

5Maggio

COVI-VAC, Parte Seconda: la deottimizzazione

Una buona imitazione è una nuova invenzione.
(Xavier de Maistre)

La sfida più grande per costruire un vaccino vivo attenuato *in vitro* è garantire il controllo della sua stabilità genetica. La causa principale degli insuccessi è che nel tempo questi virus riacquistano la virulenza originaria e questo è dovuto sostanzialmente alle inefficacia delle mutazioni indotte per ottenere la stabilità. Il cedimento di queste mutazioni riattiva la sequenza genetica e con essa la sua attività repressiva o attivatrice.

L'approccio della Codagenix è incentrato sulla creazione di un algoritmo, che chiamerò **codagenix**, che *in silico* introduce centinaia di mutazioni silenziose nel genoma virale in modo tale da utilizzare le coppie di codoni normalmente rappresentate nelle cellule umane. Tutti i virus utilizzano i *decodificatori ribosomiali* della cellula ospite (ribosomi) per tradurre il proprio genoma e sintetizzare le sue proteine.

Nella costruzione in silico **codagenix** agisce a livello del punto di attacco del genoma virale al ribosoma e ricodifica (deottimizza) il bias della coppia di *codoni bias* del codone dei geni virali, inserendo sequenze che vengono lette lentamente dal ribosoma della cellula ospite. Questi geni deottimizzati codificano le stesse esatte sequenze proteiche del tipo selvatico, ma lo fanno in modo subottimale. La *deottimizzazione* comporta però anche una drastica riduzione della patogenicità e contemporaneamente induce una potente risposta immunitaria grazie alla presentazione di tutti gli antigeni perfettamente abbinati del virus selvaggio, producendo così un potente vaccino.

La *deottimizzazione* della coppia di codoni di ampi segmenti di genomi virali genera virus altamente attenuati, intrinsecamente stabili che non repertano nel tipo selvatico pur mantenendo l'identità della sequenza di amminoacidi al 100% del virus genitore

Il livello di attenuazione del virus può essere personalizzato su una scala mobile, simile al "pedale del freno" di un'auto o al "volume" di una radio. Una maggiore deottimizzazione si traduce in una maggiore attenuazione, una ridotta deottimizzazione si traduce in una minore attenuazione. L'attenuazione virale può essere progettata per qualsiasi set point tra non vitale e wild-type. Il genoma risultante può quindi essere sintetizzato a partire da zero e trasferito in cellule umane e testato.

In quanto tempo si può costruire o riprogrammare un virus sintetico ?

Il dato saliente di **codagenix** è la velocità di realizzazione. In una epidemia, una volta che **codagenix** ha protetto la sequenza digitale del ceppo, ad esempio una variante, può generare un genoma "de-ottimizzato" a tutta lunghezza entro 3-5 giorni, quindi sintetizzarlo, testarlo su linee cellulari e poi su primati non umani e ottenere un vaccino candidato pronto per la produzione clinica entro quaranta giorni .

La produzione di questo vaccino **COVI-VAC** è stato sviluppato con la piattaforma **SAVE** (Synthetic Attenuated Virus Engineering) della Codagenix, che utilizza la biologia sintetica per ricodificare i geni dei virus in vaccini sicuri e stabili. **COVI-VAC** è un vaccino vivo attenuato - una forma indebolita che non causerà malattie che può essere somministrato attraverso la mucosa nasale

Attualmente quando pensiamo a una piattaforma di vaccini, pensano all'mRNA " La piattaforma codagenix è in realtà un software che ridisegna il genoma di un virus, trasformandolo da virus killer, o versione patogena, in un vaccino benigno". La sua sintesi non richiede questa catena del freddo ultra congelata pertanto è relativamente semplice.

COVI-VAC potrebbe essere più efficace nel combattere i ceppi mutanti del virus che emergeranno in futuro. Come vaccino vivo attenuato, **COVI-VAC** ha tutto il potenziale per fornire una risposta immunitaria più ampia rispetto ad altri vaccini COVID-19 che prendono di mira solo una parte del virus, il che potrebbe rivelarsi fondamentale poiché nuove varianti di SARS-CoV-2 hanno iniziato ad emergere

In sintesi:

COVI-VAC è stato sviluppato utilizzando un algoritmo che essenzialmente ricodifica i geni virali, inducendo una traduzione lenta e inefficiente dei geni virali nella cellula umana attraverso il procedimento di *deottimizzazione* . Inserendo la sequenza del virus bersaglio nell **codagenix** il questo deottimizza digitalmente il gene virale. Una volta sintetizzato il DNA corrispondente questo viene scambiato e inserito nel genoma del virus naturale. Questo processo converte essenzialmente il virus naturale da nemico ad amico, rendendolo innocuo ma in grado di generare un'ampia risposta immunitaria

I riferimenti saranno riportati in forma didascalica nella terza parte insieme a approfondimenti sui meccanismi molecolari della deotimizzazione.