

IL SISTEMA IMMUNITARIO CUTANEO

e cenni di immunopatologia

(malattie allergiche, malattie autoimmuni)

Prof.ssa Paola Dall'Ara

*Professore Associato di Immunologia Veterinaria
Dipartimento di Patologia Animale, Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria,
Sezione di Microbiologia e Immunologia Veterinaria,
Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Milano
paola.dallara@unimi.it*

Viviamo in un ambiente ostile, circondati da microrganismi patogeni ed esposti a un'infinità di pericoli di natura fisica e chimica. Per sopravvivere Madre Natura ci ha fornito un sistema immunitario efficace, il cui elemento chiave è uno schieramento di elementi a rapida risposta nei siti di attacco più probabili, quali la cute e le mucose. È proprio a questi livelli che l'insieme di difese anatomiche, aspecifiche e specifiche garantisce un'ottima protezione nei confronti di tutti i possibili aggressori.

La cute è la più ovvia di queste superfici, ma di fatto rappresenta solo una piccola parte della superficie corporea esposta all'ambiente esterno: le membrane mucose intestinali e respiratorie sono infatti almeno 200 volte più grandi!

A livello di tutte queste superfici le difese sono garantite da meccanismi di tipo aspecifico (innato) e specifico.

Circa la metà dei linfociti del sistema immunitario di un organismo si trova a livello di tessuto linfoide associato alle mucose (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*, **MALT**): questo sistema integra le risposte immunitarie dei diversi distretti mucosali dell'organismo, che sono tutti in comunicazione gli uni con gli altri: si parla infatti di un **sistema immunitario mucosale comune**.

La sua componente più nota è il **GALT** (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*) a livello intestinale, e a questo si aggiungono il **NALT** (*Nasopharynx-Associated Lymphoid Tissue*) a livello nasofaringeo, il **BALT** (*Bronchus-Associated Lymphoid Tissue*) a livello bronchiale e i meno noti **CALT** (*Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue*) a livello congiuntivale, il **LDALT** (*Lacrimal Duct-Associated Lymphoid Tissue*) associato ai dotti lacrimali, il **LALT** (*Larynx-Associated Lymphoid Tissue*) a livello di laringe e per finire il **DALT** associato ai dotti salivari (*Salivary Duct-Associated Lymphoid Tissue*). Non tutti questi sono presenti in tutte le specie allo stesso modo.

Analogamente, anche a livello di cute esiste un valido sistema immunitario ben organizzato, conosciuto con il nome di **SALT** (*Skin-Associated Lymphoid Tissue*) e di **SIS** (*Skin Immune System*).

Il MALT può essere funzionalmente diviso in siti induttori e siti effettori. A livello di **siti induttori** gli antigeni vengono processati e viene dato il via alla risposta immunitaria specifica in risposta a una specifica stimolazione. Dopo tale attivazione, i linfociti T e B migrano ai **siti effettori**, presenti in ogni mucosa come tessuto linfoide disseminato distribuito nella lamina propria: a questo livello, si attiva una specifica risposta umorale con produzione di specifici anticorpi (IgAS) e viene innescata una specifica risposta immunitaria cellulo-mediata.

Il sistema immunitario cutaneo

La cute integra rappresenta una vera barriera fisico-chimica all'aggressione da parte dei diversi agenti per la sua struttura pluristratificata e la sua ricchezza in cheratina; se un patogeno dovesse riuscire a superare l'epidermide, troverebbe a livello di derma un ambiente inadatto alla sua sopravvivenza per la presenza di un pH basso, mantenuto tale dagli acidi grassi presenti nelle secrezioni sebacee.

In alcuni vertebrati un'utile barriera in più è data dalla presenza annessi cutanei protettivi (pelliccia, penne e piume, scaglie), totalmente mancanti nell'uomo; anche negli animali è più facile che un'infezione si localizzi a livello di zone meno protette e con pH e umidità più elevati (ascelle, inguine).

La cute è stata considerata per anni avere solo questo semplice ruolo di "barriera" tra l'organismo e l'ambiente. Nel 1983, però, è stato descritto per la prima volta un tessuto linfoide intimamente associato alla cute che, al pari degli analoghi tessuti linfoidi associati alle mucose, è stato chiamato SALT (*Skin-Associated Lymphoid Tissue*); pochi anni più tardi (1986) è stato identificato un vero e proprio sistema immunitario indipendente localizzato a livello cutaneo, chiamato SIS (*Skin Immune System*) e una decina di anni dopo (1993) è stato possibile dimostrare che tale sistema non funzionava solo a livello di epidermide, ma anche di derma, introducendo il concetto di "sistema immunitario dermico" (*Dermal Immune System, DIS*).

La cute è composta da due compartimenti distinti: l'epidermide e il derma.

L'**epidermide**, lo strato più esterno, è a sua volta costituita da 4 strati: lo strato basale è lo strato più profondo ed è il responsabile del continuo rinnovamento delle cellule dell'epidermide; è formato da una sola riga di cellule epidermiche cilindriche indifferenziate (cheratinociti basali) che si differenziano e in parte rinnovano lo strato basale e in parte si spostano nello strato superiore (strato spinoso), diventando poligonali e cominciando a sintetizzare cheratina. I cheratinociti dello strato ancora superiore (strato granuloso) producono attivamente cheratina e lipidi, mentre l'ultimo strato (strato corneo) è formato da corneociti ed è il vero responsabile della funzione di barriera della cute, evitando la penetrazione di agenti patogeni o tossici e prevenendo la disidratazione. Nell'epidermide vi sono poi diverse cellule specializzate (es., melanociti che producono melanina), alcune delle quali svolgono una funzione immunitaria: è questo il caso delle cellule di Langerhans e di alcuni linfociti T (soprattutto citotossici, CD8⁺).

Sotto all'epidermide si trova il **derma**, che contiene una notevole varietà di cellule diverse: cellule dendritiche, linfociti T helper (CD4⁺), linfociti T γ δ , cellule *natural killer* (NK), macrofagi, mastociti e fibroblasti. Il derma è drenato da vasi linfatici e capillari sanguigni, attraverso i quali viene garantito il traffico dei diversi tipi cellulari.

Le cellule

Cheratinociti

I cheratinociti, per lungo tempo non apprezzati, sono oggi considerati delle cellule molto importanti per la risposta immunitaria cutanea. Come le cellule epiteliali dell'intestino e dell'apparato respiratorio, possono accorgersi della presenza di un patogeno e mediare la risposta immunitaria in modo tale da tollerare gli antigeni innocui (es., batteri commensali) e combattere quelli pericolosi. Anche queste cellule sono dotate di particolari recettori (TLR) che riconoscono gli antigeni PAMP associati ai microrganismi patogeni, con conseguente attivazione di una risposta immunitaria prevalentemente T_H1. I cheratinociti producono inoltre diversi peptidi ad attività antimicrobica (*Anti-Microbial Peptides, AMP*), quali soprattutto β -defensine e catelicidine, la cui produzione è aumentata dalle citochine prodotte dai linfociti T; producono anche diverse citochine

(IL-1, IL-6, IL-10, IL-18), IFN e TNF, e diverse chemochine che attraggono diversi tipi cellulari a livello cutaneo (linfociti T effettori, neutrofili, precursori delle cellule di Langerhans).

I cheratinociti esprimono gli antigeni di istocompatibilità di classe II (MHC II) e possono agire da cellule presentanti l'antigene non professioniste.

Cellule presentanti l'antigene (Antigen Presenting Cells, APC)

Le **cellule dendritiche** (*Dendritic Cells*, DC) che si ritrovano a livello cutaneo, e che sono delle cellule presentanti l'antigene professioniste, vengono classificate in base alla loro localizzazione: nell'epidermide si trovano le cellule di Langerhans, che risiedono negli strati soprabasali e che si alternano ai cheratinociti; a livello dermico, invece, immediatamente al di sotto della giunzione dermo-epidermica, si ritrovano le cellule dendritiche dermiche che si ritrovano sparse in tutto il derma. Alcune di queste sono specializzate a secernere mediatori pro-infiammatori (DC infiammatorie), altre a produrre interferone di tipo I (DC plasmocitoidi).

Le **cellule di Langerhans** sono dei veri "cani da guardia": sono infatti tra le prime cellule dendritiche a venire a contatto con gli agenti microbici, che vengono catturati e processati: le cellule migrano quindi ai linfonodi regionali dove presentano l'antigene ai linfociti T effettori. Possono, a seconda delle necessità, dare il via a una risposta immunitaria o al contrario "smorzarla", inducendo tolleranza. Oltre a queste cellule ne esistono delle altre chiamate "cellule dendritiche infiammatorie epidermiche" (*Inflammatory Dendritic Epidermal Cells*, IDEC), che si ritrovano nella cute infiammata di pazienti con dermatite atopica: queste cellule sovraesprimono recettori ad alta affinità per le molecole anticorpali IgE, con conseguente risposta pro-infiammatoria allergene specifica.

Le **cellule dendritiche dermiche** migrano rapidamente ai linfonodi dove attivano la proliferazione dei linfociti T; partecipano al processo infiammatorio secernendo citochine e chemochine; in alcuni casi la rete di citochine contribuisce all'eradicazione di un patogeno, ma in altri è responsabile di un'inflammazione persistente.

I **macrofagi** sono in genere cellule stabili a livello dermico, ma possono migrare ai linfonodi in seguito a stimoli infiammatori.

Mastociti

I mastociti, conosciuto per il loro ruolo chiave nei processi allergici, sono oggi rivalutati e considerati un'altra componente chiave del sistema immunitario cutaneo. Sono dotati di diversi recettori sulla loro superficie e, a seconda di quale di questi venga attivato, rilasciano diverse citochine (IL1b, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, TNF, GM-CSF) e componenti bioattive, quali leucotrieni e istamina. Svolgono un ruolo importante nell'innescare e nella modulazione delle risposte innate e nella genesi di quelle adottive, specifiche. Si trovano infatti in grande quantità nelle aree dell'organismo in cui è più probabile che incontrare dei patogeni (cute e mucose) e questo suggerisce un loro ruolo chiave nella sorveglianza e nella protezione dell'organismo nei confronti dei diversi aggressori.

Ma non solo: è stato recentemente dimostrato che i mastociti sono anche in grado di neutralizzare il veleno dei serpenti! Milioni di persone vengono ogni anno morsi da un serpente: la morte è un evento raro, ma le complicanze, quali emorragie persistenti, problemi neurologici e amputazioni sono più comuni. Per molto tempo si è pensato che i mastociti contribuissero a questi danni mediante il rilascio di diverse molecole e l'induzione di processi allergici o anafilattici. Ma le cose sono cambiate...

I mastociti infatti tendono a difendere l'organismo dal veleno piuttosto che promuoverne le conseguenze patologiche rilasciando proteasi e verosimilmente altri prodotti che neutralizzano le principali tossine contenute nel veleno dei serpenti (e probabilmente anche in quello delle api) o che ne limitano gli effetti avversi: sono quindi da considerare più degli eroi che non dei cattivi! Bisogna

solo capire ancora bene che cosa succede nei rari casi in cui un morso di serpente o una puntura di ape sfociano in uno shock anafilattico: in questi casi l'attivazione dei mastociti e la loro degranulazione, essenziali per la protezione nei confronti dei veleni, sono andate ben oltre, verosimilmente per una elevata suscettibilità individuale, con conseguente elevata concentrazione di IgE e/o ridotta espressione di molecole regolatorie.

Linfociti T

La cute normale contiene in media 2×10^{10} linfociti T residenti, quindi circa il doppio rispetto alla quantità presente nel sangue! I linfociti T epidermici si trovano soprattutto nello strato basale e in quello soprabasale, spesso vicino alle cellule di Langerhans, mentre a livello dermico si raggruppano in genere intorno alle venule postcapillari spesso giusto al di sotto della giunzione dermo-epidermica. Sono in ugual numero linfociti T $CD4^+$ e $CD8^+$ e la maggior parte sono cellule della memoria che esprimono un particolare antigene chiamato "antigene associato ai linfociti cutanei" (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*, CLA) e che sono dotati di proprietà di *homing* ("ritorno a casa") dopo aver svolto le loro funzioni anche in siti lontani dalla cute; la vitamina D sembra guidare i linfociti T della memoria verso la cute.

I linfociti T *helper* ($CD4^+$) sono di 3 tipi: T_H1 , associati alle risposte che caratterizzano patologie autoimmuni e immunomediate; T_H2 , associati a malattie allergiche (dermatite atopica e asma) e T_H17 (producono IL-17), di recente scoperta, identificati in casi di dermatite atopica e di psoriasi, ma con un possibile ruolo chiave nei confronti di diverse infezioni batteriche e fungine.

I linfociti T della memoria residenti a livello cutaneo sono situati in una posizione strategica, come prima linea di difesa nei confronti degli antigeni che cercano di penetrare per la seconda volta. Questi linfociti, insieme ai linfociti T *helper*, sono attivati dalle cellule dendritiche cutanee, con conseguente proliferazione locale.

Oltre a questi linfociti convenzionali, a livello cutaneo se ne trovano anche altri meno comuni.

I **linfociti $\gamma\delta$** , il cui numero aumenta in seguito a diverse patologie, producono fattori di crescita importanti nella guarigione delle ferite e alcuni fattori antimicrobici, quali le catelicidine.

Le **cellule natural killer (NK)** sono almeno in parte responsabili della produzione locale di IFN- γ e IL-4 presenti in grande quantità nella dermatite allergica da contatto

Come funziona

Lo scopo del sistema immunitario cutaneo è quello di posizionare il giusto linfocita T al posto giusto nel momento giusto e per fare questo l'immunosorveglianza agisce in più fasi.

Nell'**immunosorveglianza primaria** gli antigeni estranei vengono captati dalle cellule presentanti l'antigene residenti e vengono portati, tramite la microcircolazione locale, ai linfonodi regionali dove vengono mostrati ai linfociti T, che vanno quindi incontro a proliferazione clonale e si differenziano in cellule effettrici e in cellule della memoria.

Nell'**immunosorveglianza secondaria** i linfociti T effettrici specifici, dotati di *homing*, migrano verso i siti dove è stato individuato quel particolare antigene per poter svolgere la loro funzione: lì incontreranno un ambiente ricco di mediatori dell'infiammazione stimolati dai meccanismi dell'immunità innata oltre a numerose cellule presentanti l'antigene, che forniscono importanti segnali costimolatori.

L'**immunosorveglianza terziaria**, infine, è gestita dalle cellule della memoria che garantiscono una protezione specifica anche in tessuti diversi dalla cute, sito della prima esposizione, assicurando una protezione completa dell'organismo. Molti patogeni si sono infatti evoluti per infettare un organismo attraverso vie di entrata diverse e, anche se è probabile che un patogeno cerchi di entrare una seconda volta dalla stessa via utilizzata alla prima infezione, non si ha una garanzia totale che questo avvenga: esistono per fortuna cellule della memoria particolari,

chiamate “cellule della memoria centrali”, che lasciano il linfonodo in cui si sono differenziate e si dirigono ad altri linfonodi nel corpo, dove possono incontrare cellule dendritiche che esprimono lo stesso antigene per il quale sono specifiche, assicurando così una protezione completa dell'organismo.

Bibliografia consultata

- **Girolomoni G., Tessari G., Bos J.D.** (2006): The skin as an immunologic organ. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*, 5, 3-9
- **Kupper T.S., Fuhlbrigge R.C.** (2004): Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nature Reviews Immunology*, 4, 211-222
- **Metz M., Maurer M.** (2009): Innate immunity and allergy in the skin. *Current opinion in immunology*, 21, 687-693.
- **Metz M., Piliponsky A.M., Chen C.-C., Lammell V., Åbrink M., Pejler G., Tsai M., Galli S.J.** (2006): Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms. *Science*, 28 July 2006, 526-530.
- **Nestle F.O., Di Meglio P., Qin J.Z., Nickoloff B.J.** (2009): Skin immune sentinels in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9, 679-691
- **Rivera J.** (2009): Snake bite and bee stings: the mast cell strikes back. *Nature Medicine*, 12 (9), 999-1000
- **Tizard I.R.** (2009): Veterinary immunology: an introduction. 8th ed., *Saunders Elsevier*
- **Wölfle U., Martin S., Emde M., Schempp C.** (2009): Dermatology in the Darwin anniversary. Part 2: evolution of the skin-associated immune system. *JDDG*, 10-2009 (Band 7), 862-869

Il perché e il per come delle reazioni allergiche

Il sistema immunitario di tutti gli organismi viventi si è evoluto per combattere la moltitudine di potenziali patogeni che possono superare le difese dell'ospite e dare il via a una malattia. Per fare ciò, sceglie di volta in volta dal suo vasto repertorio i meccanismi che più probabilmente sono in grado di far fronte ed eliminare quel determinato aggressore nella maniera più efficace. E grazie a questo suo intervento nella maggior parte dei casi gli organismi riescono a far fronte e a superare con successo diverse condizioni patologiche di diversa natura.

A volte però questi stessi fondamentali meccanismi effettori possono venire utilizzati in maniera inappropriata e causare dei danni all'organismo, pur evolvendosi dagli efficaci sistemi difensivi che ben conosciamo. Ad esempio, in alcune infezioni il processo patologico che vede il sistema immunitario in prima linea si estende ben oltre il danno causato dal patogeno stesso, con conseguente sviluppo di patologie immunomediate indesiderate; in altri casi, alcune risposte immunitarie non sono dirette contro dei pericolosi patogeni, ma contro alcune sostanze estranee a volte assolutamente innocue... ed è questo il caso delle patologie su base allergica, argomento di questo congresso.

Alla base di queste reazioni vi sono i meccanismi immunopatogenetici della “ipersensibilità immunitaria”, termine con cui si indica una risposta immunitaria eccessiva e inappropriata a un antigene, nella maggior parte dei casi chiamato “allergene”: molti antigeni sono sostanze ampiamente diffuse nell'ambiente (es., polline, acari della polvere) verso le quali solo individui geneticamente suscettibili montano una risposta immunitaria “sbagliata”.

Nel 1963 due immunologi inglesi, P.G.H. Gell e R.A.A. Coombs, pubblicarono un libro (*Clinical Aspects of Immunology*) divenuto la pietra miliare dell'immunologia clinica: è da notare che Robert Royston Amos (“Robin”) Coombs era un veterinario, noto anche per aver messo a punto il famoso “test di Coombs” ancora oggi usato per la diagnosi di molte condizioni ematologiche su base immunomediata (es., malattia Rh o isoeritrolisi neonatale, trasfusioni incompatibili, anemia

emolitica). Nel loro libro, Gell e Coombs proposero per la prima volta una classificazione, ancora oggi seguita, dei fenomeni di ipersensibilità:

- **tipo I** (ipersensibilità immediata o anafilattica)
- **tipo II** (ipersensibilità citotossica)
- **tipo III** (ipersensibilità da immunocomplessi)
- **tipo IV** (ipersensibilità cellulo-mediata o ritardata)

Tutte le reazioni di ipersensibilità hanno in comune una fase di **sensibilizzazione** dovuta a una prima esposizione (e spesso a esposizioni ripetute nel tempo) a un antigene; dopo un **periodo di latenza** più o meno lungo (e totalmente asintomatico), se un individuo sensibilizzato va incontro a una successiva riesposizione allo stesso antigene, questa funziona da **evento scatenante** con conseguente sviluppo di una reazione di ipersensibilità clinicamente manifesta.

Tra i diversi tipi di ipersensibilità, quelli che sicuramente hanno maggiori ripercussioni a livello cutaneo sono l'ipersensibilità di tipo I e quella di tipo IV

IPERSENSIBILITÀ DI TIPO I (IMMEDIATA O ANAFILATTICA)

Prima fase: la sensibilizzazione

Un organismo incontra gli antigeni che inducono reazioni di ipersensibilità di tipo I in genere a livello di superfici mucose o cutanee: ad esempio, una cellula dendritica a livello bronchiale può incontrare un antigene inalato, così come una cellula di Langerhans nell'epidermide può catturare un antigene penetrato per via percutanea e una cellula M intestinale capta un antigene ingerito. Una volta che la cellula presentante l'antigene migra a livello di tessuto linfoide regionale, darà ai linfociti T *helper* ancora indifferenziati (T_H0) lì presenti un segnale di attivazione preferenziale verso una differenziazione in T *helper* di tipo 2 (T_H2), che a loro volta promuovono una risposta immunitaria di tipo umorale con espansione clonale di linfociti B in cui la commutazione di classe viene indirizzata da IgM (i primi anticorpi prodotti in seguito al riconoscimento di un antigene) a IgE (responsabili delle manifestazioni allergiche): questo spiega l'elevata concentrazione di IgE antigene-specifiche che si può rilevare nel sangue dei soggetti sensibilizzati (in umana, ma molto meno in veterinaria), ma questi anticorpi, una volta prodotti, lasciano rapidamente il sangue e si vanno a fissare ai recettori Fcε presenti sui basofili circolanti e sui mastociti tissutali, molti dei quali risiedono proprio a livello di superfici epiteliali dove è avvenuto il primo contatto con l'antigene causa della sensibilizzazione. A questo punto il soggetto è sensibilizzato (ha anticorpi allergene-specifici fissati sulla membrana dei mastociti), ma non se ne accorge... infatti non manifesta ancora alcun sintomo clinico e non ha danni apparenti: i mastociti che legano gli anticorpi possono essere considerati delle vere e proprie mine in un campo minato...

Seconda fase: lo scatenamento

Quando un soggetto sensibilizzato reincontra l'antigene (allergene), questo, penetrato attraverso le barriere mucose o cutanee, arriva a contatto con le IgE fissate sui mastociti e si lega a ponte tra due o più anticorpi,: questo legame costituisce il segnale di attivazione per la degranolazione dei mastociti e fa saltare la "mina". Queste cellule, infatti, rilasciano rapidamente i loro granuli citoplasmatici contenenti molti potenti mediatori preformati biologicamente attivi, quali istamina, eparina, serotonina, chininogenasi, triptasi, chimasasi, esoglicosidasi, fattori chemiotattici per eosinofili e neutrofili e fattore attivante le piastrine; in più, sintetizzano ex novo altri mediatori dall'acido arachidonico, che si forma per clivaggio dei fosfolipidi di membrana, secondo due diverse vie: prostaglandine e trombossani (via della ciclossigenasi) e leucotrieni (via della

lipossigenasi). I mastociti producono anche numerosi citochine ad attività proinfiammatoria e immunomodulante.

Tutto questo (degranolazione dei mastociti e rilascio di mediatori preformati) avviene molto rapidamente (15-20 minuti) dopo l'esposizione all'antigene, motivo per cui questo tipo di reazioni è chiamato "immediato". Le conseguenze della degranolazione dei mastociti sono molteplici:

- vasodilatazione, con conseguente edema e perdita di proteine sieriche e fuoriuscita di cellule infiammatorie;
- contrazione della muscolatura liscia, molto importante a livello bronchiale e responsabile della broncocostrizione e dell'asma;
- interazione con le terminazioni nervose locali, responsabile a livello cutaneo del prurito caratteristico.

Oltre a questa fase immediata, ce n'è sempre un'altra, definita "*fase ritardata della risposta*", che avviene da 4 a 24 ore dopo l'esposizione all'antigene e durante la quale si ha un attivo reclutamento di eosinofili, macrofagi e linfociti T a livello tissutale e il rilascio di mediatori infiammatori da parte di queste cellule appena reclutate. Gli eosinofili rilasciano proteine basiche che attivano i mastociti e li spingono a rilasciare istamina; a loro volta i mastociti rilasciano agenti chemiotattici per gli eosinofili che attivano queste cellule.

Forme localizzate e sistemiche

La dose e la natura dell'antigene, il sito di esposizione e il numero di cellule coinvolte (mastociti, basofili ed eosinofili) sono tutti fattori da cui dipendono la gravità delle manifestazioni cliniche e la loro localizzazione.

La maggior parte delle reazioni di ipersensibilità di tipo I è di tipo localizzato soprattutto a livello dei siti di entrata dell'allergene.

Ad esempio, gli antigeni inalati provocano infiammazione delle vie respiratorie, con essudazione dalla mucosa nasale (**febbre da fieno, rinite allergica**) broncocostrizione (**asma**); gli allergeni in aerosol possono anche arrivare a contatto con gli occhi e causare congiuntivite e intensa lacrimazione. Gli antigeni ingeriti causano **allergia alimentare**, con in genere diarrea e dolori addominali in seguito alla contrazione violenta della muscolatura liscia intestinale. Gli antigeni che penetrano per via percutanea, invece, causano **dermatite (orticaria)**.

Cane e gatto non amano seguire queste semplici regole: solo il 10-15% dei cani con allergia alimentare ha infatti problemi gastrointestinali e solo pochi soggetti hanno forme respiratorie in seguito all'inalazione di allergeni: nella maggior parte dei casi, infatti, cani e gatti allergici mostrano sintomi cutanei.

Alcune reazioni sono invece sistemiche, dovute alla degranolazione dei basofili circolanti o dei mastociti in diversi distretti, con conseguente vasodilatazione generalizzata (e ridotta pressione sanguigna) ed edemi localizzati. Queste reazioni, che possono essere molto gravi e mettere a rischio la vita del soggetto, sono note come "**reazioni anafilattiche**" e il processo come "**anafilassi**": i responsabili sono in genere farmaci (soprattutto antibiotici), ormoni, vaccini o punture di insetti.

Fattori predisponenti

L'eccessiva produzione di IgE in un organismo viene definita **atopia** (dal greco: *fuori luogo*) e il soggetto **atopico**. Alla base di questa risposta vi è sempre una predisposizione genetica e un'influenza ambientale.

A supporto della **predisposizione genetica**, basta ricordare la patologia è altamente ereditabile: se entrambi i genitori sono atopici, la maggior parte della loro prole lo sarà e soffrirà di patologie allergiche, mentre se uno solo dei genitori è atopico, la percentuale di figli atopici sarà variabile. Sono numerosi i geni candidati polimorfici e tra questi spiccano quelli del complesso

maggiore di istocompatibilità e alcuni codificanti per determinate citochine che stimolano una risposta T_H2 -mediata: gli individui atopici hanno infatti linfociti T_H2 che producono IL-4 e IL-13, che stimolano i linfociti B a sintetizzare IgE; l'IL-4 è anche prodotta in grande quantità dai mastociti stimolati, che a loro volta spingono per una risposta T_H2 -mediata con conseguente ulteriore rilascio di IL-4.

Analogamente in veterinaria è stata dimostrata una **predisposizione di razza**: ad esempio e razze canine più colpite da dermatite atopica sono Labrador e Golden retriever e West Highland White Terrier, mentre gli Husky sono tra i più colpiti da broncopneumopatia eosinofila (patologia simile all'asma).

Un altro fattore importante è l'**età**: infatti, la maggior parte delle patologie allergiche nell'uomo ha un esordio durante l'infanzia; nel cane fino al 75% dei casi di dermatite atopica viene diagnosticato entro i 3 anni di età. Questa tendenza trova una spiegazione nell'ipotesi igienista (*vedi oltre*).

Ovviamente importante è l'**esposizione agli allergeni**: uomini, cani e gatti mostrano reattività soprattutto ai comuni allergeni ambientali presenti all'interno delle case (acari della polvere, forfora) e al polline.

Una **ridotta funzionalità delle barriere mucocutanee** può permettere una più facile entrata degli antigeni (per inalazione, ingestione o per via percutanea).

Ipotesi igienista

L'ipotesi igienista viene sempre più spesso chiamata in causa per spiegare il progressivo aumento di prevalenza di patologie allergiche che ha interessato la popolazione umana in questi ultimi 50 anni. Questa ipotesi viene anche proposta per spiegare l'analogo aumento di altre patologie, quali ad esempio malattie autoimmuni o IBD. L'ipotesi igienista ha diverse sfaccettature e la prima di queste è correlata all'enigma immunologico che è la gravidanza.

Durante la gravidanza, infatti, la madre ha nel proprio grembo uno o più feti che portano antigeni estranei di derivazione paterna e che potrebbero essere riconosciuti dal sistema immunitario e distrutti (questa risposta sembra essere in molti casi causa di natimortalità). La sopravvivenza della maggior parte dei feti è invece garantita da uno stato di immunodepressione materna soprattutto a livello dell'interfaccia placentare, dove la risposta citotossica stimolata dai linfociti T *helper* di tipo 1 (T_H1) potrebbe interrompere il rifornimento sanguigno fetale portando a morte in utero dei feti. Questo stato di immunodepressione locale è talmente forte da avere una ripercussione anche a livello sistemico. Per fare ciò, il sistema immunitario materno va incontro a un potente slittamento verso una risposta umorale, mediata dai linfociti T *helper* di tipo 2 (T_H2) anche per azione di progesterone prostaglandina E2 e citochine (soprattutto IL-4 e IL-10). Ne sono un esempio le donne con artrite reumatoide autoimmune T_H1 -mediata che durante la gravidanza hanno un notevole miglioramento della sintomatologia clinica fino a una totale remissione (per alterato equilibrio T_H1 - T_H2 a favore di quest'ultimo tipo cellulare) e ricomparsa dei sintomi dopo il parto. L'inclinazione verso una risposta T_H2 nella madre si estende anche al feto e i neonati hanno un sistema immunitario incline allo stesso tipo di risposta.

È quindi necessario che nei primi periodi di vita post-natale il sistema immunitario del neonato venga "ribilanciato" con un'esposizione agli antigeni in grado di far espandere la popolazione dei T_H1 e delle cellule ad attività regolatrice e citotossica: il neonato deve quindi poter venire in contatto con diversi microrganismi nei suoi primi giorni di vita in modo tale da "resettare" il proprio sistema immunitario e riportarlo a una giusta ed equilibrata risposta immunitaria. Se questo non avviene, il neonato continuerà ad avere un'immunità sbilanciata con una risposta prevalentemente di tipo umorale anche nei confronti di antigeni che al contrario vengono meglio contrastati con una risposta cellulo-mediata, quali tipicamente gli agenti intracellulari (virus e alcuni batteri e protozoi).

Questo concetto è alla base anche della cosiddetta “ipotesi igienista”, che viene spesso chiamata in causa in medicina umana (e oggi anche in medicina veterinaria) per spiegare l’aumento di patologie su base allergica (T_H2 -mediata) cui si è assistito in questi ultimi 50 anni: uno stile di vita sempre più sterile e pulito porterebbe infatti il sistema immunitario dei bambini (e dei nostri cuccioli) a non essere correttamente resettato e a continuare a rispondere in maniera non adeguata. L’esposizione a diversi agenti infettivi (e parassitari) viene quindi vista come una tappa fondamentale dello sviluppo del periodo neonatale per promuovere l’espansione dei linfociti T_H1 ed essere quindi in grado di montare una risposta cellulo-mediata quando necessario. L’ipotesi igienista aiuta anche a spiegare numerose evidenze epidemiologiche, quali la scarsa incidenza di patologie allergiche in bambini che sono nati e cresciuti in fattoria, fanno parte di famiglie numerose, hanno animali domestici, possono venire a contatto con altri bambini prima dello svezzamento o vengono vaccinati con presidi che promuovono questo tipo di risposta, cosa purtroppo non comune: i vaccini contenenti sali di alluminio, di uso comune in medicina umana e veterinaria, pur garantendo una buona protezione verso i patogeni per i quali sono stati allestiti, stimolano infatti una risposta T_H2 e non contribuiscono quindi al processo educativo del sistema immunitario che dovrebbe portare a un suo reindirizzamento verso una risposta T_H1 (cosa invece permessa ad esempio con il vaccino BCG per la tubercolosi, che non è però un vaccino usato di *routine* ma solo in caso di reale rischio e in genere nei paesi in cui tale malattia è considerata endemica).

Un recente lavoro condotto su bambini di genitori atopici dimostra che possedere un cane nella prima infanzia (entro l’anno di età) può ridurre di 4 volte il rischio di sviluppare eczema all’età di 4 anni; viceversa il possedere un gatto nella stessa fascia di età aumenta purtroppo di 13 volte lo stesso rischio (Epstein *et al.*, 2010, *in press*). Questo lavoro, come altri analoghi di questi ultimi anni, ribalta il ruolo di possedere un cane nel periodo dell’infanzia, reputato fino a 10 anni fa come una causa di aumentato rischio di sviluppare allergia.

È oggi ormai dimostrato che gli elminti hanno un effetto ben più potente nel ribilanciare i linfociti regolatori che non batteri o virus: il parassitismo endogeno, tipico ad esempio delle popolazioni dei paesi in via di sviluppo, ha un effetto protettivo in quanto che questi soggetti mostrino fenomeni allergici o autoimmuni (estremamente rari in queste popolazioni). Effetti analoghi sembrano svolti anche dai batteri probiotici.

Secondo l’“**ipotesi dei vecchi amici**”, micobatteri, vermi e lattobacilli si sarebbero quindi co-evoluti con la popolazione umana e tenderebbero a indurre una giusta regolazione del sistema immunitario più che causare danni: il regolare controllo degli endoparassiti negli animali da compagnia (giustissima misura da eseguire per diverse ragioni, compresa la protezione della salute pubblica) potrebbe invece spiegare l’attuale aumentata prevalenza di patologie allergiche e immunomediate in queste specie.

IPERSENSIBILITÀ DI TIPO IV (CELLULO-MEDIATA O RITARDATA)

A differenza dei primi 3 tipi di ipersensibilità, quella di tipo IV non è mediata da anticorpi, ma da cellule (ed è per questo che viene definita “cellulo-mediata”) e proprio per questo motivo ha un esordio più lento (24-72 ore), cosa che rende ragione del termine “ritardata” con cui è anche nota questa forma di ipersensibilità.

La fase di sensibilizzazione porta alla produzione di linfociti T antigene-specifici di tipo T_H1 ; nella successiva fase di riesposizione allo stesso antigene, si ha riattivazione di tali cellule che migrano ai tessuti sede dell’esposizione e rilasciano IFN- γ e chemochine, che richiamano diverse cellule infiammatorie (granulociti, macrofagi, linfociti T *helper* e citotossici). Queste reazioni di ipersensibilità possono quindi essere considerate come una forma specializzata di infiammazione diretta contro microrganismi che sono resistenti all’eliminazione mediante i processi infiammatori convenzionali. Ne è un esempio la **tubercolosi** e l’intradermoreazione che viene utilizzata per la sua diagnosi (**prova della tubercolina**), dove un derivato proteico purificato del micobatterio (PPD o

tubercolina) viene inoculato per via intradermica. In umana l'inoculazione viene eseguita con il *tine test* (dispositivo costituito da piccoli aghi imbevuti di tubercolina) o mediante siringa ad ago sottilissimo con la tecnica di Mantoux; in veterinaria la prova si esegue sui bovini (intradermotubercolinizzazione) inoculando la PPD nella cute del collo. Nei soggetti sensibilizzati (che sono cioè, in precedenza, già venuti a contatto con il micobatterio) si osserverà, dopo 24-72 ore, una tipica reazione locale, caratterizzata da eritema e indurimento cutaneo. Nei bovini la reazione può essere evidenziata misurando la variazione di spessore della cute, che si ottiene dopo l'inoculazione della tubercolina, mediante un cutimetro.

Un altro esempio di malattia nella quale l'ipersensibilità di tipo IV è importante è la **leishmaniosi canina**: se infatti i cani cercano di combattere la leishmania con l'immunità umorale (T_H2 -mediata) svilupperanno una forma progressiva di leishmaniosi che non si risolverà spontaneamente; al contrario, una reazione di ipersensibilità cellulo-mediata (T_H1 -mediata) è cruciale per la risoluzione delle lesioni indotte da leishmania.

L'esempio più tipico di reazioni di ipersensibilità ritardata rimane però la **dermatite allergica da contatto (DAC)**, descritta nel cane e nel gatto oltre che nell'uomo.

Per finire, anche i **farmaci** possono causare reazioni di ipersensibilità ritardata: ne sono un esempio l'**eritema multiforme** (o polimorfo), la **sindrome di Stevens-Johnson** e la **necrolisi epidermica tossica**, tutte descritte sia in medicina umana sia in medicina veterinaria.

Bibliografia consultata

- **Dall'Ara P., Poli G.** (2005): Principi di immunopatologia. In **Poli G., Cocilovo A., Dall'Ara P., Martino P.A., Ponti W.** (eds.): Microbiologia e immunologia veterinaria, 2^a edizione, *UTET Scienze Mediche*, Torino, pg. 827
- **Day M.J.** (2008): Clinical immunology of the dog and cat. 2nd ed., *Manson Publishing/The Veterinary Press*
- **Day M.J.** (2002): Allergologia e immunologia clinica del cane e del gatto. Edizione italiana a cura di Alessandra Fondati, *UTET*
- **Day M.J., Schultz R.D.** (2011): Veterinary immunology: principles and practice. *Manson Publishing/The Veterinary Press*
- **Epstein T.G., Bernstein D.I., Levin L., Khurana Hershey G.K., Ryan P.H., Reponen T., Villareal M., Lockey J.E., LeMasters G.K.** (2010): Opposing effects of cat and dog ownership and allergic sensitization on eczema in an atopic birth cohort. *J. Pediatr, in press*
- **Tizard I.R.** (2009): Veterinary immunology: an introduction. 8th ed., *Saunders Elsevier*

L'autoimmunità: quando il sistema immunitario diventa intollerante

Un'alterazione dei meccanismi di riconoscimento cellulare alla base dell'immunotolleranza, che normalmente permette all'organismo di distinguere il "self" dal "non self" tollerando il primo e combattendo il secondo, determina l'attivazione di una risposta immunitaria diretta verso componenti che costituiscono gli stessi tessuti dell'organismo. Gli antigeni che inducono queste manifestazioni autoimmunitarie sono denominati autoantigeni e gli anticorpi prodotti contro di loro sono denominati autoanticorpi. Le reazioni immunologiche che ne derivano, con danni verso gli stessi tessuti dell'ospite, sono alla base dell'instaurarsi delle malattie autoimmuni.

Ernest Witebsky è considerato un Ehrlich di seconda generazione, e di fatto era uno studente di Hans Sachs, assistente di Ehrlich. Malgrado una serie di articoli che sostenevano l'esistenza di malattie autoimmuni, Witebsky continuò a credere fermamente nell'impossibilità di un fenomeno autoimmune... ci vollero parecchi anni, ma finalmente nel 1957 Witebsky vide la luce e probabilmente in quell'occasione coniò i suoi famosi postulati, ancora oggi validi (seppur rivisitati) per poter stabilire con certezza se ci si trova di fronte a una malattia autoimmune:

- 1) gli autoanticorpi devono essere rilevabili in tutti i casi della malattia;

- 2) la malattia deve essere riproducibile sperimentalmente, mediante immunizzazione con l'antigene;
- 3) la malattia sperimentale deve mostrare lesioni del tutto sovrapponibili a quelle della malattia naturale;
- 4) la malattia deve essere trasferibile da un soggetto malato a uno sano mediante il siero o i linfociti.

È importante però sottolineare come nel tempo sia cambiato il concetto di autoreattività patologica: i linfociti autoreattivi rappresentano infatti una popolazione normale delle cellule del repertorio immunitario e solo una piccola frazione di questi ha un ruolo patologico; inoltre, nella maggior parte dei casi, una risposta autoimmune non seguita da alcuna manifestazione clinica a meno che non intervengano eventi particolari che ne favoriscono l'espressione clinica.

Classificazione

Sulla base della sintomatologia clinica, le malattie autoimmuni vengono suddivise in "organo-specifiche" e in "sistemiche".

Le malattie autoimmuni organo-specifiche colpiscono principalmente un organo o un tessuto e sono probabilmente dovute a una perdita di tolleranza verso pochi autoantigeni, non riflettendo quindi necessariamente una perdita di controllo dell'intero sistema immunitario. Rientrano in questo gruppo la tiroidite autoimmune, il diabete mellito di tipo 1, il pemfigo, l'anemia emolitica, la miastenia grave e diverse patologie autoimmuni minori (es., morbo di Addison, polineurite autoimmune, vasculite necrotica, sindrome VKH, dermatosi lineare da IgA, alopecia areata, trombocitopenia autoimmune, miositi autoimmuni, epidermolisi bollosa, ecc.).

Le malattie autoimmuni sistemiche coinvolgono invece più organi e tessuti contemporaneamente, sono spesso correlate le une alle altre e hanno segni clinici il più delle volte sovrapponibili. Fanno parte di questo gruppo il *lupus* eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide e altre malattie autoimmuni minori (es., poliartriti autoimmuni, dermatomiosite autoimmune, vasculiti autoimmuni, ecc.).

Tutte le malattie autoimmuni causano gravi danni tissutali a causa di diversi fenomeni di ipersensibilità: a seconda dei casi, i meccanismi coinvolti possono essere di tipo I, II, III o IV.

Origine dell'autoimmunità

Circa i meccanismi responsabili dei processi di autoimmunizzazione, come d'altronde riguardo a quelli del mantenimento della tolleranza, vi sono ancora molti aspetti da chiarire e svariate sono le teorie proposte. Secondo gli orientamenti attuali, vi sono fondati motivi per ritenere che la mancanza di una risposta immunitaria verso i costituenti autologhi sia dovuta, come già ricordato, a una tolleranza del sistema immunitario, instauratasi prima del suo completo sviluppo ontogenetico. I meccanismi di acquisizione e mantenimento dell'auto-tolleranza sembrano essere molto simili a quelli coinvolti nella tolleranza verso antigeni esogeni.

Per quanto riguarda, invece, la comparsa delle malattie autoimmuni, si ritiene che all'origine vi sia un'espansione clonale ingente e duratura, o una differenziazione, di linfociti autoreattivi già esistenti, attivati da eventi diversi e sfuggiti ai meccanismi di soppressione attiva. Ma oggi è ormai dimostrato che lo sviluppo di una malattia autoimmune dipende dal corredo genetico di ogni singolo individuo, e in modo particolare dal suo MHC. Studi di popolazione, condotti prevalentemente in medicina umana, hanno infatti chiaramente stabilito che praticamente tutte le malattie autoimmuni sono associate a particolari geni MHC, che regolano la processazione e la successiva presentazione dell'autoantigene contestualmente a una molecola MHC: ed è proprio la struttura di quest'ultima che determina se un determinato autoantigene stimolerà o meno una risposta immunitaria specifica, con conseguente sviluppo o meno di una determinata malattia autoimmune.

In un soggetto geneticamente predisposto, lo sviluppo di una risposta autoimmune può verificarsi per diverse cause, descritte più nel dettaglio più avanti:

- 1) esposizione di antigeni precedentemente mascherati, cioè di quegli antigeni che durante l'embriogenesi non vengono "visitati" dalle cellule immunocompetenti (antigeni del SNC, dei testicoli, del cristallino). Se, in seguito a un trauma o a un processo infettivo, si ha passaggio in circolo di tali autoantigeni, il sistema immunitario non li riconosce come *self* e li aggredisce. Parimenti, vi può essere produzione di autoanticorpi, per esempio anti-mitocondri, a seguito di un infarto miocardico. In alcune malattie infettive, quali la tubercolosi e la tripanosomiasi, dove vi è un ingente danno tessutale, si possono rilevare autoanticorpi diretti verso moltissimi antigeni tessutali interni o mascherati;
- 2) comparsa di nuovi determinanti antigenici per alterazioni di antigeni cellulari: un antigene cellulare può subire delle modificazioni strutturali per combinazione con altre molecole, ad esempio a seguito di infezioni virali. Altre volte, particolari farmaci possono combinarsi con i tessuti dell'ospite: in questo caso la molecola farmacologicamente attiva non è di per sé immunogena, ma può comportarsi da aptene legandosi alle proteine strutturali dell'ospite, che pertanto fungono da *carriers*;
- 3) cross-reattività tra antigeni esogeni e antigeni tessutali autologhi (*molecular mimicry*): nell'uomo, alcune forme patologiche miocardiche sono dovute alla produzione di anticorpi diretti verso gli streptococchi, che presentano cross-reattività con il tessuto cardiaco normale. *Trypanosoma cruzi*, agente causale della malattia di Chagas, possiede antigeni che cross-reagiscono con i neuroni e con la muscolatura cardiaca: gli autoanticorpi che si formano causano disturbi nervosi e miocardiopatie. Nella polmonite enzootica dei suini vengono prodotti anticorpi, diretti contro *Mycoplasma hyopneumoniae*, che presentano cross-reattività con il tessuto polmonare normale. Cross-reattività si osserva anche tra *Mycoplasma mycoides* e antigeni polmonari normali di bovino. Ancora, cavalli infettati con alcune sierovarianti di *Leptospira interrogans* possono produrre autoanticorpi che aggrediscono la cornea;
- 4) attivazione di cloni linfocitari precedentemente repressi: in seguito ad alterazioni dei meccanismi di controllo del sistema immunitario, si può avere l'espansione dei cloni autoreattivi, detti "proibiti";
- 5) virus che interferiscono con i meccanismi di controllo del sistema immunitario: a volte può succedere che la lotta immunitaria contro un'infezione virale sia caratterizzata dalla formazione di risposte autoimmuni e i meccanismi per spiegare questo fenomeno sono molteplici.
 - l'infezione virale causa un'attivazione policlonale dei linfociti B e T, che risulta diretta in modo indiscriminato anche verso gli antigeni *self*;
 - l'infezione virale evoca la formazione di nuovi antigeni o altera gli antigeni *self*, e di conseguenza i nuovi determinanti antigenici diventano un bersaglio del sistema immunitario;
 - l'infezione virale induce una risposta anti-idiotipo, ad esempio diretta verso i domini strutturali delle molecole anticorpali sintetizzate in risposta all'infezione;
 - l'infezione virale di cellule linfoidi causa l'espansione aberrante e non regolata di cellule immunitarie effettrici, dando via libera ai cosiddetti "cloni proibiti", che di regola sono tenuti sotto controllo;
 - esistono omologie strutturali, lineari o conformazionali, fra le proteine dell'ospite e quelle del virus ("*molecular mimicry*"): se i determinanti antigenici del virus e dell'ospite sono simili abbastanza da cross-reagire ma diversi abbastanza da superare la normale tolleranza immunitaria, può essere indotta una risposta autoimmune, che molto spesso si manifesta in concomitanza con reazioni di ipersensibilità.

Fattori predisponenti

Nell'insorgenza delle malattie autoimmuni, oltre ai meccanismi sovraesposti, vi è una compartecipazione di alcuni fattori predisponenti. Gli ormoni, in particolare quelli sessuali, influenzano il decorso di molte malattie autoimmuni: in campo umano le donne giovani risultano in linea generale le più colpite da diverse patologie autoimmuni. Stati carenziali di vitamina B6, vitamina E e selenio possono aumentare l'incidenza di malattie autoimmuni, a causa, sembra, della precoce atrofia timica causata da tali carenze alimentari. Influenza negativa analoga sia ha anche in seguito ad alcuni trattamenti farmacologici o come conseguenza di alcuni stati neoplastici. Da non dimenticare poi l'influenza ambientale, che comprende anche la compartecipazione di diverse infezioni e di diversi antigeni microbici.

Ma uno dei fattori principali è sicuramente rappresentato dall'età. I cambiamenti fisiologici cui va incontro il sistema immunitario con l'avanzare dell'età vengono infatti considerati fra le principali ragioni dell'estrema sensibilità della terza età a diverse manifestazioni morbose, compreso lo sviluppo di malattie autoimmuni, che influenzano la speranza di vita in tutte le specie. Tali modificazioni correlate all'età sono state oggetto di numerosi studi sull'uomo e su diverse specie da laboratorio; per contro, poco si sa su questi cambiamenti negli animali da affezione, ma tutti gli autori sono concordi nel ritenere che, in linea di massima, le variazioni gerontologiche osservate nell'uomo e negli animali da laboratorio caratterizzino anche il sistema immunitario di cani e gatti anziani.

Questo però non vuol dire che una malattia autoimmune non possa avere un esordio più precoce: come vedremo in seguito, infatti, soprattutto in campo umano molto spesso una malattia autoimmune si manifesta in giovani adulti (e soprattutto donne) e in alcuni casi può anche avere un esordio in età scolare.

DALLA PREDISPOSIZIONE GENETICA AL DANNO CELLULARE: COME EVOLVE UNA MALATTIA AUTOIMMUNE

È ormai ampiamente dimostrato che diversi fattori genetici svolgono un ruolo determinante nella suscettibilità a una malattia autoimmune, ma questi, da soli, non sono sufficienti a scatenarne la sintomatologia clinica: alcune persone ereditano una sfortunata combinazione di sequenze geniche, ma poi è l'esposizione a una causa esterna scatenante che porta il loro sistema immunitario a rivoltarsi contro i tessuti propri dell'organismo e a sviluppare una patologia autoimmune.

La suscettibilità genetica

L'esistenza di fattori genetici alla base dello sviluppo di una malattia autoimmune è dimostrata sia dall'esistenza di cluster familiari, sia da una prevalenza maggiore di diverse patologie autoimmuni in gemelli monozigoti che non in gemelli eterozigoti.

I geni che predispongono all'autoimmunità possono influenzare l'immunoreattività, ma non necessariamente rendono il sistema immunitario più reattivo, ma solo meno sotto controllo; inoltre non tutti i geni che interferiscono con l'immunoreattività predispongono a più di una malattia autoimmune.

La maggior parte delle malattie autoimmuni è multigenica: diversi geni sono implicati nella suscettibilità e questi agiscono di concerto per produrre il fenotipo anomalo. In genere, i polimorfismi si osservano anche nella popolazione normale e sono compatibile con una funzione immunitaria altrettanto normale: solo quando questi sono presenti insieme ad altri geni legati alla suscettibilità si sviluppa una malattia autoimmune.

I geni espressi dall'ospite controllano la specificità antigenica (e di conseguenza la specificità d'organo) o la risposta autoimmune. Tra questi, quelli meglio caratterizzati e che conferiscono un

rischio più elevato rispetto ad altri sono i geni del complesso maggiore di istocompatibilità (*Major Histocompatibility Complex*, MHC). La maggior parte delle malattie autoimmuni è legata a particolari molecole MHC di classe I o II, mentre altri alleli conferiscono al contrario resistenza.

Gli alleli di classe II sono coinvolti in un fenomeno autoimmune in diversi modi e a volte l'MHC di un individuo svolge molteplici ruoli: alcuni alleli hanno capacità diverse di presentare i peptidi delle cellule bersaglio ai linfociti T *helper*; altri possono predisporre a una malattia autoimmune aumentando la selezione positiva o diminuendo la selezione negativa di linfociti T autoreattivi nel timo; altri ancora possono inibire la selezione timica di quei linfociti T *helper* ad attività regolatrice deputati a prevenire le risposte autoimmuni; per finire, alcuni alleli possono inibire fenomeni autoimmuni stimolando la delezione di cellule potenzialmente autoreattive.

Anche geni estranei all'MHC possono influenzare il riconoscimento o la presentazione di alcuni autoantigeni agendo sull'espressione, sull'abbondanza o sulla distribuzione delle stesse molecole bersaglio sia nei tessuti linfoidi, sia negli organi target.

L'evento scatenante

Anche in una persona geneticamente predisposta la sola componente genetica non è sufficiente a dare il via a una malattia autoimmune: sono infatti necessari degli eventi scatenanti – ambientali o interni – per stimolare l'autoreattività, che molto spesso però rimangono sconosciuti o solo sospettati. Studi condotti su popolazioni geneticamente simili ma viventi in diverse condizioni suggeriscono fortemente l'importanza di diversi fattori ambientali.

Ad esempio, come vedremo in seguito, l'incidenza del diabete mellito di tipo 1 in una popolazione cambia se i membri migrano in una regione diversa; ancora, il pemfigo fogliaceo in Brasile ha un'incidenza che diminuisce all'aumentare della distanza dalle zone in cui questa malattia è endemica.

Tra le cause che possono scatenare una malattia autoimmune, il ruolo principale è svolto dagli agenti infettivi: gli antigeni microbici hanno infatti la capacità di dare il via all'autoreattività in modi diversi: attivazione policlonale, *molecular mimicry* e rilascio di antigeni precedentemente sequestrati.

Nell'**attivazione policlonale**, alcuni prodotti microbici, quali lipopolisaccaridi (LPS), DNA batterico, peptidi di micobatteri e anche alcuni virus agiscono da adiuvanti, cioè che stimolano il sistema immunitario innato: questo a sua volta produce citochine proinfiammatorie che stimolano l'attività delle cellule presentanti l'antigene (aumentandone l'espressione delle molecole MHC di classe II) e la loro migrazione agli organi linfoidi, dove queste interagiscono efficacemente con i linfociti. In assenza di adiuvanti, i linfociti T stimolati da un antigene si dividono diverse volte e poi muoiono: gli adiuvanti inibiscono questo suicidio. Per quanto riguarda i linfociti B, gli adiuvanti sembrano svolgere un ruolo analogo, aumentandone il numero ed evitando la loro morte. Si suppone che tutto questo, tipico di una risposta a un antigene estraneo, si avveri anche nel caso di un antigene self.

Inoltre, batteri e virus in genere stimolano una risposta di tipo T_H1 (con produzione di citochine proinfiammatorie, quali ad esempio IFN- γ), mentre gli elminti stimolano una risposta di tipo T_H2 (con produzione di IL-4 e IL-5): si ipotizza quindi che batteri e virus sbilancino la risposta immunitaria verso un fenotipo T_H1 predisponendo un individuo allo sviluppo di una malattia autoimmune, mentre un'infestazione parassitaria, spingendo il sistema immunitario a rispondere con un fenotipo T_H2, avrebbe un effetto protettivo.

Come già anticipato, con il termine "*molecular mimicry*" si intende la possibile cross-reattività tra un antigene estraneo e un antigene self: se l'agente microbico (virus o batterio) codifica per un peptide strettamente correlato a un peptide dell'ospite, la risposta immunitaria che ne consegue, già vigorosa per l'effetto adiuvante appena trattato, può indurre con forza i linfociti a reagire anche contro gli antigeni self, anche se in modo meno violento rispetto a quanto accade con gli antigeni estranei.

Per alcune malattie questa cross-reattività è ben dimostrata. Ecco alcuni esempi:

- nella febbre reumatica la cross-reattività si ha tra alcuni antigeni streptococcici e la miosina cardiaca;
- nella sindrome di Guillain-Barré la cross-reattività è dimostrata tra i gangliosidi e i lipopolisaccaridi di *Corynebacterium jejuni*;
- nel diabete mellito di tipo 1 la cross-reattività si ha tra l'acido glutammico-decarbossilasi e alcuni antigeni del Cocksackievirus;
- nella sclerosi multipla vi è cross-reattività tra un antigene della mielina e diversi virus (Epstein-Barr, influenza di tipo A e papillomavirus)

In questi esempi, si pensa che l'infezione possa causare l'attivazione iniziale dei linfociti, mentre gli autoantigeni possano sostenere tale attivazione che può poi persistere anche dopo l'eradicazione dell'agente infettante.

In caso di infezione è infine possibile che l'agente microbico uccida le cellule bersaglio causando infiammazione e conseguente **rilascio di antigeni precedentemente sequestrati**, con conseguente autoimmunità.

La progressione della malattia

Quando una malattia autoimmune progredisce dall'attivazione iniziale allo stato cronico vi è spesso un aumento del numero di autoantigeni bersaglio dei linfociti T e degli autoanticorpi: tale fenomeno è noto con il termine "disseminazione degli epitopi" ("*epitope spreading*") e a volte è caratterizzato anche da un cambiamento delle cellule coinvolte, delle citochine e dei mediatori del processo infiammatorio.

A tale disseminazione partecipano i linfociti autoreattivi sia B sia T. I linfociti B autoreattivi funzionano da *antigen presenting cells*, presentando nuovi peptidi (prima nascosti) di autoantigeni ai linfociti T che non li avevano mai incontrati prima ("vergini" o "*naive*") e che quindi non avevano sviluppato tolleranza; la cascata continua con i linfociti T che attivano altri linfociti B autoreattivi e linfociti B che presentano altri epitopi self, fino allo sviluppo di un'autoreattività nei confronti di numerosi autoantigeni. I linfociti T "*naive*" continuano ad essere reclutati dalla diffusione degli epitopi anche in stadi più avanzati di malattia, ma ancora non è chiaro se sono tali linfociti vergini oppure le cellule della memoria a causare la progressione della malattia.

Questi continui cambiamenti di cellule e mediatori coinvolti ha ovviamente terribili ripercussioni sulla terapia: interventi efficaci all'inizio possono essere completamente inutili se non pericolosi in fasi più avanzate.

E i mastociti?

I mastociti sono ben noti quali cellule leader delle risposte di ipersensibilità immediata di tipo I che si scatenano in soggetti allergici. Oltre a questa azione negativa, in questi ultimi anni è stato loro riconosciuto un ruolo benefico nella lotta precoce contro batteri ed elminti e studi più recenti ne suggeriscono un ruolo importante anche nella patogenesi delle malattie autoimmuni.

I mastociti producono un'impressionante varietà di mediatori del processo infiammatorio e di molecole che fungono da segnali intercellulari, rilasciate dopo il legame di un antigene con le molecole di IgE fissate sulla membrana cellulare: a una prima produzione di istamina, proteasi e TNF- α , segue rapidamente la sintesi di metaboliti bioattivi dell'acido arachidonico (prostaglandine e leucotrieni) e di molte citochine, tra le quali ancora il TNF- α , che amplifica le reazioni di ipersensibilità attivando ulteriormente i mastociti, in un vero *loop* di feedback positivo.

In molte malattie autoimmuni vi è una stretta correlazione tra il numero e/o l'accumulo di mastociti e lo sviluppo della malattia: ne sono un esempio la sclerosi multipla, l'artrite reumatoide e il pemfigoide bolloso.

Il danno tessutale

Sia i linfociti T citotossici autoreattivi sia gli autoanticorpi possono danneggiare un tessuto.

La citolisi mediata dai linfociti T può avvenire per contatto diretto o per produzione di linfofossine; si è inoltre ipotizzato che i linfociti T *helper* di tipo 1 (T_H1) giochino un ruolo essenziale nello sviluppo di una malattia autoimmune richiamando cellule e mediatori infiammatori, al contrario dei linfociti T *helper* di tipo 2 (T_H2) che avrebbero invece un effetto protettivo; oggi comunque si sa che le citochine prodotte da entrambi i tipi cellulari possono causare un danno tessutale.

Anche gli autoanticorpi possono danneggiare i tessuti con meccanismi diversi, che includono la formazione di immunocomplessi, l'induzione di citolisi o di fagocitosi delle cellule bersaglio e l'interferenza con i meccanismi fisiologici cellulari.

EPIDEMIOLOGIA: DIAMO UN PO' DI NUMERI

Nei paesi industrializzati, le malattie autoimmuni interessano circa il 5% della popolazione e sono quasi tutte in aumento. Sono relativamente rare, ma i loro effetti su morbilità e mortalità sono da tenere in seria considerazione: negli Stati Uniti sono tra le cause principali di morte tra le donne giovani e di mezza età (< 65 anni). Inoltre la loro natura cronica ha notevoli ripercussioni in termini di cure mediche, costi diretti e indiretti e qualità della vita.

Incidenza e prevalenza

L'**incidenza** (numero di nuovi casi diagnosticati all'anno) varia da meno di 1/100.000 persone/anno (es., miastenia grave) a più di 20/100.000 persone/anno (es., artrite reumatoide, tiroidite autoimmune).

La **prevalenza** (numero di persone con una determinata malattia in uno specifico periodo di tempo) va da meno di 5/100.000 (es., granulomatosi di Wegener) a più di 500/100.000 (artrite reumatoide, morbo di Graves, tiroidite).

Sesso

Quasi tutte le malattie autoimmuni colpiscono in maniera sproporzionata più donne che uomini: in alcune malattie (es., tiroidite, lupus eritematoso sistemico) l'85% dei soggetti colpiti è di sesso femminile. In altre malattie questa disparità è minore (60-75% di donne nella sclerosi multipla e nell'artrite reumatoide). Un rischio relativamente equivalente si osserva solo in alcune malattie autoimmuni a esordio infantile (es., diabete mellito di tipo 1), mentre in altre si osserva comunque una predominanza femminile (es., artrite giovanile idiopatica).

Età

In campo umano la maggior parte delle malattie autoimmuni si può manifestare a qualsiasi età, ma esistono differenze notevoli nella distribuzione dell'età a seconda della malattia considerata. Per le patologie che hanno un esordio in età scolare (diabete mellito di tipo 1 e artrite giovanile idiopatica) il picco di incidenza è intorno a 8-10 anni. Per il lupus eritematoso sistemico oggi si pensa che il picco di esordio si abbia in soggetti più anziani di quelli considerati finora. Altre malattie colpiscono soprattutto giovani adulti e persone di mezza età (30-50 anni): ne sono un esempio miastenia grave, sclerosi multipla e morbo di Graves. Un'età più avanzata (40-70 anni) caratterizza invece miosite, tiroidite, artrite reumatoide, vasculite di Wegener e altri tipi di vasculite.

Considerando il binomio sesso-età, si possono notare alcune differenze. Ad esempio, il lupus eritematoso sistemico si manifesta nelle donne 5-10 anni prima che negli uomini, ma questa differenza si limita ai pazienti bianchi e non interessa invece persone di colore; al contrario, l'ipertiroidismo si manifesta prima negli uomini (età media 35 anni) che non nelle donne (età media 48 anni), mentre non vi sono differenze per l'ipotiroidismo.

Etnie e ambiente

Per alcune malattie autoimmuni sono riportati rischi diversi tra regioni diverse o tra etnie diverse che vivono nella stessa regione. L'esempio più classico è rappresentato dal diabete mellito di tipo 1, più comune nei paesi del nord Europa che non in quelli del sud. Negli Stati Uniti i neri sono a rischio più elevato di ammalarsi di lupus rispetto ai bianchi e questa patologia viene diagnosticata più precocemente nei primi (7 anni prima). Un rischio più elevato è anche riportato nel Regno Unito per gli immigrati asiatici e afro-caraibici. Al contrario, il tasso di incidenza del diabete mellito di tipo 1 è più basso nelle persone di colore e negli ispanici rispetto ai bianchi.

Bibliografia consultata

- **Cooper G.S., Stroehla B.C.** (2003): The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 2, 119-125
- **Dall'Ara P., Poli G.** (2005): Principi di immunopatologia. In **Poli G., Cocilovo A., Dall'Ara P., Martino P.A., Ponti W.** (eds.): *Microbiologia e immunologia veterinaria*, 2^a edizione, *UTET Scienze Mediche*, Torino, pg. 827
- **Davidson A., Diamond B.** (2001): Autoimmune diseases. *The New England Journal of Medicine*, 345 (5), 340-350
- **Fujinami R.S., von Hettath M.G., Christen U., Whitton L.** (2006): Molecular mimicry, bystander activation or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 19 (1), 80-94
- **Goldston R.T., Hoskins J.D.** (1995): Geriatrics & gerontology of the dog and cat. *W.B. Saunders*, Philadelphia
- **Greeley E.H., Kealy R.D., Ballam J.M., Lawler D.F., Segre M.** (1996): The influence of age on the canine immune system. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 55, 1-8
- **Marrack P.** (2001): Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nature Medicine*, 7 (8), 899-905
- **Paust S., Cantor H.** (2005): Regulatory T cells and autoimmune disease. *Immunological Reviews*, 204, 195-207
- **Pedersen N.C.** (1999): A review of immunologic diseases of the dog. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 69, 251-342
- **Sarvetnick N., Ohashi P.S.** (2003): Autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*, 15, 647-650
- **Wraith D.C., Goldman M., Lambert P.-H.** (2003): Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *The Lancet*, 362 (November 15, 2003), 1659-1666