

18.Marzo

Gli anticorpi extra-neutralizzanti Fc (FcR) contribuiscono attivamente al controllo di Omicron

*Chi controlla il passato controlla il futuro.
Chi controlla il presente controlla il passato.*
George Orwell

Gli anticorpi rappresentano il correlato principale dell'immunità dopo l'immunizzazione con quasi tutti i vaccini autorizzati fornendo protezione tramite il blocco diretto dell'infezione o attraverso la loro capacità di sfruttare il sistema immunitario per eliminare gli agenti patogeni, nel caso in cui gli agenti patogeni violassero il portale di ingresso.

Il team di **David Khoury del Institute, University of New South Wales, Sydney** sul vaccino di fase 3 del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave dimostrano chiaramente **un'associazione critica** tra *anticorpi neutralizzanti* e leganti e *protezione contro la malattia grave* da coronavirus 2019 (COVID-19) (Khoury DS 2021)

Tuttavia, l'emergere di SARS-CoV-2 varianti preoccupanti (VOC), inclusa la variante Omicron che elude gli anticorpi neutralizzanti, ha portato a un aumento delle infezioni rivoluzionarie a livello globale tra gli individui vaccinati. Finora, nonostante questo notevole aumento delle infezioni rivoluzionarie, non è stato osservato un aumento concomitante di malattie gravi e decessi.

A differenza dei precedenti COV, i dati emergenti suggeriscono che **Omicron** mostra un ridotto legame dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) ed è in gran parte una malattia delle vie respiratorie superiori (K.McMahan 2022)

Tuttavia, se questa compartimentazione della malattia sia correlata *alla sola infettività* virale differenziale o anche correlata *all'immunità persistente* indotta dal vaccino rimane ancora sconosciuto

Il **Discovery Health di Johannesburg** ha dimostrato che *itassi di ospedalizzazione* più bassi tra gli *individui vaccinati* suggeriscono che la protezione mediata dal vaccino può ancora persistere nonostante la perdita dell'attività anticorpale neutralizzante (Collie S 2022)

Sebbene sembri che il blocco della trasmissione possa essere perso contro **Omicron**, l'attenuazione della malattia può ancora essere mantenuta attraverso *risposte immunitarie alternative* indotte dal vaccino che **modulano in modo critico** la gravità della malattia, che è l'obiettivo finale della vaccinazione

Oltre al blocco delle infezioni, le risposte immunitarie cellulari possono contribuire direttamente o indirettamente alla protezione contro malattie gravi. Le **cellule T** possono riconoscere ed eliminare direttamente le cellule infette .Inoltre, gli anticorpi leganti con la capacità di interagire con i recettori **Fc (FcR)**, presenti sulle cellule immunitarie, possono sfruttare l'attività antivirale del *sistema immunitario innato* (Gorman MJ 2021)

Questi anticorpi leganti possono guidare rapidamente la *clearance degli opsonofagocitici*, promuovere l'uccisione delle cellule infette e provocare il rilascio di mediatori pro o antinfiammatori. Ognuna di queste caratteristiche è stata collegata alla protezione contro diversi virus, tra cui **l'influenza** il **virus Ebola** e **l'HIV** .

Ragon Institute of MGH di Harvard ha dimostrato che le risposte IgG SARS-CoV-2 attenuate o ritardate con legame del recettore **Fcγ (FcγR)** compromesso sono state collegate all'infezione fatale da SARS-CoV-2 (Zohar T 2020)

Il **Department of Internal Medicine, Section of Infectious Diseases della Yale University** ha verificato che i pazienti ricoverati in ospedale con COVID-19 hanno meno probabilità di avere *anticorpi opsonofagocitici* rispetto ai pazienti non ospedalizzati. Inoltre, diversi anticorpi monoclonali neutralizzanti SARS-CoV-2 richiedono funzioni effettrici **Fc** per conferire protezione contro l'infezione e la malattia da SARS-CoV-2 (nei modelli animali), evidenziando collettivamente l'importanza delle funzioni effettrici **Fc extra-neutralizzanti** nell'immunità a SARS-CoV-2 (Ullah I, 2021) .Tuttavia, non è chiaro se l'attività **Fc** persista per fornire protezione contro **Omicron**.

Pochi giorni fa il **Ragon insitute** ha pubblicato il report ***Omicron variant Spike-specific antibody binding and Fc activity is preserved in recipients of mRNA or inactivated COVID-19 vaccines*** in cui si dimostra come sebbene vi sia un ridotto legame dell'anticorpo al dominio di legame del recettore **dell'Omicron (RBD)**, l'attività **Fc** persiste associata ad un rapido controllo e eliminazione dell'infezione virale, attenuando così la gravità della malattia.

Nonostante la drammatica diffusione globale della variante **Omicron**, anche tra le popolazioni altamente vaccinate, i tassi di mortalità non sono aumentati contemporaneamente.

Questi dati suggeriscono che i meccanismi immunitari, oltre la neutralizzazione del virus mediata da anticorpi possono proteggere da malattie gravi e che oltre a neutralizzare i patogeni, contribuiscono al controllo e all'eliminazione delle infezioni attraverso meccanismi **Fc-effettori**.

E' stata inoltre analizzata la capacità degli anticorpi indotti dal vaccino di guidare l'attività dell'effettore **Fc** contro la variante **Omicron** utilizzando campioni di individui che hanno ricevuto uno dei tre vaccini SARS-CoV-2.

Nonostante una sostanziale perdita di **IgM, IgA**, e il legame delle **IgG** alla variante **Omicron Receptor Binding Domain (RBD)** in campioni di individui che ricevevano i vaccini **BNT162b2, mRNA-1273 e CoronaVac**, il legame stabile è stato mantenuto contro la proteina **Omicron Spike** a lunghezza intera.

Il legame compromesso delle **IgG** con RBD è stato accompagnato da una perdita di legame incrociato del recettore **Fcγ (FcγR)** dell'anticorpo RBD-specifico nei campioni di individui che hanno ricevuto il vaccino CoronaVac, ma il legame **FcγR2a e FcγR3a** specifico del RBD è stato preservato nei riceventi di vaccini **mRNA**.

Al contrario, gli anticorpi specifici per la proteina Spike hanno mostrato un legame persistente ma ridotto con gli **FcγR** in tutti e tre i vaccini, sebbene sia stato osservato un legame più elevato nei campioni di destinatari di **vaccini mRNA**. Ciò è stato associato alla conservazione degli anticorpi leganti **FcγR2a e FcγR3a** e al mantenimento degli anticorpi attivanti le **cellule killer naturali dipendenti** dagli anticorpi specifici della proteina Spike.

In conclusione:

Nonostante la perdita della neutralizzazione di **Omicron**, gli anticorpi specifici per la proteina Spike indotti dal vaccino continuano a guidare le funzioni dell'effettore **Fc**, suggerendo la capacità degli anticorpi extra-neutralizzanti di contribuire al controllo della malattia.

Riferimenti :

- Khoury DS et al. **Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection.** Nat Med. 2021 Jul;27(7):1205-1211.
- K.McMahan et al. **Reduced Pathogenicity of the SARS-CoV-2 Omicron Variant in Hamsters.** *bioRxiv*, 2022.2001.2002.474743 (2022).
- Collie S et al. **Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa.** N Engl J Med. 2022 Feb 3;386(5):494-496.
- Gorman MJ et al. **Fab and Fc contribute to maximal protection against SARS-CoV-2 following NVX-CoV2373 subunit vaccine with Matrix-M vaccination.** Cell Rep Med. 2021 Sep 1;2(9):100405.
- Zohar T et al. **Compromised Humoral Functional Evolution Tracks with SARS-CoV-2 Mortality.** Cell. 2020 Dec 10;183(6):1508-1519.e12.
- Ullah I et al. **Live imaging of SARS-CoV-2 infection in mice reveals that neutralizing antibodies require Fc function for optimal efficacy.** Immunity. 2021 Sep 14;54(9):2143-2158.e15.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 17 marzo 2021

Ma i vaccinati sono contagiosi?

Niccolò Zancan giovane e brillante scrittore si chiede: chi moltiplica i contagi? Chi non sa di essere malato. Chi aspetta diagnosi a vuoto. Chi è rinchiuso dentro Rsa usate come parcheggi. Chi accusa sintomi in 2 stanze da dividere con 4 parenti. Chi viene mandato allo sbaraglio. Ognuno di noi, lasciato così solo, potenzialmente. A questo elenco dovrebbe aggiungere i soggetti vaccinati ?

In una pre stampa il team di Matan Levine Tiefenbraun della facoltà di Biologia dell' Università di Haifa ha osservato una diminuzione significativa della carica virale in un piccolo numero di persone infette da SARS-CoV-2 nelle due o quattro settimane dopo aver ricevuto la prima dose del vaccino Pfizer, rispetto a coloro che hanno contratto il virus in le prime due settimane dopo l'iniezione Anche se i lavoro è una pre stampa <https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21251283> e pertanto non valutato da pari i dati sono stati da più epidemiologi giudicati intriganti e suggeriscono che la vaccinazione può ridurre l'infettività dei casi di COVID-19, anche se non previene del tutto l'infezione.

È possibile infatti che i vaccini possano anche ridurre significativamente le possibilità di infezione, riducendo nelle persone positive la capacità di trasmettere l'infezione valutata attraverso la determinazione della "carica virale". Le aziende i cui vaccini sono attualmente utilizzati nelle principali campagne stanno attivando una serie di verifiche per definire se i vaccini oltre a prevenire la malattia sono in grado di prevenire l'infezione.

Moderna Uno studio condotto a Boston sono stati tamponati tutti i partecipanti per vedere se avevano qualche RNA virale. Si è dimostrato un calo di due terzi del numero di infezioni asintomatiche tra le persone che hanno ricevuto il primo vaccino a due dosi, rispetto a quelle che hanno ricevuto un placebo. Purtroppo le persone solo state testate due volte, a circa un mese di distanza, quindi potrebbero aver perso le infezioni.

AstraZeneca ha tamponato i partecipanti ogni settimana e ha stimato una riduzione del 49,3% delle infezioni asintomatiche tra un sottogruppo di partecipanti vaccinati rispetto al gruppo non vaccinato. Non è ancora chiaro se queste riduzioni osservate della carica virale siano sufficienti a rendere qualcuno meno contagioso nella vita reale non è ancora chiaro, affermano i ricercatori.

Pfizer Ha comunicato che inizierà a tamponare i partecipanti ogni due settimane nelle sperimentazioni sui vaccini che si svolgono negli Stati Uniti e in Argentina, per vedere se il vaccino può prevenire l'infezione. In questa ottica i ricercatori stanno monitorando le persone vaccinate che vivono a stretto contatto per vedere se sono indirettamente protette dall'infezione.

Nell'ambito dello studio PANTHER, condotto in Inghilterra i ricercatori dell'Università di Nottingham hanno testato gli operatori sanitari e le persone con cui vivevano per gli anticorpi SARS-CoV-2 e l'RNA virale tra

aprile e agosto dello scorso anno, nel periodo della prima ondata di pandemia. Ora ripeteranno alcuni di quei lavoratori dopo aver ricevuto il vaccino Pfizer, così come i loro contatti stretti che non saranno stati vaccinati, per vedere se il rischio di infezione è diminuito per i contatti stretti, afferma Ana Valdes epidemiologa presso l'Università di Nottingham monitor della sperimentazione ritiene che se il rischio diminuirà ciò significherebbe che i vaccini stanno probabilmente prevenendo la trasmissione. Israele Anche altri gruppi, in Israele, stanno progettando di studiare le famiglie in cui un membro è stato vaccinato. Se queste persone vengono infettate, i ricercatori possono vedere se trasmettono il virus ad altri membri della famiglia.

Brasile In Brasile, una sperimentazione distribuirà in modo casuale le dosi del vaccino COVID-19 prodotto dalla società farmaceutica Sinovac con sede a Pechino alla città di Serrana in più fasi per diversi mesi. Questo approccio potrebbe mostrare se le cadute di COVID-19 nelle regioni vaccinate contribuiscano anche a ridurre la trasmissione nelle aree non vaccinate. Ciò dimostrerebbe gli effetti indiretti dei vaccini Sono necessari studi su individui e popolazioni più ampie per vedere quanto bene i vaccini proteggono dalla trasmissione. L'Homo Sapiens preferisce ancor oggi, statisticamente parlando, il pensiero che rassicura, aspira alla conferma di ciò che già crede, e vuole assaporare il dubbio solo come innocuo e piacevole diversivo. (Paolo Flores d'Arcais)