

I BEST OF THE WEEK (15 – 22 dec 2021)

ARTICOLO	ABSTRACT	CONTENUTO E COMMENTO
<p>Torjesen I. BMJ Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. https://www.bmj.com/content/bmj/375/bmj.n2943.full.pdf</p>	<p>Abstract non disponibile</p>	<p>Articolo della prestigiosa rivista BMJ sulla nuova variante Omicron: viene fatto riferimento alle numerose mutazioni del virus, alla sua presunta ridotta sensibilità ai vaccini e alle modalità per poterlo diagnosticare.</p> <p>Commento: La variante Omicron di SARS-CoV-2 è responsabile di un cluster di casi in Sud Africa che si sta rapidamente diffondendo in tutto il mondo. Essa è la variante più mutata emersa finora tra tutte quelle sequenziate tanto che è diventata immediatamente una “variante di preoccupazione” per l’OMS per i possibili problemi di elevata trasmissibilità e resistenza alla protezione indotta dai vaccini. Al di là delle legittime preoccupazioni, nella new pubblicata su BMJ viene espressa una considerazione importante, almeno a giudizio di chi scrive.</p> <p>Quando emerge una variante virale antigenicamente molto distante dalle precedenti si può assistere ad una riduzione significativa del titolo protettivo degli anticorpi; tuttavia esiste la possibilità concreta che alti titoli di anticorpi siano</p>

		<p>comunque efficaci nel controllo dell'infezione. Ne consegue che un titolo elevato, eventualmente elicitato da una ulteriore somministrazione di vaccino, potrebbe compensare la distanza antigenica della variante omicron rispetto alle variante circolanti finora. Quindi, anche se i vaccini dovessero rilevarsi meno efficaci contro la variante omicron, essi potrebbero comunque fornire una certa protezione soprattutto nei vaccinati dopo il booster.</p>
<p>Li X, et al. Cell Mollmmunol. SARS-CoV-2 ORF10 suppresses the antiviral innate immune response by degrading MAVS through mitophagy. https://www.nature.com/articles/s41423-021-00807-4</p>	<p>The global coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has caused severe morbidity and mortality in humans. It is urgent to understand the function of viral genes. However, the function of open reading frame 10 (ORF10), which is uniquely expressed by SARS-CoV-2, remains unclear. In this study, we showed that overexpression of ORF10 markedly suppressed the expression of type I interferon (IFN-I) genes and IFN-stimulated genes. Then, mitochondrial antiviral signaling protein (MAVS) was identified as the target via which ORF10 suppresses the IFN-I signaling pathway, and MAVS was found to be degraded through the ORF10-induced autophagy pathway. Furthermore, overexpression of ORF10 promoted the accumulation of LC3 in mitochondria and induced mitophagy. Mechanistically, ORF10 was translocated to mitochondria by interacting with the</p>	<p>In questo lavoro si sottolinea l'importanza di comprendere appieno la funzione dei geni di SARS-CoV-2, quali ORF10 che è espresso unicamente da questo virus. Dall'analisi emerge che SARS-CoV-2 è in grado di inibire la risposta immunitaria innata mediante depressione dell'espressione dei geni dell'interferone di tipo I (IFN-I) e dei geni stimolati dall'IFN mediante l'iperespressione di ORF10 che si localizza nei mitocondri e determina degradazione a livello delle proteine di segnalazione antivirale mitocondriale (MAVS), inducendo mitofagia mediante interazione con Nip3-like protein D (NIX) e con LC3B, facilitando pertanto la replicazione virale. Inoltre i dati di questo lavoro mostrano che NIX svolge un ruolo chiave nel blocco della segnalazione antivirale mediato da ORF10, in quanto il silenziamento dell'espressione di NIX ha bloccato l'attivazione della mitofagia, la degradazione di MAVS e l'inibizione della via di segnalazione dell'IFN-I da parte di ORF10, seppur emerge che verosimilmente l'autofagia mediata da NIX mediante l'espressione di ORF10 non rappresenti l'unica via di degradazione di MAVS.</p>

mitophagy receptor Nip3-like protein X (NIX) and induced mitophagy through its interaction with both NIX and LC3B. Moreover, knockdown of NIX expression blocked mitophagy activation, MAVS degradation, and IFN-I signaling pathway inhibition by ORF10. Consistent with our observations, in the context of SARS-CoV-2 infection, ORF10 inhibited MAVS expression and facilitated viral replication. In brief, our results reveal a novel mechanism by which SARS-CoV-2 inhibits the innate immune response; that is, ORF10 induces mitophagy-mediated MAVS degradation by binding to NIX.

Commento : In questo complesso lavoro si dimostra una nuova via attraverso cui SARS-CoV-2 inibisce la risposta immune innata e può così aumentare la sua diffusione e sopravvivenza. In particolare, SARS-CoV-2 esprime un particolare open reading frame (frammenti del DNA che consentono la codificazione dell'intera proteina da parte di un dato gene senza interruzioni), denominato ORF10, il quale sopprime l'espressione dei geni degli interferoni di tipo I (citochine con forte attività antivirale) nelle cellule infettate. Tutto questo avviene attraverso la capacità di ORF10 di entrare nei mitocondri cellulari, e fortemente colpire importanti funzioni di questi organelli. Infatti, può legare alcune proteine mitocondriali (MAVS) che contribuiscono alla sintesi degli interferoni di tipo I (fondamentali citochine con attività antivirale) e quindi attivare l'autofagia, normalmente indirizzata a cercare di eliminare le proteine difettose, ma che in questo caso risulta in un danneggiamento dell'intera cellula infettata. Inoltre, ORF10 nei mitocondri induce l'accumulo di un'altra importante proteina come LC3 che innescano la mitofagia, un evento cellulare di autofagia che normalmente porta alla degradazione selettiva di alcuni mitocondri quando questi diventano difettosi in seguito a danno cellulare o stress ossidativo, ma che può diventare dannosa per l'intera cellula se degrada tutti i mitocondri come nel caso delle cellule infettate da SARS-CoV-2. In queste condizioni, per il virus è una festa e può replicarsi ed infettare altre cellule diffondendosi nell'organismo.

<p>Reynolds CJ, et al. Science. Heterologous infection and vaccination shapes immunity against SARS-CoV-2 variants https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm0811</p>	<p>The impact of initial severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infecting strain on downstream immunity to heterologous variants of concern (VOC) is unknown. Studying a longitudinal healthcare worker cohort, we found that after three antigen exposures (infection+two vaccine doses), S1 antibody, memory B cells and heterologous neutralization of B.1.351, P.1 and B.1.617.2 plateaued, while B.1.1.7 neutralization and spike T cell responses increased. Serology using Wuhan Hu-1 spike receptor binding domain poorly predicted neutralizing immunity against VOCs. Neutralization potency against VOCs changed with heterologous virus encounter and number of antigen exposures. Neutralization potency fell differentially depending on targeted VOCs over 5-months from the second vaccine dose. Heterologous combinations of spike encountered during infection and vaccination shape subsequent cross-protection against VOC, with implications for future-proof next-generation vaccines.</p>	<p>Studio di coorte prospettica coinvolgente 51 operatori sanitari vaccinati con Cominarty (Pfizer BioNTech), di cui 26 «infection-naive » e 25 sopravvissuti a una precedente infezione da SARS-CoV-2, variante Wuhan Hu-1 (prima ondata). Questa dettagliata analisi dimostra che l'esposizione a 3 antigeni (infezione naturale + due dosi di vaccino) induce una risposta immunitaria umorale e cellulare più potente nei confronti di B.1.1.7 (variante Alpha), rispetto a B.1.351 (variante Beta) e B.1.617.2 (variante Delta). Inoltre, i livelli anticorpali anti-Wuhan Hu-1 hanno dimostrato scarso valore predittivo nei confronti delle altre varianti, e la perdita della protezione immunitaria, a 5 mesi dal completamento del ciclo vaccinale, è risultata diversa a seconda della variante considerata.</p> <p>Commento : In questo lavoro si conferma che i pazienti precedentemente esposti all'infezione o guariti da una precedente infezione da SARS-CoV-2 e poi vaccinati con più dosi di vaccini (Cominarty, Pfizer BioNTech), montano una risposta immunitaria sia anticorpale neutralizzante (che inibisce l'infezione) sia dei linfociti T (che inibiscono sequele severe nei pazienti infettati), superiore ai soggetti naive vaccinati. La protezione è rivolta anche contro le varianti pericolose anche se questa comincia drasticamente a diminuire dopo 5-6 mesi a seconda della variante (alfa, beta o delta). Questi dati confermano quindi che la passata infezione o esposizione al virus rinforza il sistema immunitario nei soggetti dopo vaccinazione e che la terza dose deve essere fatta anche in tali soggetti per mantenere la memoria immunologica il più a lungo possibile.</p>
--	--	---

<p>Gupta A et al medRxiv Effect of the Neutralizing SARS-CoV-2 Antibody Sotrovimab in Preventing Progression of COVID-19: A Randomized Clinical Trial https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.03.21265533v1.full.pdf</p>	<p>Importance Older patients and those with underlying comorbidities infected with SARS-CoV-2 may be at increased risk of hospitalization and death from COVID-19. Sotrovimab is a neutralizing antibody designed for treatment of high-risk patients to prevent COVID-19 progression. Objective To evaluate the efficacy and safety of sotrovimab in preventing progression of mild to moderate COVID-19 to severe disease. Design Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled, phase 3 study. Setting 57 centers in 5 countries. Participants Nonhospitalized patients with symptomatic, mild to moderate COVID-19 and at least 1 risk factor for disease progression. Intervention Patients were randomized (1:1) to an intravenous infusion of sotrovimab 500 mg or placebo. Main Outcomes and Measures The primary efficacy outcome was the proportion of patients with COVID-19 progression, defined as all-cause hospitalization longer than 24 hours for acute illness management or death through day 29. Key secondary outcomes included the proportion of patients with COVID-19 progression, defined as emergency room visit, hospitalization of any duration, or death, and proportion of patients developing severe/critical respiratory COVID-19 requiring supplemental oxygen. Results Among 1057 patients randomized (sotrovimab, 528; placebo, 529), all-cause hospitalization longer than 24 hours or</p>	<p>Studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, controllato con placebo, di fase 3 volto a valutare l'efficacia di sotrovimab, un anticorpo neutralizzante anti-SARS-CoV-2, nel prevenire la progressione delle forme lievi-moderate di COVID-19 verso la malattia severa. Pazienti non ospedalizzati con COVID-19 sintomatico lieve-moderato ed almeno un fattore di rischio di progressione sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere sotrovimab 500 mg in infusione endovenosa o placebo. lo studio ha dimostrato che l'utilizzo di sotrovimab in questa categoria di pazienti riduce significativamente il rischio di ospedalizzazione, di supporto di ossigeno e di progressione verso forme di insufficienza respiratoria severa. COMMENTO: Negli Stati Uniti, le attuali linee guida per il trattamento dei pazienti non ospedalizzati con forma lieve-moderata di COVID-19 che sono a elevato rischio di progressione clinica della malattia raccomandano casirivimab/indevimab o sotrovimab indipendentemente dalla regione di provenienza e contesto epidemiologico. A differenza degli altri anticorpi monoclonali, sotrovimab ha come obiettivo un epitopo altamente conservato nella</p>
---	--	---

death was significantly reduced with sotrovimab (6/528 [1%]) vs placebo (30/529 [6%]) by 79% (95% CI, 50% to 91%; $P<.001$). Secondary outcome results further demonstrated the effect of sotrovimab in reducing emergency room visits, hospitalization of any duration, or death, which was reduced by 66% (95% CI, 37% to 81%; $P<.001$), and severe/critical respiratory COVID-19, which was reduced by 74% (95% CI, 41% to 88%; $P=.002$). No patients receiving sotrovimab required high-flow oxygen, oxygen via nonbreather mask, or mechanical ventilation compared with 14 patients receiving placebo. The proportion of patients reporting adverse events was similar between treatment groups; sotrovimab was well tolerated, and no safety concerns were identified.

Conclusions and Relevance Among nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19, a single 500-mg intravenous dose of sotrovimab prevented progression of COVID-19, with a reduction in hospitalization and need for supplemental oxygen. Sotrovimab is a well-tolerated, effective treatment option for patients at high risk for severe morbidity and mortality from COVID-19.

proteina *spike* del virus in una regione che non compete con il legame dell'ACE-II. In aggiunta, ha dimostrato *in vitro* un potente effetto di *clearance* del virus. Un fattore importante è anche la dimostrata efficacia (in *test* preclinici) di sotrovimab verso le singole mutazioni osservate nella variante omicron, anche se sono necessari ulteriori analisi che valutino l'efficacia di tale farmaco verso l'effetto del virus con le mutazioni nel suo complesso (<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/preclinical-data-demonstrate-sotrovimab-retains-activity-against-key-omicron-mutations-new-sars-cov-2-variant/>).

Il *trial* COMET-ICE ha valutato l'efficacia e la sicurezza di sotrovimab somministrato per via endovenosa nei pazienti ad alto rischio con forme lievi-moderate di COVID-19. L'arruolamento dei pazienti è stato interrotto prematuramente in quanto le ospedalizzazioni o morti nei pazienti trattati si sono dimostrate precocemente e significativamente inferiori rispetto a quanto osservato nei pazienti del braccio di controllo.

Sono stati arruolati 1057 pazienti e assegnati casualmente al gruppo sotrovimab (n=528) o *placebo* (n=529). L'età media dei pazienti era 53 anni, con 20% di pazienti di età superiore a 65 anni. I fattori di rischio o comorbidità più comuni

erano l'obesità, età >55 aa, diabete mellito in trattamento farmacologico, asma moderata/severa.

La percentuale di pazienti che hanno effettuato accesso presso il PS, l'ospedalizzazione di qualsiasi durata o la morte, erano ridotte del 66% con sotrovimab rispetto al placebo. Similmente, sotrovimab ha ridotto significativamente la progressione verso forme severe/critiche di COVID-19 rispetto al placebo. Inoltre, nessun paziente che aveva ricevuto sotrovimab ha avuto necessità di degenza in ambiente intensivo o di supporto con ventilazione meccanica rispetto ai 10 (2%) e 6 (1%) pazienti che avevano ricevuto *placebo*, rispettivamente.

Nonostante questi promettenti risultati, si evidenziano alcuni punti importanti: il primo risulta essere rappresentato dalla via di somministrazione del farmaco che lo rende poco maneggevole e non rapidamente accessibile all'utenza (sarebbe infatti auspicabile quantomeno una somministrazione intramuscolare che faciliterebbe il sistema sanitario alla gestione e all'accesso alle cure); il secondo è rappresentato dal *timing* di somministrazione del farmaco, che richiede una identificazione precoce dello stato di malattia,

		<p>nonché un corrispondente e rapido accesso ai trattamenti, che necessita a sua volta di una organizzazione virtuosa solamente auspicabile ma non sempre globalmente rappresentata; il terzo è rappresentato dal costo del farmaco che impone di condurre più studi farmaco-economici e predittivi dell'utilità clinica allo scopo di ottimizzare la selezione dei pazienti, individuando coloro che siano in effetti realmente più a rischio di progressione e ai quali, quindi, valga maggiormente la pena prescrivere il farmaco stesso.</p>
--	--	--