

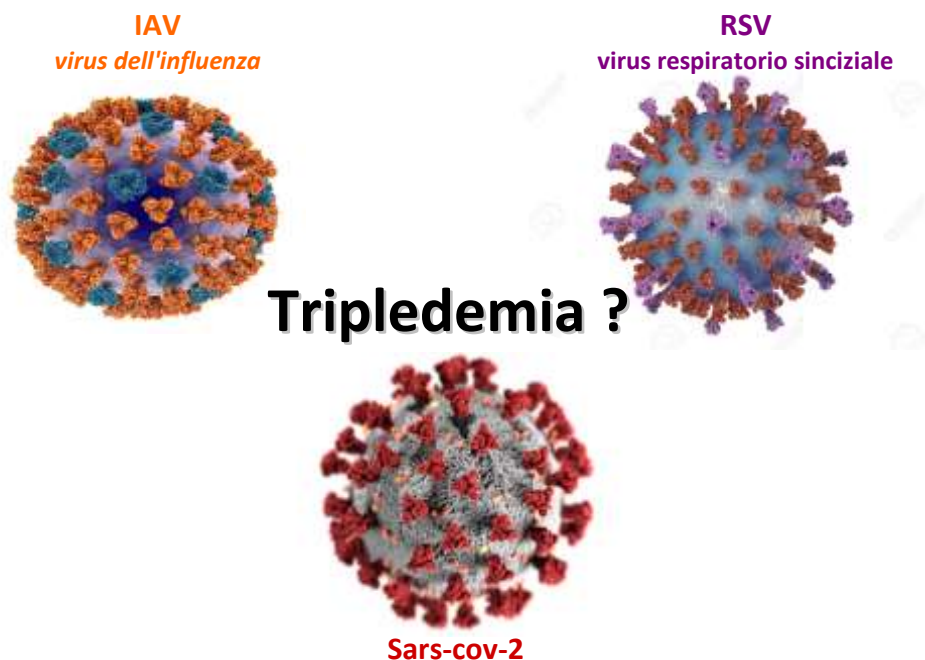
22.Novembre

Tripledemia: una tempesta virale perfetta

*Ci sono alcune cose che impari meglio nella calma,
e altre nella tempesta.*
Willa Cather

"Tripla minaccia" "Tripledemico" "E' in arrivo una tempesta virale perfetta"

Queste frasi "spaventose" hanno dominato i titoli recenti mentre alcuni funzionari sanitari, medici e scienziati prevedono che **Sars-cov-2**, **influenza** e **virus respiratorio sinciziale (RSV)** potrebbero aumentare contemporaneamente nelle località dell'emisfero settentrionale che hanno mascheramento rilassato, allontanamento sociale e altre precauzioni COVID-19 ed innescare così una **Tripledemia** .



Ma un numero crescente di prove epidemiologiche e di laboratorio offre qualche rassicurazione: SARS-CoV-2 e altri virus respiratori spesso "interferiscono" tra loro. Sebbene le ondate di ciascun virus possano stressare il pronto soccorso e le unità di terapia intensiva, la piccola cricca di ricercatori che studia queste collisioni virali afferma che ci sono poche possibilità che il trio raggiunga il picco insieme e faccia crollare collettivamente i sistemi ospedalieri come ha fatto il Sars-cov-2.

Jon Cohen corrispondente senior di *Science*



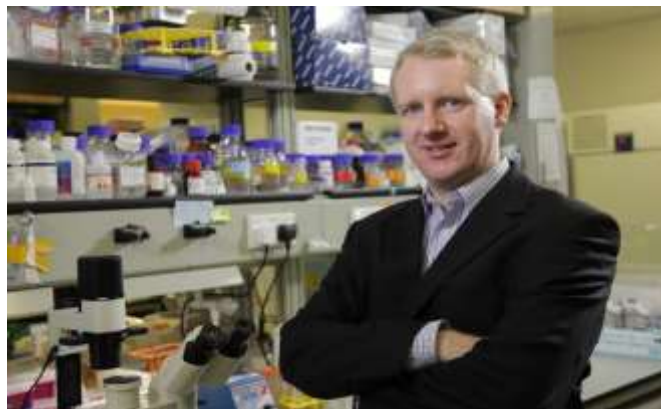
ha intervistato i maggior esperti di epidemiologia; oggi vi propongo in maniera ipersintetica quello che ha raccolto e in particolare quello che pensano su una possibile tripledemia

Richard Webby, virologo esperto di influenza presso il *St. Jude Children's Research Hospital*.



"L'influenza e altri virus respiratori e SARS-CoV-2 non vanno molto d'accordo insieme... è improbabile che circoleranno ampiamente allo stesso tempo."

Ben Cowling epidemiologo della *School of Public Health dell'Università di Hong Kong*.



ha dichiarato che a Hong Kong, nel mese di marzo, l'ondata della variante Omicron altamente trasmissibile ha soppiantato gli altri virus respiratori che *"sono scomparsi... e sono tornati di nuovo ad aprile...la regola è che un virus tende a intimidire gli altri"*

Districarsi tra queste interferenze non è facile dato il numero di **virus respiratori** (*coronavirus, rinovirus, adenovirus, RSV e influenza* sono solo alcuni tra i più noti) e tra le numerose infezioni che sfuggono all'attenzione.

I recenti progressi tecnologici, tuttavia, rendono più facile rilevare le infezioni nelle persone e studiare come si comportano più virus in laboratorio, nelle *colture cellulari* o nei tessuti derivati da *cellule staminali* e negli *organoidi* in particolare.

Sempre sotto i riflettori gli **interferoni**, quando un virus respiratorio si diffonde in una comunità, gli **interferoni** possono amplificare le difese del corpo ed erigere temporaneamente una "barriera immunitaria" a livello di popolazione contro i successivi virus che colpiscono il sistema respiratorio.

Ellen Foxman immunologa della *Yale University*



ha esplorato l'interferenza tra **SARS-CoV-2** e altri virus in un modello di laboratorio del vie aeree umane dimostrando che i **rinovirus**, che causano raffreddori comuni, possono infettare **l'influenza A** (il virus influenzale più diffuso). L'**RSV** può colpire i **rinovirus e i metapneumovirus umani**. **L'influenza A** può contrastare la sua lontana cugina **influenza B**, dimostrando così che *"ogni virus innesca la risposta all'interferone in una certa misura, e ogni virus ne è suscettibile"*

Guy Boivin, virologo della *Laval University*



coautore insieme a **Joceliene Piret** della illuminante revisione **Viral Interference between Respiratory Viruses** ritiene che *"ci sono molte importanti implicazioni per la salute dovute all'interferenza virale"*

In particolare sostiene che più **virus respiratori** possono infettare contemporaneamente o in sequenza le vie respiratorie e determinare interazioni **virus-virus**. L'infezione da parte di un primo **virus** potrebbe potenziare o ridurre l'infezione e la replicazione di un secondo **virus**, determinando un'interazione positiva (additiva o sinergica) o negativa (antagonista).

Il concetto di **interferenza virale** è stato dimostrato a livello cellulare, nell'ospite ed a livello di popolazione. I meccanismi coinvolti **nell'interferenza virale** sono stati valutati in **cellule epiteliali** differenziate delle vie aeree e in **modelli animali** suscettibili ai virus respiratori di interesse.

Boivin ritiene che un probabile meccanismo è proprio la risposta dell'**interferone** che potrebbe conferire un'immunità temporanea non specifica all'ospite.

Piret J, Boivin G. Viral Interference between Respiratory Viruses. Emerg Infect Dis. 2022 Feb;28(2):273-281.

Tuttavia, l'interferenza non è una cosa certa quando circolano più virus. Un sondaggio, pubblicato come pre stampa, sulle famiglie di **2117** persone in Nicaragua, ad esempio, ha rilevato che sia i *casi di influenza* che quelli di **COVID-19** hanno raggiunto il picco contemporaneamente solo a febbraio suggerendo "un'interferenza virale limitata".

Aubree Gordon, dell'Università del Michigan Ann Arbor



che ha condotto lo studio con i colleghi del Ministero della Salute del Nicaragua, ritiene che una possibile interferenza "*Dipende dall'immunità della popolazione e dall'ultima circolazione del virus e dai tassi di vaccinazione contro l'influenza e il COVID*"

Già nel lontano 1957, **Alick Isaacs e Jean Lindemann** due virologi del *National Institute for Medical Research di Londra*



proposero un meccanismo convincente mediante il quale un virus animale poteva "scontrarsi" con un altro. Scoprirono che l'embrione di pollo secerneva una sostanza chimica, che chiamarono *interferone*, che spiegava l'interferenza.

A differenza di altre risposte immunitarie, ad esempio gli anticorpi, che prendono di mira specifici agenti patogeni che un animale ha visto in passato, questa risposta rapida e aspecifica fa parte di quello che è noto come il braccio innato del sistema immunitario. Passò un decennio prima che l'interferenza tra diversi virus nell'uomo ricevesse una seria attenzione.

ISAACS A, LINDENMANN J. *Virus interference. I. The interferon.* Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1957 Sep 12;147(927):258-67.

Marina Voroshilova virologa *dell'Accademia delle scienze mediche dell'Unione Sovietica*



negli stessi anni si chiedeva perché le versioni vive ma indebolite del **poliovirus** utilizzate nei vaccini a volte non crescessero nelle viscere delle persone che le ricevevano, non riuscendo a innescare risposte immunitarie protettive. La scoperta di **enterovirus innocui** nel tratto intestinale sembravano interferire con i **poliovirus**.

Voroshilova ha successivamente condotto una ampia sperimentazione sui vaccini ottenuti da **enterovirus** attenuati dimostrando come i vaccini costruiti contro patogeni intestinali sorprendentemente neutralizzavano più virus respiratori, attribuendo questa protezione all'aumento dei livelli di **interferone**.

Pablo Murcia, virologo *dell'Università di Glasgow*.



ha riportato come i test eseguiti su persone in Scozia che hanno avuto problemi respiratori e hanno richiesto assistenza medica presentavano livelli "alti e bassi" di **influenza A** e prevalenza di **rinovirus** a indicare che i due virus probabilmente interferiscono l'uno con l'altro come abbiamo visto ieri (vedi Badeker 20 novembre); ritiene inoltre che pochi studi hanno confermato questi risultati *"Se si guarda alla letteratura sulla virologia, oltre il 95% degli studi si basa sullo studio di un singolo virus"*

Solo pochi rapporti epidemiologici sporadici hanno documentato come le **ondate di influenza** sembravano spiazzare **l'RSV**, la **parainfluenza** e altri **virus respiratori**. Ma le variabili confondenti hanno crivellato i dati. *E se, ad esempio, i bambini malati che sono rimasti a casa da scuola schivassero gli altri virus?*

Per confermare quale virus aveva infettato una persona richiedeva campioni di coltura, che, fino a poco tempo fa, erano indaginosi e spesso inconcludenti.

La pandemia influenzale del 2009, guidata da un nuovo virus influenzale chiamato **pH1N1** che era recentemente emerso nei suini, ha posto lo studio dell'interferenza virale su basi più solide. Quando le popolazioni hanno una scarsa immunità a un nuovo ceppo influenzale, può circolare ampiamente al di fuori della stagione invernale, come è successo con **pH1N1** in tutto il mondo.

Ma dati provenienti da **Svezia** (*Does viral interference affect spread of influenza?*) e dalla **Francia** (*Rhinoviruses delayed the circulation of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in France*) che hanno utilizzato i test altamente sensibili della reazione a catena della **polimerasi (PCR)** per rilevare sequenze genetiche virali, hanno dimostrato che in quei paesi, **i picchi di infezioni da rinovirus alla fine dell'estate hanno ritardato i picchi dell'influenza fino al tardo autunno, il normale inizio della stagione influenzale.**

Più recentemente, in *uno degli studi più ampi, lunghi e completi* sulle infezioni da virus respiratorio negli esseri umani, **il team di Murcia** ha messo a punto un **test PCR** in grado di identificare i membri di **11 famiglie virali** per sondare campioni nasali e faringei di oltre **36.000** individui che per 9 anni hanno richiesto cure dal *Servizio Sanitario Nazionale di Glasgow*

Nel numero del 26 dicembre 2019 degli *Atti di l'Accademia Nazionale delle Scienze* tra gli altri esempi di interferenza virale, i dati del team Murcia dimostravano chiaramente che il **rinovirus** e **l'influenza A** hanno raggiunto il picco in momenti diversi dimostrando una "interazione negativa" tra i due virus.

L'anno successivo il team di **Ellen Foxman** ha riferito di aver riscontrato interferenze dopo il **test PCR** per **10 diversi virus** in **13.000 campioni** respiratori di adulti che hanno cercato assistenza presso il sistema ospedaliero di Yale New Haven.

Tra il 2016 e il 2019, circa il 7% delle persone è risultato positivo al **rinovirus** o al virus **dell'influenza A**, ma di questi 1911 campioni, solo 12 avevano entrambi i virus, significativamente meno del previsto, come riportato in **The Lancet** (Interference between rhinovirus and influenza A virus: a clinical data analysis and experimental infection study)

"È stato fantastico leggere l'articolo di Ellen Foxman", dice Murcia. "In sostanza ha mostrato risultati simili ai nostri e sono studi completamente indipendenti".

Nello stesso rapporto, **Foxman** individuava il ruolo causale degli **interferoni**.

Gli **organoidi** che il suo team ricavava dalle cellule epiteliali bronchiali attivavano risposte immunitarie, compresa la secrezione di **interferoni**. In particolare infettare gli organoidi con il **rinovirus** ha quasi fermato la crescita dei **virus dell'influenza A** aggiunti in seguito.

Lo studio ha dimostrato che le infezioni da **rinovirus** comportano l'espressione di una "marea di geni" correlati **all'interferone**. E quando il suo team ha trattato gli **organoidi** con farmaci che impedivano alle loro cellule di montare una risposta all'interferone, i **virus dell'influenza** hanno prosperato.

Ora, i ricercatori *sull'interferenza virale* stanno osservando da vicino il nuovo **virus respiratorio** che fa il giro del mondo.

Murcia si chiede Quali interazioni potrebbe avere SARS-CoV-2 con altri virus?

"Fino ad oggi, non ci sono dati epidemiologici affidabili". Per prima cosa, il diffuso allontanamento sociale e l'uso di mascherine in molti paesi significava che c'erano poche possibilità di vedere l'interferenza in azione.

Guy Boivin conferma che durante i primi 3 anni della pandemia, non c'è stata quasi circolazione di altri **virus respiratori**

Sars-cov-2 ha molte difese contro gli **interferoni**, inclusa la prevenzione della loro produzione, che potrebbe influenzare le sue interazioni con altri virus.

Tuttavia, **Foxman** ha pubblicato prove nel suo modello di organoide, che il **rinovirus** può interferire con **SARS-CoV-2**.

Dynamic innate immune response determines susceptibility to SARS-CoV-2 infection and early replication kinetics

E il team di **Boivin** ha confermato in studi su cellule unane in vitro che **l'influenza A** e **SARS-CoV-2** possono bloccarsi a vicenda.

Capire come **SARS-CoV-2** e altri virus interferiscono tra loro al di fuori del laboratorio, nel mondo reale" richiederà studi prospettici che monitoreranno da vicino le stesse popolazioni per diverse stagioni.

Cowling attualmente a **Hong Kong** sta eseguendo diversi studi, relativamente piccoli, in cui dove vengono analizzati campioni di sangue e registrati dati sulla respirazione in individui indipendentemente dal fatto che abbiano sintomi di malattia. *È una procedura lenta, al momento non abbiamo molte infezioni respiratorie a Hong Kong",* aggiunge Cowling osservando inoltre che *il mascheramento è ancora fortemente rispettato"*

Cowling, Murcia e **Foxman** concordano sul fatto che la scarsità di fondi ha limitato le loro capacità di fare ampi studi sulla popolazione. Tuttavia, loro e altri ricercatori rimangono ottimisti sul fatto che presto avremo i migliori dati sulla lotta tra SARS-CoV-2 e altri virus respiratori.

Murcia ha dichiarato che *"Questo sarà il primo vero inverno in cui avremo un normale schema di mescolanza di persone e, si spera, inizieremo a vedere alcuni segnali".*

Con più virus che si incontrano per la prima volta in 3 anni, si spera di comprendere in che modo l'interferenza rimane viva e vegeta e in grado di smorzare la tripla minaccia di questo inverno.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 22. Novembre

Il vaccino a basso dosaggio mRNA-1273 COVID-19 genera una memoria durevole potenziata da cellule T cross-reattive

Comprendere le risposte immunitarie umane ai vaccini RNA della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è interessante per una serie di ragioni. I vaccini a mRNA hanno dimostrato un'impressionante protezione contro il COVID-19, ma la durata dell'immunità è stata una grande incognita. Inoltre, è necessaria una migliore comprensione delle differenze associate all'età e delle curve dose-risposta del vaccino mRNA per considerazioni sul risparmio di dose. Inoltre, l'impatto della memoria cross-reattiva preesistente sulle risposte immunitarie alle proteine SARS-CoV-2 rimane una questione aperta in particolare per quanto concerne la memoria cross-reattiva CD4 + Le cellule T che riconoscono SARS-CoV-2 sono state trovate in circa il 50% degli individui. Una sperimentazione vaccinale è un contesto controllato ideale per testare la rilevanza di tali cellule T cross-reattive. Ciascuno di questi argomenti è stato affrontato utilizzando campioni di sangue provenienti da uno studio clinico del National Institutes of Health su vaccinati con mRNA-1273 COVID-19 da 25 µg e da vaccinati COVID-19 con mRNA-1273 da 100 µg e SARS-CoV-2-individui infetti dal team diretto da Mateus della Jolla University (Mateus et al 2021) La vaccinazione e l'infezione sono due percorsi diversi verso l'immunità. Il confronto tra la memoria immunitaria generata dal vaccino e quella generata dall'infezione è utile. Data la prova che gli anticorpi, le cellule CD4 + T e le cellule CD8 + T possono partecipare all'immunità protettiva contro COVID-19, sono stati misurati gli anticorpi specifici per il picco SARS-CoV-2 acuto e della memoria, le cellule CD4 + T e CD8 + T cellule del sangue di soggetti che hanno ricevuto un vaccino COVID-19 mRNA-1273 a basso dosaggio (25 µg) o a dose standard (100 µg). Le misurazioni immunologiche sono state utilizzate per affrontare i quattro problemi sopra descritti: vale a dire, la durata della memoria immunitaria oltre 7 mesi dopo la vaccinazione, le risposte alla dose del vaccino mRNA, le differenze di età e l'impatto delle cellule T cross-reattive preesistenti.

Cosa è stato fatto Campioni longitudinali di 35 volontari immunizzati con 25 µg di mRNA-1273 nei giorni 1 e 29 sono stati utilizzati per misurare gli anticorpi leganti lo spike SARS-CoV-2, gli anticorpi leganti il dominio di legame del recettore (RBD), lo pseudovirus SARS-CoV-2 (PSV).) anticorpi neutralizzanti, cellule CD4 + T specifiche per spike e cellule T CD8 + specifiche per spike . Nel complesso, sono stati indotti sostanziali anticorpi neutralizzanti anti-spike, anti-RBD e PSV in risposta a due vaccinazioni con mRNA-1273 da 25 µg, sono stati mantenuti nell'88-100% dei vaccinati per almeno 6 mesi dopo la seconda immunizzazione e sono stati paragonabili per grandezza e qualità a quelli osservati da 6 a 7 mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2. Le cellule CD4 + T specifiche per il picco sono state generate da mRNA-1273 a basse dosi e sono state mantenute come cellule T CD4 + di memoria . E' stata osservata una forte polarizzazione delle cellule T helper follicolari (T FH) e di tipo 1 di queste cellule, che è vantaggiosa per l'immunità antivirale. I linfociti T CD8 + Spike-specifici erano rilevabili nell'88% dei vaccinati e mantenuti per almeno 6 mesi nel 67% dei vaccinati. CD4 + o CD8 + . specifico per Spike. Le frequenze delle cellule T non erano inferiori nei gruppi di vaccinati più anziani rispetto a quelli di età compresa tra 18 e 55 anni, sia nella fase acuta che in quella della memoria. Pertanto, la vaccinazione con 25 µg di mRNA-1273 ha indotto livelli anticorpali di picco e frequenze delle cellule T di memoria a 7 mesi dopo la vaccinazione simili a quelli osservati per i casi di COVID-19 7 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi. Successivamente, per valutare l'impatto del dosaggio dell'mRNA, sono state confrontate le risposte immunitarie tra dosi da 25 µg e 100 µg di vaccino mRNA-1273. I livelli di picco di anticorpi neutralizzanti anti-spike, anti-RBD e PSV erano circa due volte più alti nei vaccinati con 100 µg rispetto ai vaccinati con 25 µg. Le risposte delle cellule CD4 + T specifiche per il picco erano da ~ 1,4 a 2,0 volte più alte nei vaccinati da 100 µg, mentre le risposte di picco delle cellule CD8 + T erano comparabili tra i regimi di dosaggio da 25 µg e 100 µg. Infine, per affrontare i potenziali effetti positivi o negativi delle cellule T di memoria cross-reattive preesistenti, sono state analizzate le risposte al vaccino COVID-19 mRNA-1273 da 25 µg tra soggetti con o senza memoria preesistente misurabile di SARS-CoV-2 con memoria reattiva CD4 + T. cellule. L'immunità preesistente ha migliorato le risposte anticorpali del vaccino dopo una singola dose di vaccino, che era associata a cellule T FH specifiche per picco più elevate e risposte di cellule T CD4 + specifiche per picco più elevate . Gli individui con cellule T di memoria cross-reattive preesistenti hanno anche sostenuto anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 più elevati 6 mesi dopo la vaccinazione.

Risultati La dose di 25 µg di vaccino mRNA-1273 induce una memoria durevole e funzionale di cellule T e anticorpi di entità paragonabile all'infezione naturale. Le cellule CD4 + T memory crossreattive sono biologicamente rilevanti e possono esercitare una notevole influenza positiva sull'immunità generata dalla vaccinazione, con potenziali implicazioni per i vaccini e le infezioni da SARS-CoV-2.

Conclusioni Il vaccino Moderna a basso dosaggio ha generato.....

(Per continuare vai all'originale)



Workshop Allergologico Continuo Interdisciplinare

E' un evento scientifico ideato, disegnato e diretto da Guglielmo Scala distribuito su quattro mesi da settembre a dicembre. Di solito il terzo martedì del mese. Dalle 8:30 alle 9:30 ci si registra, si chiacchiera, si fa colazione insieme e si ascolta musica. Poi si lavora fino a ora di pranzo, senza pause, si va avanti fino a che c'è qualcuno interessato. I relatori sono scelti per la loro qualità professionale e per la capacità di comunicazione. L'impostazione è EBM, come ovvio, con larghi spazi alla pratica clinica e alle basi teoriche. E' abolito il concetto di "ultima domanda", tipico dei congressi nostrani. Gli amici che intervengono sanno che dovranno parlare e rispondere senza alcun limite.

Il programma di oggi 22 Novembre

Prefazione.

G. Scala

Capitolo 1. Allergologia e Immunologia Clinica

Le allergie alimentari IgE-mediate e non

M. Calvani

Capitolo 2. Basic Immunology

Gli "old friends". Come i virus e i batteri ci hanno reso quello che siamo.

P. Matricardi

Capitolo 3. "Oltre il giardino"

Le intolleranze alimentari, quelle vere, quelle no.

G. Pingitore

Il rapporto medico-paziente nel "cloud".

S. Tripodi

Capitolo 4. Casi clinici "normali"

L'asma nell'adolescente. Tra EBM e "Real Life".

M. Landi, F. Macrì

Domani una recensione degli interventi

A seguire :

L'immunologia è una cattedrale

Di Guglielmo Scala

L'immunologia è una cattedrale

Guglielmo Scala

Le forme di ignoranza non sono uguali. Considerando l'enorme divario tra il pochissimo che sappiamo, o crediamo di sapere, e la sconfinata distesa di ciò che invece non sappiamo e che spesso non sappiamo di non sapere, ecco che preferisco dedicare queste righe alla nostra ignoranza piuttosto che alla nostra sapienza.

Le forme di ignoranza, dunque, non sono uguali. Ignorare la Terza Legge della Termodinamica pare sia oggi meno grave di non aver letto l'Illiade. La totale non conoscenza delle più elementari nozioni di matematica o di fisica non solo è considerata accettabile in società ma è addirittura un vezzo. Si può sentir dire, Ah, no, ti prego, sono negato in matematica, ed è ritenuto normale. Altro è ascoltare qualcuno o qualcuna dire, Manzoni? Leopardi? Mai sentiti. Questo no, questo ci farebbe vergognare.

Charles Peirce Snow, professore di fisica all'Università di Oxford scrisse negli anni '50 un piccolo saggio su questo argomento, dal titolo "Le Due Culture".

Nel suo lavoro puntava il dito contro lo snobismo dei professori di materie umanistiche nei confronti dei colleghi scienziati, che, per parte loro, li ricompensavano di pari moneta. I due mondi, quello umanistico e quello scientifico, pur coesistendo e rispettandosi, mantenevano tuttavia una certa supponenza ciascuno nei confronti dell'altro e Snow riteneva che questo fosse un problema serio. Solo dalla sinergia delle scienze filosofiche e di quelle biologiche, sosteneva infatti, poteva derivare il vero progresso di conoscenza. L'alternativa era il perseguire ciascuno un percorso autoreferenziale e sterile. La tesi di Snow accese un infocato dibattito ed ebbe comunque una notevole fortuna editoriale.



L'immunologia deve molto alle scienze umanistiche e alla filosofia in particolare. La risposta immune considera fondamentale, ad esempio, il riconoscimento del "self", la cui definizione è alquanto nebulosa. Cos'è il "self"? Crediamo di saperlo, sembra intuitivo: il "self" sono io, tutto il resto è "non self". Purtroppo non è così semplice. Il "self" è un puro concetto filosofico, il termine fu utilizzato per la prima volta da Locke che lo abbinava all'idea di memoria, il "self" come bagaglio unico e non divisibile delle proprie memorie. Io sono quello che ricordo di aver vissuto, che è solo mio, per definizione.

La Teoria dell'Evoluzione, esposta al mondo negli anni '60 dell'800 da Charles Darwin è riuscita a trasferire il senso filosofico del "self" in biologia. La Filogenesi contrapposta all'Ontogenesi. Il "sé" non è immutabile nelle generazioni della specie ma si modifica nel tempo. Il "self" in immunologia

fa la sua vera comparsa con **Frank Macfarlane Burnet** nella sua teoria sulla risposta immune, una teoria strettamente Darwiniana. Ispirato anche dalle letture di **G.B. Wells** e di **Aldous Huxley**, **Burnet** immagina una netta divisione tra molecole “self” riconosciute nelle fasi di sviluppo del sistema immunitario e quindi “accettate” e molecole “non-self” destinate ad essere combattute ed eliminate. Naturalmente la teoria accese una luce straordinaria nella comprensione della risposta immune e il premio Nobel del 1960 (condiviso con Peter Medawar per i suoi studi sui rigetti dei trapianti) ne sancì la gloria ai posteri. Tuttavia non tutto tornava.

Un contributo recente è stato dato da un gruppo eterogeneo di studiosi, composto da fisici, immunologi, biologi molecolari coordinati da un giovane filosofo francese. Nel 2020 compare su PNAS un articolo a firma, tra gli altri, di **Alberto Mantovani**, immunologo, **Alberto Rovelli**, fisico e **Thomas Pradeau**, filosofo. Lo stesso Snow non avrebbe osato immaginare un simile connubio. Sembra curioso ma l’ispirazione è nata dall’osservazione della tecnica di caccia del rospo. Il rospo, immobile, fissa la mosca che sta a sua volta ferma davanti a lui. Nulla accade. La mosca sta lì, ferma e il rospo anche, immobile. Nell’istante stesso in cui la mosca fa per spiccare il suo volo, la lunga lingua del rospo scatta fulminea e la cattura. Non è la presenza della mosca, non il suo odore, non la sua vista a determinare l’azione del rospo. E’ la brusca variazione del suo stato, da “ferma” a “in movimento”.

La Teoria della Discontinuità ipotizza che la risposta immune si attivi in risposta al tempo di variazione di stato delle diverse molecole (patterns) piuttosto che basandosi sulla loro mera composizione chimica. Variazioni modeste e lentissime saranno tollerate mentre variazioni brusche daranno luogo ad una risposta immunitaria. Questo vale naturalmente per, e spiega, i fenomeni autoimmuni, le risposte a diversi tipi di neoplasie, non sostituendosi alla **Teoria di Burnet** ma, in un certo qual modo, completandola.

Nella scienza è così, a differenza, ad esempio, dell’arte. Un capolavoro del 500, se riconosciuto, è immortale. Quale che sia l’arte a seguire, quali che siano i capolavori di diversi stili e autori che verranno, non potranno mai “sostituirsi” al capolavoro del ‘500. I capolavori artistici dei secoli a venire si affiancheranno ai capolavori precedenti in un arricchimento sempre maggiore.

Nella scienza, inevitabilmente, una verità si sostituisce alla verità precedente. Copernico non può affiancare Tolomeo, lo seppellisce. Resta, ovvio, l’interesse culturale degli amanti della storia del pensiero umano, resta l’ammirazione per un pensatore di grande spessore e intuito e tuttavia la sua opera il suo pensiero, una volta contraddetto e superato diventa polvere. E tuttavia lo scienziato sa che, a differenza dell’artista che può osare sperare nell’immortalità, sta invece lavorando per qualcosa che avrà inevitabilmente vita breve.

Ci si potrebbe chiedere cosa spinge a dedicare la propria vita all’illusione di una comprensione ma sarebbe una domanda retorica e dalla risposta scontata. Si fa ciò che si è, ed è bene che sia così. Nella tradizione centroafricana artisti sconosciuti intagliano meravigliosi “alberi-famiglia” in cui sono raffigurati uomini e donne che si arrampicano uno sull’altro, a significare che ciascuno esiste e vive sulle spalle di chi ci ha preceduto e sarebbe nulla senza i propri avi. Nella scienza questo è vero molte volte.

Bisogna allora rifarsi alle cattedrali medievali. La fabbrica della cattedrale durava sempre più della vita degli uomini che vi lavoravano. L’architetto che l’aveva pensata e progettata sapeva che mai avrebbe potuto vederla finita. E tuttavia dedicava la sua vita a quell’opera, che altri, non lui, avrebbero portato a compimento. E accanto al visionario, al genio, si riunivano numerosi

bravissimi artisti, marmisti, pittori, scultori, mosaicisti, ebanisti. E ancora, intorno a loro, un innumerevole stuolo di operai, manovali, portatori d'acqua, cuochi, tutti indispensabili alla costruzione. Anelli concentrici. Al centro l'Architetto, nel primo anello i migliori, richiamati dalla fama dell'architetto e dalla speranza di poter esprimere la propria arte. Nel secondo anello la bassa manovalanza, le maestranze. Nessuno di loro avrebbe visto realizzato il frutto di tanta fatica ma erano certi che i loro figli o i figli dei figli, loro sì, l'avrebbero vista.



L'Immunologia è una Cattedrale. Alcune, poche, menti geniali vedono dall'alto quello che altri non vedono. Alcuni altri, bravi, riflettono, sperimentano, confutano, confermano, obiettano. E infine anche qui troviamo poi la moltitudine di portatori d'acqua e manovali della scienza, destinati all'oblio. Non giungeranno ad alcuna verità, nessuno di loro può immaginare di realizzare un'opera immortale ma, se lavorano con onestà intellettuale, faranno degnamente parte della fabbrica.