



Produzione di librerie di anticorpi neutralizzanti ad uso terapeutico da pazienti Covid-19 Acronimo PAN-ANTI COVID 19

Mario Costa e Cristina Di Primio (IN-CNR)

Attualmente non esistono trattamenti specifici per COVID-19. Lo sviluppo di un vaccino è per definizione l'approccio profilattico, o preventivo di elezione contro le malattie infettive, tuttavia i vaccini sono applicabili a individui sani, mediante uno specifico protocollo di immunizzazione non è al momento scontato che possano fornire una protezione a lungo termine contro il virus. Inoltre, si stima che sia necessario almeno un anno prima che un vaccino contro COVID-19 sia approvato. Un approccio alternativo, applicabile sia in ambito preventivo che terapeutico, consiste nell'uso di anticorpi monoclonali sintetizzati in laboratorio e che imitano gli anticorpi naturali. Il trattamento basato sugli anticorpi, mirato a neutralizzare l'infettività del virus SARS-CoV-2, può essere applicato sia in ambito preventivo a coloro che sono esposti al virus, nonché per trattare e prevenire la progressione della malattia in pazienti già infetti. Un trattamento a base di anticorpi avrebbe la possibilità di sortire un effetto immediato nel paziente. Il sangue di soggetti vaccinati o guariti dall'infezione è una delle migliori sorgenti di anticorpi neutralizzanti (Cutino-Moguel et al, Br J Haematol 2017, doi:10.1111/bjh.14595; Hedge et al, Immunotherapy 2009, doi:10.2217/imt.09.26), ma soffre di gravi limitazioni (quantità limitata, elevata variabilità, non riproducibilità e potenziale rischio infettivo del plasma del donatore). Da questa esigenza e opportunità nasce la strategia proposta in questo progetto: costruire librerie di anticorpi dal sangue di pazienti guariti dal COVID-19 per la selezione di anticorpi neutralizzanti, utilizzando una tecnologia proprietaria sviluppata dai partner del progetto.

A dimostrazione dell'importanza di questa strategia terapeutica, molte aziende internazionali, tra cui Astra Zeneca, Biogen, Regeneron hanno iniziato programmi di discovery di anticorpi anti-SARS-CoV-2 attraverso tecnologie proprietarie. **La peculiarità della risposta anticorpale in funzione delle caratteristiche di possibili quasi specie virali** (Shen et al, Clin Infect Dis 2020, doi:10.1093/cid/ciaa203; Wen et al, J Infect 2020, doi:10.1016/j.jinf.2020.02.027) e **di caratteristiche legate alle singole popolazioni di riferimento, rende necessaria la selezione di questi anticorpi a partire da sangue di donatori ancorati ad un territorio più circoscritto.**

La nostra proposta ha l'ambizione di fornire una risposta all'attuale epidemia nel modo seguente:

- 1) Rendendo disponibili prodotti che permettano la selezione e produzione in vitro di anticorpi monoclonali (mAb) neutralizzanti a partire da linfociti periferici di donatori guariti da COVID-19 attraverso la costruzione di librerie anticorpali SPLINT e Phage Display. Queste librerie, complementari nel loro utilizzo, sono particolarmente utili per identificare

IN

anticorpi specifici contro agenti patogeni nuovi o derivanti da geni mutati in un focolaio di malattie infettive emergenti. Gli antigeni virali inducono una forte risposta immunitaria nei pazienti, rendendo comune per gli individui infetti la produzione naturale di anticorpi ad alta affinità. Per isolare questi anticorpi, l'mRNA dai linfo-monociti periferici (PBMC) delle persone infette può essere rapidamente raccolto e utilizzato come repertorio genico per la costruzione di librerie SPLINT e Phage Display. Queste librerie rappresentano una fonte virtualmente inesauribile di anticorpi e consentono la rapida identificazione di anticorpi neutralizzanti ad alta affinità che possono quindi essere utilizzati per sviluppare farmaci terapeutici e reagenti diagnostici. La possibilità di generare entrambe le tipologie, permessa dalle competenze tecnico scientifiche del partnerariato, costituisce un importante elemento di innovazione del progetto.

2) Sviluppando un protocollo di analisi immuno-fingerprinting effettuato a partire da linfociti di pazienti guariti, ottenuti con un prelievo di sangue, basato su tecnologia NGS (Next Generation Sequencing). Tale strumento potrà essere utilizzato come sistema di ulteriore valutazione delle competenze immunitarie dei pazienti donatori guariti e potrà essere poi esteso allo studio di persone esposte ad agenti infettivi. L'importanza strategica di questo progetto è dimostrata dall'interesse che ha espresso in una lettera a firma autografa del Direttore Scientifico dell'IRBM Science Park di Pomezia, struttura che partecipa alla società Advent IRBM, un'azienda italiana che ha messo a punto con lo Jenner Institute della Oxford University, un prototipo di un vaccino per il COVID-19 già in fase di sperimentazione. Manifestazioni di interesse per il presente progetto scientifico sono ricevute anche da istituti di ricerca, assistenziali e realtà attive nello sviluppo industriale quali l'Università Vita-Salute e l'ospedale San Raffaele di Milano, il gruppo diagnostico internazionale CERBA, e la Business nursery BIO4Dreams. Infine, molto significativa è la lettera di interesse al progetto, inviata da Francesco De Rubertis, Fondatore e Manager di Medicxi Ventures, primaria società di Venture Capital attiva nel biotech, con sedi a Ginevra e Londra.