

5. dicembre

## Cellule linfoidi innate: l'enigma delle cellule ILC2

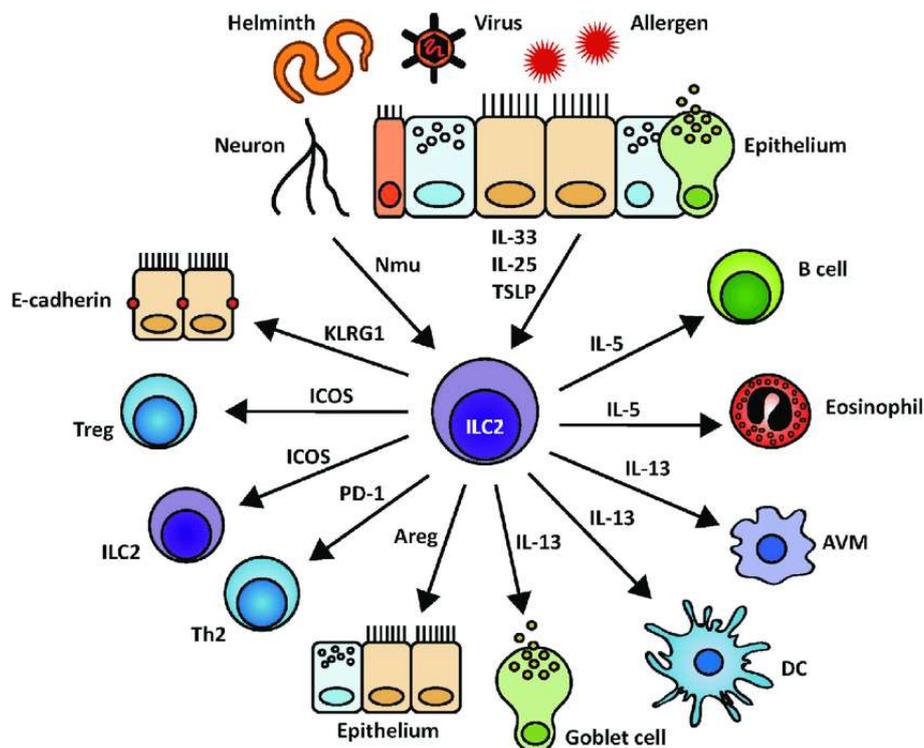
*Tutto è un enigma e la chiave di un enigma è un altro enigma.*

Ralph Waldo Emerson

Le cellule **linfoidi innate (ILC)** sono una famiglia crescente di cellule immunitarie che rispecchiano i fenotipi e le funzioni **delle cellule T**.

Derivate da progenitori **linfoidi comuni (CLP)** in risposta al **danno tissutale patogeno**, gli **ILC** contribuiscono all'immunità attraverso la **secrezione di molecole di segnalazione** e la regolazione delle cellule immunitarie sia innate che adattative.

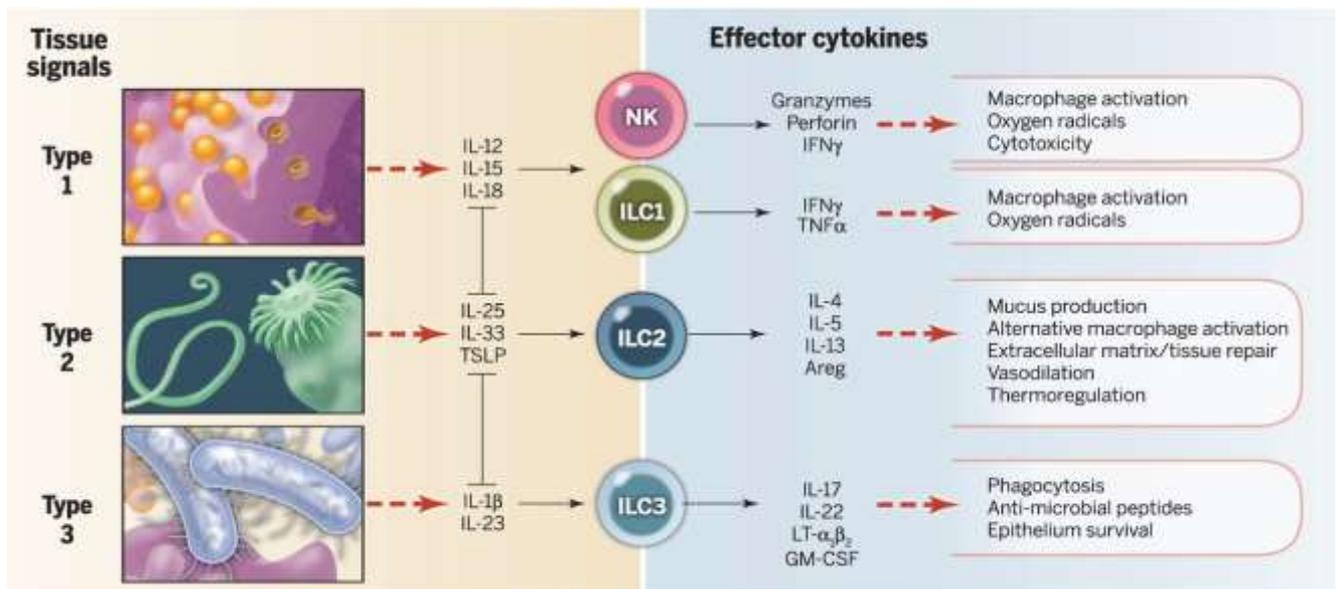
Le **ILC** sono principalmente cellule residenti nei tessuti, presenti sia nei tessuti linfoidi (immuno-associati), sia nei tessuti non linfoidi, e raramente nel sangue. Sono particolarmente abbondanti sulle superfici mucose, svolgendo un ruolo chiave **nell'immunità e nell'omeostasi della mucosa**.



| Cellule linfoidi innate del gruppo 2 (ILC2) e loro interazioni all'interno dell'ambiente polmonare. Le ILC2 sono indotte da citochine di derivazione epiteliale e da altri mediatori biologici come il neuropeptide neuromedina U (NMU). Dopo l'attivazione, ILC2 è in grado di stimolare e comunicare con altre popolazioni cellulari mediante interazioni indirette basate su citochine o mediate da cellula-cellula, incluso il rilascio di IL-5, IL-13 e anfiregulina (Areg) e il legame di KLRG1 a E-caderina.

Le caratteristiche che consentono la loro differenziazione da altre cellule immunitarie includono il normale morfologia linfoide, assenza di recettori per l'antigene riarrangiati trovati sulle cellule T e B (a causa della mancanza del gene RAG) e marcatori fenotipici solitamente presenti sulle cellule mieloidi o dendritiche.

Sulla base della differenza nei percorsi di sviluppo, nel fenotipo e nelle molecole di segnalazione prodotte, nel 2013 le ILC sono state divise in tre gruppi: **1, 2 e 3**, tuttavia, dopo ulteriori indagini, sono ora divise in cinque gruppi: **cellule NK, ILC1, ILC2, ILC3** e cellule induttrici di tessuto linfoide (LTi).



I segnali provenienti da tessuti feriti o infetti si espandono e attivano le cellule **NK, ILC1, ILC2 e ILC3**.

Le funzioni effettrici degli ILC rispecchiano le funzioni delle cellule T CD8+ e CD4+, con la differenza principale che è la pronta attivazione degli ILC e la loro mancanza di selezione ed espansione clonale antigene-dipendente (relativamente lenta).

Gli **ILC** sono implicati in molteplici funzioni fisiologiche, tra cui l'**omeostasi tissutale**, la morfogenesi, il metabolismo, la riparazione e la rigenerazione.

Molti dei loro ruoli sono simili alle **cellule T**, quindi è stato suggerito che siano le controparti innate delle **cellule T**.

La **disregolazione** degli **ILC** può portare a patologie immunitarie come **allergie, asma bronchiale e malattie autoimmuni**.

Le cellule **natural killer (NK)** possono essere considerate le controparti innate delle cellule CD8+ T citotossiche, mentre **ILC1, ILC2 e ILC3** possono rappresentare le controparti innate di CD4+ T helper 1 (T<sub>H</sub>1), T<sub>H</sub>2 e T<sub>H</sub>17 cellule.

Tuttavia, a differenza delle cellule **T**, le **ILC** non esprimono recettori per l'antigene o subiscono selezione clonale ed espansione quando stimolate. Invece, gli **ILC** reagiscono prontamente ai segnali provenienti da tessuti infetti o feriti e producono **una serie di citochine**, che dirigono la risposta immunitaria in via di sviluppo in una che si adatta all'insulto originale.

Pertanto, il potere degli ILC può essere controllato o scatenato per regolare o migliorare le risposte immunitarie nella prevenzione e nella terapia delle malattie.

Come con le **cellule B** e le **cellule T**, le **ILC** si sviluppano dal progenitore linfoide comune, ma fattori di trascrizione dedicati sopprimono il destino delle **cellule B** e **T** e dirigono la generazione dei diversi tipi di **ILC**. I **precursori di ILC** possono migrare dal loro sito primario di produzione nei tessuti infetti e danneggiati, dove completano la loro maturazione, in modo simile alla differenziazione delle cellule *T naïve in T Effettori*.

Le **citochine** prodotte dalle cellule locali così come i ligandi dello stress e i composti batterici e dietetici regolano la maturazione e l'attivazione degli **ILC** in effettori che svolgono un ruolo importante nelle prime risposte immunitarie a patogeni e simbionti, elminti e allergeni. Le **citochine** che producono inducono risposte innate nelle cellule stromali, epiteliali e mieloidi e regolano l'attività delle **cellule dendritiche (DC)**, che svolgono un ruolo centrale nel dialogo tra **ILC** e **cellule T**.

In particolare, gli **ILC** attivano le **DC residenti** nei tessuti per migrare verso i linfonodi, dove suscitano risposte specifiche delle cellule T, che a loro volta regolano gli ILC.

Gli **ILC** regolano anche direttamente le cellule T attraverso la presentazione di antigeni peptidici sul complesso maggiore di istocompatibilità II.

Tuttavia, le **ILC** sono coinvolti anche nell'immunopatologia, Gli **ILC** svolgono anche un ruolo intrigante al di là dell'immunità. Nei tessuti adiposi regolano la termogenesi e prevengono l'infiammazione locale che può portare a sindrome metabolica, **insulino-resistenza e asma associato all'obesità**.

Le funzioni degli **ILC** nel metabolismo dell'ospite sono una nuova area di ricerca che porterà a comprendere come il sistema immunitario sia implicato nelle funzioni dell'ospite non direttamente correlate alla difesa.

Inoltre, gli **ILC** sono coinvolti nelle risposte di riparazione in caso di **infezione e lesione delle cellule epiteliali, delle cellule stromali e delle cellule staminali**.

Un logico passo successivo sarà l'identificazione di molecole che consentano la manipolazione degli **ILC** e l'orchestrazione della risposta immunitaria ottimale dopo la vaccinazione e l'immunoterapia o, al contrario, per bloccare le risposte dannose. La combinazione di una pronta attivazione di ILC con funzioni sia effettrici che regolatorie, con l'espansione delle **cellule B** e **T** antigene-specifiche, dovrebbe portare a nuove e potenti strade nell'immunologia clinica.

**L'immunità protettiva si basa sull'interazione di cellule immunitarie innate e adattative con funzioni complementari e ridondanti.** Le **cellule linfoidi innate (ILC)** sono recentemente emerse come immagini speculari innate residenti nei tessuti **del sistema delle cellule T**, con le quali condividono fattori di trascrizione che specificano il lignaggio e macchinari effettori

Situati sulle superfici barriera, gli **ILC** sono tra i primi soccorritori contro i patogeni invasori e quindi potrebbero potenzialmente determinare l'esito della risposta immunitaria

Le **cellule linfoidi innate (ILC)** si sviluppano da comuni precursori linfoidi ma mancano di recettori per l'antigene somaticamente ricombinati. Risiedono nei tessuti, sono attivati da una varietà di **citochine innate ed epiteliali** (allarmine) e si pensa che guidino lo sviluppo di risposte innate e adattive.

Prove sempre più numerose suggeriscono che possono regolare ulteriori aspetti **dell'omeostasi tissutale**, compresi gli **adattamenti metabolici** a varie perturbazioni.

Esiste una sostanziale sovrapposizione nell'eterogeneità fenotipica e funzionale degli **ILC** e delle loro controparti di cellule **CD4 + T helper**.

I modelli genetici tradizionali non possono discriminare tra **ILC** e il corrispondente sottoinsieme di cellule **T CD4 +**.

La maggior parte degli esperimenti è stata eseguita su topi privi di *immunità adattativa* o con strumenti che interessano più tipi di cellule. Alcuni hanno suggerito che potrebbero essere del tutto superflui.

Gli **ILC** sono stati spesso implicati nei disturbi umani, ma la comprensione delle funzioni **ILC** non ridondanti è una questione chiave irrisolta di grande rilevanza clinica e biologica.

Tuttavia, finora non è stato possibile sezionare i contributi unici degli **ILC** all'immunità protettiva a causa delle limitazioni nel targeting specifico dei sottoinsiemi ILC. Pertanto, tutti i dati disponibili sono stati generati nei topi **privi del sistema immunitario adattativo** o con strumenti che influenzano anche altri sottogruppi di cellule immunitarie. Inoltre, è stato proposto che gli **ILC potrebbero essere superflui** per una corretta risposta immunitaria perché altre cellule immunitarie potrebbero compensare la loro assenza

Un team internazionale del **Department of Microbiology dell' Università di Berlino** coordinato da **Katia Jarick**



potrebbero aver parzialmente superato questo problema grazie alla generazione di un modello murino basato sul ***promotore del recettore 1 della neuromedina U (Nmur1)*** come driver per l'espressione simultanea della ***ricombinasi Cre*** e della ***proteina fluorescente verde***, che consente il targeting genico negli **ILC del gruppo 2 (ILC2)** senza influenzare altri innati e cellule immunitarie adattative.



Utilizzando la delezione genica mediata da Cre di *Id2* e *Gata3* nelle cellule che esprimono *Nmur1*, sono stati generati topi con un **deficit selettivo e specifico di ILC2**, che hanno una conta degli eosinofili ridotta allo stato stazionario e non sono in grado di reclutare eosinofili nelle vie aeree nei modelli di asma allergico. Inoltre, i **topi carenti di ILC2** non montano un'appropriata risposta

immunitaria ed epiteliale di tipo 2, con conseguente profondo difetto nell'espulsione del verme e una risposta immunitaria di tipo 3 non protettiva

[Questi dati rivelano funzioni non ridondanti e critiche per gli ILC2 nelle risposte immunitarie sia fisiologiche che patologiche.](#)

**Jarick KJ et al.** *Non-redundant functions of group 2 innate lymphoid cells.* *Nature.* 2022 Nov;611(7937):794-800.

La fedeltà di questo sistema, tuttavia, [è incerta](#). I team di

**Vania Cardoso** *Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa*

**Cardoso V et al.** [Neuronal regulation of type 2 innate lymphoid cells via neuromedin U.](#) *Nature.* 2017 Sep 14;549(7671):277-281.

**Atonia Wallrap** *Evergrande Center for Immunologic Diseases, Harvard Medical School*

**Wallrapp A et al** [The neuropeptide NMU amplifies ILC2-driven allergic lung inflammation.](#) *Nature.* 2017 Sep 21;549(7672):351-356.

**Christoph Klose** *Jill Roberts Department of Microbiology and Immunology, Weill Cornell*

**Klose CSNet et al.** [The neuropeptide neuromedin U stimulates innate lymphoid cells and type 2 inflammation.](#) *Nature.* 2017 Sep 14;549(7671):282-286.

hanno dimostrato che *Nmur1* non è espresso da cellule TH2 generate in vitro o in cellule TH2 murine indotte da acari della polvere domestica o *N. brasiliensis*.

**Ye Y.** *Respiratory Medicine Unit and NIHR Oxford Biomedical Research Centre, University of Oxford.*

hanno riportato l'espressione sulle cellule TH2 umane circolanti,

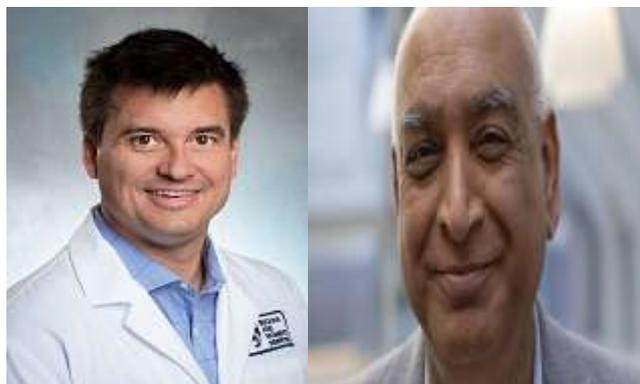
**Ye Y et al.** [Neuromedin U promotes human type 2 immune responses.](#) *Mucosal Immunol.* 2022 May;15(5):990-999.

**Agnieszka Kabat** *Max Planck Institute for Immunobiology and Epigenetics, Freiburg*

Ha dimostrato una espressione riportata su cellule TH2 di memoria residenti nel tessuto adiposo mesenterico murino indotte da *Heligmosomoides polygyrus*. Espressione selettiva di *Nmur1* in ILC2 può essere specifico del contesto. Bisogna fare attenzione quando si maneggia questo nuovo strumento potenzialmente potente.

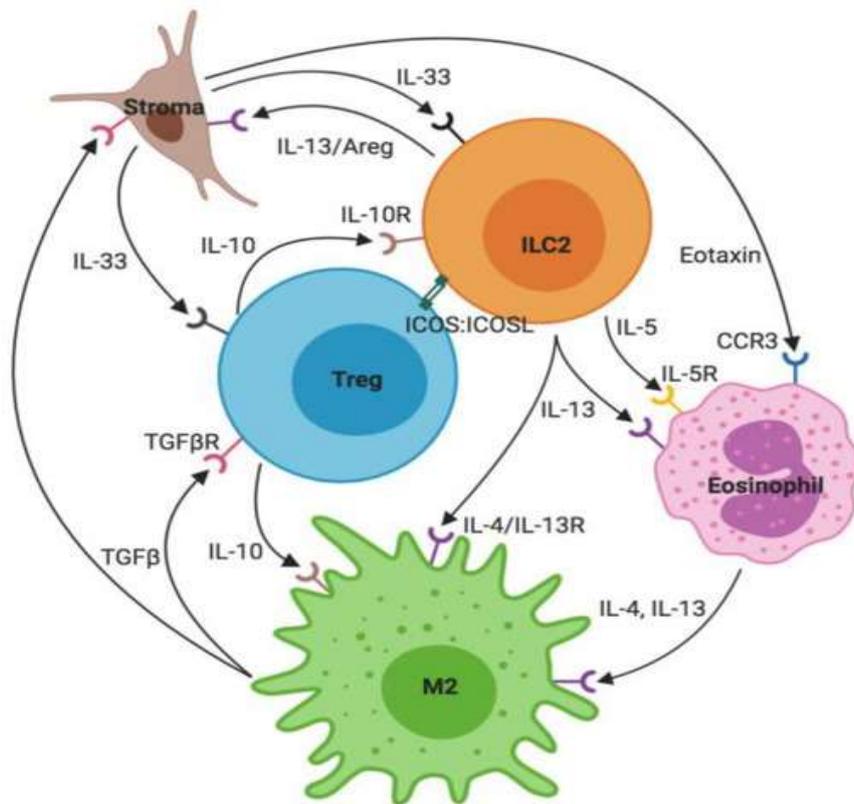
**Kabat AM et al.** [Resident TH2 cells orchestrate adipose tissue remodeling at a site adjacent to infection.](#) *Sci Immunol.* 2022 Oct 21;7(76):eadd3263.

**Di Toro & Pillari** da Harvard e Cambridge



nel report ["ILC2 it, ma non posso promettere nulla"](#) sono giustamente critici su un knockout condizionale che consente la cancellazione delle cellule ILC2 ma che rivela ruoli non ridondanti nel reclutamento di eosinofili e nella clearance di elminti.

**DiToro D, Pillai S.** ["ILC2 it, but I can't promise anything".](#) *Sci Immunol.* 2022 Dec 9;7(78):eadf9313.



## Un anno fa... Baedeker/Replay del 5. Dicembre

*Omicron ha una notevole capacità di re-infettare chi era stato già contagiato*

Non è ancora chiaro come l'emergere della variante Omicron influenzerà la pandemia di COVID19, ma i nuovi dati dal Sudafrica sono preoccupanti. Uno studio pubblicato ieri (4 novembre 21) suggerisce che Omicron sta causando più infezioni nelle persone che si sono riprese da un precedente attacco con il virus, segno che la nuova variante è in grado di sfuggire almeno ad alcune delle difese del sistema immunitario. Il Sudafrica ha già visto tre enormi ondate di COVID-19: una con l'originale SARS-CoV-2, una con la variante Beta, che non ha mai fatto molti progressi al di fuori del paese ed è ora scomparsa, e una con Delta. # Vedi Baedeker : 22Febbraio Una settimana sud-africana. Gli studi hanno evidenziato che una precedente infezione offriva una protezione imperfetta ma significativa contro Beta e Delta, e in molti avevano sperato che l'immunità della popolazione accumulata finora in Sudafrica avrebbe aiutato a smorzare l'ulteriore diffusione di SARS-CoV-2. Gli scienziati oggi temono che le dozzine di mutazioni di Omicron potrebbero aiutarlo a eludere l'immunità. Un'analisi di 35.670 reinfezioni tra quasi 2,8 milioni di test positivi effettuati fino alla fine della scorsa settimana suggerisce che i loro timori sono ampiamente giustificati . Lo studio, anche se non indica se Omicron faccia ammalare le persone, né è stato in grado di esaminare lo stato di vaccinazione delle persone infette. Un'infezione o una vaccinazione precedenti potrebbero comunque offrire una certa protezione da malattie gravi.

**Lo studio** Il team di Juliet Pulliam, epidemiologa presso il Centro di eccellenza sudafricano in modelli e analisi epidemiologiche, ha iniziato a studiare il tasso di reinfezione a gennaio, dopo la comparsa della variante beta. Lo studio presentato ieri dimostra come la nuova variante Omicron ha una sostanziale capacità di reinfezione, ovvero di infettare nuovamente coloro che in precedenza era stati già contagiati da un altro ceppo del coronavirus SARS-CoV-2, come ad esempio le varianti Beta e Delta. La capacità di eludere efficacemente le difese immunitarie, innescate da una precedente infezione naturale, sarebbe riconducibile alle numerose mutazioni che caratterizzano Omicron delle quali ben 32 sono localizzate sulla proteina S o

Spike, il “gancio” sfruttato dal patogeno pandemico per legarsi alle cellule umane, rompere la parete cellulare, riversare l'RNA virale all'interno e avviare così il processo di replicazione che scatena la malattia (COVID-19). Al momento non è ancora chiaro se la fuga immunitaria si determini anche ai danni di chi ha ricevuto il vaccino anti Covid. Tra due settimane saranno disponibili i risultati dei primi test di neutralizzazione condotti sui sieri di vaccinati, con 2 e 3 dosi.

**Cronistoria di una pre stampa** La pre stampa apparsa ieri può a prima domandarsi come stata possibile redarla nel giro di poche ore dall'annuncio della esistenza della variante omicron I ricercatori sud africani sono giunti alle loro conclusioni dopo aver confrontato i tassi di infezioni primarie e reinfezioni in varie fasi della pandemia di COVID-19: quando circolava principalmente la variante Beta, al culmine della diffusione della Delta e nell'ultimo mese, quando la variante Omicron ha iniziato a emergere , in particolar modo nella provincia di Gauteng. Dall'analisi dei dati di sorveglianza raccolti nel periodo compreso tra il 4 marzo del 2020 e il 27 novembre 2021, il team Pulliam aveva rilevato che la variante Omicron determinava un rischio di reinfezione “sostanzialmente superiore” a quello delle varianti Beta e Delta, aumentato rispettivamente durante la seconda e terza ondata di contagi registrata in Sudafrica. In particolare la variante beta sembrava eludere le risposte immunitarie di persone precedentemente infette desunte dai test in vitro. Tuttavia i ricercatori volevano capire meglio quale fosse il comportamento effettivo nel “mondo reale”. Pertanto, utilizzando il data base dei test per SARS-CoV-2 effettuati in Sudafrica, hanno analizzato il numero di reinfezioni, definita come positivo la persistenza della positività dopo più di 90 giorni dall'infezione iniziale . Risultava che durante le “ondate” Beta e Delta si riduceva il rischio di circa la stessa quantità. Dopo che Delta si è “calmata” , i ricercatori hanno riportato i dati in un articolo, che hanno pubblicato come pre stampa il mese scorso. Tuttavia hanno continuato ad aggiornare il loro database.

A ottobre, mentre i tassi complessivi di infezione erano piuttosto bassi, hanno notato qualcosa di strano: il rischio di prime infezioni stava diminuendo, probabilmente a causa di un aumento delle vaccinazioni, mentre il rischio di reinfezione sembrava aumentare drasticamente. All'inizio si è pensato che qualcosa non tornava nei dati e/o con la programmazione degli algoritmi Poi, circa 2 settimane fa, altri segnali indicavano chiaramente che SARS-CoV-2...

**(per continuare vai all'originale)**