

29. Maggio

Cronoterapia vaccinale

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 del 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

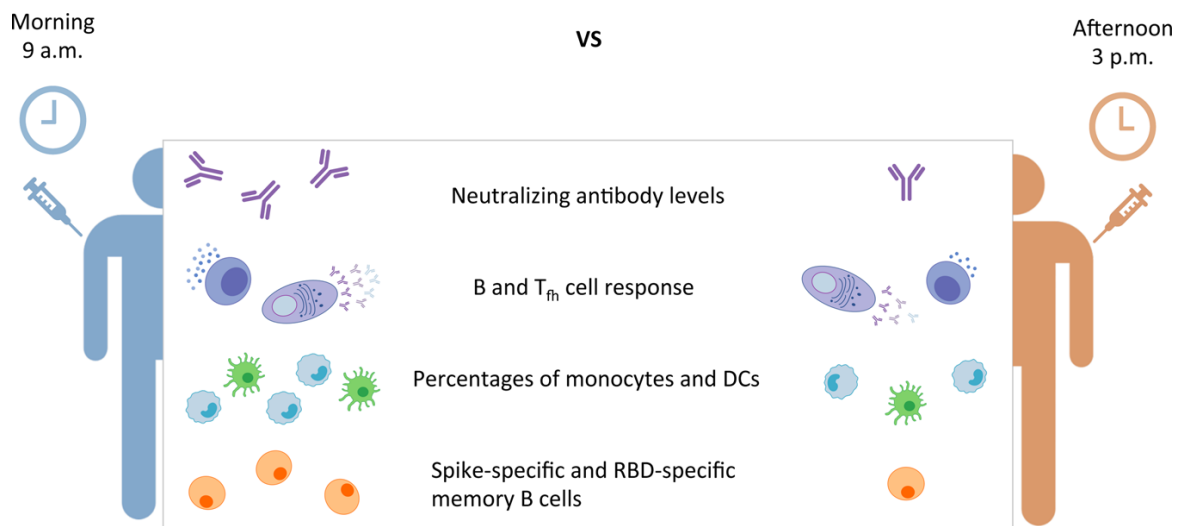
A un totale di 63 operatori sanitari volontari (di età compresa tra 24 e 28 anni) è stato somministrato il vaccino inattivato SARS-CoV-2 (**BBIBP-CorV, Sinopharm**) in due momenti della giornata.

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.

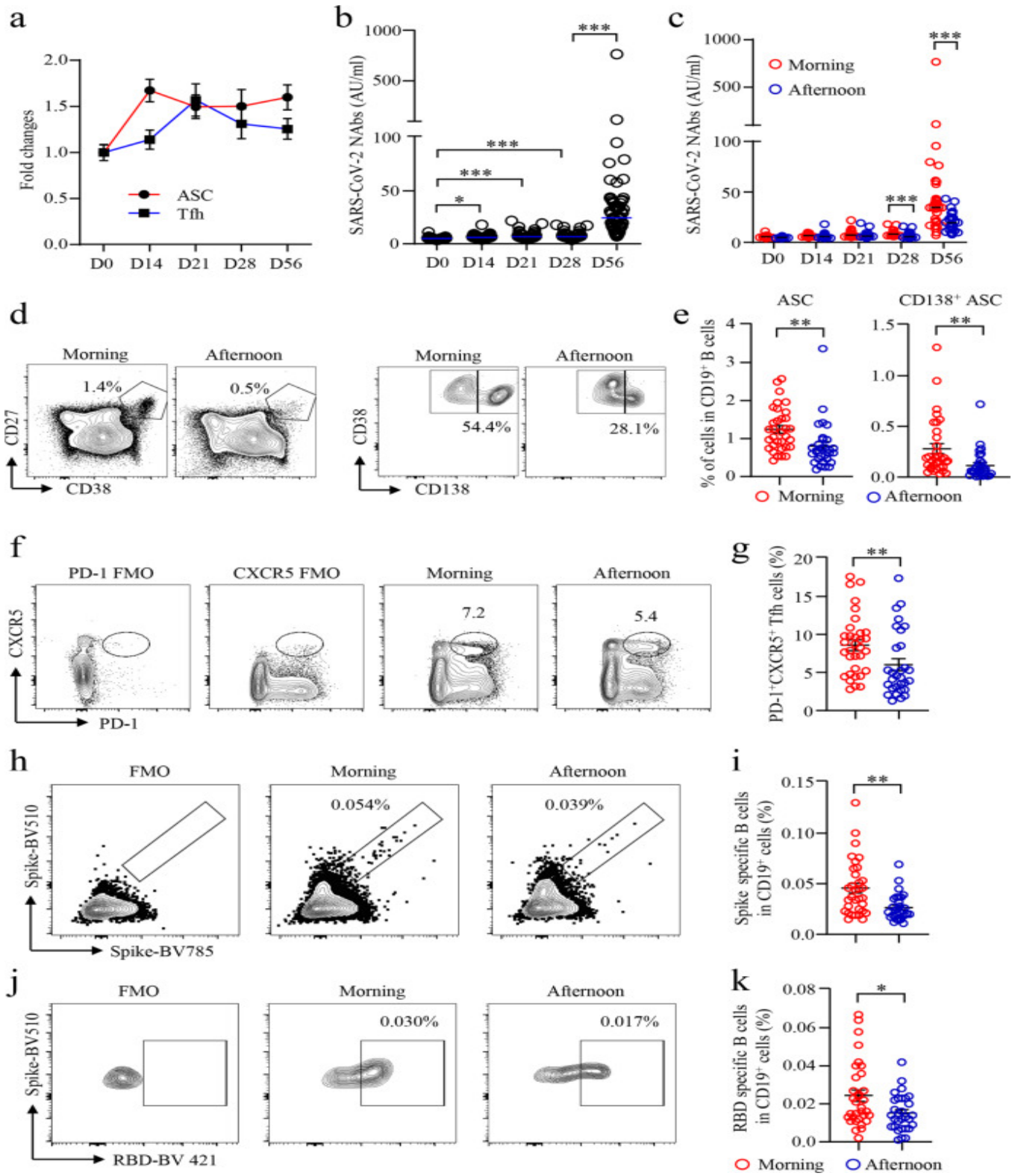
Inoltre, gli autori hanno osservato differenze nelle **cellule B memory**, indicando che la vaccinazione al mattino potrebbe innescare un'immunità a lungo termine più forte rispetto a quella del pomeriggio.



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.*

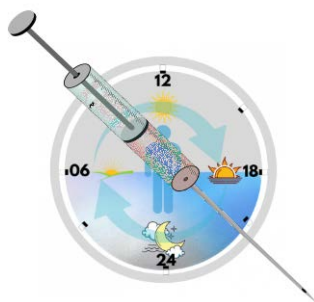
Zhang H et al . Time of day influences immune response to an inactivated vaccine against SARS-CoV-2. Cell Res. 2021 Nov;31(11):1215-1217.

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-

PERSEVERANZA TERAPEUTICA

La maggior parte dei consumatori di farmaci
per la perdita di peso smettono di fumare prima di vederne i benefici

Secondo una ricerca pubblicata il 21 maggio dalla **Blue Cross Blue Shield Association**, la maggior parte dei pazienti che assumono farmaci per la perdita di peso interrompono l'uso dei farmaci prima di ottenere un beneficio per la salute clinicamente significativo.

Lo studio è stato condotto da Blue Health Intelligence e si basa su dati farmaceutici e medici nazionali di quasi 170.000 membri di assicurazioni commerciali, lo studio più grande nel suo genere fino ad oggi.

Ai membri inclusi nello studio è stato prescritto Wegovy o Saxenda tra luglio 2014 e dicembre 2023 e hanno avuto almeno sei mesi di iscrizione continua prima e dopo aver iniziato a prendere GLP-1. Secondo BCBS, i pazienti che assumono farmaci GLP-1 dovrebbero completare almeno 12 settimane di trattamento continuo per ottenere una perdita di peso che avrà un impatto positivo sulla loro salute.

*"Quando i pazienti assumono farmaci, vogliamo che siano sicuri ed efficaci", ha affermato **Razia Hashmi, MD**, vicepresidente degli affari clinici presso BCBSA. "Questo studio dimostra che è improbabile che la maggior parte delle persone ottenga benefici duraturi. Sfortunatamente, la perdita di peso non è semplice come compilare una prescrizione."*

Sette punti chiave:

1. Il 58% dei pazienti interrompe l'uso del GLP-1 prima di raggiungere un beneficio per la salute clinicamente significativo.
2. Il 30% dei pazienti ha interrotto l'uso di farmaci dimagranti entro il primo mese di trattamento.
3. La maggior parte delle prescrizioni di GLP-1 proveniva da un medico di base. I pazienti che avevano ricevuto una prescrizione da un endocrinologo o da uno specialista in medicina dell'obesità avevano maggiori probabilità di continuare il trattamento.
4. I pazienti che si rivolgevano al proprio medico più spesso, indipendentemente dalla specialità, avevano maggiori probabilità di continuare il trattamento.
5. I pazienti di età compresa tra 18 e 34 anni avevano maggiori probabilità di abbandonare prima il trattamento.
6. Il genere non ha avuto alcun effetto sui tassi di abbandono nelle prime 12 settimane.
7. I pazienti con condizioni coesistenti come malattia vascolare periferica o diabete, in particolare quelli con tre o più condizioni simili, avevano maggiori probabilità di continuare il trattamento.