

**5Aprile**

**Per quanto tempo?**

*Alice: "Per quanto tempo è per sempre?"*

*Bianconiglio: "A volte, solo un secondo".*

Lewis Carroll

La "domanda delle domande" in questa pandemia è se in un soggetto con tampone molecolare positivo per sars-cov-2 si sviluppa una reazione anticorpale che consenta di acquisire immunità che impedisca una volta guariti (tampone negativo) una nuova infezione e, in caso affermativo, per quanto tempo si mantiene questa condizione immunitaria una volta acquisita.

Conoscere la risposta/e a questa domanda è un passaggio **propedeutico e indispensabile** ai fini di una gestione corretta dei vaccini ed in particolare, per determinare se e con quale frequenza sarà necessario potenziare le immunizzazioni ed in particolare accertare se la risposta iniziale dopo una seconda somministrazione superi stabilmente la *soglia di protezione*, il valore soglia che ad oggi ignoriamo.

Il *Precision Immunology Institute della Icahn School of Medicine at Mount Sinai*, e gli oltre cinquanta componenti del *Progetto di revisione dell'immunologia del Sinai* ci dicono che le *risposte anticorpali* a molte infezioni virali una volta instauratesi possono diminuire così lentamente da mantenere una sufficiente l'immunità per tutta la vita, se sostenuta da plasmacellule e da linfociti B memory . Plasmacellule specifiche per SARS CoV-2 sono state identificate sia in pazienti gravemente malati che in recenti casi di convalescenti (Vabrent N 2020)

Le risposte anticorpali SARS CoV-2 in **47** pazienti (dato-medRxiv) sono rimaste invariate per **2** settimane dopo la dimissione dall'ospedale per restare inalterate in seguito .

*Gli anticorpi neutralizzanti specifici per SARS-CoV-2 (NAb) sono state rilevati nei pazienti dal 10-15 giorno con gli anticorpi leganti i picchi diretti alle regioni S1, RBD e S2. I titoli di NAb erano variabili nei diversi pazienti. I pazienti anziani e di mezza età avevano titoli plasmatici di NAb (P <0,0001) e anticorpi leganti i picchi significativamente più alti (P = 0,0003) rispetto ai pazienti giovani. .*

La correlazione dei titoli **NAb** con l'età, la conta dei linfociti e i livelli ematici di PCR suggerisce che l'interazione tra virus e risposta immunitaria dell'ospite nelle infezioni da coronavirus dovrebbe essere compresa in tutti i suoi molteplici aspetti solo in parte noti per una gestione corretta dei vaccini contro SARS-CoV-2. (Wu F 2020)

Anticorpi **IgG** contro la proteina S sono stati rilevati in tutti i **31** pazienti COVID-19 (dato-medRxiv) subito dopo l'infezione, sono aumentati durante le prime **3** settimane dopo l'insorgenza dei sintomi per poi diminuire ma ancora rilevabili a **8** settimane attraverso *ELISA* (Adams ER 2020)

*L'ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay) è specifico per la rilevazione e la quantificazione di IgM e IgG di SARS-CoV-2 ed è altamente sensibile per IgG già dopo 10 giornidalla comparsa dei primi sintomi.ELISA ha rilevato IgM o IgG in 34/40 individui con una storia confermata di infezione COVID (sensibilità 85%, 95% CI 70-94%), vs 0/50 controlli pre-pandemici (specificità 100% [95% CI 93 -100%]). I livelli di IgG sono stati rilevati in 31/31 individui positivi a COVID testati ≥10 giorni dopo l'insorgenza dei sintomi (sensibilità 100%, IC 95% 89-100%).*

I primi studi disponibili sono stati realizzati su corti limitate e per un periodo di tempo abbastanza breve. Da poco cominciano ad essere disponibili valutazioni che descrivono la cinetica di decadimento del titolo anticorpale valutata su tempi relativamente più lunghi

In una coorte del **Beijing Center for Disease Prevention and Control di Pechino**, le risposte anticorpali hanno raggiunto il picco, in media, dopo **30-40 giorni** dalla infezione per poi iniziare a diminuire nelle settimane successive. Gli anticorpi neutralizzanti sono stati rilevati già dalle fasi iniziali della malattia e nei pazienti convalescenti. Il tasso di sieropositività ha raggiunto il **100,0%** entro **20 giorni** dall'esordio ed è rimasto inalterato fino a **41-53 giorni**.

*Il livello di anticorpi di NA ed ELISA ha raggiunto il picco nei giorni 31-40 dall'inizio, per poi diminuire leggermente. Nell'analisi dell'equazione di stima generalizzata multivariata, i pazienti di età compresa tra **31-45, 46-60 e 61-84** anni avevano un livello di anticorpi neutralizzanti più elevato rispetto a quelli di età compresa tra **16-30 anni** ( $\beta = 1.0470$ ,  $P = .0125$ ;  $\beta = 1.0613$ ,  $P = 0,0307$ ;  $\beta = 1,3713$ ,  $P = 0,0020$ ). I pazienti con una classificazione clinica peggiore avevano un titolo anticorpale neutralizzante più elevato ( $\beta = 0,4639$ ,  $P = 0,0227$ )( Wang X 2020)*

In un report del **The Aaron Diamond AIDS Research Center, The Rockefeller University** i titoli di **IgA** per le proteine RBD, S e N erano aumentati notevolmente per circa **3 settimane** dopo l'infezione per diminuire successivamente al punto di non essere rilevabili già dopo **un mese** dal recupero. Al contrario, i titoli di IgG sono risultati più stabili nello stesso lasso di tempo. La maggior parte dei pazienti con infezione da SARS-CoV si è ripresa spontaneamente senza intervento avevano livelli più alti e sostenibili di risposte Nab sia specifiche per la proteina N che per la glicoproteina S, suggerendo che le risposte anticorpali probabilmente giocano un ruolo importante nel determinare l'esito finale della malattia dei pazienti con infezione da SARS-CoV. (Zhang L 2020)

In uno studio del **Key Laboratory of Molecular Biology on Infectious Diseases, della Chongqing Medical University** Le risposte anticorpali IgG e **NAb specifiche per il virus** sono diminuite notevolmente sia negli individui sintomatici e asintomatici entro **8 settimane** dalla dimissione dall'ospedale, al punto che il **13%** del primo gruppo e il **40%** del secondo diventano sieronegativi per IgG virus-specifiche nel test utilizzato

*Sono stati analizzati **37 soggetti asintomatici** nel distretto di Wanzhou a cui sono state diagnosticate infezioni SARS-CoV-2 confermate con RT-PCR ma senza alcun sintomo clinico rilevante nei precedenti 14 giorni e durante il ricovero. Le persone asintomatiche sono state ricoverate al Wanzhou People's Hospital designato dal governo per l'isolamento centralizzato. La durata mediana della diffusione virale nel gruppo asintomatico è stata di **19 giorni** (intervallo interquartile (IQR), 15-26 giorni). Il gruppo asintomatico ha avuto una durata della diffusione virale significativamente più lunga rispetto al gruppo sintomatico (log-rank  $P = 0,028$ ). I livelli di **IgG virus-specifici** nel gruppo asintomatico (mediana S / CO, 3,4; IQR, 1,6-10,7) erano significativamente inferiori ( $P = 0,005$ ) rispetto al gruppo sintomatico (mediana S / CO, 20,5; IQR, 5,8-38,2 ) nella fase acuta.*

Degli individui asintomatici, il **93,3%** (28/30) e l'**81,1%** (30/37) hanno avuto una riduzione dei livelli di IgG e di anticorpi neutralizzanti, rispettivamente, durante la prima fase di convalescenza, rispetto al **96,8%** (30/31) e al **62,2%** ( 23/37) di pazienti sintomatici. Il **40%** degli individui asintomatici è diventato sieronegativo e il **12,9%** del gruppo sintomatico è diventato negativo per le IgG nella prima fase di convalescenza. Inoltre, individui asintomatici hanno mostrato livelli inferiori nei livelli di **18 citochine pro e antinfiammatorie**.

Questi dati suggeriscono che gli **individui asintomatici** hanno avuto una risposta immunitaria più debole all'infezione da SARS-CoV-2. La riduzione delle IgG e dei livelli di anticorpi neutralizzanti nella prima fase di convalescenza potrebbe avere implicazioni per la strategia immunitaria e le indagini sierologiche. (Long QX 2020)

### **Riferimenti:**

- Vabret N et al. **Immunology of COVID-19: Current State of the Science.** *Immunity.* 2020 Jun 16;52(6):910-941.
- Wu F et al. **Anticorpo neutralizzante risposte a SARS-CoV-2 in una coorte di pazienti guariti da COVID-19 e loro implicazioni .** medRxiv doi 20 aprile 2020
- Adams ER et al. **Valutazione del test degli anticorpi per SARS-Cov-2 utilizzando ELISA e immunodosaggi a flusso laterale .** medRxiv doi: 7 maggio
- Wang X et al. **Neutralizing Antibody Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Coronavirus Disease 2019 Inpatients and Convalescent Patients.** *Clin Infect Dis.* 2020 Dec 17;71(10):2688-2694.
- Zhang L et al. **Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals.** *J Med Virol.* 2006 Jan;78(1):1-8.
- Long QX et al. **Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections.** *Nat Med.* 2020 Aug;26(8):1200-1204.