

23.Gennaio

Il “dilemma” della ricerca: i side effects dei vaccini

*Chi volesse dubitare di tutto,
non arriverebbe neanche a dubitare.
Lo stesso giuoco del dubitare
presuppone già la certezza.
Ludwig Wittgenstein*

Bertrand Russell sosteneva che il “problema” dell’umanità è che gli stupidi sono sempre sicurissimi, mentre gli intelligenti sono pieni di dubbi. L’intelligenza ci instilla molti dubbi e ci fornisce poche certezze. È il suo grande limite.

Si sa solo quando si sa poco è col sapere che cresce anche il dubbio.

Divulgare i possibili *effetti collaterali* della vaccinazione a chi ignora i “fondamentali” dell’immunologia è un grosso dilemma per i ricercatori: si rischia di alimentare l’ostruzionismo vaccinale mentre i vaccini nella realtà sono sicuri, efficaci e rappresentano degli indispensabili salva-vita.

Tutti i ricercatori che studiano gli *effetti collaterali post-vaccino* sottolineano che il *rischio di complicazioni* dovute all’infezione da SARS-CoV-2 supera di gran lunga quello di qualsiasi effetto collaterale del vaccino.

Tuttavia capire la causa dei “rari sintomi post-vaccino” e se un trattamento precoce può aiutare a prevenire problemi a lungo termine potrebbe essere un *punto cruciale* per progettare vaccini sempre più sicuri ed efficaci, oltre a ricavare preziosi indizi sulla biologia del Long Covid.

Thomas Mann era convinto che le avversità possono rappresentare delle “formidabili occasioni” infatti la comprensione di questi effetti secondari potrebbe non solo aiutare la sparuta minoranza di coloro che attualmente ne soffrono e in particolare, potrebbero guidare la progettazione delle prossime generazioni di vaccini e identificare quelli con un potenziale rischio di gravi effetti collaterali.

Bisogna essere molto cauti prima di collegare i vaccini antiCovid-19 a potenziali complicazioni. I rischi di trarre conclusioni errate sono enormi complessi e persistenti, ancora più difficili da definire perché i pazienti possono non avere una diagnosi chiara.

Non dovremmo essere preoccupati dagli eventi avversi. L’avversità è il primo cammino verso la verità. Ogni ricercatore è stimolato dalle difficoltà che incontra, l’aquilone si alza con il vento contrario, mai con quello a favore.

William Murphy, immunologo dell’Università della California ritiene che un meccanismo autoimmune innescato dalla proteina **spike SARS-CoV-2** potrebbe spiegare sia i sintomi di Long Covid che alcuni dei rari effetti collaterali del vaccino. Nel novembre 2021 su *The New England Journal of Medicine*, ha proposto un meccanismo autoimmune innescato dalla proteina **spike SARS-CoV-2** che potrebbe spiegare sia i sintomi di Long Covid che gli effetti collaterali indotti da alcuni vaccini.

Lo sviluppo dei diversi vaccini è stato fondamentale nel contrastare gli effetti micidiali della pandemia, ma la loro efficacia è stata ridimensionata dalla comparsa delle varianti virali e occasionalmente alcuni vaccini sono stati associati a rari effetti tossici, tra cui *reazioni allergiche*, *miocardite*, e *trombosi immuno-mediata e trombocitopenia* in adulti apparentemente sani.

Ipotizzando che molti di questi fenomeni siano immuno-mediati, *come possiamo comprendere questa diversità nelle risposte immunitarie in persone diverse?*

E perché la sindrome del "lungo Covid" può verificarsi si verifica *molto tempo dopo la risoluzione dell'infezione?*

Nel 1974 l'immunologo Danese **Niels Jerne**, proponeva *La Network Hypothesis* un meccanismo mediante il quale le risposte anticorpali a un antigene inducevano esse stesse risposte anticorpali a valle contro l'anticorpo antigene-specifico e che qualsiasi anticorpo prodotto da un individuo avrebbe le sue **cellule B complementari** specifiche preesistenti nel suo repertorio germinale.

Nel 1984 **Niels** ottenne il *Premio Nobel* per la medicina, con *César Milstein e Georges Köhler*, per la *teoria della selezione degli anticorpi*, confermando l'ipotesi che questi ultimi sono già presenti all'introduzione dell'antigene, compiendo un atto di selezione, poiché ogni antigene possiede un'immagine interna nelle **cellule B** che presiedono alla formazione degli anticorpi.

Ogni anticorpo, indotto e specifico per un antigene, denominato anticorpo **Ab1**, presenta regioni immunogeniche, in particolare nei domini di legame dell'antigene a regione variabile, che sono unici come risultato della ricombinazione genetica della variabile immunoglobulina, della diversità e dell'unione (DJ) geni;

Infatti la **ricombinazione VDJ** come è noto genera nuove sequenze di amminoacidi e quindi sequenze immunogeniche chiamate **idiotipi**, che sono quindi in grado di indurre anticorpi specifici contro gli anticorpi **Ab1** come espressione di una down-regulation.

I **paratopi**, o domini leganti l'antigene, di alcuni degli **anticorpi anti-idiotipi, detti Ab2** specifici per **Ab1** possono assomigliare strutturalmente a quelli degli antigeni originali stessi.

Così, la regione di legame dell'antigene **Ab2** può potenzialmente rappresentare un'immagine speculare esatta dell'antigene bersaglio iniziale nella risposta **Ab1**.

Tuttavia, come risultato di questo mimetismo, gli **anticorpi Ab2** hanno anche il potenziale per legare lo stesso recettore a cui mirava l'antigene originale. Gli **anticorpi Ab2** che si legano al recettore originale sulle cellule normali hanno quindi la capacità di mediare effetti profondi sulla cellula capaci di provocare cambiamenti patologici, in particolare a lungo termine, molto tempo dopo la scomparsa dell'antigene originale stesso.

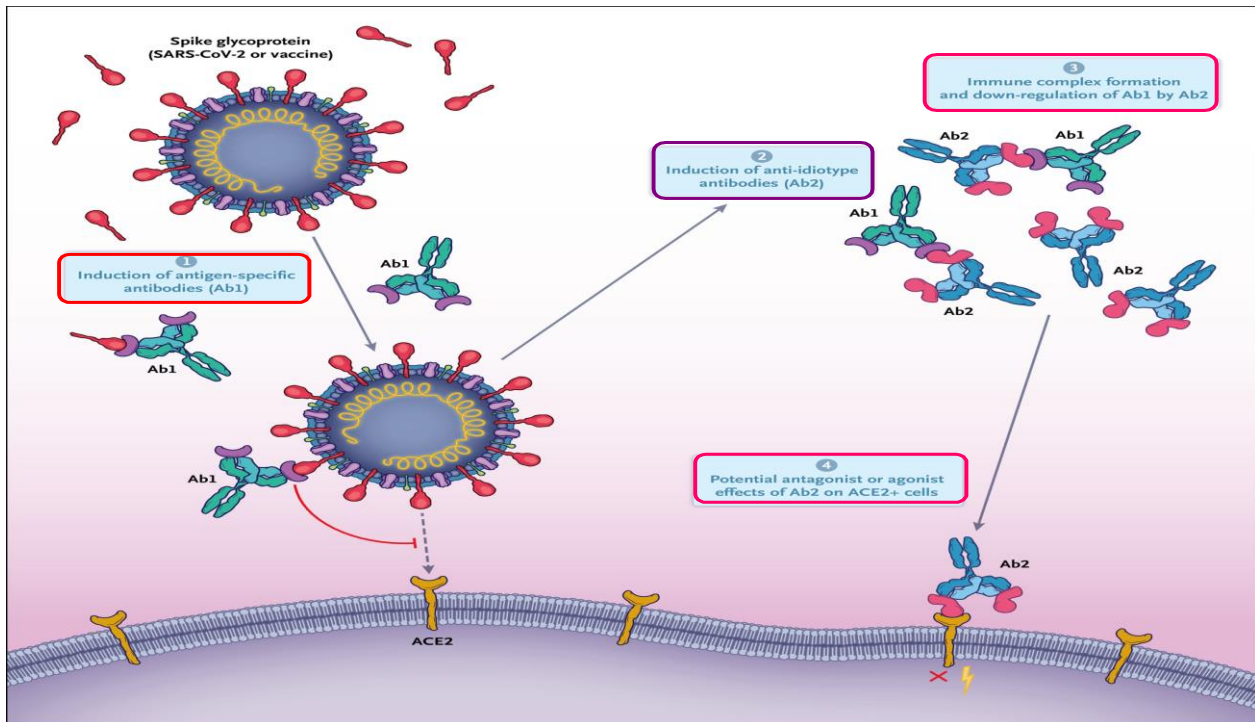
Questo aspetto della regolazione delle risposte delle cellule immunitarie è stato postulato ad Harvard da **Paul Plotz** nel 1983 come una possibile causa di autoimmunità che si manifesta dopo l'infezione virale (Plotz PH. *Autoantibodies are anti-idiotypic antibodies to antiviral antibodies. Lancet 1983;2:824-826.*)

Gli anticorpi Ab2 generati contro l'enterovirus coxsackievirus B3 nei topi possono legare gli antigeni dei miociti, provocando miocardite autoimmune, e le risposte anti-idiotipiche possono agire come agonisti del recettore dell'acetilcolina, portando a sintomi di miastenia grave nei conigli. Inoltre, visualizzando l'immagine speculare dell'antigene virale, l'Ab2 da solo può persino imitare gli effetti deleteri della particella virale stessa, come è stato dimostrato con l'antigene del virus della diarrea virale bovina.

Per l'infezione da SARS-CoV-2, l'attenzione si concentra sulla **proteina spike (S)** e sul suo uso critico del recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) per ottenere l'ingresso nella cellula. Dato il suo ruolo critico nella regolazione delle risposte dell'angiotensina, molti effetti fisiologici possono essere influenzati dall'impegno di ACE2.

La stessa **proteina S** ha un effetto diretto sulla soppressione della segnalazione ACE2 mediante una varietà di meccanismi e può anche attivare direttamente recettori toll-like e indurre la sintesi

di citochine infiammatorie. Le risposte anti-idiotipiche possono influenzare la funzione ACE2, determinando effetti simili.



Sia l'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave che i vaccini contro di essa suscitano anticorpi contro la **proteina spike** che il virus usa per legarsi al recettore dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) sulle cellule bersaglio. Il recettore è ampiamente espresso.

In questi anticorpi **Ab1**. Le porzioni **idiotipiche di Ab1** che legano e neutralizzano la proteina spike hanno sequenze distinte nella regione 3 che determina la complementarità (CDR3) e quelle regioni che legano gli anticorpi possono esse stesse suscitare risposte anticorpali chiamate anticorpi **anti-idiotipo (Ab2)** come mezzo di down-regolazione.

Gli anticorpi **Ab2** possono agire in diversi modi. Possono legarsi all'anticorpo protettivo neutralizzante **Ab1**, determinando la formazione e la clearance di immunocomplessi, compromettendo così l'efficacia di **Ab1**. Alcune delle regioni di legame **Ab2**, o paratopi, può anche rispecchiare la stessa **proteina spike** e legarsi allo stesso bersaglio della **proteina spike**, il recettore ACE2.

Tale legame potrebbe, in teoria, esercitare diversi effetti sulla cellula, ma non necessariamente mutuamente esclusivi, a seconda della natura degli **anticorpi Ab2** e del ruolo dei recettori nella cellula: ad esempio, potrebbe potenzialmente **bloccare la funzione ACE2** mediante inibendo in modo competitivo le normali interazioni del ligando.

In alternativa, potrebbe **stimolare la funzione ACE2** attivando il recettore, influenzare l'espressione di ACE2 dopo il legame sottoregolando o interiorizzando ACE2 o, dopo aver legato le cellule, indurre un attacco mediato dal complemento o dalle cellule immunitarie sulle cellule che esprimono ACE2. esercitare diversi effetti sulla cellula, ma non necessariamente mutualmente esclusivi, a seconda della natura degli **anticorpi Ab2** e del ruolo dei recettori nella cellula: ad esempio, potrebbe potenzialmente bloccare la funzione ACE2 inibendo in modo competitivo

Considerazioni sulle valutazioni precliniche

Tuttavia, le valutazioni precliniche e cliniche delle risposte anticorpali ai vaccini SARS-CoV-2 si sono concentrate esclusivamente sulle risposte **Ab1** e sull'efficacia di neutralizzazione del virus. La definizione di potenziali risposte anti-idiotipiche presenta difficoltà intrinseche a causa della natura policlonale delle risposte, della cinetica dinamica e della presenza simultanea di anticorpi sia **Ab1** che **Ab2**.

Inoltre, l'espressione di ACE2 all'interno di cellule e tessuti può essere variabile. È probabile che anche i diversi costrutti del vaccino (RNA, DNA, adenovirale e proteine) abbiano effetti differenziali sull'induzione di **Ab2** o sulla mediazione degli effetti del vaccino che differiscono dalle risposte all'infezione. Alcuni effetti fuori bersaglio potrebbero non essere direttamente collegati alle risposte **Ab2**.

L'associazione di eventi trombotici con alcuni vaccini SARS-CoV-2 in giovani donne e il ruolo eziologico degli anticorpi anti-fattore 4-polianione piastrinico possono essere il risultato del vettore adenovirale. Tuttavia, l'insorgenza di miocardite segnalata dopo la somministrazione del vaccino presenta sorprendenti somiglianze con la miocardite associata agli anticorpi **Ab2** indotti dopo alcune infezioni virali. Gli anticorpi **Ab2** potrebbero anche mediare gli effetti neurologici dell'infezione o dei vaccini da SARS-CoV-2, data l'espressione di ACE2 sui tessuti neuronali, gli effetti neuropatologici specifici dell'infezione da SARS-CoV-2, e la somiglianza di questi effetti con quelli mediati da **Ab2** effetti neurologici osservati in altri modelli virali.

Sarebbe quindi prudente caratterizzare completamente tutte le risposte anticorpali e dei linfociti T al virus e ai vaccini, comprese le risposte **Ab2** nel tempo.

Anche l'uso di *topi transgenici huACE2* e l'incrocio con ceppi predisposti all'autoimmunità o ad altre condizioni patologiche umane può fornire importanti spunti. Una comprensione delle potenziali risposte di **Ab2** può anche fornire informazioni sul mantenimento e l'efficacia di **Ab1** e sull'applicazione di agenti terapeutici a base di anticorpi.

Tuttavia, è necessaria molta più ricerca scientifica di base per determinare il potenziale ruolo che l'immunoregolazione basata sull'idiotipo delle risposte sia umorali che cellulo-mediate può svolgere sia nell'efficacia antivirale che negli effetti collaterali indesiderati sia dell'infezione da SARS-CoV-2 che dei vaccini che ci proteggono.

Un anno fa... Badeker/Replay del 23 Gennaio 2021

La pandemia secondo Lerner e Burgio

E' pertanto comprensibile la delusione, la preoccupazione, l'irritazione quando il meccanismo vaccinale si inceppa o rischia di fermarsi per un tempo indefinito...e adesso, che succede? Purtroppo nell'ansia di entrare a far parte del gregge stiamo smarrendo il senso complessivo di quello che sta veramente accadendo e della cui eticità non siamo perfettamente consapevoli Per questo vi consiglio è leggere l'articolo di Ernesto Bugio fresco di stampa

Dopo un anno di pandemia Siamo ostaggi di Big Pharma?

<https://wsimag.com/it/scienza-e-tecnologia/64652-dopo-un-anno-di-pandemia>

Per cercare di rispondere all' interrogativo di Ernesto vi consiglio di leggere anche

World Faces Covid-19 "Vaccine Apartheid" Sharon Lerner

su The Intercept del 31 dicembre 2020 diponibile in rete