

20. Marzo

La diafonia tra le cellule immunitarie e termoregolazione durante l'anafilassi

Un tepore mediocre è la temperatura ideale per sopravvivere.

Gesualdo Bufalino

da Il malpensante 1987

Oltre alle arachidi, le punture di api e alcuni medicinali sono fattori scatenanti comuni capaci di indurre uno **shock anafilattico**



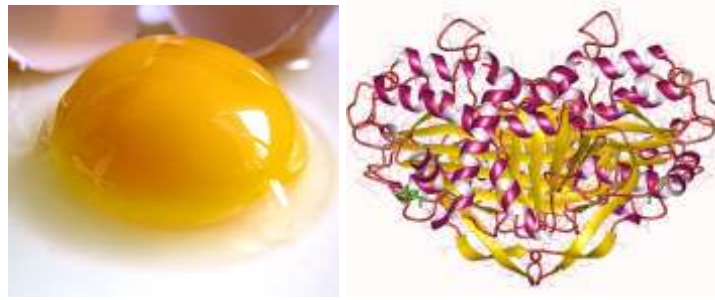
Questi allergeni fanno sì che i **mastociti del sistema immunitario** rilascino una raffica di **istamina** e altre molecole che si diffondono in tutto il corpo, dilatando i vasi sanguigni e restringendo le vie aeree. La temperatura corporea può scendere, facendo sentire le persone fredde e appiccicose. Il motivo per cui ciò accade è attualmente poco chiaro.

Anche i topi sperimentano l'anafilassi. Quando sono esposti a un allergene, giacciono sulla pancia e si allungano. Tali comportamenti sono controllati dal sistema nervoso centrale, e questo dato ha fatto sospettare a

Soman Abraham, immunologo della Duke University Che anche i “nervi” possano svolgere un ruolo nelle gravi reazioni allergiche.



Per scoprirlo ha somministrato ai topi *ovoalbumina*, la principale proteina presente negli albumi e



ovoalbumina

capace di scatenare l'anafilassi, e hanno utilizzato elettrodi e monitoraggio microscopico per registrare e misurare l'attività dei neuroni durante una reazione anafilattica

Come accade negli esseri umani, la temperatura corporea dei roditori è scesa di circa **10°C**. Tuttavia il cervello dei topi non ha registrato questo come un congelamento improvviso; invece, le aree cerebrali che tipicamente rispondono al calore mostravano livelli di attività più elevati.

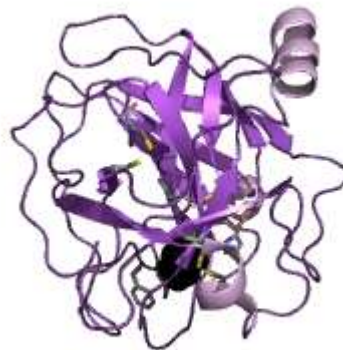
Questa “falsa sensazione” di calore spiega perché gli animali si distendano come se si stessero surriscaldando anche se la loro temperatura corporea scende.

Ma cosa dice ai topi che si stanno surriscaldando?

Abraham ed il suo team si sono concentrati su una serie di neuroni del midollo spinale che apparivano particolarmente attivi durante l'anafilassi. Quando sono stati manipolati i recettori sui neuroni per “spegnerli” (disattivarli) efficacemente, gli animali non si sono raffreddati durante l'anafilassi.

L'attivazione dei neuroni, invece, ricreava i sintomi dell'anafilassi anche senza l'esposizione a un allergene.

Durante l'anafilassi vera e propria, i *mastociti* sembrano essere la chiave di questo fenomeno. Il team ha scoperto che oltre alle *istamine*, rilasciano *chimasi*, che interagisce con i neuroni che si connettono alle aree del cervello che regolano la temperatura corporea.



Chimasi

Quando il team ha bloccato il rilascio di **chimasi**, gli animali non hanno più abbassato la temperatura corporea in risposta a un allergene.

Gli immunologi hanno cominciato a sospettare che l'istamina non fosse l'attore principale nell'anafilassi e che la chimasi e il sistema nervoso sembrassero svolgere un ruolo importante.

Il team del *Department of Pathology, Duke University Medical Center di Durham*, coordinato da **Chunjing Bao** ha pochi giorni fa (17 marzo) pubblicato su **Science Immunology** il report

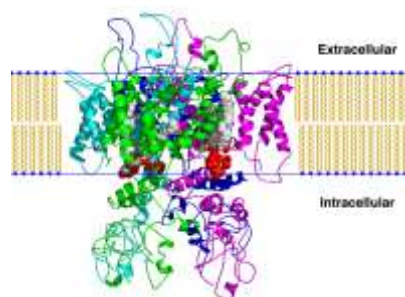
A mast cell-thermoregulatory neuron circuit axis regulates hypothermia in anaphylaxis.

Che dimostra come Il sistema nervoso può svolgere un ruolo nelle reazioni allergiche gravi e in particolare

Che esiste una diafonia tra le cellule immunitarie e la regione del cervello che regola la temperatura

Lo studio ha evidenziato che il calo mediato da **IgE/MC** della temperatura corporea nei topi associato all'anafilassi richiede anche l'intervento del circuito neurale termoregolatore del corpo.

La **chimasi**, prodotta e rilasciata dai mastociti, attiva il **TRPV1 +** sensibile dei **caloreneuroni** attraverso il recettore **PAR1**, innescando così un circuito neurale che ha portato rapidamente a una ridotta generazione di calore da parte del tessuto adiposo bruno.



TRPV1 +

Questi risultati identificano i **neuroni sensibili al calore** come contributori chiave alle manifestazioni di anafilassi e li identificano come potenziali bersagli terapeutici per ulteriori trattamenti finalizzati a invertire i sintomi potenzialmente letali associati all'anafilassi.

Questo prevede l'attivazione della **rete neurale termoregolatrice del corpo**, che attenua rapidamente la termogenesi del **tessuto adiposo bruno** per causare ipotermia.

I topi carenti di **chimasi** o **TRPV1** hanno mostrato un'anafilassi mediata da **IgE** limitata e, nei topi *wild-type*, l'anafilassi potrebbe essere indotta semplicemente attivando sistematicamente i neuroni sensoriali **TRPV1 +**.

Pertanto, oltre ai loro ben noti effetti sulla vascolarizzazione, i prodotti MC, in particolare la **chimasi**, promuovono **l'anafilassi IgE-mediata** attivando il **circuito neurale termoregolatore**.

Bao C et al. A mast cell-thermoregulatory neuron circuit axis regulates hypothermia in anaphylaxis. Sci Immunol. 2023 Mar 17;8(81):eadc9417.

Baedeker/Replay del 20 marzo 2022

Il "mistero buffo" del numero dei decessi della pandemia

Che casino ! Secondo una nuova stima controversa, il COVID-19 ha causato più di 18 milioni di vittime entro la fine del 2021, circa tre volte il numero ufficiale riportato. Diversi studi precedenti hanno indicato che i conteggi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sottovalutano notevolmente i decessi, ma il nuovo, pubblicato su The Lancet la scorsa settimana, è il primo esame peer-reviewed del periodo fino a dicembre 2021. Il team, guidato da Haidong Wang, ha esaminato le morti a livello globale avvenute tra il 2020 e il 2021 in 191 paesi e territori, confrontando i valori associati ai decessi degli 11 anni precedenti, raccolti dai siti web governativi, il World Mortality Database, lo Human Mortality Database e l'European Statistical Office.

Applicando modelli matematici, dall'indagine è emerso che il tasso "reale" di decessi correlato al Covid a livello globale sarebbe di circa 120 morti ogni 100mila abitanti a fronte del 39,2 ufficiale. I ricercatori dell'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) hanno analizzato i dati di 74 paesi e territori per stimare l'eccesso di mortalità, morti che superano quelle attese per altre cause. I numeri ufficiali dell'India omettono 3,5 milioni di decessi per COVID-19, il più grande divario tra quelli segnalati e quelli stimati. Ma l'Egitto e molti altri paesi in Africa con popolazioni più piccole hanno rapporti più elevati tra i decessi stimati e quelli segnalati. A proposito del IHME L' Institute for Health Metrics and Evaluation è un istituto di ricerca che opera nell'area delle statistiche sanitarie globali e della valutazione dell'impatto presso l' Università di Washington a Seattle. L'Istituto è diretto da Christopher JL Murray , medico ed economista sanitario, e professore presso il Dipartimento di Salute Globale dell'Università di Washington , che fa parte della School of Medicine . IHME conduce ricerche e forma scienziati, responsabili politici e il pubblico in concetti, metodi e strumenti di metriche sanitarie. La sua missione include giudicare l'efficacia e l'efficacia delle iniziative sanitarie e dei sistemi sanitari nazionali. **Nel 2020, IHME ha pubblicato il suo modello di proiezione dei decessi causati dalla pandemia di COVID-19 negli Stati Uniti, che è stato descritto come ampiamente influente, e linee guida informate sviluppate dall'amministrazione Trump.** Il modello prevedeva risultati significativamente diversi da altri modelli, e alcuni epidemiologi hanno sollecitato cautela nell'interpretare il loro modello, [49] che è descritto da alcuni come "ottimista". Il modello ha ricevuto pesanti critiche da parte di alcuni membri della comunità epidemiologica per essere imperfetto e fuorviante. IHME ha rilasciato due importanti aggiornamenti al suo modello nell'aprile 2020 e nel giugno 2020 per migliorarne l'accuratezza e riflettere diversi scenari di distanziamento sociale e utilizzo della maschera. IHME ha descritto il suo modello aggiornato attuale come un "ibrido" del modello statistico (curve fit) inizialmente rilasciato dall'istituto e un modello meccanicistico basato sulla comprensione epidemiologica del virus. Il modello ibrido prevedeva un numero notevolmente maggiore di decessi rispetto al modello di adattamento della curva e aveva una previsione fuori campione molto migliore. Il 7 giugno 2020, IHME ha pubblicato le sue prime proiezioni dei decessi per COVID-19 fino al 1 novembre e prevedeva 208.255 decessi (con un intervallo compreso tra 186.087 e 244.541) a causa della pandemia di COVID-19 negli Stati Uniti. Questi numeri scendono a 162.808 (da 157.217 a 171.193), se almeno il 95% delle persone indossa la mascherina in pubblico. L'analisi IHME è stata criticata per aver sopravvalutato i decessi in eccesso per COVID-19, in particolare in alcuni paesi a reddito più elevato. L'OMS prevede di rilasciare le proprie stime riviste nelle prossime settimane. **Appena note provvederò a riportare Commento personale Nello studio di Albert Einstein all'Università di Princeton c'era un cartello scritto a mano che diceva: Non tutto ciò che può essere contato conta e non tutto ciò che conta può essere contato.** Marguerite Yourcenar ci ricorda che l'uomo è un'istituzione che ha contro di sé il tempo, la necessità, la fortuna e l'imbecille e sempre crescente supremazia del numero. Questo "mistero buffo" ci insegna che non si possono adoperare gli uomini come numeri in operazioni d'aritmetica politica sanitaria, perché essi si comportano come i simboli dello zero e dell'infinito, che sconvolgono tutte le operazioni matematiche. Kant saggiamente notava che prima di valutare se una risposta è esatta si deve valutare se la domanda è corretta e la domanda non interrogarsi sui numeri del IHME bollettino, quanto piuttosto se questi numeri misurano effettivamente la presenza di Sars-Cov-2 La domanda che personalmente mi pongo da due anni ed a cui sto cercando ogni giorno

attraverso questo crono-racconto di dare una risposta è se il paradigma interpretativo di questa pandemia sia corretto per quanto riguarda le origini del virus (che ignoriamo), le modalità di identificazione (importanti bias nelle procedure) la stessa storia naturale (imprevedibile) che mi ha portato come cronista ad usare l'espressione prudenziale di cosa pensiamo di aver capito. Ho il triste sospetto che misuriamo questa pandemia con strumenti inadeguati o starati nel loro funzionamento, come se misurassimo la febbre con termometri rotti e che i numeri che registriamo non sempre sono adeguata alla realtà che viviamo Questa querelle è l'ennesima dimostrazione che abbiamo idee molto confuse su quello che è realmente accaduto in questa incredibile pandemia

Un anno fa... Baedeker/Replay del 20 marzo 2021

Le piastrine nei pazienti COVID-19 : enigmi irrisolti