

27. Aprile

Perché è importante istituire un "radar pandemico globale"

*Se desideri vedere le valli,
sali sulla cima della montagna.
Se vuoi vedere la cima della montagna,
sollevati fin sopra la nuvola.
Ma se cerchi di capire la nuvola,
chiudi gli occhi e pensa.*
Khalil Gibran



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 utilizzata 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 primis.

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. ***Vedi Badeker (17.09.21 Perché dobbiamo temere seriamente H5N1)***

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 funzionato come Serbatoio 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.

I pipistrelli attori o comparse ?

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. ***Vedi Badeker (08.10.21 BANAL un cugino stretto di sars-cov-2 potrebbe diventare domani Sars-cov-3)***

La virosfera e noi

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 paramixovirus 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.

La ricombinazione virale aumenta il rischio di insorgenza di zoonosi?

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

Le barriere genetiche immunologiche

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. *Solo coloro che possono vedere l'invisibile, possono compiere l'impossibile!* (Patrick Snow)

Riferimenti utili

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 27 aprile 2021

Un effetto collaterale dei vaccini poco esplorato: il disturbo di conversione

Ad oggi sono state somministrate oltre 600 milioni di vaccinazioni, all'incirca 15 milioni al giorno, che hanno determinato oltre ai transitori e prevedibili effetti avversi, come febbre/brividi, mal di testa, affaticamento, mialgia /artralgia, linfadenopatia, nausea, effetti locali di gonfiore, eritema o dolore anche alcuni sintomi neurologici complessi (Polack FP 2021). Questa sintomatologia ripropone quanto documentato in una serie di video prodotti da diversi social media e postati su you tube e propagandati come una possibile conseguenza della somministrazione vaccinale (Volpicelli 2021) .

Questi video, che hanno avuto miliardi di visualizzazioni, stanno generando una incontrollabile infodemia. I filmati mostrano persone con continui movimenti del tronco e degli arti che presentano una evidente difficoltà di deambulazione. La loro diffusione (ovviamente virale...) sta alimentando non solo l'esitazione vaccinale, ma il ricorso a visite specialistiche di chi in seguito alla vaccinazione riferisce una sintomatologia simile a quella osservabile nei video. L'incompetenza dei media e la rapidità di diffusione nella rete consigliano una informazione corretta da parte della medicina ufficiale , per non peggiorare l'andamento "zoppicante" della attuale campagna vaccinale con un inevitabile prolungamento. Premesso che questi

video potrebbero essere inattendibili non avendo alcun riscontro obiettivo di una somministrazione del vaccino nei casi riportati, tuttavia i Centers for Disease Control and Prevention riportano che molti di questi casi vengono equiparati a un disturbo di conversione, noto anche come disturbo neurologico funzionale o FND. (Langhorne T 2021), un disturbo somatoforme che consiste nella presenza di sintomi causati da un conflitto psichico o emozionale, e convertiti inconsciamente in sintomi con caratteristiche simili a quelle di una malattia neurologica. In altre parole il paziente converte il conflitto psicologico in un'affezione fisica, con perdita di funzioni motorie o sensitive.

Al momento non esistono studi controllati che riguardino una potenziale relazione tra le vaccinazioni e la FND. Una analisi dettagliata di questi video peraltro privi di un minimo inquadramento clinico, mostrano segni incoerenti con i criteri diagnostici standard definiti da Alberto Espay dell'Università di Cincinnati come ad esempio i movimenti asincroni che risultano differenti per frequenza e ampiezza. (Espay AJ 20128) Anche se la Functional Neurological Disorder Society ha rilasciato una dichiarazione secondo cui le caratteristiche di questi video sono apparentemente coerenti con la FND (<https://www.fndsociety.org/UserFiles/file/FNDSocietyPressReleaseCOVIDVaccines.pdf>) La FND non è una diagnosi di esclusione ed è tra le patologie più comuni riscontrate in ambito neurologico ambulatoriale. Stoyan Popkirov dell'università di Ruhr Bochum ritiene che, alcuni casi, non correlati alle vaccinazioni, presentati dai media come "misteri medici" sono compatibili con una FND. (Popkirov S, 2019)

La FND è un vero e proprio "puzzle", un "ibrido clinico" tra neurologia e psichiatria in cui i pazienti presentano una serie di sintomi neurologici catalizzati e perpetuati da fattori biologici, psicologici e/o ambientali, che rispondono al modello descritto da George Libman Engel psichiatra dell'Università di Rochester uno dei padri della psicobiologia sociale (Engel GL 1977). La FND può essere innescata da eventi con valenza fisica e/o emotiva, in particolare i traumi cranici, le procedure medico/chirurgiche e le stesse vaccinazioni. Tuttavia queste condizioni sebbene responsabili dei sintomi, non sono direttamente causate dalle sostanze presenti nel vaccino nello stesso modo come ad esempio Neisseria meningitidis è la causa della meningite.

Al contrario, fattori come aspettative, credenze, una maggiore attenzione corporea, eccitazione e elaborazione di minacce / emozioni giocano un ruolo importante nei meccanismi alla base della fisiopatologia della FND. I modelli neurocognitivi gerarchici bayesiani postulano che le aspettative o convinzioni al di fuori della norma possono interagire con le percezioni senso motorie. (Edwards MJ 2012). Precipitando nella spirale degli eventi fisici, vaccinazioni comprese, l'attenzione rivolta al corpo è il processo biologico predominante, piuttosto che i meccanismi neurotossici diretti o immunomediati da un vaccino. Indubbiamente i vaccini possono produrre esperienze nocicettive, come reazioni locali al sito di iniezione o mialgie sistemiche, e queste sensazioni spiacevoli possono promuovere il reindirizzamento dell'attenzione verso il corpo.

È anche importante sottolineare che una FND "vera" è clinicamente distinguibile dalla "finta" (ad esempio la simulazione e il disturbo fittizio) perché i pazienti con movimenti funzionali percepiscono i loro sintomi come involontari. I modelli precoci del disturbo di conversione che giustificano la "teoria universale" secondo cui lo stress psicologico viene convertito in sintomi fisici sono obsoleti e criticati dalla neurobiologia comportamentale. Non tutti i pazienti con FND hanno nel loro "armadio segreto" una o più storie di esperienze di vita avverse. Cosa fare per questi pazienti in conversione?

(Per saperlo vai alla versione integrale...)