

21. Febbraio

A che ora è meglio vaccinarsi?

Premessa

I ritmi circadiani svolgono un ruolo importante nel bilanciare le risposte immunitarie innate e adattative. In un recente studio su Cell Research il team dell' Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou,



coordinato da, Zhang et al. ha studiato la risposta immunologica nell'uomo a un vaccino SARS-CoV-2 inattivato somministrato in due diversi momenti della giornata e ha dimostrato che la vaccinazione al mattino induce una risposta immunitaria doppiamente più forte .

Dalla fine del 2019, il mondo sta affrontando una pandemia causata dalla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Uno sforzo scientifico senza precedenti ha portato allo sviluppo di diversi vaccini contro SARS-CoV-2 in un periodo straordinariamente breve.

Tuttavia, fornire al mondo vaccini in quantità sufficienti è una sfida data le difficoltà nel produrli e consegnarli a grandi popolazioni, specialmente nei paesi in via di sviluppo e quando sono necessarie dosi multiple per ottenere un'immunità completa. Pertanto, è urgente massimizzare l'efficacia dei vaccini per controllare questa pandemia.

Praticamente tutti i processi fisiologici, incluso il sistema immunitario, sono regolati da ritmi circadiani, oscillazioni cellulari intrinseche che mostrano una durata del periodo di ~ 24 ore.

Clocking in to immunity Scheiermann, C. et al. Nat. Rev. Immunol. 18, 423–437 (2018).

Nel sistema immunitario adattativo, gli studi hanno dimostrato una differenza dell'ora del giorno, come osservato nel traffico di linfociti ai linfonodi e nella loro proliferazione.

Circadian Variation of the Response of T Cells to Antigen Druzd, D. et al. Immunity 46, 120–132 (2017)

Oltre al loro ruolo durante l'omeostasi, i ritmi circadiani sono implicati anche in condizioni patologiche, tra cui l'infezione influenzale e le malattie autoimmuni,

Circadian control of lung inflammation in influenza infection Sengupta, S. et al. Nat. Commun. 10, 4107 (2019).

durante il quale modulano fortemente la risposta all'infiammazione.

Adrenergic control of the adaptive immune response by diurnal lymphocyte recirculation through lymph nodes Suzuki, K. et al. J Exp. Med. 213, 2567–2574 (2016).

Tali osservazioni hanno portato allo sviluppo di *cronoterapie mirate al sistema immunitario*, in cui l'ora del giorno viene utilizzata per migliorare l'efficacia del trattamento. Nel contesto della vaccinazione, sono state osservate oscillazioni temporali nella produzione di anticorpi in risposta alla somministrazione temporizzata di antigeni specifici sia nei topi che nell'uomo.

Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomised trial Long, J. E. et al. Vaccine 34, 2679–2685 (2016).

Il team del The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, coordinato da Hui Zang ha analizzato la risposta immunologica a un vaccino SARS-CoV-2 inattivato somministrato a una coorte di operatori sanitari al mattino o al pomeriggio. Gli autori hanno scoperto che i volontari che sono stati vaccinati al mattino hanno mostrato una risposta immunitaria significativamente più forte

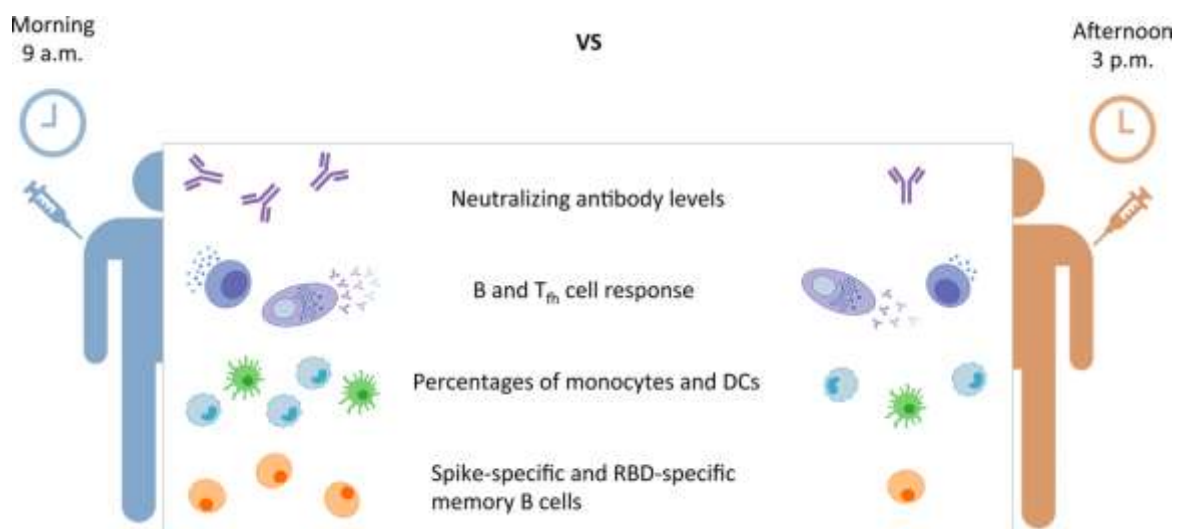
A un totale di 63 operatori sanitari volontari (di età compresa tra 24 e 28 anni) è stato somministrato il vaccino inattivato SARS-CoV-2 (**BBIBP-CorV, Sinopharm**) in due momenti della giornata.

La **prima coorte** ha ricevuto le due dosi di vaccino il giorno 0 e il giorno 28 al mattino **tra le 9 e le 11,** mentre la **seconda coorte** ha ricevuto entrambe le dosi nel pomeriggio tra le **15 e le 17.**

L'efficacia della somministrazione mattutina o pomeridiana del vaccino è stata valutata prelevando regolarmente campioni di sangue dai partecipanti.

Sorprendentemente, la **risposta sierologica** al vaccino era diversa tra le coorti vaccinate al mattino e quelle pomeridiane con livelli doppi di anticorpi neutralizzanti nella coorte vaccinata al mattino, un effetto già osservato dopo la prima dose ma con un effetto più evidente dopo due dosi. Inoltre, nonché frequenze più elevate di monociti e cellule dendritiche (DC) nella coorte mattutina.

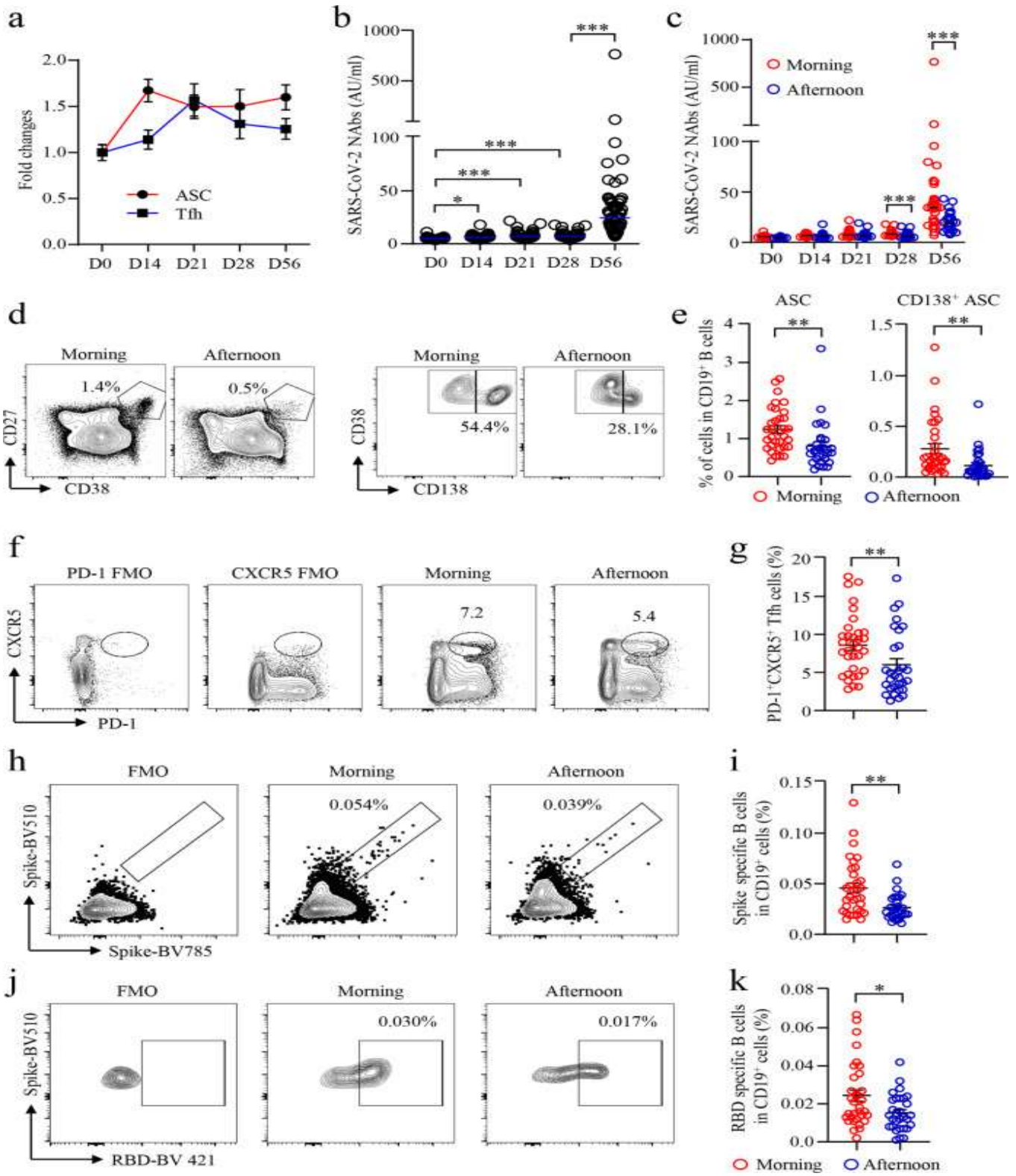
Inoltre, gli autori hanno osservato differenze nelle **cellule B memory**, indicando che la vaccinazione al mattino potrebbe innescare un'immunità a lungo termine più forte rispetto a quella del pomeriggio.



Zhang et al. somministrato un vaccino SARS-CoV-2 inattivato (BBIBP-CorV, Sinopharm) a 63 operatori sanitari volontari (di età compresa tra 24 e 28 anni) separati in due gruppi che hanno ricevuto il vaccino in due diversi momenti della giornata (mattina 9-11 o pomeriggio 15-17). I partecipanti che hanno ricevuto il vaccino al mattino hanno sperimentato una risposta immunitaria più forte con livelli di anticorpi neutralizzanti più elevati, una risposta delle cellule B e T_{fh} più forte e percentuali più elevate di monociti e DC, nonché cellule B di memoria specifiche per spike e RBD. T_{fh}, cellule T helper follicolari; DC, cellule dendritiche; RBD, dominio di legame del recettore.

Pertanto, un semplice cambiamento nel tempo altera la risposta alla vaccinazione.

Risposta immunitaria più forte mediante vaccinazione mattutina di un vaccino SARS-CoV-2 inattivato.



I **63 operatori sanitari** (operatori sanitari) che hanno ricevuto la vaccinazione la mattina (dalle 9:00 alle 11:00, $n = 33$) o il pomeriggio (dalle 15:00 alle 17:00, $n = 30$) il giorno 0 e il giorno 28. **a**

I campioni di sangue di D0, D14, D21, D28 e D56 sono stati colorati con anticorpi contro CD3, CD4, CD19, CD27, CD38, CD138, PD-1 e CXCR5.

Le cellule sono state quindi analizzate mediante citometria a flusso per cellule secernenti anticorpi (ASC):

CD3 – CD19 + CD27 + CD38 ++

e cellule T helper follicolari (Tfh): CD3 + CD4 + CD19 – PD1 + CXCR5 + .

I NAb contro l'RBD della proteina spike SARS-CoV-2 nei sieri sono stati misurati mediante saggio immunologico chemiluminescente (CLIA). Sono riportate le mediane dei dati. I confronti sono stati effettuati dal test U di Mann-Whitney e dal test della somma dei ranghi di Wilcoxon. d - g I campioni di sangue raccolti su D56 sono stati analizzati mediante citometria a flusso.

La strategia di gating è stata eseguita come descritto sopra (d , f).

Le percentuali di ASC, CD138 + ASC e cellule Tfh sono state riassunte e sono mostrati controtrame rappresentative (e , g).

h – kl campioni di sangue di D56 sono stati analizzati per cellule B di memoria specifiche per spike e RBD mediante citometria a flusso e sono stati mostrati controtrame rappresentative (h , j).

Le percentuali di cellule B di memoria specifiche per spike e RBD sono state riassunte per i gruppi mattutini e pomeridiani (i , k).

I dati sono medie \pm SEM. I confronti sono stati effettuati mediante il test t di Student . * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

Zhang H et al . Time of day influences immune response to an inactivated vaccine against SARS-CoV-2. Cell Res. 2021 Nov;31(11):1215-1217.

I risultati di Zhang e colleghi, se confermati per gli altri vaccini potranno essere fondamentali per l'ottimizzazione delle strategie di vaccinazione SARS-CoV-2.

Al momento non è noto se questi cambiamenti dipendenti dall'ora del giorno osservati nella risposta alla vaccinazione forniscano un *reale vantaggio*, ovvero una migliore protezione contro il virus. Seguire coorti di pazienti trattati in modo diverso nel tempo sarà indispensabile essenziale per valutarlo.

Una seconda importante domanda rimanente è se l'insorgenza e la forza degli effetti avversi associati a diversi vaccini dipendano anche dall'ora del giorno.

Tuttavia, questi dati forniscono una prova fondamentale dell'influenza esercitata dai ritmi circadiani nelle risposte vaccinali negli esseri umani, il che è sorprendente, dato che questi impiegano settimane per svilupparsi.



Può essere utile leggere

Long JE et al

Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomised trial.

Vaccine. 2016 May 23;34(24):2679-85.

Obiettivi: Gli anziani sono meno in grado di produrre una risposta anticorpale protettiva alle vaccinazioni. Un fattore che contribuisce a questo è l'invecchiamento immunitario. Qui abbiamo esaminato se le variazioni diurne nelle risposte immunitarie potrebbero estendersi alla risposta anticorpale alla vaccinazione.

Disegno: abbiamo utilizzato un disegno di prova randomizzato a grappolo.

Ambiente: 24 medici generici (GP) nelle Midlands occidentali, Regno Unito, assegnati agli orari di vaccinazione mattutina (9-11:00; 15 interventi chirurgici) o pomeridiana (15:00-17:00; 9 interventi chirurgici) per il programma annuale di vaccinazione antinfluenzale del Regno Unito.

Partecipanti: 276 adulti (di età superiore ai 65 anni e senza un'infezione in corso o un disturbo immunitario o che assumono farmaci immunosoppressori).

Interventi: i partecipanti sono stati vaccinati al mattino o al pomeriggio tra il 2011 e il 2013.

Principali misure di esito: l'esito primario era la variazione dei titoli anticorpali per i tre ceppi influenzali del vaccino dalla pre-vaccinazione a un mese dopo la vaccinazione. Gli esiti secondari delle citochine sieriche e delle concentrazioni di ormoni steroidei sono stati analizzati al basale per identificare le relazioni con le risposte anticorpali.

Risultati: L'aumento dei livelli anticorpali dovuto alla vaccinazione differiva tra la somministrazione mattutina e quella pomeridiana; differenza media (IC 95%) per H1N1 ceppo A, 293,3 (30,97-555,66) $p=0,03$, ceppo B, 15,89 (3,42-28,36) $p=0,01$, ma non H3N2 ceppo A, 47,0 (-52,43 a 146,46) $p=.35$; quelli vaccinati al mattino hanno avuto una maggiore risposta anticorpale. Le citochine e gli ormoni steroidei non erano correlati alle risposte anticorpali. Non sono stati segnalati eventi avversi.

Conclusioni: questa semplice manipolazione dei tempi di somministrazione del vaccino per **favorire la vaccinazione mattutina può essere utile per la risposta anticorpale dell'influenza negli anziani, con potenziali implicazioni per le strategie di vaccinazione in generale.**

Kurupati RK et al.

The effect of timing of influenza vaccination and sample collection on antibody titers and responses in the aged.

Vaccine. 2017 Jun 27;35(30):3700-3708.

Le risposte anticorpali, la distribuzione dei sottogruppi di cellule B nel sangue e il trascrittoma del sangue sono stati analizzati in soggetti umani più giovani e anziani prima e dopo la vaccinazione con il vaccino influenzale inattivato. Negli individui anziani, ma non nei più giovani, abbiamo visto una chiara differenza nei titoli anticorpali, compresi quelli al basale, a seconda del momento della vaccinazione e della raccolta del campione. Le differenze nei titoli al basale negli individui anziani trattati al mattino o al pomeriggio, a loro volta, hanno influito sulla risposta al vaccino. Sia negli individui più giovani che in quelli anziani, il momento della raccolta del campione ha influenzato anche i numeri relativi di alcuni dei sottogruppi di cellule B nel sangue. Un'analisi dell'espressione genica globale con campioni di sangue intero di anziani ha mostrato differenze piccole ma statisticamente significative a seconda del momento della raccolta del campione. **I nostri dati non indicano che la tempistica della vaccinazione influisca sulla risposta immunitaria** degli anziani, ma piuttosto mostra che negli studi clinici sui vaccini antinfluenzali la tempistica della raccolta dei campioni può avere un'influenza importante e potenzialmente fuorviante sull'esito dello studio. Nelle future sperimentazioni sui vaccini, i tempi della vaccinazione e la raccolta dei campioni dovrebbero essere registrati attentamente per consentirne l'uso come covariante di studio.

e Bree LCJ et al .

Circadian rhythm influences induction of trained immunity by BCG vaccination.

J Clin Invest. 2020 Oct 1;130(10):5603-5617.

CONTESTO Il vaccino antitubercolare Bacillus Calmette-Guérin (BCG) riduce la mortalità infantile complessiva. L'induzione della memoria immunitaria innata, chiamata anche immunità allenata, contribuisce alla protezione contro le infezioni eterologhe. Poiché le cellule immunitarie mostrano oscillazioni numeriche e funzionali durante il giorno, abbiamo studiato l'effetto del tempo di somministrazione di BCG sull'induzione dell'immunità allenata. METODI Diciotto volontari sono stati vaccinati con BCG alle 18:00 e confrontati con 36 volontari di età e sesso vaccinati 8:00 e 9:00. Le cellule mononucleari del sangue periferico sono state stimolate con Staphylococcus aureus e Mycobacterium tuberculosis prima, così come 2 settimane e 3 mesi dopo, la vaccinazione BCG. La produzione di citochine è stata misurata per valutare rispettivamente l'induzione dell'immunità addestrata e le risposte adattative. Inoltre, l'influenza del tempo di vaccinazione sull'induzione dell'immunità addestrata è stata studiata in una coorte indipendente di 302 individui vaccinati tra le 8:00 e le 12:00 con BCG. RISULTATI Rispetto alla vaccinazione serale, la vaccinazione mattutina ha suscitato sia un'immunità addestrata più forte che un fenotipo immunitario adattativo. In un'ampia coorte di 302 volontari, la vaccinazione mattutina ha portato a una capacità di produzione di citochine superiore rispetto alla mattinata successiva. Un substrato cellulare, piuttosto che solubile, dell'effetto circadiano della vaccinazione BCG è stato dimostrato dalla maggiore capacità di indurre immunità addestrata in vitro al mattino rispetto ai monociti isolati alla sera. CONCLUSIONI **La vaccinazione BCG al mattino induce un'immunità addestrata più forte e risposte adattative rispetto con vaccinazione serale.** Gli studi futuri dovrebbero tenere conto del tempo di somministrazione del vaccino quando si studiano gli effetti specifici e non specifici dei vaccini; la mattina presto dovrebbe essere il momento preferito per l'amministrazione del BCG.

Wang W Et al.

Time of Day of Vaccination Affects SARS-CoV-2 Antibody Responses in an Observational Study of Health Care Workers.

J Biol Rhythms. 2022 Feb;37(1):124-129.

La pandemia COVID-19 causata dalla sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è una crisi globale con sfide senza precedenti per la salute pubblica. Le vaccinazioni contro SARS-CoV-2 hanno rallentato l'incidenza di nuove infezioni e ridotto la gravità della malattia. Poiché è stato segnalato che l'ora del giorno della vaccinazione influenza le risposte immunitarie dell'ospite a più agenti patogeni, abbiamo quantificato l'influenza del tempo di vaccinazione SARS-CoV-2, del tipo di vaccino, dell'età del partecipante, del sesso e dei giorni post-vaccinazione sull'anticorpo anti-Spike risposte negli operatori sanitari. ***L'entità della risposta anticorpale anti-Spike è associata all'ora del giorno della vaccinazione, al tipo di vaccino, all'età del partecipante, al sesso e ai giorni successivi alla vaccinazione.*** Questi risultati possono essere rilevanti per ottimizzare l'efficacia del vaccino SARS-CoV-

Un anno fa... Baedeker/Replay del 21 Febbraio 2022

I rischi della scienza guidati dall'immediatezza e la certezza delle incertezze

Questa pandemia ha sterminato centinaia di migliaia di persone, ne ha contagiato milioni e ha devastato l'economia di tutto il mondo in meno di un anno. Le implicazioni e le conseguenze a sono ancora insondabili e potrebbero durare anni o addirittura decenni. Un virus e le sue varianti ha sconcertato tutti, suscitando la convinzione di essere impreparati, minando la fiducia di molti settori della popolazione sulla capacità della scienza di superare la crisi pandemica. Tuttavia, dire che quanto accaduto non era prevedibile e che non avremmo potuto fare di meglio sarebbe da sprovveduti disinformati. Da novembre del 2020 l' OSINT Open Source Intelligence, la rete che raccoglie ed elabora h.24 informazioni da i punti più sperduti del pianeta aveva avvertito che in Cina che una nuova epidemia stava per trasformarsi in una micidiale pandemia informando attraverso la rete del Early Warning Sistem gli apparati sanitari di tutto il pianeta collegati , OMS compresa, che hanno sottovalutato questa informativa per motivi ad oggi "inspiegabili" se non alla luce del principio di Owen o della devianza organizzativa ovvero che ogni organizzazione ha un numero determinato di posti che sono occupati da incapaci. La diffusione della Pandemia è stata paragonata ad una sorta di Pearl Harbour, un attacco improvviso ed impreveduto, concludendo che l' evoluzione epidemia in pandemia era inevitabile e che non vi erano di fatto responsabilità specifiche dimenticando che si è sempre responsabili di quello che non si è saputo evitare. (JeanPaul Sartre) .

E, al momento dell'infezione, quando è stato il momento di prendere decisioni si sono letteralmente ignorate le procedure del MCDA Multi-Criteria Decision Analysis utili per l'adozione di modelli di prioritizzazione per stabilire i criteri , i livelli di rischio, di un intervento, le priorità dei ricoveri in base a criteri oggettivi ad esempio: -PaO 2 (16,3%), -Saturazione periferica (15,9%), -Radiografia del torace (14,1%) , -Punteggio MEWS (11,4%) -Frequenza respiratoria (9,5%), - Comorbidità (6,5%), -Convivere con persone vulnerabili (6,4%) , -Indice di massa corporea (5,6%) , - Sintomatologia pre valutazione ospedaliera (5,4%) , - CRP (5,1%) , -Età (3,8%) . Demenziale è stato il divieto di praticare esami autoptici. Solo quando questo assurdo divieto è venuto meno e sono arrivati i primi risultati autoptici di quello che stava accadendo a livello polmonare ed in particolare a livello endoteliale si è cominciato a comprendere gli errori fatti e che si stavano ancora facendo e a indirizzare la terapia in maniera corretta. Paradossalmente nella storia dell'umanità, non siamo mai stati così tecnologicamente in grado di affrontare una pandemia, eppure ci siamo comportati relativamente male sotto molti aspetti. Mettendo da parte le sfumature sociali, politiche ed economiche che hanno ostacolato lo scenario migliore, nonché l'incertezza intrinseca associata a un evento di questa portata, la ricerca ha dato una risposta scomposta e in parte inadeguata e solo adesso, a bocce ferme ,cominciamo a rendercene conto . La prima reazione stata quella di ricercare in modo massiccio le minacce in corso, spesso alimentate da finanziamenti guidati dalla politica, per poi abbandonare bruscamente dopo che il pericolo è passato o quando l'interesse dei media è diminuito. La ricerca è stata così resa incompleta settoriale e non ha prodotto soluzioni reali, anche quando i risultati sembravano essere molto vicini, non si è insistito per avere approcci terapeutici sicuri ed affidabili. Questo comportamento non ci ha lasciato in condizioni significativamente migliori per far fronte al ripetersi di situazioni simili, nonostante i lodevoli sforzi degli scienziati durante i periodi di crisi. Questo modello che definisco di ricerca dispersa potrebbe essere un marchio di fabbrica del modo in cui la scienza ha operato nella società contemporanea, ma la vulnerabilità derivante dal permetterle di persistere in questo modo è a mio avviso irragionevole.

La citazione eccezionalmente banale di Newton, "Se ho visto oltre è stando sulle spalle dei giganti", trasmette in modo superbo l'idea che la scienza sia uno sforzo cooperativo, anche se dobbiamo sempre ricordare che queste spalle sono spesso ampiamente diffuse nel tempo. I finanziamenti pubblici, così come la mentalità generale alla base della ricerca, non possono essere orientati prevalentemente verso il raggiungimento di risultati a breve termine. Alcuni processi, come le nuove tecnologie e i nuovi vaccini, devono essere compresi e riconosciuti come intrinsecamente dispendiosi in termini di tempo, ma devono essere continuamente supportati al di fuori dei periodi di necessità critica. Ho dall'inizio della campagna vaccinale evidenziato la necessità di utilizzare metodi di immunizzazione senza ago come gli iniettori a getto di liquido, l'applicazione topica sulla pelle, le pillole orali e gli spray nasali, e una miriade di soluzioni tecnologiche disponibili . Le vaccinazioni senza ago hanno fatto la loro prima apparizione degna di nota

quasi 50 anni fa con il vaccino antipolo orale che è ancora utilizzato nei paesi in via di sviluppo ma è stato interrotto negli Stati Uniti dal 2000. Questo vaccino, che contiene un poliovirus attenuato in vivo, può infettare il tratto gastrointestinale e, successivamente, generare un'adeguata protezione immunitaria nell'ospite. La somministrazione della maggior parte dei vaccini senza l'uso di aghi si è dimostrata impegnativa, specialmente per i vaccini non viventi (cioè, patogeni uccisi e subunità, tossoidi, peptidi e vaccini a DNA). Nell'ultimo decennio, tuttavia, c'è stato un forte passo avanti nell'affrontare le sfide tecnologiche associate all'immunizzazione senza aghi e a più riprese in Badeker ho evidenziato la possibilità di vie di immunizzazione alternative. Diceva un chirurgo russo che chiunque abbia fatto il corpo umano lo ha concepito per rendere impossibile l'ingresso ai ferri di un chirurgo. Fortunatamente gli istologi conoscono vie alternative, scorciatoie microscopiche, corridoi invisibili per poter raggiungere le popolazioni cellulari responsabili delle reazioni immunitarie e difensive con l'aiuto di tecnologie innovative.

Prendere decisioni significa ragionare in condizioni di incertezza, tutta la pandemia e adesso in particolare il sentimento dominante e purtroppo ancora paralizzante è l'incertezza. L'incertezza è l'habitat naturale della vita umana, sebbene la speranza di sfuggire ad essa sia il motore delle attività umane. Sfuggire all'incertezza è un ingrediente fondamentale, o almeno il tacito presupposto, di qualsiasi immagine composita della felicità. È per questo che una felicità "autentica, adeguata e totale" sembra rimanere costantemente a una certa distanza da noi: come un orizzonte che, come tutti gli orizzonti, si allontana ogni volta che cerchiamo di avvicinarci a esso.

Anche oggi, che tutto sembra finito, che forse stiamo finalmente uscendo fuori dal tunnel della pandemia di cui l'anno scorso si intravedeva una flebile luce, alla certezza di un domani migliore si contrappone l'incertezza, ovvero la paura di un dopodomani peggiore dominato da varianti minacciose o da nuovi virus micidiali generati da uno spillover fuori controllo. Sempre in balia dell'incertezza, spinto da un estremo all'altro, l'uomo avverte la sua nullità, la sua disperazione, la sua insufficienza, la sua dipendenza, la sua debolezza e salgono immediatamente dal profondo del suo cuore la noia, la melanconia, la tristezza, il cattivo umore, l'irritazione, la disperazione. Preferisco la disperazione all'incertezza diceva uno sconosciuto Jean-Paul Sartre, La cosa essenziale nella vita è scegliere. Se ti tolgono la possibilità di farlo è come se ti togliessero la libertà. Eppure proprio l'incertezza è la condizione perfetta per incitare l'uomo a scoprire le sue reali possibilità e questa post-pandemia è una occasione da non sprecare per un reale cambiamento delle nostre vite perché quando si effettua una scelta, ad esempio decidere o rinunciarsi a vaccinarsi, si cambia il proprio futuro, ma anche quello di chi vive direttamente o indirettamente con noi. Domani sarò ciò che oggi ho scelto di essere (James Joyce). Tutti noi ci immaginiamo artefici del nostro destino... capaci di determinare il corso delle nostre vite... ma siamo davvero noi a decidere la nostra ascesa e la nostra caduta?! O c'è una forza più grande di noi che stabilisce la nostra direzione?! È l'emozione che ci prende per mano?! o è la scienza ha indicarci il cammino?! È Dio che interviene per trarci in salvo?! Non poter scegliere il proprio percorso è la triste condizione dell'uomo... ci è solo concesso di assumere un atteggiamento quando il destino chiamerà... sperando che in quel momento non ci manchi il coraggio di rispondere, anche perché non è certo che tutto è incerto (Blaise Pascal)