

8. Giugno

## Strategie vaccinali per l'autunno

*Impossibile non è una regola, è una sfida.  
Impossibile non è uguale per tutti.  
Impossibile non è per sempre  
Muhammad Ali*

L'emergere di varianti rappresenta una sfida per i vaccini e le strategie di vaccinazione attuali perché con l'aumento del numero di mutazioni all'interno degli *epitopi di Spike* c'è il rischio di un calo dell'efficacia del vaccino. Gli scenari futuri, a cominciare già dal prossimo autunno, autunnale saranno quelli di aggiornare periodicamente i vaccini a disposizione in modo simile al programma annuale sull'influenza.

Tuttavia, il *processo decisionale* che guiderà l'aggiornamento dovrà basarsi sia sulla risposta immunitaria che si realizza nel "mondo reale" che su prove sperimentali convincenti. I dati attualmente disponibili indicano che gli attuali vaccini COVID-19 riducono il rischio di infezione, ma questa protezione è incompleta e diminuisce rapidamente entro poche settimane dalla seconda dose .

Al contrario, la vaccinazione iniziale con *mRNA* a doppia dose è altamente protettiva contro malattie gravi **per più di 5** mesi *dalle varianti Wuhan e Delta*. Tuttavia questa efficacia è inferiore e dura meno contro l'infezione da *Omicron*, ma è fortemente potenziata da una **terza dose**.

Pertanto, ad oggi, non è realistico aspettarsi una protezione duratura dai vaccini COVID-19 dall'infezione da SARS-CoV-2 ; l'obiettivo dei vaccini COVID-19 dovrebbe essere quello di fornire la massima efficacia e durata contro malattie gravi mediate da nuove varianti, incluso *Omicron* e le prossime varianti che si presenteranno.

Attualmente, non ci sono *marcatori della protezione* contro malattie gravi né per la sua durata. La *rapida contrazione della risposta anticorpale*, le *quantità sieriche di IgG* non sono un solido e affidabile correlato immunitario.

I **linfociti B** e **Tmemory** circolanti che persistono per mesi dopo l'infezione o la vaccinazione e potrebbero fornire informazioni sulla natura della risposta e definire preziosi suggerimenti per la definizione di biomarcatori.

Due studi recentemente pubblicati su *Science Immunology* affrontano il modo in cui la memoria immunitaria indotta dal vaccino può riconoscere e rispondere a infezioni "rivoluzionarie" riconducibili alla variante *SARS-CoV-2 Omicron BA.1* .

Gli studi del team di **Jasmin Quandt** del *BioNTech di Mainz-Germany*.



E quello di **Chengzi Kaku** , dei *laboratori Adimab, Lebanon*



Entrambi i team hanno valutato la *risposta anticorpale* indotta dal vaccino in individui vaccinati con *mRNA* a doppia o tripla dose (BNT162b2 o mRNA-1273). Entrambi hanno dimostrato che le **quantità di anticorpi diminuiscono tra uno e sei mesi dopo la seconda dose, ma sono aumentate dopo la terza dose**. È importante sottolineare che il riconoscimento relativo di VoC è fortemente potenziato, dimostrando così una *migliore capacità di protezione anche contro Omicron*.

Il **team di Mainz** ha esaminato gruppi separati di individui che hanno manifestato un'infezione breakthrough di *omicron BA.1* dopo la loro seconda o terza dose di *BNT162b2*. Questi hanno mostrato un elevato riconoscimento delle varianti con gradi di neutralizzazione simili tra le varianti *Wuhan*, *Beta*, *Delta* e *Omicron* dopo la dose 3 o dopo l'infezione da *Omicron*.

Gli autori hanno contemporaneamente valutato il compartimento delle cellule **B memory (Bmem)** con una serie di costrutti di Spike o di dominio di legame del recettore (RBD) che sono stati tetramerizzati con una streptavidina coniugata con fluorocromo.

Ciò ha consentito la valutazione citometrica a flusso delle cellule **Bmem** che hanno riconosciuto ciascuno dei VoC. Sono state identificate frequenze simili di cellule **Bmem** specifiche per ciascuna delle varianti.

Mentre l'infezione da *Omicron* ha portato a grandi aumenti di **Bmem specifici** per Spike e RBD, queste frequenze sono state ampliate per ciascuna delle varianti (Wuhan, Alpha, Delta, Omicron BA.1).

Attraverso il **gating combinatorio**, è stato dimostrato che la maggior parte delle *cellule Bmem* riconosce ciascuna delle varianti e che il compartimento **Bmem circolante** indotto dalla vaccinazione ha la capacità di rispondere a ciascuno degli attuali VoC ed è la probabile fonte dell'aumento della capacità di neutralizzazione di *Omicron* dopo una terza vaccinazione o infezione da *Omicron*.

Il **team della Adimab** ha eseguito analisi cellulari e molecolari dettagliate sulle *cellule Bmem* dopo l'infezione da rottura, mostrando un'espansione relativa del **Bmem reattivo** RBD a scapito del *dominio N-terminale (NTD)* o del riconoscimento *S2*

Tuttavia, le frequenze relative del **Bmem** specifico di Wuhan RBD che riconoscevano la variante *Omicron BA.1* erano simili a quelle dopo la vaccinazione a tripla dose (65-75%).

Inoltre attraverso l'ordinamento unicellulare di **410 cellule Bmem** specifiche per RBD da cinque donatori, sono state analizzate le *sequenze geniche delle immunoglobuline* e la loro capacità di legame gli anticorpi corrispondenti prodotti in modo modalità ricombinante.

Quasi tutti i *geni* che codificavano anticorpi contenevano *mutazioni somatiche* e quasi tutti gli anticorpi si legavano con maggiore affinità a *Wuhan RBD* rispetto alla variante *Omicron BA.1*.

Pertanto, la risposta all'infezione "rivoluzionaria" sembra essere dominata da un richiamo del **Bmem** indotto dal vaccino con la capacità di riconoscere *Omicron*.

**In conclusione** entrambi i lavori consentono di monitorare il **Bmem** dopo i richiami del vaccino e alla loro capacità di rispondere all'infezione da *Omicron*

Questi studi ci forniscono informazioni sulle basi immunologiche dell'efficacia del vaccino contro l'attuale VoC, e ci dicono che la capacità di rispondere alle varianti si basa sull'affinità anticorpale e sulla diversità.

Un miglioramento dell'affinità può essere raggiunto dai richiami del vaccino anche se migliorare la diversità non sarà così semplice. Le risposte a nuove specificità richiederanno il coinvolgimento di

cellule “**B ingenuae**” e potremmo aver bisogno di metodi per aumentare le loro risposte rispetto a quelle dei **Bmem esistenti**.

In alternativa, esiste la possibilità di modificare le formulazioni dei vaccini per andare oltre le varianti di Spike. La risposta dei **linfociti B** dipende fortemente dall'aiuto dei **linfociti T** ed è diventato chiaro che i **linfociti T** che riconoscono bersagli diversi da Spike sono importanti nella risposta all'infezione da SARS-CoV-2

L'inclusione di altri bersagli strutturali (nucleocapside, proteina di membrana) e non strutturali (nsp3, nsp4, ORF3a e ORF8) rafforzerebbe le risposte dei **linfociti T**, ma diversificherebbe anche il **Bmem** e le risposte anticorpali.

Sebbene questi bersagli non inducano risposte neutralizzanti, questi sono meno inclini alla mutazione e genereranno **Bmem** che sono rilevanti contro le varianti future, supportando altri aspetti della risposta immunitaria.

### Riferimenti

-Kaku CI et al. **Recall of pre-existing cross-reactive B cell memory following Omicron BA.1 breakthrough infection**. Sci Immunol. 2022 May 12:eabq3511.

-Quandt J et al **Omicron BA.1 breakthrough infection drives cross-variant neutralization and memory B cell formation against conserved epitopes**. Sci Immunol. 2022 Jun 2:eabq2427.

### Utile integrazione

-van Zelm MC. **Immune memory to SARS-CoV-2 Omicron BA.1 breakthrough infections: To change the vaccine or not?** Sci Immunol. 2022 Jun 2:eabq5901.

### Un anno fa... Baedeker/Replay del 8 giugno 2021

*La variante Delta : much ado about nothing?*

Un rapporto pubblicato pochi giorni fa (4 giugno) dal Nhs (Sistema Sanitario Nazionale Britannico) riferiva di 12.431 casi provocati da una nuova variante chiamata “Alpha o variante indiana” e ribattezzata secondo la nuova nomenclatura introdotta dall’Organizzazione Mondiale della Sanità come Delta (o B.1.617.2). Per inciso ricordo che in fisica la lettera delta maiuscola  $\Delta$  oltre a indicare alcune delle particelle subatomiche indica anche l’incertezza assoluta o relativa. Adam Kucharski, epidemiologo alla London School of Hygiene and Tropical Medicine e consulente governativo, ritiene che questa variante rappresenti un “segnale preoccupante” e che possa determinare una impennata di ricoveri ospedalieri.

Chris Hopson, alto dirigente del (Nhs), ha evidenziato che l’incremento dei ricoveri abbia riguardato finora in maggioranza pazienti più giovani e non ancora pienamente vaccinati e non sia stato comunque “molto significativo” se paragonato ai prevedibili rimbalzi che fanno seguito ad una vaccinazione massiva a conferma del fatto che “i vaccini sembrano aver spezzato la catena fra i contagi da Covid-19 e la possibilità di ammalarsi gravemente o di morire”.

Infatti a complicare il quadro si aggiunge una ricerca pubblicata su Lancet da Emma Wall e David Bauer, entrambi dell’Istituto Francis Crick secondo cui gli anticorpi prodotti dalle persone che hanno ricevuto entrambi le dosi del vaccino Pfizer /BioN Tech tendono a essere oltre cinque volte meno efficaci contro la variante delta. Gli autori dello studio ammettono tuttavia che “è difficile valutare con precisione fino a che punto la riduzione degli anticorpi registrata potrà avere un impatto sull’efficacia del vaccino”, così come è difficile prevedere gli effetti sulla gravità che la variante Delta malattia potrebbe avere in una popolazione vaccinata“. Voglio sottolineare che il 73% dei casi Delta riguarda persone non vaccinate e solo il 3,7% coloro che hanno ricevuto entrambe le dosi, mentre solo il 5% delle persone ricoverate con questa variante ha ricevuto le due dosi.

Poiché i “social” ed i “media” hanno nuovamente ripreso la “drammatizzazione infodemica” delle varianti, che presumo continueranno per tutta l’estate, allego il lavoro sulla variante Delta pubblicato su Lancet e consultabile in rete nelle sue appendici ricche di informazione tecnica importanti per gli addetti ai lavori.

**Se ne avere voglia vi invito a rileggere quanto già scritto su Baedeker sulle varianti per meglio seguire i dibattiti futuri: 21.01.21 :**

**Avviso ai lettori di Baedeker: sono in arrivo le “varianti”**

04.02.21: La variante inglese

07.02.21: Variante Sudafricana: un pericolo per gli adolescenti ?

08.02.21: La variante Brasiliana-Giapponese

09.02.21: Sono i vaccini ad indurre la formazione delle varianti ?

11.02.21:Cambio di paradigma: tracciare il covid-19 piuttosto che le persone

12.02.21:Perché siamo assenti dalla piattaforma GISAIID? 16.02.21:Perché le varianti mi preoccupano

17.02.21:Perché la “variante britannica linea B.1.1.7” genera panico?

18.02.21:Un “dettaglio molecolare” consente di riconoscere le varianti inglesi ed africane

22.02.21:Una settimana sud-africana 23.02.21:L’alba delle varianti

25.02.21:Le sei domande che le varianti ci pongono

06.04.21:La definizione di un titolo protettivo anticorpale per un vaccino anti Sars-cov2

01.05.21: Le tante incertezze della variante indiana 14.05.21: Il genoma di Sars-cov-2, ieri, oggi e domani?

02.06.21: Previsioni meteo pandemiche per l’estate...

Può risultare utile rileggere anche la

SINOSSI #38. Sars-cov-2 è diventato più “buono” o più “cattivo” ? Dorp L et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. Infect Genet Evol. 2020 Sep;83:104351.

**(Per continuare vai all’originale)**