

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XI

Gennaio 2008

numero 1

APPUNTI DI TERAPIA

Durata dell'immunità umorale nei confronti di comuni antigeni virali e dei rispettivi vaccini

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La guarigione da un'infezione o da una malattia virale o batterica può accompagnarsi a un'immunità di lunga durata, che può essere presente per tutta la vita.

L'immunità può essere sia **umorale** (cioè basata sugli anticorpi) sia **cellulare** (cioè basata sulle cellule T): dipende dal tipo di agente infettivo se la risposta è prevalentemente umorale (difterite, tetano, morbillo ecc.) o prevalentemente cellulare (varicella, ecc.).

Gli studi a disposizione riguardano soprattutto l'immunità umorale, di più facile rilievo. Uno dei punti ancora non sufficientemente chiari è la **durata dell'immunità umorale** e il ruolo giocato dalle cellule B della memoria, dopo

il superamento di un'infezione o di una malattia virale e parallelamente dopo la somministrazione di un vaccino.

Per chiarire questo problema è stata condotta una ricerca, basata sull'analisi longitudinale del titolo anticorpale specifico per antigeni virali (vaiolo, morbillo, parotite, rosolia, virus varicella-zoster e virus di Epstein-Barr) e per anatoxine (tetano e difterite), in 45 soggetti per un periodo di oltre 26 anni (Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of umoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med* 2007;357:1903-15). Sono state inoltre misurate le cellule B della memoria, antigene-specifiche ed è stato confrontato il livello delle cellule B della memoria con i livelli corrispondenti di anticorpi.

I **risultati** sono stati sorprendenti: le risposte anticorpali antivirali sono risultate sistematicamente stabili, con una metà vita che è stata stimata di 50 anni per il virus varicella-zoster e di più di 200 anni per altri virus, come il morbillo e la parotite. La risposta anticorpale agli antigeni del tetano e della difterite si attenua invece più precocemente: la metà vita per il tetano è stata valutata in 11 anni e quella per la difterite in 19 anni.

Le cellule B della memoria vivono a lungo, ma non esiste una correlazione significativa fra numero di cellule B della memoria e livello anticorpale per 5 degli 8 antigeni studiati.

Table 2. Duration of Antigen-Specific Serum Antibody Production.*

Antigen	Protective Titer	Subjects Protected†	Antibody Half-Life‡			P Value
			Total Population	Men	Women	
	IU/ml	no. (%)	year (95 percent confidence interval)§			
Tetanus¶	0.01	42 (93)	11 (10–14)	12 (10–16)	10 (8–14)	0.23
Diphtheria¶	0.01	40 (89)	19 (14–33)	26 (17–51)	14 (8–42)	0.11
VZV	NA	NA	50 (30–153)	63 (28–∞)	41 (23–212)	0.51
Vaccinia	3.8	28 (62)	92 (46–∞)	99 (48–∞)	85 (31–∞)	0.91
Rubella	10.0	39 (87)	114 (48–∞)	85 (43–∞)	190 (35–∞)	0.60
EBV	NA	NA	11,552 (63–∞)	No decay (84–∞)	3648 (35–∞)	0.99
Mumps	NA	NA	542 (90–∞)	124 (53–∞)	No decay (89–∞)	0.16
Measles	0.2	41 (91)	3014 (104–∞)	369 (67–∞)	No decay (74–∞)	0.56

* International serum standards were obtained from the National Institute for Biological Standards and Controls (Hemel Hempstead, England). For some antigens, a protective level of antibodies was not known or international serum standards were not available. NA denotes not available.

† These values were based on the last available serum samples drawn before measles–mumps–rubella vaccination or serologic boosting during the 1999 paramyxovirus outbreak.

‡ For some antigens, antibody responses showed no decay, and an antibody half-life could not be determined. The F test associated with the mixed-effects model was used to compare the serum antibody half-lives for men and women, and no significant differences were observed. Thus, although differences in the magnitude of antibody responses may be influenced by sex,²⁰ once an effective antibody response has developed, it will be maintained equally well in both men and women.

§ Human IgG has a pharmacologic half-life of 21 days¹⁹ (range, 11 to 42), and continuous replenishment is required if levels are to be maintained for more than 21 days. The antigen-specific antibody half-life (in years) was derived from the annual percent change, determined with the use of a longitudinal mixed-effects model.

¶ The numbers of subjects protected against tetanus and diphtheria represent conservative estimates, since the putative protective levels for both antigens are below the limit of detection by enzyme-linked immunosorbent assay.

Tabella 1. Durata della produzione di anticorpi sierici antigene-specifici

MORBILLO

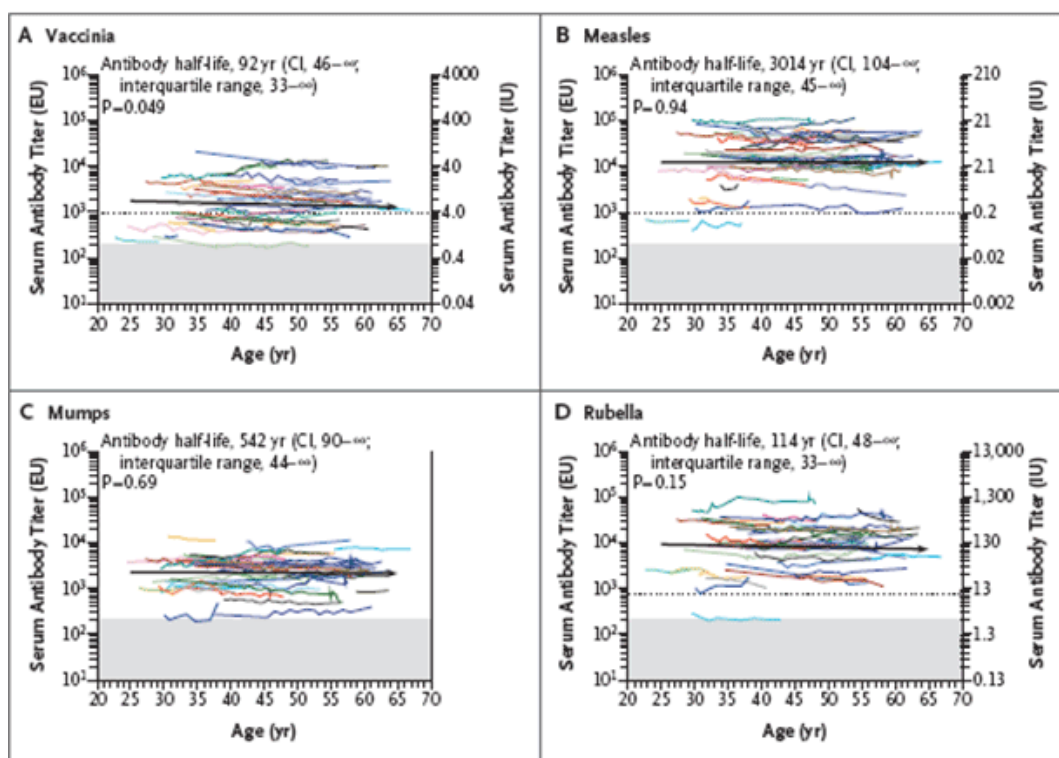
La metà vita per il morbillo (41 soggetti che avevano superato la malattia o che erano stati vaccinati) è risultata elevatissima, perché nell'arco di oltre 20 anni il livello anticorpale è rimasto praticamente immutato: da qui la valutazione elevatissima della metà vita: 3014 anni. Sulla base di questi rilievi, alla domanda: "quanto dura l'immunità?" o "bisogna fare un richiamo a distanza di qualche decennio?" la risposta è:

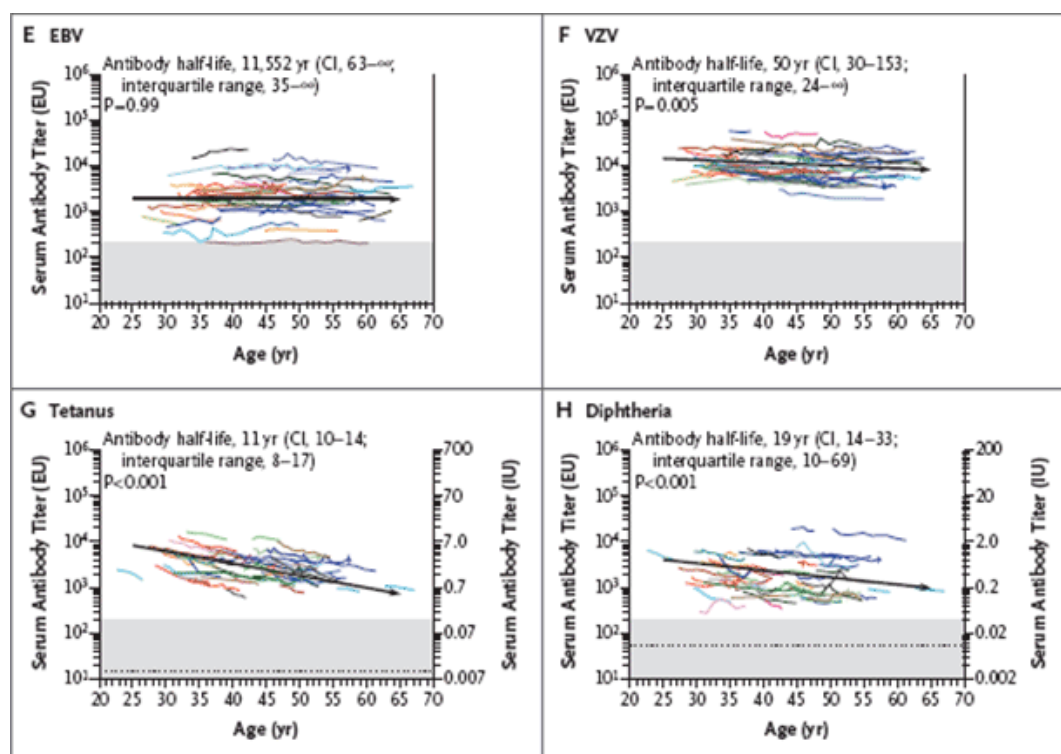
- La malattia o la vaccinazione conferiscono un'immunità che dura tutta la vita
- Non è necessario fare alcun richiamo

PAROTITE

La metà vita per la parotite in soggetti che avevano avuto la malattia o che erano stati vaccinati è risultata essere altrettanto elevata, corrispondendo a 542 anni, senza dimostrare una significativa riduzione (vedi figura 1).

Figura 1. Risposta anticorpale dopo infezione virale o vaccinazione con antigeni proteici. Risultati dell'analisi longitudinale del titolo sierico degli anticorpi verso 8 antigeni in 45 soggetti. La parte ombreggiata delle figure rappresenta il cut-off fra i titoli sierici sieropositivi e sieronegativi. La linea punteggiata il livello del correlato di protezione, quando questo sia stato determinato. EU = unità ELISA e IU = unità internazionali.





ROSOLIA

La metà vita degli anticorpi antirosolia è stato determinato in 114 anni, con una non significativa velocità di diminuzione.

VIRUS DI EPSTEIN-BARR E VARICELLA ZOSTER

In contrasto con le infezioni virali acute, le infezioni latenti e croniche, possono persistere o possono riattivarsi dopo uno stato di latenza. 37 di 45 soggetti (82%) erano sieropositivi per il virus di Epstein-Barr: essi mantennero livelli anticorpali elevati e immutati per tutta la vita (metà vita di 11.552 anni). Tutti i 45 soggetti furono positivi per le risposte anticorpali al virus VZ, pur mostrando una frequente fluttuazione. Il livello degli anticorpi diminuì molto lentamente con una metà vita dopo 50 anni.

TETANO E DIFTERITE

Titoli superiori a 0,01 UI di anticorpi antitetano per mL sono considerati protettivi. Gli anticorpi tetano-specifici diminuirono rapidamente, per cui la metà vita è stata riscontrata di 11 anni.

Gli anticorpi antidifterite a titoli superiori a 0,01 UI/mL sono considerati protettivi; anche essi si ridussero rapidamente, con una metà vita di 19 anni. Questi risultati suggeriscono che il mantenimento degli anticorpi è fortemente influenzato dalla natura dell'antigene: le proteine del tetano e della difterite elicitarono risposte anticorpali quantitativamente inferiori a quelle osservate dopo infezione virali.

CELLULE DELLA MEMORIA E ASSOCIAZIONE CON I LIVELLI ANTICORPALI

Tutte le teorie sulle cellule della memoria concordano sull'assunto che esiste una correlazione fra le cellule B della memoria e i livelli anticorpali.

Da questa pubblicazione risulta che le cellule B della memoria hanno lunga vita. Studi precedenti avevano mostrato che entro un mese dalla vaccinazione, il numero delle cellule B della memoria nella circolazione corrisponde alla frequenza delle cellule B della memoria osservate nei compartimenti linfoidi, come nella milza.

Gli Autori di questa pubblicazione hanno confrontato le cellule B della memoria con i corrispondenti titoli anticorpali sierici verso gli 8 antigeni. Una significativa correlazione fra livello delle cellule B della memoria e livello anticorpale è stato notato dopo l'infezione acuta del morbillo, della parotite e della rosolia. Ma manca una correlazione significativa fra cellule B della memoria e anticorpi verso il virus varicella-zoster e il virus di Epstein-Barr o per gli antigeni del tetano e della difterite. Le cellule B della memoria sono risultate un cattivo predittore del livello degli anticorpi sierici.

Questi reperti suggeriscono che il rifornimento da parte delle cellule B della memoria di plasmacellule dalla vita breve è difficile che rappresenti un meccanismo universale per il mantenimento degli anticorpi.

DISCUSSIONE

Le risposte anticorpali all'infezione da virus vivi hanno una metà vita superiore ai 50 anni o più; in contrasto gli antigeni proteici del tetano e della difterite che inducono un livello anticorpale che diminuisce relativamente in poco tempo.

Sebbene i titoli delle risposte anticorpali, indotte dalla vaccinazione, siano più basse di quelle determinate dalla malattia naturale, un'analisi approfondita suggerisce che per l'immunità verso morbillo, parotite e rosolia la memoria sierologica dopo vaccinazione può essere simile all'infezione naturale. Per questo sono necessari ulteriori studi per valutare il mantenimento del livello anticorpale nei soggetti vaccinati, specialmente nelle condizioni attuali nelle quali sono eccezionali i richiami esogeni naturali.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Le letture di questa pubblicazione ha infiniti agganci con la quotidiana applicazione delle vaccinazioni. Gli spunti di riflessione sono molto numerosi e ci aiutano a chiarire alcuni punti in precedenza di difficile comprensione.

Una **prima differenza** netta fra le malattie infettive virali naturali, comprese le vaccinazioni del morbillo, parotite e rosolia da un lato e le vaccinazioni contro tetano e difterite dall'altro: le prime si accompagnano a un'immunità che dura molto al di là della durata di una vita umana (114, 542, 3014 anni di metà vita), mentre la metà vita degli anticorpi indotti dalla vaccinazione contro il tetano e la difterite si abbassa a 11 e 19 anni rispettivamente.

Da un punto di vista pratico non sottoporremo a richiami, dopo le prime due dosi, né il morbillo, né la parotite, né la rosolia, mentre dovremo impegnarci di più per richiamare l'immunità contro il tetano e la difterite. Un altro punto di grande importanza: il mancato rapporto fra numero delle cellule della memoria e livello anticorpale: ma questo tutti noi lo sapevamo.

Per l'epatite B, nonostante il mancato riscontro di anticorpi protettivi in circolo (anticorpi anti-HBs), la somministrazione di un richiamo evoca una reazione anamnestic di grande rilievo, dimostrando la presenza di cellule B della memoria pronte a rispondere all'antigene, indipendentemente dal livello anticorpale.

Nella pubblicazione non se ne parla, ma di sicuro la presenza di uno o di un altro adiuvante del vaccino ha grande importanza per condizionare non solo l'entità ma anche le modalità di risposta anticorpale. Oggi sappiamo che l'adiuvante influenza il contatto dell'antigene con il *toll like receptor*, al quale si deve l'attivazione della cascata delle risposte aspecifiche e specifiche all'antigene. Il toll like receptor e la sua attivazione dirigono la complessa orchestra delle difese immunologiche umorali e cellulari.

Lavori, come quello sopra riportato, fanno venir la voglia di allargare le esperienze ad altre infezioni e ad altri vaccini, prime fra tutte l'influenza, l'epatite B e i vaccini polisaccaridici.

Molte delle tessere del puzzle dell'immunità hanno trovato il loro posto, ma ancora non si riesce a vedere bene l'immagine, specialmente in alcuni fondamentali particolari. Speriamo che il futuro scientifico ci aiuti a capire.