

8Aprile

## Vaccini ed “Immunità preesistente a SARS-CoV-2: il noto e l'ignoto”

*I cretini sono sempre più ingegnosi delle precauzioni  
che si prendono per impedirgli di nuocere.*

Arthur Bloch, La legge di Murphy

Di questa campagna vaccinale quello che mi stupisce e la disinvolta superficialità con cui stiamo vaccinando un miliardo di persone giustificata soltanto dalla *condizioni di emergenza* imposte dalla incontenibile e drammatica evoluzione della pandemia . Resto tuttavia basito per come che abbiamo completamente accantonato tutti gli eventuali problemi che avrebbero potuto determinare “il quadro immunitario basale” dei vaccinandi, in altre parole si sono ignorati i rischi di una condizione di immunità pre-esistente.

E' come se la “Scienza” ha applicato un *meccanismo inconscio di rimozione*. Per conservare se stesso il nostro lo usa di frequente le strategie della rimozione e della negazione, autoingannandosi inconsciamente, perché incapace di reggere la verità. Nessuna colpa morale. Il processo infatti è inconscio, un meccanismo di difesa, un processo per cui impulsi o idee inaccettabili vengono rese inconsce.

Il 5 ed il 6 febbraio avevo ricordato (Baedeker: *inconsapevolmente immuni, CCC le conseguenze del peccato antigenico originale*) come una pregressa reattività immunitaria preesistente al SARS-CoV-2 correlabile all'immunità da CCC avrebbe potuto avere importanti implicazioni per l'evoluzione della stessa malattia, per il l'efficacia di un vaccino per il raggiungimento ed il mantenimento dell'immunità di gregge , e in particolare avrebbe complicato enormemente una precisa valutazione degli effetti dei vaccini che si andavano a somministrare

Sebbene l'immunità preesistente sia stata di fatto (frettolosamente) considerata come “benefica”, **Akiko Iwasaki** del Dipartimento di Immunobiologia, Yale University School of Medicine metteva in guardia sul potenziale pericolo di risposte anticorpali anomale indotte dai vaccini anti COVID-19

**Alessandro Sette e Shane Crotty** del Center of Infectious Disease and Vaccine Research, La Jolla Institute for Immunology manifestavano una loro analoga preoccupazione nel lavoro “Immunità preesistente a SARS-CoV-2: il noto e l'ignoto” constatando come a seguito di una pregressa esposizione al "comune raffreddore coronavirus" (CCC), la reattività delle cellule T ai pool di peptidi dell'antigene SARS-CoV-2 era presente tra il **20 e il 50%** nei donatori di sangue non esposti (Sette A 2020).

Le loro perplessità erano influenzate anche dai dati del 2010 di **Geoffrey Gorse** del Division of Infectious Diseases and Immunology, Saint Louis University School of Medicine, che riportavano come il **90%** della “razza umana” fosse positivo per tre dei quattro CCC (Goffrey GJ 2010)

Uno studio recente del *Der Simulierte Mensch*, Technische Universität Berlin e Charité-Universitätsmedizin Berlin ha riportato che il **35%** dei donatori Covid-19 sieronegativi presenta cellule T CD4 + cross-reattive alla proteina S probabilmente acquisite da precedenti infezioni con coronavirus umani (Braun J, 2020).

Si ritiene che la presenza di risposte di memoria delle cellule T cross-reattive durevoli potrebbe amplificare una risposta anamnestiche delle cellule B contro quegli antigeni comuni (Mitchison NA 2004, Eroshenko N.2020)

Pertanto, una precedente sensibilizzazione verso gli epitomi del raffreddore li potrebbe portare alla produzione di *anticorpi leganti ma non neutralizzanti o sub-neutralizzanti*, principalmente dell'isotipo *IgG*, e formare immunocomplessi antigene-anticorpo (IC). Questi immunocomplessi potrebbero agire come *ponti molecolari* tra un virus e le cellule immunitarie che esprimono il *recettore del complemento*, un recettore **FcγR** sulla superficie e il recettore neonatale **Fc (FcRn)** a livello intracellulare (Taylor A 2015, Pyzik M 2019)

Il **recettore FcγR** può funzionare come un “mimo” per il recettore ACE2 che non è espresso su tutte le cellule immunitarie e consente così agli anticorpi neutralizzanti di attivare le funzioni e la loro proliferazione. (Smatti MK 2018). In definitiva, il rapporto tra **FcγR** attivanti e inibitori determinerà la gravità della malattia in base al sottotipo di *IgG* che si lega e alle successive cascate di segnali che vengono prodotte. (Jaume M 2011). Gli anticorpi anti-spike del coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave potrebbero innescare l'infezione delle cellule immunitarie umane attraverso una via **FcγR** indipendente dalla proteasi della cisteina e del pH

Quando l'immunocomplesso si lega a un **FcγR attivante** presente sulle cellule presentanti si attiva contemporaneamente la produzione di citochine e chemochine proinfiammatorie che portano a lesioni ai polmoni e ad altri organi (Yasui F 2008; )

In particolare il team di **Bell** del *Manchester Collaborative Center for Inflammation Research, Università di Manchester* ha dimostrato che si viene a determinare una *ipercitochinia che porta a livello dei sacchi alveolari un aumento del trasudato e della produzione prolungata ma reversibile di ialuronan che potendo assorbire acqua 1000 volte il suo peso molecolare crea una gelatina che determina una sindrome respiratoria acuta grave (SARS) che può condurre a morte* ( Bell TJ 2019).  
**La sinossi #32. Acido ialuronico intralveolare: più che un indizio**

*Tutte le osservazioni microscopiche confermano che i polmoni sono pieni di “gelatina liquida chiara”, un quadro molto simile ai polmoni descrivibili negli annegati. Sebbene la natura di questa gelatina che si stratifica all'interno degli alveoli a formare una membrana ialina non sia ancora stata determinata, abbiamo buoni motivi di ipotizzare che abbia un alto contenuto di acido ialuronico. Materiale gelatinoso simile è associato è stato descritto una anomala produzione di ialuronato in corso di SARS . Inoltre i livelli di citochine infiammatorie (IL-1, TNF) sono elevati nei polmoni dei pazienti COVID-19 e queste citochine sono forti induttori di HA-sintasi-2 (HAS2) nelle cellule epiteliali alveolari CD31 +, EpCAM + e fibroblasti È importante sottolineare che l'HA ha la capacità di assorbire l'acqua fino a 1000 volte il suo peso molecolare. Pertanto, ridurre la presenza o inibire la produzione di HA ha potrebbe aiutare i pazienti COVID-19 a respirare. La sinossi riporta alcune procedure che possono essere attivate nella pratica clinica (vedi sinossi 32)*

Due studi recenti hanno confermato come la neutralizzazione completa degli anticorpi *IgG* possa portare ad un miglioramento significativo della malattia.

Uno studio sui meccanismi molecolari per il potenziamento dell'ingresso di coronavirus dipendente da anticorpi del **Dipartimento di Scienze Veterinarie e Biomediche, College of Veterinary Medicine, dell'Università di Pechino** ha dimostrato che gli anticorpi monoclonali che prendono di mira il MERS-CoV RBD hanno causato un cambiamento conformazionale nella proteina spike che blocca l'ingresso del virus nelle cellule che esprimono il suo recettore affine, dipeptidil peptidasi 4 e diretto il suo ingresso nelle cellule che esprimono **FcγR** ( Wan Y 2020)  
Nel secondo studio pubblicato dal **Dipartimento di Microbiologia, State Key Laboratory of Emerging Infectious Disease, The University of Hong Kong**, ha dimostrato che Le *IgG anti-spike* provocano gravi lesioni polmonari acute alterando le risposte dei macrofagi durante l'infezione

acuta da SARS-CoV attraverso una vaccinazione intramuscolare che ha prodotto un anti-spike IgG (S-IgG) e una somministrazione endovenosa di anticorpi monoclonali S-IgG correlata a danno polmonare acuto durante un'infezione SARS-CoV di RM (Liu L 2020)

Sebbene un **anti-S-IgG** abbia ridotto l'espressione dell'RNA virale nei polmoni, ha portato tuttavia ad un massiccio accumulo di *monociti / macrofagi* che ha causato un significativo danno alveolare diffuso.

Un anticorpo diretto contro **FcγR** ha ridotto la produzione di *IL-8* e *MCP1* da parte dei macrofagi che cicatrizzano il danno strutturale, suggerendo che il meccanismo del danno polmonare acuto era mediato dall'anticorpo **anti-S-IgG**. Non è noto se l'espressione del **recettore neonatale Fc (FcRn)** nei tessuti endoteliali, delle vie aeree e gastrointestinali giochi un ruolo nell'aumento della SARS-CoV-2 mediato da *IgG*.

La Divisione di gastroenterologia, Harvard Digestive Diseases Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA ha esplorato le vie di riciclaggio e transcitotiche per il trasporto di *IgG* da parte di *FcRn* sono distinte e mostrano una polarità intrinseca

Il recettore **Fc FcRn** trasporta l'immunoglobulina *G (IgG)* in entrambe le direzioni attraverso le cellule epiteliali polarizzate che rivestono le superfici della mucosa, contribuendo alla difesa dell'ospite. Pertanto, le fasi di ordinamento transcitotico e riciclaggio di *FcRn* sono due fasi distinte. I coronavirus e altri virus che formano immunocomplessi con anticorpi *IgG* vengono transcitizzati attraverso la membrana plasmatica e trasportati intracellulari dal *FcRn* nel sistema endosomiale (Tzaban S 2009)

## Riferimenti

- Iwasaki A et al. **The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19**. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):339-341.
- Sette A et al. **Pre-existing immunity to SARS-CoV-2: the knowns and unknowns**. *Nat Rev Immunol*. 2020 Aug;20(8):457-458.
- Gorse GJ et al. **Prevalence of antibodies to four human coronaviruses is lower in nasal secretions than in serum**. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 Dec;17(12):1875-80.
- Braun J et al. **SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19**. *Nature*. 2020 Nov;587(7833):270-274.
- Eroshenko N et al. **Implicazioni del potenziamento dell'infezione dipendente da anticorpi per le contromisure SARS-CoV-2**. *Nat Biotechnol* (2020) 38 ( 7 ): 789-91. 10.1038
- Mitchison NA. **Cooperazione delle cellule T-cellule B**. *Nat Rev Immunol* (2004) 4 ( 4 ): 308-12. 10.1038 / ]
- Taylor A et al. **Fc recettori nel potenziamento anticorpo-dipendente delle infezioni virali**. *Immunol Rev* (2015) 268 ( 1 ): 340-64. 10.1111 / imr.
- Pyzik M et al. **Il recettore neonatale Fc (FcRn): un termine improprio ?** *Front Immunol* (2019) 10 : 1540. 10.3389
- Jaume M et al. **Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway**. *J Virol*. 2011 Oct;85(20):10582-97.
- Smatti MK et al. **Viral-Induced Enhanced Disease Illness**. *Front Microbiol*. 2018 Dec 5;9:2991.
- Yip MS et al. **Infezione anticorpo-dipendente di macrofagi umani da coronavirus sindrome respiratoria acuta grave**. *Virol J* (2014) 11 : 82. 10.1186 / 1743-422X-11-82
- Yasui F et al. **La precedente immunizzazione con la proteina nucleocapsidica associata alla sindrome respiratoria acuta grave (SARS) -associata con la proteina nucleocapside (SARS-CoV) causa polmonite grave nei topi infettati da SARS-CoV**. *J Immunol* (2008) 181 ( 9 ): 6337-48. 10.4049 / jimmunol.181.9.
- Bell TJ et al. **Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis**. *Matrix Biol*. 2019 Jul;80:14-28.

- Wan Y et al. **Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry.** J Virol. **2020 Feb 14;94(5):e02015-19.**
- Liu L et al. **Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection.** JCI Insight. 2019 Feb 21;4(4):e123158.
- Tzaban S et al. **The recycling and transcytotic pathways for IgG transport by FcRn are distinct and display an inherent polarity.** J Cell Biol. 2009 May 18;185(4):6