

9 Luglio

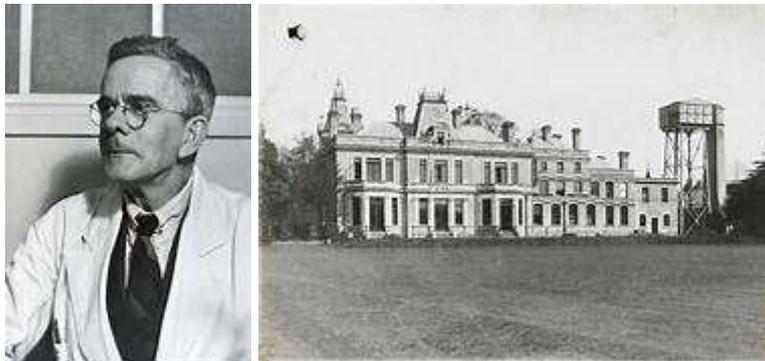
## Il suono del silenzio: the immunologist's dirty little secret

*The words  
of the prophets are written  
on the subway walls  
And tenement halls  
And whispered in the sound of silence.*  
Simon & Garfunkel  
Sound of silence

### Prefazione

Nel 1926, il *Journal of Pathology and Bacteriology* pubblicava note immunologiche sulla difterite di un poco noto ricercatore, **Alexander T. Glenny**, del *Wellcome Physiological Research Laboratory* di Londra

*A. T. Glenny, C. G. Pope, H. Waddington, U. Wallace, J. Pathol. Bacteriol. 29, 31 (1926).*



Nella tabella XLIII di quella pubblicazione, era evidente il notevole effetto del *potassio alluminio* sulla risposta immunitaria della cavia alla tossina difterica .

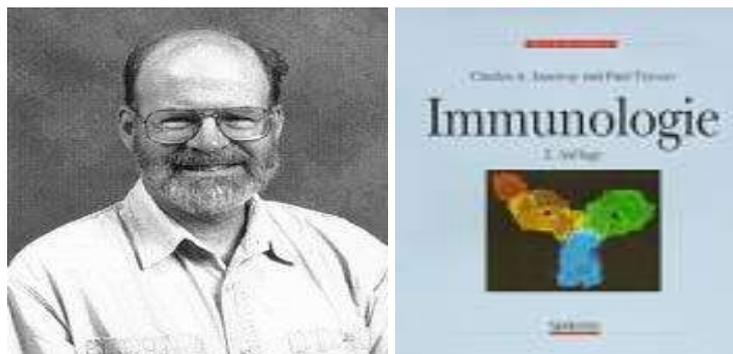
Nasceva la tecnologia degli *adiuvanti* ( la parola adiuvante deriva dalla parola latina *adjuvare* che significa 'aiutare'.) necessari per provocare una forte risposta immunitaria.

(Vedi allegato 1: **La “teoria del deposito” di Alexander Glenny**

Gli animali, iniettati con la tossina in *presenza di alluminio*, mostravano una risposta antigenica molto più robusta rispetto a quelli esposti alla sola tossina.

Successivamente altri *adiuvanti*, costituiti da estratti batterici uccisi dal calore, sono stati trovati da altri ricercatori per esercitare effetti immunogenici simili.

Successivamente, questo fenomeno è stato definito dal talentuoso **Charles Janeway** della Yale University



come *"il piccolo sporco segreto dell'immunologo"* (the immunologist's dirty little secret)

**Janeway CA Jr. *Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1989;54 Pt 1:1-13. doi: 10.1101/sqb.1989.054.01.003. PMID: 2700931.***

In realtà quello che **Glenny e Janeway** avevano scoperto e portato alla ribalta attraverso la tecnologia degli *adiuvanti* il **ruolo fondamentale del sistema immunitario innato** nel generare risposte immunitarie adattative. Per capire come si sviluppano queste risposte è necessaria una conoscenza più approfondita di come viene regolata la segnalazione immunitaria innata.

**Questo è quello che discuteremo oggi .**

Gli *adiuvanti* migliorano l'immunità ai vaccini e agli antigeni sperimentali mediante una varietà di meccanismi. Nell'ultimo decennio sono stati definiti molti recettori e percorsi di segnalazione *nel sistema immunitario innato* e queste risposte innate influenzano fortemente la risposta immunitaria adattativa.

Gli *adiuvanti* attualmente ampiamente utilizzati, sia nell'uomo che negli animali, sono stati per la maggior parte sviluppati empiricamente, senza una chiara comprensione dei loro meccanismi d'azione cellulari e molecolari. Tuttavia, dati recenti suggeriscono che la maggior parte, se non tutti, migliorano le risposte delle **cellule T e B** coinvolgendo componenti del sistema immunitario innato, piuttosto che con effetti diretti sui linfociti stessi.

**O'Hagan DT et *The path to a successful vaccine adjuvant--'the long and winding road'. Drug Discov Today. 2009 Jun;14(11-12):541-51.***

### **A proposito degli adiuvanti**

*Gli adiuvanti sono stati tradizionalmente utilizzati per aumentare l'entità di una risposta adattativa a un vaccino, in base al titolo anticorpale o alla capacità di prevenire l'infezione, ma un secondo ruolo per gli adiuvanti è diventato sempre più importante: guidare il tipo di risposta adattativa per produrre le forme più efficaci di immunità per ogni specifico patogeno*

***Pertanto, ci sono due ragioni distinte per incorporare un adiuvante in un vaccino.***

***Gli adiuvanti sono attualmente utilizzati clinicamente per:***

***-aumentare*** la risposta a un vaccino nella popolazione generale, aumentando i titoli anticorpali medi e/o la frazione di soggetti che diventano immunizzati in modo protettivo;

***-incrementare*** i tassi di sieroconversione nelle popolazioni con ridotta reattività a causa dell'età (sia neonati che anziani), malattia o interventi terapeutici, come nell'uso dell'adiuvante MF59 per migliorare la risposta dei soggetti più anziani al vaccino antinfluenzale

***-facilitare*** l'uso di dosi più piccole di antigene poiché la capacità di un adiuvante di consentire risposte comparabili con quantità sostanzialmente inferiori di antigene potrebbe essere importante in circostanze in cui la vaccinazione su larga scala è urgente e le strutture di produzione limitano, come nell'emergenza di un ceppo influenzale pandemico;

***-consentire*** l'immunizzazione con meno dosi di vaccino. Il requisito di molti vaccini per iniezioni multiple presenta problemi di conformità e, in gran parte del mondo, sfide logistiche significative.

***Gli adiuvanti*** possono ridurre il numero di dosi necessarie per ottenere la protezione

La seconda ragione per incorporare un adiuvante in un vaccino è ottenere un'alterazione qualitativa della risposta immunitaria. Per i vaccini attualmente in fase di sviluppo, gli adiuvanti sono sempre più utilizzati per promuovere tipi di immunità non efficacemente generati dagli antigeni non adiuvati.

È ormai ampiamente accettato che forti risposte adattative richiedano l'attivazione dell'immunità innata e che **molti adiuvanti siano ligandi dei recettori immunitari innati**  
***Coffman RL et al Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. Immunity. 2010 Oct 29;33(4):492-503.***

Questi ultimi sono spesso descritti come recettori per il riconoscimento di modelli perché si sono evoluti per legare modelli molecolari altamente conservati espressi da agenti patogeni.

Ma ecco un altro piccolo segreto: questi motivi sono prodotti anche da trilioni di microbi che colonizzano l'intestino umano, la stragrande maggioranza dei quali non è patogena e addirittura benefica per la salute dell'ospite.

**In che modo i recettori immunitari innati evitano di reagire a questi ligandi?**

**Una risposta questa domanda è discussa in Science del 7 luglio che riporta il saggio di**

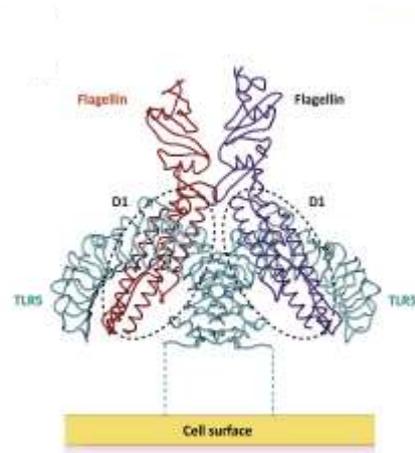
**Sara Clasen** vincitrice del **NOSTER & Science Microbiome Prize** per il suo lavoro che spiega il modo in cui "**flagellini silenziosi**" del microbiota commensale sfuggono all'immunità innata di un ospite.



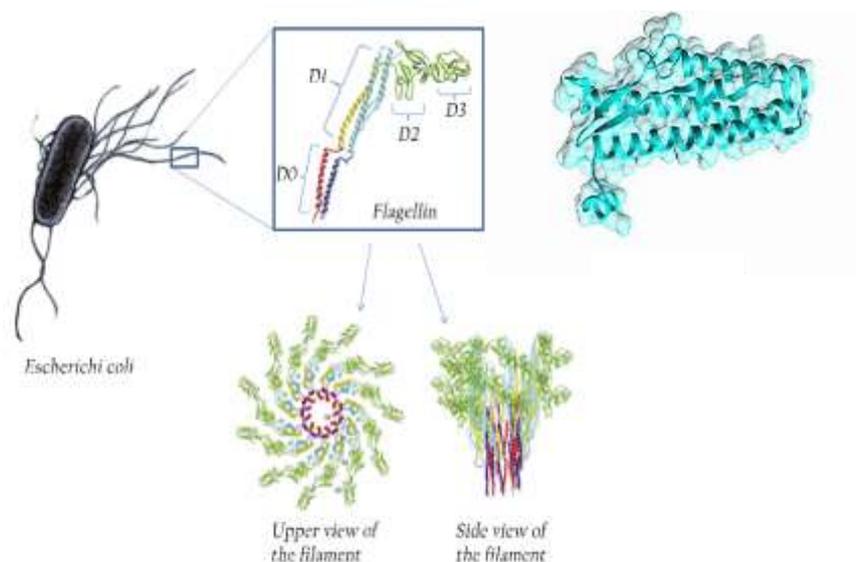
Il premio NOSTER & Science Microbiome mira a premiare la ricerca innovativa di giovani ricercatori che lavorano sugli attributi funzionali del microbiota di qualsiasi organismo che ha il potenziale per contribuire alla nostra comprensione della salute e della malattia o per guidare nuovi interventi terapeutici.

Forti risposte immunitarie adattative richiedono l'attivazione dell'immunità innata. Per fare ciò, i recettori immunitari innati rispondono a molecole conservate, o ligandi, prodotte da un agente patogeno. Ma questi ligandi sono prodotti anche da trilioni di microbi che abitano il microbioma intestinale, la stragrande maggioranza dei quali non è patogena e benefica per la salute umana. Il modo in cui i recettori immunitari innati tollerano i ligandi dei non patogeni mentre riconoscono quelli dei patogeni rimane poco compreso.

Per rispondere a questa domanda, **Clasen e il suo team** si sono concentrati sul recettore **Toll-like 5 (TLR5)** e sul suo ligando, la **flagellina**.



Sia i batteri patogeni che quelli commensali producono **flagellina**, una proteina cruciale utilizzata per costruire i filamenti utilizzati per la locomozione microbica.



*(La flagellina batterica è un antigene dominante nella malattia di Crohn " in J Clin Invest (2004) si ipotizza che le risposte delle cellule B e T alla flagellina contribuiscano direttamente all'infiammazione intestinale cronica osservata nell'IBD.)*

Quando questi filamenti si rompono, vengono riconosciuti dal **TLR5**, che lega **la flagellina** e avvia una risposta **pro-infiammatoria**.

Sebbene questa risposta sia ben caratterizzata per agenti patogeni come *la Salmonella*, la risposta del **TLR5** alle **flagelline** di derivazione commensale rimane poco conosciuta.

**Sara Clasen** ha identificato e caratterizzato le interazioni tra **TLR5 e 40 flagellina** che sono abbondanti nel microbioma umano e ha scoperto le cosiddette "**flagelline silenziose**", che si legano fortemente **ma attivano debolmente TLR5**.

Secondo i risultati, a differenza delle flageline derivate da agenti patogeni, queste flageline mancano di un sito di legame TLR5 secondario, che media la loro risposta del recettore immunitario.

**Nel dettaglio:**

*Clasen e il suo team* ha analizzato sia **il metaproteoma dell'intestino umano che i metatrascrittomi di individui senza malattia nota** per identificare **flagellina** di derivazione commensale rilevante.

Sia a livello proteico che trascrizionale, si è potuto dimostrare che le **flageline** nell'intestino umano sono prodotte quasi esclusivamente da membri della **famiglia delle Lachnospiraceae**  
*Clasen SJ et al. Silent recognition of flagellins from human gut commensal bacteria by Toll-like receptor 5. Sci Immunol. 2023 Jan 6;8(79):eabq7001.*

Questo gruppo tassonomico è prevalente **nei microbiomi umani di tutto il mondo** con ruoli ben consolidati nella promozione della salute dell'ospite

*Louis P et al. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. FEMS Microbiol Lett. 2009 May;294(1):1-8.*

Poichè non è noto se le **flageline** inducano risposte immunitarie innate simili a quelle causate da **FliC (immunogenicità della Flagellina solubile)**

Per rispondere a questa domanda, è stata caratterizzata l'interazione tra **TLR5 e 40 flageline** di derivazione commensale che sono abbondanti nei metagenomi dell'intestino umano  
*Clasen SJ et al. Silent recognition of flagellins from human gut commensal bacteria by Toll-like receptor 5. Sci Immunol. 2023 Jan 6;8(79):eabq7001.*

Pertanto è stato ideato e realizzato un test di legame **TLR5-flagellina** per dedurre il riconoscimento e misurare la segnalazione del **fattore nucleare  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ )** nelle cellule reporter per valutare l'attività **TLR5**.

Il riconoscimento è correlato all'attivazione per la maggior parte dei candidati, tuttavia per circa il 25%, il riconoscimento del recettore è disaccoppiato dall'attivazione: **le flageline legano il recettore ma non riescono a indurre la risposta pro-infiammatoria.**

Questa risposta, per le sue caratteristiche, è stata definita **"riconoscimento silenzioso"** da parte di **TLR5** ed esplorato il modo in cui questi **"flagellini silenziosi"** vengono visti, ma ignorati, dall'immunità innata.

In particolare la **flagellina silenziosa Rh FlaB**, prodotta dal residente intestinale comune **Roseburia hominis**, ha mostrato il legame più forte con **TLR5** nel test ed è stata usata per saggiare interrogare ulteriormente in che modo l'interazione **flagellina silenziosa TLR5** differisce da quella di **TLR5-FliC**. La maggior parte delle flageline silenziose sono quasi identiche a **FliC** nelle regioni caratterizzate come cruciali per l'attivazione di **TLR5**  
*Smith KD et al. Toll-like receptor 5 recognizes a conserved site on flagellin required for protofilament formation and bacterial motility. Nat Immunol. 2003 Dec;4(12):1247-53.*

*E' interessante osservare che quando è stato mutato il sito di interazione primario nella flagellina, si sono realizzati diversi effetti sul legame con TLR5: il mutante Rh FlaB ha mostrato una completa perdita di legame, mentre il mutante FliC non ha mostrato alcun cambiamento rispetto al tipo selvaggio*

La **resilienza del mutante FliC** nel legame **TLR5** indicava la presenza di un sito di legame allosterico secondario in **FliC** che mancava in Rh FlaB. E' stata mappata la sua posizione, e esplorato l'effetto trapiantandolo in flagelli silenziosi.

Come previsto, il sito di legame allosterico ha ripristinato la capacità del mutante Rh FlaB di legare TLR5. E inaspettatamente, ha migliorato gli ordini di grandezza Rh FlaB wild-type nell'attivazione del TLR5.

### **In che modo questo sito di legame esercita un impatto così grande sulla segnalazione TLR5?**

Risalendo al meccanismo di base **TLR5** è **plausibile** che la **flagellina** induca la dimerizzazione del recettore perché **TLR5** è un omodimero nel suo stato attivo

Pertanto, è stato esplorato se il sito di legame allosterico facilita questo processo. Lo sforzo ha dato frutti inaspettati: sebbene non abbiamo rilevato la **dimerizzazione indotta da FliC**, è stato scoperto che una frazione sostanziale di **TLR5** sulla superficie cellulare esiste come dimero in assenza di flagellina **Il sito allosterico FliC** media il legame con questi dimeri preformati.

I **flagelli silenziosi**, di conseguenza, non possono legare il **TLR5 dimerico** a meno che non siano dotati del **sito allosterico di FliC**.

Pertanto, l'evasione dei **dimeri TLR5** consente alle **flageline silenziose** di evitare l'attivazione del recettore.

### **Considerazioni generale e significato di questi risultati**

La scoperta delle **flageline silenziose** illustra un modo in cui i recettori immunitari innati tollerano i ligandi dei commensali. Per contestualizzare questi risultati, è stata esplorata la prevalenza di **flagellina silenziosa nell'intestino umano**.

**Sono state esaminate ulteriori flageline da quasi un centinaio di specie batteriche commensali per espandere l'elenco di flageline silenziose, quindi misurato la loro abbondanza in oltre 1700 metagenomi intestinali umani da tutto il mondo.**

**L'analisi ha rivelato che i flagelli silenziosi sono onnipresenti.**

Tuttavia, i loro livelli sono notevolmente inferiori nelle popolazioni delle regioni industrializzate I fattori alla base di questa perdita non sono chiari, così come le conseguenze per la salute umana. *Clasen SJ et al . Silent recognition of flagellins from human gut commensal bacteria by Toll-like receptor 5. Sci Immunol. 2023 Jan 6;8(79):eabq7001.*

Ciò che è sempre più evidente è che le **flageline di Lachnospiraceae** possono diventare i bersagli delle risposte antigeniche e queste risposte sono sovrarappresentate negli stati patologici, inclusa **la malattia infiammatoria intestinale (IBD)**

*Alexander KL et al . , Human Microbiota Flagellins Drive Adaptive Immune Responses in Crohn's Disease. Gastroenterology. 2021 Aug;161(2):522-535.e6.*

*Vogl T et al . Systemic antibody responses against human microbiota flagellins are overrepresented in chronic fatigue syndrome patients. Sci Adv. 2022 Sep 23;8(38):eabq2422.*

Gli **anticorpi elevati nelle IBD** prendono di mira le **flageline** che stimolano fortemente il **TLR5**, così come le **flageline silenti**. Tuttavia, il ruolo di TLR5 in questo processo non è ben compreso. In particolare, la prevalenza di IBD è molto più alta nei **paesi industrializzati** e si correla con una ridotta abbondanza di **flagellina** silente in queste popolazioni.

**Kaplan GG, Windsor JW. *The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;18(1):56-66.**

### **Postfazione:**

Dalle osservazioni di Janeway nel 1989, sono state fatte molte intuizioni su come l'immunità innata migliori le risposte adattative. Sebbene gli *adiuvanti* dei vaccini abbiano da tempo dimostrato come questa relazione possa essere sfruttata per la salute pubblica, le risposte antigeniche al microbiota commensale indicano che può anche essere dannosa.

Lo studio sulle interazioni tra i recettori immunitari innati e il microbioma, utilizzando metodi sia di biologia computazionale che molecolare, è fondamentale per capire come si sviluppano queste risposte disadattive e per mitigarne gli effetti.

## **Allegato 1**

### **La “teoria del deposito” di Alexander Glenny**

Nel tentativo di purificare e concentrare i tossoidi difterici (tossina inattiva), **Glenny** e colleghi hanno utilizzato il solfato di potassio e alluminio nella produzione del vaccino. Sorprendentemente, hanno scoperto che i vaccini sviluppati utilizzando la precipitazione del sale di alluminio hanno portato a migliori risposte anticorpali nelle cavie rispetto ai tossoidi solubili, la prima dimostrazione dell'adiuvante del sale di alluminio. **Glenny** affermava giustamente nel suo articolo che **“il valore antigenico dell'emulsione di precipitato appariva maggiore di quello del tossoide da cui proveniva”**. Da allora sono stati sviluppati numerosi vaccini con sali di "allume".

Gli adiuvanti sono importanti anche per ridurre la dose richiesta per un vaccino. È ormai noto che la combinazione di adiuvanti con proteine ricombinanti può ridurre significativamente la quantità di antigene necessaria per indurre una sufficiente produzione di anticorpi protettivi, riducendo in ultima analisi la dose somministrata. Inoltre, gli adiuvanti possono anche ampliare l'immunità dai vaccini fornendo immunità cross-clade, immunità contro diversi cladi di agenti patogeni con origini correlate. È importante sottolineare che gli adiuvanti possono anche aumentare l'entità delle risposte anticorpali. Il meccanismo d'azione degli adiuvanti è stato ampiamente contestato.

Nel 1931, **Glenny** e colleghi proposero inizialmente la **"teoria del deposito"**, che suggerisce che attraverso l'adsorbimento, l'allume facilita il rilascio lento dell'antigene nel sito di iniezione, migliorando così la stimolazione prolungata del sistema immunitario. **Glenny** e colleghi hanno scoperto che i noduli di allume formati entro poche ore nel sito di iniezione potevano essere asportati da una cavia immunizzata e successivamente impiantati in una cavia ingenua, portando a un'immunizzazione di successo. Tuttavia, il lavoro svolto negli ultimi due decenni ha messo in discussione questa teoria del deposito. Un lavoro recente ha suggerito che il sistema immunitario innato svolge un ruolo fondamentale.

Dopo l'iniezione nel tessuto, gli adiuvanti particellari creano una risposta pro-infiammatoria da parte dei macrofagi residenti nel tessuto. Questo stimola il reclutamento di cellule immunitarie innate come i neutrofili e successivamente le cellule dendritiche. Le cellule dendritiche svolgono un ruolo cruciale nell'indurre una risposta immunitaria adattativa.

Nel 1994, **Polly Matzinger** ha proposto **l'ipotesi di pericolo** in base alla quale il danno tissutale localizzato e la morte cellulare portano al rilascio di segnali di pericolo come l'acido urico, che alla fine innescano le risposte immunitarie innate e adattative. Infatti, è stato dimostrato che i sali di allume particolato portano al rilascio di citochine pro-infiammatorie nel sito di iniezione.

Più recentemente, numerosi studi si sono concentrati sulla capacità degli adiuvanti di allume di attivare gli *inflammasomi*, che sono sensori intracellulari che modulano l'infiammazione in risposta ai patogeni. **Veit Hornung** e colleghi hanno dimostrato che lo stress associato alla fagocitosi dell'allume può innescare l'attivazione dell'inflammasoma. È ancora necessario uno sforzo enorme per comprendere appieno il meccanismo prevalente mediante il quale gli adiuvanti di allume regolano l'immunogenicità. Tuttavia, è chiaro che il lavoro pionieristico di **Alexander Glenny** sull'immunità acquisita è stato significativo.

## **Something is rotten in the state of Denmark...**

Le persone transgender in Danimarca corrono rischio di suicidio molto più elevato rispetto a qualsiasi altro gruppo, riporta *il New York Times di ieri mattina*

Le cartelle cliniche e legali di quasi 7 milioni di danesi raccolte in oltre 4 decenni rivelano che le persone transgender nel paese tentano il suicidio quasi otto volte più frequentemente rispetto al resto della popolazione.

Annette Erlangsen et al.

### **Transgender Identity and Suicide Attempts and Mortality in Denmark**

*JAMA*. 2023;329(24):2145-2153.

#### **Abstract:**

**Domanda** Gli individui transgender hanno tassi più elevati di tentativi di suicidio e di mortalità rispetto agli individui non transgender?

**Risultati** In questo studio di coorte nazionale su 6.657.456 individui nati in Danimarca, le persone transgender identificate attraverso registri ospedalieri e amministrativi avevano tassi significativamente più alti di tentativi di suicidio (rapporto del tasso di incidenza aggiustato [aIRR], 7,7), mortalità per suicidio (aIRR, 3,5), mortalità non correlata al suicidio (aIRR, 1,9) e mortalità per tutte le cause (aIRR, 2,0) rispetto agli individui non transgender.

**Significato** Questo studio di coorte basato sulla popolazione danese che copre più di 4 decenni ha rilevato che gli individui transgender avevano tassi più elevati di tentativi di suicidio e mortalità rispetto agli individui non transgender.

**Importanza** Studi precedenti hanno suggerito che gli individui transgender possono essere un gruppo ad alto rischio rispetto al tentativo di suicidio e alla mortalità, ma mancano indagini su larga scala basate sulla popolazione.

**Obiettivo** Esaminare in un contesto nazionale se gli individui transgender hanno tassi più elevati di tentativi di suicidio e mortalità rispetto agli individui non transgender.

**Progettazione, impostazione e partecipanti** Studio di coorte retrospettivo a livello nazionale, basato su registri, su tutti i 6.657.456 individui nati in Danimarca di età pari o superiore a 15 anni che hanno vissuto in Danimarca tra il 1° gennaio 1980 e il 31 dicembre 2021.

**Esposizione** L'identità transgender è stata determinata attraverso registri ospedalieri nazionali e registri amministrativi di cambio legale di genere.

**Principali risultati e misure** I tentativi di suicidio, i decessi per suicidio, i decessi non suicidari e i decessi per qualsiasi causa tra il 1980 e il 2021 sono stati identificati nei registri nazionali di ospedalizzazione e cause di morte. Sono stati calcolati i rapporti del tasso di incidenza aggiustato (aIRR) con IC al 95% che controllavano il periodo di calendario, il sesso assegnato alla nascita e l'età.

**Risultati** I 6.657.456 partecipanti allo studio (il 50,0% assegnato al sesso maschile alla nascita) sono stati seguiti per 171.023.873 anni-persona. Complessivamente, 3759 individui (0,06%; 52,5%

assegnati al sesso maschile alla nascita) sono stati identificati come transgender a un'età media di 22 anni (IQR, 18-31 anni) e seguiti per 21.404 anni-persona, durante i quali 92 tentativi di suicidio , si sono verificati 12 suicidi e 245 decessi non correlati al suicidio. I tassi standardizzati di tentativi di suicidio per 100.000 anni-persona erano 498 per i transgender vs 71 per gli individui non transgender (aIRR, 7,7; 95% CI, 5,9-10,2). I tassi standardizzati di mortalità per suicidio per 100.000 anni-persona erano 75 per i transgender vs 21 per gli individui non transgender (aIRR, 3,5; 95% CI, 2,0-6,3).

I tassi standardizzati di mortalità non correlata al suicidio per 100.000 anni-persona erano 2380 per i transgender vs 1310 per gli individui non transgender (aIRR, 1,9; 95% CI, 1,6-2,2) e i tassi standardizzati di mortalità per tutte le cause per 100.000 anni-persona erano 2559 per i transgender vs 1331 per gli individui non transgender (aIRR, 2,0; 95% CI, 1,7-2,4).

Nonostante il calo dei tassi di tentativi di suicidio e mortalità durante i 42 anni coperti, gli aIRR sono rimasti significativamente elevati negli ultimi periodi di calendario fino al 2021 incluso per tentativi di suicidio (aIRR, 6,6; 95% CI, 4,5-9,5), mortalità per suicidio (aIRR, 2,8 ; 95% CI, 1,3-5,9), mortalità non correlata al suicidio (aIRR, 1,7; 95% CI, 1,5-2,1) e mortalità per tutte le cause (aIRR, 1,7; 95% CI, 1,4-2,1).

**Conclusioni e rilevanza** In questo studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione danese, i risultati suggeriscono che gli individui transgender avevano tassi significativamente più alti di tentativi di suicidio, mortalità per suicidio, mortalità non correlata al suicidio e mortalità per tutte le cause rispetto alla popolazione non transgender.



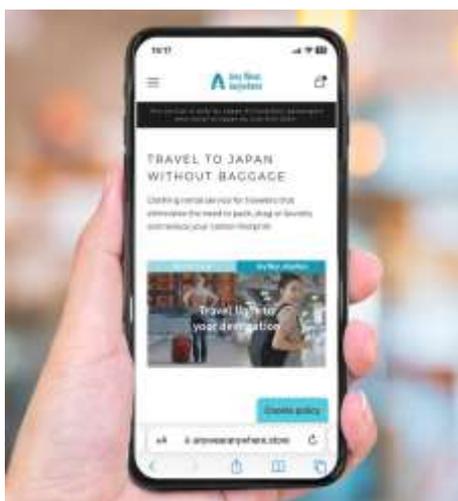
L'analisi ha anche mostrato che, indipendentemente dalla causa della morte, le persone transgender tendono a morire prima del resto della popolazione. Senza i dati del sondaggio per integrare i registri istituzionali, gli autori notano che il loro set di dati non potrebbe catturare molte persone transgender in Danimarca; in quanto tale, il rapporto potrebbe sottostimare il numero di suicidi. Gli esperti sperano che i risultati - la prima analisi nazionale del problema - aiuteranno a confutare coloro che affermano che il rischio di suicidio è stato esagerato tra le persone transgender.

BAEDEKERVacanze BAEDEKERVacanze BAEDEKERVacanze BAEDEKERVacanze

## Un informazione utile per chi va in vacanza in **GIAPPONE**



### Come viaggiare senza bagaglio



I turisti e i viaggiatori d'affari in Giappone potranno presto presentarsi con poco più dei vestiti che indossano, grazie a un'iniziativa di Japan Airlines Co. e Sumitomo Corp. per offrire abbigliamento a noleggio durante le visite nella nazione insulare.

Descrivendo l'iniziativa come un'offerta per promuovere il turismo sostenibile offrendo allo stesso tempo praticità, la compagnia aerea ha affermato che i visitatori potranno selezionare l'abbigliamento in base alle dimensioni e alle esigenze stagionali tramite un sito Web prima di imbarcarsi su un volo operato da Japan Airlines. Il servizio funzionerà in prova fino ad agosto 2024.

Le compagnie aeree, gli hotel e i ristoranti giapponesi si stanno preparando a ricevere più viaggiatori ora che le restrizioni all'ingresso sono state completamente revocate e sta iniziando la stagione delle vacanze estive. Il numero di visitatori nel paese ha raggiunto 1,9 milioni a maggio, quasi il 70% dei livelli pre-pandemia rispetto allo stesso mese del 2019, secondo l'Organizzazione nazionale del turismo giapponese.

Un set di abbigliamento costerà da ¥ 4.000 a ¥ 7.000 (\$ 28- \$ 49) e le persone potranno noleggiare fino a otto abiti per un massimo di due settimane, in tre taglie: piccola, media e grande. Gli stili scelti — smart, smart casual e misti — verranno consegnati all'hotel designato dal viaggiatore.



L'abbigliamento noleggiabile proverrà da scorte eccessive di prodotti di abbigliamento, contribuendo a ridurre al minimo gli sprechi. Japan Airlines calcolerà la riduzione delle emissioni di carbonio in base al peso risparmiato dell'aeromobile e informerà i clienti.

*Volentes omnibus vobis in admirabile septimana*