

6. Gennaio

E' in arrivo la "catastrofe cinese pandemica"?

*La vita migliora lentamente e sbaglia velocemente,
e solo la catastrofe è chiaramente visibile.*

Edward Teller

La maggior parte degli scienziati ritiene che la decisione della Cina di porre fine alla sua politica zero-COVID fosse attesa da tempo. Ma ora hanno una nuova preoccupazione: che il Paese stia raccogliendo e condividendo troppi pochi dati sulla difficile transizione verso una nuova convivenza con il virus.

La Cina ha bruscamente abbandonato praticamente tutti i controlli un mese fa, dopo che le proteste, un'economia in calo e l'estrema trasmissibilità delle ultime varianti del virus hanno reso insostenibile l'adesione allo zero COVID.

Edward Holmes dell'*Università di Sydney*.



ritiene che "SARS-CoV-2 ha un obiettivo aperto davanti a sé: una popolazione con livelli molto bassi di immunità permanente da poter infettare

Ma come si sta svolgendo l'epidemia è **un mistero** perché il Paese ha praticamente smesso di raccogliere dati epidemiologici di base.

I modelli che prevedevano una massiccia ondata di infezione e morte se la Cina avesse posto fine allo zero COVID sembrano essere corretti. I resoconti della stampa e i post sui social media hanno mostrato unità di terapia intensiva allungate oltre la capacità, con folle di pazienti in sedia a rotelle e sulle barelle nei corridoi. Secondo quanto riferito, medici e infermieri lavorano mentre sono malati. I crematori sono sopraffatti. Ma il bilancio ufficiale delle vittime del COVID-19 in Cina è ampiamente considerato ridicolmente basso. E alcuni scienziati temono che un piano di monitoraggio genomico svelato il mese scorso non abbia il potere di rilevare nuove varianti di SARS-CoV-2 che sorgono mentre il virus si fa strada attraverso un quinto della popolazione mondiale.

All'inizio della pandemia, i conteggi quotidiani cinesi dei casi e dei decessi di COVID-19, basati in parte sui suoi esaustivi programmi di test, erano generalmente ritenuti accurati. Ora, sono la supposizione di chiunque. I pazienti con sintomi lievi non sono incoraggiati a sottoporsi al test, figuriamoci quelli asintomatici. Le persone risultate positive a casa non sono invitate a comunicare i loro risultati.

Il China Center for Disease Control and Prevention (China CDC)



ha stimato il numero di casi confermati nell'ultima settimana di dicembre 2022 a oltre **35.000**, una frazione del numero ufficiale negli Stati Uniti. Ma le note trapelate da una riunione interna suggeriscono una realtà molto diversa: all'agenzia è stato detto che quasi **250 milioni di persone** in Cina, circa il **18% della popolazione**, potrebbero aver contratto il COVID-19 **nei primi 20 giorni di dicembre**.

Alcuni esperti hanno affermato che il numero è incredibilmente grande, e poichè *Un esperto è una persona che evitando tutti i piccoli errori punta dritto alla catastrofe.* (Arthur Bloch, La legge di Murphy, Definizione di Weinberg) va sempre più prendendo forma l'idea di una nuova catastrofe pandemica imminente

Yanzhong Huang, uno specialista di salute globale presso il *Council on Foreign Relations*, un *think tank statunitense*



afferma che "non è irragionevole", dati rapporti credibili secondo cui l'80% dei residenti di Pechino è stato infettato ormai .

Per quanto riguarda il bilancio delle vittime, i rapporti della Cina sono stati a lungo incoerenti, afferma Huang, con alcune regioni che riportano tutti i decessi in cui SARS-CoV-2 era un fattore, come la maggior parte dei paesi, e altri escludendo le persone che sono morte per altre condizioni, come attacchi di cuore, anche se avevano il COVID-19. All'inizio di dicembre, il governo cinese ha deciso che la definizione più ristretta dovrebbe essere utilizzata a livello nazionale.

Anche allora, il conteggio ufficiale è sorprendentemente basso: solo otto morti per l'intera ultima settimana di dicembre un numero che non corrisponde ai resoconti dei media e a ciò che si vede sui social media.

Louise Blair, che segue l'epidemia di COVID-19 in Cina per **Airfinity**, una società di analisi della salute con sede a Londra



che stima che circa **9000 persone** morissero ogni giorno per cause legate al COVID-19 alla fine di dicembre. Mancano anche i dati sui tassi di mortalità dei casi, il numero medio di nuove infezioni derivanti da ciascun caso e i ricoveri ospedalieri e in terapia intensiva.

Xi Chen, scienziato della salute pubblica presso la Yale School of Public Health.



ritiene che la conferma di questi dati aiuterebbero le autorità sanitarie a gestire l'ondata e promuovere la comprensione mondiale della pandemia, ma teme che l'onda genererà una nuova e ancora più problematica variante SARS-CoV-2.

George Gao, che nel luglio 2022 si è dimesso da capo del CDC cinese ma ora sta aiutando a monitorare le varianti circolanti.



ha detto a *Science*, Ad oggi 30 dicembre, non ci sono nuove varianti di interesse ...

In una conferenza stampa del 20 dicembre,
Xu Wenbo, capo dell'Istituto nazionale per il controllo e la prevenzione delle malattie virali,



ha spiegato che le sottovarianti **Omicron BA.5.2 e BF.7**, che ora stanno causando la maggior parte delle infezioni a livello globale, sono dominanti anche in Cina. **BQ.1 e XBB**, che si sono recentemente diffusi in Europa e Nord America, sono comparsi in numero limitato in diverse province.

Elizaveta Semenova, epidemiologa dell'Università di Oxford.



coautrice di uno studio condotto in 189 paesi che a novembre ha rilevato nuove varianti stima che una sorveglianza efficace richiede il sequenziamento di circa lo 0,5% dei casi, con un tempo di risposta inferiore a 21 giorni. È improbabile che il piano della Cina si avvicini a quella percentuale.

Brito AF et al. Global disparities in SARS-CoV-2 genomic surveillance. Nat Commun. 2022 Nov 16;13(1):7003.

Leo Poon, virologo dell'Università di Hong Kong



che ha aiutato a tenere traccia delle varianti lì. Poon osserva che la Cina sta condividendo i dati dell'epidemia su GISAID, il più grande database al mondo di sequenze SARS-CoV-2.

Oltre al China CDC, anche gruppi di ricerca in oltre 30 ospedali e università stanno monitorando le varianti SARS-CoV-2, afferma un epidemiologo cinese che ha chiesto di non essere

identificato. Questi gruppi "segnaleranno immediatamente se emerge una variante pericolosa", afferma la fonte.

Tuttavia, la mancanza di dati affidabili sta già minando la fiducia nella gestione dell'epidemia da parte della Cina. Una dozzina di paesi, tra cui Stati Uniti e Francia, hanno annunciato che richiederanno test prima o dopo il volo sui viaggiatori aerei provenienti dalla Cina.

L'obiettivo prioritario dovrebbe essere quello di convincere i cinesi a essere più disponibili su ciò che sta accadendo sul campo: la diplomazia silenziosa può funzionare meglio delle restrizioni di viaggio



A proposito delle catastrofi

Ci sono, per la prima volta nella storia dell'umanità, seri rischi che mettono a repentaglio un'accettabile sopravvivenza della specie. Due di questi sono particolarmente pressanti. Uno ce lo portiamo dietro dal 1945. In qualche modo è un miracolo se fino ad ora l'abbiamo scampato. È la minaccia della *guerra nucleare* e delle *armi atomiche*. L'altra, ovviamente, è la catastrofe *ambientale* e *pandemica* in particolare.

Le catastrofi generano invenzioni. Abbiamo costruito un mondo in cui la catastrofe high-tech è potenzialmente insita nel tessuto della vita quotidiana. Grazie ai moderni mezzi di comunicazione, possiamo guardare una catastrofe svolgersi, in tempo reale, dall'altra parte del mondo, osservare dal nostro salotto in diretta massacri e omicidi di massa. La tecnologia ci rende *dèi zoppicanti*, che vedono tutto anche se impotenti a intervenire.

Mentre i più sfortunati soccombono nel profondo del mare o sterminati dai missili ultrasonici di Putin in qualche angolo estraneo alla catastrofe, nel pieno di una festa mascherata gli uomini del

potere continuano a ballare, assordati dalle loro buffonate. Il privilegio dei grandi è vedere le catastrofi da una terrazza.

La gente continua a chiedersi come andrà a finire e non s'è accorta che la catastrofe è già avvenuta. Bob Marley cantava che *L'Apocalisse avviene ogni giorno, per le strade*. Le catastrofi non sono mai la conseguenza o l'effetto d'un unico motivo, d'una causa al singolare: ma sono come un vortice, un *punto di depressione ciclonica nella coscienza del mondo*, verso cui hanno cospirato tutta una molteplicità di causali convergenti. Il trucco per sopravvivere è dividere il problema in *tante piccole catastrofi*.

Mi domando se tutti non fossimo altro che i superstiti di una catastrofe già avvenuta, di cui abbiamo perduto la memoria, ma di cui continuiamo a subire le conseguenze? Il peggio è passato, adesso arriva la catastrofe.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 6 gennaio 2022

Omicron, cosa ci dicono 6 settimane di ricerca: l'endocitosi. (parte prima)

A chi legge La suddivisione dei dati in più parti nasce dalla necessità di dover leggere e analizzare lavori che sebbene siano in gran parte dei preprint richiedono impegno valutativo e un tempo sufficiente che non ho. Come dice un mio amico spagnolo: Domani è sempre il giorno più occupato della settimana. A pensarci bene, a parte i primi 5 giorni, la settimana non è poi così terribile. To be continued..

La sfida non attende. La vita non guarda indietro. Una settimana è un periodo più che sufficiente per decidere se vogliamo accettare il nostro destino. Paulo Coelho Appena 6 settimane dopo la sua scoperta, diventa sempre più evidente che Omicron si comporta in modo molto diverso dalle varianti precedenti. I primi studi di diversi gruppi confermano il dato che questa nuova variante si replica meno bene nelle cellule polmonari rispetto alle altre e due nuovi studi individuano un possibile meccanismo esplicativo, basato sulle modalità di ingresso del virus nelle cellule umane.

Il 11 gennaio 2021 notavo che (Baedeker: Un rischio non trascurabile: i corecettori) Sappiamo che la proteina S (spike protein) aiuta il virus ad entrare nelle cellule bersaglio, e che questa endocitosi dipende simultaneamente dal legame della proteina S ai recettori ACE2 di membrana ed alla attivazione di proteasi cellulari (TMPRSS2) ed al sistema delle catepsine. Abbiamo sperimentato che gli inibitori delle proteasi sono in grado di bloccare in modo significativo l'ingresso di SARS-CoV-2 nelle linee cellulari che esprimono TMPRSS2 e che la sua aumentata espressione può antagonizzare questa inibizione. Pertanto, un titolo anticorpale contro la proteina S sufficientemente alto può di fatto impedire che il virus venga endocitato. Ipotizziamo che data la biodisponibilità di ACE2 come determinante chiave della capacità di diffusione infettiva di SARS-CoV-2, se il sistema immunitario forma sufficienti anticorpi per neutralizzare la proteina S,

possono verificarsi due effetti 1. Il complesso “proteinaS-anticorpo” viene rapidamente eliminato dal sistema immunitario, il che successivamente comporterà la rimozione del virus stesso. 2. La biodisponibilità di ACE2 sarà significativamente ridotta con una minore diffusione ed infettività del virus **Anche se i dati empirici hanno identificato ACE2 come il portale principale per l'ingresso cellulare di Sars-cov-2 non possiamo escludere la probabilità di un complesso co-recettore associato alla membrana differente da ACE2. Ne sono stati dimostrati almeno tre diversi.** Pertanto, il targeting del legame ACE2/SARS-CoV-2 potrebbe non essere il principale passaggio limitante per una inibizione della infezione virale. E' importante notare che la relazione stechiometrica tra la proteina S e la risposta immunitaria si potrebbe verificare con differenti modalità. In primo luogo, il rapporto intrinseco della proteina S della superficie esterna per virione SARS-CoV-2 (s / v) può predeterminare la preferenza delle IgG indotte nelle risposte immunologiche. Il rapporto intrinseco tra nucleotidi e proteina S (n/s) può determinare se ci sono proteine S ridondanti e quando IgG la neutralizzi efficacemente; questo potrebbe ridurre l'efficacia immunitaria delle IgG. Saranno questi rapporti a determinare quanto alto dovrebbe essere il titolo anticorpale per raggiungere una condizione di immunità e quanti richiami del vaccino nel tempo saranno necessari per neutralizzare efficacemente il virus senza il timore dell'esistenza di complessi proteici S ridondanti che possono rimuovere efficacemente gli anticorpi IgG per lasciare la proteina S non bloccata e pertanto disponibile a interagire con i recettori ACE2.

Tutto questo lo scopriremo tra pochi mesi quando potremo valutare la produzione anticorpale dei 400.302 italiani fino ad oggi vaccinati Le osservazioni successive confermarono che SARS-CoV-2 ha almeno due vie di ingresso. Dopo essersi legate ad ACE2, una proteina recettore sulla superficie cellulare, le particelle virali possono fondersi direttamente con la cellula quando un'altra proteina umana chiamata TMPRSS2 scinde la proteina spike sulla superficie del virus. In alternativa, dopo il legame con ACE2, il virus può essere ingerito dalla cellula in una vescicola chiamata endosoma. Il virus poi “fugge” nel citoplasma della cellula grazie all'azione delle catepsine che tagliano gli spike .

La settimana scorsa il team di Joe Grove dell'Università di Glasgow in un preprint: The hyper-transmissible SARS-CoV-2 Omicron variant exhibits significant antigenic change, vaccine escape and a switch in cell entry mechanism ha dimostrato che TMPRSS2 scinde la proteina spike di Omicron in modo meno efficiente di quella di altre varianti, ostacolando la prima via diretta. Inoltre che il blocco di TMPRSS2 ha inibito gli pseudovirus che trasportano il picco delle varianti Alpha o Delta nella coltura cellulare, ma non quelli che trasportano Omicron. Al contrario, il blocco delle catepsine con un composto chiamato E64d ha inibito i virus che trasportano il picco di Omicron, ma non quelli alfa o delta. Dimostrando che c'è una preferenza molto forte per la via endosomiale.

La centralità della via endosomiale è efficacemente riportata nel report del 12 gennaio 2021 Badeker: evasioni indispensabili e in quella del 13 Gennaio 2021 Interazione “TOR-Lisosomi” per favorire l'escape endosomiale, due letture indispensabili per capire appieno il significato dei dati su riportati Thomas Peacock dell'Imperial College di Londra in un preprint : The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry Riporta osservazioni simili a quelle di Joe Grove e sottolinea come...

(per continuare vai all'originale)