

28.Novembre

Aspettando il punto di svolta

Di una cosa siamo certi :
Siamo immuni solo alle botte di culo.

La metrica della virulenza

Il Coronavirus, da quando si è infiltrato nella popolazione umana, si è frammentato in centinaia di *linee genetiche* originando in rapida diffusione sempre nuove varianti. Il virus sta migliorando sempre di più nel suo obiettivo primario: *infettarci*. Gli esperti ipotizzano che potrebbe volerci ancora un po' di tempo prima che il suo potenziale contagioso raggiunga il massimo della diffusibilità mentre inesorabilmente continuerà ad aumentare la sua trasmissibilità.

I virologi, in accordo con la *metrica della virulenza*, non hanno ancora stabilito quali delle varianti potrebbero causare più casi di malattia grave o morte ed ignoriamo se i futuri "ceppi" di coronavirus potrebbero essere più o meno letali, o paradossalmente addirittura meno aggressivi. Intanto continuiamo a classificare le nuove varianti come "*più pericolose*", "*più mortali*" o "*più problematiche*", nonostante l'evoluzione virale assomigli sempre di più ad un complicato *pasticcio umiliante e casuale*, una storia contorta che possiamo guardare solo in "real time" nell'illusione di poter un giorno esclamare davanti alla fine delle varianti letali come Bruce Willis in Die Ard : "*Yippee-ki-yay, Motherfucker*".

Un lugubre videogames

Finché il virus avrà ospiti da infettare, continuerà a cambiare forma in modi imprevedibili come in un lugubre interminabile videogames abitato da mostri che una volta uccisi risorgono più aggressivi di prima. E' una pandemia imprevedibile dove la nostra abilità nel muovere il *Joystick* può interferire con l'algoritmo del video gioco. Per quanto desideriamo disperatamente tenerlo lontano da noi, l'obiettivo principale del coronavirus è avvicinarci. Il suo imperativo biologico è irretirsi in un ospite adatto, riprodursi e disperdersi, scomparire, per poi riemergere e ricominciare a replicarsi nuovamente. Nell'ultimo anno e mezzo, SARS-CoV-2 si è fatto strada in almeno *180 milioni di ospiti umani* e continua inesorabilmente a braccarci, d'altronde non fa che il suo mestiere, rispondere all'evoluzione e la pressione evolutiva, per un virus, è la *trasmissibilità* che lo aiuta a prosperare, come un'erba infestante che invade un giardino ben curato.

La trasmissibilità

La maggior parte delle mutazioni che si verificano nel genoma della SARS-CoV-2 sono irrilevanti, alcune persino dannose, per la sua stessa propagazione. Di tanto in tanto, però, un virus può acquisire un po' di vantaggio sui suoi simili diventando così "*dominante*".

Gli epidemiologi a volte registrano un forte aumento della percentuale di persone infettate da una versione specifica del virus, un incremento troppo grande e troppo improvviso per essere spiegato esclusivamente dal caso.

Questo è quanto è avvenuto per la variante **Alpha** poco prima che esplodesse in tutto il mondo passando da *niente a tutto* molto velocemente, e per la **Delta** che ha spazzato prima l'India e il Regno Unito, superando varianti più lente.

Il modo esatto in cui **Alpha** e **Delta** hanno eseguito questa ascesa fulminea è in gran parte oscuro: SARS-CoV-2 ha probabilmente trovato diversi modi per diffondersi nei vari host in modo più efficiente.

E' probabile che certe mutazioni potrebbero aver aiutato **Alpha** penetrare più facilmente all'interno delle cellule altre potrebbero aver aumentato la capacità di **Delta** di accumularsi nelle vie aeree la via naturale di ingresso ed uscita del virus.

Ancora altri cambiamenti genetici potrebbero aver reso le varianti più aggressive, forse permettendo loro di *stazionare nella mucosa nasale*, rendendo così gli ospiti contagiosi più a lungo. Tutte queste diverse possibilità, che possono essere verificate attraverso esperimenti su cellule in vitro e animali, convergono tutte su un unico principio: quello che stiamo vedendo è un virus che sta diventando sempre più efficiente nel creare virus.

Un virus più contagioso potrebbe, a prima vista, sembrare un virus più mortale: le sue capacità di invasione potenziate potrebbero consentirgli di aggrapparsi più saldamente al suo ospite, di invaderlo e raggiungere livelli abbastanza alti da sopraffare l'intero corpo. In tal caso, la trasmissibilità e la virulenza potrebbero aumentare di pari passo. Nessuna prova finora suggerisce che sia in atto una *escalation* che faccia diventare l'attuale variante Delta dominante più dannosa di quello che attualmente è, almeno fino al prossimo Natale (vedi in seguito...)

I virus sono entità microscopiche affamate di *diffusione*, non di *carneficina*; inoltre, a vedere bene, la sofferenza del loro ospite non è un imperativo per loro da raggiungere ad ogni costo.

Una virulenza eccessiva è spesso accidentale, un danno collaterale, dovuto a un aumento fortuito della contagiosità da attribuire alla fragilità dell'ospite.

Virulenza e trasmissibilità

La marcia verso la trasmissibilità non sempre trascina con sé la virulenza. È stato scoperto che molte persone trasportano silenziosamente "tonnellate" di SARS-CoV-2 nelle loro vie aeree senza particolari effetti negativi; a volte i virus possono diventare *più docili* nel tempo al servizio di una diffusione più rapida. SARS-CoV-2 ha poche ragioni per "addomesticarsi", dal momento che gran parte della sua trasmissione avviene prima che compaiano sintomi gravi: non uccide le persone prima che possano trasmetterlo a qualcun altro.

Poiché i destini della virulenza e della trasmissione di SARS-CoV-2 non sono strettamente collegati, non esiste un modo responsabile per fare previsioni su come cambierà la virulenza in un dato momento. Ma legarli definitivamente a specifici tratti virali o mutazioni è difficile, in parte perché la *virulenza stessa* più che un concetto oscuro è una *parola disastrosa*. Ma il *danno* è soggettivo e dipende almeno tanto dall'ospite quanto dal virus.

Mentre misurare la trasmissibilità può significare semplicemente chiedersi se è presente una variante, scoprire la virulenza è un'interrogazione più *qualitativa* su come *interagiscono* virus e corpo. Se le varianti sono equiparabili ad erbacce, la virulenza chiede quanto siano perniciose e la risposta può essere fortemente influenzata dalla delicatezza delle piante da giardino che stanno strozzando.

Ricoveri e decessi

Non tutti i luoghi hanno gli stessi standard di cura, o lo stesso accesso alle cure. Le persone malate potrebbero essere ricoverate in ospedale a causa di una forma più dannosa del virus o a causa di fattori di rischio che le hanno rese più vulnerabili all'inizio. Anche l'immunità alla SARS-CoV-2 è andata aumentando nel tempo, confondendo ulteriormente la suscettibilità. E gran parte del disagio causato dal coronavirus rimane fuori dalle mura dell'ospedale.

La difficoltà di confrontare le popolazioni che hanno sistemi sanitari differenti può essere parte del motivo per cui alcuni studi che esaminano le varianti in base alla gravità riportano risultati discordanti e/o difficilmente comparabili.

Anche i tassi di casi in aumento sono di difficile interpretazione. Quando molte persone si ammalano improvvisamente, forse perché è emersa una variante più trasmissibile, l'infrastruttura medica viene sopraffatta (soldout) e accade che più persone potrebbero morire, anche se il virus stesso non è più dannoso. Ciò impone agli epidemiologi di catalogare meticolosamente non solo le varianti che ci infettano, ma anche le caratteristiche delle persone che colpiscono più

fortemente. È una tripletta formata da host, agente e ambiente: e non possiamo ignorare nessun componente di questo *tripleto pandemico*

È possibile che con la vaccinazione, rendiamo meno probabile l'emergere di nuove varianti. Man mano che le nostre difese collettive si costruiscono, SARS-CoV-2 potrebbe diventare non più che un fastidio di un comune coronavirus, causando solo sintomi fugaci e irrilevanti nella maggior parte delle persone, i cui corpi hanno già visto una versione dell'agente patogeno. Sperare che il virus possa diventare meno virulento da solo è una scommessa perdente, è come aspettare che un nemico riduca la sua offensiva. La mossa migliore è invece quella di raddoppiare la nostra difesa, con gli strumenti che già conosciamo meglio come le pratiche di protezione individuali mascherine di stanziamento.

La pressione vaccinale

Sebbene i vaccini non siano di per sé la causa delle mutazioni SARS-CoV-2, tuttavia l'immunità che forniscono può spingere il virus su nuove traiettorie che saremo obbligati a monitorare. La pressione dei vaccini potrebbe anche guidare la diffusione di varianti che riescono meglio a eludere le nostre difese e, forse, a neutralizzare alcuni dei nostri vaccini. Una manciata di varianti, tra cui **Delta**, hanno già dimostrato la capacità di schivare anticorpi e/o di entrare più facilmente nel suo ospite. Negli anni a venire, probabilmente, dovremo accettare più cicli vaccinali se vorremo stare al passo con il virus in rapida evoluzione consapevoli che ogni vaccino che inventeremo ed utilizzeremo bloccherà una strada che il virus avrebbe altrimenti preso.

Capovolgere la situazione

I genomi virali non sono mutabili all'infinito: possono modificare solo la sequenza e non possono apportare determinati cambiamenti senza ostacolare la loro preziosa capacità di diffusione. Con il tempo, potremmo essere in grado di usare i cicli vaccinali in modo strategico, per spingere il SARS-CoV-2 su percorsi evolutivi più prevedibili. Se vogliamo convivere con questo virus a lungo termine i vaccini che verranno, mi auguro con un approccio non ago ci consentiranno di costruire una relazione sostenibile capovolgendo la situazione e potremmo così provare a condizionare noi l'evoluzione del virus, e non viceversa.

Numeri ed evoluzione

Se l'evoluzione è un *complesso gioco di numeri*, dobbiamo convenire che il coronavirus è particolarmente bravo a giocarci. Nell'ultimo anno e mezzo, si è replicato rapidamente e in modo approssimativo in centinaia di milioni di *host*, e si è imbattuto in un eccesso di *jackpot genetici* che ne hanno facilitato ulteriormente la diffusione.

La variante Omicron

La variante ipercontagiosa **Delta** che ha travolto il pianeta è stata, senza dubbio, una delle mosse più audaci compiute dal virus fino ad oggi. Questa variante è il prodotto della trasmissione illimitata e prospererà ulteriormente fino a trasformarsi in qualcosa di ancora più micidiale e probabilmente lo sta già facendo adesso in Sud-africa nella **variante omicron** che potrebbe peggiorare notevolmente anche se al momento non possiamo prevedere con precisione come sarà **il peggio**. Purtroppo non esiste un *playbook* per l'evoluzione. Oggi 27 novembre 2021 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ci comunica di metterci *in condizione di vigile attesa*, preoccupati fino a Natale quando sapremo se i test in vitro che si faranno in tutti i laboratori del mondo ci daranno a Natale (ironia della sorte) la "Buona Novella" (falso allarme). Nell'eventualità di una "Cattiva Novella" (aumento della infettività e della virulenza) le big-company sono già pronte a darci un vaccino aggiornato in primavera in tempo utile per iniziare l'estate del 2022 sotto copertura vaccinale

Punto di svolta

Le persone che lavorano per capire il significato di questa pandemia hanno tutti la percezione (convinzione ?) che in tutta questa storia esista un **punto di svolta** e che la nostra resilienza immunitaria diventerà più grande della trasmissione virale.

Nessuno sa ancora esattamente dove sia e cosa sia questo **punto di svolta**, intuiamo che probabilmente, prima o poi, ci scontreremo con esso e questo segnerà una nuova fase nel nostro dialogo esteso con Sars-cov-2

I virus dipendono intimamente dai loro ospiti e la popolazione globale non ha più l'aspetto o il comportamento di quando questa era una nuova minaccia. Una grande parte di noi, specialmente nei paesi ricchi di vaccini ora ha un certo grado di immunità, che aumenterà con i nuovi vaccini, attenuando la capacità dell'agente patogeno di passare tra di noi aumentando l'efficienza dei nostri scudi difensivi (anticorpi monoclonali, nano antibody, antivirali) stiamo già ripristinando e potenziando le nostre difese naturali (interferon, barriere Iga) . Per il coronavirus non sarà più così facile invaderci anche se continuerà a farlo.

La **variante Omicron** ci dice che la pandemia non è finita, l'obiettivo dell'anno che si presenta davanti a noi sarà di raggiungere la *fine del gioco* con il minor numero possibile di danni, morte e disabilità. Il COVID-19 ha mandato il mondo in caduta libera e la dittatura sanitaria e questi primi vaccini hanno rallentato la nostra caduta. Sarebbe comunque saggio aggirare gli alberi che si frappongono tra noi e il terreno solido.

La natura ciclica di questo *lugubre videogames* che stiamo vivendo potrebbe sembrare scoraggiante anche perché siamo consapevoli che niente ci riporterà mai al punto di partenza. Anche se il virus si allontanerà da noi, possiamo dargli la caccia e provare a braccarlo mettendolo nell'angolo. Man mano che la nostra immunità si accumula, i nostri rapporti con il virus tenderanno a essere più miti, più brevi e meno frequenti. Con i vaccini che verranno, i nuovi presidi molecolari, ma già ora stiamo dando al virus meno turni alla scacchiera e rallentando il ritmo con cui si gioca. Sebbene non possiamo ancora sconfiggere definitivamente SARS-CoV-2, possiamo guadagnare tempo per fare la nostra prossima mossa sperando che sia quella decisiva

To be continued, work in progress