

16.Marzo

Tutto quello che avreste voluto sapere sulla zoonosi

*Più distruggiamo gli ecosistemi,
più smuoviamo i virus dai loro ospiti naturali
e ci offriamo come un ospite alternativo.
Siamo troppi, 7,7 miliardi di persone
e consumiamo risorse in modo troppo affamato
a volte troppo avido
il che ci rende una specie di buco nero
al centro della galassia:
tutto è attirato verso di noi.
Compresi i virus.
David Quammen
autore di Spillover*

La pandemia di COVID-19 è una dimostrazione incessante dell'impatto devastante della malattia zoonotica, per cui i virus saltano dagli animali per infettare gli esseri umani. Sebbene ci sia giustamente un [focus urgente](#) sullo sviluppo di vaccini e antivirali per limitare la diffusione e la gravità delle infezioni da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave, è essenziale che questa esperienza irripetibile sia utilizzato per determinare i fattori che guidano l'emergenza della zoonosi e identificare dove si trovano le lacune nelle nostre conoscenze. [Comprendendo perché e come le malattie zoonotiche emergono negli esseri umani, nonché gli ostacoli a questo processo, è possibile essere meglio preparati a prevenire il ripetersi di pandemie come il COVID-19 o almeno a rispondere in modo più efficace.](#)

Le [malattie zoonotiche](#) hanno fatto parte dell'esperienza umana sin dall'origine della nostra specie. In casi come SARS-CoV-2 o Ebola, i salti virali dagli animali all'uomo si sono verificati di recente, mentre altri, come [herpesvirus o papillomavirus](#), probabilmente si sono verificati nei nostri primi antenati. L'antichità della zoonosi mette in luce l'intima relazione tra virus umani e animali. La pandemia di COVID-19 ha portato a un considerevole dibattito sull'identità e sul ruolo svolto da "ospiti di riserva" (come i pipistrelli), "nuovi ospiti" (come gli esseri umani) e "ospiti intermedi" (con suggerimenti tra cui pangolini e cani procione) che fanno da tramite tra i primi due. Sebbene sia naturale porre gli esseri umani alla fine di questa catena di emergenze, una tale prospettiva antropocentrica è fuorviante. In realtà (1) anche gli esseri umani fanno parte di questo ecosistema virale e, anziché essere il punto finale di emergenza, possono trasmettere i loro virus ad altre specie (2)

La questione chiave, quindi, non è che le malattie zoonotiche compaiano nell'uomo, ma che la loro comparsa sembra aumentare in frequenza (3) . I principali cambiamenti nell'uso del suolo, l'aumento dell'urbanizzazione e la connessione globale sono ben documentati in quanto guidano l'emergere di malattie attraverso l'aumento dei *contatti uomo-animale* e l'accelerazione dei tassi di trasmissione, e il cambiamento climatico accelererà allo stesso modo il tasso di eventi zoonotici. Il [riscaldamento delle temperature globali](#) comporterà il cambiamento delle distribuzioni geografiche della fauna selvatica man mano che gli habitat appropriati si ridurranno, forse portando a rifugi multispecie che aumenteranno il tasso di trasmissione del virus tra specie diverse.

Allo stesso modo, le popolazioni umane che dipendono dal mondo animale troveranno sempre più difficile la sussistenza e quindi potrebbero sfruttare aree precedentemente incontaminate o

modificare le pratiche agricole, aumentando il rischio di esposizione ai patogeni animali. A meno che questi processi non siano ora limitati, con la lotta al cambiamento climatico globale in prima linea,

Una questione fondamentale per comprendere i fattori che determinano l'emergenza zoonotica è se particolari gruppi di animali siano fonti comuni di virus zoonotici. In tal caso, **queste informazioni possono essere utilizzate per stabilire un elenco di controllo e azione di quelle specie che hanno maggiori probabilità di essere portatrici di virus potenzialmente pandemici?** È noto da tempo che la maggior parte delle infezioni virali negli esseri umani hanno i loro antenati nei mammiferi (4)

Gli uccelli sono l'unica altra probabile fonte di malattie zoonotiche, con le varie forme di virus dell'influenza aviaria che compaiono occasionalmente negli esseri umani (come i virus del sottotipo H5) che presentano una minaccia pandemica in corso. Sebbene i virus siano spesso abbondanti in altri gruppi animali (come i pesci ossei), la loro distanza filogenetica dall'uomo riduce notevolmente la probabilità di una trasmissione incrociata tra specie di successo. All'interno dei mammiferi, una varietà di gruppi ha servito da serbatoi per i virus zoonotici (3)

In particolare quelli con cui gli esseri umani condividono la vicinanza, sia come fonti di cibo (come i maiali) sia perché si sono adattati agli stili di vita umani (come alcune specie di roditori), così come quelli che sono così strettamente legati agli esseri umani (come primati) che i virus affrontano poche sfide adattative quando stabiliscono la trasmissione da uomo a uomo.

Soprattutto, dall'emergere della SARS alla fine del 2002, c'è stato un intenso interesse per i pipistrelli come serbatoi di virus, sebbene ciò possa in parte riflettere pregiudizi sia nell'accertamento che nella conferma (5). Sebbene i pipistrelli apparentemente tollerino un'elevata diversità e abbondanza di virus, le ragioni immunologiche, fisiologiche ed ecologiche sottostanti di ciò non sono completamente comprese (6)

Più pragmaticamente, la maggior parte dei virus dei pipistrelli non è apparsa negli esseri umani e quelli che sono emersi spesso lo fanno attraverso altre specie ospiti (cioè, "ospiti intermedi") prima di un'emergenza riuscita (7). I pipistrelli sono attori importanti nell'emergenza della malattia, ma sono solo una componente del più complesso ecosistema virale globale.

Una domanda correlata è se i virus che hanno maggiori probabilità di emergere negli esseri umani possono essere identificati. Sebbene il sequenziamento metagenomico stia rivelando una virosfera sempre più ampia, con mammiferi che trasportano molte migliaia di virus diversi, la maggior parte dei quali rimane non documentata (5) il rischio maggiore di pandemia è rappresentato dai virus respiratori perché la loro modalità di trasmissione fluida (a volte asintomatica) rende il loro controllo particolarmente difficile.

Tre gruppi di virus a RNA che saltano regolarmente i confini delle specie si adattano meglio a questo profilo di rischio: **paramyxovirus**, **virus dell'influenza** e, in particolare, **coronavirus**. I virus Hendra e Nipah, entrambi con discendenza da pipistrello, sono esempi di paramyxovirus emersi negli esseri umani. Sebbene nessuno dei due abbia provocato focolai su larga scala, è possibile che più paramyxovirus trasmissibili (come il caso del virus del morbillo) si nascondano nella virosfera dei mammiferi. La gamma documentata di virus dell'influenza sta crescendo, comprese le recenti segnalazioni di virus dell'influenza aviaria H9N2 in tassi asiatici malati (2), ma la maggior parte delle pandemie del virus dell'influenza umana ha le sue radici in quei virus che circolano negli uccelli acquatici e nel pollame, spesso con il coinvolgimento secondario dei suini. Fortunatamente, gli uccelli e gli esseri umani sono sufficientemente diversi nella maggior parte delle interazioni

virus-cellula che i virus aviari di solito non sono in grado di trasmettere con successo tra gli esseri umani.

Al contrario, i coronavirus si trovano comunemente nei mammiferi che spesso esistono a densità di popolazione molto elevate, in particolare pipistrelli e roditori, o che hanno forti legami con l'uomo, come maiali e cani, e compaiono negli esseri umani con una frequenza crescente (8)

SARS-CoV-2 ha anche evidenziato il potenziale per i coronavirus "generalisti" che possono trasmettere in un'ampia gamma di specie di mammiferi. In particolare, SARS-CoV-2 è stato segnalato in animali come gatti, cani, leoni, tigri, visoni (con trasmissione all'uomo) e, più recentemente, cervi dalla coda bianca negli Stati Uniti, dove il virus ha saltato più volte dall'uomo, raggiungendo elevati livelli di prevalenza in alcune popolazioni (9)

Man mano che il campionamento della fauna selvatica continua, più virus simili a SARS-CoV-2 saranno sicuramente identificati in una gamma più ampia di specie e la loro ecologia naturale sarà rivelata.

I virus appartenenti al lignaggio evolutivo contenente SARS-CoV-2, i sarbecovirus, hanno una storia complessa di ricombinazione genomica (10)

La ricombinazione virale aumenta il rischio di insorgenza di zoonosi?

La ricombinazione aumenta la diversità genetica, generando varianti virali che potrebbero, per caso, essere in grado di infettare meglio gli esseri umani, sebbene, come la maggior parte delle mutazioni puntiformi, la maggior parte dei ricombinanti ridurrà la forma fisica. Inoltre, non esiste un'associazione complessiva tra la capacità di ricombinarsi e la capacità dei virus zoonotici di emergere nell'uomo (11)

Ad esempio, di quei gruppi virali che forse hanno maggiori probabilità di causare la prossima pandemia, i coronavirus e i virus dell'influenza si ricombinano (o riordinano) abbondantemente, mentre i paramyxovirus mostrano tassi di ricombinazione molto bassi.

Sebbene i virus saltino spesso i confini delle specie, esiste una serie di barriere genetiche, immunologiche, ecologiche ed epidemiologiche dell'ospite al successo della trasmissione tra specie. Gli esseri umani devono entrare in contatto con animali infetti. Questa interfaccia uomo-animale costituisce il nesso centrale per l'emergere di malattie e gli stili di vita umani moderni significano che gli eventi di esposizione saranno sempre più comuni. Dopo l'esposizione, un virus deve instaurare un'infezione produttiva, trasmettendosi all'interno della popolazione umana. Le barriere in questa fase sono probabilmente sostanziali, soprattutto perché gli esseri umani sono esposti a molti più virus di quanti ne portino a focolai di malattie. Ciò è evidente nella frequenza relativamente elevata con cui le persone sono esposte ai coronavirus animali (12), ma la rarità dei focolai maggiori.

L'intima relazione tra virus e recettore della cellula ospite funge da ostacolo principale e quei virus animali che per caso evolutivo possono legarsi sufficientemente bene ai recettori delle cellule umane avranno un vantaggio nel gioco dell'emergenza. Studi di modellizzazione del legame del recettore hanno rivelato una miriade di specie di mammiferi che potrebbero essere ospiti produttivi per SARS-CoV-2 (13) e un approccio simile potrebbe essere impiegato per altri gruppi virali. Tuttavia, un'importante lezione dall'evoluzione in corso di SARS-CoV-2 è che i virus che emergono inizialmente non devono necessariamente essere completamente ottimizzati affinché la trasmissione abbia un impatto sostanziale. Rispetto alle varianti Delta e Omicron altamente infettive di SARS-CoV-2, il virus rilevato per la prima volta a Wuhan nel 2019 era molto meno efficiente nella trasmissione umana, ma era comunque un patogeno respiratorio sufficientemente

buono da diffondersi rapidamente in un ambiente denso, ben miscelato, e popolazione completamente suscettibile.

Come si possono prevenire o limitare le malattie zoonotiche? Una sorveglianza più intensiva ed efficace all'interfaccia animale-uomo è il modo più semplice per mitigare future pandemie. Tale sorveglianza dovrebbe essere effettuata in coloro che vivono e lavorano all'interfaccia uomo-animale, compreso il commercio di animali selvatici e l'allevamento di animali da pelliccia, e nella produzione e macellazione di animali, che lavorano nei mercati di animali vivi; nelle persone che vivono vicino ai posatoi dei pipistrelli; e anche in coloro che lavorano nei centri di soccorso per animali o nella professione di veterinario (5)

Non c'è dubbio che il commercio di animali selvatici e il suo punto finale ad alto rischio, i mercati di animali vivi, rappresentino un pericolo per i virus zoonotici emergenti. Non è un caso che, come prima della SARS, oltre a molteplici focolai di influenza aviaria, il COVID-19 fosse inizialmente associato a un mercato di animali vivi. La recente sorveglianza metagenomica degli impianti di allevamento degli animali che riforniscono questi mercati in Cina ha identificato un'elevata diversità di virus che saltano l'ospite, inclusi nuovi coronavirus e virus dell'influenza, a volte in animali affetti da malattie respiratorie (2)

Al contrario, la sorveglianza su larga scala delle specie selvatiche in natura per virus potenzialmente pandemici non sembra fattibile. La fauna selvatica ospita un pool di virus ampio, diversificato e in continua evoluzione e determinare se possono infettare le cellule umane richiede un lavoro di laboratorio costoso e dispendioso in termini di tempo.

Poiché il distanziamento fisico è stato adottato per smorzare la diffusione del COVID-19, per ridurre al minimo morbilità e mortalità, dovrebbero essere implementati approcci simili per separarci meglio dalla fauna selvatica. Il commercio di animali selvatici e i mercati di animali vivi che forniscono devono essere fortemente regolamentati e monitorati e gli sforzi dovrebbero essere dedicati alla creazione e al mantenimento di ambienti adatti e sostenibili per la fauna selvatica, compresi i pipistrelli, situati lontano dai centri abitati. È imperativo che venga istituita una qualche forma di "radar pandemico" globale in cui le informazioni su eventi zoonotici sporadici e focolai di malattie conclamate siano condivise rapidamente e liberamente (14)

Un tale radar può comportare una regolare sorveglianza immunologica, magari utilizzando approcci(15) adattato per riconoscere quei gruppi di virus, come i coronavirus, che il più delle volte saltano i confini delle specie, in combinazione con la sorveglianza metagenomica in corso per rilevare le infezioni attive. Il fatto che gli esseri umani vivano in un mondo virale con un'interfaccia uomo-animale sempre più porosa rende i futuri focolai zoonotici una realtà a cui bisogna essere preparati.

Riferimenti

1. R. K. French, E. C. Holmes, *Trends Microbiol.* 28, 165 (2020).
2. W.-T. He et al., *Cell*2022.
3. K. E. Jones et al., *Nature* 451, 990 (2008).
4. K. J. Olival et al., *Nature* 546, 646 (2017).
5. M. Wille, J. L. Geoghegan, E. C. Holmes, *PLOS Biol.* 19, e3001135 (2021).
6. M. Letko et al. *Nat. Rev. Microbiol.* 18, 461 (2020).
7. A. T. Irving et al. *Nature* 589, 363 (2021).
8. J. A. Lednicky et al., *Nature* 600, 133 (2021).
9. J. C. Chandler et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 118, e2114828118 (2021).

10. M. F. Boni et al., *Nat. Microbiol.* 5, 1408 (2020).
11. J. L. Geoghegan et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 113, 4170 (2016).
12. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 52, 986 (2003).
13. J. Damas et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117, 22311 (2020).
14. Carbis Bay G7 Summit Communiqué, *Our shared agenda for global action to build back better*, <https://www.g7uk.org/wp-content/uploads/2021/06/Carbis-Bay-G7-Summit-Communique-PDF-430KB-25-pages-3.pdf> (2021).
15. G. J. Xu et al., *Science* 348, *aaa0698* (2015).

Un anno fa... Baedeker/Replay del 16 marzo 2021

Avversomica e vaccinazioni di massa

Il team di Gregory Poland della Mayo Clinic è senza alcun dubbio è il gruppo con la maggior esperienza sulle pianificazione e monitoraggio delle vaccinazioni di massa . Nel lontano 2007 Poland e i suoi collaboratori hanno coniato i termini “Vaccinomic” e “Avversomica”, per sottolineare il ruolo dell’immunogenetica e dell’immunogenomica per determinare sia le variazioni interindividuali nella risposta ai vaccini, sia le reazioni avverse agli stessi. In una campagna vaccinale oltre che assicurare che i vaccini disponibili sono sicuri ed efficaci tutti allo stesso modo andrebbe sottolineato, per una questione di trasparenza, anche il ruolo del bagaglio genetico dei singoli individui, del sesso e di tutti gli altri fattori che potrebbero condizionare l’immunogenicità, l’efficacia e la sicurezza dei vaccini.

Nel luglio 2017, è stato pubblicato (inizialmente in formato elettronico) l’articolo Personalized vaccinology: a review in cui gli autori (Poland, Ovsyannikova e Kennedy) sottolineavano la necessità di un netto cambio di paradigma nella pratica vaccinale, che tenda ad una personalizzazione. Gli stessi concetti venivano ribaditi nel febbraio 2017 in una Conferenza nazionale americana del NVAC (National Vaccine Advisory Committee: Comitato Consultivo Nazionale sui Vaccini), in una presentazione intitolata The Case for Personalized Vaccinology in the 21st Century, (i contenuti sono scaricabili dal sito del Dipartimento di Stato americano sui Servizi Sociali e della Salute: www.hhs.gov)

L’ “Avversomica”, ovvero lo studio di fattori genetici utili per identificare, caratterizzare e prevedere le reazioni avverse o le reazioni immunitarie abnormi (disadattative) ai vaccini costituisce un materiale prezioso indispensabile per un miglioramento della qualità dei vaccini e per una prevenzione dei possibili side effects. Attualmente è possibile correlare specifici geni o polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) ad eventi immuni avversi capaci ad esempio, di dare convulsioni febbrili da vaccino Altri fattori da considerare sono l’immuno-senescenza legata all’invecchiamento della popolazione, le differenze tra i sessi, di risposta al vaccino e alla sempre maggior prevalenza di sovrappeso e obesità che influiscono pesantemente sulla qualità della risposta immunitaria Per realizzare una vaccinologia personalizzata la genomica ed un approccio sistemico possono consentire di poter raggiungere l’obiettivo di fornire “il giusto vaccino al dato paziente, per giusti motivi e alla giusta dose” con un miglioramento degli outcome medici e una riduzione significativa dei costi.

Un primo passo è quello di individuare una serie di firme immunitarie molecolari correlati alla risposta immunitaria adattiva (appropriata) o disadattiva (abnorme) prodotte dai vaccini che consentirebbe di identificare quale sia il più indicato e a quale dose, riducendo il rischio di reazioni avverse gravi e quindi aumentando automaticamente la sicurezza dei vaccini e la fiducia delle persone verso la pratica vaccinale. Continua....

(Vai a testo originale)