

### IL MICROBIOTA AL CROCEVIA TRA SALUTE E MALATTIA

**Francesco Peri**

*Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università di Milano - Bicocca*  
[francesco.peri@unimib.it](mailto:francesco.peri@unimib.it)

*Dal 5 al 7 novembre 2018 si è tenuto il congresso internazionale "MicrobiotaMi 2018. Microbiota-host dialogue: the molecular language" presso l'Università degli Studi di Milano-Bicocca a Milano come evento finale del progetto Marie Curie MSCA-ETN TOLLerant finanziato nell'ambito di Horizon2020. Scienziati leader mondiali e giovani ricercatori nei campi della microbiologia, dell'immunologia, della medicina, della biologia e della chimica si sono incontrati per discutere i più recenti progressi sugli aspetti molecolari del dialogo tra il microbiota e il corpo umano.*



#### **The Microbiota at the Crossroad of Health and Disease**

The International Congress "MicrobiotaMi 2018. *Microbiota-host dialogue: the molecular language*" was held from 5<sup>th</sup> to 7<sup>th</sup> November 2018 at the University of Milano-Bicocca in Milan as the final event within the European MSCA-ETN project TOLLerant, funded in the Horizon2020 program. World leader scientists and young researchers across the fields of microbiology, immunology, medicine, biology and chemistry met to discuss the most recent advances on molecular aspects of the crosstalk between the microbiota and the human body.

**L**a vasta comunità di microorganismi (batteri, funghi, virus) che popolano il corpo umano è definita microbiota, e l'insieme di geni associati ai microorganismi è detta microbioma. Il microbiota più abbondante è quello del tratto gastrointestinale, ma microorganismi sono presenti anche in altri distretti ed organi del nostro corpo: si parla, dunque, di microbiota della pelle, del fegato, dell'apparato genitale ed urinario. Persino i bronchi ed i polmoni, che fino a qualche tempo fa erano ritenuti organi sterili, presentano un loro microbiota.

Il microbiota nel corso dell'evoluzione ha stabilito un'alleanza con l'organismo ospite per cui molti batteri hanno ruoli importanti per la salute umana. I batteri commensali che colonizzano l'intestino hanno un ruolo fondamentale nel metabolismo dell'ospite, producono una serie di sostanze tra cui molte vitamine, hanno un effetto importante sulla regolazione della risposta immunitaria e contrastano efficacemente le infezioni da microorganismi patogeni.

D'altra parte una serie di patologie infiammatorie ed autoimmuni sono associate ad un'alterazione del microbiota, detta disbiosi. La disbiosi del microbiota non è soltanto legata da una relazione causa-effetto alle infiammazioni e alle patologie del tratto gastro-intestinale, ma a malattie e disfunzioni di altri organi, incluso il cervello ed il sistema nervoso centrale. L'asse intestino-cervello, e gli assi tra l'intestino ed altri organi sono costituiti da messaggi bidirezionali di tipo chimico (mediati da molecole e recettori) attraverso i quali il microbiota dialoga con il resto dell'organismo.

Scienziati e ricercatori industriali ai massimi livelli mondiali operanti in vari settori del vasto campo del microbiota si sono incontrati a Milano, dal 5 al 7 novembre 2018, al Congresso

Internazionale “MicrobiotaMi 2018. Dialogo ospite-microbiota: il linguaggio molecolare” (sito web: [www.microbiotami.com](http://www.microbiotami.com)). Questo congresso è stato organizzato come evento finale del progetto Marie Skłodowska-Curie (MSCA) TOLLerant ([www.tollerant.eu](http://www.tollerant.eu)) finanziato dalla Comunità Europea nell’ambito del programma Horizon 2020.

MicrobiotaMi si è articolato in tre giornate dedicate a tre aspetti principali del microbiota:

- 1) l’aspetto evolutivo e legato all’invecchiamento;
- 2) le patologie e la ricerca medica, traslazionale e farmacologica;
- 3) la nutrizione e l’alimentazione.

Nello spirito delle azioni Marie Curie, rivolte principalmente alla formazione di giovani ricercatori europei, il congresso MicrobiotaMi ha posto al centro dell’attenzione i giovani scienziati che hanno avuto opportunità di presentare i loro più recenti risultati sotto forma di poster e comunicazioni orali ad una vasta platea di esperti nel settore.

Al congresso hanno partecipato più di 200 delegati da tutte le aree geografiche mondiali, hanno parlato nove scienziati di fama mondiale i cui interventi sono riassunti di seguito. Non è possibile in questo resoconto sintetizzare gli interventi dei giovani ricercatori che sono stati molti e di alta qualità scientifica. Nel complesso sono state presentate 40 comunicazioni orali e 150 poster da parte di giovani ricercatori da Italia Europa ed altri Paesi.

Nell’intervento di apertura, l’organizzatore dell’evento e coordinatore del progetto TOLLerant, Francesco Peri, ha messo l’accento sul fatto che lo studio del microbiota sta evolvendo nella direzione di integrare i big data provenienti dalla metagenomica e da tutte le scienze “omiche” (proteomica, metabolomica), con lo studio di meccanismi molecolari che sono alla base del dialogo del microbiota con il resto dell’organismo. Lo studio dei meccanismi molecolari permetterà di incidere maggiormente sulle patologie modulando il microbiota. Un grosso investimento a livello mondiale è stato fatto negli ultimi due anni per lo sviluppo dei seguenti approcci per la modulazione del microbiota:

- 1) “bug as drugs” o probiotici, consistente nell’integrazione diretta del microbiota con microorganismi vivi,
- 2) prebiotici, cioè fibre vegetali non digeribili che “nutrono” le popolazioni benefiche del microbiota, favorendo in modo indiretto la prevalenza dei ceppi più utili alla salute,
- 3) il trapianto di microbiota fecale, questo approccio ha avuto successo per esempio nella cura di infezioni intestinali da *Clostridium difficile*;
- 4) l’uso delle molecole con le quali il microbiota manda segnali all’organismo, definite recentemente postbiotici [1].

La prima giornata, dedicata all’evoluzione e all’invecchiamento, è stata aperta dall’intervento di Judith Campisi del Buck Institute for Research on Aging (Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, USA), considerata la fondatrice del concetto dell’“inflammaging,” che vede invecchiamento ed infiammazione come due fenomeni strettamente correlati per quanto riguarda alcuni meccanismi molecolari. Campisi si è dunque concentrata sull’impatto del microbiota nel guidare l’infiammazione associata all’invecchiamento. Le malattie legate all’età sono causate da infiammazione cronica, anche chiamata “inflammaging” [2] e sono caratterizzate dall’accumulo di cellule senescenti [3]. Il microbiota può influenzare l’attività delle cellule senescenti. Ad esempio, una singola esposizione a un agente cancerogeno nei topi neonatali è relativamente benigna. Tuttavia, quando combinato con una dieta ricca di grassi, che altera il microbiota, l’intestino produce acidi biliari dannosi. Questi acidi biliari, a loro volta, inducono la senescenza nelle cellule stellate epatiche, che poi promuovono il cancro del fegato [4]. Le cellule senescenti hanno dimostrato di promuovere un numero crescente di patologie legate all’età [5,6,7,8,9,10,11,12].

I “senolitici” sono una nuova classe di farmaci che eliminano selettivamente le cellule senescenti e, quindi, promettono di estendere la salute degli organismi di mammiferi [13,14,15]. Studi

futuri determineranno come questi farmaci influenzano il microbioma e come il microbioma a sua volta influisce sull'efficacia dei senolitici.

Il secondo speaker della prima giornata è stato il Prof. Duccio Cavalieri del Dipartimento di Biologia dell'Università di Firenze, un esperto mondiale di aspetti evolutivisti legati al microbiota. Cavalieri ha dapprima introdotto il concetto di ologenoma [16], che è la somma dei genomi dell'ospite e dei microrganismi che popolano l'ospite (olobionte). I microrganismi nell'ambiente, che non fanno parte dell'olobionte, fanno parte del "esposoma", la somma dei fattori ambientali (inclusi gli stili di vita ed il clima con i suoi cambiamenti) a cui per l'appunto siamo esposti [17]. La struttura e la funzione dell'esposizione microbica influiscono anche sul microbiota umano [18]. Diversi fattori stanno oggi compromettendo l'integrità delle funzioni fisiologiche e biologiche del nostro organismo dipendenti dall'interazione microbiota/esposoma e che si sono evoluti in milioni di anni [19,20,21,22]. I futuri studi sul microbiota passeranno dall'osservazione alla comprensione dei nessi causali di questo cambiamento in atto [23] ed aiuteranno probabilmente a prevedere quali componenti dell'esposizione microbica dovrebbero essere preservati per assicurare una colonizzazione equilibrata dell'ospite.

Nella seconda giornata, dedicata a microbiota e patologie, il Prof. Jin-Ichi Inokuchi della Tohoku Medical and Pharmaceutical University (Sendai, Giappone), ha discusso di come i gangliosidi GM3, una famiglia di glicosfingolipidi contenenti acido sialico, agiscano come modulatori del Toll-like Receptor 4 (TLR4), un recettore importante per la risposta immunitaria innata nell'uomo, con effetti infiammatori o antiinfiammatori [24]. Il recettore TLR4 è senz'altro un target molecolare centrale nell'azione del microbiota in quanto viene stimolato dai lipopolisaccaridi (LPS), presenti in tutti i batteri gram-negativi che popolano l'intestino umano. I topi con deficienza di GM3 alimentati con diete ad alto contenuto di grassi diventano obesi ma sono resistenti allo sviluppo di insulino-resistenza e stati infiammatori cronici di basso grado [25]. Uno studio di lipidomica mirata al GM3 nel siero e nel tessuto adiposo mostrano variazioni molecolari di specie GM3 coinvolte nella progressione dei disturbi metabolici [26], suggerendo che le specie GM3 controllino i ruoli omeostatici e patogeni del TLR4 e potrebbero essere obiettivi diagnostici e terapeutici per l'infiammazione cronica.

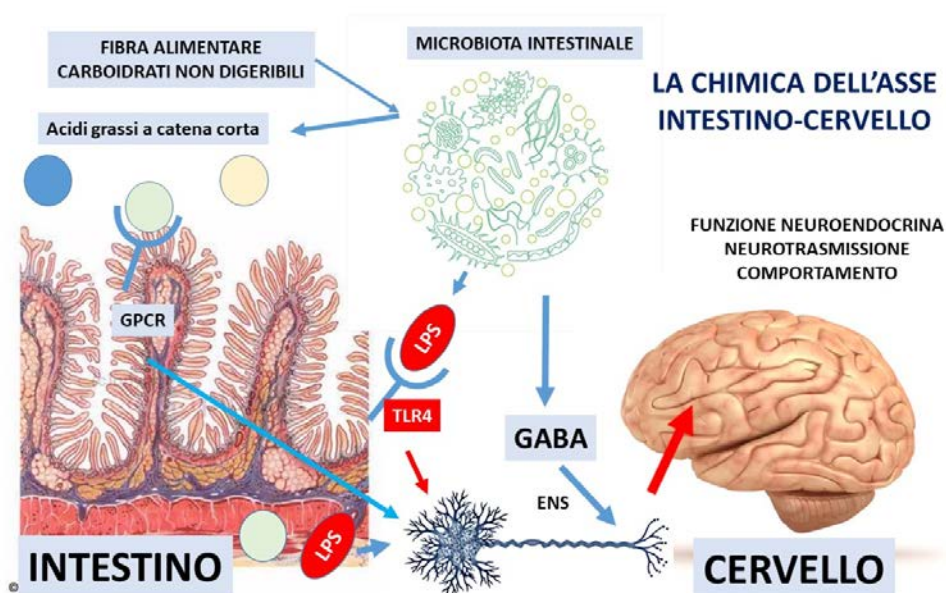
Il Prof. Hiroshi Kiyono dell'Università di Tokyo, esperto internazionale di nutrizione e microbiota, ha spiegato come i batteri commensali, che di solito si trovano nel lume intestinale o sulla superficie dell'epitelio, in alcuni casi (ad es. nel caso di *A. faecalis*) risiedono principalmente in gruppi di cellule specializzate, detti placche di Peyer (PP). Il PP è un tessuto linfatico organizzato con ruolo di controllo per l'induzione e la regolazione della risposta immunitaria antigene-specifica della mucosa [27,28]. Questi batteri commensali intra-tessuto (ICB) entrano nelle PP attraverso cellule di campionamento dell'antigene (cellule M) situate nelle cellule dell'epitelio delle PP [29]. Gli ICB creano una nicchia di coabitazione intra-tissutale tra cellule attive dal punto di vista immunitario (ad esempio, secretorie di immunoglobuline IgA) e cellule quiescenti (ad es. le cellule della tolleranza orale di endotossine batteriche) [29, 30].

Il Prof. Gabriel Nunez, esperto mondiale di immunità e malattie infiammatorie intestinali, dell'Università del Michigan (Medical School, Ann Arbor, USA) ha presentato risultati su come l'immunità dell'ospite insieme al microbiota si oppongano alla colonizzazione degli agenti patogeni nell'intestino. Per esempio, nel caso del *Citrobacter rodentium*, un patogeno murino che aggrava le infezioni umane da *E. coli* enteropatogeno. Ha dimostrato che le specie di *Clostridia* che popolano il nostro intestino mediano la resistenza di colonizzazione dei due patogeni *Citrobacter rodentium* e *Salmonella enterica* nell'intestino, e questo sembra essere indipendente dalla risposta immunitaria dell'ospite. Oltre al loro ruolo protettivo, i simbionti batterici possono anche indurre disturbi infiammatori come il morbo di Crohn in individui geneticamente predisposti. Particolari batteri simbiotici possono accumularsi nell'intestino e

scatenare la colite di tipo Crohn nei topi con mutazioni rilevanti per lo sviluppo della malattia infiammatoria intestinale (IBD) nell'uomo (dati ancora non pubblicati).

La Prof. Maria Rescigno della Humanitas University, Milano, uno dei maggiori esperti italiani di immunologia, ha descritto un nuovo componente della barriera intestinale da lei recentemente identificato: la barriera vascolare intestinale (GVB) [31,32,33]. La GVB controlla l'ingresso degli antigeni alimentari e dei microorganismi del microbiota nella circolazione sanguigna e successivamente nel fegato [34,35]. Se un microbo attraversa accidentalmente la barriera epiteliale, rimane comunque nella lamina propria, a meno che anche il GVB non venga compromesso. Tuttavia, i patogeni enterici, come la *Salmonella typhimurium*, hanno stabilito strategie per eludere il GVB interferendo con la via di segnalazione WNT/ $\beta$ -catenina [34, 35]. Inoltre, il GVB è interrotto in alcune condizioni patologiche come nei pazienti con malattia celiaca [34] e nei pazienti con spondilite anchilosante [36]. Mentre il GVB evita la disseminazione del microbiota che entra accidentalmente nell'ospite, resta da stabilire cosa succede quando la composizione del microbiota viene modificata in condizioni patologiche, come nel caso delle infiammazioni croniche (Inflammatory Bowel Diseases, IBDs), o in risposta a una dieta sbilanciata, come per esempio diete ricche di grassi o carboidrati.

Il Prof. Scott Snapper, direttore della Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Boston Children's Hospital, Boston, USA, leader mondiale indiscusso nel campo delle infiammazioni intestinali croniche, si è concentrato su vari difetti monogenici che influenzano vari aspetti del sistema immunitario della mucosa (regolando il modo in cui il microbiota residente nel lume intestinale interagisce con lo strato epiteliale e sottostanti i compartimenti immunitario, neuronale e stromale) e si traduce in una grave malattia IBD in bambini piccoli. Numerosi studi clinici e sperimentali suggeriscono fortemente che complessi fattori ambientali, genetici e/o immunitari inneschino risposte immunitarie intestinali aberranti che, a loro volta, portano allo sviluppo di IBD [37,38].



*L'asse intestino-cervello. Vari tipi di segnali chimici partono dal microbiota intestinale ed arrivano al cervello e viceversa. La fermentazione della fibra alimentare non digeribile (inulina, amido, chitina) genera acidi grassi a catena corta (SCFA) che hanno recettori specifici (GPCR) che a loro volta segnalano chimicamente al sistema endocrino, mandando al cervello segnali di sazietà ed appetito. Molecole batteriche come i lipopolisaccaridi (LPS), hanno anche loro recettori specifici (TLR4) che mediano segnali immunitari che influenzano il sistema nervoso centrale. Infine, il microbiota sintetizza neurotrasmettitori quali il GABA e la serotonina, responsabili del nostro umore, e degli stati di stress e depressione*

## Attualità

In questo contesto, Snapper ha discusso diversi casi studio che hanno permesso al suo gruppo di definire un nuovo ciclo regolatorio controllato dalla segnalazione interleuchina (IL)-10 nei macrofagi. In particolare ha descritto come, nei modelli murini e nei pazienti con IBD, la disregolazione della segnalazione di IL-10 nei macrofagi porti ad un aumento della produzione di IL-1, dell'infiammazione e del danno tissutale [39,40]. Infine, ha proposto di utilizzare un approccio integrato in grado di collegare la trascrizione genica, la proteomica e la metabolomica per studiare lo sviluppo dell'IBD in una coorte di pazienti IBD (Very Early Onset IBD) ad insorgenza molto precoce [41,42] - abilitati attraverso un grande Consorzio VEOIBD ([www.veoibd.org](http://www.veoibd.org)).



*Una panoramica su alcuni partecipanti a MicrobiotaMi 2018*

Nell'ultima sessione, dedicata agli aspetti nutrizionali del microbiota, il Prof. Jerry Wells (Università di Wageningen, Olanda), esperto internazionale di microbiota in relazione al metabolismo, ha parlato di come la dieta e la sua interconnessione con il microbiota possano influenzare la predisposizione alle cosiddette malattie della società moderna. Le moderne diete a basso contenuto di fibre riducono la produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) nell'intestino. Mentre l'acido butirrico, che è noto per influenzare l'espressione del gene ospite, è per lo più utilizzato come fonte di energia dagli enterociti e difficilmente trovato sistematicamente, l'acido acetico viene trasportato in modo efficiente attraverso l'epitelio intestinale e raggiunge alte concentrazioni nella circolazione. L'acido acetico materno svolge un ruolo protettivo nella prole durante l'induzione della malattia delle vie aeree allergiche (AAD) [43], ed ha anche effetti antinfiammatori sulle cellule immunitarie attivate, indipendentemente dalla segnalazione GPCR (dati non pubblicati). È stata anche discussa la capacità del microbiota orofaringeo di produrre metaboliti con attività antimicrobica contro specifici patogeni. Ulteriori studi sugli effetti dei metaboliti specializzati prodotti dal microbiota e i loro effetti biologici saranno importanti per capire meglio le interazioni ospite-microbiota.

Infine, il dott. Nissan Yissachar, della Bar-Ilan University (Ramat-Gan, Israele) ha presentato un sistema di coltura d'organo *ex vivo* dell'intestino di topo che permette di studiare l'asse intestino-sistema nervoso centrale [44]. Usando questo sistema, il gruppo del dott. Yissachar ha identificato che la colonizzazione dell'intestino con i microbi T regolatori e Th17 che inducono la regolazione diametralmente opposta di neuropeptidi nocicettivi. Questi risultati suggeriscono che il coinvolgimento differenziale del sistema nervoso enterico può partecipare a risposte pro-infiammatorie o anti-infiammatorie al microbiota intestinale. In che modo le comunicazioni tra sistema nervoso enterico, apparato immunitario e microbiota regolino l'omeostasi immunitaria è per lo più sconosciuto, ma ci si aspetta che gli studi in corso diano nuove interessanti intuizioni in questo campo.

In generale, durante MicrobiotaMi 2018 è emerso come le interazioni tra il microbiota e l'ospite costituiscano un sistema complesso, che necessita di un approccio interdisciplinare per poter essere studiato ed utilizzato nella prospettiva di nuovi approcci terapeutici a patologie croniche e degenerative tipiche della società occidentale contemporanea. Durante il congresso sono state stabilite importanti interazioni collaborative tra scienziati e tra giovani ricercatori che saranno fondamentali per progredire in questo campo affascinante ma complesso. Infatti, sebbene negli ultimi anni la nostra comprensione delle interazioni tra il sistema immunitario e il microbiota sia notevolmente aumentata [45], il futuro riserva più sfide. Tra queste, sarà importante integrare le funzioni del microbiota batterico con i contributi del microbiota [46] e del viroma [47]. Inoltre dovranno essere analizzate in profondità le interconnessioni che esistono tra i microrganismi che abitano il nostro corpo, il sistema immunitario e altri sistemi [48,49,50,51].

MicrobiotaMi 2018 si è caratterizzato come un evento unico nel mondo pur vasto dei congressi dedicati al microbiota in quanto ha saputo coniugare un approccio multidisciplinare con un elevato contenuto scientifico, una grande partecipazione internazionale soprattutto di giovani ricercatori.

È già in programma MicrobiotaMI 2020, la prossima edizione di questo congresso, che si terrà al centro congresso Humanitas, a Milano dal 3 al 5 febbraio 2020.

---

### BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup>P.M. Valencia, M. Richard *et al.*, *Nat Rev Drug Discov*, 2017, **16**, 823.
- <sup>2</sup>C. Franceschi, J. Campisi, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, **69**(1), S4.
- <sup>3</sup>S. He, N.E. Sharpless, *Cell*, 2017, **169**, 1000.
- <sup>4</sup>N. Ohtani, S. Yoshimoto, E. Hara, *Cancer Res*, 2014, **74**, 1885.
- <sup>5</sup>P.A. Pérez-Mancera, A.R. Young, M. Narita, *Nature Rev Cancer*, 2014, **14**, 547.
- <sup>6</sup>O.H. Jeon *et al.*, *Nature Med*, 2017, **23**, 775.
- <sup>7</sup>S.J. Chinta *et al.*, *Cell Reports*, 2018, **22**, 930.
- <sup>8</sup>T.J. Bussian *et al.*, *Nature*, 2018, **562**, 578.
- <sup>9</sup>M. Demaria *et al.*, *Cancer Disc*, 2017, **7**, 165.
- <sup>10</sup>J. Chang *et al.*, *Nature Med*, 2016, **22**, 78.
- <sup>11</sup>B.G. Childs *et al.*, *Science*, 2016, **354**, 472.
- <sup>12</sup>M.J. Schafer *et al.*, *Nature Comm*, 2017, **8**, 14532.
- <sup>13</sup>M. Xu *et al.*, *Nature Med*, 2018, **24**, 1246.
- <sup>14</sup>M. Demaria *et al.*, *Dev Cell*, 2014, **31**, 722.
- <sup>15</sup>D.J. Baker *et al.*, *Nature*, 2011, **479**, 232.
- <sup>16</sup>K.R. Theis *et al.*, *mSystems*, 2016, **1**.
- <sup>17</sup>A. Sharma, J.A. Gilbert, *Curr Opin Microbiol*, 2018, **44**, 79.
- <sup>18</sup>A.J. Burbank, A.K. Sood *et al.*, *J Allergy Clin Immunol*, 2017, **140**, 1.
- <sup>19</sup>T. Weil *et al.*, *Microbiome*, 2017, **5**, 32.
- <sup>20</sup>G.A. Rook, L.R. Brunet, *Clin Exp Allergy*, 2005, **35**, 841.
- <sup>21</sup>J.F. Bach, *Nat Rev Immunol*, 2018, **18**, 105.
- <sup>22</sup>C. De Filippo *et al.*, *Front Microbiol*, 2017, **8**, 1979.
- <sup>23</sup>M.G. Netea *et al.*, *Nature medicine*, 2016, **22**, 831.
- <sup>24</sup>T. Nitta *et al.*, *Glycobiology*, 2018.
- <sup>25</sup>H. Nakayama, M. Nagafuku *et al.*, *FEBS Lett*, 2018, **592**, 3921.
- <sup>26</sup>T. Sato *et al.*, *Obes Res Clin Pract*, 2008, **2**, 1.
- <sup>27</sup>T. Obata *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**, 7419.
- <sup>28</sup>T.C. Fung *et al.*, *Immunity*, 2016, **44**, 634.
- <sup>29</sup>N. Shibata *et al.*, *Mucosal immunology*, 2018, **11**, 693.
- <sup>30</sup>Y. Kurashima, H. Kiyono, *Annu Rev Immunol*, 2017, **35**, 119.
- <sup>31</sup>M. Rescigno, *Eur J Immunol*, 2017, **47**, 1406.
- <sup>32</sup>M.E. Johansson, H. Sjovall, G.C. Hansson, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, **10**, 352.
- <sup>33</sup>A. Buckley, J.R. Turner, *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017.

- 
- <sup>34</sup>I. Spadoni *et al.*, *Science*, 2015, **350**, 830.
- <sup>35</sup>I. Spadoni, G. Fornasa, M. Rescigno, *Nat Rev Immunol*, 2017.
- <sup>36</sup>F. Ciccia *et al.*, *Ann Rheum Dis*, 2017, **76**, 1123.
- <sup>37</sup>J.H. Cho, S.R. Brant, *Gastroenterology*, 2011, **140**, 1704.
- <sup>38</sup>B. Khor, A. Gardet, R.J. Xavier, *Nature*, 2011, **474**, 307.
- <sup>39</sup>D.S. Shouval *et al.*, *Gastroenterology*, 2016, **151**, 1100.
- <sup>40</sup>D.S. Shouval *et al.*, *Immunity*, 2014, **40**, 706.
- <sup>41</sup>S.B. Snapper, *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2015, **11**, 554.
- <sup>42</sup>C.J. Moran, C. Klein *et al.*, *Inflammatory bowel diseases*, 2015, **21**, 1166.
- <sup>43</sup>A.N. Thorburn *et al.*, *Nat Commun*, 2015, **6**, 7320.
- <sup>44</sup>N. Yissachar *et al.*, *Cell*, 2017, **168**, 1135 e 1112.
- <sup>45</sup>M.G. Rooks, W.S. Garrett, *Nat Rev Immunol*, 2016, **16**, 341.
- <sup>46</sup>D.M. Underhill, I.D. Iliev, *Nat Rev Immunol*, 2014, **14**, 405-416.
- <sup>47</sup>J.A. Neil, K. Cadwell, *J Immunol*, 2018, **201**, 1615.
- <sup>48</sup>T.C. Fung, C.A. Olson, E.Y. Hsiao, *Nat Neurosci*, 2017, **20**, 145.
- <sup>49</sup>S. Anand, S.S. Mande, *Front Microbiol*, 2018, **9**, 2147.
- <sup>50</sup>W. Santus *et al.*, *Sci Immunol*, 2017, **2**.
- <sup>51</sup>S. Ascher, C. Reinhardt, *Eur J Immunol*, 2018, **48**, 564.