

15. Ottobre

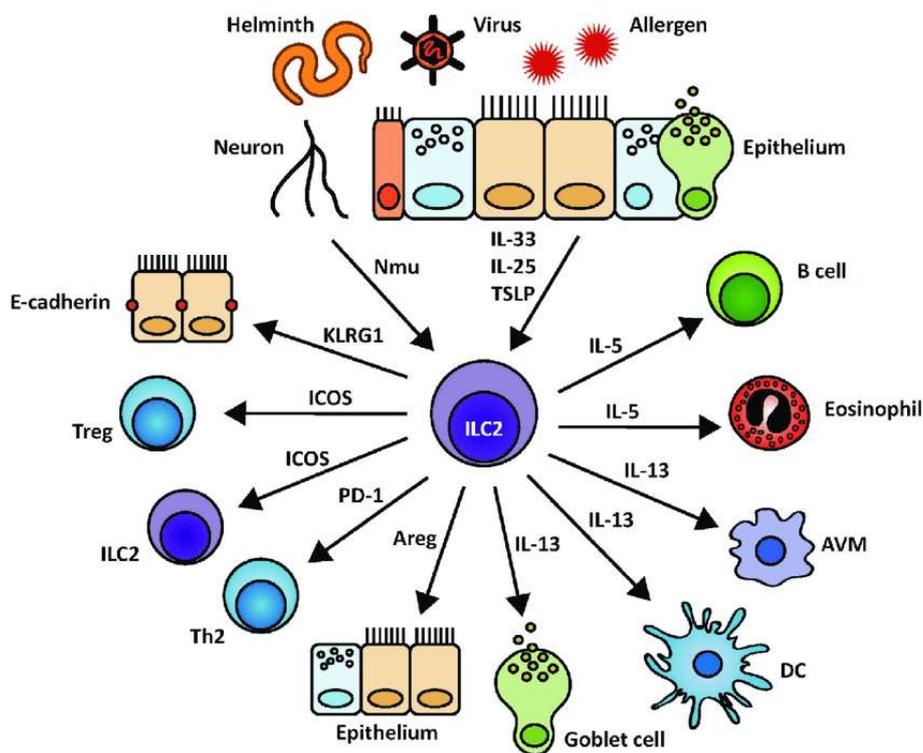
I molti enigmi delle cellule linfoidi innate

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.

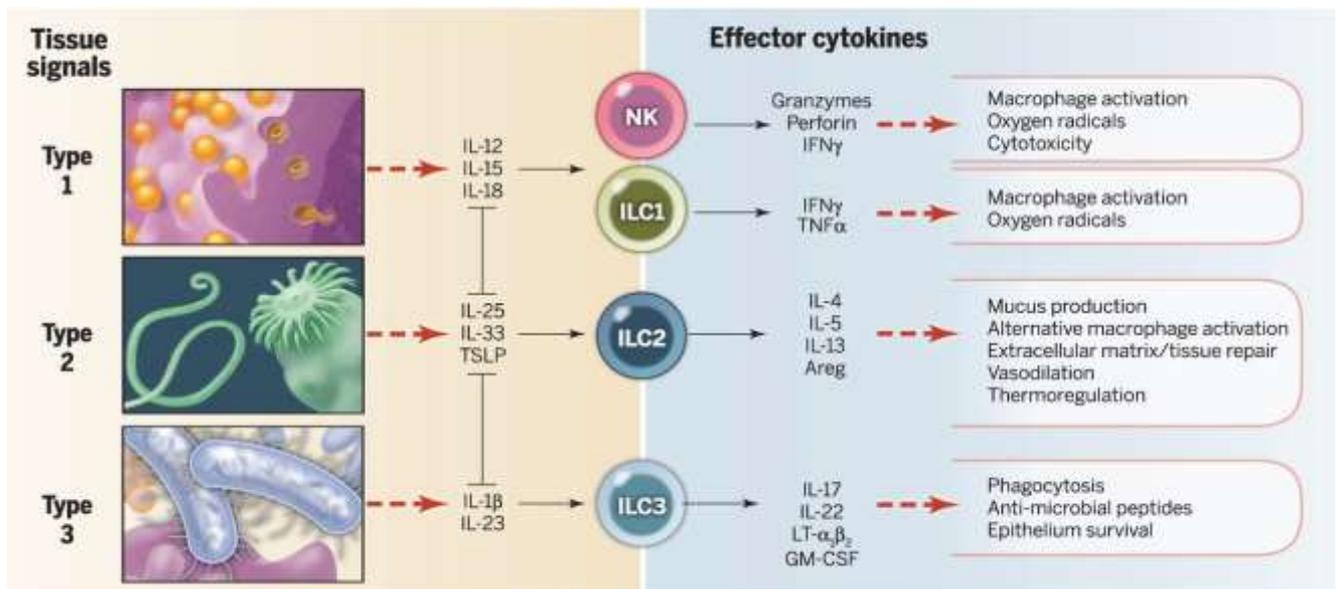
Le **ILC** sono principalmente cellule residenti nei tessuti, presenti sia nei tessuti linfoidi (immuno-associati), sia nei tessuti non linfoidi, e raramente nel sangue. Sono particolarmente abbondanti sulle superfici mucose, svolgendo un ruolo chiave **nell'immunità e nell'omeostasi della mucosa**.



| 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_H1), T_H2 e T_H17 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 adattative.

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*

Wallrap 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,

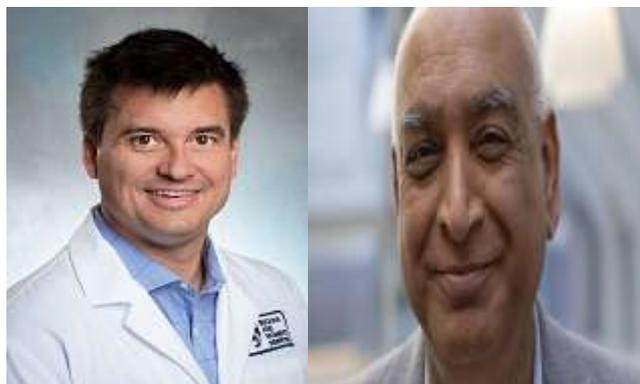
Ye Y et al. [Neuromedin U promotes human type 2 immune responses.](#) *Mucosal Immunol.* 2022 May;15(5):990-999.

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.

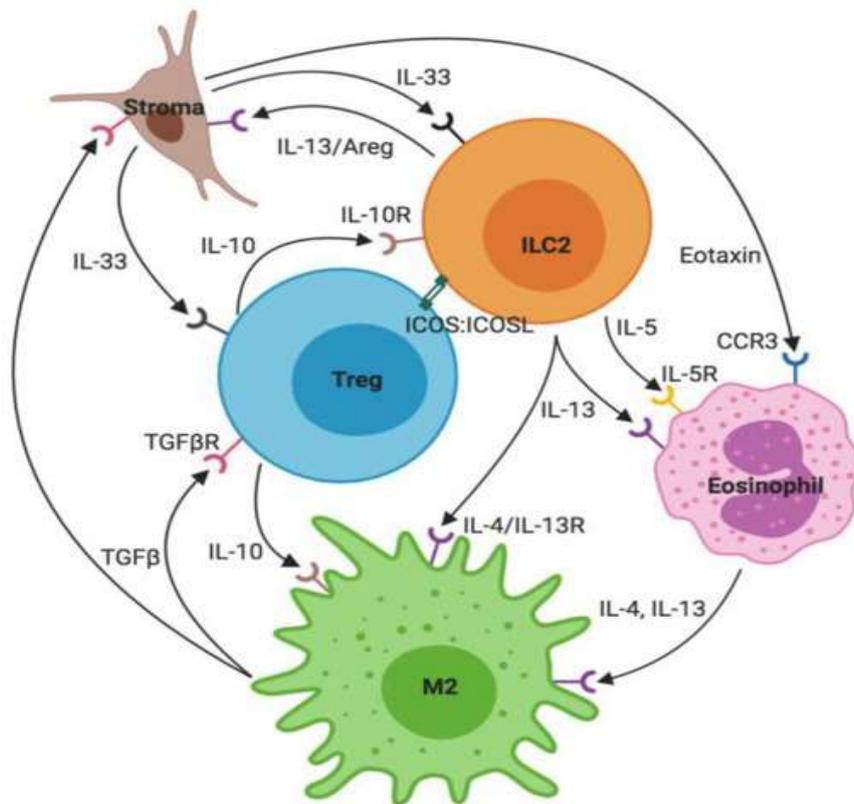
Kabat AM et al. [Resident TH2 cells orchestrate adipose tissue remodeling at a site adjacent to infection.](#) *Sci Immunol.* 2022 Oct 21;7(76):eadd3263.

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.



Report pubblicati negli ultimi 10 giorni

Ruolo delle cellule linfoidi innate nelle metastasi del cancro

Moreno-Vicente J, Halim TY. Role of innate lymphoid cells in cancer metastasis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2023 Oct;163:106465.

Le cellule linfoidi innate di tipo 2 sono protettive contro il danno da ischemia/riperfusion eptica

Cao Q, Wang R, Niu Z, Chen T, Azmi F, Read SA, Chen J, Lee VWS, Zhou C, Julovi S, Huang Q, Wang YM, Starkey MR, Zheng G, Alexander SI, George J, Wang Y, Harris DCH. Type 2 innate lymphoid cells are protective against hepatic ischaemia/reperfusion injury. *JHEP Rep.* 2023 Jul 3;5(10):100837

Memoria immunitaria innata nell'artrite infiammatoria

Jeljeli MM, Adamopoulos IE. Innate immune memory in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023 Oct;19(10):627-639.

Cellule killer naturali umane: forma, funzione e sviluppo

Mace EM. Human natural killer cells: Form, function, and development. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Oct;151(2):371-385.

FOXO1 orchestra l'omeostasi intestinale tramite la segnalazione neuronale nelle cellule linfoidi innate del gruppo 3

Shao F, Liu Z, Wei Q, Yu D, Zhao M, Zhang X, Gao X, Fan Z, Wang S. FOXO1 orchestrates the intestinal homeostasis via neuronal signaling in group 3 innate lymphoid cells. *J Exp Med.* 2023 Oct 2;220(10):e20230133.

Cooperazione delle ILC2 e delle cellule TH 2 nell'espulsione dei parassiti elmintici intestinali

Zaiss DMW, Pearce EJ, Artis D, McKenzie ANJ, Klose CSN. Cooperation of ILC2s and TH2 cells in the expulsion of intestinal helminth parasites. *Nat Rev Immunol.* 2023 Oct 5.

La crisi climatica costa 16 milioni di dollari all'ora



Secondo una nuova stima, i danni causati dalla crisi climatica a causa di condizioni meteorologiche estreme sono costati 16 milioni di dollari l'ora negli ultimi 20 anni. Tempeste, inondazioni, ondate di caldo e siccità hanno causato molte vittime e distrutto vaste aree di proprietà negli ultimi decenni, mentre il riscaldamento globale ha reso gli eventi più frequenti e intensi. Lo studio è il primo a calcolare una cifra globale per l'aumento dei costi direttamente attribuibili al riscaldamento globale causato dall'uomo .

Ha rilevato costi medi di 140 miliardi di dollari (115 miliardi di sterline) all'anno dal 2000 al 2019, sebbene la cifra vari in modo significativo di anno in anno. Gli ultimi dati mostrano costi per 280 miliardi di dollari nel 2022. I ricercatori hanno affermato che la mancanza di dati, in particolare nei paesi a basso reddito, significa che è probabile che le cifre siano seriamente sottostimate. Non sono stati inclusi anche i costi climatici aggiuntivi, come quelli derivanti dal calo della resa dei raccolti e dall'innalzamento del livello del mare.

I ricercatori hanno prodotto le stime combinando i dati su quanto il riscaldamento globale abbia peggiorato gli eventi meteorologici estremi con i dati economici sulle perdite. Lo studio ha inoltre rilevato che il numero di persone colpite da condizioni meteorologiche estreme a causa della crisi climatica è stato di 1,2 miliardi in due decenni.

Due terzi dei costi dei danni erano dovuti alla perdita di vite umane, mentre un terzo era dovuto alla distruzione di proprietà e altri beni. I ricercatori hanno affermato che i loro metodi potrebbero essere utilizzati per calcolare la quantità di fondi necessari per un fondo per perdite e danni istituito al vertice sul clima delle Nazioni Unite nel 2022, che è destinato a finanziare la ripresa dai disastri meteorologici estremi nei paesi più poveri. Potrebbe anche determinare rapidamente il costo climatico specifico dei singoli disastri, consentendo una consegna più rapida dei fondi

Lo studio di **The global costs of extreme weather that are attributable to climate change** di **Di Rebecca Newman & Ilan Noy dell'Università di Wellington** pubblicato su **Nature Communications** ha adottato un approccio diverso basato su come il cambiamento climatico abbia esacerbato gli eventi meteorologici estremi. Sono stati condotti studi di attribuzione calcolando quanto più frequente il riscaldamento globale abbia causato eventi meteorologici estremi . Ciò consente di stimare la frazione dei danni derivanti dal riscaldamento causato dall'uomo. I ricercatori hanno applicato queste frazioni ai danni registrati nell'**International Disaster data base** che raccoglie i dati disponibili su tutti i disastri in cui morirono 10 persone, o ne furono colpite 100, o il paese dichiarò lo stato di emergenza o richiese assistenza internazionale.

La stima centrale prevedeva un costo climatico medio di 140 miliardi di dollari all'anno, con un range compreso tra 60 e 230 miliardi di dollari. Queste stime sono molto più elevate di quelle dei modelli

computerizzati, che si basano sui cambiamenti della temperatura media globale piuttosto che sulle temperature estreme sempre più osservate nel mondo.

Gli anni con i costi climatici complessivi più elevati sono stati il 2003, quando un'ondata di caldo colpì l'Europa; 2008, quando il ciclone Nargis colpì il Myanmar; e il 2010, quando la siccità ha colpito la Somalia e un'ondata di caldo ha colpito la Russia. I danni alle proprietà sono stati più elevati nel 2005 e nel 2017, quando gli uragani hanno colpito gli Stati Uniti, dove i valori delle proprietà sono elevati.