

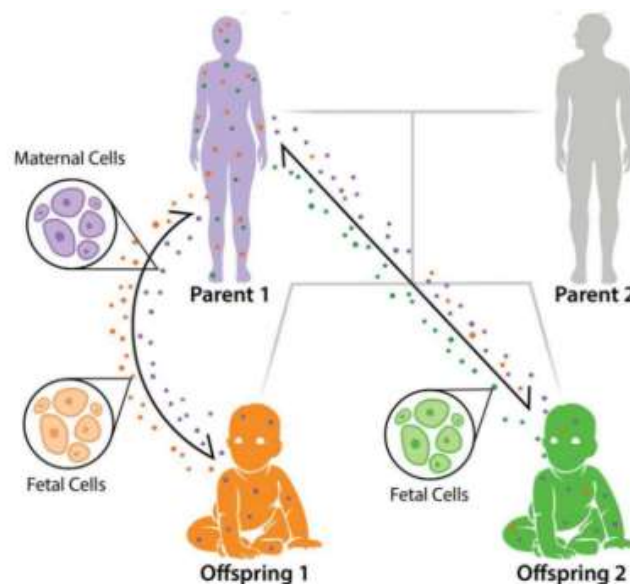
24. settembre

Microchimerismo

La vita è una malattia ereditaria mortale che si trasmette per via sessuale.

L'identità immunologica è tradizionalmente definita da antigeni geneticamente codificati, con uguali contributi materni e paterni come risultato dell'eredità mendeliana.

Durante la gravidanza, avviene uno scambio di cellule tra la madre e il figlio, con cellule fetali che persistono in piccole quantità nella madre (cellule microchimeriche) e, al contrario, cellule microchimeriche materne nel feto. Queste cellule aiutano a promuovere l'espansione delle cellule T regolatorie che attenuano la risposta immunitaria e assicurano che il sistema immunitario della madre non rigetti il feto.



Tuttavia, le cellule materne trasferite verticalmente persistono anche negli individui a livelli molto bassi durante lo sviluppo postnatale.

Reciprocamente, durante la gravidanza le madri *vengono seminate* con cellule fetali geneticamente estranee che persistono a lungo dopo il parto. Scoperte recenti suggeriscono che queste cellule microchimeriche che esprimono tratti antigenici non ereditari e rilevanti per la famiglia non sono "souvenir" accidentali della gravidanza, ma sono intenzionalmente conservate nelle madri e nella loro prole per promuovere l'idoneità genetica migliorando l'esito delle future gravidanze.



Una esaustiva rassegna del **microchimerismo** è nella revue del team di **Jeremy Kinder** dell'Ospedale pediatrico di Cincinnati

Kinder JM et al..

Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism.

Nat Rev Immunol. 2017 Aug;17(8):483-494.

che ricorda come

A partire dall'inizio della gravidanza, le cellule fetali si trovano nel sangue e nei tessuti materni, con il numero di queste cellule che aumenta progressivamente fino al .

Khosrotehrani K et al. Natural history of fetal cell microchimerism during and following murine pregnancy. J Reprod Immunol. 2005 Jun;66(1):1-12

Reciprocamente, le cellule materne si trovano nei tessuti fetali umani a partire dal secondo trimestre di gravidanza .

Jonsson AM et al. Maternal microchimerism in human fetal tissues. Am J Obstet Gynecol. 2008 Mar;198(3):325.e1-6.

Forse ancora più notevole è la persistenza a lungo termine di queste cellule fetali geneticamente discordanti nelle madri molti anni dopo la gravidanza, e la ritenzione delle cellule materne nella prole durante tutto lo sviluppo postnatale fino all'età adulta

Maloney S et al. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. J Clin Invest. 1999 Jul;104(1):41-7.

Nonostante un accordo quasi uniforme sul fatto che tutti gli individui contengano queste cellule microchimeriche, sorprendentemente si sa poco riguardo alla loro funzione biologica e alle proprietà molecolari. Queste lacune nella conoscenza derivano principalmente dalla mancanza di strumenti per la manipolazione sperimentale e l'identificazione coerente di queste cellule eccezionalmente rare

Tuttavia, è stato sempre più dimostrato che il microchimerismo fetale (FMC) e il microchimerismo materno (MMC) si verificano per vari tipi di cellule ematopoietiche, indifferenziate e limitate ai tessuti. È interessante evidenziare che diversi lavori dimostrano che queste cellule microchimeriche **non sono ricordi accidentali della gravidanza**, ma vengono invece conservate intenzionalmente per contribuire a promuovere il successo di future gravidanze

Kinder JM et al. Cross-Generational Reproductive Fitness Enforced by Microchimeric Maternal Cells. Cell. 2015 Jul 30;162(3):505-15.

I primi studi utilizzando vari metodi per identificare le cellule microchimeriche fetali che esprimono marcatori unici di derivazione paterna hanno dimostrato che le cellule fetali sono presenti tra le cellule mononucleate del sangue periferico materno (PBMC) con una frequenza di 1 cellula su 10³ entro la 14-15 settimana di gestazione

Herzenberg LA et al Fetal cells in the blood of pregnant women: detection and enrichment by fluorescence-activated cell sorting. Proc Natl Acad Sci U S A. 1979 Mar;76(3):1453-5.

e che le cellule fetali possono essere rilevati nel sangue materno già alla settima settimana di gestazione prima del completo insediamento del sistema vascolare placentare

Ariga H et al. , *Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis*. *Transfusion*. 2001 Dec;41(12):1524-30.

Il numero dicellule fetali nel sangue materno aumenta progressivamente duranrte la gravidanza raggiungendo livelli massimi di oltre 100 cellule fetali per ml di sangue materno al . Allo stesso modo, cellule contenenti DNA fetale sono state trovate nei tessuti cadaverici del polmone, della milza, del fegato, dei reni e del cuore di donne durante la gravidanza .

Rijnink EC et al. *Tissue microchimerism is increased during pregnancy: a human autopsy study*. *Mol Hum Reprod*. 2015 Nov;21(11):857-64.

È importante sottolineare che le cellule microchimeriche fetali sono cellule intatte e rappresentano una fonte completamente distinta di DNA fetale dal DNA fetale privo di cellule derivato dalla placenta nel siero delle madri durante la gravidanza che viene sempre più utilizzato per l'analisi prenatale.

Il trasferimento delle cellule fetali alle madri durante la gravidanza è altamente conservato e si ritiene che avvenga in tutte le specie di mammiferi placentari

Gammill HS et al*Naturally acquired microchimerism*. *Int J Dev Biol*. 2010;54(2-3):531-43.

Pertanto, considerando che gli esseri umani condividono con altri mammiferi placentari come i topi la necessità di evitare il conflitto immunologico materno-fetale durante la gravidanza, i modelli di gravidanza animale che consentono la manipolazione sperimentale sono strumenti inestimabili per studiare come funziona la tolleranza immunitaria durante il processo riproduttivo, sebbene specie-specifica. le differenze limitano la traduzione diretta di questi risultati alla gravidanza umana.

In maniera sintetica I “fondamentali” del MICROCHIMERISMO

1

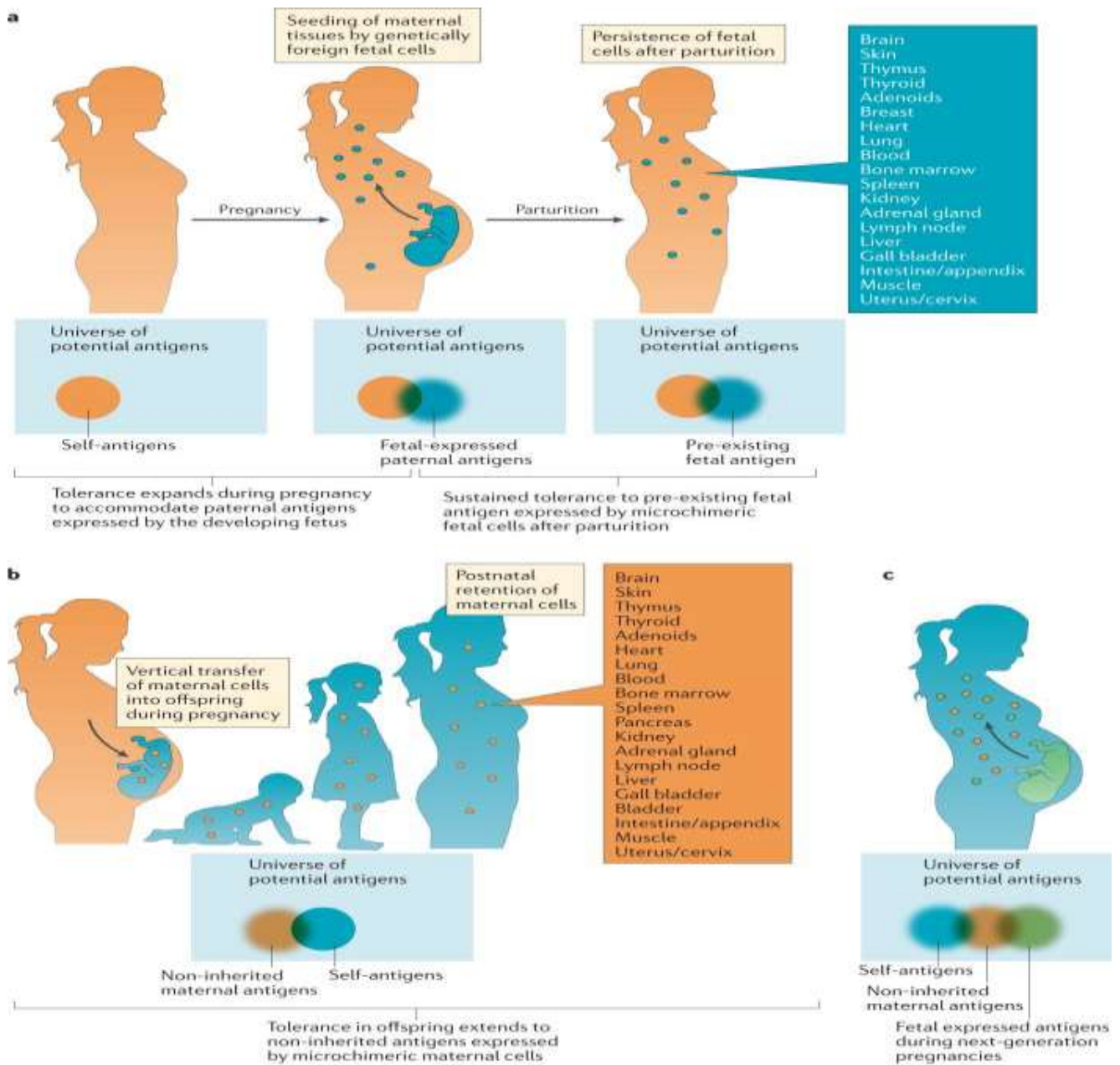
Le cellule materne geneticamente estranee, che esprimono antigeni materni non ereditari, vengono *trasferite verticalmente alla prole durante la gravidanza*. Queste cellule microchimeriche materne persistono durante tutto lo sviluppo postnatale fino all'età adulta e mantengono nella prole una tolleranza immunologica persistente agli antigeni materni non ereditari.

2

Il *trasferimento bidirezionale* di cellule geneticamente estranee tra madri e figli durante la gravidanza probabilmente *non è casuale*. Invece, le cellule microchimeriche che esprimono tratti familiari rilevanti vengono intenzionalmente conservate per promuovere l' idoneità genetica migliorando l'esito delle future gravidanze.

3

La tolleranza immunitaria estesa agli antigeni geneticamente estranei espressi dalle cellule microchimeriche (*il "microchioma"*) estende il modo in cui l'identità immunologica degli individui viene definita oltre i modelli classici di discriminazione binaria dell'antigene "sé" rispetto a "non-sé" per includere un repertorio ampliato di antigeni familiari rilevanti antigeni “self-esteso”.

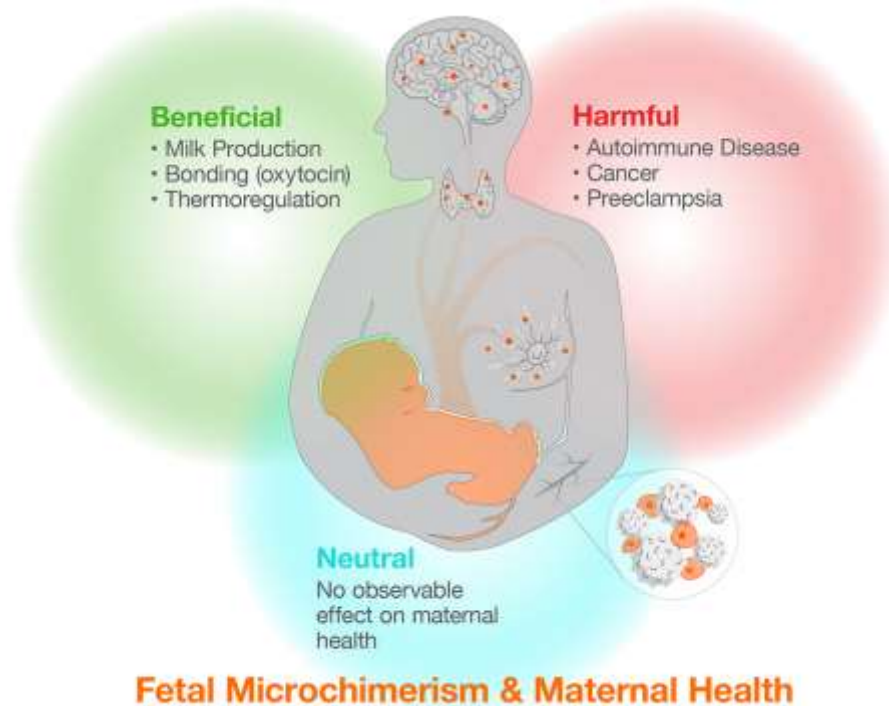


Nature Reviews | Immunology

- Nell'universo di tutti i possibili antigeni a cui il sistema immunitario può teoricamente rispondere, la tolleranza immunitaria si espande nelle madri durante la gravidanza oltre i **propri antigeni geneticamente codificati (arancione)**, per comprendere antigeni paterni geneticamente estranei espressi dal feto in via di sviluppo (**blu**). Ciò coincide con la diffusa semina dei tessuti materni da parte di cellule fetali geneticamente estranee durante la gravidanza. La persistenza a lungo termine di queste cellule fetali dopo il parto suggerisce che nelle madri viene mantenuta una tolleranza estesa per includere gli antigeni fetali della gravidanza precedente.
- La tolleranza immunitaria si espande nella prole oltre **gli antigeni self geneticamente codificati (blu)**, per includere anche **antigeni materni non ereditari geneticamente estranei (NIMA) (arancione)**. Ciò inizia con il trasferimento verticale delle cellule materne nella prole durante lo sviluppo *in utero*. La ritenzione postnatale a lungo termine di queste cellule materne geneticamente estranee nel tessuto della prole è indicativa di una tolleranza persistentemente ampliata ai **NIMA**.
- La tolleranza immunitaria si espande ulteriormente durante le gravidanze della prossima generazione nella prole femminile oltre i **propri antigeni geneticamente codificati (blu)** e **gli antigeni non ereditati dalla propria madre (arancione)**, per includere antigeni paterni geneticamente estranei espressi dal feto in via di sviluppo (**verde**).

Nonostante l'accordo uniforme sull'esistenza delle cellule microchimeriche, attualmente si sa poco sulla loro identità cellulare, sul fenotipo molecolare e sulle interazioni con il sistema immunitario.

Ulteriori studi sugli effetti delle cellule microchimeriche potrebbero non solo rivelare nuovi approcci per migliorare gli esiti della gravidanza, ma anche per sviluppare soluzioni terapeutiche innovative ad altri problemi immunologici come l'autoimmunità e il trapianto.



Dato il ruolo dominante che l'idoneità riproduttiva ha nel guidare una selezione positiva e raffinata, gli adattamenti che rafforzano la tolleranza fetale e promuovono il benessere materno sono probabilmente radicati nella riproduzione dei mammiferi.

La gravidanza conferisce una protezione specifica per il partner contro le complicazioni nella futura gravidanza che parallelamente alla persistenza delle **cellule microchimeriche fetali (FMc)** nelle madri dopo il parto.

I FMc preesistenti vengono sostituiti da **nuovi FMc** durante la gravidanza e che la stimolazione tonica dei **FMc** è essenziale per l'espansione delle cellule **T regolatorie positive alla forkhead box P3 (FOXP3)** protettive specifiche del feto (cellule T reg).

Cellule microchimeriche materne e accumulo di T regle cellule con specificità per l'antigene **materno non ereditario (NIMA)** vengono similmente ribaltate nelle figlie dopo la gravidanza, evidenziando una nicchia cellulare microchimerica fissa.

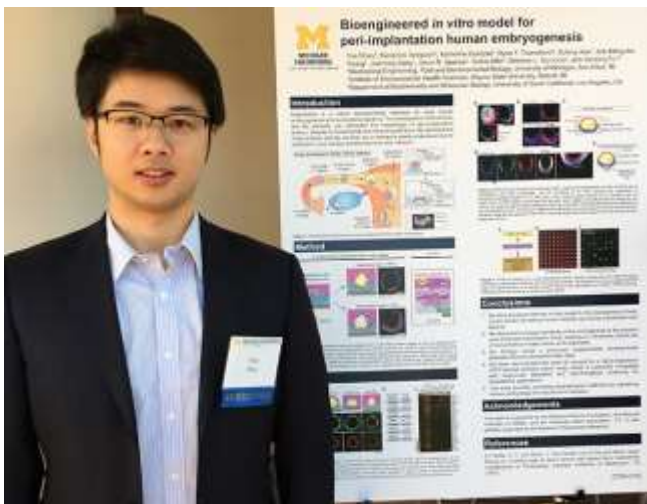
Mentre la tolleranza specifica del **NIMA** viene funzionalmente cancellata dalla gravidanza, **la resilienza specifica del partner contro le complicanze della gravidanza** persiste nelle madri nonostante i cambiamenti di paternità nel corso della gravidanza.

La tolleranza fetale persistente riflette la plasticità dell'espressione **FOXP3**, che consente alle madri di ricordare più durevolmente i loro bambini, mentre le figlie dimenticano le loro madri con nuove memorie immunologiche impresse dalla gravidanza.

Durante la gravidanza, è necessaria la *tolleranza immunologica materna* per garantire che il feto non venga "rifiutato" dal sistema immunitario della madre.

Questa tolleranza si ottiene mediante l'espansione di un sottogruppo di cellule T CD4 + con proprietà regolatrici (cellule T reg) che proteggono dalla perdita del feto. Le **cellule T reg materne** sviluppano una memoria immunologica, che conferisce una protezione specifica del feto contro le complicanze nella successiva gravidanza.

Studi precedenti hanno ipotizzato che **le cellule T reg della memoria** sono sostenute dal microchimerismo fetale, la presenza di antigeni fetali che persistono nella madre dopo la nascita. Ma i dettagli di come **T regle cellule** interagiscono con gli antigeni fetali dopo la gravidanza sono rimaste un mistero

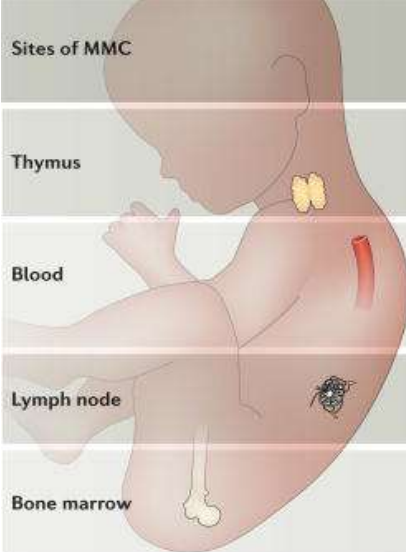


Yue Shao ed il team del Department of Mechanical Engineering, University of Michigan, hanno monitorato la persistenza delle cellule microchimeriche materne e fetali in modelli murini in gravidanze multiple generate da padri immunologicamente diversi.

Gli autori hanno determinato che le cellule fetali di una gravidanza precedente persistono in quelle successive, mentre le cellule microchimeriche materne presenti in una figlia vengono sostituite dalle cellule della prole quando la figlia rimane incinta.

Science 381, 1324 (2023)

Potenziali percorsi attraverso i quali le cellule microchimeriche materne seminate nei tessuti fetali possono influenzare lo sviluppo del sistema immunitario nella prole



Sites of MMC	Features of neonatal immune development	Short- and long-term functions	Consequences of impaired development
Thymus	<ul style="list-style-type: none"> Negative T cell selection completed Generation of tT_{reg} cells Evolution of TCR repertoire 	<ul style="list-style-type: none"> Suppression of autoimmunity Capacity for antigen recognition 	Escape of autoreactive T cells into periphery and autoimmunity
Blood	<ul style="list-style-type: none"> CXCL8-producing T cells Maternally-derived antibodies T_H2 cell-skewed immune response 	<ul style="list-style-type: none"> Early postnatal response to pathogen challenge Naturally acquired temporary passive immunity Limited inflammatory damage upon microbial colonization 	Increased susceptibility to neonatal infections
Lymph node	<ul style="list-style-type: none"> pT_{reg} cell generation 	<ul style="list-style-type: none"> Regulation of immune response upon antigen challenge 	Allergic and autoimmune responses
Bone marrow	<ul style="list-style-type: none"> Generation of $CD71^+$ erythroid cells Haematopoiesis 	<ul style="list-style-type: none"> Protection from aberrant immune cell activation upon early microbial colonization Capacity for innate and adaptive immune responses 	Increased susceptibility to neonatal infections

Nature Reviews | Immunology

Diversi tessuti linfoidi primari e secondari (timo, sangue, linfonodi e midollo osseo) vengono seminati da cellule microchimeriche materne geneticamente estranee durante la gestazione. Questa semina coincide con importanti tappe nello sviluppo delle cellule emopoietiche fetali e neonatali, compreso lo sviluppo della tolleranza centrale e la differenziazione delle cellule T regolatorie (T_{reg}) nel timo (cellule tT_{reg}) e nella periferia (cellule pT_{reg}). Adattamenti evolutivi inclusa la comparsa dell'immunosoppressore $CD71^+$ e le cellule eritroidi e la ridotta reattività delle cellule immunitarie neonatali favoriscono lo sviluppo della tolleranza immunitaria nelle prime fasi dello sviluppo postnatale per evitare l'infiammazione patologica guidata dalla colonizzazione microbica commensale. Data la presenza quasi onnipresente di cellule materne in questi tessuti fetali in via di sviluppo e le profonde implicazioni a breve e lungo termine dell'ontogenesi immunitaria fetale-neonatale compromessa o ritardata, aree importanti per indagini future includono il modo in cui le cellule microchimeriche materne possono influenzare l'ematopoiesi funzionale nella prole.