

30Giugno

Varianti verso vaccini: sono disponibili i primi risultati

Nella ricerca dipende tutto da una virgola:

Basta aspettare.

Basta, aspettare.

A chi legge:

Questi sono i primi dati disponibili della risposta delle varianti ai vaccini. Devono essere interpretati **con cautela** poiché, in generale, sono stati ottenuti da piccoli studi o dall'analisi *in vitro* di anticorpi post-vaccino contro pseudovirioni, virus chimerici o cloni ricombinanti.

Può essere utile rivedere :

19.01.21: Illusioni immunitarie

25.02.21:Le sei domande che le varianti ci pongono

B.1.1.7

Il primo VOC descritto è stato quello britannico (VOC202012/01, N501Y.V1) che appartiene al ceppo B.1.1.7 e presenta la mutazione N501Y nel RBD. È stato descritto per la prima volta nel settembre 2020 nella parte meridionale del Regno Unito dove in poche settimane ha spiazzato i ceppi precedentemente circolanti, diventando in breve tempo il ceppo predominante a livello mondiale. La localizzazione della mutazione N501Y **non sembra influenzare** l'efficacia degli anticorpi neutralizzanti diretti contro l'RBD (5) .

I due vaccini a mRNA (mRNA-1273; Moderna e BNT162b2; Pfizer) **sembrano essere in grado di neutralizzare e proteggere** questo tipo di variante, con efficienze solo leggermente inferiori e con una sufficiente efficacia di popolazione (4,5,6,7). Inoltre, rispetto all'influenza, diminuzioni inferiori al 20% dei titoli **non sembrano** determinare una perdita significativa della sua efficacia di popolazione (1)

Anche il vaccino vettore ChAdOx1 (AstraZeneca) **sembra mantenere la sua efficacia** contro questa variante, sebbene uno studio mostri un'efficacia del 74% contro questa variante rispetto all' 84% contro i ceppi convenzionali (7). Perché sono i primi, i tre precedenti vaccini sono stati sviluppati dall'originale Wuhan-Hu-1 ceppo e la sua sequenza genetica, in cui questa variante non è inclusa (2,6).

Il subunità proteica NVX-CoV2373 (Novavax) **ha mostrato un'efficacia** dell'86% contro questa variante rispetto all'89% dei ceppi convenzionali (5,6)

Può essere utile rivedere :

04.02.21: La variante inglese

16.02.21:Perché le varianti mi preoccupano

17.02.21:Perché la “variante britannica linea B.1.1.7” genera panico?

B.1.351

La **variante sudafricana** VOC (N501Y.V2) appartiene al ceppo B.1.351 ed è attualmente la causa principale del più grande focolaio, dove è stata descritta per la prima volta nell'ottobre 2020 (8) . C'è una ragionevole preoccupazione, poiché presenta importanti cambiamenti nell'area RBD (mutazione di fuga E484K, N501Y e K417N), oltre a cambiamenti che interessano il dominio N-terminale di questo (altro bersaglio degli anticorpi neutralizzanti) (6,8) .

Può essere utile rivedere :

22.02.21:Una settimana sud-africana

I vaccini mRNA **mostrano una significativa riduzione della loro efficacia** e capacità di neutralizzazione *in vitro* contro lo pseudovirus SARS-CoV-2 con queste mutazioni **(1,2,3,4,5)**. Pertanto, i vaccini mRNA-1273 e BNT162b2 **presentano un'efficacia 6 volte inferiore** contro i ceppi di questa variante **(8,9)** sebbene la rilevanza clinica di questa diminuzione debba essere valutata in modo prospettico, poiché l'intensa risposta immunitaria che inducono determina una «riserva di capacità» che non influenzerebbe eccessivamente l'infezione **(2,10)**

Il vaccino ChAdOx1 **ha mostrato una bassa efficacia**, vicina al 10-25%, contro questa variante e titoli circa 9 volte inferiori, tanto che alcuni paesi come il Sudafrica hanno annunciato che smetteranno di usarlo **(8)**. In uno studio è stato osservato come questo vaccino abbia ridotto l'efficacia della malattia da lieve a moderata, ma il suo significato è noto nella malattia grave causata da questa variante **(5,6)**.

Dal canto suo, il vaccino vettore Ad26.COVS.2 (Janssen) **ha mostrato solo il 57% di efficacia** per la protezione contro la malattia moderata/grave rispetto al 66-72% nei paesi in cui questa variante non circola; sebbene mantenga un'efficacia dell'85% nelle forme gravi **(3,4,5)**

Il vaccino NVX-CoV2373 ha anche riferito **un'efficacia inferiore al 50%** contro questa variante sudafricano rispetto al 89% con ceppi convenzionali. **(5,6)**. Gli studi di Wang et al. **(11)** con sieri di pazienti infetti e vaccinati indicano che contro questa variante c'è una diminuzione di 10-13 volte della concentrazione di anticorpi neutralizzanti.

Nel dicembre 2020 è stato segnalato per la prima volta in Giappone un nuovo COV relativo a diversi casi provenienti dal Brasile. Questo paese dal canto suo ha anche successivamente riportato un'elevata circolazione di questa variante nella regione di Manaus (circa il 40% dei ceppi sequenziati) **(12)**. Questa variante brasiliana (P.1, N501Y.V3), che contiene anche, tra le altre, la mutazione E484K, sembra essere associata a reinfezioni; **non ci sono ancora dati definitivi sull'efficacia dei vaccini attuali**, ma uno studio a Manaus sembra indicare che **sarebbe ridotto** del 25-61% **(2,3)**

Può essere utile rivedere :

26.01.21: Tragedia brasiliana: cronaca di un genocidio annunciato

Lo studio di Wang et al. **(13)** su persone inoculate con vaccini mRNA **ha mostrato una significativa diminuzione del titolo anticorpale neutralizzante** (tra 2,2 e 2,8 volte) contro questa variante, sebbene l'alto titolo ottenuto sembra contrastare questo effetto sul virus, non presentando lo stesso impatto contro la variante sud-africana.

All'inizio di febbraio 2021, è stata descritta una nuova variante (CAL.20C, B.1.427 / B.1.429) nella città di Los Angeles (California) che comprende i lignaggi B.1.427 e B.1.429. La mutazione L452Y nell'area RBD è molto simile a N501Y, quindi il suo effetto sui vaccini sarebbe minimo e simile a quello britannico, sebbene **non ci siano dati conclusivi pubblicati** **(3,4)**

Non solo anticorpi

La risposta immunitaria ai vaccini è ad ampio spettro e non vengono indotti solo anticorpi specifici ma anche un'intensa risposta cellulare specifica (*cellule T helper* e cellule *T* citotossiche *killer*) che può fornire globalmente la diminuzione del set di anticorpi neutralizzanti **(4)**

Può essere utile rivedere :

05.04.21: Per quanto tempo ?

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

Nelle persone convalescenti, l'immunità cellulare non è limitata solo agli epitopi della proteina S, ma agisce anche contro altre aree antigeniche come il nucleocapside; si deve quindi considerare che tale immunità cellulare rimane funzionale nei confronti delle nuove varianti **(16)**

Le **cellule T** non prevengono l'infezione, ma prevengono l'infezione di altre cellule adiacenti. Nell'infezione da SARS-CoV-2, le cellule *T killer* fanno la differenza tra un'infezione lieve/moderata e una grave che richiede il ricovero ospedaliero **(16)**

Occorre anche fare riferimento ad uno studio che sembra indicare che la seconda dose di un **vaccino mRNA** o la prima in una persona già infetta determinerebbe una risposta immunitaria di grande entità (> 1.000 volte quella preesistente) che **supporrebbe** una capacità di riserva che **potrebbe** facilmente compensare la diminuzione dell'efficacia protettiva degli anticorpi indotta da questi vaccini **(17)**

Che fare ?

Quali strategie **potrebbero** ridurre al minimo l'impatto di queste varianti sui vaccini?

I 2 vaccini mRNA e il vaccino vettore ChAdOx1 richiedono 2 dosi per indurre la massima efficacia. Sebbene la presenza di anticorpi neutralizzanti possa essere rilevata dopo la prima dose, i titoli aumentano significativamente dopo la seconda dose.

Pertanto, questi vaccini sono meno efficaci durante il periodo tra le dosi. Pertanto, nelle persone infette in questo periodo, SARS-CoV-2 **potrebbe** essere in grado di replicarsi poiché si trova in una situazione di protezione non ottimale, il che **faciliterebbe** la selezione delle "varianti di fuga" del vaccino.

Pertanto, sarebbe opportuno non allungare inutilmente ed eccessivamente l'intervallo tra le dosi ed utilizzare vaccini che inducono un alto livello di anticorpi già nella prima dose (maggiore è il titolo basale, maggiore è la capacità di neutralizzazione) e confermare che questo processo di fuga non avviene in quelli che richiedono una sola dose, come l'Ad26. Vaccino vettore COV2 .S **(18)**

Allo stesso modo, è necessario stabilire nuovi correlati di protezione contro queste varianti in ciascuno dei diversi vaccini, in modo che la loro scelta sia determinata dalla loro circolazione in ciascun territorio o paese **(5,6)**.

Un'altra possibilità sarebbe quella di **aggiornare e riformulare** la composizione dei vaccini esistenti, utilizzando i ceppi con la maggior parte delle varianti che ne riducono l'efficacia. Le aziende farmaceutiche hanno indicato che stanno sviluppando sia vaccini mRNA che **vaccini vettoriali di seconda generazione** in preparazione alla diffusione mondiale di queste varianti.

Tuttavia, se in futuro sarà necessario rivaccinare la popolazione con vaccini aggiornati, bisognerà studiare la possibile implicazione del "peccato antigenico originale", già descritto nell'influenza, e che determina che in una nuova vaccinazione con ceppi antigenicamente diversi. Il sistema immunitario risponde sostanzialmente con gli anticorpi già presenti e in misura minore con quelli nuovi indotti dal nuovo vaccino, riducendo l'efficacia di questo secondo diverso vaccino **(3)**

Può essere utile rivedere :

05.02.21: CCC: ovvero le conseguenze del peccato antigenico originale

16.06.21: Vaccinazioni eterologhe perplessità e domande: il paradosso di Hoskins? (parte prima)

Anche per far fronte a queste varianti, si potrebbe introdurre una terza dose come richiamo o si potrebbero riprogettare i vaccini per ottenere una maggiore risposta del tipo cellulare **(2,3,19,20)**

Oltre a tutto ciò, è fondamentale sequenziare tutti i ceppi rilevati in pazienti con vaccinazione parziale o totale e potenziare i sistemi di sorveglianza epidemiologica molecolare della circolazione di questi o delle eventuali nuove varianti genetiche che sicuramente nasceranno dall'evoluzione biologica della SARS-2

Può essere utile rivedere :

[27.06.21: Il nome delle varianti](#)

RIFERIMENTI:

1. Altmann D.M., Boyton R.J., Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science*. 2021;371:1103–1104. doi: 10.1126/scienceabg6017
2. Moore J.P., Offit P.A. SARS-CoV-2 vaccines and the growing threat of viral variants. *JAMA*. 2021 doi: 10.1001/jama.2021.1114.
3. Moore J.P. Approaches for optimal use of different COVID-19 vaccines. Issues of viral variants and vaccine efficacy. *JAMA*. 2021 doi: 10.1001/jama.2021.3465.
4. Prévost J., Finzi A. The great escape? SARS-CoV-2 variants evading neutralizing responses. *Cell Host & Microbe*. 2021 doi: 10.1016/j.chom.2021.02.010.
5. Karim S.S., de Oliveira T. New SARS-CoV-2 variants: Clinical, public health, and vaccine implications. *N Engl J Med*. 2021 doi: 10.1056/NEJMc2100362
6. Karim S.S. Vaccines and SARS-CoV-2 variants: The urgent need for a correlate of protection. *Lancet*. 2021 doi: 10.1016/S0140-6736(21)00468-2.
7. Moyo-Gwete T., Madzivhandila M., Makhado Z., Ayes F., Mhlanga D., Oosthuysen B. SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351) elicits cross-reactive neutralizing antibodies. *bioRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.03.06.434193.
8. Zhou D., Dejnirattisai W., Supasa P., Liu C., Mentzer A.J., Ginn H.M. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine induced sera. *Cell*. 2021 doi: 10.1016/j.cell.2021.02.037.
9. Madhi S.A., Baillie V., Cutland C.L., Voysey M., Koen A.L., Fairlie L. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med*. 2021 doi: 10.1056/NEJMa2102214
10. Kuzmina A., Khalaila Y., Voloshin Y., Keren-Naus A., Bohehm L., Raviv Y. SARS-CoV-2 spike variants exhibit differential infectivity and neutralization resistance to convalescent or post-vaccination sera. *Cell Host & Microbe*. 2021 doi: 10.1016/j.chom.2021.03.008.
11. Wang P., Nair M.S., Liu L., Iketani S., Luo Y., Guo Y. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021 doi: 10.1038/s41586-021-03398-2.
12. Faria N.R., MellanTA, Whittaker C., Claro I.M., Candido D.D.S., Mishra S.C. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.02.26.21252554.
13. Wang P., Wang M., Yu J., Cerutti G., Nair M.S., Huang X. Increased resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *bioRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.03.01.433466.
14. Tchesnokova V., Kulakesara H., Larson L., Bowers V., Rechkina E., Kisiela D. Acquisition of the L452R mutation in the ACE2-binding interface of spike protein triggers recent massive expansion of SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.02.22.432189.
15. Edara V.V., Norwood C., Floyd K., Lai L., Davis-Gardner M.E., Hudson W.H. Reduced binding and neutralization of infection and vaccine-induced antibodies to the B.1.351 (South African) SARS-CoV-2 variant. *bioRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.02.20.432046.]
16. Garcia-Beltran W.F., Lam E.C., Denis St. K., Nitido A.D., Garcia Z.H., Hauser B.M. Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *Cell*. 2021 doi: 10.1016/j.cell.2021.03.013.
17. Stamatatos L., Czartoski J., Wan Y.H., Homad L.J., Rubin V., Glantz H. Antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection and boosted by vaccination neutralize an emerging variant and SARSCoV-1. *medRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.02.05.21251182
18. Jangra S., Ye C., Rathnasinghe R., Stadlbauer D., Krammer F., Simon V. The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but does not abolish neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *medRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.01.26.21250543.
19. Ledford H., Killer T. cells could boost COVID immunity in face of new variants. *Nature*. 2021;590:374–375. doi: 10.1038/d41586-021-00367-7.
20. Gómez C.E., Perdiguero B., Esteban M. Emerging SARS-CoV-2 variants and impact in global vaccination programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines*. 2021 doi: 10.3390/vaccines9030243.