

La diplomazia degli scienziati offre un terreno per costruire la pace

di Ernesto Carafoli e Dario Neri

L'attuale coesistenza col virus è una vittoria parziale, una sorta di tregua armata che accetta il rischio molto reale della comparsa di varianti virali, anche più patogene, che buchino l'immunità. Alla protezione vaccinale va affiancato lo sviluppo di nuovi farmaci capaci di eliminare il virus. Cosa è emerso da un simposio all'Accademia dei Lincei.

In tre anni, la pandemia da SARS-CoV-2 ha provocato oltre 6,6 milioni di morti, circa 180.000 dei quali erano Italiani. Ma oltre a questi numeri spaventosi, la pandemia ha provocato drammatici danni collaterali alla cultura, all'economia, alla socialità in generale, cambiando in modo negativo il modo di vivere di tutti noi. La scienza ha compiuto miracoli, producendo vaccini innovativi in tempi rapidissimi: sono stati fondamentali nella protezione della popolazione mondiale. Ma la continua insorgenza di varianti, tipica dei coronavirus come il SARS-CoV-2, non ha permesso all'immunologia l'eradicazione del virus, ma alla fine ha portato alla coesistenza della popolazione con una sua forma che, al momento, è una forma attenuata.

Il concetto di coesistenza è divenuto generale, ed è ora accettato come una vittoria, ma occorre comprendere che è una vittoria parziale, non la vittoria finale: è, per continuare ad usare la similitudine militare, un armistizio, o meglio una sorta di "tregua armata", che accetta il rischio molto reale della comparsa di varianti virali, anche più patogene, che "buchino" l'immunità, rinnovando la corsa estenuante alla quale già abbiamo assistito negli ultimi tre anni tra le nuove varianti del virus ed i nuovi vaccini.

È quindi evidente la necessità di complementare la protezione vaccinale con lo sviluppo di nuovi farmaci per eliminare il virus, ponendo così fine alla sua minaccia in modo definitivo.

Prevenzione e sconfitta delle pandemie virali

L'Accademia dei Lincei ha recentemente organizzato a Roma, su impulso e con il supporto del Consorzio delle Accademie Nazionali del G20, un Simposio Internazionale il cui scopo ([*Controlling viral pandemics: a crucial challenge for humankind*](#)) era appunto la discussione approfondita della terapia antivirale basata sulla produzione di nuovi farmaci. Il Simposio guardava anche, e specialmente, al futuro, cioè alla prevenzione delle probabili prossime pandemie.

Il programma del Simposio era di altissimo livello: tre dei Relatori erano Premi Nobel. Le relazioni hanno dapprima offerto un panorama storico delle pandemie virali e delle caratteristiche strutturali e dinamiche dei coronavirus. Hanno anche discusso l'approccio terapeutico immunologico alla pandemia presente ed i suoi grandi risultati, sino alla decisione di accettare la convivenza con il virus. Ed hanno anche discusso a fondo i danni "collaterali" della presente pandemia, insistendo sull'importanza delle procedure da adottare per limitarne gli effetti. La più significativa parte del Simposio è stata però la discussione dei nuovi approcci terapeutici post-immunologici nel trattamento delle infezioni virali: sia quella del virus SARS-CoV-2 responsabile della presente pandemia, che quelle delle probabili pandemie future. Si è anche parlato dei pochi farmaci antivirali, adattati generalmente al SARS-CoV-2 da altre patologie, che sono stati prodotti e utilizzati negli ultimi due o tre anni senza una strategia generale, ma i loro effetti nella sperimentazione umana sono risultati variabili.

Un punto importante, sul quale il Simposio si è molto soffermato perché definisce la strategia innovativa dell'attacco anti-virale, riguarda i bersagli dell'approccio terapeutico: che dovranno essere proteine cellulari, che non mutano, di cui il virus ha essenziale bisogno per esercitare la sua azione patogena. Non proteine del virus stesso, che, a causa delle loro frequenti mutazioni, possono causare l'emergenza di varianti resistenti ai farmaci antivirali. Si sono discussi ad esempio alcuni enzimi cellulari essenziali per la corretta sintesi/maturazione delle glicoproteine virali, che impedirebbero la formazione di nuove particelle virali nelle cellule infette. Ma sono state menzionate anche altre proteine (ad es., proteasi), che agiscono sul virus prima della sua penetrazione nella cellula, ad esempio promuovendo la scissione della proteina Spike che è necessaria per la penetrazione del virus. Come è ovvio, le proteine da inibire con i nuovi farmaci non dovrebbero essere di

importanza capitale per l'organismo. Questo è un punto importante, ed è stato molto discusso. In realtà non è però un problema serio perché in caso di emergenza virale acuta proteine (enzimi) importanti per l'organismo verrebbero solo inibite per i periodi di tempo limitati necessari a superare l'emergenza.

Se le sfide per le pandemie future potrebbero rivelarsi difficili e insidiose, così come lo sono state per il Covid-19, la Scienza ha recentemente fatto passi da gigante, sviluppando tecnologie rivoluzionarie che stanno enormemente facilitando e accelerando la scoperta di farmaci efficaci. Da una parte, gli studi di Biologia Strutturale (i.e., la determinazione delle strutture tridimensionali di proteine coinvolte nella malattia) e di Biologia Cellulare (i.e., la caratterizzazione funzionale delle proteine) promette di fornire i "bersagli" su cui indirizzare lo sviluppo di nuovi farmaci. Una volta identificate e validate le proteine bersaglio, la scoperta di inibitori si può avvalere di collezioni di composti chimici di amplissima dimensione ("librerie chimiche"), codificate dal DNA (acronimo "DEL", per "DNA-encoded libraries"). Tradizionalmente, i farmaci venivano scoperti saggiando collezioni di composti chimici, uno ad uno, nella speranza di identificare principi attivi, capaci di inibire la proteina bersaglio. Questa procedura è non solo molto lenta e dispendiosa, ma può al massimo saggiare un milione di composti, altrimenti i tempi e i costi diventano proibitivi. La tecnica DEL consente la costruzione e l'analisi di librerie molecolari di dimensioni e qualità senza precedenti, che contengono miliardi di molecole, nelle quali ciascun composto ("farmaco") prodotto nel corso della sintesi è accoppiato ad un "tag" di DNA che ne consente l'amplificazione e l'identificazione. La proteina cellulare che si desidera inibire viene immobilizzata su un supporto solido, contro la quale le librerie DEL vengono analizzate per scegliere le molecole con il tag DNA che interagiscono con essa. Sintetizzando, la tecnica DEL può creare miliardi di molecole con potenziale attività inibitrice – una vera e propria Banca Farmaci – che dovrà poi essere saggiata su modelli cellulari, su animali, e da ultimo, sull'uomo. Data la loro ampiezza, le librerie DEL contengono al loro interno sia "farmaci" diretti contro i bersagli necessari a combattere il virus della presente pandemia ma anche quelli probabili dei virus delle pandemie future.

Avere a disposizione una Banca Farmaci pronta per lo screening contro nuovi bersagli, basata su strutture chimiche facili da sintetizzare, rappresenta la base per sviluppare velocemente nuovi agenti farmaceutici e per produrli in

quantità idonee per il trattamento di pazienti su scala globale. Una delle Relazioni del Simposio ha descritto un diverso, ed interessante, approccio terapeutico teso ad eliminare il virus, colpendolo, a differenza dell'approccio chemioterapico descritto sopra, direttamente come bersaglio. Ha usato il "breve RNA interferente" (siRNA) per inattivarlo, ed ha descritto un metodo efficace per farlo penetrare nelle cellule. Usando un siRNA con la sequenza nucleotidica corrispondente ad una proteina conservata del virus SARS-CoV-2, ha ottenuto la scomparsa virtualmente completa del virus nelle cellule infettate. L'aspetto importante, e molto promettente, dell'approccio, è che l'effetto del siRNA non è influenzato dalle mutazioni del virus.

Conclusione generale

Dovrebbe essere risultato chiaro da quanto scritto sopra che il concetto generale alla base del Simposio che l'Accademia dei Lincei ha organizzato con il supporto delle Accademie Nazionali del Consorzio del G20 è il rifiuto di accettare la condizione di coesistenza con i virus alla quale è giunto il pur fondamentale approccio terapeutico immunologico: condizione che qui abbiamo definito come una sorta di tregua armata. La conclusione emersa dal Simposio è la necessità di dare grande ed immediato impulso alla ricerca e alla produzione di metodi, e.g., di farmaci, per eliminare i virus. Le discussioni e le conclusioni vanno viste prevalentemente in proiezione futura, perché le molto probabili prossime pandemie virali saranno le più importanti emergenze che l'umanità dovrà affrontare. Le strategie e le metodologie utilizzabili per una difesa efficace dovranno necessariamente essere globali, perché l'impegno richiesto non è alla portata delle singole possibilità Nazionali. Occorre però comprendere che non vi è scelta: in gioco è il futuro stesso dell'umanità.

- A Riccio, S Santopolo, A Rossi, S Piacentini, JF Rossignol, MG Santoro. *Impairment of SARS-CoV-2 spike glycoprotein maturation and fusion activity by nitazoxanide: an effect independent of spike variants emergence. Cell. Mol. Life Sci.* 79, 227 (2022).

- D Neri, RA Lerner. *DNA-encoded chemical libraries: a selection system based on endowing organic compounds with amplifiable information. Annu. Rev. Biochem.* 87, 479

- R Kornberg, *comunicazioni al Simposio*

Articolo pubblicato il 6 dicembre 2022 su

<https://www.huffingtonpost.it/guest/accademia-dei-lincei/>