

12. Agosto

a- 43 giorni dalla "truffa elettorale perfetta"

I sondaggi sono intrinsecamente pericolosi perché possono propagandare il falso. Alcuni anni fa un sondaggio negli Stati Uniti identificava Princeton come una delle dieci migliori scuole di diritto de paese. Il problema ? Princeton non ha una scuola di diritto

Il microbiota intestinale attiva sottoinsiemi distinti di cellule T regolatorie per sopprimere l'infiammazione

I batteri non costruiscono città e non hanno una vita sociale molto interessante, questo è vero; ma quando il Sole esploderà, saranno ancora qui. Questo è il loro pianeta, e noi lo abitiamo solo perché loro ce lo consentono.
Bill Bryson

L'efficienza di un *sistema immunitario* si basa sulla capacità di *montare* una protezione sterilizzante contro gli agenti patogeni e contemporaneamente *sopprimere* le risposte verso antigeni innocui come quelli del cibo o prodotte da microbi commensali.

La *mucosa intestinale* è esposta quotidianamente a grandi quantità di stimoli sia innocui che potenzialmente patogeni; quindi, diversi meccanismi di *regolazione immunitaria* devono operare per evitare l'insorgenza di malattie infiammatorie.

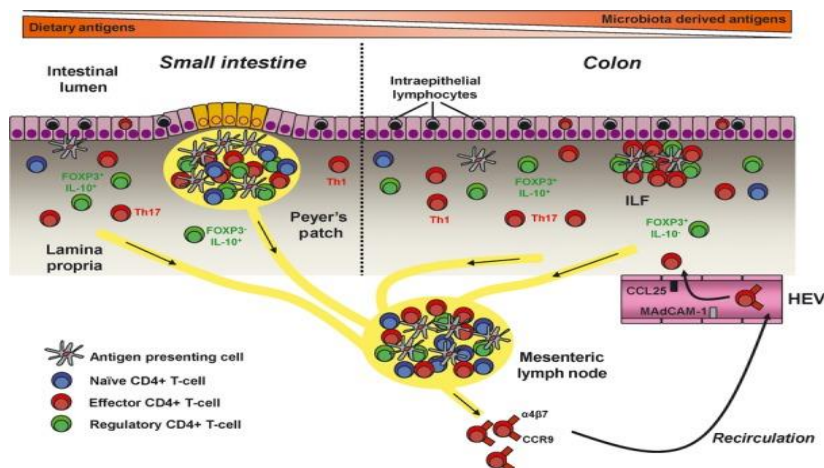
Il *lume intestinale* contiene una pletera di antigeni dietetici e derivati dal microbiota, separati dal sistema immunitario intestinale da un singolo strato di cellule epiteliali.

Focus:

Le cellule **TCD4(+)** intestinali sono mediatori essenziali dell'omeostasi immunitaria e dell'infiammazione.

Sono stati descritti più sottogruppi di cellule nell'intestino, che rappresenta un sito importante per la generazione e la regolazione delle cellule coinvolte nelle risposte immunitarie sia all'interno che all'esterno del tratto gastrointestinale.

Allo stato stazionario, varie popolazioni di cellule **TCD4 +** sono distribuite all'interno della lamina propria della mucosa intestinale nei [siti induttivi associati](#).



Le cellule **T CD4 + naive** sono abbondanti nei siti induttivi, ma una piccola parte delle cellule T CD4 + della lamina propria mostrano anche marcatori di superficie associati alle **cellule T naive**. Il traffico di **Traffico di CD4 + attivati** e dei **linfociti T** nell'intestino è regolato da **molecole homing** specifiche dell'intestino.

Il team di **Sujino Tomohisa** del *Laboratory of Mucosal Immunology della Rockefeller University*, ha evidenziato all'interno dell'intestino, due popolazioni chiave di cellule **TCD4 +**

TCD4 + cellule T regolatorie periferiche (pT regs)

TCD4 + CD8αα

Entrambe associate ai

linfociti intraepiteliali (CD4IEL),

che sono in gran parte responsabili del **contenimento delle risposte infiammatorie aberranti** contro auto antigeni estranei e antigeni innocui (Tomohisa S 2016)

I linfociti **T regolatori** che esprimono **Foxp3 (pT regs)** mediano la soppressione di una varietà di cellule immunitarie e prevengono attivamente le malattie infiammatorie intestinali e le allergie alimentari.

Simile ai **pT regs** ,

i linfociti intraepiteliali

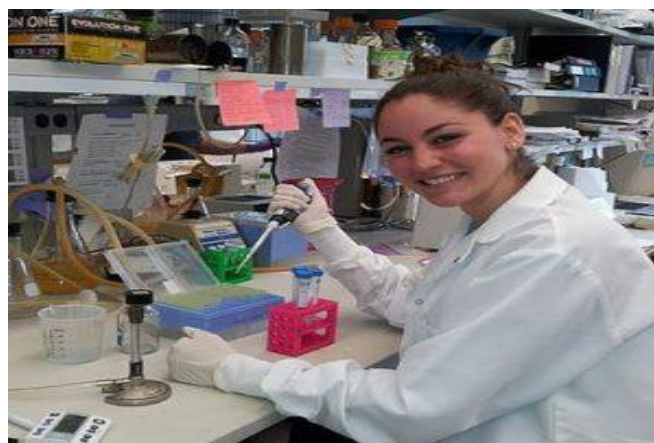
TCD4 + CD8αα

che esprimono **Foxp3** hanno anche spiccate proprietà antinfiammatorie

La loro maturazione dipende dall **acido retinoico (RA)** e dal **fattore di crescita trasformante-β (TGF-β)**

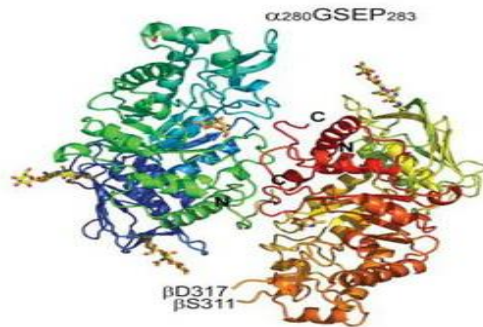
Attualmente si ritiene che i **T reg** utilizzino diversi meccanismi ridondanti e complementari per sopprimere le risposte infiammatorie e la loro capacità di percepire specifici segnali ambientali svolga un ruolo importante nella loro funzione

Il team di **Djenet Bousbaine** del *Microbiology Graduate Program, Massachusetts Institute of Technology (MIT)*,



pochi giorni fa ha pubblicato su *Science* come un antigene derivato dal microbiota intestinale è in grado di attivare sottoinsiemi distinti di **cellule T regolatorie** per sopprimere l'infiammazione in un modello murino di colite

In particolare la *β-esosaminidasi (β-hex)*, un enzima altamente conservato prodotto dai commensali del *phylum Bacteroidetes*, guida la differenziazione del **CD4IEL nell'intestino**



Nei test eseguiti i recettori dei *linfociti T*, i **CD4IEL residenti** nei tessuti ed i che dei *linfociti T regolatori* nei linfonodi che drenano l'intestino, hanno riconosciuto diversi **peptidi β-esadecimali**.

I linfociti **TCD4** specifici per **β-hex** sono stati trasferiti in un modello murino in **CD4IEL** localizzati nell'intestino tenue dove hanno parzialmente soppresso l'infiammazione in modo indipendente dai linfociti **T regolatori**.

Questo studio è significativo in quanto evidenzia come le risposte immunitarie intestinali dei batteri commensali possono regolare l'infiammazione. Pertanto, le cellule **T specializzate** possono riconoscere una varietà di antigeni commensali e suscitare una risposta immunitaria regolatoria a livello della mucosa intestinale.

Riferimenti

-Sujino Tomohisa et al. **Tissue adaptation of regulatory and intraepithelial CD4⁺ T cells controls gut inflammation**. Science. 2016 Jun 24;352(6293):1581-6.

-Bousbaine D et al. **A conserved Bacteroidetes antigen induces anti-inflammatory intestinal T lymphocytes**. Science. 2022 Aug 5;377(6606):660-666. doi: 10.1126/science.abg5645. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35926021.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 11 agosto

Ampia neutralizzazione del betacoronavirus da parte di un anticorpo umano specifico per l'elica dello stelo

Le ricadute di β-coronavirus nell'uomo e l'emergere di varianti di SARS-CoV-2 evidenziano la necessità di ampie contromisure per il coronavirus. L'articolo descrive cinque anticorpi monoclonali (mAb) che reagiscono in modo incrociato con l'elica dello stelo di più glicoproteine spike del coronavirus isolate da individui convalescenti COVID-19. Utilizzando studi strutturali e funzionali è stato possibile selezionare il mAb con la massima ampiezza, S2P6, capace di neutralizzare virus pseudotipizzati da tre diversi sottogeneri attraverso l'inibizione della fusione della membrana.

Vengono definite le basi molecolari della sua cross-reattività. S2P6 riduce la carica virale nei criceti affetti da SARS-CoV-2 attraverso la neutralizzazione virale e le funzioni effettrici mediate da Fc. Gli anticorpi dell'elica dello stelo sono rari, spesso di stretta specificità e possono acquisire un'ampiezza di neutralizzazione attraverso mutazioni somatiche e rappresentano un bersaglio strategico per un possibile anticorpo anti-stelo. Rilevanza della ricerca La proteina S è suddivisa in due subunità S1 e S2, la subunità S1 contiene il dominio di unione al recettore (DUR) ed è responsabile dell'attacco iniziale del virus alla cellula,

tramite unione S1- recettore cellulare, mentre la subunità S2 è responsabile della fusione nella membrana cellulare per l'inserimento del RNA virale all'interno.

Nei virus maturi la proteina S è presente come un trimero a forma di fungo con un DUR localizzato su ognuna delle tre subunità S1 che fanno da testa poggiando su uno stelo molto flessibile composto dalle subunità S2.

Le proteine S appaiono distribuite aleatoriamente sulla superficie virale. I DUR cambiano continuamente passando da "posizione alzata" a "sdraiata". A differenza della proteina S del SARS-CoV in cui i DUR sono preferibilmente in posizione alzata, la proteina S del SARS-CoV-2 mantiene prevalentemente i DUR in posizione sdraiata. Questo spiega il fatto che nonostante il DUR del SARS-CoV-2 mostri maggiore affinità per l'ACE, la sua minore accessibilità fa risultare una affinità d'unione SARS-CoV-2-ACE comparabile o minore dell'affinità SARS-CoV-ACE. Ma questa caratteristica di avere un DUR più nascosto rende più facile l'evasione dall'immunosorveglianza dell'organismo ospite cosa che si realizza nelle varianti.

[\(Per le references vai all'originale\)](#)