

28. Settembre

Un vaccino inverso

Non essendo mai modellato in modo definitivo, l'uomo ospita il suo contrario.

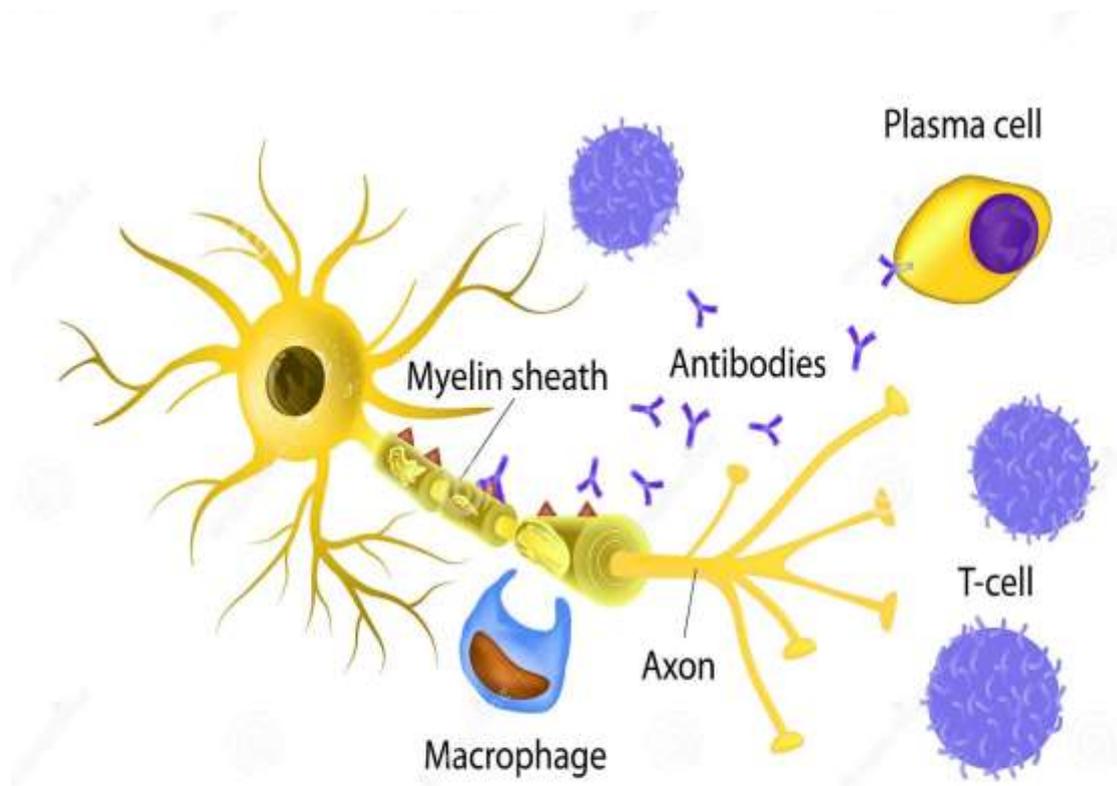
René Char,

Fogli di Hypnos, 1946

Il sistema immunitario risponde a molecole – o parti di esse – note come antigeni. Nella maggior parte dei casi provengono da invasori pericolosi come virus e batteri. Ma alcune cellule immunitarie reagiscono agli antigeni self, molecole delle nostre stesse cellule. E nelle malattie autoimmuni, queste cellule immunitarie sbagliate si rivolgono contro i tessuti dei pazienti.

Da più di 50 anni i ricercatori cercano di fermare questa guerra interna ripristinando la tolleranza dell'organismo ai propri antigeni. Sono riusciti a sperimentare animali.

*Nei topi con una condizione simile alla SM chiamata **encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE)**, ad esempio, il sistema immunitario attacca l'isolamento mielinico attorno ai nervi. L'iniezione di frammenti di proteina mielinica nei roditori induce il loro sistema immunitario a lasciare intatta la mielina.*



Ma ad oggi nessuna strategia di induzione della tolleranza ha funzionato abbastanza bene nelle persone da ricevere l'approvazione come terapia.

I vaccini irritano il sistema immunitario contro gli invasori patogeni. Ma nelle malattie autoimmuni, il sistema immunitario diventa il nemico. Gli scienziati hanno ora trovato un modo

per reprimere questa risposta autodistruttiva nei topi legando gli zuccheri alle molecole che provocano le cellule immunitarie.

Questo mese I ricercatori del *Comitato per l'immunologia, Università di Chicago*, hanno presentato su *Nature Biomedical Engineering* un **vaccino inverso** che potrebbe potenzialmente portare a nuovi modi per combattere le malattie autoimmuni come **la sclerosi multipla (SM) e il lupus**.

Tremain AC et al

Synthetically glycosylated antigens for the antigen-specific suppression of established immune responses.

Nat Biomed Eng. 2023 Sep;7(9):1142-1155.

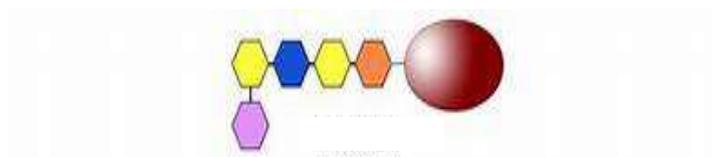
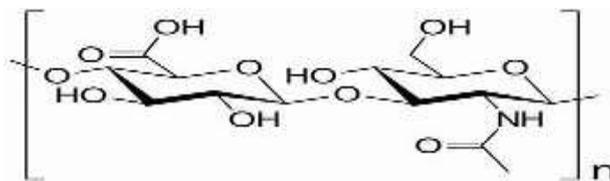


Il team guidato dall'immunoingegnere **Jeffrey Hubbell**, dall'immunologo **Andrew Tremain** e dall'ingegnere biomedico **Rachel Wallace** dell'*Università di Chicago* ha esplorato un nuovo approccio: dirigere potenziali autoantigeni al fegato.

L'organo è fondamentale per stabilire la tolleranza. Le cellule immunitarie raccolgono gli antigeni self e poi soffocano le cellule T che potrebbero colpire queste molecole. I ricercatori hanno trovato un modo per indirizzare gli antigeni verso il fegato fissandoli a una catena di zuccheri

Le risposte antigene-specifiche stabilite nelle cellule T effettrici e nelle cellule T della memoria possono essere soppresse da e coniugato all'antigene tramite un linker autoimmolativo che consente la dissociazione dell'antigene sull'endocitosi e la sua presentazione nell'ambiente immunoregolatorio.

polimero glicosilato con N-acetilgalattosamina (pGal)



antigene pGal

La terapia con **antigene pGal** induce tolleranza antigene-specifica in un modello murino di encefalomielite autoimmune sperimentale (con morte cellulare programmata-1 e il ligando co-inibitore CD276 che guida le risposte tollerogeniche), così come la soppressione delle risposte antigene-specifiche alla vaccinazione contro un virus dell'immunodeficienza scimmiesca basato sul DNA nei primati non umani.

I mostrano che la terapia con **antigene pGal** invoca meccanismi di tolleranza immunitaria per risolvere le risposte infiammatorie delle cellule T antigene-specifiche e suggeriscono che la terapia potrebbe essere applicabile a tutte le malattie autoimmuni.

Quando i ricercatori iniettano una proteina dell'albume nei topi, normalmente stimola una forte reazione immunitaria. Per valutare la capacità del loro approccio, Hubbell e colleghi si sono innanzitutto chiesti se potesse frenare questa risposta. Il team ha iniettato la proteina nei topi e poi ha somministrato agli animali tre dosi dell'antigene legato alla catena dello zucchero.

Quando gli scienziati hanno successivamente analizzato i linfonodi e la milza dei roditori, hanno scoperto che il vaccino inverso eliminava e sopprimeva le cellule T che prendevano di mira la proteina. Questi cambiamenti "lavorano tutti insieme per ristabilire l'equilibrio immunitario",

Ma la risposta immunitaria alla proteina dell'uovo non è una reazione autoimmune. Quindi il team ha poi studiato se l'approccio funzionasse contro l'EAE, che i ricercatori possono indurre nei topi. Gli scienziati hanno scoperto che un vaccino inverso composto dalla catena dello zucchero che trasporta un frammento di una proteina mielinica ha impedito ai topi di sviluppare la malattia.

E una combinazione zucchero-antigene che prendeva di mira una diversa proteina mielinica ha prevenuto le ricadute nei topi con una versione di EAE che assomiglia a una forma di SM i cui sintomi vanno e vengono.



L'immunologa **Jane Buckner** del *Benaroya Research Institute* definisce "un buon primo passo", ma aggiunge che i meccanismi che producono la tolleranza rimangono poco compresi.

Una società co-fondata da Hubbell ha recentemente condotto uno studio di fase 1 per stabilire la sicurezza di questo approccio nelle persone affette da celiachia, il cui sistema immunitario reagisce in modo eccessivo al glutine nel pane e in altri alimenti. I pazienti non hanno avuto effetti collaterali gravi e i risultati hanno suggerito che il trattamento ha ridotto i sintomi.

L'azienda ha ora avviato uno studio di fase 2 su pazienti celiaci per raccogliere ulteriori dati sull'efficacia, nonché uno studio di fase 1 su una combinazione a base di mielina in pazienti con SM.



Lawrence Steinman, un neuroimmunologo della Stanford Medicine ritiene che il lavoro propone “un nuovo modo interessante” per disinnescare attacchi immunitari potenzialmente autodistruttivi tolleranza nei pazienti, afferma Steinman. “Ma spero che un giorno qualcuno riuscirà a farlo bene e a cambiare il mondo.”

Le rocce di Bennu

*potrebbero rivelare le origini della materia organica
e l'evoluzione del Sistema Solare*



La maggior parte dei piccoli asteroidi che entrano nell'atmosfera terrestre terminano la loro caduta con una violenza urlante e infuocata. Ma oggi, dopo essersi staccata dalla navicella spaziale OSIRIS-REx della NASA, una capsula che trasportava campioni di asteroidi è scesa dolcemente con il paracadute prima di atterrare nel deserto dello Utah. La tazza di ciottoli e sabbia trasportata, il culmine di 7 anni di sforzi e 1 miliardo di dollari di spese, è solo il terzo campione di un asteroide mai restituito alla Terra, ed è il più grande carico di materiale extraterrestre che la NASA ha raccolto dai tempi della Luna dell'Apollo. missioni. Gli scienziati affermano che promette di offrire nuove conoscenze sul sistema solare primordiale e su come fu preparato il terreno per la vita sulla Terra.