

Pandemie e virus

La pandemia nel corso della storia

Le pandemie sono parti integranti della storia dell'umanità: in questo momento, siamo proprio noi, in prima persona, a ritrovarci esposti alla minaccia del Coronavirus. Quello che stiamo vivendo però non è affatto una novità, infatti è da quando l'uomo ha iniziato ad organizzarsi in società e a vivere in gruppi che condividono lo stesso spazio che le malattie contagiose hanno avuto modo di diffondersi.

Le pandemie, hanno radicalmente cambiato ed influenzato queste società, l'umanità e, in modo ancor più decisivo, il corso della storia fino ad arrivare ad oggi.

Il termine "**pandemia**" etimologicamente parlando deriva dal greco "**pan**" (tutti) e "**demos**" (popolo o popolazione), il suo significato quindi può essere tradotto come "ciò che interessa tutta la popolazione": secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una pandemia è la diffusione in tutto il mondo di una nuova malattia, che indica il coinvolgimento di perlomeno due continenti.

Come anticipato prima, le pandemie hanno segnato profondamente la storia dell'umanità nel corso delle varie epoche: vediamo insieme alcune tra le più note, anche molto vicine alla pandemia di Coronavirus che da un anno ormai ha stravolto completamente le nostre vite.

- **La peste di Atene:** nel 430 a.C. la peste sterminò gli ateniesi, portando al collasso il cuore della cultura ellenica. Le notizie riguardo la pandemia sono pervenute a noi grazie a numerose opere, in special modo storiche o nelle tragedie greche: il primo in assoluto fu il greco Tucidide, il primo "storico" del mondo è anche il primo che ci parla di pestilenza. La peste colpì Atene nel V secolo a. C., il secolo che aveva visto nascere sotto i suoi occhi Socrate, Platone, Pericle e molti altri tra i più grandi intellettuali della storia, e costituito "*l'età d'oro*" della Grecia. Le sue conseguenze furono terribili: la peste che si abbatté sul popolo degli ateniesi fu decisiva per il crollo della sua imponente ed evolutiva società e molto probabilmente risultò determinante nella sconfitta della polis nella guerra contro Sparta.

La pandemia assieme alla morte di Pericle, il principale capo politico ateniese, causeranno la fine dell'egemonia di Atene sulla Grecia. Circa un terzo della popolazione, fino a 100.000 persone, fu sterminata dalla malattia.

- **La peste nera:** la peste nera o "bubbonica", per i segni fatali che lasciava sul corpo delle persone, del 1300, fu probabilmente la pandemia più grande e persistente nel corso della storia, in quanto per secoli le sue cause ed il suo trattamento vennero completamente ignorati, soprattutto considerando la sua notevole velocità di diffusione. Solo dopo cinque secoli venne scoperta la sua origine animale e il suo collegamento con i ratti che, durante il Medioevo, si ritrovavano nelle grandi città con

le persone, portando il virus con sé.

I numeri che ha lasciato dietro di sé questa pandemia sono sconvolgenti: secondo i dati in possesso dagli storici, si stima che la penisola iberica perse circa il 60-65% della popolazione, la Toscana fra il 50 e il 60% e la popolazione europea passò da 80 a 30 milioni di persone.

- **Influenza Spagnola:** Nel marzo del 1918, durante gli ultimi mesi della Prima Guerra Mondiale, fu registrato il primo caso di influenza spagnola in un ospedale degli Stati Uniti. Fu battezzata con “spagnola” perché la Spagna rimase neutrale nella Grande Guerra e tutte le informazioni sulla malattia circolavano liberamente, a differenza degli altri paesi coinvolti nella lotta che cercavano in tutti i modi di nascondere i dati. Questo ceppo virale così aggressivo dell'influenza si diffuse in tutto il mondo in correlazione agli spostamenti delle truppe sui fronti europei. I sistemi sanitari rischiarono il collasso e le camere mortuarie non riuscivano a stare al passo con le vittime: studi recenti hanno rivelato che in tutto il mondo morirono fra i 20 e i 50 milioni di persone.

Arriviamo dunque ad oggi: **la pandemia da COVID-19.**

Cosa è cambiato rispetto alle testimonianze di pandemia passate?

Esattamente come la “Morte Nera” si diffuse lungo le rotte commerciali tra Europa e Asia e come l’influenza spagnola costeggiò da un fronte all’altro fra i vari continenti distrutti dalla guerra, il Covid-19 è partito dalla Cina e si è diffuso poi con **estrema rapidità** attraverso i moderni mezzi di spostamento in aria, e quindi, alla globalizzazione, la quale ha sicuramente facilitato lo spostamento del virus da una parte all’altra del globo terrestre. A differenza delle precedenti però, noi possiamo certamente contare sul grande aiuto della ricerca scientifica, in continuo progresso, oggi più che mai: nonostante le diverse politiche sanitarie adottate da ogni nazione infatti, la scienza ha saputo illuminare le nostre menti e darci probabilmente l’unica speranza che in fondo ci è rimasta.

Come era già accaduto in un passato piuttosto recente, ogni organizzazione scientifica a livello mondiale ha dato il suo enorme contributo nella ricerca, per cercare di sconfiggere questo “nemico invisibile”. Si è potuto creare infatti Il **COVID Human Genetic Effort**, un consorzio internazionale che mira a scoprire le basi genetiche e immunologiche umane delle varie forme cliniche di infezione da SARS-CoV-2: è grazie soprattutto alla genomica e le cosiddette “biotech”, che si è potuta avviare la lunga corsa per le cure vaccinali che ha coinvolto ogni paese del mondo.

Cartella “clinica” del Covid-19.

Epidemiologia: è una disciplina biomedica che si occupa dello studio della frequenza, distribuzione e determinanti di salute e malattia nelle diverse popolazioni.

Eziologia Con questo termine si indica lo studio delle cause di una malattia e quindi
obiettivo
principale è quello di determinare il
microorganismo dal quale la malattia si
origina e diffonde (agente eziologico).
Il Covid-19 presenta un nuovo agente
eziologico: SARS-CoV 2.

Origine Luogo in cui sarebbe entrato in contatto il virus con l'uomo per la prima volta:
wet
market di Wuhan (Cina), dicembre
2019.

Zoonosi Termine con il quale si trasmette l'origine dell'infezione. Il Covid-19 è una
zoonosi,
cioè una malattia che si origina e poi
trasmette dagli animali all'uomo.

Cosa sono i virus

I virus sono parassiti endocellulari obbligati, cioè dipendenti esclusivamente dall'attività metabolica della cellula ospite, solo attraverso la quale riesce a riprodursi e trasmettere il proprio materiale genetico.

Per questo motivo negli ambienti, totalmente isolati virus sono “inattivi”. Una delle caratteristiche che più contraddistingue i virus è quella di avere dimensioni molto piccole, comprese tra i 20 e i 300 nanometri, quindi addirittura 1/100 di una qualunque cellula batterica.

Anche il genoma dei virus è più piccolo rispetto a quello dei procarioti: essendo infatti dei parassiti, essi richiedono un numero di geni più limitato, perché la maggior parte delle funzioni metaboliche appunto viene offerta dalla cellula infettata.

Struttura dei virus

Ogni particella virale isolata e dunque ancora inattiva, definita virione, può assumere diverse forme: elicoidale, sferico, bastoncino ed altre forme più complesse.

I virus sono estremamente semplici dal punto di vista strutturale: sono costituiti da un involucro proteico esterno detto *capside*, talvolta circondato da una membrana chiamata *pericapside* o *envelope*, costituita da un frammento di membrana citoplasmatica derivata

dalla cellula infetta e quindi di natura prettamente fosfolipidica: il suo principale compito non a caso è quello di proteggere ed interagire con la membrana plasmatica della cellula ospite. Il *capside* ha l'importante compito di proteggere il *materiale genetico o genoma virale*, che può essere identificato con uno o più filamenti di DNA, RNA. I virus si possono suddividere infatti in tre grandi gruppi:

- **virus a DNA:** la replicazione virale avviene nel nucleo della cellula ospite, dipendono completamente dagli strumenti replicativi della cellula ospite.
- **virus a RNA:** la replicazione virale avviene nel citosol della cellula ospite, possono essere a singolo o doppio filamento.
- **virus a trascrizione inversa**, i cosiddetti “**retrovirus**”: utilizzano una “DNA polimerasi-RNA” dipendente per produrre DNA a partire da una molecola di RNA per poi integrarsi nella cellula ospite

Una particolarità che ancora una volta contraddistingue i virus dagli altri organismi viventi è che il DNA è formato da un singolo filamento invece che dalla nota doppia elica.

I virus sono quindi classificati in base a notevoli considerazioni:

- tipologia di genoma;
- struttura e simmetria del *capside*;
- presenza di un *pericapside*;
- dimensioni;
- sito di replicazione all'interno della cellula ospite nucleo o citoplasma;
- tipologia di cellula infettata.

Il ciclo vitale dei virus

Come anticipato precedentemente, i virus hanno la capacità di infettare una o poche specie ospiti, dunque, sono molto specifici.

Il ciclo replicativo dei virus si contraddistingue in sei fasi principali.

1. **Adesione o ancoraggio:** la particella virale si aggancia alla membrana plasmatica esterna della cellula ospite, tramite l'interazione con proteine di superficie anche dette recettori.
2. **Ingresso:** il virus entra nella cellula ospite tramite l'endocitosi, cioè il processo tramite il quale il virus viene inglobato in una vescicola che si forma per introflessione della membrana plasmatica della cellula ospite.
3. **Uncoating:** si avvia la rimozione del capsid e il rilascio del genoma virale.
4. **Replicazione:** il genoma virale si replica e si avvia la fase di sintesi proteica.
5. **Assemblaggio:** all'interno della cellula ospite si ha l'assemblaggio dei capsidi, in cui verranno inseriti i genomi virali dei nuovi virioni formati.
6. **Rilascio:** il ciclo proliferativo termina con il rilascio delle nuove particelle virali all'esterno della cellula (lisi o gemmazione).

COVID-19 patologia

Eziologia: il virus che causa la malattia del COVID-19 è il SARS-CoV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Il COVID-19 è una zoonosi. Con questo termine indichiamo una qualsiasi malattia infettiva trasmissibile dagli animali all'uomo, e il SARS-CoV2 deriva da un coronavirus del pipistrello. Il virus non è passato direttamente dal pipistrello all'uomo ma c'è stato un ospite intermedio del quale ancora non si conosce l'identità (si pensa possa essere il serpente oppure il pangolino).

Definizioni

TASSO DI LETALITA': è un calcolo che indica quanti morti causa la malattia sul totale degli ammalati (morti / ammalati)

TASSO DI MORTALITA': indica il numero di morti rispetto gli individui suscettibili, cioè individui che potrebbero ammalarsi (morti /popolazione rischio).

PERIODO DI INCUBAZIONE MEDIO (periodo di latenza del virus, periodo in cui esso si riproduce all'interno dell'organismo prima di dare sintomi): per il COVID-19 ci sono dai 2 ai 14 giorni di incubazione del virus, quindi 5 giorni di media.

SARS- CoV2: è costituito da 4 proteine

- S (spike)-capside virale
- E (envelope)-capside virale
- M (membrana)-capside virale
- N (nucleocapside)-contiene il genoma di RNA

Varianti: durante la diffusione di un virus, esso subisce delle mutazioni che gli permettono di sopravvivere agli ambienti diversi in cui si trova. Per il SARS-CoV2 avviene lo stesso, perciò ad oggi ci sono diverse varianti di questo stesso virus (Danese, Brasiliana/giapponese, Inglese, Sudafricana, Nigeriana, Spagnola, Italiana).

TRASMISSIONE SARS-CoV2

- Droplets
- Contatto diretto e ravvicinato con superfici contaminate (1.5/2 metri)

PATOGENESI (come il virus entra nell'ospite generando la malattia)

Le cellule più colpite dal SARS-CoV2 sono gli pneumociti di tipo 2, cellule epiteliali mucose e cardiomiociti (cellule che esprimono il recettore ACE-2)

Effetto citopatico: effetto mediante il quale il virus causa il danno e la morte cellulare. Esso si verifica quando il virus attacca la cellula in modo diretto, oppure indirettamente, innescando un'eccessiva attivazione della risposta immunitaria e causando dunque un danno immuno-mediato.

SEGNI E SINTOMI

SEGN: oggettivabile, si può vedere e verificarne la presenza (esempio: febbre)

SINTOMI: sono più soggettivi e non sono verificabili (esempio: nausea, astenia)

MANIFESTAZIONI POSSIBILI

- Infezione asintomatica
- Malattia paucisintomatica (sintomi lievi: ageusia, anosmia, raffreddore)
- Malattia conclamata (febbre, tosse, faringite, diarrea, vomito...)
- A.R.D.S. Sindrome Acuta da Distress Respiratorio: i polmoni potrebbero riempirsi di liquidi a causa dell'eccessivo passaggio di liquido interstiziale tra i tessuti, dovuto alla risposta immunitaria (polmonite, intubazione, insufficienza multi organo)

MANIFESTAZIONI CLINICHE

- Febbre (87.9%)
- Tosse secca (67.7%)
- Dispnea (18.6%)
- Faringodinia (13.9%)
- Cefalea (13.6%)
- Mialgia o artralgia (14,8%)
- Brividi (11,4%)
- Ageusia (5,6%)
- Anosmia (5,1%)
- Nausea o vomito (5,0%)
- Congestione nasale (4,8%)
- Diarrea (3,7 %)
- Emottisi (0,9%)
- Congiuntivite (0,8%)

MUTAZIONI GENETICHE

Le mutazioni genetiche per i virus sono molto normali, per questo alcuni

resistono ai farmaci. Esistono tre tipi di mutazioni genetiche:

- Ricombinazione: parte della catena di DNA viene unita ad un altro frammento di un'altra catena di DNA.
- Riassortimento: diverse porzioni di una sequenza genica di un virus si mischiano con altre dello stesso virus.
- Deriva antigenica: mutazioni puntiformi probabilistiche che non cambiano la proteina per cui codificano.

Una o più mutazione possono causare una modificazione morfologica/funzionale della proteina bersaglio di un farmaco determinando così la resistenza del virus a quest'ultimo.

Infettività: misura la facilità di un agente microbico è in grado di infettare l'ospite.

Patogenicità: capacità dell'agente patogeno di far sviluppare la malattia alle persone che sono state a contatto con esso. Per calcolarla si fa il rapporto fra gli ammalati e gli infetti.

Virulenza: misura la patogenicità di un agente: quanto esso è capace di causare la malattia o i danni nell'organismo ospite. Per calcolare la virulenza si fa il rapporto fra morti o ammalati gravi su ammalati.

Stabilità: è il tempo in cui un microrganismo può rimanere infettante al di fuori dell'ospite.

VIE DI TRASMISSIONE:

- **Respiratoria:** goccioline di saliva, aerosol. Essa è facilitata dalla permanenza posti chiusi.
- **Gastro-intestinale:** contaminazione degli alimenti, scarse condizioni igieniche. Per esempio nei paesi poco sviluppati, a causa della scarse condizioni igienico-sanitarie, questa via di trasmissione è molto diffusa.
- **Sessuale:** promiscuità sessuale e rapporti non protetti.
- **Trans-cutanea:** punture di insetti, lesioni.
- **Strumenti medico-chirurgici:** contatto con il sangue, trapianto, trasfusioni.

A seguito del contatto tra l'agente patogeno è l'organismo ospite, può svilupparsi l'**infezione**.

L'infezione può essere **localizzata** o **disseminata**.

Nell'infezione localizzata, il virus rimane nella sede di ingresso causando un'infezione che riguarda solo quel dato organo/apparato.

Tropismo: tendenza del virus a localizzarsi in un preciso organo o tessuto. (organo bersaglio)

Nell'infezione disseminata, il virus tramite una determinata via, come il sangue, raggiunge altri organi causando un'infezione diffusa. Questo può dipendere da tanti fattori, per esempio dal tipo di immunità che ha l'ospite, dipende dal virus e dalle sue vie di trasmissione.

L'infezione non è sinonimo di malattia.

Esistono le **infezioni asintomatiche**, cioè il virus è presente nell'individuo ma esso non ha nessun sintomo. Questo può dipendere dal tipo di immunità dell'ospite, oppure il virus uccide solo poche cellule e l'organismo non ne risente. Comunque questa persona può trasmettere la malattia.

Se l'infezione causa la malattia avremo delle fasi: incubazione, guarigione o infezione persistente.

Periodo di incubazione: periodo in cui dall'infezione, il virus inizia a replicarsi fino all'inizio della sintomatologia.

I sintomi possono dipendere dalla **replicazione virale** e dal **danno immuno- mediato**.

1. **La replicazione virale:** il virus danneggia direttamente l'organo bersaglio.
2. **Danno immuno-mediato:** il sistema immunitario risponde vigorosamente distruggendo il virus ma anche l'organo bersaglio. Quindi invece di colpire solo l'agente patogeno, colpisce anche le nostre cellule.

Guarigione: dopo l'infezione acuta il sistema immunitario sconfigge il virus.

Infezione persistente: il virus rimane nell'organismo anche se la malattia si riduce o scompare. Il sistema lo delimita perché non riesce a sconfiggerlo.

Ci sono due tipi di infezione persistente:

1. **Infezione cronica:** vita normale seguita da una malattia grave.
2. **Infezione latente:** periodi di riattivazione del virus con comparsa della malattia, per esempio l'herpes o il fuoco di sant'Antonio.

L'**eliminazione** del virus avviene per garantire all'agente patogeno la sopravvivenza e cercare sempre nuovi ospiti.

Esempi di vie di eliminazione: vie respiratorie, secrezioni genitali, digerente ecc. Ci sono virus che usiamo per creare vaccini.

Esistono principalmente tre tipi di vaccini:

1. **Vaccino a virus vivi attenuati o morti**
2. **Vaccino con proteine virali**
3. **Vaccino con virus carrier** (alcuni virus che causano infezioni negli animali ma non nell'uomo e quindi viene fatto da trasporto, cioè carrier).

COVID -19: INDAGINE E DIAGNOSI, VACCINI E PREVENZIONE

I sintomi riportati da un paziente e i segni oggettivabili e visibili di un'infezione da Covid-19 permettono di effettuare una **diagnosi** attraverso determinati test ed indagini:

- **Indagini dirette**, ossia **tamponi** nasofaringei, molecolari e antigenici che individuano direttamente il genoma virale o gli antigeni (componenti) del virus;
- **Indagini indirette** in cui la presenza del virus nell'organismo viene accertata mediante un processo indiretto, appunto, come nel caso del **test sierologico** che rileva il dato specifico del numero di immunoglobuline (anticorpi) prodotte in risposta di difesa dal virus da parte del nostro organismo;
- **Test ematochimici/strumentali suggestivi di malattia**, come gli esami del sangue e la TC Torace, che aiutano il medico a giungere ad una diagnosi.
- **Test qualitativi e quantitativi**, i primi indicano la presenza o assenza del genoma

virale o di alcuni suoi antigeni; i test quantitativi invece, definiscono in modo quantitativo la gravità con cui l'infezione si presenta.

I Tamponi

Questa tipologia di indagine diretta presenta due caratteristiche fondamentali:

Specificità, la capacità di identificare correttamente i soggetti sani fra tutti i realmente sani; ad un'alta specificità è associata una bassa probabilità di rischio di **falsi positivi** che, pur presentando valori o condizioni anormali non sono realmente infetti.

Sensibilità, la capacità di identificare, tra tutti i soggetti malati, i soggetti realmente infetti; ad un'alta sensibilità si associa una bassa probabilità di rischio di **falsi negativi** che, seppur avendo valori normali ed essendo privi di segni o sintomi, presentano la malattia.

I test molecolari rappresentano un metodo altamente sensibile e specifico a differenza dei test antigenici che risultano essere meno specifici e sensibili ma vantaggiosi in termini di rapidità.

I Test sierologici

La produzione di anticorpi in risposta al virus potrebbe erroneamente portare alla convinzione che il nostro corpo sia in grado di resistere al virus, in termini più precisi, che abbia raggiunto l'immunità. In realtà bisogna distinguere due tipi di anticorpi fondamentali per la difesa immunitaria da virus e batteri che si comportano come una staffetta:

- Immunoglobuline M, che caratterizzano la prima risposta immunitaria e che agiscono in quella che è la fase acuta della malattia da Covid-19.
- Immunoglobuline G, che caratterizzano la seconda fase della risposta immunitaria e che quindi conducono ad una vera immunità duratura, garantita dall'azione di memoria di tali anticorpi in caso di un'ulteriore esposizione al virus.

Assieme alla diagnosi di una malattia virale è necessario conoscerne il trattamento e la prevenzione.

Trattamento

Un metodo risolutivo è quello dato dall'utilizzo di **farmaci** in grado di eradicare l'infezione assieme ad una **terapia sintomatica** -in grado di ridurre i sintomi e il fastidio/dolore scaturiti dalla malattia. Nel caso specifico del Covid-19 parliamo di farmaci quali:

- Farmaci cortisonici;
- Remdesivir;
- Altri antivirali;
- Immunomodulanti;
- Anticorpi monoclonali;
- Anticoagulanti (eparina).

Mentre le terapie di supporto possono essere:

- Ossigenoterapia e ventilazione;
- Paracetamolo
- FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei)

Prevenzione

Esistono tre stadi di prevenzione:

La prevenzione primaria indica tutte le misure con cui si combattono cause e fattori predisponenti, spesso di tipo comportamentale. Ne fanno parte i DPI (dispositivi di protezione individuale) - come mascherine chirurgiche, FFP2, FFP3 -, l'igienizzazione frequente con soluzioni idroalcoliche, il distanziamento di sicurezza (2 metri) e la responsabilità del singolo di rimanere a casa in caso di malessere.

La prevenzione secondaria ha l'obiettivo di individuare precocemente soggetti ammalati o ad alto rischio per poter pianificare un piano di guarigione, impedendo l'insorgenza o la progressione della malattia.

La prevenzione terziaria infine, rappresenta il tentativo di ridurre l'aggravarsi della malattia in corso e delle relative complicanze

I Vaccini

Durante le pandemie l'esempio preventivo più efficace su larga scala è rappresentato dai vaccini. A differenza dei vaccini inattivi (come quello della poliomelite) e vaccini vivi attenuati (come quello della varicella), i vaccini realizzati per contrastare l'infezione da SARS-CoV-2 non iniettano nell'organismo il virus di per sé, ma bensì del materiale genetico codificante l'antigene (ossia la proteina Spike) inducendo la risposta immunitaria delle immunoglobuline e lo sviluppo di una memoria difensiva del sistema immunitario.

I vaccini prodotti da **Pfizer/Biontech** e **Moderna** sono **vaccini a mRNA** che sfruttano questo materiale genetico per contenere l'informazione per la costruzione della proteina Spike del virus. Dopo l'iniezione l'mRNA entra nelle cellule, le quali iniziano la sintesi della proteina inducendo la risposta di specifici anticorpi. Con la vaccinazione il sistema immunitario è pronto a rispondere a eventuali ulteriori esposizioni al virus SARS-CoV-2.

Il vaccino **AstraZeneca** è un **vaccino a vettore virale** che sfrutta l'adenovirus, modificato e completamente inattivato, come *carrier* per la proteina Spike del virus contro cui si attiva il sistema immunitario, che acquista la capacità di memoria difensiva contro una futura infezione.