

20. Agosto

a- **35** giorni dalla *“truffa elettorale perfetta”*

*I nostri politici sono incompetenti o corrotti .
Talvolta tutte e due le cose nello stesso giorno*
Woody Allen

Il misterioso cross-talk tra “T-bet+B e iNKT invariati” un potenziale bersaglio contro l’obesità

*Nel vero dialogo,
entrambe le parti sono disposte a cambiare.*
Thich Nhat Hanh

Nel secolo scorso, all’incirca nel 1976, fece scalpore che nel programma del mio Corso di istologia ed Embriologia presso la Federico II avessi inserito il **Tessuto adiposo** oltre che nei tessuti connettivi nell’elenco delle **Ghiandole Endocrine** e come componente essenziale del **Sistema immunitario**. Alcuni miei “cari colleghi” arrivarono a scandalizzarsi per questa inclusione definita “visionaria” . **Pier Paolo Pasolini** riteneva che chi *si scandalizza è sempre banale*, ma aggiungeva *è anche sempre male informato*. Negli anni successivi la scoperta delle **leptine** e delle **adipocitochine** servirono a sdoganare ulteriormente il tessuto adiposo dalle funzioni meramente trofoconnettivali.

Il **tessuto adiposo** o meglio **l’organo adiposo**, è un tessuto dinamico che costituisce una parte sostanziale del corpo; nell’obesità grave può rappresentare il **50%** della massa corporea. Tuttavia i dettagli molecolari del **sistema immunitario residente** nel tessuto adiposo umano e murino stanno emergendo solo di recente, e di fatto, è rimasto un sito immunitario in gran parte inesplorato e non apprezzato fino ad ora.

Il tessuto adiposo ospita una *“collezione unica”* di cellule immunitarie, che spesso mostrano funzioni insolite rispetto alle loro controparti presenti in altre distretti del corpo. Queste cellule **immunitarie residenti** sono fondamentali per mantenere l’omeostasi dei tessuti e del sistema immunitario stesso, tuttavia **nell’obesità** la loro stimolazione cronica aberrante può contribuire all’**infiammazione** e alla patogenesi associate all’obesità. I **linfociti a funzione antinfiammatori** residenti nel tessuto adiposo sono spesso funzionalmente esauriti nell’obesità, mentre **le cellule immunitarie proinfiammatorie** si accumulano, portando a una **flogosi generalizzata** che rappresenta un **momento chiave** nello sviluppo della malattia metabolica indotta dall’obesità.

Nell’ ambito del sistema immunitario residente nel tessuto adiposo due popolazioni cellulari in particolare svolgono un ruolo predominante nello sviluppo dell’obesità le **T-bet + B** ed i **iNKT invariati** .

All’inizio di agosto Il team coordinato da **Thomas Hägglöf** del *Department of Microbiology, Immunology & Molecular Genetics, UT Health, San Antonio*, ha pubblicato su **Cell metabolism** come nel tessuto adiposo obeso un aumento delle cellule **T-bet + B** dipende dalle cellule **iNKT invariati** e correla questo dato con l’aumento di peso durante l’obesità.

Focus 1 : T-bet + B

Prerogative : Le cellule T-bet + B

-**Si differenziano** tipicamente in risposta al recettore *Toll-like* e dalla induzione da parte di specifiche citochine.

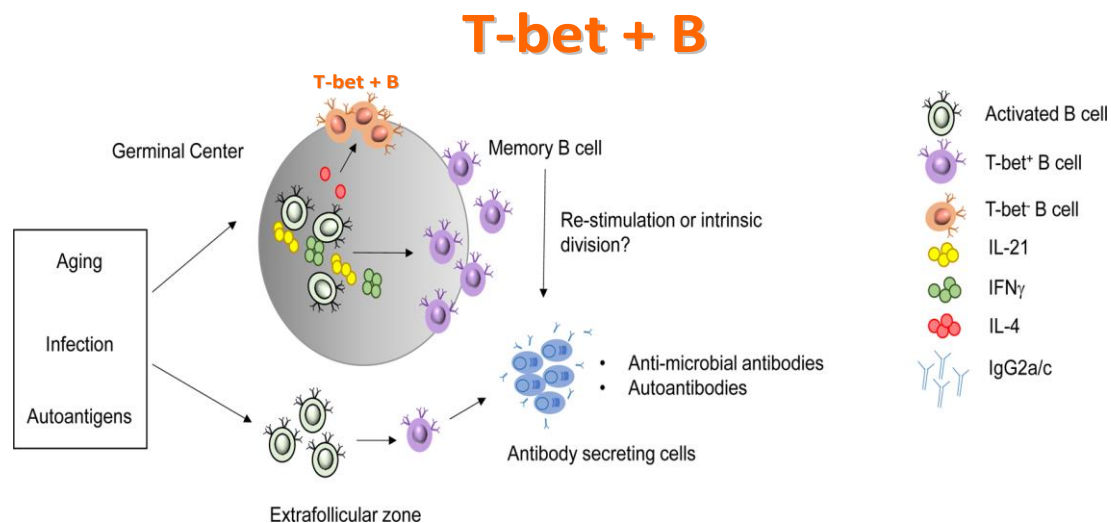
-**Contribuiscono all'immunità protettiva** contro i patogeni intracellulari attraverso la produzione di **IgG2 a/c** e di meccanismi indipendenti dagli anticorpi. Sono inclini a produrre autoanticorpi.

-**Rappresentano una distinta popolazione di memoria** derivata dal centro germinativo e questo ne fa un importante obiettivo terapeutico sia per il miglioramento dell'immunità umorale che nella prevenzione dell'autoimmunità(Knox JJ 2019) .

-**Sono protettivi (infezioni) e patogenici (autoimmunità)**, sebbene i punti in comune e le differenze associati rimangono ad oggi poco chiari.

Il loro reale significato dipende dal contesto: possono costituire un pool di cellule di memoria effettore persistente o prodotti di recenti risposte primarie. In entrambi i casi, tuttavia, le **T-bet +** le cellule probabilmente rappresentano i progenitori con esperienza di antigene di cellule che secernono anticorpi con proprietà multipotenti. Dato il loro contributo chiave sia all'immunità che alla malattia, i linfociti **T-bet + B** sono un bersaglio attraente per la vaccinazione e le strategie terapeutiche. (Myles A 2019)

Myles A et al , T-bet+ B cells: A common denominator in protective and autoreactive antibody responses? Curr Opin Immunol. 2019 Apr;57:40-45. doi: 10.1016/j.coi.2019.01.002.



L'infiammazione correlata all'invecchiamento, l'infezione microbica o gli autoantigeni possono attivare la segnalazione a valle dei recettori di rilevamento degli acidi nucleici nei linfociti B, sia nel centro germinale (GC) che extrafollicolare. Insieme a uno specifico ambiente di citochine favorito da IL-21 e IFN γ ma soppresso da IL-4, questo dà origine a

cellule T-bet + B,

che possono differenziarsi in cellule secernenti anticorpi o formare un sottoinsieme di memoria persistente.

Questi ultimi, tramite auto-rinnovamento o successiva ri-stimolazione, si differenziano in cellule che secernono anticorpi per mantenere l'anticorpo protettivo o autoreattivo.

Un'efficace immunità antivirale richiede la generazione di linfociti T e B che esprimono **il fattore di trascrizione T-bet**, un regolatore delle risposte infiammatorie di tipo 1.

Utilizzando **l'espressione T-bet** come marcatore endogeno per le cellule che partecipano a una risposta di tipo 1, è possibile ricostruire le interazioni coordinate dei linfociti T e B che **esprimono T-bet** sulla base della loro colocalizzazione dinamica nella zona delle cellule T e nel confine del follicolo B (TB confine) e centri germinali (GC) durante l'infezione da influenza polmonare.

Durante l'infezione virale respiratoria, i linfociti T e B che esprimono **T-bet** formano un circuito assemblato in modo spazio-temporale controllato che agisce come un'unità funzionale autonoma consentendo una risposta umorale robusta "su misura" coerente per un'immunità antivirale ottimale (Mendoza A 2021)

Mendoza A et al Assembly of a spatial circuit of T-bet-expressing T and B lymphocytes is required for antiviral humoral immunity. *Sci Immunol.* 2021 Jun 11;6(60):eabi4710.

Focus 2 : **iNKT (natural killer T invariati)**

Nell'ambito delle popolazioni linfocitarie i **iNKT (natural killer T invariati)** costituiscono un'ampia percentuale di linfociti nel tessuto adiposo umano e murino.

Prerogative dei iNKT natural killer T invariati

Da Lynch L. *Adipose invariant natural killer T cells. Immunology.* 2014 Jul;142(3):337-46.

-Sono un sottoinsieme di cellule T specializzato che svolge un ruolo importante nella difesa dell'ospite, orchestrando risposte effettrici immunitarie sia innate che adattative contro una varietà di microbi.

-Rimuovono gli adipociti malsani e stimolano la differenziazione degli adipociti sani

-Esprimono anche costitutivamente **i recettori per le citochine infiammatorie** tipicamente secrete dalle cellule presentanti l'antigene (APC) dopo il riconoscimento dei pattern molecolari associati ai patogeni (PAMP)

-Possono produrre citochine antinfiammatorie o regolatorie

-Sono potenti transattivatori di altre cellule immunitarie e possono fungere da **ponte tra l'immunità innata e quella adattativa**, la loro diminuzione/scomparsa perdita nell'obesità rappresenta la perdita di un'importante popolazione regolatrice

Possono essere ripristinate e/o attivate attraverso

-Lipidi microbici specifici e gli auto-lipidi dei mammiferi visualizzati dalla molecola di presentazione dell'antigene CD1d

-Le citochine sia in combinazione con i segnali TCR, sia in alcuni casi anche in assenza di segnalazione TCR.

Il ripristino funzionale e/o la loro attività nei **topi umanizzati obesi** porta a una migliore gestione del glucosio, sensibilità all'insulina e persino perdita di peso, e pertanto rappresenta un'entusiasmante strada terapeutica da esplorare per ripristinare l'omeostasi nel tessuto adiposo obeso, un passo chiave nello sviluppo della malattia metabolica indotta dall'obesità.

Numerose evidenze sperimentali suggeriscono che i meccanismi guidati dal **TCR** che quelli guidati dalle **citochine** contribuiscono all'attivazione delle cellule **iNKT**. Mentre i contributi relativi di questi due meccanismi di segnalazione possono variare ampiamente a seconda del contesto infettivo, sia gli **antigeni lipidici** che i **PAMP** mediano l'attivazione reciproca delle cellule **iNKT** e delle APC, determinando una attivazione a valle di più altri tipi di cellule immunitarie finalizzata a promuovere la clearance del patogeno.

Nell'obesità, il tessuto adiposo subisce processi di rimodellamento dinamico come *l'ipertrofia degli adipociti, l'ipossia, risposte immunitarie complesse*, e la morte degli adipociti

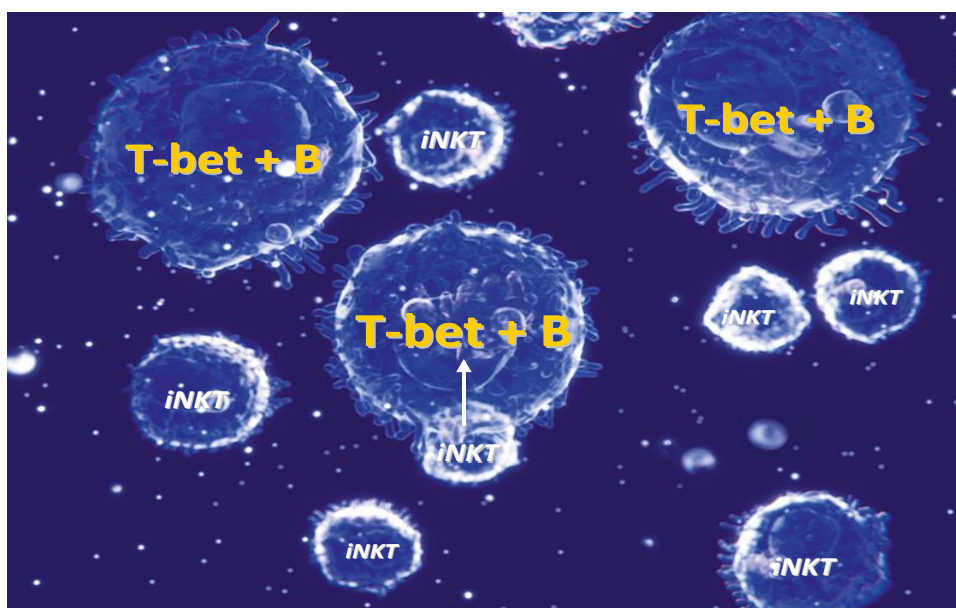
Le cellule **iNKT** rimuovono gli adipociti “malsani” e stimolano la differenziazione degli adipociti sani.

Nel tessuto adiposo obeso, le cellule **iNKT** sono state trovate in abbondanza nelle vicinanze di adipociti morti. In particolare le cellule **iNKT adipose Fas L-positive** esercitano effetti citotossici per eliminare gli adipociti Fas-positivi ipertrofici e pro-infiammatori.

Inoltre, in un modello murino creato per analizzare il tracciamento del lignaggio degli adipociti in vivo ha mostrato che l'attivazione delle cellule **iNKT** da parte **dell'alfa-galattosilceramide** promuoveva il turnover degli adipociti, portando infine al potenziamento della capacità di assorbimento del **glucosio insulino-dipendente** nel tessuto adiposo.

I dati attualmente disponibili confermano il ruolo fondamentale delle cellule **iNKT** adipose nella regolazione del turnover degli adipociti nell'obesità.

Il team coordinato da **Thomas Hägglöf** del *Department of Microbiology, Immunology & Molecular Genetics, UT Health, San Antonio*, ha dimostrato nel tessuto adiposo obeso un aumento delle cellule **T-bet + B** che dipende dalle cellule **iNKT invariante** e correla con l'aumento di peso durante l'obesità.



Il trasferimento di **T-bet + B** esacerba il disordine metabolico nell'obesità, mentre l'ablazione di Tbx21 specificamente nei linfociti B riduce i livelli sierici di IgG2c, citochine infiammatorie e macrofagi infiammatori nel tessuto adiposo, migliorando i sintomi metabolici.

Insieme, questi risultati rivelano un importante ruolo patologico per i linfociti **T-bet + B** che esprimono il **fattore di trascrizione T-bet** si espandono nel tessuto adiposo di topi e umani obesi.

In sintesi:

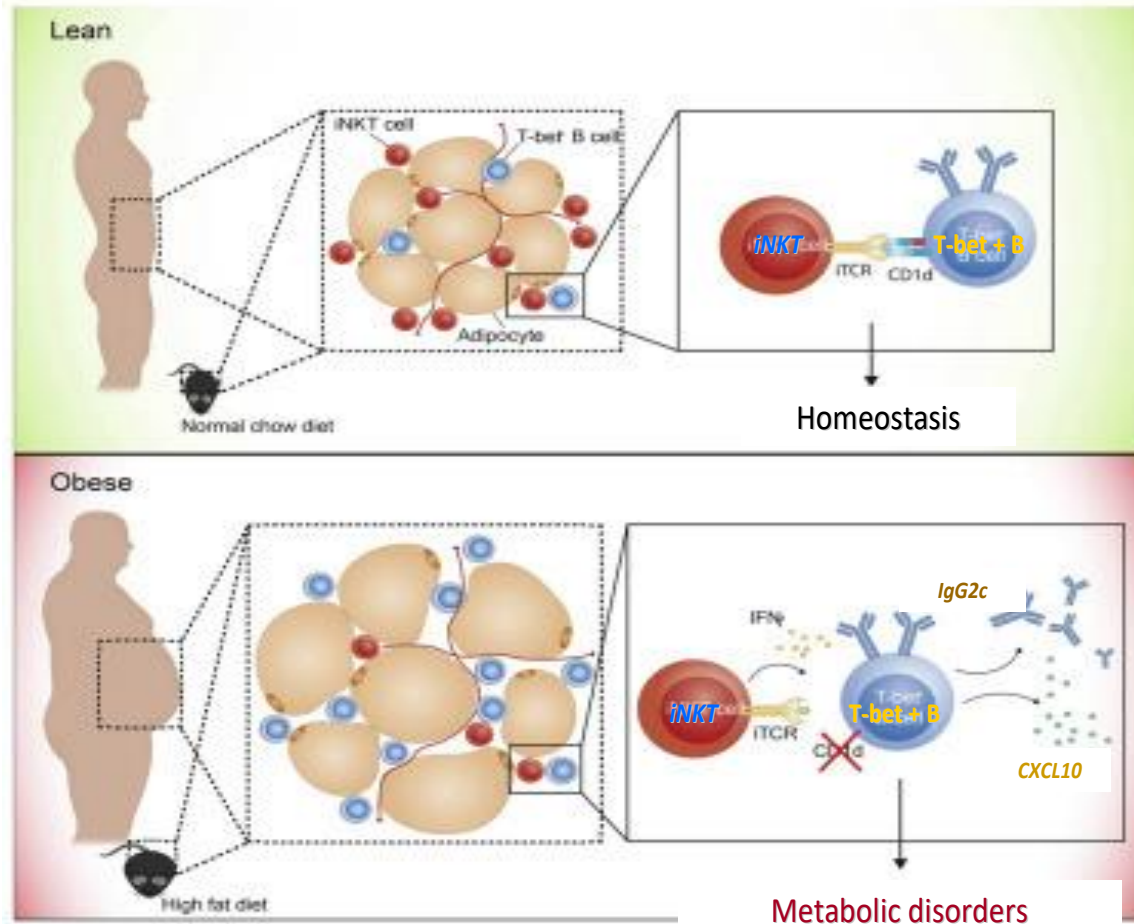
La espansione delle cellule **T-bet + B** è supportata dalla produzione di citochine infiammatorie, tra cui l'interferone gamma e l'interleuchina-21, e sostenuta da una popolazione innata di cellule T chiamate cellule **T natural killer invariante**

Una volta attivate, le cellule **T-bet + B** secernono gli **anticorpi chemochine CXCL10** e **IgG2c**, che contribuiscono al reclutamento dei macrofagi e all'aggravamento della sindrome metabolica. Le cellule **T-bet + B** potrebbero quindi fungere da bersaglio per il trattamento dei sintomi dell'obesità

Hägglöf T et al

T-bet+ B cells accumulate in adipose tissue and exacerbate metabolic disorder during obesity.

Cell Metab. 2022 Aug 2;34(8):1121-1136.e6.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 20 agosto

Finalmente ! : durata degli anticorpi indotti dal vaccino mRNA-1273 contro le varianti SARS-CoV-2

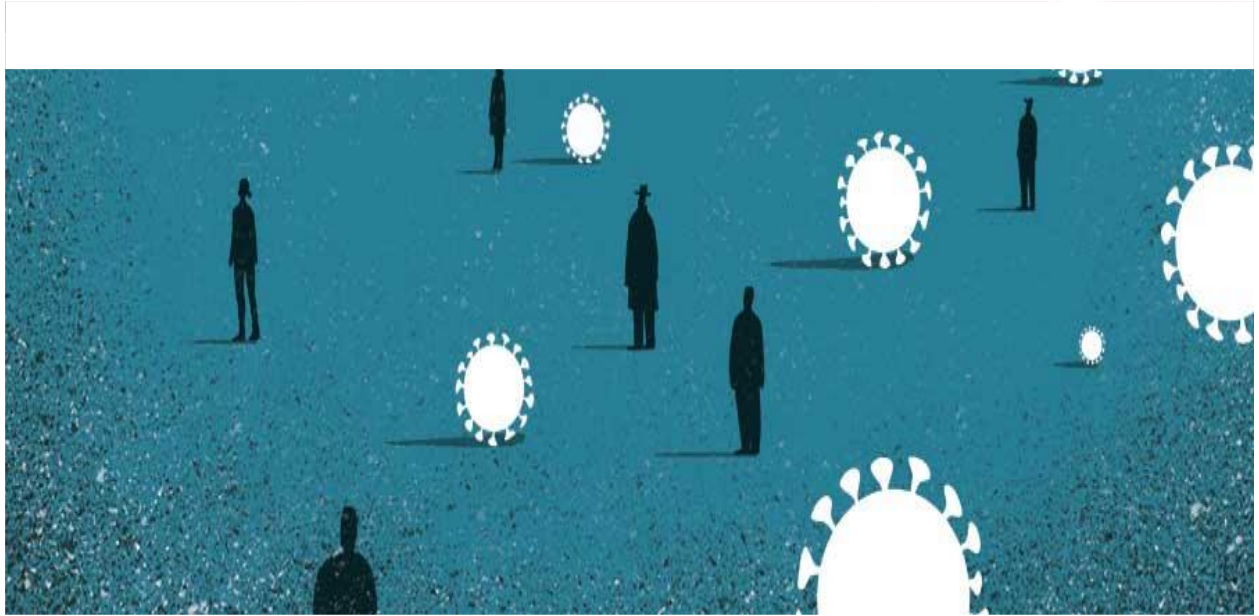
Ammetto di essere perennemente inclinato sulla parte complicata delle cose, e ritengo che una informazione ti deve “completare”, non “complicare”. Adesso, che finalmente cominciamo a capire per quanto tempo funzioneranno gli anticorpi indotti dal vaccino, si materializza la difficoltà di spiegare quello che negli ultimi mesi è accaduto al nostro sistema immunitario nella speranza di non aumentare l’incertezza e la confusione. Tutto è più semplice di quanto si possa pensare e allo stesso tempo più complicato di quanto si possa capire. **Questo articolo è idealmente dedicato a tutti i miei amici vaccinati che si misurano ogni mese “gli anticorpi”**. Bill Watterson, Il fumettista statunitense autore della striscia “Calvin &Hobbes” diceva che Se una cosa è così complicata da non poter essere spiegata in dieci secondi, allora non vale la pena di saperla.Temo che impiegherò inevitabilmente molto più tempo e un linguaggio tecnico a volte complicato e pertanto mi avvarrò della “facoltà di non confondere!.

Il problema Le mutazioni SARS-CoV-2 possono diminuire le risposte immunitarie protettive indotte dal vaccino, in particolare quando i titoli anticorpali diminuiscono nel tempo. Dopo risultati sporadici e confusi Il 12 agosto NIH ha reso pubblico un report del team di Amarendra Pegu (Science DOI: 10.1126/science.abj4176) che finalmente comincia a definire in maniera precisa ed esaustiva il problema.

E' stato valutato l'impatto delle varianti SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.429 (Epsilon), B.1.526 (Iota), e B.1.617.2 (Delta) sugli anticorpi leganti, neutralizzanti e ACE2-competitivi suscitati dal vaccino mRNA-1273 per sette mesi. Mentre le risposte neutralizzanti cross-reattive sono risultare "rare" dopo una singola dose, al picco della risposta alla seconda dose di vaccino, tutti gli individui hanno risposto a tutte le varianti. **Gli anticorpi leganti e funzionali contro le varianti sono persistiti nella maggior parte dei soggetti, anche se a bassi livelli, per 6 mesi dopo la serie primaria del vaccino mRNA-1273.** In tutti i test, B.1.351 ha presentato il riconoscimento anticorpale più basso. Premessa La combinazione dei tassi di mutazione, replicazione e ricombinazione del virus RNA, in un numero molto elevato di individui, favorisce l'emergere di varianti virali con una migliore capacità di replicazione e trasmissibilità, nonché la fuga dalla risposta immunitaria difensiva dell'ospite. Di particolare interesse sono le varianti di preoccupazione B.1.1.7 (20I/501Y.V1 o Alpha), B.1.351 (20H/501Y.V2 o Beta), P.1 (Gamma; identificato per la prima volta in Brasile), B. 1.429 (Cal20 o Epsilon; identificato per la prima volta in California) e B.1.617.2 (Delta; identificato per la prima volta in India); e Variante di interesse B.1.526 (Iota; identificato per la prima volta a New York). In molteplici studi, B.1.351 è il più resistente alla neutralizzazione da parte di sieri convalescenti o vaccinati, con un'attività di neutralizzazione 6-15 volte inferiore per i sieri di individui immunizzati con vaccini basati sul ceppo virale descritto per la prima volta nel gennaio 2020. Gli studi precedenti La maggior parte degli studi precedenti ha valutato i sieri di individui vaccinati in momenti immediatamente successivi alla prima o alla seconda dose e disponeva di dati limitati sulla durata di tali risposte.

Allo stesso modo, gli studi clinici hanno riportato un'efficacia e un'efficacia alquanto ridotte rispetto alle varianti B.1.1.7, B.1.351 e B.1.617.2 Sebbene tali dati forniscano approfondimenti critici sulle prestazioni dei vaccini contro le varianti virali, non hanno affrontato completamente la durata del legame cross-reattivo e degli anticorpi funzionali.

Il team di Amarendra Pegu ha analizzato l'impatto delle varianti SARS-CoV-2 sul riconoscimento da parte dei sieri di individui che hanno ricevuto due dosi da 100 mcg del vaccino SARS-CoV-2 mRNA-1273. mRNA-1273 codifica per la proteina spike stabilizzata a tutta lunghezza del WA1 ed è stato somministrato come una serie di due dosi a 28 giorni di distanza. Dopo aver descritto l'attività di legame e neutralizzazione contro il picco WA1 SARS-CoV-2 longitudinalmente per 7 mesi dalla prima vaccinazione in volontari dello studio di fase 1 del vaccino mRNA-1273. In questo studio, è stata dimostrata l'utilità dell'utilizzo di più metodologie per valutare l'immunità umorale provocata dal vaccino SARS-CoV-2 ai virus varianti nel tempo. **(per continuare vai all'originale. Il report è ricco di informazioni esaustive. Assolutamente da rileggere**



Il Regno Unito approva il vaccino anti-Omicron

Il **Regno Unito** questa settimana è diventato il primo paese ad approvare un richiamo aggiornato del COVID-19 diretto a due diversi ceppi del coronavirus. Il *booster "bivalente"*, prodotto da **Moderna**, avrà la stessa dose di *RNA messaggero* dei precedenti booster dell'azienda, ma punterà sia alla versione originale del coronavirus che alla prima variante di *Omicron, BA.1*, emersa alla fine del 2021. Studi e altre ricerche di **Moderna** suggeriscono che il suo booster riorganizzato genera una risposta immunitaria più forte contro *BA.1 e altre versioni di Omicron* ora in circolazione rispetto al suo vaccino esistente, introdotto a dicembre 2020. Il nuovo vaccino sarà disponibile in autunno. Un simile booster è previsto negli Stati Uniti, anche se a giugno la **Food and Drug Administration** ha chiesto a **Moderna** e a un secondo produttore, **Pfizer**, di presentare la documentazione relativa per l'approvazione.

Di fatto è iniziata la corsa per avere i nuovi vaccini anti Covid già tra settembre e ottobre. Con la curva dei contagi che è in forte calo, si inizia a lavorare sulla campagna di autunno, per proteggere i più deboli nel caso si presenti un'altra ondata importante, come prevedono diversi esperti. Bisogna fare rapidamente, in poche settimane sono attese l'approvazione di Ema (e poi di Aifa) dei nuovi vaccini bivalenti, le consegne delle aziende produttrici e poi le somministrazioni da parte delle Regioni.

Via libera già a settembre

Ema, l'agenzia del farmaco europea è pronta ad approvare ai primi di settembre i nuovi vaccini bivalenti, cioè in grado di provocare una reazione immunitaria contro il virus originale, cosiddetto Wuhan, e anche contro la sottovariante Omicron 1. Poi nel giro di poco tempo, una ventina di giorni, dovrebbe esserci l'ok a quelli Wuhan-Omicron 4 e 5.

E' probabile che il primo vaccino che utilizzeremo sia proprio Moderna. Intanto i Paesi del nord Europa, dove il freddo arriva prima, fanno pressioni per avere a disposizione i vaccini già a fine settembre e avviare così le loro campagne. Per questo Ema cerca di fare prima possibile.

Quale vaccino usare ?

Quando saranno a disposizione i due vaccini ci si porrà il dubbio su quale usare. Secondo gli esperti saranno efficaci entrambi ma probabilmente i cittadini chiederanno quello più aggiornato. In realtà si è dimostrato come il monovalente che viene ancora utilizzato, anche se progettato contro il virus Wuhan è stato efficace a dare protezione - sempre dalla malattia grave, in percentuali variabili dall'infezione - anche contro le varianti e sottovarianti arrivate dopo.

Le persone che saranno coinvolte ?

Dall'Europa deve ancora arrivare l'indicazione finale riguardo a chi vaccinare ad autunno contro il coronavirus. L'idea è di proteggere i più fragili per patologia oppure per età. Si chiarirà a breve se offrire la somministrazione agli over 50 oppure agli over 60. La speranza è che si entri in una fase nuova, e la vaccinazione diventi annuale e destinata appunto a chi rischia di più se viene infettato.

La campagna italiana: Covid e influenza

L'Europa ha già invitato gli Stati a valutare di iniettare nella stessa seduta il vaccino contro l'influenza e quello contro il Covid. Le Regioni quindi si stanno organizzando. La somministrazione contro la malattia stagionale riguarda over 60 e portatori di certe patologie, proprio (probabilmente) come quella contro il coronavirus. Bisogna però lavorare con le forniture, in modo da poter partire per ottobre-novembre avendo a disposizione nei magazzini le dosi. L'idea è quella di coinvolgere medici di famiglia e farmacie, oltre alle strutture delle Asl. Se sarà necessario potrebbero essere riattivati degli hub.

I timori di una scarsa adesione

Le autorità sanitarie temono che non ci sia una forte adesione dei cittadini alla vaccinazione di autunno. Del resto la quarta dose è andata male. Se tra gli over 80, cioè i più fragili, in un paio di mesi di campagna si è coperto il 30% della popolazione, nelle fasce di età inferiore le cose sono andate molto peggio. Tra i sessantenni, per i quali la quarta dose è stata resa disponibile un mese fa, sono al 7% e i settantenni (partiti sempre a metà luglio) sotto il 13%.

La curva del contagio

Nell'ultima settimana si è visto un calo significativo è presumibile che questa tendenza si manterrà anche a settembre. Per adesso si naviga a vista e se arriverà una nuova variante dovremo prepararci a vaccinare. La speranza è di essere sufficientemente lucidi e consapevoli nonostante i side effect provocati dalla demenziale campagna elettorale a cui siamo ad oggi sottoposti.

Nell'ondata di giugno-luglio di Omicron 5 sono morte circa 5 mila persone a causa del Covid e altrettante con altre patologie concomitanti.

