

f REPORTAGE

I MISTERI DEL PLASMA IPERIMMUNE

DI MASSIMO FRANCHINI



Utilizzato da più di un secolo per curare le gravi epidemie, il plasma iperimmune prelevato dalle persone guarite viene trasfuso anche oggi nei pazienti con forme gravi di COVID-19. Tuttavia, il suo funzionamento e i suoi effetti clinici sono ancora poco conosciuti. Ecco i segreti di quello che da molti viene considerato "l'oro giallo".

f REPORTAGE IL PLASMA IPERIMMUNE

In questa pagina, un ritratto di Emil von Behring. Nella pagina seguente, in alto la pagina dove il dottor Francesco Cenci ha pubblicato gli esiti della sua ricerca sul morbillo. In basso, il virus del morbillo.

Il sistema immunitario è un'arma fondamentale che la natura ha messo a disposizione per proteggerci da germi patogeni quali virus e batteri. Tuttavia, mentre contro questi ultimi possiamo contare su alleati formidabili sviluppati dal genio umano quali gli antibiotici, contro i virus le armi più efficaci sono prodotte dal nostro organismo e si chiamano anticorpi. Gli anticorpi, chiamati anche immunoglobuline, sono prodotti da un tipo particolare di globuli bianchi, chiamati linfociti B, che si attaccano alla superficie del virus neutralizzandolo, cioè disattivandolo, impedendogli così di entrare nelle cellule umane, infettarle e replicarsi. Quando gli scienziati si trovano di fronte ad un'epidemia, o peggio una pandemia, da un virus sconosciuto la prima cosa che fanno è quella di individuarlo e di sequenziarne il genoma, cioè il patrimonio genetico. Una volta identificato e sequenziato, mettono a contatto il siero del paziente con

La scoperta dell'immunoterapia passiva viene attribuita a Emil von Behring (1854-1917), medico, fisiologo e batteriologo tedesco.



Massimo Franchini è Direttore Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale, ASST Carlo Poma - Mantova



Dott. Cenci Francesco
Ufficiale sanitario in Campello sul Clitunno

Alcune esperienze di sieroimmunizzazione e sieroterapia nel morbillo

È noto a tutti che il morbillo, sopportato una volta, abbastanza raramente si contrae una seconda. Mentre assai facile è il contagio di questa malattia esantematica, assai difficile è la reinfezione dell'organismo; e ciò per il fatto dell'immunità, che si acquista dopo la prima infezione.

Tra i tessuti che contengono in maggior quantità le sostanze anti-infettive è il sangue, e specialmente il suo siero, che talvolta ha un naturale potere battericida, come quello dei topi che immunizza gli animali dal carbonchio.

Oltre però a questa *immunità naturale*, ve ne è un'altra *acquisita*, che ha per causa una pregressa spontanea infezione più o meno grave, dalla quale si è guariti per resistenza organica. Tale immunità, che è fatto noto per molte infezioni (scarlattina, morbillo, sifilide, tifo, difterite, ecc.), e che può durare per tutta la vita, od un tempo più o meno lungo, fu spiegata diversamente dai vari batteriologi di questi ultimi tempi, ma ora è ritenuta dipendente dalla produzione di antitossine o di sostanze antibat-

il virus vivo per vedere se è in grado di inattivarlo. Questo esame particolare si chiama test di neutralizzazione su piastra: si tratta di un test molto difficile da eseguire che richiede dei laboratori con livello di biosicurezza 3 (cioè in grado di manipolare virus vivi pericolosi per l'uomo).

UNO SGUARDO AL PASSATO

La scoperta dell'immunoterapia passiva, cioè l'utilizzo degli anticorpi presenti nel siero delle persone guarite per curare le persone ancora malate, viene attribuita ad Emil von Behring (1854-1917), medico, fisiologo e batteriologo tedesco. Mentre lavorava nel laboratorio di un altro illustre scienziato, Robert Koch, Behring riuscì a rendere dei topi temporaneamente immuni dalla difterite e dal tetano, iniettando loro del siero prelevato da conigli infettati da tali germi. Nella notte di Natale del 1891, in un ospedale di Berlino von Behring iniettò per la prima volta il siero antidifterico in una bambina che stava morendo per questa malattia, salvandole la vita. Questa scoperta gli valse il premio Nobel per la medicina nel 1901, il primo della storia, consegnatogli dalle mani dello stesso Nobel. Se von Behring viene universalmente riconosciuto come il padre della sieroterapia moderna, uno studioso italiano, Francesco Cenci, è stato però tra i primi ad utilizzarlo, nel 1907 per proteggere un bambino dal rischio di contrarre il morbillo.

Il medico Francesco Cenci, è stato tra i primi a utilizzare l'immunoterapia passiva, nel 1907 per proteggere un bambino dal rischio di contrarre il morbillo.



Il plasma iperimmune si è dimostrato un efficace trattamento contro la pericolosa epidemia Ebola, diffusa soprattutto in Africa, tanto che l'OMS nel 2015 l'ha indicato come uno dei più validi metodi per il contenimento della patologia.

Segnaletica nel Mali che raccomanda il lavaggio delle mani con sapone per scongiurare la trasmissione del micidiale virus di ebola.

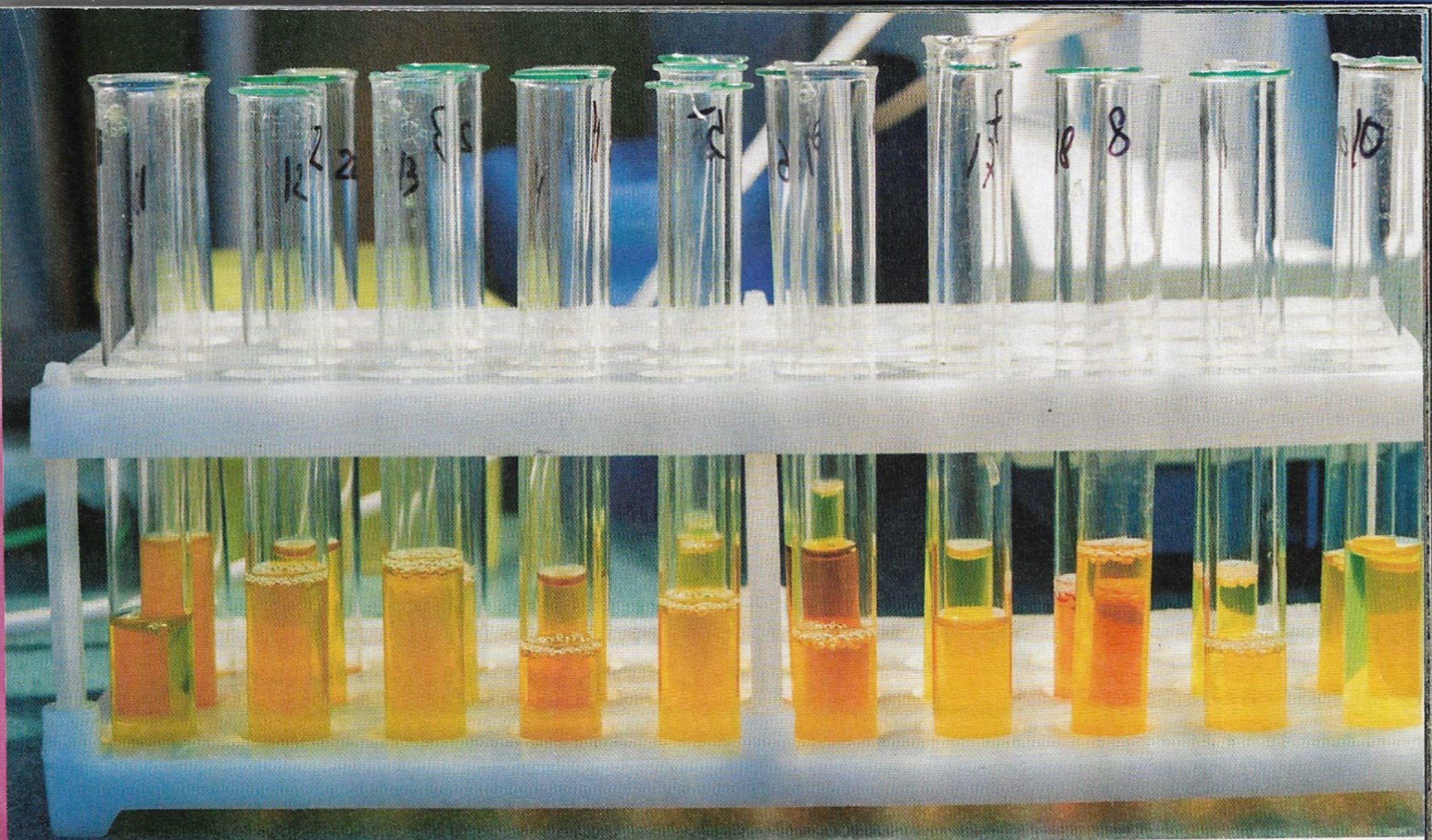
Da allora la sieroterapia è stata applicata nel trattamento e prevenzione di numerose epidemie e pandemie, dalla spagnola del 1918 al morbillo, varicella, tetano, rabbia, epatite A ed epatite B.

Più recentemente, il plasma iperimmune è stato utilizzato nella SARS del 2002 e nella MERS del 2012, due gravi epidemie causate da virus respiratori di tipo influenzale appartenenti alla famiglia dei coronavirus, la stessa a cui appartiene il nuovo coronavirus del 2019 (o SARS-CoV-2), il temibile virus responsabile dell'attuale pandemia COVID-19.

Il plasma iperimmune si è inoltre dimostrato un efficace trattamento contro l'epidemia Ebola, la pericolosa malattia virale con un'altissima mortalità diffusa soprattutto in Africa, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2015 ha approvato questo metodo di cura, indicandolo come uno dei più validi per il contenimento della patologia.

E arriviamo ai giorni nostri: nonostante abbia più di 100 anni, il plasma iperimmune è il trattamento contro il COVID-19 più studiato ed utilizzato: vi sono centinaia di studi in tutto il mondo che stanno cercando di scoprire tutti i segreti di questa preziosa fonte di anticorpi.





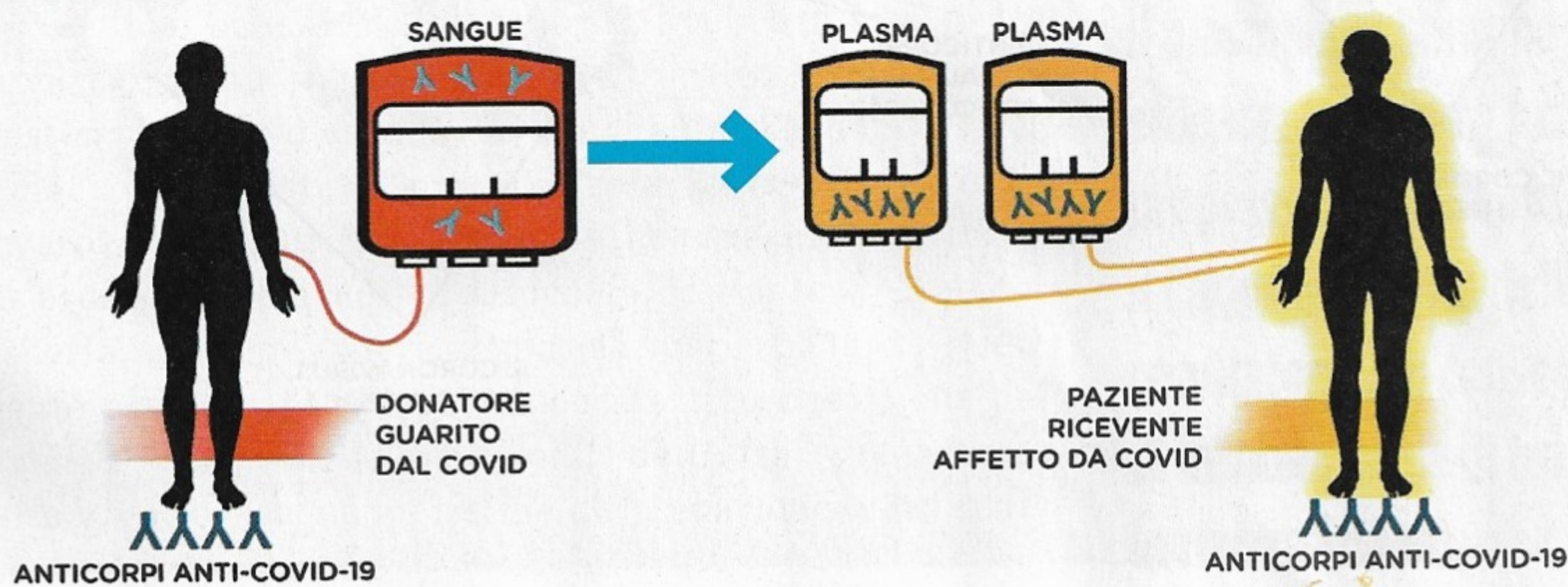
©SHUTTERSTOCK

COME FUNZIONA CONTRO IL COVID-19

Il plasma iperimmune viene prelevato dai pazienti guariti dal COVID-19, attraverso una procedura particolare chiamata aferesi che utilizza un separatore cellulare (schema in basso). Vengono usualmente prelevati 600 ml di plasma - la procedura richiede meno di un'ora - da cui si ricavano due dosi terapeutiche da 300 ml ciascuna. Il plasma raccolto viene sottoposto a test rigorosi per quantificare esattamente il titolo neutralizzante degli anticorpi anti-COVID-19 e per escludere la presenza di malattie infettive (epatite B, epatite C e HIV). Infine, come ulteriore sicurezza viene sottoposto a virus-inattivazione, una tecnica estremamente complessa che permette di eliminare qualsiasi residuo virale dal plasma, incluso il nuovo coronavirus. Il prodotto che ne risulta è estremamente sicuro e pronto per la trasfusione ad un malato di COVID-19 con polmonite e grave insufficienza respiratoria.

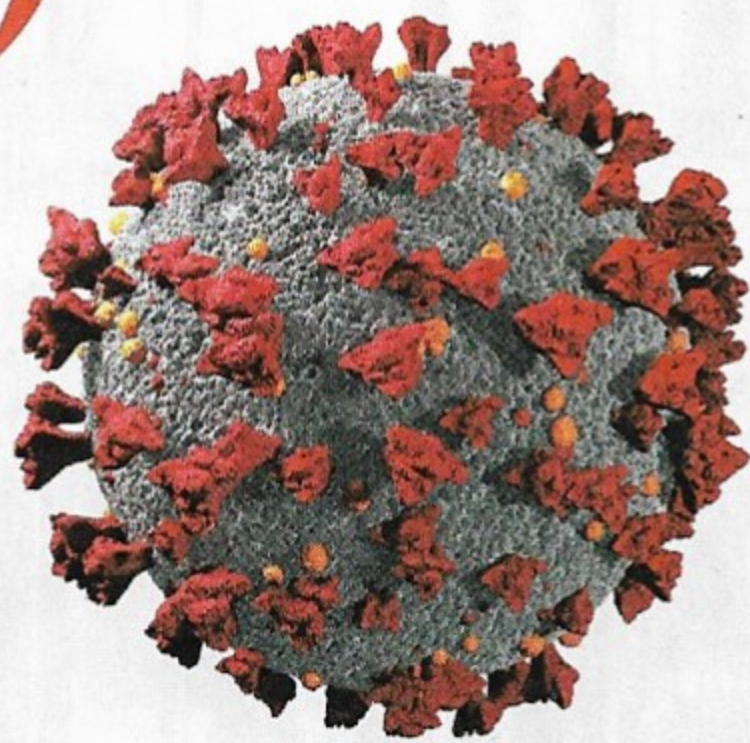
Campioni di plasma in attesa di essere analizzati.

Il plasma iperimmune viene prelevato dai pazienti guariti dal COVID-19, attraverso una procedura particolare chiamata aferesi che utilizza un separatore cellulare.



f REPORTAGE IL PLASMA IPERIMMUNE

CSUTTERSTOCK

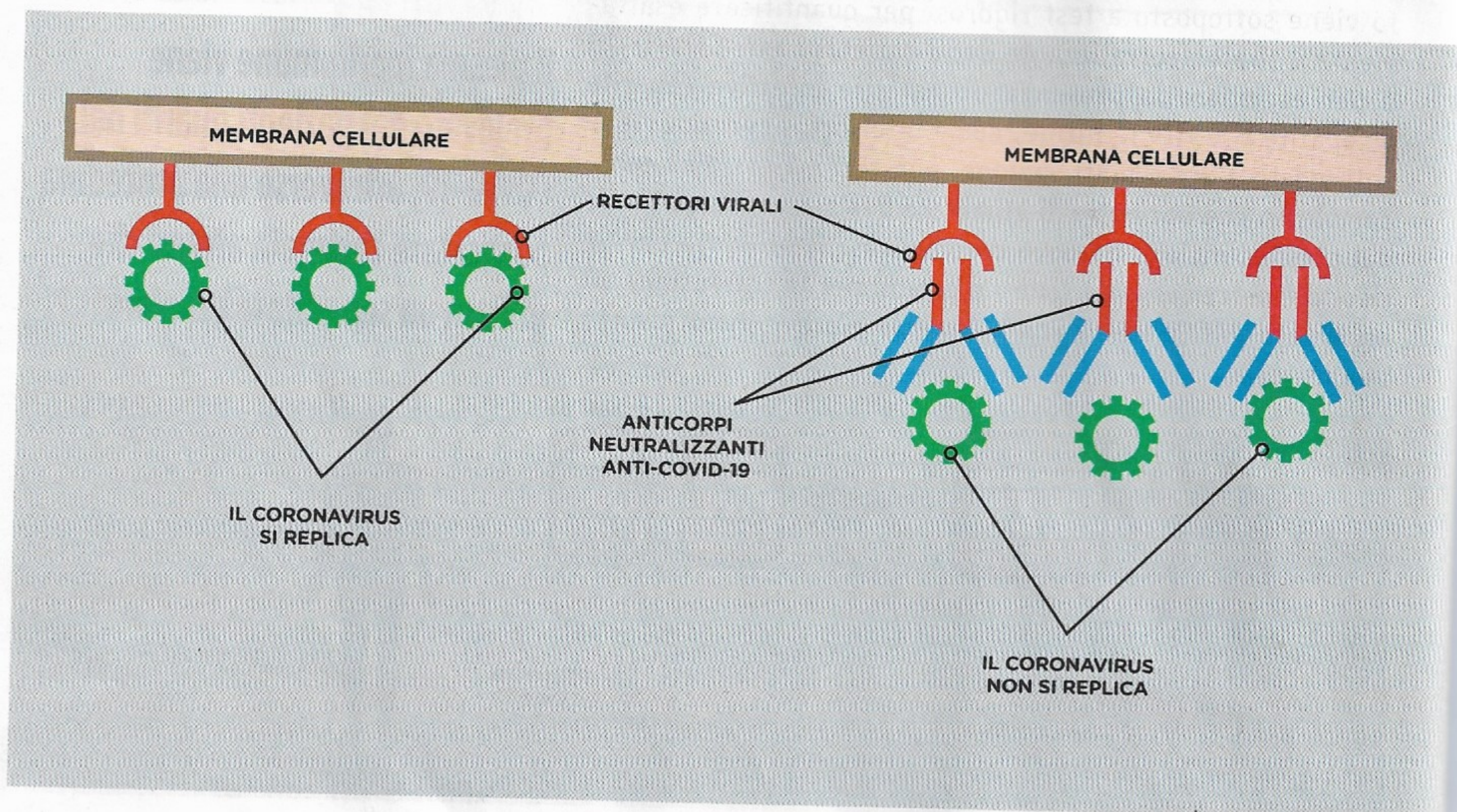


L'immagine di un coronavirus ricostruito in 3d

Il meccanismo principale che fa funzionare il plasma iperimmune è legato alla presenza degli anticorpi neutralizzanti in grado di bloccare l'ingresso del virus nella cellula e la successiva replicazione virale.

Ma una volta trasfuso, come funziona il plasma iperimmune? L'argomento è molto complesso e ancora oggi oggetto di discussione e di ricerca da parte degli scienziati. Sicuramente il meccanismo principale è legato alla presenza degli anticorpi neutralizzanti in grado di bloccare l'ingresso del virus nella cellula e la successiva replicazione virale (figura qui sotto). In questo modo il plasma iperimmune blocca la progressione della malattia e la pericolosa attivazione del sistema infiammatorio - la temibile "tempesta citochinica" - e della cascata coagulativa (trombosi).

Tuttavia, se noi controlliamo gli esami di laboratorio di un paziente con COVID-19 dopo la trasfusione di una sacca di plasma iperimmune notiamo una netto miglioramento dei parametri infiammatori (riduzione della VES e della proteina C reattiva), delle difese immunitarie (aumento dei globuli bianchi) e dei parametri della coagulazione (riduzione del D-dimero, un test di laboratorio che indica il rischio di trombosi). Questi effetti positivi non si possono spiegare con la sola azione degli anticorpi neutralizzanti ma sono dovuti ad altre sostanze presenti nel plasma dei soggetti guariti: si tratta di molecole ad attività anti-infiammatoria, ad attività immunomodulante (cioè in grado di potenziare il sistema immunitario) ed anticoagulante. A questo riguardo un gruppo di ricercatori dell'Università La Sapienza di Roma ha sco-





© SHUTTERSTOCK

perto che l'albumina, una proteina di cui il plasma è molto ricco, è dotata di notevoli capacità anticoagulanti e pertanto è in grado di prevenire la formazione di trombi nei pazienti con COVID-19. Ecco spiegato il mistero delle proprietà anti-trombotiche del plasma iperimmune!!

GLI STUDI

Infine un breve cenno agli effetti clinici della cura con il plasma iperimmune. Lo studio condotto in collaborazione con i colleghi dell'Ospedale di Pavia e pubblicato a luglio sulla rivista internazionale *Haematologica* è stato tra i primi al mondo a dimostrare una riduzione della mortalità nei pazienti trattati con plasma iperimmune. Oggi grazie ai numerosi studi pubblicati (ne sono stati pubblicati più di 100) sappiamo molto sul suo utilizzo ottimale: il plasma dà il massimo beneficio quando è ricco di anticorpi neutralizzanti e viene somministrato precocemente (entro 72 ore dal ricovero) a pazienti con COVID-19 in fase iniziale. In base all'esperienza nel nostro Ospedale di Mantova, quando si rispettano questi criteri, il plasma iperimmune è estremamente efficace, riuscendo a bloccare la progressione della malattia e quindi l'aggravamento dell'insufficienza respiratoria e il conseguente rischio di intubazione e di trasferimento in rianimazione.

Il reparto Covid dell'ospedale di Bergamo durante uno dei picchi della pandemia, a novembre 2020.


Il plasma iperimmune è estremamente efficace, riuscendo a bloccare la progressione della malattia e quindi il l'aggravamento dell'insufficienza respiratoria e il conseguente rischio di intubazione e di trasferimento in rianimazione.

IL FUTURO

È evidente da quanto esposto nelle pagine precedenti che la difesa più efficace contro i virus è rappresentata dal nostro sistema immunitario, in grado di riconoscere la minaccia esterna e di produrre dei proiettili altamente precisi e infallibili: gli anticorpi. In questo contesto, il plasma iperimmune rappresenta una preziosa fonte di anticorpi specifici contro i virus pericolosi per l'uomo, primo fra tutti il nuovo coronavirus. Il plasma iperimmune tuttavia rappresenta una terapia iniziale di tipo emergenziale intrapresa come primo baluardo contro una grave infezione in attesa dello sviluppo di nuovi farmaci anti-virali o di altre terapie avanzate a base di anticorpi. Purtroppo, i farmaci anti-virali utilizzati per le altre gravi epidemie, quali il lopinavir/ritonavir per l'HIV e il remdesivir per il virus Ebola, si sono dimostrati inefficaci contro il nuovo coronavirus e farmaci virali specifici anti-COVID-19 non sono ancora disponibili.

Pertanto, tutte le nostre speranze sono riposte negli anticorpi monoclonali, recentemente autorizzati, e nelle immunoglobuline iperimmuni, in fase avanzata di sperimentazione. Questi farmaci rappresentano l'evoluzione del plasma iperimmune: gli anticorpi monoclonali sono anticorpi particolarmente efficaci selezionati dal plasma dei pazienti guariti e riprodotti in laboratorio con tecniche complesse, le immunoglobuline iperimmuni sono prodotti derivati da numerose donazioni di plasma iperimmune e quindi più concentrati rispetto ad una singola unità di plasma.

Inoltre, va detto che se la difesa più efficace contro i virus è rappresentata dalla capacità del nostro sistema immunitario di produrre anticorpi specifici in grado di neutralizzarli, anche lo strumento 'preventivo' che il vaccino rappresenta, ancora prima della fase di cura dell'infezione, ha un ruolo fondamentale nella lotta al COVID-19, documentato dal crollo dei casi in seguito all'aumento del numero di soggetti vaccinati.

In conclusione, penso che la natura ci abbia fornito tutte le munizioni per sconfiggere le malattie più pericolose, e mi riferisco non solo alle malattie virali ma anche ai tumori. Il prossimo futuro della terapia oncologica - già presente per alcuni tumori del sangue - è infatti la CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) che consiste nel prelevare dai malati di cancro i linfociti T, un particolare tipo di globuli bianchi, modificarli geneticamente in laboratorio armandoli contro il tumore e rimandarli nell'organismo a combatterlo. Come dire, la risposta è dentro di noi, basta cercarla. 

Il prossimo futuro della terapia oncologica, già presente per alcuni tumori del sangue, è la CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell) che consiste nel prelevare dai malati di cancro i linfociti T, un particolare tipo di globuli bianchi, modificarli geneticamente in laboratorio armandoli contro il tumore e rimandarli nell'organismo a combatterlo.

CELLULA
TUMORALE

CAR-T
CHIMERIC ANTIGEN
RECEPTOR T-CELL

ANTIGENE
CD19

T-CELL
LINFOCITA T
RIPROGRAMMATO GENETICAMENTE

I linfociti T riprogrammati geneticamente e rimessi nell'organismo identificano le cellule tumorali grazie ai recettori CAR-T e le distruggono.