

21. Gennaio

Omicron: è necessaria la terza dose

*Cominciate col fare ciò che è necessario,
poi ciò che è possibile.
E all'improvviso vi sorprenderete a fare l'impossibile.*
San Francesco d'Assisi

Dalle prime segnalazioni di sindrome respiratoria acuta grave **coronavirus 2 (SARS-CoV-2)** negli esseri umani nel *dicembre 2019*, si sono evoluti numerosi lignaggi geneticamente distinti. Tra questi, le varianti preoccupanti (VOC), in particolare le varianti **Alpha** e **Delta**, sono state associate a una maggiore trasmissibilità virale e hanno innescato nuove ondate di infezione, con **Delta**, designato per la prima volta come VOC *l'11 maggio 2021*, diventando rapidamente una *variante dominante* a livello globale

(World Health Organization, SARS-CoV-2 Delta variant now dominant in much of European region; efforts must be reinforced to prevent transmission, warns WHO Regional Office for Europe and ECDC. (available at www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2021/sars-cov-2-delta-variant-now-dominant-in-much-of-european-region-efforts-must-be-reinforced-to-prevent-transmission,-warns-who-regional-office-for-europe-and-ecdc).

Il 26 novembre 2021 è stato segnalato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) un nuovo COV, **Omicron**, una variante altamente divergente e ospita un numero di mutazioni finora senza precedenti nella sua glicoproteina spike (S)

(WHO Headquarters (HQ), WHO Health Emergencies Programme, Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States (2021).)

Il team di **William Harvey** dell' *Università di Glasgow* ha evidenziato **15** mutazioni distribuite nel dominio di legame del **recettore (RBD)** e altre **8** in siti mutati si trovano nel **dominio N-terminale (NTD)**, entrambi bersagli immunodominanti di anticorpi neutralizzanti provocati dai vaccini COVID-19 o da SARS-CoV-2 . (Harvey WT 2021)

I ricercatori coordinati da **Allison Greaney** del *Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle*, hanno registrato Alcuni cambiamenti di amminoacidi (**Δ69/70, T95I, G142D, Δ145, K417N, T478K, N501Y e P681H**) sono mutazioni condivise che si trovano anche nei VOC **Alpha, Beta, Gamma** o **Delta** e sono stati considerati responsabili di una maggiore trasmissibilità e di una fuga parziale tipicamente lieve dall'immunità umorale indotta dal vaccino (Greaney AJ 2021)

Il vaccino **BNT162b2 COVID-19 mRNA** contiene mRNA formulato con nanoparticelle lipidiche che codifica per la glicoproteina spike SARS-CoV-2 dal ceppo di riferimento parentale di Wuhan
La somministrazione di due dosi da **30 µg di BNT162b2** ha dimostrato di avere un'efficacia del **95%** in uno studio di fase 3 e ha dimostrato di suscitare forti risposte anticorpali, neutralizzando efficacemente il ceppo parentale e diversi COV SARS-CoV-2 come dimostrato da **Yang Liu** e col . *del University of Texas (Medical Branch, Galveston)*.

I titoli degli **anticorpali neutralizzanti** sono fortemente predittivi con il grado di protezione immunitaria contro l'infezione sintomatica da SARS-CoV-2, è importante comprendere l'effetto delle nuove mutazioni in Omicron sul riconoscimento degli anticorpi neutralizzanti negli individui convalescenti e vaccinati.

Pochi giorni fa (18 gennaio) su *SCIENCE* il **BioNTech (Mainz, Germany)** ha pubblicato il report

Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine–elicited human sera in cui ha testato i pseudovirus **Wuhan, Beta, Delta, Omicron** con sieri di **51 partecipanti** che hanno ricevuto *due o tre dosi* del vaccino COVID-19 basato su **mRNA BNT162b2**.

Per valutare se gli anticorpi provocati da **BNT162b2** sono in grado di neutralizzare la variante **Omicron**, abbiamo utilizzato due sistemi di test ortogonali: un test di neutralizzazione dello **pseudovirus (pVNT)** che ha dimostrato di essere in stretta concordanza con i saggi di neutralizzazione SARS-CoV-2 in tempo reale nonché un test di neutralizzazione SARS-CoV-2 in **tempo reale (VNT)**.

I risultati indicano che **due dosi** del vaccino **mRNA BNT162b2** **potrebbero** non essere sufficienti per proteggere dall'infezione con la variante **Omicron**.

In entrambe le piattaforme di test di neutralizzazione, è stata rilevata una sostanziale riduzione dell'attività neutralizzante per i sieri immuni prelevati 21 giorni dopo la serie primaria a 2 dosi di BNT162b2, confermando i rapporti preliminari che descrivono una riduzione dei titoli da 20 a 40 volte

Entrambi i test hanno anche mostrato che una **terza dose** di **BNT162b2** **aumenta** la capacità di neutralizzazione di **Omicron** a livelli più che significativi

Mentre nel test dello **pseudovirus** i titoli di neutralizzazione dell'**Omicron** dopo tre dosi raggiungono un livello simile a quello osservato dopo due dosi contro lo pseudovirus di **Wuhan**.

Ann Falsey dell' *Università di Rochester* sottolinea come le tendenze dei test sono simili e dimostrano che una terza dose di **BNT162b2** aumenta l'immunità basata su anticorpi contro Omicron (Falsey AR 2021)

E' importante sottolineare che lo studio ha valutato e confrontato pannelli di siero provenienti da diversi studi clinici con una dimensione del campione limitata. I partecipanti allo studio BNT162-01 hanno ricevuto le prime due dosi di **BNT162b2** a distanza di 21 giorni (mediana 21 giorni; intervallo 19-23 giorni), con i tempi della terza dose non coerenti tra i partecipanti.

Rapporti recenti del team di **Brian Grunau** del *Department of Emergency Medicine, University of British Columbia, Vancouver* indicano che intervalli di somministrazione più lunghi (>42 giorni) tra la prima e la seconda dose migliorano l'immunogenicità, risultando potenzialmente in un esito più favorevole (Grunau B 2022)

Analisi future valuteranno il problema della persistenza degli anticorpi.

Gli anticorpi neutralizzanti rappresentano un primo strato di immunità adattativa contro COVID-19. Le risposte dei linfociti T svolgono un ruolo fondamentale come secondo livello di difesa, in particolare nella prevenzione del COVID-19 grave. Le risposte dei **linfociti T CD8 +** negli individui vaccinati con **BNT162b2** sono poliepitopiche e i dati ottenuti suggeriscono che il riconoscimento delle cellule T degli epitopi della glicoproteina della spike di **Omicron** è in gran parte conservato.

Inoltre i risultati dimostrano che una terza dose di **BNT162b2** neutralizza efficacemente **Omicron** a un ordine di grandezza simile a quello osservato dopo due dosi di **BNT162b2** contro SARS-CoV-2 di tipo selvaggio.

I primi rapporti che arrivano da diversi laboratori stimano l'efficacia del vaccino **da moderata ad alta** contro l'infezione sintomatica di **Omicron**, specialmente subito dopo la dose 3.

Presto emergeranno ulteriori studi clinici e dati del mondo reale per confermare **l'efficacia di una terza dose con BNT162b2 contro COVID-19 mediata da Omicron**.

In sintesi

Dopo due dosi, i sieri avevano titoli neutralizzanti >22 volte ridotti contro **Omicron** rispetto allo pseudovirus di Wuhan. Un mese dopo la terza dose di vaccino, i titoli neutralizzanti **Omicron** sono stati aumentati di **23 volte** rispetto a due dosi, con titoli simili ai titoli neutralizzanti Wuhan dopo due dosi. La richiesta di una terza dose di vaccino per neutralizzare efficacemente **Omicron** è stata confermata utilizzando SARS-CoV-2 vivo in un sottogruppo di partecipanti.

Riferimenti

-Harvey WT et al. **SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape**. Nat Rev Microbiol. 2021 Jul;19(7):409-424.

-Greaney AJ et al . **Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition**. Cell Host Microbe. 2021 Jan 13;29(1):44-57.e9.

-Liu Y et al. **Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum**. N Engl J Med. 2021 Apr 15;384(15):1466-1468.

-Falsey AR et al. **SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3**. N Engl J Med. 2021 Oct 21;385(17):1627-1629.

-Grunau B et al **Immunogenicity of Extended mRNA SARS-CoV-2 Vaccine Dosing Intervals**. JAMA. **2022** Jan 18;327(3):279-281.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 21 Gennaio 2021

Avviso ai lettori di Baedeker : le varianti

Il problema delle varianti irrompe nel nostro percorso di viaggio nel mondo dei vaccini, proponendo una breve sosta. Nel mese di luglio e di settembre avevo posto il problema emergente delle "varianti" nelle sinossi

38. Sars-cov-2 è diventato più "buono" o più "cattivo" ?

e #41. Un virus è "semplicemente una cattiva notizia racchiusa nelle proteine" (secondo Jean e Peter Medawar).

Una analisi delle 29 proteine di Sars-cov-2 possibili target per un vaccino. Il mio programma di viaggio prevede di valutare il problema delle varianti quando i dati della lettura si saranno "stabilizzati".

Tuttavia insieme ad Ernesto Bugio non posso non segnalarvi

All'interno della variante B.1.1.7 Coronavirus Di Jonathan Corum e Carl Zimmer

<https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/coronavirus-mutations-B117-variant.html>

pubblicato pochi giorni fa (18 Gennaio 2021)

Sarà una utile lettura per poter meglio orientarsi nelle inquietanti "metamorfosi covidiane".