

17 Febbraio

Perché la “variante britannica linea B.1.1.7” genera panico?

Signori, è il momento di diffondere il messaggio.

E il messaggio è... panico!

Dal film Batman Begins

Il panico è altamente contagioso, specialmente in situazioni dove nulla è noto e tutto è in divenire. Mentre molti scienziati inizialmente erano scettici sul significato dell'alterazione del *D614G*, l'emergere della nuova **variante britannica linea B.1.1.7** sta sollevando una *diffusa preoccupazione* che nelle ultime ore sta diventando un *panico progressivo* a causa di una informazione caotica ed imprecisa da parte dei media. I vari telegiornali delle (08.00. 13.00. 17.00, 20.00) alternati da talk demenziali stanno progressivamente montando una *pericolosa infodemia*.

In questa improvvisa diserzione da noi stessi, quello che mi lascia basito è l'uso improprio e disinvolto che viene fatto nella pseudo comunicazione scientifica da parte dei media termini *mutazione*, *variante* e *ceppo* spesso usati come *sinonimi intercambiabili* senza valutare che indicano cose tra loro sostanzialmente differenti

La mutazione si riferisce all'effettivo cambiamento nella sequenza: D614G è una sostituzione acido aspartico-glicina nella posizione 614 della glicoproteina spike.

I genomi, che differiscono nella sequenza, sono impropriamente chiamati *varianti*, un termine tuttavia impreciso perché due varianti possono differire per una o molte mutazioni. A rigor di termini, una *variante* è definibile *ceppo* quando ha un fenotipo dimostrabilmente diverso (p. Es., Una differenza di antigenicità, trasmissibilità o virulenza).

Prima di parlare di variante si dovrebbe sapere se questa è la risultante di una *selezione naturale* o di *eventi casuali*(stocastici). Se si è originata per *selezione naturale*, quali mutazioni sono state selezionate? Qual è il *vantaggio adattativo* di queste mutazioni? Che effetto hanno queste mutazioni su trasmissibilità e diffusione, antigenicità o virulenza? Mentre sto scrivendo ascolto il TG2 delle ore 13.00 dove i termini mutazioni e varianti vengono ancora utilizzati come sinonimi, in particolare la parola **mutazione** e associata più volte ad ansia, allarme e paura

Nella realtà le mutazioni sono una parte naturale del ciclo vitale del virus e raramente hanno un impatto drammatico sulle epidemie. Il significato della parola "mutazione" viene declinato dai media più come *fantascienza* (nella fantascienza, "mutare" significa subire una trasformazione significativa), che come *scienza* secondo la complessità della teoria evoluzionistica.

Esempio: personaggi dei fumetti Marvel, ad esempio, acquisiscono nuove incredibili abilità dovute alla mutazione. Nell'industria dell'intrattenimento, la drammatizzazione dell'evoluzione per rappresentare i focolai di malattie è una caratteristica costante. In *The Andromeda Strain* di Michael Crichton, un microrganismo extraterrestre "muta" continuamente per acquisire nuove proprietà biologiche, inclusa la capacità di degradare la plastica e sfuggire al contenimento. Il libro *The Hot Zone* ha ispirato il film thriller del 1995 *Outbreak*, in cui un virus fittizio simile all'ebola muta rapidamente in un ceppo altamente infettivo capace di trasmissione aerosolizzata con le caratteristiche del covid-19

Data l'accessibilità e l'attrattiva del gene “fantasy” non sorprende che, durante un'epidemia che si svolge nel mondo reale (al di fuori del web in cui siamo h24h immersi) i giornalisti ed “esperti” siano talvolta predisposti ad utilizzare un *lessico artificiale* per fare informazione. I flussi mediatici e le comunicazioni scientifiche sono intrise di trepidazione e danno una falsa rappresentazione

delle mutazioni nel genoma virale. La conseguenza è che quando viene segnalato un nuovo focolaio e con esso un nuovo SARS-CoV-2, esasperano questa loro inconsapevole narrazione i ricercatori vengono descritti come "investigatori del DNA" alla ricerca di "mutazioni pericolose" del nuovo virus viene diffusa l'aspettativa che il virus inevitabilmente muterà per diventare più mortale.

Il racconto di virus mutanti capaci di diffondersi più rapidamente evocano visioni di uno scenario apocalittico in cui i tentativi di ricondurre il tutto nel campo della vera epidemiologia virale viene di fatto vanificato. A differenza della fantascienza, tuttavia, la drammatizzazione della mutazione del virus non è innocua. E' sufficiente guardare ad alcuni focolai recenti per renderci conto della misura in cui la sovrinterpretazione dell'impatto della mutazione influisce direttamente sulla nostra salute e sicurezza.

Ad esempio, una mutazione nella regione della membrana del virus Zika (prM-S139N) ha generato una linea virale precedente la devastante epidemia nelle Americhe. Sia studi in vitro che su topi hanno suggerito che questa mutazione aumentava la neurovirulenza. Tuttavia, prima che questa scoperta potesse essere confermata, iniziò a circolare la disinformazione che questa mutazione era la causa della sindrome di Zika congenita, in particolare la microcefalia. Quando Zika è stato isolato in India nel 2018, queste false affermazioni hanno costretto il governo indiano a sviluppare politiche con l'errato presupposto che il virus emergente non potesse causare danni al feto, citando l'assenza della "mutazione microcefalia" per difendere le loro decisioni.

Nella realtà la mutazione per un virus ad RNA, e per i coronavirus in particolare è una loro caratteristica comune (quasi monotona). Questi utilizzano per la loro replicazione una *RNA polimerasi* intrinsecamente incline all'errore, i loro genomi accumulano mutazioni durante ogni ciclo di copia, cicli che possono verificarsi nell'ordine di ore, assicurando una immediata produzione di una popolazione di virus diversificata all'interno di un singolo paziente infetto.

Questa straordinaria capacità di mutare è *il motore del cambiamento evolutivo*. La maggior parte delle mutazioni incide negativamente su alcuni aspetti della funzione del virus e quando questo avviene, viene rimosso dai meccanismi della selezione naturale. Quindi, sebbene una mutazione può cambiare le modalità di trasmissione la sua virulenza non si diffonderà alle *alte frequenze* a meno che non sia selettivamente vantaggiosa.

I tratti epidemiologicamente rilevanti, come la modalità di trasmissione virale e la virulenza sono controllati da più geni soggetti a rigidi vincoli evolutivi e richiedono pertanto mutazioni multiple per evolversi. E' estremamente improbabile isolare virus che hanno cambiato o ampliato la loro modalità di trasmissione su brevi scale temporali evolutive nonostante gli alti *tassi di mutazione*. Questi vincoli generano incertezza su quali caratteristiche siano favorite dalla selezione naturale e quanto velocemente si diffonderanno in una popolazione.

Poiché la selezione naturale nell'evoluzione del virus non è prevedibile è impossibile descrivere la traiettoria evolutiva di un virus durante una valutazione su una epidemia nascente. La convinzione diffusa che un virus mutato può diventare più virulento durante un'epidemia deve tener conto che le mutazioni possono anche rendere un virus più o meno virulento, ma la virulenza cambierà verso l'alto o verso il basso solo se aumenta la velocità di trasmissione del virus, a seguito dell'aumento della prole del virus.

Senza informazioni sufficienti sulle precise forze evolutive e pressioni selettive in atto, prevedere come potrebbe evolversi la virulenza è un compito estremamente difficile e forse futile, ma sicuramente da non associare a scenari apocalittici. Questo non vuol dire che le mutazioni e la

selezione naturale non si formino durante i focolai di malattie, ma piuttosto che la loro rilevanza epidemiologica è spesso difficile da quantificare. Le mutazioni sono necessarie durante gli spillover, quando un virus "si riversa" da un serbatoio animale nell'uomo o utilizza un vettore artropode alternativo per la trasmissione.

Mutazioni dell'amminoacido 30 nella proteina Gag del virus dell'immunodeficienza umana-1 (HIV-1) sono state proposte come adattamenti per gli antenati del virus dell'immunodeficienza scimmiesca (SIV) negli scimpanzé per aumentare l'infettività negli esseri umani. Nel virus della chikungunya, una singola mutazione (E1-A226V) che compare durante le epidemie è stata suggerita come segno di adattamento a un vettore di zanzara alternativo, Aedes albopictus, mentre una singola mutazione (GP-A82V) nel virus Ebola ha aumentato l'infezione delle cellule umane. Si ipotizza inoltre che le mutazioni nell'influenza aviaria altamente patogena A (H5N1) potrebbero portare a una trasmissione da uomo a uomo più efficiente, anche se per fortuna questo deve ancora accadere.

Sebbene ci siano molti esempi di mutazioni che alterano la virulenza o causano resistenza ai farmaci e quindi con un impatto diretto sulla salute dell'uomo, speculare sul fenotipo e diramare allarmismo per qualsiasi nuova mutazione può essere pericoloso durante i focolai in rapida evoluzione.

Un esempio non molto lontano è dato dall' SARS-CoV del 2002-2003. Grandi delezioni nella regione del frame di lettura aperto 8 (ORF8) e mutazioni nella proteina spike (S) sono state scoperte durante le prime fasi dell'epidemia e alla fine hanno dominato l'epidemia, suggerendo che si trattava di adattamenti all'uomo. Sulla base di questa osservazione, alcuni hanno ipotizzato che i cambiamenti genetici del virus in parte abbiano guidato l'epidemia di SARS, anche se questa affermazione non è stata mai dimostrata.

Quindi, SARS-CoV-2 potrebbe adattarsi allo stesso modo? Sì.
L'adattamento farà precipitare più morti? Improbabile.

Conclusioni: È necessario ribadire le nostre concezioni sulla mutazione virale, ribadendo che le mutazioni non sono indicative di nuove caratteristiche virali stravaganti e devastanti come viene enfatizzato in queste ore. Invece, la logora conoscenza può migliorare la nostra comprensione dei focolai emergenti. Pertanto qualsiasi affermazione sulle conseguenze della mutazione richiede prudenza nella comunicazione ed una precisa evidenza sperimentale ed epidemiologica.

La mutazione è una conseguenza inevitabile dell'essere un virus. Il modello e l'andamento temporale delle mutazioni nel genoma di un virus sono fondamentali per la costruzione di alberi filogenetici, indispensabili per rappresentare il decorso di un'epidemia in tempo reale. Il sequenziamento e l'accesso libero ai genomi dei virus, la maggior parte dei quali differisce per mutazione, può consentire valutazioni precise sui modelli di diffusione.

Gli esperti utilizzati dai media per la comunicazione dovrebbero costantemente aggiornarsi su siti web come Virological.org e Nextstrain.org cosa che ti consiglio di fare subito per meglio comprendere questa mia riflessione. Piuttosto che temere la mutazione, forse è ora il momento di capirla nel suo reale significato biologico.

I lavori citati sono riportati in

-Grubaugh Nd et al. We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks. Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):529-530.

-Lauring AS et al. Genetic Variants of SARS-CoV-2-What Do They Mean? JAMA. 2021 Feb 9;325(6):529-531.