

2. Febbraio

Vaccinologia pediatrica: le prerogative dei linfociti neonatali

Un neonato rappresenta il convincimento di Dio
che il mondo debba continuare.

Carl Sandburg

L'elevato carico di malattie nella prima infanzia e i recenti progressi nella comprensione dell'*immunologia neonatale* stanno creando un rinnovato interesse per la *vaccinazione neonatale* anche in relazione della possibilità (al momento teorica) di estendere la vaccinazione anti Sars-cov 2 e le sue future varianti anche ai neonati

I *neonati* (bambini di età inferiore alle quattro settimane) e i *bambini piccoli* sono meno protetti contro malattie potenzialmente letali a causa della mancanza di vaccini o della loro somministrazione tardiva.

Il sistema immunitario del neonato è ridondante e le sue **cellule B** e **T** interagiscono attraverso un attivo cross-talking

Quasi tutti i vaccini attuali funzionano attraverso l'induzione di *anticorpi nel siero* o sulla *mucosa* che bloccano l'infezione o interferiscono con l'invasione microbica. Per proteggere, gli anticorpi devono essere *neutralizzanti* o favorire una *opsono-fagocitosi* efficiente (Plotkin SA. 2008)

I linfociti **T CD4+**, in particolare i linfociti **B-helper follicolari (TFH)**, sono fondamentali nell'aiutare i **linfociti B** nella produzione di anticorpi specifici per l'antigene. Inoltre, l'immunità mediata dai linfociti **T citotossici** e **Th1 (CTL)** è indispensabile per la protezione contro le infezioni intracellulari, come esemplificato dalla risposta al vaccino BCG (Fletcher HA 2007)

Ciro alvaro de Brito del *Laboratório de Dermatologia e Imunodeficiência, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* in uno studio su *neonati* ha dimostrato una ridotta polarizzazione **Th1** in risposta all'infezione da *Staphylococcus*, ed ipotizza che possa derivare dalla programmazione del sistema immunitario materno *in utero*, un ingegnoso meccanismo di salvaguardia contro eventuali reazioni immunitarie "catastrofiche", in particolare per mezzo di una maggiore prevalenza dei **Treg** (de Brito Ca 2009).

Marcel Pyzik del *Department of Medicine, Harvard* ritiene che gli *anticorpi materni* trasferiti attraverso la *placenta* o *nel latte* possono interferire con una vaccinazione efficace, poiché questi anticorpi circolanti possono ridurre la disponibilità dell'antigene nelle cellule immunitarie del neonato, anche per l'azione concomitante del *recettore Fc neonatale* che aumenta l'emivita sierica degli anticorpi trasferiti passivamente (Pyzik M, 2015)

Gli anticorpi materni hanno solo effetti minimi sulle risposte dei **linfociti T** come osservato dalla forte risposta immunitaria di **tipo Th1** generata dai neonati dopo la vaccinazione con BCG. Il successo osservato della vaccinazione neonatale utilizzando **Hep B** e **BCG** dimostra che il sistema *immunitario adattativo* dei neonati è sufficientemente forte da generare anticorpi funzionalmente protettivi con l'attivazione dei linfociti **T** e **B** memory in risposta alle corrette combinazioni di antigeni vaccinali e adiuvanti. Pertanto, la difficoltà centrale con le risposte *immunitarie neonatali* probabilmente non risiede nei linfociti **T** e **B** ma nel *sistema immunitario innato*.

Per avere successo, la vaccinazione dei neonati deve superare **due grandi ostacoli**.

Il primo , come abbiamo visto è l'immunizzazione passiva dagli anticorpi materni e la capacità del recettore **Fc neonatale** di prolungare l'emivita sierica , l'altra grande difficoltà è la stimolazione inadeguata dell'immunità di tipo 1 a causa di risposte APC difettose

La vaccinologia neonatale deve affrontare sfide complesse legate alle peculiarità intrinseche del sistema immunitario neonatale **innato** e **adattativo**. Questi includono risposte **antinfiammatorie** piuttosto che **proinfiammatorie** ai segnali innati, una differenziazione **Th2** preferenziale che limita l'induzione di risposte **Th1**, tendenze a risposte immunoregolatrici deboli delle plasmacellule e risposte delle **cellule B** del centro germinale.

Recentemente il team del *Department of Microbiology and Immunology, Columbia University* ha dimostrato, utilizzando un modello di *cotransfer di topo in vivo*, che le cellule **T neonatali** generano un numero maggiore di cellule effettrici del polmone in risposta all'infezione influenzale rispetto alle cellule **T adulte** nello stesso ospite, a causa dell'aumento del recettore delle cellule **T (TCR)**.

Le cellule **T neonatali** di topo hanno mostrato una maggiore sensibilità a basse dosi di antigene, originando all'interfaccia tra le cellule T e le cellule accessorie che portano l'antigene, attraverso la mobilitazione mediata dall'actina di molecole di segnalazione alla sinapsi immunitaria. Il dato interessante è che questo effetto è stato osservato anche nelle cellule **T neonatali umane** rispetto a quelle **adulte**. (Tharpa P 2021)

Brian Rudd del *Department of Microbiology and Immunology della Cornell University* ha prove schiaccianti che le cellule **T neonatali** non possono più essere considerate versioni immature delle cellule adulte. In effetti, la nostra comprensione della biologia delle cellule **T neonatali** è stata probabilmente ostacolata dal confronto delle cellule **T neonatali** con le loro controparti adulte. Se invece consideriamo la biologia dello sviluppo del sistema immunitario e confrontiamo le **cellule T neonatali** con altre cellule immunitarie prodotte durante la stessa *finestra ontogenica*, le loro funzioni uniche diventano più chiare.

Come altri linfociti di derivazione fetale (**cellule B1 B, DETC**), le cellule **T neonatali** sono una popolazione con uno sviluppo distinto di **cellule T evolute** per svolgere un ruolo specializzato per l'ospite. Sono una popolazione altamente reattiva di cellule **T** creata con uno stato preesistente simile ad un "effettore" con la capacità di migrare verso i tessuti periferici, che consente loro di svilupparsi rapidamente in **cellule regolatorie o effettrici**, a seconda delle esigenze dell'ospite.

In questo modo, assomigliano ad altre popolazioni di **linfociti innati** ad azione rapida prodotte nei primi anni di vita e sono quindi meno simili alle **cellule T adulte**, che esistono in uno stato più ingenuo nel tessuto linfoide e rispondono con una cinetica molto più lenta. (Rudd BD 2020)

Considerare le cellule **T neonatali** come una popolazione ontogenica distinta solleva una serie di questioni critiche.

Primo, in che modo i fattori ambientali (ad es. microbioma, dieta) e genetici alterano la persistenza delle cellule **T neonatali** nell'età adulta, in particolare negli esseri umani?

Il team del, *Dipartimento di pneumologia e allergia, Ospedale pediatrico universitario Monaco di Baviera*, coordinato da **Schaub** ha dimostrato che le *esposizioni microbiche precoci* possono programmare in modo permanente il sistema immunitario della prole e il rischio di malattia per tutta la vita; ma rimane poco chiaro se ciò si ottiene alterando lo sviluppo nel compartimento delle cellule **T** (Schaub B 2009)

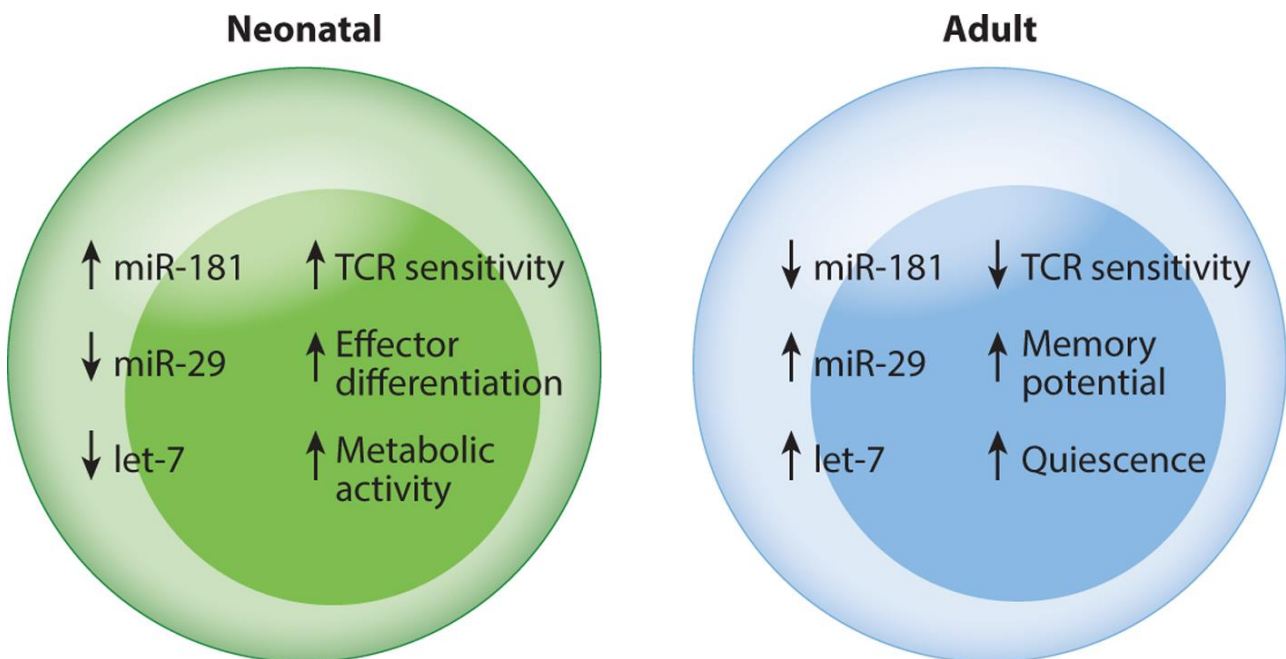
Un'affascinante speculazione è che l'esposizione alla alimentazione materna potrebbe riflettere un modello naturale di immunoterapia, che potenzialmente include una selezione di stimoli innati oltre all'allergene, *modellando* il sistema immunitario di un bambino in una fase iniziale.

In secondo luogo, possiamo prevedere gli esiti dell'infezione e il rischio di malattia (allergie, autoimmunità) in base al rapporto tra cellule T derivate dal feto e da quelle adulte presenti nel pool iniziale?

Dato che le cellule **T neonatali** e **adulte** sono longeve e mostrano diverse proprietà intrinseche delle cellule, parte della variazione interindividuale è probabilmente correlata alla variazione di popolazioni del compartimento delle cellule

Terzo, possiamo purificare o indirizzare determinati sottoinsiemi di cellule T naive per specifici interventi terapeutici?

Il **CD8 +** neonatale ad azione rapida e le **cellule T** che persistono nell'età adulta possiedono molte caratteristiche che potrebbero essere altamente utilizzabili nel contesto dell'immunoterapia del cancro. Capire quali strati di sviluppo delle cellule T sono associati a esiti favorevoli o patologici sarà essenziale per rispondere a questa domanda.



Le cellule **T neonatali** e adulte sono programmate in modo diverso. Questo diagramma mostra come le cellule **T neonatali** siano trascrizionalmente spostate verso uno stato più simile a effettori nei primi anni di vita dai **miRNA** regolati dallo sviluppo.

È importante sottolineare che questi **miRNA** (ad esempio, miR-29, miR-181 e let-7) non funzionano come interruttori on-off, ma piuttosto come regolatori dell'espressione genica in cellule CD4 + e CD8 + naive a diversi stadi della vita.

In questo modo, diversi **miRNA** fungono da reostati per l'attivazione (miR-181), la differenziazione delle cellule effettrici (miR-29) e il metabolismo (let-7) nelle cellule T, regolando varie soglie in base alla necessità di montare un effettore rapido o regolatorio.

Non c'è mai stato un momento più emozionante per studiare le cellule **T neonatali**. Ora disponiamo di strumenti all'avanguardia per esaminare il loro comportamento in modo più sistematico e imparziale a un livello mai prima possibile, lasciando il futuro aperto alla scoperta. Questi studi amplieranno la nostra comprensione fondamentale delle cellule **T neonatali** e potenzialmente porteranno a nuovi approcci per il trattamento e la prevenzione delle malattie umane ed in particolare potrebbero dare informazioni preziose su come programmare la vaccinazione neonatale anti Sars-cov-2.

Riferimenti:

- Plotkin SA. **Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity**. Clin Infect Dis. 2008 Aug 1;47(3):401-9.
- Fletcher HA. **Correlates of immune protection from tuberculosis**. Curr Mol Med. 2007 May;7(3):319-25.
- de Brito CA et al. **Immune adjuvants in early life: targeting the innate immune system to overcome impaired adaptive response**. Immunotherapy. 2009 Sep;1(5):883-95
- Pyzik M et al. FcRn: **The Architect Behind the Immune and Nonimmune Functions of IgG and Albumin**. J Immunol. 2015 May 15;194(10):4595-603.
- Thapa P et al Infant T cells are developmentally adapted for robust lung immune responses through enhanced T cell receptor signaling. Sci Immunol. 2021 Dec 10;6(66):eabj0789.
- Rudd BD. **Neonatal T Cells: A Reinterpretation**. Annu Rev Immunol. 2020 Apr 26;38:229-247.
- Schaub B et al **Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells**. J Allergy Clin Immunol. 2009 Apr;123(4):774-82.e5.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 2 febbraio 2021

Opportunità e pericoli dei vaccini ad mRNA

...Mentre l'immunizzazione attiva stimola una risposta immunitaria duratura da parte del corpo, l'immunoterapia passiva equipaggia transitoriamente il corpo con effettori immunologici generati esogenamente sotto forma di anticorpi specifici o linfociti funzionalizzati con recettori specifici per il bersaglio. Tuttavia in entrambi i casi, la somministrazione o l'espressione di proteine ricombinanti può giocare un ruolo fondamentale e l'mRNA, ottenuto da trascrizione in vitro, è sempre più apprezzato come sostanza farmacologica per il rilascio di proteine ricombinanti. Con il suo ruolo biologico di vettore transitorio di informazioni genetiche tradotte in proteine nel citoplasma, l'applicazione terapeutica dell'mRNA combina diversi vantaggi...

Vedi descrizione vantaggi nel testo integrale...

...Pertanto nei prossimi mesi sarà importante intercettare i potenziali rischi di questo tipo di vaccino a base di mRNA, che includono le risposte infiammatorie locali e sistemiche, la biodistribuzione e la persistenza dell'espressione dell'immunogeno indotto, il possibile sviluppo di anticorpi autoreattivi e gli effetti tossici di qualsiasi non- nucleotidi nativi e componenti del sistema di rilascio del vettore. Il compito a cui dobbiamo lavorare, non è di arrivare alla sicurezza, ma almeno di arrivare a tollerare l'insicurezza...