



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

ABSTRACT

I recenti progressi della genomica e delle tecnologie bioinformatiche hanno permesso l'emergere del campo dell'immunogenomica. Questa intersezione tra immunologia e genetica ha ampliato la nostra comprensione di come il sistema immunitario risponde alle infezioni e alle vaccinazioni. Mentre le basi immunogenetiche dell'enorme variabilità clinica della risposta all'infezione da SARS-CoV-2 (Sindrome respiratoria acuta grave) sono attualmente oggetto di ampi studi, i determinanti genetici dell'ospite dei vaccini contro la SARS-CoV-2 rimangono in gran parte sconosciuti. Rapporti precedenti hanno evidenziato che i vaccini possono non proteggere tutte le popolazioni o gli individui allo stesso modo, a causa di molteplici fattori specifici dell'ospite e del vaccino. Diversi studi sulla risposta al vaccino contro il morbillo, la rosolia, l'epatite B, il vaiolo e l'influenza hanno evidenziato il contributo delle mutazioni genetiche o dei polimorfismi nella modulazione dell'immunità innata e adattativa dopo la vaccinazione.



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

ABSTRACT

In particolare, le varianti genetiche nei geni che codificano i recettori virali, la presentazione dell'antigene, la produzione di citochine o che riguardano l'attivazione e la differenziazione delle cellule immunitarie potrebbero influenzare la risposta di un individuo alla vaccinazione. Sebbene tali conoscenze possano essere utilizzate per generare strategie vaccinali personalizzate per ottimizzare la risposta al vaccino, gli studi in questo campo sono ancora scarsi. Qui riassumiamo brevemente la letteratura scientifica relativa ai determinanti immunogenetici dell'immunità indotta dal vaccino, evidenziando il possibile ruolo della genetica dell'ospite anche nella risposta al vaccino contro la SARS-CoV-2.



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

INTRODUZIONE

La vaccinazione è universalmente considerata una delle strategie di salute pubblica più efficaci per la prevenzione delle malattie infettive nella medicina moderna. È innegabile che abbia salvato milioni di vite riducendo il peso di molte infezioni gravi come la poliomielite, la tubercolosi, il morbillo e il tetano. Attualmente, il mondo intero sta ancora combattendo contro la SARS-CoV-2, emersa alla fine del 2019 e causa della malattia da coronavirus 19 (COVID-19). Il virus ha colpito quasi 700 milioni di persone e ha causato quasi 7 milioni di vittime in tutto il mondo (1). Tuttavia, ad oggi, non esiste una terapia curativa universalmente accettata per trattare l'infezione da SARS-CoV-2 e pertanto i vaccini sono considerati l'unica speranza per controllare la diffusione del virus.



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

INTRODUZIONE

Nonostante il grande successo dei vaccini nel corso della storia, il campo della vaccinologia è ancora dominato dal tradizionale modello empirico di "isolare-inattivare-iniettare", che si traduce in un modello a livello di popolazione di "stessa dose per tutti per ogni malattia". Chiaramente, questo approccio è limitato dalla conoscenza incompleta dei determinanti immunogenetici dell'efficacia del vaccino e dall'eterogeneità della popolazione e degli individui nell'immunità indotta dal vaccino. Pertanto, la scarsa risposta immunitaria di alcuni individui ai vaccini rimane inspiegabile. L'approccio della medicina individualizzata mira invece a fornire il vaccino giusto al paziente giusto, con il motivo giusto, alla dose giusta. Purtroppo, però, le ricerche in questo campo sono ancora molto limitate (2).



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

INTRODUZIONE

Il paradigma della medicina personalizzata è stato applicato all'attuale SARS-CoV-2 nel tentativo di comprendere la grande variabilità clinica osservata tra individui e popolazioni. Mentre diversi studi su larga scala hanno evidenziato il ruolo cruciale della diversità genetica nella risposta al COVID-19, il contributo della genetica dell'ospite nella risposta al vaccino SARS-CoV-2 è sconosciuto. È importante notare che la necessità di approcci personalizzati potrebbe essere più cruciale per i vaccini contro la SARS-CoV-2 che per altri vaccini, poiché è stata riportata un'ampia differenza interindividuale nella risposta a questa infezione, e la stessa variabilità potrebbe essere tradotta in reattività al vaccino. Inoltre, la somministrazione diffusa di vaccini contro la SARS-CoV-2 potrebbe aumentare la possibilità di una bassa efficacia del vaccino e/o di un alto rischio di reazioni avverse in determinate popolazioni o individui, rendendo fondamentale la comprensione dei fattori immunogenetici alla base dell'efficacia del vaccino contro la SARS-CoV-2 e delle risposte avverse a livello individuale e di popolazione (3).



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

**INTERNATIONAL
VACCINES CONGRESS**

Precedenti storici dell'immunogenomica e della vaccinomica

PANORAMICA SULLA RISPOSTA IMMUNITARIA ALLA VACCINAZIONE

Il sistema immunitario innato può percepire i vaccini attraverso i recettori di riconoscimento (PRR), come i TLR. Si ritiene che la maggior parte dei vaccini conferisca protezione inducendo l'immunità mediata dai linfociti B, con relativa produzione di anticorpi. Poiché il livello di anticorpi non è l'unico indicatore dell'efficacia della vaccinazione, di recente è cresciuto l'interesse per la comprensione del ruolo delle cellule T nella protezione indotta dal vaccino. L'obiettivo principale di qualsiasi vaccino basato sulle cellule T è quello di indurre cellule T memoria specifiche per l'antigene. Dopo la vaccinazione, le cellule T CD4+ naïve si differenziano in popolazioni funzionalmente distinte di cellule T helper (Th1, Th2, Th17, Th21, T helper follicolari, Th22 o Th9), coinvolte in diversi meccanismi di difesa. Le cellule T CD8+ naïve possono differenziarsi in cellule effettrici, mentre le cellule T della memoria risiedono come cellule precursori negli organi linfoidi e si differenziano rapidamente in cellule effettrici su stimolazione (4). Nuove piattaforme vaccinali, come i vaccini basati su nanoparticelle lipidiche (LNP), inducono risposte delle cellule T che dipendono dalle sottopopolazioni di DC e dai PRR coinvolti. Ad esempio, è stato dimostrato che i vaccini a base di mRNA-LNP inducono cellule Th1 e cellule T helper follicolari (Tfh), probabilmente attraverso l'attivazione dei TLR (5).



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Precedenti storici dell'immunogenomica e della vaccinomica

ETEROGENEITÀ NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA INDOTTA DAL VACCINO

L'influenza della genetica dell'ospite sulla risposta al vaccino si verifica se esistono polimorfismi o mutazioni in geni correlati direttamente o indirettamente alla risposta immunitaria dell'ospite al vaccino. Ciò riguarda, ma non solo, i geni relativi ai recettori cellulari delle proteine virali/adjuvants, alla presentazione dell'antigene, all'immunità innata (come i TLR), alle molecole di segnalazione, ai geni delle citochine, ai geni dei recettori delle citochine, all'HLA, agli allotipi delle immunoglobuline Gm e Km, ai geni dei recettori della vitamina A e D e a molti altri geni. La Figura 1 illustra le principali vie in cui i polimorfismi genetici potrebbero modulare la risposta alla vaccinazione.

Un indizio considerevole dell'influenza della genetica sull'immunità indotta da vaccino e naturale proviene dagli studi sui gemelli. Questi studi hanno rappresentato un modello fondamentale per differenziare la genetica dai fattori ambientali e di altro tipo che influenzano i fenotipi della risposta immunitaria. L'ereditabilità, stimata come il rapporto tra la varianza genetica e la varianza totale all'interno delle coppie, è stata utilizzata per valutare le associazioni genetica-vaccini (6).

**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Precedenti storici dell'immunogenomica e della vaccinomica

**ETEROGENEITÀ NELLA RISPOSTA
IMMUNITARIA INDOTTA DAL VACCINO**

Figura 1

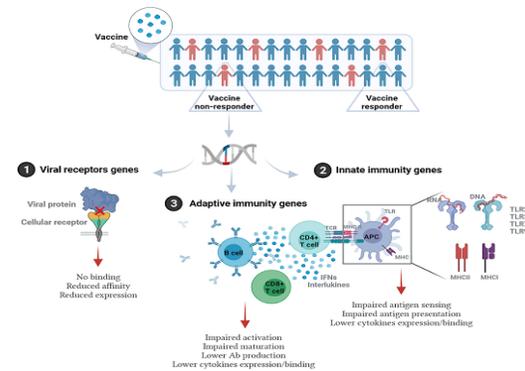


FIGURA 1. Vie immunogenetiche coinvolte nella risposta ai vaccini. Individui/popolazioni con minore efficacia vaccinale potrebbero essere portatori di polimorfismi genetici in: (1) Geni che codificano per i recettori virali sulle cellule ospiti. Ciò potrebbe influenzare l'affinità di legame dell'antigene virale e del recettore cellulare, l'ingresso del virus o il livello di espressione del recettore. (2) Geni legati all'immunità innata. Ciò include i geni che codificano per i recettori di riconoscimento dei patogeni (PRR) come diversi tipi di TLR e i geni MHC (HLA) che sono essenziali per la presentazione dell'antigene, nonché i geni che codificano per le citochine e i recettori delle citochine. (3) Geni correlati alla risposta immunitaria adattativa come i recettori delle cellule T e B, geni correlati all'attivazione o alla differenziazione delle cellule immunitarie adattative e alla produzione di anticorpi. Questa figura è stata generata utilizzando Biorender.



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

**INTERNATIONAL
VACCINES CONGRESS**

Precedenti storici dell'immunogenomica e della vaccinomica

GENETICA ED EVENTI AVVERSI AI VACCINI

Nell'ultimo decennio, Whitaker et al. hanno introdotto una nuova terminologia, chiamata "Adversomica" (7). Questo termine si riferisce allo studio delle reazioni avverse legate ai vaccini utilizzando approcci di immunogenomica e biologia dei sistemi. In genere, la progettazione dei vaccini si basa sulla stimolazione del sistema immunitario verso un antigene. Ciò induce solitamente una reazione infiammatoria, che va da una lieve reazione locale a una grave reazione avversa sistematica in rari casi. Gli effetti avversi dei vaccini, reali o meno, sono stati uno dei principali ostacoli all'accettazione e alla fiducia del pubblico nei vaccini. Pertanto, l'identificazione dei fattori che contribuiscono agli effetti avversi indesiderati dei vaccini è fondamentale per aumentare la sicurezza e mantenere la fiducia del pubblico nei vaccini.

È ormai noto che l'eterogeneità della risposta ai vaccini è un tratto multifattoriale influenzato da fattori esterni (ambientali) e interni (immunogenetica dell'ospite). Tuttavia, il campo dell'adversomica è ancora relativamente nuovo rispetto ad altri campi e finora sono stati condotti solo pochissimi studi (Tabella 2).



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Precedenti storici dell'immunogenomica e della vaccinomica

**GENETICA ED EVENTI
AVVERSI AI VACCINI**

Vaccine against	Type of vaccine	Phenotype	Region	Main annotated gene	References
SARS-CoV-2	mRNA vaccines: Pfizer/BioNTech (BNT162b1) and Moderna (mRNA-1273)	Vaccine-related adverse events: severe/extreme difficulties with daily routine	6p22.1	<i>HLA-A*03:01</i>	(43)
SARS-CoV-2	mRNA vaccines: Pfizer/BioNTech (BNT162b1) and Moderna (mRNA-1273)	Vaccine-related adverse events:	Multiple	Multiple genes including: <i>HLA</i> , <i>NOTCH4</i> , and <i>RPS18</i>	(44)
Influenza	Pandemrix	Vaccine-related adverse events: narcolepsy	5p13.2	<i>(GDNF) anti-sense 1 (AS1)</i>	(29)
Influenza	Intranasal trivalent live attenuated influenza vaccine (LAIV) intramuscular trivalent inactivated vaccine (TIV)	Vaccine-related adverse events: Wheezing	1q23.2	<i>CRP - AL445528.1</i>	(45)
Measles-mumps-rubella	Priorix or MMR II	Vaccine-related adverse events: Vaccine-related febrile seizures	7p11.2	<i>LINC02854 - AC092848.2</i>	(28)
			1p31.1	<i>IFI44L</i>	
Smallpox	Aventis Pasteur Smallpox vaccine	Fever, generalized rash, lymphadenopathy	1q32.2	<i>CD46, CD34</i>	(46)
			1p36.3	<i>THFR</i>	
Smallpox	Dryvax	Fever, acute Vaccinia syndrome	5q31.1	<i>IRF1</i>	(47)
Yellow fever	YF-17D	Viscerotropic disease - Persistent viremia,	5q31.1	<i>IRF1</i>	(48)
Yellow fever	YF-17D	Viscerotropic and Neurotropic disease	Multiple	<i>CCR5</i> and its ligand <i>RANTES</i>	
Yellow fever	YF-17D	Viscerotropic and Neurotropic disease	Multiple	<i>RANTES, IL-6, IL-8, MIG, GRO, MCP-1, TGF-β, and TNF-β</i>	(43)

**TABELLA 2. ELENCO DI TUTTE LE ASSOCIAZIONI
GENOMICHE SUGLI EVENTI AVVERSI DA VACCINO.**



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Immunogenomica e vaccinamica del SARS-COV-2

RISPOSTA IMMUNITARIA AI VACCINI SARS-COV-2

Subito dopo la pubblicazione della sequenza genetica del SARS-CoV-2, è iniziata una corsa allo sviluppo di un vaccino. Oltre 100 vaccini contro la SARS-CoV-2 sono in diverse fasi di sviluppo clinico (8). La maggior parte di questi candidati vaccini si basa sulla proteina spike (S), o parte di essa, considerando il suo ruolo essenziale nell'ingresso del virus. Nella progettazione del vaccino sono state utilizzate diverse piattaforme, tra cui l'uso di vettori virali non replicanti, virus interi inattivati, subunità proteiche, RNA messaggero (mRNA) e vaccini basati sul DNA. Attualmente, tre vaccini (Pfizer-BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273 e Janssen Ad26.CoV2.S) hanno già ricevuto l'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA) dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense. Altri sei candidati vaccini sono approvati con EUA in diversi altri Paesi (AstraZeneca, Novavax, CureVac, Sputnik V, Sinovac, Sinopharm) (9). Inoltre, i vaccini di Pfizer, Moderna, Janssen e AstraZeneca hanno ricevuto l'approvazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per l'uso nell'Unione Europea (10).



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Immunogenomica e vaccinomica del SARS-COV-2

RISPOSTA IMMUNITARIA AI VACCINI SARS-COV-2

Sebbene i vaccini siano universalmente riconosciuti come un ruolo chiave nel controllo delle infezioni, e il SARS-CoV-2 non fa eccezione, le profonde differenze nella risposta al SARS-CoV-2 sollevano la questione se questa variabilità clinica si verifichi anche in risposta ai vaccini. È importante notare che candidati vaccini diversi inducono risposte immunitarie diverse. Pertanto, la risposta vaccinale potrebbe essere modulata da determinanti immunogenetici dell'ospite distinti che sono unici per quella struttura vaccinale. La risposta immunitaria non dipende solo dal tipo di vaccino (virus inattivato, mRNA, DNA o subunità proteica), ma anche dal tipo di adiuvante.



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Immunogenomica e vaccinomica del SARS-COV-2

RISPOSTA IMMUNITARIA AI VACCINI SARS-COV-2

Gli adiuvanti sono necessari per attivare la risposta immunitaria innata attraverso i recettori di riconoscimento (PRR), che riconoscono i pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP) (11). I vaccini basati su virus vivi attenuati o uccisi contengono solitamente un adiuvante endogeno sufficiente a indurre una risposta immunitaria adattativa. Allo stesso modo, i vaccini basati su mRNA e DNA contengono un adiuvante endogeno che è il materiale genomico stesso, ma necessitano di nanoparticelle a base di lipidi o polimeri che fungano da veicolo protettivo per migliorare l'assorbimento del vaccino nelle cellule (12). D'altra parte, i vaccini basati sull'antigene, come le proteine ricombinanti, richiedono un adiuvante che agisca come stimolatore dell'immunità innata (13).



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Immunogenomica e vaccinamica del SARS-COV-2

GENETICA E RISPOSTA AI VACCINI CONTRO LA SARS-COV-2

Considerando che i vaccini contro la SARS-CoV-2 sono ancora nuovi, gli studi sui determinanti immunogenetici dell'efficacia del vaccino sono molto limitati. In teoria, i polimorfismi genetici nei geni del sistema immunitario innato e adattativo influenzano la risposta individuale ai vaccini, e i vaccini contro la SARS-CoV-2 non fanno eccezione. In realtà, gli approcci personalizzati nei vaccini contro la SARS-CoV-2 sono probabilmente più importanti che in altri vaccini, date le grandi differenze interindividuali nella risposta all'infezione da SARS-CoV-2. L'analisi dei fattori genetici dell'ospite che contribuiscono alla variabilità clinica della SARS-CoV-2 ha rivelato un insieme di varianti genetiche che modulano la risposta all'infezione. Queste varianti potrebbero anche contribuire alla reattività del vaccino. Ad esempio, uno studio GWAS su larga scala ha riportato che una rara variante nel gene ACE2 ha ridotto l'espressione dell'ACE2 e, di conseguenza, il rischio di COVID-19. Tali varianti potrebbero anche modulare la risposta ai vaccini basati su virus vivi attenuati, se dipendono dall'interazione tra ACE2 e la proteina spike del SARS-CoV-2 (14).



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Immunogenomics and Vaccinomics of SARS-COV-2

GENETICA E RISPOSTA AI VACCINI CONTRO LA SARS-COV-2

Inoltre, mutazioni genetiche in geni legati al rilevamento/riconoscimento dei patogeni (ad esempio, TLR), alla presentazione dell'antigene (ad esempio, HLA) e all'attivazione/maturazione dei linfociti potrebbero influire sull'efficacia del vaccino. Numerosi candidati vaccini utilizzano adiuvanti come simulatori dell'immunità innata, come Novavax (vaccino a subunità proteica utilizzato con l'adiuvante Matrix-M), i vaccini Sinovac e Sinopharm (virus inattivato con adiuvante a base di idrossido di alluminio) e BBV152 (virus inattivato con gel di idrossido di alluminio adiuvante TLR7/8 agonista chemisorbito Algel) (15). Questi adiuvanti potrebbero stimolare l'attivazione della via pro-infiammatoria NLRP3 o agire come agonisti TLR7/8, creando un ponte tra le risposte immunitarie innate e adattative (16). Data la chiara evidenza dell'influenza della genetica sulla risposta ai vaccini contro altri virus, come descritto in precedenza, è di grande interesse esplorare se le varianti nei geni coinvolti nel riconoscimento dell'antigene e degli adiuvanti e nella conseguente risposta immunitaria contribuiscano anche al successo del vaccino contro la SARS-CoV-2. Si noti che varianti rare in TLR3 e TLR7 sono già state collegate a COVID-19 in rapporti precedenti (17). Pertanto, potrebbero influenzare anche la risposta alla vaccinazione.



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Immunogenomica e vaccinomica del SARS-COV-2

GENETICA E RISPOSTA AI VACCINI CONTRO LA SARS-COV-2

Un'altra area critica da esplorare è l'effetto della genetica delle popolazioni sull'efficacia del vaccino contro la SARS-CoV-2. In particolare, i gruppi neri, asiatici e di minoranza etnica hanno mostrato un aumento del rischio di COVID-19 grave rispetto ad altre popolazioni. Tuttavia, nonostante siano i più colpiti, questi gruppi sono relativamente poco rappresentati negli studi vaccinali pubblicati finora (18). Sicuramente sono stati fatti grandi sforzi per incoraggiare la partecipazione di questi gruppi agli studi clinici sui vaccini, ma la percentuale di gruppi minoritari è ancora inferiore rispetto ad altre popolazioni. Dato il ruolo significativo della struttura genetica della popolazione nel modellare la risposta all'infezione e alla vaccinazione, è importante garantire un'adeguata inclusione di queste popolazioni negli studi clinici e negli studi di immunogenomica e vaccinomica. Inoltre, è stato riportato che le informazioni sulla razza e l'etnia mancano nei dati comunicati al CDC durante il primo mese di vaccinazione negli Stati Uniti (19). In effetti, la raccolta di informazioni sull'etnia durante la vaccinazione è essenziale per la stratificazione della popolazione e per valutare accuratamente l'efficacia del vaccino.



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Immunogenomica e vaccinomica del SARS-COV-2

GENETICA E RISPOSTA AI VACCINI CONTRO LA SARS-COV-2

I fattori immunogenetici possono influenzare l'efficacia del vaccino e potrebbero contribuire anche agli eventi avversi da vaccino. Ciò è stato dimostrato da studi su vaccini contro l'influenza, MMR, vaiolo e febbre gialla (20, 21, 22, 23, 24). I dati attuali indicano effetti collaterali minori dei vaccini basati su mRNA e vettori virali, come mal di testa, febbre, affaticamento e dolori corporei. Tuttavia, sono iniziati ad emergere studi che riportano effetti collaterali gravi, tra cui la trombocitopenia immunitaria indotta dal vaccino e disturbi neurologici (25, 26). Questo non è in realtà sorprendente, perché quando grandi popolazioni vengono vaccinate, è possibile che compaiano eventi collaterali rari. Inoltre, mentre la maggior parte degli effetti collaterali legati al vaccino dovrebbe comparire nelle prime settimane o mesi dopo la vaccinazione, possono verificarsi anche effetti a lungo termine (27). Se questi gravi effetti collaterali siano associati ad altre condizioni sottostanti non diagnosticate o se derivino da alcune cause genetiche, è necessario indagare ulteriormente.



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Immunogenomica e vaccinomica del SARS-COV-2

GENETICA E RISPOSTA AI VACCINI CONTRO LA SARS-COV-2

Finora, ci sono solo due studi che hanno indagato la genetica delle reazioni ai vaccini contro la SARS-CoV-2. Il primo GWAS ha incluso 17.440 partecipanti che sono stati interrogati sulle loro reazioni alla vaccinazione contro la SARS-CoV-2 (28). I risultati hanno rivelato un'associazione significativa tra HLA-A*03:01 e brividi, febbre, affaticamento e malessere generale. Da notare che questa associazione era statisticamente significativa solo per coloro che avevano ricevuto il vaccino Pfizer-BioNTech, rispetto al vaccino Moderna che ha mostrato una dimensione dell'effetto minore. Il secondo GWAS (in preprint) è stato condotto su 4.545 individui giapponesi e ha identificato 14 loci associati agli effetti collaterali del vaccino (29). Questi loci, in particolare il 6p21, sono stati associati all'espressione di molti geni legati alla risposta immunitaria, compresi i geni HLA, che in precedenza erano stati associati agli esiti della SARS-CoV-2. Questo studio ha anche rivelato molteplici associazioni con geni legati all'immunità, come NOTCH4 e RPS18. Si noti che una variante del gene NOTCH4 è stata precedentemente associata alla malattia critica in COVID-19 (30).



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Immunogenomica e vaccinomica del SARS-COV-2

GENETICA E RISPOSTA AI VACCINI CONTRO LA SARS-COV-2

Questi studi evidenziano ancora una volta l'importanza di indagare i determinanti immunogenetici della risposta al vaccino SARS-CoV-2 per comprendere i fattori che determinano le reazioni avverse e l'efficacia del vaccino. Se altre varianti genetiche dell'ospite che sono state associate alla suscettibilità o alla gravità della SARS-CoV-2 influenzino anche la risposta all'immunizzazione, questo richiede ulteriori ricerche. Rapporti precedenti hanno mostrato il possibile rischio di gravi eventi avversi da vaccino in individui con rari errori innati dell'immunità (IEI), in particolare con la somministrazione di vaccini virali vivi attenuati. Ad esempio, il vaccino antipolio vivo è stato collegato alla poliomielite paralitica in pazienti con agammaglobulinemia (31). L'immunità IFN compromessa è stata anche collegata a malattie gravi in seguito a vaccini contro la febbre gialla o MMR in pazienti con deficit di IFNAR1, IFNAR2 o STAT1 e STAT2, rispettivamente (32). Anche in questo caso, si pone la questione della responsività del vaccino SARS-CoV-2 nei pazienti con IEI.



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

Immunogenomica e vaccinomica del SARS-COV-2

GENETICA E RISPOSTA AI VACCINI CONTRO LA SARS-COV-2

Anche se il rischio di malattia grave da vaccino vivo attenuato è stato ridotto con l'uso di altre piattaforme vaccinali che hanno una migliore sicurezza (come i vaccini a mRNA o a subunità proteica), questi pazienti potrebbero non sviluppare una protezione completa. In un recente studio sull'immunogenicità dei vaccini contro la SARS-CoV-2 nei pazienti IEI, è stato dimostrato che la vaccinazione degli IEI è sicura, ma l'immunogenicità è influenzata da terapie specifiche e difetti genetici (33). Nei pazienti affetti da immunodeficienza variabile comune (CVID), una condizione che può essere causata da mutazioni genetiche nei geni correlati al sistema immunitario, la risposta al vaccino SARS-CoV-2 è stata diversa dalla risposta all'infezione. La vaccinazione con due dosi di vaccino mRNA non ha generato cellule B della memoria specifiche per lo spike (MBC), ma cellule B della memoria atipiche (ATM) con bassa capacità di legame con la proteina spike, a differenza della vaccinazione dopo l'infezione naturale da SARS-CoV-2, che ha generato MBC specifiche per lo spike. Le risposte dei linfociti T spike-specifici sono state indotte anche in pazienti con CVID con tassi diversi (34).



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

**INTERNATIONAL
VACCINES CONGRESS**

Immunogenomica e vaccinomica del SARS-COV-2

GENETICA E RISPOSTA AI VACCINI CONTRO LA SARS-COV-2

Questi studi evidenziano l'importanza di trovare una strategia di immunizzazione adeguata che garantisca una protezione adeguata nei pazienti con errori innati dell'immunità, che potrebbe essere diversa dalla strategia applicata agli individui sani. Ciò potrebbe includere l'uso di dosi di richiamo aggiuntive e la combinazione di diversi vaccini/adjuvants al fine di produrre un'ampia immunità. Inoltre, è importante seguire i pazienti con una risposta umorale o cellulare insufficiente al vaccino e indagare se ci sono errori genetici responsabili della loro immunità compromessa. Tuttavia, vale la pena ricordare che l'attuale uso di piattaforme e costrutti vaccinali avanzati, che si basano sull'elicitazione di una risposta sia umorale che cellulare, potrebbe aiutare a indurre un'immunità protettiva nei pazienti con IEI, almeno in parte. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia dei vaccini attuali e stimare la durata della protezione in individui con profili immunogenetici diversi.



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

**INTERNATIONAL
VACCINES CONGRESS**

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Gli attuali risultati sottolineano il ruolo significativo dell'immunogenomica nella risposta al vaccino contro la SARS-CoV-2. Ora, con l'aumento della somministrazione di questi vaccini in tutto il mondo, dobbiamo essere pronti a rispondere a domande importanti come:

- 1- Gli individui con una predisposizione genetica alla COVID-19 grave sono anche a rischio di eventi avversi gravi legati al vaccino SARS-CoV-2?
- 2- Quali fattori contribuiscono alla variabilità inter-individuale e inter-popolazione nella risposta al vaccino?
- 3- Esistono varianti legate alla secrezione anticorpale indotta dal vaccino per il SARS-CoV-2, come precedentemente riportato per altri virus?
- 4- Esistono biomarcatori genetici dell'ospite che possono essere utilizzati per prevedere l'efficacia del vaccino in futuro?



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

**INTERNATIONAL
VACCINES CONGRESS**

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

5- Le dosi eterologhe di prima linea possono offrire vantaggi immunologici nel fornire protezione a popolazioni multietniche? Pur comprendendo le difficoltà nell'affrontare queste domande e, soprattutto, le implicazioni traslazionali di quest'area di ricerca, riteniamo che i marcatori genetici come predittori dell'infezione da SARS-CoV-2 e della risposta al vaccino siano necessari e possano essere identificati in futuro. Si spera quindi che questi marcatori possano guidare gli operatori sanitari nel processo di selezione del miglior trattamento e del vaccino più appropriato per uno specifico individuo o gruppo etnico, senza dimenticare l'importanza della salute pubblica, ma soppesando attentamente i rischi e i benefici sul singolo paziente.

GRAZIE!



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

**INTERNATIONAL
VACCINES CONGRESS**

RIFERIMENTI

1. Worldometers. *COVID-19 Coronavirus Pandemic*. (2022). Available online at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries> (accessed October 16, 2023)
2. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Personalized vaccinology: a review. *Vaccine*. (2018) 36:5350–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.062
3. Subbarao K, Mahanty S. Respiratory virus infections: understanding COVID-19. *Immunity*. (2020) 52:905–9. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.004
4. Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol*. (2011) 12:509–17. doi: 10.1038/ni.2039
5. Samaridou E, Heyes J, Lutwyche P. Lipid nanoparticles for nucleic acid delivery: current perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. (2020) 154–5:37–63. doi: 10.1016/j.addr.2020.06.002
6. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Vaccine immunogenetics: bedside to bench to population. *Vaccine*. (2008) 26:6183–8. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.057
7. Whitaker JA, Ovsyannikova IG, Poland GA. Adversomics: a new paradigm for vaccine safety and design. *Expert Rev Vaccines*. (2015) 14:935–47. doi: 10.1586/14760584.2015.1038249
8. WHO. *COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape*. (2021). Available online at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
9. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 vaccines. *J Am Med Assoc*. (2021) 325:1318–20. doi: 10.1001/jama.2021.3199



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

INTERNATIONAL

VACCINES CONGRESS

RIFERIMENTI

10. European Medicines Agency. *COVID-19 Vaccines: European Medicines Agency*. (2021). Available online at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines> (accessed October 16, 2023).

11. Iwasaki A, Omer SB. Why and how vaccines work. *Cell*. (2020) 183:290–5. doi:10.1016/j.cell.2020.09.040

12. Nanomedicine and the COVID-19 vaccines. *Nat Nanotechnol*. (2020) 15:963. doi: 10.1038/s41565-020-00820-0

13. Aoshi T. Modes of action for mucosal vaccine adjuvants. *Viral Immunol*. (2017) 30:463–70. doi:10.1089/vim.2017.0026

14. Horowitz JE, Kosmicki JA, Damask A, Sharma D, Roberts GHL, Justice AAE, et al. Genome-wide analysis in 756,646 individuals provides first genetic evidence that ACE2 expression influences COVID-19 risk and yields genetic risk scores predictive of severe disease. *medRxiv*. (2021) 2021:2020.12.14.20248176. doi: 10.1101/2020.12.14.20248176

15. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. (2021) 21:637–46. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30942-7

16. He P, Zou Y, Hu Z. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Hum Vaccin Immunother*. (2015) 11:477–88. doi: 10.1080/21645515.2014.1004026

17. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *J Am Med Assoc*. (2020) 324:663–73. doi: 10.1001/jama.2020.13719



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

**INTERNATIONAL
VACCINES CONGRESS**

RIFERIMENTI

18. D'Souza RS, Wolfe I. COVID-19 vaccines in high-risk ethnic groups. *Lancet*. (2021) 397:1348. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00624-311. Iwasaki A, Omer SB. Why and how vaccines work. *Cell*. (2020) 183:290–5. doi:10.1016/j.cell.2020.09.040

19. Amy H. COVID-19 Vaccines: Missing Race & Ethnicity Data / Single-Dose Effectiveness / J&J Recommendations. (2021). Available online at: <https://www.jwatch.org/fw117571/2021/03/02/covid-19-vaccines-missing-race-ethnicity-data-single-dose> (accessed October 16, 2023)

20. Feenstra B, Pasternak B, Geller F, Carstensen L, Wang T, Huang F, et al. Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet*. (2014) 46:1274–82. doi: 10.1038/ng.3129

21. Bae HG, Domingo C, Tenorio A, de Ory F, Muñoz J, Weber P, et al. Immune response during adverse events after 17D-derived yellow fever vaccination in Europe. *J Infect Dis*. (2008) 197:1577–84. doi: 10.1086/587844

22. Miller EK, Dumitrescu L, Cupp C, Dorris S, Taylor S, Sparks R, et al. Atopy history and the genomics of wheezing after influenza vaccination in children 6-59 months of age. *Vaccine*. (2011) 29:3431–7. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.02.071

23. Reif DM, McKinney BA, Motsinger AA, Chanock SJ, Edwards KM, Rock MT, et al. Genetic basis for adverse events following smallpox vaccination. *J Infect Dis*. (2008) 198:16–22. doi: 10.1086/588670

24. Pulendran B, Miller J, Querec TD, Akondy R, Moseley N, Laur O, et al. Case of yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease with prolonged viremia, robust adaptive immune responses, and polymorphisms in CCR5 and RANTES genes. *J Infect Dis*. (2008) 198:500–7. doi: 10.1086/590187



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

**INTERNATIONAL
VACCINES CONGRESS**

RIFERIMENTI

25. Finsterer J, Scorza FA. SARS-CoV-2 vaccines are not free of neurological side effects. *Acta Neurol Scand.* (2021) 144:109–10. doi: 10.1111/ane.13451
26. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med.* (2021) 384:2254–6. doi: 10.1056/NEJMe2106315
27. Connors M, Graham BS, Lane HC, Fauci AS. SARS-CoV-2 vaccines: much accomplished, much to learn. *Ann Intern Med.* (2021) 174:687–90. doi: 10.7326/M21-0111
28. Bolze A, Neveux I, Schiabor Barrett KM, White S, Isaksson M, Dabe S, et al. HLA-A*03:01 is associated with increased risk of fever, chills, and stronger side effects from Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *HGG Adv.* (2022) 3:100084. doi: 10.1016/j.xhgg.2021.100084
29. Nogawa S, Kanamori H, Tokuda K, Kawafune K, Chijiwa M, Saito K, et al. Identification of susceptibility loci for adverse events following COVID-19 vaccination in the Japanese population: a web-based genome-wide association study. *medRxiv.* (2021) 2021:2021.11.30.21267043. doi: 10.1101/2021.11.30.21267043



**"LA GENETICA DELL'OSPITE
INFLUENZERÀ LA RISPOSTA E IL
RISCHIO DI REAZIONI AVVERSE AI
VACCINI SARS-COV-2?
PRECEDENTI STORICI"**

Dott. Diego Tomassone M.D. Ph.D.

«Holos medica clinica e ricerca»

Italia

23-25

OCTOBER 2023

BOSTON, USA

3rd
Edition of

**INTERNATIONAL
VACCINES CONGRESS**

RIFERIMENTI

30. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D, et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. (2021) 591:92–8. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y
31. Shaghghi M, Parvaneh N, Ostad-Rahimi P, Fathi SM, Shahmahmoodi S, Abolhassani H, et al. Combined immunodeficiency presenting with vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a case report and narrative review of literature. *Immunol Invest*. (2014) 43:292–8. doi: 10.3109/08820139.2013.859156
32. Kwok AJ, Mentzer A, Knight JC. Host genetics and infectious disease: new tools, insights and translational opportunities. *Nat Rev Genet*. (2021) 22:137–53. doi: 10.1038/s41576-020-00297-6
33. Delmonte OM, Bergerson JRE, Burbelo PD, Durkee-Shock JR, Dobbs K, Bosticardo M, et al. Antibody responses to the SARS-CoV-2 vaccine in individuals with various inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. (2021) 148:1192–7. doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.016
34. Quinti I, Locatelli F, Carsetti R. The immune response to SARS-CoV-2 vaccination: insights learned from adult patients with common variable immune deficiency. *Front Immunol*. (2022) 12:815404. doi: 10.3389/fimmu.2021.815404