

15. Ottobre

## L'infezione da SARS-CoV-2 genera una memoria immunologica che si localizza in più distretti tissutali

La memoria:

lo spazio in cui le cose accadono per la seconda volta.

Paul Auster

La fine della pandemia globale di COVID-19, causata dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2, dipende sostanzialmente dalla formazione di una memoria immunologica "stabile".

SARS-CoV-2 infetta il tratto respiratorio e induce risposte *immunitarie adattative*, gestite da *linfociti T e B virus-specifici* che mediano la *clearance virale* nel sito di infezione e inibiscono la diffusione virale attraverso le funzioni effettrici delle *cellule T* e degli anticorpi.

E' ormai ben documentato che l'infezione, sia lieve che grave, genera cellule *cellule T virus-specifici* circolanti e anticorpi rilevabili nel sangue periferico che si mantengono per un massimo di un anno o più. La presenza di *anticorpi neutralizzanti specifici* per la proteina virale Spike (S) è responsabile del mantenimento della protezione immunitaria.

Tuttavia una delle principali limitazioni nello studio delle risposte immunitarie umane è che il campionamento è in gran parte limitato al sangue periferico, mentre le risposte immunitarie adattative vengono generate e svolgono le loro funzioni protettive in una serie di tessuti differenti. Le *cellule della memoria* sono "sequestrate" nell'ambito dei siti di infezione e dei linfonodi funzionalmente correlati. In particolare le cellule **T CD4 + e CD8 +** di memoria specifiche del virus comprendono sottoinsiemi eterogenei di sottoinsiemi circolanti e cellule di memoria non circolanti residenti nei tessuti (TRM) in vari distretti.

### Negli esseri umani, la maggior parte delle cellule T negli adulti sono cellule di memoria.

La composizione del sottoinsieme della memoria delle cellule T umane è specifica per il sito del tessuto. Tutti i tipi di cellule T di memoria nei tessuti esprimono *firme di espressione genica distinte* dalle cellule T di memoria nel sangue periferico suggerendo che sono mantenuti in modo differenziato rispetto alla circolazione.

La generazione di **cellule B di memoria** si realizza a seguito di un'infezione e si sviluppa negli organi linfoidi secondari (linfonodi e milza) e richiede la partecipazione di cellule *T helper follicolari virus-specifiche (T<sub>FH</sub>)* che promuovono la differenziazione delle **cellule B**, la loro sopravvivenza e l'ipermutazione somatica nei centri germinali (GC). Le cellule B di memoria possono persistere in più siti dove esprimono fenotipi specifici.

Nei linfonodi e nelle mucose, **le cellule B di memoria sono il sottoinsieme predominante**, mentre le cellule *B naive* prevalgono nel distretto circolatorio. L'infezione da SARS-CoV-2 provoca la generazione di cellule B di memoria specifiche.

Inoltre, la relazione tra la memoria delle **cellule B** e **T umane** nei tessuti è in gran parte inesplorata. L'uso di tessuti fisiologicamente sani da donatori di organi ha consentito lo studio delle cellule immunitarie umane in più siti. Indagare sull'immunità dei tessuti a SARS-CoV-2 è particolarmente impegnativo, poiché sono necessari donatori precedentemente infetti, ma non vaccinati.

Ne consegue che la memoria immunologica è mantenuta da sottoinsiemi eterogenei di **cellule T e B virus-specifiche** nei siti di infezione del tessuto non linfoide e in più organi linfoidi. Una valutazione completa delle “risposte mnemoniche” è quindi difficile da definire nell’uomo.

In seguito ad infezione le **cellule T e B residenti** nei tessuti, note per partecipare alla protezione contro le infezioni virali secondarie, sono state trovate più abbondantemente nel *polmone* e sono state correlate in più siti. Inoltre, cellule GCB specifiche per SARS-CoV-2 e cellule T<sub>FH</sub> sono state scoperte nei LN associati ai polmoni, suggerendo risposte persistenti del GC mesi dopo la risoluzione dell’infezione.

***Pertanto il mantenimento della memoria immunitaria specifica per SARS-CoV-2 è caratterizzato da un coordinamento localizzato e continuo dell’immunità cellulare e umorale all’interno dei tessuti.***

***Le cellule T e B di memoria specifiche per SARS-CoV-2 sono riscontrabili in tutto il corpo e localizzate preferenzialmente ai LN polmonari e associati ai polmoni, fornendo prove dirette che quei siti sono posizioni chiave per stabilire la memoria immunitaria dopo l’infezione da SARS-CoV-2.***

La bassa frequenza di **cellule T o B di memoria** specifiche per SARS-CoV-2 nella milza suggerisce inoltre che l’infezione da virus è generalmente limitata ai siti di ingresso della mucosa. Mentre una percentuale di cellule T e B di memoria nel polmone ha mostrato marcatori fenotipici di residenza tissutale.

Le cellule **T CD4+ di memoria specifiche** per SARS-CoV-2 sono presenti a frequenze significativamente più elevate rispetto alle cellule T CD8+ nei siti dei tessuti, come dimostrato da studi precedenti sul sangue periferico che mostrano che le risposte CD4+ sono più robuste delle risposte CD8+ mesi dopo la risoluzione dell’infezione

Inoltre, le **cellule T specifiche per SARS-CoV-2** mostrano profili funzionali tessuto-specifici, con funzioni ***citotossiche proinfiammatorie, regolatorie e di riparazione dei tessuti*** manifestate in modo variabile in diversi siti. Nei linfonodi associati al polmone, le **cellule T** di indicano ampi profili funzionali proinfiammatori, ausiliari e regolatori.

**Le risposte funzionali delle cellule T virus-specifiche** sono tessuto-specifiche, non solo nel sito dell’infezione, ma anche attraverso numerosi tessuti linfoidi. Insieme, questi risultati suggeriscono che le cellule T nei tessuti mediano risposte che sono funzionalmente adattate al sito del tessuto, con conseguente eterogeneità della memoria immunitaria immagazzinata in tutto il corpo.

**Le cellule B di memoria** specifiche per SARS-CoV-2 sono distribuite in più siti. Mentre le frequenze erano più alte nel polmone e nei LN, c'erano anche frequenze significative nel BM. In tutti i siti, le cellule B di memoria specifiche del virus hanno mostrato un fenotipo di memoria prevalentemente IgG+.

Questi dati dimostrano l’esistenza di un coordinamento tra le cellule T e B all’interno dei LN, che è stato dimostrato anche nelle cellule a memoria del polmone.

**In sintesi** il coordinamento dinamico delle risposte immunitarie adattative è una caratteristica dell’immunità antivirale alla SARS-CoV-2.

**In conclusione**, la memoria immunologica dall'infezione da SARS-CoV-2 viene mantenuta come sottoinsiemi eterogenei su più siti, con mantenimento attivo e preferenziale nei **LN polmonari e associati**, nonché adattamenti funzionali specifici del sito. Questi risultati stimolano lo sviluppo di strategie sito-specifiche per monitorare la memoria immunitaria rispetto a infezioni e vaccini e per rafforzare le risposte immunitarie nei siti di infezione.