

7. settembre

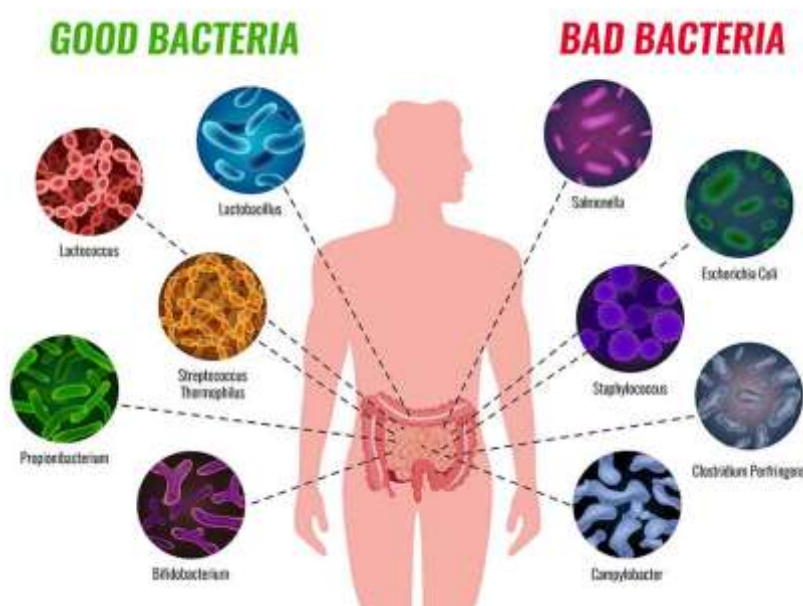
Modificazioni epigenetiche indotte dal microbiota

Se non cambiamo, non cresciamo.

Se non cresciamo, non stiamo davvero vivendo

Anatole France

Il microbiota svolge un ruolo critico nello sviluppo immunitario e nella tolleranza nella prima fase della vita. Lungo l'asse microbioma materno-infantile, i metaboliti microbici, inclusi gli acidi grassi a catena corta e i derivati dell'indolo, modulano l'acetilazione degli istoni, la metilazione del DNA e le vie dell'RNA non codificante, calibrando collettivamente l'equilibrio tra tolleranza immunitaria e difesa dai patogeni.



Il microbiota materno stesso modella direttamente lo sviluppo immunitario della prole attraverso la trasmissione in utero e postnatale di segnali e metaboliti microbici

Gomez de Agüero M et al. *The maternal microbiota drives early postnatal innate immune development. Science. 2016 Mar 18;351(6279):1296-302.*

Ad esempio, la serotonina derivata dai batteri intestinali segnala direttamente alle cellule T per promuovere la differenziazione delle cellule T regolatorie e stabilire la tolleranza verso gli antigeni alimentari e i batteri commensali. L'assemblaggio microbico nella prima fase della vita è ulteriormente modulato dalla modalità di parto, dalle pratiche di alimentazione, dal microbiota materno e dall'esposizione agli antibiotici. Al contrario, il parto cesareo, l'esposizione agli antibiotici e l'alimentazione con latte artificiale interrompono la colonizzazione microbica nella prima fase della vita, riducendo i taxa benefici e compromettendo le funzioni microbiche chiave, inclusa la produzione di acidi grassi a catena corta, portando a modelli di disbiosi associati a un aumento del rischio di malattie autoimmuni pediatriche

Joseph CL et al *Infant gut bacterial community composition and food-related manifestation of atopy in early childhood. Pediatr Allergy Immunol. 2022 Jan;33(1):e13704.*

I fattori dietetici materni influenzano profondamente la composizione del microbiota nella prima fase della vita e lo sviluppo immunitario, con l'assunzione di fibre alimentari e i metaboliti materni che modellano la tolleranza immunitaria della prole. È anche importante notare che l'immunità

materna viene attivamente rimodellata durante la gravidanza per massimizzare la protezione contro le infezioni e preservare la forma fisica materna, supportando così lo sviluppo fetale. Ad esempio, la gravidanza potenzia l'immunità antivirale nelle vie aeree superiori in un modo indipendente dagli IFN di tipo I ma dipendente dalle cellule T $\gamma\delta$ produttrici di IL-17

Chronopoulos J et al **Pregnancy enhances antiviral immunity independent of type I IFN but dependent on IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in the nasal mucosa.** *Sci Adv.* 2024 Sep 27;10(39):eado7087.

Questo adattamento rafforza la difesa contro le infezioni polmonari limitando la diffusione dei patogeni dalle vie aeree superiori a quelle inferiori.

Il sistema immunitario fetale e neonatale deve mantenere un complesso equilibrio: preservare la tolleranza verso gli antigeni materni e autoantigeni, acquisendo al contempo la competenza immunitaria necessaria per difendersi dagli agenti patogeni. Alterazioni durante queste finestre critiche dello sviluppo, come quelle causate da un'alimentazione subottimale, infezioni materne o disbiosi, possono avere conseguenze durature sulla traiettoria immunitaria e sulla suscettibilità alle malattie. Il sistema immunitario innato, con il suo rapido meccanismo di adattamento attraverso modificazioni epigenetiche, è l'elemento più importante nell'adattamento alle condizioni ambientali in rapida evoluzione in queste fasi dello sviluppo.

È importante sottolineare che la memoria immunitaria innata, a differenza delle protezioni di origine materna, dipende direttamente solo dalla prole, rappresentando uno dei primi meccanismi autonomi di adattamento immunitario.

La ricerca sulla memoria immunitaria innata contribuirà a chiarirne ulteriormente il ruolo e i meccanismi durante la prima infanzia e potrebbe spiegare il successo di molti vaccini in questa fase.

L'immunità innata-adattativa coordinata favorisce la sopravvivenza e la capacità riproduttiva.

L'età adulta, in particolare gli anni riproduttivi, rappresenta l'apice della maturazione e della capacità funzionale del sistema immunitario. Questa fase della vita impone molteplici e simultanee esigenze all'immunità: mettere in atto solide difese contro una gamma sempre più ampia di agenti patogeni ambientali, mantenere una memoria protettiva a lungo termine contro le minacce incontrate in precedenza, sostenere l'omeostasi metabolica e tissutale investendo al contempo nella difesa immunitaria e, soprattutto, orchestrare le risposte immunitarie che consentono la riproduzione e garantiscono la sopravvivenza sia dei genitori che della prole.

Il sistema immunitario deve raggiungere un equilibrio squisito: mettere in atto risposte infiammatorie sufficienti a controllare gli agenti patogeni (resistenza dell'ospite) limitando al contempo l'immunopatologia tissutale (tolleranza alla malattia). In questo contesto, la funzione integrata dell'immunità innata allenata, con il suo potenziale di migliorare la resistenza dell'ospite o promuovere la tolleranza alla malattia e l'immunità adattativa, raggiunge il suo pieno potenziale.

Le cellule innate addestrate forniscono vantaggi temporali che possono essere essenziali nelle fasi precoci e preadattative dell'esposizione ai patogeni, durante le quali l'instaurarsi dell'infezione può essere completamente impedito

Divangahi M. **Are tolerance and training required to end TB?** *Nat Rev Immunol.* 2018 Nov;18(11):661-663..

Monociti, macrofagi e cellule dendritiche con fenotipi addestrati riconoscono e rispondono ai patogeni o ai PAMP più rapidamente delle cellule naive, innescando risposte proinfiammatorie e antimicrobiche accelerate. Questa reattività precoce è fondamentale: le infezioni acute che vengono efficacemente controllate dalla risposta innata entro i primi giorni dall'esordio raramente progrediscono verso malattie gravi o infezioni croniche, mentre un controllo ritardato è fortemente associato a esiti peggiori

Shi Z et al. Mathematical Model of Innate and Adaptive Immunity of Sepsis: A Modeling and Simulation Study of Infectious Disease. Biomed Res Int. 2015;2015:504259.

L'ampiezza della memoria innata fornisce un contrappunto strategico alla fine specificità dell'immunità adattativa, creando livelli complementari di difesa. Le risposte innate addestrate forniscono un'ampia reattività a diversi patogeni e insulti infiammatori, consentendo la soppressione immediata della replicazione e dell'infiammazione in modo antigene-agnostico.

Allo stesso tempo, le cellule innate addestrate migliorano la presentazione dell'antigene attraverso un'espressione elevata di molecole MHC e ligandi costimolatori (CD80 e CD86), facilitando la rapida attivazione delle cellule T naive e accelerando l'inizio delle risposte adattative che altrimenti richiederebbero da 5 a 7 giorni per raggiungere un significato funzionale

Jiang L et al. Combination of MBP and BCG-Induced Dendritic Cell Maturation through TLR2/TLR4 Promotes Th1 Activation In Vitro and Vivo. Mediators Inflamm. 2017;2017:1953680.

Il braccio adattativo dell'immunità genera quindi cellule T e B altamente specifiche, espanse clonalmente, che raggiungono un'affinità e una persistenza progressivamente maggiori attraverso la ricombinazione somatica e il cambio di classe. L'utilizzo del "ponte immunitario innato" aumenta la velocità e la precisione della risposta immunitaria dei mammiferi: il rapido contenimento da parte delle cellule innate addestrate viene raggiunto in parallelo con l'attivazione delle risposte adattative specifiche per il patogeno.

Newson J et al. Resolution of acute inflammation bridges the gap between innate and adaptive immunity. Blood. 2014 Sep 11;124(11):1748-64.

Quando l'immunità adattativa si attiva completamente (dal 7° al 10° giorno), le risposte innate hanno spesso ottenuto una sostanziale riduzione del carico patogeno, abbassando il carico antigenico che le cellule adattative devono incontrare e migliorando la qualità delle successive risposte delle cellule T e B.