30.agosto

Memoria mistica: le difese delle vie aeree indotte dalla vaccinazione FluMist negli adulti

Sono molto influente...
H1N1

I virus influenzali rappresentano una minaccia significativa per la salute pubblica globale, causando ripetute epidemie stagionali che provocano milioni di infezioni ogni anno Inoltre, il potenziale pandemico dei virus influenzali provenienti da serbatoi animali sottolinea la necessità sia di vaccini stagionali migliorati sia dello sviluppo di vaccini di nuova generazione con maggiore ampiezza

I vaccini antinfluenzali inattivati (IIV) vengono somministrati per via intramuscolare e contengono antigeni di due virus influenzali

A (IAV), H1N1 e H3N2,

e di uno o due lignaggi circolanti del virus influenzale

B (IBV), B/Victoria/2/87-like e B/Yamagata/16/88-like.

Gli attuali vaccini stagionali generano anticorpi contro il dominio della testa della proteina di ingresso virale emoagglutinina (HA)
Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. Nat Rev Immunol. 2019 Jun;19(6):383-397.

È stato dimostrato che l'induzione di anticorpi con attività di inibizione dell'emoagglutinazione (HAI) è correlata alla protezione del vaccino antinfluenzale somministrato per via intramuscolare
Hobson D et al. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. J Hyg (Lond). 1972 Dec;70(4):767-77.

Tuttavia, il dominio della testa dell'HA è soggetto a deriva antigenica che rende inefficace l'immunità conferita dalle vaccinazioni precedenti, rendendo necessaria una riformulazione annuale dei vaccini antinfluenzali. Il potenziamento della memoria immunitaria mucosale o degli anticorpi locali nel sito dell'infezione virale respiratoria rappresenta una potenziale strategia per il miglioramento dei vaccini contro il virus influenzale .L'entità e la cinetica della memoria immunologica circolante indotta dalle vaccinazioni sistemiche contro le infezioni virali respiratorie nell'uomo sono state ben definite, mentre la memoria immunitaria locale del tratto respiratorio deve ancora essere ben chiarita
Brokstad KA et alParenteral vaccination against influenza does not induce a local antigen-specific immune response in the nasal mucosa. J Infect Dis. 2002 Apr 1;185(7):878-84.

L'identificazione di cellule B della memoria residenti nei tessuti (B_{Mem}) nel polmone umano e nelle vie aeree superiori dopo l'infezione da virus influenzale, virus respiratorio sinciziale o coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2) suggerisce la potenziale importanza delle cellule B Mem nel fornire protezione dai patogeni respiratori.
Shehata L et al. Systematic comparison of respiratory syncytial virus-induced memory B cell responses in two anatomical compartments. Nat Commun. 2019 Mar 8;10(1):1126.

Un vaccino antinfluenzale vivo attenuato (LAIV) somministrato per via intranasale, FluMist, progettato per replicarsi nelle vie aeree superiori umane , è stato approvato per l'uso negli Stati Uniti (USA) dal 2003 e in Europa dal 2013 (come Fluenz)
Il vaccino FluMist a virus attenuato, il primo vaccino intranasale approvato negli Stati Uniti, mostra un'efficacia superiore rispetto ai vaccini antinfluenzali inattivati (IIV) convenzionali somministrati per via intramuscolare nelle coorti pediatriche. Tuttavia, non è ancora chiaro se FluMist induca una memoria immunitaria significativa negli adulti, in parte a causa delle difficoltà nello studio delle risposte immunitarie nasali umane.

FluMist rimane l'unico vaccino intranasale approvato per l'uso negli Stati Uniti. Il vaccino antinfluenzale vivo attenuato (LAIV) ha ripetutamente dimostrato una maggiore efficacia rispetto al vaccino antinfluenzale inattivato (IIV) nelle coorti pediatriche, ma un'immunogenicità e un'efficacia inferiori negli adulti.
Nei bambini, FluMist stimola la produzione di anticorpi HAI sistemici, che generalmente non si osservano negli adulti
Lartey S et al. Live-Attenuated Influenza Vaccine Induces Tonsillar Follicular T Helper Cell Responses That Correlate With Antibody Induction. J Infect Dis. 2020 Jan 1;221(1):21-32.

Inoltre, nelle coorti pediatriche sono state osservate risposte locali di immunoglobulina A (IgA), cellule T helper follicolari tonsillari (TFH) e cellule B di memoria (B Mem).
Mohn KG et al Live Attenuated Influenza Vaccine in Children Induces B-Cell Responses in Tonsils. J Infect Dis. 2016 Sep 1;214(5):722-31.

Una chiara comprensione delle risposte immunitarie indotte da FluMist negli adulti è rimasta elusiva, in parte a causa delle difficoltà nel prelievo di campioni di tessuti mucosali umani. Anche la capacità degli attuali IIV di stimolare l'immunità mucosale rimane ancora da chiarire completamente
Mettelman RC, Allen EK, Thomas PG. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract. Immunity. 2022 May 10;55(5):749-780.

Poiché le strategie di vaccinazione mucosale vengono sempre più esplorate per molteplici agenti patogeni, gli strumenti per il campionamento della risposta cellulare mucosale saranno essenziali per valutare le risposte ai vaccini. I nuovi approcci di campionamento con tampone nasofaringeo (NP) possono fornire un numero sufficiente di cellule immunitarie per rilevare le cellule (Bmem) le plasmacellule (PC) e le cellule T. Questa tecnica di campionamento minimamente invasiva ha l'ulteriore vantaggio chiave di consentire la valutazione longitudinale della memoria immunitaria mucosale negli esseri umani
Ramirez SI et al. Immunological memory diversity in the human upper airway. Nature. 2024 Aug;632(8025):630-636.

I ricercatori del **Center for Vaccine Innovation, La Jolla Institute for Immunology (LJI), La Jolla, CA 92037, USA.**

Hanno combinato il campionamento convenzionale del sangue e del tampone NP per valutare longitudinalmente l'immunità locale e sistemica dopo le vaccinazioni antinfluenzali.

Nel report

Stacey HD et al.,
Local B cell immunity and durable memory
after live-attenuated influenza intranasal vaccination of humans.
Sci Transl Med. 2026 Apr 29;18(847):eadz8439.

hanno affrontato questo problema utilizzando tamponi nasofaringei longitudinali di tessuto adenoideo (tamponi NP) e misurazioni degli anticorpi nasali per studiare la memoria umorale, che può derivare da plasmacellule secernenti anticorpi o da cellule B della memoria (cellule B Mem).

La somministrazione del vaccino antinfluenzale inattivato (IIV) ha indotto la produzione di anticorpi sistemici specifici per l'influenza e la presenza di cellule B della memoria circolanti, non rilevabili dopo la vaccinazione con FluMist. FluMist, inoltre, non ha indotto risposte anticorpali nelle vie aeree, a differenza dell'IIV.

Sebbene ciò sia sconcertante, gli autori suggeriscono che le risposte IgG delle vie aeree dopo la somministrazione di IIV riflettano la trasudazione plasmatica piuttosto che la produzione locale e che FluMist possa indurre anticorpi in siti anatomici non campionati.

In particolare, a differenza dell'IIV, FluMist ha indotto robuste risposte delle cellule B della memoria mucosali IgA + e IgG +, persistenti per 6 mesi, correlate all'attivazione delle cellule T helper follicolari (T FH) circolanti. Sebbene le cellule T FH specifiche per l'influenza non fossero rilevabili tramite tamponi nasofaringei dopo FluMist – forse a causa della loro localizzazione nei linfonodi cervicali drenanti piuttosto che nelle adenoidi – sono state rilevate risposte locali delle cellule B del centro germinativo (B GC).

Ciò suggerisce che FluMist, ma non l'IIV, induca risposte a livello dei centri germinativi (GC) delle vie aeree superiori negli adulti.

Considerazioni di BAEDEKER

Questo studio fa luce sulle risposte locali delle vie aeree generate da FluMist somministrato per via intranasale negli adulti. Anziché essere immunologicamente inerte, FluMist induce con successo risposte dei centri germinativi (GC) e delle cellule B della memoria (B Mem) a livello delle

vie aeree . Sebbene resti da chiarire completamente il motivo per cui queste risposte delle cellule B Mem e dei GC a livello delle vie aeree non siano correlate a una secrezione locale di anticorpi rilevabile, questo studio apre la strada alla risoluzione di tale questione cruciale e all'ottimizzazione della progettazione di futuri vaccini mucosali. Con decine di vaccini intranasali in fase di sviluppo clinico, l'analisi delle risposte tissutali locali al vaccino fornirà le informazioni meccanicistiche cruciali necessarie per ottimizzare le strategie vaccinali che attivano le risposte immunitarie di prima linea sia per eliminare i patogeni sia per ridurne la trasmissione.

In poche parole:
Il campionamento nasofaringeo longitudinale rivela risposte locali delle cellule B specifiche per l'influenza in seguito alla vaccinazione intranasale, ma non a quella intramuscolare.