AGGIORNAMENTI

Giuseppe Luzi
Già prof.ass. Medicina Interna
Spec. Allergol. e Immunol. Clinica - Mal. Infettive
"Sapienza" Università di Roma

Chiara Cagnazzo
Principal Scientific Officer at the European Center for Medium-Range Weather Forecast (ECMWF) in Bonn
Copernicus Climate Change Service (C3S)

Keywords:
clima, immunità, riscaldamento, patologie, evoluzione

Corresponding author:
Giuseppe Luzi
Email: luzinews@gmail.com

Contributions:
the author(s) made a substantial intellectual contribution, read and approved the final version of the manuscript, and agreed to be accountable for all aspects of the work.
Conflict of interest:
the author(s) declare no potential conflict of interest.
Ethics approval and consent to participate:
not applicable.
Patient consent for publication:
not applicable.
Funding:
none.
Availability of data and materials:
data and materials are available from the corresponding author upon request.
Received: 21 June 2025
Accepted: 25 June 2025

EVOLUZIONE *NEL* SISTEMA IMMUNITARIO, AMBIENTE E CAMBIAMENTO CLIMATICO

"Since the days of the cave man, the Earth has never been a Garden of Eden, but rather a Valley of Decision where resilience is essential to survival... to grow in the midst of dangers is the fate of the human race."

Rene Dubos "Mirage of Health" 1901 -1 982 Microbiologist, Environmentalist

ABSTRACT

Since the early stages of evolution, living organisms have had to develop strategies to protect themselves from pathogens. The organization of immune defenses has led to a variety of strategies to regulate the interaction between organisms. The structure and function of immune "systems" stem from various forms of adaptation to a constantly changing environment and the need for balance among different types of stress. This concept lies at the foundation of modern biology and is based on the theory of evolution by natural selection formulated by Charles Darwin in the 19th century.

A valuable aid in understanding and using the data acquired on the nature of the immune response comes from the "Systems Biology" model and knowledge of environmental changes that, since the formation of the Earth, have characterized the evolutionary transitions of living beings up to the present day. The framing of geological time is obviously essential in the field of geological studies, but it is equally necessary to place in context the climatic trends and the emergence of the first forms of life on land, up to Homo sapiens.

Climate variations over the past hundred years have become critical today : the planet has warmed by about 1.1–1.3°C [*https://climate.copernicus.eu/esotc/2024/trends-climate-indicators*], and from a One Health perspective, they concern not only Homo sapiens, but also animals and plants.

This brief paper highlights some reference points to understand the "perception" of the immune response toward the environment and to attempt a preliminary predictive approach to current and future problems related to mitigating the damage associated with climate change.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

RIASSUNTO

Sin dalle prime fasi dell'evoluzione, gli esseri viventi hanno dovuto sviluppare strategie per proteggersi dai patogeni. L'organizzazione delle difese immunitarie ha prodotto una molteplicità di strategie per regolare l'impatto tra organismi. La struttura e funzione dei "sistemi" immunitari" derivano da varie forme di adattamento contestuali all'ambiente, sempre variabile, e alla necessità di equilibrio tra le diverse forme di stress. Questo concetto è alla base della biologia moderna e si basa sulla teoria dell'evoluzione per selezione naturale formulata da Charles Darwin nel XIX secolo.

Un aiuto importante per la comprensione e utilizzo dei dati acquisiti sulla natura della risposta immunitaria si giova del "modello" Systems Biology, e della conoscenza delle variazioni ambientali che, dalle origini della formazione della Terra, hanno caratterizzato i passaggi evolutivi dei viventi fino ai nostri giorni. L'inquadramento dei tempi geologici è ovviamente essenziale nell'ambito degli studi geologici, ma è altrettanto necessario per collocare nel tempo l'andamento climatico e la comparsa delle prime forme di vita sulla terraferma, fino all' Homo sapiens.

Le variazioni climatiche nel corso degli ultimi cento anni sono diventate critiche ai nostri giorni (il pianeta si è riscaldato di circa 1,1–1,3°C rispetto ai livelli preindustriali) e in una visione One Health riguardano non solo Homo sapiens, ma animali e piante. In questa breve sintesi sono messi in evidenza alcuni punti di riferimento per comprendere il "senso" della risposta immunitaria verso l'ambiente e tentare un sommario approccio previsionale sui problemi attuali e futuri per il contenimento dei danni correlabili/correlati al cambiamento climatico.

EVOLUZIONE NEL SISTEMA IMMUNITARIO

L'evoluzione del sistema immunitario è profondamente legata all'ambiente in cui vivono gli organismi. Il sistema immunitario si è sviluppato per proteggere dalle minacce presenti nel loro habitat, come virus, batteri, funghi, parassiti e anche sostanze tossiche o contaminanti. Gli animali e le piante possiedono un sistema immunitario complesso che protegge dai microrganismi invasori. I meccanismi necessari per una risposta immunitaria "efficace" derivano da una selezione evolutiva attraverso l'interazione ospite-patogeno, con la finalità di essere tolleranti verso i propri componenti (molecole *self*) e riconoscere le strutture molecolari non-*self*.

Le piante e gli animali condividono una diversità di recettori codificata nella linea germinale, in grado di riconoscere il non-*self*. La riorganizzazione "somatica" dei recettori essenziali per la risposta immunitaria si è manifestata già nelle prime fasi dell'evoluzione dei vertebrati, permettendo a questi animali di generare una diversità di recettori potenzialmente illimitata. Tuttavia, questo sistema di ricombinazione ha avuto un costo elevato: il rischio per il manifestarsi di un'auto-reattività non controllata, all'origine di numerose malattie.

Sin dalle prime fasi dell'evoluzione, gli esseri viventi hanno dovuto sviluppare strategie per proteggersi dai patogeni. L'organizzazione delle difese immunitarie ha prodotto una molteplicità di strategie. Anche gli organismi unicellulari, per esempio, possiedono sistemi di difesa, tra i quali si ricordano le endonucleasi di restrizione, molecole antimicrobiche e altri meccanismi di interferenza. Negli organismi pluricellulari si sono differenziate cellule specializzate, in grado di riconoscere, fagocitare e distruggere cellule estranee, nonché di eliminare cellule autologhe danneggiate, senescenti, infette o trasformate.

Altri componenti come la cascata del complemento, agiscono sinergicamente con le cellule immunitarie per contrastare le infezioni e mantenere l'omeostasi. Le difese basate su recettori codificati nella linea germinale costituiscono il sistema dell'immunità innata, caratterizzato da una risposta rapida e non specifica. Nei vertebrati dotati di mandibole, il sistema ha elaborato l'immunità adattativa, basata sulla diversità recettoriale e sulla memoria

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine
Ital. J. Prev. Diagn. Ther. Med. | Vol.8 N°2 2025.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

immunologica acquisita. È importante osservare come l'aver acquisito nuovi "strumenti" non solo non abbia implicato la sostituzione dei precedenti già operativi, ma abbia generato un'organizzazione integrata con maggiore efficacia funzionale. Il sistema immunitario include pertanto un complesso network di meccanismi difensivi operanti su differenti livelli: da risposte possibili anche in tutte le cellule somatiche a risposte altamente specializzate. Le pressioni selettive esercitate dai patogeni hanno quindi modellato l'evoluzione del sistema immunitario in tutte le sue componenti [(1)].

I primi organismi unicellulari avevano meccanismi molto semplici di difesa, come enzimi per distruggere il DNA virale (es. CRISPR nei batteri). Si tratta della forma più antica di immunità innata, cioè una risposta immediata e, in prima approssimazione, necessariamente non selettiva. È noto che il sistema *CRISPR/Cas9* è un tipo di approccio che consente di ingegnerizzare il genoma di una cellula. In pratica è possibile tagliare il DNA in una zona scelta per eliminare un determinato frammento e, se del caso, sostituirlo con un'altra sequenza (gene editing).
La tecnica CRISPR/Cas9 è stata sviluppata in seguito alla scoperta di un meccanismo naturale con il quale i batteri si difendono dai virus.
Quando un batterio viene a contatto con DNA virale lo integra nel proprio genoma. La frazione interessata è definita *locus CRISPR* (Clustered Regularly-Interspaced Short Palindromic Repeats). In buona sostanza il batterio si costruisce una sorta di memoria pronta per un secondo possibile incontro con virus patogeni.
Se questa evenienza si verifica il batterio trascrive due tipi di mRNA: CRISPR RNA- crRNA e un altro mRNA chiamato tracrRNA (trans-activating crRNA). I due RNA si combinano con il DNA virale che diventa bersaglio per l'aggancio con Cas9 (CRISPR-associated protein 9), un enzima con attività nucleasica, cioè in grado di tagliare gli acidi nucleici che compongono il materiale genetico e disattivare così il virus.
Dalle ricerche di E. Charpentier e J. A. Doudna, è stato possibile derivare le applicazioni del meccanismo biologico dei batteri, consentendo impieghi in ambito medico, per attuare una vera terapia genetica [(2)] [(3)] tuttora in progress a diversi livelli applicativi.

Con l'evoluzione degli animali pluricellulari, si sono sviluppati sistemi più complessi. L'immunità innata è rimasta, ma si è arricchita di cellule specializzate e di numerosi segnali chimici (citochine).
Nei vertebrati (pesci, anfibi, rettili, uccelli, mammiferi), il contatto con un ambiente ricco di microrganismi ha favorito l'evoluzione dell'immunità adattativa: sistema in grado di "ricordare" selettivamente agenti patogeni specifici e reagire in modo mirato. Gli agenti patogeni e le cellule "aggredite" sono costantemente in rapporto: quindi i patogeni devono costruire nuove misure di "attacco" e il sistema immunitario mettere in atto forme di protezione "aggiornate". Scopo: "the struggle for life" [Darwin, C. (1859). *On the origin of species, or the preservation of favoured races in the struggle for life].*

Con la comparsa (circa 450 - 500 milioni di anni fa, nel periodo Siluriano) degli gnatostomi si è evoluto il sistema immunitario adattativo: verso la produzione di recettori specifici (l'evoluzione degli gnatostomi rappresenta un punto di svolta nella storia dell'evoluzione dei vertebrati, poiché le mascelle consentirono di avere una maggiore capacità di predazione e alimentazione, favorendo un enorme sviluppo della biodiversità).
Il sistema "adattativo" si basa sulla ricombinazione dei segmenti genici V (variabile), D (diversità) e J (giunzione), un processo catalizzato dai complessi enzimatici RAG1 e RAG2 (Recombination Activating Genes). La combinazione casuale di questi segmenti genera un repertorio teoricamente illimitato di recettori antigenici, come le immunoglobuline di membrana nei linfociti B e i TCR (T cell receptors) nei linfociti T. In seguito all'esposizione a un antigene, le cellule che esprimono recettori specifici per quell'antigene subiscono espansione clonale e differenziamento, contribuendo alla risposta immunitaria adattativa. L'interazione tra TCR e antigeni presentati su molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I o II è cruciale per l'attivazione dei linfociti T.
La memoria immunologica si conserva grazie alla persistenza di cloni di memoria, permettendo una risposta rapida e amplificata a esposizioni successive verso stesso patogeno. Questo aspetto della risposta consente la persistenza di un repertorio recettoriale "individuale", in qualche modo riassumendo nella

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

storia di ogni individuo la somma delle esposizioni antigeniche, un vero archivio dotato di memoria "attiva" [4] [5].

L'immunità dei mammiferi è un sistema ben collaudato per il rilevamento e la neutralizzazione dei patogeni, ma il funzionamento di base nell'interazione fra le varie componenti è complesso e per una sua comprensione sono necessari modelli animali, come i topi di ceppo puro o altri.
La conoscenza sui ceppi di topi è stata utile, ma una limitazione intrinseca nell'utilizzo dei modelli animali è stata la loro incapacità di rappresentare accuratamente alcune malattie umane e di prevedere le risposte immunitarie "umane" in molti casi. Edward Jenner e Louis Pasteur, considerati storicamente come i padri dell'Immunologia, furono "costretti" a sperimentare nell'uomo, ma gran parte delle acquisizioni successive in campo biomedico è derivata da analisi su animali [6].
Come riportato nel lavoro citato [6] di Pulendran and Davis: "Nel 2008, Sydney Brenner disse che non serve più cercare organismi modello perché siamo noi stessi il modello migliore.
Studiare il sistema immunitario direttamente negli esseri umani, che sono geneticamente diversi e colpiti da molte malattie, permette di collegare ricerca scientifica e medicina e può portare a scoperte fondamentali sulla biologia umana.
Grazie alle nuove tecnologie, questo è oggi più fattibile, ma serve anche analizzare i dati con strumenti informatici e verificare i risultati in modelli animali o organoidi umani. Tale approccio ciclico, che unisce scienza di base e applicata, può rivoluzionare lo sviluppo di vaccini e terapie".
Sydney Brenner fu insignito del Premio Nobel per la Fisiologia o Medicina nel 2002, insieme a H. Robert Horvitz e John E. Sulston.
Il premio venne assegnato per le scoperte sui meccanismi genetici che controllano lo sviluppo degli organi e la morte cellulare programmata (apoptosi), utilizzando Caenorhabditis elegans (un piccolo verme nematode).
Le implicazioni mediche di questo approccio sono state fondamentali nel corso degli anni e hanno chiarito aspetti sulla morte cellulare programmata (apoptosi), sul ruolo di geni regolatori e su vari modelli di ricerca farmacologica.

Ai nostri giorni si pone il tema "low input, high throughput, no output biology". Questa espressione racchiude un'osservazione critica sulle procedure di sperimentazione che, grazie a tecnologie avanzate, necessitano di ridotte quantità di materiale biologico, generano enormi quantità di dati, ma non portano a risultati biologici significativi con eventuali ricadute in campo biomedico. Lo stesso Brenner in un suo articolo del 2010 [7] scrive, forse prudenzialmente: "*La conversione dei dati in conoscenza rappresenta una grande sfida per la ricerca biologica futura. La nuova scienza della Biologia dei Sistemi sostiene di poter risolvere il problema, ma io sostengo che questo approccio fallirà, poiché dedurre modelli di funzionamento dal comportamento di un sistema complesso è un problema inverso impossibile da risolvere. Inoltre, non si può facilmente ricorrere ad approcci olistici di alto livello, poiché l'essenza di tutti i sistemi biologici è che sono codificati come descrizioni molecolari nei loro geni e, poiché i geni sono molecole ed esercitano le loro funzioni attraverso altre molecole, la spiegazione molecolare deve costituire il nucleo della comprensione dei sistemi biologici. Affrontiamo quindi il problema diretto di calcolare il comportamento del sistema a partire dai suoi componenti e dalle loro interazioni*".

La biologia dei sistemi è un'area di studio che assembla biologia, matematica e informatica per una migliore comprensione della vita.
In sintesi prende in esame le componenti di un sistema biologico che, interagendo tra loro, danno origine a un determinato comportamento.
Per esempio la biologia dei sistemi può aiutare a prevedere come un organismo risponderà a un farmaco specifico o, come sia possibile migliorare la produzione agricola e definire il parametro della sostenibilità ambientale. In generale tenta di definire un approccio olistico all'intero sistema, prendendo in esame l'interazione fra le sue parti e non analizzandole separatamente.
Implica il ricorso a una modellizzazione matematica di alto livello e all'integrazione dei così detti "dati omici", cioè inserendo nell'analisi i dati provenienti da indagini di genomica, proteomica, metabolomica, trascrittomica etc.
In particolare i modelli analizzano i sistemi biologici che evolvono nel corso del tempo e come rispondono a stimoli esterni.

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

L' immunologia dei sistemi è un "derivato" della biologia dei sistemi [(8)]. Si basa sull'analisi delle interazioni complesse tra le componenti immunitarie (cellule, molecole e segnali) per comprendere come le interazioni d'insieme determinino la tipologia di risposta immunitaria.
Questo approccio integrato permette di modellare e simulare il comportamento del sistema immunitario, aprendo opportunità per una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici e per ricadute nella pratica medica. Malgrado le grandi potenzialità emergenti con la biologia/immunologia dei sistemi, esistono alcuni punti critici che riassumono, almeno in parte, la critica di Brenner.
Quali sono i punti critici? Si possono riassumere nella stessa complessità dei sistemi biologici, soprattutto per le interazioni non lineari fra le diverse componenti e nei limiti della modellizzazione matematica che tendono tuttavia a un progressivo miglioramento utilizzando l'intelligenza artificiale.
Un aspetto di particolare difficoltà consiste nell'integrazione fattiva e gestionale dei dati acquisiti (per esempio mancanza di standardizzazione) o nella necessità di utilizzare competenze adeguate in ambito computazionale.
In area strettamente medico/assistenziale esistono ancora limiti nella rapida transizione dalla ricerca di base alla clinica, con ritardate applicazioni nell'ambito della medicina personalizzata.

AMBIENTE

Un aiuto importante per la comprensione e utilizzo dei dati acquisiti sulla natura della risposta immunitaria e nell'ambito dei criteri di analisi nel "modello" Systems Biology, deriva dalla conoscenza delle variazioni ambientali che, dalle origini della formazione della Terra, hanno caratterizzato i passaggi evolutivi dei viventi fino ai nostri giorni.

L'inquadramento dei tempi è ovviamente essenziale nell'ambito degli studi geologici, ma è altrettanto necessario per collocare nel tempo l'andamento climatico e la comparsa delle prime forme di vita sulla terraferma, fino all' Homo sapiens.
Le variazioni climatiche della Terra dalla sua formazione sono state molteplici e influenzate da diversi fattori geologici, atmosferici e astronomici [(9)].

In sintesi (calcolando in anni):

1. **Formazione e fase primordiale (circa 4,5 miliardi di anni fa):** la Terra si è formata circa 4,5 miliardi di anni fa, durante l'eone Adeano. In questa fase, il pianeta era estremamente a causa dell'intensa attività vulcanica e delle collisioni con altri corpi celesti.
2. **Condizioni di "Hothouse" (circa 3,8–2,5 miliardi):** durante l'eone Archeano, si registrarono condizioni di forte "effetto serra", con livelli di CO_2 nell'atmosfera e temperature elevate. È in questo periodo che apparvero i primi microrganismi unicellulari negli oceani.
3. **Origine della vita e "Grande Ossidazione" (circa 2,5 miliardi):** comparsa della vita. Con l'eone proterozico comparvero i cianobatteri fotosintetici che iniziarono a rilasciare ossigeno nell'atmosfera, provocando la cosiddetta "Grande Ossidazione".
4. **Glaciazioni e clima freddo (circa 2,4 miliardi - 600 milioni):** in alcune fasi, la Terra ha sperimentato periodi di glaciazione globale, noti come "Terra Sferica" o "Snowball Earth", nei quali quasi tutta la superficie terrestre potrebbe essere stata coperta da ghiaccio. Questo evento si verificò probabilmente tra i 700 e i 600 milioni di anni fa. Circa 2 miliardi di anni fa compaiono le prime cellule complesse (eucariote). Attorno ai 540 milioni di anni si osserva l'"esplosione cambriana" con una grande diversificazione della vita. Tra i 540 e i 250 milioni di anni compaiono pesci, piante terrestri, insetti, anfibi e rettili. Nel Permiano si verifica una grande estinzione di massa, con la scomparsa del 90% delle specie (*The Great Dying*).
5. **Epoca dei dinosauri e clima caldo (circa 250-65 milioni):** durante il Mesozoico (era dei dinosauri), la Terra era molto più calda rispetto a oggi, con livelli di CO_2 molto più alti. Estinzione dei dinosauri (Cretaceo).
6. **L'era Cenozoica e il raffreddamento progressivo (65 milioni -> Oggi):** raffreddamento graduale, con la formazione dei ghiacciai polari. Le ere glaciali e interglaciali hanno caratterizzato gli ultimi milioni di anni. La Terra ha sperimentato periodi di freddo intenso (ere glaciali), alternati a periodi di riscaldamento (ere interglaciali). Evoluzione dei primati e comparsa di Homo sapiens. Dopo il Pleistocene (ultima era glaciale)

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

si entra nell'Olocene (circa 11.000 anni fa).

7. **Il riscaldamento globale recente (ultimi 100-200 anni):** a partire dal XIX secolo, con l'inizio della rivoluzione industriale, sono state introdotte grandi quantità di gas serra (come CO_2) nell'atmosfera, causando un rapido aumento della temperatura media globale. Questo riscaldamento globale è la causa principale del cambiamento climatico ai nostri giorni.

Le variazioni climatiche descritte nel corso dei milioni di anni sono state variamente interpretate e non sempre con visioni concordanti.
Il riscaldamento globale degli ultimi 100 anni invece, causato principalmente dalle attività umane, è confermato da decine di migliaia di studi scientifici e da centinaia di serie di dati osservativi globali, corroborati da simulazioni modellistiche.

Per contro, su periodi di tempo lunghi, tempi geologici, variazione delle temperature, va inserita in un contesto nel quale il clima dipende principalmente da variazioni legate alla posizione della Terra attorno al sole. Sono da considerare, per esempio, i cicli di Milankovitch, variazioni cicliche nei movimenti della Terra girando attorno Sole, che influenzano il clima del pianeta su scala di migliaia di anni.

Questi cicli sono stati teorizzati dal climatologo M. Milankovitch nei primi decenni del XX secolo e comprendono:

- la variazione dell'orbita del nostro pianeta che assume andamento quasi circolare o maggiormente ellittico (eccentricità con un periodo di circa 100.000 anni;
- una variazione dell'inclinazione dell'asse terrestre in grado di favorire stagioni ad andamento "estremo" (obliquità) con un periodo di circa 41.000 anni;
- il movimento conico dell'asse di rotazione terrestre (circa 26.000 anni), che modifica l'andamento dei periodi stagionali (precessioni) *(9)*.

Gli effetti combinati di questi cicli influenzano la quantità e la distribuzione della radiazione solare che raggiunge la superficie terrestre, influenzando il clima terrestre su scale temporali geologiche.

Al di là di alcune posizioni marginali, la teoria del riscaldamento globale di origine antropica è ampiamente accettata dalla comunità scientifica e confermata da solide evidenze empiriche: il riscaldamento globale osservato negli ultimi 100 anni è attribuito principalmente alle attività umane, in particolare all'emissione di gas serra (CO_2, CH_4, N_2O) provenienti da combustibili fossili, dalla deforestazione e dalle pratiche agricole.
Questa teoria è sostenuta dall' IPCC (Intergovernmental Panel on Climate Change[1]) e corroborata da modelli climatici, ricostruzioni paleoclimatiche e misurazioni dirette della concentrazione di CO_2 atmosferica.

EVOLUZIONE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Nel progredire del tempo, come si è evoluto il sistema immunitario? Ora è possibile porci la domanda con una qualche migliore cognizione di causa, e con maggiore consapevolezza del contesto ambientale con il quale le varie specie hanno interagito e continuano a interagire per sopravvivere. In sintesi: l'origine della vita si fa risalire a circa 3,8 miliardi di anni fa, le cellule dotate di nucleo si sono evolute circa due miliardi di anni or sono, con gli organismi multicellulari presenti circa da 600 milioni di anni. Una forma di sistema immunitario innato, presente in quasi tutti gli organismi pluricellulari, risale a un periodo compreso fra 500 e 600 milioni. Il sistema immunitario adattativo è ancora più recente, evolutosi attorno ai 500 milioni di anni fa. I sistemi di riconoscimento coinvolti nella distinzione tra self e non-self sembrano costituire un elemento integrato della fisiologia animale sin dall'origine degli animali multicellulari, già oltre 600 milioni di anni fa.

I meccanismi innati si differenziano dal quelli dotati del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), presente successivamente nella linea evolutiva dei vertebrati. Un insieme molecolare che include recettori, ligandi e strutture "di segnale" possono attivare a loro volto cellule e molecole "effettrici". Molluschi, crostacei, insetti ed echinodermi impiegano molecole simili alle citochine. Inoltre, numerosi invertebrati si avvalgono di recettori Toll-like (TLR), componenti del sistema del complemento e sequenze simili alle immunoglobuline.

[1] *IPCC, 2021: "Climate Change 2021: The Physical Science Basis, https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg1/*

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine
Ital. J. Prev. Diagn. Ther. Med. | Vol.8 N°2 2025.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

I geni osservati negli invertebrati primitivi sembrano avere meccanismi d'azione diversi da quelli osservati nei vertebrati. È verosimile, inoltre, che alcuni geni (non strettamente con competenza immunitaria) negli invertebrati siano stato poi utilizzati in funzioni "operative" nei vertebrati superiori. Eventi ambientali critici (cambiamenti climatici con estinzioni di gruppi interi di animali) hanno facilitato il processo di selezione elaborando una vasta gamma di varianti immunitarie.
D'altro canto l'interazione con organismi patogeni, nel costante impegno di contenimento del danno da essi provocato, è stata una forte spinta biologica verso un'ulteriore evoluzione dei sistemi immunitari.
Un esempio è quello della funzione fagocitaria. Fenomeni di fagocitosi sono presenti negli invertebrati più antichi, ma nei vertebrati i macrofagi si sono dotati di molecole MHC di classe II, in grado di interagire con le cellule linfocitarie (B e T). Non solo, ma essi sono in grado di elaborare risposte efficaci dopo lo stimolo di citochine [(10)] [(11)]. E' interessante osservare come cellule ad azione fagocitaria o assimilabili a un sistema immunitario innato siano presenti in molte specie di invertebrati, ma non è stato dimostrato che esistano cellule in grado di migrare, a lunga vita e dotate di recettori anticipatori diversificati in cloni con capacità immunitaria adattativa [(12)].

Cellule con caratteristiche morfologiche tipiche dei linfociti e gran parte della macchina molecolare posseduta dai linfociti degli gnatostomi sono state trovate in lamprede e missine, gli unici due rappresentanti viventi degli agnati.
Le missine (hagfish o verme marino) sono vertebrati primitivi privi di mascelle, hanno un corpo allungato simile a un'anguilla, con una pelle liscia e priva di squame. La lampreda è anch'esso un pesce appartenente alla classe degli agnati ed è tra i vertebrati più antichi. Le lamprede e le missine rappresentano una finestra evolutiva sull'origine dell'immunità adattativa.
Esse hanno espresso un sistema di riconoscimento del non-self che dimostra come nel corso del tempo la necessità di un riconoscimento specifico del bersaglio sia stata un forte elemento di pressione evolutiva. Le lamprede e le missine rappresentano rami primitivi dell'albero evolutivo dei vertebrati.
La presenza di cellule simil-linfocitarie in questi animali rende possibile ipotizzare che i linfociti abbiano preceduto la fase di divergenza tra agnati e gnatostomi (periodo che risale a oltre 500 milioni di anni or sono). Tra agnati e gnatostomi si osserva come lamprede e missine siano dotate di recettori (Variable Lymphocyte Receptors) con moduli genetici a ripetizione ricca di leucina (LRR), mentre gli gnatostomi (compresa la nostra specie) usino recettori generati dal complesso V(D)J: recettori presenti come TCR sui T linfociti e immunoglobuline di membrana nei B linfociti. Lamprede e missine dimostrano come possano generarsi forme diverse di riposta adattativa (evoluzione convergente) [(13)] [(14)] [(15)] [(16)].
Cooper ed Herrin scrivono [(13)]: "*Più impariamo sul nostro sistema immunitario, più rimaniamo stupiti dalla sua complessità. Proprio quando gli immunologi pensavano di aver compreso i principi fondamentali della diversificazione somatica dei recettori antigenici delle cellule B e T, abbiamo iniziato ad apprezzare la complessità della risposta immunitaria innata, la sua importanza come primo livello di immunità protettiva e il suo ruolo nell'attivare le risposte antigene-specifiche del sistema immunitario adattativo. Forse, se riuscissimo a ricostruire la storia evolutiva dell'immunità innata e adattativa, potremmo comprendere meglio le complessità del funzionamento — e talvolta del malfunzionamento — del nostro sistema immunitario.*"

Quale è stato il percorso evolutivo della nostra specie? In breve sono state identificate fasi riassumibili come segue: in un periodo che va dai 65 a 7 milioni di anni fa si sviluppano i primati (dopo l'estinzione dei dinosauri); in un tempo successivo di circa 3 milioni di anni (fino a 4 milioni di anni fa, circa), compaiono bipedi che cominciano a camminare eretti (ominidi). L' Australopithecus afarensis ("Lucy", ben nota), pur camminando in modo eretto conserva ancora caratteri delle scimmie (arriviamo a circa 2 milioni di anni or sono).
Circa 2,5 milioni di anni fa vedono l'Homo abilis e l'erectus (vivono in gruppo, usano il fuoco).
Altre specie note sono l'H. heidelbergensis, il Neanderthal europeo, e altri (arco di tempo fino a circa 200.000 anni fa). L'Homo sapiens da circa 300.000 anni fa ai nostri giorni è in grado di elaborare un linguaggio complesso, comunicazione,

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

struttura un sistema agricolo, dà origine a fenomeni di evoluzione culturale.
Una classificazione aggiornata della famiglia Hominidae consente di collocare meglio i passaggi acquisiti nelle diverse componenti:

- Dominio: Eukaryota
- Regno: Animalia
- Phylum: Chordata
- Classe: Mammalia
- Ordine: Primates
- Superfamiglia: Hominoidea (scimmie antropomorfe)
- Famiglia: Hominidae (ominidi / grandi antropomorfe)

Sottofamiglie di Hominidae:

1. Ponginae
2. Gorillinae
3. Homininae [esseri umani e scimpanzè]

Sottogruppo Homininae:

1. La tribù Hominini include: genere Pan, genere Homo
2. Homo sapiens (unica specie umana)
3. Altri ominini estinti

Scrive Andrew Hague "*There were various hominids: two legged, two armed creatures with hands and a head equipped with two eyes and two ears around a brain controlling the body. The family tree as detected by DNA analysis shows Homo erectus millions of years ago leading to Homo heidelbergensis hundreds of thousands of years ago with Homo sapiens appearing about a hundred thousand years ago alongside Homo denisova and Homo neanderthalensis who became extinct but not before some breeding with Homo sapiens took place. It is believed that from Homo denisova came the genes enabling tolerance of cold and high altitude as found today in Tibet and Homo neanderthalensis contributed genes with distinctive skin and hair and improved immune response*" [(17)].

In pratica una linea temporale dell'evoluzione del sistema immunitario adattativo nei vertebrati iclude queste tappe:

- ~500 milioni di anni fa: vertebrati con mascelle (gnatostomi) sviluppano un sistema immunitario adattativo basato su recettori T e B, grazie alla ricombinazione V(D)J.
- ~500 milioni di anni fa: vertebrati privi di mascelle (agnati) evolvono un sistema immunitario adattativo alternativo, basato su recettori VLR (Variable Lymphocyte Receptors),che utilizzano sequenze ripetute di leucina (LRR).
- ~300.000 anni fa: ecco Homo sapiens, portando con sé un sistema immunitario adattativo derivante da quello dei vertebrati con mascelle.

Nel corso dell'evoluzione umana hanno avuto un ruolo critico le pressioni selettive legate ai vari agenti patogeni. La mescolanza genetica con antichi ominidi è stata una fonte essenziale di diversità genetica, correlata a sua volta a selezione da parte delle diverse forme di infezioni. In tale contesto il presentarsi dell'agricoltura e di una diversa forma di transizione culturale ha reso l'essere umano suscettibile alle variazioni dei patogeni, con la necessità di un adattamento della risposta immunitaria.

Tutti gli organismi sono soggetti a variazioni ambientali.
Alcune di queste variazioni si manifestano su scale temporali brevi e possono presentare carattere ciclico, come le fluttuazioni giornaliere o stagionali di temperatura, luce e precipitazioni.
Se analizziamo estese scale temporali importanti variazioni climatiche hanno inciso sulla struttura degli ambienti, modificando talora in modo sostanziale gli ecosistemi.
Eruzioni vulcaniche e incendi hanno ulteriormente contribuito a modificare la disponibilità di risorse sia per il cibo, acqua, elementi ambientali di difesa.
Le variazioni climatiche e diversi eventi di assestamento geologico hanno inciso sul comportamento degli ominini, costituendo una sfida quotidiana per la sopravvivenza.

HOMO SAPIENS

L'Homo sapiens è comparso circa 300.000 anni fa in Africa, secondo le attuali evidenze archeologiche e genetiche. I fossili più antichi attribuiti a Homo sapiens provengono dal sito di Jebel Irhoud [(18)], in Marocco, e sono stati datati a circa 300.000 anni fa. Successivamente, Homo sapiens ha iniziato a diffondersi fuori dall'Africa intorno a 70.000-60.000 anni fa, con graduale scomparsa dei Neanderthal (in Europa) e dei Denisoviani (in Asia), sebbene ci siano state interazioni e incroci genetici con queste specie.

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine
Ital. J. Prev. Diagn. Ther. Med. | Vol.8 N°2 2025.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

Dopo la comparsa di Homo sapiens, la Terra ha attraversato diverse fasi climatiche, che hanno avuto un ruolo cruciale nell'evoluzione, nella migrazione e nello sviluppo delle società umane [19] [20] [21].
In sintesi: le prime forme di Homo sapiens iniziano migrazioni nell'interglaciale Eemiano (circa 130.000-115.000 anni fa), al quale segue l'ultima glaciazione (fino a 11.700 anni or sono). Successivamente si colloca l'Olocene (da circa 11.700 anni fa ai nostri giorni): è un periodo interglaciale, nel quale ha sviluppato l'agricoltura e la nascita delle prime civiltà. Una "piccola era glaciale" con periodo di freddo è descritta fra il 1300 e il 1850 d.C. Dalla fine del XIX secolo si osserva invece una fase di riscaldamento globale, con accelerazioni nei cambiamenti climatici correlati all'attività dell'uomo. Allo stato attuale delle nostre conoscenze esistono prove che gli ominini sono stati in grado di adattarsi ai vari mutamenti ambientali. Homo sapiens è stato in grado, in particolare, di far fronte a un'ampia serie di variazioni climatiche potenzialmente ostili. La sua evoluzione culturale e la capacità di comunicazione hanno consentito di sopravvivere in situazioni ambientali in costante variazione.

La domanda che ci attende ora riguarda il punto critico dell' "Antropocene": sapremo affrontare le conseguenze delle nostre interazioni con l'ambiente [il termine Antropocene diffuso nel 2000 dal premio Nobel P. Crutzen, per definire la fase geologica iniziata già nel 18° secolo a causa della rivoluzione industriale caratterizzata da gravi mutamenti ecosistemici, sebbene suggestivo e ampiamente usato in ambito mediatico e culturale, non è stato riconosciuto; in particolare nel marzo 2024, la Commissione Internazionale di Stratigrafia ha respinto la proposta di istituire l'Antropocene come una nuova epoca geologica formale - https://www.nature.com/articles/d43978]024-00057-8 .
Secondo la nomenclatura ufficiale, dunque, ci troviamo ancora all'interno dell'Olocene. H. sapiens è uno dei tanti esperimenti della Natura e rappresenta una sfida per sé stesso e per l'ambiente, coinvolgendo altre forme di vita, vegetale e animale.
Il sistema immunitario è stato fondamentale per la sopravvivenza e il successo evolutivo di Homo sapiens. La sua complessità e capacità di adattamento hanno permesso di affrontare ambienti diversi e circostanze variabili.
Nel corso di milioni di anni, la capacità della funzione immunitaria si è evoluta attraverso adattamenti genetici, co-evoluzione con i patogeni e anche grazie al "contributo" genetico di altre specie ora estinte, come per il Neanderthal.

AMBIAMENTO CLIMATICO E SISTEMA IMMUNITARIO

Il cambiamento climatico associato all'aumento della temperatura ambientale ha determinato un impatto significativo sulla vita dell'uomo, degli animali e delle piante. L'aumento delle temperature (con ondate di calore) e le conseguenze che ne derivano (inondazioni, tempeste, intensificarsi dei periodi di siccità) sono all'origine di vari fenomeni in gran parte tra loro correlati. L'impatto sugli ecosistemi comporta un'alterazione degli habitat naturali, con difficoltà di adattamento per molte specie animali e fenomeni migratori associati a perdita della biodiversità, la produttività agricola ne è danneggiata e il cambiamento climatico può spingere le persone a spostarsi per il deterioramento delle condizioni di vita, generando nuovi flussi migratori. L'innalzarsi delle temperature agisce sul comportamento degli animali, sulla fioritura delle piante e genera un'alterazione nei delicati equilibri ecologici. L'impatto sulla salute si manifesta secondo varie modalità: è favorita la diffusione di malattie infettive trasmesse da insetti, potranno generarsi forme di "condivisione" virale tra diverse specie di fauna selvatica che in passato erano isolate geograficamente con una maggiore probabilità di spillover e quindi la comparsa di nuove patologie, l'inquinamento atmosferico con aumento delle concentrazioni di polveri sottili sarà responsabile di varie malattie respiratorie.

ONE HEALTH

Nel corso del XX secolo, ma con intuizioni importanti già a fine Ottocento [Rudolf Virchow, il padre della patologia moderna, è stato uno dei primi a riconoscere il legame tra la salute umana e quella animale], si è affermato il concetto che definisce la stretta interconnessione tra la salute dell'uomo, degli animali e quella delle piante. Lo scopo di questo approccio integrato implica un sostanziale coordinamento fra discipline diverse, non disgiunte da una necessaria interazione di competeze (biologia umana, veterinaria e delle piante, ecologia dei sistemi, strutture di intervento sanitario e di prevenzione).

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

Le finalità riguardano prevenzione e controllo delle zoonosi, il contenimento della resistenza microbica agli antibiotici, la gestione delle conseguenze del cambiamento climatico per le variabili di biodiversità relative alla diffusione di malattie infettive note o altre emergenti.

IMMUNITÀ E AMBIENTE

Il nostro organismo è continuamente sollecitato da stimoli esterni e deve necessariamente interagire con il mondo nel quale viviamo. Le difese immunitarie possono essere schematicamente distinte in "tre" livelli di intervento:

a. barriere fisico–chimiche (cute, membrane mucose, secrezioni);
b. risposta innata (azione fagocitaria, cellule natural killer e alcune cellule linfoidi, risposta infiammatoria, cellule che presentano l'antigene;
c. risposta adattativa (immunità specifica con riconoscimento selettivo dell'antigene e genesi della memoria).

Il sistema immunitario deve rispondere ad almeno due esigenze prioritarie:

a. riconoscere il bersaglio per la difesa dell'organismo;
b. possibilità di distinguere tra le componenti del proprio organismo e le strutture non–self; se il riconoscimento "funzionale" non si realizza nel modo corretto emergono potenzialmente condizioni gravi (per esempio malattie autoimmuni), nel corso delle quali il sistema immunitario aggredisce il proprio organismo

Il sistema immunitario non ha unicamente una funzione difensiva, ma svolge anche un ruolo omeostatico perché agisce con varie modalità al fine di mantenere l'equilibrio interno dell'organismo mediante processi regolativi, di sorveglianza e recupero di danni (controllo dei tessuti danneggiati, eliminazione di cellule neoplastiche, stimolo per alcuni processi di riparazione, azione infiammatoria e anti-infiammatoria).
La risposta immunitaria si svolge pertanto grazie a una serie di interazioni ad alta complessità. Talora il risultato dell'azione espletata può non essere "vantaggioso", causando malattie di varia natura (allergie, autoimmunità, mancato controllo della crescita neoplastica).

La costituzione dell'ambiente nel quale viviamo e nel quale si collocano i vari microrganismi ha un ruolo critico, proprio perché la natura dell'ambiente stesso diventa funzione della vita e della proliferazione di numerosi potenziali patogeni.
Per questo motivo la risposta "locale" (messa in atto a livello della cute e mucose), oltre a quella sistemica, ha un importante significato biologico, non solo per comprendere il comportamento dell'immunità ma anche per possibili approcci terapeutici (per esempio la somministrazione di vaccini, terapia desensibilizzante etc.). Gran parte della sperimentazione nel settore immuno-infettivologico si è basata storicamente grazie a studi effettuati su cellule del sangue, in genere somministrando per via parenterale molecole verso le quali si desiderava studiare una risposta "in vivo". Ma nella "vita reale" il primo impatto tra le specie avviene a livello delle mucose e sulla cute.

RUOLO DEGLI EPITELI

Gli epiteli sono tessuti formati da cellule strettamente adese tra loro, che rivestono superfici esterne del corpo e cavità interne degli organi. Si distinguono per funzione, morfologia e localizzazione.
Si differenziano in base al numero degli strati cellulari e in base alla forma delle cellule. Nella cute (epidermide) si osserva un epitelio pavimentoso stratificato mentre nell'intestino si ha uno strato semplice, con microvilli e cellule caliciformi.
Altre sedi adottano epiteli in conformità alle azioni svolte (per es. epitelio pseudostratificato nelle vie respiratorie o di tipo transizionale nella vescica). Tutti gli epiteli hanno un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria perché, oltre a svolgere una funzione di barriera fisica, entrano direttamente in gioco nelle diverse fasi di contenimento e controllo degli antigeni. A livello cutaneo i cheratinociti sono in grado di produrre molecole con funzione immunitaria, e nel derma si localizzano varie cellule immunocompetenti "residenti". Per es. le cellule di Langerhans sono importanti come APC (antigen presenting cells) e svolgono una funzione di collegamento con il sistema linfatico prossimale alla sede dove gli antigeni sono penetrati nella cute.
Il ruolo immunitario dell'epitelio intestinale è fondamentale per mantenere l'equilibrio tra difesa contro i patogeni e tolleranza verso antigeni non pericolosi (come alimenti e microbiota).

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine
Ital. J. Prev. Diagn. Ther. Med. | Vol.8 N°2 2025.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

Le cellule epiteliali intestinali (enterociti) sono unite da giunzioni strette che impediscono il passaggio non controllato di sostanze varie. Un particolare tipo di cellule dislocate nelle placche di Peyer, le cellule M (caratteristiche per avere corti microvilli, "microfolds"), trasferiscono gli antigeni attraverso l'epitelio mucoso per la presentazione alle cellule dendritiche.

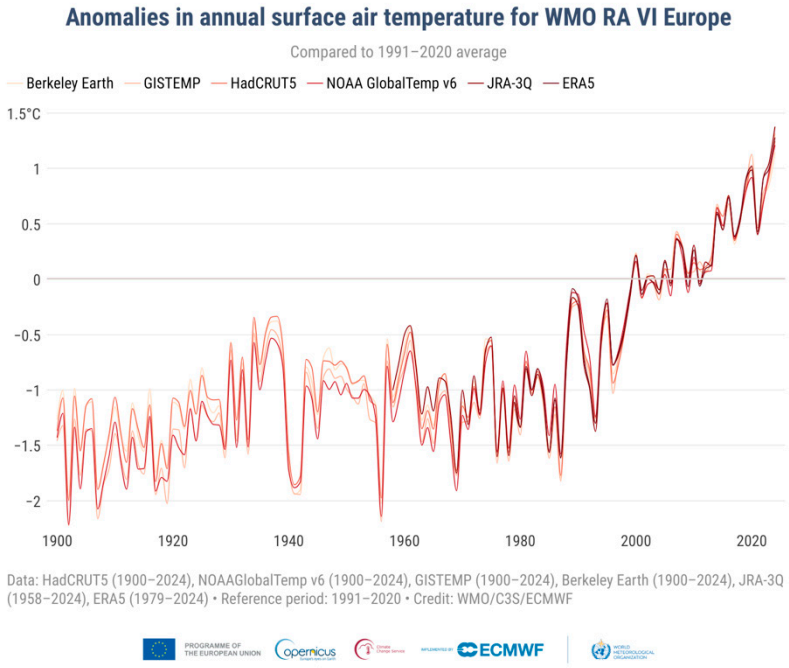

Figura 1
Anomalie annuali della temperatura dell'aria superficiale sulla terraferma europea (come definita dall'Associazione Regionale VI dell'OMM), tratte da una serie di dataset, per il periodo 1900–2024 (l'anno iniziale varia a seconda del dataset), rispetto alla media del periodo di riferimento 1991–2020.
Dati: HadCRUT5, NOAAGlobalTemp, GISTEMP, Berkeley Earth, JRA-3Q, ERA5. Crediti: C3S/ECMWF/OMM. I dati possono essere scaricati e le informazioni sulla metodologia sono disponibili sulla Dashboard Regionale OMM per l'Europa.
La Figura è presa dalla pubblicazione C3S e OMM (2025) [Copernicus Climate Change Service (C3S) and World Meteorological Organization (WMO), 2025: European State of the Climate 2024, climate.copernicus.eu/ESOTC/2024, doi.org/10.24381/14j9-s541 Sezione Temperatura: https://climate.copernicus.eu/esotc/2024/temperature]

CAMBIAMENTO CLIMATICO E RISCALDAMENTO AMBIENTALE

A causa delle attività dell'uomo negli ultimi cento anni, la temperatura media globale della Terra è aumentata in modo significativo: l'industrializzazione, l'uso massiccio di combustibili fossili come carbone, petrolio e gas naturale, e la deforestazione hanno aumentato la concentrazione di gas serra nell'atmosfera, in particolare anidride carbonica (CO_2), metano (CH_4) e ossidi di azoto (N_2O). Questo aumento dei gas serra intrappola il calore nella biosfera terrestre, causando il riscaldamento globale.

Il riscaldamento non è distribuito in modo uniforme: alcune aree si sono riscaldate molto più rapidamente della media globale, ad esempio l'Artico o l'Europa (**Figura 1**), hanno registrato aumenti anche doppi o tripli.

Gli effetti del riscaldamento ambientale includono l'innalzamento del livello dei mari, fusione dei ghiacciai e delle calotte polari, l'aumento della frequenza e dell'intensità di eventi meteorologici estremi come ondate di calore, uragani e incendi boschivi.

Questi cambiamenti hanno importanti ripercussioni sugli ecosistemi, la biodiversità e la salute umana. Il caldo estremo, gli eventi meteorologici e a loro volta gli inquinanti ambientali sono in grado di compromettere sia le risposte immunitarie innate sia quelle adattative, favorendo l'infiammazione e l'instabilità genomica, con il rischio di causare malattie autoimmuni e infiammatorie croniche. Inoltre, il cambiamento climatico ha un impatto sulla composizione del microbiota presente nei terreni e negli epiteli (cute e mucose intestinali in particolare) e agisce modificando le modalità di esposizione degli antigeni, con implicazioni dirette sulla tolleranza

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

immunitaria, condizione che contribuisce al rischio di malattie allergiche e autoimmuni.

L'essenza del danno causato dal surriscaldamento è in grado di compromettere la struttura delle barriere epiteliali, facilitando un eccesso di stimolazione a carico della risposta innata e influenzando necessariamente anche quella adattativa.
ll cambiamento climatico innesca eventi come incendi boschivi, maggiore esposizione alle polveri, tempeste di sabbia, aumento dell'esposizione agli aeroallergeni e ondate di calore estreme che compromettono l'integrità e la funzionalità delle barriere epiteliali.
L'insieme di questi eventi coinvolge il sistema immunitario con varie implicazioni: le ondate di caldo estremo agiscono generando danni agli epiteli (leaky "skin/gut "syndrome) attivando risposte infiammatorie con iperstimolazione dell'immunità innata fino a indurre fenomeni di shock tossico e "multiorgan failure", polveri e tempeste di sabbia con inquinanti atmosferici che agiscono a livello degli epiteli con produzione di ROS (Reactive Oxygen Species), attivazione di NFkb (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), IL-1, inflammosoma NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3; inflammasoma è un complesso multiproteico intracellulare che si forma in risposta a segnali di pericolo, come infezioni, danni tissutali o stress cellulare), CXCL8 e stimolazione delle funzioni macrofagiche e dei neutrofili (danni a livello polmonare), mentre varie forme di allergia sono correlate a processi infiammatori di tipo Th2, e una ridotta biodiversità si associa a perdita di tolleranza con disregolazione metabolica e accentuazione delle patologie infiammatorie croniche.

In sintesi: il cambiamento climatico e l'attivazione delle risposte immunitarie sono connessi, in particolar modo con l'attivazione della risposta immunitaria innata. La lettura delle interazioni dimostrate e l'analisi di quelle possibili si basa sia sullo studio delle vie di attivazione direttamente o indirettamente coinvolte, sia in relazione ai fenomeni di tipo infettivo e in rapporto al gruppo delle malattie non-comunicabili (ruolo degli stimoli da componenti particolati e non particolati) correlabili alla via NF-kB e dell'inflammasoma NLRP3.

Le conseguenze a carico dell'immunità adattativa riguardano i linfociti Th2 (la risposta Th2 stimola produzione di IL-4, IL-5, IL-13 con attivazione di eosinofili e produzione di IgE da parte delle cellule B), la polarizzazione (causata da inquinanti e stress ambientali) sulla produzione di IL-17 (citochina pro-infiammatoria), una disregolazione a carico delle cellule T regolatorie (ne risulta una maggiore probabilità di infiammazione cronica e autoimmunità, sebbene una stimolazione di Treg possa svolgere anche un'azione di contenimento). Poiché il pattern di esposizione può generare una modificazione del corredo antigenico potenziale, possono derivarne conseguenze sull'efficacia della stessa memoria immunitaria [(22) (23) (24) (25)].

EPITELI CUTANEI E CAMBIAMENTO CLIMATICO

L'esposizione al calore elevato per un periodo prolungato causa indebolimento della barriera protettiva e alterata idratazione che può dar luogo a infiammazione o peggiorare pre-esistenti patologie (per es. forme di eczema).
L'aumento delle radiazioni ultraviolette può interferire sulla risposta immunitaria distrettuale (con danno delle cellule di Langerhans) e aumento del rischio di neoplasie cutanee come carcinomi e melanoma. Altri danni può causare la crescita dell'inquinamento atmosferico (particolato PM 2.5) e le variate condizioni di umidità che facilitano la crescita di funghi patogeni [(26)].

MUCOSA INTESTINALE E CAMBIAMENTO CLIMATICO

I meccanismi alla base della risposta mucosale dell'intestino [(27)] in corso di cambiamento climatico e surriscaldamento hanno consistenti implicazioni, sia di tipo diretto (danno sulle strutture e risposta immunitaria) sia indiretto (disbiosi intestinale, modificazioni della dieta, nutrizione). Le conseguenze dovute allo stress termico, soprattutto quando si verificano ondate di calore, inducono forme di ipossia, danno delle tight junction degli epiteli, con conseguente maggiore permeabilità intestinale (nota come "leaky gut").
Il fenomeno leaky favorisce il passaggio di tossine e della flora batterica direttamente nel flusso ematico innescando le condizioni per un processo infiammatorio sistemico. Anche acqua e alimenti risentono del cambiamento climatico, che altera i microbiomi presenti del terreno.

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

Ne risente il nostro microbiota con perdita dei batteri "utili" e sviluppo di patogeni.
Si genera così una disbiosi, con conseguenze estese oltre i confini dell'epitelio intestinale.
Nella complessità dei fattori interferenti con l'organismo il riscaldamento globale associato a inquinanti, pesticidi e microplastiche amplifica gli stati di stressor che possono danneggiare ulteriormente le cellule dell'epitelio intestinale.

CONCLUSIONI

Il cambiamento climatico non è solo un problema ambientale ma anche una minaccia per la salute immunitaria globale [(28)].
I punti critici sono così riassumibili: stress ambientali possono incrementare lo stress ossidativo e l'infiammazione, alterando/riducendo la regolazione della risposta immunitaria; cute, vie respiratorie e mucose intestinali subiscono vari tipi di danno nell'ambito dell'interazione con i diversi epiteli; allergie, infezioni e malattie autoimmuni sono conseguenze potenziali e/o attuali dello stress "climatico"; nell'ambito delle malattie infettive si devono considerare i patogeni e i vettori (che tendono ad espandersi in nuovi territori favorendo epidemie nuove o con patogeni emergenti).
L'impegno del sistema immunitario è consistente: deve interagire con una maggiore esposizione a patogeni con il rischio di risposte inappropriate o indebolite, soprattutto in soggetti vulnerabili (per età, per malattie pre-esistenti, per difficoltà della gestione sanitaria). È verosimile che determinati esposizioni ambientali siano in grado di indurre modifiche epigenetiche che alterino la risposta immunitaria anche nelle generazioni successive.

Il cambiamento climatico con riscaldamento può incidere sull'evoluzione della specie umana?
Il cambiamento climatico con riscaldamento globale può senza dubbio influenzare l'evoluzione della specie umana, ma con modalità complesse e nel corso di tempi lunghi. Ricordiamo che circa 300.000 anni fa, durante le glaciazioni, gli esseri umani si sono adattati a climi freddi e instabili [(29)].

Quando il clima è diventato più secco, sono avvenuti grandi spostamenti verso territori favorevoli alla sopravvivenza. Attualmente, con il riscaldamento globale in crescita, potremmo assistere a serie crisi di "sistema", con effetti sommatori coinvolgenti la qualità della vita di Homo sapiens e incidendo sulla stessa evoluzione "culturale", come già in parte si sta verificando [(30)].

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

Bibliografia

1. Danilova N. The Evolution of Immune Mechanisms - J. Exp. Zool. (Mol. Dev. Evol.) 2006; 306B: 496– 520
2. Doudna J.A., Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9 - Science 2014 ; 346: 1077-1087
3. Doudna J. My whirlwind year with CRISPR – Nature 2015; 528: 469 – 471.
4. Nossal G.J., Lederberg J. Antibody production by single cells Nature 1958; 181: 1419-1420
5. Cooper M.D., Peterson R.D., Good R.A. Delineation of the thymic and bursal lymphoid systems in the chicken. Nature 1965; 2025: 143-146.
6. Pulendran B., Davis M.M. The science and medicine of human immunology – Science 2020; 369 (6511). Doi:10.1126/science.aay4014
7. Brenner S. Review Sequences and consequences - Phil. Trans. R. Soc. B (2010); 365,:207–212 - doi:10.1098/rstb.2009.0221
8. Chloé-Villani A., Sarkizova A., Hacohen N. Systems Immunology: learning the rules of the immune system. Annu Rev Immunol 2028; 36: 813-842
9. Harris S.A. Evolution of the climate of the earth J Civ Eng Res Technol 2023; Volume 5(2): 1-15.
10. Buchmann K. Evolution of innate immunity: clues from invertebrates via fish to mammals Frontiers in Immunology 2014 ; 5: 459 – 461
11. Smith C. N, Rise L. M., Christian S.L. A comparison of the innate and adaptive immune systems in cartilaginous fish, ray-finned fish, and lobe-finned fish Frontiers in Immunology 2019; 10: article. 2292.
12. Cooper M.D., Alder M.N. The evolution of adaptive immune systems Cell 2026; 124: 815–822
13. Cooper M.D., Herrin B. R. How did our complex immune system evolve? Nature Reviews Immunology 2010; 10: 2-3.
14. Rast P. J, Buckley K.M Lamprey immunity is far from primitive PNAS 2013; 110: 5746-5747.
15. Sabyasachi Das J.L., Herrin R. B. et al. Definition of a third VLR gene in hagfish. PNAS 20213; 110:15013-15080
16. S. Das et al. Evolution of two distinct variable lymphocyte receptors in lampreys: VLRD and VLRE Cell Rep. 2023; 42(8): 112933. doi:10.1016/j.celrep.2023.112933.
17. A. Hague Inherent Brain Problems Journ Sur Res Prac 2020; 1(2):1-16.
18. Richter D., et al. The age of hominin fossils from Jebel Irhoud, Morocco, and the origins of the Middle Stone Age Nature 2017; 546: 293-303
19. Behrensmeyer A.K. Climate change and human evolution Science 2006; 311:476-478
20. Hublin J.J. et al. New fossils from Jebel Irhoud, Morocco and the pan-African origin of Homo sapiens Nature 2017; 546: 289-298
21. Eriksson A. et al. Late pleistocene climate change and the global expansion of anatomically modern humans PNAS 2012; 109:16089-16094.
22. Miyu Moriyama M et al. High ambient temperature dampens adaptive immune responses to influenza A virus infection. PNAS 2019; 116: 3118-3125 .
23. Liston A. et al. Human immune diversity: from evolution to modernitiy. Nature Immunology 2021; 22: 1479-1489 .
24. Agache I. et al Immune-mediated disease caused by climate change associated environmental hazards: mitigation nd adaptation Front Sci (2024) 2:1279192-doi: 10.3389/fsci.2024.1279192
25. Imberti L. et el., Effects of climate change on the immune system: a narrative review. Health Science Reports,2025; 8:e70627 1 of 12 - https://doi.org/10.1002/hsr2.70627
26. Conceicão-Silva F. The Skin Immune Response to Infectious Agents Frontiers in Immunology | www.frontiersin.org 1 Jan2022, vol12 | Article 810059
27. Litchman E. Climate change effects on the human gut microbiome: complex mechanisms and global inequities Lancet Planet Health 2025; 9: e134–44
28. Ray C, Ming X Climate Change and Human Health: A Review of Allergies, Autoimmunity and the Microbiome Int. J. Environ. Res. Public Health 2020; 17(13): 4814
29. Timmermann A. et al. ¸ Climate effects on archaic human habitats and species successions Nature 2022; 604: 495-501
30. Richard S.J. Tol RSJ The climate niche of Homo sapiens Climatic Change 2024; 177:98 https://doi.org/10.1007/s10584-024-03760-z

Publisher's note: *all claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers.*
Any product that may be evaluated in this article or claim that may be made by its manufacturer is not guaranteed or endorsed by the publisher.
©Copyright: the Author(s), 2025

This article was published on June 30, 2025, at IJPDTM.IT
doi.org/10.30459/2025-25

Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine
Ital. J. Prev. Diagn. Ther. Med. | Vol.8 N°2 2025.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License (by-nc 4.0).
Simedet.