

31.Marzo

## E' più efficace Pfizer o Moderna? Adesso lo sappiamo

*Lascio agli altri la convinzione di essere i migliori,  
per me tengo la certezza che nella vita si può sempre migliorare.*

Marilyn Monroe

### Premessa

La realizzazione rapida e senza precedenti di vaccini multipli contro il coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha segnato una svolta nello sviluppo dei vaccini e ha fornito la speranza per la fine della pandemia di coronavirus 2019 (COVID-19). Tuttavia, il numero crescente di *infezioni recidivanti*, guidato dall'evoluzione delle *varianti di preoccupazione (VOC)* nel contesto di *un'immunità in declino*, ha chiaramente evidenziato l'urgente necessità di definire il tipo di immunità indotto dai vaccini e dalla stessa infezione.

Le analisi preliminari degli *immunocorrelati* hanno mostrato una forte relazione tra le concentrazioni di **anticorpi neutralizzanti** e l'efficacia del vaccino, anche se i **titoli di legame anticorpale** forniscono un surrogato ancora più forte della protezione attraverso le differenti piattaforme vaccinali, e la *protezione* presente prima dell'evoluzione degli anticorpi neutralizzanti. Poiché questa *protezione* persisteva anche quando gli anticorpi neutralizzanti diminuivano questi dati fanno ipotizzare un ruolo potenziale per meccanismi d'azione *anticorpali protettivi alternativi*.

Oltre al loro ruolo centrale nel legame e nella neutralizzazione, gli anticorpi mediano un'ampia gamma di **funzioni immunologiche aggiuntive** attraverso la loro capacità di reclutare il sistema immunitario utilizzando i **recettori Fc (FcR) e il complemento**. Le funzioni effettrici **mediate da Fc** sono state implicate nella protezione contro molteplici agenti patogeni (influenza, antrace, HIV, malaria, e il virus Ebola). Allo stesso modo, le funzioni effettrici mediate da **Fc** sono state collegate alla protezione contro SARS-CoV-2 sia dopo la vaccinazione che dopo l'infezione.

E' importante ricordare che, queste funzioni effettrici svolgono un ruolo critico **nell'attività terapeutica degli anticorpi monoclonali** specifici della proteina spike, un ruolo minore, ma definito, nella terapia profilattica con anticorpi in diversi modelli animali.

Le funzioni effettrici mediate da **Fc** sono state implicate nella riduzione della gravità della malattia piuttosto che della trasmissione, e quindi possono svolgere un ruolo critico nella malattia attenuata dal vaccino, piuttosto che nel semplice blocco dell'infezione.

Sebbene l'accumulo di dati indichi la capacità delle piattaforme adenovirali di ipotizzare funzioni effettrici mediate da **Fc** che sono state collegate alla protezione contro l'*HIV* o la *malaria*, si sa meno sulla capacità delle piattaforme vaccinali più recenti, compresi i vaccini mRNA, di suscitare queste funzioni.

Una protezione robusta è stata documentata negli studi di fase 3 di **Pfizer/BioNTech BNT162b2** e **Moderna mRNA-1273**, con un'efficacia del vaccino rispettivamente del **94,1%** e del **95%** osservata in un momento in cui era in circolazione il **ceppo dominante D614G**.

Eppure, nonostante **titoli anticorpali** e concentrazioni di **anticorpi neutralizzanti** erano simili in entrambi i vaccini, le segnalazioni provenienti dal *mondo reale* hanno evidenziato alcune differenze tra i vaccini.

In particolare, nei confronti della variante **Delta**, è stata osservata nei vaccinati un'efficacia di circa il **40% con Pfizer** contro il **75% con Moderna**.

In particolare il *Department of Obstetrics and Gynecology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston* ha analizzato i dati preliminari nelle donne in gravidanza che riportano differenze nelle risposte immunitarie umorali indotte da entrambi i vaccini **Pfizer** e **Moderna** (Collier Ay 2021)

Lo studio ha arruolato **103 donne** di età compresa tra 18 e 45 anni (66% bianche non ispaniche) che hanno ricevuto un vaccino mRNA COVID-19. Dopo la seconda dose di vaccino, è stata riportata **febbre** in 4 donne in gravidanza (14%; SD, 6%), 7 donne che allattavano (44%; SD, 12%) e 27 donne non gravide (52%; SD, 7%). Le **risposte anticorpali leganti, neutralizzanti e funzionali non neutralizzanti**, nonché le risposte dei linfociti **T CD4 e CD8** erano presenti in donne in gravidanza, in allattamento e non gravide dopo la vaccinazione. Anticorpi **leganti e neutralizzanti** sono stati osservati anche nel sangue del cordone ombelicale e nel latte materno. I titoli anticorpali leganti e neutralizzanti contro le varianti preoccupanti **SARS-CoV-2 B.1.1.7 e B.1.351** sono stati ridotti, ma le risposte dei **linfociti T** sono state preservate contro le varianti virali. In questa analisi esplorativa di un campione di convenienza, la ricezione di un vaccino mRNA COVID-19 risultava immunogenica nelle donne in gravidanza e gli anticorpi provocati dal vaccino sono stati trasportati nel sangue del cordone ombelicale e nel latte materno. Le donne incinte e non gravide che sono state vaccinate hanno sviluppato risposte anticorpali cross-reattive e risposte dei **linfociti T** contro varianti preoccupanti di SARS-CoV-2. Si ritiene che queste differenze siano dovute alla differenza nella dose, nella formulazione del vaccino o nel ritardo di una settimana nel potenziamento.

Il team del **Ragon Institute di Harvard**, ha pubblicato, martedì 29 marzo, il report **mRNA-1273 and BNT162b2 COVID-19 vaccines elicit antibodies with differences in Fc-mediated effector functions** *Science Translational Medicine*, 29 mar.2022 dove ha confrontato la risposta umorale dei vaccini **Pfizer** e **Moderna** al picco di immunogenicità in un gruppo di operatori ospedalieri (Kaplonek P 2022)

Entrambi i vaccini hanno indotto robuste *risposte immunitarie umorali funzionali*, ma sono state notate differenze nei **profili anticorpali** indotti dal vaccino tra i gruppi vaccinali, con **IgA specifiche** del **dominio di legame del recettore (RBD)** e del **dominio N-terminale (NTD) più elevate**, insieme a anticorpi funzionali, tra i vaccinati immunizzati con **mRNA-1273 di Moderna**.

Tuttavia entrambi i vaccini mRNA hanno prodotto risposte solide contro i COV, comprese le varianti **beta** e **delta**. Inoltre, la **deplezione anticorpale** specifica per **RBD** ha evidenziato la presenza di una funzione effettrice anticorpale non specifica per **RBD** implementata da entrambe le piattaforme, sebbene a concentrazioni diverse, a conferma delle funzioni effettrici differenziali mediate da **Fc**.

Nonostante la notevole immunità protettiva osservata contro la variante originale SARS-CoV-2 negli studi sui vaccini **BNT162b2** e **mRNA-1273**, le **reinfezioni** sono in aumento a livello globale tra i vaccinati. Tuttavia, la malattia grave, il ricovero e la morte rimangono fortunatamente bassi nella maggior parte delle popolazioni, ad eccezione delle popolazioni più anziane, stimolando discussioni sulla necessità di ulteriori richiami vaccinali.

Sebbene i vaccini **BNT162b2** e **mRNA-1273** abbiano indotto anticorpi totali e neutralizzanti comparabili, i dati emergenti indicano variazioni nell'efficacia del vaccino nel "mondo reale" delle diverse piattaforme. Queste differenze potrebbero essere dovute a differenze nella formulazione, nel design, negli intervalli di aumento e nella dose, tra le altre caratteristiche.

Complessivamente questi risultati suggeriscono che una *sottile variazione* nelle risposte immunitarie indotte dai vaccini BNT162b2 e mRNA-1273 può determinare una protezione differenziale. Tuttavia nei **vaccinati Moderna** sono emerse differenze tra le risposte specifiche dell'epitopo, con concentrazioni più elevate di **IgA** specifiche del dominio del **recettore RBD** e **N-**

**terminale**, ed un aumento degli anticorpi che provocavano la *fagocitosi dei neutrofili* e l'attivazione dei **natural killer** rispetto ai **vaccinati Pfizer**.

L'esaurimento degli anticorpi specifici per **RBD** ha evidenziato i diversi ruoli delle funzioni effettrici degli anticorpi non specifiche per **RBD** indotte attraverso i vaccini mRNA. Questi dati forniscono informazioni sulle potenziali differenze nell'immunità protettiva conferita da questi vaccini.

Pertanto, la comprensione delle *differenze immunologiche* tra questi vaccini può fornire elementi di riflessione sui correlati immunitari della protezione che possono quindi guidare la progettazione di vaccini di prossima generazione e immaginare ulteriori strategie di potenziamento.

Tra i meccanismi immunitari di *protezione anticorpali non neutralizzanti* proposti, *i linfociti T* rappresentano un "braccio critico" nel controllo dell'infezione da SARS-CoV-2. Tuttavia, è stato anche dimostrato che meccanismi aggiuntivi, come il ruolo della funzione effettrice mediata da anticorpi, svolgono un ruolo fondamentale nella protezione mediata dal vaccino contro SARS-CoV-2.

Pertanto, sondando la risposta immunitaria umorale funzionale indotta da piattaforme di vaccino mRNA distinte e misurato le loro prestazioni **Fc-funzionali** attraverso proteine spike e **RBD** da COV, questi risultati dimostrano risposte funzionali **Fc robuste**, ma distinte, indotte dai vaccini e indicano un ruolo potenziale per le funzioni effettrici mediate da **Fc** nella protezione indotta dal vaccino mRNA contro la malattia mediata dai COV.

Sebbene non sia stata segnalata alcuna differenza *nell'attività neutralizzante* tra i vaccini **BNT162b2** e **mRNA-1273**, in questo studio sono state osservate differenze tra le due piattaforme, sia in termini di isotipo o sottoclasse che in termini di funzioni **Fc**. Non è chiaro se queste differenze spieghino la variazione biologica nella protezione del "mondo reale".

Coerentemente con le precedenti osservazioni in donne in gravidanza, sono state notate concentrazioni elevate di **IgA** dopo il **vaccino Moderna** accompagnate da una maggiore attività di ADNP e ADNKA. Inoltre, è stato dimostrato che l'**IgA** possiede grandi proprietà antivirali per SARS-CoV-2 e le risposte dell'**IgA** possono essere particolarmente preziose per l'efficacia del vaccino. Le **IgA** possono contribuire alle funzioni effettrici mediate da **Fc** attraverso l'attivazione dei recettori **Fc $\alpha$**  ad alta affinità presenti sui **neutrofili**. Inoltre, i cambiamenti nell'attività di **IgA** e **Fc $\gamma$ R** potrebbero modellare collettivamente differenze nella risposta del vaccino al virus nel tempo, in particolare in relazione ai COV che sono in grado di eludere l'attività anticorpale neutralizzante.

Al contrario, è stata notata una *distorsione IgM e IgG* nei campioni di individui vaccinati con **BNT162b2** in risposta ai COV, indicando differenze nel cambio di classe tra le piattaforme di mRNA. Non è chiaro se queste differenze contribuiscano a diversi gradi di protezione, in particolare nel tempo quando la risposta diminuisce.

La maggior parte delle mutazioni nei VOC si verifica in **NTD** e **RBD**, che svolgono un ruolo fondamentale nel potenziare il legame con *l'enzima di conversione dell'angiotensina 2* (ACE2). Dato che gli anticorpi neutralizzanti prendono di mira questi stessi siti, responsabili di chiudere l'accesso all'ACE2 o a compromettere la struttura del **RBD**.

Ne consegue che queste mutazioni possono compromettere l'attività degli anticorpi neutralizzanti. Al contrario, gli *anticorpi Fc-funzionali* possono colpire l'intera superficie dell'antigene spike; non sono quindi compromessi allo stesso modo degli anticorpi neutralizzanti da mutazioni che alterano il legame ACE2. Infatti, sebbene una grande frazione di anticorpi neutralizzanti colpisca **l'RBD**, la

deplezione di anticorpi specifici dell'**RBD** non ha avuto un effetto importante sulla funzione effettrice mediata da **Fc** nei destinatari dei vaccini **BNT162b2** e **mRNA-1273**.

Gli anticorpi specifici per **RBD** indotti dal vaccino hanno influenzato l'attività dell'ADCP dopo la vaccinazione con **BNT162b2**, ma non altre funzioni. Le risposte indotte da **Moderna** sono state minimamente influenzate dall'esaurimento del **RBD**. Al contrario, i campioni di plasma convalescenti sono stati influenzati dalla deplezione di anticorpi specifici per **RBD**. Questi dati evidenziano diverse *risposte immunitarie umorali RBD-centriche* tra i vaccini mRNA e le infezioni, evidenziando potenzialmente la protezione più robusta contro i COV osservata dopo la vaccinazione con mRNA rispetto agli individui che hanno un'immunità provocata dall'infezione.

Resta da determinare se questi dati indichino una più ampia programmazione specifica dell'epitopo mediante la vaccinazione con mRNA rispetto all'infezione o la generazione di anticorpi più flessibili.

È interessante notare che la migliore attività dell'ADCD osservata in seguito all'esaurimento degli anticorpi specifici per **RBD** ha anche evidenziato la possibilità che particolari sottopopolazioni di anticorpi possano bloccare le funzioni effettrici mediate da **Fc**, o bloccando l'accesso di ulteriori anticorpi funzionali al loro epitopo o a causa di cambiamenti nel dominio **Fc** degli anticorpi specifici dei siti immunodominanti, come l'**RBD**, a seguito di vaccinazione o infezione. Pertanto, questi dati indicano differenze nella programmazione **Fc** indotta dalla vaccinazione e dall'infezione in modo specifico dell'epitopo, che possono svolgere un ruolo critico nel grado di protezione contro la malattia conferito da una precedente infezione o vaccinazione. Dato che gli anticorpi neutralizzanti dipendono dal riconoscimento dell'**RBD**, questi dati suggeriscono che anche con una riduzione dell'abbondanza di anticorpi specifici dell'**RBD**, gli anticorpi indotti dal vaccino mRNA continueranno a suscitare robuste funzioni effettrici mediate da **Fc** contro i COV resistenti agli anticorpi neutralizzanti, come **Omicron**.

La rapida diffusione dei COV **Delta** e **Omicron** ha sollevato preoccupazioni a livello globale sull'efficacia del vaccino e sulla necessità di ulteriori booster. Tuttavia, negli individui precedentemente vaccinati, la maggior parte delle infezioni da **Omicron** non richiede il ricovero in ospedale. Non è chiaro se ciò sia correlato al profilo meno patologico di **Omicron** o alla protezione persistente offerta dai vaccini in assenza di neutralizzazione. Sebbene la maggior parte degli anticorpi acquisiti da infezioni e indotti dal vaccino abbiano perso la capacità di prevenire la trasmissione contro **Omicron**, gli anticorpi indotti dal vaccino possono comunque contribuire direttamente all'attenuazione della malattia attraverso le funzioni effettrici mediate da **Fc** che possono eliminare l'infezione dopo la trasmissione.

Pertanto, la comprensione delle differenze negli anticorpi che attenuano la malattia e non semplicemente bloccano, suscitati da **BNT162b2** e **mRNA-1273** può fornire nuovi indizi per la riprogettazione di vaccini e terapie monoclonali in grado di offrire una barriera duratura di protezione contro il virus.

### **Limiti di questo studio**

In primo luogo, gli individui vaccinati con mRNA facevano parte di una clinica di vaccinazione a livello ospedaliero ed erano per lo più giovani operatrici sanitarie sane (età media 32 per entrambi i gruppi **Moderna** e **Pfizer**) provenienti da un unico sito. Ciò ha impedito l'analisi delle differenze relative alla demografia, all'età o alla comorbilità nelle risposte al vaccino. Tuttavia, studi precedenti suggeriscono che l'età e il sesso influenzano minimamente la risposta del vaccino mRNA.

Inoltre, in questa analisi non è stato preso in considerazione se queste differenze di risposta siano durevoli, un dato che potrebbe essere fondamentale per comprendere ulteriormente la durata della protezione nel tempo.

Infine, non è chiaro se queste differenze si traducano in differenze di efficacia nel “mondo reale” e se le differenze nella dose del vaccino, l'intervallo di vaccinazione tra le due dosi, le modifiche dell'mRNA o la formulazione di nanoparticelle lipidiche determinino le differenze osservate nei profili del vaccino.

**In conclusione**, entrambi i vaccini mRNA hanno indotto robuste risposte immunitarie umorali funzionali, con differenze nel riconoscimento degli epitopi e nelle proprietà funzionali mediate da anticorpi. Inoltre, sono state osservate forti risposte contro i COV, comprese le varianti **beta** e **delta**. L'esaurimento degli anticorpi specifici per **RBD** ha evidenziato i diversi ruoli delle funzioni effettrici degli anticorpi non specifiche per **RBD** indotte attraverso i vaccini mRNA, che potrebbero fornire informazioni sulle potenziali differenze nell'immunità protettiva conferita da questi vaccini.



#### Riferimenti:

-Kaplonek P et al **mRNA-1273 and BNT162b2 COVID-19 vaccines elicit antibodies with differences in Fc-mediated effector functions** . Science Translational Medicine, 29 mar.2022

-Collier AY et al. **Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women**. JAMA. 2021 Jun 15;325(23):2370-2380.

## **Un anno fa... Baedeker/Replay del 31 marzo 2021**

*I primi sono stati gli ultimi*

E pensare che il programma vaccinale era partito con il nobile proposito di dare la precedenza agli anziani ed in particolare a quelli fragili, nonostante gli studi delle fasi 1, 2, 3 sulla sicurezza ed efficacia dei vaccini negli anziani fossero scarsi e limitati, appena sufficienti, accettati in un contesto di situazione "emergenziale". La rapida e devastante evoluzione delle prime fasi della pandemia ha privilegiato senza dubbio questo approccio all'anziano, i "burocrati della sanità" hanno voluto così espiare gli errori commessi nella prima ondata, dove una incosciente politica di dimettere e concentrare i residenti delle case di cura ospedalizzate con COVID-19 mentre erano ancora contagiosi ha portato alla esplosione di focolai e costato numerose vite umane.

L'efficacia dei vaccini da sempre negli anziani non è stata mai studiata a fondo, in particolare ignoriamo i marcatori surrogati delle misure di efficacia, gli isotipi degli anticorpi e la reale capacità del sistema immunitario di neutralizzare i patogeni. L'esclusione degli anziani, in particolare quelli con fragilità, dagli studi pre-clinici incentrati su terapie di cui paradossalmente potrebbero trarre maggior beneficio è stata sistematicamente praticata per decenni. Il proposito di vaccinare per primi i nostri ed anziani è stato totalmente disatteso. Ed è così che gli anziani sono scivolati in fondo alla lista delle priorità vaccinale cacciati dal solito esercito formato da quelli che i miei amici di New York chiamano "piece- of -shit" e che i giornalisti si ostinano a chiamare "i furbetti del vaccino".....

**(vai al testo integrale)**