

2.aprile

Non è finita: dopo le “varianti” stanno aumentando i “ricombinanti”

*Di due esseri ne avevano fatto uno solo.
Potevano scontrarsi, a tratti odiarsi, ma erano uno,
come due fiumi che hanno mescolato il loro corso.*

Irène Némirovsky

Il **CDC** ha comunicato *martedì 29 marzo* che **Omicron BA.2** rappresentava più della metà dei nuovi casi di Covid negli Stati Uniti.

BA.2 è sicuramente la variante a cui tutti i centri di sequenziamento stanno prestando maggiore attenzione in questo momento; contemporaneamente si stanno monitorando molte varianti differenti e in particolare, molti *modelli diversi di mutazioni* per vedere se ce ne sono di “preoccupanti”.

Una delle cose che si sta analizzando con particolare attenzione come segnalato più volte in **Badeker** è la potenziale emergenza di **virus ricombinanti**, specialmente in seguito o durante le grandi ondate di diverse *varianti* che si precipitano e si scontrano l'una contro l'altra.

Ma cosa sono i **ricombinanti**? Perché ne stiamo vedendo così tanti adesso? - Quali sono esattamente i nuovi lignaggi XD, XE e XF? E' giustificato preoccuparsi ?

I ricombinanti

Quando due virus correlati infettano la stessa cellula (cioè durante una coinfezione) il meccanismo di replicazione virale può passare accidentalmente da un genoma all'altro dando così origine ad un “*genoma misto*” : questa è la ricombinazione virale.

SARS2 ha fatto questo innumerevoli volte durante tutta la pandemia, tuttavia è facile individuare i ricombinanti solo quando i due virus parentali sono lontanamente imparentati.

Quali sono i nuovi lignaggi ricombinanti?

Rientrano in 2 categorie: **Delta x BA.1** (chiamato Deltracron nei media... giornalisti per favore smettetela di farlo!) e **BA.1 x BA.2**

Il motivo per cui stiamo vedendo molti ricombinanti è che, fino a poco tempo fa, circolavano molti virus geneticamente distinti **Delta, BA.1** e **BA.2** , solo quando si verificano ricombinazioni tra questi lignaggi è possibile identificare, anche se la parte mutata del genoma è solitamente piccola

L'altro motivo per cui cominciamo a vederne molti ora e perché quando **BA.1** è “decollato” (almeno in Europa e negli Stati Uniti) c'erano già livelli molto alti di **Delta** in circolazione (vedi Regno Unito sotto) quindi la possibilità di coinfeettare era molto alta

Delta x BA.1 è stato sequenziato e verificato da **@SimonLoriere** dell' istituto Pasteur e segnalato per la prima volta da **@DrSnOU** . Contiene la proteina Spike di **BA.1**, il resto è totalmente **Delta**.

XE è un ibrido di **BA.1 x BA.2**. Sequenziato e verificato da **@UKHSA**, e **@Istituto Ranger**. Segnalato per la prima volta da **@nzm8qs**. Ha lo Spike e le strutturali di **BA.2** ma la parte 5' del suo genoma di **BA.1**.

XF è un lignaggio **Delta** x **BA.1** . Ancora una volta sequenziato e verificato da **@UKHSA** e prima segnalato da **@nzm8qs** . Ha lo Spike e le proteine strutturali di **BA.1** ma la parte 5' del suo genoma di Delta.

L'unico report al momento disponibile in rete è un preprint *del **Laboratory and Testing Task Force, COVID-19 Emergency Response, Centers for Disease Control and Prevention*** dal titolo:

Identification of a Novel SARS-CoV-2 Delta-Omicron Recombinant Virus in the United States.

Le conclusioni del lavoro sono esaustive:

Questa è la prima evidenza di un genoma SARS-CoV-2 ricombinante contenente una proteina Spike ibrida derivata da un evento di ricombinazione **Delta (AY.119.2)-Omicron (BA.1.1)**.

Tuttavia, la capacità di identificare e confermare in modo efficace ulteriori virus ricombinanti rimane difficile a causa della gamma di qualità delle sequenze disponibili nel pubblico dominio. Queste limitazioni sono il risultato dell'inefficienza dell'amplificazione e dell'errore algoritmico di consenso, nonché casi di coinfezione o potenziale contaminazione del campione.

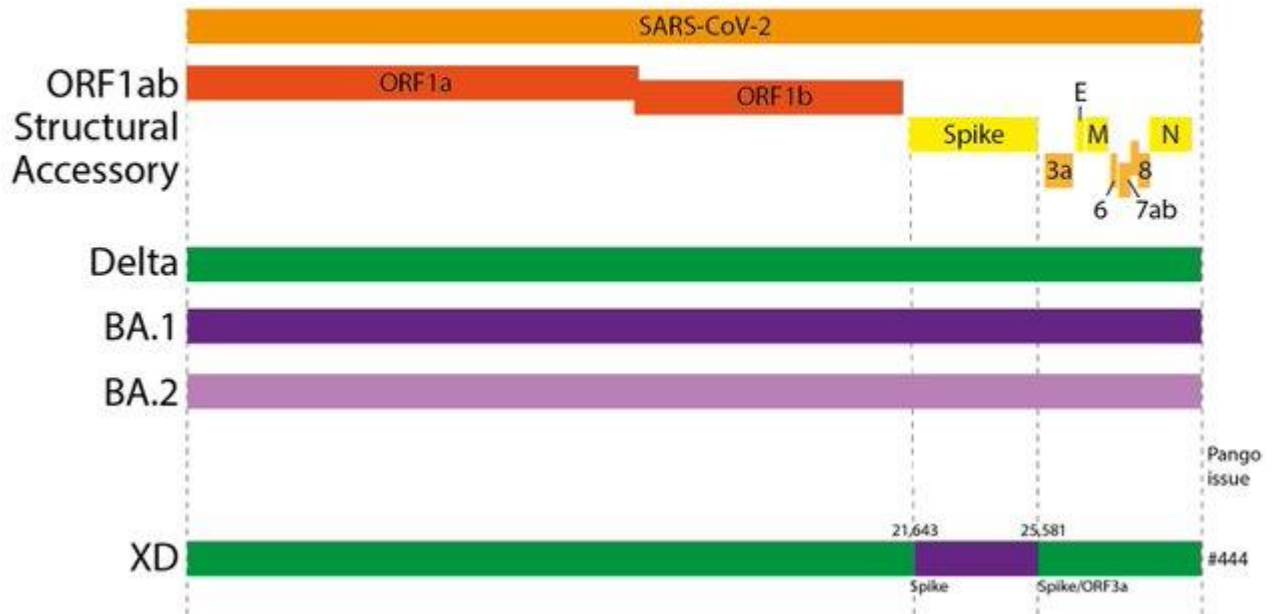
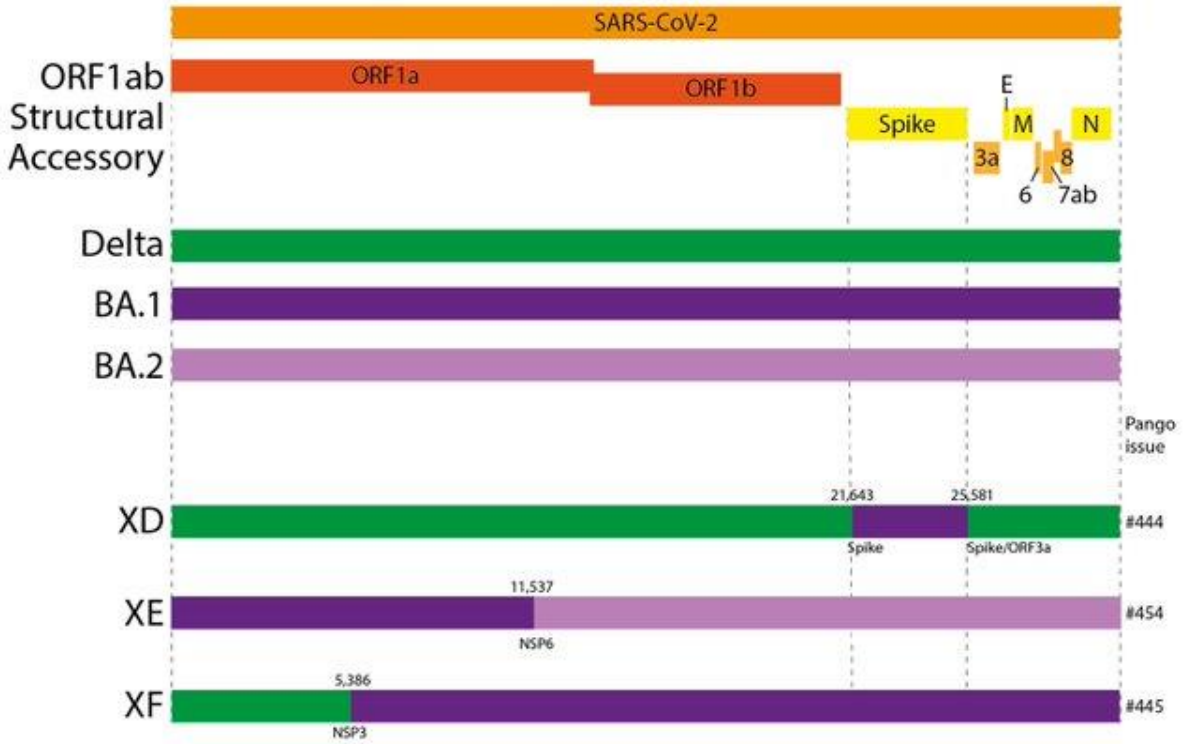
La caratterizzazione fenotipica comparativa degli isolati di virus dal cluster ricombinante non è stata possibile poiché tutti i campioni sono stati inattivati chimicamente.

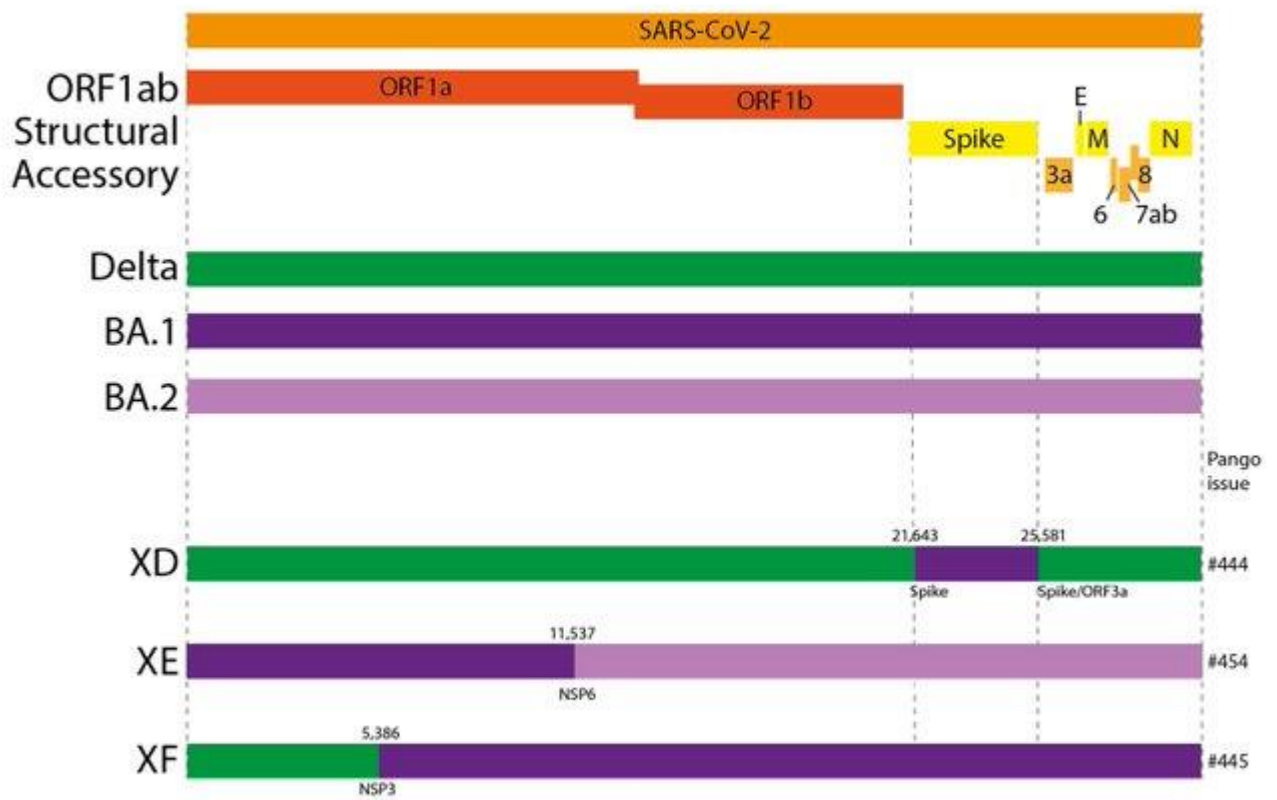
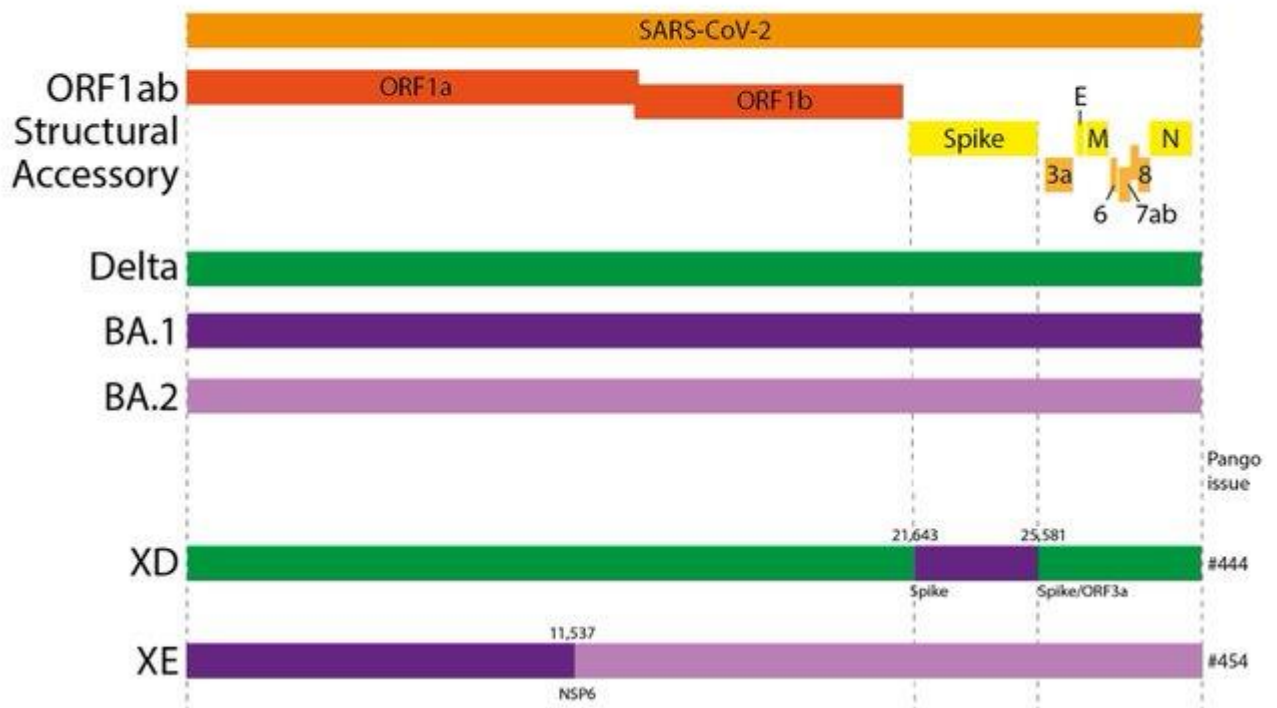
Nella proteina S, non ci sono sostituzioni di amminoacidi aggiuntive all'interno del dominio di legame del recettore rispetto ai virus del lignaggio **BA.1.1 (Omicron)**.

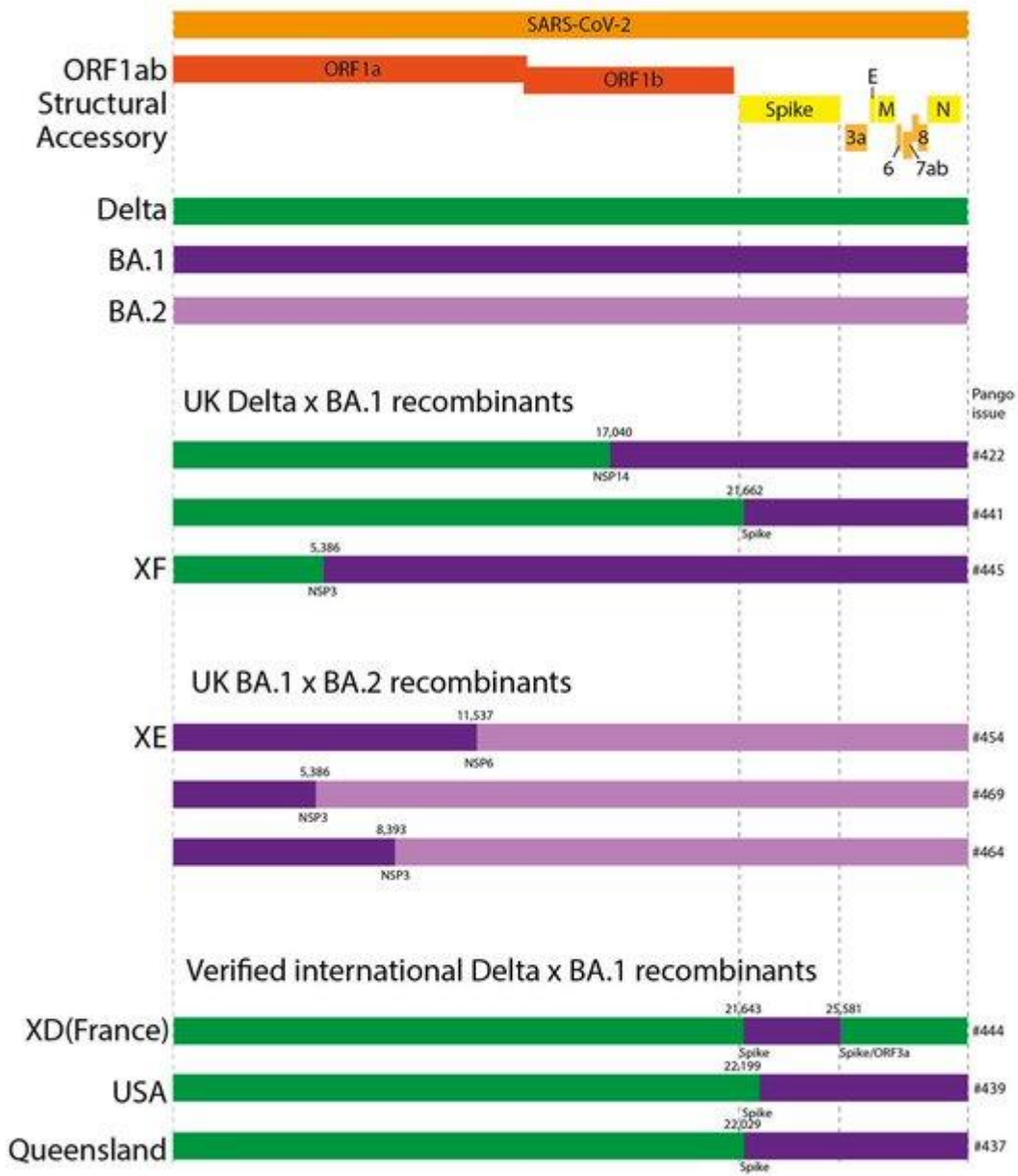
Nonostante sia stato rilevato nel corso di 6 settimane, il numero di casi risultanti da questi virus ibridi ricombinanti Spike rimane basso. Inoltre, la maggior parte dei casi è stata identificata nella regione dell'Atlantico centrale degli Stati Uniti.

Date le potenziali conseguenze sulla salute pubblica delle nuove varianti che emergono dalla ricombinazione, le indagini che coinvolgono componenti di laboratorio e bioinformatiche, come quella qui presentata, sono fondamentali per identificare e tracciare correttamente questi virus.

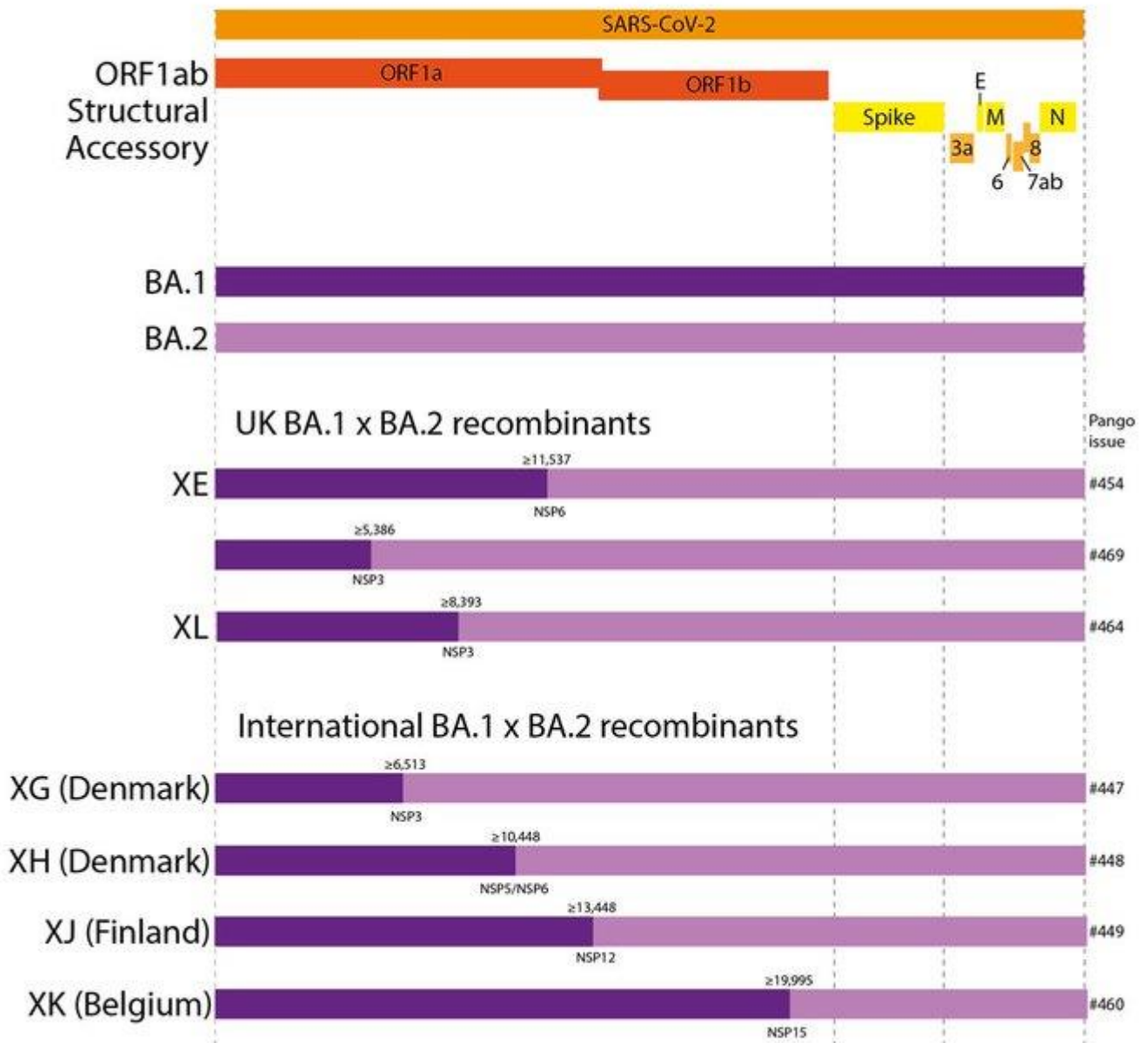
Quelle che seguono sono le strutture dei ricombinanti ad oggi isolati e consultabili in rete.











To be continued...

Un anno fa... Baedeker/Replay del 2 aprile 2021

Negligenza professionale?

Parte seconda: Risposta ai quesiti del 1 aprile

Quanto sono accurati i risultati dei test?

Nessun test fornisce un risultato accurato al 100%; i test devono essere valutati per determinare la loro sensibilità e specificità, idealmente rispetto a un "gold standard". La mancanza di un "gold standard" così chiaro per i test covid-19 rende difficile la valutazione dell'accuratezza del test. Una revisione sistematica dell'accuratezza dei test covid-19 ha riportato tassi di falsi negativi compresi tra il 2% e il 29% (pari a una sensibilità del 71-98%), sulla base di test RT-PCR negativi che erano positivi alla ripetizione del test. È probabile che l'uso di test RT-PCR ripetuti come gold standard sottostimi il vero tasso di falsi negativi,

poiché non tutti i pazienti negli studi inclusi hanno ricevuto test ripetuti e quelli con covid-19 clinicamente diagnosticato non sono stati considerati come affetti da covid-19 (Arevalo-Rodriguez I 2020) L'accuratezza dei tamponi di RNA virale nella pratica clinica varia a seconda del sito e della qualità del campionamento. In uno studio, la sensibilità della RT-PCR in 205 pazienti variava, al 93% per il lavaggio bronco-alveolare, al 72% per l'espettorato, al 63% per i tamponi nasali e solo al 32% per i tamponi faringei. (Wang W 2020) È anche probabile che l'accuratezza vari a seconda dello stadio della malattia e del grado di moltiplicazione o eliminazione virale. Le sensibilità più elevate vengono riportate a seconda di quali geni target vengono utilizzati e se vengono utilizzati più test genetici in combinazione.

(Vogels CBF 2020) -Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, et al.

Risultati falsi negativi dei test RT-PCR iniziali per covid-19: una revisione sistematica. medRxiv 20066787.2020 -Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 May 12;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521. -Vogels CBF, Brito AF, Wyllie AL, et al. Sensibilità analitica e confronti dell'efficienza dei test SARS-COV-2 qRT-PCR. medRxiv 20048108.2020 doi: 10.1101

Qual è il “golden standard” di un tampone nasofaringeo ?

Non è tecnicamente definibile. La mancanza di un chiaro "gold standard" è una sfida per la valutazione dei test covid-19; pragmaticamente, il giudizio clinico può essere il miglior "gold standard" disponibile, basato su tamponi ripetuti, anamnesi e contatti con pazienti noti per avere covid-19, radiografie del torace e scansioni di tomografia computerizzata. Inevitabilmente questo introduce qualche bias di incorporazione, dove il test in corso di valutazione fa parte dello standard di riferimento, e questo tenderebbe a gonfiare la sensibilità misurata di questi test. La prevalenza della malattia può anche influenzare le stime di accuratezza: i test sviluppati e valutati in popolazioni con alta prevalenza (ad esempio, cure secondarie) possono avere una sensibilità inferiore quando applicati in un contesto di prevalenza inferiore (ad esempio, cure primarie). (Usher-Smith JA 2020) -Usher-Smith JA ,Sharp SJ ,Griffin SJ . L'effetto dello spettro nei test per la previsione del rischio, lo screening e la diagnosi . BMJ 2016 ; 353 : i3139 . Per un test naso faringeo che differenza c'è tra “sensibilità” e “specificità” Sensibilità e specificità possono creare termini confusi che possono essere fraintesi . La sensibilità è la percentuale di pazienti con malattia che hanno un test positivo o il tasso di vero positivo. La specificità è la percentuale di pazienti senza malattia che hanno un test negativo o un tasso di veri negativi. Questi termini descrivono le caratteristiche operative di un test e possono essere utilizzati per valutare la credibilità del risultato di un test. Possono essere combinati per calcolare i rapporti di verosimiglianza, che sono numeri adimensionali che indicano la forza di un risultato del test positivo o negativo. (Casscells W 1978) -Casscells W, Schoenberger A, Graboyes TB. Interpretation by physicians of clinical laboratory results. N Engl J Med. 1978 Nov 2;299(18):999-1001.

Nel ragionamento medico che cosa definiamo come “errore di negligenza” ?

Per la risposta vai al testo originale....