

20. Febbraio

Dal restyling dei monoclonali un arma in più

*Le armi sono come i soldi;
nessuno ne ha mai abbastanza.*

Martin Amis

Gli anticorpi monoclonali hanno rivoluzionato il trattamento di alcuni tumori e malattie autoimmuni, ma hanno avuto un successo limitato contro le malattie infettive. La situazione è cambiata quest'anno, come riportato nella revue di **Daide Coorti** del *Humabs Biomed SA, a subsidiary of Vir Biotechnology*, di Bellinzona poichè gli anticorpi monoclonali (mAb) hanno fatto breccia contro Sars-cov-2 e altri agenti patogeni potenzialmente letali, tra cui il virus respiratorio sinciziale (RSV), l'HIV e i parassiti della malaria. (Corti D 2021)

Per produrre mAbs, gli scienziati isolano gli anticorpi più potenti da animali da laboratorio e umani e li riproducono in quantità massicce Trentacinque anni dopo l'approvazione da parte della FDA di un primo anticorpo monoclonale, questi agenti biologici rappresentano quasi un quinto delle nuove approvazioni di farmaci dell'agenzia ogni anno. (Mullard A 2021)

Con i progressi nella clonazione, nei modelli animali e nella cristallografia a raggi X, i ricercatori possono ora creare e esaminare più mAb che mai, semplificando la loro ricerca. I mAbs SARS-CoV-2 hanno mostrato risultati promettenti negli studi clinici nel 2020 e, alla fine di quest'anno, la Food and Drug Administration degli Stati Uniti aveva concesso l'autorizzazione all'uso di emergenza a tre persone per il trattamento di COVID-19 e, in alcuni casi, per prevenire l'infezione.

Si stanno sviluppando anche monoclonali contro l'influenza, lo Zika e il citomegalovirus. Grandi speranze circondano due candidati progettati per prevenire l'RSV in tutti i bambini .

I costi elevati e la necessità di infondere **mAbs** in clinica li hanno messi fuori portata per molti. Ma con il crollo dei prezzi, le iniezioni sostituiscono le infusioni e i nuovi monoclonali più potenti , potrebbero diventare armi standard nell'arsenale delle malattie infettive.

Gli **anticorpi monoclonali** sono più difficili da produrre di molti farmaci e spesso sono estremamente costosi, il che significa che la domanda potrebbe superare l'offerta e molti paesi potrebbero non essere in grado di permetterseli. L'operazione **Warp Speed** del governo degli Stati Uniti ha investito 450 milioni di dollari in **Regeneron** per produrre fino a 300.000 "dosi" del suo cocktail entro la fine dell'anno, che sarebbero state distribuite gratuitamente agli americani Regeneron, che sta collaborando con Roche per aumentare la capacità di produzione, afferma che spera di aumentare fino a produrre 250.000 dosi al mese.

Sieroterapia delle malattie infettive

La sieroterapia si riferisce alla trasfusione terapeutica di siero sanguigno da precedenti umani sopravvissuti a una malattia o animali che sono stati immunizzati contro organismi specifici al fine di trasferire l'immunità passiva. L'uso della sieroterapia nella medicina delle malattie infettive è stato introdotto nel 1890 da von Behring e Kitasato per combattere il tetano e la difterite (Behring & Kitasato 2013) e ha portato allo sviluppo dell'antitossina difterica nel 1894. Questo prodotto è ancora in uso e ha contribuito alla drastica riduzione della mortalità dovuta alla difterite molti anni prima dell'avvento del vaccino contro la difterite alla fine degli anni '40. Vent'anni dopo il primo uso dell'antitossina, il siero di convalescenza dei sopravvissuti all'influenza spagnola del 1918 fu usato per trattare la polmonite, mostrando un modesto livello di efficacia quando somministrato subito dopo l'insorgenza dei sintomi (Redden WR 1919)

Negli anni successivi fino ai giorni nostri, l'efficacia del plasma convalescente per il trattamento delle infezioni respiratorie virali è stata sondata in diversi studi che hanno mostrato alcune evidenze per una riduzione della mortalità, specialmente se somministrato precocemente dopo l'insorgenza dei sintomi (Mair-Jenkis J 2015)

Tuttavia, questi studi non hanno mostrato formalmente efficacia a causa del moderato rischio di bias e della mancanza di gruppi di controllo. Il più grande studio per valutare l'efficacia del plasma convalescente è stato recentemente condotto nel Regno Unito (studio randomizzato di valutazione della terapia COVID-19 [RECOVERY]) in cui vengono testati una serie di potenziali trattamenti per la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lato nei pazienti ospedalizzati. A metà gennaio 2021, il reclutamento per il braccio plasma convalescente dello studio è stato chiuso a causa dell'inutilità.

Il comitato per il monitoraggio dei dati ha esaminato tutti i dati degli studi, inclusi 1.873 decessi segnalati tra 10.406 pazienti randomizzati, e ha concluso che non ci sono differenze significative nell'endpoint primario di mortalità. L'analisi dei risultati completi sarà importante per capire se il plasma convalescente ha un ruolo terapeutico in particolari sottogruppi di pazienti. Infatti, in altri due studi recenti, il plasma convalescente ha dimostrato di essere una valida opzione di trattamento per i pazienti ospedalizzati se fornito nelle prime fasi del decorso della malattia prima che i pazienti richiedano ventilazione o vengano ricoverati nell'unità di terapia intensiva (ICU) (Ma T, Tworek A. 2021)

Un'importante limitazione della terapia al plasma convalescente è la difficoltà di standardizzare la potenza neutralizzante delle dosi plasmatiche e i titoli complessivi da modesti a bassi di anticorpi neutralizzanti che vengono somministrati, suggerendo che gli approcci basati su anticorpi monoclonali (mAb) sono più adatti per il trattamento del paziente .

mAbs

Un **mAb** è definito come un anticorpo derivato da un singolo **clone di cellule B** e riconosce un unico **epitopo** .

Gli **anticorpi monoclonali** sono stati generati per la prima volta nel 1975 nei topi utilizzando la tecnologia dell'ibridoma, portando al primo **mAb** autorizzato nel 1986 (muronomab contro il CD3 umano) utilizzato principalmente per prevenire il rigetto del trapianto di rene.

Legandosi al loro **epitopo** affine sugli antigeni bersaglio, i **mAb** possono mediare molteplici effetti come l'interruzione della funzione dell'antigene bersaglio e l'eliminazione di cellule o agenti patogeni.

In molti casi, la funzione degli **mAbs** è mediata non solo dal legame all'antigene bersaglio da parte del frammento legante l'antigene (Fab), ma anche dal reclutamento di cellule immunitarie o del complemento sierico attraverso la porzione cristallizzabile del frammento (Fc), nota come funzioni effettrici. Questi concetti generali sono validi per gli **mAb neutralizzanti antivirali** che agiscono attraverso molteplici meccanismi.

Il team coordinato da **Alexandra Walls** *Department of Biochemistry, University of Washington*, e da ricercatori del *Unité de Virologie Structurale dell'Istituto Pasteur (Parigi)* e del *Department of Infectious Diseases and Immunology dell'università di Utrecht University* ha dimostrato che anticorpi neutralizzanti possono essere efficaci **in vivo** prendendo di mira virus liberi e cellule infettate da virus attraverso una serie di meccanismi, tra cui il blocco diretto dell'ingresso virale

(neutralizzazione), o il blocco indiretto dell'ingresso virale mediante reticolazione dei virioni, inattivazione la glicoproteina di ingresso virale (p. es., mimetismo del recettore) impedendo l'uscita del virus dalle cellule infette o bloccando la diffusione del virus da cellula a cellula (p. es., bloccando la formazione di sincizi cellulari). (Walls AC 2019)

La scorsa settimana la **Food and Drug Administration (FDA)** statunitense ha concesso l'autorizzazione all'uso di emergenza per un anticorpo monoclonale che in studi in provetta neutralizza la variante SARS-CoV-2 **Omicron** e la sua "sottovariante" **BA.2**.

Il monoclonale, **bebtelovimab**, prodotto da Eli Lilly and Company, può essere utilizzato in persone di almeno 12 anni con COVID-19 da lieve a moderato e ad alto rischio di progressione verso una malattia grave.

A gennaio, la FDA ha revocato le autorizzazioni all'uso di emergenza per altri due trattamenti monoclonali, uno realizzato da Eli Lilly, l'altro da Regeneron Pharmaceuticals, che non hanno neutralizzato Omicron.

Sotrovimab, un altro monoclonale autorizzato prima della comparsa di **Omicron**, sembra avere un'attività "sufficiente" contro di esso e BA.2, secondo studi brevemente descritti nei comunicati stampa dai suoi produttori, Vir Biotechnology e GlaxoSmithKline. Ma un rapporto di pre stampa, pubblicato su bioRxiv il 9 febbraio, ha suggerito che BA.2 avesse una "marcata resistenza" al sotrovimab negli studi di laboratorio. Oltre ai monoclonali, tre farmaci antivirali ampiamente utilizzati per mesi per trattare il COVID-19 sono efficaci anche contro Omicron, affermano i loro produttori.

Riferimenti :

-Walls AC et al. Cryo-electron microscopy structure of a coronavirus spike glycoprotein trimer. *Nature*. 2016 Mar 3;531(7592):114-117.

-Corti D et al. COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell*. 2021 Jun 10;184(12):3086-3108.

Mullard A. FDA approves 100th monoclonal antibody product. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Jul;20(7):491-495.

-Behring E. & Kitasato S. Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. Philipps-Universität Marburg, 2013

-Redden W.R. Treatment of Influenza-Pneumonia by Use of Convalescent Human Serum.

Boston Med. Surg. J. 1919; **181**: 688-691

-Mair-Jenkins J. Convalescent Plasma Study Group The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J. Infect. Dis.* 2015; **211**: 80-90

-Ma T. et al. The Role of Disease Severity and Demographics in the Clinical Course of COVID-19 Patients Treated with Convalescent Plasma. *medRxiv*. 2021;

-Tworek A. Convalescent plasma treatment is associated with lower mortality and better outcomes in high-risk COVID-19 patients: propensity-score matched case-control study. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; **105**: 209-215

-Chen Jet al. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. *J Chem Inf Model*. 2022 Jan 24;62(2):412-422.

-Gupta A et al. COMET-ICE Investigators. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021 Nov 18;385(21):1941-1950.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 20.Febbraio 2021

Egoismo e miopia pandemica

Con la pandemia di Covid-19 quasi tutta la popolazione mondiale deve fare i conti con una emergenza di cui non si vede ancora la fine. Eppure i paesi ricchi continuano a impedire una equa distribuzione dei vaccini contro il virus. E' l'ultimo capitolo di uno scandalo politico e morale

cominciato nel 1994 quando gli Stati Uniti, La Germania, Il Giappone, La Svizzera , il Regno Unito e la Francia imposero attraverso l'accordo TRIPS (TRIPs (Trade-Related aspects of Intellectual Property rights) sui diritti di proprietà intellettuale, un'ampia tutela dei brevetti a vantaggio delle loro industrie farmaceutiche la cui morale è nulla più che la regolarizzazione dell'egoismo.(Jeremy Bentham)

E' quindi anche colpa dei paesi ricchi se milioni di persone ancora oggi continuano a non avere accesso a farmaci essenziali. Dal 2001 i brevetti si possono sospendere, ma finora i paesi ricchi lo hanno consentito solo per i farmaci contro l'AIDS. L'argomento principale addotto è che la tutela dei brevetti è l'unico modo per garantire profitti a lungo termine alle industrie farmaceutiche che altrimenti non investirebbero nella ricerca. Ma nel caso del COVID-19 questa tesi è ancora più debole perché la maggior parte dei fondi usati per lo sviluppo dei vaccini viene da imponenti sovvenzioni statali.

Oggi in un Summit virtuale, Johnson ha promesso di donare ai Paesi emergenti le dosi che non servono al Regno Unito. Gli Usa contribuiranno con 2 miliardi di dollari al Covax, il fondo per l'accesso globale alle inoculazioni: in totale l'impegno finanziario dei Paesi del G7 sarà di 7,5 miliardi di euro. A proposito del COVAX vedi quanto ho scritto nei giorni precedenti

Qualcosa si muove? Forse, ma le resistenze sono ancora tante a partire dall'idea che i paesi del sud del mondo non sono in grado di riprodurre farmaci alta qualità smentita nei fatti da Thailandia e Sud Africa durante l'epidemia di AIDS. I pregiudizi tecnologici persistono. La cooperazione tra l'Università di Oxford, Astra Zeneca e il Serum Institute of India dà l'idea di quello che si potrebbe fare se i paesi più ricchi non continuassero a puntare sull'egoismo che non consiste nel vivere come gli pare ma nell'esigere che gli altri vivano come pare a loro. Temo purtroppo che l'egoismo durerà finché le grammatiche del mondo manterranno gli "aggettivi possessivi"
(vedi testo integrale)