

21. Ottobre

Un COVID-19 lungo un anno ha generato una sorprendente mutazione

Ogni uomo galleggia nel tempo in maniera diversa.

Manuel Neila

Ieri, 19 ottobre, su *SCIENCE INSIDER*, **Jennifer Couzin-Frankel** ha raccontato la storia di una sopravvissuta al cancro che ha subito anche una infezione da COVID-19 durata un anno. La donna di 47 anni, *che chiamerò Caterina*, non riusciva a scrollarsi di dosso la tosse e la mancanza di respiro, sconcertando **Veronique Nussenblatt**, specialista in malattie infettive presso il *National Institutes of Health (NIH)*. *Caterina*, era stata ricoverata al NIH con COVID-19 nella primavera del 2020; poiché l'estate si trasformava in autunno e l'autunno in inverno, la donna avrebbe dovuto riprendersi, ma ha continuato ad aver bisogno di ossigeno supplementare a casa perché *"A volte si sentiva meglio, a volte si sentiva peggio"*

I test COVID-19 ripetuti sono risultati a "malapena positivi" al virus. Veronique e altri medici sospettavano di raccogliere frammenti virali non vitali, come è stato documentato in altre persone dopo un attacco con COVID-19. In effetti, il calvario medico di Caterina, durato quasi 1 anno, si è rivelato un caso di studio unico sulla durata di un'infezione attiva e su come il virus può evolversi all'interno del corpo di una persona.

Insieme ai suoi sintomi persistenti, la nostra *Caterina*, era "particolare" sotto un altro aspetto importante: aveva avuto un linfoma, ed era stata trattata con successo con la terapia cellulare CAR-T, 3 anni prima. Quel trattamento, decisamente aggressivo, l'aveva lasciata con pochissime cellule B, le cellule che producono anticorpi e aiutano il sistema immunitario a funzionare normalmente. A marzo, un test COVID-19 ha mostrato che i suoi livelli di virus, prima appena rilevabili, erano aumentati. **Caterina era stata reinfettata o non aveva mai eliminato la sua prima infezione?**

Veronica afferma che il COVID-19 cronico non era sul suo "radar" in parte perché Caterina sebbene malata, non era in gravi difficoltà. Inoltre, non aveva visto niente di simile con altri agenti patogeni. *"Non ho mai sentito parlare di un paziente trapiantato con l'influenza per un anno, è davvero tanto tempo.* Per questi motivi ha chiesto aiuto a **Elodie Ghedin**, una virologa molecolare che gestisce un laboratorio NIH che studia i genomi del virus SARS-CoV-2. Ghedin e la biologa computazionale **Allison Roder** hanno sequenziato i campioni di Caterina paziente e hanno confermato che **il virus ha continuato a replicarsi.** Quindi, hanno confrontato quelle sequenze con quelle memorizzate 10 mesi prima.

Ghedin ritiene che è lo stesso virus che ha infettato *Caterina* nel 2020, una delle prime versioni di SARS-CoV-2, che all'inizio di quest'anno non era più in circolazione. Campioni successivi all'infezione hanno permesso di tracciare come il virus si è evoluto mentre il suo sistema immunitario indebolito lo combatteva. **Veronica ed Elodie** hanno pubblicato pochi giorni fa un rapporto sul server di pre stampa medRxiv e lo stanno inviando per la pubblicazione.

Intanto anche **Jonathan Li**, specialista in malattie infettive presso *il Brigham and Women's Hospital e la Harvard Medical School* è interessato al caso perché ci sono pochissimi studi sistematici su pazienti immuno depressi e per quanto tempo continuano a diffondere virus e ritiene che vanno studiati a fondo per poter aiutare questi pazienti e impedire al virus di mutare ulteriormente.

Li ha pubblicato un caso analogo sul *New England Journal of Medicine* su un uomo di 45 anni immuno compromesso infetto da circa 5 mesi, che alla fine è morto a causa della malattia alla fine dell'estate 2020. (*Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host*). Nel paziente di **Li**, il virus ha sviluppato mutazioni che sono caratteristiche delle varianti **Alpha**, **Gamma** e **Delta** di SARS-CoV-2, nessuna delle quali aveva ancora preso piede nella popolazione generale.

Nel paziente, il sequenziamento ha rivelato due *delezioni genetiche* che hanno attirato l'attenzione dei ricercatori. Uno era nell'RNA che codifica per la proteina spike, che aiuta il virus a entrare nelle cellule. A causa del ruolo fondamentale della proteina spike nel modo in cui SARS-CoV-2 causa l'infezione, le mutazioni in quella sequenza hanno suscitato molto interesse. Ma è stato l'altro a colpire in modo particolare il team: una grande delezione, quasi *500 nucleotidi sui 30.000* del virus, che si trovava al di fuori della sequenza che codifica per la spike protein.

Alcuni scienziati pensano che le *"mutazioni no- Spike"* meritino più attenzione di quanta ne abbiano ricevuto in quanto la spike costituisce solo il **13%** del genoma virale.

A giugno in *Clinical Infectious Diseases*, **Li** e i suoi colleghi hanno analizzato i casi precedentemente pubblicati di infezioni croniche e reinfezioni e hanno scoperto che una delezione simile a quella identificata da **Veronica** ed **Elodie** era tra le mutazioni più comuni descritte. **Li** ritiene che queste mutazioni sono probabilmente importanti quando il virus sta cercando di combattere la nostra risposta immunitaria. Per fortuna, le infezioni croniche da COVID-19 sembrano relativamente rare, dicono i medici, ma sono anche importanti da studiare.

Ravindra Gupta, specialista in malattie infettive presso *l'Università di Cambridge* ricorda che le varianti sono ancora una minaccia. Ad esempio la **variante Alpha**, che è aumentata nel Regno Unito nel dicembre 2020 prima di diffondersi altrove potrebbe essere apparsa per la prima volta in un individuo immuno compromesso. Inoltre, **Gupta** e il suo team hanno riferito che il plasma convalescente ricevuto dal paziente, ricco di anticorpi sembrava influenzare l'evoluzione virale. Anche **Caterina** ha ricevuto plasma convalescente, sia quando si è ammalata per la prima volta che questa primavera, quando i suoi sintomi sono peggiorati di nuovo. **Gupta si domanda se le terapie con anticorpi monoclonali, che ora sono raccomandate come trattamento per COVID-19 nei pazienti ad alto rischio, possano anche accelerare l'evoluzione virale nelle persone immuno compromesse.** Ritiene che sia molto importante limitare il potenziale di infezione di questi pazienti immuno compromessi, sia per proteggerli dal rischio di infezioni gravi sia per ridurre la probabilità di nuove varianti virali

Per quanto riguarda **Caterina**, la sua storia ha un lieto fine. Dopo un secondo ricovero e ulteriori cure, i suoi polmoni sono migliorati e i marker di infiammazione nel sangue sono diminuiti. Da aprile, ha avuto più test COVID-19 negativi e quelli, combinati con l'attenuazione dei sintomi, hanno convinto **Veronique** che l'infezione è sparita. All'inizio dell'estate **Caterina** è stata vista passeggiare sulla spiaggia senza tubo dell'ossigeno in vista.

A chi legge:

Jennifer è una scrittrice dello staff di *Science* dal 2002, coprendo un eclettico mix di storie di ricerca biomedica e clinica, cattiva scientifica ed etica. Le piacciono in particolare le storie che esaminano il rischio in medicina e quelle che esplorano le tensioni nella comunità scientifica. Dal 2005, quattro dei suoi racconti sono stati antologizzati nella serie *Best American Science Writing*.