

Giulio Tarro

COVID-19
LA FINE DI UN
INCUBO

 EDIZIONI
HELICON

Indice

<i>Premessa</i>	9
Ecologia dei virus.....	11
DNA e RNA	16
I primi vaccini	23
I virus respiratori	31
SARS.....	33
MERS.....	35
Il nuovo SARS da Coronavirus.....	36
Origine del nuovo Coronavirus	40
Il virus “italiano”	42
Patogenesi del Covid-19 e risposte dell’organismo	44
NO stress, NO Covid.....	50
Le meraviglie della risposta immunologica	52
Il caso Africa	59
Bibliografia	61
Le vere cause del contagio	63
L’incubo varianti	67
I vaccini anti COVID-19	75
Cure e farmaci contro la COVID-19	84
L’idrossiclorochina.....	86
Uso e abuso delle mascherine	89
Che fare?	92

I veri numeri della pandemia.....	101
Bibliografia	105
Attualità sul Covid-19	106
Questioni e quesiti più frequenti	110
Bibliografia	115
Quesiti finali sulla decisione di vaccinarsi	117
Bibliografia	121
<i>Biografia del Prof.re Giulio Tarro</i>	127
<i>Aiuta la Fondazione</i>	131

Ecologia dei virus

I virus rappresentano la componente maggiore della biosfera e hanno assunto un ruolo di gran lunga più esteso di quanto una volta si pensasse. Le centinaia di milioni di morti causate da vaiolo, influenza e febbre gialla non devono far dimenticare come essi modellino da sempre la vita sulla terra ed influenzino gli avvenimenti umani. Grazie alla capacità di mescolare i loro geni con quelli della cellula ospite hanno persino contribuito all'evoluzione. Il DNA dell'essere umano, cioè quella che solitamente viene considerata la molecola della vita, è fatto per un terzo da geni "catturati" da antichi virus. Così, ad esempio, una infezione virale ci ha regalato il gene che regola il sincizio-trofoblasto, vale a dire quello strato di cellule della placenta che impedisce il passaggio di sostanze pericolose dalla madre al feto.

Si può parlare di una vera e propria "ecologia dei virus", se si tiene conto del lavoro di Ernst Haeckel, che indicò col termine di ecologia quella parte della biologia che si occupa delle relazioni degli organismi col mondo circostante e fra di loro. Tutto ciò che si riferisce allo studio dei virus nel loro ambiente naturale si può comprendere sotto la voce "ecologia dei virus". La conoscenza ecologica di una specie virale è altrettanto necessaria quanto quella dei caratteri che permettono di definirla, per identificarla con

certezza. A tali conoscenze si debbono le misure profilattiche adottate in vari casi con efficacia (rabbia, febbre gialla, poliomielite, ecc.).

Volendo limitarci a considerare solo gli aspetti che hanno più dirette attinenze con la classica ecologia, dovremo dedicare un conveniente spazio al problema del trasferimento dei virus tra ospiti, al problema della loro sopravvivenza, all'adattamento a nuovi ospiti. Studieremo anche l'equilibrio in natura tra virus e ospite, con particolare riguardo al fenomeno delle infezioni virali latenti, al ruolo degli anticorpi nello stabilire l'equilibrio virus-ospite. Infine, considereremo diversi esempi derivanti da quelle infezioni da virus animali che sono tra le meglio conosciute nei loro aspetti e rapporti ecologici e, quindi, tra le più istruttive.

Non si può parlare dei virus senza accennare ai batteri.

I batteri sono microrganismi unicellulari caratterizzati dalla presenza di una parete cellulare e dall'assenza di clorofilla. Hanno forme diverse (sferoide, detti cocchi, cilindrica, come i bacilli, e spirillare, come i vibrioni e gli spirilli propriamente detti) e dimensioni da 0,2 a 10 micron. La riproduzione avviene per scissione binaria, fornendo due cellule batteriche con identico genotipo. La loro funzione è fondamentale nel mondo vivente per i processi di fermentazione, per la fertilità del suolo e per la loro applicazione in campo industriale. Vi sono i batteri saprofiti che vivono su sostanze prive di vita e quelli parassiti,

che hanno bisogno di altri organismi viventi per la loro nutrizione; tra questi vi sono quelli patogeni, che determinano le malattie.

I virus definiscono la composizione ed il comportamento delle popolazioni batteriche; inoltre giocano un ruolo importante nel ciclo biochimico terrestre e nel trasferimento orizzontale, cioè non ereditario, dei geni. Non c'è vita se non c'è metabolismo e il virus è un essere vivente all'interno delle cellule, essendo capace di influenzare il ricambio metabolico di materiali e di energia.

I geni sono costituiti da molecole proteiche distribuite nei cromosomi, come mappe geniche; il genoma è pertanto il complesso dei geni di un virus, un batterio, una cellula. I genomi cellulari degli esseri viventi sono continuamente visitati da virus e plasmidi provenienti da un serbatoio virale naturale di enorme grandezza. I virus conosciuti, che sono la punta dell'iceberg, hanno maggiore diversità delle cellule per materiale genomico e per meccanismi di replicazione genomica: non vi sono geni identici per tutti i virus. La maggioranza delle loro sequenze non sono simili a quelle presenti nelle banche dati attuali. I geni rappresentano l'unità biologica elementare presente nei cromosomi a cui si devono i caratteri ereditari, per lo più costituiti da proteine.

Mare, sedimenti marini, suolo, escrementi: le sequenze genomiche presenti nell'ambiente sono il maggior serbatoio di materiale genomico. Le comunità virali sono quanto mai diverse, con più di 10.000 genotipi virali contenuti in 1 Kg

di sedimento marino: quindi abbiamo centinaia di migliaia di genotipi virali presenti negli oceani del mondo. I sedimenti marini rappresentano uno degli ecosistemi più estesi del pianeta. I virus influenzano la mortalità microbica marina, la diversità ed il ciclo biochimico terrestre. 1 cm³ di superficie di sedimento marino contiene da cento milioni a 10 miliardi di virus, 10-100 volte di più rispetto alla colonna di acqua sovrastante. Da 12 ore a 5 giorni è il tempo necessario per i virus a ridurre fino al 40% la produzione dei batteri di profondità. I virus, insomma, costituiscono importanti componenti integrati della biosfera marina.

Gli eucarioti sono tutti gli esseri viventi ad eccezione di virus, batteri e membri del fitoplancton (cianofitiche) che invece costituiscono i procarioti. Gli eucarioti sono organismi unicellulari come i protozoi o pluricellulari provvisti di un nucleo con membrana che si riproduce per mitosi, cioè divisione cellulare per cui i cromosomi della cellula si dividono e vengono distribuiti nelle due cellule figlie, che ricevono il corredo cromosomico proprio della specie cui appartiene l'organismo. La scoperta di varietà negli eucarioti recenti e di virus non usuali nei procarioti, insieme al progresso nella genetica comparativa e nella biologia strutturale, ha riportato nuovamente di attualità la questione della natura e dell'origine dei virus. I genomi cellulari attuali ed i meccanismi di replicazione del DNA potrebbero essere infatti una derivazione

di quelli originati nella virosfera primordiale dei virus a DNA infettanti le cellule a RNA, come erano strutturate le prime cellule viventi. Se questa ipotesi venisse confermata, i virus potrebbero avere svolto presumibilmente un ruolo fondamentale nella transizione dagli antichi genomi cellulari a RNA ai genomi a DNA delle moderne cellule e quindi nell' avere stabilito la prima molecola cellulare della vita. In conclusione, i virus passerebbero da essere considerati agenti di morte e malattia a "inventori" del DNA.

È giunto il momento di chiarire la differenza tra DNA e RNA.

DNA e RNA

In ogni organismo attualmente si distinguono un acido nucleico detto DNA e vari acidi nucleici detti RNA. Le basi dei tetranucleoditi che si polimerizzano nel DNA sono timina, citosina, adenina e guanina, con peso molecolare del composto tra 5×10^6 e 5×10^7 . James Watson e Francis Crick, come è noto, hanno proposto la seguente struttura per il DNA: due catene polinucleotidiche disposte a spirale nello spazio, legate da ponti che si stabiliscono tra adenina e timina, tra guanina e citosina. Questa struttura fornisce la spiegazione della sintesi delle varie sostanze proteiche caratteristiche di ogni specie, controllate dal nucleo cellulare. La molecola del DNA si spezzerebbe infatti in due eliche complementari in cui si formerebbe una seconda spirale uguale a quella cui essa era legata inizialmente.

L'RNA differisce dal DNA per la presenza del ribosio al posto del desossiribosio e dell'uracile al posto della timina. L'RNA viene prodotto dal DNA. Esistono diverse specie di RNA con vario peso molecolare e diverse funzioni: l'RNA messaggero di peso molecolare intorno a 300mila, che porta l'informazione genetica dal DNA del nucleo ai ribosomi, permettendo la formazione delle proteine caratteristiche della specie, per le quali vi sarebbe un particolare RNA messaggero. Quindi esiste l'RNA transfer o di trasporto (solubile), di peso molecolare di circa 30mila,

presente in 20 forme che hanno il compito di legare la ventina di aminoacidi conosciuti, per poi trasportarlo ai ribosomi dove viene ordinato in determinata sequenza, con gli altri aminoacidi, dall'RNA messaggero. Infine esiste l'RNA ribosomiale, con peso molecolare tra 5×10^5 e 5×10^6 .

Nella struttura cellulare odierna l'RNA viene prodotto dal DNA, mentre alle origini della vita gli antichi genomi cellulari erano strutturati a RNA, da cui deriverebbe il DNA.

Per molto tempo tre teorie hanno tenuto banco per spiegare le origini dei virus. La prima afferma che essi derivano da organismi cellulari che avrebbero perduto quasi tutte le loro strutture in quanto sfruttavano quelle della cellula ospite; la seconda teoria fa derivare i virus da porzioni del genoma degli ospiti che si sono rese indipendenti; la terza li fa risalire a molecole complesse di proteine ed acidi nucleici formati in maniera autonoma, ma contemporaneamente alla comparsa delle cellule sulla Terra. Esiste anche una quarta ipotesi, che li fa provenire dagli spazi interstellari: una teoria enunciata negli anni Sessanta da due astrofisici, Fred Hoyle e Chandra Wickramasinghe, e - tra lo scandalo degli accademici - fatta propria, nel 1978, dal Premio Nobel Francis Crick, lo scopritore del DNA, il quale teorizzava che oceani di virus stazionino negli spazi interstellari e da lì, veicolati da comete o spinti da venti stellari, raggiungano i pianeti, colonizzandoli con il loro patrimonio genetico. A supporto di questa teoria (che, tra l'altro, spie-

gherebbe l'esplosione di forme di vita complesse che il nostro pianeta ha conosciuto 570 milioni di anni fa) si pone la sbalorditiva capacità dei virus e di altri microorganismi, detti estremofili, di resistere sul nostro pianeta in ambienti estremi (quali, ad esempio, l'acido solforico concentrato degli scarichi minerari, i reattori nucleari, gli abissi oceanici... e che, verosimilmente, garantirebbe ad essi una sopravvivenza anche nello spazio interplanetario, caratterizzato da vuoto assoluto, basse temperature, radiazioni...) e, seppur controverse, tracce di microorganismi ritrovate su alcuni meteoriti.

I virus sono organismi apparentemente semplici, inizialmente a RNA, visibili con ingrandimenti di 60.000 volte, formati da una piccola quantità di materiale genetico, RNA o DNA - che nei più piccoli non va oltre i tre geni, contro i nostri ventimila - protetti da un guscio di proteine e senza alcuna possibilità di sopravvivere al di fuori di un organismo che li accolga. Eppure hanno l'“intelligenza” di escogitare strategie diverse per penetrare e moltiplicarsi negli esseri viventi. Il virus ha questa capacità: una volta penetrato in una cellula (umana, di un animale, di una pianta), la domina trasformandola in una “fabbrica” di virus e in tal modo si moltiplica a dismisura e si diffonde. Per impadronirsi del nucleo della cellula il virus utilizza il suo DNA (o acido desossiribonucleico) sostituendolo a quello del nucleo della cellula.

Ma vi è un'altra «famiglia» di virus capace di

un meccanismo ancora più subdolo: i retrovirus. Questi virus (capaci di reattizzare la sintesi del DNA da uno stampo di RNA o acido ribonucleico), riescono a inserirsi (quasi «senza farsene accorgere» e senza, quindi, scatenare la reazione immunitaria dell'organismo ospite) nel patrimonio genetico della cellula e perpetuarsi attraverso la scissione di questa. Molti di questi virus sono oncogeni; sono capaci cioè di generare un cancro quando mutano le condizioni dell'organismo che li ospita.

Nei retrovirus è presente il DNA polimerasi RNA-dipendente, che catalizza la sintesi di DNA usando come stampo una molecola di RNA. Quando una cellula viene infettata da retrovirus, l'RNA viene copiato in una molecola di DNA a doppio filamento proprio grazie alla trascrittasi inversa presente nel virione, che entra nella cellula infettata assieme all'RNA. Il DNA formatosi come copia dell'RNA virale si integra nel DNA della cellula ospite grazie alla proteina detta "integrasi". La trascrittasi inversa è invece usata per ottenere sintesi di molecole di cDNA, ossia di DNA complementare, e richiede un *primer* per iniziare a polimerizzare i nucleotidi. Nel caso della formazione di cDNA, la presenza della coda di poli-A nel trascritto di mRNA può essere utilizzata per facilitare la reazione di retrotrascrizione attraverso l'utilizzo di un primer del tipo oligo(dT) che si ibriderà alla coda di poli-A. La trascrittasi inversa estenderà questo primer utilizzando l'RNA messaggero come

stampo, producendo così una copia di cDNA a singolo filamento.

Il risultato è una molecola a doppio filamento, ibrido tra DNA e RNA. L'RNA verrà parzialmente degradato dall'RNasi A, una specifica RNasi in grado di degradare molecole a doppio filamento, che lascia il filamento di cDNA in una forma che è in larga parte a singolo filamento.

Tali molecole a singolo filamento tendono a formare strutture secondarie ripiegandosi su se stesse, creando così una forcina (*hairpin*) all'estremità 3' che, assieme ai resti del filamento di RNA, sarà poi usata dalla DNA polimerasi I come primer del secondo filamento. Il risultato è una molecola di DNA a doppio filamento con all'estremità una struttura a forcina che sarà eliminata dalla nucleasi S1, che taglia il DNA a singolo filamento.

Anche la telomerasi, l'enzima che mantiene invariata la lunghezza dei telomeri, è una trascrittasi inversa, in quanto sintetizza DNA telomeric a partire da uno stampo di RNA.

Le strategie di insediamento dei virus nell'organismo bersaglio sono stupefacenti tanto sono sofisticate. Riescono a bloccare i sistemi di riconoscimento, "gli antigeni sentinella" che tutte le cellule hanno sulla superficie per allertarsi contro intrusi pericolosi, ma fanno anche di più; come "pirati", catturano molecole che poi utilizzano per "addormentare" le difese dell'ospite.

Il rapporto tra uomini e virus si perde nella notte dei tempi. La storia è stata forgiata da micidiali

microorganismi. In passato catastrofiche epidemie come la peste (che in Europa nel medioevo uccise i due terzi della popolazione) o il vaiolo (letale nel 30% dei casi), unite a quello che a quei tempi era un alto tasso di natalità, hanno permesso il ripopolamento, in determinate aree del nostro pianeta, di essere umani caratterizzati da gruppi sanguigni particolarmente resistenti a microbi, come la *yersinia pestis* o virus come il *variola virus*.

Solo alla fine dell'Ottocento la Medicina è stata in grado di scoprire gli agenti eziologici delle principali malattie a carattere epidemico e a mettere in atto strategie per contenerle. Innanzitutto, le vaccinazioni.

Oltre a questo beneficio ve ne è un altro altrettanto importante: la vaccinazione del singolo individuo riduce il numero dei soggetti che possono trasmettere l'infezione. Si ha, quindi, quella che è stata definita "immunità di gregge" ("herd immunity") la quale finisce con il fornire una tutela anche agli individui che non sono stati vaccinati.

Una qualsiasi vaccinazione per potere proteggere una comunità deve interessare una grande percentuale degli individui che la compongono; in taluni casi, comunque, il vaccino può provocare gravi effetti sulla salute delle persone sottoposte alla vaccinazione. Va da sé che i progressi nella preparazione dei vaccini hanno progressivamente ridotto questo rischio, che oggi appare estremamente ridotto anche se non del tutto ir-

rilevante. Non così ai tempi di Edward Jenner.
(Giulio Tarro. *The Virosfere*. *The Bulletin of
the European Association of Professors Emeriti*.
Issue 2020; 1(1): 9-10).

I primi vaccini

I primi tentativi per immunizzare l'organismo risalgono alla fine del Settecento, quando un medico inglese, Edward Jenner, sviluppò il primo vaccino. Jenner aveva notato che le mungitrici che vivevano nella sua contea e che avevano contratto la malattia, non grave, denominata vaiolo bovino, non si ammalavano quando il vaiolo umano fosse diffuso in forma epidemica nella comunità. Di conseguenza, il 14 maggio 1796, Jenner usò materiale infettato con il virus del vaiolo bovino, ottenuto da una mungitrice, per trasmetterlo ad un bambino di otto anni. Nel luglio dello stesso anno, il medico inoculò deliberatamente allo stesso bambino materiale biologico prelevato da un soggetto affetto da vaiolo umano. Il bambino non sviluppò la malattia e questo dimostrò l'efficacia della prima forma di vaccinazione contro il vaiolo.

Grazie all'uso di tale vaccinazione, adottata universalmente nel mondo a partire dal diciannovesimo secolo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato che il vaiolo è stato eradicato dal pianeta, a partire dal 1979.

La poliomielite era una malattia altamente infettiva: il principale serbatoio di infezione è il tratto intestinale U (gli esseri umani sono gli unici ospiti naturali conosciuti) e la principale via di infezione è quella oro-fecale, cioè dalle mani alla bocca, come avviene per altri patogeni ente-