

23 Aprile

## MAIT cells, le cellule che riparano i tessuti

*Aggiusta l'interno e l'esterno si aggiusterà da solo.*

Hermann Hesse

Siddhartha

Nel 2019 un team di ricercatori dell' Università di Oxford guidati da **Timothy Hinks**



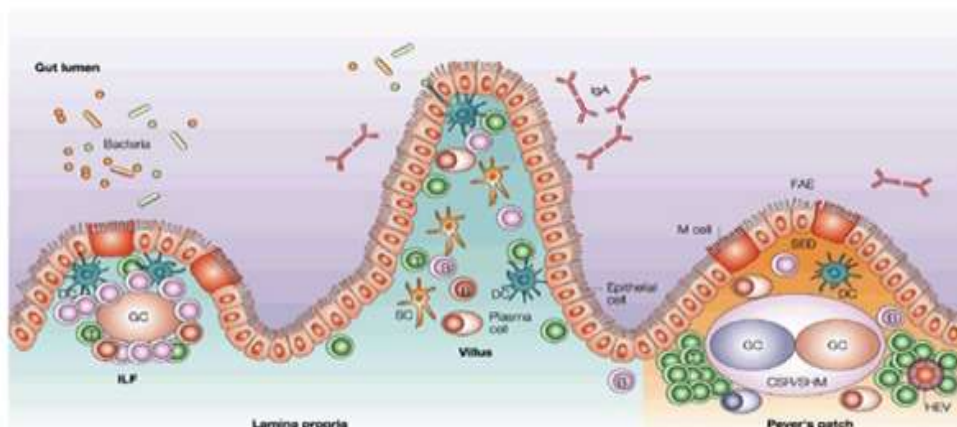
ha scoperto che le **cellule T invariante** associate alla mucosa o le cellule MAIT era in grado di riparare i tessuti danneggiati

Queste cellule sono “straordinarie in molti modi”. Oltre ad essere numerose e ad essere presenti in varie tipologie di tessuti, si sono rivelate antiche evolutivamente parlando. Sono infatti presenti anche nei tessuti di animali tassonomicamente lontani da noi, come topi ed opossum nonché i diavoli della Tasmania.

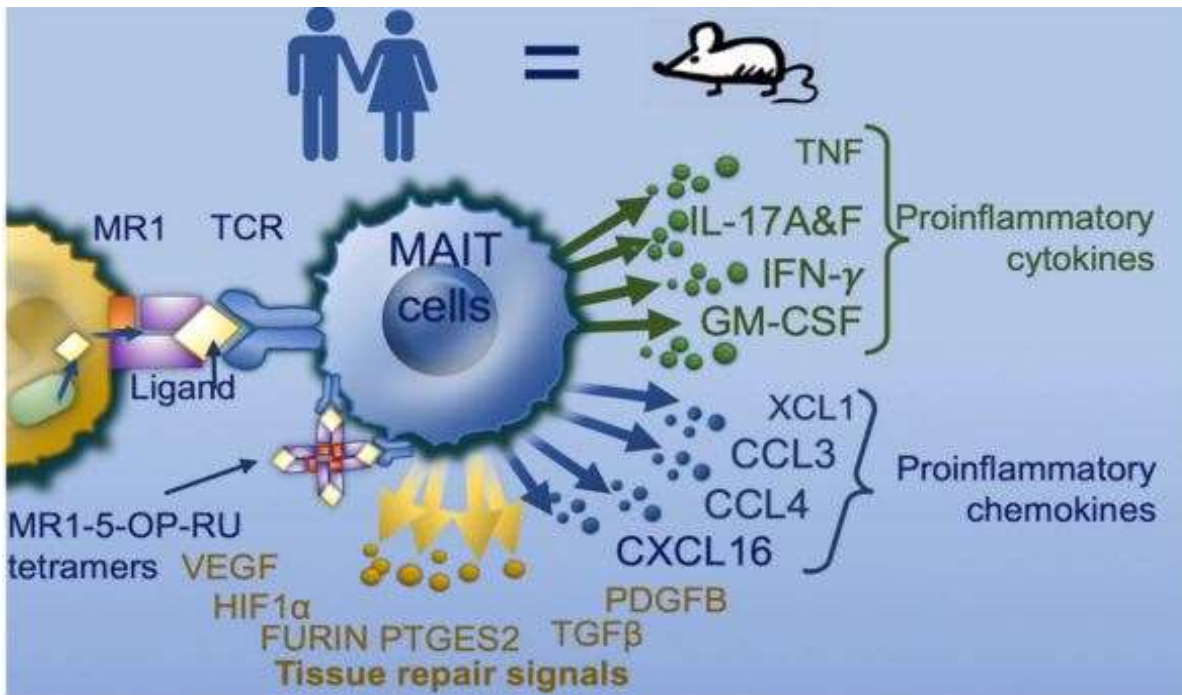
Negli ultimi 150 milioni di anni, queste cellule sono cambiate pochissimo e ciò suggerisce, come che debbono svolgere un ruolo molto importante.

Una volta che rilevano i batteri, queste cellule attivano un processo che rigenera i tessuti e ciò aiuta in generale il processo di guarigione.

Naturalmente una scoperta del genere apre ad altre possibilità anche poco prevedibili perché queste cellule sembrano Attive in molte parti del corpo. Inoltre la loro attivazione può avvenire anche in maniera abbastanza “semplice” tramite molecole legate a vitamine.



ricercatori credono che uno dei principali utilizzi che si potrà fare con queste cellule sarà quello relativo al contrasto delle ulcere croniche della pelle o dei disturbi infiammatori intestinali, come la malattia di Crohn o la colite ulcerosa.



Negli ultimi anni, una popolazione di cellule T non convenzionali chiamate **"cellule T invariante associate alla mucosa" (cellule MAIT)** ha catturato l'attenzione di immunologi e clinici a causa della loro abbondanza negli esseri umani, del loro coinvolgimento in un'ampia gamma di malattie infettive e non infettive e la loro insolita specificità per gli antigeni microbici derivati dalla riboflavina presentati dalla proteina MR1 simile al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I.

Le **cellule MAIT** utilizzano un repertorio limitato di recettori dell'antigene delle cellule T (TCR) con specificità dell'antigene pubblico che sono conservate tra le specie. Possono essere attivate da meccanismi TCR-dipendenti e TCR-indipendenti e mostrano risposte effettrici rapide, simili a quelle innate.

**Godfrey DI et al. [The biology and functional importance of MAIT cells](#). *Nat Immunol.* 2019 Sep;20(9):1110-1128.**

Le **cellule MAIT** sono abbondanti negli esseri umani e riconoscono i ligandi batterici. L'attivazione delle cellule **MAIT** è stata osservata durante l'infezione da virus della dengue, virus dell'epatite C e virus dell'influenza.

Questo rilascio di citochine che guida l'attivazione e la sovraregolazione del Granzyme B è indipendente dal TCR ma dipendente da IL-18 in sinergia con IL-12, IL-15 e/o interferone- $\alpha/\beta$ . I livelli di IL-18 e l'attivazione delle **cellule MAIT** sono correlati alla gravità della malattia nell'infezione acuta da dengue.

Inoltre, il trattamento dell'HCV con interferone- $\alpha$  porta all'attivazione specifica delle cellule MAIT in vivo in parallelo con una risposta terapeutica potenziata. Inoltre, l'attivazione TCR-indipendente delle **cellule MAIT** porta ad una riduzione della replicazione dell'HCV in vitro mediata dall'IFN- $\gamma$ .

**van Wilgenburg B et al. [MAIT cells are activated during human viral infections](#). *Nat Commun.* 2016 Jun 23;7:11653.**

Le **MAIT** hanno attirato una crescente attenzione negli ultimi anni come un potente sottoinsieme di cellule T non convenzionali. Tre fattori spiegano ampiamente questo interesse emergente.

**In primo luogo**, queste cellule sono abbondanti nell'uomo, sia in circolo che soprattutto in alcuni tessuti come il fegato.

**In secondo luogo** è la scoperta di un ligando che ha scoperto i loro bersagli microbici e ha anche consentito lo sviluppo di strumenti per tracciare con precisione le cellule sia nell'uomo che nei topi.

**Infine**, sembra che le cellule non solo abbiano una vasta gamma di funzioni, ma siano anche sensibili a una serie di trigger infiammatori che possono migliorare o addirittura bypassare i segnali mediati dai recettori delle cellule T, ampliando sostanzialmente il loro probabile impatto sulla salute e sulla malattia. In questa recensione discutiamo di come le cellule MAIT mostrano proprietà antimicrobiche,

*Provine NM et al. [MAIT Cells in Health and Disease](#). *Annu Rev Immunol*. 2020 Apr 26;38:203-228.*

Il team del **Kathleen Lonsdale Institute for Human Health Research, Maynooth University, Maynooth, Co Kildare (Ireland)** coordinato da **Nidhi Kedia-Mehta**



nel report:

**The proliferation of human mucosal-associated invariant T cells requires a MYC-SLC7A5-glycolysis metabolic axis.**  
*Sci Signal*. 2023 Apr 18;16(781):eabo2709.

ha dimostrato che la proliferazione di **MAIT** dipendeva dai percorsi associati a MYC che coinvolgono il trasporto di aminoacidi e la glicolisi.

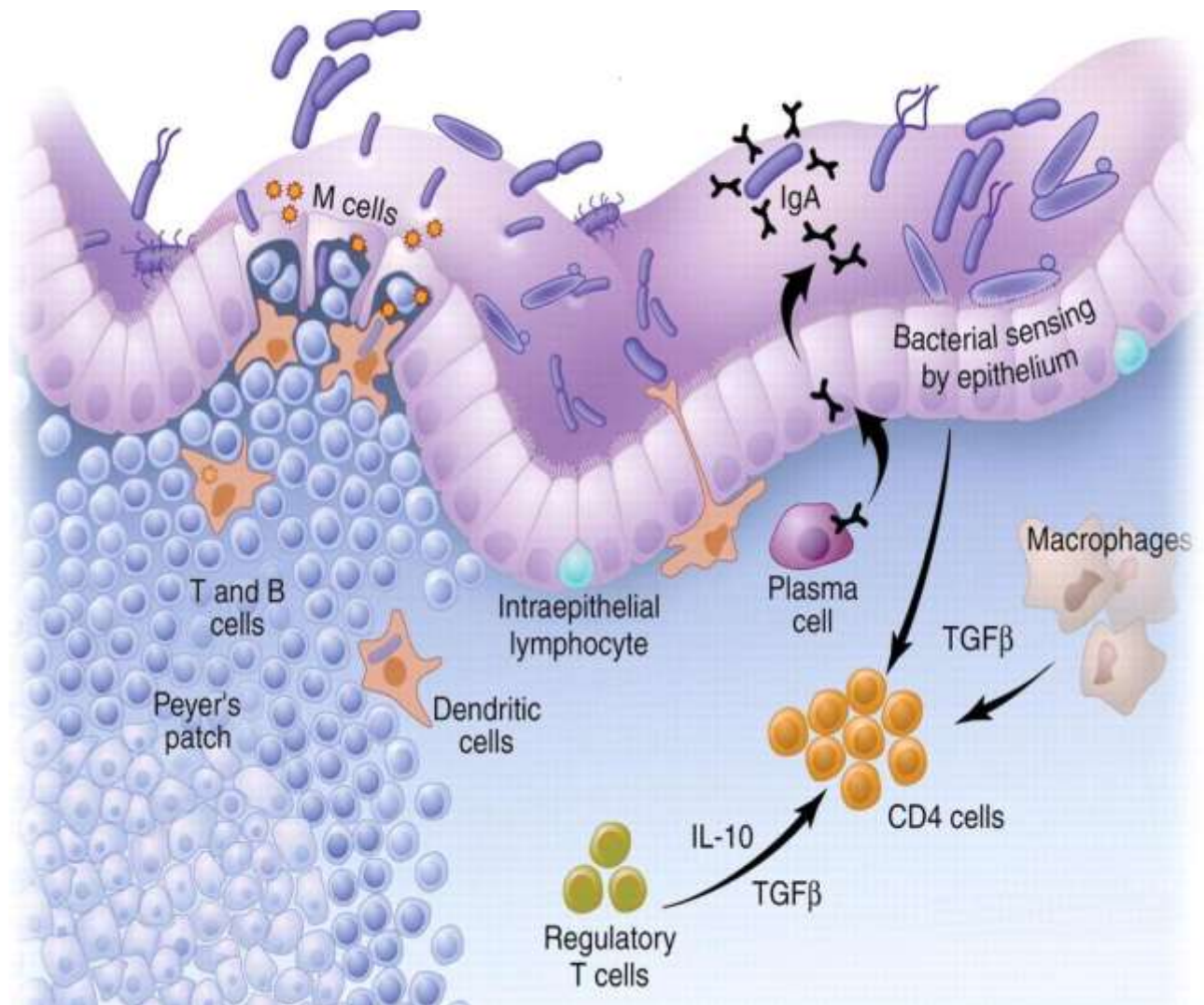
Inoltre, le **cellule MAIT** di pazienti con obesità hanno mostrato una funzione interrotta e l'impegno di questi percorsi.

Questi risultati suggeriscono che le vie metaboliche canoniche trovate nelle cellule T convenzionali sono attive nelle **cellule MAIT** e possono essere rilevanti per lo sviluppo di terapie basate sulle **cellule MAIT** e lo studio dell'obesità.

Dopo l'attivazione, le **cellule MAIT** subiscono un'espansione proliferativa e aumentano la loro produzione di molecole effettrici come le citochine. In questo studio, Utilizzando la spettrometria di massa quantitativa, è stata identificata l'attivazione di due vie metaboliche controllate da MYC, il trasporto di aminoacidi e la glicolisi, entrambe necessarie per la proliferazione delle cellule MAIT.

Inoltre il team ha dimostrato che cellule MAIT isolate da persone con obesità hanno mostrato una diminuzione di *MYC* abbondanza di mRNA all'attivazione, che era associata a proliferazione cellulare MAIT difettosa e risposte funzionali.

Complessivamente i risultati ottenuti rivelano l'importanza del metabolismo regolato da MYC per la proliferazione delle *cellule MAIT* e forniscono ulteriori informazioni sulle basi molecolari dei difetti funzionali delle *cellule MAIT* nell'obesità.



## **Un anno fa... Baedeker/Replay del 23 aprile 2022**

*Sonno pandemico: avviso ai "morfeonauti"*

### **(Parte seconda)**

Tra gli adulti sani, la prevalenza dell'insonnia durante il lockdown sembrava rimanere simile al periodo prelockdown. Tuttavia, i medici del sonno segnalano un aumento del numero di pazienti in cerca di aiuto per l'insonnia e i disturbi del sonno nella fase sonno-veglia ritardata. I fattori sottostanti non sono noti, ma potrebbero essere correlati alla disponibilità di strutture di teleconsulto, alla capacità di dedicare tempo libero ai problemi di salute e alla maggiore consapevolezza dei problemi di salute in considerazione della situazione prevalente.

**Contrariamente agli adulti, i disturbi del sonno sono aumentati tra i bambini.** C'è stato un aumento della difficoltà ad addormentarsi, risvegli notturni, incubi, terrori del sonno ed eccessiva sonnolenza diurna nella fascia di età preadolescenziale. Invasione del sistema nervoso Per SARS-CoV-2 sono stati suggeriti diversi potenziali percorsi di neuro-invasione. Può avere una diffusione trans-sinaptica in cui il virus viaggia retrogrado al SNC dopo essere entrato nei terminali nervosi periferici dei suoi organi bersaglio primari, vale a dire la mucosa oronasale e i polmoni. Dalla mucosa nasale, può diffondersi attraverso la placca cribriforme e le vie olfattive per raggiungere la corteccia cerebrale. SARS-CoV-2 può anche entrare nel SNC attraversando la barriera emato-encefalica (BBB) attraverso una delle due vie: infettando e attraversando l'endotelio vascolare o infettando i leucociti, che poi attraversano la BBB (meccanismo del "cavallo di Troia"). (Vedi i diversi Baedeker sull'argomento) Una volta all'interno del cervello, SARS-CoV-2 invade i tessuti con i recettori ACE-2, tra cui la corteccia frontotemporale, gli organi circumventricolari, il talamo e il tronco cerebrale che coinvolgono, tra gli altri, il midollo ventrolaterale rostrale. L'espressione di ACE-2 è stata riportata anche nell'ipotalamo e nell'ipofisi. Il coinvolgimento dell'ipotalamo e del tronco cerebrale può comportare una compromissione della regolazione del ciclo sonno-veglia e disautonomia con disfunzione cardiorespiratoria, con conseguente scarsa qualità del sonno che si presenta come insonnia e disturbi respiratori del sonno.

### **Invasione sistemica**

Sebbene l'organo principale coinvolto nella SARS-CoV-2 siano i polmoni, anche altri organi, inclusi cuore e reni, possono essere infettati causando disturbi cardiorespiratori e metabolici. Il primo può provocare eventi ipossico-ischemici e il secondo provoca encefalopatia metabolica. Inoltre, una risposta infiammatoria sistemica può aumentare la permeabilità del BBB, predisponendo così il cervello all'insulto immunologico da una tempesta di citochine, che può precipitare le caratteristiche neuropsichiatriche. Questo, a sua volta, può causare disturbi del sonno. Inoltre, la possibilità di fibrosi polmonare dopo una grave polmonite da COVID può causare OSA e ipoventilazione correlata al sonno come complicanza post-COVID a lungo termine. L'iperinfiammazione sistemica che porta a un'immunità "squilibrata" in COVID-19 può portare alla compromissione della BBB e al coinvolgimento dell'asse intestino-cervello, aumentando così la possibilità di sviluppare disturbi neuroinfiammatori e neurodegenerativi cronici come il morbo di Parkinson, la sclerosi multipla, la narcolessia e disturbi del sonno associati. Indirettamente correlato al COVID-19 Fattori sociali Durante la pandemia, i pazienti COVID-19 sono confinati negli ospedali o messi in quarantena nelle loro case/strutture. La maggior parte della popolazione non infetta rimane confinata nelle proprie case. Il COVID-19 è stato collegato a un aumento dell'ansia e del disagio psicologico nei pazienti affetti. Il disagio psicologico può derivare da disagio fisico, ricovero in uno scenario sconosciuto tra caregiver sconosciuti e incertezza nel corso della malattia. Infatti, la salute mentale disturbata e le sequele neuropsichiatriche a lungo termine possono seguire la malattia COVID-19 in pazienti vulnerabili. Lo stress e la cattiva salute mentale, a loro volta, interrompono il sonno. La popolazione non infetta riporta anche ansia, stress e disturbi del sonno significativi. Ciò può essere dovuto all'interruzione del ritmo circadiano a causa della mancanza di esposizione alla luce intensa, al cambiamento del modello sonno-veglia, all'esercizio fisico ridotto, all'imprevedibilità per quanto riguarda la salute e le condizioni economiche nella popolazione generale confinata in casa. Relazione con i cambiamenti nelle politiche sanitarie Dall'inizio di questa pandemia, l'attenzione del sistema sanitario si è spostata sul COVID-19, e giustamente. Ma questo ha avuto un impatto significativo sulla disponibilità di cure mediche per i pazienti che soffrono di altri disturbi medici, compresi quelli con malattie neuropsichiatriche pre-pandemiche. Infatti, i pazienti con malattie

neuropsichiatriche prepandemiche come il morbo di Parkinson hanno riportato significativi disturbi del sonno. La pandemia ha influenzato in modo significativo la pratica della "medicina del sonno" e ha influenzato la cura dei pazienti con disturbi del sonno anche prima della pandemia. È stata segnalata una riduzione significativa degli studi di titolazione della pressione positiva continua delle vie aeree (PAP) o bilivello della pressione positiva delle vie aeree (PAP). A causa del rischio di generazione di aerosol, l'uso di PAP è stato addirittura sconsigliato. Questi cambiamenti nelle politiche sanitarie avrebbero potuto comportare un aumento dell'ansia e del disagio psicologico e contribuito a un ulteriore peggioramento del sonno nei pazienti con preesistenti disturbi del sonno.

**L'aumento dell'ansia e del disagio psicologico attivano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e stimolano la secrezione di cortisolo.** L'interruzione del sonno derivante dall'aumento dell'ansia e del disagio psicologico può ulteriormente peggiorare lo stress, formando un "circolo vizioso" tra lo stress e l'interruzione del sonno. L'ipercortisolismo risultante smorza le vie proinfiammatorie e l'immunità antivirale ne risente. L'aumento dei livelli di noradrenalina nei pazienti con disturbi del sonno sopprime le cellule natural killer, compromettendo così ulteriormente lo stato immunitario. La riduzione della melatonina notturna, osservata nei pazienti con disturbi del sonno, può privare il paziente delle sue proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e immunomodulatorie, aumentando così il rischio di infezione. Pertanto, l'eziologia dei disturbi del sonno durante il COVID-19 appare multifattoriale. Se lasciata incustodita, la privazione del sonno può comportare un miglioramento del funzionamento delle citochine proinfiammatorie tra cui l'interleuchina (IL)-1, IL-6 e il fattore di necrosi tumorale-alfa; e soppressione delle citochine antinfiammatorie inclusa IL-10. Ciò può predisporre i pazienti a disturbi infiammatori migliorando l'espressione dei geni proinfiammatori. Influenzando sugli enzimi antiossidanti, la privazione del sonno a lungo termine può anche precipitare lo stress ossidativo. Le anomalie del sonno non gestite nella popolazione generale aumentano il rischio di COVID-19 e possono influenzare negativamente il recupero delle persone infette. Pertanto, l'interruzione del sonno durante la pandemia sembra svolgere un ruolo essenziale nella propagazione del COVID-19. Effetto della pandemia sui pazienti con disturbi del sonno esistenti C'è un aumento del rischio di contrarre l'infezione da COVID-19 tra i pazienti con disturbi del sonno, in particolare OSA. La pandemia ha portato alla chiusura delle strutture di medicina del sonno e a un forte calo dei servizi disponibili, lasciando i pazienti con disturbi del sonno senza cure. Col tempo, molti centri hanno scelto di servire i loro pazienti tramite la telemedicina e hanno fornito cure limitate.

**La pandemia è diventata un vantaggio per lo sviluppo di strutture di telemedicina e molti medici preferiscono continuare anche dopo la fine della pandemia.** Ciò potrebbe ridurre il costo dell'assistenza per i pazienti, in particolare i costi indiretti sostenuti per il trattamento. Prospettive a lungo termine dei disturbi del sonno in vista della pandemia, l'infezione da SARS-CoV-2 può lasciare una cicatrice permanente sotto forma di sequela neuropsichiatrica. Il 12% dei soggetti ha riportato insonnia fino a 24 mesi dopo il recupero dall'infezione da SARS e MERS. L'insonnia è stata segnalata in quasi un terzo dei pazienti anche dopo mesi di guarigione dall'infezione da SARS-CoV-2. La letteratura derivata dall'infezione da SARS mostra che quasi un quarto dei pazienti soffre di ansia, sentimenti depressivi e disturbo da stress post-traumatico (PTSD) durante l'infezione acuta fino a dopo 6 mesi. Questi disturbi sono frequentemente associati a disturbi del sonno, in particolare all'insonnia.

**Altri disturbi del sonno, ad esempio la "sindrome delle gambe senza riposo", la parasonnia possono insorgere in associazione con psicotropi usati per il trattamento di questi disturbi.** Allo stesso modo, è stato riscontrato che gli operatori sanitari presentavano ansia, caratteristiche depressive e PTSD durante e dopo la pandemia di SARS. Pertanto, è necessario sottoporre a screening gli operatori sanitari per i disturbi del sonno e i disturbi del sonno anche dopo la fine della pandemia di COVID-19.

**Perché è necessario prestare attenzione ai disturbi del sonno durante le pandemie?** Diversi fattori sottolineano la necessità di prestare attenzione al sonno. In primo luogo, i cambiamenti infiammatori sistemici e i disturbi del sonno corrono in un circolo vizioso. Per interromperlo, occorre prestare attenzione a ridurre l'infiammazione sistemica e ripristinare una buona qualità e un sonno ottimale. In secondo luogo, la vaccinazione è considerata un'arma importante contro l'infezione da SARS-CoV-2. La privazione del sonno riduce la risposta immunitaria ai vaccini e la durata ottimale del sonno è importante per il montaggio di

un'adeguata risposta immunologica dopo la vaccinazione. Tuttavia, i dati sulla qualità del sonno non sono disponibili. In terzo luogo, il momento della vaccinazione è importante poiché la risposta immunitaria segue un modello circadiano, essendo maggiore se il vaccino viene somministrato nelle ore mattutine. In quarto luogo, i soggetti con OSA sono a più alto rischio di complicazioni dovute all'infezione da SARS-COV-2 come l'ammissione alle unità di terapia intensiva e la morte. È noto che l'obesità è un fattore di rischio per l'OSA. Aumento della produzione di citochine, adiponectina ridotta, disfunzione endoteliale, attivazione della cascata protrombotica, lipidi ectopici nelle cellule alveolari di tipo 2 e resistenza all'insulina sono stati proposti per peggiorare il decorso dell'infezione da SARS-COV-2 tra questi individui. È stato riscontrato che l'OSA peggiora molti di questi parametri, aggiungendo il rischio riportato in studi precedenti.

### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 23 aprile 2021**

*Veicoli per la somministrazione intranasale di un vaccino*