

19 Maggio

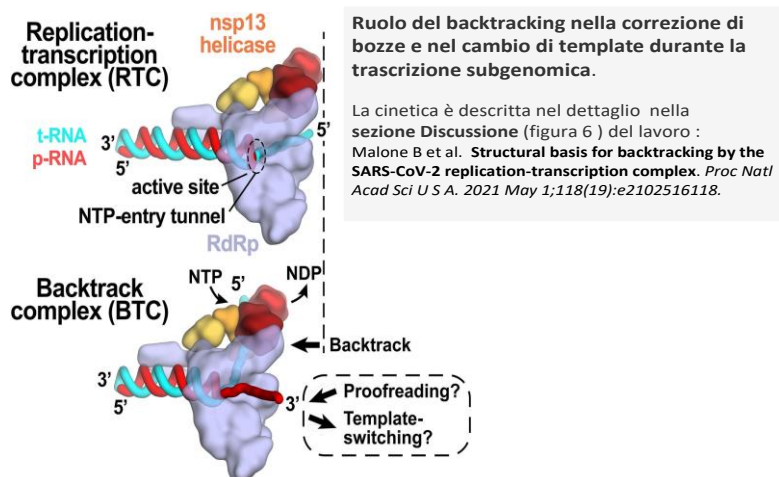
## I candidati per un vaccino anti-covid intranasale: elicasi nsp3

The winner is...

Una analisi dettagliata delle varianti nel genoma di SARS-CoV-2 può facilitare la ricerca di nuovi bersagli farmacologici ed in particolare identificare possibili candidati per un vaccino intranasale.

Il dipartimento di **Bioingegneria della Yildiz Technical University di Istanbul** ha analizzato **3458** sequenze genomiche di Sars-2 isolate da tutto il mondo (Ugurel OM 2020), ha evidenziato che l'incidenza delle mutazioni **C17747T** e **A17858G** era molto più alta di altre e coinvolgevano tutte l'enzima **nsp13**, una **elicasi** che interviene insieme a **nsp7, nsp8 ed nsp13** nella replicazione del RNA virale cooperando con RNA polimerasi RNA-dipendente (Rdp) attraverso i suoi cinque domini strutturali (Jia Z 2009). Il team di **Brandon Malone** della **Rockefeller University** ha dimostrato che **l'elicasi facilita i meccanismi di backtracking.** (Malone B 2021)

Il **backtracking** è il movimento inverso del Rdp su un template di acido nucleico. E' una caratteristica regolatrice universale della trascrizione presente in tutti gli organismi cellulari che assicura una "rilettura" del RNA trascritto assicurando così che non vi siano stati errori di trascrizione; per questo viene metaforica definito "proff-reader" o "correttore di bozze". Questo è di fatto un meccanismo cruciale utilizzato anche da Sars-2 e pertanto **l'elicasi nsp13** si propone come un possibile candidato nella progettazione di un vaccino intranasale. Utilizzando approcci di modellazione di omologia e dinamica molecolare, sono stati generati modelli strutturali dell'**elicasi nsp13** e una loro potenziale affinità, attraverso uno screening virtuale, a ~ 970.000 composti chimici differenti (White Ma 2020). L'elicasi può essere inibita da una serie di farmaci che interagiscono ed inibiscono l'elicasi (cangrelor, fludarabina, acido folico e polidatina) in particolare **l'acido folico** e la **polidatina** hanno, attraverso test in silico, dimostrato una efficacia sorprendente. Sono attualmente in corso test clinici per valutare l'effettiva efficacia (Ugurel 2020).



### RIFERIMENTO:

- Jia Z et al. Delicate structural coordination of the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus Nsp13 upon ATP hydrolysis. *Nucleic Acids Res.* 2019 Jul 9;47(12):6538-6550.
- Ugurel OM et al. Evaluation of the potency of FDA-approved drugs on wild type and mutant SARS-CoV-2 helicase (Nsp13). *Int J Biol Macromol.* 2020 Nov 15;163:1687-1696.
- Malone B et al. . Structural basis for backtracking by the SARS-CoV-2 replication-transcription complex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 May 11;118(19):e2102516118.
- White M et al. Discovery of COVID-19 Inhibitors Targeting the SARS-CoV2 Nsp13 Helicase. *bioRxiv [Preprint].* 2020 Aug 10:2020.08.09.243246.