

6Aprile

La definizione di un titolo protettivo anticorpale per un vaccino anti Sars-cov2

*Proteggere:
che assurda, arcaica, meravigliosa parola.
LesFleursduMar*

Il modo differente con cui rispondiamo allo stesso immunogeno dipende da complesse variabili genetiche scarsamente comprese e in gran parte ignote. Una domanda chiave, ancora senza risposta, è se l'infezione da SARS-CoV-2 dia un'immunità protettiva contro la riesposizione, un punto cruciale quando si programma di vaccinare un considerevole numero di abitanti di una nazione ad esempio (bambini, anziani, operatori sanitari). Un vaccino è definibile "utile" se la maggior parte dei riceventi sviluppa una risposta anticorpale che supera la *soglia di protezione* per un periodo stimato in anni e non in alcune settimane

Sappiamo che i titoli anticorpali possano variare di oltre 100 volte tra le persone a cui sono stati somministrati vaccini con proteine dell'HIV-1 (Gilbert PB 2005) o del virus influenzale (Samson SI 2009).

Le risposte anticorpali, neutralizzanti o meno, nei confronti di vaccini a base di proteina S SARS-CoV-1 e -2 e MERS-CoV variano in maniera analoga nelle varie specie testate come Macacus Rhesus (Yu J 2020) Ratto (Du L 2006) Topo (Gong Q 2020) e ovviamente nell'uomo (Folegatti PM 2020) (Koch T 2020) (Modjarrad K, 2020)

Il team "americano coreano" coordinato da **Kayvon Modjarrad** del *Walter Reed Army Institute for Research, Silver Spring*, ha verificato come le risposte anticorpali possono variare notevolmente in una coorte umana. In particolare i titoli anticorpali anti-proteina S indotti in un gruppo di volontari da un vaccino a DNA MERS-CoV potevano variare da **3 a 300.000** (Modjarred K 2020).

Pertanto è indispensabile definire il "drop point", ovvero il punto di caduta nell'ambito di una ampia gamma di risposte come quelle indotte dai diversi vaccini attualmente somministrati. Al momento non sappiamo tra i valori ottenuti quale entità di una risposta anticorpale indotta dal vaccino possa proteggere gli esseri umani dall'infezione da SARS-CoV-2

I test di rechallenge SARS-CoV-2 eseguiti su primati non umani (macacus Rhesus) eseguiti presso il **Center for Virology and Vaccine Research, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School** sebbene siano stati misurati gli anticorpi anti-S, questi dati mostrano che l'infezione da SARS-CoV-2 induce *un'immunità protettiva* contro la riesposizione tuttavia non è possibile definire nessun *correlato di protezione* (valore soglia) né in questo studio né in studi analoghi con un disegno sperimentale simile (Chandrashekar A, 2020)

I **test di rechallenge** sono condotti su *primati con elevate cariche virali nel tratto respiratorio superiore e inferiore, e che presentano risposte immunitarie umorali e cellulari tipiche di una polmonite virale. Dopo una clearance virale iniziale, gli animali vengono nuovamente sottoposti a trattamento con SARS-CoV-2 e hanno mostrato riduzioni della carica virale rilevata nel lavaggio broncoalveolare e nella mucosa nasale rispetto a quanto rilevato nella infezione primaria* .

Informazioni su **titoli NAB** potenzialmente protettivi possono venire dagli studi di *immunoterapia passiva* da campioni di plasma recuperati pazienti COVID-19 infusi in quelli con infezione in fase attiva.

China National Biotec Group Company di Pechino riferisce l'efficacia della terapia con plasma di convalescenza somministrati a pazienti con COVID-19 grave

*In questo studio, 10 pazienti gravi confermati dal test dell'RNA virale in tempo reale sono stati arruolati prospetticamente. Una dose di 200 mL di plasma convalescente (PC) derivata da donatori recuperati di recente con titoli anticorpali neutralizzanti superiori a **1: 640** è stata trasfusa ai pazienti come aggiunta alla massima terapia di supporto e agli agenti antivirali. L'endpoint primario era la sicurezza della trasfusione CP. Il secondo endpoint era il miglioramento dei sintomi clinici e dei parametri di laboratorio entro 3 giorni dalla trasfusione CP. Il tempo mediano dall'inizio della malattia alla trasfusione di CP è stato di **16,5 giorni**. Dopo la trasfusione di CP, il livello di anticorpo neutralizzante è aumentato rapidamente fino a **1: 640** in cinque casi, mentre quello degli altri quattro casi si è mantenuto ad un livello elevato. I sintomi clinici erano significativamente migliorati insieme all'aumento della saturazione dell'ossiemoglobina entro 3 giorni. Diversi parametri tendevano a migliorare rispetto alla pre-trasfusione, incluso l'aumento della conta dei linfociti ($0,65 \times 10^9 / L$ contro $0,76 \times 10^9 / L$) e proteina C reattiva ridotta ($55,98 \text{ mg} / L$ contro $18,13 \text{ mg} / L$). Gli esami radiologici mostravano vari gradi di assorbimento delle lesioni polmonari **entro 7 giorni**. La carica virale non era rilevabile dopo la trasfusione in sette pazienti con precedente viremia. Non sono stati osservati effetti avversi gravi.*

Questo studio ha mostrato come la terapia CP sia ben tollerata e che potrebbe potenzialmente migliorare i risultati clinici neutralizzando la viremia nei casi gravi di COVID-19. Tuttavia la definizione di una dose ottimale e il tempo di comparsa temporale, così come il beneficio clinico della terapia CP, richiedono ulteriori indagini in studi più ampi e ben controllati. (Duan K 2020)

Una revisione sistematica della **Unità di ricerca multidisciplinare (MRU) del Madras Medical College** sulla Trasfusione di plasma convalescente per il trattamento di COVID-19 è stata redatta in base ai database PubMed, EMBASE e Medline cercati fino al 19 aprile 2020. Sono stati inclusi cinque studi che riportavano:

- (a) Il plasma convalescente può ridurre la mortalità nei pazienti critici,
- (b) L'aumento dei titoli anticorpali neutralizzanti e la scomparsa dell'RNA SARS-CoV-2 osservabili in quasi tutti i pazienti dopo la terapia CPT
- (c) Effetto benefico sui sintomi clinici dopo la somministrazione di plasma convalescente.

Sulla base di questi dati scientifici limitati, la terapia CPT nei pazienti COVID-19 sembra sicura, clinicamente efficace e capace di ridurre la mortalità. (Rajendran K 2020)

Il **Dipartimento di Microbiologia e Immunologia, Weill Cornell Medicine**, ritiene che gli anticorpi neutralizzanti il virus protettivi potrebbero tuttavia potenzialmente innescare eventi immunopatogeni nei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 o aumentare l'infezione. (Klasse PJ 2020)

Lo scenario che si sta definendo nelle varie campagne vaccinali in corso è quello in cui le risposte anticorpali all'infezione da coronavirus sono presenti ma non particolarmente durature e che pertanto la durata di qualsiasi risposta protettiva a un vaccino SARS-CoV-2 è limitata nel tempo. I pochi studi sull'uomo attualmente disponibili dei vaccini MERS-CoV e SARS-CoV mostrano che i titoli degli anticorpi anti-S diminuiscono abbastanza rapidamente (entro mesi) dal picco, sebbene non siano disponibili informazioni dettagliate sui tassi di decadimento. In sintesi, non è ancora noto il titolo di **Nab** che deve essere raggiunto per un vaccino con proteina S SARS-CoV-2 protettivo per gli esseri umani.

Gli esperimenti su modelli animali valutati complessivamente **suggeriscono che un titolo di NAb ID 50 nel siero compreso tra 100 e 500 è necessario per una protezione completa**. Se le prime osservazioni sui macachi dovessero valere anche per gli esseri umani, la protezione dalle malattie potrebbe essere “sufficiente” con gli attuali vaccini. Anche se resta da vedere per quanto tempo questa immunità protettiva potrebbe persistere, e se sarà necessario e indispensabile programmare vaccinazioni con richiami regolari. Confido che i risultati dei prossimi mesi sui soggetti vaccinati possano aiutarci a fare un po’ di chiarezza sui tanti punti ancora oscuri.

Riferimenti

- Gilbert PB et al. **Correlation between immunologic responses to a recombinant glycoprotein 120 vaccine and incidence of HIV-1 infection in a phase 3 HIV-1 preventive vaccine trial.** J Infect Dis. 2005 Mar 1;191(5):666-77.
- Samson SI et al. **Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis.** Expert Rev Vaccines. 2019 Mar;18(3):295-308.
- Yu J et al. **DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques.** Science. 2020 Aug 14;369(6505):806-811.
- Du L et al. **Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces long-term protective immunity in an animal model.** Vaccine. 2007 Apr 12;25(15):2832-8.
- Gao Q et al. **Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2.** Science. 2020 Jul 3;369(6499):77-81.
- Modjarrad K et al. **Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial.** Lancet Infect Dis. 2019 Sep;19(9):1013-1022.
- Folegatti PM et al. **Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial.** Lancet Infect Dis. 2020 Jul;20(7):816-826.
- Koch T et al. **Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial.** Lancet Infect Dis. 2020 Jul;20(7):827-838..
- Modjarrad K et al. **Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine: a phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial.** Lancet Infect Dis. 2019 Sep;19(9):1013-1022. doi:
- Chandrashekar A et al. **SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques.** Science. 2020 Aug 14;369(6505):812-817.
- Duan K et al **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 28;117(17):9490-9496.
- Rajendran K et al. **Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review.** J Med Virol. 2020 Sep;92(9):1475-1483.
- Klasse PJ et al. **Antibodies to SARS-CoV-2 and their potential for therapeutic passive immunization.** Elife. 2020 Jun 23;9:e57877.