



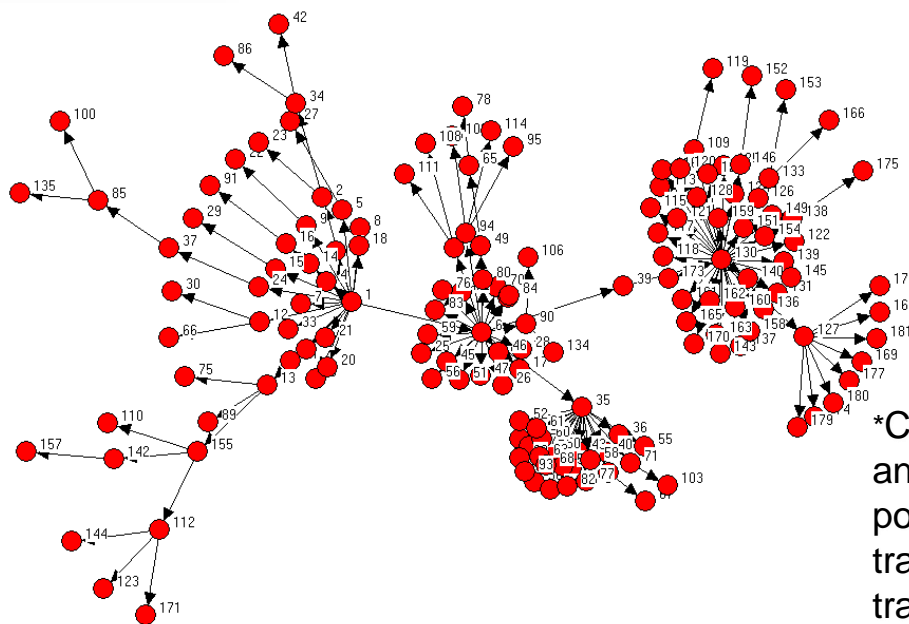
***Audizione informale, sul tema "Profili sanitari della cosiddetta fase due: strategie anti e post Covid-19",***

**Prof. Massimo Ciccozzi**

**Università Campus Biomedico di Roma**



# Guandong: possible geographic origin of SARS



\*Case 1 = 1; Case 2 = 6; Case 3 = 35; Case 4 = 130; and Case 5 = 127. Excludes 28 cases with either no or poorly defined direct contacts or who were cases translocated to Singapore with no further secondary transmission. MMWR 2003;52:405



# Segni e sintomi della SARS

- Febbre > 38° C 100%
- Tosse non produttiva 60-70%
- Mialgie 50-60%
- Dispnea Ipossiemia (10-20% dei casi: ventilazione meccanica)
- Segni radiologici di polmonite atipica (in molti soggetti)
- Leucopenia e Piastrinopenia



# The next big threat to global health? 2019 novel coronavirus (COVID 19)



I coronavirus fanno parte di una vasta famiglia di virus che possono causare un raffreddore comune, una forma lieve simile all'influenza ma anche malattie più gravi come la sindrome respiratoria mediorientale (MERS) e la sindrome respiratoria acuta grave (SARS).

Il virus responsabile dell'epidemia che sta attualmente interessando alcune province della Cina, è un nuovo ceppo di coronavirus - denominato 2019-nCoV - mai identificato in precedenza nell'uomo.



On December 12th, 2019, the Wuhan Municipal Health Commission (WMHC) in the People's Republic of China reported 27 human cases of viral pneumonia, 7 of them seriously ill.

All had a shared exposure in the Huanan Seafood Wholesale Market, where farm animals, bats, and snakes were also sold

**The city of Wuhan, in the province of Hubei, has almost 11 million inhabitants. Its airport, Tianhe International, located 23 km from its center, is a hub for major Chinese airlines**

# Sintomi

I pazienti con infezione 2019-nCoV presentano una vasta gamma di sintomi: febbre, tosse secca, mal di gola, difficoltà respiratorie.

Le informazioni ad ora disponibili suggeriscono che il virus possa causare sia una forma lieve, simil-influenzale, che una forma più grave di malattia come polmonite, sindrome respiratoria acuta grave, insufficienza renale e persino morte.

La maggior parte dei casi attualmente confermati sembra avere una malattia lieve, e circa il 20% sembra progredire verso una malattia grave: polmonite, insufficienza respiratoria e in alcuni casi morte.

## Incubazione

Recenti evidenze fornite dallo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) sul periodo di incubazione del virus delimitano il periodo tra 2 e 12 giorni, lasciando i 14 giorni come limite massimo di precauzione. Queste stime saranno perfezionate quando saranno disponibili più dati.

**Al momento non ci sono terapie consigliate dall'Oms per il nuovo coronavirus, e nelle linee guida sull'assistenza ai pazienti sono indicate solo terapie di supporto, come l'ossigeno-terapia, la somministrazione di fluidi e l'uso empirico di antibiotici per trattare eventuali co-infezioni batteriche.**

**Su alcuni pazienti si stanno però utilizzando alcuni farmaci già in uso o in sperimentazione per altre patologie, mentre per altri sono iniziati i test preclinici in vista di un possibile uso**



I casi sono stati associati

al Huanan South China Seafood Market

**L'RNA virale e una singola catena di 29891 nucleotide che codificano per 9860 amino acids.**

$R_0 = 2.24$  (95% CI: 1.96-2.55) to 3.58

(95% CI: 2.89-4.39)

Le raccomandazioni per ridurre l'esposizione e la trasmissione della possibile malattia sono analoghe a quelle previste per la sindrome influenzale:

lavarsi le mani (usando gel alcolici in assenza di acqua); coprire bocca e naso quando si starnutisce o tossisce, usando il fazzoletto di carta e gettandolo dopo nel cestino;

rimanere possibilmente in casa in presenza di malattie respiratorie febbrili (specialmente nella fase iniziale); evitare di toccarsi occhi, naso o bocca perché i virus possono diffondersi quando vengono toccate superfici contaminate.



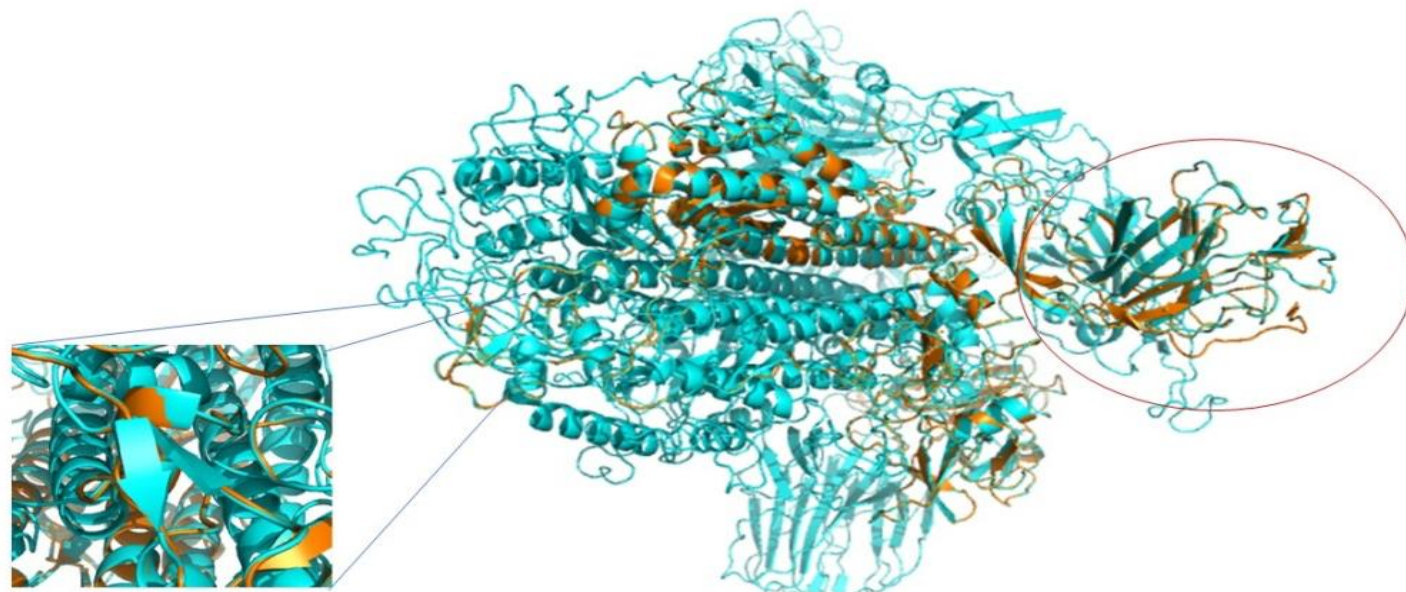
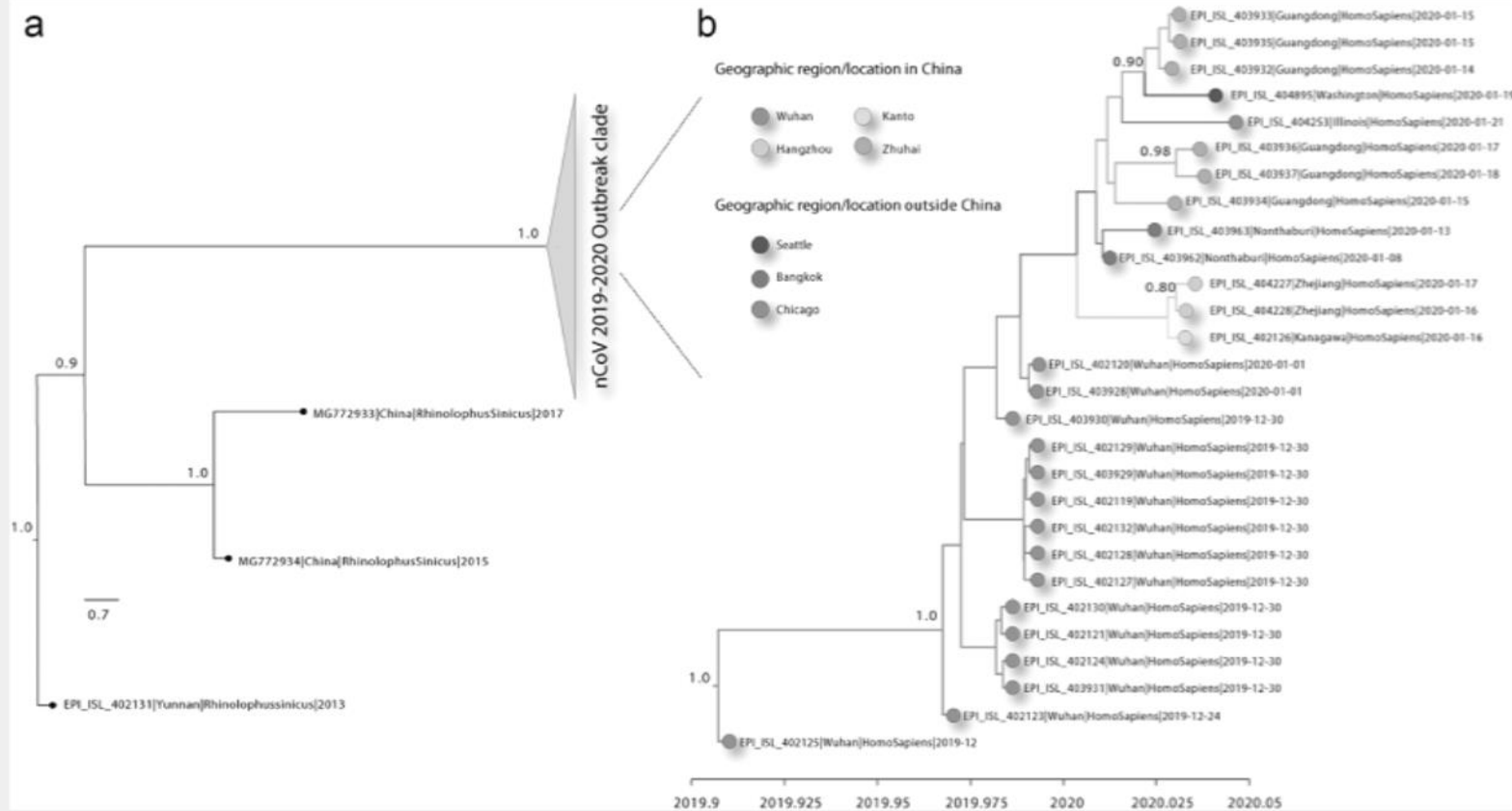


FIGURE 3. Cartoon model of the structural superposition between the homology model of the 2019-nCoV in blue and the spike glycoprotein of SARS Coronavirus (PDB code 6acc.1) in orange. the red circle highlights the presence of a variable region on the 2019 n-CoV at the beginning of the protein while the blue square highlights the presence of 2 beta-sheets on the 2019 n-CoV (401:KYR and 440:LND) that are not present on the SARS-CoV structure.

54x30mm (600 x 600 DPI)

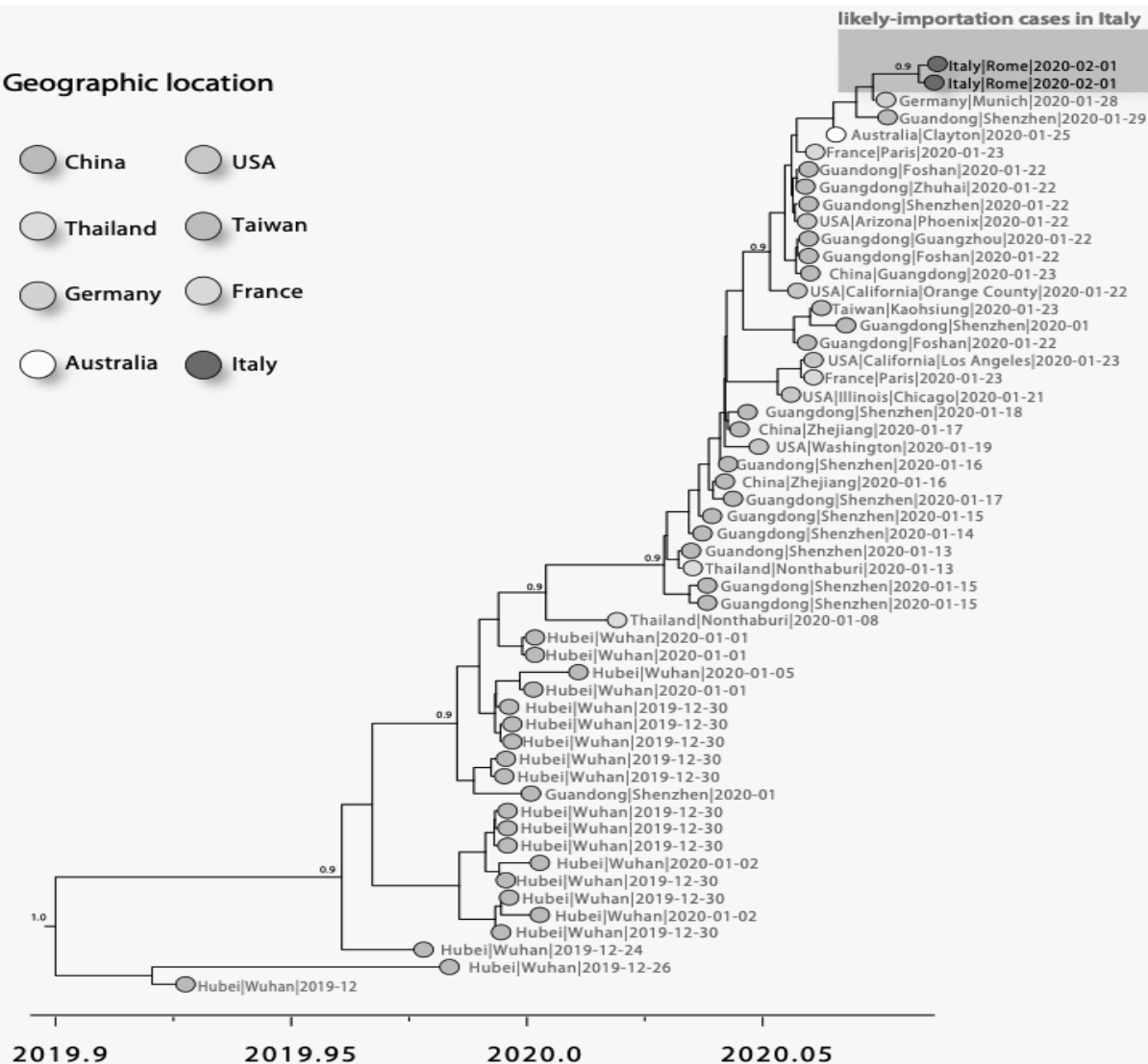




**Figure 1.** (a) Maximum clade credibility (MCC) tree estimated from complete or near-complete nCoV virus genomes available by enforcing a relaxed molecular clock. Triangular clades represent the nCoV 2019–2020 outbreak clade. (b) Expansion of the clade containing the novel genome sequences from the nCoV 2019–2020 epidemic. Clade posterior probabilities are shown at well supported nodes. Internal branches were colored by ancestral state reconstruction with support shown when greater than 0.8.

### Geographic location

- China      ● USA
- Thailand   ● Taiwan
- Germany   ● France
- Australia   ● Italy



## Il contagio nel mondo, paese per paese

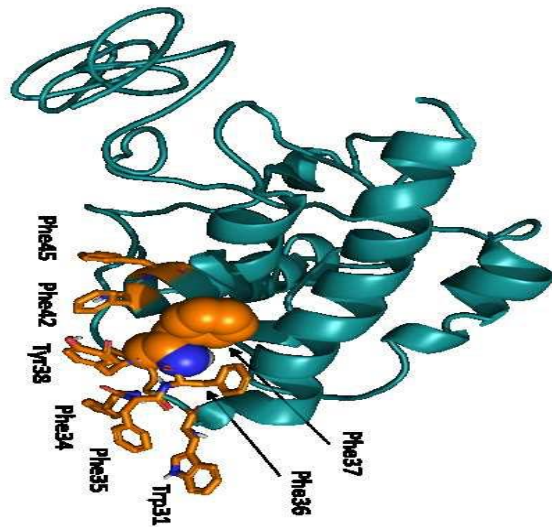
Partito in Cina, il virus si è allargato a Europa e Stati Uniti.

Nella tabella il numero di contagi totali per paese, le vittime e il tasso di letalità (rapporto percentuale tra decessi e contagi certificati).

RANK	PAESI	TOTALI	% CONTAGI/ POPOLAZIONE	DECEDUTI	TASSO LETALITÀ
1	Stati Uniti	1.158.040	0,350%	67.682	5,84%
2	Spagna	217.466	0,465%	25.264	11,62%
3	Italia	211.938	0,351%	29.079	13,72%
4	Regno Unito	187.842	0,277%	28.520	15,18%
5	Francia	168.925	0,259%	24.900	14,74%
6	Germania	165.664	0,198%	6.866	4,14%
7	Russia	134.687	0,092%	1.280	0,95%

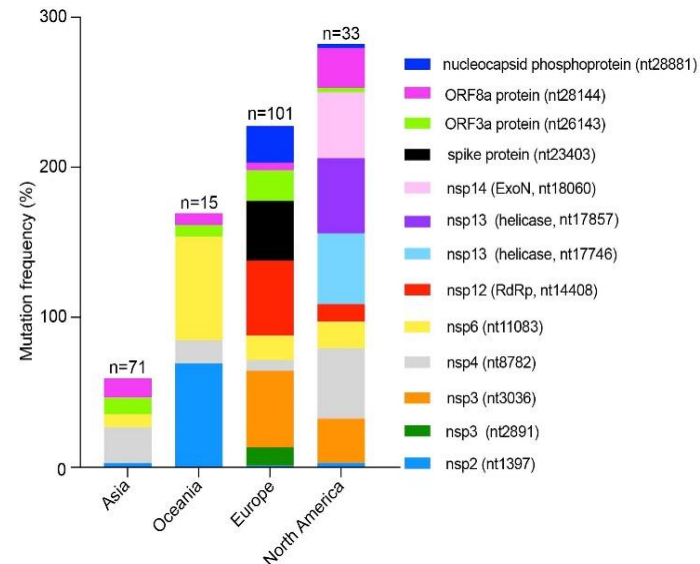
## Evolutionary analysis of SARS-CoV-2: how mutation of Non-Structural Protein 6 (NSP6) could affect viral autophagy

Domenico Benvenuto MS-VI<sup>1\*</sup>, Silvia Angeletti M.D.<sup>2</sup>, Marta Giovanetti Ph.D.<sup>3</sup>, Martina Bianchi M.Sc.<sup>4</sup>, Stefano Pascarella Ph.D.<sup>4</sup>, Roberto Cauda M.D.<sup>5,6</sup>, Massimo Ciccozzi M.Sc.<sup>1</sup>, Antonio Cassone M.D.<sup>7</sup>



## Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant

Maria Pachetti<sup>a,b&</sup> and Bruna Marini<sup>d&</sup>, Francesca Benedetti<sup>e</sup>, Fabiola Giudici<sup>c</sup>, Elisabetta Mauro<sup>d</sup>, Paola Storici<sup>a</sup>, Claudio Masciovecchio<sup>a</sup>, Silvia Angeletti<sup>f</sup>, Massimo Ciccozzi<sup>f</sup>, Robert C. Gallo<sup>g,h</sup>, Davide Zella<sup>e,i,#</sup> and Rudy Ippodrino<sup>d,#</sup>





Perché il Nord e non il Centro-Sud? Perché la Lombardia e non il Lazio, la Campania o la Sicilia? Perché Milano e Bergamo e non Roma e Napoli? L'epidemia di Covid-19 ha viaggiato davvero a due velocità per il nostro Paese?

Abbiamo avuto due ingressi epidemici evidenti in due momenti temporali differenti  
Uno direttamente dalla Cina attraverso paesi del centro europa probabilmente interessando il centro italia e un ingresso dalla germania nel Nord d'Italia

Lo tsunami nella lombardia ha sfiorato la tragedia del corto circuito degli ospedali

Cosa abbiamo imparato dalla SARS del 2002 e dalla MERS del 2012 e dall H1N1 del 2009??

Quarantena e isolamento

## La quarantena marittima



### **Isolamento**

**Separazione, durante il periodo di contagiosità, di una persona infetta, per prevenire la trasmissione – diretta o indiretta – di un agente infettivo ad altri**

### **Quarantena**

**Restrizioni, durante o immediatamente prima della contagiosità (nel periodo di incubazione), di attività o viaggi di una persona sana che è stata probabilmente esposta ad una malattia trasmissibile**





In Italia se guardiamo i dati quotidianamente pubblicati dall'Istituto Superiore di Sanità: alle ore 18.00 del 04.05.2020 i casi diagnosticati mediante tampone nasofaringeo risultano essere 99.980, con 29.079 deceduti. I dimessi/guariti 82.879, il numero di tamponi eseguiti sono 37.631 con un numero di positivi individuati di 1.221, e il rapporto tamponi/positivi di 3.2%

L'età media dei pazienti deceduti e positivi a SARS-CoV-2 è 79 anni (mediana 81, range 0-100, Range InterQuartile - IQR 73-87).



Alla fine di Gennaio, allo Spallanzani di Roma vengono ricoverati due turisti cinesi (marito e moglie provenienti dallo Wuhan) positivi al virus. Sono sbarcati a Milano Malpensa il 23, hanno fatto sicuramente tappa a Parma e il 28 sono arrivati nella Capitale

Il 21 febbraio all'ospedale di Codogno, il primo paziente del focolaio che massacrerà la provincia di Lodi. Per lui si cerca, probabilmente sbagliando, un link cinese. Anche lui si farà oltre un mese di ospedale e uscirà guarito. Si pensa che sia il "paziente uno", ma chissà quanti ce ne sono prima di lui. Il Nord è stato preso alla sprovvista --. E' abbastanza certo ormai che il virus circolava da almeno un mese.

1 marzo – Allo Spallanzani arriva il primo caso davvero "romano". E' una donna di Fiumicino: altre persone risultano infettate nella sua famiglia. Si teme l'esplosione del contagio anche a Roma che, per fortuna, ha avuto più tempo per prepararsi. La coppia cinese non ha infettato nessuno ma ha avuto il merito di spaventare la Capitale



Roma e il centrosud hanno avuto più tempo per organizzarsi e hanno saputo gestire bene l'emergenza?

Probabilmente sì. Forse, capiremo meglio quando, fra qualche tempo, potremo avere i dati dei contagiati asintomatici. Gli studi sierologici di cui tanto si parla in questi giorni potrebbero fornire la risposta ai quesiti oggi irrisolti.

Il virus muta e molto, mutazioni che si fissano come quella della spike ma molte transienti o che non modificano il suo percorso, su tutte ha un ruolo importante l'evoluzione che comunque fa pressione forse per questo si indebolisce e forse più muta più si indebolisce, sommando questo al distanziamento delle persone e alle mascherine e al rispetto delle usuali norme igieniche, il virus circola sempre di meno.

Il dopo quarantena non significa certo abbassare la guardia ma continuare a mantenere il tipo di vita mantenuto fino ad oggi, distanze mascherine e disinfezione continua delle mani sono stati e saranno tra gli elementi importanti che hanno permesso di abbassare il valore del parametro  $R_0$  a valori inferiori all'unità e cioè hanno permesso di poter controllare l'epidemia. L'utilizzo di protocolli negli ambienti chiusi lavorativi così come ad ambienti aperti dove fare attività sportiva sono essenziali per garantire che le curve epidemiche continuino ad abbassarsi.

# I costi di alcune delle maggiori epidemie degli ultimi anni (Rapporto “A World at Risk” Oms-Banca Mondiale)

**FIGURE 2** Costs of selected epidemics (US\$ billions)

