

26. Dicembre

E se le soluzioni anti omicron fossero oltre la spike protein? ORF9b è molto più di un indizio

Ci sono cattivi esploratori che pensano che non ci siano terre dove approdare solo perché non riescono a vedere altro che mare attorno a sé.
Francis Bacon

La nuova variante **Omicron** del coronavirus pandemico ha fornito una valanga di mutazioni, molte mai viste prima, su cui gli scienziati possono riflettere. E come con le varianti precedenti, i ricercatori di Omicron sono concentrati su numerose modifiche alla **proteina spike**, che fissa la superficie di SARS-CoV-2 e le consente di attaccarsi e invadere le cellule umane.

Ma circa **20 mutazioni** di Omicron risiedono al di fuori del **gene spike**, colpendo alcune delle quasi **30 altre proteine** prodotte dal virus.

I risultati pubblicati 24 ore fa su *Nature* (23 dicembre 2021) dal Il team di **Nevan Krogan**, dell'*Università della California* suggeriscono che sarebbe da "incoscienti" ignorarli . Il lavoro ha evidenziato come nella variante di preoccupazione, **Alpha**, una mutazione al di fuori del picco aumenta i livelli di una proteina virale immunosoppressiva chiamata **ORF9b**.

Questa proteina poco studiata neutralizza temporaneamente la risposta immunitaria innata del corpo, la sua prima linea di difesa contro i patogeni, e probabilmente svolge un ruolo nell'infezione con le varianti **Alpha**, **Delta** e **Omicron**.

Il lavoro sottolinea l'importanza di guardare oltre la **spike protein** evidenziando come le mutazioni al di fuori del picco sono importanti per il modo in cui il virus si replica e fa ammalare le persone, se non di più, rispetto al solo picco.

La scoperta è in linea con importanti studi che mostrano che SARS-CoV-2 inibisce il **sistema di allerta precoce** delle cellule contro i virus, e suggerisce possibili bersagli molecolari per lo sviluppo di farmaci per ripristinare quel sistema (Banerjee AK 2020)

Sebbene l'attuale rapporto *Nature* fornisca solo dati sulla variante **Alpha** emersa un anno fa, la variante **Delta** che fino a poco tempo fa dominava il globo condivide la mutazione che aumenta i livelli di **ORF9b**. E la variante **Omicron**, ancora più contagiosa, è mutata quasi esattamente nello stesso punto.

Anche se è evidente che sono necessari ulteriori studi per capire se la mutazione ha lo stesso effetto quando agisce di concerto con le dozzine di altre mutazioni di **Omicron**.

I ricercatori del team di Krogan stanno facendo gli straordinari per capire in che modo **Omicron** influisce su **ORF9b**. Da quando **Alpha** è emerso, il team di Krogan ha spiegato come una particolare mutazione inibisca l'interferone cruciale messaggero molecolare. Quella molecola svolge un ruolo da protagonista nella prima linea di difesa del corpo contro le infezioni, innescando una cascata di attività immunitaria che uccide i virus

In un articolo su *Nature* (2020) il **QBI COVID-19 Research Group (QCRG)**, ha dimostrato che i ricercatori hanno dimostrato che **ORF9b**, una piccola proteina SARS-CoV-2 nota per inibire l'immunità innata, si lega a un'altra proteina umana chiamata **Tom70**, che si trova sulla superficie dei mitocondri. Quando una cellula riconosce l'*RNA virale*, **Tom70** è fondamentale per ricevere e

trasmettere l'allarme ad altre molecole di segnalazione, avviando una cascata che provoca la produzione di **interferone**.(Gordon DE 2020)

In altri due articoli dell'anno scorso, il **QBI COVID-19** team ha identificato una possibile strategia che le cellule umane usano per combattere l'**ORF9b**: "schiaffeggiare " i **gruppi fosfato** su un paio di aminoacidi della proteina. Un documento ha mostrato che i **gruppi fosfato** erano nella posizione perfetta per impedire che la proteina immunosoppressiva si legasse a **Tom 70** (Bouhaddou M, 2020)

Nella nuova *Naturacarta*, Krogan e i suoi colleghi confermano che questa strategia difensiva sta funzionando nelle cellule umane, ma dimostrano anche che la variante **Alpha** può potenzialmente sopraffarla aumentando drasticamente la produzione di **ORF9b**. Il team si è concentrato su una mutazione nel gene di **Alpha** per il nucleocapside, una proteina che, tra le molte funzioni, avvia la traduzione delle istruzioni dell'RNA per la costruzione di **ORF9b**. (Le varianti Delta e Omicron hanno mutazioni in questa stessa posizione.)

I ricercatori hanno ipotizzato che la mutazione abbia sostanzialmente abbassato il *livello di traduzione*, determinando la produzione di molta più proteina **ORF9b**. Abbastanza sicuro, dopo aver aggiunto la variante **Alpha** alle cellule delle vie aeree umane in laboratorio, i livelli di **ORF9b** sono saliti alle stelle rispetto ai livelli nelle cellule infettate da ceppi virali precedenti. E l'aggiunta di **ORF9b** da solo alle cellule polmonari umane ha causato il *crollò della sintesi dell'interferone*.

Infine, il team ha svolto un esperimento chiave: hanno creato una forma mutante di **ORF9b** che imitava l'aggiunta dei gruppi fosfato. Hanno dimostrato che la proteina mutante non poteva più legarsi a **Tom70** e la risposta all'interferone si è ripresa. Ciò mostra che lo stratagemma di aggiungere gruppi fosfato funziona per smussare l'azione di **ORF9b**.

La ricerca indica possibili bersagli farmacologici. Ad esempio, un composto potrebbe aumentare l'attività dell'enzima (non ancora identificato) che aggiunge **fosfati** a **ORF9b** o bloccare fisicamente il legame di **ORF9b** a **Tom70**. Il team di Krogan sta già cercando tali molecole bloccanti.

Il commento degli addetti ai lavori :

Maudry Laurent-Rolle, la Yale School of Medicine.

"È davvero una storia importante e la proteina ORF9b è il centro"

Cecile King, Università del New South Wales,

"I risultati dello studio sono "affascinanti", anche se i dati provengono dalla variante Alpha. Non ci sono prove che la mutazione... stia avendo un impatto su Omicron".

William Haseltine, presidente dell'organizzazione no-profit ACCESS Health International.

"Se il lavoro di follow-up rivelerà che alti livelli di ORF9b sono presenti anche in Omicron, ciò fornirà "una possibile spiegazione della capacità di Omicron di diffondersi così rapidamente, perché può sopprimere l'immunità innata in modo più efficace"

A chi legge:

Considerata l'importanza di esplorare oltre la **spike protein** e la rilevanza della **ORF9B** da domani inizierò a fornire le informazioni essenziali per poter seguire i lavori del team di Krogan

Riferimenti:

-Banerjee AK et al.. **SARS-CoV-2 Disrupts Splicing, Translation, and Protein Trafficking to Suppress Host Defenses.** Cell. 2020 Nov 25;183(5):1325-1339.e21.

-Bouhaddou M et. **The Global Phosphorylation Landscape of SARS-CoV-2 Infection.** Cell. 2020 Aug 6;182(3):685-712.e19.

-Gordon DE et al Krogan NJ. **A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing.** Nature. 2020 Jul;583(7816):459-468.