

16. Febbraio

IgG4: è buono, cattivo o un “ misunderstood “?

L'intollerabile lotta con le parole e col loro significato.
Thomas Stearns Eliot

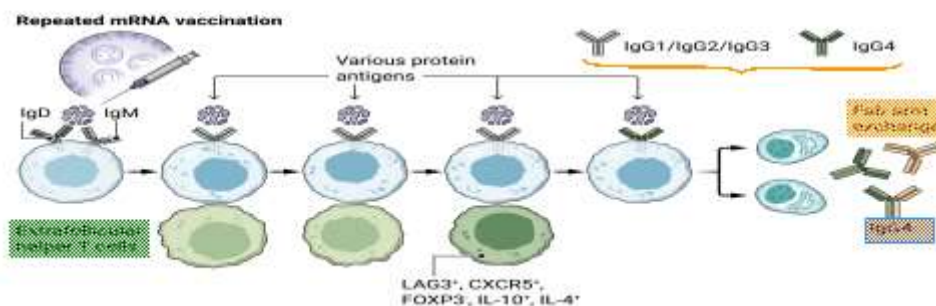
In un recente articolo pubblicato su *Science Immunology*, il team del *Institut für klinische und molekulare Virologie di Erlangen-Nürnberg* coordinato da **Paul Irrgang** ha dimostrato che la somministrazione di tre dosi di un **vaccino a mRNA** che codifica per l'antigene SARS-CoV-2 Spike alla fine si traduce in un aumento della proporzione di anticorpi antigene-specifici del sottotipo **IgG4**, ma gli anticorpi **IgG4 non sono stati indotti** dopo un **vaccino vettore adenovirale**
Irrgang P et al. Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci Immunol.* 2023 Jan 27;8(79):eade2798.

Questi risultati impongono una riconsiderazione di alcuni meccanismi immunitari fondamentali unici per il sistema immunitario umano, ma sollevano anche questioni che possono (o meno) avere rilevanza pratica in termini di vaccinologia e salute pubblica.

L'IgG4 umana costituisce circa dal **3 al 6%** di tutte le IgG umane e rimane poco conosciuta da un punto di vista evolutivo e funzionale

Negli ultimi decenni sono state ottenute numerose informazioni sulle **IgG4**, in gran parte grazie al lavoro pionieristico di **Rob Aalberse** del *Sanquin and Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam* (**vedi allegato**)

Induzione di IgG4

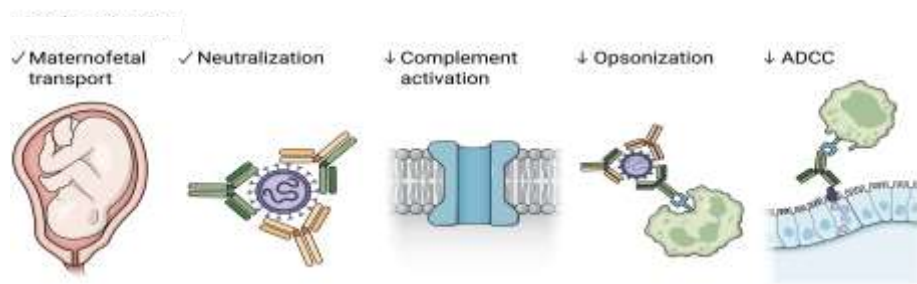


Induzione di IgG4 da parte dell'antigene persistente (o dosi ripetute di un immunogeno proteico o glicoproteico) e da cellule T helper extrafollicolari che secernono **IL-10 e IL-4**.
La molecola IgG4 mostrata in basso a destra del pannello superiore è stata sottoposta a "Fab arm exchange".

Ora sappiamo che le differenze strutturali in un loop nel dominio CH2 di IgG4 (rispetto a IgG1) compromettono il suo legame con C1q e con la maggior parte dei recettori Fc attivanti. Ciò ha portato a ritenere che **l'IgG4 possa essersi evoluto per smorzare l'infiammazione** e funzioni essenzialmente come un pozzo di antigene. Inoltre, un'arginina specifica (R409) nel dominio CH3 di IgG4 (rispetto a IgG1) compromette l'accoppiamento CH3:CH3; questo accoppiamento compromesso combinato con la labilità dei

ponti disolfuro intercatena nella regione cerniera (a causa di una [serina in posizione 228](#) che sostituisce una prolina trovata in IgG1), facilita la dissociazione di IgG4 in mezza molecole costituite da una catena pesante con la catena leggera associata .

Funzionalità della IgG4



Funzionalità delle IgG4 umane rispetto ad altre sottoclassi di IgG umane. Sebbene l'IgG4 sia trasportata efficacemente attraverso la placenta e si neutralizzi con alta efficienza, gli anticorpi IgG4 non si legano bene ai recettori Fc attivanti e al C1q.

Di conseguenza, non attivano il complemento in modo efficace.

L'opsonizzazione e la citotossicità cellulare dipendente dagli anticorpi sono compromesse.

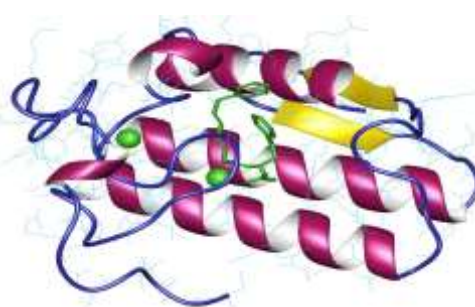
L'accoppiamento di semimolecole di [IgG4](#) con altre semimolecole produce anticorpi IgG4 bispecifici. È probabile che questo processo, chiamato "[Fab arm exchange](#)", si verifica in vivo negli endosomi durante il riciclo mediato da FcRn nelle cellule endoteliali. (*vedi allegato*)

Cosa guida generalmente il cambio di classe IgG4?

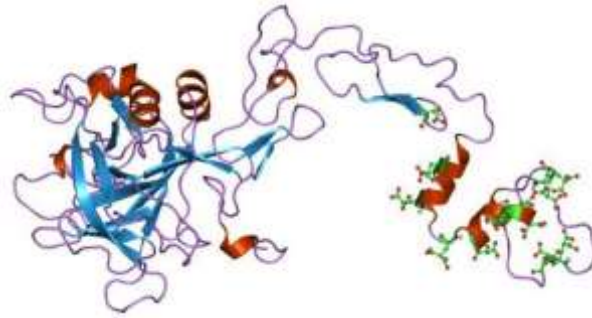
Alcuni esempi:

Quando gli individui sono esposti per un lungo periodo di tempo a un antigene proteico o glicoproteico (spesso in assenza di un'infezione in corso), la risposta immunitaria umorale alla fine passa all'isotipo IgG4. In uno studio classico del 1983 Robert Aalberse del 1983 dimostrò che gli apicoltori producono inizialmente anticorpi IgG1 precipitanti specifici per un antigene del veleno d'api, la [fosfolipasi A2](#). Dopo circa sei mesi, questi anticorpi IgG1 hanno iniziato a essere sostituiti da anticorpi IgG4 fino a quando gli anticorpi [IgG4](#) non precipitanti hanno dominato la risposta sierologica.

Aalberse RC et al. [Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. J Immunol. 1983 Feb;130\(2\):722-6. PMID: 660025](#)



L'**IgG4** è anche l'isotipo dominante dopo la desensibilizzazione allergenica, negli **emofilici trattati ripetutamente con Fattore IX**, o in seguito a determinate terapie con anticorpi monoclonali, per



Fattore IX

Il cambio di classe **IgG4** (come la maggior parte del cambio di classe diverso da quello delle IgE ad alta affinità) avviene in modo extrafollicolare, ma le cellule B commutate di tutte le classi IgG possono anche entrare nei centri germinali e generare risposte anticorpali ad alta affinità. Un sottoinsieme di cellule T CD4 + descritto di recente dal team di **Ryusuke Munemura** che esprime **CXCR5, PD-1, ICOSL, IL-10, IL-4, LAG-3 e BATF** può guidare l'evento di cambio di classe IgG4
Munemura R et al. Distinct disease-specific Tfh cell populations in 2 different fibrotic diseases: IgG4-related disease and Kimura disease. J Allergy Clin Immunol. 2022 Aug;150(2):440-455.e17.

Felix Horns della *Stanford University* ipotizza che in alcuni ambienti poco conosciuti, l'attivazione prolungata delle cellule T helper CD4 + da parte di antigeni persistenti facilita la differenziazione del sottoinsieme di cellule T helper extrafollicolari che esprimono IL-10 appropriato che guida il cambio di classe IgG4, e questo tipo di cellula probabilmente collabora con cellule B riattivate che spesso sono già passate ad altri sottotipi di IgG

Horns F et al Lineage tracing of human B cells reveals the in vivo landscape of human antibody class switching. Elife. 2016 Aug 2;5:e16578.

Shiv Pillai di *Harvard* ritiene che un processo indolente, graduale, infiammatorio (probabilmente autoimmune) guidato in gran parte dall'infiltrazione di **cellule T e B** può generare un ambiente per l'espansione molto più esuberante delle cellule **T helper extrafollicolari** appropriate che guidano la commutazione di **IgG4** come si vede nella malattia correlata a **IgG4 (IgG4- RD)**. Questa malattia probabilmente non è causata da **IgG4**, ma il processo patologico crea l'ambiente giusto per il passaggio da IgG4. Forse l'attività antinfiammatoria di **IgG4** aiuta ad attenuare, ma non riesce a cancellare, il processo infiammatorio in **IgG4-RD**

Pillai S et al Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease. Curr Opin Rheumatol. 2020 Mar;32(2):146-151.

Propensione della **vaccinazione mRNA** a indurre **anticorpi IgG4**

Esistono prove della continua espressione dell'mRNA della Spike per molti mesi dopo la **vaccinazione dell'mRNA**, e della presunta espressione della proteina Spike e della persistenza dei centri germinali anche per molti mesi. Nei **vaccini mRNA** l'mRNA stesso viene modificato per mancare di modifiche immunogeniche e le nanoparticelle lipidiche forniscono un effetto adiuvante che probabilmente diminuisce anche mentre l'mRNA continua apparentemente a essere tradotto. Quindi **forse** la vaccinazione con **mRNA**, con il passare del tempo, può facilitare l'induzione di cellule **T helper extrafollicolari** che esprimono **IL-10** e la commutazione di **IgG4**.

Perché il **vaccino adenovirale** non replicante non ha generato lo stesso risultato?

Molto probabilmente i livelli di antigene raggiunti finora con due dosi di vaccino adenovirale sono stati inadeguati per raggiungere una soglia sufficiente per lo switching e l'accumulo di IgG4.

Il National Institute of Health Research (NIHR) Health Protection Research Unit in Vaccines and Immunisation, London ricorda che innumerevoli studi di grandi dimensioni in tutto il mondo hanno stabilito che i vaccini a mRNA e adenovirali contro il COVID-19 proteggono i soggetti immunizzati in modo importante dal ricovero in ospedale e da malattie gravi, ma è necessario un potenziamento per estendere la durata della protezione.

Poiché SARS-CoV-2 ha effettivamente generato numerose varianti che hanno compromesso la neutralizzazione indotta dal vaccino, **i vaccini probabilmente oggi forniscono protezione tramite CD8 +Attivazione delle cellule T, ADCC che coinvolge anticorpi e cellule NK, nonché attenuazione della carica virale mediante opsonizzazione del virus e clearance da parte dei fagociti.**

Tuttavia gli anticorpi neutralizzanti rimangono il correlato più rigoroso della protezione immunitaria dopo la vaccinazione, quindi l'importanza relativa degli anticorpi non neutralizzanti, dell'opsonizzazione e dell'ADCC rimane incerta. Va tenuto presente che il richiamo ripetuto con i vaccini a mRNA è stato protettivo

Andrews N et al. *Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):340-350.*

Conclusioni

Sarà difficile decifrare con precisione le eventuali conseguenze negative dell'aumento dei livelli di **IgG4**. Gli anticorpi **IgG4** costituiscono una percentuale relativamente piccola delle **IgG anti-Spike** totali dopo la vaccinazione, probabilmente avranno anche una maggiore affinità poiché emergono tardi e possono formare complessi immunitari misti con **IgG1**; in termini pratici è improbabile che in questo momento compromettano l'immunità nei pazienti vaccinati.

Tuttavia, sulla base dei risultati degli studi discussi qui e di altre considerazioni teoriche, i futuri studi clinici devono valutare **l'efficacia della diffusione temporale dei potenziamenti del vaccino mRNA**, possibilmente non più di una volta all'anno.

L'immunità ibrida, generata da infezioni rivoluzionarie dopo la vaccinazione, può anche indurre **anti-Spike IgG4** quindi è necessaria una valutazione continua e possibilmente un aggiustamento delle strategie di vaccinazione dell'mRNA in futuro.

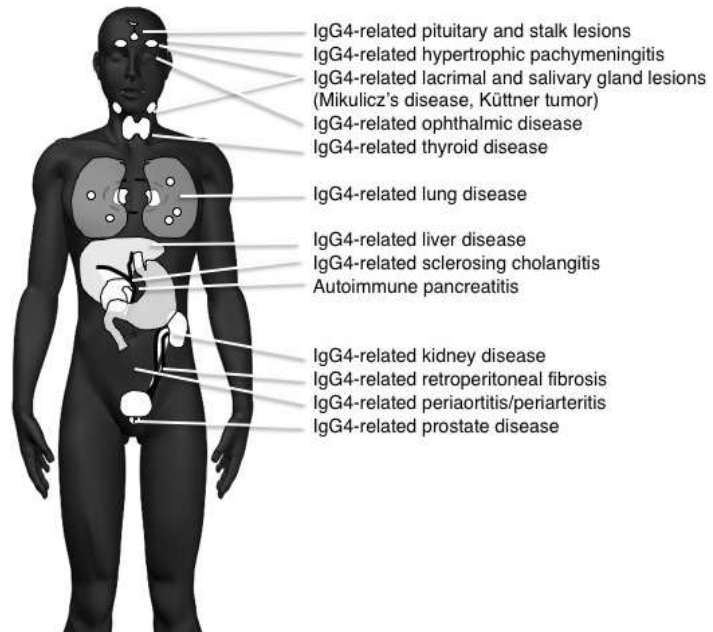


Aalberse RC, Stapel SO, Schuurman J, Rispens T.
Immunoglobulin G4: an odd antibody.
Clin Exp Allergy. 2009 Apr;39(4):469-77.



Rob Aalberse

IgG4



Nonostante la sua ben nota associazione con l'allergia IgE-mediata, gli *anticorpi IgG4* hanno ancora diverse caratteristiche poco conosciute. L'IgG4 è un anticorpo molto dinamico: l'anticorpo è coinvolto in un processo continuo di scambio di semimolecole (cioè una catena leggera pesante e attaccata). Questo processo, noto anche come "**scambio Fab-arm**", si traduce solitamente in anticorpi asimmetrici con due diversi siti di combinazione dell'antigene. Sebbene questi anticorpi siano eterobivalenti, nella maggior parte delle situazioni si comporteranno come anticorpi monovalenti.

Un altro aspetto dell'IgG4, ancora poco conosciuto, è la sua tendenza a imitare l'attività del fattore reumatoide IgG (RF) interagendo con l'IgG su un supporto solido. Contrariamente alla RF convenzionale, che si lega tramite i suoi domini variabili, l'attività di IgG4 si trova nei suoi domini costanti. Questa è potenzialmente una fonte di falsi positivi nei risultati del dosaggio degli anticorpi IgG4. Poiché la regolazione della produzione di IgG4 dipende dall'aiuto delle cellule T-helper di tipo 2 (Th2), la risposta di IgG4 è in gran parte limitata agli antigeni non microbici. Questa dipendenza Th2 associa le risposte IgG4 e IgE. Un'altra caratteristica tipica della regolazione immunitaria delle IgG4 è la loro tendenza ad apparire solo dopo un'immunizzazione prolungata.

Nel contesto dell'allergia IgE-mediata, la comparsa di anticorpi IgG4 è solitamente associata a una diminuzione dei sintomi. È probabile che ciò sia dovuto, almeno in parte, a un effetto di blocco degli allergeni a livello dei mastociti e/o a livello delle cellule presentanti l'antigene (prevenendo l'attivazione delle cellule T facilitata dalle IgE). Inoltre, l'associazione favorevole riflette l'aumento della produzione di IL-10 e di altre citochine antinfiammatorie, che guidano la produzione di IgG4.

Mentre in generale, l'IgG4 è associato a caratteristiche non attivanti, in alcune situazioni gli anticorpi IgG4 hanno un'associazione con la patologia. Due esempi eclatanti sono le malattie pemfigoidi e le malattie sclerosanti come la pancreatite autoimmune. La base meccanicistica per l'associazione di IgG4 con queste

malattie è ancora enigmatica. Tuttavia, l'associazione con le malattie sclerosanti può riflettere un'eccessiva produzione di citochine antinfiammatorie che innescano una travolgente espansione delle plasmacellule produttrici di IgG4. La linea di fondo per la diagnosi di allergia: è improbabile che le IgG4 da sole siano una causa di sintomi allergici. Generalmente, la presenza di IgG4 allergene-specifiche indica che sono stati attivati meccanismi antinfiammatori che inducono tolleranza. L'esistenza della sottoclasse IgG4, la sua sovraregolazione da parte di fattori antinfiammatori e le sue stesse caratteristiche antinfiammatorie possono aiutare il sistema immunitario a smorzare le reazioni infiammatorie inappropriate.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 1 Febbraio 2022

Un passo indietro verso la normalità

La pandemia sta finendo, stiamo finalmente tornando alla normalità?... dipende dalla definizione di normale. Una volta si diceva "il peggio è passato, la vita è tornata alla normalità". Oggi quale vita può considerarsi una vita normale? Se la normalità è conformità alle aspettative collettive, per molte persone ora, significa immunità di gregge, in cui un'alta percentuale di una popolazione è stata vaccinata o infettata naturalmente, lasciando troppo pochi ospiti sensibili affinché un virus possa continuare a diffondersi. Quello del "gregge" è un "concetto bucolico" così pulito e bello, l'idea del punto di svolta, che se riusciamo ad arrivarci, il virus andrà via, e quindi possiamo semplicemente fare i nostri affari come se fosse sparito. E' una specie di concetto da torta nel cielo che è molto, molto attraente, sembra di stare dentro una poesia di Gianni Rodari. L'idea di immunità di gregge, un termine importato dai veterinari del bestiame, è diventata più allettante poiché enormi fasce di popolazioni in alcune parti del mondo si sono riprese dalle infezioni da SARS-CoV-2, insieme ad un certo grado di immunità. In India, ad esempio, i sierosondaggi hanno trovato anticorpi al virus in circa la metà delle persone nella città di Delhi e nell'intero stato del Karnataka. E sebbene nessuno affermi che questo rappresenti una sorta di immunità di gregge raggiunta, tuttavia è innegabile che i nuovi casi sono recentemente diminuiti vertiginosamente. Non è ancora stabilito e concordato il "numero magico" ovvero la percentuale di una popolazione che deve essere vaccinata o guarita da COVID-19 affinché l'immunità di gregge sia riconosciuta ufficialmente. Le prime stime erano date tra il 60% e il 70%, per poi aumentare fino al 90%, ma tutto si basa su modelli o addirittura supposizioni. **Anthony Fauci** ha fatto l'ennesimo immo-outing ed ha, finalmente dichiarato che "Penso che dobbiamo essere tutti onesti e umili. Nessuno lo sa per certo". Insomma i vaccinati stanno realizzando che i vaccini anti Covid -19 sono tutti egualmente efficaci contro il ricovero e la morte, ma il loro successo contro i sintomi lievi e moderati precipita di fronte a varianti virali che possono eludere gli anticorpi innescati dal vaccino. Con i vaccini abbiamo tutti la convinzione di avere un domani migliore. Purtroppo Un "domani migliore" non dà mica la certezza di "un dopodomani" ancora migliore in particolare nessuno sa quanto tempo durerà il suo effetto. In realtà temiamo il domani solo perché non sappiamo capire il presente e quando non sappiamo costruire il presente ci illudiamo che saremo capaci di farlo domani, e rimaniamo "fregati" perché domani finisce sempre per diventare oggi.

La stessa immunità di gregge, anche se emergesse e si concretizzasse potrebbe facilmente svanire con l'emergere di nuove varianti. Eppure c'è una crescente convinzione che, anche se la vaccinazione diffusa non ha fermato la diffusione del virus, promette un importante passo indietro verso la normalità. La capacità di prevenire conseguenze gravi e decessi negli anziani e nelle persone con comorbidità come obesità e ipertensione, di assicurare una protezione ai più vulnerabili, è pur sempre una clamorosa vittoria sul virus, o se non una vittoria almeno un "giusto pareggio". Il fatto poi che ampie fasce della popolazione potrebbero ancora essere infettate e sviluppare malattie minori o infezioni asintomatiche è una prospettiva che preoccupa alcuni scienziati e clinici, i quali temono che anche i casi lievi possono entrare nel tunnel del "lungo COVID" con sintomi persistenti per almeno un anno. In una ipotetica quinta ondata (nuova) l'inevitabile tsunami che seguirà sarà contenuto. Gli ospedali, tuttavia, non saranno sommersi da casi di emergenza e le morti diventeranno sempre più rare. Ma la partita contro il coronavirus virus non è finita, in autunno potrebbe iniziare il "girone di ritorno" Oggi, tuttavia, le nostre coscienze sono chiamate a prendere una decisione esistenziale come membri di una comunità su come decidere di vivere in un futuro endemico. Dopo tutto conviviamo da sempre con l'influenza, che rimane endemica nonostante la

disponibilità annuale di vaccini efficaci, anche se l'influenza non è un buon esempio poiché uccide 60.000 persone all'anno solo negli Stati Uniti, un tributo che non vorremmo se non evitare almeno contenere.

L'immunologa Brigitte Autran, membro del comitato scientifico francese sui vaccini COVID-19, afferma che l'immunità di gregge non è necessaria per ritornare alla normalità. "Il primo obiettivo è avere una protezione individuale e, sommando le protezioni individuali, avere una protezione della società che consentirà ai paesi di tornare a vite quasi reali e vere". In altre parole dipende esclusivamente da noi. Umberto Eco sosteneva che ciascuno di noi ogni tanto è cretino, imbecille, stupido o matto. Diciamo che la persona normale è quella che mescola in misura ragionevole tutte queste componenti, questi stereotipi ideali. A pensarci bene la normalità stessa è un'anormalità. Mantenetevi folli, e comportatevi come persone normali. (Paulo Coelho) La gente ha voglia di ritornare alla normalità, ritornare a vivere. Non aspettare che passi la tempesta, ma imparare a ballare anche sotto la pioggia (Gandhi). Vuole ritornare a ballare anche Maria 40 anni, commercialista, un figlio adolescente impegnato a voler essere contemporaneamente come tutti gli altri e come nessun altro, ha voglia di poter ricominciare a ridere senza motivo, annoiarsi per gioco, dubitare per rafforzare le sue poche certezze, assecondare gli istinti e i suoi molti desideri. La normalità è conformarsi alle aspettative collettive.

Jacques Lacan ci dice che un "soggetto normale" è essenzialmente uno che si mette nella posizione di non prendere sul serio la maggior parte del proprio discorso interiore. E' proprio vero: La normalità è un'invenzione di chi è privo di fantasia. (Alda Merini). La normalità mette tutti d'accordo, perché è rassicurante. La gente è in cerca di questo: essere presa metaforicamente per mano, di rassicurazione; di qualcuno che le prometta che andrà tutto bene. Non credo che esista nulla di più potente della rassicurazione, del far sentire protetto e unico qualcuno ed i vaccini hanno questa straordinaria capacità; raggiungere una immunità, anche se fragile incerta è un bisogno collettivo per sentirsi speciali. Maria preferisce il pensiero che rassicura, aspira alla conferma di ciò che già crede, e vuole assaporare il dubbio solo come un innocuo e piacevole diversivo. Rassicurare è meglio che preoccupare, proprio come sperare nella retorica della "immunità di gregge" che rende tutto così rassicurante. Questa pandemia sta cambiando il mondo, dobbiamo provare a cambiare anche noi. Innanzitutto non facendo più finta che tutto è come prima, che possiamo continuare a vivere vigliaccamente "una vita normale, una vita di quieta disperazione: non vi rassegnate a questo, ribellatevi, non affogatevi nella pigrizia mentale, guardatevi intorno. Osate cambiare, cercate nuove strade." (Joh Keating dall'attimo fuggente citando Henry David Thoreau) Con quel che sta succedendo nel mondo la nostra vita non può, non deve, essere "normale". Di questa normalità dovremmo avere vergogna. In natura non esiste nulla di così perfido, selvaggio e crudele come la gente normale. (Hermann Hesse). I due giorni più importanti della vita sono quello in cui sei nato e quello in cui capisci perché. ' Questo potrebbe essere un buon viatico per provare a ripartire e lasciarci alle spalle questa sfibrante pandemia