

6Febbraio

Inconsapevolmente immuni

*La capacità di semplificare significa eliminare il superfluo
in modo che solo il necessario possa parlare.*

Hans Hofmann

A chi legge

un amico di Versonon Dove in relazione alla riflessione del febbraio su "CCC peccato originale" mi ha scritto una dettagliata mail concludendo che **forse i dati a disposizione sono pochi per concludere che esistono soggetti inconsapevolmente immuni in seguito ad una precedente "raffreddore comune"**.

Baedeker è un taccuino appunti nel viaggio della immunizzazione vaccinale è con non poca fatica provo a sintetizzare gli aspetti propedeutici all'analisi dei risultati che analizzeremo nei prossimi mesi, e che da ieri 4 febbraio l'AIFA sta cominciando a comunicare (*) ed è inevitabile non approfondire alcuni aspetti come è accaduto per immuni inconsapevoli. Tuttavia *Tutto dovrebbe essere reso il più semplice possibile, ma non più semplicistico.* (Albert Einstein)

In realtà ad oggi esistono almeno cinque lavori che riportano prove di *cellule T* preesistenti che riconoscono SARS-CoV-2 che per questioni di spazio non ho riportato o perché risultati bioRxiv on line e pertanto non sottoposti a verifica paritaria .

Tuttavia ho ommesso che il lavoro del team di **Alba Grifoni** la reattività è stata rilevata nel 50% dei campioni di sangue di donatori ottenuti negli Stati Uniti tra il 2015 e il 2018, prima che SARS-CoV-2 apparisse nella popolazione umana. Inoltre la reattività delle *cellule T* è stata massima contro proteine diverse dalla proteina spike del coronavirus, ma è stata rilevata anche la reattività delle cellule T contro la spike protein. La reattività delle cellule T SARS-CoV-2 è stata principalmente associata alle *cellule T CD4 +*, con un contributo minore da parte delle cellule T CD8 + .Nelle conclusioni gli autori affermano che *È importante sottolineare che abbiamo rilevato cellule T CD4 + SARS-CoV-2-reattive in 40% -60% degli individui non esposti, suggerendo il riconoscimento delle cellule T cross-reattive tra coronavirus circolanti "raffreddore comune" e SARS-CoV-*

In uno studio sui donatori di sangue nei Paesi Bassi, il team di **Daniela Weiskopf** del *Dipartimento di viroscienza, Erasmus MC, Rotterdam*, ha rilevato la reattività delle cellule T CD4 + contro i peptidi spike SARS-CoV-2 in 1 su 10 soggetti non esposti e contro i peptidi non spike SARS-CoV-2 in 2 su 10 soggetti non esposti. CD8+ .La reattività delle cellule T è stata osservata in 1 dei 10 donatori non esposti.

Inoltre sono interessanti 3 studi pubblicati sempre on line

Julian Braun della *Università di Berlino* ha riportato risposte positive dei linfociti T contro i peptidi spike nel 34% dei donatori sani sieronegativi di SARS-CoV-2 . (Presence of SARS-CoV-2-reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors)

Nina Le Bert della *Facoltà di Medicina dell'università di Singapore* ha descritto le risposte delle cellule T alla proteina *nucleocapside nsp7 o nsp13* nel 50% dei soggetti senza storia di SARS, COVID-19 o contatto con pazienti con SARS o COVID-19 descrivendo un modello diverso di immunità preesistente alle cellule T specifiche per SARS-COV-2 in individui guariti dalla SARS e non infetti.

In fine anche lo studio di **Benjamin Meckiff** della *La Jolla University* che utilizza campioni del Regno Unito ha rilevato la reattività in soggetti non esposti attraverso una *analisi trascrittomico monocellulare* di cellule T CD4 + reattive SARS-CoV-2 .

Valutati globalmente questi lavori forniscono importanti indizi sulla presenza di *cellule T preesistenti* che riconoscono SARS-CoV-2 peraltro in una percentuale significativa di persone provenienti da diverse aree geografiche.

Esistono inoltre dati della letteratura sull'influenza che suggeriscono che l'immunità preesistente delle *cellule T cross-reattive* può essere utile. Nel caso della *pandemia influenzale H1N1* del 2009, è stato infatti notato un'insolita curva di distribuzione per età a forma di "V" per la gravità della malattia, dove gli anziani se la cavavano meglio dei giovani adulti. Questo dato permette di ipotizzare la circolazione di un diverso ceppo H1N1 nella popolazione umana di decenni prima, che presumibilmente aveva generato un'immunità preesistente in persone abbastanza anziane, dimostrando così che un'immunità preesistente contro H1N1 esisteva nella popolazione umana (Greenbaum JA 2009)

Va infine ribadito che se nella popolazione generale esiste realmente un certo grado di immunità preesistente contro SARS-CoV-2, ciò potrebbe anche influenzare la modellazione epidemiologica e prendere in considerazione *un modello a scala mobile della suscettibilità* COVID-19.(Hancock K, 2009).

Congedo: caro lettore di *VersononDove*, la semplicità è complicata da raggiungere ma è anche la cosa più facile da non capire.

(*)

Il 4 febbraio 2021 L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato il primo Rapporto di farmacovigilanza sui vaccini COVID-19, che avrà cadenza mensile. I dati raccolti e analizzati riguardano le segnalazioni di sospetta reazione avversa registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza tra il 27 dicembre 2020 e il 26 gennaio 2021 per i vaccini in uso nella campagna vaccinale in corso: Comirnaty di Pfizer/BioNTech (autorizzato dal 22/12/2020 e utilizzato dal 27/12/2020) e COVID-19 Vaccino Moderna (autorizzato dal 07/01/2021 e utilizzato dal 14/01/2021). Le segnalazioni riguardano soprattutto la prima dose del vaccino Comirnaty (99%), che è stato il più utilizzato e solo in minor misura il vaccino Moderna (1%).

Nel periodo considerato sono pervenute 7.337 segnalazioni su un totale di 1.564.090 dosi somministrate (tasso di segnalazione di 469 ogni 100.000 dosi), di cui il 92,4% sono riferite a eventi non gravi, come dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari. Con Comirnaty sono state osservate anche cefalea, parestesie, vertigini, sonnolenza e disturbi del gusto mentre con il vaccino Moderna, nausea e dolori addominali.

Meno frequenti sono le altre reazioni locali e i dolori articolari diffusi. Come atteso, la febbre è stata segnalata con maggior frequenza dopo la seconda dose rispetto alla prima.

Gli eventi segnalati insorgono prevalentemente lo stesso giorno della vaccinazione o il giorno successivo (**85% dei casi**).

Del **7,6%** di segnalazioni classificate come "gravi", per le quali è in corso la valutazione del nesso causale con i vaccini, tre su quattro non hanno richiesto intervento specifico in ambito ospedaliero.

Nel periodo sono stati segnalati anche **13 decessi** avvenuti nelle ore successive alla vaccinazione che, nelle segnalazioni più dettagliate e complete di dati, non sono risultati correlati alla vaccinazione e sono in larga parte attribuibili alle condizioni di base della persona vaccinata.

Le analisi condotte sui dati fin qui acquisiti confermano quindi **un buon profilo di sicurezza di questi due vaccini a mRNA**. L'ampio numero di segnalazioni non implica che siano emerse criticità inattese, ma è indice dell'elevata capacità del sistema di farmacovigilanza nel monitorare la sicurezza. Il **Rapporto è disponibile nella pagina "Farmacovigilanza su vaccini COVID-19" raggiungibile dal box "Link correlati"**.

E' interessante confrontare i dati dell'AIFA con quelli di monitoraggio attivati a livello internazionale riportati in VERNONONDOVE :

Tutto quello che bisognerebbe sapere prima di iniziare il viaggio nella "campagna vaccinale" (4 gennaio 2020)

Reazioni locali e sistemiche segnalate entro 7 giorni dall'iniezione di BNT162b2 o placebo, in base al gruppo di età. (5 gennaio 2020)

RIFERIMENTI:

-Greenbaum JA et al

Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Dec 1;106(48):20365-70..

-Hancock K et al.

Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus.

N Engl J Med. 2009 Nov 12;361(20):1945-52.

-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.

-Weiskopf D et al.

Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome.

Sci Immunol. 2020 Jun 26;5(48):eabd2071.