

27.Novembre

Reminders: i sei principi di Plotkin da ricordare prima di generalizzare sull'utilità dei vaccini

*Se vogliamo sopravvivere,
dobbiamo generalizzare,
se invece vogliamo essere fedeli alla realtà,
non possiamo generalizzare*
Manfred Weidhorn

Mi chiedo perché un "No-vax" sia così incline a "generalizzare" sull'utilità dei vaccini. Diceva **Agata Christie** che le *generalizzazioni sono raramente vere, e di solito sono assolutamente imprecise*; decisamente più diretto **William Blake**: *Generalizzare equivale a essere idioti*. Il confine tra generalizzazione e pregiudizio è sottile. Nel mondo reale il medico deve inizialmente generalizzare la malattia, ma successivamente individualizzare il paziente. **Stanley Plotkin**, considerato uno dei padri della vaccinologia moderna, undici anni fa, in una memorabile recensione "**Correlates of protection induced by vaccination**". identificava i *correlati di protezione* di un vaccino indispensabili per non generalizzare sulla sua reale efficacia.

Correlati di protezione

Sono i marcatori immunologici che possono essere utilizzati per prevedere in modo affidabile il livello di efficacia del vaccino contro un endpoint clinicamente rilevante come COVID-19.

L'identificazione e la convalida di un correlato di protezione accelera la valutazione clinica e il processo di approvazione normativa per i vaccini esistenti per nuove popolazioni, per le modifiche del regime vaccinale e per i nuovi vaccini.

Ad oggi gli **anticorpi neutralizzanti (nAbs)** o gli **anticorpi leganti (bAbs)** sono stati stabiliti come un correlato della protezione per i vaccini contro molte malattie virali.

Per il vaccino mRNA-1273, marcatori anticorpali multipli della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) inclusi

-IgG bAbs alla **proteina spike**,

-IgG bAbs al **dominio di legame del recettore dello spike (RBD)**

Ritengo che oggi una attenta lettura possa essere utile ai responsabili della comunicazione scientifica e non solo... Dalla recensione di Plotkin sono ricavabili almeno sei principi e alcuni corollari

1- Challenge Virale

Una robusta carica vaccinale può sopraffare una immunità indotta dal vaccino e rendere complicata l'identificazione dei *correlati di protezione*. Tuttavia, la relazione tra la dose e la mancata protezione può *non essere di tipo lineare*, come dimostrato da **Shinichi Asabe** del *Department of Immunology and Microbial Science, La Jolla* per l'infezione da epatite B (Asabe S et al 2009)

2-Protezione e guarigione non sono sinonimi

Il team di **Sallie Permar** della *Harvard Medical School di Boston*, ha dimostrato a più riprese che il meccanismo immunitario attivato non coincide necessariamente con i meccanismi di guarigione dall'infezione. Questi ultimi sono spesso riconducibili a funzioni immunitarie cellulari, che possono essere irrilevanti per la prevenzione dell'infezione indotta dal vaccino (Permar SR 2003)

3-La funzionalità anticorpale.

In effetti, la maggior parte dei vaccini oggi disponibili agisce attraverso gli anticorpi, a condizione che questi siano **funzionalmente efficienti** (Plotkin Sa 1999) come è indirettamente confermato dall'efficacia degli *anticorpi passivi* e degli *anticorpi transplacentari*. Infatti mentre gli anticorpi trasferiti dalla madre alla prole rappresentano un prerequisito imprescindibile per la sopravvivenza di *una prole immuno-incompetente* altrimenti non protetta, le cellule *T memory attivate* non possono essere trasferite.

Pertanto ne consegue che, l'attenuazione delle infezioni nei neonati e nei bambini da parte degli anticorpi materni rappresentati è il correlato fisiologico dei vaccini artificiali. (Zinkernagel RM, 2004) Tuttavia, nel corso dell'evoluzione, il sistema immunitario di *homo sapiens* si è evoluto fino ad essere ridondante e di conseguenza i vaccini, come le precedenti infezioni naturali, possono proteggere attraverso molteplici e complessi meccanismi.

Mentre i vaccini che sono **efficienti** proteggono tramite "anticorpi protettivi", i vaccini **meno o non efficienti** dovrebbero in aggiunta, o principalmente, provare a mantenere le risposte protettive dei *linfociti T* e nonostante aumentino le frequenze dei precursori delle *cellule T*, la loro azione i vaccini non persistono abbastanza a lungo da mantenere un numero sufficiente di cellule *T effettrici attivate*.

4- La centralità della memoria

La memoria, indotta dalla vaccinazione, può essere cruciale per instaurare una protezione immunitaria, nelle malattie a lunga incubazione, come *l'epatite B*. Sebbene la perdita di anticorpi dopo la vaccinazione possa rendere i vaccinati nuovamente suscettibili ad alcune infezioni

Alexander Lucas dell'*Ospedale pediatrico Oakland Research Institute*, ritiene che non ci si può aspettare che l'efficacia della memoria anticorpi mediata sia del 100%; infatti alcuni individui possono sviluppare una malattia invasiva nonostante siano stati innescati naturalmente. Ad esempio la proporzione di casi di malattia da *H. influenzae di tipo b* con evidenza di memoria immunologica correla nella popolazione sia all'efficacia della memoria nella prevenzione della malattia sia alla prevalenza della memoria correlata all'età. In questo caso diventa importante distinguere i contributi dell'anticorpo e della memoria nel conferire protezione e determinare la misura in cui l'esposizione naturale e la vaccinazione stabiliscono questi due meccanismi effettrici. (Lucas AH 2001)

5-La risposta è sempre individuale

I correlati immunitari possono variare in base alle caratteristiche individuali, come l'età, il sesso e il gruppo del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)

6- È importante definire la protezione contro cosa ?.

I correlati possono differire quantitativamente e qualitativamente, a seconda che l'obiettivo sia prevenire l'infezione sistemica, l'infezione della mucosa, la malattia o la malattia grave.

Alcuni Corollari

-Gli anticorpi devono essere presenti nel sito di replicazione, sulle mucose o in organi specifici e devono avere un'ampiezza sufficiente per correlare con i sierotipi eterologhi, se esistono.

-Le risposte mediate da **CD4 +** (indispensabili per l'attivazione delle **cellule B**) e la produzione di citochine, sono talvolta i migliori correlati di protezione rispetto ai titoli anticorpali.

-La memoria delle **cellule B** è un fattore cruciale per una protezione prolungata dopo la vaccinazione e dipende dall'entità della risposta immunitaria innata che migliora le risposte cellulari adattative.

Una generalizzazione finale

Una volta stabilitasi la replicazione virale gli anticorpi **prevengono l'infezione** mentre le risposte cellulari **controllano l'infezione**. È auspicabile che i vaccini del futuro obbediscano allo stesso paradigma. *Tutte le generalizzazioni sono pericolose. Anche questa.* (Alexandre Dumas figlio)

Riferimenti:

- Plotkin SA. **Correlates of protection induced by vaccination**. Clin Vaccine Immunol. 2010 Jul;17(7):1055-65.
- Asabe S et al. **The size of the viral inoculum contributes to the outcome of hepatitis B virus infection**. J Virol. 2009 Oct;83(19):9652-62.
- Permar SR et al. **Role of CD8(+) lymphocytes in control and clearance of measles virus infection of rhesus monkeys**. J Virol. 2003 Apr;77(7):4396-400.
- Plotkin SA. **Vaccination against the major infectious diseases**. C R Acad Sci III. 1999 Nov;322(11):943-51.
- Zinkernagel RM et al. **On immunity against infections and vaccines: credo 2004**. Scand J Immunol. 2004 Jul-Aug;60(1-2):9-13.
- Lucas AH et al. **Imperfect memory and the development of Haemophilus influenzae type B disease**. Pediatr Infect Dis J. 2001 Mar;20(3):235-9.
- Buisman AM et al. **Long-term presence of memory B-cells specific for different vaccine components**. Vaccine. 2009 Dec 10;28(1):179-86.

A proposito di Stanley Plotkin

Stanley Alan Plotkin negli anni '60, ha svolto un ruolo fondamentale nella scoperta del vaccino contro il virus della rosolia mentre lavorava al prestigioso *Wistar Institute* di Filadelfia in cui ha svolto la sua attività per oltre trent'anni. Il suo libro, *Vaccini* è considerato la base concettuale della vaccinologia moderna. In qualità di consulente della *Sanofi Pasteur* e di numerose aziende biotecnologiche, organizzazioni no profit e governative ha praticamente contribuito allo sviluppo di tutti i vaccini prodotti negli ultimi trent'anni. Instancabile sostenitore della protezione degli esseri umani, e dei bambini in particolare, dalle malattie infettive prevenibili, la sua produzione scientifica ha contribuito alla riduzione sia della morbilità che della mortalità non solo negli Stati Uniti, ma in tutto il mondo. La sua inflessibile adesione al principio di essere guidato da una "scienza eccezionale" lo ha portato ad essere ammirato dalla stragrande maggioranza del mondo della ricerca ma anche ad essere criticato dagli integralisti cattolici per le procedure sperimentali che utilizzano tessuti embrio fetali per la sperimentazione di farmaci e vaccini.