

**“Sintesi e commento in italiano a cura della Dott.ssa Anna Perino”**

**Mast cell-mediated immune regulation in health and disease**

Kottarappat N. Dileepan , Vineesh V. Raveendran, Rishi Sharma , Harita Abraham, Rajat Barua, Vikas Singh, Ram Sharma and Mukut Sharma *Frontiers in Medicine* 2023 Aug 17;10:121332

Articolo originale (open access): <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1213320>

## **Abstract**

I mastociti sono importanti componenti del sistema immune e ricoprono ruoli sia pro-infiammatori che antinfiammatori nel complesso sistema di immunoregolazione, sia negli stati di salute che di malattia. A causa della loro localizzazione perivascolare, della loro sensibilità e adattabilità al microambiente e alla loro abilità a rilasciare una varietà di molecole effettrici sia preformate che sintetizzate de novo, i mastociti svolgono funzioni peculiari in quasi tutti gli organi. Inoltre i mastociti esprimono un vasto range di recettori di superficie e citoplasmatici che li rendono in grado di rispondere a una varietà di citochine, sostanze chimiche e patogeni. Il ruolo dei mastociti come interfaccia cellulare tra l'ambiente interno e esterno come pure tra i vasi e i tessuti è critico nei processi di protezione e riparazione. L'interazione dei mastociti con differenti cellule immuni e non immuni attraverso i mediatori infiammatori che sono in grado di rilasciare possono agire anche come agenti promotori di malattia. Primi e in prima linea, i mastociti sono ben riconosciuti per le loro funzioni multiformi nelle malattie allergiche. La comunicazione reciproca tra i mastociti e le cellule endoteliali in presenza di tossine batteriche nelle infezioni croniche/subcliniche induce infiammazione vascolare persistente. Noi abbiamo dimostrato che proteasi mastocitarie e istamina inducono risposte infiammatorie endoteliali che sono amplificate sinergicamente dalle tossine batteriche. E' stato dimostrato che i mastociti sono in grado di esacerbare alterazioni vascolari sia in stati normali come pure nelle infezioni croniche o subcliniche particolarmente tra i fumatori. Inoltre, un ruolo potenziale dei mastociti nella disfunzione alveolo-capillare si aggiunge all'aumentata conoscenza dei mastociti nelle infezioni virali. L'interazione tra i mastociti e le cellule microgliali a livello cerebrale sottolinea ulteriormente il loro significato nella neuro infiammazione. Questa review sottolinea il ruolo significativo dei mastociti come interfaccia che agisce come sensore e come precoce responder attraverso le interazioni con le cellule negli organi sistemici e nel sistema nervoso.

## **Riassunto**

Il sistema immune, come si sa, è composto da macrofagi, cellule dendritiche, monociti, natural killer, basofili, eosinofili, neutrofili, linfociti T e B e mastociti e da un gruppo di proteine che costituiscono il sistema del complemento. Tra queste cellule, i mastociti attirano una particolare attenzione a causa della loro presenza in posizioni strategiche, l'espressione di svariati recettori sia stimolatori che inibitori e

delle loro funzioni sia fisiologiche che patologiche basate sul microambiente. I mastociti sono cellule residenti di protezione localizzate in zone strategiche di barriera, espressione di svariati recettori stimolatori e inibitori a differenza di monociti, neutrofili e linfociti che sono circolanti. In base alla loro localizzazione e al contenuto dei granuli si distinguono classicamente due categorie basate sulle proteasi secrete e cioè quelli chimasasi e triptasi positivi (MC tc) e quelli solo positivi alla triptasi (MCt). Tuttavia l'eterogeneità di queste cellule va oltre questa dicotomia. Per esempio i mastociti connettivali condividono un programma centrale trascrizionale ma che differisce con la cute, la cavità peritoneale, l'esofago, la trachea e la lingua. Inoltre i fenotipi di mastociti non sono rigidi ma possono cambiare nelle condizioni infiammatorie. Secondo alcuni autori, se ne distinguono sei fenotipi di cui tre a livello cutaneo, dove stringono forti relazioni con il microbiota locale.

I primi mastociti (cellule che appartengono alla linea mieloide), originano molto precocemente nell'ematopoiesi da progenitori nel sacco vitellino a tre-quattro settimane di gestazione e vengono successivamente supplementati da mastociti prodotti da successive ondate di ematopoiesi. In molti tessuti connettivi popolazioni misurabili mastociti di derivazione fetale persistono nell'età adulta dove si mantengono largamente indipendenti dal midollo osseo con particolare longevità. Durante la vita, altri precursori circolanti dei mastociti provengono dal midollo osseo e giungono in differenti tessuti con adesione a un network formato da integrine. A seconda del microambiente i mastociti acquistano caratteristiche fenotipiche specifiche e specifiche espressioni di recettori. Per esempio FCγRIIb è espresso dai mastociti del tratto gastrointestinale ma non da quelli della cute.

Le cellule mature sono presenti nello spazio areolare connettivale di molti organi come pure nello strato adventiziale dei vasi sanguigni, cute, fibre nervose, muscolo liscio, vie aeree, tratto gastrointestinale e tessuto adiposo. La caratteristica tipica del mastocita, come degli altri granulociti, è la degranolazione regolata dei corpi granulari citoplasmatici (esocitosi) con la loro capacità di riformare i granuli. I mastociti possono inoltre rilasciare, analogamente a neutrofili e eosinofili, DNA extracellulare a formare extracellular traps (MCEt) in risposta a certi microrganismi. Queste "trappole" di DNA contengono istoni, triptasi e IL-37, caratteristiche che rendono possibile ai mastociti di funzionare come responders di frontiera alle tossine prodotte da patogeni invasivi quali virus, batteri, funghi, insetti e parassiti. E' degno di nota che le loro proteasi sono capaci di degradare veleni di insetti e serpenti mediante il rilascio di carbopeptidasi A aumentando quindi la resistenza ai loro effetti tossici. In altri casi invece possono agire in sinergia con le tossine esogene amplificandone l'effetto.

In questo articolo si sottolineano i recettori mastocitari e i loro mediatori che regolano le risposte infiammatorie, mediatori che permettono alla cellula di agire sia come effettore sia proinfiammatorio che antinfiammatorio. Si studia quindi il ruolo dei mastociti sia in condizioni fisiologiche che nelle malattie dove orchestrano

cross-talks tra differenti linee cellulari e in grado di gestire l'omeostasi. Si discute inoltre il ruolo dei mastociti nella infiammazione vascolare precoce con o senza comorbidità (infezioni croniche/subcliniche) e la progressione a lungo termine verso l'aterosclerosi, su cui gli stili di vita influenzano la severità e l'esito della malattia vascolare con o senza infezione. Il fumo di sigaretta è collegato con l'azione dei mastociti, l'infiammazione vascolare e le tossine batteriche. Il ruolo dei mastociti nelle patologie indotte da virus è un campo emergente e si discute sull'evidenza che unisce cambiamenti nella funzione- struttura alveolo capillare in seguito a infezione da Sars-Cov-2.

Inoltre, dal momento che solo i mastociti sono posizionati a connettere il sistema nervoso centrale con organi periferici, si riassumono le evidenze che dimostrano le interazioni tra le cellule microgliali che influenzano la neuroinfiammazione e forse le malattie neurodegenerative.

Nell'articolo, lungo 17 pagine esclusa la bibliografia, sono elencati e spiegati diffusamente tutti i recettori del mastocita con tutte le loro funzioni in modo molto approfondito.

Sono poi prese in esame tutte le patologie in cui il mastocita è coinvolto con i suoi meccanismi d'azione nonché le funzioni fisiologiche della cellula tra cui i rapporti con i patogeni, la riparazione delle ferite e la correlazione con il sistema riproduttivo.

Di conseguenza attualmente il mastocita è oggetto di studio da parte di molti specialisti e le malattie allergiche e quelle legate al mastocita stesso (mastocitosi e sindrome da attivazione mastocitaria) sono solo la parte più nota e studiata da più lungo tempo.

In campo allergologico è poi da sottolineare e ricordare che i mastociti sono attivati anche da meccanismi non IgE mediati nella fase iniziale della risposta allergica. La serina proteasi può attivare direttamente i mastociti come non sono da dimenticare a questo proposito il complemento, i neuropeptidi, alcune citochine, ormoni dello stress, mezzi di contrasto iodati e farmaci.

Parlando dal punto di vista di eventuali possibilità terapeutiche, è importante studiare il ruolo pro-angiogenico del mastocita per la soppressione della crescita tumorale e sotto questo punto di vista c'è ancora molto da studiare.

### **Commento**

Per quanto i mastociti rappresentino la base effetttrice delle risposte allergiche, negli anni sono stati un po' dimenticati data la complessità sempre maggiore della reazione allergica orchestrata in modo sinergico da molte cellule ma scatenata infine da questa cellula con tutti i suoi recettori e i suoi mediatori. Al Congresso di Pescara se ne è parlato e si è visto come le conoscenze su questa cellula si siano notevolmente ampliate e appaiano molto più sfaccettate.

In questo articolo molto completo a cura di autori appartenenti a vari dipartimenti di Kansas City si parla ampiamente di tutte le funzioni attualmente conosciute del

mastocita che ormai è riconosciuto come molto importante sia come cellula di difesa sia come cellula almeno partecipe di vari stati patologici dalla neuroinfiammazione, all'aterosclerosi ( a cui è dedicata una lunga parte finale) all'obesità.

Nell'articolo una esauriente figura riassume tutte le potenzialità della cellula con tutti i suoi recettori e tutti i suoi mediatori e una lunghissima tabella riporta un lungo elenco di tutte le sostanze prodotte con le funzioni fisiologiche e patologiche del mastocita che rappresentano una buona fonte di aggiornamento e di ripasso per questa cellula che ci accompagna dai primi passi allergologici.

Oltre che in vari tipi di patologie del tutto nuovi (o poco conosciuti), sono gli aspetti positivi del mastocita, cioè le sue attività fisiologiche e le sue potenzialità nella difesa immunitaria, che ci risultano insoliti tanto che gli autori che studiano la biologia mastocitaria si meravigliano che cellule dai ruoli così importanti contro batteri, parassiti e veleni animali siano conosciuti essenzialmente per il loro ruolo avverso nell'allergia, nelle malattie atopiche e nell'anafilassi.

Tenendo presenti queste attività difensive, non meraviglia che queste cellule siano molto conservate dal punto di vista evolutivo. Cellule con caratteristiche dei mastociti sono già presenti nei tunicati (i più lontani attuali parenti dei vertebrati i cui scarsi fossili ritrovati risalgono al tardo cambriano, cioè oltre cento milioni di anni fa) dove probabilmente hanno funzioni protettive ancora rilevanti nei mammiferi moderni. Effettivamente fino a meno di un secolo fa, il tipo di difese immunitarie era l'unico meccanismo di salvezza a disposizione anche degli esseri umani.

E' chiaro che per l'allergologo questa è quasi una rivoluzione copernicana mentale che però interferisce scarsamente dal punto di vista pratico in quanto la nostra attività quotidiana è ancora volta a contrastare la produzione di mediatori allergizzanti e le conseguenze anche gravi di una attivazione acuta del mastocita e non sempre IgE mediata come in alcune reazioni avverse da farmaci.

Ma la nostra storia è lunga e forse la nostra presenza attuale è stata permessa anche da questa cellula che ci accompagna da millenni e per tutta la vita, anche se al momento è problematica non solo per noi ma anche per molti altri specialisti, come è preso in esame diffusamente da questa review.

Come concludono gli autori, nei ruoli naturali non ci sono "Good Guys" o "Bad Guys" ma sono l'ambiente, gli stili di vita e le alterazioni epigenetiche che influenzano il passaggio e per quanto sia stato raccolto un gran numero di evidenze intorno al ruolo fisiologico dei mastociti rimane ancora molto da scoprire sulla loro partecipazione come good guys.