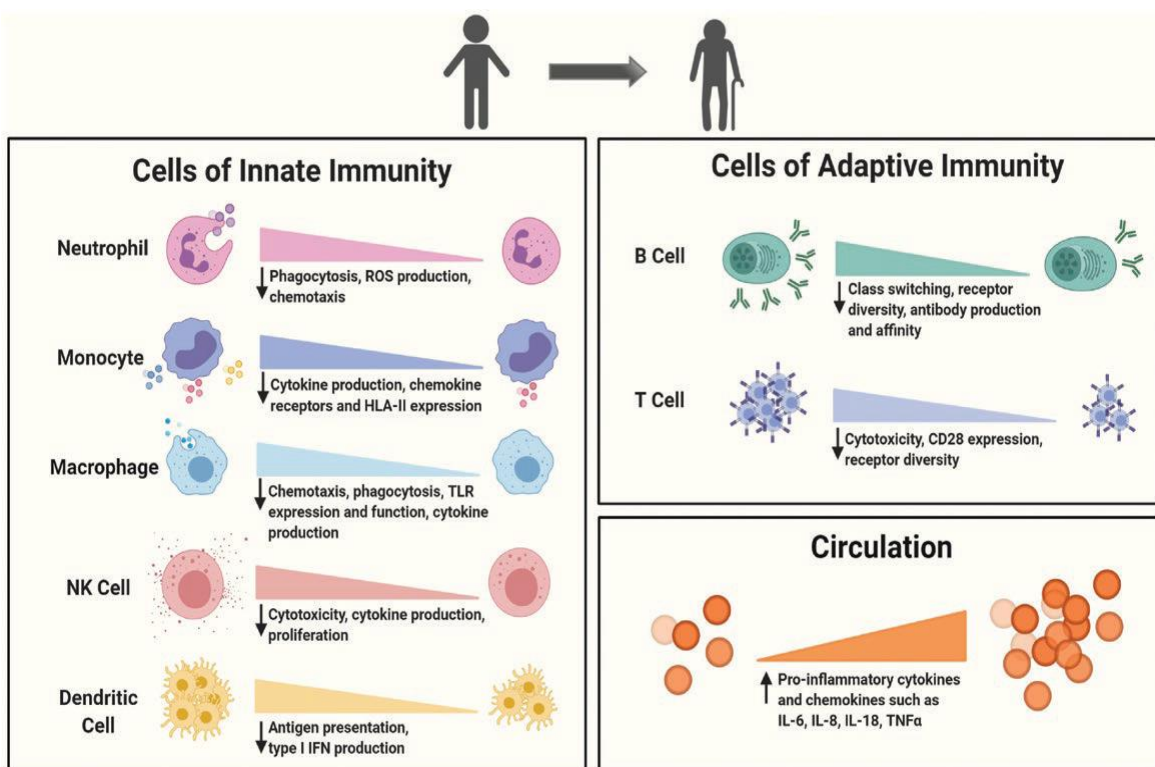


IMMUNITÀ ALLENATA (TRAINED) E LA POSSIBILE PREVENZIONE DEL COVID-19: ASPETTI GERIATRICI

Nelle infezioni virali l'immunità innata rappresenta la linea di difesa più immediata <https://onlinelearning.hms.harvard.edu/hmx/immunity/> che limita l'invasione e la replicazione virale prima che intervenga la più specifica e mirata immunità adattativa (si vedano figure successive); l'immunità innata è innescata dalla stimolazione dei PRR - pattern recognition receptors - <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02379/full> - che induce produzione di interferone tipo 1 e di citochine proinfiammatorie: <https://www.su.se/mbw/research/research-groups/infection-and-immunobiology/group-spetz/innate-immunity-against-virus-infections-1.166951>.



Sopra sono ricordate alcune modificazioni associate all'età del sistema immunitario (immunità innata e adattativa) Le cellule della immunità innata - neutrofili, monociti, macrofagi, cellule dendritiche e NK-cellule - presentano modificazioni della espressione recettoriale, della chemiotassi, fagocitosi, citotossicità, produzione di citochine e ROS (radicale dell'ossigeno). L'immunità adattativa nell'anziano è caratterizzata da deplezione del pool delle cellule native, accumulo di cellule memory; il numero di plasmacellule e la produzione di anticorpi diminuiscono; l'espressione della molecola co-stimolatoria CD28 è diminuita nelle cellule T. Nonostante queste modificazioni, le citochine proinfiammatorie e le chemochine aumentano in circolo durante l'invecchiamento (inflammaging).

I linfociti T hanno un ruolo importante: il linfocita CD4+ è *helper* perché "aiuta" altre cellule immunitarie a svolgere diverse funzioni fisiologiche; questi linfociti infatti liberano citochine regolano la produzione e la differenziazione di altri linfociti T, di fagociti e linfociti B. Si ritiene che l'invecchiamento delle T cellule abbia un ruolo importante nel rendere gli anziani più vulnerabili alle infezioni e poco responsivi alle vaccinazioni. I linfociti T hanno un ruolo anche nel difendere l'organismo dall'infezione da COVID-19 e nel mantenere una memoria del contatto per rispondere a successivi attacchi. Mentre gli anticorpi anticovid permangono in circolo per poco tempo (waning immunity), il sistema immunitario sviluppa una robusta memoria funzionale nei linfociti T anche in assenza di anticorpi circolanti: ciò può far pensare alla possibilità di una resistenza immunitaria anche in soggetti senza infezione da coronavirus (Cell 2020; 183 158-168).

I produttori di vaccini hanno affrontato i problemi legati alla “immunosenescenza” che rende le persone più anziane più vulnerabili al virus; inoltre i vaccini antinfluenzali proteggano meno i soggetti in questa fascia di età; la Sanofi Pasteur ha creato un vaccino antinfluenzale (Fluzone) per soggetti di 65 anni e oltre, che contiene quattro volte la dose di antigene immunostimolante, la dose più elevata è più efficace del 24% rispetto alla dose normale. L'efficacia dei vaccini antinfluenzali per gli anziani può essere aumentata con gli **adiuvanti** (vedi [qui](#)) che aumentano l'azione immunostimolante.

Il vaccino Fluvad <https://www.cdc.gov/flu/prevent/adjutant.htm> contiene l'adiuvante MF59, derivato dallo squalene, olio naturale prodotto dalla cute e dalle piante. Gli adiuvanti sono usati per circa un secolo, ma anche quelli più testati e collaudati sono ritenuti a volte pericolosi; un adiuvante a base di squalene chiamato AS03 dell'azienda GSK, è stato usato in un vaccino sviluppato per la pandemia di influenza suina del 2009: questo vaccino fu ritirato dal mercato dopo la segnalazione di casi di narcolessia, e non è mai stato ammesso sul mercato statunitense. Benchè uno studio del 2014 su 1,5 milioni di persone condotto dal Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie non abbia rilevato alcun collegamento tra il vaccino contro la pandemia e la narcolessia, i gruppi di no-vax hanno continuato a incolpare l'adiuvante, ritenendolo responsabile di una reazione immunitaria eccessiva; questa disinformazione sugli adiuvanti potrebbe portare le persone a essere indecise anche per la prossima vaccinazione contro la COVID-19.

Il programma di vaccinazioni per la popolazione anziana (influenza, pneumococco e herpes zooster) deve tener conto - per quanto riguarda la sua efficacia - appunto dell' inflammaging, della immunosenescenza e anche della immunobiografia che insieme influenzano la qualità e quantità della risposta alla somministrazione dei vaccini; E' noto che i vaccini <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/VacciniCosaSono> sono meno immunogeni ed efficaci nelle persone anziane. In alcune nazioni le vaccinazioni contro la difterite, tetano pertosse e poliomielite sono raccomandate anche nelle persone anziane con richiami fatti ad intervalli più vicini a causa del più rapido declino degli anticorpi circolanti in questi soggetti (Immunol & Ageing 2028; 15: 3).

Crescente rilevanza scientifica ha la **immunità allenata o trained**: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087274/>; essa ipotizza che vaccinazioni o infezioni inducano la riprogrammazione metabolica ed epigenetica delle cellule della immunità innata con miglioramento della risposta di difesa in occasione di infezioni di vario tipo, compreso Covid-19; quindi la trained immunity può essere di aiuto a prevenire malattie infettive soprattutto nell' anziano dove i processi immunitari (di solito poco valutati nella pratica clinica) sono malregolati provocando condizioni iperinflammatorie, persistente immunotolleranza e anche malattie autoimmunitarie (Nature Reviews Immunology 2020; 20; 375–388).

Si è detto che l'immunità adattativa è difettosa negli anziani con ridotta efficacia delle vaccinazioni. Però l'immunità innata degli individui più anziani è relativamente intatta; è pertanto di grande interesse la citata riprogrammazione epigenetica e funzionale delle cellule immunitarie innate da parte di alcuni vaccini o in seguito ad infezioni lievi: il risultato è la protezione eterologa contro le infezioni.

La possibilità di potenziare l'immunità addestrata è un approccio per migliorare l' efficacia della vaccinazione negli anziani. L'induzione dell'immunità addestrata è regolata dall'interazione tra il genoma dell'ospite, il microbioma e i programmi epigenetici e metabolici di popolazioni specifiche di cellule mieloidi; si deve capire in quale modo questi fattori siano influenzati dall'età e dal sesso dell'ospite. Comprendendo i fattori che influenzano la risposta al BCG (Bacille Calmette-Guerin), il prototipo di vaccino che induce l'immunità addestrata, potremo progettare vaccini più efficaci per gli anziani. Gli obiettivi di una ricerca europea sul tema sono: 1. descrivere le (sotto) popolazioni di cellule immunitarie innate e la loro eterogeneità a livello di singola cellula, responsabili della mediazione dell'immunità addestrata negli adulti giovani e anziani; 2. identificare i programmi genetici, epigenetici, microbioma e metabolici che rappresentano i substrati molecolari e biochimici dell'immunità addestrata nelle cellule mieloidi degli individui anziani; 3. utilizzare la biologia dei sistemi per mappare l'eterogeneità della risposta immunitaria determinata dal genoma dell'ospite (epi), dal microbioma e dai fattori ambientali negli anziani. I vaccini vivi attenuati contenenti basse quantità di patogeni vivi, ma depotenziati, “allenoano” i precursori delle cellule immunitarie del midollo

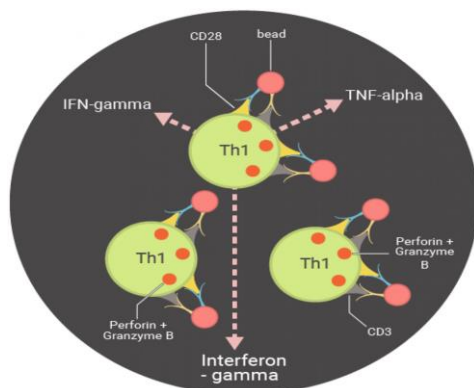
osseo a funzionare in modo più efficiente contro un ampio spettro di infezioni cioè oltre a quella per la quale ci si vaccina (**trained immunity**) . Soprattutto i vaccini vivi attenuati stimolano il sistema immunitario innato innescando nelle cellule staminali mutamenti in grado di attivare i geni coinvolti nella protezione immunitaria contro i patogeni - <https://surfaceyourrealself.com/2020/08/23/take-responsibility-for-your-one-precious-life-trained-immunity/>. Almeno sei sperimentazioni cliniche sono in corso per verificare se e come il vaccino contro la tubercolosi - il vaccino vivo attenuato BCG (bacillo di Calmette Guérin) – sia in grado di ridurre la carica virale o attenuare i sintomi del COVID-19 negli operatori più esposti al nuovo coronavirus; analoghi studi si stanno conducendo anche con un altro vaccino vivo attenuato, il vaccino orale antipoliomielitico.

Il futuro dei vaccini per gli anziani

Si raccomanda in questo periodo la tempestiva e anticipata vaccinazione anti-influenzale per contrastare la possibile sovrapposizione delle due infezioni (COVID/Flu-twin-demic): la confusione diagnostica deve essere temuta <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2820%2930255-8> si ricorda che solo il 50% circa degli anziani si sottopone a vaccinazione anti-influenzale; in questi pazienti la presenza di multimorbilità e di fragilità dovrebbe essere maggiormente considerata anche nei trial clinici che valutano l'efficacia dei vaccini in questi trial di solito l'anziano fragile è escluso. Abbiamo già ricordato la ridotta efficacia delle vaccinazioni (immunità adattativa); l'induzione della immunità innata può migliorare l'efficacia dei vaccini negli anziani. Su questi presupposti si progettano preparazioni particolari denominate *Trained Immunity-based Vaccines* (TibV) <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02936/full> in grado di attivare o mantenere funzionante l'immunità innata:

<https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1189/jlb.5RI0315-096R>. Un esempio tipico è appunto il vaccino di Calmette e Guerin (BCG) da tempo utilizzato contro la tubercolosi; di solito è somministrato ai bambini, ma un trial ha dimostrato che anche gli anziani ne hanno vantaggio: si veda <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462457/pdf/main.pdf> .

La valutazione dell'efficienza del sistema immunitario dell'anziano sarebbe utile, ma è complicata: il grado di fragilità, il numero dei monociti e dei linfociti con eventuale tipizzazione linfocitaria, la concentrazione delle immunoglobuline, proteina C reattiva come parametro di infiammaging potrebbero fornire utili indicazioni in clinica. La perdita dell'espressione CD28 sembra un marker del declino age-related dei CD4: <https://www.nature.com/articles/cmi2017153> ; CD28 attivano le cellule T che producono citochine, promozione della proliferazione: l'accumulo di CD28null T cellule (fino al 50% dei T linfociti del totale CD4+cell) si osserva in molti soggetti > 65 anni e si associa a ridotta risposta anche ai vaccini <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1471-4906%2809%2900098-2>. Alcuni studi hanno dimostrato la presenza di cellule T reattive al coronavirus2019 in soggetti che non erano stati esposti allo stesso virus: è stato osservato nel 20-50% dei soggetti testati (BMJ 2020; 370, 17 sept). Si ricorda che gli anticorpi anticoronavirus2019 spesso rimangono in circolo per un tempo breve (waning immunity): forse l'immunità anti-Covid risiede anche nelle cellule T (Science 2020)



Il settore della immunoterapia è in progresso come dimostra il trial *Universal Anti-Viral vaccine for healthy elderly adults* (ALLOPRIME) (ClinicalTrials.gov): l'obiettivo è potenziare le difese immunitarie dell'anziano contro tutte le infezioni e anche contro le neoplasie. L'ALLOSTIM è un vaccino cellulare allogenico bioingegnerizzato con materiale proveniente da soggetti sani in grado di attivare i meccanismi riportati nella figura sopra e in primis la liberazione di interferone gamma (attivazione non specifica), in grado di promuovere la clearance del virus: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04441047>. Dettagli [qui](#).

Anche la vaccinazione di routine prevista dai sistemi sanitari - a base di vaccino MPR, contro morbillo, parotite e rosolia - potrebbe fornire protezione *indiretta* contro la sepsi e contro la spropositata risposta infiammatoria sistemica scatenata dall'organismo in risposta all'invasione di un patogeno (nel nostro caso SARS-CoV-2). Anche se i virus morbillo, parotite e rosolia non appartengono alla famiglia dei coronavirus, non sarebbe la prima volta che un vaccino contro specifici agenti infettivi offre una protezione aspecifica contro infezioni diverse da quelle verso le quali è diretto.

Poco si sa dei possibili effetti della vaccinazione anti-influenzale sul decorso clinico del COVID-19; le due malattie hanno sicuramente sintomi in comune.

In conclusione: tenendo conto della compromessa abilità della immunità innata negli anziani, l'immunità trained possa essere indotta anche nelle persone anziane con l'obiettivo di amplificare la risposta ai vaccini per diverse malattie infettive. Modificazioni epigenetiche a carico di diverse vie trascrizionali e anche la riprogrammazione metabolica delle cellule della immunità innata rappresentano le driving forces della immunità trained che ha la sua forza nelle cellule monocitarie circolanti e nelle cellule staminali ematopoietiche del midollo osseo (central trained immunity): sono già disponibili stimoli esogeni come il β -glucano (di derivazione fungina- <https://www.hsnstore.it/blog/nutrizione/carboidrati/beta-glucani/>) e il vaccino BCG in grado di indurre l'immunità allenata.