

29. Giugno

Le cellule MAIT monitorano la disbiosi intestinale e contribuiscono alla protezione dell'ospite durante la colite

Proteggere: che assurda, arcaica, meravigliosa parola.

I cambiamenti nella composizione del *microbiota intestinale* sono associati a molte malattie umane. Finora, tuttavia, non si è ancora riusciti a definire *l'omeostasi o la disbiosi* in base alla presenza o all'assenza di specie microbiche specifiche.

La composizione e la funzione del microbiota intestinale adulto sono governate dalla dieta e da fattori dell'ospite che regolano e dirigono la crescita microbica.

L'ospite fornisce ossigeno e nitrato al lume **dell'intestino tenue**, che seleziona i batteri che utilizzano la respirazione per **la produzione di energia**.

Nel colon, al contrario, l'ospite limita la disponibilità di ossigeno e nitrato, il che si traduce in una **comunità batterica specializzata nella fermentazione per la crescita**. Sebbene la dieta influenzi la composizione del microbiota, una dieta povera indebolisce i meccanismi di controllo dell'ospite che regolano il microbiota predisponendo le condizioni per una **disbiosi**.

Lee JY et al. The microbiome and gut homeostasis. Science. 2022 Jul;377(6601):eabp9960.

Recenti intuizioni suggeriscono che il metabolismo dei **colonociti** funzioni come un interruttore di controllo, mediando uno spostamento tra comunità omeostatiche e disbiotiche.



Durante l'omeostasi, il metabolismo dei **colonociti** è diretto verso la **fosforilazione ossidativa**, con conseguente elevato consumo di ossigeno epiteliale. La conseguente ipossia epiteliale aiuta a mantenere una comunità microbica dominata da batteri anaerobi obbligati, che forniscono benefici convertendo la fibra in prodotti di fermentazione assorbiti dall'ospite. Le condizioni che alterano il metabolismo dell'epitelio del colon aumentano l'ossigenazione epiteliale, determinando così un'espansione di batteri anaerobi facoltativi, un segno distintivo della disbiosi nel colon.

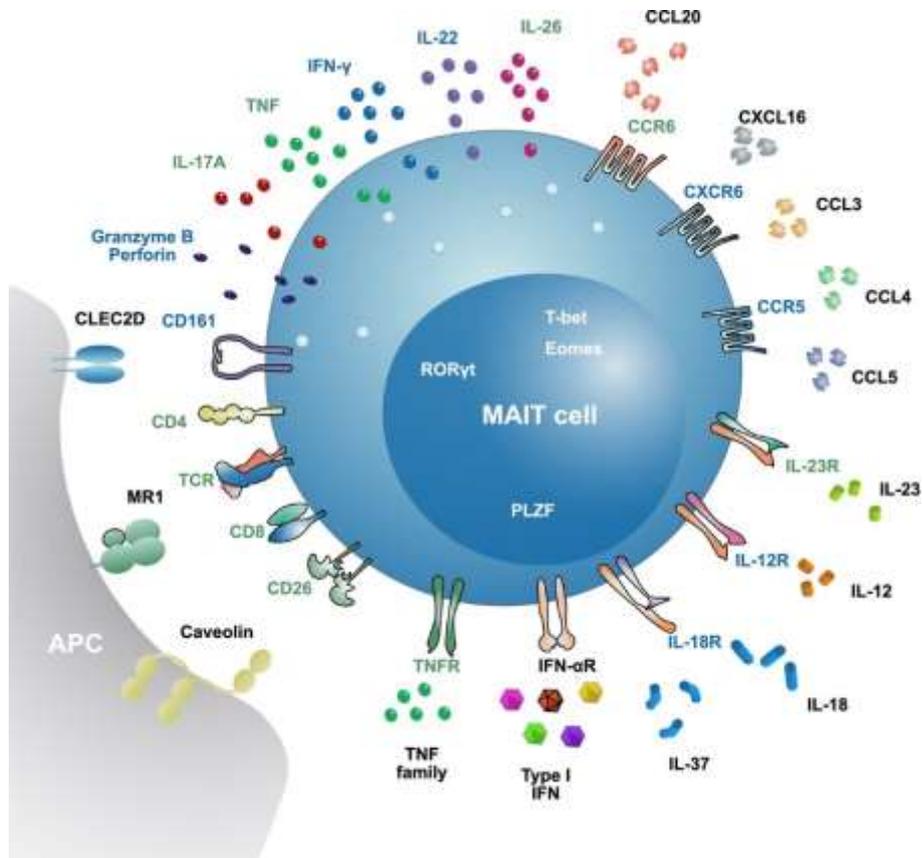
I patogeni enterici sovvertono il metabolismo dei colonociti per sfuggire alla protezione di nicchia conferita dal microbiota intestinale.

UCLA Department of Microbiology, Immunology & Molecular Genetics
Department of Medical Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of California,

La strategia inversa, una riprogrammazione metabolica per ripristinare l'ipossia dei colonociti, possa rappresentare un nuovo promettente approccio terapeutico per riequilibrare il microbiota del colon in un ampio spettro di malattie umane.

Litvak Y, Byndloss MX, Bäuml AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. Science. 2018 Nov 30;362(6418):eaat9076.

Le **cellule T invariante associate alle mucose (MAIT)** sono un sottoinsieme di cellule T evolutivamente conservato, che reagisce alla maggior parte dei batteri attraverso il riconoscimento mediato dal recettore delle cellule T (TCR) dei metaboliti derivati dal percorso biosintetico della vitamina B2.



Recettori di superficie e proteine secrete che caratterizzano le cellule MAIT. I nomi delle proteine espresse nelle cellule NK e T sono in blu; delle proteine espresse principalmente sulle cellule T in verde; e delle proteine espresse da una varietà di cellule in nero. Una cellula presentante l'antigene (APC) è rappresentata in grigio. I fattori di trascrizione sono raffigurati nel nucleo della cellula MAIT. Sono inoltre mostrati i ligandi noti per i recettori espressi sulle cellule MAIT

I segnali derivati dal micro biota influenzano tutte le fasi della biologia delle **cellule MAIT**, tra cui lo sviluppo intratimico, l'espansione periferica e le funzioni in organi specifici.

Nei tessuti, **le cellule MAIT** possono integrare segnali multipli e mostrare funzioni effettrici coinvolte nella difesa contro i patogeni infettivi. Oltre all'attività antibatterica, le **cellule MAIT** migliorano la guarigione delle ferite nella pelle, suggerendo un ruolo nell'omeostasi dell'epitelio attraverso interazioni bidirezionali con il microbiota locale.

Negli esseri umani, *la frequenza delle cellule MAIT* nel sangue viene modificata durante diverse malattie autoimmuni, che sono spesso associate alla disbiosi del microbiota, sottolineando ulteriormente la potenziale interazione delle cellule MAIT con il microbiota.

Legoux F et MAIT Cell Development and Functions: the Microbial Connection. Immunity. 2020 Oct 13;53(4):710-723.



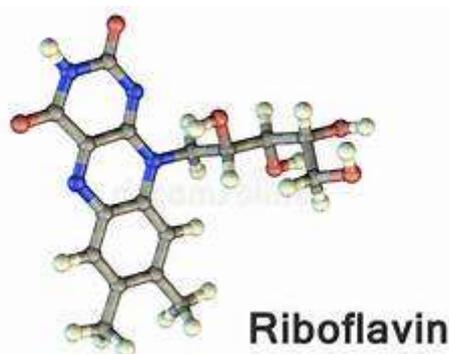
Il team del Institut Curie, PSL University, Inserm U932, Immunity and Cancer, Paris la scorsa settimana ha pubblicato su Science immunology il report

El Morr Y et al

**MAIT cells monitor intestinal dysbiosis
and contribute to host protection during colitis.**

Sci Immunol. 2024 Jun 21;9(96):eadi8954.

Utilizzando un modello sperimentale di colite nei topi hanno definito un ruolo per le cellule T invariabili associate alla mucosa (MAIT) nel rilevare gli aumenti dei ligandi MAIT associati all'espansione dei *batteri aerotolleranti produttori di riboflavina* nel lume intestinale.



Riboflavina (vitamina B2)

Le *cellule MAIT* si attivano quando rilevano questi ligandi e producono molecole antinfiammatorie e mediatori della riparazione dei tessuti.

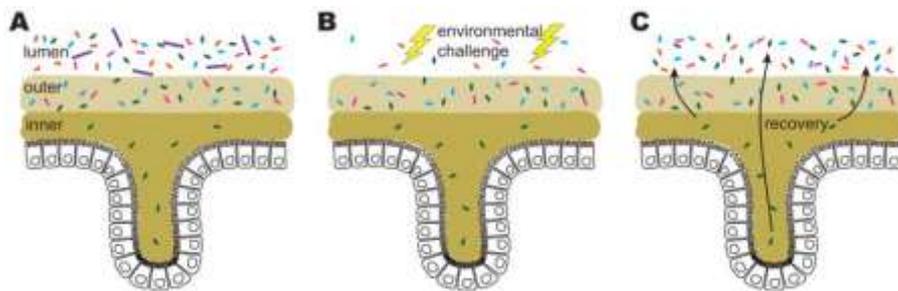
La *colite sperimentale* innesca l'espansione luminale dei batteri produttori di *riboflavina*, portando a una maggiore produzione di *ligandi MAIT*. La modulazione dei livelli di ossigeno intestinale suggerisce un ruolo dell'ossigeno nell'indurre la produzione di *ligandi MAIT*.

I *ligandi MAIT* prodotti nel colon hanno rapidamente attraversato la barriera intestinale e attivato *le cellule MAIT*, che hanno espresso geni di riparazione dei tessuti e prodotto mediatori che promuovono la barriera durante la colite. I topi privi di *cellule MAIT* erano più suscettibili alla colite e al cancro coloretale causato dalla colite.

Pertanto, le cellule MAIT sono sensibili a un percorso metabolico batterico indicativo di infiammazione intestinale.

Letture consigliata

Biogeografia intestinale del microbiota batterico



Microhabitat intestinali come serbatoi di diversità batterica

Nicchie specifiche come le cripte, il muco interno e l'appendice possono essere cruciali per facilitare l'omeostasi immunitaria, per proteggere gli abitanti microbici dai concorrenti e per ripopolare l'intestino in seguito a perturbazioni che alterano la struttura della comunità batterica o impoveriscono alcune specie dal lume. R) Un sottoinsieme di specie è in grado di penetrare nello strato interno di muco ed entrare negli spazi delle cripte. B) Sfide ambientali come perturbazioni della dieta, anomalie nella motilità gastrointestinale e consumo di antibiotici alterano in modo massiccio la comunità del lume. Tuttavia, l'ambiente mucoso e le cripte più stabili proteggono importanti specie batteriche. C) Le cripte e la mucosa fungono da serbatoi per ripopolare il lume.

Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. Nat Rev Microbiol. 2016 Jan;14(1):20-32.