

21.Luglio

I covid 19-asintomatici e HLA-B*15:01

I cosiddetti sintomi della malattia sono manifestazioni di un principio intrinseco dell'organismo per ripristinare una funzione sana e resistere agli agenti e alle influenze offensive.

Herbert M. Shelton

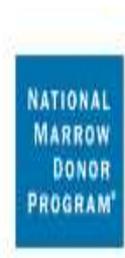
Nei primi mesi della pandemia, l'immunogenetista [Jill Hollenbach dell'Università della California, San Francisco](#),



e colleghi cominciarono a indagare se particolari versioni di HLA portassero a COVID-19 asintomatico.

Ma a causa dei blocchi, portare i soggetti in laboratorio per uno studio del genere era impossibile. Invece, i ricercatori hanno escogitato una procedura senza contatto, arruolando un gruppo di quasi 30.000 persone che si erano iscritte al [Il National Marrow Donor Program \(NMDP\)](#) per donare il midollo osseo e quindi erano già state sottoposte a test per determinare il loro complemento HLA .

Il National Marrow Donor Program (NMDP)



è un database di geni HLA rovenienti da oltre 13 milioni di potenziali donatori di midollo osseo. I geni HLA producono proteine che distinguono tra "sé" e "non sé", che controllano se un organo trapiantato viene accettato o rifiutato dal corpo. Un trapianto di successo richiede che il paziente sia abbinato a cinque diversi geni HLA, ciascuno dei quali ha due copie. Identificare una perfetta corrispondenza "10 per 10" è difficile perché la maggior parte dei donatori ha inviato campioni in un momento in cui la genotipizzazione era molto meno avanzata di quanto non lo sia oggi.

I partecipanti hanno scaricato un'app per cellulare e l'hanno utilizzata per registrare eventuali sintomi, anche lievi come naso che cola o gola irritata, che persistevano per almeno 3 giorni. Degli oltre **1400** soggetti risultati **positivi al SARS-CoV-2** durante lo studio, **136** hanno riferito di non sentirsi male, pertanto di considerarsi **“asintomatici”**.

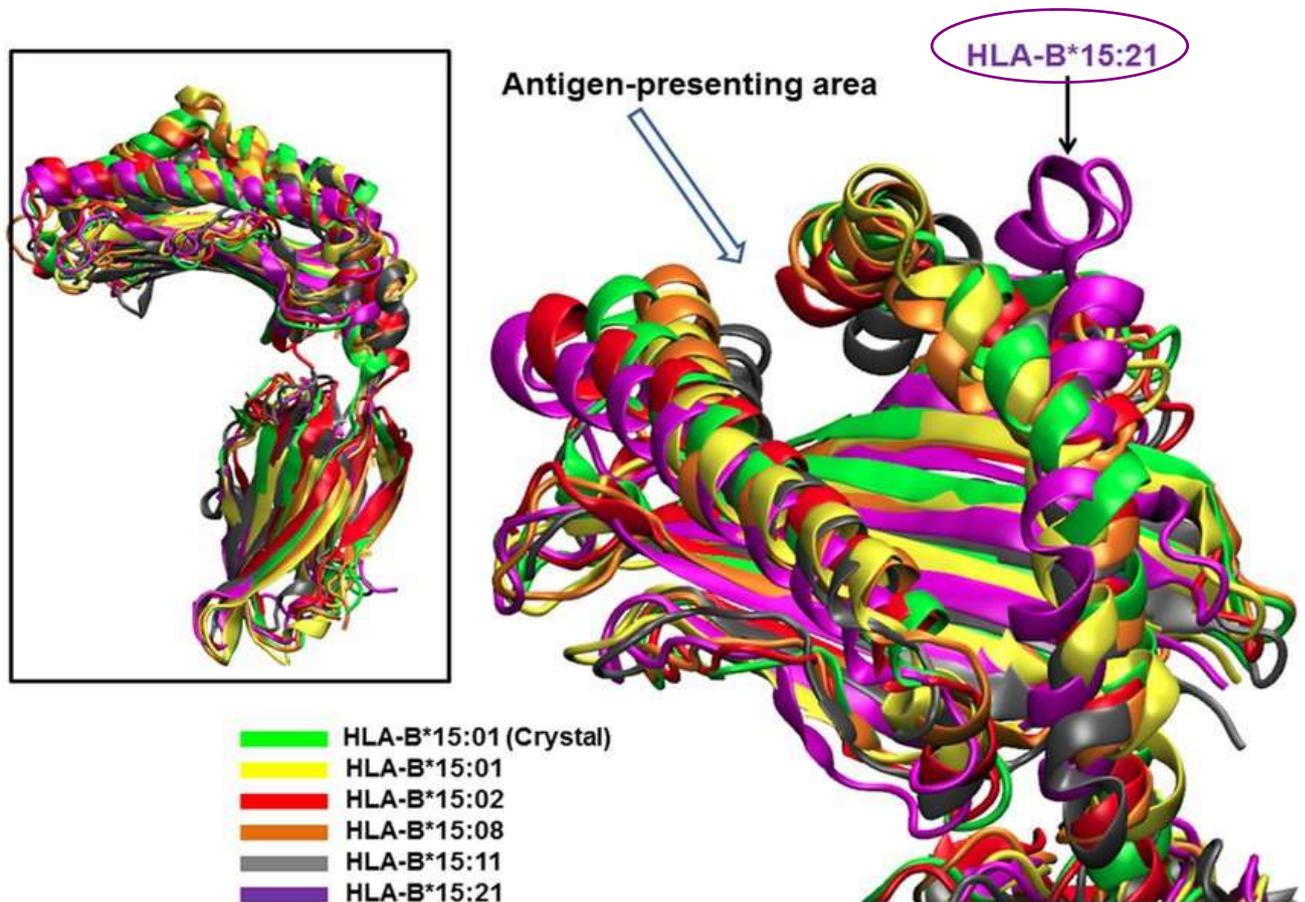
Oggi, 19 luglio, il team di S. Francisco in uno studio diretto dal **Jill Hollenbach** ha pubblicato su **Nature** il report

Augusto DG et al

A common allele of HLA is associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection.

Nature. 2023 Jul 19.

Riferisce che il gruppo senza sintomi (asintomatici) presentava la stessa versione del gene noto come **HLA-B*15:01**.



Confronto di conformazione delle specie proteiche HLA-B*15:01 e HLA-B75. Tutte le strutture simulate sono state allineate rispetto alla struttura cristallina HLA-B*15:01 per visualizzare gli effetti dovuti ai cambiamenti degli amminoacidi sulla conformazione delle proteine. Le conformazioni proteiche nell'area di presentazione dell'antigene sono simili alla struttura cristallina dell'HLA-B*15:01 (nastri verdi), tranne per il fatto che in HLA-B*15:21 è stata trovata una distanza maggiore (nastri viola con la freccia indicata).

Al contrario, solo il **9%** dei soggetti che hanno riportato sintomi sull'app era portatore di questa variante *HLA* .

Inoltre i partecipanti con due copie di **HLA-B*15:01** , una ereditata da ciascun genitore, hanno ricevuto una protezione ancora maggiore e avevano otto volte meno probabilità di soffrire di sintomi rispetto alle persone con altre varietà di *HLA-B* .

Shane Crotty del *La Jolla Institute for Immunology*



ritiene che questi dati costituiscono "*la più forte prova genetica fino ad oggi*" che le persone che si ammalano di coronavirus producono cellule immunitarie in grado di combattere la SARS-CoV-2. e mettono i geni *dell'antigene leucocitario umano (HLA)* in cima alla lista dei potenziali protettori. Quando un virus si insinua in una delle nostre cellule, le proteine HLA sulla superficie della cellula mostrano frammenti delle proteine dell'invasore, allertando il sistema immunitario. Le cellule T, che riconoscono e "ricordano" i patogeni, poi uccidono la cellula infetta, cortocircuitando la replicazione del virus.

I geni HLA sono disponibili in migliaia di varietà, molte delle quali influenzano il modo in cui il sistema immunitario delle persone combatte vigorosamente virus particolari. Ad esempio, le persone infette da HIV con una certa versione di *HLA-B* hanno livelli estremamente bassi del virus e non mostrano sintomi, mentre i pazienti con un altro tipo di *HLA-B* sviluppano rapidamente l'AIDS. Abbiamo buoni motivi per ipotizzare che particolari varianti *HLA* possono influenzare la gravità dell'infezione da SARS-CoV-2.

Dal 2020 **Baedeker** sta sistematicamente setacciando quotidianamente la letteratura per costruire un modello che permetta di risolvere il significato dei **covidipositi-asintomatici** che la giuliva Daniela Zorzetto su **Repubblicasalute** pontifica frettolosamente con il titolo "**Covid svelato il mistero degli asintomatici** " riprendendo la pessima informazione pseudo scientifica pandemica.

Nonostante alcune segnalazioni incoerenti di sintomi , gli studi hanno dimostrato che almeno il 20% delle persone infette da sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) rimane asintomatico

L'esame **dell'infezione asintomatica** offre un'opportunità unica per considerare la malattia precoce e le caratteristiche immunologiche che promuovono una *rapida clearance virale*. L'attenzione specifica all'infezione asintomatica ha il potenziale per approfondire la nostra comprensione della patogenesi della malattia e sostiene gli sforzi in corso verso lo sviluppo di vaccini e l'identificazione di potenziali bersagli terapeutici.

Non è chiaro il motivo per cui molti individui eliminano con successo l'infezione senza complicanze maggiori, mentre altri sviluppano una malattia grave, anche senza fattori di rischio noti per esiti gravi di COVID-19

Tuttavia, è noto che la genetica dell'ospite è implicata nelle risposte immunologiche differenziali all'infezione e alla progressione della malattia. Numerosi studi che intendono comprendere la base genetica degli esiti differenziali in COVID-19 sono stati in corso quasi dall'inizio della pandemia globale, tra cui la *multicentrica Host Genetics Initiative* .

The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic

Tuttavia, la stragrande maggioranza di questi studi ha esaminato le associazioni genetiche con il decorso della malattia grave, principalmente in coorti ospedalizzate. Di conseguenza, sebbene la maggior parte delle persone infette da SARS-CoV-2 abbia un decorso lieve della malattia o sia del tutto asintomatica, pochissimi studi hanno esaminato la genetica nel contesto di coorti non ospedalizzate, prospettiche e basate sulla comunità.

La regione dell'antigene leucocitario umano (*HLA*) (6p21) è la regione genomica umana più polimorfica e clinicamente importante. La variazione dell'*HLA* è stata associata a centinaia di malattie e condizioni, inclusa l'infezione. T

ra i molti geni coinvolti nelle risposte immunitarie umane, le varianti *HLA* hanno tra le associazioni più forti con le infezioni virali. Ad esempio, l'*HLA* è associato alla rapida progressione e al controllo della carica virale del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) , dell'epatite B, dell'epatite C e di altre malattie infettive.

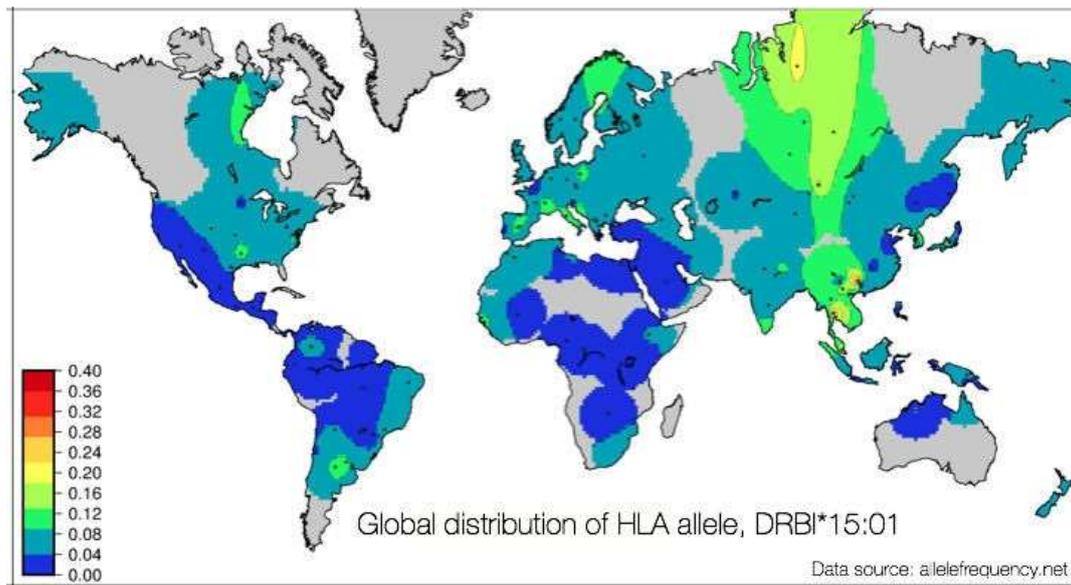
In particolare, gli ***alleli HLA di classe I e di classe II*** sono stati anche associati alla sindrome respiratoria acuta grave causata da SARS-CoV

Lin M et al Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. BMC Med Genet. 2003 Sep 12;4:9.

Chen YM et al. Epidemiological and genetic correlates of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in the hospital with the highest nosocomial infection rate in Taiwan in 2003. J Clin Microbiol. 2006 Feb;44(2):359-65.

Ng MH et al. Association of human-leukocyte-antigen class I (B*0703) and class II (DRB1*0301) genotypes with susceptibility and resistance to the development of severe acute respiratory syndrome. J Infect Dis. 2004 Aug 1;190(3):515-8.

Ad esempio, **HLA-B*46:01** ha un basso legame previsto con i peptidi di SARS-CoV-2, suggerendo che gli individui che esprimono questa molecola potrebbero essere più vulnerabili a COVID-19 16 , confermando i risultati precedenti che mostrano HLA-B* è in associazione con rischio SARS



Al contrario, si prevedeva che HLA-B*15:03 proteggesse da COVID-19 presentando peptidi SARS-CoV-2 altamente conservati alle cellule T . Più recentemente, è stato dimostrato che, sebbene vi siano alcune sovrapposizioni, molti epitopi SARS-CoV-2 per CD8+ I linfociti T sono HLA specifici d oggi, relativamente pochi studi hanno esaminato direttamente le associazioni *HLA* con l'infezione, con risultati contrastanti e inconcludenti in coorti relativamente piccole

Studi più ampi che si basavano su dati genome-wide per imputare l'*HLA* non hanno trovato solide associazioni con la malattia ; tuttavia, questi studi si sono concentrati principalmente su pazienti ospedalizzati con un decorso grave della malattia.

Per una ricostruzione del problema ti consiglio di andare.

Spazio Covid

Sezione sinossi

#34. Esiste una disposizione genetica a contrarre una infezione da COVID-19 ?

#33. Identikit di un soggetto immunologicamente fragile e sensibile al COVID-19

che per comodità ti riporto in allegato

Nell'annate 2021 e 2022 e 2023 di **BAEDEKER** il problema degli asintomatici è discusso più volte
In particolare:

2021

18. Gennaio Immunità sterilizzanti e non sterilizzanti.

06.Febbraio Inconsapevolmente immuni

19. Febbraio Covid-19 : i sommersi e i salvati

18.Marzo Ma i vaccinati sono contagiosi?

08.Aprile Vaccini ed "Immunità preesistente a SARS-CoV-2: il noto e l'ignoto"

26 Aprile I sintomatici sono i principali diffusori della pandemia

06.Settembre L'immunità naturale da SARS-CoV-2 è superiore a quella indotta dal vaccino.

24Settembre Il mistero degli incendi senza fumo: la trasmissione SARS-CoV-2 senza sintomi e l'enigma degli asintomatici e presintomatici

2022

12.Marzo A proposito dell' immunità familiare

24.Marzo A "bocce ferme" cosa pensiamo di aver capito su questa pandemia

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

04.Maggio Perché i "non vaccinati" debbono ringraziare i vaccinati

#34. Esiste una disposizione genetica a contrarre una infezione da COVID-19 ?

Il complesso maggiore di istocompatibilità (Major Histocompatibility Complex (MHC) è un gruppo di 30 geni localizzati sul braccio corto del cromosoma 6 che codificano per proteine che se espresse sulla membrana cellulare hanno la funzione di farsi riconoscere da parte dei linfociti T e innescare una risposta immunitaria. Nell'uomo l'MHC prende il nome di Human leukocyte antigen (HLA). Contiene specifici alleli (aplotipi) responsabili di presentare maggiore suscettibilità genetica nei confronti di determinati patogeni (es tubercolosi, lebbra, l'HIV, l'epatite B). Nell'uomo, HLA la classe I è anche associata a infezioni da virus dell'influenza A sottotipo H1N1 in particolare: HLA-A * 11, HLA-B * 35 e HLA-DRB1 * 10 conferiscono suscettibilità a infezione da influenza A (H1N1) pdm09 .Considerazioni. pertanto sarà imperativo in un futuro immediato identificare gli aplotipi correlati allo sviluppo dell'immunità anti-SARS-CoV-2 e, in tal caso, identificare gli alleli, di classe I o II, definendo così le basi per il controllo di una immunità protettiva. Una volta identificati gli alleli dominanti attraverso semplici kit di rilevamento attualmente disponibili sarà possibile pianificare una gestione clinica strategica dei vari stadi . Tuttavia è importante ribadire che non esiste una predisposizione genetica a contrarre il virus e che la sua penetrazione intracellulare utilizza meccanismi epigenetici che coinvolgono l'intero trascrittoma e l'inflammosoma dell'ospite. Il cromosoma X contiene un'alta densità di geni immuni e elementi regolatori che sono ampiamente coinvolti nelle risposte immunitarie innate e adattive. Molte malattie presentano un chiaro pregiudizio sessuale e, a parte l'influenza degli ormoni sessuali e dei fattori socioeconomici e comportamentali, i meccanismi di inattivazione del cromosoma X, dei geni collegati all'X e dei cromosomi X contribuiscono a questa differenza. Le femmine sono mosaici funzionali per i geni legati all'X a causa dell'inattivazione del cromosoma X e questo, combinato con altri meccanismi di inattivazione del cromosoma X come i geni che sfuggono al silenziamento e all'inattivazione distorta, potrebbe contribuire a un vantaggio immunologico per le donne nei confronti del COVID-19

-Dutta M et al . *Polymorphism of HLA class I and class II alleles in influenza A(H1N1)pdm09 virus infected population of Assam, Northeast India. J Med Virol. 2018;90:854–60* -Schurz H et al. *The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. Hum Genomics. 2019 Jan 8;13(1):2.*

-Sharma G et al. *Sex Differences in Mortality from COVID-19 Pandemic: Are Men Vulnerable and Women Protected? JACC Case Rep. 2020 May 4.*

#33. Identikit di un soggetto immunologicamente fragile e sensibile al COVID-19 -

Le cellule T citotossiche (CTL) e le cellule Natural Killer (NK) sono necessarie per generare una risposta immunitaria efficace contro i virus, il cui esaurimento funzionale consente la progressione della malattia. I pazienti con COVID-19 grave presentano linfociti significativamente più bassi e neutrofili più alti, conta nel sangue. In particolare, i linfociti CD8 + e le cellule NK erano significativamente ridotti nei casi di infezione grave rispetto ai pazienti con infezione lieve e individui sani. Il recettore NK gruppo 2 membro A (NKG2A) trasduce la segnalazione inibitoria, sopprimendo la secrezione di citochine NK e la citotossicità. Sovraespressione di NKG2A è stata osservata su cellule CD8 + e NK di pazienti con infezione da COVID-19 rispetto ai controlli sani, mentre la sovraespressione di NKG2A esaurisce funzionalmente anche le cellule CD8 + e NK, con conseguente risposta immunitaria innata gravemente compromessa. Il blocco di NKG2A su cellule CD8 + e cellule NK nei tumori ha modulato la crescita tumorale, ripristinando la funzione delle cellule T CD8 + e NK. Un meccanismo recentemente proposto attraverso il quale SARS-CoV-2 prevale sulla risposta immunitaria innata dell'ospite è l'espressione eccessiva di NKG2A su cellule CD + T e NK, che culmina con l'esaurimento funzionale della risposta immunitaria contro il patogeno virale. Monalizumab è un anticorpo inibitore contro NKG2A che può ripristinare la funzione delle cellule CD8 + T e NK nei tumori, interrompendo con successo la progressione tumorale senza effetti collaterali significativi negli studi clinici di Fase 2. Ipotizziamo che i pazienti con COVID-19 grave abbiano una risposta immunitaria innata gravemente compromessa e potrebbero essere trattati con l'uso di Monalizumab, interferone α , cloroquina e altri agenti antivirali.

Yaqinuddin A et al. *Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Chloroquine, and antiviral agents. Med Hypotheses. 2020 Apr 22;140:109777*



Pensavi che sarebbe successo tutto così in fretta?
Le cupole di calore, le inondazioni millenarie,
gli incendi apocalittici, quell'orribile cielo arancione?

La convergenza di eventi estremi di questa estate
ci fa sentire come se stessi vivendo in un film catastrofico

Ma i film catastrofici offrono tutti lo stesso
conforto materiale:
un finale.

Temo che quello che stiamo vivendo sia un finale
leggermente diverso.