

10. Dicembre

Gln 226 Leu una mutazione in H5N1 ad alto rischio

Quando si elimina il rischio dalla propria vita non resta molto.

Sigmund Freud



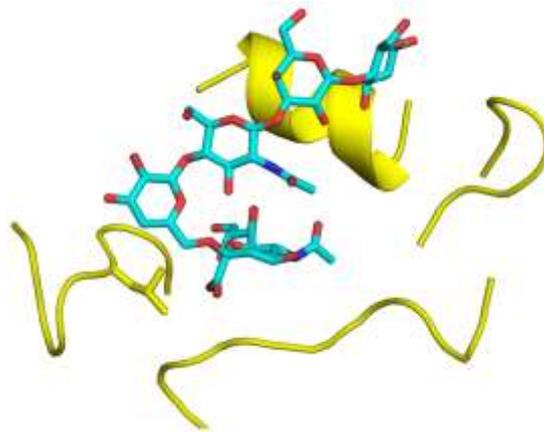
il team del Dipartimento di Biologia Strutturale e Computazionale Integrativa, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA. ha questa settimana pubblicato il report:

Lin TH et al

A single mutation in bovine influenza H5N1 hemagglutinin switches specificity to human receptors.

Science. 2024 Dec 6;386(6726):1128-1134.

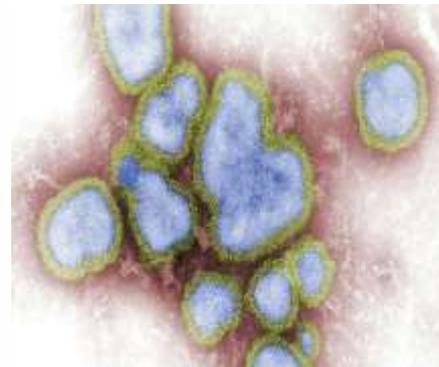
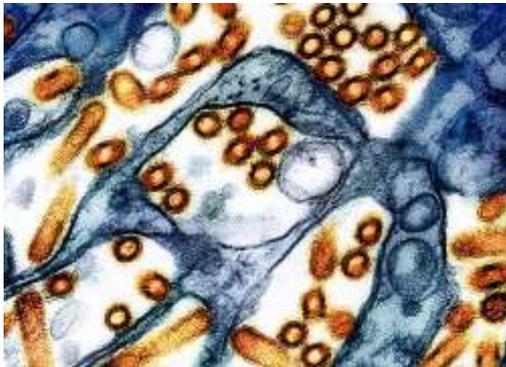
ha scoperto che una singola mutazione della proteina **emoagglutinina** di un **virus H5N1** isolato questa primavera da un lavoratore di un caseificio in Texas ha cambiato la specificità di legame della proteina dai recettori di tipo aviario a quelli di tipo umano. **L'emoagglutinina, la "H" in "H5N1"**, è una proteina che aiuta i virus influenzali a legarsi alle cellule ospiti; l'emoagglutinina riesce a farlo riconoscendo i recettori che rivestono quelle cellule.



Struttura cristallina del sito di legame del recettore del mutante dell'emoagglutinina H5N1 (giallo) legato all'analogo del recettore di tipo umano (ciano).

I recettori sono caratterizzati da determinati legami tra acido sialico e zuccheri galattosio alle estremità delle catene glicaniche connesse alle proteine sulle superfici delle cellule ospiti. I virus influenzali che si diffondono principalmente negli uccelli si legano preferibilmente ai recettori di tipo aviario, mentre i virus influenzali che si diffondono nelle persone si legano preferibilmente ai recettori di tipo umano.

I **virus clade 2.3.4.4b H5N1** che si sono diffusi negli ultimi anni attraverso uccelli selvatici e pollame, e sono stati rilevati in oltre 700 mandrie negli Stati Uniti si sono rivelati preferenziali per legarsi ai recettori di tipo aviario.



Gli scienziati concordano sul fatto che affinché **'H5N1** si diffonda in modo efficiente tra le persone, dovrebbe adattarsi a legarsi preferenzialmente ai recettori di tipo umano, che negli esseri umani sono espressi nel tratto respiratorio superiore.



James Paulson, un biochimico presso **Scripps Research** è stato tra i vari scienziati che all'inizio di quest'anno hanno riferito che i virus **H5N1 del clade 2.3.4.4b** che si diffondono nel bestiame non si erano adattati a legarsi preferenzialmente ai recettori di tipo umano.

La nuova ricerca, guidata da Paulson (*e Ian Wilson, un biologo strutturale presso Scripps Research, supporta queste scoperte*). Lo studio ha scoperto che **'l'emoagglutina di un virus H5N1 rilevato** in un lavoratore di un caseificio in Texas si legava esclusivamente ai recettori di tipo aviario. (*Anche gli esseri umani hanno recettori di tipo aviario, ma non si trovano in parti del corpo che promuovono la trasmissione dell'H5N1 tra le persone.*)

Studi precedenti hanno scoperto che mutazioni in determinate posizioni nelle proteine dell'emoagglutina potrebbero facilitare il legame dei virus influenzali ai recettori di tipo umano. Nel nuovo lavoro, i ricercatori hanno ottenuto la **sequenza genetica dell'emoagglutina** dal virus H5N1 trovato nel lavoratore del Texas e poi hanno modificato la proteina aggiungendo una mutazione. **L'emoagglutina mutata** ha scambiato l'amminoacido glutamina in posizione 226 con una leucina (Gln 226 Leu).

Le analisi hanno mostrato che l'incorporazione della **mutazione Gln 226 Leu** ha completamente cambiato la specificità di legame dell'emoagglutina ai recettori di tipo umano. Il fatto che la mutazione solitaria **nell'emoagglutina** fosse in grado di indurre il cambiamento differiva dai risultati di studi precedenti, che riportavano che normalmente erano necessarie tre o più mutazioni per effettuare il cambiamento.

L'affinità di legame **dell'emoagglutinina mutata** ai recettori di tipo umano era debole, ma Paulson ha notato che era così anche quando il virus H1N1 che ha causato la pandemia di influenza suina del 2009 è emerso per la prima volta negli esseri umani. ***Nel giro di un paio d'anni, dice, quel virus H1N1 si è adattato ad avere un'affinità di legame notevolmente più elevata.***

Il team ha anche testato altre mutazioni che si ritiene influenzino la specificità del legame del recettore. Queste mutazioni da sole non hanno modificato la **specificità dell'emoagglutinina**. Ma una di esse ha migliorato l'affinità di legame dell'emoagglutinina ai recettori di tipo umano quando combinata con la mutazione **Gln 226 Leu**.

"Stiamo suggerendo che è necessario continuare a sorvegliare i virus", afferma Wilson. "Cosa sta succedendo negli uccelli, cosa sta succedendo nelle mucche e cosa sta succedendo alle persone che vengono infettate da questi virus, e cercare segnali che ci siano tali cambiamenti che possono portare a cambiamenti nella specificità del recettore".

I ricercatori hanno anche notato che fattori che vanno oltre la specificità del legame del recettore dell'emoagglutinina, tra cui il pH di fusione della proteina, sono importanti nel determinare la trasmissione dell'H5N1.

Questo costituisce "una buona prova di principio del fatto che queste mutazioni sono sufficienti per passare" dai recettori di tipo aviario a quelli di tipo umano.