

19 Febbraio

Covid-19 : i sommersi e i salvati

*Se comprendere è impossibile, conoscere è necessario,
perché ciò che è accaduto può ritornare,
le coscienze possono nuovamente
essere sedotte e oscurate: anche le nostre*
Primo Levi

Ogni giorno, quando leggo il “bollettino della pandemia”, mi soffermo a riflettere su due numeri in particolare: i *deceduti* e i *guariti*. Per analogia mi viene alla mente l’ultima opera di Primo Levi **sommersi e i salvati** un monito alla memoria per le nuove generazioni, una profonda riflessione sulla natura dell’uomo.

I *sommersi* di Levi sono tutti quelli che non sono riusciti a salvarsi, che non hanno avuto il privilegio di poter testimoniare quanto accadutoogli, chi ha dovuto soccombere alla follia umana ed in nome di essa e della “soluzione finale” è rientrato fra i 6 milioni di persone sterminate nei lager. I *salvati* invece sono le persone sopravvissute ai campi di concentramento, coloro che hanno fatto ritorno alle loro case, coloro che sono stati considerati forti all’interno del campo di concentramento e che, secondo una grottesca spiegazione delle leggi dell’Olocausto, si dimostravano migliori e quindi degni di proseguire la loro vita.

Oggi alle ore 06.00 i *deceduti*, (i sommersi), sono poco meno di 3 milioni i *guariti* (i salvati) poco più di 80 milioni. Mentre per i *sommersi* della pandemia abbiamo, non senza difficoltà, ricostruito la micidiale sequenza di eventi e circostanze (mancano ancora molte tessere di questo tragico mosaico) della loro fine per i *salvati* siamo nella più totale oscurità. Non sappiamo perché il virus li ha risparmiati o in che modo lo hanno neutralizzato, ignoriamo se una volta guariti, rimarrà una traccia invisibile del virus che potrebbe ripresentarsi o se i meccanismi di difesa possono continuare a funzionare per settimane, mesi, o addirittura per sempre sperando in un’ottimistica illusione di una immunità fine vita. Le stesse domande ce le poniamo, più o meno inconsapevolmente, quando ci vacciniamo: sarà in grado di attivare i nostri meccanismi immunitari ? se sì per quanto tempo ? sarà inutile, innocuo o peggio ancora farà male.

Prove crescenti suggeriscono che l’immunità protettiva può effettivamente essere acquisita dopo l’infezione, sebbene siano stati segnalati una manciata di casi di reinfezione. Tuttavia, non è ancora noto se la risposta immunitaria al SARS-CoV-2 porti a un certo grado di protezione a lungo termine contro la malattia o l’infezione e se il nostro sistema immunitario attivi le sue componenti innate e adattative ad esprimere risposte immunitarie protettive in altre parole se produrremo i tanto agognati anticorpi neutralizzanti.

Sebbene l’eliminazione dei patogeni attraverso la produzione di anticorpi neutralizzanti specifici sia una metrica comune per valutare le risposte immunitarie umorali protettive, l’induzione di anticorpi neutralizzanti non è sempre correlata alla protezione. Le funzioni anticorpali extra neutralizzanti come la fagocitosi cellulare anticorpo-dipendente, la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) e la esposizione del complemento dipendente dall’anticorpo, mediata dal dominio dell’anticorpo Fc, sono importanti per l’immunità protettiva.

I linfociti T e le sue sottopopolazioni sono una parte importante delle risposte immunitarie protettive acquisite naturalmente, e indurle tramite vaccinazione è l’obiettivo terapeutico

principale di una terapia vaccinale. Per valutare le risposte protettive delle cellule T, il test ELISpot si è affermato come il mezzo più adatto per determinare l'immunogenicità del vaccino. Il test ELISpot (spot immunosorbent spot) legato all'enzima è uno dei metodi più comunemente usati per misurare le cellule T antigene-specifiche (Slota M 2011)

L'immunità mediata dalle cellule T è una parte cruciale della risposta immunitaria antivirale, in gran parte attraverso l'induzione dell'immunità Th1 e la produzione della citochina, dell'interferone (IFN) γ , nonché della risposta citotossica delle cellule T CD8 +.

Le cellule T sono attivate da antigeni specifici presentati da complessi peptide-MHC sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene (APC), come le cellule dendritiche (DC). Successivamente, le cellule T attivate sono indotte ad espandersi clonalmente dalla citochina interleuchina-2 (IL-2), e successivamente si differenziano in cellule T effettrici come:

CD4 + tipo Th1

produce principalmente IFN- γ ;

helper CD4 + Th2

produce citochine IL-4, IL-5 e IL-13

CD4 + Th17

CD4 + Th17

producono principalmente IL-17 e IL-22.

Cellule T CD8 +

Si differenziano per riconoscere e sopprimere le cellule infettate viralmente, influenzate dalle risposte immunitarie sia innate che acquisite.

Il braccio Th17

è ampiamente principalmente coinvolto nel controllo immunitario delle barriere epiteliali. Una risposta immunitaria di successo richiede un equilibrio di questi sottoinsiemi. Nelle risposte in cui la protezione neutralizzante mediata da anticorpi è incompleta, le cellule T CD8 + citotossiche sono cruciali per la clearance virale

È interessante notare che uno studio di **Jose Mateus** del *Center for Infectious Disease and Vaccine Research, La Jolla Institute for Immunology*, ha mostrato che le cellule **T CD4 + reattive** al SARS-CoV-2 sono presenti fino al 50% degli individui che non sono mai stati esposti al virus, suggerendo l'esistenza di una memoria preesistente delle cellule T (Mateus J 2020),

Queste cellule T includono una varietà di cellule **T CD4 + di memoria** cross-reattiva che reagiscono al SARS-CoV-2 e ai comuni coronavirus del raffreddore con livelli simili di affinità.

Inoltre, le persone che si sono riprese da COVID-19 (i salvati) presentano alti livelli sia di anticorpi neutralizzanti che di cellule T, con casi più lievi di COVID-19 che hanno un maggior numero di cellule **T CD8 + di memoria** specifiche del virus nel tratto respiratorio, supportando ulteriormente un ruolo significativo di Cellule Trm per la protezione contro le malattie (Gilbert SC 2012; Ni L 2020; Liao M 2020)

I primi studi di sicurezza ed efficacia di fase I / II hanno mostrato che BNT162 induceva reazioni locali transitorie da lievi a moderate ed eventi sistemici che erano dose dipendenti e portavano a concentrazioni di IgG leganti RBD e titoli neutralizzanti SARS-CoV-2 nei sieri che aumentavano con il livello di dose e dopo una seconda dose

Uno studio separato di fase I / II riferiva che i sieri immuni di pazienti vaccinati hanno ampiamente neutralizzato gli pseudovirus con diverse varianti di spike SARS-CoV-2. È importante sottolineare che la maggior parte dei partecipanti ha avuto risposte delle cellule T distorte Th1, con cellule T CD8 + e CD4 + specifiche per RBD che rilasciavano alti livelli di IFN- γ .

Il vaccino mRNA-1273 prodotto da Moderna, anche in fase di test III, ha mostrato profili di sicurezza ed efficacia simili a BNT162 ma anche un ulteriore vantaggio nel proteggere gli anziani (> 56 anni) con risposte delle cellule T distorte Th1

Pertanto, queste osservazioni preliminari indicano che questi vaccini forniscono un fenotipo immunitario desiderato, indicando potenzialmente che l'RNA contenente lipidi promuove un ambiente immunitario innato appropriato attraverso molteplici meccanismi immunitari innati e acquisiti benefici. Osservazioni cliniche condotte negli Stati Uniti e in Germania su uomini e donne sani hanno mostrato che due dosi da 30 μ g di BNT162b2 hanno suscitato titoli anticorpali neutralizzanti SARS-CoV-2 elevati e solide risposte dei linfociti T CD8 + antigene-specifici CD4 + di tipo Th1 (Sahin U 2020)

Finalmente cominciano ad essere disponibili prestampe che riportano le risposte degli anticorpi e delle cellule B di memoria in una coorte di 20 volontari che hanno ricevuto i vaccini Moderna (mRNA-1273) o Pfizer-BioNTech (BNT162b2).

Coerentemente con le segnalazioni precedenti, 8 settimane dopo la seconda iniezione di vaccino i volontari hanno mostrato alti livelli di IgM, e titoli di legame del dominio di legame del recettore (RBD) della proteina IgG anti-SARS-CoV-2 spike (S)

Inoltre, l'attività di neutralizzazione del plasma e il numero relativo di cellule B della memoria specifiche per RBD erano equivalenti a individui che si sono ripresi da un'infezione naturale . Tuttavia, l'attività contro le varianti SARS-CoV-2 che codificano E484K o N501Y o la combinazione K417N: E484K: N501Y è stata ridotta di un margine piccolo ma significativo. Coerentemente con questi risultati, gli anticorpi monoclonali indotti dal vaccino (mAbs) neutralizzano potentemente SARS-CoV-2, prendendo di mira un numero di epitopi RBD diversi in comune con mAb isolati da donatori infetti.

Analisi strutturali di mAb complessati con S trimer suggeriscono che il vaccino e il virus codificato S adotta conformazioni simili per indurre anticorpi anti-RBD equivalenti.

Tuttavia, la neutralizzazione da parte di 14 dei 17 mAb più potenti testati è stata ridotta o abolita dalle mutazioni K417N, E484K o N501Y. In particolare, le stesse mutazioni sono state selezionate quando il virus della stomatite vescicolare ricombinante (rVSV) / SARS-CoV-2 S è stato coltivato in presenza di mAb indotti dal vaccino (Wang Z, 201)

Riferimenti

-Slota M et al

ELISpot for measuring human immune responses to vaccines.

Expert Rev Vaccines. 2011 Mar;10(3):299-306.

-Mateus J et al

Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans.

Science. 2020 Oct 2;370(6512):89-94.

-Gilbert SC et al.

T cell-inducing vaccines - what's the future.

Immunology. 2012 Jan;135(1):19-26.

-Ni L et al

Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals.

Immunity. 2020 Jun 16;52(6):971-977.e3.

-Liao M et al .

Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19.

Nat Med. 2020 Jun;26(6):842-844.

-Wang Z et al.

mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants.

bioRxiv [Preprint]. 2021 Jan 19:2021.01.15.426911.

-Sahin U et al

BNT162b2 induce anticorpi neutralizzanti SARS-CoV-2 e cellule T nell'uomo.

(<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.09.20245175v1>). pre stampa.