

**7aprile**

## **Vaccini senza ago: le IgA e la “tolleranza invisibile” secondo Mestecky**

*Parte Prima: IgA*

*Non c'è una causa più urgente, né più giusta,  
del proteggere il futuro della nostra specie.*

Carl Sagan

Una vasta e consolidata letteratura dimostra che la somministrazione attraverso la mucosa nasale di diversi vaccini virali e batterici è in grado di assicurare una protezione immunitaria a livello polmonare. In modelli animali le **AFC** (antibody forming cells) nel d-NALT e nel polmone raggiungono il picco in circa **6 settimane** e persistono per tutta la vita dell'animale, raggiungendo e mantenendosi un livello superiore a quello midollare, dove le **ig A** costituiscono l'isotipo dominante prodotto dalle AFC ( Sealy R 2010). Al contrario delle *IgG* e delle *IgM*, restano stabili durante tutta la vita dell'animale ( Liu A 2020) E'interessante ricordare che l'epitelio nasale presenta la più alta concentrazione di *ACE2* e gli alveoli la più bassa (Hou Yj 2020)

Questi risultati suggeriscono che la replicazione “più robusta” del virus avviene probabilmente nel naso e poco o niente negli alveoli (Sims AC 2005). In particolare , le cellule epiteliali che rivestono i dotti delle *ghiandole salivari* esprimono di *ACE2*, producono e dismettono attivamente virioni che attraverso aerosol e droplets, possono essere inalate o aspirate nel polmone (Liu L 2011).

Nei pazienti con Covid-19. La *sieroconversione* delle **IgA** si verifica **2** giorni dopo l'inizio dell'infezione e viene rilevata prima delle *IgM* o *IgG*. Indicando come la somministrazione intranasale di un vaccino sia intrinsecamente associata a una risposta **IgA**.

La sua presenza nella saliva non solo fornisce la base per “care test diagnostici” ma supporta ulteriormente la strategia di una *somministrazione intranasale* di un vaccino al fine di neutralizzare il virus “alla fonte” attraverso le vie aeree superiori (Ma H 2020)

Tuttavia, nonostante la presenza di *cellule presentanti*, nella mucosa nasale e orale dei macachi Rhesus (RM), SARS-CoV-1 è in grado di eludere la risposta immunitaria innata ed entro due giorni dall'infezione raggiunge l'epitelio delle vie respiratorie superiori, infetta le *cellule dendritiche* della mucosa sottostante, attiva i *macrofagi* per migrare successivamente dall'anello di *Waldeyer* ai linfonodi drenanti del polmoni dove in poche ore si formano clusters di immunociti attorno agli alveoli (Liu L 2016)

La presenza ed il sequestro del virus all'interno delle *vescicole intracellulari dei macrofagi* dimostra il ruolo centrale svolto dalle cellule presentanti l'antigene (APC) del loro ruolo nella disseminazione del virus nel polmone e rimarca il dato che dal momento che la diffusione virale di Covid-19 nella faringe precede la replicazione virale nei polmoni , confermando il dato di una replicazione attiva del virus nei tessuti del tratto respiratorio superiore.

*La diffusione del virus a livello faringeo è molto elevata durante la prima settimana di sintomi, la replicazione attiva nella gola è stata confermata dalla presenza di intermedi di RNA replicativi virali nei campioni faringei (con un picco a  $7,11 \times 10^8$  Copie di RNA) per tampone faringeo in quarta giornata dall'inizio dell'infezione*

Una ulteriore prerogativa delle **IgA** consiste nei suoi spiccati effetti **non infiammatori** poiché né la forma monomerica secreta (sIgA) che si trova nel siero, né la forma polimerica secretoria (S-IgA)

presente nelle secrezioni mucose **non attivano** nessuna delle tre vie del complemento (Russell MW 1997)

Quando si lega all'antigene, l'**IgA** blocca il legame di *IgG* e *IgM* e quindi previene eventuali effetti infiammatori mediati dal complemento associati a questi isotipi. Per queste prerogative **Jeri Mestecky del Dipartimento di Microbiologia, Università dell'Alabama** ha ipotizzato che la mucosa nasale funzioni come una "barriera funzionalmente invisibile" responsabile di una mancata risposta sistemica definita "tolleranza orale o mucosa".

*Questa si estrinseca attraverso una iporesponsività dei T linfociti senza stimolazione sistemica del compartimento immunitario. La commutazione dell'isotipo Ig delle cellule B e la differenziazione verso la produzione di IgA condividono meccanismi di regolazione comuni con la soppressione delle cellule T.*

Inoltre, tutte le forme dell'anticorpo **IgA**, siero e secretorio, monoclonale e policlonale, interferiscono con la *fagocitosi dipendente dal complemento* da parte dei *neutrofili* mediati da *IgG*

*È stato riscontrato che gli anticorpi policlonali IgA1 e IgA2 di secrezione umana verso un antigene proteico batterico Streptococcus mutans AgI / II e gli anticorpi sierici policlonali IgA1 e IgA2 contro l'alfa-tossina stafilococcica interferiscono con la fissazione di C3b mediata dall'antigene.*

In questo modo gli anticorpi **IgA** sierici o secretori nativi possono sopprimere la fissazione di *C3b* e in particolare in questo contesto le catene glicaniche svolgono un ruolo significativo nel mantenimento di questa proprietà (Nikolova EB, 1994). Questa è un utile meccanismo capace di limitare il reclutamento di *neutrofili* nei polmoni e negli *inflammasomi associati* alle infezioni virali ed in particolare di antagonizzare la tempesta citochinica associata al Covid-19. La vaccinazione intranasale del virus adeno-associato ricombinante che codifica per il dominio di legame del recettore della sindrome respiratoria acuta grave proteina spike del coronavirus (SARS-CoV) induce forti risposte immunitarie della mucosa e fornisce protezione a lungo termine contro l'infezione da SARS-CoV (Du L 2008)

Sebbene l'**IgA** sia l'anticorpo più espresso nel corpo, la sua produzione da parte del tessuto linfatico associato alla mucosa diminuisce con l'età. Questo declino è un aspetto della *immunosenescenza* che è particolarmente rilevante nell'attuale pandemia causata da Covid-19 in cui gli anziani sono la popolazione più vulnerabile. Tuttavia, uno studio sui topi ha dimostrato che il processo di invecchiamento colpisce il NALT in misura minore rispetto al tessuto linfatico associato al tratto gastrointestinale (Fujihashi K, 2014). Ciò suggerisce che tutte le cellule immunocompetenti necessarie siano predisposte nella mucosa nasale per attivare una risposta immunitaria efficace. L'impressione è che siamo arrivati all'ultimo miglio, del percorso che porterà ad una tecnologia per la somministrazione di un vaccino attraverso la mucosa nasale.

I prossimi passi saranno individuare un adiuvante appropriato e soprattutto come prevenire una risposta a **Th17** che contribuisce all'infiltrazione eosinofila nei polmoni (Hotez PJ 2020) . Ma questo è un aspetto che valuteremo nelle prossime sezioni .

#### **Riferimenti :**

-Sealy R et al. **Robust IgA and IgG-producing antibody forming cells in the diffuse-NALT and lungs of Sendai virus-vaccinated cotton rats associate with rapid protection against human parainfluenza virus-type 1.** *Vaccine.* 2010 Sep 24;28(41):6749-56.

-Liu A et al. **Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a -COVID-19 patient after recovery.** *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec;26(12):1703-1705.

-Hou YJ et al. **SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract.** *Cell.* 2020 Jul 23;182(2):429-446.e14.

- Sims AC et al. **Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs.** J Virol. 2005 Dec;79(24):15511-24.
- Liu L et al. **Epithelial cells lining salivary gland ducts are early target cells of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the upper respiratory tracts of rhesus macaques.** J Virol. 2011 Apr;85(8):4025-30.
- Ma H et al. **Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19.** Cell Mol Immunol. 2020 Jul;17(7):773-775.
- Liu L et al. **Spatiotemporal interplay of severe acute respiratory syndrome coronavirus and respiratory mucosal cells drives viral dissemination in rhesus macaques.** Mucosal Immunol. 2016 Jul;9(4):1089-101.
- Russell MW et al. **A antibody as a non-inflammatory regulator of immunity.** Biochem Soc Trans. 1997 May;25(2):466-70.
- Mestecky J et al. **Perspectives on mucosal vaccines: is mucosal tolerance a barrier?** J Immunol. 2007 Nov 1;179(9):5633-8.
- Nikolova EB et al. **All forms of human IgA antibodies bound to antigen interfere with complement (C3) fixation induced by IgG or by antigen alone.** Scand J Immunol. 1994 Mar;39(3):275-80.
- Du L et al. **Intranasal vaccination of recombinant adeno-associated virus encoding receptor-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) spike protein induces strong mucosal immune responses and provides long-term protection against SARS-CoV infection.** J Immunol. 2008 Jan 15;180(2):948-56.
- Fujihashi K et al. **Mucosal adjuvants for vaccines to control upper respiratory infections in the elderly.** Exp Gerontol. 2014 Jun;54:21-6.
- Hotez PJ et al. **The potential role of Th17 immune responses in coronavirus immunopathology and vaccine-induced immune enhancement.** Microbes Infect. 2020 May-Jun;22(4-5):165-167.