

5 Febbraio

CCC: ovvero le conseguenze del peccato antigenico originale

*Chi di voi è senza peccato,
scagli per primo la pietra.*

Gesù di Nazareth
Vangelo secondo Giovanni

Il team di **Alba Grifoni** del *Center for Infectious Disease and Vaccine Research La Jolla*, ha dimostrato che *I linfociti T*, del 20-50% dei donatori negativi al COVID-19, mostrano una reattività significativa ad un pool di peptidi dell'antigene SARS-CoV-2 (Grifoni A 2020).

Questi dati dimostrano l'esistenza di una reattività delle *cellule T* in molte persone non esposte. È stato ipotizzato che potrebbero provenire dal pool di *cellule T memory* derivate da una precedente esposizione ai **coronavirus CCC** del "raffreddore comune", come **HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 e HCoV-229E**, virus che circolano diffusamente nella popolazione umana e sono responsabili di arrecare lievi sintomi respiratori: un *peccato antigenico originale* che renderebbe questi soggetti degli "immuni inconsapevoli".

Questa condizione non sorprende più di tanto in quanto nel 2010 **Geofry Gorse** della *Division of Infectious Diseases and Immunology, Saint Louis University* aveva dimostrato che più del 90% della popolazione umana è sieropositiva per almeno tre dei CCC più diffusi (Gorse GJ 2010)

Quali sono le implicazioni che derivano da queste osservazioni?

-Una immunità preesistente delle cellule T alla SARS-CoV-2 potrebbe essere rilevante potendo influenzare l'evoluzione della malattia da COVID-19.

-È plausibile pensare che le persone con un alto livello di *cellule T CD4 + memory* potrebbero attivare una *risposta immunitaria più rapida e più forte* e quindi condizionare la gravità della malattia.

-Le cellule T CD4 + dell'helper follicolare Memory T (T_{FH}) potrebbero potenzialmente facilitare una risposta anticorpale neutralizzante più rapida contro SARS-CoV-2.

Jucun Zhao nel 2016 ha ipotizzato che le cellule *T CD4 (+) memory* delle vie aeree erano potenzialmente in grado di sviluppare una *immunità protettiva* contro eventuali coronavirus respiratori emergenti, nei polmoni e nel rinofaringe subito dopo l'esposizione, ipotesi coerente con le attuali conoscenze dell'attività delle *T CD4 + antivirali* contro il SARS-CoV (Zhao J, 2016)

Inoltre, le *T memory* preesistenti potrebbero avere un ruolo determinante nel condizionare l'infezione in relazione all'età e un utile criterio per comprendere la diversa suscettibilità dei bambini e degli anziani. Le ragioni di entrambi non sono chiare, un esame più dettagliato potrebbe fornire preziose indicazioni.

Queste considerazioni sottolineano come esistano più variabili in grado di spiegare una *immunità parziale* preesistente a COVID-19, tuttavia è necessario evitare generalizzazioni eccessive o conclusioni in assenza di dati sperimentali.

Ad esempio, rispetto alla somministrazione dei vaccini le cellule *T CD4 + memory* preesistenti potrebbero ottimizzare i risultati della vaccinazione, portando a una risposta immunitaria più

rapida o migliore, in particolare per quanto attiene alla formazione di *anticorpi neutralizzanti*, che coinvolgono i *linfociti T*.

Allo stesso tempo, le *T memory* potrebbero anche rappresentare un fattore di confusione, specialmente in studi sui vaccini di fase I relativamente piccoli dove sarebbe propedeutico valutare l'immunità pre-esistente .

Ad esempio, se i soggetti con reattività preesistente fossero assortiti in modo non uniforme in diversi gruppi di dosi di vaccino, ciò potrebbe portare a conclusioni errate. Ovviamente, ciò potrebbe essere evitato considerando l'immunità preesistente come una variabile da considerare nella progettazione dello studio.

Sono in molti a ritenere che la presenza dei *linfociti T memory* contro SARS-CoV-2 possa essere vantaggiosa. Tuttavia, esiste anche la possibilità che questa *immunità inconsapevole* possa essere addirittura dannosa, per la riattivazione del " **peccato antigenico originale** " cioè la propensione a suscitare risposte immunitarie potenzialmente inferiori a causa della memoria immunitaria preesistente a un patogeno correlato.

In conclusione, è innegabile che esista una reattività immunitaria preesistente di SARS-CoV-2 nella popolazione generale correlabile all'immunità da CCC e questa potrebbe avere importanti implicazioni per l'evoluzione della malattia, per il raggiungimento ed il mantenimento dell'immunità di gregge , e per una più precisa valutazione degli effetti dei vaccini attualmente in somministrazione ed in quelli che utilizzeremo nell'immediato futuro.

Se l'immunità dei *linfociti T preesistente* è realmente correlata all'esposizione a CCC, diventerà importante comprendere meglio i modelli di esposizione a CCC nello spazio e nel tempo. È ben noto che i quattro CCC principali sono ciclici nella loro prevalenza, seguendo cicli pluriennali, che possono differire a seconda delle località geografiche (Killerby ME 2018) .

Ciò porta all'ipotesi speculativa che le differenze nella geodistribuzione dei CCC potrebbero essere correlate alla differente geo-epidemiologia della malattia COVID-19.

Riferimenti :

-Grifoni A et al

Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals.

Cell. 2020 Jun 25;181(7):1489-1501.e15.

-Gorse GJ et al.

Prevalence of antibodies to four human coronaviruses is lower in nasal secretions than in serum.

Clin Vaccine Immunol. 2010 Dec;17(12):1875-80.

-Killerby ME et al.

Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017.

J Clin Virol. 2018 Apr;101:52-56.

-Zhao J et al.

Memory CD4(+) T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses.

Immunity. 2016 Jun 21;44(6):1379-91