

17 Giugno

Vaccinazioni eterologhe perplessità e domande: come interpreteremo i test sierologici ?

(Parte seconda)

La rimozione è l'attività principale della vita.

Georg Groddeck

Nonostante i giustificati (giustificabili) tentativi di “rimozione collettiva” la pandemia continua a causare drammatiche sofferenze umane e perdite economiche in tutto il mondo. I governi e le parti interessate stanno esercitando un'urgenza e una pressione crescenti sulle campagne vaccinali finalizzate specialmente a creare una condizione di sicurezza per una riapertura delle attività commerciali e dei rapporti sociali. Tuttavia, assecondare eccessivamente questa pressione espone al rischio di arrivare ad una *azione preventiva inconcludente*, poiché errori politici su larga scala come incoraggiare l'immunità di gregge “a tutti i costi” (discoteche, party, eventi mondani), o il rilascio di *passaporti di immunità* attraverso test sierologici non standardizzati possono invertire i progressi faticosamente conseguiti e incorrere in costi umani e finanziari inaccettabili.

In particolare i saggi immunocromatografici a flusso laterale (LFA) point-of-care (POC) stanno diventando sempre più popolari per la loro facilità d'uso e la loro capacità di rilevamento rapido. Sebbene tutti i test sierologici condividano una funzione comune nel rilevamento di anticorpi contro SARS-CoV-2, esistono grandi differenze tra i test a seconda degli antigeni virali presi di mira, della sottoclasse di anticorpi rilevati e dell'accuratezza e affidabilità complessive. L'urgenza di produrre e “diffondere a tappeto” test sierologici, ha portato ad un aumento di protocolli, dispositivi di test e letteratura annessa, ciascuno con vari gradi di qualità e affidabilità.

La monografia del team di **Yannick Gallipeau** del **Dipartimento di Biochimica, Microbiologia e Immunologia, Università di Ottawa**, rappresenta, a mio avviso, un documento prezioso non solo per fare il punto su come interpretare le risposte umorali e test sierologici nelle infezioni da SARS-CoV-2, ma anche per monitorare l'efficacia di un vaccino ed in particolare, di una vaccinazione eterologa una procedura che ci avviamo a attivare senza avere nessun lavoro sierologico di riferimento.

Il report, dopo aver esaminato gli attuali progressi nelle conoscenze relative alla risposta anticorpale all'infezione da SARS-CoV-2, valuta gli attuali test sierologici commerciali e di laboratorio per SARS-CoV-2, ne discute i punti di forza e i limiti in relazione alla reattività crociata, alla sensibilità ed alla specificità. Infine, vengono estrapolate le *caratteristiche epidemiologiche* di COVID-19 che possono essere ricavate dai dati sierologici disponibili e come questi possono essere utilizzati dai “decisioni politici” per orientare la vaccinazione, la modellizzazione dell'immunità di gregge e i diversi interventi di sanità pubblica in relazione alla comparsa delle varianti ed in particolare per il monitoraggio sierologico delle vaccinazioni eterologhe.

Sappiamo che più classi di anticorpi (**IgM**, **IgA**, **IgG** e **IgE**) sono coinvolte nelle risposte immunitarie mediate dagli anticorpi alle infezioni virali. Queste classi sono caratterizzate dalle loro proprietà biofisiche intrinseche, funzioni, distribuzioni tissutali ed emivite. Insieme alle **IgD**, le immunoglobuline **IgM** sono normalmente le prime ad essere espresse durante il differenziamento delle **cellule B naive**, comprendendo la maggior parte degli anticorpi prodotti tra l'attivazione delle cellule B e il cambio di classe citochinico.

Le IgM rappresentano circa il 10% di tutti gli anticorpi nel siero . Gli anticorpi **IgM** dimostrano un'affinità relativamente bassa rispetto alle **IgG** a causa della maturazione dell'affinità limitata attraverso mutazioni somatiche. Tuttavia, gli anticorpi **IgM** dimostrano un'elevata avidità per l'antigene bersaglio perché formano pentameri che utilizzano interazioni multimeriche con l'antigene bersaglio per facilitare la neutralizzazione .

Gli anticorpi IgM si trovano principalmente in circolo dove possono facilitare l'*opsonizzazione* dell'antigene .Studi recenti hanno anche rivelato ruoli diversi per le **IgM** secretorie nella mucosa del tratto gastrointestinale e respiratorio .

Le immunoglobuline IgA umane, che possono essere ulteriormente suddivise nelle sottoclassi **IgA1** e **IgA2** generalmente superano i livelli di **IgM** nel siero e sono significativamente più presenti nelle superfici e nelle secrezioni delle mucose (cioè saliva, latte materno, ecc.) dove sono centrali per l'immunità mucosale. Le immunoglobuline **IgA** formano dimeri dopo la secrezione, il che contribuisce alla loro maggiore avidità.

Sebbene gli anticorpi **IgA** non fissino il complemento in modo efficace come le **IgM**, gli anticorpi **IgA** secreti dalle plasmacellule nel tratto respiratorio svolgono un ruolo chiave nell'immunità della mucosa *attraverso la* neutralizzazione dei patogeni, un processo che facilita l'aggregazione e previene l'infezione iniziale delle cellule ospiti, conferendo così *un'immunità sterilizzante* ad un agente patogeno .

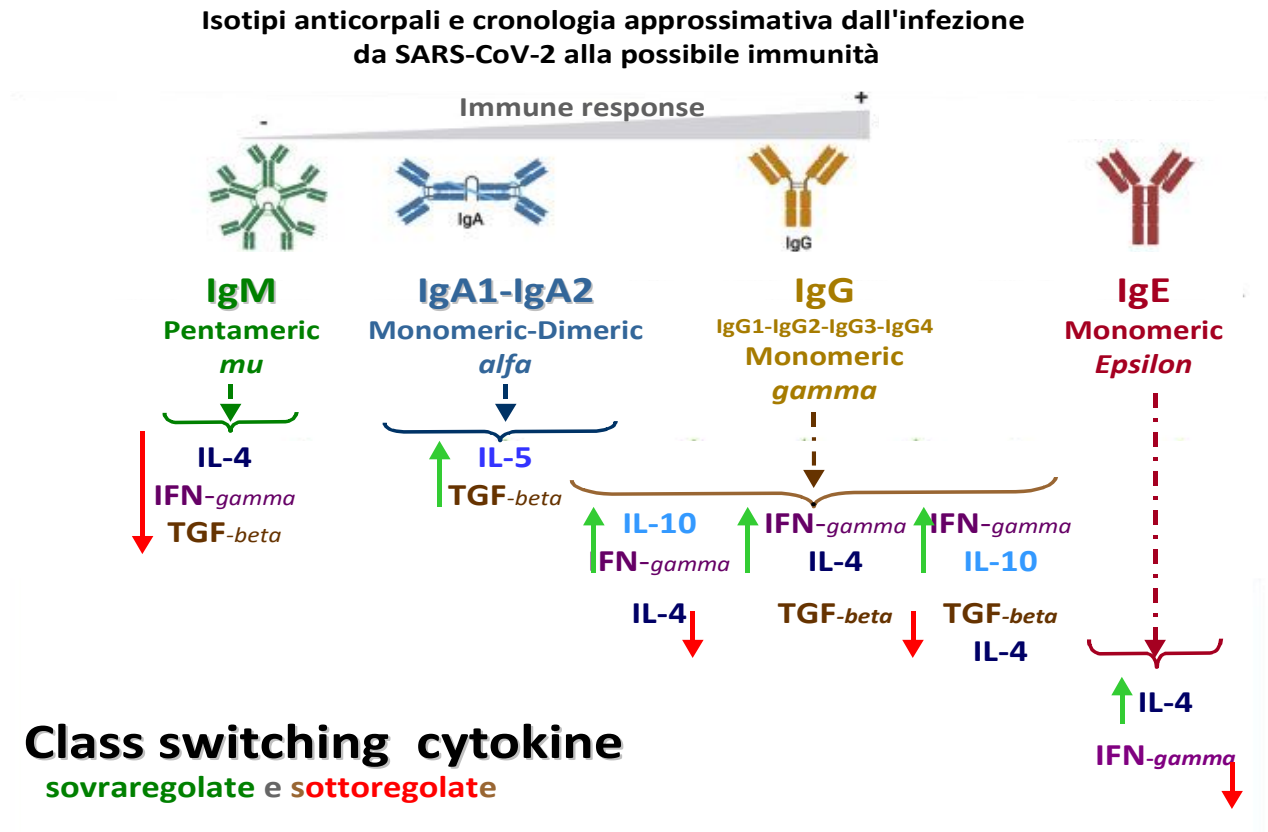
Gli anticorpi IgG iniziano ad apparire più tardi nella risposta immunitaria perché subiscono una maturazione dell'affinità attraverso mutazioni somatiche, con conseguente elevata affinità per l'antigene bersaglio e una maggiore capacità di neutralizzare i patogeni . Oltre al loro ruolo nel neutralizzare antigeni, gli anticorpi **IgG** hanno anche altri ruoli criticamente importanti, *funzioni effettrici particolare Fc-mediate* quali attivazioni cellulari e citotossicità cellulare anticorpo-dipendente (ADCC) .

Le immunoglobuline **IgG** sono monomeriche e rappresentano circa il **75%** di tutti gli anticorpi nel siero. Sono associati a un'immunità duratura data la loro lunga emivita nel sangue e l'associazione con *cellule B di memoria* differenziate .Le **IgG** possono anche legare **C1q**, attivando la classica via del complemento del sistema immunitario innato .

Gli anticorpi **IgG** possono essere suddivisi in più sottotipi (cioè, **IgG1**, **IgG2**, **IgG3** e **IgG4**), ciascuno con ruoli leggermente diversi nell'immunità umorale Ad esempio, **IgG1**, **IgG3** e occasionalmente **IgG4** (a seguito di esposizione ripetuta) sono secreti in risposta ad antigeni proteici, mentre **IgG2** risponde quasi esclusivamente ad antigeni polisaccaridici .Dato che diversi agenti patogeni provocano diversi rapporti di sottotipi di **IgG**, questi possono essere utilizzati come profili caratteristici per monitorare l'efficacia dei disegni vaccinali per quanto riguarda i correlati di protezione .

Infine, gli **anticorpi IgE** mediano prevalentemente reazioni allergiche e risposte immunitarie contro le infezioni parassitarie e comprendono *meno dello 0,01%* di tutti gli anticorpi totali. Gli anticorpi **IgE** sono monomerici e dimostrano una forte affinità per i *recettori FcεRI* espressi su numerose cellule immunitarie innate (p. es., mastociti, basofili, eosinofili), consentendo la generazione di una *risposta infiammatoria generalizzata* attraverso l'attivazione del sistema immunitario innato.

La figura riassume gli isotipi anticorpali coinvolti ed una “cronologia approssimativa” della risposta immunitaria indotta dal infezione da SARS-CoV-2 alla possibile immunità e in particolare ricostruisce lo switch spannometrico (colore frecce) tra le varie classi di citochine .



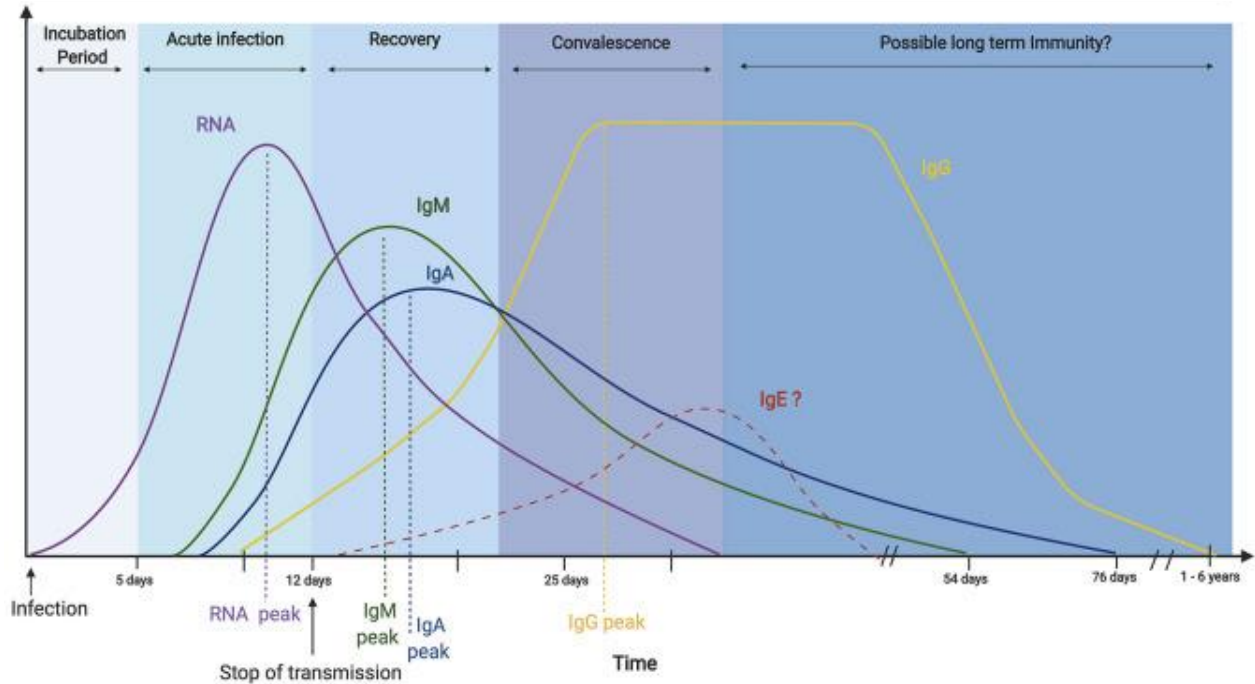
Possediamo solo dati frammentari, difficilmente comparabili, su l'effetto dei vaccini attualmente utilizzati per gli stessi parametri (isotipo, citochine, cronologia) . Non esistono dati relativi a vaccinazioni eterologhe .

I dati attualmente pubblicati supportano che SARS-CoV-2 induce un classico modello di risposta virale, in cui l'IgM è il primo isotipo a comparire, seguito da vicino dall'IgA che raggiunge il picco a 2-3 settimane dall'insorgenza dei sintomi (PSO) prima di diminuire, e infine con Anticorpi IgG che rimangono rilevabili per diversi mesi PSO .

Di particolare interesse, è stato dimostrato che i livelli rilevabili di anticorpi neutralizzanti contro SARS-CoV-2 iniziano a diminuire entro tre mesi dall'infezione, specialmente tra i casi lievi e asintomatici .

Questo, tuttavia, non è raro e ricorda i risultati di pazienti infetti da sCoV Data la frequenza delle reinfezione da sCoV, questa osservazione è probabilmente un predittore di immunità temporanea e di aumento del rischio di reinfezione a breve termine.

Cronologia approssimativa dell'aspetto e la successiva diminuzione di ciascun isotipo in relazione all'RNA virale.



Le curve ei valori si basano su recenti studi sierologici discussi nel report Y. Galipeau 2020 .Poiché è disponibile una letteratura limitata sull'implicazione delle IgE nella patogenesi e sull'immunità mediata da anticorpi a SARS-CoV-2, in quanto tale la rappresentazione della linea temporale delle IgE è puramente ipotetica.

Anche in questo caso non sono disponibili dati comparabili relativi ai singoli vaccini disponibili né per vaccinazioni eterologhe. Nei prossimi giorni cercherò di colmare , per quanto possibile queste lacune attraverso le scarse evidenze disponibili cercando di “non rimuovere”, inconsciamente, i fondamentali dell’immunologia. *Tutto ciò che è rimosso è inconscio, ma non possiamo sostenere che tutto ciò che è inconscio sia rimosso (Sigmund Freud)*

To be continued

I riferimenti sono riportati in:

Galipeau Y et al. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. Front Immunol. 2020 Dec 18;11:610688.