

## **IL RUOLO DELLE CELLULE NATURAL KILLER NELLA SCLEROSI SISTEMICA.**

***Dott.ssa Marta Cossu***

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, UOC Allergologia ed Immunologia Clinica, attualmente operativa presso Head Department of Rheumatology Rerearch Radbound University Medical Center Nijmegen Olanda

### **Introduzione**

Le cellule Natural Killer (NK) sono in grado di regolare l'attivazione della riposta immunitaria e, possibilmente, controllare lo sviluppo di fenomeni autoimmuni. Lo stato funzionale delle cellule NK è regolato dal bilancio tra i segnali che si sviluppano da un'ampia gamma di recettori polimorfici, attivatori e inibitori, mediante il legame con i ligandi presenti sulle cellule bersaglio. Le cellule NK possono modulare finemente la funzionalità delle cellule dendritiche (DC), inducendone alternativamente la maturazione o la soppressione sulla base dei segnali provenienti dai diversi recettori presenti sulla loro membrana, l'espressione dei quali è regolata da stimoli di diversa natura. Lo stato di iperattivazione che le DC presentano in corso di sclerosi sistemica contribuisce allo sviluppo di infiammazione e fibrosi tipiche della patologia. D'altra parte, i pochi studi presenti ad oggi riguardanti le cellule NK nei pazienti sclerodermici mostrano come la loro funzionalità sia ridotta; possiamo, quindi, ragionevolmente supporre che la presenza di un compartimento di cellule NK deficitario nei processi di fine regolazione della maturazione delle DC possa condurre all'estrinsecazione di una riposta immunitaria anomala nella difesa dell'ospite da patogeni esterni e durante lo sviluppo di condizioni infiammatorie e danno tessutale, come accade in corso di sclerosi sistemica.

### **Ipotesi e Scopo della Ricerca**

Noi ipotizziamo che una disregolazione del compartimento NK contribuisca a provocare l'aberrante attivazione delle DC osservata nella sclerosi sistemica.

Per verificare tale ipotesi, in questo progetto proponiamo un approccio *multi-step* per valutare la popolazione NK nei pazienti sclerodermici: guidati da risultati forniti da un'analisi fenotipica estensiva dei recettori di superficie e corroborati da dati clinici correlati, si procederà a studiare la funzionalità *in vitro* e determinare la risposta delle cellule NK a stimoli infiammatori di diversa natura, alla presenza di cellule bersaglio e nell'interazione con le DC.

È probabile che questo progetto fornisca un terreno fertile per proseguire la ricerca ed apra nuove strade per ampliare l'armamentario terapeutico disponibile per la sclerodermia, portando alla manipolazione delle cellule NK in senso inibitorio o attivatorio.

Il progetto sarà svolto presso il dipartimento di Reumatologia del Radbound University Medical Center di Nijmegen, Paesi Bassi, sotto la supervisione del Dr. Timothy Radstake, responsabile della divisione di Translational Research.