

13.aprile

## Una “terza e una “quarta” immunizzazione con vaccini mRNA possono offrire una maggiore protezione contro Omicron?

*Solo gli insicuri vogliono la sicurezza.*

Wayne W. Dyer

Gli *anticorpi neutralizzanti* sono una componente importante della protezione contro l'infezione da SARS-CoV-2 e COVID-19, ma gli sforzi per valutare i *titoli anticorpali* correlati alla protezione sono resi complicati da molti fattori. Questi includono la *potenziale ridondanza* e il *sinergismo* delle diverse componenti del sistema immunitario umorale, innato e le differenze nella *forma fisica* delle varianti, nella *genetica* dell'ospite, nell'*età* e nelle *condizioni immunitarie* precedenti.

Il rischio di una infezione può anche essere modellato dal comportamento umano e dalle misure di salute pubblica locale vigenti e dalle misurazioni dei *titoli anticorpali* che possono variare sensibilmente con i diversi metodi di laboratorio utilizzati.

Pertanto, le differenze che esistono nelle popolazioni esaminate e nei metodi di laboratorio adottati per evidenziarle sono parametri importanti per definire l'impatto dell'evasione immunitaria da parte della variante **Omicron** sulle contromisure mediche adottate .

Uno studio della **Division of Viral Products, Office of Vaccine Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, Silver Spring, Maryland**, coordinato da **Sabina Lusvardi** pubblicato pochi giorni fa su **Science Translation Medicine**, utilizzando una piattaforma di neutralizzazione di **pseudovirus lentivirali**, ha misurato il cambiamento della potenza di **18 prodotti anticorpali terapeutici** in fase clinica contro **Omicron** e inoltre, ha valutato gli *anticorpi neutralizzanti* nei campioni di siero di due coorti di individui ben caratterizzati in studi clinici prospettici .

I risultati mostrano che la maggior parte degli individui vaccinati **ha titoli bassi o non rilevabili** contro **Omicron** già dopo la seconda vaccinazione con **Pfizer/BNT162b2**, in modo comparabile ai risultati riportati da altri studi. Tuttavia, **la terza vaccinazione ha aumentato significativamente i titoli neutralizzanti (31,8 volte,  $P < 0,0001$ ) oltre a quelli elicitati dalla seconda**

I tempi di campionamento *post-2a vaccinazione* e *post-3a vaccinazione* erano simili, indicando che questo incremento non riflette semplicemente il tempo trascorso dall'ultimo vaccino. Non è stata trovata alcuna associazione tra sesto o età con titoli neutralizzanti, sebbene i campioni dello studio provenissero da adulti generalmente sani e il tempo di campionamento post-vaccino fosse breve ( $43 \pm 17$  giorni).

Per una valutazione continua della *durabilità dei titoli potenziati* rispetto a **Omicron** e per determinare se i titoli diminuiranno nel tempo, come è avvenuto per altre varianti è indispensabile una valutazione continua , in poche parole **i titoli di neutralizzazione andrebbero correlati ai risultati clinici**.

I recenti dati del **Weizmann Institute of Science** (Bar-On YM 2021) e del **VISION Network**, (Thompson MG 2022) suggeriscono che le dosi di richiamo **riducono sostanzialmente** i tassi di COVID-19 grave .

Anche recenti rapporti mostrano che l'infezione seguita dalla vaccinazione porta a *titoli neutralizzanti* paragonabili o superiori ai titoli raggiunti dopo due vaccinazioni.

Lo **studio PASS** ha incluso il test degli *anticorpi anti-N* su tutti i campioni di sangue per il rilevamento di infezioni silenti. I titoli anticorpali neutralizzanti tra i *17 soggetti asintomatici* che si erano sierconvertiti per *anticorpi anti-N* tra la **2a** e la **3a** immunizzazione non erano superiori a quelli che non si erano sierconvertiti.

E' ipotizzabile che la mancanza di un ulteriore potenziamento dopo la *sieroconversione di N* possa essere dovuta al ridotto carico di antigene dovuto a un'infezione asintomatica o al raggiungimento di una risposta massima dopo la vaccinazione.

L'analisi della *cartografia antigenica* suggerisce che **Omicron** è antigenicamente distante dalle *varianti D614G* e *Delta di SARS-CoV-2*, ma questa distanza diminuisce dopo la **3a** vaccinazione. I titoli contro **Omicron** che erano bassi o non rilevabili dopo la seconda immunizzazione, sono risultati aumentati in tutti i partecipanti dopo la terza immunizzazione.

L'apparente incremento delle risposte a **Omicron** può essere dovuto all' aumento dei titoli, alla migliore affinità anticorpale per gli epitopi cross-reattivi o a entrambi. Dopo le vaccinazioni è stata segnalata la persistenza delle risposte dei *centri germinali linfatici* con alti livelli di *ipermutazione somatica* insieme ad una migliore affinità anticorpale (Mudd PA, 2022)

La *maturazione dell'affinità* può comportare un aumento del numero di mutazioni all'interfaccia proteina-spike che aumenta l'opportunità di legame anticorpale.

Recenti studi strutturali su **Omicron** e altre proteine spike suggeriscono interazioni complesse tra più residui che possono bilanciare le interazioni del recettore con altre proprietà, come, ad esempio, la stabilità della proteina spike e/o l'evasione immunitaria.

Alcune sostituzioni specifiche della proteina spike di **Omicron** vicino alle mutazioni **2P** stabilizzanti la prefusione (K986P e V987P) utilizzate nei vaccini mRNA potrebbero aiutare a stabilizzare le conformazioni che espongono *epitopi condivisi* tra l'antigene del vaccino **D614G** e **Omicron**.

A differenza di **Omicron**, la distanza antigenica tra **D614G** e **Delta** è leggermente aumentata dalla **2a** alla **3a** immunizzazione. Tuttavia, i titoli contro **Delta**, erano ancora più alti dopo la **3a** immunizzazione. I cambiamenti nelle distanze antigeniche dopo le immunizzazioni possono riflettere la proporzione di anticorpi specifici per **D614G** e anticorpi che neutralizzano le varianti. Gli anticorpi *cross-neutralizzanti* provocati dal potenziamento possono legarsi meglio ad alcune varianti rispetto ad altri a causa di diversi *insiemi di sostituzioni di spike* che influenzano gli *epitopi anticorpali* o la *dinamica conformazionale* della proteina spike.

Sono tuttavia necessarie ulteriori conferme ottenute da più campioni di siero e nuove varianti per valutare in che modo queste sono influenzate dalle immunizzazioni di richiamo.

Per quanto riguarda i campioni di siero convalescenti, i titoli contro **Omicron** variavano ampiamente e spesso erano "modesti" . Tuttavia il siero con titoli misurabili di neutralizzazione incrociata rispetto a **Omicron** presentava generalmente **titoli elevati** contro la variante infettante.

Lo studio ha inoltre valutato l'efficacia di **18** anticorpi "terapeutici" e un prodotto **proteico mimetico anticorpale**.

**Cinque anticorpi monoclonali**, la *proteina mimetica dell'anticorpo*, **tre cocktail di anticorpi** e **due preparazioni di anticorpi policlonali** hanno mantenuto un'attività di neutralizzazione misurabile contro **Omicron** con un grado di potenza variabile.

Di questi, **solo tre** hanno mantenuto potenze paragonabili alla variante D614G.

**Due cocktail di anticorpi terapeutici** nel pannello testato ed attualmente autorizzati ” negli Stati Uniti per l'uso di “emergenza”, non hanno neutralizzato **Omicron**.

**In sintesi:** i risultati indicano che le immunizzazioni di richiamo con vaccini mRNA COVID-19 **possono offrire una maggiore protezione contro Omicron inducendo titoli di neutralizzazione più elevati rispetto a due immunizzazioni o titoli indotti dall'infezione da SARS-CoV-2 con diverse varianti.**

#### **Riferimenti:**

-Lusvarghi S et al. **SARS-CoV-2 BA.1 variant is neutralized by vaccine booster-elicited serum, but evades most convalescent serum and therapeutic antibodies.** Sci Transl Med. 2022 Apr 5:eabn8543.

-Bar-On YM et al. **Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups.** N Engl J Med. 2021 Dec 23;385(26):2421-2430.

-Thompson MG et al. **Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19-Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance - VISION Network, 10 States, August 2021-January 2022.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Jan 21;71(4):139-145.

-Mudd PA et al. **SARS-CoV-2 mRNA vaccination elicits a robust and persistent T follicular helper cell response in humans.** Cell. 2022 Feb 17;185(4):603-613.e15.

#### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 13 aprile 2021**

*Precauzioni e consigli per il personale sanitario vaccinato: non abbassare la guardia*

Per proteggere i pazienti e i colleghi, tutto il personale sanitario deve indossare sempre una maschera facciale mentre si trova in una struttura sanitaria, indipendentemente dal fatto che i pazienti indossino una mascherina o una maschera facciale ( FAQ CDC ). Dati recenti suggeriscono che il mascheramento universale, l'uso appropriato dei respiratori N95 e un'attenta valutazione dell'uso esteso o del riutilizzo dei respiratori N-95 in ambito sanitario possono svolgere un ruolo cruciale nella riduzione delle infezioni da COVID-19 correlate all'assistenza sanitaria ( Degesys 2020 , Seidelam 2020 , Chu 2020 ).

In aree con trasmissione comunitaria da moderata a sostanziale, il personale sanitario dovrebbe anche indossare protezioni per gli occhi oltre alla maschera facciale ( CDC ). Nelle aree in cui non vengono utilizzati test universali e sono disponibili DPI adeguati, si consigliano DPI universali, inclusi i respiratori (ad es. Respiratori N95) fino a quando non si conosce lo stato del paziente. È importante sottolineare che tutto il personale medico dovrebbe essere addestrato e aderire a come indossare e togliere correttamente i DPI. Sebbene vi sia un'enfasi comprensibile sulla protezione del viso, i dati dell'epidemia di SARS suggeriscono che la gamma completa di DPI raccomandati (elencati di seguito) utilizzati insieme all'igiene delle mani e alla pulizia ambientale porta alla riduzione del rischio ottimale di trasmissione di virus respiratori, e questo è probabilmente vero per COVID-19.

Durante una possibile carenza di N95, può essere implementato o necessario un uso prolungato o un riutilizzo limitato delle maschere N95. Se viene implementato un uso esteso o un riutilizzo limitato, le politiche relative all'uso esteso o al riutilizzo limitato devono essere conformi alle raccomandazioni CDC / NIOSH , tenendo conto delle maschere effettivamente utilizzate. Sebbene dati limitati abbiano notato sottili cambiamenti fisiologici (senza alcun impatto clinico noto) associati all'usura prolungata delle maschere N95 ( Kim 2015 , Tong 2015 ), la riduzione del rischio infettivo supera qualsiasi preoccupazione fisiologica teorica. Prendersi cura di persone con COVID-19 potenziale o confermato. Tutto il personale medico che si prende cura di pazienti COVID-19 potenziali o confermati deve utilizzare i DPI elencati di seguito, inclusi i respiratori (p. Es., I respiratori N95). Per i dispositivi di protezione individuale consigliati da CDC vai al testo originale.