

30. Marzo

Convivere e non sopravvivere a COVID con un occhio alla immunità adattativa T mediata

*Vivere insieme nel mondo significa essenzialmente
che esiste un mondo di cose tra coloro che lo hanno in comune,
come un tavolo è posto tra quelli che vi siedono intorno*
Hannah Arendt

Con l'autorizzazione all'uso di emergenza di più vaccini, l'obiettivo (illusione ?) di ottenere *l'immunità di gregge* sembrava raggiungibile. Infatti, entro maggio 2021, il tasso di *sieroprevalenza* indotta da vaccino e/o da infezioni avrebbe raggiunto negli Stati Uniti , sulla base della sierologia del donatore di sangue, **l'83,3%**, con l'avvertenza tuttavia, che questi risultati potrebbero non essere rappresentativi dell'intera popolazione statunitense. (Jones JM 2020)

Mentre le vaccinazioni hanno ridotto notevolmente sia *le infezioni* da SARS-CoV-2 che la *morbilità* e la *mortalità* correlate alle infezioni, abbiamo assistito *all'emergere di varianti* con ridotta suscettibilità alla neutralizzazione mediata da anticorpi. Gli ospedali di molti paesi sono stati così sopraffatti da “nuovi pazienti” COVID-19 e i tassi di mortalità sono aumentati durante l'aumento della variante *Delta*. L'emergere della *variante Omicron* ha dimostrato che possono verificarsi *ondate di reinfezione* da SARS-CoV-2, anche in paesi con elevata immunità della popolazione a seguito di precedenti infezioni e vaccinazioni. Oggi stiamo accettando l'idea che SARS-CoV-2 continuerà ad evolversi, aumentando la probabilità di eludere l'immunità dell'ospite.

Se vogliamo assicurare il movimento e la libertà della società, proteggendo al contempo le persone da malattie e mortalità clinicamente gravi, dobbiamo utilizzare tutti gli strumenti attualmente a nostra disposizione. Per raggiungere questo obiettivo, è indispensabile una conoscenza completa della risposta immunitaria adattativa all'infezione da SARS-CoV-

Pertanto mentre ci prepariamo a coesistere con SARS-CoV-2, è indispensabile imparare tutto ciò che possiamo conoscere sul virus e sulla risposta immunitaria dell'ospite per poter meglio guidare ulteriori riduzioni di malattie e decessi clinicamente gravi. Le attuali *strategie di test* incentrate sulla *sierologia*, sebbene forniscano informazioni importanti, non coprono l'intero spettro delle risposte immunitarie alle *varianti emergenti* sia nelle popolazioni sane che in quelle vulnerabili.

Le informazioni sulla *risposta immunitaria cellulare* a livello di popolazione potrebbero essere sfruttate per proteggere da malattie gravi, specialmente negli individui *immunocompromessi* e suscettibili. La conoscenza di dati sensibili a supporto del ruolo delle *cellule T* nella protezione effettiva contro COVID-19 sono indispensabili e attualmente sono invece scarsi e frammentari. Questo problema è ulteriormente evidenziato dalle lacune nella generazione di dati relativi ai *linfociti T* nello sviluppo di vaccini esistenti e futuri.

Oltre a caratterizzare il ruolo delle *cellule T*, abbiamo anche bisogno di implementare *studi clinici* per definire le risposte protettive *delle cellule T* e l'impatto che hanno sulle presentazioni cliniche e sul decorso della malattia. L'obiettivo “ideale” sarebbe definire l'insieme delle risposte protettive dei *linfociti T* dopo l'infezione o la vaccinazione o in entrambi i contesti.

Uno studio importante (D.Wyllie et al., SARS-CoV-2 responsive T cell numbers and anti-Spike IgG levels are both associated with protection from COVID-19: A prospective cohort study in keyworkers.medRxiv) è stato condotto da **Oxford Immunotec Global PLC** in collaborazione con

Public Health England, dove un test basato sul principio di **ELISpot** (*T-SPOT® Discovery SARS-CoV-2 assay*) è stato impiegato per misurare la risposta dei **linfociti T** in quasi **3.000** partecipanti che sono stati quindi seguiti per l'infezione sintomatica SARS-CoV-2 confermata dalla PCR.

Lo studio ha concluso che gli individui che presentavano cellule **T SARS-CoV-2-reattive** erano protetti da COVID-19.

Tuttavia, a causa della *mutabilità del virus*, dei *costrutti multipli* del vaccino e della *diversità della risposta immunitaria*, potrebbero essere necessari studi clinici su scala ancora più ampia per definire le modalità delle risposte protettive dei **linfociti T**.

A questo riguardo sarebbero necessari *studi clinici prospettici* su un'ampia coorte per definire e caratterizzare i correlati della protezione dei **linfociti T** utilizzando saggi **GS, come immunoSEQ® di Adaptive Biotechnologies** (*T.Snyder et al., Magnitude and Dynamics of the T-Cell Response to SARS-CoV-2 Infection at Both Individual and Population Levels.medRxiv (2020)*).

A tale riguardo l' **Institute for Immunology, University of Pennsylvania** ha proposto una serie di test sierologici per ottenere ulteriori approfondimenti sulla correlazione dell'immunità umorale e cellulare, test che possono essere condotti in parallelo per ottenere così ulteriori approfondimenti sulla correlazione dell'immunità umorale e cellulare. I risultati potrebbe consentire di definire la *stratificazione del rischio* tra gli individui isolando di fatto variabili che contribuiscono all'aumento della morbilità e della mortalità (Bar-Or A 2021)

L'immunità cellulare gioca un ruolo cruciale nella risoluzione dell'infezione da SARS-cov-2

I progressi nelle tecnologie dei test molecolari basate sui **linfociti T** consentono la valutazione della più ampia risposta **immunitaria adattativa**, consentono di *programmare* una comunicazione più efficace per le future campagne di vaccinazione e possono aiutare a *informare e accelerare* le strategie di salute pubblica. La comprensione della risposta **immunitaria adattativa** a SARS-CoV-2 ridurrà ulteriormente la *nostra vulnerabilità* a un virus che ha dimostrato di essere, bisogna ammetterlo, un formidabile avversario.

Il sistema **immunitario adattativo** è composto da due rami separati e complementari che rispondono all'infezione da SARS-CoV-2 attraverso meccanismi distinti ma sovrapposti e con cinetiche differenti .

La *vaccinazione COVID-19* e *l'infezione da SARS-CoV-2* inducono entrambi sia **l'immunità umorale mediata dagli anticorpi derivati dai linfociti B**, sia **l'immunità cellulare mediata dai linfociti T** e dai **linfociti B memory** .

Tuttavia, gran parte dell'attenzione nello sviluppo del vaccino e nella sorveglianza dell'immunità è stata focalizzata sul ruolo degli **anticorpi neutralizzanti (nAbs)**, mentre, con minore enfasi, sulla comprensione del ruolo dei **linfociti T**, dei linfociti **B memory** e degli **anticorpi non neutralizzanti** che possono conferire protezione attraverso meccanismi quali l' *opsonizzazione e la citotossicità cellulare anticorpo-dipendente*. Prove crescenti suggeriscono che i contributi delle **cellule T** alla risposta immunitaria dell'ospite sono necessari per una protezione precoce, ampia e duratura da SARS-CoV-2, specialmente nell'impostazione di nuove **varianti di preoccupazione (VOC)**

Le **cellule T** possono riconoscere un'ampia gamma di antigeni SARS-CoV-2 dopo l'infezione. Attraverso l'individuazione di una gamma più ampia di **epitopi virali**, la risposta dei **linfociti T** può essere più efficace nel rispondere all'infezione con **varianti virali** in evoluzione rispetto agli anticorpi.

In particolare i **linfociti T** possono riconoscere determinanti lineari di proteine come *la spike*, comprese le regioni della proteina non soggette a fuga dagli anticorpi guidata da mutazioni virali.

Inoltre, gli obiettivi degli *anticorpi non neutralizzanti (nAb)* sono limitati alle proteine sulla superficie virale, inclusa la proteina spike presa di mira dagli attuali vaccini SARS-CoV-2, mentre gli epitopi delle *cellule T* sono derivati da proteine strutturali e di superficie.

Inoltre, contrariamente ad altri coronavirus, in cui più della metà del riconoscimento dei *linfociti T* prende di mira la proteina spike, la gerarchia dell'antigene è più distribuita nel proteoma SARS-CoV-2

Nonostante la nota perdita di capacità neutralizzante contro *Delta, Omicron* e altri COV, l'efficacia del vaccino nella protezione da malattie gravi, ospedalizzazione e morte è stata influenzata solo da minimamente a moderatamente, suggerendo che *la memoria immunitaria cellulare duratura ha un ruolo nella protezione contro le varianti.*

A ulteriore conferma, il **70-80%** degli epitopi dei *linfociti T CD4 + e CD8 +* nella proteina spike non sono interessati dalle mutazioni di *Omicron* e le risposte dei linfociti T sembrano essere ampiamente preservate

Le cellule T proteggono dopo la reinfezione e forniscono una memoria immunologica duratura

Gli studi hanno dimostrato che l'immunità umorale e cellulare viene mantenuta in seguito all'esposizione a SARS-CoV-2 o alla vaccinazione. Tuttavia, rimangono *domande senza risposta* il livello e alla durata della *memoria immunologica* e alla sua efficacia contro la reinfezione da SARS-CoV-2.

La comprensione limitata della durabilità in declino della protezione immunitaria dell'ospite in seguito all'infezione e/o alla vaccinazione da SARS-CoV-2 ha contribuito all'implementazione di *booster* di immunizzazione che hanno dimostrato di migliorare le risposte sia *umoral* che dei *linfociti T*.

Sebbene le dosi di richiamo possano aumentare l'entità e la diversità delle risposte anticorpali negli individui immunocompromessi con bassi titoli anticorpali dopo la serie iniziale di vaccinazioni, il ruolo protettivo dei *linfociti T* dopo la reinfezione è particolarmente interessante data la perdita di capacità neutralizzante che è stata dimostrata anche in soggetti sani soggetti sia nel tempo che in risposta a nuove varianti.

Conclusioni

La durata della risposta dei *linfociti T* è ancora oggetto di studio; tuttavia, sono state osservate risposte robuste delle cellule *T CD4 + e CD8 + specifiche* per SARS-CoV-2 fino a un anno dopo l'infezione e almeno sei mesi dopo la vaccinazione.

E' interessante ricordare che le cellule T memory per SARS-CoV-1 sono state rilevate **17 anni** dopo l'esposizione, suggerendo che le cellule T possono fornire una protezione duratura contro la grave malattia COVID-19

Riferimenti:

-Jones JM et al. **Estimated US Infection- and Vaccine-Induced SARS-CoV-2 Seroprevalence Based on Blood Donations**, July 2020-May 2021. JAMA. 2021 Oct 12;326(14):1400-1409.

-Bar-Or A. **Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy**. Nat Med. 2021 Nov;27(11):1990-2001.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 29 marzo 2021

La lunghezza dei telomeri

Abraham Aviv del Center of Human Development and Aging, Rutgers ritiene che le diverse lunghezze dei telomeri che si riscontrano con l'invecchiamento nelle cellule immunitarie possono essere ridotte dall'azione del Sars cov2 con un incremento dell'instabilità del genoma dei T memory -CD8 che si traduce nella formazione di cellule senescenti o antiapoptotiche. Pertanto, l'attrito dei telomeri, associato a risposte immunitarie innate e adattive è da considerare come un fattore di disregolazione, è un importante segno distintivo dell'invecchiamento che può contribuire ai gravi esiti negli anziani con COVID-19. Il filo conduttore di questi meccanismi è la linfopenia, che riflette in gran parte una diminuzione del numero di cellule T CD4 / CD8 ma non di cellule B. Queste osservazioni sono coerenti con i dati secondo cui l'accorciamento dei telomeri impone un limite alla proliferazione delle cellule T suggerendo che la linfopoiesi a cellule T potrebbe bloccarsi in soggetti con telomeri corti infetti da SARS-CoV-2.

Uno studio del Dipartimento di Pneumologia, Cliniques Universitaires Saint-Luc (Bruxelles) ha dimostrato che una corte di pazienti con I telomeri corti erano predisposti ad un rischio più elevato di "malattia critica" (ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) o morte senza ICU). La lunghezza dei telomeri era correlata negativamente con la proteina C-reattiva e con il rapporto tra neutrofili e linfociti. Inoltre il tessuto polmonare di pazienti con telomeri corti mostra segni immunoistochimici di senescenza nelle cellule strutturali e immunitarie suggerendo che la lunghezza dei telomeri influenza la gravità della malattia (Froidure A 2020).

A conclusioni analoghe è pervenuto il Telomeres and Telomerase Group del Spanish National Cancer Center (CNIO) che ha dimostrato come telomeri corti compromettono la capacità rigenerativa dei tessuti e innescano la perdita dell'omeostasi tissutale. Il virus SARS-CoV-2 infetta diversi tipi di cellule, stressando il turn-over cellulare e la rigenerazione per mantenere l'omeostasi dei tessuti. È stato ipotizzato che la presenza di telomeri corti nei pazienti più anziani limiti fortemente la risposta dei tessuti all'infezione da SARS-CoV-2. I telomeri più corti sono pertanto associati a una maggiore gravità della malattia. Gli individui all'interno dei percentili inferiori della lunghezza dei telomeri e dei percentili superiori dei telomeri corti hanno un rischio maggiore di sviluppare patologie COVID-19 gravi (Sanchez-Vazquez R, 2021)

Le ricerche del team di Benetos, dell' Université de Lorraine, Inserm, DCAC, Nancy, ritiene che la linfopenia delle cellule T sia il segno distintivo del Covid-19 grave. La proliferazione delle cellule T dipende dalla lunghezza dei telomeri (TL) e i telomeri si accorciano con l'età pertanto i pazienti più anziani con Covid-19, sono quindi a più alto rischio di avere linfopenia TL-dipendente.

È stata misurata la lunghezza dei Telomere Shortest Length Assay (TeSLA) e mediante Southern blotting dei frammenti di restrizione terminale (SB) nelle cellule mononucleate del sangue periferico di 17 pazienti Covid-19 e 21 non-Covid-19, di età compresa tra 87 ± 8 (media \pm DS) e 87 ± 9 anni, rispettivamente. TeSLA rileva e misura i singoli telomeri, compresi i telomeri corti non rilevabili da SB. ; fornisce inoltre due parametri chiave: la proporzione di telomeri con lunghezze diverse (espressa in%) e la loro media, TeSLA mTL (espresso in kb). La conta dei linfociti ($10^9 / l$) era $0,91 \pm 0,42$ nei pazienti con Covid-19 e $1,50 \pm 0,50$ nei pazienti non-Covid-19

(vai al testo integrale)