

20.Ottobre

I vaccini mRNA inducono una memoria immunitaria durevole contro SARS-CoV-2 e le "varianti preoccupanti"

Ogni cambiamento è una minaccia alla stabilità.
Aldous Huxley

Oltre alla produzione di anticorpi, una risposta immunitaria efficace richiede la generazione di cellule *B e T memory*. I *vaccini mRNA* nell'uomo inducono forti risposte a livello dei *centri germinali linfonodali* con espansione delle cellule *B memory* che sintetizzano anticorpi specifici che intercettano la SARS-CoV-2 Spike protein ed impattano con il dominio recettoriale spike (REA).

È stato anche dimostrato che la vaccinazione con *mRNA* genera risposte delle cellule T CD4+ e CD8+ *memory* specifiche per Spike. Sebbene gli anticorpi vengano spesso correlati all'efficacia del vaccino, le *cellule B e T memory* sono componenti importanti da valutare nella *risposta di richiamo* agli antigeni virali e costituiscono un probabile meccanismo di protezione, specialmente nel contesto dell'esposizione in individui precedentemente vaccinati in cui gli anticorpi da soli *non forniscono immunità sterilizzante*.

In questo contesto, le *cellule B e T memory* possono essere rapidamente riattivate, determinando un maggiore controllo della replicazione virale iniziale, limitando la disseminazione virale nell'ospite dalle prime ore ai giorni successivi all'esposizione. L'immunità cellulare può quindi ridurre o addirittura prevenire i sintomi della malattia (leggi: prevenire il ricovero e la morte) e potenzialmente ridurre la capacità di diffondere il virus ad altri.

Studi immunologici sull'infezione da SARS-CoV-2 mostrano che le risposte delle *cellule B e T memory* sembrano *persistere per almeno 8 mesi* dopo l'insorgenza dei sintomi

Tuttavia, la durata reale di queste popolazioni dopo la vaccinazione rimane poco conosciuta. Inoltre l'emergere di diverse varianti di SARS-CoV-2, tra cui *B.1.1.7 (Alpha)*, *B.1.351 (Beta)* e *B.1.617.2 (Delta)*, ha anche sollevato preoccupazioni per quanto riguarda l'aumento della trasmissione e la potenziale evasione dal vaccino-immunità indotta

Pertanto, è necessario avere una comprensione più completa della traiettoria e della durata della memoria immunologica dopo la vaccinazione con *mRNA*, oltre a definire come le risposte immunitarie siano influenzate dalle attuali varianti di preoccupazione (VOC).

Inoltre, gli Stati Uniti e altri paesi dotati di risorse, hanno recentemente annunciato piani per una terza dose di richiamo del vaccino, anche se le informazioni su come l'immunità sierologica e cellulare preesistente alla SARS-CoV-2 viene potenziata dalla vaccinazione con *mRNA* rimangono limitate. In particolare, non è chiaro come i diversi componenti della risposta immunitaria possano trarre beneficio dal potenziamento e se il potenziamento abbia qualche effetto sulla durata di questi componenti.

Il 14 ottobre Il team del *Institute for Immunology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia* coordinato da *Rishi Goel* ha pubblicato su *Science* il report "*mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern*" in cui è stata

valutata la risposta anticorpale per SARS-CoV-2, le *cellule B e T memory* attraverso **6 mesi dopo la vaccinazione** in un gruppo di soggetti sani che hanno generato risposte immunitarie primarie a 2 dosi di vaccino *mRNA* rispetto a un gruppo di vaccinati recuperati SARS-CoV-2 che generano risposte di richiamo dall'immunità preesistente.

Questo studio fornisce informazioni sull'evoluzione della memoria immunologica dopo la vaccinazione contro *l'mRNA SARS-CoV-2*. In particolare, il continuo aumento delle *cellule B memory* di memoria specifiche per SARS-CoV-2 tra 3 e 6 mesi dopo la vaccinazione con *mRNA*, anche se i livelli di anticorpi sono diminuiti negli stessi individui, suggerisce che reazioni prolungate del centro germinativo continuano a generare *cellule B memory circolanti* per almeno diversi mesi dopo la vaccinazione.

La maggior parte di queste cellule *B memory* è stata in grado di legare in modo incrociato le varianti *inclusi B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta) e B.1.617.2 (Delta)*, e le relazioni clonali hanno indicato che almeno alcuni di queste cellule *B di memoria* a legame incrociato si sono evolute attraverso meccanismi di *ipermutazione somatica* da cloni che inizialmente mancavano di legame con le varianti. Questa evoluzione del legame delle varianti può avere implicazioni per le strategie di richiamo volte a indirizzare le risposte anticorpali per le varianti future.

Le *cellule B memory* sono in grado di attivare risposte rapide di richiamo, fornendo una nuova fonte di anticorpi in caso di infezione o vaccinazione di richiamo. Inoltre, potrebbero esserci differenze nell'immunità generata dalla vaccinazione con *mRNA* rispetto all'infezione, poiché le cellule B di memoria 6 mesi dopo la vaccinazione erano qualitativamente superiori nel legare i VOC rispetto alle cellule B di memoria 6 mesi dopo il recupero da un lieve COVID-19.

Il legame della variante si è sviluppato rapidamente dopo la vaccinazione con *mRNA* a due dosi, ma si è evoluto più lentamente dopo l'infezione, coerentemente con le conclusioni tratte da altri approcci. Oltre alla memoria durevole delle *cellule B*, le cellule *T CD4+ memory specifiche* per SARS-CoV-2 *erano relativamente stabili da 3-6 mesi dopo la vaccinazione con mRNA* e la stragrande maggioranza dei vaccinati ha mantenuto una robusta risposta delle cellule *T CD4+* a 6 mesi.

Le prime risposte delle cellule *T CD4+* erano correlate con le risposte umorali a 3 e 6 mesi, evidenziando un ruolo dell'immunità delle cellule T nel plasmare la risposta complessiva alla vaccinazione. Insieme, questi dati identificano *un'immunità cellulare duratura per almeno 6 mesi* dopo la vaccinazione con *mRNA* con persistenza di cellule *B memory* di alta qualità e una forte memoria delle cellule *T CD4+* nella maggior parte degli individui.

Questi dati consentono di comprendere le potenziali discrepanze nell'efficacia del vaccino nel prevenire l'infezione rispetto a malattie gravi, ospedalizzazione e morte. La diminuzione dei titoli anticorpali nel tempo probabilmente riduce la possibilità che la vaccinazione prevenga completamente l'infezione o fornisca un'immunità "quasi" sterilizzante.

Tuttavia, la durata dell'immunità cellulare, *per almeno 6 mesi*, può contribuire a risposte di richiamo rapide che possono limitare la replicazione virale iniziale e la diffusione nell'ospite, prevenendo così la malattia grave. Infine, esaminando gli individui con un'immunità preesistente a seguito dell'infezione, è stato possibile ottenere informazioni sui possibili effetti della vaccinazione di richiamo.

In questo contesto, il potenziamento dell'immunità preesistente da una precedente infezione con la vaccinazione con *mRNA* ha portato principalmente a un beneficio transitorio per i titoli anticorpali con un aumento a lungo termine minimo o nullo della memoria immunitaria cellulare. I tassi di decadimento degli anticorpi erano simili nei *vaccinati naïve* alla SARS-CoV-2 e in quelli guariti, suggerendo che ulteriori dosi di vaccino prolungheranno temporaneamente la protezione mediata da anticorpi senza alterare fondamentalmente il panorama sottostante della memoria immunitaria SARS-CoV-2.

Conclusioni: Le risposte al vaccino in individui naïve alla SARS-CoV-2 e guariti per 6 mesi dopo la vaccinazione indicano che gli anticorpi sono diminuiti rispetto ai livelli di picco ma sono rimasti rilevabili nella maggior parte dei soggetti a 6 mesi. Inoltre i vaccini *mRNA* hanno generato cellule B di memoria funzionale che sono aumentate da 3-6 mesi dopo la vaccinazione, con la maggior parte di queste cellule che legano in modo incrociato le varianti *Alpha, Beta e Delta*. La vaccinazione con *mRNA* ha ulteriormente indotto cellule T CD4+ e CD8+ *antigene-specifiche* e risposte precoci delle cellule T CD4+ correlate con l'immunità umorale a lungo termine. Le risposte di richiamo alla vaccinazione in individui con immunità preesistente hanno principalmente aumentato i livelli di anticorpi senza alterare sostanzialmente i tassi di decadimento degli anticorpi. Come in un quadro di Chagall *ci troviamo con i piedi per aria realmente e soffriamo di una sola malattia: la sete di stabilità.*

Un consiglio per i "lettori curiosi" di VersononDove

Se hai tempo, dopo la mezzanotte, ma prima dell'alba di questo **20 Ottobre** puoi andare in una zona senza alberi lontano dalle luci della città. Con un po' di fortuna, se la notte sarà senza nuvole. Guarda il cielo a sud-est se ti trovi nell'emisfero settentrionale o a nord-est se sei nell'emisfero australe. Lì potrai osservare una pioggia di "stelle cadenti". Questi fuochi d'artificio naturali, noti come pioggia di *meteoriti orionidi*, offrono una fugace prova che la Terra sta, in quel momento, attraversando un flusso di detriti cosmici sulla scia della *cometa di Halley*. La cometa di Halley passa sulla Terra solo una volta ogni 76 anni, ma la pioggia di meteoriti delle Orionidi può essere vista dalla Terra ogni ottobre. In questo spettacolo annuale, le particelle di polvere e le rocce ghiacciate nel lungo percorso della cometa si scontrano con l'atmosfera terrestre. L'attrito della collisione riscalda i detriti in oggetti noti come meteore. Queste meteore viaggiano a velocità fino a 41 miglia al secondo e brillano per secondi o minuti o addirittura esplodono in una palla di fuoco, prima di esaurirsi. Quando molte meteore compaiono nella stessa regione del cielo, l'evento è chiamato pioggia di meteoriti. La pioggia di meteore Orionidi è attivo Dal 26 settembre al 22 novembre anche se il suo massimo si raggiunge a fine ottobre con circa 15 meteore all'ora o una stella cadente ogni pochi minuti a fine ottobre.

Poiché la luce della luna può sbiadire lo spettacolo di luci, aspetta a guardare finché la luna non è bassa nel cielo. Pianifica di guardare a occhio nudo poiché binocoli e telescopi tendono a restringere il campo visivo. I tuoi occhi potrebbero aver bisogno fino a 45 minuti per adattarsi al buio, quindi evita lo smartphone mentre aspetti che il display si avvii. Guarderai il cielo per molto tempo, quindi considera di portare una coperta per sdraiarti. (Il tuo collo ti ringrazierà.) Se non riesci a vedere la pioggia di meteoriti delle Orionidi a causa del breve preavviso o dell'inquinamento luminoso, potresti dover cercare un'altra pioggia in un giorno diverso in un punto più lontano. Controlla il calendario *dell'Organizzazione Internazionale delle Meteore*, che promette piogge ogni mese dell'anno. Ma non aspettare troppo a lungo; l'oscurità, come l'acqua e l'aria, è una risorsa naturale e in questo momento l'accesso a tale risorsa sta perdendo terreno a causa della spazzatura spaziale, dell'inquinamento luminoso e delle perturbazioni atmosferiche del cambiamento climatico.