

12 Agosto

Ampia neutralizzazione del betacoronavirus da parte di un anticorpo umano specifico per l'elica dello stelo

Dora Pinto et al.

Science 3-ago-2021

DOI: 10.1126/science.abj3321

*Se sapessimo quello che stiamo facendo
non si chiamerebbe ricerca, no?*
Albert Einstein

Le ricadute di β -coronavirus nell'uomo e l'emergere di varianti di SARS-CoV-2 evidenziano la necessità di ampie contromisure per il coronavirus. L'articolo descrive cinque anticorpi monoclonali (mAb) che reagiscono in modo incrociato con l'elica dello stelo di più glicoproteine spike del coronavirus isolate da individui convalescenti COVID-19. Utilizzando studi strutturali e funzionali è stato possibile selezionare il mAb con la massima ampiezza, S2P6, capace di neutralizzare virus pseudotipizzati da tre diversi sottogeneri attraverso l'inibizione della fusione della membrana. Vengono definite le basi molecolari della sua cross-reattività. S2P6 riduce la carica virale nei criceti affetti da SARS-CoV-2 attraverso la neutralizzazione virale e le funzioni effettrici mediate da Fc. Gli anticorpi dell'elica dello stelo sono rari, spesso di stretta specificità e possono acquisire un'ampiezza di neutralizzazione attraverso mutazioni somatiche e rappresentano un bersaglio strategico per un possibile anticorpo anti-stelo

Rilevanza della ricerca

La proteina S è suddivisa in due subunità S1 e S2, la subunità S1 contiene il dominio di unione al recettore (DUR) ed è responsabile dell'attacco iniziale del virus alla cellula, tramite unione S1-recettore cellulare, mentre la subunità S2 è responsabile della fusione nella membrana cellulare per l'inserimento del RNA virale all'interno. Nei virus maturi la proteina S è presente come un trimero a forma di fungo con un DUR localizzato su *ognuna delle tre subunità S1 che fanno da testa poggiando su uno stelo molto flessibile composto dalle subunità S2*. Le proteine S appaiono distribuite aleatoriamente sulla superficie virale. I DUR cambiano continuamente passando da *"posizione alzata"* a *"sdraiata"*. *A differenza della proteina S del SARS-CoV in cui i DUR sono preferibilmente in posizione alzata, la proteina S del SARS-CoV-2 mantiene prevalentemente i DUR in posizione sdraiata*. Questo spiega il fatto che nonostante il DUR del SARS-CoV-2 mostri maggiore affinità per l'ACE, la sua minore accessibilità fa risultare una affinità d'unione SARS-CoV-2-ACE *comparabile o minore dell'affinità SARS-CoV-ACE*. Ma questa caratteristica di avere un DUR più nascosto rende più facile l'evasione dall'immunosorveglianza dell'organismo ospite cosa che si realizza nelle varianti

Gli autori

Dora Pinto^{1,†}, Maximilian M. Sauer^{2,†}, Nadine Czudnochowski^{3,†}, giugno Siong basso^{4,†}, M. Alejandra Tortorici², Michael P. Houseley³, Julia Noack³, Alexandra C. Walls², John E. Bowen², Barbara Guarino¹, Laura E. Rosen³, Julia di Iulio³, Josipa Jerak⁴, Hannah Kaiser³, Saiful Islam³, Stefano Jaconi¹, Nicole Sprugasci¹, Katja Culap¹, Rana Abdelnabi⁵, Caroline Foo⁵, Lotte Coelmont⁵, Istvan Bartha¹, Siro Bianchi¹, Chiara Silacci-Fregni¹, Jessica Bassi¹, Roberta Marzi¹, Eneida Vetti¹, Antonino Cassotta⁴, Alessandro Ceschi^{6,7,8,9}, Paolo Ferrari^{9,10,11}, Pietro E. Cippà^{10,12}, Olivier Giannini^{9,10}, Samuele Ceruti¹³, Christian Garzoni¹⁴, Agostino Riva¹⁵, Fabio Benigni¹, Elisabetta Cameroni¹, Luca Piccoli¹, Matteo S. Pizzuto¹, Megan Smithy³, David Hong³, Amalio Telenti³, Florian A. Lempp³, Johan Neyts⁵, Colin Havenar-Daughton³, Antonio Lanzavecchia¹, Federica Sallusto^{4,16}, Gyorgy Snell³, Herbert W. Virgin^{3,17,18}, Martina Beltramello¹, Davide Corti^{1,*}, David Veasler^{2,*}

¹ Humabs Biomed SA, una consociata di Vir Biotechnology, 6500 Bellinzona, Svizzera. ² Dipartimento di Biochimica, Università di Washington, Seattle, WA 98195, USA. ³ Vir Biotechnology, San Francisco, CA 94158, USA. ⁴ Istituto di ricerca in biomedicina, Università della Svizzera italiana, 6500 Bellinzona, Svizzera. ⁵ Rega Institute for Medical Research, Laboratorio di virologia e chemioterapia, KU Leuven, 3000 Leuven, Belgio. ⁶ Unità di sperimentazione clinica, Ente Ospedaliero Cantonale, 6900 Lugano, Svizzera. ⁷ Divisione di Farmacologia Clinica e Tossicologia, Istituto di Scienze Farmacologiche della Svizzera Meridionale, Ente Ospedaliero Cantonale, 6900 Lugano, Svizzera. ⁸ Dipartimento di Farmacologia Clinica e Tossicologia, Ospedale Universitario di Zurigo, 8091 Zurigo, Svizzera. ⁹ Facoltà di Scienze Biomediche, Università della Svizzera italiana, 6900 Lugano, Svizzera. ¹⁰ Dipartimento di Medicina, Ente Ospedaliero Cantonale, 6500 Bellinzona, Svizzera. ¹¹ Scuola clinica, Università del New South Wales, Sydney, NSW, 2052, Australia. ¹² Facoltà di Medicina, Università di Zurigo, 8057 Zurigo, Svizzera. ¹³ Unità di terapia intensiva, Clinica Luganese Moncucco, 6900 Lugano, Svizzera. ¹⁴ Clinica di Medicina Interna e Malattie Infettive, Clinica Luganese Moncucco, 6900 Lugano, Svizzera. ¹⁵ III Divisione di Malattie Infettive, ASST Fatebenefratelli Sacco, Ospedale Luigi Sacco, 20157 Milano, Italia. ¹⁶ Istituto di Microbiologia, ETH Zurich, 8093