

1. Marzo

## Una pipeline per identificare e monitorare le varianti di Sars-cov-2 nei prossimi mesi

*Chi prevede è signore del giorno.*  
Johann Wolfgang Goethe

**Rainer Maria Rilke** nel *Settimo sogno* scrive che “Nulla nel mondo può essere immaginato in anticipo, neppure la minima cosa. Tutto è fatto di così tanti particolari unici che non possono essere previsti”, eppure, il team di **Cyrus Maher** del **Vir Biotechnology (San Francisco)**, ha costruito una *pipeline* (*Predicting the mutational drivers of future SARS-CoV-2 variants of concern*) per *prevedere* nei prossimi mesi quali mutazioni di singoli amminoacidi in SARS-CoV-2 diventeranno più prevalenti indispensabile per migliorare i processi decisionali da attuare.

Il modello proposto esamina la *prevalenza delle mutazioni* negli aplotipi su cui si verificano e può essere applicato non solo alla **Spike protein** ma all'intero proteoma. Gli autori sono stati in grado di convalidare le *potenzialità predittive* analizzando *on line* l'emergere e l'espansione di **Omicron**. Questa *pipeline* potrà nei prossimi mesi aiutare i ricercatori a prevedere le mutazioni dei driver che potrebbero intercettare delle future *varianti preoccupanti* di SARS-CoV-2.

Nel 2021 decine di migliaia di mutazioni si sono generate nel genoma SARS-CoV-2. Pertanto comprendere l'importanza relativa delle mutazioni nelle proteine virali, in particolare quelle rilevanti per l'immunità antivirale, è la chiave per allocare le iniziative di prevenzione. Le mutazioni nella **Spike protein** hanno ricevuto particolare attenzione perché **Spike** è il bersaglio dell'immunità mediata da anticorpi ed è l'antigene primario negli attuali vaccini

Al 1° dicembre 2021, ci sono **10.381 distinte sostituzioni**, inserimenti o eliminazioni di *amminoacidi nelle sequenze Spike dal database GISAD* (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data).

Queste mutazioni hanno generato più di **160.000 sequenze** proteiche Spike uniche. Un piccolo sottoinsieme di queste mutazioni sono componenti di *"varianti monitorate" (VBM), varianti di interesse" (VOI)* come diligentemente classificato dai Centri statunitensi per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC).

L'identificazione *statistica e algoritmica* precoce dei cambiamenti chiave degli amminoacidi della **Spike** che contribuiscono alla formazione *future varianti* sono indispensabili per migliorare l'identificazione delle *vulnerabilità*, per le *terapie*, i *vaccini* e la diagnostica basati su anticorpi.

La possibilità di prevedere future mutazioni estenderebbe il tempo disponibile per organizzare e sviluppare *risposte proattive* nelle prime fasi della diffusione. Inoltre costituirebbero una utile integrazione agli sforzi di previsione esistenti finalizzati a prevedere nel tempo l'*incidenza* complessiva di SARS-CoV-2, i *ricoveri* e i *decessi*.

Concentrarsi sulla identificazione delle singole mutazioni piuttosto che sulle varianti genomiche facilita enormemente anche la previsione a lungo termine

Ad esempio, per una proteina di lunghezza **1200**, ci sono più di **250 milioni** di sequenze distinte che differiscono *solo per due* cambiamenti di amminoacidi. Concentrandosi sugli aminoacidi fin dall'inizio, e basandosi su presupposti comuni e ampiamente corretti sull'indipendenza tra le

mutazioni, è possibile sfruttare più informazioni per mutazione, estendendo così la linea temporale su cui l'evoluzione *può essere prevista* in modo significativo.

In questo ultimo anno si sono sviluppate una serie di analisi sofisticate per caratterizzare al meglio le mutazioni di amminoacidi di SARS-CoV-2.:

Gli studi del **Department of Clinical Molecular Biology, Medical University of Bialystok, (Polonia)** hanno identificato l'emergere di varianti con proprietà biologiche o antigeniche alterate (Charkiewicz R,2021) che il **Il genomics UK (COG-UK) Consortium** le hanno caratterizzate utilizzando metodi a bassa produttività (Collier Da 2021)

Il team di **Tyler Star** del **Basic Sciences and Computational Biology, di Seattle** attraverso la *scansione mutazionale profonda* ha chiarito gli effetti biologici in vitro causate dalle singole sostituzioni di amminoacidi (Star T 2021)

Analogamente **Alison Tarke** del **Center for Infectious Disease and Vaccine Research** di la Jolla ha caratterizzato la distribuzione di *siti immunodominanti* nel proteoma virale (Tarke A 2021)

Il **Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory, Massachusetts Institute of Technology**, diretto da **Brian Hie** ha stimato l'idoneità delle sequenze virali utilizzando l'elaborazione del *linguaggio naturale neurale* (NLP) applicata alle sequenze proteiche (Hie B 2021)

A *partire dai risultati su riportati* il **team di Maher** ha cercato di prevedere quali mutazioni di *amminoacidi esistenti* in SARS-CoV-2 potrebbero contribuire a future *varianti di preoccupazione*. attraverso una analisi de valore predittivo delle caratteristiche che comprendono epidemiologia, evoluzione, immunologia e modellazione di sequenze proteiche basate sulla rete neurale dopo aver identificato i driver biologici primari dell'evoluzione intrapandemica SARS-CoV-2.

Il modello proposto consente di prevedere le mutazioni che si diffonderanno in futuro e caratterizzare il modo in cui queste mutazioni influiscono sul legame degli anticorpi terapeutici. Dimostrando che è possibile prevedere le mutazioni del driver che potrebbero apparire nelle varianti emergenti di SARS-CoV-2 preoccupanti. I **VBM** hanno fornito ulteriore supporto per l'utilizzo delle previsioni per anticipare la diffusione delle future mutazioni  
*Vedere per prevedere, prevedere per provvedere.*(Auguste Comte)

#### **Riferimento :**

-Maher C et al.**Predicting the mutational drivers of future SARS-CoV-2 variants of concern**, Science translational medicine vol.14.2022

-Charkiewicz R et al . **The first SARS-CoV-2 genetic variants of concern (VOC) in Poland: The concept of a comprehensive approach to monitoring and surveillance of emerging variants**. Adv Med Sci. 2021 Sep;66(2):237-245.

-Collier DA et al COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium . **Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies**. Nature. 2021 May;593(7857):136-141.

-Starr TN et al. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. Science. 2021 Feb 19;371(6531):850-854.

-Tarke A et al. **Impact of SARS-CoV-2 variants on the total CD4+ and CD8+ T cell reactivity in infected or vaccinated individuals**. Cell Rep Med. 2021 Jul 20;2(7):100355.

-Hie B et al. **Learning the language of viral evolution and escape**. Science. 2021 Jan 15;371(6526):284-288.

## **Un anno fa... Baedeker/Replay del 1 marzo 2021**

### **Una pausa di riflessione**

Caro lettore di Baedeker Lo so che il meglio, grazie ai vaccini (!?) deve ancora venire, ma una pausa dal peggio in questi momenti non mi dispiacerebbe affatto, pertanto non potendo concedermi una "pausa di ribellione" ho deciso di ripiegare su una "pausa di riflessione" l'unica via di scampo quando la realtà supera l'indignazione.

Dopo circa due mesi di riflessioni quotidiane sulla campagna vaccinale penso che sia indispensabile una pausa per capire quello che è successo in questi 50 giorni. Ho sempre pensato che scrivere è un tentativo di nascondere qualcosa nella speranza che poi venga scoperto, è una forma sofisticata di silenzio.

Scrivere non è comunicare con chi legge, non è neppure comunicare con se stessi, ma cercare di comunicare con tutto quello che è inesprimibile. Purtroppo quando scrivi non hai il controllo di quello che gli altri capiranno.

In questo cronoracconto molti argomenti sono venuti un po' lunghi (prolissi) . Quando si è di fretta viene sempre tutto un po' lungo e non ho avuto il tempo di farli più brevi. Ci risentiamo nei prossimi giorni

#### **Il dilemma**

**Sta emergendo uno scenario più inquietante e con esso un dilemma catastrofico sia per il presidente Zelensky che per l'Occidente. Più a lungo lui e l'Occidente resistono, più potrebbero involontariamente spingere Putin a considerare ulteriori escalation, anche fino alla soglia nucleare.**

**Zelensky dovrebbe arrendersi e andarsene, sperando di placare la Russia?**

**O dovrebbe continuare a combattere con il suo popolo, con l'aiuto crescente dell'Occidente, per difendere il suo diritto a vivere liberamente? La lotta per la libertà vale il prezzo di un possibile attacco nucleare?**

**Questo è un dilemma esistenziale senza una soluzione perfetta, che nessuno dovrebbe mai affrontare. È un dilemma che potrebbe perseguitarci tutti presto, a meno che la sanità mentale non venga ripristinata da una diplomazia rinnovata.**

In allegato un video esemplare (in inglese) di John Mearsheimer studioso di relazioni internazionali, descritto come il realista più influente della sua generazione. Mearsheimer è il principale sostenitore del realismo offensivo riassunto nel suo libro del 2001 **The Tragedy of Great Power Politics**.  
[https://youtu.be/Nbj1AR\\_aAcE](https://youtu.be/Nbj1AR_aAcE)