

5. Febbraio

Sicurezza, tollerabilità e cinetica di Sars-cov-2 durante una infezione artificialmente indotta nell'uomo

*Non c'è nulla come una sfida
che faccia uscire ciò che di meglio c'è in un uomo.*
Sean Connery

Fin dai primi giorni della pandemia, alcuni ricercatori hanno sostenuto che un modo rapido per determinare se un vaccino COVID-19 funziona sarebbe stato quello di infettare intenzionalmente i *volontari* vaccinati con il virus SARS-CoV-2 e di monitorare i parametri essenziali dell'infezione.

Sia gli *eticisti* che gli scienziati dei vaccini hanno sollevato “**bandiere rosse**” e la discussione è rimasta per lo più tra l'accademico ed il teorico. Tuttavia con l'evoluzione della pandemia si è venuto a costituire un ampio gruppo di volontari disposti a prendere parte a una “human challenge” vaccinale attraverso il



Fondato nell'aprile 2020, **1Day Sooner** è nato nella pandemia di COVID-19 per rappresentare i volontari che volevano accelerare rapidamente l'implementazione dei vaccini COVID-19 più efficaci possibili. Quasi **40.000** persone si sono proposte come potenziali volontari per sperimentazione. *In spite of all NO-VAX!*

Nel 2020, **1Day Sooner** ha costruito una solida comunità di volontari e ha attirato una significativa attenzione pubblica globale sul potenziale delle prove di “human challenge” con l'altruismo dei volontari in prima linea .



Il gruppo, co-fondato da un 22enne, ha organizzato una lettera aperta firmata da 15 premi Nobel e altri 100 eminenti ricercatori, esperti di etica e filosofi, che ha inviato il 15 al Direttore del National Institutes of Health degli Stati Uniti Francis Collins Luglio. La lettera esortava il governo degli Stati Uniti a "intraprendere preparativi immediati per prove di sfida umana" su persone giovani e sane, che hanno meno probabilità di soffrire di gravi malattie da COVID-19. Tuttavia quando sono stati sviluppati vaccini COVID-19 di successo, vari gruppi hanno abbandonato i loro piani, incluso un team del **National Institutes of Health** che aveva redatto un protocollo sperimentale dettagliato. Attualmente **1Day Sooner** si sta espandendo per lavorare in altri tipi di studi sulla sfida e su altri progetti come la preparazione alla pandemia e l'equità del vaccino.

Il team di **Ben Killingley** del *Department of Infectious Diseases, University College London Hospital, London*, ha pubblicato uno studio in cui *giovani volontari sani* sono stati volutamente infettati da un ceppo precoce del coronavirus pandemico. Come sperato, nessuno dei partecipanti si è ammalato gravemente e gli scienziati sono stati in grado di seguire da vicino i loro sintomi e ottenere informazioni uniche su come i livelli e i sintomi di SARS-CoV-2 variano dall'inizio alla fine durante un'infezione.

Questo studio: **Safety, tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge** oltre a fornire una strategia per testare trattamenti, vaccini e varianti virali COVID-19 in futuro, potrebbe anche aiutare gli scienziati a capire perché il coronavirus pandemico può violare le difese immunitarie di alcune persone ma non di altre.

Nello studio, a **34** volontari sani di età compresa tra **18 e 29** anni sono state somministrate gocce nasali con una piccola quantità di virus.

Solo **18** (il 53%), è stato infettato, **secondo i PCR test**. La maggior parte dei volontari ha sviluppato sintomi da *lievi a moderati* ma nessuno ha avuto bisogno di ricovero o trattamento, dimostrando che lo studio potrebbe essere condotto **in sicurezza**; lo studio ha anche rilevato che dopo i primi **1 o 2 giorni di infezione**, anche test rapidi dell'antigene indicavano in "modo affidabile" la presenza del virus.

I risultati, pubblicati su un server di pre stampa, non sono stati ancora sottoposti a revisione paritaria, ma sono in fase di revisione su NATURE

Il lavoro racconta ciò che accade dall'inizio dell'infezione ed è in grado di tracciare ... sia i sintomi che l'immunologia da un momento noto dell'infezione. Fortunatamente tutte queste persone che sono state infettate hanno espresso una **malattia lieve**. È questo è un gran bel risultato perché questi esperimenti presentano sempre l'incognita ed il rischio di sviluppare malattie gravi.

La sperimentazione ha utilizzato un ceppo virale che era circolato nel Regno Unito a luglio 2020, all'inizio della pandemia. Nessuno dei **34 volontari**, **26 maschi** e **8 donne**, era stato vaccinato o aveva avuto un'infezione naturale da SARS-CoV-2. I volontari sono stati infettati con una dose bassa, circa equivalente alla quantità di virus in una **goccia di liquido nasale** quando erano al massimo dell'infezione, in un'unità di quarantena ad alto contenimento presso il **Royal Free Hospital di Londra**. I ricercatori hanno monitorato i loro sintomi e li hanno testati intensamente con *test rapidi per antigeni*, PCR e **dosaggio e tipizzazione anticorpale**

Sia a causa della bassa dose, del vigoroso sistema immunitario dei volontari, o di entrambi, **il virus non è riuscito a stabilire un'infezione in 16 persone che hanno ricevuto le gocce nasali.**

Poiché a tutti i volontari è stato somministrato lo stesso virus allo stesso modo con la stessa piccola dose, i risultati aprono una porta per studiare un punto centrale di questa pandemia: **perché e come alcune persone riescono a resistere all'infezione.**

I risultati hanno anche tracciato un chiaro corso temporale del viaggio virale nel corpo.

In media **2** giorni dopo l'erogazione delle **gocce nasali**, sono iniziati i sintomi e il virus si è concentrato nella gola. **I sintomi hanno raggiunto il picco a circa 5 giorni** nel naso momento in cui dove la carica virale era molto più grande che nella gola. Il virus con capacità infettanti ha smesso di essere isolato dal naso dei volontari in media **10** giorni dopo l'infezione.

Solo due volontari con infezione confermata erano completamente asintomatici.

Gli altri **16** hanno sviluppato sintomi da lievi a moderati *come naso chiuso, mal di gola, dolori muscolari e febbre.*

Poco dopo, **12** volontari hanno sviluppato **disturbi dell'olfatto**, con **9** che hanno **temporaneamente perso completamente l'olfatto**. Uno aveva ancora lievi anomalie dell'odore **6 mesi dopo**.

In particolare, **le cariche virali nei due volontari che si sono infettati ma non hanno manifestato sintomi non sono state inferiori a quelle dei loro colleghi malati.**

Anche gli **asintomatici** hanno generato tutte quantità considerevole di virus, dimostrazione dell'alta infettività il che parla davvero dell'infettività e che spiega come la pandemia si sia diffusa così rapidamente

Tuttavia, alcuni scienziati notano, e i ricercatori riconoscono, che il primo ceppo virale utilizzato nello studio probabilmente agisce in modo diverso dalle varianti più recenti come **Delta** e **Omicron**, che sono più trasmissibili.

Tuttavia la strada è tracciata. Studi futuri di **human challenge** con varianti multiple potrebbero essere utilizzati per testare vaccini progettati per essere ampiamente protettivi contro vari ceppi di SARS-CoV-2 o anche altri coronavirus.

Il team del *Department of Infectious Diseases, University College London Hospital, London*, sta pianificando la prossima mossa: in primavera, sperano di lanciare una nuova **challenge** utilizzando una variante **Delta** standardizzata in volontari vaccinati.

Il loro studio ha aperto il sipario sulla biologia di base. Ad esempio, ha scoperto che i volontari non infetti non hanno sviluppato anticorpi SARS-CoV-2 nel sangue. Ciò è in contrasto con gli studi sulla sfida dell'influenza, in cui le persone esposte ma non infette sviluppano anticorpi.

La differenza può essere dovuta al fatto che gli anticorpi della mucosa specializzati disattivano SARS-CoV-2 nella mucosa nasale dei volontari non infetti dell'attuale studio.

Alcuni "critici" si sono opposti agli studi di *human challenge*, sostenendo che i rischi per i volontari superano i benefici per la società in generale. È etico non fare questi studi, se possono essere fatti? ... Otteniamo intuizioni uniche. Dobbiamo solo riconoscere e ringraziare l'altruismo dei volontari che si sono fatti avanti.

Ciò che abbiamo fatto solo per noi stessi muore con noi. Ciò che abbiamo fatto per gli altri e per il mondo resta ed è immortale. (Harvey B. Mackay)

Un anno fa... Baedeker/Replay del 5 febbraio 2021

CCC: ovvero le conseguenze del peccato antigenico originale

Il team di Alba Grifoni del Center for Infectious Disease and Vaccine Research La Jolla, ha dimostrato che i linfociti T, del 20-50% dei donatori negativi al COVID-19, mostrano una reattività significativa ad un pool di peptidi dell'antigene SARS-CoV-2 (Grifoni A 2020). Questi dati dimostrano l'esistenza di una reattività delle cellule T in molte persone non esposte. È stato ipotizzato che potrebbero provenire dal pool di cellule T memory derivate da una precedente esposizione ai coronavirus CCC del "raffreddore comune", come HCoV-OC43, HCoVHKU1, HCoV-NL63 e HCoV-229E, virus che circolano diffusamente nella popolazione umana e sono responsabili di arrecare lievi sintomi respiratori: un peccato antigenico originale che renderebbe questi soggetti degli "immuni inconsapevoli".