الخلايا اللمفاوية الفطرية والأخطاء الفطرية للمناعة

Innate Lymphoid Cells (ILC) and Inborn Errors of Immunity

ذ. إبراهيم أدمو
مختبر المناعة، كلية الطب والصيدلة والمستشفى الجامعي محمد السادس, جامعة القاضي عياض, مراكش

الملخص

الخلايا اللمفاوية الفطرية (ILC) هي مجموعة من الخلايا المناعية التي تلعب دورا مهما في دفاعات المضيف وتنظيم الالتهاب والحفاظ على استتباب الأنسجة (homéostasie). وهي تتطور من السلائف (précurseurs) اللمفاوية الشائعة في النخاع العظمي، وبالتالي فهي تتشارك في أصلها مع الخلايا اللمفاوية T و B. ومع ذلك، وعلى عكس هذه الأخيرة، فإن الخلايا اللمفاوية الفطرية ILC لا تمتلك مستقبلات نوعية للمستضد (antigen)، مما يصنفها ضمن خلايا الجهاز المناعي الفطري.

توجد الخلايا اللمفاوية الفطرية في مختلف أنحاء الجسم، ولكنها توجد بشكل رئيسي في الأغشية المخاطية، وخاصة في الأمعاء والرئتين والجلد، مما يجعلها تلعب دورا رئيسيا في خط الدفاع الأول ضد مسببات الأمراض.

تُصنّف الخلايا اللمفاوية الفطرية إلى ثلاثة مجموعات رئيسية بناءً على وظائفها والسيتوكينات التي تنتجها :
- ILC1 : تُنتج بشكل أساسي IFN-γ وتُشارك في الدفاع ضد العداوى الفيروسية وعداوى الجراثيم داخل الخلوية. وهي تشترك في الخصائص الوظيفية مع الخلايا المساعدة التائية من النوع 1 (Th1).
- ILC2 : تُنتج السيتوكينات مثل IL-5 و IL-13 وتلعب دورا أساسيا في الدفاع ضد الطفيليات وفي الاستجابات التحسسية. وهي مماثلة للخلايا التائية المساعدة من النوع 2 (Th2).
- ILC3 : تشارك في الدفاعات ضد البكتيريا خارج الخلوية والفطريات. وهي تنتج السيتوكينات مثل IL-17 و IL-22، مما يجعلها تشترك في بعض الوظائف مع الخلايا التائية المساعدة من النوع 17 (Th17).

ارتبطت الاختلالات في الخلايا اللمفاوية الفطرية بأمراض التهابية وأرجية مثل أمراض الأمعاء الالتهابية (MICI) والأكزيما التأتبية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تؤدي الطفرات الجينية التي تؤثر على تطور أو وظيفة هذه الخلايا إلى ضعف المناعة الأولي (PID)، المعروف عادة بالأعواز الخلقية للمناعة (IEI)، والذي يتميز بزيادة القابلية للعداوى وخلل التنظيم المناعي.

ترتبط فئات محددة من الأعواز الخلقية للمناعة (IEI) باختلالات في الخلايا ILC:

1. عوز GATA3، بسبب طفرة في الجين GATA3، والذي يؤثر بشكل رئيسي على ILC2، مما يؤدي إلى اضطرابات في استتباب الأنسجة والاستجابات المناعية ضد الطفيليات. يتميز هذا العوز سريريا بقصور الدريقات وخلل تنسج الغدة الصعترية وزيادة القابلية للعداوى وظواهر المناعة الذاتية.

2. عوز T-bet (عوز IL12RB1)، بسبب طفرة في الجين TBX21 المسؤول عن إنتاج البروتين T-bet. ويؤثر بشكل رئيسي على الخلايا ILC1، مما يؤدي إلى إنتاج غير كافٍ لـ IFN-γ، وهو مسؤول عن زيادة القابلية للإصابة بعداوى المتفطرات وجراثيم أخرى داخل خلوية.

3. عوز RORγt، بسبب طفرة في الجين RORC، والذي يؤثر على الخلايا ILC3، مما يؤدي إلى اضطراب في إنتاج IL-17 و IL-22. غالبا ما يتم الكشف عن هذا العوز من خلال العداوى المتكررة بالبكتيريا خارج الخلوية والفطريات وعدم التوازن في الفلورا المعوية والتهاب الأمعاء المزمن.

يتطلب استكشاف الأعواز الخلقية للمناعة المرتبطة بـ ILC مزيجا من تقنيات الوسم المناعي (immunomarquage) والقائمة بشكل أساسي على قياس التدفق الخلوي والاختبارات الخلوية الوظيفية وعلى التحليل الجينومي:

- يسمح اختبار قياس التدفق الخلوي بالتعرف على الأنواع الفرعية لـ ILC باستخدام واسمات سطحية محددة وعوامل نسخ:
  - ILC1 : T-bet (عامل النسخ) و CD127 (السلسلة ألفا لمستقبلات IL-7) و CD161.
  - ILC2 : GATA3 (عامل النسخ) و CD127 و CD161 و ST2 (مستقبلة IL-33).
  - ILC3 : RORγt (عامل النسخ) و CD127 وc-Kit (CD117) و CCR6.

- تتيح الاختبارات الوظيفية القائمة على تحفيز الخلايا ILC ما يلي:
  - قياس قدرة هذه الخلايا على إنتاج السيتوكينات : IFN-γ و IL-5 و IL-13 و IL-17 و IL-22.
  - الدراسة الجزيئية لمسارات التأشيب أسفل مستقبلات السيتوكينات.

- التحليل الجيني، عبر اختبار تسلسل الإكسوم أو لوحات الجينات المحددة، يجعل من الممكن:
  - تحديد الطفرات في جينات معينة مثل GATA3 و TBX21 و RORC.
  - أو الكشف عن الطفرات المعروفة بارتباطها بأمراض IEI.

بشكل عام، تعد الأعواز الخلقية للمناعة المتعلقة باختلالات في الخلايا اللمفاوية الفطرية مجالا ناشئا في علم المناعة، مع تطبيقات مهمة لفهم الآليات الأساسية الكامنة، مع تصنيف أفضل للنمط الظاهري والجيني لهذه الكيانات. ومن شأن هذا الأمر أن يؤدي إلى تشخيص أكثر دقة وفتح آفاق للعلاجات المستهدفة، وبالتالي تحسين جودة حياة المرضى الذين يعانون من هذه الأمراض المعقدة.

الكلمات المفتاحية: الأعواز الخِلقية للمناعة، الخلايا اللمفاوية الفطرية، عوز RORγt، T-bet، GATA3، قياس التدفق الخلوي، تسلسل الإكسوم.

Abstract

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) correspondent à un groupe de cellules immunitaires qui jouent un rôle crucial dans les défenses de l'hôte, la régulation de l'inflammation, et le maintien de l'homéostasie tissulaire. Elles se développent à partir des précurseurs lymphoïdes communs au niveau de la moelle osseuse, partageant ainsi leur origine avec les lymphocytes T et B. Cependant, contrairement à ces derniers, les ILC ne possèdent pas de récepteurs antigéniques spécifiques, ce qui les classe parmi les cellules du système immunitaire inné.

Les ILC ont une distribution large au niveau de l'organisme, mais sont retrouvées principalement dans les muqueuses, notamment intestinale, pulmonaire, et au niveau de la peau, assurant ainsi un rôle clé dans la première ligne de défense contre les pathogènes. Les ILC sont classifiées en trois principaux groupes selon leurs fonctions et les cytokines qu'elles produisent :

- **ILC1 :** produisent principalement de l'IFN-γ et sont impliquées dans la défense contre les infections virales et à germes intracellulaires. Elles partagent des caractéristiques fonctionnelles avec les cellules T helper de type 1 (Th1).
- **ILC2 :** produisent des cytokines comme l'IL-5 et l'IL-13 et jouent un rôle essentiel dans la défense contre les parasites et dans les réponses allergiques. Elles sont analogues aux cellules T helper de type 2 (Th2).
- **ILC3 :** sont impliquées dans les défenses contre les bactéries extracellulaires et les champignons. Elles produisent des cytokines telles que l'IL-17 et l'IL-22, partageant ainsi des fonctions avec les cellules T helper de type 17 (Th17).

Des anomalies des cellules lymphoïdes innées ont été associées à des maladies inflammatoires, et allergiques comme les MICI et l'eczéma atopique. De plus, les mutations génétiques affectant le développement ou la fonction de ces cellules peuvent conduire à des déficits immunitaires primitifs (DIP), communément appelés erreurs innées de l'immunité (IEI pour Inborn errors of immunity), caractérisés par une susceptibilité accrue aux infections et une dysrégulation immunitaire.

Des catégories spécifiques d'IEI sont liées à des anomalies des ILC :

1. Déficit en GATA3, du à une mutation du gène GATA3, qui affecte principalement les ILC2, entraînant des troubles de l'homéostasie tissulaire et des réponses immunitaires contre les parasites. Il se caractérise cliniquement par une hypoparathyroïdie, une dysplasie thymique, une susceptibilité accrue aux infections, et des phénomènes d'auto-immunité.

2. Déficit en T-bet (Déficit de la Chaîne α du Récepteur de l'IL-12 (IL12RB1)), lié à une mutation du gène TBX21 qui code pour T-bet. Il affecte principalement les ILC1, entraînant une production insuffisante d'IFN-γ, et est responsable d'une susceptibilité accrue aux infections mycobactériennes et autres pathogènes intracellulaires.

3. Déficit en RORγt, du à une mutation du gène RORC qui affecte les ILC3, entraînant une perturbation de la production d'IL-17 et d'IL-22. Ce déficit est souvent révélé par des infections récurrentes liées à des bactéries extracellulaires et des champignons, un déséquilibre de la flore intestinale, et une inflammation chronique de l'intestin.

L'exploration des IEI associés aux ILC nécessite la combinaison de techniques d'immunomarquage basées essentiellement sur la cytométrie en flux, de tests cellulaires fonctionnels et de l'analyse génomique :

- L'analyse par cytométrie en Flux permet l'identification des sous-types d'ILC à l'aide de marqueurs de surface spécifiques et de facteurs de transcription:
  - ILC1 : T-bet (facteur de transcription), CD127 (chaîne alpha du récepteur de l'IL-7), et CD161.
  - ILC2 : GATA3 (facteur de transcription), CD127, CD161, et ST2 (récepteur de l'IL-33).
  - ILC3 : RORγt (facteur de transcription), CD127, CD117 (c-Kit), et CCR6.
- Les tests fonctionnels basés sur la stimulation des ILC, permettent :
  - la mesure de la capacité de production de cytokines par ces cellules: IFN-γ, IL-5, IL-13, IL-17, et IL-22.
  - et l'Etude moléculaire des voies de signalisation en aval des récepteurs des cytokines
- L'analyse génétique, moyennant le séquençage de l'exome ou des panels spécifiques, permettent :
  - d'identifier des mutations dans des gènes spécifiques comme GATA3, TBX21, et RORC.
  - ou de détecter les mutations connues associées aux IEI.

Au total, Les erreurs innées de l'immunité liés à des anomalies des cellules lymphoïdes innées sont un domaine émergent en immunologie, avec des implications importantes pour la compréhension des mécanismes fondamentaux sous-jacents, avec une meilleure catégorisation phénotypique et génotypique de ces entités. Ceci conduirait à un diagnostic plus précis, ouvrant des horizons à des thérapies ciblées, améliorant ainsi la qualité de vie des patients atteints de ces maladies complexes.

Mots clefs : IEI ; ILC ; déficits GATA3, T-bet, RORγt ; Cytométrie en flux ; séquençage