

“Sintesi e commento in italiano a cura della Dott.ssa Anna Perino”

Early-life interactions between the microbiota and immune system: impact on immune system development and atopic disease

Donald K, Finlay BB. Nat Rev Immunol. 2023;10.1038/s41577-023-00874-w. doi:10.1038/s41577-023-00874-w

Articolo originale: <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00874-w>

Early-life interactions between the microbiota and immune system: impact on immune system development and atopic disease

Katherine Donald & B. Brett Finlay

Nature reviews immunology 2023-05-03 , DOI:10.1038/s41577-023-00874-w

Abstract

La vita prenatale e l'iniziale vita postnatale rappresentano periodi chiave dello sviluppo del sistema immune. Oltre alla genetica e alla biologia dell'ospite, l'ambiente ricopre un vasto e irreversibile ruolo nella maturazione immunologica e nella salute dell'infante. Un ruolo chiave in questo processo è giocato dal microbiota intestinale, una comunità diversificata di microrganismi che colonizza l'intestino umano. La dieta, l'ambiente e gli interventi medici vissuti da un infante determinano lo stabilirsi e la progressione del microbiota intestinale che interagisce con lo sviluppo del sistema immune e contribuisce a formarlo. Svariate malattie croniche immunomediate sono state collegate con un alterato microbioma nella primissima infanzia. Il recente aumento dell'incidenza delle malattie allergiche è stato spiegato con l'ipotesi igienica la quale afferma che i cambiamenti sociali nelle nazioni sviluppate hanno condotto ad una ridotta esposizione microbica nell'infanzia che ha impattato negativamente sull'immunità. Per quanto studi di coorte in tutto il mondo abbiano stabilito una correlazione tra la composizione del microbiota nelle primissime età della vita e l'atopia, i link meccanicistici e le interazioni specifiche ospite-microbiota devono ancora essere scoperti. In questa review gli autori espongono in modo dettagliato la progressione del sistema immune e la maturazione del microbiota nella prima infanzia, sottolineando i link tra i microbi e il sistema immune e riassumono il ruolo delle interazioni ospite-microbiota nella prima infanzia nello sviluppo delle malattie allergiche.

Riassunto

Gli esseri umani nascono con un sistema immune immaturo che continua a svilupparsi durante i primi anni dopo la nascita. Le cellule immunitarie originano

nell'utero e compaiono prima dell'ontogenesi del midollo osseo. Alla nascita i bambini possiedono quello che storicamente è considerato un sistema immune "debole" con aumentato rischio di infezioni. Tuttavia recenti lavori suggeriscono che il sistema immune dell'infante non è semplicemente deficitario: in realtà esso è appositamente adattato alle sfide da affrontare durante la nascita e nei primi periodi di vita favorendo risposte regolatorie piuttosto che infiammatorie quindi gli autori parlano di **sistema neonatale immune "diversamente programmato"**:

Mentre il sistema immune si sviluppa, l'intestino è colonizzato da un microbiota complesso e dinamico. Il tipo di nascita, l'età gestazionale, la dieta, i fattori genetici e ambientali determinano la composizione del microbiota e l'interazione tra i microbi colonizzatori e le cellule ospite determinano il sistema immune per la vita.

A partire dalla vita uterina, con la traslocazione materna di antigeni microbici e metaboliti attraverso la placenta, il sistema immune viene a contatto e risponde alla stimolazione microbica.

Diversamente da quanto si pensava in passato, le cellule immunitarie hanno origine prima che inizi l'emopoiesi a livello midollare e le cellule immuni primitive sono prodotte in tre ondate successive della vita fetale. La maggior parte degli studi sono effettuati nei topi ma qui si riportano i dati in umano.

La **prima ondata** origina nel sacco vitellino a quattro settimane di gestazione con produzione dei progenitori dei macrofagi, dei natural killer, delle cellule linfoidi innate (ILC) e dei mastociti che probabilmente contribuiscono alla formazione di organi e altre funzioni non immuni non legate alle reazioni allergiche (almeno in quel periodo).

La **seconda ondata** inizia alla sesta settimana di gestazione a livello del fegato fetale con produzione di cellule emopoietiche con abilità di originare le maggiori linee cellulari ematiche eccetto i neutrofili e quindi produzione di cellule dendritiche e precursori di cellule T e B che verranno sviluppate in seguito in altri organi. Anche i linfonodi si formano tra le 8 e 10 settimane.

Nella terza ondata che inizia alla decima settimana di gestazione si sviluppa il midollo osseo con produzione di linfociti, cellule dendritiche follicolari e granulociti neutrofili che proseguirà fino alla nascita. Le frequenti infezioni nei pretermine sarebbero da attribuire alla carenza di neutrofili riscontrata in questi neonati.

Le cellule fetali immuni prodotte in successione tendono verso risposte tollerogene e innate, prevenendo risposte verso antigeni materni e preparando il feto per la nascita.

Dopo la nascita il sistema immune segue una traiettoria di rapido e dinamico sviluppo che si estende fino alla prima infanzia.

In contemporanea si sviluppa il **microbiota intestinale**. La presenza di microbiota placentare e fetale rimane controversa, quindi la nascita determina la semina iniziale del microbiota intestinale che subito dopo la nascita è lo specchio di quello materno. Nei primi due-cinque giorni dopo la nascita vi è circa il 72% di

sovrapposizione tra il microbiota materno e quello del neonato. Durante le prime 24 ore di vita il microbiota è a bassa complessità e varia notevolmente tra gli individui. I primi colonizzatori sono aerobi e anaerobi facoltativi. Entro i primi giorni l'intestino diventa anaerobico con l'espansione delle specie dei generi *Bifidobacterium*, *Clostridium* e *Bacteroides*. Nei primi tre c'è il picco dei bifidobatteri. A circa tre mesi si ha la diversificazione con diminuzione dei bifidobatteri e comparsa dei Firmicutes, mentre i Bacteroidetes rimangono stabili. I metaboliti prodotti da questi gruppi di batteri quali gli acidi grassi a corta catena (SCFA) determinano la presenza di cellule T regolatorie, cellule Th2 e Th17 e in seguito Th1. Quindi i primi tre mesi di vita rappresentano la "finestra delle opportunità", periodo in cui il microbiota intestinale educa lo sviluppo del sistema immune. La maturazione immune è anche determinata dal latte materno (sempre raccomandato) che possiede composizione peculiare anche per un corretto sviluppo del microbiota.

Le **alterazioni del microbiota in senso allergico**, oltre alla genetica, sono determinati da fattori peri e post-natali

- nei primi 6 mesi la nascita pretermine, il parto cesareo, l'allattamento artificiale e l'uso di antibiotici portano ad un aumento di Proteobatteri e a una diversificazione prematura e quindi alla perdita del picco di Bifidobatteri e a una ridotta produzione di SCFA
- dopo i sei mesi gli antibiotici e la mancanza di stimoli ambientali portano a una perdita di specie di Clostridi con mancata produzione di SCFA e ridotta diversità

Queste alterazioni del microbiota determinano:

aumento di cellule Th 17 (che producono IL-17 e IL-22) e di **cellule Th2** (che producono IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13) e determinano la produzione di **IgE** marker di atopia

diminuzione di cellule Th1 (che producono IFN gamma e TNF) e di **cellule T reg** (che producono IL-10 e TGF beta) e quindi una carenza immuno regolatoria in senso antiallergico.

La maturazione del microbiota e del sistema immune si verificano in contemporanea e ciascuno dei processi influenza l'altro. Probabilmente, oltre ai molti meccanismi descritti in questa review ne esistono altri non ancora scoperti. Le diversità microbiche materne e fetali sono essenziali quindi per lo sviluppo di un sistema immunitario sano. Già durante lo sviluppo fetale, i microbi intestinali materni possono influenzare le popolazioni immunitarie fetali mediante la produzione di SCFA e di altri metaboliti. Nell'infanzia la composizione del microbiota intestinale è plasmato soprattutto dal tipo di parto e dal tipo di nutrizione: questi rappresentano i due eventi chiave nello sviluppo del microbiota e del sistema immune. La correlazione tra la composizione del microbiota e malattia atopica è ormai chiara, ma devono ancora essere approfonditi i meccanismi e le interazioni specifiche tra i

due attori e come essi possano influenzare la salute generale includendo anche la finestra prenatale.

Commento

Dai tempi di Strachan e dalla successiva formulazione dell'ipotesi igienica sono passati molti anni e molti dei fattori che pesano sulla bilancia atopica quali le infezioni pregresse e i trattamenti, il tipo di nascita e di alimentazione neonatale hanno trovato un fattore unificante nel più recente studio del microbiota. L'immunologia ci ha chiarito lo sviluppo del sistema immune fin dal sacco vitellino con la sorprendente precoce produzione di mastociti e delle alterazioni che portano allo sviluppo della malattia atopica. Lo studio del microbiota ha stabilito con notevole precisione (naturalmente gli studi procedono) l'andamento del microbiota dalla nascita con le traiettorie seguite da un microbiota sano.

In questo articolo vengono studiate le due opportunità: di un sistema immunitario alla nascita immaturo sì ma non deficitario e programmato specificamente per affrontare l'ambiente esterno in senso antinfiammatorio e lo sviluppo di un microbiota postnatale molto diverso da quello adulto ma con la sua "finestra di opportunità" che permette un rigoroso sviluppo verso l'eubiosi e un corretto assetto adulto (che si raggiunge a circa tre anni). Due mondi interdipendenti che iniziano il loro viaggio ancor prima della nascita e che ci accompagnano longlife e le cui alterazioni determinano lo stato di salute e di malattia, anche atopica.

L'impresa degli autori, non facile, è pienamente riuscita. L'articolo è lungo, estremamente completo e preciso e corredato da alcune ben definite figure che spiegano visivamente (metodo sempre efficace a livello cerebrale!) i vari passaggi del sistema immune, dello sviluppo del microbiota e delle loro interazioni.

Inoltre tre specifici box riassumono e amplificano alcuni aspetti peculiari della trattazione:

1. Composizione microbica del latte materno
2. Malattie atopiche e immunità di tipo Th2
3. Metodi di trattamento e prevenzione delle malattie allergiche

Chiaramente il punto 3 è quello che ci coinvolge più da vicino dal punto di vista clinico sull'uso dei probiotici per un trattamento efficace dei nostri pazienti.

Spesso lavori scientifici discordanti e presentazioni di prodotti con caratteristiche che non comprendiamo ci lasciano sconcertati e dubbiosi sul nostro eventuale operato e magari non usiamo un trattamento che può presentare dei lati oscuri.

Moltissime metanalisi (come accennato nel box) hanno dato risultati inconcludenti in quanto sono stati studiati batteri diversi, ceppi diversi, pazienti diversi per genetica e per età e con prodotti commerciali estremamente eterogenei.

A questo bisogna aggiungere l'effetto deleterio delle terapie antibiotiche sul microbiota anche dopo una sola somministrazione di cui non si tiene conto nel

raffrontare i vari lavori scientifici. Al proposito è stato documentato come una diminuzione dell'antibioticoterapia nell'infanzia abbia diminuito il numero di atopici. L'altro importante problema di queste metanalisi che paragonano studi condotti in modo non univoco è rappresentato dal tipo più svariato di probiotici commerciali utilizzati, spesso non certificati e in cui talvolta sono state identificate differenze di composizione e di contenuto tra etichetta e realtà.

Questo non deve scoraggiare l'uso dei probiotici nei pazienti allergici, anzi, ma il loro utilizzo deve essere basato su studi corretti e con prodotti certificati e personalizzati (e alcuni studi sono molto precisi anche a livello nazionale) evitando l'approccio generalista.

La terapia probiotica di precisione, come auspicato da studi di valore, può solo basarsi su un corretto concetto di eubiosi, sulla conoscenza del microbiota e delle sue componenti per un giusto trattamento nel paziente giusto e nella patologia giusta.

Non è detto che a un gran numero di batteri e ceppi diversi corrisponda una grande efficacia terapeutica, al contrario tanti ceppi possono competere per lo stesso substrato e eliminarsi a vicenda o essere semplicemente inutili.

La nostra arma per un buon uso di probiotici si basa sulla conoscenza di lavori scientifici metodologicamente ineccepibili e sulle caratteristiche non negoziabili (termine di moda) di un probiotico efficace e certificato e dato al paziente carente.

Quindi i probiotici tipizzati devono avere le seguenti caratteristiche:

- essere capaci di sopravvivere, aderire alla mucosa, colonizzare e proliferare e in quantità adeguata
- resistere a pH gastrico e bile (certificazione da parte di enti indipendenti)
- possedere bassa umidità
- essere stabili con conservazione tra 2 e 8 gradi, in assenza di ossigeno e non competitivi per i nutrienti
- essere sicuri (stabilito dall'EFSA)

Un'altra caratteristica che un buon probiotico tipizzato dovrebbe avere è la targa IDA identificata da una ceppoteca autorizzata presso la quale il ceppo è depositato a garanzia dello standard di riferimento dal punto di vista genotipico e fenotipico.

Sono condizioni difficili da capire per i prescrittori e molto onerose per le ditte che devono seguire trafile complesse.

Ma una buona terapia probiotica personalizzata con caratteristiche corrette sarà un ottimo alleato nel trattare al meglio il nostro paziente. E questo non esclude altri tipi di trattamenti a cui siamo più abituati.