

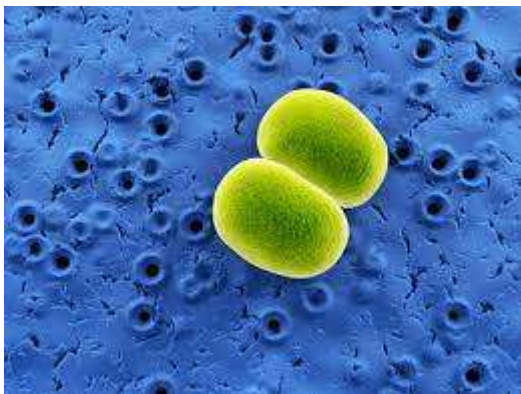
11. Febbraio

L'immunità anticipatoria cutanea Il colpo di stato di Musk

*Le previsioni sono estremamente difficili.
Specialmente sul futuro.*

Niels Bohr

Il microbiota colonizza ogni sito barriera e controlla ampiamente la fisiologia dell'ospite. Tuttavia, quando non sono controllati, i *coloni microbici* possono anche promuovere l'infiammazione e indurre infezioni sistemiche. Le strategie uniche utilizzate in ogni tessuto barriera per controllare la coesistenza dell'ospite con il suo microbiota rimangono in gran parte elusive



L'onnipresente colono cutaneo universale *Staphylococcus epidermidis* cutaneo universale che non causa malattie manifeste, genera una risposta delle cellule T CD8+ nella pelle che può funzionare in siti distanti. Nonostante un riconoscimento diffuso di *nicchie di cellule B* in siti di barriera come polmoni e intestino, l'assenza di tali strutture nella pelle ha suggerito che le cellule B potrebbero non essere indotte nella pelle. In assenza di un'infezione, questo *programma immunitario anti-commensale* non è ben definito, limitando così la nostra capacità di sfruttarlo terapeuticamente.



Il team del **Metaorganism Immunity Section, Laboratory of Host Immunity and Microbiome** del National Institute of Allergy and Infectious Diseases nel rept

Gribonika I et al.

***Skin autonomous antibody production
regulates host-microbiota interactions.***

Nature. 2024 Dec 11.

Evidenza che nella pelle, la simbiosi ospite-microbiota dipende dalla capacità della pelle di agire come un **organo linfoide autonomo**.

In particolare, un incontro con un nuovo commensale della pelle promuove due risposte parallele, entrambe sotto il controllo delle cellule di Langerhans.

Da un lato, i commensali della pelle inducono la formazione di **centri germinali classici** nel linfonodo associati alle risposte anticorpali immunoglobuline G1 (IgG1) e IgG3. D'altro canto, la colonizzazione microbica porta anche allo sviluppo di **organi linfoidi terziari** nella pelle che possono sostenere localmente le risposte IgG2b e IgG2c.

Questi fenomeni sono supportati dalla capacità **delle cellule T regolatrici di convertirsi in cellule T follicolari helper**.

La produzione autonoma di anticorpi da parte della pelle è sufficiente per controllare la biomassa microbica locale, così come la successiva infezione sistemica con lo stesso microrganismo. Nel complesso, questi risultati rivelano una compartimentazione delle risposte umorali al microbiota che consente il controllo sia della simbiosi microbica che della potenziale patogenesi.



Stanford | Bioengineering
Schools of Engineering & Medicine

Il team del **Department of Bioengineering, Stanford**

University nel report

Bousbaine D et al.

Discovery and engineering of the antibody response against a prominent skin commensal. bioRxiv [Preprint].

2024 Jan 23:2024.01.23.576900.

ha dimostrato che *Staphylococcus epidermidis* induce anche una risposta anticorpale potente, duratura e specifica che è conservata negli esseri umani e nei primati non umani.

Una serie di mutanti della parete cellulare di *S. epidermidis* ha rivelato che la **proteina di superficie cellulare Aap** è un bersaglio predominante.

Colonizzando i topi con un ceppo di *S. epidermidis* in cui il **dominio parallelo β -elica di Aap** è sostituito dal **frammento C della tossina tetanica**, è possibile indurre **una potente risposta anticorpale neutralizzante** che protegge i topi da una sfida letale.

Un ceppo simile di *S. epidermidis* che esprime una chimera **Aap-SpyCatcher** può essere coniugato con immunogeni ricombinanti; il commensale marcato risultante provoca alti titoli di anticorpi in condizioni di colonizzazione fisiologica, inclusa una robusta risposta IgA nella mucosa nasale.

In sintesi l'immunità a un comune *colono cutaneo* comporta una risposta coordinata delle **cellule T e B**, quest'ultima delle quali può essere reindirizzata contro i patogeni come una nuova forma di vaccinazione topica.

Questi risultati sono in linea con il paradigma dell' "**immunità anticipatoria**", che il corpo predispone alla inevitabile violazione della funzione di barriera che consentirebbe a un commensale cutaneo di causare una malattia.

Il colpo di stato amministrativo di Musk



Ma forse la più immediata delle azioni di Musk finora è la rapida chiusura dell'Agenzia statunitense per lo sviluppo internazionale (USAID) e la decimazione del settore degli aiuti esteri degli Stati Uniti.

L'USAID è stata creata dall'ordine esecutivo del presidente John F. Kennedy nel 1961 e in seguito istituita come agenzia indipendente dal Congresso. Solo il Congresso ha il potere di abolirla. Come afferma un rapporto del Congressional Research Service pubblicato lunedì, "Poiché il Congresso ha istituito l'USAID come ente indipendente (definito in 5 USC 104) all'interno del ramo esecutivo, il Presidente non ha l'autorità di abolirla; sarebbe necessaria l'autorizzazione del Congresso per abolire, spostare o consolidare l'USAID". Ma questa restrizione legale non ha impedito a Musk e al suo team di giovani ingegneri DOGE di mettere in congedo i dipendenti federali o di licenziarli direttamente. Le porte dell'USAID sono state chiuse e tutto il personale internazionale ha ricevuto l'ordine di chiudere le proprie missioni e tornare a casa.

Charlie Warzel ha scritto sull'Atlantic che le azioni di Musk sono state "**nient'altro che un colpo di stato amministrativo**". Durante una protesta di mercoledì fuori dal Campidoglio per denunciare la chiusura, Sara Jacobs, una rappresentante della California, ha definito le azioni di Musk "**illegali**" e "**un colpo di stato**". I dipendenti dell'USAID hanno esposto cartelli che denunciavano Musk e scandivano "**Fermiamo il colpo di stato!**"

Alcuni funzionari temono che la chiusura dell'USAID possa rallentare la risposta alle epidemie in corso di Ebola in Uganda e del virus Marburg in Tanzania. L'USAID e il CDC hanno collaborato nel 2022 a uno sforzo riuscito per limitare la diffusione di un'epidemia di Ebola in Uganda.

Un periodo di revisione per l'allineamento del lavoro esistente in una nuova amministrazione non è una novità. Un congelamento di tutti i finanziamenti durante il periodo di revisione è senza precedenti. I dipendenti USAID erano pronti ad adattare i progetti per concentrarsi sulle priorità della nuova amministrazione. Poi è arrivato Elon Musk.

Soft power e percezione pubblica. Lo scopo degli aiuti esteri è spesso frainteso da ampi segmenti dell'elettorato statunitense. L'USAID è stata fondata negli anni '60 sotto John F. Kennedy per contrastare l'influenza sovietica attraverso l'assistenza estera durante la Guerra Fredda. L'obiettivo era quello di fornire assistenza umanitaria ad altri paesi che avrebbero generato buona volontà per gli Stati Uniti.

Gli aiuti esteri avvantaggiano anche le aziende americane. L'anno scorso, uno studio sulla rivista Public Administration and Development ha scoperto che gli aiuti esteri aumentano il commercio bilaterale tra il paese donatore e quello beneficiario, in particolare in America Latina. **"Ad esempio, gli Stati Uniti hanno aumentato il loro commercio bilaterale con i paesi beneficiari, guadagnando 8 \$ in esportazioni per ogni dollaro aggiuntivo speso in aiuti esteri"**, ha scritto la ricercatrice della University of South Florida Laura Mendez.

Le percezioni popolari del valore e del costo degli aiuti esteri sono spesso errate. Un sondaggio del 2015 ha rilevato che, in media, gli americani ritenevano che gli aiuti esteri costituissero più del 30 per cento del bilancio federale. Solo il 3 per cento ha risposto correttamente che gli Stati Uniti spendono meno dell'1 per cento del loro bilancio federale in aiuti esteri.

"Chiunque vi dica che possiamo tagliare gli aiuti esteri e che questo ci porterà all'equilibrio vi sta mentendo" Gli aiuti esteri sono meno dell'1 per cento del nostro bilancio.

Legalmente, ci vorrebbe un atto del Congresso per chiudere o apportare modifiche all'USAID, incluso spostarlo sotto l'ombrello del Dipartimento di Stato. Ma questo non ha fermato Musk o, ora, Rubio.

Il sito web dell'USAID è stato cancellato e ora riporta un avviso a tutto il personale dell'USAID che sono in congedo amministrativo e che le missioni internazionali saranno chiuse.

Licenziamenti di massa. Le implicazioni a lungo termine della chiusura saranno di vasta portata. Giovedì, il team di Marco Rubio ha condiviso il suo piano per ridurre lo staff USAID **da 14.000 persone a meno di 300**. USAID non solo fornisce interventi medici salvavita e impiega direttamente migliaia di americani, ma è anche un agente catalizzatore per l'industria degli aiuti esteri.

Non sono solo i dipendenti USAID a essere licenziati. Gran parte del lavoro di USAID è esternalizzato a grandi aziende che competono per i contratti. Lavorano con partner locali in tutto il mondo per implementare programmi con la direzione e la guida di USAID.

Anche programmi che erano popolari sotto la prima amministrazione Trump, come Power Africa, che semplificava i progetti infrastrutturali legati all'energia in tutta l'Africa, sono stati congelati.

Ora, tutte queste aziende stanno licenziando personale e interrompendo il lavoro. La natura improvvisa e brusca del congelamento crea un vuoto dove prima c'erano gli aiuti esteri degli Stati Uniti. Gli esperti temono che la Cina possa intervenire per colmare il vuoto, un'azione che cedrebbe l'influenza americana a una nazione rivale.

La Cina sta costruendo infrastrutture in tutta l'Africa come parte della sua Belt and Road Initiative, e la Russia sta costruendo basi militari in aree sottosviluppate in tutto il mondo. In assenza di una presenza americana, molti paesi non avranno altra scelta che rivolgersi agli avversari dell'America per ricevere assistenza. "Devono ancora trovare un modo per farlo".

Elon Musk, il cui patrimonio netto è quasi 10 volte il budget annuale dell'USAID, ha detto che vorrebbe implementare il " bilancio a base zero " presso l'agenzia, un processo che riduce ogni voce di bilancio a zero, per poi discutere su quale di esse debba essere ripristinata. Nella sua chiamata di lunedì, Musk ha detto che se qualcosa si rivelasse utile, potrebbe sempre essere riattivata.

Ciò che non viene detto quando si implementa un approccio come il bilancio a base zero nel settore degli aiuti esteri è che il risultato dello spegnimento di tutto sarà morte, malattie e conflitti, disastri che altrimenti potrebbero non essere mai accaduti. È un modo inimmaginabilmente insensibile e miope di vedere gli aiuti esteri. Anche se ai programmi fosse consentito di riprendere dopo il congelamento di 90 giorni, gran parte del danno, non solo ai destinatari dell'assistenza USAID, ma all'influenza degli Stati Uniti nel mondo, sarebbe già stato fatto.

Intanto le **scuole di medicina** denunciano i tagli alla ricerca: l'Associazione delle facoltà di medicina americane, che rappresenta le scuole di medicina e circa 500 sistemi sanitari accademici, sta sollecitando l'amministrazione Trump ad annullare la decisione di limitare significativamente i finanziamenti che gli istituti di ricerca ricevono per i costi indiretti dei progetti di ricerca.

La decisione di Trump "ridurrà la capacità di ricerca del Paese, rallentando il progresso scientifico e privando pazienti, famiglie e comunità in tutto il Paese di nuovi trattamenti, diagnosi e interventi preventivi".

"Ogni americano ha beneficiato della ricerca medica supportata dal NIH condotta presso scuole di medicina, sistemi sanitari accademici e ospedali universitari in tutto il paese. Ogni americano sarà danneggiato dall'indebolimento di questa partnership di lunga data tra istituzioni accademiche e governo federale".

In una dichiarazione, la **Children's Hospital Association**, che rappresenta oltre 200 ospedali pediatrici in tutto il Paese, ha affermato che le nuove linee guida sui costi indiretti "**limiteranno l'accesso dei pazienti a trattamenti sanitari e diagnostici efficaci e, se implementate nella loro attuale formulazione, comprometteranno la nostra capacità di ricerca medica e metteranno a rischio la competitività globale della nazione in ambito sanitario**".