

1. Febbraio

Proteine “esca” e pescatori di virus

*Avere una canna da pesca in mano è solo una scusa
per esplorare la profondità del mare e rivelare
i misteri che prima esistevano solo nei sogni.*

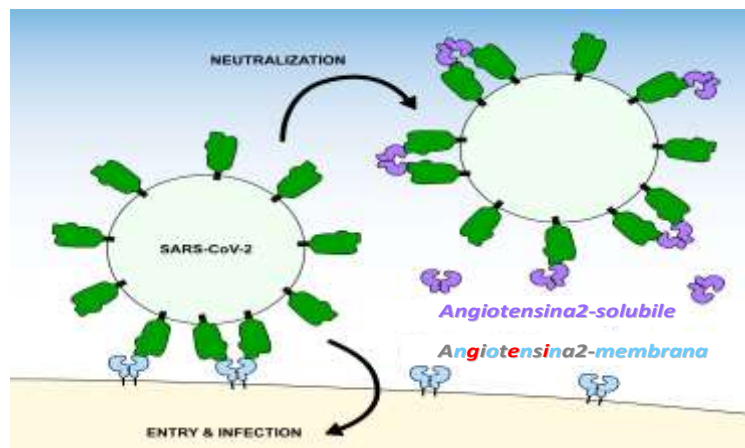
Fennel Hudson

Stato dell'arte...

Mentre la lotta contro il COVID-19 va avanti e il virus continua a mutare, i vaccini e diversi anticorpali monoclonali stanno perdendo parte della loro efficacia. Ciò aggiunge urgenza a una strategia per prevenire e curare la malattia che, in teoria, potrebbe fermare tutte le varianti di SARS-CoV-2.

L'idea

L'idea è quella di inondare il corpo di proteine che imitano il recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), la proteina della superficie cellulare che SARS-CoV-2 utilizza per entrare nelle cellule.



Queste **esche** si legherebbero alla *proteina spike* del virus, disarmandolo ed in questo modo potrebbero sia proteggere le persone dall'infezione sia aiutare i pazienti COVID-19 a eliminare il virus dal corpo.



Esche intercettatrici

Un' **esca ACE2** ha recentemente completato le prime prove di sicurezza negli esseri umani e le prove di altri **“progetti esca”** dovrebbero essere attivati presto. Una recente pre stampa riporta che dare ai topi un **gene che codifica per un'esca** può fornire una protezione a lungo termine, una strategia che potrebbe teoricamente aiutare milioni di pazienti immunocompromessi che non

sono in grado di attivare una robusta risposta immunitaria ai vaccini. Il successo contro COVID-19 potrebbe anche aumentare gli sforzi per sviluppare *esche* contro altre malattie infettive che vanno dall'influenza all'Ebola.

Venti anni fa l'intuizione

I gruppi di ricerca hanno esplorato per molti anni l'idea di *recettori esca per l'HIV* e pochi altri virus, ma hanno fatto pochi progressi clinici per vari motivi. La strategia è stata ideata durante lo scoppio della sindrome respiratoria acuta grave (SARS) 2 ben venti anni fa!

Nel **2003**, una malattia appena identificata chiamata *sindrome respiratoria acuta grave (SARS)* si diffondeva rapidamente in tutto il mondo. Un nuovo coronavirus (SARS-CoV) è veniva identificato come l'agente patogeno della SARS, capace di scatenare una polmonite grave e insufficienza polmonare acuta, spesso letale.

Nelle linee cellulari, *l'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2)* veniva identificato come un potenziale recettore SARS-CoV. L'elevata letalità delle infezioni da SARS-CoV, il suo enorme impatto economico e sociale, i timori di nuove epidemie e il potenziale uso improprio di tali virus come armi biologiche resero indispensabile e prioritario comprendere i meccanismi molecolari della patogenesi della SARS-CoV.

Due anni dopo, nel **2005** il team di **Josef Penninger**, biologo molecolare allora *all'Istituto di biologia molecolare di Vienna*,



scoprivano che il coronavirus SARS, si legava nei topi all'ACE-2 fornendo la prima prova genetica che ACE2 è un recettore SARS-CoV cruciale in vivo.

Le infezioni da SARS-CoV e la proteina Spike del SARS-CoV riducevano l'espressione di ACE2. In particolare, l'iniezione di SARS-CoV Spike nei topi peggiorava l'insufficienza polmonare acuta in vivo che poteva essere attenuata bloccando la via renina-angiotensina.

Questi risultati fornirono una spiegazione a livello molecolare del motivo per cui le infezioni da SARS-CoV causavano insufficienza polmonare grave e spesso letale suggerendo un razionale per la SARS e possibilmente altri virus delle malattie respiratorie.

Kuba K et al. [A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 \(ACE2\) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. 2005 Aug;11\(8\):875-9.](#)

Il team di **Penninger** riuscì a sintetizzare solo la parte di ACE2 che sporge sopra la superficie cellulare ed è esposta al virus dimostrando che *l'esca* proteggeva parzialmente i topi dall'insufficienza polmonare e da altri sintomi causati dalla disfunzione dell'ACE2. Ma non ebbero il tempo di testare la loro *esca* sugli animali con la SARS prima che l'epidemia originale svanisse.

Quando alla fine del **2019** SARS-CoV-2 ha fatto la sua comparsa **Penninger** che lavorava con parte del suo team alla **Università della British Columbia a Vancouver**, e i suoi colleghi hanno ripreso le loro ricerche sulle esche dimostrando la loro efficacia contro la Sars-Cov-2 nelle colture in vitro: **Monteil V et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. Cell. 2020 May 14;181(4):905-913.e7..**

Ed in vivo:

Gawish R et al. ACE2 is the critical in vivo receptor for SARS-CoV-2 in a novel COVID-19 mouse model with TNF- and IFN γ -driven immunopathology. Elife. 2022 Jan 13;11:e74623.

e contemporaneamente **Penninger** concedeva in licenza la strategia ad **APEIRON Biologics**, una società austriaca che aveva precedentemente fondato.

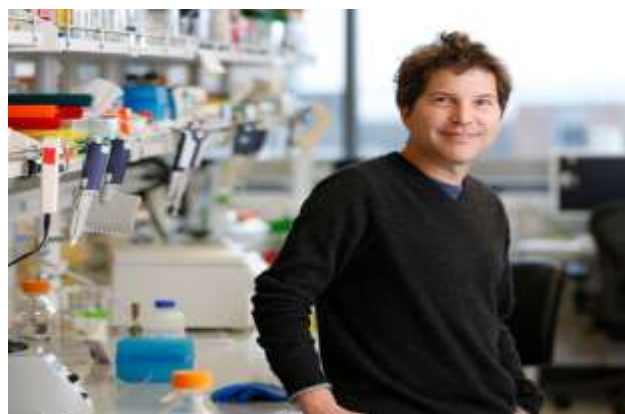


Grazie ad una serie di piccoli test sull'uomo di una forma iniettata *dell'esca ACE2 questa* si è dimostrata *sicura*, in particolare *non ha innescato anomalie della pressione sanguigna* o altri problemi metabolici, tuttavia *ha avuto scarso effetto* nel ridurre la gravità del COVID-19.

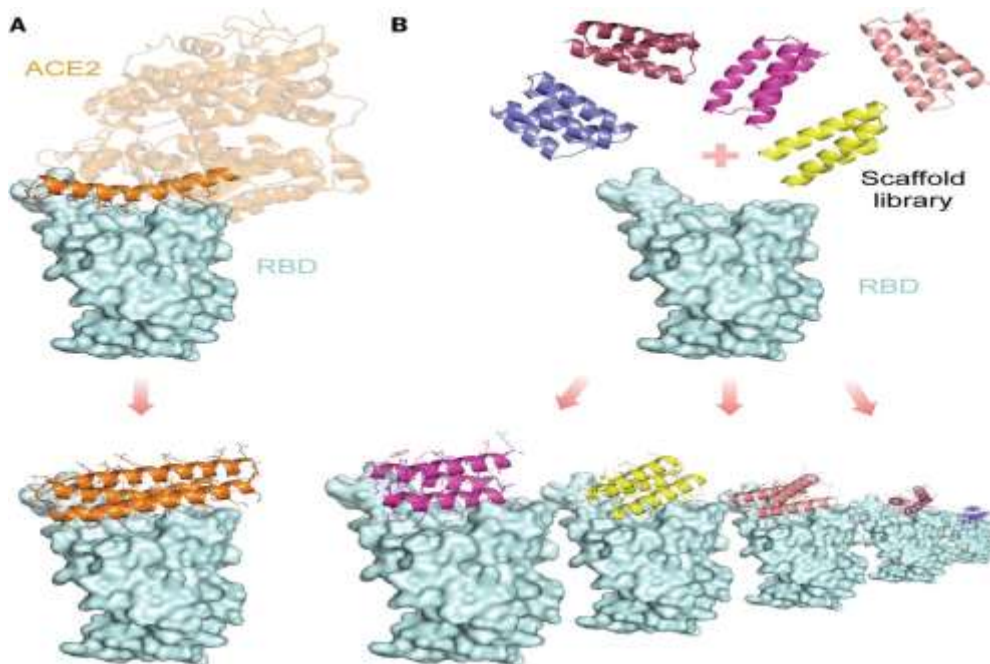
Penninger sostiene che ciò dipende perché veniva somministrato ai pazienti relativamente tardi nella loro malattia. L'azienda sta ora perseguendo la varietà inalata e l'anno scorso ha concluso uno studio iniziale sulla sicurezza negli esseri umani. Sebbene la società non abbia ancora pubblicato i risultati, **Penninger** è fiducioso dei dati ottenuti: work in progress...

Anche altri gruppi a partire dall'idea di Penninger stanno creando nuove versioni progettate per durare più a lungo nel corpo e legarsi più strettamente alla proteina spike del virus, riducendo la dose necessaria.

Nel 2020, ad esempio, il team di **David Baker**, progettista di proteine presso *l'Università di Washington*



ha progettato un'esca composta da tre copie della regione legante ACE2 abbinando la simmetria in tre parti di ACE2 su membrane cellulari



Panoramica degli approcci di progettazione computazionale.

(A) Progettazione di proteine elicoidali che incorporano l'elica ACE2. (B) Progettazione de novo su larga scala di piccoli scaffold elicoidali (in alto) seguita da docking RIF per identificare la forma e le modalità di legame chimicamente complementari.

Cao L et al. De novo design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors. Science. 2020 Oct 23;370(6515):426-431.

I test su cellule in vitro e su topi hanno mostrato che le esche erano altamente efficaci nel bloccare l'infezione Da Sars-cov-2

Attualmente il team di Baker sta collaborando con una startup sudcoreana, la **SK Bioscience**,



che afferma di voler iniziare i test sulla sicurezza umana entro la fine dell'anno.

Hunt AC et al. Multivalent designed proteins neutralize SARS-CoV-2 variants of concern and confer protection against infection in mice. Sci Transl Med. 2022 May 25;14(646):eabn1252.

Procko, ex postdoc nel laboratorio di Baker che si è trasferito all'Università dell'Illinois (UI), Urbana-Champaign,



nel 2014, ha preso una strada diversa. Seguendo una strategia a lungo utilizzata per aumentare la potenza dei farmaci a base di anticorpi, **Procko** ed il suo team hanno collegato la cosiddetta regione Fc da un anticorpo umano a un'esca ACE2.

La regione Fc ha causato la formazione di coppie, che si legano più strettamente alla proteina spike.

Il team di **Procko** ha anche mutato le loro esche per aumentare ulteriormente la loro forza legante e impedire loro di tagliare altre proteine, parte della funzione naturale di ACE2.

Chan KK et al. *Engineering human ACE2 to optimize binding to the spike protein of SARS coronavirus 2*. *Science*. 2020 Sep 4;369(6508):1261-1265.

Nathaniel Landau, un *microbiologo della New York University (NYU)*,



e i suoi colleghi hanno pubblicato i risultati che mostrano un'esca simile ai topi protetti da Procko contro l'infezione da molte delle ultime varianti Omicron del virus, che si sono evolute per eludere i farmaci anticorpali che lavorano contro il virus originale SARS-CoV-2. I ricercatori pensano che le esche, al contrario, difficilmente perdano la loro potenza. Se SARS-CoV-2 si evolve per impedire il legame delle esche, probabilmente ne risentirà anche la capacità del virus di legarsi e infettare le cellule.

Tada T et al. *Prophylaxis and Treatment of SARS-CoV-2 infection by an ACE2 Receptor Decoy*. *bioRxiv [Preprint]*. 2023 Jan 12:2022.12.31.522401.

Ma in un secondo preprint pubblicato il 12 gennaio su bioRxiv i ricercatori hanno riferito di aver confezionato un gene per l'esca in virus comunemente usati come "vettori" per fornire geni per il trattamento delle malattie.

Iniettando una piccola dose nei topi, hanno mostrato che i vettori infettavano le cellule muscolari, inducendoli a sfornare l'esca, che poi proteggeva gli animali dall'infezione per un massimo di 2 mesi.

Tada T et al. *Vectored Immunoprophylaxis and Treatment of SARS-CoV-2 Infection.* *bioRxiv [Preprint]. 2023 Jan 12:2023.01.11.523649.*

Landau riconosce che è improbabile che le autorità di regolamentazione approvino la terapia genica mirata alla SARS-CoV-2 in persone altrimenti sane.

Tuttavia, aggiunge, *"potrebbe essere estremamente utile per le persone immunocompromesse che non possono generare una risposta immunitaria efficace"* a un'infezione naturale o a un vaccino.

Guangping Gao, esperto di terapia genica presso la *Chan Medical School dell'Università del Massachusetts*,



è d'accordo, dicendo: "Questo progetto ha un grande potenziale". Tuttavia altri notano, tuttavia, che il sistema immunitario spesso combatte i vettori virali, il che potrebbe limitare l'efficacia dell'approccio per prevenire il COVID-19.

Comunque vengano utilizzate l'uso di esche per ostacolare SARS-CoV-2 potrebbe essere solo l'inizio.

Lauren Carter, bioingegnere farmaceutico presso l'Institute for Protein Design dell'università



osserva che il gruppo di Baker e altri stanno già progettando esche nuove o migliorate per combattere mpox, influenza, HIV ed Ebola. Questa potrebbero essere l'avanguardia della prevenzione della pandemia.

Pescare non è una fuga dalla vita, ma spesso è una più profonda immersione in essa...
(Harry Middleton)

Allegato:

RECETTORE ESCA

Un recettore esca è un recettore in grado di riconoscere e legare in modo efficiente specifici fattori di crescita o citochine, ma non è strutturalmente in grado di segnalare o attivare il complesso recettoriale previsto. Agisce come un inibitore, legando un ligando e impedendogli di legarsi al suo normale recettore. I recettori esca partecipano a metodi comuni di inibizione del segnale e sono anche abbondanti nei tessuti maligni, costituendo un argomento significativo nella ricerca sul cancro. Recettori esca / si legano ai ligandi e inibiscono la segnalazione attraverso i recettori reali.

Esempi

Recettore dell'interleuchina 1 di tipo II

IL1R2 è stato uno dei primi recettori esca identificati. Lega IL1A e IL1B e inibisce il loro legame con IL1R1, scoraggiando la risposta infiammatoria che è generalmente promossa dal legame delle interleuchine di tipo 1 al recettore dell'interleuchina 1 di tipo I.

Recettore esca 3 (DcR3)

Conosciuto anche come TNFRSF6, il recettore DcR3 si trova principalmente nei tessuti maligni umani. Agisce come un recettore esca per i membri delle citochine del TNF: FasL, LIGHT e TL1A, inibendo la capacità delle citochine di segnalare la morte cellulare o l'apoptosi.

VEGFR-1

VEGFR-1 è un recettore tirosina chinasi difettoso della chinasi che modula negativamente l'angiogenesi agendo come recettore esca. [6] La caratteristica esca del VEGFR-1 è necessaria per il normale sviluppo e l'angiogenesi. VEGFR-1 inibisce l'attività di VEGFR-2 sequestrando VEGF, impedendo così a VEGFR-2 di legarsi a VEGF.

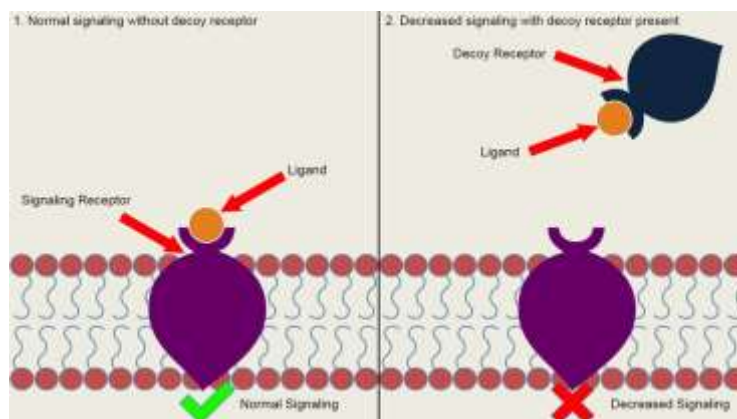
Applicazioni

Axl ingegnerizzato "recettore esca"

La tirosina chinasi del recettore Axl è stata associata a numerose malattie, in particolare il cancro metastatico. Axl ha dimostrato di guidare le metastasi, conferire resistenza terapeutica e promuovere la progressione della malattia. Axl si lega al suo ligando, Gas6, e si attiva. Sono in fase di progettazione recettori esca che si legano a Gas6 e impediscono l'attivazione di Axl.

ACE-031

ACE-031 è un recettore esca ingegnerizzato e un inibitore della miostatina utilizzato nei tentativi di trattare i bambini con distrofia muscolare di Duchenne (DMD). Il recettore ACE-031 circola all'esterno della membrana delle fibre muscolari. Poiché questo recettore si lega alla miostatina, riduce la quantità di miostatina che può legarsi al recettore nativo nella membrana (ActRIIB), impedendo alla miostatina di fornire il segnale che limita la crescita muscolare.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 1 Febbraio 2022

Noi e le cattive notizie all'epoca della pandemia

Non essere raggiunti dalle cattive notizie è quasi impossibile nell'era digitale. Il "ciclo delle notizie" è di 24 ore e i social media non dormono mai, quindi anche se stai attivamente evitando di leggerli i titoli "negativi", sono onnipresenti e probabilmente verranno visualizzati su uno scorrimento senza cervello attraverso il tuo feed di notizie. Se lo chiedi a qualcuno, colleghi, amici, chiunque, ti diranno che, almeno una volta, sono diventati morbosamente attratti dalle cattive notizie come, ad esempio, al tempo dei lock-down conoscere il numero dei morti da Covid nel bollettino serale (da poco diventato settimanale) del Ministero della Sanità dove una morte è una tragedia, un milione di morti è statistica. (Josif Stalin)

Il filosofo teologo Robert Speaman pochi anni fa riteneva che la dipendenza delle persone dai media è il fatto più distruttivo della civiltà attuale. Ma in realtà, perché diventiamo al punto tale "dipendenti" dal seguire la cronaca pandemica mentre si svolgono in tempo reale? Secondo alcuni psicologi, come Jaimie Bloch ad esempio, ci sono alcuni motivi per cui non riusciamo a distogliere lo sguardo e di conseguenza iniziamo un approfondimento che può diventare morboso. Il principale, "La teoria del trasferimento di eccitazione", recita che un'emozione intensa, anche se piacevole o disgustosa, può eccitare il nostro sistema nervoso, ed il nostro corpo la interpreta come una ricompensa, indipendentemente dall'emozione che ha determinato l'eccitazione "La teoria" ci dice che l'eccitazione residua di un'emozione può trasferire le risposte eccitatorie del sistema nervoso e associarla così ad un'altra emozione. Ad esempio, pur non essendo dei frequentatori del gossip potremmo seguire una storia come il caso del produttore Harvey Weinstein condannato a 23 anni di carcere per stupro e, inizialmente, provare rabbia e disgusto. Ma l'eccitazione emotiva iniziale che il nostro sistema nervoso sperimenta, andrà poi a attivare sentimenti di piacere e soddisfazione, mentre osserviamo il progredire della storia, soprattutto mentre assistiamo alla sua persecuzione e alla sistematica "detronizzazione" da Hollywood". Seguire certi percorsi narrativi, in particolare quelli che prevedono un "ascesa e una caduta" diventano particolarmente intriganti e spettacolari come, ad esempio, un iper No-vax che si infetta e prima di morire in diretta tv (la vita ? in diretta) dalla terapia intensiva compie una pietosa e umiliante autocritica.

È uno spettacolo odioso e ripugnante da condannare che genera audience e una inconsapevole dipendenza che alimenta il sistema di piacere e ricompensa del nostro neurosistema. Come accade quando si invitano a presenziare alla esecuzione di un condannato a morte i parenti della vittima Tuttavia io penso che sia più complicato. La nostra "dipendenza" dalle cattive notizie risiede nei nostri istinti ancestrali di autoprotezione. Siamo programmati neurologicamente per scansionare il nostro ambiente alla ricerca ed all'evitamento di stimoli negativi o qualsiasi cosa che possa minacciare la nostra sopravvivenza. Seguire articoli di notizie negative serve ad alimentare il nostro istinto di autoconservazione", ed è più che naturale che vogliamo conoscere tutti i dettagli di un evento devastante anche se razionalmente ci fa orrore. La raccolta di tali informazioni, il conoscere nel dettaglio le cause della morte improvvisa di un vaccinato dopo la seconda dose, parla ai nostri istinti di autoprotezione: vogliamo sapere, andare a fondo per testare fino a che punto il corpo umano e la psiche possono spingersi senza rompersi. Ad esempio, come nella tragedia dei minatori bloccati da un crollo in miniera o i ragazzi in gita dispersi in una grotta parte del motivo per cui molti di noi sono rimasti affascinati dal salvataggio era perché speravamo che ci fossero sopravvissuti e che esseri umani potessero essere sopravvissuti a questi incidenti. È normale manifestare un interesse innato per ambienti potenzialmente pericolosi e seguire notizie ed eventi negativi che avvengono nel mondo, è proprio questo che fa parte di questa caratteristica fondamentale della sopravvivenza umana anche se agli occhi degli altri e a noi stessi possiamo

apparire cattivi ed insensibili :paradossalmente la malvagità può arrivare ad essere una perfezione umana (Fernando Menendez) Quando leggiamo o guardiamo qualcosa che è così potente da scatenare emozioni intense, tendiamo ad avere una reazione viscerale e, attraverso il rilascio di adrenalina che ci tiene agganciati a qualsiasi informazione possiamo trovare sul argomento. L' adrenalina è un ormone che produce un effetto potente, stimolante e che crea dipendenza sul cervello umano; la 'scossa' che possiamo provare quando leggiamo notizie negative può agire come una ricompensa per il nostro sistema interno, e questo spiega perché continuiamo a leggere per sapere di più e sempre più. Come diceva Eduardo De Filippo l'uomo non è cattivo, ha solo paura di essere buono.