



*Pubblicato sulla rivista PNAS un nuovo studio su SARS-CoV-2. Il lavoro prende in esame le funzioni effettrici mediate degli anticorpi monoclonali contro il virus SARS-CoV-2*



Siena, 15 gennaio 2024 - È stato pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica *PNAS - Proceedings of the National Academy of Sciences* lo studio a cura del Monoclonal Antibody Discovery (MAD) Lab e del Data Science for Health (DaSch) Lab della Fondazione Toscana Life Sciences dal titolo “High-resolution map of the Fc-functions mediated by Covid-19 neutralizing antibodies”.

Il paper, che porta la firma di Ida Paciello, Giuseppe Maccari, Elisa Pantano, Emanuele Andreano e Rino Rappuoli, analizza l'importanza dello studio della risposta immunitaria indotta dalla porzione Fc degli anticorpi monoclonali umani nello sviluppo di nuove terapie contro SARS-CoV-2.

**L'attività di ricerca**

Il Monoclonal Antibody Discovery (MAD) Lab di TLS ha consolidate competenze nell'identificazione e produzione di anticorpi monoclonali umani che possono essere testati in vitro sia contro specie batteriche che contro virus. Dal deposito della sequenza di SARS-CoV-2 il gruppo di ricerca, che aveva iniziato la sua attività a fine 2018 grazie a un ERC Advanced Grant di 2,5 milioni di euro per un progetto di ricerca dedicato alla resistenza antimicrobica, ha portato avanti studi e analisi sulla capacità neutralizzante degli anticorpi, ovvero sulla loro abilità di proteggere le cellule del corpo dagli organismi patogeni e di impedire le eventuali infezioni.



Con il susseguirsi delle varianti, fino ad arrivare a Omicron, molti degli anticorpi precedentemente identificati hanno mostrato una riduzione o perdita della loro capacità neutralizzante. Sulla base di tale osservazione, il lavoro del MAD Lab si è incentrato sulla caratterizzazione ad ampio spettro degli anticorpi monoclonali da utilizzare contro il virus SARS-CoV-2 e le sue varianti.

I risultati ottenuti hanno confermato che gli anticorpi giocano un ruolo importante nella protezione contro il virus non solo grazie alla loro capacità di neutralizzare ma anche grazie alle funzioni mediate dalla loro porzione Fc. Infatti, tramite tale porzione, gli anticorpi sono in grado di innescare meccanismi della risposta immunitaria volti all'eliminazione del virus.

Tali meccanismi sono stati dettagliatamente caratterizzati nel lavoro svolto e pubblicato dal MAD Lab e questo ha permesso di portare alla luce una parte ancora poco esplorata dalla letteratura scientifica che sarà fondamentale per la progettazione di nuovi candidati vaccinali e nell'identificazione di anticorpi monoclonali da somministrare per sconfiggere il Covid-19.

## **Lo studio e i risultati**

Il gruppo di ricerca ha portato avanti un'analisi su 482 anticorpi monoclonali umani identificati da tre diverse coorti di partecipanti allo studio: la prima aveva ricevuto due dosi di vaccino, la seconda tre, e la terza presentava un'immunità ibrida data da una precedente infezione e da due dosi di vaccino a mRNA.

Lo studio ha confermato che, nonostante alcuni anticorpi avessero gradualmente ridotto o perso la capacità di neutralizzare le nuove varianti del virus, molti avevano mantenuto le funzioni effettrici mediate dalla porzione Fc.

La ragione di questa differenza risiede nel fatto che gli studi portati avanti in precedenza avevano preso in considerazione solo una delle porzioni dell'anticorpo, ovvero quella tramite cui l'anticorpo si lega al virus e ne blocca l'attività infettiva neutralizzandolo, mentre questo nuovo lavoro ha preso in esame una porzione diversa che, pur non essendo in grado di fare da scudo diretto contro il virus, riesce ad attivare tutte le cellule coinvolte nella risposta immunitaria e che, di conseguenza, potrebbe essere in grado di compensare la perdita della capacità neutralizzante da parte degli anticorpi.

“Attraverso queste attività di ricerca abbiamo voluto ampliare la prospettiva dello studio degli anticorpi monoclonali - spiega Ida Paciello, ricercatrice del MAD Lab e prima firmataria dello studio - scoprendo le grandi potenzialità della risposta immunitaria indotta dalla porzione Fc degli anticorpi. Tutto questo ci lascia ben sperare, soprattutto nell'ottica dello sviluppo di vaccini di seconda generazione e di nuovi anticorpi da usare per profilassi o terapia. Si tratta di un importante contributo scientifico per cui ringrazio il Direttore Scientifico della Fondazione Biotechopol di Siena e coordinatore scientifico del MAD Lab Rino Rappuoli, il responsabile di progetto Emanuele Andreano e tutti colleghi del MAD Lab e del DaScH Lab, che hanno contribuito in maniera determinante a tutte le fasi di studio, analisi e sperimentazione”.

Le conclusioni. Il lavoro di ricerca portato avanti dal MAD Lab e dal DaScH Lab di TLS fornisce un quadro ad alta risoluzione delle diverse risposte degli anticorpi al SARS-CoV-2, e suggerisce come il contributo della funzione anticorpale Fc-mediata, in quanto complementare alla funzione neutralizzante, dovrebbe essere considerato come determinante per lo sviluppo di terapie innovative e la selezione di nuovi anticorpi capaci di contrastare anche le nuove varianti del Covid-19.