

4. Maggio

Perchè i “non vaccinati” debbono ringraziare i vaccinati

La maggior parte degli esseri umani hanno una capacità quasi infinita di prendere le cose per scontate.

Aldous Huxley

I *vaccinati* proteggono indirettamente i *non vaccinati* e gli *immunocompromessi*. E' quanto elegantemente dimostrato in due recenti lavori apparsi entrambi pochi giorni fa entrambi su Science.

I vaccini proteggono sia direttamente che indirettamente i membri della stessa famiglia dall'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ma aumentando l'immunità a livello di popolazione proteggono anche i non vaccinati e gli immunocompromessi.

Il primo lavoro è del team di **Samah Hayek** del *Clalit Research Institute, Clalit Health Services, Ramat Gan, Israel*. Il secondo è del *Department of Epidemiology of Microbial Diseases, di Yale* Coordinato da **Ottavia Prunas**

Entrambi gli studi hanno utilizzato i *database sanitari Israeliani* collegati a quelli nazionali. Condotti nell'ambito familiare, questi studi dimostrano come i vaccini siano efficaci nel prevenire l'infezione e nel ridurre l'infettività. Oltre a ribadire l'efficacia possono orientare le decisioni su quali regimi vaccinali adottare per ridurre la trasmissione. Tuttavia, questi effetti indiretti sono un “**bersaglio mobile**”, a causa delle sempre nuove varianti, per il declino dell'efficacia booster e per la nostra vita quotidiana in evoluzione continua.

In che misura la *vaccinazione parentale* con *Pfizer/BioNTech BNT162b2* protegge indirettamente i bambini non idonei al vaccino?

Il **team israeliano** ha affrontato questa domanda studiando le famiglie con due genitori con almeno un figlio non idoneo al vaccino, escludendo quelle con bambini più grandi e idonei alla vaccinazione .

Tra *gennaio e marzo 2021* in Israele, **Alpha (B.1.1.7)** è stata la *variante SARS-CoV-2 dominante* e gli individui di età pari o superiore a **16** anni erano idonei al vaccino. I bambini con **un genitore completamente vaccinato** avevano il **26%** in meno di probabilità e i bambini con **due genitori vaccinati** il **71,7%** in meno di probabilità di essere infettati rispetto ai bambini senza nessuno dei due genitori vaccinati.

Da *luglio a settembre 2021*, **Delta (B.1.617.2)** era la *variante dominante* e gli individui di età pari o superiore a **12** anni erano idonei al vaccino. Durante questo periodo sono state distribuite le terze dosi (di richiamo) per gli adulti, **i bambini con due “genitori potenziati”**, avevano il **58,1%** di probabilità in meno di essere infettati rispetto ai bambini con genitori con una doppia vaccinazione.

Queste stime della *protezione indiretta* dimostrano come una **vaccinazione parentale aggiornata** riduca il rischio medio di infezione per un bambino, indipendentemente dalla provenienza dell'infezione, che si tratti di membri della famiglia, a scuola o nella comunità. I dati dettagliati sulle famiglie pubblicati in seguito hanno dimostrato una efficace protezione indiretta confermando che la vaccinazione dei genitori riduce il rischio dei genitori di essere infettati, rendendoli meno propensi a esporre i propri figli.

Lo studio riporta un **94,4%** in meno di infezioni documentate nei genitori doppiamente vaccinati durante il periodo **Alpha** e **l'86,3%** in meno di infezioni durante il **periodo Delta** nei genitori potenziati.

Anche se un genitore completamente vaccinato viene infettato, può diffondere meno il virus se il vaccino riduce la carica virale, la durata dell'infezione o i sintomi di diffusione del virus.

Nelle famiglie con un genitore infetto, le probabilità che almeno un bambino venga infettato durante il **periodo Alpha** erano inferiori del **72,1%** se il genitore infetto era completamente vaccinato e del **79,6%** durante il **periodo Delta**.

Invece Il **gruppo di Yale** ha applicato un approccio differente studiando tutte le coppie della famiglia in cui potrebbe verificarsi la trasmissione (da bambino a genitore, da bambino a figlio e coppie che coinvolgono bambini più grandi possibilmente vaccinati). Per studiare queste coppie, hanno usato un modello che **“cattura l'incertezza”** su chi sia stata la prima persona infetta. Il modello analitico utilizzato distingue anche tra le infezioni che possono provenire dai membri della famiglia rispetto a quelle della comunità.

Questo studio copre il periodo tra *giugno 2020 e luglio 2021* (prima del lancio del booster in Israele). L'efficacia stimata del vaccino contro l'infezione documentata prima di *giugno 2021* (pre-Delta) era inizialmente elevata **all'89,4%**, per poi scendere dopo tre mesi al **58,3%**. Quando è emersa la **variante Delta**, l'efficacia a breve termine di due dosi per prevenire l'infezione è stata del **72,0%**, scendendo dopo tre mesi a **40,2%**.

I ricercatori di **Yale** rispetto agli **israeliani** hanno avuto pochi dati per dimostrare che un vaccino riduca l'infettività.

Utilizzando i dati del periodo **pre-Delta**, hanno stimato (con una sostanziale incertezza) che i vaccini riducano l'infettività del **23%**,

La stima è ancora più bassa per il **periodo Delta**. Questo può essere dovuto al fatto che gli **israeliani** si sono concentrati sui periodi di tempo in cui la vaccinazione (con la seconda o la terza dose) era molto recente, quindi i benefici protettivi potrebbero essere maggiori.

Un'altra differenza sostanziale è il tipo di coppie di trasmissione incluse. Nonostante le somiglianze nei set di dati sottostanti, non è chiaro quanta differenza di effetti sia il risultato dei metodi analitici utilizzati. Analisi parallele su entrambi i set di dati avrebbe aiutato a rispondere a queste domande.

Misurare gli effetti indiretti, come la modalità con cui la **vaccinazione parentale** COVID-19 protegge i bambini non idonei al vaccino, è un modo importante per quantificare il valore di un vaccino oltre l'efficacia protettiva. Sebbene l'obiettivo delle agenzie di regolamentazione sia il modo in cui i vaccini proteggono direttamente i vaccinati contro la malattia, come si evince da studi randomizzati individualmente, i benefici per la trasmissione moltiplicano il loro impatto. Gli effetti indiretti stimati sono tuttavia utili per decidere se i “vaccinati” debbano indossare maschere o se gli individui vaccinati esposti debbano mettersi in quarantena.

Per comprendere l'impatto sulla trasmissione, alcuni studi *randomizzati individualmente* hanno misurato l'efficacia del vaccino contro l'infezione, *indipendentemente dai sintomi*, ma richiedono test frequenti e/o test anticorpali specifici. Tuttavia, gli studi *randomizzati individualmente* non possono intercettare e quindi registrare gli effetti indiretti o la riduzione dell'infettività data l'infezione senza studi aggiuntivi, come , ad esempio, testare i membri della famiglia dei partecipanti.

In uno studio randomizzato sulla vaccinazione contro la pertosse (tosse convulsa) in **Svezia**, i ricercatori del **Göteborg Pertussis Vaccine Trial**, avevano dimostrato che la vaccinazione dei bambini riduce il rischio di pertosse nei fratelli e nei genitori (Trollfors B 1998)

La stima degli *effetti indiretti* viene in genere eseguita dopo che il vaccino è stato autorizzato in *studi osservazionali* o *studi randomizzati a grappolo*, o a *cluster* più grandi delle famiglie

In uno studio a **Calcutta**, le comunità hanno ricevuto un vaccino per prevenire la *febbre tifoide* o un vaccino contro un'altra malattia. I membri non vaccinati nelle comunità vaccinate contro il tifo avevano il **44%** di probabilità in meno di sviluppare la febbre tifoide rispetto ai membri non vaccinati delle comunità di confronto.

Studi *randomizzati a grappolo* hanno anche dimostrato che la vaccinazione del personale delle case di cura contro l'influenza protegge indirettamente i residenti (Hayward AC 2006)

Entrambi gli studi sviluppati nell'ambito familiare dimostrano come la protezione indiretta contro l'infezione da SARS-CoV-2 sia guidata da molteplici fattori, che la rendono ancora un **"bersaglio mobile"** in quanto l'efficacia del vaccino contro le infezioni diminuisce con il tempo dalla vaccinazione e a causa delle varianti evasive.

Nel gennaio 2022, **Omicron** è diventata la variante dominante a livello globale, esibendo una maggiore trasmissibilità ed una spiccata evasione immunitaria. Come visto in studi preliminari nel mondo reale, l'efficacia del vaccino contro l'infezione da **Omicron** è inferiore a quella contro le varianti precedenti, sebbene una dose di richiamo recente aiuti a recuperare la protezione.

I dati di uno studio sulle famiglie in **Danimarca** suggeriscono una ridotta infettività di **Omicron** dovuta alle infezioni in individui vaccinati e sottoposti a booster. Tuttavia, grandi focolai tra i gruppi altamente vaccinati sono stati i primi "segnali di allarme" della impressionante trasmissibilità di **Omicron**

Altri cambiamenti nelle comunità influiscono sulla protezione indiretta. Il rischio di infezione da SARS-CoV-2 è determinato dai contatti domestici e non domestici. La vaccinazione dei genitori riduce la trasmissione domestica ai bambini ma non la trasmissione dalla comunità più ampia, come le scuole. Rispetto a quando sono stati condotti questi studi, gli individui possono avere interazioni più frequenti con i membri non familiari, riducendo gli effetti indiretti della vaccinazione domestica.

Tuttavia, la *protezione indiretta* si verifica anche negli ambienti della comunità. I bambini beneficiano della vaccinazione degli insegnanti e, sempre più, dei loro compagni di classe. Da quando sono stati condotti questi studi, in **Israele** l'idoneità al vaccino si è estesa ai bambini di età compresa tra **5 e 11 anni** e in un immediato futuro potrebbero essere disponibili vaccini per bambini di età pari o superiore a **6 mesi**.

I *database israeliani* e quelli provenienti dalle ricerche in altri paesi sono fondamentali per una valutazione continua.

E' indispensabile avere una quantificazione degli effetti indiretti determinati dalla **"onda Omicron"** e la misurazione dei booster di terza e quarta dose che **Israele** ha distribuito alle popolazioni ad alto rischio nel gennaio 2022.

Si spera che i vaccini intranasali contro il COVID-19, alcuni dei quali sono attualmente in fase di sperimentazione clinica possano conferire un'elevata protezione contro malattie gravi e un

impatto maggiore sulla trasmissione e confermare definitivamente il dato che una *immunità mucosale rafforzata* può prevenire l'infezione. (Alu A 2022)

I vaccini COVID-19 costituiscono indubbiamente una protezione eccezionale contro malattie gravi e hanno ridotto la trasmissione. In particolare, la *protezione indiretta* non è del tipo “tutto o niente” ma aumenta con ogni persona appena immunizzata. Garantire che le nostre comunità siano ben vaccinate è una priorità importante.



Riferimenti

- Hayek S et al. **Indirect protection of children from SARS-CoV-2 infection through parental vaccination.** Science. 2022 Mar 11;375(6585):1155-1159.
- Prunas O et al. **Vaccination with BNT162b2 reduces transmission of SARS-CoV-2 to household contacts in Israel.** Science. 2022 Mar 11;375(6585):1151-1154.
- Trollfors B et al. **Immunization of children with pertussis toxoid decreases spread of pertussis within the family.** Pediatr Infect Dis J. 1998 Mar;17(3):196-9.
- Hayward AC et al. **Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial.** BMJ. 2006 Dec 16;333(7581):1241.
- Alu A et al. **Intranasal COVID-19 vaccines: From bench to bed.** EBioMedicine. 2022 Feb;76:103841.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 4 Maggio 2021

COVI-VAC, Parte Prima:la sintesi di un vaccino vivo attenuato in silico

La sfida più grande, per costruire un vaccino vivo attenuato è bloccare le sequenze geniche dei punti responsabili della sua patogenicità e nel contempo attivare quelle che regolano la sua attività capaci di attivare le reazioni immunitarie dell'ospite. Per fare questo è indispensabile nella fase di attenuazione realizzare delle mutazioni mirate nelle sequenze responsabili rispettivamente della sua aggressività e della sua antigenicità . Un esempio paradigmatico è dato dalle innumerevoli difficoltà fino ad oggi incontrate per la realizzazione di un vaccino contro le infezioni da RSV virus respiratorio sinciziale L'RSV è la causa più comune di infezione del tratto respiratorio inferiore nei bambini

Ogni anno nel mondo si verificano circa 34 milioni di infezioni da RSV nei bambini di età inferiore ai 5 anni, di cui circa il 10% richiede il ricovero in ospedale. Negli Stati Uniti si stima che circa 4.500 - 11.000 decessi all'anno (principalmente tra gli anziani) siano attribuiti all'infezione da RSV. Questi dati consentono di affermare che l'RSV il secondo virus respiratorio più mortale dopo l'influenza. L' impatto relativo delle infezioni da RSV è doppio rispetto a quello dell'influenza nei bambini di età compresa tra 0 e 7 anni e sei volte quello dell'influenza nei bambini di età inferiore a 2 anni, come misurato dalla frequenza delle visite al pronto soccorso e dallo studio medico (Bourgeois FT 2009) Nonostante la rilevanza clinica ad oggi non ci sono vaccini autorizzati contro l'RSV. Lo sviluppo di un vaccino contro l'RSV è stato ostacolato dall'esito disastroso di una sperimentazione clinica negli anni '60 che utilizzava un vaccino contro l'RSV inattivato con formalina (FI-RSV).

In questo studio, i bambini vaccinati hanno successivamente espresso una malattia da RSV avanzata (ERD) quando sono stati naturalmente infettati da RSV di tipo selvatico circolante, provocando più ricoveri e persino due decessi nella coorte del vaccino. Si ritiene che l'ERD derivi dall'assenza di risposta citotossica dei linfociti T CD8 + e da un'insufficiente risposta anticorpale neutralizzante che non solo non riesce a prevenire la reinfezione, ma favorisce anche una risposta eccessivamente esuberante di T H 2 alla riesposizione (Durbin AP 2003) I vaccini vivi attenuati contro RSV potrebbero fornire diversi vantaggi rispetto ai vaccini uccisi o a base di proteine per ottenere l'immunizzazione di bambini piccoli e anziani quali : -induzione dell'immunità innata -risposta umorale (anticorpi neutralizzanti) - attivazione cellulare T CD8) analoga al infezione naturale, - rischio ridotto di malattia da RSV potenziata associata al vaccino -capacità del vaccino di replicarsi nel tratto respiratorio superiore anche in presenza di anticorpi neutralizzanti (che sono principalmente circolatori) - possibilità di una somministrazione intranasale.

La biologia sintetica e gli algoritmi nella costruzione di vaccini vivi attenuati in silico...

(Per continuare vai all'originale)