

24.Giugno

## Stiamo per risolvere il grande mistero del covid

*Ogni persona è un enigma.  
E' un puzzle non solo per se stesso, ma anche per tutti gli altri,  
e il grande mistero del nostro tempo è il modo in cui decifrare questo puzzle.*  
Theodore Zeldin

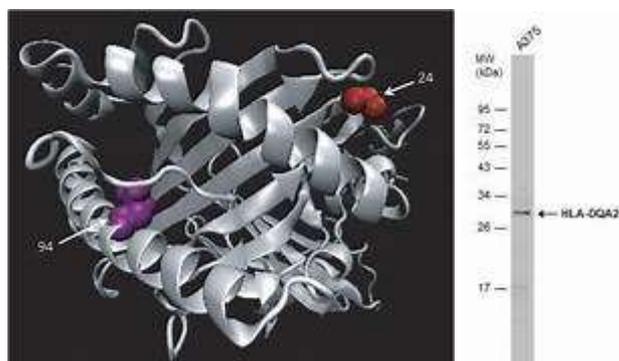
Uno dei più grandi misteri del covid-19 è il motivo per cui alcune persone sembrano esserne immuni mentre altre si ammalano gravemente.

La pandemia di COVID-19 rappresenta una continua minaccia per la salute globale, ma la nostra comprensione delle dinamiche delle prime risposte cellulari a questa malattia rimane limitata



Ora, uno studio coordinato dal **Wellcome Sanger Institute, Wellcome Genome Campus, Cambridge**, ha finalmente messo insieme alcuni pezzi del puzzle. I ricercatori hanno “spruzzato il virus SARS-CoV-2, che causa il covid-19, sul naso di un piccolo numero di partecipanti che non erano mai risultati positivi né erano stati vaccinati contro di esso. **Come previsto, una manciata di partecipanti non ha mai contratto il covid-19.**

Ulteriori e sofisticati esperimenti hanno anche rivelato che avevano differenze uniche nel loro sistema immunitario prima dell’esposizione al virus. Ad esempio, avevano livelli più elevati di attività in un gene chiamato *HLA-DQA2* rispetto a coloro che successivamente svilupparono l’infezione.



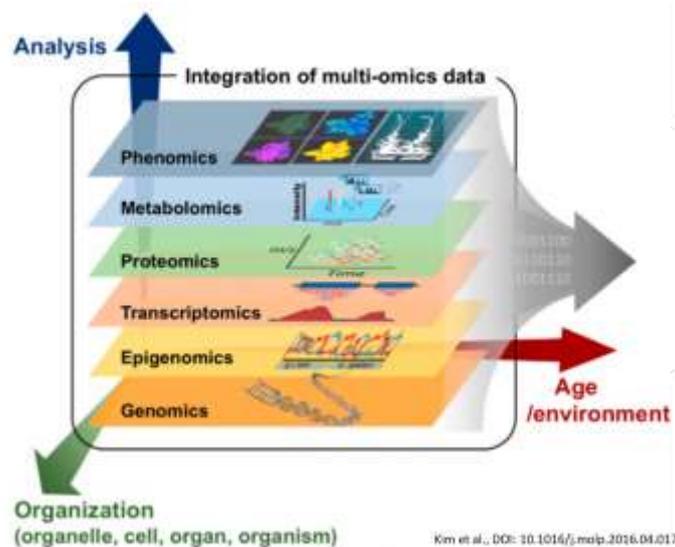
HLA-DQA2

Questo gene svolge un ruolo nell'aiutare le cellule immunitarie a identificare gli agenti patogeni, suggerendo che una maggiore attività ha consentito alle persone di rispondere al virus abbastanza rapidamente da prevenire l'infezione.

Complessivamente i risultati sono riportati nel lavoro pubblicato la scorsa settimana su Nature riportati nel lavo

*Lindeboom RGH et al.*  
**Human SARS-CoV-2 challenge uncovers local  
and systemic response dynamics.**  
*Nature. 2024 Jun 19.*

Per monitorare la “sfida umana SARS-CoV-2” è stata utilizzata la [profilazione multi-omica unicellulare](#) di tamponi nasofaringei e sangue per risolvere temporaneamente infezioni abortive, transitorie e prolungate in individui sieronegativi infettati con *pre-Alfa SARS-CoV-2*.



Nella biologia molecolare, il flusso dell'informazione genetica è classicamente descritto dal Dogma Centrale, affermando che il codice genetico viene trascritto nell'RNA, che viene a sua volta tradotto in proteine. Queste sono le unità funzionali che mantengono l'omeostasi cellulare e la fonte di funzioni specifiche del tipo cellulare. Tuttavia, i recenti sviluppi nei campi dell'epigenetica e della metabolomica hanno messo in discussione in modo significativo il dogma centrale. È stato dimostrato che l'architettura genetica influenza direttamente l'attività genetica mentre il metabolismo, precedentemente considerato come uno degli output finali del genoma, si è rivelato un'importante fonte di input e di regolazione genetica agendo come un sensore ambientale. Il gruppo omico del nostro laboratorio integra saggi di trascrittomica e metabolomica all'avanguardia con l'epigenomica per caratterizzare l'attività cellulare nelle applicazioni di ingegneria del tessuto osseo, cancro e linfangiogenesi. Allo stesso tempo, il nostro team computazionale sta affrontando la crescente sfida imposta dalla portata di questi set di dati. Insieme miriamo ad acquisire una comprensione integrata dei processi più fondamentali della vita.

Le analisi hanno rivelato rapidi cambiamenti **nelle proporzioni dei tipi cellulari** e **dozzine di stati di risposta cellulare altamente dinamici nelle cellule epiteliali** e **immunitarie** associati a specifici punti temporali e stato di infezione.

La **risposta all'interferone** nel sangue ha preceduto la risposta rinofaringea.

Inoltre, *l'infiltrazione immunitaria nasofaringea* si è verificata precocemente nei campioni prelevati da individui con solo infezione transitoria e successivamente nei campioni prelevati da individui con infezione prolungata.

Un'elevata espressione di *HLA-DQA2* prima dell'inoculazione era associata alla prevenzione di infezioni prolungate.

Le *cellule ciliate* hanno mostrato *risposte immunitarie multiple* e sono state le più permissive per la replicazione virale, mentre le *cellule T nasofaringee* e i *macrofagi* sono stati infettati in modo non produttivo.

Sono stati analizzati *54 stati delle cellule T*, comprese le *cellule T attivate* in modo acuto che si sono *espanso clonalmente* trasportando motivi *SARS-CoV-2 convergenti*.



E' stata utilizzata la *pipeline computazionale Cell2TCR* che **identifica le cellule T attivate che rispondono all'antigene in base a una firma di espressione genica e le raggruppa in gruppi e motivi di clonotipo.**

Nel complesso, i risultati dettagliati sulle serie temporali possono fungere da **stele di Rosetta** per le risposte delle cellule epiteliali e immunitarie e rivelano risposte dinamiche precoci associate alla protezione contro le infezioni.

Sebbene lo studio sia stato condotto su un numero limitato di persone (solo 16) pone le basi per comprendere le risposte cellulari che possono proteggere dal covid-19.

Questo, a sua volta, potrebbe aiutarci a sviluppare vaccini o trattamenti più efficaci.

### **Lecture consigliate**

Stephenson, E. et al. Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. *Nat. Med.* 27, 904–916 (2021).

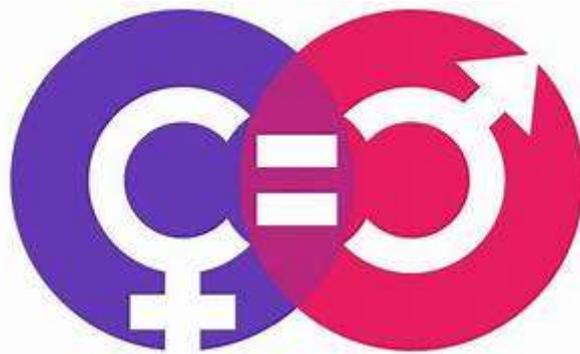
Yoshida, M. et al. Local and systemic responses to SARS-CoV-2 infection in children and adults. *Nature* 602, 321–327 (2022).

Brunetti, N. S. et al. SARS-CoV-2 uses CD4 to infect T helper lymphocytes. *eLife* <https://doi.org/10.7554/eLife.84790> (2023).

Augusto, J. B. et al. Healthcare Workers Bioresource: study outline and baseline characteristics of a prospective healthcare worker cohort to study immune protection and pathogenesis in COVID-19. Wellcome Open Res. 5, 179 (2020). -

Woodall, M. N. J. et al. Age-specific nasal epithelial responses to SARS-CoV-2 infection. Nat. Microbiol. 9, 1293–1311 (2024). -

## Parità di genere: *perché è ancora oggetto di dibattito?*



La scorsa settimana sono emerse notizie secondo cui i leader del G7 riuniti in Italia erano alle prese con questioni legate alla parità di genere, compreso il riconoscimento dell'aborto come diritto fondamentale. A differenza dell'anno scorso, quando c'era un riferimento chiaro e diretto all'"aborto sicuro e legale e alle cure post-aborto", la dichiarazione finale di quest'anno non includeva la parola "aborto" e ribadiva semplicemente un impegno generale per l'accesso universale all'assistenza sanitaria per le donne, "compresi la salute sessuale e riproduttiva e i diritti per tutti".

***Questo triste passo indietro sui diritti delle donne e sulle questioni di genere non è senza precedenti.*** Negli ultimi anni, i principali forum multilaterali, compresi quelli focalizzati sulle questioni nucleari, hanno assistito a negoziati inutilmente protratti sull'inclusione del linguaggio dell'uguaglianza di genere nei documenti e nelle risoluzioni.

***Ad esempio,*** durante il Comitato preparatorio del Trattato di non proliferazione nucleare del 2023, i paesi hanno trascorso ore a discutere sull'opportunità di inserire paragrafi sull'equilibrio di genere, e alcuni hanno sostenuto che incoraggiare la partecipazione significativa delle donne e delle minoranze ai negoziati era fonte di distrazione e non pertinente al contesto. discussione. Numerosi studi hanno già confutato questa argomentazione dimostrando che l'inclusione delle donne e delle minoranze nei processi negoziali porta a risultati più duraturi ed efficaci.

Allo stesso modo, durante l'ultima Conferenza Generale dell'Agenzia Internazionale per l'Energia Atomica nel settembre 2023, la delegazione iraniana ha tenuto altri in ostaggio fino alle 3:00 del mattino, rifiutandosi di adottare le risoluzioni in discussione a meno che tutti i riferimenti alle questioni di genere non fossero stati rimossi. La situazione è diventata così assurda che, disperate ed esauste, le altre delegazioni hanno accettato di eliminare i riferimenti pur di approvare le

risoluzioni, per poi prendere la parola e condannare individualmente questo compromesso come deplorabile.

Uno scenario simile si è verificato anche di recente alla Conferenza internazionale sulla sicurezza nucleare 2024, dove la stessa delegazione si è opposta, questa volta senza successo, all'adozione di un linguaggio relativo all'uguaglianza di genere, linguaggio che era già stato concordato nella dichiarazione ministeriale della conferenza del 2020

I negoziatori sul nucleare possono ancora permettersi di perdere tempo discutendo su questioni così fondamentali da essere indiscutibili e già considerate scolpite nella pietra? C'è davvero bisogno di affrontare temi come l'uguaglianza di genere con "sensibilità", temendo che qualsiasi riferimento all'emancipazione femminile o alla diversità di genere possa essere problematico? I negoziatori non dovrebbero essere già sul punto di discutere su come preservare e rafforzare quei pochi diritti conquistati a fatica, con l'obiettivo di espanderli e rendere i processi negoziali più inclusivi a vantaggio di tutti?

Il semplice fatto che queste questioni rimangano controverse sottolinea una più ampia riluttanza ad abbracciare pienamente i valori progressisti. Questa esitazione non è solo una battuta d'arresto per le minoranze e i diritti delle donne, ma per i diritti umani in generale. L'ampio e preoccupante modello di regressione negli impegni globali per l'uguaglianza di genere è preoccupante e scoraggiante. **La persistente riluttanza a sostenere e promuovere fermamente la parità di genere e i diritti delle donne e delle minoranze mina i progressi e getta un'ombra sui futuri sforzi diplomatici. Altrettanto pericolosa è la disponibilità ad accettare il ricatto e a chiudere un occhio sulla discriminazione pur di approvare una risoluzione.**

E cosa dire quando i leader delle sette nazioni più potenti (e che la pensano allo stesso modo) sono impegnati in negoziati su questioni che dovrebbero già essere universalmente accettate? Ciò costituisce un precedente terribile e disfattista.

Il tempo delle discussioni è passato. La comunità internazionale deve riconoscere che l'uguaglianza di genere, in tutte le sue forme, è una questione non negoziabile e un diritto fondamentale che dovrebbe essere sostenuto inequivocabilmente. Il mondo ha bisogno di azioni decisive e di un impegno costante, non di passi che ci riportino indietro di decenni.

La comunità internazionale deve andare oltre questi negoziati regressivi e riconoscere che l'uguaglianza di genere è intrinseca alla salute e al progresso delle società in tutto il mondo. È giunto il momento che i leader globali dimostrino lungimiranza, garantendo che le questioni di genere e i diritti delle donne siano perfettamente integrate in tutti gli aspetti della politica e della diplomazia. Non si tratta solo di diritti delle donne; si tratta di costruire un mondo più giusto, equo e prospero per tutti.