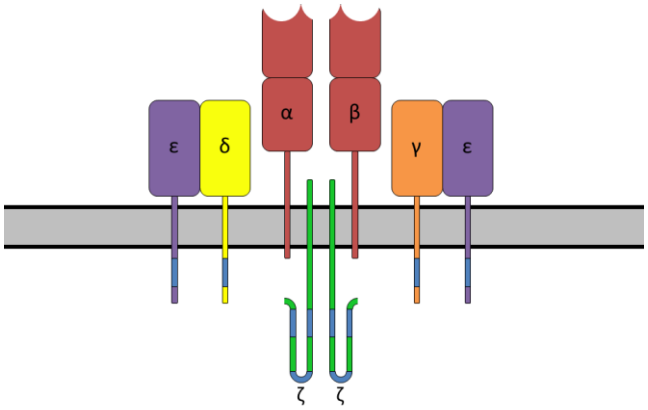
13. Maggio

I complicati rapporti tra linfociti T γδ17 e sistema nervoso

Se una cosa è così complicata da non poter essere spiegata in dieci secondi,
allora non vale la pena di saperla.
Bill Watterson

Le **cellule T γδ** sono una sottopopolazione unica di cellule T che sono rare negli organi linfoidi secondari ma arricchite in molti tessuti periferici, come la pelle, l'intestino e i polmoni. Producendo rapidamente grandi quantità di citochine, le cellule **T γδ** danno un contributo chiave alle risposte immunitarie in questi tessuti.
Oltre alle loro attività di sorveglianza immunitaria, rapporti recenti hanno svelato nuovi entusiasmanti ruoli per le cellule T γδ nella fisiologia del tessuto allo stato stazionario, con funzioni che vanno dalla regolazione della termogenesi nel tessuto adiposo al controllo della plasticità sinaptica neuronale nel sistema nervoso centrale. .
Ribot JC et al. γδ T cells in tissue physiology and surveillance. Nat Rev Immunol. 2021 Apr;21(4):221-232.

Presentano sulla loro superfice il caratteristico recettore delle cellule T (TCR)



Il TCR è composto da due diverse catene proteiche (cioè è un eterodimero) . Nell'uomo, nel 95% delle cellule T il TCR è costituito da una catena alfa (α) e una catena beta (β) (codificate rispettivamente da TRA e TRB), mentre nel 5% delle cellule T il TCR è costituito da gamma e delta (γ/δ) (codificate rispettivamente da TRG e TRD).

Questo rapporto cambia durante l'ontogenesi e negli stati di malattia (come la leucemia). Differisce anche tra le specie. Gli ortologhi dei 4 loci sono stati mappati in varie specie. Ogni locus può produrre una varietà di polipeptidi con regioni costanti e variabil. Quando il TCR interagisce con il peptide antigenico e l'MHC (peptide/MHC), il linfocita T viene attivato attraverso la trasduzione del segnale , ovvero una serie di eventi biochimici mediati da enzimi associati, co-recettori, molecole adattatrici specializzate e trascrizione attivata o rilasciata fattori . Sulla base del meccanismo iniziale di attivazione del recettore, il TCR appartiene alla famiglia dei recettori tirosina-fosforilati non catalitici (NTR).

Per i dettagli sul sistema **T γδ17** vai allegato **1**

Il reclutamento e l'attivazione dei linfociti sono stati implicati nella progressione del danno cerebrale da ischemia-riperfusione (I/R), ma i ruoli di specifiche sottopopolazioni di linfociti e citochine durante l'ictus restano da chiarire.

Il team del *Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine dell' Università di Tokio* diretto da **Takashi Shichita**

ha dimostrato che l'infiltrazione di cellule T nel cervello, così come le citochine interleuchina-23 (IL-23) e IL-17, hanno ruoli fondamentali nell'evoluzione dell'infarto cerebrale e dei deficit neurologici che lo accompagnano.

Il blocco dell'infiltrazione di cellule T nel cervello da parte dell'immunosoppressore FTY720 ha ridotto il danno cerebrale indotto da I/R. L'espressione di IL-23, che derivava principalmente da macrofagi infiltrati, aumentava il giorno 1 dopo I/R, mentre i livelli di IL-17 erano elevati dopo il giorno 3 e questa induzione di IL-17 dipendeva da IL-23. Questi dati, insieme all'analisi di topi geneticamente interrotti per IL-17 e IL-23, suggeriscono che l'IL-23 funzioni nella fase immediata della lesione cerebrale I/R, mentre l'IL-17 ha un ruolo importante nella fase ritardata della lesione I/R durante il quale si verifica la morte neuronale apoptotica nella penombra.

La colorazione delle citochine intracellulari ha rivelato che i linfociti gammadeltaT, ma non le cellule T helper CD4(+), erano una delle principali fonti di IL-17. Inoltre, l'esaurimento dei linfociti gammadeltaT ha migliorato la lesione I/R.

Pertanto il team ha proposto che linfociti T, inclusi i linfociti **T γδ17** possano essere un bersaglio terapeutico per mitigare gli eventi infiammatori che amplificano il danno iniziale nell'ischemia cerebrale.

Shichita T et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. Nat Med. 2009 Aug;15(8):946-50.

Le **cellule T γδ** che producono l'interleuchina-17A (IL-17) dell'intestino sono cellule residenti nei tessuti che sono coinvolte sia nella difesa dell'ospite che nella regolazione dell'infiammazione intestinale. Tuttavia, i fattori che regolano le loro funzioni sono poco conosciuti.

Il team di **Marie-Laure Michel** del *Sorbonne Université, INSERM*

ha dimostrato che il microbiota intestinale reprime la produzione di IL-17 da parte delle cellule **T cecali γδ.**

Il trattamento con vancomicina, un antibiotico mirato ai batteri Gram-positivi, porta a una diminuzione della produzione di acidi ***grassi a catena corta (SCFA)*** da parte del microbiota intestinale. I nostri dati rivelano che questi metaboliti derivati dal microbiota,

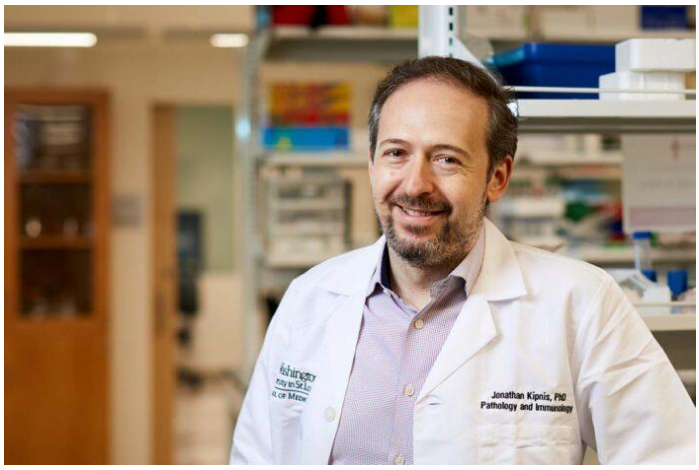
in particolare il propionato, riducono la produzione di IL-17 e IL-22 da parte delle **cellule T γδ** intestinali. Il propionato agisce direttamente sulle **cellule T γδ** per inibire la loro produzione di IL-17 in modo dipendente dall'istone deacetilasi.

Inoltre, la produzione di IL-17 da parte di cellule **T γδ** produttrici di IL-17 umane da pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD) è regolata dal propionato.
Anche Questi dati contribuiscono a una migliore comprensione dei meccanismi che regolano le funzioni delle cellule **T γδ intestinali** e offrono prospettive terapeutiche di queste cellule.

Dupraz L et al. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids regulate IL-17 production by mouse and human intestinal γδ T cells. Cell Rep. 2021 Jul 6;36(1):109332.

L'interleuchina (IL)-17a è stata altamente conservata durante l'evoluzione del sistema immunitario dei vertebrati e ampiamente studiata in contesti di infezione e autoimmunità. Gli studi suggeriscono che IL-17a promuova cambiamenti comportamentali nei modelli sperimentali di autismo e comportamento di aggregazione nei vermi.

Jonathan Kipnis ha coordinato un trial del Center for Brain Immunology and Glia (BIG), University of Virginia



che attraverso una caratterizzazione cellulare e molecolare delle cellule **T meningee γδ17 ha dimostrato che queste** esprimono alti livelli del recettore delle chemochine CXCR6 e le meningi poco dopo la nascita.

Il rilascio fisiologico di IL-17a da parte di queste cellule è correlato con un comportamento simile all'ansia nei topi ed era parzialmente dipendente dall'impegno del recettore delle cellule T e dai segnali derivati dal commensale. Il recettore IL-17a è stato espresso nei neuroni glutamatergici corticali in stato stazionario e la sua delezione genetica ha ridotto il comportamento ansioso nei topi.

Pertanto la produzione di IL-17a da parte delle cellule T meningee γδ17 rappresenta un ponte evolutivo tra questa molecola anti-patogena conservata e i tratti comportamentali di sopravvivenza nei vertebrati.

Alves de Lima et al Meningeal γδ T cells regulate anxiety-like behavior via IL-17a signaling in neurons. Nat Immunol. 2020 Nov;21(11):1421-1429.

Qusta settimana ***Nature Immunology*** ha pubblicato i risultati di un trial dei Department of Psychiatry and Behavioral Sciences della Johns Hopkins e del Department of Neuropsychiatry dell'Università di Okayama

Zhu et al

Dectin-1 signaling on colonic γδ T cells promotes psychosocial stress responses.

Nat Immunol. 2023 Apr;24(4):625-636.

I risultati riferiscono che i topi sottoposti a stress cronico da sconfitta sociale e i pazienti umani con disturbo depressivo maggiore mostrano una riduzione del *Lactobacillus specifico* specie nel loro microbiota intestinale.

Nei topi, una carenza di questi batteri, che normalmente degradano i *polisaccaridi β-glucano* di origine fungina nell'intestino, è stata associata ad un aumento delle **cellule T γδ17 del colon e delle meningi** che esprimono il recettore del polisaccaride β-glucano dectina-1.

L'espansione e la differenziazione mediate dalla dectina-1 delle cellule T γδ17 sono state associate all'evitamento sociale da parte di topi esposti a stress cronico da sconfitta sociale.

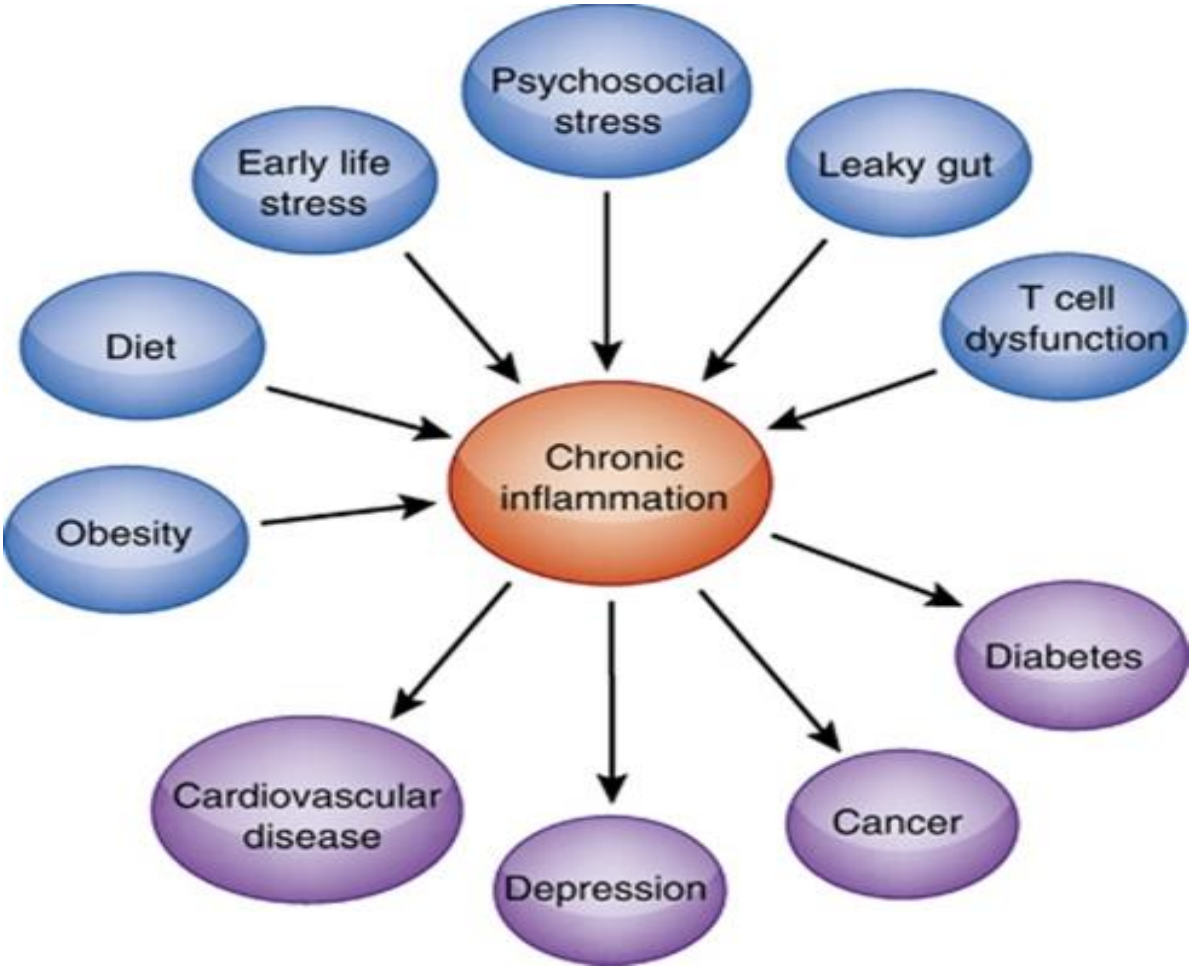
Inoltre, l'inibizione delle cellule **T γδ** ha portato a una riduzione del comportamento suscettibile allo stress in questi animali.

Considerazioni
Fattori che contribuiscono a infiammazioni e malattie croniche e non risolutive.

Numerosi fattori ambientali e biologici possono cospirare per contribuire all'infiammazione cronica, tra cui lo stress, l'adiposità, l'assunzione dietetica, la composizione batterica del microbiota intestinale e il relativo equilibrio delle sottopopolazioni di cellule T, comprese le cellule Th-17 proinfiammatorie e le cellule T antinfiammatorie reg.

Attraverso studi sia epidemiologici che meccanicistici, l'infiammazione cronica, a sua volta, è ora riconosciuta come una via comune verso la patologia, con un ruolo in una serie diversificata di malattie, tra cui malattie cardiovascolari, diabete, cancro e depressione.

Le strategie mirate a questi contributori all'infiammazione cronica rappresentano un approccio importante alla prevenzione e al trattamento di queste malattie.



LETTURE CONSIGLIATE

Haroon E. et al.La psiconeuroimmunologia incontra la neuropsicofarmacologia: implicazioni traslazionali dell'impatto dell'infiammazione sul comportamento.Neuropsychopharmacology. 2012 Jan;37(1):137-62.

Rebecca Biltz et al.La neuroimmunologia della sensibilizzazione indotta dallo stress sociale. Nat. Immunolo. ***23** , 1527–1535 (2022).*

Ribeiro, M. et al. L'IL-17 derivata dalle cellule T meningee γδ controlla la plasticità sinaptica e la memoria a breve termine. *Sci. Immunolo.* **4** , eaay5199 (2019).

Benakis, C. et al. Il microbiota commensale influenza l'esito dell'ictus ischemico regolando le cellule T γδ intestinali. *Nat. Med. **22** , 516–523 (2016).*

Martin, B et al Le cellule T γδ che producono interleuchina-17 si espandono selettivamente in risposta a prodotti patogeni e segnali ambientali. Immunità **31** , 321–330 (2009).

Kamiya, T. et al. I β-glucani nel cibo modificano la microflora del colon inducendo la proteina antimicrobica, la calprotectina, in modo dipendente da Dectin-1-IL-17F. *Immunolo mucoso. **11** , 763–773 (2018).*

Tang, C. et al. L'inibizione della segnalazione di Dectin-1 migliora la colite inducendo l'espansione delle cellule T regolatorie mediata da *Lactobacillus* nell'intestino. *Cell Host Microbe* **18** , 183–197 (2015).

Burokas, A. et al. Mirare all'asse microbiota-intestino-cervello: i prebiotici hanno effetti ansiolitici e antidepressivi e invertono l'impatto dello stress cronico nei topi. *Biol. Psichiatria 82 , 472–487 (2017).*

Gao, X. et al. Lo stress cronico promuove la colite disturbando il microbiota intestinale e innescando la risposta del sistema immunitario. *Proc. Nazionale Acad. Sci. Stati Uniti **115** , E2960–E2969 (2018).*

Vantourout, P. & Hayday, A. Six-of-the-best: contributi unici delle cellule T γδ all'immunologia. *Nat. Rev. Immunol. **13** , 88–100 (2013).*

Taylor, PR et al. La dectina-1 è necessaria per il riconoscimento del β-glucano e il controllo dell'infezione fungina. *Nat. Immunolo.* **8** , 31–38 (2007).
Parco, SG et al. Le cellule T regolatrici mantengono l'omeostasi intestinale sopprimendo le cellule T γδ. *Immunità* **33** , 791–803 (2010).

Klein, SL e Flanagan, KL Differenze sessuali nelle risposte immunitarie. Nat. Rev. Immunol. ***16** , 626–638 (2016).*

Mikocka-Walus, A., Ford, AC & Drossman, DA Antidepressivi nella malattia infiammatoria intestinale. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **17** , 184–192 (2020).

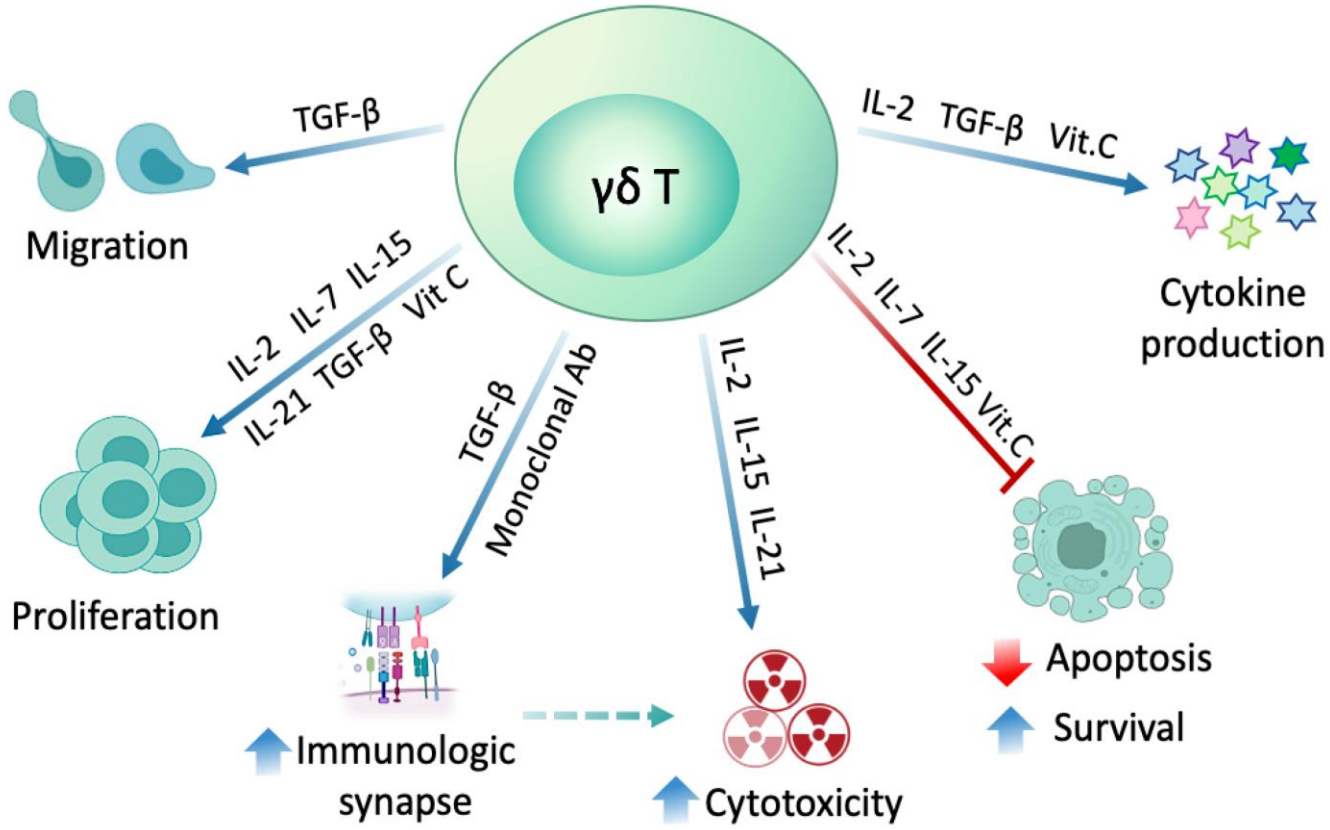
Mindus, C et al. I probiotici a base di *Lactobacillus riducono gli effetti negativi dello stress nei roditori: una meta-analisi. Davanti. Comportamento Neurosci.* **15** , 642757 (2021).

Allegato : I linfociti T γδ17

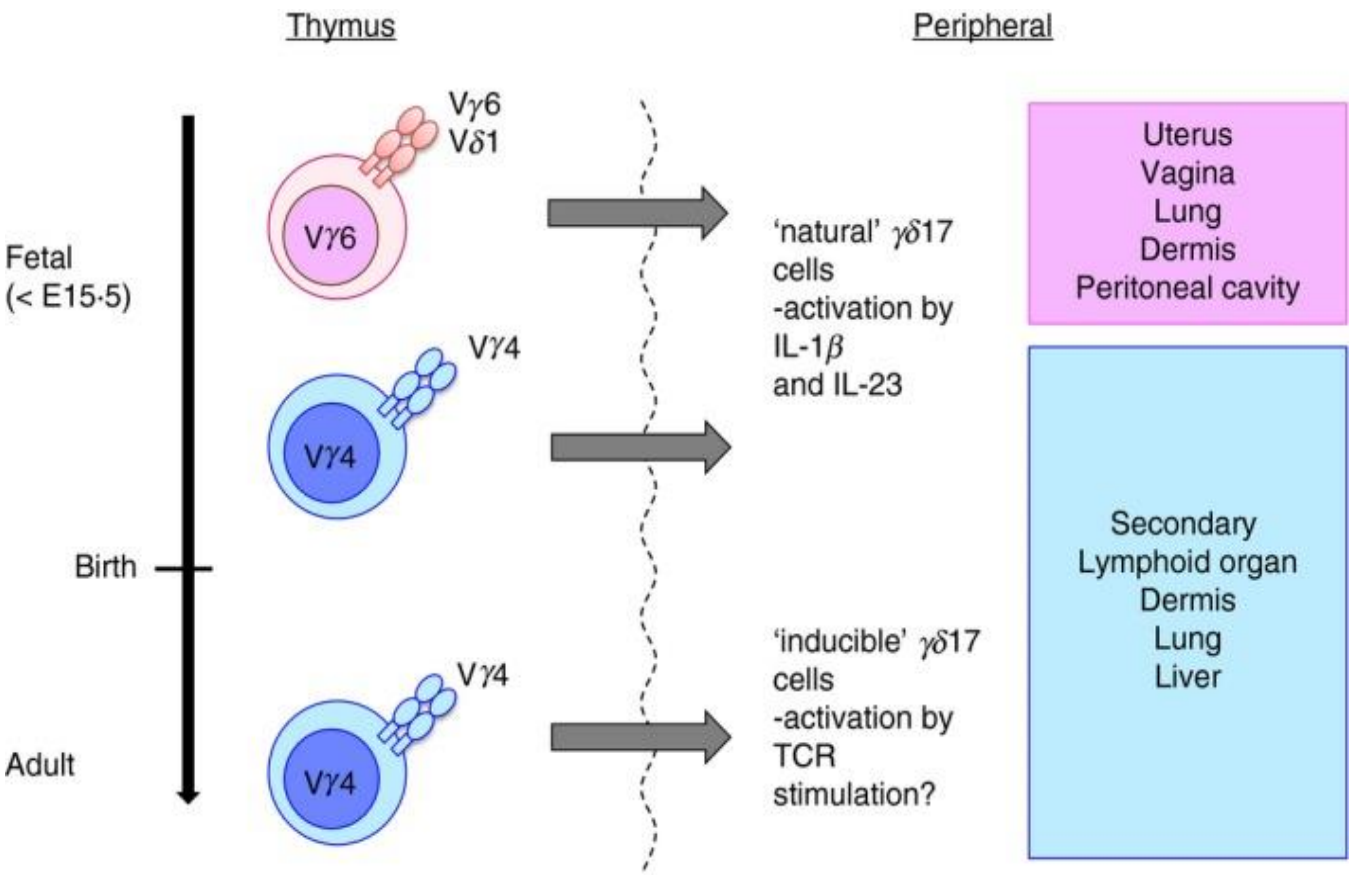
Le molecole antigeniche che attivano le cellule T delta gamma sono ancora in gran parte sconosciute. Tuttavia, le cellule T γδ sono peculiari in quanto non sembrano richiedere l'elaborazione dell'antigene e la presentazione da parte del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) degli epitopi peptidici, sebbene alcuni riconoscano le molecole di MHC della classe Ib.
Inoltre, si ritiene che le cellule T γδ abbiano un ruolo preminente nel riconoscimento degli antigeni lipidici. Sono di natura invariante e possono essere attivati da segnali di allarme, come le heat shock protein (HSP).

Esiste anche una sottopopolazione delle cellule γδ-T all'interno del compartimento epidermico della pelle dei topi. Originariamente chiamate cellule epidermiche dendritiche Thy-1 + (Thy1 + DEC) queste cellule sono più comunemente conosciute come cellule T epidermiche dendritiche (DETC). I DETC insorgono durante lo sviluppo fetale ed esprimono un recettore di cellule T Vγ3 Vδ1 canonico e invariante (secondo la nomenclatura Barman)

L'attività delle cellule T γδ può essere modulata utilizzando diverse sostanze. Citochine multiple come IL-2, IL-7, IL-15, IL-21 e vitamina C distorcono il profilo delle cellule T γδ verso un profilo simile a Th1, il che significa aumento della proliferazione, sopravvivenza e citotossicità. Il fattore di crescita trasformante-β (TGF-β) migliora il profilo simile a Th1, oltre a indurre la migrazione delle cellule T γδ e la formazione di sinapsi con le cellule bersaglio. Gli anticorpi monoclonali (mAb) e gli Ab bispecifici che prendono di mira un antigene associato al tumore, se usati in combinazione con la terapia con cellule T γδ, possono dirigere le cellule T γδ verso le cellule tumorali e migliorare la formazione di sinapsi immunologiche cellula-cellula portando ad un aumento della citotossicità. Ab, anticorpo; vit. C, vitamina C.

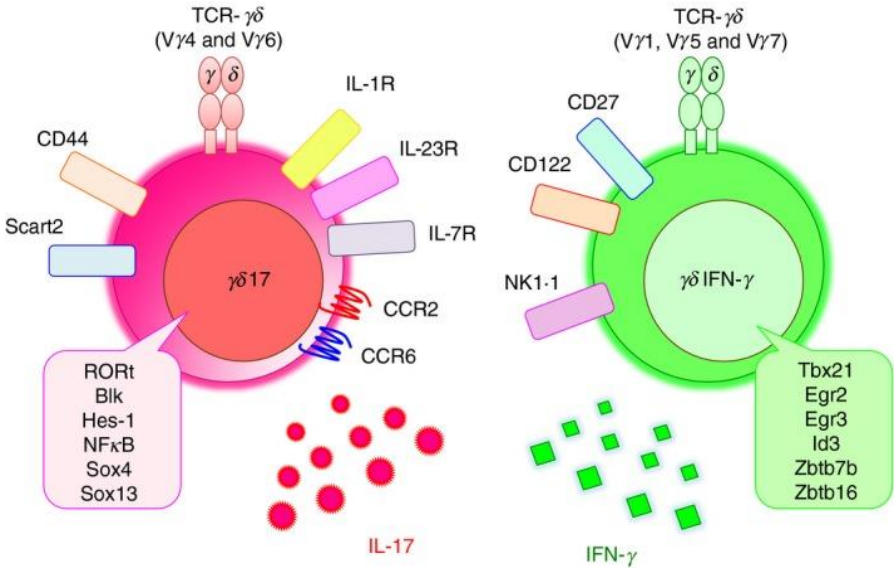


L'interleuchina-17 (IL-17) è una citochina pro-infiammatoria ed è coinvolta nello sviluppo di molte malattie. Studi recenti hanno rivelato che le **cellule T γδ** che producono IL-17 (cellule γδ17) oltre alle cellule CD4 + che producono IL-17Le cellule T [cellule T helper di tipo 17 (Th17)] sono spesso le principali produttrici di IL-17 nei modelli murini di malattie infiammatorie.
Le cellule T γδ sono impegnate funzionalmente durante la differenziazione intra-timica. I timociti γδ in grado di produrre IL-17, che esprimono il recettore orfano γt correlato al recettore dell'acido retinoico e il recettore delle citochine IL-23R, lasciano il timo e producono rapidamente IL-17 mediante la stimolazione con IL-1β e IL-23 in periferia.



Caratteristiche distinte del sottoinsieme di cellule *γδ* 17 e modello suggerito di cellule *γδ 17 "naturali" rispetto a cellule γδ* 17 "inducibili". I linfociti T Vγ6 + *γδ* esprimono il recettore invariante delle cellule T (*TCR*) *Vγ6* /Vδ1 *,* si sviluppano solo nel timo embrionale tardivo e si localizzano preferenzialmente nell'utero, nella vagina, nel polmone, nel derma e nella cavità peritoneale. D'altra parte, le cellule T V *γ* 4 + *γδ* si sviluppano sia nel timo fetale che in quello adulto e hanno un TCR più diversificato repertorio. Queste cellule circolano nel sangue e risiedono nel derma, nei polmoni, nel fegato e negli organi linfoidi secondari. Secondo Haas *et al* cellule *γδ* 17 "naturali" (V *γ* 6 + e parte di V *γ* 4 +) sviluppate prima della nascita acquisiscono la capacità di produrre interleuchina-17 (IL -17) nel timo e producono IL -17 stimolate da IL - *1β* e IL -23 in periferia. Al contrario, è stata riportata anche la produzione di IL -17 indotta dalla segnalazione TCR .

Pertanto, le cellule γδ17 svolgono un ruolo importante nella fase iniziale della difesa dell'ospite contro i patogeni e nelle malattie infiammatorie. Le cellule T γδ che possono produrre IL-17 sono anche aumentate nella pelle dei pazienti con psoriasi e nel sangue periferico dei pazienti con sclerosi anchilosante. In effetti, la terapia mirata all'IL-17 è stata approvata o è in fase di sperimentazione clinica, e si è rivelato molto efficace nel trattamento della psoriasi, dell'artrite psoriasica e della sclerosi anchilosante.



Caratterizzazione delle cellule *γδ* 17. *Le cellule γδ* 17 hanno alcuni fenotipi distinti e si distinguono dalle cellule T *γδ che producono interferone- γ* (IFN - *γ*) ; *Le cellule γδ* 17 esprimono il recettore dell'interleuchina-1 (IL -1R), IL -23R, IL -7R, CCR 2, CCR 6, CD 44 e Scart2 sulla superficie cellulare. I fattori trascrizionali di ROR γt, Blk, Hes-1, NF -κB, Sox4 e Sox13 sono importanti per lo sviluppo *di γδ* 17. D'altra parte, IFN - *γI linfociti T γδ* produttori esprimono CD 27, CD 122 e NK 1.1. Questi fenotipi sono stabiliti durante lo sviluppo timico.

Akitsu A et al. Interleukin-17-producing γδ T (γδ17) cells in inflammatory diseases. Immunology. 2018 Dec;155(4):418-426.