

27. Maggio

Aspettando la malattia X: strategie difensive

L'attacco migliore è quello che non fa capire dove difendersi.

La difesa migliore è quella che non fa capire dove attaccare.

Sun Tzu

L'OMS ha elencato diverse malattie prioritarie con potenziale epidemico per le quali non esistono o sono insufficienti contromisure mediche. In risposta, la **Bill & Melinda Gates Foundation** (con il supporto di **PricewaterhouseCoopers**) sta coordinando un team di esperti in materia per creare un piano di preparazione per la **malattia X**.

La **malattia X** è causata dal **patogeno X**, un agente infettivo che attualmente non è noto per causare malattie umane, ma un possibile agente eziologico di un focolaio futuro con potenziale epidemico o pandemico (Simpson S. 2020)

Tra i possibili potenziali aggressori sconosciuti del prossimo autunno/inverno gli epidemiologi della **PricewaterhouseCoopers** una agenzia che fornisce servizi di consulenza di direzione strategica stanno concentrando, la loro attenzione sui **Sarbecovirus** che hanno già causato due importanti focolai negli esseri umani negli ultimi due decenni: SARS-CoV nel 2002-2003 e SARS-CoV-2 attualmente. La loro dichiarazione più recente è che *“ il mondo deve prepararsi alla possibilità di una futura epidemia o pandemia dovuta a un altro membro di questo sottogenere che è attualmente ospitato da pipistrelli e altri animali”*

Alla base di questa previsione ci sono questioni evolutive cruciali in sospenso a partire dalla Improvvisa comparsa del coronavirus umano SARS-CoV-2, al ruolo delle “specie serbatoio”, ai meccanismi di ricombinazione del genoma, e il suo tempo di divergenza dai virus animali.

I **Sarbecovirus**, subiscono frequenti ricombinazioni ed esibiscono una diversità genetica strutturata spazialmente su scala regionale come avviene in Cina.

SARS-CoV-2 in sé *non è un ricombinante* di alcun **Sarbecovirus** rilevato fino ad oggi e il suo motivo di legame del recettore, importante per la specificità dei recettori ACE2 umani, sembra essere un *tratto ancestrale* condiviso con i virus dei pipistrelli e non acquisito di recente a seguito di una ricombinazione come erroneamente sostenuto

Il team coordinato da **Macjei Boni** del *Center for Infectious Disease Dynamics, Department of Biology, Pennsylvania State University* ha analizzato le regioni ricombinanti di 68 genomi confermando che l'idea di uno **spillover imprevisto** non ha solide evidenze e che il lignaggio che ha dato origine a SARS-CoV-2 circolava inosservato nei pipistrelli da decenni (Boni MF 2020)

La domanda cruciale è se siamo sufficientemente preparati ed attrezzati per fronteggiare una nuova pandemia sostenuta da nuove varianti di **Sarbecovirus**.

Il team della **Aaron Diamond AIDS Research Center della Columbia University** coordinato da **Liong Liu** ha pubblicato il 19 aprile su *Science Translational Medicine* il report: **An antibody class with a common CDRH3 motif broadly neutralizes sarbecoviruses** un anticorpo monoclonale umano, (sigla **10-40**), isolato da un individuo con una precedente infezione da SARS-CoV-2, che potrebbe neutralizzare ampiamente diverse varianti di SARS-CoV-2, SARS-CoV e altri **Sarbecovirus** e un pool di anticorpi mirati a un epitopo simile della regione **3 (CDRH3)** suggerendo che questa classe di anticorpi potrebbe essere importante per la costruzione di **vaccini pan-sarbecovirus**.

L'anticorpo mAb umano, **10-40**, ha mostrato essere altamente efficace contro SARS-CoV-2 in vitro e in vivo e la sua potenza contro altri **Sarbecovirus** risulta ancora migliore, nonostante fosse isolato da un paziente con COVID-19.

Molto recentemente, tre sarbecovirus geneticamente più vicini al SARS-CoV-2 sono stati identificati nei pipistrelli in Laos, insieme ad altri due in un sottolignaggio diverso. (vedi **Badeker**) è estremamente probabile che siano suscettibili a **10-40** perché gli amminoacidi chiave che formerebbero l'epitopo RBD sono identici a quelli in *GD-Pangolin* o *RmYN02*, entrambi neutralizzati o legati da **10-40**.

Gli specialisti ritengono che **10-40** sia un candidato promettente per fronteggiare una prossima pandemia. Poiché SARS-CoV-2 continua ad evolversi, potrebbero originarsi sempre nuove varianti che sfuggono agli attuali mAb suscettibili all'azione di **10-40**.

Ad oggi numerosi *anticorpi monoclonali (mAb)* anti-SARS-CoV-2 sono stati isolati e caratterizzati, e diversi hanno dimostrato utilità clinica. Alcuni sono stati segnalati per avere un'attività ampiamente neutralizzante non solo contro SARS-CoV-2 ma anche altri **Sarbecovirus**.

Attualmente la ricerca di un vaccino contro il **pan-Sarbecovirus** è già in corso di realizzazione, comprese strategie finalizzate a neutralizzare specificamente l'elica dello stelo nella regione **S2** della spike protein o bersagli all'interno dell'RBD. Gli sforzi diretti verso quest'ultimo hanno già mostrato risultati promettenti (Walls AC. 2021)

Infine il fatto che **10-40** possa utilizzare più geni della catena V pesante e leggera e non richieda un'ampia ipermutazione somatica è certamente una buona notizia per lo sviluppo di un vaccino pan-sarbecovirus mirato all'RBD.

Riferimenti

- Simpson S et al. **Disease X: accelerating the development of medical countermeasures for the next pandemic.** Lancet Infect Dis. 2020 May;20(5):e108-e115.
- Boni MF et al. **Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic.** Nat Microbiol. 2020 Nov;5(11):1408-1417.
- Liu L et al **An antibody class with a common CDRH3 motif broadly neutralizes sarbecoviruses.** Sci Transl Med. 2022 May 25;14(646):eabn6859.
- Walls AC et al. **Elicitation of broadly protective sarbecovirus immunity by receptor-binding domain nanoparticle vaccines.** Cell. 2021 Oct 14;184(21):5432-5447.e16.

Human Coronavirus 229E	HCoV – 229E	Alpha – CoV : Duvinacovirus
Human Coronavirus OC43	HCoV – OC43	Beta – CoV : Embecovirus
Human Coronavirus NL63	HCoV – NL63	Alpha – CoV : Setracovirus
Human Coronavirus HKU1	HCoV – HKU1	Beta – CoV : Embecovirus
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus	SARS - CoV	Beta – CoV : Sarbecovirus
Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus	MERS - CoV	Beta – CoV : Merbecovirus
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus - 2	SARS – CoV - 2	Beta – CoV : Sarbecovirus

Un anno fa... Baedeker/Replay del 27 Maggio 2021

I misteri di Wuhan

Tre virologi cinesi malati a Wuhan nell'autunno 2019. L'informazione diffusa dal Wall Street Journal riaccende i riflettori sul dibattito relativo all'origine del Coronavirus e riporta in primo piano la città cinese considerata l'epicentro della pandemia. "Tre ricercatori dell'Istituto di virologia di Wuhan si sono ammalati a novembre 2019 al punto da richiedere assistenza ospedaliera, secondo un report dell'intelligence degli Stati Uniti -in precedenza secretato- che potrebbe dare ulteriore voce alle richieste sempre più pressanti per un'inchiesta completa" sull'ipotesi "se il virus Covid-19 possa essere uscito dal laboratorio", si legge nell'articolo pubblicato in esclusiva dal quotidiano americano. Il premio Nobel per la letteratura Jorge Mario Pedro Vargas Liosa ha scritto che L'incertezza è una margherita i cui petali non si finiscono mai di sfogliare. Il 4 aprile (vedi Baedeker) ho riportato i dati del "Rapporto congiunto Organizzazione mondiale della sanità (OMS) sulle origini di COVID-19". Il documento in 120 pagine, riporta i risultati dell'epidemiologia, della biologia molecolare, del campionamento del DNA, del sondaggio di comunità, della tracciabilità del virus prima che il mondo ne venisse a conoscenza nel gennaio 2020.

Il vero messaggio di tutta la relazione si legge tra le righe: in altre parole, è possibile, ma improbabile. Dice un proverbio inglese: con cento sospetti non potrai mai fare una prova. Eppure basterebbe leggere con attenzione le 36 pagine dell'indagine "L'ORIGINE DEL COVID Le persone o la natura hanno aperto il vaso di Pandora a Wuhan ? di Nicholas Wade Presenti nella sezione Breaking News per farsi una idea di quello che veramente può essere accaduto Per più di un anno, il Partito Comunista Cinese (PCC) ha sistematicamente impedito un'indagine trasparente e approfondita sull'origine della pandemia COVID-19, scegliendo invece di dedicare enormi risorse all'inganno e alla disinformazione. Solo attraverso la trasparenza possiamo apprendere cosa ha causato questa pandemia e come potremmo prevenire quella successiva. Il governo degli Stati Uniti, principale indagatore, la comunità Europa è praticamente latitante (sic!) non sa esattamente dove, quando o come il virus COVID-19, noto come SARS-CoV-2, è stato inizialmente trasmesso agli esseri umani. Non è stato ancora determinato se l'epidemia sia iniziata attraverso il contatto con animali infetti o sia stato il risultato di un incidente in un laboratorio a Wuhan.

Il virus potrebbe essere emerso naturalmente dal contatto umano con animali infetti, diffondendosi secondo uno schema coerente con un'epidemia naturale. In alternativa, un incidente di laboratorio potrebbe far pensare ad un'epidemia naturale se l'esposizione iniziale includesse solo pochi individui e se

fosse aggravata da un'infezione asintomatica. Gli scienziati cinesi hanno studiato coronavirus di origine animale in condizioni che aumentavano il rischio di esposizione accidentale e potenzialmente involontaria. La mortale ossessione del PCC per la segretezza e il controllo va a scapito della salute pubblica non solo in Cina ma in tutto il mondo. Le informazioni attualmente disponibili , combinate con il reporting open source, **evidenziano tre elementi sull'origine di COVID-19 che meritano un maggiore controllo...**
(Per continuare vai all'originale)