

29.Novembre

Effetto OMICRON: Il sequenziamento genomico

*Ogni vita salvata dalle vaccinazioni o dagli aiuti umanitari
è compensata dalla perdita di un'altra per fame o guerra.
Povera Africa. Nessun altro continente ha sopportato
una combinazione così assurda di ruberie e benevolenza straniera.*
Barbara Kingsolver

Plinio il vecchio nella sua mastodontica enciclopedia **Naturalis Historia** sentenziava che *Ex africa sempre novi* (dall' Africa c'è sempre qualcosa di nuovo) e proprio dal sud Africa, il cantiere involontario delle varianti, è arrivata la notizia di **OMICRON** e delle sue mutazioni che in poche minuti ha affondato l'indice Nikkei e ha fatto evaporare miliardi di dollari dai forzieri della leggendaria Borsa di New York city, stravolto i piani di volo di tutto le compagnie aeree del pianeta e mandato in "fibrillazione ansiosa" l'OMS e i sistemi sanitari collegati. Grazie alle 32 mutazioni di **OMICRON** il mondo intero è finalmente consapevole che SARS-CoV-2, sta mutando in varianti sempre più infettive e probabilmente mortali, capaci di mandare in vibrazione l'equilibrio planetario

Grazie al **sequenziamento genomico**, che consente di conoscere la composizione genetica di un virus, gli scienziati sono in grado di *identificare e tracciare* le varianti emergenti. Storicamente, la maggior parte del *sequenziamento genomico* nel mondo ha avuto luogo negli Stati Uniti e in Europa. I paesi senza tecnologia di sequenziamento avrebbero dovuto inviare campioni virali a laboratori in posti come New York e Londra per una analisi genomica estemporanea e conoscere i risultati solo dopo settimane o mesi.

Ma negli ultimi quattro anni, alcune (poche) organizzazioni hanno investito nella realizzazione di una *rete di sorveglianza genomica* in Africa, in modo che i paesi del continente africano potessero sequenziare virus come l'Ebola e la febbre gialla. Grazie a queste organizzazioni il CDC ha istituito **l'Africa Pathogen Genomics Initiative**. Quando la pandemia Covid-19 è esplosa la Rete Genomica Africana ha iniziato a monitorare SARS-CoV-2.

E la notizia che la **variante beta** più infettiva e mortale era originata in Sudafrica la dobbiamo al fatto che il paese aveva investito molto in ricerca e sviluppo, abbinando le capacità di sequenziamento genomico a studi clinici e di immunologia strettamente correlati.

La dott.ssa sudafricana **Penny Moore** è stata uno dei primi scienziati a segnalare **OMICRON**, una variante del coronavirus identificata in Sudafrica e ad iniziare immediatamente a verificare se questa nuova variante sia capace di eludere o interferire con l'immunità indotta dagli attuali vaccini. Ed è grazie a queste informazioni, che funzionari della sanità pubblica di tutto il mondo stanno in queste ore stanno predisponendo iniziative di protezione per i propri paesi .

Si comincia finalmente a capire che in un mondo globalizzato, in cui persone e merci si muovono costantemente oltre i confini, non è pensabile che i paesi ricchi siano gli unici con le attrezzature e le risorse per sequenziare i virus. Ma ci è voluta una pandemia e adesso la comparsa di **OMICRON** per far riflettere quanto sia importante supportare la capacità dei paesi a basso e medio reddito di raccogliere e analizzare i propri dati, perché ne traggano vantaggio tutti.

Quello che è particolarmente eccitante della rete di *sequenziamento genomico* dell'Africa è che la tecnologia funziona per qualsiasi agente patogeno: se il continente è in grado di continuare a ampliare e perfezionare la rete, presto potrà fare in maniera sistematica il proprio monitoraggio delle malattie per virus di vecchia data come influenza, morbillo e poliomielite.

Tuttavia l'innovazione scientifica, da sola non basta. Un esempio eclatante è la disponibilità dei vaccini e risorse sanitarie in Africa e nei paesi poveri. Mentre scrivo penso che più dell'80% di tutti i vaccini COVID-19 sono stati somministrati in paesi ad alto e medio reddito. Alcuni si sono assicurati da due a tre volte il numero di dosi necessarie per coprire le loro popolazioni, nel caso in cui siano necessari richiami per varianti sempre più infettive. Nel frattempo, meno dell'1% delle dosi è stato somministrato nei paesi a basso reddito. Queste iniquità sono un **profondo oltraggio morale** e aumentano il rischio molto reale che i paesi e le comunità ad alto reddito inizino a trattare il COVID-19 come l'ennesima "epidemia di povertà". *Com'è l'Africa? gli chiedevano: Stanca (Alessandro Baricco)*

BADEKER: a proposito del SEQUENZIAMENTO

Da gennaio 2021 ad oggi ho più volte evidenziato la *centralità del sequenziamento genomico* nella gestione della pandemia. Quelli che seguono sono *alcuni report* che ho selezionato con alcuni stralci dei contenuti che vi invito a leggere in estenso qualora dovessero sembrarvi interessanti Buona lettura !

10.02.21:Cosa direi a Mario Draghi in previsione di una ipotetica terza ondata pandemica

...Ma la vera urgenza è quella di prepararsi alle possibili prossime ondate provvedendo questa volta a non essere colti disarmati. Al momento siamo letteralmente impreparati a sopportare una terza ondata che sta già dando i suoi primi segnali attraverso la rapida diffusione delle varianti che si possono fronteggiare soltanto allestendo una rete nazionale per il loro processamento, rete che andrebbe allestita già nelle prossime settimane per scongiurare un nuovo massacro nei mesi e negli anni che verranno.

11.02.21:Cambio di paradigma: tracciare il covid-19 piuttosto che le persone

*...Conoscere la sequenza di una variante comporta numerosi vantaggi, come ad esempio la possibilità di poterlo seguire nel tempo e nello spazio, inoltre dal sequenziamento possiamo risalire a quante varianti sono in circolazione, identificarle e circoscrivere così l'origine di nuovi focolai ma anche la loro estinzione. Tutte queste operazioni sono imprescindibili ed indispensabili per prevenire un'ipotetica possibile seconda ondata. Inoltre è da considerare che le mutazioni/delezioni all'interno delle varianti potrebbero ridurre l'efficienza dei test diagnostici, gli attuali test molecolari si basano su "sonde" che sono in grado di agganciare sequenze specifiche del RNA virale ottenuto attraverso i tamponi. Il sequenziamento potrebbe aiutarci a capire perché alcune persone mostrano pochi o nessun sintomo al contrario di altre, o perché esistono così tante differenze a livello clinico. Ciascuna di queste sequenze genetiche memorizzate ha anche una grande quantità di metadati ad essa collegati che forniscono informazioni di identificazione aggiuntive e utili. In conclusione il sequenziamento genico è utile non solo per capire come si sia diffuso e da dove provengono le varianti, ma anche per definire come stia evolvendo, se c'è un relazione tra i pazienti con carica virale altissima e gli asintomatici e se queste differenze siano correlabili alla sequenze delle variante. Uno studio pubblicato nel 2017 su *Frontiers in microbiology (The Public Health Impact of a Publically Available, Environmental Database of Microbial Genomes)* mostra come l'espansione dei focolai tende ad essere circoscritta quando si applicano procedure di sequenziamento per tenere traccia dei contagi...*

12.02.21:Perché siamo assenti dalla piattaforma GISAID?

...Mentre il virus continua a diffondersi rapidamente in tutto il mondo e si continuano registrare sempre nuove mutazioni l'Italia è praticamente assente dalla piattaforma GISAID, per il "semplice motivo" che un programma capillare di sequenziamento non è mai stato fatto. La piattaforma GISAID al momento contiene 458.510 sequenze totali: sono soltanto 3017 quelle depositate da ricercatori italiani dai primi turisti di Hubei di fine gennaio 2020 fino all'ultimo caso del 18 gennaio scorso. Di queste, 2707 sono abbastanza complete,

le rimanenti sono sequenze parziali. Sarebbe da irresponsabili nella fase attuale della pandemia (non esiste più il coronavirus ma i coronavirus) se non non predisponessimo una rete nazionale di tracciamento attraverso il sequenziamento Sequenziare il genoma di un virus costa più o meno come una tac (100-200 euro) a una pari di una qualsiasi altra prestazione ambulatoriale come ad esempio una TAC. Alla luce del recovery fund non mancano le risorse per organizzare una cooperazione tra la ricerca genomica e il Servizio sanitario nazionale. E' indispensabile creare una filiera integrata per sequenziare più genomi per non non trovarci impreparati la prossima volta. Idealmente proporrei formare una task force da affidare a Vincenza Colonna splendida ricercatrice del CNR di Napoli e al prof. Massimo Delle Donne dell'Università di Verona e ad una ventina di laboratori italiani di qualità per la realizzazione di un programma che non passi attraverso i soliti noti dell'Accademia, o i potentati ospedalieri, e che sia "cleptocrazia-free". Insomma formata da chi la ricerca la fa veramente e non la svende. Ricordo che il sequenziamento consente di capire il funzionamento ed il comportamento di una variante e in particolare delle modalità che utilizza per infettare. Il confronto delle sequenze di varianti differenti, in relazione alla regione geografica da cui la variante proviene, permette di ricostruire la diffusione del contagio e come e perchè si sia originata l'infezione. Scusate se è poco...

18.02.21:Un "dettaglio molecolare" consente di riconoscere le varianti inglesi ed africane

...Sia la variante SARS-CoV-2 del Sud Africa che quella del Regno Unito presentano entrambe un dettaglio esclusivo: ospitano la mutazione del dominio di legame del recettore N501Y, una teina spike che consente al virus di entrare nelle cellule umane. Questa mutazione non è presente in altri ceppi ampiamente circolanti Il laboratorio di Jurgen Durner di Monaco di Baviera ha messo a punto una soluzione che utilizza la qPCR convenzionale in grado di Fornire rapidamente ai medici le informazioni sui due mutanti senza ricorrere alle tecniche di sequenziamento (Durner J 2021) Sfruttando il dettaglio mutazionale hanno introdotto nella qPCR routinarie un segnale di amplificazione che si evidenzia solo se è presente la variante Y501 La mancanza di rilevamento della mutazione N501Y esclude di conseguenza la presenza delle due varianti sudafricane e britanniche rapidamente e non richiede il sequenziamento. 436 campioni inizialmente selezionati come positivi per SARS-CoV-2 sono stati selezionati in modo casuale. Solo uno di questi campioni ha mostrato un aumento del segnale di fluorescenza indicativo per la variante Y501. I rimanenti 435 campioni avevano un picco di fusione a 54 ° C che indicava il tipo selvatico N501. Tuttavia se il test per questa mutazione è negativo, ma c'è evidenza clinica di un mutante, ad esempio, in base alla gravità del decorso, all'anamnesi, si può decidere di attivare un sequenziamento. E' questa una procedura di screening rapida ed economica per le varianti UK / SA SARS-CoV-2 in un contesto diagnostico di instradamento in grado di .fornire il risultato alle autorità sanitarie pubbliche e al medico curante entro poche ore...

22.02.21:Una settimana sud-africana

...Questa settimana c'è stato un vero e proprio tsunami di dati sperimentali che hanno alimentato le preoccupazioni su alcune varianti e sulle numerose nuove mutazioni segnalate. La possibilità che la "variante Sud Africa" possa compromettere una immunità acquisita attraverso i vaccini possa sussistere anche per le altre varianti sta diventando una preoccupazione ricorrente. "Alcuni dei dati che ho visto nelle ultime 48 ore mi hanno davvero spaventato", ha affermato a Nature Daniel Altmann, immunologo dell'Imperial College di Londra, il quale teme che alcuni risultati possano far presagire una riduzione dell'efficacia dei vaccini COVID-19, analizzando i diversi studi che hanno ipotizzato una ridotta capacità di neutralizzazione degli anticorpi in un piccolo numero di persone che si erano riprese dal COVID-19 (convalescenti) o che avevano ricevuto un vaccino...

Vengono riportati i risultati di:

Paul Bieniasz, virologo della Rockefeller University,

Tulio de Oliveira, un bioinformatico dell'Università del KwaZulu-Natal a Durban, in Sud Africa

Alex Sigal dell'Africa Health Research Institute di Durban

Penny Moore presso il National Institute for Communicable Diseases e l'Università del Witwatersrand Johannesburg,

Marion Koopmans, virologa dell'Erasmus Medical Center di Rotterdam

Ravindra Gupta virologo dell'Università di Cambridge

25.02.21: Le sei domande che le varianti ci pongono

...La diffusione delle varianti ci pone sei interrogativi a cui dobbiamo dare una risposta: 1. Dovremo aggiornare i vaccini attuali ? 2. Quando ? 3. Come verranno aggiornati i vaccini? 4. Come verranno sperimentati e approvati i vaccini aggiornati ? 5. Come reagiranno le persone ai vaccini aggiornati se sono già state immunizzate? 6. Cosa stanno facendo attualmente i produttori di vaccini?

01.07.21: La grande fuga: le varianti che eludono le risposte neutralizzanti

...In altre parole più i virus si replicano, più mutano e di conseguenza è più probabile che si formino varianti resistenti dominanti. Per un patogeno come Sars-2 che ha infettato più di un miliardo di persone, non è una sorpresa che emergano varianti di sequenza dotate di un vantaggio selettivo intrinseco. In aree densamente popolate con misure di protezione insufficienti, (movida sfrenata, discoteche, assembramenti per manifestazioni sportive etc) Sars-2 ringrazia e si si diffonde liberamente, aumentando così la probabilità di generare mutanti di fuga. Quanto è accaduto in India e a Manaus sono una delle tante drammatiche rappresentazione di questa situazione. Mi auguro che questo non accada a causa degli attuali campionati europei di calcio

02.07.21: La variante preoccupante

...Queste varianti hanno accumulato almeno 9 mutazioni/delezioni non sinonime in tutta la regione codificante Spike. Sono state trovate mutazioni selezionate nell'RBM (fino a tre mutazioni), inclusa la mutazione E484K, identificata in vitro . In queste varianti, modifiche RBM sono spesso accompagnate con numerose sostituzioni e / o delezioni nella regione NTD (fino a sette), dimostrando un particolare in vivo una pressione selettiva su questo sito. Almeno una mutazione è stata trovata anche nella subunità S2 per tutti e tre i nuovi lignaggi, confermando la maggiore pressione immunitaria sotto la quale si evolve la proteina Spike. Ulteriori varianti sono attualmente sotto esame a causa della presenza di mutazioni chiave nell'RBM, tra cui la variante 20A.EU2 (S477N), la variante CAL.20C (L452R) e il gruppo di varianti danesi 5 (Y453F). E' urgente è indispensabile durante questa estate (a ottobre sarà già tardi) predisporre una rete nazionale per il monitoraggio delle varianti attraverso il sequenziamento sul modello britannico del Genomics UK Consortium (COG-UK) fondamentale per contenere l'arrivo di nuove "varianti preoccupanti (Voc)".

27.07.21: Quello che penso di aver capito e cosa sarebbe opportuno fare: il tracciamento delle varianti

Per tenere sotto controllo la pandemia non basta solo reagire alla comparsa delle varianti. Bisogna prevenirle e pianificare tempestivamente misure di restrizione e campagne vaccinali mirate e circoscritte. Appena si manifesta una nuova variante cerchiamo per prima cosa di stabilire se rappresenta una minaccia per la salute, invece dovremmo cominciare a prendere in considerazione l'evoluzione del virus tenendo presente che le nostre restrizioni e gli anticorpi generati dai nostri vaccini accelerano la comparsa di nuove varianti. E' per questo che un virus che si evolve rapidamente come quello dell'influenza è sempre un passo avanti a noi ,nonostante i nostri sforzi per contrastarlo.

28.07.21: Quello che penso di aver capito e cosa sarebbe opportuno fare: un sistema globale di sorveglianza

...Ormai da diversi anni l'uomo civile ha barattato una parte della sua felicità per un po' di sicurezza, accettando così l'idea di essere sorvegliato. Il fatto di accettare di essere sottoposto a sorveglianza permanente indica che sta nascendo una nuova concezione contemporanea dell'identità La sorveglianza è ormai una dimensione chiave del mondo moderno, e nella maggior parte dei paesi le persone sono più che consapevoli della sua influenza ma anche della sua importanza. Nei luoghi pubblici le videocamere sono una presenza familiare. Chi viaggia in aereo, ovunque si trovi, sa di dover affrontare non solo il controllo passaporti tipico del secolo scorso, ma anche nuovi congegni moltiplicatosi dopo l'11 settembre come i bodyscanner e i rilevatori biometrici, e adesso tutti i presidi anticovid dalla misurazione temperatura ai tamponi, ed esibire il proprio "arsenale anticorpale" il tutto perfettamente sintetizzato e riassunto nella "famigerata" Green-card Accade sempre più spesso che chi si sente sorvegliato diventa cento volte più paranoico e pericoloso di quello che lo è realmente. C'è tuttavia una linea sottile tra il sorvegliare e lo stalking e sono in molti pensare che alcuni personaggi delle istituzioni (politicanti maldestri e arroganti) si sentono autorizzati a varcare questo confine. Purtroppo la sicurezza assoluta e al momento attuale incerta è improbabile, quella planetaria addirittura un mito. Tuttavia l'obiettivo che dobbiamo raggiungere , non è di

arrivare alla sicurezza, ma almeno di provare a tollerare l'insicurezza ed impedire che gli errori fatti nel recente passato e che ancora continuiamo a fare possano ripetersi

29.08.1: In che modo le persone vaccinate diffondono la variante delta: i test di trasmissibilità

...Test di trasmissibilità Il team di O'Connor ha esaminato le infezioni nel Wisconsin a giugno e luglio. Ha utilizzato i test PCR, ampiamente utilizzati per confermare le infezioni da COVID-19, per stimare la concentrazione del virus nei campioni di liquido nasale. I test rilevano il materiale genetico del virus amplificando il DNA fino a quando non è rilevabile come segnale fluorescente. Il numero di cicli di amplificazione necessari per ottenere un segnale, una misura chiamata valore di soglia del ciclo o Ct, funge da proxy per la concentrazione virale nel campione. Più basso è il Ct di un campione, più materiale genetico virale è presente.

27.09.21: Definizione di epitopi resistenti alle varianti bersaglio degli anticorpi SARS-CoV-2: uno studio del consorzio COVIC

...Il Consorzio immunoterapeutico per il coronavirus (CoVIC) Il Consorzio immunoterapeutico per il coronavirus (CoVIC) è stato formato per analizzare fianco a fianco le terapie anticorpali candidate in saggi standardizzati (Collins Fs 2020) e ora include oltre 350 anticorpi monoclonali (mAb) diretti contro la proteina Spike SARS-CoV-2 di 56 partner diversi in tutto il mondo. Il pannello include anticorpi derivati da sopravvissuti al COVID-19, phage display, librerie naïve, in silicomethodi e altre strategie, ciascuna sollecitata, valutata e selezionata utilizzando criteri distinti. Il pannello rappresenta quindi una gamma più ampia e profonda di anticorpi da cui possono essere derivate sia informazioni fondamentali che cocktail terapeutici. Con gli obiettivi dell'analisi e della gestione dei dati FAIR (trovabili, accessibili, interoperabili, riutilizzabili), nonché l'inclusione di candidati clinici altrimenti inaccessibili, le terapie anticorpali candidate sono state testate in più saggi in vitro e in vivo con dati comparativi caricati in un database accessibile al pubblico (covic.lji.org)

06.11.21: Identificata una mutazione poco nota che accelera la diffusione della variante delta

...Come il mondo ha imparato a proprie spese, la variante Delta del coronavirus pandemico è infettiva più del doppio dei ceppi precedenti. Tuttavia, ciò che spinge la capacità di Delta di diffondersi così rapidamente non è ancora noto. Ora, una nuova strategia di laboratorio che consente di studiare in modo rapido e sicuro gli effetti delle mutazioni nelle varianti SARS-CoV-2, ha fornito una risposta: una mutazione poco nota nel capsido della variante Delta che consente al virus di inserire più codice genetico in cellule ospiti, aumentando così le possibilità che ogni cellula infetta diffonda il virus a un'altra cellula con una maggiore efficienza. Questa scoperta pubblicata ieri, 4 novembre, su Science aiuta a spiegare le devastante potenza di Delta grazie ad un nuovo sistema di analisi mutazionale sviluppato dal team del Premio Nobel Jennifer Doudna dell'Università della California (Berkeley) che consente di esaminare qualsiasi mutazione e la sua influenza sui meccanismi che regolano la replicazione virale. I ricercatori che analizzano il modo in cui le mutazioni nel genoma del coronavirus influenzano la sua attività si sono fin dall'inizio della pandemia concentrati sulla spike protein che gli consente di invadere le cellule umane.