

6. Agosto

a 49 giorni dalla "truffa elettorale perfetta"

*Durante la campagna elettorale sono relativamente pochi
quelli che dichiarano cosa hanno veramente in testa,
e finiscono per dichiarare all'intervistatore le idee
che il committente del sondaggio desidera che vengano espresse.*

Individuato a Montreal un "sentiero" che porta al Sacro Graal

*Non è abbastanza fare dei passi che un giorno ci condurranno alla meta,
ogni passo deve essere lui stesso una meta,
nello stesso momento in cui ci porta avanti.
(Goethe)*

La cura delle infezioni da HIV e dello stesso Covid rimane una delle sfide più formidabili in biomedicina, in parte perché le cellule che contengono il DNA virale nei loro cromosomi persistono di fronte a potenti farmaci e risposte immunitarie.

Un gruppo di ricerca ha ora, per la prima volta, isolato singole cellule da questi **ostinati serbatoi virali** e caratterizzato la loro attività genica, suggerendo potenziali nuove strategie di cura.

Questo risultato è stato all'unanimità considerato come uno dei risultati più innovativi presentati alla **24a Conferenza internazionale sull'AIDS** svoltasi a Montreal la settimana scorsa
(Vedi Badeker: buone notizie da Montreal)

I ricercatori sull'AIDS hanno avuto molti trionfi da quando la malattia è emersa 42 anni fa, ma solo quattro persone sono considerate guarite e avevano tumori che hanno richiesto trapianti di midollo osseo carichi di rischi. (Vedi badeker)

I trapianti hanno ricostituito il loro sistema immunitario con cellule impermeabili all'infezione da HIV.

Gli sforzi per sviluppare cure più semplici e sicure per gli altri 38,4 milioni di persone che convivono con il virus sono stati ostacolati da un ostacolo fondamentale: l'HIV persiste nelle tasche delle cellule tacendo e si ritiene estremamente probabile (certo) che questo possa accadere anche per Sars-cov-2 e le sue "imprevedibili" varianti

Dopo essere entrato in una cellula umana e aver integrato il suo DNA nei cromosomi dell'ospite, l'HIV rimane invisibile per attaccare a meno che non inizi a produrre nuovi virus. Il trattamento antiretrovirale riduce la riproduzione dell'HIV, ma test sensibili mostrano che anche con i trattamenti più efficaci, piccole popolazioni di globuli bianchi tempestati del recettore CD4 ospitano il DNA dell'HIV in uno stato latente.

I ricercatori hanno utilizzato vari composti in quella che viene chiamata una **strategia shock-and-kill**, che risveglia i virus nascosti e distrugge direttamente le cellule ospiti o consente al sistema immunitario di fare il "lavoro sporco".

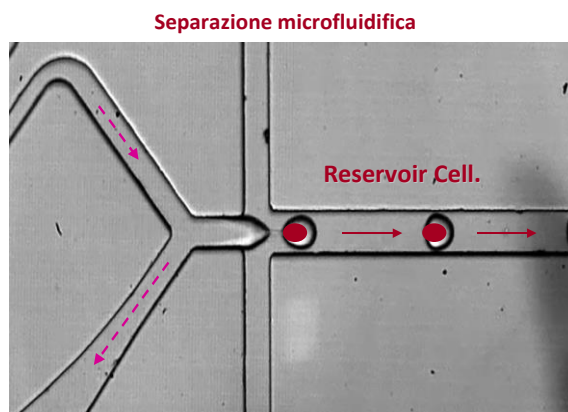
Questo, in teoria, dovrebbe ridurre notevolmente o addirittura eliminare eventuali *giacimenti virali* rimanenti. Ma le persone che interrompono gli antiretrovirali dopo aver ricevuto questi composti hanno regolarmente l'HIV alle stelle a livelli ematici elevati in poche settimane.

Alla conferenza sull'AIDS di Montreal **Eli Boritz**, immunologo presso il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), ha presentato un nuovo test unicellulare *smart* per evidenziare e selezionare i reservoir virali



Eli Boritz ha spiegato che a rendere cronica l'infezione da HIV è il fatto che il virus si nasconde dove non può essere visto dal sistema immunitario – introducendo i suoi geni nel nostro DNA all'interno di piccolissimo gruppo di cellule che fanno parte del nostro sistema immunitario. Una componente chiave della maggior parte delle strategie volte a trovare una cura dell'HIV è la ricerca di queste cellule “serbatoio” per consentire alle **cellule reservoir** a rivelare la loro firma genetica.

Il test è composto da diversi step, ognuno dei quali prevede il trasporto e lo smistamento di singole cellule attraverso canali piccolissimi, molto più sottili di un capello. Le cellule vengono separate (sorterate) utilizzando le loro caratteristiche fenotipiche e quindi stimolate a produrre sequenze di RNA. Identificabili attraverso particolari combinazioni di geni collegati alla presenza di HIV nelle cellule.



Dunque esisterebbe finalmente un modo per indurre i reservoir dell'HIV a rivelare le loro caratteristiche firme genetiche.

Il team di Boritz ha utilizzato i dispositivi per confrontare i geni attivi nelle singole cellule CD4 infettate in modo latente da tre persone sieropositive con le cellule CD4 di tre persone non infette.

Quando un gene si attiva, il suo DNA viene trascritto in un filamento di RNA messaggero (mRNA) che viene utilizzato per produrre una proteina.

Nel confronto delle cellule CD4, i ricercatori hanno analizzato l'intera suite di quasi 18.000 mRNA, il trascrittoma, e hanno trovato due modelli distinti: le cellule CD4 serbatoio hanno inibito le vie di segnalazione che tipicamente guidano la morte cellulare e hanno anche attivato i geni che hanno messo a tacere il virus stesso.

E' importante sottolineare che per svelare i nascondigli dell'HIV sono state analizzate singole cellule con il *DNA virale in uno stato latente*.

Già studi precedenti avevano isolato HIV all'interno di singole cellule serbatoio, ma gli scienziati non sono stati in grado di valutare l'attività genica della cellula ospite a causa di una tipico **Catch-22**: hanno potuto solo identificare se una cellula è stata infettata spingendo il virus a copiare se stesso, che a sua volta, probabilmente ha alterato l'espressione genica cellulare.

(Per Catch-22 una situazione come **Catch-22** , si intende che è una situazione impossibile perché non puoi fare una cosa finché non ne fai un'altra, ma non puoi fare la seconda cosa finché non fai la prima cosa. Esempio È una situazione di Catch 22 qui. Nessuno vuole supportarti finché non avrai successo, ma senza il supporto come puoi mai avere successo?)

Il Team Boitz nuovo lavoro ha aggirato il Catch-22 utilizzando una tecnica che isola singole cellule infette mentre minuscole quantità di sangue si muovono attraverso tre dispositivi microfluidici sviluppati dal fisico **Adam Abate** presso l'Università della California, San Francisco, e dal bioingegnere **Iain Clark** presso l'UC Berkeley. (prossimamente su Badeker)



Adam Abate

In sostanza, i dispositivi spingono il sangue attraverso canali in microchip che intrappolano le singole cellule in goccioline, consentendo loro di essere tagliate in modo che altri strumenti possano leggere il loro materiale genetico.

Questa è una tecnologia che prima non esisteva ed ha richiesto uno "sforzo eroico" ed hanno utilizzato i dispositivi per confrontare i geni attivi nelle singole cellule CD4 infettate in modo latente da tre persone sieropositive con le cellule CD4 di tre persone non infette. Quando un gene si attiva, il suo DNA viene trascritto in un filamento di RNA messaggero (mRNA) che viene utilizzato per produrre una proteina. Nel confronto delle cellule CD4, i ricercatori hanno analizzato l'intera suite di quasi 18.000 mRNA, il trascrittoma, e hanno trovato due modelli distinti: le cellule CD4 serbatoio hanno inibito le vie di segnalazione che tipicamente guidano la morte cellulare e hanno anche attivato i geni che hanno messo a tacere il virus stesso.

Mathias Lichterfeld, del **Brigham and Women's Hospital** che studia i serbatoi di HIV nelle persone che controllano le loro infezioni per decenni senza trattamento,



sta già perlustrando i geni che il team di Boritz ha identificato e si chiede se un metodo di modifica del genoma come CRISPR potrebbe distruggere i serbatoi, ad esempio paralizzando uno dei geni CD4 che sta bloccando il suo percorso di morte cellulare.

Lichterfeld afferma che il suo laboratorio ha un lavoro non pubblicato che suggerisce in modo simile che queste cellule serbatoio infette hanno proprietà speciali che le rendono resistenti agli attacchi immunitari.

In realtà è davvero bello come utilizzando approcci tecnologici completamente diversi tutti i gruppi siano arrivati a conclusioni relativamente simili"

Boritz, il cui gruppo ha dedicato 11 anni a questo progetto, afferma che i risultati "hanno perfettamente senso per questo fenomeno nebuloso sul quale teorizziamo **chiamato latenza del virus**".

È particolarmente intrigante sapere cosa crea questi modelli di espressione genica.

Potrebbe essere che queste cellule CD4 siano tipi distinti con proprietà speciali che consentono loro di sopravvivere alle infezioni più a lungo di altre.

Oppure potrebbe essere che l'infezione da **HIV trasformi le cellule in bunker di lunga durata** che stiamo cominciando a penetrare

Al termine della presentazione di Boritz in una conferenza stampa la prof.ssa **Sharon Lewin** Direttore del **The Peter Doherty Institute for Infection and Immunity** ritenuta la maggior esperta nella cura dell' AIDS ha affermata entusiasta *che individuare un biomarcatore delle cellule reservoir è "come trovare il Sacro Graal"*. Questo nuovo test, denominato **FIND-Seq**, consentirà di indirizzare molto meglio gli sforzi per la ricerca di una cura dell'HIV e per le terapie immunomodulatorie anti-virali

Seconda stella a destra, questo è il cammino.. e poi dritto fino al mattino! (Edoardo Bennato)



Un anno fa... Baedeker/Replay del 6 agosto

Iconografia pandemica: SARS-2 secondo Alissa Eckert e Dan Higgins

Alla fine di gennaio 2020, quando i ricercatori hanno iniziato a valutare la minaccia alla salute pubblica rappresentata dal COVID-19, il CDC (Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie) ha affidato ad Alissa Eckert e Dan Higgins il compito di dare "un volto" a SARS-2. In quella prima e memorabile rappresentazione tridimensionale, l'involucro virale appariva come una sfera grigia strutturata, quasi tappezzata. Le proteine spike, che aiutano il virus a legarsi e a invadere le cellule del tratto respiratorio di una persona, sono emerse dalla superficie come un paesaggio di inquietanti arbusti rossi. Altre proteine di membrana punteggiavano la superficie in giallo.

L'intera particella virale, o virione, fluttuava davanti a uno sfondo sfumato di carbone come se fosse posata per un ritratto Italo Calvino alla fine degli anni ottanta paragonava il nostro cervello bombardato da immagini ad un deposito di spazzatura in cui è sempre più difficile che un'immagine acquisti rilievo e che possa diventare una icona durevole nel tempo. Eppure, poche settimane dopo l'uscita, l'immagine del CDC era diventata il volto pubblico di una minaccia globale.

Michael Rossi, storico della medicina e della scienza presso l'Università di Chicago ritiene che questa immagine sia già diventata iconica e sospetta che nessun'altra immagine microbiologica sia mai diventata così popolare o onnipresente così velocemente. I rapporti sull'influenza o sui vaccini antinfluenzali, ad esempio, descrivono graficamente solo sporadicamente il virus (che peraltro ha una sorprendente

somiglianza con SARS-CoV-2), le immagini dell'HIV non hanno avuto lo stesso impatto e una simile diffusione. Il ritratto del CDC, è diventato una pietra di paragone visiva per il pubblico. È presente non solo negli avvertimenti sulla salute pubblica, ma anche nelle storie dei media ed è diventato lo scenario ineludibile nella comunicazione televisiva dai telegiornali ai talk show.

Alissa e Dan hanno iniziato a lavorare il 21 gennaio, per costruire una immagine del SARS-2 hanno trascorso circa una settimana a elaborare dettagli estetici sul guscio virale, la forma delle proteine e la combinazione di colori. La loro ricerca è stata rigorosa: poiché nessuno aveva ancora fotografato da vicino il nuovo agente patogeno, si sono consultati con i ricercatori e hanno appreso così che il nuovo agente patogeno era strettamente correlato al coronavirus della SARS. Dopo aver analizzato tutto quello era disponibile sulla struttura del coronavirus Hanno esaminato attentamente le loro scansioni osservate attraverso la microscopia elettronica criogenica (crio-EM). Inoltre hanno scaricato i dati da GENBANK, la raccolta di sequenze genetiche del National Institute of Health, e la Banca dati online delle proteine RCSB analizzandole e mettendole insieme come tanti pezzi di un puzzle.

Una volta elaborati i dettagli molecolari, sono stati testati trame, motivi di luce e profondità di campo per conferire all'immagine un aspetto tridimensionale e fotografico che comunicasse l'urgenza di questa minaccia virale emergente la cui immagine sarebbe presto diventata onnipresente. Per tutto il 2020 e l'inizio del 2021, artisti e illustratori scientifici hanno continuato a creare nuove immagini, basando le loro opere su rappresentazioni sempre più sofisticate di dati emergenti.

Con l'emergere in letteratura di dati microscopici e persino a livello molecolare, sulla forma del virione, o sulla geometria del suo RNA racchiuso, o sulla distribuzione delle proteine di superficie Tutte queste illustrazioni si sono evolute a partire da quella di Alissa e Dan , offrendo preziosi aggiornamenti sullo stato della ricerca e sui meccanismi trasmissione e infezione, un modo per comunicare informazioni complicate a un pubblico interessato ma in particolare comunicare attraverso lo strumento più potente della comunicazione: l'arte.

(per l'iconografia relativa vai all'originale)

