

8.maggio

## Homing monocitario e restrizione calorica

*La prima legge della dietetica sembra essere:  
se il sapore è buono, a te fa male.*

Isaac Asimov

La memoria immunologica è una caratteristica cardinale del *sistema immunitario adattativo*, che conferisce un vantaggio di sopravvivenza consentendo all'ospite di controllare rapidamente ed efficacemente le sfide successive. Queste risposte si basano sulla capacità delle **cellule T memory** di persistere a lungo termine e che possono essere suddivise in sottoinsiemi **circolanti** e **residenti**.

**Le cellule circolanti** includono cellule **T memory centrali**, effettrici e periferiche (TCM, TEM e TPM) che sono necessarie per l'immunosorveglianza a livello corporeo,

*Gerlach C et al. The Chemokine Receptor CX3CR1 Defines Three Antigen-Experienced CD8 T Cell Subsets with Distinct Roles in Immune Surveillance and Homeostasis. Immunity. 2016 Dec 20;45(6):1270-1284.*

**Le cellule di memoria residenti** nei tessuti (TRM) avviano ed amplificano le risposte locali  
*Jameson SC et al. Understanding Subset Diversity in T Cell Memory. Immunity. 2018 Feb 20;48(2):214-226.*

Allo stato stazionario, l'omeostasi delle cellule **T memory** è sotto il controllo di varie citochine, fattori di trascrizione e combustibili metabolici

*Pan Y et al Survival of tissue-resident memory T cells requires exogenous lipid uptake and metabolism. Nature. 2017 Mar 9;543(7644):252-256.*

Tuttavia, queste cellule longeve devono affrontare numerose sfide per tutta la vita dell'ospite, tra cui la loro persistenza e il mantenimento della funzione protettiva durante lo *stress* e la ridotta disponibilità nutrizionale.

In effetti, l'accessibilità al cibo è stata ed attualmente può rimanere fortemente subordinata all'incontro con ambienti e condizioni climatiche differenti. Pertanto, i meccanismi potrebbero essersi evoluti per garantire che l'ospite possa adattarsi e prosperare in situazioni in cui le calorie e i nutrienti sono limitati.

**Lauren Robertson e James Mitchel** del Dipartimento di genetica e malattie complesse della Harvard School



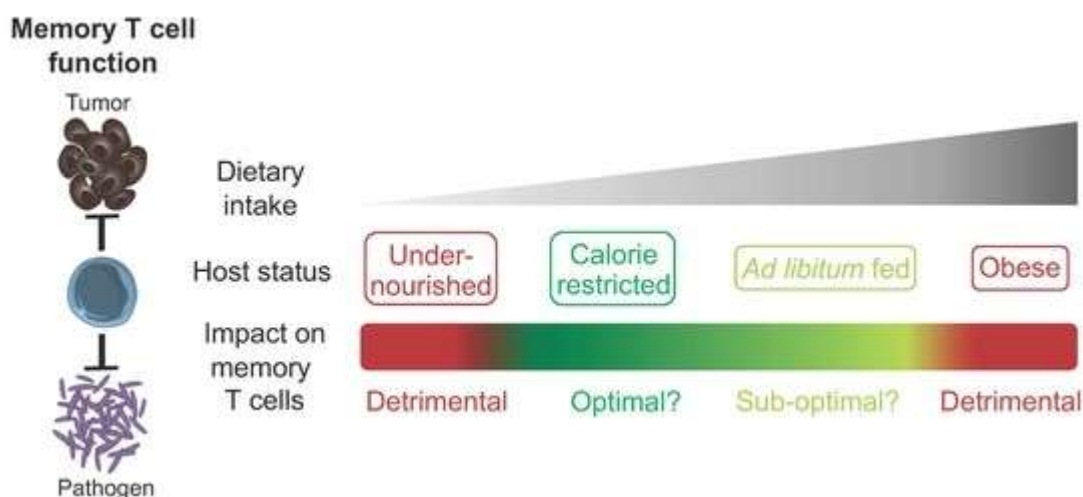
hanno dimostrato come la restrizione calorica o la **restrizione dietetica (DR)** promuovono vari aspetti della forma fisica dell'ospite, tra cui il miglioramento dei profili metabolici, la prevenzione dell'invecchiamento cellulare e la ridotta incidenza di cancro. Questi benefici si verificano rapidamente all'inizio della **DR**, suggerendo pertanto una potenziale rilevanza clinica.

Robertson LT, Mitchell JR. **Benefits of short-term dietary restriction in mammals.** *Exp Gerontol.* 2013 Oct;48(10):1043-8.

Tuttavia, resta da chiarire la **conseguenza della DR** sul compartimento delle cellule **T memory** memoria a causa dell'importanza delle **cellule T memory**; per la sopravvivenza dell'ospite, potrebbero essere poste in atto strategie programmate o meccanismi di compensazione per sostenere queste cellule nel contesto delle sfide nutrizionali.

Il team del **Metaorganism Immunity Section, Laboratory of Immune System Biology, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda**, diretto da **Nicholas Collins** ha evidenziato attraverso una serie di interessanti report che il **tessuto adiposo bianco (WAT)** è Di fatto un serbatoio per le **cellule Tmemory**.

Mentre il **WAT** è ridotto durante la **DR**, il **midollo osseo (BM)** mostra paradossalmente un aumento dell'adipogenesi in questo contesto



Collins N. **Dietary Regulation of Memory T Cells.** *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 19;21(12):4363. doi: 10.3390/ijms21124363. PMID: 32575427; PMCID: PMC7352243.

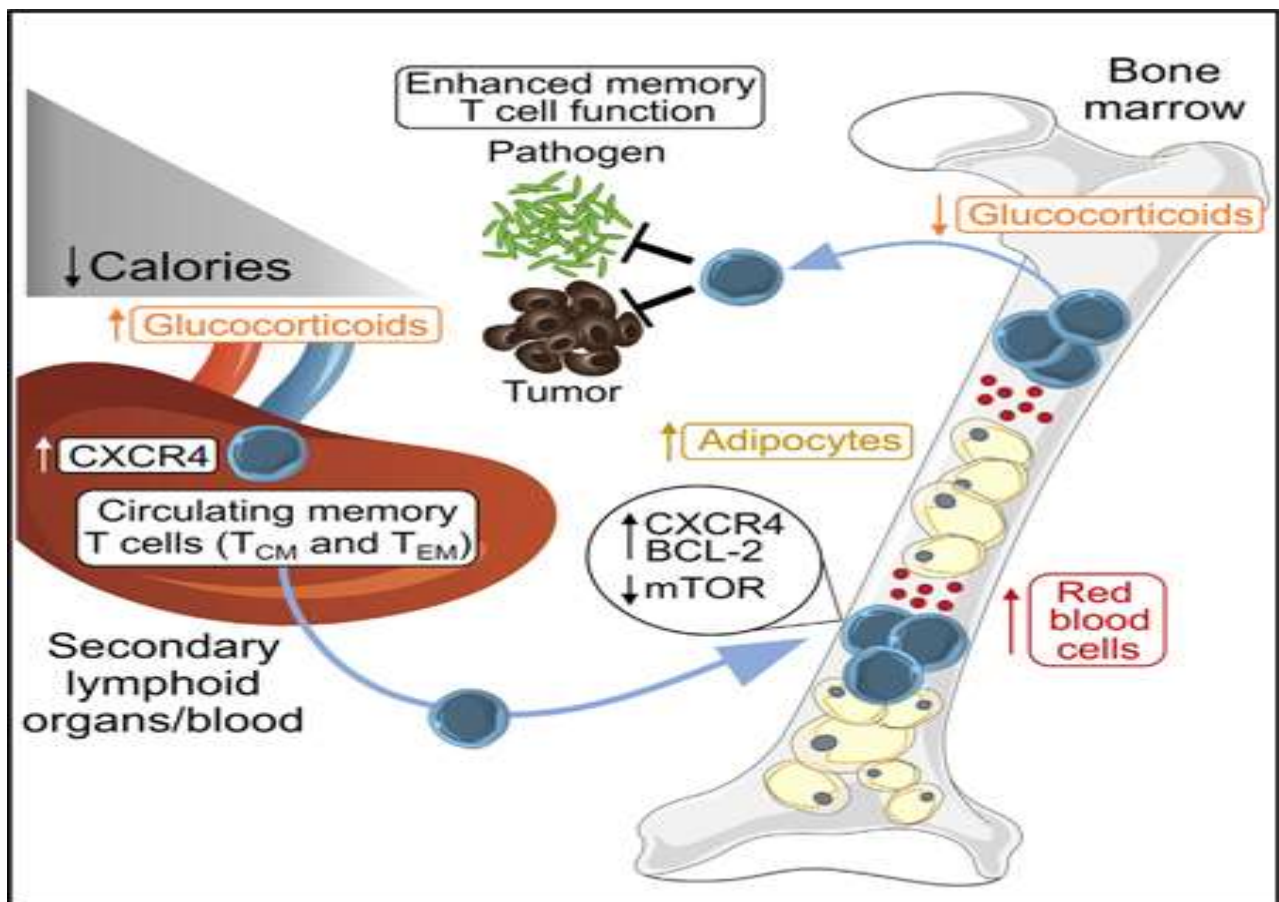
Queste osservazioni hanno sollevato la possibilità di una alleanza tra compartimenti tissutali definiti che possa servire allo scopo di preservare la memoria immunologica di fronte alle sfide nutrizionali.

In particolare le **cellule T memory** che sono collassate negli organi linfoidi secondari nel contesto della **restrizione dietetica (DR)**, invece si accumulano drammaticamente all'interno del **midollo osseo (BM)**, dove adottano uno stato associato al risparmio energetico.

Questa risposta è coordinata dai **glucocorticoidi** ed è associata a un profondo rimodellamento del compartimento BM, che include un aumento dei fattori di homing delle cellule T, dell'eritropoiesi e dell'adipogenesi.

Adipociti, così come CXCR4-CXCL12 e S1P-S1P 1, contribuiscono al potenziamento dell'accumulo di cellule T **nel BM durante la DR**. In oltre l'homing delle *cellule T memory* alla BM durante la DR è stato associato a una maggiore protezione contro infezioni e tumori.

Complessivamente viene identificata una strategia fondamentale per sostenere e ottimizzare la *memoria immunologica* durante le sfide nutrizionali che hanno comportato una riorganizzazione temporale e spaziale del pool di memoria all'interno di compartimenti da ritenere come un "rifugio sicuro".



Collins N et al . *The Bone Marrow Protects and Optimizes Immunological Memory during Dietary Restriction. Cell. 2019 Aug 22;178(5):1088-1101.e15.*

Recentemente (11aprile ) dalla collaborazione del *Cardiovascular Research Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai* e del *Center for Systems Biology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School* è stato pubblicato su *Immunity* il report:

**Monocytes re-enter the bone marrow during fasting and alter the host response to infection.**

che conferma ed esplora ulteriormente le complesse relazioni tra dieta ed immunità. Mentre l'eccessiva nutrizione aumenta il rischio di malattie attraverso la sua influenza sull'immunità e sul metabolismo, la restrizione calorica e il digiuno sembrano essere salutari.

È stato identificato un **interruttore** indotto dal digiuno nella migrazione dei leucociti che prolunga la durata della vita dei **monociti** e altera la suscettibilità alle malattie.

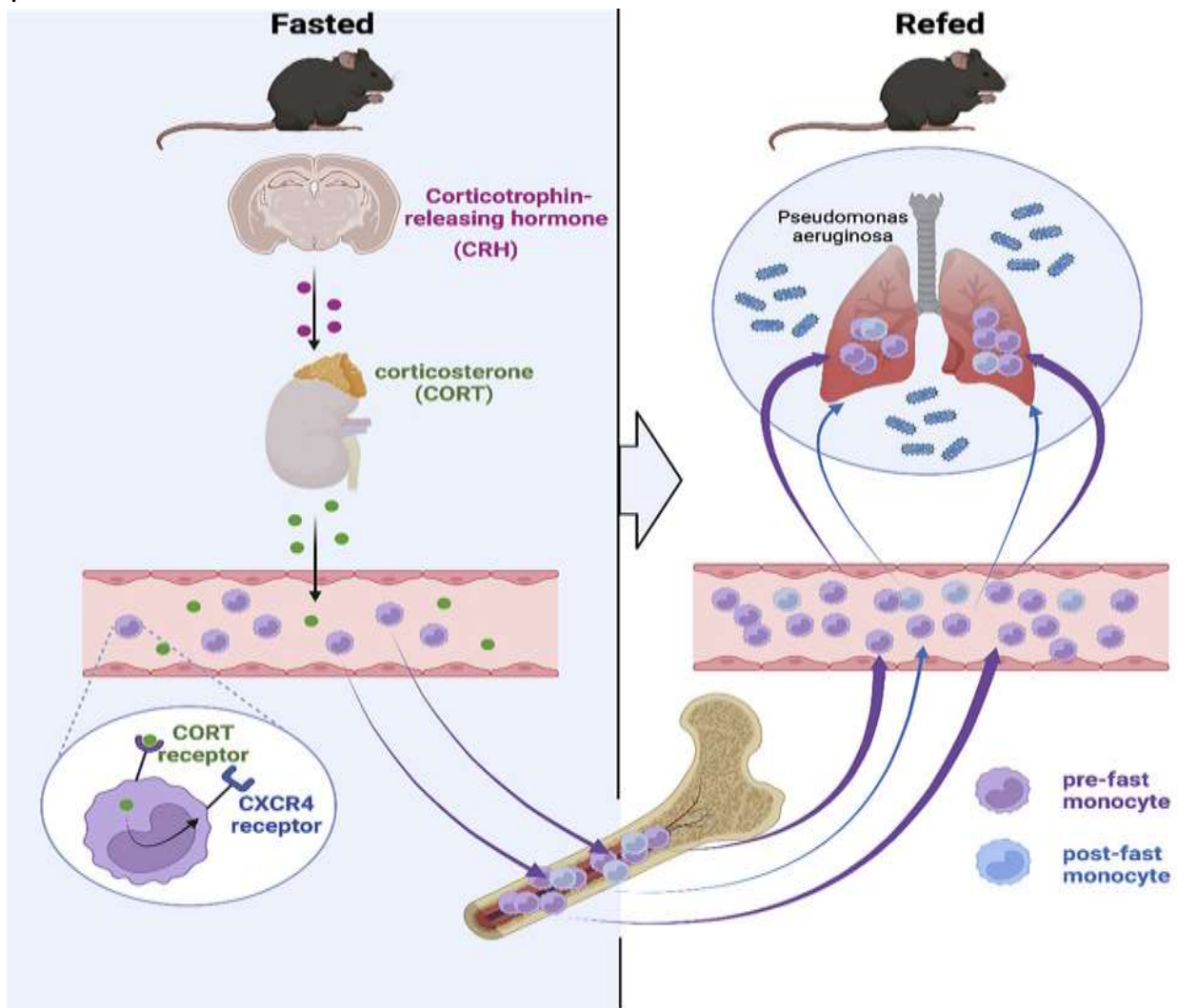
In un modello murino il digiuno durante la fase attiva ha indotto il rapido ritorno dei **monociti** dal sangue al **midollo osseo**. Il rientro dei monociti è stato orchestrato dal rilascio dipendente dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) di **corticosterone**, che ha aumentato l'espressione del recettore delle chemochine CXCR4.

Sebbene il midollo sia un **"rifugio sicuro"** per i **monociti** durante la scarsità di nutrienti, la rialimentazione ha provocato la mobilitazione culminata nella **monocitosi di monociti cronologicamente più vecchi e trascrizionalmente distinti**. Alterando in maniera significativa la risposta all'infezione.

Questo studio sottolinea e ribadisce l'importanza della dieta ed in particolare che l'equilibrio dinamico temporale di una dieta, può modulare la durata della vita dei **monociti** con conseguenze sull'adattamento a fattori di stress esterni.

*Janssen H et al **Monocytes re-enter the bone marrow during fasting and alter the host response to infection.** Immunity. 2023 Apr 11;56(4):783-796.e7.*

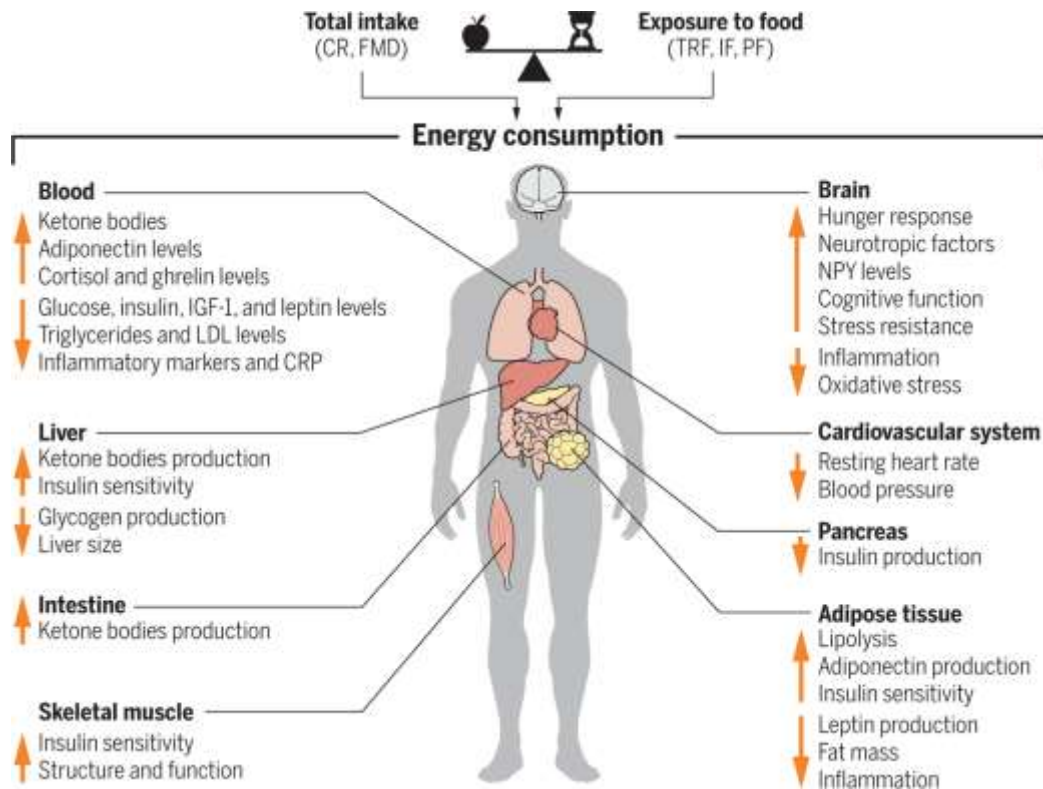
?



Il allegato può essere utile consultare il lavoro

*Di Francesco A, Di Germanio C, Bernier M, de Cabo R. A time to fast. Science. 2018 Nov 16;362(6416):770-775.*

Che riporta in maniera esaustiva gli effetti sistemici della restrizione calorica o del digiuno intermittente e del



L'equilibrio tra la riduzione dell'assunzione totale di cibo e la tempistica contribuisce alle differenze nel consumo di energia, portando a cambiamenti nei fattori circolanti e nella funzione degli organi. **L'altezza di ciascuna freccia non riflette il livello di intensità ma evidenzia invece un raggruppamento. Le frecce giù indicano livelli ridotti e le frecce su indicano livelli aumentati.**

**Per non dimenticare :**

**Un anno fa... Baedeker/Replay del 8 Maggio 2022**

*I problemi della prossima pandemia: il "business plan" della condivisione delle sequenze genomiche (Parte seconda)*

**(Baedeker report del 2022)**

**Due anni fa... Baedeker/Replay del 8 Maggio 2021**

*Quale santo pregare per combattere un'infezione da Covid?*

**(Baker report del 2021)**

un'infezione da Covid?