

27 settembre

Definizione di epitopi resistenti alle varianti bersaglio degli anticorpi SARS-CoV-2: uno studio del consorzio COVIC

*Quando costruisci un team, cerca sempre quelli che amano vincere.
Se non riesci a trovarli, allora cerca quelli che odiano perdere.*

Ross Perot

Premessa

L'ingresso nelle cellule della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è mediato dalla sua glicoproteina di superficie, Spike. La subunità S1 di Spike contiene il dominio N-terminale (NTD) e il dominio legante il recettore (RBD), che media il riconoscimento dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) del recettore della cellula ospite. La subunità S2 guida la fusione tra il virus e le membrane delle cellule ospiti. Spike, in particolare la subunità S1, è l'obiettivo primario degli anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2.

Il Consorzio immunoterapeutico per il coronavirus (CoVIC)

Il Consorzio immunoterapeutico per il coronavirus (CoVIC) è stato formato per analizzare fianco a fianco le terapie anticorpali candidate in saggi standardizzati (Collins Fs 2020) e ora include oltre 350 anticorpi monoclonali (mAb) diretti contro la proteina Spike SARS-CoV-2 di 56 partner diversi in tutto il mondo. Il pannello include anticorpi derivati da sopravvissuti al COVID-19, phage display, librerie naïve, in silicomethodi e altre strategie, ciascuna sollecitata, valutata e selezionata utilizzando criteri distinti. Il pannello rappresenta quindi una gamma più ampia e profonda di anticorpi da cui possono essere derivate sia informazioni fondamentali che cocktail terapeutici. Con gli obiettivi dell'analisi e della gestione dei dati FAIR (trovabili, accessibili, interoperabili, riutilizzabili), nonché l'inclusione di candidati clinici altrimenti inaccessibili, le terapie anticorpali candidate sono state testate in più saggi in vitro e in vivo con dati comparativi caricati in un database accessibile al pubblico (covic.lji.org).

Le terapie e i vaccini a base di anticorpi sono essenziali per combattere la morbilità e la mortalità da COVID-19 a seguito dell'infezione da sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus-2 (SARS-CoV-2).

Molteplici mutazioni in SARS-CoV-2 che potrebbero compromettere le difese anticorpali propagate nella trasmissione da uomo a uomo ed eventi di spillover/spillback tra uomo e animale.

Per sviluppare strategie di prevenzione e terapeutiche, è stato formato un consorzio internazionale per **mappare il panorama degli epitopi sul SARS-CoV-2 Spike**, definendo e illustrando strutturalmente **sette comunità di anticorpi** diretti al dominio di legame del recettore (RBD) con impronte e profili di competizione distinti.

I test di neutralizzazione basati su pseudovirion **rivelano mutazioni di Spike, individualmente e raggruppate in varianti, che influiscono sulla funzione anticorpale tra le comunità.**

Le classi chiave di anticorpi diretti contro l'RBD mantengono l'attività di neutralizzazione contro queste varianti emergenti di SARS-CoV-2. Questi risultati forniscono **informazioni preziose** per la selezione di **cocktail anticorpali** per comprendere come le varianti virali potrebbero influenzare l'efficacia terapeutica degli anticorpi.

L'attività del COVIC è resa possibile dall'ampia partecipazione di poche centinaia di candidati terapeutici in uno studio globale, che informa quotidianamente dei principali siti di legame

anticorpale su Spike. I dati consultabili on line covic.lji.org possono essere utilizzati per prevedere e interpretare gli effetti dei COV e per la selezione strategica di terapie e cocktail efficaci contro le varianti emergenti.

La filosofia di COVIC è che la cooperazione si basa sulla profonda convinzione che nessuno riesca ad arrivare alla meta se non ci arrivano tutti. *Ritrovarsi insieme è un inizio, restare insieme è un progresso, ma riuscire a lavorare insieme è un successo.* (Henry Ford)

Risultati da consultare per gli addetti ai lavori

FS Collins, et al A

Anticorpi monoclonali neutralizzanti terapeutici: rapporto di un vertice sponsorizzato da Operation Warp Speed e National Institutes of Health

(2020) www.nih.gov/sites/default/files/research-training/initiatives/activ/20200909-mAb-summit-pub.pdf.

