

17. Dicembre 

Riflessioni a margine di TELETHON: la “galassia” del sequenziamento (Parte quarta)

*Non finiremo mai di cercare.
E la fine della nostra ricerca sarà l'arrivare al punto da cui siamo partiti
e il conoscere quel luogo per la prima volta.*
Thomas Stearn Eliot

L'**NIH** ha testato attraverso una serie di studi pilota il sequenziamento del genoma come strumento di screening per tutti i bambini, sani e malati, confrontandolo con lo screening neonatale standard.



Questi studi sono di fatto iniziati negli Stati Uniti negli anni '60 per identificare la **fenilchetonuria (PKU)**, un disturbo metabolico che porta alla disabilità intellettiva a meno che i bambini non seguano una dieta speciale. Gli Stati ora eseguono lo screening per **PKU** e circa 30-70 altri disturbi curabili, utilizzando principalmente test biochimici.

Il **sequenziamento dell'intero genoma** potrebbe identificare quelle malattie a singolo gene e centinaia di altre che ora non hanno un test biochimico, come il **diabete neonatale**, **l'emofilia** e una condizione renale chiamata **cistinosi**.

Ma la tecnica non è infallibile e presenta alcune criticità. La ricerca finanziata dal NIH e gli studi correlati hanno scoperto che il **sequenziamento dell'intero genoma** o del DNA che codifica le proteine non correla con il **12%** o più dei casi rilevati dallo screening neonatale.

Questo perché il sequenziamento manca di alcuni cambiamenti genetici e gli analisti potrebbero ignorarne altri, anche quelli associati a una malattia neonatale, se tale cambiamento non ha dimostrato di essere dannoso.

Ma gli studi hanno anche suggerito che i due metodi potrebbero essere potenti se combinati perché il sequenziamento potrebbe confermare un risultato ambiguo del test biochimico, come è accaduto per Cora

Un progetto, guidato da **Stephen Kingsmore** del *Rady Children's Hospital-San Diego*



si è rivelato un successo travolgente: sequenziare i neonati in condizioni critiche per scoprire se hanno una malattia genetica.

Nell' ottobre 2020, una coppia ha portato il suo inconsolabile bambino di 5 settimane al pronto soccorso di Rady; una tomografia computerizzata ha mostrato anomalie cerebrali. Il team di Kingsmore ha quindi trovato nel genoma del bambino una mutazione per un grave disturbo metabolico della vitamina B, e presto il ragazzo stava tranquillamente bevendo una formula addizionata di vitamine; ora è sano. La condizione probabilmente spiegava la morte di sua sorella da bambina 9 anni prima, ha riferito il team di Kingsmore il 3 giugno sul *New England Journal of Medicine* .

A giugno, Kingsmore ha riferito in un incontro online sulla terapia genica sponsorizzato dal NIH che in 23 studi condotti nell'ultimo decennio dal suo e da altri gruppi, il sequenziamento del genoma ha portato a una diagnosi genetica per il 36% di 1839 bambini gravemente malati, per lo più neonati. In 533 pazienti, il 29% del totale, i risultati hanno portato a cambiamenti nelle cure mediche, che hanno salvato la vita ad alcuni bambini.

*A causa di risultati come quelli, diversi paesi, tra cui Australia e Inghilterra, stanno effettuando il sequenziamento del genoma per i neonati molto malati, e la California e il Michigan hanno approvato la copertura Medicaid per il test. Il sequenziamento del genoma "sta diventando una nuova forma di cura per i neonati in condizioni critiche", ha affermato **Diana Bianchi**, direttrice dell'Istituto nazionale per la salute infantile e lo sviluppo umano, durante l'incontro.*

Un team co-guidato da **Robert Green** del *Brigham and Women's Hospital* affiliato all'Università di Harvard



ha cercato mutazioni della malattia in circa **1500 geni** in 127 bambini sani e 32 bambini malati. Circa **l'8%** dei bambini apparentemente sani e il **9%** in generale presentavano mutazioni per una malattia genetica infantile.

E l'88% dei bambini era portatore di una malattia genetica, una scoperta che potrebbe turbare i genitori anche se i loro bambini avevano solo una delle due copie della mutazione necessaria per ammalarsi.

Tra i 10 bambini sani con geni della malattia, solo **Cora** in seguito ha avuto risultati di test clinici che indicavano che aveva la condizione e doveva essere curata. Altri sette avevano geni di rischio per le malattie cardiache e alcuni con risultati leggermente anormali nei test di funzionalità cardiaca saranno monitorati. Ma molte persone con quelle mutazioni non sviluppano mai sintomi. **"Stiamo arando un nuovo terreno qui", dice Green, trovando mutazioni i cui effetti non sempre causano malattie.**

Nonostante tale incertezza, i genitori comprese le 15 famiglie i cui bambini avevano un gene di rischio inaspettato per le malattie infantili, non hanno sperimentato ansia sostanziale o interrotto il legame familiare dall'apprendere quel risultato, secondo i risultati del sondaggio pubblicati ad agosto su *JAMA Pediatrics* .

"Molti genitori preferirebbero di gran lunga conoscere questi fattori di rischio piuttosto che non saperlo", afferma Green. Questa scoperta arriva con un grande avvertimento, tuttavia: solo il 7% dei genitori invitati a partecipare al progetto **BabySeq** ha accettato e, come i genitori di Cora, la maggior parte erano bianchi e ben istruiti.

Per sapere come una popolazione più ampia risponde al sequenziamento dei neonati, NIH sta finanziando BabySeq2, che arruolerà 500 famiglie etnicamente e socioeconomicamente diverse a Boston, New York City e Birmingham, Alabama.

Tiina Urv, del National Center for Advancing Translational Sciences,



afferma che tutti i partecipanti all'incontro di giugno del NIH sulla terapia genica hanno riconosciuto che il sequenziamento dell'intero genoma [di tutti i bambini] è la strada da percorrere in futuro".

Durante il Convegno si sono apprese storie a dir poco inquietanti come quella di una coppia di San Diego che è tornata a casa dall'ospedale nel giugno 2019 con un bambino apparentemente sano e poi ha ricevuto una telefonata che ha portato notizie terrificanti: lo screening neonatale standard aveva scoperto che il piccolo *Fitz Kettler* non aveva un sistema immunitario funzionante.

Fitz è stato indirizzato al gruppo di Kingsmore per il sequenziamento del genoma, che ha rivelato che aveva un'immunodeficienza combinata grave (SCID) carente di Artemis, una malattia rara che potrebbe ucciderlo entro un anno.

Fortunatamente, a San Francisco, i ricercatori stavano testando una terapia genica per la SCID carente di artemide. Fitz è stato arruolato nella sperimentazione e ha ricevuto un trapianto delle proprie cellule del midollo osseo, geneticamente modificate per correggere la mutazione. La sua famiglia lo isola ancora per evitare il COVID-19, ma ora ha cellule immunitarie funzionanti ed è "fiorente", ha detto sua madre, Christina Eagle-Kettler, all'incontro di giugno.

La diagnosi precoce attraverso il sequenziamento è stata fondamentale, ha affermato. "Non riesco a immaginare di non voler aiutare a realizzarlo" per altre famiglie.

Tuttavia, l'adozione del sequenziamento dei neonati negli Stati Uniti presenta ostacoli pratici. L'aggiunta di una singola nuova malattia all'attuale programma di screening richiede anni, seguiti da più tempo per spostare la malattia negli elenchi di screening statali, riducendo le prospettive di aggiungere centinaia di malattie che il sequenziamento del genoma potrebbe esaminare.

La genetista clinica **Cynthia Powell** dell' Università della Carolina del Nord



presiede il comitato che sovrintende alla lista nazionale che sta cercando modi per muoversi più rapidamente, ad esempio aggiungendo classi di malattie contemporaneamente.

Alcuni ricercatori temono anche che l'aggiunta del sequenziamento del genoma allo screening neonatale negli Stati Uniti possa causare un contraccolpo contro il programma esistente. Lo screening neonatale è essenzialmente obbligatorio, come le vaccinazioni infantili. (Solo raramente i genitori rinunciano.)

L'obiettivo di prevenire gravi malattie infantili nella popolazione "è così importante", afferma Koenig. L'aggiunta di geni che non sempre portano a malattie gravi o che mancano di un trattamento chiaramente efficace, insieme alla memorizzazione dell'intero genoma del bambino, potrebbe escludere i genitori dal programma.

"Riesco solo a vedere potenzialmente mettere a repentaglio l'intero sistema di screening neonatale e non essere nemmeno in grado di identificare condizioni come la PKU. Penso che dobbiamo stare molto attenti"

Per ora, i ricercatori statunitensi stanno portando avanti i progetti dimostrativi. A partire dal prossimo anno, ad esempio, i ricercatori hanno in programma di chiedere il consenso dei genitori per esaminare fino a 20.000 neonati della Carolina del Nord per 100 o più malattie genetiche utilizzando un test del DNA che sequenzia solo geni specifici.

Lo studio **ScreenPlus**



nell'arco di 5 anni testerà 175.000 bambini nati negli ospedali di quartieri etnicamente diversi di New York City per 14 disturbi gravi non presenti nell'elenco di screening standard. Uno degli obiettivi è vedere se i 20-40 bambini stimati con le malattie hanno esiti di salute migliori rispetto a quelli diagnosticati in seguito. Il progetto chiederà inoltre ai genitori le loro opinioni sullo screening neonatale, compreso l'uso del sequenziamento dell'intero genoma. Quel contributo "si spera possa informare su come implementare il sequenziamento dell'intero genoma neonato in modo sensibile,

Un anno fa... Baedeker/Replay del 16. Dicembre

Omicron che fare? Tattiche e strategie vaccinali possibili

Ad oggi l'unico dato certo è che Omicron si sta diffondendo a una velocità senza precedenti e che gli studi su campioni di sangue e le prove emergenti nel "mondo reale" mostrano la sua capacità di schivare l'immunità, sia da precedenti infezioni che da vaccinazioni. La preoccupante ascesa della variante Omicron, che ormai, in alcuni paesi, rappresenta già la metà di tutti i casi, ha portato a un dibattito più ampio su come gestire le future ondate di COVID19 mentre ci spostiamo sempre più in basso più in basso nell'alfabeto greco delle varianti. E' questo il momento delle opinioni. Il mondo non è governato dal pensiero, e nemmeno dalla immaginazione, ma prevalentemente dalle opinioni, purtroppo consultando il "popolo degli esperti" si può trovare conferma a qualsiasi opinione che suggerisce un ampio ventaglio di possibili tattiche e strategie. Di fronte all'evidenza che una dose aggiuntiva di un vaccino può attivare una protezione significativa contro Omicron, molti paesi stanno pensando di somministrare booster richiamo dei vaccini esistenti; mentre alcuni "paesi attendisti" pensano che non sia necessario, ritenendo che due dosi degli attuali vaccini a RNA messaggero (mRNA) sono sufficienti per impedire alla maggior parte delle persone altrimenti sane di ammalarsi gravemente di COVID-19. Altri, i "pragmatici revisionisti", pensano che sia arrivato il momento per innovare il parco vaccini e provvedere urgentemente all'allestimento di un booster ad hoc per Omicron che offrirebbe probabilmente una protezione migliore, stimolando così i produttori di vaccini a progettare nuove formulazioni. Vedi il report del 10.8.21 (Quanto velocemente possiamo adattare i vaccini alle nuove varianti ?) Ancora un'altra opinione, decisamente più audace, ritiene che invece di inseguire le varianti SARSCoV-2 con booster su misura, di valutare se sia preferibile accelerare la ricerca attualmente in atto finalizzata alla creazione di un vaccino universale contro i

coronavirus che mirerebbe a proteggere da Omicron e da ogni nuovo mutante di SARS-CoV-2, che la "natura" potrebbe generare in futuro.

Attualmente circa due dozzine di gruppi di ricerca in tutto il mondo stanno sviluppando progetti per un vaccino universale. I vari approcci includono nuove nanogabbie allineate con particelle virali, la tecnica dell'RNA messaggero (mRNA), dei cocktail di virus inattivati, oltre a una serie di nuove e intriganti tecnologie. Una ampia rassegna è riportata nei report del 11.05.21 (Per una protezione immunitaria globale. I vaccini a nanoparticelle) Tuttavia attualmente nessun vaccino contro il pancoronavirus è stato sperimentato sull'uomo e non sono stati stabiliti i criteri su come valutare la protezione di un candidato contro varianti che non sono ancora emerse Il Walter Reed Army Institute of Research, che sta sviluppando un vaccino contro il pancoronavirus, ha appena completato e pubblicato la sua sperimentazione di fase 1 (SARS-COV2-Spike-Ferritin-Nanoparticle (SpFN) Vaccine With ALFQ Adjuvant for Prevention of COVID-19 in Healthy Adults) . Altri candidati al pancoronavirus inizieranno le loro prime prove nel 2022. **In questa settimana a proposito di Omicron hanno dichiarato:**

Paul Offit, pediatra del Children's Hospital di Filadelfia E' estremamente improbabile" che l'Omicron faccia ammalare le persone sane e vaccinate di età inferiore ai 65 anni perché non può sconfiggere le cellule T. Uno studio recente ha esaminato se le parti del virus, o epitopi, presi di mira dalla risposta delle cellule T CD8+ in trenta individui guariti da COVID-19 nel 2020 fossero mutati nella variante Omicron. Solo uno dei 52 epitopi identificati in questa popolazione conteneva un amminoacido che era mutato in Omicron. Questi dati suggeriscono inoltre una risposta immunitaria delle cellule T in pazienti precedentemente infetti. Gli attuali vaccini, osserva, hanno mostrato una protezione del 90% o migliore contro malattie gravi, Non ritiene efficace somministrare boosters di richiamo a intere popolazioni, come la maggior parte dei paesi che possono permetterselo ora stanno facendo a rotta di collo, sia necessario, anche di fronte a Omicron.

Céline Gounder, Grossman School of Medicine della New York University *"L'idea di rilanciare una campagna vaccinale ogni 6 mesi o anche ogni anno, non è una strategia di salute ... per adesso diamo subito la terza dose per farci guadagnare un po' di tempo mentre risolviamo le cose più importanti"*

John Moore Weill Cornell Medical College *Mi auguro che si realizzi il potenziamento immunitario nel maggior numero possibile di persone con gli attuali vaccini a mRNA, anche se "L'onda Omicron" potrebbe esaurirsi entro entro marzo*

Nicole Lurie della Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) *Non vedo la necessità di un vaccino specifico per Omicron date le velocità di trasmissione, tuttavia penso che le aziende dovrebbero essere preparate a produrre vaccini per futuri mutanti che si muovono più lentamente. O devono diventare più veloci nella produzione di vaccini. Per ora, tutti i boosters di richiamo si basano sulle stesse formulazioni e dosi autorizzate prima dell'arrivo di Omicron.*

Moderna, che ha ricevuto l'autorizzazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) per tagliare la sua dose corrente a metà per il booster di richiamo del suo vaccino mRNA, sta contemporaneamente esaminando l'impatto degli anticorpi contro Omicron in un nuovo studio clinico di un full-booster.

Pfizer e BioNTech affermano che potrebbero iniziare a fornire un vaccino su misura per Omicron già nel marzo 2022. Ma avvertono che il passaggio a un nuovo vaccino ridurrebbe inevitabilmente la produzione di quello attuale. Hanno inoltre riferito la scorsa settimana di uno studio clinico, in cui un potenziamento di un vaccino mRNA che codifica per il picco di una variante precedente, 'Alpha, ha suscitato livelli di anticorpi neutralizzanti contro Omicron quattro volte superiori rispetto ai potenziamenti con picchi di Beta, Delta o un mix Alfa/Delta. Nessun vaccino Omicron è ancora entrato negli studi clinici. Anche gli ostacoli normativi sono poco chiari, il quesito è : per i prossimi vaccini adattati alle varianti future la FDA o altri organismi di regolamentazione accetteranno semplicemente prove di risposte immunitarie correlate alla protezione piuttosto che prove cliniche di efficacia? Sebbene gli studi abbiano dimostrato che gli anticorpi neutralizzanti sono correlati alla protezione, altre risposte immunitarie potrebbero giocare un ruolo importante. Ricordo che un'analisi dello studio principale del vaccino Moderna ha rilevato che gli anticorpi neutralizzanti rappresentavano solo il 68% della protezione.

Il NIAD , l'Istituto nazionale statunitense per le allergie e le malattie infettive a settembre ha annunciato tre nuove sovvenzioni per un totale di 36,3 milioni di dollari a gruppi di ricerca universitari che hanno lo stesso obiettivo. Il direttore del NIAID Anthony Fauci, coautore di una prospettiva sui vaccini contro il pancoronavirus nel numero di oggi del New England Journal of Medicine (NEJM) si augura che il NIAID riceverà ulteriori finanziamenti per supportare più progetti di pancoronavirus. Il CEPI a marzo ha pubblicato

un invito a presentare proposte per lo sviluppo di vaccini innovativi, destinando 200 milioni di dollari a tali progetti nei prossimi 5 anni.

Linfa Wang della Duke-NUS Medical School di Singapore. "Alcune persone vaccinate potrebbero già avere anticorpi contro il pansarbecovirus". In un lavoro pubblicato come preprint, 4 mesi fa e pubblicato il 7 ottobre su NEJM, (Pan-Sarbecovirus Neutralizing Antibodies in BNT162b2-Immunized SARS-CoV-1 Survivors), il team di Wang ha studiato persone che quasi 2 decenni fa si erano riprese dalla SARS e che hanno recentemente ricevuto i vaccini Pfizer-BioNTech COVID-19. Negli studi in vitro i loro anticorpi hanno neutralizzato SARS-CoV, che causa SARS, SARS-CoV-2 e diversi coronavirus correlati alla SARS trovati nei pipistrelli. Wang sta ora realizzando un vaccino basato su un ibrido di sequenze di picchi di virus di pipistrello SARS-CoV e SARS, ma ha difficoltà a poter utilizzare per alcuni esperimenti cruciali scimmie, inoltre sta anche cercando uno sponsor per sostenere l'intero progetto. "Tutto ciò che ha a che fare con i partner commerciali richiede tempo", ha scritto Wang in una e-mail, spiegando che spera di avviare studi clinici nella prima metà del 2022. "Si spera che l'emergere di Omicron renda questa mossa un po' più veloce!" Secondo gli antichi, una decisione andrebbe presa entro sette respiri... (Dal film Ghost Dog – Il codice del samurai)

Piccola Posta

di Adriano Sofri



Nell'estate abbagliante trascorsa a Odessa, mi tenevo addosso come un'ombra tetra il ricordo della Sarajevo assediata e dei suoi inverni gelidi e affamati, senza gas, senza luce, senza acqua. "Nema plin, nema struje, nema voda" – lo si ripeteva ormai come una litania di umor nero.

A Odessa era estate, il suo sole famoso splendeva, erano arrivati missili sporadici, c'era la luce, c'era il gas, c'era l'acqua, veniva raccolta per trasportarla in bottiglie e taniche a Mykolaiv, dove l'acqua mancava e le bombe erano e sono quotidiane.

Ora Odessa ha il suo inverno di gelo e di buio. La guerra vile – e criminale – della Russia in ritirata ha trovato la sua arma prediletta.

Ci sono dei generatori in funzione. Servono a far reggere reparti di ospedali, qualche ufficio e negozio pubblico, qualche locale privato – il ristorante riaperto finalmente del nostro amico Roberto e dei suoi ragazzi – qualche albergo, a ore.

Non si muove un solo tram nella città dei tram. Non si accende un semaforo, un lampione.

Le ore che precedono il coprifuoco sono illuminate da qualche faro d'auto e dalle lucine dei telefoni, che poi devono trovare un modo per ricaricarsi. Che i telefoni prendano o no è un azzardo. Molti negozi e supermercati hanno chiuso, i prezzi montano, signore imbacuccate siedono dietro banchetti con due candele accese. Qualche giorno fa le autorità hanno raccomandato agli abitanti che possono di lasciare la città e rifugiarsi altrove, avvertendo che la distruzione è tale da non far sperare nel ripristino prima di mesi.

L'altroieri Zelensky ha detto che comunque non sarà questione di ore ma di giorni, chissà quanti. Ieri il capo della regione militare, Maxim Marchenko, ha avvisato la popolazione che non si comunicheranno più date e orari di ripristino della corrente e di riparazioni, perché il nemico se ne serve per continuare a colpire.

Ha chiesto di capire e scusare: “Ogni volta che l’elettricità tornerà, ce ne accorgeremo”. Centinaia di migliaia di persone affrontano questo, e fra loro ci sono le tante persone di stracci che già nell’estate si muovevano all’addiaccio, frugando nei cassonetti, chiedendo l’elemosina o vergognandosi di chiederla, stando in una lunga coda nei luoghi di distribuzione di aiuti. Olena Zelenska ha detto che la gente ucraina saprebbe affrontare due, tre inverni come questo.

E’ vero, Sarajevo ne affrontò quattro. Morendone, divenendone grigia, livida, sdentata, calva, a volte pazza, a volte santa. A lume di candela – bisogna trovarle, le candele, reimparare a fabbricarle – si può parlare piano, si può scoprire di non avere niente da dirsi.

E’ terribile avere la responsabilità della propria gente, anche quando la propria gente continua tenacemente a riconoscerla. Anche quando si mostra di volerne condividere il peso e il rischio.

Ora Odessa non fa più eccezione. La perla è al freddo e al gelo e al buio, e aspetta il Natale.