

13. Agosto

a- **42** giorni dalla *“truffa elettorale perfetta”*

*Quando avete un problema
e contate sulla classe politica per risolverlo,
voi avete due problemi.
Perché non si può risolvere un problema
con la stessa mentalità che l'ha generato.*
Albert Einstein

Trained immunity (TRIM): trained immunity

*Ogni volta che impariamo qualcosa di nuovo,
noi stessi diventiamo qualcosa di nuovo.*
Leo Buscaglia

L'opinione generale secondo cui solo *l'immunità adattativa* può costruire la memoria immunologica è stata recentemente messa in discussione. Negli organismi privi di *immunità adattativa*, come nei mammiferi, il sistema immunitario innato può aumentare la resistenza alla reinfezione, un fenomeno chiamato *“immunità allenata”* o *“memoria immunitaria innata”*.

L'immunità addestrata (TRIM , *Trained immunity*) è gestita da una complessa *riprogrammazione epigenetica*, che comporta cambiamenti significativi dell'espressione genica e conseguentemente nella fisiologia cellulare che non implicano cambiamenti genetici permanenti come mutazioni e ricombinazione, che sono essenziali per *l'immunità adattativa*.

La scoperta di *un'immunità allenata* può aprire la porta a nuovi approcci vaccinali e in particolare a nuove strategie terapeutiche per il *trattamento* degli stati di immunodeficienza e *modulazione* dell'infiammazione esagerata nelle malattie autoinfiammatorie, ed in particolare nella *modulazione* di risposte immunologiche in malattie e infezioni complesse.

L'immunità addestrata descrive la capacità delle cellule immunitarie innate di sviluppare una memoria eterologa in risposta a determinate esposizioni esogene.

Il *TRIM* è stato originariamente identificato nei *monociti umani* in risposta a esposizioni microbiche, successivamente è stato associato a *specifici metaboliti* ed a *molecole segnale* correlate al pericolo e identificato come un *meccanismo essenziale* in altri sistemi immunitari (macrofagi, neutrofili, natural killer cellule e cellule dendritiche) e persino in cellule non immuni (epiteliali ed endoteliali) .

I meccanismi alla base del *TRIM* si verificano a livello della *cromatina*; nel *“sistema monocita/macrofago”* i fattori di trascrizione determinanti il lignaggio (LDTF), come **PU.1**, ne regolano il *rimodellamento*.

La stragrande maggioranza delle regioni genomiche che vengono attivate in risposta a stimoli infiammatori sono contrassegnate da motivi **LDTF** e da diverse *modificazioni istoniche post-traduzionali* .

Tuttavia, l'esposizione a determinati composti microbici può portare alla costituzione di nuovi elementi regolatori nei *monociti*, che influenzano la risposta trascrizionale ad una esposizione secondaria

Il team di **Samantha Bannister** del *Murdoch Children's Research Institute, Australia*.



Utilizzando un modello in vitro di immunità addestrata, ha dimostrato che l'esposizione a **BCG** *Bacille Calmette-Guérin* induce nei **monociti umani**. un cambiamento persistente nelle modifiche dell'istone attivo, nella *metilazione del DNA*, nella *trascrizione* e nella modifica dell'*RNA* da adenosina a inosina.

Profilando la *metilazione* del DNA dei **monociti circolanti** dai bambini nello studio clinico **“MISBAIR Melbourne infant study. BCG for allergy an infection reduction**

(Dal 2015, questo studio ha indagato se un vaccino di 100 anni sviluppato per prevenire la tubercolosi, il vaccino BCG, potrebbe anche aiutare a ridurre allergie, eczema, infezioni e asma nei neonati e nei bambini).



ha identificato una *firma di metilazione del DNA* associata a **BCG** che persisteva per più di 12 mesi dopo la vaccinazione neonatale con BCG.

I **geni** associati a questa *firma epigenetica* sono coinvolti nei percorsi di risposta virale, coerentemente con la “protezione fuori bersaglio” (non specifica) segnalata contro le infezioni virali nei neonati, adulti e anziani.

Questi risultati dimostrano chiaramente come gli “effetti fuori bersaglio” del BCG nei bambini sono accompagnati da un *rimodellamento epigenetico* dei **monociti circolanti** che dura più di 1 anno.

Focus: Il vaccino (BCG)

è uno dei vaccini più antichi ancora in uso di routine e rimane il vaccino più comunemente somministrato in tutto il mondo. Esistono diversi ceppi di **BCG** e sono utilizzati in tutto il mondo. Di solito viene somministrato alla nascita ed è più efficace nella prevenzione della tubercolosi meningea e miliare infantile.

Studi in **Guinea Bissau** e **Uganda** hanno dimostrato che la vaccinazione neonatale **BCG** conferisce *protezione contro le malattie infettive non tubercolari* nella prima infanzia

Un ampio corpus di lavori ha dimostrato che gli effetti fuori bersaglio del vaccino **BCG** sono mediati, in parte, dall'induzione del **TRIM**.

La stimolazione ex vivo dei monociti umani 3 mesi dopo la vaccinazione con **BCG** con stimoli micobatterici e non micobatterici provoca un aumento della produzione di *interferone γ (IFN γ)*, *fattore di necrosi tumorale (TNF)* e *interleuchina-1 β (IL-1 β)*

Questa risposta proinfiammatoria delle citochine è accompagnata da cambiamenti a livello del genoma nella modifica dell'istone H3K27ac e dall'arricchimento di H3K4me3 a livello dei promotori di *TNF* e *IL-6*.

Un anno dopo la vaccinazione con **BCG**, gli effetti sui **monociti circolanti** rimangono evidenti, con una maggiore espressione superficiale dei **marcatori di attivazione CD11b, recettore Toll-like 4 e recettore del mannosio**. Ulteriori studi hanno dimostrato che l'induzione del **TRIM** mediante la vaccinazione **BCG** comporta cambiamenti trascrittomici a lungo termine nelle cellule staminali ematopoietiche e nelle cellule progenitrici (HSPC) che sono veicolate epigeneticamente ai monociti periferici a livello di accessibilità della cromatina.

Considerazioni:

Questo studio, elegante e ben costruito, applica un approccio multi-omico a decorso temporale in un modello TRIM ex vivo per mappare la serie di eventi epigenetici e trascrizionali che si verificano nei monociti umani durante l'esposizione a due diversi ceppi di vaccino BCG.

Inoltre dallo studio clinico MIS BAIR confronta l'intero genoma (EWAS) per misurare i cambiamenti di metilazione del DNA dell'intero genoma nei monociti circolanti (CD14^{+/low}, CD16^{+/-}) da **130 bambini** (63 vaccinati con BCG e 67 non-BCG abbinati -controlli vaccinati), 14 mesi (intervallo, da 12 a 24 mesi) dopo la vaccinazione.

Il dato rilevante finale è che identifica una **firma IFN** prominente nei geni addestrati da BCG in vitro e nella firma **di metilazione del DNA** a lungo termine nei monociti circolanti periferici.

Allegato : MISBAIR

Fino agli anni '80, ai bambini australiani veniva somministrato il vaccino Bacille Calmette-Guérin (BCG) per prevenire la tubercolosi (TB). L'amministrazione di routine è stata interrotta a causa della bassa prevalenza di tubercolosi nel paese.

Tuttavia, il BCG viene ancora somministrato a oltre 120 milioni di bambini in tutto il mondo ogni anno. Nei paesi ad alta mortalità, la vaccinazione neonatale BCG è associata a un dimezzamento della mortalità nel primo anno di vita. La ricerca mostra anche che il vaccino di 100 anni aumenta l'immunità per proteggere dalle infezioni virali respiratorie.

Per saperne di più, nel 2015, il Murdoch Children's Research Institute ha lanciato il processo MIS BAIR guidato dal capo investigatore, il professor Nigel Curtis. Il team di studio globale sta esplorando gli effetti di potenziamento immunitario del BCG nei bambini di Melbourne e se questo vaccino può ridurre il rischio di malattie come l'allergia alimentare, l'eczema e l'asma.

In definitiva, comprendendo gli effetti "fuori bersaglio" del vaccino BCG, lo studio potrebbe cambiare la traiettoria della salute dei bambini e contribuire a ridurre le allergie e le infezioni infantili.

Finanziato dal National Health and Medical Research Council (NHMRC), lo studio randomizzato controllato MIS BAIR ha reclutato oltre 1200 bambini di cui la metà ha ricevuto il vaccino BCG entro 10 giorni dalla nascita. Gli investigatori hanno studiato le differenze tra i due gruppi durante il primo anno di vita, cercando le cause e i segni di allergia alimentare, eczema e infezioni.

Grazie al finanziamento aggiuntivo del National Health and Medical Research Council (NHMRC), la seconda parte dello studio estende il progetto originale MIS BAIR. Il gruppo di studio ha

continuato a confrontare i bambini nei due gruppi originali fino all'età di cinque anni, osservando gli stessi risultati clinici con l'aggiunta dell'asma.

Quanto è comune l'allergia infantile in Australia?

Le malattie allergiche sono aumentate drammaticamente negli ultimi decenni in Australia. In effetti, ora abbiamo le tariffe documentate più alte in tutto il mondo.

Quasi un terzo dei bambini ha sofferto di eczema entro i 12 mesi di età.

Uno su 10 avrà un'allergia ad almeno un alimento a un anno di età.

Un australiano su 10 soffre di asma.

Il vaccino BCG è usato per prevenire la tubercolosi (TB). Somministrato alla nascita, è uno dei vaccini più antichi, più utilizzati e ben tollerati.

Il vaccino viene somministrato di routine ai bambini in molti paesi sviluppati, tra cui l'Irlanda e alcune parti del Regno Unito e dell'Europa. Questo vaccino non viene più somministrato di routine in Australia, poiché siamo fortunati ad avere tassi di tubercolosi molto bassi.

Il BCG può ridurre l'allergia e l'infezione?

È stato scoperto che il vaccino BCG ha effetti benefici sul sistema immunitario oltre al suo effetto protettivo contro la tubercolosi.

Gli studi suggeriscono che il vaccino può aiutare a prevenire le infezioni e ridurre le malattie allergiche come eczema, allergie alimentari, febbre da fieno e asma.

Riferimento

Bannister S et al , **Neonatal BCG vaccination is associated with a long-term DNA methylation signature in circulating monocytes.** Sci Adv. 2022 Aug 5;8(31):eabn4002.

A chi legge

Le references relative in estenso non sono riportate in quanto la stesura di questo report è avvenuta in un *località di vacanza web-free* . Tuttavia sono facilmente rintracciabili nelle reference generali del lavoro di Samantha Bannister su indicato.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 13 agosto

Due è meglio di uno?

Dan Barouch del Beth Israel Deaconess Medical Center, che ha contribuito a sviluppare il vaccino monodose COVID-19 prodotto da Johnson & Johnson ritiene che "Due vaccini diversi possono essere più potenti di entrambi i vaccini da soli. Questa che mi viene da definire come una "complicità vaccinale" tra la preveggenza e il caso" ha un suo rationale che si basa sull'idea (ancora tutta da dimostrare) che la "miscelazione" di due tipi di vaccino differenti potrebbe fornire al sistema immunitario modi alternativi per riconoscere un agente patogeno.

Mentre i vaccini mRNA sono bravi nell'indurre risposte anticorpali e i vaccini basati su vettori sono migliori nell'attivare le risposte delle cellule T", Matthew Snape, dell'Università di Oxford, concorda sul fatto che i primi risultati su l'impiego di Vaccini combinato finora sono "promettenti", ma non ci dicono se i miglioramenti riportati nella risposta delle cellule T derivi da intervalli di dose più lunghi piuttosto che dalla miscelazione. Queste prime verifiche sono intrinsecamente imperfette perché non sono progettati per valutare la protezione effettiva contro il COVID-19. Per definire una reale protezione bisognerebbe monitorare grandi gruppi che ricevono diverse combinazioni di vaccini e verificare chi viene infettato in uno spazio temporale più ampio. Inoltre molte delle remore nascono sempre dall'irrisolto problema ovvero se le misurazioni di anticorpi e cellule T eseguiti in vitro corrispondano ad una effettiva protezione nella vita

reale , al momento non esistono studi che dimostrano “al di là di ogni ragionevole dubbio” una reale correlazione tra in vitro ed in vivo. In vivo veritas! Ho usato il termine “preveggenza” perché i risultati scientifici sono legati a doppio filo alle influenze e ai condizionamenti politici.

La Spagna ha autorizzato la miscelazione dei due vaccini per le persone di età inferiore ai 60 anni. Altri paesi che hanno posto limiti di età al vaccino AstraZeneca, tra cui Canada, Germania, Francia, Norvegia e Danimarca, hanno formulato raccomandazioni simili. Il team di Snape sta analizzando studiando otto permutazioni indotte dai vaccini in circa 100 persone che hanno ricevuto una prima dose di AstraZeneca o del vaccino Pfizer-BioNTech, seguita da una dose dello stesso vaccino o del contrario, con intervalli di 4 o 12 settimane. I risultati preliminari pubblicati su The Lancet il mese scorso riportano che le persone che hanno ricevuto il vaccino mRNA solo 4 settimane dopo l'AstraZeneca sono andati incontro a molti più effetti collaterali rispetto a coloro che hanno ricevuto due dosi dello stesso vaccino.

Devono ancora ad oggi pubblicati i dati annunciati relativi alla risposta immunitaria . Intanto il programma si è ampliato per includere le seconde dosi del vaccino mRNA di Moderna e il vaccino proteico spike diretto di Novavax. Il progetto mira ad includere anche vaccini ampiamente utilizzati al di fuori dell'Europa come quelli che si basano su copie inattivate di SARS-CoV-2, sviluppate da aziende cinesi, e una formulazione russa che utilizza diversi adenovirus in due dosi.

Può essere interessante ritornare ad analizzare l'intera problematica in maniera più approfondita:

16.06.21: Vaccinazioni eterologhe perplessità e domande: il paradosso di Hoskins? (parte prima)

17.06.21: Vaccinazioni eterologhe perplessità e domande: come interpreteremo i test sierologici ? (parte seconda)

18.06.21: Vaccinazioni eterologhe perplessità e domande: la neutralizzazione anticorpale.(parte terza)

19.06.21: Vaccinazioni eterologhe perplessità e domande: l'immunità di gregge. (parte quarta)

03.07.21: Vaccini COVID mix-and-match: l'unione fa la forza o la forza dell'unione?