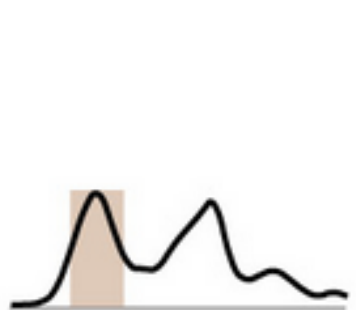


Dalla pandemia all'endemia: evoluzione dei virus e adattamento degli ospiti

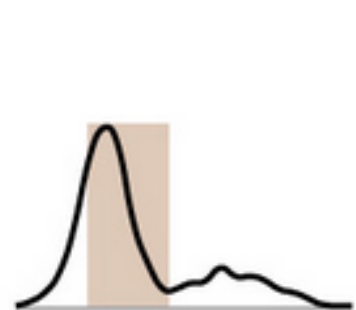
ferdinando.dicunto@unito.it



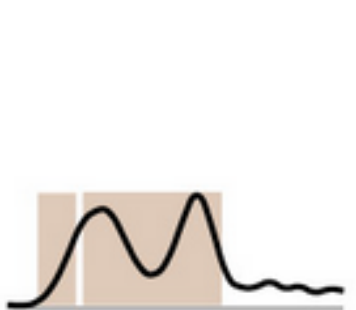
DIPARTIMENTO DI
NEUROSCIENZE
UNIVERSITÀ DI TORINO



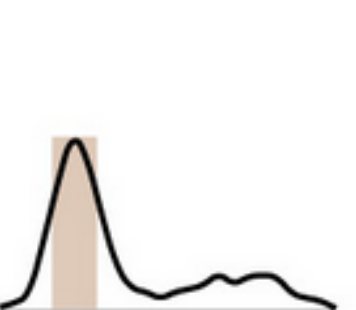
Birmingham, Ala.
592



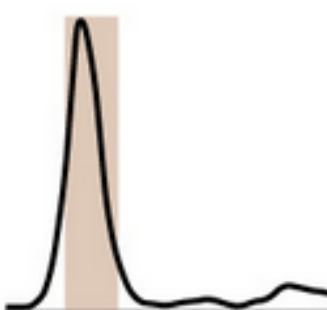
New Haven, Conn.
587



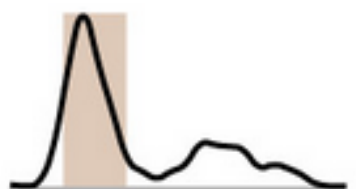
Kansas City, Mo.
574



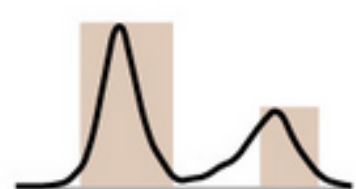
Providence, R.I.
574



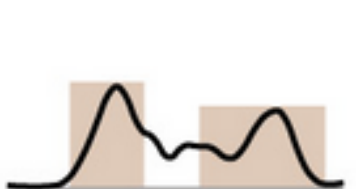
Baltimore
559



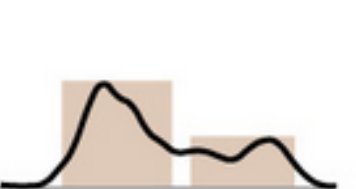
Richmond, Va.
508



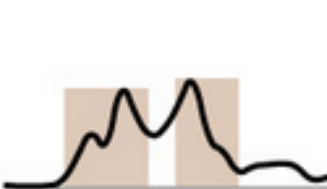
Oakland, Calif.
506



Portland, Oreg.
505

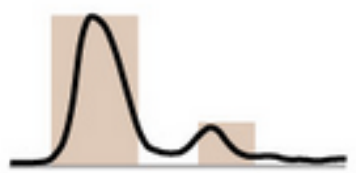


Los Angeles
494

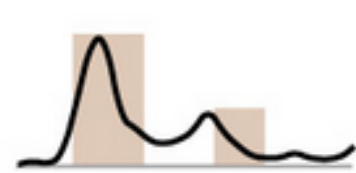


Spokane, Wash.
482

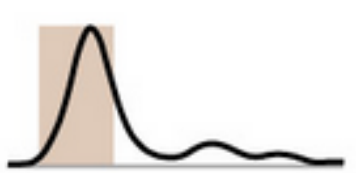
▼ Cities that ordered social distancing measures sooner and for longer periods



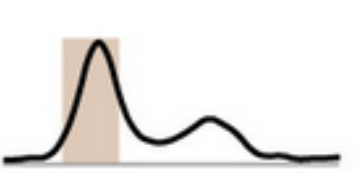
Dayton, Ohio
410



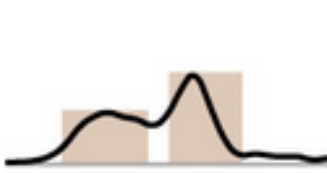
Louisville, Ky.
406



Chicago
373

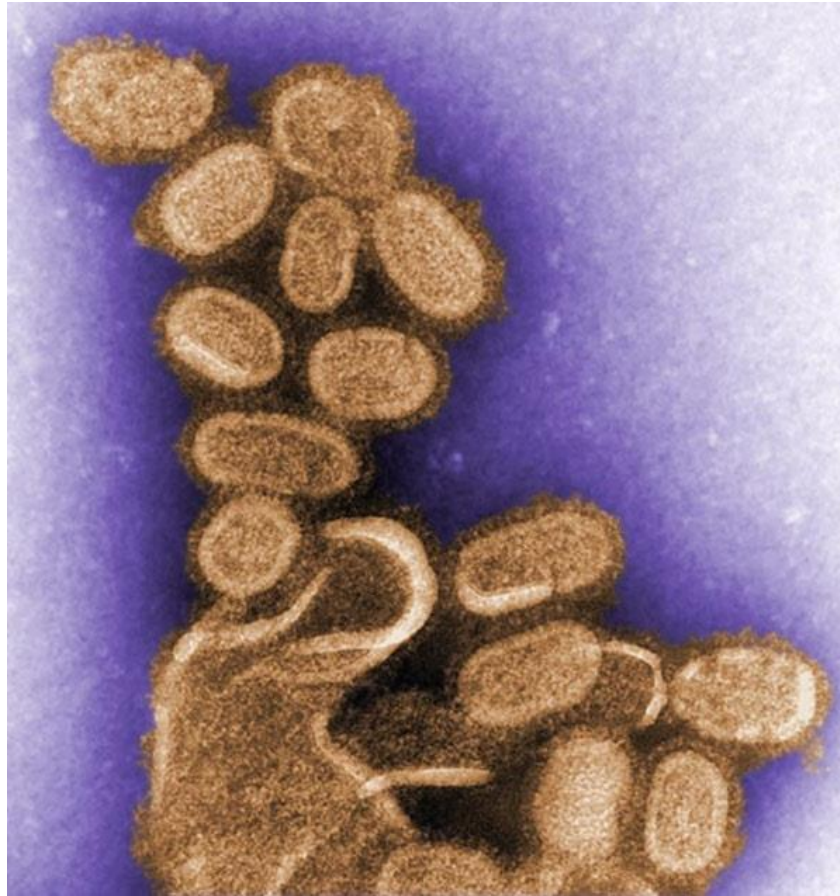


Rochester, N.Y.
359



St. Louis
358

L'influenza 'Spagnola'



L'influenza 'Spagnola'

- La pandemia di influenza H1N1 del 1918, a volte indicata come "influenza spagnola", uccise circa 50 milioni di persone in tutto il mondo
- Una caratteristica insolita di questo virus era l'elevato tasso di mortalità che ha causato tra gli adulti sani di età compresa tra 15 e 34 anni.
- La pandemia ha abbassato l'aspettativa di vita media negli Stati Uniti di oltre 12 anni.
- Un tasso di mortalità paragonabile non è stato osservato durante nessuna delle stagioni influenzali o pandemie note che si sono verificati prima o dopo la pandemia del 1918.

Da dove è arrivato un virus così letale?



Il cimitero di Brevig Mission (Alaska)

Da dove è arrivato un virus così letale?



1951



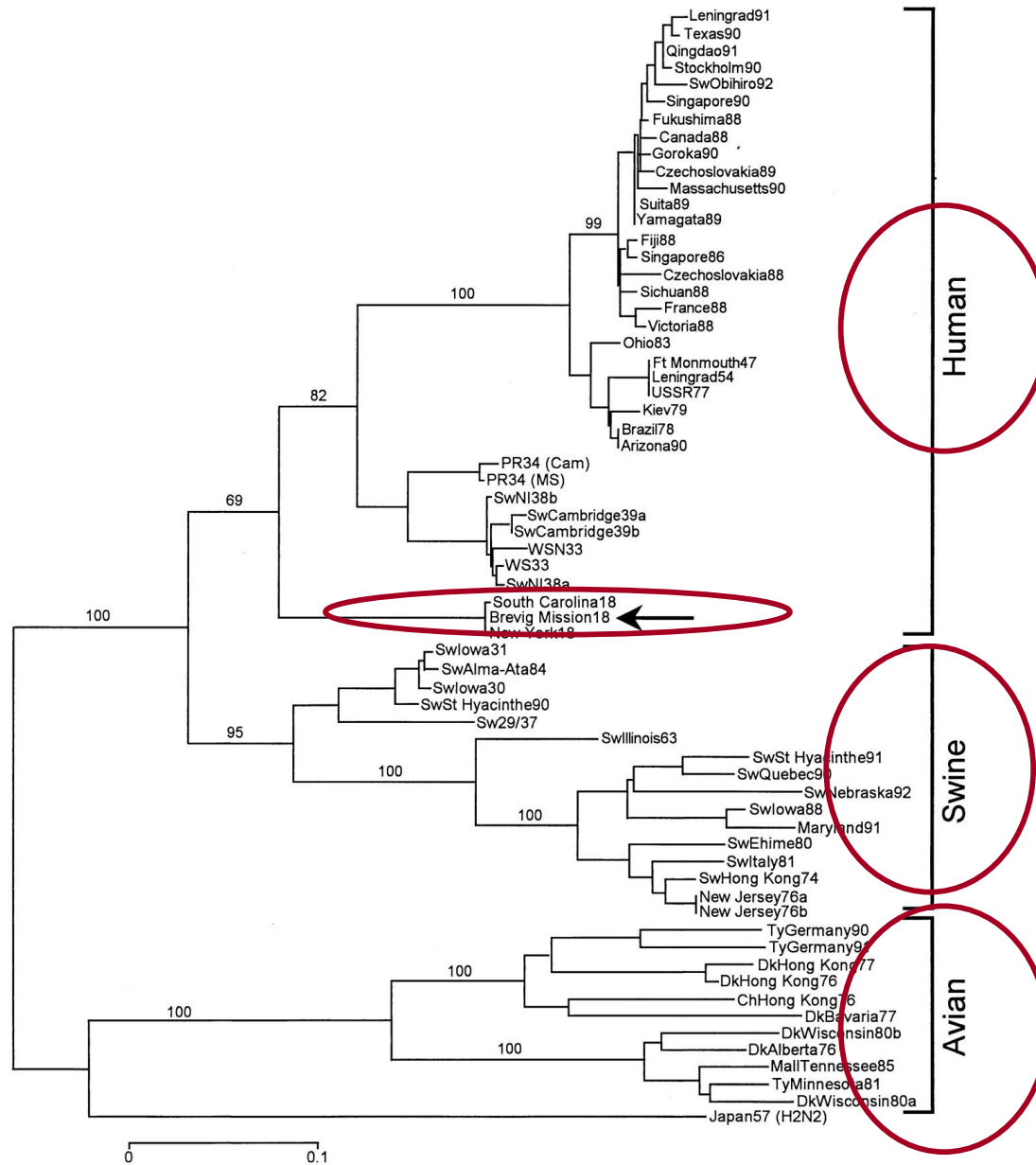
1997

Johan Hultin

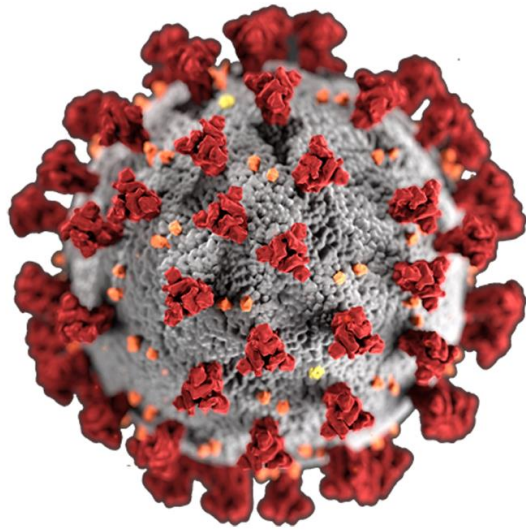


CGTTAAGTCTGAAAGGGGCTTTTC
CCTGCCGGGCACT
TAGATGGAGGCC
TCGTCCTGCTT
TATCCGGCTCAT
GGACGCACTTA
ATCAAGATTCTC
TTCGAATACCTATG
ATGCCAGTGGAACTGA
TATGCCAGGGCGATACCN
CCTACTTTTGTCGTTGCTCCT
TTTAGCCTTTCAATGGACT
CGTCGAATGGTATATTT
GAGGTGACCGATCA
AAGTTTCTGTCT
GAATCAACG
GAATGT
GTCAAT
ACCA
GTC
A
GAGGTTGAGGA
ATTCCTGCGTATTG
TCTCCGGGTGACTCGG
TGTGTAATGGATA
AGGTCATTECCAAC
GCCATGAACGGGCAAG
CCTGCGCGCGCTTTGCC
AAGTTATTCTGGTTACCAAC
CCTTCCCAGAAATACCCCAAC
TCCGAGATAAGANTCATA
GCGGCAATTAAGTGG
GCCATT
GACGGTACGGTA
TCCGGCATTGTCT
AACGGTATCTCGAT
TOGGCCAAAGG
TCCGAGTGTAAACAGT
GTACAGGGGCGGGCGTCGGAA
ACATAACCATCAGGAGGTAGGGGC
GCAATTTACCGAGCAGCAAMPGA
TGAACCTGAGGGCGAGGCCATAATCA
TACTCGAAGTGGCA
TATCCAAGGC
TCTTGATTTC
CAAGGTA

Da dove è arrivato un virus così letale?

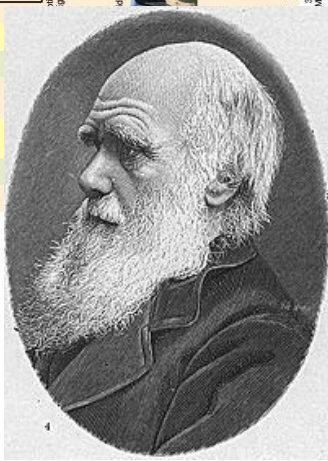
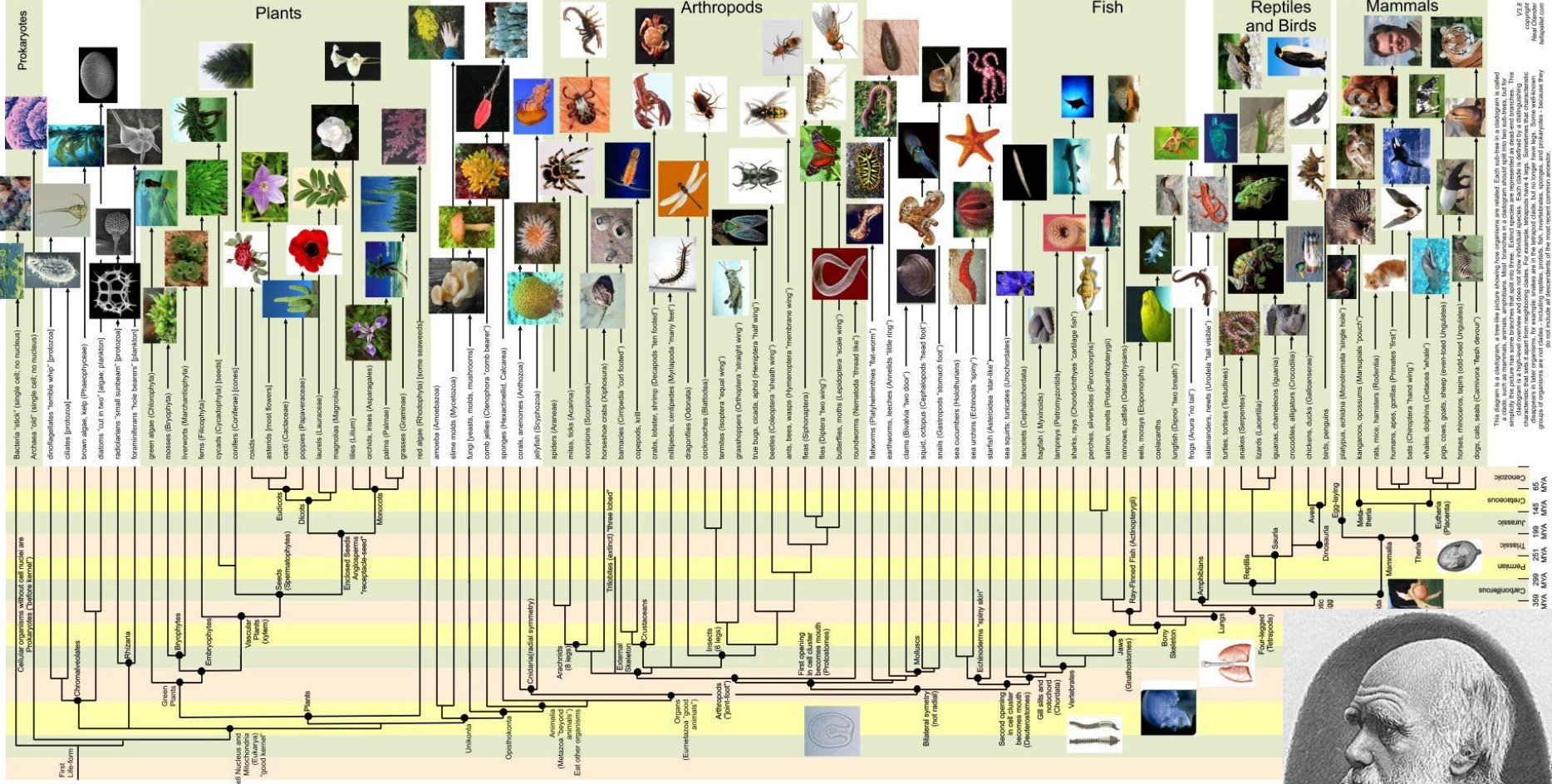


Il virus SARS-CoV-2



Quale è l'origine dei virus?

Tree of Life

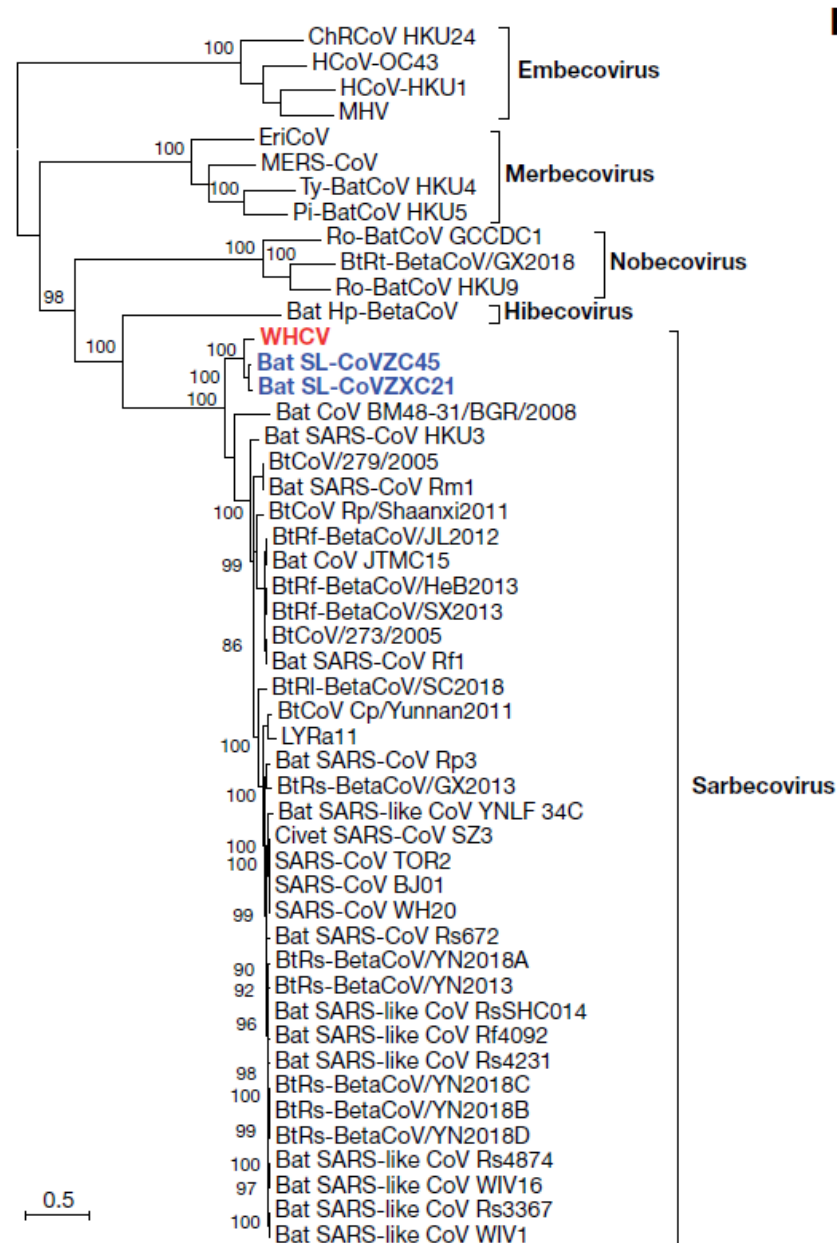


This diagram is a phylogenetic tree, showing relationships between various organisms. It is color-coded by taxonomic groups: Prokaryotes (light blue), Plants (light green), Arthropods (light orange), Fish (light purple), Reptiles and Birds (light yellow), and Mammals (light pink). Key evolutionary milestones are marked along the branches, such as 'Cellular organisms without cell nuclei are (Prokaryotes) (2,300 MYA)', 'Cell Nucleus and Mitochondria (Eukaryotes) (good kernel)' (1,800 MYA), and 'First Landform' (4,500 MYA). The tree branches out from a common ancestor at the bottom left into three main domains: Bacteria, Eukaryotes, and Archaea. Major groups are labeled with their names and approximate divergence times in millions of years ago (MYA). The diagram is a phylogenetic tree, showing relationships between various organisms. It is color-coded by taxonomic groups: Prokaryotes (light blue), Plants (light green), Arthropods (light orange), Fish (light purple), Reptiles and Birds (light yellow), and Mammals (light pink). Key evolutionary milestones are marked along the branches, such as 'Cellular organisms without cell nuclei are (Prokaryotes) (2,300 MYA)', 'Cell Nucleus and Mitochondria (Eukaryotes) (good kernel)' (1,800 MYA), and 'First Landform' (4,500 MYA). The tree branches out from a common ancestor at the bottom left into three main domains: Bacteria, Eukaryotes, and Archaea. Major groups are labeled with their names and approximate divergence times in millions of years ago (MYA). The diagram is a phylogenetic tree, showing relationships between various organisms. It is color-coded by taxonomic groups: Prokaryotes (light blue), Plants (light green), Arthropods (light orange), Fish (light purple), Reptiles and Birds (light yellow), and Mammals (light pink). Key evolutionary milestones are marked along the branches, such as 'Cellular organisms without cell nuclei are (Prokaryotes) (2,300 MYA)', 'Cell Nucleus and Mitochondria (Eukaryotes) (good kernel)' (1,800 MYA), and 'First Landform' (4,500 MYA). The tree branches out from a common ancestor at the bottom left into three main domains: Bacteria, Eukaryotes, and Archaea. Major groups are labeled with their names and approximate divergence times in millions of years ago (MYA).

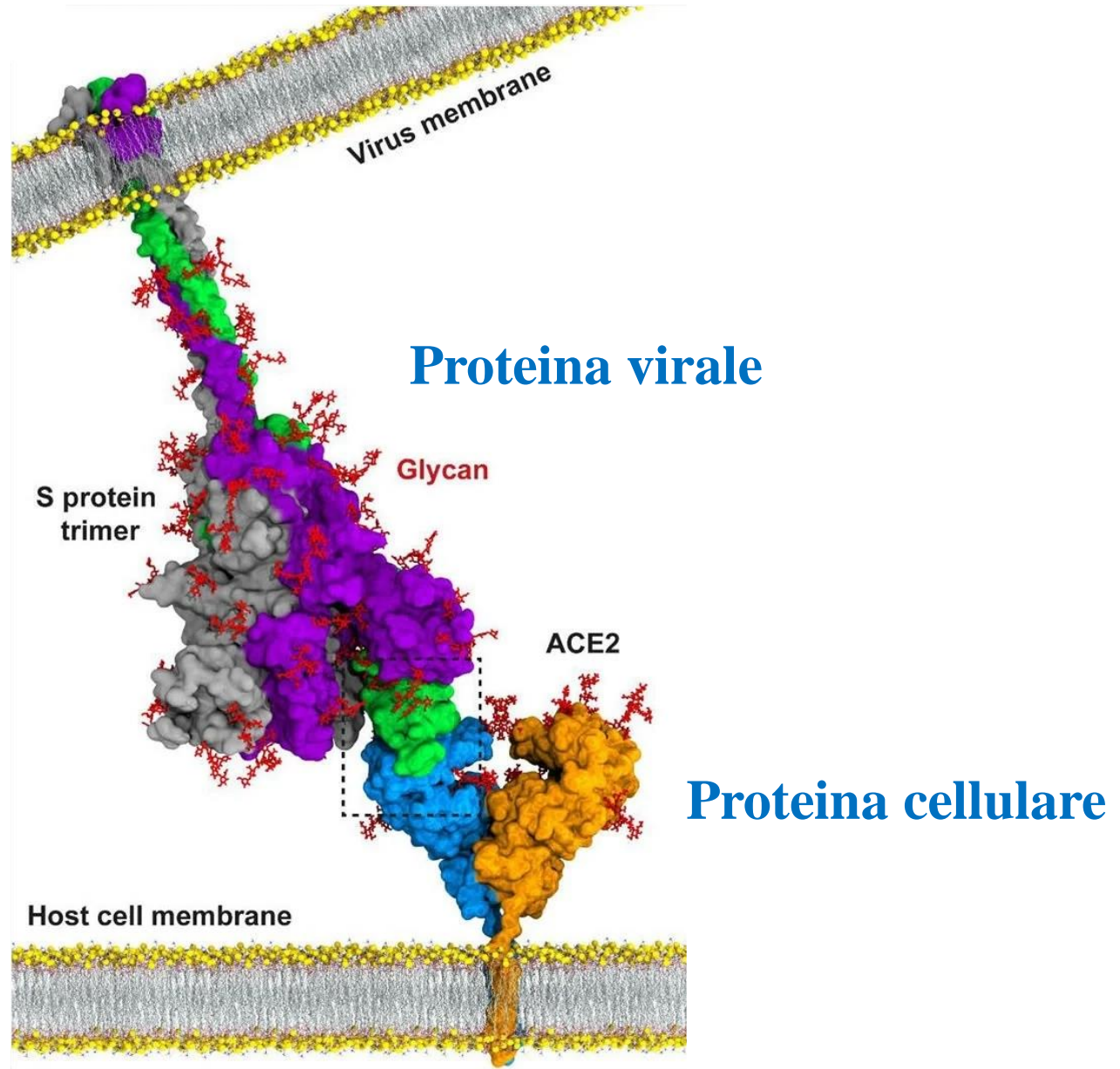
Origini del virus SARS-CoV-2



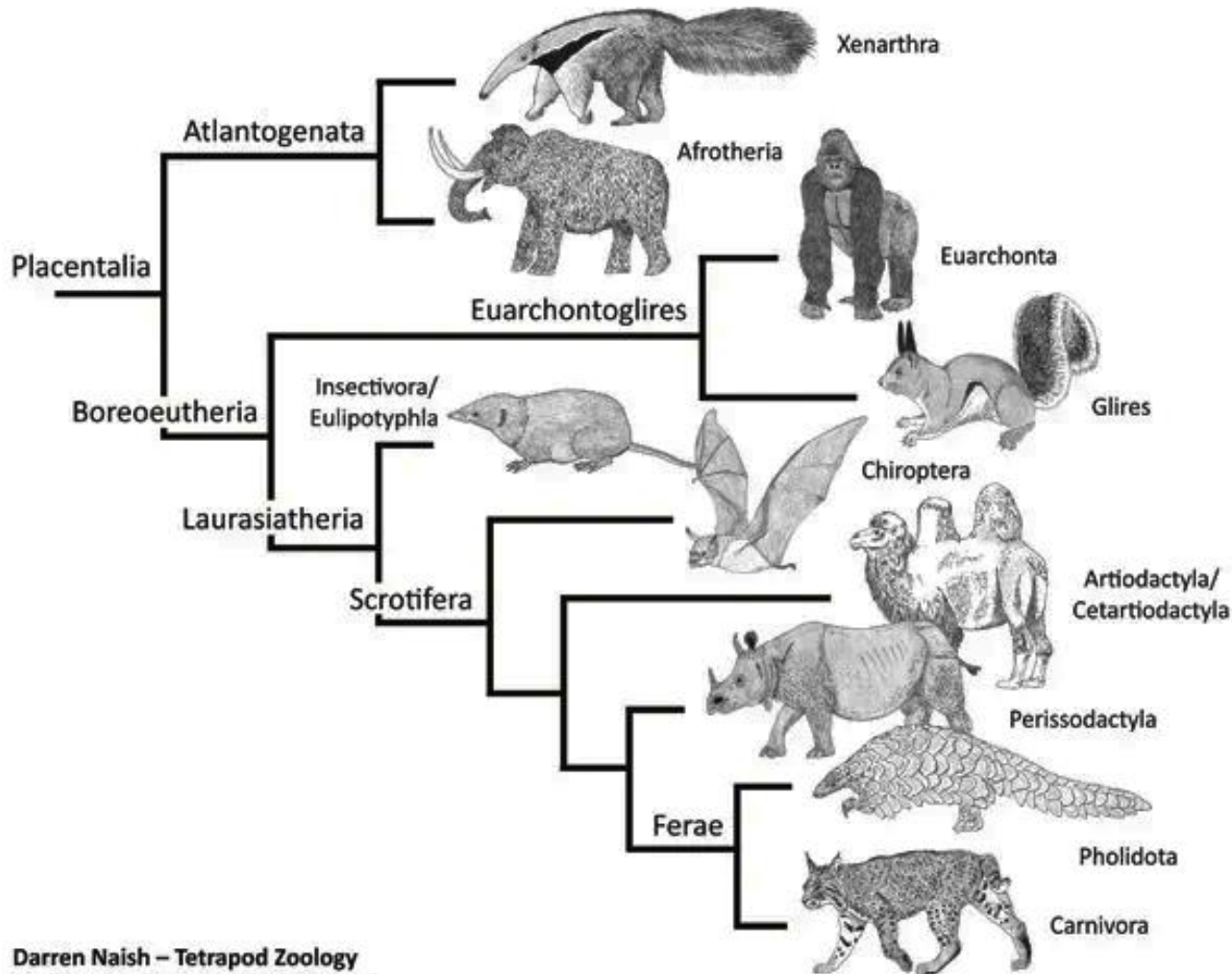
Perché proprio dai pipistrelli?



Perché i virus possono fare salti di specie ?

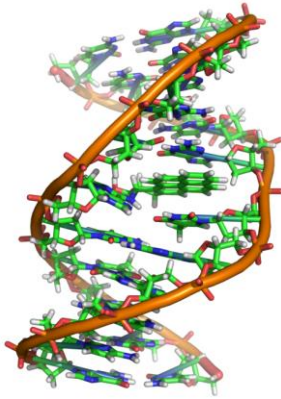


Tutti gli animali hanno più o meno gli stessi geni, che codificano per proteine molto simili ma non identiche



I meccanismi molecolari dell'evoluzione dei virus sono gli stessi di tutti gli altri organismi

Cambiamento casuale



Effetti delle mutazioni casuali

-ATGTTGAAGTTT-
- M L K F -

-ATGTTGAAGTTC-
- M L K F -

Sequenza a.a
identica

-ATGTTGAAGTTT-
- M L K F -

-ATGTTGAAGTAT-
- M L K Y -

Sequenza a.a
diversa,
stuttura
conservata

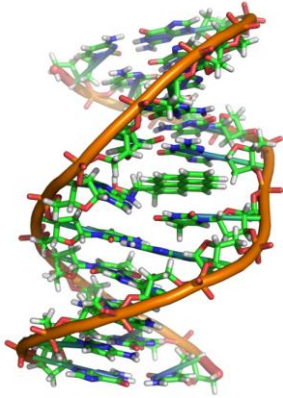
-ATGTTGAAGTTT-
- M L K F -

-ATGTTGAAGGTT-
- M L K V -

Sequenza a.a
diversa,
stuttura
destabilizzata

I meccanismi molecolari dell'evoluzione dei virus sono gli stessi di tutti gli altri organismi

Cambiamento casuale



Selezione naturale

- Individui in competizione per risorse limitate
- Un po' banale parlare solo di 'sopravvivenza del più adatto'
- Vince la competizione chi è più bravo a trasformare le risorse in nuova progenie
- L'ottimizzazione viene raggiunta con il succedersi delle generazioni



Evoluzione e lotteria

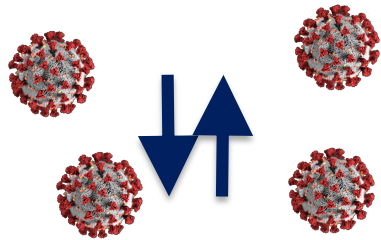


Vincere alla lotteria è improbabile, ma prima o poi a qualcuno succede

Innesco di una pandemia



- 1200 Specie diverse
- Ordine di mammiferi al quinto posto per numero di individui



- Centinaia di ceppi diversi
- 1 cambiamento ogni 100 particelle prodotte
- Forte competizione per chi infetta meglio i pipistrelli (che non si ammalano)
- Continua produzione di varianti potenzialmente in grado di infettare nuove specie



Enorme vantaggio competitivo per il virus che vince la lotteria



Dalla pandemia all'endemia

Epidemia: aumento inatteso, spesso improvviso, di una malattia specifica all'interno di una comunità o di una regione.

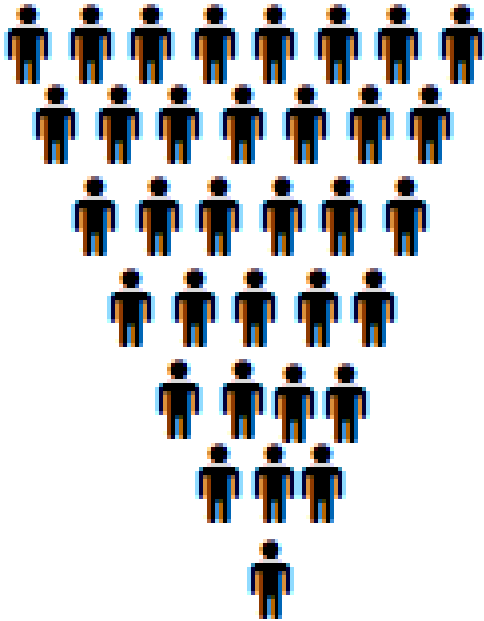
Pandemia: epidemia che si verifica in tutto il mondo, attraversando i confini internazionali e colpendo un gran numero di persone.

Endemia: Una malattia è endemica quando è costantemente presente ma limitata ad una particolare regione.

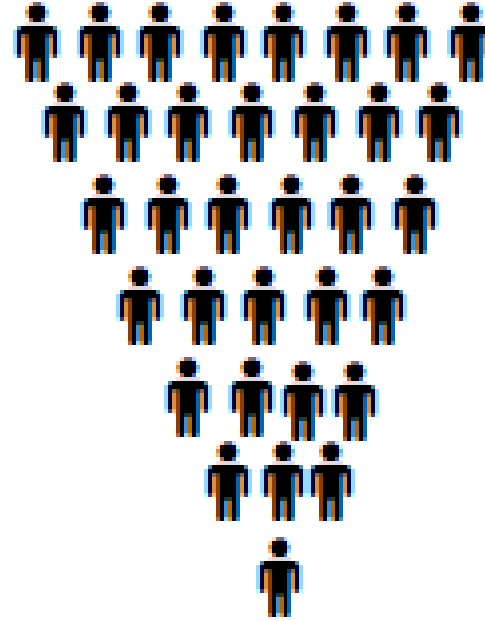
Adattamento del virus all'ospite, e dell'ospite al virus

Ulteriore adattamento del virus:

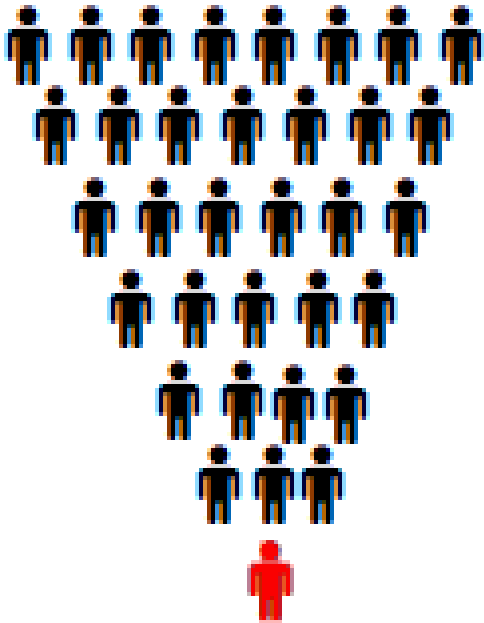
**Perché un nuovo virus dovrebbe
ulteriormente adattarsi all'ospite, visto che
lo può già infettare?**



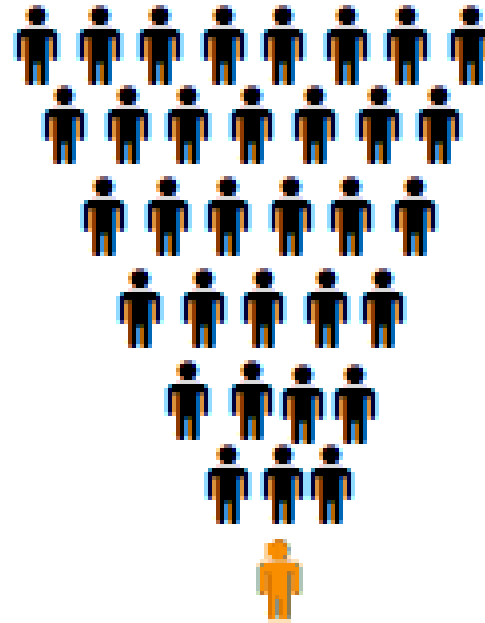
Virus
poco infettivo o più
letale



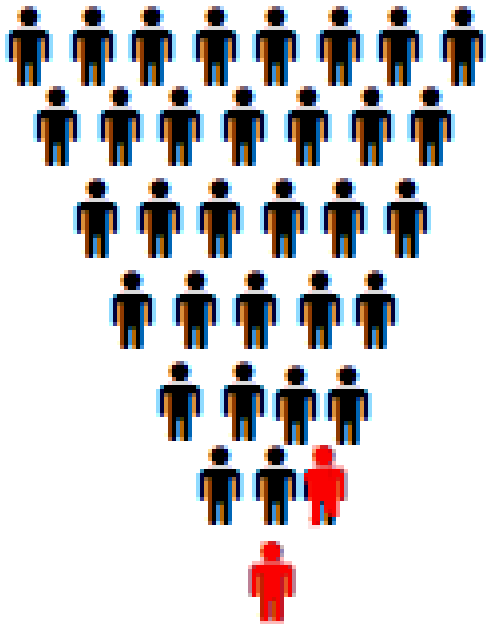
Virus
molto infettivo
o meno letale



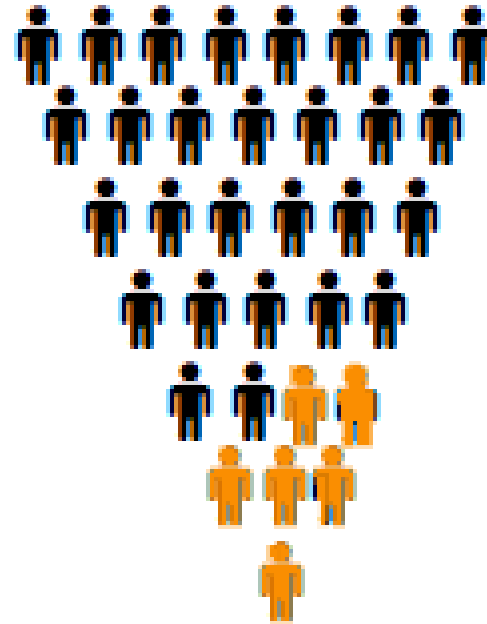
**Virus
poco infettivo o più
letale**



**Virus
molto infettivo
o meno letale**



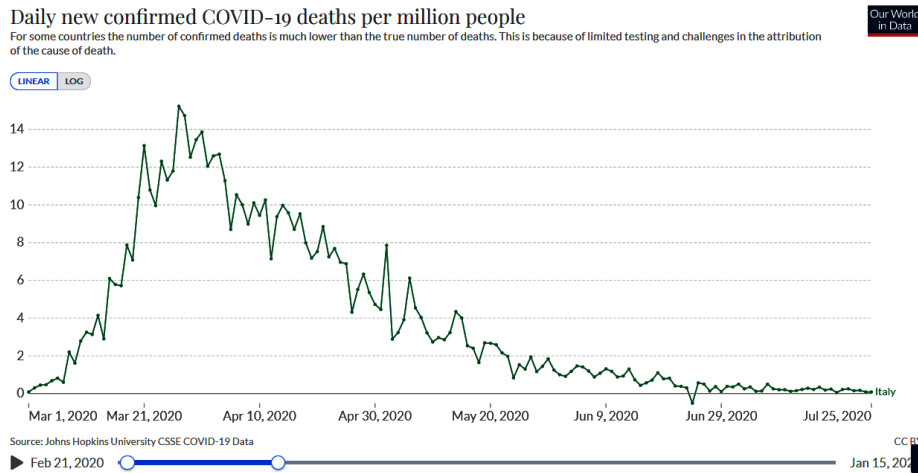
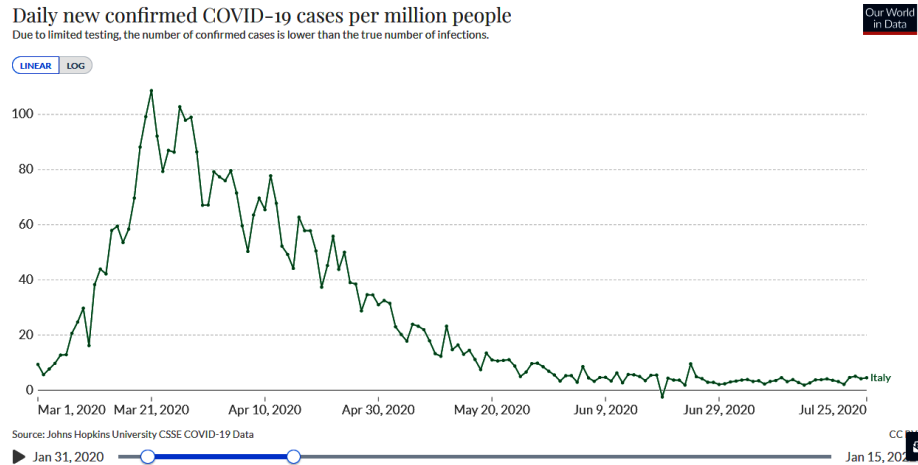
**Virus
poco infettivo o più
letale**



**Virus
molto infettivo
o meno letale**

Prima fase della pandemia in Italia

A partire dalla primavera 2020:



- **Riduzione dei casi**
- **Riduzione dei morti**
- **Riduzione dell'infettività**
- **Riduzione della gravità della sintomatologia nei pazienti positivi**
- **Riduzione della quantità di virus nei tamponi**
- **Il cambiamento si è verificato omogeneamente su tutto il territorio nazionale**
- **Conclusione?**

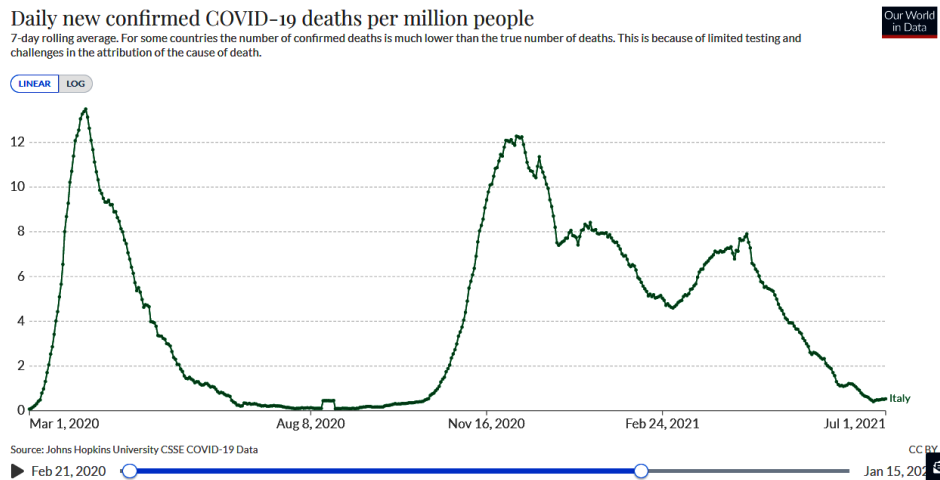
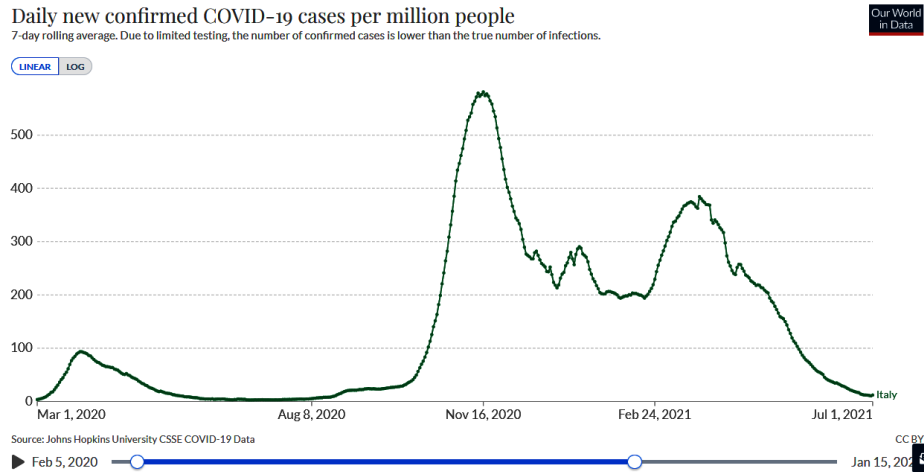
Frasi che potreste aver sentito (Maggio-Giugno 2020):

«Si è verificato un rapido, progressivo e convergente adattamento di Sars-CoV-2 all'ospite umano»

«Un'ipotesi è che si tratti di un co-adattamento all'ospite, come avviene normalmente quando un virus arriva all'uomo. L'interesse del microrganismo è sopravvivere all'interno del corpo e diffondersi ad altri soggetti: obiettivi irraggiungibili se il malato muore a causa dell'infezione»

Seconda fase della pandemia in Italia

Alla fine dell'estate 2020:



- **Aumento dei casi**
- **Aumento dei morti**
- **Aumento dell'infettività**
- **Aumento della gravità della sintomatologia nei pazienti positivi**
- **Aumento della quantità di virus nei tamponi**
- **Il cambiamento si è verificato omogeneamente su tutto il territorio nazionale**
- **La sequenza del virus è stata sostanzialmente la stessa fino a dicembre**

**Nascita di varianti di SARS-CoV-2
progressivamente più infettive
(dicembre 2020)**

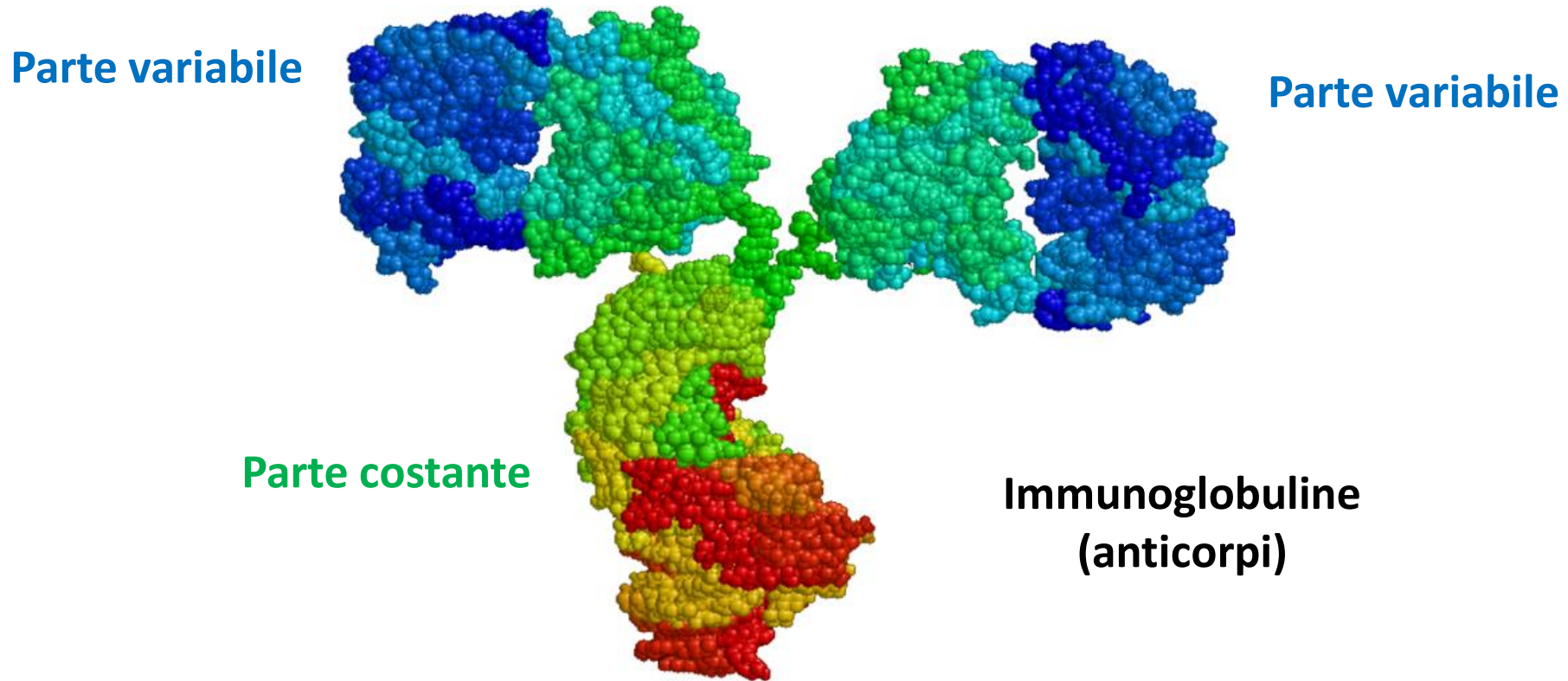


Gli esseri umani possono adattarsi alle pandemie mediante i classici meccanismi evolutivi?

NO, se non stiamo parlando di adattamenti che avvengono nel corso di migliaia di anni.

Come si adattano alle infezioni gli esseri umani?

Gli anticorpi (immunoglobuline)





Il genoma umano contiene 'solo' tre miliardi di basi circa 40.000 geni

Gli anticorpi sono prodotti da geni

**Il sistema immunitario può produrre anticorpi perfettamente affini
contro qualsiasi nuova molecola con cui venga a contatto**

***Come è possibile produrre un numero praticamente illimitato di
strutture molecolari diverse con un numero limitato di geni?***

La lotteria degli anticorpi

Heavy Chain Ig Locus (Human Chr 14, Mouse Chr 12)

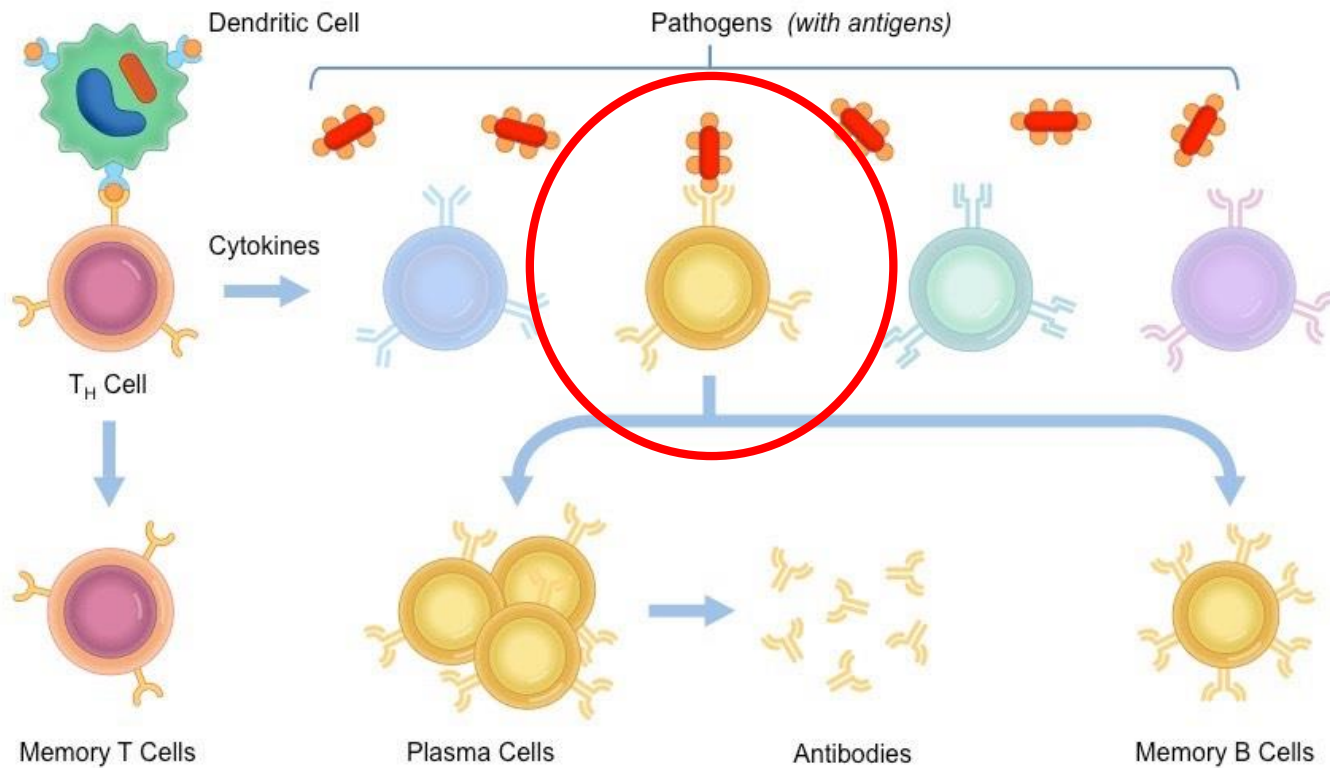


Light Chain Ig k Locus (Human Chr 2, Mouse Chr 6)

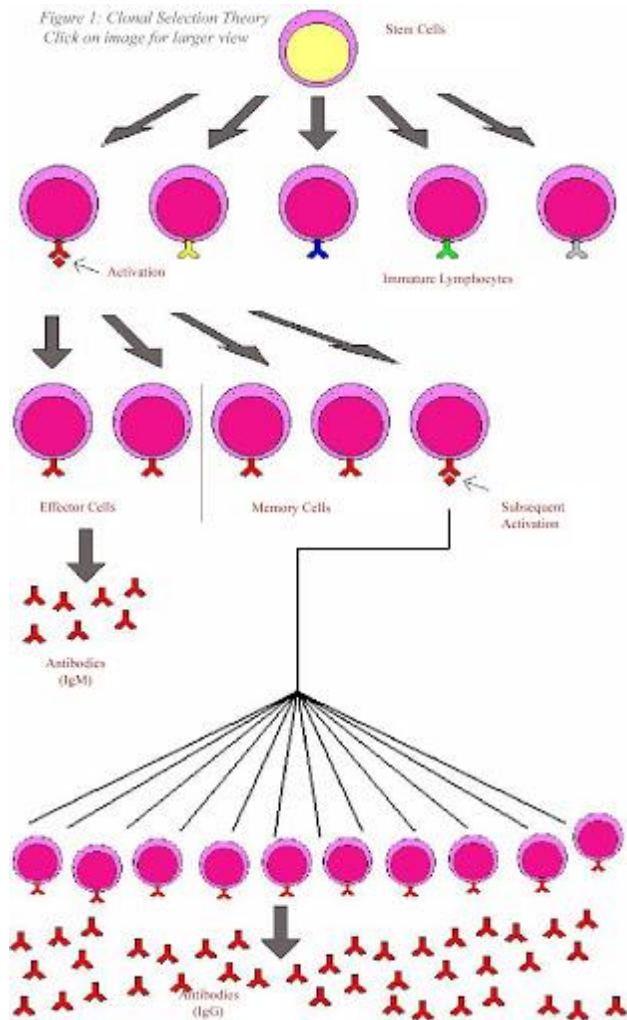


- Ricombinazione casuale di pezzi di geni
- 10^{12} combinazioni di parti variabili diverse

I linfociti che producono un anticorpo complementare al nuovo virus hanno un forte vantaggio competitivo



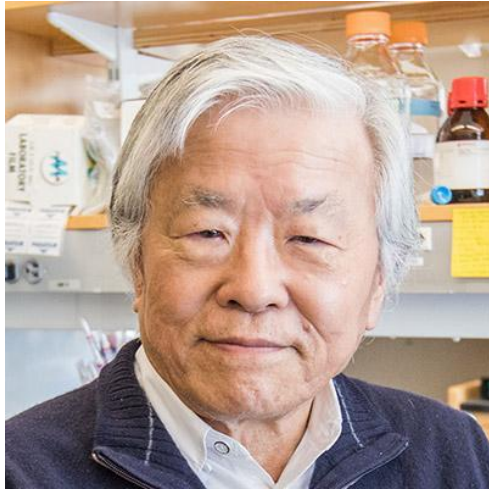
Remember: Only the B cell that produces the specific antibodies to the antigens will be activated by cytokines



Una startup di successo

- Espansione dei linfociti reattivi
- Scale-up della produzione
- Ulteriore miglioramento competitivo del 'prodotto', attraverso mutazione accelerata e selezione.

La risposta immune è un processo evolutivo su scala ridotta



Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 73, No. 10, pp. 3628–3632, October 1976
Genetics

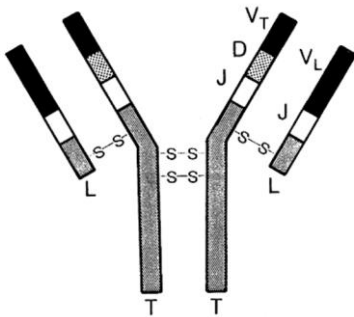
Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions

(κ -chain mRNA/restriction enzymes/RNA-DNA hybridization)

NOBUMICHI HOZUMI AND SUSUMU TONEGAWA

Basel Institute for Immunology, 487, Grenzacherstrasse, CH-4058 Basel, Switzerland

Communicated by N. K. Jerne, July 2, 1976



Premio Nobel per la Medicina, 1987

‘Economy through waste’

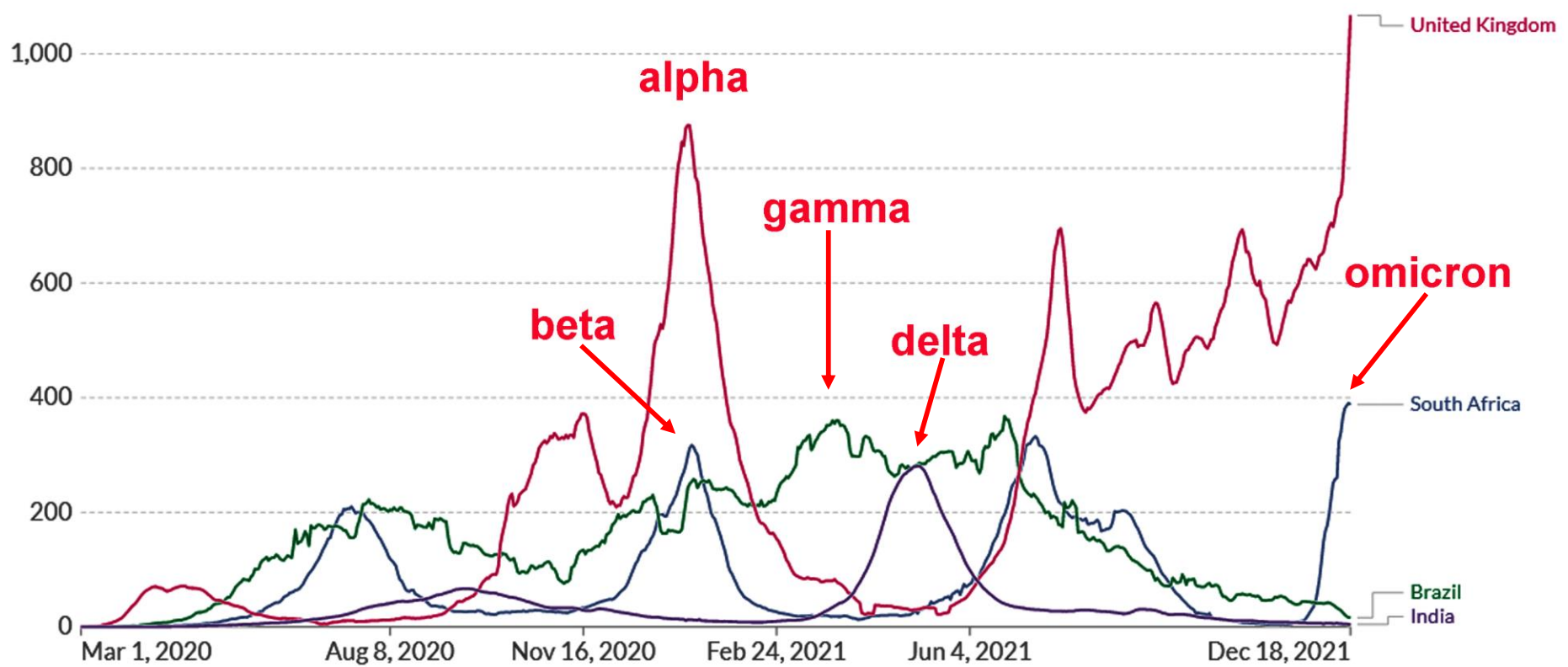
Nascita di varianti di SARS-CoV-2 progressivamente più infettive

Daily new confirmed COVID-19 cases per million people

7-day rolling average. Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.



LINEAR LOG



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

CC BY

Feb 4, 2020 Jan 8, 2022

Nascita di varianti di SARS-CoV-2 progressivamente più infettive

Omicron	SNCVADYSVLYN LAPFF TEFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQT GNI	415
Alpha	SNCVADYSVLYN SASF STFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQT GKI	415
Delta	SNCVADYSVLYN SASF STFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQT GKI	416
Wuhan	SNCVADYSVLYN SASF STFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQT GKI	418
Beta	SNCVADYSVLYN SASF STFKCYGVSPTKLNLDLCFTNVYADSFVIRGDEVQRQIAPGQT GNI	415
	***** * * *****	

Omicron	ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NL DSKV SG NYNY LY RFLFRKSNLKPFERDISTEIQAG NK	475
Alpha	ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NL DSKV GG NYNY LY RFLFRKSNLKPFERDISTEIQAG ST	475
Delta	ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NL DSKV GG NYNY R YRFLFRKSNLKPFERDISTEIQAG SK	476
Wuhan	ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NL DSKV GG NYNY LY RFLFRKSNLKPFERDISTEIQAG ST	478
Beta	ADYNYKLPDDFTGCVIAWNSN NL DSKV GG NYNY LY RFLFRKSNLKPFERDISTEIQAG ST	475
	***** * * *****	

Omicron	PCNGV AG FNCYFPL RSY SFR TYGV GH QPYRVVVL S FELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC	535
Alpha	PCNGV E GNCYFPL QSY GFQ TYGV GY QPYRVVVL S FELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC	535
Delta	PCNGV E GNCYFPL QSY GFQ T NG V GY QPYRVVVL S FELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC	536
Wuhan	PCNGV E GNCYFPL QSY GFQ T NG V GY QPYRVVVL S FELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC	538
Beta	PCNGV K GNCYFPL QSY GFQ TYGV GY QPYRVVVL S FELLHAPATVCGPKKSTNLVKNKC	535
	***** * * *****	

**Tutte le varianti si sono dimostrate più adatte
all'ospite rispetto al ceppo originario**

*Alpha e Delta = più contagiose del ceppo
originario. Delta è anche più letale*

*Beta = soprattutto capacità di evasione dalla
risposta immunitaria pregressa*

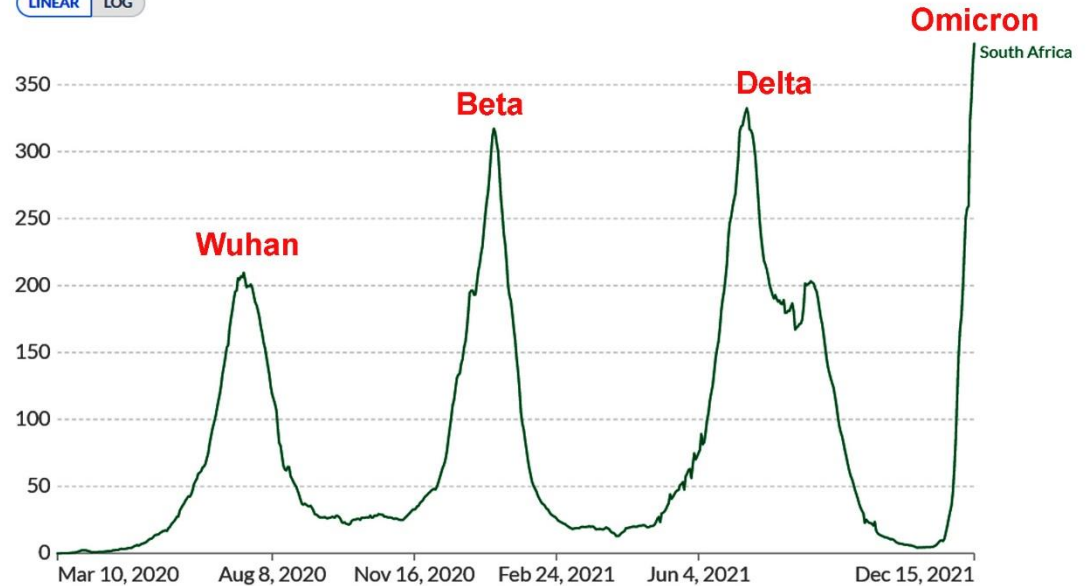
*Omicron = molto più contagiosa; grande capacità
di evasione immune; meno letale nei preimmuni.*

Omicron e il co- adattamento del virus all'ospite

Daily new confirmed COVID-19 cases per million people

7-day rolling average. Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.

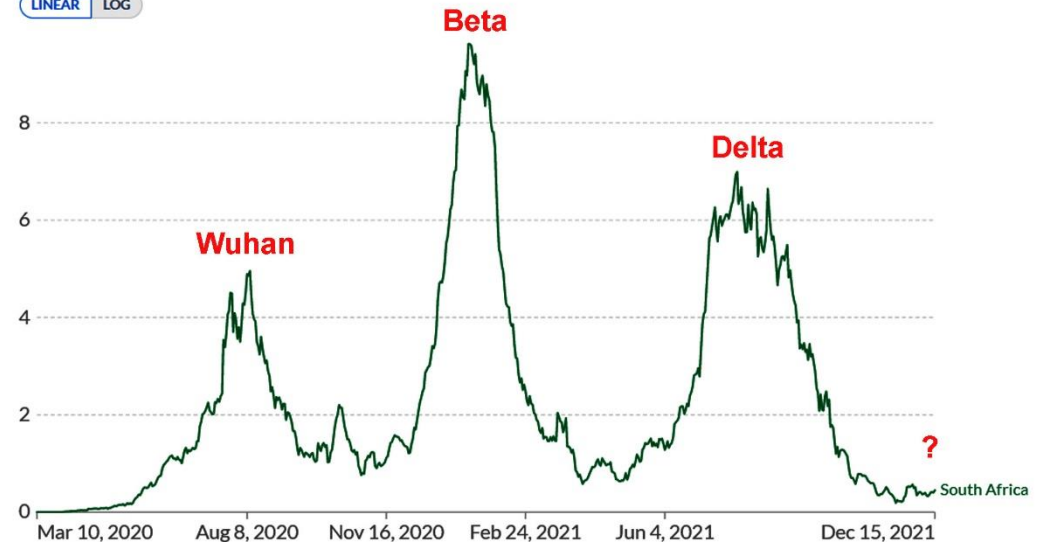
[LINEAR](#) [LOG](#)



Daily new confirmed COVID-19 deaths per million people

7-day rolling average. Due to limited testing and challenges in the attribution of the cause of death, confirmed deaths can be lower than the true number of deaths.

[LINEAR](#) [LOG](#)



Cosa ci riserva il futuro?

- SARS-CoV-2 è qui per restare: sepidemie ricorrenti di a bassa letalità (come per l'influenza stagionale), a causa del continuo co-adattamento virus-ospite.



Massaggi fondamentali:

- *Le pandemie dovute a salti di specie non possono essere considerate una stranezza improbabile*
- *L'attenuazione della severità delle pandemie dipende dall'azione del sistema immunitario degli ospiti*
- *La possibilità di sviluppare rapidamente vaccini efficaci può ridurre moltissimo l'impatto delle pandemie*
- *Non comprendere come funziona l'evoluzione può aver effetti letali.*