

14. Dicembre

Riflessioni a margine di TELETHON: Il Newborn Genomes Program

(Parte prima)

*Si dovrebbe pensare più a far bene che a stare bene:
e così si finirebbe anche a star meglio.*

Alessandro Manzoni

Premessa

L'idea un tempo futuristica di sequenziare il DNA di ogni neonato per lo screening dei geni che potrebbero plasmare la loro salute futura è stata sottoposta a due programmi importanti entrambi basati sul **sequenziamento del genoma** dei neonati. L'idea di "leggere" il genoma di un neonato risale almeno alla prima bozza del genoma umano, nel 2001. In un'intervista televisiva trasmessa quell'anno, **Francis Collins**, allora direttore del National Human Genome Research Institute, predisse che sarebbe stato "fattibile" entro 20 anni produrre una "sorta di analisi da pagella" dalla sequenza del DNA di un bambino. Nel 2010, NIH ha tenuto un seminario per pianificare quattro progetti pilota per **esplorare il sequenziamento del genoma dei neonati**. Attualmente sono operativi due progetti

Il **Regno Unito** ha annunciato il **Newborn Genomes Program** che l'intenzione di **sequenziare** i genomi di **100.000 neonati** per circa **200 malattie genetiche rare** a partire dal prossimo anno.

A **New York City**, un progetto simile, il **Guardian study**, già in corso esaminerà un numero leggermente maggiore di malattie in **100.000 bambini** della variegata popolazione della città.

L'obiettivo è quello di intercettare malattie curabili che gli attuali **screening neonatali standard non sono in grado di rilevare**. Se il **sequenziamento** fornirà un avviso precoce di un problema, il bambino potrebbe ricevere cure che scongiurano l'invalidità permanente o addirittura la morte.

Tuttavia il **sequenziamento dell'intero genoma** dei neonati solleva anche una serie di domande etiche che cercherò di approfondire nei prossimi giorni

Il Newborn Genomes Program

In molti paesi, una goccia di sangue dal tallone di ogni neonato attualmente viene sottoposta a screening, utilizzando per lo più test biochimici, capaci di individuare dozzine di malattie genetiche. Si va dai disturbi metabolici che possono essere prevenuti con una dieta speciale alle malattie muscolari come l'atrofia muscolare spinale che richiedono trattamenti farmacologici.



Il *sequenziamento* dell'intero genoma, che è molto più costoso (fino a \$ 1000) ma sta diventando sempre più economico e il suo utilizzo potrebbe rilevare molti più disturbi, come le condizioni della tiroide che possono causare danni al cervello se non trattate.



Il **Newborn Genomes Program** da 129 milioni di dollari di Genomics England inviterà i genitori "in attesa" in Inghilterra che ricevono cure attraverso il Servizio Sanitario Nazionale (NHS) ad iscriversi a partire dalla fine del 2023. L'obiettivo è quello di iscrivere *100.000 neonati* in 2 anni.

Per evitare di lanciare l'allarme sulle varianti genetiche il cui rischio è incerto o che causano malattie solo in età adulta, fornirà solo risultati per 200 malattie causate da varianti genetiche ben studiate che quasi certamente causeranno sintomi prima dei 5 anni, tutte curabili, con misure che vanno da un semplice integratore vitaminico a un trapianto di midollo osseo.

Il progetto prevede di trovare circa *500 neonati* con una delle malattie genetiche. Se tali test fossero applicati in tutto il Regno Unito, i leader del progetto stimano che si individuerebbero circa *3000 bambini* all'anno con queste patologie.

L'opinione pubblica nel **REGNO UNITO** ha accettato favorevolmente l'uso del *sequenziamento* dell'intero genoma nell'assistenza sanitaria di routine.

Genomics England e il **Comitato nazionale di screening del Regno Unito** hanno pubblicato i risultati di una consultazione con 130 diversi testimoni del pubblico che hanno sostenuto il *sequenziamento* dei neonati a condizione che i genitori diano il consenso e con una discreta privacy solo per malattie infantili curabili o prevenibili.

Genomics England intende seguire questi principi nel suo ampio progetto pilota, che potrebbe individuare fino a *600 malattie genetiche* che possono causare sintomi nella prima infanzia.

Queste malattie avranno tutte trattamenti specifici e possono includere *l'epilessia dipendente dalla vitamina B6* e *l'anemia familiare di Diamond-Blackfan*, una malattia dei globuli rossi.

I pianificatori del progetto sperano di iscrivere fino a **200.000 neonati** in diversi anni, una frazione considerevole dei 600.000 bambini nati ogni anno nel paese.

Il progetto pilota ha il supporto di **Genetic Alliance UK**, che comprende molti gruppi che si battono per i pazienti con malattie rare, i gruppi vedono nel *sequenziamento* dell'intero genoma come un modo per rilanciare l'attuale programma di screening del Regno Unito, che testa solo nove malattie.

Anche se il pubblico è stato favorevole quando è stato proposto il progetto, ma alcuni esperti sostengono che il denaro sarebbe stato speso meglio per espandere lo screening standard del **Regno Unito**, che ora copre solo le nove malattie.

La bioeticista **Josephine Johnston** dell'Hastings Center influencer "scettica"



ritiene che seguire i risultati dello screening metterà a dura prova un NHS già sovraccarico e solleva importanti questioni etiche che analizzerò nei prossimi giorni

Domani: il [Guardian study](#)
(*to be continued*)

Allegato:
Josephine Johnston

Josephine Johnston è un'esperta delle implicazioni etiche, legali e politiche delle tecnologie biomediche, in particolare quelle utilizzate nella riproduzione umana, nella psichiatria, nella genetica e nelle neuroscienze. Oltre a numerose pubblicazioni accademiche, i suoi commenti sono apparsi su *Stat News*, *The New Republic*, *Time*, *Washington Post* e *The Scientist*.

E' una importante influencer apparendo sul *New York Times*, *Wall Street Journal*, *The Guardian*, *Wired* e *Vice Media* e su "Nightline" della ABC.

I suoi principali progetti affrontano le *implicazioni etiche* di nuovi tipi di test genetici prenatali, la relazione tra le tecnologie di editing genetico e la comprensione della prosperità umana e, con i colleghi dell'Università della California, a San Francisco, il potenziale utilizzo della tecnologia di sequenziamento genetico nei neonati.

È anche membro del *Center for Excellence in Ethical, Legal and Social Implications* del Columbia University Medical Center che si occupa di genetica psichiatrica, neurologica e comportamentale. Inoltre, Johnston, con i colleghi della Kent Place School, ha sviluppato un programma di ricerca in stile Hastings Center per gli studenti delle scuole superiori .

Josephine Johnston , avvocato neozelandese, ha inoltre conseguito un master in bioetica della salute conseguito presso l' Università di Otago . È entrata a far parte dello staff dell'Hastings Center come ricercatrice nel 2003 ed è diventata direttrice della ricerca nel 2012. Prima di arrivare all'Hastings Center, ha lavorato come ricercatrice di bioetica presso la Dalhousie University e l'Università del Minnesota. Ha anche lavorato come avvocato sia in Nuova Zelanda che in Germania.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 14. Dicembre

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

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 ???

Il mondo sta attraversando la "*rivoluzione dello spyware*", con progressi nella tecnologia di sorveglianza che consentono a Stati e attori privati di sorvegliare praticamente chiunque, in qualsiasi parte del mondo, attraverso i propri telefoni cellulari. Le conseguenze di ciò sono profonde, scrive *Ronald Deibert* nel saggio:

L'autocrate nel tuo iPhone

Da Giovedì 15 dicembre
su *Badekner /versonondove*
[tempo lettura: 60 minuti circa](#)

I regimi autocratici utilizzano sempre più lo *spyware* per sorvegliare i cittadini, neutralizzare l'opposizione politica e sopprimere il dissenso, ma l'uso di tale tecnologia non è limitato ai governi autoritari, anche molte democrazie hanno iniziato a utilizzare la *tecnologia spyware* avanzata...

SPYWARE

la proliferazione di questa tecnologia minaccia di erodere molte delle istituzioni, dei processi e dei valori da cui dipende l'ordine internazionale liberale. Se le élite in qualsiasi paese possono utilizzare la tecnologia spyware per consolidare il potere, allora il futuro della democrazia potrebbe presto non essere più sicuro delle password sui nostri telefoni

RONALD J. DEIBERT
è Professore di Scienze Politiche
Direttore del Citizen Lab presso la Munk School
of Global Affairs and Public Policy dell'Università di Toronto

VERSONONDOVE
BADEKER 15 dicembre





GUADAGNO DI ENERGIA

Per 70 anni gli scienziati della fusione hanno inseguito l'obiettivo sfuggente, noto come guadagno di energia.

All'una di notte del 5 dicembre, i ricercatori del National Ignition Facility (NIF) in California Ci sono riusciti concentrando *2,05 megajoule di luce laser* su una minuscola capsula di combustibile per fusione innescando un'esplosione che ha prodotto *3,15 MJ di energia*, l'equivalente di circa tre candelotti di dinamite.

E' iniziata una nuova era !