

3Luglio

Vaccini COVID mix-and-match: l'unione fa la forza o la forza dell'unione?

Ci vogliono due pietre focaie per accendere un fuoco.

Louisa May Alcott

Mescolare i vaccini COVID-19 si sta rilevando come un buon modo per fornire alle persone la protezione immunitaria di cui hanno bisogno di fronte a problemi di sicurezza e forniture imprevedibili. La maggior parte dei vaccini contro SARS-2 deve essere somministrata in due dosi, ma numerosi studi ora supportano l'idea che la miscelazione del vaccino **Oxford-AstraZeneca** e del vaccino **Pfizer-BioNTech** inneschi una risposta immunitaria simile a , o più forte di due dosi di entrambi i vaccini.

I risultati, riferiti da uno studio preliminare britannico suggeriscono che la combinazione a volte supererebbe addirittura le due dosi dello stesso vaccino e un quadro simile sta emergendo dagli studi tedeschi .

Xillus, D. *et al.* Prestampa su medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257334> (2021). .

Schmidt, T. *et al.* Prestampa su medRxiv <https://doi.org/10.1101/2021.06.13.21258859> (2021).

Le persone possono ora "sentirsi un po' più rassicurate" all'idea che il **mix-and-match vaccinale**, con vaccini differenti, mai testati insieme, potrebbe funzionare.

La vaccinazione con i vaccini **Oxford-AstraZeneca** e **Pfizer-BioNTech** produrrebbe una potente risposta immunitaria contro il virus SARS-2, e quanto il 18 maggio scorso hanno riportato in una *presentazione online* i ricercatori spagnoli del progetto **CombivacS** riportando per primi i vantaggi della combinazione di diversi vaccini anti-coronavirus . La scorsa settimana (giugno) uno analogo studio britannico ha riportato risultati in gran parte sovrapponibili.

Entrambi gli studi ipotizzano che *regimi di vaccinazione combinati* contro il COVID-19 inneschino risposte immunitarie più forti e robuste rispetto a due dosi di un singolo vaccino, semplificando così gli sforzi di immunizzazione per i paesi che devono far fronte a forniture fluttuanti dei vari vaccini. Sembrerebbe che il vaccino **Pfizer** abbia potenziato notevolmente le risposte anticorpali nei vaccinati **AstraZeneca** monodose.

Lo studio spagnolo CombivacS

Iniziato ad aprile, lo studio spagnolo **CombivacS** ha arruolato **663** persone che avevano già ricevuto una prima dose del vaccino **Oxford-AstraZeneca**. Due terzi dei partecipanti sono stati scelti in modo casuale per ricevere il vaccino a base di mRNA prodotto da **Pfizer**, con sede a New York, e **BioNTech**, a Magonza, (Germania), almeno *otto settimane* dopo la prima dose. Un gruppo di controllo di **232** persone non ha ancora ricevuto un richiamo. Lo studio è stato condotto dall'Istituto di Salute Carlos III di Madrid.

Il **booster Pfizer-BioNTech** sembrava attivare il sistema immunitario dei partecipanti trattati con **Oxford-AstraZeneca**. Dopo questa seconda dose, i partecipanti hanno iniziato a produrre livelli di anticorpi molto più elevati rispetto a prima e questi anticorpi sono stati in grado di riconoscere e inattivare il SARS-2 nei test di laboratorio. I partecipanti al controllo che non hanno ricevuto una vaccinazione di richiamo non hanno mostrato alcun cambiamento nei livelli di anticorpi.

Questo è ciò che i ricercatori speravano e si aspettavano dalla miscelazione di diversi vaccini, una strategia nota come **boost eterologo**, già testata precedentemente per i vaccini contro altre malattie, come l'Ebola.

L'immunologia di base ci dice che aspettarsi una forte risposta immunitaria attraverso il **mix-and-match** è sia del tutto prevedibile e scontato. Se somministrare alle persone la prima e la seconda dose di vaccini diversi probabilmente ha senso, quello che invece è completamente imprevedibile cosa accadrà se le persone avranno bisogno di una terza dose per prolungare l'immunità o proteggersi dalle varianti emergenti del coronavirus.

Dosi ripetute di vaccini a base di virus come quello di **Oxford-AstraZeneca** tendono ad essere sempre meno efficaci, perché si è visto che il sistema immunitario organizza una risposta contro l'adenovirus. I vaccini a RNA, al contrario, tendono a innescare effetti collaterali più forti con dosi aggiuntive.

Vaccinologia spinta

La scorsa settimana, uno studio britannico, il **Com-COV**, ha analizzato le combinazioni degli stessi due vaccini, ha scoperto che le persone nei gruppi combinati hanno presentato tassi più elevati di *effetti collaterali comuni* correlati ai vaccini, come la febbre, rispetto alle persone che ricevute due dosi dello stesso vaccino:

haw, RH *et al. Lancetta* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01115-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01115-6) (2021).

Anche se nello studio spagnolo **CombivacS**, gli effetti collaterali lievi erano comuni e simili a quelli osservati nei regimi vaccinali standard COVID-19. Nessuno è stato rubricato come "grave".

Tuttavia, gli studi finora disponibili sono *troppo piccoli* per testare quanto siano realmente efficaci le combinazioni di vaccini nell'impedire alle persone di sviluppare COVID-19. Solo attraverso studi a lungo termine o di follow-up con calcoli di efficacia, sarà possibile definire il livello o la durata della protezione,

Un'altra importante limitazione è che non esiste un modo semplice per confrontare diverse combinazioni tra gli studi. Gli studi sull'efficacia su larga scala stanno diventando più difficili, Questo perché, man mano che i tassi di infezione diminuiscono, il numero di persone in uno studio deve aumentare per rilevare eventuali differenze nei tassi di infezione e malattia. Questo è uno dei motivi per cui sono in corso sforzi per determinare un **correlato di protezione** di risposta immunitaria che conferisca protezione contro infezioni e malattie. "

In sintesi gli studi preliminari suggeriscono che la combinazione di vaccini provoca potenti risposte immunitarie, valutate in vitro ma gli scienziati vogliono ancora risposte sull'efficacia nel mondo reale e sui rari effetti collaterali: *in vivo veritas!*

Un'immagine sfumata

I risultati preliminari stanno componendo un quadro sfumato dell'entità e dei tipi di risposta immunitaria che la combinazione di vaccini produce. E queste differenze potrebbero essere sfruttate per fornire la migliore protezione. Gli alti livelli di anticorpi dopo il secondo inoculo sono un indicatore che l'approccio combinato funziona e la definizione degli anticorpi neutralizzanti sono probabilmente un buon surrogato per prevedere l'efficacia ed aiutano a prevenire l'infezione virale.

Altre preziose informazioni potrebbero derivare da una analisi attenta del compartimento linfocitario T ed in particolare le cellule T "killer" che attraverso l'esposizione della proteina CD8 Svolgono un'importante azione di protezione sopprimendo le cellule che sono già state infettate. Nello studio Com-COV, la risposta anticorpale più alta è stata nelle persone che hanno ricevuto i due inoculi standard di Pfizer-BioNTech, ma la risposta è stata quasi altrettanto elevata nella combinazione di Oxford-AstraZeneca seguita da Pfizer-BioNTech. Questa combinazione ha anche avuto la migliore risposta dei linfociti T, più del doppio di quella delle due dosi Pfizer-BioNTech. Se ne deduce che mescolare un vaccino a mRNA e uno a base di adenovirus potrebbe quindi fornire "il meglio" modificandoli paradigma da *l'unione fa la forza in la forza dell'unione*.

Le sottili differenze nelle popolazioni di cellule T a seconda dei vaccini somministrati Potrebbe inoltre portare a programmare strategie individualizzate. Le combinazioni che provocano una buona risposta dei linfociti T potrebbero essere migliori per le persone che hanno subito trapianti di organi e stanno assumendo farmaci per sopprimere il loro sistema immunitario, ad esempio, perché avranno difficoltà a produrre anticorpi. Ci sono molti modi per sfruttare questa conoscenza in modo strategico

Restano le preoccupazioni per la sicurezza Safety

Rimangono senza risposta alcuni problemi di sicurezza. Combinando due diversi vaccini, entrambi i quali potrebbero avere il proprio profilo di eventi avversi ed effetti", afferma, il che potrebbe amplificare eventuali problemi.

Gli studi finora hanno arruolato solo poche centinaia di persone. Ciò significa che sono numeri troppo piccoli per rilevare *eventi rari* come le condizioni di coagulazione, [che secondo le stime attuali si verificano in circa una persona su 50.000 dopo la prima dose di vaccino Oxford-AstraZeneca e in meno di 1 su 1,7 milioni dopo la seconda.](#)

In piccoli studi, non è possibile rilevare un teorico effetto collaterale uno su 1.000, per non parlare del tuo effetto collaterale uno su 50.000". Ma man mano che emergono nuove varianti di SARS-CoV-2, tuttavia i risultati degli studi combinati che arriveranno potrebbero fornire ai decisori delle politiche i dati di cui hanno bisogno per passare a combinazioni più protettive.

I *vaccini combinati* potrebbero anche essere usati per prevenire *black out* momentanei nelle campagne vaccinali a causa di problemi di approvvigionamento. Se c'è una carenza globale di un particolare vaccino, piuttosto che interrompere il programma di vaccinazione, può continuare. Se è un'opzione per ottenere un programma misto o nessuna seconda dose, allora sicuramente si può scegliere il programma misto.

Vaccinologia creativa

Dicevano i latini *Vis unita fortior*, La forza unita è più forte. *E in condizioni i emergenza Prendi il meglio che esiste e miglioralo. Se non esiste, crealo.* era il mantra di **Sir Frederick Henry Royce** un ingegnere visionario famoso per i suoi progetti di motori per auto e aerei con una reputazione di affidabilità e longevità che intuì l'importanza della *fusion* e che con **Charles Rolls** fondò la leggendaria Rolls-Royce.

I vaccini **Mix and Match** rappresentano non solo un primo esempio di *fusion vaccinale* ma l'inizio di un percorso di *vaccinologia creativa*

Creatività significa semplicemente collegare cose. **Steve Jobs** diceva che Quando chiedi a persone creative come hanno fatto qualcosa, si sentono quasi in colpa perché non l'hanno fatto realmente, hanno solo visto qualcosa e, dopo un po', tutto gli è sembrato chiaro. Questo perché sono stati capaci di collegare le esperienze vissute e sintetizzarle (*fusion*) in cose nuove.

Ad oggi:

-Lo studio **Com-COV** ha già iniziato a testare altri vaccini in persone che hanno ricevuto un'iniezione iniziale di **Oxford-AstraZeneca** o **Pfizer-BioNTech**.

-Una combinazione include il **vaccino a base di proteine**, ancora da approvare, sviluppato dalla società farmaceutica **Novavax** a Gaithersburg, nel Maryland.

-Un altro usa il vaccino mRNA di Moderna a Cambridge, nel Massachusetts, che è stato approvato per l'uso in diversi paesi.

-Nelle Filippine, uno studio che combina il vaccino a virus inattivato **CoronaVac**, sviluppato dalla società **Sinovac** di Pechino, con gli altri sei vaccini approvati nel Paese durerà fino a novembre 2022.

-E uno studio di **AstraZeneca** e del **Gamaleya Research Institute** di Mosca combinazioni di prova del jab **Oxford-AstraZeneca** e del colpo **Sputnik V** a base di adenovirus di Gamaleya.

-**Work in progress...**

La vaccinologia creativa ha gettato il dado ed uscito il sette.