

17.marzo

## COVID-19: è vietato vietare

*Niente desideriamo di più di quello che non ci è consentito.*

Publilio Siro

I “**mandati**” contenenti “**divieti**” durante la pandemia si sono variamenti succeduti, in particolare, sono diventati comuni nel 2021 e all'inizio del 2022, dopo che la *variante Delta* aveva causato nuovi picchi di ricoveri e decessi per COVID-19, soprattutto tra le persone che non erano state vaccinate.

In tutta **Europa**, le persone dovevano dimostrare di essere completamente vaccinate prima di entrare in ristoranti, negozi, musei e sale da concerto.

In **Italia** parafrasando, **Ennio Flaiano**, la situazione si manifestò ben presto come “grave” ma non seria.



Mentre gli **Stati Uniti** richiedevano ai dipendenti federali di essere completamente vaccinati per mantenere il posto di lavoro, **Singapore** imponeva un mandato simile a tutti i dipendenti, sia pubblici che privati. Nel febbraio 2022, dopo mesi di dibattiti, l'Austria approvava uno dei primi *mandati di vaccinazione* a livello nazionale al mondo, richiedendo le vaccinazioni a tutti i residenti di età superiore ai 18 anni e imponendo multe a coloro che rifiutavano.

In molti luoghi, i **mandati** hanno suscitato grandi proteste, anche se a volte le giustificazioni potevano sembrare convincenti.

La *via italiana alla gestione della pandemia* ha commesso l'errore di non spiegare la differenza tra disciplina e punizione: la punizione è ciò che fai a qualcuno; la disciplina è ciò che si fa per qualcuno.

Io sono convinto, ma potrei sbagliare, che usare la legge a scopo *difensivo e punitivo* attraverso multe, ammende e carcere, invece di superare i propri irrigidimenti e automatismi, è un regalo della democrazia all'autoritarismo.

La giustizia non eccede e non è un'ideologia. Purtroppo, a volte, in molte situazioni La sconfitta del senso della misura nella sua amministrazione mostra tutta la difficoltà di trarre insegnamento dall' **hibris di Creonte**.

*La hybris di Creonte consiste nella convinzione che solo le leggi nella loro positività non sono tutto, che solo la città (lo stato) nella sua immanenza possa salvare*

Uno stato democratico rispetta i suoi nemici (questo rispetto è la sua forza), non infierisce su di loro quando sono fragili e palesemente in errore. Non cerca la vendetta, punisce la violazione dei limiti che rendono possibile la convivenza comune, ma nel farlo non cade nell'errore di superarli a sua volta.

### **Tre è meglio di sette**

I vaccini COVID-19 offrono una potente protezione contro malattie gravi, quindi le misure promettono di evitare che gli ospedali vengano sopraffatti. I primi dati suggerivano anche che i vaccini riducessero le infezioni complessive e accorciassero il tempo in cui una persona era infettiva. "Se puoi trasmettere solo per 3 giorni, è molto meglio di 7 giorni", afferma **Angela Branche**, un'esperta di malattie infettive che studia l'efficacia dei vaccini all'Università di Rochester.

**In allegato 1 la sua opinione sull'attuale situazione virologica**



Tuttavia, le speranze iniziali che i vaccini avrebbero fermato la diffusione del COVID-19 sono svanite, poiché è diventato chiaro che **la protezione contro l'infezione svanisce dopo pochi mesi**. Nuove varianti che potrebbero aggirare l'immunità indotta dal vaccino hanno ulteriormente minato le speranze che i boosters potessero frenare la diffusione.

Nell'aprile 2022, i ricercatori nel Regno Unito hanno riferito sul *New England Journal of medicine* :

### **Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant**

Vedi abstract in allegato 2

che, sulla base delle cartelle cliniche di oltre **1,5 milioni di persone**, la protezione contro il COVID-19 sintomatico con la variante Omicron è svanita a zero 25 settimane dopo un secondo colpo del vaccino AstraZeneca e ad appena il **9%** 25 settimane dopo una seconda dose del vaccino Pfizer-BioNTech.

Una dose di richiamo ha aumentato la protezione fino a oltre il **60%** per un mese o due, ma entro 10 settimane anche quella protezione ha iniziato a diminuire. (La protezione contro le malattie gravi persiste più a lungo.)

Ora che un numero sempre maggiore di persone ha una certa immunità dopo le infezioni naturali, i benefici dei vaccini nel mondo reale sono diventati ancora più difficili da misurare.

## Allegato 1

### L'opinione di Angela Branche da una intervista a SCILINE



La stagione influenzale 2020-2021, che è stata una sorta di picco di una delle ondate di pandemia a livello locale qui e in tutto il mondo. E durante quel particolare picco, non c'era davvero influenza. È stato il fenomeno epidemiologico più interessante che abbiamo mai visto. La completa sostituzione di una malattia virale con un'altra non è qualcosa che abbiamo mai visto nella medicina moderna. Quindi avere l'influenza sparire in inverno quando vedi davvero l'influenza non era qualcosa che avremmo potuto prevedere in quel momento. Ma aveva senso perché tutti stavano prendendo le distanze sociali, isolandosi e riparandosi a casa, e tutte le cose che ci impediscono di entrare in contatto gli uni con gli altri e, quindi, rendono più difficile la diffusione di virus come l'influenza. E anche noi indossavamo tutti delle maschere, e si scopre che le maschere sono incredibilmente efficaci nell'impedire alle persone di contrarre l'influenza e impedire che l'influenza si diffonda all'interno delle comunità. E così, non abbiamo visto praticamente alcuna influenza nella stagione 2020-2021 e nessun decesso per influenza, il che è stato sorprendente e qualcosa che non credo che il nostro sistema sanitario avrebbe potuto gestire.

E poi, ora siamo nella stagione influenzale 2021-2022, che in modo interessante assomiglia un po' a una normale stagione influenzale—in quanto è iniziata nel momento giusto in cui di solito si inizia a vedere l'influenza—una specie di fine novembre. Sembra aver raggiunto il picco alla fine di dicembre, all'inizio di gennaio, e ora è una specie di tendenza al ribasso. È diverso, lo sai. Probabilmente abbiamo avuto circa un terzo di casi in meno rispetto a quelli che vediamo di solito nella stagione influenzale, e non è ciò che sta causando il ricovero delle persone come al solito. Ma sì, stiamo assistendo a una sorta di stagione influenzale più naturale rispetto allo scorso anno.

### *Stai vedendo modelli degni di nota per altri disturbi respiratori (non COVID) come il comune raffreddore o il virus respiratorio sinciziale, quest'anno?*

Voglio dire, penso che ci siano anche altri virus in circolazione: RSV, altri coronavirus che causano il comune raffreddore, un altro virus simile chiamato metapneumovirus umano di cui abbiamo visto alcuni casi quest'anno. E tutto questo, ancora una volta, viene confrontato con l'anno scorso, quando in realtà nessuna di queste cose circolava durante una tipica stagione invernale.

RSV è stato particolarmente interessante. Direi che c'era uno schema molto anormale in cui stavamo osservando alti tassi di infezione nei bambini nei mesi estivi e all'inizio dell'autunno. Ancora una volta, RSV è un virus invernale. Non lo vediamo davvero circolare almeno qui negli Stati Uniti e nell'emisfero settentrionale quando fa caldo. E così, aver avuto una specie di quelle esplosioni di infezioni nei bambini piccoli in quel periodo anormale è stato davvero interessante e ci fa ripensare a tutto ciò che pensiamo di sapere sull'RSV. E ora quello che stiamo vedendo con RSV è che stiamo vedendo un numero più elevato di casi negli anziani. Quindi, quell'anormale esplosione fuori stagione di RSV era davvero nei bambini quest'estate. Considerando che questo inverno, i casi che stiamo vedendo sembrano essere nel gruppo in cui di solito lo vediamo in cui sono gli adulti più anziani quando gli adulti vengono infettati.

### ***Nelle aree con alti tassi di influenza, cosa possono fare le persone per proteggere se stesse e i propri cari?***

Per la stagione influenzale, è sempre stato ciò che abbiamo raccomandato per proteggere le persone dall'influenza: lavarsi le mani, restare a casa se si è malati e non andare al lavoro o mandare i figli a scuola, andare dal medico e fare il test, quindi sai di separarti dall'uscire in pubblico e, di nuovo, diffondere l'infezione/diffondere l'influenza. Si trattava di coprirsi la bocca quando si tossisce. Non diciamo necessariamente alle persone con l'influenza di indossare maschere, ma diciamo loro di mettere in atto pratiche che impediscono l'ingresso di goccioline nell'aria, che possono diffondere il virus, come coprirsi la bocca quando si tossisce e si sta starnutando, lavandoti spesso le mani, di nuovo, restando a casa se sei malato e non uscire di nuovo in pubblico fino a quando i tuoi sintomi non si saranno risolti. COSÌ,

### ***Chi dovrebbe farsi vaccinare contro l'influenza in questo momento?***

Quindi, l'influenza è l'unico virus respiratorio per il quale raccomandiamo la vaccinazione universale. Quindi, tutti dovrebbero ottenere un vaccino antinfluenzale se possono. Penso che ci siano solo una sorta di ragioni della comunità della sanità pubblica dietro la vaccinazione, sai. Non vogliamo l'influenza nella nostra comunità. Non vogliamo che l'influenza infetti i membri vulnerabili della nostra comunità. Quindi, veniamo tutti vaccinati, in modo da poter mantenere bassi i casi e i tassi e prevenire la trasmissione. Quindi, questo è sempre un buon motivo per farsi vaccinare. E poi, certamente, se fai parte di un gruppo per il quale sappiamo che l'influenza causa malattie più gravi, allora ti consigliamo vivamente di vaccinarti anche tu.

### ***Cosa dovrebbero sapere le persone sui vaccini COVID-19, se stanno decidendo se essere vaccinate?***

I vaccini a mRNA, che sono quelli più utilizzati qui negli Stati Uniti, sono stati somministrati circa 2,5 miliardi di dosi di Pfizer e Moderna in tutto il mondo. E così, è passato circa un anno da quando abbiamo avuto questi vaccini disponibili. L'abbiamo dato a così tante persone. Sappiamo davvero molto su di loro: sulla sicurezza, sui cosiddetti effetti collaterali a lungo termine di cui so che molte persone sono preoccupate, su come influenzano le donne in gravidanza e il parto. E quindi, penso che molte di quelle precedenti preoccupazioni siano state davvero dissipate dal tempo. Spero che le persone si sentano un po' più a loro agio con ciò che sappiamo sui vaccini con quanto sono efficaci, quanto gravi malattie, ricoveri e decessi hanno prevenuto nell'ultimo anno.

### ***Andando avanti, quali lezioni dalla pandemia speri che le persone ricorderanno?***

Sono un virologo respiratorio. Quindi, ho sempre creduto che i virus respiratori causino un carico significativo di malattie nelle popolazioni umane, quindi in particolare nelle persone a rischio. E questo è una specie del lavoro della mia vita e quello su cui lavoro con i miei colleghi per studiare questi vari virus diversi. E dopo che la pandemia sarà passata - cosa che a Dio piacendo avverrà molto rapidamente, forse nel prossimo anno - i virus che causano raffreddori e polmoniti continueranno a rappresentare una minaccia - cose come l'influenza e l'RSV. E, sai, spero che se togliamo qualcosa di positivo dalla pandemia, è solo una sorta di consapevolezza che è compito di tutti come comunità lavorare per frenare la diffusione di queste cose prestando attenzione e a ciò che sta accadendo in il tuo ambiente, praticando buone abitudini

che frenano davvero la diffusione e la trasmissione di virus, e ottenendo vaccini quando i vaccini sono disponibili. Quindi, questo è quello che facciamo qui a Rochester con la nostra lunghissima stagione invernale. Ed è quello che continueremo a fare, sai, molto tempo dopo che il COVID-19 sarà passato.

## Allegato 2

*Andrews N det al.*

### **Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant.**

*N Engl J Med. 2022 Apr 21;386(16):1532-1546.*

#### **Contesto:**

un rapido aumento dei casi di malattia da coronavirus 2019 (Covid-19) dovuti alla variante omicron (B.1.1.529) della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 in popolazioni altamente vaccinate ha destato preoccupazioni sull'efficacia degli attuali vaccini.

#### **Metodi:**

Abbiamo utilizzato un disegno caso-controllo negativo al test per stimare l'efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica causata dalle varianti omicron e delta (B.1.617.2)

In Inghilterra. L'efficacia del vaccino è stata calcolata dopo l'immunizzazione primaria con due dosi di vaccino BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) o mRNA-1273 (Moderna) e dopo una dose di richiamo di BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19 o mRNA- 1273.

#### **Risultati:**

Tra il 27 novembre 2021 e il 12 gennaio 2022, sono state identificate un totale di 886.774 persone idonee infettate dalla variante omicron, 204.154 persone idonee infettate dalla variante delta e 1.572.621 controlli idonei negativi al test.

In tutti i punti temporali esaminati e per tutte le combinazioni di ciclo primario e vaccini di richiamo, l'efficacia del vaccino contro la malattia sintomatica era maggiore per la variante delta che per la variante omicron.

Nessun effetto contro la variante omicron è stato notato da 20 settimane dopo due dosi di ChAdOx1 nCoV-19, mentre l'efficacia del vaccino dopo due dosi di BNT162b2 è stata del 65,5% (intervallo di confidenza al 95% [CI], da 63,9 a 67,0) a 2-4 settimane, scendendo a 8,8% (IC 95%, da 7,0 a 10,5) a 25 o più settimane.

Tra i destinatari del corso primario ChAdOx1 nCoV-19, l'efficacia del vaccino è aumentata al 62,4% (95% CI, da 61,8 a 63. 0) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di BNT162b2 prima di scendere al 39,6% (95% CI, da 38,0 a 41,1) a 10 o più settimane.

L'efficacia del vaccino dopo un ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 è aumentata al 70,1% (95% CI, da 69,5 a 70,7) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di mRNA-1273 ed è diminuita al 60,9% (95% CI, da 59,7 a 62,1) a 5 a 9 settimane.

Dopo un ciclo primario di BNT162b2, il richiamo mRNA-1273 ha aumentato l'efficacia del vaccino al 73,9% (95% CI, da 73,1 a 74,6) da 2 a 4 settimane; l'efficacia del vaccino è scesa al 64,4% (95% CI, da 62,6 a 66,1) da 5 a 9 settimane. 1) a 10 o più settimane.

Tra i destinatari del ciclo primario di BNT162b2, l'efficacia del vaccino è aumentata al 67,2% (95% CI, da 66,5 a 67,8) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di BNT162b2 prima di scendere al 45,7% (95% CI, da 44,7 a 46,7) a 10 o più settimane.

L'efficacia del vaccino dopo un ciclo primario ChAdOx1 nCoV-19 è aumentata al 70,1% (95% CI, da 69,5 a 70,7) da 2 a 4 settimane dopo un richiamo di mRNA-1273 ed è diminuita al 60,9% (95% CI, da 59,7 a 62,1) a 5 a 9 settimane.

### **Conclusioni:**

l'immunizzazione primaria con due dosi di vaccino ChAdOx1 nCoV-19 o BNT162b2 ha fornito una protezione limitata contro la malattia sintomatica causata dalla variante omicron.

Un booster BNT162b2 o mRNA-1273 dopo il corso primario ChAdOx1 nCoV-19 o BNT162b2 ha sostanzialmente aumentato la protezione, ma tale protezione è diminuita nel tempo. (Finanziato dalla UK Health Security Agency.).

### **Baedeker/Replay del 17 marzo 2022**

*Misurare i livelli di virus nelle acque reflue può aiutare a monitorare la pandemia?*

Sebbene il monitoraggio delle acque reflue sia stato utilizzato per tracciare la poliomielite e altri agenti patogeni per decenni, la pandemia di COVID-19 ha portato a un rinnovato interesse. La tecnica sfrutta il fatto che SARS-CoV-2 si replica nel sistema digestivo e viene eliminato in quantità elevate, spesso prima della comparsa dei sintomi. (Il virus viene rilevato anche nelle urine, anche se non in modo così puntuale). Ciò fornisce un modo economico per monitorare le infezioni in migliaia o addirittura milioni di persone senza fastidiosi tamponi nasali o faringei, o per prevedere dove i casi potrebbero aumentare e gli ospedali rischiano essere sovraccaricati. Le sequenze genetiche del virus sparso possono anche fornire suggerimenti su come si sta evolvendo.

**Scienziati nei Paesi Bassi**, che da decenni dispongono di una rete nazionale di monitoraggio delle acque reflue, sono stati tra i primi a mostrare che i frammenti del virus nei campioni di acque reflue potrebbe riflettere accuratamente i suoi livelli nella comunità. L'Unione europea ha raccomandato a tutti i paesi membri di istituire sistemi di monitoraggio per SARS-CoV-2 entro ottobre 2021 e 26 su 27 hanno rispettato, **Negli Stati Uniti**, il National Wastewater Surveillance System comprende 400 siti in 19 stati. Il mese scorso, i Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie hanno aggiunto un dashboard nazionale di dati sulle acque reflue e il 2 marzo l'amministrazione del presidente Joe Biden ha affermato che il sistema di monitoraggio farà parte dello sforzo per rilevare nuove varianti. **In India**, un progetto di successo a Bengaluru si sta espandendo in una mezza dozzina di nuove città. Determinare in modo affidabile i livelli virali nelle acque reflue ha posto sfide logistiche e tecniche e interpretare i dati può essere difficile. (Esempio: un buon acquazzone può far precipitare le concentrazioni di virus nelle fogne.) Anche la creazione di sistemi di raccolta, test e segnalazione può richiedere tempo e denaro. E sebbene i responsabili politici abbiano accolto con favore i risultati del monitoraggio delle acque reflue, pochi li hanno utilizzati per agire; in genere, hanno aspettato che i positivi aumentassero e le unità di terapia intensiva si riempissero. In tutta la **Germania**, è stata una lotta considerevole per convincere i responsabili politici che i dati sono utili.

**Anche nei Paesi Bassi**, che vantano uno dei sistemi di monitoraggio più sofisticati al mondo, i ricercatori riconoscono che ha avuto scarso impatto sulle politiche nazionali. Tuttavia, i funzionari locali hanno utilizzato i dati olandesi, ad esempio intensificando i test nei quartieri in cui i casi desunti ritti dalle acque reflue non erano stati rilevati. Con l'evolversi della pandemia, tuttavia, le acque reflue potrebbero iniziare a svolgere un ruolo più importante nella definizione delle politiche di intervento. Molti paesi non stanno solo revocando le restrizioni sulla pandemia, ma stanno abbandonando i test diffusi sulla popolazione e ora sempre più persone fanno affidamento sui auto-test rapidi che non sono riportati nelle statistiche ufficiali.

Ciò rende le acque reflue uno strumento chiave per monitorare il corso della pandemia, In teoria il test delle acque reflue è semplice. Come i test clinici standard, utilizza un test di reazione a catena della polimerasi (PCR) per cercare frammenti specifici di RNA virale in un campione, che vengono quindi copiati ripetutamente per amplificare il segnale. Il numero di cicli, o cicli di copia, necessari per rilevare un segnale in un campione è una misura approssimativa della quantità di virus presente. Ma mentre un tampone della gola o del naso contiene all'incirca la stessa quantità di materiale da persona a persona, i campioni di acque reflue contengono quantità diverse di feci, a seconda del giorno e dell'ora in cui viene prelevato un campione, delle piogge recenti e se i servizi igienici a monte si trovano nelle case, uffici o altri edifici. Tutte queste variabili devono essere prese in considerazione per poter "leggere" con precisione un campione. Anche il modo in cui l'acqua viene raccolta, immagazzinata ed elaborata influisce sui risultati.

**Tutte queste variabili rendono molto difficile confrontare i dati di siti diversi.** Tuttavia prove ed errori hanno aiutato scienziati e tecnici a perfezionare le loro tecniche durante la pandemia. Più gruppi hanno testato il modo migliore per concentrare i campioni, confrontando, ad esempio, i tempi di centrifuga e le tecniche di filtrazione; hanno anche identificato virus di riferimento comuni nelle acque reflue che possono aiutare a calibrare i campioni. Nel dicembre 2021, l'analisi delle acque reflue nella contea di Orange in Florida, sede del Walt Disney World, ha mostrato che Omicron, non ancora rilevato nei pazienti, era già il virus dominante. Ciò significava che stava arrivando un enorme picco di casi, ma le politiche di non intervento della Florida significavano che la scoperta faceva poca differenza nelle politiche di salute pubblica. Per rendere i dati il più affidabili possibile, i ricercatori continuano a migliorare e standardizzare le loro tecniche. Particolarmente promettenti, nelle acque reflue presso il [KWR Water Research Institute](#) nei Paesi Bassi, sono i nuovi dispositivi di raccolta costituiti da un contenitore che ospita perline magnetiche o "tamponi" di cotone per intrappolare il virus. Il dispositivo è immerso in una fogna e può raccogliere un campione per ore o giorni, aiutando a eliminare alcune delle oscillazioni irregolari nella concentrazione virale che possono derivare dalla semplice immersione di una bottiglia nell'acqua una volta alla settimana. La standardizzazione potrebbe anche favorire la sorveglianza di altri agenti patogeni. Lo screening per il poliovirus è in atto in molti paesi da decenni e diverse regioni hanno tenuto sotto controllo le droghe illecite nelle acque reflue, ma la pandemia ha accresciuto l'interesse nella ricerca di altre malattie. A Bengaluru, le malattie diarroiche sono i principali assassini. Il monitoraggio delle acque reflue potrebbe consentire alle autorità sanitarie di identificare tempestivamente i focolai e aiutare a identificare gli agenti patogeni sul lavoro.

**Altri ricercatori stanno aggiungendo test per tenere d'occhio influenza, rotavirus, norovirus, adenovirus, virus respiratorio sinciziale e batteri resistenti agli antibiotici.** I ricercatori vorrebbero anche sequenziare più virus che catturano, perché i test PCR standard di solito non sono in grado di distinguere tra le varianti. **Il programma di New York City**, ad esempio, ha scoperto Omicron in campioni prelevati il 21 novembre 2021 diversi giorni prima che scienziati in Sud Africa e Botswana annunciassero di aver identificato la variante. Ma il team di New York City non ha riconosciuto la sua scoperta fino a una settimana dopo, dopo aver sequenziato il campione e sapeva cosa cercare, a causa del modo in cui funziona il software di sequenziamento, le parti più interessanti del genoma, le regioni che cambiano più frequentemente, possono essere facilmente perse. Un modo per aggirare questo è personalizzare il processo di sequenziamento per catturare quelle regioni in rapida evoluzione. È così che il team di New York City ha identificato i ceppi misteriosi: hanno progettato primer di sequenziamento in modo che corrispondano all'inizio ed alla fine del gene virale che codifica per il dominio di legame del recettore (RBD), la parte del virus che lo aiuta a bloccare su e infettare le cellule. La tecnica pesca quelle sequenze RBD dalla zuppa genetica, consentendo ai ricercatori di identificare modelli unici di mutazioni che potrebbero fornire indizi su come il virus sta continuando ad evolversi. Sono probabili altre sorprese.

**La variante Omicron, ad esempio, sembra provocare una diffusione molto minore del virus nelle feci.** In diversi paesi, i livelli delle acque reflue sono rimasti leggermente indietro rispetto all'esplosione nei casi. Dopo aver confrontato i risultati, i ricercatori hanno concluso che, dopo l'acquisizione di Omicron, le misurazioni delle acque reflue hanno sottovalutato i casi, forse di un fattore tre o quattro. La riduzione dello spargimento potrebbe essere dovuta ai cambiamenti nel virus o ai livelli più elevati di immunità nella popolazione. Il numero di casi e i livelli delle acque reflue nella maggior parte dei paesi stanno precipitando

di pari passo, almeno per ora. Tutti sperano che questa pandemia sia finita, anche se ovviamente non è proprio finita e il virus continuerà ad essere lì. Per questo è importante usare le acque reflue come una sentinella liquida per vedere cosa sta facendo questo virus nella popolazione.

A chi legge:

Molti dati di questo report fanno parte di una corrispondenza da Berlino per SCIENCE di **Gretchen Vogel**.

**Un anno fa... Baedeker/Replay del 17 marzo 2021**

*Non troppo, non troppo poco, ma giusto.*