

10. Maggio

## Il sequenziamento del DNA “ultra rapid” aiuta i pazienti non diagnosticati a trovare risposte in poche ore

*La velocità è la forma di estasi  
che la rivoluzione tecnologica ha regalato all'uomo.*  
Milan Kundera

Il *sequenziamento* del DNA è la determinazione dell'ordine dei diversi nucleotidi (quindi delle quattro basi azotate che li differenziano, cioè adenina, citosina, guanina e timina) che costituiscono l'acido nucleico. La sequenza del DNA contiene *tutte le informazioni* genetiche ereditarie del nucleo, plasmidi, mitocondri e cloroplasti che sono alla base per lo sviluppo di tutti gli organismi viventi. All'interno di questa sequenza sono codificati i *geni* di ogni organismo vivente, nonché le *istruzioni* per esprimerli nel tempo e nello spazio (regolazione dell'espressione genica). Determinare la sequenza è dunque indispensabile per comprendere come e perchè gli organismi vivono. La conoscenza del genoma risulta quindi utile in ogni campo della biologia e l'avvento di metodi per il *sequenziamento* del DNA ha accelerato significativamente la ricerca.

Il *sequenziamento* si è dimostrato una procedura vincente nella pandemia COVID-19 per l'identificazione del virus e delle sue *molteplici varianti*, momento fondamentale la progettazione e la costruzioni di vaccini sempre più efficaci.

Il *sequenziamento* del genoma umano inoltre consente agli scienziati di definire la composizione completa del DNA di un paziente, che contiene informazioni su tutto, dal colore degli occhi alle sequenze di malattie ereditarie. E' fondamentale per identificare i pazienti con malattie radicate nel loro DNA: una volta che è nota la specifica mutazione genetica, si possono adattare i trattamenti specifici.

Fino a poco tempo fa i risultati di un *sequenziamento rapido* nell'assistenza clinica standard erano disponibili in **“poche settimane”**, il *fattore tempo* costituiva un fattore limitante per una formulazione diagnostica veloce indispensabile per pianificare uno specifico intervento clinico.

Un team di ricercatori della **Stanford University**, poche settimane fa ha stabilito il primo **Guinness World Record** per la tecnica di sequenziamento del DNA più veloce, allestendo un software capace di sequenziare l'intero genoma umano **in sole 5 ore e 2 minuti**. Il “record” è stato certificato dal gruppo *Genome in a Bottle* del *National Institute of Science and Technology* ed è documentato dal *Guinness World Records*.

Grazie a questa straordinaria performance è stato messo a punto un *nuovo approccio ultrarapido* di *sequenziamento* del genoma per diagnosticare *malattie genetiche rare* in una media di **8 ore**. Diagnosi **“ultra-rapide”** significa che i pazienti possono trascorrere *meno tempo* nelle unità di terapia intensiva, richiedere *meno test*, riprendersi più rapidamente con una *riduzione significativa dei costi*. Un presupposto fondamentale è che un *sequenziamento* più veloce non sacrifica la precisione.

Un documento propedeutico, che descrive il lavoro dei ricercatori è stato pubblicato il **12 gennaio** sul **New England Journal of Medicine** e presentato da **Euan Ashley**, preside associata della **Stanford School of Medicine**, **Joelle Burnell** Professor in Genomics and Precision Health, è l'autore senior dell'articolo, mentre il post-doc **John Gorzynski** è l'autore principale.

Nell'arco di meno di sei mesi, il team ha arruolato e sequenziato i genomi di **12 pazienti**, cinque dei quali hanno ricevuto una diagnosi genetica dalle informazioni di sequenziamento in un tempo paragonabile ad una giornata lavorativa in ufficio.

Il tasso diagnostico del team, **42%**, è di circa il **12%** superiore alla media tasso per la diagnosi di "malattie misteriose". Attualmente gli scienziati di **Stanford** hanno in programma per i pazienti nelle unità di terapia intensiva dello *Stanford Hospital* e del *Lucile Packard Children's Hospital Stanford*. di arrivare ad un "turnaround" inferiore a **10** ore

Per ottenere velocità di *sequenziamento super veloci*, i ricercatori avevano bisogno di un nuovo hardware. Così **Ashley** ha contattato i colleghi della **Oxford Nanopore Technologies** che avevano realizzato un processore composto da **48 unità di sequenziamento** (celle di flusso). L'idea era di sequenziare il genoma di una sola persona utilizzando tutte le celle di flusso contemporaneamente. L'approccio della *mega macchina* è stato un "successo esagerato", in quanto i dati genomici hanno "sopraffatto" i sistemi computazionali del laboratorio.

"Non siamo stati in grado di elaborare i dati abbastanza velocemente", ha detto **Ashley**. "Abbiamo dovuto ripensare e rinnovare completamente le nostre pipeline di dati e i nostri sistemi di archiviazione". La neolaureata **Sneha Goenka** ha ideato un modo per incanalare i dati direttamente in un sistema di archiviazione basato su *cloud* con una potenza di calcolo capace di analizzare i dati in tempo reale.

Gli algoritmi hanno quindi "scansionato" in modo indipendente il codice genetico in ingresso alla ricerca di errori che potrebbero causare malattie e, nella fase finale, gli scienziati hanno condotto un confronto tra le varianti genetiche del paziente e le varianti note per causare la malattia.

Dall'inizio alla fine, il team ha cercato di accelerare ogni aspetto del sequenziamento del genoma dei pazienti. I ricercatori hanno letteralmente portato personalmente i campioni fino al laboratorio, dove erano attrezzate le macchine per supportare il sequenziamento simultaneo del genoma, la potenza di calcolo è stata aumentata per elaborare in modo efficiente enormi set di dati.

Attualmente il team sta ottimizzando il proprio sistema per ridurre ulteriormente i tempi. "Penso che possiamo dimezzarlo di nuovo", ha detto **Ashley**. "Se siamo in grado di farlo, stiamo parlando di essere in grado di ottenere una risposta prima della fine di un giro di reparto ospedaliero. È un salto drammatico".

### **Le Sequenza a lettura lunga**

Forse la caratteristica più importante della capacità dell'approccio diagnostico di individuare rapidamente *frammenti sospetti* di DNA. Le tecniche tradizionali di *sequenziamento* del genoma tagliano il genoma in *piccoli pezzetti*, precisano l'ordine esatto delle coppie di basi del DNA in ogni pezzo, quindi rimonta il tutto usando un genoma umano standard come riferimento. Ma questo approccio non sempre è in grado di catturare l'intero genoma e di conseguenza le informazioni che fornisce a volte possono omettere variazioni nei geni che indicano una diagnosi.

Il sequenziamento a lettura lunga ha il vantaggio di conservare lunghi tratti di DNA composti da decine di migliaia di coppie di basi, fornendo una precisione simile e maggiori dettagli per gli scienziati che perlustrano la sequenza alla ricerca di errori.

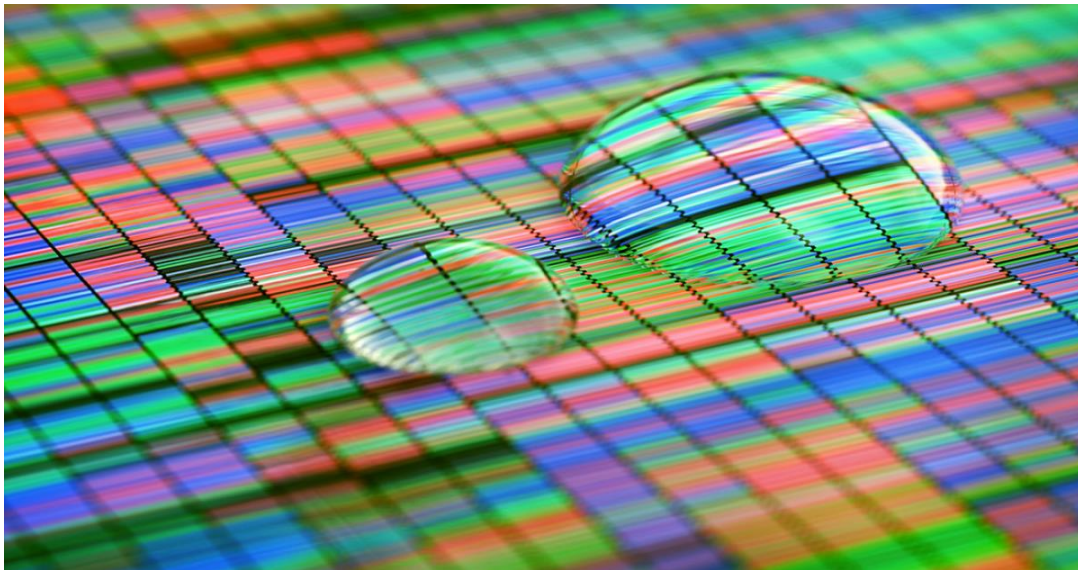
In questo modo le *mutazioni* che si verificano su una grossa fetta del genoma sono più facili da rilevare. Ci sono varianti che sarebbero quasi impossibili da rilevare senza questo approccio a lunga lettura.

Durante lo studio, il team di **Ashley** ha applicato la tecnica *di sequenziamento accelerato* del genoma a pazienti non diagnosticati nelle unità di terapia intensiva degli ospedali di Stanford. Hanno così potuto fornire test standard di cura ai pazienti dello studio insieme al *sequenziamento genetico rapido sperimentale*, con il quale hanno cercato risposte a due importanti domande:

la genetica è la causa del disturbo del paziente?

In tal caso, quali specifici errori del DNA creano problemi?

Domani vedremo come il *sequenziamento ultra rapid* attivato nel pronto soccorso di Stanford abbia salvato la vita di **Matthew** con tosse e Febbre alta (Covid-19 ?) e di **Paul**, tre mesi, in preda a inspiegabili convulsioni.



## Un anno fa... Baedeker/Replay del 10 Maggio 2021

### *La globalizzazione Pandemica*

In questa pandemia la globalizzazione ha raggiunto ormai il punto di non ritorno. Ora dipendiamo tutti gli uni dagli altri, e la sola scelta che abbiamo è tra l'assicurarci reciprocamente la vulnerabilità di ognuno o cercare di raggiungere una immunità condivisa. Detto brutalmente: nuotare insieme o affogare insieme. Zygmunt Bauman il teorico della "società liquida" : La globalizzazione non è un processo che ha luogo da qualche parte lontana, in qualche spazio esotico. La globalizzazione sta avvenendo a Leeds così come a Varsavia, a New York e in ogni piccola città in Polonia. E' proprio fuori dalle nostre finestre, ma anche dentro. E' sufficiente camminare per le strade per vederla. Gli spazi globali e locali possono essere separati solo con un'astrazione, nella realtà essi sono interconnessi. Il vero problema è che la globalizzazione che stiamo oggi affrontando è principalmente negativa. E' basata sulla rottura delle barriere, per permettere la globalizzazione dei capitali, il trasferimento dei beni, dell'informazione, del crimine e del terrorismo, ma non delle istituzioni politiche e giuridiche, le cui basi risiedono sulla sovranità nazionale.

Questo aspetto negativo della globalizzazione non è stato accompagnato da altrettanti aspetti positivi e gli strumenti per la regolazione dei processi economici e sociali non sono stati sufficientemente consolidati per affrontare le conseguenze della globalizzazione. Lo spettacolo del mondo globalizzato ci pone davanti a una serie di contraddizioni che hanno tutta l'apparenza della falsità. Contraddizione tra l'esistenza proclamata di uno spazio planetario, aperto alla libera circolazione delle merci, delle persone e delle idee, ma anche la triste realtà di un mondo nel quale i più forti proteggono i propri interessi e la propria salute, un mondo nel

quale i più poveri tentano, spesso invano e a costo della loro vita, di rifugiarsi nei paesi ricchi, che li accolgono e gli forniscono vaccini con il contagocce. Il villaggio globale in cui viviamo oggi è, come la maggior parte dei villaggi, tutt'altro che ideale; ha molti difetti. I suoi abitanti non sono trattati tutti in maniera equa; non hanno tutti le stesse opportunità. Milioni di persone vivono in una miseria tale che non pensano nemmeno di appartenere a un villaggio. Il villaggio globale si sta disintegrando trasformando in tanti villaggi ognuno impegnato a raggiungere la sua immunità di gregge. La globalizzazione ormai è un dato di fatto.

Ma penso che abbiamo sottovalutato la sua fragilità che questa pandemia sta drammaticamente evidenziando. I prodotti di scarto della globalizzazione, i rifugiati, richiedenti asilo, immigrati, vengono lasciati morire per tutelare i budget delle company del farmaco. Con la globalizzazione, siamo caduti nella globalizzazione dell'indifferenza, ci siamo abituati alla sofferenza altrui. (Papa Francesco) Il cosiddetto «mercato globale», in senso stretto, non è affatto un mercato, bensì una rete di macchine programmate secondo l'algoritmo universale finalizzato di far soldi allo solo scopo di far soldi, a esclusione di ogni altro possibile valore.

La globalizzazione è un paesaggio ipotetico, fondato su un'idea: dare al denaro il terreno di gioco più ampio possibile. A quelli che leggendo queste ultime parole mostrano indifferenza o rassegnazione vorrei dire: La prossima volta che vi viene voglia di lamentarvi per qualcosa, ricordatevi che il vostro bidone dell'immondizia probabilmente è nutrito meglio del trenta per cento della popolazione mondiale. La globalizzazione è stata per il capitalismo una tappa decisiva sulla strada della scomparsa di ogni limite. Infatti permette di investire e disinvestire dove si vuole e quando si vuole, in spregio degli uomini, dell'ambiente, e della biosfera innescando il micidiale effetto spillover di cui questa pandemia è solo una anticipazione delle prossime inevitabili se non interverremo immediatamente e drasticamente sulla troposfera.

E' stato ampiamente ripetuto: "Pensare globalmente, agire localmente"... Bene il disastro avviene quando i governi fanno il contrario come in questi giorni ad Oporto.

**Questa pandemia ci sta dicendo che....**

**(Per continuare vai all'originale)**