

16 Giugno

Vaccinazioni eterologhe perplessità e domande: il paradosso di Hoskins?

(Parte prima)

Il dubbio è scomodo ma la certezza è ridicola.

Voltaire

Negli anni '70, **TW Hoskins** del *Christ's Hospital nel West Sussex*, notò che la produzione dell'anticorpo *emoagglutinina A/England/42/72* era meno frequente dopo la rivaccinazione di giovani studenti maschi, nei quali il l'anticorpo *anti-emoagglutinina A/Hong Kong/68* era già stato indotto da una precedente vaccinazione (Hoskins TW 1973)

Questo strano fenomeno, che sarebbe passato alla storia del immunologia come il «**paradosso di Hoskins**», veniva attribuito alla propensione del sistema immunitario umano di “sfruttare” al massimo le **cellule B e T memory**, selezionate sulla base di un precedente contatto con uno specifico epitomo e quando incontra una nuova versione, leggermente diversa, dell'antigene originale, per “guadagnare tempo” nel tentativo di neutralizzare l'infezione sul nascere non forma nuovi cloni B e attiva una risposta modesta.

Tuttavia, in questo modo, il sistema immunitario corre il rischio di *rimanere intrappolato* all'interno della prima risposta contro il determinante antigenico, esponendosi alla possibilità di essere incapace di allestire risposte potenzialmente più efficaci durante le successive infezioni da parte del patogeno mutato.

Questo rischio, teoricamente prevedibile, si sta concretizzando attualmente già nel corso di questa epidemia con la generazione di sempre nuove varianti e si configura come fattore da considerare e non trascurare in una ipotetica immunizzazione eterologa.

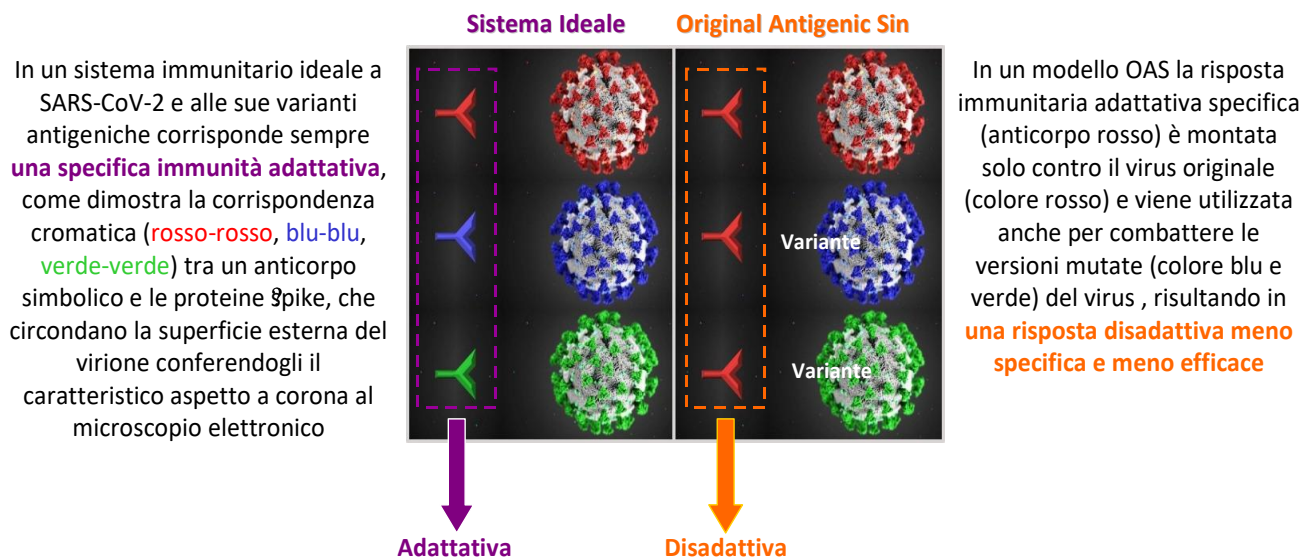
Il *paradosso di Hoskins* riprendeva e confermava quanto già evidenziato alla fine degli anni '50 da **T Francis J dell' Università del Michigan** nella descrizione dei modelli di risposta anticorpale alla vaccinazione antinfluenzale. Il concetto di base, riassunto dal gergo «**first flu is forever**», descrive quanto sia importante il primo imprinting di un antigene virale o batterico dominante per tutta la vita viene definito “**The original antigenic sin**” (OAS) ovvero il “Peccato originale antigenico” pubblicato, come primo esempio di esempio di *filosofia immunologia*, nientemeno che nei *Proceeding American Philosophy Society* (Francis T. Sulla dottrina del peccato antigenico originale. *Proc Am Philos Soc.* 1960; 104 (6):572-578)

Successivamente l' **OAS** veniva segnalata non solo in relazione al virus dell'influenza, ma anche al virus della **Dengue**, virus che rappresenta una minaccia crescente e purtroppo continua nei paesi in via di sviluppo. Sono stati caratterizzati quattro principali sierotipi del virus della Dengue e l'evidenza epidemiologica mostra che la *febbre emorragica dengue* (DHF), la manifestazione più grave della malattia, si verifica più frequentemente dopo la reinfezione con un secondo sierotipo. Il quadro dominante è una marcata involuzione per apoptosi dei *linfociti T* mentre quelli indenni mostrano una maggiore affinità per altri ceppi probabilmente incontrati in precedenza. L'attivazione profonda e la morte delle cellule T possono contribuire ai disturbi sistemici che portano a DHF (Mongkolsapaya J, 2003)

Ed ancora in relazione e al **virus dell'immunodeficienza umana (HIV)**. Alcuni virus, compreso il virus dell'immunodeficienza umana (HIV) e il virus dell'epatite B (HBV) nell'uomo sono inizialmente controllati dai linfociti T citotossici (CTL), ma possono successivamente sfuggire attraverso la mutazione del relativo Epitopo di cellule T. Alcune di queste mutazioni preservano il normale

legame con le molecole di *classe I* del complesso maggiore di istocompatibilità, ma presentano una superficie alterata al recettore dell'antigene delle *cellule T*.

Il peccato antigenico originale di CTL porta così a una *ridotta clearance* dei virus varianti che infettano lo stesso individuo e quindi può facilitare la *fuga immunitaria* dei virus mutanti che si evolvono in un singolo ospite (Klenerman P, 1998)



Da: Alissa Eckert, e Dan Higgins.
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) di Atlanta,
in il pubblico dominio e quindi libero da qualsiasi restrizione di copyright

L'RNA a singolo filamento a senso positivo di SARS-CoV-2 è quasi identico ai *coronavirus di pipistrello e pangolino*; pertanto, si presume un'origine animale da spillover .

Uno studio su **95 sequenze genomiche** a lunghezza intera di ceppi SARS-CoV-2 ha evidenziato che potrebbero esserci mutazioni selettive all'interno del virus ed un ulteriore studio riguardante **86 genomi completi** (o quasi completi) di SARS-CoV-2) ha fornito prove della diversità genetica e della sorprendente rapida evoluzione del virus (Phan T 2020)

Il sequenziamento del metatrascrittoma del fluido di lavaggio broncoalveolare proveniente da **8 pazienti SARS-CoV-2** ha confermato che il virus evolve *in vivo* dopo l'infezione, caratteristica che può determinarne la virulenza, l'infettività e la trasmissibilità

Se escludiamo le teorie del complotto, SARS-CoV-2 può essere ipoteticamente considerato come il risultato naturale di uno spostamento antigenico da SARS-CoV, l'agente eziologico della "sindrome respiratoria acuta grave" (SARS), poiché condividono circa l'80% di l'intero genoma e quasi tutte le proteine codificate (Peiris JS, 2003)

Durante l'epidemia di SARS, è stato osservato che l'insorgenza della "sindrome da distress respiratorio acuto", la complicanza più drammatica della malattia, si è sovrapposta alla *sieroconversione dell'immunoglobulina G antivirale nell'80% dei pazienti*. Inoltre, è stato riscontrato che i pazienti che hanno sviluppato più rapidamente *l'anticorpo neutralizzante anti-spike* hanno mostrato un rischio maggiore di morire a causa della malattia. Oltre alla formazione e alla deposizione tissutale di immunocomplessi proinfiammatori, questi dati allarmanti sono stati spiegati mediante potenziamento complemento-dipendente e potenziamento anticorpo-dipendente (ADE), meccanismi di fuga immunologica sfruttati anche da altri virus, come il virus dengue, Virus Ebola e HIV

Il rischio da non sottovalutare è che una risposta immunitaria inefficace contro il virus mutato da **OAS** possa produrre una grande quantità di *anticorpi cross-reattivi sub-neutralizzanti*, che inducono infiammazione e può paradossalmente facilitare l'ingresso del virus nelle cellule ospiti, *ad esempio* macrofagi, complementare mediata o tramite frammento cristallizzabili (Fc) recettori. La presenza intracellulare del patogeno innesca un processo di piroptosi con conseguente rilascio di pattern molecolari associati al pericolo (DAMPs) finalizzato a richiamare *in loco* ulteriori cellule infiammatorie, le quali a loro volta secernono un massiccio numero di citochine; sia l'ADE che la piroptosi potrebbero spiegare bene la «tempesta di citochine», che è stata descritta nei casi fatali di COVID-19.

Una valutazione dei potenziali rischi di una vaccinazione con due vaccini differenti non può prescindere da un approfondimento del problema. L'invito per chi vuol proseguire in questa esplorazione dei rischi è quello di rivedere i dati riportati in BAEDEKKER :

05.02.21: CCC: ovvero le conseguenze del peccato antigenico originale

06.02.21: Immuni inconsapevoli

indispensabili ed illuminanti per proseguire in questo percorso

To be continued

Riferimenti:

- Francis T. Sulla dottrina del peccato antigenico originale. *Proc Am Philos Soc.* 1960; 104 (6):572-578.
- Hoskins TW et al. Controlled trial of inactivated influenza vaccine containing the a-Hong Kong strain during an outbreak of influenza due to the a-England-42-72 strain. *Lancet.* 1973 Jul 21;2(7821):116-20.
- Mongkolsapaya J et al. Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Nat Med.* 2003 Jul;9(7):921-7.
- Wang C et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. *J Med Virol.* 2020 Jun;92(6):667-674.
- Peiris JS et al. SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003 May 24;361(9371):1767-72..
- Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2020 Jul;81:104260.