

28.gennaio

Strategie vaccinali per dopodomani

Il miglior modo per predire il futuro è inventarlo.

Alan Kay

Poco più di 2 anni fa sono arrivati i primi vaccini contro il COVID-19 e sono iniziate le *montagne russe* della speranza e della scienza.

Ben presto divenne chiaro che sebbene i vaccini proteggessero da malattie gravi, la loro capacità di respingere l'infezione era limitata e svaniva rapidamente.

Nel frattempo, SARS-CoV-2 ha iniziato a evolversi rapidamente per eludere l'immunità.

Ormai, molte persone hanno ricevuto quattro o cinque dosi di vaccino, incluso un richiamo aggiornato su misura per i ceppi di Omicron introdotto lo scorso autunno.

Ieri si è tenuto il:



per fare il punto sui risultati delle varie campagne vaccinali e discutere sul futuro a breve termine. Gli obiettivi del Meeting erano in particolare finalizzati a rispondere a queste domande:

Quanto spesso avremo bisogno di dosi di richiamo e chi dovrebbe riceverle?

I vaccini dovrebbero continuare ad essere aggiornati man mano che emergono nuove sottovarianti di Omicron o varianti completamente nuove?

Le persone che hanno contratto il COVID-19 insieme a più dosi di vaccino sono protette meglio e per quanto tempo?

Ho seguito in diretta streaming i lavori e le discussioni che sto attualmente organizzando da un punto di vista editoriale e che conto di riassumere nei prossimi giorni.

Intanto comincio a riportare alcuni punti salienti.



Gli ultimi vaccini sono progettati per offrire protezione contro Omicron.

Le dosi future dovrebbero essere adattate anche alle ultime varianti?

I nuovi vaccini definiti "bivalenti" sono un mixer tra il vaccino mirato al **ceppo ancestrale di SARS-CoV-2 di Wuhan**, e i ceppi **Omicron BA.4 e BA.5**, che circolavano quando le iniezioni sono state introdotte alla fine dell'estate 2022 mentre **Omicron** continuava a evolversi in successivi varianti attualmente in circolazione in tutto il pianeta.

I primi risultati sono controversi:

alcuni gruppi hanno dimostrato che il **vaccino bivalente** genera livelli di anticorpi leggermente più alti contro vari ceppi di Omicron rispetto all'iniezione originale, **mentre altri non segnalano alcuna differenza**.

All'inizio di questo mese, il **New England Journal of Medicine (NEJM)** ha pubblicato uno studio Condotto da **David Ho** della **Columbia University**.



Wang Q et al **Antibody Response to Omicron BA.4-BA.5 Bivalent Booster**. *N Engl J Med*. 2023 Jan 11:NEJMc2213907.

e da **Dan Barouch** immunologo di Harvard



Collier AY et al **Immunogenicity of the BA.5 Bivalent mRNA Vaccine Boosters**. *bioRxiv [Preprint]*. 2022 Oct 25:2022.10.24.513619.

entrambi riportano risultati scoraggianti.

David HO ed altri ipotizzano che l'inclusione del **ceppo ancestrale** nel vaccino renda più difficile per il sistema immunitario reagire contro **Omicron**.

Ma due articoli pubblicati il 25 gennaio, uno su **NEJM**

Chalkias S et al A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Oct 6;387(14):1279-1291.

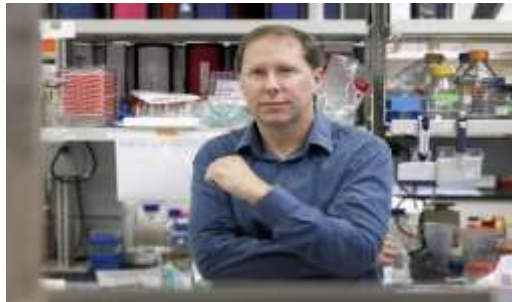
E l'altro su **Morbidity and mortality Weekly Report**

Early Estimates of Bivalent mRNA Booster Dose Vaccine Effectiveness in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Attributable to Omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-Related Sublineages Among

Immunocompetent Adults — Increasing Community Access to Testing Program, United States, December 2022–January 2023

hanno invece riportato dati più positivi.

Mark Slifka, immunologo presso l'Oregon Health and Science University.



ritiene che il **vaccino bivalente** è indiscutibilmente efficace nell'allontanare malattie gravi e morte, proprio come lo era il vaccino monovalente.

Molti scienziati concordano sul fatto che sia ragionevole aggiornare periodicamente il ceppo nei vaccini, ma sulla base di dati migliori.

Ormai la maggior parte delle persone ha avuto il COVID-19 almeno una volta, oltre a una o più dosi di vaccino.

Questo offre una protezione superiore?

A febbraio 2022, quasi il 60% della popolazione statunitense, compreso il 75% dei bambini, aveva contratto il COVID-19, secondo quanto riferito dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Entro ottobre 2022, il tasso nei bambini era superiore al 90%. (Dati più recenti sugli adulti non sono disponibili.) Nel frattempo, negli Stati Uniti, il 92% di coloro di età pari o superiore a 18 anni ha ricevuto almeno una dose di vaccino e oltre il 40% degli adulti ha ricevuto almeno un richiamo.

Il risultato è ciò che gli scienziati chiamano "**immunità ibrida**", che fonde protezione da vaccini e infezioni. Numerosi studi suggeriscono che sia uno scudo più robusto contro le infezioni, e specialmente contro le malattie gravi, rispetto alle sole infezioni o vaccinazioni.

Nel dicembre 2022, una **meta-analisi di 26 studi, condotta dal Department of Critical Care Medicine, University dell'Università di Calgary** pubblicata su **The Lancet Infectious Diseases**, ha rilevato che **1 anno dopo la vaccinazione**, l'immunità ibrida conferiva circa il **42%** di protezione dalle infezioni nelle popolazioni adulte una "enorme protezione" del **97%** dal ricovero ospedaliero o da malattie gravi, rispetto al **25%** e al **75%**, rispettivamente, **1 anno dopo** la sola infezione.

Bobrovitz N d et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. Lancet Infect Dis. 2023 Jan 18:S1473-3099(22)00801-5.

Le persone con **immunità ibrida**, hanno scritto gli autori, "*potrebbero essere in grado di prolungare il periodo prima che siano necessarie le vaccinazioni di richiamo rispetto alle persone che non sono mai state infettate*".

Tuttavia, ad oggi, il modo in cui l'immunità ibrida dovrebbe giocare nelle raccomandazioni sui vaccini, rimane incerto e può variare per i diversi gruppi di età.

Dovremmo passare a una strategia di richiamo una volta all'anno?

Ieri i consulenti della **FDA** hanno discusso se la vaccinazione COVID-19 debba passare a una nuova strategia simile a quella per l'influenza, che consiste in una dose annuale di vaccino adattata ai ceppi influenzali che dovrebbero circolare il prossimo inverno.

In un documento la **FDA** ha dichiarato di prevedere di valutare i ceppi di coronavirus "almeno una volta all'anno" e di conferire con i consulenti "all'inizio di giugno di ogni anno per quanto riguarda la selezione dei ceppi per la stagione autunnale".

Un nuovo vaccino per tutti verrebbe lanciato al più tardi ogni settembre.

Molti ricercatori concordano sul fatto che un'iniezione una volta all'anno sarebbe meno ingombrante e confusa rispetto a richiami più frequenti,

Rafi Ahmed, direttore dell'Emory Centro vaccini.



ritiene più logico "vaccinare con le varianti circolanti", proprio come facciamo per l'influenza,

Tuttavia c'è una differenza cruciale tra influenza e COVID-19: l'influenza è stagionale, mentre il coronavirus corre tutto l'anno. Le persone che contraggono il COVID-19 ad agosto, che è estremamente raro per l'influenza, dovrebbero decidere se fare un'iniezione anche in autunno, quando l'immunità dalla loro malattia potrebbe essere ancora robusta. Inoltre, non è chiaro se un richiamo annuale offra a tutti una protezione sufficiente per un anno intero; che può variare in base all'età.

La domanda sulla durabilità "è importante", afferma **Jennifer Gommerman** dell'Università di Toronto, co-responsabile dell'immunologia di **CoVaRR-Net**, uno sforzo canadese per tracciare e rispondere alle varianti SARS-CoV-2.



Molti studi hanno esaminato gli anticorpi COVID-19 nel sangue delle persone, ma non sappiamo quanto sia alto il livello necessario per proteggere. Una strategia utilizzata per valutare i vaccini antinfluenzali potrebbe aiutare a valutare anche la durata e l'efficacia dei booster COVID-19, Molti scienziati temono che le decisioni politiche potrebbero sopraffare la ricerca. Tuttavia le scelte politiche dovrebbero essere guidate dai dati, che mancano ancora, il rischio di decisioni inopportune potrebbero creare confusione

Le persone prenderanno anche più booster?

Forse sì forse no. L'assorbimento del vaccino è diminuito con ogni successiva offerta di richiamo. Attualmente, solo il **15%** della popolazione degli Stati Uniti e il **40%** di quelli di età pari o superiore a **65** anni hanno ricevuto l'iniezione bivalente.

In confronto, circa la metà della popolazione riceve un vaccino antinfluenzale ogni anno, compresi circa i tre quarti di quelli dai **65 anni** in su, che ricevono una dose più alta per una protezione extra.

Questi non sono solo "*gli antivaxxer*", è un'intera parte della popolazione", la maggior parte dei quali ha ricevuto volentieri la serie di vaccini primari. Gli effetti collaterali immediati dei vaccini Moderna e Pfizer, che causano *malattie simil-influenzali* per un giorno o due in molte persone, possono avere un ruolo. E' auspicabile avere formulazioni vaccinali capaci di ridurre gli effetti collaterali nei vaccini esistenti o svilupparne di nuovi che siano meglio tollerati.

La confusione su come funzionano i booster può anche impedire alle persone di rimbocarsi le maniche. Uno dei motivi più comuni per cui i **40enni** e gli anziani rifiutano il vaccino bivalente è che "credevano di essere protetti contro infezioni o malattie gravi a causa di precedenti vaccinazioni o infezioni.

Alcune persone diffidano dei vaccini a RNA messaggero (mRNA).

Altri tipi di vaccini potrebbero migliorare l'assorbimento?

Un'alternativa ai vaccini a mRNA sviluppati da Pfizer e Moderna potrebbe attrarre alcune persone, specialmente se avesse meno effetti collaterali. Una strategia classica, utilizzata nei vaccini contro l'epatite B, l'herpes zoster e il papillomavirus umano, tra gli altri, si basa su una combinazione di proteine e un adiuvante; questo design ha, in passato, prodotto una protezione duratura.

Novavax ha sviluppato un tale vaccino per COVID-19, ma gli studi nel mondo reale sono stati limitati e in Germania e in alcuni altri paesi europei l'adozione del vaccino è stata deludente. Negli Stati Uniti il vaccino **Novavax** è approvato solo per i non vaccinati e per coloro che non hanno ricevuto alcun richiamo e non è stata ancora autorizzata una versione bivalente.

I vaccini COVID-19 offrono una protezione limitata contro l'infezione.

I vaccini nasali potrebbero essere una soluzione?

La protezione contro le malattie gravi fornita dai vaccini attuali è fondamentale. Ma anche il COVID-19 lieve comporta ancora un rischio di Long Covid e la trasmissione dilagante rischia di creare varianti nuove e più pericolose. "

Charlotte Thålin, *immunologa del Karolinska Institute.*



ritiene che “con Omicron siamo stati fortunati, dobbiamo sforzarci di pensare allo scenario peggiore”.

Alcuni ricercatori ritengono che i vaccini nasali, che mirano a indurre l'immunità della mucosa, potrebbero proteggere dalle infezioni. Thålin ha trovato alcuni indizi intriganti in uno studio che ha accuratamente documentato le vaccinazioni e le infezioni in 2000 operatori sanitari in Svezia dall'aprile 2020. pensa che i vaccini nasali sarebbero più efficaci degli attuali colpi nello stimolare tali anticorpi, che potrebbero bloccare le infezioni da COVID-19 proprio dove iniziano, nel tratto respiratorio.

Peter Marks, *che dirige il centro FDA che esamina i vaccini,*



ha scritto a dicembre un editoriale su **Jama**:

Urgent Need for Next-Generation COVID-19 Vaccines

suggerendo che una nuova generazione di vaccini potrebbe richiedere studi clinici randomizzati che arruolano decine di migliaia di partecipanti, come quelli utilizzati per ottenere l'approvazione normativa per i vaccini di prima generazione. Questa dichiarazione è sembrata eccessiva a molti ricercatori che ritengono che se puoi dimostrare che un nuovo vaccino è buono quanto i vaccini esistenti sicuramente si è raggiunto uno standard che dimostra che può essere sul mercato.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 28 gennaio 2022

Curiosità pericolose e risultati sorprendenti

Non ci dovrebbe essere nulla in tutto l'universo in cui l'uomo non possa ficcare il naso. Questo è il modo in cui noi siamo fatti e presumo che ci sia qualche ragione per questo. Forse il motivo è perché siamo insofferenti alla noia una specie di malattia latente che l'omo sapiens si porta dentro. La cura per la noia è la curiosità e, fortunatamente, non ci sono cure per la curiosità. Il “fatto sorprendente” che è bastato un solo virus per paralizzare l'economia mondiale e uccidere

milioni di persone, ha sollecitato la curiosità di alcuni virologi che si sono chiesti quanti e quali virus potrebbero essere letali o avere il potenziale per innescare una prossima pandemia.

La risposta è apparsa il 26 gennaio su Nature nel lavoro Petabase-scale sequence alignment catalyses viral discovery che ci dice che esistono trilioni di virus sconosciuti che potrebbero essere letali o avere il potenziale per innescare una prossima ipotetica pandemia. Questo non è esattamente quello che si aspettavano di trovare il biologo computazionale Artem Babaian e l'esperto di super calcolo Jeff Taylor quando, all'inizio del 2020, "setacciando" una quantità senza precedenti di dati genomici esistenti, hanno scoperto più di 100.000 nuovi virus, inclusi nove coronavirus e più di 300 correlati al virus dell'epatite Delta, responsabili di causare insufficienza epatica.

Babaian & Taylor, grazie ad una serie di strumenti informatici da loro messi a punto e validati e con l'aiuto di diversi bioinformatici, alcuni dei quali sono diventati dei collaboratori "devoti", hanno ottimizzato il loro software per rendere l'analisi molto più veloce con un approccio che consente elaborare 1 milione di set di dati al giorno, (a un costo di elaborazione inferiore a 1 centesimo per set di dati). Ben presto hanno ampliato la loro caccia al virus oltre i coronavirus e hanno esaminato tutti i dati disponibili nel cloud. In particolare hanno indirizzato la loro ricerca cercando corrispondenze con il gene per la RNA polimerasi RNA-dipendente, che è la chiave per la replicazione di tutti i virus a RNA. Tali virus includono non solo i coronavirus, ma anche quelli che causano influenza, poliomielite, morbillo ed epatite. Il lavoro pubblicato su Nature riporta i genomi parziali di quasi 132.000 virus a RNA. Anche se il nuovo database del gruppo non riporta la sequenza completa di ogni nuovo virus, in molti casi c'è solo il gene per l'enzima centrale, tuttavia è possibile a partire da queste sequenze parziali costruire alberi genealogici che rivelano come i diversi virus siano correlati e come si evolvono, ad esempio, in varianti sempre nuove. Inoltre attraverso il data base è possibile localizzare dove è stato trovato un particolare virus e qual è il suo host. E questo potrebbe aiutare i ricercatori a capire meglio come si originano i patogeni umani, o come migliorare i test diagnostici per le infezioni virali. Infine, quando un nuovo virus viene isolato da un paziente malato, i ricercatori possono dire più facilmente se è già stato trovato altrove utilizzando così questo database come una gigantesca rete di sorveglianza dei virus.

Il team di Babaian, affinché altri possano trarre vantaggio dal lavoro, ha creato **Serratus Explorer** un repository pubblico che esplora il viroma attraverso il sequenziamento grezzo di milioni di campioni raccolti dalla comunità biologica mondiale. Questi dati coprono gli ultimi 13 anni da ogni continente, oceano e regno della vita. (assolutamente da visitare !) Il lavoro oltre a informarci sul numero di virus noti che utilizzano l'RNA invece del DNA dimostra la "scandalosa" mancanza di conoscenza di questo gruppo di organismi ed è in perfetta sintonia con il The Global Virome Project finalizzato ad una indagine globale dei virus attraverso la Genomica del petabyte che consente l'analisi di quantità precedentemente insondabili di dati di DNA e RNA. (Un petabyte è 10¹⁵ byte.) Siamo agli albori di una nuova era della biologia computazionale, che consentirà la scoperta di geni espansivi, la sorveglianza dei patogeni e le analisi evolutive pangenomiche.

La "rivoluzione metagenomica" della scoperta dei virus sta accelerando. Campi innovativi come la viromica ad alto rendimento possono, attraverso vaste raccolte di sequenze di virus, informare le politiche che prevedono e mitigano le pandemie emergenti. La combinazione dell'ecoinformatica con i metadati di virus, host e geotemporali costituisce il presupposto per una rete globale di sorveglianza dei patogeni, che nasce come sottoprodotto della condivisione di dati centralizzata e aperta. La crescita della popolazione umana e l'invasione degli habitat animali stanno avvicinando più specie, portando a un aumento del tasso di zoonosi e accelerando l'estinzione di massa dell'Antropocene. Mentre Serratus migliora la nostra capacità di raccontare l'intera diversità genetica del nostro pianeta, la diversità genetica della biosfera sta progressivamente diminuendo. Pertanto, l'investimento nella raccolta e nella cura di campioni biologicamente diversi, in

particolare nelle regioni geograficamente sottorappresentate, non è mai stato così urgente, se non per la conservazione delle specie in via di estinzione, per meglio conservare la nostra.

Quelli che capiscono ciò che non dirigono e quelli che dirigono ciò che non capiscono.



In meno di 2 mesi, il programma di intelligenza artificiale (AI) **ChatGPT** è diventato un avvenimento culturale. Liberamente accessibile tramite un portale Web creato dallo sviluppatore dello strumento, OpenAI, il programma, crea automaticamente testo sulla base di istruzioni scritte, è così popolare e offre intrattenimento senza fine. E' possibile creare Mash-up incredibili utilizzando contenuti da più sorgenti (Ho provato a chiedere ad Aristotele cosa pensasse di Maradona). Sicuramente divertenti ma ci sono serie implicazioni per i programmi di intelligenza artificiale generativa come ChatGPT nella scienza e nel mondo accademico. **ChatGPT (Generative Pretrained Transformer)** è stato sviluppato con una tecnica chiamata Reinforcement Learning from Human Feedback per addestrare il modello linguistico, rendendolo molto colloquiale. Tuttavia, come afferma il sito Web, "a volte scrive risposte plausibili ma errate o prive di senso". Diversi esempi mostrano evidenti errori che può commettere, incluso il riferimento a uno studio scientifico che non esiste.

Più preoccupanti sono gli effetti di **ChatGPT** sulla scrittura di articoli scientifici. In uno studio recente, gli abstract creati da ChatGPT sono stati sottoposti a revisori accademici, che hanno rilevato solo il **63%** di questi falsi. Questo è un sacco di testo generato dall'intelligenza artificiale che potrebbe presto trovare la sua strada nella letteratura.

Le riviste stanno cominciando ad inserire nelle norme editoriali che testi generato da **ChatGPT** (o qualsiasi altro strumento AI) non può essere utilizzato nell'opera, né figure, immagini o grafica possono essere il prodotto di tali strumenti. E un programma di intelligenza artificiale non può essere un autore. Una violazione di queste politiche costituirà una cattiva condotta scientifica non diversa da immagini alterate o plagio di opere esistenti. Naturalmente, ci sono molti set di dati legittimi (non il testo di un documento) generati intenzionalmente dall'IA nei documenti di ricerca e questi non sono coperti da questo cambiamento.

La maggior parte dei casi di cattiva condotta scientifica di cui si occupano le riviste scientifiche si verificano a causa di una quantità inadeguata di attenzione umana. Le scorciatoie vengono prese utilizzando programmi di manipolazione delle immagini come Photoshop o copiando il testo da altre fonti. Le immagini alterate e il testo copiato possono passare inosservati perché ricevono troppo poco controllo da ciascuno degli autori. Gli errori si verificano quando redattori e revisori non ascoltano il loro scettico interiore o quando non si concentrano sufficientemente sui dettagli. In un momento in cui la fiducia nella scienza si sta erodendo, è importante che gli scienziati si impegnino nuovamente per un'attenzione attenta e meticolosa ai dettagli.

Il diavolo è nei dettagli (Ludwig Mies van der Rohe). Le macchine svolgono un ruolo importante, ma come strumenti per le persone che pongono ipotesi, progettano esperimenti e danno un senso ai risultati. Alla fine il prodotto deve provenire da, ed essere espresso da, il meraviglioso computer nelle nostre teste.

La fabbrica del futuro avrà solo due dipendenti, un uomo e un cane. L'uomo sarà là per dare cibo al cane e il cane per impedire all'uomo di avvicinarsi alle apparecchiature.