

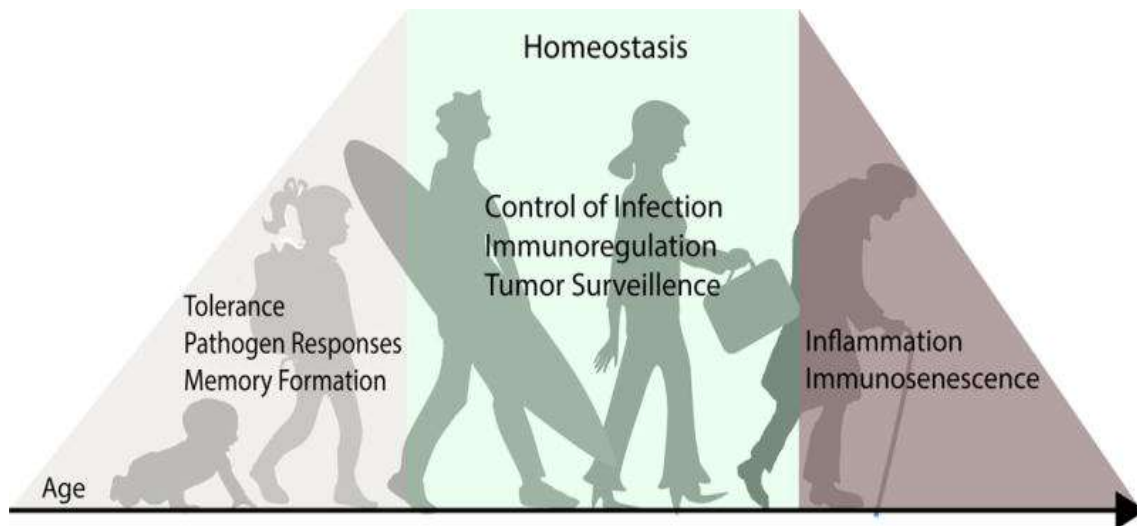
13. Agosto

Il microambiente mucosale è la “scuola” del differenziamento dei linfociti memory (TRM)

Lo scopo della scuola è quello di trasformare gli specchi in finestre.
Sydney J. Harris

Per tutta la vita, le **cellule T** coordinano molteplici aspetti dell'immunità adattativa, comprese le risposte a patogeni, allergeni e tumori.

Le **cellule T umane** si sviluppano e forniscono una protezione immunitaria essenziale nelle diverse fasi della vita e evidenziamo la localizzazione dei tessuti e la delimitazione dei sottotipi come determinanti chiave del ruolo funzionale delle **cellule T** nelle risposte immunitarie.

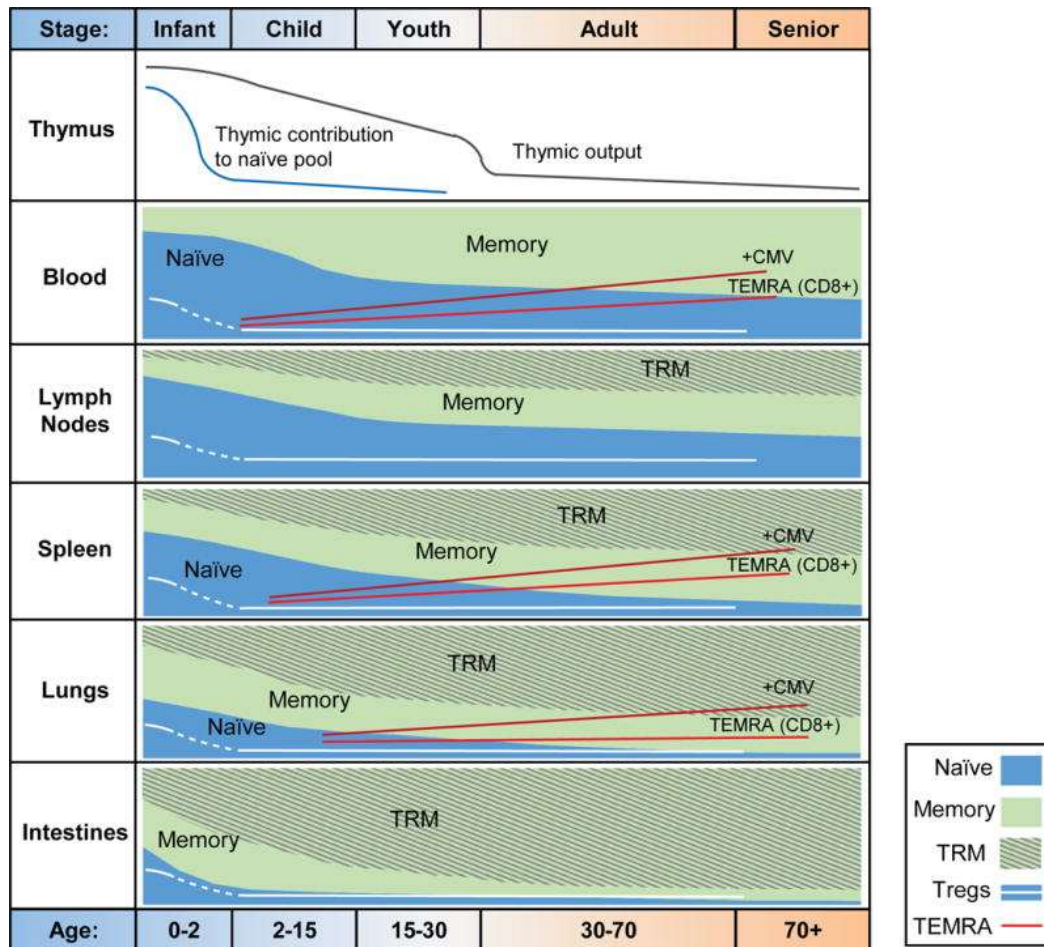


Nei primi anni, quando gli esseri umani incontrano molti antigeni per la prima volta, le cellule T mediano l'eliminazione del patogeno per più infezioni acute, **sviluppano risposte di memoria e stabiliscono tolleranza verso innocui antigeni estranei**.

Dopo l'infanzia, il compartimento delle cellule T è più stabile con meno infezioni acute e ridotta generazione di memoria.

Durante molti decenni di vita adulta, le cellule T mantengono l'omeostasi nei tessuti controllando le infezioni croniche, sorvegliando le cellule tumorali e mantenendo una corretta immunoregolazione.

Infine, in età avanzata c'è un ben documentato declino della funzione delle cellule T e un corrispondente aumento della suscettibilità alle infezioni, al cancro e all'autoimmunità.



Il compartimento delle cellule T negli esseri umani subisce importanti cambiamenti dall'infanzia alla vecchiaia, con differenze fondamentali in base al sito del tessuto.

La **produzione timica** diminuisce fin dalla tenera età e nell'età adulta media vi è una produzione timica trascurabile misurata dal contenuto TREC periferico o dai timociti DP.

Dopo la prima infanzia, il contributo relativo del timo al pool periferico di cellule **T naïve** è basso a causa dei meccanismi periferici per il mantenimento delle cellule **T naïve**.

In tutti i tessuti, c'è un passaggio dalla predominanza naïve alla predominanza della memoria che si verifica con questa transizione osservata durante l'infanzia nei tessuti barriera come il polmone e l'intestino con solo livelli molto bassi di **cellule T naïve** che persistono nell'età adulta, e molto più tardi negli anni dell'adulto nei linfoidi siti con linfonodi che mostrano la transizione più lenta alla predominanza delle **cellule T di memoria**, quelle residenti comprendono una frazione variabile del compartimento della memoria nei tessuti (più alto nei tessuti barriera, più basso nei linfonodi); tuttavia, lo sviluppo delle cellule **Trm** è leggermente in ritardo rispetto allo sviluppo della memoria.

Le cellule T terminalmente differenziate che riesprimono **CD45RA (Temra)** costituiscono una frazione importante di CD8+ Cellule T nel sangue, nella milza e nei polmoni, con frequenza aumentata in età avanzata e con infezione da CMV.

Un punto cruciale è definire l'immunità adattativa con le complesse strutture del **tratto gastrointestinale umano (GI)** nel corso della vita è essenziale per comprendere le risposte immunitarie agli antigeni ingeriti, ai microrganismi commensali e patogeni e alle disfunzioni nella malattia.

La localizzazione dei linfociti e della composizione dei sottogruppi di cellule T nel tratto gastrointestinale umano contempla

I siti della mucosa

(digiuno, ileo, colon),

i tessuti linfoidei associati all'intestino

(follicoli linfoidei isolati (ILF),

placche di Peyer

(PP), appendice)

Linfonodi mesenterici

(MLN)

Nei donatori pediatrici, ILF e PP contenenti cellule T naïve e cellule T regolatorie (Tregs) sono prevalenti rispettivamente nel digiuno e nell'ileo; questi diminuiscono di frequenza con l'età, frequenze stabili contrastanti di ILF e sottoinsiemi di cellule T nel colon.

Nella mucosa, le cellule T della memoria residenti nei tessuti si sviluppano durante l'infanzia e persistono in alte frequenze in età avanzata, mentre la composizione delle cellule T cambia con l'età in GALT e MLN. Queste caratteristiche spaziali e temporali dell'immunità delle cellule T intestinali umane definiscono le firme che possono essere utilizzate per addestrare algoritmi predittivi di apprendimento automatico.

I dati disponibili dimostrano una base anatomica per le alterazioni associate all'età nelle risposte immunitarie e stabiliscono una linea di base quantitativa per l'immunità intestinale per definire le patologie della malattia.

Senda T et al Microanatomical dissection of human intestinal T-cell immunity reveals site-specific changes in gut-associated lymphoid tissues over life. Mucosal Immunol. 2019 Mar;12(2):378-389.

Rudd BD. Neonatal T Cells: A Reinterpretation. Annu Rev Immunol. 2020 Apr 26;38:229-247. doi: 10.1146/annurev-immunol-091319-083608. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31928469; PMCID: PMC7369171.

Il sistema immunitario nei primi anni di vita ha il compito di passare da un ambiente relativamente protetto a uno in cui incontra un'ampia varietà di antigeni innocui e agenti patogeni pericolosi. L'imaturità del sistema immunitario in via di sviluppo, e in particolare la distinta funzionalità dei linfociti T nei primi anni di vita, è stata implicata nell'aumentata suscettibilità alle infezioni.

Le risposte immunitarie nei primi anni di vita sono distorte verso un'inflammatione e un'atopia limitate; tuttavia, ci sono prove crescenti che tali risposte dipendono dal contesto e dal tessuto. La

regolazione, la differenziazione e il mantenimento delle risposte delle cellule T infantili, in particolare per quanto riguarda la compartimentazione dei tessuti, rimane poco conosciuta. Il modo in cui l'ambiente tissutale influisce sulle risposte immunitarie della prima infanzia e se lo sviluppo di sottoinsiemi di cellule di memoria immunitaria protettive localizzate è stabilito è un'area di ricerca emergente.

Poiché le malattie infettive che colpiscono le vie respiratorie e digestive sono una delle principali cause di morbilità e mortalità in tutto il mondo nei neonati e nei bambini piccoli, una comprensione più profonda dell'immunità sito-specifica è essenziale per affrontare queste sfide.

Zens KD et al [Tissue compartmentalization of T cell responses during early life](#). *Semin Immunopathol.* 2017 Nov;39(6):593-604.

Lo sviluppo dell'immunità adattativa svolge un ruolo cruciale nello stabilire una solida difesa contro i patogeni durante l'infanzia e l'infanzia.

Sebbene l'infezione e la vaccinazione nei primi anni di vita creino memoria immunitaria, scoprire i percorsi per lo sviluppo della memoria delle cellule T nei bambini è stato difficile a causa delle limitazioni del campionamento.

Una comprensione completa della differenziazione delle cellule T pediatriche e della formazione della memoria è vitale per far progredire le strategie nel monitoraggio immunitario, nella vaccinazione e nelle immunoterapie mirate per i bambini.

Per rivelare come le cellule T si popolano e sviluppano la memoria immunitaria nelle prime fasi della vita un team del *Department of Pediatrics della Columbia University* coordinato da Thomas J Connors



il mese scorso ha pubblicato su *Immunity* il report

Connors TJ et al

**Site-specific development and progressive maturation
of human tissue-resident memory T cells over infancy and childhood.**

Immunity. 2023 Jul 4:S1074-7613(23)00265-0.

Connors *et al.* ha studiato l'accumulo e la maturazione delle cellule **T di memoria** residenti nei tessuti (**TRM**) nel sangue, negli organi linfoidi e nel tessuto mucoso.

Hanno realizzato un pool di campioni unico ed eccezionale.

Sono stati prelevati campioni pediatrici di sangue e tessuto da 68 donatori di organi, di età compresa tra 0 e 10 anni, inclusi 30 donatori di età <2 anni. Ulteriori campioni di sangue sono stati prelevati da 28 bambini di età compresa tra 2 mesi e 10 anni.

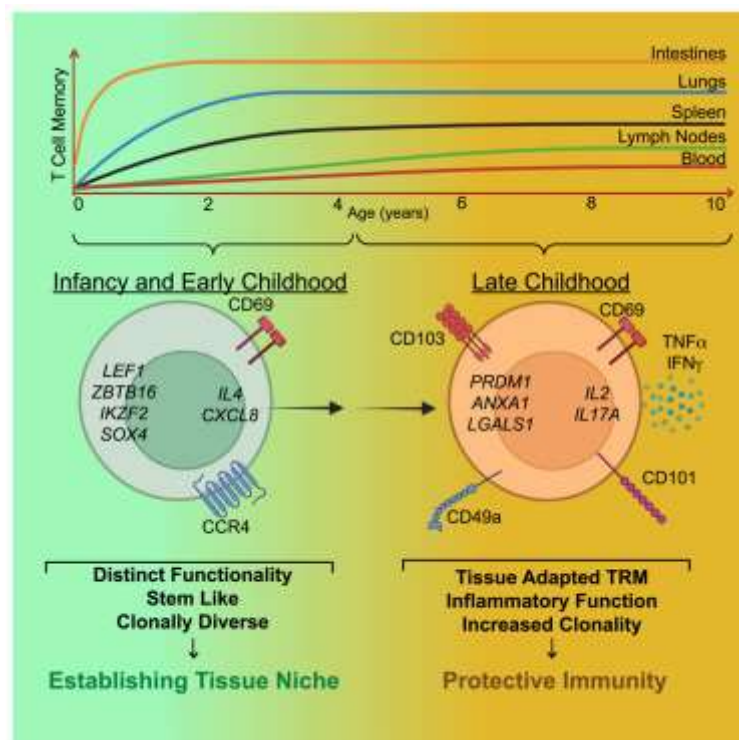
Gli autori hanno dimostrato un rapido accumulo di cellule T nel polmone e nell'intestino durante l'infanzia, che è coerente con i meccanismi guidati dall'antigene.

Considerando che le cellule **T naïve** erano il sottogruppo predominante nell'infanzia, dai 2 ai 10 anni, la memoria effettrice (**TEM**) le cellule le hanno sostituite per diventare il sottoinsieme predominante sia negli organi intestinali che nei polmoni.

Le **cellule TRM** generate durante l'infanzia hanno dimostrato la più bassa capacità di produzione di citochine; più tardi durante l'infanzia, queste cellule hanno sviluppato un aumento esponenziale della produzione di citochine specifiche delle cellule **T mature** nel tessuto della mucosa.

Il sequenziamento dell'RNA ha rivelato un marcato cambiamento nel profilo trascrizionale delle cellule **TRM infantili**, da uno stato di cellule staminali a una **cellula TRM** completamente differenziata che esprime marcatori di adattamento tissutale e funzioni effettrici durante l'infanzia.

Infine, hanno dimostrato che l'esposizione antigenica provoca l'espansione clonale delle **cellule T della memoria**, seguita da una maggiore espansione e migrazione tra i siti durante l'infanzia.



Questo studio ha dimostrato il rapido accumulo di **cellule TRM** nei siti della mucosa presumibilmente guidato da antigeni ambientali presentati principalmente dalla respirazione e dal cibo nei primi anni di vita.

In sintesi

Le **cellule T di memoria**

si accumulano preferenzialmente nei tessuti della **mucosa umana** durante la prima infanzia **subiscono** una **maturazione funzionale** durante l'infanzia **mostrano** distinti **programmi trascrizionali ed espansione sito-specifica** nel corso dell'età

Durante l'infanzia, le **cellule TRM** sviluppano quindi capacità funzionali che si traducono in una forte immunità tessuto-specifica. È probabile che questi risultati informino e condizionino le strategie per il monitoraggio immunitario, la vaccinazione e le immunoterapie.

EPIGENETICA DELLA FELICITA'

Parte prima: non siamo programmati per essere felici

La vita per i primi umani era senza dubbio "brutale", in lotta costante per stare al caldo e nutrirsi, allontanando i predatori e sopportando un clima spietato. Per sopravvivere, dovevano essere **tenaci, intelligenti e intraprendenti**.

Gli psicologi evolucionisti teorizzano che per loro la **felicità** sia stato un formidabile "vantaggio adattivo"

La **felicità** ha aiutato la nostra sopravvivenza in tutti i modi possibili, ci ha reso più in forma, più in sintonia con il nostro ambiente, **più socievoli, più energici**, e poiché le persone felici erano più propense a sopravvivere, avevano maggiori probabilità di trasmettere i loro "**geni della felicità**".

Come tutti gli adattamenti evolutivi, la **felicità** si è manifestata inizialmente come variazione genetica, è persistita grazie alle modificazioni epigenetiche che ci aiutano a rimanere in vita.

La **felicità** riassume una gamma di emozioni, dal piacere alla gioia alla contentezza. Ma nel contesto dell'evoluzione, la **felicità** che si è rivelata più utile è stata, presumibilmente, il "formicolio di gioia" che proviamo quando incontriamo una **fortuna inaspettata**.

Quella sensazione è alimentata prevalentemente, ma non solo, dalla **dopamina** una molecola che nel cervello è associata alla **motivazione** e al **comportamento** ed alla ricerca della ricompensa.

Gli scienziati che studiano la **dopamina e &** ritengono che questa aumenti particolarmente quando siamo piacevolmente sorpresi, ma non quando siamo semplicemente soddisfatti.

Un risultato inaspettatamente buono, come sorprendersi durante un test, farà salire vertiginosamente il **livello di dopamina**. Tuttavia mordere una barretta di cioccolato non creerà lo stesso bagliore, perché non riserva sorprese.

Tuttavia la dopamina ha contribuito ad accrescere la consapevolezza dei nostri antenati e ha focalizzato la loro attenzione su ciò che volevano; desideravano ardentemente i sentimenti che produceva e li guidava verso il conforto e l'amore, tutte condizioni che aiutano a renderci umani.

Per sopravvivere, i primi esseri umani dovevano essere non solo **tenaci, intelligenti, intraprendenti** ma soprattutto felici

Nelle prime società umane, dove le comunità erano piccole e la vita poteva essere pericolosa, la *felicità* poteva fare la differenza tra chi sopravviveva e chi soccombeva.

Le persone più felici non solo avrebbero avuto maggiori probabilità di attrarre un compagno, ma anche di sviluppare le abilità indispensabili per sopravvivere.

Gli studi dimostrano come i lavoratori di buon umore sono più creativi ed energici e che le persone felici sono più attraenti per gli altri e sviluppano relazioni più forti, essenziali per fare amicizia e alleati indispensabili per affrontare condizioni avverse.

Di conseguenza, i *sopravvissuti felici* avrebbero avuto maggiori probabilità di trasmettere i geni che partecipano alla produzione della felicità

La ricerca conferma che (gran) parte della *felicità* è ereditaria: studi su gemelli identici allevati separatamente hanno mostrato che il *50% della felicità* di un individuo è legato a fattori genetici e a modificazioni epigenetiche

Sono molte le ricerche che dimostrano che la felicità comporta dei benefici. Ne è convinta **Sonia Lyubomirsky** professore di psicologia presso l'*Università della California-Riverside* e autrice di *The Myths of Happiness*.



“Non è solo qualcosa che ci fa stare bene, ma ci aiuta ad avere successo nella vita. Le persone felici guadagnano di più, hanno maggiori probabilità di sposarsi, hanno un sistema immunitario più forte e più amici”.

Tuttavia alcune manifestazioni di felicità che hanno beneficiato i primi esseri umani attualmente possono/potrebbero risultare dannose per la nostra attuale “salute emotiva”.

Gli studi dimostrano che, nel complesso, gli esseri umani sono abbastanza felici come specie. *I ricercatori hanno analizzato i risultati di oltre 1000 sondaggi, che hanno intervistato cumulativamente 1,1 milioni di persone in tutto il mondo ed hanno scoperto che la maggior parte delle persone si considera sostanzialmente più felice classificando la propria felicità, in media, appena sopra il sette su una scala di 10 punti.*

Questo è vero anche per le persone che hanno poche ovvie ragioni per essere felici. *In un sondaggio, gli abitanti dei marciapiedi di Calcutta, una popolazione senza tetto che vive in alcune delle condizioni più miserabili del mondo, si consideravano soddisfatti della propria vita. Anche i carcerati alla fine arrivano a definirsi felici, dopo un primo periodo di infelicità.*

Ma mentre la felicità ha dei vantaggi, anche il malcontento potrebbe averlo, *Sonia Lyubomirsky* sostiene che entrambi sono necessari per la prima sopravvivenza umana.

È possibile che le persone meno felici abbiano avuto altri tratti, come l'intelligenza, che le hanno aiutate a sopravvivere e a trasmettere anche i loro “geni non felici”.

Allo stesso modo, alcune manifestazioni di felicità, comportamenti abituali dei primi esseri umani sono ora dannose per la nostra salute emotiva. La sopravvivenza allora era spesso binaria, dove il guadagno di una persona era la perdita di un'altra, in particolare quando si trattava di trovare compagne da condividere.

David Buss, professore di psicologia all'Università del Texas



ritiene che siamo pronti a trarre piacere dalle disgrazie degli altri, una *forma anomala di felicità* che conosciamo come *schadenfreude* ovvero termine tedesco che significa “*piacere provocato dalla sfortuna (altrui)*” e può essere tradotto con “*gioia maligna*”, “*soddisfazione cinica*”

Una sistematica *schadenfreude e/o emozioni* simili potrebbero aver aiutato i nostri antenati a sopravvivere, oggi sono realisticamente meno utili. Gli attuali “costumi culturali” ci spingono a essere caritatevoli verso i rivali e disapprovano il compiacimento della miseria altrui.

Tuttavia “*Il modo in cui funziona l'evoluzione per selezione(adattamento) continua ad essere intrinsecamente competitivo*”, afferma Buss. “ e i due modi per ottenerlo sono *migliorare noi stessi o facilitare la caduta dei nostri nemici.*”

Certo, non è un'immagine rassicurante della natura umana, ma è quello che siamo.

Per la maggior parte di noi, l'infelicità è un motore più potente della felicità.

Poiché l'infelicità ci motiva a fare cambiamenti, siamo programmati a non rimanere troppo felici a lungo.

In una serie di esperimenti, gli psicologi **Daniel Kahneman e Amos Tversky** premi Nobel



hanno dimostrato che sentiamo il pungiglione della perdita più di quanto godiamo del guadagno della stessa quantità. **"Il dolore è più urgente del piacere"**, hanno scritto in un influente articolo del 1991 che ha contribuito in maniera significativa a vincere un premio Nobel

Questo probabilmente perché **l'infelicità** alla fine si è dimostrata più utile per la sopravvivenza. **L'infelicità**, e le sue "cugine" **infelicità e dolore**, potevano prevenire la fame e lo smembramento, mentre la **felicità** era uno stimolo più sottile verso le cose migliori della vita.

Ne consegue che, non importa quanta fortuna incontriamo, torniamo sempre a un **livello base di felicità**. Ecco perché i vincitori della lotteria non rimangono estasiati dalle loro vincite e perché l'acquisto di una nuova auto non risolve la nostra infelicità a lungo termine. Gli psicologi chiamano questo fenomeno il **"tapis roulant edonico"**.

Jerome Barkow, professore emerito di sociologia e antropologia alla Dalhousie University di Halifax



ha scritto che vivere in uno stato di **felicità** perpetua sarebbe stato effettivamente pericoloso per i primi esseri umani. Se gli esseri umani avessero reagito a ogni situazione con lo stesso atteggiamento allegro, trattando i nemici come amici, accettando ambienti aridi come se fossero fruttuosi, non sarebbero vissuti a lungo, non sarebbero stati competitivi.

Ritiene inoltre che non tutte le **forme di felicità** possono essere spiegate dall'evoluzione, in particolare le manifestazioni più recenti. La cultura gioca un ruolo importante nell'adattamento, poiché diversi gruppi adottano comportamenti diversi che li aiutano a navigare nei loro mondi unici.

Allo stesso modo, la **comprensione della felicità** è cambiata nel tempo. Il modo in cui le diverse società vedevano la felicità ha contribuito a plasmare la loro cultura e le strategie di sopravvivenza.

Nell'antica Cina e in Grecia, la **felicità** era associata alla **fortuna** e la **fortuna** il risultato di fattori esterni che non potevano essere controllati.

Nel corso del tempo, man mano che gli esseri umani acquisivano maggiore padronanza delle proprie condizioni di vita, la **felicità** venne percepita come qualcosa che un individuo poteva provare a controllare.

In uno studio del 2015 i ricercatori guidati da **Shigehiro Oishi** dell'Università della Virginia



hanno esaminato come la **parola "felicità"** è stata utilizzata in ogni discorso sullo Stato dell'Unione tenuto dai presidenti degli Stati Uniti fino a quel momento.

I primi presidenti parlavano di *"felicità"* come buona fortuna e prosperità, mentre gli usi più recenti assumevano il senso del benessere personale e della soddisfazione della vita.

Gli autori teorizzano che man mano che gli Stati Uniti e i suoi cittadini sono diventati più prosperi, *"anche la percezione delle persone del controllo personale nella vita è aumentata e ha reso obsoleta la definizione di felicità basata sulla fortuna"*.

Nello stesso studio, gli autori hanno anche esaminato le definizioni di felicità in 30 paesi differenti moderni e hanno scoperto che *più la felicità è associata alla buona fortuna, meno felice è una nazione*.

Quei paesi in cui la felicità è vista come una funzione della fortuna sono anche i più lontani dall'equatore, dove le condizioni di vita erano storicamente più aspre e il cibo più scarso.

La felicità, sostengono i ricercatori, potrebbe essere stata una volta un evento raro in quei luoghi e che rimane nella memoria culturale di una nazione e della sua gente.

Nei paesi in cui la felicità è intesa come il risultato di azioni individuali, come gli Stati Uniti, è più probabile che le persone prendano decisioni per perseguirla. In paesi come il Giappone o la Russia, dove si ritiene che la felicità dipenda dalla fortuna, è più probabile che le decisioni vengano prese per ragioni diverse dalla massimizzazione della felicità.

Conclusioni

In definitiva, ***la felicità umana non è il risultato di alcun piano o grande strategia. Non siamo programmati per essere felici.*** I geni della felicità, in senso stretto, Come saggiamente ci ricorda **Ernesto Burgio**

I geni non creano strutture ...i processi di sviluppo creano strutture utilizzando mappe fornite dai geni. Non solo i geni non creano strutture ma emergono nuovi e incredibili meccanismi durante lo sviluppo embrionale che sono alla base dei nostri comportamenti come la felicità.

Come tutti gli adattamenti, la *felicità* è il risultato di innumerevoli mutazioni, e *fondamentali modificazioni epigenetiche* accadute nel corso di millenni tra tentativi ed errori. La nostra felicità è il ***prodotto delle stesse forze che hanno creato tulipani, giraffe e virus.*** È successo che le nostre possibilità di sopravvivenza sono state aumentate trovando soddisfazione in un lavoro ben fatto.

To be continued...

Domani 14 Agosto

EPIGENETICA DELLA FELICITA'

Parte seconda: la felicità è l'asestamento dell'anima nel suo posto più appropriato

BUONE VACANZE

