

1. Novembre

Come affrontare le possibili prossime varianti: le strategie del Coronavirus Immunotherapeutic Consortium (COVIC)

Se si prevedono quattro possibili modi in cui qualcosa può andar male, e si prevengono, immediatamente se ne rivelerà un quinto.”

Arthur Bloch

Corollario alla legge di Murphy

La **proteina spike** della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 è la base di molti vaccini ed è un obiettivo primario degli anticorpi neutralizzanti dopo l'infezione da COVID-19. **Il Coronavirus Immunotherapeutic Consortium (CoVIC)**, che comprende 56 partner in tutto il mondo, ha analizzato un pannello di **269 anticorpi monoclonali (mAb)** e, sulla base dei profili di competizione, ha selezionato **186 mAb** che prendono di mira il dominio di legame del recettore in sette comunità. L'obiettivo è identificare e definire gli epitopi resistenti alle varianti presi di mira dagli anticorpi SARS-CoV-2

Lo studio, coordinato da **Katrin Hasstie** presso il *Centro per la ricerca sulle malattie infettive e sui vaccini, La Jolla Institute for Immunology*, è stata pubblicata a Settembre su *Science* (volume 374) in particolare ha analizzato il **legame anticorpale rappresentativo** utilizzando saggi di neutralizzazione dello pseudovirus per studiare l'effetto delle mutazioni degli spike sulla funzione anticorpale, comprese le combinazioni di mutazioni riscontrate in alcune varianti di interesse.

Importanza dello studio

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

Mutazioni multiple in SARS-CoV-2 che potrebbero compromettere le difese anticorpali propagate nella trasmissione da uomo a uomo e eventi di spillover o spillback tra uomo e animale. Per sviluppare strategie di prevenzione e terapeutiche, il Co Hasstie *et al* VIC ha costruito una mappa degli epitopi sulla proteina spike di SARS-CoV-2, 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 hanno rilevato mutazioni di picco, individualmente e raggruppate in varianti, che influenzano la 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 un quadro per la selezione di cocktail di trattamento anticorpale e per comprendere come le varianti virali potrebbero influenzare l'efficacia terapeutica degli anticorpi.

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** dello spike contiene il dominio N-terminale (NTD) e il dominio di legame del 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**

Da quando SARS-CoV-2 è emersa per la prima volta, si sono verificate mutazioni ricorrenti nello spike sia durante la trasmissione da uomo a uomo sia durante gli eventi di spillover o spillback tra uomo e animale). SARS-CoV-2 continuerà ad evolversi.

Comprendendo le impronte anticorpali e i modi distinti con cui gli anticorpi prendono di mira il picco, grazie a questo studio possiamo:

1-**definire** combinazioni ottimali di anticorpi monoclonali (mAb) per prevenire e trattare l'infezione da varianti emergenti e ridurre al minimo il rischio di fuga virale.

2-**misurare** la suscettibilità degli anticorpi mappati a nuove mutazioni

3-**prevedere** se gli mAb identificati potrebbero anche essere suscettibili alla fuga virale.

Il Consorzio immunoterapeutico per il coronavirus (CoVIC) è stato formato per analizzare le terapie anticorpali candidate fianco a fianco in saggi standardizzati e ad oggi include più di 350 mAb diretti contro la proteina spike SARS-CoV-2 di 56 partner diversi in quattro continenti

Il pannello prodotto include anticorpi derivati da sopravvissuti a COVID-19, esposizione fagica, librerie naïve, metodi in silico e altre strategie, ognuna delle quali è stata suscitata, valutata e selezionata utilizzando criteri distinti, pertanto rappresenta quindi una gamma più ampia e profonda di anticorpi da cui possono essere derivate sia informazioni fondamentali che cocktail terapeutici.

Nel loro insieme lo studio reso possibile dall'ampia partecipazione di poche centinaia di candidati terapeutici in uno studio globale, offre un panorama strutturale e competitivo dettagliato dei principali siti di legame degli anticorpi sulla **spike protein**. I risultati di questo sforzo possono essere utilizzati per prevedere e interpretare nell'immediato futuro i criteri per la selezione strategica di terapie e cocktail durevoli contro le varianti emergenti.