

22. gennaio

Per Brandtzaeg: il signore degli Anelli

*Nella Terra Di Mordor dove l'Ombra nera scende.
Un Anello per domarli, un Anello per trovarli,
Un Anello per ghermirli e nel buio incatenarli.
Nella Terra di Mordor, dove l'Ombra cupa scende.»*
John Ronald Reuel Tolkien

“Forse la popolazione pediatrica è risparmiata dalla devastazione dell’attuale pandemia grazie alla natura protettiva delle adenoidi e delle tonsille” e quando sostiene **Craig Trevis** nel suo *As Plain as the Nose on Your Face: The Case for A Nasal (Mucosal) Route of Vaccine Administration for Covid-19 Disease Prevention* un report che riprende e sviluppa le teorie fondamentali del grande immunologo norvegese **Per Brandtzaeg**.

Per Brandtzaeg, è stato un pioniere negli studi sul sistema immunitario delle mucose ed ha contribuito alla comprensione del sistema protettivo dell'immunoglobulina A (IgA). Scienziato rigoroso, è stato un vero leader dell'immunologia ha scoperto il meccanismo attraverso il quale le immunoglobuline vengono trasportate attraverso gli epiteli ghiandolari e intestinali definendo i fondamentali del funzionamento del sistema immunitario. Il Laboratorio di *Immunoistochimica e Immunopatologia* (LIIPAT), da lui fondato e diretto per oltre trent'anni ha formato e ospitato i maggiori esperti mondiali dell'immunologia mucosale. LIIPAT non è stato soltanto un luogo per la ricerca, la formazione accademica, e la specializzazione professionale, ma anche un punto di incontro per promuovere le relazioni sociali e stimolare discussioni scientifiche. Per organizzava spesso feste nella sua casa di Oslo o nella sua capanna su una piccola isola nell'Oslofjord. LIIPAT diventava così non solo un importante istituto di ricerca ma anche un social network, una grande famiglia con un padre orgoglioso. Per ci ha lasciati l'11 settembre del 2017 ma le sue idee attuale e precorritrici sono indispensabili per la costruzione di vaccini immunizzanti e sterilizzanti

Per Brandtzaeg, era un convinto sostenitore della somministrazione intranasale dei vaccini per gli effetti protettivi che le IgA determinano sulle vie aeree superiori. Voglio ricordare ai pediatri che, negli anni settanta, è stato molto critico nei confronti della rimozione chirurgica delle adenoidi e delle tonsille nei bambini, le sue perplessità condivise e dimostrate pertinenti dal geniale lavoro di **Peter Ogra** (*Effetto della tonsillectomia e dell'adenoidectomia sulla risposta degli anticorpi nasofaringei al poliovirus*. Ogra PL 1971)

Le osservazioni di Peter Ogra: I livelli di anticorpi del poliovirus nel rinofaringe e nel siero sono stati valutati prima e dopo la tonsillectomia e l'adenoidectomia in 40 bambini precedentemente immunizzati con poliovaccina vivo. Prima dell'operazione, l'anticorpo γA poliovirus era presente nel rinofaringe di tutti i bambini, ma non era rilevabile alcun anticorpo γG o γM . Poco dopo l'intervento nel 50% dei soggetti sono comparsi bassi livelli di anticorpi γG nel rinofaringe. La risposta fu di breve durata e scomparve in due mesi. Gli anticorpi γA preesistenti nel rinofaringe sono diminuiti drasticamente dopo l'operazione in tutti i bambini studiati. I titoli anticorpali medi sono diminuiti da tre a quattro volte e i titoli individuali in diversi bambini da quattro a otto volte. Quattro bambini che avevano avuto livelli di anticorpi nel rinofaringe non sono riusciti a dimostrare alcuna attività anticorpale di questo tipo dopo l'operazione. L'attività anticorpale ridotta o assente è durata fino a sette mesi. In nove bambini con tonsille intatte la risposta anticorpale nel rinofaringe dopo l'immunizzazione con poliovaccina vivo era da due a quattro volte superiore rispetto a otto bambini le cui tonsille erano state precedentemente rimosse.

Le tonsille e le adenoidi fanno parte del sistema immunitario della mucosa noto come **anello di Waldeyer o tessuto linfoide associato al naso (NALT)**.

Le tonsille palatine, le tonsille nasofaringee (adenoidi) e le tonsille linguali costituiscono la parte principale dell'anello di Waldeyer o del tessuto linfoide nasale associato (NALT), con le tonsille tubariche e le bande faringee laterali come componenti meno prominenti.

Il tessuto linfoide dell'anello di Waldeyer si trova all'ingresso del tratto respiratorio e alimentare e appartiene al tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT). Poiché le tonsille sono il primo sito di incontro con i microrganismi inalati e ingeriti, sono considerate la *prima linea di difesa* contro gli aggressori esogeni. La generazione di **cellule B** nei centri germinali delle tonsille è una delle funzioni tonsillari principale (Hellings P 2000). Mostra anche somiglianze morfo-funzionali con le strutture linfonodali e partecipa all'immunità della mucosa di tipo *sistemico e secretorio*. I follicoli primari si originano a partire dalla 16a settimana di gestazione. La formazione di *centri germinali* riflette l'attivazione delle *cellule B* e avviene poco dopo la nascita mentre la differenziazione terminale delle plasmacellule può essere descritta circa 2 settimane dopo. L'attivazione dei centri germinali è, associata all'*ipermutazione somatica* dei geni della regione IgV. Si verifica anche la sintesi di *vari isotipi Ig*, con o senza espressione concomitante del gene della *catena J*. La *catena J* è una parte cruciale delle *IgA dimeriche* e delle *IgM pentameriche*, che rendono questi *polimeri Ig* in grado di interagire con il *recettore Ig* polimerico epiteliale. Questa interazione gioca un ruolo determinante nella formazione di *IgA secretorie* e *IgM secretorie* (Brandtzaeg P 2011)

Questo tessuto linfatico associato alla mucosa organizzato si trova al di sotto della lamina propria della mucosa nasale (la terra di mezzo di Tolkien...) e costituisce il sito induttivo primario per il sistema immunitario secretorio. È in questa regione che operano le plasmacellule e le cellule *IgA + B memory* responsabili della sintesi delle *IgA secretorie (S-IgA)* indipendentemente dal midollo osseo.

Per Brandtzaeg ha dimostrato che queste plasmacellule producono immunoglobuline sotto forma di multimeri, dimeri, tetrameri e pentameri sia monomerici (sIgA) che polimerici (pIgA).

Questa multivalenza si traduce in una maggiore avidità per i peptidi virali rispetto all'IgG e inoltre previene l'infiltrazione di agenti patogeni creando una condizione nota come "esclusione immunitaria".

Il **complesso pIgA**, una volta prodotto, viene attivamente trasportato attraverso la superficie basolaterale alla superficie apicale dell'epitelio secretorio dal componente **secretorio (SC)** del recettore dell'immunoglobulina polimerica (pIgR) come complesso secretorio (sIgA).

Quando il sIgA raggiunge la superficie della cellula, il vettore SC si separa dal sIgA consentendo ad entrambi gli elementi di diffondere nello strato di muco svolgendo una azione protettiva specifica

Vedi lo schema allegato.

Quando una cellula viene infettata a un virus, il **complesso pIgA** viene assorbito attraverso la membrana basale dal pIgR, viene quindi interiorizzato nel reticolo endoplasmatico determinando così la neutralizzazione intracellulare delle proteine virali neoformate che vengono così eliminate attraverso la superficie apicale nel lume intestinale o delle vie aeree.

Esperienze in vitro ci suggeriscono che SC una volta libera si lega a IL-8 impedendo il reclutamento di neutrofili mediato da IL-8 per prevenire le *trappole extracellulari dei neutrofili* nelle vie aeree. Ti consiglio di vedere le **SINOSSI** :

#31 I NET in eccesso possono spiegare gli effetti multiorgano di COVID-19 per il loro coinvolgimento diretto nei sistemi immunitario, nella fisiopatologia vascolare e nella regolazione della coagulazione.

#30 Dai NET un enorme potenziale terapeutico

per valutare l'importanza di questo dato in relazione alla tempesta citochinica indotta Sars-cov-2

-Bandtzaeg P.

Secretory immunity with special reference to the oral cavity.

J Oral Microbiol. 2013;5.

-Travis CR.

As Plain as the Nose on Your Face: The Case for A Nasal (Mucosal) Route of Vaccine Administration for Covid-19 Disease Prevention.

Front Immunol. 2020 Sep 30;11:591897

Sintesi e trasporto delle immunoglobuline mucosali

