

17.Luglio

Ermeneutica della endemicità : l'effetto *clichè*

parte seconda

La maggior parte degli esseri umani ha una capacità infinita di dare per scontate le cose.
(Aldous Huxley)

Il "Covid è una influenza" nella narrazione dei media è ormai diventato un "*cliché*".
"Clichè" è un'affascinante parola onomatopeica che in origine esprimeva il rumore della matrice che cade ripetutamente sul metallo in fusione e che significa, in sintesi, *espressione banale, frase fatta, stereotipata, spesso ripetuta, e perciò fastidiosa*.

Sì, ok: *il COVID non è l'influenza*, soprattutto non mentre la pandemia è ancora in corso e così tante persone in tutto il mondo non hanno una solida immunità al nuovo coronavirus e le varianti esplodono a velocità vertiginose.

Negli ultimi due anni, il COVID ha già ucciso più americani di qualsiasi pandemia influenzale che abbiamo registrato. Ma il confronto diventa meno teso quando proiettiamo molto più lontano, nel futuro.

L'influenza, fondamentalmente, è un altro virus respiratorio che si è infiltrato in modo abbastanza disordinato nella nostra popolazione. Il che lo rende, "con le dovute cautele" un modello eccellente per ragionare su quello che potrebbe accadere in un futuro prossimo.

Tale familiarità potrebbe essere confortante, perché l'influenza è diventata abbastanza normale per noi: la maggior parte delle persone può visualizzare, forse anche scrollarsi di dosso, la sua minaccia. Nominiamo una stagione in onore dell'influenza; progettiamo farmaci e vaccini per combatterlo. Nella maggior parte del mondo, prevediamo che le infezioni influenzali si intensifichino in inverno, per poi diminuire di nuovo. Ci aspettiamo che i virus colpiscano le persone anziane e immunocompromesse a tassi più elevati.

Ci aspettiamo (auguriamo) che i nostri vaccini antinfluenzali riducano il rischio di ospedalizzazione, consentano infezioni meno gravi, che sono particolarmente adatte a diffondersi tra i bambini in età scolare. Sappiamo che i virus dell'influenza possono cambiare forma abbastanza durante la proliferazione negli ospiti umani o animali da confondere anche i "sistemi immunitari esperti" e che molti di questi ceppi e sottotipi possono disturbarci con una certa regolarità. Viviamo con molteplici influenze post - pandemia, tra cui un discendente in sordina del virus che ha causato la micidiale pandemia del 1918. Non possiamo sapere quale sia il futuro del COVID, ma il "modello influenza" una certa concretezza dove tutto il resto sembra una poltiglia.

Inoltre, SARS-CoV-2 non è altro che un *anticonformista creativo* e potrebbe deformare il modello già disorganizzato offerto dai virus dell'influenza. Come i vaccini antinfluenzali, i vaccini COVID sembrano fornire una protezione piuttosto solida contro malattie gravi e sono probabilmente molto più abili in questo lavoro; immunizzare le persone infette dal virus sono più veloci nel sottometterlo e nell'epurarlo rispetto ai non inoculati.

Ma l'immunità che innalziamo contro le infezioni di basso livello di entrambi i gusti si è rivelata molto più volubile e deve essere completata con una certa frequenza. Entrambi i tipi di virus sono anche piuttosto abili nello scindersi in forme nuove e talvolta irriconoscibili. Queste tendenze complementari, corpi smemorati, virus in rapida evoluzione, ci spingono ogni autunno a riformulare i vaccini contro l'influenza.

Potremmo benissimo aver bisogno di richiami annuali anche per questo coronavirus, oppure no, sperare di raggiungere il punto in cui una **quarta o quinta** dose di un'iniezione di mRNA, o l'introduzione di un vaccino COVID di prossima generazione, bloccherà le nostre difese anti-infezione in alto. (Ma non ci contate: quella soglia di protezione è molto difficile da ottenere)

Conta anche quanto il genoma del coronavirus reagirà velocemente e drasticamente. Il virus dell'influenza e il coronavirus sono abbastanza diversi ed è molto improbabile che *ingegnerizzino* la loro evoluzione in modo identico. SARS-CoV-2 ci ha già lanciato diverse varianti di grande successo: prima Alpha, poi Delta e ora Omicron nei suoi modelli B2 e B5 e l'ultimamente con Centaurus.

Katia Koelle, virologa evolucionista della **Emory University**



ritiene che la successiva variante giramondo potrebbe essere un discendente di qualcuno di questi, o nessuno di loro; potrebbe essere più virulento o meno. Come Omicron, sarà probabilmente in grado di eludere molte delle nostre difese immunitarie, e quanta scivolosità è capace di questo virus è la grande domanda aperta a cui al momento non c'è risposta.

Sarah Zhang [giornalista scientifica di Atlantic](#)



sospetta che forse il virus sta già iniziando a esaurire la sua flessibilità. O forse il ritmo con cui il coronavirus si altera alla fine rallenterà man mano che esaurirà gli host super ospitali

Il futuro prossimo

SARS-CoV-2 potrebbe ancora superare i *limiti della stagionalità* e diventare una minaccia per quasi tutto l'anno in alcune parti del mondo, o *in tutto* il pianeta il che complicherebbe come e quando

vaccinare. E' probabile che avremo una stagione invernale ogni anno, ma la grande domanda è cosa accadrà al di fuori dell'inverno: avremo picchi estivi?

Non sappiamo ancora come sarà il futuro COVID. Durante la pandemia, SARS-CoV-2 ha prodotto effetti clinici, molto più grandi *dell'influenza da giardino*, provocando più ricoveri, oltre a una serie di malattie croniche. Questa diversa gravità potrebbe diminuire man mano che l'immunità della popolazione al coronavirus continua a crescere attraverso reinfezioni e rivaccinazioni, ma forse no. Anche SARS-CoV-2, finora, sembra diffondersi più velocemente dei virus influenzali

Non ci si può aspettare che la transizione tra *pandemia* e *post-pandemia avvenga in un istante*. Potremmo non sapere come sarà il futuro COVID fino a quando non ci arriveremo. Dato tutto ciò che ancora non capiamo, "come l'influenza" potrebbe essere in realtà una sottovalutazione dei colpi di scena.

Anche se il COVID in qualche modo mima perfettamente l'influenza, ciò non dovrebbe essere un sollievo. Quello che stiamo sostanzialmente dicendo è che stiamo accettando un'altra malattia che uccide da 20.000 a 60.000 persone all'anno. Questo si va ad aggiungere ai molti, molti altri patogeni che possono accumularsi nelle nostre vie aeree durante i freddi mesi invernali: *virus respiratorio sinciziale, rinovirus*, altri coronavirus e una sovrabbondanza di batteri diversi, solo per citarne alcuni.

Eppure non siamo in balia dei capricci del coronavirus. Se il periodo post-pandemia è un *armistizio* tra agente patogeno e ospite, e ciò significa che entrambe le parti possono dettarne i termini. Le *malattie endemiche*, quindi, sono le sfumature della sofferenza che abbiamo accettato come inevitabile, che non vale più la pena contrattare.

Il *termine endemico* è una rassegnazione all'onere che ci resta. Può riflettere i valori non espressi su chi sta colpendo quella malattia, e dove, e il valore che attribuiamo al benessere di alcune persone. Malattie come la malaria, l'HIV e la tubercolosi, che si concentrano nelle parti meno ricche del mondo, portano malattie di calibro pandemico e tassi di mortalità. Eppure, sono comunemente chiamati endemici.

Il COVID potrebbe seguire l'esempio. I paesi ricchi e occidentali hanno già goduto di un ampio accesso a vaccini e cure. Inevitabilmente si ritroveranno meglio equipaggiati per dichiarare prima la crisi finita. Ma ciò rischia di concentrare il COVID nelle parti del mondo meno in grado di respingerlo.

L'endemicità può essere un modo per trasferire la malattia ai più vulnerabili e dichiarare tollerabili queste disuguaglianze.

L'enorme gamma contenuta dall'ombrello *endemico* mostra anche come l'intervento umano può influenzare l'impatto di una malattia. Possiamo inaugurare l'endemicità (o qualcosa di simile) accelerando la fine di una pandemia. Possiamo ridurre l'ebollizione dell'endemicità a ebollizione o eliminarla completamente. Il livello al quale una malattia compare per la prima volta non deve necessariamente essere dove si trova. Siamo riusciti a eradicare il **vaiolo**, una malattia un tempo endemica. Anche la **poliomielite** è in ritirata, anche se la pandemia di COVID ha ritardato molti sforzi. Il **morbillo**, un tempo endemico negli Stati Uniti, ora causa solo epidemie molto rare tra gli americani, sebbene si trovi ancora in molti luoghi all'estero. Anche la **malaria**, sebbene ancora lontana dall'eradicazione, è diventata *più gestibile* rispetto a prima, grazie a campagne di prevenzione e gestione dedicate che hanno fornito alle popolazioni a rischio un migliore accesso a

vaccini, cure e controllo delle zanzare. L' Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato il suo obiettivo di ridurre i casi di malaria di almeno il **90** per cento entro il 2030 .

La nostra finestra per eliminare definitivamente SARS-CoV-2 dal pianeta si è già chiusa di colpo; è troppo diffuso e troppe specie animali possono catturarlo e i nostri vaccini sono degli scudi imperfetti contro di esso. Probabilmente non elimineremo nemmeno l'influenza endemica, per ragioni molto simili. Ma tra *ciò di cui abbiamo a che fare ora e l'estinzione totale* , c'è molto spazio per ridurre considerevolmente il peso dell'influenza.

Per un po', l'abbiamo fatto inavvertitamente : i virus che hanno causato tutto questo sono svaniti durante il nostro primo inverno pieno di pandemia, grazie alle mascherine, alla chiusura delle scuole e al distanziamento fisico che così tante persone hanno assunto per frenare la diffusione del coronavirus. Preservare solo alcune delle strategie di controllo delle infezioni meno dirimpenti dopo la pandemia, anche in parte, potrebbe ridurre notevolmente il bilancio annuale dell'influenza. La marcia del COVID verso la "**forse endemicità**" è un'opportunità per riflettere su quante diverse malattie che sono là fuori che sono prevenibili.

In conclusione

L'uso del termine **endemico** impone un falso ed illusorio senso di certezza in una situazione fondamentalmente incerta.

Tutti vogliono che sia semplificato, ma c'è così tanto che non sappiamo e capiamo ancora. Stiamo cercando di fare entrare tutto in una parola, ma non consideriamo le molte possibilità che ci attendono, quando trattiamo l'endemicità come unitaria, il termine diventa fatalistico.

Dire che la pandemia lascerà il posto all'endemicità identifica un unico punto di arrivo; dire che SARS-CoV-2 *diventerà endemico* suggerisce che ciò che verrà dopo dipende solo dall'agente patogeno.

Ma la fase post-pandemia che ci attende sarà plasmata dalle scelte e dalle azioni che faremo. Se il nostro futuro è una tregua che stabiliamo con il virus, è un armistizio che possiamo rinegoziare, ancora e ancora. Ogni tanto bisognerebbe dare una tregua alle nostre colpe, e concedere loro il beneficio del perdono.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 17 luglio 2021

I problemi neurologici nei bambini con COVID-19 sono differenti da quelli degli adulti (parte seconda: fisiopatologia)

Molti indizi ma nessuna dimostrazione diretta Due proteine della membrana cellulare sono i principali bersagli necessari per l'invasione di SARSCoV-2: il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) e la serina proteasi transmembrana 2 (TMPRSS2),

Numerosi modelli animali hanno dimostrato che entrambe possono essere espresse all'interno del SNC in neuroni e cellule gliali sebbene il loro grado di espressione non sia chiaro. Il lavoro trascrittomico di Chen R ha definito è paragonato la distribuzione spaziale del recettore SARS-CoV-2 ACE2 nell'uomo e cervello di topo. (bioRxiv. 2020 .030650.) una espressione bassa ma uniforme in varie regioni del cervello umano. ACE2 è stato dimostrato nei periciti vascolari e nel bulbo olfattivo da David Brann del Dipartimento di Neurobiologia della Harvard Medical School (Brann DH 2020) così come nel neuroepitelio olfattivo da Aakiti Gupta Dipartimento di Medicina Columbia University (Gupta A 2020).

In generale, ad oggi, mancano dati conclusivi dell'espressione di ACE2 nell'uomo.

L'extrapolazione da questi studi sugli animali e dalla scienza di base ha portato alla proposta di possibili meccanismi mediante i quali COVID-19 potrebbe manifestare sintomi neurologici, tra cui l'infezione diretta del sistema nervoso ed il ruolo della vascolarizzazione e le risposte infiammatorie secondarie all'infezione locale e/o sistemica . Non è noto quale di questi meccanismi possa essere predominante nei bambini. Danno virale diretto alle cellule neurali È stato ipotizzato che il virus invada direttamente i nervi olfattivi e raggiunga il sistema nervoso centrale attraverso la lamina cribrosa .

Questo è stato dimostrato sperimentalmente per altri coronavirus, come il Coronavirus umano OC43 (HCoV-OC43), che si diffonde rapidamente nel sistema nervoso centrale del topo dopo l'inoculazione intranasale, causando encefalite e paralisi flaccida transitoria. Allo stesso modo SARS-CoV-1 che ha un'omologia del 79% con SARS-CoV-2 e una struttura del dominio di legame al recettore molto simile, diffonde rapidamente nel cervello dei topi transgenici dopo l'inoculazione intranasale . SARS-CoV-1 è stato identificato dai patologi del Dipartimento di Patologia, Università di Pechino in campioni di autopsie cerebrali di pazienti deceduti durante l'epidemia di SARS del 2003 (Gu J 2005).

Le ipotesi basate su meccanismi di danno al SNC da parte di altri virus ipotizzano tutti una veicolazione del virus mediante trasporto retrogrado e anterogrado attraverso il trigemino e il vago, la disseminazione dai leucociti infetti dopo aver attraversato la barriera emato-encefalica (BBB) e il dispiegamento dalle cellule epiteliali o endoteliali di la vascolarizzazione del SNC e la BBB dopo l'infezione Barriera Emato Encefalica (BBB) Lo sviluppo e il mantenimento della BBB sono supportati e regolati da astrociti, periciti, microglia e matrice extracellulare. La BBB e le sue unità neurovascolari costituenti cambiano sia morfologicamente che a livello molecolare con l'età .

Questi cambiamenti basati sull'età rappresentano un altro potenziale meccanismo per le differenze negli effetti neurologici tra bambini e adulti. L'effetto dell'infezione diretta da SARS-CoV-2 sulla BBB rappresenta un'interessante area di studio. In particolare, lo sviluppo della microglia nel corso della vita può fornire informazioni sul meccanismo della neuroplasticità e del danno nell'infanzia, dato che la microglia assume un fenotipo coerente con una risposta proinfiammatoria in relazione all'età .

Vedi le considerazioni precedenti Mentre il sistema nervoso dell'adulto è "prevalentemente" focalizzato sul controllo omeostatico delle funzioni, il "cervello pediatrico" è in continuo sviluppo e può pertanto esporre nel corso del tempo potenziali bersagli all'azione del virus, con probabili aperture di finestre di suscettibilità ai vari meccanismi infettivi e post-infettivi del danno neurologico riconducibile al COVID-19. Pertanto l'azione virale al contrario del cervello adulto va monitorata non soltanto nell'immediato ma in un arco temporale molto più esteso che copra tutto il neurosviluppo . Inoltre un dato ultrastrutturale da non sottovalutare è che, i capillari degli organi circumventricolari sono di tipo "fenestrato" e questo potrebbe facilitare una infezione virale diretta che coinvolgerebbe i neuroni e le cellule gliali delle aree correlate.(Marshall M 2020)

Tuttavia, questo meccanismo in particolare, dovrebbe consigliare una cautela nell'interpretazione delle segnalazioni di antigeni virali all'interno dei campioni del SNC. La migrazione delle cellule immunitarie che hanno incorporato qualsiasi particella SARS-CoV-2 prima di entrare nel SNC potrebbe comportare il rilevamento di materiale virale all'interno del sistema nervoso.

Pertanto, la presenza di RNA SARS-CoV-2 o frammenti proteici nel SNC non implica necessariamente proprietà neuroinvasive o neurotropiche, né causalità dei sintomi neurologici. Liquido cerebrospinale Al momento non esistono dati che testimoniano, al di là di ogni ragionevole dubbio, la presenza di SARS-2 rilevabile da campioni di liquido cerebrospinale. E' opportuno ricordare che i saggi quantitativi di PCR della trascrittasi inversa (qRT-PCR) per SARS-CoV-2 sono ampiamente utilizzati e hanno curve standard che indicano i limiti di rilevamento (sensibilità del 100% con 100,5 copie di RNA virale per μ L), tuttavia va notato che questi test sono validati per l'uso in campioni respiratori e non nel liquido cerebrospinale. Se SARS-CoV-2 è presente nel liquido cerebrospinale in pazienti con manifestazioni neurologiche, resta da determinare se sono presenti copie virali sufficienti per il rilevamento ed inoltre se la puntura lombare viene eseguita in

un momento ottimale per il rilevamento di queste copie virali. Lesione endoteliale vascolare Il COVID-19 è stato anche associato a fenomeni cerebrovascolari

Come descritto sopra, SARS-CoV2 interagisce con i recettori ACE2 espressi sulle cellule endoteliali vascolari, che sono espressi a vari livelli nel SNC. Queste interazioni tra il virus e i recettori ACE possono innescare stati sia proinfiammatori che condizioni di pro-coagulabilità che può favorire l'insorgenza di una vasculite con interruzione dell'integrità vascolare, favorendo l'esposizione della membrana basale struttura se esposta fortemente trombogenica con conseguente attivazione della "cascata della coagulazione". Inoltre, poiché i recettori ACE-2 nel SNC regolano i sistemi simpatico-surrene, Juan Saavedra del National Institute of Mental Health (NIH Bethesda) ha ipotizzato che l'interferenza virale con la funzione di ACE2 nel sistema vascolare del SNC potrebbe interferire/interrompere l'autoregolazione della pressione sanguigna intracranica e sistemica (Saavedra JM 2005)

Mentre abbondano le segnalazioni di eventi trombotici in COVID-19, con particolare allarme sollevato per i pazienti più giovani non è chiaro se i tassi di ictus ischemico anche negli anziani siano notevolmente elevati dopo l'aggiustamento per altri fattori di rischio cardiovascolare convenzionali come ipertensione e diabete. Indipendentemente da ciò, questi fenomeni vascolari sono stati documentati anche in bambini e giovani adulti senza storia medica passata incluso un bambino con un ictus pontino rubricato nei registri della Columbia University Irving Medical Center Institutional Review Board (dati non pubblicati). Lesioni infiammatorie e autoimmuni

La gravità di COVID-19 e le sue conseguenze sono correlate a un'infiammazione aberrante ed eccessiva mediata dall'attivazione immunitaria innata e adattativa. Queste risposte infiammatorie pre e post-infettive potrebbero potenzialmente manifestarsi come sintomi neurologici. Si ritiene che MIS-C possa essere la conseguenza delle risposte iperinfiammatorie dopo l'infezione da SARS-2 in individui geneticamente suscettibili.

Le indagini sulla MIS-C hanno riportato sintomi neurologici nel 12-58% dei bambini affetti ma raramente hanno approfondito i tipi di sintomi o se sono sproporzionati rispetto alla gravità della malattia. Sembra evidente che le risposte metaboliche e anticorpali presenti nei bambini con SARS-CoV-2 e MIS-C differiscono, con il gruppo MIS-C che mostra diversi profili infiammatori, sottotipi anticorpali e una minore attività anticorpale neutralizzante. Il team del Dipartimento di Patologia e Biologia Cellulare della Columbia University ha dimostrato come i bambini con risposte ritardate all'interferone di tipo I e III (IFN) dopo l'infezione da coronavirus possono avere un rischio maggiore di sviluppare tempesta di citochine e MIS-C (Weisberg SP 2021)

Alti livelli di interleuchina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- γ e linfopenia differenziale dei sottogruppi di cellule T e B distinti dalla malattia di Kawasaki sono stati osservati nei bambini durante il fase acuta di MIS-C. Nonostante le somiglianze nella presentazione tra MIS-C e la malattia di Kawasaki, questa differenza negli immunofenotipi può spiegare le discrepanze osservate nelle suscettibilità etniche ed età tra le due malattie. L'iperattività del sistema immunitario che sembra caratterizzare MIS-C è associata ad alti livelli di marcatori infiammatori, come proteina C-reattiva (CRP), velocità di eritrosedimentazione, fibrinogeno, D-dimero, ferritina, IL-6 e procalcitonina. Alti livelli di marcatori infiammatori innati acuti sono stati associati a gravi insulti neurologici negli adulti COVID-19. Le citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-1 β , IL-6, TNF α e IL-17, possono interrompere la BBB attivare le cellule gliali e "istigare" ulteriormente la neuroinfiammazione portando a ipereccitazione neuronale e convulsioni, disturbi funzionali, affaticamento, encefalopatia, perdita di sinapsi e persino morte neuronale (Schwartz M 2016)

Sono emersi dati recenti che collegano il COVID-19 grave negli adulti con autoanticorpi contro i membri della famiglia degli IFN di tipo I, che hanno neutralizzato e impedito a queste citochine di legarsi ai loro recettori bersaglio. In alcuni casi, questi autoanticorpi erano presenti prima dell'infezione, il che implica che alcuni pazienti potrebbero avere una particolare predisposizione genetica o immunitaria al COVID-19 grave. Resta da determinare se questo meccanismo si estende ad altri fenomeni mediati da anticorpi, come il

danno neurologico. Il mimetismo molecolare può svolgere un ruolo nell'autoimmunità, alcuni lavori hanno indicato che la proteina spike crossreagisce con la proteina basica della mielina e S100B. (Rana A 2018)

La linfopenia può essere il risultato della soppressione del midollo osseo o della migrazione nei tessuti bersaglio. L'ipossia, dovuta a malattia polmonare o sistemica, può anche innescare una risposta infiammatoria del SNC senza infezione virale diretta .Possono verificarsi sequele croniche, come è stato osservato dopo precedenti pandemie virali.

Globalmente la neuroinfiammazione può far precipitare lo stato depressivo e il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) sovraregolando la degradazione del triptofano, con conseguente diminuzione sequenziale del livello di 5-idrossitriptamina e serotonina, nonché disregolazione delle attività del recettore N- metil- D- aspartato (Hori H 2019) Diafonia tra astrociti ed endotelio La BBB è stata precedentemente menzionata nella discussione sul danno virale diretto, ma potrebbe anche essere coinvolta in modelli infiammatori delle manifestazioni neurologiche di COVID-19. ACE2 è coinvolto nella diafonia tra astrociti ed endotelio per il mantenimento della BBB attraverso la modifica post-traduzionale dell'occludina (un componente della giunzione stretta) e il suo accumulo subcellulare nelle zattere lipidiche .La microglia associata ai vasi mantiene l'integrità della BBB direttamente tramite proteine a giunzione stretta e indirettamente tramite l'interazione con i suoi componenti cellulari e non cellulari.

È noto che la microglia attivata dall'infiammazione sistemica svolge un ruolo importante nell'interruzione della barriera ematoencefalica In particolare, la BBB è coinvolta in molteplici processi fisiopatologici nelle malattie neurodegenerative e nel neurosviluppo il che implica effetti differenziali in base all'età del paziente (Sweeney MD 2019) Infine come abbiamo visto pochi giorni fa (siamo sempre in attesa dei dati della J&J) va ricordata la sindrome di Guillain-Barré (GBS), una malattia demielinizzante del sistema nervoso periferico (PNS) mediata da risposte autoimmuni post-infettive, è stata associata a SARS-2 e risponde al tipico trattamento con immunoglobuline per via endovenosa. È interessante notare che la proteina spike SARS-CoV-2 si lega alle glicoproteine e ai gangliosidi contenenti acido sialico sulle superfici cellulari. Il mimetismo molecolare tra SARS-CoV-2 e gangliosidi sui nervi periferici può portare all'autoimmunità . Anche le cellule T che reagiscono in modo incrociato con il coronavirus e la proteina basica della mielina possono contribuire alla demielinizzazione (Cataldi 2020)

(Per le references vai all'originale)