

8.Ottobre

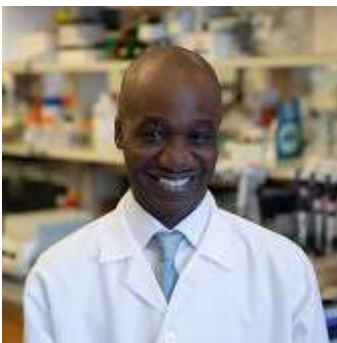
La somministrazione di un cocktail di anticorpi monoclonali con un vaccino altera l'immunità umorale o cellulare indotta?

Un barista che non sa fare i cocktail è come un cielo senza stelle.
Francis Scott Fitzgerald

I **vaccini** e le terapie con **anticorpi monoclonali (mAb)** sono ora gli unici sistemi efficaci per combattere la pandemia di COVID-19.

Tuttavia, non è chiaro se la somministrazione contemporanea di **vaccini e mAb** o uno subito dopo l'altro influisca sull'efficacia del vaccino.

Il team di **Joseph Nkolola** del *Center for Virology and Vaccine Research di Boston*,



ha somministrato contemporaneamente un **vaccino SARS-CoV-2 a base di adenovirus** e un **cocktail mAb specifico per SARS-CoV-2 a primati non umani**.

Hanno scoperto che la somministrazione simultanea del **cocktail mAb** con il **vaccino** non ha alterato **l'immunità umorale** o **cellulare** indotta dal vaccino negli animali, suggerendo che la somministrazione di questi trattamenti contemporaneamente non pregiudicherebbe l'efficacia del vaccino negli esseri umani.

Gli anticorpi **monoclonali umani (mAb) che** prendono di mira la glicoproteina spike del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) offrono un **approccio promettente** per la prevenzione e il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19).

Dati i tassi di vaccinazione globali non ottimali, l'immunità in calo negli individui vaccinati e l'emergere di varianti preoccupanti di SARS-CoV-2, l'uso di **mAbs** per la prevenzione di COVID-19 può aumentare e potrebbe dover essere somministrato insieme ai vaccini in determinati contesti.

Tuttavia, **non è noto** se la somministrazione di **mAbs** influenzerà l'immunogenicità dei vaccini SARS-CoV-2.

Oil team di Boston ha dimostrato che usando un **vaccino SARS-CoV-2 basato su vettore di adenovirus**, somministrato in simultanea con **mAbs SARS-CoV-2** non diminuisce l'immunità umorale o cellulare indotta dal vaccino nei **macachi cynomolgus**.

Questi risultati suggeriscono che **i mAbs SARS-CoV-2 e i vaccini SARS-CoV-2 basati su vettori virali** possono essere somministrati insieme senza perdita di potenza di entrambi i prodotti

In conclusione il cocktail **AZD7442 mAb** ha mantenuto una certa attività di neutralizzazione contro la variante SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron).

Questi risultati sono coerenti con quelli del team di **Laura Van Blargann del Department of Medicine della Washington University** che mostrano che molti mAbs SARS-CoV-2 perdono una sostanziale efficacia contro **B.1.1.529**



In questo studio è stato testato un pannello di anticorpi monoclonali di dominio di legame anti-recettore (mAb) corrispondenti a quelli in uso clinico:

Vir Biotechnology (S309, il genitore mAb di VIR-7831 (sotrovimab)

AstraZeneca (COV2-2196 e COV2-2130, i mAbs genitori di AZD8895 e AZD1061)

Regeneron (REGN10933 e REGN10987,

Eli Lilly (LY-CoV555 e LY-CoV016)

Celltrion (CT-P59)

per la loro capacità di neutralizzare un B.1.1.529 infettivo Omicron isolato.

Diversi mAb (**LY-CoV555**, **LY-CoV016**, **REGN10933**, **REGN10987** e **CT-P59**) hanno perso completamente l'attività neutralizzante contro **B.1.1.529** in entrambe le cellule Vero-TMPRSS2 e Vero-hACE2-TMPRSS2, mentre altri sono stati ridotti (combinazione COV2-2196 e COV2-2130, diminuzione di circa 12 volte) o minimamente colpiti (S309).

Complessivamente i risultati **suggeriscono che molti, ma non tutti, gli anticorpi in uso clinico potrebbero perdere efficacia contro la variante B.1.1.529 Omicron.**

VanBlargan LA et al , Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. Nat Med. 2022 Mar;28(3):490-495..

La combinazione **AZD7442 mAb** ha recentemente ricevuto l'autorizzazione all'uso di emergenza dalla Food and Drug Administration statunitense .

Il **vaccino RhAd52.S-PP** non è attualmente in fase di sviluppo clinico ma è analogo al vaccino Ad26.COV2.S in quanto entrambi sono vaccini ricombinanti basati su vettori di adenovirus che esprimono la stessa proteina stabilizzata SARS-CoV-2 S.

Lo studio di Boston ha diversi limiti importanti.

In primo luogo, resta da determinare la generalizzabilità dei dati ottenuti confrontati con altre piattaforme vaccinali, compresi i vaccini mRNA e i vaccini proteici adiuvati.

È possibile che gli mAb possano influenzare i vaccini a base di proteine più dei vaccini a base di geni.

In secondo luogo, sebbene questi dati attuali mostrino che i mAbs SARS-CoV-2 possono essere co-somministrati con un vaccino a base di vettori senza perdita di potenza di entrambi i prodotti, ulteriori studi dovrebbero valutare qualsiasi potenziale impatto sull'efficacia protettiva.

In terzo luogo, esistono differenze importanti tra macachi e umani e, quindi, saranno necessari studi clinici per confermare questi risultati. Tuttavia, i dati attuali dimostrano che i mAbs SARS-CoV-2 e un vaccino a base di vettore di adenovirus possono essere co-somministrati nei macachi.

Nkolola JP et al *A bivalent SARS-CoV-2 monoclonal antibody combination does not affect the immunogenicity of a vector-based COVID-19 vaccine in macaques. Sci Transl Med. 2022 Oct 5;14(665):eabo6160*

Un anno fa... Baedeker/Replay del 8 ottobre

BANAL un "cugino stretto" di Sars-cov-2 potrebbe diventare domani Sars-cov-3?

La notizia è che "cugini stretti" di SARS-CoV-2, scovati in Laos nel buio di grotte calcaree possono fornire indizi preziosi sulle origini della pandemia e, in particolare, dimostrare per la prima volta che una caratteristica strutturale del virus pandemico esiste in natura e non abbia una origine "artificiale" (leggi costruito in laboratorio). Quando il SARS-CoV-2 è stato scoperto all'inizio del 2020, alcuni ricercatori inizialmente sospettarono che potesse essere stato progettato in laboratorio ed essere sfuggito accidentalmente. Una regione della proteina di superficie virale che si aggancia ai recettori cellulari umani mostrava un "adattamento inquietante" che faceva sospettare di poter essere stata costruita in laboratorio.

Ora, la scoperta di tre coronavirus nei pipistrelli che vivono in alcune grotte nel Laos aggiunge un peso sostanziale alle prove esistenti che il virus non è stato progettato. I tre virus, riportati in una pre stampa su Research Square il 17 settembre, sono i parenti più stretti di SARS-CoV-2 trovati fino ad oggi e sono i primi scoperti che sono "quasi identici" e confermerebbe l'ipotesi che la parte centrale e funzionale di SARS-CoV-2 ha un'origine naturale. Alcuni scienziati affermano che questa scoperta non modifica il cosiddetto scenario di "fuga da laboratorio", in cui un virus naturale e inalterato ha prima infettato gli esseri umani che svolgono lavori sul campo o in laboratorio. "La scoperta del Laos non sposta affatto l'ago", afferma Gilles Demaneuf, un ricercatore del gruppo DRASTIC che ha difeso ad oltranza su internet l'ipotesi dell'origine da laboratorio. Questi virus dei pipistrelli, soprannominati BANAL, perché i ricercatori li hanno trovati nei tamponi anali dei pipistrelli, vengono considerati "virus nuovi" apparsi dopo la comparsa di SARS-CoV-2, e pertanto non avrebbero potuto scatenare la pandemia. Lo studio espande ulteriormente l'albero genealogico di SARS-CoV-2 e pone nuove domande su come potrebbe essere sorto.

I virus BANAL potrebbero rappresentare una minaccia per gli stessi umani, in quanto viene fortemente ipotizzato che in un futuro non lontano questo virus potrebbe essere SARS-CoV-3. Un team di ricercatori dell'Università Nazionale del Laos che lavora con i colleghi dell'Istituto Pasteur, che ha dei laboratori che operano in Laos, ha campionato 645 pipistrelli provenienti da quattro siti diversi. Nel terreno carsico del distretto di Feuang, hanno trovato pipistrelli di tre diverse specie del genere Rhinolophus infettati da virus fino al 96,8% identici nella sequenza genetica a SARS-CoV-2. Il precedente isolato più vicino, RaTG13, proveniva da un'altra specie di pipistrello, *R. sinicus*, che viveva in una grotta a Mojiang, nella provincia cinese dello Yunnan.

La sua somiglianza con SARS-CoV-2 è del 96,2%, solo leggermente inferiore ai virus BANAL, ma esiste una profonda distinzione tra i nuovi isolati e RaTG13. È noto che SARS-CoV-2 utilizza la sua proteina di superficie, spike, per agganciarsi ai recettori cellulari umani noti come enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) e avviare così l'infezione. Una piccola porzione della spike, chiamata dominio di

legame al recettore (RBD), svolge un ruolo guida in questo processo. Rispetto al RBD su RaTG13, quelli degli isolati BANAL sono molto più vicini in sequenza a quello su SARS-CoV-2. Inoltre, la cristallografia di BANAL-236, l'unico isolato cresciuto in coltura, un'impresa di laboratorio difficile, ha mostrato che la sua struttura era identica all'RBD di SARS-CoV-2.

Negli studi in vitro , BANAL-236 ha facilmente infettato le cellule che avevano il recettore ACE2 umano. " Gli isolati BANAL si uniscono a un elenco crescente di coronavirus di pipistrello correlati a Sarascov-2 un che sono stati trovati anche in Cambogia, Thailandia e Giappone. Tutti sono in Rhinolophus , o ferro di cavallo, pipistrelli, che non migrano lontano ma spesso infettano altre specie che condividono le stesse grotte. Ciò consente ai coronavirus di saltare, saltare e saltare nei paesi del sud-est asiatico e in Cina Gli isolati BANAL, come tutti i parenti stretti di SARS-CoV-2, mancano di un componente caratteristico del virus pandemico noto come sito di scissione della furina. La proteina spike del virus umano ha una porzione centrale centro che, quando viene scissa dalla furina, un enzima umano, aumenta notevolmente l'infettività e la virulenza. Siti di scissione della furina sono stati trovati in coronavirus di pipistrello lontani da SARS-CoV-2 sull'albero genealogico. **Ma i coronavirus non hanno bisogno di un sito di scissione della furina per ammalare gli animali. Ma l'assenza del sito di scissione della furina in BANAL-236 e in altri parenti di SARS-CoV-2 solleva la questione di come e quando il progenitore del virus pandemico potrebbe aver attivato questo sito.** Sono molti i ricercatori che pensano che questo possa essere avvenuto quando ha scambiato materiale genetico con altri coronavirus più distanti che presentano un sito di scissione della furina in quanto la ricombinazione avviene nei pipistrelli con un'alta frequenza.

Altri sostengono che è più probabile che la ricombinazione si sia verificata in alcune altre specie animali coinfectate con un coronavirus di pipistrello o con una diversa che ha un sito di scissione della furina, che potrebbe includere qualsiasi specie dai canidi ai roditori ai felini. È anche possibile che il sito di scissione della furina sia sorto senza alcuna ricombinazione. Questo tipo di virus si replica molto velocemente negli esseri umani, in particolare se non hanno alcuna immunità precedente, e accumula molte mutazioni che potrebbero generare un sito di furina. E mentre stava maturando queste mutazioni, il virus avrebbe potuto "circolare silenziosamente" da una persona all'altra, dandogli il tempo di spostarsi inosservato da un'area rurale a Wuhan, in Cina, dove è scoppiata la pandemia all'inizio del 2020.

A chi legge A proposito del ruolo centrale della furina può essere interessante leggere : Il mistero della pistola fumante del 28.06.21