

Self e non self

Il sistema immunitario è un complesso sistema di difesa, di cui il nostro organismo fortunatamente è dotato, evolutosi al fine di combattere efficacemente microrganismi patogeni. Questo sistema è in grado di distinguere le minacce che devono essere eliminate per difendere la nostra salute e di riconoscere le strutture che non comportano alcun rischio e possono quindi essere preservate. Di conseguenza possiamo identificare due sue caratteristiche principali:

- **specificità:** ovvero la capacità di riconoscere molecole estranee (**non-self**), che distingue da quelle normalmente presenti nel nostro corpo (**self**), così da non rischiare di danneggiare il corpo;
- **memoria:** la capacità del nostro sistema di difesa di avere memoria degli antigeni precedentemente incontrati. Questa caratteristica permette al sistema immunitario di incrementare sia la velocità sia l'entità della sua risposta all'attacco di un antigene già noto.

Gli antigeni che il sistema immunitario riconosce e con cui entra in contatto sono antigeni *non-self*, cioè estranei al corpo oppure aberranti in quanto prodotti dal nostro stesso organismo (un esempio sono le cellule tumorali), ma diversi da quelli normalmente presenti. Questi antigeni sono presenti sulla superficie di cellule e batteri o sono antigeni interni alle cellule, che vengono riconosciuti nel momento in cui queste rilasciano il contenuto del loro citoplasma all'esterno.

Quando antigeni non-self vengono riconosciuti e "agganciati" dal sistema di difesa si scatena una risposta immunitaria.

Sebbene deputato a difenderci da insulti traumatici, infettivi o chimici, anche lo stesso sistema immunitario può ammalarsi o subire alterazioni con

conseguenti cambiamenti che si ripercuotono sulla sua funzionalità.

Le malattie che colpiscono il sistema immunitario sono classificate in:

1. **reazioni di ipersensibilità** (allergie): provocano un danno mediato dallo stesso sistema immunitario che scatena una risposta abnorme in situazioni che non la richiedono;
2. **malattie autoimmuni:** la risposta immunitaria si scatena nei confronti di antigeni del self, ossia di molecole normalmente presenti nel corpo, con danni causati da una reazione immunitaria tesa a distruggere organi e tessuti nei quali questi antigeni sono localizzati;
3. **sindromi da immunodeficienza** (originate da difetti geneticamente determinati o acquisiti).

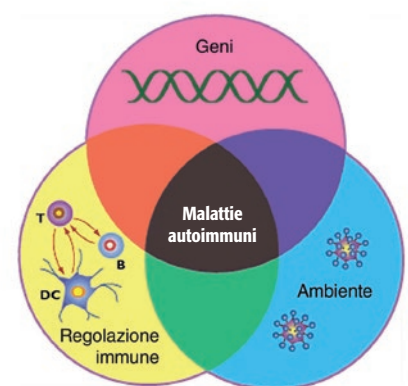


Malattie autoimmuni

Le **malattie autoimmuni** sono un gruppo di patologie che, prese singolarmente, sono rare, ma che complessivamente affliggono una percentuale della popolazione compresa tra il 5 e il 7%. Esse sono determinate da un sistema immunitario che non riconosce più gli elementi propri dell'organismo e li attacca come se fossero agenti estranei e potenzialmente dannosi. Caratteristica di que-

sta tipologia di malattie è l'incapacità del sistema immunitario di terminare l'attacco contro gli organi o i tessuti coinvolti nella risposta infiammatoria. La malattia può essere sistemica oppure essere confinata ad alcuni distretti corporei, presentando nel tempo un evolversi non sempre prevedibile e regolare.

Le cause che stanno all'origine delle malattie autoimmuni non sono ancora state definite in modo chiaro, ma studi epidemiologici hanno stabilito essere multifattoriali, ciò significa che alla base dell'insorgenza di queste patologie esistono una serie di fattori che sono coinvolti nei processi che portano il sistema immunitario ad agire in maniera dannosa contro le strutture dell'organismo che invece dovrebbe proteggere. Tra questi fattori si riscontra una certa suscettibilità genetica per l'insorgere di molte di queste malattie. Oltre al ruolo che gioca la genetica, vi sono anche fattori esterni individuati nelle infezioni (sia di tipo batterico sia di tipo virale) che forniscono una "spinta" ai fattori genetici di predisposizione a una malattia a progredire e farla divenire conclamata.



Si è riscontrato che tutte le malattie autoimmuni si manifestano prevalentemente nel sesso femminile, soprattutto durante l'età fertile.

È possibile notare la comparsa degli **autoanticorpi** che, a differenza dei normali anticorpi, hanno come bersa-

Le malattie autoimmuni

gli le cellule dell'organismo, delle quali si avviano a deteriorare le funzioni. Il decorso che seguono può essere acuto o cronico.

Le malattie autoimmuni di **tipo acuto** sono caratterizzate da un aumento massiccio e improvviso di autoanticorpi e da una reazione infiammatoria incontrollata, di solito confinata a un organo specifico.

Al contrario, quelle di **tipo cronico**, anche se all'inizio la malattia è diretta verso i singoli costituenti del tessuto bersaglio, presentano una diffusione a un numero sempre più grande di costituenti. Di conseguenza questo tipo di andamento evidenzia l'alternarsi di periodi di remissione e di riacutizzazione della malattia.

I sintomi che le malattie autoimmuni provocano nell'individuo affetto sono molteplici e comportano un gran numero di quadri clinici; tuttavia è possibile individuare dei sintomi comuni (febbre, stanchezza e dolori alle articolazioni).

Le malattie autoimmuni più diffuse possono essere distinte in: patologie che aggrediscono un singolo organo (come il diabete mellito di tipo I) e patologie sistemiche (come il lupus eritematoso e l'artrite reumatoide).

Attualmente l'obiettivo delle cure consiste nel ridurre l'attività infiammatoria incontrollata e si prova anche a impedire la creazione di nuovi autoanticorpi mediante l'utilizzo di farmaci che agiscono a diversi livelli.

I **farmaci immunosoppressori** cercano di inibire le risposte immunitarie, mentre gli **immunomodulatori** modificano l'attività del nostro sistema difensivo e influenzano le attività cellulari. Da qualche anno è stato introdotto l'utilizzo di **anticorpi monoclonali**, farmaci paragonabili a delle "bombe intelligenti" perché la loro azione è mirata contro una specifica parte del bersaglio, di solito contro le citochine che provocano l'infiammazione nel tessuto.

Per l'assegnazione della terapia, il medico deve tenere in considerazione svariati fattori, tra cui il grado di limitazione della funzione dell'organo (o degli organi) interessato, quindi la gravità del quadro clinico e la velocità con cui la malattia progredisce in modo da poter stabilire la terapia più appropriata per ciascun caso.

L'autoimmunità si differenzia da una risposta immunitaria normale per la sua cronicità, dovuta al fatto che la reazione immunitaria si attua contro antigeni del self, presenti in abbondanza nell'organismo ma riconosciuti come estranei, pericolosi, per cui non è possibile prevedere un meccanismo che limiti la risposta immunitaria.

Malattia autoimmune	Organi	Sintomi
Artrite reumatoide	Articolazioni, cuore, occhi, polmoni	Dolori localizzati e rigidità articolare
Diabete mellito di Tipo I	Pancreas	Chetoacidosi, fame eccessiva e dimagrimento (polifagia paradossa) e retinopatia
Lupus eritematoso sistemico	Articolazioni, cuore, pelle, polmoni, reni, SNC	Affaticamento, artriti, febbre, insufficienze cardiovascolari, polmonari e renali e rash cutaneo
Morbo di Basedow-Graves (ipertiroidismo)	Tiroide	Alopecia localizzata, calo della libido, disordini mestruali, iperattività, ipertiroidismo, rash cutaneo e tachicardia
Morbo di Crohn	Intestino	Diarrea, dolori addominali, febbre e perdita di peso
Sclerosi multipla	SNC	Affaticamento, annebbiamento della vista e nistagmo, perdita dell'equilibrio e della sensibilità e paralisi
Tiroidite di Hashimoto	Tiroide	Ansia, dolori e gonfiori agli arti, fame eccessiva, feci molli, irritabilità, orticaria, sudorazione eccessiva e tachicardia

Nella risposta immunitaria "normale" la minaccia viene riconosciuta, combattuta ed eliminata. Quando tale risposta si "spegne" l'unica traccia residua a testimonianza di quanto accaduto è un gruppo di cellule della memoria.

Nella risposta autoimmune invece l'autoantigene è sempre presente e porta al manifestarsi di un'infezione cronica che inevitabilmente determina danno tissutale e il rilascio di altri autoantigeni. L'eliminazione di questi autoantigeni non può avvenire, per cui la reazione infiammatoria continua con il rilascio di particolari sostanze (chemochine e citochine) e il reclutamento di altri elementi, principalmente neutrofili e macrofagi, che fanno perdurare il processo di autodistruzione.

All'inizio della risposta immunitaria gli autoantigeni non rappresentano però il bersaglio dei linfociti, ma lo divengono in un secondo tempo quando l'antigene che è stato rilasciato, a causa della presenza di cellule B nel sito infiammatorio, viene captato in maniera specifica da queste ultime e quindi presentato alle cellule T auto-reattive (ossia programmate contro gli autoantigeni, antigeni del self).

Nelle malattie autoimmuni sistemiche (tessuto- od organo specifiche) si verifica la formazione di **immuno-complessi** che si depositano soprattutto a livello dei piccoli vasi dei tessuti. Questo processo è evidente nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

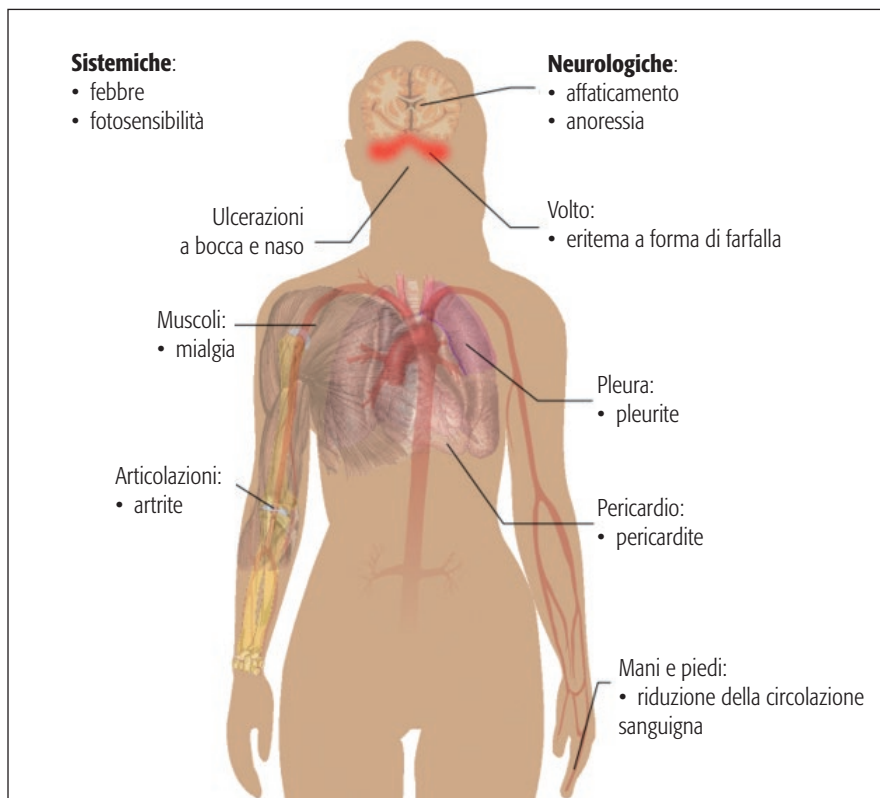
Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una delle più importanti malattie autoimmuni sistemiche che si manifesta con stanchezza, febbre, perdita dell'appetito, calo del peso, dolori alle articolazioni ed eritema (tipica manifestazione è un rash cutaneo a forma di farfalla sul viso del paziente).

Meccanismo immunopatologico nel LES. Il LES ha origine da molteplici meccanismi immunopatologici che possono concorrere insieme. Si verifica la produzione di autoanticorpi che hanno come bersaglio proteine del nucleo.

La risposta immunitaria conduce gli anticorpi a rivoltarsi contro fattori esogeni dando origine a una reazione che sfocia nell'apoptosi delle cellule (una forma di morte cellulare programmata) dell'organismo, esponendo le strutture al loro interno che di solito sono protette. La stimolazione dei linfociti B porta alla produzione di anticorpi diretti contro i costituenti delle cellule, che vengono visti come sostanze estranee. Non più in grado di distinguere tra strutture corporee innocue e strutture realmente pericolose per l'organismo, il sistema immunitario scatena quindi una violenta risposta verso quelle componenti che riconosce essere pericolose e si muove quindi per

eliminare la falsa minaccia. I metodi adottati dal sistema immunitario per eseguire questo compito forniscono una spiegazione ad alcune delle manifestazioni presenti nel LES. Si formano immunocomplessi che si depositano così all'interno dei tessuti, danneggiano direttamente le cellule, penetrano all'interno delle cellule stimolandone o bloccandone le funzioni.

Meccanismo responsabile dell'anemia emolitica o del calo dei globuli bianchi (leucopenia) che molti pazienti con LES manifestano è il legame degli anticorpi prodotti con il complemento sulla membrana delle cellule del sangue. Il legame degli autoanticorpi alla superficie cellulare porta gli anticorpi a interferire con le normali funzioni della cellula, come nel caso rappresentato dagli anticorpi antifosfolipidi, i quali fanno in modo che la coagulazione del sangue venga alterata (rendono il sangue più coagulabile).



Manifestazioni cliniche più comuni del Lupus eritematoso sistemico.

I linfociti T citotossici invece giocano un ruolo importante in combinata con le cellule Natural Killer (cellule in grado di uccidere direttamente la cellula bersaglio) nell'aggressione diretta alle cellule di un organo, delle quali provocano la distruzione (esempio ne è l'epatite lupica).

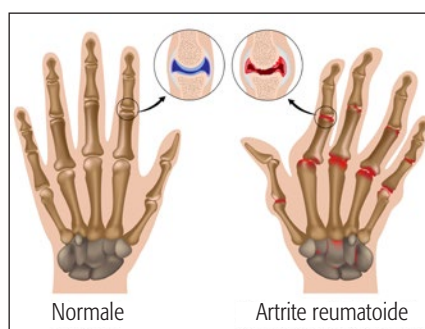
La formazione di immunocomplessi che precipitano a livello dei tessuti rappresenta la principale causa dei disturbi che si verificano nei pazienti con LES. Questi immunocomplessi sono in grado di legare e attivare il complemento, innescando così la produzione di sostanze che scatenano l'infiammazione (come nel caso della glomerulonefrite). In risposta a tale reazione si attivano i granulociti neutrofili che sono dotati di enzimi in grado di digerire i complessi precipitati che vengono quindi inglobati per essere rimossi. Assolta la loro funzione i neutrofili muoiono nel sito in cui sono stati richiamati. Gli enzimi al loro interno fuoriescono causando un danno anche maggiore dell'infiammazione iniziale.

Gli immunocomplessi che si creano nei pazienti con LES sono dotati di peculiarità che fanno sì che un processo naturale come la loro formazione diventi causa di malattia. Normalmente gli immunocomplessi si formano quando antigeni estranei vengono riconosciuti e sono poi rimossi da macrofagi e neutrofili. Nel LES invece ci sono fattori che non consentono il normale ciclo di "formazione e smaltimento" degli immunocomplessi. Tra questi fattori rientrano gli autoantigeni (antigeni prodotti continuamente e che conducono a un'incessante produzione di anticorpi); gli antigeni che formano gli immunocomplessi legandosi agli anticorpi sono in eccesso rispetto a questi ultimi, per cui i complessi permangono in circolo e precipitano a livello della barriera ematoencefalica e a livello renale (filtri della circolazione). Ciò comporta che il

complemento e i neutrofili siano causa dell'infiammazione e del danno a livello di questi tessuti.

Artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica d'origine autoimmune che colpisce le articolazioni.



L'infiammazione è causata da alcuni linfociti T programmati contro un peptide presente a livello delle articolazioni. La liberazione di linfocine scatena una risposta infiammatoria a livello locale che causa gonfiore e l'accumulo di macrofagi e leucociti che provocano dapprima alterazioni della cartilagine articolare e poi la caratteristica erosione del tessuto osseo che conduce alla distruzione dei capi ossei. A intervenire nella malattia è anche un autoanticorpo noto come **fattore reumatoide**, il quale forma immunocomplessi che causano danno ai tessuti.

Sono stati individuati degli stadi nella genesi dell'AR che possono essere così schematizzati:

1. presentazione dell'antigene ai linfociti da parte delle APC (cellule che presentano l'antigene, ovvero macrofagi e cellule dendritiche della membrana sinoviale);
2. proliferazione di linfociti T e B a livello articolare con produzione di anticorpi e autoanticorpi (fattore reumatoide) che formeranno gli immunocomplessi. Questi ultimi precipitano sulla cartilagine articolare con conseguente attivazione del si-

stema del complemento, richiamo di leucociti e amplificazione dell'infiammazione;

3. il persistere dell'infiammazione porta alla formazione del panno sinoviale, un tessuto ricco di proteine ed enzimi proteolitici, che invade la cartilagine erodendola e porta quindi alla distruzione dell'osso sottostante;
4. la progressiva invasione della cartilagine e dell'osso va poi ad alterare anche l'integrità di legamenti e tendini. L'osteoporosi che si instaura nel corso della malattia è causata da sostanze quali il fattore attivante gli osteoclasti e le prostaglandine E2 che attivano gli osteoclasti (cellule specializzate nel riassorbimento del tessuto osseo) e favorisce l'azione erosiva del panno sinoviale. Il progredire della malattia porta a invalidità a causa della compromissione della funzionalità articolare e anche dello sviluppo di deformità.

La malattia però non si limita a colpire le articolazioni, essa può infatti coinvolgere altri organi come reni, polmoni, vasi, muscoli e nervi periferici a livello dei quali è possibile riscontrare la formazione dei noduli reumatoidi.

I **noduli reumatoidi** sono strutture di dimensioni variabili (da pochi millimetri fino a dimensioni paragonabili a quelle di una noce), costituiti da granulomi. Queste strutture sono delle piccole formazioni di tessuto morto racchiuso da cellule che assumono aspetto a palizzata, che si aggregano insieme a dare agglomerati di diverse grandezza. I noduli reumatoidi si localizzano a livello sottocutaneo principalmente in aree esposte a continui traumi, ma è possibile trovare queste formazioni anche a livello più profondo (in pleure, polmoni, cuore, parete dei vasi, capsule articolari...).

I trattamenti volti a curare l'artrite reumatoide hanno come scopo quello

di migliorare il benessere delle persone affette dalla malattia rendendo più sopportabile il dolore. Inoltre tali cure mirano a ridurre il processo infiammatorio in atto e rallentare e (se possibile) bloccare i danni alle articolazioni.

Sotto controllo medico i pazienti sono quindi sottoposti a cure farmacologiche che si prefiggono di rallentare l'infiammazione della membrana sinoviale così da ridurre i sintomi e indurre una remissione della malattia, che comunque non sarà mai completa.

Il diabete mellito di tipo 1

Il diabete mellito di tipo 1, detto anche diabete magro o diabete giovanile, è caratterizzato da una forte iperglicemia associata a cheto-acidosi (acidificazione del sangue per accumulo di chetoni prodotti per un eccessivo utilizzo dei lipidi a livello cellulare, in presenza di incapacità di utilizzare come fonte energetica gli zuccheri), glicosuria (perdita di glucosio con le urine), sete intensa (polidipsia), e progressivo (a volte improvviso) aggravamento che porta al coma (cheto-acidosico). La malattia si manifesta a causa di una insufficiente produzione di insulina (ormone ipoglicemizzante) a seguito di reazioni autoimmuni che portano alla distruzione delle isole di Langerhans a livello del pancreas.

Si pensa che infezioni come il morbillo o l'epatite, in concomitanza con una serie di fattori genetici predisponenti, portino all'instaurarsi di una reazione autoimmune in cui i linfociti T citotossici giocano un ruolo fondamentale nella distruzione delle cellule β delle isole di Langerhans (pancreas endocrino), che producono l'insulina.

Nella patogenesi del diabete mellito si ha sia l'attivazione della risposta umorale mediata da IgG e linfociti B sia di quella cellulo-mediata in cui intervengono alcune classi di linfociti T. L'attivazione contemporanea di queste

risposte è diretta contro le isole di Langerhans, delle quali almeno il 70% delle cellule β deve essere distrutto prima che la malattia si manifesti, quindi si presenta un periodo durante il quale il processo autoimmune è attivo ma non produce alterazioni a livello tissutale e la glicemia si può presentare normale oppure lievemente alterata.

Cellule NK e macrofagi intervengono nel processo autoimmune infiltrandosi all'interno delle isole pancreatiche.

Altre patologie autoimmuni

Altre malattie che presentano una base autoimmune sono: malattie della tiroide (l'ipertiroidismo o morbo di Graves-Basedow; la tiroidite autoimmune di Hashimoto), dell'apparato locomotore (polimialgia, fibromialgia, spondilite anchilosante), dell'intestino (morbo di Crohn, colite ulcerosa, celiachia), del sistema nervoso (sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barré), della pelle (sclerodermia, dermatomiosite, psoriasi, vitiligo, eczema).

