

## News & views

# The secret to longevity, plasma cell style

Julie Tellier and Stephen L. Nutt

*Nature Immunology* Volume 23 | November 2022 | 1507–1508

### Riassunto

Una risposta immunologica durevole dipende fundamentalmente dalla produzione e dal mantenimento di plasmacellule a lunga sopravvivenza (LLPC) che risiedono prevalentemente a livello del midollo osseo (ma non solo). Tuttavia a causa della loro rarità non è stato possibile stabilire i loro fenotipi o determinare la loro eterogeneità. Una nuova ricerca descrive l'uso di approcci transcriptomici single-cell per rivelare le caratteristiche che definiscono la longevità nelle plasma cellule. In questo modo si possono studiare le diverse vie verso lo sviluppo delle LLPC e si apre la possibilità di una più profonda comprensione delle basi cellulari e molecolari della immunità anticorpale a lungo termine.

### Editoriale

La durata della risposta immune umorale è una componente cruciale della nostra immunità e sostiene la maggioranza delle strategie di immunizzazione. Questa protezione è data da plasmacellule altamente specializzate che hanno la capacità di sopravvivere e produrre anticorpi durante tutta la vita dell'ospite. Nonostante l'evidente importanza di mantenere alti titoli di anticorpi, noi abbiamo ancora una limitata conoscenza dei processi che controllano la longevità delle plasmacellule. In questo numero di *Nature Immunology* Liu et al (*Heterogeneous plasma cells and long-lived subsets in response to immunization, autoantigen and microbiota*) presentano nuovi approcci per identificare le plasmacellule a lunga vita (LLPC) mettendo in luce l'eterogeneità di questo compartimento. Questi dati aprono la via a una migliore conoscenza dei fattori che impattano sulla durata dell'immunità anticorpo mediata.

Le plasmacellule sono cellule terminali differenziate delle cellule B, specializzate nella produzione di anticorpi. Dopo una differenziazione iniziale negli organi linfoidi secondari, in siti mucosali o in tessuti infiammati dove la maggior parte delle plasmacellule sono a vita breve, una piccola percentuale, con un processo ancora scarsamente compreso, è in grado di migrare in altri siti, particolarmente in nicchie del midollo osseo, dove rimangono come plasmacellule a lunga sopravvivenza (LLPS) e persistono anche per tutta la vita dell'ospite e producono anticorpi in assenza di stimolazioni antigeniche ripetute. Studi sull'uomo hanno dimostrato che plasmacellule di singolo individuo possono persistere per svariate decadi, come

evidenziato dalla continua esistenza di plasma cellule marcate con C14 ambientale testato nel 1950 e nel 1960.

La pandemia di COVID-19 ha evidenziato l'importanza di una risposta anticorpale durevole, discussa ampiamente nella comunità con frequenti interventi dei media e degli enti ufficiali sull'impatto della diminuzione del titolo di anticorpi a livello delle misure di salute pubblica come i calendari vaccinali. E' chiaro che produrre e mantenere nel tempo LLPC sia un importante parametro per il conferimento di immunità protettiva come conseguenza di un'infezione naturale e dopo immunizzazione.

Una limitazione chiave che ci impedisce una migliore conoscenza della durata dell'immunità umorale è stata l'incapacità di separare prospetticamente le rare LLPC dalle loro controparti a vita breve molto più abbondanti. Si pensa che nell'uomo le LLPC risiedano in una frazione CD19<sup>-</sup> CD38<sup>+</sup> CD138<sup>+</sup> a livello del midollo osseo che contiene cellule che secernono immunoglobuline IgG e IgA, per quanto l'estensione dell'eterogeneità di questa popolazione sia sconosciuta. In modo simile, nel topo le LLPC si pensa siano presenti in una popolazione di cellule del midollo osseo con alta espressione di CD138 per quanto l'esatta espressione di queste cellule non sia stata esaminata a livello di singola cellula prima dello studio in esame.

Si conosce inoltre che il metabolismo richiesto per la longevità di queste cellule è distinto da quello sufficiente per la sopravvivenza a breve termine e questa distinzione è stata usata per separare queste popolazioni sia nell'uomo che nel topo. Le LLPC mostrano tipicamente maggiore uptake di glucosio e maggiore espressione del transporter aminoacidico CD98 e utilizzano il piruvato per la respirazione mitocondriale. Tuttavia queste caratteristiche non correlano con l'espressione di geni legati alla longevità.

Un'altra barriera che da sempre si oppone a una migliore conoscenza della longevità delle LLPC è data dalla loro rarità. E' stato dimostrato che le plasmacellule rappresentano meno di 1% della cellularità a livello midollare sia nell'uomo che nel topo e quindi il frazionamento di queste cellule in popolazioni biologicamente distinte è stato complesso. Lo sviluppo di tecniche genomiche single-cell hanno permesso di superare questa limitazione tecnica. Nel lavoro in esame sono state combinate l'analisi trascrittomico con il sequenziamento dei recettori delle cellule B per caratterizzare le plasmacellule indotte dall'immunizzazione proteica nel topo. In questo modo sono stati identificati numerosi clusters trascrizionali di plasmacellule con diversi isotipi Ig e diversa frequenza di ipermutazioni somatiche con caratteristiche di LLPC confermata da approccio genetico pulse-chase

Dai dati di trascrittomico, sono state trovate cellule IgG<sup>+</sup>, IgM<sup>+</sup> e IgA<sup>+</sup>. Questi isotipi sono poi stati confermati dallo studio dei recettori di superficie e con l'uso di marcatura genetica.

Il riscontro che plasmacellule di tutti gli isotipi sono presenti nelle popolazioni a lunga vita e che i loro trascrittomi sono distinti è analogo nell'uomo e nel topo. È probabile che queste differenze trascrizionali siano indotte da distinti micromilieu ambientali che promuovono lo switching isotipico, benché i meccanismi mediante i quali si mantengono le differenze anche nelle LLPC siano ancora da capire.

Per quanto questo lavoro provveda una strategia per identificare le LLPC, rimangono ancora molte questioni da chiarire, tra le quali di primaria importanza è perché alcune plasmacellule diventino a lunga sopravvivenza. Una prima ipotesi è che questo avvenga a caso, cioè che le plasmacellule arrivino in una nicchia idonea dove hanno accesso a segnali che attivano programmi metabolici e di sopravvivenza anche se ci sono altre ipotesi legate al sito di induzione, alla presenza di cellule helper e al recettore delle cellule B.

Non è chiaro inoltre se le plasmacellule che presentano i diversi isotipi Ig usino tutti gli stessi meccanismi di sopravvivenza e se si allochino tutte nelle stesse nicchie midollari. Inoltre è noto che le LLPC risiedono anche nella polpa rossa della milza e nel tratto gastrointestinale in cui alcuni cloni solo IgM+ potrebbero un giorno giocare un ruolo omeostatico nel mantenere la relazione simbiotica con il microbiota. Rimane poi da capire se queste plasmacellule distinte anatomicamente usino gli stessi meccanismi di longevità e questo è un importante argomento per ottenere vaccini ottimali a livello mucosale e potenzialmente per il trattamento di malattie autoimmuni anticorpo mediate.

Il fine della maggior parte dei programmi di immunizzazione è una sostenuta immunizzazione di tipo umorale mediante l'induzione di LLPC che diano origine ad anticorpi ad alta affinità di lunga durata e il dosaggio degli anticorpi specifici è una semplice via per avere un readout della formazione e della longevità delle plasmacellule. Le migliorate possibilità di studio delle LLPC possono (si spera) rivelarsi una strategia per controllare la produzione di LLPC come base per un disegno vaccinale razionale.

### **Commento**

Questo editoriale che riassume e commenta in modo chiaro e efficace un articolo della rivista, mette in luce la nuova metodica che ha permesso di studiare a fondo cellule molto rare e elusive e anche per questo poco studiate che sono le plasmacellule a lunga sopravvivenza (LLPC). Nello studio si sottolinea la minima percentuale di queste cellule presenti nel midollo osseo, meno del 25% delle plasmacellule totali nel midollo umano con meno di 10 LLPC/1 ml indotte da un singolo vaccino.

In realtà, per molti allergologi (e non solo) le plasmacellule rappresentano un elemento cellulare abbastanza indistinto rispetto ai loro precursori linfociti B e a cui si attribuisce il solo scopo finale di produrre fisicamente anticorpi in quantità (antibody-producing factories nell'articolo).

Eppure le LLPC durano probabilmente quanto la nostra vita, nascoste in nicchie a livello del midollo e probabilmente selezionate dal micromilieu su basi del tutto oscure. Come visto, hanno un loro metabolismo con importante richiesta di glucosio, con uso di piruvato per la respirazione e un importante dispendio energetico.

Questo studio è importante perché individua una metodica che ci permetterà di identificare in modo più agevole (anche se il termine è improprio data la sofisticazione tecnologica) queste cellule, ma suscita anche una serie di domande ancora senza risposta soprattutto su come esse si differenziano in più sedi e come possano essere influenzate a livello intestinale nel loro rapporto omeostatico con il microbiota. Un microbiota che si presenta molto spesso alterato (disbiotico) per stile di vita, malattie o inquinanti ambientali tra cui anche i detersivi per piatti in grado di allentare le tight junctions intestinali e quindi alterare la barriera come abbiamo sentito recentemente (*Ogulur I. JACI in press*).

Le caratteristiche intrinseche di queste cellule che non si riproducono ma lavorano nell'ombra ci permettono una difesa a oltranza dalle malattie microbiche anche dopo un solo incontro o dopo vaccinazioni. D'altra parte condizionano le malattie autoimmuni con necessità di interventi anche a vita anche con farmaci biologici non sempre efficaci e solo ora si stanno mettendo a punto farmaci anti CD38 efficaci soprattutto in caso di mieloma e forse di LES.

Probabilmente esistono diverse sottopopolazioni di LLPC con diverse sedi di produzione e forse con differenti meccanismi di longevità.

Sono state identificate LLPC con diversi marcatori di superficie e specifiche per IgM, IgG e IgA. Chiaramente non sappiamo se esistano cloni con specificità IgE ma se ne potrebbe ipotizzare la presenza in soggetti allergici o con malattie da iperproduzione di IgE. Gli studi sono per ora pochi e indirizzati verso altre patologie. La nuova metodologia di studio permetterà quindi di fare passi avanti nella comprensione di queste cellule elusive, misteriose e con il segreto della longevità e di capire anche il loro lato oscuro.

Se però ci si focalizza sulla loro funzione principale, è consolatorio pensare a queste cellule nell'ombra che ci accompagnano nella vita e ci difendono nella nostra lotta contro i patogeni.

Dal punto di vista della recente pandemia infine, rivedere in modo sempre più approfondito l'importanza dell'immunità umorale ci conforta nel procedere con la pratica vaccinale senza i troppi ma che si sono presentati.