

NATURE

NEWS

18 APRIL 2020

Will antibody tests for the coronavirus really change everything?

Touted as society's way out of widespread lockdowns, scientists say the true potential of these rapidly developed tests is still unknown.

Preoccupati dal fatto che la società stia uscendo dal lockdown, gli scienziati affermano che il vero potenziale di questi test sviluppati rapidamente, sia ancora sconosciuto.

Il primo ministro britannico Boris Johnson li ha definiti un "punto di svolta". Stiamo parlando dei test per la ricerca degli anticorpi al Covid-19, tipologia di analisi che ha catturato l'attenzione di tutto il mondo per il potenziale che potrebbero avere, di aiutare la vita a tornare alla normalità rivelando chi è stato esposto e dunque potrebbe essere immune, al nuovo coronavirus.

Decine di aziende biotecnologiche e laboratori di ricerca si sono affrettati a produrre esami del sangue. E i governi di tutto il mondo hanno acquistato milioni di kit, nella speranza di poter guidare le decisioni su quando allentare le misure di allontanamento sociale e riportare così le persone al lavoro. Alcuni hanno persino suggerito che i test potrebbero essere utilizzati come "passaporto di immunità", dando a chi lo "possiede" l'autorizzazione ad interagire di nuovo con gli altri.

"Molti scienziati condividono questo entusiasmo. L'obiettivo immediato è un test in grado di dire all'assistenza sanitaria e agli altri lavoratori essenziali se sono ancora a rischio di infezione", ha affermato David Smith, virologo clinico dell'Università dell'Australia occidentale a Perth.

Ma come con la maggior parte delle nuove tecnologie, ci sono segni che le promesse dei test anticorpali COVID-19 sono state esagerate e le loro sfide sottovalutate. I kit hanno invaso il mercato, ma la maggior parte non è abbastanza precisa per confermare se un individuo è stato esposto o meno al virus.

E "anche se i test sono affidabili, non possono indicare se qualcuno è immune alla reinfezione", affermano in coro gli scienziati. Insomma: "ci vorrà un po' prima che i kit siano utili quanto sperato", afferma Smith. "I paesi stanno ancora raccogliendo le prove".

Il governo del Regno Unito lo ha appreso nel modo più duro dopo aver ordinato 3,5 milioni di test da diverse aziende a fine marzo, per poi scoprire che nessuno di questi test ha funzionato abbastanza bene.

"Nessun test è migliore di un test negativo", afferma Michael Busch, direttore del Vitalant Research Institute di San Francisco.

I test sugli anticorpi vengono anche utilizzati dai ricercatori a livello globale per stimare l'estensione delle infezioni da coronavirus a livello di popolazione, il che è estremamente prezioso dato che molti posti non stanno eseguendo test standard sufficienti e le persone con sintomi lievi o assenti probabilmente mancheranno di essere annoverate nei conteggi. Questi sondaggi testano una parte della popolazione e la usano per stimare le infezioni nella comunità più ampia. Più di una dozzina di gruppi in tutto il mondo sta facendo tali studi.

Inondazione di test

Quando un virus attacca il corpo, il sistema immunitario produce anticorpi per combatterlo. I kit rilevano la presenza di questi anticorpi utilizzando componenti del virus note come antigeni. I test generalmente rientrano in una di queste due categorie: test di laboratorio che devono essere elaborati da tecnici qualificati e richiedono circa un giorno e test point-of-care che forniscono risultati rapidi in loco da 15 minuti a mezz'ora. Diverse aziende, tra cui Premier Biotech negli Stati Uniti e Autobio Diagnostics con sede in Cina, offrono kit point-of-care progettati per essere utilizzati dagli operatori sanitari per verificare se un individuo ha avuto o meno il virus, ma alcune aziende li commercializzano anche come kit domestici, vale a dire da usare a casa.

I test non rilevano il virus stesso. Quindi "hanno un uso limitato nella diagnosi delle infezioni attive", affermano le agenzie sanitarie. Ma in alcuni paesi, come gli Stati Uniti e l'Australia, "vengono utilizzati in alcuni casi per diagnosticare persone che si pensa siano state contagiate dal COVID-19, ma che poi risultano negative in un test PCR standard", spiega Smith. (Uno studio condotto dai ricercatori dell'Ospedale Terzo Popolare di Shenzhen in Cina ha scoperto che i test PCR non sempre hanno diagnosticato i pazienti infetti dal virus.)

I primi studi su persone che sono guarite dal COVID-19 hanno rilevato tre tipi di anticorpi specifici per SARS-CoV-2, e produttori e istituti di ricerca hanno sviluppato test mirati alla ricerca di questi anticorpi. Ad esempio, la società biofarmaceutica tedesca EUROIMMUN ha sviluppato un test di laboratorio che rileva l'immunoglobulina G specifica per SARS-CoV-2 e l'immunoglobulina A.

A causa della continua emergenza, la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha allentato le regole che regolano l'uso di tali test. Ha autorizzato il loro uso nei laboratori e da parte degli operatori sanitari per diagnosticare l'infezione attiva COVID-19, con la dichiarazione di non responsabilità che non sono stati esaminati dalla FDA e che i risultati non dovrebbero essere utilizzati come unica base per confermare che qualcuno ha il malattia. L'Australia ha anche introdotto autorizzazioni di emergenza simili.

Queste misure sono appropriate data la situazione di pandemia, afferma Smith. I test sugli anticorpi nelle persone che potrebbero essere attivamente infetti possono essere una parte importante della gestione dei pazienti negli ospedali e del tracciamento dei contatti, sebbene i risultati debbano essere interpretati con cautela, afferma.

Provare i test

Un problema, tuttavia, è che la maggior parte dei kit non ha subito test rigorosi per garantire che siano affidabili, afferma Busch. Durante una riunione presso il comitato ristretto per la scienza e la tecnologia della House of Commons del Parlamento britannico l'8 aprile, Kathy Hall, direttore della strategia di test per COVID-19, ha affermato che nessun paese sembrava avere un test anticorpale validato in grado di determinare con precisione se un individuo ha avuto COVID-19.

I kit devono essere testati su grandi gruppi di persone per verificarne l'accuratezza: centinaia di persone che hanno avuto COVID-19 e centinaia di persone che non lo hanno fatto, afferma Peter Collignon, medico e microbiologo di laboratorio presso la Australian National University di Canberra. Ma finora, la maggior parte delle valutazioni dei test ha coinvolto solo alcune decine di individui perché sono state sviluppate rapidamente.

Sembra che molti test disponibili al momento non siano abbastanza precisi per identificare le persone che hanno avuto la malattia, una proprietà chiamata sensibilità del test e coloro che non sono stati infettati, nota come specificità del test. Un test di alta qualità dovrebbe raggiungere il 99% o più di sensibilità e

specificità, aggiunge Collignon. Ciò significa che i test dovrebbero rivelare solo circa 1 falso positivo e 1 falso negativo per ogni 100 risultati positivi e veri negativi.

Ma alcuni test sugli anticorpi commerciali hanno registrato specificità fino al 40% all'inizio dell'infezione. In un'analisi² di 9 test commerciali disponibili in Danimarca, 3 test di laboratorio avevano sensibilità che variavano dal 67 al 93% e specificità dal 93 al 100%. Nello stesso studio, cinque dei sei test point of care hanno mostrato sensibilità comprese tra l'80 e il 93% e l'80-100% di specificità, ma alcuni kit sono stati testati su meno di 30 persone. Il test è stato sospeso per un kit. Nel complesso, la sensibilità di tutti i test è migliorata nel tempo, con la massima sensibilità registrata due settimane dopo la comparsa dei sintomi. Alcuni di questi test vengono anche utilizzati per testare individui in altri paesi, tra cui Germania e Australia.

I test point-of-care sono persino meno affidabili dei test utilizzati nei laboratori, aggiunge Smith. Questo perché usano un campione più piccolo di sangue - in genere da una puntura del dito - e vengono condotti in un ambiente meno controllato rispetto a un laboratorio, il che può influire sulle loro prestazioni. Dovrebbero essere usati con cautela, dice. L'OMS raccomanda di utilizzare i test point-of-care solo per la ricerca.

Senza test affidabili, "potremmo finire per fare più danni che benefici", afferma Collignon.

Il tempismo è fondamentale

Uno sconosciuto che interessa entrambi i tipi di test è l'interazione tra tempismo e precisione. Se un test viene eseguito troppo presto dopo che una persona è stata infettata e il corpo non ha avuto il tempo di sviluppare gli anticorpi che il test è progettato per rilevare, potrebbe perdere un'infezione. Ma gli scienziati non conoscono ancora abbastanza i tempi delle risposte immunitarie dell'organismo alla SARS-CoV-2 per dire esattamente quando si sviluppano anticorpi specifici.

Al contrario, falsi positivi emergono se un test utilizza un antigene che non mira solo agli anticorpi prodotti per combattere la SARS-CoV-2, ma raccoglie anche anticorpi per un altro agente patogeno, afferma Smith. Un'analisi³ del test anticorpale di EUROIMMUN ha rilevato che sebbene abbia rilevato anticorpi SARS-CoV-2 in tre persone con COVID-19, ha restituito un risultato positivo per due persone con un altro coronavirus.

Risolvere tutti questi problemi richiede tempo e comporta tentativi ed errori, afferma Collignon. Ci sono voluti diversi anni per sviluppare test anticorpali per l'HIV con una specificità superiore al 99%, afferma.

L'infezione non equivale all'immunità

Un'altra grande domanda sui test anticorpali è la misura in cui l'infezione da un patogeno conferisce l'immunità alla reinfezione. Per avere l'immunità protettiva, il corpo ha bisogno di produrre un certo tipo di anticorpo, chiamato anticorpo neutralizzante, che impedisce al virus di entrare nelle cellule.

Ma non è chiaro se tutte le persone che hanno avuto COVID-19 sviluppano questi anticorpi. Un'analisi inedita⁴ di 175 persone in Cina che si erano riprese da COVID-19 e presentavano sintomi lievi, hanno riferito che 10 individui non hanno prodotto anticorpi neutralizzanti rilevabili, anche se alcuni avevano alti livelli di anticorpi leganti. Queste persone erano state infettate, ma non è chiaro se abbiano un'immunità protettiva, afferma Wu Fan, un microbiologo dell'Università di Fudan a Shanghai, in Cina, che ha guidato lo studio. "La situazione per i pazienti è molto complicata", afferma Fan.

Finora, i ricercatori affermano di non aver visto alcuna prova che le persone possano essere reinfezione con il virus. I macachi Rhesus infettati con SARS-CoV-2 non potevano essere reinfezione a poco meno di un mese dopo la loro infezione iniziale, secondo uno studio non ancora esaminato⁵ da ricercatori del Peking Union Medical College di Pechino. "Dovremmo presumere che una volta che sei stato infettato, la tua possibilità di contrarre una seconda infezione da due a tre mesi dopo è bassa", afferma Collignon. Ma quanto tempo durerà quell'immunità protettiva non è noto. Anche se diventa chiaro che la maggior parte delle persone sviluppa anticorpi neutralizzanti, la maggior parte dei test attualmente non li rileva. E i test che lo fanno sono più complessi da sviluppare e non ampiamente disponibili.

Il coronavirus è disperso nell'aria? Gli esperti non possono essere d'accordo

Il fatto che la maggior parte dei test sugli anticorpi non sia in grado di rilevare gli anticorpi neutralizzanti è anche rilevante perché alcuni politici stanno spingendo l'idea che questi test vengano utilizzati per eliminare quelli con precedenti infezioni da COVID-19 per interagire di nuovo con gli altri, un cosiddetto passaporto dell'immunità. I ricercatori stanno cercando di determinare se gli anticorpi rilevati dagli attuali kit possono fungere da proxy per l'immunità protettiva, afferma Smith. Un altro fattore complicante per i passaporti dell'immunità è che i test sugli anticorpi non possono escludere che una persona non sia più infettiva, afferma

Smith. Uno studio pubblicato su Nature questo mese ha scoperto che l'RNA virale diminuisce lentamente dopo che gli anticorpi sono stati rilevati nel sangue. La presenza di RNA virale potrebbe significare che la persona sta ancora diffondendo virus infettivo.

Nonostante le sfide, una volta disponibili test anticorpali affidabili, potrebbero essere importanti per capire quali gruppi di persone sono state infettate su come fermare un'ulteriore diffusione, afferma Collignon. Potrebbero anche essere usati per diagnosticare infezioni attive quando i test PCR falliscono, aggiunge Smith.