

23 Agosto

Le infezioni croniche generano varianti pericolose?

Siamo animali terribili. Penso che anche il sistema immunitario terrestre stia cercando di liberarsi di noi.

Kurt Vonnegut

Le varianti di SARS-CoV-2 stanno avendo ed avranno un impatto importante in tutto il mondo, aumentando la diffusione di COVID-19 e la mortalità connessa. Ognuno di questi *neo-virus* va incontro a cambiamenti cruciali che si determinano mentre si replica nelle cellule di individui infetti. La *natura* di queste infezioni (acuta o cronica) e la *velocità di replicazione* possono modificare le probabilità che si generino mutanti nuovi e sempre più aggressivi.

Una volta penetrato nelle cellule della mucosa orofaringea, SARS-2 inizia a moltiplicarsi a un ritmo vertiginoso, producendo miliardi di particelle virali in pochi giorni. Poiché durante ogni ciclo di replica si verificano inevitabili piccoli errori di copia, si genera contemporaneamente anche una varietà di virus con genomi leggermente diversi nelle loro sequenze.

I 30.000 nucleotidi del genoma di SARS-2 hanno solo tre modi per cambiare una qualsiasi posizione nella sequenza, la stragrande maggioranza di questi cambiamenti non offre alcun beneficio specifico al virus e anche quelli che lo fanno, hanno solo una piccola possibilità di essere trasmessi.

Un articolo pubblicato nel 2020 stimava che circa **1000 particelle virali** vengono trasmesse quando una persona ne infetta un'altra, ma una attenta rianalisi di **Katia Kölle** della *Emory University* (preprint a febbraio), ha concluso che il **99%** di tutte le trasmissioni riuscite proviene **da tre o meno** particelle virali; questi dati sono in sintonia con quelli pubblicati su *Science* ad aprile da **Katrina Lythgoe** dell'*Università di Oxford* che stima da **tra a otto**. il numero di particelle virali trasmesse attraverso l'infezione.

Ciò significa che, a meno che una mutazione non si manifesti precocemente e dia al virus un vantaggio così grande da diventare rapidamente dominante nell'ospite, la probabilità di trasmissione della variante è molto bassa.

Tuttavia il virus potrebbe utilizzare "una scorciatoia".

Nella maggior parte delle persone, il sistema immunitario frena l'insorgenza di una infezione in pochi giorni, ma alcuni possono sviluppare **un'infezione cronica** che può durare mesi. Questa condizione dà tempo alle mutazioni di accumularsi e diventare dominanti, aumentando le loro possibilità di trasmissione avendo a disposizione il tempo necessario per adattarsi all'ambiente.

Le **infezioni croniche** possono così spiegare, ad esempio, perché la **variante Alpha**, osservata per la prima volta nel Regno Unito alla fine del 2020, sia apparsa all'improvviso insieme ad una "sfilza di mutazioni" tutte in una volta. In teoria, **Alpha** avrebbe potuto presentare quei cambiamenti uno per uno prima di arrivare diffondersi, afferma **Andrew Rambaut** dell'*Università di Edimburgo*, ma il fatto che la maggior parte del suo genoma assomigli ad altri virus britannici dell'epoca fa ipotizzare che **un virus locale sia stato sottoposto a evoluzione estesa all'interno di un singolo paziente.**

Una ulteriore conferma è nel riscontro dato da alcuni trattamenti per il COVID-19 che possono accelerare l'evoluzione dell'infezione nei pazienti cronici. A luglio, in Germania, i ricercatori hanno pubblicato dati su **sei pazienti immunocompromessi** trattati con un anticorpo monoclonale che

mirava SARS-CoV-2. In **cinque** di essi, il virus ha acquisito **E484K**, una mutazione nota per aiutarlo a eludere il sistema immunitario, ed a conferma il virus si è riespresso in tutti e cinque i pazienti.

Tuttavia, l'ipotesi che i pazienti cronici possano rappresentare una *fonte inconsapevole* di nuove varianti è in gran parte circostanziale. E' tuttavia interessante rimarcare come le persone che non sviluppano infezioni croniche, ma che impiegano più tempo della media per eliminare SARS-CoV-2 potrebbero anche generare e diffondere mutanti. In conclusione gli asintomatici con infezioni croniche potrebbero essere dei potenziali creatori e diffusori di varianti sempre nuove.

Il vantaggio di una "novità", è che essa non resta mai nuova. C'è sempre una "nuova novità" che fa invecchiare quella precedente. Fortunatamente i ricercatori sono sempre pronti a nuove lezioni anche se contraddicono quello che avevano imparato ieri, a sperimentare con curiosità nuove opinioni e a "corteggiare" sempre nuove suggestioni.