

4Maggio

COVI-VAC, Parte Prima: la sintesi di un vaccino vivo attenuato in silico

Una buona imitazione è una nuova invenzione.

(Xavier de Maistre)

Perché i Vaccini Attenuati

Storicamente, i vaccini vivi attenuati sono stati molto efficaci, fornendo un'immunità ampia e duratura attraverso una singola dose. La sfida più grande, per costruire un vaccino vivo attenuato è bloccare le sequenze geniche dei punti responsabili della sua patogenicità e nel contempo attivare quelle che regolano la sua attività capaci di attivare le reazioni immunitarie dell'ospite.

Per fare questo è indispensabile nella fase di attenuazione realizzare delle *mutazioni mirate* nelle sequenze responsabili rispettivamente della sua aggressività e della sua antigenicità. Un esempio paradigmatico è dato dalle innumerevoli difficoltà fino ad oggi incontrate per la realizzazione di un vaccino contro le infezioni da **RSV** virus respiratorio sinciziale

L'RSV è la causa più comune di infezione del tratto respiratorio inferiore nei bambini. Ogni anno nel mondo si verificano circa 34 milioni di infezioni da RSV nei bambini di età inferiore ai 5 anni, di cui circa il 10% richiede il ricovero in ospedale. Negli Stati Uniti si stima che circa 4.500 - 11.000 decessi all'anno (principalmente tra gli anziani) siano attribuiti all'infezione da RSV. Questi dati consentono di affermare che l'RSV il secondo virus respiratorio più mortale dopo l'influenza. L'impatto relativo delle infezioni da RSV è doppio rispetto a quello dell'influenza nei bambini di età compresa tra 0 e 7 anni e sei volte quello dell'influenza nei bambini di età inferiore a 2 anni, come misurato dalla frequenza delle visite al pronto soccorso e dallo studio medico (Bourgeois FT 2009). Nonostante la rilevanza clinica ad oggi non ci sono vaccini autorizzati contro l'RSV.

Lo sviluppo di un vaccino contro l'RSV è stato ostacolato dall'esito disastroso di una sperimentazione clinica negli anni '60 che utilizzava un vaccino contro l'RSV inattivato con formalina (FI-RSV). In questo studio, i bambini vaccinati hanno successivamente espresso una malattia da RSV avanzata (ERD) quando sono stati naturalmente infettati da RSV di tipo selvatico circolante, provocando più ricoveri e persino due decessi nella coorte del vaccino. Si ritiene che l'ERD derivi dall'assenza di risposta citotossica dei *linfociti T CD8+* e da un'insufficiente risposta anticorpale neutralizzante che non solo non riesce a prevenire la reinfezione, ma favorisce anche una risposta eccessivamente esuberante di *TH2* alla riesposizione (Durbin AP 2003)

I vaccini vivi attenuati contro RSV potrebbero fornire diversi vantaggi rispetto ai vaccini uccisi o a base di proteine per ottenere l'immunizzazione di bambini piccoli e anziani quali :

- induzione dell'immunità innata
- risposta umorale (anticorpi neutralizzanti)
- attivazione cellulare T CD8) analoga all'infezione naturale,
- rischio ridotto di malattia da RSV potenziata associata al vaccino
- capacità del vaccino di replicarsi nel tratto respiratorio superiore anche in presenza di anticorpi neutralizzanti (che sono principalmente circolatori)
- possibilità di una somministrazione intranasale.

La biologia sintetica e gli algoritmi nella costruzione di vaccini vivi attenuati in silico

La dizione in silico è usata per indicare fenomeni di natura chimico biologica riprodotti in una simulazione matematica al computer, invece che in provetta (in vitro) o in un essere vivente (in

vivo). La dizione si riferisce al *Silicio*, elemento n. 14 della Tavola periodica, di cui sono fatti i componenti elettronici dei computer, anche se il concetto di simulazione matematica non ha niente a che fare con il silicio. Bisogna comunque precisare che le simulazioni di fenomeni che coinvolgono in particolare macromolecole biologiche (proteine, acidi nucleici, polisaccaridi), realizzate in silico presentano delle limitazioni dovute alle inevitabili ipotesi e semplificazioni adottate (data la complessità dei sistemi simulati) nel modello fisico-matematico che utilizziamo per la simulazione.

Il ruolo di una indagine *in silico* è essenzialmente duplice. In primo luogo consente di poter interpretare con maggiore livello di dettaglio le conoscenze che possono derivare da un'indagine sperimentale mediante l'applicazione dei più moderni metodi di calcolo; dall'altra si possono indagare le proprietà (ad es. assorbimento e/o emissione nell'UV-Vis) di una serie ampia di molecole che possono essere considerate validi candidati per svariate applicazioni tecnologiche (es. smart materials o nuovi farmaci).

I principali vantaggi di uno screening molecolare *in silico* rispetto ad uno screening sperimentale sono la possibilità di sfruttare la velocità e l'economicità di tale approccio soprattutto nella fase della raccolta dei dati, in quanto il numero di molecole su cui indagare può essere esteso alle decine o alle migliaia di omologhi senza doverli opportunamente sintetizzare in laboratorio per misurarne le loro caratteristiche.

In biologia hanno assunto un'importanza fondamentale le basi di dati che contengono i dati di sequenziamento del DNA e i livelli di espressione genica di un gene. Non bisogna dimenticare, che i sistemi biologici (biomolecole, membrane, organelli cellulari ecc.) sono immersi in acqua (solvente) e che il solvente influenza in maniera non trascurabile l'organizzazione strutturale e la termodinamica (aspetto energetico) dei sistemi in esso dispersi. I recenti sviluppi delle risorse di calcolo hanno consentito simulazioni di macromolecole, in particolare di natura biologica, sempre più raffinate, consentendo di simulare le interazioni con il solvente ad esempio mediante l'utilizzo del modello del continuo polarizzabile (PCM).

La biologia sintetica (synthetic biology) è una disciplina a cavallo tra ingegneria e biologia interessata a costruire sistemi biologici artificiali combinando conoscenze di chimica, biotecnologia, ingegneria genetica, biologia molecolare, biologia dei sistemi, ingegneria dei tessuti, biofisica, ingegneria chimica, bioinformatica, ingegneria elettrica e delle comunicazioni, biologia evolutiva e teoria dei controlli ed ovviamente vaccini vivi attenuati .

La biologia sintetica applica tali tecnologie per ingegnerizzare sistemi biologici a scopi di ricerca, ingegneristici e per applicazioni mediche e biotecnologiche. Sono attualmente nel dominio della biologia sintetica la progettazione e fabbricazione di componenti e sistemi biologici non ancora esistenti in natura e la riprogettazione e produzione di sistemi biologici già presenti in natura.

Questo è tecnicamente realizzabile attraverso la deottimizzazione un processo che attraverso la biologia sintetica consente di riprogrammare o costruire un vaccino attenuato in silico.

Continua nella seconda parte: la Deottimizzazione

Riferimenti

-Bourgeois Ftet al. Impatto relativo dell'influenza e del virus respiratorio sinciziale nei bambini piccoli . *Pediatria* . 2009; 124 (6): e1072 – e1080.

-Durbin AP et al. Progressi nello sviluppo di vaccini contro il virus respiratorio sinciziale e il virus parainfluenzale . *Clin Infect Dis* . 2003; 37 (12): 1668–1677.