

Linfociti intraepiteliali e anti-CD44

di Angelo MICOZZI
a.micozzi@omeonet.com

La risposta immunitaria a un antigene è un meccanismo complesso, che si può esprimere in maniera diversa, a seconda della natura dello stimolo. La classica risposta è dovuta al riconoscimento dell'antigene, dopo la sua processazione, da parte di cellule specializzate, chiamate APC (Antigen Presenting Cells).

Nel processo di riconoscimento gli antigeni sono, prevalentemente, di natura peptidica e sono riconosciuti da linfociti specifici, dotati di un recettore altrettanto specifico, denominato TCR / (T Cell Receptor). La maggior parte (95%) dei linfociti circolanti nel sangue è di questo tipo, mentre una quota parte minore (5% circa) esprime un diverso recettore, denominato TCR / . Alcuni linfociti T non sono circolanti e risiedono nel contesto dell'epitelio di rivestimento. Per tale motivo sono chiamati IEL (Intra-Epithelial Lymphocytes). I linfociti intraepiteliali sono cellule T con potente effetto citolitico. Risiedono nelle mucose e nell'epidermide e rappresentano una valido modello di studio di quella branca della immunologia compresa tra la risposta classica e la risposta infiammatoria [1]. Tra le loro funzioni si ammette un ruolo importante nella omeostasi di tutte le superfici rivestite da epitelio (mucose e cute), oltre alla risposta nei confronti di agenti patogeni [2]. È stata dimostrata la loro adesione sulle pareti del microcircolo, soprattutto a livello delle placche del Peyer e dei villi intestinali, mediante particolari molecole di adesione (integrine) [3]. Un ruolo cruciale è stato proposto nell'allergia al latte vaccino, nella quale si evidenzia un loro significativo aumento in senso citotossico (sulle cellule epiteliali che presentano l'allergene al loro interno) [4]. Una condizione analoga si riscontra nella malattia celiaca [5], in cui l'apoptosi degli enterociti è favorita proprio dall'aumento di IEL [6] e anche nella malattia infiammatoria intestinale (tipo Crohn) [7]. Linfociti intraepiteliali sono distribuiti ampiamente su tutte le superfici mucose (digestiva, respiratoria e genitourinaria), oltre che sulla cute e rappresentano la prima vera risposta dell'organismo allo stimolo pato-

geno che agisce sugli epitelii di rivestimento. Possono avere anche una origine extratimica: alcune sono di tipo TCR / , altre di tipo TCR / [8, 9]. I linfociti IEL TCR / svolgono un ruolo fondamentale nella sorveglianza immunologica, nella riparazione dei tessuti, nella infiammazione e nella protezione dalle cellule neoplastiche [10, 11]. Fondamentale è la funzione immunoregolatrice della risposta immunitaria sistemica [12], in quanto sono in grado di espandere i linfociti attivati (espansione policlonale), compresi quelli autoreattivi (da ciò consegue la possibilità di aggravare le malattie allergiche e autoimmuni). Funzioni analoghe a quelle delle superfici epiteliali, mostrano i TCR / nella fisiopatologia del sistema nervoso centrale, come è stato rilevato a proposito della sclerosi multipla [13]. I linfociti TCR / possono riconoscere antigeni non processati (superantigeni) e antigeni non peptidici, tra i quali i sali polifosforici [14], che derivano, in alcuni casi, da batteri (es.: Mycobacterium e Coli [15]). Gli antigeni riconosciuti da tali linfociti sono anche quelli sintetici [16]. Ciò comporta che l'attivazione dei TCR / non dipenda dall'associazione dell'antigene con l'MHC (Major Hystocompatibility Complex, sistema maggiore di istocompatibilità) [17]. Una delle conseguenze più importanti di questa attivazione è la maturazione delle cellule dendritiche (APC) [18], per la quale la risposta agli antigeni convenzionali (peptidici) viene indotta e memorizzata. Questo meccanismo potrebbe essere alla base di molte condizioni patologiche, che nell'insieme compongono la cosiddetta malattia infiammatoria intestinale, la più conosciuta e controversa delle quali è rappresentata dalla allergia agli alimenti. La natura stessa del meccanismo funzionale TCR / mediato, per il quale i linfociti sono in grado di essere attivati da semplici sali polifosforici (peraltro presenti in molti alimenti confezionati e conservati), permette di comprendere meglio un fenomeno diffuso, quanto discusso: quello delle intolleranze. Diversi lavori recenti mettono in evidenza un importante marcatore dei linfociti TCR / , denominato CD44 [19], la cui espressione si associa alla produzione, da parte degli stessi linfociti, di IL-4 (interleuchina-4) e IL-10, ossia citochine dalla forte azione proallergica [20].

È interessante notare come il CD44, una glicoproteina espressa sulla membrana di numerose cellule (endotelio, epitelio, glia, soprattutto), rappresenti anche il recettore degli streptococchi beta-emolitici. Una importante applicazione di questi studi riconosce l'uso dell'anticorpo monoclonale corrispondente nelle intolleranze alimentari aspecifiche, mediate dalla attivazione TCR / da parte dei sali polifosforici. La potenza omeopatica 30LM di anti-CD44 può essere usata, in tali condizioni, con un criterio di similitudine molecolare, in associazione alle eventuali diete e terapie individuali. ♦

BIBLIOGRAFIA

- Hayday A, et al. Intraepithelial lymphocytes: exploring the Third Way in immunology. *Nat Immunol* 2001 Nov; 2 (11): 997-1003.
- Yoshikai Y. The interaction of intestinal epithelial cells and intraepithelial lymphocytes in host defense. *Immunol Res* 1999; 20 (3): 219-35.
- Koseki S, et al. In situ demonstration of intraepithelial lymphocyte adhesion to villus microvessels of small intestine. *Int Immunol* 2001 Sep; 13 (9): 1165-74.
- Augustin M, et al. TIA1 and mast cell tryptase in food allergy of children: increase of intraepithelial lymphocytes expressing TIA1 associates with allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 Jan; 32 (1): 11-8.
- Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000 Aug; 54 (7): 368-72.
- Ciccocioppo R, et al. Cytolytic mechanisms of intraepithelial lymphocytes in coeliac disease (CoD). *Clin Exp Immunol* 2000 May; 120 (2): 235-40.
- Nussler NC. Enhanced cytolytic activity of intestinal intraepithelial lymphocytes in patients with Crohn's disease. *Langenbecks Arch Surg* 2000 Apr; 385 (3): 218-24.
- Beagley KW, Husband AJ. Intraepithelial lymphocytes: origins, distribution, and function. *Crit Rev Immunol* 1998; 18 (3): 237-54.
- Boismenu R. Function of intestinal T cells. *Immunol Res* 2000; 21 (2-3): 123-7.
- Havran WL. Arole for epithelial T cells in tissue repair. *Immunol Res* 2000; 21 (2-3): 63-9.
- Girardi M, et al. Regulation of cutaneous malignancy by gamma delta T cells. *J Mol Med* 2001 Oct 19; 294 (5542): 605-9.
- Lahn M. The role of T cells in the airways. *J Mol Med* 2000; 78 (8): 409-25.
- Zeine R, et al. Mechanism of T cell-induced human oligodendrocyte cytotoxicity: relevance to multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1998 Jul 1; 87 (1-2): 49-61.
- Allison TJ, Garboczi DN. Structure of T cell receptors and their recognition of non-peptide antigens. *Mol Immunol* 2002 May; 38 (14): 1051-61.
- Hintz M, et al. Identification of (E)-4-hydroxy-3-methyl-but-2-enyl pyrophosphate as a major activator for human T cells in *Escherichia coli*. *FEBS Lett* 2001 Dec 7; 509 (2): 317-22.
- Espinosa E, et al. Chemical synthesis and biological activity of bromohydrin pyrophosphate, a potent stimulator of human T cells. *J Biol Chem* 2001 May 25; 276 (21): 18337-44.
- Tanaka Y, et al. Natural and synthetic non-peptide antigens recognized by human T cells. *Nature* 1995 May 11; 375 (6527): 155-8.
- Ismaili J, et al. Human T cells induce dendritic cell maturation. *Clin Immunol* 2002 Jun; 103 (3 Pt 1): 296-302.
- Kawaguchi-Miyashita M, et al. Activation of T-cell receptor- + cells in the intestinal epithelia of K6 transgenic mice. *Immunology Sep*; 101 (1): 38-45.
- Mukasa A, et al. T cells in infection-induced and autoimmune-induced testicular inflammation. *Immunol* 1998 Nov; 95 (3): 395-401.