

23 Febbraio

L'alba delle varianti

*Puoi svegliarti anche molto presto all'alba,
ma il tuo destino si è svegliato mezz'ora prima di te.*
(Proverbio Africano)

Nel settembre del 2020 il team di **Lucy van dorp** del *Genetics Institute, University College London*, pubblicava un interessante review sulla possibilità che mutazioni del virus potessero generare varianti. Il lavoro fu interpretato e banalizzato dai media come la possibilità che “qualcosa” stava accadendo nel genoma virale alimentando paure e speranze. Il **15 settembre 2020** nella sinossi 38 dal titolo “**Sars-cov-2 è diventato più “buono” o più “cattivo”?**” riportavo il mio punto di vista che oggi vi ripropongo alla luce della problematica delle varianti

L'attuale tormentone della pandemia è la domanda ricorrente e demenziale rivolta all'esperto di turno se il virus è mutato che nella vulgata popolare si traduce nella domanda se COVID è diventato più “buono” o più “cattivo”. Questo tentativo di antropomorfizzare virus, cose inanimate o addirittura molecole (vedi colesterolo buono e cattivo) e trattarle come persone, ci spiegano gli psicologi, è un meccanismo innato dell'uomo che si è sviluppato nel corso dei secoli per aiutarci a vivere in un mondo imprevedibile.

Secondo **Nicholas Epley**, psicologo, professore alla University of Chicago l' antropomorfizzazione nascerebbe dalla necessità di creare un senso di maggior controllo sulla realtà che ci circonda. In una condizione misteriosa e inquietante come la pandemia il solitario uomo della strada e gli innumerevoli abitanti del web vogliono comprendere la psicologia e il comportamento di questo “serial killer invisibile” che a tutt'oggi, in pochi mesi, ha sterminato un milione di abitanti di questo pianeta. In un contesto prettamente scientifico alla domanda se Sars-cov-2 negli ultimi mesi è mutato, secondo un migliaio di ricercatori sparsi per il mondo e in particolare quelli dell' University College London, di cui riporto alcune osservazioni, la risposta è sì !

La prima sequenza dell'intero genoma di SARS-cov-2 è stata pubblicata il 5 gennaio 2020 e da allora migliaia di genomi sono stati sequenziali a partire da questa data. Questi dati consentono non solo una visione senza precedenti della storia demografica di SARS-CoV-2, ma ci raccontano di come il virus si stia adattando al suo nuovo ospite umano, e ci forniscono informazioni preziose per la progettazione e la realizzazione di farmaci e vaccini. L' analisi di un set di dati ricavato da 7666 assemblaggi genomici fa emergere importanti diversità definitisi nel tempo. Il dato principale è che tutte le sequenze condividono un antenato comune apparso verso la fine del 2019, identificando in questo periodo lo “spillover time” del SARS-CoV-2 in homo sapiens.

A causa dell'estesa trasmissione, la diversità genetica del virus riscontrato nei vari paesi ricapitola una sostanziale diversità genetica mondiale. Conosciamo le regioni del genoma SARS-CoV-2 che sono rimaste in gran parte invariate fino ad oggi e quelle che hanno accumulato “diversità” in tempi recenti. Quasi l'80% delle mutazioni ricorrenti ha prodotto “cambiamenti sinonimi” a livello di proteine, suggerendo un possibile adattamento in corso di SARS-CoV-2.

Tre siti in Orf1ab nelle regioni che codificano Nsp6, Nsp11, Nsp13 e uno nella proteina Spike sono caratterizzati da un numero particolarmente elevato di mutazioni ricorrenti (> 15 eventi) che possono indicare un'evoluzione convergente e sono di particolare interesse nel contesto dell'adattamento di SARS-CoV-2 all'ospite umano. Il numero più significativo delle mutazioni

“non sinonime” è in ORF1ab, che codifica per 16 proteine non strutturali. Fra questi, NSP3, NSP12 e NSP2 hanno un numero alto delle mutazioni, numerante 117, 61 e 61, rispettivamente. Le visualizzazioni del gene stesso più della metà di frequenti mutazioni, con 22 mutazioni nel RNA polimerasi, nel helicase, nella proteinasi, nell'endoRNAase RNA-dipendenti, exonuclease e domini del transmembrane. (vedi la sinossi Un virus è "semplicemente una cattiva notizia racchiusa nelle proteine"). Teoricamente le mutazioni che generano variazioni nel genoma, consentono al virus di eludere le difese dell'ospite. Il SARS-CoV-2 è relativamente lento ad accumulare mutazioni e questo è un dato importante da valutare durante il percorso che porta alla creazione di un vaccino. Nella maggior parte delle situazioni, la variazione genomica causa un aumento nella diffusione virale ed incrementa la capacità di causare la malattia; la capitalizzazione delle mutazioni aumenta la virulenza del virus. I risultati attuali, per esempio, indicano che la distribuzione di singoli polimorfismi del nucleotide (SNPs) non è casuale, ma domina in quei geni che sono essenziali per la sopravvivenza del virus.

In conclusione al riscontro minuzioso e dettagliato delle numerose mutazioni avvenute negli ultimi mesi non corrisponde una analoga conoscenza del ruolo che possono avere nella replicazione virale ed in particolare, se possono renderlo meno o più aggressivo (buono o cattivo) Oscar Wilde diceva che invece di classificare le persone in buone e cattive è meglio distinguerle in noiose e piacevoli . Purtroppo entrambe queste definizioni non appartengono al Sars-cov-2.

Van Dorp L et al

Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2.

Infect Genet Evol. 2020 Sep;83:104351.