



# Emergenza COVID 19 e ruolo dei farmaci immunomodulanti

Dott.ssa Giulia Rapallo

U.O. Farmacologia Clinica, Ospedale San Giovanni di Dio, AOUCA

Scuola di Specializzazione in Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università di Cagliari

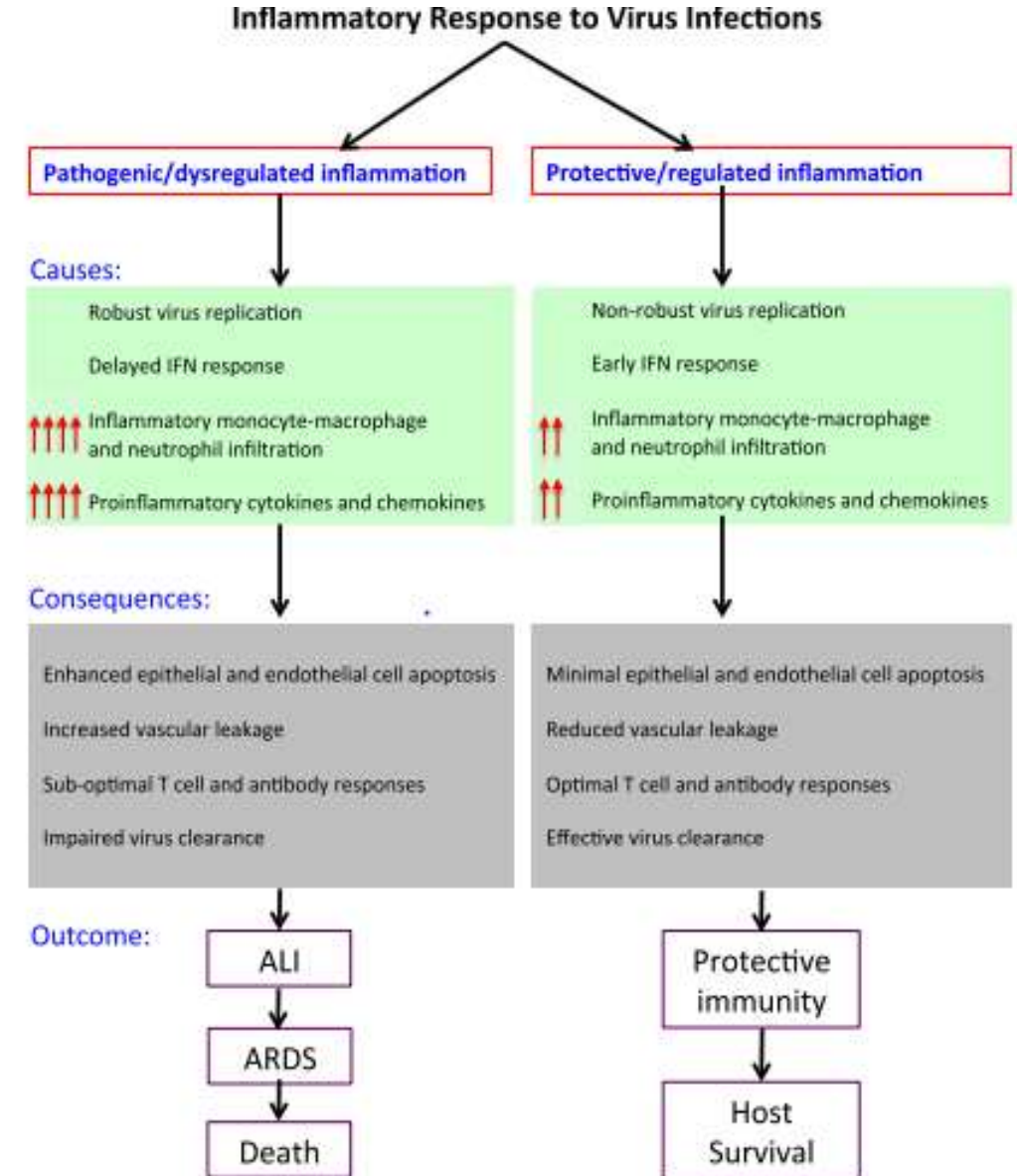


In molti pazienti, con malattia grave, l'infezione da questo virus è anche associata ad una "tempesta" citochinica che è caratterizzata dall'incremento delle concentrazioni plasmatiche di varie citochine.

I dati disponibili provenienti dalla recente letteratura sulla infezione da SARS-CoV2 hanno evidenziato che questa esagerata risposta infiammatoria provocata dal virus rappresenta in questi pazienti uno dei più importanti fattori prognostici negativi

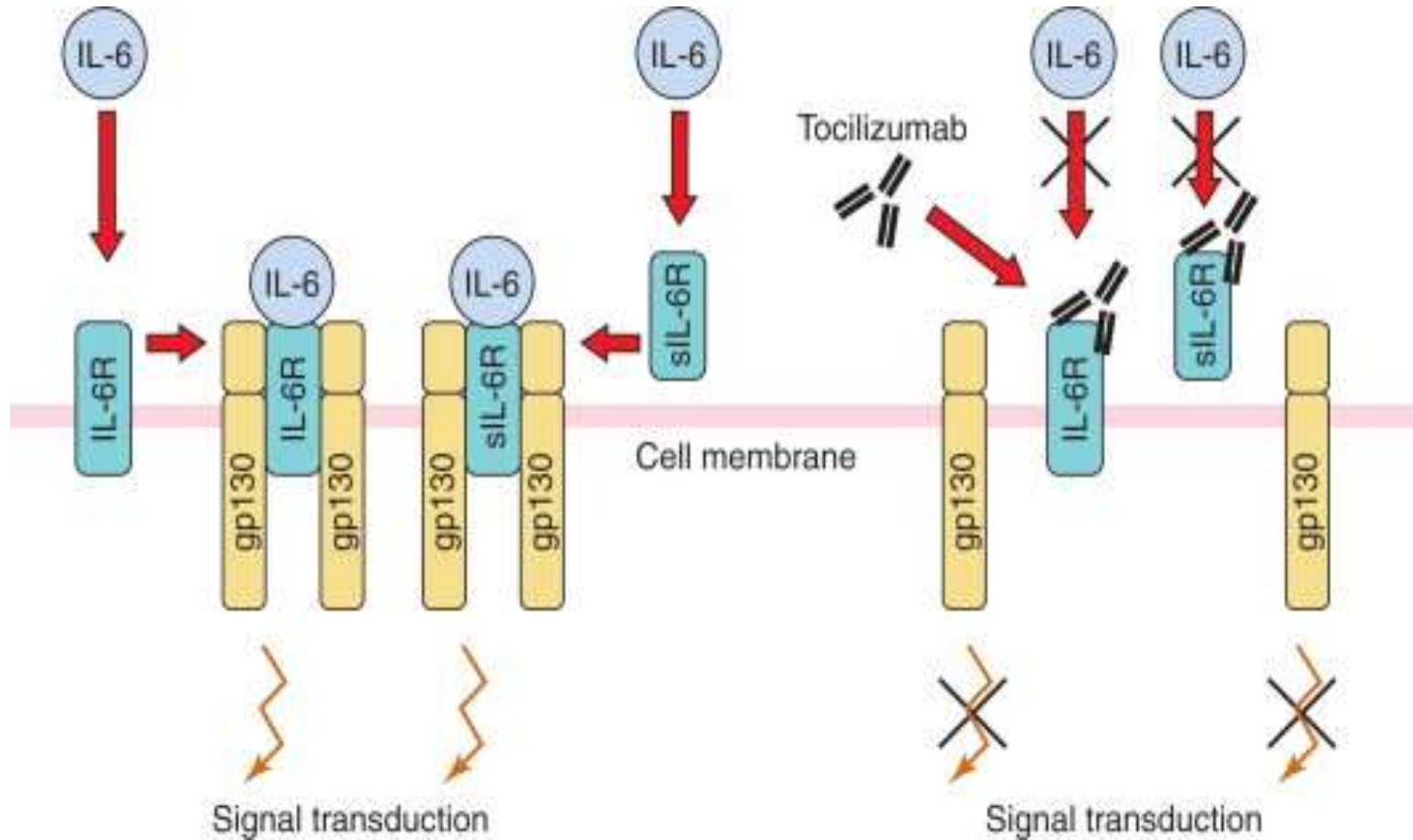
La ricerca in corso sulla terapia dei pazienti con COVID-19 si basa da un lato sull'identificazione di un antivirale che può ridurre la carica virale e dall'altro mira a identificare i farmaci che potrebbero potenzialmente ridurre la risposta infiammatoria dell'ospite. Pertanto, sono in corso numerosi studi sui farmaci antinfiammatori nei pazienti con COVID-19

Fig. 2 Schematic representation of protective versus pathogenic inflammatory responses to pathogenic hCoV infections



Rudragouda Channappanavar and Stanley Perlman. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology, *Semin Immunopathol.* 2017; 39(5): 529–539. Published online 2017 May 2. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x

# Tocilizumab



Anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 diretto contro il recettore umano di IL-6 (IL-6R)

# Tocilizumab

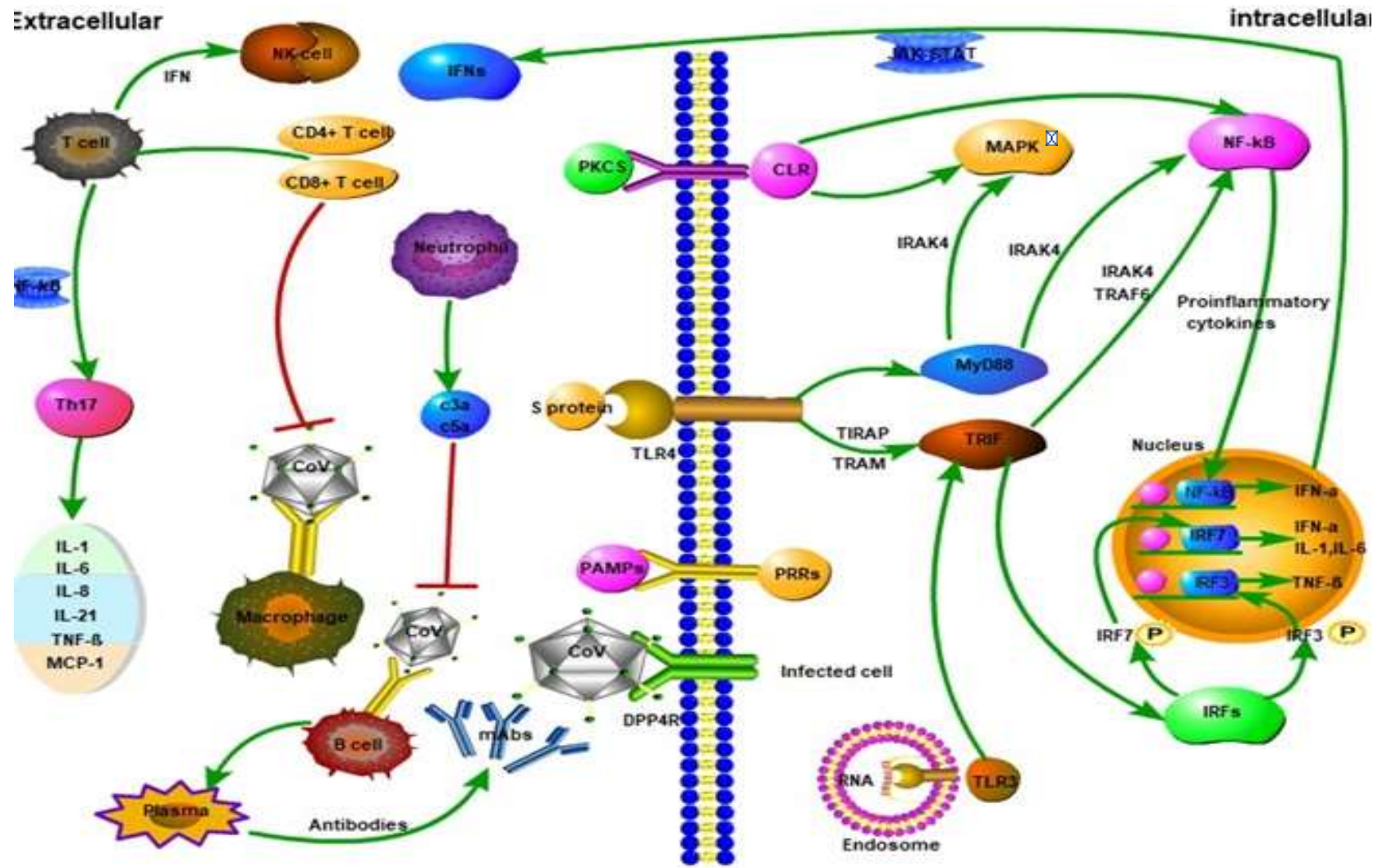
## È indicato per:

- AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF).
- artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) e corticosteroidi sistemici.
- poliartrite idiopatica giovanile (AIGp; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età uguale o superiore ai 2 anni che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX
- sindrome da rilascio di citochine (CRS) indotta dai linfociti CAR-T (chimeric antigen receptor t cell) severa o potenzialmente letale negli adulti e nei pazienti pediatrici di età uguale o superiore a 2 anni.

IL-6 è uno dei mediatori dell'infiammazione che consegue alla risposta immunitaria contro il virus che si realizza a livello degli alveoli polmonari.

Uno studio in vitro ha dimostrato che l'induzione di IL-6 occorre già dopo 2 ore dopo l'infezione in astrociti di topo ed è strettamente correlato alla replicazione virale.

L'IL-6 potrebbe svolgere un ruolo chiave nella tempesta di citochine indotta dalla SARS-CoV-2 e l'interferenza sull'IL-6 potrebbe essere una strategia potenzialmente terapeutica per la COVID-19 grave e critica



# Tocilizumab

## Meccanismo d'azione

Tocilizumab (**RoActemra** 20 mg/mL concentrato per soluzione per infusione) si lega in modo specifico ai recettori di IL-6 sia solubili che di membrana (sIL-6R e mIL6R), inibendo i segnali mediati da entrambi i recettori.

IL-6 è una citochina pro-infiammatoria pleiotropica prodotta da diverse tipologie cellulari, tra cui cellule T e B, monociti e fibroblasti.

IL-6 è coinvolta in diversi processi fisiologici, quali l'attivazione delle cellule T, l'induzione della secrezione delle immunoglobuline, l'induzione della sintesi epatica delle proteine di fase acuta e la stimolazione dell'emopoiesi, nonché nella patogenesi di malattie, tra cui malattie infiammatorie, osteoporosi e neoplasie.

# ***Tocilizumab* nella terapia di pazienti adulti con COVID-19**

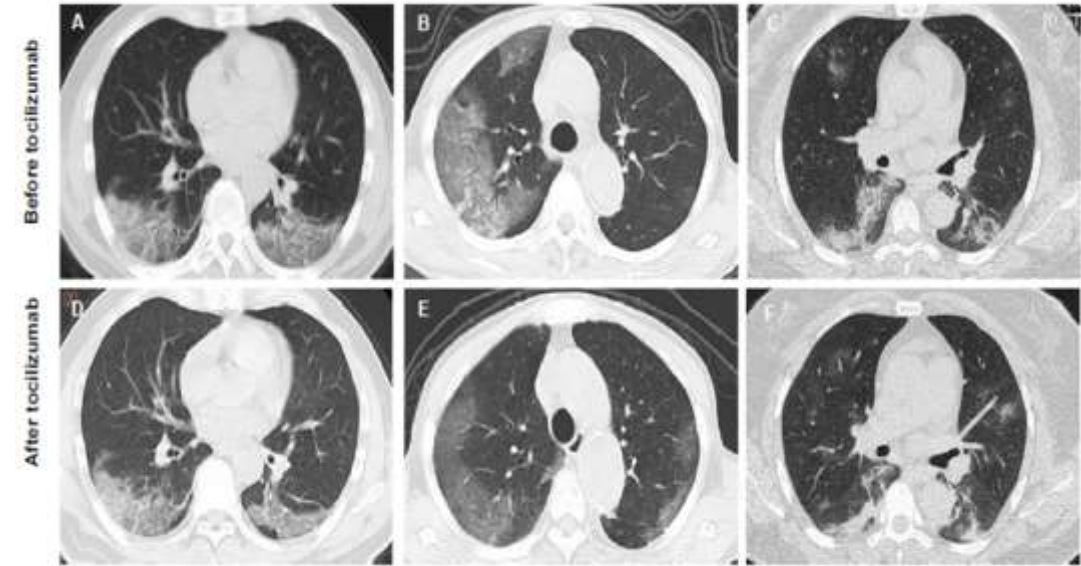
## **Razionale**

In una esperienza resa nota dai ricercatori Cinesi (Xiaoling Xu et al., 2020) il *tocilizumab* ha prodotto incoraggianti benefici clinici e nei parametri di laboratorio in una casistica di 21 pazienti affetti da polmonite severa o critica COVID-19

In precedenza sono stati generati numerosi dati sulla sicurezza sull'uso del *tocilizumab* in altre indicazioni. Nell'esperienza cinese di *tocilizumab* 400 mg una volta al giorno in pazienti COVID-19 non sono stati segnalati decessi dovuti a tossicità del farmaco e nessun evento avverso.

Esperienze di terapia a lungo termine con *tocilizumab* nella AR e AIG hanno dimostrato che *tocilizumab* è una terapia sicura e ben tollerata. Inoltre, il 50-70% dei pazienti con sindrome da rilascio citochinico (CRS) indotta nei pazienti trattati con terapia CAR T ha una risposta alla terapia con *tocilizumab*.

*tocilizumab*, insieme al trattamento standard di cura (SOC), potrebbe fornire efficacia, offrendo il potenziale per trattare COVID-19 in popolazioni ospedalizzate in modo più efficace rispetto all'attuale SOC.



Xiaoling Xu et al., *Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab*, in press, 2020

# Studio Tocivid-19 - Risultati incoraggianti anche se non definitivi

## **Il contesto**

Lo studio clinico non comparativo su tocilizumab è stato realizzato in condizioni di emergenza, in un contesto di elevate aspettative e assenza di trattamenti efficaci. Si tratta del primo studio approvato da AIFA nel corso della emergenza Covid19.

Per motivi etici si è deciso di rendere disponibile il trattamento per tutti i pazienti che a giudizio clinico ne potessero beneficiare nella prospettiva di avviare appena possibile anche studi comparativi randomizzati.

I risultati suggeriscono una moderata riduzione della mortalità. Lo studio sarà presto pubblicato su una rivista internazionale in modo da consentire una revisione approfondita da parte della comunità scientifica.

## **Risultati**

Si tratta di risultati incoraggianti, anche se non possono essere ritenuti definitivi. Si è evidenziata una possibile moderata riduzione della mortalità nei pazienti trattati.

In particolare, a 14 giorni il tasso di letalità è risultato del 18.4% nell'analisi primaria considerando tutti i pazienti. Questi risultati non sono statisticamente significativi rispetto al 20% di letalità attesa definita a priori sulla base dei dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità. I risultati sono invece statisticamente significativi a 30 giorni, quando i valori di letalità sono del 22.4% in tutti i pazienti rispetto a una letalità ipotizzata a priori superiore al 30%.

Si attendono a questo punto i risultati degli studi randomizzati, attualmente in corso, a conferma e miglior definizione di questi possibili benefici.

---

# **COVID-19: STUDIO RANDOMIZZATO ITALIANO, NESSUN BENEFICIO DAL TOCILIZUMAB**

**Si è concluso anticipatamente, dopo l'arruolamento di 126 pazienti (un terzo della casistica prevista) lo studio randomizzato per valutare l'efficacia del tocilizumab, somministrato in fase precoce, nei confronti della terapia standard in pazienti affetti da polmonite da Covid-19 di recente insorgenza che richiedevano assistenza ospedaliera, ma non procedure di ventilazione meccanica invasiva o semi-invasiva.**

**Lo studio è stato promosso dall'Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia (Principal Investigators i professori Carlo Salvarani e Massimo Costantini) ed è stato condotto con la collaborazione di 24 centri. Si tratta del primo studio randomizzato concluso a livello internazionale su tocilizumab, interamente realizzato in Italia.**

**Lo studio non ha mostrato alcun beneficio nei pazienti trattati né in termini di aggravamento (ingresso in terapia intensiva) né per quanto riguarda la sopravvivenza. In questa popolazione di pazienti in una fase meno avanzata di malattia lo studio può considerarsi importante e conclusivo, mentre in pazienti di maggiore gravità si attendono i risultati di altri studi tuttora in corso.**

**Dei 126 pazienti randomizzati, tre sono stati esclusi dalle analisi perché hanno ritirato il consenso. L'analisi dei 123 pazienti rimanenti ha evidenziato una percentuale simile di aggravamenti nelle prime due settimane nei pazienti randomizzati a ricevere tocilizumab e nei pazienti randomizzati a ricevere la terapia standard (28.3% vs. 27.0%). Nessuna differenza significativa è stata osservata nel numero totale di accessi alla Terapia Intensiva (10.0% verso il 7.9%) e nella mortalità a 30 giorni (3.3% vs. 3.2%). Nell'ambito del trattamento dei pazienti con Covid-19, il tocilizumab si deve considerare quindi come un farmaco sperimentale, il cui uso deve essere limitato esclusivamente nell'ambito di studi clinici randomizzati.**

# *Sarilumab*

## *Meccanismo d'azione e indicazioni*

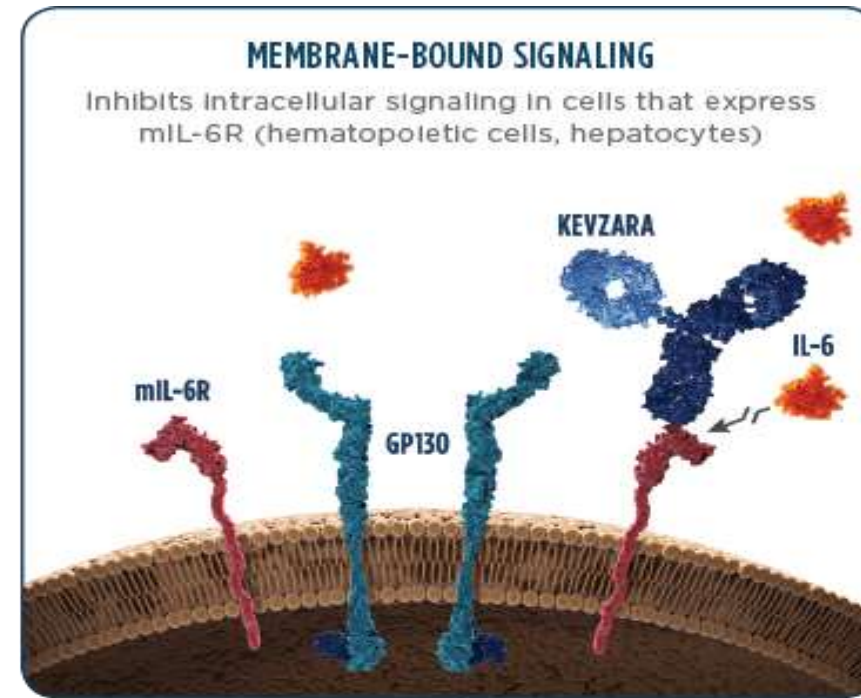
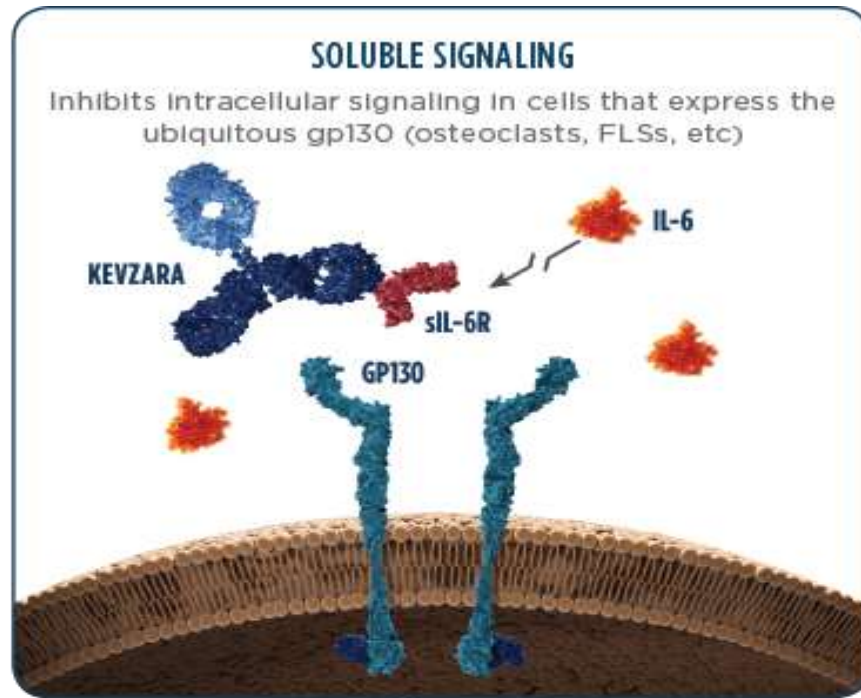
**Sarilumab** (KEVZARA®) è un anticorpo monoclonale ricombinante di IgG1 kappa umano (mAb) diretto contro il recettore IL-6 solubile e legato alla membrana (IL-6R $\alpha$ ).

È **attualmente approvato** per il trattamento dell'artrite reumatoide da moderata a grave in più paesi in tutto il mondo.



# Razionale

L'inibizione del *sarilumab* della segnalazione di IL-6 porta a una diminuzione della concentrazione di sIL-6R $\alpha$  libero e alla normalizzazione dei livelli di proteine della fase acuta e marcatori di infiammazione, come la proteina C-reattiva (CRP), l'amiloide sierica A (SAA) e il fibrinogeno ( Lamb and Deeks 2018). Poiché il sarilumab inibisce le forme solubili e legate alla membrana di IL-6R $\alpha$ , sopprimendo così la segnalazione pro-infiammatoria da parte sia delle cellule epiteliali polmonari che delle cellule immunitarie, ha il potenziale di ridurre la gravità delle complicanze polmonari COVID-19, incluso l'insufficienza respiratoria. Non ci sono prove che il *sarilumab* abbia un potenziale antivirale.



## OBSERVED EFFECTS OF SARILUMAB BASED ON PHARMACODYNAMIC STUDIES<sup>1</sup>



*Immagine tratta da kevzarahcp.com*



# Siltuximab

## Meccanismo d'azione

Siltuximab (**SYLVANT**) è un anticorpo monoclonale IgG1k chimerico (umano-murino) prodotto in una linea di cellule ovariche di criceto cinese (CHO, Chinese hamster ovary) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Siltuximab forma complessi stabili a elevata affinità con le forme solubili biologicamente attive della IL-6 umana. Siltuximab impedisce il legame della IL-6 umana con i suoi recettori (IL-6R) sia solubili sia legati alla membrana, inibendo così la formazione del complesso esamerico di segnale con gp130 sulla superficie cellulare

E' indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Castleman multicentrica (MCD) che sono negativi per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e per l'herpesvirus-8 umano (HHV-8).

---

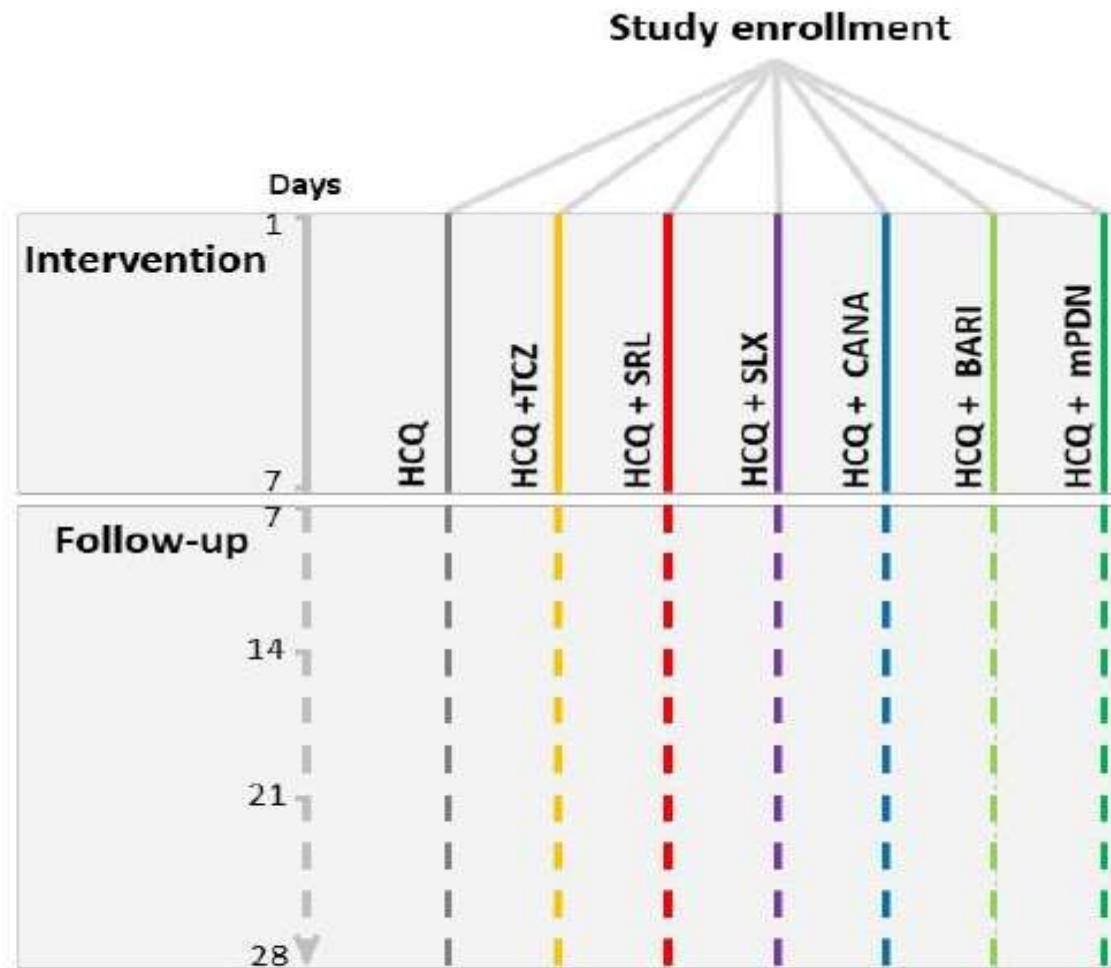
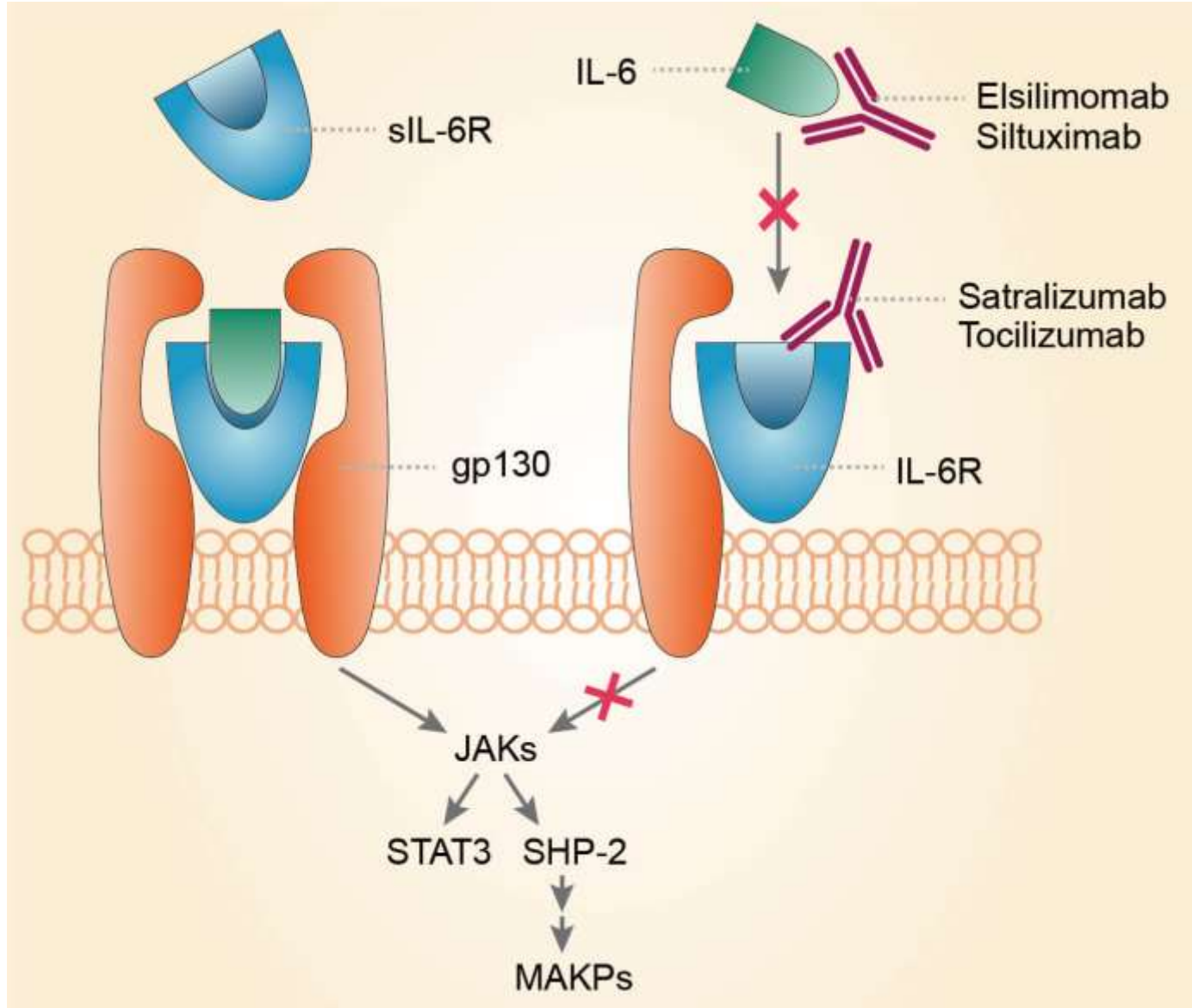


Figura 1: disegno del trial AMMURAVID trial. HCQ= idrossiclorochina, TCZ= tocilizumab, SRL= sarilumab, SLX= siltuximab, CANA= canakinumab, BARI= baricitinib, mPDN= metilprednisolone



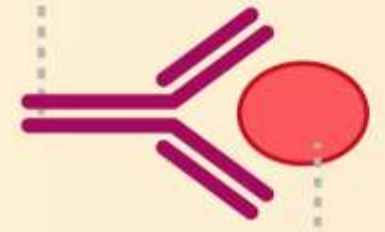
# Canakinumab

**Canakinumab (ILARIS)** è un anticorpo monoclonale completamente umano anti-interleuchina 1 beta (IL-1 beta) umana delle IgG1 isotipo κ. *Canakinumab* si lega con alta affinità in modo specifico all'IL-1 beta umana e ne neutralizza l'attività biologica mediante il blocco delle sue interazioni con i recettori IL-1, prevenendo pertanto l'attivazione del gene induttore dell'IL-1 beta e la produzione dei mediatori infiammatori a valle come IL-6 e CRP.

**È indicato per** il trattamento di patologie quali Sindromi Periodiche Associate a Criopirina(CAPS) Malattia di Still, Artrite gottosa

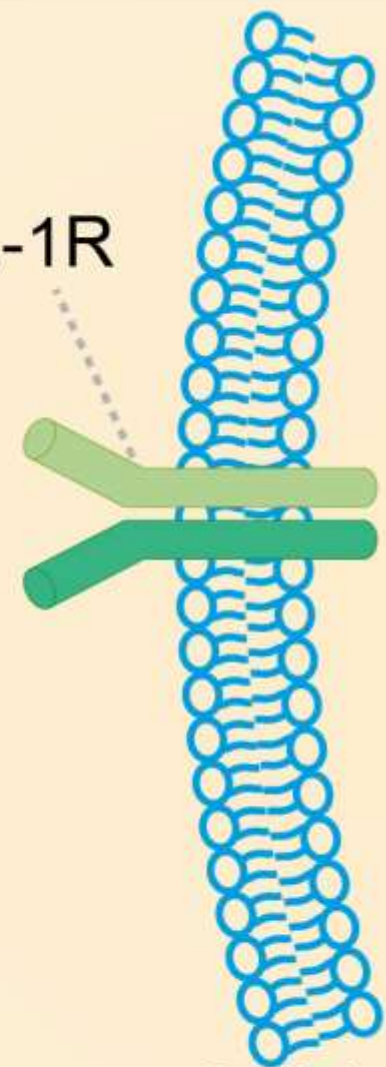
---

Gevokizumab  
Canakinumab



IL-1β

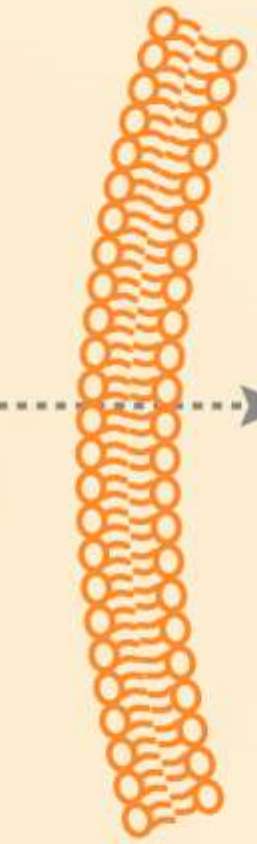
IL-1R



Cellular  
membrane

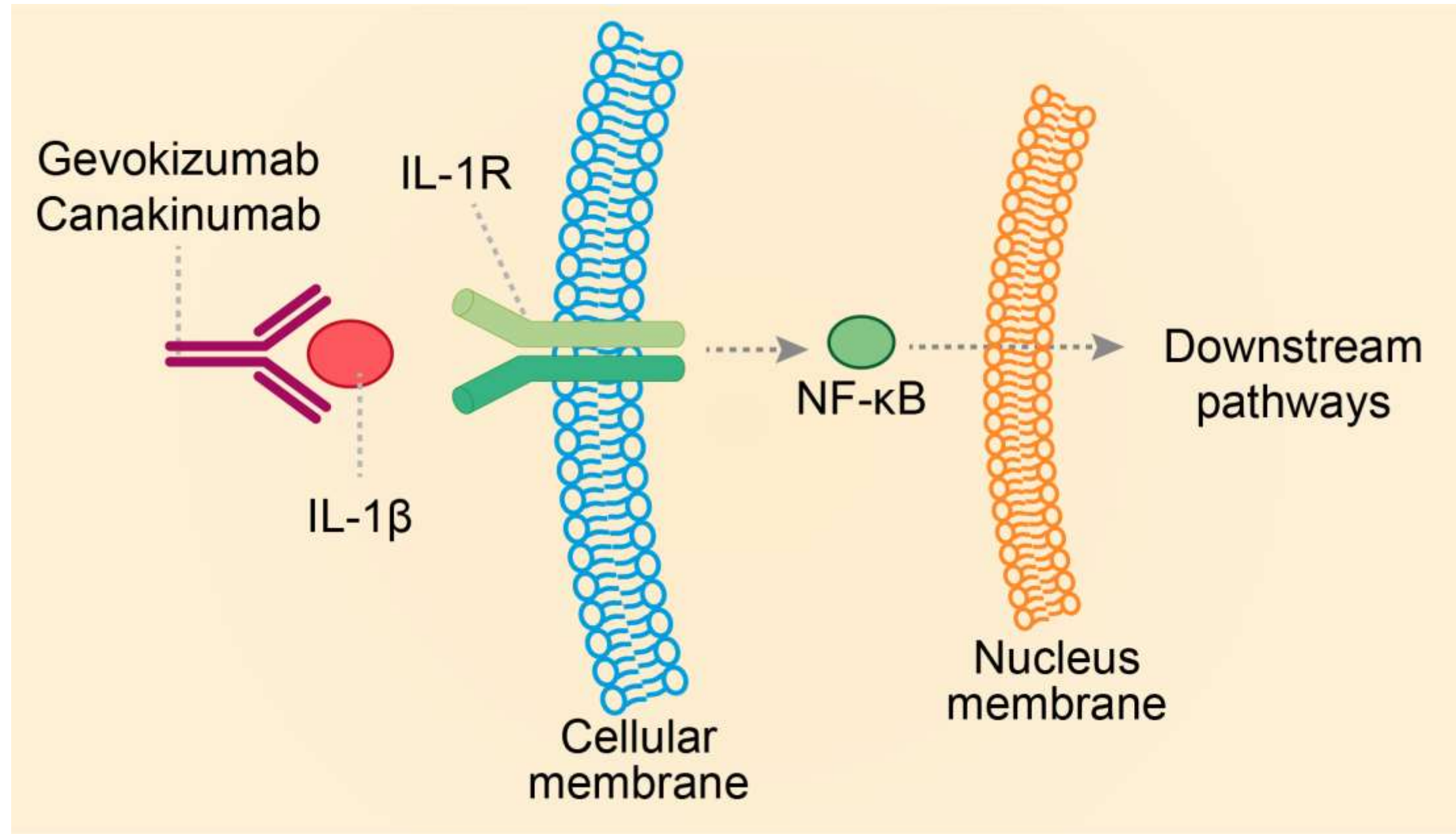


NF-κB



Nucleus  
membrane

Downstream  
pathways





# Canakinumab

## 1. Razionale

- Numerosi studi clinici e preclinici dimostrano che l'IL-1 $\beta$  derivato dall'inflammasoma svolge un ruolo critico nello sviluppo dell'infiammazione sterile durante l'ARDS e contribuisce al danno polmonare acuto. L'IL-1 $\beta$  è significativamente elevato nel liquido broncoalveolare e nel plasma nei pazienti con ARDS rispetto ai controlli sani ed è associato a scarsi risultati clinici
  - È stato riportato che pazienti con COVID-19 in forma grave mostrano livelli circolanti aumentati di IL-1 $\beta$  e IL-6 che sembrano influenzare negativamente il numero di cellule T mentre aumentano l'espressione dell'inibitore del checkpoint immunitario PD-1
  - Ciò suggerisce fortemente che la mancanza di risoluzione dell'infiammazione è un segno distintivo dei pazienti con COVID-19 grave dato che IL-1 $\beta$  è un regolatore chiave dell'infiammazione in una varietà di condizioni croniche come malattie cardiovascolari, malattie autoinfiammatorie e cancro.
-

## 2. Razionale

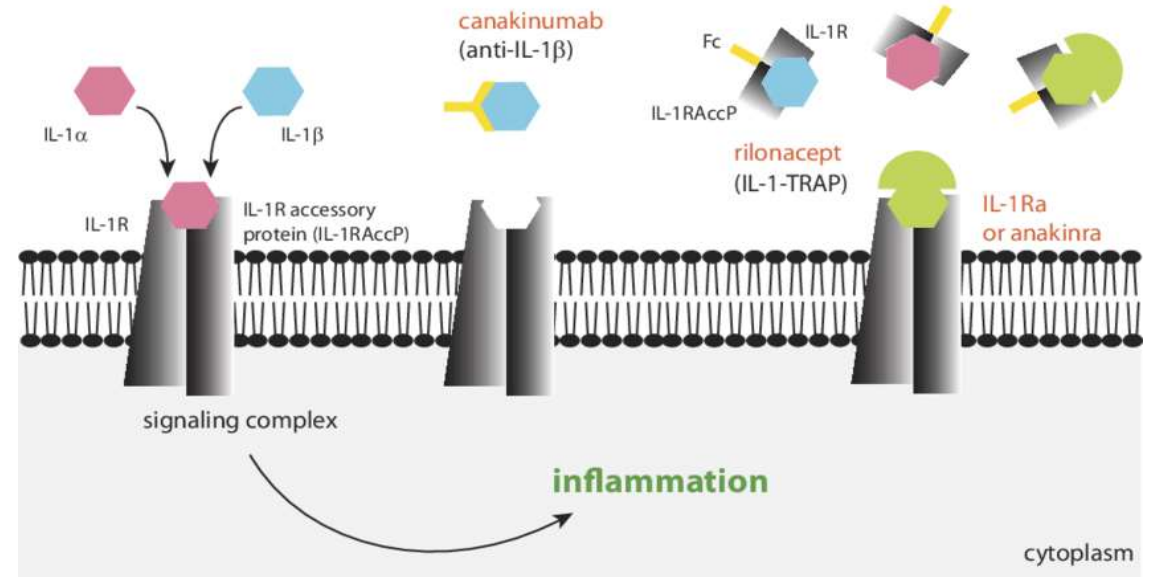
- Blocco di IL-1 $\beta$  attraverso la somministrazione di un antagonista ricombinante di IL-1R o di un anticorpo bloccante ha dimostrato di ridurre lo sviluppo di fibrosi polmonare e danno polmonare acuto
- Profilo di sicurezza eccellente
- Nello studio di fase 3 CANTOS canakinumab ha dimostrato di ridurre significativamente i principali eventi cardiovascolari avversi e l'incidenza e la mortalità del cancro del polmone

# Anakinra

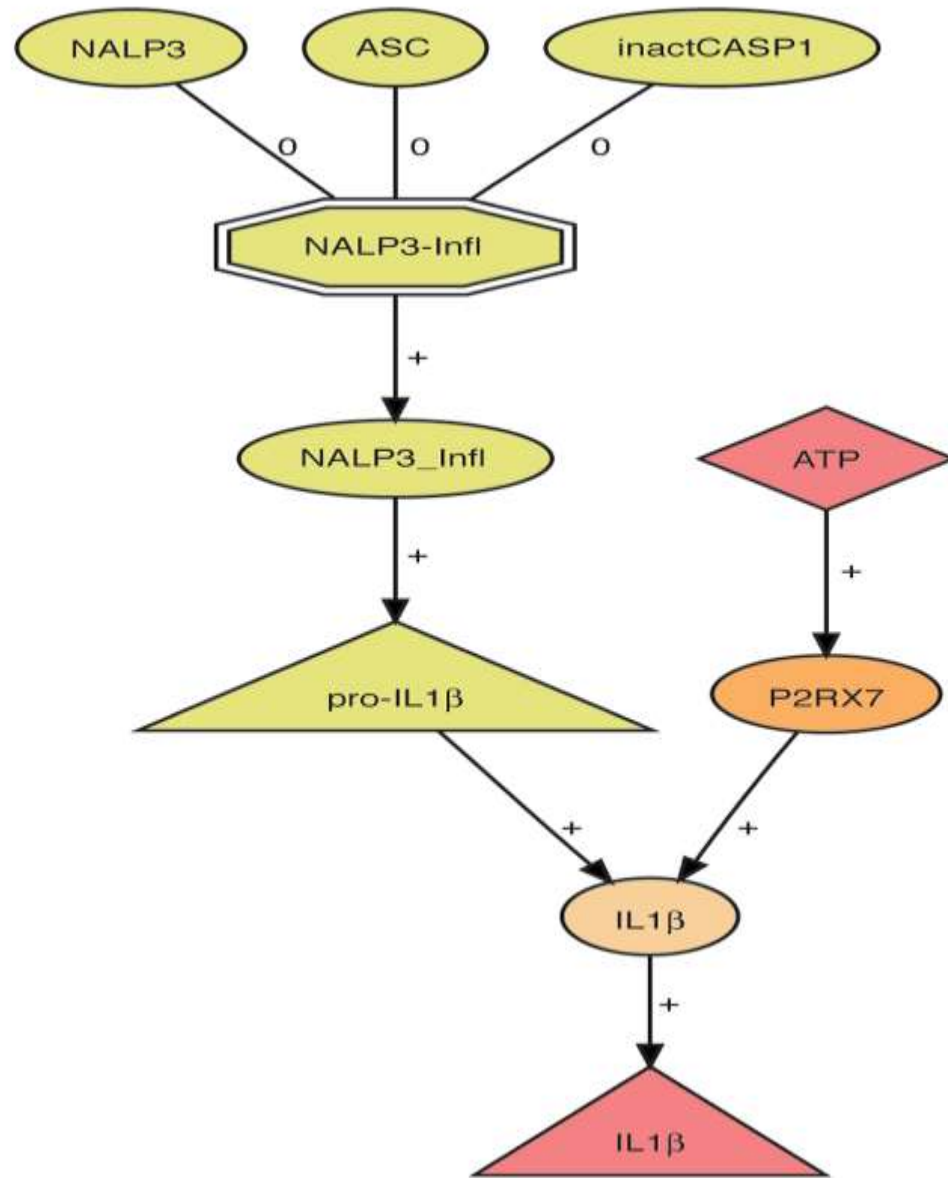
**Anakinra (Kineret)** è una forma ricombinante dell'IL-1 umana. Dal punto di vista terapeutico, *anakinra* neutralizza l'attività biologica di IL-1 (IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ) inibendo in modo competitivo il suo legame con IL-1R di tipo 1.

È indicato per

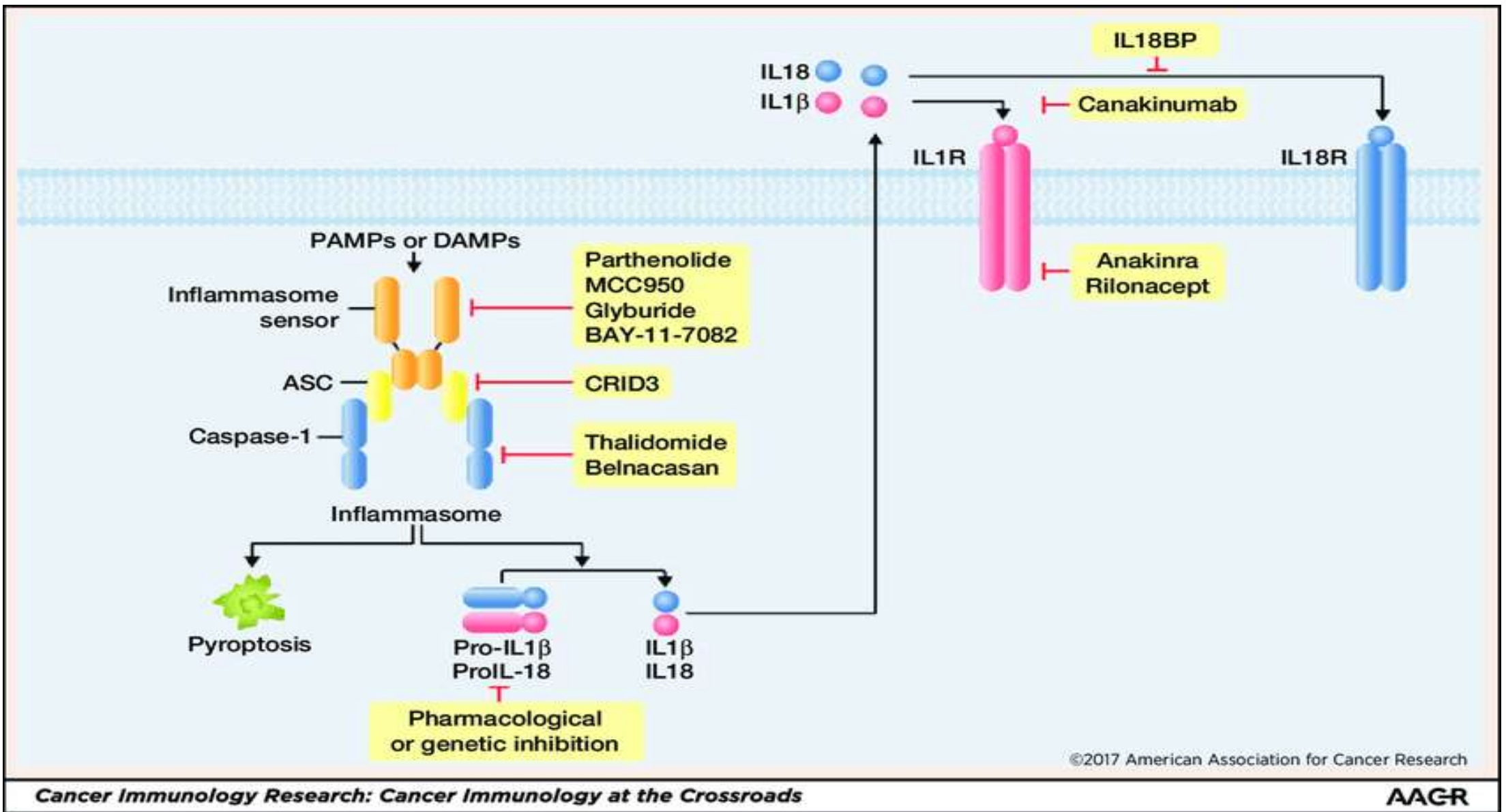
- trattamento dei segni e dei sintomi dell'AR in associazione con metotrexato con risposta inadeguata al solo metotrexato.
- Sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS)
- Trattamento della malattia di Still, comprendente l'artrite idiopatica giovanile sistemica (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, SJIA) e la malattia di Still dell'adulto (Adult-Onset Still's Disease, AOSD), con caratteristiche sistemiche attive e attività di malattia da moderata a elevata, o nei pazienti con attività di malattia persistente dopo trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o glucocorticoidi.



*J Leukoc Biol.* 2011 Jul;90(1):37-47. doi: 10.1189/jlb.1110616. Epub 2011 Feb 17.  
*Autoinflammation: translating mechanism to therapy.*  
Doherty TA1, Brydges SD, Hoffman HM.



Axel Weber et al., Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) Processing Pathway  
 Science Signaling 19 Jan 2010:Vol. 3, Issue 105, pp. Cm2 DOI: 10.1126/scisignal.3105cm2



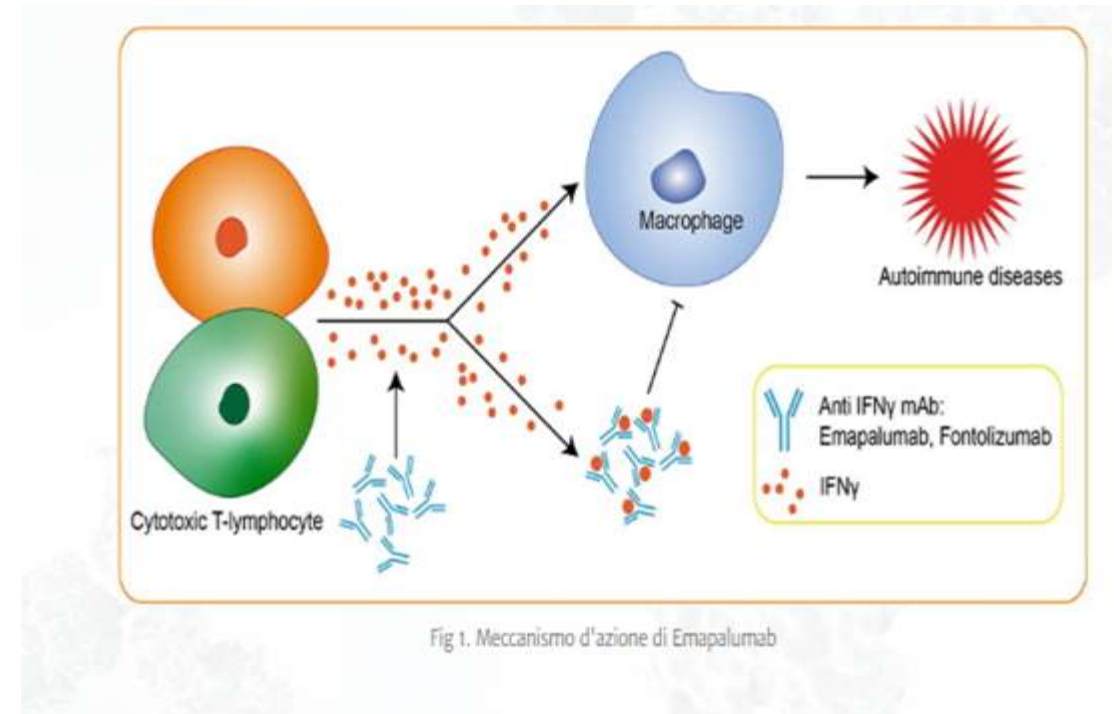
# Anakinra nel trattamento da polmonite da Sars-Cov-2 razionale per l'utilizzo

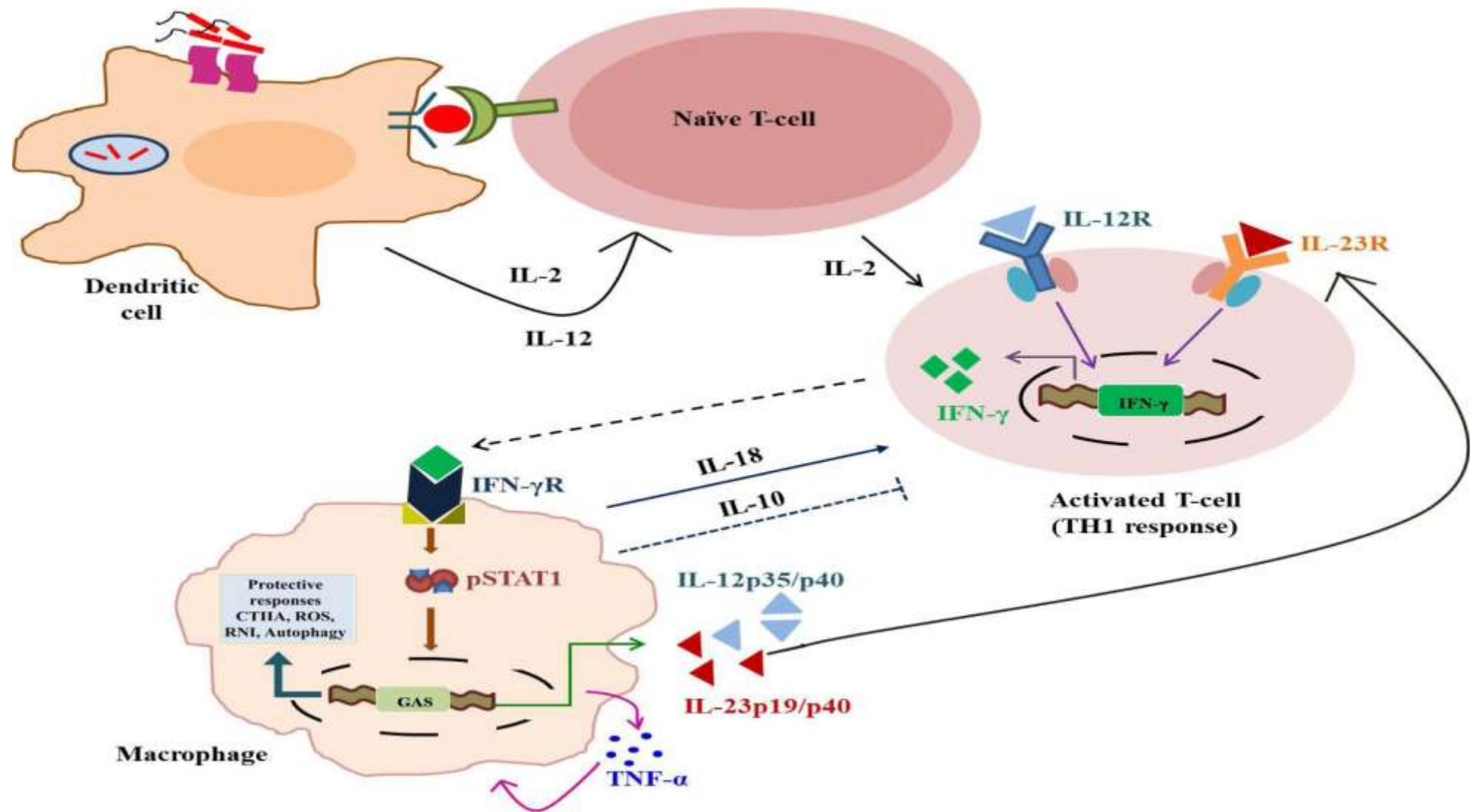
- La lesione polmonare profonda, in particolare quella delle cellule epiteliali alveolari di tipo II che esprimono il recettore dell'entrata virale, ACE2, ha il potenziale per attivare complessi di rilevamento del patogeno intracellulare chiamate inflammasomi. Gli inflammasomi attivati iniziano la scissione di pro-IL-1 $\beta$  a IL-1 $\beta$  attivo, con conseguente risposta pro-infiammatoria robusta con attivazione e successivo reclutamento di neutrofili e macrofagi con il normale ruolo fisiologico di controllo infezione virale
- Recentemente, è stato dimostrato che IL-1 $\beta$  e IL-6 regolano in modo differenziale CRS e neurotossicità associati con la terapia CAR-T, con l'antagonista del recettore IL-1 anakinra che abolisce sia la CRS che la neurotossicità, determinando una sopravvivenza sostanzialmente priva di leucemia
- Il blocco IL-6R con tocilizumab nell'alleviare i sintomi di COVID-19 insieme al ruolo di IL-1 $\beta$ , a monte di IL-6, nella patofisiologia del CRS indotto da CAR-T suggerisce fortemente che il blocco di IL-1 potrebbe alleviare la tempesta di citochine seguente COVID-19 che promuove la polmonite, ARDS e risultati peggiori.
- Farmaco nel complesso ben tollerato, il profilo di sicurezza rimasto stabile anche quando *anakinra* è stato studiato in studi di sicurezza a lungo termine e in pazienti con varie comorbidità. Non ci sono indicazioni di un aumento dei tassi AE nel tempo. Gli eventi avversi più comuni sono reazioni non gravi, per lo più lievi o moderate nel sito di iniezione che di solito si verificano precoce e si risolvono durante il trattamento con *anakinra* continuo. Non sono state osservate tossicità per la riduzione del dosaggio negli studi clinici o durante l'uso post-marketing e non è stata stabilita la dose massima tollerata. Non ci sono indicazioni di cambiamenti nel profilo di sicurezza anche quando vengono somministrate dosi molto elevate.

# Emapalumab

**Emapalumab (Gamifant®)** è un anticorpo monoclonale immunoglobulinico G1 (IgG1) anti-interferone gamma (IFN $\gamma$ ) completamente umano che si lega alle forme legate all'IFN $\gamma$  sia solubili che recettoriali (IFN $\gamma$ R1), neutralizzandone l'attività

È stato approvato dalla FDA a novembre 2018 per il trattamento di pazienti con Linfoistiosi Emofagocitica Primaria (HLH) con malattia refrattaria, ricorrente o progressiva o intolleranza con terapia HLH convenzionale.





Gunjan Kak et al., *Interferon-gamma (IFN-γ): Exploring its implications in infectious diseases*. received February 13, 2018; accepted April 20, 2018.1

# Emapalumab nel trattamento da polmonite da Sars-Cov-2

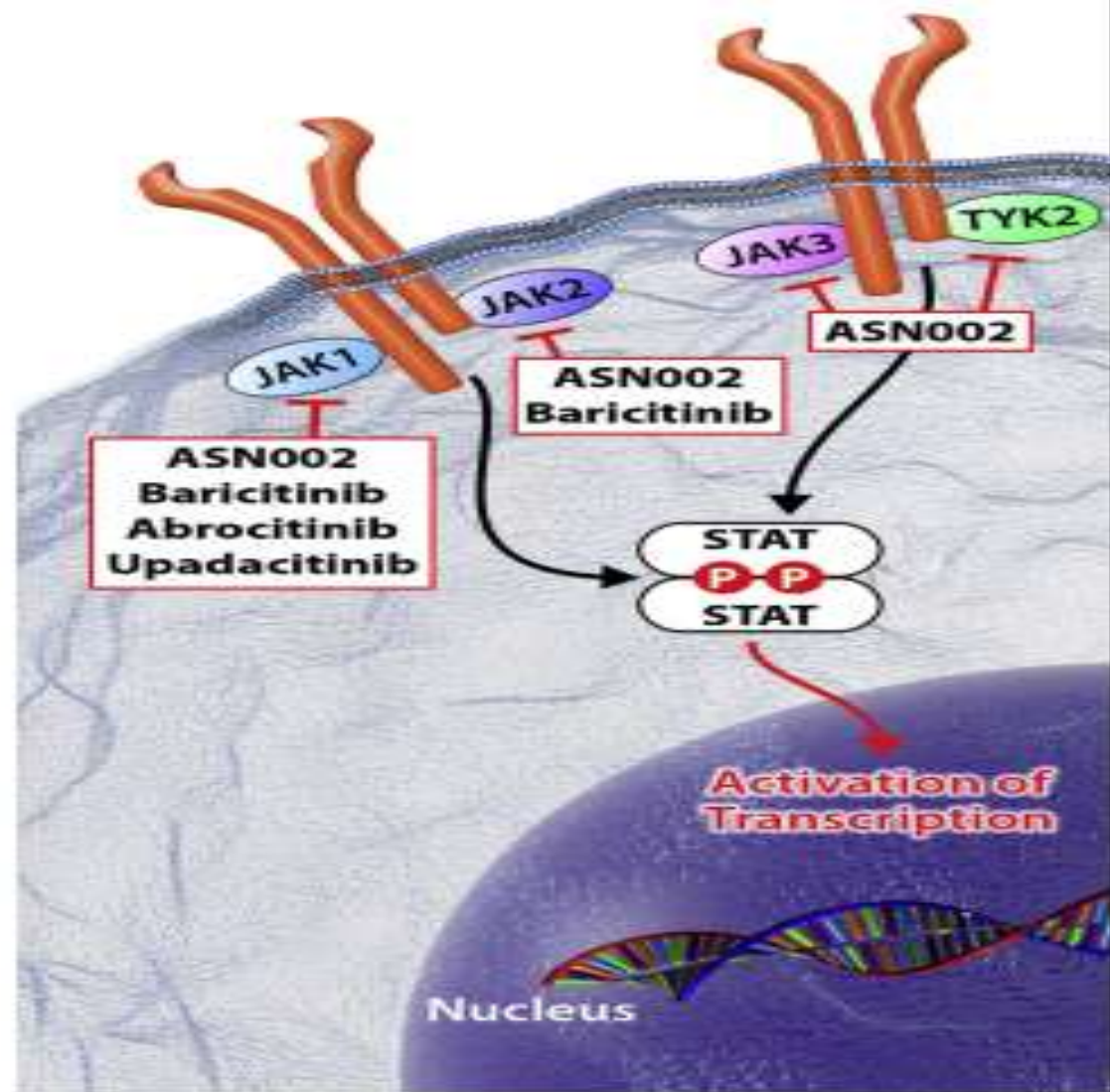
## Razionale per l'utilizzo

- Il profilo di sicurezza di *emapalumab* è stato valutato come accettabile .
- Più farmaci sono stati somministrati in concomitanza con emapalumab e finora non sono state riportate prove di interazioni farmaco-farmaco significative.
- La valutazione complessiva è che il beneficio derivante dall'uso di *anakinra* ed *emapalumab* in aggiunta allo standard di cura nei pazienti con diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 supera i rischi.

# Baricitinib

**Baricitinib (Olumiant)** è un inibitore selettivo e reversibile di Janus chinasi (JAK)1 e JAK2, enzimi che trasducono segnali intracellulari dai recettori sulla superficie cellulare per una serie di citochine e di fattori di crescita coinvolti nella ematopoiesi, nell'infiammazione e nella funzione immunitaria. All'interno del percorso di segnalazione intracellulare, i JAK fosforilano ed attivano trasduttori di segnale e attivatori della trascrizione (STAT), che inducono l'espressione del gene all'interno della cellula. Baricitinib modula queste vie di segnalazione inibendo parzialmente l'attività enzimatica di JAK1 e JAK2, riducendo in tal modo la fosforilazione e l'attivazione degli STAT

**È indicato** per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata, o che sono intolleranti, ad uno o più farmaci anti-reumatici modificanti la malattia. Può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.



Yael Renert-Yuval, MD et al., New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 124 (2020) 28e35

# Baricitinib nel trattamento da polmonite da Sars-Cov-2

## Razionale per l'utilizzo

- *Baricitinib* è stato identificato come una molecola potenzialmente utile nei pazienti con COVID-19, a causa di una doppia azione di mitigazione della cascata infiammatoria e riduzione dell'ingresso virale nelle cellule polmonari.
- Il recettore che Sars-CoV-2 utilizza per infettare le cellule polmonari potrebbe essere ACE2, una proteina della superficie cellulare sulle cellule del rene, dei vasi sanguigni, del cuore e, soprattutto, delle cellule epiteliali alveolari polmonari AT2. Queste cellule AT2 sono particolarmente inclini all'infezione virale. Uno dei regolatori noti dell'endocitosi è la proteina chinasi 1 associata ad AP2 (AAK1).
- L'interruzione di AAK1 tramite legame di *baricitinib* potrebbe, a sua volta, interrompere il passaggio di virus nelle cellule e anche l'assemblaggio intracellulare di particelle virali.
- *Baricitinib* lega anche la chinasi associata alla ciclina G, un altro regolatore dell'endocitosi. Pertanto, *baricitinib* può essere utile sia per ridurre la risposta infiammatoria che per ridurre l'endocitosi virale.
- Sulla base dei risultati precedenti, presso l'Unità per le malattie infettive dell'Università di Pisa, un piccolo numero di pazienti (circa 10) con COVID-19 e polmonite grave sono stati trattati con *baricitinib* come terapia aggiuntiva. È stato osservato un rapido miglioramento dell'analisi dei gas nel sangue, con un aumento della P / F di circa il 50% nelle successive 96 ore. La maggior parte di questi pazienti non richiede ventilazione meccanica invasiva, nonostante la presenza di parametri di gravità clinica prima dell'inizio del farmaco.





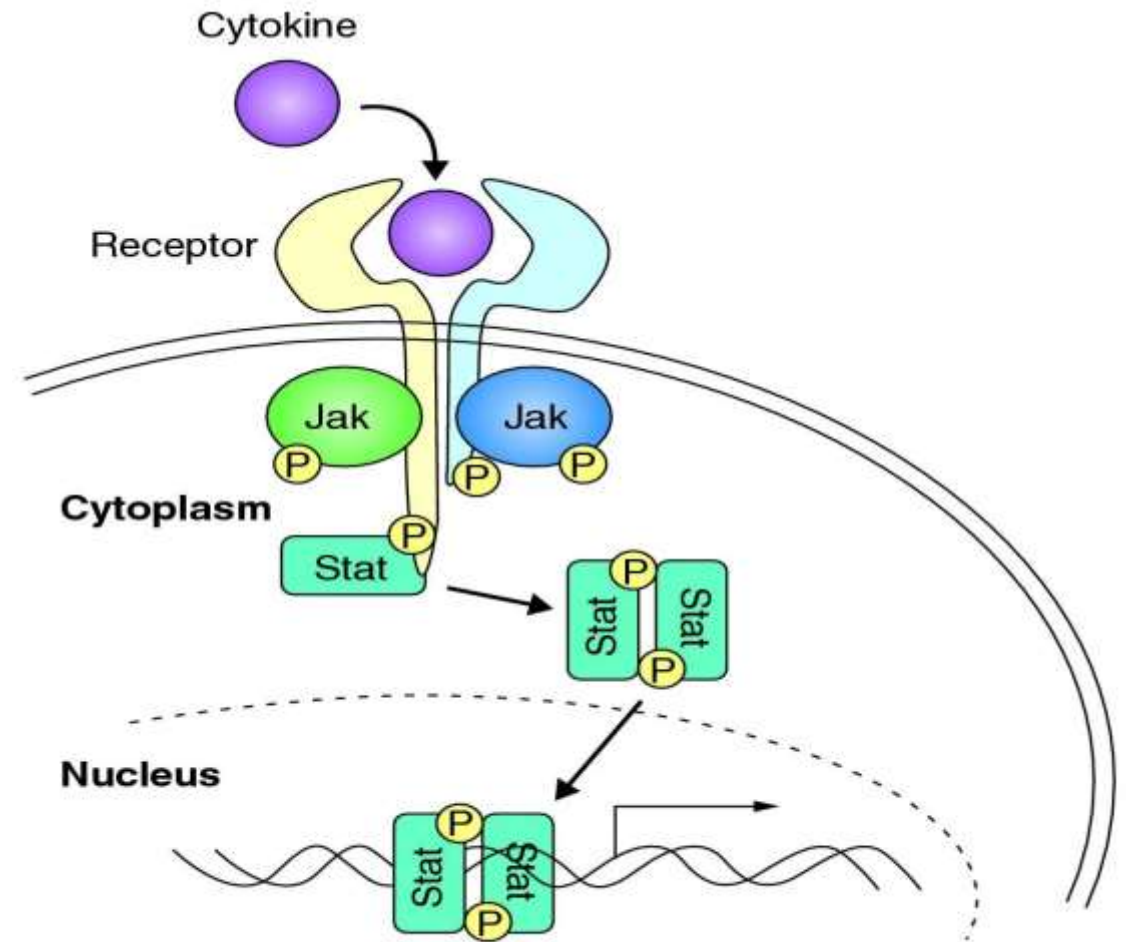
# Tofacitinib

## Meccanismo d'azione

---

- Inibitore di JAK (Janus Kinasi) 1, JAK2, JAK3 e in misura minore di TyK2, enzimi intracellulari che trasmettono segnali derivanti dalle interazioni citochine o del fattore di crescita-recettore sulla membrana cellulare per influenzare i processi cellulari di ematopoiesi e la funzione delle cellule immunitarie. All'interno del percorso di segnalazione, i JAKs fosforilano e attivano i trasduttori di segnale e gli attivatori di trascrizione (STAT) che modulano l'attività intracellulare inclusa l'espressione genica. Tofacitinib modula la via di segnalazione nel punto di JAK, prevenendo la fosforilazione e l'attivazione di STAT.
- Tofacitinib è stato approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide resistente ai DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) convenzionali e dell'artrite psoriasica (dose da 5 mg) e della colite ulcerosa (dose da 10 mg).
- Poiché vi è una maggiore incidenza di infezioni negli anziani e nelle popolazioni diabetiche in generale, si deve usare cautela nel trattamento di anziani e pazienti con diabete.
- Il profilo di sicurezza e tollerabilità è ben conosciuto.

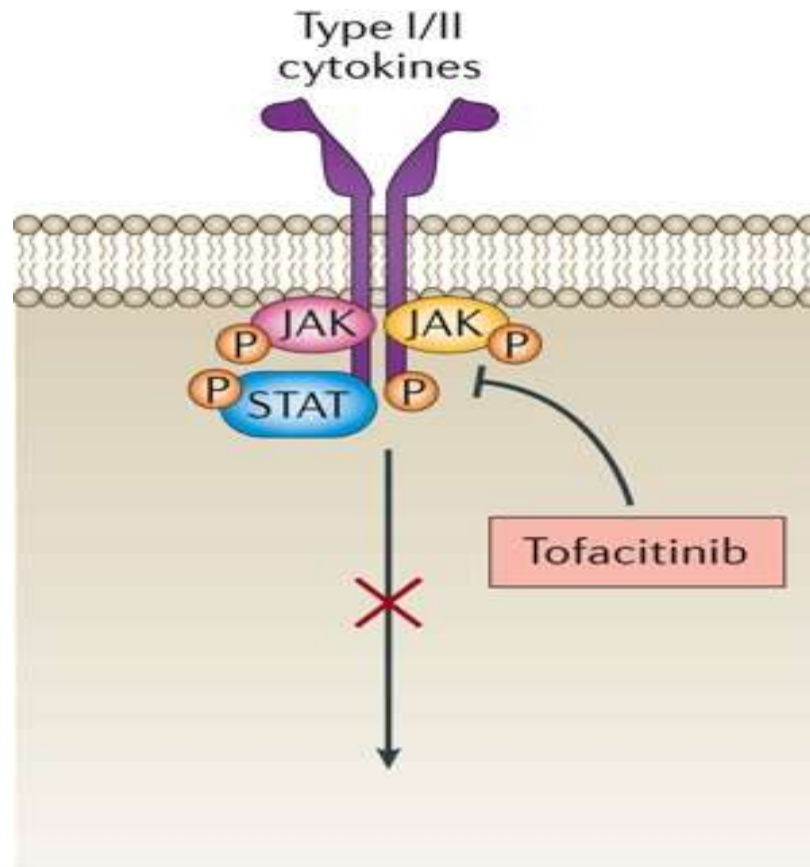
An overview of cytokine signaling. Cytokines bind to homodimeric or heterodimeric receptors, which are constitutively bound to Jaks. Jaks are thought to be activated by a conformational change in the receptor that allows trans- and/or auto-phosphorylation of the two bound Jaks. These in turn phosphorylate the cytokine receptors. Stat proteins bind the phosphorylated receptor chains, allowing the Jaks to phosphorylate the Stats. Phosphorylated Stats form dimers and translocate and accumulate in the nucleus, where they regulate gene expression.





## **Tofacitinib** **Razionale**

- La segnalazione intracellulare, a seguito del legame di IL-6 al recettore (IL-6R), avviene principalmente tramite JAK1, che è costitutivamente legato alla parte citoplasmatica di gp130 e attivato dalla dimerizzazione di gp130.
- La generazione di topi knockout ha confermato che JAK1 è la chinasi dominante attivata da IL-6 in vivo gp130 funge da recettore di segnalazione per citochine aggiuntive come IL-11, oncostatina M, fattore neurotrofico ciliare, fattore inibitorio della leucemia, fattore di citochine simile a cardiotrofina che sono considerate parte della famiglia di citochine IL-6.
- Studi in vitro dimostrano che Tofacitinib, sia a 5 che a 10 mg, inibisce la segnalazione di IL6 / STAT3 in modo significativamente più efficace di Baricitinib 4 mg.
- Il blocco di JAK1 si è dimostrato clinicamente promettente nella down-regulation dell'infiammazione indotta da l'IL-6 nei pazienti con infezione da Sars-Cov-2.



Nature Reviews | Rheumatology

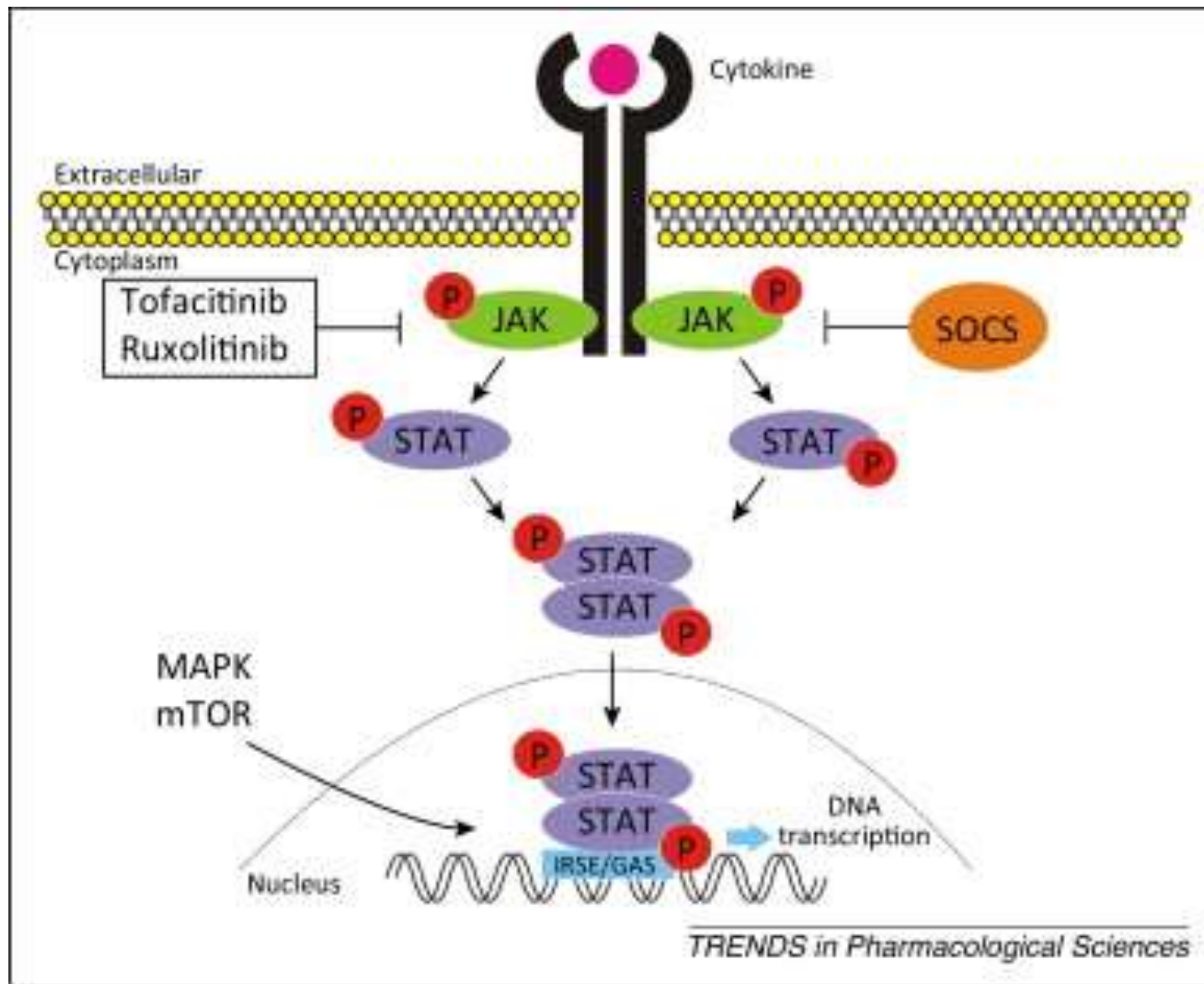
*Sarah Onuora ,Tofacitinib shows promise in PsA trials. Nature Reviews Rheumatology volume 14, page4(2018)*

# Ruxolitinib

**Ruxolitinib (JAKAVI)** ® è un inibitore selettivo delle Janus Associated Kinases (JAKs), nello specifico le JAK1 e JAK2. Queste mediano il segnale di diverse citochine e fattori di crescita che sono importanti per l'ematopoiesi e la funzione immunitaria.

**E' indicato** per il trattamento di mielofibrosi e policitemia vera, neoplasie mieloproliferative note per essere associate alla deregolazione del segnale di JAK1 e JAK2.



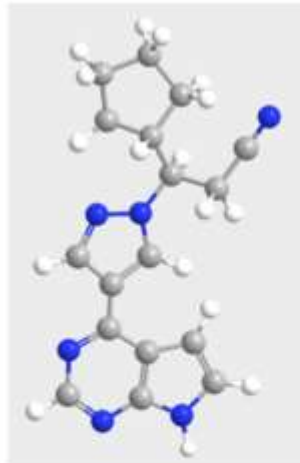


*Marije I.Koenders Wim B.van den Berg, Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis, Volume 36, Issue 4, April 2015, Pages 189-195*

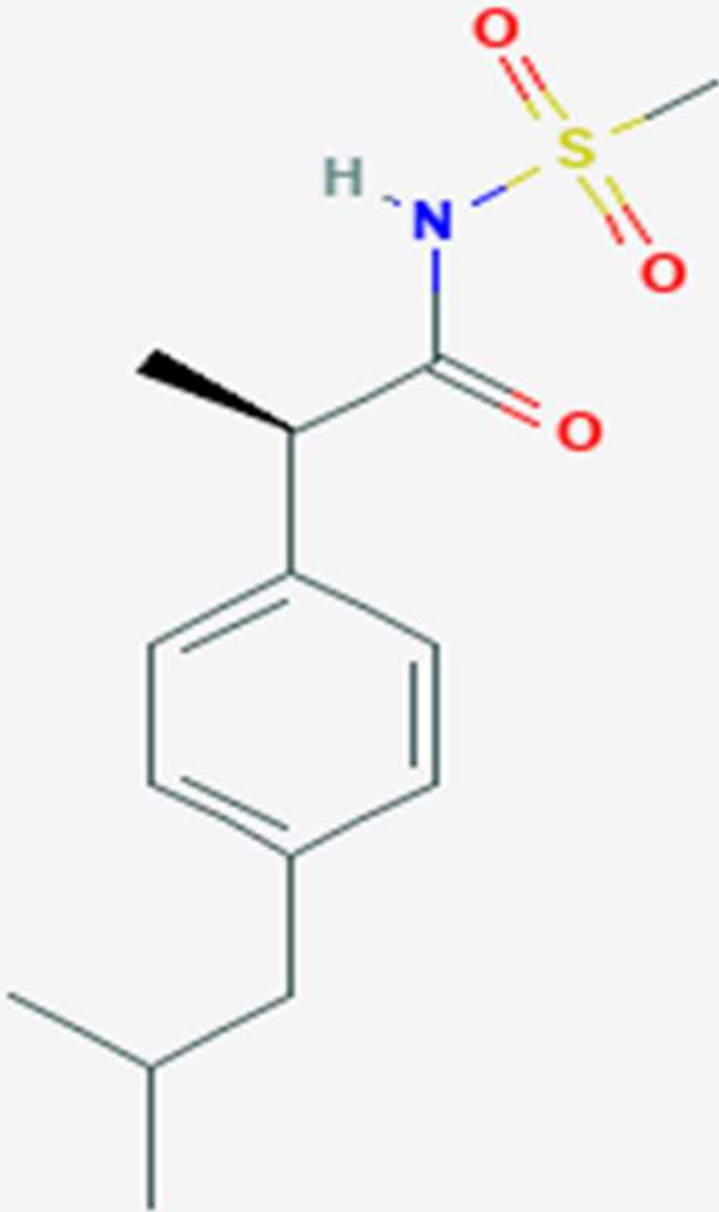
# Dagli specialisti dell'Università di Cagliari un possibile farmaco anti Covid-19

*Lo studio di Giovanni Caocci e Giorgio La Nasa approda su Annals of Hematology. I ricercatori evidenziano l'utilità del Ruxolinitib nei pazienti con polmonite da Coronavirus. La "letter" sul tema è stata la prima accettata per la pubblicazione dalla rivista scientifica internazionale. "L'intuizione può rivelarsi interessante. Ora attendiamo i dati dal protocollo clinico"*

29 aprile 2020



La molecola del farmaco che potrebbe essere impiegato con esiti positivi nelle polmoniti causate da Covid-19



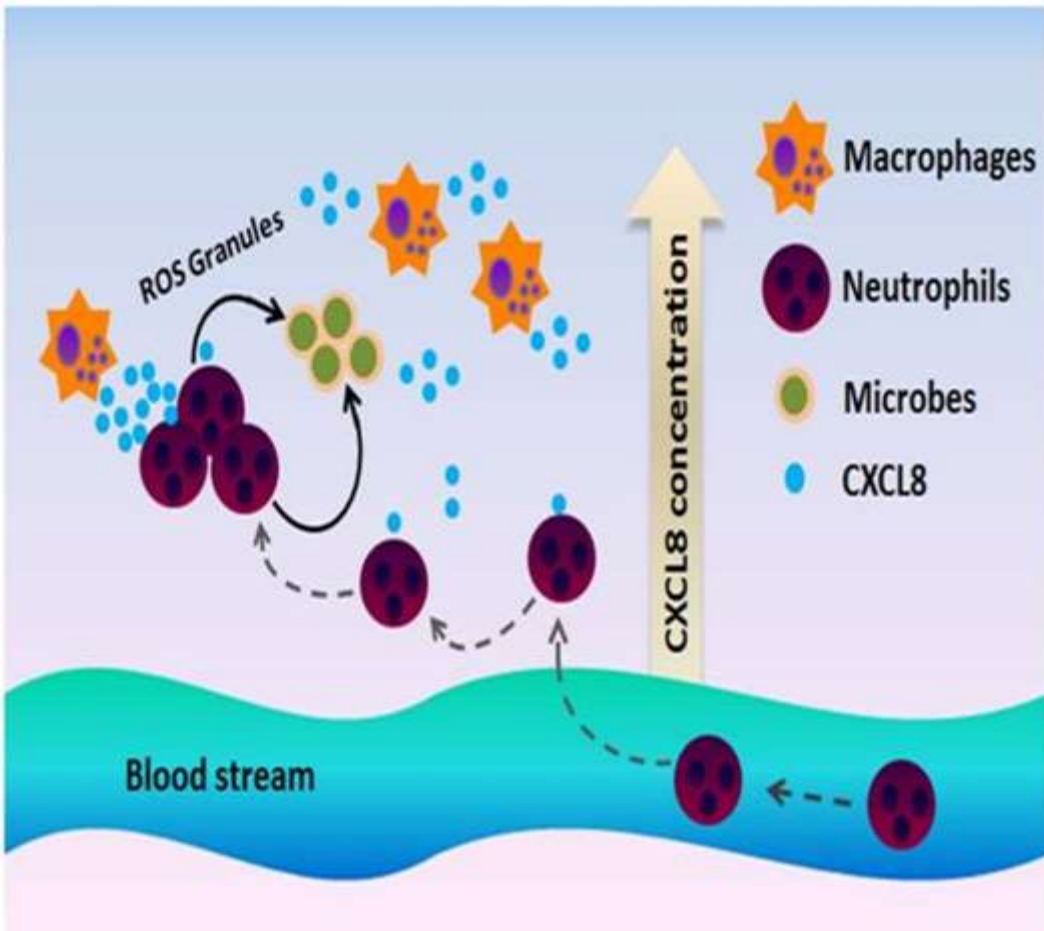
# Reparixin

---

Inibitore specifico dell'attività biologica di CXC ligand 8 (CXCL8 [IL-8]), derivante da un programma di progettazione farmacologica di molecole intese a modulare l'azione delle chemochine.

IL-8 è una chemochina prodotta dall'endotelio vascolare appartenente alla famiglia CXC o alfa-chemochine. Oltre a richiamare i leucociti nella regione di flogosi, IL-8 induce degranolazione dei neutrofili e adesione dei polimorfonucleati all'endotelio

# Meccanismo d'azione



- Reparixin è un inibitore allosterico non competitivo dei recettori CXCL8 CXCR1 e CXCR2. L'interazione di Reparixin con i recettori CXCL8 inibisce gli eventi di trasduzione del segnale intracellulare attivati legando CXCL8 a CXCR1 e CXCR2.
- Esperimenti di chemiotassi in vitro hanno dimostrato che Reparixin inibisce la chemiotassi indotta da CXCL8 dei leucociti polimorfonucleati umani (PMN)

# Razionale

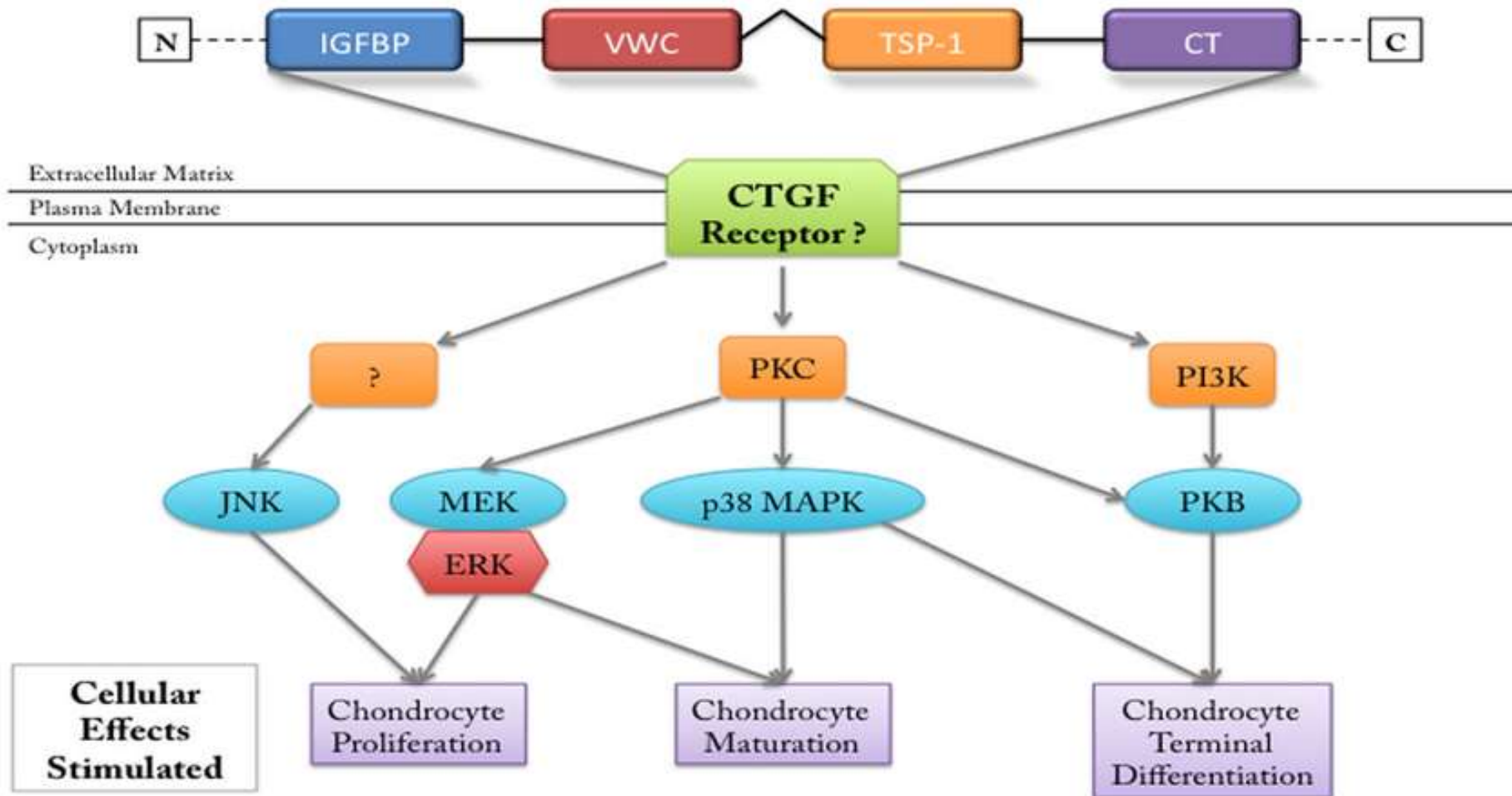
- Numerosi studi hanno confermato un ruolo chiave del recettore CXCR1 / CXCR2 come obiettivo terapeutico potenziale nel Danno Polmonare Acuto (ALI) e Sindrome Da Distress Respiratorio Acuto (ARDS). Tali recettori legano infatti diverse citochine e chemochine fondamentali per la cascata infiammatoria a livello broncoalveolare.
- In vivo, reparixin ha impedito l'infiltrazione di PMN nel rene trapiantato e ha ridotto i livelli di creatinina in un modello di trapianto renale nel ratto. Allo stesso modo, in un modello di trapianto polmonare nel ratto, reparixin ha migliorato l'ossigenazione isolata dell'innesto, diminuito l'edema polmonare e ridotto significativamente l'infiltrazione di neutrofili nei polmoni trapiantati. Inoltre, reparixin ha prevenuto l'infiltrazione di PMN e il danno tissutale in altri modelli animali di lesione da ischemia / riperfusione di fegato, cervello, intestino, cuore e midollo spinale
- È stato studiato il potenziale terapeutico di reparixin nei modelli murini di infiammazione polmonare indotta da LPS e ALI indotta da acido. Reparixin (15  $\mu\text{g g}^{-1}$ ) ha ridotto il reclutamento di neutrofili nel polmone di circa il 50% in un modello in vivo di ALI indotta da LPS. Reparixin ha anche ridotto l'accumulo di neutrofili nel compartimento interstiziale e la permeabilità vascolare nell'ALI indotta da LPS. Sia l'applicazione profilattica che terapeutica di reparixin ha migliorato lo scambio di gas e ridotto il reclutamento di neutrofili e la permeabilità vascolare in un modello clinicamente rilevante di ALI indotta da acido
- Inoltre, reparixin ha migliorato la funzione polmonare e la fibrosi polmonare severa causata da materia particolata

A microscopic view of several cells, likely cancer cells, with prominent red nuclei and light-colored cytoplasm. The cells are arranged in a cluster, with one cell in the foreground being more detailed than the others in the background.

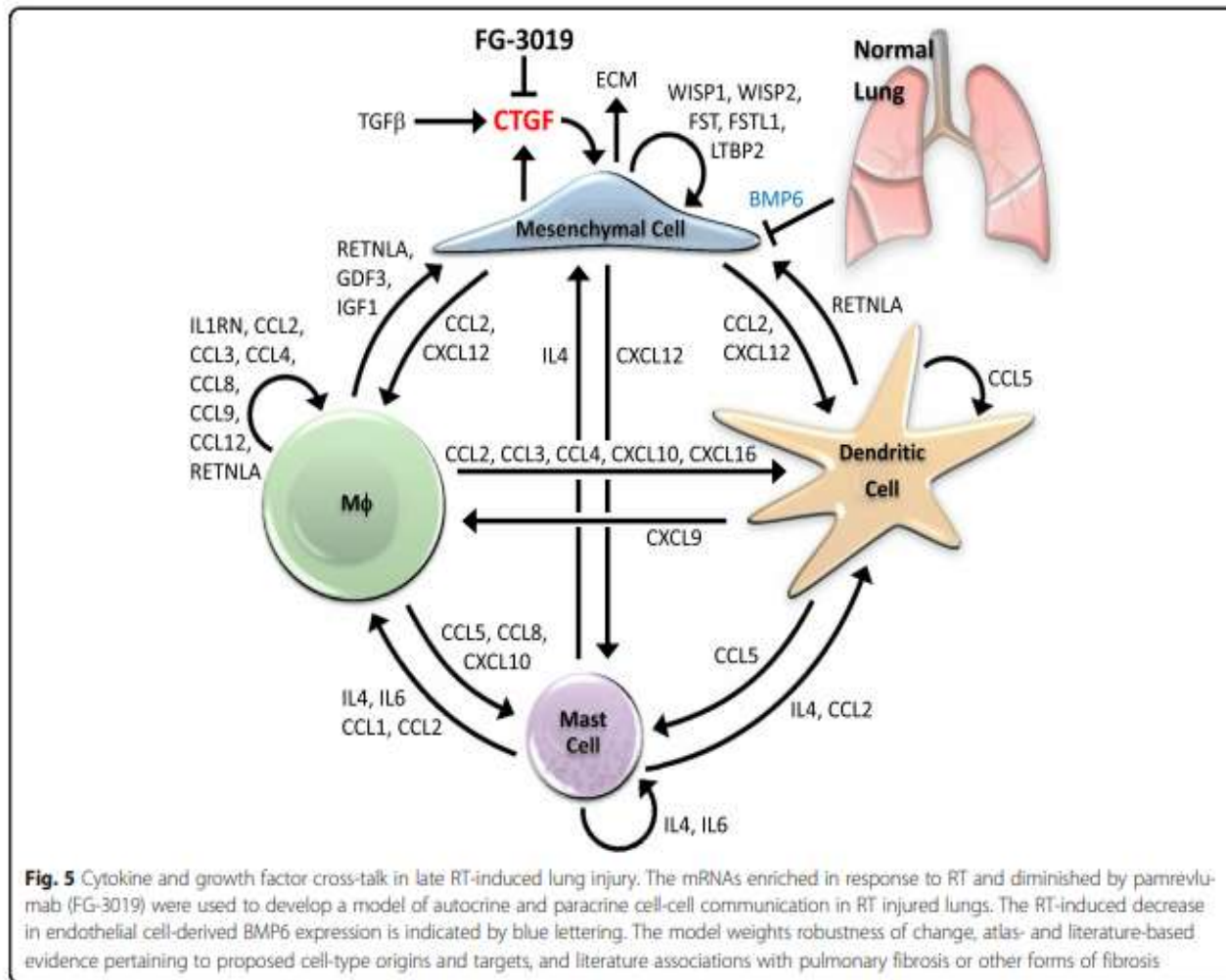
# **Pamrevlumab**

## **Meccanismo d'azione**

Pamrevlumab è un anticorpo monoclonale IgG1 kappa completamente umano che si lega al fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF), mediatore comune delle patologie fibrotiche.



Arnott J.A. et al., *The Role of Connective Tissue Growth Factor (CTGF/CCN2) in Skeletogenesis*. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2011 ; 21(1): 43–69.



## Pamrevlumab Razionale

I dati archiviati suggeriscono che il CTGF (fattore di crescita del tessuto connettivo; CCN2) può promuovere l'aumento della permeabilità vascolare e la somministrazione di pamrevlumab, un anticorpo monoclonale anti-CTGF, può invertire l'edema. Ciò suggerisce che la somministrazione di pamrevlumab può migliorare lo scambio di gas attenuando l'edema associato alla polmonite indotta da virus.

I dati pubblicati in diversi modelli animali indicano che pamrevlumab altera il traffico di alcuni aspetti immuno-correlati le cellule, che contribuiscono a determinare una rapida inversione della polmonite attraverso la disattivazione da parte di pamrevlumab dei miofibroblasti che diminuisce la loro secrezione di chemochine .

Il CTGF è inoltre un mediatore chiave delle vie pro-fibrotiche e la sua inibizione potrebbe mitigare la fibrosi interstiziale nel contesto dell'infezione post-acuta

Farmaco generalmente ben tollerato, senza particolari rischi associati alla terapia

---

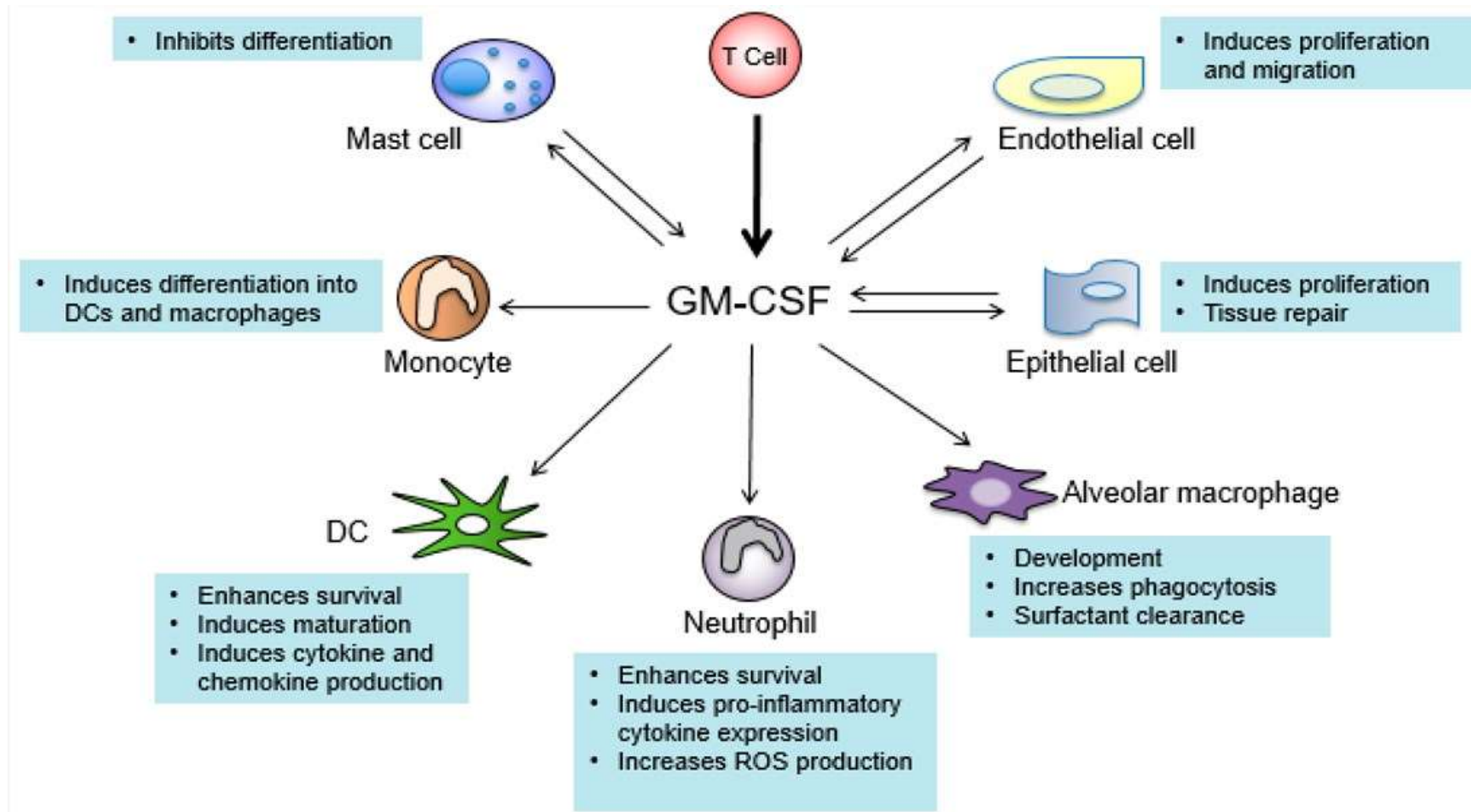
# Mavrilimumab

---

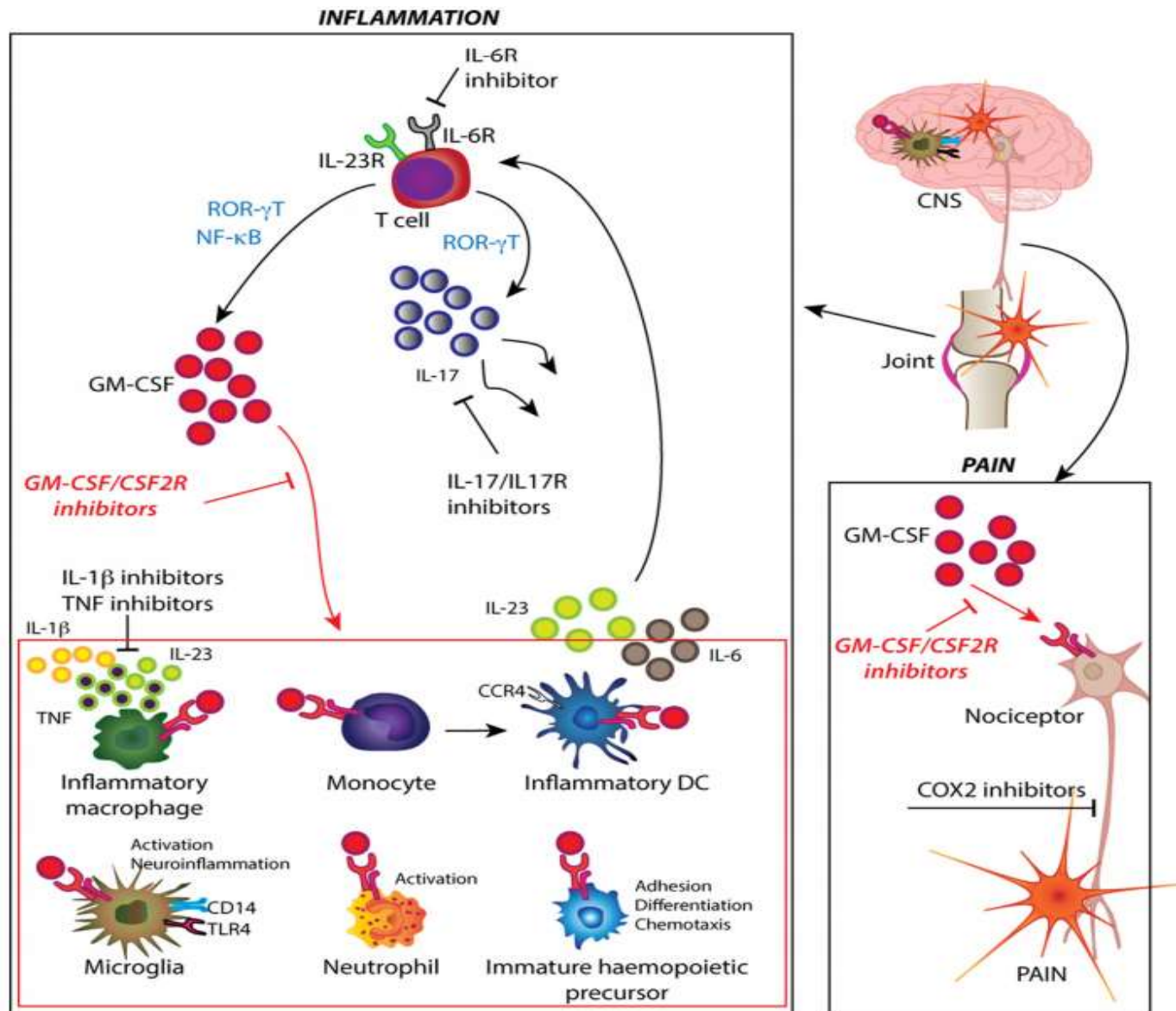
Mavrilimumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il Recettore  $\alpha$  del Fattore Stimolante le Colonie dei Granulociti Macrofagi (GM-CSF-R $\alpha$ ) (isoforma umana IgG4).

In base a studi di fase I e II in pazienti con Artrite Reumatoide ha dimostrato di inibire la via di segnalazione GM-CSF nell'uomo e producendo risultati incoraggianti in termini di sicurezza e di efficacia.



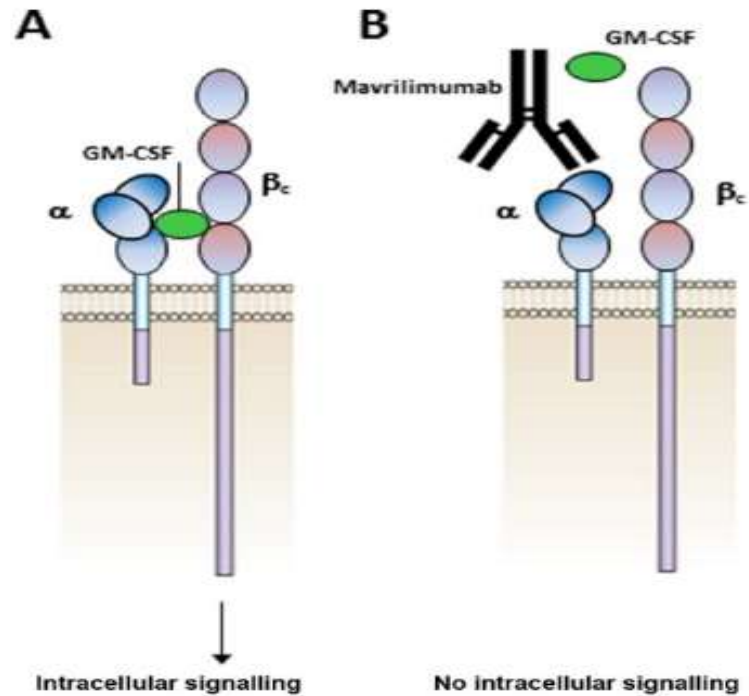


GM-CSF è un noto fattore di crescita dotato di molteplici funzioni proinfiammatorie. Esso svolge infatti un ruolo chiave nella differenziazione, adesione, chemiotassi e attivazione di più cellule infiammatorie e immunitarie come monociti, macrofagi, neutrofili, cellule dendritiche, microglia e i loro rispettivi precursori.



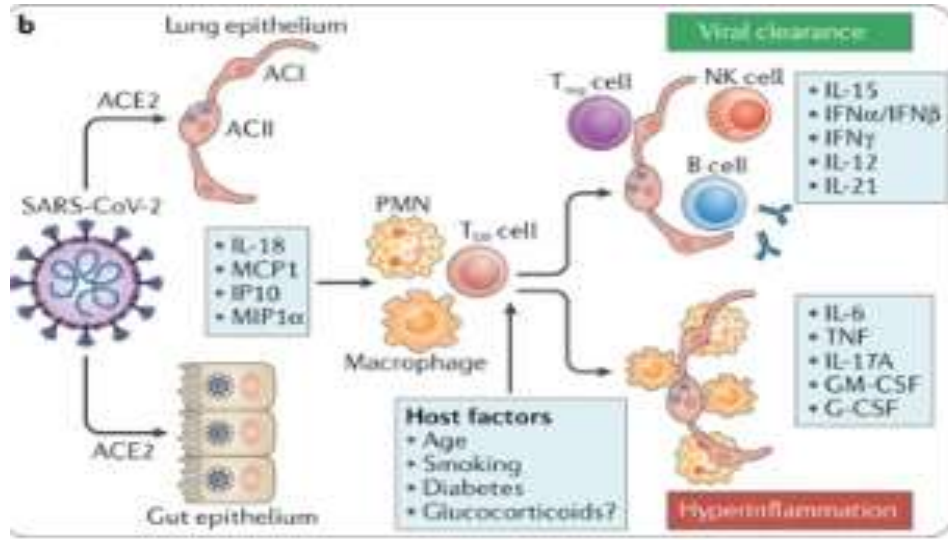
**Fig. 1.** GM-CSF as a therapeutic target for inflammation and pain. The effects of inhibition of GM-CSF on inflammation and pain are shown. Inhibition of GM-CSF during inflammation (e.g., joint inflammation during RA or neuroinflammation during MS) may inhibit differentiation, adhesion, chemotaxis and activation of multiple inflammatory and immune cells such as monocytes, macrophages, neutrophils, DC, microglia and their respective precursors. GM-CSF inhibition may therefore reduce the production of other inflammatory cytokines, such as IL-1 $\beta$ , TNF, IL-23 and IL-6. These cytokines are particularly important in shaping the responses of T cells, causing differentiation and production of inflammatory cytokines such as IL-17 and GM-CSF, through the activation of transcription factors ROR- $\gamma$ T and NF- $\kappa$ B. DC – dendritic cell; COX2 – cyclooxygenase 2; CNS – central nervous system.

## Meccanismo d'azione



**Figure 1.** Mode of action of mavrilimumab. (A) Highly schematic representation of GM-CSF binding to the GM-CSF receptor. The GM-CSF receptor subunit (depicted) consists of a unique ligand binding  $\alpha$  chain that contains three extracellular domains and a  $\beta$ -common ( $\beta_c$ ) chain through which signalling occurs. Binding of GM-CSF to its receptor shows a higher-order assembly comprising both an  $\alpha$  hexamer, consisting of two molecules each of ligand, the receptor  $\alpha$  chain and the receptor  $\beta$  chain, as well as a dodecamer in which two hexameric complexes associate.<sup>15,16</sup> (B) Mavrilimumab competes with GM-CSF for binding to the GM-CSF receptor  $\alpha$  chain and prevents subsequent intracellular signalling *via* the  $\beta_c$  chain. GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor.

# Razionale



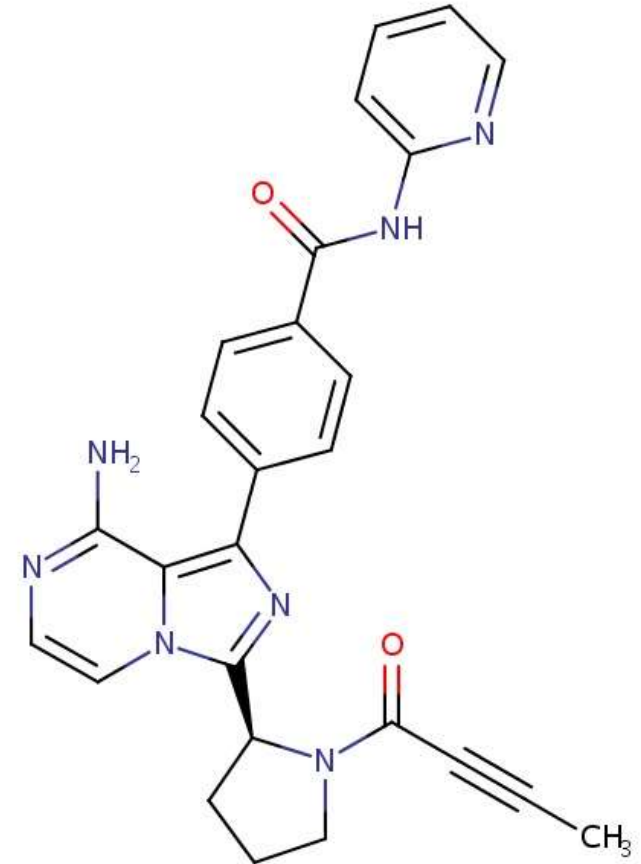
- GM-CSF è una citochina con una doppia azione: da una parte è un ormone critico a livello polmonare, dall'altra ha importanti proprietà pro-infiammatorie che possono amplificare l'infiammazione tissutale.
- I macrofagi stimolati da GM-CSF producono citochine pro-infiammatorie, tra cui il fattore di necrosi tumorale (TNF), interleuchina (IL) 1, IL-6, IL-23 e IL-12. Inoltre l'attivazione del recettore GM-CSF innesca la stimolazione di molteplici vie di segnalazione a valle. Lo stesso GM-CSF può essere indotto da citochine infiammatorie e, a sua volta, aumenta la produzione di citochine pro-infiammatorie, funzionando così come un amplificatore infiammatorio *feed-forward*.
- Sono stati riportati livelli elevati di GM-CSF nei polmoni di pazienti con COVID-19, che mostrano in particolare che dopo l'infezione 2019-nCoV, i linfociti T CD4<sup>+</sup> vengono rapidamente attivati per diventare cellule T helper patogene (Th) 1 e generare GM-CSF, ecc. L'ambiente delle citochine induce i monociti infiammatori CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> con alta espressione di IL-6 e accelera l'infiammazione. Gli autori sostengono inoltre che queste cellule immunitarie aberranti ed eccessive possono entrare nella circolazione polmonare in gran numero e provocare un danno immuno-mediato, causando disfunzione polmonare e portando rapidamente a morte.
- Recenti osservazioni cliniche preliminari su 13 pazienti trattati presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano suggeriscono che il blocco del pathway di GM-CSF con mavrilimumab è potenzialmente un trattamento efficace e ben tollerato per la polmonite COVID-19.

Cytokine pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). AC, alveolar cell; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; AD, atopic dermatitis; CD, Crohn's disease; JAK, Janus kinase; NK, natural killer; PMN, polymorphonuclear granulocyte; PsO, psoriasis; RA, rheumatoid arthritis; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SpA, spondyloarthritis; TEF cell, T effector cell; Treg cell, regulatory T cell; UC, ulcerative colitis.

Georg Schett et al., COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nature Reviews Immunology* volume 20, pages271–272(2020)

# Acalabrutinib

- Acalabrutinib (Calquence<sup>®</sup>) è un inibitore covalente della Tirosina Chinasi di Bruton (Btk)
- È attualmente approvato negli Stati Uniti per il trattamento dei pazienti con linfoma a cellule mantellari o leucemia linfatica cronica /linfoma linfocitico a piccole cellule



*Acalabrutinib. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. July 31, 2018*

# Acalabrutinib

## Tirosina Chinasi di Bruton (BTK)

- **La Tirosina Chinasi di Bruton (Btk)** è una proteina chinasi non recettoriale della famiglia Tec, espressa nelle cellule B, cellule mieloidi, osteoclasti, mastociti e piastrine.
- È coinvolta nei seguenti processi biologici:
  1. trasduzione del segnale del recettore Fc gamma nelle cellule mieloidi
  2. degranolazione dei mastociti,
  3. differenziazione degli osteoclasti
  4. trasduzione del segnale attraverso i recettori Toll-like (TLRs) nei macrofagi e nei neutrofili.
- **L'inibizione di Btk è associata ad una riduzione delle citochine proinfiammatorie in pazienti con neoplasie ematologiche**

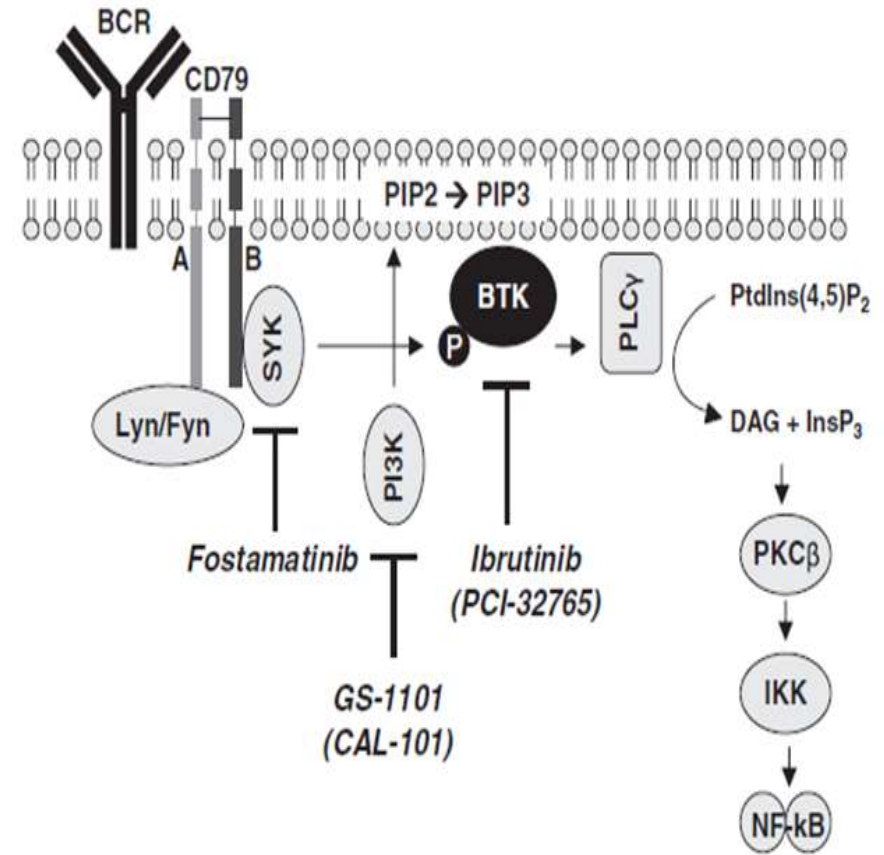


FIGURE 1 A simplified B cell receptor signaling pathway. Upon antigen engagement of the BCR, the co-receptors CD79A and CD79B are phosphorylated by the tyrosine kinases LYN and FYN, which recruits the kinase SYK. Multiple proteins including PI3K $\delta$ , BLNK (not shown) and BTK are recruited to the membrane and form a multiprotein complex sometimes referred to as a signalosome. SYK then phosphorylates multiple substrates including BTK and PI3K $\delta$ . BTK phosphorylates and activates PLC $\gamma$ , which generates diacylglycerol (DAG) and inositol triphosphate (InsP $_3$ ), which are necessary for the activation of protein kinase C (PKC). PKC phosphorylates I $\kappa$ B kinase (IKK) and this induces NF- $\kappa$ B activation. The targets of three drugs currently in clinical development (Fostamatinib, PCI-32765, and CAL-101) are shown.

# Acalabrutinib Razionale

- Si ipotizza che una tempesta di citochine indotte dal virus o “risposta iperimmune” sia il maggior meccanismo patogenetico delle ARDS in questi pazienti attraverso la modulazione dei macrofagi polmonari, delle cellule dendritiche e/o dei neutrofili. **I mediatori infiammatori presunti includono interleuchine (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e proteina chemiotattica 1 dei monociti MCP-1**
- I pazienti con neoplasie ematologiche trattati con acalabrutinib hanno mostrato riduzioni statisticamente significative di TNF $\alpha$ , IL-10, MCP-1 e IL-6 .
- La riduzione di queste citochine immunomodulanti nei pazienti con COVID-19 può mitigare la risposta fisiopatologica che porta alle morbidità più gravi e mortalità associate all’infezione virale.
- Finora, i dati che riportavano risultati clinici sull'uso degli inibitori di Btk per COVID-19 sono stati incoraggianti ma aneddotici e limitati alle serie di casi

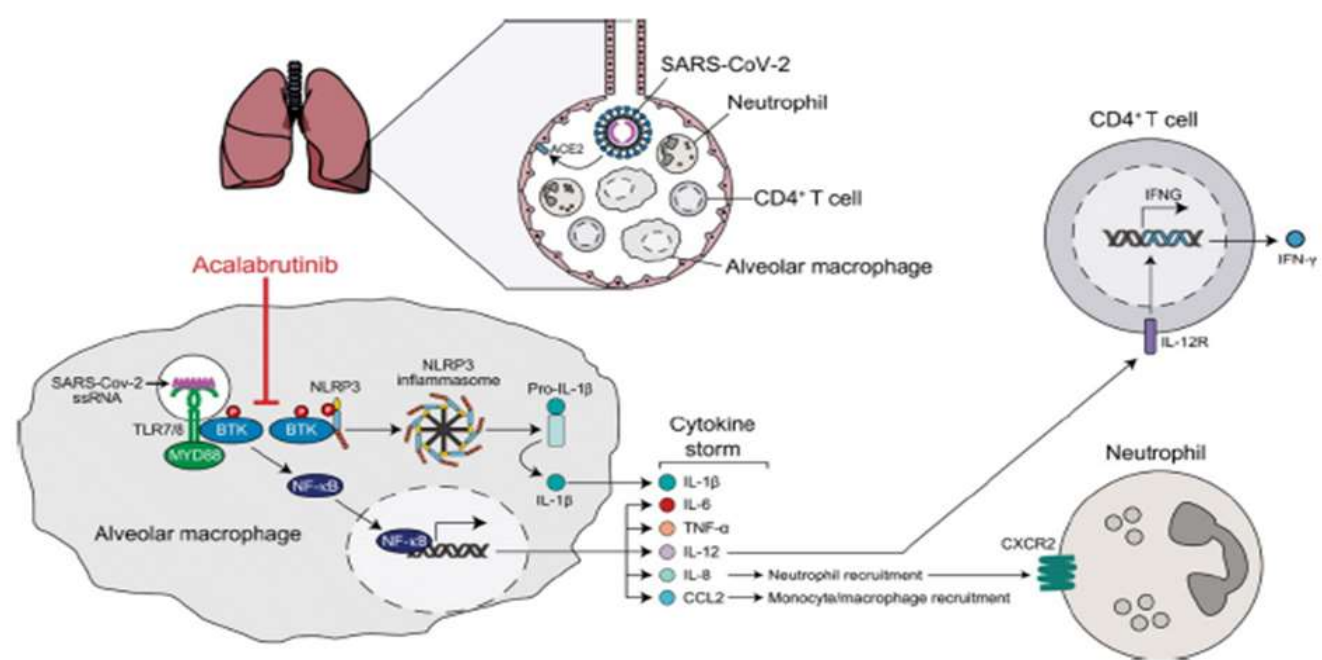


Fig. 1. Model of BTK-dependent hyper-inflammation in severe COVID-19. Binding of SARS-CoV2 to ACE2 on respiratory epithelia initiates infection. Hypothetically, macrophages may participate in the COVID-19 inflammatory response by phagocytic uptake of viral particles or cellular debris containing viral single-stranded RNA (ssRNA). ssRNA can bind to TLR7 and TLR8, thereby recruiting and activating BTK and MYD88 (51, 52). Downstream of TLR engagement, BTK-dependent NF- $\kappa$ B activation results in the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines (53), a “cytokine storm” that could increase the recruitment of monocytes/macrophages and neutrophils during the late phase of severe COVID-19 infection. BTK inhibitors such as acalabrutinib block TLR-dependent NF- $\kappa$ B activation in macrophages (20, 21), thereby dampening the production of pro-inflammatory mediators, as occurs in an influenza-induced lung injury model (27). During severe COVID-19, the heightened levels of IL-1 $\beta$  in several COVID-19 patients (11, 12) indicates the formation of an NLRP3 inflammasome that converts pro-IL-1 $\beta$  to mature IL-1 $\beta$  (54). BTK binds to and phosphorylates NLRP3, thereby promoting its oligomerization and assembly into an inflammasome (24–26). BTK inhibitors such as acalabrutinib inhibit inflammasome-mediated production of IL-1 $\beta$ , as observed in a model of influenza-induced lung injury (27). SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; COVID-19, coronavirus disease 2019; ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; TLR, Toll-like receptor; MyD88, myeloid differentiation primary response 88; BTK, Bruton tyrosine kinase; NF- $\kappa$ B, nuclear factor kappa B; NLRP3, NLR family pyrin domain containing 3; ASC, Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain; ORF3a, open reading frame 3a; IFN- $\gamma$ , interferon gamma; IL, interleukin; IL-12R, IL-12 receptor; CCL2, C-C motif chemokine ligand 2; CXCL1, C-X-C motif chemokine ligand 1; CXCR2, C-X-C motif chemokine receptor 2.

Mark Roschewski, Michail S. Lionakis, Jeff P. Sharman, Joseph Roswarski, Andre Goy5, M. Andrew Monticelli6, Michael Roshon, Stephen H. Wrzesinski8, Jigar V. Desai2, Marissa A. Zarakas2, Jacob Collen9, Keith Rose5, Ahmed Hamdy10, Raquel Izumi, George W. Wright, Kevin K. Chung, Jose Baselga, Louis M. Staudt, Wyndham H. Wilson, *Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. Science Immunology, 2020*

# Interferone Beta-1 a (IFN $\beta$ -1 a)

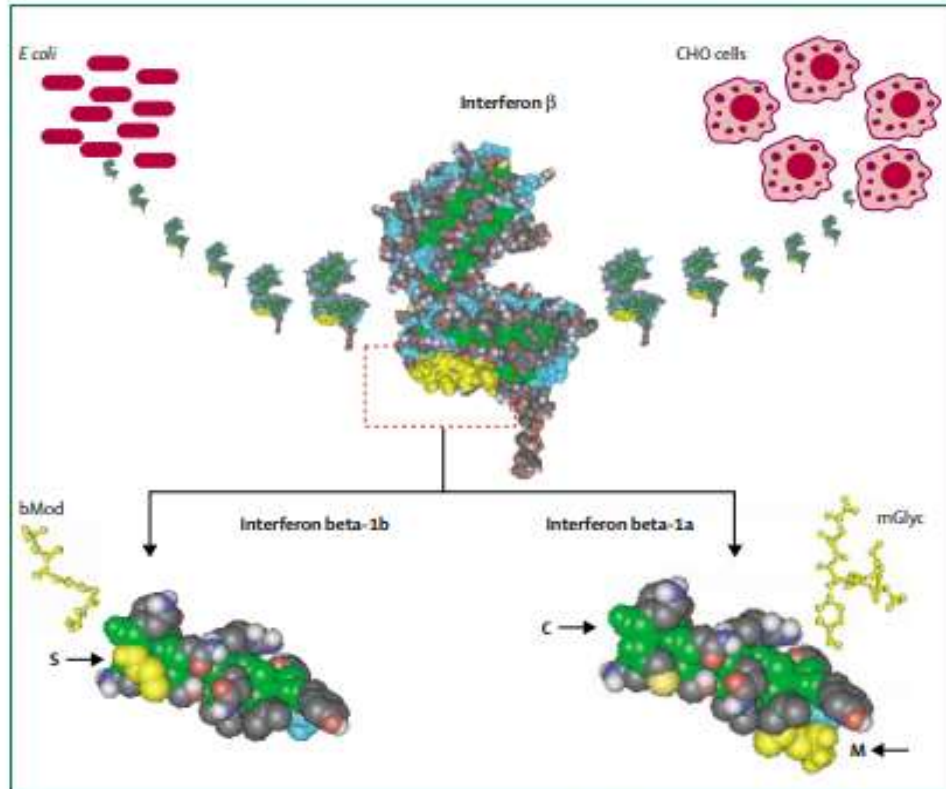
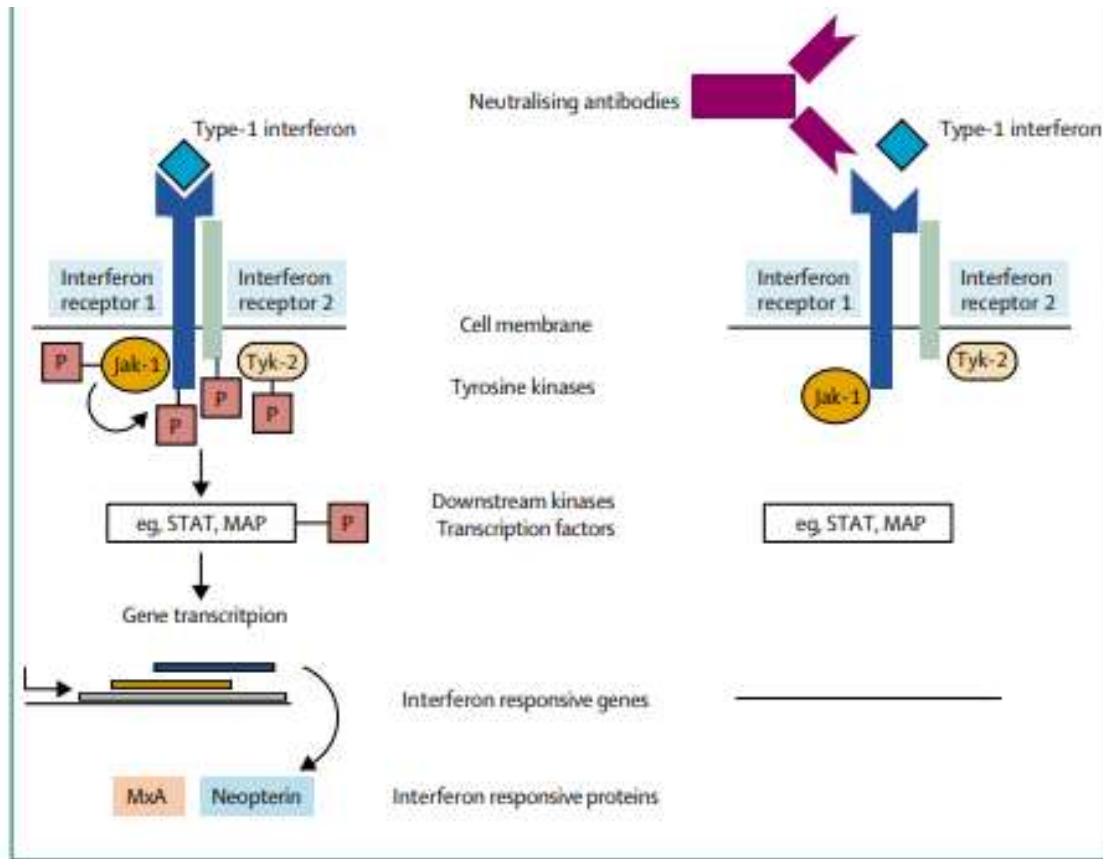


Figure 2: Structural differences between interferon beta-1a and interferon beta-1b  
bMod=bacterial modification; C=cysteine; CHO cells=chinese hamster ovarian cells; E coli=Escherichia coli;  
mGlyc=mammalian glycosylation; M=methionine; S=serine.

- L'interferone beta (IFN $\beta$ ) è una citochina appartenente a un gruppo di proteine presenti in natura, che interagiscono con le molecole della superficie cellulare determinando effetti antivirali, antiproliferativi e immunomodulatori intracellulari.
- IFN $\beta$  è una proteina ricombinante attualmente approvata per il trattamento della sclerosi multipla in due formulazioni terapeutiche: IFN $\beta$ -1a e IFN $\beta$ -1b.
- **Doppia azione: oltre ai suoi effetti immunomodulatori ad ampio raggio, IFN $\beta$  ha un'attività antivirale diretta**



**Figure 3: Type I interferon-mediated signalling pathways and their biological consequences**

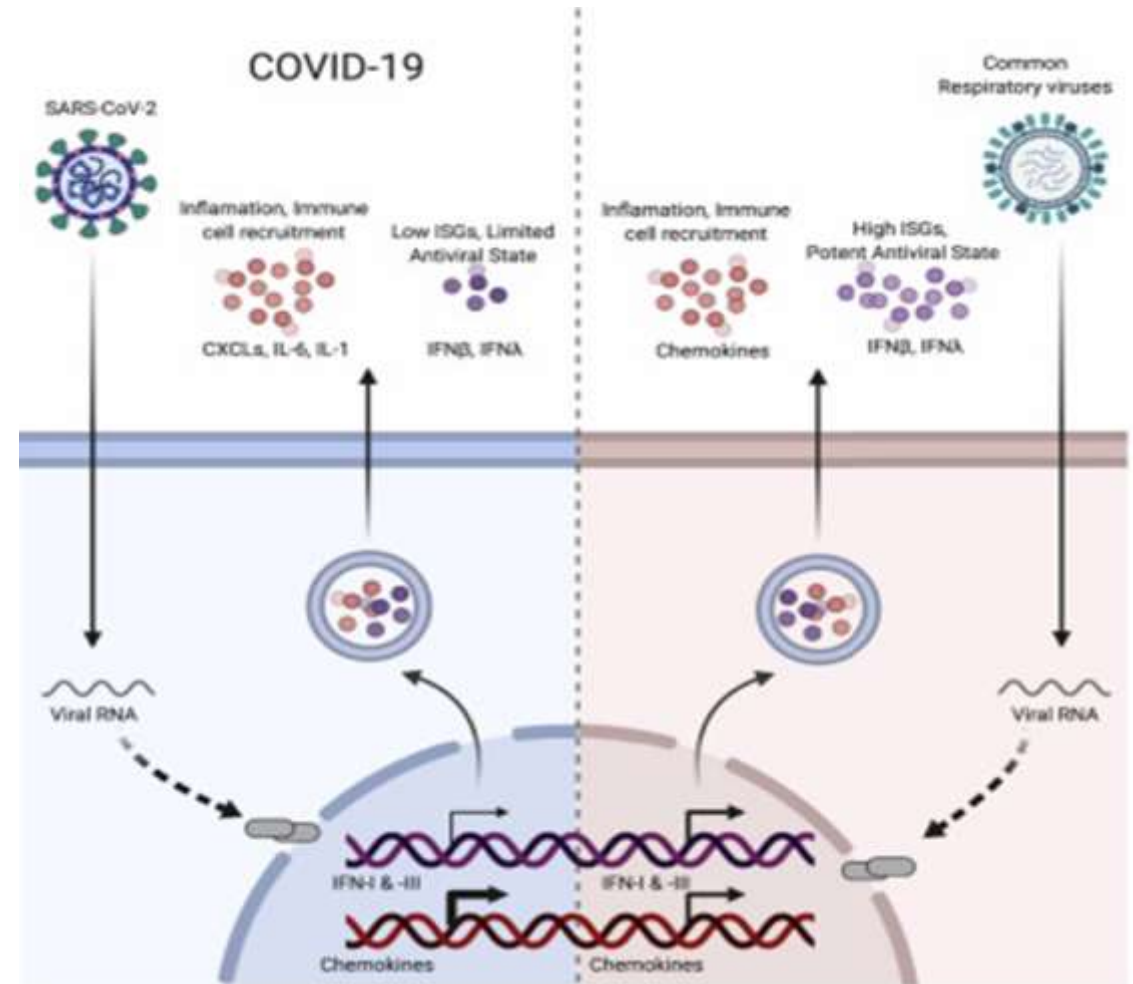
Signal transduction induced by interferon beta and the possible interference of neutralising antibodies. Binding of interferon beta to interferon receptor 1 and interferon receptor 2 assembles an active signalling complex that results in signal transduction through phosphorylation of tyrosine kinases (eg. Tyk-2, Jak-1). Phosphorylated tyrosine kinases activate transcription factors, such as STAT (signal transducer and activator of transcription) proteins, leading to interferon-beta-mediated gene transcription. Gene translation to proteins (eg. myxovirus protein A [MxA], neopterin) results in interferon-mediated cellular function. Binding of neutralising antibodies to interferon beta prevents interferon-receptor complex formation and all interferon-beta-mediated downstream events. MAP=mitogen-activated protein (kinase); P=phosphate.

## Interferone Beta-1 a

# Interferone beta- 1 a

## Razionale

- Precedenti indagini sul SARS-CoV 1 e sul coronavirus della sindrome respiratoria medio-orientale (MERS-CoV) hanno indicato che IFN $\beta$  potrebbe essere un candidato valido per il trattamento di COVID-19.
- Sono stati avviati alcuni studi clinici, tra cui il programma di sperimentazione SOL-IDARITY sponsorizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in cui IFN $\beta$  è stato testato in combinazione con lopinavir / ritonavir. Inoltre, più recentemente uno studio in aperto, randomizzato ha mostrato che IFN $\beta$ -1b in aggiunta a lopinavir-ritonavir e ribavirina era superiore a lopinavir-ritonavir da solo nell'accorciare il tempo alla conversione negativa dei tamponi nasali per SARS-CoV-2, alleviando i sintomi e ridurre la durata della degenza ospedaliera.
- In un modello murino di MERS, l'IFN $\beta$ -1b ha migliorato la funzione polmonare dei topi infetti quando somministrato in contesti terapeutici a una dose corrispondente a quella attualmente utilizzata nello studio MIRACLE, sebbene non siano stati osservati cambiamenti nei segni di danno polmonare acuto.
- Un recente studio sull'infezione da SARS-CoV-2 ha riportato che gli interferoni di tipo III e tipo I, di cui l'IFN $\beta$  è un membro, sono sottoregolati sia nelle cellule infettate da SARS-CoV-2 che nel tessuto polmonare dei pazienti deceduti con COVID-19, suggerendo un meccanismo patogeno simile a quello di SARS-CoV e MERS-CoV.



← Global research on coronavirus disease (COVID-19)

**“Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments**

**“Solidarity II” global serologic study for COVID-19**

**Accelerating a safe and effective**

## Latest update on on treatment arms

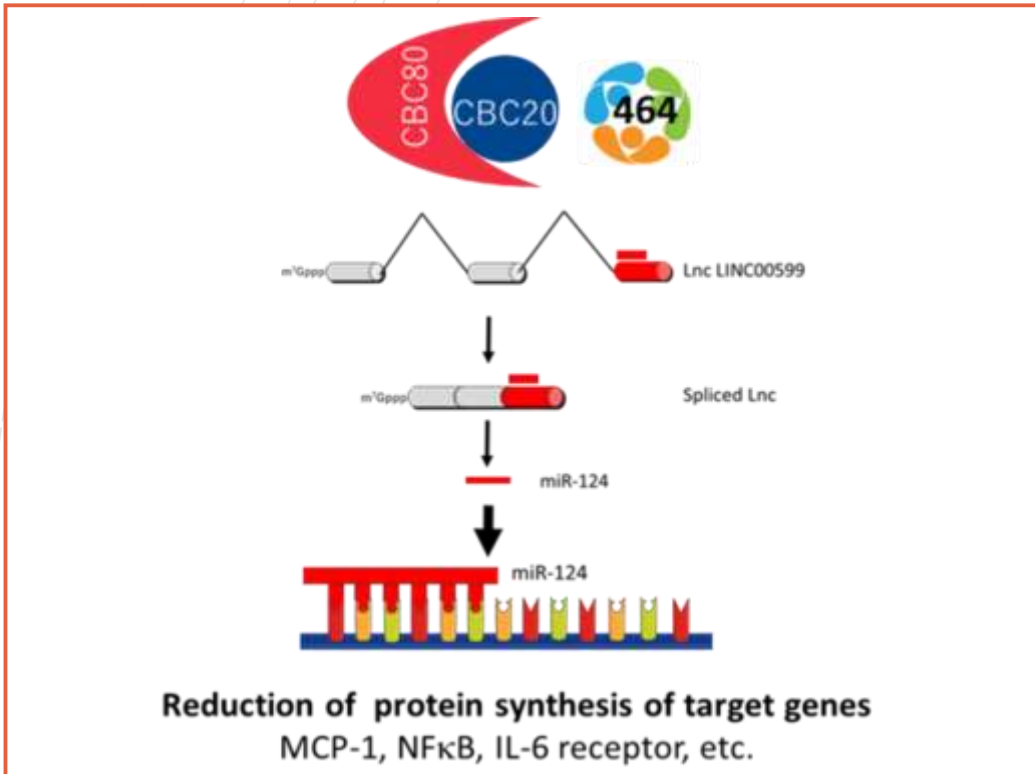
*Posted on 16 October 2020*

The Solidarity Trial published interim results on 15 October 2020. It found that all 4 treatments evaluated (remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir and interferon) had little or no effect on overall mortality, initiation of ventilation and duration of hospital stay in hospitalized patients.

The Solidarity Trial is considering evaluating other treatments, to continue the search for effective COVID-19 therapeutics.

So far, only corticosteroids have been proven effective against severe and critical COVID-19.

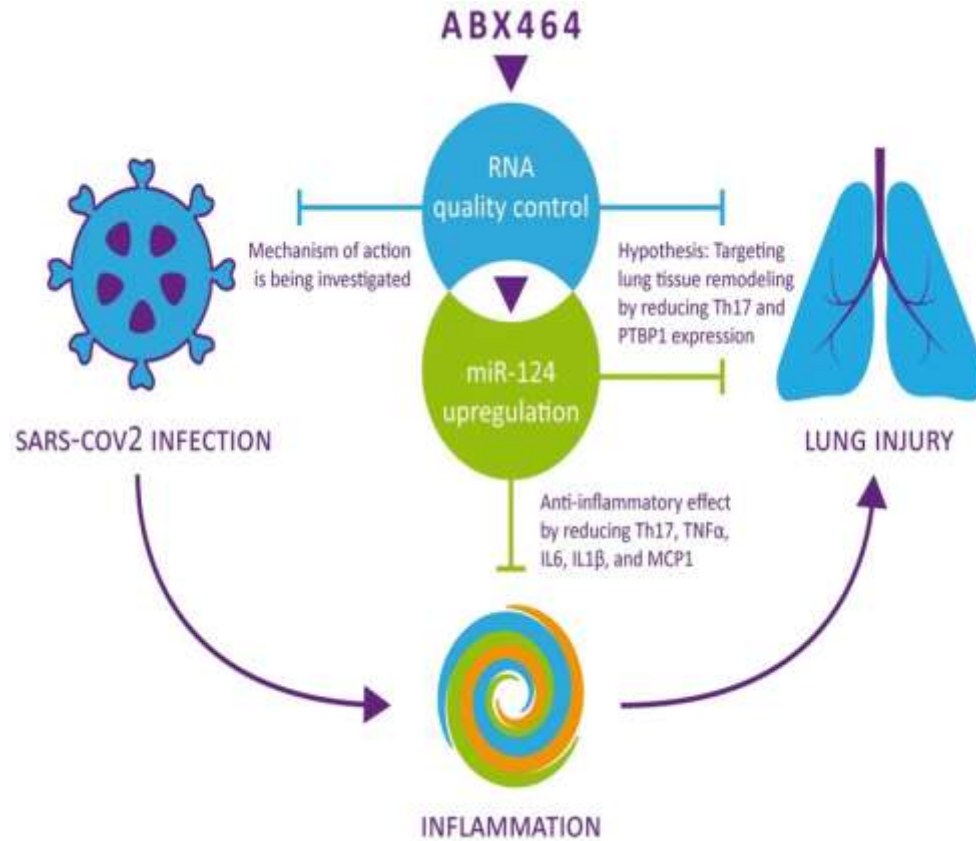
# ABX 464



- Sviluppato inizialmente come inibitore della replicazione dell'HIV e della riduzione del reservoir dell'HIV
- Si lega al complesso di legame del Cap (Cap Binding Complex, CBC), un complesso proteico situato all'estremità 5' dell'RNA e che è coinvolto nell'alimentazione dell'integrità cellulare dell'RNA (per es. lo splicing).
- Favorisce lo splicing di un RNA lungo non codificante al fine di sovraregolare il microRNA miR-124, un noto inibitore fisiologico dell'infiammazione sistemica e polmonare (potente riduzione dei livelli di MCP1, IL-1b, TNFα, IL-17, G-CSF e IL-6).
- ABX464 non influenza la biogenesi dell'RNA da parte dei geni cellulari.

# ABX 464

## Razionale



- ABX464 ha mostrato proprietà antinfiammatorie nei modelli di DSS e artrite reumatoide, con buona biodisponibilità a livello sistemico e tissutale in sangue, polmone, rene e cervello. La somministrazione di ABX464 ha dimostrato di avere efficacia clinica in pazienti affetti da colite ulcerosa (CU) da moderata a grave.
- ABX464 ha dimostrato di ridurre in modo significativo la carica virale misurata nel surnatante tramite qPCR. Dopo 48 ore dall'infezione in cellule polmonari primarie infettate da SARS-CoV-2 (cellule MucilAir).
- ABX464 è risultato sicuro e ben tollerato in più di 300 volontari e pazienti di sperimentazioni cliniche di fase 1 e 2, alcuni dei quali sono stati trattati per oltre due anni.

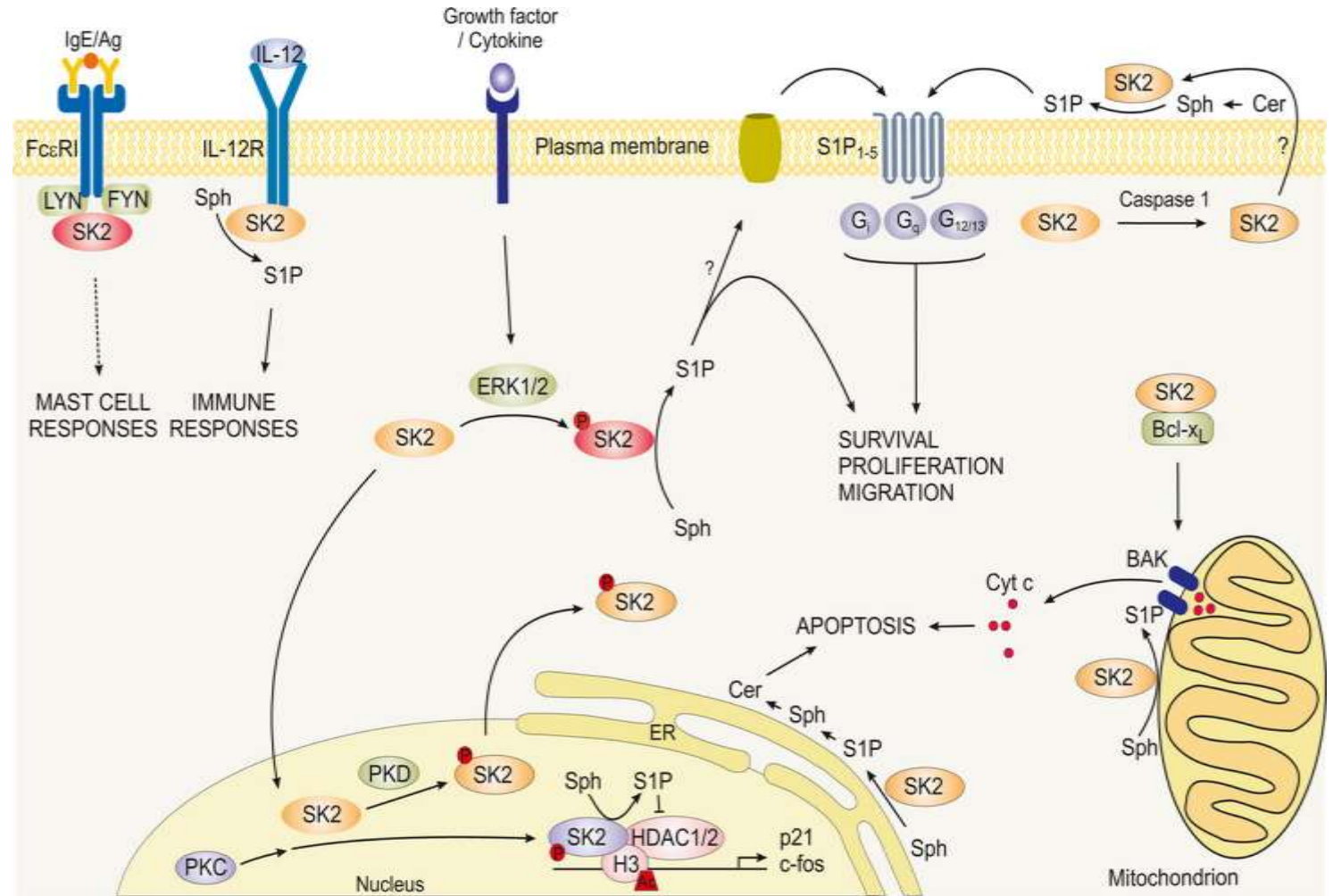
# Opaganib

Inibitore orale selettivo dell'enzima sfingosina chinasi-2 (SK2)

SK2 rappresenta un bersaglio molecolare innovativo grazie al suo ruolo cruciale nel metabolismo degli sfingolipidi, importanti molecole di segnalazione che regolano una vasta gamma di funzioni cellulari, tra cui:

- sopravvivenza cellulare
- proliferazione
- trasformazione neoplastica

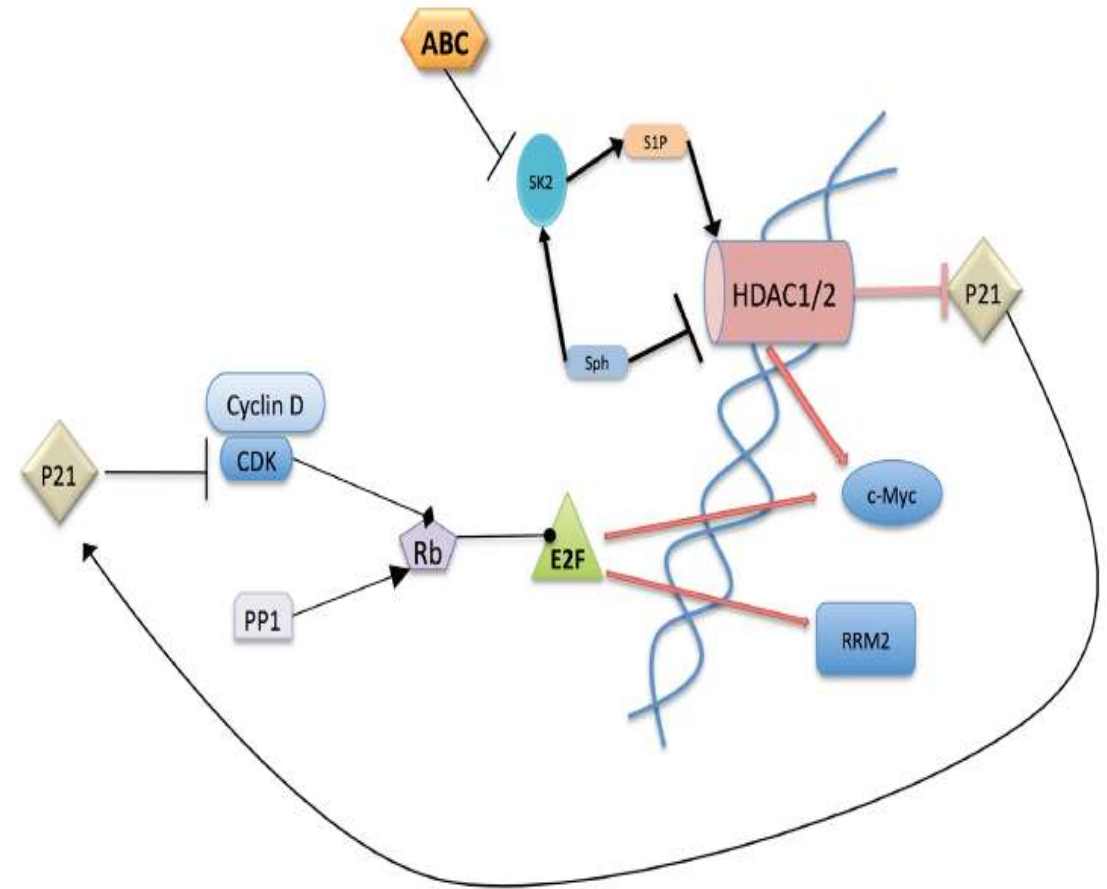
Ruolo chiave nella regolazione del complesso di replicazione-trascrizione (RTC) dei virus a RNA a filamento singolo+.



Heidi A. Neubauer and Stuart M. Pitson, Roles, regulation and inhibitors of sphingosine kinase. *FEBS Journal* 280 (2013) 5317–5336

# Opaganib Razionale

- Opaganib è un prodotto sperimentale alle prime fasi di sviluppo clinico con proprietà antivirali mirate ai virus a RNA, quali i coronavirus, con inibizione della replica virale, combinate agli effetti antinfiammatori
- Effetti antivirali per i virus a RNA in modelli preclinici. Il nuovo virus SARS-CoV-2 è anche un virus a RNA per il quale opaganib ha il potenziale per inibire la replicazione virale.
- Inibizione delle risposte infiammatorie dell'ospite in vitro e in vivo bloccando la fosforilazione della sfingosina a sfingosina-1-fosfato (S1P), prevenendo gli effetti pro-infiammatori di S1P in un numero di modelli patologici oltre che in un modello di radioprotezione.
- Riduzione dei livelli IL-6, dell'espressione TLR4, dell'attivazione NF- $\kappa$ B e dell'attivazione TNF $\alpha$ -indotta della produzione di citochina/ chemochina pro-infiammatoria NF $\kappa$ B (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e CXCL-10)
- Riduzione dell'infiltrazione del tessuto neutrofilo e monocita/ macrofago
- Blocco dell'infiltrazione di cellule T CD4+ e produzione IFN $\gamma$
- Annullamento dell'espressione TNF $\alpha$ -indotta delle proteine di adesione e il blocco della PGE2 TNF $\alpha$ -indotta (come misura dell'attività COX-2).
- In un modello in vivo di polmonite *Pseudomonas aeruginosa*, opaganib ha mostrato di ridurre le concentrazioni di TNF-alfa e IL-6 nel liquido di lavaggio bronchioloalveolare a livelli di controllo quasi da considerare non infetti.
- **Via di somministrazione più maneggevole.** Nei pazienti che non sono in grado di deglutire le capsule, opaganib trasformato in sospensione può essere somministrato tramite un sondino nasogastrico (la somministrazione della sospensione di opaganib tramite sondino nasogastrico non ha sostanzialmente alterato la biodisponibilità di opaganib dopo un tubo in uno studio su volontari sani).
- **Opaganib non ha dimostrato di essere migliore o peggiore dei medicinali COVID-19 attualmente approvati**



Clayton S. Lewis<sup>1</sup>, Christina Voelkel-Johnson<sup>2</sup>, Charles D. Smith,  
*Suppression of c-Myc and RRM2 expression in pancreatic cancer cells by the sphingosine kinase-2 inhibitor ABC294640*

# Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike

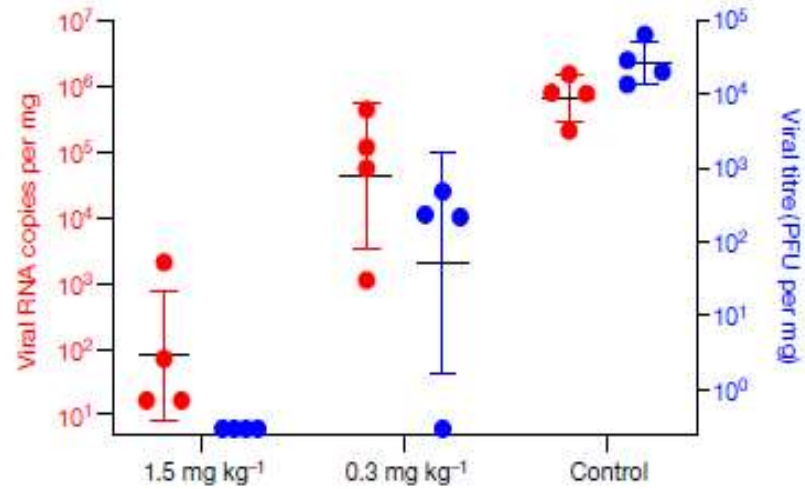
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2571-7>

Received: 15 June 2020

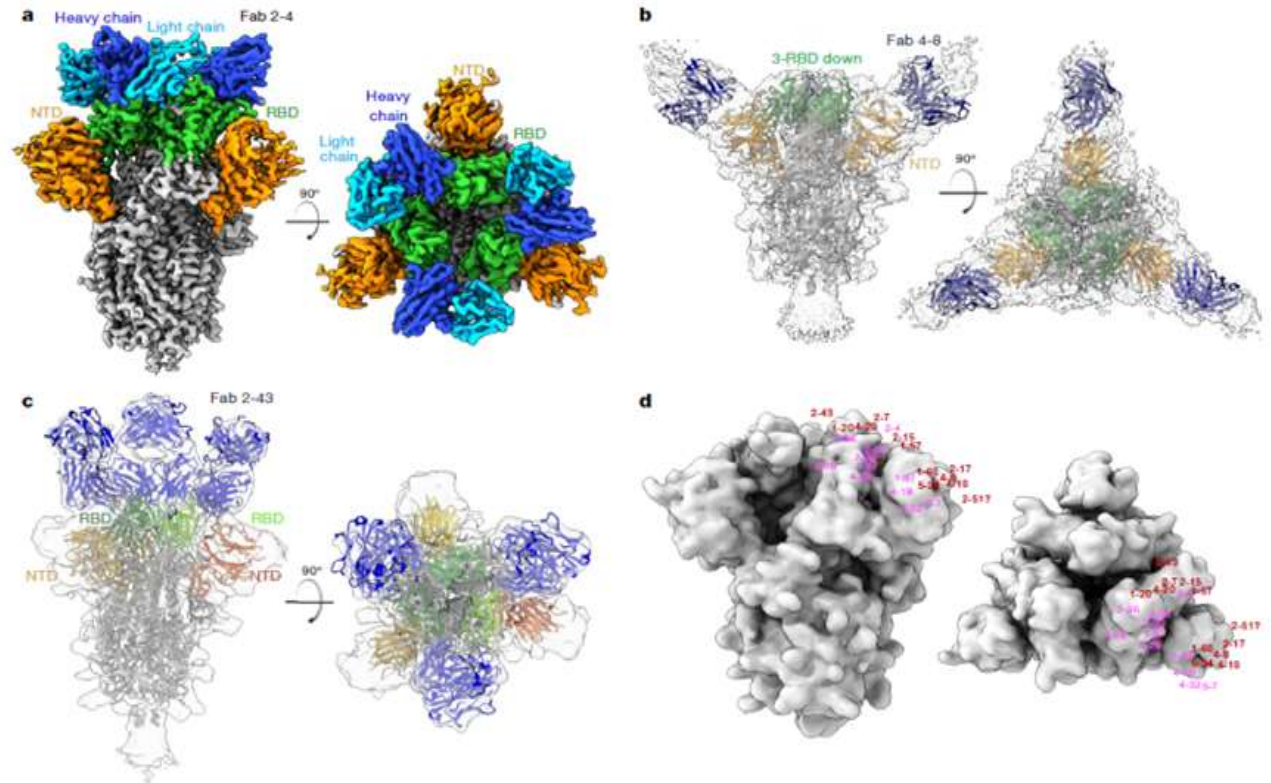
Accepted: 15 July 2020

Published online: 22 July 2020

Lihong Liu<sup>1,2</sup>, Pengfei Wang<sup>1,2</sup>, Manoj S. Nair<sup>1,2</sup>, Jian Yu<sup>1,2</sup>, Micah Rapp<sup>2,12</sup>, Qian Wang<sup>3,12</sup>, Yang Luo<sup>1</sup>, Jasper F.-W. Chan<sup>4,5</sup>, Vincent Sahl<sup>1</sup>, Amir Figueroa<sup>6</sup>, Xinzheng V. Guo<sup>7</sup>, Gabriele Cerutti<sup>2</sup>, Jude Bimela<sup>2</sup>, Jason Gorman<sup>8</sup>, Tongqing Zhou<sup>8</sup>, Zhiwei Chen<sup>4,5,9</sup>, Kwok-Yung Yuen<sup>4,5</sup>, Peter D. Kwong<sup>8,10</sup>, Joseph G. Sodroski<sup>3</sup>, Michael T. Yin<sup>11</sup>, Zizhang Sheng<sup>1,2</sup>, Yaoxing Huang<sup>1</sup>, Lawrence Shapiro<sup>1,2,10</sup> & David D. Ho<sup>1</sup>



**Fig. 5 | Efficacy of mAb 2-15 in protecting against SARS-CoV-2 infection in lung tissues of hamsters.** One day before intranasal challenge with SARS-CoV-2, each group of hamsters was given a single intraperitoneal dose of 1.5 mg kg<sup>-1</sup> of mAb 2-15 ( $n=4$ ), 0.3 mg kg<sup>-1</sup> of mAb 2-15 ( $n=4$ ), or saline as control ( $n=4$ ). The viral loads in the lung tissues on day 4 after viral challenge were determined by quantitative PCR with reverse transcription (qRT-PCR; red), as well as by an assay to quantify PFUs of infectious SARS-CoV-2 (blue). All data points are shown, along with the mean  $\pm$  s.d. The differences between the 1.5 mg kg<sup>-1</sup> group and the control group are statistically significant at  $P < 0.05$ .



**Fig. 4 | Cryo-EM reconstructions of Fab-spike complexes and visualization of neutralizing epitopes on the spike surface.** **a**, Cryo-EM reconstruction of 2-4 Fab in complex with the S trimer at 3.2 Å overall resolution. Density is coloured with RBD in green, NTD in orange, and other regions in grey. **b**, Cryo-EM reconstruction of 4-8 Fab in complex with the S trimer (ribbon

diagram, coloured as in **a**) at 3.9 Å overall resolution, with RBDs in the 'all-down' configuration. **c**, Cryo-EM reconstruction of the 2-43 Fab in complex with the S trimer at 5.8 Å resolution reveals a quaternary epitope involving RBD from one subunit and another RBD from the next. **d**, Mapping of the Venn diagrams from Fig. 3b onto the surface of the viral spike.

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**