

## **Immunizzazione non è sinonimo di protezione.**

### **Gli anticorpi contro il Covid nei vaccinati**

*Guglielmo Scala*

Il clamoroso interesse che si è purtroppo riversato sulle malattie infettive, ha reso attuale il problema di rendere accessibili a tutti alcuni concetti di immunologia, anche ai non medici, o ai medici con competenze diverse. Una confusione sulla terminologia, che potrebbe sembrare una pignoleria è invece centrale nella comprensione dei fenomeni di cui si parla e non può esistere discussione senza una condivisione dei concetti fondamentali.

Se in soggetto normale (lasciamo perdere le filosofie... diamo per "normale" un soggetto sano con una sistema immunitario funzionante, cioè quasi tutta la popolazione) viene iniettata una proteina X, estranea, questo soggetto monterà una risposta immunitaria complessa che, per dirla in sintesi, si finalizza in due risultati: alcune cellule (linfociti B) iniziano a produrre anticorpi specifici verso la proteina, e altre cellule (linfociti T) si attrezzano a distruggere l'aggressore direttamente, senza la mediazione di anticorpi. Questo vale anche, naturalmente, come è nel caso dei vaccini Covid, se invece di iniettare la proteina in quanto tale si inietta del materiale genico (DNA o RNA) che ne determina la sintesi ex-novo all'interno dell'organismo ospite. Alla fine il risultato è quello: c'è una proteina estranea e il sistema immunitario se ne accorge e si attiva. Gli anticorpi prodotti hanno una durata in circolo variabile, non superiore a qualche mese. Al contrario le cellule sviluppano una "memoria" che anche a distanza di anni farà "riaccendere" e "risvegliare" il sistema immunitario al minimo contatto. Alcune malattie, come il morbillo o la varicella conferiscono una immunità permanente, si resta immuni per sempre, altre malattie come l'influenza invece lasciano un'immunità parziale e di breve durata. Ci torneremo tra poco.

*(per i concetti di "estraneo" o "self" verso "not-self" vedi il post di qualche giorno fa su "Scienza e Filosofia")*

Certo, certo, la cosa è parecchio più articolata di così, esiste l'immunità innata, prima di quella specifica ma questo piccolo scritto non si propone di essere un testo di immunologia. Pochi concetti chiari (spero) per i non addetti ai lavori. Chi poi volesse approfondire troverà pane per i suoi denti.

### **Le sperimentazioni**

Allora ripercorriamo in sintesi gli studi degli ultimi mesi per i diversi vaccini.

Fase I: le aziende testano la tossicità su animali da esperimento e tentano una ottimizzazione del dosaggio.

Fase II: si testa il vaccino su alcune centinaia o migliaia di soggetti, a volte volontari, per valutare l'efficacia nell'uomo e verificare i dosaggi (*dose finding*).

In queste fasi l'indicatore di risultato è la produzione di anticorpi specifici nei soggetti trattati. In tutti gli studi portati a termine durante l'estate e l'autunno 2020 la produzione di anticorpi era significativa e soddisfacente. Tutti i soggetti cui era stato iniettato il vaccino avevano prodotto anticorpi. Si erano cioè immunizzati.

Fase III: si arruolano migliaia di pazienti selezionati per determinate caratteristiche, e in una parte di essi si inietta il vaccino, in una altra parte si inietta invece un placebo e si valutano alcuni "outcome", risultati attesi.

Fase IV: è la fase "*post-marketing*"; il farmaco (il vaccino in questo caso) è in commercio e si entra nella *real life*. I pazienti diventano centinaia di migliaia o milioni, i tempi si allungano e finalmente si comincia a capire realmente con cosa si ha a che fare. Solo il tempo e i grandi numeri sono in grado infatti di chiarire una serie di aspetti che le sperimentazioni non potevano risolvere.

A titolo di cronaca bisogna sottolineare che i costi che un'azienda affronta per mettere in campo tutto ciò è nell'ordine delle centinaia di milioni di dollari e senza alcuna garanzia che a una fase II seguirà

una fase III e senza alcuna garanzia che la fase III dia i risultati sperati, cioè che il prodotto passi l'esame delle agenzie regolatrici e venga finalmente messo in commercio. Rischi d'impresa.

### **Il problema degli “outcomes”**

Ora, è importante capire che ogni studio è disegnato, concepito in funzione dell'outcome primario. I metodologi, gli statistici, in base al risultato atteso determinano il numero di persone da coinvolgere nello studio, la durata, i sistemi statistici di valutazione eccetera. Poi, alla fine da quello studio si potranno trovare anche molte altre risposte, si inciamperà in risultati a volte inattesi e casomai ancora più interessanti di quello che era considerato il risultato primario ma purtroppo questi risultati saranno penalizzati da una significatività, un valore nella ricaduta nella vita reale, molto minore rispetto all'outcome primario.

Allora, negli studi di tipo III, che sono poi gli studi cosiddetti “registrativi” perché è con quegli studi che poi le aziende si presentano agli organi regolatori, quali l'EMA (European Medicines Agency) per l'Europa o l'FDA (Food and Drug Administration) negli USA, per avere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) qual è stato l'outcome primario? Nel caso dei vaccini contro il SARS-CoV-2, agente eziologico del Covid19, l'outcome primario è stato la prevenzione della malattia, ove per malattia si intende 1) la presenza di sintomi tipici di Covid19, 2) la contemporanea positività di un tampone PCR. I risultati sono stati per fortuna, come tutti sappiamo buoni o molto buoni. Chi fa il vaccino ha un rischio di “ammalarsi” molto minore di chi non lo fa. Altri interessantissimi risultati non sono dati. Per esempio, un soggetto che effettivamente non si ammala ma ha il tampone positivo può infettare gli altri? Il vaccino previene i decessi? La protezione dall'infezione quanto tempo dura? Se una seconda dose invece di farla dopo i tempi previsti dal trial la faccio settimane dopo il risultato tiene o si annulla tutto? E ancora, e sempre più importante: le categorie di persone che non sono state arruolate nei trial, anziani, donne in gravidanza, ragazzi sotto i 18 anni, malati di altre patologie che casomai prendono cortisone eccetera sono anch'essi protetti dal Covid se vaccinati? Altro quesito fondamentale: quanti anticorpi devo produrre per sentirmi al sicuro, in altre parole qual è il titolo anticorpale che garantisce l'immunità? La protezione dalle infezioni lievi (*mild*) è uguale a quella dalle infezioni severe? Torniamo all'argomento principale, quello del titolo. Infatti il fatto che un organismo produca anticorpi se cimentato con una proteina estranea, di per sé è una cosa abbastanza ovvia. Altra cosa è dimostrare che quegli anticorpi sono effettivamente in grado di contrastare il virus. La risposta anticorpale contro SARS-CoV-2 è caratterizzata da risposte contro un certo numero di proteine virali tra cui la “spike”, necessaria per l'ingresso del virus nelle cellule, proteine nucleari e proteine di membrana. Non esistono quindi anticorpi contro “il Virus”, esistono anticorpi con una specificità per “una” proteina del virus, anzi per essere pignoli nemmeno verso una proteina ma verso piccoli pezzetti di una proteina del virus. Quindi, quegli anticorpi che sì, sono stati prodotti e sono presenti in circolo, si riveleranno davvero efficaci? Avremo indovinato il “nemico molecolare” giusto? In altre parole la dimostrata “immunizzazione” si tradurrà in una “protezione” reale dalla malattia? La risposta a questa domanda può venire solo dalla clinica o, nel frattempo come succedaneo, dallo studio dei “convalescenti”. Al tempo della immissione in commercio dei vari vaccini che ormai tutti conosciamo nessuna di queste domande aveva una risposta.

Negli ultimi mesi innumerevoli articoli hanno riportato l'efficacia clinica dei vari vaccini, noi in Italia ne abbiamo, come si sa, ormai quattro, ma molte domande sono ancora senza risposta. Intendiamoci: senza risposta non vuol dire con risposta negativa. Vuol dire con risposta quasi certamente positiva ma non ancora dimostrata al di là di ogni dubbio con degli studi disegnati per quello specifico outcome.

### **Il problema etico**

Non tutti gli studi che si vorrebbe fare si possono fare. Questo è un limite oggettivo della ricerca moderna che ambisce al riscontro di “evidenze”. Un esempio di scuola, spiritosa (fino a un certo

punto) provocazione di alcuni anni fa, pubblicata sul British Medical Journal, evidenziava come non ci fosse alcuna dimostrazione “vera” che l’uso del paracadute fosse in grado di prevenire i traumi da caduta da un aeroplano. Per ottenere una tale evidenza si sarebbe dovuto infatti disegnare un trial randomizzato in cui a un certo numero di soggetti si dava il paracadute a un altro gruppo non si dava niente, li si buttava tutti giù e si andava a vedere chi si faceva male e chi no. In assenza di un tale studio, quindi, la reale utilità del paracadute era affidata alla mera esperienza clinica e a qualche opinione di esperti. Era ovviamente una provocazione e neanche molto felice ma chiarisce i termini della questione. Alcuni studi non si possono fare quindi non resta che affidarsi a delle strategie alternative per avvicinarsi il più possibile ad un risultato affidabile. Nel caso nostro, ormai non è pensabile randomizzare gruppi di pazienti a cui somministrare un placebo invece del vaccino. In fase di pandemia nessun comitato etico autorizzerebbe uno studio in cui alcune migliaia di persone, a fini di studio, fossero private del diritto di vaccinarsi. Non si può, ovviamente. Intanto, però, è molto importante sapere se un certo titolo anticorpale è o non è protettivo nei confronti del SARS-CoV2.



A maggio, su Nature Medicine è stato pubblicato uno studio australiano molto importante che affronta questo argomento.

Per chi volesse accedere alla fonte, il lavoro è allegato a parte.

Dopo la vaccinazione contro il SARS-CoV-2, i livelli sierici di anticorpi bloccanti sono un indicatore del livello di protezione contro la malattia. Questa ricerca ha dimostrato che la presenza anche di piccole quantità di questi potenti "anticorpi neutralizzanti" è indicatore di efficacia nel proteggere dal COVID-19. Lo studio australiano è, a oggi, il miglior tentativo per definire le caratteristiche della risposta immunitaria che può agire da proxy per la protezione contro il COVID-19. Un “*correlate of protection*” è difficile da trovare, sarebbe una sorta di Santo Graal per questa malattia. Con un “*correlate of protection*” ben definito sarà possibile prevedere e stimare l’efficacia di ogni vaccino con un semplice prelievo e questo renderà superflui ulteriori studi di fase III, lunghi e estremamente costosi.

Gli autori dello studio hanno esaminato i dati degli anticorpi neutralizzanti dalle prove di sette vaccini ampiamente utilizzati, tra cui i quattro utilizzati in Italia. Il team ha trovato un forte legame tra i livelli di anticorpi dei partecipanti registrati nelle prove di fase iniziale e i risultati di efficacia del vaccino dalle prove di fase finale. I ricercatori stimano che un vaccino ha un'efficacia del 50% anche se induce livelli di anticorpi dell'80% più bassi di quelli trovati, in media, in una persona che è guarita dal COVID-19.

I ricercatori prevedono che, poiché i livelli di anticorpi diminuiscono nel tempo, potrebbero essere necessari dei richiami a distanza di circa un anno, ma la protezione contro le forme gravi di malattia potrebbe durare molti anni anche con titoli molto bassi.

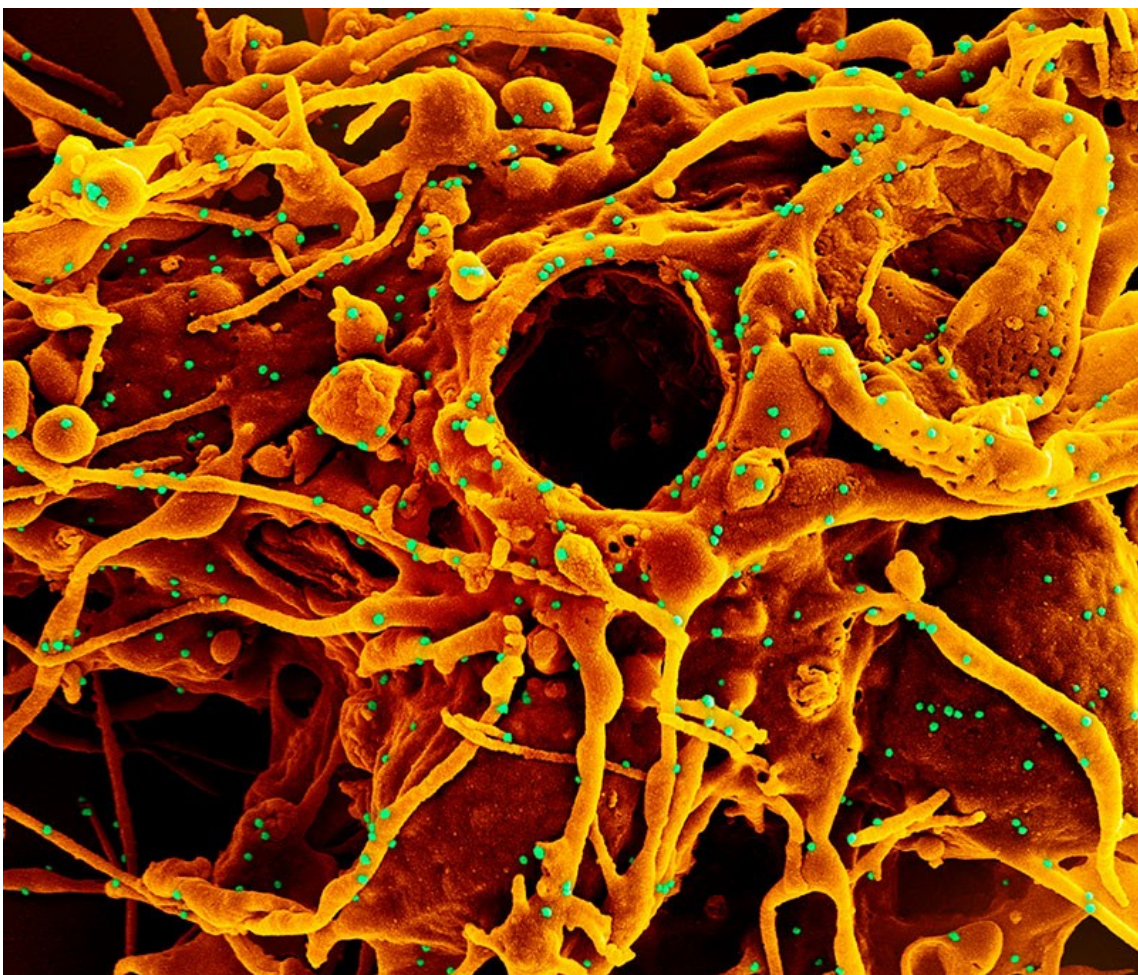
I risultati tra l’altro aiutano a spiegare perché, nonostante sia dimostrato che alcune varianti del SARS-CoV-2 riducano la capacità degli anticorpi neutralizzanti di bloccare l’infezione, la maggior

parte delle persone che sono state vaccinate, anche con una sola dose, dimostrano una buona resistenza anche verso le varianti.

In sintesi quello che questi autori australiani ci dicono è:

- I titoli anticorpali nei vaccinati correlano con l'efficacia clinica di protezione dall'infezione.
- Anche per titoli molto bassi, circa 1/8 del titolo medio dei convalescenti l'efficacia è ancora alta.
- Il titolo anticorpale dopo la vaccinazione mantiene per circa 8 mesi, poi cala lentamente. E' molto probabile che saranno necessari richiami annuali, tipo influenza.
- La protezione dalle forme severe di Covid è garantita anche per titoli anticorpali molto bassi, in altre parole a parità di titolo anticorpale basso è più probabile contrarre forme lievi che forme gravi.
- I vaccini a mRNA (Pfizer-BioN-Tech) sono leggermente più efficaci di quelli a vettore virale (Astra-Zeneca, Janssen).

Se questi dati saranno confermati nel tempo saranno di grande aiuto nel definire le popolazioni a rischio e nel tracciare i calendari vaccinali di richiamo.



*Particles of the SARS-CoV-2 coronavirus (blue-green; artificially coloured) infect a cell (orange). Credit: NIAID/NIH/SPL*