

6. Novembre

## Identificata una mutazione poco nota che accelera la diffusione della variante delta

*Sono sempre stata famosa,  
è solo che nessuno lo sapeva ancora.*  
Lady Gaga

Come il mondo ha imparato a proprie spese, la **variante Delta** del coronavirus pandemico è infettiva più del doppio dei ceppi precedenti. Tuttavia, ciò che spinge la capacità di **Delta** di diffondersi così rapidamente non è ancora noto. Ora, una nuova strategia di laboratorio che consente di studiare in modo rapido e sicuro gli effetti delle mutazioni nelle varianti SARS-CoV-2, ha fornito una risposta: una mutazione poco nota nel capsido della **variante Delta** che consente al virus di inserire più codice genetico in cellule ospiti, aumentando così le possibilità che ogni cellula infetta diffonda il virus a un'altra cellula con una maggiore efficienza.

Questa scoperta pubblicata ieri, 4 novembre, su **Science** aiuta a spiegare le devastante potenza di **Delta** grazie ad un nuovo sistema di analisi mutazionale sviluppato dal team del Premio Nobel **Jennifer Doudna dell'Università della California ( Berkeley)** che consente di esaminare qualsiasi mutazione e la sua influenza sui meccanismi che regolano la replicazione virale. I ricercatori che analizzano il modo in cui le mutazioni nel genoma del coronavirus influenzano la sua attività si sono fin dall'inizio della pandemia concentrati sulla **spike protein** che gli consente di invadere le cellule umane.

Una metodologia per sondare le singole mutazioni è quello che si basa su **pseudovirus**, costrutti ingegnerizzati chiamati **VLP** o **lentovirus** capaci di esprimere una proteina del coronavirus sulla loro superficie. Attualmente i **lentovirus** esprimono solo la **spike**, non le altre tre proteine strutturali di SARS-CoV-2.

Il team di **Doudna** ha realizzato costrutti di laboratorio, definiti **VLP SARS-COV-2**, particelle simili al virus che contengono tutte le sue proteine strutturali ma mancano del suo genoma. Analizzate dall'esterno un **VLP SARS-CoV-2** sembra esattamente come il virus. *In vitro* è capace di legarsi alle cellule e di invaderle, ma poiché è privo del genoma dell'RNA del virus, non può replicarsi. Tuttavia poiché possono veicolare un frammento di **RNA messaggero (mRNA)** legato ad una sonda luminosa, ne consegue che è capace di "illuminare" e far risplendere le cellule invase dai **VLP SARS-CoV-2**. Ne consegue che più luminosa è l'intensità delle cellule che brillano dopo essere state infettate con i **VLP**, più **mRNA** sono stati rilasciati.

I ricercatori di Berkeley hanno costruito **VLP** con varie mutazioni. Una in particolare, la **R203M**, una mutazione trovata in **Delta** che altera il **nucleocapside (N)**, un attore centrale nella replicazione virale, con ruoli che includono la stabilizzazione e il rilascio del materiale genetico del virus. Questo contiene un punto caldo mutazionale: un tratto di **sette aminoacidi** che risulta mutato in ogni variante di SARS-CoV-2 di interesse o preoccupante nella maggior parte dei campioni studiati. **R203M** è una mutazione che cade in questo punto caldo. Secondo l'intensità del bagliore rilasciato da **VLP**, un singolo cambiamento di aminoacidi trovato nella proteina del **nucleocapside** di **Delta** sovralimenta (amplifica) le particelle con 10 volte più **mRNA** rispetto al virus originale.

Le cellule infettate da **VLP** portatrici di **mutazioni N** trovate nelle **varianti Alpha e Gamma** brillavano rispettivamente di 7,5 e 4,2 volte più luminose.

Un vero *coronavirus* progettato per includere la mutazione **R203M**, in condizioni di biosicurezza appropriate in laboratorio è stato utilizzato per infettare cellule polmonari in vitro. **Risultato:** il *virus mutato* ha prodotto un virus **51 volte più** infettivo di un ceppo SARS-CoV-2 originale.

Nel "mondo reale" e nelle persone infette dal coronavirus, una piccolissima proporzione di particelle virali prodotte da una cellula in realtà infetta un'altra cellula, in parte perché molte particelle virali mancano di parti o di tutto il genoma dell'RNA virale. Quindi le mutazioni che rendono il virus più efficiente nel trasferire l'RNA all'interno delle cellule ospiti possono aumentare il numero di particelle infettive prodotte.

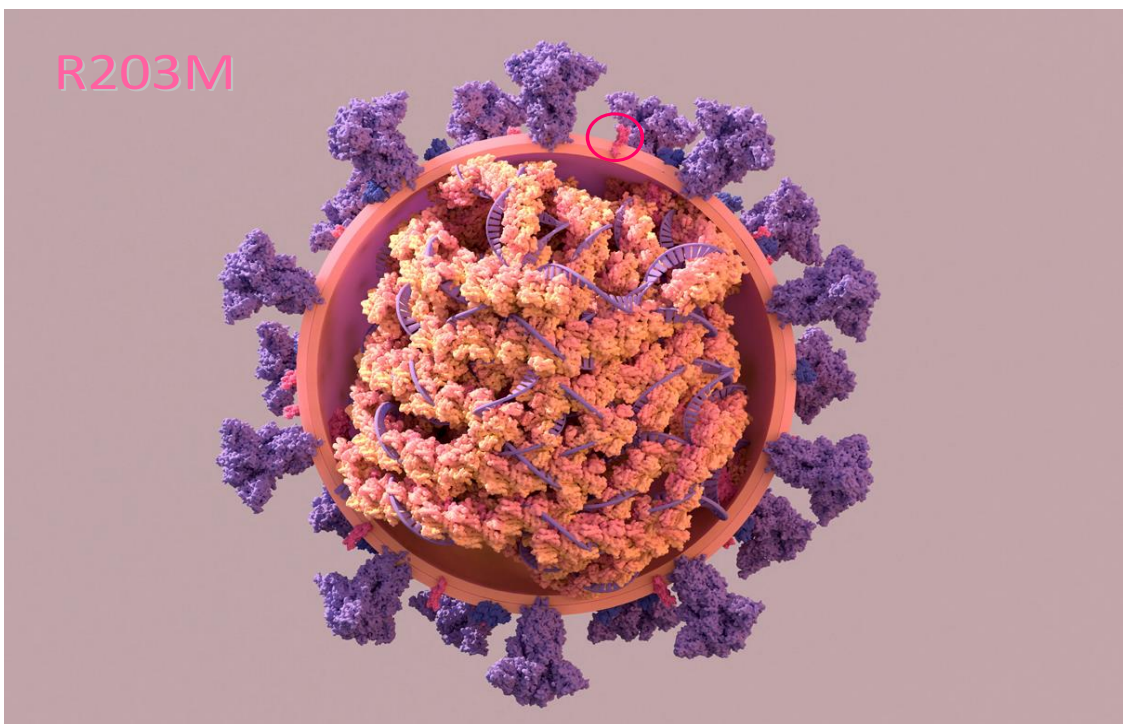
La mutazione **R203M**, che si trova nella *variante delta* amplifica nel virus migliore la capacità di produrre particelle infettive e, per questo motivo, si diffonde più rapidamente.

Questa scoperta ha potenziali ed enormi implicazioni enormi per i trattamenti perché fa luce sulla **proteina N del nucleocapside** che potrebbe diventare un *targeting* per aiutare a controllare l'infezione e a curare i pazienti.

A questo punto si tratterà di capire come la mutazione **R203M** di *Delta* e altre in **N** migliorano l'assemblaggio delle particelle virali ed il rilascio di *mRNA* alle cellule ospiti e identificare le proteine coinvolte. Bloccare questo sistema di rilascio potrebbe essere un modo efficace per fermare la diffusione di *Delta*.

Il nuovo sistema **VLP**, consentirà ai ricercatori senza accesso alla biosicurezza di alto livello di studiare come funzionano tutte e quattro le proteine strutturali del coronavirus per assemblare il virus, aiutarlo ad essere rilasciato dalle cellule per invadere altre cellule.

Tuttavia i nuovi **VLP** sono un sistema modello che potrebbe non imitare sempre la realtà, ma si propongono come un ingegnoso sistema per studiare l'assemblaggio del coronavirus e in particolare anche per individuare farmaci, inibitori che interferiscono con questi processi".



L'infettività della variante Delta può essere determinata da una mutazione nella proteina nucleocapside di SARS-CoV-2, mostrata come **spirali arancioni** che legano l'**RNA viola** del virus all'interno di una particella virale sferica.