

7.Luglio

Quanti anticorpi anti spike mi restano ancora?

*Alla fine tutto andrà bene.
Se non va bene, allora non è la fine.*
Ed Sheeran

Dopo la vaccinazione (Pfizer/Moderna), il livello di *anticorpi dell'immunoglobulina G (IgG)* e *dell'immunoglobulina M (IgM)* contro il coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave aumenta in 10 giorni (Wei J 2021) . La loro quantità è direttamente correlata alla neutralizzazione del virus.

Poiché gli anticorpi prontamente disponibili nel sangue potrebbero teoricamente neutralizzare i virus in circolo più facilmente di quelli senza, *i livelli sierici di anticorpi, inclusi sia l'anticorpo neutralizzante che l'anticorpo legante*, sono stati ipotizzati come un potente correlato della protezione immunitaria.

Tuttavia, diversi report hanno chiaramente dimostrato che l'immunogenicità varia con diversi ordini di grandezza a seconda dei tipi di vaccino (Lim WW 2021) il che implica un'efficacia quanto mai variabile.

Più criticamente sappiamo anche che il livello di anticorpi diminuisce in maniera individuale più o meno rapidamente (Ibarrondo FJ, 2020) suggerendo con il tempo, il decadimento progressivo della protezione immunitaria.

Pertanto, ignoriamo lo stato della protezione ottenuto mediante la vaccinazione e della sua durata.

La misurazione del livello di anticorpi potrebbe fornire un indice diretto per la valutazione dello stato immunitario di un individuo.

I test immunologici convenzionali come il test immunoenzimatico (ELISA) e il test immunologico a chemiluminescenza sono i *test standard* utilizzati per il rilevamento degli anticorpi.

Tuttavia, questi test richiedono esperti professionisti in laboratori accreditati per eseguire le procedure e interpretare i risultati, sono costosi e tecnicamente complessi.

A causa delle strutture mediche sopraffatte durante la pandemia, test rapidi come il test *immunologico a flusso laterale (LFIA)* vengono ampiamente utilizzati per la loro semplicità di esecuzione e nella registrazione dei segnali

Tuttavia, *LFIA* utilizza l'aspetto di bande di colore che tuttavia forniscono solo risultati qualitativi, cioè sì/no. Inoltre, è stato segnalato che *LFIA* è considerato come "insensibile e ambiguo" tranne quando utilizzato in pazienti sintomatici e gravemente malati (Escribano P 2020)

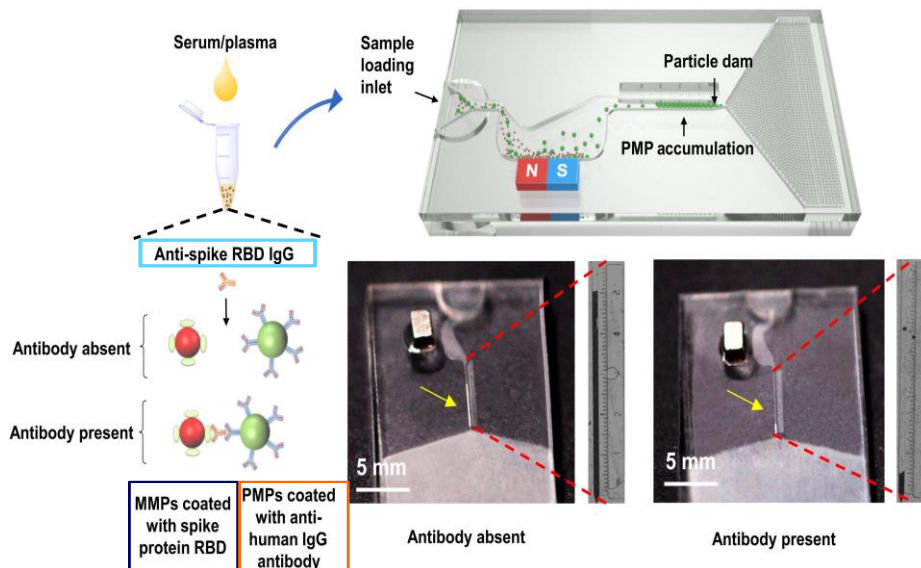
Per ottenere valutazioni quantitative pur mantenendo un'interfaccia semplice e intuitiva, sono stati proposti e vengono variamente utilizzati per condurre saggi immunologici in *dispositivi miniaturizzati* utilizzando principi come *ELISA*, *elettrochimica*, *risonanza plasmonica di superficie* e *fluorescenza* .

Tuttavia, la *quantificazione del segnale* richiede moduli di rilevamento aggiuntivi, (*ad esempio fibre ottiche, sorgenti luminose, amperometri o fotorilevatori,*) per misurare l'assorbanza ottica o l'intensità della fluorescenza. Le impostazioni personalizzate sono necessarie durante la miniaturizzazione, il che le rende ancora basate sul laboratorio e non portano necessariamente alla semplicità.

Il **Department of Biomedical Engineering**, *City University of Hong Kong* ha nei giorni scorsi pubblicato un report che descrive un *dispositivo microfluidico* decentralizzato e privo di strumentazione che consente la visualizzazione diretta dei livelli di anticorpi SARS-CoV-2 (Wu M, 2022)



Gli anticorpi IgG contro il dominio di legame del recettore della proteina della punta SARS-CoV-2 (anti-spike RBD IgG) sono stati scelti come target di rilevamento a causa della loro capacità di neutralizzare virus SARS-CoV-2 sia vivi che pseudotipi



L'anticorpo IgG contro il dominio di legame del recettore della proteina della punta SARS-CoV-2 (IgG anti-spike RBD) nel siero/plasma si lega contemporaneamente alle **microparticelle magnetiche (MMP)** rivestite con la spike protein e le **microparticelle di polistirene (PMP)** rivestite con anticorpi IgG anti-umane, formando MMP-anticorpi-PMP. Dopo il caricamento su un chip microfluidico a guida capillare, le **MMP** e le **MMP-anticorpi-PMP** vengono separate automaticamente in un separatore magnetico. Allo stesso tempo, i **PMP liberi** continuano a fluire fino a quando non vengono intrappolati in una diga di particelle con un ugello restringente. Pertanto, il livello di **IgG RBD anti-spike** può essere visualizzato quantitativamente dalla lunghezza dell'accumulo di **PMP** senza utilizzare alcun modulo di rilevamento

Per rilevare questi anticorpi, le **microparticelle magnetiche (MMP)** vengono modificate con la proteina **spike RBD** per garantire il legame specifico alle **IgG anti-spike RBD**, mentre le

microparticelle di polistirene (PMP) vengono modificate con anticorpi secondari contro IgG umane (IgG anti-umane). Pertanto, l'attuale RBD IgG anti-spike si legherebbe contemporaneamente a MMP e PMP, formando MMP-anticorpi-PMP.

Caricata su un *chip microfluidico* a guida capillare, la soluzione di particelle scorre prima attraverso un separatore magnetico che rimuove le MMP e le MMP-anticorpi-PMP.

Allo stesso tempo, le PMP libere continuano a fluire fino a quando non vengono intrappolate in una diga di particelle. Di conseguenza, si forma un accumulo di PMP con una lunghezza inversamente proporzionale al livello di anticorpi e quantificabile ad occhio nudo.

Rispetto alle tradizionali strisce di flusso laterali, il dispositivo microfluidico è altrettanto semplice da usare, senza strumenti, e basso costo, ma con una sensibilità notevolmente migliorata e risultati quantitativi chiari grazie all'accumulo di PMP.

Simile a un **normale termometro a mercurio**, il risultato è leggibile attraverso questo chip microfluidico (immunometro ?) e sicuramente non ambiguo

Pertanto, questo prototipo appena trasformato in un dispositivo (settembre?) sarà particolarmente adatto per il pubblico in generale, per controllare regolarmente la protezione immunitaria nei reparti ospedalieri, al controllo degli ingressi di frontiera o in altri settori pubblici, costituendo una pratica soluzione per accelerare la ripresa economica senza sovraccaricare i sistemi sanitari.

Il report inoltre segnala che :

Il **LOD** e la gamma dinamica possono essere regolati regolando il tempo di incubazione per adattarsi a diversi scenari, ad esempio per una maggiore sensibilità :

LOD: 13,3 ng/ml; tempo da campione a risposta: 70 min; gamma dinamica: da 5 a 1000 ng/ml

o test rapidi

LOD: 57,8 ng/ml; tempo da campione a risposta: 20 min; range dinamico: da 50 a 3000 ng/ml.

Analizzando campioni di plasma non diluito da vaccinati, la media (intervallo) del livello di IgG anti-spike RBD è

1080,8 (da 100 a 2500) ng/ml per i vaccinati con mRNA

30,2 (da 0 a 120) ng/ml per i vaccinati inattivati

entrambi i livelli decadono significativamente in 45 giorni.

Riferimenti

-Wei J et al **COVID-19 Infection Survey team. Antibody responses to SARS-CoV-2 vaccines in 45,965 adults from the general population of the United Kingdom.** Nat Microbiol. 2021 Sep;6(9):1140-1149.

-Lim WW et al. **Comparative immunogenicity of mRNA and inactivated vaccines against COVID-19.** Lancet Microbe. 2021 Sep;2(9):e423.

-Ibarrondo FJ et al. **Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Sep 10;383(11):1085-1087.

-Escribano P et al. **Detection of SARS-CoV-2 antibodies is insufficient for the diagnosis of active or cured COVID-19.** Sci Rep. 2020 Nov 16;10(1):19893.

-Wu M et al. **Microfluidic particle dam for direct visualization of SARS-CoV-2 antibody levels in COVID-19 vaccinees.** Sci Adv. 2022 Jun 3;8(22):eabn6064.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 7 luglio 2021

Cyberchondria vaccinica (parte seconda)

La cybercondria è una nuova sindrome compulsiva digitale transdiagnostica? E' quello che il team di Matteo Vismara del Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche Luigi Sacco si chiede in un dettagliato report che consiglio di leggere per riflettere sulla pervasività di Internet nel processo diagnostico e terapeutico ed in particolare, per gli effetti devastanti che può esercitare sulla consapevolezza dello stato di salute nel paziente stesso. Due importanti visionari di questo secolo ci hanno invitato a riflettere che i progressi tecnologici hanno semplicemente fornito mezzi sempre più efficienti per regredire (Aldous Huxley) e che ogni tecnologia ha il potere di ottundere la consapevolezza umana e di calarci in una condizione di dipendenza inconsapevole (Marshall McLuhan). Le parole che vengono spesso associate a "dipendenza" includono termini come ossessivo, eccessivo, distruttivo, compulsivo, abituale, attaccato e dipendente.

E' innegabile che siamo dipendenti dalle tecnologie e che più è evoluta la tecnologia, più ne siamo schiavi. Tuttavia la differenza sostanziale tra la tecnologia e la schiavitù è che gli schiavi sono pienamente consapevoli del fatto di non essere liberi. Ieri abbiamo visto come la cyberchondria (CYB) è stata associata ad un comportamento caratterizzato da un'eccessiva e compulsiva ricerca online di informazioni mediche che può determinare un aumento i livelli di ansia per la salute dello stesso lettore. Sebbene la CYB abbia ricevuto una certa attenzione da parte degli addetti ai lavori, non c'è consenso unanime su molti dei suoi aspetti.

La revue dei ricercatori del Sacco esamina dettagliatamente la letteratura pubblicata sulla definizione di CYB, la sua valutazione, l'epidemiologia, costi e oneri, modelli psicologici e meccanismi associati a CYB, in particolare le relazioni tra CYB e disturbi mentali e strategie di prevenzione e trattamento attraverso un riscontro sistematico di tutti i documenti sottoposti a revisione paritaria pubblicati nei database PubMed, PsycINFO e Cochrane Library. Sono stati così selezionati 61 articoli. Quasi tutti studi descrittivi e trasversali, che hanno reclutato prevalentemente una popolazione studentesca/universitaria raccogliendo dati di autovalutazione tramite sondaggi online. I dati su epidemiologia, caratteristiche cliniche, decorso, comorbilità e interventi terapeutici sono risultati tuttavia scarsi. CYB ha mostrato un'associazione con ansia per la salute, ipocondria e disturbo ossessivo-compulsivo (DOC). In particolare ha nettamente evidenziato un utilizzo problematico di Internet (PUI).

La storia di Giorgio Giorgio, 30 anni, single impenitente impiegato al comune di una città della Brianza in cui è nato e dove risiede si rifiuta di vaccinarsi e di sottoporsi ad un tampone per la ricerca di SARS-2 Giorgio, che non ha precedenti psichiatrici, lo scorso mese si è rivolto a un servizio di terapia cognitivo comportamentale (CBT) di cure primarie riferendo che Nove mesi prima, dopo aver ingerito durante una serata in discoteca una compressa di Ecstasy (3,4-etilendiossimetamfetamina (MDMA) è "sballato" nei giorni successivi è andato incontro a continui attacchi di panico. Dopo aver consultato vari siti su internet relativi al MDMA, è diventato preda di pensieri intrusivi sull'Ecstasy convinto che gli avesse danneggiato il cervello causando una condizione schizofrenica permanente.

Diventato ipersensibile ai suoni e ai movimenti li interpretava erroneamente come una prova di una condizione psicopatologica instauratasi. Nei giorni successivi una drammatica coincidenza, la morte di un cugino per infarto e tromboembolia, lo aveva spinto a visionare tutti i siti raggiungibili portandolo alla convinzione che potesse aver ereditato una malattia cardiaca dai suoi genitori e ha cominciato a interpretare il suo ritmo cardiaco come irregolare, iniziando un auto controllo

compulsivo (24h24) del polso visitando ripetutamente il suo medico di base. Due ECG normali, un'olter e le assicurazioni di specialisti sono serviti a poco o a nulla. Continua a cercare compulsivamente in Internet informazioni sui danni cerebrali o sui disturbi fisici indotti dall'MDMA, visita quotidianamente (durante l'orario di lavoro) molti siti Web medici e forum di pazienti, trascorrendo infine diverse ore al giorno a volte fino a tarda notte, il che ha sta influenzando negativamente anche sul suo lavoro. Ammette che la ricerca online di informazioni mediche lo ha reso più ansioso e ha aumentato la vigilanza, il controllo del corpo, i sintomi di panico e crede sempre meno ai medici che consulta.

Attualmente si è auto prescritto vitamina D, magnesio, olio di pesce e multivitaminici e ha riferito di sentirsi meglio al 75%. Alla valutazione psicometrica, ha ottenuto un punteggio di 29/54 nello Short Health Anxiety Inventory. Adesso rifiuta di vaccinarsi con Astra-Zeneca, ma anche con Pfizer, J&J adducendo tra i motivi di avere una tendenza familiare alla tromboembolia. La revue ci dice come sia complesso e a volte troppo semplicistico rubricare il caso di Giorgio come una cibercondria in un soggetto che rifiuta di vaccinarsi adducendo quello che ha letto da internet. L'invito è a leggere nel dettaglio i paragrafi relativi :

(per continuare vai all'originale)