

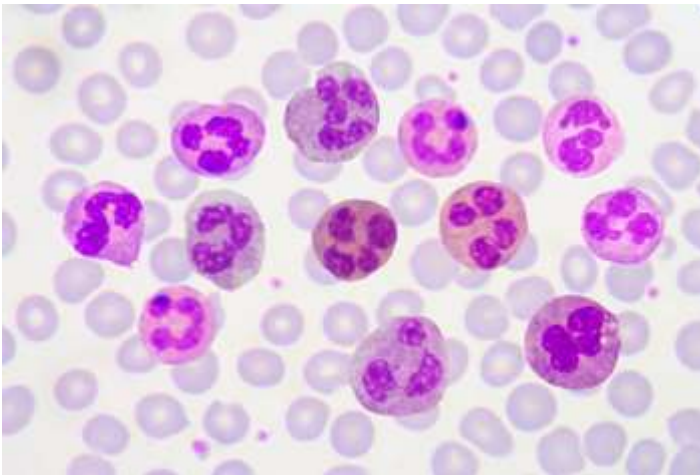
22. Settembre

La regolazione dei neutrofili nell'immunoterapia per il cancro è controllata dall'interferone di tipo II

Nessuna regola è così generale da non ammettere alcune eccezioni.

Robert Burton

La visione dei neutrofili si è evoluta da quella di semplici cellule fagocitiche, la cui funzione principale è uccidere i patogeni, a quella di cellule molto complesse coinvolte anche nella regolazione immunitaria e nella riparazione dei tessuti.



Queste cellule sono essenziali per il mantenimento e il ripristino dell'omeostasi tissutale.

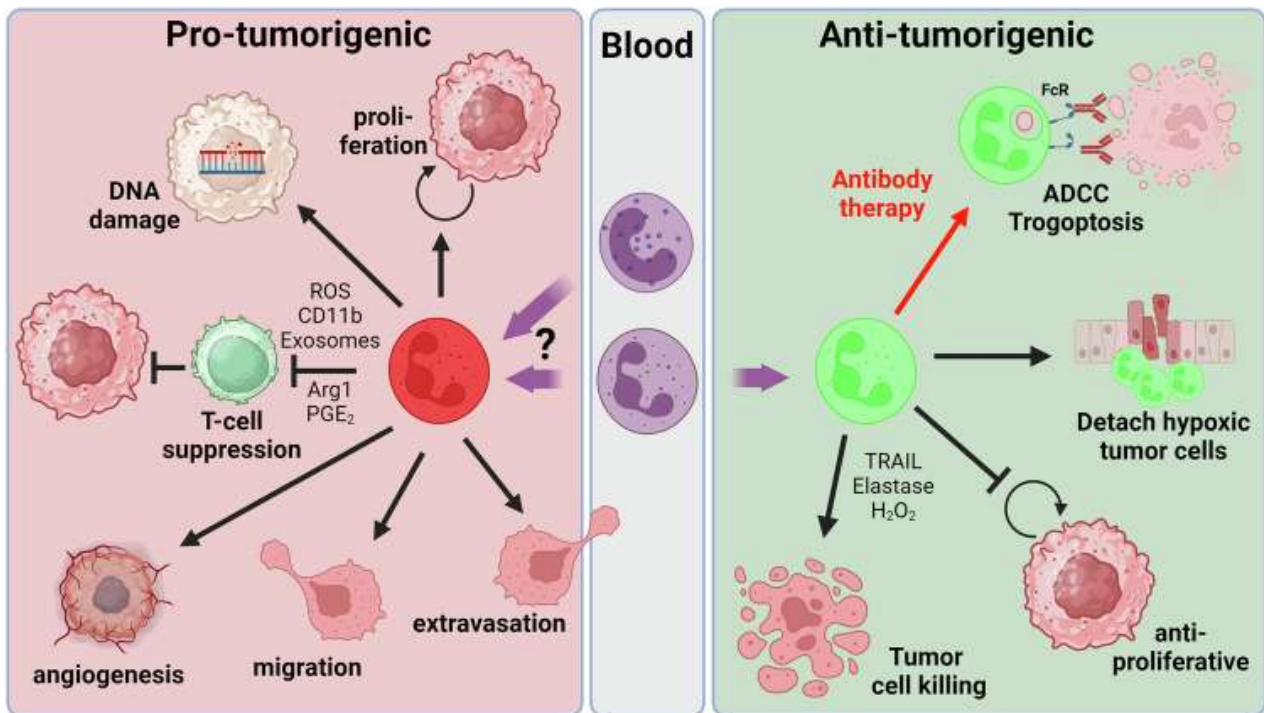
I neutrofili possono essere considerati un'arma a doppio taglio in diverse situazioni.

Il potente meccanismo di uccisione necessario per le risposte immunitarie ai patogeni può facilmente causare danni collaterali ai tessuti dell'ospite se non controllato correttamente. Inoltre, alcuni sottotipi di neutrofili sono potenti killer di patogeni, mentre altri sono immunosoppressori o possono favorire la guarigione dei tessuti. Infine, nell'immunologia tumorale, sono stati descritti molti esempi di proprietà sia protumorali che antitumorali dei neutrofili.

Ciò ha importanti conseguenze per la terapia del cancro, poiché colpire i neutrofili può portare a risposte antitumorali sopresse o stimolate.

Koenderman L et al. Neutrophils in cancer: from biology to therapy. *Cell Mol Immunol.* 2025 Jan;22(1):4-23.

The neutrophil compartment: a double edged sword in tumor immunology



Neutrofili e immunologia tumorale: un'arma a doppio taglio. I neutrofili sono coinvolti sia nella difesa antitumorale che come cellule effettrici protumorali.

La maggior parte dei dati in letteratura supporta l'ipotesi che i neutrofili omeostatici siano coinvolti nell'eliminazione delle cellule tumorali mediata da meccanismi normalmente utilizzati nella difesa antipatogena.

Le risposte protumorali si basano maggiormente su cellule che si transdifferenziano in cellule immunosoppressive in risposta a segnali provenienti dal microambiente tumorale. Inoltre, i neutrofili hanno effetti diretti su diverse fasi della progressione tumorale.

La resistenza dei tumori all'immunoterapia è determinata da diversi meccanismi, tra cui quelli imposti dalle popolazioni mieloidi. I neutrofili rivestono un ruolo di primo piano in questo contesto e mostrano eterogeneità funzionale.

I ricercatori del **Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden**



nel report

Pei S et al.

Neutrophil regulation of immunotherapy for cancer is controlled by type II interferon.

Immunity. 2026 Jul 14;59(7):1982-1998.e6.

Hanno indagato il ruolo contestuale dei neutrofili e, utilizzando topi neutropenici, abbiamo scoperto che la loro funzione predominante era quella di bloccare la risposta quando si prendevano di mira le cellule T o le cellule mieloidi.

E' stato osservato che i neutrofili aumentavano l'espressione del ligando 1 della morte programmata (PD-L1) in risposta al trattamento e, utilizzandolo come bersaglio, ne riducevano la popolazione.

L'aumento dell'espressione di PD-L1 era dipendente dall'interferone- γ (IFN- γ) prodotto dai linfociti citotossici.

La delezione genetica specifica di *cd274* o *Ifngr1* sui neutrofili ha dimostrato che questo meccanismo era intrinseco alla cellula. Inoltre, in assenza della capacità di soppressione specifica mediata dall'IFN- γ , i neutrofili modificavano il loro fenotipo per supportare l'immunoterapia.

Pertanto, si è scoperto che l'interferone di tipo II, IFN- γ , è fondamentale nel determinare se i neutrofili supporteranno o bloccheranno l'immunoterapia per il cancro.

In sintesi i punti salienti:

La deplezione dei neutrofili aumenta l'efficacia del trattamento immunoterapico contro il cancro.

•

L'IFN- γ indotto dall'immunoterapia spinge i neutrofili verso un fenotipo invecchiato e caratterizzato dall'espressione di PD-L1.

•

L'eliminazione specifica di PD-L1 o IFN- γ R blocca lo sviluppo di neutrofili immunosoppressori

•

Nei tumori umani si accumulano neutrofili invecchiati ed esprimenti PD-L1 dopo l'immunoterapia.

Neutrophil regulation of immunotherapy for cancer is controlled by type II interferon

