

Condivisione del peptide inter-patogeno e il peccato antigenico originale: risolvere un paradosso

Darja Kanduc¹ e Yehuda Shoenfeld²

¹ Department of Biosciences, Biotechnologies and Biopharmaceutics, University of Bari, Bari 70126, Italy

² Zabłudowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer 5265601, Israel

Estratto

Obiettivi:

Analizzare la comunanza dei peptidi tra i patogeni virali, batterici e protozoici e le conseguenze immunopatologiche nell'ospite umano.

Metodi:

HPV16, HCMV, C. diphtheriae, B. pertussis, C. tetani, T. gondii e T. cruzi sono stati analizzati per sequenze di amminoacidi comuni che sono inoltre condivise con l'ospite umano. Il pentapeptide, un determinante immunitario minimo nel riconoscimento immunitario umorale e cellulare, è stato utilizzato come unità di misura del livello di somiglianza del peptide. La modellistica molecolare è stata applicata per confrontare i contesti di amminoacidi contenenti determinanti minimi comuni.

Risultati:

Sono stati rilevati ventinove pentapeptidi, anche centinaia di volte, in tutti i proteomi dei patogeni analizzati e nel proteoma umano. Tali grandi comunanze di peptidi insieme ai dati di modellistica molecolare supportano la possibilità che una preesistente risposta immunitaria a un primo patogeno possa essere potenziata da una successiva esposizione a un secondo diverso agente patogeno, vale a dire, la risposta primaria a un patogeno può essere trasformata in una risposta secondaria a un patogeno diverso incontrato in precedenza. Emergono due possibili conseguenze. Innanzitutto, nessuna risposta potrebbe essere suscitata contro l'ultimo agente patogeno incontrato né per infezione né per immunizzazione attiva, ma le reazioni potrebbero verificarsi solo con il patogeno sensibilizzante precedente, che non è più presente nell'organismo. In secondo luogo, la risposta immunitaria potenziata dall'ultimo agente patogeno incontrato troverà una via d'uscita attraverso reazioni crociate con proteine umane.

Conclusione:

Questo studio potrebbe spiegare il fenomeno del "peccato antigenico originale" descritto sette decenni fa [Francis T. Jr. *Ann Intern Med* 1953;39:203], fornendo così spiegazioni sui fallimenti del vaccino e offrendo possibili indizi per la progettazione di vaccini di successo.

1. INTRODUZIONE

Le infezioni sono fattori di rischio per un ampio spettro di disturbi autoimmuni [1-15]. Allo stesso modo, l'immunizzazione attiva può anche causare eventi autoimmuni collaterali [16] e, inoltre, portare alla produzione di un'immunità calante/debole [17-24]. Il problema è di cruciale importanza, soprattutto se si considera la necessità di rafforzare la difesa immunitaria della

popolazione umana dall'assalto sempre più intenso di vecchie e nuove minacce microbiche [25-27]. In questo contesto, dal 2000 [28], questo laboratorio ha documentato ripetutamente un alto livello di condivisione peptidica tra agenti patogeni e proteine umane [29-37], evidenziando in questo modo il rischio di reattività crociata nell'ospite umano a seguito di infezioni o immunizzazione attiva [38-41].

Il presente studio inoltre analizza le sequenze di amminoacidi (aa) comuni a potenziali patogeni evolutivamente differenti come virus, batteri e protozoi. La domanda specifica qui affrontata è la seguente: data la massiccia sovrapposizione di peptidi che caratterizza il mondo delle proteine [35], vi sono delle comunanze di peptidi tra virus, batteri e protozoi che potrebbero confondere, intensificare o indebolire le risposte immunitarie umane che seguono l'infezione / immunizzazione attiva? In cerca di risposte, abbiamo usato l'infezione / immunizzazione HPV16 come modello di ricerca e il pentapeptide come unità operativa e definiamo il potenziale impatto immunologico che le precedenti infezioni / immunizzazioni da patogeni potrebbero avere sulle risposte immunitarie umane anti-HPV16.

2. METODI

Sono stati analizzati i seguenti patogeni, con ID di tassonomia tra parentesi: *HPV16*, 9 proteine, 2.600 aa (333.760); *HCMV*, 168 proteine, 63.460 aa (295.027); *C. diphtheriae*, 2.265 proteine, 724.668 aa (257.309); *C. tetani*, 2.415 proteine, 809.352 aa (212.717); *B. pertosse*, 3.783 proteine, 812.989 aa (520); *T. gondii*, 8.404 proteine, 6.625.207 aa (432.359); *T. cruzi*, 19.242 proteine, 9.424.566 aa (353.153). La proteina dell'*H. sapiens* consisteva di 70.941 proteine al momento di questo studio. I proteomi sono descritti su <http://www.uniprot.org/> [42]. L'abbinamento del peptide è stato effettuato utilizzando il programma PIR Peptide Match (<http://research.bioinformatics.udel.edu/peptidematch/>) [43].

Il potenziale immunologico della condivisione del peptide tra i patogeni infettivi e l'ospite umano è stato studiato usando la risorsa Database di Epitopi Immunitari (IEDB; www.iedb.org) [44]. Sono stati considerati solo epitopi validati sperimentalmente come immunopositivi nell'ospite umano.

Il programma PEP-FOLD3 (<http://bioserv.rpbs.univ-paris-diderot.fr/services/PEP-FOLD3/>) [45-47] è stato utilizzato per ottenere strutture peptidiche 3D da sequenze aa lineari.

3. RISULTATI E DISCUSSIONE

L'HPV16 è stato scelto come modello di ricerca dal momento che l'infezione da papillomavirus o l'immunizzazione attiva si verificano principalmente in soggetti sessualmente attivi [48] o in ragazze e ragazzi di 11-12 anni [49], cioè in individui con un passato immunologico di incontri con numerosi infettivi agenti. I patogeni *HCMV*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *B. pertussis*, *T. gondii* e *T. cruzi* sono stati scelti per analizzare le basi molecolari dell'impatto di precedenti infezioni / immunizzazioni poiché la letteratura scientifico-clinica e i protocolli di immunizzazione rappresentano il primo incontro con tali patogeni all'inizio della vita umana [50 - 53]. Le analisi sono state condotte come già descritto in dettaglio [54, 55] utilizzando il pentapeptide come unità di misura perché un raggruppamento di cinque residui è dotato di immunogenicità e antigenicità e può agire come minimo determinante immunitario nel riconoscimento immunitario umorale e cellulare [54 - 65].

3.1. Occorrenze di Pentapeptidi di HPV16 nei proteomi di *HCMV*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *B. pertussis*, *T. gondii*, *T. cruzi* e *H. sapiens*

Le sequenze aa primarie corrispondenti alle 9 proteine di HPV16 sono state sezionate in

pentapeptidi sovrapposti con quattro residui l'uno sull'altro (ad esempio, MQVTF, QVTFI, VTFIY, TFIYI e così via). Ogni pentapeptide di HPV16 è stato analizzato per occorrenze all'interno dei proteomi di *HCMV*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *B. pertussis*, *T. gondii*, *T. cruzi* e *H. sapiens*. I risultati sono mostrati nella Tabella 1. Sorprendentemente, la Tabella 1 mostra che l'HPV16 condivide pentapeptidi con tutti i 7 proteomi analizzati. Ancora più rilevante, l'HPV16 è più simile all'ospite umano che all'*HCMV*, essendo l'identità pentapeptidica tra HPV16 e l'ospite umano del 94% di fronte all'identità pentapeptidica del 5% con l'*HCMV*. In altre parole, solo 152 pentapeptidi differenziano l'HPV16 dall'ospite umano, mentre 2.287 pentapeptidi dividono feneticamente HPV16 da *HCMV*. Inoltre, la Tabella 1, colonna 2, indica che i pentapeptidi di HPV condivisi occorrono ripetutamente nei proteomi analizzati. La distribuzione e le molteplici occorrenze di pentapeptidi di HPV16 nei patogeni analizzati e nell'ospite umano sono specificate nella Tabella S1.

Tabella 1. Occorrenze di pentapeptidi HPV16 nei proteomi di *HCMV*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *B. pertussis*, *T. gondii*, *T. cruzi* e *H. sapiens*. Colonna 1: occorrenze di pentapeptidi di HPV; Colonna 2: occorrenze di pentapeptidi di HPV (compresi quelli multipli); Colonna 3: percentuale di somiglianza di HPV16 a livello di pentapeptide.

Proteoma da:	1	2	3*
<i>HCMV</i>	123	271	5
<i>C. diphtheriae</i>	747	222	31
<i>C. tetani</i>	716	1.193	30
<i>B. pertussis</i>	1.041	5.656	43
<i>T. gondii</i>	1.832	18.181	76
<i>T. cruzi</i>	1.847	17.681	77
<i>H. sapiens</i>	2.249	102.095	94

*la % di pentapeptidi identici è stato ottenuta dividendo il numero di occorrenze dei pentapeptidi di HPV16 nel proteoma (colonna 1) per il numero di pentapeptidi totali di HPV16 (cioè 2401). Esempio: la % di identità pentapeptidica tra i proteomi di *HCMV* e HPV16 è data da 123/2.401, cioè il 5% [60].

3.2. Ventinove pentapeptidi sono comuni a HPV16, *HCMV*, *C. diphtheriae*, *C. tetani*, *B. pertussis*, *T. gondii*, *T. cruzi* e *H. sapiens*

I 123 pentapeptidi comuni a HPV16 e *HCMV* (Tabelle 1 e S1) sono stati testati per le occorrenze in *C. tetani*, *C. diphtheriae*, *B. pertussis*, *T. gondii*, *T. cruzi* e l'ospite umano. L'analisi comparativa ha rivelato un nucleo comune costituito da 29 pentapeptidi, tutti presenti in misura diversa nei 7 proteomi analizzati (Tabella 2).

Per quanto riguarda il proteoma umano, i 29 pentapeptidi comuni ai patogeni analizzati sono dislocati in 1.310 proteine umane che sono descritte nella Tabella S2. Ictu oculi, lo spazio non consente un'analisi dettagliata delle proteine umane coinvolte nella condivisione del peptide microbico. Un esempio estremo è il GGSGG 5-mer, che si presenta 215 volte in tutto il proteoma umano (vedi tabelle 2 e S2). Immunologicamente, una sovrapposizione di peptidi così impressionante indica chiaramente la possibilità che i sette agenti infettivi analizzati possano attivare una rete di reattività crociata capace di causare patologie autoimmuni multiple e apparentemente non correlate nell'ospite umano, a seconda delle proteine umane coinvolte nelle reazioni crociate. Dal punto di vista biochimico, un'annotazione degna di nota è che l'accoppiamento inaspettato, massiccio e apparentemente inspiegabile tra peptide microbico e

umano può avere le sue radici evolutive nel ruolo critico giocato da batteri e virus nell'origine del mitocondrio e del nucleo eucariotici, rispettivamente, come dettagliato nella Teoria Endosimbiotica [66] e Ipotesi di Eucariogenesi Virale [67, 68].

Tabella 2. Lista e occorrenze dei 29 pentapeptidi dell'HPV16 comuni a *HCMV*, *C. tetani*, *C. diphtheriae*, *B. pertussis*, *T. gondii*, *T. cruzi* e *H. sapiens*

HPV16 Pentapeptide ¹	<i>HCMV</i>	<i>C. diphtheriae</i>	<i>C. tetani</i>	<i>B. pertussis</i>	<i>T. gondii</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>H.sapiens</i>
DLLIR	1	1	1	2	11	1	3
LIPIV	2	2	1	5	2	5	7
SLCAA	2	1	1	11	28	10	7
TGSGT	2	2	1	10	31	18	13
STIST	3	1	1	7	7	21	16
TASTT	2	2	1	13	18	50	16
ANLAS	2	2	1	8	11	11	17
RAAKR	2	1	1	7	15	24	17
VALGT	2	4	1	25	19	4	19
TAASA	2	3	3	35	79	51	21
QPPTP	2	1	1	6	8	8	28
TTVTT	2	2	1	5	9	22	30
LLNKL	2	1	6	15	13	15	30
STSET	1	1	2	4	19	11	33
FLTAL	1	3	2	4	23	15	36
STAAA	4	2	2	20	94	100	37
AGAVG	3	11	1	21	43	14	38
ILVLL	2	2	4	5	17	27	38
TAAAL	2	14	1	55	109	62	46
LEDLL	2	2	4	6	38	25	47
LLSVS	1	2	1	11	62	45	49
AVALG	1	8	5	26	45	28	50
VVLLL	2	4	1	25	41	70	59
LSSST	3	1	3	11	157	58	64
LLKLL	2	5	4	13	44	37	64
PLLLS	2	2	1	8	120	68	64
VLLLIV	2	4	5	13	53	140	82
LVLLL	7	3	4	18	96	111	164
GGSGG	15	6	4	33	105	150	215

¹I pentapeptidi sono elencati in base alla loro frequenza nel proteoma umano (ultima colonna in grassetto).

3.3. Potenziale immunologico dell'affinità del pentapeptide

Allo stesso modo, l'analisi del database degli epitopi pubblicamente disponibile IEDB [44] mostra un potenziale immunologico imprevisto della condivisione del peptide, con 26 dei 29 pentapeptidi che sono ampiamente, ripetutamente e massivamente rappresentati in epitopi convalidati sperimentalmente catalogati come immunopositivi nell'uomo (Tabella S3). Ancora una volta osserviamo che una discussione dettagliata del possibile scenario di reattività crociata è impedita

dall'elevato numero di epitopi. Di fatto, anche usando come esempio il pentapeptide DLLIR meno ridondante (vedi Tabella 2), si può vedere che numerose sequenze di epitopi contengono DLLIR (Tabella 3).

Tabella 3. Sequenze epitopiche contenenti il pentapeptide DLLIR comune a *HCMV*, *C. tetani*, *C. diphtheriae*, *B. pertussis*, *T. gondii*, *T. cruzi* e *H. sapiens*. Dati da IEDB (www.iedb.org) [44].

IEDB ID	Sequenza epitopica
110462	ygttleqqynkplcDLLIRcincqkplcpeek
110919	kplcDLLIRcincqkplcpeekqrhldkkq
111018	seyrhycyslygttleqqynkplcDLLIRc
112757	clkfyskiseyrhycyslygttleqqynkplcDLLIR
112758	clkfyskiseyrhycyslygttleqqynkplcDLLIRcincqkplcpee
112797	kplcDLLIRcincqkplcpeek
112865	ygttleqqynkplcDLLIRcin
113015	gttleqqynkplcDLLIRcinc
113111	plcDLLIRcincqkplcpeekq
118769	plcDLLIRcincqkplcpeekq
119057	ygttleqqynkplcDLLIRc
436905	DLLIRthm
439790	rDLLIRthm

3.4. Condivisione di peptidi tra patogeni e risposta immunitaria umana in seguito all'infezione / immunizzazione di HPV16: le domande

In sintesi, le tabelle 2, S1, S2 e S3 mostrano che la maggior parte dei 29 pentapeptidi presenti tra i patogeni analizzati si ripresentano in modo massiccio negli epitopi umani e, quindi, potrebbero essere coinvolti in una rete complessa e densa di reattività crociata di autoimmunità.

Nel contesto del modello di ricerca con l'HPV16 qui analizzato, i dati riportati sopra suggeriscono che una rete di peptidi epitopici già innescata può esistere in un individuo che si sottopone a infezione da HPV16 (o immunizzazione attiva) durante l'adolescenza o nell'età adulta. Quindi, i dati sollevano due principali domande intrecciate:

- in primo luogo: la reattività immunitaria contro i determinanti minimi dell'HPV16 può essere modificata / deformata / confusa da precedenti risposte immunitarie contro gli stessi determinanti presenti nelle altre proteine patogene?
- in secondo luogo: in seguito alla reattività immunitaria nei confronti di un determinante dell'HPV, quale (i) tra le proteine umane contenenti lo stesso / i determinante / i potrebbe essere colpita dalla reattività immunitaria incrociata? Uno, pochi o tutti? E perché questo o quelli?

3.5. Il vincolo biochimico della conformazione dipendente dal contesto e le conseguenze immunologiche / cliniche

In realtà, pentapeptidi identici in diverse proteine possono avere conformazioni completamente diverse. Gli stessi cinque residui possono essere parte di una α -elica in una proteina e parte di un filamento β in un'altra proteina [69]. Lo stesso pentapeptide può essere incorporato nelle pieghe

proteiche o esposto sulla superficie della proteina e, in generale, la conformazione del pentapeptide nella proteina intatta è influenzata dal contesto 3D che circonda il pentamero [69, 70]. Immunologicamente, gli anticorpi prodotti contro un pentapeptide non riconoscono tutte le possibili conformazioni pentapeptidiche ma reagiscono con solo uno o pochi dei conformeri pentapeptidici a seconda degli amminoacidi fiancheggiati [71-73].

Continuando ad analizzare per semplicità solo il pentapeptide DLLIR dell'HPV, abbiamo confrontato il contesto aa del pentapeptide DLLIR nel patogeno e nelle proteine umane. Nello specifico, abbiamo cercato le sequenze fiancheggiati del pentapeptide DLLIR, cioè i cinque residui di frammentazione di NH₂- e COOH, nel patogeno e nelle proteine umane (Tabella 4).

Tabella 4. Contesto delle linee N e C del determinante DLLIR nel patogeno e nelle proteine umane.

Proteina	Contesto della sequenza aa
HPV16 Proteina E6	nkplcDLLIRcincq
HCMV Unico precursore della glicoproteina breve US6	mDLLIRlgfll
<i>C. diphtheriae</i> Micotiole acetiltransferasi	rrglgDLLIRmglhh
<i>C. tetani</i> Metiltransferasi	ismdkDLLIRedeti
<i>B. pertussis</i> Aldeide deidrogenasi	gdrhtDLLIRfaeac
<i>B. pertussis</i> Peptidasi M61	valglDLLIRrdsgg
<i>T. gondii</i> Proteina contenente dominio fosfolipasi simile alla patatine	aerlyDLLIREifvr
<i>T. gondii</i> Enzima piridossal fosfato, proteina della famiglia YggS	dassDLLIREnlkr
<i>T. gondii</i> Glucosio-6-fosfato isomerasi	dearnDLLIRstdqg
<i>T. Gondii</i> Proteina della famiglia tubulin-tirosina ligasi	eltrkDLLIRnlrrh
<i>T. gondii</i> Istone H3	fqkstDLLIRklpfq
<i>T. gondii</i> Proteina della famiglia simile ad actina	ggrdlDLLIRddlla
<i>T. gondii</i> Proteina non caratterizzata	idnlkDLLIRgvrnl
<i>T. gondii</i> Dominio WD, proteina contenente ripetizione G-beta	iklltDLLIRhials
<i>T. gondii</i> Proteina del dominio Dishevelled/Egl-10/leckstrin	krllsDLLIRvqgdI
<i>T. gondii</i> Proteina contenente dominio VRR-NUC	veqaeDLLIRhlsrg
<i>T. gondii</i> Istone H3	yqkstDLLIRklpfq
<i>T. cruzi</i> Proteina non caratterizzata	isafyDLLIRqltvs
<i>H. sapiens</i> Septin-12	fpllrDLLIRshlqd
<i>H. sapiens</i> Septin-9	faylrDLLIRthmqn
<i>H. sapiens</i> Putative serpin A13	qegfwDLLIRlrgqg

Successivamente, la modellistica molecolare 3D [45 - 47] è stata applicata ai risultanti peptidi 15-mer contenenti il determinante immunitario minimale della DLLIR (Tabella 4) al fine di individuare strutture di decapentapeptidi simili Fig. (1).

Preliminarmente, bisogna sottolineare che i dati di modellazione strutturale riportati in Fig. (1) mirano a illustrare in modo semplificato il ruolo della conformazione del peptide nel riconoscimento immunologico e non riflettono la complessità numerica e strutturale dei conformeri del peptide [45 - 47, 69 - 73]. Dato questo avvertimento necessario, osserviamo che la Fig. (1) mostra che la conformazione strutturale del peptide DLLIR comune varia nei decapentapeptidi elencati nella Tabella 4, con alcuni conformeri che sono più simili di altri al decapentapeptide HPV16 nkplcDLLIRcincq (vedi in Fig. 1, strutture decapentapeptidiche in blu: b) HCMV mDLLIRlgfll; j) *T. cruzi* isafyDLLIRqltvs; e l) *H. sapiens* faylrDLLIRthmqn, con il sito epirotipico DLLIR incluso

nell'ovale).

Immunologicamente, la Fig. (1) implica che, a seguito dell'infezione da HPV16 o immunizzazione attiva, una risposta anti-DLLIR dell'HPV16 potrebbe rappresentare un richiamo per le cellule di memoria già predisposte a reagire rapidamente e con potenza contro DLLIR presenti in strutture precedentemente incontrate, cioè contro DLLIR in b) e j) decapentapeptidi descritti in Fig. (1). Altrimenti detto, la risposta primaria contro il DLLIR di HPV16 potrebbe tradursi in una risposta secondaria contro i conformer di agenti infettivi incontrati all'inizio della vita. Quindi, una prima conseguenza è che l'infezione / vaccinazione anti-HPV16 mancherà l'obiettivo di difendere il corpo da HPV16.

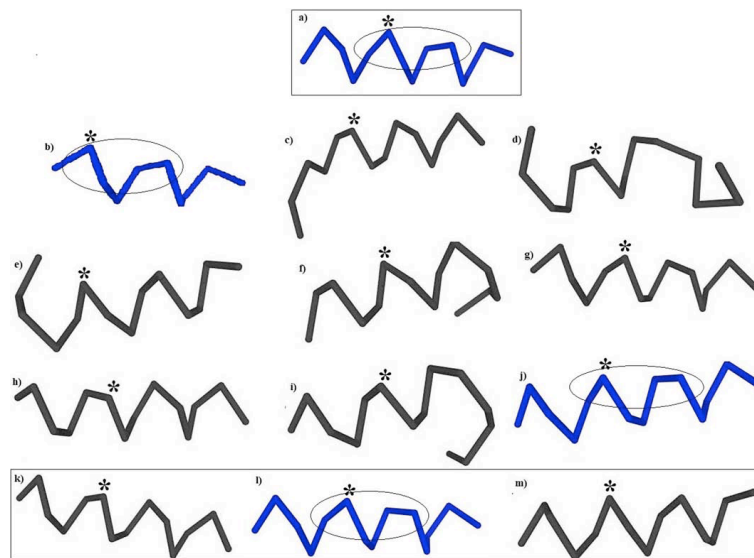


Fig. (1). Conformazioni dipendenti dal contesto di decapentapeptidi contenenti DLLIR. Sequenze di decapentapeptidi con il comune DLLIR 5-mer in lettere maiuscole: A) *HPV16*: nkplcDLLIRcinq; B) *HCMV*: mDLLIRlgfl; C) *C. diphtheriae*: rrglgDLLIRmgllh; D) *C. tetani*: ismdkDLLIRedeti; E) *B. pertussis*: gdrhtDLLIRfaeac; F) *B. pertussis*: valglDLLIRdsgg; G) *T. gondii*: aerlyDLLIReifvr; H) *T. gondii*: dassiDLLIRenlkr; I) *T. gondii*: dearnDLLIRstdqg; J) *T. cruzi*: isafyDLLIRqltvs; K) *H. sapiens*: fpllrDLLIRshlqd; L) *H. sapiens*: faylrDLLIRthmqn; M) *H. sapiens*: qegfwDLLIRlrgqg.

L'asterisco indica la posizione del primo Leu nel pentapeptide condiviso DLLIR. Il mDLLIRlgfl di HCMV manca di una sequenza 5-aa sul terminale NH2 (vedi Tabella 4). Per semplicità, sono riportati solo 3 su 11 decapentapeptidi di *T. gondii* contenenti DLLIR (vedi Tabella 4). Strutture epitopiche simili a quelle del decapentapeptide HPV sono date in blu, con l'ovale che include la sequenza DLLIR. PEP-FOLD3 [45 - 47] è stato utilizzato per ottenere le strutture peptidiche 3D.

Quindi, una seconda conseguenza è che le risposte immunitarie anamnestiche, ad alta affinità e alta avidità innescate dall'infezione / immunizzazione attiva da HPV16 contro i determinanti immunitari già innescati nella memoria immunologica del soggetto rimarranno senza bersaglio. Infatti, nessuna reazione può verificarsi con i primi agenti infettivi sensibilizzanti che hanno evocato la risposta primaria e non sono più presenti nell'organismo (cioè *HCMV* e *T. cruzi* negli esempi discussi sopra).

Pertanto, una terza conseguenza è che le risposte immunitarie anamnestiche di richiamo, immediate, ad alta avidità e ad alta affinità prenderanno la strada verso obiettivi crossreativi disponibili. Nel caso in questione, verso il conformer simile umano, cioè il pentapeptide Septin-9 umano nella sequenza faylrDLLIRthmqn (vedi Fig.1) con potenziali gravi conseguenze autoimmuni sull'ospite umano. In realtà, Septin-9 alterato porta a una neuropatia focale caratterizzata da episodi ricorrenti di neuropatia del plesso brachiale, con debolezza muscolare e atrofia preceduta da un forte dolore nel braccio interessato [74, 75].

CONCLUSIONE

Nel '40, Francis e colleghi [76, 77] osservarono che, quando i vaccini contro l'influenza A venivano somministrati a bambini, giovani e anziani, la risposta anticorpale non corrispondeva all'antigene

dell'influenza vaccinante. Piuttosto, sembrava dipendere dall'età dei destinatari, ogni gruppo rispondeva con anticorpi che reagivano meglio con il sottotipo di virus che avevano sperimentato per primi nella loro vita. Cioè, gli esseri umani vaccinati contro un ceppo influenzale hanno prodotto anticorpi di più alto titolo contro un diverso ceppo influenzale che è stata la loro prima esperienza di influenza dell'infanzia, anche se tale ceppo è risultato essere assente dal vaccino. Il fenomeno è stato chiamato "peccato antigenico originale" [76-78] ed è anche noto come effetto Hoskins [79]. Come chiaramente descritto da Fazekas de St. Groth e Webster [80], *“La memoria immunologica, quindi, sembra riguardare famiglie di antigeni piuttosto che solo il particolare membro coinvolto nella risposta primaria. Un tale meccanismo rende rapida la risposta anamnestic, a scapito della specificità”*.

Il peccato antigenico originale è stato interpretato come la causa dell'assenza di effetto delle rivaccinazioni [76-78]. Tuttavia, dopo settanta anni, la base molecolare e il meccanismo alla base del fenomeno del peccato antigenico sono rimasti sconosciuti [81].

Più recentemente, Lucchese e Kanduc [40, 41] hanno suggerito che l'enorme condivisione di determinanti epitopici minimi tra i patogeni - vale a dire virus Zika, virus Epstein-Barr, Cytomegalovirus, virus dell'influenza, *Campylobacter jejuni* e *Mycoplasma pneumoniae*, tra gli altri - e la conseguente potenziale reattività crociata potrebbe rappresentare la base molecolare e il meccanismo attraverso il quale diverse infezioni nel tempo possono imprimere irrevocabilmente la memoria immunologica dell'ospite, portando così a successive risposte immunitarie anamnestiche, fuorviate. Detti dati [40, 41] e quelli attuali aggiungono prove biochimiche a sostegno del punto di vista secondo cui *“una cellula, che ha prodotto anticorpi una volta, non è solo attivata per eseguire di nuovo lo stesso compito, ma lo fa alla minima provocazione accettando ciò che possiamo considerare stimoli non del tutto appropriati”* [80].

In sostanza, i nostri studi suggeriscono che la comunanza dei peptide tra patogeni e la conseguente reattività crociata del peptide sono alla base del "peccato antigenico originale", spiegando in questo modo non solo i fallimenti dei protocolli vaccinali [19-26, 82-100] ma anche il carico di eventi avversi associati al vaccino [1-17, 101]. Infatti, ultimo e forse più importante è l'osservazione che la massiccia sovrapposizione di peptidi umani e microbici ribadisce il concetto che solo i vaccini basati su sequenze peptidiche possedute unicamente dall'agente infettivo e assenti nel proteoma umano possono condurre a immunoterapie sicure, efficaci e specifiche [102-108].

CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

DK ha proposto l'idea originale e sviluppato l'analisi. YS ha contribuito alla discussione analitica dei dati e alla scrittura del manoscritto.

APPROVAZIONE ETICA E CONSENSO ALLA PARTECIPAZIONE

Non applicabile

DIRITTI UMANI E ANIMALI

Nessun animale o umano è stato usato per gli studi che sono alla base di questa ricerca.

CONSENSO ALLA PUBBLICAZIONE

Non applicabile

CONFLITTO DI INTERESSI

DK dichiara nessun conflitto. YS appare come consulente medico al tribunale per il risarcimento dai vaccini, USA.

RICONOSCIMENTI

Nessuno dichiarato

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Materiale supplementare è disponibile sul sito Web dell'editore insieme all'articolo pubblicato.

RIFERIMENTI

- [1] George J, Levy Y, Kallenberg CGM, Shoenfeld Y. Infections and Wegener's granulomatosis-a cause and effect relationship? *QJM* 1997; 90(5): 367-73.
[<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/90.5.367>] [PMID: 9205673]
- [2] Asherson RA, Shoenfeld Y. The role of infection in the pathogenesis of catastrophic antiphospholipid syndrome-molecular mimicry? *J Rheumatol* 2000; 27(1): 12-4.
[PMID: 10648011]
- [3] Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25(1): 29-40.
[<http://dx.doi.org/10.1385/CRIAI:25:1:29>] [PMID: 12794259]
- [4] Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity* 2005; 38(7): 473-85.
[<http://dx.doi.org/10.1080/08916930500285352>] [PMID: 16373252]
- [5] Pordeus V, Szyper-Kravitz M, Levy RA, Vaz NM, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity: A panorama. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34(3): 283-99.
[<http://dx.doi.org/10.1007/s12016-007-8048-8>] [PMID: 18231878]
- [6] Doria A, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y. Infections, rheumatism and autoimmunity: The conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmun Rev* 2008; 8(1): 1-4.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.014>] [PMID: 18707029]
- [7] Tozzoli R, Barzilai O, Ram M, et al. Infections and autoimmune thyroid diseases: Parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. *Autoimmun Rev* 2008; 8(2): 112-5.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.013>] [PMID: 18700170]
- [8] Belizna CC, Hamidou MA, Levesque H, Guillevin L, Shoenfeld Y. Infection and vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(5): 475-82.
[<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kep026>] [PMID: 19258377]
- [9] Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity--friends or foes? *Trends Immunol* 2009; 30(8): 409-14.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2009.05.005>] [PMID: 19643667]
- [10] Arnson Y, Amital H, Guiducci S, et al. The role of infections in the immunopathogenesis of systemic sclerosis--evidence from serological studies. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 627-32.
[<http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04808.x>] [PMID: 19758208]
- [11] Lidar M, Langevitz P, Shoenfeld Y. The role of infection in inflammatory bowel disease: Initiation, exacerbation and protection. *Isr Med Assoc J* 2009; 11(9): 558-63.
[PMID: 19960852]
- [12] Grossman C, Dovrish Z, Shoenfeld Y, Amital H. Do infections facilitate the emergence of systemic sclerosis? *Autoimmun Rev* 2011; 10(5): 244-7.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.010>] [PMID: 20863912]
- [13] Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, et al. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: A clinical study and comprehensive review. *J Autoimmun* 2014; 51: 17-22.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.02.008>] [PMID: 24637076]
- [14] Rinaldi M, Perricone C, Ortega-Hernandez OD, Perricone R, Shoenfeld Y. Immune thrombocytopenic purpura: An autoimmune cross-link between infections and vaccines. *Lupus* 2014; 23(6): 554-67.
[<http://dx.doi.org/10.1177/0961203313499959>] [PMID: 24763539]
- [15] Grubor NM, Jovanova-Nesic KD, Shoenfeld Y. Liver cystic echinococcosis and human host immune and autoimmune follow-up: A review. *World J Hepatol* 2017; 9(30): 1176-89.
[<http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v9.i30.1176>] [PMID: 29109850]
- [16] Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: The role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol* 2018; 14: 1-9.
[PMID: 29503439]
- [17] Burdin N, Handy LK, Plotkin SA. What is wrong with pertussis vaccine immunity? The problem of waning effectiveness of pertussis vaccines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017; 9(12): a029454.
[<http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a029454>] [PMID: 28289064]
- [18] Koopman JS, Henry CJ, Park JH, Eisenberg MC, Ionides EL, Eisenberg JN. Dynamics affecting the risk of silent circulation when oral polio vaccination is stopped. *Epidemics* 2017; 20: 21-36.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.epidem.2017.02.013>] [PMID: 28283373]

- [19] Steinman RM, Pope M. Exploiting dendritic cells to improve vaccine efficacy. *J Clin Invest* 2002; 109(12): 1519-26. [http://dx.doi.org/10.1172/JCI0215962] [PMID: 12070296]
- [20] Grossmann C, Tenbusch M, Nchinda G, et al. Enhancement of the priming efficacy of DNA vaccines encoding dendritic cell-targeted antigens by synergistic toll-like receptor ligands. *BMC Immunol* 2009; 10: 43. [http://dx.doi.org/10.1186/1471-2172-10-43] [PMID: 19650904]
- [21] Nara PL, Tobin GJ, Chaudhuri AR, et al. How can vaccines against influenza and other viral diseases be made more effective? *PLoS Biol* 2010; 8(12): e1000571. [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1000571] [PMID: 21203586]
- [22] Didierlaurent AM, Collignon C, Bourguignon P, et al. Enhancement of adaptive immunity by the human vaccine adjuvant AS01 depends on activated dendritic cells. *J Immunol* 2014; 193(4): 1920-30. [http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1400948] [PMID: 25024381]
- [23] Coban C, Kobiyama K, Aoshi T, et al. Novel strategies to improve DNA vaccine immunogenicity. *Curr Gene Ther* 2011; 11(6): 479-84. [http://dx.doi.org/10.2174/156652311798192815] [PMID: 22023477]
- [24] Xu H, Zhao G, Huang X, et al. CD40-expressing plasmid induces anti-CD40 antibody and enhances immune responses to DNA vaccination. *J Gene Med* 2010; 12(1): 97-106. [http://dx.doi.org/10.1002/jgm.1412] [PMID: 19950201]
- [25] Congdon P. Spatiotemporal frameworks for infectious disease diffusion and epidemiology. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(12): E1261. [http://dx.doi.org/10.3390/ijerph13121261] [PMID: 27999420]
- [26] van der Meer JW. The infectious disease challenges of our time. *Front Public Health* 2013; 1: 7. [http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2013.00007] [PMID: 24350179]
- [27] Lucchese G, Kanduc D. Zika virus and autoimmunity: From microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond. *Autoimmun Rev* 2016; 15(8): 801-8. [http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.03.020] [PMID: 27019049]
- [28] Natale C, Giannini T, Lucchese A, Kanduc D. Computer-assisted analysis of molecular mimicry between human papillomavirus 16 E7 oncoprotein and human protein sequences. *Immunol Cell Biol* 2000; 78(6): 580-5. [http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1711.2000.00949.x] [PMID: 11114967]
- [29] Lucchese G, Stufano A, Kanduc D. Proposing low-similarity peptide vaccines against *Mycobacterium tuberculosis*. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 832341. [http://dx.doi.org/10.1155/2010/832341] [PMID: 20625421]
- [30] Lucchese G, Stufano A, Kanduc D. Proteome-guided search for influenza A B-cell epitopes. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 57(1): 88-92. [http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00582.x] [PMID: 19659580]
- [31] Kanduc D, Tessitore L, Lucchese G, Kusalik A, Farber E, Marincola FM. Sequence uniqueness and sequence variability as modulating factors of human anti-HCV humoral immune response. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57(8): 1215-23. [http://dx.doi.org/10.1007/s00262-008-0456-y] [PMID: 18256830]
- [32] Lucchese A, Serpico R, Crincoli V, Shoenfeld Y, Kanduc D. Sequence uniqueness as a molecular signature of HIV-1-derived B-cell epitopes. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22(3): 639-46. [http://dx.doi.org/10.1177/039463200902200309] [PMID: 19822080]
- [33] Kanduc D, Serpico R, Lucchese A, Shoenfeld Y. Correlating low-similarity peptide sequences and HIV B-cell epitopes. *Autoimmun Rev* 2008; 7(4): 291-6. [http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.001] [PMID: 18295732]
- [34] Kanduc D. Immunogenicity in peptide-immunotherapy: From self/nonself to similar/dissimilar sequences. *Adv Exp Med Biol* 2008; 640: 198-207. [http://dx.doi.org/10.1007/978-0-387-09789-3_15] [PMID: 19065793]
- [35] Kanduc D, Stufano A, Lucchese G, Kusalik A. Massive peptide sharing between viral and human proteomes. *Peptides* 2008; 29(10): 1755-66. [http://dx.doi.org/10.1016/j.peptides.2008.05.022] [PMID: 18582510]
- [36] Polito A, Polimeno R, Kanduc D. Peptide sharing between parvovirus B19 and DNA methylating/histone modifying enzymes: A potential link to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Child Health* 2017; 5: 29-39.
- [37] Lucchese G. Understanding neuropsychiatric diseases, analyzing the peptide sharing between infectious agents and the language-associated NMDA 2A protein. *Front Psychiatry* 2016; 7: 60. [http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2016.00060] [PMID: 27148089]
- [38] Kanduc D. "Self-nonself" peptides in the design of vaccines. *Curr Pharm Des* 2009; 15(28): 3283-9. [http://dx.doi.org/10.2174/138161209789105135] [PMID: 19860677]
- [39] Kanduc D. Peptide cross-reactivity: The original sin of vaccines. *Front Biosci (Schol Ed)* 2012; 4: 1393-401. [http://dx.doi.org/10.2741/s341] [PMID: 22652881]
- [40] Lucchese G, Kanduc D. The Guillain-Barré peptide signatures: From Zika virus to *Campylobacter*, and beyond. *Virus Adaptation and Treatment* 2017; 9: 1-11. [http://dx.doi.org/10.2147/VAAT.S124535]
- [41] Lucchese G, Kanduc D. Minimal immune determinants connect Zika virus, Human Cytomegalovirus, and *Toxoplasma gondii* to microcephaly-related human proteins. *Am J Reprod Immunol* 2017; 77(2): e12608. [http://dx.doi.org/10.1111/aji.12608] [PMID: 27878897]
- [42] UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res* 2017; 45(D1): D158-69. [http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkw1099] [PMID: 27899622]
- [43] Chen C, Li Z, Huang H, Suzek BE, Wu CH. A fast peptide match service for UniProt knowledgebase. *Bioinformatics* 2013; 29(21): 2808-9. [http://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btt484] [PMID: 23958731]
- [44] Vita R, Overton JA, Greenbaum JA, et al. The immune epitope database (IEDB) 3.0. *Nucleic Acids Res* 2015; 43(Database issue): D405-12. [http://dx.doi.org/10.1093/nar/gku938] [PMID: 25300482]
- [45] Shen Y, Maupetit J, Derreumaux P, Tufféry P. Improved PEP-FOLD approach for peptide and miniprotein structure prediction *J Chem Theor Comput* 2014; 10: 4745-58.
- [46] Lamiable A, Thévenet P, Tufféry P. A critical assessment of hidden Markov model sub-optimal sampling strategies applied to the generation of peptide 3D models. *J Comput Chem* 2016; 37(21): 2006-16. [http://dx.doi.org/10.1002/jcc.24422] [PMID: 27317417]
- [47] Lamiable A, Thévenet P, Rey J, Vavrusa M, Derreumaux P, Tufféry P. PEP-FOLD3: Faster de novo structure prediction for linear peptides in solution and in complex. *Nucleic Acids Res* 2016; 44(W1): W449-54. [http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkw329] [PMID: 27131374]
- [48] Orlando G, Fasolo M, Mazza F, et al. Risk of cervical HPV infection and prevalence of vaccine-type and other high-risk HPV types among sexually active teens and young women (13-26 years) enrolled in the VALHIDATE study. *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10(4): 986-94. [http://dx.doi.org/10.4161/hv.27682] [PMID: 24423757]

- [49] Committee Opinion No. 704: Human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol* 2017; 129: 1155-6.
[<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002111>] [PMID: 28538494]
- [50] <https://www.cdc.gov/vaccines/parents/downloads/parent-ver-sch-0-6yrs.pdf>
- [51] Zhang Q, Gao Y, Peng Y, et al. Epidemiological survey of human cytomegalovirus antibody levels in children from Southeastern China. *Virology* 2014; 11: 123.
[<http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-11-123>] [PMID: 24996226]
- [52] Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: High prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology* 2012; 139(11): 1375-424.
[<http://dx.doi.org/10.1017/S0031182012000765>] [PMID: 22776427]
- [53] Llewellyn MS, Messenger LA, Luquetti AO, et al. Deep sequencing of the *Trypanosoma cruzi* GP63 surface proteases reveals diversity and diversifying selection among chronic and congenital Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9(4): e0003458.
[<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003458>] [PMID: 25849488]
- [54] Lucchese G, Capone G, Kanduc D. Peptide sharing between influenza A H1N1 hemagglutinin and human axon guidance proteins. *Schizophrenia Bull* 2014; 40(2): 362-75.
[<http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbs197>] [PMID: 23378012]
- [55] Lucchese G. Confronting JC virus and *Homo sapiens* biological signatures. *Front Biosci* 2013; 18: 716-24.
[<http://dx.doi.org/10.2741/4133>] [PMID: 23276955]
- [56] Frank A. *Immunology and Evolution of Infectious Disease*. Princeton, NJ: Princeton University Press 2002.
- [57] Lucchese G, Kanduc D. Single amino acid repeats connect viruses to neurodegeneration. *Curr Drug Discov Technol* 2014; 11(3): 214-9.
[<http://dx.doi.org/10.2174/1570163811666140212112300>] [PMID: 24521198]
- [58] Zeng W, Pagnon J, Jackson DC. The C-terminal pentapeptide of LHRH is a dominant B cell epitope with antigenic and biological function. *Mol Immunol* 2007; 44(15): 3724-31.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2007.04.004>] [PMID: 17512595]
- [59] Kanduc D. Pentapeptides as minimal functional units in cell biology and immunology. *Curr Protein Pept Sci* 2013; 14(2): 111-20.
[<http://dx.doi.org/10.2174/1389203711314020003>] [PMID: 23305312]
- [60] Kanduc D. Homology, similarity, and identity in peptide epitope immunodefinition. *J Pept Sci* 2012; 18(8): 487-94.
[<http://dx.doi.org/10.1002/psc.2419>] [PMID: 22696298]
- [61] Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2012; 44(3): 291-6.
[<http://dx.doi.org/10.1038/ng.1076>] [PMID: 22286218]
- [62] Xiao N, Cao J, Zhou H, Ding SQ, Kong LY, Li JN. Identification of three novel B-cell epitopes of VMH protein from *Vibrio mimicus* by screening a phage display peptide library. *Vet Immunol Immunopathol* 2016; 182: 22-8.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.09.005>] [PMID: 27863546]
- [63] El-Turk F, Newby FN, De Genst E, et al. Structural effects of two camelid nanobodies directed to distinct C-terminal epitopes on α -Synuclein. *Biochemistry* 2016; 55(22): 3116-22.
[<http://dx.doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00149>] [PMID: 27096466]
- [64] Cui Z, Zhao MH, Jia XY, et al. Antibodies to $\alpha 5$ chain of collagen IV are pathogenic in Goodpasture's disease. *J Autoimmun* 2016; 70: 1-11.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2016.04.001>] [PMID: 27117167]
- [65] Li Z, Wang D, Gu Y, et al. Crystal structures of two immune complexes identify determinants for viral infectivity and type-specific neutralization of human papillomavirus. *MBio* 2017; 8(5): e00787-17.
[<http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00787-17>] [PMID: 28951471]
- [66] Lazcano A, Peretó J. On the origin of mitosing cells: A historical appraisal of Lynn Margulis endosymbiotic theory. *J Theor Biol* 2017; 434: 80-7.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.06.036>] [PMID: 28684295]
- [67] Bell PJ. Viral eukaryogenesis: Was the ancestor of the nucleus a complex DNA virus? *J Mol Evol* 2001; 53(3): 251-6.
[<http://dx.doi.org/10.1007/s002390010215>] [PMID: 11523012]
- [68] Forterre P. The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions. *Virus Res* 2006; 117(1): 5-16.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.010>] [PMID: 16476498]
- [69] Kabsch W, Sander C. On the use of sequence homologies to predict protein structure: Identical pentapeptides can have completely different conformations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81(4): 1075-8.
[<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.81.4.1075>] [PMID: 6422466]
- [70] Kabsch W, Sander C. Identical pentapeptides with different backbones. *Nature* 1985; 317(6034): 207.
[<http://dx.doi.org/10.1038/317207a0>] [PMID: 4047161]
- [71] Niman HL, Houghten RA, Walker LE, et al. Generation of protein-reactive antibodies by short peptides is an event of high frequency: Implications for the structural basis of immune recognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80(16): 4949-53.
[<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.80.16.4949>] [PMID: 6192445]
- [72] Wilson IA, Haft DH, Getzoff ED, Tainer JA, Lerner RA, Brenner S. Identical short peptide sequences in unrelated proteins can have different conformations: A testing ground for theories of immune recognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82(16): 5255-9.
[<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.82.16.5255>] [PMID: 2410917]
- [73] Schulze-Gahmen U, Wilson IA. Monoclonal antibodies against an identical short peptide sequence shared by two unrelated proteins. *Pept Res* 1989; 2(5): 322-31.
[PMID: 2485209]
- [74] Sudo K, Ito H, Iwamoto I, Morishita R, Asano T, Nagata K. SEPT9 sequence alternations causing hereditary neuralgic amyotrophy are associated with altered interactions with SEPT4/SEPT11 and resistance to Rho/Rhotekin-signaling. *Hum Mutat* 2007; 28(10): 1005-13.
[<http://dx.doi.org/10.1002/humu.20554>] [PMID: 17546647]
- [75] Hannibal MC, Ruzzo EK, Miller LR, et al. SEPT9 gene sequencing analysis reveals recurrent mutations in hereditary neuralgic amyotrophy. *Neurology* 2009; 72(20): 1755-9.
[<http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a609e3>] [PMID: 19451530]
- [76] Francis T, Salk JE, Quilligan JJ. Experience with vaccination against influenza in the spring of 1947: A preliminary report. *Am J Public Health Nations Health* 1947; 37(8): 1013-6.
[<http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.37.8.1013>] [PMID: 18016577]
- [77] Davenport FM, Hennessy AV, Francis T Jr. Epidemiologic and immunologic significance of age distribution of antibody to antigenic variants of influenza virus. *J Exp Med* 1953; 98(6): 641-56.
[<http://dx.doi.org/10.1084/jem.98.6.641>] [PMID: 13109114]
- [78] Francis T. On the doctrine of original antigenic sin. *Proc Am Philos Soc* 1960; 104: 572-8.
- [79] Hoskins TW, Davies JR, Smith AJ, Miller CL, Allchin A. Assessment of inactivated influenza-A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's hospital. *Lancet* 1979; 1(8106): 33-5.
[[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)90468-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(79)90468-9)] [PMID: 83475]
- [80] Fazekas de St. Groth S, Webster RG. The antibody response. In: Eds.: GEW Wolstenholme, J. Knight, *Cellular Biology of Myxovirus*

Infections. CIBA Foundation Symposium. Little, Brown and Company, Boston, pp. 246-271, 1964.

[81] Monto AS, Malosh RE, Petrie JG, Martin ET. The doctrine of original antigenic sin: Separating good from evil. *J Infect Dis* 2017; 215(12): 1782-8.
[<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jix173>] [PMID: 28398521]

[82] Wiedermann U, Garner-Spitzer E, Wagner A. Primary vaccine failure to routine vaccines: Why and what to do? *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12(1): 239-43.
[<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1093263>] [PMID: 26836329]

[83] Kubba AK, Taylor P, Graneeck B, Strobel S. Non-responders to hepatitis B vaccination: A review. *Commun Dis Public Health* 2003; 6(2): 106-12.
[PMID: 12889288]

[84] Weinberger B, Keller M, Fischer KH, et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50-90 years. *Vaccine* 2010; 28(20): 3511-5.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.024>] [PMID: 20332047]

[85] McDermott AB, Cohen SB, Zuckerman JN, Madrigal JA. Hepatitis B third-generation vaccines: Improved response and conventional vaccine non-response--evidence for genetic basis in humans. *J Viral Hepat* 1998; 5(Suppl. 2): 9-11.
[<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2893.1998.0050s2009.x>] [PMID: 9857354]

[86] Garner-Spitzer E, Wagner A, Paulke-Korinek M, et al. Tick-borne encephalitis (TBE) and hepatitis B nonresponders feature different immunologic mechanisms in response to TBE and influenza vaccination with involvement of regulatory T and B cells and IL-10. *J Immunol* 2013; 191(5): 2426-36.
[<http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1300293>] [PMID: 23872054]

[87] Pawelec G, Larbi A. Immunity and ageing in man: Annual review 2006/2007. *Exp Gerontol* 2008; 43(1): 34-8.
[PMID: 17977683]

[88] Siegrist CA, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009; 9(3): 185-94.
[<http://dx.doi.org/10.1038/nri2508>] [PMID: 19240757]

[89] Boraschi D, Italiani P. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly: Strategies for improving response. *Immunol Lett* 2014; 162(1 Pt B): 346-53.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2014.06.006>] [PMID: 24960535]

[90] Grubeck-Loebenstien B. Fading immune protection in old age: Vaccination in the elderly. *J Comp Pathol* 2010; 142(Suppl. 1): S116-9.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2009.10.002>] [PMID: 19959180]

[91] Boyd SD, Jackson KJL. Predicting vaccine responsiveness. *Cell Host Microbe* 2015; 17(3): 301-7.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2015.02.015>] [PMID: 25766292]

[92] Bond KA, Franklin LJ, Sutton B, Firestone SM. Q-Vax Q fever vaccine failures, Victoria, Australia 1994-2013. *Vaccine* 2017; 35(51): 7084-7.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.088>] [PMID: 29132996]

[93] Breakwell L, Moturi E, Helgenberger L, et al. Measles outbreak associated with vaccine failure in adults-Federated States of Micronesia, February-August 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(38): 1088-92.
[<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6438a7>] [PMID: 26421903]

[94] Matar R, Hong E, Levy C, et al. Vaccine failure after meningococcal C conjugate vaccine may be linked to decline of bactericidal titers and absence of herd immunity. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(10): 1142-3.
[<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000833>] [PMID: 26367811]

[95] Naylor C, Lu M, Haque R, et al. Environmental enteropathy, oral vaccine failure and growth faltering in infants in Bangladesh. *EBioMedicine* 2015; 2(11): 1759-66.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.036>] [PMID: 26870801]

[96] Cherry JD. Epidemic pertussis and acellular pertussis vaccine failure in the 21st century. *Pediatrics* 2015; 135(6): 1130-2.
[<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2014-4118>] [PMID: 25941310]

[97] Moinho R, Brett A, Ferreira G, Lemos S. Pneumococcal vaccine failure: Can it be a primary immunodeficiency? *BMJ Case Rep* 2014; 2014: bcr2014204714.
[<http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2014-204714>] [PMID: 24925540]

[98] McMichael A, Picker LJ, Moore JP, Burton DR. Another HIV vaccine failure: Where to next? *Nat Med* 2013; 19(12): 1576-7.
[<http://dx.doi.org/10.1038/nm.3413>] [PMID: 24309655]

[99] Mahalingam S, Herring BL, Halstead SB. Call to action for dengue vaccine failure. *Emerg Infect Dis* 2013; 19(8): 1335-7.
[<http://dx.doi.org/10.3201/eid1908.121864>] [PMID: 23876389]

[100] Ramsay M, Brown K. The public health implications of secondary measles vaccine failure. *J Prim Health Care* 2013; 5(2): 92.
[PMID: 23748388]

[101] <https://vaers.hhs.gov/data/datasets.html>

[102] Lucchese G, Stufano A, Kanduc D. Proteome-guided search for influenza A B-cell epitopes. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 57(1): 88-92.
[<http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00582.x>] [PMID: 19659580]

[103] Kanduc D. Immunogenicity, immunopathogenicity, and immunotolerance in one graph. *Anticancer Agents Med Chem* 2015; 15(10): 1264-8.
[<http://dx.doi.org/10.2174/1871520615666150716105543>] [PMID: 26179265]

[104] Kanduc D, Shoenfeld Y. From HBV to HPV: Designing vaccines for extensive and intensive vaccination campaigns worldwide. *Autoimmun Rev* 2016; 15(11): 1054-61.
[<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.07.030>] [PMID: 27490205]

[105] Kanduc D. Peptidimmunology: Immunogenic peptides and sequence redundancy. *Curr Drug Discov Technol* 2005; 2(4): 239-44.
[<http://dx.doi.org/10.2174/157016305775202946>] [PMID: 16475920]

[106] Kanduc D. The self/nonself issue: A confrontation between proteomes. *Self Nonself* 2010; 1(3): 255-8.
[<http://dx.doi.org/10.4161/self.1.3.11897>] [PMID: 21487482]

[107] Kanduc D. HCV: Written in our DNA. *Self Nonself* 2011; 2(2): 108-13.
Kanduc D. HCV: Written in our DNA. *Self Nonself* 2011; 2(2): 108-13.
[<http://dx.doi.org/10.4161/self.2.2.15795>] [PMID: 22299062]

[108] Kanduc D. Epitopic peptides with low similarity to the host proteome: Towards biological therapies without side effects. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9(1): 45-53.
[<http://dx.doi.org/10.1517/14712590802614041>] [PMID: 19063692]