

Pillole di ricerca: “Il legame invisibile tra dieta e il sistema immunitario”

Negli ultimi mesi sono aumentate le vendite di integratori e alimenti, come gli agrumi, ricchi di vitamina C, che “supportano il sistema immunitario”: in periodi come questo, più che in altri, infatti, ci si rende conto di quanto importante sia il nostro sistema immunitario, sistema di protezione dagli attacchi esterni come virus e microrganismi patogeni. Il tema del rapporto tra dieta e sistema immunitario è complesso e ci sono diversi fattori da tenere in considerazione; vediamo alcuni insieme.

Quali sono i componenti della dieta che possono avere un ruolo nel supportare il funzionamento del sistema immunitario?

L’Unione Europea ha già riconosciuto un ruolo di supporto al normale funzionamento del sistema immunitario, attraverso l’autorizzazione di *health claim*, ad alcuni composti quali rame, folato, ferro, selenio, zinco e le vitamine A, B12, B6, C e D. È importante sottolineare che, però, il sovradosaggio di alcuni di questi composti può essere nocivo, pertanto l’assunzione di integratori non deve essere effettuata in modo indiscriminato.

Ampliando la visione allo stile di vita, cosa possiamo dire in relazione al sistema immunitario?

Lo stile di vita, che comprende una dieta curata, regolare attività fisica e tutto quanto consente di moderare lo stress, può contribuire a rendere più efficace la risposta immunitaria innata, e rappresenta quindi una possibile strategia articolata a disposizione di ciascuno. In questo contesto, la dieta è da intendersi come regime alimentare, frutto di scelte dell’individuo sulla base sia delle proprie esigenze di nutrimento che di piacere edonistico, di soddisfazione sensoriale e gioca un ruolo fondamentale.

E per quanto riguarda la dieta, quindi, cosa si sa del suo ruolo?

È indubbio che il tema sia “caldissimo”: sono oltre 1000 i lavori scientifici pubblicati negli ultimi 5 anni sulla relazione tra l’alimentazione e il sistema immunitario, che vedono al centro il ruolo del microbiota intestinale. Il microbiota è l’insieme dei microrganismi (batteri e archea, lieviti, funghi e particelle virali) che sono presenti nel nostro tratto digerente e, in particolar modo, nel colon. Essi possono colonizzarlo o anche solo attraversarlo, venendo poi espulsi.

Microbiota o microbioma?

Due termini simili ma diversi. Microbiota è appunto il termine che si riferisce alla comunità microbica, vista come esseri viventi (o parassiti, nel caso dei virus). Il termine microbioma si riferisce ai geni di questi microrganismi, ai metaboliti da essi prodotti e, secondo alcuni autori, alle condizioni ambientali in cui essi si trovano ad operare. In pratica, con il termine “microbiota” indichiamo “chi c’è” e, in alcuni casi, arriviamo a capire “che cosa potrebbe fare”, mentre si utilizza il termine “microbioma” quando si cerca di capire cosa effettivamente il microbiota sta facendo in un determinato momento/condizione

Torniamo alla relazione tra dieta e sistema immunitario: qual è il ruolo del microbiota?

Il microbiota costituisce praticamente l’interfaccia tra gli alimenti e il sistema immunitario. Nel tratto digerente, esso si trova principalmente nel colon e interviene nella digestione di quanto non è stato digerito nell’intestino tenue, in particolare le fibre e altri componenti non nutrienti, come i polifenoli.

Come possono i microrganismi intestinali influenzare il sistema immunitario (risposta innata)?

Un microbiota intestinale sano produce numerose molecole e segnali molecolari che supportano l’induzione, la formazione e la funzionalità di cellule immunitarie e contribuiscono ad una corretta risposta immunitaria. Questa cooperazione tra sistema immunitario e microbiota consente l’induzione di risposte

protettive agli agenti patogeni e il mantenimento di percorsi regolatori coinvolti nel mantenimento della tolleranza verso antigeni innocui. Quindi, nonostante esista una separazione anatomica tra microbiota e sistema immunitario ospite, che limita la dispersione sistemica dei microbi commensali, i metaboliti batterici sono rilevabili nei tessuti periferici, a seguito della colonizzazione commensale. Per esempio, prodotti del metabolismo batterico come gli acidi grassi a catena corta (SCFA, *short chain fatty acids*) raggiungono la circolazione sistemica e controllano l'ematopoiesi (il processo di produzione dei leucociti) e l'educazione delle cellule ematopoietiche sistemiche.

Da quanto si conoscono queste dinamiche? E come si studiano?

Oltre 30 anni fa è stato dimostrato che il trattamento antibiotico riduce la frequenza della formazione di granulociti/macrofagi, leucociti appartenenti all'immunità innata ossia la prima linea di difesa rapida ed efficace del nostro organismo. Inoltre, gli animali *germ-free* (animali ottenuti con tecniche particolari che nascono e si sviluppano in un ambiente sterile) mostrano un difetto globale in queste cellule immunitarie innate, sottolineando quindi l'importanza della cooperazione tra microbiota e sistema immunitario.

Risale invece ai primi anni del XX secolo l'osservazione che la presenza di alcuni microrganismi come i bifidobatteri nelle feci, rappresentativa quindi del contenuto del colon, fosse legata allo stato di salute dei bambini.

Ciò che ha determinato l'esplosione dell'interesse nei microrganismi intestinali (analizzati per lo più nei campioni fecali) è stato lo sviluppo di tecniche di sequenziamento del DNA e la diminuzione dei costi associati, e oggi, lo studio del microbiota richiede competenze multidisciplinari e vede la collaborazione di ricercatori esperti in vari ambiti tra cui l'immunologia, la microbiologia e la biologia computazionale.

Le nuove tecnologie di sequenziamento (NGS), che permettono di produrre enormi quantità di sequenze in tempi brevi e a costi ridotti, hanno rivoluzionato il campo dell'ecologia microbica e hanno permesso lo sviluppo della "metagenomica", definita come analisi genetica diretta dei genomi contenuti in un campione senza la necessità di isolare e coltivare i singoli batteri. Questa rivoluzione ha permesso quindi la piena esplorazione della diversità genetica della componente non coltivabile delle comunità microbiche.

Esistono essenzialmente due approcci differenti per studiare il microbiota. Una tecnica, chiamata "metabarcoding", consiste nel sequenziare un gene marcatore importante da un punto di vista tassonomico. Ad esempio, per lo studio dei batteri, solitamente si utilizza il gene ribosomale 16S. Questa tecnica permette quindi di rispondere alla domanda "da che organismi è composta il mio microbiota?"

Uno secondo approccio invece consiste nel sequenziare tutto il contenuto genico della comunità microbica, mediante una tecnica chiamata Whole Metagenome Sequencing. Mediante questa tecnica quindi è possibile non solo capire che specie sono contenute, ma anche quali sono i geni e le vie metaboliche che i batteri sono in grado di esprimere. Come risultato, i dati di metagenomica rappresentano uno strumento utilissimo per esplorare due aspetti della comunità microbica: chi c'è e cosa sono in grado di fare.

Quali sono i componenti della dieta che più modificano il microbiota intestinale?

I mammiferi, quindi anche gli esseri umani, si affidano ai batteri per scomporre i componenti alimentari non digeribili come le fibre presenti nei vegetali, e una classe importante di metaboliti risultante da questo processo sono appunto gli SCFA. Alcuni alimenti sono particolarmente ricchi di queste sostanze bioattive, come ad esempio mele, banane, asparagi, legumi, aglio e cipolla. Le sostanze ingerite con questi alimenti stimolano selettivamente la proliferazione e/o l'attività (aumentano la crescita) delle popolazioni batteriche presenti nel tratto intestinale ospite, tra cui anche microrganismi positivi come i bifidobatteri. In questo senso, alcuni composti quali ad esempio inulina e oligosaccaridi (come i FOS, fruttooligosaccaridi) sono riconosciuti prebiotici, cioè, secondo la definizione scientificamente più aggiornata, substrati selettivamente utilizzati dai microrganismi dell'ospite che conferiscono un effetto benefico all'ospite. È importante sottolineare

che, però, gli stessi composti possono essere anche indesiderabili, in quanto FODMAP (*fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols*), in caso di persone con disturbi intestinali (es. IBS). Anche altri alimenti come gli alimenti fermentati (es. Yogurt) e i probiotici possono contribuire all'assetto del microbiota intestinale.

Quanto è diverso il microbiota da persona a persona?

Diversi studi basati su analisi di metagenomica hanno dimostrato l'esistenza di una grande diversità microbica altamente variabile sia nel tempo che tra diverse popolazioni. Queste osservazioni hanno messo quindi in dubbio l'esistenza di un *core* batterico comune a tutti gli individui.

Ognuno di noi ospita all'incirca più di 1000 differenti filotipi, e la maggior parte di questi sono batteri che appartengono a pochi phyla. Negli adulti, i Bacteroides e i Firmicutes solitamente rappresentano i phyla dominanti, mentre Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia sono frequenti ma generalmente sono meno abbondanti. Ulteriori studi hanno tuttavia dimostrato che nonostante il microbiota intestinale sia altamente divergente all'interno della popolazione, il profilo funzionale dei geni è abbastanza simile in individui diversi. Le funzioni principali del microbiota intestinale comprendono vie metaboliche centrali e vie particolarmente importanti nell'intestino, inclusi il metabolismo dei carboidrati e degli aminoacidi.

Questi studi hanno quindi dimostrato l'esistenza di un microbioma condiviso a livello funzionale ma non a livello delle specie che lo compongono.

Come si definisce "la diversità tra le persone"?

La diversità microbica può essere valutata mediante l'utilizzo di alcuni indici, spesso utilizzati in ecologia, che possono essere divisi in due tipi di misure, l'*alpha* e la *beta diversity*. L'*alpha diversity* misura la variabilità delle specie all'interno di un campione. Questa misura tiene in considerazione sia la **ricchezza** delle specie, ovvero il numero di specie differenti all'interno dell'ecosistema considerato, sia l'**uniformità**, che misura l'omogeneità nell'abbondanza delle differenti specie nel campione. L'*alpha diversity* rappresenta una misura molto importante, poiché spesso viene utilizzata come indicatore delle buone o cattive condizioni di un ecosistema. Solitamente una diversità microbica maggiore è spesso associata a un migliore stato di salute. Ad esempio, la complessità microbica (e quindi l'*alpha diversity*) in pazienti affetti da malattie infiammatorie intestinali è significativamente più bassa rispetto a quella di soggetti sani.

La *beta diversity* tiene invece conto delle differenze nella composizione tra due campioni. Esistono diversi tipi di distanza che permettono di definire quanto vicini sono due campioni sulla base della composizione microbica. Tra le varie misure a disposizione è importante citare la distanza UniFrac, che non tiene conto solo del numero di specie in comune tra due campioni, ma considera anche un albero filogenetico che rappresenta le relazioni evolutive tra i diversi taxa. In questo modo, individui che hanno un microbiota composta da batteri differenti ma vicini dal punto di vista filogenetico, saranno più simili rispetto ad individui con un microbiota composto da specie distanti filogeneticamente.

A cura di: Giovanna Felis, Nicola Vitulo e Elena Zenaro – Dip. di Biotecnologie e Dip. di Medicina, Università di Verona