

6. Dicembre

L'IFN- λ ritarda il recupero della mucosa intestinale dopo insulti infiammatori o dannosi per il DNA

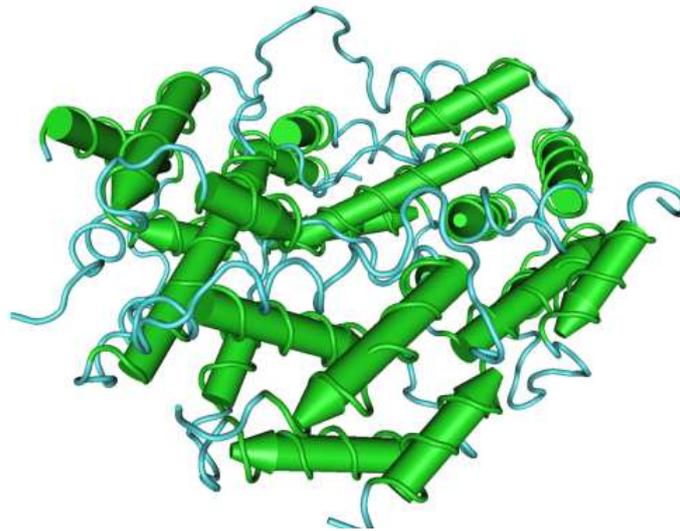
Aggiusta l'interno e l'esterno si aggiusterà da solo.

Hermann Hesse

Siddhartha

Gli interferoni di tipo III svolgono ruoli unici durante la riparazione dei tessuti nell'intestino dopo danni causati da radiazioni o risposte immunitarie associate alla colite.

Gli **IFN di tipo III, o IFN- λ** , sono i membri più recenti della famiglia degli IFN e si è a lungo ritenuto che svolgessero ruoli ridondanti rispetto a quelli degli IFN di tipo I.

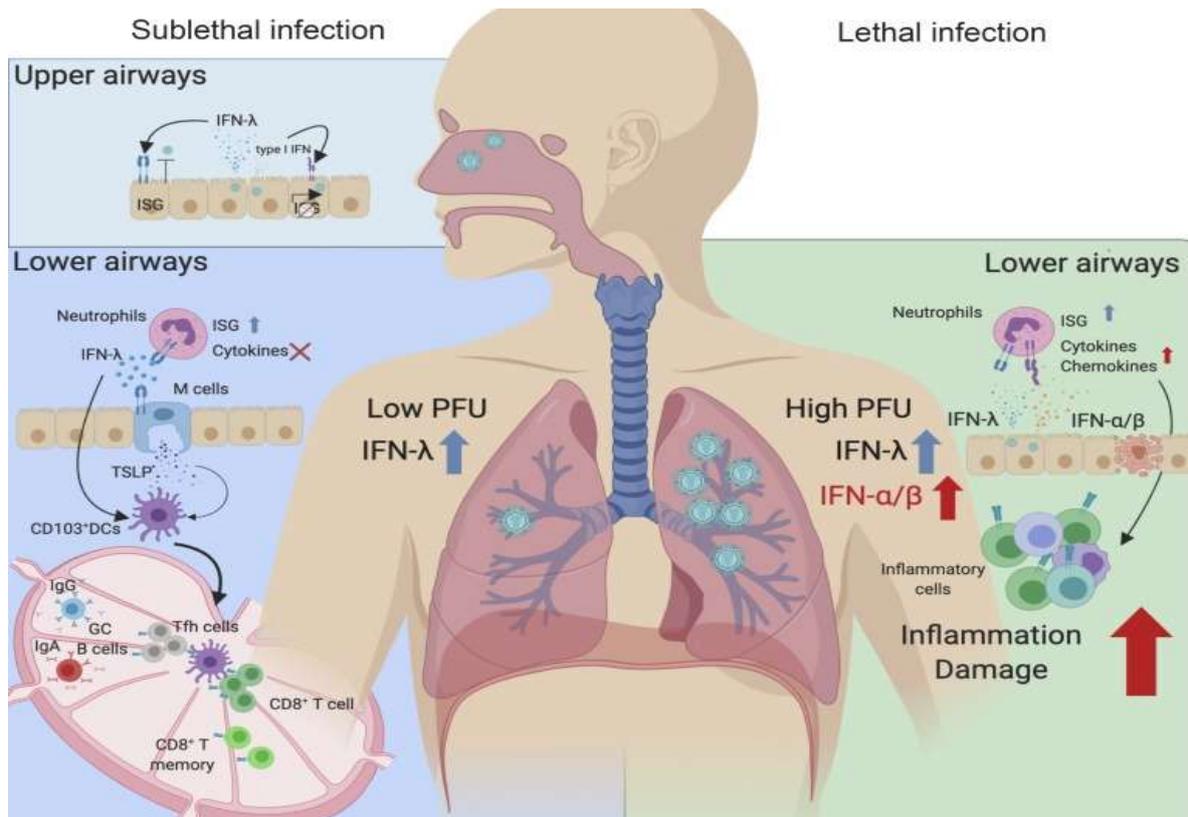


Tuttavia, gli **IFN- λ** mostrano tratti unici che li delineano come protettori primari dell'integrità della barriera nei siti della mucosa.

Questo ruolo unico deriva sia dall'espressione limitata del recettore **IFN- λ** , confinata alle cellule epiteliali e a un pool limitato di cellule immunitarie, sia dalle proprietà immunomodulatorie uniche degli **IFN- λ** .

Gli **IFN- λ** sono capaci di agire sulle barriere dell'ospite per bilanciare la tolleranza tissutale e la resistenza immunitaria contro le sfide virali e batteriche. **IFN- λ** protegge le vie aeree dall'infezione da IAV. **IFN- λ** viene prodotto nelle vie aeree superiori in risposta all'infezione da IAV e protegge l'epitelio nasale subito dopo l'incontro con IAV.

Nelle vie aeree inferiori, nei primi momenti e con bassi titoli di infezione da IAV, **IFN- λ** è sufficiente a proteggere l'ospite dall'infezione da IAV. **IFN- λ** induce direttamente gli ISG nelle cellule epiteliali e nei neutrofili e previene l'infezione virale, ma non induce la produzione di citochine proinfiammatorie.



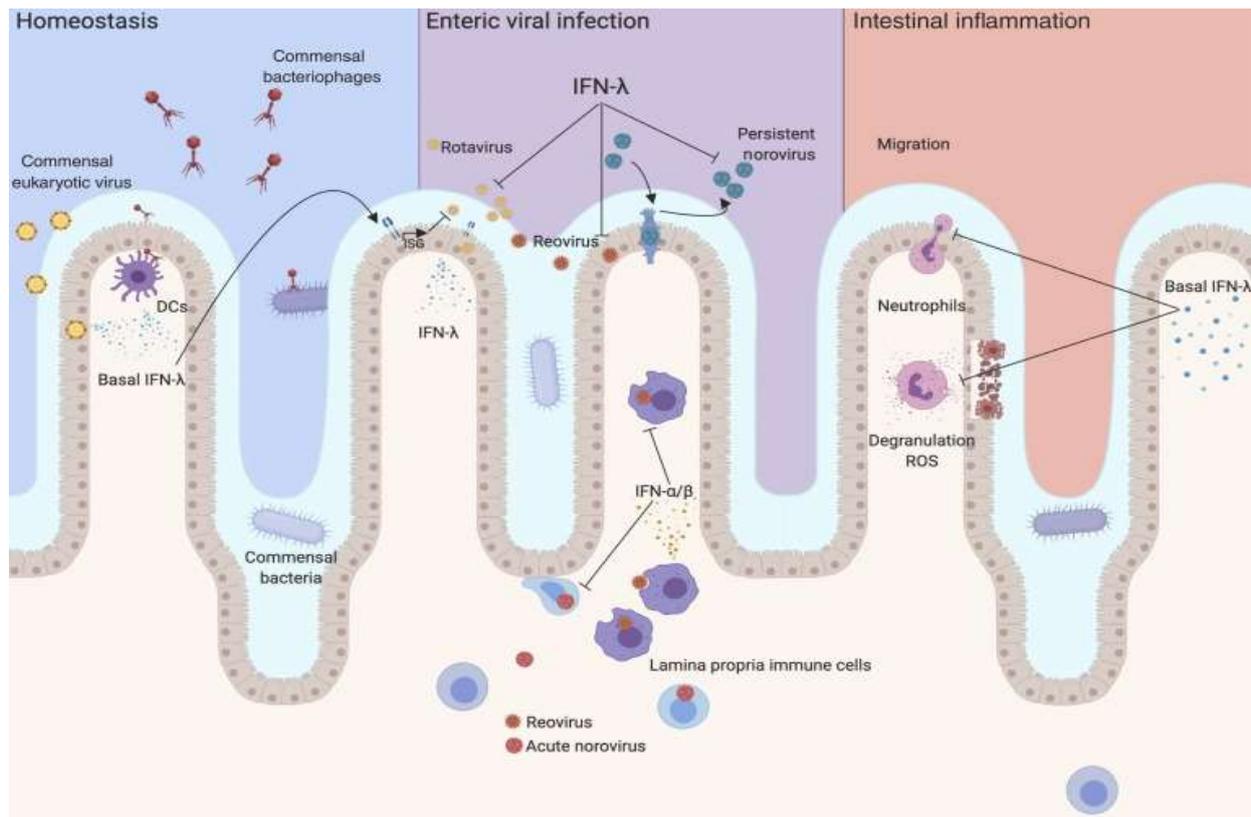
IFN-λ stimola l'immunità adattativa di lunga durata inducendo la **secrezione di TSLP** da parte delle cellule M delle vie aeree, che a sua volta stimola le **cellule dendritiche CD103⁺** per promuovere la risposta del centro germinativo.

Le **cellule dendritiche CD103⁺** rispondono anche direttamente alla stimolazione di *IFN-λ* per promuovere la memoria delle cellule T CD8⁺. Con titoli virali elevati, sono necessari sia IFN di tipo I che di tipo III per la protezione dell'ospite. La produzione di IFN di tipo I è associata a una **risposta infiammatoria più forte e alla secrezione di citochine proinfiammatorie**

In condizioni omeostatiche, i virus commensali stimolano la produzione basale di *IFN-λ* che mantiene sia uno stato antivirale che un ambiente antinfiammatorio. Gli ISG basali indotti dall'*IFN-λ* nelle IEC le proteggono dalle infezioni virali enteriche.

Durante le infezioni virali enteriche, l'*IFN-λ* è preferenzialmente indotto e protegge le mucose dai virus epiteliali trofici come rotavirus, reovirus e ceppi persistenti di norovirus. La bassa espressione di trascrizione di IFNAR1/2 da parte delle IEC le rende ampiamente dipendenti dall'*IFN-λ* per la protezione contro i virus.

Al contrario, la protezione contro i virus che possono bypassare l'epitelio e infettare i linfociti residenti nella lamina propria, come reovirus e ceppi acuti di norovirus, dipende dagli IFN di tipo I. Durante l'infiammazione intestinale acuta, l'*IFN-λ* indotto dai commensali inibisce le funzioni dannose per i neutrofili e protegge la barriera mucosa da danni eccessivi.



Broggi A et al. Type III interferons: Balancing tissue tolerance and resistance to pathogen invasion. J Exp Med. 2020 Jan 6;217(1):e20190295.

Il danno e la riparazione dei tessuti sono i tratti distintivi dell'infiammazione.

Nonostante una grande quantità di informazioni sui meccanismi che governano il danno tissutale, mancano informazioni meccanicistiche su come l'infiammazione influisce sulla riparazione

I ricercatori della Division of Immunology, Harvard Medical School and Boston Children's Hospital,

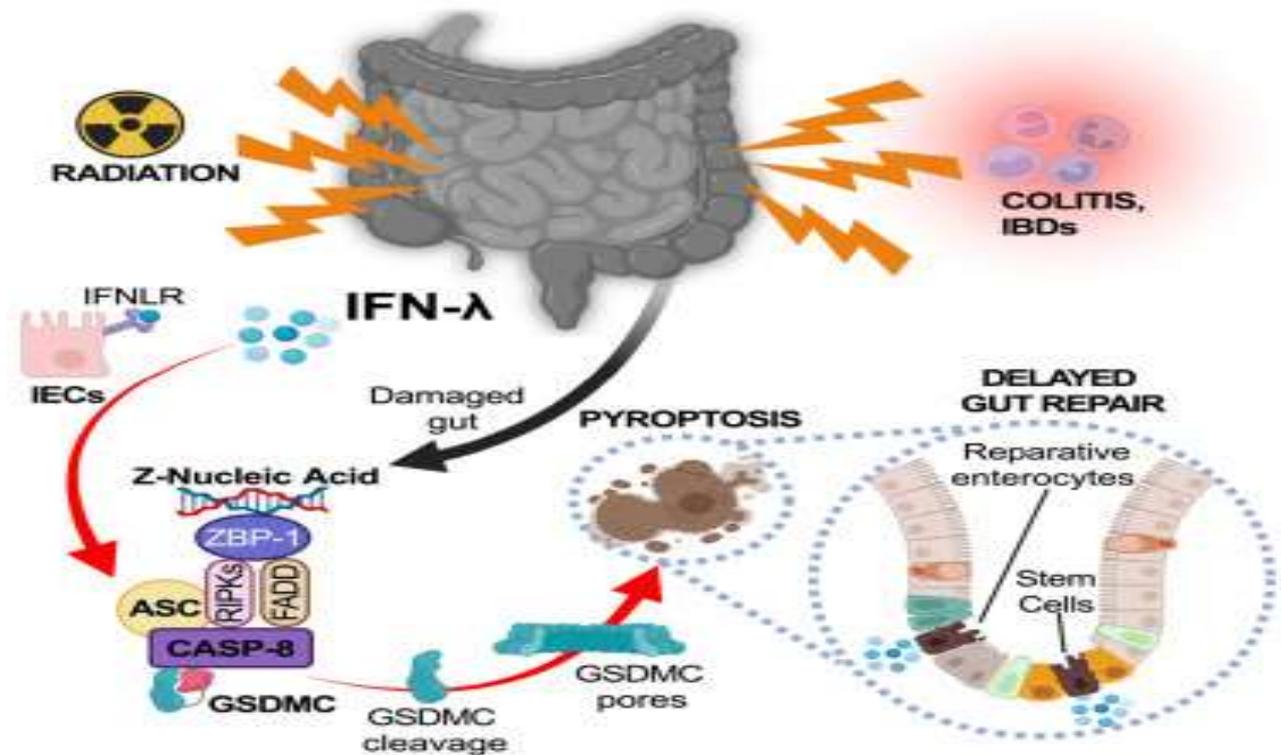


nel report:

Jena KK et al
Type III interferons induce pyroptosis in gut epithelial cells and impair mucosal repair.
Cell. 2024 Nov 4:S0092-8674(24)01158-9..

Hanno scoperto che gli interferoni di tipo III, non di tipo I o di tipo II, ritardano la rigenerazione delle cellule epiteliali inducendo la sovraregolazione della proteina legante Z-DNA 1 (ZBP1).

Gli acidi Z-nucleici formati a seguito di un danno intestinale vengono rilevati da ZBP1, portando all'attivazione della caspasi-8 e alla scissione della gasdermina C (GSDMC).



La GSDMC scissa determina la morte delle cellule epiteliali per piroptosi e ritarda la riparazione dell'intestino crasso o tenue dopo colite o irradiazione, rispettivamente.

L'asse interferone di tipo III/ZBP1/caspasi-8/GSDMC è attivo anche nei pazienti con malattia infiammatoria intestinale (IBD). I nostri risultati evidenziano la capacità degli interferoni di tipo III di ritardare la riparazione intestinale, il che ha implicazioni per i pazienti affetti da IBD o per gli individui esposti a radioterapia.

Complessivamente I risultati evidenziano la capacità degli *interferoni di tipo III* di ritardare la riparazione intestinale, il che ha implicazioni per i pazienti affetti da IBD o per gli individui esposti a radioterapia.

Punti salienti

- L'IFN-λ ritarda il recupero della mucosa intestinale dopo insulti infiammatori o dannosi per il DNA
- L'IFN-λ induce ZBP1 a guidare la piroptosi dipendente da Casp-8/GSDMC negli epiteli intestinali
- Gli acidi Z-nucleici aumentano durante il danno e la riparazione intestinale e sono riconosciuti da ZBP1
- L'asse IFN-λ/ZBP1/Casp-8/GSDMC è attivo negli individui con IBD