

CoViD-19, serve un approccio olistico!



In qualità di patologo veterinario nonché di professore universitario – attualmente in pensione – che ha dedicato 30 anni della propria vita professionale allo studio delle malattie infettive negli animali domestici e selvatici, posso tranquillamente affermare che

SARS-CoV-2, il famigerato betacoronavirus responsabile della Covid-19, mi spaventa e mi affascina al contempo.

Questa duplice sensazione mi deriva dalla straordinaria “plasticità” di un virus che, pur avendo di fronte a se’ una platea di 8 miliardi di esseri umani potenzialmente in grado di sviluppare l’infezione (400 milioni e piu’ dei quali l’avrebbero effettivamente contratta!), si e’ rivelato capace di disegnare traiettorie che lo hanno portato ad infettare, in natura, una folta gamma di specie animali domestiche e selvatiche, tutte accomunate fra loro dal fatto che avrebbero acquisito il virus dall’uomo.

In un siffatto contesto, la suscettibilità di alcune specie a determinate varianti di SARS-CoV-2 circolanti nella popolazione umana – come segnalato nel gatto, nel cane e nei cervi a coda bianca per la variante “alfa” nonché, assai di recente, in numerosi criceti “d’affezione” a Hong Kong per la variante “delta” – o, peggio ancora, la documentata comparsa di certe varianti in grado di ri-trasmettersi all’uomo, come nel caso di quella denominata “cluster 5”, che oltre un anno fa e’ comparsa negli allevamenti di visoni olandesi e danesi, costituiscono fatti degni della massima attenzione.

La “One Health”, alias la salute unica di uomo, animali ed ambiente, rappresenta pertanto la chiave di volta, necessaria ed imprescindibile al contempo, per gestire al meglio questa così come tutte le pandemie che il genere umano si troverà ad affrontare in futuro.

Giovanni Di Guardo

Già Professore di Patologia Generale e Fisiopatologia Veterinaria presso la Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università degli Studi di Teramo

Covid. Ferri: pensiamo a prevenire la prossima pandemia



Dobbiamo entrare nell'ottica di istituire programmi di sorveglianza epidemiologica e genomica. Solo così potremo evitare che un nuovo Coronavirus ci colpisca come ha fatto Sars-Cov-2

La pandemia di Covid-19 è la sesta crisi sanitaria globale dalla pandemia influenzale del 1918 e la sua comparsa, interamente ricondotta alle attività umane, ha evidenziato quanto la nostra società sia estremamente vulnerabile, quando si verificano eventi imprevedibili di malattie infettive. Covid-19 ci ha anche indicato la strada per essere più attrezzati, in un mondo globalizzato e tecnologico, ad

affrontare le future emergenze pandemiche ed ha segnalato l'importanza di guardare e monitorare l'interfaccia animali-ambiente-uomo, da cui possono derivare salti di specie o spillover, come molto probabilmente è avvenuto con il passaggio di Sars-Cov-2 (l'agente di Covid-19) dai pipistrelli all'uomo.

Partiamo dal dato che la maggior parte delle malattie emergenti provengono dagli animali e che generalmente, anche in presenza di sistemi allenati di sanità pubblica, vengono diagnosticate in ritardo rispetto alla notifica dei focolai di infezione umana. Ed è quello che è avvenuto nelle prime fasi di questa pandemia e delle precedenti, dove il ricorso alla sola diagnosi clinica seppure tempestiva, si è dimostrato insufficiente ad arginare e controllare il decorso epidemico. E' vero invece che, in presenza di nuovi rischi a carattere globale, è fondamentale sviluppare programmi proattivi di sorveglianza epidemiologica e genomica basati sul riconoscimento precoce delle sindromi di malattie insolite e sulla individuazione di serbatoi animali (trasmissione pre-diagnostica) di patogeni che si trasmettono all'uomo, ancor prima della loro individuazione nei casi clinici umani. Queste attività devono trovare ideale collocazione all'interno di programmi di previsione ed intelligence pandemica, e in una prospettiva One Health – la salute unica di uomo, animali ed ambiente – facilitare l'integrazione delle diverse professionalità che operano nel campo sanitario e non solo, e capitalizzare il dato di un'accelerazione significativa della sorveglianza genomica durante questa pandemia, con una scala di sequenziamento senza precedenti e la condivisione globale del genoma di SARS-CoV-2, che hanno superato l'influenza, l'HIV ed i patogeni di origine alimentare.

Nonostante l'ampio range di specie animali, selvatiche e domestiche, recettive ai coronavirus, ad oggi solo sette coronavirus, compreso SARS-CoV-2, hanno superato la barriera di specie per diventare patogeni umani ben consolidati. Se

SARS-CoV-2 ha una probabile origine da un serbatoio animale, così come il 60% dei patogeni che causano malattie umane e il 75% dei patogeni umani emergenti, appare prioritario da un lato perfezionare la conoscenza sulla diversità degli agenti patogeni, in particolare dei virus e delle frequenze con cui si trasmettono all'uomo, dall'altra analizzare le complesse interconnessioni tra specie, ecosistemi e società umana, compresi l'ecologia dei serbatoi animali e dei fattori o drivers antropogenici (cambiamenti climatici, deforestazione, diminuzione della biodiversità ecc..) alla base dei processi globali che innescano l'insorgenza e la diffusione delle epidemie infettive.

Le infezioni Ebola, Sars, virus Zika e influenza aviaria per citarne alcune, si sono trasmesse all'uomo a partire da serbatoi animali, favoriti da fattori umani ed ambientali. Sebbene sia difficile prevedere con precisione l'intervallo di tempo di un evento di diffusione di un agente patogeno, si possono indagare i drivers antropogenici che segnalano le aree geografiche o hot spot, in cui i virus emergenti mostrano la tendenza a superare la barriera di specie ed avvicinarsi all'uomo. L'Oms ha individuato un elenco di dieci infezioni prioritarie che, a causa del loro potenziale epidemico e/o assenza o insufficienza di contromisure, rappresentano un rischio maggiore per la sanità pubblica e si è impegnata a definire i percorsi di ricerca e sviluppo per ciascuna di esse. Tra queste c'è l'infezione X causata da un nuovo patogeno, ancora sconosciuto ma con un potenziale pandemico ed in grado di minacciare la sicurezza sanitaria globale. COVID-19 ha fornito la prova della prima occorrenza della malattia X da quando è stata stabilita la sua designazione, emergendo molto prima del previsto.

La circolazione dei coronavirus correlati a SARS-CoV-2 nei pipistrelli

Individuare l'origine di SARS-CoV-2 significa indagare la diversità dei coronavirus animali e più specificamente di

quelli SARS-CoV-2 correlati nei pipistrelli, la cui distribuzione geografica è molto più ampia di quanto ritenuto in precedenza. In alcuni paesi del sud-est asiatico opera un programma di sorveglianza che, attraverso le analisi degli alberi genealogici dei coronavirus nei pipistrelli, punta ad intercettare ceppi potenzialmente pericolosi ed individuare i serbatoi animali su cui concentrare la ricerca. Un progetto simile per la ricerca genomica dei coronavirus nei pipistrelli, denominato DEEP VZN (Discovery & Exploration of Emerging Pathogens Viral Zoonoses), finanziato con 125 milioni di dollari da USAID si svolge opera nella stessa area geografica, ma anche in Africa, Asia e America Latina. Di recente nel nord del Laos sono stati individuati tre coronavirus in pipistrelli della specie *Rhinolophus* spp., geneticamente più simili a SARS-CoV-2 rispetto al coronavirus RaTG13, e che presentano sulla proteina Spike un dominio di legame molto vicino a SARS-CoV-2 e, diversamente dagli altri coronavirus correlati, in grado di legarsi fortemente al recettore ACE2 delle cellule umane. Risultati simili sono confermati da un altro studio condotto in Thailandia nel 2021 in pipistrelli della specie *Rhinolophus acuminatus*. Questi dati segnalano la possibilità che SARS-CoV-2 abbia potuto acquisire la capacità di trasmissione interumana solo attraverso la selezione evolutiva naturale e smentiscono l'ipotesi del virus costruito in laboratorio. Pertanto, se la selezione è naturale l'origine deve essere cercata in serbatoi naturali.

La circolazione dei coronavirus in altre specie animali

Man a mano che gli studi di sorveglianza si arricchiscono di nuove evidenze, si estende la gamma di potenziali serbatoi animali di SARS-CoV-2. L'ultima specie, in ordine di tempo, trovata sensibile al virus è l'ippopotamo, molto probabilmente infettato dall'uomo, processo noto come antroponosi. E non può nemmeno essere esclusa la possibilità che gli animali possano ritrasmettere SARS-CoV-2 all'uomo (antroponosi inversa). I recenti episodi di infezione e deriva genetica/antigenica di

SARS-CoV-2 nei visoni e la ritrasmissione del virus mutato (cluster 5) all'uomo, ne sono un chiaro esempio e, al contempo, un avvertimento.

Non si può escludere che eventi simili possano verificarsi con altre specie animali e che la formazione di un nuovo serbatoio non umano di SARS-CoV-2 possa estendersi ai mustelidi in cattività o altri animali selvatici, da cui il virus potrebbe ritornare all'uomo. Di particolare interesse è la suscettibilità all'infezione naturale SARS-CoV-2 del cervo a coda bianca. Da recenti indagini di siero-prevalenza svolte fra la popolazione di cervi, nella regione nord-orientale degli USA, nello Iowa, e più di recente in Canada, in ampie percentuali dei soggetti esaminati è stata trovata sia la presenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 che la positività al virus. Gli studi di sequenziamento genomico hanno rilevato la circolazione nei cervi di varianti umane di SARS-CoV-2, come la B.1.2 e B.1.311, risultato di frequenti eventi di spillover uomo-cervi e la trasmissione tra questi animali. Più preoccupante è il ruolo potenziale dei roditori come serbatoi di SARS-CoV-2 per la presenza sulla proteina Spike dei coronavirus a loro associati ai roditori del sito di scissione della furina, generalmente assente nei coronavirus dei pipistrelli, che può aumentare l'efficienza dell'infezione virale e la trasmissibilità.

Perché serve l'approccio One Health

Prove dirette dimostrano che la variante alfa o B.1.1.7 di SARS-CoV-2, e di altre varianti con la mutazione N501Y (es. la sudafricana e filippina) hanno acquisito la capacità di espandere il tropismo di specie ai murini. In una prospettiva One Health occorre dunque includere nella sorveglianza dei sarbecovirus (a cui appartiene SARS-CoV-2) anche i roditori, con cui l'uomo ha una convivenza strettissima ed è plausibile il rischio di infezione. In siffatto contesto di costante evoluzione epidemiologica dei coronavirus, analogamente a quanto accaduto per i visoni, preoccupa lo scenario di un rischio potenziale di reinfezione umana o di un ulteriore

salto in una specie animale selvatica, come i pipistrelli, che possono fungere da nuovo serbatoio. Per le vaste implicazioni per il corso a lungo termine della pandemia COVID-19 e di quelle future, è inderogabile l'approccio One Health.

Cercare più virus ed ottenere la sequenza genomica sono passi fondamentali per definire la distribuzione geografica del rischio ed attuare programmi sorveglianza mirati. Ciò è rilevante per SARS-CoV-2 a causa della sua complessa evoluzione e dell'emergenza di nuove varianti. La diffusa circolazione di SARS-CoV-2 e di altri coronavirus, risultato dei cicli replicativi all'interno delle cellule umane ed animali, crea anche le condizioni per una possibile ricombinazione genetica di due virus all'interno della stessa cellula e la produzione di un nuovo virus ibrido, il quale nella peggiore delle ipotesi può essere più minaccioso dei precedenti. Ciò è già accaduto in Malesia dove otto bambini son stati infettati da un ceppo di coronavirus ibrido.

Il futuro della sorveglianza genomica

Le future pandemie si possono prevedere, prevenire e combattere integrando la sorveglianza genomica umana, tradizionalmente focalizzata sui casi clinici o sulle infezioni già conosciute, con quella degli animali (fauna selvatica e vettori) e dell'ambiente. Ciò richiede la creazione di una infrastruttura e competenze in grado di raccogliere ed analizzare campioni genomici umani (es. comunità, ospedali o laboratori), animali ed ambientali, compresi i macelli, acque reflue urbane, rifiuti animali ed i luoghi associati a un rischio più elevato di circolazione di agenti patogeni quali gli aerei a lunga distanza o stazioni della metropolitana. La necessità di sviluppare sistemi di sorveglianza genomica integrata era nelle intenzioni dell'OMS, FAO e l'OIE già nel 2004, quando le tre agenzie conclusero congiuntamente che le minacce emergenti di malattie infettive devono essere affrontate in una prospettiva One Health, implementando nuovi meccanismi e strumenti di sorveglianza come i sistemi di informazione geografica, dati di

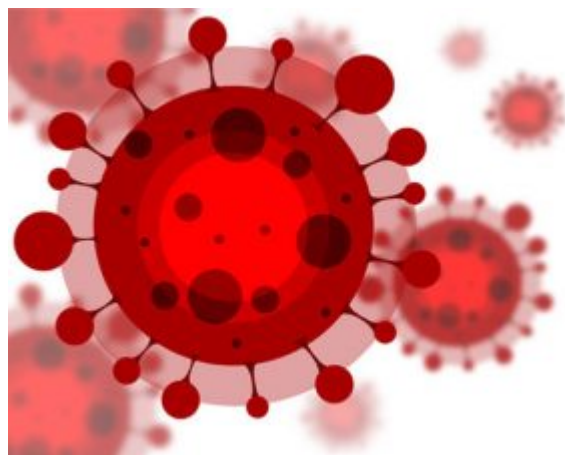
telerilevamento ed epidemiologia molecolare. Purtroppo, ciò non è servito a prevedere l'insorgenza della pandemia COVID-19. Se nella nuova definizione di One Health viene enfatizzato, a ragione, il ruolo dell'ambiente e dei relativi ecosistemi strettamente collegati e interdipendente con la salute delle persone e degli animali, la speranza è che la sua piena declinazione operativa, unitamente alle raccomandazioni formulate dai leader dell'UE, del G7 e del G20 in occasione dell'Assemblea Mondiale della Sanità nel maggio 2021, e la promessa di importanti investimenti da parte della Commissione Europea, per iniziative volte a rafforzare l'infrastruttura dedicata alle varianti della SARS -CoV2, possano fornire il terreno ideale per affrontare in modo proattivo le future minacce pandemiche.

Maurizio Ferri

Coordinatore scientifico SIMeVeP

Pubblicato su La Repubblica Salute il 30 dicembre

Sull'origine della variante omicron di SARS-CoV-2



Mentre i casi documentati d'infezione da SARS-CoV-2 ammontano a circa 300 milioni su scala planetaria, con oltre 5 milioni e mezzo degli stessi ad esito infausto (poco meno di 140.000 dei quali in Italia), la contagiosissima variante "Omicron" (alias "B.1.1.529")

impazza nei due Emisferi e nei cinque Continenti, preceduta dalla "Delta" ed affiancata dalle neogenite varianti "Deltaomicron" ed "Omicron 2" appena identificate, rispettivamente, a Cipro e in Danimarca.

Secondo uno [studio recentemente pubblicato da ricercatori cinesi sul "Journal of Genetics and Genomics"](#) (Wei et al., 2021), la variante omicron costituirebbe il frutto di un "progenitore" della stessa, che dall'uomo si sarebbe trasferito al topo ("spillover"), che avrebbe a sua volta ritrasmeso il virus mutato in guisa di omicron all'uomo stesso ("spillback").

Per quanto suggestiva ed affascinante – e nella pur totale consapevolezza dei molteplici salti di specie e delle innumerevoli traiettorie evolutive che SARS-CoV-2 potrebbe aver compiuto dalla sua origine fino ai giorni nostri -, l'ipotesi anzidetta (che per gli Autori dello studio in oggetto corrisponde quasi ad una certezza!), non sembra poggiare su solide basi scientifiche.

Se andiamo infatti ad analizzare, dal punto di vista comparativo, il grado di omologia di sequenza esistente fra il recettore virale ACE-2 umano ed il suo analogo murino, saltano subito agli occhi le eccessive differenze caratterizzanti la molecola in questione nelle due specie in esame, con particolare riferimento alla regione di ACE-2 specificamente coinvolta nell'interazione con il cosiddetto "receptor-binding domain" di SARS-CoV-2, una sequenza di 25 aminoacidi di rilevanza cruciale ai fini dell'adesione e del successivo ingresso del virus nelle cellule ospiti.

Si tratta, pertanto, di una teoria che, pur nel fascino e nella suggestione che la stessa sarebbe in grado di evocare, non sembra godere al momento di sufficiente plausibilità biologica, cosicché ulteriori studi si rendono necessari per definire con maggior solidità e precisione l'origine della variante omicron e, più in generale, del virus SARS-CoV-2.

Giovanni Di Guardo

Gia' Professore di Patologia Generale e Fisiopatologia Veterinaria

presso l'Universita' degli Studi di Teramo

IZS Venezia. Omicron, i test sierologici attuali non sono indicativi



A un anno dall'inoculazione del primo vaccino anti Covid-19, sono ancora numerose le domande senza risposta contro la malattia. Soprattutto a causa delle varianti del virus. Per provare a dare qualche risposta i ricercatori dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale

delle Veneziae hanno condotto uno studio sulla mutazione Omicron, presentato durante una conferenza stampa del Governatore del Veneto Luca Zaia. Ricerca che mostrerebbe come il test sierologico per la conta degli anticorpi non avrebbe più lo stesso valore di prima.

A dirlo è Francesco Bonfante responsabile del Laboratorio ricerca modelli animali presso la SCS6 – Virologia speciale e sperimentazione dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Veneziae (IZSve), che ha condotto lo studio.

Di Guardo: animali a rischio contagio, prevenire la catena di trasmissione

Il Prof. Giovanni Di Guardo, già Professore di Patologia Generale e Fisiopatologia Veterinaria all'Università di Teramo, è stato intervistato da "Il Mattino" sulla relazione uomo-animale ai tempi della pandemia da SARS-CoV-2



Animali e varianti di SARS-CoV-2, tutto è connesso!



L'identificazione della temibile variante

“omicron”, *alias* “B.1.1.529”, recentemente avvenuta in Botswana ed in Sudafrica – sebbene la stessa fosse già presente e circolante da diversi giorni sia nei Paesi Bassi che negli USA -, ha reso ancora più

esiguo il numero delle lettere dell'alfabeto greco non ancora utilizzate per designare le varianti di SARS-CoV-2 via via emergenti sulla scena epidemiologica globale. In un siffatto contesto si sta contemporaneamente assistendo ad un graduale aumento del numero delle specie domestiche e selvatiche naturalmente e/o sperimentalmente suscettibili nei confronti del betacoronavirus responsabile della CoViD-19, che nel mondo ha sinora provocato più di 5.300.000 decessi, 135.000 dei quali in Italia.

L'ultima specie che si è aggiunta, in ordine di tempo, al già corposo elenco di quelle sensibili al virus è rappresentata dall'ippopotamo, con due esemplari (madre e figlia, rispettivamente di 41 e 14 anni) mantenuti all'interno dello zoo di Anversa, in Belgio, risultati entrambi SARS-CoV-2-infetti.

Di particolare interesse risulta, altresì, il comportamento di due distinte specie animali – il visone e il cervo a coda bianca – nei confronti dell'infezione virale.

Negli allevamenti intensivi di visoni olandesi e danesi è stata infatti segnalata, oltre un anno fa, la presenza della variante "*cluster 5*" (recante la mutazione Y453F a livello del gene codificante per la proteina "*spike*", grazie alla quale il virus è in grado di penetrare nelle cellule umane ed animali, previa interazione col recettore ACE2 posizionato sulla loro superficie), che si sarebbe sviluppata negli stessi a seguito di una pregressa acquisizione dell'infezione ad opera di allevatori SARS-CoV-2-infetti. I visoni avrebbero quindi ritrasmeso il virus mutato ("*cluster 5*") all'uomo, fattispecie quest'ultima che ha provocato l'abbattimento/eutanasia, in Danimarca, di ben 17 milioni di esemplari mantenuti all'interno dei suddetti allevamenti!

Per quanto attiene ai cervi a coda bianca, una specie la cui suscettibilità nei riguardi dell'infezione sperimentale da SARS-CoV-2 era già stata resa nota da un precedente studio pubblicato nel Marzo 2021, desta fondati motivi di allarme l'elevata percentuale di esemplari sieropositivi, pari a circa il 40%, riscontrati fra la popolazione residente nella regione nord-orientale degli USA. Una successiva indagine condotta sui cervi a coda bianca dell'Iowa ha altresì consentito di dimostrare la presenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 in una percentuale superiore all'80% degli individui testati, un terzo dei quali avrebbe parimenti fornito esito positivo alle relative analisi biomolecolari (RT-PCR) eseguite sui linfonodi retrofaringei. Gli studi di sequenziamento genomico effettuati sugli esemplari risultati positivi alle indagini biomolecolari avrebbero quindi permesso di documentare la circolazione, nei cervidi in questione, di numerose varianti virali già descritte nella nostra specie, prime fra tutte la "B.1.2" e "B.1.311". E, mentre l'infezione da SARS-CoV-2 si sta diffondendo anche tra i cervi a coda bianca del Canada, la presenza della variante "alfa" (*alias* "B.1.1.7") è stata recentemente riportata in Francia in un cane e in due gatti con miocardite, i cui proprietari erano affetti da CoViD-19. Un analogo caso d'infezione sostenuta dalla variante "alfa" di

SARS-CoV-2 era già stato accertato qualche mese prima, in Piemonte, in un gatto i cui proprietari erano risultati parimenti affetti da CoViD-19.

E' oramai acclarato che SARS-CoV-2 è un agente patogeno dotato di notevole "plasticità", come eloquentemente testimoniano le numerose varianti virali ("*variants of concern*" e "*variants of interest*") comparse e circolanti in ogni angolo del Pianeta. Queste sono il frutto, a loro volta, dei cicli replicativi che il virus compie all'interno sia delle nostre cellule sia di quelle delle numerose specie animali domestiche e selvatiche che a SARS-CoV-2 risultano sensibili, fattispecie quest'ultima alla quale non si presta la dovuta attenzione, secondo l'opinione di chi scrive.

Il genoma di SARS-CoV-2 consta di circa 30.000 nucleotidi e si stima che, ad ogni replicazione coinvolgente 10.000 delle succitate basi azotate, possa corrispondere la comparsa di una mutazione genetica. Ovviamente esistono varie tipologie di mutazione e solo un ridotto numero di esse permetterà al virus di acquisire "nuove" caratteristiche fenotipiche (la cosiddetta "*gain of function*"), quali ad esempio una più spiccata virulenza e/o un'accresciuta capacità di diffusione/trasmissione interumana e di colonizzazione delle nostre cellule, se non addirittura di elusione della risposta immunitaria indotta dall'infezione o dalla vaccinazione, caratteristiche che la ben nota variante "delta" e, presumibilmente - sulla base dei dati sin qui acquisiti -, anche la "*new entry*" omicron (che presenta almeno 32 mutazioni a livello del gene codificante per la glicoproteina "*spike*", il doppio rispetto a quelle caratterizzanti la variante "delta") sembrano ricapitolare in maniera quantomai efficace.

In considerazione degli elementi sopra esposti e, nondimeno, in una salutare quanto opportuna prospettiva di *One Health* - la "salute unica di uomo, animali ed ambiente" -, sarebbe a dir poco miope e riduttivo considerare *Homo sapiens sapiens* quale "unico attore" coinvolto nelle intricate e

complesse dinamiche d'interazione virus-ospite, tanto più alla luce della probabile origine di SARS-CoV-2 dal mondo animale, come già dimostrato per i suoi due "predecessori" rappresentati dai betacoronavirus della SARS e della MERS e, più in generale, per almeno il 70% degli agenti responsabili delle cosiddette "malattie infettive emergenti".

In un siffatto contesto spiace molto a chi scrive dover sottolineare che, a dispetto dei quasi due anni oramai trascorsi dalla sua istituzione, un solo Collega Veterinario non siede ancora nel "Comitato Tecnico-Scientifico", popolarmente noto con l'acronimo "CTS".

Per dirla con Sant'Agostino, *Errare humanum est, perseverare autem diabolicum!*

Giovanni Di Guardo

Gia' Professore di Patologia Generale e Fisiopatologia Veterinaria all'Universita' di Teramo

Omicron: per quanto tempo ancora l'alfabeto greco designerà le varianti di SARS-CoV-2?



L'identificazione della variante "omicron", alias "B.1.1.529", recentemente avvenuta in Sudafrica – sebbene la stessa fosse già presente nei Paesi Bassi -, ha reso ancora più esiguo il numero delle lettere dell'alfabeto greco non ancora utilizzate per designare le

varianti di SARS-CoV-2 che progressivamente emergono sulla scena epidemiologica mondiale. Contemporaneamente si accresce, altresì, il numero delle specie animali suscettibili al betacoronavirus responsabile della COVID-19.

In alcune di queste (gatto, cane, cervo a coda bianca) e' stata parimenti segnalata la presenza di varianti ("alfa", "B.1.2", "B.1.311" ed altre ancora), verosimilmente acquisite da nostri conspecifici SARS-CoV-2-infetti.

In un siffatto contesto, risulta particolarmente degna di attenzione la variante "cluster 5", comparsa oltre un anno fa negli allevamenti intensivi di visoni olandesi e danesi, per esser quindi ritrasmessa dai visoni stessi all'uomo.

In considerazione di quanto sopra esposto e, nondimeno, in una quantomai opportuna prospettiva di "One Health" – la "salute unica di uomo, animali ed ambiente" -, sarebbe a dir poco miope e riduttivo considerare Homo sapiens sapiens quale "unico attore" coinvolto nelle intricate e complesse dinamiche d'interazione virus-ospite, tanto più alla luce della probabile quanto plausibile origine di SARS-CoV-2 dal mondo animale.

Giovanni Di Guardo

Già Professore di Patologia Generale e Fisiopatologia Veterinaria

all'Università di Teramo

Long CoViD e anticorpi anti-idiotipo



Le sequele dell'infezione da SARS-CoV-2, efficacemente riassunte dall'espressione "long CoViD", interesserebbero su scala globale circa 100 dei 260 milioni di individui virus-infetti, 5.200.000 dei quali hanno sinora sviluppato forme di malattia ad esito letale (con

oltre 130.000 decessi segnalati in Italia).

Secondo uno [studio appena pubblicato sul New England Journal of Medicine](#), gli anticorpi anti-idiotipo potrebbero rappresentare una rilevante componente implicata nella dibattuta quanto intricata e, per molti aspetti, ancora misteriosa patogenesi della "long CoViD".

Gli anticorpi anti-idiotipo, descritti per la prima volta nel 1974 da Niels Jerne*, verrebbero prodotti dall'ospite in risposta alle immunoglobuline primariamente/originariamente elaborate dalle plasmacellule nei confronti di qualsivoglia antigene, interagendo quindi con queste ultime e dando così vita ad un "complesso antigene-anticorpi primari-anticorpi anti-idiotipo".

La principale caratteristica degli anticorpi anti-idiotipo risiede nella loro stretta somiglianza, per non dire pressoché completa identità, nei confronti dell'antigene, il cui mosaico "not-self" sarebbe fedelmente ricapitolato dagli stessi.

Trasferendo ora queste nozioni sull'accidentato terreno della patogenesi della "long CoViD" e, nondimeno, delle forme gravi di malattia e delle pur rare reazioni avverse osservate a seguito della vaccinazione anti-SARS-CoV-2 – fattispecie accomunate tutte, verosimilmente, da meccanismi patogenetici immuno-mediati -, alla produzione di immunoglobuline primarie anti-SARS-CoV-2 potrebbe far seguito l'elaborazione, da parte dell'ospite, di una conseguente "ondata" di anticorpi anti-idiotipo.

E poiche' questi ultimi, come piu' sopra richiamato, sarebbero a loro volta contraddistinti da una "specularita' antigenica" nei confronti dei diversi epitopi virali (a cominciare, ovviamente, dalla glicoproteina "spike"), ecco che il sistema immunitario si troverebbe nuovamente esposto ai medesimi stimoli antigenici che aveva dovuto fronteggiare in risposta alla primitiva infezione naturale e/o alla vaccinazione. Si metterebbe dunque in moto una sorta di circolo vizioso, progressivamente alimentato dalle anzidette "cicliche" ondate di anticorpi anti-SARS-CoV-2 e di anticorpi anti-idiotipo rivolti verso questi ultimi.

Un siffatto meccanismo patogenetico, suggestivo ed intrigante al contempo, potrebbe fare il paio e risultare complementare o, al contrario, alternativo rispetto a quello inerente la prolungata e reiterata persistenza di SARS-CoV-2 in uno o piu' distretti tissutali dell'ospite in corso di "long CoViD", come riferisco in una "[Letter to the Editor](#)" appena pubblicata sul BMJ. Quest'ultima ipotesi patogenetica muove le sue premesse da quanto chiaramente documentato in materia d'infezione da "Human Immunodeficiency Virus" (HIV), la cui grande variabilita' antigenica (cd "antigenic drift") coinciderebbe con la produzione di ondate consecutive di anticorpi da parte dell'ospite nei confronti del complesso quanto mutevole mosaico di epitopi progressivamente caratterizzanti l'agente virale nel contesto di un'infezione, quella da HIV perlappunto, che per sua intrinseca natura risulta cronica e

protratta.

Qualora una sequenza di eventi piu' o meno sovrapponibile a quella registrata in corso d'infezione da HIV dovesse verificarsi anche in corso di "long CoViD", cio' potrebbe rappresentare un ulteriore "prerequisito" ai fini della comparsa di addizionali varianti ("variants of concern" e "variants of interest") di SARS-CoV-2, la cui ultima incombente minaccia sarebbe giustappunto costituita da quella denominata "omicron" e nota con la sigla "B.1.1.529", che e' stata recentemente identificata in Sudafrica ed in altri Stati limitrofi.

Giovanni Di Guardo

Gia' Professore di Patologia Generale e Fisiopatologia Veterinaria

all'Universita' di Teramo

*Jerne NK. Towards a network theory of the immune system. Ann Immunol (Paris) 1974;125C:373-389

Covid: gli animali più a rischio? Quelli che frequentano l'uomo



Mucche, gorilla e orsi sono a più alto rischio di contagiarsi di SARS-CoV-2. Più in generale, tutte le specie a stretto contatto con l'uomo. A scoprirlo, lo studio del Cary Institute of Ecosystem Studies, [pubblicato su Proceedings of the Royal Society B](#). Per arrivare a

questi risultati, i ricercatori hanno utilizzato un nuovo approccio con un modello computerizzato in grado di prevedere la capacità di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 di 5.400 specie di mammiferi ed estendendo la capacità predittiva di rischio Covid-19 di vari ordini di grandezza.

Delle specie ad alto rischio segnalate, secondo lo studio, molte vivono vicino alle persone e negli hotspot Covid-19.

Secondo i ricercatori, un importante ostacolo alla previsione delle specie di mammiferi ad alto rischio sono i dati limitati su ACE2, il recettore cellulare a cui si lega SARS-CoV-2 negli animali. ACE2 consente a SARS-CoV-2 di entrare nelle cellule ospiti e si trova in tutti i principali gruppi di vertebrati. È probabile che tutti i vertebrati abbiano recettori ACE2, ma le sequenze erano disponibili solo per 326 specie. Per superare questo ostacolo, il team ha sviluppato un modello di apprendimento automatico che combinava i dati sui tratti biologici di 5.400 specie di mammiferi con i dati disponibili su ACE2.

L'obiettivo: identificare le specie di mammiferi con un'elevata "capacità zoonotica" – la capacità di contrarre l'infezione da SARS-CoV-2 e trasmetterla ad altri animali e persone. Il metodo che hanno sviluppato potrebbe aiutare a estendere la capacità predittiva per i sistemi di malattie oltre il Covid-19.

“Il SARS-CoV-2 ha avuto origine in un animale prima di fare il

salto alle persone” – commenta l’autore Ilya Fischhoff, del Cary Institute of Ecosystem Studies – “Ora, le persone hanno causato infezioni in una varietà di mammiferi, principalmente quelli tenuti nelle fattorie, negli zoo e persino nelle nostre case. Sapere quali mammiferi sono in grado di reinfettarci è fondamentale per prevenire le infezioni da spillback e nuove varianti pericolose”, conclude. Quando un virus passa dalle persone agli animali e di nuovo alle persone si parla di spillover secondario. Questo fenomeno può accelerare la creazione di nuove varianti nell’uomo che sono più virulente e meno reattive ai vaccini.

La ricaduta secondaria di SARS-CoV-2 è già stata segnalata tra i visoni d’allevamento in Danimarca e nei Paesi Bassi, dove ha portato ad almeno una nuova variante di SARS-CoV-2.

Questo modello matematico ha previsto la capacità zoonotica delle specie di mammiferi con una precisione del 72% e ha identificato numerose altre specie di mammiferi con il potenziale di trasmettere SARS-CoV-2.

Le previsioni corrispondevano ai risultati osservati per cervi dalla coda bianca, visoni, cani procioni, leopardi delle nevi e altri. Il modello ha rilevato che le specie di mammiferi più rischiose erano spesso quelle che vivono in paesaggi disturbati e in prossimità delle persone, inclusi animali domestici, bestiame e animali che vengono scambiati e cacciati. Si prevedeva che i primati avessero la più alta capacità zoonotica e il più forte legame virale tra i gruppi di mammiferi. Il bufalo d’acqua, allevato per il latte e l’allevamento, aveva il rischio più alto tra il bestiame. Il modello ha anche previsto un elevato potenziale zoonotico tra i mammiferi commerciati vivi, tra cui macachi, orsi neri asiatici, giaguari e pangolini, evidenziando i rischi posti dai mercati vivi e dal commercio di animali selvatici. SARS-CoV-2 presenta anche sfide per la conservazione della fauna selvatica.

L'infezione è già stata confermata nei gorilla di pianura occidentale. Per le specie ad alto rischio come i gorilla di montagna, l'infezione da spillback potrebbe verificarsi attraverso l'ecoturismo. Gli orsi grizzly, gli orsi polari e i lupi, tutti nel 90esimo percentile per la capacità zoonotica prevista, sono spesso gestiti dai biologi per la ricerca e la gestione. Han spiega: "Il nostro modello è l'unico che è stato in grado di fare previsioni sui rischi per quasi tutte le specie di mammiferi. Ogni volta che sentiamo parlare di una nuova specie che è stata trovata positiva al SARS-CoV-2, rivisitiamo la nostra lista e scopriamo che è classificata in alto. I leopardi delle nevi avevano un punteggio di rischio intorno all'80° percentile. Ora sappiamo che sono una delle specie selvatiche che potrebbero morire di Covid-19".

Le persone che lavorano a stretto contatto con mammiferi ad alto rischio dovrebbero prendere ulteriori precauzioni per prevenire la diffusione di SARS-CoV-2. Tra questi, la priorità delle vaccinazioni tra veterinari, guardiani dello zoo, allevatori di bestiame e altre persone in contatto costante con gli animali. I risultati possono anche guidare strategie di vaccinazione mirate per i mammiferi a rischio. Un'iterazione più efficiente tra previsioni computazionali, analisi di laboratorio e sorveglianza degli animali ci aiuterà ad ottenere informazioni necessarie per guidare la risposta alla pandemia zoonotica ora e in futuro, concludono gli autori.

Fonte: AGI

SARS-CoV-2, l'intrigante ed allarmante caso dei cervi a coda bianca statunitensi



Il cervo a coda bianca (*Odocoileus virginianus*) è, in ordine di tempo, l'ultima specie che si aggiunge al già consistente novero di quelle naturalmente e/o sperimentalmente suscettibili nei confronti dell'infezione da SARS-CoV-2, il famigerato

betacoronavirus che ha sinora mietuto oltre 5 milioni di vittime nel mondo, 130.000 e più delle quali in Italia.

Il cervide in questione, la cui marcata sensibilità all'infezione sperimentalmente indotta era già stata documentata da un precedente studio che aveva parimenti dimostrato un'elevata omologia di sequenza fra il recettore virale ACE-2 della stessa e quello umano, [albergherebbe infatti, nel 40% dei campioni di emosiero ottenuti da esemplari residenti nella regione nord-orientale degli USA, anticorpi anti-SARS-CoV-2](#). Tassi di prevalenza anticorpale ancor più consistenti, pari a circa l'80% degli individui esaminati, sarebbero stati altresì rilevati in occasione di un'ulteriore indagine condotta fra i cervi a coda bianca dell'Iowa, [i cui risultati sono stati appena pubblicati in forma di "preprint"](#) (vale a dire senza che il manoscritto sia stato ancora sottoposto alla cosiddetta "revisione tra pari", *alias "peer review"*).

Nello specifico, quest'ultimo lavoro ha confermato i dati già emersi dai succitati studi condotti nei mesi precedenti, con particolare riferimento all'elevato grado di suscettibilità

nei confronti di SARS-CoV-2 da parte dei cervi a coda bianca che, una volta acquisita l'infezione – con ogni probabilità dall'uomo, leggasi “*spillover* uomo-cervo” -, sarebbero stati capaci di propagarla all'interno della propria specie senza che ciò esitasse, peraltro, nella comparsa di una malattia clinicamente manifesta, eccezion fatta per sporadici casi d'infezione paucisintomatici. I cervi dell'Iowa, inoltre, sarebbero risultati sensibili ad alcune “varianti” di SARS-CoV-2 identificate nella nostra specie, quali *in primis* la “B.1.2” e la “B.1.311”.

Diversamente da quanto osservato poco più di un anno fa negli allevamenti intensivi di visoni dei Paesi Bassi e della Danimarca (ove lo “*stamping out*” di massa ha comportato l'abbattimento di ben 17 milioni di esemplari!), non è stato sinora documentato alcun caso di trasmissione di SARS-CoV-2 dai cervi a coda bianca all'uomo (leggasi “*spillback* cervo-uomo”). Ciononostante, quello dei visoni olandesi e danesi, che avrebbero “restituito” in forma mutata all'uomo una variante di SARS-CoV-2 (“*cluster 5*”) selezionatasi nel loro organismo a seguito della pregressa trasmissione del virus agli stessi da parte dell'uomo, costituisce a mio avviso un precedente degno della massima attenzione, come sottolineo peraltro in una mia [“Letter to the Editor” appena pubblicata sulla prestigiosa Rivista Veterinary Record.](#)

E' oramai assodato, infatti, che SARS-CoV-2 è un agente patogeno dotato di notevole “plasticità”, come eloquentemente testimoniano le numerosissime varianti virali (“*variants of concern*” e “*variants of interest*”) comparse e circolanti in ogni angolo del Pianeta. Queste ultime sono il frutto, a loro volta, dei cicli replicativi che il virus compie all'interno sia delle nostre cellule sia di quelle delle numerose specie animali domestiche e selvatiche che a SARS-CoV-2 risultano sensibili. Il genoma di SARS-CoV-2 consta di circa 30.000 nucleotidi e si stima che, ad ogni replicazione coinvolgente 10.000 delle succitate basi azotate, possa corrispondere la

comparsa di una mutazione genetica. Ovviamente esistono varie tipologie di mutazione e, senza entrare troppo nei "tecnicismi", solo un ridotto numero di esse permetterà al virus di acquisire "nuove" caratteristiche fenotipiche (*alias* la cosiddetta "*gain of function*"), quali ad esempio una più spiccata virulenza e/o un'accresciuta capacità di diffusione/trasmissione interumana e di colonizzazione delle nostre cellule, se non addirittura di elusione della risposta immunitaria indotta dall'infezione o dalla vaccinazione, caratteristiche che la ben nota variante "*delta*" sembra ricapitolare in maniera quantomai efficace al proprio interno.

Come se tutto ciò non bastasse, un [caso d'infezione sostenuta dalla variante "alfa" di SARS-CoV-2](#), precedentemente nota come variante "*inglese*", è stato accertato alcuni mesi fa in Piemonte in un gatto i cui proprietari erano risultati affetti da CoViD-19, mentre un altro studio appena pubblicato su *Veterinary Record* descrive ancora una volta [la presenza della variante alfa in due gatti ed in un cane con sospetta miocardite in Francia](#), i cui proprietari avevano manifestato nelle settimane antecedenti sintomi respiratori da CoViD-19.

Come affrontare tutto ciò? La risposta è una ed una sola: mediante un approccio "olistico" e multidisciplinare, mirabilmente riassunto dall'espressione "*One Health*", la "salute unica" di uomo, animali ed ambiente, che appare ulteriormente enfatizzata dalla presunta origine di SARS-CoV-2 dal mondo animale, al pari di quanto avvenuto per i suoi "illustri predecessori" rappresentati dai betacoronavirus della SARS e della MERS (rispettivamente nel 2002-2003 e nel 2012) e, nondimeno, per gli agenti responsabili delle cosiddette "malattie infettive emergenti", che in almeno il 70% dei casi trarrebbero la propria origine – dimostrata o quantomeno sospetta – da uno o più "serbatoi" animali.

A dispetto di quanto sopra, spiace constatare che nel "Comitato Tecnico-Scientifico", popolarmente noto con l'acronimo CTS, non siede ancora un solo Medico Veterinario, a

distanza dei quasi due anni oramai trascorsi dalla sua istituzione!

Giovanni Di Guardo

Gia' Professore di Patologia Generale e

Fisiopatologia Veterinaria

all'Universita' di Teramo