

9. Ottobre

Le cellule CD4 + T cross-reattive migliorano le difese immunitarie SARS-CoV-2 in caso di infezione e vaccinazione

Ok, è chiaro che le mie difese immunitarie sono finite nel girone con Bayern, Real Madrid e Chelsea.

I **linfociti T** sono tra le armi più potenti del sistema immunitario, ma la loro azione verso il SARSCoV-2, non è ancora chiaramente definita.

Il **5 agosto 2021** abbiamo analizzato due studi interessanti che mostravano come le persone infette possiedono **cellule T** che si oppongono all' espansione virale e presentano una articolata attivazione del compartimento **cellulare T** in tutte le sue sotto popolazioni. (vedi Baderker)

Si ipotizzava che in precedenza erano state attivate da altri coronavirus responsabili di causare il comune raffreddore. Sebbene gli studi allora disponibili non chiarivano se le persone che eliminano un'infezione da SARS-CoV-2 possono essere protette da una possibile infezione futura, tuttavia questi due studi facevano ipotizzare la possibilità di una immunità protettiva a lungo termine.

Gli oltre 100 vaccini anti COVID-19 attualmente in fase di sviluppo si concentrano principalmente sull'attivazione di una risposta immunitaria finalizzata esclusivamente alla produzione di anticorpi anti-spike, e di conseguenza sul "**sistema B/plasmacellula**" che li produce. Tuttavia non bisogna dimenticare che anche le **cellule T** intervengono attivamente nel contrasto delle infezioni. In particolare le **T helper** stimolano le **cellule B**, mentre le **T killer** prendono di mira e distruggono le cellule infette. La gravità della malattia può dipendere in maniera determinante dalla forza di queste risposte espressa dalle cellule T.

Per determinare l'azione del coronavirus sulle cellule T, un team guidato da Shane Crotty e **Alessandro Sette**, dell'Istituto di immunologia di La Jolla, ha utilizzato supporti metodologici bioinformatici per prevedere quali segmenti delle proteine del virus sono capaci di stimolare le cellule T in modo più efficace. Hanno quindi esposto le cellule immunitarie di 10 pazienti che si erano ripresi da casi lievi di COVID-19 a questi frammenti virali. In tutti i pazienti testati le cellule T helper riconoscevano la proteina spike SARS-CoV-2 e una sottopopolazione T che reagiva contro alcune proteine della struttura del SARS-CoV-2.

Questi risultati concordano in maniera sorprendente con quelli di uno studio pubblicato come preprint su medRxiv il 22 aprile dal team di **Andreas Thiel** dell'ospedale Universitario Charité di Berlino che ha identificato cellule T helper attivate contro la proteina spike in 15 pazienti su 18 ricoverati in ospedale con COVID-19.

Grazie a questi studi ora sappiamo che le **cellule T** intervengono attivamente nell'eliminazione della SARS-CoV-2, senza modificare o alterare la normale reazione del sistema immunitario .

Tuttavia questi risultati non dimostrano che le persone che si sono riprese dal COVID-19 siano al sicuro dalla reinfezione, ma "fanno sperare" che i vaccini possano fornire una protezione duratura contro il virus. I risultati forniscono utili informazioni per la progettazione di nuovi vaccini .

Lo studio del gruppo La Jolla ha determinato che le **cellule T** hanno reagito a diverse proteine virali, identificando così altri possibili bersagli per l'azione anticorpale e evidenziando come sia importante non concentrarsi esclusivamente sulla spike-protein.

Entrambi i team si sono anche chiesti se le persone che non sono state infettate da SARS-CoV-2 possiedono cellule T in grado di combatterli, concordano nell'idea che queste cellule siano state probabilmente attivate da un'infezione precedente da uno dei quattro coronavirus umani che causano il raffreddore; le proteine in questi virus assomigliano straordinariamente a quelle di SARS-CoV-2.

Anche se questi due importanti studi non dimostrano direttamente che le persone con questa reattività crociata hanno meno probabilità di ammalarsi di COVID-19 tuttavia complessivamente suggeriscono come una larga fetta della popolazione potrebbe essere in grado di affrontare il virus è che potremmo avere una piccola immunità residua dalla nostra esposizione ai "comuni virus del raffreddore."

Pochi giorni fa Science (8 ottobre 2021 vol. 384) ha pubblicato un lavoro del team di **Lucie Leali** del *Technische Universität Berlin e Charité che dimostra come* la memoria immunologica dopo ***l'infezione da coronavirus umani stagionali (hCoV)*** contribuisce alla protezione incrociata contro il coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave (SARS-CoV-2).

E' stato identificato un ***peptide coronavirus immunodominante universale*** trovato all'interno del dominio del peptide di fusione della proteina spike del coronavirus. Questo peptide è riconosciuto dalle cellule ***T CD4 +*** nel 20% degli individui non esposti, in più del 50% dei convalescenti SARS-CoV-2 e nel 97% dei soggetti trattati con il vaccino ***Pfizer-BioNTech COVID-19***.

Sebbene onnipresenti, queste cellule ***T reattive*** al coronavirus diminuiscono con l'età, il che può spiegare in parte l'aumentata suscettibilità degli anziani al COVID-19. Infatti le manifestazioni cliniche di COVID-19 variano dall'infezione asintomatica all'insufficienza respiratoria. I decorsi gravi della malattia sono principalmente associati all'età avanzata, alle disfunzioni immunitarie e alle comorbidità.

Inizialmente, si pensava che la sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) incontrasse una popolazione immunologicamente non protetta. Tuttavia, SARS-CoV-2 presenta omologie significative con i ***coronavirus freddi stagionali endemici (HCoV)*** e la recente infezione da ***HCoV*** è associata a un decorso meno grave di COVID-19, suggerisce un ruolo protettivo dell'immunità cross-reattiva.

La preesistenza di cellule ***CD4 + T cross-reattive*** SARS-CoV-2 in individui non esposti è stata ripetutamente dimostrata, ma il loro contributo alle risposte dell'ospite è un'area di indagine attiva.

Inoltre è stata dimostrata un'ampia reattività crociata delle cellule ***CD4 + T*** in individui non esposti, con la glicoproteina spike che funge da uno degli obiettivi immunodominanti. Sebbene la parte N-terminale del picco (coperto dal pool di peptidi SI) non ha suscitato risposte delle cellule T cross-reattive, la sezione C-terminale più omologa all'HCoV (coperta dal pool di peptidi S-II) ha indotto risposte delle cellule T in donatori non esposti.

Il peptide di coronavirus immunodominante universale situato all'interno del dominio del peptide di fusione di spike (S816-830) riconosciuto da ***CD4 + Cellule T*** nel 20% degli individui non esposti, dal 50 al 60% dei convalescenti SARS-CoV-2 e nel 97% degli individui vaccinati ***con BNT162b2***.

Le ***cellule T*** e spike-cross-reattive vengono reclutate nelle risposte immunitarie all'infezione da SARS-CoV-2 e alla vaccinazione contro ***l'mRNA BNT162b2 COVID-19***.

Le frequenze delle cellule **T cross-reattive preesistenti** correla positivamente con l'avidità funzionale del recettore delle cellule T, nonché con l'induzione e la stabilizzazione di anticorpi anti-SARS-CoV-2-S1-IgG e neutralizzanti.

Sebbene le **cellule T HCoV-responsive** siano onnipresenti, le loro frequenze e le frequenze delle cellule T CD4 + cross-reattive SARS-CoV-2 diminuiscono con l'età, dato che conferma la maggiore vulnerabilità degli anziani alla grave malattia COVID-19.

CONCLUSIONE

Le cellule **CD4 + T cross-reattive** preesistenti migliorano le risposte immunitarie nell'infezione da SARS-CoV-2 e nella **vaccinazione BNT162b2**. Poiché queste cellule sono notevolmente ridotte negli anziani, la loro diminuzione può contribuire all'aumento della suscettibilità di questa popolazione al COVID-19 grave. Una immunità cross-reattiva preesistente può essere responsabile dell'induzione inaspettatamente rapida dell'immunità protettiva dopo l'immunizzazione primaria SARS-CoV-2 e l'alto tasso di condizioni di malattia COVID-19 asintomatici e lievi.

A chi legge:

Ritengo questo lavoro di estremo interesse con l'avvicinarsi della stagione invernale e la contemporanea gestione dei virus influenzali e del Sars-cov-2.