

12 Aprile

L'apparente incongruenza dei macrofagi CD169+ nella fase infiammatoria

La coerenza è l'ultimo rifugio delle persone prive d'immaginazione.
(Oscar Wilde)

I **macrofagi CD169+** svolgono ruoli alquanto incongrui nella fase infiammatoria.

Nei tessuti polmonari e linfoidi, inclusa la milza, sono **proinfiammatori** e promuovono la fagocitosi e l'eliminazione di agenti patogeni invasori come la *Listeria*.

Al contrario, i **macrofagi CD169+ interstiziali regolano** l'infiammazione patologica dopo infezioni virali polmonari.

Questa contraddittorietà dei **CD169** apparentemente senza senso, invece è una "ingegnosa protezione" dalla sepsi e costituisce una risorsa nel trattamento dell'infiammazione sistemica.

I **macrofagi residenti** nei tessuti sono cellule mieloidi distribuite praticamente in tutti gli organi e svolgono un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria e tissutale in condizioni stazionarie o infiammatorie.

Il **sottogruppo CD169+** di macrofagi si trova nei tessuti linfoidi secondari e nei tessuti non linfoidi, dove si posizionano strategicamente per fungere da custodi per la fagocitosi ed eliminare l'eliminazione dei patogeni invasori dal sangue e dalla linfa promuovendo l'eritropoiesi midollare.

I macrofagi presentano una notevole diversità funzionale, ad esempio, nei polmoni, i **macrofagi alveolari (AM) CD169+** forniscono **segnali pro-infiammatori** e aiutano nella clearance del patogeno, mentre i macrofagi interstiziali CD169+ svolgono dopo l'infezione virale un significativo ruolo immunoregolatorio

Ural BB et al. Identification of a nerve-associated, lung-resident interstitial macrophage subset with distinct localization and immunoregulatory properties. Sci Immunol. 2020 Mar 27;5(45):eaax8756.

Allo stesso modo, i macrofagi CD169+ nella milza rispondono in modo robusto all'infezione da *Listeria* polarizzandosi in uno stato pro-infiammatorio intervenendo attivamente nella eliminazione dei batteri.

Questi macrofagi ha comportato un carico batterico notevolmente più elevato e si è diffuso ad altri organi. *Asano K et al. Intestinal CD169(+) macrophages initiate mucosal inflammation by secreting CCL8 that recruits inflammatory monocytes. Nat Commun. 2015 Jul 21;6:7802.*

Tuttavia, resta da determinare se le stesse popolazioni di macrofagi possono polarizzarsi in modo diverso a seconda della posizione, del contesto e del segnale infiammatorio.

Considerando la robusta risposta infiammatoria all'infezione da *Listeria* da parte dei macrofagi splenici **CD169+** si è ipotizzato che l'esaurimento di questi macrofagi durante una condizione infiammatoria manifesta come la sepsi indotta da tossina possa essere terapeutico e protettivo per l'ospite.

La sepsi si colloca tra le prime 10 cause di morte in tutto il mondo e le principali cause di morte (1 ogni 2 minuti) negli ospedali degli Stati Uniti, con oltre 1,6 milioni di individui diagnosticati e rappresenta un onere economico di oltre 24 miliardi di dollari ogni anno.

Martin GS et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.

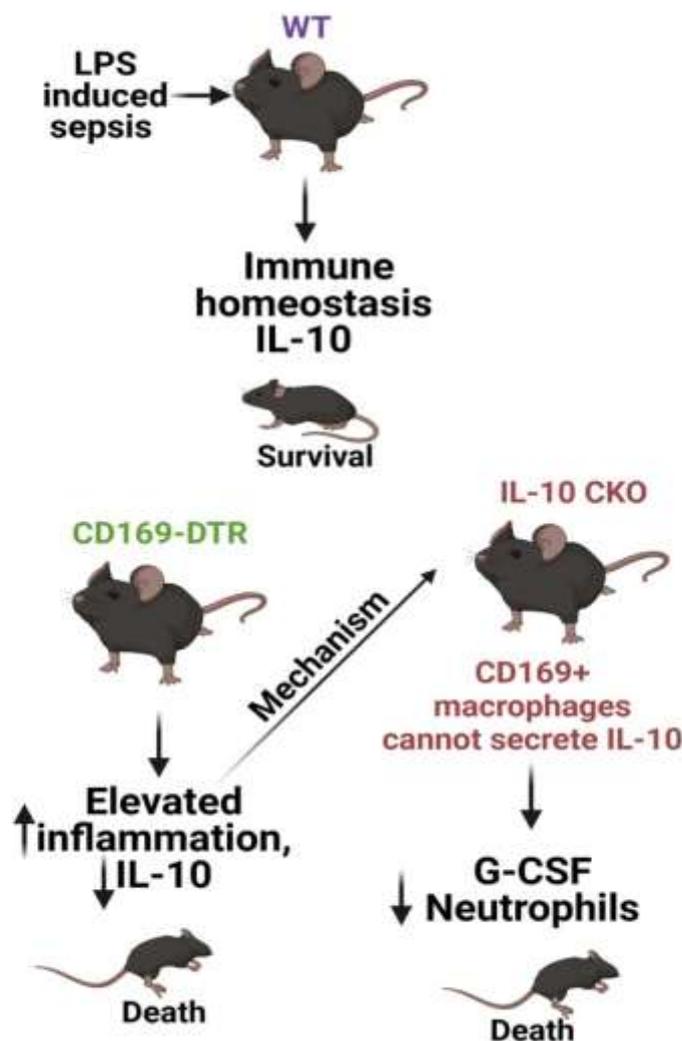
Attualmente non esistono terapie specifiche per la sepsi; tuttavia, l'attuale gestione terapeutica della sepsi consiste nella terapia rianimatoria (ossia, ossigeno e fluidi per via endovenosa) per mantenere funzionali gli organi vitali e antibiotici per combattere le infezioni con prognosi del paziente subordinata alla diagnosi precoce.

La sepsi comporta interazioni complesse tra i patogeni e le cellule immunitarie dell'ospite che determinano uno stato iperinfiammatorio sistemico.

Queste interazioni sono cruciali per eliminare l'infezione; tuttavia, possono anche provocare una risposta infiammatoria incontrollata caratterizzata da un'eccessiva produzione di citochine/chemochine e reclutamento di cellule immunitarie che culmina in un grave danno d'organo.

Una notevole quantità di osservazioni fino ad oggi si è concentrata su cosa accade nelle vie di segnalazione immunitaria e in particolare a livello delle popolazioni di cellule immunitarie di massa durante la sepsi.

Miller S et al. *TLR4 and infectious disease diversity. Nat Rev Microbiol. 2005 Jan;3(1):36-46. doi: 10.1038/nrmicro1068. PMID: 15608698.*



Tuttavia, la conoscenza dei precisi meccanismi controregolatori che sono importanti per prevenire l'immunopatologia durante la sepsi è limitata. In particolare, rimane sconosciuta la misura in cui i sottoinsiemi di macrofagi residenti nei tessuti controllano le risposte immunoregolatorie durante la sepsi. Pertanto, è fondamentale determinare i precisi sottoinsiemi cellulari che contribuiscono in modo univoco alle molteplici risposte contro-infiammatorie *in vivo*.

Stephen T Yeung del *Department of Microbiology, New York University*



nel mese scorso ha pubblicato il report

CD169+ macrophage intrinsic IL-10 production regulates immune homeostasis during sepsis.

Cell Rep. 2023 Mar 28;42(3):112171.

In cui ha dimostrato che i sottoinsiemi di macrofagi **CD169+** sono necessari per la protezione in condizioni infiammatorie eccessive.

In assenza di questi macrofagi, anche in condizioni settiche lievi, i topi non riescono a sopravvivere e mostrano una maggiore produzione di citochine infiammatorie.

Meccanicisticamente, i macrofagi **CD169+** controllano le risposte infiammatorie tramite **l'interleuchina-10 (IL-10)**, poiché la delezione **CD169+** specifica dei macrofagi di **IL-10** era letale durante le condizioni settiche e il trattamento con **IL-10 ricombinante** riduceva la letalità indotta da lipopolisaccaridi (LPS) nei topi privi di macrofagi CD169+.

Complessivamente questi risultati mostrano un **ruolo omeostatico** fondamentale per i macrofagi **CD169+** e suggeriscono che possono servire come bersaglio importante per la terapia in condizioni infiammatorie dannose.

In sintesi

I macrofagi CD169+ forniscono segnali regolatori critici per mantenere l'omeostasi immunitaria forniscono risposte contro-infiammatorie durante la sepsi **secernendo IL-10**

Il tipo di stimoli infiammatori funge da **reostato** per regolare la polarizzazione dei macrofagi

Questo studio rivela il **ruolo immunoregolatorio** fondamentale dei **macrofagi CD169+** durante la sepsi mediante la secrezione di IL-10, fornendo così nuovi bersagli terapeutici per il trattamento della sepsi.

Inoltre, questi risultati hanno importanti implicazioni per altri disturbi infiammatori come la sindrome da distress respiratorio acuto indotta dall'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della

sindrome respiratoria acuta grave e il potenziale per colpire specifici sottoinsiemi di macrofagi e/o il trattamento con IL-10 come strategia terapeutica che dovrebbe essere esplorata in studi futuri.

Allegato

I macrofagi CD169+

I macrofagi CD169⁺ sono un tipo unico di sottoinsieme di macrofagi che differiscono dai macrofagi M1 e M2. I macrofagi CD169⁺ sono presenti in più tessuti e organi in tutto il corpo e sono espressi principalmente negli organi linfoidi secondari. Queste cellule sono principalmente divise in tre posizioni negli organi linfoidi secondari: la zona marginale metallofila della milza, il seno sottocapsulare e il midollo dei linfonodi.

A causa della loro distribuzione della posizione unica *in vivo* e della presenza della molecola CD169 sulla loro superficie, CD169⁺ si dice che i macrofagi svolgano ruoli importanti in diversi processi, come la fagocitosi, la presentazione dell'antigene, la tolleranza immunitaria, l'infezione virale e le risposte infiammatorie. Allo stesso tempo, è stato riportato che anche i macrofagi CD169⁺ possono svolgere un ruolo importante nell'immunità antitumorale. La presente revisione si concentra sui progressi della ricerca che circondano la funzione dei macrofagi CD169⁺ in una varietà di malattie, come infezioni virali, malattie autoimmuni e tumori.

I macrofagi sono distribuiti in tutto il corpo in vari tessuti e organi e mostrano un alto grado di eterogeneità e diversità. Diversi marcatori specifici espressi sulle superfici dei macrofagi sono stati utilizzati per identificare diversi sottoinsiemi, come F4/80, CD68, SRA-1 e CD169.

CD169⁺ i macrofagi sono un sottoinsieme unico di macrofagi distribuiti su più tessuti e organi del corpo umano. I risultati nel database NCBI hanno mostrato che le molecole CD169 erano espresse in 27 diversi tessuti del corpo umano, come la milza, il linfonodo, l'intestino tenue, il fegato, il polmone, il cuore, il rene, il colon, il midollo osseo e la placenta, con un'espressione particolarmente elevata nella placenta, nella milza, nei linfonodi, nei polmoni e nel midollo osseo. L'espressione di CD169 cambia anche in questi organi quando l'organo si ammala.

Gli studi sui macrofagi CD169⁺ mostrano i suoi ruoli unici in alcune malattie. CD169⁺ i macrofagi mostrano una distribuzione di localizzazione unica, principalmente negli organi linfoidi secondari dove il sangue e la linfa entrano ed escono, ed esprimono l'unica molecola CD169 sulla loro superficie. A differenza dei macrofagi M1 e M2, i macrofagi CD169⁺ possono interagire direttamente con le cellule T, le cellule B e le cellule dendritiche (DC) attraverso le molecole CD169 per partecipare alla regolazione immunitaria.

La scoperta dei macrofagi CD169⁺ può essere fatta risalire al 1986, quando Crocker trovò un macrofago al centro dell'isola ematopoietica del midollo osseo nei topi che esprimeva un recettore degli eritrociti di pecora non fagocitico, dipendente dall'acido sialico, che in seguito fu chiamato Sn, acido sialico legante l'agglutinina immunoglobulina-simile (Siglec)-1 o CD169.

Diversi studi hanno mostrato cambiamenti significativi nel numero di macrofagi CD169⁺ nei tessuti patologici, nei linfonodi e nel sangue periferico in condizioni di malattia, come il cancro e le malattie autoimmuni.

Ciò suggerisce che CD169⁺ i macrofagi sono coinvolti nella regolazione di molteplici risposte immunitarie e possono fungere da potenziale marcatore molecolare per predire la progressione della malattia.

Negli ultimi 30 anni, i macrofagi CD169⁺ sono stati studiati in vari campi. Tuttavia, ad oggi, ci sono ancora diversi aspetti della loro biologia da esplorare, tra cui la loro differenziazione e sviluppo, i percorsi di trasduzione del segnale e le modalità di attivazione. Con il successo dello sviluppo di topi con delezione del gene CD169 e la sua applicazione in vari modelli di malattia, i ruoli dei macrofagi CD169⁺ nella regolazione immunitaria vengono gradualmente chiariti.

Funzione biologica della molecola CD169

CD169, è un membro della famiglia Siglec . È espresso principalmente sulla superficie di specifici sottoinsiemi di macrofagi e dei suoi monociti precursori, nonché su alcune DC o linfociti T .

La molecola CD169 è costituita da 17 domini Ig-like, tra cui un dominio V-set N-terminale e 16 domini C2-set, che sono altamente conservati nell'uomo e nei topi.

Il CD169 è coinvolto nell'adesione cellula-cellula e nelle interazioni cellula-patogeno.

La molecola CD169 conferisce CD169⁺ macrofagi con le loro funzioni uniche. Le cellule che esprimono CD169 hanno un'elevata affinità per l' α 2-3-glicosiltransferasi e la glucosidasi e comunicano con altre cellule immunitarie riconoscendo e legando altri polisaccaridi della superficie cellulare, come il CD43 sulle cellule T

I macrofagi CD169⁺ nella zona marginale della milza riconoscono la fosfatidilserina sulla superficie delle cellule apoptotiche, presentano antigeni cellulari apoptotici e reclutano cellule T regolatorie (Tregs) per esibire il loro ruolo nella tolleranza immunitaria. Inoltre, il reclutamento di Treg può regolare negativamente le risposte immunitarie e inibire le malattie autoimmuni .La molecola CD169 è stata utilizzata come marcatore molecolare in diverse malattie autoimmuni per prevedere gli esiti dei pazienti, come le malattie di Grave.

Le molecole CD169 nella zona marginale della milza sono anche componenti chiave che partecipano alla difesa del virus nell'ospite, dove possono legarsi al ganglioside GM3 sulla superficie delle particelle di HIV-1, catturare particelle virali e mediare l'infezione virale. Come molecola di adesione, CD169 è un facilitatore del riconoscimento e dell'interiorizzazione di corpi apoptotici decorati con acido sialico ed esosomi derivati da tumori. Può potenzialmente contribuire sia all'attenuazione che alla facilitazione dell'immunità antitumorale I CD169 nei linfonodi, ad esempio, sono coinvolti nell'immunomodulazione con il legame MUC-1 sulla superficie delle cellule tumorali del cancro al seno Inoltre, i macrofagi CD169⁺ catturano gli esosomi derivati dalle cellule B nella milza e nei linfonodi attraverso i loro acidi sialici di superficie legati a α 2,3

Un anno fa... Baedeker/Replay del 12 aprile 2022

Speculazioni sull'infezione della variante omicron e sull'efficacia dei vaccini

L'articolo di Ewen Calloway "OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear" pubblicato su Nature del 25 novembre 2021 ha suscitato speculazioni sulla variante OMICRON che continuano a persistere ancora oggi.

Il giorno dopo, il 26 novembre 2021, il Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution (TAG-VE) designava il ceppo B.1.1.529 rilevato in Sud Africa come OMICRON nella categoria Variants of Concern (VOC). Dalla sua identificazione, l'OMICRON ha ottenuto il riconoscimento globale creando nel giro di una settimana una minacciosa sensazione mondiale di panico e timore. (vedi Baedeker) Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), finora nessuno studio ha indicato la maggiore gravità della variante OMICRON rispetto ad altri COV. Le preoccupazioni sull'elevata trasmissibilità, virulenza, aumento del rischio di reinfezione e diminuzione dell'efficacia della diagnostica, dei vaccini e delle terapie disponibili sono problemi ancora irrisolti.

Uno studio simulato basato su un modello di intelligenza artificiale (AI) (TopNetmAb) sviluppato da Vikram Takur del Viral Research Diagnostic Laboratory (VRDL), di Patiala (India.) OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear ha analizzato l'effetto di 15 mutazioni RBD sull'infettività e l'efficacia di OMICRON nei confronti dei vaccini esistenti. L'analisi ha rivelato che le mutazioni nei siti N440K, T478K e N501Y possono conferire a OMICRON un'infettività rispettivamente dieci volte e due volte maggiore rispetto alla variante originale SARS-CoV-2 e Delta (Vikram 2021) L'analisi di 35.670 reinfezioni tra 2,8 milioni di casi positivi in Sud Africa ha dimostrato prove sostanziali a livello di popolazione per l'evasione dell'immunità da una precedente infezione. Ciò ha suggerito che la variante OMICRON è coinvolta nelle infezioni con individui guariti. A dimostrazione di ciò, il costrutto OMICRON (pseudotipato) quando testato contro un pannello di sieri umani ottenuti dai pazienti convalescenti COVID-19, ha mostrato ED di 66, che indica una riduzione di 8,4 volte nella neutralizzazione.

Attualmente è oggetto di speculazione se OMICRON possa eludere l'immunità indotta dal vaccino o meno.

Tuttavia, l'improvviso aumento della positività di OMICRON e l'aumento dei tassi di ospedalizzazione nel mondo sono motivo di preoccupazione e richiedono un'ulteriore valutazione. **(vedi Baedeker)** In mancanza di un vaccino specifico per la variante OMICRON, i vaccini già approvati (FDA/EUA) rimangono le contromisure per ridurre la gravità della malattia e la mortalità contro le varianti SARS-CoV-2 attualmente in circolazione, incluso OMICRON. L'OMS si coordina attivamente con i ricercatori di tutto il mondo per valutare la trasmissibilità, la gravità dell'infezione da OMICRON, l'efficacia dei vaccini e i test diagnostici disponibili. Il gene della proteina spike è l'obiettivo della maggior parte dei vaccini attualmente disponibili, quindi questa variante potrebbe avere un maggiore potenziale di sfuggire all'immunità precedente rispetto alla precedente variante delta. La principale preoccupazione per gli attuali vaccini è la loro diminuzione dell'efficacia contro COVID-19 in un periodo definito. **L'efficacia è scesa quasi della metà per il vaccino Pfizer, ovvero dall'86% al 43% da febbraio a ottobre, il vaccino Moderna dall'89% al 58% e il vaccino J&J dall'86% al 13%.** La mutazione prominente di E484A con altri come K417N e Y505H in RBD di OMICRON ha ridotto l'efficacia del cocktail di mAb Eli Lilly e di Celltrion Ab Regdanvimab nel modello previsto dall'IA. Studi in vitro hanno dimostrato una riduzione di 11,4 e 20 volte della capacità di neutralizzazione contro OMICRON utilizzando sieri ottenuti da individui vaccinati con doppio BNT162b2 e doppio mRNA1273. Non è stata osservata alcuna efficacia di neutralizzazione utilizzando sieri di individui vaccinati con ChAdOx1. Questa ridotta efficacia di neutralizzazione dei sieri vaccinati contro OMICRON ha evidenziato la ridotta immunità mediata dai linfociti T. Anche altri anticorpi monoclonali imdevimab e casirivimab non sono riusciti a neutralizzare la variante OMICRON. Per un trattamento efficace con la nuova variante OMICRON, i produttori di vaccini, ovvero Pfizer e BioNTech, sono disposti a modificare i loro colpi di vaccino mRNA per il ceppo OMICRON, se necessario. Pfizer prevedeva di produrre un vaccino su misura contro la variante OMICRON e prevedeva anche di identificare una variante di fuga dai propri dati in 2-6 settimane. AstraZeneca sta conducendo ricerche in loco in Botswana ed Eswatini ha affermato che la loro attuale piattaforma vaccinale consente loro di identificare nuove mutazioni in OMICRON. Il CEO di Moderna sospetta che l'efficacia del vaccino per la variante OMICRON fosse probabilmente diminuita a causa di una combinazione di mutazioni, quindi ha un piano d'azione per testare tre candidati booster oltre a sviluppare una dose di richiamo specifica per la variante OMICRON per migliorare l'immunità in declino.

Considerazioni

La prevenzione rimane il cardine per evitare il rischio di essere contagiati dal COVID19. Dall'identificazione dei casi OMICRON in Sud Africa, l'OMS ha consigliato ai paesi di migliorare la capacità di sorveglianza e sequenziamento per una migliore comprensione delle varianti circolanti di SARS-CoV-2. L'invio e la condivisione delle sequenze genomiche complete a database pubblicamente disponibili come GISAID può aiutare a identificare le nuove mutazioni e le nuove varianti. L'indagine epidemiologica, le misure sociali, gli interventi di salute pubblica, i metodi diagnostici, le risposte immunitarie e così via, devono essere analizzati in coordinamento con la comunità internazionale. La piattaforma di dati clinici dell'OMS COVID-19 consente la raccolta e la condivisione dei dati clinici dei pazienti ospedalizzati che possono aiutare a formulare le linee guida per il trattamento. Il CDC, in collaborazione con i laboratori di salute pubblica degli Stati Uniti, ha migliorato la sorveglianza per i fallimenti del bersaglio del gene S nell'ambito del programma nazionale di sorveglianza del ceppo SARS-CoV-2 (NS3). Ancora oggi Omicron è un problema globale; pertanto le disuguaglianze nell'accesso ai vaccini COVID-19 tra i paesi sviluppati e svantaggiati socioeconomici possono portare alla recrudescenza di nuove varianti. Gli sforzi individuali come indossare maschere ben adattate, mantenere un adeguato distanziamento sociale tra la folla, l'igiene delle mani e ottenere una vaccinazione rimarranno il cardine per limitare la diffusione delle varianti all'interno della comunità nei prossimi mesi, nell'attesa di tempi migliori.

Riferimento: Thakur V, Ratho RK. OMICRON (B.1.1.529): A new SARS-CoV-2 variant of concern mounting worldwide fear. J Med Virol. 2022 May;94(5):1821-1824.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 12 aprile 2021

Furbetti Pandemici: ma perché non li chiamiamo con il loro vero nome ?