

Un po' di chiarezza sulla risposta immunitaria al COVID-19 e vaccini anti-COVID-19

Alessandra Medolla¹, Gianmarco Rea², Mariangela Elefante³, Alessandro Rossi⁴, Ignazio Grattagliano³

SIMG ¹ Ravenna, ² Latina, ³ Bari, ⁴ Terni

È fuori di dubbio che si potrà vincere la battaglia contro il COVID-19 se sarà raggiunta un'efficace e prolungata immunità di gregge, obiettivo raggiungibile attraverso la diffusione capillare dell'infezione o per via della vaccinazione di massa. Per meglio comprendere come la risposta immunitaria non sia la stessa in base alle caratteristiche dell'individuo e/o al tipo di vaccino somministrato, abbiamo pensato di rileggere con attenzione quanto di recente dichiarato da Krammer e pubblicato dal gruppo di Openshaw.

Premessa

Considerato che in generale la protezione immunitaria diminuisce nel tempo contro infezioni e malattie, in particolare gravi, che la stessa si riduce progressivamente con la comparsa di varianti dell'agente patogeno, che alcuni soggetti dimostrano una ridotta protezione primaria o di risposta a vaccinazioni per deficit immunologici primitivi o secondari, che la risposta è differente nel tempo e per intensità in base alla tipologia di vaccino somministrato, ne consegue da un lato la necessità di dover ricorrere a dosi supplementari di vaccino almeno per alcuni gruppi di soggetti e dall'altro di ricercare correlati di protezione

affidabili (titolo anticorpi circolanti, ecc.) per monitorare la risposta immunitaria. Infatti, un indicatore valido ed efficace di risposta non solo a breve termine (titolo anticorpale) ma soprattutto a lungo termine potrebbe variare in base all'evento occorso (infezione asintomatica o paucisintomatica, malattia, malattia grave). Altro punto importante di discussione in tema di medicina di comunità è quello di stabilire quali parametri prendere in considerazione come risultato dello studio di immunità di massa: numero di infettati, malati gravi, ricoveri ospedalieri, morti.

Infezione, vaccini e risposta immune

Come principio di base l'infezione da SARS-CoV-2 determina di per sé una risposta immunitaria sistemica (IgG1) e una a livello mucosale (IgA1), legate al fatto che il virus, oltre la proteina SPIKE, presente anche nei vaccini, possiede altre proteine e antigeni non-strutturali ma potenzialmente immunogeni (Fig. 1). Al contrario del virus, tutti i vaccini disponibili, intramuscolari o sottocutanei, stimolano di conseguenza solo una risposta sistemica prevalentemente a livello polmonare (Fig. 2). I vaccini somministrabili per via nasale, in fase di studio,

si avvicinerebbero di più alla via usata dal virus e simulerebbero una analoga risposta immune complessiva e quindi una maggiore efficacia vaccinale legata a un ottimale assorbimento del vaccino. Ricordiamo sempre che l'immunità mucosale proteggerebbe dall'infezione, l'immunità sistemica dalla malattia.

È ormai ben noto che dopo una prima esposizione al virus, i sintomi della COVID-19 tipicamente si sviluppano nell'arco di 5-6 giorni (tempo di incubazione), che l'infezione virale si manifesta con molteplici sintomi, dai più lievi ai più severi, con una elevata mortalità. Nelle forme lievi, il sistema immunitario del paziente controlla la viremia; nella malattia severa, l'eccessiva risposta immunitaria può portare a un danno d'organo, a una ospedalizzazione, alla morte del paziente. La carica virale aumenta nella prima settimana, poi gradualmente decade. Contemporaneamente la risposta anticorpale, IgM prima e IgG più tardi, aumenta progressivamente ed è spesso rilevabile dal quattordicesimo giorno (Fig. 3), rappresentando un indice di infezione corrente e pregressa, rispettivamente.

Da un punto di vista globale, il livello di anticorpi circolanti correla con l'efficacia del vaccino (Fig. 4) e pertanto essi sembrano rappresentare un correlato di protezione

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Medolla A, Rea G, Elefante M, et al. Un po' di chiarezza sulla risposta immunitaria al COVID-19 e vaccini anti-COVID-19. Rivista SIMG 2021;28(5):15-18.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie

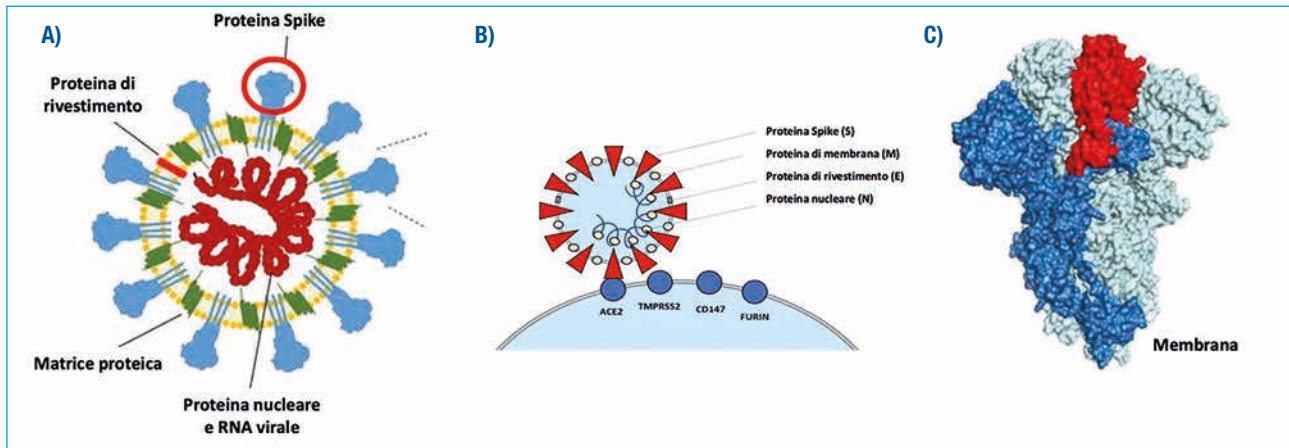


OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

FIGURA 1.

A) Struttura schematizzata di SARS-CoV-2. B) Sistema di aggancio di SARS-CoV-2 e penetrazione nella cellula (legame Spike ACE-2). C) Struttura schematizzata di vaccino (escluso i vivi attenuati).



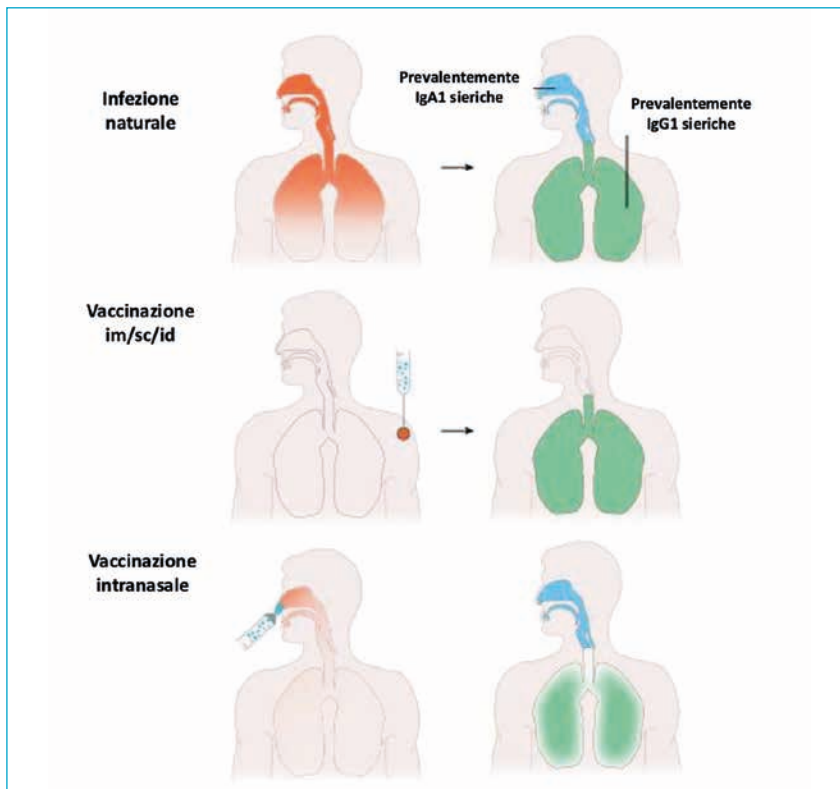
e questo potrebbe rappresentare un utile parametro di valutazione clinico-epidemiologico. Infatti, in uno studio condotto a Seattle lo scorso anno su una coorte di pescatori imbarcati sulla stessa nave, e

quindi lontani da terra per alcune settimane, ha dimostrato come coloro i quali presentavano anticorpi sierici prima dell'imbarco siano risultati protetti dalla reinfezione e pertanto la presenza di anticorpi scaturita

da una precedente infezione sembrerebbe essere associata in maniera significativa a una protezione rispetto alla re-infezione. In un altro studio condotto in Islanda, è stato notato come in persone guarite da COVID-19, il titolo anticorpale aumentava durante i due mesi dalla prima diagnosi e rimaneva a un livello di plateau per la durata dello studio clinico (4 mesi).

FIGURA 2.

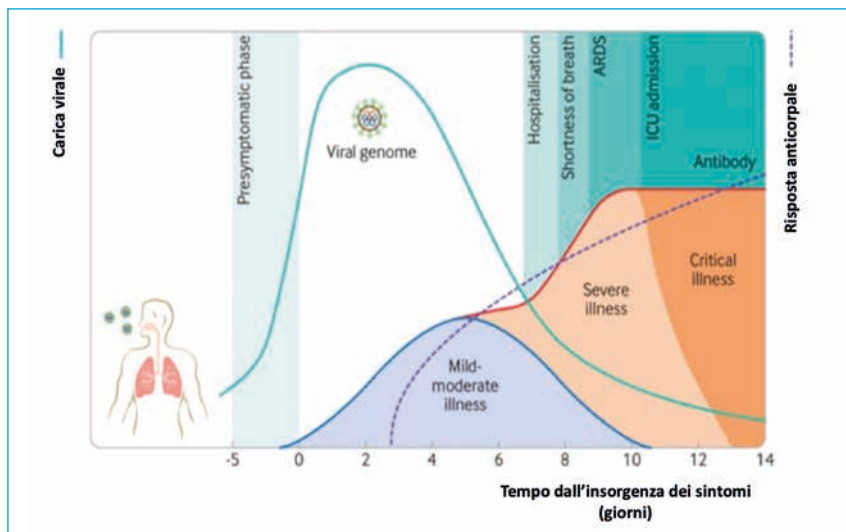
Localizzazione della risposta immunitaria nell'organismo infettato e in quello vaccinato.



L'immunità legata alle cellule T linfocitarie è anch'essa stimolata dai vaccini (forte sui CD4+ e meno forte sui CD8+) e ovviamente dall'infezione, come dimostrato nei macachi in cui l'infezione naturale da SARS-CoV-2 ha determinato la comparsa sia degli anticorpi che di cellule T che hanno determinato una protezione verso la reinfezione. In generale, i linfociti CD4+ e CD8+ agiscono in sinergia con altri elementi durante la risposta immunitaria in acuto per risolvere l'infezione e nella fase successiva per prevenire una reinfezione. L'immunità cellulare, a differenza degli anticorpi, non è in grado di impedire una prima infezione. Le cellule T, infatti, sono in grado di riconoscere una cellula infettata dal virus quando questa espone in superficie i peptidi virali ma non sono in grado di bloccare la replicazione virale. Le cellule T della memoria possono eliminare le cellule infette che sfuggono dalla prima linea di difesa costituita dagli anticorpi, e al momento della riesposizione al patogeno possono evitare un'evoluzione severa della malattia contribuendo a deter-

FIGURA 3.

Andamento dell'infezione da SARS-CoV-2 e risposta immunitaria dell'organismo infettato.



minare una forma asintomatica o subclinica. In realtà sembrerebbe che ciascuno elemento della memoria immunitaria per SARS-CoV-2 presenti una cinetica specifica con notevole eterogeneità. Infatti, da diversi studi condotti, si evince come in soggetti reduci da malattia di COVID-19, i livelli di IgG anti Spike fossero relativamente stabili dopo 6 mesi, i linfociti B della memoria

specifici per la proteina Spike fossero più numerosi dopo 6 mesi che dopo 1 mese, i linfociti T CD4+ e CD8+ specifici per SARS-CoV-2 presentassero una emivita dai 3 ai 5 mesi e i linfociti T della memoria, individuati in fase precoce, rimanevano invariati per circa 6 mesi. Esaminando le risposte immunitarie ai vaccini (Fig. 5), gli studi indicano che

il vaccino a mRNA Biontech/Pfizer che codifica per la RBD della proteina Spike di SARS-CoV-2, dopo la seconda dose, dimostra una significativa stimolazione della risposta cellulare CD4+ e CD8+ con produzione di interferone gamma e una concentrazione di IgG leganti RBD fino a 3,5 volte superiore rispetto a quella osservata negli individui guariti da COVID-19. Il vaccino a mRNA di Moderna ha dimostrato dopo la seconda dose un'attività neutralizzante del siero simile a quella dei soggetti che avevano manifestato una buona risposta immunitaria a COVID-19 e una risposta cellulare CD4+ efficace. Nel caso del vaccino a vettore virale di AZ/Oxford, la risposta umorale IgG anti Spike entro il giorno 28 ha dimostrato un alto titolo neutralizzante, in particolare quando viene somministrata una dose booster. Guardando alle prospettive, è possibile affermare che l'infezione naturale da SARS-CoV-2 inneschi una reazione immunitaria a cellule B e T. I vaccini possono indurre un'immunità migliore rispetto all'infezione naturale anche se persiste la necessità di richiami vaccinali periodici con eventuale aggiornamento nella composizione. Tuttavia, non è ancora chiaro quale sia la durata della protezione immunitaria, mentre

FIGURA 4.

A) Vaccini anti-SARS-CoV-2 e livello di anticorpi generati. B) Vaccini anti-SARS-CoV-2 e capacità neutralizzante il virus.

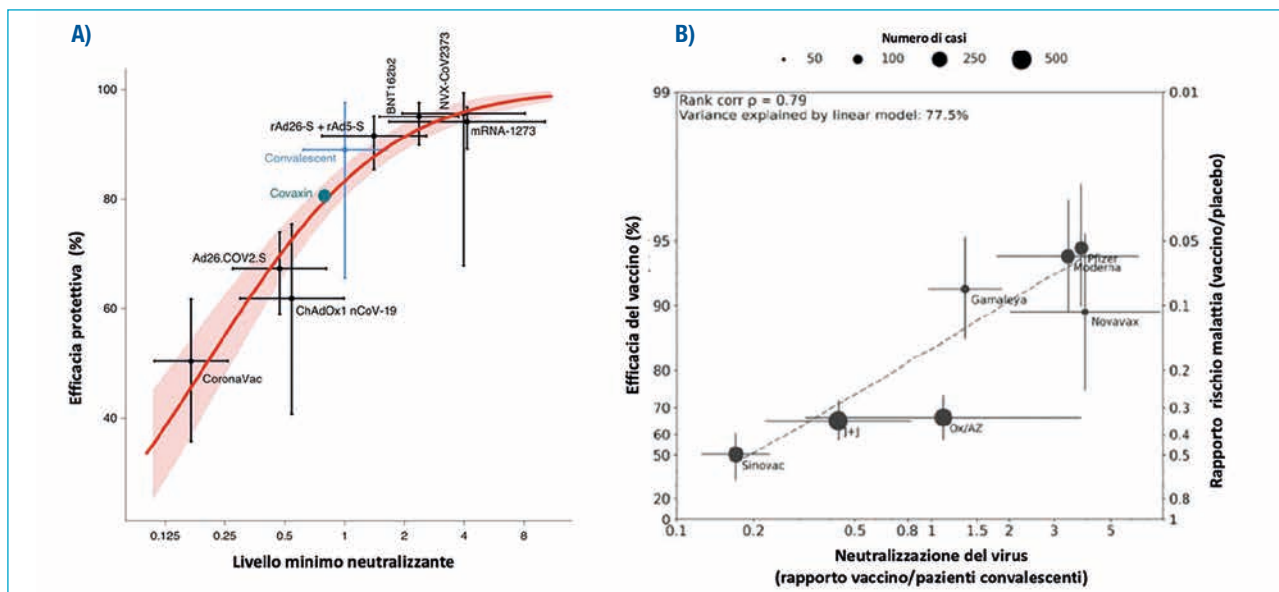
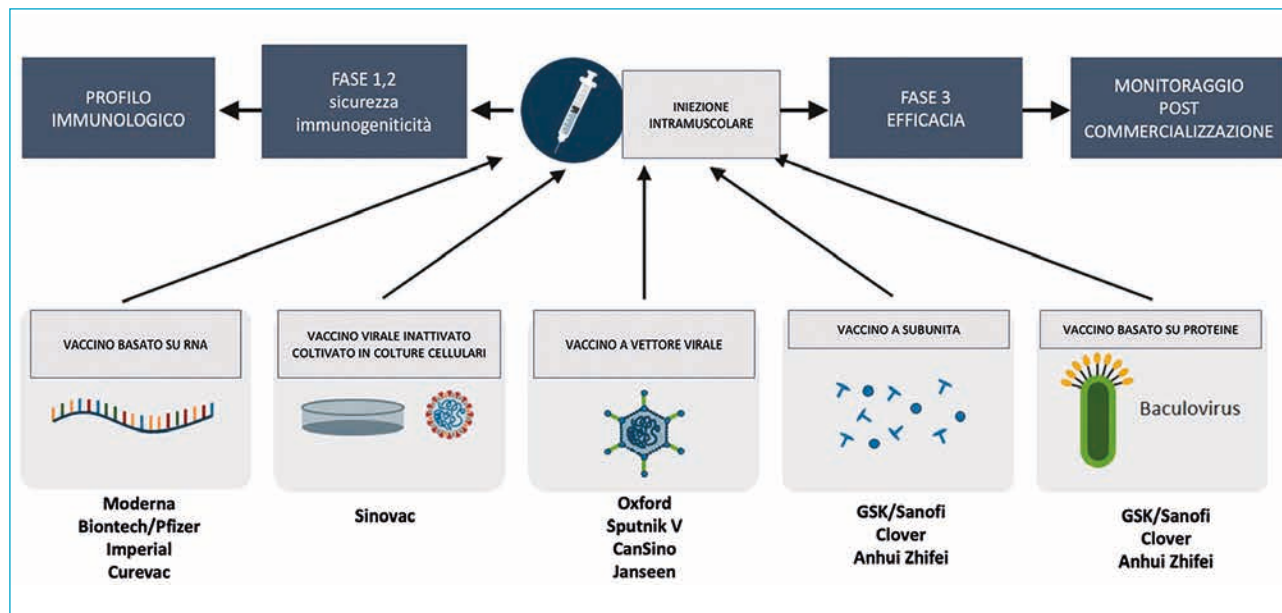


FIGURA 4.

Caratterizzazione dei vaccini anti-COVID-19.



è noto che la protezione dalla malattia non garantisce che non ci sia comunque replicazione virale.

Ci sono però una lunga lista di fattori che possono avere un impatto negativo sulla protezione immunitaria nei confronti delle varianti emergenti del virus e sono raggruppati in:

- insufficiente copertura da parte degli anticorpi neutralizzanti a causa di mutazioni del virus che riducono l'affinità anticorpale per Spike o aumentano l'affinità di Spike per ACE-2 o aumentano/alterano la fusogenicità del virus;
- insufficiente risposta delle cellule T;
- maggiore capacità di replica del virus;
- tempo di incubazione più breve;
- esposizione a cariche virali più elevate;
- insufficiente livello di immunoglobuline sulle superfici mucose (protezione dalle infezioni);
- calo delle risposte immunitarie in generale (protezione dalle malattie).

In conclusione, con la speranza che la ricerca ci possa dare delle risposte complete nei prossimi mesi, le questioni ancora aperte

sono tante e in particolare le riassumiamo in questi cinque quesiti:

1. Qual è il valore assoluto come correlato di protezione per le risposte anticorpali (quanto alto deve essere il titolo) per proteggere da infezione, malattia, malattia grave?
2. Qual è il ruolo della risposta immunitaria storica (cellule T, cellule B di memoria) e in che modo è influenzata dal tempo di incubazione più breve (ad es. varianti B.1.617.2/Delta) o più lungo?
3. Qual è il contributo delle cellule T CD4+ e CD8+ indotte dal vaccino nella protezione verso infezione, malattia, malattia grave?
4. Quanta e quale differenza in questi meccanismi esiste tra i vari vaccini commercializzati e in fase di sperimentazione?
5. Qual è il ruolo della componente genetica nella progressione della malattia di COVID-19?

Bibliografia di riferimento

Addetia A, Crawford KHD, Dings A, et al. Neutralizing antibodies correlate with protection from SARS-CoV-2 in humans during a Fishery

vessel outbreak with a high attack rate. J Clin Microbiol 2020;58:e02107-20.

Earle KA, Ambrosino DM, Fiore-Gartland A, et al. Evidence for antibody as a protective correlate for COVID-19 vaccines. Vaccine 2021;39:4423-4428.

Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population N Engl J Med 2020;382:2302-2315.

Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 2021;27:1205-1211.

Krammer F. Correlates of protection from SARS-CoV-2 infection Lancet 2021;397:1421-1423.

McMahan K, Yu J, Mercado NB, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature 2021;590:630-634.

Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses Nature 2020;586:594-599.

Siggins MK, Thwaites RS, Openshaw PJM. Durability of immunity to SARS-CoV-2 and other respiratory viruses. Trends Microbiol 2021;29:648-662.