

17. ottobre

I macrofagi MHCII regolano il funzionamento delle barriere ematoencefaliche ed ematocerebrospinale

Una barriera è fatta di idee, non di cose.
Mark Cane

Le **malattie neuroinfettive** sono tra le malattie più devastanti e possono causare grave morbilità e mortalità

Cain MD et al. *Mechanisms of Pathogen Invasion into the Central Nervous System.* *Neuron.* 2019 Sep 4;103(5):771-783.

Per mantenere un ambiente del sistema nervoso centrale (SNC) immuno-privilegiato, molteplici barriere anatomiche, tra cui la **barriera emato-encefalica (BBB)** e la **barriera emato-cerebrospinale (CSF) (BCSFB)**, proteggono il sistema nervoso centrale

Engelhardt B et al. *Fluids and barriers of the CNS establish immune privilege by confining immune surveillance to a two-walled castle moat surrounding the CNS castle.* *Fluids Barriers CNS.* 2011 Jan 18;8(1):4.

Nonostante le molteplici barriere che coprono il sistema nervoso centrale, i patogeni sistemici talvolta invadono il sistema nervoso centrale e si propagano, determinando un traffico incontrollato di cellule immunitarie nel sistema nervoso centrale quindi importante esplorare i meccanismi alla base di come e dove i patogeni sistemici superano le barriere del sistema nervoso centrale.

Dando SJ et al. *Pathogens penetrating the central nervous system: infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion.* *Clin Microbiol Rev.* 2014 Oct;27(4):691-726.

È necessaria *una soglia minima* di agenti patogeni nel flusso sanguigno per causare l'invasione meningea; tuttavia, il percorso seguito dai patogeni che penetrano nel sistema nervoso centrale non è stato chiarito con precisione.

Gran parte delle ricerche sono concentrate sugli *spazi perivascolari delle leptomeningi e del plesso coroideo (CP)* come siti primari di ingresso del virus sistemico nel sistema nervoso centrale, ma i risultati erano basati su campioni umani o modelli umani con malattia in progressione che prevedevano l'iniezione di agenti patogeni nel cervello che non riflettono la via naturale dell'infezione.

Coueuil M et al *A journey into the brain: insight into how bacterial pathogens cross blood-brain barriers.* *Nat Rev Microbiol.* 2017 Mar;15(3):149-159.

Inoltre, nonostante il notevole carico di malattia con sequele neurologiche a lungo termine nella **meningite neonatale**, non è ancora chiaro il motivo per cui i neonati siano più suscettibili alle infezioni del sistema nervoso centrale con agenti patogeni che normalmente non riescono a raggiungere il sistema nervoso centrale negli adulti.

Stevens JP et al. *Long term outcome of neonatal meningitis.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 May;88(3):F179-84.

Sono state suggerite diverse cause presumibili, tra cui l'esposizione diretta al canale del parto ricco di agenti patogeni, l'immatunità delle barriere del sistema nervoso centrale nei neonati e l'immunità cellulare e umorale non stabilita, ma i principali fattori che contribuiscono all'elevata suscettibilità sono poco conosciuti.

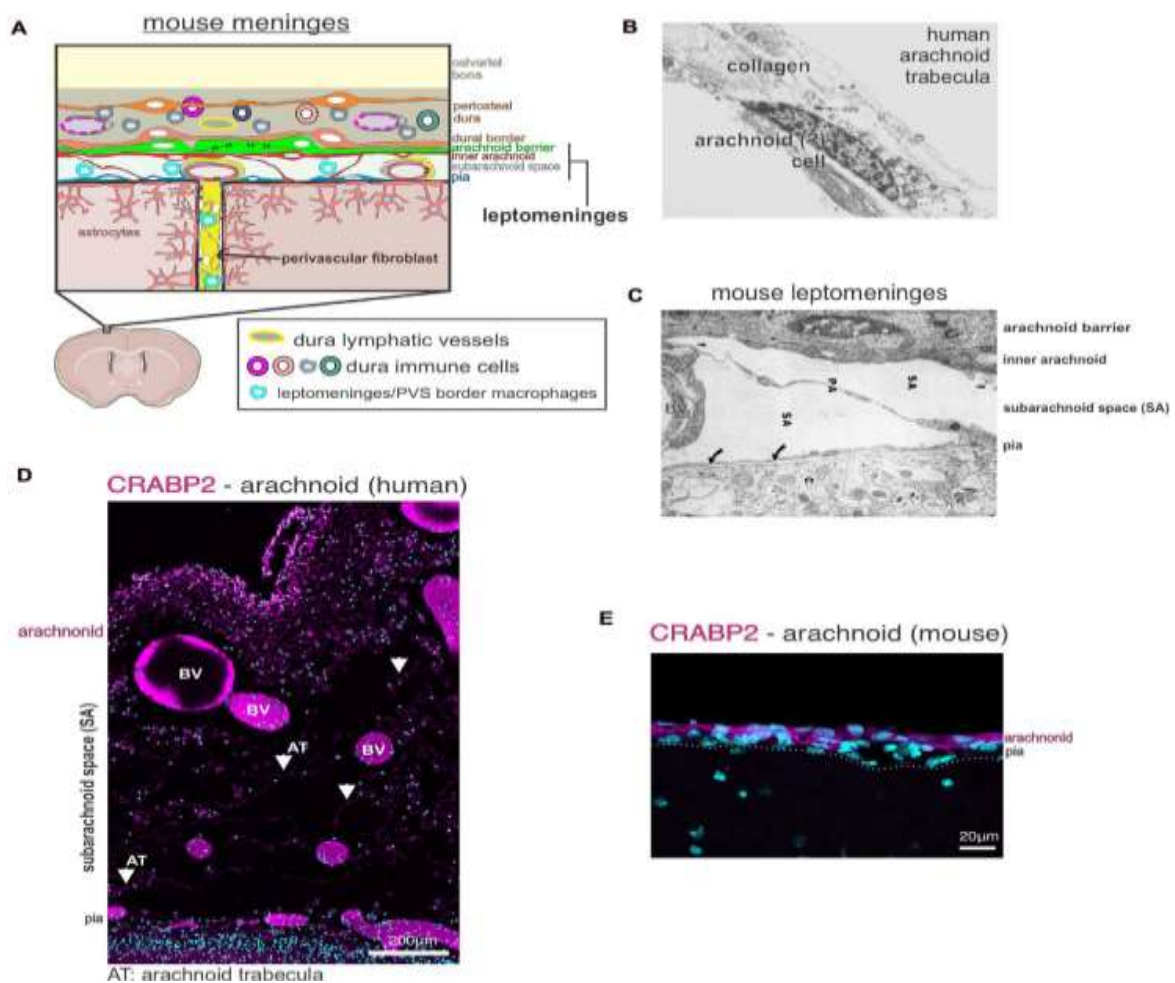
I confini del sistema nervoso centrale – meningi, CP e midollo osseo del cranio – costituiscono una barriera funzionale alle interfacce del sistema nervoso centrale, con cellule immunitarie residenti

che pattugliano vigile i confini del sistema nervoso centrale. Ricerche recenti hanno portato a una comprensione più profonda ed estesa dell'immunosorveglianza del sistema nervoso centrale

Croese T et al. Immune cell compartmentalization for brain surveillance and protection. Nat Immunol. 2021 Sep;22(9):1083-1092.

Ciascun tessuto del bordo del sistema nervoso centrale è compartimentato e modellato come una nicchia immunologica distinta per l'immunosorveglianza del sistema nervoso centrale in condizioni normali. Tra questi tessuti di confine, il CP e le leptomeningi sono tradizionalmente noti per fungere da gateway per le cellule immunitarie e gli agenti patogeni. In confronto, la dura madre (dura) è stata considerata un tessuto periferico fisicamente separato dal sistema nervoso centrale dalla stretta barriera aracnoidea

Struttura delle meningi ed eterogeneità cellulare



(A) Schema della composizione cellulare e della struttura delle meningi del topo e dello spazio perivascolare contiguo.

(B) Immagine al microscopio elettronico di una trabecola aracnoidea umana, le strutture di fibrille di collagene che si estendono su tutto lo spazio sub-aracnoideo. Una cellula, potenzialmente un aracnoide, è visibile associata alla fibrilla di collagene.

(C) Immagine al microscopio elettronico delle leptomeningi del topo, un processo cellulare "pia-aracnoideo" (PA) che si estende nello spazio subaracnoideo (SA) contenente i vasi sanguigni (BV). Le cellule dell'aracnoide interna sono immediatamente adiacenti allo strato cellulare della barriera aracnoidea, che contiene microfibrille (f) di materiale della matrice extracellulare

(D) Immagine di immunofluorescenza delle leptomeningi fetali umane nel solco silviano etichettate con CRABP2 (magenta) e DAPI (ciano). L'immunoreattività di CRABP2 nelle meningi è limitata allo strato aracnoideo e alle cellule associate alla trabecola aracnoidea (AT) nello spazio subaracnoideo (SA). BV, vasi sanguigni.

(E) Immagini di immunofluorescenza delle leptomeningi del topo al giorno 14 postnatale etichettate con CRABP2 (magenta) e DAPI (ciano). L'immunoreattività di CRABP2 è osservata nelle cellule dello strato aracnoideo ma non nelle cellule localizzate nella pia.

Da:

Derk J et al. *Living on the Edge of the CNS: Meninges Cell Diversity in Health and Disease. Front Cell Neurosci. 2021 Jul 1;15:703944.*

Tuttavia, prove emergenti evidenziano la dura madre come un sito strategico chiave di sorveglianza immunitaria per il sistema nervoso centrale



Il team del *Center for Brain Immunology and Glia (BIG), Washington University* coordinato da **Justin Rustenhoven** ha dimostrato che le cellule immunitarie lungo i seni venosi della dura madre fungono da hub per la trasmissione degli antigeni derivati dal sistema nervoso centrale. Inoltre, le cellule immunitarie adattative antigene-specifiche del SNC presenti sulla dura madre svolgono un ruolo fondamentale nell'aggravare le malattie autoimmuni del SNC

Rustenhoven J et al. *Functional characterization of the dural sinuses as a neuroimmune interface. Cell. 2021 Feb 18;184(4):1000-1016.e27.*

Tuttavia, vi è qualche controversia circa il ruolo del sistema immunitario durale nella patogenesi delle malattie autoimmuni del SNC: non solo il traffico di cellule T antigene-specifiche del SNC è limitato alle leptomeningi, ma gli antigeni del SNC non sono nemmeno molto accessibili alla dura. Considerando la posizione periferica della dura, è importante chiarire le risposte specifiche del sistema immunitario durale ai patogeni sistemici. Sebbene le cellule immunitarie adattative, come le plasmacellule del seno venoso durale, proteggano dalle infezioni fungine, la comprensione di come le cellule immunitarie innate rispondono ai patogeni periferici è stata sfuggente.

I macrofagi associati al confine - cellule immunitarie innate che funzionano nella difesa dell'ospite e mantengono l'omeostasi dei tessuti - includono i macrofagi del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHCII) α e MHCII β e sono ampiamente distribuiti nei tessuti di confine del sistema nervoso centrale



Un recente rapporto del team del *Myeloid Cell Immunology Laboratory, VIB Center for Inflammation Research, Brussels, Belgium*; diretto da **Karen De Vlamincq** dimostra che i macrofagi associati al confine fungono da barriera immunitaria per la protezione del sistema nervoso centrale, ma successivamente facilitano l'infiltrazione dei monociti attraverso i tessuti del confine del sistema nervoso centrale quando il parassita *Trypanosoma brucei* invade i tessuti del confine. Tuttavia, il modo in cui i macrofagi associati al confine modellano e stabiliscono le barriere immunitarie innate cellulari e funzionali in questi tessuti è poco compreso.

Karen De Vlamincq K et al. *Differential plasticity and fate of brain-resident and recruited macrophages during the onset and resolution of neuroinflammation. Immunity. 2022 Nov 8;55(11):2085-2102.e9.*



Il team del *KAIST Graduate School of Medical Science and Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon* diretto da Young-Chan Kim Ieri ha pubblicato il report

Kim YC et al

Immaturity of immune cells around the dural venous sinuses contributes to viral meningoencephalitis in neonates.

Sci Immunol. 2023 Oct 13;8(88):eadg6155.

Che dimostra come i macrofagi MHCII hi nel seno perivenoso all'interno della dura madre svolgono un ruolo cruciale nel prevenire la propagazione del virus nel sistema nervoso centrale durante l'infezione sistemica precoce. Vengono reclutati dinamicamente nel seno perivenoso dalla circolazione sistemica in modo dipendente dalla molecola di adesione durante il periodo postnatale. L'immaturità di questa barriera immunitaria nel seno perivenoso consente l'ingresso di agenti patogeni dalla circolazione sistemica al sistema nervoso centrale nei topi neonati.

Utilizzando il ceppo Armstrong del virus della coriomeningite linfocitica (LCMV) per studiare la propagazione del virus nel sistema nervoso centrale durante l'infezione sistemica, dimostriamo che la mortalità nei topi neonatali, ma non negli adulti, è elevata dopo l'infezione. Il virus si propagava estesamente dalla regione del seno perivenoso della dura madre alle leptomeningi, al plesso coroideo e alla corteccia cerebrale. Sebbene la barriera strutturale dei tessuti di confine del sistema nervoso centrale sia paragonabile tra neonati e adulti, la colorazione con immunofluorescenza e le analisi di sequenziamento dell'RNA di singole cellule hanno rivelato che le cellule immunitarie durali neonatali sono immature e composte prevalentemente da macrofagi CD206 hi, con il complesso maggiore di istocompatibilità di

classe II (MHCII) cioè i macrofagi sono rari. Negli adulti, tuttavia, le cellule immunitarie del seno perivenoso sono state arricchite in macrofagi MHCII specializzati nella produzione di molecole antivirali e chemochine rispetto ai macrofagi CD206 e hanno protetto il sistema nervoso centrale dall'invasione virale sistemica. I nostri risultati chiariscono come i patogeni sistemici entrano nel sistema nervoso centrale attraverso i suoi tessuti marginali e come la barriera immunitaria nella regione del seno perivenoso della dura madre blocca l'accesso dei patogeni al sistema nervoso centrale.

Il lavoro suggerisce che i macrofagi MHCII della dura madre svolgono un ruolo cruciale nel prevenire l'infezione precoce del sistema nervoso centrale attivando la segnalazione mediata dall'interferone di tipo 1 prima della comparsa di cellule T antigene-specifiche. Queste cellule mieloidi si trovano principalmente lungo il seno venoso della dura e vengono reclutate dinamicamente dopo la nascita.

Caratteristiche distinte delle EC del seno venoso contribuiscono al reclutamento preferenziale di cellule immunitarie e alla creazione di una barriera immunitaria distinta sulla dura. L'insufficiente istituzione della barriera immunitaria nel perisinus a causa dell'imaturità (nei neonati) o della soppressione del reclutamento di macrofagi MHCII è sufficiente per consentire l'ingresso di LCMV nel sistema nervoso centrale dalla circolazione sistemica

I risultati forniscono informazioni preziose sul meccanismo alla base dell'elevata suscettibilità dei neonati alla meningoencefalite virale.

Sono stati descritti *macrofagi MHCII* lungo il seno venoso della dura come fornitori di protezione all'interno del sistema nervoso centrale contro l'infezione sistemica da LCMV. Queste cellule sono CD206 negative o CD206 basse e vengono reclutate dal sangue circolante in modo dipendente dalla molecola di adesione dei leucociti, non solo nei neonati e negli adulti. La barriera immunitaria del perisinus costituita da questi macrofagi MHCII sembra dotata di segnali costitutivi mediati dall'interferone di tipo 1.

In sintesi, lo studio rivela che nell'infezione virale sistemica, l'imaturità della barriera immunitaria innata del perisinus costituita principalmente da macrofagi MHCII consente l'ingresso del virus nel sistema nervoso centrale dalla dura, causando meningoencefalite fatale nei topi neonati. Stabilire e mantenere la barriera immunitaria innata è fondamentale per prevenire la meningite indotta da virus e le infezioni del sistema nervoso centrale.