



Istituto Pasteur Italia, Roma
Fondazione Cenci-Bolognetti

Luigi Frati • Anna Teresa Palamara • Angela Santoni

CORONAVIRUS

Forza che ce la facciamo

EDIZIONI MINERVA MEDICA

AUTORI

Luigi Frati^{1,2}, Anna Teresa Palamara^{1,3}, Angela Santoni^{2,3}

¹ *Istituto Pasteur Italia, Roma;*

² *IRCCS Neuromed, Pozzilli;*

³ *Sapienza, Università di Roma.*

Si ringraziano

GIUSEPPE BIONDI ZOCCAI e GIACOMO FRATI

per la revisione scientifica di testo e figure.

ISBN: 978-88-5532-039-9

©2020 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino

Sito Internet: www.minervamedica.it / e-mail: minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

INTRODUZIONE

PANDEMIA DA CORONAVIRUS. ALL'IMPROVVISO? O PIUTTOSTO IMPREPARATI?

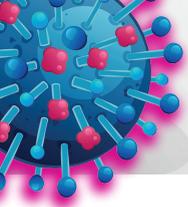
In un articolo pubblicato nel 2015 su *Nature Medicine* (Menachery VD, *et al.* *A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence*) è stata messa in evidenza la possibilità che, dopo il 2002-2003, si potessero verificare nuovi salti di specie di un *SARS-like virus*. Gli autori così concludevano: “*Our work suggests a potential risk of SARS-CoV re-emergence from viruses currently circulating in bat populations*”, ovvero: **c'è un rischio potenziale che riemerge un'epidemia dai virus SARS che circolano nei pipistrelli.**

In un'epoca in cui una fetta consistente della popolazione ritiene che la Terra sia piatta (oltre il 20% in una statistica USA) o che i vaccini facciano più male che bene non sorprende che una pubblicazione su di una rivista di grande prestigio sia stata del tutto ignorata dai grandi gestori della politica sanitaria. Nonostante ciò, tanti ricercatori e tanti medici hanno seguito e seguitano – a beneficio di tutti – a studiare e fare ricerche seguendo il dire dantesco: “*Fatti non foste a viver come bruti, ma a seguir virtute e canoscenza*”.

L'epidemia – ora pandemia – di un nuovo SARS virus ci ha comunque messo di fronte alla realtà: è un virus nuovo, molte persone infettate sono a-sintomatiche (e quindi fonte inconsapevole di contagio), nessuno è immunizzato, non ci sono farmaci, non c'è un vaccino, tutti siamo potenzialmente esposti, di più quelli che si occupano da sempre della nostra salute: medici, infermieri, operatori delle ambulanze (De Chang, *et al.*, *Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection*. *Lancet* 13 Feb 2020). I dati successivi (grande potere infettante, mortalità ridotta rispetto alla SARS-epidemia, ma superiore rispetto all'influenza) hanno indicato nell'interruzione dei “*rapporti fisici inter-umani*” l'unica efficace forma di contenimento della pandemia.

La politica ha i suoi riti e i suoi tempi, disponendo provvedimenti prima solo su chi sia sospettato d'essere infetto (zone rosse, *quarantena*), poi su tutta la popolazione quando la ricerca indica che occorrono provvedimenti globali: “*A quarantine fails to contain the pathogen? That has happened... especially with pathogens like influenza virus and SARS-CoV2 that render people contagious before they're symptomatic* (Jones DS, *History of a crisis. Lessons from Covid-19*. *NEJM* 2020): la scienza dice che **si è contagiosi anche prima di avere i sintomi della malattia** (febbre, mal di gola, tosse, congiuntivite, etc.).

Intanto, la ricerca biomedica va avanti, in Italia tra mille problemi, predisponendo kit per diagnostica genomica-molecolare (identificazione dei portatori del virus, malati o con sintomatologia incerta o asintomatici) o immunologica (identificazione anche di “*guariti consapevoli-inconsapevoli-immunizzati*”). Per un anticorpo terapeutico che blocchi il virus ci vuole tempo, per un vaccino ancora di più (non arriveranno prima di molti mesi) ed è possibile che – come



per la SARS – con il diminuire dei nuovi casi (grazie alle misure drastiche di contenimento) e con l'avvicinarsi della stagione estiva – anche l'infezione da SARS-CoV2 subisca un drastico ridimensionamento epidemiologico. È possibile, perché **con un'infezione nuova nulla è certo**; ci sono delle incognite su cui ne sapremo di più tra qualche anno, tra tutte sulla stabilità del virus nel passaggio interpersonale di massa e sulla possibilità che focolai epidemici riemergano in autunno. **Oggi l'unico rimedio è interrompere il contagio inter-umano.**

La rete degli Istituti di ricerca biomedica non si è fermata, in Italia negli IRCCS-ISS del Ministero della Salute, nelle Università ed ospedali universitari e nelle Fondazioni; e così nel mondo, dove l'Organizzazione Mondiale della Sanità-OMS tira le fila dei dati epidemiologici che provengono dai centri di controllo della diffusione delle malattie (USA, Europeo, Cina) e dagli istituti di ricerca, tra cui i 32 Istituti Pasteur, diffusi in tutti i continenti, con sedi tra le altre a Parigi, Roma, Shanghai, Pechino, Hong Kong. La rete degli Istituti Pasteur, coordinata dal Pasteur-Parigi (10 Premi Nobel, tra cui due agli scopritori del virus dell'AIDS-HIV), ha contribuito a identificare il genoma di SARS (2002), di SARS-CoV2 (gennaio 2020) e nel contenere altre epidemie emergenti (Ebola, Zika). Anche l'Istituto Pasteur Italia a Roma dà il suo contributo, con i laboratori diretti dal virologo canadese John Hiscott e che sono partner in un progetto di ricerca europeo su SARS-CoV2. Ora i Pasteur lavorano sulle terapie contro questo virus (anticorpi monoclonali, vaccini specifici).

Vi diciamo questo perché siamo **ricerca indipendente**, non rispondiamo cioè né ad interessi economici, né alla politica. Caso mai chiediamo alla politica, a quella italiana in particolare, di ascoltare la scienza sempre e non solo quando si è in piena emergenza sanitaria, come giustamente si sta facendo ora per questa emergenza: qualcuno dei gestori della sanità legge *Nature Medicine*, *Lancet* o *New England Journal of Medicine*? Sarebbe servito nel passato per orientare le scelte politiche di lungo termine. Non è un caso che un Presidente del Consiglio che viene dall'Università, il Prof. Conte, si sia rivolto ora con decisione alle ragioni della scienza. E lo stesso fa il Ministro della Salute, che ha anche un nome bene augurante (Speranza).

Abbiamo così sentito il dovere di pubblicare un agile volumetto sul virus che sta causando questa grave pandemia. Raccontiamo la verità scientifica, che cosa è il virus *SARS-CoV2*, che caratteristica ha la malattia indotta (*Covid-19*), che cosa è prudente e ragionevole fare (interruzione dei rapporti inter-personali, tracciatura dei contatti, test diagnostici estesi a non infetti almeno nelle aree a rischio), se vi sono terapie specifiche (al momento no) o di supporto (ve ne sono di sperimentali), se e quando avremo farmaci o un vaccino, a chi rivolgersi se abbiamo sintomi della malattia.

Tiriamo poi le fila, mettendo in evidenza che si esce da questa situazione emergenziale se tutti, **cioè tutti**, seguono senza furbizie le regole: interruzione dei rapporti interpersonali non necessari, 1 metro di distanza (meglio 2), norme di igiene generale e personale (lavarsi le mani, mascherina, etc.), adeguarsi alle direttive che vengono dalle Autorità nazionali e regionali.

Gli Autori sono ricercatori Sapienza-Università di Roma e Pasteur Italia, affermatosi in campo internazionale nei settori della medicina molecolare, della microbiologia-virologia e dell'immunologia, che – come soliti fare – hanno rinunciato ai diritti d'autore per contenere il costo.

Al libretto ha collaborato la Scuola Ovidio di Roma-Balduina, III A, con i professori e gli studenti connessi *on-line*: hanno rivisto il testo, sono autori dei disegni e delle vignette, hanno

fatto domande alle quali hanno risposto i ricercatori Pasteur. Anche loro sono Autori a pieno titolo, come “*Ragazzi Pasteur*”.

Li indichiamo con i nomi in ordine alfabetico dopo la **Preside** (Claudia...) e le **professoress**e (Anna... e Raffaella...): Abinet, Alessandro, Caterina, Daniele, Elena C., Elena P., Emma, Eva, Gianluca, Giorgio, Lorenzo, Maria Stella, Niccolò, Sara, Stefano, Teo, Valerio A., Valerio M, e Verna.

Qualcuno di loro ha suggerito come chiudere il volumetto ed anche questa introduzione, richiamando l'importanza grande della **responsabilità sociale: non fare agli altri quello che non vorresti che fosse fatto a te.**

Un grazie infine a Edizioni Minerva Medica che si sono rese immediatamente disponibili per pubblicare questo volumetto e per distribuirlo a mero prezzo di costo.

LUIGI FRATI

Presidente Istituto Pasteur Italia-Fondazione Cenci Bolognetti, Roma

Se la temperatura è oltre 37,5 °C e si hanno tosse, congiuntivite e rinite chiama il medico di famiglia e - in caso di non reperibilità - i numeri verdi della Regione o del Ministero della Salute 1500 nonché il 112.

Regione	No. verde	Regione	No. verde	Regione	No. verde
Abruzzo	800 860146	Basilicata	800996688	Calabria	800767676
Campania	800 909699	Emilia Romagna	800033033	Friuli V. Giulia	800500300
Lazio	800 118800	Lombardia	800894545	Marche	800936677
Piemonte	800 192020	Prov. Trento	800867388	Prov. Bolzano	800751751
Puglia	800 713931	Sardegna	800311377	Sicilia	800458787
Toscana	800 556060	Umbria	800636363	Val d'Aosta	800122121
Veneto	800 462340	Numeri nazionali	1500 – 112 – 118		

Indice

1. Chi è nato prima, l'uovo o la gallina? O un virus?	1
2. Genoma virale	5
3. Patogenicità di un virus-capacità di provocare una malattia (virulenza e patogenicità)	6
4. Perché un virus può provocare epidemie	8
5. Pandemia di notizie o <i>info-demia</i>	9
6. La risposta immunitaria	10
7. Modalità di trasmissione dei virus	12
8. I Coronavirus, il virus di Wuhan-2019 (SARS-CoV-2) e la malattia indotta (Covid-19). Virus creato in laboratorio? Complotto internazionale?	13
9. Epidemiologia del Coronavirus 2019-nCoV/SARS-Cov2	17
10. I sintomi, il progredire della malattia, le terapie da non modificare	20
11. Terapie specifiche e non nel corso della malattia/COVID-19. L'attesa del vaccino	22
12. Previsioni sul decorso della pandemia	24
13. Cosa fare. Lo dice l'OMS, lo dicono i ragazzi della III A	27
14. Ruolo-guida della ricerca scientifica	29
15. Gli studenti della Scuola Media Ovidio (III A) domandano... Pasteur risponde	31
16. Covid a fumetti vista dalla III A dell'Ovidio	33
Il decalogo degli Istituti Pasteur	36
Per saperne di più	37

1. Chi è nato prima, l'uovo o la gallina? O un virus?

Chi è nato prima? La domanda sembra fatta più per filosofi o teologi che per un ricercatore, perché la risposta esatta è “nessuno dei due”. All’inizio – tra 3 e 4 miliardi di anni fa, prima che esistessero forme di vita – si sono probabilmente formate alcune molecole organiche primordiali. Queste erano costituite di 3 elementi (carbonio-ossigeno-idrogeno: C, O, H, che sono ad es. gli elementi degli zuccheri), di 4 elementi (oltre a C, O, H, contenevano azoto-N per formare aminoacidi e basi azotate).

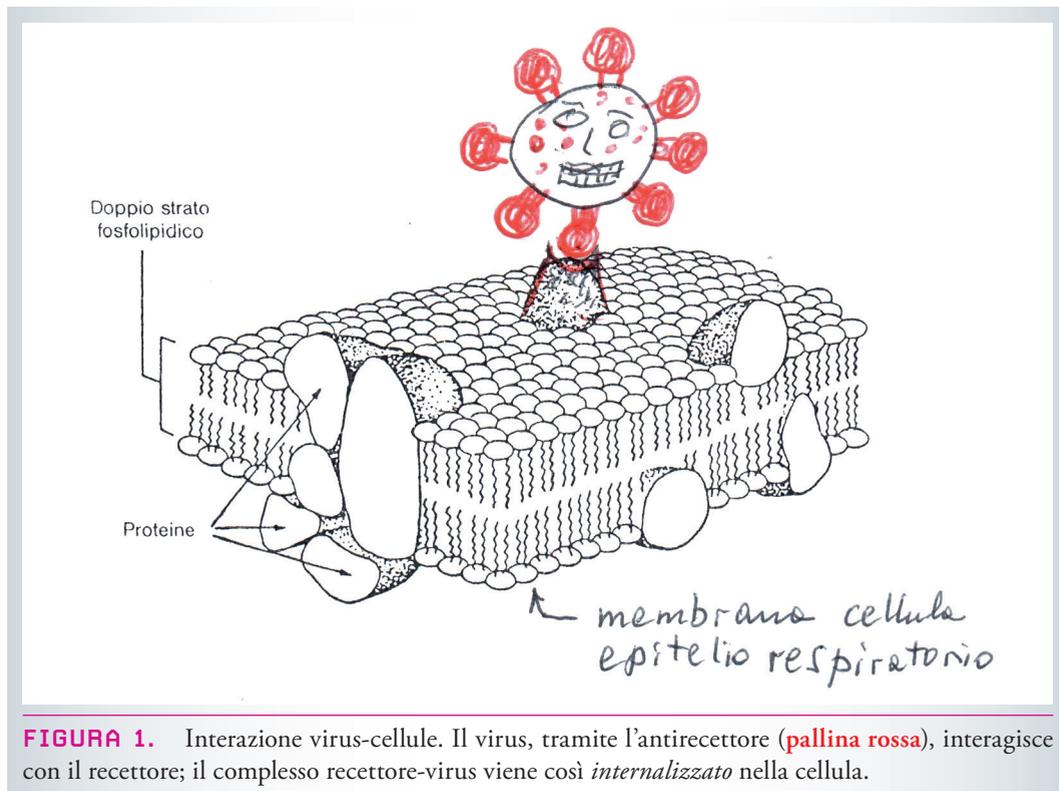
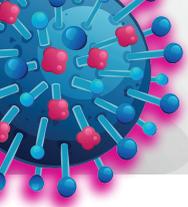
Alcune molecole contenevano 5 elementi (con aggiunta di fosforo-P), per dar luogo ai nucleotidi, che sono i mattoni degli acidi nucleici. Gli aggregati sono poi diventati sempre più complessi formando polimeri, per poi dar luogo a filamenti di RNA con capacità autoreplicante (autocatalisi), poi RNA a doppia elica e poi DNA.

La sequenza di questi eventi è argomento di studio e di discussione scientifica: quello che è certo è che all’uovo o alla gallina si è arrivati molto tempo dopo, passando per cellule primordiali e per virus. Questi sono costituiti da aggregati di acidi nucleici e proteine. I loro acidi nucleici contengono tutte le informazioni genetiche per essere riprodotti, ma non la capacità di sintetizzare autonomamente i propri componenti (acidi nucleici e proteine). Hanno cioè bisogno di una cellula vivente per potersi moltiplicare.

Un virus è in effetti un’organizzazione biomolecolare estremamente semplice, costituita da un acido nucleico (DNA oppure RNA), associato a proteine virali specifiche. Alcuni virus hanno un rivestimento proteico derivato dalla stessa cellula che li ospita e ne supporta la replicazione. Nel rivestimento sono inserite alcune “*proteine di superficie*” codificate dallo stesso virus. Come abbiamo detto il virus – per la propria replicazione – ha comunque bisogno di una cellula vivente: è cioè un “*parassita intracellulare obbligato*” perché la sua replicazione può avvenire solo utilizzando la “*macchina metabolica*” cellulare attraverso interazioni tra componenti del virus e componenti della cellula. La prima interazione si ha tra una o più proteine di superficie del virus (*antirecettori*) e uno specifico *recettore* che si trova sulla superficie della cellula. Da notare che solo i virus capaci di riconoscere un *certo* tipo di recettore, presente su di un *certo* tipo di cellula, riescono ad infettarla.

Ad esempio, il notissimo **virus HIV** che causa l’AIDS si lega, tramite la propria glicoproteina di superficie gp120⁴¹, ai linfociti che hanno sulla loro superficie un recettore chiamato CD4: HIV non può quindi infettare le cellule che non presentino sulla loro superficie questo recettore. Replicandosi nelle cellule del sistema immunitario il virus danneggia la loro capacità di attivarsi e di rispondere alle infezioni: si determina così una condizione, chiamata immunosoppressione (o *immunodeficienza acquisita*), molto grave perché qualsiasi infezione, anche banale, può mettere a rischio la vita della persona HIV-infettata/*immunodeficiente*.

Analogamente, il **virus dell’influenza** si lega con le proprie glicoproteine di superficie (emoagglutinine) ai glicani costituiti da acido acetilneuroaminico che fanno parte della parete cellulare degli epitelii delle alte e medie vie respiratorie. In conseguenza di questo legame, il virus entra nella cellula tramite un processo chiamato *endocitosi* (dal greco *endon* = dentro la



cellula). Questo processo riguarda anche i *coronavirus*, che hanno un *antirecettore* che lega la proteina di superficie della cellula (*recettore*).

La **Figura 1** mette in evidenza come un virus “trova” la cellula sensibile, interagendo con lo specifico *recettore* nella membrana cellulare.

La specificità *recettore cellulare-antirecettore virale* fa sì che la gran parte dei virus riesca ad infettare solo determinati tessuti. Inizialmente, quando della natura dei virus si sapeva molto meno, la denominazione dei virus era riferita all'organo del corpo umano infettato e alla patologia che veniva osservata; ad esempio se un virus infettava le cellule del fegato (cellule epatiche) si parlava di virus dell'epatite o se infettava la mucosa nasale causando una rinite si parlava di rinovirus, o di adenovirus se erano infettate le alte vie respiratorie.

Le ricerche di biologia molecolare-genetica hanno permesso di capire molto di più della struttura dei virus, di mettere a punto vaccini, di produrre anticorpi specifici contro componenti del virus (le sue proteine esterne), in alcuni casi di produrre farmaci efficaci (ad es. *aciclovir* contro i virus dell'*Herpes* e gli inibitori della RNA polimerasi del virus dell'epatite C).

La svolta è avvenuta a metà degli anni '50 del secolo XX, quando Watson e Crick hanno delucidato la struttura a doppia elica del DNA, ponendo le basi per comprendere come avvenga la sua duplicazione e poi la *trascrizione* nel RNA (un enzima, la *RNA polimerasi*, sintetizza il RNA sullo “stampo” costituito da un singolo filamento di DNA) e anche il procedimento inverso (sintesi di DNA da un filamento di RNA per azione dell'enzima *trascrittasi inversa*).

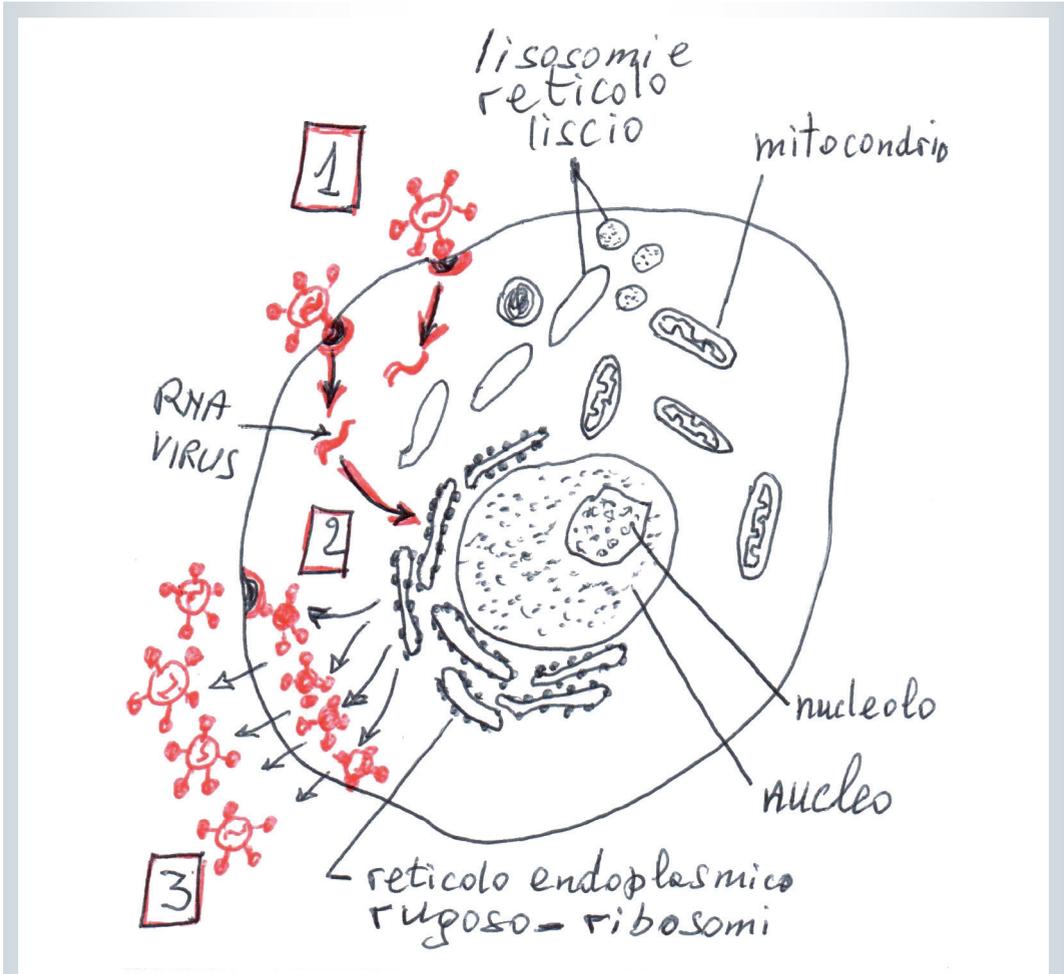
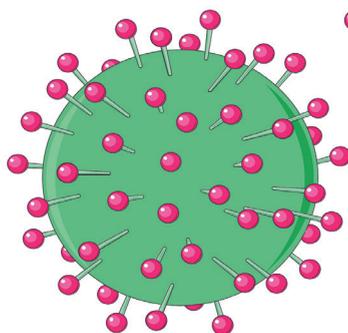
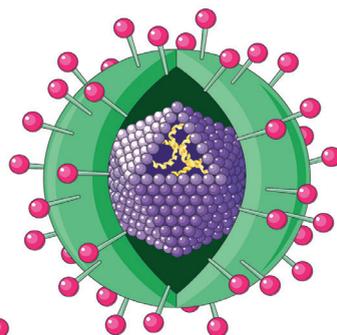
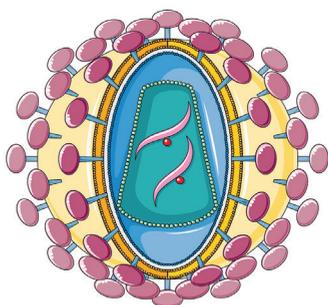
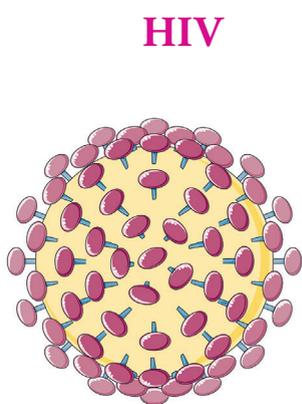


FIGURA 2. Funzionamento di una cellula – infezione da parte di un virus. Al centro il nucleo con il nucleolo, ove sono i cromosomi e il DNA. Nel citoplasma sono indicati i *mitocondri* (producono energia), il reticolo *rugoso* (con i ribosomi che sintetizzano proteine, comprese quelle virali), il reticolo *liscio* con le vescicole secretorie e i *lisosomi* (particelle spazzine). I virus (**palline rosse**) con il loro *antirecettore* (*spike-spuntone* in **rosso**) interagiscono con il *recettore* situato sulla parete cellulare [1], entrano nella cellula ove viene liberato l'RNA virale [2]; particelle virali *mature* (ovvero complete di RNA e proprie proteine) escono dalla cellula che in genere risulta *danneggiata* da questo processo (effetto *citopatico* dovuto all'infezione-replicazione virale) e possono infettare altre cellule [3].

Nelle cellule la trascrizione di RNA messaggero sullo stampo di DNA porta alla sintesi di proteine (*traduzione* dell'informazione genetica) da parte di un complesso RNA-proteina (ribosoma, organizzato nel *reticolo endoplasmico rugoso*), con la sintesi guidata appunto dal *RNA messaggero*.

Come già accennato, un virus per replicarsi ha bisogno di usufruire della “*macchina cellula*”, introducendosi in essa e utilizzando le strutture cellulari per riprodurre il proprio genoma e far sintetizzare le proprie proteine. Si formano così all’interno della cellula le varie componenti del virus (acido nucleico e proteine) che poi vengono assemblate a ridosso della membrana cellulare (Figura 2). Le particelle virali *mature* (ovvero complete di acido nucleico e proteine) vengono quindi rilasciate all’esterno causando danni più o meno gravi alla cellula (effetto cosiddetto *citopatico*). Usciti dalla cellula i virus possono infettare altre cellule.

HIV



Virus epatite

2. Genoma virale

I virus si differenziano l'uno dall'altro per la struttura del loro genoma, che codifica anche per la sintesi dei propri costituenti proteici. Proprio l'analisi del genoma ha messo in evidenza che virus che infettano gli stessi organi, dando patologie simili (ad es. virus influenzali e parainfluenzali) possono essere in realtà molto diversi tra loro. Solo i virus che hanno struttura genomica pressoché uguale (differenza anche inferiore all'1%) e causano patologie simili, fanno parte di una stessa famiglia: tale è il caso degli oltre 100 genotipi di *rinovirus*, che a loro volta sono classificati in 3 sottofamiglie.

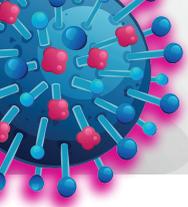
L'analisi del genoma dei virus ha consentito di capire non solo la correlazione con molte patologie diverse, ma anche di spiegarne la progressione clinica nel tempo (malattie acute, croniche etc.) e il loro esito. Via via che procedeva l'analisi del genoma virale sono state precisate molte delle caratteristiche genetico-molecolari che caratterizzano le diverse famiglie: virus con genoma DNA oppure RNA, a singolo o doppio filamento, positivo o negativo, lineare o circolare. Andando avanti con gli studi sono stati caratterizzati altri elementi strutturali delle particelle virali: dimensione dell'acido nucleico, essere/non essere il virus rivestito di proteine capaci di interagire con recettori di membrana delle cellule umane.

Risale a David Baltimore (premio Nobel per la medicina nel 1975 insieme con Renato Dulbecco e Howard Temin) la proposta di classificazione dei virus in relazione alle caratteristiche dell'acido nucleico. Ed è questo il sistema oggi generalmente accettato (ds = doppio filamento/*strand*, ss = singolo filamento; T = trascrizione):

- a. DNA virus
 - Gruppo I – dsDNA (a doppio filamento);
 - Gruppo II – ssDNA (a filamento singolo).

- b. RNA virus
 - Gruppo III – dsRNA (a doppio filamento);
 - Gruppi IV e V – ssRNA (a filamento singolo a polarità positiva + o negativa -).

- c. Retrovirus (con capacità retrotrascrizionale)
 - Gruppo VI – ssRNAT (RNA retro trascritto a DNA);
 - Gruppo VII – ssDNAT (DNA a doppio filamento retrotrascritto a DNA).



3. Patogenicità di un virus-capacità di provocare una malattia [virulenza e patogenicità]

Quando un virus riesce ad entrare in una cellula possono accadere più eventi:

1. il virus si replica nella cellula e libera particelle virali, con il sistema immunitario che riesce a controllare l'infezione e ad impedire che il virus si diffonda (**infezione senza malattia**);
2. replicandosi nella cellula il virus causa un danno diretto (*effetto citopatico*) che impedisce la normale funzione della cellula; in questo caso la patologia è più o meno grave con due variabili, dipendenti dalla capacità del virus di diffondersi alle cellule vicine e del sistema immunitario di contenere l'infezione (**malattia con sintomatologia lieve, media, alta**);
3. oltre al danno diretto possono essere indotte risposte immunitarie (ad es. rivolte ad altre cellule, come nella meningite) e autoimmunitarie (contro proteine virali che hanno una reazione crociata con le proteine dell'ospite umano) oppure patologie da rilevante produzione di immunocomplessi (complessi proteine virali-anticorpi: conseguenti patologie d'organo, tra cui importanti quelle renali), reazione infiammatorie da proteine virali; in tutti questi casi si ha un **paziente che può presentare anche più patologie**;
4. integrazione del genoma virale in quello della cellula ospite (HIV virus: provoca la sindrome dell'immunodeficienza acquisita-AIDS; molti virus oncogeni: sviluppo di una **neoplasia**).

La natura e la severità della patologia dipendono in genere da due caratteristiche, definite come *virulenza* e *patogenicità*:

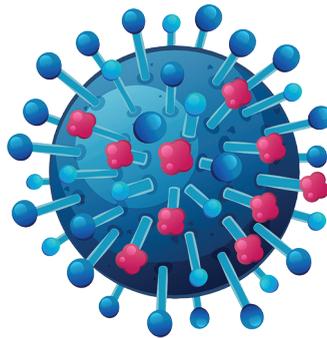
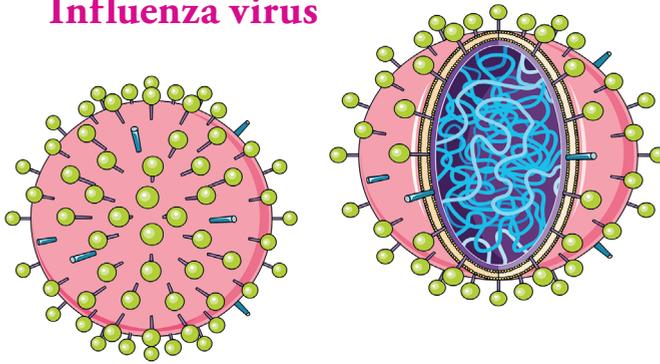
- **virulenza**: capacità intrinseca di un virus di provocare una malattia in relazione alla quantità di virus (*carica virale*) necessaria a determinarla (definita complessivamente come *aggressività*);
- **patogenicità**: capacità di determinare una malattia in funzione sia dell'aggressività del virus (presenza nelle cellule dell'ospite di recettori per l'antirecettore virale) che della reazione dell'ospite (risposta immunitaria).

La *patogenicità* di un virus (ovvero la sua capacità di provocare malattia) dipende quindi dalla sua *virulenza* moltiplicata per la *carica virale* e tuttavia al denominatore abbiamo sempre la **risposta dell'ospite**, che può annullare o ridurre un teorico effetto patogeno. Senza dimenticare quanto si è già detto ovvero che un virus è patogeno se riesce ad interagire con una cellula con il meccanismo *antirecettore virale-recettore cellulare*.

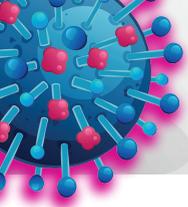
Così, virus della stessa famiglia possono avere una virulenza molto diversa: un esempio molto conosciuto è il caso dei **virus influenzali**. Nella maggior parte dei casi, l'influenza stagionale causa febbre e malessere generale, che in genere si risolvono in pochi giorni. Ma il virus influenzale ha causato anche alcune importanti pandemie (epidemie diffuse a tutti i continenti) che si ricordano ancor oggi per gli effetti drammatici: la pandemia da virus influenzale di tipo A sottotipo H1N1 (detta "*la spagnola*") che negli anni 1918-20 ha causato milioni di

morti o l'influenza *asiatica* del 1957 (H2N2). Di recente nel 2009 vi è stato un nuovo ceppo di influenza A H1N1 (*influenza suina*) caratterizzato da una capacità di diffondersi nella popolazione molto elevata. Quando emerge un nuovo virus nessuno ha anticorpi in grado di fermarlo e non esistono vaccini da poter utilizzare nell'immediato. L'infezione, quindi, si diffonde senza ostacoli: fortunatamente nel caso dell'influenza del 2009 il virus non era molto virulento e la mortalità non è stata così elevata come quella indotta dalla *spagnola* (anche perché le condizioni generali e sanitarie a quasi un secolo di distanza erano molto diverse). Eppure, se guardiamo ai numeri, si rimane impressionati dai 200.000 decessi, non solo tra gli anziani, ma anche tra i giovani adulti!

Influenza virus



Coronavirus (*antirecettore spike-protein*)



4. Perché un virus può provocare epidemie

In genere i virus che causano pandemie sono capaci di circolare sia tra gli uomini che tra gli animali (le infezioni di questo tipo si definiscono *zoonosi*). Replicando molto velocemente negli animali essi possono accumulare nel proprio genoma **mutazioni** che determinano piccole variazioni nelle proteine di superficie. Questo fenomeno può determinare il passaggio da animale all'uomo, con il cosiddetto "*salto di specie*", evenienza che si verifica spesso per il virus influenzale anche con *ricombinazione* del genoma virale, che risulta un nuovo "*virus misto*". Alcuni esempi: il virus che circola nella specie aviaria si è **ricombinato** nel 1957 con virus "*umani*"; quello dell'epidemia del 2009 con virus del maiale-suino (animale che presenta nel suo albero respiratorio recettori anche per il ceppo umano). In questi casi sono emersi ceppi di virus completamente "*nuovi*" rispetto a quelli che circolavano in precedenza (virus con genoma di provenienza aviaria-uomo e aviaria-maiale-uomo).

Quando emerge un "*nuovo*" ceppo di virus questo circola con molta facilità nella popolazione, perché nessuno ha pronti nel sangue anticorpi che possano fermarlo: così la malattia assume forme importanti con complicanze gravi (*polmoniti interstiziali*). Questo è accaduto nelle sindromi influenzali, come hanno rilevato recentemente Morens e Taubenberger commentando un secolo di pandemie influenzali, partendo dalla *spagnola* (*Influenza cataclysm, 1918*. NEJM 2018;372:2285-87) sino alla pandemia del 2009 di tipo A H1N1.

Ma citiamo Morens e Taubenberger anche perché nell'analizzare 100 anni di epidemie influenzali essi hanno messo in evidenza che, in caso di pandemia e di particolare virulenza-patogenicità, insorge la necessità di poter usufruire di cure intensive con il supporto di ventilazione assistita polmonare. Con riferimento alla popolazione degli Stati Uniti, 330 milioni di abitanti, essi stimano la necessità: "*2 million people could suddenly need intensive care with ventilatory support...*".

Questa stima, anche presumendo 5 mesi d'importante periodo influenzale (ma in genere è di 3 mesi) e 15 giorni di terapia intensiva per patologia acuta respiratoria (che possono essere anche 20 e più), indicano per l'Italia la necessità di almeno 35-40.000 postazioni di assistenza al respiro, di cui molte di terapia intensiva-subintensiva espressamente dedicate, almeno 6.000 postazioni per la sola Lombardia, 4.000 per il Lazio o per la Campania, di più se la patologia è particolarmente severa.

Ci si può domandare anche perché dalla metà del secolo scorso le pandemie si stiano ripetendo con maggiore frequenza (1918 *spagnola*, 1957 *asiatica*, 1968 *Hong Kong*, 2009 *suina*...). Quelle influenzali, anche gravi e con salti di specie, sono verosimilmente sempre esistite; ma in una società stanziale-agricola e con servizi sanitari inefficienti l'infezione si esauriva in un'area limitata e in breve tempo con la morte delle persone infettate. Nei tempi recenti l'inurbamento (le abitazioni rurali sono ormai un'assoluta minoranza) e l'accentuarsi della mobilità umana accelerano l'espansione epidemica. Aggiungasi che in questo contesto persone *a*-sintomatiche o *pauci*-sintomatiche sono straordinari inconsapevoli *diffusori d'infezione*.

5. Pandemia di notizie o info-demia

Oggi però, accanto alle “*epidemie vere*”, preoccupa la cosiddetta “*info-demia*”, cioè il diffondersi velocissimo di *informazioni*, molte delle quali incontrollate, approssimative se non false, non basate su un’opinione scientifica solida, ovvero su dati epidemiologici, di laboratorio e clinici “*asestati*”.

Le prove di laboratorio e così la clinica richiedono tempo e conferma dei risultati prima di darne diffusione. Fondamentali sono infatti le pubblicazioni su riviste specializzate, ove da alcuni anni ogni ricercatore deve oltre tutto dichiarare se ha conflitti d’interesse nel settore. Uno studio pubblicato nel 2013 dal *Journal of Epidemiology and Community Health* (Mandeville KL *et al.*, *Academics and competing interests in H1N1 influenza media reporting*, *J Epidemiol Community Health* 2014;68:197-203) ha messo in evidenza che i commenti in TV o sui giornali dei ricercatori con interessi nella produzione di composti vari per prevenire o curare le infezioni sono stati ben più numerosi (da 5 a 8 volte) di quelli dei colleghi senza interessi. A questo si aggiunge il fatto che alle affermazioni dei “*ricercatori interessati*” non sono poi sempre seguiti articoli scientifici, cioè affermazioni “*confutabili*”. Opinioni dunque, non dati scientifici affidabili.

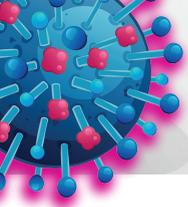
Basta che un’Azienda farmaceutica annunci di avere pronto un vaccino e che inizierà a breve la sperimentazione animale e si è indotti a credere che il problema della pandemia è risolto. E così su di un farmaco che ha dato un qualche risultato in pazienti particolari: trovata la cura!

Il problema è che la ricerca scientifica non ha la velocità dei mass-media, anche se con il tempo riesce a mettere in evidenza le *fake-news*. Ma anche per smentire un lavoro scientifico *fake* ci vuole tempo, anche anni.

È noto il caso dell’asserita correlazione autismo-vaccino anti-morbillo, sostenuta nel 2009 dal medico inglese Andrew Wakefield (*Lancet* 2009;351:637-41); tale correlazione è stata dimostrata “*false and deceitful-fraudolent* – falsa e disonesta” (Goodle F *et al.*, *Wakefield’s article was fradudolent*. *BMJ* 2011;342:7452). Wakefield aveva grossi conflitti di interesse (aveva brevettato un suo vaccino) e i cosiddetti “risultati” che riportava nell’articolo sono stati smentiti da altri ricercatori. Ma per dimostrarne la falsità ci sono voluti due anni: il tempo è galantuomo, ma il danno di certe affermazioni è stato immenso. **Dunque prudenza!**

Come agisce la scienza - la verità scientifica

Utilizzando i dati di una serie di esperimenti (ma anche dal rilievo dei dati epidemiologici) i ricercatori scrivono un articolo scientifico, che viene inviato ad una rivista. Prima di essere pubblicato questo viene sottoposto alla valutazione di esperti (*peer review*-valutazione tra pari), che possono chiedere esperimenti aggiuntivi o spiegazioni sulla raccolta dei dati. Le riviste più prestigiose selezionano per la pubblicazione non più del 10-20% degli articoli ricevuti. Dopo la pubblicazione altri ricercatori possono ripetere gli esperimenti: se questi danno risultati diversi si può scrivere un altro articolo e “confutare” sia il metodo sia i risultati pubblicati in precedenza. Con questo metodo progrediscono le conoscenze scientifiche e alla lunga si è al riparo da “*fake news*”, che tuttavia nel breve periodo (cioè nel tempo che occorre per rifare gli esperimenti o valutare i dati) possono fare danni rilevanti.



6. La risposta immunitaria

Abbiamo accennato al paragrafo 3 che la patogenicità di un virus è condizionata dall'esservi o meno una **risposta dell'ospite**, che è costituita soprattutto da una risposta immunitaria (Figura 3). Questa dipende da tre condizioni:

1. stabilità del virus o almeno delle sue componenti proteiche;
2. sviluppo da parte dell'organismo di reazioni immunitarie a bassa specificità (risposta *innata* diretta sostanzialmente verso sostanze riconosciute come estranee);
3. sviluppo da parte dell'organismo di una risposta immunitaria altamente specifica (detta *adattativa*), mediante anticorpi (**immunità umorale**) o cellule (**immunità cellulare**).

La prima condizione (stabilità o meno nel tempo delle proteine virali) è essenziale, perché se le proteine espresse dal virus si modificano la capacità dell'organismo di contrastare il virus diminuisce grandemente e si ha un'infezione virale permanente (tale è il caso ad esempio dell'epatite virale di tipo C).

La seconda condizione riguarda il primo impatto di un virus: entrato nell'organismo raggiunge sangue e/o tessuti dove viene "avvistato" da alcune cellule "spazzine" (macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche) che fanno parte della *immunità innata*; queste cellule hanno sulla superficie dei recettori (ad es. i *toll-like receptors*) che riconoscono genericamente batteri e virus

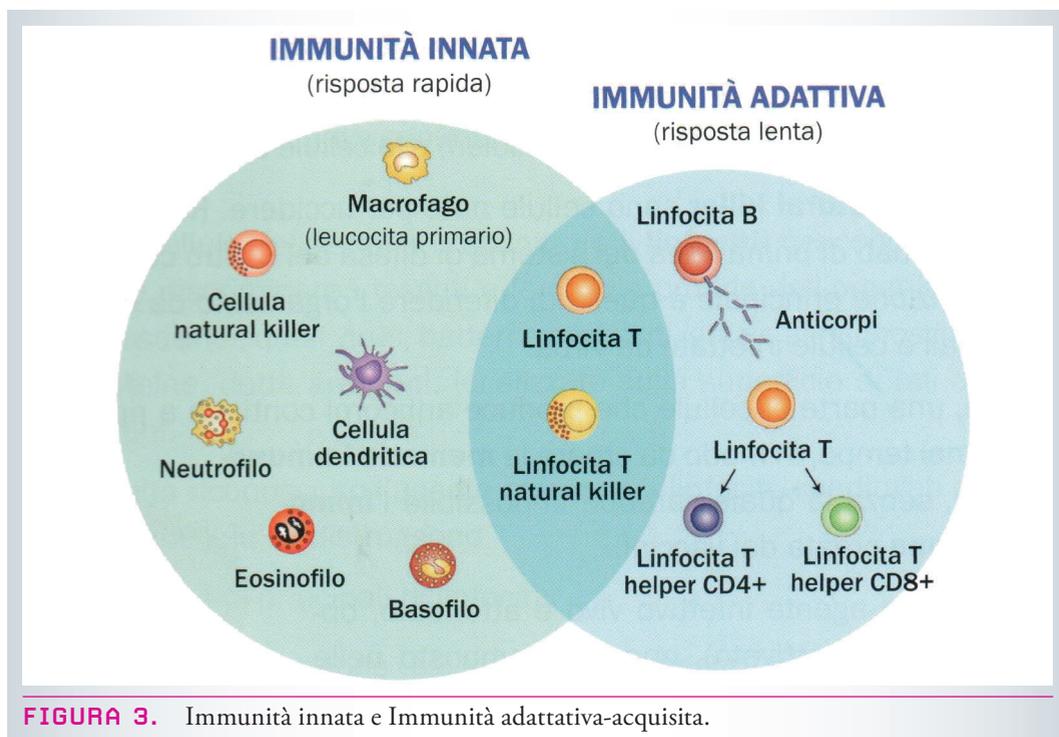


FIGURA 3. Immunità innata e Immunità adattativa-acquisita.

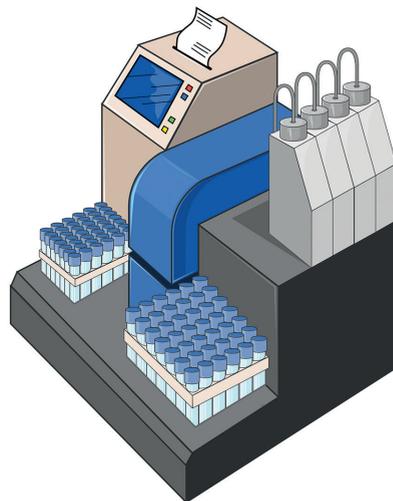
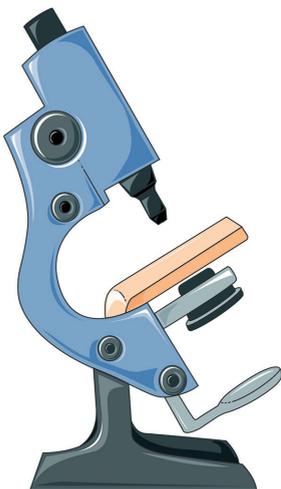
e li inglobano all'interno procedendo ad una loro eliminazione (sono perciò dette *spazzine* in analogia con la *raccolta indifferenziata!!!*). Partecipano inoltre all'eliminazione delle cellule infettate da virus le cellule *natural-killer-NK*, potenti *assassine*. Queste risposte immunitarie "*innate*" non sono di grande efficienza e oltre tutto non conservano la memoria dei batteri e virus con i quali le cellule "*spazzine*" sono venute a contatto, cosicché la loro efficacia nel tempo è modesta.

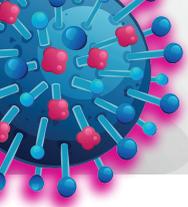
Le cellule dell'*immunità specifica (adattativa)* invece neutralizzano "*quel*" batterio o "*quel*" virus (sono cellule *spazzine* specializzate, come nella *raccolta differenziata!!!*). L'immunità specifica è di due tipi:

1. *umorale* tramite anticorpi sintetizzati dai linfociti-B (anticorpi specifici ad es. che troviamo nel sangue 15 giorni dopo una vaccinazione e in maggior quantità dopo un richiamo vaccinale);
2. *cellulare*, tramite i linfociti-T citotossici (cellule "*assassine*"), che hanno sulla superficie dei recettori (*T-cell receptor*) che riconoscono le cellule infettate dal virus e le danneggiano impedendo così la replicazione del virus, che – come più volte detto – ha bisogno della "*macchina cellulare*" per essere replicato.

Nelle risposte immunitarie innate le cellule coinvolte (macrofagi, cellule NK, neutrofili, etc.) liberano citochine (*interleuchine-IL*) di cui alcune con potere infiammatorio, tra queste principalmente la IL-1 (attiva su una molteplicità di cellule, tra cui le cellule epiteliali del sistema respiratorio) e la IL-6 (attiva, tra l'altro, sull'endotelio vascolare ove amplifica la produzione di molecole con proprietà adesive).

Proprio fenomeni infiammatori di difficile controllo terapeutico sono all'origine della gravità delle **polmoniti interstiziali** da virus influenzali e ancor più in quelle da **coronavirus**. Ne riparlamo più avanti al **paragrafo 11**.





7. Modalità di trasmissione dei virus

Le principali vie di trasmissione dei virus sono:

1. **per contatto** (pelle, bacio);
2. **per via respiratoria** (naso, bocca);
3. **per via apparato digerente** (alimenti, scarsa igiene);
4. **per via sessuale** (ad es. virus HIV-AIDS, virus del papilloma);
5. **per trasmissione diretta di particelle virali** (trasplacentare, ad es. citomegalovirus o virus della rosolia; trasfusione di sangue; trapianto d'organo; tatuaggio; siringhe infette).

Alcune vie sono meno probabili, altre sono condizionate da eventi particolari (ad es. rapporti sessuali non protetti) o da condizioni igieniche ambientali deteriorate (infezioni da enterovirus: virus eliminato con le feci; ebola: virus diffuso in Africa equatoriale dal *pipistrello della frutta* e contagio per assunzione di frutta non lavata).

Fortunatamente **la pelle** è una barriera molto valida contro i virus, che così non riescono quasi mai a superarla, a meno che non siano presenti abrasioni che fanno arrivare direttamente il virus agli strati sottostanti o al sangue. Importante è invece **la via congiuntivale (occhi)**: la congiuntiva infatti è permeabile a moltissimi virus e questo è il motivo per cui molti operatori sanitari (ad es. i dentisti) portano occhiali protettivi.

Come si può facilmente intuire, la via di trasmissione meno controllabile è quella *respiratoria*. Non a caso le grandi pandemie al giorno d'oggi sono quelle provocate da virus che si trasmettono tramite questa via: influenza annuale e ora la malattia provocata dal coronavirus SARS-CoV-2. Di seguito riportiamo come è stata raccontata l'insorgenza di quest'epidemia virale in Cina.

Zhu N, *et al.*: Un nuovo Coronavirus da pazienti con polmonite in Cina, 2020. *New Engl J Med* 2020;382:727-33.

Nel dicembre 2019 un gruppo di pazienti con polmonite a causa sconosciuta è stato correlato al mercato del pesce di Wuhan, Cina... Dalle cellule epiteliali delle vie respiratorie di questi pazienti è stato isolato un nuovo coronavirus, chiamato **2019-nCov**, capostipite all'interno del subgenus *sarbecovirus*, sottofamiglia *orthocoronaviridae*. 2019-nCov è uno dei sette *coronavirus* che infettano l'uomo. È diverso sia da MERS-CoV [coronavirus responsabile della "*Middle-East respiratoria sindrome*" -MERS, insorta in Medio-Oriente nel 2012] che da SARS-CoV [virus della "*sindrome acuta respiratoria severa*" - SARS, insorta in Cina nel 2003]; è uno dei sette membri della famiglia dei coronavirus che infettano gli umani. Si stanno attuando un'augmentata sorveglianza e ulteriori ricerche.

8. I Coronavirus, il virus di Wuhan-2019 [SARS-CoV-2] e la malattia indotta [Covid-19]. Virus creato in laboratorio? Complotto internazionale?

L'infezione che si è sviluppata in Cina e poi in tutto il mondo ha portato alla ribalta i *coronavirus*, che devono il loro nome al fatto che presentano sulla loro superficie una proteina che forma delle punte che somigliano ad una corona.

Importanti infezioni da coronavirus negli ultimi 20 anni sono state la Sindrome Respiratoria Acuta Grave (SARS) emersa nel 2002-2003 in Cina (con circa il 10% di mortalità) e la Sindrome Respiratoria Mediorenale (MERS) insorta nel 2012 in Medio-Oriente (Giordania, Arabia Saudita), con mortalità di oltre il 40%. Ne parliamo meglio più avanti.

Ed ora questo SARS-CoV 2. A fine dicembre-primi di gennaio le autorità sanitarie cinesi hanno comunicato all'OMS un focolaio di polmoniti interstiziali provocato da un nuovo ceppo di coronavirus, con forti analogie con il virus della SARS del 2002-2003.

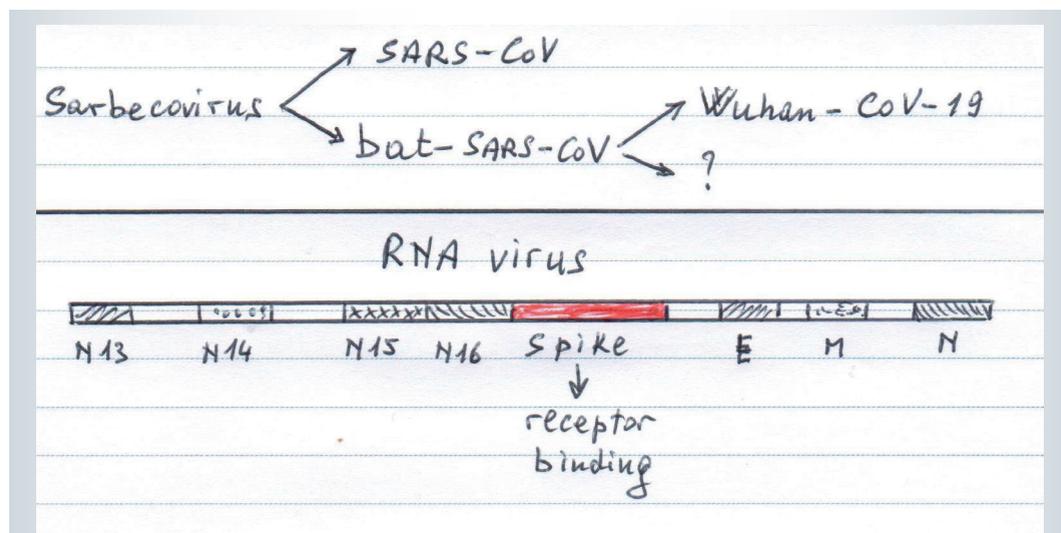
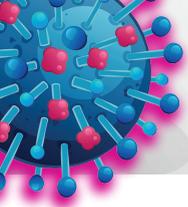


FIGURA 4. Struttura del genoma del Wuhan-Coronavirus-2019 (Da Zhu N, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia... NEJM 2020;319:727-33):

- *replicase complex* (RNA polimerasi);
- gene S/codifica per la proteina di superficie *Spike*, che lega il recettore cellulare ACE2;
- altri geni che codificano per proteine (E, M, N);
- altri geni non codificanti.



Le domande che epidemiologi e ricercatori si sono immediatamente fatte: è di nuovo la SARS? È un virus nuovo e quanto? Che andamento dell'infezione e che patologia è possibile predire?

L'analisi genomica del virus isolato da campioni prelevati tramite lavaggio bronco-alveolare da tre pazienti ricoverati in ospedale a Wuhan a fine dicembre 2019 ha messo in evidenza che si tratta di un virus nuovo, pur con forti omologie con il virus SARS (identità di sequenza dell'86,9%, appartenente dunque alla stessa sub famiglia dei *sarbecovirus*), originato probabilmente da un passaggio di specie pipistrello-uomo. Il 9 gennaio 2020 i ricercatori cinesi hanno subito resa pubblica la struttura genomica del virus, inserendola nella Banca-dati internazionale NCBI GeneBank-GISAI (Figura 4).

Anche l'*antirecettore virale* di 2019-nCov ha analogie con quello della SARS: le *spike-protein* (proteine di punta-*antirecettore* che legano il *recettore cellulare* e così permettono al virus di entrare nella cellula) conservano il residuo aminoacidico di *tirosina* tyr491 (Xintina Xu *et al.*, Pasteur Inst. of Shanghai, *Science-China Life Science*, pubblicazione *on line*, 21 gennaio 2020), cruciale per il legame con il *recettore* della cellula "*ospite*"; il recettore, che è comune per i due virus, è la proteina ACE2 umana, enzima di conversione dell'angiotensina 2, importante nella regolazione della pressione arteriosa.

Di seguito sono riportate la derivazione filogenetica dei SARS virus e la struttura del genoma del RNA virus di Wuhan. I Coronavirus sono tutti caratterizzati da un genoma virale lineare costituito da RNA a struttura elicoidale di 20-33 chilobasi (kb) e da un rivestimento lipo-proteico (*pericapside*), con una analogia strutturale del genoma di oltre il 50% tra i membri della famiglia.

Si conoscono decine di Coronavirus, tutti appartenenti alla famiglia *coronaviridae*, derivati da un coronavirus ancestrale (HKH 9-1). SARS-Cov2 è il settimo coronaravirus infettante

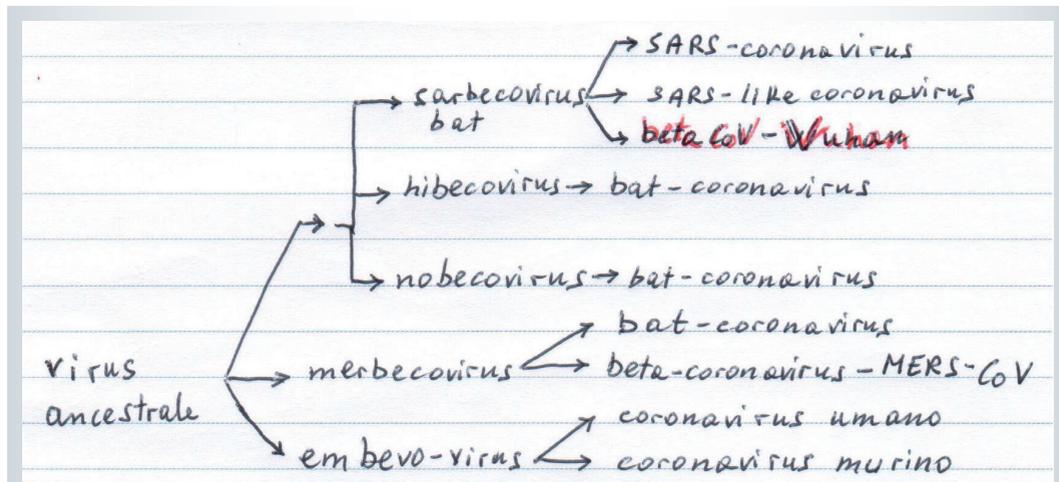


FIGURA 5. Derivazione delle diverse famiglie di coronavirus da un unico virus ancestrale (filogenesi). La figura mostra a sinistra il virus ancestrale dal quale sono derivate tre famiglie, una delle quali divisa in tre sottofamiglie (*sarbe.*, *hibe.*, *nobe.*), con la sottofamiglia *sarbe-covirus* comprendente più virus, tra cui SARS virus del 2002-2003 e SARS 2-Wuhan coronavirus 2019 (freccia rossa grande); in basso è riportata la filogenesi del coronavirus MERS (modificato da: Zhu N, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *NEJM* 2020;319:727-33).

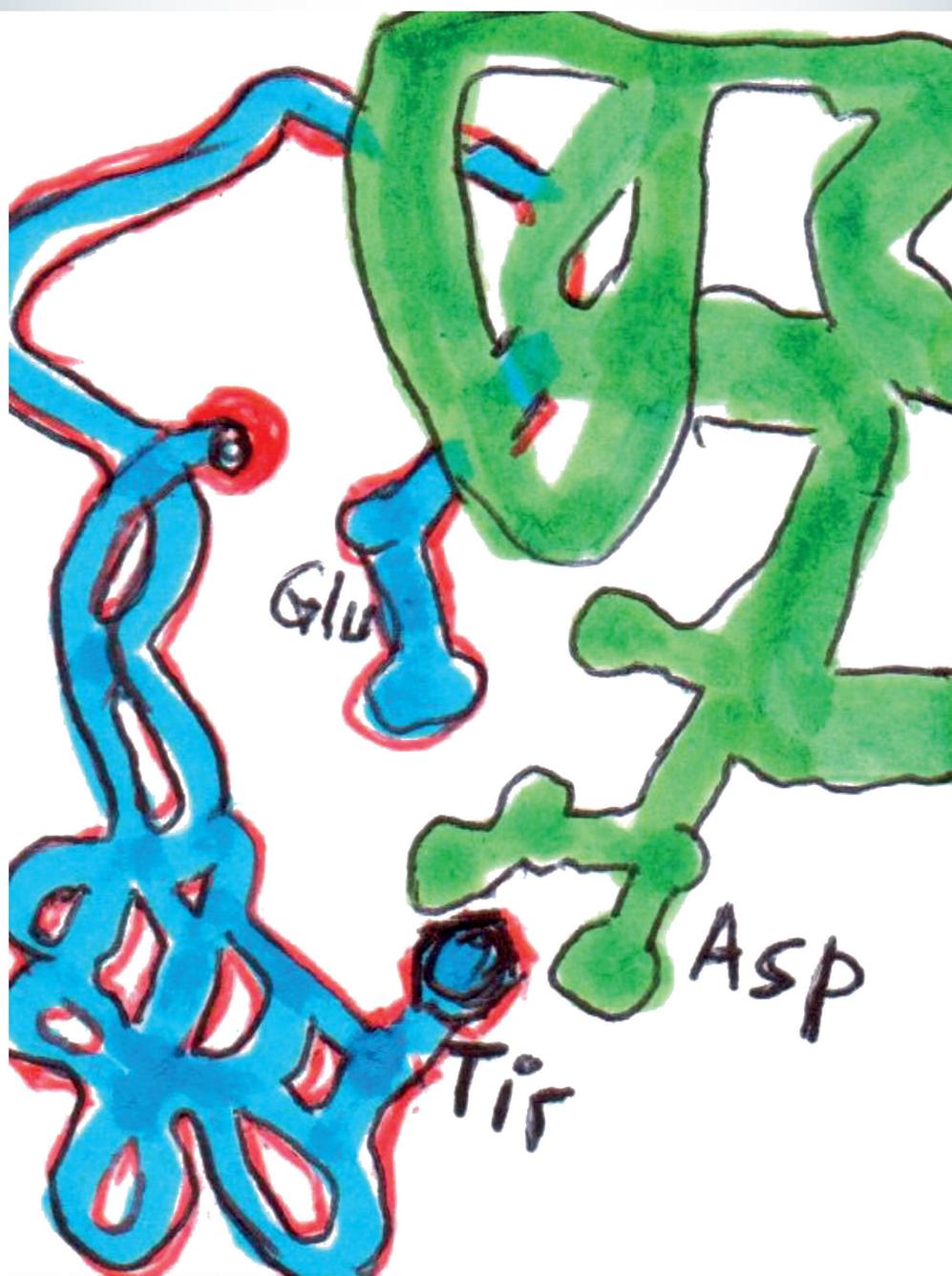
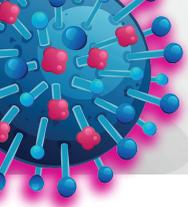


FIGURA 6. Struttura del *recettore* ACE 2 (verde) a destra sulla cellula sensibile (epitelio respiratorio) e dell'*antirecettore* virale (proteina *spike*) a sinistra (celeste bordato di rosso). Delle molecole sono mostrate solo le porzioni dei rispettivi siti d'interazione. Cruciale nella proteina *spike* è la presenza della tirosina-tyr in posizione 491 e per il *recettore*-ACE 2 un residuo di asparagina.



per l'uomo, due già fattisi notare per l'alta mortalità: SARS-CoV del 2002-2003 e MERS-CoV del 2009. Altri - HKU1, NL63, OC43 e 229E - hanno dato patologie lievi. Dal virus ancestrale si sono differenziate 5 subfamiglie, tra cui alcune patogene per l'uomo (Figura 5):

1. *embevovirus*, con un ceppo patogeno per l'uomo;
2. *merbevovirus*, cui appartiene il ceppo fortemente patogeno MERS;
3. *sarbecovirus*, da cui sono derivati sia SARS-CoV (virus dell'epidemia SARS del 2002-2003) che i *betaCoV-Wuhan* (2019-nCoV):

Come già detto, dall'analisi genomica è emerso che anche la proteina virale capace di legare la cellula ospite (*antirecettore virale*) di SARS-CoV-2 ha alcune analogie con quella della SARS 2002. Nel caso del virus della SARS la configurazione spaziale della *spike-protein* (proteina di superficie che lega il **recettore cellulare** e così permette l'entrata del virus nella cellula) presenta cinque amino-acidi "chiave" che interagiscono specificamente con i recettori cellulari. Una ricerca pubblicata da ricercatori dell'**Istituto Pasteur di Shanghai** ha dimostrato che di questi aminoacidi SARS-CoV-2 conserva l'**aminoacido tirosina-tyr491** (è un aminoacido con una complessa "*catena laterale*", quindi importante per la specificità dell'*antirecettore virale*) e questo è alla base del legame *antirecettore virale* con lo stesso *recettore cellulare*.

Riferiamo ciò non per annoiare con uno sfoggio di cultura biomolecolare, ma perché proprio gli studi strutturali-conformazionali hanno permesso di sciogliere un giallo: il nuovo virus è forse uscito da un laboratorio USA o cinese? Fa parte della guerra batteriologica (si dice così anche se riguarda i virus) con finalità commerciali nella competizione globale USA-CINA?

La risposta è no e viene non solo dal Pasteur Institute di Shanghai, ma anche dai Laboratori USA dello Scripps Research Institute di La Jolla (California) in un lavoro collaborativo con altri gruppi. In studi genomico-molecolari di più laboratori è stata messa in evidenza la bassa capacità infettante dell'*antirecettore* (*spike protein*) del nuovo virus, cioè dei ceppi virali isolati nei pazienti infettati "più antichi", risalenti come malati ai primi di dicembre (ospedalizzati nella seconda metà del mese). L'*antirecettore* aveva bassa affinità con il *recettore cellulare* e quindi modesta capacità infettante proprio a causa della sua diversità molecolare dall'*antirecettore* SARS del 2002-2003, che aveva una ben maggiore capacità infettante.

L'alto potere infettante ora presente in SARS-CoV-2 verso le cellule umane è quindi dovuto ad **adattamenti nei successivi passaggi uomo-uomo** (tramite quello che il dr. Kristian Andersen, immunologo dello Scripps, definisce "*polybasic cleavage*" dell'*antirecettore*): così si spiega la circolazione del virus in quasi incognito per uno-due mesi sinché è stata acquisita alta affinità dell'*antirecettore virale* per il *recettore cellulare* e quindi alto potere infettante. Ma proprio questa evoluzione-adattamento esclude "*tesi complottiste*": volendo scatenare una guerra "batteriologica" in laboratorio si sarebbe modificato il virus della SARS del 2002-2003 in senso più aggressivo, anziché verso una minore aggressività (Xintina Xu *et al.*, Pasteur Inst. of Shanghai, *Science-China Life Science*, pubblicazione *on line*, 21 gennaio 2020; dati confermati da Andersen Kris G. *et al.*, *Nature Medicine*, marzo 2020).

Qual è il nome esatto del nuovo virus? Lo abbiamo già detto, ma ricordiamo che il nome ufficiale del virus è **SARS-Cov2**, mentre la **malattia** si chiama **Corona Virus Disease 2019**, abbreviata in **COVID-19**: spesso giornali e TV usano impropriamente il nome della malattia (Covid-19) per il virus (SARS-Cov2).

9. Epidemiologia del Coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV2

EPIDEMIOLOGIA

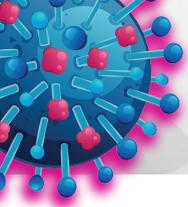
Il serbatoio principale, anche se non esclusivo, dei Coronavirus è costituito da varie specie di pipistrelli, dal pangolino malese, dal furetto, dai gatti. I pipistrelli, così come altri animali selvatici, sono serbatoi di molti virus, tra questi il virus della rabbia, il virus Ebola ecc. Anche il virus influenzale circola in molte specie animali selvatiche e domestiche (polli, maiale).

Il primo uomo infettato da SARS-CoV-2 (salto di specie animale-uomo a Wuhan) risale probabilmente a ottobre 2019: come già detto, il virus è circolato per uno-due mesi con *ridotta affinità* con il recettore ACE2 e quindi più o meno asintomatico; così la indotta patologia è stata scambiata per sindrome influenzale, sino a che nei passaggi uomo-uomo si sono verificati adattamenti dell'*antirecettore-spike* con *aumentata affinità* con il recettore ACE2 e con essa una maggiore capacità infettante. A dicembre in piena stagione invernale sono aumentati i casi e con essi episodi di polmonite. Sono stati in particolare registrati 4 casi di polmonite in una stessa famiglia, ritenuti inizialmente come complicanze influenzali, ricoverati in ospedale a Wuhan il 26 dicembre; il 27 dicembre si è avuta cognizione sierologica che si trattava d'infezione forse da coronavirus, tanto che le autorità cinesi hanno effettuato il 31 dicembre la segnalazione all'Organizzazione Mondiale della Sanità-OMS di focolaio infettivo virale (polmonite); il 7 gennaio dei ricercatori cinesi hanno iniziato a sequenziare l'RNA virale e il 9 gennaio hanno reso nota la sequenza genomica. Lo stesso 9 gennaio l'OMS ha dichiarato ufficialmente l'epidemia da SARS-CoV-2.

Ancora oggi non abbiamo dati definitivi sulla mortalità legata all'infezione da SARS-CoV-2: li avremo con maggiore certezza tra 2-3 anni quando vi saranno "dati statistici assestati" (ad es. i casi comunicati oggi dai diversi Paesi non sono assimilabili: comprendono/non comprendono gli a-sintomatici o i *pauci-sintomatici*? Etc.). In una certa percentuale dei casi (circa il 10%) l'infezione è caratterizzata da una patologia respiratoria che può essere più o meno grave. Nei casi più severi si tratta di *polmonite interstiziale* (infiammazione grave che compromette gli scambi gassosi) con mortalità elevata soprattutto nei pazienti più fragili che già presentano altre patologie (specie cardiorespiratorie). Sono le persone che normalmente cerchiamo di proteggere dal virus influenzale vaccinandoli, ma che, in questo caso, non lo possono essere per mancanza di un vaccino specifico.

I dati epidemiologici soffrono di un'ulteriore incertezza: in molte persone il virus può aver provocato sintomi molto lievi (raffreddore o tosse) che passano/sono passati inosservati. Ciò spiega anche perché vi siano stati comprensibili ritardi da parte delle autorità nazionali, cinesi e poi italiane, nel prescrivere misure di contenimento (quarantena per le persone infettate, cordoni sanitari nelle aree colpite).

Al di sotto dei 30 anni di età i casi di positività sono molto limitati, pressoché inesistenti nella prima infanzia. La ragione plausibile è che si tratti dell'effetto protettivo generale delle vaccinazioni cui ormai in tutti i Paesi si viene sottoposti. Non sono emerse differenze di ge-



nera significativa nell'esperienza cinese, anche se emerge in alcune statistiche di Paesi europei una minore infettività nelle donne (non se ne conosce al momento una ragione, se per minore esposizione o per altre cause).

TRASMISSIONE DEL VIRUS, INCUBAZIONE

Il punto fondamentale è comunque che SARS-CoV-2 è un virus nuovo, il cui genoma è diverso rispetto a quello di altri coronavirus di almeno il 15%. Questo si riflette sulle risposte immunitarie: come già detto, nessuno è quindi immunizzato e il virus si è potuto/può ancora liberamente diffondersi.

La trasmissione è inter-umana e avviene prevalentemente per via aerea attraverso le cosiddette *goccioline di Flugge* emesse attraverso la tosse e gli starnuti. Naturalmente se si tossisce o si starnutisce sulle mani queste possono diventare fonte di contagio (le mani devono essere lavate subito e correttamente).

L'incubazione dura in genere 5-10 giorni, ma anche sino a 14; è possibile la trasmissione da individui con sintomi lievi, mentre il rischio di trasmissione da asintomatici è ritenuto molto basso, ma non da escludere. Non è nemmeno ben noto se una persona infettata e guarita sviluppi un'immunità sufficiente ad impedire la reinfezione e se comunque sia ancora contagiosa (ed eventualmente per quanto). Inoltre, se ad es. in Italia su 60 milioni di abitanti solo 1 milione (fortunatamente!) sarà entrato in contatto con il virus, vi è il rischio di una seconda ondata epidemica dove i "suscettibili" saranno ancora 59 milioni di persone.

Ancora, se nel passaggio inter-umano il virus subisse importanti mutazioni del genoma il contenimento dell'epidemia diverrebbe molto più difficile. Se poi le eventuali mutazioni riguardassero – ad esempio – i geni codificanti per le proteine *spike*, che legano il recettore cellulare mediando l'ingresso del virus nelle cellule epiteliali, sia gli anticorpi monoclonali capaci di neutralizzare la proteina *spike* (che oggi sono indicati come una possibile terapia a breve) che eventuali vaccini dovrebbero essere di conseguenza differenziati seguendo le mutazioni e la situazione si complicherebbe ancora di più. Da tutto questo deriva che *stroncare l'epidemia prima possibile è cruciale*.

MISURE DI CONTENIMENTO

Le misure di contenimento sono al momento:

1. **prevenzione individuale**, rappresentata dal cosiddetto "*distanziamento sociale*";
2. **rispetto assoluto delle regole di igiene** (lavarsi le mani) e di **protezione individuale** (mascherine facciali che coprono naso e bocca);
3. **quarantena individuale** di chi sia stato riscontrato positivo o in contatto con malati o persone comunque positive;
4. **quarantena collettiva** per focolaio d'infezione;
5. **provvedimenti di limitazione dei contatti interpersonali** in area vasta (regione, nazione).

Le maschere protettive, sia quelle cosiddette chirurgiche (molto semplici), sia quelle con filtro FFP2 e FFP3 (più resistenti), sono certamente utili, ma assicurano una protezione relativa (riducono il rischio, ma non lo annullano).

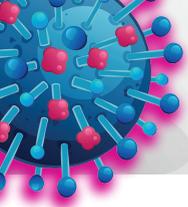
Le regole principali sono la distanza tra le persone (1 metro, meglio 2), non trasmettere con le mani l'infezione (a sé e agli altri), annullare le occasioni di contagio.

Tutti devono seguire le regole: oggi siamo attrezzati per il riconoscimento e l'isolamento dei casi, ma anche per ricostruire i contatti (chi sia entrato in contatto con i malati o provenga da zone epidemiche), con le persone a rischio che sono sottoposti ad una *quarantena* di almeno 14 giorni.

Il problema è che mentre si tarda a decidere (chi ha responsabilità di governo) o ad applicare le decisioni (autorità di governo regionale) o ad assumere comportamenti rigorosi (i cittadini) il virus corre (aumento dei contagiati) e potrebbe anche mutare e allora **tutto sarebbe drammaticamente più difficile.**



Medici e professioni sanitarie si prendono cura di tutti noi



20

CORONAVIRUS: forza che ce la facciamo

10. I sintomi, il progredire della malattia, le terapie da non modificare

COME AVVIENE L'INFEZIONE?

Come abbiamo detto, la via di ingresso nel corpo è quella respiratoria (naso prevalentemente, tosse, starnuti). Altra via è per contatto con mani od oggetti contaminati (bocca, occhi-congiuntiva). **Il tessuto sensibile è costituito dalle cellule epiteliali dell'apparato respiratorio.** Qui il virus tramite le proprie proteine *spike* si lega ai recettori **ACE2** che, oltre che nelle cellule della parte respiratoria superiore (trachea-bronchi), si trovano anche sull'endotelio vascolare e sulla superficie delle cellule alveolari del polmone. Queste ultime sono responsabili degli scambi gassosi aria-sangue. Se il virus infetta queste cellule viene attivata una risposta infiammatoria intensa e rapida, mediata dalla liberazione di Interleuchina-6 (IL-6), che è alla base della *polmonite interstiziale*, quadro molto severo che richiede la respirazione assistita-somministrazione di ossigeno.

QUALI SONO I SINTOMI PROVOCATI DAL VIRUS?

L'infezione da **SARS-CoV-2** nella fase iniziale è scambiabile facilmente per influenza, con lacrimazione-congiuntivite, mal di gola, tosse, elevazione della temperatura modesta (37,5-38 °C). In presenza di questi sintomi bisogna mettersi in contatto con il **medico di famiglia**: sarà lui a giudicare se è opportuno o no entrare nel "*percorso Covid-19*".

Non si deve andare in un Pronto Soccorso ospedaliero, che è organizzato come struttura di accettazione di II livello. Se non si riesce a contattare il medico di famiglia si deve chiamare il numero verde **800...**, diverso da Regione a Regione, o il numero del Ministero della Salute **1500** o il **112**.

COME SI FA LA DIAGNOSI?

La diagnosi in caso di sintomi sospetti (o per essere stati a contatto nei 14 giorni precedenti con persone già diagnosticate positive o che a loro volta sono state a contatto con persone diagnosticate positive) è effettuata su campioni biologici prelevati possibilmente dalle basse vie respiratorie (aspirato endotracheale o lavaggio bronco-alveolare ed espettorato). In genere il prelievo è però effettuato sulle alte vie respiratorie (tampone naso- e orofaringeo). In laboratorio si cerca sui campioni l'RNA virale tramite *Real Time Polymerase Chain Reaction-PCR*. La conferma del risultato è effettuata dall'Istituto Superiore di Sanità o da struttura da questo accreditata.

PERCHÉ IN ALCUNE PERSONE IL VIRUS SI FERMA ALL'APPARATO RESPIRATORIO SUPERIORE, MENTRE IN ALTRE ARRIVA IN PROFONDITÀ NEI POLMONI E CAUSA UNA MALATTIA GRAVE?

Ad oggi molti studi sono in corso per chiarire il perché questo avvenga e con quali meccanismi. Sicuramente lo stato del sistema immunitario così come l'età (sistema immunitario meno

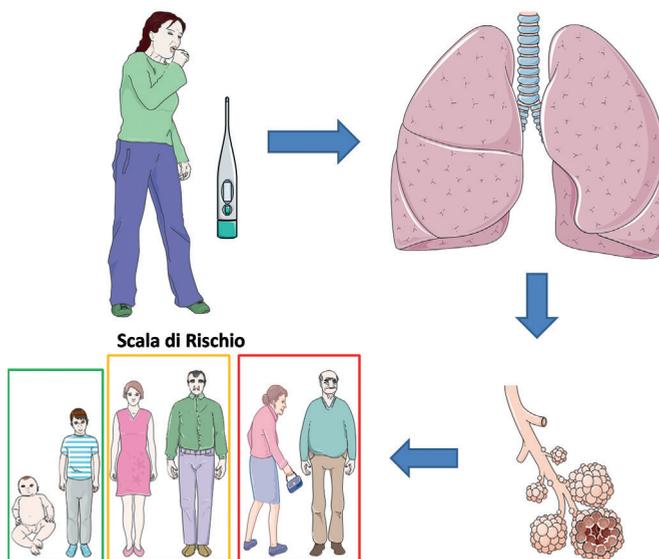
efficiente) e la presenza di malattie concomitanti hanno un ruolo determinante sulla gravità dei casi. I primi dati epidemiologici indicano come fattori di rischio elevato la concomitanza di più patologie: ipertensione (nei 3/4 dei casi), cardiopatia ischemica e fibrillazione atriale (in oltre 1/3 dei casi ciascuno), patologia respiratoria e diabete di tipo 2 non adeguatamente compensato.

Si è anche ipotizzato che vi sia una relazione tra lo sviluppo della malattia e certe terapie per l'ipertensione: ciò sarebbe dovuto a farmaci che interagiscono con il recettore cellulare ACE2, cui si lega l'antirecettore virale *spike*. ACE2 è l'enzima di "conversione dell'angiotensina", contro il quale – per mantenere la pressione a buoni livelli (130-85 mmHg) – sono utilizzati in larga misura specifici inibitori (*captopril, enalapril, etc.*). Si è ipotizzato che questi farmaci aumentino la densità dei recettori ACE2 e quindi la suscettibilità ai coronavirus. Analogamente si è ipotizzata un'interferenza su ACE2 dei farmaci *antagonisti dell'angiotensina2 (sartani)*.

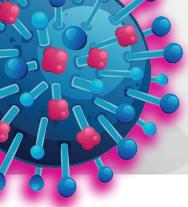
Queste ipotesi non hanno trovato riscontro scientifico; anzi i **cardiologi raccomandano di non modificare le usuali terapie di adeguato controllo della pressione.**

LA MORTALITÀ È DOVUTA SOLO AL VIRUS?

In Italia si censiscono tutti i decessi di persone virus-positivo, anche se affette da tempo da altre patologie (come si è visto sopra spesso più di una). In altri Paesi si censiscono solo le morti di pazienti virus-positivi non sofferenti per altre patologie: questi in Italia sono meno dell'1% del totale dei decessi. Le statistiche dei diversi Paesi non sono dunque confrontabili (i dati italiani sono perciò molto più elevati a parità di epidemia).



Indice di rischio: 0-30 anni → 0,01, 40-50 anni → 1, >70 anni → 20.



11. Terapie specifiche e non nel corso della malattia/COVID-19. L'attesa del vaccino

FARMACI GIÀ IN COMMERCIO

Farmaci antivirali specifici al momento non esistono; nei pazienti con patologia severa si stanno utilizzando in via empirica una miscela di farmaci attivi contro altri virus (ad es. darunavir e ritonavir, inibitori delle proteasi virali HIV, utilizzati in persone AIDS positive), plasma contenente anticorpi e antimalarici come la *cloroquina*.

L'associazione *lopinavir/ritonavir*, che è un potenziatore dei farmaci inibitori delle proteasi dell'HIV, è utilizzata correntemente nella terapia anti HIV in corso di AIDS conclamata. Ne è stata prospettata l'utilizzazione in corso di malattia Covid-19, insieme con gli antimalarici (*cloroquina*, *idrocloroquina*). I risultati sono al momento incerti e propendono per nessuna utilità a fronte comunque di tossicità: nessuna differenza significativa tra pazienti trattati e non con questi farmaci in una sperimentazione clinica avvenuta in Cina su di un numero limitato di pazienti; ora in Italia è programmata un'ulteriore valutazione su di un numero più ampio di casi.

Recentemente l'Agenzia Italiana del Farmaco/AIFA per il trattamento sperimentale (*off-label*) di pazienti con infezione polmonare severa ha preso in considerazione come possibile adiuvante il farmaco *tocilizumab*, anticorpo monoclonale contro il recettore dell'*Interleuchina-6* (si è descritto nel paragrafo 5 il ruolo di IL-6 nell'infiammazione polmonare grave); questo farmaco è già utilizzato come antinfiammatorio per la cura dell'artrite reumatoide ed è comunque di utilizzazione solo ospedaliera, ovviamente seguendo i protocolli internazionali (verifica di alta produzione di IL-6). Uno studio cinese ha segnalato risultati moderatamente positivi (ma non significativi all'analisi statistica). Il dato più interessante è che *tocilizumab* dà i migliori risultati se somministrato ai primi accenni di polmonite interstiziale, diminuendo negli alveoli polmonari l'accumulo di prodotti del disfacimento cellulare (*citolisi* indotta dal virus) e migliorando così lo scambio gassoso di ossigeno-anidride carbonica negli alveoli-sangue. L'Agenzia italiana del Farmaco-AIFA sta disciplinando l'uso sperimentale di questo farmaco, con la casa produttrice (Roche) che si è impegnata a fornire gratuitamente quanto necessario per 1000 casi.

NUOVI FARMACI

Anticorpi monoclonali. Laboratori di ricerca, universitari e non, e aziende farmaceutiche e biotecnologiche stanno cercando di sviluppare *anticorpi monoclonali* contro le proteine di superficie del virus, in particolare verso la proteina *spike*, per impedire l'interazione tra il virus e le cellule umane sensibili. La possibilità che si arrivi in breve (alcuni mesi) ad un farmaco di

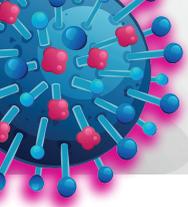
questo tipo è la più consistente, forse in tempo utile per il prossimo autunno, di certo non per l'attuale fase dell'infezione.

Vaccini. Conoscendo il genoma del virus, pubblicato già dai ricercatori cinesi il 9 gennaio, molti Istituti e compagnie farmaceutiche lavorano allo sviluppo di un vaccino diretto contro una delle proteine di superficie del virus (*spike*) o contro l'acido nucleico virale. Più avanti di tutti è un vaccino contro la proteina del recettore virale *spike-tyr491* sul quale punta la rete degli Istituti Pasteur (leader I.P. di Parigi), in collaborazione con Sanofi Pharma e Regeron Pharmaceuticals, Tarrytown, N.Y; superata la fase I (non pericolosità) si sta passando alla fase II (efficacia su di un numero ristretto di pazienti). Analogamente si è indirizzato il Migal Galilee Research Institute (Israele) per un vaccino a somministrazione orale (si punta ad averlo pronto prima dell'estate). Il consorzio *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations-CEPI* finanzia un progetto sul vaccino che vede impegnati Glaxo Smith & Kline ex Sclavo di Siena (Rino Rappuoli), Clover Biopharmaceuticals, Chengdu (Cina) e l'Università di Queensland (Australia). L'elenco dei laboratori universitari e di aziende farmaceutiche è lungo: gli annunci di avere risultati preliminari *in vitro* si susseguono e finiscono rapidamente sui giornali per attirare i finanziamenti necessari. Dagli annunci alla disponibilità terapeutica nell'uomo vi è un ostacolo temporale, non meno di 12 mesi per un anticorpo monoclonale contro le proteine virali, per passare tutti i vagli di "non pericolosità" (fase I) e di "utilità clinica" (fase II e fase III) presso la USA Food and Drug Administration e l'analoga europea-EMA.

Più avanti è un **vaccino a base di RNA**, messo a punto dalla biotech company **Moderna Inc.** (Cambridge, MA, USA) e già sottoposto all'esame del NIH. Il dr. Fauci, direttore dell'Istituto che se ne occupa, ha dichiarato che non potrà essere in commercio prima di 12-18 mesi. **Inovio Pharmaceuticals** (San Diego, CA, USA) si è indirizzata verso un DNA vaccino.

Per prodotti a base di RNA o DNA le cautele sono maggiori e i tempi giustamente più lunghi perché si deve acquisire la sicurezza che non interferiscano sul genoma umano: in una valutazione rischi/benefici i farmaci di questo tipo sono oggi utilizzati per correggere malattie rare, per le quali non vi è alcun farmaco, o patologie tumorali per le quali altri tipi di farmaci non siano più utilizzabili.

Nell'attesa che qualcuno di questi tentativi vada a buon fine, l'unico argine oggi alla diffusione epidemica è la prevenzione individuale e collettiva (distanziamento sociale e individuale). False speranze di vaccino a breve, diffuse dai media, fanno correre il rischio di un rilassamento nel seguire rigorosamente le regole.



12. Previsioni sul decorso della pandemia

Al momento non siamo in grado di prevedere come si svilupperà l'infezione; utilizzando modelli matematici derivati dall'esperienza cinese si può ipotizzare che il picco dei nuovi contagi si avrà in aprile. **All'inizio o alla fine? Per chi è diligentemente in isolamento a casa non è la stessa cosa.**

Molto dipende da come i cittadini si atterrano alle regole di contenimento e di prevenzione, perché da ciò può derivare un allungamento e aggravamento dell'epidemia. Si può ragionevolmente ipotizzare anche che – come per la SARS 2002/2003 – si possa avere una diminuzione consistente dei casi a **maggio-giugno**, come avviene anche per le sindromi influenzali. Ovviamente questo dipenderà dalla capacità di contenere eventuali nuovi focolai che dovessero accendersi. Per questo è molto importante rispettare anche l'indicazione di limitare al massimo lo spostamento tra le città e anche le “corsette salutari” che sono comunque a rischio di estensione di contagio.

L'esperienza della Cina dimostra che, con ferree procedure di isolamento, si riesce a ridurre drasticamente il numero di nuovi contagi e il tempo necessario per il loro azzeramento. Il centro della pandemia da metà marzo non è più la Cina, bensì l'Europa, con una diffusione che in Germania, Francia e Spagna segue di 8-10 giorni il trend che si è avuto in Italia, con una crescita continua di raddoppio dei casi ogni 2,5-3 giorni nella fase di espansione cosiddetta logaritmica.

I dati aggiornati sulla diffusione del virus, il numero di casi d'infezione severa, il numero dei pazienti deceduti etc. sono continuamente aggiornati su tutti i siti ufficiali (OMS, centri internazionali di controllo delle infezioni, come l'europeo ECDC, l'Istituto Superiore di Sanità-ISS, la Protezione Civile, ecc.). Ma non sono dati confrontabili per singolo Paese, perché non si è concordata a livello europeo **una comune metodologia nel programmare i test diagnostici** (a chi effettuarli: *sintomatici, asintomatici, pauci-sintomatici*, a persone venute in contatto-tracciamento dei contatti) e nemmeno **sul conteggio dei positivi** (derivato da come sono programmati ed effettuati i test) e **sui decessi** (tutti i positivi, anche con pluripatologie o solo quelli che non hanno altre patologie?).

L'efficiente sistema italiano di sorveglianza ha identificato molto velocemente i primi casi gravi e sono state predisposte misure di contenimento importanti nelle aree geografiche interessate. Nonostante queste misure il contagio si è diffuso, dapprima nelle regioni del Nord-Italia, probabilmente a causa del fatto che il virus da tempo circolava in modo subdolo: la sua diffusione era cioè molto più ampia di quanto rilevato effettuando i test sulle persone con sintomi di malattia (tosse, congiuntivite, temperatura oltre 37,5 °C).

Nella Regione Veneto, dove l'infezione è stata contenuta in modo drastico con allineamento della popolazione alle direttive nazionali e regionali, si è fatto anche ricorso ampio alle ragioni della scienza medica: quella Regione a Padova ha una delle migliori Facoltà mediche del mondo con lo stesso Rettore che è uno scienziato medico di assoluto valore internazionale. Ragionando scientificamente il Veneto ha esteso i test nelle aree epidemiche anche alla popolazione asintomatica, seguendo il criterio OMS della *tracciabilità dei positivi*. Anche se Vo' (epicentro del focolaio infettivo) è un piccolo paese è interessante il fatto che, allargando i test agli *a-sintomatici* venuti in contatto con i *sintomatici*, i positivi sono risultati aumentati di

almeno il 50%; anche a questi è stata prescritta la *quarantena individuale*, il che ha permesso di stroncare la diffusione epidemica. Ad un secondo controllo i positivi sono infatti calati dal 3% allo 0,25 %, ben **12 volte**.

È un dato simile al dato epidemiologico cinese, ove per ogni positivo il *tasso di replicazione dei positivi* (quante persone sono infettate mediamente da un SARS-CoV2 positivo) è crollato di 12 volte, da 3.8% a 0.32% con l'adozione delle misure di drastico contenimento sociale e inter-personale e di identificazione degli a-sintomatici. Fatto questo che non è accaduto in Lombardia, dove dai primi focolai della *Bassa lodigiana* ne sono derivati altri contigui probabilmente per il fatto che il virus è circolato mediante persone *a-sintomatiche* con *circolazione subdola del virus*, anche negli ospedali. **Dati epidemiologici preliminari sulla Lombardia indicano che gli ospedali in cui coesistevano reparti Covid-19 e reparti normali si sono dimostrati un fattore di diffusione: da ciò deriva che i reparti Covid-19 debbono essere “zona rossa” con percorso di accesso dedicato o meglio predisposti in edifici a sé stanti** (modello a Roma Policlinico Gemelli con prospiciente, ma separata, Clinica Columbus, con proprio accesso-triage-pronto soccorso).

In Lombardia l'epidemia è progredita dalla provincia di Lodi a quelle della periferia milanese, soprattutto Cremona, Brescia e Bergamo, e all'oltre Po in Piemonte ed Emilia.

Proprio l'esperienza del Veneto induce ad ipotizzare che i casi positivi siano molti di più dei censiti; se si considerano anche *a-sintomatici* e *pauci-sintomatici* (stima oggi arbitraria) i **numeri complessivi sono almeno il doppio rispetto ai dati di positività ufficiale comunicati giornalmente dalla Protezione Civile-Istituto Superiore di Sanità**.

Non si tratta di differenze di poco conto. Quando si è detto 30.000 positivi in Italia, i positivi-infetti potevano essere 45-50.000 e forse ancora di più con gli *“infettanti ignoti”*; se ciò è vero (e i grafici in questo opuscolo ne tengono conto nelle diverse ipotesi, dove l'ipotesi *peggiore* può essere *“più peggiore”*, *migliore* o *molto migliore*: dipende dai nostri comportamenti) i tempi di contrasto all'epidemia si allungano. La diffusione verificatasi nelle province contigue alla Lombardia, il verificarsi di nuovi focolai (Rimini, poi la contigua Pesaro) e il progressivo diffondersi nel Centro Italia e poi verso Sud sono quindi dovuti non solo a comportamenti trasgressivi delle regole e del buon senso, ma anche alla *circolazione subdola del virus* tramite *infettanti ignoti-asintomatici-paucisintomatici*.

Da come si seguono le regole dipendono quindi strettamente l'evoluzione della diffusione del contagio e soprattutto i nuovi casi giornalieri di contagio. L'esempio della Cina è evidente: interruzione-drastico contenimento dei contatti sociali e interpersonali, pesanti sanzioni per i trasgressori, in meno di 3 mesi non si hanno più nuovi casi (**Figura 7, linea x-x-x**), da circa 60.000 gli infetti (contagiati, malati, sospetti in quarantena) sono scesi pressoché a zero. Per l'Italia richieste altalenanti delle parti politiche (tutte) e provvedimenti rigorosi ma anche un poco tardivi (di 7-10 giorni: è il *bello* della democrazia) e incertezza sul rispetto totale da parte dei cittadini dei provvedimenti 8-11 marzo fanno ipotizzare scenari diversi (**Fig. 7**), con riferimento a due periodi:

- 24 febbraio-9 marzo: crescita esponenziale dell'epidemia (raddoppio dei casi ogni 2,5-3 giorni);
- 9 marzo e oltre (effetti dei provvedimenti restrittivi), **sempre ricordando che vi è la variabile di dimensione ignota** (sino a che non saranno disposti a livello nazionale più ampi test della *circolazione subdola*).

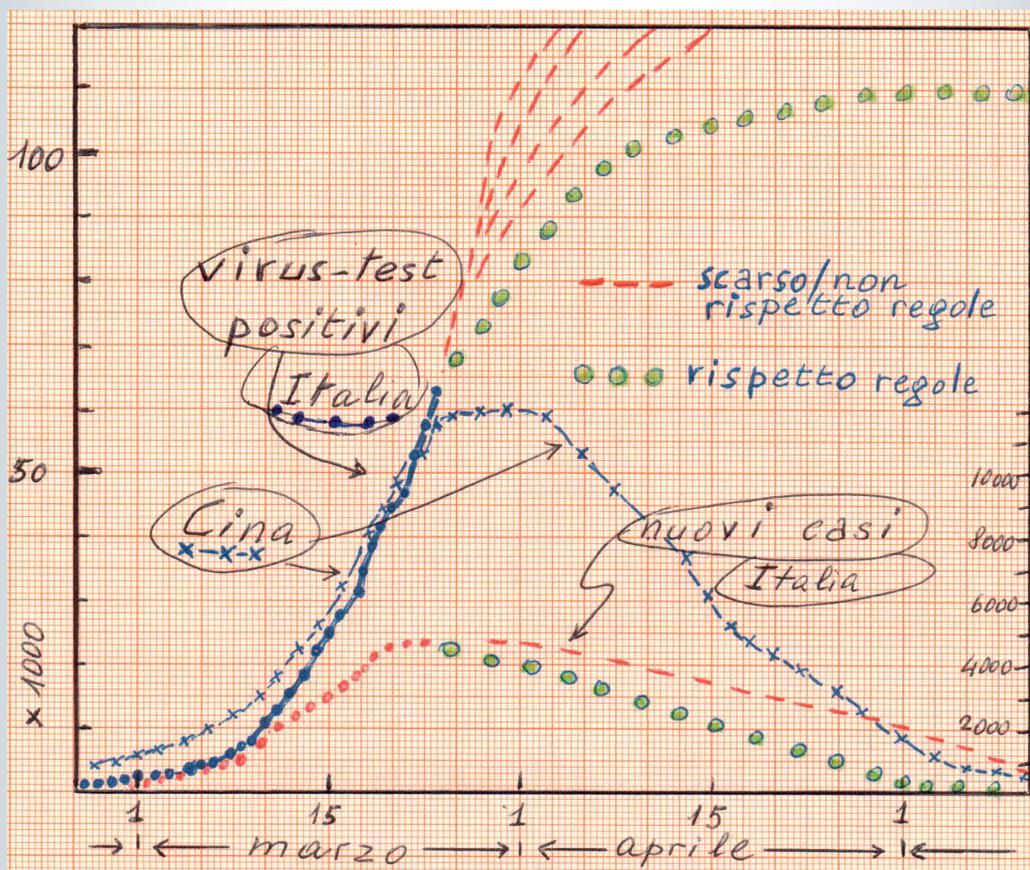
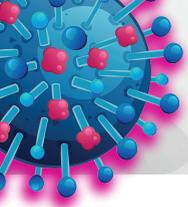


FIGURA 7. Proiezione dei casi totali [scala sin 0-120.000] e dei nuovi casi giornalieri [scala a dx 0-12.000] in Italia [---, **aderenza non stretta a regole e attenuazione blocco attività produttive**; o o o **stretta aderenza-non modifica regole**] e dei casi totali Cina [x-x-x]. Numero di casi totali stimato in modico eccesso rispetto ai dati ufficiali; la stima numerica è comunque in forte difetto, perché non comprende a-sintomatici e pauci-sintomatici, stimati solo in alcune aree del Veneto; il numero totale, assumendo come reali i dati del Veneto, Comune di Vò, porta ad almeno il raddoppio dei numeri ufficiali. **In Cina** si è avuto il contenimento dell'epidemia in 6 settimane (azzeramento di nuovi casi di origine Cina, esclusi i "casi di ritorno"). **In Sud-Corea** il contenimento-azzeramento dei nuovi casi si è realizzato in 4 settimane (cluster epidemico inizialmente più contenuto e geolocalizzazione delle persone possibili portatori di virus).

In Italia, con i primi casi rilevati in Lombardia negli ultimi 10 giorni di febbraio, il contenimento dell'epidemia è possibile a fine aprile-prima quindicina di maggio nel Nord-Centro (Abruzzo e Molise compresi), dopo ulteriori 2-4 settimane nel Sud-Italia e Sicilia. I tempi si allungano di almeno 4 settimane se nel mese di Aprile s'interrompe il fermo dell'apparato produttivo non essenziale, con l'ulteriore incognita in questa evenienza di accensione di nuovi focolai.

Non è al momento prevedibile se il nuovo virus SARS-Cov2 attenuerà la sua infettività, come accaduto per il virus SARS 2002-2003, con il rialzo della temperatura atmosferica, evento verificatosi nel mese di maggio 2003.

13. Cosa fare. Lo dice l'OMS, lo dicono i ragazzi della III A

L'OMS raccomanda 3 misure fondamentali: **interruzione dei rapporti inter-personali, tracciatura dei contatti, test diagnostici estesi a non infetti almeno nelle aree a rischio.** Queste misure possono modificare radicalmente l'andamento della pandemia.

Il Washington Post, autorevole giornale USA, ha schematizzato l'andamento della curva epidemiologica a seconda dei comportamenti collettivi; i ragazzi della III A della Scuola media Ovidio di Roma-Balduina, confinati a casa (da loro definita *Alcatraz*) e collegati via web con i loro insegnanti ne hanno fatto un disegno (**Figura 8**), tipo quadretto che dovrebbe essere

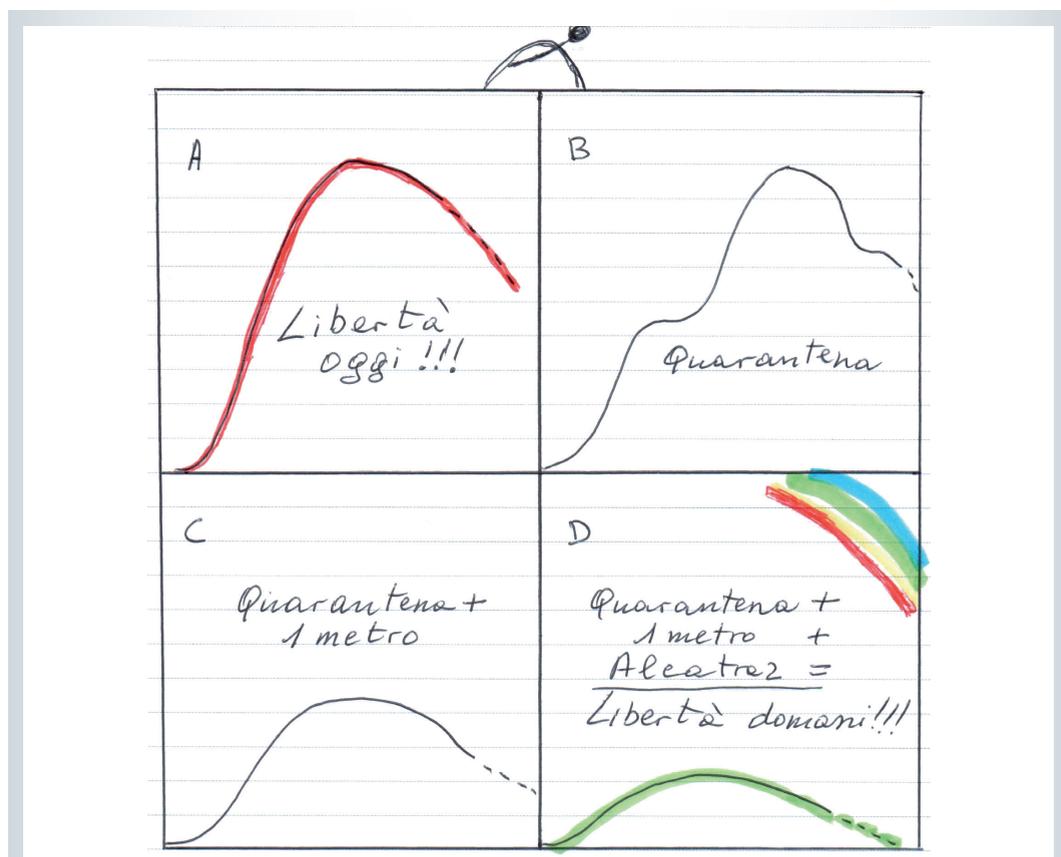
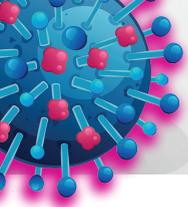
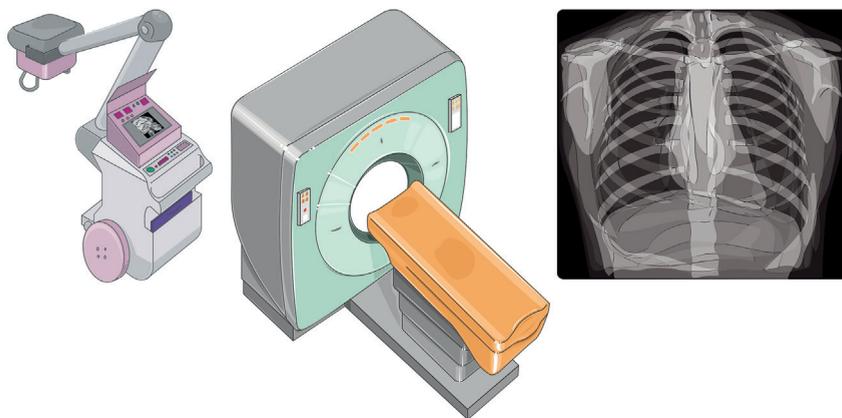


FIGURA 8. Rispetto delle regole e contenimento dell'epidemia. I grafici rappresentano la possibile evoluzione dell'epidemia in relazione ai comportamenti individuali e collettivi: a) tutti liberi di comportarsi; b) quarantena per chi risulti infetto; c) quarantena e tenersi a distanza; d) quarantena, distanza rigorosa e istruzioni di prevenzione.



appeso in ogni stanza, **inneggiando alla libertà di domani grazie ai sacrifici di oggi** (rinuncia *senza se e senza ma* alla “*dannosissima*” libertà di oggi).

L'esperienza italiana di questi giorni dimostra che focolai improvvisi derivano sempre da assembramenti di più persone: basta un a-sintomatico per innescare un focolaio. *Il virus non ha gambe*, dice un messaggio virale inviatoci dagli studenti: *commina con le gambe dei fessi*. E in una vignetta degli studenti è scritto: *pensiamo ai deboli, pensiamo ai Nonni (come sarebbe la vita senza Nonni?*, quasi fossimo la Nutella).



Grazie, ma ce ne dobbiamo ricordare anche dopo.

14. Ruolo-guida della ricerca scientifica

Al verificarsi dell'epidemia vi sono stati alcuni tentennamenti iniziali, la politica ha anche Ariti di rinvio delle decisioni, favoriti spesso dai contrasti tra maggioranza e opposizione: *chiudere-non chiudere, chiudere-ma cosa chiudere*, ecc. Chi prima diceva che era poco più che un'influenza poi si è messo a chiedere misure ancora più drastiche, sino alla militarizzazione del Paese. Seppure con qualche piccolo ritardo, il Governo italiano, fortunatamente, ha deciso di seguire le ragioni della scienza medica, agendo di conseguenza.

Tutti noi ricordiamo i precedenti letterari, del Boccaccio, con l'allega brigata che per sfuggire al contagio abbandona la città e si rifugia in una villa a Fiesole, e del Manzoni nella narrazione della peste ne *I Promessi Sposi*, con le ordinanze malamente seguite (passate alla storia come *grida manzoniane*) e la processione guidata dal cardinale Borromeo che inconsapevolmente favorì il dilagare della peste.

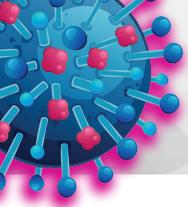
Ma vogliamo piuttosto ricordare un passo letterario della medicina ippocratica risalente a 2.400 anni fa (critica le tesi dovute all'ignoranza e raccomanda di seguire la scienza, non i ciarlatani) e un episodio storico verificatosi in Olanda nel XVI secolo.

L'insegnamento dalla medicina greca di 2400 anni fa. Ippocrate, il grande medico greco che ha fondato la medicina basata sull'osservazione, così parla dell'epilessia che all'epoca era ritenuta "*malattia divina*", inviata dagli dei per una qualche colpa umana: *Diffidate di quei medici che dicono che questa malattia è mandata dagli dei, è la loro ignoranza che li spinge a questa affermazione*. E poi aggiunge: *E diffidate anche dei maghi e dei ciarlatani che vanno propagandando nelle piazze improbabili rimedi* (Ippocrate, *De morbo sacro*).

Il fatto storico. La città olandese di Leida (*Leiden*) si batté valorosamente contro gli assediati spagnoli (1573-1574): Guglielmo d'Orange per ricompensare la città propose una diminuzione delle tasse. Leida chiese invece che l'equivalente in fiorini fosse utilizzato per istituire una Università, divenendo così centro internazionale di sviluppo del pensiero e della ricerca, le cui conoscenze furono diffuse anche grazie alla tipografia e libreria universitaria della famiglia Elzevir (pubblicavano libri e scritti sintetici di cultura e scienza, questi passati alla storia con il nome di "*elzeviro*" con la casa editrice erede oggi chiamata Elsevier, editrice di prestigiose riviste scientifiche). L'investimento nell'Università, con la sua cultura umanistica e scientifica, è stato per secoli e lo è ancor oggi il vero motore dello sviluppo e della sicurezza di Leida.

Quando insorgono pandemie, come quella da SARS-CoV-2, ancorarsi alla ricerca scientifica costituisce l'unico riferimento certo per tirarsi fuori da una situazione nuova e ad evoluzione incerta, dove troppi parlano come meri opinionisti, senza esperienza scientifica diretta nel settore. Nulla sanno delle invettive d'Ippocrate contro i ciarlatani o delle scelte lungimiranti dei cittadini di Leida.

Fortunatamente in Italia abbiamo eccellenti istituti di ricerca anche clinica-traslazionale: istituti universitari e connessi ospedali, come il Sacco a Milano; Istituto Superiore di Sanità; IRCCS anche specializzati in malattie infettive, come lo Spallanzani a Roma; Istituti di ricerca



in infettivologia-immunologia-medicina molecolare, come l'Istituto Pasteur Italia a Roma. Questi istituti costituiscono una rete di conoscenze di assoluta eccellenza e il Governo bene ha fatto ad appoggiarsi alla loro autorevolezza scientifica.

La politica in Italia oltre 40 anni fa ha anche fatto la scelta meritoria di riorganizzare la sanità istituendo il **Servizio Sanitario Nazionale** (legge 833/1978) cosiddetto “*universale*”, ovvero rivolto a tutti gratuitamente: nessuno, ove sia necessario il tampone faringeo o l'analisi genomica sul virus o il ricovero prudenziale in ospedale, avrà come ostacolo la sua condizione economica. Dove la sanità è inefficiente o largamente “privata” (ad es. negli Stati Uniti) vi sarà il rischio fondato che larghi strati della popolazione per carenza di strutture o per motivi economici sfuggano alle misure mediche di accertamento e prime cure (test di accertamento, ricovero in ospedale dei positivi), con il rischio per tutti – abbienti e non abbienti – che non si possa fermare il contagio. Non siamo in un'epidemia che riguarda una città o una regione, ma in una pandemia, dove non è difficile prevedere cosa accadrà nei Paesi che stanno dietro l'Italia di 5-15 giorni (in Europa Germania, Francia, Spagna, ecc.).

In questo contesto i 32 Istituti Pasteur nel mondo (10 Premi Nobel in ambito biomedico, tra cui due per la scoperta del HIV-virus responsabile dell'AIDS) sorvegliano la nostra salute in Europa, Estremo e Medio Oriente, Africa e Sud America, con ricerche che vanno dalla microbiologia-virologia all'immunologia-medicina molecolare, studiando ad esempio Ebola, SARS 2002-2003 e ora 2019-nCov. Di questa rete fa parte anche l'Istituto Pasteur Italia (Roma), diretto dal virologo canadese John Hiscott, in linea con gli altri Istituti Pasteur per il monitoraggio delle infezioni virali emergenti.

Ma la ricerca da sola può fare poco se tutti i cittadini non riprendono confidenza e fiducia nella “*verità scientifica*”, fidandosi di chi – molto spesso con grandi sacrifici e con risorse economiche scarse – ha studiato e studia e fa ricerche e resiste in Italia rispetto ad allettanti prospettive estere. Eroi? Lo erano (lo eravamo) anche quando qualcuno diceva che con la cultura non si mangia o che professori e ricercatori guadagnano cifre alte (ma quali?) e fanno poco o nulla di utile.

Quando sarà passata per l'impegno di tutti questa vicenda ricordiamoci dei professori di scuola, non solo di quelli della Scuola media Ovidio di Roma che hanno collaborato a questo testo. Ricordiamoci di tutti i professori che si sono impegnati nella classe virtuale per non abbandonare i “*propri*” studenti, *propri* perché per un maestro o per un professore non sono numeri, ma persone.

Ricordiamoci dei medici, degli infermieri e dei ricercatori che da 20 anni sono l'anello debole di uno Stato che indirizza paradossalmente e invariabilmente i tagli finanziari verso i “*diritti costituzionalmente garantiti*” (cultura, scuola, università, ricerca, sanità).

Non siamo eroi, perché siamo diventati medici credendoci. Come non sono eroi i maestri e i professori di scuola, perché credono che ogni studente sia un'avventura bellissima. Come lo è per ogni medico o infermiere un malato.

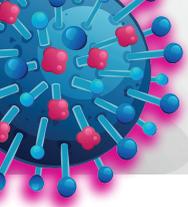
Ricordatevi di tutto ciò, quando i riflettori si saranno spenti su questa vicenda.

Questo opuscolo è stato chiuso al 18 marzo. Per tenersi aggiornati ed avere un'informazione veritiera ed indipendente collegatevi al sito dell'Istituto Pasteur Italia:

www.istitutopasteuritalia.it info@istitutopasteur.it

15. Gli studenti della Scuola Media Ovidio (III A) domandano... Pasteur risponde

1. *Il virus può persistere nell'ambiente? Per quanto tempo?*
Virulenza e patogenicità dei coronavirus noti da tempo è persa rapidamente nell'ambiente; probabilmente è così anche per 2019-nCoV/SARS-Cov2. Gli oggetti non trasmettono il virus, salvo che siano passati di mano da una persona infetta "*pericolosa-stupida-menefreghista*" (non si lava le mani, starnutisce liberamente, etc.).
Nel dubbio, *igiene degli ambienti*: usare ipoclorito di sodio/varecchina e alcol denaturato; *igiene personale*: lavare spesso le mani, evitare di toccare con le mani naso, bocca, occhi.
2. *Quanto dura l'incubazione? Più di 7 giorni? Forse 10-14?*
L'incubazione dura 5-10 giorni, ma vi sono casi in cui tra primo contatto con soggetto infettivo accertato (ma vi potrebbe essere stato un contatto successivo con altro soggetto infetto) e patologia sono trascorsi anche 14 e addirittura 20 giorni.
Nel dubbio, quarantena estesa a 14 giorni; eventuale estensione in relazione a nuovi dati epidemiologici.
3. *Il periodo di contagio cessa con la "guarigione clinica"?*
Dovrebbe essere, ma non vi è certezza. Non sappiamo nemmeno se un soggetto guarito sia ancora infettante.
Nel dubbio, utili controlli periodici almeno dei pazienti già ricoverati, meglio se di tutti i positivi.
4. *Quanto durerà l'infezione-pandemia?*
Come per la SARS c'è da attendersi un declino con il superamento della stagione dell'influenza (aprile-maggio), sempre che siano state rispettate rigorosamente le disposizioni di contenimento e non si aprano nuovi focolai. C'è anche il rischio di una "seconda ondata": se in Italia alla fine vi saranno 100.000-200.000 "infettati-immuni" vi saranno però anche 60 milioni di non immuni: un nuovo focolaio potrebbe ripetere la diffusione epidemica.
Nel dubbio: non attenuare prevenzione e contenimento sociale generale e interpersonale.
5. *Gli anticorpi nel sangue contro il virus possono dare utili informazioni?*
Sì, perché se vi sono immunoglobuline "polimeriche"-IgM vuol dire che l'infezione è recente, se si trovano anche immunoglobuline-IgG vuol dire che sono stati sviluppati anticorpi che dovrebbero bloccare una reinfezione.
Nel dubbio, utili controlli periodici almeno dei pazienti già ricoverati.
6. *La sequenza dei virus isolati in Europa è identica a quella del "virus di Wuhan"?*
Sostanzialmente sì. I ricercatori, compresi quelli degli Istituti Pasteur, procedono ad analisi di confronto dei genomi dei virus via via isolati.
Nel dubbio: viene ripetuto il RNA-sequenziamento (da parte di Istituti di ricerca, Rete Istituti Pasteur-progetto Unione Europea).
7. *È possibile che nei tanti passaggi inter-umani il virus muti?*



Adattamenti genomici sono già avvenuti, aumentando l'infettività del virus. Mutazioni importanti sono più rare, ma comunque possibili (ciò renderebbe necessario avere più vaccini). **Nel dubbio:** occorre ripetere il RNA-sequenziamento (Istituti di ricerca).

8. *Ci sono farmaci? Quando vi sarà il vaccino verso spike proteins-proteine di superficie del virus? È vero non prima di 12 mesi?*

Non ci sono farmaci efficaci contro il virus, ma solo farmaci che possono diminuire le complicanze quando la malattia sta evolvendo verso la polmonite interstiziale: ciò riguarda un numero ridotto di casi, quelli ospedalizzati ricoverati o già in terapia intensiva. La corsa al vaccino è cominciata, ma si dovrà prima dimostrare che non provoca danni e che è efficace, tramite un'adeguata sperimentazione. Sono necessari almeno 12-18 mesi (autorevole opinione di Anthony Fauci, Direttore dell'Istituto federale USA di Malattie infettive e massima autorità internazionale sull'argomento).

Nel dubbio: non attenuare prevenzione e contenimento dei contatti interpersonali.

9. *Oramai sappiamo tutto delle modalità di diffusione del virus?*

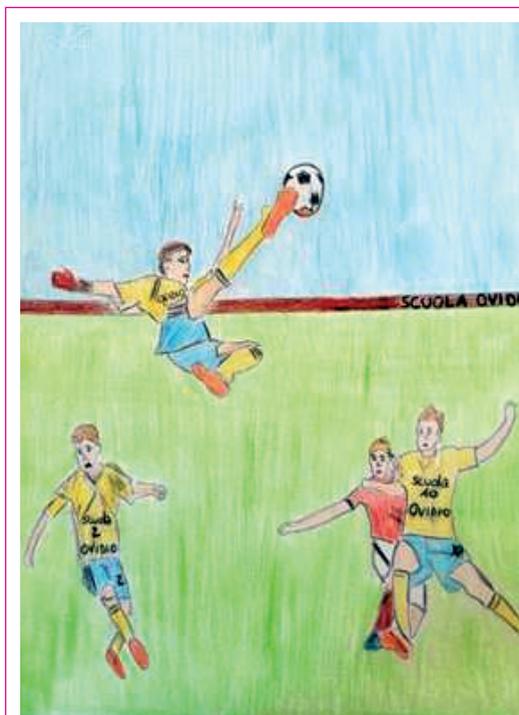
Sappiamo che il virus si diffonde di fatto per via aerea, ma vi sono ancora cose che non conosciamo, tra queste se e quante siano le persone infette *a-sintomatiche* o *pauci-sintomatiche* (con patologia facilmente scambiabile per sindrome influenzale o para-influenzale). Sappiamo ancora molto poco anche sull'evoluzione dell'epidemia (compaiono focolai in ogni parte del mondo senza che si possa sempre risalire al "paziente 0", ovvero a chi ha trasmesso l'infezione da una parte geografica all'altra). Probabile un ruolo importante degli a-sintomatici. In ogni Paese gli infettati-immunizzati saranno comunque una minoranza: gli altri sono esposti ad una eventuale "seconda epidemia". Solo il tempo ci dirà di più. Sappiamo solo che oggi la propagazione s'interrompe solo interrompendo i contatti inter-umani.

Nel dubbio: nel frattempo non attenuare la prevenzione e il contenimento dei contatti inter-personali.

10. *Ci date 5 consigli in ordine d'importanza?*

1. **Lavarsi le mani** spesso;
2. **stare a distanza** dagli altri;
3. **se starnutite** fatelo contro un fazzolettino di carta usa-e-getta, poi buttatelo e lavatevi le mani (altrimenti starnutite nella piega del gomito);
4. quando vi viene **voglia di trasgredire guardate il grafico sui 4 scenari** che avete disegnato voi ([Pag. 27](#));
5. infine, il più importante, anche se lo mettiamo per ultimo: anche in quest'occasione **non fate agli altri quello che non vorreste che fosse fatto a voi** (cioè metterli a rischio d'infezione), così tornerete presto a scuola (questa risposta è stata suggerita da qualcuno/a di voi: davvero **braviiii**).

16. Covid a fumetti vista dalla III A dell'Ovidio



Roma, Scuola media Ovidio, partita di calcio. Cross dalla destra, splendida rovesciata del nostro centravanti. Goal bellissimo! Ricorda Carletto Parola della Juve, un mito in difesa (ha giocato poi nella Lazio).



Rigore per quelli del Calasanzio. Grande portiere dell'Ovidio!

Ma cosa è quella palla strana tutta rossa che compare in campo? XY, che è laziale, pensa ad uno scherzo di XY, romanista sfegatato.

L'arbitro interrompe la partita, tutti si chiedono che cos'è.



Saputello, che sta sempre su Google, spiega che è il terribile coronaravirus di cui parla la TV.

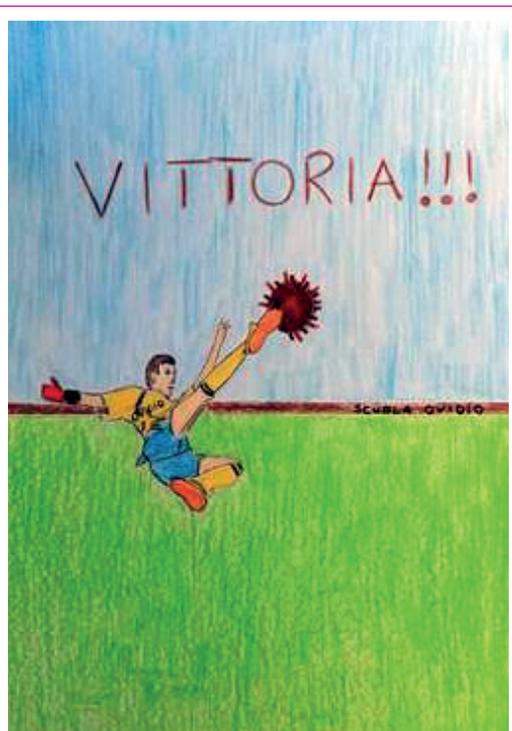
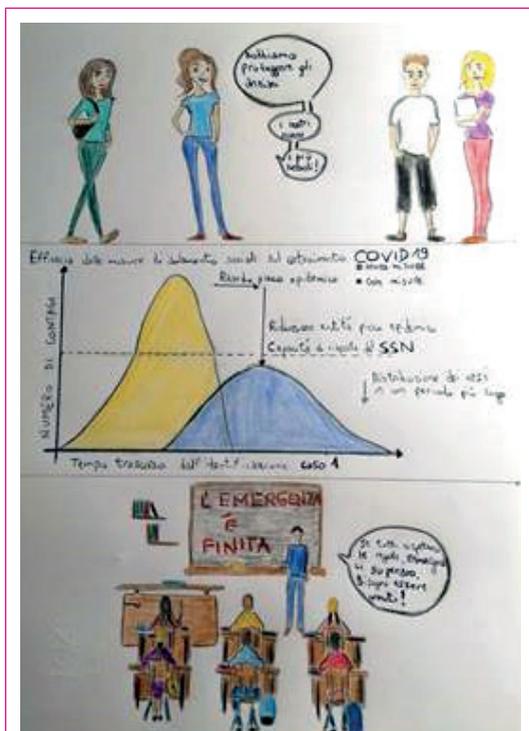
La prof. Anna a Scuola ci spiega che bisogna lavarsi le mani, stare distanti almeno un metro, meglio 2, altrimenti usare le mascherine. Baci e abbracci sospesi, restare a casa più possibile. La Saggia e il Saggio invitano tutti a fare le persone serie.



La situazione precipita. Conte, che non è quello dell'Inter, ma il Primo Ministro, spiega che l'Italia è zona rossa. Bisogna seguire le regole, senza storie. Negozi chiusi. Ciao scuola, di sicuro un arivederci, dice la Pragmatica.

Siamo a casa, ma interconnessi e le prof. Anna e Raffaella ci fanno scuola tutti i giorni. Siamo una classe virtuale: abbiamo organizzato una chat per essere interconnessi e studiare insieme.

Anche a casa regole ferree, mascherine, guanti *disposable* e lavarsi le mani. Papà e mamma mica dovete stare così vicini! 1 metro, meglio 2.

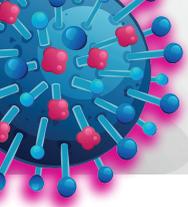


Le giornate sono lunghe, i compagni ci mancano, ma ce la dobbiamo fare: dobbiamo proteggerci e proteggere i più deboli, come gli anziani: che vita sarebbe senza i Nonni?

Intanto studiamo le curve dei contaminati, dei nuovi casi di Covid-19, dei decessi.... Le prof. Anna e Raffaella ci danno i compiti e ci mandano anche gli appunti su Covid-19; ne sappiamo quasi più dei chiacchieroni in TV. I primi 20 giorni sono stati terribili, casi raddoppiati, ospedali strapieni. Ma le cose poco alla volta migliorano, le curve calano...

Finalmente l'emergenza è finita, si torna a scuola e la prof. Raffaella esclama: **uniti si è vinto!**

Abbiamo dipinto un pallone con i colori del coronavirus, si riprende la partita con quelli del Calasanzio, ma prima il nostro centravanti si esibisce in una splendida rovesciata e con un calcione butta il virus-pallone fuori dal campo, cioè dalla nostra vita! Sì, tutti insieme abbiamo vinto, con il nostro motto: *non fare agli altri quello che non vorresti che fosse fatto a te.*



Il decalogo degli Istituti Pasteur

1. La trasmissione è inter-umana; evitare contatti ravvicinati con persone con patologie respiratorie in atto.
2. Utilizzare mascherine se obbligati al contatto con persone con patologie respiratorie in atto; calzare bene la mascherina (deve coprire naso e bocca).
3. Evitare di toccare con le mani naso, bocca e occhi.
4. Lavarsi le mani di frequente, utilizzando possibilmente sapone liquido; lavarsi sempre almeno 2 volte stropicciando palme, dorso e infradito.
5. Se si ha tosse o si starnutisce coprire la bocca con un fazzoletto usa-e-getta o con l'incavo del gomito e poi lavatevi le mani (al peggio con un gel alcolico).
6. Anche se la diffusione del virus è aerea, è prudente curare la pulizia domestica e degli ambienti di lavoro utilizzando ipoclorito di sodio-varecchina o alcol.
7. Non c'è rischio di trasmissione d'infezione da oggetti, ovunque prodotti (ma attenti a maniglie, corrimano, oggetti toccati da più persone, ecc.).
8. Come per l'influenza è inutile assumere antibiotici o antivirali se non sono prescritti dal medico (utili solo in caso di superinfezioni batteriche).
9. Se si hanno febbre, tosse, congiuntivite o se si è stati in contatto con casi d'infezione da **2019-nCoV** deve essere avvertito immediatamente il medico di famiglia; se non lo si trova rivolgersi comunque alle Autorità pubbliche sanitarie [**in Italia** al numero verde del Ministero della Salute **1500 o al 112 o 118** o ai numeri telefonici specifici delle Regioni].
10. Le restrizioni ai movimenti o alla frequenza di manifestazioni o di accesso ai locali pubblici, la stessa quarantena individuale e i "cordoni sanitari" sono misure a protezione di tutti [**in Italia: se vi sono dubbi attenersi alle istruzioni ufficiali del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità**, che ogni 4-5 giorni pubblica un *Report* sull'andamento della patologia COVID-19].

Per saperne di più

Se volete saperne di più su infezioni virali, immunità e vaccini andate sul sito Pasteur e scaricate *gratuitamente* i volumetti della serie “*I ragazzi di Pasteur*” editi da Pasteur-IBSA Foundation-Carocci Editore; tra questi:

- Angela Santoni, Alberto Mantovani, Monica Florianello, *Guardie e ladri-storie di virus e batteri*.
- Andrea Grignolio: *Storie sui vaccini*.

Il sito dell’Istituto Pasteur Italia riporta solo dati che derivano dalla ricerca scientifica internazionale, in particolare dalla “*ricerca indipendente*” della rete dei 32 Istituti Pasteur nel mondo.

Istituto Pasteur Italia-Fondazione Cenci Bolognetti, Sede amministrativa e laboratori in Viale Regina Elena 291, Roma – C.F. 80201430586 www.istitutopasteuritalia.it - info@istitutopasteur.it.

Altri siti utili: **Ministero della Salute** www.salute.gov.it **Istituto Superiore di Sanità** www.iss.it

FINITO DI STAMPARE
APRILE 2020
EDIZIONI MINERVA MEDICA
STABILIMENTO DI SALUZZO
CORSO IV NOVEMBRE 29/31

