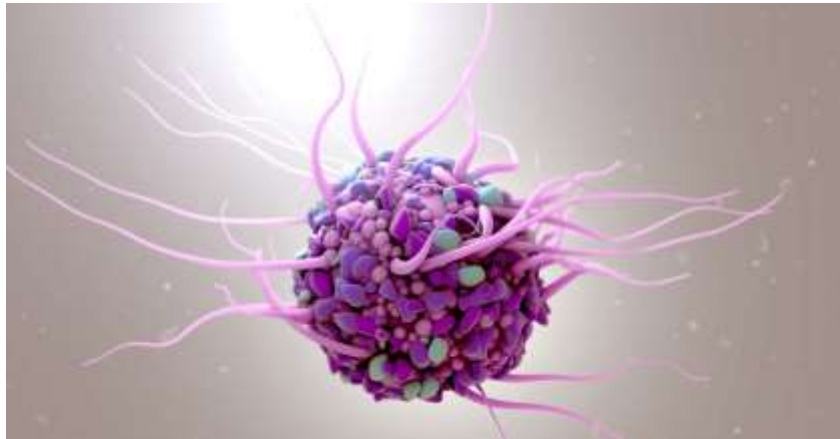


18.Febbraio

Cellule dendritiche CD5

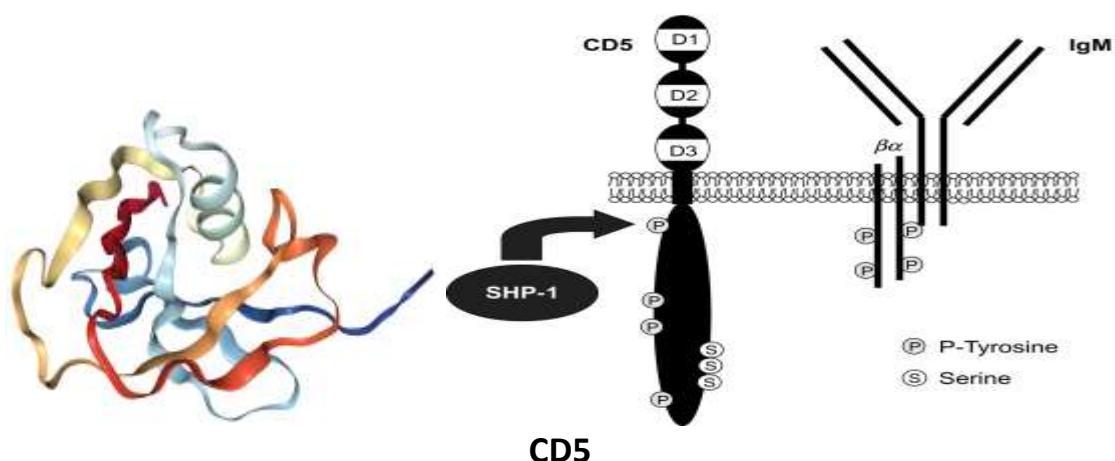
*Sul tronco tagliato ieri,
un ramo ingenuo continua la sua fioritura.*
Valeriu Butulescu

Le cellule dendritiche sono una parte fondamentale del sistema immunitario e sono fondamentali per l'immunità antitumorale perché aiutano a indurre le risposte delle cellule T contro gli antigeni tumorali.



CD5 è una glicoproteina espressa su alcune cellule immunitarie, compreso un sottoinsieme di cellule dendritiche, ma la sua funzione non è ancora ben compresa.

*La glicoproteina **CD5** è una proteina transmembrana di 67 KDa presenti sui linfociti T e una piccola popolazione di linfociti B1 e timociti. E' una molecola costimolatoria accessoria, tramite la quale viene esercitata una modulazione sul segnale trasdotto dai complessi TCR e BCR. La proteina esercita un'azione diversa a seconda del tipo cellulare esercitando un'azione eccitatoria (B1 e timociti) o inibitoria (T mature) modulando la risposta di questi ultimi all' IL1*



Il recettore delle cellule B (BCR) comprende l'immunoglobulina di membrana (Ig) M, con Ig α /Ig β come molecole di trasduzione. Il **CD5** è costituito da tre domini extra-citoplasmatici (D1-D3) ed è associato al BCR e determina la fosfatasi contenente il dominio *src-homology 2* (SHP-1) per smorzare la cascata di trasduzione. I residui di tirosina sono fosforilati (P) dalle fosforilasi ma non i residui di serina.

Il team del *Department of Pathology and Immunology della Washington University School of Medicine* ha dimostrato che le **cellule dendritiche** che esprimono **CD5 (CD5dendritiche)** aiutano a innescare le risposte delle **cellule T** contro il **melanoma** e sono associate alla sopravvivenza nei pazienti e al rigetto immunitario dei tumori in alcuni modelli murini.

Inoltre, queste cellule sono necessarie per ottenere risultati ottimali con il blocco del *checkpoint immunitario* nei cicli immunoterapici che promuovono la riattivazione delle risposte immunitarie

La **terapia ICB** (*blocco del check point immunitario*) che blocca le molecole del checkpoint delle **cellule T inibitorie** come la **proteina 1 per la morte cellulare programmata (PD-1)** e la **proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (CTLA-4)** ha rivoluzionato i trattamenti contro il cancro.

Tuttavia, nonostante la sua efficacia, la metà dei pazienti trattati risponde male e va incontro ad una progressione della malattia dopo la terapia. Per migliorare ulteriormente l'esito dell'immunoterapia, è necessaria una esatta comprensione del panorama immunitario e in particolare del **microambiente tumorale (TME)**.

In questo contesto, le **CD5dendritiche** costituiscono un sistema funzionalmente diverso di cellule presentanti l'antigene, svolgono un ruolo strumentale nel suscitare risposte antitumorali durante la **terapia ICB** inducendo de novo **CD8+ citotossici** e **CD4 +cellule T helper** contro antigeni cancro-specifici.

Tuttavia, le specifiche caratteristiche **DC** che sono fondamentali per guidare un'efficace immunità delle **cellule T** e il modo in cui la composizione di sottoinsiemi nel tessuto influisce sulla risposta alla terapia rimangono irrisolte.

Oggi, 17 febbraio, il team della *Washington University* ha *pubblica su Science* (2023 Feb 7;379(6633):eabg2752) il report

CD5 expression by dendritic cells directs T cell immunity and sustains immunotherapy responses.

Che fornisce informazioni preziose su come funzionano la **ICB therapy** e identifica le **CD5dendritiche** come un nuovo potenziale bersaglio per migliorare i tassi di risposta tra i pazienti sottoposti a trattamenti.

Sono stati identificati i meccanismi che sono alla base dell'innescamento delle cellule **T effettrici** mediate da **DC**, in particolare sul ruolo del **CD5dendritiche**.

È stato analizzato il compartimento mieloide dei linfonodi drenanti della pelle umana e la frequenza del riscontro della popolazione **CD5dendritiche** all'interno del compartimento DC2.

Questa risultava idotta nei linfonodi affetti da melanoma umano rispetto alla stessa popolazione nel tessuto non affetto.

Di conseguenza, l'espressione **CD5** così come un **CD5 +** e l'espressione del gene è correlata con una maggiore sopravvivenza e sopravvivenza libera da ricadute nei pazienti con una varietà di tumori, incluso il melanoma.

È stata identificata una funzione immunostimolante critica per **CD5dendritiche** che potenzia l'innescamento dell'attivazione delle cellule T reattive al tumore, la proliferazione, la funzione effettrice e la risposta alla **ICB therapy**

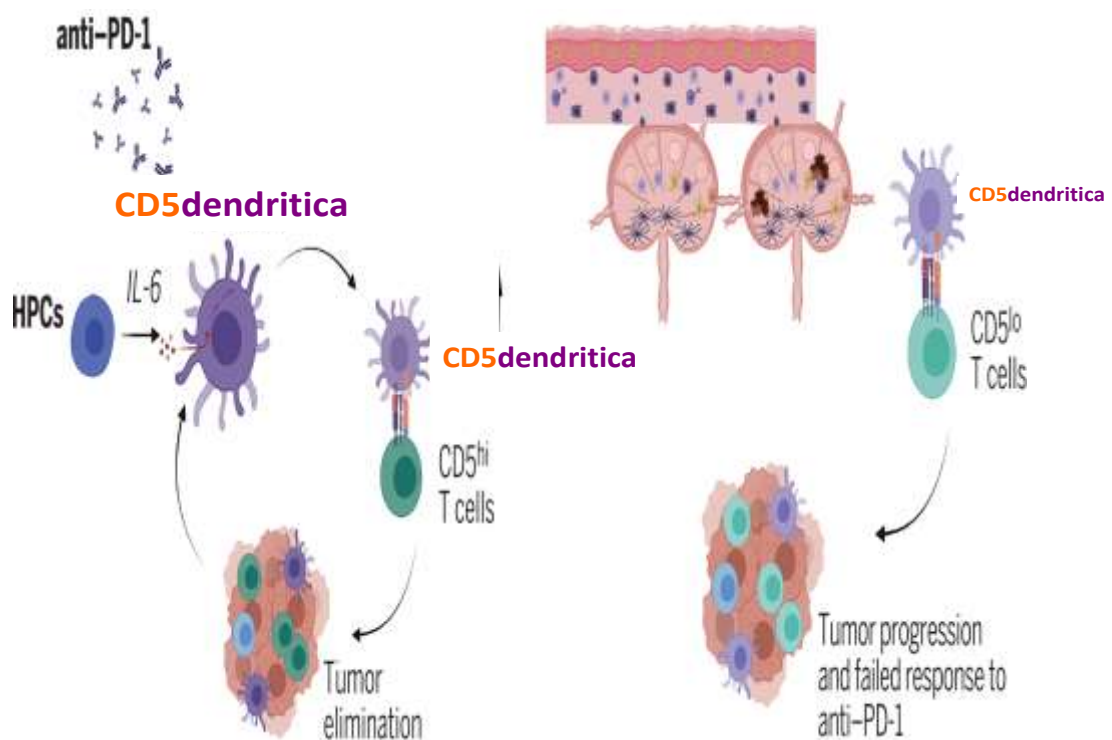
L'espressione di **CD5dendritica** era direttamente correlata con l'estensione dell'effettore helper CD4⁺ e del priming delle cellule T citotossiche negli esseri umani.

La delezione selettiva dell'espressione di CD5 nelle DC ha impedito una risposta efficiente alla terapia con ICB nei topi portatori di tumore, con conseguente rigetto immunitario difettoso dei tumori. Questo difetto era correlato con l'attivazione delle cellule T CD5^{lo}, comprese le cellule T CD5^{lo} CD4⁺ e CD5 neoantigene-specifico cellule T CD8⁺ con scarsa funzione effettrice.

Parallelamente le biopsie di pazienti con melanoma e abbiamo scoperto che CD5^{hi} T frequenze cellulari allineate con la densità **CD5dendritiche**. Allo stesso modo, la delezione dell'espressione di CD5 nelle cellule T ha influenzato negativamente l'innesco delle cellule T mediato da **CD5dendritiche**, l'immunità antitumorale e la risposta alla **ICB therapy**

Inoltre è stato riscontrato un aumento del numero di **CD5dendritiche** dopo **ICB** in vivo, che corrispondeva a un aumento del numero di queste cellule in un paziente con deficit di **PD-1**. Inoltre, **l'interleuchina-6 (IL-6)**, che era abbondante nelle cellule di questo paziente, è stata rilevata anche a livelli più elevati all'interno dei tumori dopo la terapia con **ICB therapy** rispetto alle misurazioni basali.

Di conseguenza, è stato identificato IL-6 come un fattore importante nella differenziazione e sopravvivenza **CD5dendritiche**



+CD5dendritica (CD5+DCs) dirige la risposta all'immunoterapia.

La frequenza di **CD5dendritiche** era ridotta nei linfonodi colpiti dal tumore e la loro presenza era correlata a una maggiore sopravvivenza del paziente nei tumori multipli. I numeri di **CD5dendritiche** sono aumentati durante la terapia con ICB e basse concentrazioni di IL-6 hanno favorito la loro differenziazione de novo. Il requisito per CD5 su DC era collegato all'innesco di cellule T hi CD5 effettrici e alla terapia ICB ottimale.

CONCLUSIONE

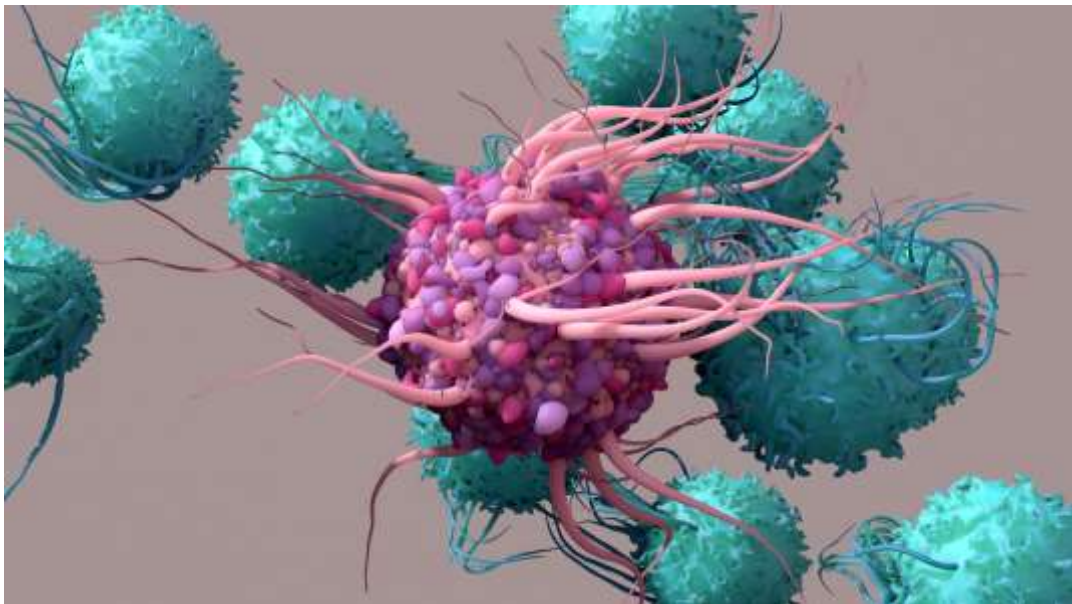
I nostri dati forniscono informazioni su come funzionano le immunoterapie come l'**ICB** e identificano le **CD5dendritiche** come un nuovo potenziale bersaglio per migliorare i tassi di risposta tra i pazienti sottoposti a trattamenti.

Il ruolo delle **CD5dendritiche** nel coinvolgere un'efficace immunità antitumorale fornisce una spiegazione per la correlazione delle DC2 umane, l'unica sottopopolazione DC convenzionale nell'uomo che esprime CD5, con la densità delle cellule T helper effettrici nei tumori e con la reattività del paziente alla **terapia con ICB**.

Complessivamente, l'aumento di **CD5dendritiche** nel tessuto linfoide umano si allinea con i marcatori della qualità delle cellule T effettrici, nonché con la sopravvivenza globale del paziente.

Pertanto, lo sfruttamento del **CD5dendritiche** può essere una strada promettente per migliorare l'efficacia dell'immunoterapia contro più tumori.

He M, et al **CD5 expression by dendritic cells directs T cell immunity and sustains immunotherapy responses**. *Science*. 2023 Feb 17;379(6633):eabg2752.



Un anno fa... Baedeker/Replay del 18.Febbraio 2022

Prima l'epidemia, poi la pandemia, adesso la carestia

Stamattina dopo aver ascoltato Agorà (Raitre), il demenziale talk- mattutino, ho realizzato che in Italia ci sono 5 milioni di poveri e 54 milioni in lista d'attesa di cui faccio parte anche io e penso molti dei lettori di Baedeker e che lo scorrimento di questa graduatoria dipende da fattori complicati e complessi, ma tutti legati all'evoluzione della evoluzione endemica in cui stiamo entrando, un lock-down invisibile della povertà.

La povertà non è privazione, è isolamento, una sistematica esclusione dal potere, dalla dignità, dalla socialità. Il povero non esiste come fatto ineluttabile, la sua esistenza non è politicamente neutra, né eticamente innocente. Il povero è il sottofondo del sistema nel quale viviamo e del quale siamo in parte più o meno inconsapevoli responsabili. Da sempre gli stati non dedicano le attenzioni dovute alla povertà con lo scopo primario e di tenere in buone condizioni i poveri, ma con quello di sorvegliarli e di evitare che facciano danni o che creino problemi, controllandoli, osservandoli e disciplinandoli. Il mondo era già seriamente vulnerabile quando il COVID-19 ha colpito. La crescita globale nei vari paesi si è ridotta del 4,4%

nel 2020 ed è stata sventrata di altri 11 trilioni di dollari quest'anno. Si stima che lo scorso anno la pandemia abbia spinto circa 100 milioni di persone nella povertà estrema, il primo aumento in due decenni. Un aumento così significativo e drammatico della povertà sta portando l'umanità al baratro: il Programma alimentare mondiale delle Nazioni Unite ha stimato che più di 270 milioni di persone rischiano la fame, il doppio della cifra pre-pandemia. Secondo il FMI i paesi "avanzati" sono stati in grado di fornire alle loro economie pacchetti di stimolo fiscale e monetario pari a circa il 24% del loro PIL, e stima che i paesi a basso reddito non potrebbero intraprendere tali misure: le economie emergenti hanno messo in atto misure di stimolo fiscale e monetario pari a solo il 6% del loro PIL, in media, e i paesi a basso reddito hanno raccolto meno del 2%. Sebbene i paesi "avanzati" abbiano impegnato oltre 161,2 miliardi di dollari in aiuti esteri nel 2020, tale cifra ha rappresentato solo un aumento del 3,5% rispetto all'anno precedente e solo l'1% di ciò che quei paesi hanno speso per gli incentivi interni. Nel frattempo, nonostante l'FMI abbia aumentato i suoi prestiti ai paesi a basso reddito, i prestiti erogati dalla Banca mondiale e da altre istituzioni multilaterali sono stati molto meno solidi nel 2021, soprattutto se confrontati con la significativa risposta alla crisi finanziaria del 2008.

Questi divari economici promettono di ampliarsi nei mesi e negli anni a venire, poiché anche i paesi avanzati sono stati in grado di permettersi di acquistare centinaia di milioni di dosi di vaccino, mentre i paesi più poveri sono stati costretti ad aspettare o a farne a meno. Covax, l'iniziativa globale per integrare i programmi vaccinali nazionali nei paesi in via di sviluppo, quest'anno ha cercato di raggiungere solo un tasso di vaccinazione del 27% nei paesi a basso e medio reddito. Questo è molto lontano dal tasso di immunizzazione globale del 70% che gli esperti considerano necessario per fornire un'immunità sufficiente per sconfiggere il virus. A metà luglio, solo il 37% della popolazione in Sud America, il 26% in Asia e il 3% in Africa aveva ricevuto almeno una dose di vaccino. Di conseguenza, l'insicurezza umana è in aumento mentre la povertà, la fame e le malattie devastano le vite di milioni di persone in tutto il mondo. La domanda non è se il mondo in via di sviluppo rimarrà più indietro rispetto alle economie più avanzate, ma fino a che punto e se sarà in grado di riprendersi. Prima della crisi, il FMI prevedeva che 110 economie emergenti e in via di sviluppo convergessero con le economie avanzate tra il 2020 e il 2022; ora, si stima che 58 di questi paesi perderanno progressivamente terreno. I cittadini dei paesi ricchi non dovrebbero lavorare nell'illusione che questa sia semplicemente una triste storia che accade a persone in paesi lontani. La grande divergenza rappresenta un rischio enorme per ogni nazione e lo possono testimoniare le bollette del gas, l'aumento del pane.

L'idea assurda delle banche centrali è che il miglior modo di aiutare i poveri è aiutare i ricchi a moltiplicare il denaro: qualcosa finirà in tasca anche ai poveri. Le persone in tutto il mondo stanno diventando non solo più povere, ma anche meno sicure.

Una statistica è particolarmente straziante: si prevede che dal 2020 più di 500 milioni di persone in più siano scese al di sotto della soglia di povertà ampliata, il che significa che vivono con meno di 5,50 dollari al giorno. Le previsioni dal 2022 al 2024 sono ancora più catastrofiche secondo il report "Un nuovo modello di sviluppo per un mondo in crisi" di Rajiv Shah Presidente della Fondazione Rockefeller e amministratore dell'Agenzia statunitense per lo sviluppo internazionale. La prossima volta che ti viene voglia di lamentarti per qualcosa, ricordati che il tuo bidone dell'immondizia probabilmente è nutrito meglio del trenta per cento della popolazione mondiale. (Robert Orben) In molte parti del mondo, queste persone rappresentano il lavoro salariato nella forza lavoro, che funge da fondamento della piramide economica a cui molti al di sotto aspirano a unirsi e da cui molti al di sopra dipendono per il lavoro e la spesa dei consumatori. Con così tanti che scendono al di sotto di tale soglia, la comunità del lavoro salariato non è più in grado di fungere da motore di una crescita inclusiva. Senza significativi interventi di sviluppo, l'aumento della povertà e della sofferenza sarà un problema lungo decenni. A causa della riduzione dell'accesso all'assistenza sanitaria, le persone corrono un rischio maggiore di ammalarsi gravemente di COVID-19 o di un'altra malattia. Il virus ha anche trasformato l'economia globale, lasciando dietro di sé coloro il cui lavoro non poteva essere svolto da remoto o che non avevano l'elettricità o la connettività Internet necessarie per andare online. Due secoli fa Charles-Louis de Montesquieu diceva che... **(per continuare vai all'originale)**