



Newsletter numero 300 del 15.06.2021

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Risposta anticorpale dopo prima dose di vaccini anti Covid-19, a mRNA o a vettore virale, in pazienti dializzati: studio pilota multicentrico osservazionale prospettico
- Esitazione vaccinale in pazienti affetti da sclerosi multipla e l'imminente sfida della vaccinazione per la prevenzione di COVID-19: risultati di uno studio retrospettivo
- Ipilimumab in monoterapia o in associazione ad anti-PD-1 in pazienti con melanoma metastatico resistente agli anti-PD-(L)1: uno studio di coorte multicentrico e retrospettivo
- Sicurezza e immunogenicità di una vs due dosi del vaccino COVID-19 BNT162b2 in pazienti oncologici: analisi ad interim di uno studio osservazionale prospettico
- Implicazione del sistema endocannabinoide negli effetti neuroprotettivi della dieta mediterranea

Risposta anticorpale dopo prima dose di vaccini anti Covid-19, a mRNA o a vettore virale, in pazienti dializzati: studio pilota multicentrico osservazionale prospettico*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

La strategia ancora in essere per fronteggiare la pandemia da Covid-19 è l'immunizzazione e ad oggi diversi vaccini, la maggior parte dei quali prevedono una dose di richiamo, sono stati approvati con un'efficacia riportata del 90-95% a completamento del ciclo vaccinale, ovvero dopo la II dose. I pazienti dializzati rappresentano una sottopopolazione a rischio di Covid-19 e di morte, tuttavia, tali soggetti non sono stati inclusi negli studi clinici registrativi. Studi osservazionali, anche se di piccole dimensioni, hanno dimostrato una risposta immunologica sufficiente diverse settimane dopo l'inoculazione della II dose del vaccino a mRNA; tuttavia, ad oggi non vi sono ancora studi di confronto tra la I dose dei vaccini ad mRNA con quelli a vettore virale in termini di risposta del sistema immunitario nei soggetti in emodialisi.

Obiettivo del presente studio pilota è stato, dunque, verificare la risposta anticorpale da I dose di vaccini ad mRNA e quelli a vettore virale in pazienti emodializzati rispetto a quella osservata in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, operatori sanitari sani e pazienti emodializzati non vaccinati con precedente infezione da Sars-CoV-2.

In uno studio pilota multicentrico, osservazionale prospettico, sono stati testati i livelli degli anticorpi specifici contro la proteina spike del virus Sars-Cov-2 e quelli contro la proteina N del nucleocapside virale in soggetti in emodialisi, in dialisi peritoneale, in soggetti sani (operatori sanitari o altre tipologie di dipendenti) presso i Centri Diaverum Renal Care Centers Potsdam, Ludwigsfelde and Rangsdorf, vaccinati o con il vaccino BNT162b2 a mRNA o con ChAdOx1 nCoV-19 a vettore virale e in soggetti sempre emodializzati, ma che avevano avuto una precedente infezione da Sars-Cov-2, confermata con test molecolare. Lo studio ha ricevuto parere positivo dal Comitato Etico del Landesärztekammer Brandenburg. I pazienti arruolati hanno dato il consenso alla partecipazione e tutte le informazioni cliniche sono state raccolte dalle cartelle cliniche. Il gruppo di controllo, quello composto dai soggetti sani, ha fornito i rispettivi dati demografici. Il plasma è stato raccolto al basale e due settimane dopo la prima dose del vaccino. I partecipanti sono stati sottoposti a test anticorpali per Sars-Cov-2 in termini di IgG e IgM contro la proteina S e IgG diretti contro la proteina N. Tutti i campioni sono stati testati mediante dosaggi immunometrici a microparticelle chemiluminescenti (CMIA) utilizzati per il rilevamento qualitativo degli anticorpi IgG anti-SARS-CoV-2 nel siero e nel plasma umani sui sistemi Abbott Alinity i e ARCHITECT. Sono stati utilizzati anche i test anticorpali List 6R86 per le IgG e List 6R87 per le IgM e List 6S60 per le IgG II approvati dalla Food and Drug Administration all'uso d'emergenza. I risultati del dosaggio sono riportati come un valore indice del rapporto tra il campione e il segnale delle unità di luce relativa (RLU) del calibratore. Il dosaggio SARS-CoV-2 IgG II Quant (List 6S60) è un dosaggio immunometrico a microparticelle chemiluminescenti CMIA automatizzato, utilizzato per la rilevazione quantitativa degli anticorpi IgG diretti contro il dominio della proteina spike che lega il recettore ACE-2. La linearità del dosaggio è stata dimostrata tra 21,0 e 40.000 unità anticorpale (UA)/mL. I livelli di IgG e IgM contro la proteina spike, quelli relativi agli anticorpi IgG contro la proteina N e la capacità di inibizione del legame al recettore ACE-2 sono state espresse come variabili lineari. Sia la risposta alla prima dose che i livelli anticorpali positivi dopo infezione da Sars-Cov-2 sono stati definiti come livelli di IgG anti spike ≥ 50 UA/mL. I livelli anticorpali e la risposta sono stati confrontati tra pazienti emodializzati immunizzati con vaccino ad mRNA vs pazienti emodializzati che avevano ricevuto la I dose di vaccino a vettore virale; inoltre, sono state confrontate le risposte tra pazienti in emodialisi vaccinati rispetto a quelli, emodializzati, con precedente infezione da Sars-CoV-2; è stato inoltre effettuato il confronto tra soggetti emodializzati vaccinati rispetto a quelli sottoposti a dialisi peritoneale e tra pazienti emodializzati vaccinati rispetto ai soggetti sani. I test U di Mann-Whitney, X quadro e il Fisher exact test sono stati utilizzati per le analisi statistiche. L'errore alfa è stato fissato a 0,05. Lo studio ha arruolato 59 soggetti, di cui 41 regolarmente in emodialisi, 4 sottoposti a dialisi peritoneale e 14 soggetti sani dello staff. Dei soggetti emodializzati, 23 avevano ricevuto la I dose, in particolare 11 del vaccino a mRNA BNT162b2 e 12 a vettore virale ChAdOx1 nCoV-19 e nessuno aveva pregressa infezione da Sars-Cov-2; 18 pazienti, avevano invece precedente storia di Covid-19, ma non avevano ancora ricevuto il vaccino. L'età mediana dei pazienti in

dialisi peritoneale è risultata di 60 anni, tutti di sesso femminile; i soggetti sani e vaccinati con il vaccino a vettore virale hanno mostrato un'età di 54 anni. Il campione di plasma è stato prelevato 14 giorni dopo la vaccinazione nei soggetti emodializzati e in quelli sani e dopo 17,5 in quelli sottoposti a dialisi peritoneale. Nei soggetti con pregressa Covid-19, il campione è stato prelevato 6 mesi dalla diagnosi della malattia. Nei soggetti vaccinati emodializzati, in dialisi peritoneale e sani non sono stati riscontrati anticorpi IgG diretti contro la proteina del nucleocapside, suggerendo, dunque, che l'immunità non derivava da una recente infezione da Sars-CoV-2. Il tasso di risposta immunologica alla vaccinazione nei pazienti emodializzati è stata del 17,4% (4/23), del 100% in pazienti in dialisi peritoneale (4/4) e del 57,1% in soggetti sani (8/14) [p = 0,004 pazienti emodializzati (HD) vs pazienti in dialisi peritoneale (PD); p = 0,027 pazienti emodializzati (HD) vs soggetti sani (staff)]; inoltre, nei pazienti emodializzati vaccinati con prima dose i livelli di IgG e IgM diretti contro la proteina spike sono risultati inferiori rispetto a quelli osservati in pazienti sottoposti a dialisi peritoneale e nei soggetti sani (IgG spike: HD 1,6 [0-14,5] vs. PD 180,7 [82,5-241,9] AU/mL, p = 0,011; HD versus staff 73,1 [16,1-1324,5] AU/mL, p < 0,001). La capacità di inibizione del legame al recettore ACE-2 è risultata bassa nei soggetti emodializzati vaccinati (5,0% [3,1-10,4]) rispetto ai pazienti in dialisi peritoneale (12,9% [9,6-19,8]) e nei soggetti sani (10,5% [6,0-40,9]) così come in quelli emodializzati rispondenti alla vaccinazione (N=4/23; 11,5% [5,0-27,3]). In base al tipo di vaccino, il tempo dalla I dose al prelievo plasmatico è stato di 13 giorni per il vaccino BNT162b2 e di 14,5 per il vaccino ChAdOx1 nCoV-19, con due soggetti con risposta anticorpale positiva post vaccinazione per entrambi i gruppi. La tipologia di vaccino non sembra abbia potuto rappresentare un fattore in grado di influenzare la risposta anticorpale nei soggetti emodializzati. Il tasso di inibizione del legame al recettore ACE-2 è stato del 3,8% nei pazienti HD immunizzati con il vaccino a mRNA BNT162b2 e del 7,1% in quelli che avevano ricevuto la I dose del vaccino a vettore virale ChAdOx1 nCoV-19. Dei 18 pazienti HD con precedente infezione da Sars-Cov-2, 15 presentavano IgG contro la proteina-N. I livelli di IgM contro la proteina spike erano 0,86 (0,03-7,46) e quelli delle IgM dirette contro la proteina-N erano pari a 3,0 (1,4 - 6,0). Nei pazienti emodializzati con precedente infezione, quelli che presentavano anticorpi IgG contro la proteina spike (13/18, 72,2%) avevano livelli anticorpali più elevati ed una capacità di inibizione del legame al recettore ACE-2 maggiore rispetto ai pazienti emodializzati, vaccinati con I dose e rispondenti alla vaccinazione [IgG spike: 3794,6 (793,4-9357,9) vs. 222,0 (104,1-721,9) AU/mL, p = 0,015; capacità di inibizione del legame al recettore ACE-2: 74,8% (44,9-98,1) vs. 11,5% (5,0-27,3), p = 0,002.]. Infine, i risultati dello studio hanno messo in evidenza un'elevata correlazione tra i livelli degli anticorpi IgG contro la proteina spike e la capacità di inibizione del legame al recettore ACE-2. Come sottolineano gli stessi autori del presente studio, i risultati non possono essere generalizzati per la ridotta numerosità campionaria; inoltre, non è stata presa in considerazione l'immunità cellulo-mediata. Tuttavia, lo studio riporta risultati relativi alla risposta immunologica osservata in soggetti emodializzati che, ad oggi, non sono stati ricompresi nell'ambito di setting trialistici.

I risultati del presente studio osservazionale e multicentrico sottolineano la necessità di ulteriori studi sulla sottopopolazione di pazienti dializzati al fine di poter valutare nel tempo la persistenza della risposta immunologica dopo la I dose di vaccino, sia ad mRNA che a vettore virale così da valutare l'eventuale necessità del completamento della scheda vaccinale.

Riferimento bibliografico: Lesny P, Anderson M, Cloherty G, Stec M, Haase-Fielitz A, Haarhaus M, Santos C, Lucas C, Macario F, Haase M. Immunogenicity of a first dose of mRNA- or vector-based SARS-CoV-2 vaccination in dialysis patients: a multicenter prospective observational pilot study. *J Nephrol.* 2021 May 29:1-9. doi: 10.1007/s40620-021-01076-0. Epub ahead of print. PMID: 34050904; PMCID: PMC8164063.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di avere in essere conflitti di interesse

Parole chiave: vaccini a mRNA- o a vettore virale; Rispondente; Emodialisi; Dialisi Peritoneale; COVID-19; capacità di inibizione di legame al recettore ACE-2

Esitazione vaccinale in pazienti affetti da sclerosi multipla e l'imminente sfida della vaccinazione per la prevenzione di COVID-19: risultati di uno studio retrospettivo*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

Lo scetticismo nei confronti delle vaccinazioni (esitazione vaccinale, dall'inglese vaccine hesitancy) rappresenta un grave problema di sanità pubblica, che comprende i concetti di indecisione, ritardo, riluttanza nei confronti dei vaccini. Ogni anno, in Svizzera, lo *Streptococcus pneumoniae* causa oltre 1.000 casi di infezioni gravi. I pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) trattati con ocrelizumab (OCR) presentano un rischio maggiore di contrarre l'infezione da *S. pneumoniae*. La vaccinazione antipneumococcica è, pertanto, raccomandata dall'Ufficio Federale della Sanità Pubblica Svizzera (Swiss Federal Office of Public Health - FOPH) in pazienti affetti da SM e trattati con immunosoppressori, tra cui OCR.

È stato condotto uno studio retrospettivo al fine di valutare l'atteggiamento di pazienti affetti da SM nei confronti della vaccinazione antipneumococcica per essere preparati all'imminente campagna vaccinale contro l'infezione da SARS-Cov-2.

I pazienti eleggibili (affetti da SM e in trattamento con OCR) sono stati individuati retrospettivamente tramite revisione di cartelle cliniche presso l'Ospedale Universitario di Berna, nel periodo 2018-2020. Di 166 pazienti inizialmente identificati, 45 sono stati esclusi per la mancanza di informazioni circa lo stato della vaccinazione, per una coorte finale di 121 pazienti. In accordo alle raccomandazioni del FOPH, a tutti i pazienti è stata consigliata la vaccinazione antipneumococcica nel corso delle visite cliniche. Dalle cartelle cliniche dei pazienti sono state ricavate le seguenti informazioni: età, sesso, Expanded Disability Status Scale (EDSS), diagnosi e tipo di SM, tipo di terapie modificanti la malattia (DMT) prima del passaggio a OCR, data della vaccinazione, motivo della mancata vaccinazione, recidiva prima dell'inizio della terapia con OCR, attività della patologia clinica e radiologica (valutata tramite imaging a risonanza magnetica - MRI) e disturbi psichiatrici concomitanti. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Cantonale (KEK-BE #2017-01369).

I pazienti avevano un'età media di 43,2 anni (Intervallo di Confidenza - IC95%: 40,6-45,8) e presentavano un grado moderato di disabilità [media EDSS (IC95%): 3,1 (2,8-3,4)]; il sesso femminile è risultato predominante (62%). La vaccinazione antipneumococcica è stata effettuata in 71 pazienti (58,7%), mediamente 4 settimane prima della prima dose di OCR (IC95%: 0,2-7,8). Per i 50 pazienti non vaccinati (41,3%), le ragioni per la mancata vaccinazione sono state le seguenti: mancato rispetto delle raccomandazioni di vaccinazione (n=30), l'attività della SM (n=11), raccomandazione generale per una vaccinazione e non specificamente per quella antipneumococcica (n=8) e gravidanza inattesa (n=1). Rispetto al gruppo dei vaccinati, i pazienti che non hanno ricevuto la vaccinazione sono risultati più giovani (40,1 vs 45,4, p=0,028), più frequentemente affetti da SM recidivante remittente (SMRR) (86% vs 69%, p=0,031) e da un disturbo psichiatrico (24% vs 9,8%, p=0,035), inclusi depressione, psicosi, storia di abuso di droga e disturbo borderline della personalità. Le DMT impiegate prima dell'utilizzo di OCR hanno presentato un impatto sul comportamento vaccinale: i pazienti non trattati farmacologicamente sono stati vaccinati più frequentemente rispetto a coloro trattati farmacologicamente (28% vs 47,8%, p=0,028). Non sono emerse differenze per quel che concerne l'attività clinica e radiologica della malattia, valutata nei 12 mesi precedenti l'inizio della terapia con OCR, tra i pazienti vaccinati e non vaccinati. In entrambe le coorti di pazienti, l'inizio del trattamento con OCR ha comportato una riduzione dell'attività della malattia. Poiché la data di vaccinazione differiva dalla data del primo trattamento con OCR, gli autori hanno indagato l'attività clinica e radiologica nei 12 mesi precedenti e successivi la vaccinazione, riscontrando una simile riduzione dell'attività della malattia dopo trattamento con OCR rispetto all'intera coorte.

I risultati del presente studio hanno mostrato che nella coorte arruolata, il 41,3% dei pazienti non ha ricevuto la vaccinazione antipneumococcica raccomandata prima dell'inizio del trattamento con OCR. Tali pazienti erano più giovani e risultavano più frequentemente affetti da SMRR e disturbo psichiatrico. Tale dato potrebbe correlarsi ad un comune atteggiamento nei confronti della vaccinazione dei pazienti più giovani; spesso i giovani sostengono che non possano essere colpiti da determinate malattie e che il rischio sia più elevato per le persone anziane. Inoltre, i pazienti in trattamento farmacologico prima dell'inizio della terapia con OCR,

sono stati vaccinati meno frequentemente rispetto ai pazienti non trattati. Non è stata osservata attivazione della sclerosi multipla dopo vaccinazione antipneumococcica né da un punto di vista clinico né radiologico. Tale risultato è di cruciale importanza in quanto la paura di recidive rappresenta una delle principali motivazioni che sottendono l'esitazione vaccinale in pazienti affetti da SM. Nonostante questo risultato rassicurante, i risultati di questo studio hanno comunque dimostrato che l'esitazione vaccinale rimane un problema diffuso fra i pazienti affetti da SM. Alla base di tale scetticismo ritroviamo una serie di fattori, in particolare quelli relativi alla carenza di conoscenze circa l'importanza dei vaccini e delle popolazioni target che in primis dovrebbero ricevere le vaccinazioni, a specifiche credenze relative alla salute secondo le quali è meglio raggiungere un'immunità naturale nonché alla crescente popolarità della medicina complementare e alternativa; a tal riguardo, il rifiuto della vaccinazione è molto più frequente tra i pazienti che si rivolgono a medici che praticano fitoterapia, medicina antroposofica ed omeopatia. L'esitazione vaccinale può anche essere il risultato di influenze più ampie, quali ad esempio il contesto storico, politico e socioculturale in cui si contestualizza la vaccinazione. Un ulteriore importante fattore che incide sulla decisione di vaccinarsi o meno è la fiducia riposta nel sistema sanitario, nei medici che consigliano e somministrano i vaccini e nei diversi tipi di informazione sui vaccini trasmessi dai mezzi di comunicazione di massa. Ancora oggi, infatti, il reale valore della prevenzione vaccinale non è del tutto compreso, oltre che essere costantemente distorto dalla disinformazione e dai falsi miti che riescono ad attecchire sull'opinione pubblica. Pertanto, anche in accordo a quanto riportato dallo Strategic Advisory Group of Experts on Immunization Working Group, è necessario garantire una comunicazione chiara e trasparente sui vaccini, soprattutto considerata la recente disponibilità di vaccini per la prevenzione di COVID-19 e il conseguente avvio di campagne vaccinali che già stanno coinvolgendo pazienti affetti da SM.

In definitiva, i risultati del presente studio retrospettivo, caratterizzato da una serie di limiti quali il disegno di studio, la numerosità campionaria, la scelta di valutare il comportamento dei pazienti nei confronti di un solo vaccino, hanno comunque evidenziato l'importanza per i clinici neurologici di avviare programmi di formazione ed informazione per i propri pazienti affetti da SM al fine di migliorare le loro conoscenze sulle vaccinazioni, auspicando in tal modo un aumento della copertura vaccinale.

Riferimento bibliografico: Diem L, Friedli C, Chan A, Salmen A, Hoepner R. Vaccine Hesitancy in Patients With Multiple Sclerosis: Preparing for the SARS-CoV-2 Vaccination Challenge. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Apr 2;8(3):e991. doi: 10.1212/NXI.0000000000000991. PMID: 33811158; PMCID: PMC8018793.

Parole chiave: esitazione vaccinale, vaccinazione antipneumococcica, sclerosi multipla, ocrelizumab, studio retrospettivo.

Conflitti di interesse: nessuno.

Ipilimumab in monoterapia o in associazione ad anti-PD-1 in pazienti con melanoma metastatico resistente agli anti-PD-(L)1: uno studio di coorte multicentrico e retrospettivo

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

L'immunoterapia con gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) ha rivoluzionato il trattamento del melanoma precoce e avanzato. I farmaci anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab), anti-PD-L1 (atezolizumab) e anti-CTLA-4 (ipilimumab) sono stati somministrati, in combinazione o in monoterapia, in setting neoadiuvanti, coadiuvanti e metastatici, portando a miglioramenti significativi degli esiti clinici nei pazienti con melanoma.

La terapia anti-PD-1 somministrata in prima linea induce il controllo della malattia a lungo termine in circa il 30% dei pazienti con melanoma avanzato, tuttavia, due terzi dei pazienti mostrano una resistenza innata o acquisita ai farmaci anti-PD-1, richiedendo un ulteriore trattamento. Nei pazienti con mutazione BRAF resistenti agli anti-PD-(L)1, la terapia mirata

con gli inibitori BRAF, combinati con gli inibitori MEK, rappresenta un'opzione terapeutica alternativa. Ipilimumab combinato con gli anti-PD-1 determina un'attività antitumorale superiore rispetto a ipilimumab in monoterapia come trattamento di prima linea (tasso di risposta del 58% per la terapia di combinazione vs 19% per ipilimumab in monoterapia), tuttavia il tasso di eventi avversi di grado 3/4 è maggiore con il trattamento di combinazione rispetto a quello monoterapico.

Due case series hanno confrontato ipilimumab più anti-PD-1 e ipilimumab in monoterapia in pazienti resistenti agli anti-PD-1, ma i risultati di efficacia non erano coerenti tra i due studi, probabilmente a causa del campione numericamente piccolo e della popolazione di pazienti leggermente diversa. In un altro studio, Betof Warner e colleghi hanno mostrato un tasso di controllo della malattia del 34% e un tasso di risposta obiettiva del 25% con la terapia di combinazione (ipilimumab più anti-PD-1) in pazienti resistenti all'anti-PD-1. Lo studio CheckMate-5, in cui sono stati valutati diversi regimi di dosaggio di ipilimumab più anti-PD-1, ha mostrato una minore incidenza di eventi avversi di grado 3 (34%) con una dose più bassa di ipilimumab (nivolumab 3 mg/kg più ipilimumab 1 mg/kg) rispetto al 48% con un regime di dosaggio standard (nivolumab 1 mg/kg più ipilimumab 3 mg/kg), senza differenze significative nel tasso di risposta obiettiva o nella sopravvivenza libera da progressione tra questi due regimi di dosaggio.

Con questo studio di coorte, retrospettivo e multicentrico, gli autori mirano a determinare l'efficacia e la sicurezza di ipilimumab più anti-PD-1, rispetto a ipilimumab in monoterapia, in pazienti con melanoma metastatico resistenti agli anti-PD-(L)1.

In tale studio sono stati inclusi pazienti di età pari o superiore a 18 anni con melanoma metastatico (stadio III e IV non resecabile), resistenti agli anti-PD-(L)1 (resistenza innata o acquisita) e che hanno ricevuto ipilimumab da solo o in combinazione con un anti-PD-1 tra il 1° febbraio 2011 e il 6 febbraio 2020, presso 15 centri specialistici in Australia, Europa e Stati Uniti.

Tutti i pazienti inclusi nello studio, trattati in precedenza con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab, somministrati in monoterapia, hanno mostrato una progressione o una ricomparsa del melanoma durante o dopo il trattamento. I pazienti hanno quindi ricevuto ipilimumab in monoterapia o ipilimumab più anti-PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) per via endovenosa, in base alla disponibilità delle terapie o ad altri fattori clinici determinati dal medico.

Sono stati raccolti e analizzati i dati demografici dei pazienti, le caratteristiche della malattia e i parametri ematici basali all'inizio della terapia con l'anti-PD-(L)1 e di ipilimumab con o senza anti-PD-1. La risposta del tumore alla precedente monoterapia anti-PD-(L)1 e a ipilimumab con o senza trattamento anti-PD-1 è stata valutata mediante TC o PET-TC ogni 3 mesi.

Gli endpoint dello studio erano il tasso di risposta obiettiva, definito come la percentuale di pazienti con una risposta parziale o completa al trattamento, la sopravvivenza libera da progressione, definita come il tempo dall'inizio del trattamento con ipilimumab, con o senza anti-PD-1, alla progressione, la sopravvivenza globale, definita come il tempo dall'inizio del trattamento con ipilimumab, con o senza anti-PD-1, fino alla morte e il profilo di sicurezza di ipilimumab in monoterapia rispetto a ipilimumab più anti-PD-1.

Le caratteristiche primarie dei pazienti sono state riassunte utilizzando frequenze e proporzioni per le variabili categoriali e utilizzando mediana, IQR e intervallo per le variabili continue. Le caratteristiche di base sono state confrontate tra i due gruppi di trattamento utilizzando il test della somma dei ranghi di Wilcoxon per le variabili continue e il test χ^2 di Pearson per le variabili categoriali.

Gli endpoint di efficacia (tasso di risposta obiettiva, sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione) e di sicurezza sono stati valutati nell'intera coorte. La risposta obiettiva e gli esiti di sicurezza sono stati valutati come proporzione in ciascun gruppo di trattamento e la differenza tra i gruppi è stata testata utilizzando il test χ^2 di Pearson o il test esatto di Fisher. Le curve di sopravvivenza sono state stimate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier, stratificato per trattamento. Il log-rank test è stato utilizzato per confrontare la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale tra i gruppi di trattamento ipilimumab e ipilimumab più anti-PD-1. L'analisi univariata e multivariata è stata utilizzata per valutare l'effetto indipendente di ipilimumab più anti-PD-1 (rispetto a ipilimumab da solo) sul tasso di

risposta obiettiva e sulla sopravvivenza globale, controllando i potenziali fattori confondenti. La regressione logistica è stata utilizzata per il tasso di risposta obiettiva e la regressione di Cox per la sopravvivenza globale. È stata effettuata un'analisi per sottogruppi che confronta il tasso di risposta obiettiva, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale tra ipilimumab in monoterapia e ipilimumab più anti-PD-1 per sottogruppi prespecificati clinicamente rilevanti, basati ad esempio sul sesso, l'età, la regione geografica, lo stato di mutazione, i livelli dell'enzima lattato deidrogenasi, la presenza di metastasi cerebrali, polmonari ed epatiche, il tipo di trattamento anti-PD-(L)1 effettuato e il tipo di resistenza. Le analisi post-hoc includevano il tasso di controllo della malattia (la proporzione di pazienti con risposta completa, risposta parziale o malattia stabile al trattamento), la sopravvivenza globale a 1 anno (la proporzione di pazienti vivi a 1 anno dopo ipilimumab con o senza anti-PD-1 dall'inizio del trattamento) e sopravvivenza libera da progressione a 1 anno (la proporzione di pazienti liberi da progressione a 1 anno dopo ipilimumab con o senza data di inizio del trattamento anti-PD-1).

Nello studio sono stati inclusi 355 pazienti con melanoma metastatico, resistente agli anti-PD-(L)1, che erano stati trattati con ipilimumab in monoterapia (n=162 [46%]) o ipilimumab più anti-PD-1 (n=193 [54%]). Il 64% dei pazienti era di sesso maschile. Il tempo mediano di recidiva o progressione dopo il trattamento con l'anti-PD-(L)1 era simile tra i gruppi di trattamento con ipilimumab e ipilimumab più anti-PD-1. Nel gruppo di pazienti trattati con anti-PD-(L)1 nel setting metastatico (n=311), la maggior parte (72% in entrambi i gruppi di trattamento) presentava una resistenza innata. Il tempo mediano dal trattamento anti-PD-(L)1 a ipilimumab più anti-PD-1 è stato più lungo del tempo mediano da anti-PD-(L)1 al solo ipilimumab e più pazienti hanno avuto un trattamento intermedio durante questo periodo di tempo nel gruppo ipilimumab più anti-PD-1 (23%) rispetto al gruppo ipilimumab in monoterapia (9%). Le caratteristiche basali del melanoma primario, i siti di metastasi e i parametri ematici erano generalmente simili tra i due gruppi di trattamento, con poche eccezioni. Al follow-up mediano di 22,1 mesi dall'inizio del trattamento con ipilimumab o ipilimumab più anti-PD-1, il tasso di risposta obiettiva era più alto con ipilimumab più anti-PD-1 (31%) rispetto a ipilimumab in monoterapia (13%). Inoltre, il tasso di controllo della malattia era del 40% nel gruppo ipilimumab più anti-PD-1 rispetto al 27% nel gruppo ipilimumab. Anche la sopravvivenza globale è stata significativamente più lunga nel gruppo ipilimumab più anti-PD-1 (mediana 20,4 mesi) rispetto al gruppo ipilimumab in monoterapia (8,8 mesi). La sopravvivenza globale a 1 anno, analizzata post hoc, è stata del 58% nel gruppo ipilimumab più anti-PD-1 (73 decessi) rispetto al 38% nel gruppo ipilimumab (89 decessi). La sopravvivenza libera da progressione a 1 anno, analizzata post hoc, è stata del 24% nel gruppo ipilimumab più anti-PD-1 (140 eventi di progressione della malattia) rispetto al 12% del gruppo ipilimumab (139 eventi di progressione della malattia). L'analisi multivariata, compresi i potenziali fattori confondenti, ha confermato che il trattamento con ipilimumab più anti-PD-1 era significativamente associato a un migliore tasso di risposta obiettiva e a una sopravvivenza globale più lunga rispetto a ipilimumab in monoterapia. Inoltre il sesso maschile e livelli normali di enzima lattato deidrogenasi erano associati a una sopravvivenza globale più lunga. L'analisi dei sottogruppi ha mostrato una sopravvivenza libera da progressione e una sopravvivenza globale costantemente più lunghe con ipilimumab più anti-PD-1 rispetto a ipilimumab in monoterapia nella maggior parte dei sottogruppi clinicamente rilevanti, inclusi i pazienti con melanoma BRAF e NRAS wild-type.

Il 32% dei pazienti inclusi nello studio ha avuto eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-5, con tassi simili in entrambi i gruppi di trattamento (31% nel gruppo ipilimumab più anti-PD-1 vs 33% nel gruppo ipilimumab). Gli eventi avversi più comuni correlati al trattamento di grado 3-5 sono stati diarrea o colite (12% con ipilimumab più anti-PD-1 vs 20% con ipilimumab) seguiti da un aumento dell'alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi (12% vs 9%). Nel gruppo ipilimumab si è verificato un decesso a 26 giorni dopo l'ultimo trattamento a causa di una perforazione del colon dovuta a pancolite immuno-correlata. A questo paziente è stato somministrato prednisone (1 mg/kg), infliximab (due infusioni di 5 mg/kg e 10 mg/kg) e tacrolimus (5 mg) con un lieve miglioramento clinico iniziale seguito da sintomi acuti di peritonite fino alla morte. Il 3% pazienti ha avuto eventi avversi correlati al trattamento di grado 3-4 durante la monoterapia con anti-PD-(L)1 prima dei trattamenti in studio e cinque di questi pazienti hanno avuto eventi avversi di grado 3-4 dopo aver ricevuto i

trattamenti dello studio (due pazienti nel gruppo ipilimumab più anti-PD-1 e tre nel gruppo ipilimumab in monoterapia).

In conclusione, ipilimumab più anti-PD-1 dovrebbe essere considerato come trattamento immunoterapico di seconda linea per i pazienti resistenti agli anti-PD-(L)1, in particolare i pazienti BRAF wild-type. I modelli predittivi di risposta e sopravvivenza aiuteranno a prevedere gli esiti di tali trattamenti nei pazienti, nel momento in cui ipilimumab più anti-PD-1 o ipilimumab in monoterapia verranno somministrati in seguito allo sviluppo di resistenza verso gli anti-PD-(L)1.

Riferimento bibliografico: Pires da Silva I, Ahmed T, Reijers ILM, Weppler AM, Betof Warner A, Patrinely JR, Serra-Bellver P, Allayous C, Mangana J, Nguyen K, Zimmer L, Trojaniello C, Stout D, Lyle M, Klein O, Gerard CL, Michielin O, Haydon A, Ascierto PA, Carlino MS, Lebbe C, Lorigan P, Johnson DB, Sandhu S, Lo SN, Blank CU, Menzies AM, Long GV. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):836-847.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Parole chiave: ICI, checkpoint immunitari, ipilimumab, melanoma.

Sicurezza e immunogenicità di una vs due dosi del vaccino COVID-19 BNT162b2 in pazienti oncologici: analisi ad interim di uno studio osservazionale prospettico

A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano

Nell'ambito della campagna vaccinale per il contrasto della malattia da nuovo coronavirus (COroNaVirus Disease 2019 – COVID-19), trasmessa da SARS-CoV-2, i pazienti oncologici hanno rappresentato un gruppo prioritario per la vaccinazione a causa dell'immunocompromissione conseguente la neoplasia e/o il suo trattamento. Lo studio premarketing che ha permesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di BNT162b2, vaccino a mRNA prodotto da Pfizer/BioNTech, ha evidenziato un'efficacia pari al 95% del vaccino anche in pazienti con rari patologie. Tuttavia, dei 18860 soggetti arruolati nello studio nessuno presentava una patologia oncologica, in quanto tra i criteri di esclusione rientravano il trattamento con terapia immunosoppressiva o la diagnosi di immunocompromissione. Recentemente è stato evidenziato che, in seguito ad infezione da SARS-CoV-2, alcuni pazienti oncologici, in particolare quelli con tumori maligni delle cellule B, hanno mostrato una sierconversione ritardata o trascurabile, una prolungata diffusione del virus e una prolungata disregolazione immunitaria, rispetto a soggetti non affetti da cancro. Inoltre, nelle popolazioni più anziane e immunocompromesse non è stata riportata ottimale un'efficacia del vaccino. La prospettiva che i pazienti oncologici possano essere totalmente o parzialmente non protetti dalla vaccinazione ha implicazioni negative per la loro salute e per il controllo della trasmissione di SARS-CoV-2.

Pertanto, nel Regno Unito è stato avviato uno studio osservazionale prospettico, al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia del vaccino BNT162b2 nei pazienti oncologici. In particolare, la produzione degli anticorpi anti-proteina spike dopo la prima dose del vaccino e l'effetto del potenziamento dovuto alla somministrazione della seconda dose hanno rappresentato gli obiettivi primari dello studio, mentre gli obiettivi secondari erano rappresentati dalla sicurezza dopo ogni dose, dalle risposte dei linfociti T e la neutralizzazione di SARS-CoV-2 e della variante B.1.1.7.

I partecipanti sono stati arruolati tra l'8 dicembre 2020 e il 18 febbraio 2021 tra i pazienti idonei alla somministrazione del vaccino BNT162b2 con una diagnosi nota di cancro in tre ospedali di Londra (Guy's & St Thomas' NHS Trust, King's College Hospital e Princess Royal University Hospital) (n=151). Nello studio è stata inclusa una coorte di controlli sani, appartenenti ad altre fasce prioritaria come gli operatori sanitari (n=54).

I partecipanti vaccinati tra l'8 dicembre e il 29 dicembre 2020 hanno ricevuto due dosi da 30 µg di BNT162b2 somministrate per via intramuscolare a 21 giorni di distanza, mentre i partecipanti arruolati dopo il 30 dicembre 2020 hanno ricevuto una sola dose del vaccino, in linea con le disposizioni regolatorie britanniche. Dei 151 pazienti oncologici arruolati, 31 (25 affetti da tumore solido e 6 da tumore ematologico) hanno ricevuto le due dosi del vaccino ad intervallo di 21 giorni, mentre in 118 (69 pazienti con tumore solido e 49 pazienti con tumore ematologico) la seconda dose è stata programmata dopo 12 settimane. Due sono deceduti durante il periodo di studio a causa di COVID-19 grave. Tra i 54 soggetti della coorte di controllo, 16 hanno ricevuto due dosi a 21 giorni di distanza, mentre per i restanti 38 la seconda dose è stata programmata dopo 12 settimane.

Il 41% (n=38) dei pazienti con cancro solido ha ricevuto un trattamento antitumorale nei 15 giorni precedenti la somministrazione della prima dose del vaccino, di cui 9 tra i 25 che hanno ricevuto la seconda dose al giorno 21, e 54% (50) ricevuto un trattamento antitumorale entro 15 giorni dopo la prima vaccinazione, tra i quali 15 appartenenti al gruppo dei pazienti trattati con un intervallo di 21 giorni tra le due dosi. Relativamente ai pazienti con tumori ematologici, 26 (47%) hanno ricevuto trattamenti antitumorali entro 15 giorni prima della prima vaccinazione e 27 (49%) hanno ricevuto un trattamento antitumorale entro 15 giorni dopo la prima dose, di cui 2 appartenenti al gruppo di pazienti che ha ricevuto le due dosi del vaccino a intervallo di 21 giorni.

Un totale di 79 pazienti è stato sottoposto a tampone molecolare nasofaringeo RT-PCR ogni 10 giorni o in caso di sintomi correlati a COVID-19, al fine di escludere i dati dei pazienti con infezione pregressa o concomitante. Dei 79 pazienti hanno partecipato allo screening per le infezioni asintomatiche da SARS-CoV-2 durante il periodo di studio, solo 12 hanno fornito più tamponi. Fino al giorno 21 dopo il primo inoculo del vaccino, sono stati identificati sei casi positivi di infezione da SARS-CoV-19, compresi i due pazienti deceduti, uno prima del prelievo di sangue al timepoint 2. Non sono stati registrati nuovi tamponi positivi più di 21 giorni dopo la vaccinazione.

Per ciascun paziente/partecipante arruolato sono stati valutati tre campioni di sangue: il primo (timepoint 1) è stato prelevato precedentemente alla vaccinazione, mentre il secondo e il terzo (timepoint 2 e 3) sono stati prelevati rispettivamente 3 e 5 settimane dopo la prima dose del vaccino. Inoltre, è stato previsto un ulteriore follow up per prelievi di sangue dopo la somministrazione della dose di potenziamento non effettuata al giorno 21, alla dodicesima settimana. In totale, sono stati elaborati 736 campioni di sangue per valutare l'immunogenicità di BNT162b2. I tempi mediani di follow-up dalla prima vaccinazione all'analisi del campione di sangue erano di 22 giorni per i controlli sani al timepoint 2 sia per i controlli sani (IQR 19-27) che per i pazienti oncologici (21-26), di 40 giorni (36-42) per i controlli sani al timepoint 3 e di 37 giorni per i pazienti con cancro solido (35-42) o con tumori ematologici (35-40) al timepoint 3. I dati ottenuti sono relativi a campioni prelevati prima del 19 marzo 2021.

L'immunogenicità di BNT162b2 è stata valutata mediante ELISA per la sierconversione anticorpale, mediante saggi di neutralizzazione del ceppo wild type SARS-CoV-2 e della variante di B.1.1.7 e mediante saggi fluorospot per cellule T SARS-CoV-2 che producono interferone-γ (IFNγ) e interleuchina-2 (IL-2) in risposta alla stimolazione con due pool di peptidi proteici SARS-CoV-2 distinti, uno che attraversa il dominio S2 e uno che copre il dominio di legame del recettore (RBD), non contenuto in S2. L'ELISA è risultata necessaria per la valutazione degli anticorpi IgG specifici per la proteina SARS-CoV-2 spike (S) presente nel vaccino.

In seguito a test per la sierconversione anticorpale, sono stati identificati cinque controlli sani, sette pazienti con cancro solido e tre pazienti con cancro ematologico con possibile esposizione a SARS-CoV-2, di cui due (un controllo sano e un paziente con cancro solido) sono risultati casi confermati di infezione da SARS-CoV-2 dal test del tampone. Tali pazienti sono stati esclusi dall'analisi dei dati per immunogenicità.

In seguito a esame del titolo anticorpale anti-S IgG a circa 21 giorni dopo la vaccinazione dei restanti 134 soggetti, 32 (94%) di 34 controlli sani, 21 (38%) di 56 pazienti con cancro solido e otto (18%) di 44 i pazienti con tumore ematologico sono stati classificati come responder. I livelli dei titoli anticorpali erano quantitativamente simili tra i pazienti oncologici e i soggetti sani, pertanto la principale differenza tra i due gruppi era rappresentata dall'incapacità di produrre una risposta, piuttosto che l'entità della stessa.

Il saggio di neutralizzazione ha evidenziato che tutti i responder, ad eccezione di un paziente oncologico, erano in grado di neutralizzare il ceppo wild-type, mentre la neutralizzazione del ceppo B.1.1.7 non è stata evidenziata in tre pazienti oncologici. Inoltre, nei controlli sani, i titoli di neutralizzazione per la variante del ceppo B.1.1.7 erano significativamente inferiori ($p=0,0010$) rispetto al ceppo wild-type. I titoli di IgG anti-S e la neutralizzazione erano tra loro correlati nei controlli sani e per i pazienti con cancro solido, mentre la sierconversione è stata minima nei pazienti oncoematologici. Pertanto, una singola dose di BNT162b2 non è stata sufficiente a indurre un'adeguata risposta immunitaria nei pazienti oncologici. Ai test fluorospot, 14 (82%) su 17 dei controlli sani analizzati erano responder. La sierconversione era fortemente correlata con le risposte delle cellule T, con un solo non-responder che mostrava la reattività delle cellule T e tre responder che non mostravano le risposte delle cellule T. Dei pazienti con cancro solido analizzati, 22 (71%) su 31 erano responder ai linfociti T, un'efficacia immunitaria apparentemente superiore a quella osservata per la sierconversione. I campioni analizzati per ELISA e le risposte delle cellule T erano relativamente ben bilanciati per i tipi di tumore e il trattamento. Solo un responder sierologico non ha mostrato reattività delle cellule T, mentre otto non responder sierologici erano rispondenti delle cellule T. L'intervallo dinamico delle risposte delle cellule T era ampio (da 0 a > 300) e simile a quello dei controlli sani. Infine, dei 18 pazienti con cancro ematologico analizzati, nove (50%) hanno mostrato cellule T produttrici di IFN γ o di IL-2, o entrambe, rispondenti ai peptidi S2, con efficacia immunitaria superiore rispetto alla sierconversione. Tuttavia, gli intervalli dinamici delle risposte erano inferiori rispetto ai controlli sani e ai pazienti con cancro solido. Sebbene i campioni saggiati con ELISA e le risposte delle cellule T erano di nuovo ben bilanciati per il sottotipo di cancro e il trattamento, otto dei nove pazienti che mostravano risposte delle cellule T erano sierologici non responder. Tale risultato potrebbe supportare l'ipotesi che l'efficacia immunitaria delle cellule T del vaccino sia superiore alla sua efficacia immunitaria sierologica. Dato che la reattività a S2 (la cui sequenza è altamente conservata, con variazioni minori nei comuni coronavirus del raffreddore) è meno specifica per SARS-CoV-2 rispetto alla reattività RBD, è possibile che le reattività dei linfociti T a basso livello nei pazienti sieronegativi con cancro ematologico riflettano le reattività delle cellule T preesistenti ai comuni coronavirus del raffreddore piuttosto che quelle indotte dal vaccino. Pertanto, una singola dose di BNT162b2 ha indotto risposte delle cellule T a S2 e RBD nella maggior parte dei controlli sani e dei pazienti con cancro solido, sebbene molti pazienti con cancro fossero sierologici non responder. Se osservate tra tutti i partecipanti, le risposte IFN- γ S2-dipendenti o RBD-dipendenti erano correlate con la neutralizzazione del ceppo wild-type di SARS-CoV-2, sebbene meno fortemente della sierconversione, e non erano correlate in modo significativo con la neutralizzazione della variante B.1.1.7.

Sono state poi analizzate le risposte alla seconda dose del vaccino, al fine di valutare un eventuale potenziamento delle stesse, e confrontate con la coorte che non ha ricevuto la seconda dose dopo 21 giorni. In totale, 18 (95%) su 19 pazienti con cancro solido erano sieropositivi dopo la seconda dose al timepoint 3, inclusa la sierconversione de novo di otto individui, mentre solo dieci (30%) dei 33 pazienti che non hanno ricevuto la dose di potenziamento erano sieropositivi. Quest'ultimo risultato era simile alla sieropositività del 38% raggiunta alla settimana 3 dopo la somministrazione di una singola dose di vaccino in pazienti con cancro solido. L'impatto sullo stato immunitario del potenziamento nei pazienti con cancro solido rispetto al non potenziamento al timepoint 3 è risultato significativo ($p<0,0001$). Inoltre, il potenziamento ha indotto un aumento significativo dei titoli IgG ($p=0,030$), mentre i titoli anti-S IgG al timepoint 3 per coloro che hanno ricevuto la seconda dose erano simili a quelli al timepoint 2 o leggermente inferiori. Nei controlli sani, il 100% ($n=12$) dei partecipanti trattati con due dosi erano sieropositivi, mentre nel gruppo dei partecipanti che ha ricevuto una singola dose, i titoli anti-S IgG sono rimasti simili o tendevano a diminuire nelle 2 settimane tra il timepoint 2 e il timepoint 3 per la maggior parte dei controlli sani. Infine, relativamente ai pazienti oncoematologici, tre su pazienti che ha ricevuto due dosi ad un intervallo di 21 giorni è risultato sieronegativo, mentre soltanto quattro su 36 trattati con una singola dose erano sieropositivi al timepoint 3. Inoltre, nel gruppo che ha ricevuto una singola dose si sono verificate marcate riduzioni dei livelli di IgG anti-S tra il timepoint 2 e il timepoint 3.

Un sostanziale impatto quantitativo del potenziamento era evidente anche dai saggi per le cellule T secernenti IFN γ , per tutti i gruppi analizzati (controlli sani, pazienti con tumori solidi e pazienti oncoematologici).

Inoltre, l'analisi della risposta ematologica in base al tipo di vaccino ha evidenziato che i non-responder sierologici erano uniformemente distribuiti tra i pazienti oncoematologici con neoplasie a cellule B, T e mieloidi, mentre tra i pazienti con tumore solido la frequenza era leggermente maggiore tra i pazienti con tumori dell'apparato respiratorio e cutaneo. I non-responder erano anche un po' più frequenti tra coloro che hanno ricevuto il vaccino entro 15 giorni dal trattamento del cancro. Molti pazienti con cancro ricevono regolarmente steroidi sistemici ad alte dosi, che potrebbero mitigare le risposte immunitarie cellulari e la produzione di anticorpi. Infatti, i tassi di mancata risposta sierologica erano significativamente maggiori nei pazienti con cancro solido in trattamento con steroidi

Infine, i pazienti sono stati inoltre contattati telefonicamente per valutare la reattogenicità e la sicurezza del vaccino, i cui eventi avversi sono classificati in base alla gravità in: grado 1 (lieve; non interferisce con l'attività); grado 2 (moderato; interferisce con l'attività), grado 3 (grave; impedisce l'attività quotidiana) e grado 4 (potenzialmente pericoloso per la vita; visita al pronto soccorso o ricovero in ospedale).

I dati sulla tossicità erano disponibili per 180 partecipanti (90 pazienti con cancro solido, 50 pazienti con cancro ematologico e 40 controlli sani) dopo la prima dose e per 47 partecipanti (25 pazienti con cancro solido, sei pazienti con cancro ematologico e 16 controlli sani) dopo la seconda dose al giorno 21. Il 54% (75) dei pazienti oncologici e il 38% (15) dei partecipanti sani non ha manifestato alcuna tossicità dopo la prima dose del vaccino. La frequenza degli eventi avversi dopo la seconda dose è risultata più elevata per i pazienti oncologici (71%) e leggermente più bassa nei pazienti sani (31%). La reazione locale più frequentemente riportata dopo la prima dose del vaccino è stata il dolore al sito di iniezione che si è manifestata entro 7 giorni. Dopo la prima e la seconda dose, un numero notevolmente inferiore di pazienti con cancro ha riportato eventi moderati rispetto ai controlli sani.

Pertanto, nello studio è stato evidenziato un effetto positivo della somministrazione della seconda dose del vaccino BNT162b2 sulla risposta immunitaria in pazienti oncologici, in particolare nei pazienti con tumore solido. Inoltre, nei pazienti oncologici il profilo di sicurezza sembra essere ottimale e caratterizzato da eventi di grado lieve/moderato, che riflettono il profilo di tollerabilità evidenziato nella popolazione non oncologica (reazioni al sito di iniezione, dolore al braccio, febbre, linfoadenopatia, cefalea, artalgia, mialgia, ecc).

Riferimento bibliografico: Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, Alaguthurai T, Domingo-Vila C, Hayday TS, Graham C, Seow J, Abdul-Jawad S, Kamdar S, Harvey-Jones E, Graham R, Cooper J, Khan M, Vidler J, Kakkassery H, Sinha S, Davis R, Dupont L, Francos Quijorna I, O'Brien-Gore C, Lee PL, Eum J, Conde Poole M, Joseph M, Davies D, Wu Y, Swampillai A, North BV, Montes A, Harries M, Rigg A, Spicer J, Malim MH, Fields P, Patten P, Di Rosa F, Papa S, Tree T, Doores KJ, Hayday AC, Irshad S. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):765-778.

Parole chiave: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccino BNT162b2, pazienti oncologici, efficacia, sicurezza, immunogenicità

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Implicazione del sistema endocannabinoide negli effetti neuroprotettivi della dieta mediterranea

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Una dieta salutare, insieme ad una adeguata attività fisica, può svolgere un ruolo importante nel rallentare la degenerazione cellulare alla base della patogenesi delle malattie neurodegenerative, quali soprattutto morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer e sclerosi multipla.

In questo contesto, numerose evidenze supportano il ruolo della dieta mediterranea nella prevenzione primaria e secondaria, in virtù della presenza di frutta e verdura, che sono fonti

di polifenoli, di alimenti ricchi di acidi grassi poli-insaturi (PUFA) e di olio extra-vergine di oliva (EVOO), contenente a sua volta acidi grassi monoinsaturi (MUFA), fitosteroli e polifenoli.

Il contributo di questi nutrienti è principalmente collegato al loro ruolo anti-ossidante e anti-infiammatorio. Un'inflammatione cronica di basso grado è, infatti, considerato un fattore chiave nell'innescare l'apoptosi cellulare e quindi la neurodegenerazione. A questo proposito, l'assunzione di olio di pesce, fonte di PUFA, è stato associato a riduzione dell'inflammatione sistemica e neuronale, mentre l'assunzione di acidi grassi saturi la promuove. Analogamente, una dieta ricca di EVOO è stata associata ad una riduzione dell'espressione di geni pro-infiammatori, ad una riduzione dei livelli del peptide amiloide β e miglioramento della performance cognitiva in un modello murino. Tali risultati sono stati confermati anche in trial clinici su soggetti anziani a rischio per problemi vascolari. Una dieta mediterranea caratterizzata dall'assunzione di alti livelli di EVOO e frutta con guscio, è stata associata ad un miglioramento della performance cognitiva se confrontata con una western diet. Inoltre, un recente trial clinico randomizzato, condotto su pazienti affetti da morbo di Parkinson, ha permesso di rilevare dopo 10 settimane un aumentato score cognitivo nei pazienti che avevano seguito una dieta mediterranea. Simili risultati incoraggianti sono stati ottenuti su pazienti affetti da altre patologie neurodegenerative, tra cui sclerosi laterale amiotrofica e morbo di Huntington.

D'altra parte le più recenti evidenze sperimentali suggeriscono che il sistema endocannabinoide possa svolgere un ruolo pleiotropico nei processi cognitivi, nella percezione del dolore e più in generale nella regolazione dei processi infiammatori. Pertanto, gli autori di questa review si sono prefissi l'obiettivo di analizzare il possibile contributo dei nutrienti tipici della dieta mediterranea sulla regolazione del sistema endocannabinoide.

Il β -cariofillene (BCP) è un sesquiterpene ampiamente distribuito nell'olio essenziale di molteplici spezie, compreso basilico, origano e rosmarino, abbondante nella Cannabis sativa e nella valeriana. BCP è stato descritto come agonista dei recettori CB2 e dotato di azione neuroprotettiva, grazie alla sua capacità di attraversare la barriera emato-encefalica. Tali effetti protettivi sono stati ampiamente documentati in diversi modelli sperimentali di neurodegenerazione e neuroinflammatione; ad esempio in un modello di morbo di Parkinson, la somministrazione di BCP alla dose di 50 mg/Kg per 4 settimane ha contenuto i livelli di citochine pro-infiammatorie e l'espressione di iNOS. Gli studi suggeriscono che gli effetti protettivi di BCP passino anche attraverso la via di PPARgamma. Uno studio clinico, eseguito su pazienti affetti da Alzheimer, conferma che agonisti del recettore PPAR-gamma, incluso pioglitazone, possano migliorare le capacità cognitive e la memoria. In particolare è stato ipotizzato che BCP attraverso l'attivazione dei recettori CB2 potrebbe attivare CREB e quindi SIRT1, che è un regolatore di PGC1 α e che, a sua volta, è in grado di attivare PPARgamma. L'attivazione del recettore CB2 da parte di BCP potrebbe svolgere effetti neuroprotettivi anche grazie all'attivazione del fattore Nrf-2 e quindi alla promozione della trascrizione di numerosi enzimi anti-ossidanti; tuttavia rimane ancora poco chiaro attraverso quali pathway intracellulari possa avvenire questa regolazione e non è esclusa la via CB2/CREB/SIRT1. Infine BCP, attraverso l'attivazione dei recettori CB2, svolge importanti funzioni sulla sintesi del fattore neurotrofico di origine cerebrale (BDNF), neurotrofina profondamente coinvolta nella plasticità neuronale, nella riparazione e nella modulazione dell'apprendimento e dell'umore.

I glucosinolati sono dei tiosaccaridi ampiamente presenti nei vegetali della famiglia delle Brassicaceae, tra questi il 3,3'-diindolo-metano (DIM) è stato descritto come agente neuroprotettivo e agonista parziale del recettore CB2 (con affinità 1 micromolare). Questa azione potrebbe giustificare gli effetti anti-infiammatori osservati in diversi modelli cellulari di inflammatione, ma anche in vivo in un modello di morbo di Parkinson. DIM, sia in vitro che in vivo è stato associato ad un'aumentata espressione di BDNF, attivazione di PPAR-gamma e del pathway Nrf-2.

Ci sono robuste evidenze che dimostrano che - almeno in parte - i ben noti effetti neuroprotettivi svolti dai flavonoidi siano mediati dalla modulazione del sistema endocannabinoide. Diversi flavonoidi, incluso apigenina, camferolo e biochanina A, sono stati descritti come inibitori dell'enzima FAAH (fatty acid amide hydrolase), che rappresenta la principale via di degradazione di anandamide, che insieme a 2-arachidonoilglicerolo è il mediatore endogeno del sistema endocannabinoide. Attraverso questo meccanismo viene

prevenuta l'idrolisi del mediatore endogeno e potenziati i suoi effetti fisiologici, aumentando il tono del sistema endocannabinoide.

La dieta mediterranea è tradizionalmente associata ad un corretto bilanciamento tra PUFA-omega 3 e PUFA-omega 6. Se da una parte l'acido arachidonico, PUFA-omega 6, è precursore degli endocannabinoidi, dall'altra parte è stato osservato che l'intake di adeguate quantità di PUFA-omega 3 contribuisce ad una soddisfacente biosintesi del corredo enzimatico necessario per il corretto funzionamento del sistema endocannabinoide.

N-aciletanolamidi, tra cui palmitoiletanolammide (PEA) ed oleiletanolammide (OEA) sono mediatori lipidici della stessa serie dell'anandamide, ma prive di effetti diretti sui recettori CB1 e CB2, bensì si comportano da agonisti dei recettori "accessori" a cui gli endocannabinoidi possono legarsi. In particolare, PEA è stato descritto come agonista del recettore vanilloide TRPV1 e del recettore orfano GPCR55, OEA è stato descritto come attivatore del recettore TRPV1. Nei modelli sperimentali in vitro ed in vivo, entrambe le N-aciletanolamidi sono state associate ad una riduzione dell'infiammazione e ad un miglioramento dei parametri comportamentali in modelli di neurodegenerazione.

Infine, i ben noti effetti neuroprotettivi osservati con resveratrolo si ipotizza che possano essere in parte legati all'attivazione dei recettori CB1 centrali, visto che il loro blocco limita gli effetti neurotrofici e i suoi benefici cognitivi.

In conclusione, sebbene un diretto collegamento tra dieta mediterranea e stimolazione del sistema endocannabinoide non sia ancora stato dimostrato in modo inequivocabile, tuttavia questo lavoro - per la prima volta - porta alla luce le evidenze che potrebbero contribuire a dimostrare tale paradigma e apre la strada per ulteriori studi preclinici e valutazioni cliniche.

Parole chiave: Sistema endocannabinoide, flavonoidi, MUFA, PUFA, β -cariofillene, glucosinolati, N-aciletanolammide, resveratrolo, neuro-infiammazione.

Fonte: Armeli F, Bonucci A, Maggi E, Pinto A, Businaro R. Mediterranean Diet and Neurodegenerative Diseases: The Neglected Role of Nutrition in the Modulation of the Endocannabinoid System. *Biomolecules*. 2021 May 24;11(6):790. doi: 10.3390/biom11060790.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"****Sostieni la Società Italiana di Farmacologia**

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF.

È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.

sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.