

30.Luglio

a 56 giorni dalla "truffa elettorale perfetta"

*Admiror , paries, te non cecidisse ruines,qui tot scriptorum traedia sustineas
Mi meraviglio, o muro, che tu non sia crollato nel sentire tante sciocchezze*

Frase trovata incisa a Pompei sulla parete del locale in cui si tenevano i comizi elettorali

La *road-map* dei vaccini anti-pancoronavirus si presenta lunga e accidentata

*Qual è la tua strada amico?...
la strada del santo, la strada del pazzo,
la strada dell'arcobaleno, la strada dell'imbecille, qualsiasi strada.
È una strada in tutte le direzioni per tutti gli uomini in tutti i modi.*
(Jack Kerouac)

Per dimostrare la loro efficacia i futuri vaccini contro il **pancoronavirus** dovranno percorrere una strada molto più accidentata rispetto ai primi anti-COVID-19 attualmente somministrati

Le persone nelle prove dei primi vaccini COVID-19 non avevano un'immunità specifica al SARS-CoV-2, il che ha reso "semplice" valutare se fornissero una reale protezione. Oggi, che quasi tutti gli abitanti del nostro pianeta sono stati vaccinati, infettati dal virus o entrambi, il primo ostacolo da superare per un vaccino candidato contro il pancoronavirus, la prova della protezione contro tutte le varianti conosciute di SARS-CoV-2, sarà difficile da stabilire.

La risposta immunitaria a qualsiasi nuovo vaccino SARS-CoV-2 sarà distorta e condizionata dalla memoria del sistema immunitario delle prime proteine virali incontrate, sia attraverso la vaccinazione che l'infezione con una delle tante varianti che sono circolate.

Barney Graham del NIAID, che ha lavorato a lungo sui vaccini contro il pancoronavirus presso il NIAID e ha aiutato Moderna a sviluppare il suo vaccino contro il COVID-19, è uno dei migliori ricercatori mondiali di vaccini, che si impegna anche a garantire che i trattamenti nuovi ed esistenti per le malattie infettive raggiungano le persone e le comunità che ne hanno più bisogno, indipendentemente da chi o dove si trovino.



Graham ritiene che, la valutazione della capacità dei nuovi vaccini di fornire una protezione più ampia potrebbe richiedere sperimentazioni su persone che non hanno sviluppato meccanismi immunitari complessi (praticamente impossibile), il che in molti paesi ora significherebbe: bambini.

“Ci sono molte domande biologiche e immunologiche fondamentali a cui dovremo dare una risposta convincente. Certamente niente sarà veloce come prima.”

Anche il modo esatto in cui verrebbero utilizzati questi vaccini, come booster periodici che integrano l'immunità SARS-CoV-2 esistente e aggiungono ampiezza o solo immediatamente dopo la comparsa di un nuovo coronavirus, rimane una grande domanda.

Indubbiamente sviluppare un **panvaccino** è una impresa rischiosa e potrebbe avere solo un'efficacia limitata contro, ad esempio, un SARS-CoV-3. Nella migliore delle ipotesi, farebbe guadagnare agli sviluppatori il tempo per produrre un vaccino specifico per il patogeno appena emerso.

Tuttavia **Barney Graham** vede l'importanza della ricerca sul vaccino contro il pancoronavirus e afferma che se *“interrompiamo il modello economico” per la ricerca e lo sviluppo e continuiamo a perseguire un approccio **Warp Speed**, lo sviluppo potrebbe essere “fino a 10 volte più veloce”.*

L'operazione **Warp Speed** ha dimostrato che è stato possibile passare da un virus appena identificato a immunizzazioni sicure ed efficaci in soli 11 mesi, molto più velocemente che mai. Oggi, ci sono alcune dozzine di tentativi alle prime armi per creare vaccini che proteggano dai futuri mutanti SARS-CoV-2 o che cercano di adottare un approccio più “panoramico” per contrastare i coronavirus sconosciuti che devono ancora “saltare” negli esseri umani

Una seconda Operazione Warp Speed, il programma crash multimiliardario del governo degli Stati Uniti questa volta incontra sulla sua strada ostacoli scientifici, logistici e normativi.

Graham sostiene che il miglior rapporto qualità-prezzo, soprattutto quando si tratta di contrastare un coronavirus completamente nuovo, verrà dall'investire pesantemente nella costruzione di impianti di produzione di vaccini che possono diventare rapidamente candidati controllati contro una nuova minaccia. *“Il giorno in cui qualcuno si presenta con un panvaccino che funziona davvero, dovremmo festeggiarlo...ma lo sapremo solo quando arriverà un'altra pandemia e la proveremo”*

A chi legge

Questo report è tratto dall'intervista di *Jon Cohen* a Barney Graham del 27 luglio pubblicata su *Science Insider*

Un anno fa... Baedeker/Replay del 30 luglio 2021

Il “segreto” dell'olfatto pandemico dell'adulto e del bambino

Gusto e olfatto sono i sensi più arcaici che mettono in moto le zone più primitive del nostro cervello, quelle su cui i nostri ragionamenti, i nostri propositi, la nostra buona volontà hanno una scarsissima incidenza. Una correlazione simile tra la disfunzione chemosensoriale di nuova insorgenza (cioè, perdita di odore e gusto) e positività COVID-19 è stata segnalata per prima dall'Iran e dall'Italia .

L'ipotesi era che la perdita dell'olfatto o del gusto potesse essere considerata come un marcatore subclinico o un potenziale sintomo precoce particolarmente evidente negli asintomatici. Attualmente La British Association of Otorhinolaryngology (ENT-UK) considera la perdita dell'olfatto nell'elenco dei marker di infezione di COVID-19. Tutti i medici dovrebbero essere consapevoli che la presentazione dei sintomi di

SARS-CoV-2 va ben oltre le dimensioni respiratorie e sensoriali e coinvolge dimensioni psicosensoriali e neurologiche; queste osservazioni cliniche potrebbero far luce sui substrati neurobiologici coinvolti nella malattia COVID-19. I pazienti con anosmia di nuova insorgenza possono essere portatori asintomatici di infezione da SARS - CoV - 2 che richiedono l'autoisolamento per non facilitare la diffusione del contagio (Pallanti S 2020). In effetti, i Centers for Disease Control and Prevention hanno aggiunto la "perdita del gusto o dell'olfatto" come uno dei sei nuovi sintomi di COVID-19

(su: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>]

L'attuale teoria del meccanismo dell'olfatto sostiene che i numerosi recettori olfattivi, che si accumulano sulle ciglia sensoriali nell'epitelio olfattivo, percepiscono gli odori corrispondenti e trasducono il segnale alla corteccia olfattiva nel cervello (Glezer I 2019). L'olfatto gioca un ruolo fondamentale in diversi aspetti della vita. I disturbi olfattivi sono molto comuni nella popolazione generale e possono portare a malnutrizione, perdita di peso, intossicazione alimentare, depressione e altri disturbi. Gli odori vengono rilevati per la prima volta nella regione superiore del naso dall'epitelio olfattivo principale (OE). In questa regione, milioni di neuroni sensoriali olfattivi (OSN) interagiscono con le molecole dell'odore attraverso i recettori odoranti (OR), che appartengono alla superfamiglia dei recettori accoppiati a proteine G. Il legame degli odori agli OR avvia un segnale elettrico che viaggia lungo gli assoni fino al bulbo olfattivo principale del cervello. Le informazioni vengono quindi trasmesse ad altre regioni del cervello, portando alla percezione degli odori e alle risposte emotive e comportamentali. Nell'OE, gli OSN muoiono e vengono continuamente sostituiti dalle cellule staminali localizzate nella regione basale dell'epitelio.

Il danno a questo epitelio può essere causato da più fattori, che portano all'anosmia (perdita dell'olfatto). Le ciglia primarie Le ciglia primarie immobili e quelle mobili sono strutture quasi onnipresenti che funzionano come antenne in grado di percepire i vari stimoli ambientali. La disfunzione ciliare porta a più di 35 tipi di malattie, che sono denominate collettivamente ciliopatie (Reiter JF 2017) Il numero di ciliopatie segnalate è in aumento, così come il numero di geni associati alla ciliopatia accertati (187) e candidati (241).

La caratterizzazione delle proteine e dei fenotipi associati alla ciliopatia ha migliorato la nostra conoscenza delle funzioni ciliari. In particolare, lo studio delle ciliopatie ci ha aiutato a comprendere i meccanismi molecolari attraverso i quali il corpo basale associato al ciglio funziona nella ciliogenesi precoce, nonché come funziona la zona di transizione nel gate ciliare e come il trasporto intraflagellare consente il traffico di merci e la segnalazione. Mentre l'infiammazione indotta dal virus può perturbare il sistema nervoso e causare la perdita dell'olfatto, l'infezione virale può danneggiare la struttura ciliare, prevenendo così la percezione delle molecole odoranti.

A proposito del ruolo delle ciglia nella patogenesi del COVID può essere utile rivedere le riflessioni:

15.05.21: Dalla disattivazione metacronale alla deciliazione (Parte prima)

16.05.21: Dalla neutralizzazione disattivazione metacronale alla deciliazione: (Parte seconda)

L'epitelio nasale, a diretto contatto con l'ambiente, è un bersaglio primario dell'infezione da SARSCoV-2. Il team Dipartimento di Epidemiologia, Università della Carolina del Nord coordinato da Yixvuan Hou attraverso un sistema di genetica inversa ha rivelato la più alta espressione dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) nel naso con una espressione decrescente in tutto il tratto respiratorio inferiore, suggerendo che la cavità nasale è un sito fertile per capire le prime fasi dell'infezione. L'infezione nasale è probabilmente sostenuta dall'attività delle cellule ciliate nell'epitelio superficiale, piuttosto che ghiandole sottomucose nasali. Questo dato supporta ulteriormente il coinvolgimento del tratto respiratorio superiore (0-5 giorni) a cui fa seguito l'aspirazione e infezione del polmone inferiore. Si può concludere che l'orofaringe è difatto sito di propagazione precoce del virus (Hou YJ 2020). Il team di Andres Cardenas della Division of Environmental Health Sciences, dell'University of California Ha dimostrato che SARS-CoV-2 entra nelle cellule tramite i recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), altamente espressi nell'epitelio nasale con elevata infettività parallela.

L'epigenoma nasale è a diretto contatto con l'ambiente e potrebbe spiegare le disparità di COVID-19 riflettendo le influenze sociali e ambientali sulla regolazione dell'attività di ACE-2. Sono stati analizzati i tamponi nasali di 547 bambini, è stata misurata la metilazione del DNA (DNAm) e testate le differenze a 15 ACE2 CpG per sesso, età, razza/etnia ed età epigenetica. I CpG ACE2 sono stati metilati in modo differenziale per sesso con 12 siti con DNAm inferiore (media = 12,71%) e 3 siti con DNAm maggiore (media = 1,45%) tra le femmine rispetto ai maschi. È stata osservata DNAm differenziale per 5 CpG per le femmine ispaniche (differenza assoluta media = 3,22%) e DNAm inferiore a 8 CpG per i maschi neri (differenza assoluta media = 1,33%), rispetto ai partecipanti bianchi.

Una maggiore lunghezza dei telomeri del DNAm è stata associata a una maggiore ACE2 DNAm a 11 e 13 CpG tra i maschi (differenza assoluta media = 7,86%) e femmine (differenza assoluta media = 8,21%), rispettivamente. In sintesi, tutti i CpG ACE2 testati differivano fortemente e significativamente per il sesso con la maggior parte dei siti che mostravano una diminuzione del DNAm tra le femmine rispetto ai maschi. Nelle analisi stratificate per sesso, è stato osservato un DNAm moderatamente maggiore per le femmine ispaniche e un DNAm costantemente più basso tra i maschi neri rispetto ai partecipanti bianchi. Una maggiore lunghezza dei telomeri aggiustata per l'età era fortemente associata a una maggiore ACE2 DNAm e questo era coerente tra maschi e femmine nella maggior parte dei CpG. Le differenze nasali ACE2 DNAm potrebbero contribuire alla nostra comprensione della gravità e delle disparità di COVID-19 rispetto alle influenze ambientali e sociali. Inoltre costituiscono la base per ricostruire il differente andamento epidemiologico presumibilmente correlato alla genetica razziale.

L'Unità di genetica analitica e traslazionale, Massachusetts General Hospital, Boston, coordinata da Taru Tukiainen ha dimostrato che il gene ACE2 si trova nel cromosoma X e sfugge all'inattivazione dell'X nelle femmine con potenziale specificità tissutale e bias di espressione maschile eterogeneo, parzialmente attribuito agli steroidi sessuali. Questa eterogeneità è stata documentata nei dati di un RNAseq Atlas che identifica la co-espressione di ACE2 e delle proteasi accessorie tra sottoinsiemi di cellule epiteliali respiratorie come bersagli putativi dell'infezione da SARS-CoV-2. In particolare, le cellule caliciformi nasali e le cellule ciliate comprendevano la più alta frazione di cellule che esprimevano sia ACE2 che la proteasi associata all'ingresso virale TMPRSS2. (Tukiainen T 2018)

L'espressione relativamente alta di ACE2 nell'epitelio nasale è accoppiata con un'elevata infettività nell'epitelio nasale progressivamente inferiori nelle regioni bronchiale e alveolare. È stato ipotizzato da Mengfey Chen della Johns Hopkins University School che l'aumento dell'espressione di ACE2 possa spiegare parzialmente le differenze nella gravità del COVID-19 (Chen M 2020). Inoltre i dati del trascrittoma polmonare di pazienti con condizioni di comorbidità associate a un aumentato rischio di COVID-19 grave come ipertensione, diabete e malattia polmonare ostruttiva cronica mostrano un aumento dell'espressione di ACE2 (Pinto bGG 2020). Si è ipotizzato che le differenze di espressione associate all'età spieghino parzialmente i casi relativamente lievi di COVID-19 documentati nei bambini.

Tuttavia, sono state segnalate grandi disuguaglianze razziali tra i bambini che richiedono il ricovero indispensabile in ospedale. I dati provenienti dagli Stati Uniti mostrano che i ricoveri per bambini ispanici e neri sono molto più comuni rispetto ai bambini bianchi (Kim L 2020). I risultati attuali supportano l'ipotesi che ACE2 ipometilazione nell'epitelio nasale tra i maschi neri potrebbe portare ad un aumento della SARS-CoV-2 infettività e COVID-19 gravità tramite una maggiore abbondanza di recettori ACE2. I risultati tra le femmine devono essere interpretati con cautela data la fuga di ACE2 dall'inattivazione dell'X. Le varianti genetiche di ACE2 sono rare, non risulta che differiscano per sesso o popolazioni. Pertanto, ipotizziamo che la variazione della metilazione del DNA osservata provenga da esposizioni sociali e ambientali che includono il razzismo sociale e ambientale. Rita Levi Montalcini era solita dire che "non esistono le razze, ma il razzismo" arrivato il momento di indagare il ruolo del razzismo sociale in questa pandemia. (continua)

(per le references vai all'originale)