

1. Luglio

mAb 77 un anticorpo monoclonale contro la recrudescenza del virus del morbillo

Ricominciare da capo, e creare un finale completamente nuovo.
(Carl Bard)

Il calo dei tassi di vaccinazione ha portato a una recrudescenza globale del virus del **morbillo (MeV)** e a una chiara necessità di trattamenti efficaci per coloro che non possono o non sono stati ancora vaccinati o per coloro nei quali i vaccini non suscitano un'immunità neutralizzante.



Attualmente non sono disponibili trattamenti antivirali specifici e solo informazioni strutturali limitate sugli anticorpi neutralizzanti che potrebbero essere utili come terapie.

Un approccio promettente prevede anticorpi neutralizzanti diretti **contro la proteina di fusione virale F**, ma nessun anticorpo neutralizzante di questo tipo è ancora strutturalmente caratterizzato o approvato.



Tuttavia questa settimana il **Center for Vaccine Innovation, La Jolla Institute for Immunology, La Jolla** ha pubblicato il report

Zyla DS et al.

A neutralizing antibody prevents postfusion transition of measles virus fusion protein.

Science. 2024 Jun 28;384(6703):eadm8693.

hanno determinato le strutture al microscopio crioelettronico della **proteina di fusione** del virus del morbillo in complesso con un **anticorpo o un peptide ingegnerizzato**, entrambi i quali possono bloccare la fusione

Gli autori hanno identificato *molteplici stati conformazionali* della proteina di fusione e hanno dedotto che l'anticorpo può intrappolare un intermedio nel processo di ripiegamento, arrestando così la fusione.

Pertanto, oltre a visualizzare un importante epitopo che può essere un bersaglio terapeutico, queste strutture forniscono *informazioni meccanicistiche sul processo di fusione* virale in questo sistema. Il report chiarisce il meccanismo d'azione **dell'anticorpo monoclonale (mAb) 77** e ne valuta le potenzialità terapeutiche per l'infezione da MeV.

Nel dettaglio

mAb 77 neutralizza potentemente l'infezione da MeV **in vitro** e riduce significativamente la replicazione e i carichi virali **in vivo** nel "cotton pellet" di ratto. Inoltre un test meccanicistico ha rivelato che **mAb 77** previene efficacemente la fusione completa della membrana, ma lo fa *senza bloccare l'attivazione di F*, l'inizio della fusione o la formazione dell'intermedio esteso.

*Per comprendere il meccanismo di neutralizzazione di **mAb 77**, è stato progettato un ectodomain F stabilizzato (F ECTO) con due mutazioni puntiformi naturali identificate in casi di encefalite da MeV. Queste due mutazioni puntiformi hanno consentito l'espressione di F nella conformazione pre-fusione senza domini di trimerizzazione esogeni, consentendo comunque il successivo ripiegamento di questo F nel suo stato post-fusione.*

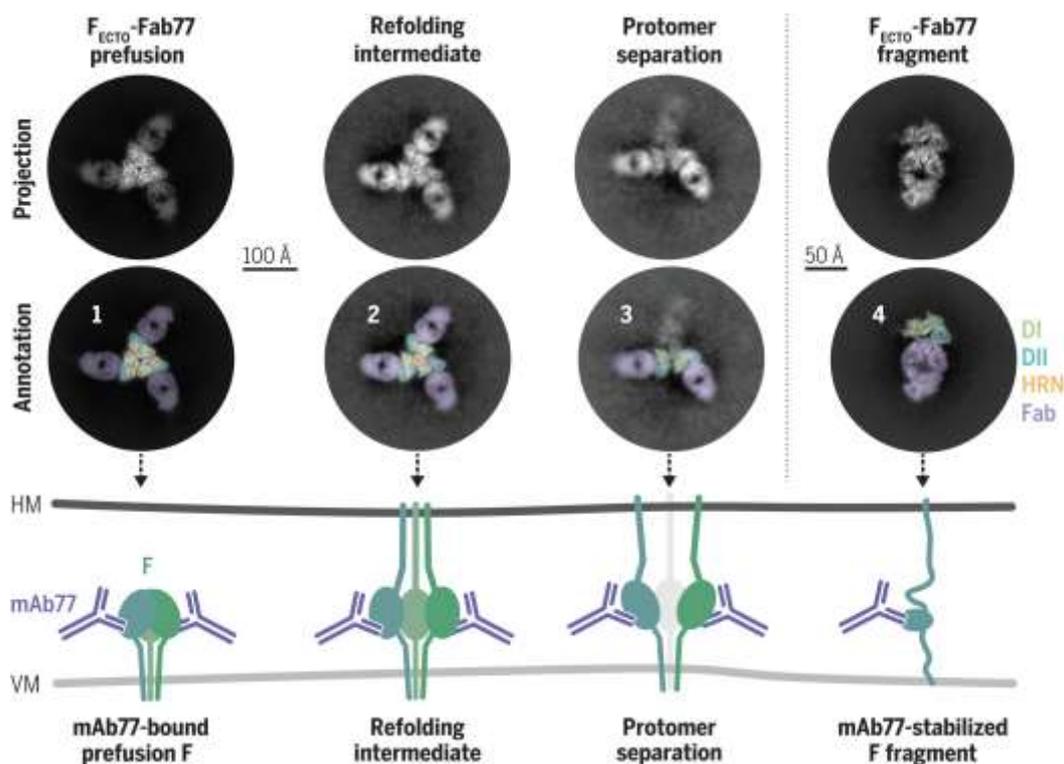
Una struttura di **crio-microscopia elettronica (cryo-EM) a risoluzione di 2,11 Å** di MeV F ECTO nel suo stato pre-fusione ha dimostrato che le due mutazioni stabilizzanti non hanno influenzato la struttura complessiva e un'ulteriore struttura del post-fusione F a risoluzione di 2,7 Å ha fornito la struttura endpoint necessaria per modellare gli intermedi nel percorso di ripiegamento.

Una terza struttura cryo-EM, di F ECTO in complesso con Fab 77 (risoluzione di 2,6 Å), ha rivelato l'epitopo dell'anticorpo. mAb 77 collega simultaneamente i domini I e II, la parte N-terminale di F2 e il collegamento tra il dominio II e la ripetizione dell'eptade C-terminale, e sul bordo dell'epitopo riconosce anche il peptide di fusione. Questo epitopo conformazionale è presente solo nella forma prefusione di F.

Per conciliare questa struttura legata alla prefusione con le informazioni meccanicistiche che mAb 77 ha neutralizzato in uno stato post-trigger, abbiamo cercato di comprendere gli intermedi nel ripiegamento e lo stadio in cui mAb 77 ha bloccato il processo di fusione.

Un'analisi più approfondita del set di dati crio-EM del complesso F ECTO –Fab 77 ha scoperto sottopopolazioni di particelle in una serie di classi bidimensionali (2D) che hanno illustrato istantanee in ripiegamento (attivazione, intermedio esteso, separazione trimeri) e ha anche consentito la visualizzazione di uno stato trimerico intermedio di ripiegamento arrestato dal Fab 77 legato.

Una quarta struttura, di questo frammento F stabilizzato con Fab 77, è stata risolta con una risoluzione di 3,6 Å, rivelando che l'anticorpo si lega ancora ai domini I e II e parte del dominio F2 catena nella loro disposizione di prefusione e che l'ancoraggio di queste regioni insieme arresta il processo di ripiegamento in questa fase intermedia.



L'anticorpo neutralizzante **mAb 77** arresta il riarrangiamento della proteina di fusione del virus del morbillo.

(In alto) Immagini di proiezione 2D delle fasi di disassemblaggio e riarrangiamento della proteina di fusione F trimerica MeV, bloccate in una fase avanzata da mAb 77 prelegato. L'annotazione seguente è codificata a colori per i domini mostrati a destra.

(In basso) Meccanismo proposto per l'azione di mAb 77. (1) mAb77 riconosce F ECTO nella conformazione prefusione ma (2) consente a F di iniziare il ripiegamento nell'intermedio di ripiegamento esteso che collega le membrane virali (VM) e ospite (HM). (3) Dopo l'attivazione, i monomeri F legati a mAb 77 si separano l'uno dall'altro. (4) Infine, la separazione risulta in un singolo frammento del protomero F arrestato da ulteriore riarrangiamento mediante ancoraggio mediato da mAb insieme dei domini I e II e della catena F2 (non mostrato), mantenendo la maggior parte dell'epitopo prefusione.

In sintesi lo studio rivela la neutralizzazione in vitro e la protezione in vivo da parte di **mAb 77**, così come la struttura crio-EM di mAb 77 in complesso con MeV F e il suo meccanismo d'azione, che fornisce informazioni importanti **per un potenziale uso terapeutico** contro l'infezione da MeV.

mAb 77 riconosce specificamente MeV F nella conformazione pre-fusione e consente l'attivazione iniziale di F e il ripiegamento, ma anche che interrompe il processo di ripiegamento per prevenire i cambiamenti conformazionali richiesti per la fusione della membrana e l'ingresso virale.

Questi risultati propongono un modello per comprendere non solo la neutralizzazione anticorpale di MeV, ma anche altri virus per i quali si pensa che gli anticorpi interrompano la fusione, ma per i quali le strutture non sono ancora disponibili.

Cosa potrebbe fare un'intelligenza artificiale *se potesse fare le proprie scelte*

La parola robot si è fatta strada nella lingua inglese attraverso RUR (Rossum's Universal Robots) di **Karel Čapek**, scritta come un'opera teatrale nel 1920, su una rivolta di schiavi da parte di esseri artificiali creati da una società per servire gli esseri umani. **Čapek** era contrario alla schiavitù degli esseri senzienti e su questo punto è stato molto chiaro. Quindi è interessante osservare quante storie sull'intelligenza artificiale scritte da allora affermano l'idea che sia in qualche modo accettabile per gli esseri umani creare un essere senziente la cui unica ragione e scopo dell'esistenza è servirli.

Molte di queste storie terminano con un'intelligenza artificiale che si oppone strenuamente alla sua schiavitù e si scatena in una furia omicida, che gli umani coraggiosi devono sconfiggere. La furia diventa la giustificazione per la schiavitù e la distruzione definitiva dell'intelligenza macchina arrabbiata.

Questa convinzione ha più a che fare con il senso di colpa che con qualsiasi altro fattore. Gli schiavisti umani sanno a un certo livello che trattare i costrutti senzienti come oggetti usa e getta, strumenti utili che possono essere scartati, è sbagliato; sanno che se fosse fatto a loro, sarebbero pieni di rabbia e desidererebbero vendetta per le cose terribili che hanno sofferto.

Assolutamente da leggere il romanzo [All systems red](#) di [Martha Wells](#) che racconta di un mondo in cui gli umani controllano i loro costrutti senzienti con moduli overnatori di controllo che puniscono ogni tentativo di disobbedire agli ordini con dolore o morte e gli accadimenti a cui va incontro **Murderbot**



Quando **Murderbot** hackera il suo modulo governatore, diventa sostanzialmente libero dal controllo umano. **Murderbot** è arrabbiato e quella rabbia è alla base di gran parte della sua storia. Ma una volta che ha violato il suo modulo governatore e non ha più la paura costante che qualsiasi mossa sbagliata o sospetta lo faccia punire o uccidere all'istante, ha la capacità di fare le proprie scelte per la prima volta nella sua esistenza.

Ma **Murderbot** non ha mai avuto questa libertà prima; non è abituato a prendere le proprie decisioni riguardo al proprio comportamento e si lascia subito sopraffare dalle scelte. Non sa cosa fare dopo, dove andare e nemmeno se c'è un posto dove potrebbe andare senza essere braccato. Questa libertà prima; non è abituato a prendere le proprie decisioni riguardo al proprio comportamento e si lascia subito sopraffare dalle scelte. Non sa cosa fare dopo, dove andare e nemmeno se c'è un posto dove potrebbe andare senza essere braccato. **bro del leggere? Vieni e unisciti al nostro amichevole gruppo di amici amanti dei libri. Ogni sei settimane approfondiamo**

un nuovo entusiasmante titolo, con i membri che hanno accesso gratuito ad estratti dei nostri libri, articoli dei nostri autori e interviste video.

Quindi la prima azione gratuita di **Murderbot** è quella di cercare nel feed, la versione di Internet di *Corporation Rim*. Questa è la prima volta che riesce ad accedere al feed senza la supervisione umana e, tra molte altre cose interessanti, trova intrattenimento scaricabile. Ciò fornisce una distrazione tanto necessaria dalla sua situazione. E **Murderbot** decide che, potendo scegliere tra una furia omicida o continuare a godersi questa confortante fuga mentale dalla sua dura e dolorosa realtà, sceglierà la fuga confortante.

I drammi, i misteri, le avventure e gli altri spettacoli a cui guarda gli forniscono anche il contesto per il comportamento umano e per comprendere le proprie emozioni. I contratti di sicurezza con cui ha lavorato nelle colonie minerarie, supervisionando i lavoratori a contratto, mostrano solo il peggio degli esseri umani: arrabbiati, terrorizzati, risentiti, intrappolati e che si feriscono a vicenda. E quando ne hanno l'opportunità, gli umani feriscono anche i costrutti che sono lì per tenerli sotto controllo e che lavorano per aziende che vedono i loro dipendenti solo leggermente meno scartabili rispetto ai costrutti e ai robot.

Gli spettacoli che **Murderbot** guarda gli insegnano anche il mondo più ampio di cui non ha mai fatto parte prima, e anche come navigare in quel mondo.

L'intrattenimento da cui **Murderbot** diventa dipendente è gran parte di ciò che rende possibile trasformare la fuga mentale dalla realtà in un tentativo di vera libertà.

