

24.Ottobre

I globuli rossi come sentinelle immunitarie contro il COVID-19 e non solo?

*Uno Jedi utilizza la Forza per la conoscenza e la difesa,
mai per l'attacco.
Dal film Star Wars*

I circa **30lioni** di globuli rossi che attraversano il flusso sanguigno cedendo ossigeno e recuperando CO₂ potrebbe anche fare qualcosa che non sospettavamo: cercare segni di infezione e lesioni catturando il DNA sospetto rilasciato da invasori microbici o da tessuti danneggiati e avvertire così il sistema immunitario di un potenziale pericolo.

La visione tradizionale, secondo cui i globuli rossi sono contenitori inerti di emoglobina capaci anche di intervenire nella gestione dei livelli ematici di ossido nitrico, la molecola che spinge i vasi sanguigni a dilatarsi, si arricchisce di una possibile funzione immunitaria. Grazie anche alla loro plasticità e deformabilità che gli consente di penetrare nei recessi e nelle fessure di organi e tessuti ne fanno dei potenziali esploratori sentinella del sistema immunitario.

E' noto che alcuni vertebrati come pesci e uccelli utilizzano i globuli rossi per la difesa e li "arruolino" per attaccare e neutralizzare agenti patogeni. Negli esseri umani e nei mammiferi, le prove di un ruolo immunitario specifico dei globuli rossi sono da sempre rimaste vaghe ed inconcludenti.

In uno studio del 2018, il team di **Nilam Mangalmurti** della *Divisione di pneumologia, allergia e terapia intensiva dell'Università di Philadelphia*, ha dimostrato che la membrana dei globuli rossi ospita un *sensore molecolare*, della famiglia dei "**toll-like 9 receptor**" (**TLR9**) che riconosce e si lega alle molecole di DNA contenenti coppie di basi nucleotidiche **citosina e guanina** o "**duetti C&G**". Le cellule umane e batteriche che rilasciano un DNA ricco di **duetti** sono capaci di indurre una forte reazione del sistema immunitario.

Il team *dell'Università di Philadelphia* ha pubblicato su *Science Translational Medicine*, un dato interessante. Quando i globuli rossi umani si legano al DNA contenente i "**duetti C&G**" si accartocciano e questa modificazione strutturale potrebbe rappresentare il "segnale" capace di allertare il sistema immunitario. Quando questo si realizza (nel topo) si induce una infiammazione che presenta analogie paragonabili a quanto avviene negli esseri umani durante una sepsi causata da lesioni o altre malattie, incluso il COVID-19. Il ruolo di "sentinella" dei globuli rossi potrebbe aiutare a chiarire una complicità comune per i pazienti ospedalizzati. Infatti quasi tutti i pazienti in terapia intensiva cominciano anemizzarsi fin terzo giorno.

Normalmente, quando il sangue passa attraverso la milza, i macrofagi adesi all'interno delle pareti dell'endotelio (reticolo istocitario) fagocitano i globuli rossi vecchi e/o danneggiati ritirandoli dal circolo. I globuli rossi integri non vengono eliminati in quanto possiedono nella loro membrana una particolare proteina detta "non mangiarmi" che inibisce la fagocitosi.

E' stato dimostrato *in vitro* che i globuli rossi che legano il duetto " **citosina guanina**" neutralizzano la proteina che inibisce la fagocitosi da parte dei macrofagi.

Durante un'infezione, o dopo una lesione, un DNA **ricco in duetti** può inondare il flusso sanguigno. I globuli rossi quindi si "sacrificano" incoraggiando i macrofagi a mangiarli, attivando il sistema immunitario e innescando una condizione infiammatoria.

I ricercatori hanno anche dimostrato che i globuli rossi di pazienti con sepsi e anemia esponevano più duetti mostravano più rispetto alle cellule di pazienti con solo sepsi.

Nimal Mangalmurti ed il suo team sono convinti che *"i globuli rossi svolgono una funzione immunitaria"* negli esseri umani e in altri mammiferi.

I *macrofagi* fungono da spazzini che rimuovono il DNA dannoso che confluisce nella circolazione proveniente dalle cellule che muoiono ogni giorno svolgendo un importante ruolo difensivo.

Attualmente il team di Nimal Mangalmurti è impegnato a verificare se i *duetti C&G* del DNA legato ai globuli rossi potrebbe aiutare a diagnosticare l'entità dell'infezione in atto.

Steven Spitalnik della *Columbia University* ritiene questi risultati siano molto interessanti e confermerebbero il ruolo immunitario dei globuli rossi sia legato all'anemia che spesso affligge le persone con sepsi, COVID-19 compreso e in particolare il ruolo centrale svolto dal *macrofago* nei meccanismi di difesa immunitari. Come avviene nel calcio: *gli attaccanti vincono le partite. Le difese i campionati.*(John Gregory)