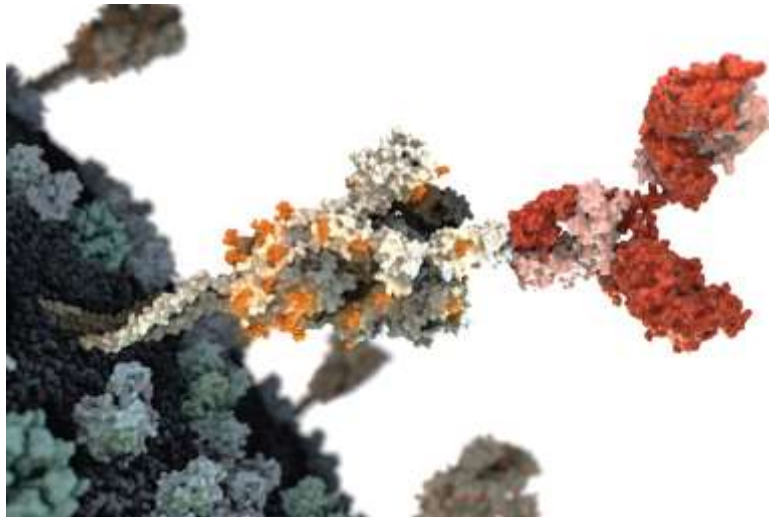


26. Maggio

## Il virus COVID-19 sta mutando e inizia a neutralizzare i principali trattamenti anticorpali , intanto la ricerca...

*Se sapessimo quello che stiamo facendo non si chiamerebbe ricerca, no?*

Albert Einstein



Ora, tre anni dopo, che tutte le approvazioni per gli anticorpi contro il COVID-19 **sono state revocate (negli Stati Uniti)**, poiché le mutazioni del virus SARS-CoV-2 hanno reso inefficaci i farmaci, che prendono di mira parti del virus originale, i ricercatori di tutto il mondo stanno cercando di rilanciare i trattamenti anticorpali riprogettandoli per mirare a bersagli meno esposti alla mutazione.

Proprio questa settimana, ad esempio, ricercatori in Canadesi hanno riferito di aver creato *composti simili ad anticorpi* in grado di intercettare contemporaneamente dozzine di siti sulle proteine virali, una sorta di **Velcro molecolare** capace di trattenere il virus anche se alcuni dei siti Sono mutati per eludere il farmaco candidato.

**Laura Walker**, che dirige e *l'ingegneria bioterapeutica delle malattie infettive per Moderna*.



ritiene che gli anticorpi che inizialmente hanno salvato vite umane si sono attaccati tutti alla spike protein che SARS-CoV-2 utilizza per legarsi all'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2), un recettore sulla superficie delle cellule umane.

Per i primi 2 anni della pandemia, il picco è cambiato abbastanza modestamente da consentire agli mAb di continuare a funzionare. Ma poiché il virus ha incontrato più persone con anticorpi di precedenti infezioni e vaccinazioni, sono emerse nuove varianti con ampie mutazioni nella regione di legame ACE2, nota come dominio di legame al recettore (RBD).

Le varianti hanno evitato il trattamento e lasciato le aziende farmaceutiche in difficoltà.

Ora, i ricercatori stanno cercando anticorpi mirati a segmenti di picco che il virus non può mutare senza perdere la sua capacità di infettare le cellule.

A marzo, ad esempio, un team internazionale guidato da ricercatori **dell'Università della Svizzera italiana** ha riferito nel report

**Human neutralizing antibodies target conserved linear epitopes and subdomain 1 of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein**  
**Bianchini et al. ,Sci. Immunol.8, eade0958(2023)10 March 2023**

di aver isolato diversi anticorpi umani mirati a bersagli conservati su spike, invariati in più varianti virali. Uno si lega al peptide di fusione, impedendo al virus di fondersi con le cellule umane. Nei test cellulari, l'anticorpo si è legato a quattro famiglie separate di coronavirus, tra cui SARS-CoV-2. Un altro anticorpo, che prende di mira un sito di picco noto come elica dello stelo, ha impedito a tutte le varianti di SARS-CoV-2 di fondersi con le membrane cellulari umane.

Inoltre lo stesso gruppo di ricerca nel numero del 10 marzo di *Science Immunology*, riferisce che un **anticorpo "bispecifico"** che si lega sia all'RBD che a una regione separata chiamata sottodominio 1 (SD1) coinvolta nella fusione cellulare proteggeva i topi dalle varianti ancestrali e Omicron SARS-CoV-2.

Altri gruppi stanno perseguendo la stessa strategia.

I ricercatori del **Fred Hutchinson Cancer Center (FHCC)** hanno riferito in **una pre stampa di marzo su bioRxiv:**

**Identification of broad, potent antibodies to functionally constrained regions of SARS-CoV-2 spike following a breakthrough infection**

in realtà anche loro hanno isolato un anticorpo mirato all'SD1 che protegge i topi da tutte le recenti "varianti di preoccupazione."

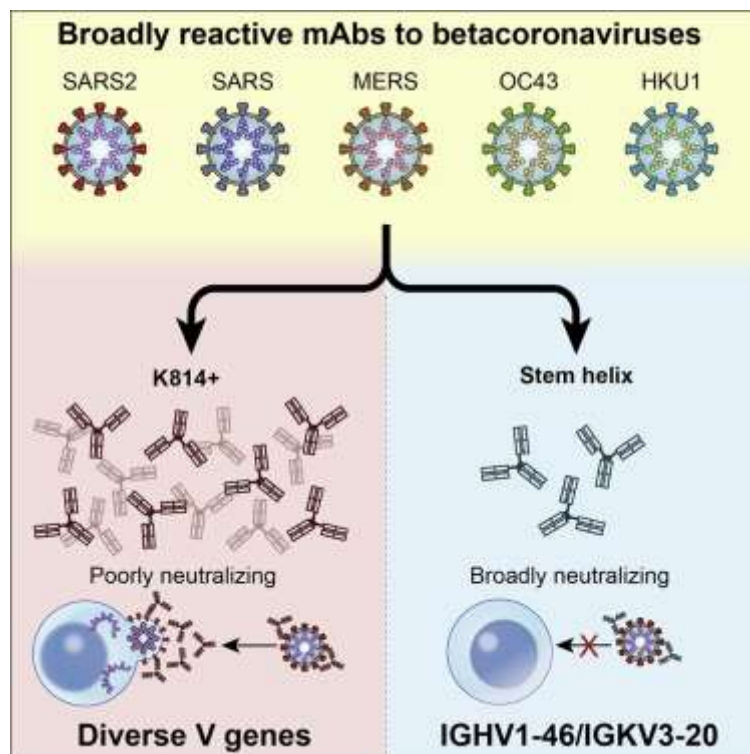
A gennaio, un gruppo guidato da **Joshua Tan** presso il *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*



ha riferito su *Cell Host & Microbe* nel report

### **Rare, convergent antibodies targeting the stem helix broadly neutralize diverse betacoronaviruses**

confermando che altri peptici di fusione e anticorpi che legano l'elica possono neutralizzare una ampia gamma di varianti di SARS-Cov-2 negli animali



Un approccio separato prende di mira la proteina umana, ACE2, a cui SARS-CoV-2 e i suoi "parenti" si legano sulla superficie cellulare.

La scorsa settimana il team di **Paul Bieniasz** del laboratorio di *Laboratory of Retrovirology della The Rockefeller University*



ha riportato risultati incoraggianti in *Nature Microbiology*

### **Pan-sarbecovirus prophylaxis with human anti-ACE2 monoclonal antibodies**

Hanno iniettato topi con copie di una versione solubile del recettore umano ACE2. Trentacinque giorni dopo, hanno esaminato il siero del sangue degli animali per gli anticorpi che miravano all'ACE2 e impedivano al SARS-CoV-2 di legarsi ad esso. Hanno selezionato il più potente e lo hanno iniettato nei topi che erano stati infettati da una variante SARS-CoV-2 o da una varietà di altri sarbecovirus, il gruppo di virus umani e animali che include SARS-CoV-2. L'anticorpo "era ugualmente efficace contro tutti loro

Tuttavia temono che prendere di mira le proteine umane possa provocare effetti collaterali. Si preoccupano di interferire con la normale funzione di ACE2, poiché aiuta a regolare la pressione sanguigna tra le altre funzioni. Rapporti recenti hanno aumentato la preoccupazione suggerendo che le persone con Long Covid potrebbero produrre anticorpi contro le proprie proteine incluso l'ACE2.

### **In rare cases, coronavirus vaccines may cause Long Covid-like symptoms**

**Bieniasz** concorda sul fatto che saranno necessarie ulteriori prove sugli animali e sull'uomo della strategia, ma osserva che negli studi iniziali sulla coltura cellulare, l'anticorpo del suo gruppo non sembra impedire all'ACE2 di funzionare correttamente.

Una terza strategia mira a modificare la struttura degli anticorpi stessi nella speranza di renderli più potenti.

Jean-Philippe Julien dell *Università di Toronto* ed il suo team



hanno progettato una famiglia di "multicorpi" sferici, ciascuno con 24 siti di attacco.

Nel studio più recente, pubblicato questa settimana su *Science Translational Medicine*, il team di Toronto ha progettato due diversi multicorpi uno in cui tutti i 24 siti di legame hanno preso di mira lo stesso sito sulla proteina spike di SARS-CoV-2, l'altro che ha preso di mira tre siti diversi.

### **A multi-specific, multi-affinity antibody platform neutralizes sarbecoviruses and confers protection against SARS-CoV-2 in vivo**

Quando hanno iniettato i loro **multibodies** nei topi infetti, hanno scoperto che entrambi i modelli neutralizzavano il virus a dosi ben al di sotto di quelle necessarie per gli anticorpi convenzionali. Il multicorpo a tre bersagli ha anche neutralizzato tutte le sottovarianti recenti e un'ampia gamma di virus più lontanamente correlati a SARS-CoV-2.

*I ricercatori devono verificare che i multicorpi rimangano in circolazione per giorni, se non mesi, dopo l'infusione e gli sviluppatori devono dimostrare che i farmaci possono essere prodotti in modo affidabile ed economico.*

Ma lo slancio necessario per trasformare i nuovi anticorpi in **farmaci approvati** potrebbe diminuire. A marzo, l'amministrazione del presidente Biden ha lanciato

### **Project Next Gen**

per aiutare a commercializzare vaccini, mAbs e altre terapie.

Ma i 5 miliardi di dollari per lo sforzo potrebbero presto svanire, una probabile vittima dei negoziati in corso tra l'amministrazione e il Congresso sul tetto del debito degli Stati Uniti. Con scarso aiuto del governo, le aziende farmaceutiche potrebbero essere riluttanti a versare centinaia di milioni di dollari nella commercializzazione di nuovi trattamenti. "Ci vorranno investimenti a lungo termine",



## A chi legge

Oggi 24/25 maggio Sono impegnato a seguire i lavori del



### Ha da poco parlato

#### **Elizabeth Blackburn**

Professore Emerito in Biochimica e Biofisica. È stata leader nell'area della ricerca sui telomeri e sulla telomerasi ed è stata insignita del Premio Nobel per il suo lavoro in questo settore.

### Sta per parlare

#### **Sylvie Briand**

direttrice del Dipartimento per la preparazione e la prevenzione di epidemie e pandemie (PPE), Programma di emergenza dell'OMS, a Ginevra,

*(to be continued..)*