

Il sistema immunitario nei neonati presenta una diminuita risposta innata con una maggiore suscettibilità alle infezioni virali (virus sinciziale respiratorio, herpes simplex virus and citomegalovirus), Mycobacterium tuberculosis e Salmonella sp.

Le cellule T nei neonati promuovono la tolleranza nei confronti delle proteine del self e presentano un profilo spostato verso il Th2 con una scarsa risposta verso gli antigeni estranei, dovuto alla necessità di poter creare una simbiosi con il microbiota e il viroma fisiologico e per evitare il danno tissutale in un periodo di rapida crescita dell'organismo. ²

¹ The Neonatal Immune System: A Unique Host-Microbial Interface.

Lausanne: Frontiers Media. doi: 10.3389/978-2-88945-403-7 Bliss, J. M., Wynn, J. L., eds. (2018).

Proc Biol Sci. 2015 Dec 22;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.

Evolution of the immune system in humans from infancy to old age.

Simon AK, Hollander GA, McMichael A.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707740/pdf/rspb20143085.pdf>

Acta Paediatr 2012 Feb;101(2):120-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02494.x.

The Developing Immune System - From Foetus to Toddler

Sofia Ygberg 1, Anna Nilsson

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22003882/>

Nat Rev Immunol 2007 May;7(5):379-90. doi: 10.1038/nri2075.

Innate Immunity of the Newborn: Basic Mechanisms and Clinical Correlates

Ofer Levy 1

Nat Rev Immunol. 2017 Aug;17(8):495-507. doi: 10.1038/nri.2017.54.

Unique aspects of the perinatal immune system.

Zhang X1, Zhivaki D2, Lo-Man R2.

<https://www.nature.com/articles/nri2075>

Curr Opin Infect Dis. 2013 Jun;26(3):213-8. doi: 10.1097/QCO.0b013e32835fb8bf.

Early life response to infection.

Ghazal P1, Dickinson P, Smith CL.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23449137/>

² Trends Immunol 35:299–310 (2014)

Ontogeny of early life immunity.

Dowling DJ, Levy O

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109609/>

Int Rev Immunol 19:173–193 (2000)

Cellular immune responses in neonates

Fadel S, Sarzotti M

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10763708/>

Immunol Res 22:177–190 (2000)

T cell immunity in neonates.

Garcia AM, Fadel SA, Cao S, Sarzotti M

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407563/>

Clin Exp Immunol 141:10–18 (2005)

T cell-mediated immune responses in human newborns: ready to learn?

Marchant A, Goldman M

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1809424/>

Immunol 5:393 (2014)

Unbalanced neonatal CD4(+) T cell immunity.

Debock I, Flamand V Front

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4145351/>

Immunity 46:350–363 (2017)

Protecting the newborn and young infant from infectious diseases: lessons from immune ontogeny

Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O.

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1074-7613%2817%2930090-0>

Immunity 37:771–783 (2012)

Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly.

Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR, Goriely S

Alla nascita le cellule B1 costituiscono il 40% delle cellule B del sangue periferico e questa frequenza rimane alta per qualche mese.
³ L'efficienza del sistema immunitario adattativo necessario per rispondere agli antigeni cellulari T-dipendenti in maniera precoce, è notevolmente limitata nei neonati rispetto ai bambini più grandi e agli adulti.

Insieme alla ridotta immunità innata, le risposte deboli dei Th1 e anticorpali spiegano perché la mortalità neonatale può essere elevata in condizioni di aumentata esposizione ai patogeni ⁴ e perché le vaccinazioni sono scarsamente efficaci.

In particolare:⁵

Il sistema immunitario fetale e neonatale è associato ad esigenze fisiologiche su tre livelli:

- **protezione contro le infezioni**, compresi i patogeni virali e batterici presenti nell'interfaccia materno-fetale ^[1,2]
- **prevenzione di risposte pro-infiammatorie / (Th1)-polarizzate** potenzialmente dannose che possono indurre reazioni allo-immuni, cioè di attacco da parte del sistema immunitario della madre verso il feto ^[3]
- **mediazione della transizione dall'ambiente intrauterino**, normalmente privo di agenti patogeni, **verso l'ambiente esterno** ricco di antigeni, inclusa la colonizzazione primaria della pelle ^[4] e del tratto intestinale ^[5] da parte dei microrganismi.

Il feto è un allotrapianto sulla madre ed è a rischio di rigetto, quindi c'è un **forte spostamento verso le cellule T helper 2 (Th2)** nelle risposte immunitarie fetali, una tendenza che si mantiene anche nel periodo neonatale.

A causa della ridotta produzione di citochine associate alle cellule Th1, inizialmente si pensava che il sistema immunitario neonatale fosse immaturo o depresso; in realtà, i monociti neonatali e le cellule presentanti l'antigene (APC) mostrano una produzione ridotta di TNF, IL-12 e IFN γ , ma conservano la produzione di IL-6, IL-10 e IL-23, indice che il sistema immunitario è efficiente. ^[12-14]

La nascita inizia una risposta infiammatoria acuta caratterizzata dall'aumento dei livelli sierici di **IL-6** e dall'aumento dei prodotti degli epatociti inducibili dall'IL-6 come la **proteina C-reattiva (CRP)** e la proteina legante i lipopolisaccaridi (**LPS**).

Si ipotizza che questa risposta possa servire ad eliminare microbi dannosi e i loro prodotti che potrebbero passare attraverso le barriere della mucosa durante la nascita o nella fase della colonizzazione iniziale. ^[81, 12]

Il significato fisiologico del profilo delle citochine prodotte nel neonato è osservabile studiando le conseguenze potenzialmente negative di una produzione eccessiva di citochine pro-infiammatorie, come il TNF, quali la ridotta crescita intrauterina ^[117] e l'aborto spontaneo ^[10].

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538030/>

³ Immunol Today. 1992;13(6):215-218. doi:10.1016/0167-5699(92)90157-3
Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations.
Hannet I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deney V, DeBruyère M.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1627249/>

⁴ Expert Rev Clin Immunol. 2014 Sep;10(9):1171-84. doi: 10.1586/1744666X.2014.942288.
Immune responses in neonates.
Basha S, Surendran N, Pichichero M.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407563/>

⁵ **Riferimento letteratura tra parentesi quadre**

Nat Rev Immunol 7, 379–390 (2007). <https://doi.org/10.1038/nri2075>
Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates.
Levy, O.
<https://www.nature.com/articles/nri2075>

Inoltre, nuove prove indicano che l'induzione di citochine pro-infiammatorie mediata dai TLR da parte della microglia (i macrofagi del SNC) potrebbe contribuire al danno del sistema nervoso centrale nei neonati prematuri che può culminare nella paralisi cerebrale ^[118,119], fornendo così ulteriori conferme sulla funzione delle citochine prodotte.

Poco dopo la nascita, in seguito alla colonizzazione microbica iniziale, **il tratto intestinale neonatale inibisce le sue risposte infiammatorie alle endotossine per evitare reazioni eccessive e potenzialmente dannose alla comune flora batterica Gram-negativa.**

L'immunità intestinale neonatale può essere significativamente modificata dall'allattamento al seno, ed è ipotizzato che **l'effetto immunomodulante mediato dal latte materno sia quello di provocare infezioni subcliniche nell'intestino che stimolano gradualmente la memoria immunologica ad agenti patogeni** ^[43].

Il tratto respiratorio neonatale manifesta una maturazione dipendente dall'età delle risposte mediate dai recettori Toll-like (TLR) e dall'espressione delle proteine e dei peptidi antimicrobici (APP).

Come porta d'ingresso principale per gli adiuvanti ambientali (aeroadiuvanti: prodotti microbici agonisti dei TLR) e gli antigeni (aeroallergeni), **il tratto respiratorio potrebbe mediare la maturazione delle risposte cellulari di tipo Th1 neonatali e negli infanti** in seguito ad un'esposizione ripetuta a basse dosi agli agonisti TLR ambientali, come sostenuto dalla teoria dell'igiene.

*La **teoria dell'igiene** sostiene che l'esposizione ai componenti microbici, inclusi gli agonisti dei recettori Toll-like (TLR) durante le fasi di sviluppo neonatale, infanzia e pre-adolescenza, serva per polarizzare la risposta del sistema immunitario verso le cellule T helper 1 (Th1) rispetto ai Th2, riducendo così la probabilità di allergia e/o atopia. Coerente con questa ipotesi, ci sono risultati provenienti da studi epidemiologici che dimostrano un'associazione inversa tra l'incidenza delle infezioni e l'autoimmunità/allergie.* ^[18,63]

Caratteristiche immunitarie nei neonati:

- I livelli di più proteine plasmatiche solubili che hanno un ruolo nell'immunità innata **sono più bassi** nei neonati che negli adulti.
- Le concentrazioni plasmatiche neonatali dei componenti del complemento **sono diminuite** dal 10 al 70% rispetto a quelle negli adulti ^[8].
- Una carenza delle proteine del complemento potrebbe contribuire all'incapacità dei neonati di limitare la replicazione di molti ceppi batterici nel sangue ^[67] e poiché i componenti del complemento hanno un ruolo anche nell'immunità adattativa ^[68], questo potrebbe contribuire alla **compromissione delle risposte neonatali** ^[69].
- I neutrofili neonatali mostrano **difetti qualitativi** nella ridotta espressione di integrina e selettina, di alcune proteine antimicrobiche e dell'induzione dell'ossidasi dei fagociti. Inoltre, i neonati sperimentano un **deficit quantitativo** di neutrofili durante le condizioni di stress. ^[88,90]

Risposte solide a determinati stimoli microbici, inclusi RNA virali a singolo filamento che attivano le cellule attraverso i TLR8, rappresentano eccezioni alla produzione generalmente compromessa delle citochine pro-infiammatorie e delle citochine Th1-polarizzanti. ^[75,100]

Il *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette – Guérin (BCG) è un vaccino somministrato alla nascita che può indurre una forte risposta di citochine che inducono la polarizzazione delle cellule Th1, inclusa l'espressione di IFN γ da parte delle cellule T CD4⁺ in risposta a un derivato della proteina purificata micobatterica (PPD) ^[130].

Questi esempi indicano che stimoli con determinate caratteristiche, inclusa la capacità di attivare in modo efficace determinati percorsi mediati dai TLR e / o il sistema del complemento, sono in grado di superare la tolleranza immunitaria del neonato e di indurre una robusta risposta Th1.

L'iporesponsività ai vaccini pediatrici

L'iporesponsività (tolleranza immunitaria) è definita come l'incapacità dell'individuo di sviluppare una risposta immunitaria dopo il richiamo della vaccinazione almeno uguale, o di grandezza maggiore, rispetto alla risposta che è stata indotta dopo la vaccinazione primaria.

L'iporesponsività può verificarsi quando la vaccinazione inizia molto presto nella vita ed è stata osservata, ad esempio, dopo la somministrazione del vaccino DTP, DTaP o DT ai neonati, **ma anche dopo dosi ripetute di vaccini coniugati con i polisaccaridi batterici (PS)**, in particolare contro il meningococco del sierogruppo C (MencC) **e altri vaccini coniugati con polisaccaridi e glicoconiugati** (es. anti-pneumococco, anti-Haemophilus influenzae b,) **indipendentemente dall'età in cui si effettuava la vaccinazione.**⁶

⁶ Curr Opin Infect Dis 24:190–195 (2011)

Neonatal immunization: where do we stand?

Wood N, Siegrist CA

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415741/>

Eur J Immunol 39:36–46 (2009)

Safety and efficacy of neonatal vaccination.

Demirjian A, Levy O

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2739303/>

J Pediatr 153:305–307 (2008)

Blame vaccine interference, not neonatal immunization, for suboptimal responses after neonatal diphtheria, tetanus, and acellular pertussis immunization.

Siegrist CA

[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(08\)00309-0/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(08)00309-0/fulltext)

J Comp Pathol 137(Suppl 1): (S4–S92007)

The challenges of vaccine responses in early life: selected examples.

Siegrist CA

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17559867/>

Nat Immunol 12:189–194 (2011)

Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines.

PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, King C, Levy O, Ramilo O, Siegrist CA

<https://www.nature.com/articles/ni0311-189>

Am. J. Public Health 49(5), 644–655 (1959).

Multiple antigen for immunization against poliomyelitis, diphtheria, pertussis, and tetanus. II. Response of infants and young children to primary immunization and eighteen-month booster. Barrett CD, Timm EA, Molner JG, Wilner BJ, Fahey MF, McLean IW.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1372843/pdf/amjphnation00321-0066.pdf>

J. Pediatr. 153(3), 327–332 (2008).

Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine.

Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3773719/>

J. Pediatr. 126(2), 198–205 (1995).

Effect of neonatal immunization with diphtheria and tetanus toxoids on antibody responses to Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines.

Lieberman JM, Greenberg DP, Wong VK et al.

[https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(95\)70545-7/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(95)70545-7/fulltext)

J. Infect. Dis. 201(10), 1570–1579 (2010).

Nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumoniae shortly before vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine causes serotype-specific hyporesponsiveness in early infancy

Dagan R, Givon-Lavi N, Greenberg D, Fritzell B, Siegrist CA.

<https://academic.oup.com/jid/article/201/10/1570/993471>

J Pediatr. Infect. Dis. 26(8), 716–722 (2007).

Reconsideration of the use of meningococcal polysaccharide vaccine.

Granoff DM, Pollard AJ

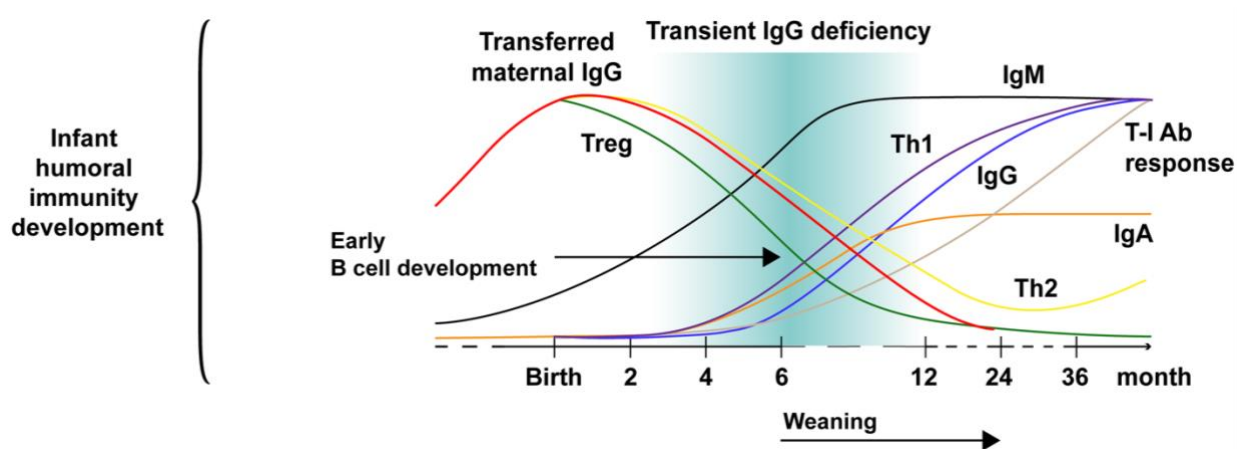
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848884/>

Expert Review of Vaccines, (2011) 10:3, 307–322, DOI: 10.1586/erv.11.8

Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines

Come già discusso, data la limitata esposizione agli antigeni nell'utero, i neonati dipendono in modo particolare dalla loro immunità innata per stimolare le risposte immunitarie adattative.

Le caratteristiche uniche dell'immunità innata del neonato sono quindi fondamentali per spiegare perché hanno risposte al vaccino non ottimali rispetto ai bambini più grandi.⁷



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5179050/pdf/ppat.1005997.pdf>⁸

Le curve rappresentano vari livelli di risposta delle cellule T e B nei neonati, con il limite superiore pari al 100% dei livelli degli adulti.

A scopo riassuntivo si ricorda che:

- Le **IgM** sono immunoglobuline prodotte al primo contatto con l'antigene; circolano solo nel sangue e proteggono quest'ultimo dalle malattie.
- Le **IgG** sono le immunoglobuline plasmatiche più numerose; vengono prodotte quando la concentrazione delle IgM inizia a calare e specialmente quando c'è in richiamo, cioè una risposta immunitaria di memoria per un secondo contatto con un antigene (estraneo all'organismo); si trovano sia nel sangue che negli spazi extravascolari e sono le uniche capaci di passare la barriera placentare; proteggono da batteri, virus e tossine
- Le **IgA** sono le immunoglobuline che difendono le mucose (respiratorie, digerenti, genito-urinarie) e che pertanto si trovano in tutte le secrezioni delle mucose.
- Le **IgE**, come le IgA, sono immunoglobuline che si trovano principalmente nelle secrezioni a livello delle mucose, specie del tratto respiratorio e gastrointestinale; hanno un ruolo nella difesa contro i parassiti. Sono poco rappresentate nel sangue, ma aumentano in caso di patologie allergiche o parassitarie.

Jan Poolman, Ray Borrow
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erv.11.8>

⁷ Semin Immunopathol. 2017 Nov;39(6):627-642. doi: 10.1007/s00281-017-0654-9
 Vaccine responses in newborns.
 Saso A, Kampmann B.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711983/>

⁸ PLoS Pathog. 2016 Dec 22;12(12): e1005997. doi: 10.1371/journal.ppat.1005997.
 The Impact of the Gut Microbiota on Humoral Immunity to Pathogens and Vaccination in Early Infancy.
 Nguyen QN, Himes JE, Martinez DR, Permar SR.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5179050/>

	Birth	6 months	1 year	2 years	3 years	4 years	5 years	5-15 years	Adult
Acidic mucins									
Microbiota composition									Changes again while aging
NK cells		> adult levels	> adult levels	> adult levels	> adult levels	> adult levels			
IgG									
IgM									
IgA									
Th1 mediated immunity									Decreases again while aging
T cell independent antibody response									

Tratta da <https://www.wageningenacademic.com/doi/pdf/10.3920/BM2010.0027> ⁹

Sviluppo del sistema immunitario. I neonati hanno una capacità limitata di avviare risposte immunitarie e le risposte immunitarie innate e adattive sono compromesse. La cinetica della maturazione del sistema immunitario varia a seconda dei diversi componenti (grigio scuro = immaturo; grigio chiaro = in via di sviluppo; bianco = livelli negli adulti).

Osservando le due figure sopra, si vede che il bambino, a partire dal sesto mese di vita intrauterina, comincia a produrre livelli relativamente bassi di immunoglobuline M (**IgM**), mentre al momento della nascita (a 9 mesi dal concepimento) nel sangue del bambino c'è un picco relativo agli **anticorpi materni**.

Il livello di questi anticorpi è molto elevato ed è formato quasi esclusivamente dalle immunoglobuline di tipo G (**IgG**).

Subito dopo la nascita, gli anticorpi materni calano progressivamente a partire dal terzo mese di vita extrauterina, mentre il livello di anticorpi IgG prodotti dal bambino, che ha inizio alla nascita e cresce lentamente nel tempo, è ancora relativamente basso.

Per quanto riguarda gli **anticorpi di tipo A**, dopo la nascita e per diversi mesi il loro livello rimane molto basso.

Ne segue che i neonati sono più soggetti alle malattie che colpiscono le mucose, perché le loro difese sono ancora carenti a causa di una scarsa produzione di IgA.

*È importante ricordare che nel neonato è presente una **ipogammaglobulinemia transitoria** che esordisce all'età di 3-6 mesi e dura solitamente 6-18 mesi.*

Essa è causata da un deficit transitorio di produzione di anticorpi per un fisiologico ritardo dell'inizio della sintesi anticorpale e può essere diagnosticata con un normale esame del sangue: le immunoglobuline totali risultano inferiori a 400 mg/dl.

*La finestra temporale in cui si ha l'ipogammaglobulinemia transitoria è detta anche "**finestra di vulnerabilità**" perché il neonato potrebbe essere esposto alle malattie infettive e soprattutto al rischio di complicazioni, senza un adeguato supporto da parte del sistema immunitario.*

In questo periodo qualsiasi aggressione al sistema immunitario da parte di sostanze tossiche (contaminanti ambientali, negli alimenti, farmaci, vaccini ect) e infettive materne durante la gestazione e post-natali può comportare ad un **aumento del rischio**

⁹ Benef Microbes 2010 Nov;1(4):367-82. doi: 10.3920/BM2010.0027.

Early Life: Gut Microbiota and Immune Development in Infancy

R Martin 1, A J Nauta, K Ben Amor, L M J Knippels, J Knol, J Garssen

<https://www.wageningenacademic.com/doi/pdf/10.3920/BM2010.0027>

di sviluppare successivamente malattie infettive croniche, cancro, allergia, autoimmunità e patologie dei sistemi neurologico, riproduttivo ed endocrino.¹⁰

La maggior parte delle risposte anticorpali, comprese quelle alle proteine batteriche, ai polisaccaridi batterici e ai vaccini coniugati polisaccaridi-proteine, dipendono dall'attività delle cellule T.

Tuttavia, le cellule B neonatali esprimono bassi livelli dei recettori che interagiscono con le cellule T, limitando la loro capacità di risposta¹¹.

Inoltre, bassi livelli del recettore per il frammento del complemento C3d (CD21) impediscono le risposte ai complessi del polisaccaride-complemento¹².

Insieme, queste caratteristiche portano a **risposte immunitarie umorali deboli** con una commutazione di classe immunoglobulinica incompleta¹³, sebbene vengano generate cellule B di memoria¹⁴.

Le cellule B di neonati e bambini di età inferiore a 2 mesi mostrano una **riduzione dell'ipermutazione somatica** rispetto agli adulti, limitando la maturità di affinità degli anticorpi¹⁵.

¹⁰ J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008;11(8):660-680. doi:10.1080/10937400802370923

Potential for early-life immune insult including developmental immunotoxicity in autism and autism spectrum disorders: focus on critical windows of immune vulnerability.

Dietert RR, Dietert JM.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18821424/>

Environ Health Perspect. 2000 Jun;108 Suppl 3(Suppl 3):483-90. doi: 10.1289/ehp.00108s3483

Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary

Dietert RR, Etzel RA, Chen D, Halonen M, Holladay SD, Jarabek AM, Landreth K, Peden DB, Pinkerton K, Smialowicz RJ, Zoetis T.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1637823/>

Cell. 2018;174(5):1051-1053. doi:10.1016/j.cell.2018.08.001

Neonate-omics: Charting the Unknown Immune Response in Early Life.

Jennewein MF, Butler AL, Alter G.

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2818%2930978-4>

Nat Rev Immunol. 2017 Jan;17(1):21-29. doi: 10.1038/nri.2016.125.

Human immune system variation.

Brodin P, Davis MM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328245/>

Front Immunol. 2017 Aug 11; 8: 11;8:957. doi: 10.3389/fimmu.2017.00957.

Postnatal Innate Immune Development: From Birth to Adulthood.

Georgountzou A, Papadopoulos NG.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554489/>

¹¹ Blood 2007, 110, 2948–2954. 10.1182/blood-2007-01-069245

Decreased expression of tumor necrosis factor family receptors involved in humoral immune responses in preterm neonates.

Kaur K, Chowdhury S, Greenspan NS, Schreiber JR

<https://ashpublications.org/blood/article/110/8/2948/24000/Decreased-expression-of-tumor-necrosis-factor>

¹² Infect. Immun. 1991; 59, 1839–1845.

Pneumococcal polysaccharides complexed with C3d bind to human B lymphocytes via complement receptor type 2.

Griffioen AW, Rijkers GT, Janssens-Korpela P, Zegers BJ

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC257924/pdf/iai00041-0263.pdf>

¹³ Clin Exp. Immunol. 2010, 160, 331–339. 10.1111/j.1365-2249.2010.04104.x

Antigen-dependent immunotherapy of non-obese diabetic mice with immature dendritic cells.

Haase C, Yu L, Eisenbarth G, Markholst H.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883103/>

¹⁴ J. Exp. Med. 2005. 201, 993–1005.

Complement receptors regulate differentiation of bone marrow plasma cell precursors expressing transcription factors Blimp-1 and XBP-1.

Gatto D, Pfister T, Jegerlehner A, Martin SW, Kopf M, Bachmann MF.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2213108/>

¹⁵ Clin. Exp. Immunol. 1998. 114, 33–39. 10.1046/j.1365-2249.1998.00694.x

Somatic mutation of immunoglobulin V_H6 genes in human infants.

Ridings J, Dinan L, Williams R, Robertson D, Zola H.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1905087/>

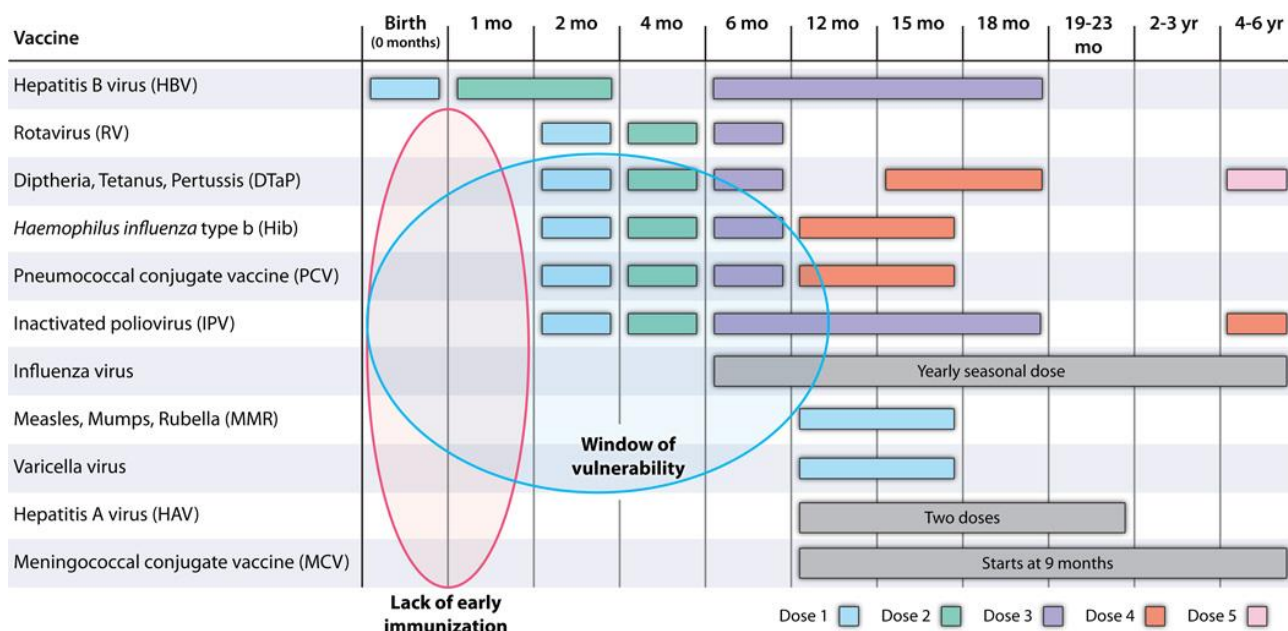
Infine, vi è un **fallimento delle cellule stromali del midollo osseo** in tenera età nel supportare la sopravvivenza plasmatica a lungo termine e la differenziazione delle plasmacellule, in modo tale che gli anticorpi IgG che si formano declinano rapidamente dopo l'immunizzazione, a differenza dei bambini e degli adulti ¹⁶.

Pertanto, l'efficienza del sistema immunitario adattativo nella risposta precoce agli antigeni dipendenti dalle cellule T è notevolmente ridotta nei neonati.

Questo comportamento fisiologico è particolarmente rilevante per i programmi di vaccinazione.

Insieme alla ridotta immunità innata, le risposte Th1 e anticorpali deboli spiegano ampiamente perché la mortalità neonatale può essere elevata in condizioni di maggiore esposizione ai patogeni.

Come si può osservare nel diagramma sottostante, gran parte delle vaccinazioni pediatriche vengono somministrate proprio durante questo intervallo di tempo, in cui il sistema immunitario non è in grado di reagire efficacemente agli stimoli antigenici vaccinali e come si vedrà in seguito è addirittura predisposto all'inibizione della risposta alla vaccinazione e al potenziale rischio di ADE post-vaccinale per l'eventuale presenza di anticorpi materni.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108897/> ¹⁷

¹⁶ J. Immunol. 2006. 176, 165–172. 10.4049/jimmunol.176.1.165
Reduced ability of neonatal and early-life bone marrow stromal cells to support plasmablast survival.
Pihlgren M, Friedli M, Tougne C, Rochat AF, Lambert PH, Siegrist CA.
<https://www.jimmunol.org/content/176/1/165.long>

¹⁷ Sci Transl Med. 2011 Jul 6;3(90):90ps27 doi: 10.1126/scitranslmed.3001880.
Development of newborn and infant vaccines
Sanchez-Schmitz G, Levy O.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4108897/>

I fattori materni che possono potenzialmente influenzare il risultato dell'immunizzazione neonatale (cioè la produzione di anticorpi vaccinali) sono di tre tipi:

- **trasferimento materno-fetale di anticorpi,**
- **trasferimento materno-fetale di organismi patogeni**
- **infezioni materne croniche.**¹⁸

Il **trasferimento di anticorpi materni dalla madre alla prole** può verificarsi durante la gravidanza (dal sangue materno attraverso il trasferimento transplacentare, mediato dai recettori FcR) ed entro 24 ore dalla nascita (dal colostro attraverso l'intestino tenue). In generale, la placenta pone una barriera che può, almeno parzialmente, controllare e ostacolare la trasmissione di sostanze nocive dalla madre al feto ed è necessaria la presenza di un meccanismo di trasporto specifico e attivo che trasferisca al feto gli anticorpi specifici contro i patogeni materni.

A questo proposito, come già accennato, **il recettore neonatale Fc (FcRn) espresso nei sincitotrofoblasti placentari svolge un ruolo chiave.**¹⁹

¹⁸ Front Immunol. 2020 Mar 31;11:555. doi: 10.3389/fimmu.2020.00555
Vertically Transferred Immunity in Neonates: Mothers, Mechanisms and Mediators.
Albrecht M, Arck PC.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136470/>

Front Immunol. 2014 Sep 16;5:446. doi: 10.3389/fimmu.2014.00446. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies.
Niewiesk S.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25278941/>

Vaccine 2015 Nov 25;33(47):6469-72. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.085.
Maternal Antibodies and Infant Immune Responses to Vaccines
Kathryn M Edwards 1
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15010634?via%3Dihub>

Cell Rep. 2019;28(7):1773-1784.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.07.047
Maternal Antibodies Inhibit Neonatal and Infant Responses to Vaccination by Shaping the Early-Life B Cell Repertoire within Germinal Centers.
Maria Vono et al
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124719309519>

Saso A, Kampmann B.
Vaccine responses in newborns.
Semin Immunopathol. 2017;39(6):627-642. doi:10.1007/s00281-017-0654-9
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711983/>

J Comp Pathol. 2007;137(Suppl 1):S27-S31. doi: 10.1016/j.jcpa.2007.04.008.
Immune responsiveness in the neonatal period.
Morein B, Blomqvist G, Hu K.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548093/>

Vaccine. 2003;21:3406-3412. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00342-6.
Mechanisms by which maternal antibodies influence infant vaccine responses: review of hypotheses and definition of main determinants.
Siegrist CA.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12850349/>

¹⁹ Front Immunol 2019 Jul 10;10:1540. doi: 10.3389/fimmu.2019.01540.
The Neonatal Fc Receptor (FcRn): A Misnomer?
Michal Pyzik 1, Kine M K Sand 1 2, Jonathan J Hubbard 1 3, Jan Terje Andersen 4 5, Inger Sandlie 2, Richard S Blumberg
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6636548/>

Kiskova T, Mytsko Y, Schepelmann M, et al. Expression of the neonatal Fc-receptor in placental-fetal endothelium and in cells of the placental immune system. Placenta. 2019;78:36-43. doi:10.1016/j.placenta.2019.02.012
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30955709/>

Front Immunol. 2019 Mar 19;10:464. doi: 10.3389/fimmu.2019.00464.
The Human FcγRII (CD32) Family of Leukocyte FcR in Health and Disease.
Anania JC, Chenoweth AM, Wines BD, Hogarth PM.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6433993/>

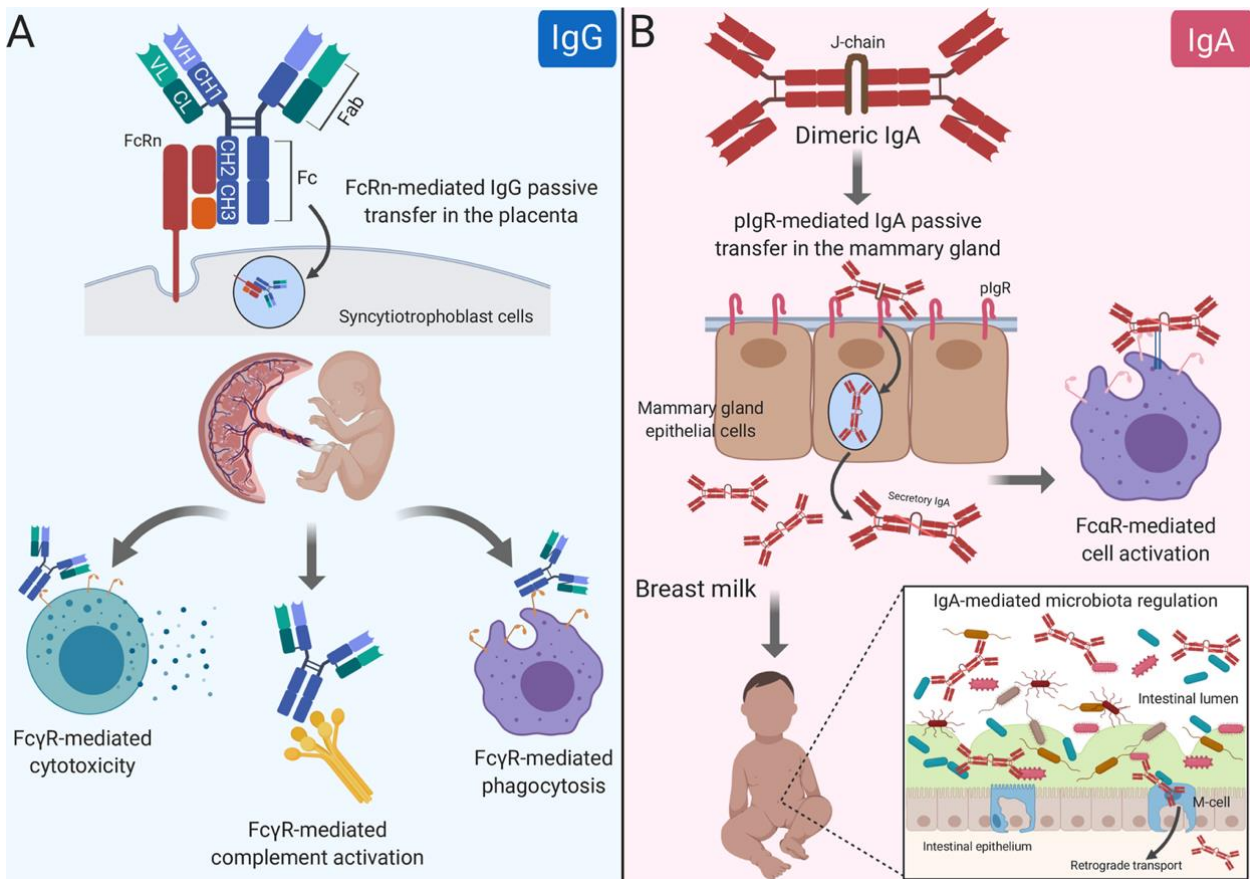
La stragrande maggioranza degli anticorpi materni è dell'isotipo IgG.

Questi anticorpi acquisiti passivamente entrano nel flusso sanguigno della prole e fungono da scudo protettivo in tutto il corpo allo stesso modo degli anticorpi prodotti attivamente.

A volte gli anticorpi IgA contenuti nel latte materno vengono anche chiamati anticorpi materni, tuttavia ci sono importanti differenze nell'azione degli anticorpi IgG e IgA trasferiti passivamente.

Dopo la nascita, gli anticorpi IgG sono presenti nel flusso sanguigno del neonato in quantità finita che diminuisce nel tempo e sono responsabili della soppressione delle risposte immunitarie indotte dal vaccino.

Al contrario, gli anticorpi IgA vengono continuamente forniti dalla madre attraverso il latte materno e proteggono il tratto gastrointestinale dagli agenti patogeni senza influire sulla risposta immunitaria.



Tratta da <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008303>

Trasferimento passivo degli anticorpi materni e attività funzionale nel neonato. (A) Il trasferimento passivo di IgG nella placenta influenza la citotossicità cellulare mediata da FcγR, fagocitosi e attivazione del complemento nel feto / neonato in via di sviluppo. (B) Il trasferimento passivo di IgA dalla ghiandola mammaria provoca rispettivamente l'attivazione delle cellule mediate da FcαR e IgA e la regolazione del microbiota, Fab, frammento legante l'antigene; Fc, frammento cristallizzabile; FcαR, recettore alfa Fc; FcRn, recettore Fc neonatale; FcγR, recettore gamma Fc; IgA, immunoglobulina A; IgG, immunoglobulina G; Catena a J, catena di giunzione; plgR, recettore delle immunoglobuline polimeriche.

Gli anticorpi materni sono molto efficaci nel proteggere neonati e bambini dalla maggior parte delle malattie infettive. L'esempio più eclatante è la **protezione dei bambini con agammaglobulinemia** (deficit nella produzione di anticorpi) contro l'infezione batterica fino ai 6 mesi.

Altri esempi documentati della capacità degli anticorpi materni di proteggere completamente o parzialmente dalle malattie infettive, riguardano l'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) e il virus dell'influenza ²⁰.

Nel tempo, i titoli degli anticorpi materni diminuiscono perché gli anticorpi vengono metabolizzati; nell'uomo, gli anticorpi materni diminuiscono entro un periodo di 6-12 mesi, ²¹ con una cinetica del declino correlata alla quantità di anticorpo materno presente nel neonato dopo la nascita, e titoli più elevati persistono per un periodo più lungo.

È questa fase di esaurimento degli anticorpi materni che presenta una **finestra di opportunità** per gli agenti patogeni di infettare il neonato. Tuttavia, anche titoli bassi e non protettivi di anticorpi materni sono ancora in grado di inibire la vaccinazione contro le malattie infettive dell'uomo e degli animali.

È interessante notare che negli studi svolti **tutti i tipi di vaccini (vaccini attenuati, inattivati, a subunità) sono risultati essere inibiti.** ²²

Table 1

Inhibition of seroconversion of human vaccines by maternal antibodies.

Infectious agent	Type of vaccine	Reference
Tetanus	Combination protein vaccine	(25)
Pneumococcus	Combination protein vaccine	(25, 26)
Hib	Combination protein vaccine	(25, 27)
Pertussis	Combination protein vaccine	(25)
	Acellular and whole-cell vaccine	(28)
Measles virus	Live-attenuated	(29–31)
Mumps virus	Live-attenuated	(32)
Hepatitis A virus	Inactivated virus	(33)
Hepatitis B virus	Protein vaccine	(34)
Rotavirus	Live-attenuated	(35)
Poliovirus	Inactivated virus	(36, 37)
	Live-attenuated vaccine	(38)
Influenza virus	Cold recombinant influenza and trivalent inactivated virus	(39)

²⁰ Medicine (Baltimore) (2006) 85:193–202. doi:10.1097/01.md.0000229482.27398.ad
X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients.
Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, Jones SM, Sullivan K, Burks AW, et al.
https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2006/07000/X_Linked_Agammaglobulinemia_Report_on_a_United.1.aspx

PLoS One (2009) 4:e8088. doi:10.1371/journal.pone.0008088
The level and duration of RSV-specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya.
Ochola R, Sande C, Fegan G, Scott PD, Medley GF, Cane PA, et al.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2779853/>

Clin Infect Dis (2010) 51:1355–61. doi:10.1086/657309
Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants
Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vazquez M
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106242/>

²¹ J Trop Pediatr (2003) 49:302–5. doi:10.1093/tropej/49.5.302
The duration of maternal measles antibodies in children
Kilic A, Altinkaynak S, Ertekin V, Inandi T.

²² Niewiesk S.
Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies.
Front Immunol. 2014;5:446. doi:10.3389/fimmu.2014.00446
<https://academic.oup.com/tropej/article/49/5/302/1690003>

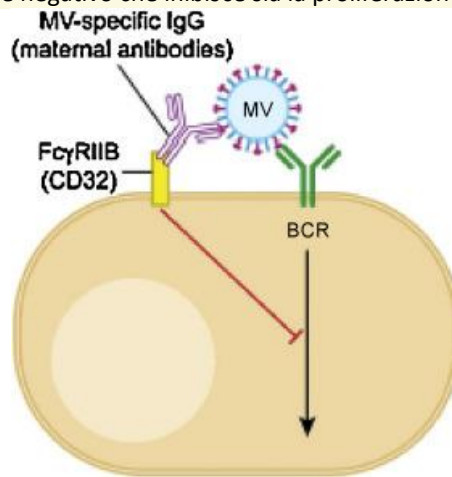
Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165321/>

Questa tabella indica una lista di esempi di studi che documentano l'inibizione o la riduzione della sieroconversione dopo l'immunizzazione di vaccini attenuati o inattivati. Jones et al. documentano un effetto inibitorio maggiore da parte degli anticorpi materni sui vaccini contro il tetano e il pneumococco rispetto ai vaccini contro l'Hib e la pertosse. Gran parte degli studi riportano che livelli più alti di anticorpi materni inibiscono lo sviluppo di anticorpi più severamente rispetto a titoli più bassi. Due studi indicano che un aumento della dose aiuta o migliora le risposte dopo l'immunizzazione in presenza degli anticorpi materni

Uno dei meccanismi più interessanti ipotizzati per il ruolo dell'anticorpo materno nell'inibizione delle risposte dei vaccini pediatrici è l'effettivo **blocco dell'attivazione delle cellule B da parte del legame crociato tra il recettore delle cellule B (BCR), che riconosce l'antigene vaccinale, e il recettore FcγRIIB *** che lega la molecola di IgG materno sulla superficie delle cellule B.

** Si ricorda nuovamente che le tre classi umane di FcγR comprendono FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) e FcγRIII (CD16). FcγRI è l'unico recettore ad alta affinità che può legarsi a molecole di IgG monomeriche. Tutti gli altri FcγR sono recettori a bassa affinità e quindi richiedono interazioni multiple per produrre un legame sufficientemente elevato di avidità da parte dei complessi immunitari IgG per trasdurre i segnali rilevanti. Di questi, FcγRIIIa e FcγRIIIc sono recettori attivanti, mentre FcγRIIb è l'unico FcγR inibitorio noto.²³*

Questo legame crociato provoca un segnale negativo che inibisce sia la proliferazione delle cellule B sia la secrezione di anticorpi.



Tratta da <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15010634?via%3Dihub#tbl0005>

Un esempio frequente riguarda il morbillo (MV). Quando le IgG materne specifiche si legano all'MV vaccinale, la regione costante delle IgG si lega al recettore per la regione costante (Fc) delle IgG (che è FcγRIIB) presente sulla membrana del linfocita B. FcγRIIB è l'unico recettore Fc delle cellule B e non si lega alle immunoglobuline IgM o IgA. Dopo la formazione del legame crociato tra BCR ed FcγRIIB, il segnale inibitorio che parte da FcγRIIB blocca l'attivazione di BCR, come mostrato dalla linea rossa.

In termini evolutivi, **questo meccanismo si è sviluppato per evitare una risposta iper-reattiva delle cellule B al fine di conservare le risorse.**

Se gli anticorpi IgG sono già presenti in un organismo dopo l'infezione o la vaccinazione della madre durante la gravidanza, non è necessario produrre più anticorpi.

In sostanza, gli anticorpi materni segnalano che non è necessario produrre più anticorpi.

Contrariamente alla produzione di anticorpi dopo una risposta immunitaria attiva, gli anticorpi materni trasferiti passivamente diminuiscono e il bambino rimane senza una risposta adeguata di cellule B e anticorpi, durante la finestra di vulnerabilità come visto sopra.

Si tenga presente che durante le primissime fasi della vita, FcRn media il trasferimento passivo di IgG dalla madre alla prole sia prima che dopo la nascita.

Come già visto, le IgG presenti nel latte vengono legate alla superficie apicale dell'epitelio intestinale.

²³ Immunol Rev. 2015 Nov;268(1):340-64. doi: 10.1111/imr.12367
Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections
Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Dinh LV, King NJ, Mahalingam S.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165974/>

I complessi FcRn-IgG risultanti vengono internalizzati nelle cellule dell'epitelio intestinale e le IgG vengono rilasciate da FcRn nei fluidi del sangue o dei tessuti.

Durante la vita FcRn contribuisce all'effettiva immunità umorale riciclando le IgG ed estendendo la loro emivita in circolo. Nell'adulto, FcRn regola la persistenza di IgG e albumina nel siero, nonché il movimento di IgG e qualsiasi carico legato, tra i diversi compartimenti del corpo, facilitando l'inizio efficiente delle risposte immunitarie verso gli agenti patogeni.

Pertanto, FcRn continua a svolgere il ruolo di sensore immunologico per tutta la vita adulta, in particolare in regioni come l'intestino che sono esposte a un gran numero di antigeni infettivi.²⁴

Immunopatologia materno-fetale

Anticorpi materni

Come già ampiamente discusso, gli anticorpi preesistenti possono facilitare le infezioni virali.

Nella Dengue, gli anticorpi non neutralizzanti indotti dall'infezione naturale con uno dei quattro virus della dengue (DENV) possono potenziare l'infezione con un virus diverso mediante il potenziamento intrinseco dipendente dall'anticorpo (iADE).

Inoltre, gli anticorpi non protettivi indotti dal virus respiratorio sinciziale (RSV) e del morbillo inattivati dalla formaldeide hanno dimostrato di provocare un peggioramento disastroso della malattia durante la successiva infezione naturale,²⁵

In quanto sono degli immunogeni che non riescono a stimolare i TLR4, e hanno portato al fallimento della maturazione dell'affinità.

Gli anticorpi a bassa avidità, non neutralizzanti ma in grado di fissarsi al complemento, indotti dalla somministrazione dei vaccini inattivati, sono stati in grado di produrre complessi immunitari patologici in seguito ad infezioni virali del tratto respiratorio.

Questi anticorpi erano responsabili della patogenesi del potenziamento della malattia, in quanto non riuscivano a neutralizzare l'RSV e ne favorivano la replicazione. L'inattivazione di RSV con metodi diversi dall'uso di formaldeide ha ugualmente sensibilizzato gli animali da esperimento al potenziamento della malattia²⁶, a conferma del fatto che **questo meccanismo dipende dal legame del complesso virus-anticorpi al recettore FcRI dei macrofagi e non dalla modalità con cui sono preparati i vaccini.**

²⁴ Semin Immunopathol. 2009 Jul;31(2):223-36. doi: 10.1007/s00281-009-0160-9.

Immune and non-immune functions of the (not so) neonatal Fc receptor, FcRn.

Baker K, Qiao SW, Kuo T, Kobayashi K, Yoshida M, Lencer WI, Blumberg RS.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898171/>

<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000104870-FCGRT>

J Biol Chem. 2014 Mar 14;289(11):7812-24. doi: 10.1074/jbc.M113.537563.

Structural insights into neonatal Fc receptor-based recycling mechanisms.

Oganesyan V, Damschroder MM, Cook KE, Li Q, Gao C, Wu H, Dall'Acqua WF.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953293/>

J Exp Med. 1994 Dec 1;180(6):2377-81. doi: 10.1084/jem.180.6.2377.

A major histocompatibility complex class I-like Fc receptor cloned from human placenta: possible role in transfer of immunoglobulin G from mother to fetus.

Story CM, Mikulska JE, Simister NE.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2191771/>

Eur J Immunogenet 2000 Aug;27(4):231-40. doi: 10.1046/j.1365-2370.2000.00225.x.

Cloning and Analysis of the Gene Encoding the Human Neonatal Fc Receptor

J E Mikulska 1, L Pablo, J Canel, N E Simister

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10998088/>

²⁵ JAMA 202;1075-1080. 1967.

Altered reactivity to measles virus. Atypical measles in children previously immunized with inactivated measles virus vaccines

Fulginiti, F. A., J. J. Eller, A. W. Downie, and C. H. Kempe

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6072745/>

Am. J. Epidemiol. 89:422-434. 1969

Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine.

Kim, H. W., J. G. Canchola, C. D. Brandt, G. Pyles, K. Chanock, K. Jensen, and R. H. Parrott. .

<https://academic.oup.com/aje/article-abstract/89/4/422/198849?redirectedFrom=fulltext>

²⁶ Clinical and Vaccine Immunology Nov 2010, 17 (12) 1829-1835; DOI: 10.1128/CVI.00316-10

How Innate Immune Mechanisms Contribute to Antibody-Enhanced Viral Infections

Sukathida Ubol, Scott B. Halstead

Gli anticorpi non neutralizzanti materni possono essere sia di **origine naturale** (cioè provenienti da infezioni contratte in maniera naturale prima della gravidanza dalla madre), che di **origine vaccinale** se la madre è stata vaccinata in gravidanza, e **sono stati implicati nell'ADE che si verifica nei bambini di età inferiore a 1 anno nati da madri immuni e che sono esposti ad infezioni da un secondo sierotipo**.²⁷

*Oltre ai meccanismi sopraesposti riguardo la funzionalità del sistema immunitario del neonato, va tenuto presente che le cellule dell'immunità innata e altre cellule non immunitarie sono già in grado di rispondere ad una reinfezione per l'acquisizione di una memoria non specifica definita **trained immunity o memoria dell'immunità innata**; le caratteristiche positive della memoria dell'immunità innata includono una maggiore capacità di rispondere alle infezioni secondarie.*

Lo stato di attivazione dell'immunità innata diminuisce rapidamente dopo che l'infezione è stata risolta, però spesso non ritorna ai livelli basali dopo l'infezione, ma rimane potenziata attraverso effetti di riprogrammazione a medio e lungo termine.

La trained immunity può essere considerata l'opposto della tolleranza immunitaria, lo stato in cui l'immunità innata viene soppressa durante e dopo infezioni gravi come la sepsi.

Un effetto deleterio della trained immunity è la permanenza di uno stato iperinflammatorio cronico e il rischio di autoimmunità, mentre quello della tolleranza immunitaria è un aumento del rischio di complicazioni da malattie infettive. ²⁸

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3008185/>

²⁷ PLoS Pathog. 2019 Apr 22;15(4):e1007721. doi: 10.1371/journal.ppat.1007721
Detection of post-vaccination enhanced dengue virus infection in macaques: An improved model for early assessment of dengue vaccines.
Borges MB, Marchevsky et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497418/>

Virology. 2016 Apr;491:79-88. doi: 10.1016/j.virol.2016.01.015.
Heterologous challenge in the presence of maternally-derived antibodies results in vaccine-associated enhanced respiratory disease in weaned piglets.
Rajao DS, Sandbulte MR, Gauger PC, Kitikoon P, Platt R, Roth JA, Perez DR, Loving CL, Vincent AL.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4825855/>

²⁸ Front Microbiol. 2019 Jan 14;9:3225. doi: 10.3389/fmicb.2018.03225.
Trained Immunity Carried by Non-immune Cells.
Hamada A1, Torre C1, Drancourt M1, Ghigo E1.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6340064/>

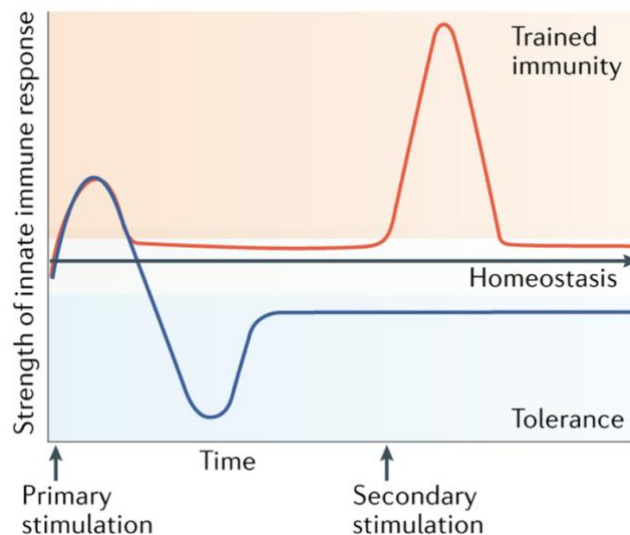
Neonatology. 2014;105(2):136-41. doi: 10.1159/000356035.
A prime time for trained immunity: innate immune memory in newborns and infants.
Levy O1, Wynn JL.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3946366/>

Nat Rev Immunol. 2020 Mar 4. doi: 10.1038/s41577-020-0285-6.
Defining trained immunity and its role in health and disease.
Netea MG et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186935/>

Hajishengallis G, Li X, Mitroulis I, Chavakis T.
Trained Innate Immunity and Its Implications for Mucosal Immunity and Inflammation.
Adv Exp Med Biol. 2019;1197:11-26. doi:10.1007/978-3-030-28524-1_2
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986364/>

Netea MG, et al.
Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease.
Science. 2016;352(6284):aaf1098. doi:10.1126/science.aaf1098
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5087274/>

Netea MG.
Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence.
Eur J Clin Invest. 2013;43(8):881-884. doi:10.1111/eci.12132
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12132>



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7186935/>

memoria dell'immunità innata e tolleranza: due programmi funzionali opposti di immunità innata.

Infezioni o fattori scatenanti sterili nei tessuti inducono infiammazione e l'attivazione dei meccanismi del sistema immunitario. In concomitanza con una risposta proinfiammatoria, vengono indotti meccanismi antinfiammatori per prevenire il potenziamento dell'infiammazione e il danno ai tessuti e per limitare la risposta infiammatoria nel tempo. La training immunity comporta una riprogrammazione epigenetica e metabolica delle cellule immunitarie innate, consentendo risposte delle cellule immunitarie innate adattate qualitativamente e quantitativamente alla successiva stimolazione eterologa. Le risposte errate alla training immunity possono contribuire alla progressione della malattia, causando uno stato iperinfiammatorio cronico, in contrapposizione allo stato persistente di tolleranza immunologica, un meccanismo che smorza la risposta infiammatoria dell'ospite per mantenere l'omeostasi e prevenire danni ai tessuti e insufficienza d'organo, con il conseguente rischio di infezioni secondarie e altre malattie correlate alla ridotta attività del sistema immunitario.

Man mano che il bambino cresce, anche il repertorio immunitario è modellato da infezioni intercorrenti e vaccinazioni.

Le infezioni patogene possono essere sintomatiche, però per molti virus, come l'influenza, l'infezione può essere subclinica, ma comunque sufficiente per stimolare o aumentare le risposte immunitarie.

In generale, la protezione offerta dalla risposta immunitaria, sia dagli anticorpi che dalle cellule T, è molto potente.

La maggior parte delle infezioni infantili si verificano solo una volta e la protezione è permanente.

È interessante notare che una madre è in grado di trasferire sufficienti anticorpi per proteggere il suo bambino quando è stata infettata anche 20-30 anni prima.

La trasmissione della protezione anticorpale protettiva da una madre al figlio è estremamente importante, soprattutto in ambienti in cui il 15% o più dei neonati e bambini muoiono per infezione.²⁹

²⁹ Nat Rev Immunol. 2007;7(5):379-390. doi:10.1038/nri2075.

Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates.

Levy O

<https://www.nature.com/articles/nri2075>

Nat Med 2019 Apr;25(4):591-596. doi: 10.1038/s41591-019-0392-8.

The Repertoire of Maternal Anti-Viral Antibodies in Human Newborns

Christian Pou et al

<https://www.nature.com/articles/s41591-019-0392-8>

Am J Reprod Immunol. 2018 Sep;80(3):e12972. doi: 10.1111/aji.12972.

Expression of FcRn receptor in placental tissue and its relationship with IgG levels in term and preterm newborns.

Lozano NA, Lozano A, Marini V, Saranz RJ, Blumberg RS, Baker K, Agresta MF, Ponzio MF.

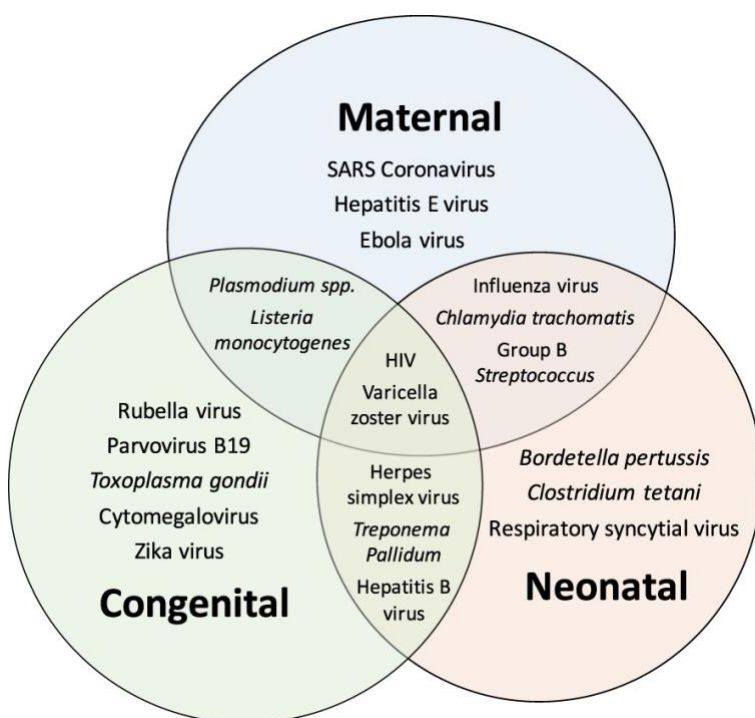
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6153031/>

Paradossalmente, una madre che ha evitato una pericolosa infezione infantile può effettivamente mettere a rischio il figlio non essendo in grado di trasferire specifici anticorpi protettivi.

Le vaccinazioni di massa hanno notevolmente ridotto la trasmissione di anticorpi protettivi e hanno creato una finestra di vulnerabilità molto più ampia nei neonati; tale fenomeno innaturale, creato dall'uomo, può essere considerato di fatto una reazione avversa da vaccino molto grave, le cui conseguenze nei paesi industrializzati possono essere mitigate dal fatto che le malattie infettive sono un fattore di rischio trascurabile rispetto ad altre patologie, ma possono avere un impatto di grande rilievo nei paesi in via di sviluppo in cui invece la mortalità infantile per malattie infettive è ancora molto alta.³⁰

Sulla base di questa evidenza, cioè che le madri non forniscono più un'adeguata protezione nei primi mesi di vita del neonato attraverso la trasmissione materno-fetale di anticorpi, sono state introdotte le **vaccinazioni in gravidanza** partendo dall'assunto, non vero da quanto si è discusso finora, che gli anticorpi vaccinali trasmessi dalla madre siano protettivi per il neonato e che la vaccinazione riduca il rischio nella madre di contrarre la malattia.

Nella figura seguente è riportata una descrizione delle malattie infettive che possono causare complicazioni nella madre, nel feto o nel neonato e gli obiettivi teorici e le tempistiche delle vaccinazioni



Pathogen Category	Goal of Vaccination	Optimal Timing of Vaccination
Maternal	Prevent maternal infection/disease	PRIOR to or DURING pregnancy
Congenital	Prevent fetal infection/disease	PRIOR to pregnancy
Neonatal	Prevent neonatal infection/disease	DURING pregnancy

Tratta da <https://www.nature.com/articles/s41541-017-0042-4/figures/1>³¹

Microbi infettivi che causano complicazioni materne, congenite o postnatali. I microbi infettivi sono classificati in base al meccanismo di trasmissione e della malattia, e della popolazione a maggior rischio di esiti gravi durante o dopo la gravidanza. L'infezione da alcuni patogeni (ad es. Coronavirus SARS, virus dell'epatite E e virus Ebola) durante la gravidanza causa malattie gravi nelle donne incinta, ma non viene trasmessa alla prole. Altri microbi infettivi (ad es. Toxoplasma gondii, virus della rosolia, parvovirus B19, citomegalovirus e virus Zika) infettano e causano malattie lievi o asintomatiche nelle donne in gravidanza, ma possono essere trasmessi verticalmente al feto e causare complicanze congenite. Un'altra categoria di microbi (ad es. Bordetella pertussis, Clostridium tetani e virus respiratorio sinciziale) rappresenta il rischio maggiore per i neonati dopo la nascita. Molti microbi infettivi (ad es. Listeria monocytogenes, Plasmodium spp., HIV, VZV, virus influenzali, Chlamydia

³⁰ https://www.who.int/gho/child_health/mortality/neonatal_infant_text/en/

https://en.wikipedia.org/wiki/Infant_mortality

³¹ npj Vaccines 3, 6 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41541-017-0042-4>
Pregnancy and infection: using disease pathogenesis to inform vaccine strategy.
Vermillion, M.S., Klein, S.L.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794984/>

trachomatis, GBS, Treponema pallidum e herpes virus) possono causare sindromi sovrapposte a seconda del momento dell'infezione durante la gravidanza.

In gravidanza al momento dell'impianto, una risposta infiammatoria locale crea il sito placentare stabile.

Gli stati immunologici materni poi si adattano e cambiano attivamente con la crescita e lo sviluppo del feto in diverse fasi gestazionali:

- **da uno stato pro-infiammatorio** (benefico per l'impianto e la placentazione dell'embrione) **nel primo trimestre**
- **uno stato anti-infiammatorio** (utile per la crescita fetale) **nel secondo trimestre,**
- **e infine raggiungendo un secondo stato pro-infiammatorio** (preparatorio per l'inizio del parto) **nel terzo trimestre.** ³²

Recentemente, è stato suggerito che durante la gravidanza a termine gli eventi immunologici nel sangue periferico procedano secondo una tempistica precisa, chiamata "orologio immunitario". ³³

Sulla base della conoscenza che le donne in gravidanza nel loro primo e terzo trimestre presentano uno stato pro-infiammatorio, va tenuto presente che la tempesta di citochine indotta dalle infezioni (come il COVID-19 ³⁴) e dalle vaccinazioni ³⁵ **può potenziare ulteriormente lo stato infiammatorio** con conseguenze molto gravi sia nella madre che nel feto ³⁶, e successivamente nel neonato ³⁷.

Vi sono inoltre evidenze che la madre modifica l'equilibrio delle risposte delle sue cellule T in Th2 piuttosto che in Th1. ³⁸

³² Mor G, Aldo P, Alvero AB.

The unique immunological and microbial aspects of pregnancy.
Nat Rev Immunol. 2017;17(8):469-482. doi:10.1038/nri.2017.64
<https://www.nature.com/articles/nri.2017.64>

³³ Aghaeepour N, et al.

An immune clock of human pregnancy.
Sci Immunol. 2017;2(15):eaan2946. doi:10.1126/sciimmunol.aan2946
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5701281/>

³⁴ Liu H, Wang LL, Zhao SJ, Kwak-Kim J, Mor G, Liao AH.

Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint.
J Reprod Immunol. 2020;139:103122. doi:10.1016/j.jri.2020.103122
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156163/>

³⁵ Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F.

The how's and what's of vaccine reactogenicity.
NPJ Vaccines. 2019;4:39. doi:10.1038/s41541-019-0132-6
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6760227/>

³⁶ Garcia-Flores V, et al.

Inflammation-Induced Adverse Pregnancy and Neonatal Outcomes Can Be Improved by the Immunomodulatory Peptide Exendin-4.
Front Immunol. 2018;9:1291. doi:10.3389/fimmu.2018.01291
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6015905/>

³⁷ Schepanski S, Buss C, Hanganu-Opatz IL, Arck PC.

Prenatal Immune and Endocrine Modulators of Offspring's Brain Development and Cognitive Functions Later in Life.
Front Immunol. 2018;9:2186. doi:10.3389/fimmu.2018.02186
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6168638/>

³⁸ Am J Reprod Immunol. 2010 Jun; 63(6):425-33. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x

The immune system in pregnancy: a unique complexity.
Mor G, Cardenas I
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3025805/>

Annu Rev Immunol. 2013;31:387-411. doi:10.1146/annurev-immunol-032712-100003

Immunology of the maternal-fetal interface.

Erlebacher A.
<https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-immunol-032712-100003>

Pertanto, le donne in gravidanza possono mostrare remissioni di malattie autoimmuni, ma diventano più suscettibili alle gravi complicanze dell'influenza e altre infezioni,³⁹ e per la stessa ragione, la risposta sierologica ai vaccini (es. vaccino antinfluenzale inattivato⁴⁰) è particolarmente ridotta.

Questa modulazione immunitaria, necessaria per il benessere del feto, a volte può essere particolarmente dannosa per la madre.

*Vaccinazioni in gravidanza e durante il puerperio:*⁴¹

Vaccinazioni in gravidanza		
Raccomandate	dTpa	Terzo trimestre di gravidanza, idealmente intorno alla 28esima settimana, e ad ogni gravidanza, indipendentemente dall'anamnesi positiva per malattia o pregressa vaccinazione
	influenza inattivato	Donne che all'inizio o nel corso della stagione epidemica dell'influenza si trovino nel secondo o terzo trimestre di gravidanza
Controindicate	Vaccini vivi attenuati (MPR, Varicella, zoster), BCG ¹ , encefalite giapponese ²	Vaccini MPR, Varicella, zoster se somministrati non comportano indicazioni all'interruzione volontaria di gravidanza.
Non raccomandate per dati non disponibili	HPV, Tifo orale (se necessario, preferire la formulazione a subunità iniettabile), pneumococco	Se somministrate non comportano indicazioni all'interruzione volontaria di gravidanza.
Possibili se beneficio maggiore del rischio	Epatite A, epatite B, IPV ³ , meningococco, TBE ⁴ , rabbia, colera, febbre gialla ⁵	Se somministrate non comportano indicazioni all'interruzione volontaria di gravidanza.
Vaccinazioni nel puerperio		
Raccomandate	MPR e varicella	Se la donna non è stata vaccinata e se anamnesticamente negativa anche solo a una delle malattie elencate
	dTpa	Se la donna non è stata vaccinata durante la gravidanza. In tale evenienza è altresì opportuna la vaccinazione dei contatti stretti.

Nat Immunol. 2004;5(3):266-271. doi:10.1038/ni1037
Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus.
Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG.
<https://www.nature.com/articles/ni1037>

J Clin Invest. 2014;124(5):1872-1879. doi:10.1172/JCI68107
Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface
Moffett A, Colucci F.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4001528/>

³⁹ Semin. Immunopathol. 2007. 29, 185–191. 10.1007/s00281-007-0072-5
The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy
Ostensen M, Villiger PM.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17621703/>

Influenza Other Respir. Viruses 2013. 7, 1033–1039. 10.1111/irv.12055
Influenza in pregnancy.
Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3582707/>

⁴⁰ PLoS One. 2013;8(4):e56700. doi:10.1371/journal.pone.0056700
Altered response to A(H1N1)pnd09 vaccination in pregnant women: a single blinded randomized controlled trial.
Bischoff AL et al.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3630160/>

J Infect Dis. 2012;206(11):1670-1673. doi:10.1093/infdis/jis592
Pregnancy modifies the antibody response to trivalent influenza immunization.
Schlaudecker EP, McNeal MM, Dodd CN, Ranz JB, Steinhoff MC.
<https://academic.oup.com/jid/article/206/11/1670/897117>

⁴¹ Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza – ERRATA CORRIGE
<http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2018&codLeg=66751&parte=1%20&serie=null>

Come si può notare, il vaccino DTaP e antinfluenzale vengono proposti al terzo mese di gravidanza, mentre MRPV e DTaP nel puerperio.

I rischi per il feto e il nascituro e per la madre sono stati discussi sopra nel dettaglio e sono legati al potenziamento della malattia in caso di infezione postvaccinale e di reazioni avverse alla risposta infiammatoria da tempesta di citochine indotta dai vaccini.

Microbiota e sistema immunitario in gravidanza e nel neonato

È importante ricordare che molti dei batteri che colonizzano l'intestino e altri siti della mucosa sono essenziali per una vita sana, in quanto intervengono nella digestione del cibo, l'assimilazione di nutrienti vitali e hanno un notevole impatto anche sullo sviluppo del sistema immunitario.⁴²

Nell'intestino risiedono circa il 20% di tutti i linfociti,⁴³ che monitorano le fonti potenzialmente pericolose d'infezione.

⁴² J Dev Orig Health Dis. 2018;9(6):590-597. doi:10.1017/S2040174418000119

The developing gut microbiota and its consequences for health.

Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S.

<https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-developmental-origins-of-health-and-disease/article/developing-gut-microbiota-and-its-consequences-for-health/2B7BC1C8128692852F42DBC883A9462/core-reader>

Front Microbiol. 2020 Apr 3;11:439. doi: 10.3389/fmicb.2020.00439.

Evolution of the Gut Microbiome in Early Childhood: A Cross-Sectional Study of Chinese Children.

Niu J, Xu L, Qian Y, Sun Z, Yu D, Huang J, Zhou X, Wang Y, Zhang T, Ren R, Li Z, Yu J, Gao X.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169428/>

Ital J Pediatr. 2020 Feb 5;46(1):16. doi: 10.1186/s13052-020-0781-0.

The infant gut microbiome as a microbial organ influencing host well-being.

Turrone F, Milani C, Duranti S, Lugli GA, Bernasconi S, Margolles A, Di Pierro F, van Sinderen D, Ventura M.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7003403/>

Nat Rev Immunol. 2009 May; 9(5):313-23. doi: 10.1038/nri2515.

The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease.

Round JL, Mazmanian SK

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4095778/>

Lin L, Zhang J.

Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases.

BMC Immunol. 2017 Jan 6;18(1):2. doi: 10.1186/s12865-016-0187-3.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5219689/>

Pan WH, Sommer F, et al

Exposure to the gut microbiota drives distinct methylome and transcriptome changes in intestinal epithelial cells during postnatal development. Genome Med.

2018 Apr 13;10(1):27. doi: 10.1186/s13073-018-0534-5.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5899322/>

Rooks MG, Garrett WS.

Gut microbiota, metabolites and host immunity.

Nat Rev Immunol. 2016 May 27;16(6):341-52. doi: 10.1038/nri.2016.42.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541232/>

Microbiol Mol Biol Rev. 2017 Nov 8;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.

The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota.

Milani C, et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>

Mil Med Res. 2017 Apr 27;4:14. doi: 10.1186/s40779-017-0122-9.

Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system.

Shi N, Li N, Duan X, Niu H.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408367/>

Gerontology. 2018;64(6):513-520. doi: 10.1159/000490615

The Gut Microbiota and Healthy Aging: A Mini-Review.

Kim S, Jazwinski SM

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191326/>

⁴³ Trends Immunol. 2007 Dec; 28(12):514-8.

I batteri intestinali influenzano lo sviluppo delle cellule Th17, cellule Treg e delle cellule T della memoria.⁴⁴

Una parte fondamentale dell'effetto barriera contro gli antigeni estranei viene svolto dal **tessuto linfoide associato all'intestino (GALT)**, costituito prevalentemente da linfociti T, che costituiscono circa un sesto delle cellule dei villi, da linfociti B, cellule dendritiche e plasmacellule (secernenti prevalentemente **Ig A**) presenti nel connettivo della lamina propria e da follicoli linfatici isolati (più frequenti nel colon) o aggregati (**placche del Peyer**, nell'ileo).⁴⁵

Do most lymphocytes in humans really reside in the gut?

Ganusov VV, De Boer RJ

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17964854/>

Clin Immunol. 2015 Aug;159(2):122-127. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.014.

Immune-microbiota interactions in health and disease.

Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943041/>

Front Immunol. 2020 Apr 3;11:575. doi: 10.3389/fimmu.2020.00575.

Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract.

Zhou B, Yuan Y, Zhang S, Guo C, Li X, Li G, Xiong W, Zeng Z.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147503/>

⁴⁴ Nature. 2014 Jun 5;510(7503):152-6. doi: 10.1038/nature13279.

Focused specificity of intestinal TH17 cells towards commensal bacterial antigens.

Yang Y et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4128479/>

Cell. 2009 Oct 30;139(3):485-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033.

Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria.

Ivanov II et al

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2796826/>

J Exp Med. 2014 Jun 30;211(7):1273-80. doi: 10.1084/jem.20130555.

Proteome-wide analysis of HIV-specific naive and memory CD4(+) T cells in unexposed blood donors.

Campion SL, Brodie TM, Fischer W, Korber BT, Rossetti A, Goonetilleke N, McMichael AJ, Sallusto F.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076590/>

J Autoimmun. 2010 May;34(3):J220-5. doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.007.

Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota.

Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3155383/>

Immunity. 2013 Feb 21;38(2):373-83. doi: 10.1016/j.immuni.2012.10.021.

Virus-specific CD4(+) memory-phenotype T cells are abundant in unexposed adults.

Su LF, Kidd BA, Han A, Kotzin JJ, Davis MM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626102/>

Med Sci (Basel). 2018 Jul 17;6(3):56. doi: 10.3390/medsci6030056.

Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate.

Dzidic M, Boix-Amorós A, Selma-Royo M, Mira A, Collado MC.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163169/>

Clin Dev Immunol. 2013;2013:270301. doi: 10.1155/2013/270301.

Neonatal immune adaptation of the gut and its role during infections.

Tourneur E, Chassin C.

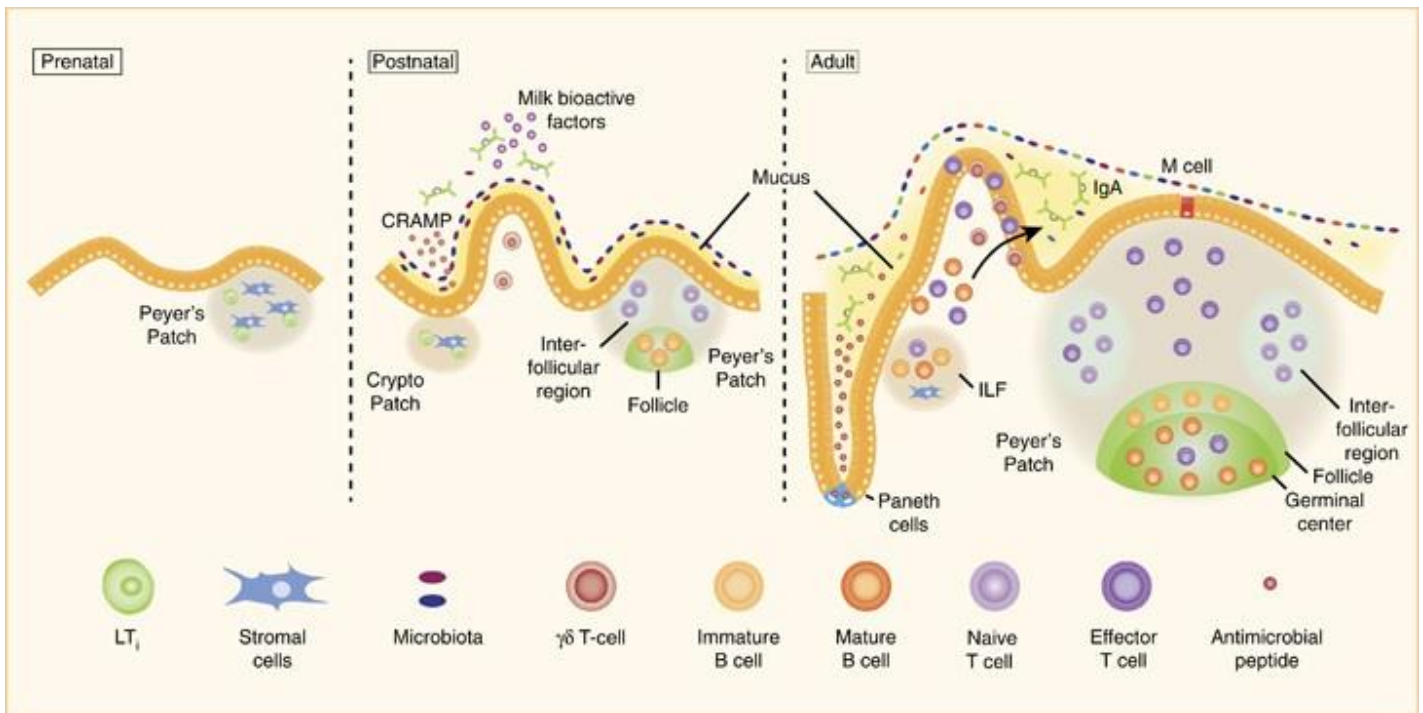
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659470/>

⁴⁵ Torow N, Marsland BJ, Hornef MW, Gollwitzer ES.

Neonatal mucosal immunology.

Mucosal Immunol. 2017;10(1):5-17. doi:10.1038/mi.2016.81

<https://www.nature.com/articles/mi201681>



Tratta da <https://www.nature.com/articles/mi201681>

Sviluppo del sistema immunitario della mucosa intestinale

Prima della nascita, le placche di Peyer si sviluppano attraverso uno scambio tra l'induttore del tessuto linfoide (LTi) e le cellule dello stroma all'interno dell'ambiente sterile dell'utero. La mucosa dell'intestino tenue è popolata dall'onda fetale dei linfociti T $\gamma\delta$. Alla nascita, l'architettura del tessuto intestinale murino è immatura e subisce numerosi cambiamenti dello sviluppo fino a raggiungere lo stato adulto. La mucosa neonatale è caratterizzata da una mancanza di cripte e cellule di Paneth che risiedono nella cripta, una delle principali fonti di sostanze antimicrobiche nel tessuto adulto.

Gli enterociti neonatali, tuttavia, esprimono il peptide antimicrobico correlato alla catelicidina (CRAMP). La nascita inizia la colonizzazione della mucosa intestinale e la densità microbica nel neonato raggiunge rapidamente i livelli di plateau. Il microbiota neonatale è dominato da lattobacilli, streptococchi e bifidobatteri, mentre le specie del batterioidetes phylum diventano prevalenti solo negli adulti. La diversità microbica nell'intestino postnatale è ridotta di circa 3 volte rispetto alla situazione adulta. Nonostante la presenza di cellule caliciformi, l'espressione delle mucine muc2, muc3 e muc5ac è ridotta nel neonato con conseguente strato di muco più sottile. $\alpha\beta$ T (compresi i linfociti T regolatori derivati dal timo (tTregs) e i linfociti B iniziano a popolare l'intestino poco dopo la nascita, tuttavia, mostrano un discreto profilo di residenza solo nelle placche di Peyer e rimangono naïve per tutta la fase neonatale. La presenza di centri germinali e linfociti attivati è nota nelle placche di Peyer. La maturazione delle cellule M, che sono le principali vie di assorbimento dell'antigene nell'adulto, si verifica anche dopo la seconda settimana di vita. I siti effettori della lamina propria e del compartimento intraepiteliale sono popolati solo da linfociti dopo lo svezzamento. Dopo la nascita si nota la formazione di criptopatch e la loro ulteriore maturazione in follicoli linfoide isolati (ILF) dipende dalla presenza di un microbiota. Durante la fase postnatale, molti fattori bioattivi sono forniti dal latte materno comprese le citochine, fattori di crescita, nonché immunoglobulina secretoria A (SIgA). La SIgA endogena viene prodotta solo dalle plasmacellule e nel tessuto mucoso adulto.

Alla nascita, quasi tutte le cellule T presentano la glicoproteina CD45RA, tipica delle cellule T naïve che non hanno mai incontrato antigeni estranei.

Durante l'infanzia le cellule Th17 e Th2 aumentano gradualmente fino ad uguagliare il numero delle cellule T naïve.⁴⁶

Sebbene alcune delle cellule T della memoria possono essere stimulate da infezioni con agenti patogeni specifici e dalle vaccinazioni, molte vengono stimulate dal microbioma, non solo nell'intestino ma anche a livello del tratto respiratorio e della pelle.

⁴⁶ J Allergy Clin Immunol. 2003;112(5):973-980. doi:10.1016/j.jaci.2003.07.003

Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study
Shearer WT et al

[https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(03\)02030-X/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(03)02030-X/fulltext)

Queste cellule T della memoria sono in grado di rispondere ad infezioni successive attraverso reazioni crociate anche per patogeni che la persona non ha mai incontrato.⁴⁷

È importante tenere presente che durante la gravidanza avvengono importanti cambiamenti nei microbiomi materni. La traslocazione di batteri dai microbiomi orali e intestinali materni durante la gravidanza, oltre all'ascensione dei batteri dal microbioma vaginale, può spiegare la presenza di batteri non patogeni in posizioni intrauterine.

I batteri di origine materna rilevati nel meconio neonatale suggeriscono il trasferimento prenatale dei batteri dalla madre al bambino.

I meccanismi proposti per il trasferimento materno di batteri al feto in utero sono i seguenti:

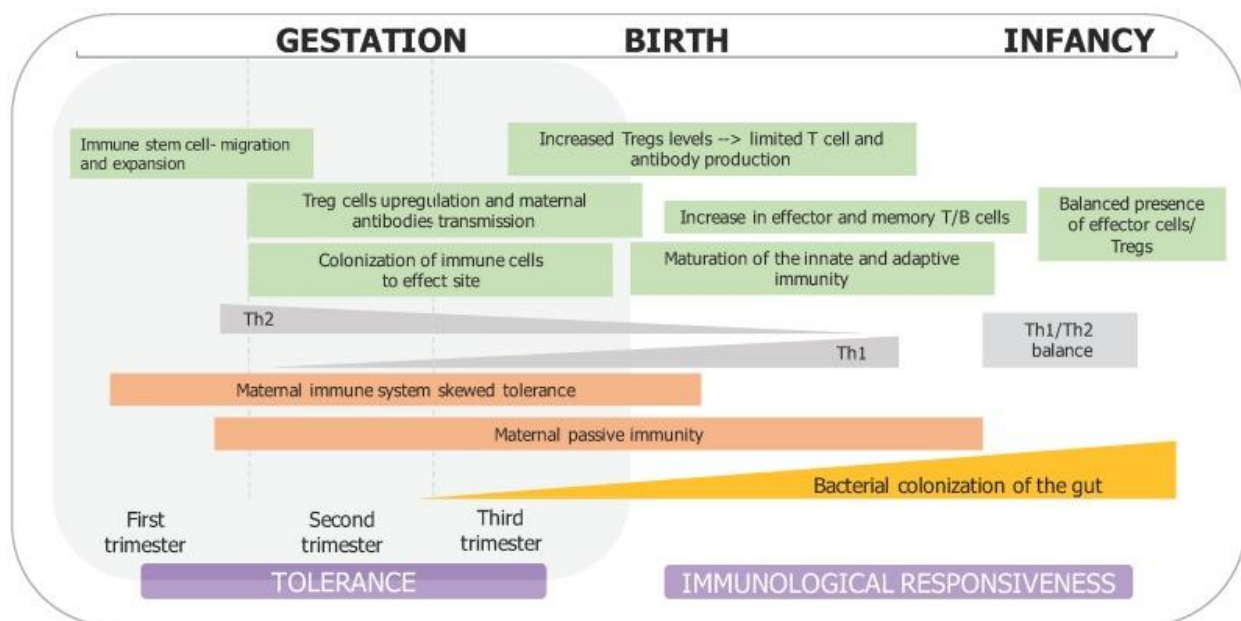
Intestino: il lume dell'intestino distale materno è rivestito di enterociti che in condizioni normali formano una barriera cellulare e mucosa ai microbi intestinali.

Dieta, stress, esposizione agli antibiotici, malattie e la gravidanza stessa possono alterare lo spessore dello strato mucoso e l'integrità della barriera degli enterociti.

Le lacune in questo strato (permeabilità intestinale) consentono ai batteri di attraversare la barriera intestinale e di entrare nel circolo ematico o nei vasi linfatici e di traslocare in altri siti del corpo.

Orale: lesioni dentali o interventi chirurgici e condizioni orali che causano infiammazione (gengivite) consentono ai batteri orali contenuti nelle comunità di microbiomi salivari e subgengivali di essere esposti al sistema circolatorio.

Placenta: i batteri già presenti nel rivestimento endometriale o nelle regioni urogenitali possono essere incorporati nella decidua placentare in via di sviluppo. I batteri trasferiti nel sangue da altri microbiomi materni alla placenta possono popolare la decidua, le membrane fetali e i villi e trasferirsi nel feto in via di sviluppo nell'utero attraverso il liquido amniotico e il sangue cordonale.⁴⁸



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163169/>

⁴⁷ J Exp Med. 1994 Jun 1;179(6):1933-43. doi: 10.1084/jem.179.6.1933.

Cross-reactivities in memory cytotoxic T lymphocyte recognition of heterologous viruses. Selin LK, Nahill SR, Welsh RM.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2191532/>

⁴⁸ Pediatr Obes. 2017;12 Suppl 1(Suppl 1):3-17. doi:10.1111/ijpo.12217

The prenatal gut microbiome: are we colonized with bacteria in utero?

Walker RW, Clemente JC, Peter I, Loos RJF.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5583026/>

Principali eventi che si verificano nel sistema immunitario e nello sviluppo dell'intestino. Durante la gravidanza, le cellule T helper del sistema immunitario materno sono spostate verso l'immunità di tipo T helper (Th) 2, per mantenere la tolleranza del feto in via di sviluppo. La madre contribuisce con mediatori tollerogenici attraverso la placenta (compresi anticorpi e fattori di crescita), istruendo così lo sviluppo del sistema immunitario fetale. Tuttavia, durante le prime settimane e mesi di vita, i bambini successivamente aumentano l'attività di Th1, ripristinando così l'equilibrio delle cellule T helper. Senza questo spostamento, la persistenza di Th2 potrebbe essere associata a malattie atopiche tra cui l'asma. Mentre le cellule Th svolgono un ruolo chiave nella direzione delle risposte immunitarie, principalmente nel periodo neonatale, le cellule T regolatorie sopprimono l'attivazione e lo sviluppo di cellule T naïve verso i tipi di Th, mantenendo così l'omeostasi della mucosa sia durante la gravidanza che durante il periodo dell'infanzia

Il ruolo chiave di questi eventi nel microbiota nei primi anni di vita è dimostrato da studi in vivo su modelli murini in cui gli animali convenzionali sono stati confrontati con controparti prive di germi.

Queste indagini hanno chiaramente dimostrato le gravi conseguenze per la salute causate dall'assenza di qualsiasi interazione microbiota-ospite⁴⁹.

Inoltre, diversi autori hanno studiato l'effetto della ricolonizzazione di animali senza germi, a diverse età, sul ripristino dei parametri alterati dalla mancanza di esposizione microbica.

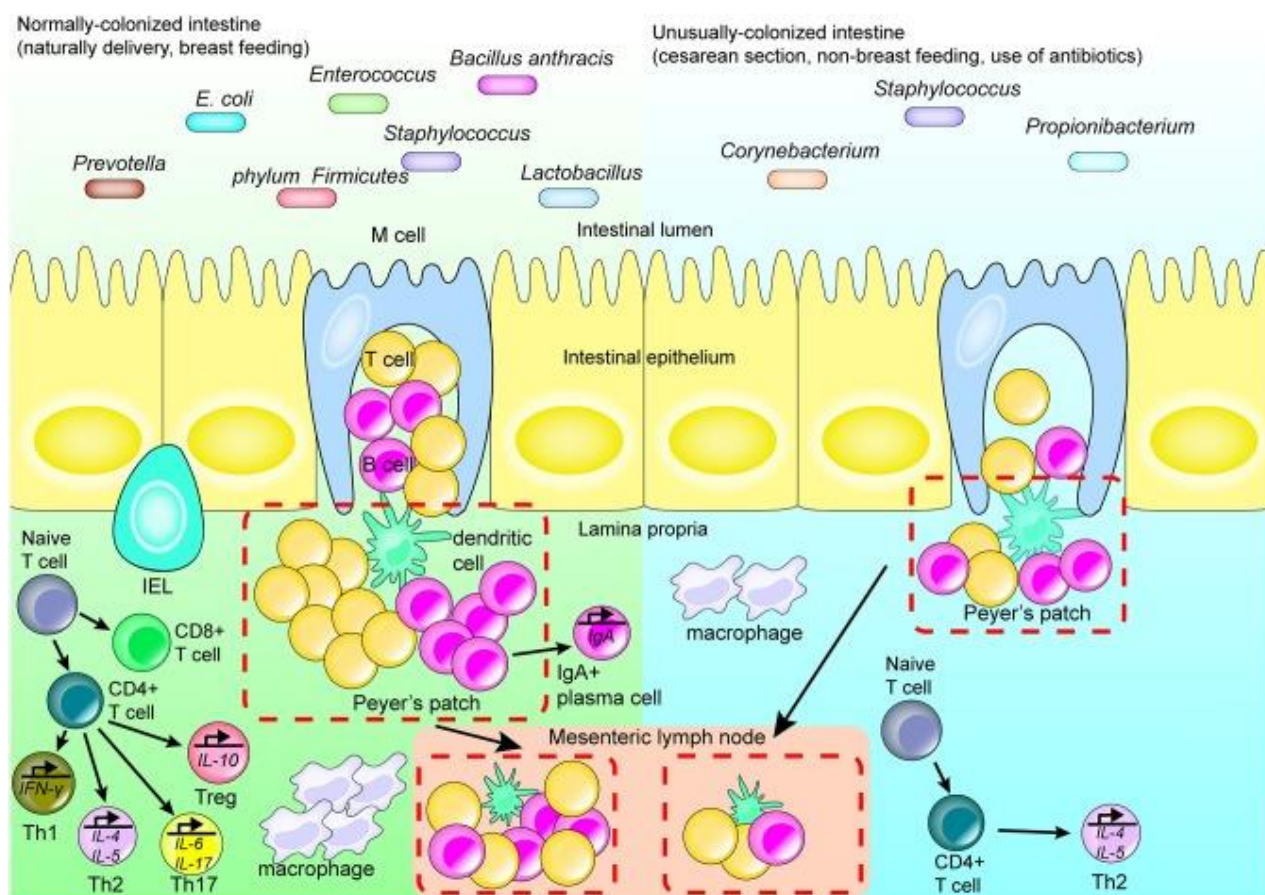
È interessante notare che **è necessario ricolonizzare gli animali nella prima infanzia**, a differenza dell'età adulta, per ripristinare i fenotipi alterati che si trovano nei modelli senza germi.

Ad esempio, è stato dimostrato che gli animali privi di un microbiota (germ-free) mostrano livelli aumentati di alcune cellule immunitarie nelle mucose, un fenomeno che viene ripristinato (ai livelli normali) quando questi animali vengono ricolonizzati durante la prima infanzia, ma questa inversione non si verifica quando la ricolonizzazione è effettuata in età adulta⁵⁰

Pertanto, un modello di colonizzazione precoce alterato può rappresentare un rischio con conseguenze immediate per la salute e lo sviluppo del bambino, ma può anche presentare un rischio per effetti a lungo termine.

⁴⁹ J Microbiol Biotechnol 2015, 25:1583–1588. doi:10.4014/jmb.1501.01039
Use of germ-free animal models in microbiota-related research.
Al-Asmakh M, Zadjali F.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26032361/>

⁵⁰ Science. 2012 Apr 27;336(6080):489-93. doi: 10.1126/science.1219328
Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function.
Olszak T et al
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3437652/>



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147503/>

Il microbiota intestinale influenza lo sviluppo del sistema immunitario regionale. Molti fattori influenzano la struttura e lo sviluppo del sistema immunitario regionale modificando il tipo e la quantità di microbiota intestinale. Il taglio cesareo, l'alimentazione con formula e l'uso di antibiotici dopo la nascita possono portare ad un intestino colonizzato in modo anormale rispetto ai feti partoriti per via vaginale e allattati al seno. In un normale tratto intestinale sano con abbondante flora microbica, i follicoli linfoidi isolati e le placche di Peyer sono invariati. Al momento della stimolazione, le cellule presentanti l'antigene migrano verso il linfonodo mesenterico e promuovono la differenziazione delle cellule T. Le plasmacellule che producono e secernono IgA svolgono una funzione protettiva della mucosa, mentre i macrofagi migrano verso la lamina propria del tratto intestinale e svolgono la loro normale funzione. Quando l'abbondanza e la diversità delle specie della flora intestinale sono relativamente basse, il sistema immunitario intestinale non viene adeguatamente stimolato e si formano solo follicoli linfoidi isolati. L'organismo umano attiva molti processi che consentono di rilevare e rispondere sia ai batteri commensali che ai patogeni, differenziando le risposte verso le diverse strutture presenti sulle loro pareti cellulari.

All'inizio della vita, il sistema immunitario in via di sviluppo è addestrato a sviluppare la tolleranza immunologica e uno squilibrio nelle risposte inibitorie e stimolanti in questo periodo ha potenziali effetti sulle malattie autoimmuni che possono verificarsi in età avanzata.

Sebbene gran parte del lavoro di ricerca si sia concentrato su alcuni aspetti, in particolare la componente batterica del microbioma più frequentemente del tratto gastrointestinale, **l'uomo e altri animali possono essere colonizzati da una vasta gamma di organismi che coprono tutti i settori della vita, e comprendono oltre i batteri e gli archei, anche gli eucarioti unicellulari come funghi, eucarioti multicellulari come elminti e virus.**

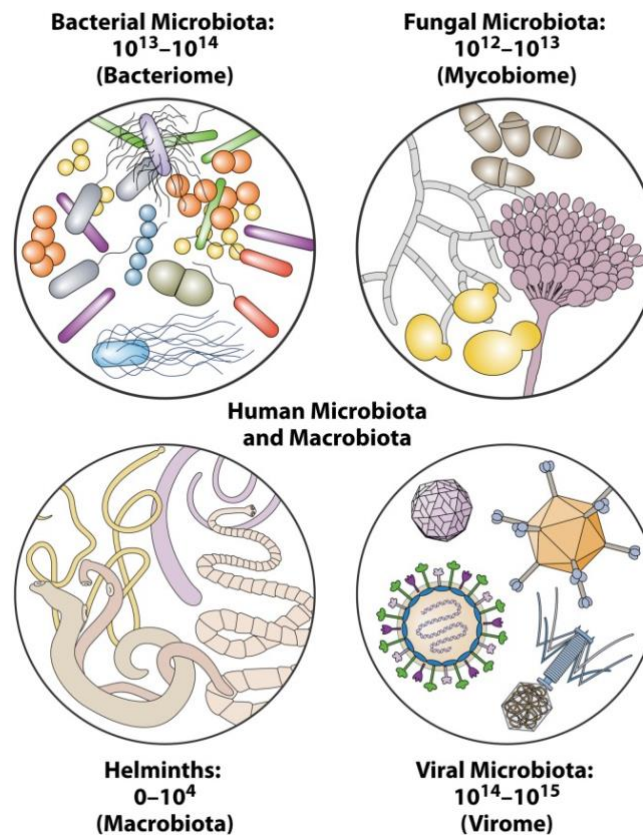
Poiché condividono le stesse nicchie dell'ospite, possono competere, sinergizzare e antagonizzarsi a vicenda, con potenziali effetti sul loro ospite.

Va anche notato che il microbiota intestinale non è una singola comunità omogenea ma mostra invece una **significativa organizzazione tridimensionale.**

Innanzitutto, l'intestino è composto da diversi **ambienti distinti**, in particolare lo stomaco, l'intestino tenue (diviso in duodeno, digiuno e ileo) e l'intestino crasso (colon), ognuno dei quali ha proprietà diverse e ospita la propria comunità.⁵¹

⁵¹ Cell Host Microbe. 2017 Apr 12;21(4):433-442. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.010.
The Gut Microbiome: Connecting Spatial Organization to Function

Ad oggi, la stragrande maggioranza della ricerca si è concentrata sul colon a causa della facilità di ottenere campioni fecali e dal fatto che contiene di gran lunga la più alta densità e numero di batteri.⁵² In secondo luogo, anche all'interno di un dato compartimento, i batteri possono differire lungo l'asse trasversale, con popolazioni diverse trovate nel lume rispetto alla mucosa.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383444/>

Cenni sui principali componenti del microbiota umano, riassunti in tutti i siti del corpo, inclusi il tratto gastrointestinale, la cavità orale, la mucosa vaginale e la pelle. (In alto a sinistra) I batteri sono i più abbondanti e includono i membri dei phyla Firmicutes (Clostridium, Lactobacillus e Enterococcus), Bacteroidetes (Bacteroides and Prevotella), Proteobacteria (Escherichia e Acinetobacter), Actinobacteria (Bifidobacterium), e Akkermansia (Akifomic). **(In alto a destra)** Sulla base della metagenomica, i funghi associati all'uomo sono significativamente più numerosi dei batteri; sono principalmente membri del phylum Ascomycota (Candida, Saccharomyces, Aspergillus e Malassezia), ma alcuni Basidiomycota sono rilevabili. Gli esseri umani possono anche essere infettati da agenti patogeni eucariotici non fungini, che non sono mostrati qui. **(In basso a destra)** I virus nel microbiota umano sono principalmente batteriofagi e probabilmente superano la popolazione batterica di almeno 10 volte. Il viroma è in gran parte composto da Caudovirales (Siphoviridae, Myoviridae e Podoviridae) e Microviridae, insieme ad alcuni virus eucariotici dell'ospite. **(In basso a sinistra)** Gli elminti sono ora tipicamente assenti dagli umani nelle nazioni ad alto reddito, ma parassitano ancora miliardi in tutto il mondo a vari livelli di gravità. Includono trematodi (vermi piatti), nematodi (nematodi) e cestodi (tenie).

L'altro componente fondamentale per lo sviluppo del microbiota e dell'asse microbiota-sistema immunitario è il **viroma intestinale**, definito come la porzione del microbioma intestinale costituita dai virus che colonizzano le cellule ospiti eucariotiche (viroma eucariotico), i batteri (viroma batterico) e gli archei (viroma archaeal). Comprende anche tutti gli elementi genetici derivati da virus che si trovano integrati nei cromosomi dell'ospite (HERVs - elementi virali endogeni).⁵³

Tropini C, Earle KA, Huang KC, Sonnenburg JL
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576359/>

⁵² PLoS Biol. 2016 Aug 19;14(8):e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
 Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body.
 Sender R, Fuchs S, Milo R.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991899/>
⁵³ Cell. 2014 Mar 27;157(1):142-50. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.032.
 The virome in mammalian physiology and disease.
 Virgin HW.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977141/>

*Si stima che l'intestino umano ospiti oltre **10¹² cellule batteriche**, che a loro volta sono in un rapporto stimato con le loro controparti virali infettive o associate (batteriofagi o fagi) di 10 (virus) a 1 (batteri).*

Si ritiene che la colonizzazione delle popolazioni batteriche da parte dei fagi svolga un ruolo importante nel modellare la struttura della comunità batterica dell'intestino.⁵⁴

Uno studio recente ha stabilito che i virus che colonizzano i batteri si trovano in abbondanza nell'intestino infantile.⁵⁵

È stata proposta un'ipotesi di interazioni tra virus e batteri, in cui entrambe le parti sono responsabili della modulazione della loro composizione relativa e dell'impatto sullo stato di salute dell'ospite.

Questa relazione dinamica è esemplificata dalla loro progressione dalla prima infanzia all'età adulta (vedi figura sotto).

Immediatamente dopo la nascita e fino ai 2 o 3 anni di età, il microbiota intestinale infantile sembra essere estremamente plastico, sottoposto a un processo di rapida espansione e diversificazione.

Simile al microbiota batterico, anche il viroma sembra essere altamente dinamico durante lo sviluppo del microbiota infantile, con la più alta diversità nei batteriofagi, osservati durante i primi mesi dopo la nascita.

Successivamente, il viroma del fago subisce un meccanismo di contrazione e perdita di diversità.

È interessante notare che **la contrazione del viroma si verifica durante lo stesso periodo in cui il microbiota infantile adotta una composizione simile ad un adulto**, il che indica che la conseguente riduzione del numero di colonizzatori facilita la creazione di una diversa comunità batterica nel tratto gastrointestinale ⁵⁶.

Al contrario, si osserva che **il viroma eucariotico è poco diversificato durante i primi giorni di vita, e poi va incontro ad un aumento della diversità per un periodo di 24 mesi**. Ciò suggerisce che i virus eucariotici sono ottenuti principalmente da fonti ambientali.

La composizione del viroma nell'intestino può essere influenzata da diversi fattori, tra cui la geografia e la dieta sembrano avere la maggiore influenza.

È interessante notare che gli individui che seguono le stesse abitudini alimentari hanno la tendenza a ospitare un simile viroma, probabilmente riflettendo un **microbiota dietetico-dipendente**, permettendo la proliferazione di fagi che infettano i membri più dominanti di questo microbiota. ⁵⁷

Microbiol Mol Biol Rev. 2019 Jan 9;83(1):e00044-18. doi: 10.1128/MMBR.00044-18.

Cross-Domain and Viral Interactions in the Microbiome.

Rowan-Nash AD, Korry BJ, Mylonakis E, Belenky P.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383444/>

⁵⁴ Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(1):6. doi:10.1038/nrgastro.2014.220

Gut microbiota: a 'friendly' gut virus?

Ray K.

<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2014.220>

⁵⁵ Nat Med. 2015 Oct;21(10):1228-34. doi: 10.1038/nm.3950.

Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants.

Lim ES, Zhou Y, Zhao G, Bauer IK, Droit L, Ndao IM, Warner BB, Tarr PI, Wang D, Holtz LR.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4710368/>

⁵⁶ Trends Microbiol 2016. 24:801–810. doi:10.1016/j.tim.2016.06.001

The bacterial microbiome and virome milestones of infant development.

Lim ES, Wang D, Holtz LR.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353648/>

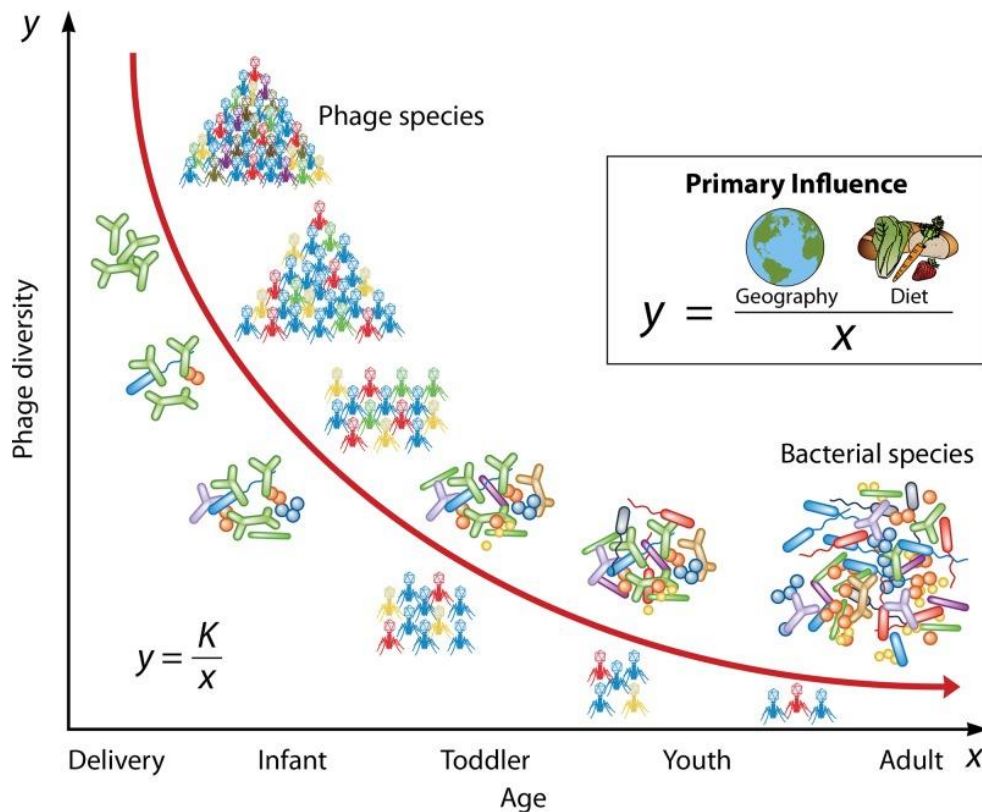
⁵⁷ Genome Res. 2011 Oct;21(10):1616-25. doi: 10.1101/gr.122705.111.

The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet.

Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202279/>

Ciò diventa ancora più rilevante nel contesto della prima infanzia, un periodo cruciale in cui avvengono la maturazione immunitaria dell'ospite e vari sviluppi metabolici.



Tratta da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>

Contributo dei fagi allo sviluppo del microbiota intestinale durante l'invecchiamento umano. I fattori putativi che influenzano la biodiversità del viroma dall'infanzia all'adulto sono rappresentati schematicamente come fattori della formula della curva. I carichi di fagi e batteri sono rappresentati schematicamente per esprimere il concetto che mentre il carico di fagi diminuisce durante l'invecchiamento, la popolazione microbica intestinale aumenta in complessità e abbondanza. Il numero di particelle batteriche o di fagi rappresenta schematicamente il numero di specie e la complessità della popolazione.

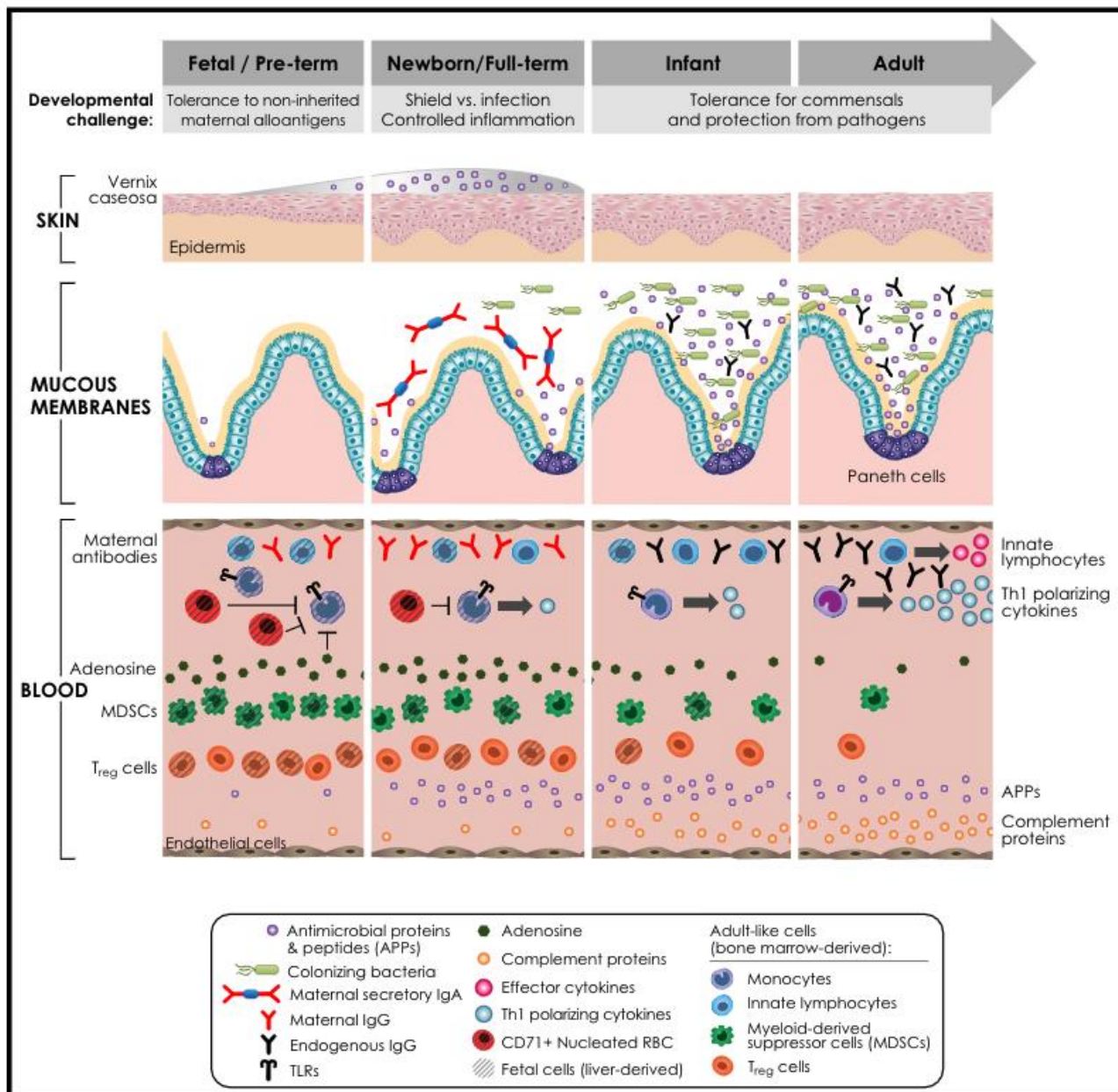
Per concludere si riporta una figura sull'ontogenesi (sviluppo biologico di un organismo) della difesa fetale, neonatale e infantile dell'ospite:⁵⁸

⁵⁸ Immunity. 2017;46(3):350-363. doi:10.1016/j.immuni.2017.03.009

Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny.

Kollmann TR, Kampmann B, Mazmanian SK, Marchant A, Levy O.

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1074-7613%2817%2930090-0>



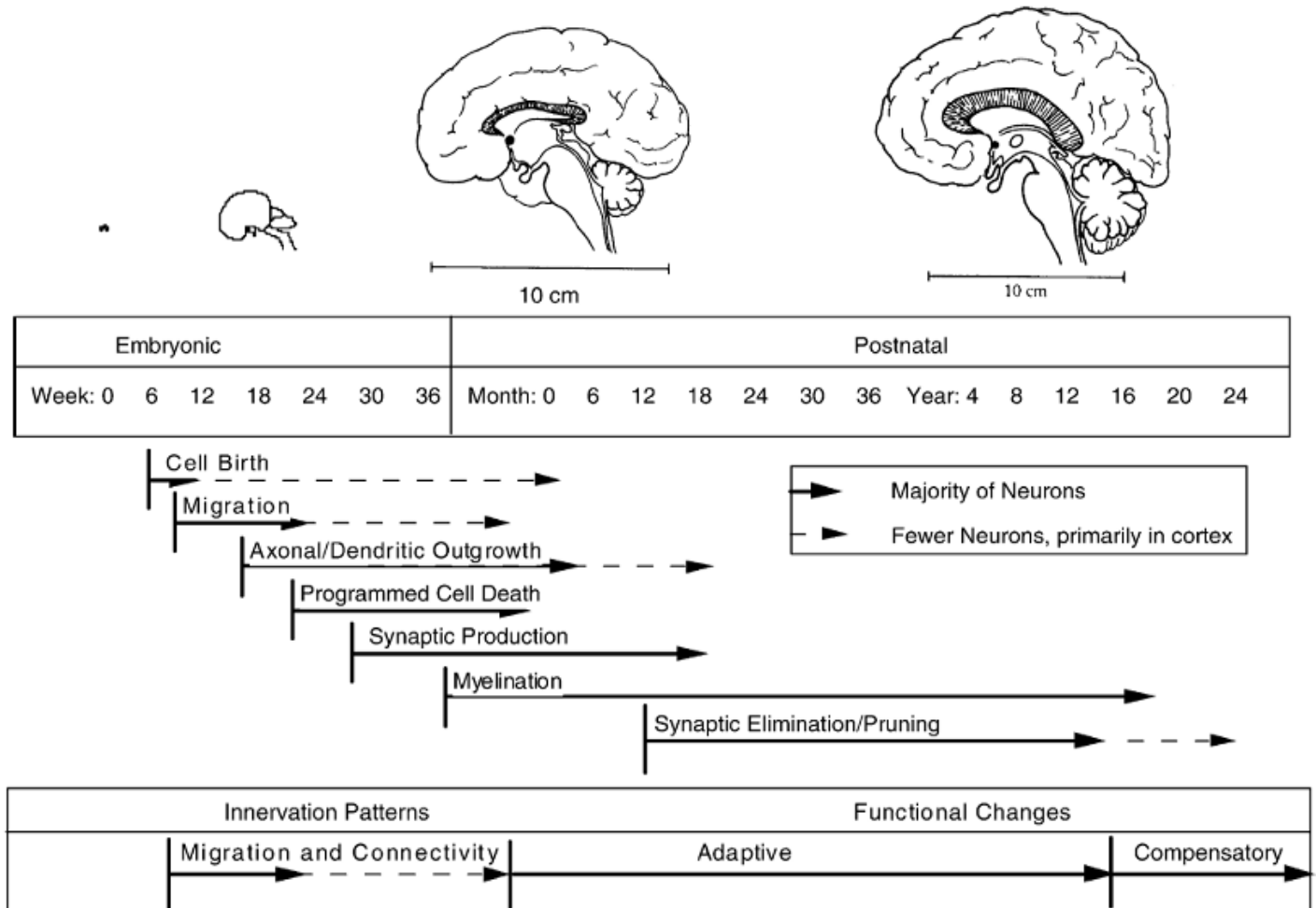
Tratta da <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1074-7613%2817%2930090-0>

Le funzioni di barriera protettiva dell'ospite comprendono componenti fisici, chimici e funzionali della membrana epiteliale della pelle e delle mucose del feto, del neonato (dalla nascita a 28 giorni di età) e dell'infante (1 mese - 1 anno di età).

- (A) **Pelle:** mentre le barriere fisiche e chimiche sono ridotte all'inizio della vita, specialmente nei neonati pretermine, la vernice caseosa (vernix) e gli epiteli della pelle dei neonati a termine esprimono in modo efficace APP (antimicrobial proteins e peptides -proteine e peptidi antimicrobici)
- (B) **Membrane mucose:** parallelamente e indotte da un microbiota sempre più complesso, l'epitelio della mucosa intestinale neonatale cambia struttura rapidamente con l'aumento delle cripte e delle cellule di Paneth basate sulla cripta, nonché funzionalmente con l'espressione degli APP crescenti
- (C) **Sangue:** la composizione del sangue neonatale è costituita da concentrazioni relativamente basse di componenti del complemento e APP e alte concentrazioni del metabolita immunosoppressivo purinico adenosina. Il plasma contiene anche anticorpi materni trasferiti all'inizio della gestazione e integrati da fattori postnatali derivati dal latte materno. L'immunità innata è rilevabile dalla fine del primo mese di gestazione, con cambiamenti guidati in gran parte dalla crescente esposizione ai microbi ambientali. Gli APC neonatali come i monociti nel sangue esprimono PRR (ad es. TLR) con risposte funzionali distinte tra cui una produzione di citochine con una limitata polarizzazione dei Th1 per la maggior parte degli stimoli. Differenze dipendenti dall'età nell'attività dei fattori di trascrizione del fattore di risposta all'interferone (IRF) e cambiamenti epigenetici contribuiscono all'ontogenesi delle citochine, mentre l'immunità adattativa si sviluppa a partire dalla 4^a settimana di gestazione.

MECCANISMO DEL DANNO NEUROLOGICO

Per poter comprendere il meccanismo d'induzione del danno da parte dei vaccini è importante innanzitutto evidenziare che il processo di mielinizzazione e la formazione delle connessioni sinaptiche avvengono prevalentemente a partire dalla nascita, con il maggior sviluppo entro i primi anni di vita, quindi questo periodo è particolarmente critico e vulnerabile ai fattori esterni.⁵⁹

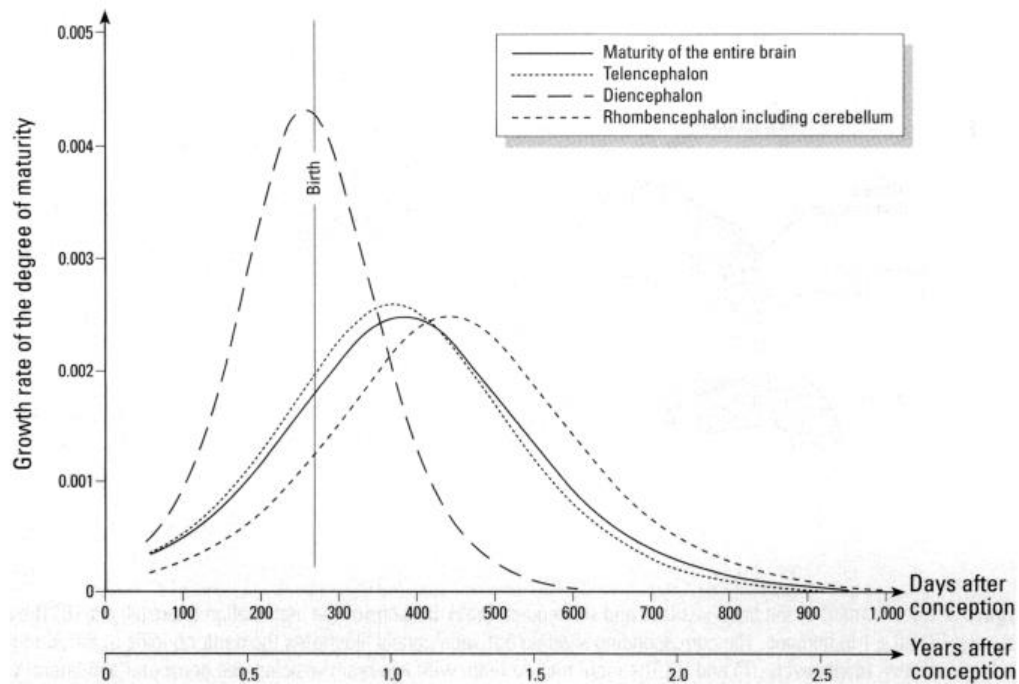


Va tenuto presente che ciascuna regione cerebrale si sviluppa in tempi diversi (ad es. regioni che si sviluppano tardivamente sono la corteccia, l'ippocampo e il cervelletto) e che il periodo di vulnerabilità è regione-specifico⁶⁰

⁵⁹ Eur J Paediatr Neurol. 2016 Aug 9. pii: S1090-3798(16)30096-4.
Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain.
Ismail FY1, Fatemi A2, Johnston MV2.

Neurosci Biobehav Rev. 2003 Jan-Mar;27(1-2):3-18.
Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity?
Andersen SL1.

⁶⁰ Environmental Health Perspectives, 108(Suppl 3), 511-533. (2000).
Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models.
Rice, D., & Barone, S.



Come si può osservare dalle seguenti immagini, le vaccinazioni vengono somministrate proprio durante una finestra temporale di attiva formazione di sinapsi e rapido sviluppo del tessuto cerebrale ⁶¹:

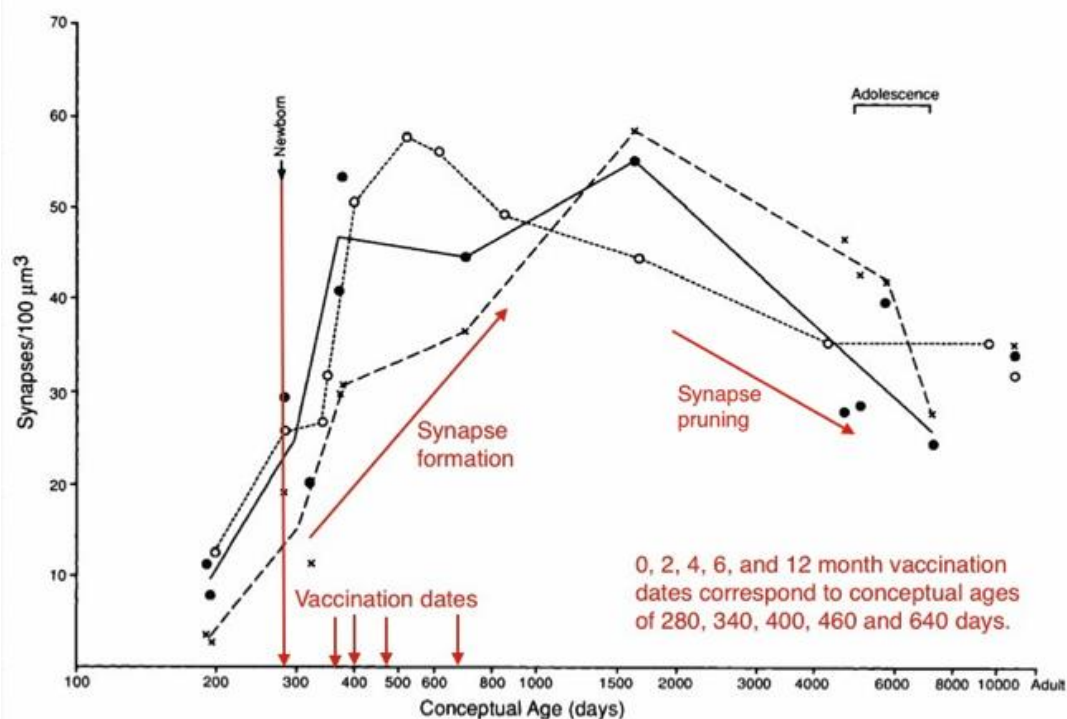


Fig. 2. Mean synaptic density in synapses/100 μm^3 in auditory, calcarine, and prefrontal cortex at various ages. Open circles, visual cortex (area 17); filled circles, auditory cortex; x, prefrontal cortex (middle frontal gyrus).

⁶¹ Prog Neurobiol. 2013 Jul-Aug;106-107:1-16

Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species.

Semple BD1, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haeusslein LJ.

Neuropsychol Rev. 2010 Dec;20(4):327-48.

The basics of brain development.

Stiles J1, Jernigan TL.

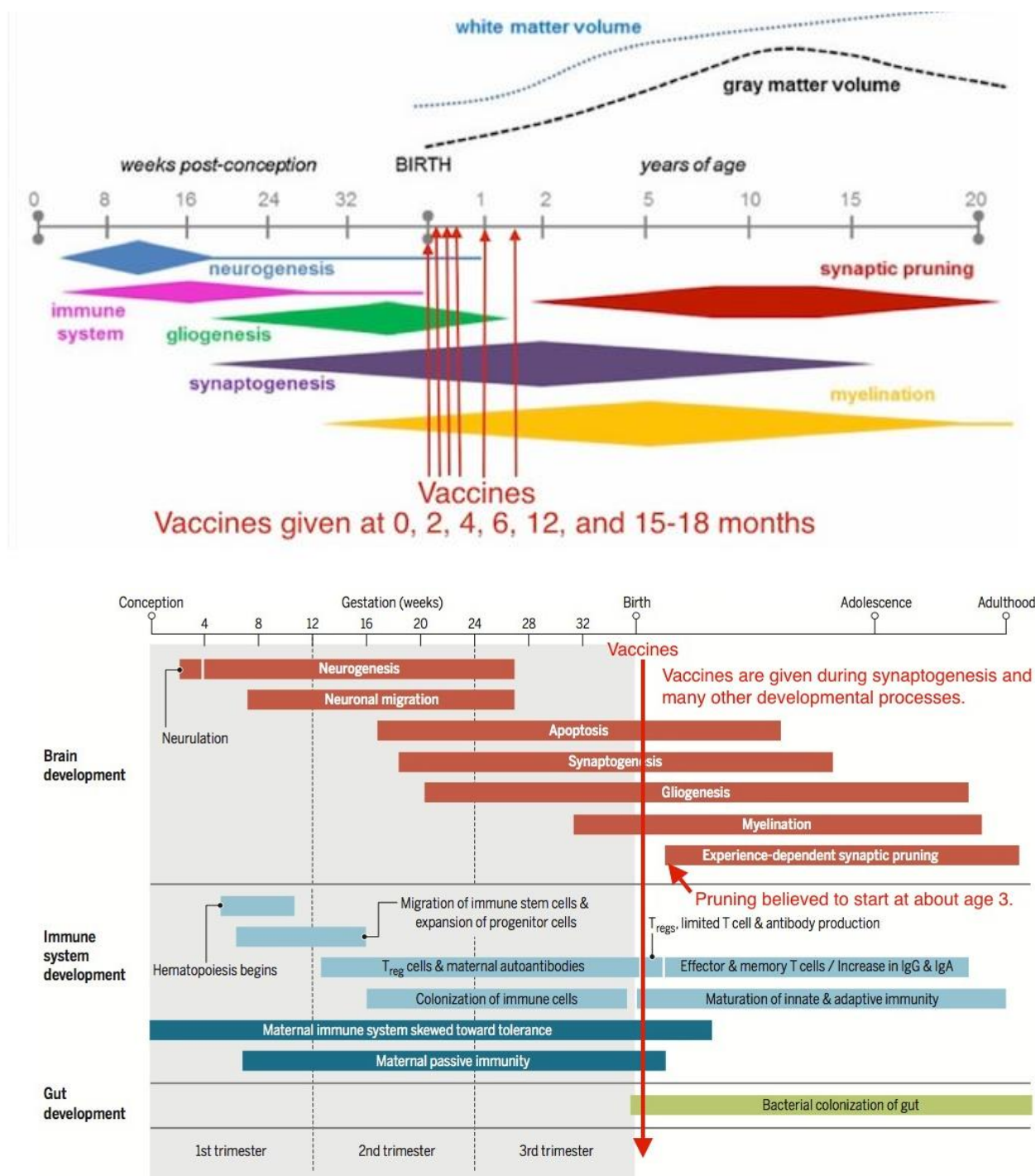


Fig. 3. Timeline of major events occurring in brain, immune system, and gut development from conception to adulthood (83–85).

I tessuti cerebrali sono altamente suscettibili al danno ossidativo, probabilmente a causa dell'alta velocità di consumo dell'ossigeno (20% dell'ossigeno consumato da tutto l'organismo), la presenza di un'abbondante quantità di acidi grassi polinsaturi nelle membrane cellulari, un alto contenuto di ferro e una bassa attività degli enzimi antiossidanti.⁶²

⁶² Why Is the Nervous System Vulnerable to Oxidative Stress?

Joseph Friedman

http://media.axon.es/pdf/83313_2.pdf

E' dimostrato scientificamente che i metalli pesanti, le infezioni (e quindi anche gli antigeni vaccinali) e le contaminazioni inevitabilmente presenti nei vaccini somministrati, sono responsabili dell'induzione dell'immunoeccitossicità, un meccanismo implicato nello sviluppo dell'infiammazione cerebrale postvaccinica ⁶³.

L'immunoeccitossicità è un processo neuroinfiammatorio progressivo dovuto ad una eccessiva reazione della microglia, la componente macrofagica del sistema immunitario che protegge le cellule del sistema nervoso centrale.

Sebbene il meccanismo d'induzione dell'infiammazione postvaccinica sia stato studiato prevalentemente per l'autismo, ⁶⁴ è possibile dimostrare che anche l'encefalite/encefalopatia post-vaccinale e l'epilessia possono essere scatenati da un processo analogo. ⁶⁵

Quando le cellule della microglia vengono stimulate in seguito ad un trauma, virus (compresi i virus vaccinici), o sostanze tossiche (alluminio, thimerosal, tossine inattivate e sostanze chimiche residue dei prodotti di lavorazione dei vaccini, eccipienti neurotossici, additivi alimentari ect) ⁶⁶ rilasciano dei mediatori chimici, quali citochine proinfiammatorie (tumor necrosis factor-alfa (TNF-α), interleuchine (IL-6), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), citochine Th1 (IFN-γ), chemochine

⁶³ CNS Neurosci Ther. 2015 Feb;21(2):141-51.

Inflammation and Epilepsy in the developing brain: clinical and experimental evidence.
Dupuis N1, Auvin S

Curr Pharm Des. 2017;23(37):5569-5576.

Inflammation and Epilepsy: Preclinical Findings and Potential Clinical Translation.
Terrone G1,2, Salamone A1, Vezzani A1.

⁶⁴ Front Cell Neurosci. 2016 Jan 19;9:519.

Relevance of Neuroinflammation and Encephalitis in Autism.
Kern JK1, Geier DA1, Sykes LK2, Geier MR1.

Int J Pub Health Safe 3: 163 (2018)

Vaccines and Neuroinflammation.
Giannotta G, Giannotta N

J Trace Elem Med Biol. 2018 Mar;46:76-82.

Aluminium in brain tissue in autism.
Mold M1, Umar D2, King A3, Exley C1.

⁶⁵ Epilepsia. 2017 Jul;58 Suppl 3:39-47.

Neuroinflammation in epileptogenesis: Insights and translational perspectives from new models of epilepsy.
Barker-Haliski ML1, Löscher W2, White HS1, Galanopoulou AS3.

J Pediatr Neurol Neurosci 2(1):23-29(2018)

The Role of Interleukins in Epileptic Encephalopathies and Immunomodulation with Adrenocorticotrophic Hormone.
Ramirez DCB, Daccaret AMU

⁶⁶ Front Cell Neurosci. 2013 Apr 19;7:49.

Neurotransmitter signaling in the pathophysiology of microglia.
Domercq M1, Vázquez-Villoldo N, Matute C

Semin Immunopathol. 2013 Sep;35(5):601-12.

Microglia and macrophages of the central nervous system: the contribution of microglia priming and systemic inflammation to chronic neurodegeneration.
Perry VH1, Teeling J.

Acta Pharmacol Sin. 2009 Apr;30(4):379-87.

Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases.
Dong XX¹, Wang Y, Qin ZH

J Toxicol Clin Toxicol. 2001;39(7):711-9.

Neurotoxicology of the brain barrier system: new implications.
Zheng W1.

Interdiscip Toxicol. 2012 Sep;5(3):117-22.

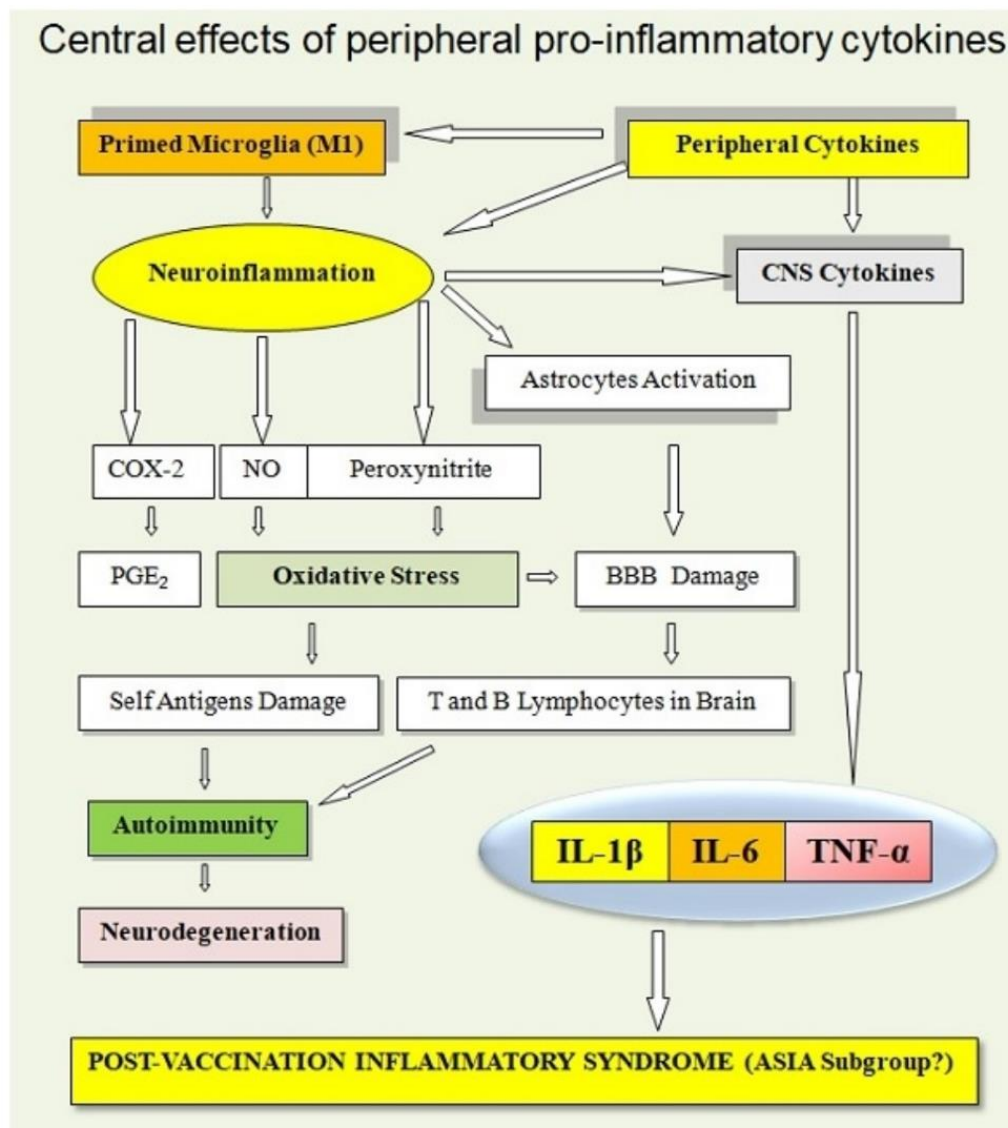
Effects of xenobiotics on total antioxidant capacity.
Ferrari CK1.

Varela-Martínez E, Abendaño N,

Front. Immunol. 9:2406. (2018)

Molecular Signature of Aluminum Hydroxide Adjuvant in Ovine PBMCs by Integrated mRNA and microRNA Transcriptome Sequencing.
Asín J, Sistiaga-Poveda M, Pérez MM, Reina R, de Andrés D, Luján L and Jugo BM

(IL-8), (NF-kappa) ed aminoacidi eccitotossici come il glutammato e l'acido chinolinico ⁶⁷, che causano un'inflammatione progressiva del cervello e morte delle cellule nervose. ⁶⁸



L'attivazione della microglia si manifesta con caratteristiche spaziali e temporali che dipendono dai segnali del microambiente circostante, i quali possono modificarsi nel tempo e possono variare da persona a persona. ⁶⁹

Una volta che la microglia quiescente si attiva, acquisisce un fenotipo ameboide e si trasforma in microglia con attività macrofagica. ⁷⁰

⁶⁷ Int J Tryptophan Res. 2012;5:1-8.

Quinolinic Acid, an endogenous molecule combining excitotoxicity, oxidative stress and other toxic mechanisms.

Pérez-De La Cruz V1, Carrillo-Mora P, Santamaría A.

⁶⁸ Clin Case Rep Rev, 2019 Volume 5: 1-12

Post-vaccination inflammatory syndrome: a new syndrome

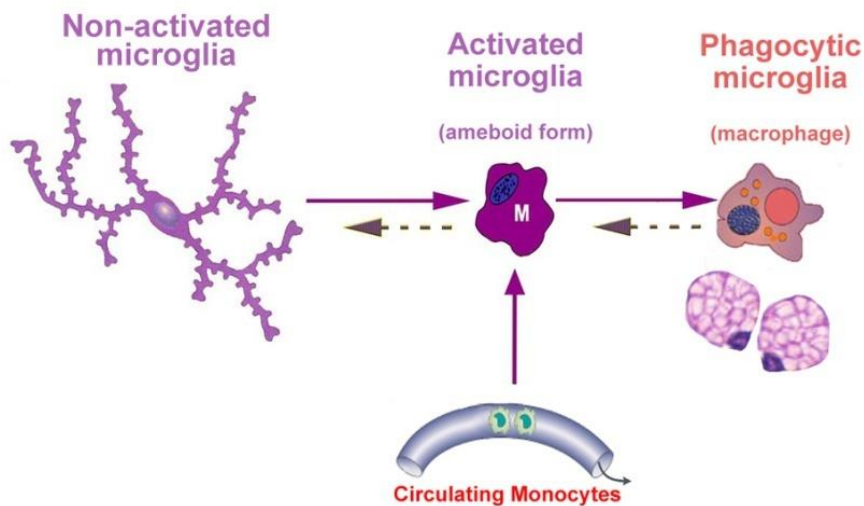
Giannotta G and Giannotta N

⁶⁹ J Neuroinflammation. 2011;8:174.

Temporal pattern of expression and colocalization of microglia/macrophage phenotype markers following brain ischemic injury in mice. Perego C, Fumagalli S, De Simoni MG

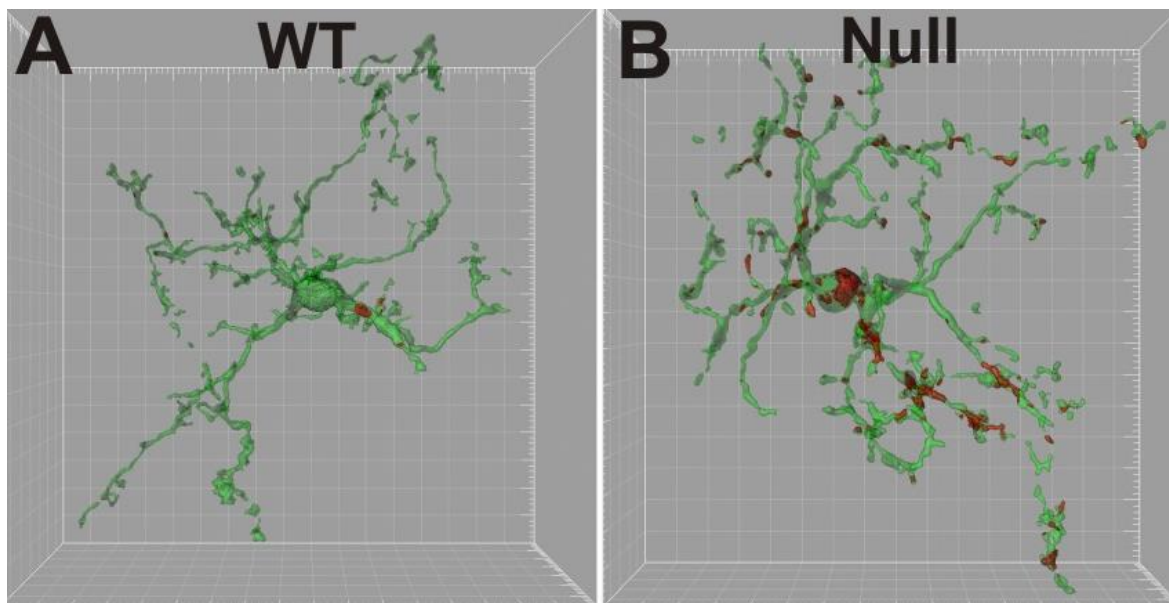
⁷⁰ <https://it.wikipedia.org/wiki/Microglia>

Le microglia sono cellule estremamente plastiche, e la loro struttura può variare notevolmente in base alla loro locazione e all'attività che stanno svolgendo. Questa caratteristica è necessaria per adempiere alla grande varietà di funzioni immunologiche a cui sono adibite, come anche mantenere l'omeostasi nel SNC. Se le microglia non fossero così dinamiche, dovrebbero essere costantemente rimpiazzate come i macrofagi e non sarebbero rapidamente disponibili per la difesa immunitaria del SNC senza causare disequilibri immunologici



La microglia cambia forma una volta che si attiva in situazioni di infiammazione cerebrale

Una volta che la microglia si modifica nella forma ameboide, comincia a cercare e ad inglobare il materiale da eliminare. Tuttavia si hanno conseguenze deleterie quando l'attivazione della microglia si mantiene nel tempo, in quanto può cominciare ad attaccare ed inglobare cellule di tessuti normali (vedi immagine sotto)



Ameboide

Questo tipo di cellule microgliali si trova principalmente all'interno delle aree di materia bianca perinatale nel corpo calloso, note come "fontane di microglia." Questa forma permette alle microglia di muoversi liberamente nel tessuto nervoso e quindi di svolgere la funzione di "spazzini". Le microglia ameboidi sono infatti in grado di fagocitare i detriti, ma non possono presentare antigeni ai linfociti T e non causano reazioni infiammatorie come le microglia attivate. Le cellule della microglia in stato ameboide sono prevalenti specialmente durante lo sviluppo neurale e nei casi di ricollegamento di circuiti cerebrali a seguito di traumi, cioè quando ci sono grandi quantità di detriti extracellulari e cellule apoptotiche da rimuovere

Attivata fagocitica

Le microglia attivate fagocitiche sono nella forma più efficace ad attuare una risposta immunitaria. Queste cellule hanno prevalentemente una forma ameboide e sono di grandi dimensioni, sebbene siano state osservate delle varianti. Oltre ad esprimere le proteine per presentare gli antigeni, per la citotossicità e per mediare le infiammazioni come le microglia attivate non fagocitiche, sono anche in grado di fagocitare materiali estranei ed esporre le immunomolecole risultanti per l'attivazione dei linfociti T. Le microglia fagocitiche si muovono fino al luogo dove è stato rilevato l'insulto, inglobano l'agente in questione e secernono dei fattori pro-infiammatori affinché altre cellule proliferino e intervengano. Queste microglia inoltre interagiscono con gli astrociti e i neuroni in modo da ristabilire l'omeostasi velocemente senza però danneggiare il tessuto nervoso sano

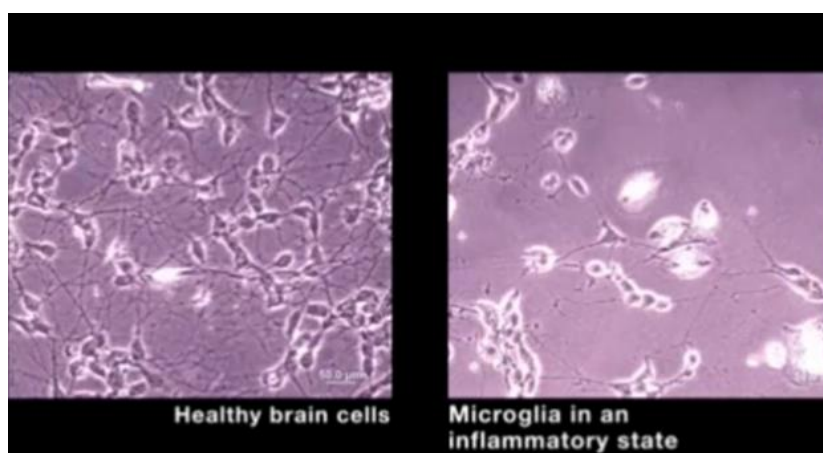
Clinical Microbiology Reviews. 2004;17(4):942-964

Role of Microglia in Central Nervous System Infections.

R. Bryan Rock, Genya Gekker, Shuxian Hu, Wen S. Sheng, Maxim Cheeran, James R. Lokensgard, and Phillip K. Peterson

*Esempio di un eccessivo pruning di neuroni di topo (rosso) da parte della microglia (in verde); (A) controllo, (B) topi mutati*⁷¹

Quando ciò avviene si ha la morte e la perdita di neuroni (figura sotto), come descritto in vari studi del gruppo di ricerca della dr.ssa Kern et al⁷²



La foto sulla sinistra mostra il tessuto nervoso sano, la foto sulla destra mostra la perdita di neuroni in seguito all'attivazione della microglia in uno stato infiammatorio (foto fornite dal Dr. Joseph Rogers of SRI International).

Come già visto, la microglia può diventare cronicamente attivata in seguito ad uno stimolo singolo (come un'esposizione tossica o un trauma tissutale) o all'esposizione a stimoli multipli, i quali determinano una perdita cumulativa nel tempo di neuroni sia nel numero che nella loro funzionalità.

Secondo Lull e Block i meccanismi che governano questo fenomeno non sono ancora chiariti, ma la microgliosi reattiva (cioè la risposta della microglia al danno neuronale) e lo stress ossidativo con aumento delle specie reattive all'ossigeno (ROS) sono fattori determinanti per l'attivazione cronica e neurotossica della microglia.⁷³

Alcuni individui sono più suscettibili a questo tipo di disfunzione immunitaria e l'ampiezza e il decorso temporale del danno cerebrale può dipendere dal livello individuale di suscettibilità. Tali suscettibilità dipendono generalmente dalla capacità dell'individuo di compensare e difendersi dallo stress ossidativo, dai ROS e dal processo neuroinfiammatorio.

Nell'uomo lo sviluppo postnatale del sistema nervoso centrale fino ai due anni è particolarmente rapido⁷⁴; livelli elevati di glutammato e citochine infiammatorie, secondari all'attivazione della microglia in questa fascia di età, sono associati ad alterazioni della neurogenesi.⁷⁵

L'effetto di queste tossine è associato anche all'alta produzione di radicali liberi e prodotti di lipoperossidazione, come conseguenza del blocco della funzionalità dei mitocondri⁷⁶; lo stress ossidativo che ne deriva attiva un processo infiammatorio

⁷¹ Elife. 2016;5.

Microglia contribute to circuit defects in Mecp2 null mice independent of microglia-specific loss of Mecp2 expression
Schafer DP, Heller CT, Gunner G, Heller M, Gordon C, Hammond T, Wolf Y, Jung S, Stevens B.

⁷² Neuron Glia Biol. 2011;7(2-4):205-13 Evidence of microglial activation in autism and its possible role in brain underconnectivity. Rodriguez JJ, Kern JK.

⁷³ the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2010;7(4):354-365.

Microglial Activation & Chronic Neurodegeneration.
Lull ME, Block ML.

⁷⁴ Environ Health Perspect. 2000 Jun;108 Suppl 3:511-33.

Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models.
Rice D1, Barone S Jr

⁷⁵ Neurotox Res. 2013 May;23(4):393-400

Excitotoxicity in the pathogenesis of autism.
Essa MM1, Braid N, Vijayan KR, Subash S, Guillemin GJ

⁷⁶ Front Physiol. 2014 Apr 22;5:150.

Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism.
Rossignol DA1, Frye RE2

Curr Neuropsychopharmacol. 2012 Dec;10(4):328-43.

The role of reactive species in epileptogenesis and influence of antiepileptic drug therapy on oxidative stress.

(bystander damage) a carico delle connessioni cerebrali quali i dendriti e le sinapsi ⁷⁷; in pratica i mediatori rilasciati dalle cellule del sistema immunitario del cervello e dalle cellule nervose danneggiate direttamente dai metalli pesanti e sostanze tossiche contenute nei vaccini, sono altamente neurotossici e causano il danno anche di tutte quelle strutture che supportano la funzionalità del sistema nervoso centrale. ⁷⁸

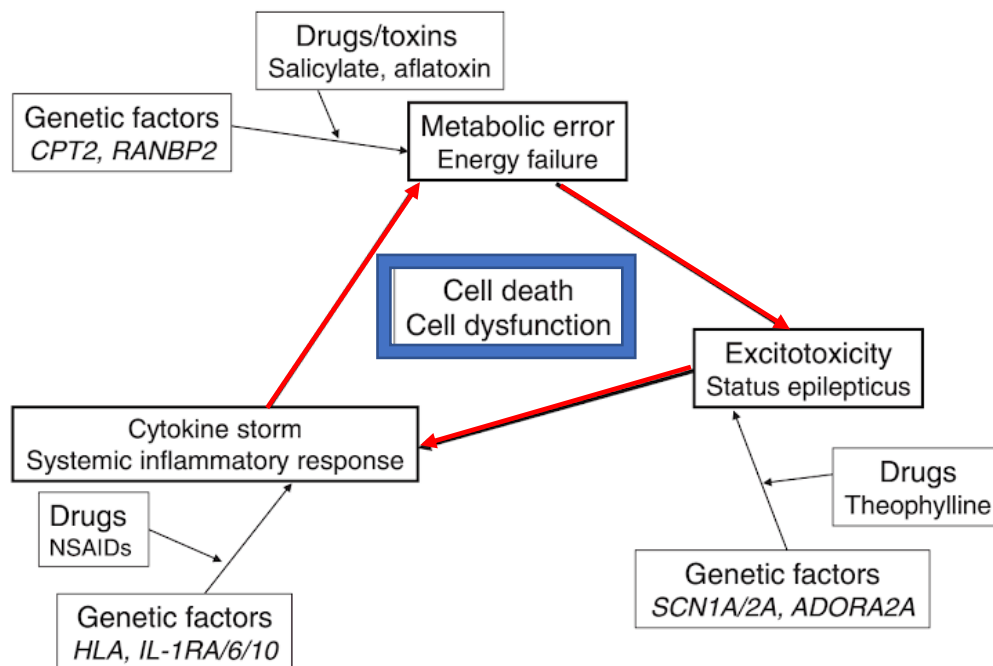


FIG. 2.1 Pathogenetic mechanism of acute encephalopathy. Acute encephalopathy is caused by three major events: metabolic error, cytokine storm, and excitotoxicity. For each of them, there are multiple risk factors: genetic factors such as gene mutations and polymorphisms, and environmental factors, such as drugs and toxins. The three events are mutually related and may form a vicious cycle in very severe cases.

Meccanismo patogenetico dell'encefalopatia acuta. L'encefalopatia acuta è causata da tre eventi maggiori: errori metabolici, tempesta di citochine ed eccitotossicità. Per ciascuno di questi, ci sono fattori di rischio multipli: fattori genetici come mutazioni genetiche e polimorfismi, e fattori ambientali come farmaci e tossine. Questi tre eventi sono mutualmente correlati e possono causare un circolo vizioso in casi molto severi

Figura tratta da:

Acute Encephalopathy and Encephalitis in Infancy and Its Related Disorders - Hideo Yamanouchi, Solomon L. Moshé, Akihisa Okumura - Elsevier Health Sciences, 21 ott 2017 - 350 pagine

Un altro dato di grande rilevanza per dimostrare il danno vaccinale, riguarda lo stato della funzionalità mitocondriale in seguito alle vaccinazioni.

È ormai ben documentato che l'NO e il suo metabolita tossico, il perossinitrito (ONOO⁻), sono in grado di inibire i componenti della catena respiratoria mitocondriale e ciò porta, se il danno è sufficientemente grave, a uno stato di carenza di energia cellulare. Nel

Martinc B1, Grabnar I, Vovk T.

⁷⁷ Cancer Lett. 2015 Jan 1;356(1):58-71.

Bystander effects as manifestation of intercellular communication of DNA damage and of the cellular oxidative status.

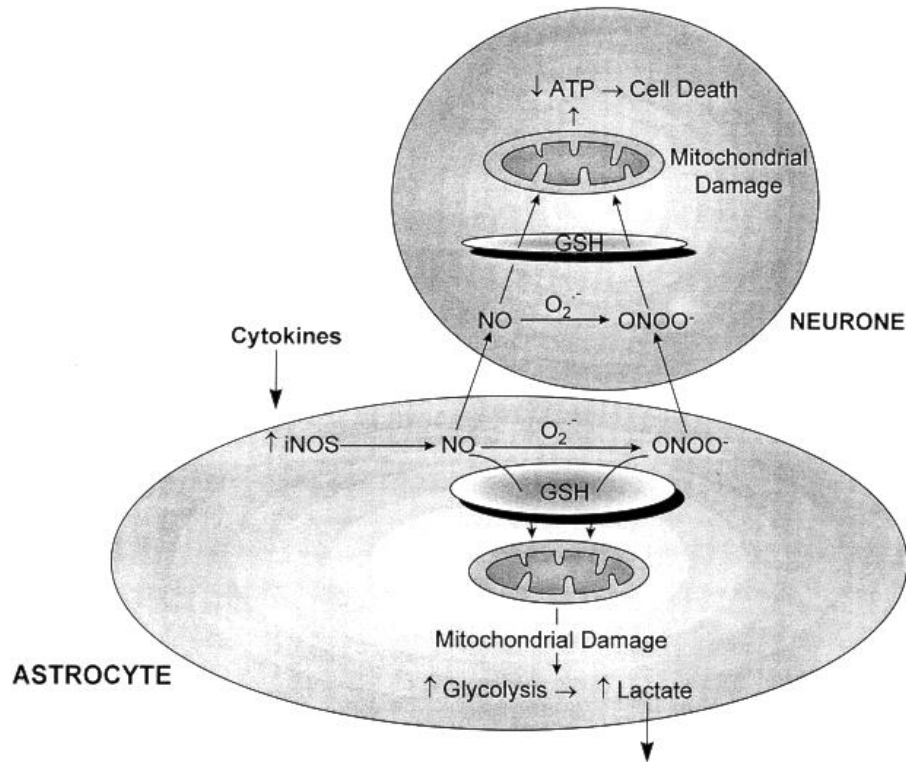
Klammer H1, Mladenov E1, Li F1, Iliakis G

⁷⁸ Surg Neurol Int. 2013; 4: 118.

Immunology primer for neurosurgeons and neurologists part 2: Innate brain immunity

Russell L. Blaylock*

cervello, la suscettibilità dei diversi tipi di cellule cerebrali all'esposizione all'NO ed ONOO⁻ può dipendere da vari fattori, quali la concentrazione intracellulare di glutathione ridotto (GSH) e la capacità di aumentare il flusso glicolitico per compensare il danno mitocondriale. Così i neuroni, a differenza degli astrociti, appaiono particolarmente vulnerabili all'azione di queste molecole. Dopo l'esposizione a citochine proinfiammatorie, gli astrociti possono aumentare la formazione di NO, grazie alla sintesi de novo della forma inducibile dell'ossido nitrico sintasi (NOS). Mentre il NO / ONOO⁻ così formato non può influenzare la sopravvivenza degli astrociti, in quanto gli astrociti dispongono di vari meccanismi per neutralizzare la tossicità dell'NO,⁷⁹ queste molecole possono diffondere fuori per provocare danno mitocondriale, ed eventualmente morte cellulare, ad altre cellule, come i neuroni, che si trovano nelle immediate vicinanze.⁸⁰



È dimostrato da una copiosa letteratura che le patologie demielinizzanti sono associate ad un danno della funzionalità mitocondriale⁸¹ e all'aumento di radicali liberi e dello stress ossidativo.⁸² Geiger et al hanno postulato che il pool di antiossidanti,

⁷⁹ Current Neuropharmacology. 2012;10(4):303-310.

Neuronal-glial Interactions Define the Role of Nitric Oxide in Neural Functional Processes.
Contestabile A, Monti B, Polazzi E.

⁸⁰ Biochim Biophys Acta. 1999 Feb 9;1410(2):215-28.

Nitric oxide, mitochondria and neurological disease.
Heales SJ1, Bolaños JP, Stewart VC, Brookes PS, Land JM, Clark JB

⁸¹ Neurosci Lett. 2015 Jun 2;596:33-50.

Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies.
Cashman CR1, Höke A2.

Free Radic Res. 2015;49(9):1156-64.

Oxidative stress in myelin sheath: The other face of the extramitochondrial oxidative phosphorylation ability.
Ravera S1, Bartolucci M, Cuccarolo P, Litamè E, Illarcio M, Calzia D, Degan P, Morelli A, Panfoli I.

BMC Neurosci. 2015 Jun 20;16:37.

Bioenergetics of the spinal cord in experimental autoimmune encephalitis of rats.
Al-Shamsi M1, Shahin A2, Ibrahim MF3, Tareq S4, Souid AK5, Mensah-Brown EP6.

⁸² Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2010 Dec;24(4):551-62.

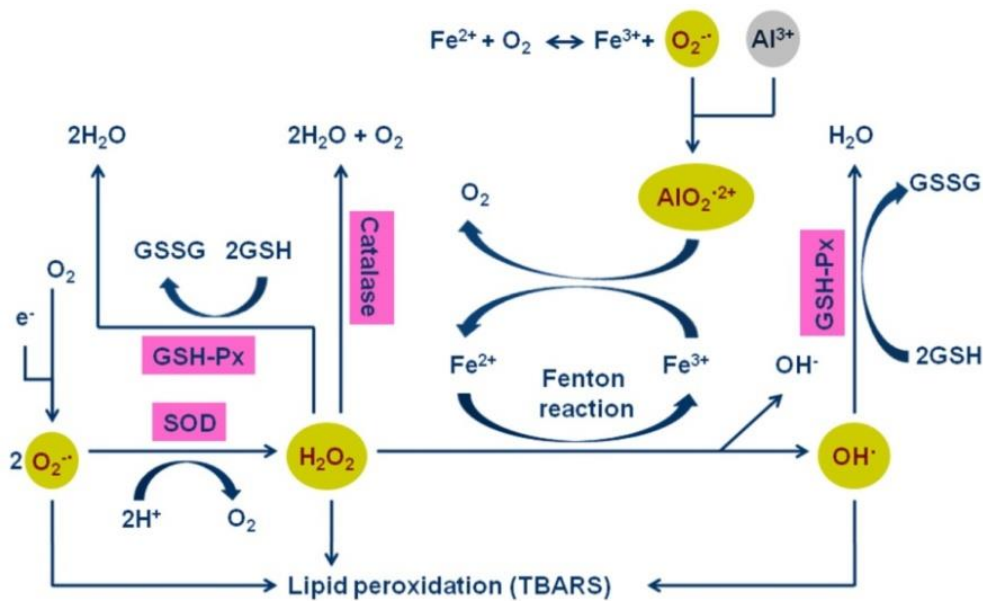
Neuronal injury in chronic CNS inflammation.
Zindler E1, Zipp F.

Brain Pathol. 1999 Jan;9(1):69-92.

Demyelination: the role of reactive oxygen and nitrogen species.
Smith KJ1, Kapoor R, Felts PA.

e in particolare di tioli, agiscono da sensori nell'induzione del danno da vaccino: quando il potere antiossidante diminuisce sotto un determinato valore soglia, l'organismo non è più in grado di mantenere l'omeostasi ossidoriduttiva e di riparare il danno causato dallo stress ossidativo indotto dai vaccini.⁸³

I metalli pesanti (compreso l'alluminio adiuvante), sono direttamente responsabili della disfunzionalità mitocondriale nelle cellule nervose.⁸⁴ Infatti, anche se l'alluminio (Al) è un minerale con una capacità di ossido-riduzione relativamente bassa, può indurre un danno ossidativo attraverso molteplici meccanismi. Si può legare ai fosfolipidi del cervello a carica negativa, che contengono acidi grassi polinsaturi, facilmente attaccabili dalle specie reattive dell'ossigeno (ROS), quali $O_2^{\cdot-}$, H_2O_2 , $OH^{\cdot}$, e OH^- . L'alluminio può anche indurre la perossidazione dei lipidi nella reazione di Fenton mediata dal ferro, la quale provoca la produzione di ROS e la formazione di Fe^{+3} . Il superossido ($O_2^{\cdot-}$) viene neutralizzato dall' Al^{+3} per formare un complesso $Al-O_2^{\cdot-}$, che aumenta la capacità ossidativa dell' $O_2^{\cdot-}$.⁸⁵



⁸³ International Journal of Environmental Research and Public Health. 2013;10(8):3771-3800. Thimerosal Exposure and the Role of Sulfation Chemistry and Thiol Availability in Autism. Kern JK, Haley BE, Geier DA, Sykes LK, King PG, Geier MR.

⁸⁴ J Inorg Biochem. 2013 Nov;128:229-36. Aluminium based adjuvants and their effects on mitochondria and lysosomes of phagocytosing cells. Ohlsson L1, Exley C, Darabi A, Sandén E, Siesjö P, Eriksson H.

The Open Immunology Journal, 2018, 08, 1-15
Tracing Aluminum-based Adjuvants: Their Interactions with Immune Competent Cells and their Effect on Mitochondrial Activity
Ravi Danielsson1, Andreas Svensson2, Peter Falkman1 and Håkan Eriksson1

⁸⁵ Neurotoxicology. 2014 Mar;41:154-66. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in aluminium neurotoxicity and its amelioration: a review. Kumar V1, Gill KD2.

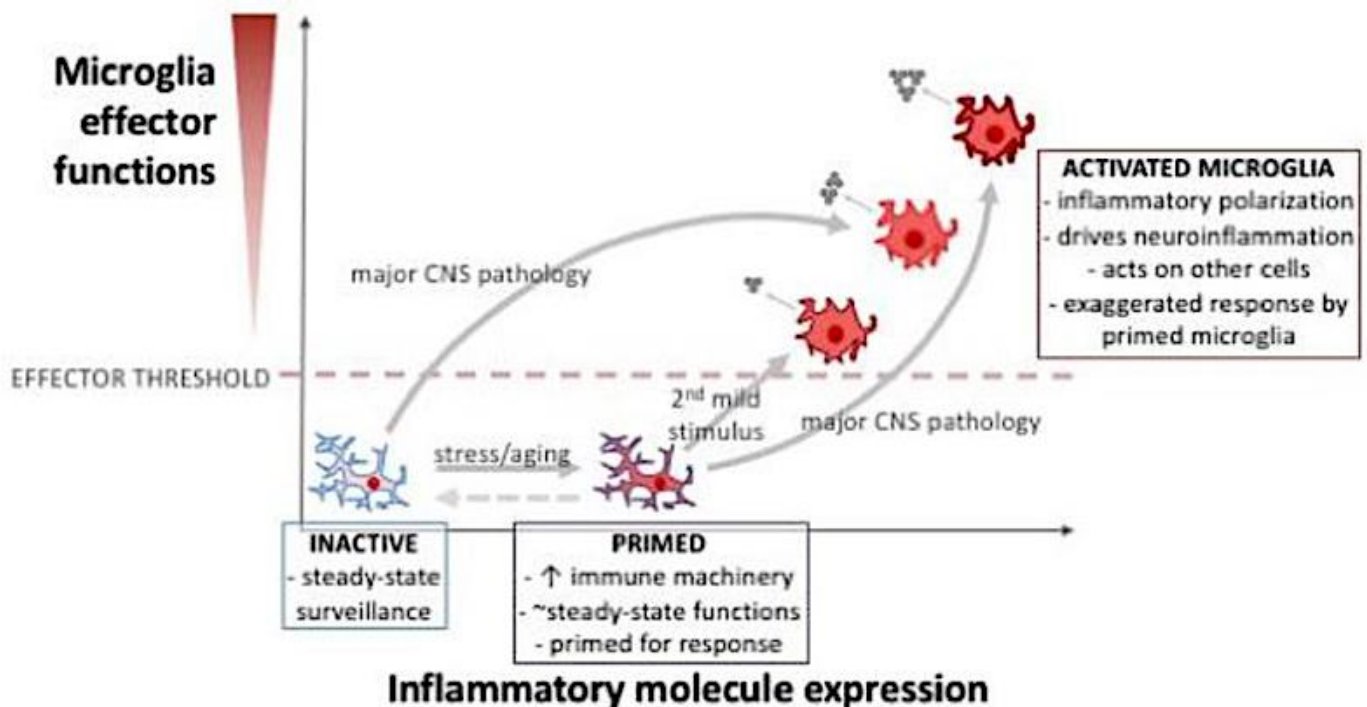
J Biomed Sci. 2012 May 21; 19:51. Aluminum overload increases oxidative stress in four functional brain areas of neonatal rats. Yuan CY1, Lee YJ, Hsu GS.

Neurochem Int. 1998 Jul;33(1):51-4. Aluminum treatment induces nitric oxide synthase in the rat brain. Bondy SC1, Liu D, Guo-Ross S.

International Research Journal of Biological Science Vol. 2(10), 91-101, October (2013)
Oxidative Stress and Heavy Metals: An Appraisal with Reference to Environmental Biology
Manoj K. and Padhy P.K

Come già visto sopra quando la microglia resta attiva per un periodo prolungato, la produzione di mediatori è sostenuta più del solito. Questo aumento di mediatori contribuisce alla perdita di connessioni sinaptiche e morte neuronale.

Una conseguenza di notevole importanza dell'attivazione della microglia è il fenomeno dell'innescamento (priming), il quale rappresenta uno spostamento del fenotipo verso uno stato sensibilizzato. Così, la microglia attivata (o innescata) risponderà ad un successivo stimolo tossico più rapidamente e con un'intensità maggiore di quanto avverrebbe se non fosse già attivata.⁸⁶



L'attivazione della microglia avviene lungo un continuum.

Nel tessuto del SNC adulto sano, le microglia esistono in uno stato inattivo: queste microglia esaminano il microambiente del SNC per infezione o danno e sono coinvolte nella regolazione omeostatica (ad esempio, modulazione delle sinapsi, fagocitosi di detriti normali, ecc.). A seguito di alcune sfide fisiologiche (come lo stress o l'invecchiamento), la microglia può assumere un fenotipo "innescato". Le microglia innescate modulano il macchinario immunitario coinvolto in una risposta infiammatoria (p. es., aumento dell'MHC II, recettori simili a NOD, recettori purinergici; vedi testo), ma non aumentano sostanzialmente il loro fenotipo effettore infiammatorio (cioè, senza ulteriore stimolo, le microglia innescate non rilasciano molecole infiammatorie). Tuttavia, se le microglia in uno stato innescato sono soggette a uno stimolo, queste microglia innescate producono una risposta attivata esagerata che è disadattiva e può esacerbare la patologia. La patologia principale del SNC (ad esempio trauma o ischemia) può causare direttamente nella microglia lo sviluppo di uno stato fortemente attivato, ma la microglia innescata potrebbe non riuscire a risolvere la risposta infiammatoria e continuare a produrre e secernere molecole infiammatorie. Comprendendo meglio i meccanismi alla base dell'innescamento e dell'attivazione della microglia, possiamo sviluppare trattamenti efficaci che smorzano i fenotipi infiammatori aberranti della microglia (freccie tratteggiate).

⁸⁶ Neurotoxicology. 2012;33(2):191-206.

Microglia in the developing brain: a potential target with lifetime effects
Harry GJ, Kraft AD.

Nat Rev Neurol. 2014 Apr;10(4):217-24.

Microglial priming in neurodegenerative disease.
Perry VH1, Holmes C2.

Fonken LK, Frank MG, Gaudet AD, Maier SF.

Stress and aging act through common mechanisms to elicit neuroinflammatory priming.

Brain Behav Immun. 2018 Oct;73:133-148. doi: 10.1016/j.bbi.2018.07.012. Epub 2018 Jul 17

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6129421/>