

30. Marzo

## Finalmente sappiamo perché le zanzare ce l'hanno con noi

*Non perdonerò mai a Noè  
di avere imbarcato anche una coppia di zanzare.*

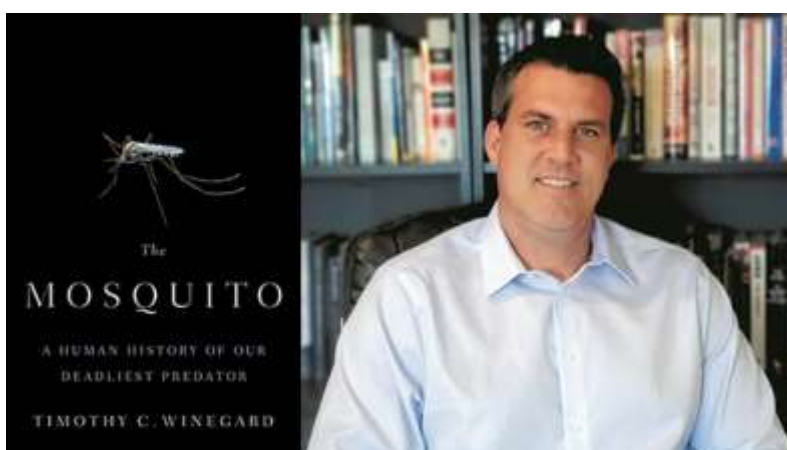
Con l'olfatto e i sensibili termorecettori la zanzara sente l'odore e il calore che emanano dal corpo umano. Sibilando vola e cerca il posticino su cui posarsi tra un follicolo pilifero e l'altro, là dove affiorano sotto la pelle i capillari sanguigni. Appena l'ha trovato il suo ronzio cessa di colpo e lei sfodera in silenzio tutto il suo sofisticato armamentario di ferri chirurgici.

C'è n'è quanto basta per incidere la pelle, iniettarvi una goccia di saliva anticoagulante, leggermente irritante, e aspirare il sangue attraverso una finissima cannula. Se è particolarmente ingorda è capace di succhiarne una quantità pari a tre o quattro volte il proprio peso.

Dal dizionario dei luoghi comuni (1919) Gustave Flaubert : Zanzara: più pericolosa di qualunque bestia feroce.

**Timothy Winegard** insegna Storia e Scienze politiche alla Colorado Mesa University è autore di "the Mosquito": .

*La zanzara ha dominato la Terra per 190 milioni di anni, seminando la morte con consumata efficacia per la maggior parte del suo ineguagliabile regno di terrore. Questo piccolo ma ostinato insetto ha messo al tappeto avversari molto più grandi con una furia e una ferocia devastanti. Nei secoli ha imposto la sua volontà sull'umanità, dettando il corso della storia, ed è stata l'ago della bilancia di eventi che hanno favorito e determinato la creazione dell'ordine mondiale moderno. Ha colonizzato praticamente ogni angolo del nostro pianeta, divorando un'enorme varietà di animali, compresi i dinosauri, e ha assassinato circa 52 miliardi di persone"*



Circa 500 anni fa, una forma di zanzara della febbre gialla *Aedes aegypti* che viveva in città e mordeva l'uomo iniziò a fare l'autostop dai porti dell'Africa occidentale durante la tratta degli schiavi transatlantica. Si è diffuso nelle Americhe e poi in Asia, provocando secoli di epidemie nel mondo coloniale. Oggi, i suoi discendenti globalmente invasivi agiscono come il principale vettore della malattia per i virus della **Febbre gialla**, **Zika**, **Chikungunya** e **Dengue**, causando collettivamente centinaia di milioni di infezioni ogni anno.

Ma come, esattamente, la zanzara della **febbre gialla** si sia evoluta per la prima volta per mordere le persone, preparandola a nascondersi sulle navi e prosperare in nuove destinazioni, è avvolto dal mistero.

I ricercatori concordano sui contorni della storia: una sottopopolazione di ***Aedes aegypti*** è separata da un innocuo antenato che preferiva vivere nelle foreste e nutrirsi di animali, non di persone. Ma nessuno sapeva quando come e perché tutto ciò fosse accaduto",

**Noah Rose**, biologo evoluzionista presso l'Università della California (UC), San Diego e **Athanase Badolo**, entomologo della Joseph Ki-Zerbo University di Ouagadougou, Burkina

Hanno condotto un'analisi genomica che fa luce sulla scissione avvenuta circa 5000 anni fa, durante un periodo di cambiamento climatico naturale nel Sahel dell'Africa occidentale, al confine meridionale del Sahara.



Nel report

**Dating the origin and spread of specialization  
on human hosts in *Aedes aegypti* mosquitoes.**

*Elife. 2023 Mar 10;12:e83524.*

Il loro team ha iniziato campionando diverse popolazioni di zanzare della febbre gialla provenienti sia dalle foreste che dalle città. Nel 2020, avevano riferito che le zanzare che mostravano le più forti preferenze per gli odori umani sembravano raggruppate in *aride comunità urbane nel Sahel*, suggerendo che le prime zanzare focalizzate sull'uomo probabilmente si siano evolute lì, attratte dalle città perché offrivano dense popolazioni umane e acqua per lunghi periodi stagioni secche.

Per la loro analisi, il team si è rivolto a una tecnica computazionale tipicamente applicata alla ricostruzione delle migrazioni umane da genomi divergenti sparsi in tutto il mondo. Una volta che due popolazioni biologiche sono separate e non possono più incrociarsi, i loro genomi divergono sempre più nel tempo. Le mutazioni accumulate fungono da orologio che, se calibrato con date note, può essere riavvolto per individuare le date delle divergenze.

In questo caso, i grafici che confrontano i genomi delle zanzare raccolti in Africa e in Brasile hanno mostrato due intensi eventi migratori: uno tra l'Africa e le Americhe, e uno separato, molto precedente, in cui tutte le popolazioni di ***A. aegypti*** si sono inizialmente discostate.

Gli ecologi ritengono che la migrazione transatlantica delle zanzare possa aver raggiunto il picco intorno all'anno 1800, durante l'apice della tratta transatlantica degli schiavi. Insieme a circa 80.000 schiavi rapiti attraverso l'oceano ogni anno, le zanzare della febbre gialla si nascondevano in questi viaggi, deponendo le uova in barili d'acqua e banchettando con le persone a bordo.

Quel dati sono serviti a calibrare la data del precedente evento migratorio, quando tutti gli insetti *A. aegypti* si sono divisi per la prima volta nei tipi che abitano le foreste e le città.

Quella cifra di 5000 anni per l'emergenza delle zanzare della febbre gialla che amano l'uomo, probabilmente nella regione del Sahel, si inserisce in un quadro ecologico convincente. Proprio in quel periodo, un clima secco stava trasformando il Sahara da prateria a deserto.

Man mano che l'acqua scarseggiava, un sottoinsieme di zanzare potrebbe essersi adattato a deporre le uova in contenitori di stoccaggio dell'acqua nelle comunità lungo il bordo del deserto. Le zanzare sono quindi passate dal nutrirsi opportunisticamente di qualsiasi animale intorno alle fonti di cibo più abbondanti in questo nuovo habitat: gli esseri umani.

L'analisi genomica ha anche rivelato un altro evento evolutivo in corso in ambienti in rapida urbanizzazione come **Ouagadougou** la capitale del Burkina Faso dove Badolo vive e lavora



È una regione dominata da zanzare ancestrali che mordono gli animali. Ma negli ultimi 20-40 anni, nello stesso periodo in cui queste comunità hanno visto la crescita esplosiva delle città, le zanzare umane in cerca di sangue si sono incrociate con popolazioni locali più benigne. Ora, ***i geni associati alle zanzare adattate all'uomo stanno aumentando***, probabilmente perché conferiscono un vantaggio in un habitat in continua evoluzione.

Le zanzare in evoluzione potrebbero spiegare i modelli di trasmissione delle malattie. Infatti il Burkina Faso ha avuto la sua prima ***epidemia di dengue*** moderna nel 2016 e da allora la malattia è tornata ogni anno.

E le zanzare di **Ouagadougou** stanno ancora cambiando: gli entomologi hanno scoperto che *A. aegypti* si era rapidamente adattato per riprodursi nelle stazioni pubbliche di lavaggio delle mani installate durante la pandemia di COVID-19.

Badolo teme che la situazione peggiorerà nei prossimi anni.

**John R Mc Neill** uno dei più importanti storici ambientali del mondo attualmente membro dell'*Anthropocene Working Group for the Subcommission on Quaternary Stratigraphy*.



ha dichiarato che studi come questo che utilizzano reciprocamente scienza e storia consentono di rimodellare due secoli della storia coloniale dei Caraibi .

La febbre gialla ha dato agli eserciti locali , come quello comandato da **François- Dominique Toussaint Louverture** per la liberazione di Haiti, un vantaggio cruciale sugli invasori con sistemi immunitari che erano nuovi al virus. Un lavoro dove la genomica incontra e si integra con la comunità di studiosi e ricercatori interessati al passato.

### **Allegato**

#### **François-Dominique Toussaint Louverture**

François-Dominique Toussaint Louverture, conosciuto anche come Toussaint L'Ouverture o Toussaint Bréda (Port-Margot, 20 maggio 1743 – Fort-de-Joux, 7 aprile 1803), rivoluzionario haitiano afroamericano.



Ex schiavo, guidò la rivolta degli schiavi di Saint-Domingue (oggi Haiti) Il suo acume militare e politico seppe salvare gli ideali della prima rivoluzione haitiana nel novembre 1791. Egli combatté dapprima per gli spagnoli contro la Francia e poi per la Francia contro Spagna e Gran Bretagna. Combatté infine per Haiti contro la Francia napoleonica. Risultò fondamentale nella trasformazione dei primi moti rivoluzionari in una vera e propria rivoluzione che nel 1800 scoppiò a Santo Domingo, la più prospera colonia di schiavi dell'epoca, nella prima vera e propria società libera coloniale con l'esplicito rifiuto della razza come base di scala sociale.

Sebbene Toussaint non avesse tagliato i legami con la Francia, le sue azioni nel 1800 portarono de facto alla proclamazione di una colonia autonoma. La costituzione della colonia che lo proclamò a vita al ruolo di governatore, si scontrò con i desideri di Napoleone Bonaparte. Egli morì prima della conclusione degli scontri armati, ma il suo impegno consentì nel gennaio del 1804 a Jean-Jacques Dessalines di ottenere un'assoluta vittoria sui francesi, proclamando lo stato sovrano di Haiti. La principale conquista di Toussaint nell'operazione haitiana fu la vittoria sul colonialismo e la schiavitù che gli guadagnarono l'amicizia di molti ed il biasimo di altri. Toussaint Louverture iniziò la propria carriera militare proprio nel 1791 come capo della rivoluzione di schiavi nella colonia francese di Saint-Domingue; all'epoca egli era un uomo libero ed

aveva aderito al movimento dei Giacobini inizialmente alleato con gli spagnoli della vicina Santo Domingo (attuale Repubblica Dominicana), Toussaint cambiò alleanza con i francesi quando questi abolirono la schiavitù. Egli gradualmente ottenne il controllo dell'intera isola sfruttando tattiche politiche e militari per sopraffare gli avversari. Negli anni che fu al potere, lavorò alacremente per migliorare l'economia e la sicurezza dell'isola. Restaurò il sistema delle piantagioni utilizzando però il lavoro stipendiato regolarmente, negoziando trattati commerciali col Regno Unito e gli Stati Uniti, mantenendo su tutto un esercito grande e ben disciplinato. Nel 1801, promulgò una costituzione autonoma per la colonia che lo nominava Governatore Generale a vita. Nel 1802 venne costretto a dimettersi dalle truppe francesi inviate sul posto da Napoleone Bonaparte per restaurare la piena autorità francese sull'ex colonia. Venne deportato in Francia dove morì nel 1803. La rivoluzione haitiana continuò sotto il suo luogotenente, Jean-Jacques Dessalines, che dichiarò l'indipendenza dell'isola il 1° gennaio 1804. I francesi avevano perso i due terzi delle loro forze sull'isola nel tentativo di reprimere la rivoluzione, gran parte di questi a causa di una tremenda epidemia di febbre gialla. La repubblica di Haiti fu il primo Stato nero della storia moderna.

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

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

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 c Microbiology arico 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 ( $R_t$  ).  $R_t$  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 reinfezione 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 reinfezione 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...

**(Per continuare vai all'originale)**

**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**