

20. settembre

## Focus sulle cellule immunitarie che mantengono la salute del colon umano

*Poi c'è l'intestino tenue, che con i suoi sette metri di lunghezza  
si torce disorientato a destra e a sinistra finché non arriva all'intestino crasso.  
In fondo all'intestino cieco c'è l'appendice vermiforme,  
che non pare capace di fare altro che infiammarsi.  
L'intestino crasso, invece, con i suoi grossi rigonfiamenti,  
sembra una penosa imitazione di una collana di perle.  
Insomma, visto da lontano, il canale intestinale è brutto,  
asimmetrico e assolutamente privo di fascino.  
Non è dunque il caso di mantenere le distanze:  
questo è infatti l'unico organo del corpo  
ad acquistare sempre più fascino,  
man mano che ci si avvicina.  
Più ne sai, più ti sembra bello.*

Giulia Enders  
L'intestino felice

Insieme alle **cellule B** e alle **cellule T  $\alpha\beta$** , i **linfociti T  $\gamma\delta$**  costituiscono un terzo componente dell'immunità adattativa conservata nei vertebrati.

**Nel topo**, un **fenotipo  $\gamma\delta$**  caratteristico è l'arricchimento delle cellule all'interno dei tessuti barriera come l'epidermide e l'epitelio intestinale. In esso, le **cellule T  $\gamma\delta$**  locali che esprimono **catene V $\gamma$**  tessuto-specifiche vengono selezionate impegnando molecole simili alla **butirrofilina (BTNL)** organo-specifiche presenti sulla superficie delle cellule epiteliali sane.

Tali **linfociti  $\gamma\delta$**  possono contribuire al mantenimento dell'omeostasi dei tessuti e al suo ripristino dopo un "infortunio traumatico". Pertanto, qualsiasi conservazione di questa biologia negli esseri umani potrebbe avere profonde implicazioni per la biologia dei tessuti di base e per le patologie infiammatorie nei siti barriera, come la **malattia infiammatoria intestinale (IBD)**, che comprende le condizioni recidivanti e di remissione del **morbo di Crohn (CD) e della colite ulcerosa (UC)**.

**Negli esseri umani**, **V $\gamma$ 4** sono state identificate cellule che coinvolgono eteromeri di **BTNL3 e BTNL8**. Tuttavia, il grado in cui il compartimento delle **cellule T  $\gamma\delta$**  intestinale umana rispecchia quello del topo e le potenziali implicazioni per le **IBD** sono ad oggi irrisolte.

La prevalenza delle **IBD** è in aumento a livello globale e, nonostante i progressi terapeutici, rimangono molti bisogni insoddisfatti. Sebbene gli agenti antinfiammatori possano migliorare i sintomi e l'infiammazione in alcuni casi, hanno una scarsa capacità di riparazione epiteliale curativa, inoltre mancano **biomarcatori prognostici** affidabili della progressione della malattia.



Il team di **Robin J Dart** del *Peter Gorer Department of Immunobiology, King's College London at Guy's Hospital Campus, London*, nel report

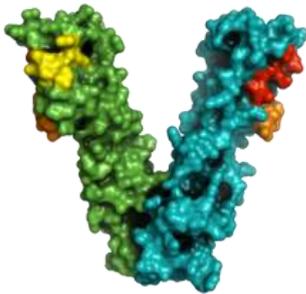
*Dart RJ et al.*

**Conserved  $\gamma\delta$  T cell selection by BTNL proteins  
limits progression of human inflammatory bowel disease.**

*Science. 2023 Sep 15;381(6663):eadh0301.*

ha esaminato campioni biotici del colon umano e ha identificato e tipizzato cellule immunitarie intestinali chiamate [linfociti T V \$\gamma\$ 4  \$\gamma\delta\$](#) .

Negli individui sani, questo sottoinsieme di **cellule T  $\gamma\delta$**  è tenuto sotto controllo dalle cellule epiteliali intestinali che esprimono proteine **butirrofilina-simili (BTNL) BTNL3 e BTNL8**.



Un modello del dimero **BTNL3-BTNL8** che può comunicare la "normalità" alle cellule T Gamma Delta locali. Le regioni colorate su BTNL3 (a sinistra) indicano quelle che lo studio mostra interagire con il recettore delle cellule T Gamma Delta dell'intestino umano, mentre le regioni controparti di BTNL8 no lo esprimono

### Vedi allegato 1

Al contrario, l'analisi delle biopsie di pazienti con **malattia di Crohn** ha rivelato un polimorfismo che codifica per una proteina di fusione **BTNL3:BTNL8 difettosa**, questa mutazione genetica è stata correlata alla **gravità dell'IBD**.

Questi risultati consentono di comprendere meglio l'immunologia di barriera e possono fornire nuove prospettive per la gestione delle **IBD**.

*Utilizzando campioni di mucosa ottenuti alla colonscopia da più di 150 individui, è stata caratterizzato la popolazione di **cellule T  $\gamma\delta$**  dell'intestino umano sano ed è stato studiato come cambia questo compartimento nei pazienti con IBD e nelle persone che portano una mutazione germinale in **BTNL3 e BTNL8**. Infine, è stato valutato lo stato del compartimento delle cellule **T  $\gamma\delta$**  del colon, in particolare se potesse essere associato alla remissione nei pazienti con **IBD** in trattamento.*

E' stato così definito che il colon umano ospita un complesso repertorio di cellule **T  $\gamma\delta$** , all'interno del quale un sottocompartimento comprende cellule **V $\gamma$ 4 +** che coesprimono l'integrina **CD103**, che può impegnare la **E-caderina** sulle cellule epiteliali. Il **CD103 + V $\gamma$ 4 +**

Le cellule hanno un fenotipo distinto, che combina i sistemi di riconoscimento dei ligandi delle **cellule T** e delle cellule **natural killer**, ma sono anche notevolmente recalcitranti all'attivazione effettrice convenzionale.

Al contrario, queste cellule rispondono fortemente agli eteromeri **BTNL3 e BTNL8** e, sebbene non dominino il compartimento delle **cellule T  $\gamma\delta$**  nella misura osservata per le cellule reattive BTNL murine controparti, sono selezionate **BTNL**. Ciò è stato dimostrato dalla perdita e della disregolazione delle cellule in persone *omozigoti per un allele* della variante del numero di copie (CNV) **BTNL3 e BTNL8** che abbiamo dimostrato essere gravemente ipomorfo.

Utilizzando uno *screening genetico caso-controllo*, è stato dimostrato che l'allele CNV è un modificatore del rischio, predisponendo i pazienti con **malattia di Crohn** a una patologia grave e penetrante.

Coerentemente con ciò, i distinti **CD103 + V $\gamma$ 4** il sottogruppo di cellule T è vulnerabile agli impatti delle citochine associate all'IBD e le cellule **T V $\gamma$ 4** sono sproporzionatamente impoverite e disregolate nella CD e nella CU infiammate.

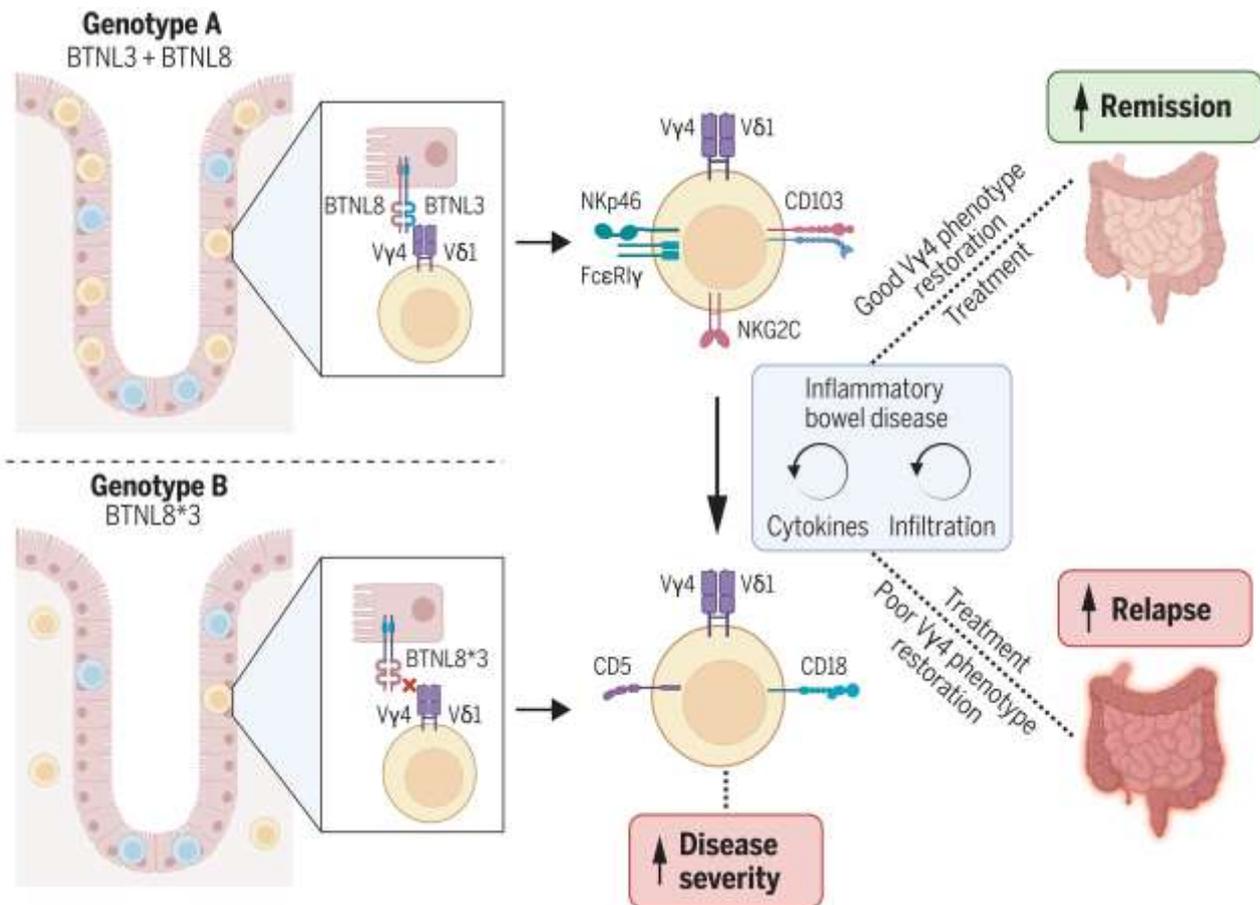
Al contrario, il ripristino del compartimento nelle aree di guarigione è stato associato alla remissione durante il trattamento per un periodo prolungato.

La selezione mediata da **BTNL** è una biologia evolutivamente conservata che guida l'emergere di **cellule T  $\gamma\delta$**  intestinali con un fenotipo distinto. La frequente deplezione e disregolazione di quelle cellule selezionate da **BTNL** nella CU e CD, e l'associazione **dell'ipomorfismo BTNL** con il fenotipo della malattia CD, indicano i ruoli evolutivamente conservati delle cellule nella regolazione e/o nel ripristino dell'integrità dei tessuti.

Pertanto, per una malattia con crescente incidenza globale che viene trattata principalmente con antinfiammatori ma rimane incurabile attraverso la terapia medica, l'IBD può trarre beneficio da modalità cliniche che ripristinano l'attività locale delle **cellule T  $\gamma\delta$** , promuovendo così la sorveglianza e la riparazione dei tessuti.

Inoltre, il monitoraggio dello stato locale delle **cellule T  $\gamma\delta$**  può aggiungere un *biomarcatore prognostico* tanto necessario della probabilità di un paziente di remissione della malattia rispetto alla recidiva.

## Analisi sistematica delle cellule T $\gamma\delta$ del colon umano.



Le persone con genotipo A (il genotipo più comune) ospitano cellule T del colon che esprimono il recettore delle cellule T V $\gamma$ 4 che coinvolgono eteromeri epiteliali BTNL3 + BTNL8 e mostrano un fenotipo distinto, coesprimendo i recettori CD103, Fc $\epsilon$ R1 $\gamma$  e natural killer (NK). Questo fenotipo è alterato nelle malattie infiammatorie intestinali, ma il suo ripristino durante il trattamento è associato a una remissione prolungata. Le persone con genotipo B sono ipomorfe per BTNL3+8, ospitano poche cellule V $\gamma$ 4 + con il fenotipo tipico e se sviluppano la malattia di Crohn sono predisposte a un fenotipo della malattia grave.

## Allegato 1

### Le cellule T gamma delta

Il team del **Peter Gorer** del Department of Immunobiology, School of Immunology & Microbial Sciences, King's College London nel report

*John S et al*

#### **The $\gamma\delta$ TCR combines innate immunity with adaptive immunity by utilizing spatially distinct regions for agonist selection and antigen responsiveness.**

*Nat Immunol. 2018 Dec;19(12):1352-1365.*

Dimostra che le **cellule T gamma delta** possiedono un esclusivo dispositivo a due punte, che consente loro di ricontrollare se le cellule del corpo sono sane o pericolose prima di decidere se ucciderle. Inoltre, possono farlo senza fare affidamento sull'“autorizzazione” di altri segnali immunitari.

*"Queste cellule immunitarie anticonformiste agiscono come giudice, giuria e boia, identificando e uccidendo le cellule potenzialmente pericolose nel corpo"*



afferma il professor **Adrian Hayday**, le cui squadre al **Crick and King's** hanno condotto l'ultimo studio. *"Questa scoperta è stata una grande sorpresa. Cambia radicalmente la nostra comprensione di come il sistema immunitario emette giudizi critici su quando agire e quando trattenersi. Ciò potrebbe aprire interessanti possibilità per il trattamento delle malattie"*.

Adrian sta lavorando con **GammaDelta Therapeutics**, una società spin-out da lui co-fondata, insieme a **Crick, King's e Cancer Research UK**, per applicare i risultati a livello clinico. L'azienda ha una collaborazione da 100 milioni di dollari con il colosso farmaceutico **Takeda** per sviluppare nuovi trattamenti utilizzando queste cellule uniche, con l'obiettivo di avviare la sperimentazione umana entro due anni.

*"Non stiamo solo studiando come sfruttare le cellule gamma delta per combattere i tumori, ma stiamo anche studiando il loro ruolo in condizioni autoimmuni come la malattia infiammatoria intestinale",* afferma Adrian. *"La prospettiva di modificarli affinché siano meno tolleranti nei confronti delle cellule tumorali o più tolleranti nei confronti delle cellule sane è davvero molto entusiasmante"*.

Questa ricerca potrebbe avere enormi implicazioni sul modo in cui comprendiamo sia il funzionamento del nostro sistema immunitario, sia il modo in cui possiamo sfruttare la sua potente capacità di combattere il cancro.



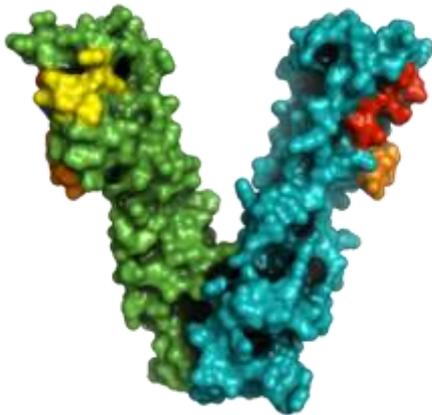
**Karen Vousden**, capo scienziato, *Cancer Research UK* propone un **paradigma innovativo** della risposta immunitaria intestinale.

Negli ultimi due decenni è stato dogma che il sistema immunitario sia costituito da due sottosistemi distinti: il sistema immunitario "innato", che ci offre un'ampia protezione rilevando quando le cose semplicemente non sono normali; e il sistema immunitario specializzato "adattivo" che può discriminare e rispondere a minacce molto specifiche.

Il **nuovo paradigma** sfida questa visione, fornendo la prima prova diretta che una singola proteina su un singolo tipo di cellula può svolgere entrambe le funzioni, rilevando quando le cose non sono normali e quindi innescando una risposta specifica.

Dotate di queste capacità senza precedenti, le **cellule T gamma delta** pattugliano gli agenti patogeni o le cellule pericolosamente mutate che si formano nei tessuti espansivi del corpo, come la pelle e l'intestino.

La nuova ricerca ha scoperto che le cellule utilizzano due diversi controlli per assicurarsi di non uccidere una cellula sana: controllare se la cellula sembra pericolosa ma anche se funziona normalmente. Ad esempio, se le **cellule T gamma delta** vedono una cellula intestinale che appare leggermente mutata, ma che è ancora normale secondo molti altri criteri, probabilmente la lasceranno stare. Senza questo tipo di controllo, il sistema immunitario potrebbe sferrare attacchi incontrollati ai tessuti sani.



Un modello del **dimero BTNL3-BTNL8** che può comunicare la "normalità" alle cellule T Gamma Delta locali. Le regioni colorate su BTNL3 (a sinistra) indicano quelle che lo studio mostra interagire con il recettore delle cellule T Gamma Delta dell'intestino umano, mentre le regioni controparti di **BTNL8**

**Adrian Hayday** ha lavorato a stretto contatto con il dottor **Paul Bates**, che dirige il laboratorio di modellazione biomolecolare al Crick.

*"Progettiamo e sviluppiamo modelli computerizzati complessi per comprendere la struttura e il comportamento delle molecole biologiche", spiega Paul. "Abbiamo applicato i nostri modelli ai dati di Adrian per prevedere i meccanismi molecolari attraverso i quali funzionavano le cellule T gamma delta, e queste previsioni hanno poi potuto essere testate e convalidate in laboratorio. È una vera*

*testimonianza del potere della collaborazione e del lavorare insieme sotto lo stesso tetto qui al Crick."*

L'analisi ha dimostrato che le **cellule T gamma delta** sono altamente adattabili e possono imparare ad affrontare minacce specifiche come le cellule tumorali. Ha anche rivelato che i segni di "normalità" che cercano dipendono dal tessuto in cui si trovano; quando le cellule si trovano nell'intestino, risparmiano le cellule che si comportano come normali cellule intestinali, mentre apparentemente usano altri livelli di normalità per esprimere giudizi sulle cellule della pelle.

**Karen Vousden**, afferma: *"Questa ricerca potrebbe avere enormi implicazioni sul modo in cui comprendiamo sia come funziona il nostro sistema immunitario, sia come possiamo sfruttare la sua potente capacità di combattere il cancro. . I trattamenti immunoterapici si stanno già dimostrando promettenti per alcuni tipi di cancro, ma non è ancora chiaro il motivo per cui alcuni pazienti non rispondono al trattamento e altri soffrono di gravi effetti collaterali. Sono necessarie ulteriori ricerche e studi clinici in modo da poter trasformare questi risultati nei trattamenti più recenti, consentendo a più pazienti di beneficiare in sicurezza delle immunoterapie in futuro".*

## Dodici lezioni femministe di guerra di Cynthia Enloe



**Cynthia Enloe** è professoressa di ricerca alla Clark University e autrice di quindici libri, tra cui *Bananas, Beaches and Bases: Making Feminist Sense of International Politics*. Nel 2018, il nome di Enloe è stato installato sul Gender Justice Legacy Wall presso la Corte penale internazionale dell'Aia.

Dodici lezioni femministe di guerra si basa sulle esperienze di guerra vissute in prima persona dalle donne in luoghi diversi come Ucraina, Myanmar, Somalia, Vietnam, Ruanda, Algeria, Siria e Irlanda del Nord per mostrare come le guerre delle donne non siano guerre degli uomini. Con il suo stile accattivante, **Cynthia Enloe** dimostra come il patriarcato e il militarismo si siano radicati nelle nostre istituzioni e nelle nostre vite personali.

Enloe rivela come le influenze sociali e politiche che modellano la guerra – dal reclutamento militare e il collasso economico alle violenze sessuali e ai diritti riproduttivi (e la loro negazione) – siano profondamente legate al genere e pervadano la vita delle donne prima, durante e dopo la

guerra. La sua analisi tagliente, accessibile e provocatoria allo stesso tempo, evidenzia come il lavoro emotivo e fisico delle donne venga utilizzato per sostenere le politiche governative e come gli attivisti per i diritti delle donne, contro ogni previsione, continuino a impegnarsi nel mezzo della violenza armata. Dodici lezioni di guerra femministe è il libro coraggioso e concreto di cui abbiamo bisogno per capire cosa sta succedendo al nostro mondo.

## Recensioni

*"Un trionfo... Dodici lezioni femministe di guerra dovrebbero essere trattate come una celebrazione del lavoro rivoluzionario di Enloe."*

**Il mondo oggi**

*"Ancora una volta Cynthia Enloe rende chiaro come il giorno ciò che dovrebbe essere, ma non lo è, ovvio per chiunque abbia a cuore la guerra e i conflitti, vale a dire che senza una lente femminista non potremo mai uscire dai circoli viziosi di violenza che hanno intrappolato la nostra cultura. schiavo da millenni. Sono molto grato per la chiarezza di visione e la bussola morale di Cynthia Enloe. Siamo tutti molto più ricchi grazie al suo lungo e leggendario lavoro."*

**Abigail E. Disney, regista, attivista e filantropa**

*"Cynthia Enloe fornisce una critica femminista incrollabile delle conseguenze devastanti della guerra nel tempo e nello spazio. Dà voce e visibilità ad attiviste e studiose femministe meno conosciute, in particolare in Ucraina. Dodici lezioni femministe di guerra, come l'altra borsa di studio pionieristica di Enloe, stabilisce lo standard per affrontare questioni politiche urgenti con compassione, integrità e generosità."*

**Amrita Basu, Paino Professore di Scienze politiche e sessualità, studi sulle donne e di genere, Amherst College**

*"Non esiste nessuno paragonabile a Cynthia Enloe quando si tratta di scrivere dal cuore mentre approfondisce la sopravvivenza quotidiana delle donne colpite dalla guerra. E nessuno tratta questo argomento nel modo inimitabile di lei, documentando la vittimizzazione che le donne sperimentano e creando allo stesso tempo spazio per forme durature di resistenza."*

**Marsha Henry, Professore associato, Dipartimento di studi di genere, London School of Economics and Political Science**

*"Originale, stimolante e attraente per gli studiosi di relazioni internazionali e di genere, nonché per un pubblico generale sia all'interno che all'esterno dell'accademia."*

**J. Ann Tickner, Distinguished Scholar in Residence, American University**

*"Se dovessi scegliere un libro dalla vasta collezione di Cynthia Enloe, leggi Twelve Feminist Lessons of War . È completo, approfondito e incisivo con la migliore analisi femminista e scritto in un modo ponderato e accessibile per guidare il lettore in ogni fase della comprensione del militarismo e della guerra. Essendo profondamente radicata nel lavoro femminista di costruzione della pace, vale la pena leggere e rileggere le dodici lezioni di Enloe."*

**Christine Ahn, fondatrice e direttrice esecutiva, Women Attraversa la DMZ**

*"Con un'incredibile ampiezza storica e profondità di analisi, Cynthia Enloe ci accompagna in un'esplorazione mondiale delle dinamiche di genere della militarizzazione e delle cause e conseguenze di genere della guerra. Dall'Ucraina, Afghanistan e Nicaragua alle Fiji, Israele e Turchia, Enloe attinge da decenni di ricerca, dalla sua costante curiosità femminista, da una potente chiarezza e da una scrittura coinvolgente per indagare sui problemi legati all'uso della mascolinità per garantire che ragazzi e uomini continuino ad arruolarsi nell'esercito. , a porre brucianti domande femministe sulle cause e le conseguenze della violenza sessuale durante i conflitti. Come sostiene con forza questo libro motivante, rimanere curiosi riguardo alla vita delle donne (e degli uomini) significa che siamo più realistici riguardo alla guerra e alle cause della guerra. E come conclude Enloe, le lezioni femministe sono per tutti e "accendono il fuoco del pensiero".*

*"Nel suo solito modo diretto, premuroso e appassionato, Enloe ci ha ricordato l'importanza del femminismo nello studio della guerra, della violenza e della costruzione della pace nel complesso mondo di oggi. Le dodici lezioni che articola in modo conciso e chiaro si basano su conversazioni, curiosità e analisi incisive della guerra in diversi registri con storie diverse e impegni inter/multidisciplinari. La tredicesima lezione femminista che suggerisce accetta che immaginare, parlare e ascoltare nuovi sia faticoso e abbia bisogno di resistenza, ma può continuare a costruire solidarietà femministe. Questo è un libro per coloro che sono preoccupati per le conseguenze della guerra e della pace."*

**Shirin M. Rai, Distinguished Research Professor, Dipartimento di Politica e Studi Internazionali, SOAS, Università di Londra**

*"Cynthia Enloe è una forza da non sottovalutare ed è assolutamente instancabile. Si chiede ripetutamente a quali cose la società presta attenzione e cosa consideriamo insignificanti. È un'ispirazione."*

**Laura Bates**

*"La guerra è il massimo fallimento umano. Dodici lezioni femministe di guerra significa prevenire la guerra, abbreviarla e capire come le donne vivono la guerra in modo diverso. Questo è un libro sulla responsabilità di coloro che violentano, sfruttano e abusano delle donne in tempo di guerra. Riguarda il dolore di perdere gli amanti, la famiglia e la casa. Cynthia Enloe è una delle pensatrici femministe più stimolanti e brillanti del nostro tempo."*

*"La guerra è il massimo fallimento umano. Dodici lezioni femministe di guerra significa prevenire la guerra, abbreviarla e capire come le donne vivono la guerra in modo diverso. Questo è un libro sulla responsabilità di coloro che violentano, sfruttano e abusano delle donne in tempo di guerra. Riguarda il dolore di perdere gli amanti, la famiglia e la casa. Cynthia Enloe è una delle pensatrici femministe più stimolanti e brillanti del nostro tempo. Le sue penetranti intuizioni, la sua umanità e la sua saggezza rendono questo libro un tutorial essenziale per ora, e prima di ridurre il mondo in macerie."*

**Baronessa Helena Kennedy dello Shaws KC, membro della Task Force legale sulla responsabilità per i crimini commessi in Ucraina**

*"Nessuno ha studiato il tema delle donne e della guerra con tanta originalità e scrupolosa attenzione ai dettagli quanto Cynthia Enloe. Enloe si concentra incessantemente sulle esperienze vissute dalle donne in alcuni dei conflitti più sanguinosi del nostro tempo, inclusa la recente invasione russa dell'Ucraina. Leggi questo libro e non penserai mai più alla guerra nello stesso modo."*

**Melissa Benn, scrittrice e attivista**

*"Decostruendo metodicamente le narrazioni dominanti sulla guerra e esortandoci a non dimenticare ciò che verrà dopo, Cynthia Enloe tira fuori un potente visione femminista della guerra che è assolutamente necessaria in questo momento storico."*

**Ruri Ito, Professoressa Emerita, Università Hitotsubashi, Tokyo**

*"Questo libro è una testimonianza della straordinaria capacità di Cynthia di documentare con amore, attenzione e perspicacia alcune delle lezioni più difficili che le femministe hanno imparato durante innumerevoli lotte per la pace, l'uguaglianza e la giustizia. Documenta non per giudicare nessuna delle scelte fatte, ma per portare alla luce l'importanza del nostro corpo collettivo di conoscenze ed esperienze femministe in modo che, mentre andiamo avanti, sappiamo da dove veniamo."*

**Nela Porobić, femminista e attivista per la pace, Lega internazionale delle donne per la pace e la libertà**

*"Nei momenti difficili abbiamo bisogno che ci venga ricordato quanto siamo resilienti, coraggiose, creative e determinate come femministe. Cynthia ci dà la speranza che, anche se ci saranno più lezioni, e se ci crediamo abbastanza fortemente, l'ultima lezione sarà breve e intitolata: 'Ce l'abbiamo fatta!'."*

**Madeleine Rees OBE, Segretaria generale della Women's International League for Peace and Liberty**

*Questo è un libro urgente e necessario per tutti noi preoccupati per lo stato del mondo e per le ragioni profondamente radicate che ci hanno portato qui."*

**Sunny Singh**