

26.Novembre

Il futuro oltre i vaccini: i nanobodyes neutralizzanti

La vita può essere capita solo all'indietro ma va vissuta in avanti.

Soren Kierkegaard

Premessa

Il futuro è, ovviamente, meno conoscibile del passato, ma non è sotto tutti gli aspetti inconoscibile. Il tempo continuerà a passare, la legge di gravità si applicherà ancora e nessuno di noi sopravviverà ai propri limiti fisiologici.

Nell'immediato futuro, gli attuali vaccini profilattici per la malattia causata da SARS-CoV-2, molto probabilmente diventeranno la *pietra angolare* nella gestione della prossima, inevitabile, endemia (COVID-22).

Purtroppo, questi vaccini stanno mostrando la loro efficacia relativa, essendo immunizzanti ma non sterilizzanti possono lasciare *una parte della popolazione vaccinata (fortunatamente minima) non protetta*; l'immunità può essere di breve durata e la loro efficacia può essere inferiore negli anziani, la fascia di età più a rischio di sviluppare un COVID-19 grave.

Inoltre la disponibilità limitata del vaccino nei paesi poveri, l'esitazione al vaccino e la continua formazione di varianti rende improbabile che questi vaccini possano dare una immunità stabile nel tempo.

In base a queste considerazioni è auspicabile che l'*immunoterapia passiva attraverso l'impiego di anticorpi* neutralizzanti capaci di prevenire o sopprimere la replicazione virale nelle vie aeree inferiori (in particolare) trovi una sua collocazione terapeutica nel salvataggio dei pazienti con COVID-19. Negli ultimi mesi lo sviluppo precoce di *anticorpi neutralizzanti* per impedire la progressione della malattia grave e la somministrazione precoce di *anticorpi neutralizzanti ricombinanti* da plasma di convalescenti ha dimostrato la potenziale capacità di ostacolare la progressione dell'infezione.

Dagli anticorpi neutralizzanti ai nanobodyes

Tuttavia la maggior parte degli *anticorpi neutralizzanti umani* convenzionali valutati negli studi clinici sono stati selezionati da pazienti convalescenti ed avevano come bersaglio l'RBM nell'RBD e nei siti sul dominio N-terminale, siti particolarmente esposti alla pressione selettiva mediata dall'anticorpo. Presumibilmente l'efficacia di questi anticorpi è attenuata nei nuovi nei nuovi **VOC SARS-CoV-2 emergenti** come nei ceppi classificati nelle linee **B.1.1.7, B.1.351 e P.1** che consentono la fuga dalla neutralizzazione anticorpale acquisita naturalmente o indotta dal vaccino.

Pochi giorni fa il **VIR-7831** (anticorpi REGN10933/REGN10987) della *Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown*, ha ottenuto l'approvazione per l'uso di emergenza dalla Food and Drug Administration per il trattamento di COVID-19 da lieve a moderato in pazienti non ospedalizzati che sono a rischio di sviluppare una malattia grave (Baum A 2021).

Anticorpi **ultra potenti** sono da circa un anno in sperimentazione clinica da un team internazionale coordinato da **Alejandra Tortrici** del *Department of Biochemistry, University of Washington*. (Tortrici A 2020)

Michael Diamond della *Washington University School of Medicine* è impegnato nella ottimizzazione di anticorpi monoclonali derivati da plasma convalescente specifici per virus con

mutazioni acquisite nel motivo di legame del recettore immunodominante (RBM) ed in particolare per le **varianti di preoccupazione (COV)** (Diamond M et al 2021) .

I **Nanobodies** Sono anticorpi a dominio singolo (sdAb), di fatto sono un frammento di anticorpo costituito da un singolo dominio di anticorpo monomero variabile. Come un intero anticorpo, sono in grado di legarsi selettivamente a uno specifico antigene. Con un peso molecolare di soli 12-15 kDa, i **nanobodies** sono molto più piccoli degli anticorpi comuni (150-160 kDa) che sono composti da due catene proteiche pesanti e due catene leggere, e anche più piccoli dei frammenti Fab (~ 50 kDa, una catena leggera e mezza catena pesante) e frammenti variabili a catena singola (~ 25 kDa, due domini variabili, uno da una catena leggera e uno da una catena pesante). Sebbene la maggior parte della ricerca sui **nanobodies** sia attualmente basata sui domini variabili della catena pesante, è stato anche dimostrato che i **nanobodies** derivati dalle catene leggere si legano specificamente agli *epitopi bersaglio*, quelli a dominio singolo sono specifici quanto un normale anticorpo e in alcuni casi sono più robusti.

Nanobodies neutralizzanti

Da circa un anno il *Department of Molecular Biosciences, The University of Texas* coordinato da **Daniel Wrapp** sta mettendo a punto il **VHH72**, una molecola composta dal dominio variabile di un anticorpo formato da una sola catena pesante che ha la capacità neutralizzare sia SARS-CoV-1 che e SARS-CoV-2 (Wrapp D 2020)

Il **VHH72** fa parte della classe molecolare dei **nanobodies** , ha la capacità di legarsi ad un epitopo nel dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike che è altamente conservata nei membri del sottogenere *Sarbecovirus* dei betacoronavirus, impedisce l'interazione del SARS-CoV-1 e del SARS-CoV-2 RBD con **l'angiotensina conversione dell'enzima 2 (ACE2)** presumibilmente destabilizzando la proteina spike .

I ricercatori del *Laboratory of Virology and Chemotherapy, Rega Institute, KU Leuven Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, 3000, di Leuven (Belgio)* hanno dimostrato che che la somministrazione profilattica di un prototipo di fusione del dominio **Fc VHH72-immunoglobulina umana G1 (IgG1) (VHH72-Fc)** è capace di limitare la replicazione di SARS-CoV-2 nei polmoni di criceti infettati sperimentalmente

Rispetto agli anticorpi monoclonali umani convenzionali, il costrutto di fusione **VHH-Fc** è più piccolo (80 kDa contro 150 kDa) è codificato da un singolo gene, ed offre vantaggi rispetto al dosaggio e alla producibilità.

Tuttavia **Anche se sono stati testati altri nanobodies neutralizzanti contro la spike del SARS-CoV-2 , nessuno, ad oggi, ha raggiunto uno sviluppo clinico avanzato**

Le aspettative del XVR011

Il **nanobodies XVR011**, anticorpo a base di **VHH72**, che combina una potente attività neutralizzante con elevata stabilità, ampia copertura e funzionalità di effettore Fc silenziato per una maggiore sicurezza, ha da poco completato le procedure previste dalle buone pratiche di fabbricazione e sta per iniziare uno sviluppo preclinico formale per valutare la sicurezza e l'efficacia della somministrazione rapida al momento del ricovero dei pazienti entro la prima settimana dai sintomi del COVID-19 (NCT04884295).

In conclusione, **XVR011** rappresenta una contromisura promettente basata su anticorpi contro la malattia causata da SARS-CoV-2 e potenziali future epidemie zoonotiche con i relativi

sarbecovirus. Anche se il futuro sembra lontano, in realtà comincia proprio adesso. *Nell'oggi cammina già il domani.* (Samuel Taylor Coleridge)

Riferimenti:

- Baum A et al. **Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies.** Science. 2020 Aug 21;369(6506):1014-1018.
- Tortorici MA et al. **Ultrapotent human antibodies protect against SARS-CoV-2 challenge via multiple mechanisms.** Science. 2020 Nov 20;370(6519):950-957.
- Diamond M et al. **SARS-CoV-2 variants show resistance to neutralization by many monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies.** Res Sq [Preprint]. 2021 Feb 10:rs.3.rs-228079.
- Wrapp D et al. **COVID-19 Response Team, Hoffmann M, Pöhlmann S, Graham BS, Callewaert N, Schepens B, Saelens X, McLellan JS. Structural Basis for Potent Neutralization of Betacoronaviruses by Single-Domain Camelid Antibodies.** Cell. 2020 May 28;181(5):1004-1015.e15.
- Boudewijns R et al. **STAT2 signaling restricts viral dissemination but drives severe pneumonia in SARS-CoV-2 infected hamsters.** Nat Commun. 2020 Nov 17;11(1):5838.

A chi legge

Da circa un anno (Gennaio 2021) su **Badeker** sono riportate riflessioni periodiche sull'efficacia dei vaccini in base ai dai pubblicati "probabilmente" attendibili. Riporto quelle più indicative. La rilettura può essere illuminante

Gennaio

18.01.21: Immunità sterilizzanti e non sterilizzanti.

19.01.21: Illusioni immunitarie

21.01.21 : Avviso ai lettori di Baedeker: sono in arrivo le "varianti"

Febbraio

16.02.21: Perché le varianti mi preoccupano

21.02.21: Il futuro del COVID-19 sarà l'endemia?

Marzo

23.03.21: Quando non puoi avere quello che ami...

Aprile

03.04.21: La fiducia nei vaccini: una porta aperta in una stanza senza muri.

Maggio

09.05.21: Le conseguenze delle convinzioni errate sui vaccini

Luglio

01.07.21: La grande fuga: le varianti che eludono le risposte neutralizzanti

Agosto

03.08.21: La vaccinazione impedirà di diffondere il virus?

20.08.21: Finalmente ! : durata degli anticorpi indotti dal vaccino mRNA-1273 contro le varianti SARS-CoV-2

28.08.21: E' vero che la protezione dei vaccini sta progressivamente calando?: le cinque domande senza risposta che tutti si fanno.

Ottobre

08.10.21

14.09.21: L'obbligo vaccinale non cura ma tiene la stragrande maggioranza dei vaccinati, fuori dall'ospedale e dall'obitorio modo le persone vaccinate diffondono la variante delta: i test di trasmissibilità

11.10.21: Lo sapevo...solo il 25 % dei vaccini promessi e stanziati verrà donato ai paesi poveri

08.10.21: Le caratteristiche immunologiche che regolano la transizione del COVID-19 all'endemia