

23. febbraio

ILC2 innate promuovono l'infiammazione dei tessuti e sono coinvolte nell'asma allergico

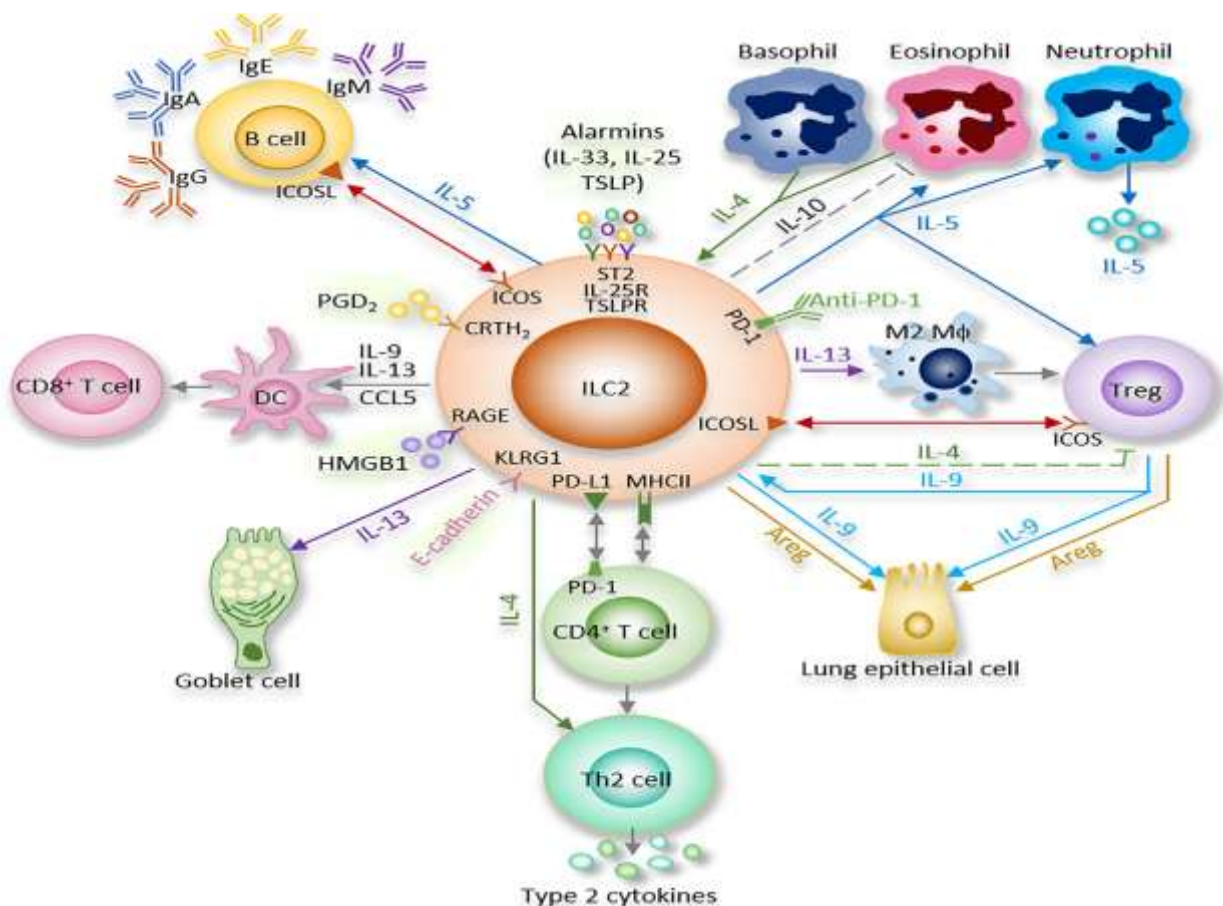
Coinvolgente è chi afferra il corpo così come la mente.

Le cellule linfoidi innate del **gruppo 2 (ILC2)** presenti sulle superfici mucosali dei soggetti con asma e con atopia, sono tra i promotori della **risposta Th2** tipica delle patologie allergiche, stimolando la produzione di significative quantità di **IL-4, IL-5 e IL-13** in risposta ad allergeni.

Svolgono un ruolo fondamentale nell'induzione dell'infiammazione di tipo 2, nella risposta all'infezione parassitaria, nell'omeostasi metabolica e nella riparazione dei tessuti.

Tutte queste attività sono strettamente controllate da complessi sistemi regolatori nel microambiente locale, la cui interruzione può causare vari problemi di salute.

Scenario:



La figura ricavata da **The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms.** (Immunol Rev. 2018 Nov;286(1):37-52. di Kabata H 2018) ricostruisce come la **ILC2** interagisce con altre cellule immunitarie e non immunitarie attraverso una varietà di citochine e mediatori di superficie cellulare:

(1) Dopo l'attivazione con **allarmine**, **ILC2** produce **citochine e mediatori di tipo II**;

(2) **ILC2** interagisce con le **cellule T** tramite **MHCII, CCL5, PD-1/PD-L1, OX40/OX40L, CD86, CD80, IL-4, IL-5 e IL-13**;

(3) ILC2 attiva le **cellule B** per subire il cambio di isotipo, la sopravvivenza, l'auto-rinnovamento e secernere anticorpi **tramite ICOS/ICOS-L, IL-5**;

(4) ILC2 stimola **le Treg** **tramite** IL-5, IL-9, ICOS/ICOS-L, mentre IL-4 rilasciato da ILC2 sopprime le Treg. Le Treg sono in grado di inibire ILC2;

(5) ILC2 regola **macrofagi** in un fenotipo di cellule immunitarie di tipo 2 **tramite** IL-13;

(6) Le **allarmine** derivate dalle cellule epiteliali attivano ILC2. IL-9 e Areg rilasciati da ILC2 proteggono le cellule endoteliali polmonari.

(7) ILC2 aumenta gli eosinofili **tramite** IL-5, HMGB1. ILC2 inibisce gli eosinofili **tramite** IL-10. IL-4 rilasciato da eosinofili o basofili attiva ILC2;

(8) ILC2 attiva DC **tramite** IL-9, IL-13, HMGB1.

Kabata H, Moro K, Koyasu S. The group 2 innate lymphoid cell (ILC2) regulatory network and its underlying mechanisms. Immunol Rev. 2018 Nov;286(1):37-52. doi: 10.1111/imr.12706. PMID: 30294963.

Partendo dal dato che **i neurotrasmettitori** e **i neuropeptidi** regolano le risposte degli **ILC2** nei tessuti nervosi e delle mucose e che i pazienti con **asma grave** hanno un aumentato rischio di sviluppare il morbo di Parkinson, il team de *l Tianjin Institute of Immunology, University, Guangzhou*



coordinato da **Yingjiao Cao** ha studiato se **il neurotrasmettitore dopamina** regolasse la funzione **ILC2**

Infatti a differenza dei donatori sani, **i pazienti asmatici** e i pazienti con **morbo di Parkinson** avevano una ridotta quantità plasmatica di **dopamina**, che era correlata con un aumento del numero di **ILC2** circolanti.

In un modello murino di infiammazione allergica, la **dopamina** ha ridotto la quantità di citochine di tipo 2 nei polmoni, mentre l'ablazione dei neuroni dopaminergici nei polmoni ha migliorato le risposte **ILC2** e l'infiammazione delle vie aeree.

Esperimenti con **topi knockout** hanno mostrato che gli effetti della dopamina sugli ILC2 erano mediati dal membro **DRD1** della famiglia dei recettori della **dopamina**.

I recettori D1 sono il tipo più abbondante di recettore della dopamina nel sistema nervoso centrale .

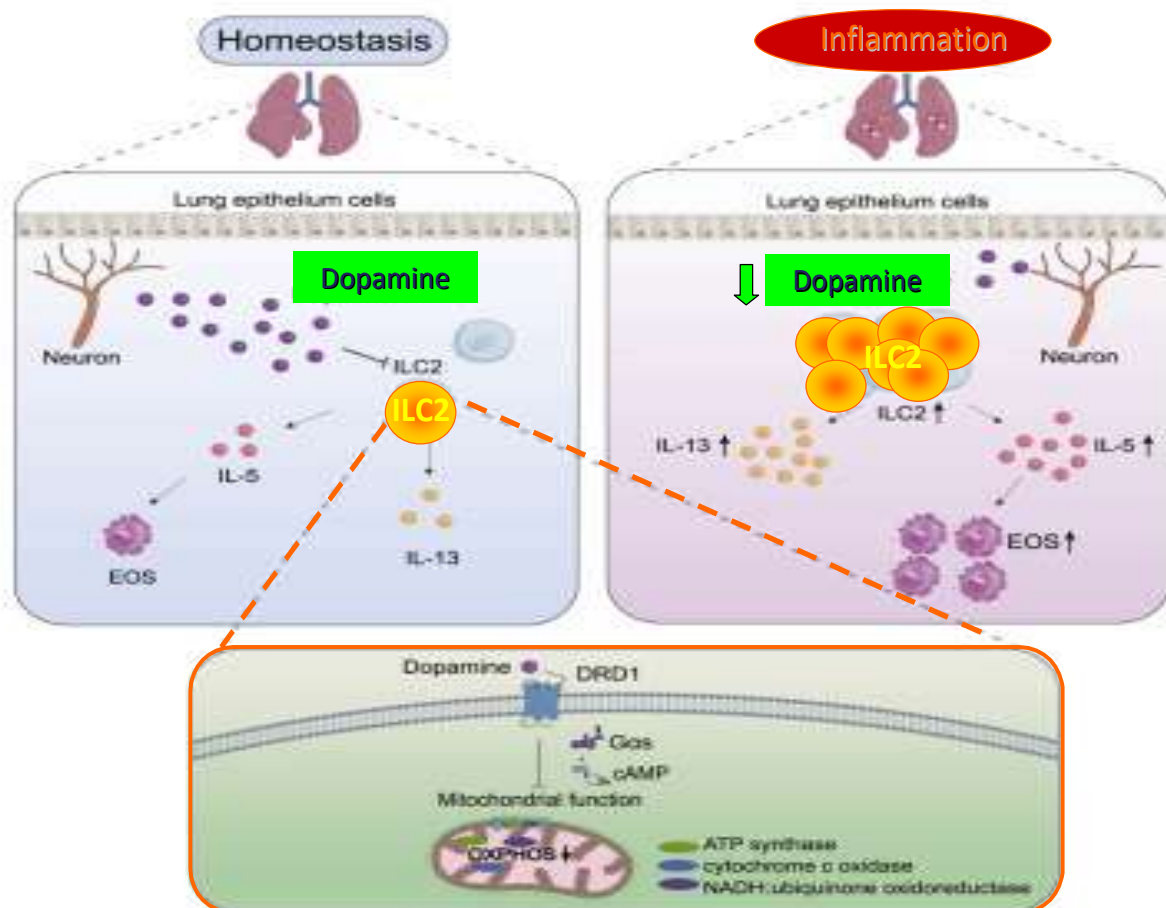
Northern blot e ibridazione in situ mostrano che l' espressione di mRNA di DRD1 è più alta nello striato dorsale (caudato e putamen) e nello striato ventrale (nucleus accumbens e tubercolo olfattivo). Livelli inferiori si verificano nell'amigdala basolaterale , nella corteccia cerebrale , nel setto , nel talamo e nell'ipotalamo . Il gene DRD1 si esprime principalmente nel putamen caudato nell'uomo e nel putamen caudato , nel nucleo accumbens e nel tubercolo olfattivo nel topo

L'eliminazione condizionale di **DRD1** specificamente negli **ILC2** nei topi ha portato a un aumento dei numeri di **ILC2**, aumento della produzione di **citochine di tipo 2** e aggravamento dell'infiammazione allergica nei polmoni.

Il sequenziamento dell'RNA e le analisi metaboliche hanno mostrato che la **dopamina** ha inibito la fosforilazione ossidativa negli ILC2. In un ulteriore modello murino di **allergia indotta dalla papaina**, la somministrazione intranasale di **dopamina** ha soppresso le risposte ILC2 e alleviato l'infiammazione delle vie aeree.

Complessivamente questi risultati suggeriscono che la **somministrazione di dopamina** potrebbe fornire una strategia terapeutica per il trattamento dell'asma.

Cao Y et al. Dopamine inhibits group 2 innate lymphoid cell-driven allergic lung inflammation by dampening mitochondrial activity. Immunity. 2023 Feb 14;56(2):320-335.e9.



Conclusioni

Le quantità di **dopamina** sono correlate negativamente con i numeri di **ILC2** circolanti negli esseri umani.

La **dopamina** sopprime l'infiammazione allergica delle vie aeree guidata da **ILC2** tramite **DRD1**

La **dopamina** limita le risposte **ILC2** inibendo la **fosforilazione ossidativa**

La somministrazione locale di **dopamina** può rappresentare un regime terapeutico promettente per l'**asma**.

Lecture consigliate

Lambrecht BN, et al

Immunologia dell'asma

Nat Immunol. 2015 Jan;16(1):45-56.

L'asma è una malattia comune che colpisce 300 milioni di persone in tutto il mondo. Dato l'elevato numero di eosinofili nelle vie aeree delle persone con asma lieve e verificato dai dati dei modelli murini, l'asma è stata a lungo considerata la caratteristica malattia T helper di tipo 2 (TH2) delle vie aeree. È ormai noto che alcune infiammazioni asmatiche sono neutrofile, controllate dal sottogruppo TH17 di cellule T helper, e che alcune infiammazioni eosinofile sono controllate da cellule linfoidi innate di tipo 2 (cellule ILC2) che agiscono insieme ai basofili. Qui discutiamo i risultati di studi molecolari approfonditi su modelli murini alla luce dei risultati dei primi studi clinici mirati a citochine chiave nell'uomo e descriviamo la straordinaria eterogeneità dell'asma.

Lambrecht BN

Le citochine dell'asma

Immunity. 2019 Apr 16;50(4):975-991.

L'asma è una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree associata alle citochine di tipo 2 interleuchina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13, che promuovono l'eosinofilia delle vie aeree, la sovrapproduzione di muco, l'iperreattività bronchiale (BHR) e l'immunoglobulina E (IgE) sintesi. Tuttavia, solo la metà dei pazienti con asma mostra segni di una risposta esacerbata di tipo 2. L'asma "tipo 2-basso" ha diverse caratteristiche immunitarie: neutrofilia delle vie aeree, infiammazione sistemica correlata all'obesità o, in alcuni casi, pochi segni di attivazione immunitaria. Qui, esaminiamo le reti di citochine che guidano l'asma, inserendole nel contesto cellulare e incorporando le intuizioni delle terapie mirate alle citochine nella clinica.

Klose CS

Cellule linfoidi innate come regolatori dell'immunità e dell'omeostasi tissutale

Nat Immunol. 2016 Jun 21;17(7):765-74.

La ricerca negli ultimi 7 anni ha portato all'identificazione formale delle cellule linfoidi innate (ILC), ha aumentato la comprensione della loro distribuzione tissutale e ha stabilito le funzioni essenziali delle ILC in diversi processi fisiologici. Questi includono la resistenza ai patogeni, la regolazione dell'infiammazione autoimmune, il rimodellamento dei tessuti, il cancro e l'omeostasi metabolica. In particolare, molte funzioni ILC sembrano essere regolate da meccanismi distinti da quelli di altre cellule immunitarie innate e adattative. In questa recensione, ci concentriamo su come sono regolate le risposte ILC del gruppo 2 (ILC2) e del gruppo 3 (ILC3) e su come queste cellule interagiscono con altre cellule immunitarie e non immunitarie per mediare le loro funzioni.

Chu C

Interazioni neuro-immuni nei tessuti

Immunity. 2020 Mar 17;52(3):464-474.

La capacità del sistema nervoso di percepire gli stimoli ambientali e di trasmettere questi segnali alle cellule immunitarie tramite neurotrasmettitori e neuropeptidi è indispensabile per un'efficace immunità e omeostasi tissutale. A seconda del microambiente tissutale e dei distinti driver di una determinata risposta immunitaria, le stesse popolazioni neuronali e neuromediatori possono esercitare effetti opposti, promuovendo o inibendo l'immunità tissutale. Qui, esaminiamo l'attuale comprensione dei meccanismi che sono alla base delle complesse interazioni tra il sistema immunitario e quello nervoso in diversi tessuti e contesti. Delineiamo le attuali lacune nella conoscenza e sosteniamo l'importanza di considerare le malattie infettive e infiammatorie all'interno di un quadro concettuale che integri i circuiti neuro-immunitari sia locali che sistemici,

Nussbaum JC

Le cellule linfoidi innate di tipo 2 controllano l'omeostasi degli eosinofili

Nature. 2013 Oct 10;502(7470):245-8.

Gli eosinofili sono cellule mieloidi specializzate associate a allergie e infezioni da elminti. Gli eosinofili del sangue dimostrano il ciclo circadiano, come descritto oltre 80 anni fa, e sono abbondanti nel tratto gastrointestinale sano. Sebbene una citochina, interleuchina (IL)-5 e chemochine come le eotassine mediano rispettivamente lo sviluppo e la sopravvivenza degli eosinofili e il reclutamento dei tessuti, i processi alla base della regolazione basale di questi segnali rimangono sconosciuti. Qui mostriamo che i livelli sierici di IL-5 sono mantenuti da cellule linfoidi innate di tipo 2 di lunga durata (ILC2) residenti nei tessuti periferici. Le cellule ILC2 secernono IL-5 costitutivamente e sono indotte a co-esprimere IL-13 durante l'infiammazione di tipo 2, con conseguente produzione localizzata di eotassina e accumulo di eosinofili. Nell'intestino tenue dove gli eosinofili e l'eotassina sono costitutivi, Le cellule ILC2 co-esprimono IL-5 e IL-13; questa co-espressione è migliorata dopo l'apporto calorico. Il peptide intestinale vasoattivo del sincronizzatore circadiano stimola anche le cellule ILC2 attraverso il recettore VPAC2 a rilasciare IL-5, collegando i livelli di eosinofili con il ciclo metabolico. Le cellule ILC2 tissutali regolano l'eosinofiloiosi basale e l'accumulo di eosinofili tissutali attraverso l'espressione di citochine costitutive e stimolate, e questa regolazione dissociata può essere regolata dall'assunzione di nutrienti e dai ritmi circadiani centrali.

Sarkar C

Il ruolo immunoregolatorio della dopamina

Brain Behav Immun. 2010 May;24(4):525-8.

Il neurotrasmettitore dopamina (DA) è un'importante molecola che collega il sistema nervoso e quello immunitario. DA in modo autocrino/paracrino modula le funzioni delle cellule effettrici immunitarie agendo attraverso i suoi recettori presenti in queste cellule. DA ha anche effetti unici e opposti sulle funzioni delle cellule T. Sebbene la DA attivi le cellule T naïve o a riposo, inibisce le cellule T attivate. Inoltre, i cambiamenti nell'espressione dei recettori DA e nelle loro vie di segnalazione, specialmente nelle cellule T, sono associati a funzioni immunitarie alterate in disturbi come la schizofrenia e il morbo di Parkinson. Questi risultati suggeriscono un ruolo immunoregolatorio della DA

Liu T

Le innervazioni simpatiche locali modulano le risposte immunitarie innate nel polmone

Sci Adv. 2020 May 13;6(20):eaay1497.

L'immunità locale del polmone deve essere sotto stretto controllo. Tuttavia, il modo in cui i segnali neurali efferenti influenzano l'immunità polmonare rimane incompletamente compreso. Qui, riportiamo lo sviluppo di un protocollo basato su iDISCO modificato, iDISCO(ace), per la valutazione 3D dell'intero tessuto delle innervazioni neurali e delle reazioni immunitarie nei tessuti polmonari intatti e non sezionati. Abbiamo osservato che la rimozione genetica, farmacologica o chirurgica delle innervazioni simpatiche locali ha promosso la risposta immunitaria innata indotta da LPS nel polmone. Inoltre, l'ablazione simpatica ha migliorato l'immunità innata di tipo 2 provocata da IL-33. Mostriamo inoltre che il neurotrasmettitore simpatico norepinefrina, o specifici agonisti del recettore β 2-adrenergico, possono inibire la risposta immunitaria provocata da LPS o IL-33 in modo intrinseco alla cellula. Inoltre, la delezione genetica del recettore β 2-adrenergico ha prodotto effetti immunomodulatori simili a quelli osservati con l'ablazione simpatica. Insieme, questo studio chiarisce la funzione critica delle innervazioni simpatiche locali nel modulare negativamente le risposte immunitarie innate del polmone.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 23 Febbraio 2022

E se provassimo a mangiare il microbioma per provare ad invertire il cambiamento climatico ?

Parte seconda

Viviamo in un'epoca che non vuole vedere, avvolta da una fiducia borghese che crede nella regolarità del mondo; che verrà ricordata, nonostante questa parvenza di consapevolezza, come l'epoca della "grande cecità". Amitav Ghosh Il sistema di produzione alimentare, messo a punto dal team di Jani Sillman del LUT School of Energy Systems, Lappeenranta University of Technology, Lappeenranta, Finland è generalmente chiamato: Bacterial protein for food and feed generated via renewable energy and direct air capture of CO₂. in modalità sintetica può essere rubricato come **Microbiota-culture MC o (bacillicoltura)** e presenta incredibili vantaggi rispetto alla agricoltura "tradizionale". (Sillman et al 2019). Già da un'analisi sommaria la MC si dimostra sorprendentemente più efficiente dell'agricoltura tradizionale a partire dalla capacità di convertire energia solare in calorie utilizzabili. Nutrire il mondo con la MC richiederebbe solo il 2% circa della superficie terrestri attualmente utilizzati per le colture. Allo stesso modo, l'acqua necessaria per la MC, sarebbe circa il 20% in meno di quello utilizzato per la coltivazione. La commercializzazione di questa tecnologia è attualmente in corso da parte della società finlandese Solar Foods , (di cui vi invito a visionare il sito) che ha programmato una fabbrica funzionante entro il 2023.

Attualmente sono in molti a chiedersi quale impatto potrebbe avere la MC in particolare sui cambiamenti climatici? In un recente studio: Estimated climate impact of replacing agriculture as the primary food production system (Environ. Res. Lett. 16 12501) Andrew H MacDougall, Joeri Rogelj e Patrick Withey ritengono che una risposta esaustiva a questa domanda dipende da diversi fattori e si chiedono: Quanta parte dell'approvvigionamento alimentare globale fornirà in futuro la MC ? Quanto sia reversibile il cambiamento climatico dipendente dall'agricoltura? E infine, se la MC sarà sufficientemente redditizia da competere per una fornitura limitata di energia rinnovabile, e di conseguenza quale impatto potrebbe avere sullo sforzo di decarbonizzare l'attuale sistema energetico? La prima domanda a cui rispondere è sicuramente la più difficile. Infatti è possibile che la MC non prenda mai piede, o lo faccia solo per circostanze molto speciali come ad esempio realizzare una ampia disponibilità alimentare per gli astronauti delle stazioni orbitanti, nei futuri viaggi spaziali di lunga durata; in questo caso non avrà alcun impatto sul cambiamento climatico. All'altro capo dello spettro delle possibilità invece la MC potrebbe imporsi e sostituire completamente l'agricoltura tradizionale e diventare così la principale fonte di cibo per l'uomo e gli animali domestici. Ai fini del loro studio gli autori prendono in considerazione quest'ultimo scenario, perché è prioritario approfondire il massimo potenziale della MC e il suo impatto sui cambiamenti climatici. Una volta stimato l'impatto massimo possibile, l'impatto effettivo sarà una frazione di quello. Il cambiamento climatico prodotto dall'agricoltura dipende dalla conversione di praterie e foreste naturali ad alta densità di carbonio in campi e pascoli impoveriti di carbonio, emissioni di metano da animali domestici, e di protossido di azoto dai fertilizzanti e dalla combustione di combustibili fossili indispensabili per far funzionare le macchine agricole. Fatta eccezione per i combustibili fossili, questi impatti hanno una vita relativamente breve: la terra può tornare a un ecosistema naturale nell'arco di pochi decenni; il metano presente nell'atmosfera dura solo 10 anni; e il protossido di azoto si decompone in 130 anni. Gran parte del cambiamento climatico agricolo dovrebbe essere reversibile. In modelli simulati gli autori, utilizzando un algoritmo climatico globale, stimano che se l'agricoltura fosse stata improvvisamente abbandonata nel 2020, l'effetto di riscaldamento della componente di combustibili non fossili del cambiamento climatico agricolo si sarebbe dissipato della metà in 30 anni e interamente in 250 anni.

In teoria una implementazione diffusa della MC potrebbe invertire gran parte del cambiamento climatico dipendente all'agricoltura. Per valutare l'impatto climatico potenziale della MC, in un quadro più realistico, gli autori nella loro simulazione hanno modificato gli otto scenari futuri utilizzati nell'ultimo rapporto delle Nazioni Unite sui cambiamenti climatici (Sesto rapporto di valutazione dell'IPCC) per tenere conto degli effetti legati alla graduale sostituzione del 90% dell'agricoltura nel prossimo secolo. Questi scenari comprendono scenari di mitigazione in cui gli 1,5 gradi Celsius di riscaldamento non vengono mai raggiunti, a scenari in cui tutte le fonti conosciute di combustibili fossili vengono bruciate. Secondo queste simulazioni entro il 2300, l'implementazione della MC potrebbe ridurre il riscaldamento da 0,05 a 1,0 gradi Celsius. La più alta riduzione del riscaldamento è desumibile anche da uno degli scenari di "fascia media" in cui si prevede un'ambiziosa mitigazione delle emissioni di anidride carbonica, ma un'ampia espansione

dell'agricoltura. Quattro degli scenari prevedono la necessità di una rimozione artificiale netta di anidride carbonica dall'atmosfera per raggiungere i propri obiettivi di temperatura. In due di questi scenari, gli obiettivi di temperatura potrebbero essere raggiunti senza la rimozione netta di anidride carbonica se l'agricoltura fosse sostituita alla fine del 21° secolo.

In conclusione, indipendentemente dallo scenario che si realizzerà la MC potrebbe dare un contributo non banale (importante) alla stabilizzazione climatica nei prossimi secoli. L'ultimo aspetto della MC da considerare è la potenziale competizione tra decarbonizzazione e MC per le energie rinnovabili. La MC richiede molta elettricità, ma il costo livellato della nuova energia solare su scala industriale è stato nel 2021 di soli 3,6 centesimi per kilowattora e tendenzialmente in calo. Ciò significa che il costo stimato per l'elettricità per produrre un chilogrammo di biomassa da MC (circa 40 centesimi) è simile all'attuale costo di mercato della soia (circa 50 centesimi per chilogrammo). Queste stime, sono spesso riportate e paragonate alle biomasse batteriche per il loro elevato contenuto proteico. (E' evidente che l'attuale crisi energetica post-pandemica polverizza i dati di queste previsioni e ci fa riflettere che a volte tentare di prevedere il futuro è come cercare di guidare in una strada di campagna, di notte, senza luci e con lo sguardo fisso allo specchietto retrovisore.) Scopriamo tuttavia che esiste uno scenario economico futuro di bassi costi delle energie rinnovabili, prezzi elevati dei cereali, basse tasse sul carbonio e alti costi di stoccaggio dell'energia in cui economicamente avrebbe più senso utilizzare l'energia rinnovabile per produrre cibo.

Potrebbe non sembrare una cosa così negativa, dato che un quarto del cambiamento climatico proviene dall'agricoltura, ma è qui che la reversibilità del cambiamento climatico agricolo diventa di nuovo importante. Il prolungamento dell'uso di combustibili fossili crea un cambiamento climatico che effettivamente dura per sempre, mentre il prolungamento delle fonti agricole del cambiamento climatico crea cambiamenti climatici che possono essere per lo più invertiti nel corso della vita umana. Questo dato ci fa riflettere sul fatto che se attuata male, una transizione alla MC potrebbe peggiorare il cambiamento climatico prolungando l'esistenza di centrali elettriche a combustibili fossili. L'idea di "mangiare batteri" probabilmente non è particolarmente allettante per molti. Se la biomassa batterica diventasse un alimento "selvaggiamente popolare", l'alto contenuto proteico e il contenuto relativamente basso di carboidrati e olio limiterebbero la quantità che si potrebbe mangiare ogni giorno senza avere la gotta o altri problemi di salute, anche se nel tempo queste limitazioni potrebbero essere alleviate dai futuri progressi dell'ingegneria genetica. Dal punto di vista odierno, sembra più probabile che la MC verrà impiegata solo per soddisfare lo scopo originariamente concepito di nutrire gli astronauti in missioni spaziali di lunga durata e i primi coloni delle stazioni lunari o su Marte. A questo riguardo attualmente oltre 1000 ricercatori stanno alacremente lavorando su questi progetti futuristici sviluppando la tecnologia MC Date queste restrizioni, perché considerare il potenziale impatto della MC sui cambiamenti climatici e sul più ampio sistema terrestre?

(per continuare vai all'originale)