

Keywords:

pandemia, covid-19
coronavirus, epidemie

ARTICOLO

Info Autore :

¹ prof. associato di Medicina Interna [f.r.] - "Sapienza"-Università di Roma
Specialista in Allergologia-Immunologia Clinica e Malattie Infettive

Giuseppe Luzi ¹

QUALCOSA DA IMPARARE PER UNA PANDEMIA ANCORA IN CORSO

Sono trascorsi quasi tre anni da quando, il giorno 11 marzo 2020, il Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità annunciò che la malattia da coronavirus/SARS-CoV-2 (COVID-19) era evoluta in forma pandemica ⁽¹⁾. L'evolversi della malattia e la sua rapida diffusione hanno provocato effetti devastanti sia in ambito sanitario sia nell'economia mondiale. Per analizzare il fenomeno COVID-19 si possono utilizzare vari aspetti: quelli strettamente medico-biologici, la capacità di intervento dei sistemi sanitari, il ruolo dell'economia e delle istituzioni, le implicazioni psicologiche a livello individuale, l'uso dei vaccini. Tuttavia un approccio sistemico è necessario, forse preferibile, partendo da una visione storica. Scrive Harper ⁽²⁾, nel suo libro *"The history of disease has been integral to the history of war, migration, imperialism, and slavery. This book tries to bring a historical sensibility to these patterns, recognising that, very often, both the distant and recent effects of infectious disease fold in upon one another in unpredictable ways."* Il corso degli eventi nella Storia può cambiare per l'intreccio tra epidemie e guerre, con implicazioni fondamentali sulla stessa struttura delle società e la loro evoluzione/involuzione nel tempo ^{(3) (4)}.

La prima pandemia nel corso degli ultimi cento anni prese il nome di influenza spagnola, conosciuta anche come la "spagnola" o la grande influenza. Nel periodo 1918-1919 fu la causa di non meno di cinquanta milioni di morti. Come è noto all'influenza fu dato il nome di "spagnola" perché fu segnalata dapprima soltanto dai giornali spagnoli.

La Spagna non era stata coinvolta nella prima guerra mondiale e quindi le informazioni non erano censurate. Nelle nazioni in guerra le notizie sulla rapida diffusione vennero in gran parte nascoste. Tuttavia i dati acquisiti in ambito epidemiologico non possono essere certi, soprattutto sulla vera origine geografica della pandemia ⁽⁵⁾.

Di particolare interesse quanto pubblicato da G.A. Soper su Science, nel 1918 ⁽⁶⁾ e 1919 ⁽⁷⁾.

Nella pagina di seguito le osservazioni dell'autore sulle "lezioni" della pandemia.

THE LESSONS OF THE PANDEMIC

THE pandemic which has just swept round the earth has been without precedent. There have been more deadly epidemics, but they have been more circumscribed; there have been epidemics almost as widespread, but they have been less deadly. Floods, famines, earthquakes and volcanic eruptions have all written their stories in terms of human destruction almost too terrible for comprehension, yet never before has there been a catastrophe at once so sudden, so devastating and so universal.

The most astonishing thing about the pandemic was the complete mystery which surrounded it. Nobody seemed to know what the disease was, where it came from or how to stop it. Anxious minds are inquiring to-day whether another wave of it will come again.

The fact is that although influenza is one of the oldest known of the epidemic diseases, it is the least understood. Science, which by patient and painstaking labor has done so much to drive other plagues to the point of extinction has thus far stood powerless before it. There is doubt about the causative agent and the predisposing and aggravating factors. There has been a good deal of theorizing about these matters, and some good research, but no common agreement has been reached with respect to them.

The measures which were introduced for the control of the pandemic were based upon the slenderest of theories. It was assumed that the influenza could be stopped by the employment of methods which it was assumed would stop the other respiratory diseases. This double assumption proved to be a weak reed to lean upon. The respiratory diseases as a class are not under control. They constitute the most frequent cause of death, yet it is not known how they can be prevented.

Il maggiore G.A. Soper, ufficiale dell'esercito USA, era un ingegnere del genio addetto alla Sanità.

Era noto per un evento spesso dimenticato, aver risolto il caso di Mary Mallon (portatrice asintomatica del batterio che causa la febbre tifoide), che aveva causato inconsapevolmente diversi casi di contagio ⁽⁸⁾. Nell'articolo del 1919 risulta assai attuale la serie di implicazioni legate alla diffusione della spagnola, circostanza in qualche modo sovrapponibile all'emergere di COVID-19, esattamente cento anni dopo. Se consideriamo l'articolo nel suo insieme è evidente che le raccomandazioni fornite da Soper somigliano molto a quanto si è verificato ai nostri giorni. Cosa dicono gli ordini da lui emanati: evitare gli assembramenti (non dimentichiamo che la segnalazione di Soper parte da un campo militare), contenere la diffusione coprendo tosse e starnuti, curare la pulizia della pelle, lavarsi le mani. Almeno in una prima approssimazione le cose non sembrano molto cambiate, anche se non è del tutto vero.

IL TRIANGOLO DELLA MALATTIA INFETTIVA

Per inquadrare una patologia infettiva, le caratteristiche della sua diffusione e il contesto nel quale valutare il succedersi degli eventi, debbono essere presi in esame tre elementi: a) le proprietà biologiche e patogeniche dell'agente causale, b) la risposta dell'ospite, c) l'ambiente.

L'interazione aiuta a comprendere i vari momenti del processo diffusivo, correlando parametri soltanto apparentemente differenziati ⁽⁹⁾.

Per delineare meglio gli elementi che correlano le varie malattie infettive in un determinato ambiente, Mirko Grmek introdusse il concetto di patocenosi, per affinità con il concetto di biocenosi. Per biocenosi (o comunità biotica) in ecologia si intende il complesso di popolazioni animali e vegetali che vivono e interagiscono fra loro in uno stesso ambiente, o biotopo, con il quale formano un ecosistema. Scrive Grmek nel 1969 *“By pathocenosis, I mean the qualitatively and quantitatively defined group of pathological states present in a given population at a given time. The frequency and the distribution of each disease depend not only on endogenous—infectivity, virulence, route of infection, vector—and ecological factors—climate, urbanization, promiscuity—but also on frequency and distribution of all the other diseases within the same population”*. Il concetto espresso da Grmek è stato “rivalidato” ai nostri giorni e già in un

lavoro del 2010 Gonzalez et al. scrivono: *“...the recent methodological advances in field and theoretical work have recently enabled us to highlight many solid examples of diseases interactions. These studies need to be continued, since they are the only way to evaluate the importance of infections' interactions in epidemic patterns and disease emergence, and thus confirm that pathocenosis is more than an elegant idea proposed by a philosopher of science. This question is of major importance because, in the latter case, this concept should permit a revisiting of our knowledge about infectious diseases in an original manner, for better comprehension and more efficient control and prevention”* ⁽¹⁰⁾.

GLOBALIZZAZIONE E NUOVE EPIDEMIE

L'eradicazione del vaiolo, solennemente annunciata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1978, a livello mediatico generò la sensazione che i gravi problemi causati dalle malattie infettive del passato stessero risolvendosi, considerando che nei paesi economicamente sviluppati le infezioni non erano tra le cause più rilevanti di mortalità.

Antibiotici, vaccini, miglioramento delle condizioni igieniche erano fattori che verosimilmente avrebbero favorito il progresso in aree economicamente in via di sviluppo. In breve tempo però la percezione del successo, che aveva generato entusiasmo e nuove certezze, si arrese, a partire dai primi anni Ottanta del XX secolo con la comparsa di un'epidemia del tutto inattesa, quella di HIV/AIDS, causa di milioni di morti in tutto il mondo. Siamo entrati rapidamente nella fase delle malattie infettive emergenti e riemergenti, patologie correlate a un insieme di elementi nel quadro della globalizzazione.

Numerose malattie infettive sono il derivato di una inadeguata organizzazione sanitaria e del cambiamento climatico: per esempio la dengue, veicolata dalla zanzara *Aedes aegypti*, è correlabile alle mancate procedure di bonifica e di disinfestazione, in territori dove l'acqua stagnante favorisce la riproduzione dei vettori; nel caso del virus Ebola, la presenza del virus in comunità umane si verifica attraverso contatto con sangue, secrezioni, organi o fluidi corporei di animali infetti (la deforestazione, distruggendo il naturale habitat di animali e di insetti, li costringe alla ricerca del cibo e quindi a entrare in contatto con gli uomini).

Al centro di eventi epidemiologici ad alto rischio, nell'ambito dell'Infettivologia, troviamo pertanto proprio la globalizzazione quale processo di interdipendenza tra i popoli. E' in continua espansione e ha in sè la caratteristica di unificare vari aspetti della vita dell'uomo (economia, modelli culturali, modalità di comunicazione, tecnologie, sistemi sanitari).

Nella dinamica della globalizzazione esiste un lato "oscuro" dove elementi negativi contrastano con i benefici noti; in particolare lo sfruttamento e il degrado ambientale, con il rischio di un aggravamento delle disparità sociali, sono parametri critici che, in associazione al cambiamento climatico, generano le condizioni per nuove patologie emergenti/riemergenti. Un aspetto altrettanto importante riguarda lo spostamento delle popolazioni.

E' stato calcolato che nel 2030 circa il 60% della popolazione mondiale vivrà in aree urbane, contro un 40% stanziale in aree rurali.

Nel 2012 David Quammen, pubblica *Spillover: le infezioni umane e la prossima pandemia umana*. Si tratta di un pregevole best-seller di meritato successo, che rende con chiarezza divulgativa la dinamica del passaggio di specie, fenomeno che, nella trasmissione di un virus da animale a uomo, è all'origine del contagio possibile tra uomo e uomo. Fenomeni di spillover sono noti da tempo, ma a partire dagli anni Ottanta del secolo scorso, la frequenza sembra sensibilmente aumentata. I coronavirus, per esempio, virus noti da tempo e che si trovano in pipistrelli e cammelli, a partire dall'inizio del XXI secolo hanno dato luogo a SARS (sindrome respiratoria acuta grave, *Severe acute respiratory syndrome*), 2002-2003; MERS (sindrome respiratoria mediorientale, *Middle East respiratory syndrome*), 2012; e l'attuale malattia da SARS-CoV-2 (Covid-19).

PREVEDERE NUOVE EPIDEMIE È POSSIBILE?

Nel corso degli ultimi decenni del XX secolo molti segnali lasciavano presagire che l'uomo avrebbe dovuto fare i conti con nuove epidemie.

In un articolo del 2001 ⁽¹¹⁾ AS Fauci sottolinea come l'Infettivologia del XXI secolo sarebbe stata una disciplina medica di prima linea, sia nei paesi ricchi sia nelle nazioni in via di sviluppo. In particolare fa riferimento al contesto della Global Health quale

approccio strategico alla gestione delle malattie trasmissibili. Nel testo possiamo leggere: *"It is noteworthy that the area of science that contributed most obviously to foreign policy in the 20th century was the physical sciences related to nuclear weapons, the cold war, and the race for space exploration. It appears that the growing forces of globalization together with the fact that the health of nations is critical for economic and political stability will lead to an increasing appreciation in the 21st century of the role of biological sciences and global health, particularly with regard to infectious diseases, in the development and execution of foreign policy"*.

Malgrado l'approccio di Fauci e l'evidenza di numerosi altri indizi già nel primo decennio del XXI secolo, i sistemi sanitari non sono stati pronti a reagire di fronte all'epidemia causata da SARS-CoV-2.

Questo sebbene i caratteri di epidemia altamente contagiosa, trasmissibile per via aerea fossero note in breve tempo. Una importante struttura nota come Global Preparedness Monitoring Board (GPMB), derivata da una collaborazione fra WHO e Banca Mondiale, originalmente per rispondere all'epidemia di Ebola in Africa Occidentale, in un suo report del 2020 evidenzia: <<The COVID-19 pandemic has revealed a collective failure to take pandemic prevention, preparedness and response seriously and prioritize it accordingly.

It has demonstrated the fragility of highly interconnected economies and social systems, and the fragility of trust. It has exploited and exacerbated the fissures within societies and among nations.

It has exploited inequalities, reminding us in no uncertain terms that there is no health security without social security. COVID-19 has taken advantage of a world in disorder>> ⁽¹²⁾.

PUNTI DA FOCALIZZARE E DOMANDE CRITICHE

La sindrome respiratoria acuta grave da Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) è il nome dato al nuovo coronavirus del 2019.

COVID-19 è il nome dato alla malattia associata al virus. SARS-CoV-2 è un nuovo ceppo di coronavirus che non è stato precedentemente identificato nell'uomo. Dal suo emergere sono nati numerosi punti interrogativi, con implicazioni dirette sulla salute e l'organizzazione dei sistemi sanitari.

Alla luce delle conoscenze acquisite e dei progressi nella conoscenza della malattia, alcuni elementi sono di particolare interesse. Di seguito alcuni dei punti da ponderare.

RISPOSTA IMMUNITARIA AL VIRUS E LE VARIANTI

Nella storia naturale di COVID-19 sono stati chiariti diversi aspetti che caratterizzano le fasi della risposta immunitaria. Clinicamente la malattia può essere asintomatica o paucisintomatica, ma anche in soggetti sani è possibile un'evoluzione grave e talora mortale. Nel periodo post COVID-19 sono stati segnalati sintomi persistenti, alcuni di modesto significato, altri di maggiore rilevanza.

La persistenza di sintomi, che può riguardare soggetti di qualunque età e con varia severità della fase acuta di malattia, è stata riconosciuta come una entità clinica specifica, denominata long-COVID.

Importanti sembrano essere le conseguenze neurologiche e cardio-respiratorie legate alla condizione di long-COVID, e gli anziani sembrano essere prevalentemente interessati. Il maggior determinante biologico, sia della severità della malattia sia della sua evoluzione nel tempo, sembra essere una ridotta efficienza della risposta immunitaria (tipica delle persone anziane).

Un modello matematico sulla risposta a SARS-CoV-2 ha dimostrato come già una riduzione del 10% della sola risposta innata e l'inibizione di IFN di tipo I sia in grado di accrescere il carico virale ⁽¹³⁾. Nel rapporto n. 24 del 29 settembre 2022 dell'Istituto Superiore di Sanità si conclude che la variante Omicron risulta l'unica variante di SARS-CoV-2 circolante nel nostro Paese a quella data.

L'elevata prevalenza di casi dovuti ad infezione da variante Omicron è stata osservata in tutte le fasce di età. Si conferma la prevalenza di BA.5 ⁽¹⁴⁾.

Ma come si generano le varianti e come riescono a fuggire dal controllo della risposta immunitaria? Malgrado il virus sia stato ben caratterizzato esistono ancora punti oscuri.

Quando si verifica l'infezione vengono rilasciate potenti molecole di interferone che agiscono per controllare il virus. Entrano quindi in gioco linfociti T CD8+ che eliminano cellule infettate e riducono la produzione di altri virus.

Eguale importante la produzione di anticorpi (dai linfociti B) che agiscono al di fuori dell'ambiente cellulare e bloccano le particelle virali prima che infettino altri bersagli. I coronavirus sono in grado di difendersi dalla risposta immunitaria e dal momento che la diffusione coinvolge centinaia di milioni di individui, la struttura dello spike "evolve" mutando e fugge dagli anticorpi neutralizzanti, già presenti dopo vaccinazione o dopo una precedente infezione. Come riportato nell'articolo di Mitch Leslie ⁽¹⁵⁾ "Scientists are still deciphering how SARS-CoV-2 neutralizes immune responses, but its counterattack relies on many proteins. Some appear to interfere with antiviral molecules called interferons, whereas others keep a cell from making its own defensive proteins or stymie the recycling process of autophagy".

Molto interesse suscitano anche le Nsp (Non structural protein), e in particolare la Nsp1 ("Nsp1 is a saboteur that strikes an infected cell's supply lines. By obstructing its host's ribosomes, it stalls protein synthesis, preventing the cell from making interferons and potentially disrupting other defenses that require new proteins. The viral protein may also cut the flow of information to ribosomes: It could block messenger RNAs that guide the synthesis of interferons from traveling from the cell nucleus to the cytoplasm, where ribosomes reside").

Il quadro non è tranquillizzante e altri autori ⁽¹⁶⁾ non considerano la variante Omicron come indizio di "indebolimento" della pandemia, piuttosto "... that lower severity of Omicron is a coincidence and that ongoing rapid antigenic evolution is likely to produce new variants that may escape immunity and be more severe".

Per una comprensione sulla futura evoluzione di SARS-CoV-2 è di importanza critica identificare i meccanismi che favoriscono le varianti antigenicamente divergenti, con particolare attenzione al contesto biologico nel quale la genesi delle varianti è possibile. A questa finalità può dare un contributo lo studio dell'evoluzione antigenica in individui con deficit immunitario ⁽¹⁷⁾.

IMMUNODEFICIENZA, RISPOSTA AL VIRUS, NUOVE VARIANTI

Robert A. Good, tra i fondatori della moderna Immunologia, che per primo realizzò il trapianto di midollo osseo in un caso di deficit immunitario,

defini le immunodeficienze congenite “esperimenti della Natura”. Questa definizione è stata in qualche modo profetica, sia per i progressi delle conoscenze sulla fisiopatologia dei deficit immunitari sia per le nuove terapie che hanno consentito di salvare molti pazienti e di estendere le possibilità di impiego in numerose aree della Medicina.

In prima approssimazione, le immunodeficienze (I.D.) si distinguono in primarie (congenite) e secondarie. Le anomalie intrinseche del sistema immunitario sono la causa del gruppo di sindromi e malattie denominate immunodeficienze primarie (o primitive- IDP); queste anomalie sono correlate ad alcuni difetti genetici. Sebbene le IDP si possano più frequentemente diagnosticare in età infantile, tuttavia la loro comparsa è indipendente dall'età.

Le IDP risultano frequentemente associate alle seguenti condizioni: malattie autoimmuni, neoplasie, manifestazioni allergiche.

Le immunodeficienze secondarie (IDS) sono causate da agenti o situazioni che agiscono sul sistema immunitario alterandone la corretta funzione.

Sono molto più frequenti delle forme primarie e tra le cause più comuni si ricordano la malnutrizione, l'impiego di farmaci immunosoppressori, la splenectomia, le neoplasie. Il più noto esempio di IDS è la malattia da HIV, che generando un'alterata risposta immunitaria, definisce le condizioni non solo per un maggior rischio di contrarre malattie infettive, ma anche per un alterato controllo della crescita neoplastica. Le IDP sono solitamente causate da mutazioni di singoli geni della risposta immunitaria e meno frequentemente da un coinvolgimento poligenico (in tal caso l'interazione con fattori ambientali può essere determinante per il manifestarsi degli aspetti clinici). Sebbene sia corretto distinguere IDP e IDS, tuttavia un termine concettualmente più estensivo evidenzia la vera essenza del danno: la disregolazione del sistema immunitario. Le IDP, a partire dagli anni Settanta del XX secolo sono state intensamente studiate, anche grazie alla disponibilità di nuove tecnologie di laboratorio. In particolare, nel corso degli ultimi venti anni, quelle che originariamente erano state prese in esame come “malattie rare” hanno consentito un nuovo approccio diagnostico e un migliore assetto del rischio epidemiologico.

Quindi, sebbene le IDP vengano ancora considerate impropriamente patologie rare, grazie al sempre più comune utilizzo della Next Generation Sequencing (NGS) e dei test di screening neonatali, si arriva ad una prevalenza stimabile, secondo alcuni autori, anche fino a 1:5000 ⁽¹⁸⁾. Varie società scientifiche, in Europa, negli USA e in varie nazioni hanno contribuito a raccogliere, attraverso i registri delle IDP, informazioni utili sia per la ricerca di base sia per le implicazioni cliniche. In un lavoro recente di H. Sue ⁽¹⁹⁾, viene messo un luce un punto, per alcuni versi critico, sul tipo di indagini relative al sistema immunitario. Scrive: *”In this brief review, I will define immunodeficiencies and argue that with newer genomics and other technologies, human studies of immunodeficiencies can offer insights equal to or surpassing those previously obtained from mice. In step with the expectation that basic research should lead to improvements in diagnosis and treatment, the ability to study these diseases in humans offers a concrete step towards the development of new immunomodulatory therapies”*.

Le IDP possono essere inquadrare ⁽²⁰⁾ come segue:

1. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity
2. Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features
3. Predominantly antibody deficiencies
4. Diseases of immune dysregulation
5. Congenital defects of phagocyte number, function, or both
6. Defects in Intrinsic and Innate Immunity
7. Autoinflammatory disorders
8. Complement deficiencies
9. Bone marrow failure
10. Phenocopies of PID.

Se le IDP non sono così rare come si riteneva in passato, quante sono? Un primo contributo per rispondere alla domanda venne da un lavoro di Bousfiha AA et al. del 2013 ⁽²¹⁾.

Sono seguite altre pubblicazioni ⁽²²⁾ ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾ e la frequenza cumulativa si può oggi stabilire attorno a 1/10.000.

In generale, quando si valuta una risposta immunitaria si deve considerare il carattere ridondante del sistema, e della sua flessibile complessità.

Poichè, in generale, un difetto della risposta immunitaria comporta un rischio aumentato nel controllo delle infezioni e nell'evoluzione clinica che ne deriva, dobbiamo chiederci come il SARS-CoV-2 possa interagire con un sistema immunitario inefficiente/inefficace.

Molti individui hanno alterazioni della risposta immunitaria (ovviamente anche nell'ambito delle IDS), ed è quindi ragionevole considerare il rischio che varianti virali anche ad alta patogenicità si possano generare in assenza di un adeguato controllo della risposta immunitaria.

Vari studi sono in corso sull'evoluzione della capacità infettante di SARS-CoV-2 e sul potenziale di mutazione emergente da infezioni prolungate nel tempo. Una rapida mutazione del virus in soggetti con ID è stata dimostrata in corso di COVID-19 e dal momento che un consistente numero di persone vive con stato di immunosoppressione (sia IDP sia IDS), *“ the association between immunosuppression and the generation of highly transmissible or more pathogenic SARS-CoV-2 variants requires further delineation and mitigation strategies. Rapid viral evolution has been described in immunosuppressed patients with persistent SARS-CoV-2 infection”*.⁽²⁵⁾

Il problema centrale nell'evoluzione delle varianti è ancora incompletamente definito, ma la studio della risposta immunitaria e dei fenomeni di “escape” del virus dal controllo immunitario trovano un modello “naturale” nell'evoluzione di COVID-19 in soggetti con ID. Nel lavoro di Wilkinson et al.⁽²⁶⁾ questo aspetto è ben delineato e gli autori riassumono come segue: *“At present it is unresolved where SARS-CoV-2 variants emerge from. One prevailing hypothesis is that some variants emerged from long-term chronic infections, generating novel advantageous combinations of mutations without the stringent selection pressure of transmission, eventually resulting in an outbreak and onward transmission. We have compared common mutations arising during chronic infections and described how many are shared with SARS-CoV-2 variant lineages. Furthermore we present evidence, based on a rare mutational signature, that the French B.1.616 variant lineage arose from a direct and recent spillover from a chronic infection. Overall the data presented here is consistent and supportive of the chronic infection hypothesis of SARS-CoV-2 variant emergence.*

Therefore we suggest identifying and curing chronic infections, preferably with combined antiviral therapy as would be used for more traditionally chronic viruses Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis C Virus (HCV) both to the infected individual, but also to global health”.

In buona sostanza nel corso della pandemia sono state acquisite nuove conoscenze sul punto centrale della risposta immunitaria a SARS-CoV-2.

Uno stato di risposta immunitaria inadeguato predispone al persistere di un'infezione prolungata, con implicazioni cliniche immediate per il paziente e per il rischio che nuove varianti del virus compaiono, generando un rischio esteso alla salute della comunità. La mutazione in sede dello spike è di particolare rilevanza proprio in funzione del target vaccinale e/o terapeutico da adottare.

In un lavoro di Ko et al.⁽²⁷⁾ si conferma l'evidenza già presente nella letteratura scientifica, che un'infezione prolungata da SARS-CoV-2 favorisce la diversità genomica.

Gli autori sottolineano in particolare come *“The emergence of clinically important mutations described in this report highlights the need for sustained vigilance and containment measures when managing immunocompromised patients with persistent COVID-19. Even as jurisdictions across the globe start lifting pandemic control measures, immunocompromised patients with persistent COVID-19 constitute a unique group that requires close genomic monitoring and enhanced infection control measures, to ensure early detection and containment of mutations and variants of therapeutic and public health importance”*.

La diagnosi di postacute sequelae of coronavirus disease 2019 (PASC) o long-COVID è un problema clinico e biologico di non secondaria rilevanza, soprattutto alla luce delle implicazioni che ne derivano: a) gestione del malato e delle terapie possibili; b) rischio di diffusione del virus nel lungo termine. In generale, l'esistenza di varianti in corso di ID è ormai acquisita, ma un inquadramento a tutto campo delle PASC è ancora in progress.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità circa il 25% degli individui che hanno contratto COVID-19 presenta svariati sintomi fino a 5

settimane dopo la diagnosi e circa il 10% accusa sintomi persistenti anche dopo 12 settimane ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾.

In un breve report di Z. Swank et al. ⁽³⁰⁾ sottolineano come la presenza di spike circolanti in corso di PASC fino a oltre 12 mesi sia un indice di riserva virale nell'organismo. Sebbene la presenza di spike non possa essere considerata, in prima approssimazione, la causa di PASC potrebbe essere utile l'impiego di spike come un biomarker di PASC facilitando diagnosi e gestione dei pazienti.

Una pandemia "mediatica". Nella storia naturale di COVID-19, sin dalla comparsa di SARS-CoV-2, ben si comprende l'impegno delle istituzioni, a vari livelli di competenza e autorevolezza, sia per la gestione organizzativa e politica dell'evento sia per la necessità di adeguare un'opportuna diffusione dei dati in progressione quotidiana. Oggi, circa a tre anni dall'inizio della pandemia, possiamo fare alcune considerazioni sulle modalità delle informazioni fornite dalle fonti deputate allo scopo e su quali problemi sono emersi. Comunicare significa farsi capire: aspetti cognitivi, razionali ed emotivi definiscono il rapporto tra la fonte che comunica e il ricevente. E' molto importante distinguere tra un modo di comunicare efficiente (si trasmette bene, con chiarezza quanto si vuole comunicare), da una modalità di comunicazione efficace, cioè ben capita, ben compresa [vero e proprio aspetto relazionale: **chi riceve il messaggio lo capisce sul serio**].

Esperti qualificati hanno affrontato l'argomento da vari punti di osservazione, ma restano indubbiamente alcuni aspetti critici ancora non risolti. Quando le informazioni non sono chiare, per esempio come riportato da Rita Rubin ⁽³¹⁾, le conseguenze possono essere la causa di un incremento consistente di persone che non si vaccinano (nell'articolo 2 milioni su 12 milioni presi in esame) per "misinformation or disinformation".

CONSIDERAZIONI PER IL FUTURO

La disponibilità di vaccini ha reso meno drammatico l'impatto del COVID-19 ⁽³²⁾ e, malgrado la presenza di gruppi no-vax, l'andamento della copertura con i prodotti messi a disposizione dall'industria farmaceutica ha avuto buoni risultati ⁽³³⁾.

Milioni di persone in tutto il mondo sono state vaccinate e sebbene la protezione verso il contagio

non sia ancora ottimale i vaccini hanno garantito una buona sicurezza limitando l'evoluzione fatale della malattia. Studi recenti si orientano ora sul ruolo delle mucose come "area" privilegiata dove stimolare la risposta immunitaria ⁽³⁴⁾ e quali sedi di primo incontro con il virus, che potrebbe essere bloccato in situ ⁽³⁵⁾.

Sebbene il vaccino sia una delle armi fondamentali per combattere il virus, sia nell'ambito della prevenzione, sia come garanzia di un minor danno biologico nella persona infetta, altri farmaci antivirali sono stati proposti e sono in corso di evoluzione per limitare le complicazioni cliniche di COVID-19. Ma il punto centrale, la lezione "sul campo" che abbiamo imparato e che ancora stiamo acquisendo, riguarda come affrontare una potenziale/possibile/probabile nuova epidemia che abbia gli stessi contenuti di rischio presenti in SARS-CoV-2. Questa è la vera sfida: globalizzazione, big data, azione sistemica. Come ha scritto il prof. Guido Rasi (ex Direttore Esecutivo dell'EMA e Direttore Scientifico Consulcesi) nell'introduzione alle nostre linee guida per COVID-19 [edizione del 2021]:<< *L'esperienza del Covid ci ha fatto capire quanto sia possibile oggi affrontare e gestire una pandemia di proporzioni enormi in maniera coordinata e sinergica rispetto a quanto fatto nel secolo scorso. In passato, mai si sarebbe potuto sperare di arrivare alla realizzazione di una cura vaccinale in tempi così brevi e tantomeno di poter utilizzare al meglio tutte le opzioni farmacologiche di cui già disponevamo per curare le forme di virus più gravi. Tuttavia, la pandemia ha messo in evidenza la debolezza del nostro sistema quando non si riescono a scambiare e a coordinare le informazioni con una certa rapidità, quando non si riescono a comunicare i risultati degli studi scientifici e le tecniche di cura di una nuova malattia. In presenza di una nuova malattia, infatti, avere una conoscenza simultanea comune della sua identità risulta fondamentale al fine di intervenire in maniera più tempestiva*>>.

Pertanto è opportuno concentrarci su alcune considerazioni finali, che possono aiutare a costruire la struttura portante per la gestione di un "problema" pandemico. Un elemento fondamentale sono i determinanti della salute. Con questa definizione si includono i fattori che influenzano lo stato di salute, in parte lo condizionano, e che si estendono dall'individuo alla comunità.

L'insieme dei comportamenti individuali, il contesto socio-economico, il livello culturale e lo stesso ambito politico sono i parametri che integrando strategie globali e realtà territoriali consentono [o non consentono] di elaborare strategie di prevenzione, attivare e attuare opportune politiche sanitarie e integrare il ruolo delle istituzioni con i bisogni/diritti del cittadino. L'accesso ai servizi sanitari è quindi solo uno dei numerosi parametri che devono essere contestualizzati di fronte al manifestarsi di un evento pandemico (quindi di portata transnazionale) [36]. A conferma di quanto premesso, per esempio, ci aiuta a comprendere il problema un interessante articolo del tutto recentemente comparso su Science il 1 dicembre 2022 ⁽³⁷⁾.

La premessa dello studio fa riferimento, in Africa, all'evoluzione geografica di SARS-CoV-2 nella variante BA.1, che è stata originariamente identificata in Sud Africa a metà novembre 2021.

Nel periodo novembre-dicembre 2021 BA.1 ha sostituito la variante Delta in una distribuzione territoriale Sud-Nord. Le analisi con PCR e sequenza genomica hanno messo in evidenza diversi "antenati" di Omicron, con un gradiente di "immune escape" gradualmente accumulatosi.

Gli autori concludono pertanto che antenati di Omicron erano presenti in diversi territori africani prima che Omicron finisse con il prevalere. Ne deriva la conseguenza, per esempio, che la limitazione degli spostamenti sarebbe poco utile alla luce di infezioni già ampiamente diffuse e non identificate. Ben si comprende inoltre che il problema possiede diverse articolazioni interpretative e non sfugge agli autori: *"Finally, conjectures addressing the Omicron genealogy include its evolution in a non-human host or in an immunocompromised individual which would be consistent with the initial detection of Omicron in South Africa, which has a high HIV prevalence. In stark contrast, the mutation pattern of Omicron ancestors and Omicron strains deposited in public databases differed substantially from the SARS-CoV-2 mutation pattern in immunocompromised individuals.*

Our data suggest prolonged and geographically widespread evolution of Omicron ancestor, patients across Africa. Although partial evolution of Omicron ancestors in immunocompromised individuals or non-human animals cannot be excluded, Omicron did not evolve in a single infection event according to our

continent-wide data. Eventually, highly transmissible BA.1 sensu strictu emerged, combining both efficient immune escape and tropism for the upper respiratory tract. Albeit the evolutionary origins of other Omicron sublineages than BA.1 remain uncertain, phylogenetically ancestral strains existing in Africa during 2021 suggest that diverse Omicron sublineages may share similar genealogy".

In Africa WHO calcola che il numero dei casi di COVID-19 diagnosticato non sia superiore al 15% e che fortemente sottostimato sia il numero dei decessi.

One Health, pandemic preparedness, e ancora un pensiero alla patocenosi: questa può essere una conclusione ragionevole (e ragionata) di quanto analizzato in queste brevi note, per indirizzare un sistema di intervento sulla salute globale.

La teoria della patocenosi, elaborata dal grande storico della medicina Mirko Grmek ⁽³⁸⁾, ha definito una visione ecologica delle malattie in equilibrio dinamico fra loro. Abbiamo già fatto riferimento al concetto secondo il quale una malattia ⁽¹⁰⁾ ne oscura altre (per esempio così accadde con la peste nera, vaiolo e morbillo). Per comprendere come le malattie in generale, e quelle infettive in particolare, interagiscano fra loro Grmek elaborò un approccio teorico che si basava sull'assunto che gli stati patologici presenti in una determinata popolazione costituiscono una patocenosi (neologismo derivato proprio da ...biocenosi, come abbiamo chiarito).

In buona sostanza

1. la frequenza e la distribuzione di ogni malattia dipendono, sia da diversi fattori endogeni ed ecologici, sia dalla frequenza e dalla distribuzione di tutte le altre malattie;
2. la patocenosi tenderebbe ad evolvere in uno stato di equilibrio.

In buona sostanza, fissato un determinato contesto spazio-temporale, frequenza e distribuzione di ogni malattia sarebbero condizionate dalla frequenza e dalla distribuzione di tutte le altre contestuali malattie. Questo approccio prevede che esistano, in un determinato ambiente, un certo numero (non elevato) di patologie ad alta frequenza, con un numero piuttosto elevato di malattie "rare".

Ma sul concetto di malattia "rara" è bene essere prudenti, perchè la definizione può evolvere nel

corso del tempo, grazie ai progressi di diagnosi e alle definizioni che vengono proposte “per convenzione”. Tuttavia a nostro parere resta valido l’assunto che le condizioni ecologiche possono avere un ruolo critico, sia per la comparsa di nuovi (o mutati) agenti patogeni sia per la trasmissione degli stessi (per esempio trasmissibilità per via aerea).

Il punto essenziale di questo modo di fare ricerca per la comprensione della patocenosi, mette sempre in campo un approccio multidisciplinare, sia che si voglia interpretare il passaggio da malattie infettive a degenerative (per esempio per l’aumento di anni di vita) sia per la ri-comparsa o nuova comparsa di agenti patogeni. Fattori ambientali (esterni), comportamenti che cambiano tra gli uomini, diverse relazioni e capacità di spostamento cambiano l’equilibrio della patocenosi, riconfigurando scenari nuovi, solo in parte prevedibili.

E le “vere” nuove malattie? Quelle emergenti? Come le inseriamo in questa cornice? Una bella sintesi del pensiero di Grmek è stata pubblicata da G. Corbellini, prof. ordinario di Storia della Medicina, alla Sapienza – Università di Roma ⁽³⁹⁾, che in un pregevole articolo di qualche tempo fa riassume i punti essenziali del pensiero di Grmek.

Un punto fondamentale nella narrazione di un evento nuovo (SARS-CoV-2) all’interno della patocenosi potrebbe in prima approssimazione rendere il pensiero di Grmek in parte insufficiente per spiegare il manifestarsi “improvviso” di una pandemia, ma in realtà anche questo percorso è del tutto coerente. Scrive Corbellini: “Covid 19 non è indice di una rottura della patocenosi, ma si tratta di un’infezione emergente, che ricade nella quarta categoria sopra descritta”. La quarta categoria ⁽³⁹⁾, in riferimento nell’articolo di Corbellini, recita: “una malattia può essere definita emergente se non è mai esistita in una popolazione umana, ma è passata a essa da una popolazione animale; numerosi agenti sono passati dagli animali domestici all’uomo con l’invenzione dell’agricoltura, tubercolosi e vaiolo in primis, ma anche l’influenza, e più recentemente Ebola e i virus SARS”.

Un’ultima considerazione: numeri, qualità e quantità. I modelli matematici, l’esperienza sul campo, le conclusioni,... John Wettlaufer, membro del Comitato per il Premio Nobel della Fisica [2021],

riferendosi al lavoro di Parisi in occasione del conferimento del premio per l’importante traguardo dallo scienziato italiano, disse “*We do not understand predictability unless we understand variability*”.

E non è certo un risultato semplice.

Del resto tanti numeri non fanno “scienza” e quindi non dimentichiamo il vecchio principio della piramide DIKW.

La DIKW è uno schema teorico che descrive il processo della conoscenza come una piramide con base molto larga di dati (D, data) che dopo essere sottoposti e analizzati in un processo di aggregazione (I, information) e quindi inseriti in un tempo applicativo/sperimentale (K, knowledge) si collocheranno in alto verso (forse ?) la saggezza (W, wisdom). Questa piramide nasce in un contesto aziendalistico, ma contiene elementi e categorie “funzionali” che possono anche aiutarci quando debbono essere gestiti molti parametri e assumere decisioni sul campo. E’ anche un problema di linguaggio: talora si parla di informazione, ma in realtà si tratta solo di “dati”, o si parla di conoscenza, quando invece si ha solo “informazione”.

E allora, sembra opportuno non dimenticare quanto scrisse J.H. Humphrey (uno dei fondatori della British Society for Immunology) in un brillante articolo sul tema Serendipity in Immunology: “*Although it may be possible for great minds in mathematics or physics to arrive at verifiably valid generalizations by purely mental processes - thereby showing that the processes of mental logic conform in some fascinating way with causality as it operates in the physical world - in biology we can only proceed by observation and experiment*”. ⁽⁴⁰⁾

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Geneva: WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening>.
2. K. Harper *Plagues upon the Earth: disease and the course of human history* Princeton University Press, 2021.
3. G. Breccia – A. Frediani. *Epidemie e guerre* Newton Compton eds, 2020.
4. L. Ricolfi – *La notte delle ninfee (come si malgoverna un'epidemia)*. La nave di Teseo, Milano- 2021.
5. Jeffery K. Taubenberger e David M. Morens, 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics, in *Emerging Infectious Diseases*, vol. 12, n. 1, 2006-1, pp. 15-22, DOI:10.3201/eid1201.050979.
6. Soper GA. The Influenza pneumonia pandemic in the American Army Camps during September and October. *Science* 1918; 48: 451-456. PMID: 17755433.
7. Soper GA. The lesson of the pandemic. *Science* 1919; 49: 501-506.
8. Soper GA: *The Curious Case of Typhoid Mary* www.ncbi.nlm.nih.gov.
9. Karen-Beth G. Scholthof *The disease triangle: pathogens, the environment, and society*. *Nature Rev. Microbiology* 2007; 5: 152-156.
10. Gonzalez JP et al. Pathocenosis: a holistic approach to disease ecology *EcoHealth* 2010; 7:237-241.
11. Fauci AS *Infectious diseases: considerations for the 21st century - Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:675-85.
12. Global Preparedness Monitoring Board – *A world in disorder* Global Preparedness Monitoring Board. *A World in Disorder. Global Preparedness Monitoring Board Annual Report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020.
13. Tomonari S, and Kouji H - *Immune response to SARS-CoV-2 in severe disease and long COVID-19* *iScience* 2022; 25: 1 – 20.
14. ISS/Roma - *Prevalenza e distribuzione delle varianti di SARS-CoV-2 di interesse per la sanità pubblica in Italia Rapporto n. 24 del 29 settembre 2022*.
15. Mitch Leslie *A viral arsenal* *Science*; 2022; 378 : 128-131.
16. Markov PV, Katzourakis A, Stilianakis NI *Antigenic evolution will lead to new SARS-CoV-2 variants with unpredictable severity*. *Nature Rev. Microbiology* 2022; 20: 251-252 .
17. Kaiming Tao et al. *The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variant* *Nature Reviews Genetics* 2021; 22: 757-773 .
18. Gallo V, Dotta L, et al. *Diagnostics of primary Immunodeficiencies through Next-Generation Sequencing*. *Front Immunol* 2016;7:00466.
19. Su H. *Studying human immunodeficiencies in humans: advances in fundamental concepts and therapeutic interventions - 1*. *F1000Res*. 2017; 6: 318. Published online 2017 Mar 24. doi: 10.12688/f1000research.10594.1.
20. Bousfiha A. et al *Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification* *Journal of Clinical Immunology* 2020; 40:66-81
21. Bousfiha A et al. *Primary Immunodeficiency Disease Worldwide: more common than generally thought* *J Clin Immunol*. 2013; 33: 1-7.
22. Abolhasani H, Azizi G, et al. *Global systematic review of primary immunodeficiency registries* *Exp. Rev. Clin. Immunology* 2020; 16: 717-732.
23. van Zelm MC, Condino-Neto A, Ridha-Barbouche M *Editorial: primary immunodeficiencies worldwide* *Frontiers Immunol*. 2020; 10: 1-7.
- 24]-Demirdag Y, et al. *New primary immunodeficiencies 2021 context and future* *Current Opinion in Pediatrics* 2021; 33: 657-675.
25. Vorey L, et al. *SARS-CoV-2 variants in patients with immunosuppression* *N Engl J Med* 2021; 385:562-566.
26. Wilkinson SAJ, et al *Recurrent SARS-CoV-2 mutations in immunodeficient patients* *Virus Evolution* 2022; 8: 1-16.
27. Ko KKK, Yngtaweessittikul H, et al. *Emergence of SARS-CoV-2 spike mutations during prolonged infection in immunocompromised hosts*. *Spectrum-Microbiology (American Soc. Microbiology)* 2022; 10: 1-9.
28. World Health Organization (WHO). *In the wake of the pandemic: preparing for Long COVID*. 2021. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2021/in-the-wake-of-the-pandemic-preparing-for-long-covid-2021>.
29. Peluso MJ, Deeks SG. *Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID*. *Trends Immunol* 2022; 43:268-70.
30. wank Z. et al *Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae* *Clinical Infectious Diseases* ; published online 2 September 2022 .
31. ubin R. *When physicians spread unscientific information about COVID-19* *JAMA* Published online February 16, 2022.
32. Tregoning JS et al. *Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape* *Nature* 2021; 2: 626-636.
33. Francis AI, et al. *Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions* *Postgrad Med J* 2022;98:389-394.
34. Sano K, et al. *SARS-CoV-2 vaccination induces mucosal antibody responses in previously infected individuals* *Nature Communications* 2022; 13:5135/1-8.
35. Mao T, et al *Unadjuvanted intranasal spike vaccine elicits protective mucosal immunity against sarbecovirus* *Science* 2022; 872: 1-12.
36. WHO – *COVID 19 and the social determinants of health and health equity / Evidence brief* [oct. 2021].
37. Fischer C et al *Gradual emergence followed by exponential spread of the SARS-CoV-2 Omicron variant in Africa - Science* 10.1126/science.add8737 (2022).
38. *Enciclopedia Treccani*.
39. G. Corbellini *Patocenosi di Covid-19: un tributo a Mirko Crmek - Pubblicato il 09/05/2020* [www.scienzainrete.it].
49. Humphrey *Serendipity in Immunology* *Ann Rev Immunol* 1984 2: 1-21.