

22Settembre

Il vaccino COVID-19 mRNA-1273 a basso dosaggio genera una memoria durevole potenziata da cellule T cross-reattive

La memoria: lo spazio in cui le cose accadono per la seconda volta.

Paul Auster

I vaccini mRNA (Pfizer/BioNTech e Moderna) hanno dimostrato un'impressionante protezione da COVID-19. Tuttavia la durata dell'immunità che inducono è stata, e rimane, una delle principali incognite .

I periodici rapporti sia da Pfizer/BioNTech che da Moderna descrivono l'induzione di un'immunità protettiva variabile dal **91% al 93%** nel periodo di **6 mesi** dopo la seconda immunizzazione (7 mesi dopo la prima immunizzazione), valori in modesto calo rispetto alla protezione massima del **95%** osservata per ciascuno di questi due vaccini entro **1-2 mesi** dopo due vaccinazioni.

Sebbene gli *anticorpi neutralizzanti* siano una chiara correlazione dell'immunità, dopo due immunizzazioni i meccanismi sottostanti che ne regolano l'emivita rimangono poco chiari. In particolare sono ancora da definire i meccanismi di immunità che possono cambiare quando si sviluppa la risposta immunitaria (ad es., dopo una singola immunizzazione) o quando la memoria immunitaria cambia composizione nelle popolazioni cellulari coinvolte.

Infezione verso vaccinazione

L'infezione e la vaccinazione hanno "percorsi diversi" verso l'immunità. La memoria immunitaria delle persone infettate da SARS-CoV-2 è protettiva al **93% al 100%** e protegge da reinfezioni per almeno **7/8 mesi** , sebbene la protezione immunitaria naturale contro alcune varianti preoccupanti (COV) sia probabilmente inferiore .L'infezione sviluppa una memoria immunologia per un periodo superiore agli **8 mesi** nei compartimenti cellulari **T CD4 + , cellule T CD8 + , cellule B di memoria e anticorpi**. In particolare mostra una diminuzione relativamente graduale che parzialmente si stabilizza in circa 1 anno

La vaccinazione mRNA-1273

La vaccinazione attraverso **mRNA-1273 da 100 µg** ha dimostrato di indurre risposte anticorpali "durevoli" ma non è noto se la memoria immunitaria per il vaccino **mRNA-1273** mesi dopo l'immunizzazione sia comparabile (simile o diversa) alla memoria generata dall'infezione da SARS-CoV-2. Inoltre, le vaccinazioni con **mRNA-1273** a dose di **25 µg e 100 µg** sono state testate in studi clinici i cui risultati complessivi sono in fase di elaborazione. In particolare:

Compartimento CD4+ T

Cellule CD4 + T di memoria cross-reattiva preesistenti che riconoscono SARS-CoV-2 sono state trovate in circa il **50%** degli individui pre-pandemia. Questo ha determinato un intenso interesse nel capire se queste cellule **T CD4 +** di memoria cross-reattive preesistenti , identificate in vitro, sono biologicamente rilevanti in vivo.

L'analisi della risposte immunitarie alla dose di **25 µg** del vaccino **mRNA-1273 COVID-19** delle cellule **Cellule T CD4 +** specifiche per il vaccino, **cellule T CD8 + , anticorpi leganti e anticorpi neutralizzanti** al vaccino Moderna mRNA-1273 da 25 µg sono state condotte oltre **7 mesi dopo** l'immunizzazione, con l'obiettivo di verificare se la memoria delle cellule T cross-reattive preesistenti potesse influenzare l'immunità generata dal vaccino.

I risultati riportano che Le cellule **CD4 + T di memoria** specifiche per spike generate dal vaccino **6 mesi** dopo il potenziamento erano paragonabili in quantità e qualità ai casi di COVID-19, inclusa la presenza di cellule **T helper follicolari** **cellule che esprimono IFN γ** .

Compartimento CD8+ T

Cellule **CD8 + T specifiche per Spike** sono state generate **nell'88% dei soggetti**, con una memoria equivalente a **6 mesi** dopo il potenziamento rispetto ai casi di COVID-19.

Compartimento CD4.cross-reattivo pre esistente

Infine, soggetti con **CD4 . cross-reattivo preesistente+** La memoria delle cellule T aveva aumentato le risposte delle cellule T CD4 + e degli anticorpi al vaccino, dimostrando la rilevanza biologica delle cellule T CD4 + cross-reattive SARS-CoV-2 .

Anticorpo specifico per il picco suscitato dalla dose di vaccino mRNA-1273 di 25 μ g nel tempo

Uno studio di fase 1 di riduzione dell'età in aperto ha utilizzato il vaccino mRNA-1273 con immunizzazioni da 25 μ g nei giorni 1 e 29 con campioni di sangue raccolti nei giorni 1, 15, 43 e 209 dello studio. Sono stati determinati gli anticorpi leganti il picco SARS-CoV-2, gli anticorpi leganti il dominio legante il recettore (RBD) e i titoli di neutralizzazione dello pseudovirus SARS-CoV-2 (PSV)

Anti-spike e -RBD IgG

*sono state mantenute a livelli rilevabili per almeno **7 mesi** dopo la prima vaccinazione, per il 100% (33/33) dei soggetti*

RBD IgG

*è stato indotto da un'immunizzazione nel 94% (33/35) dei soggetti. Questo tasso di risposta è aumentato al 100% (33/33) dopo la seconda vaccinazione ed è stato mantenuto per almeno **6 mesi** dopo la seconda vaccinazione.*

I titoli neutralizzanti del PSV SARS-CoV-2

sono stati rilevati nel 29% (10/35) dei soggetti dopo una vaccinazione, nel 100% dopo due vaccinazioni (33/33) e nell'88% (29/33) hanno mantenuto gli anticorpi neutralizzanti rilevabili per almeno 6 mesi dopo la seconda vaccinazione.

Tutte e tre le misurazioni degli anticorpi hanno dimostrato una cinetica simile ed erano altamente correlati ($r = 0,89-0,90$).

I titoli di IgG anti-picco, IgG anti-RBD e PSV

a 7 mesi (giorno di studio 209; 181 giorni dopo la seconda immunizzazione) erano rispettivamente 6,8, 9,5 e 9,5 volte inferiori rispetto ai titoli di picco.

Simili cambiamenti di piega sono stati riportati per la vaccinazione mRNA-1273 da 100 μ g, indicando una qualità e durata della memoria simili

Conclusioni

Gli anticorpi generati dal vaccino mRNA-1273 da 25 μ g erano paragonabili agli anticorpi di soggetti infetti da SARS-CoV-2 raccolti a un tempo post-esposizione simile (7 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi (PSO), 170-195 giorni) .

Pertanto, sono stati indotti significativi anticorpi IgG anti-spike, IgG anti-RBD e PSV neutralizzanti in risposta a due vaccinazioni mRNA-1273 da 25 μ g. Questi livelli sono stati mantenuti dall'88% al 100% dei vaccinati per almeno 6 mesi dopo la seconda immunizzazione ed erano paragonabili a quelli osservati dopo l'infezione da SARS-CoV-2.

Cellule CD4 + T specifiche per il picco suscitate dalla dose di vaccino mRNA-1273 di 25 μ g nel tempo

Le risposte delle cellule CD4 + T specifiche per il picco SARS-CoV-2 sono state misurate per la prima volta utilizzando la citometria a flusso (AIM) . Il giorno 1, prima della vaccinazione, nel 49% dei soggetti degli studi clinici (17/35) sono state rilevate cellule T CD4 + specifiche per spike con un fenotipo prevalentemente di memoria, dimostrando la presenza di preesistenti SARS-CoV-2 spike-cross-cross. cellule di memoria reattiva CD4 + T.

Risposte delle cellule CD4 + T

Risposte delle cellule CD4 + T specifiche per picco sono state osservate dopo la prima vaccinazione nel 97% dei soggetti (34/35) CD4 + . specifico per CMVLe cellule T sono rimaste invariate, come previsto, indicando che non vi è stata influenza da parte degli astanti della vaccinazione con mRNA-1273

Il tasso di risposta delle cellule CD4 + T specifico per il picco SARS-CoV-2 è aumentato al 100% (32/32) dopo la seconda vaccinazione ed è stato mantenuto per almeno altri 6 mesi.

Le frequenze delle cellule T CD4 + memoria specifiche del picco a 7 mesi erano simili a quelle osservate per i casi COVID-19 (campioni COVID-19 raccolti 170-195 giorni PSO) Anche le frequenze mediane delle cellule CD4 + T specifiche per picco generate dal vaccino mRNA-1273 in tutti i momenti post-vaccinazione hanno superato le frequenze delle cellule CD4 + T specifiche per CMV

Produzione di citochine

Sono state quindi valutate la differenziazione delle cellule T helper follicolari (T_{FH}) e la produzione di citochine da parte delle cellule CD4 + T spike specifiche generate dal vaccino .

Le cellule T_{FH} sono il sottoinsieme specializzato di cellule CD4 + T necessarie per l'aiuto delle cellule B e sono fondamentali per la generazione di anticorpi neutralizzanti nella maggior parte delle condizioni Cellule T_{FH} circolanti specifiche per picco (cT_{FH}) sono state rilevate nel 71% (25/35) e nel 75% (24/32) dei soggetti dopo la prima e la seconda vaccinazione, rispettivamente). cT_{FH} . specifico per il piccole cellule erano rilevabili nel 94% dei soggetti complessivamente (32/35).

Diverse cinetiche di risposta sono state osservate a livello dei singoli soggetti Cellule cT_{FH} di memoria specifiche per picco sono state ancora rilevate nel 63% dei vaccinati 6 mesi dopo la seconda vaccinazione (20/32)

Profili citochinici

I profili di citochine delle cellule CD4 + T specifici per il vaccino sono stati determinati mediante colorazione di citochine intracellulari (ICS) IFN γ + cellule CD4 + T specifiche per spike sono state rilevate nell'89% (28/33), TNF α + nel 97% (32/33)

IL-2 + nel 100% (33/33)

GzB + nel 76% (25/33) dei soggetti al giorno 43 È stata rilevata da poco a nessuna IL-4, IL-17A o IL-10 Cellule CD4 + T specifiche per la produzione di citochine (cellule CD40L + che producono IFN γ , TNF α , IL-2 e/o GzB) sono state osservate nel 94% (33/35) e nel 100% (33/33) di soggetti dopo la prima e la seconda vaccinazione, rispettivamente, e sono stati mantenuti per almeno 6 mesi dopo la seconda vaccinazione (97%, 32/33 dei soggetti)

Conclusioni

Le cellule CD4 + T specifiche per il picco generate dal vaccino mRNA-1273 da 25 μ g hanno mostrato una multifunzionalità paragonabile a quella delle cellule specifiche per CMV

Quindi, robusto CD4 + . specifico per gli spikeLe cellule T e la memoria delle cellule T sono state generate dal vaccino mRNA-1273 a basso dosaggio, con una forte polarizzazione delle cellule T_{FH} e T_H1 vantaggiosa per l'immunità antivirale.

Cellule CD8 + T specifiche per il picco suscitate dalla dose di vaccino mRNA-1273 di 25 μ g nel tempo

Le cellule T CD8 + specifiche per spike SARS-CoV-2 sono state misurate ed osservate nel 34% (12/35) e nel 53% (17/32) dei soggetti dopo il prima e seconda vaccinazione con mRNA-1273 da 25 μ g, rispettivamente

Le cellule T CD8 +

Le cellule CD8 + T specifiche per il picco sono state rilevabili per >6 mesi dopo la seconda vaccinazione, con un tasso di risposta paragonabile a quello osservato per i casi di COVID-19 (campioni COVID-19 raccolti a 170-195 giorni di PSO)

Successivamente, le cellule CD8 + T specifiche per SARS-CoV-2 sono state misurate mediante ICS (IFN γ , TNF α , IL-2 o GzB) La prima immunizzazione ha indotto un significativo CD8 + . spike-specifico Risposte delle citochine delle cellule T nel 51% (18/35) dei soggetti in aumento al 70% (23/33) dei soggetti dopo la seconda vaccinazione (IFN γ + cellule CD8 + T spike-specifiche sono state rilevate nel 70% (23/33), TNF α nel 39% (13/33) e IL-2 + nel 12% (4/33) dei vaccinati al giorno 43

Sono stati utilizzati più campioni di controllo positivo e negativo e condizioni sperimentali per dimostrare la specificità delle cellule T CD8 + spike La correlazione tra i metodi AIM e ICS era altamente significativa sia per il CD4 + specifico per lo spike che per il CD8 + Cellule T (P < 0,0001)

La frazione di cellule CD8 + T specifiche per spike multifunzionali è aumentata tra la prima e la seconda vaccinazione (tre o più molecole effettrici espresse) Il profilo prevalente di CD8 + cellule T con tre funzioni era, simile al profilo visto in CD8 CMV-specifiche + cellule T.

Conclusioni

Pertanto, la vaccinazione con mRNA-1273 da 25 μ g induce cellule CD8 + T di memoria specifiche per spike multifunzionali .

Risposte immunitarie specifiche per il picco suscitate dalla dose di vaccino mRNA-1273 di 100 μ g

Sono state confrontate le risposte immunitarie tra le dosi da 25 μ g e 100 μ g di mRNA-1273.

I titoli anti-picco di IgG, anti-RBD IgG e neutralizzanti la PSV erano circa due volte più alti nei vaccinati da 100 μ g rispetto a quelli che avevano ricevuto la dose da 25 μ g coerentemente con i rapporti precedenti

[Le risposte delle cellule CD4 + T specifiche per il picco](#)

erano da ~1,4 a 2,0 volte più alte nei vaccinati da 100 μ g rispetto ai vaccinati da 25 μ g Inoltre, l

[Le risposte delle cellule CD8 + T specifiche per il picco](#)

erano comparabili tra le dosi

Osservazioni conclusive

Lo studio condotto su 35 soggetti vaccinati fino a 7 mesi dall'immunizzazione iniziale dimostra che la vaccinazione con due dosi di mRNA-1273 da 25 μ g ha generato una memoria immunitaria contro il picco paragonabile a quella dell'infezione da SARS-CoV-2 per anticorpi, cellule CD4 + T, e CD8 + cellule T. Inoltre, le risposte immunitarie sono state significativamente migliorate dalla presenza di preesistente memoria di cellule CD4 + T cross-reattive .

E' costante la presenza di cellule CD4 + T di memoria specifiche per spike in soggetti vaccinati 6 mesi dopo la seconda dose di immunizzazione con mRNA-1273 di 25 μ g. È stata osservata meno di una doppia differenza nelle frequenze delle cellule CD4 + T specifiche per il picco tra il picco e 6 mesi dopo il boost, indicativo della memoria durevole delle cellule T del vaccino. Anche le frequenze delle cellule CD4 + T di memoria specifiche per il picco erano simili tra le persone vaccinate con mRNA-1273 a basse dosi e i casi di COVID-19.

Nel complesso, i dati mostrano che la memoria delle cellule T CD4 + e CD8 + è generata dal vaccino COVID-19 mRNA-1273 sia a basso dosaggio che a dose di 100 μ g.

I vaccini a RNA a basso dosaggio presentano potenziali vantaggi per esigenze e applicazioni future come il risparmio di dose. L'immunizzazione a basse dosi è anche meno reattogena, il che può anche essere interessante in contesti di regimi multidose.

Rimane quindi irrisolto se le cellule T preesistenti abbiano una funzione biologica durante l'infezione umana da SARS-CoV-2

Tuttavia, questi dati forniscono la prova che il CD4+ cross-reattivoLe cellule T sono biologicamente rilevanti nel contesto della vaccinazione. Pertanto, è plausibile che la presenza e l'entità delle cellule T di memoria cross-reattive possano accelerare la velocità e l'entità delle risposte delle cellule T CD4+ e degli anticorpi all'infezione da SARS-CoV-2, rispetto alle persone che hanno livelli non rilevabili di cross-reattività cellule T di memoria. Inoltre, le risposte precoci delle cellule T sono state collegate a esiti clinici meno gravi di COVID-19

In conclusione, questi risultati mostrano sostanziali risposte immunitarie e memoria immunitaria a un vaccino RNA a basso dosaggio e indicano la rilevanza biologica delle cellule T di memoria cross-reattive.

A chi legge

Questo report è tratto dal lavoro

Low-dose mRNA-1273 COVID-19 vaccine generates durable memory enhanced by cross-reactive T cells di

Jose Mateus et al pubblicato su Science il 14 sep2021.

Il lavoro (assolutamente da studiare) riporta i risultati in tabelle "perfette" che riassumono le singole fasi sperimentali. *Il lavoro è disponibile in rete:* •[DOI: 10.1126/science.abj9853](https://doi.org/10.1126/science.abj9853)