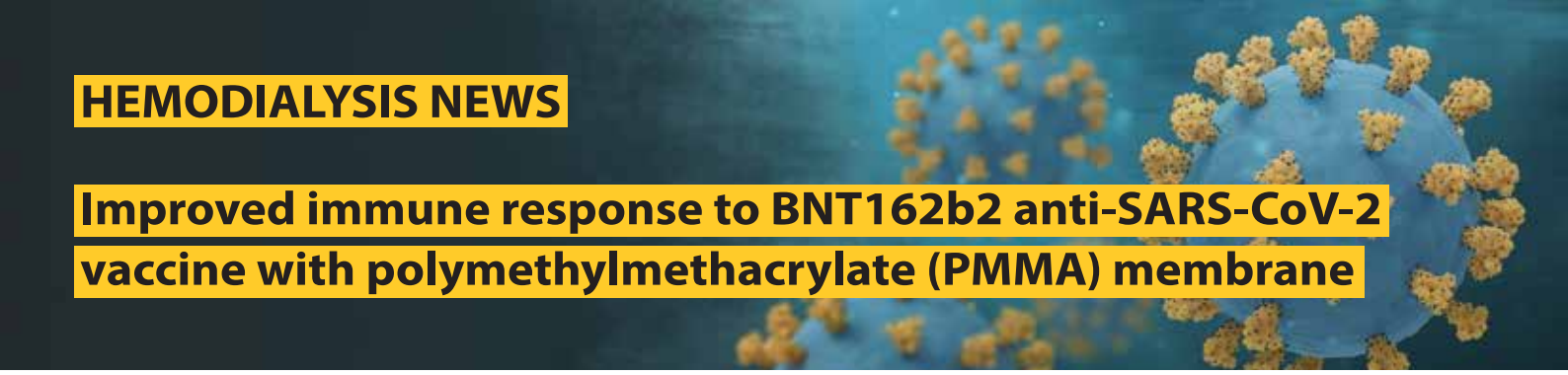


HEMODIALYSIS NEWS

Improved immune response to BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 vaccine with polymethylmethacrylate (PMMA) membrane

Nuovi rilevanti dati disponibili sull'utilizzo della membrana PMMA nei pazienti con malattia renale cronica in emodialisi mostrano un miglioramento nella sieroconversione alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 rispetto a pazienti emodializzati con membrana Polisulfone.

Durante il recente 62° Meeting annuale della Società Italiana di Nefrologia (SIN), il Prof. Giuseppe Castellano ha presentato nuovi dati rilevanti che mostrano come i pazienti con malattia renale cronica (CKD) in emodialisi (HD), se sottoposti a trattamento emodialitico con membrana in polimetilmetacrilato (PMMA), sviluppino una migliore sieroconversione al vaccino BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 rispetto ad una popolazione di pazienti emodializzati sottoposta a trattamento con membrana in Polisulfone (PS).

Esiste un forte razionale nel garantire la piena sieroconversione e la copertura immunoprotettiva ottimale nei pazienti con insufficienza renale cronica. I pazienti con CKD sono immunocompromessi a causa della loro patologia e lo stato di immunocompromissione peggiora con il trattamento dialitico. I pazienti sottoposti a emodialisi sono pazienti fragili con un aumentato rischio di contrarre infezioni e in ambito di COVID-19 di sviluppare quindi una forma grave con esito infausto[1, 2]. Precedenti studi hanno dimostrato che i pazienti in emodialisi a causa del loro profilo immunitario alterato tendono ad avere una minore sieroconversione a diverse tipologie di vaccinazioni e questo si verifica anche per il vaccino anti-SARS-CoV-2 [3].

Di seguito introduciamo i principali aspetti immunologici della risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata coinvolti nella vaccinazione per poi descrivere i dati presentati dal Prof. Castellano. Infine, descriviamo le caratteristiche della membrana dialitica in PMMA spiegando il razionale che può contribuire ad una migliore risposta alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti in HD.

Principi di immunologia e vaccinazione: risposta umorale e cellulo-mediata

L'efficacia di protezione e la sua durata nel tempo dell'immunità sviluppata dal nostro sistema ad una infezione virale o alla somministrazione di un vaccino anti-virale dipende dalle azioni combinate dei linfociti. In particolare, le cellule B (Linfociti B) sono responsabili dell'immunità umorale degli anticorpi mentre le cellule T (Linfociti T) sono responsabili dell'immunità cellulare e supportano la risposta delle cellule B.

Nella infografica si mostra come i vaccini di base mRNA, come il BNT162b2 di Pfizer, stimolino la risposta immunitaria al virus SARS-CoV-2 [4, 5] .

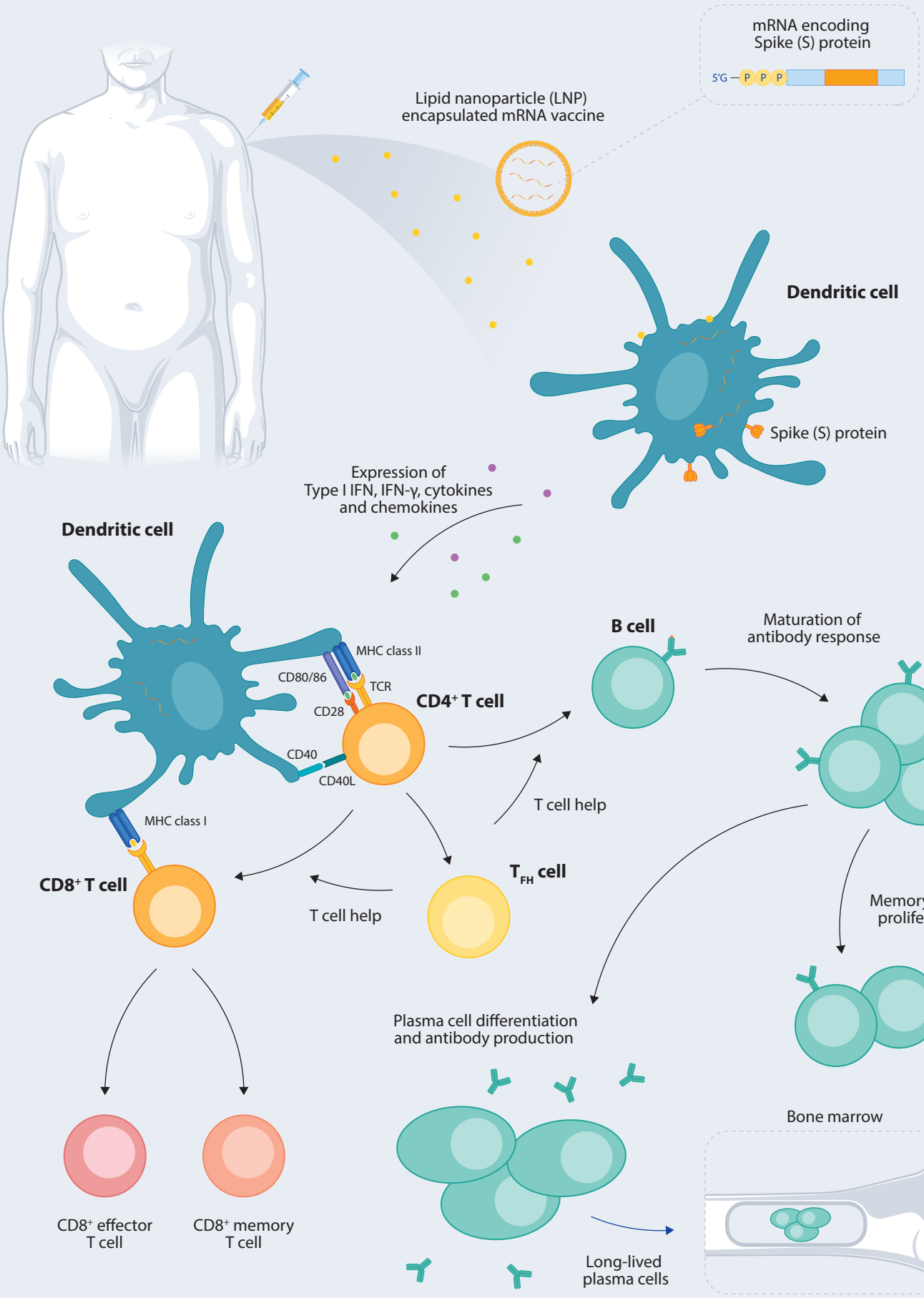
L'mRNA, che fa azione di codifica per la proteina SARS-CoV-2 Spike (S) incapsulata in nanoparticelle lipidiche, entra nelle cellule dendritiche (DC) nel sito di iniezione o all'interno dei linfonodi. Questo comporta la produzione di alti livelli di proteina S. Inoltre, i recettori innati sono stimolati dall'attività adiuvante intrinseca dei vaccini, con conseguente produzione di Interferone (IFN) di tipo I, IFN-γ e di diverse citochine e chemochine pro-infiammatorie.

Le risultanti DC attivate espongono l'antigene e le molecole costimolatrici alle cellule T naive specifiche della proteina S; queste vengono a loro volta attivate e differenziate in cellule effettrici per formare linfociti T citotossici o cellule T helper. Le cellule T follicular helper (TFH) aiutano le cellule B specifiche della proteina S a differenziarsi in plasmacellule che promuovono la produzione di anticorpi anti-proteina S ad alta affinità.

Dopo la vaccinazione si sviluppano le cellule T e le cellule B di memoria, specifiche per la proteina S insieme ad anticorpi SARS-CoV-2 ad alta affinità, aiutando così a prevenire la successiva infezione da SARS-CoV-2 [5].

Il sistema immunitario di un individuo che è stato vaccinato contro un patogeno specifico è in grado di sviluppare una risposta immunitaria protettiva in modo più rapido e più efficace nel caso di una futura esposizione a quello specifico patogeno.

Generation of an immune response to a vaccine



Studio: Il ruolo della membrana dialitica nel garantire una migliore risposta alla vaccinazione

Durante il recente 62° Meeting annuale della Società Italiana di Nefrologia (SIN), il Prof. Giuseppe Castellano ha presentato nuovi dati rilevanti che mostrano come i pazienti con malattia renale cronica (CKD) in emodialisi (HD), se sottoposti a trattamento emodialitico con membrana in polimetilmetacrilato (PMMA), sviluppino una migliore sieroconversione al vaccino BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 rispetto ad una popolazione di pazienti in emodialisi trattati con membrana in Polisulfone.

Lo studio ha incluso 16 pazienti sottoposti ad emodialisi per almeno 12 mesi. Di questi, 8 pazienti sono stati trattati con membrana dialitica PMMA e 8 pazienti con membrana PS.

Tutti i pazienti sono stati vaccinati con due dosi di vaccino BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 e i dati di tutti i soggetti sono stati raccolti ai seguenti intervalli temporali: T0 (antecedente alla prima dose di vaccino); T1 (15 giorni dopo la prima dose) e a T2 (15 giorni dopo la seconda dose). Sono stati raccolti i seguenti parametri: dati ematochimici standard, conta e tipologia di linfociti, concentrazione di IgG anti-Spike (RDB-S1 e S2) e concentrazione di IgM anti-Spike (S1-RBD).

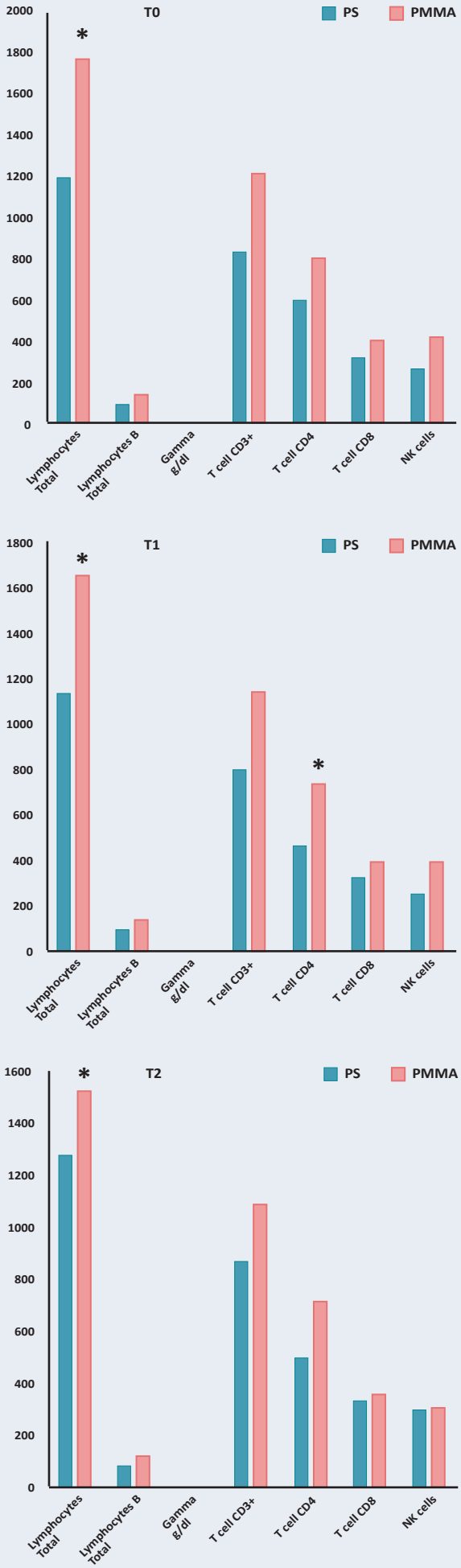
Dopo la seconda dose di vaccino i pazienti emodializzati con membrana PMMA hanno sviluppato una risposta anticorpale significativamente maggiore rispetto ai pazienti emodializzati con membrana in PS ($p < 0,05$).

Come si vede nel grafico a destra, i pazienti emodializzati con membrana PMMA presentavano un numero maggiore di linfociti totali sia a T0 ($p < 0,02$) che a T2 ($p < 0,05$).

Inoltre, i dati mostrano come la membrana PMMA possa preservare e modificare positivamente l'espressione delle cellule T, sebbene la dimensione del campione non fosse sufficiente per mostrare la significatività statistica, ad eccezione dell'espressione CD4 a T1 ($p < 0,05$).

Il gruppo di ricerca conclude che i pazienti emodializzati con membrana in PMMA hanno mostrato una migliore sieroconversione rispetto ai pazienti emodializzati con membrana in Polisulfone.

Questi risultati sono disponibili anche come Abstract e pubblicati sulla rivista GIN.



Modulation of lymphocyte response at T0, T1 and T2 in patients treated with PS and PMMA, respectively.

Polimetilmetacrilato: la membrana dialitica per una strategia immuno-nefrologica

Il polimetilmetacrilato (PMMA) è un polimero sintetico noto per la sua eccezionale emo e biocompatibilità dovuta principalmente alla inattivazione del sistema del complemento durante il contatto tra il compartimento sanguigno e il materiale artificiale.

I pazienti sottoposti ad emodialisi hanno una ridotta risposta immunitaria, che sembra deteriorarsi progressivamente con la durata del trattamento emodialitico. Rispetto ai pazienti con CKD non dializzati, i pazienti in emodialisi hanno un'espressione alterata dei geni coinvolti nella risposta immunitaria [6]. Fondamentale in questo aspetto è l'emo- e biocompatibilità della membrana dialitica. Il contatto sangue-membrana influenza sia l'immunità innata sia quella adattativa [7].

Mantenere un corretto equilibrio immunologico tra mediatori ed effettori risulta estremamente importante per una risposta vaccinale ottimale. Molte delle molecole adsorbite con la membrana PMMA sono riconducibili a importanti funzioni all'interno dei processi del sistema immunitario [8]. La capacità di adsorbimento della membrana in PMMA, oltre ai meccanismi di diffusione e convezione, permette la rimozione di molecole di peso molecolare medio-alto che difficilmente possono essere eliminate per filtrazione [9-12].

CD40/CD40L

Contin et al. hanno evidenziato il ruolo di sCD40 nell'alterazione della risposta immunitaria umorale nei pazienti con CKD in emodialisi e in particolare nella loro ridotta capacità di risposta alla vaccinazione HBV [13]. L'interazione CD40/CD40L gioca un ruolo fondamentale nella risposta delle cellule B. CD40 è espressa da un'ampia gamma di cellule immunitarie, comprese le cellule B e le cellule dendritiche. Il ligando CD40 (CD40L) è espresso principalmente dalle cellule T CD4 attivate. L'attivazione del CD40 da parte del CD40L è fondamentale per la crescita, la differenziazione e lo switch isotipico delle cellule B. Inoltre, l'attivazione di CD40 sulla superficie delle cellule dendritiche induce l'espressione delle molecole costimolatrici CD80 e CD86 e la produzione di citochine necessarie per una corretta attivazione delle cellule T. L'interazione CD40/CD40L è regolata da due meccanismi principali che sono l'espressione transitoria di CD40L sulla superficie delle cellule T CD4+ attivate e la produzione, per scissione proteolitica, di una forma solubile di CD40 (sCD40). Il CD40 solubile non viene eliminato con la classica procedura dialitica in filtrazione, ma Contin et al. hanno dimostrato che è stato efficacemente rimosso dalla membrana PMMA e che questo ha ripristinato la risposta immunitaria alla vaccinazione HBV [14].

Il sistema del complemento

Il sistema del complemento svolge un ruolo rilevante nella risposta immunitaria sia innata sia adattativa [15], ma attualmente ci sono pochi dati disponibili sul possibile ruolo dell'attivazione del sistema del complemento sull'effetto di sieroconversione al vaccino anti- SARS-CoV-2.
Un recente studio mostra come le proprietà uniche della membrana in PMMA siano capaci di ridurre significativamente l'attivazione a livello tissutale e a livello sistemico del sistema del complemento in un modello settico [16]. PMMA ha mostrato un'eccellente capacità di rimozione dei componenti solubili coinvolti nel processo di infiammazione e nella risposta immunitaria, una riduzione nell'attivazione locale e sistemica del Complemento, favorendo in tal modo il recupero dell'equilibrio tra i mediatori pro- e anti-infiammatori. Il trattamento a base di PMMA ha mostrato inoltre un' azione modulatoria dell'espressione genica dei leucociti circolanti. Il controllo del sistema del complemento e dell'immunità innata porta a preservare la risposta delle cellule B e T contro le infezioni, limitando la disfunzione immunologica e il danno renale indotto.

Protein bound uremic toxins (PBUT)

Recentemente è stato descritto il legame tra le PBUT e la disfunzione immunitaria nel soggetto con CKD. L'indoxil solfato e il p-cresil solfato sono al momento le sostanze maggiormente caratterizzate in termini di effetti sul sistema immunitario. Le dirette conseguenze date dalla presenza di p-cresil solfato sul sistema immunitario, principalmente correlate alla risposta immunitaria adattativa, sembrano condurre a uno stato di immunodeficienza nel soggetto con CKD. Al contrario l'indoxil solfato sembra invece stimolare l'attivazione di entrambe le risposte del sistema immunitario, l' innata e l'adattativa, probabilmente responsabili dell'infiammazione associata a CKD.

Durante il 62° meeting annuale della SIN, la Dr.ssa Marengo ha presentato i risultati preliminari di uno studio multicentrico sul ruolo di sCD40L nello sviluppo di malattie cardiovascolari nei pazienti HD. È interessante notare come in questo studio PMMA abbia un'azione di rimozione sia su p-cresil solfato sia su indoxil solfato con conseguente riduzione nel rilascio di sCD40L dalle piastrine

Le cellule natural killer (NK)

Anche le cellule natural killer (NK) svolgono un ruolo importante nella risposta immunitaria innata alle infezioni virali. Recentemente è emerso come le cellule natural killer (NK) ricoprano un ruolo fondamentale nella funzione regolatoria della risposta delle cellule T e B, innescate dai vaccini oltre ad esplicare un'azione come cellule di memoria contribuendo in tal modo al controllo dei patogeni [17].
In uno studio su 160 individui che avevano ricevuto una prima dose di vaccino anti-SARS-CoV-2 BNT162b2 è stato dimostrato che in soggetti che avevano contratto infezione SARS-Cov-2 e individui altamente responsivi alla vaccinazione, è stato rilevato un aumento significativo della produzione di anticorpi, parallelamente ad un aumentata risposta delle cellule B antigene-specifiche e al numero totale di cellule NK-T [18]. Considerati tutti questi fattori, i risultati suggeriscono che la presenza di un profilo immunitario favorevole supporta lo sviluppo di una migliore sieroconversione alla vaccinazione BNT162b2.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica (CKD) tutte le cellule effettrici immunitarie sembrano essere coinvolte. I monociti hanno un fenotipo attivato, i leucociti polimorfonucleati hanno una capacità fagocitaria ridotta, il rapporto delle cellule T CD4/CD8 è ridotto, sono stati dimostrati difetti funzionali nelle cellule T regolatorie così come il numero totale di cellule B e delle cellule NK naturali sono ridotte.

Peraldi e colleghi hanno mostrato che la dialisi con membrana in PMMA contrasta la diminuzione delle cellule NK [19]. L'espressione di MICA sulla superficie cellulare dei monociti, marker di infiammazione indotta dallo stress cellulare, era più bassa nei pazienti che utilizzavano membrane in PMMA. Nei pazienti con CKD una sottopopolazione di cellule NK è ridotta. Questa diminuzione è associata ad alti livelli circolanti della molecola MICA correlata all'HLA. La membrana dialitica può influenzare la modulazione sia del fenotipo delle cellule NK che della sovraespressione di MICA.

TAKE HOME MESSAGES

- **C'è un forte razionale nel dover assicurare una ottimale sieroconversione ai pazienti cronici emodializzati dopo vaccinazione anti-SARS-Cov-2**
- **I pazienti con CKD-HD hanno un aumentato rischio di acquisire infezioni e di sviluppare forme gravi di COVID-19**
- **I dati presentati al 62° Meeting annuale di SIN mostrano come la membrana in PMMA migliori la sieroconversione anti-SARS-CoV-2 in una popolazione di pazienti con CKD-HD**
- **L'utilizzo della membrana in PMMA rappresenta una strategia immuno-nefrologica che conserva e predispone al meglio il profilo immunitario del paziente garantendo anche la migliore sieroconversione possibile**

Riferimenti

1. Gansevoort, R.T. and L.B. Hilbrands, CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. Nat Rev Nephrol, 2020. 16(12): p. 705-706.
2. Oetjens, M.T., et al., Electronic health record analysis identifies kidney disease as the leading risk factor for hospitalization in confirmed COVID-19 patients. PLoS One, 2020. 15(11): p. e0242182.
3. Grupper, A., et al., Humoral Response to the Pfizer BNT162b2 Vaccine in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol, 2021. 16(7): p. 1037-1042.
4. Pollard, A.J. and E.M. Bijker, A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. Nat Rev Immunol, 2021. 21(2): p. 83-100.
5. Teijaro, J.R. and D.L. Farber, COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. Nat Rev Immunol, 2021. 21(4): p. 195-197.
6. Zaza, G., et al., A specific immune transcriptomic profile discriminates chronic kidney disease patients in predialysis from hemodialyzed patients. BMC Med Genomics, 2013. 6: p. 17.
7. Donati, D., et al., Effects of hemodialysis on activation of lymphocytes: analysis by an in vitro dialysis model. J Am Soc Nephrol, 1992. 2(10): p. 1490-7.
8. Hashida, T., et al., Proteome analysis of hemofilter adsorbates to identify novel substances of sepsis: a pilot study. J Artif Organs, 2017. 20(2): p. 132-137.
9. Memoli, B., et al., Hemodialysis related induction of interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells. Kidney Int, 1992. 42(2): p. 320-6.
10. Abe, M., et al., Effect of dialyzer membrane materials on survival in chronic hemodialysis patients: Results from the annual survey of the Japanese Nationwide Dialysis Registry. PLoS One, 2017. 12(9): p. e0184424.
11. Galli, F., Protein damage and inflammation in uraemia and dialysis patients. Nephrol Dial Transplant, 2007. 22 Suppl 5: p. v20-36.
12. Memoli, B., et al., Hemodialysis-related lymphomononuclear release of interleukin-12 in patients with end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol, 1999. 10(10): p. 2171-6.
13. Contin, C., et al., Potential role of soluble CD40 in the humoral immune response impairment of uraemic patients. Immunology, 2003. 110(1): p. 131-40.
14. Contin-Bordes, C., A. Lacraz, and V. Precigout, Potential role of the soluble form of CD40 in deficient immunological function of dialysis patients: new findings of its amelioration using polymethylmethacrylate (PMMA) membrane. NDT Plus, 2010. 3 [Suppl 1]: p. i20-i27.
15. Salehen, N. and C. Stover, The role of complement in the success of vaccination with conjugated vs. unconjugated polysaccharide antigen. Vaccine, 2008. 26(4): p. 451-9.
16. Stasi, A., et al., PMMA-Based Continuous Hemofiltration Modulated Complement Activation and Renal Dysfunction in LPS-Induced Acute Kidney Injury. Frontiers in Immunology, 2021. 12(994).
17. Cox, A., et al., Targeting natural killer cells to enhance vaccine responses. Trends Pharmacol Sci, 2021. 42(9): p. 789-801.
18. Colucci, M., et al., Associations between Allelic Variants of the Human IgH 3' Regulatory Region 1 and the Immune Response to BNT162b2 mRNA Vaccine. Vaccines (Basel), 2021. 9(10).
19. Peraldi, M.N., et al., Natural killer cell dysfunction in uremia: the role of oxidative stress and the effects of dialysis. Blood Purif, 2013. 35 Suppl 2: p. 14-9.

WEBINARS ON-DEMAND

SIN 2021 Rimini - available on-demand until 31/12/2021

RISPOSTA IMMUNITARIA NEL PAZIENTE ACUTO E CRONICO E RUOLO DELLA MEMBRANA DIALITICA

Moderatori: P. Fabbrini (Milano) , V. Panichi (Versilia)

Sign up here

Immuno-nefrologia nel paziente candidato al trapianto e DGF: la membrana dialitica come strategia di intervento
G. Grandaliano (Roma)

Sieroconversione Anti SARS CoV-2 (e non solo) nel paziente CKD-HD: ruolo della membrana PMMA
G. Castellano (Milano)

CD40L e rischio cardiovascolare nel paziente HD: dal target clinico alla strategia di intervento
M. Marengo (Cuneo)

Endotossinemia e modulazione del complemento nella AKI settica: nuove frontiere della sequential therapy
V. Cantaluppi (Novara)

ESTOR WEBINAR - available on-demand until 31/12/2021

RISPOSTA IMMUNITARIA NEL PAZIENTE ACUTO E CRONICO E RUOLO DELLE BLOOD PURIFICATION THERAPIES

Moderatore: L. Gesualdo (Bari)

Sign up here

Immunoprotezione e immunomodulazione nel paziente HD e nel trapianto: ruolo della membrana dialitica PMMA
G. Grandaliano (Roma)

Complesso sCD40-sCD40L: un target clinico nel paziente HD
V. Cantaluppi (Novara)

Inflammaging e transizione AKI-CKD nell'AKI settica e non solo: la nuova frontiera PMMA
G. Castellano (Milano)

Shock Endotossico e COVID-19: la risposta disregolata a un'infezione e ruolo di Polymyxin B Hemoperfusion
C. Ronco (Vicenza)

©2021 Estor SpA. All rights reserved.