

27. Ottobre

## Il COVID-19 severo induce disregolazione della pressione sanguigna attraverso la produzione di autoanticorpi contro l'angiotensina II

*La tensione è sempre causata da possibilità ipotetiche e non esistenziali.*

*Nel presente non esiste alcuna tensione, la tensione è sempre orientata verso il futuro.*

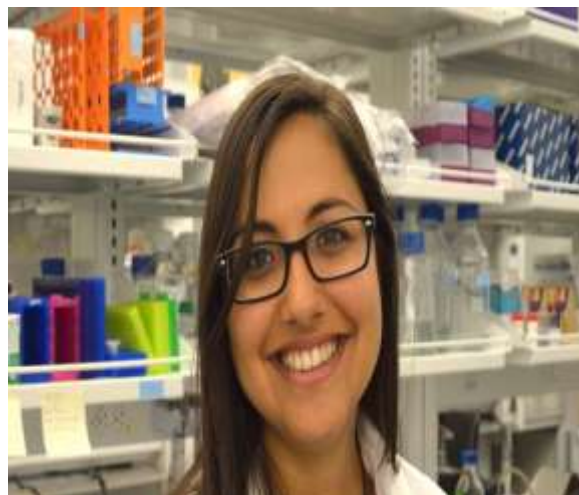
Osho

È stato dimostrato che l'infezione da SARS-CoV-2 induce un'ampia e complessa **disregolazione immunitaria**, inclusa la generazione di **risposte autoanticorpali** ad ampio raggio. Ad esempio, è stato dimostrato che la generazione di **autoanticorpi** contro i **fosfolipidi** contribuisce aumentare i disturbi della **coagulazione** e quelli contro gli **interferoni di tipo I** al una **ridotta risposta immunitaria** alle infezioni

È noto che l'infezione da SARS-CoV-2 può portare anche ad una significativa **disregolazione della tensione vascolare, infiammazione endoteliale ed a un aumentato rischiotrombosi**, presumibilmente attraverso il miglioramento dell'endocitosi di **ACE2** e quindi la conseguente riduzione della sua presenza sulla superficie cellulare

*E' ormai accertato che nella Sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), il virus causale della malattia di coronavirus 2019 (COVID-19), infetta le cellule legandosi all'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2) tramite il dominio di legame del recettore (RBD) della Spike protein. ACE2 è un enzima espresso sulla superficie delle cellule epiteliali alveolari e delle cellule endoteliali vascolari tra gli altri, che svolge un ruolo importante nella regolazione della pressione sanguigna (BP) convertendo il peptide vasocostrittore angiotensina II (AngII) nel peptide vasopressore angiotensina -(1-7)*

Il team di **Priscilla Briquez** della *Pritzker School for Molecular Engineering dell'Università di Chicago*.



nel report **Briquez PS et al. Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with blood pressure dysregulation and disease severity. Sci Adv. 2022 Oct 7;8(40):eabn3777**

Ha dimostrato come l'infezione da SARS-CoV-2 sia in grado di indurre **autoanticorpi** contro il **peptide AngII**. In seguito al legame simultaneo di SARS-CoV-2 e **AngII** con **ACE2** si realizza una **cofagocitosi** da parte delle cellule presentanti l'antigene, fornendo così un forte adiuvante

immunitario (le molecole del virus) *all'autopeptide AngII*, determinando una **anti- Risposta autoimmune AngII**

Inoltre, ha chiaramente dimostrato, l'esistenza di un **mimetismo di epitopi** tra un *dominio sulla proteina Spike* e **AngII**, in base al loro legame condiviso con **ACE2**.

L'induzione di **anticorpi anti-AngII** nei pazienti con COVID-19, è in grado di interferire con l'elaborazione di **AngII** da parte dell'**ACE2** e la segnalazione ai suoi recettori, *contribuendo alla disregolazione della tensione vascolare* e al peggioramento della sindrome da distress respiratorio acuto.

Questo studio osservazionale è stato condotto utilizzando il siero di pazienti ospedalizzati con COVID-19 che presentavano autoanticorpi indotti, indipendentemente dai livelli di **anti-RBD**.

La loro presenza ed i loro livelli erano fortemente correlati con *disregolazione pressoria e scarsa ossigenazione*. Ha infine dimostrato l'esistenza di una *reattività crociata* di alcuni anticorpi tra **AngII** e la proteina Spike, suggerendo l'omologia dell'epitopo immunitario tra queste molecole.

#### **In sintesi:**

i pazienti con sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e con distress respiratorio severo presentano una *disregolazione della pressione sanguigna* e un elevato rischio di trombosi.

Si pensa che ciò sia associato a un'attività ridotta dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (**ACE2**), che è il principale recettore di ingresso di SARS-CoV-2 e che regola anche strettamente la pressione sanguigna convertendo il peptide vasocostrittore *angiotensina II (AngII)* in un peptide vasopressore.

Lo studio riporta come una percentuale significativa di pazienti ospedalizzati con COVID-19 ha sviluppato autoanticorpi contro **AngII**, la cui presenza è correlata a una minore ossigenazione del sangue, una disregolazione della pressione sanguigna e una gravità generale della malattia più elevata. Gli **anticorpi anti-AngII** possono svilupparsi in seguito a una reazione immunitaria specifica alle proteine SARS-CoV-2 Spike o dominio di legame del **recettore (RBD)**, a cui possono legarsi in modo incrociato, suggerendo un mimetismo di epitopi tra **AngII** e **Spike/RBD**.

Questi risultati forniscono informazioni importanti su come una reazione immunitaria contro SARS-CoV-2 può compromettere la regolazione della pressione sanguigna.

#### **Nel dettaglio:**

1. Gli autoanticorpi possono essere generati contro **AngII**, un regolatore chiave della tensione vascolare.
2. La generazione di **autoanticorpi anti-AngII** è correlabile alla gravità della malattia, come riflesso nella disregolazione della tensione vascolare e nella minore ossigenazione del sangue.
- 3- Gli autoanticorpi **anti-AngII**, anche se a basso legame, potrebbero essere in grado di interferire con la segnalazione tra **AngII** e i suoi recettori **AT1** e **ACE2**.
4. I pazienti con COVID-19 hanno anche dimostrato di sviluppare autoanticorpi contro **AT1** e **ACE2**, che erano correlati in modo simile con un aumento delle risposte proinfiammatorie e una maggiore gravità della malattia

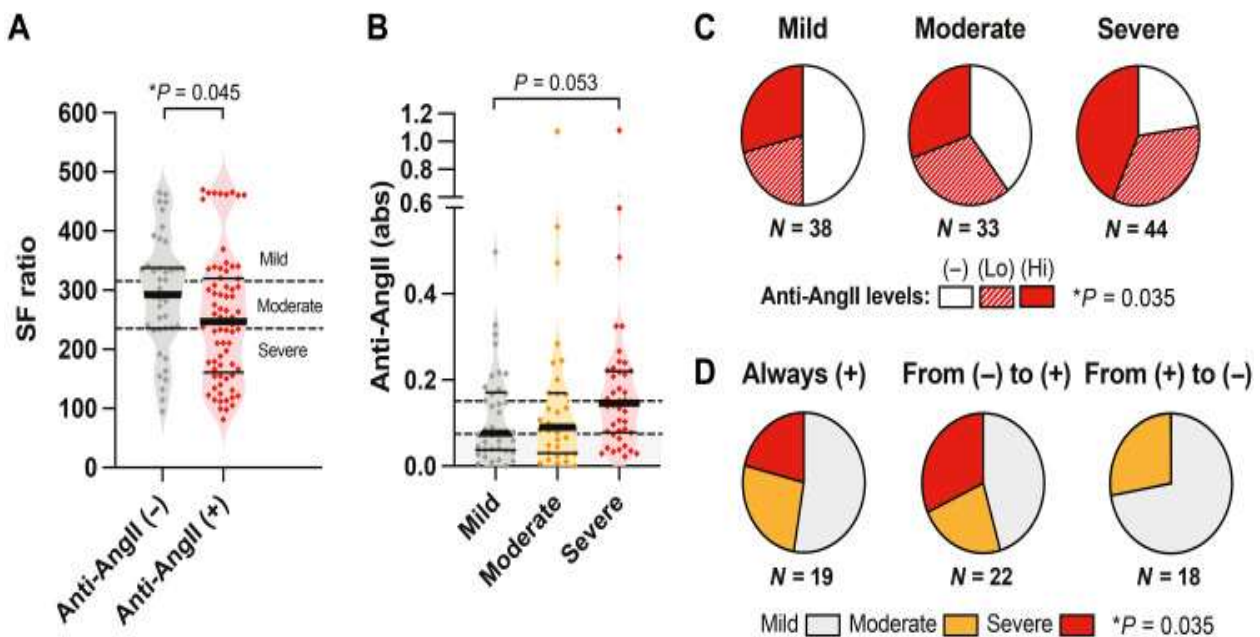
#### **Considerazioni conclusive**

Poiché anticorpi contro **AT1** e **ACE2** sono stati osservati anche in pazienti affetti da altre patologie vascolari, in particolare nella **HTN maligna o nella vasculopatia costrittiva**, una quantificazione

sistematica degli autoanticorpi contro le molecole chiave della via renina-angiotensina (cioè, *AngII*, *AT1* e *ACE2*), in malattie caratterizzate da disregolazione vascolare, incluso COVID-19, rivela un'etiologia autoimmune sottostante comune.

Infine, gli epitopi immunitari di Spike evidenziati potrebbero condividere l'omologia strutturale con *AngII*, fornendo approfondimenti molecolari sui meccanismi immunitari che potrebbero portare alla generazione di **autoanticorpi anti-AngII** in seguito all'infezione da SARS-CoV-2.

**Gli autoanticorpi anti-AngII sono correlati con una ridotta saturazione pulsossimetrica SpO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> (rapporto SF) nei pazienti ospedalizzati con COVID N = 115).**



La soglia grigia indica la positività dell'anti-AngII.

( **A** ) Rapporto SF dei pazienti con COVID che sono negativi (-) o positivi (+) per autoanticorpi anti-AngII (test di Mann-Whitney). I valori del rapporto SF sono usati per definire la malattia gravità come lieve, moderata o grave

( **B** ) Livelli di anticorpi anti-AngII in pazienti affetti da forma lieve, moderata o grave di COVID, come definito in base ai valori del rapporto SF (test di Kruskal-Wallis con posttest di Dunn).

( **C** ) Percentuale di pazienti con livelli negativi (-), bassi (Lo) o alti (Hi) di anticorpi anti-AngII in base alla gravità della loro malattia ( test  $\chi^2$  ).

( **D** ) Dei 75 pazienti con COVID che sono stati analizzati più volte dopo i sintomi, percentuale di pazienti con malattia grave, moderata o lieve tra i pazienti che erano sempre anti-AngII(+) durante il ricovero [sempre (+), a sinistra], pazienti che erano anti-AngII (-) che si sono trasformati (+) durante il ricovero [da (-) a (+), al centro] e pazienti che erano anti-AngII (+) e che sono diventati (-) durante il ricovero [ da (+) a (-), a destra].

## Lecture consigliate

Byrnes JR et al. **Competitive SARS-CoV-2 Serology Reveals Most Antibodies Targeting the Spike Receptor-Binding Domain Compete for ACE2 Binding.**

mSphere. 2020 Sep 16;5(5):e00802-20.

E' presentato un test sierologico efficiente e competitivo che può determinare simultaneamente la sieroreattività di un individuo contro la proteina Spike SARS-CoV-2 e determinare la proporzione di anticorpi anti-Spike che bloccano l'interazione con l'enzima di conversione dell'angiotensina umano 2 (ACE2) richiesto per l'ingresso virale. In questo approccio basato sull'uso di saggi di immunoassorbimento enzimatico (ELISA), presentiamo antigeni contenenti il dominio di legame del recettore della proteina Spike virale ripiegati in modo nativo (RBD) tramite interazioni avidina-biotina. I sieri vengono quindi messi in competizione con ACE2-Fc solubile, o con una sua variante ad affinità più elevata, per determinare la proporzione di anticorpi anti-RBD bloccanti ACE2. La valutazione dei sieri di 144 pazienti affetti da SARS-CoV-2 ha infine rivelato che una proporzione notevolmente consistente ed elevata di anticorpi nel pool anti-RBD ha preso di mira l'epitopo responsabile del coinvolgimento di ACE2 ( $83\% \pm 11\%$ ; inibizione del segnale dal 50% al 107% in la nostra coorte più numerosa), sottolineando ulteriormente l'importanza di adattare i vaccini per promuovere lo sviluppo di tali anticorpi

Lai YC et al. **Antigenic Cross-Reactivity Between SARS-CoV-2 S1-RBD and Its Receptor ACE2.** Front Immunol. 2022 May 4;13:868724.

I risultati suggeriscono che gli anticorpi anti-S1-RBD cross-reattivi ACE2 possono essere indotti durante l'infezione da SARS-CoV-2 a causa della potenziale reattività crociata antigenica tra S1-RBD e il suo recettore ACE2. L'interazione proteina-proteina tra ACE2 e il mAb 127 ad alta affinità è stata analizzata mediante HDX-MS e visualizzata mediante imaging di microscopia elettronica a trasmissione a colorazione negativa combinata con docking antigene-anticorpo. Insieme, i nostri risultati suggeriscono che gli anticorpi anti-S1-RBD cross-reattivi ACE2 possono essere indotti durante l'infezione da SARS-CoV-2 a causa della potenziale reattività crociata antigenica tra S1-RBD e il suo recettore ACE2. L'interazione proteina-proteina tra ACE2 e il mAb 127 ad alta affinità è stata analizzata mediante HDX-MS e visualizzata mediante imaging di microscopia elettronica a trasmissione a colorazione negativa combinata con docking antigene-anticorpo.

Verma S et al. **Mutation informatics: SARS-CoV-2 receptor-binding domain of the spike protein.** Drug Discov Today. 2022 Oct;27(10):103312.

La sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) subisce mutazioni ad alta velocità e con frequente riassortimento genetico (deriva/spostamento antigenico), portando a variabilità nei bersagli. Il dominio di legame del recettore (RBD) della proteina spike (S) ha un ruolo importante nel legame di SARS-CoV-2 con l'enzima di conversione dell'angiotensina umana 2 (ACE2). Le mutazioni all'RBD influenzano l'interazione di legame all'interfaccia SARS-CoV-2 S-ACE2 e influiscono sulla patogenicità virale. Il lavoro discute le diverse mutazioni segnalate di preoccupazione in RBD, cambiamenti caratteristici fisico-chimici risultanti da amminoacidi mutati e il loro effetto sul legame tra RBD e ACE2.

### Ai lettori di versonondove che credono di avere un gatto

E' dedicato il report allegato di **David Grimm**

Non è possibile possedere un gatto. Nella migliore delle ipotesi si può essere con loro soci alla pari. Non si possiede mai un gatto. *Semmai si è ammessi alla sua vita, il che è senz'altro un privilegio.* (Beryl Reid)

David Grimm

## I gatti reagiscono alle "chiacchiere infantili" ma solo dai loro proprietari

Science 24 ottobre



"Whooo è un bravo ragazzo?" "Whooo è un bel gattino?" Quando si tratta di comunicare con i nostri animali domestici, la maggior parte di noi non può fare a meno di parlare con loro come se fossero bambini. Alziamo la voce in alto, estendiamo le nostre vocali e facciamo domande brevi e ripetitive. Ai cani sembra piacere. È molto più probabile che prestino attenzione a noi quando usiamo questo "discorso del caregiver", ha dimostrato la ricerca. Ora, gli scienziati hanno scoperto che lo stesso vale per i gatti, anche se solo quando il loro proprietario parla. Il lavoro aggiunge la prova che i gatti, come i cani, possono legarsi a noi in alcuni degli stessi modi in cui fanno i bambini.

"È uno studio affascinante", afferma Kristyn Vitale, comportamentista animale ed esperta di cognizione felina all'Unity College, che non è stata coinvolta nel lavoro. "Supporta ulteriormente l'idea che i nostri gatti ci ascoltino sempre."

Charlotte de Mouzon aveva una ragione pratica per entrare in questa linea di ricerca. Etologa dell'Università di Paris Nanterre, in precedenza era stata una comportamentista felina, consultandosi con i proprietari su come risolvere qualsiasi cosa, dai problemi della lettiera al comportamento aggressivo. "A volte le persone mi chiedevano, 'Quali sono le prove scientifiche dietro i tuoi approcci?'" dice. "Ero frustrato dal fatto che non fossero stati condotti studi sul comportamento dei gatti in Francia". Così, ha iniziato un dottorato di ricerca. e presto studiò la comunicazione gatto-uomo. Come primo passo, de Mouzon ha confermato ciò che la maggior parte dei proprietari di gatti già sa: ci immergiamo in "chiacchiere" quando ci rivolgiamo ai nostri amici felini, un'abitudine de Mouzon è colpevole di se stessa. "Come va, piccoli miei?" si ritrova a chiedere con voce acuta quando saluta i suoi due gattini, Mila e Shere Khan.

Ma i gatti, come i cani, rispondono davvero di più a questo "discorso diretto dai gatti"? Per scoprirlo, de Mouzon ha reclutato 16 gatti e i loro proprietari, studenti della Alfort National Veterinary School, appena fuori Parigi. Poiché può essere difficile lavorare coi gatti de Mouzon li ha studiati su un prato adatto ai felini, convertendo una stanza comune nel dormitorio degli studenti in un laboratorio di comportamento animale improvvisato pieno di giocattoli, una lettiera e posti dove nascondersi.

Gli studenti hanno portato i loro gatti nella stanza e si sono seduti in silenzio con loro mentre de Mouzon ha riprodotto una serie di registrazioni da un altoparlante. In un set, il gatto ha sentito il suo proprietario pronunciare cinque frasi, come "Vuoi giocare?" o "Vuoi una sorpresa?"

Le prime tre frasi erano in un discorso "diretto da un adulto", registrato quando il proprietario le ha pronunciate a de Mouzon come se stessero conversando con un essere umano adulto. La quarta frase era nel discorso diretto dai gatti, mentre la quinta tornava al discorso diretto dagli adulti. L'approccio, che è stato utilizzato anche per verificare se i gatti conoscono i loro nomi è progettato per verificare se quella quarta frase cattura l'attenzione del felino.

Quando i cani sentono un discorso "diretto dal cane", le loro reazioni sono inconfondibili. Girano il collo o alzano la testa. I gatti tendono ad essere più sottili. Per valutare le loro reazioni nello studio, de Mouzon ha calcolato un punteggio in base alle risposte dei felini, ad esempio, girando leggermente le orecchie o la testa verso il suono, o mettendo in pausa la loro autopulizia, classificandoli da zero a 20, con 20 che indica la massima reazione al suono. Quando i gatti hanno sentito le prime tre frasi dai loro proprietari nel discorso diretto da adulti, sono diventati gradualmente sempre meno reattivi, iniziando con un punteggio di reazione medio di 13 e scendendo a una media di quattro. Tuttavia, quando de Mouzon ha suonato la quarta frase, quella nel discorso diretto dai gatti, i punteggi medi delle reazioni dei gatti sono saliti a 14 e i suoi colleghi riferiscono oggi in *Animal Cognition* . Il punteggio è sceso di nuovo a circa sei quando gli animali hanno ascoltato la quinta registrazione diretta da adulti.

Al contrario, quando de Mouzon ha eseguito lo stesso esperimento con la voce di uno sconosciuto, i punteggi delle reazioni dei gatti sono iniziati di nuovo nella fascia alta (circa 15), ma non si sono mai ripresi dopo essere scesi a circa cinque, anche quando lo sconosciuto ha usato il linguaggio diretto dal gatto . I cani, d'altra parte, si ravvivano anche se interpellati da uno sconosciuto.

Ciò potrebbe essere dovuto al fatto che i nostri compagni canini sono molto più abituati a sentire le voci di molte persone diverse, ipotizza de Mouzon. Anche uno sconosciuto al parco potrebbe tubare con loro in chiacchiere. "I gatti non si comportano allo stesso modo con tutti", dice Vitale. "Dipende dal loro rapporto con quella persona". I risultati, dice de Mouzon, suggeriscono che i gatti, come i cani, potrebbero capire che il loro rapporto con noi è simile a quello di un genitore e del loro bambino. "Noi siamo i caregiver: possono percepirlo", dice. "Riflette e rafforza quel legame".

Questa comunicazione non è solo una strada a senso unico. Anche i gatti hanno cambiato il modo in cui "parlano" per noi. I gatti adulti non miagolano quasi mai a nessuna creatura oltre agli umani, ad esempio, e le loro fusa sembrano aver evoluto una componente ad alta frequenza che evoca i pianti dei bambini umani, tanto meglio per attirare la nostra attenzione. Le persone potrebbero aver trovato il proprio modo di parlare con i gatti, a quanto pare, ma anche i gatti rispondono.



**David Grimm** è l'editore di notizie online di *Science* . Scrive anche per la rivista, dove si occupa di benessere degli animali, diritti degli animali e scienza di cani e gatti. Ha conseguito una laurea in biochimica e biologia cellulare presso l'Università della California, San Diego, e un dottorato di ricerca in genetica alla Yale University. Grimm è il vincitore dell'Animal Reporting Award 2010 dal National Press Club. Nel 2009, una delle sue storie per la *scienza* , "[The Mushroom Cloud's Silver Lining](#)", è stata pubblicata su *The Best American Science and Nature Writing 2009* . I suoi scritti sono apparsi su *The New York Times* , *The Wall Street Journal* , *The Washington Post* , *Slate* , *BuzzFeed* e una varietà di altre pubblicazioni. Insegna giornalismo scientifico alla Johns Hopkins University. Grimm è l'autore di [Citizen Canine: Our Evolving Relationship with Cats and Dogs](#) , che ripercorre l'evoluzione degli animali domestici dagli animali selvatici ai membri della famiglia.

## **Un anno fa... Baedeker/Replay del 27 ottobre**

### *Gravidanza, COVID-19 e vaccini un problema "al femminile"*

Durante la pandemia di coronavirus del 2019 (COVID-19), numerosi studi hanno esplorato le risposte immunitarie innate e adattative all'infezione da SARS-CoV-2 e alla vaccinazione in diverse coorti cliniche; tuttavia, relativamente pochi studi hanno incluso nell'osservazione donne in allattamento e in gravidanza, una popolazione altamente vulnerabile allo sviluppo di un COVID-19 grave. Le donne in gravidanza sono state messe da parte durante gli studi clinici che alla fine hanno portato all'approvazione dei vaccini mRNA-1273 e BNT162b2 SARS-CoV-2. Il team di Gray KJ del Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School nel mese di settembre ha pubblicato su *Am J Obstet Gynecol.* uno studio finalizzato a valutare l'immunogenicità e la reattogenicità della vaccinazione con RNA messaggero anti coronavirus 2019 in una coorte di 131 vaccinate in età riproduttiva (84 donne in gravidanza, 31 in allattamento e 16 donne non gravide) arruolate in uno studio prospettico presso 2 centri medici accademici (Gray KJ 2021)

#### **Lo studio riporta come:**

- I titoli anticorpali indotti dal vaccino erano equivalenti nelle donne in gravidanza e in allattamento rispetto alle donne non gravide
- Tutti i titoli erano significativamente più alti di quelli indotti dall'infezione da coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave durante la gravidanza (P)
- Gli anticorpi generati dal vaccino erano presenti in tutti i campioni di sangue del cordone ombelicale e latte materno.
- I titoli anticorpali neutralizzanti erano inferiori nel cordone ombelicale rispetto ai sieri materni, sebbene questo risultato non abbia raggiunto una significatività statistica. Inoltre la seconda dose di vaccino (dose boost) aveva aumentato l'immunoglobulina G specifica del coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave, ma non l'immunoglobulina A, nel sangue materno e nel latte materno. Non sono state notate differenze nella reattogenicità tra i gruppi.

La conclusione dello studio era che i vaccini RNA messaggero per la malattia del coronavirus erano in grado di generare una robusta immunità umorale nelle donne in gravidanza e in allattamento, con immunogenicità e reattogenicità simili a quelle osservate nelle donne non gravide. Le risposte immunitarie indotte dal vaccino erano statisticamente significativamente maggiori della risposta all'infezione naturale. Il trasferimento immunitario ai neonati è avvenuto attraverso la placenta e il latte materno. Il dato che le donne in gravidanza sono state storicamente escluse dalla maggior parte degli studi clinici, limita enormemente lo sviluppo di terapie e la nostra comprensione di come le diverse fasi della gravidanza modulano le risposte immunitarie alle infezioni e alle vaccinazioni

L'obiettivo prioritario della ricerca clinica durante la gravidanza è trovare modi e regolamentati, attentamente controllati e moralmente responsabili per generare prove su come prevenire in modo efficace e sicuro le malattie o curare le persone malate. La ricerca preferisce escludere donne incinte e neonati dagli studi, anche laddove vi sia la possibilità evidente per loro di beneficiare dell'intervento dello studio. Le obiezioni includono la vulnerabilità delle donne in gravidanza, la farmacocinetica alterata e il rischio di effetti avversi, con la necessità di bilanciare i potenziali rischi materni e fetali e i benefici della partecipazione alla ricerca. Sebbene le obiezioni possano essere valide, tuttavia la mancata esecuzione della ricerca amplifica quello che dovrebbe essere un rischio attentamente controllato durante la ricerca, spingendo questo rischio nel contesto clinico e, successivamente, ponendo una sfida alla medicina che deve affrontare decisioni terapeutiche per pazienti in gravidanza con prove limitate di efficacia e sicurezza. I potenziali benefici di un'equa inclusione negli studi clinici superano i potenziali rischi (Kaye DK 2019). Durante la gravidanza si verificano cambiamenti immunologici significativi per consentire la crescita dell'innesto fetale. Tuttavia, si verificano anche ulteriori adattamenti immunologici locali e sistemici, che consentono al sistema immunitario materno di continuare a proteggere la diade dagli invasori estranei sia durante la gravidanza che dopo la nascita attraverso l'allattamento.

Questo sottile equilibrio di tolleranza e immunità, insieme ai cambiamenti fisiologici e ormonali, contribuisce ad aumentare la suscettibilità a particolari infezioni in gravidanza, inclusa la malattia COVID-19 grave. Se questi cambiamenti rendano anche le donne in gravidanza meno reattive alla vaccinazione o inducano risposte immunitarie alterate alla vaccinazione è una domanda parzialmente inevasa. Per definire olisticamente i potenziali cambiamenti nella risposta al vaccino durante la gravidanza e l'allattamento, il team di Caroline Ateyo del Ragon Institute, Harvard ha approfondito la risposta al vaccino umorale in un gruppo di donne in gravidanza e in allattamento e controlli di pari età non gravide. I titoli specifici del vaccino risultarono comparabili, anche se leggermente inferiori, tra donne in gravidanza e in allattamento, rispetto ai controlli non gravide.

Tra le donne in gravidanza, sono stati trovati titoli e funzioni anticorpali più elevati in quelle vaccinate con il vaccino Moderna. Le funzioni di legame FcR ed effetto anticorpale sono state indotte con cinetica ritardata sia nelle donne in gravidanza che in allattamento rispetto alle donne non gravide. Il potenziamento dell'anticorpo ha portato a titoli di legame di FcR elevati nel latte materno. Questi dati indicano una resistenza immunitaria per generare anticorpi altamente infiammatori durante la gravidanza e l'allattamento e la necessità fondamentale di seguire le tempistiche prime/boost in questa popolazione vulnerabile per garantire la piena immunità.(Ateyo C 2021) Le risposte all'interferone sono state interpretate come....

**(Per continuare vai all'originale)**