

Studio: L'evoluzione continua della SARS-CoV-2 spinge a sfuggire all'immunità umorale indotta dal vaccino mRNA"

DISCUSSIONE (finale)

Per leggere lo Studio integrale cliccare sul PDF in Inglese

Sebbene la dichiarazione di pandemia COVID-19 sia stata conclusa dall'OMS nel maggio 2023, SARS-CoV-2 continua a trasmettersi a livello globale sotto forma di nuove varianti. Abbiamo cercato di capire come la costellazione di mutazioni apparse dall'inizio della pandemia sia stata influenzata dal mutevole panorama dell'immunità umorale guidato dai vaccini aggiornati. A tal fine, abbiamo determinato la potenza di neutralizzazione dei sieri dei pazienti contro gli pseudovirus che rappresentano ciascuna delle singole mutazioni osservate nei 50 ceppi di SARS-CoV-2 emersi, per un totale di 220 pseudovirus. Il nostro studio ha utilizzato campioni di 20-22 donatori naive al COVID che hanno ricevuto una serie di vaccinazione primaria, definita come due iniezioni dei vaccini mRNA Pfizer18 o Moderna19 o una terza dose di richiamo di mRNA. Abbiamo anche analizzato campioni longitudinali provenienti da una coorte più anziana composta principalmente da residenti in case di cura, prelevati dopo ogni vaccinazione successiva. Questi individui hanno ricevuto fino a un totale di sei vaccini mRNA, incluso il recente richiamo XBB.1.5.

Troviamo che i sieri dei donatori che hanno ricevuto una serie di vaccini primari erano particolarmente vulnerabili alle mutazioni individuali in più regioni della proteina spike, tra cui NTD, RBD, S1 e il C-terminale di S2. Tutte le mutazioni individuali all'interno dell'RBD hanno comportato la fuga dalla vaccinazione primaria. Nello specifico, tre mutazioni del dominio di legame del recettore (RBD) della variante Beta (K417N, E484K, N501Y) e due mutazioni della variante Delta (L452R, P681R) hanno sostanzialmente ridotto l'attività di neutralizzazione dei sieri dei donatori primari. È interessante notare che i sieri di donatori che hanno ricevuto una terza dose di richiamo di mRNA hanno mostrato una neutralizzazione significativamente migliorata in molti, ma non in tutti, i singoli mutanti che abbiamo testato. Si sono formati nuovi cluster di mutazioni rispetto al clustering di serie primarie; in particolare, P681R e L452R si raggruppavano insieme ed erano tra i singoli mutanti più difficili da neutralizzare, suggerendo che queste mutazioni erano fondamentali affinché la variante Delta superasse gli altri COV in quel momento. Abbiamo osservato che il potenziamento aumentava in modo sproporzionato i titoli contro specifiche mutazioni chiave di fuga attraverso la Spike, tra cui D80A, K417N, T572I e Q677H. Coerentemente con il nostro precedente rapporto 13, abbiamo scoperto che il potenziamento ha comportato un'ampiezza di neutralizzazione sostanzialmente maggiore rispetto ai ceppi più recenti. Tuttavia, abbiamo osservato una netta perdita di attività per i sieri potenziati a partire dall'apparizione della variante BQ.1.1. È interessante notare che ciò sembrava essere in gran parte determinato da nuove mutazioni RBD nelle posizioni 445 e 486, che sono state mantenute in tutte le varianti dall'XBB, suggerendo che forniscono un vantaggio significativo al virus.

In risposta alla rapida emergenza delle varianti SARS-CoV-2, la formulazione del vaccino è stata aggiornata due volte; prima per fornire un immunogeno bivalente contenente proteine spike dal ceppo WT e BA.4/BA.5 e poi di nuovo per fornire una sequenza XBB.1.5 monovalente.

Troviamo che il richiamo bivalente risulta in un'attività neutralizzante paragonabile al tipo selvatico per le varianti BA.5 e precedenti, migliorando allo stesso tempo l'attività contro BQ.1.1 e varianti successive, sebbene queste varianti successive sfuggano ancora in modo significativo alla vaccinazione di richiamo bivalente. Al contrario, troviamo che il booster XBB.1.5 mostra un miglioramento sostanziale rispetto alle varianti successive e ha visto una fuga significativa solo contro la variante Beta precedente e la variante JN.1 attualmente dominante.

Oltre alla fuga dai sieri del vaccino, abbiamo scoperto che le mutazioni contribuiscono in modo significativo anche alla capacità dello pseudovirus di infettare le cellule, suggerendo che la selezione delle varianti sta ottimizzando sia la fuga degli anticorpi che l'ingresso virale. Abbiamo scoperto che i picchi delle varianti post BA.1 producevano pseudovirus che erano fino a 30 volte migliori nella trasduzione delle cellule bersaglio rispetto al tipo selvaggio, suggerendo che il Spike WT SARS-CoV-2 non era configurato in modo ottimale per l'ingresso virale ACE2-dipendente.

Il nostro studio dimostra che gli individui che ricevono il regime vaccinale completo a base di mRNA, compreso il richiamo XBB.1.5, hanno un'attività neutralizzante massimamente efficace contro i recenti ceppi di SARS-CoV-2.

Tuttavia, nonostante i miglioramenti mediati dai booster XBB.1.5 contro i ceppi emergenti più recentemente, c'è ancora una via di fuga, in particolare dall'ultimo discendente BA.2.86 JN.1.

Ciò evidenzia la sfida in corso rappresentata dalla continua evoluzione della SARS-CoV-2, che ha ampiamente superato i tentativi di aggiornare i vaccini. I nostri risultati supportano lo sviluppo di nuovi vaccini e modalità di prevenzione in grado di suscitare un'ampia protezione contro future varianti/epidemie.

Da notare che sono stati descritti numerosi anticorpi monoclonali che prendono di mira epitopi altamente conservati come l'elica staminale 53–56 o il peptide di fusione 57–60, che sono in grado di neutralizzare l'intera famiglia dei Coronaviridae. I vaccini di prossima generazione che sfruttano questi e altri siti di vulnerabilità dei coronavirus saranno probabilmente necessari per combattere l'evoluzione in corso della SARS-CoV-2 e potrebbero aiutare a prevenire future pandemie.

Limitazioni dello studio

Sebbene numerosi studi precedenti abbiano dimostrato che l'attività di neutralizzazione contro gli pseudovirus è ben correlata al SARS-CoV-234-38 competente per la replicazione, è possibile che le mutazioni nelle proteine spike della variante più recente possano far sì che si comportino diversamente rispetto alle varianti precedentemente testate. Inoltre, mentre abbiamo confermato che l'espressione di ACE2 è necessaria per l'infezione delle cellule 293T, le cellule bersaglio naturali nel tratto respiratorio possono esprimere recettori alternativi o fattori di attaccamento che facilitano l'infezione e non sono adeguatamente modellati nel nostro sistema. Lo studio è limitato alla valutazione degli anticorpi neutralizzanti il siero contro la proteina spike per il nostro test di neutralizzazione dello pseudovirus e non tiene conto degli anticorpi neutralizzanti verso altre proteine, comprese le proteine N e M.

Inoltre, i nostri studi sull'infettività tengono conto solo dell'infettività delle mutazioni delle Spike non delle mutazioni in altre proteine che contribuiscono all'infettività virale.

Inoltre, non abbiamo valutato altre funzioni mediate dagli anticorpi come la deposizione del complemento, la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente o la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente, che possono contribuire alla protezione anche in assenza di anticorpi neutralizzanti.

Inoltre, non abbiamo valutato il ruolo delle risposte immunitarie cellulari indotte dal vaccino e mediate dalle cellule T e dalle cellule NK, che probabilmente svolgeranno un ruolo chiave nella prevenzione delle malattie per i destinatari del vaccino.