

La punta dell'iceberg: il virologo David Ho (BS '74) parla di COVID-19

il 20 Marzo 2020

Al 20 marzo, più di 8.700 persone in tutto il mondo erano morte di COVID-19, la malattia causata dalla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Il fiduciario del Caltech **David Ho** (BS '74) dell'Aaron Diamond AIDS Research Center, Columbia University, dice che questa è solo la punta dell'iceberg. Ho, un esperto di epidemie virali, ha trascorso decenni a ricercare l'HIV/AIDS, avendo iniziato la sua carriera a Los Angeles, "terra zero" della prima epidemia, nei primi anni '80. Il 18 marzo, Ho si è seduto con i membri della comunità Caltech per discutere del nuovo coronavirus e del futuro della nostra società alla luce di questa pandemia globale.

Guidaci attraverso la diffusione del virus negli Stati Uniti. Che aspetto ha il paese in questo momento?

Lasciate che vi dia un'panorama di quello che vedo qui a New York. Circa due settimane fa, abbiamo avuto il nostro caso iniziale, e ora a New York i casi confermati di nuova diagnosi triplicano ogni due giorni. Nel nostro New York Presbyterian Hospital, circa il 25% dei campioni di tampone che vengono sottoposti per il test sono positivi. Nelle comunità suburbane al di fuori di New York, circa il 10% dei tamponi presentati sono positivi. Quindi, il virus è ovunque. E a New York, sappiamo che siamo nella fase di crescita esponenziale dell'epidemia.

Guardando indietro a ciò che è accaduto in tutto il mondo, abbiamo visto la prima ondata colpire la Cina; la seconda ondata colpì la Corea del Sud, l'Italia e l'Iran; e poi, trainato da solo circa una settimana o giù di lì, Francia, Germania, Spagna, e gli Stati Uniti. Sappiamo tutti che la Cina ha attraversato un periodo di grande devastazione. Ha più di 80.000 casi. L'Italia sta rapidamente recuperando terreno, con oltre 31.000 casi. Sospettiamo che negli Stati Uniti questo spazzerà rapidamente dalle regioni costiere e colpirà l'America centrale. È già lì, ma vedremo una crescita esponenziale molto, molto presto. Poi, naturalmente, siamo tutti preoccupati per ciò che accadrebbe quando questa epidemia colpisce luoghi come l'Africa e l'India dove il sistema sanitario è meno sviluppato.

Può parlarci della patologia della malattia?

COVID-19 provoca tipicamente febbre e tosse secca. Si possono avere dolori nel corpo, i muscoli, e se è abbastanza grave, ci sarebbe mancanza di respiro a causa di polmonite.

I sintomi gastrointestinali possono verificarsi e sono un'indicazione di malattia più grave. Non è molto comune avere un naso che cola o gli annusati, e un mal di gola non è comune.

Il periodo di incubazione dall'esposizione all'insorgenza dei sintomi è compreso tra quattro e sei giorni; e se si desidera coprire il 95-98 per cento dei casi è tra tre e 10 giorni. È piuttosto raro avere un periodo di incubazione al di fuori di quella portata.

Che cosa in particolare rende questo virus così pericoloso?

Ciò che è inquietante è che lo spargimento di virus, come rilevato nella bocca o nel naso, è molto, molto comune e potrebbe essere lì prima dell'insorgenza dei sintomi. Ecco perché la trasmissione potrebbe verificarsi da individui asintomatici. E lo spargimento di virus potrebbe continuare per giorni fino a tre settimane dopo che una persona si riprende. Questo è estremamente preoccupante per la diffusione di questo virus. Inoltre, la stabilità di questo virus è preoccupante pure. Se lo metti in forma di aerosol e lo tieni in aria, l'emivita è di diverse ore; se lo lasci cadere su superfici di rame o cartone, potrebbe sopravvivere circa un giorno. Ma se si tratta di superfici in acciaio o plastica, è ancora possibile rilevare virus infettivo dopo 72 ore, anche se l'infettività diminuisce con il tempo.

Cosa sappiamo della biologia del virus?

Il virus è altamente legato a un altro coronavirus chiamato SARS coronavirus. Questo è stato un altro focolaio che si è verificato in tutto il mondo 17-18 anni fa, e in gran parte in Cina e Asia.

I due virus sono circa l'80% identici. Sappiamo che l'origine della SARS è stata da un pipistrello attraverso un animale intermedio chiamato il gatto civet.

Un altro virus chiamato Virus respiratorio mediorientale, MERS, ha avuto origine anche in pipistrelli e cammelli infetti, e cammelli lo ha passato agli esseri umani. Per il COVID-19, crediamo che l'ospite originale debba essere una specie di pipistrello, perché quell'animale porta un virus identico al 97% a quello che stiamo vedendo ora.

A causa dell'epidemia di SARS e dell'epidemia di MERS, e delle ricerche fatte su questi due patogeni, in realtà conosciamo un bel po' di coronavirus.

L'epidemia è iniziata in Cina; come hanno avuto a che fare con il virus?

Questa epidemia è stata identificata per la prima volta in alcuni casi con polmonite nel dicembre 2019. In retrospettiva, ci sono stati casi sparsi nel mese di novembre secondo i funzionari cinesi. Direi che inizialmente ci sono stati passi falsi e mancanza di trasparenza che hanno contribuito all'epidemia esplosiva nella città di Wuhan, nella provincia centrale di Hubei. Quell'epidemia nella Cina centrale

rappresenta l'85% dei casi confermati in Cina. Ha portato i funzionari di Pechino a mettere in quarantena l'intera provincia di 50 milioni di persone. L'epidemia ha raggiunto il picco all'inizio di febbraio con 4.000 casi di nuova diagnosi ogni giorno. Ma dopo il blocco e le varie misure draconiane applicate, il numero di nuovi casi ogni giorno è diminuito della metà ogni settimana, e notevolmente è ora giù a circa 20 al giorno. Anche il resto delle altre province cinesi ha applicato misure molto severe e ha effettivamente appiattito con successo la curva al di fuori della provincia di Hubei.

Sappiamo che quello che hanno fatto non è sostenibile e la domanda è: cosa farà ora la Cina se allenta le misure di controllo delle infezioni? Alcuni dei pazienti recuperati sono ancora spargimento di virus e ora la Cina è circondata da vicini malati. Sicuramente se aprono le loro frontiere, l'infezione arriverà nello stesso modo in cui è entrata negli Stati Uniti. Il mondo aspetta per vedere cosa farà la Cina.

Ora, in termini di Stati Uniti, ovviamente stiamo subendo una crescita esponenziale. I 10.400 casi confermati sono una sottostima lorda. La mancanza di test è imbarazzante. È un vero e proprio fallimento nella leadership.

Quali sono i test necessari per rilevare l'infezione da coronavirus?

Tutti parlano di test e questo in realtà si riferisce ai test della PCR [reazione a catena della polimerasi], alla ricerca di RNA virale per determinare se una persona è infetta. Ma non si parla ancora di test anticorpali per determinare quali persone l'hanno avuto e sono immuni, e questo è un altro strumento cruciale di cui abbiamo bisogno per combattere questa epidemia. Molti laboratori di ricerca in tutto il paese, sono sicuro che anche al Caltech, potrebbero essere in questo momento in esecuzione test anticorpali per esaminare la popolazione e dirci qual è la vera penetrazione di questo patogeno nelle nostre comunità. Siamo, su base di ricerca, imbarcandoci per capire il grado di infezione a New York e fuori New York City.

Quanto tempo prima che gli Stati Uniti vedano una disponibilità di test simile a quella implementata dalla Corea del Sud?

Il test PCR, che è quello che è approvato, è ora in aumento molto, molto rapidamente nei laboratori statali e locali, nonché nei centri medici accademici e nel settore commerciale. La loro produzione crescerà enormemente. Roche ha una macchina che eseguirà 1.000 campioni alla volta. Se stai un computer portatile o un tablet, prova a spostarlo in un altro punto e riprova. Il tempo di consegna è in genere di 72 ore. In quel periodo, è molto, molto difficile gestire i pazienti e i loro contatti. È un incubo per l'operatore sanitario.

Abbiamo bisogno di test sul punto di cura. Questi tipi di test sono disponibili per l'HIV e per molte altre malattie; si usa un bastone di dito, si lascia cadere il sangue su un piccolo dispositivo e si legge in 15 minuti. Questi test misurano la risposta degli

anticorpi al virus e sono estremamente utili. Eppure non abbiamo un singolo test concesso in licenza negli Stati Uniti. In Cina, in Corea del Sud e in Europa vengono utilizzati questi test. Il produttore di questo test rapido sta producendo un milione al giorno. È lì. Ma in nome della protezione del pubblico, la FDA si è mossa molto, molto lentamente. Questo ritardo, a mio avviso, ha causato più danni che bene.

Puoi approfondire i test sui punti di cura?

È quasi come un test di gravidanza a casa o un test HIV a casa. Questi test sono in giro da molto tempo. Il test a cui mi riferisco specificamente, proveniente dalla Cina, dalla Corea del Sud, e approvato in Europa, è un test anticorpale. Metti una goccia di sangue su una diapositiva di plastica, aggiungi un'altra goccia del tampone che viene fornito con il test e lo lasci sedere per 15 minuti. Poi, guardate le bande. Sei negativo se hai una sola banda, o sei positivo se hai più di una banda. Il test indica anche il tipo di anticorpo. C'è un tipo di anticorpo chiamato IgG [immunoglobulin G] e un altro tipo chiamato IgM [immunoglobulin M]. In genere, quando una persona è infetta, la risposta IgM è precedente e la risposta IgG è successiva. Le due bande indicano il decorso dell'infezione.

Questo tipo di test è disponibile in tutto il mondo per l'HIV. La tecnologia c'è, i test ci sono. Ma non sono approvati dalla FDA. Anche se penso che siano abbastanza vicini all'approvazione, abbiamo lasciato passare diverse settimane e per me è tragico.

Questo coronavirus sarà stagionale?

Tutti chiedono se questo virus è qui per rimanere. Inizialmente, solo in base a ciò che la Cina ha fatto con la SARS molto tempo fa, c'era la speranza che il clima più caldo e più luce solare avrebbero aiutato a uccidere il virus nel nostro ambiente e quindi abbassare la probabilità di trasmissione.

Ma ora questo virus ha guadagnato un punto d'appoggio così forte nella popolazione umana. È già 25 volte più grande della SARS ed è già incorporato nell'emisfero australe. Se si guarda all'Australia, al Sud Africa, all'Argentina, al Brasile, ci sono già casi e la trasmissione della comunità si sta verificando. Con il tempo che cambia, forse l'emisfero settentrionale otterrà un vantaggio. Ma l'epidemia nell'emisfero australe accelererà.

L'esito a lungo termine può assomigliare all'influenza in modo da avere attacchi stagionali, con il virus che rimbalza avanti e indietro tra gli emisferi settentrionale e meridionale. Questa è solo speculazione, ma questo è quello che vediamo con l'influenza.

Perché il COVID-19 ha un impatto minore sui bambini e un maggiore impatto sugli anziani?

Beh, l'ultima parte è facile. Le persone anziane generalmente fanno meno bene con tutti i tipi di infezioni respiratorie, tra cui l'influenza e la SARS. Ecco, questo è solo lo scenario tipico che vediamo. I bambini, tuttavia, sono un mistero. Come sapete, i bambini in genere hanno l'influenza o altri virus respiratori molto rapidamente e li portano a casa per infettare i genitori. Ma in questo caso particolare, il numero di bambini infettati in Cina, dopo studi approfonditi, non sembrano indicare che questo è il caso di questo coronavirus.

Alcune persone sembrano mostrare sintomi lievi, mentre altri hanno un'esperienza più grave. Il virus è già mutato?

I virus dell'RNA si replicano tutti con bassa fedeltà. Le mutazioni si verificano a velocità abbastanza simili e questi virus in genere non hanno funzioni di correzione. Al contrario, riproduciamo il nostro DNA ad alta fedeltà e abbiamo una funzione di correzione di bozze per correggere gli errori. Quindi, ogni volta che si replicano, c'è un tasso fisso di mutazione. Questo virus sta mutando, ma è mutato molto poco finora. Ci sono differenze, ma probabilmente non sono funzionalmente importanti, quindi non è la spiegazione del motivo per cui si vedono diversi corsi di malattia tra gli infetti.

Per l'HIV è la stessa cosa: 10 persone potrebbero essere infettate dallo stesso ceppo, ma si hanno risultati molto diversi. Con l'HIV, la genetica e i fattori ambientali svolgono un ruolo importante. Una parte della genetica è stata elaborata; sappiamo che ci sono alcuni tipi di tessuto che proteggerebbero e altri che danneggerebbero. Sospetto che sia lo stesso qui.

Una volta che si è infettati con il virus, si può ottenere di nuovo?

Ci sono alcuni aneddoti dalla Cina sulla re-infezione, ma, se si guardano attentamente quei rapporti, non sono ben documentati. Potrebbe essere che la gente ha appena continuato a gettare il virus dall'infezione iniziale. Solo uno studio è stato formalmente fatto e non è uno studio umano. È uno studio sul macaco. Hanno infettato i macachi con questo virus, poi hanno aspettato che le scimmie si riprendessero e cercassero di infettarli di nuovo. Non potevano. Questo è appena uscito negli ultimi giorni. Questo fa ben sperare per l'immunità umana.

Ora abbiamo esaminato un sacco di siero da individui convalescenti e quei campioni di siero hanno anticorpi contro la cosiddetta proteina picco del virus. Questa è la proteina che si trova sulla superficie della particella del virus. Legandosi strettamente, l'anticorpo potrebbe neutralizzare il virus. Una volta che una persona infetta sviluppa anticorpi, ci dovrebbe essere immunità protettiva per un bel po' di tempo. Ecco perché dobbiamo guadagnare tempo perché l'immunità si sviluppi nella popolazione.

Dopo che una persona si riprende dal virus, per quanto tempo sono ancora contagiosi?

È una domanda molto importante. Non ne siamo sicuri; un individuo in Cina è stato dimostrato di avere spargimento di virus persistente per oltre un mese. Ma in genere, stiamo guardando un periodo di tre settimane dall'insorgenza dei sintomi.

Che cosa dovremmo fare per limitare la diffusione di questa epidemia?

Le misure sociali di distacco e le buone strategie igieniche sono state applicate con successo, ad esempio in Corea del Sud, per ridurre la loro epidemia. Sono l'unico altro paese che ha appiattito la curva - rallentato il numero di nuove infezioni per non sopraffare il sistema sanitario - e gradualmente ha messo sotto controllo questa epidemia. Ci sono molti posti che hanno fatto un buon lavoro di non permettere all'epidemia di esplodere, come Taiwan e Hong Kong. Questi sono luoghi che hanno avuto un po' di esperienza nella lotta SARS, 17 anni fa.

Siete ottimisti sul fatto che queste misure combinate con la ricerca saranno sufficienti per combattere il coronavirus?

Personalmente credo che smusseremo questa epidemia, ma penso che abbiamo sprecato da quattro a sei settimane in gran parte a causa della mancanza di test e della mancanza di una certa preparazione. Ma penso che potremmo ancora fare la differenza e tenerlo sotto controllo con misure molto dure.

Ma ancora una volta, queste misure sono sostenibili? Dobbiamo aspettarci che le aziende debbano riaprire e che le scuole debbano insegnare di nuovo. Che si tratti di viaggi o sport o intrattenimento dal vivo, dovremo tornare a qualche parvenza di normalità. Ma quali sono le misure che sono efficaci e sostenibili? Questa è una domanda che dobbiamo affrontare come società. Dobbiamo guadagnare tempo in modo che gradualmente la popolazione abbia un certo grado di immunità.

Ancora più importante, dobbiamo guadagnare tempo per consentire alla scienza di fornire soluzioni. Dovremo sviluppare farmaci, anticorpi e vaccini. Penso che la mobilitazione da parte della comunità scientifica, dal mio punto di vista, sia incredibile. Così tante persone si sono mobilitate e saltate su questo e stanno contribuendo, dalla scoperta di farmaci di piccole molecole che potrebbero bloccare vari enzimi di questo virus a venire con anticorpi che potrebbero neutralizzare il virus. I ricercatori hanno già esolato alcune sostanze chimiche promettenti che potrebbero essere un buon inizio per lo sviluppo di farmaci. Ci sono già alcuni anticorpi neutralizzanti isolati da individui infetti; il mio gruppo è nel bel mezzo di fare tutto questo.

E, naturalmente, le persone stanno lavorando sui vaccini. Molte aziende stanno lavorando sui vaccini e questi vaccini sono in varie fasi. Un paio sono a poche

settimane dall'ingresso di test umani e questo è abbastanza, abbastanza notevole. C'è una cosa sui vaccini, però: alcuni degli esperimenti precedentemente fatti sulla SARS hanno suggerito che quando gli animali hanno sviluppato anticorpi e poi sono stati dati il virus, hanno avuto una maggiore lesione polmonare a causa della presenza degli anticorpi. La comunità scientifica dovrebbe risolvere la questione rapidamente e la sua risoluzione fermerebbe gli approcci attuali o li libererebbe per andare avanti a tutta velocità. Certamente prenderemo parte a questo. Penso che abbiamo la reale possibilità che il COVID-19 possa diventare un dato di fatto fino a quando la scienza non avrà come ha fatto per le epidemie passate.

Ci vorrà un po' di tempo. Ma sono molto fiducioso che la scienza sarà all'altezza del compito e fornire una soluzione. Ma non ci vorranno alcuni mesi, come suggerisce il nostro presidente. Ci vorrà molto di più. Direi 18 mesi, o 24 mesi. Penso che ci stiamo tutti trovando di fronte a sfide difficili da affrontare.

Source: <https://www.caltech.edu/about/news/tip-iceberg-virologist-david-ho-bs-74-speaks-about-covid-19>