

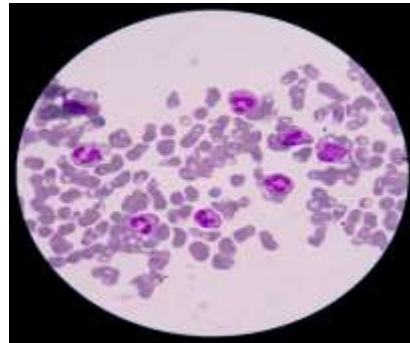
12. Novembre

Sepsi neonatale: il significato della migrazione inversa delle cellule di Kupffer nei sinusoidi epatici

*Oggi siamo quello che siamo,
non perché nella preistoria non ci fossero i migranti,
ma perché non c'era nessuno a fermarli.*

Circa 2 milioni di bambini di età inferiore ai 5 anni muoiono ogni anno a causa di infezioni e, sorprendentemente, il 50% di queste morti si verifica nei neonati

Oza S et al. Neonatal cause-of-death estimates for the early and late neonatal periods for 194 countries: 2000-2013. Bull World Health Organ. 2015 Jan 1;93(1):19-28.



Alla nascita, il sistema immunitario dei neonati (da 1 a 28 giorni negli esseri umani (da 1 a 7 giorni nei topi) è fondamentalmente diverso da quello degli adulti

Kollmann TR et al. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. Immunity. 2017 Mar 21;46(3):350-363.

Ciò determina notevoli differenze nella suscettibilità alle infezioni del flusso sanguigno nei neonati. Dopo la fase neonatale, i tassi di mortalità dovuti alle infezioni diminuiscono fortemente, suggerendo un cambiamento fondamentale nel sistema immunitario

Due principali specie batteriche,

***Escherichia coli* (*E. coli*)**

***Streptococcus* di gruppo B (GBS; *Streptococcus agalactiae*)**

sono responsabili della maggior parte dei casi di infezione neonatale che si manifestano come infezioni del flusso sanguigno (sepsi) e portano alla meningite sebbene anche altri patogeni possano contribuire.

Verani JR et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36. PMID: 21088663.

Mentre esiste un trattamento profilattico per la GBS , **non esiste una terapia preventiva disponibile per l'*E. coli*** , in parte perché esistono innumerevoli sierotipi e perché questo batterio onnipresente è ospitato dal microbioma commensale umano.

Gli antibiotici sono usati per trattare le infezioni *da E. coli* nei neonati, ma **una somministrazione profilattica a tutti i neonati**

- distruggerebbe la flora microbica commensale critica
- causerebbe alterazioni durature nell'immunità
- renderebbe i neonati più suscettibili alle infezioni dopo la sospensione degli antibiotici

Deshmukh HS et al The microbiota regulates neutrophil homeostasis and host resistance to Escherichia coli K1 sepsis in neonatal mice. Nat Med. 2014 May;20(5):524-30.

Nonostante le differenze nel tasso di infezione tra neonati e adulti, sono state condotte pochissime ricerche su neonati umani o topi. Le infezioni del torrente sanguigno sono state ampiamente studiate nei topi adulti e la somministrazione endovenosa di *E. coli* e di molti altri ceppi batterici **non determina** una disseminazione uniforme in tutti gli organi.

La clearance di primo passaggio dell'*E. coli* trasportato dal sangue avviene all'interno del fegato, limitando la disseminazione ad altri organi

Burkhard R et al Sex-hormone-driven innate antibodies protect females and infants against EPEC infection. Nat Immunol. 2018 Oct;19(10):1100-1111.

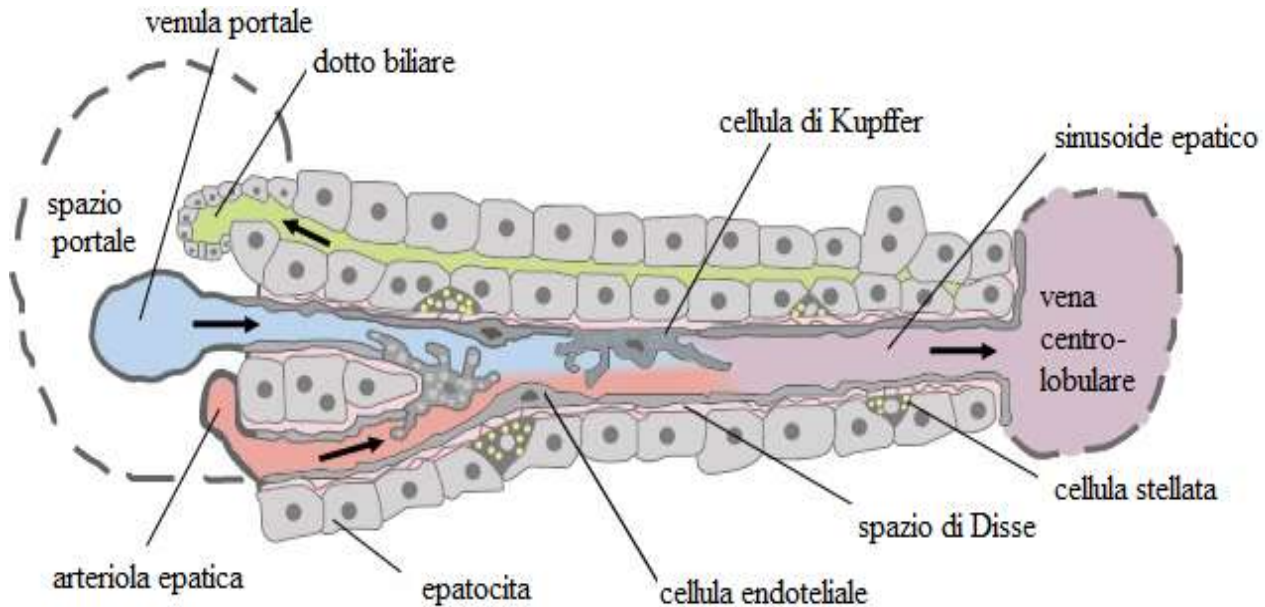


La microscopia intravitale ha identificato una popolazione di macrofagi residenti nel fegato, le **cellule di Kupffer (KC)** che risiedono all'interno dei sinusoidi e sequestrano quasi tutti i batteri che scorrono nel torrente sanguigno

Questo contatto vitale dei batteri con la superficie delle **KC** consente la successiva fagocitosi mediata dal complemento canonico e dai recettori delle immunoglobuline non identificati
Zeng Z et al Functions as a Macrophage Pattern Recognition Receptor to Directly Bind and Capture Blood-Borne Gram-Positive Bacteria. Cell Host Microbe. 2016 Jul 13;20(1):99-106.

La rimozione specifica dei **KC** dai sinusoidi dei topi adulti porta a una disseminazione batterica incontrollata e a un aumento della mortalità [Pertanto, la posizione intravascolare dei KC è fondamentale per prevenire la disseminazione batterica nel flusso sanguigno verso altri organi.](#)

Lopes ME et al. Susceptibility to Infections During Acute Liver Injury Depends on Transient Disruption of Liver Macrophage Niche. Front Immunol. 2022 Jul 28;13:892114.



I **KC** si sviluppano da **progenitori eritromieloidi (EMP)** che invadono e colonizzano il fegato fetale intorno all'8.5° giorno embrionale (E8.5) in poi. Questi **EMP** localizzati nel parenchima epatico subiscono un programma di differenziazione coordinato che include la regolazione positiva di fattori di trascrizione specifici dei macrofagi, chemiochine, fagocitosi e recettori scavenger.

During Acute Liver Injury Depends on Transient Disruption of Liver Macrophage Niche. Front Immunol. 2022 Jul 28;13:892114.

Molte di queste cellule lasciano il fegato fetale e seminano diversi organi dove acquisiscono fenotipi tessuto-specifici. Negli adulti, la firma tessuto-specifica dei KC include l'espressione dei **fattori di trascrizione**

Nr1h3 (Lxra), Spic, Id1 e Id3,

che possono essere fatti risalire a E10.5

Allo stesso modo, negli esseri umani, i progenitori del sacco vitellino e dell'aorta-gonade-mesonefro colonizzano il fegato fetale e danno origine a cellule con una firma KC già a partire dalla settima settimana postconcezionale (PCW)

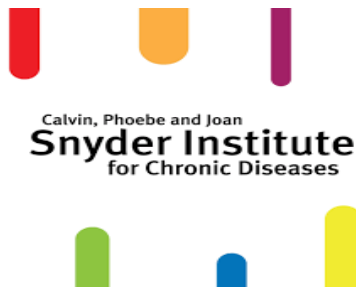
Holt PG et al. The development of the immune system during pregnancy and early life. Allergy. 2000 Aug;55(8):688-97.

I **KC** risiedono nel parenchima epatico fetale e sono distinti dai macrofagi VCAM-1+, CD169+ e recettore dell'eritropoietina (EPOR)+ isola eritroblastica (EBI) che supportano l'eritropoiesi, localizzati anche nel parenchima epatico fetale sia di topi che di esseri umani

Dato che il programma KC è stabilito prima della nascita, i KC dovrebbero essere in grado di entrare nei sinusoidi per eliminare i batteri del flusso sanguigno.

Lopez BG et al. Characterization of Kupffer cells in livers of developing mice. Comp Hepatol. 2011 Jul 12;10(1):2.

I ricercatori del **Calvin, Phoebe e Joan Snyder Institute for Chronic Diseases** dell'Università di Calgary



hanno esaminato i KC nel loro ambiente neonatale e identificato un parenchima critico per lo spostamento intravascolare nei primi giorni dopo la nascita, il che potrebbe spiegare il notevole aumento della suscettibilità alle infezioni del flusso sanguigno e la considerevole mortalità nei neonati.

Nel report:

Araujo David B et al

Kupffer cell reverse migration into the liver sinusoids mitigates neonatal sepsis and meningitis.

Sci Immunol. 2024 Nov;9(101):eadq9704.

Hanno sviluppato un imaging intravitale quantitativo di topi di 1 giorno di vita combinato con trascrittomica, manipolazione genetica e test di infezione in vivo per valutare la maggiore suscettibilità dei neonati alle infezioni del flusso sanguigno.

Mentre i KC di 1 giorno di vita erano più bravi a catturare *Escherichia coli* in vitro, **è stata identificata una finestra critica di 1 settimana dopo il parto quando i KC hanno un accesso limitato al sangue e devono traslocare dal parenchima epatico nei sinusoidi.**

La migrazione dei KC era **indipendente dal microbioma** ma dipendeva dal **fattore inibitorio della migrazione dei macrofagi (MIF) e dal suo recettore CD74** e dalla **molecola di adesione CD44**.

Questi dati consentono di definire un modello di **semina dei macrofagi** progenitori dei sinusoidi epatici tramite un processo di **trasmigrazione inversa dal parenchima epatico**.

Considerazioni e riflessioni sul lavoro

La suscettibilità neonatale alle infezioni batteriche è direttamente correlata all'accesso limitato al flusso sanguigno delle KC alla nascita e che queste cellule subiscono un cambiamento fondamentale nella posizione entro la prima settimana di vita.

Dopo nascita, le KC richiedono una trasmigrazione inversa dal parenchima epatico ai sinusoidi, dove svolgono la funzione critica di sterilizzare il sangue da qualsiasi patogeno.

La rilocalizzazione non è stata indotta dall'introduzione di un microbioma commensale e sembra essere un percorso autonomo che richiede la molecola di adesione CD44 e un'enigmatica citochina MIF che lega CD74. Ne consegue che MIF potrebbe potenzialmente agire come chemioattrattivo per i KC neonatali. Tuttavia, il recettore MIF CD74 non ha evidenti proprietà di segnalazione ed è quindi improbabile che funzioni come un recettore canonico della chemiochina.

Una popolazione di macrofagi progenitori rimane nel parenchima epatico fetale, dove attivano vari percorsi di trascrizione specifici del fegato e assumono molte delle caratteristiche dei KC epatici, ma devono comunque trasferirsi nel lume sinusoidale per svolgere le loro funzioni. Dato che ci sono stati numerosi cambiamenti trascrizionali dei KC nei primi 7 giorni, è plausibile che, oltre alla traslocazione nei sinusoidi, anche la regolazione positiva di una molecola antimicrobica potrebbe contribuire a una migliore eliminazione di *E. coli*.

Conclusioni

La sepsi neonatale e la meningite rimangono un problema enorme e permane un'esigenza clinica insoddisfatta, in particolare per le infezioni indotte da *E. coli*.

Il filtro principale per E. coli non si è ancora trasferito nel lume sinusoidale dove può eliminare questa infezione. Ciò si estenderebbe ai neonati prematuri, che probabilmente avrebbero un deficit ancora maggiore in questo processo di filtraggio.

Suggerimenti

Chiarire i meccanismi molecolari che sono alla base della traslocazione dei KC nei sinusoidi nei neonati potrebbe aprire modalità di trattamento innovative. Ad esempio, si potrebbe potenzialmente aumentare l'espressione di CD44 e CD74 nei KC alla nascita, combinata con lo sviluppo di agonisti MIF che potrebbero funzionare per indurre i KC nei sinusoidi per una migliore eradicazione dei patogeni circolanti e la prevenzione della sepsi e della meningite indotte da *E. coli*.

Il crollo degli interventi chirurgici bariatrici nell'era del GLP-1



Secondo uno studio condotto dai ricercatori della *Harvard Medical School di Boston e del Brigham and Women's Hospital*, tra il 2022 e il 2023 le prescrizioni di **farmaci GLP-1** sono aumentate del **132,6%**, mentre i tassi di chirurgia bariatrica sono diminuiti del **25,6%**.

I risultati offrono un quadro più chiaro di come la crescente popolarità dei farmaci dimagranti **GLP-1** stia influenzando la domanda di interventi di chirurgia bariatrica, che sono da tempo considerati il trattamento di riferimento per la perdita di peso.



Lo studio fornisce una delle prime stime nazionali del calo nell'utilizzo della chirurgia bariatrica metabolica tra i pazienti con assicurazione privata, corrispondente al crescente utilizzo dei farmaci anti-RA GLP-1 di successo", ha affermato in un comunicato stampa il dott. **Thomas Tsai**, autore principale dello studio e chirurgo bariatrico metabolico presso il Brigham and Women's Hospital di Boston.

Lo studio, pubblicato il 25 ottobre su JAMA Network Open, si basa su un campione nazionale di dati di richieste di risarcimento assicurativo di oltre 17 milioni di adulti con assicurazione privata.

Utilizzando il set di dati, i ricercatori hanno identificato pazienti con diagnosi di obesità che non avevano il diabete nel 2022 e nel 2023 e hanno confrontato la quota di pazienti a cui erano stati prescritti farmaci GLP-1 con quelli sottoposti a chirurgia bariatrica metabolica.

Tra i pazienti obesi, circa il **95%** non ha ricevuto nessuna delle due forme di trattamento, il che evidenzia le diffuse difficoltà di accesso, hanno affermato i ricercatori.

I risultati aggiungono prove empiriche a una tendenza su cui i chirurghi hanno iniziato a richiamare l'attenzione all'inizio di quest'anno.



A giugno, Vizient ha pubblicato un rapporto che stimava che i tassi di chirurgia bariatrica per pazienti ricoverati scenderanno del 15% entro il 2034 a causa dell'ingresso sul mercato di più farmaci per la perdita di peso e dell'aumento dei volumi di chirurgia ambulatoriale.

In termini di confronto dei costi, diversi studi suggeriscono che gli interventi di chirurgia bariatrica potrebbero essere più convenienti nel lungo periodo, nonostante il costo iniziale sia compreso tra \$ 15.000 e \$ 23.000.