MICROBIOTA E SISTEMA IMMUNITARIO

Ottava puntata della serie "Il microbiota"

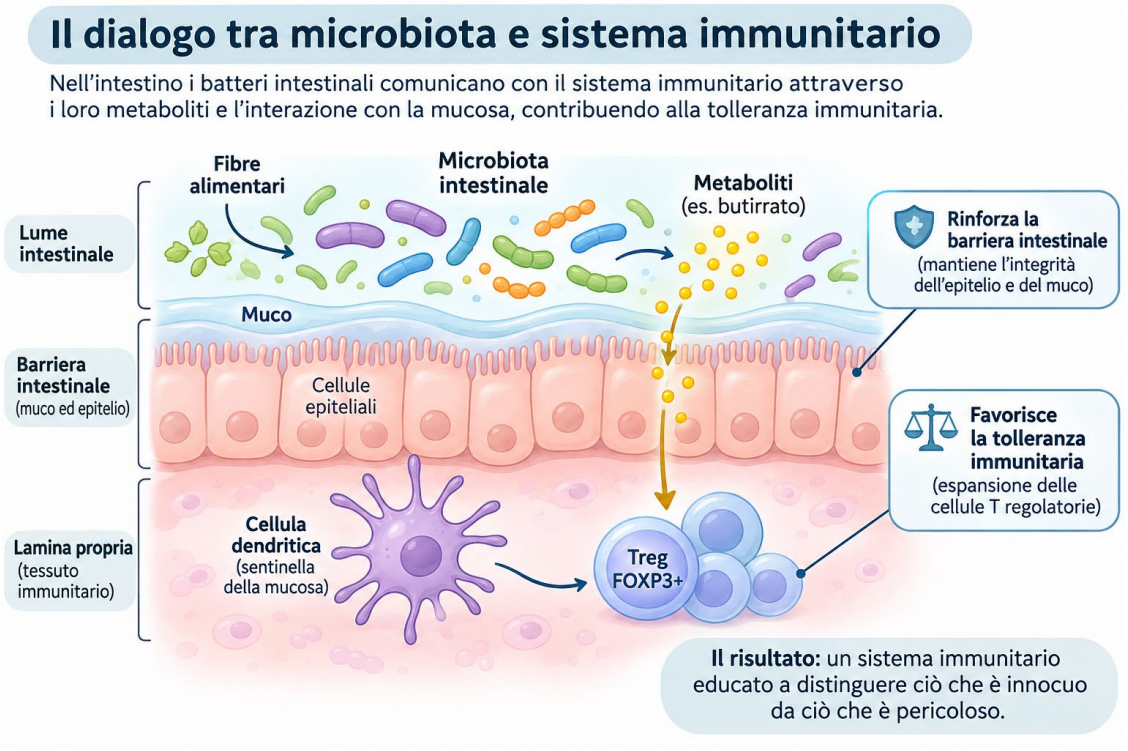
Il sistema immunitario e il microbiota non si incontrano per caso da adulti: crescono insieme. Una parte molto rilevante delle cellule immunitarie risiede nell'intestino, a contatto continuo con trilioni di microrganismi che devono essere tollerati e, nello stesso tempo, tenuti sotto controllo. Il microbiota non è uno spettatore di questo equilibrio, ma uno dei suoi educatori.

Un dialogo che comincia prima della nascita

L'addestramento immunitario inizia probabilmente ben prima del primo contatto con il mondo esterno. Il microbiota materno produce metaboliti, tra cui l'acetato (un acido grasso a catena corta), che possono raggiungere il feto e contribuire alla maturazione del suo sistema immunitario. L'acetato favorirebbe anche lo sviluppo delle cellule T regolatorie, dette Treg, i "direttori d'orchestra" della tolleranza immunitaria. Il parto vaginale avvia la colonizzazione con il microbiota materno, e il latte offre oligosaccaridi (zuccheri complessi che il bambino non digerisce ma che nutrono i batteri benefici), anticorpi IgA (immunoglobuline A, le difese tipiche delle mucose) e altri fattori immunitari. Sono punti di partenza e non destini: parto cesareo e alimentazione con latte artificiale, quando necessari, sono scelte pienamente corrette, e il sistema immunitario del bambino ha molte altre occasioni per maturare.

Cosa dice il microbiota alle cellule immunitarie

Il linguaggio di questo dialogo è in gran parte chimico. I batteri intestinali fermentano le fibre e producono acidi grassi a catena corta, come il butirrato, che rinforzano la barriera intestinale e favoriscono la differenziazione delle Treg FOXP3+ (così chiamate perché esprimono FOXP3, la proteina che ne garantisce la funzione di controllo). Le cellule dendritiche della mucosa, vere sentinelle che raccolgono i campioni dell'ambiente intestinale e li presentano al sistema immunitario, imparano a distinguere ciò che è innocuo da ciò che è pericoloso. Anche altri metaboliti, come gli acidi biliari secondari (acidi biliari trasformati dai batteri), partecipano alla stessa regolazione.

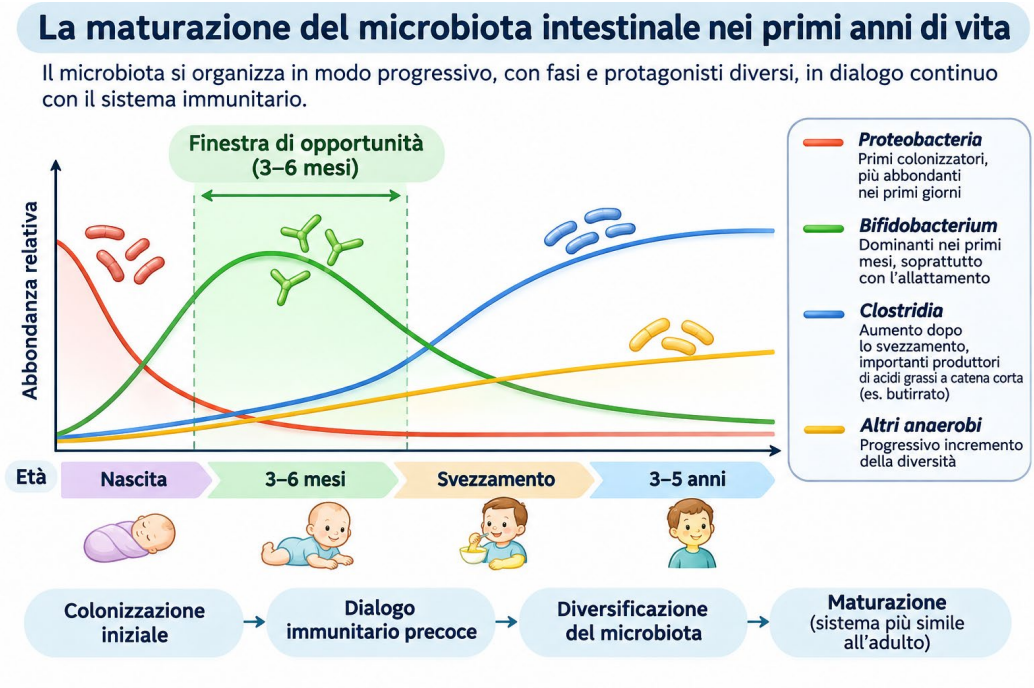


La finestra di opportunità

Il sistema immunitario del neonato non è semplicemente immaturo: è orientato a tollerare più che a reagire, ed è in questo contesto che il microbiota lo educa. I primi 3–6 mesi di vita sono considerati una finestra di opportunità particolarmente importante, durante la quale il microbiota inizia a organizzarsi e le sue interazioni con il sistema immunitario possono lasciare effetti duraturi *(Donald & Finlay, Nature Reviews Immunology 2023).*

Alla nascita l'intestino contiene ancora ossigeno. I primi colonizzatori sono batteri in grado di vivere anche in sua presenza; consumandolo, nel giro di pochi giorni contribuiscono a creare l'anaerobiosi, cioè un ambiente privo di ossigeno, che è l'habitat vero del microbiota e permette ai batteri anaerobi di insediarsi. Il microbiota di un lattante sano è così dominato da *Bifidobacterium*, con una diversità ancora bassa; dopo lo svezzamento la diversità aumenta e compaiono i Clostridi, grandi produttori di acidi grassi a catena corta (Figura 2).

Il microbiota del bambino non è un microbiota adulto in miniatura: continua a maturare nei primi anni di vita e raggiunge una configurazione più simile a quella dell'adulto generalmente tra i 3 e i 5 anni. Per questo il microbiota di un bambino, soprattutto se piccolo, è diverso da quello di un adulto e va interpretato con riferimenti propri.



Le traiettorie

Per descrivere ciò che accade in questa finestra è utile il concetto di traiettoria. Gravidanza, parto, allattamento, alimentazione, antibiotici e ambiente non agiscono ciascuno per conto proprio: si sommano e orientano il bambino verso un percorso più o meno favorevole. Una traiettoria favorevole è fatta di diversità microbica crescente, buona presenza di produttori di butirrato ed espansione delle Treg; in una meno favorevole la diversità è ridotta e i produttori di butirrato sono pochi. **Si parla di orientamento e non di destino: la traiettoria può essere corretta e i fattori in gioco sono molti, la maggior parte dei quali non dipende dalle scelte dei genitori**.

Un quadro in evoluzione

È importante non semplificare. Molti dei meccanismi descritti sono ancora in parte oscuri e gli studi nell'uomo sono spesso osservazionali. Quello che oggi possiamo dire è che il microbiota fa parte del sistema che insegna al nostro organismo a tollerare.

Perché tutto questo ci riguarda

Capire come il microbiota dialoga con il sistema immunitario nelle prime fasi della vita è il passaggio che permette di leggere in modo coerente quanto vedremo nella prossima puntata, dedicata al possibile rapporto tra microbiota e malattie allergiche. Con i dati.

Anna Perino