

15 gennaio

Un dettaglio non trascurabile: la glicosilazione

*I dettagli fanno la perfezione
e la perfezione non è un dettaglio.*

Leonardo da Vinci

Cogliere un dettaglio è l'intelligenza di comprendere l'insieme. Molte volte Piccoli dettagli che risultano impercettibili decidono tutto! Ne è un esempio lo sviluppo dei vaccini per il COVID-19 focalizzato sul bersaglio principale della risposta immunitaria umorale, la *glicoproteina spike (S)*, che media l'ingresso cellulare del virus, piuttosto che all'intera particella del virus, ed in particolare alla struttura del capsido ed ai suoi *livelli di glicosilazione*, tutt'altro che un "dettaglio" irrilevante.

Infatti la *glicosilazione* non è solo la *fase post-traduzionale* della sintesi di una proteina ma è il meccanismo che decide dove questa dovrà localizzarsi, integra la sua funzione, ne amplifica la specificità. La presenza di *glicani* aiuta il folding delle proteine, ne aumenta la solubilità, riduce l'aggregazione e limita la loro proteolisi.

Nei virus, la *componente glucidica* legata alle proteine strutturali del capsido, è indispensabile non solo per facilitare l'invasione dell'ospite, ma interviene in più steps del ciclo di vita virale.

In alcune varianti del virus molto spesso è segnalata una elevata glicosilazione delle proteine dell'involucro virale. Si tratta di un vero e proprio "camuffamento strategico" che può aiutare il virus a sfuggire con successo al controllo del sistema immunitario dell'ospite.

In particolare il dominio S1 della glicoproteina spike COVID-19 interagisce con il **CD26 umano**, un fattore immunoregolatorio chiave

CD26 è una glicoproteina della superficie cellulare da 110 kD ampiamente distribuita con nota attività di dipeptidil-peptidasi IV (DPP-IV) nel suo dominio extracellulare. Questo ectoenzima è in grado di scindere i dipeptidi ammino terminali dai polipeptidi con L-prolina o L-alanina nella penultima posizione. Sui linfociti T umani, l'espressione di CD26 appare in una fase avanzata della differenziazione timica ed è preferenzialmente limitata alla popolazione helper / memoria CD4+, e il CD26 può fornire un potente segnale di attivazione delle cellule T co-stimolatorie. La sequenza del cDNA di CD26 predice una proteina di membrana di tipo II con solo 6 aminoacidi nella sua regione citoplasmatica, suggerendo che, oltre all'attività dell'enzima DPP-IV, altre molecole che inducono il segnale possono essere associate a CD26. Esistono prove considerevoli che CD26 interagisce, presumibilmente nel suo dominio extracellulare, sia con CD45, che una proteina tirosina fosfatasi e adenosina deaminasi (ADA), ciascuna delle quali è in grado di funzionare in una via di trasduzione del segnale. Inoltre, il CD26 è il recettore per l'ADA e l'ADA sulla superficie cellulare è coinvolto in un importante meccanismo immunoregolatorio mediante il quale l'ADA rilasciato si lega all'ADA sulla superficie cellulare.

Pertanto maggiore è il grado di glicosilazione, maggiore è la probabilità che il virus sfugga alla risposta immunitaria e, di conseguenza, minore è l'efficacia di un vaccino nei confronti di varianti virali. Questo non è sicuramente un dettaglio ma rappresenta una ulteriore sfida nello sviluppo dei vaccini.

Nel capsido del SARS-CoV-2 sono presenti almeno *66 siti glicanici*, di cui 54 mostrano somiglianza con SARS-CoV

E' importante ricordare che i siti glicanici dell'HIV sono da tre a sei volte superiori a quelli presenti sui virus dell'influenza, e questo è uno dei motivi principali per cui un vaccino contro l'HIV ad oggi non è stato sviluppato con successo.

Yasunori Watanabe dell'*Università di Southampton* ha dimostrato che SARS-CoV-2 presenta più del doppio di siti glicani dell'HIV (Watanabe Y 2020) e che differiscono dai glicani host, e questo può avere implicazioni significative nella patobiologia virale e nella progettazione dei vaccini.

In sintesi: maggiore è il grado di glicosilazione, maggiore è la probabilità che il virus sfugga alla risposta immunitaria e, di conseguenza, minore è l'efficacia di un vaccino nei confronti di varianti virali e questo non è sicuramente un dettaglio di poco conto. Molte volte piccoli dettagli che risultano impercettibili decidono tutto!

Watanabe Y, et al

Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike.

Science. 2020 Jul 17;369(6501):330-333.