

24.Febbraio

Every cloud has a silver lining : i vantaggi di avere una “immunità ibrida”

*Tu non cedere alle disgrazie,
ma va' loro incontro con più coraggio.*

Publio Virgilio Marone

Una **breakthrough infection, BI** o *infezione rivoluzionaria* si verifica quando una persona completamente vaccinata viene nuovamente infettata da COVID-19. I vaccini COVID-19 sono efficaci nel prevenire la maggior parte delle infezioni. Tuttavia, come accade per altri vaccini, non sono efficaci al 100%. Le persone completamente vaccinate hanno *meno probabilità* di sviluppare malattie gravi rispetto a quelle che non sono vaccinate e contraggono il COVID-19.

Anche quando le persone completamente vaccinate sviluppano sintomi, questi tendono ad essere sintomi meno gravi rispetto alle persone non vaccinate. Ciò significa che è *molto meno probabile* che vengano ricoverati in ospedale o muoiano rispetto alle persone che non sono vaccinate.

E' importante ricordare che le persone **BI** anche se asintomatiche *possono essere contagiose*.

Gli attuali vaccini sono una fondamentale risorsa strategica per controllare la pandemia. Si è potuto dimostrare che quelli che in precedenza si erano ripresi da COVID-19 hanno migliorato le risposte immunitarie dopo la vaccinazione grazie ad una **immunità ibrida**; tuttavia, gli effetti delle **BI-post-vaccinazione** per quanto riguarda le caratteristiche della *risposta immunitaria umorale* presentano alcuni aspetti da chiarire.

Nonostante le campagne di vaccinazione in tutto il mondo , i casi continuano ad aumentare, ma Fortunatamente, utilizzo di vaccini sicuri ed efficaci riducono efficacemente il rischio di infezioni, malattie gravi e morte, in particolare **BNT162b2 (Pfizer)**, **mRNA-1273 (Moderna)**, **Ad26.COV2.S (Janssen)**

Tuttavia, dall'inizio della pandemia sono emerse in sequenza diverse **varianti di preoccupazione (VOC)** che si sono diffuse ampiamente e si sono attenuate nel tempo esprimendo diversi livelli di maggiore trasmissibilità e resistenza all'immunità esistente

Il **Gertner Institute of Epidemiology and Health Policy Research di Tel Aviv** stima che 6 mesi dopo aver ricevuto la seconda dose del **vaccino BNT162b2**, la risposta umorale è sostanzialmente diminuita, specialmente tra gli uomini e tra le persone di età pari o superiore a **65** anni e nei soggetti con immunosoppressione. (Levin EG 2021)

Il team di **Sara Tartof** del **Department of Research and Evaluation di Pasadena** ritiene che La riduzione dell'efficacia del vaccino contro le infezioni da SARS-CoV-2 è probabilmente dovuta principalmente alla *diminuzione fisiologica* dell'immunità piuttosto che alla **variante delta** che sfugge alla protezione del vaccino (Tartof SY 2021) .

Sostanzialmente *diversi studi* concordano sul dato che le risposte anticorpali dall'ondata iniziale di vaccini all'inizio del 2021 sono diminuite nei **6** mesi successivi alla vaccinazione, contribuendo “forse” ad un aumento delle **IB**.

Le dosi di vaccino di *richiamo* sono state approvate per la prima volta in **Israele** nel luglio 2021 e da allora sono state adottate più ampiamente anche in altri paesi per potenziare la copertura immunologia nonostante la polemica che le campagne di richiamo possano sottrarre le dosi di vaccino essenziali per i paesi a basso reddito

Sia il **Laboratory of Molecular Immunology della Rockefeller University** che il **Department of Pathology and Immunology, della Washington University School of Medicine** hanno segnalato che la vaccinazione dopo il recupero dall'infezione naturale da SARS-CoV-2, conferisce una condizione di **"immunità ibrida"**, che aumenta sostanzialmente sia la potenza che l'ampiezza della risposta umorale a SARS-CoV-2 (Wang Z , Turner JS 2021)

Gli studi attuali sulla **BI** post vaccinazione si sono concentrati prevalentemente sull'identificazione di *fattori di suscettibilità* come, ad esempio, il titolo di neutralizzazione del virus prima dell'infezione . Tra gli operatori sanitari completamente vaccinati, l'insorgenza di **BI** da SARS-CoV-2 è stata correlata ai titoli *anticorpali neutralizzanti* durante il *periodo di peri-infezione* (Bergwerk M, 2021) .

L'impatto della **IB** sulla risposta anticorpale neutralizzante e come questa si confronta con la risposta suscitata dall' **immunità ibrida** rimane ad oggi poco chiaro.

Il team di **Timothy Bates del Department of Molecular Microbiology and Immunology dell'Università del Oregon** in un articolo apparso a gennaio su *Science immunology* ha misurato le risposte anticorpali neutralizzanti di **104 vaccinati**, compresi quelli con **IB, immunità ibrida** e *nessuna storia di infezione*.

Si è così potuto verificare che i sieri dopo l' **IB** e la vaccinazione dopo l'infezione naturale sono in grado di neutralizzare ampiamente le varianti SARS-CoV-2 in eguale misura. Sebbene l'età sia *negativamente* correlata con la risposta anticorpale dopo la sola vaccinazione, non esiste alcuna correlazione con l'età nei gruppi immunitari innovativi o ibridi. Questi dati suggeriscono che una esposizione aggiuntiva all'antigene da infezione naturale aumenta sostanzialmente la quantità, la qualità e l'ampiezza della risposta immunitaria umorale indipendentemente dal fatto che si verifichi prima o dopo la vaccinazione. Inoltre che l'esposizione da SARS-CoV-2 prima o dopo la vaccinazione induce una spinta significativamente maggiore alla *risposta anticorpale neutralizzante* rispetto a due dosi di vaccino da sole. La potenza e l'ampiezza della risposta anticorpale sembrano migliorare contemporaneamente.

È stato chiaramente dimostrato che *l'infezione naturale da sola* fornisce una protezione di *breve durata* dall'infezione ribadendo così l'importanza della vaccinazione, indipendentemente dalla storia dell'infezione(Cavanaugh AM, 2021). Poiché la vaccinazione protegge da malattie gravi e dalla morte è più sicuro per gli individui essere vaccinati prima piuttosto che dopo l'infezione naturale.

La correlazione negativa tra **età** e livelli di anticorpi neutralizzanti dopo la sola vaccinazione è un effetto che è stato già precedentemente segnalato. La relazione tra **età** e livelli di anticorpi dopo l'infezione naturale è notevolmente più complessa, con un picco dei livelli di anticorpi registrato tra i 60 e gli 80 anni di età (Yang HS 2021). Le ragioni esatte di questa associazione restano da determinare, ma un'ipotesi è che la maggiore gravità della malattia tra gli individui di **età avanzata** porti a una risposta umorale complessivamente maggiore (Garcia-Beltran WF 2021) .

Zoe Lyski del Department of Molecular Microbiology & Immunology, Oregon Health & Science University Portland, suggerisce che la *risposta umorale* continua a svilupparsi molto tempo dopo la vaccinazione, con i **linfociti B memory** mostrando una migliore qualità e ampiezza rispetto ai primi tempi (Lyski ZL 2021) . Tuttavia i dati non consentono di separare il contributo del *potenziamento misto* dovuto alla combinazione di vaccinazione con infezione naturale dal contributo dei **linfociti B memory** durante il periodo tra la prima esposizione all'antigene e il potenziamento più recente, sia dalla vaccinazione che dalla **IB**.

Studi futuri con individui che sono stati vaccinati e potenziati potrebbero essere in grado di distinguere tra queste possibilità; tuttavia uno studio iniziale (non pubblicato) suggerisce che la vaccinazione di richiamo **8 mesi** dopo una seconda dose porta a un miglioramento dei titoli neutralizzanti della *variante Delta* da **6 a 12 volte**. Ciò sembra coerente con i miglioramenti di **8,5 e 15,7** volte rispetto alla variante Delta per i gruppi immunitari innovativi e ibridi, rispettivamente, rispetto a due sole dosi di vaccino.

L'entità del miglioramento per le vaccinazioni di richiamo potrebbe essere simile a quella osservata con la vaccinazione combinata e l'infezione naturale, **inclusa l'immunità ibrida** con una singola dose di *vaccino mRNA*. Ciò confermerebbe l'importanza del compartimento delle cellule **B memory** nel generare una risposta umorale di neutralizzazione incrociata robusta ed estremamente efficace.

Sebbene lo studio *dell'Università del Oregon* si concentri sulla risposta umorale, è da ricordare che la risposta cellulare dei **linfociti T** svolge un ruolo importante nella risposta alla vaccinazione e all'infezione SARS-CoV-2. Inoltre viene segnalato che lo studio ha preso in considerazione i vaccini COVID-19 che utilizzano la tecnologia mRNA, inclusi *BNT162b2* e *mRNA-1273*. Tuttavia, sono compresi anche soggetti che hanno ricevuto il vaccino a base di *adenovirus Ad26.COV2.S*.

Anche se la maggior parte della ricerca sull' **immunità ibrida** si è concentrata sulla vaccinazione con mRNA, ma la ricerca sull' **immunità ibrida** con vaccino *adenovirus* ha mostrato miglioramenti simili ai titoli neutralizzanti e in particolare alla neutralizzazione incrociata delle varianti (Keeton R, 2021)

In conclusione: la vaccinazione è altamente efficace nel prevenire gli esiti più gravi da COVID-19 e dovrebbe essere somministrata indipendentemente dallo stato di infezione e dall'età precedenti. Una singola dose di vaccino può fornire una protezione sufficiente per molte persone con precedente infezione da SARS-CoV-2.

Poiché la disponibilità del vaccino rimane limitata in molte regioni e il percorso più breve per un'ampia immunità globale potrebbe essere dare la priorità alla somministrazione di *almeno una dose di vaccino* al maggior numero possibile di individui con una storia confermata di infezione da SARS-CoV-2.

Riferimenti

- Timothy Bates **Vaccination before or after SARS-CoV-2 infection leads to robust humoral response and antibodies that effectively neutralize variants.** *Science Immunology* 25 Jan 2022 Vol 7, Issue 68
- Levin EG et al. **Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months.** *N Engl J Med.* 2021 Dec 9;385(24):e84.
- Tartof SY et al. **Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study.** *Lancet.* 2021 Oct 16;398(10309):1407-1416.
- Wang Z et al **Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection.** *Nature.* 2021 Jul;595(7867):426-431.
- Turner JS et al. **SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses.** *Nature.* 2021 Aug;596(7870):109-113.
- Bergwerk M et al. **Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers.** *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1474-1484.
- Cavanaugh AM et al **Reduced Risk of Reinfection with SARS-CoV-2 After COVID-19 Vaccination - Kentucky, May-June 2021.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Aug 13;70(32):1081-1083.
- Yang HS et al. **Association of Age With SARS-CoV-2 Antibody Response.** *JAMA Netw Open.* 2021 Mar 1;4(3):e214302.

-Garcia-Beltran WF et al. **COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival.** Cell. 2021 Jan 21;184(2):476-488.e11.

-Lyski ZL et al. **SARS-CoV-2 specific memory B-cells from individuals with diverse disease severities recognize SARS-CoV-2 variants of concern.** J Infect Dis. 2021 Dec 1:jjab585.

-Keeton R et al. **Prior infection with SARS-CoV-2 boosts and broadens Ad26.COV2.S immunogenicity in a variant-dependent manner.** Cell Host Microbe. 2021 Nov 10;29(11):1611-1619.e5.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 24.Febbraio 2021

Good the first! starting on the right foot, professor Draghi

Buona la prima... la dichiarazione di Mario Draghi di non avvalersi più per le sue decisioni del parere delle "cabine di Regia" recita il "requiem finale" per queste strutture responsabili di aver determinato gran parte delle decisioni inutili ed errate prese dal nostro governo durante la pandemia. E con la cabina di regia se ne vanno soprattutto i poteri speciali che il governo Conte le aveva attribuito sottraendola persino al controllo dei magistrati della Corte dei conti, (che infatti alla prima occasione ha bocciato platealmente l'ipotesi). Il 17 dicembre su versonondove nella sezione NEWS raccontavo nella sezione "Le decisioni ai tempi della pandemia: politica (science policy) o politicizzazione" della scienza?" gli innumerevoli errori di valutazione fatti e/o che si stavano continuando a perseguire che hanno condizionato nel bene e nel male le nostre vite durante la pandemia. Oggi vi ripropongo le considerazioni sulla "Cabina di Regia" ed in particolare quello che sarebbe stato il Recovery Fund se non fosse caduto il Governo Conte.
(vedi testo integrale)