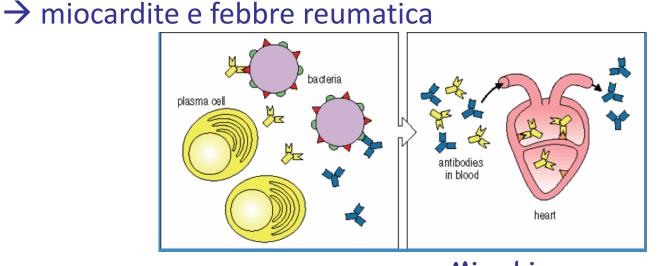
Tolleranza immunologica e autoimmunità

- La tolleranza immunologica consiste nella incapacità del sistema immunitario di rispondere ad un determinato antigene
- Il sistema immunitario è normalmente tollerante verso gli antigeni self
- La tolleranza verso antigeni self si verifica quando i linfociti durante la loro maturazione negli organi linfoidi primari entrano in contatto con gli antigeni self
- I disordini autoimmuni sono causati dalla perdita della tolleranza agli antigeni *self*
- la risposta autoimmune produce un danno all'organismo

Meccanismi di rottura della tolleranza verso il self

1. Mimetismo molecolare

Antigeni di agenti infettivi sono simili ad antigeni self → risposta immunitaria anche contro gli antigeni self (cross reattività) Es. Proteina M dello streptococco simile a proteine dei miocardiociti



Microbi	Antigeni selt	
Microrganismo	Uomo	
IE2 Citomegalovirus	HLA-DR	
VP2 Poliovirus	Recettore Acetilcolina	
E2 Virus papilloma	Recettore Insulina	
P3 Virus morbillo	Corticotropina	

Meccanismi di rottura della tolleranza verso il self

2. Rilascio di antigeni segregati

- Antigeni self presenti in tessuti specifici possono rimanere segregati (nascosti) nei tessuti e non venire in contatto con i linfociti durante la loro maturazione negli organi linfoidi primari. In questo modo non si sviluppa tolleranza verso questi antigeni self.
- In caso di danno tessutale e cellulare questi antigeni self sono rilasciati divenendo visibili dai linfociti T che attivano una risposta immunologica con conseguente ulteriore danno tissutale
- Es. antigeni cardiaci rilasciati in seguito ad infarto possono scatenare una reazione auto-immune

Alterazione della antigenicitià

- Alcune sostanze chimiche (es. farmaci) possono modificare antigeni *self* rendendoli immunogeni inducendo una risposta anticorpale.
 - Es. la metildopa induce la produzione di anticorpi anti-Rh

Genesi multifattoriale dell'autoimmunità

L'insorgenza dei disordini autoimmuni dipende dalla combinazione di diversi fattori (genetici, ambientali, immunitari, ormonali)

La genesi multifattoriale dei disordini autoimmunitari permette di spiegare:

- •La presenza di quadri clinici differenti tra pazienti affetti dalla stessa sindrome
- •L'aggregazione all'interno di gruppi familiari, anche se ciascun componente può manifestare una patologia diversa
- •La suscettibilità dei pazienti con malattia autoimmune a svilupparne un'altra

Influenze ambientali

Fattori ambientali possono rompere la tolleranza immunologica o amplificare l'autoimmunità in soggetti geneticamente predisposti

SOSTANZE CHIMICHE

Additivi chimici degli alimenti e pesticidi possono interferire con la regolazione della risposta immunitaria

FARMACI

Sostanze come **litio** aumentano il rischio di patologie autoimmuni tiroidee, **metalli pesanti** (oro, argento e mercurio) possono stimolare la produzione di autoanticorpi contro antigeni nucleari

INFEZIONI

Associazione CMV/diabete, EBV/sclerosi multipla,

Meccanismi proposti: mimetismo molecolare, rilascio di antigeni segregati per danno tissutale

Contributo ormonale

Relazione tra stato ormonale e malattie autoimmuni ipotizzata sulla base di alcune osservazioni:

- maggiore incidenza di queste patologie nelle donne rispetto agli uomini → effetto negativo degli estrogeni
- L'espressione di numerose malattie autoimmuni e la gravità dei sintomi sembrano correlate a cambiamenti nei livelli ormonali.
- Es. LES compare negli anni fertili, AR in menopausa, LES peggiora in gravidanza, AR migliora in gravidanza per poi peggiorare dopo il parto
- Melatonina regola i ritmi sonno/veglia, umore, invecchiamento ed il sistema immunitario con effetto stimolatorio

<u>Autoimmun Rev.</u> 2016 Apr;15(4):354-74. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.001. Epub 2016 Jan 7.

Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease.

Perricone C¹, Versini M², Ben-Ami D³, Gertel S⁴, Watad A⁵, Segel MJ⁶, Ceccarelli F¹, Conti F¹, Cantarini L⁷, Bogdanos DP⁸, Antonelli A⁹, Amital H¹⁰, Valesini G¹, Shoenfeld Y¹¹.

The association between smoke habit and autoimmunity has been hypothesized a long time ago. Smoke has been found to play a pathogenic role in certain autoimmune disease as it may trigger the development of autoantibodies and act on pathogenic mechanism possibly related with an imbalance of the immune system.

Indeed, both epidemiological studies and animal models have showed the potential deleterious effect caused by smoke.

For instance, smoke, by provoking oxidative stress, may contribute to lupus disease by dysregulating DNA demethylation, upregulating immune genes, thereby leading to autoreactivity. Moreover, it can alter the lung microenvironment, facilitating infections, which, in turn, may trigger the development of an autoimmune condition.

This, in turn, may result in a dysregulation of immune system leading to autoimmune phenomena. Not only cigarette smoke but also air pollution has been reported as being responsible for the development of autoimmunity.

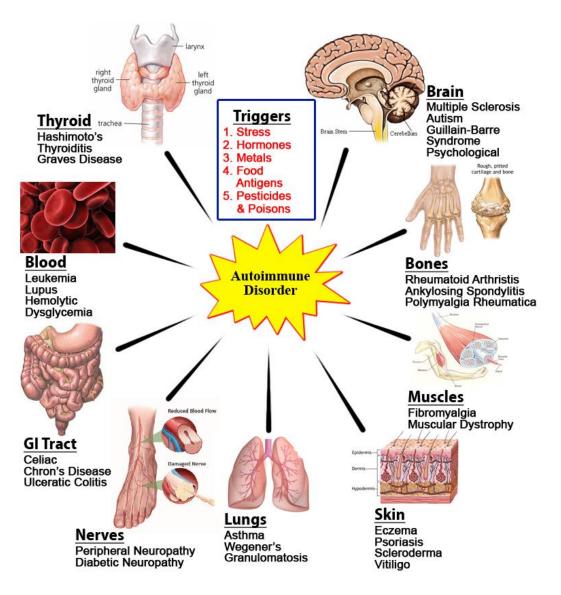
Autoimmunità

Malattia	Incidenza/100000 /anno	Prevalenza/100000	% donne
Diabete tipo I	12.2	192	48
Grave (ipertiroidismo)	13.9	1151.5	88
Artrite reumatoide giovani adulti	17 23.7	148 860	68 75
Tiroiditi/ipotiroidismo giovani	21.8	791	95
Lupus eritematoso sistemico	7.3	23.8	88
Miocarditi	0.1	Nd	45
Epatite cronica attiva	0.7	0.4	88
Miastenia grave	0.4	5.1	73
Glomerulonefrite primaria	3.6	40	32

Incidenza: proporzione di nuovi eventi che si verificano in una popolazione in un dato lasso di tempo

Prevalenza: proporzione di eventi presenti in una popolazione in un dato momento

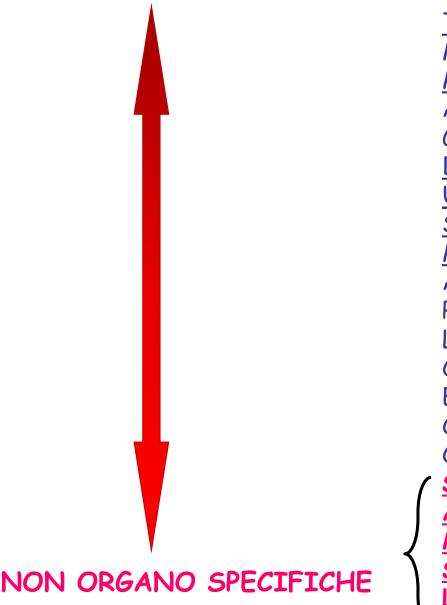
Tissues of The Body Affected By Autoimmune Attack



TIPOLOGIE PRINCIPALI DI PATOLOGIE AUTOIMMUNI SULLA BASE DELLA DISTRIBUZIONE NELL'ORGANISMO

- 1.ORGANO-SPECIFICHE: risposta immunitaria verso antigeni o cellule specifici di un unico organo
- → danno tissutale localizzato (es. diabete tipo I)
- **2.SISTEMICHE:** risposta immunitaria verso antigeni presenti in diversi organi e tessuti, ad esempio molecole ad ampia diffusione come DNA e complessi lipidi-proteine
- → danno sistemico (es. Lupus eritematoso sistemico)

ORGANO SPECIFICHE



Tiroidite di Hashimoto

Mixedema primitivo

Morbo di Graves

Anemia perniciosa

Gastrite atrofica

Diabete mellito di tipo I

Uveite

Sclerosi multipla

<u>Miastenia grave</u>

Anemia emolitica autoimmune

Porpora trombotica trombocitopenica

Leucopenia idiopatica

Cirrosi biliare primitiva

Epatite cronica attiva

Cirrosi criptogenetica

Colite ulcerosa

Sindrome di Sjögren

Artrite Reumatoide

Miopatie infiammatorie

Sclerodermia

Lupus Eritematoso Sistemico

Tiroidite di Hashimoto

- Patologia infiammatoria cronica autoimmune
- Prevalenza nelle donne tra 30-50 anni
- Può colpire diversi membri della stessa famiglia
- Spesso associato ad altri disordini autoimmuni (LES, sclerodermia, artriti)
- Presenza di autoanticorpi contro antigeni tiroidei:
 - perossidasi microsomiale tiroidea (95%)
 - Tireoglobulina (60%)
- Sviluppo di citotossicità mediata dai linfociti T CD8+
- Si presenta con ipotiroidismo
 - Ridotto metabolismo basale
 - Affaticamento/sonnolenza
 - bradicardia

Terapia
Somministrazione di ormoni tiroidei

Morbo di Flajani-Basedow-Graves

- Patologia autoimmune della tiroide
- Gli autoanticorpi reagiscono con il recettore per il TSH sui tireociti provocando attivazione cellulare invece di citotossicità
- Si verificano:
 - Proliferazione dei tireociti (comparsa del gozzo)
 - sintesi di una eccessiva quantità di ormoni tiroidei (T3 e T4)
 - → **ipertiroidismo** che provoca:
 - Iperattività
 - Tachicardia
 - Dimagramento
 - Irritabilità
 - Esoftalmo

Terapie

- Inattivazione funzionale della tiroide con iodio radioattivo
- tiroidectomia

Diabete mellito tipo 1 (T1DM)

- Disordine cronico della omeostasi del glucosio dovuto alla distruzione, su base autoimmune, delle cellule β delle isole del Langherans.
- Caratterizzato dalla progressiva distruzione delle cellule β nelle isole pancreatiche
 - → limitata o assente secrezione di insulina (ipoinsulinemia)
 - \rightarrow iperglicemia.
- Precedentemente chiamato IDDM: diabete mellito insulino-dipendente: i pazienti richiedono infatti di terapia insulinica per la sopravvivenza
- Rappresenta circa il 5% di tutte le forme di DM

Patogenesi del T1DM

Autoimmunità

- Infiltrato di cellule infiammatorie, prevalentemente linfociti T CD8+, nelle isole di Langherans (insulite).
- Il 10% dei pazienti con T1DM sviluppa nel tempo almeno un'altra patologia autoimmune organo specifica: tiroidite di Hashimoto, morbo di Graves, miastenia grave.

Fattori ambientali

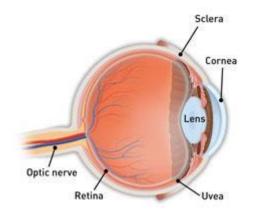
- agenti chimici o infezioni virali possono scatenare la reazione autoimmune contro gli antigeni delle cellule β
- Tra i **virus** possono essere implicati quelli di morbillo, parotite, rosolia, mononucleosi
- Proteine degli alimenti (es. albumina serica bovina) possono presentare somiglianze con proteine superficiali di cellule umane e scatenare una reazione autoimmune.

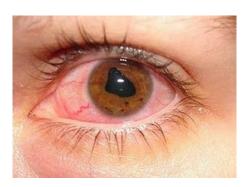
Patogenesi del T1DM

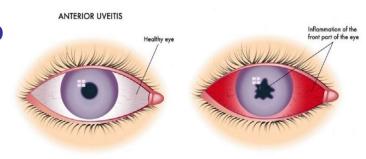
- Quando più del 90% delle cellule beta è stato distrutto, la malattia si manifesta con scompenso metabolico acuto, caratterizzato da iperglicemia, produzione di corpi chetonici, acidosi e disidratazione
- Lo scompenso metabolico acuto può essere preceduto di alcune settimane o mesi da **poliuria** (aumento della diuresi), **polidipsia** (aumento della sete) e **polifagia** (aumento dell'appetito).
- Poliuria e polidipsia dipendono dalla glicosuria (perdita di glucosio con le urine)
- La polifagia dipende dallo scarso utilizzo del glucosio ematico che non può entrare nelle cellule per mancanza di insulina
- È spesso accompagnato da dimagramento

Uveite autoimmune

- Oftalmite simpatica: l'intera uvea (tonaca vascolare dell'occhio) sviluppa una reazione granulomatosa in risposta a un danno
- L'auto-antigene responsabile della reazione autoimmune sembra essere un componente (arrestina) dei fotorecettori della retina
- Una lesione oculare perforante può portare a infiammazione diffusa e progressiva dell'uvea.
- Dopo un periodo variabile, in genere 4-8 settimane, si sviluppa l'uveite
- Tra la lamina vitrea e l'epitelio pigmentato retinico compaiono noduli contenenti epitelio pigmentato retinico reattivo, macrofagi e cellule epitelioidi



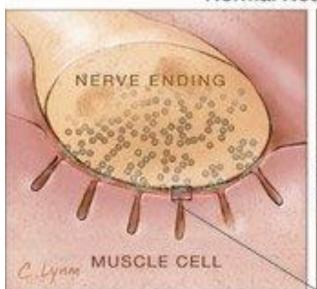


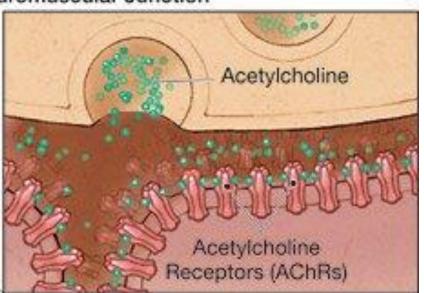


Miastenia grave

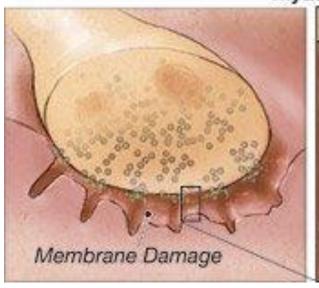
- Malattia autoimmune nella quale vengono prodotti autoanticorpi diretti contro il recettore per l'acetilcolina (AChR) della placca motrice
- Spesso conseguente ad infezione da poliovirus
- Interazione dell'auto-anticorpo con l'AChR → danno alla membrana post-sinaptica (ipersensibilità di tipo II)
- Internalizzazione dei recettori → riduzione del numero dei recettori → debolezza e distruzione muscolare
- Più frequente nelle donne (rapporto 4:1).
- Esordio prima dei 40 anni nel 65% dei casi
- Iniziale debolezza della muscolatura dell'occhio; rimane a localizzazione oculare nel 10-15% dei casi. Nei restanti casi diffonde al resto del corpo entro i 3 anni
- Nei primi 3 anni si verificano circa il 50% dei decessi per insufficienza respiratoria

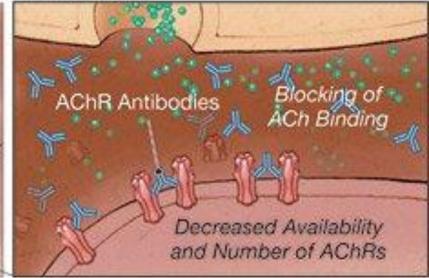
Normal Neuromuscular Junction





Myasthenia Gravis

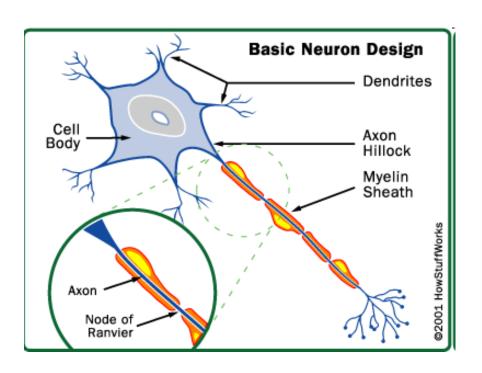


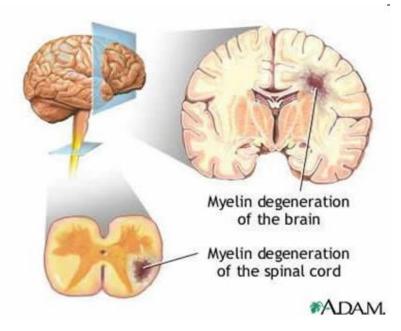


Sclerosi multipla (MS)

- Patologia infiammatoria cronica a carattere autoimmune
- Componente ereditaria (associazione con alcuni alleli MHC-II)
- Infezione virale (EBV)
- Caratterizzata da linfociti T e B autoreattivi che migrano al sistema nervoso centrale (cervello e corda spinale) dove provocano distruzione della guanina mielinica (demielinizzazione) → alterata trasmissione degli impulsi nervosi lungo l'assone
- Caratterizzata da lesioni focali della sostanza bianca →
 comparsa di episodi di deficit neurologici con periodi di
 remissione corrispondenti alla formazione di nuova guaina
 mielinica
- Mielite trasversa: demielinizzazione nell'ambito del midollo spinale con debolezza di uno o entrambi gli arti inferiori

Sclerosi multipla







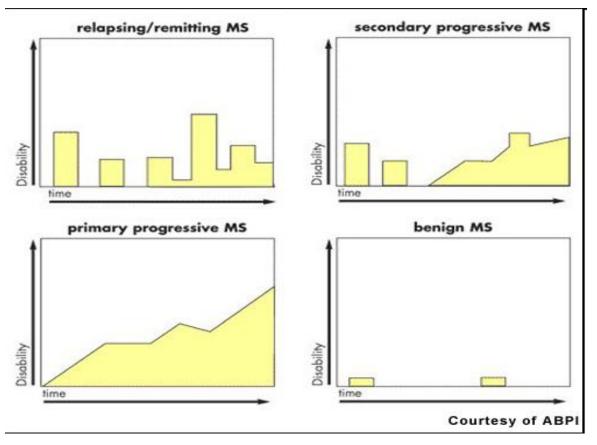
Presenza di lesioni multifocali

Sclerosi multipla

Esordio raro nell'infanzia e dopo i 50 anni. 2:1 nel sesso femminile.

Si presenta con diverse forme cliniche.

Possono verificarsi lesioni permanenti e deficit neurologici stabili (alterazioni visive, deficit motori e sensoriali del tronco e degli arti, spasticità).



- Il danno mielinico continua anche durante le fasi di remissione
- Trattamento con immunomodulatori (es. IFN-β) o immunosoppressori
- Sopravvivenza di circa 20-30 anni dopo l'insorgenza dei sintomi

Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy

Michael P Pender^{1,2,3} and Scott R Burrows^{1,3}

Multiple sclerosis (MS) is a common chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) causing progressive disability. Many observations implicate Epstein–Barr virus (EBV) in the pathogenesis of MS, namely universal EBV seropositivity, high anti-EBV antibody levels, alterations in EBV-specific CD8+ T-cell immunity, increased spontaneous EBV-induced transformation of peripheral blood B cells, increased shedding of EBV from saliva and accumulation of EBV-infected B cells and plasma cells in the brain. Several mechanisms have been postulated to explain the role of EBV in the development of MS including cross-reactivity between EBV and CNS antigens, bystander damage to the CNS by EBV-specific CD8+ T cells, activation of innate immunity by EBV-encoded small RNA molecules in the CNS, expression of αB-crystallin in EBV-infected B cells leading to a CD4+ T-cell response against oligodendrocyte-derived αB-crystallin and EBV infection of autoreactive B cells, which produce pathogenic autoantibodies and provide costimulatory survival signals to autoreactive T cells in the CNS. The rapidly accumulating evidence for a pathogenic role of EBV in MS provides ground for optimism that it might be possible to prevent and cure MS by effectively controlling EBV infection through vaccination, antiviral drugs or treatment with EBV-specific cytotoxic CD8+ T cells. Adoptive immunotherapy with *in vitro*-expanded autologous EBV-specific CD8+ T cells directed against viral latent proteins was recently used to treat a patient with secondary progressive MS. Following the therapy, there was clinical improvement, decreased disease activity on magnetic resonance imaging and reduced intrathecal immunoglobulin production. *Clinical & Translational Immunology* (2014) 3, e27; doi:10.1038/cti.2014.25; published online 31 October 2014

Clinical & Translational Immunology (2014) 3, e27; doi:10.1038/cti.2014.25; published online 31 October 2014

Immunoterapia adottiva

- 1. Isolamento di linfociti T CD8 specifici per EBV
- 2. Espansione in vitro
- 3. Re-infusione nel paziente per ridurre la presenza di EBV o di suoi antigeni che sostengono la risposta autoimmune

Ipotesi vascolare per la MS



JAMA Neurol. 2018 Jan; 75(1): 35-43.

Published online 2017 Nov 18. doi: <u>10.1001/jamaneurol.2017.3825</u>

PMCID: PMC5833494

PMID: 29150995

Efficacy and Safety of Extracranial Vein Angioplasty in Multiple Sclerosis

A Randomized Clinical Trial

Paolo Zamboni, MD,^{⊠1} Luigi Tesio, MD,^{2,3} Stefania Galimberti, PhD,⁴ Luca Massacesi, MD,⁵ Fabrizio Salvi, MD,⁶ Roberto D'Alessandro, MD,⁶ Patrizia Cenni, MD,⁷ Roberto Galeotti, MD,⁸ Donato Papini, PhD,⁹ Roberto D'Amico, PhD,¹⁰ Silvana Simi, PhD,¹¹ Maria Grazia Valsecchi, PhD,⁴ and Graziella Filippini, MD¹², for the Brave Dreams Research Group

Brave Dreams (Brain Venous Drainage Exploited Against Multiple Sclerosis)

Eur J Vasc Endovasc Surg (2018) 56, 618-621

Extracranial Veins in Multiple Sclerosis: Is There a Role for Vascular Surgery?

Paolo Zamboni a,*, Robert Zivadinov b,c

^a Vascular Diseases Centre and Post Graduated School in Vascular Surgery, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, S. Anna Hospital, University of Ferrara, Ferrara, Italy

^b Buffalo Neuroimaging Analysis Centre, Department of Neurology, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, State University of New York at Buffalo, NY, USA

^c Centre for Biomedical Imaging at the Clinical Translational Science Institute, State University of New York at Buffalo, NY, USA

Sindrome di Sjögren

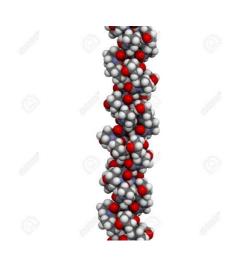
- Disordine autoimmune che vede come bersaglio le ghiandole esocrine, principalmente lacrimali e salivari, caratterizzato da
 - Cherato-congiuntivite secca (occhi asciutti)
 - Xerostomia (bocca secca)
- Possono essere coinvolti polmone, intestino e rene
- Frequenza 3:100, Più frequente in donne 35-65 anni
- Familiarità e associazione con alleli MHC-II
- Eziologia: sconosciuta; possibile ruolo di EBV
- Presenza di diversi auto-anticorpi (anti-antigeni nucleari: ANA)
- Rischio di sviluppo di linfoma a cellule B

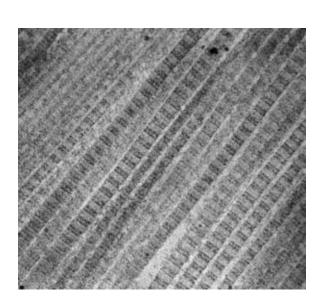
Sindrome di Sjogren



Artrite reumatoide (AR)

- Disordine infiammatorio sistemico cronico che può interessare molteplici organi e tessuti (cute, vasi sanguigni, cuore, polmoni, muscoli) ma che si manifesta prevalentemente a livello articolare.
- Uno degli auto-antigeni sembra essere il collagene di tipo II, abbondante nelle membrane sinoviali





Artrite reumatoide (AR)

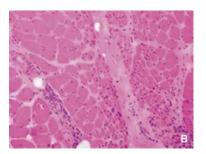
- soggetti geneticamente predisposti + infezione virale
- risposta autoimmune al collagene II, in particolare a livello delle membrane sinoviali, con rilascio di citochine infiammatorie (IL-1, TNF- α)
- reazione infiammatoria cronica + proliferazione dei sinoviociti che formano il «panno sinoviale»



- distruzione della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale.
- In molti pazienti sono presenti due autoanticorpi:
 - fattore reumatoide (FR), autoanticorpi IgM contro le IgG autologhe
 - Anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA)
- Farmaci biologici utilizzati nell'AR: anticorpi anti-TNF-α

Miopatie infiammatorie

- Gruppo eterogeneo di patologie che hanno in comune
 - diminuzione della forza dei muscoli prossimali,
 - rilascio in circolo di enzimi muscolari (es. CPK)
 - Infiammazione con infiltrato linfocitario a livello muscolare
- Frequenza 1:100.000
- Dermatomiositi: bambini e adulti; comparsa di eritema a viso e tronco; associazione con tumori (es. ca polmonare)
 - **Polimiositi**: solo adulti; esclusivo interessamento muscolare Considerate patologie autoimmuni:
 - associate spesso ad altre malattie autoimmuni
 - Autoanticorpi specifici nel siero
 - Risposta ad immunosoppressori





Sclerodermia

- Patologia del tessuto connettivo che può coinvolgere cute e visceri (reni, polmoni, cuore, esofago, intestino)
- Caratterizzata da accumulo di collagene con lesioni del derma a basso grado di infiammazione
- 4:1 donne:uomini, Picco di incidenza tra 30 e 50 anni
- Ispessimento della pelle del volto, delle mani e successivamente di gran parte del corpo
- Eziologia: sconosciuta; familiarità associate ad alleli HLA-II
- Patogenesi:
 - iperattività dei fibroblasti conseguente ad alterazioni di cellule immunitarie (linfociti T e B)
 - disturbi del microcircolo (fenomeno di Raynaud)
 - Presenza di auto anticorpi ANA o ENA (anti antigeni nucleari estraibili)

Sclerodermia







Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

Malattia infiammatoria sistemica cronica autoimmune

Può coinvolgere praticamente qualsiasi organo, in particolare reni, articolazioni, membrane sierose, cute e cervello.

Si formano autoanticorpi contro diversi antigeni self:

- proteine plasmatiche (componenti del complemento e fattori della coagulazione)
- Antigeni di superficie delle cellule
- Componenti citoplasmatici (microfilamenti, microtubuli, ribosomi, RNA)
- **DNA nucleare**, ribonucleo-proteine e istoni

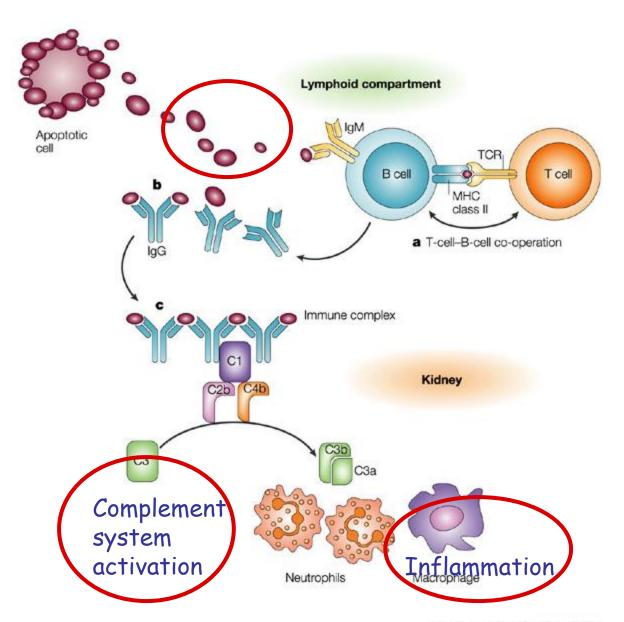
ANA = anticorpi anti-antigeni nucleari: sono gli **autoanticorpi** più importanti ai fini diagnostici.

Positivi nel 98 % dei pazienti LES, ma NON specifici

Presenti anche in altre patologie autoimmuni: sindrome di Sjögren, Sclerodermia, Dermatomiosite

Patogenesi del LES

difettosa eliminazione delle cellule in apoptosi con comparsa nei tessuti di componenti cellulari (es. DNA) normalmente non presenti (segregati) che funzionano da autoantigeni

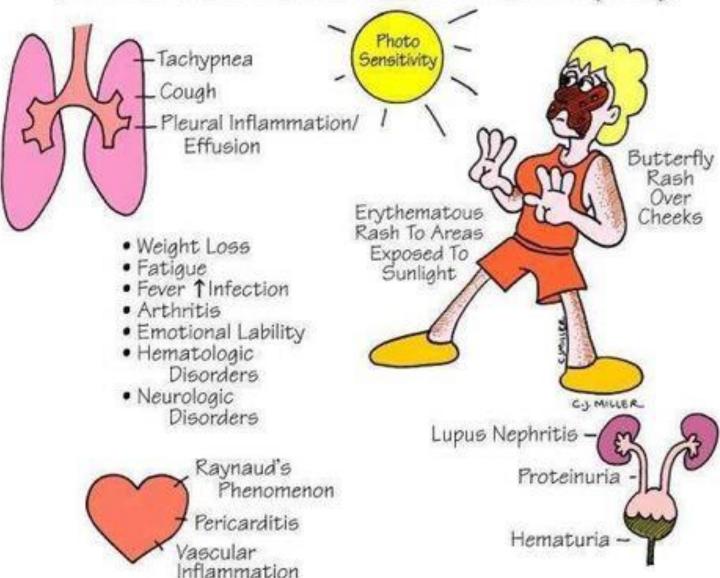


Ruolo degli autoanticorpi nel LES

- Si legano ad antigeni cellulari provocando danno cellulare per attivazione del sistema del complemento o fagocitosi (ipersensibilità di tipo II):
 - globuli rossi: anemia emolitica
 - piastrine: trombocitopenia autoimmune
 - neutrofili e linfociti: leucopenia
- Formano immunocomplessi che si depositano nelle membrane basali dei vasi con danno per attivazione del complemento (ipersensibilità di tipo III):
 - glomerulonefrite
 - vasculite
 - Artrite
- → Comparsa di danno d'organo multiplo



SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)



Lupus Eritematoso Sistemico

- Età esordio: 15-40 anni (90 % donne)
- Incidenza 2-8 x 100.000
- Prevalenza 15-50 x 100.000
- Attualmente la sopravvivenza a 10 anni > 85 %
- Frequente il danno d'organo: coronaropatia, ischemia cerebrale, insufficienza renale, retinopatia
- Cause frequenti di decesso
 - Infezioni (anche per l'uso prolungato di corticosteroidi)
 - patologie cardiovascolari
- Terapia immunosoppressiva o con corticosteroidi
- Farmaci biologici: anticorpi anti-IFN-alfa o anti-IL-6