

10. Novembre

Immunologia dell'attività fisica

Danzare e correre agitano la chimica della felicità.
Mason Cooley

La connessione tra esercizio fisico e infiammazione ha affascinato l'immaginazione dei ricercatori sin da quando lo studio

Larrabee RC.
Leucocytosis after violent Exercise.
J Med Res. 1902 Jan;

Dimostrava un picco di globuli bianchi nel sangue dei maratoneti di Boston dopo la gara.



La maratona di Boston 1902 si svolse sabato 19 aprile. Era la sesta edizione di questo maratona. Presero il via un totale di 42 maratoneti e il vincitore fu il canadese. Sammy A Mellor Jr con un tempo di 2: 43.12.4.



Il 3 novembre scorso uno studio del team del *Department of Immunology*, *Harvard Medical School* diretto da **Diane Mathis**

Langston PK et al
**Regulatory T cells shield muscle mitochondria
from interferon- γ -mediated damage to
promote the beneficial effects of exercise.**
Sci Immunol. 2023 Nov 3;8(89):eadi5377.

suggerisce che gli effetti benefici dell'esercizio fisico potrebbero essere guidati, almeno in parte, dal sistema immunitario. Lo studio dimostra che, nel modello murino utilizzato, **l'infiammazione**

muscolare causata dallo sforzo mobilita **le cellule T reg** che contrastano l'infiammazione migliora la capacità dei muscoli di utilizzare l'energia come combustibile con un miglioramento complessivo della resistenza all'esercizio.

Conosciute da tempo per il loro ruolo nel contrastare l'infiammazione aberrante legata alle malattie autoimmuni, le **Treg** ora emergono anche come "attori chiave" nelle risposte immunitarie del corpo durante l'esercizio.

La professoressa **Mathis** ritiene che

"Il sistema immunitario, e in particolare il braccio delle cellule T, ha un ampio impatto sulla salute dei tessuti che va oltre la protezione contro gli agenti patogeni e il controllo del cancro. Il nostro studio dimostra che il sistema immunitario esercita potenti effetti all'interno del muscolo durante l'esercizio".

I topi non sono esseri umani e i risultati devono ancora essere replicati in ulteriori studi, tuttavia, lo studio rappresenta un passo importante verso il dettaglio dei cambiamenti cellulari e molecolari che si verificano durante l'esercizio fisico e conferiscono benefici alla salute.

Lo studio è inserito nel progetto MoTrPAC



MoTrPAC è un consorzio di ricerca nazionale progettato per scoprire ed eseguire la caratterizzazione preliminare della gamma di trasduttori molecolari (la "mappa molecolare") che sono alla base degli effetti dell'attività fisica negli esseri umani. L'obiettivo del programma è studiare i cambiamenti molecolari che si verificano durante e dopo l'esercizio fisico e, in definitiva, far avanzare la comprensione di come l'attività fisica migliora e preserva la salute. Il programma di sei anni rappresenta il più grande investimento mirato di fondi NIH nei meccanismi con cui l'attività fisica migliora la salute e previene le malattie. Il programma MoTrPAC è supportato dal Fondo comune NIH ed è gestito da un gruppo di lavoro trans-agenzia che rappresenta più istituti e centri NIH, guidato dall'Ufficio di coordinamento strategico NIH, Istituto nazionale per l'artrite e le malattie muscoloscheletriche e della pelle, Istituto nazionale del diabete e malattie digestive e renali, Istituto nazionale sull'invecchiamento e Istituto nazionale di imaging biomedico e bioingegneria.

La maggior parte delle ricerche precedenti sulla fisiologia dell'esercizio si sono concentrate sul ruolo dei vari ormoni rilasciati durante l'esercizio e sui loro effetti su diversi organi come il cuore e i polmoni. Il nuovo studio svela la cascata immunologica che si svolge all'interno dell'effettivo sito di sforzo: il muscolo.

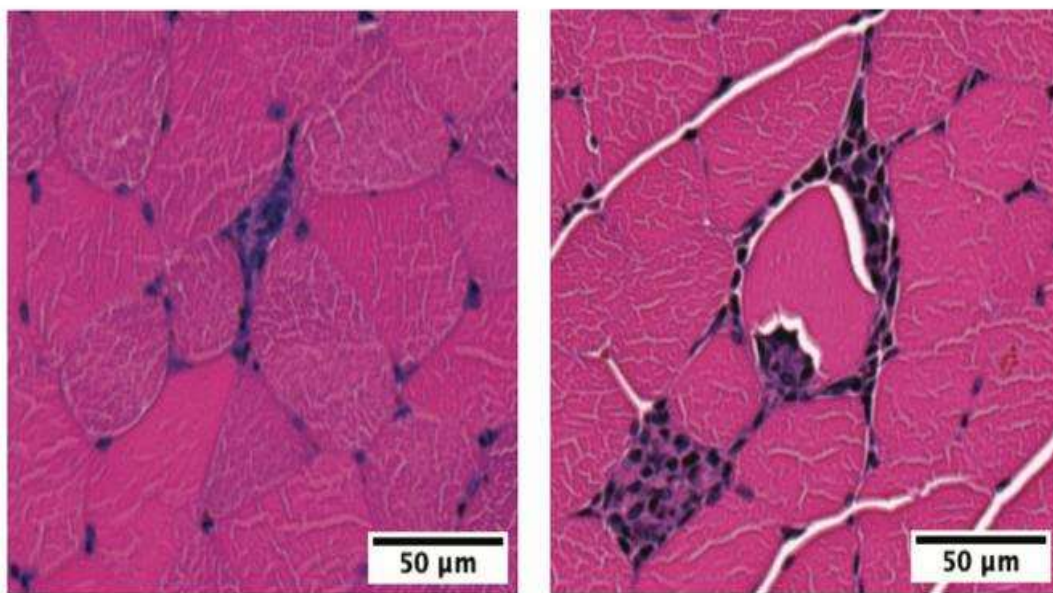
È noto che l'esercizio fisico causa danni temporanei ai muscoli, scatenando una cascata di risposte infiammatorie. Aumenta l'espressione dei geni che regolano la struttura muscolare, il metabolismo e l'attività dei mitocondri, che alimentano il funzionamento delle cellule. I mitocondri svolgono un ruolo chiave nell'adattamento all'esercizio aiutando le cellule a soddisfare la maggiore richiesta energetica dell'esercizio.

Nel dettaglio il team ha analizzato cosa succede nelle cellule prelevate dai muscoli delle zampe posteriori dei topi che correvano una volta su un tapis roulant e degli animali che correvano regolarmente. Quindi, i ricercatori li hanno confrontati con le cellule muscolari ottenute da topi sedentari.

Le cellule muscolari dei topi che correvano sui tapis roulant, una volta o regolarmente, mostravano i classici segni di infiammazione:

correlata ad una maggiore attività nei geni che regolano vari processi metabolici e livelli più elevati di sostanze chimiche che promuovono l'infiammazione, *compreso l'interferone*.

Entrambi i gruppi avevano livelli elevati di *cellule Treg* nei muscoli. Ulteriori analisi hanno mostrato che in entrambi i gruppi, le *Treg hanno ridotto l'infiammazione indotta dall'esercizio*.



I MUSCOLI DELLE ZAMPE POSTERIORI DEI TOPI PRIVI DI CELLULE TREG (A DESTRA) HANNO MOSTRATO SEGNI EVIDENTI DI INFIAMMAZIONE DOPO UN ESERCIZIO FISICO REGOLARE, RISPETTO A QUELLI DEI TOPI CON CELLULE TREG INTATTE (A SINISTRA).

Nessuno di questi cambiamenti è stato osservato nelle cellule muscolari dei topi sedentari.

Tuttavia, i benefici metabolici e prestazionali dell'esercizio erano evidenti solo negli atleti abituali, ovvero nei topi che avevano ripetuto periodi di corsa. In quel gruppo, le *Treg* non solo hanno attenuato l'infiammazione e il danno muscolare indotti dallo sforzo, ma hanno anche alterato il metabolismo muscolare e le prestazioni muscolari, hanno dimostrato gli esperimenti.

Questa scoperta è in linea con osservazioni consolidate negli esseri umani secondo cui un singolo periodo di esercizio non porta a miglioramenti significativi nelle prestazioni e che è necessaria un'attività regolare nel tempo per produrre benefici.

Ulteriori analisi hanno confermato che le **Treg** erano, effettivamente, responsabili dei benefici più ampi osservati negli utenti abituali. Gli *animali privi di Treg* presentavano **un'inflammatione muscolare sfrenata**, caratterizzata dal rapido accumulo di cellule che promuovono l'inflammatione nei muscoli delle zampe posteriori. Le loro cellule muscolari avevano anche mitocondri sorprendentemente gonfi, un segno di anomalia metabolica.

Ancora più importante, gli animali privi di **Treg** non si sono adattati alle crescenti richieste di esercizio nel tempo come facevano i topi con **Treg intatte**. Non hanno tratto gli stessi benefici per tutto il corpo dall'esercizio e avevano una capacità aerobica ridotta.

I muscoli di questi animali contenevano anche quantità eccessive di interferone, un noto fattore di inflammatione. Ulteriori analisi hanno rivelato che ***l'interferone agisce direttamente sulle fibre muscolari per alterare la funzione mitocondriale e limitare la produzione di energia.***

Il **blocco dell'interferone** ha prevenuto anomalie metaboliche e migliorato la capacità aerobica nei topi privi di **Treg**.

"Il cattivo qui è l'interferone", ha detto Diane "In assenza di Treg guardiani per contrastarlo, l'interferone ha continuato a causare danni incontrollati."

È noto che ***l'interferone promuove l'inflammatione cronica***, un processo che è alla base di molte malattie croniche e condizioni legate all'età ed è diventato un obiettivo allettante per le terapie volte a ridurre l'inflammatione. Le **Treg** hanno anche catturato l'attenzione degli scienziati e dell'industria come trattamenti per una serie di condizioni immunologiche caratterizzate da inflammationi anomale.

I risultati dello studio forniscono uno sguardo sui meccanismi interni cellulari dietro gli effetti antinfiammatori dell'esercizio fisico e sottolineano la sua importanza nello sfruttare le difese immunitarie del corpo, hanno detto i ricercatori.

Sono in corso sforzi per progettare interventi mirati alle **Treg** nel contesto di specifiche malattie immunomediate. E mentre le condizioni immunologiche guidate da un'inflammatione aberrante richiedono terapie attentamente calibrate, l'esercizio fisico è ancora un altro modo per contrastare l'inflammatione, hanno detto i ricercatori.

"La nostra ricerca suggerisce che con l'esercizio fisico abbiamo un modo naturale per potenziare le risposte immunitarie del corpo e ridurre l'inflammatione", ha detto Mathis. "Abbiamo osservato solo i muscoli, ma è possibile che l'esercizio aumenti l'attività delle Treg anche in altre parti del corpo."

In sintesi:

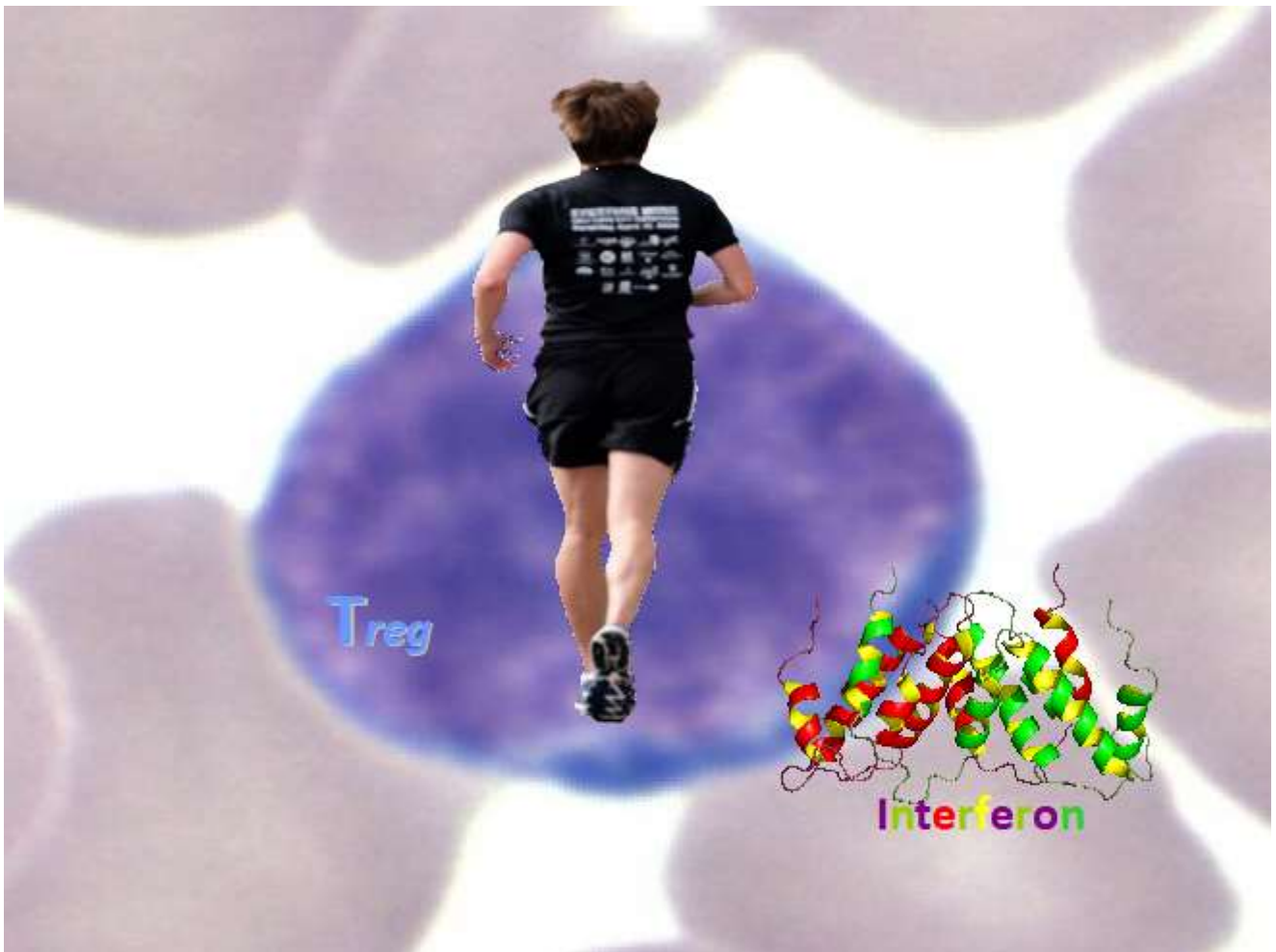
L'esercizio fisico migliora le prestazioni fisiche e riduce il rischio di molti disturbi come malattie cardiovascolari, diabete di tipo 2, demenza e cancro. L'esercizio stimola tipicamente una risposta infiammatoria, in particolare nei muscoli scheletrici.

Sebbene siano stati identificati alcuni meccanismi effettori, gli elementi regolatori attivati in risposta all'esercizio rimangono oscuri.

E' stato affrontato il ruolo delle cellule *T regolatorie Foxp3 + CD4 + (T reg)* nelle attività salutari dell'esercizio fisico tramite analisi immunologiche, trascrittomiche, istologiche, metaboliche e biochimiche di modelli di esercizio acuto e cronico nei topi.

L'esercizio fisico ha rapidamente indotto l'espansione del compartimento *T-reg* del muscolo , proteggendo così dalla produzione eccessiva di *interferone-γ* e dalle conseguenti interruzioni metaboliche, in particolare dalle aberrazioni mitocondriali. Gli effetti di miglioramento delle prestazioni dell'allenamento fisico sono stati attenuati in assenza di *T reg* .

Pertanto, l'esercizio fisico è un potenziatore naturale di T- reg con potenziale terapeutico nei contesti di malattia e invecchiamento.

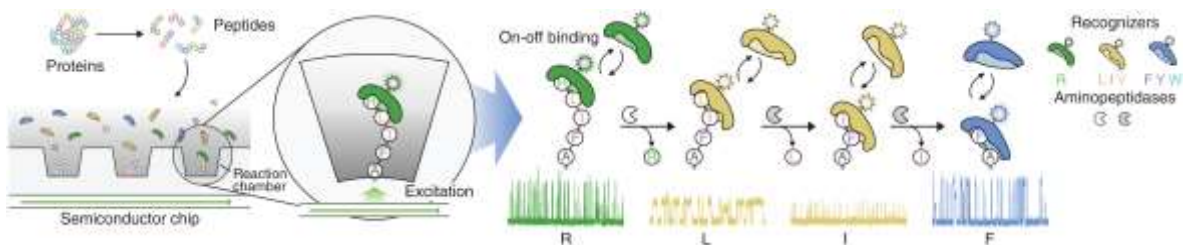


Sequenziamento genetico a nanopori

Le proteine sono uno degli elementi costitutivi fondamentali della vita. Queste stringhe di aminoacidi svolgono un ruolo fondamentale in tutto, dalle fondamenta strutturali delle cellule alla segnalazione chimica.

Ma determinare l'esatta sequenza di aminoacidi che compongono una proteina, insieme a eventuali molecole aggiunte come gli zuccheri, è incredibilmente difficile.

In effetti, nella maggior parte dei casi, i ricercatori deducono le sequenze proteiche dal loro codice genetico, ma questo può (e probabilmente spesso lo fa) non cogliere i cambiamenti che si verificano durante il processo di produzione. Altri metodi più diretti possono sequenziare solo un numero limitato di aminoacidi o devono separare le proteine e poi tentare di ricostruirle successivamente dai pezzi.



Panoramica del sequenziamento dinamico delle proteine in tempo reale.

I campioni proteici vengono digeriti in frammenti peptidici, immobilizzati in camere di reazione su scala nanometrica e incubati con una miscela di riconoscitori NAA a diffusione libera e aminopeptidasi che eseguono il processo di sequenziamento. I riconoscitori marcati si legano e si staccano dal peptide quando uno dei loro NAA affini viene esposto all'estremità N, producendo così caratteristici schemi di pulsazione. La NAA viene scissa da un'aminopeptidasi, esponendo l'amminoacido successivo al riconoscimento. L'ordine temporale del riconoscimento dell'NAA e la cinetica di legame consentono l'identificazione del peptide e sono sensibili alle caratteristiche che modulano la cinetica di legame, come i PTM.

Al contrario, le tecnologie di sequenziamento genetico all'avanguardia possono leggere una singola molecola di RNA o DNA come una lunga stringa.

Un team del [Allen School of Computer Science and Engineering, University of Washington](#),

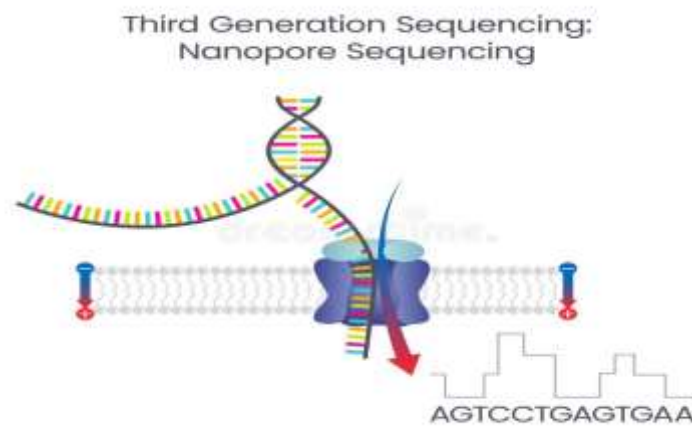


ha trovato un modo per hackerare uno di questi sequenziatori genetici per farlo funzionare sulle proteine.

Come riportato in una pre stampa di **bioRxiv**,

**Multi-pass, single-molecule nanopore reading
of long protein strands with single-amino acid sensitivity**

il team ha iniziato con un **sequenziatore genetico a nanopori**: un dispositivo in grado di distinguere tra le basi di una molecola di RNA o DNA in base a come reagiscono a una corrente e, quindi, in grado di “leggere” la sequenza mentre la corda viene alimentata attraverso un minuscolo foro in una membrana.



Poiché le proteine sono molecole cariche, è abbastanza facile far passare una proteina attraverso il buco creando una differenza di voltaggio. Ma si scopre che questo movimento normalmente avviene troppo rapidamente perché il sensore possa leggere gli amminoacidi nella stringa.

È qui che il team è diventato creativo.

Hanno modificato le proteine che volevano sequenziare aggiungendo un po' di proteina che impediva al filo di passare completamente attraverso il foro. Il pezzo aggiunto è stato progettato per funzionare con una proteina motrice che tira lentamente indietro il filo fuori dal poro. Mentre ciò accade, il sensore del dispositivo rileva la sequenza degli amminoacidi e se ad essi sono attaccate altre molecole.

Nei loro esperimenti, il metodo ha funzionato a meraviglia. "**Questo metodo... funge da trampolino di lancio verso l'identificazione completa delle proteine, in grado di raggiungere il massimo livello di risoluzione delle proteoforme**", scrivono.

E potrebbe essere immediatamente utilizzato per sequenziare piccole proteine.

Tuttavia, non è ancora pronto per sequenziare grandi proteine naturali di tutte le varietà. Dopotutto, la *membrana a nanopori* utilizzata era progettata per RNA e DNA.

“Date le sostanziali differenze fisico-chimiche tra acidi nucleici e peptidi, gli sforzi futuri trarranno probabilmente beneficio dall’esplorazione di nuove varianti dei pori specificamente ottimizzate per il sequenziamento delle proteine”.

To be Continued...