

14.Dicembre

Perché nei prossimi giorni sarà indispensabile monitorare la diffusione di Omicron in tempo reale

*Il silenzio non fa domande,
ma può darci una risposta a tutto.*
Ernst Ferstl

Mentre la pandemia entra nel suo terzo anno, la nostra salute, la sicurezza e l'economia delle nazioni sono tutte a rischio; al momento, sembra che soltanto una più ampia diffusione delle vaccinazioni può essere utile per sfuggire alla morsa di **Omicron**. Durante le ondate precedenti guidate dalle varianti *alfa*, *beta*, *delta*, infezioni, ricoveri e decessi sono stati alimentati in gran parte dai non vaccinati.

All'inizio della primavera il mondo si era illuso che la pandemia era per terminare, ma come diceva **Virginia Woolf** "è molto più difficile uccidere un fantasma che una realtà" e stiamo realizzando che la pandemia non è finita. Ora il mondo si sta preparando all'impatto dell'**Omicron** o delle altre varianti che potrebbero portare a nuove estese infezioni e decine di migliaia di morti; la speranza è che vaccinare il maggior numero possibile di persone può servire ad attutire questi impatti sulla salute pubblica.

Il 26 novembre, la variante **Omicron** è stata designata come una variante preoccupante (VOC) della *sindrome respiratoria acuta grave* coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Purtroppo solo poche ore dopo un esercito di irresponsabili sedicenti esperti ha iniziato a discettare su **Omicron** senza avere nessun dato a disposizione.

Omicron, come con tutte le varianti a bassa frequenza con cambiamenti potenzialmente rilevanti, queste devono essere monitorate attentamente per studiare se si diffondono più ampiamente come conseguenza della fuga immunitaria o delle interazioni alterate del recettore.

Varianti di **Omicron** con e senza delezione nella spike protein e altre modifiche (rispettivamente **BA.1** e **BA.2**) stanno già co-circolando, complicando l'uso dei test PCR per diagnosticare **Omicron** sulla base del "fallimento del target del gene S" che ha consentito il rilevamento tempestivo delle varianti di **Omicron** reso possibile dai contributi critici dei ricercatori in *Botswana, Hong Kong, Sud Africa* che hanno condiviso i primi genomi della variante sulla piattaforma **GISAD**

Per poter consultare le sequenze genomiche di Omicron sulla piattaforma **GISAD** è indispensabile possedere un **proxy** di accesso. Ieri (10 dicembre) un gruppo di esperti internazionali di varianti (Johannesburg, Botswana, Leuven, London Belgio, São Paulo) ha pubblicato su *Science* un primo report tecnico propedeutico all'analisi della variante **Omicron** (**Track Omicron's spread with molecular data**) che riporta come i risultati dei test della reazione a catena della polimerasi rapida (PCR) potrebbero migliorare le stime della prevalenza di **Omicron** in tutto il mondo.

Il test **Thermo Fisher TaqPath COVID-19 PCR** ampiamente utilizzato è stato prezioso nel tracciare la diffusione della variante **VOC Alpha (B.1.1.7)** perché una delezione degli amminoacidi 69 e 70 nel gene spike di Alpha ($\Delta 69-70$) produce un distinto **gene S assente (S -)** nonostante i risultati positivi del test. Infatti la variante **Delta** manca di questa delezione ed è quindi **positivo al gene S (S +)** sui test **TaqPath PCR**.

La variante **Omicron** condivide la delezione del picco $\Delta 69-70$ con Alpha, che è scesa a livelli trascurabili in tutto il mondo. Pertanto, la **frequenza di (S-)** può essere usato come un rapido **proxy** per la frequenza di casi **Omicron**. Per utilizzare questi dati, i laboratori di sequenziamento dei vari paesi dovrebbero dare la priorità il più possibile al rilascio di conteggi giornalieri di casi, ricoveri e decessi **disaggregati per S+, S-** e sconosciuti tenendo conto dei problemi logistici e di privacy account.

I **dati del gene S** potrebbero fungere così da **proxy** per le stime della prevalenza (diffusione) di **Omicron** e aiutare a comprendere la frazione di infezioni causate da **Omicron** (rispetto a Delta) e la gravità dei casi provocati, l'ospedalizzazione e la mortalità. Nei continenti con risorse limitate dove il campionamento genomico è assente, poco frequente o caratterizzato da lunghi tempi di risposta, i **dati del gene S** aiuteranno a rivelare il rischio che **Omicron** rappresenta per il controllo della pandemia.

Infine, attraverso la sintesi con dati sierologici, i dati **del gene S**, condivisi in tempo reale, potrebbero aiutare i nostri sedicenti esperti *a valutare il grado di protezione immunitaria conferito dall'immunità naturale e indotta dal vaccino nei casi di Omicron* prima di diffondere ai media la loro opinione personale.

Sebbene i dati del **gene S** siano informativi, il sequenziamento preferenziale dei campioni con un **risultato S-** tuttavia evidenzierà set di dati genomici del virus che *non sono rappresentativi della reale prevalenza spazio-temporale* sottostante di **Omicron**.

Prima di comunicare la reale penetranza di **Omicron** è indispensabile fornire un contesto adeguato per le sequenze genomiche. I depositanti del database **Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID)** dovrebbero utilizzare il campo "strategia di campionamento" non obbligatorio appena proposto su Science su come i casi vengono selezionati e campionati per il sequenziamento del genoma del virus, incluso se i campioni sono stati specificamente mirati per il sequenziamento in base ai risultati della S- PCR.

Il monitoraggio delle varianti SARS-CoV-2, ed **Omicron**, attraverso **GISAID** sta già iniziando a fornendo iniziali preziose informazioni sulla sua diffusibilità.

Tuttavia, le intensità di sequenziamento del genoma e i tempi di consegna variano sostanzialmente nei vari laboratori sequenziatori dei vari continenti; nella maggior parte dei paesi, sono necessari più di **21 giorni** dopo la raccolta del campione per depositare i dati in **GISAID**. Inoltre, le strategie di campionamento utilizzate per selezionare i campioni per il sequenziamento sono eterogenee tra le regioni geografiche e spesso non riportati nei meta dati del genoma del virus.

In conclusione:

Per valutare il reale rischio di **Omicron** e guidare scelte sanitarie opportune è urgente incentivare la rapida condivisione di dati di sorveglianza genomici ben annotati e stratificati con il **gene S** a livello globale. Soltanto agendo con velocità, trasparenza e coerenza, potremmo stabilire norme per supportare migliori risposte globali alle nuove varianti emergenti. Nell'attesa cari tele esperti: non parlate.

A proposito di GISAID

Nel mese di febbraio 2021 riportavo:

Nell'ultimo anno, nella piattaforma **GISAID** sono state depositate **290.000** sequenze proteomiche complete di SARS-CoV-2. Il tasso di mutanti non sinonimi sull'intero proteoma virale indica *che le proteine SARS-CoV-2 stanno mutando a velocità sostanzialmente diverse*, con la maggior parte delle proteine virali che mostrano poca variabilità mutazionale.

Alle mutazioni segnalate nei primi mesi della pandemia, come D614G (Spike), P323L (NSP12), e R203K / G204R (Nucleocapsid), si stanno aggiungendo mutazioni più recenti, come **A222V e L18F (Spike) e A220V (Nucleocapsid)**. Le analisi temporali e geografiche complete dei sequenziamenti identificano due periodi distinti con diversi tassi di mutazione del proteoma: da dicembre 2019 a luglio 2020 e da agosto a dicembre 2020. *In particolare, alcuni tassi di mutazione differiscono in base alla geografia, principalmente quelli della seconda metà del 2020 in Europa.*

Mentre il virus continua a diffondersi rapidamente in tutto il mondo e si continuano a 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 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 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...

Per il testo completo vedi

12 febbraio

Perché siamo assenti dalla piattaforma GISAID?