

13. Settembre

Sincizi di salvataggio per vicariare l'assenza delle Kupffer nella fibrosi epatica

*Voglio farti ubriacare e tirarti fuori il fegato
e metterti un buon fegato italiano e farti ritornare un uomo.*

Ernest Hemingway

Addio alle armi, 1929

Nothing's possible if you've got enough nerve.

J. K. Rowling

Ricevendo sia il sangue della vena porta che il sangue arterioso, il fegato è una componente importante e critica nella difesa contro le infezioni trasmesse per via ematica. Per svolgere questo ruolo, il fegato contiene numerose *cellule immunitarie innate e adattative* specializzate nel rilevamento e nella cattura di agenti patogeni dal sangue. Queste cellule partecipano a *risposte immunitarie coordinate* che portano all'*eliminazione* dei patogeni, al *reclutamento* dei leucociti e alla *presentazione* dell'antigene ai linfociti all'interno del sistema vascolare.

Infine, questo ruolo nella difesa dell'ospite deve essere strettamente regolato per garantire che non vengano sollevate **risposte immunitarie inappropriate** contro molecole esogene non patogene trasportate dal sangue, come quelle derivate dal cibo. È questo equilibrio tra attivazione e tolleranza che caratterizza il fegato come *organo immunologico di prima linea*.

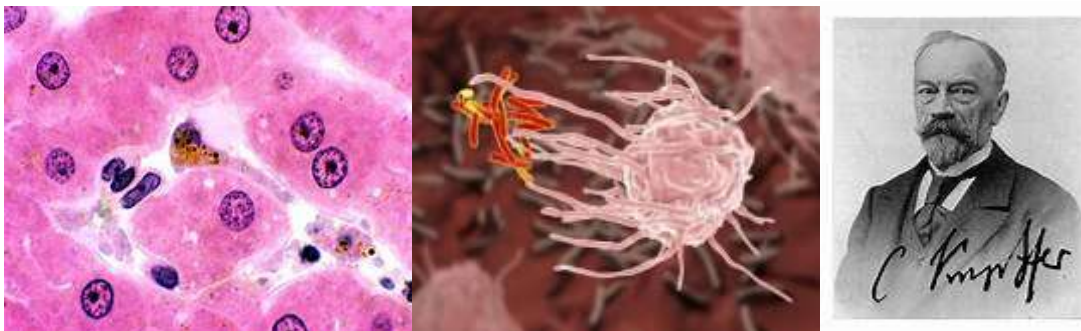
Jenne CN, Kubes P. *Immune surveillance by the liver*. *Nat Immunol*. 2013 Oct;14(10):996-1006.

Pertanto il fegato è un **organo immunologico centrale** con un'elevata esposizione agli antigeni circolanti e alle endotossine del microbiota intestinale, particolarmente arricchito di cellule immunitarie innate *macrofagi, cellule linfoidi innate, cellule T invarianti associate alle mucose (MAIT)*.

Grazie alla *omeostasi epatica* molti meccanismi assicurano la soppressione delle risposte immunitarie, con conseguente tolleranza. La tolleranza è rilevante anche per la persistenza cronica dei virus epatotropi o per l'accettazione dell'allotrapianto dopo trapianto di fegato. Il fegato può attivare rapidamente l'immunità in risposta a infezioni o danni ai tessuti.

A seconda della malattia epatica sottostante, come *l'epatite virale, la colestasi o la NASH*, diversi fattori scatenanti mediano l'attivazione delle cellule immunitarie. Meccanismi conservati come modelli di pericolo molecolare (allarmi),

La segnalazione del *recettore toll-like* o *l'attivazione dell'inflammasoma* avviano risposte infiammatorie nel fegato. L'attivazione infiammatoria *delle cellule stellate epatiche* e di *Kupffer*



Kupffer cell

provoca l'infiltrazione mediata da *chemochine di neutrofili, monociti, cellule natural killer (NK) e cellule T natural killer (NKT)*

Il risultato finale della risposta immunitaria intraepatica (ad esempio, fibrosi o risoluzione) dipende dalla diversità funzionale dei **macrofagi** e **delle cellule dendritiche**, ma anche dall'equilibrio tra popolazioni di **cellule T proinfiammatorie** e **antiinfiammatorie**.

Heymann F et al Tacke F. *Immunology in the liver--from homeostasis to disease*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;13(2):88-110.

Le tecnologie di trascrittomiche unicellulare e spaziale hanno rivelato un'eterogeneità sottovalutata dei **macrofagi epatici**. Ciò ci ha portato a riconsiderare il coinvolgimento dei macrofagi nell'omeostasi e nella malattia del fegato. L'identificazione delle firme genetiche conservate all'interno di queste cellule attraverso specie e malattie sta consentendo la corretta identificazione di specifici sottoinsiemi di macrofagi e la generazione di strumenti più specifici per tracciare e studiare le funzioni di queste cellule

Guilliams M et al. *Liver macrophages in health and disease*. *Immunity*. 2022 Sep 13;55(9):1515-1529.

L'ambiente locale è fondamentale per stabilire il **fenotipo dei macrofagi** all'interno di un dato organo. Nel fegato, i macrofagi residenti escono dai sinusoidi per ricevere segnali istruttivi in una nicchia composta da epatociti, cellule endoteliali e cellule stellate. **Questi segnali attivano fattori di trascrizione specifici, che conferiscono a questi macrofagi l'“identità” delle cellule di Kupffer (KC)**.

Nei sinusoidi, le **KC** svolgono la funzione fondamentale di catturare gli agenti patogeni dal sangue per mezzo di recettori specializzati, incluso il **recettore del complemento CR1g**. La fibrosi epatica e la cirrosi rappresentano lo stadio terminale comune di varie malattie epatiche croniche, portando a sostanziale morbilità e mortalità nei soggetti affetti. Nonostante le diverse eziologie, la progressione è simile, con morte degli epatociti e deposizione di collagene attorno ai sinusoidi,

Non è chiaro come il rimodellamento fibrotico dell'ambiente di nicchia influisca sul **compartimento KC**.



Il team del *Department of Physiology and Pharmacology, University of Calgary* coordinato da **Moritz Peiseler** nel report

Peiseler M et al

Kupffer cell-like syncytia replenish resident macrophage function in the fibrotic liver.

Science. 2023 Sep 8;381(6662):eabq5202.

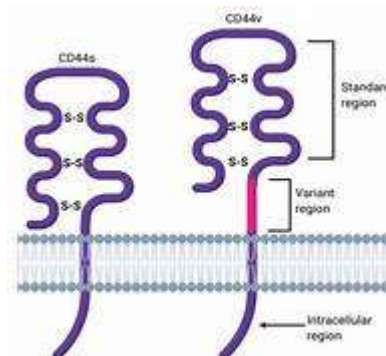
Ha utilizzato vari modelli di tracciamento del lignaggio e la microscopia intravitale per visualizzare, tracciare e valutare funzionalmente monociti e **KC** nell'ambiente epatico fibrotico.

Utilizzando un modello murino di fibrosi epatica (la tossicità del tetracloruro di carbonio), riferiscono che il rimodellamento del fegato fa sì che le **KC** perdano il contatto con le cellule circostanti e perdano la loro distinta identità cellulare. Il fegato mantiene ancora la sua funzione di filtrazione batterica perché la presenza di un microbioma aiuta a reclutare i monociti nei grandi vasi intraepatici, dove si fondono in grandi aggregati cellulari che presentano un fenotipo simile a **KC**. Questi sincizi simili a **KC** mostrano una maggiore capacità di cattura batterica e sono presenti nei fegati cirrotici di pazienti con varie malattie epatiche croniche.

Questo rimodellamento includeva un massiccio aumento dei vasi collaterali e la deposizione di collagene attorno ai sinusoidi, che faceva sì che le **KC** perdessero il contatto con l'ambiente circostante. Ciò, a sua volta, ha portato alla sottoregolazione di fattori chiave di trascrizione e proteine di membrana come **CLEC4F**, **CR1g** e **TIM-4**, che determinano collettivamente l'identità **KC**.

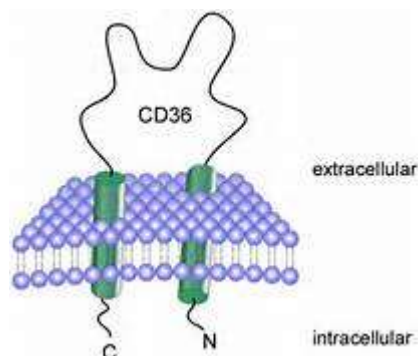
Sebbene questi cambiamenti abbiano comportato una compromissione della funzione della **KC**, il fegato ha continuato a fungere da filtro principale dei batteri trasportati dal sangue nonostante la perdita dell'identità della **KC**.

È stata reclutata un'abbondanza di monociti e queste cellule aderivano principalmente ai grandi vasi intraepatici attraverso **CD44** a causa della maggiore adesività delle cellule endoteliali guidata dal microbiota intestinale. I monociti formavano grandi gruppi all'interno dei vasi collaterali e cominciavano ad esprimere marcatori **KC**.



Questi monociti costituivano uno spettro di strutture che andava da gruppi di singole cellule a cellule giganti multinucleate fuse che apparivano collettivamente come sincizi simili a **KC**. Sebbene i singoli **KC** non potessero catturare i batteri che scorrevano all'interno di vasi più grandi, i sincizi simili a **KC** erano in grado di catturare un numero elevato di batteri circolanti.

Utilizzando l'analisi trascrittomica, il **CD36** risulta la molecola chiave alla base della fusione sinciziale e ridotto la suscettibilità alle infezioni.



La perdita di contatto con le cellule parenchimali nella nicchia fibrotica porta le **KC** residenti nei sinusoidi a perdere identità e funzione. Poiché il rifornimento di **KC** nei sinusoidi rarefatti avrebbe

poco scopo, i monociti seguono la formazione di vasi collaterali che bypassano i sinusoidi, dove formano sincizi simili a **KC** che hanno la capacità di catturare i batteri dal flusso sanguigno.

Pertanto, il disadattamento di **KC** all'interno di un ambiente di nicchia fibrotica alterato viene salvato dai monociti che formano sincizi simili a **KC** per catturare i batteri. Queste strutture cellulari possono svolgere un ruolo evolutivo fondamentale che consente ai mammiferi di resistere a gravi danni cronici al fegato.

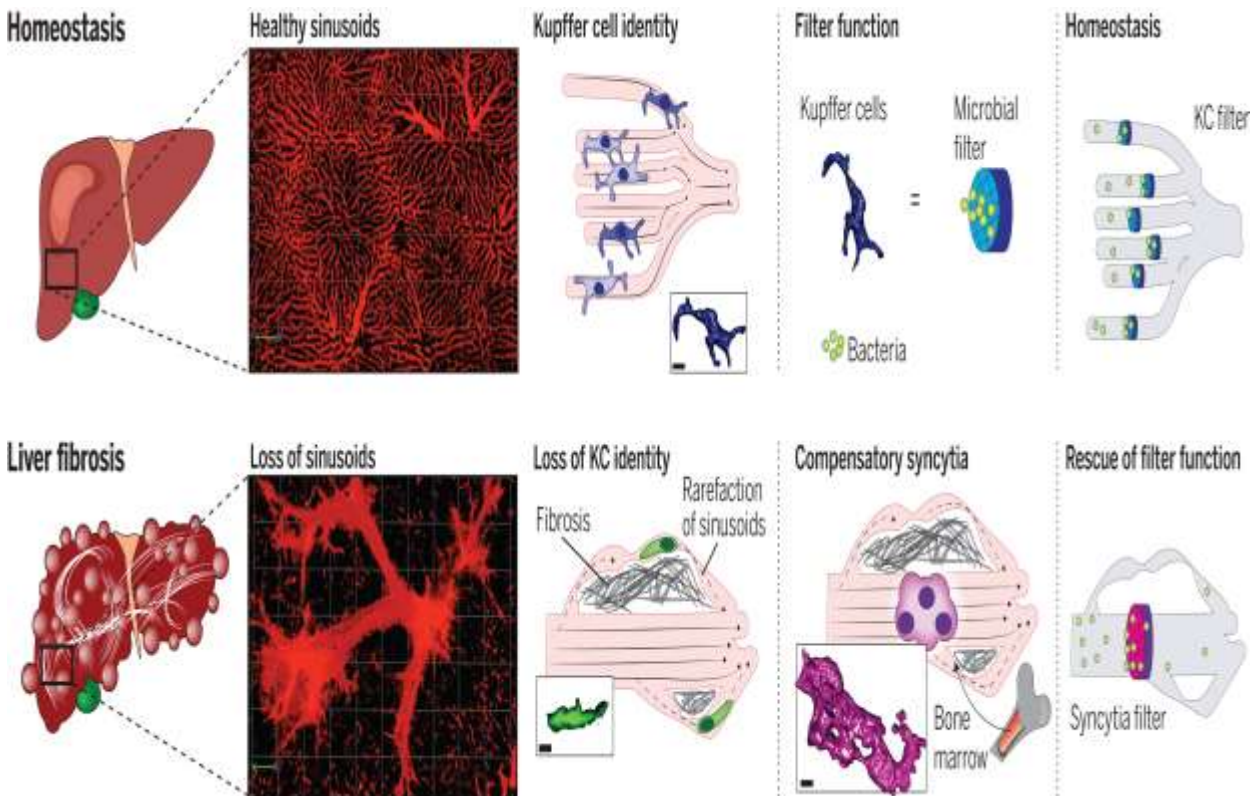
In sintesi

La fibrosi ha costretto le **KC** a perdere il contatto con le cellule parenchimali, sottoregolando l'"identità KC", rendendole incapaci di eliminare i batteri.

I **commensali microbionici** hanno stimolato il reclutamento di monociti attraverso il **CD44** in un compartimento vascolare spazialmente distinto.

Lì, i monociti reclutati formavano grandi aggregati di cellule multinucleate (sincizi) che esprimono **marcatori fenotipici KC** e mostravano una maggiore capacità di cattura batterica.

Adattamento delle cellule di Kupffer nella malattia epatica fibrotica.



Nei fegati sani, le KC risiedono nei sinusoidi e catturano rapidamente gli agenti patogeni trasmessi dal sangue. Nella fibrosi epatica, i sinusoidi sono rarefatti, determinando una redistribuzione della circolazione attraverso i vasi collaterali ad alto flusso. I KC perdono di conseguenza la loro identità e funzione. I monociti quindi seminano vasi più grandi e formano sincizi simili a KC con la maggiore capacità di catturare batteri, fornendo un adattamento di salvataggio alla perdita di KC indotta dalla fibrosi.

COMIRNATY



Questa foto diffusa da PFIZER ieri **12 settembre** da mostra fiale monodose del vaccino COVID aggiornato per adulti dell'azienda. Le autorità di regolamentazione statunitensi hanno approvato i vaccini COVID-19 aggiornati di Pfizer e Moderna, vaccini volti ad aumentare la protezione questo autunno e inverno. La decisione della Food and Drug Administration di **lunedì 11 settembre 2023** fa parte di un cambiamento per trattare gli aggiornamenti autunnali del vaccino COVID-19 in modo molto simile a un vaccino antinfluenzale annuale.

Oggi 13 settembre un comitato consultivo del CDC emetterà raccomandazioni su chi ha più bisogno delle iniezioni aggiornate. Le vaccinazioni potrebbero iniziare più tardi questa settimana e nella stessa visita potranno essere somministrati sia il vaccino anti-COVID-19 che quello antinfluenzale.

Un terzo produttore di vaccini, Novavax, ha affermato che il suo vaccino aggiornato è ancora in fase di revisione da parte della FDA. In Italia la vaccinazione non prima di ottobre.