

29 marzo

Trattare la neuro-infiammazione attraverso la mucosa nasale

*Che hai fatto al naso?
L'ho usato per rompere il pugno a un tizio.*
dal film Slevin Patto criminale



Il **trauma cranico (TBI)** è una delle principali cause di morte e disabilità, con costi sia diretti che indiretti

Taylor CA et al. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths - United States, 2007 and 2013. MMWR Surveill Summ. 2017 Mar 17;66(9):1-16.

Il **TBI** è implicato nella morbilità a lungo termine, inclusi deficit motori, declino cognitivo e comorbilità mediche a lungo termine e neurodegenerazione

Izzy S et al. Long-term risk of cardiovascular disease after traumatic brain injury: screening and prevention. Lancet Neurol. 2023 Oct;22(10):959-970.

La neuroinfiammazione svolge un ruolo cruciale nel **trauma cranico (TBI)**, contribuendo sia al danno che al recupero, ma non esiste una terapia efficace per attenuare il danno al sistema nervoso centrale (SNC) e promuovere il recupero **dopo TBI**. I trattamenti attuali si concentrano principalmente sull'intervento chirurgico precoce per limitare l'espansione dell'ematoma e sulla terapia di supporto; tuttavia, ci sono pochi interventi farmacologici per ridurre le sequele cognitive a lungo termine post-lesione

Helmick K et al. Members of Consensus Conference. Cognitive rehabilitation for military personnel with mild traumatic brain injury and chronic post-concussional disorder: Results of April 2009 consensus conference. NeuroRehabilitation. 2010;26(3):239-55..

Il **TBI** induce una lesione meccanica primaria seguita da una risposta biochimica e cellulare secondaria che contribuisce al deterioramento neurologico .

Algattas H et al Traumatic Brain Injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury. Int J Mol Sci. 2013 Dec 30;15(1):309-41.

In modo critico, la **neuroinfiammazione** è uno dei meccanismi chiave implicati sia nella fase acuta che in quella cronica del TBI e, come tale, è stata identificata come un fattore importante e potenzialmente modificabile di lesione secondaria in studi sia sugli animali che sull'uomo

Schimmel SJ et al. Neuroinflammation in traumatic brain injury: A chronic response to an acute injury. Brain Circ. 2017 Jul-Sep;3(3):135-142.

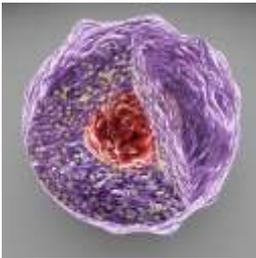
Il TBI determina lesioni secondarie tramite l'attivazione della microglia residente, l'induzione del rilascio di citochine e il reclutamento di monociti o linfociti circolanti nel SNC, che amplifica ulteriormente l'infiammazione patologica

Jassam YN, Izzy S, Whalen M, McGavern DB, El Khoury J. Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: Time for a Paradigm Shift. Neuron. 2017 Sep 13;95(6):1246-1265.

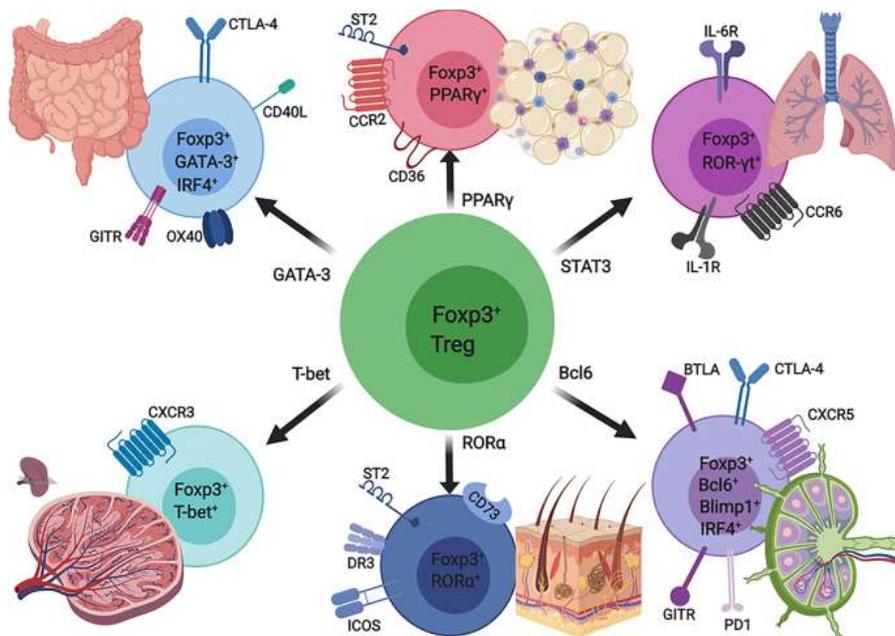
Nonostante le chiare implicazioni cliniche, nessun trattamento mira specificamente a questo processo neuroinfiammatorio, in parte a causa dei meccanismi molecolari e cellulari in gran parte sconosciuti che portano a deficit neurologici dopo TBI

Simon DW et al. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. Nat Rev Neurol. 2017 Mar;13(3):171-191.

Pertanto, l'identificazione di nuove terapie per affrontare l'infiammazione cronica del SNC dopo TBI rappresenta un'importante esigenza insoddisfatta.



Le cellule T regolatrici FoxP3⁺ (cellule T_{reg}) rappresentano un sottoinsieme cruciale di cellule T CD4⁺ che modulano e limitano le risposte infiammatorie aderenti
Sakaguchi S et al. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell. 2008 May 30;133(5):775-87.



Esiste un crescente corpo di prove che mostra che le cellule T reg FoxP3⁺ svolgono un ruolo critico nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria e nella soppressione delle risposte immunitarie in diverse malattie neurologiche acute

Olson KE et al. The potential for treg-enhancing therapies in nervous system pathologies. Clin Exp Immunol. 2023 Mar 16;211(2):108-121.

Sperimentalmente, l'esaurimento delle cellule T reg FoxP3⁺ nei topi con lesioni da impatto corticale controllato (CCI) porta a un aumento dell'infiltrazione delle cellule T, a un'aumentata astrogliosi reattiva e a un peggioramento dei deficit motori .

Krämer TJ et al. Depletion of regulatory T cells increases T cell brain infiltration, reactive astrogliosis, and interferon-γ gene expression in acute experimental traumatic brain injury. J Neuroinflammation. 2019 Aug 5;16(1):163.

Al contrario, è stato dimostrato che l'espansione delle cellule **T_{reg} CD4⁺ FoxP3⁺** tramite trattamento con IL-2 migliora i risultati nei modelli animali di TBI . Negli esseri umani con TBI, il livello di cellule **T_{reg} CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺** è correlato positivamente con i risultati clinici .

Li M et al, Role of regulatory T cell in clinical outcome of traumatic brain injury. Chin Med J (Engl). 2015 Apr 20;128(8):1072-8.

Nel complesso, questi studi suggeriscono che l'induzione delle **cellule T_{reg}** rappresenta un approccio promettente per il trattamento del trauma cranico.

Il sistema immunitario della mucosa è un organo tollerogenico unico che fornisce un metodo fisiologico per indurre le **cellule T_{reg}** ed è clinicamente interessante a causa della sua apparente mancanza di tossicità.

I ricercatori del **Immunology of Brain Injury Program**, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School,



ha studiato l'induzione delle cellule T_{reg} tramite la somministrazione nasale di **anticorpo monoclonale anti-CD3 (aCD3 mAb)** e ha mostrato gli effetti migliorativi dell'aCD3 nasale sia nei modelli di malattia autoimmune e malattia di Alzheimer

-Wu HY et al. Nasal anti-CD3 antibody ameliorates lupus by inducing an IL-10-secreting CD4⁺ CD25⁻ LAP⁺ regulatory T cell and is associated with down-regulation of IL-17⁺ CD4⁺ ICOS⁺ CXCR5⁺ follicular helper T cells. J Immunol. 2008 Nov 1;181(9):6038-50.

-Lopes JR et al. Nasal administration of anti-CD3 monoclonal antibody ameliorates disease in a mouse model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Sep 12;120(37):e2309221120.

nel report :

Izzy S et al.

Nasal anti-CD3 monoclonal antibody ameliorates traumatic brain injury, enhances microglial phagocytosis and reduces neuroinflammation via IL-10-dependent Treg-microglia crosstalk.

Nat Neurosci. 2025 Mar;28(3):499-516.

Un **anticorpo monoclonale anti-CD3** nasale migliora il trauma cranico, aumenta la fagocitosi microgliale e riduce la neuroinfiammazione tramite il **crosstalk T_{reg} microglia** dipendente da **IL-10** microglia.

L' aCD3 influenza e modula nei modelli TBI rilevanti le risposte immunitarie del SNC sia sistemiche che locali.

Di conseguenza è stato dimostrato che **l'aCD3 nasale** induce **cellule FoxP3⁺ T_{reg}** , che migliorano il TBI modulando l'immunità innata del SNC, potenziando la fagocitosi della microglia e migliorando i risultati neuropatologici e comportamentali post-lesione in modo dipendente da **IL-10**.

Questi risultati evidenziano un nuovo approccio basato sull'immunità per il trattamento del TBI e potenzialmente di altri tipi di lesione cerebrale acuta.

La somministrazione nasale di un *anticorpo monoclonale anti-CD3* ha migliorato il danno al SNC e i deficit comportamentali in un modello murino di TBI contusivo. *L'anti-CD3 nasale* ha indotto una popolazione di cellule **T regolatrici produttrici di interleuchina (IL)-10 (cellule T_{reg})** che sono migrate verso il cervello e hanno stretto contatto con la microglia.

Le **cellule T_{reg}** hanno ridotto direttamente l'infiammazione cronica della microglia e hanno regolato la loro funzione fagocitaria in modo dipendente da IL-10. Il blocco del recettore IL-10 a livello globale o specifico sulla microglia in vivo ha annullato gli effetti benefici dell'anti-CD3 nasale.

Tuttavia, il trasferimento adottivo di cellule T_{reg} che producono IL-10 nei topi con lesioni cerebrali traumatiche ha ripristinato questi effetti benefici migliorando la capacità fagocitaria della microglia e riducendo la neuroinfiammazione indotta dalla microglia. Questi risultati suggeriscono che l'anti-CD3 nasale rappresenta un nuovo promettente approccio terapeutico per il trattamento delle lesioni cerebrali traumatiche e potenzialmente di altre forme di lesioni cerebrali acute.

La terapia anti-CD3 nasale promette di curare i traumi cranici **riducendo la neuroinfiammazione** e favorendo il recupero nei topi. Induce cellule T regolatrici che producono **interleuchina-10**, che potenziano l'attività fagocitaria microgliale e riducono l'infiammazione cronica, favorendo potenzialmente la riparazione cerebrale.

TRUMPandemia

L'incompetenza pericolosa

Mentre un'epidemia di morbillo continua a diffondersi in Texas e negli stati limitrofi, il 25 marzo le autorità sanitarie attraverso il *New York Times* hanno messo in guardia contro l'uso della **vitamina A** come trattamento alternativo alla vaccinazione

L'epidemia di morbillo in Texas ha raggiunto i 327 casi da fine gennaio, un aumento di 18 dalla fine della scorsa settimana, secondo il Dipartimento della Salute del Texas. La contea di Gaines è al centro dell'epidemia, con 226 casi, mentre 43 casi sono stati segnalati nel New Mexico e nove in Oklahoma, inclusi due casi probabili.

Due pazienti in Texas erano completamente vaccinati; 325 non erano vaccinati o il loro stato è sconosciuto. Finora, 40 persone sono state ricoverate in ospedale e un bambino non vaccinato è morto.

I medici del West Texas hanno iniziato a curare pazienti affetti da morbillo che presentavano segni di danni al fegato dopo aver assunto dosi elevate di **vitamina A da integratori di olio di fegato di merluzzo**, una terapia alternativa approvata dagli scettici dei vaccini, tra cui il segretario dell'HHS **Robert F. Kennedy Jr.** che affronta la vaccinologia con un misto di *genio straordinario e ingenua incompetenza* al punto tale che è arduo distinguerle.

I medici che hanno in cura i pazienti a Lubbock, in Texas, hanno affermato di aver curato una manciata di bambini non vaccinati a cui era stata somministrata così tanta vitamina A da aver riportato danni al fegato.

Il 24 marzo, l'**Organizzazione Panamericana della Sanità** ha pubblicato una rapida valutazione del rischio di morbillo nelle Americhe e ha affermato che il rischio complessivo per i paesi con bassa copertura vaccinale è elevato e che i casi sono aumentati di 5,5 volte rispetto allo stesso periodo del 2024.

Viatico: *Non attribuire mai al "male" ciò che puoi assegnare all'incompetenza. (Harlan Ellison)*