

22.Novembre

Il vaccino a basso dosaggio mRNA-1273 COVID-19 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

Comprendere le risposte immunitarie umane ai vaccini RNA della sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è interessante per una serie di ragioni. I vaccini a mRNA hanno dimostrato un'impressionante protezione contro il COVID-19, ma la **durata dell'immunità** è stata una grande incognita. Inoltre, è necessaria una migliore comprensione delle differenze associate **all'età** e delle **curve dose-risposta** del vaccino mRNA per considerazioni sul risparmio di dose. Inoltre, l'impatto della **memoria cross-reattiva** preesistente sulle risposte immunitarie alle proteine SARS-CoV-2 rimane **una questione aperta** in particolare per quanto concerne la **memoria cross-reattiva CD4 +**

Le **cellule T** che riconoscono SARS-CoV-2 sono state trovate in circa il 50% degli individui. Una sperimentazione vaccinale è un contesto controllato ideale per testare la rilevanza di tali cellule T cross-reattive. Ciascuno di questi argomenti è stato affrontato utilizzando campioni di sangue provenienti da uno studio clinico del **National Institutes of Health** su vaccinati con mRNA-1273 COVID-19 da **25 µg** e da vaccinati COVID-19 con mRNA-1273 da **100 µg** e SARS-CoV-2-individui infetti dal team diretto da Mateus della Jolla University (Mateus et al 2021)

La *vaccinazione* e *l'infezione* sono due percorsi diversi verso l'immunità. Il confronto tra la memoria immunitaria generata dal vaccino e quella generata dall'infezione è **utile**.

Data la prova che gli anticorpi, le cellule **CD4 + T** e le cellule **CD8 + T** possono partecipare all'immunità protettiva contro COVID-19, sono stati misurati gli anticorpi specifici per il picco SARS-CoV-2 acuto e della memoria, le cellule **CD4 + T** e **CD8 + T** cellule del sangue di soggetti che hanno ricevuto un vaccino COVID-19 mRNA-1273 a basso dosaggio (25 µg) o a dose standard (100 µg).

Le misurazioni immunologiche sono state utilizzate per affrontare i quattro problemi sopra descritti: vale a dire, **la durata della memoria immunitaria oltre 7 mesi dopo la vaccinazione, le risposte alla dose del vaccino mRNA, le differenze di età e l'impatto delle cellule T cross-reattive preesistenti.**

Cosa è stato fatto

Campioni longitudinali di **35** volontari immunizzati con **25 µg di mRNA-1273** nei giorni 1 e 29 sono stati utilizzati per misurare gli anticorpi leganti lo spike SARS-CoV-2, gli anticorpi leganti il dominio di legame del recettore (RBD), lo pseudovirus SARS-CoV-2 (PSV).) anticorpi neutralizzanti, cellule **CD4 + T** specifiche per spike e **cellule T CD8 +** specifiche per spike. Nel complesso, sono stati indotti sostanziali anticorpi neutralizzanti anti-spike, anti-RBD e PSV in risposta a due vaccinazioni con mRNA-1273 da 25 µg, sono stati mantenuti nell'88-100% dei vaccinati per almeno 6 mesi dopo la seconda immunizzazione e sono stati paragonabili per grandezza e qualità a quelli osservati da 6 a 7 mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2.

Le **cellule CD4 + T** specifiche per il picco sono state generate da mRNA-1273 a basse dosi e sono state mantenute come cellule T CD4 + di memoria. E' stata osservata una forte polarizzazione

delle cellule T helper follicolari (T_{FH}) e di tipo 1 di queste cellule, che è vantaggiosa per l'immunità antivirale.

I linfociti **T CD8 + Spike-specifici** erano rilevabili nell'88% dei vaccinati e mantenuti per almeno 6 mesi nel 67% dei vaccinati. CD4 + o CD8 + . specifico per Spike.

Le **frequenze delle cellule T** non erano inferiori nei gruppi di vaccinati più anziani rispetto a quelli di età compresa tra 18 e 55 anni, sia nella fase acuta che in quella della memoria. Pertanto, la vaccinazione con 25 µg di mRNA-1273 ha indotto livelli anticorpali di picco e frequenze delle cellule T di memoria a 7 mesi dopo la vaccinazione simili a quelli osservati per i casi di COVID-19 7 mesi dopo l'insorgenza dei sintomi.

Successivamente, per valutare l'impatto del dosaggio dell'mRNA, sono state confrontate le risposte immunitarie tra dosi da **25 µg e 100 µg** di vaccino mRNA-1273. I livelli di picco di anticorpi neutralizzanti anti-spike, anti-RBD e PSV erano circa due volte più alti nei vaccinati con 100 µg rispetto ai vaccinati con 25 µg. Le risposte delle cellule **CD4 + T specifiche** per il picco erano da ~ 1,4 a 2,0 volte più alte nei vaccinati da 100 µg, mentre le risposte di picco delle cellule **CD8 + T** erano comparabili tra i regimi di dosaggio da 25 µg e 100 µg.

Infine, per affrontare i potenziali effetti positivi o negativi delle cellule T di memoria cross-reattive preesistenti, sono state analizzate le risposte al vaccino COVID-19 mRNA-1273 da **25 µg** tra soggetti con o senza memoria preesistente misurabile di SARS-CoV-2 con memoria reattiva **CD4 + T. cellule**.

L'immunità preesistente ha migliorato le risposte anticorpali del vaccino dopo una singola dose di vaccino, che era associata a cellule T_{FH} specifiche per picco più elevate e risposte di cellule **T CD4 +** specifiche per picco più elevate. [Gli individui con cellule T di memoria cross-reattive preesistenti hanno anche sostenuto anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 più elevati 6 mesi dopo la vaccinazione.](#)

Risultati

La dose di **25 µg** di vaccino mRNA-1273 induce una **memoria durevole e funzionale** di cellule T e anticorpi di entità paragonabile all'infezione naturale. Le cellule **CD4 + T** memory cross-reattive sono biologicamente rilevanti e possono esercitare una notevole influenza positiva sull'immunità generata dalla vaccinazione, con potenziali implicazioni per i vaccini e le infezioni da SARS-CoV-2.

Conclusioni

Il vaccino Moderna a basso dosaggio ha generato un'immunità delle cellule T di lunga durata che era equivalente tra i pazienti più giovani e quelli più anziani e che potrebbe essere migliorata dalla presenza di cellule T cross-reattive. Inoltre, le risposte anticorpali e delle cellule T indotte dal vaccino a basso dosaggio erano paragonabili all'infezione naturale e circa la metà più forti di quelle osservate con la vaccinazione ad alto dosaggio.

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. È interessante considerare diverse dosi di vaccino tra gruppi di età o gruppi ad alto rischio rispetto a quelli a basso rischio, ma una migliore comprensione della memoria immunitaria a dosi diverse è fondamentale per tali considerazioni. I dati qui riportati sono dimostrazioni incoraggianti del potenziale dei vaccini a RNA per generare memoria immunitaria durevole di cellule T e anticorpi, anche a dosi di vaccino inferiori.

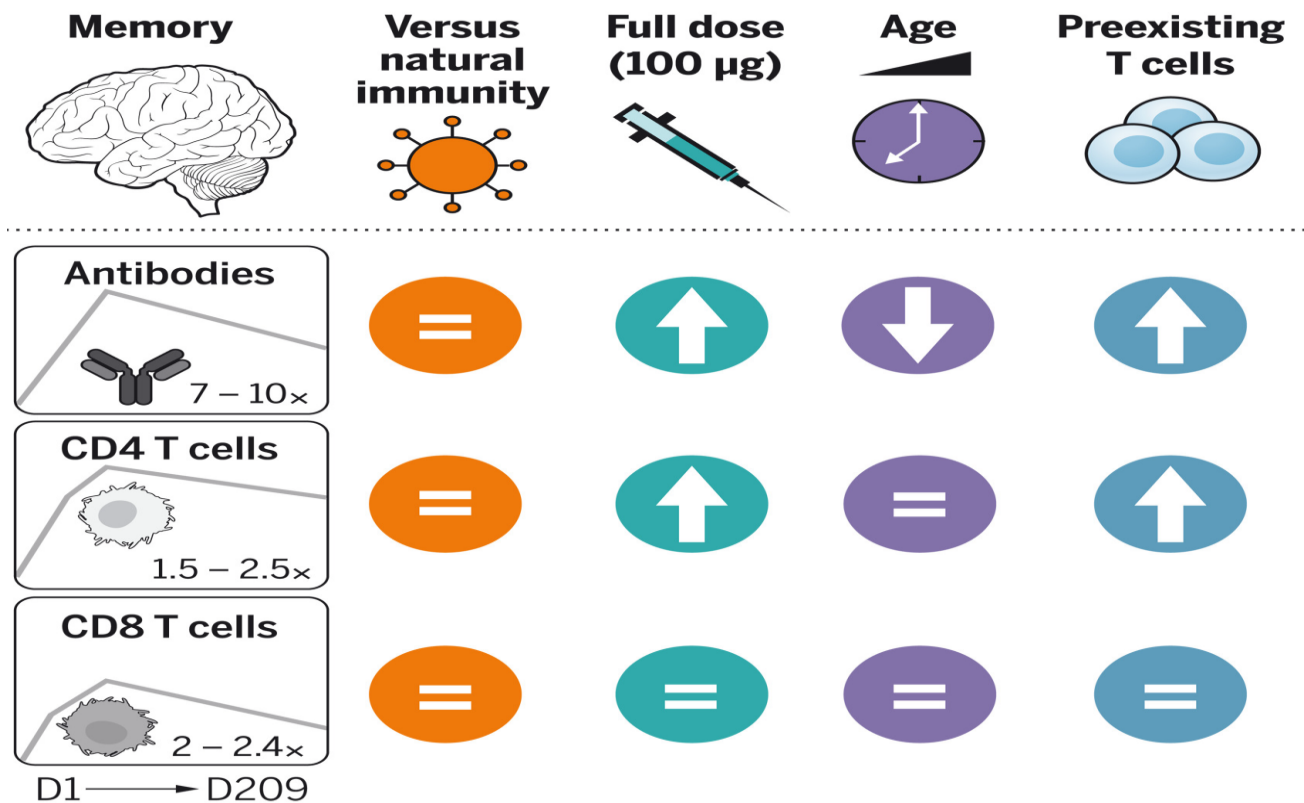
Riferimenti

Jose Mateus et al.

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

SCIENCE 14 Sep 2021 • Vol 374,

Low-dose mRNA vaccine (25 µg)



Risposta alla vaccinazione con mRNA-1273 a basso dosaggio nell'arco di 7 mesi.

La memoria immunologica di anticorpi, cellule T CD4 + e cellule T CD8 + è stata esaminata dopo la vaccinazione con mRNA a basso dosaggio. I livelli di memoria immunitaria specifica per il picco sono stati quindi confrontati con la memoria immunitaria osservata dopo l'infezione naturale con SARS-CoV-2 o dopo la vaccinazione a dose piena. È stata osservata una memoria immunitaria robusta paragonabile all'infezione naturale ma inferiore rispetto alla vaccinazione a dose piena. L'aumento dell'età dei vaccinati era correlato a livelli di anticorpi ridotti, ma non ha avuto alcun effetto sulla memoria immunitaria cellulare. La memoria immunitaria è stata potenziata da cellule T cross-reattive preesistenti. (Low-dose mRNA-1273 COVID-19 vaccine generates durable memory enhanced by cross-reactive T cells. Mateus *et al*)