possibile associazione tra inquinamento atmosferico e SARS-CoV-2, depongono per un atteggiamento di massima cautela nell'interpretazione dei dati e delle conoscenze disponibili e fanno sì che tale associazione rimanga al momento un'ipotesi che necessita di essere verificata da ulteriori ricerche, accurate e approfondite.

Per tutto ciò si ritiene siano necessari ulteriori studi, sia epidemiologici che meccanicistici, per aumentare la comprensione di come l'esposizione agli inquinanti atmosferici possa influenzare le infezioni da virus respiratori, in particolare nei soggetti che per preesistenti condizioni fisiopatologiche possano risultare a maggior rischio di sviluppare significativa morbilità/mortalità dopo infezioni da virus respiratori.

Quanto sopra riportato stimola il confronto nella comunità scientifica e induce i ricercatori a raccogliere una sfida per il futuro cercando di approfondire alcune tematiche sulle quali, allo stato delle attuali conoscenze, gravano più quesiti irrisolti che certezze.

A tal proposito si riportano di seguito alcuni dei quesiti individuabili:

- Il particolato atmosferico è una miscela che varia in dipendenza delle sorgenti emmissive, delle condizioni meteorologiche e socio-geografiche. Quali sono le componenti specifiche che influenzano la vitalità e stabilità virale?
- È possibile che i virus influenzali e i coronavirus, in particolare, per la loro natura di virus incapsulati in un involucro glicoproteico (nucleocapside) siano più suscettibili all'azione tossica di alcune componenti del PM che lisano le proteine fondamentali per il tropismo del virus?
- L'azione modulante del PM è, a sua volta, influenzata dalle condizioni di temperatura e umidità relativa?
- Se esiste una correlazione inversa tra PM e carica vitale di virus influenzali, come si spiega la più elevata circolazione di virus influenzali durante la stagione invernale, tradizionalmente caratterizzata da concentrazioni di PM più elevate?
- È possibile che in ambienti indoor le microgoccioline dell'aerosol respiratorio siano mezzo di contagio per il SARS-CoV-2?

Da quanto detto si evince la necessità di approcci multidisciplinari, che includano le competenze proprie dell'area ambientale e dell'area sanitaria, perché si possa riuscire con uno sforzo comune, a indagare la complessità del fenomeno, a identificare le eventuali interazioni su solide basi scientifiche, e a rendere più efficaci gli interventi di prevenzione collettiva e di sanità pubblica.

## Bibliografia

Adam M, Schikowski T, Carsin AE, et al. Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2015 Jan; 45(1): 38–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4318659/>

Alessandrini ER, Faustini A, Chiusolo M, et al. Gruppo collaborativo EpiAir2. Inquinamento atmosferico e mortalità in venticinque città italiane: risultati del progetto EpiAir2. *Epidemiol Prev*. 2013 Jul-Oct;37(4-5):220-9. [http://www.epiprev.it/articolo\\_scientifico/inquinamento-atmosferico-e-mortalit%C3%A0-venticinque-citt%C3%A0-italiane-risultati-del-p](http://www.epiprev.it/articolo_scientifico/inquinamento-atmosferico-e-mortalit%C3%A0-venticinque-citt%C3%A0-italiane-risultati-del-p)

Alonso C, Raynor PC, Davies PR, Torremorell M. Concentration, Size Distribution, and Infectivity of Airborne Particles Carrying Swine Viruses. *PLoS One*. 2015 Aug 19;10(8):e0135675. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545937/>

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* (2020), <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.

Aztatzi-Aguilar OG, Uribe-Ramírez M, Arias-Montaña JA, et al. Acute and subchronic exposure to air particulate matter induces expression of angiotensin and bradykinin-related genes in the lungs and heart: Angiotensin-II type-I receptor as a molecular target of particulate matter exposure. *Part Fibre Toxicol*. 2015; 12: 17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482198/>

Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, et al. ESCAPE project. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*. 2014 Mar 1;383(9919):785-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332274>

Bourouiba L, (2020). Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *Journal of the American Medical Association*. AMA Published online March 26. 2020.

Chen CH, Wu CD, Chiang HC et al. The effects of fine and coarse particulate matter on lung function among the elderly. *Sci Rep* 9, 14790 (2019). <https://www.nature.com/articles/s41598-019-51307-5>

Chen PS, Tsai FT, Lin CK Ambient, et al. Influenza and Avian Influenza Virus during Dust Storm Days and Background Days. *Environ Health Perspect*. 2010 Sep;118(9):1211-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2944079/>

Ciencewicki J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol*. 2007. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08958370701665434>

Contini D, Costabile F. Does Air Pollution Influence COVID-19 Outbreaks? *Atmosphere* 2020, 11(4), 377. <https://doi.org/10.3390/atmos11040377>

Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, et al. Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry A*. 2020 Mar 18. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cyto.a.24002>

Croft DP, Zhang W, Lin S, Thurston SW, Hopke PK, van Wijngaarden E, Squizzato S, Masiol M, Utell MJ, Rich DQ. Associations between Source-Specific Particulate Matter and Respiratory Infections in New York State Adults. *Environ Sci Technol*. 2020 Jan 21;54(2):975-984. doi: 10.1021/acs.est.9b04295. Epub 2019 Dec 18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6978840/>

Doiron D, de Hoogh K, Probst-Hensch N et al. Air pollution, lung function and COPD: results from the population-based UK Biobank study. *Eur Respir J*. 2019 Jul 25;54(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31285306>

Grigg J, et al. Air pollution and respiratory infection—an emerging and troubling association. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2018, 148 (6):700 <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0614ED>

Groulx N, Urch B, Duchaine C, et al. The Pollution Particulate Concentrator (PoPCon): A platform to investigate the effects of particulate air pollutants on viral infectivity. *Sci Total Environ*. 2018 Jul 1;628-629:1101-1107. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30045533>

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

Horne BD, Joy EA, Hofmann MG, Gesteland PH, Cannon JB, Lefler JS, Blagev DP, Korgenski EK, Torosyan N, Hansen GI, Kartchner D, Pope CA. Short-Term Elevation of Fine Particulate Matter Air Pollution and Acute Lower Respiratory Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 15;198(6):759-766. doi: 10.1164/rccm.201709-1883OC.

Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nature Medicine*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>

Lin CI, Tsai CH, Sun YL, et al. Instillation of particulate matter 2.5 induced acute lung injury and attenuated the injury recovery in ACE2 knockout mice. *Int J Biol Sci*. 2018; 14(3): 253–265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5859472/>

Malig BJ, Pearson DL, Chang YB, Broadwin R, Basu R, Green RS, Ostro B. A Time-Stratified Case-Crossover Study of Ambient Ozone Exposure and Emergency Department Visits for Specific Respiratory Diagnoses in California (2005-2008). *Environ Health Perspect*. 2016 Jun;124(6):745-53. doi: 10.1289/ehp.1409495. Epub 2015 Dec 8.

Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z, Gao H, Liu L, Zhang L (2020). Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension, *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 757-760, DOI: 10.1080/22221751.2020.1746200. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>

Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol*. 2020 Mar 20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32196426>

Morrison D, Rahman I, MacNee W. Permeability, inflammation and oxidant status in airspace epithelium exposed to ozone. *Respir Med*. 2006.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611105004282>

Nikitin N, Petrova E, Trifonova E, Karpova O. Influenza Virus Aerosols in the Air and Their Infectiousness (2016). Hindawi Publishing Corporation, *Advances in Virology*, Volume 2014, Article ID 859090, 6 pages.  
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/859090>

Parianta D, Morawska L, Johnson GR. et al. Theoretical analysis of the motion and evaporation of exhaled respiratory droplets of mixed composition. *Journal of Aerosol Science*. 2011; 42: 1–10.

Pirozzi CS, Jones BE, VanDerslice JA, Zhang Y, Paine R, Dean NC. Short-Term Air Pollution and Incident Pneumonia. A Case-Crossover Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Apr;15(4):449-459. doi: 10.1513/AnnalsATS.201706-495OC.

Pope 3rd, CA, Bhatnagar, A., McCracken, J.P., Abplanalp, W., Conklin, D.J., O'Toole, T, 2016. Exposure to fine particulate air pollution is associated with endothelial injury and systemic inflammation. *Circ. Res*. 119 (11), 1204e1214.

Promptchar E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020 Mar;38(1):1-9.  
<http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/AP-200220-0772.pdf>

Re S, Facchini A. Potential effects of airborne particulate matter on spreading, pathophysiology and prognosis of a viral respiratory infection. *E&P Repository*. 02 April 2020. E&P code: repo.epiprev.it/688.  
<https://repo.epiprev.it/index.php/2020/04/02/potential-effects-of-airborne-particulate-matter-on-spreading-pathophysiology-and-prognosis-of-a-viral-respiratory-infection/>

RIAS Rete Italiana Ambiente e Salute. Inquinamento atmosferico e Covid-19, 13/04/2020.  
<https://www.scienzainrete.it/articolo/inquinamento-atmosferico-e-covid-19/rete-italiana-ambiente-e-salute/2020-04-13>

Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, et al. Temperature, Humidity and Latitude Analysis to Predict Potential Spread and Seasonality for COVID-19. Elsevier-SSRN 9 Mar 2020. <https://blogs.chapman.edu/wp-content/uploads/sites/46/2020/03/Temperature-and-latitude-analysis-to-predict-potential-spread-and-seasonality-for-COVID-19.pdf>

Scarinci C, Alessandrini ER, Chiusolo M, et al. Gruppo collaborativo EpiAir2. Inquinamento atmosferico e ricoveri ospedalieri urgenti in 25 città italiane: risultati del progetto EpiAir2. *Epidemiol Prev*. 2013 Jul-Oct;37(4-5):230-41.  
[http://www.epiprev.it/articolo\\_scientifico/inquinamento-atmosferico-e-ricoveri-ospedalieri-urgenti-25-citt%C3%A0-italiane-risul](http://www.epiprev.it/articolo_scientifico/inquinamento-atmosferico-e-ricoveri-ospedalieri-urgenti-25-citt%C3%A0-italiane-risul)

Setti L, Passarini F, De Gennaro G, et al. Relazione circa l'effetto dell'inquinamento da particolato atmosferico e la diffusione di virus nella popolazione. Position paper, marzo 2020. [http://www.simaonlus.it/wpsima/wp-content/uploads/2020/03/COVID19\\_Position-Paper\\_Relazione-circa-l'effetto-dell'inquinamento-da-particolato-atmosferico-e-la-diffusione-di-virus-nella-popolazione.pdf](http://www.simaonlus.it/wpsima/wp-content/uploads/2020/03/COVID19_Position-Paper_Relazione-circa-l'effetto-dell'inquinamento-da-particolato-atmosferico-e-la-diffusione-di-virus-nella-popolazione.pdf)

Sharma K, Lee HH, Gong DS, et al. Fine air pollution particles induce endothelial senescence via redox-sensitive activation of local angiotensin system. *Environ Pollut.* 2019 Sep;252(Pt A):317-329. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.066>.

Sloan C, Moore ML, Hartert T. Impact of pollution, climate, and sociodemographic factors on spatiotemporal dynamics of seasonal respiratory viruses. *Clin Transl Sci.* 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3071158/>

Società Italiana di Aerosol. Informativa sulla relazione tra inquinamento atmosferico e diffusione del Covid-19. [http://iasaerosol.it/attachments/article/96/Nota\\_Informativa\\_IAS.pdf](http://iasaerosol.it/attachments/article/96/Nota_Informativa_IAS.pdf)

Sooryanarain H, Elankumaran S. Environmental Role in Influenza Virus Outbreaks. *Annu Rev Anim Biosci.* 2015. *Annu Rev Anim Biosci.* 2015;3:347-73. doi: 10.1146/annurev-animal-022114-111017. Epub 2014 Nov 12.

Stafoggia M, Zauli-Sajani S, Pey J, et al. MED-PARTICLES Study Group. Desert Dust Outbreaks in Southern Europe: Contribution to Daily PM<sub>10</sub> Concentrations and Short-Term Associations with Mortality and Hospital Admissions. *Environ Health Perspect.* 2016 Apr; 124(4): 413–419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26219103>

Tang JW, Gao CX, Cowling BJ, et al. Absence of Detectable Influenza RNA Transmitted via Aerosol during Various Human Respiratory Activities – Experiments from Singapore and Hong Kong. *PLoS One.* 2014; 9(9): e107338. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4160257/>

Thurston G, Kipen H, Annesi-Maesano I, et al. A joint ERS/ATS policy statement: what constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J.* 2017 Jan 11;49(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5751718/>

Tseng CC, Li TS. Collection efficiencies of aerosol samplers for virus-containing aerosols. *Journal of Aerosol Science.* 2005; 36: 593–607.

van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine.* March 17, 2020.

Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.

Wang C, Chen R, Cai J, Shi J, Yang C, Tse LA, Li H, Lin Z1, Meng X, Liu C, Niu Y, Xia Y, Zhao Z, Kan H. Personal exposure to fine particulate matter and blood pressure: A role of angiotensin converting enzyme and its DNA methylation. *Environ Int.* 2016 Sep;94:661-666. doi: 10.1016/j.envint.2016.07.001. Epub 2016 Jul 7.

Wei Su , Xiuguo Wu, et al. The short-term effects of air pollutants on influenza-like illness in Jinan, China. BMC Public Health (2019). BMC Public Health. 2019 Oct 21;19(1):1319. doi: 10.1186/s12889-019-7607-2.

WHO, Ambient (outdoor) air pollution. 2 May 2018.

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)

WHO, Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. Interim guidance 19 March 2020.

<https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>

WHO, Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Scientific Brief, 29 March 2020.

<https://www.who.int/publications-detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

Xing YF, Xu YH, Shi MH, Lian YX. The impact of PM2.5 on the human respiratory system. Journal of Thoracic Disease. 2016;8(1):E69–74.

Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Springer (2020), <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.

Zhao Y, Richardson B, Takle E, et al. Airborne transmission may have played a role in the spread of 2015 highly pathogenic avian influenza outbreaks in the United States. Sci Rep 9, 11755 (2019).

<https://www.nature.com/articles/s41598-019-47788-z#citeas>