

28.Giugno

Perché non possiamo fare previsioni su una prossima pandemia

Non è mai stato compito dei virologi rendere il mondo un posto più pericoloso

Simon Wain-Hobson:



L'opinione di Simon Wain-Hobson ricavata da:

The Irrationality of GOF Avian Influenza Virus Research. *Front Public Health.* 2014 Jul 16;2:77.

Gain-of-function research: unknown risks. *Science.*

H5N1 viral-engineering dangers will not go away. *Nature.* 2013

Molti virologi sostengono i cosiddetti esperimenti di *guadagno di funzione* che, secondo loro, consentono previsioni sulle future pandemie e sullo sviluppo proattivo di farmaci e vaccini preventivi. Questa ricerca ha acquisito una certa notorietà nel 2011 quando due gruppi hanno modificato i virus dell'influenza aviaria in modo che potessero trasmettere in modo efficiente attraverso l'aria tra i furetti. Se mai rilasciati, questi nuovi agenti patogeni potrebbero innescare una pandemia umana.

Il potenziale pandemico di questi virus non è stato un caso, era la fine di un progetto ben definito.

Tali esperimenti possono individuare mutazioni che possono influenzare le caratteristiche dei patogeni, ma non vi è alcuna garanzia che il prossimo virus pandemico seguirà nessuna delle *roadmap genetiche* tracciate dalla ricerca sul guadagno di funzione. Un numero potenzialmente elevato di mutazioni genetiche potrebbe influenzare il comportamento dei virus, modificando i tratti virali in un modo che potrebbe rivelarsi difficile da prevedere.

Mentre l'alto livello di evidenza scientifica richiesto dalla scienza odierna significa che risultati affidabili possono essere ottenuti solo dall'inoculazione non etica degli esseri umani, sarebbe saggio considerare questi virus artificiali capaci di una virulenza fenomenale.

La ricerca sul guadagno di funzione ha un costo elevato: rendere il mondo un posto più pericoloso.

Esistono approcci alternativi. Sebbene metodi come quello di causare una "perdita" di funzione di una mutazione sospetta siano anche imperfetti dal punto di vista della previsione della prossima pandemia, almeno non presentano il rischio di iniziarne una.

Per concettualizzare il potenziale danno della ricerca sul guadagno di funzione sul potenziamento dei patogeni, c'è un esempio particolarmente illustrativo. Un studio del 2014 (Airborne Transmission of Highly Pathogenic **H7N1** Influenza Virus in Ferrets) del team di Troy Sutton del

Department of Veterinary Medicine, University of Maryland in cui i ricercatori hanno trasformato ancora una volta un virus dell'influenza aviaria (H7N1) in uno altamente trasmissibile tra i furetti.

È generalmente accettato che se un virus influenzale si trasmette tra furetti, lo farà tra umani. Quindi vale la pena notare che questo virus presumibilmente trasmissibile da uomo a uomo non ha perso virulenza. Circa il **70%** dei furetti infettati dal nuovo virus **H7N1** per via aerea ha dovuto subire l'eutanasia a causa della loro condizione di precarietà.

Una tale percentuale farebbe impallidire la mortalità della pandemia influenzale spagnola del 1918, che si stima abbia ucciso circa il **2%** delle persone infette; il **70** per cento di mortalità è alla pari con l'ebola.

Eppure le informazioni su questo nuovo virus sono disponibili sul web; il pdf può essere scaricato gratuitamente.

Gli esperimenti di guadagno di funzione, come il lavoro legittimo su agenti patogeni umani altamente virulenti, non sono privi di rischi intrinseci per la biosicurezza. Gli incidenti di laboratorio accadono. Molti ricercatori ritengono che la pandemia di influenza del 1977, causata da un virus H1N1 che non si vedeva da decenni, sia emersa da un laboratorio da qualche parte nell'Asia orientale. (Altri sospettano un incidente di sperimentazione del vaccino.)

Poi è passato a diventare un'influenza stagionale e ha circolato per i successivi 45 anni. Se mai si verificasse una perdita di laboratorio o un rilascio volontario di un virus potenziato in laboratorio ricostruito dai dati pubblicati, le conseguenze potrebbero essere una pandemia.

Nonostante i suoi rischi, la stragrande maggioranza dei virologi non ha criticato la ricerca sul guadagno di funzione per almeno tre ragioni.

In primo luogo, alcuni amministratori scientifici di alto livello lo hanno apertamente sostenuto con i soldi delle tasse.

In secondo luogo, nessuno vuole parlare del lato oscuro della scienza per paura di essere etichettato come informatore. Come scrisse Ella Wheeler Wilcox: "Ridi e il mondo ride con te, piangi e tu piangi da solo".

In terzo luogo, molti virologi ritengono che il confine tra ricerca sul guadagno di funzione e virologia di base sia sottile e qualsiasi regolamentazione ostacolerebbe il campo. È vero, la legislazione scientifica è uno *strumento contundente* a meno che la questione in questione non sia chiarissima, come nel caso dell'editing genetico di embrioni umani.

Sebbene la ricerca sul guadagno di funzione non possa fornire previsioni sulla pandemia - ci sono troppi modi in cui le nuove mutazioni potrebbero influenzare le caratteristiche virali, **quali esperimenti potrebbero essere eseguiti per fornire ai virologi le informazioni che cercano?**

Nel linguaggio attuale, si tratta di identificare le mutazioni nei geni di un virus animale che consentono loro di crescere bene e di trasmettersi efficacemente tra i mammiferi.

Per i virus dell'influenza aviaria o per i coronavirus dei pipistrelli, gli scienziati possono progettare mutazioni in geni isolati per proteine chiave sulla superficie virale (emoagglutinina per l'influenza e spike per i coronavirus) e generare così pseudotipi virali. Ciò significa fondamentalmente innestare le proteine di superficie su un virus con un track record innocuo negli esseri umani. Attraverso questo metodo, i ricercatori possono identificare un catalogo di mutazioni che possono aiutare gli pseudotipi a infettare le cellule umane. Un altro metodo prevede l'utilizzo di derivati del virus a

ciclo singolo, virus che ospitano una lesione genetica che li limita a un singolo ciclo di crescita. I derivati a ciclo singolo consentono ai ricercatori di identificare mutazioni in geni diversi dall'emoagglutinina o dalla spike e potrebbero aiutare il virus ad adattarsi a una nuova cellula ospite.

I virus dell'influenza del pollo provenienti da 13 gruppi distinti sono passati all'uomo diverse migliaia di volte, sebbene nessuno di questi eventi unici abbia creato un'epidemia. La virologia attuale è in grado di analizzare un gran numero di geni di questi virus senza ricorrere a metodi di guadagno di funzione. Probabilmente si presenterebbero mutazioni ricorrenti e i ricercatori potrebbero generalizzare sul loro effetto sulla trasmissibilità virale.

Una altra possibile alternativa è studiare virus interi.

In effetti, i virologi dovrebbero isolare i virus animali da un numero enorme di campioni sul campo, sequenziare i loro genomi e testare la loro crescita su cellule umane. Finché non vengono coltivati all'infinito, il che porterebbe a un migliore adattamento alle cellule umane, o in grandi quantità, questi esperimenti fornirebbero dati molto utili. I ricercatori che hanno scoperto un virus con cambiamenti genetici unici potrebbero mutarli in modo che corrispondano a una sequenza di consenso tra i virus animali per il lignaggio virale. In questo modo vedrebbero se la capacità di infettare e crescere bene nelle cellule umane fosse persa.

Tale lavoro è chiamato *virologia della perdita di funzione* e non pone problemi. Va avanti da secoli ed è simile allo sviluppo di vaccini contro virus attenuati.

Attraverso tali esperimenti, i virologi avrebbero appreso cosa c'era nel mondo reale e sviluppato qualche idea sui virus che potrebbero rappresentare un pericolo per l'uomo. I dati potrebbero essere sovrapposti a quelli di pseudotipi virali o esperimenti sui virus a ciclo singolo, il che aiuterebbe a comprendere ulteriormente i virus naturali.

Tuttavia va ricordato che in tutta la biologia, il background genetico è importante. La stessa mutazione può produrre risultati diversi in ceppi diversi. Ciò indica che l'impatto di alcune di queste mutazioni non può essere facilmente estrapolato. A sua volta, ciò suggerisce che il pool di mutazioni che potrebbero rendere un virus una minaccia pandemica potrebbe essere ampio, un problema sia per la ricerca sul guadagno di funzione che per gli approcci alternativi.

Inoltre ci sono una miriade di altri argomenti virologici altamente dettagliati sul motivo per cui la previsione della pandemia è praticamente impossibile.

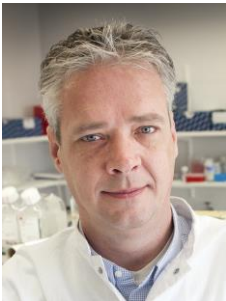
La tesi sul guadagno di funzione è stata caratterizzata dalla convinzione che la virologia sia simile all'ingegneria; basta definire il numero (ovviamente piccolo) di permutazioni di mutazioni che consentono a un virus di attraversare e trasmettere tra gli esseri umani e "lo scopriremo", dimenticando i principi di base dell'evoluzione.

L'evoluzione virale non è un esercizio di ingegneria. Da una prospettiva evolutiva, l'idea che "non vinci argento, perdi oro" non ha senso; esiste più di un adattamento che può consentire a una specie o a un virus di prosperare. Anche se la ricerca sul guadagno di funzione trova una mutazione che conferisce qualche attributo pericoloso a un virus, ciò non significa che i ricercatori abbiano trovato il prossimo killer della pandemia.

Esplorando un'altra questione complessa, Paul Simon ha escogitato *50 modi per lasciare il tuo amante*.

Sembra che il mondo stia uscendo dalla pandemia di COVID. Miliardi di dollari saranno spesi nel prossimo decennio per la preparazione alla pandemia e, anche se ci piacerebbe conoscere il prossimo ceppo di virus pandemico, non puntare sull'apprenderlo presto.

Ron Fouchier, un virologo nei Paesi Bassi e uno dei protagonisti dell'influenza con guadagno di funzione,



ha affermato in una conferenza del 2014 che potrebbero volerci 30 anni per elaborare la genetica della trasmissione dell'influenza aviaria agli esseri umani. Poiché la maggior parte di noi non riesce a vedere oltre i due, 30 anni erano un eufemismo per "non so". La ricerca sul guadagno di funzione non potrà mai mantenere la sua promessa, che è la previsione del prossimo ceppo influenzale pandemico per consentire la preparazione di farmaci e vaccini preventivi.

I virologi devono smettere di guardare la sfera di cristallo e andare avanti con il lavoro incessante di comprendere e combattere i virus. In collaborazione con l'industria, hanno già svolto un lavoro fantastico con SARS-CoV-2 in termini di diagnostica rapida, farmaci e vaccini.

Non è mai stato compito dei virologi rendere il mondo un posto più pericoloso.

[Simon Wain-Hobson è professore emerito presso l'Institute Pasteur, Parigi, dal quale si è ritirato nel 2021. Lui e i suoi colleghi sono stati i primi a sequenziare il genoma dell'HIV e Wain-Hobson ha pubblicato più di 230 articoli su virologia e cancro . Wain-Hobson è il co-fondatore di due società biotecnologiche che lavorano per sviluppare contromisure contro il cancro.](#)

Un anno fa... Baedeker/Replay del 28 giugno 2021 Il mistero della “pistola fumante”

David Baltimore presidente emerito e illustre professore di biologia, virologo, premio Nobel per le sue ricerche sulla genetica virale di recente è stato più volte citato per questa frase: "Quando ho visto per la prima volta il sito di scissione della furina nella sequenza virale, con i suoi codoni di arginina, ho detto a mia moglie che era la pistola fumante per l'origine del virus." Ogni pistola ha la sua voce e questa la conosco (dal film Il buono, il brutto, il cattivo)

Perché la metafora di una “smoking gun” e perchè queste parole rappresentano una sfida micidiale ad una origine naturale per la SARS2 ? All'interno del genoma SARS-CoV-2 c'è un inserimento di 12 nucleotidi completamente estraneo alla classe dei beta-coronavirus di cui fa parte SARS-CoV-2. In questa famiglia nessuno dei più vicini parenti con sequenze simili presente questa sequenza anomala che costituisce il sito di scissione della furina un enzima appartenente alla classe delle idrolasi che catalizza il rilascio di proteine mature a partire da precursori attraverso il taglio di legami.

Per infettare una cellula, la proteina spike sulla superficie di virus come SARS-CoV-2 deve prima essere tagliata o scissa. Il taglio non necessariamente deve essere molto preciso, ma deve essere tagliato. Diversi virus attraggono diversi tipi di "forbici" molecolari, per così dire, per fare questo taglio; il sito di scissione

formato dai famigerati 12 nucleotidi attrae la furina fornendo il modo più efficiente per eseguire un taglio. Non è necessario un sito di scissione della furina per tagliare la proteina, ma se presente rende il virus infettivo in modo più efficiente. I siti scissione sono presenti in molti coronavirus, ma in nessuno dei componenti della famiglia dei beta-coronavirus. Quindi i nucleotidi di questa sequenza potrebbero essere "saltati" da qualche altro virus ed incorporati in SARS-2.

Ad oggi nessuno ha identificato un virus che abbia esattamente questa sequenza, ma non possiamo escludere che potrebbe provenire da uno spillover, che si è successivamente evoluto nella sequenza che vediamo oggi. Così come non è da escludere che possa essersi prodotto stocasticamente, allo stesso modo possibile sospettare che "qualcuno" potrebbe averlo artificialmente messo lì dentro. Purtroppo non è possibile distinguere tra le due origini quella vera semplicemente analizzando la sequenza. Personalmente non credo al mistero (sarebbe troppo semplice). Non ci sono misteri... C'è soltanto l'insufficienza di dati o della mente. Ritengo pure che ciò che sfugge alla logica è quanto vi è di più prezioso in noi stessi e chi non ammette "l'insondabile mistero" non può considerarsi uno scienziato.

Allora che fare? La prima informazione da conoscere se nell'Istituto di virologia a Wuhan ci sono mai stati laboratori che stavano manipolando sequenze genetiche virali? E in questo caso che cosa è potrebbe essere accaduto. Il professore Baltimore ribadisce che dopo aver analizzato la sequenza del sito di scissione della furina gli è sembrata un'ipotesi ragionevole che qualcuno l'avesse messo lì. Tuttavia in coscienza ammette di non sapere se sia vero o no, ma è fermamente convinto che è un'ipotesi che va presa sul serio. Perché continua ad essere importante sapere da dove ha avuto origine il virus?

E' indispensabile ricostruire il percorso della sua origine, questo può aiutare come identificare nuovi virus altamente infettivi che potrebbero causare pandemie da cui tutti vogliamo proteggerci in un prossimo futuro. Se è tutto è avvenuto attraverso un spillover con meccanismi naturali, significa che dobbiamo aumentare la nostra sorveglianza dell'ambiente in cui viviamo. Dobbiamo cercare di identificare gli host che forniscono una capacità al virus di cambiare la sua sequenza, per diventare più infettivo. Ciò significherebbe che dobbiamo mantenere la sorveglianza sui mercati, sugli zoo, sui luoghi in cui i virus possono passare da una specie all'altra.

Ma se invece SARS-2 è nato in modo artificiale, significa che dobbiamo mettere migliori difese intorno ai laboratori, perché qualunque cosa faccia un laboratorio potrebbe uscire dal laboratorio e creare scompiglio. Significa che un lavoro di questo tipo dovrebbe continuare solo in quelli che vengono chiamati laboratori di livello 4 di biosicurezza.

Ad oggi l'origine di Sars-2 resta un enigma avvolto nel mistero, coperto dall'impenetrabilità, rinchiuso in un rebus.