

4. dicembre

La vongola che produce macrolidi

La vita è sempre trionfo dell'improbabile e miracolo dell'imprevisto.
Henri de Lubac

Una domanda frequente è come gli invertebrati, in particolare le specie originarie di habitat ricchi di microbi come le distese fangose, sopravvivono in un mondo carico di agenti patogeni senza un sistema immunitario anticipatorio, specifico e basato sui linfociti.

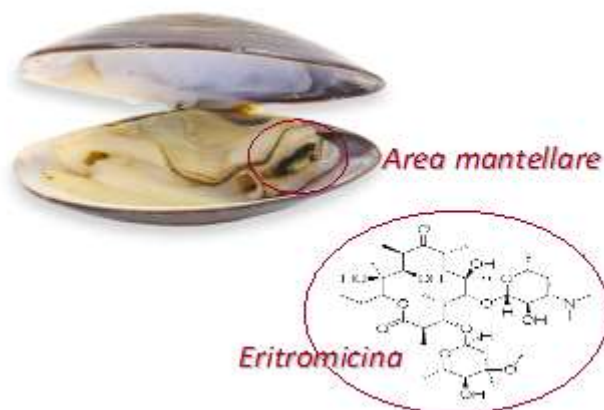
I meccanismi alla base di questa resistenza rimangono in gran parte inesplorati e promettono di rivelare nuove strategie di resistenza microbica.

Questa settimana un team "cinoamericano" formato da ricercatori del *Key Laboratory of Experimental Marine Biology, Institute of Oceanology & Carnegie Institution for Science, California Institute of Technology, Pasadena* hanno dimostrato e sarà pubblicato nella prossima settimana (6 dicembre) su *PNAS* che una vongola che vive nel fango, *Meretrix petechialis*



sintetizza, immagazzina e secerne l'antibiotico *eritromicina*.

Utilizzando *cromatografia liquida* accoppiata con la *spettrometria di massa*, *l'immunocitochimica*, *l'ibridazione in situ fluorescente*, *dosaggio RNA interferenziale* e test di immunoassorbimento legato agli enzimi che intervengono nella sintesi dell'eritromicina hanno dimostrato che questo potente macrolide, che si pensava fosse sintetizzato solo da microrganismi, è prodotto da *specifiche cellule ricche di muco* localizzabili al di sotto dell'epitelio che si interfaccia direttamente con l'ambiente ricco di batteri.



L'attività antibatterica di questa *eritromicina* è stata confermata mediante *saggio batteriostatico* specifico.

Prove genetiche, *ontogenetiche, filogenetiche e genomiche*, compresi i rapporti di *segregazione genotipica* in una famiglia di fratelli e sorelle, l'espressione genica nelle larve di vongole, l'albero filogenetico, e la *conservazione della sintenia nella relativa regione del genoma* ha inoltre rivelato che i *geni responsabili della produzione di eritromicina* sono di origine animale.

Il rilevamento di questo antibiotico in una specie di *vongole differenti* ha mostrato che la produzione di questo macrolide **non è esclusiva** di *M. petechialis* e probabilmente può essere una "strategia" comune a molti invertebrati marini.

La scoperta della produzione di *eritromicina* da parte di un invertebrato marino oltre ad offrire un esempio lampante di una *evoluzione convergente* nella sintesi di un metabolita secondario tra i domini animale e batterico, aprono la possibilità di sviluppare una *ingegneria dei tessuti animali* per la produzione di un metabolita secondario antibatterico.



Yue X, Zhang S, Wang H, Yu J, Peng Q, McFall-Ngai M, Liu B.

The mud-dwelling clam *Meretrix petechialis* secretes endogenously synthesized erythromycin.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Dec 6;119(49):e2214150119.

Per saperne di più

K. Söderhäll

Invertebrate Immunity
(Springer, 2011).

L. Song et al,

"Bivalve immunity" in *Invertebrate Immunity*, K. Söderhäll, Ed. (Springer, 2011), pp. 44–65.

J. Ghosh et al

Invertebrate immune diversity.
Dev. Comp. Immunol. **35**, 959–974 (2011).

M. E. Hay,

Marine chemical ecology: What's known and what's next?

J. Exp. Mar. Biol. Ecol. **200**, 103–134 (1996).

J. W. Corcoran,

"Biochemical mechanisms in the biosynthesis of the erythromycins"

in *Biosynthesis*, J. W. Corcoran, Ed. (Springer, 1981), pp. 132–174.

R. E. Hillman

Histochemistry of mucosubstances in the mantle of the clam, *Mercenaria mercenaria*. I. A glycosaminoglycan in the first marginal fold.

Trans. Am. Microscop. Soc. **87**, 361–367 (1968).

A. Bubel

An electron-microscope investigation of the cells lining the outer surface of the mantle in some marine molluscs.

Marine Biol. **21**, 245–255 (1973).

J. S. Lee et al

Park, Histology and ultrastructure of the mantle epidermis of the equilateral venus, *Gomphina veneriformis* (Bivalvia: Veneridae).

J. Shellfish. Res. **26**, 413–421 (2007).

J. Staunton et al

Biosynthesis of erythromycin and rapamycin. *Chem. Rev.* **97**, 2611–2630 (1997).

Q. Liu et al

"The chemistry and bioactivity of macrolides from marine microorganisms"

in *Studies in Natural Products Chemistry*, A. Rahman, Ed. (Elsevier, 2015), pp. 353–401.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 2. Dicembre

A whack-a-mole strategies: aspettando la "quarta dose"

Come prevedevo sono iniziati i titoli allarmanti su Omicron la nuova variante del virus COVID-19 con le sue dozzine di mutazioni. Eluderà la protezione offerta dai vaccini attuali? Si diffonderà selvaggiamente come delta o si esaurirà come la variante beta? Mentre gli addetti ai lavori seguono saggiamente il percorso della prudenza consapevoli che hanno ancora molto da imparare sulla nuova variante, le aziende farmaceutiche affermano di poter sfornare nuovi vaccini, velocemente. Ma quanto velocemente si sta diffondendo Omicron? La rapida ascesa di Omicron in Sudafrica è ciò che preoccupa di più i ricercatori, perché suggerisce che la variante potrebbe innescare aumenti esplosivi nei casi di COVID-19 altrove. Il 1° dicembre, il Sudafrica ha registrato 8.561 casi, in aumento rispetto ai 3.402 segnalati il 26 novembre e diverse centinaia al giorno a metà novembre, con gran parte della crescita avvenuta nella provincia di Gauteng, sede di Johannesburg. Gli epidemiologi misurano la crescita di un'epidemia utilizzando R , il numero medio di nuovi casi diffusi da ciascuna infezione.

Alla fine di novembre, l'Istituto nazionale sudafricano per le malattie trasmissibili (NICD) a Johannesburg ha stabilito che R era superiore a 2 nel Gauteng. Questo livello di crescita è stato osservato per l'ultima volta nei primi giorni della pandemia. Il valore R di Gauteng era ben al di sotto di 1 a settembre - quando Delta era la variante predominante e i casi stavano diminuendo, suggerendo che Omicron ha il potenziale per diffondersi molto più velocemente e infettare molte più persone di Delta. Sulla base dell'aumento dei casi di COVID-19 e dei dati di sequenziamento, si ipotizza che Omicron possa infettare da 3 a 6 volte il numero di persone di Delta, nello stesso periodo di tempo. I ricercatori osserveranno come Omicron si diffonde in altre parti del Sudafrica e nel mondo per avere una migliore lettura sulla sua trasmissibilità, L'intensificazione della sorveglianza in Sud Africa potrebbe indurre i ricercatori a sovrastimare la rapida crescita di Omicron. Ma se questo schema si ripete in altri paesi, è una prova molto forte che Omicron ha

un vantaggio di trasmissione. Se non accade, ad esempio, nei paesi europei, significa che le cose sono un po' più complesse e dipendono fortemente dal panorama immunologico.

Quindi dobbiamo aspettare. La rapida ascesa della variante in Sud Africa suggerisce che ha una certa capacità di superare l'immunità. Circa un quarto dei sudafricani è completamente vaccinato ed è probabile che una grande frazione della popolazione sia stata infettata da SARS-CoV-2 nelle prime ondate sulla base dell'aumento dei tassi di mortalità dall'inizio della pandemia. In questo contesto, il successo di Omicron nell'Africa meridionale potrebbe essere dovuto in gran parte alla sua capacità di infettare le persone guarite da casi di COVID-19 causati da Delta e altre varianti, nonché coloro che sono stati vaccinati. Pfizer, ha affermato che se la ricerca, che dovrebbe essere disponibile nelle prossime settimane, mostra che la variante sfugge alla protezione del suo vaccino, potrebbe "produrre un vaccino su misura contro quella variante in circa 100 giorni, previa approvazione normativa" e produrre un miliardo di dosi di nuovo vaccino a trimestre entro marzo. Moderna, ha affermato che potrebbe produrre nuovi vaccini all'inizio del 2022, in "grandi quantità" Pfizer, Moderna e AstraZeneca, che producono un vaccino contro il virus virale COVID-19, hanno fatto "prove generali" per mettere a disposizione vaccini specifici per varianti.

Secondo un articolo di ottobre su Nature, hanno condotto prove su vaccini progettati contro varianti come la beta, che elude la protezione del vaccino meglio di altri. In particolare, hanno anche pensato a come quei nuovi vaccini potrebbero passare attraverso il processo di approvazione normativa. Mentre i passaggi iniziali della progettazione e della sintesi di un nuovo vaccino contro l'mRNA potrebbero richiedere solo giorni e, come hanno affermato i funzionari dell'azienda, la produzione di nuove iniezioni in grandi quantità potrebbe essere eseguita in mesi, non è chiaro esattamente come quei nuovi vaccini verrebbero autorizzati per l'uso pubblico. I vaccini iniziali hanno attraversato tre fasi di test clinici sulle persone, inclusi ampi studi di fase III che includevano decine di migliaia di partecipanti. Solo dopo quel punto i regolatori statunitensi hanno autorizzato i vaccini. I grandi studi clinici richiedono tempo e potrebbero essere difficili da condurre per un vaccino Omicron. Dopotutto, alcune persone potrebbero esitare a prendere un vaccino sperimentale quando esistono alternative. Tuttavia non è chiaro se saranno necessarie nuove sperimentazioni cliniche. La FDA non ha risposto alle domande sul fatto che questo sarebbe stato il caso. Altre analisi potrebbero essere utilizzate per determinare se i nuovi vaccini COVID-19 saranno efficaci senza condurre sperimentazioni umane su larga scala.

Pfizer messo già le mani avanti dicendo che "un piccolo studio" che valuta la sicurezza e la risposta immunitaria potrebbe essere completato in un mese. Gli epidemiologi esperti sono concordi nel ritenere che le aree con bassi tassi di vaccinazione sono terreno fertile per nuove varianti. Anche se Pfizer può produrre rapidamente nuove formulazioni per omicron o altre varianti, i governi devono capire come farli accettare tra le braccia degli esitanti nei paesi con forniture di vaccini e nei paesi in cui i vaccini sono stati lenti ad arrivare, come è stato il caso in gran parte dell'Africa. Altrimenti, il mondo potrebbe essere condannato a giocare alla variante whack-a-mole per il prossimo futuro.

A proposito di "Whake a mole" è il nome di un gioco conosciuto come 'Acchiappa la talpa', o simili, in cui lo scopo è di pestare con un mazzuolo di gomma le talpe che emergono in modo casuale dalle tane sul tabellone) ma senz'altro il suo messaggio ha fatto centro. L'uso figurato di whack-a-mole si è diffuso negli ultimi decenni dello scorso secolo in ambito informatico per descrivere una situazione in cui non appena si risolveva temporaneamente un problema, un altro faceva capolino subito dopo.

A proposito delle varianti

Vi ripropongo la sinossi #38. Sars-cov-2 è diventato più "buono" o più "cattivo" ? di an Dorp L et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. Infect Genet Evol. 2020 Sep;83:104351. del settembre di due anni fa quando ancora non era stato formalizzato il problema delle varianti L'attuale tormentone della pandemia è la domanda ricorrente e demenziale rivolta all'esperto di turno se il virus è mutato che nella vulgata popolare si traduce nella domanda se COVID è diventato più "buono" o più "cattivo" . Questo tentativo di antropomorfizzare virus , cose inanimate o addirittura molecole (vedi colesterolo buono e cattivo) e trattarle come persone ,ci spiegano gli psicologi, è un meccanismo innato dell'uomo che si è sviluppato nel corso dei secoli per aiutarci a vivere in un mondo

imprevedibile. Secondo Nicholas Epley, psicologo, professore alla University of Chicago l'antropomorfizzazione nascerebbe dalla necessità di creare un senso di maggior controllo sulla realtà che ci circonda. In una condizione misteriosa e inquietante come la pandemia il solitario uomo della strada e gli innumerevoli abitanti del web vogliono comprendere la psicologia e il comportamento di questo "serial killer invisibile" che a tutt'oggi, in pochi mesi, ha sterminato un milione di abitanti di questo pianeta. In un contesto prettamente scientifico alla domanda se Sars-cov-2 negli ultimi mesi è mutato, secondo un migliaio di ricercatori sparsi per il mondo e in particolare quelli dell' University College London, di cui riporto alcune osservazioni, la risposta è sì !

La prima sequenza dell'intero genoma di SARS-cov-2 è stata pubblicata il 5 gennaio 2020 e da allora migliaia di genomi sono stati sequenziali a partire da questa data. Questi dati consentono non solo una visione senza precedenti della storia demografica di SARS-CoV-2, ma ci raccontano di come il virus si stia adattando al suo nuovo ospite umano, e ci forniscono informazioni preziose per la progettazione e la realizzazione di farmaci e vaccini. L'analisi di un set di dati ricavato da 7666 assemblaggi genomici fa emergere importanti diversità definitisi nel tempo. Il dato principale è che tutte le sequenze condividono un antenato comune apparso verso la fine del 2019, identificando in questo periodo lo "spillover time" del SARS-CoV-2 in homo sapiens. A causa dell'estesa trasmissione, la diversità genetica del virus riscontrato nei vari paesi ricapitola una sostanziale diversità genetica mondiale.

Conosciamo le regioni del genoma SARS-CoV-2 che sono rimaste in gran parte invariate fino ad oggi e quelle che hanno accumulato "diversità" in tempi recenti. Quasi l'80% delle mutazioni ricorrenti ha prodotto "cambiamenti sinonimi" a livello di proteine, suggerendo un possibile adattamento in corso di SARS-CoV-2. Tre siti in Orf1ab nelle regioni che codificano Nsp6, Nsp11, Nsp13 e uno nella proteina Spike sono caratterizzati da un numero particolarmente elevato di mutazioni ricorrenti (> 15 eventi) che possono indicare un'evoluzione convergente e sono di particolare interesse nel contesto dell'adattamento di SARSCoV-2 all'ospite umano. Il numero più significativo delle mutazioni "non sinonime" è in ORF1ab, che codifica per 16 proteine non strutturali. Fra questi, NSP3, NSP12 e NSP2 hanno un numero alto delle mutazioni, numerante 117, 61 e 61, rispettivamente. Le visualizzazioni del gene stesso più della metà di frequenti mutazioni, con 22 mutazioni nel RNA polimerasi, nel helicase, nella proteinasi, nell'endoRNAase RNA-dipendenti, exonuclease e domini del transmembrane. (vedi la sinossi Un virus è "semplicemente una cattiva notizia racchiusa nelle proteine").

Teoricamente le mutazioni che generano variazioni nel genoma, consentono al virus di eludere le difese dell'ospite. Il SARS-CoV-2 è relativamente lento ad accumulare mutazioni e questo è un dato importante da valutare durante il percorso che porta alla creazione di un vaccino. Nella maggior parte delle situazioni, la variazione genomica causa un aumento nella diffusione virale ed incrementa la capacità di causare la malattia; la capitalizzazione delle mutazioni aumenta la virulenza del virus. I risultati attuali, per esempio, indicano che....

(per continuare vai all'originale)