

14 gennaio

La certezza

Certo, certissimo, anzi probabile.

Ennio Flaiano

Charles Sanders Peirce, uno dei padri della semeiotica moderna, diceva che vi sono tre cose che non possiamo mai sperare di raggiungere con il ragionamento: *la certezza assoluta, l'esattezza assoluta, l'universalità assoluta*. Nell'epoca della pandemia una delle *certezze* che tutti noi vorremmo avere è la *sicurezza* che i vaccini che ci somministrano funzionino.

Invece, la "grande incognita", è che la *spike protein*, su cui si regge tutto l'impianto della filosofia vaccinale, possa, in un tempo non prevedibile, durante la sua diffusione attraverso milioni di individui mutare la sua struttura e di conseguenza non essere più il "tallone di Achille", il bersaglio cruciale, verso cui il nostro sistema immunitario costruisce anticorpi neutralizzanti che, in questo modo, perderebbero la loro efficacia e noi una precaria immunità. (Chen WH, 2020)

Nel 2004, in un elegante esperimento, **Ursula Buchholz** del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda*, aveva dimostrato che la *glicoproteina spike* di SARS-CoV era l'unica proteina strutturale necessaria e sufficiente per indurre una risposta anticorpale neutralizzante (Buchholz U.2004).

Per capire in che cosa potrebbero modificarsi queste possibili future varianti virali derivate da una o più mutazioni è indispensabile analizzare i dati disponibili dall'analisi della struttura cristallina di SARS-CoV-2 (Shang J, 2020).

Questa riporta la presenza nella spike protein di un *dominio di legame* (RBD, Receptor Binding domain) in cui si realizza l'interazione della *spike* con il *recettore ACE2*.

Sappiamo che la maggiore affinità della "spike protein" di Sars-cov-2 (-15,7 Kcal / mol) rispetto a Sars-cov-1 (-14,1 Kcal / mol) è dovuta tre fattori principali

1- La presenza nella struttura di *due anelli* attorno al RBD responsabili di riconoscere, orientare e promuovere l'interazione stereo molecolare con ACE2

2- La presenza di numerosi *residui amminoacidici* responsabili di determinare un numero maggiore di contatti elettrostatici tra la spike e ACE2.

La combinazione di questi due fattori attiverrebbe un "capping loop" più lungo che favorirebbe l'interazione con quattro residui (da 482 a 485) presenti nella cresta di ACE2, che amplificherebbero l'affinità di legame di SARS-CoV-2.

Una perdita degli *anelli* o una alterazione nelle *sequenze amminoacidiche* potrebbero essere le modificazioni significative e più prevedibili in grado di modificare l'antigenicità della spike.

Pertanto è difficile *affermare con certezza* che gli attuali vaccini incentrati sulla spike protein possano nel tempo assicurare la loro efficacia. Purtroppo un domani migliore" non dà mica la certezza di "un dopodomani ancora migliore (Stanislaw Jerzy Lec)

-Buchholz UJ et al.

Contributions of the structural proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus to protective immunity.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jun 29;101(26):9804-9.

-Chen WH et al.

Potential for developing a SARS-CoV receptor-binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against coronavirus infectious disease (COVID)-19.

Hum Vaccin Immunother. 2020 Jun 2;16(6):1239-1242.

-Shang J et al

Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 May 26;117(21):11727-11734.