

2.novembre

La strategia “Prime & Spike” per una immunità ampiamente neutralizzante

*Nell'elaborare una strategia è importante riuscire a vedere
le cose che sono ancora distanti come se fossero vicine
ed avere una visione distaccata delle cose che, invece, sono più prossime.*
Miyamoto Musashi

I vaccini SARS-CoV-2 attualmente approvati si basano sulla *somministrazione intramuscolare (IM)*, che induce *alti livelli di anticorpi circolanti*, *cellule B memory* e cellule *T CD4 + e CD8 + effettrici circolanti* sia in modelli animali che nell'uomo.

Tuttavia, i *vaccini parenterali non inducono* livelli elevati di memoria immunitaria antivirale nei siti di infezione, come le *cellule di memoria B (B RM)* residenti nei tessuti e le *cellule T (T RM)* nonché le *IgG mucose* e le *IgA dimeriche*.

Ciò contrasta nettamente con *l'infezione nell'uomo* e nel topo, dove *CD8 + T RM* e *IgA* della mucosa sono fortemente indotti

I vaccini mirati alla mucosa respiratoria potrebbero ovviare alle carenze della vaccinazione parenterale, poiché recenti valutazioni di *vettori adenovirali* codificanti per spike SARS-CoV-2 somministrati *per via intranasale* hanno mostrato *immunogenicità della mucosa*, protezione e riduzione della diffusione virale nei topi, criceti e primati non umani. (Vedi Badeker)

Sebbene la somministrazione respiratoria primaria dei vaccini induca *l'immunità della mucosa*, il *priming sistemico*, seguito da un *potenziamento intranasale (IN)* si traduce in un'immunità simile ai regimi sistemici di primi-boost, ma con una maggiore immunità della mucosa.

La maggior parte degli esempi di vaccini a subunità ricombinanti somministrati per via sistemica o *IN* sono co-formulati con adiuvanti per migliorare l'immunogenicità.

Tuttavia, la somministrazione di vaccini attraverso la *via respiratoria* nell'uomo si è rivelata difficile.

Ci sono stati casi di vaccino inattivato *adiuvato con IN* per l'influenza stagionale che ha portato alla *paralisi di Bell*, probabilmente causata da una specifica tossina adiuvante che media l'infiammazione dei neuroni del settimo nervo cranico: il facciale. (Vedi allegato)

Il team di **Tianyang Mao** del *Department of Immunobiology, Yale University*



questa settimana ha proposto in un preprint la strategia “**Prime&Spike**” che sfrutta *l'immunità esistente generata dalla vaccinazione primaria (prime)* per suscitare la memoria immunitaria della

mucosa all'interno del tratto respiratorio *utilizzando booster di spike intranasali non adiuvati (spike)*.

Mao T et al. Unadjuvanted intranasal spike vaccine booster elicits robust protective mucosal immunity against sarbecoviruses. bioRxiv [Preprint]. 2022 Jan 26:2022.01.24.477597.

La strategia combina l'immunizzazione intramuscolare con *un vaccino mRNA-LNP* seguito da un *boosting intranasale* con proteine spike non adiuvate o un mRNA di spike incapsulante poliplex immunosilenzioso.

La risposta mucosa potenziata determina una espansione delle cellule *CD8 + T RM* antigene-specifiche, *CD4 + T RM* e *B RM*, nonché dalla *secrezione mucosa di IgA e IgG*.

La strategia porta a risposte durature con efficacia protettiva del vaccino a 118 giorni dall'inizio della vaccinazione.

"Prime&Spike" è protettivo nei criceti e blocca la trasmissione virale in modo più efficace rispetto all'mRNA-LNP prime-boost.

Sebbene l'obiettivo della vaccinazione sia stato quello di prevenire la morbilità e la mortalità individuali, l'evoluzione di SARS-CoV-2 ha evidenziato la necessità di vaccini della mucosa rapidamente dispiegabili che prevengano anche la trasmissione.

"Prime&Spike" mostra risultati promettenti nel ridurre sia l'infezione che la trasmissione.

Ottenere una robusta immunità della mucosa è vitale per controllare questa pandemia e sarà sicuramente importante per la prossima.

A proposito della somministrazione intranasale

Studi preclinici sia sul SARS-CoV-2 che sull'influenza hanno dimostrato che la vaccinazione intranasale riduce la diffusione e la trasmissione virale rispetto ai vaccini parenterali *van Doremalen N et al Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical models. Sci Transl Med. 2021 Aug 18;13(607):eabh0755.*

Nonostante questi studi, esiste un solo vaccino della mucosa respiratoria attualmente approvato, **FluMist**, che si basa su un virus influenzale vivo attenuato. **FluMist** è controindicato nelle persone con patologie respiratorie sottostanti ed è approvato solo per i giovani. Inoltre, i vaccini vivi attenuati non sono suscettibili di una rapida implementazione, poiché questa tecnologia richiede un'ampia ricerca e sviluppo.

Di conseguenza, la maggior parte degli studi clinici attuali sui vaccini SARS-CoV-2 somministrati per via mucosa si basano su vettori virali carenti di replicazione o attenuati. Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di questi approcci non sono state ancora stabilite, soprattutto perché un'immunità preesistente a questi vettori può portare a una ridotta immunogenicità come riportato dal **report** del Dipartimento di Microbiologia-Immunologia della Northwestern University.

Le conoscenze su come il dosaggio del vaccino influenzi le risposte immunitarie sono ancora limitate. Ad esempio la dose di innesco di un vaccino SARS-CoV-2 a base di adenovirus può influenzare l'immunità a lungo termine al SARS-CoV-2. Il vaccino prime somministrato a una dose standard a una dose 1000 volte inferiore, seguita da un boost con la dose standard 4 settimane dopo. Inizialmente, la dose iniziale bassa induceva risposte immunitarie inferiori rispetto alla dose iniziale standard. Tuttavia, il primo a basso dosaggio ha suscitato risposte immunitarie qualitativamente superiori e, al momento del potenziamento, hanno mostrato capacità di richiamo e funzionalità sostanzialmente più potenti. . Questi risultati mostrano

un vantaggio inaspettato del frazionamento delle prime dosi del vaccino, garantendo una rivalutazione dei protocolli di sperimentazione del vaccino per SARS-CoV-2 e altri agenti patogeni.

Sanchez S et al. Fractionating a COVID-19 Ad5-vectored vaccine improves virus-specific immunity. Sci Immunol. 2021 Dec 3;6(66):eabi8635.

In effetti, alcuni vaccini della mucosa a base di vettori, inclusi due candidati **Merck V590** e **V591**, sono già stati abbandonati dopo che gli studi clinici di fase 1 hanno mostrato una scarsa immunogenicità, mentre i candidati di **Bharat Biotech** e **CanSino** sono stati recentemente approvati

“Prime&Spike” è probabilmente ampiamente applicabile come richiamo contro i nuovi COV SARS-CoV-2 in un individuo precedentemente vaccinato o come strategia di immunizzazione primaria de novo per agenti patogeni respiratori emergenti.

Considerazioni e conclusioni

Sebbene sia possibile che i risultati nel lavoro del team di **Tianyang** si basino su caratteristiche specifiche dell'innesco di uno specifico mRNA-LNP, e probabile che questo approccio funzionerà probabilmente con altri regimi di immunizzazione primaria o nel caso di precedente infezione.

Nonostante lo studio valuti una singola dose di mRNA-LNP prima del potenziamento di IN, ci aspetteremmo che il potenziamento di IN non adiuvato sia altrettanto efficace, se non di più, in individui che hanno ricevuto più vaccinazioni precedenti, perché **“Prime&Spike”** sembra sfruttare l'immunità preesistente piuttosto che esserne inibito.

Inoltre, è stato dimostrato che il picco altamente stabilizzato migliora la sua immunogenicità e che l'applicazione di questa strategia di vaccinazione ad altri agenti patogeni può richiedere l'aggiunta di mutazioni stabilizzanti per consentire un potenziamento non adiuvato.

Lo studio, a mio avviso, caratterizza un metodo per lo sviluppo dell'immunità mucosa a SARS-CoV-2 senza l'uso di adiuvanti o virus o vettori replicanti in due diversi modelli di vaccino preclinico ben convalidati. Questi risultati sono incoraggianti ma richiedono un'ulteriore convalida e ottimizzazione per l'uso umano. Un dato certo è che SARS-CoV-2 continuerà ad evolversi e diventerà più immune, evasivo e trasmissibile.

La paralisi di Bell

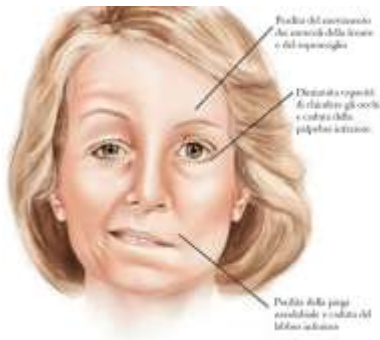
La paralisi di Bell (un tipo di paralisi del nervo facciale) è una debolezza o una paralisi improvvisa dei muscoli di un lato del viso dovuta a un malfunzionamento del 7° nervo cranico (nervo facciale).

Dopo l'introduzione di un vaccino antinfluenzale intranasale inattivato, utilizzato solo in Svizzera, sono stati segnalati 46 casi di paralisi di Bell. **Istituto di medicina sociale e preventiva, Università di Zurigo**, ha condotto uno studio caso-controllo abbinato e un'analisi di serie di casi. Tutti i medici di base, gli specialisti dell'orecchio, del naso e della gola e i neurologi nelle regioni di lingua tedesca della Svizzera sono stati invitati a identificare i casi di paralisi di Bell diagnosticati negli adulti tra il 1 ottobre 2000 e il 30 aprile 2001. Ogni medico è stato invitato a selezionare tre pazienti di controllo per ogni paziente con paralisi di Bell, con corrispondenza in base all'età, alla data della visita clinica e al medico. Le informazioni sulla vaccinazione sono state fornite dai medici.

Sono stati identificati un totale di **773 pazienti** con paralisi di Bell. Dei 412 (53,3%) che potevano essere valutati, 250 (60,7%) sono stati arruolati e abbinati a 722 pazienti di controllo; gli altri 162 pazienti non avevano controlli. Nello studio caso-controllo, abbiamo scoperto che 68 pazienti con paralisi di Bell (27,2%) e 8 controlli (1,1%) avevano ricevuto il vaccino intranasale ($P < 0,001$). In contrasto con i vaccini parenterali, **il vaccino intranasale ha aumentato significativamente il rischio di paralisi di Bell** (odds ratio aggiustato,

84,0; intervallo di confidenza al 95%, da 20,1 a 351,9). Anche secondo ipotesi conservative, il rischio relativo della paralisi di Bell è stato stimato essere 19 volte il rischio nei controlli, corrispondenti a 13 casi in eccesso ogni 10.000 vaccinati entro 1-91 giorni dopo la vaccinazione.

Questo studio suggerisce una forte associazione tra il vaccino antinfluenzale intranasale inattivato utilizzato in Svizzera e la paralisi di Bell. Questo vaccino non è più in uso clinico.



Mutsch M et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):896-903.

A proposito della paralisi di Bell e gli elefanti :

a domani 2 novembre...



Un anno fa... Baedeker/Replay del 1. Novembre

Perché, temo, che COP26 sarà un flop!

Oggi la 26a Conferenza delle Parti (COP26), organizzata dalla Convenzione quadro delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici (UNFCCC), prende il via a Glasgow. L'elenco dei partecipanti è di per se scoraggiante: ci sono molti lobbisti, molte influenze potenti e Invisibili, diversi paesi che non sono disposti a fare ciò che

serve. Quindi, ci saranno conversazioni frustranti, trattative molto difficili e tanti compromessi. C'è una palpabile preoccupazione che fa presagire un grande dibattito su ciò che ogni paese porterà sul tavolo sotto forma di impegni a ridurre le proprie emissioni di gas serra, con un obiettivo intermedio di dimezzare quel tipo di inquinamento entro il 2030 e raggiungere lo zero emissioni nette entro il 2050 ed evitare il riscaldamento oltre 1,5 gradi Celsius (2,7 gradi Fahrenheit) al di sopra dei livelli preindustriali. Il compito più impegnativo della COP26 sarà convincere i paesi a scavare più a fondo, senza giochi di parole, per impegni di riduzione del carbonio che possono impedire al pianeta di saltare oltre l'obiettivo di 1,5 gradi. I paesi in via di industrializzazione affermeranno di dover continuare a utilizzare i combustibili fossili per avvicinarsi alla crescita economica già realizzata dal Nord del mondo, o dai paesi industrializzati. Il Sud del mondo, chiederà un sostegno finanziario per adottare pratiche di energia verde che, sebbene di tendenza più economiche, sono spesso ancora più costose della combustione di carbone, petrolio e gas. Finora i contributi dai paesi ricchi per il finanziamento del clima non sono riusciti a raggiungere gli obiettivi precedentemente fissati.

Con il caldo estremo, la siccità, le inondazioni, i cicloni e l'impennata dei mari che accelerano incessantemente, i paesi in via di sviluppo avranno anche bisogno di più fondi per adattarsi agli impatti sempre più gravi del cambiamento climatico. Paradossalmente Quelli che contribuiscono meno alla crisi climatica sono quelli più a rischio. Ci sarà una tensione su chi dovrebbe pagare i danni di disastri naturali sempre più frequenti e gravi causati dal riscaldamento globale, che hanno un impatto sproporzionato sul Terzo mondo anche se il cambiamento climatico è stato causato principalmente da nazioni ricche come gli Stati Uniti. Se questa lista di cose da fare per la COP26 non fosse abbastanza scoraggiante, ci sono un elenco interminabile da affrontare, tra cui stabilire regole per i mercati internazionali del carbonio e concordare i periodi di tempo che i partecipanti dovrebbero coprire: è zero entro il 2050 o il 2060? Sì, è ancora nell'aria. I giovani delegati seguiranno ogni movimento e spero ci saranno molte e colorite proteste, ma costruttive. La pazienza delle giovani generazioni si sta esaurendo. In definitiva, la crisi climatica ha un impatto su tutti, quelli che vivono oggi e le generazioni a venire.

Un impegno di tutti per il clima è fondamentale. Lo dobbiamo a noi stessi, lo dobbiamo ai nostri coetanei, lo dobbiamo alle nostre famiglie, ai membri delle comunità a nostra comunità, alle persone che non sono consapevoli di quale sia la sfida e non hanno voce per proteggersi. Il devastante impatto ambientale dell'attività umana non è certo un segreto. Una serie di rapporti recenti di gruppi come l'Intergovernmental Panel on Climate Change e il World Wide Fund for Nature documentano la portata del nostro assalto al pianeta e preannunciano un futuro di caldo torrido, incendi violenti, oceani acidificanti, tempeste violente, mari in aumento e migrazione di massa. Nel frattempo, l'attività umana ha messo in pericolo la biodiversità poiché le persone depredano terre e acque, introducono specie invasive e raccolgono risorse naturali in modo insostenibile. Le cifre fanno riflettere: dal 1970, le popolazioni di vertebrati selvatici sono diminuite di oltre il 60 per cento e le popolazioni di insetti sono diminuite del 45 per cento. E il danno non è limitato alla sola fauna. Le industrie estrattive, come l'agricoltura, l'allevamento, il disboscamento e l'estrazione mineraria, hanno segnato la superficie del pianeta, in alcuni punti irreparabilmente.

Ogni anno il mondo perde un'area di foresta tropicale grande quanto il Costa Rica. Oggi, circa un milione di specie animali e vegetali rischiano l'estinzione a breve termine. Anche la nostra specie sta soffrendo. Centinaia di milioni di persone in tutto il mondo affrontano una crescente insicurezza alimentare e la mancanza di forniture idriche affidabili. E mentre gli esseri umani e gli animali domestici invadono e distruggono sempre più gli ecosistemi della biodiversità e incontrano specie un tempo isolate, siamo esposti a nuovi pericolosi virus: negli ultimi decenni, gli scienziati hanno documentato più di 200 agenti patogeni zoonotici che sono passati dagli animali selvatici alle persone, tra cui il Virus Ebola, il virus che causa la SARS e probabilmente il virus che causa il COVID-19. Le cose sono destinate a peggiorare. Nonostante un tasso di fertilità in declino, la popolazione umana non si stabilizza almeno fino al 2060 e l'ascesa di aspiranti classi medie in tutto il mondo si aggiungerà alle tensioni ecologiche. Mentre saccheggiamo il pianeta, rischiamo di renderlo inabitabile, una crisi che richiede solidarietà globale e azione collettiva. Eppure la maggior parte dei paesi continua a trattare le sfide ecologiche come priorità di politica estera di secondo livello distinte da questioni presumibilmente più importanti, come la concorrenza

geopolitica, il controllo degli armamenti e il commercio internazionale. I risultati sono prevedibili: ciò che passa per governance ambientale globale è un mosaico di accordi deboli e specifici di settore supervisionati da organismi privi di poteri che non sono in grado di far rispettare la conformità. Il mondo naturale non obbedisce a confini sovrani, e nemmeno l'aggravarsi della crisi ecologica. La crisi ambientale globale richiede una nuova arte di governo costruita attorno alla proposizione che ogni altra preoccupazione dello stato, dalla sicurezza nazionale alla crescita economica, dipende da una biosfera sana e stabile. Questo quadro rivitalizzato non eliminerebbe il concetto centrale di interesse nazionale, ma lo amplierebbe per includere la sicurezza e la conservazione dell'ambiente. I tradizionalisti della politica estera possono indietreggiare di fronte a tale riformulazione, preoccupati di distrarre diplomatici e funzionari della difesa dalle minacce che hanno direttamente colpito la sopravvivenza degli stati per gran parte della storia. Ma la crisi ecologica ha cambiato la natura di queste minacce. L'emergenza ecologica globale è la più grande sfida di azione collettiva che abbiamo mai affrontato. Riportare l'umanità in equilibrio con la biosfera richiederà un cambiamento fondamentale nel modo in cui sono concepiti la politica e gli scopi della politica estera. Richiederà reimmaginare il nostro posto sulla terra. Gli atlanti che usiamo per rappresentare il nostro pianeta. Di solito si aprono con due mappe distinte.

La prima mappa, di tipo geofisico, cattura il mondo nel suo stato naturale, rivelando una serie sorprendente di biomi ed ecosistemi: foreste pluviali e savane, steppe e taiga, montagne e ghiacciai, valli fluviali e deserti, calotte glaciali e tundre, atolli remoti e barriere coralline, piattaforme continentali e fosse di acque profonde, ombreggiate e sovrapposte l'una all'altra. **La seconda mappa**, di tipo geopolitico, raffigura la superficie terrestre scolpita in unità territoriali indipendenti indicate da linee precise, ciascuna colorata distintamente dalle vicine. La prima mappa è una rappresentazione accurata del pianeta. La seconda mappa, con i suoi confini imposti artificialmente, è simile a un'opera di finzione, eppure le persone tendono a considerarla più importante. La crisi della biosfera ha forzato la collisione di queste due mappe, esponendo la tensione tra un mondo naturale integrato e una politica globale divisa e chiedendo di riconciliare i due. La sovranità nazionale non sta andando da nessuna parte, ma un nuovo approccio internazionale potrebbe aiutare a colmare la distanza tra il mondo politico e quello naturale. Se una crisi di questa portata non può rimodellare il modo in cui i paesi formulano i loro interessi nazionali, le definizioni di sicurezza internazionale o gli approcci all'economia globale, forse niente lo farà. Ma questa situazione non richiede rassegnazione. Reclama, invece, un impegno per il nostro ruolo di amministratori dell'unico pianeta che abbiamo. Reclama una politica planetaria