

9. Ottobre

## Una reazione immunitaria contro SARS-CoV-2 può compromettere la regolazione della pressione sanguigna

*Le persone sottoposte a tensione possono spezzarsi.  
Farsi del male. Fare del male agli altri.  
Qualche volta mettono nei guai anche gente come noi.  
(Dal film Il meglio verde)*

I pazienti con sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) possono avere un distress respiratorio pericoloso per la vita, con una marcata disregolazione della **pressione sanguigna e trombosi**.

Si pensa che ciò sia associato a **un'attività ridotta dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2)**, il principale recettore di ingresso di SARS-CoV-2 che regola anche strettamente la pressione sanguigna convertendo il **peptide vasocostrittore angiotensina II (AngII)** in un **peptide vasopressore: vasopressore angiotensina -(1-7)**

Il team coordinato da **Priscilla S. Briquez** del *Pritzker School for Molecular Engineering, University of Chicago*,



ha dimostrato che una percentuale significativa di pazienti ospedalizzati **con** COVID-19 ha sviluppato **autoanticorpi contro AngII**, la cui presenza è correlata a una **minore ossigenazione** del sangue, una **disregolazione della pressione sanguigna** e una gravità generale della malattia più elevata.

Gli anticorpi anti-AngII possono svilupparsi in seguito a una reazione immunitaria specifica alle proteine SARS-CoV-2 Spike o dominio di legame del recettore (RBD), a cui possono legarsi in modo incrociato, suggerendo un **mimetismo di epitopi** tra **AngII** e Spike/RBD. Questi risultati forniscono informazioni importanti su come una reazione immunitaria contro SARS-CoV-2 può compromettere la regolazione della pressione sanguigna.

**Briquez PS et al. Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with blood pressure dysregulation and disease severity. Sci Adv. 2022 Oct 7;8(40):eabn3777.**

Nella Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), il virus causale della malattia di coronavirus 2019 (COVID-19), infetta le cellule legandosi all'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) tramite il dominio di legame del recettore (RBD) di la sua proteina. L'infezione da SARS-CoV-2 può portare a disregolazione della tensione vascolare, infiammazione endoteliale e trombosi potenziata, presumibilmente attraverso il miglioramento dell'endocitosi di **ACE2** e quindi la riduzione della sua presenza sulla superficie cellulare.

**Lobelia Samavati** della *Divisione di medicina polmonare, terapia intensiva della School of Medicine di Detroit,*



Ha definito le funzioni fisiologiche di **ACE2** nel sistema cardiovascolare e nei polmoni e come l'attivazione del recettore accoppiato alla proteina **ACE2/MAS/G** contribuisca a ridurre il danno acuto e ad inibire la **fibrogenesi** dei polmoni e a proteggere così il sistema cardiovascolare.

L'invasione di SARS-CoV-2 interferisce con la funzione di **ACE2** inducendo un perdita dell'effetto protettivo della via **ACE2/MAS** nelle cellule epiteliali alveolari amplificando così l'effetto deleterio sistemico del sistema renina-angiotensina aldosterone (RAS) nell'host.

E' possibile sfruttare la modulazione del percorso **ACE2/MAS** come protezione naturale del danno polmonare mediante la modulazione **dell'asse ACE2/MAS** o sviluppando farmaci mirati per inibire le proteasi necessarie per l'ingresso virale.

*Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. Front Cell Infect Microbiol. 2020 Jun 5;10:317. doi: 10.3389/fcimb.2020.00317. PMID: 32582574; PMCID: PMC7294848.*

Il *team di Chicago* ha cercato di esplorare se l'infezione da SARS-CoV-2 sia in grado di indurre autoanticorpi contro il **peptide AngII**. Ipotizzando che il legame simultaneo di SARS-CoV-2 e AngII con ACE2 potrebbe portare alla loro cofagocitosi da parte delle cellule presentanti l'antigene, fornendo così un forte adiuvante immunitario (le molecole del virus) **all'autopeptide AngII**, portando a un **anti-Risposta autoimmune AngII**.

Inoltre ha verificato la possibilità dell'esistenza di un **mimetismo di epitopi** tra un dominio sulla proteina Spike e **AngII**, in base al loro legame condiviso con **ACE2**. L'induzione di **anticorpi anti-AngII** nei pazienti con COVID-19, se si verifica, potrebbe interferire con l'elaborazione di **AngII** da parte dell'**ACE2** e la segnalazione ai suoi recettori, contribuendo potenzialmente alla disregolazione della tensione vascolare e al peggioramento della sindrome da distress respiratorio acuto.

E' stato utilizzato il siero di pazienti ospedalizzati con COVID-19 e determinato che tali autoanticorpi sono effettivamente indotti, indipendentemente dai livelli di **anti-RBD**. Invece, la loro presenza e livelli erano fortemente correlati con **disregolazione pressoria e scarsa ossigenazione**.

#### **Complessivamente lo studio dimostra che:**

# Gli anticorpi contro **AngII** possono svilupparsi e scomparire nel tempo durante il corso dell'infezione e della malattia.

# L'infezione da SARS-CoV-2 promuove lo sviluppo di **anticorpi IgG anti-AngII** nella maggior parte dei pazienti con COVID che hanno richiesto il ricovero in ospedale, indipendentemente dal fatto che avessero o meno un HTN preesistente.

# Le pazienti di sesso femminile con COVID-19 avevano maggiori probabilità di sviluppare livelli elevati di **anti-AngII** (42% contro 25% dei maschi) così come i pazienti con BMI  $\geq 25$  (38% contro 20% dei pazienti con BMI normale)

# Gli anticorpi **anti-AngII** potrebbero persistere per lunghi periodi, o ripresentarsi, in un sottogruppo di pazienti.

# I livelli di **anti-AngII** erano significativamente più elevati nei pazienti con PA disregolata, come definito da (i) episodi di ipotensione che richiedevano la somministrazione di vasopressori, (ii) ampie fluttuazioni giornaliere della PA [intervallo di pressione arteriosa media giornaliera ( $\Delta$ MAP)  $\geq 70$  mmHg], o (iii) almeno due giorni consecutivi di ipotensione (MAP  $< 65$  mmHg) in pazienti con HTN preesistente

#### **Conclusioni:**

I risultati dimostra l'esistenza di correlazioni significative tra la presenza e i livelli di **anti-AngII** nei pazienti con COVID-19 e BP disregolata, minore ossigenazione del sangue e aumento della gravità della malattia.

Sebbene non sia possibile trarre relazioni causali da queste correlazioni, il fatto che **AngII** sia un regolatore chiave della PA negli esseri umani suggerisce che gli anticorpi diretti contro **anti-AngII** potrebbero alterare le vie di segnalazione di AngII, incluso il suo legame e la segnalazione tramite i **recettori dell'angiotensina AT1** (angiotensina II recettore di tipo 1) e **AT2** nonché sulla sua conversione enzimatica da parte di ACE2

La generazione di **autoanticorpi anti-AngII** correla con la gravità della malattia, come riflesso nella disregolazione della tensione vascolare e della minore ossigenazione del sangue.

Gli **epitopi immunitari** di Spike che potrebbero condividere l'omologia strutturale con AngII, fornendo approfondimenti molecolari sui meccanismi immunitari che potrebbero portare alla generazione di autoanticorpi anti-AngII in seguito all'infezione da SARS-CoV-2.



## **Un anno fa... Baedeker/Replay del 9 ottobre**

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

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 Baedeker) 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 SARSCoV-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 antiSARS-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**