

5. Aprile

I linfociti T memory (Trm) popolano e proteggono il cervello umano

Proteggere: che assurda, arcaica, meravigliosa parola.
LesFleursduMar

I linfociti **T CD8 +** hanno un ruolo fondamentale nella protezione immunitaria contro gli agenti patogeni invasori, in particolare i virus. Dopo l'infezione, i **linfociti T naive** vengono attivati negli organi linfoidi secondari dove si espandono in gran numero.

Dopo l'eliminazione dell'infezione, alcune di queste **cellule T attivate** si differenziano nelle cosiddette cellule **T memory (Tcm)** che circolano attraverso il sangue e gli organi linfoidi secondari, che raccolgono il **fluido linfatico** dai siti periferici del corpo.

Cellule T memory effettrici (Tem) si muovono tra il sangue e la milza ed hanno la capacità di entrare nei **tessuti non linfoidi** in caso di una **reinfezione**

Le cellule T proteggono rapidamente i siti precedentemente infetti, amplificano l'attivazione di un piccolo numero di cellule in una risposta a livello di organo e hanno la capacità di controllare le varianti di fuga.

Più recentemente, è diventato sempre più evidenti che i tessuti, che sono portali comuni di reinfezione, sono popolati da linee distinte di cellule T memoria residenti nei tessuti **T memory (Trm)**

Ariotti S et al. T cell memory. Skin-resident memory CD8⁺ T cells trigger a state of tissue-wide pathogen alert. Science. 2014 Oct 3;346(6205):101-5.

Le **T memory (Trm)** orchestrano la risposta ai patogeni (ri)incontrati in questi luoghi. Utilizzando i marcatori canonici CD69 e CD103, le **T memory (Trm)** sono state identificate nella maggior parte dei tessuti murini e umani

Sathaliyawala T et al. Distribution and compartmentalization of human circulating and tissue-resident memory T cell subsets. Immunity. 2013 Jan 24;38(1):187-97.

Il **sistema nervoso centrale (SNC)** è strutturalmente e funzionalmente unico ma, come altri tessuti, richiede un'efficace protezione immunitaria contro le infezioni. Ciò è illustrato dalla capacità dei virus neuropatici di entrare nel sistema nervoso centrale e causare infezioni potenzialmente letali
McGavern Dbet al. Illuminating viral infections in the nervous system. Nat Rev Immunol. 2011 May;11(5):318-29.

Il **sistema nervoso centrale** "galleggia" nel liquido cerebrospinale (CSF), un equivalente funzionale della linfa che viene generata nel plesso corioideo dal sangue arterioso e riassorbita nel sangue venoso in corrispondenza dei villi aracnoidei. Il CSF contiene cellule T CD4 + e, in misura minore, CD8 +, che pattugliano i confini del SNC e forniscono protezione. Queste cellule esprimono CCR7, L-selectina e CD27, indicando un fenotipo cellulare **T memory (Tcm)**

Kivisäkk P et al. Human cerebrospinal fluid central memory CD4⁺ T cells: evidence for trafficking through choroid plexus and meninges via P-selectin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Jul 8;100(14):8389-94.

A lungo si è creduto che il **parenchima del SNC** fosse un sito immuno-privilegiato, separato da strette barriere cellulari dal sangue e dal flusso del CSF e, quindi, inaccessibile per le **cellule T**.

Più recentemente, le cellule **T memory (Trm)** sono state identificate nel parenchima del SNC del topo, dove forniscono una difesa citotossica locale contro le infezioni virali
Steinbach K et al. Brain-resident memory T cells represent an autonomous cytotoxic barrier to viral infection. J Exp Med. 2016 Jul 25;213(8):1571-87.

Il team del *Department of Neuroimmunology, Netherlands Institute for Neuroscience di Amsterdam* diretto da **Jost Smolders** ha fenotipizzato cellule T umane acutamente isolate da cervelli post-mortem
Smolders J et al. Characteristics of differentiated CD8(+) and CD4 (+) T cells present in the human brain. Acta Neuropathol. 2013 Oct;126(4):525-35.



Ha dimostrato che: le cellule T nel corpo calloso avevano una predominanza di CD8 + e si trovavano principalmente intorno ai vasi sanguigni, presumibilmente nello spazio perivascolare di Virchow-Robin. Il loro profilo del recettore delle chemochine mancava del recettore linfonodale CCR7, ma includeva i recettori del tessuto CX3CR1 e CXCR3. L'assenza delle molecole costimolatorie CD27 e CD28 suggeriva un fenotipo differenziato, ma non sono stati prodotti perforina e poco granzima B. Queste molecole effettrici citotossiche sono caratteristiche dei linfociti T CD8 + di tipo effetttore circolante, ma mancano di alcune T umane popolazioni di cellule RM

Successivamente nel report :

Tissue-resident memory T cells populate the human brain
Nature Communications vol.9 .Article number: 4593 (2018)

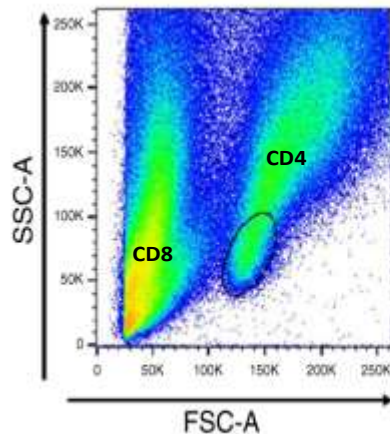
Sono stati definiti alcune caratteristiche peculiari delle **T memory (Trm)** del cervello.

Analisi della citometria a flusso delle cellule T del cervello umano

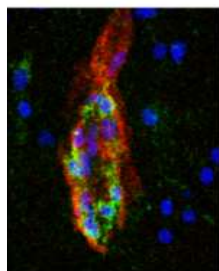
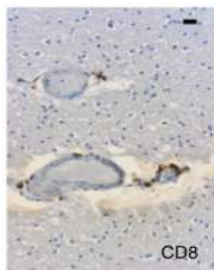
Le cellule T cerebrali mostrano un fenotipo notevolmente coerente che differisce significativamente dalle cellule T circolanti.

La sostanza bianca del cervello umano contiene cellule T CD4 + e CD8 +

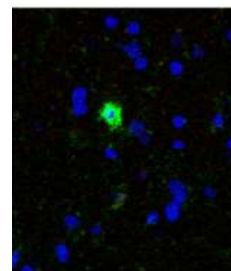
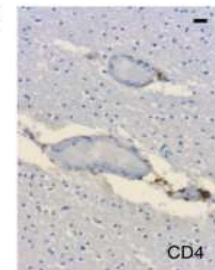
Entrambe le cellule T CD4 + e CD8 + si trovano principalmente in stretta relazione con i vasi sanguigni e la colorazione con immunofluorescenza con laminina ha rivelato che la maggior parte risiede nello spazio perivascolare



CD8



CD4



I linfociti T CD8 + cerebrali recano marcatori di superficie associati alle cellule T RM

Circa il 40% delle cellule T CD8 + esprime CD103 e l'analisi di co-espressione ha mostrato che le cellule CD69 + CD103 - e CD69 + CD103 + sono le cellule CD8 + dominanti. Popolazioni di cellule T nella materia bianca

I linfociti CD8 + T cerebrali esprimono i fattori di trascrizione delle cellule T RM

Il controllo dell'effettore e della differenziazione delle cellule T CD8 + di memoria dipende in modo critico dall'equilibrio tra i fattori di trascrizione T-box T-bet ed eomi (eomesodermin)

Molecole effettrici distinte di cellule T CD103 + CD8 + cerebrali

Le cellule T CD8 + del cervello mostrano una bassa espressione del granzima B rispetto al sangue periferico e praticamente nessuna espressione del mediatore litico perforina

I linfociti CD8 + T cerebrali esprimono PD-1 e CTLA-4

Questi risultati suggeriscono che CTLA-4 e PD-1 possono fornire importanti segnali inibitori alle cellule T CD8 + del cervello in condizioni infiammatorie.

Le cellule cerebrali CD4 + T RM esprimono bassi livelli di CD103

I linfociti T CD4 + CD69 + non sono arricchiti per il CD49d, che viene utilizzato dai linfociti T CD4 + attivati per migrare attraverso una barriera ematoencefalica infiammata

Conclusioni e considerazioni

La principale novità e punto di forza di questo studio è l'analisi post-mortem di cellule T derivate dal cervello con citometria a flusso direttamente ex vivo.

Insieme, per la prima volta è stato chiaramente dimostrato che le cellule T derivate dal cervello umano ospitano le caratteristiche delle cellule *T memory (Trm)*

Le informazioni acquisite sono "preziose" in quanto aiutano a capire come queste cellule mediano la protezione locale e possono essere utilizzate per studiare come le cellule *T memory (Trm)* del cervello contribuiscono alle malattie neuroinfiammatorie e neurodegenerative.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 5 aprile 2022

Potenziale impatto transgenerazionale delle infezioni virali in gravidanza:

Parte Prima

A più di 59 milioni di persone negli Stati Uniti e a 300 milioni in tutto il mondo è stata diagnosticata la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), comprese oltre 155.500 donne in gravidanza negli Stati Uniti. Con circa 140 milioni di nati vivi che si verificano ogni anno in tutto il mondo e la prevalenza della positività SARS-CoV-2 nelle donne in gravidanza fino al 15% nei centri urbani, il numero di bambini esposti all'infezione materna da COVID-19 in utero in tutto il mondo potrebbe raggiungere fino a 20 milioni all'anno, in particolare nel contesto di un basso assorbimento del vaccino COVID-19 nelle popolazioni in gravidanza. In effetti, un follow-up di 12 mesi di oltre 7000 parti in un grande sistema ospedaliero, comprese più di 200 gravidanze esposte a COVID-19, ha suggerito che l'infezione prenatale da SARS-CoV-2 è associata a un aumentato del rischio di sviluppo neurologico della prole. (Edlow A.G., et al. Neurodevelopmental outcomes at one year in offspring of mothers who test positive for SARS-CoV2 during pregnancy. medRxiv. 2021. Published online December 16, 2021.)

Prove crescenti suggeriscono che l'infezione da SARS-CoV-2 può causare sequele neurologiche e psichiatriche sia acute che croniche nelle popolazioni adulte e pediatriche Un recente studio dal Regno Unito suggerisce che il 3,8% dei bambini ricoverati in ospedale con COVID-19 presenta una complicazione neurologica che ha anche conseguenze a lungo termine, che vanno da cambiamenti comportamentali, allucinazioni ed encefalopatia, a stato epilettico, encefalite, Guillain-Barré/acuto sindromi demielinizzanti, corea e psicosi (Raj STJ 2021) Un problema persistente nell'interpretazione di questi dati è la scarsità di studi con controlli ben abbinati, ad esempio per capire se queste sequele riflettono gli effetti diretti di SARS-CoV-2 o semplicemente le conseguenze di una malattia grave che richiede il ricovero in ospedale. Un primo rapporto che utilizzava valutazioni neurocognitive suggeriva che il pattern dei deficit negli adulti era aspecifico, coerente con altri ricoveri complicati, Tuttavia, se valutati in aggregato, questi risultati suggeriscono almeno la possibilità che SARS-CoV-2, sia tramite infiammazione o meccanismi immuno-mediati o tramite infezione diretta del sistema nervoso centrale, possa avere un impatto duraturo sui

soggetti sviluppati (e quindi probabilmente anche sul cervello in via di sviluppo). Stanno emergendo i primi segnali di esiti avversi del neurosviluppo a 3-6 mesi, 1 anno e 1,5 anni in neonati e bambini esposti a SARS-CoV-2 in utero e/o nati durante la pandemia di COVID-19. Uno studio di coorte longitudinale su 57 bambini con esposizione prenatale a SARS-CoV-2 in Cina ha identificato deficit nel dominio socio-emotivo dei test dello sviluppo neurologico a 3 mesi di età (Wang Y 2020)

Un rapporto preliminare su 298 bambini nati da donne con infezione da SARS-CoV-2 durante la gravidanza ha evidenziato un ritardo dello sviluppo nel 10% dei bambini a 12 mesi di età. Tuttavia nessuno dei due studi includeva un gruppo di confronto non infetto. Un altro rapporto preliminare (pubblicato in rete) di oltre 7000 bambini nati durante la pandemia di COVID-19 da madri infette e non infette da SARS-CoV-2 ha identificato un'associazione tra l'esposizione materna a SARS-CoV-2 e una diagnosi dello sviluppo neurologico a 12 mesi. (Neurodevelopmental outcomes at one year in offspring of mothers who test positive for SARSCoV-2 during pregnancy. medRxiv. 2021 Published online December 16, 2021.) E' importante sottolineare che questo studio ha rilevato che mentre l'associazione tra l'esposizione materna alla SARS-CoV-2 e la morbilità dello sviluppo neurologico della prole è stata rafforzata dal parto pretermine, la presenza di una diagnosi dello sviluppo neurologico non è stata interamente spiegata dalla prematurità, suggerendo un meccanismo più specifico rispetto alla semplice SARS-CoV-2 che contribuisce alle complicazioni della gravidanza. In conclusione: non è ancora noto se esista una connessione definitiva tra l'esposizione prenatale a SARS-CoV-2 e i disturbi dello sviluppo neurologico nella prole, in parte perché la maggior parte dei bambini nati da donne infette nella prima ondata della pandemia sono ancora troppo giovani per una diagnosi affidabile di molte condizioni dello sviluppo neurologico .

MIA e attivazione immunitaria placentare in risposta all'infezione da SARS-CoV-2 in gravidanza

La MIA (attivazione immunitaria materna) caratterizzata dalla presenza di marcatori infiammatori elevati al di sopra del range normale durante la gravidanza, in presenza o assenza di un agente patogeno, è di fatto il collegamento primario tra l'infezione virale materna e i disturbi dello sviluppo neurologico della prole. Dati convergenti di modelli animali hanno dimostrato che la MIA, piuttosto che un virus specifico o un'infezione batterica, è probabilmente la via comune finale attraverso la quale la maggior parte delle infezioni materne conferisce morbilità allo sviluppo neurologico della prole. Modelli di roditori e primati non umani hanno utilizzato molteplici tecniche per attivare il sistema immunitario materno, incluso il polinosinico virale mimico : policitidilico (poly[I:C]) , un RNA sintetico a doppio filamento, che dimostra alterazioni nella funzione immunitaria cerebrale della prole e correlati comportamentali e neuroimaging di ASD e schizofrenia. I modelli di roditori dell'infezione materna dell'influenza hanno portato a fenotipi comportamentali della prole coerenti con ASD e psicosi, ma molte delle stesse anomalie comportamentali erano presenti quando alle madri di roditori non infette sono state iniettate poli [I: C] suggerendo che MIA piuttosto rispetto a qualsiasi patogeno specifico media la morbilità del neurosviluppo nella prole. Una rassegna riassuntiva è nel report di Julie Boulanger-Bertolus (Boulanger-Bertolus J 2018) L'attivazione immunitaria all'interfaccia materno-fetale e nel sangue del cordone ombelicale è stata osservata nell'infezione prenatale da SARS-CoV-2 è stata dimostrata dal team di Limin Shi del Biology Division, California Institute of Technology, di Pasadena (Shi L 2003) Sebbene la risposta immunitaria e infiammatoria a SARS-CoV-2 in gravidanza stia solo da poco iniziando a essere caratterizzata, i primi dati mostrano un fenotipo di citochine proinfiammatorie nelle donne in gravidanza con SARS-CoV-2 attivo, con interferone-gamma (IFN- γ), IL-1 β e IL-6 più implicati, in particolare nei casi di grave malattia da COVID-19

Diversi studi Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston. hanno dimostrato come l'infezione materna da SARS-CoV-2 possa stimolare un'intensa risposta immunitaria e infiammatoria placentare, sia in presenza (rara) che in assenza (più comune) di infezione diretta da SARS-CoV-2 della placenta (Edlow AG, 2020) Una sostanziale infiltrazione di cellule immunitarie materne nella placenta è stata osservata in casi di grave malattia materna COVID-19, esiti neonatali avversi e pesante carico virale della SARS-CoV2 placentare , inoltre l'infezione materna da SARS-CoV-2 è associata a iperplasia e/o aumento della densità dei macrofagi placentari fetali (cellule di Hofbauer) In campioni placentari senza evidenza di infezione diretta da SARS-CoV-2, l'analisi trascrittomica ha dimostrato nella decidua la sovraregolazione delle vie infiammatorie dei naturale killer materni dei linfociti T e la sovraregolazione dei geni stimolati dall'interferone (ISG)nel tessuto

dei villi placentari (Lu-Culligan A 2021) Nell'infezione materna da SARS-CoV-2 in assenza di infezione fetale sono stati osservati aumentati livelli di citochine nel sangue del cordone ombelicale e profili alterati delle cellule immunitarie del cordone ombelicale, inclusa una maggiore proporzione di natural killer, cellule T Vδ2+ γδ e cellule T regolatorie indicando il potenziale per la stessa MIA di generare una risposta fetale proinfiammatoria (Gee S 2021) Il sequenziamento dell'RNA unicellulare delle cellule mononucleate del sangue del cordone ombelicale dimostra un impatto significativo della SARS-CoV-2 materna sui programmi dei monociti del sangue del cordone ombelicale, con ISG sovraregolati nei monociti CD14 + e CD16 + È importante sottolineare che l'imprinting immunitario fetale osservato fino ad oggi non è specifico per SARS-CoV-2, verificandosi in assenza di trasmissione verticale. (Matute JD 2021)

Diversi meccanismi candidati sono stati proposti in modelli di MIA che possono essere applicati anche all'infezione materna da SARS-CoV-2 nella figura tratta da lavoro del team di Lidia Shock del Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal-Fetal Medicine, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, che discute ed analizza le prove che dimostrano come SARS-CoV-2 e altre infezioni virali durante la gravidanza possono provocare l'attivazione immunitaria materna, placentare e fetale e, di conseguenza la morbilità dello sviluppo neurologico della prole. *(Vai all'originale)*

Sebbene la trasmissione verticale sia stata osservata raramente nella SARS-CoV-2 fino ad oggi, dato il potenziale di profonda attivazione immunitaria materna (MIA), è probabile che si definiscano le condizioni per un impatto sullo sviluppo del cervello fetale. A: Infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta materna provoca l'attivazione immunitaria materna (MIA) e un aumento delle citochine proinfiammatorie nella periferia materna. B: L'infezione materna da SARS-CoV-2 può avere un impatto sulla placenta tramite due meccanismi: attivazione immunitaria placentare e infiammazione risultanti da MIA (probabilmente più comune) o infezione placentare diretta con SARS-CoV-2 (rara per la letteratura attuale). L'attivazione e l'infiammazione immunitaria placentare sono associate all'attivazione o al priming delle cellule di Hofbauer placentare, all'aumento delle cellule natural killer (NK) e T-helper 1 (Th1) all'interfaccia materno-fetale, all'aumento della produzione di citochine proinfiammatorie, alla sovraregolazione dei geni stimolati dall'interferone (ISGs), disregolazione della serotonina placentare e aumento dello stress ossidativo. Quando si verifica un'infezione placentare diretta con SARS-CoV-2 (cosa rara con i ceppi ancestrali e altri ceppi pre-Delta), gli strati di sinciziotrofoblasto e citotrofoblasto sono più comunemente infettati e una volta che il virus ottiene l'accesso allo spazio intervillo, può teoricamente accedere alla circolazione fetale. C: Sia la MIA che l'attivazione immunitaria placentare possono portare all'attivazione immunitaria del cervello fetale, all'infiammazione e alla segnalazione di neurotrasmettitori alterati, inclusi i sistemi serotoninergico, dopaminergico, melanocortinergico, GABAergico e glutamatergico. Le risposte immunitarie del cervello fetale sono associate all'innescamento della microglia, all'alterata proliferazione delle cellule progenitrici neurali, alla ridotta migrazione neuronale, alla sinaptogenesi e al targeting assonale, tutti fattori che possono provocare un alterato neurosviluppo della prole.

I modelli MIA hanno indicato la programmazione aberrante della microglia fetale e la disregolazione delle reti di citochine come meccanismi chiave alla base dello sviluppo anormale del cervello fetale, con microglia innescata verso un fenotipo proinfiammatorio e "potatura sinaptica" alterata implicata nella morbilità della prole

Data l'entità della formazione di sinapsi e della potatura che si verifica nella vita fetale e neonatale, la funzione della microglia dello sviluppo rappresenta un obiettivo critico per l'indagine per comprendere meglio l'impatto dell'attivazione immunitaria guidata da SARS-CoV-2 sul cervello fetale in via di sviluppo. La MIA è stata anche associata ad anomalie della proliferazione delle cellule progenitrici neurali della progenie; migrazione neuronale alterata; alterazioni della densità neuronale e delle reti perineuronali; struttura dendrite alterata, sinaptogenesi, funzione e plasticità sinaptica; e cambiamenti nella connettività interemisferica e corticolimbica. Così, nell'utero l'esposizione alla MIA correlata a SARS-CoV-2 può essere associata allo sviluppo alterato di più tipi e funzioni di cellule cerebrali, con la tempistica dell'insulto, la presenza o assenza di altre esposizioni e le caratteristiche fetali intrinseche come il sesso fetale o la suscettibilità genetica dettata resilienza o vulnerabilità fetale. (Continua domani)

Un anno fa... Baedeker/Replay del 5 aprile 2021

Per quanto tempo