

29.Marzo

L'evoluzione antigenica porterà a nuove varianti di SARS-CoV-2 con gravità imprevedibile

*“Com’era la fine del mondo?”
chiese Baldabiu. “Invisibile”.*
Alessandro Baricco

*“Le infezioni relativamente più lievi con la variante Omicron e livelli più elevati di immunità della popolazione hanno suscitato speranze per un indebolimento della pandemia. **Sosteniamo che la gravità inferiore di Omicron sia una coincidenza e che è probabile che la rapida evoluzione antigenica in corso produca nuove varianti che potrebbero sfuggire all'immunità ed essere più gravi.**”*

E' quanto hanno pubblicato da tre ricercatori del **JRC di Ispra**, dell' *Università di Oxford* e del dipartimento di **Biometria ed Epidemiologia di Norimberga** su *Nature Microbiology* il 14 marzo (**Markov PV, Katzourakis A, Stilianakis NI. Antigenic evolution will lead to new SARS-CoV-2 variants with unpredictable severity. Nat Rev Microbiol. 2022 Mar 14:1–2.)**

Questa raggelante affermazione, insieme alla incombente minaccia termonucleare, sembra annunciare che il *tempo dell'Apocalisse* sia drammaticamente vicino. A pensarci bene noi conviviamo da sempre con la *fine del mondo*, solo che non ce ne accorgiamo, o non vogliamo pensarci per non essere considerati come *profeti di sciagure*. Nel tempo della pandemia se continui a dire che *le cose vanno male*, hai buone probabilità di diventare un profeta. Per essere un profeta è sufficiente essere pessimista, conoscere più che il *futuro* la realtà del *presente* perché tutto ciò che precede l'apocalisse si chiama progresso

Douglas Noël Adams nel suo *Guida galattica per gli autostoppisti*, ritiene che c'è una teoria che afferma che, se qualcuno scopre esattamente qual è *lo scopo dell'universo* e perché è qui, esso scomparirà istantaneamente e sarà sostituito da qualcosa di ancora più bizzarro ed inesplicabile. C'è un'altra teoria che dimostra che ciò è già avvenuto.

SARS-CoV-2 è entrato a circolare e a far parte della vita degli esseri umani grazie alla sua facilità di trasmissione, per il declino dell'immunità, per l'evoluzione antigenica e grazie ad una serie di potenziali serbatoi animali.

Una “domanda chiave” è come prevedere i *parametri epidemiologici e clinici* che regolano questa *circolazione continua* e il futuro demografico della malattia da coronavirus 2019 .

I livelli relativamente più lievi di malattia prodotti da **Omicron**, la variante di preoccupazione più recente (VOC), in relazione ai precedenti COV, hanno riaperto una varietà di “narrazioni” sull'epidemiologia e l'evoluzione del virus che prevedono il *lieto fine* ed il ritorno alla normalità

Queste idee vanno da teorie errate e premature *sull'endemicità “innocua”* , alle aspettative che *un'immunità diffusa* renda sicure le ondate epidemiche e alle speranze che il virus diventi benigno”.

L'idea che i virus si evolveranno per diventare meno virulenti per risparmiare così i loro ospiti è **uno dei miti** più persistenti sull'evoluzione dei patogeni. A differenza della fuga e della trasmissibilità immunitaria virale, che sono sotto una forte pressione evolutiva, *la virulenza* è

tipicamente un sottoprodotto, modellato da complesse interazioni tra fattori sia nell'ospite che nell'agente patogeno.

I virus si evolvono per massimizzare la loro trasmissibilità e talvolta questo può essere correlato a una maggiore virulenza, ad esempio se elevate cariche virali promuovono la trasmissione ma aumentano anche la gravità. In tal caso, i patogeni possono evolvere verso una maggiore virulenza. Se la gravità si manifesta tardivamente nell'infezione, solo dopo la tipica finestra di trasmissione, come in SARS-CoV-2, ma anche virus dell'influenza, HIV, virus dell'epatite C e molti altri, svolge un ruolo limitato nel *fitness virale* e potrebbe non essere selezionato contro .

La *previsione dell'evoluzione della virulenza* è un compito complesso e la minore gravità di **Omicron** non è certo un buon predittore per le varianti future. La prospettiva di futuri COV caratterizzati dalla combinazione potenzialmente disastrosa della capacità di reinfezione a causa della *fuga immunitaria* insieme a un'elevata virulenza è purtroppo molto reale.

Un'altra convinzione comune si basa sulle potenzialità del vaccino diffuso o sull'immunità indotta da infezioni per garantire in futuro infezioni lievi da SARS-CoV-2. Questa idea, tuttavia, ignora una caratteristica centrale della biologia SARS-CoV-2: *l'evoluzione antigenica*, ovvero *una modifica in corso del profilo antigenico virale in risposta alle pressioni immunitarie dell'ospite*.

Alti tassi di evoluzione antigenica possono provocare la *fuga immunitaria*, cioè una ridotta capacità del sistema immunitario di prevenire la reinfezione e quindi una malattia potenzialmente grave. A livello di popolazione, *l'evoluzione antigenica* e *la fuga* possono aumentare il carico Microbiologico aumentando i tassi di reinfezione e i tassi di malattie gravi

Omicron ha dimostrato chiaramente che SARS-CoV-2 è capace di una notevole fuga antigenica in un periodo di tempo relativamente breve. La variante come abbiamo più volte evidenziati (vedi Badeker) presenta almeno **50 mutazioni** di aminoacidi rispetto al ceppo di riferimento ancestrale Wuhan-Hu-1 ed è *altamente divergente* dal punto di vista antigenico dai VOC precedenti .

La sua *diffusione esplosiva* in popolazioni altamente immunitarie ha rivelato che queste mutazioni consentono alla variante di infettare facilmente individui con immunità dovuta a precedenti infezioni o vaccinazioni. La *divergenza genetica* è considerevole tra i *sotto-lignaggi di omicron* e l'importanza funzionale di questa divergenza è illustrata dall'aumento proporzionale del lignaggio **BA.2**.

A settembre 2020, dopo un primo periodo di relativa stabilità evolutiva, hanno iniziato ad emergere *varianti di SARS-CoV-2* con notevole divergenza antigenica dal virus ancestrale . Almeno tre VOC precedenti, **Beta**, **Gamma** e **Delta**, presentavano *mutazioni immunitarie di fuga* e attualmente nulla suggerisce che l'evoluzione antigenica rallenterà in futuro.

Al contrario, i COV sono solo la punta dell' "**iceberg evolutivo**". Centinaia di lignaggi SARS-CoV-2 divergono continuamente l'uno dall'altro nel tempo e la teoria evolutiva prevede crescenti possibilità di *varianti di fuga* immunitarie in futuro.

L'idoneità adattativa di un virus è adeguatamente quantificata dal suo numero effettivo di riproduzione (**Rt**). **Rt** è il numero totale di infezioni secondarie che un caso infettivo genera nella popolazione . Quindi, il virus più adatto è quello che trasmette al maggior numero di host. In una popolazione ingenua con tutti suscettibili, un virus può raggiungere questo obiettivo al meglio diventando più contagioso.

I primi COV si sono evoluti in questo modo; **Alpha**, poi **Delta** erano ciascuna circa il **50%** più contagiosa del loro predecessore, ciascuna rapidamente spostandola verso il predominio nella popolazione .

Nelle popolazioni altamente immuni, tuttavia, un semplice incremento dell'infettività intrinseca contribuirà relativamente poco alla trasmissibilità, perché l'ostacolo in questa situazione è la resistenza dell'ospite all'infezione. Di conseguenza, poiché le popolazioni umane passano a livelli elevati di immunità, si prevede che SARS-CoV-2 ottimizzerà sempre più la sua trasmissibilità (**R t**) affinando la sua capacità di reinfectare gli individui immunitari e meno essendo altamente infettivo.

Pertanto, è probabile che i crescenti livelli di immunità accelerino i tassi di evoluzione antigenica, aumentando sia il rischio di reinfezione che potenzialmente la prospettiva di una maggiore gravità della malattia delle reinfezioni.

La rapida diffusione di **Omicron** è stata facilitata dalla sua straordinaria capacità di reinfectare gli individui immunitari, esemplificando questa strategia. **Omicron** è il primo COV meno virulento di altri ceppi circolanti e questo è stato interpretato con entusiasmo come un segno dell'avvicinarsi della fine della pandemia. Tuttavia, la minore gravità di Omicron non è altro che una fortunata coincidenza: rispetto ai precedenti COV, la maggior parte dei quali presentava una maggiore virulenza, **Omicron** appare come l'eccezione.

La *fuga immunitaria* ha bisogno di colpire obiettivi in continua evoluzione. Una volta che **Omicron** infetta la maggior parte degli individui, la variante successiva dovrà essere il più antigenicamente diversa da **Omicron** e dai VOC precedenti per superare l'immunità contro di essi.

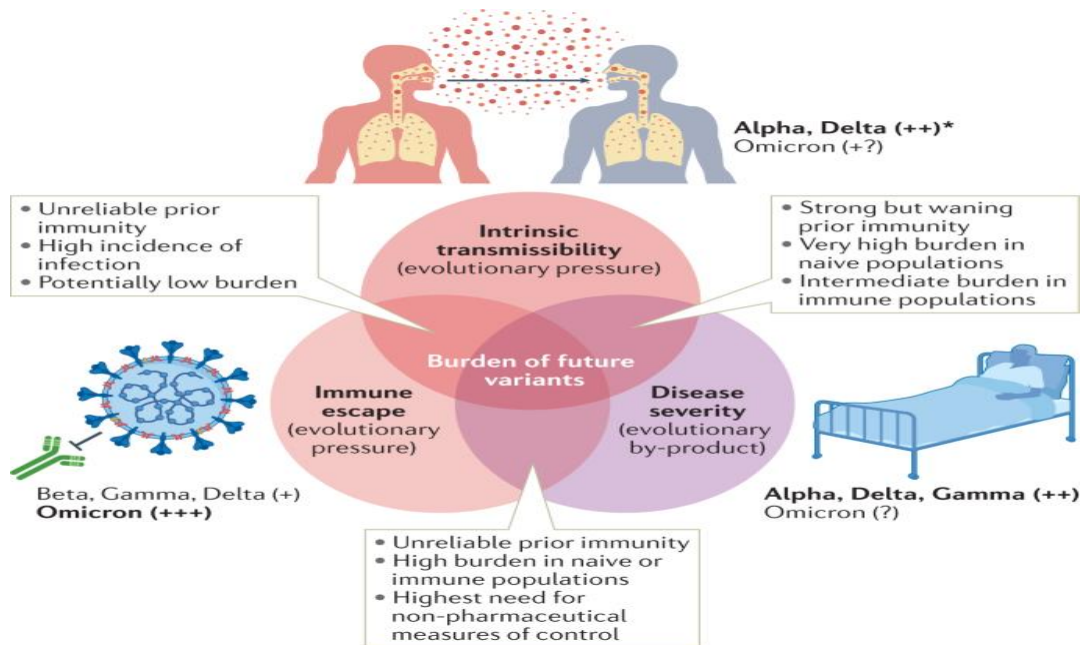
Nessuno dei VOC che in precedenza era salito al dominio proveniva dal lignaggio prevalente all'epoca, il che sarà probabilmente anche il caso dei futuri VOC. Sappiamo poco delle circostanze e dei processi che hanno generato finora tutte le varianti antigenicamente divergenti e questo rende difficile prevedere i tempi o le proprietà antigeniche e virali delle future varianti. Un futuro COV più patogeno spazzerebbe e sostituirebbe **Omicron** insieme alle caratteristiche che contribuiscono alla sua minore gravità (preferenza per il tratto respiratorio superiore rispetto al tessuto polmonare e ridotta tendenza a indurre la fusione cellula-cellula).

L'analisi *dell'orologio molecolare* ha datato la scissione di **Omicron** da altri lignaggi SARS-CoV-2 a più di un anno prima della sua comparsa epidemica. Ciò suggerisce la possibilità di altre varianti *antigenicamente divergenti* esistenti o attualmente in formazione che potrebbero ancora non emergere.

Per comprendere il carico futuro di COVID-19, oltre a esplorare la relazione tra fuga antigenica e gravità della malattia, dobbiamo esaminare *i meccanismi che generano varianti antigenicamente divergenti* e le circostanze alla base della loro comparsa. Ciò include lo studio dei modelli di evoluzione antigenica in individui immunodeficienti o in specie animali permissive SARS-CoV-2 in prossimità dell'uomo.

La comprensione di questi fattori ci potrebbe consentire di valutare in modo più affidabile il rischio futuro di malattia della popolazione negli esseri umani e di pianificare e prepararci in modo opportuno

Se poi questo non dovesse accadere e se il rischio termonucleare dovesse concretizzarsi anche solo parzialmente forse non ci sarà nessuna *grande apocalisse*, ma una **processione infinita di piccole apocalissi**. Ogni giorno ho il sospetto che la fine del mondo è vicina. Speriamo che Dio abbia fatto un backup.



Tutti i confronti sono con il lignaggio Wuhan-Hu-1.

Da. Markov PV, Katzourakis A, Stilianakis NI. Antigenic evolution will lead to new SARS-CoV-2 variants with unpredictable severity. *Nat Rev Microbiol.* 2022 Mar 14:1–2.)

Un anno fa... Baedeker/Replay del 29 marzo 2021

L'incerto confine tra "lieve" e "grave": i markers di laboratorio negli adulti e nei bambini.

Parte seconda: i bambini

Ad oggi non sono disponibili dati sui risultati di laboratorio nei bambini con COVID-19, che consentano un confronto con quelli degli adulti per quanto concerne i parametri delle forme "lievi" e "gravi". Questo è dovuto non solo all'esiguo numero di osservazioni disponibili ma anche alla loro eterogeneità dovuta alle differenze tra gli studi per quanto riguarda la misura dei risultati, le modalità di raccolta dei campioni e le metodiche utilizzate, non sempre chiaramente riportate. Inoltre, gli intervalli di riferimento e i cut-off utilizzati nella popolazione pediatrica, per i valori di laboratorio, sono tradizionalmente eterogenei e possono differire da istituzione a istituzione e questo può parzialmente spiegare l'eterogeneità riscontrabili per alcune misurazioni. Poiché molti marcatori (es. indici leucocitari) sembrano essere inaffidabili per quanto riguarda la stadiazione della gravità della malattia, si evince a maggior ragione, la necessità di definire biomarcatori affidabili in grado di monitorare il passaggio da una forma "lieve" ad una "grave". (Henry BM 2019) I dati riportati sono contenuti in 24 studi selezionati in quanto affidabili ammissibili, che riassumono un totale di 624 casi pediatrici con COVID-19 confermato in laboratorio, che riportano relativi a 27 diversi biomarcatori.

I dati sono stati analizzati da

Unità di terapia intensiva cardiaca, Divisione di Nefrologia e Ipertensione,
Dipartimento di Pediatria,

Pediatric COVID-19 Open Data Analysis Group Dipartimento di Medicina d'Emergenza, tutti del Cincinnati Children's Hospital in collaborazione con Dipartimento di Statistica, Università Federale di Paraná, Curitiba, Brasile.

Sezione sul metabolismo delle lipoproteine, Sezione di medicina vascolare traslazionale, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA. Dipartimento di Medicina di Laboratorio,

Ospedale Universitario di Padova, Padova, Italia.

Sezione di Biochimica Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona, Italia.

La revisione sistematica e meta-analisi sono state riportate in conformità con le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)

(vai la testo integrale...)