

6. Maggio

87G7: un anticorpo capace di neutralizzare tutte le attuali varianti di Sars-Cov-2

*La fiducia è bene,
il controllo è meglio.*
Vladimir Lenin

L'evoluzione in corso di SARS-CoV-2 ha portato all'emergere di **Omicron**, che mostra un sorprendente potenziale di fuga immunitaria attraverso mutazioni in siti antigenici chiave sulla proteina spike. Molte di queste mutazioni si localizzano nel dominio di legame del recettore ACE2 della proteina spike, annullando l'attività neutralizzante degli anticorpi terapeutici che erano efficaci contro altre varianti di preoccupazione (VOC) all'inizio della pandemia.

Questa massiccia propagazione ha consentito una rapida evoluzione del virus, portando all'emergere indipendente di una moltitudine di varianti a partire dalla fine del 2020.

Cinque di queste sono state dichiarate dall'OMS come varianti preoccupanti (VOC)

B.1.1.7 (Alpha) ,

B.1.351 (Beta),

P.1 (Gamma),

B.1.617.2 (Delta)

B.1.1.529 (Omicron; sottovarianti principali BA.1 e BA.2)

In quanto mostrano una maggiore trasmissione, immuni evasione e/o malattia potenziata.

Altre varianti che si sono diffuse meno ampiamente, ma con mutazioni come quelle presenti all'interno dei COV, sono state **definite varianti di interesse (VOI)**

come C.37

(Lambda)

B.1.621 (Mu)

Alcune varianti di SARS-CoV-2, in particolare Beta, Gamma e **Omicron**, hanno accumulato mutazioni nella proteina spike (S) che correlano con la fuga dall'immunità umorale. I sieri di pazienti infettati con il ceppo ancestrale e i sieri di vaccinati COVID-19 mostrano riduzioni da 3 a 9 volte dell'attività di neutralizzazione contro Beta e Gamma, **mentre l'attività neutralizzante contro l'Omicron emergente a livello globale è ridotta a circa 25-40 -**

Con **l'aumento della sieroprevalenza** della popolazione globale a causa dell'infezione naturale e/o della vaccinazione, l'evoluzione in corso di SARS-CoV-2 può portare all'emergere continuo di varianti antigenicamente derivate che mettono a repentaglio l'efficacia dei vaccini e delle terapie a base di anticorpi.

L'ingresso di SARS-CoV-2 nelle cellule ospiti è mediato dalla glicoproteina S trimerica che consiste di due subunità: S1 e S2. La subunità S1 si lega al **recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2)** dell'ospite e la subunità S2 realizza la fusione della membrana. Il dominio N-terminale (NTD) e il dominio di legame del recettore (RBD), all'interno della subunità S1, sono i principali bersagli degli anticorpi neutralizzanti.

Questi domini sono punti caldi per le mutazioni osservate nelle varianti SARS-CoV-2 che consentono la fuga di anticorpi neutralizzanti il siero da individui infetti o vaccinati e di anticorpi

monoclonali diretti da NTD e RBD. Le mutazioni di fuga nell'RBD sono concentrate nelle quattro classi di epitopi neutralizzanti principali e strutturalmente definite nell'RBD

In particolare, le proteine spike delle sottovarianti emergenti [Omicron BA.1](#) e [BA.2](#) portano un insieme senza precedenti di mutazioni (circa 30 sostituzioni, delezioni o inserimenti) con sostituzioni di amminoacidi in ciascuna di queste classi di epitopi neutralizzanti incluso:

K417N (classe 1),
E484A (classe 2)
G446V (classe 3)
G339D (classe 4)

nonché mutazioni nell'epitopo neutralizzante principale nell'NTD (es. G142D e delezione dei residui 143-145, supersito NTD), potenziando fuga virale dall'immunità mediata da anticorpi provocata da vaccino e infezione

Le **mutazioni di fuga** hanno anche un effetto devastante sulla neutralizzazione da parte dei potenti anticorpi neutralizzanti ACE2-bloccanti corrispondenti a quelli che sono autorizzati per l'uso di emergenza per il trattamento del COVID-19.

REGN10933 e REGN10987 (Regeneron),
LY-CoV555 e LY-CoV016 (Eli Lilly)

hanno perso completamente la neutralizzazione dell'[Omicron](#),
COV2-2130 e COV2-2196 (mAb madre di AZD1061 e AZD8895, AstraZeneca)

mostrano un valore intermedio da 12 a 428 volte e da 74 a 197 volte la perdita del potenziale di neutralizzazione contro [BA.1 Omicron](#), rispettivamente

Degli **anticorpi clinicamente approvati o autorizzati**

S309 (genitore del mAb clinico VIR-7831, Vir Biotechnology)

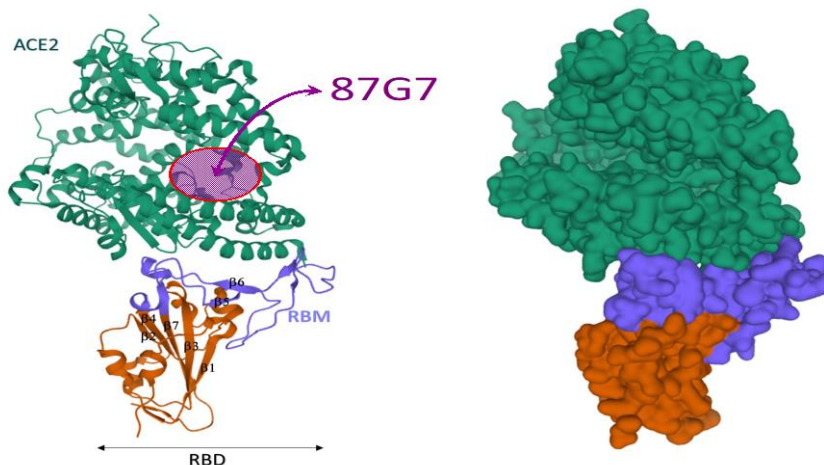
mantiene una neutralizzazione significativa contro [BA.1 Omicron](#) (perdita di potenza da 2 a 3 volte) ma la sua potenza è significativamente ridotta contro [BA.2 Omicron](#) (perdita di potenza di 27 volte)

In generale, [Omicron](#) sfugge agli anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 esistenti con poche eccezioni, il che ha importanti conseguenze per le strategie di trattamento basate su anticorpi per COVID-19. L'isolamento e la caratterizzazione approfondita di anticorpi ampiamente neutralizzanti e protettivi possono indirizzare lo sviluppo di vaccini migliorati e trattamenti con anticorpi monoclonali per COVID-19 che sono più resistenti alle varianti SARS-CoV-2 antigenicamente derivate.

La sezione di Virologia del *Infectious Diseases and Immunology Division, Department of Biomolecular Health Sciences, dell'Università di, Utrecht University, Utrecht*, ha sintetizzato un **anticorpo bloccante ACE2** rubricato come **87G7** che conferisce ampia neutralizzazione e protezione contro [Omicron](#) e le varianti preoccupanti di SARS-CoV-2 tra cui i VOC Alpha, Beta, Gamma, Delta e Omicron (BA.1/BA.2).

Utilizzando la *microscopia crioelettronica* e gli *esperimenti di mutagenesi* diretti al sito, si è potuto dimostrare che **87G7** prende di mira un "patch" di residui idrofobici nel sito di **legame ACE2** che sono altamente conservati nelle varianti SARS-CoV-2, spiegando così la sua ampia capacità di neutralizzazione.

87G7 ha protetto topi e/o criceti in modo profilattico contro tutti gli attuali COV SARS-CoV-2 e ha mostrato attività terapeutica contro la sfida SARS-CoV-2 in entrambi i modelli animali e si candida come agente profilattico o terapeutico per COVID-19 che grazie alla sua resilienza alla diversità antigenica SARS-CoV-



Riferimento

-Du W et al **An ACE2-blocking antibody confers broad neutralization and protection against Omicron and other SARS-CoV-2 variants of concern.** Sci Immunol. 2022 Apr 26:eabp9312.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 6 Maggio 2021

COVI-VAC, Parte Terza: la clinica, lo sviluppo, il mercato

Le nazioni ed i suoi abitanti, spinti da un demenziale egoismo stanno facendo a gara per entrare e rinchiudersi nei recinti che proteggeranno gli eletti, il “gregge degli immuni” e si ostinano a non voler accettare la dura realtà di questa e delle future pandemie : nessuno di noi è al sicuro finché tutti noi non siamo al sicuro a livello planetario. Questo potrebbe avvenire se avessimo a disposizione miliardi di vaccini facilmente somministrabili condizione al momento impensabile ed irrealizzabile. Una soluzione (non “la soluzione”) potrebbe venire dai vaccini di seconda generazione e/o da una somministrazione senza ago implementate da una diagnostica basata su tecnologia volatologica . COVI-VAC è un esempio di prototipo di un vaccino di seconda generazione che potrebbe essere già disponibile se si realizzassero cinque condizioni che esamineremo nel dettaglio nella sezioni “NO AGO” .

Oggi faremo il punto su quello che è stato fatto e che si sta facendo attualmente da un punto di vista sperimentale, lo status of the art (nell’accezione di Michael Quinion) Codagenix e il Serum Institute of India hanno avviato una prima sperimentazione clinica nell'uomo del loro vaccino COVI-VAC anti covid-19 intranasale monodose. I partner stanno valutando COVIVAC, in uno studio clinico di fase 1 su 48 soggetti nel Regno Unito gestito da hVIVO una filiale di Open Orphan plc. per consentire una valutazione approfondita della sicurezza del prodotto e il monitoraggio dei volontari in tempo reale.

Progettato come studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, lo studio sta valutando i livelli di dose per ottenere la sicurezza e la tollerabilità COVI-VAC. Al primo piccolo gruppo di giovani volontari adulti dosi standard vengono instillate e saranno poi attentamente monitorati e testati regolarmente i parametri per definire sicurezza ed efficacia. Lo studio seguirà una metodologia standard di incremento progressivo della dose. La prima fase di questo studio dovrebbe fornire le prove per sostenere questa aspettativa di una breve durata della diffusione del virus, oltre a dimostrare che il virus del vaccino è effettivamente altamente indebolito e non causa malattie. Inoltre, lo studio sta valutando a capacità del

vaccino di provocare una risposta immunitaria, misurando gli anticorpi neutralizzanti, l'immunità della mucosa nelle vie aeree e l'immunità cellulare.

Poiché il vaccino COVI-VAC utilizza una forma indebolita di virus vivo, c'è una remota possibilità che i volontari possano trasmettere il virus nella comunità o addirittura contrarre una patologia specifica . Per prevenire o mitigare questi potenziali rischi, tutti test vengono condotti in una struttura di quarantena sicura nell'East London, un ulteriore livello di cautela nonostante non sia previsto alcun requisito normativo che imponga di testare il vaccino in una struttura di quarantena. COVI-VAC fa parte di una serie di candidati vaccini COVID-19 di seconda generazione progettati per proteggere le persone contro COVID-19 senza l'uso di aghi. Tuttavia, un efficace vaccino intranasale monodose potrebbe attualmente uno spazio nel mercato in particolare nel controllo dell'immunità di gregge e/o per sostenere la protezione contro il virus e tenere sotto controllo....

(Per continuare vai al formato originale)

Domani 7 Maggio

I problemi della prossima pandemia: il “marketing” del sequenziamento

(Parte Prima)