

**27Marzo**

## **Il significato dei linfociti T memory nell'immunità di gregge**

*Aspettatevi l'inaspettato, credete nell'incredibile e raggiungerete l'irraggiungibile.*

Il concetto di soglia di immunità di gregge si riferisce alla frazione della popolazione che deve raggiungere una condizione di immunità in grado di prevenire la diffusione epidemica di un'infezione, in altre parole l'immunità di gregge si realizza quando un individuo "contaminato" infetta in media meno di un'altra persona. In una pandemia per , per la quale non esiste un'immunità preesistente, l'immunità di gregge può essere ottenuta in due modi: tramite infezione con l'agente patogeno o attraverso i meccanismi propri della vaccinazione.

Questi concetti fondamentali sembravano essere fino a poco fa certi e imprescindibili ed in particolare la certezza che la popolazione umana non avesse alcuna immunità preesistente alla SARS-CoV-2:

**Il team di Gen den Hartog G 2021 del Center for Immunology of Infectious Diseases and Vaccines, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, ed un numero crescente di studi hanno dimostrato la presenza di le cellule T reattive SARS-CoV-2 in persone apparentemente mai esposte al virus sollevando interrogativi su quanto poco in realtà conosciamo su Sars-cov-2.**

Almeno sei studi hanno riportato la reattività dei *linfociti T* contro SARS-CoV-2 nel **20-50%** delle persone senza esposizione nota al virus. Sebbene questi studi siano piccoli e non forniscano ancora stime precise delle risposte immunologiche preesistenti a SARS-CoV-2, sono difficili da respingere, poiché molti sono stati pubblicati su riviste prestigiose quali *Nature* e *Cell* .

Alcuni gruppi di ricerca ipotizzano che le cellule *T memory* siano cellule indotte da coronavirus circolanti appartenenti alla famiglia del "raffreddore comune stagionale" in particolare alcuni membri della famiglia dei coronavirus che comprende anche i comuni coronavirus freddi (CCC) HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E e HCoV-NL63. Anche se l'entità e la natura della reattività crociata delle risposte immunitarie sono variabili, non è possibile escludere che possono influenzare l'evoluzione pandemica. Pertanto è indispensabile valutare attentamente la specificità di queste cellule T e valutare le relazioni che stabiliscono con la gravità della malattia COVID-19 e le risposte attese nei prossimi mesi dai vari vaccini attualmente somministrati (Sette A 2020)

**Le cellule T memory** possono essere classificate in base alla loro posizione anatomica e ai modelli di traffico. I linfociti T della memoria centrale ricircolante **cellule T CM** e i linfociti T effettori della memoria **cellule T EM** attraversano il sangue e i linfonodi e vengono reclutati nei siti di infezione da segnali infiammatori. Le cellule T della memoria residenti nei tessuti **cellule T RM** risiedono permanentemente all'interno di un dato tessuto non linfoide, come il polmone. Le cellule **T CM / T EM** rispondono più lentamente alle infezioni rispetto alle cellule **T RM** e di solito subiscono la proliferazione per diversi giorni prima di essere trasferite in un tessuto infetto. Le cellule **T CD4+** possono anche essere suddivise in sottotipi funzionali distinti.

*Ad esempio, le cellule T helper follicolari (cellule T FH) sono un sottotipo specializzato di cellule T CD4+ necessarie per l'aiuto delle cellule B e quindi quasi tutte le risposte anticorpali neutralizzanti. Le cellule T helper 1 (cellule T H 1) e le cellule CD4 con attività citotossica (cellule CD4-CTL) sono sottotipi di cellule T CD4+ con attività antivirale diretta nei tessuti*

*infetti. Le risposte di memoria mediate dalle cellule T CD4 + a un virus possono coinvolgere i tipi di cellule T FH , T H 1 e / o CD4-CTL.*

Per quanto riguarda la potenziale immunità umorale cross-reattiva, è stato scoperto che gli anticorpi circolanti diretti contro la proteina spike SARS-CoV-2 sono rari in individui non esposti a SARS-CoV-2 e, in particolare, gli *anticorpi neutralizzanti crociati* sembrano essere anche essi molto rari. Sulla base degli studi su modelli animali, sembra che gli **anticorpi neutralizzanti** siano di fondamentale importanza per la protezione mediata da anticorpi contro l'infezione da SARS-CoV-2.

La differenza tra l'anticorpo anti-spike e la reattività crociata delle cellule CD4 + non è inaspettata, a causa della natura degli epitopi anticorpali neutralizzanti rispetto ai peptidi riconosciuti dai linfociti T. La differenza nell'abbondanza di CD4 + rispetto a CD8 + le cellule T memory cross-reattive probabilmente riflettono le differenze fondamentali nel riconoscimento dell'antigene tra questi tipi di cellule T.

In uno studio che esamina le risposte delle cellule T a diverse specie di flavivirus, è stato scoperto che la reattività crociata per le cellule T CD8 + era limitata ai peptidi che trasportano una o due sostituzioni, mentre la reattività crociata per le cellule T CD4 + poteva essere rilevata per i peptidi con gradi inferiori di omologia (Wec AZ 2020)

**In sintesi**, la memoria immunitaria cross-reattiva al SARS-CoV-2 sembra limitata in gran parte a uno dei tre principali bracci dell'immunità adattativa, le cellule T "helper" o CD4 + . Le cellule T CD4+ generalmente non prevencono le infezioni da sole. Invece, limitano la gravità della malattia, riducono il carico virale e / o limitano la durata della malattia.

### **Riferimenti**

den Hartog G et al. **Persistence of antibodies to SARS-CoV-2 in relation to symptoms in a nationwide prospective study.** Clin Infect Dis. 2021 Feb 24:ciab172.

Sette A et al. **Crotty S. Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns.** Nat Rev Immunol. 2020 Aug;20(8):457-458.

Wec AZ et al. **Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies.** Science. 2020 Aug 7;369(6504):731-736.