

20.Dicembre

## Memory: la memoria immunitaria permane anche quando gli anticorpi diminuiscono?

*When the dawn comes tonight will be a memory too  
And a new day will begin*

Da Cats

Thomas Eliot

L'architetto cinese **Wang Shu** che realizza opere d'arte utilizzando vecchie tecniche costruttive ritiene che *Perdere il passato significa perdere il futuro*. La *memoria* è tesoro e custode di tutto il nostro passato. Abbiamo una **memoria immensa**, presente in noi a nostra insaputa. Si nasconde nei meccanismi che regolano il funzionamento delle cellule, fa funzionare le nostre reti neuronali e regola la nostra difesa nei confronti del "non self" che ci circonda e ci assale attraverso la risposta immunitaria.

La vaccinazione contro il coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave si è dimostrata altamente efficace nel prevenire il COVID-19 grave. Tuttavia, l'evoluzione delle varianti virali e la diminuzione dei livelli di anticorpi nel tempo sollevano *inquietanti interrogativi* sulla tenuta nel tempo **della nostra memoria immunitaria** indotta dal vaccino.

Il team di **Rishi Goel** dell' *Università di Pensilvania* ha esaminato le risposte dei linfociti **B** e **T** in individui che hanno ricevuto vaccini con *RNA messaggero* SARS-CoV-2. in uno studio longitudinale di **6 mesi** condotto su individui che non hanno mai avuto l'infezione da SARS-CoV-2 rispetto a persone che si erano riprese da SARS-CoV-2. (Goel R et al 2021)

La **memoria immunitaria umorale e cellulare** è stata inoltre analizzata in individui vaccinati, così come le risposte immunitarie funzionali contro le varianti virali *Alfa (B.1.1.7)*, *Beta (B.1.351)* e *Delta (B.1.617.2)*.

L'analisi dell'attività delle **cellule T** ha suggerito che una solida **memoria immunitaria** cellulare può prevenire il ricovero in ospedale limitando lo sviluppo di malattie gravi. In particolare la vaccinazione con *mRNA* induce robusti anticorpi *anti-spike*, *anti-receptor binding domain (RBD)* e una miriade di *anticorpi neutralizzanti* che sono rimasti al di sopra dei livelli basali prevaccinici nella maggior parte degli individui **6 mesi dopo la vaccinazione**, sebbene gli anticorpi siano diminuiti nel tempo.

La vaccinazione con *mRNA* ha anche generato **cellule B memory** specifiche per spike e RBD, comprese **cellule B di memoria** che si legano in modo incrociato con **RBD** *Alfa*, *Beta* e *Delta*, e che erano in grado di produrre rapidamente anticorpi funzionali dopo la stimolazione. In particolare, la frequenza delle **cellule B memory** specifiche per SARS-CoV-2 **ha continuato ad aumentare da 3 a 6 mesi dopo la vaccinazione**.

I vaccini a *mRNA* hanno anche generato una **frequenza più elevata** di **cellule B memory** a legame incrociato varianti rispetto alla sola infezione da SARS-CoV-2 lieve, con >50% di **cellule B** memory specifiche per **RBD** che legano in modo incrociato tutti e tre i VOC (*Alfa*, *Beta* e *Delta*) a 6 mesi. Queste cellule **B memory** che legano le varianti erano più ipermutate rispetto alle cellule che legano solo il tipo selvaggio.

La **memoria specifica** per SARS-CoV-2 CD4+ e le risposte delle cellule **T CD8 +** si sono contratte dai livelli di picco dopo la seconda dose di vaccino, con relativa stabilizzazione delle cellule **CD4 + T memory** specifiche per SARS-CoV-2 **da 3 a 6 mesi**.

Le risposte delle cellule **T helper follicolari**, dopo la prima dose di vaccino, sono state correlate con gli anticorpi a **6 mesi**, evidenziando così un “ruolo chiave” per il **CD4 +** precoce nelle risposte delle cellule **T**.

Infine, le **risposte di richiamo** alla vaccinazione con *mRNA* in individui con immunità preesistente hanno portato ad un **aumento dei titoli anticorpali circolanti** che erano correlati alla frequenza delle cellule **B memory** preesistenti.

Complessivamente questi risultati dimostrano l'esistenza e l'attività di **una memoria immunitaria multicomponente** che si instaura dopo la vaccinazione con l'*mRNA* SARS-CoV-2, attraverso le risposte delle cellule **B** e **T** memory che rimangono durevoli anche quando gli anticorpi diminuiscono.

La **memoria immunitaria** si è mostrata *resiliente ai VOC* e capace di generare un'efficace risposta di richiamo secondaria alla riesposizione dell'antigene. Queste *cellule memory durevoli* possono essere responsabili della protezione continua contro malattie gravi negli individui vaccinati, nonostante vi sia una graduale riduzione degli anticorpi.

Tuttavia, non vi è stato alcun aumento sostanziale della *frequenza a lungo termine* delle cellule **B** e **T** di memoria, ed nessuna differenza significativa nei *tassi di decadimento degli anticorpi* nei soggetti naïve alla SARS-CoV-2 rispetto a quelli guariti dopo la vaccinazione.

Questo dato suggerisce che il principale vantaggio dei *boosters di richiamo* alla vaccinazione con *mRNA* potrebbe consistere in **un aumento robusto ma transitorio degli anticorpi circolanti**.



T Linfociti vs Coronavirus

Comunque questi dati forniscono le prove di una **memoria immunitaria** durevole a **6 mesi** dopo la vaccinazione con *mRNA* e sono utili per *l'interpretazione dei dati epidemiologici* sui tassi di infezione nelle popolazioni vaccinate e per *l'implementazione di strategie* di richiamo del vaccino.

Nell'immediato futuro sarà importante esaminare se esistono dinamiche simili dopo altri tipi di potenziamento immunitario, inclusa la terza dose di vaccino *mRNA* in individui precedentemente vaccinati o per quelle infezioni da SARS-CoV-2 che si verificano dopo la vaccinazione.

In conclusione:*Noi siamo la nostra memoria, noi siamo questo museo chimerico di forme inconstant, questo mucchio di specchi rotti. (Jorge Luis Borges)*

**Riferimenti :**

Rishi R.Goel et al. **mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern.** *SCIENCE*.Vol 374, Issue 6572