

2. Dicembre

I vaccini disponibili sono efficaci contro le attuali varianti?

*Non dobbiamo promettere ciò che non dovremmo,
per non essere chiamati a svolgere ciò che non possiamo.*
Abraham Lincoln

Tutti noi vaccinati ci chiediamo se i vaccini fatti mesi fa mantengono ancora la loro efficacia, se ci proteggono se non dall'infezione almeno da non finire in ospedale affamati di aria. Erri De Luca a proposito di «mantenere» scrive:

a dieci anni era il mio verbo preferito. Comportava la promessa di tenere per mano, mantenere.

E' questo è lo smarrimento che proviamo noi vaccinati, il timore che la fragile immunità non ci tenga più la mano e che ci stia abbandonando

In un periodo inferiore a un anno, diversi vaccini altamente efficaci mirati alla proteina spike SARS-CoV-2 che comprende più piattaforme (mRNA incapsulato con nanoparticelle lipidiche, virione inattivato o piattaforme di vaccini con vettori virali hanno ottenuto l'autorizzazione all'uso di emergenza, l'approvazione della Drug Administration e sono stati distribuiti con centinaia di milioni di dosi somministrate in tutto il mondo (<https://covid19.who.int>).

Nonostante il successo dei vaccini COVID-19 e il loro potenziale per ridurre la pandemia, la continua evoluzione di **varianti più trasmissibili SARS-CoV-2 (VOC)** mette a repentaglio l'efficacia delle campagne di vaccinazione. Questi VOC includono **B.1.1.7 (Alpha)**, **B.1.351 (Beta)**, **B.1.1.28 (Gamma)** e **B.1.617.2 (Delta)**, e da pochi giorni **OMICRON** che hanno tutti sostituzioni nella proteina spike.

Esperimenti in coltura cellulare suggeriscono che la neutralizzazione da parte del siero indotto dal vaccino è diminuita contro varianti che esprimono mutazioni nel gene spike in particolare nelle posizioni **L452**, **E484** e altrove .

Queste mutazioni consentono di sfuggire a tre classi di anticorpi terapeuticamente rilevanti ed evidenziano inoltre *la prospettiva di una reinfezione* con varianti antigenicamente distinte e prefigurano una ridotta efficacia dei vaccini a base di spike.

Kostantin Kurt Wibmer del *National Institute for Communicable Diseases (NICD) of the National Health Laboratory Service (NHLS) di Johannesburg*, ha dimostrato che i sieri dei vaccinati **Moderna** e **Pfizer-BioNTech** mostrano una neutralizzazione significativamente ridotta contro la variante **501Y.V2**. ma sembrano mantenere l'efficacia contro il COVID-19 grave. Tuttavia le funzioni effettrici anticorpali, suscitate dall'infezione e dalla vaccinazione, proteggono dalla reinfezione.



Wibmer sottolinea l'urgente necessità di piattaforme di progettazione di vaccini rapidamente adattabili alle prossime varianti che prevede sempre più frequenti (Wibmer 2021)

Un trial congiunto tra il **Department of Biochemistry, University of Washington**, e l'istituto svizzero **Biomed** ha evidenziato come Una **nuova variante di preoccupazione (VOC)** denominata **CAL.20C (B.1.427/B.1.429)**, originariamente rilevata in California, porta mutazioni della glicoproteina spike S131 nel **peptide segnale, W152C** nel dominio N-terminale (NTD), e **L452R** nel dominio di legame al recettore (RBD). Il plasma di individui vaccinati con un vaccino RNA messaggero a base di isolato Wuhan-1 o di individui convalescenti ha mostrato titoli neutralizzanti che sono stati **ridotti da 2 a 3,5** volte contro la variante B.1.427/B.1.429 rispetto agli pseudovirus wild-type. La mutazione **L452R** ha ridotto l'attività neutralizzante in 14 dei 34 anticorpi monoclonali specifici per RBD (mAb). (McCallum et al 2021)

I vaccini a base di **vettori virali** (ChAdOx1 nCoV-19 e Ad26.CoV2) e a base di **nanoparticelle proteiche (NVX-CoV2373)** hanno mostrato **un'attività ridotta (dal 10 al 60%)** contro l'infezione sintomatica causata dalla variante B.1.351 negli studi clinici sull'uomo condotti **in più centri:**

From Janssen Vaccines and Prevention

South African Research Council, Cape Town, South Africa

Janssen Research and Development, Beerse, Belgium

Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases-Fiocruz, Rio de Janeiro

University of Alabama at Birmingham, Birmingham

National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Rockville

Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring

Center for Vaccine Development and Global Health,

University of Maryland School of Medicine, Baltimore

Biomedical Advanced Research and Development Authority, Washington

Center for Virology and Vaccine Research,

Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston

Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Research

e analizzati nel report del **ENSEMBLE Study Group** (Sadoff J 2021)

Interessanti i risultati del **National Study Group for COVID-19 Vaccination** del *Weill Cornell Medicine-Qatar* sui i vaccini a base di mRNA (come ad esempio BNT162b2) che riportano una mantenimento dell'efficacia di circa il 75% contro la variante B.1.351 negli esseri umani con una protezione quasi completa contro le malattie gravi (Abu-Raddad LJ 2021)

L'immunizzazione con due dosi da **100 µg** del vaccino mRNA-1273 incapsulato con nanoparticelle lipidiche che codifica per una glicoproteina a punta SARS-CoV-2 stabilizzata con prolina corrispondente allo storico virus Wuhan-Hu-1 ha conferito un'efficacia del **94%** contro il COVID sintomatico -19 negli studi clinici condotti negli Stati Uniti Eriportati dal **COVE Study Group** (Benneth H 2021)

Diversi produttori hanno progettato vaccini modificati che prendono di mira VOC specifici, incluso B.1.351, per una possibile immunizzazione o potenziamento. In effetti, è stato recentemente generato un vaccino **mRNA-1273.351**, che codifica per una glicoproteina spike SARS-CoV-2 stabilizzata con prolina dal virus B.1.351.

Il **30 novembre** il **Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis** nel report **Protective activity of mRNA vaccines against ancestral and variant SARS-CoV-2 strains** ha valutato l'immunogenicità e l'attività protettiva dei vaccini mRNA storici (mRNA-1273, progettati per la proteina spike Wuhan-1) o modificati (mRNA-1273.351, progettati per la proteina spike B.1.351) Moderna **nei topi 129S2 e K18-hACE2**.

I topi sono stati immunizzati con formulazioni ad alto o basso dosaggio dei vaccini mRNA, in cui la vaccinazione a basso dosaggio ha modellato risposte immunitarie subottimali. L'immunizzazione

con formulazioni a entrambe le dosi *ha indotto anticorpi neutralizzanti* nel siero contro l'ancestrale SARS-CoV-2 WA1/2020 e diverse varianti del virus, sebbene i titoli sierici fossero inferiori contro il virus B.1.617.2 (Delta).

La protezione contro la perdita di peso e la patologia polmonare è stata osservata con tutti i vaccini ad alte dosi contro tutti i virus. Tuttavia, le formulazioni a basso dosaggio dei vaccini, che hanno prodotto risposte anticorpali e delle cellule T di minore entità, hanno mostrato infezioni polmonari con B.1.617.2 e sviluppo di polmonite nei topi K18-hACE2. (Baoling Y 2021)

Cosa può significare tutto questo?

E' teoricamente possibile che in individui con ridotta immunità in seguito alla vaccinazione con mRNA, potrebbero verificarsi il rischio di infezioni e malattie dovute ad alcune varianti di SARS-CoV-2.

Viatico: Per avere cose mai avute occorre fare cose mai fatte...

Riferimenti:

- Wibmer CK et al. **SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma.** Nat Med. 2021 Apr;27(4):622-625.
- McCallum M et al. **SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern.** Science. 2021 Aug 6;373(6555):648-654.
- Sadoff J et al **ENSEMBLE Study Group. Safety and Efficacy of Single-Dose d26.CO2.S Vaccine against Covid-19.** N Engl J Med. 2021 Jun 10;384(23):2187-2201.
- Abu-Raddad LJ et al. **National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants.** N Engl J Med. 2021 Jul 8;385(2):187-189.
- Bennett H et al **COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine.** N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):403-416.
- Baoling J et al.**Protective activity of mRNA vaccines against ancestral and variant SARS-CoV-2 strains** **SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE**•30 Nov 2021•First Release