

15. giugno

## Focus: cellule dendritiche umane

*Da lungo tempo penso che la biologia dovrebbe apparire  
eccitante come un romanzo di favole,  
perché la biologia è esattamente una storia di magie.*

Richard Dawkins

Il campo della biologia delle **cellule dendritiche (DC)** iniziò più di 50 anni fa, quando il medico e scienziato canadese Ralph M. Steinman, insieme al suo mentore Zanvil A. Cohn, descrisse per primo le DC.



Zanvil A. Cohn e Ralph Steinman

Steinman RM, Cohn ZA. *Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution.* J Exp Med. 1973 May 1;137(5):1142-62. doi: 10.1084/jem.137.5.1142. PMID: 4573839; PMCID: PMC2139237.

Utilizzando tecniche di laboratorio di base come la microcinematografia, che a quel tempo era una tecnologia all'avanguardia per la registrazione dal vivo delle cellule gli scienziati sono stati in grado di distinguere le DC con i loro processi citoplasmatici dai macrofagi arruffati in coltura, ponendo le basi per il campo della ricerca sulle DC.

Anni di diligenti studi di follow-up da parte di Steinman e di molti altri ricercatori hanno gettato le basi per la moderna comprensione delle DC come le principali cellule professionali presentanti l'antigene che orchestrano l'immunità innata e adattativa nelle infezioni, nelle malattie infiammatorie croniche e nel cancro.

Sebbene gli studi su modelli animali abbiano costruito un ampio corpus di conoscenze sulle funzioni delle DC antitumorali e tollerogeniche nel cancro, i recenti progressi nella biologia delle DC umane hanno generato nuove strade per la ricerca che affrontano la loro eterogeneità, ontogenesi e funzioni nell'omeostasi e in ambienti interrotti come il cancro .

Le DC sono state incorporate nel sistema dei fagociti mononucleari (MNP) poco dopo la scoperta di Steinman. Il loro sviluppo dipende dalla tirosina chinasi 3 (FLT3) correlata a Fms ed è ben noto che il lignaggio DC è distinto da quello dei monociti e delle cellule derivate da monociti (spesso indicate come "Mo-DC" o "MoDC") a livello evolutivo, fenotipico e funzionale

Anderson DA et al. *Genetic models of human and mouse dendritic cell development and function*. Nat Rev Immunol. 2021 Feb;21(2):101-115.

Le DC sono classificate oggi in base alla loro posizione, ontogenesi, fenotipo e funzioni ( 5 ).

Guilliams M et al. *Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny*. Nat Rev Immunol. 2014 Aug;14(8):571-8.

Di conseguenza, le DC convenzionali (cDC), note anche come DC classiche, sono suddivise in tipo 1 (cDC1) e tipo 2 (cDC2), che si sviluppano nell'uomo da una popolazione pre-DC progenitrice mieloide recentemente identificata tramite i precursori pre-cDC1 e pre-cDC2, rispettivamente

Villani AC et al *Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors*. Science. 2017 Apr 21;356(6335):eaah4573.

In precedenza, si pensava che un precursore DC comune desse origine sia a cDC che a DC plasmacitoidi (pDC); tuttavia, è stato recentemente suggerito che la maggior parte dei pDC derivi invece dal lignaggio linfoide e il progenitore pDC impegnato (pre-pDC) negli esseri umani resta da definire [ulteriormente discusso e rivisto in

Rodrigues PF et al. *Novel concepts in plasmacytoid dendritic cell (pDC) development and differentiation*. Mol Immunol. 2020 Oct;126:25-30.

A livello funzionale, i sottoinsiemi di DC sono specializzati in risposte contro diversi agenti patogeni, producono citochine distinte e favoriscono tipi specifici di immunità mediata da cellule T

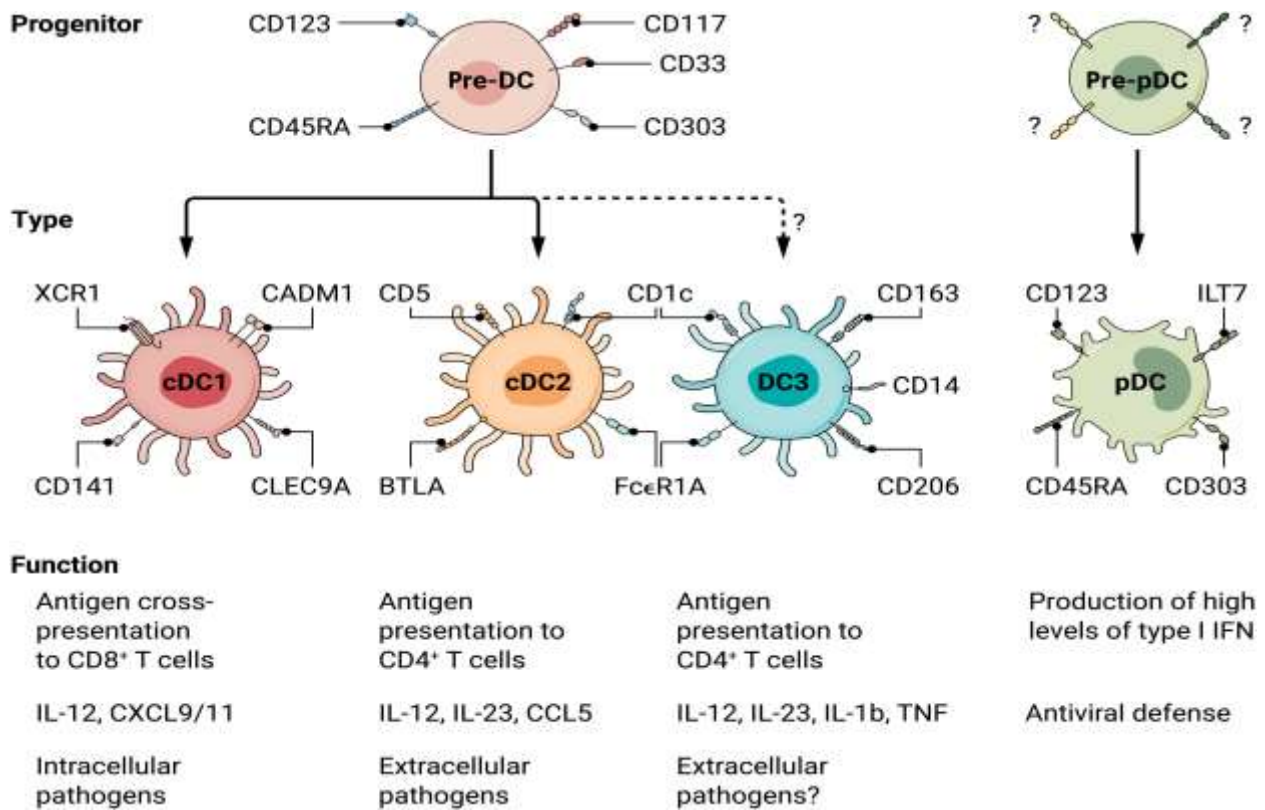
Collin M et al *Human dendritic cell subsets: an update*. Immunology. 2018 May;154(1):3-20.

In breve, i pDC sono specializzati nella produzione di interferoni di tipo I (IFN) che sono importanti sia nell'immunità antivirale che antitumorale, sebbene la produzione di IFN- $\alpha/\beta$  da parte dei pDC sembri essere compromessa nel cancro [esaminata più dettagliatamente in cDC1 eccelle nelle risposte contro i patogeni intracellulari e nell'immunità antitumorale attraverso la presentazione incrociata dell'antigene alle cellule T CD8 + citotossiche, mentre le cDC2 controllano le risposte ai patogeni extracellulari attraverso la presentazione dell'antigene a diversi sottogruppi di cellule T helper CD4 +

Anderson DA 3rd et al *Genetic models of human and mouse dendritic cell development and function*. Nat Rev Immunol. 2021 Feb;21(2):101-115.



## Nomenclatura DC nell'uomo: ontogenesi e funzioni di base.



Le DC umane sono suddivise in cDC e pDC in una nomenclatura unificata, basata su ontogenesi e funzione. Le cDC umane derivano da CDP nel midollo osseo che danno origine a pre-DC che si trovano nel midollo osseo e nella circolazione. i pDC, nel frattempo, si pensa derivino da fonti linfoidi e il progenitore del pDC umano (pre-pDC) resta da definire.

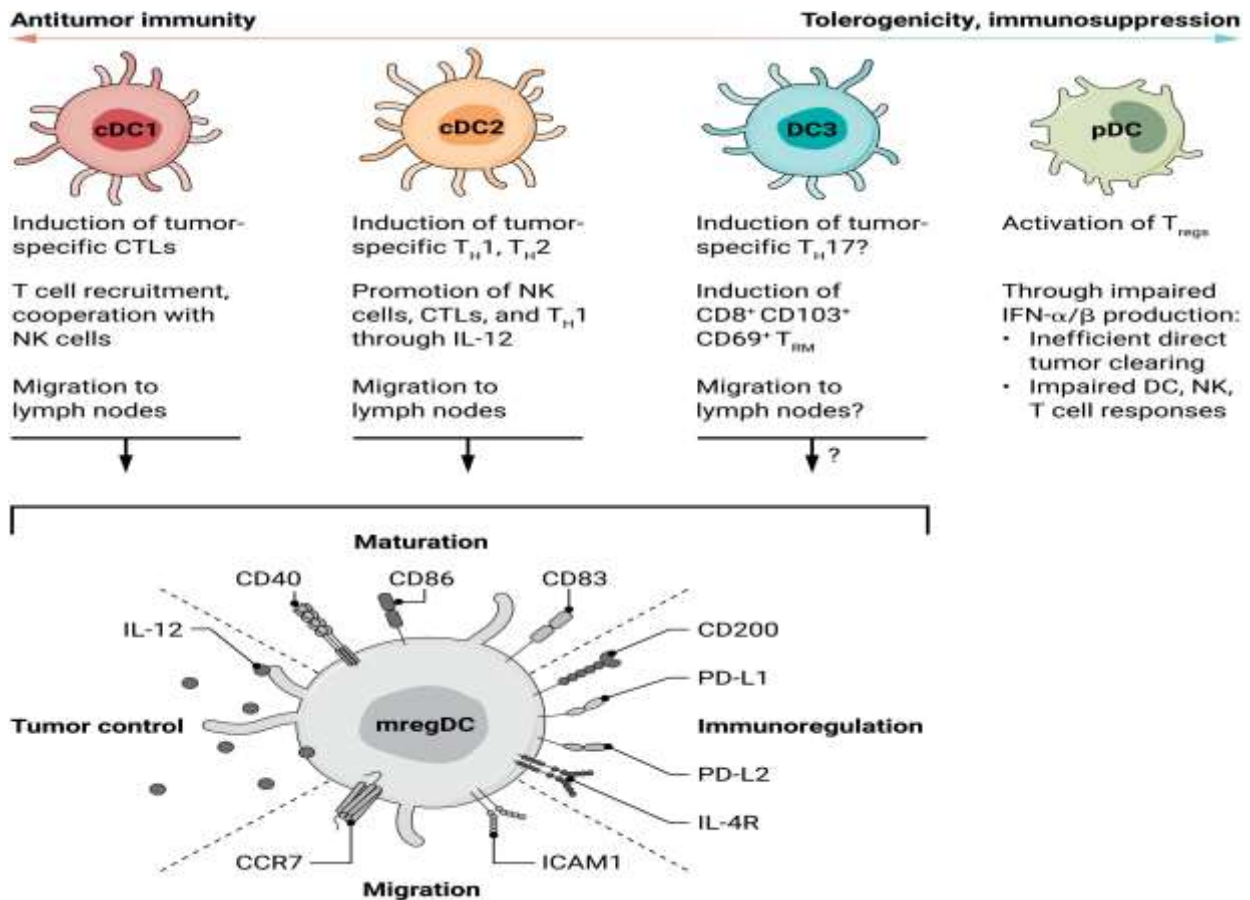
Da notare che i pre-DC e i pDC condividono una gamma di marcatori fenotipici, che dovrebbero essere presi in considerazione negli esperimenti di ordinamento quando vengono valutate le funzioni dei pDC. i cDC sono ulteriormente suddivisi in tipo 1 (cDC1) e tipo 2 (cDC2).

Recentemente, è stato descritto che cDC2 comprende almeno due entità distinte (CD5 + cDC2 e CD5 -DC3) a livello fenotipico, funzionale e molto probabilmente evolutivo.

Funzionalmente, cDC1 e cDC2 presentano antigeni alle cellule T, producono alti livelli di IL-12 e orchestrano rispettivamente le risposte immunitarie ai patogeni intracellulari (virus e alcuni batteri) ed extracellulari (batteri, parassiti e funghi).

DC3 produce anche IL-23 e può svolgere un ruolo chiave nelle condizioni infiammatorie croniche. i pDC producono alti livelli di IFN di tipo I e svolgono un ruolo chiave nella difesa antivirale.

## Risposta antitumorale e tollerogena delle DC umane.



I sottoinsiemi di DC contribuiscono a risposte antitumorali e tollerogeniche specializzate. Per quanto riguarda le funzioni specifiche del lignaggio, questi sottoinsiemi coprono uno spettro dall'immunità antitumorale alla tollerogenicità.

Il sottoinsieme cDC1 mostra la più forte attività antitumorale, seguito da cDC2 e DC3. i pDC, nel frattempo, sono principalmente noti per le loro risposte immunosoppressive nel cancro. Un programma DC conservato è stato identificato anche in diversi tumori e nei tessuti sani.

È stato suggerito che tali DC, chiamate mregDC, derivino dai diversi lignaggi DC (cDC1 e cDC2) e portino firme specifiche della maturazione (p. es., CD40, CD83 e CD86), della migrazione (p. es., CCR7 e ICAM1) e del tumore controllo (IL-12), così come tolleranza/immunosoppressione (p. es., PD-L1, PD-L2 e CD200), suggerite per essere indotte tramite IL-4.

Il percorso di sviluppo per le mregDC umane resta da definire, ma è probabile che le mregDC rappresentino un sottoinsieme indotto dai tessuti derivato da DC completamente differenziate (come cDC1, cDC2 e DC3). Sono stati rilevati nel cancro e in altri contesti immunogenici.

## Per i miei amici pediatri

Una bambina nata a termine nasce da un parto vaginale spontaneo non complicato e ha un punteggio di Apgar di 8 e 9 rispettivamente a 1 e 5 minuti di vita. Il suo peso alla nascita è di 3700 grammi.

L'esame obiettivo mostra sforzo respiratorio normale, frequenza e ritmo cardiaci regolari senza soffio, addome molle senza masse, estremità normalmente formate con acrocianosi, tono normale e riflesso di Moro simmetrico.

La madre del bambino è una donna gravida 1, para 1 di 25 anni con diabete di tipo 1 ben controllato. Ha gruppo B, sangue Rh-positivo, con test negativo per virus dell'epatite B, sifilide, HIV e streptococco di gruppo B. È immune alla rosolia.

**Oltre ai livelli di glucosio, quale dei seguenti test di screening ha maggiori probabilità di essere anormale per questo bambino nelle prime ore di vita?**

- » Screening dell'udito neonatale
- » Ecocardiografia
- » Ematocrito
- » Ecografia spinale
- » Livello di bilirubina

Se vuoi puoi inviare la risposta a  
[gianfrancotajana@gmail.com](mailto:gianfrancotajana@gmail.com)