

27. Settembre

Le cellule linfoidi innate del gruppo 3 nelle malattie infiammatorie croniche intestinali

Se avessi voluto essere retto sarei nato intestino.

Anonimo

Nelle infezioni croniche, nelle infiammazioni e nei tumori, il microambiente tissutale controlla il comportamento delle cellule immunitarie locali, con i fibroblasti residenti nei tessuti che emergono come un tipo cellulare chiave nella regolazione dell'attivazione o della soppressione della risposta immunitaria.

I fibroblasti sono cellule eterogenee, che comprendono popolazioni funzionalmente distinte, i cui fenotipi differiscono a seconda del tessuto di origine e del tipo di patologia scatenante. Anche le loro proprietà immunologiche sono diverse, spaziando dal mantenimento di un potente ambiente infiammatorio nelle infiammazioni croniche alla promozione dell'immunosoppressione nelle neoplasie, fino all'incapsulamento e all'incarcerazione di agenti infettivi all'interno dei tessuti.

I meccanismi con cui i fibroblasti controllano le risposte immunitarie locali, nonché i fattori che regolano i loro profili infiammatori e soppressivi, in diversi tessuti e contesti patologici. Questa prospettiva trasversale alle diverse patologie evidenzia l'importanza del contesto tissutale nel determinare le interazioni tra fibroblasti e cellule immunitarie, nonché le potenziali vie terapeutiche per sfruttare questa conoscenza a beneficio dei pazienti affetti da infezioni croniche, infiammazioni e tumori.

Davidson S et al Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer. Nat Rev Immunol. 2021 Nov;21(11):704-717.

Il tratto gastrointestinale è un organo immunologicamente ricco, contenente complesse reti cellulari e dense strutture linfoidi che proteggono questa grande barriera assorbente dai patogeni, contribuiscono alla fisiologia dei tessuti e favoriscono la guarigione della mucosa.

Allo stesso tempo, il sistema immunitario deve mantenere la tolleranza verso antigeni alimentari innocui e trilioni di microrganismi normalmente benefici che colonizzano l'intestino.

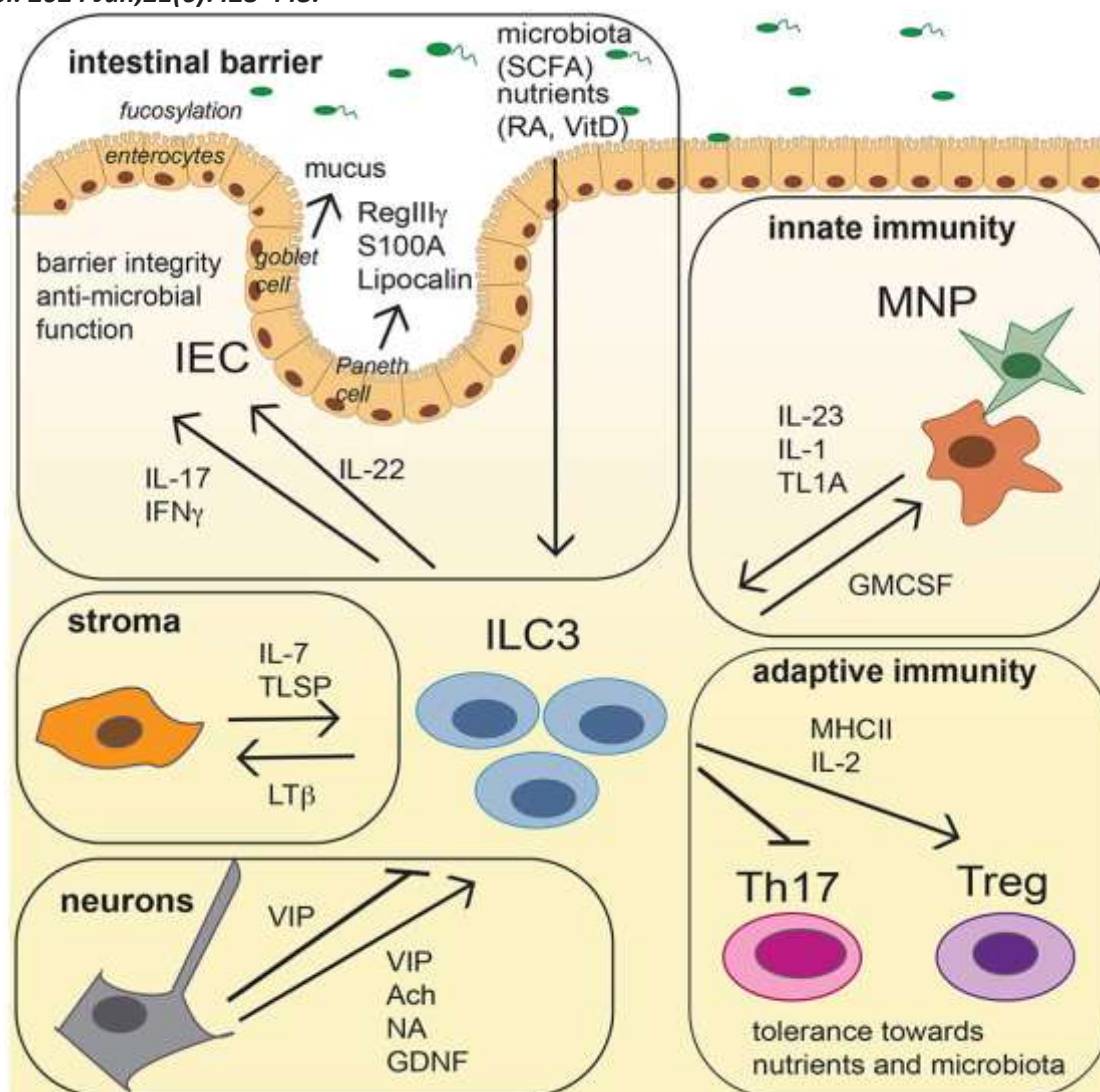
Infatti, una risposta immunitaria disfunzionale nell'intestino è alla base della patogenesi di numerose malattie locali e sistemiche, tra cui malattie infiammatorie croniche intestinali, allergie alimentari, infezioni enteriche croniche e tumori.

Le **cellule linfoidi innate di gruppo 3 (ILC3)**, che si sono rivelate fondamentali per la fisiologia dei tessuti, l'immunità, l'infiammazione, la tolleranza e la malignità nel tratto gastrointestinale. Le **ILC3** sono abbondanti nell'intestino in via di sviluppo e in quello sano, ma il loro numero o la loro funzione risultano alterati in presenza di malattie croniche e tumori.

Gli studi più recenti forniscono nuove informazioni sui meccanismi attraverso i quali le **ILC3** modellano in modo fondamentale l'omeostasi intestinale o la fisiopatologia delle malattie, e spesso questa dicotomia funzionale dipende dal contesto e da complesse interazioni con altri tipi cellulari o microrganismi.

Queste conoscenze potrebbero essere sfruttate per migliorare i trattamenti attuali o per creare nuove opportunità di intervento terapeutico a supporto della salute intestinale.

Horn V et al.. Group 3 innate lymphoid cells in intestinal health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jun;21(6):428-443.



Le cellule linfoidi innate intestinali di gruppo 3 (ILC3) interagiscono con diversi moduli cellulari immunitari e non immunitari per promuovere l'integrità della barriera intestinale, le risposte antimicrobiche, la tolleranza immunitaria o l'infiammazione.

Ad esempio, le ILC3 producono IL-22, IL-17 e IFN γ , che agiscono sulle cellule epiteliali intestinali (IEC) per produrre peptidi antimicrobici come RegIII γ , S100A e lipocalina, e muco per supportare l'eliminazione batterica o modellare la composizione del microbiota intestinale.

Le ILC3 sono regolate da nutrienti luminali come l'acido retinoico o la vitamina D e da metaboliti microbici come gli acidi grassi a catena corta (SCFA). Inoltre, le ILC3 reagiscono alle citochine di derivazione innata IL-1, IL-23 e TL1A, prodotte dai fagociti mononucleati CX3CR1⁺ (MNP), e a loro volta producono GM-CSF per regolare le risposte degli MNP.

Le ILC3 supportano ulteriormente un equilibrio tra cellule T regolatorie (Treg) tollerogeniche e cellule T helper di tipo 17 (Th17) patogene attraverso la presentazione dell'antigene dipendente da MHCII e la produzione di IL-2 per promuovere la tolleranza verso gli antigeni alimentari e il microbiota.

Fattori di derivazione neuronale come l'acetilcolina, la noradrenalina, il peptide intestinale vasoattivo (VIP) e i ligandi della famiglia del fattore neurotrofico derivato dalle cellule gliali (GDNF) modulano ulteriormente

le risposte delle ILC3. Infine, le ILC3 dipendono da una cellula stromale mesenchimale che fornisce IL-7 e linfopoietina stromale timica (TLSP), la quale a sua volta si basa sulla linfotossina- β (LT β) legata alla superficie delle ILC3 di tipo LTi.

Prove sempre più numerose suggeriscono che la comunicazione tra fibroblasti e cellule immunitarie sia importante sia per l'omeostasi tissutale che per le risposte immunitarie. Utilizzando tessuti umani e modelli murini,

I ricercatori del **Shanghai Immune Therapy Institute, Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai**, hanno esaminato il ruolo dei fibroblasti nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.



nel report

Lin Q et al.

Fibroblasts restrain gut inflammation by IGF1-dependent regulation of innate lymphocytes.

Science. 2026 Sep 24;393(6818):1347-1353.

hanno esaminato il ruolo dei fibroblasti nelle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Una popolazione distinta di fibroblasti che esprimono il fattore di crescita insulino-simile 1 ha inviato segnali alle cellule **linfoidi innate di tipo 3 (ILC3)**, che a loro volta esprimevano il recettore appropriato.

Questa segnalazione ha limitato l'infiammazione diminuendo la reattività delle **ILC3 all'interferone- γ** , riducendo la loro capacità di produrre una chemiochina e di reclutare cellule dendritiche.

I pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali sembravano avere un numero inferiore di questi fibroblasti rispetto agli individui sani, il che indica che questa comunicazione tra fibroblasti e cellule immunitarie potrebbe essere disfunzionale.

I fibroblasti mostrano eterogeneità fenotipica e funzionale nelle malattie infiammatorie croniche, ma il modo in cui questi cambiamenti influenzano gli esiti immunitari rimane poco chiaro.

E' stata identificata una popolazione di fibroblasti che esprimono **il fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF1)** ridotta nei pazienti **con malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)**.

Utilizzando modelli murini di infiammazione intestinale, abbiamo riscontrato un'interazione tra i fibroblasti che esprimono **IGF1** e le **cellule linfoidi innate di gruppo 3 (ILC3)**.

La stimolazione con IGF1 ha limitato la capacità delle ILC3 di produrre il **ligando 10 della chemiochina con motivo CXC (CXCL10)** e di reclutare **cellule dendritiche plasmocitoidi (pDC)** per contrastare l'infiammazione intestinale.

Gli autori ipotizzano che questa via regolatoria sia conservata nelle ILC3 umane, ma che possa risultare compromessa nelle MICI.

Complessivamente i risultati definiscono che i fibroblasti antinfiammatori proteggono l'intestino attraverso la regolazione di un **asse linfociti innati-pDC**.