

**TITOLO.** Strategia di immunizzazione anti-COVID-19 personalizzata per superare le fragilità individuali: un caso di lipodistrofia generalizzata di tipo 4

**AUTORI.** Salvatore Zaffina, Maria Rosaria Vinci, Reparata Rosa Di Prinzio, Eva Piano Mortari, Vincenzo Camisa, Annapaola Santoro, Massimiliano Raponi, Rita Carsetti.

Servizio di Medicina del Lavoro, Direzione Sanitaria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

Servizio di Diagnostica di Immunologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

**INTRODUZIONE.** La lipodistrofia congenita generalizzata di tipo 4 (CGL-4) è un disordine autosomico recessivo dovuto alla mutazione del gene che codifica per CAVIN1, una molecola indispensabile per la biogenesi delle caveole, invaginazioni della membrana citoplasmatica coinvolte in diverse funzioni (quali endocitosi, regolazione lipidica, compartimentalizzazione dei *pathway* di *signaling* intracellulare). Il case report riguarda un uomo di 48 anni affetto da CGL-4 risultante dalla mutazione Glu188Ter in omozigosi del gene PTRF (che codifica per CAVIN1), il quale ha mostrato una risposta immunitaria inefficace a seguito della somministrazione di due dosi di vaccino anti-COVID-19 a mRNA (ognuna di 30 µg di BNT162b2). In ragione della specifica fragilità del soggetto e dell'ipotesi di ridotta efficacia del vaccino a mRNA correlata alla specifica mutazione genetica, la dose *booster* è stata effettuata con vaccino a vettore virale (Ad26.COVS.2) secondo la strategia "*mix-and-match vaccination*".

**METODI.** L'efficacia della vaccinazione è stata rilevata attraverso la misurazione del titolo sierologico degli anticorpi specifici anti-RBD (*receptor binding domain* del SARS-CoV-2), delle IgG anti-S trimeriche e delle cellule B di memoria S-specifiche. Le misurazioni sono state effettuate in vari tempi successivi alla seconda dose (dopo una e tre settimane, 3 e 6 mesi) e 10 giorni dopo la dose *booster*.

**RISULTATI.** I titoli anticorpali dopo una settimana dalla seconda dose evidenziavano una risposta immunitaria pressoché assente (anticorpi anti-RBD=8.8 BAU/mL; anticorpi anti-S=40 BAU/mL), con un trend in ulteriore decremento dopo 3 settimane, 3 mesi e 6 mesi (Tabella). Al contrario, il dato successivo alla dose *booster* ha mostrato elevati livelli anticorpali comparabili a quelli rilevati nella popolazione sana, nonché aumento delle cellule B di memoria S-specifiche ad alta affinità (Figura). L'iniziale mancata risposta immunitaria era presumibilmente causata dall'alterazione del traffico intracellulare dovuta al difetto genico riscontrato, che impediva una corretta captazione del vaccino costituito da nanoparticelle lipidiche contenenti mRNA. Il vaccino basato su vettore adenovirale è invece risultato efficace perché il meccanismo attraverso il quale entra nelle cellule utilizza recettori caveolina-indipendenti.

**CONCLUSIONI.** Questo caso evidenzia la possibilità di identificare i meccanismi specifici alla base della mancata risposta immunitaria a vaccini altamente efficaci e come, una volta escluso la presenza di un deficit immunitario, si possano superare situazioni individuali di fragilità attraverso una strategia di immunizzazione personalizzata.

[2626 caratteri spazi inclusi]