

透過人類嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒(SARS-CoV)單株抗體對新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)產生交叉中和反應

論文: Dora Pinto., *et al.* 2020. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature* 583, 290-295.

報告者: 繩守益

時間: 13:10~14:00, Dec 9th, 2020

講評老師: 林以行教授

地點: 601 教室

摘要:

根據 CDC 的統計，自 2019 年以來，新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 已造成超過 8500 萬例感染及 180 萬例死亡。刺突蛋白 (spike protein) 是新型冠狀病毒表面的一種醣蛋白，能透過結合宿主細胞表面的血管收縮素轉化酶 2 (ACE2) 介導病毒的感染¹，因此成為中和性抗體的主要目標。根據先前的研究，嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒 (SARS-CoV) 與新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 都屬於 *Sarbecovirus* 亞屬，且兩者的刺突蛋白有高達八成的氨基酸序列相同²。儘管如此，SARS 冠狀病毒的抗體是否可以對新型冠狀病毒產生交叉中和 (cross-neutralization) 的能力仍不清楚。在這項研究中，作者首先從 SARS 冠狀病毒康復患者的血液中分離出多種單株抗體。經過篩選，一種名為 S309 的抗體對新型冠狀病毒的刺突蛋白具有很高的親和力，並確實具有中和新型冠狀病毒的能力。接著作者透過冷凍電子顯微鏡確立了 S309 與新型冠狀病毒複合物的結構，發現 S309 的中和機制並非透過與 ACE2 競爭結合位點，而是藉由二價機制 (bivalent mechanisms)，另外作者也證實 S309 識別的抗原表位在 *Sarbecovirus* 亞屬中屬於高度保守的區域。最後作者嘗試了抗體的雞尾酒療法 (antibody cocktails)，發現與其它單株抗體的合併使用能提升 S309 的中和能力，且具有協同效果。綜合上述，S309 具有潛力保護暴露於 *Sarbecovirus* 的個體，也奠定了 S309 做為下一次 *Sarbecovirus* 爆發時雞尾酒療法的候選抗體。

抗體依賴的增強作用 (antibody-dependent enhancement, ADE) 是抗體開發時必須探討的議題，倘若抗體具有 ADE 現象，反而會加速病毒的入侵。根據先前的文獻，在 SARS 中和性抗體中發現了 ADE 現象，當抗體結合到 SARS 冠狀病毒的 ACE2 後，該免疫複合物會透過抗體的 Fc 區域和宿主細胞表面的 Fc 受體結合而進入細胞³。然而在本篇研究中，作者發現 S309 與新型冠狀病毒的複合物可活化 Fc 受體，產生訊號引起 ADCC (antibody-dependent cell cytotoxicity) 及 ADCP (antibody-dependent cellular phagocytosis) 進而清除病毒，因此我認為 S309 產生 ADE 的機率並不高，不過仍需透過實驗證實，因此本篇研究的下一步可針對 S309 是否會引起 ADE 來作探討

References

- 1 Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181**, 271-280 e278, (2020).
- 2 Walls, A. C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* **181**, 281-292 e286, (2020).
- 3 Wen, J. *et al.* Antibody-dependent enhancement of coronavirus. *Int J Infect Dis* **100**, 483-489, (2020).