

I MARCATORI PRIVILEGIATI DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

La malattia autoimmune viene stata patologica caratterizzata da un'alterazione della funzione di uno o vari organi dovute a una risposta del sistema immunitario verso costituenti propri di quello o quegli organi. In questo contesto quindi l'autoimmunità può essere considerata come un'eccezione dei meccanismi di tolleranza che si instaurano essenzialmente durante l'ontogenesi del sistema immunitario e che vengono mantenuti e controllati durante la vita adulta. Tra un punto di vista del coinvolgimento cellulare e molecolare non esistono particolari variazioni negli elementi coinvolti in una risposta immuna normale rispetto a una risposta autoimmune. Questa considerazione ci induce a focalizzare la nostra attenzione su marcatori privilegiati della risposta autoimmune quali il complesso genico di istocompatibilità (MHC) e il recettore T per l'antigene (TcR). La ricerca attuale per immunizzanti contro il complesso genico di istocompatibilità (MHC) e il recettore T per l'antigene (TcR). La ricerca attuale per immunizzanti contro il complesso genico di istocompatibilità (MHC) e il recettore T per l'antigene (TcR). La ricerca attuale per immunizzanti contro il complesso genico di istocompatibilità (MHC) e il recettore T per l'antigene (TcR).

Roberto S. Accolla, Giovanna Tosi

Il sistema immunitario si è evoluto affinché l'organismo possa esercitare un controllo costante di identità sui propri costituenti. Se sostanze estranee vengono introdotte nell'organismo, il sistema immunitario non le riconosce come proprie (come self) e contro di esse attua una complessa risposta finalizzata all'eliminazione dell'agente estraneo. In certe situazioni, per cause le più varie il sistema immunitario perde il controllo della discriminazione tra ciò che è proprio e ciò che è estraneo, divenendo "intollerante" verso i propri costituenti, reagendo contro di essi e instaurando così un processo autoimmune. Lo scatenamento dei meccanismi difensivi in questo caso un danno, spesso ma non sempre, circoscritto a un organo o a un tessuto, producendo un'alterazione anatomico-funzionale dell'organo colpito che si estrinsecherà a livello clinico con la sintomatologia conseguente all'alterata funzione di quello o quegli organi. Poiché l'instaurarsi di un processo autoimmune può interessare praticamente ogni organo del corpo, l'estrazione clinica di una malattia autoimmune è di estremamente varia, potendo essere di tipo endocrino, nervoso, ematico, muscolare, digestivo, articolare, ecc. Spesso, inoltre, tessuti diversi possono essere interessati allo stesso tempo o in momenti successivi della fase clinica generando sindromi complesse, grandi e difficilmente trattabili (1). Da quanto detto sopra si evince che la diagnosi di malattia autoimmune è un'operazione molto complessa. Unico in questo caso per la diagnosi è il ricorso di fattori sierici, usualmente anticorpi, diretti contro costituenti dell'organo colpito. Tuttavia non è sufficiente per la definizione di stato autoimmune. Esso è tale quando almeno due condizioni vengono rispettate: 1. la dimostrazione di anticorpi o cellule immunitarie dirette contro i costituenti dell'organo colpito; 2. la transmissibilità dello stato patologico in un individuo sano mediante trasferimento di anticorpi o cellule immunitarie dell'individuo malato. La disponibilità di modelli sperimentali animali di malattie autoimmunitarie naturali o provocate ha permesso di definire meglio il processo autoimmune e le sue modalità di trasmissione. Per quanto riguarda la patogenesi della malattia autoimmune, solo in alcuni casi essa può essere messa in relazione più o meno diretta con la presenza di un autoanticorpo che media il danno d'organo, come nella miastenia grave, nelle anemie emolitiche autoimmuni, nell'artrite di Basedow, in alcune manifestazioni di autoimmunità generalizzate. Nella grande maggioranza dei casi la presenza di autoanticorpi può essere interpretata più come conseguenza

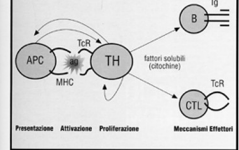


Fig. 1 - Rappresentazione schematica delle fasi che innescano e amplificano il processo immunitario. Esse sono simili per risposte contro antigeni esterni o per autoantigeni. APC: cellule che presentano il peptide antigenico legato alle molecole MHC di classe II; TcR: recettore T per l'antigene che ha un aspetto strutturale simile nelle cellule T helper (TH), centrali al riconoscimento immunitario e nelle cellule T citotossiche effettrici (CTL). B: cellule B che esprimono un recettore immunoglobulinico (Ig) sulla loro superficie. La cellula TH produce una serie di fattori solubili citochinici (designati anche come interleuchine) la cui azione, schematizzata da frecce, influenza l'attivazione e la proliferazione delle cellule effettrici.

di prodotti del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II (designati nell'uomo HLA-DR, DP e DQ); 2. il riconoscimento dell'antigene, associato a molecole MHC di classe II, da parte di un recettore clonotipicamente distribuito su cellule T helper, con conseguente attivazione e proliferazione di tali cellule e liberazione di mediatori solubili globalmente definiti citochine; 3. il coinvolgimento di cellule effettrici della risposta immunitaria antigeno-specifiche, quali le cellule B che producono anticorpi e le cellule T citotossiche, indotte a proliferare dopo riconoscimento dell'antigene dai mediatori solubili prodotti dalle cellule T helper. Il ruolo centrale nell'innescare della risposta immuna, e quindi anche autoimmune, è dunque giocato dall'interazione molecolare a tre: MHC, classe II-Antigene - Recettore T. Si tratta ora di analizzare come questi tre "marcatori privilegiati" possano essere coinvolti non solo nel processo immunitario classico ma anche nell'autoimmunità. In particolare nell'auto-

immunità, data la natura peculiare dell'antigene - elemento proprio dell'organismo e verso il quale dovrebbe esistere una tolleranza immunologica - si tratta di analizzare come questa tolleranza possa venire meno. Durante lo sviluppo del sistema immunitario le cellule chiave del controllo dell'omeostasi immunitaria, le cellule T helper, subiscono una maturazione funzionale passando per un organo, il timo, dove acquisiscono l'espressione del recettore specifico per l'antigene (composto da due subunità, α e β) mediante un processo di riarrangiamento genico delle componenti che codificano per tale recettore. Milioni di diversi tipi di recettori vengono formati, ma ogni cellula T esprimerà un solo tipo di recettore. Questi recettori costituiranno dunque un repertorio vastissimo che, tuttavia per essere funzionale, deve paradossalmente essere selezionato per riconoscere in maniera specifica l'antigene nel contesto del sistema maggiore di istocompatibilità proprio di quell'individuo. Tale fenomeno va sotto il nome di restrizione MHC del repertorio T. Nel timo quin-

di gran parte dei tessuti perché essi non sono mai venuti in contatto con le cellule immunitarie in corso di maturazione intrinseca. Riassumendo, affinché una risposta immuna si manifesti, ci deve essere un legame tra MHC di classe II e il peptide, tale legame deve avere sufficiente affinità perché il complesso possa perdurare abbastanza a lungo da essere visto da una cellula T helper attraverso il suo recettore. L'attivazione di quest'ultima provoca la liberazione di citochine che incidono sull'ambiente e in modo particolare sulla proliferazione delle cellule effettrici della risposta. Quando una grande massa cellulare effettrice viene generata, si ha una risposta immunitaria apprezzabile. In questo inquadramento fisiologico il problema dell'autoimmunità si ripropone in un primo momento alla caratteristica di non poter riconoscere altri antigeni se non associati a strutture MHC proprie di quell'individuo. Le cellule T helper riconoscono generalmente antigeni esogeni presentati da molecole MHC di classe II, mentre le cellule T citotossiche riconoscono antigeni endogeni, derivati dalla catalisi di componenti endocellulari e presentati nel contesto di molecole MHC di classe I. A differenza delle cellule T, le cellule B non passano il filtro timico e, nonostante una tolleranza sia stata dimostrata anche per tali cellule, essa non è così "vistera" come quella del compartimento T. Ne consegue che i prodotti immunologicamente specifici delle cellule B, gli anticorpi, potendo riconoscere l'antigene senza alcuna restrizione MHC, hanno un repertorio anti-self molto più pronunciato (4). L'estirpazione di questo repertorio sarà sempre conseguente dipendente dall'attivazione di cellule T helper specifiche per l'autoantigene, che trasmetteranno un messaggio proliferativo alle cellule B affinché esse, dopo aver legato l'antigene, possano attivarsi, proliferare e secernere autoanticorpi. Da quanto sopra esposto risulta chiaro che la tolleranza verso i costituenti self, non è soltanto un fenomeno di delezione clonale di cellule potenzialmente autoattive, ma è anche un fenomeno periferico di controllo della reattività sia di cellule B che di cellule T autoattive sfuggite al controllo timico. Inoltre, non esisterà tolleranza verso costituenti endocellu-

li corrispondenti protine contro cui l'aggressione autoimmune si manifesta. Come detto sopra, con rare eccezioni in cui l'anticorpo è patogenico di per sé, e quindi l'autoattacco contro il diretto è facilmente riconoscibile, il peptide o più verosimilmente i peptidi che evocano la risposta cellulare autoimmune iniziale non sono stati identificati. Recenti indagini in sistemi sperimentali animali di malattie autoimmuni, quali l'IDDM dei topi NOD, hanno dimostrato l'importanza di peptidi delle Health Shock Protein-65 (HSP-65), proteine intracitoplasmatiche, che nell'animale da esperimento sono precedentemente sequestrate. L'individuazione di questi peptidi precoci del processo autoimmune potrebbe portare all'individuazione di cloni T a repertorio più ristretto e quindi all'attuazione di strategie terapeutiche per bloccare specificamente la reattività.

In conclusione, è nostra convinzione che lo studio approfondito dei marcatori privilegiati di ogni risposta immunitaria e cioè di molecole codificate dal complesso maggiore di istocompatibilità, il recettore T per l'antigene e i peptidi che interagiscono con essi fornirà nel prossimo futuro le informazioni per agire sul complesso allo scopo di bloccare le interazioni dannose alla base della risposta autoimmunitaria.

Roberto S. Accolla, Giovanna Tosi, Istituto di Immunologia e Malattie Infettive, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Verona, Policlinico Borgo Roma, Verona

Bibliografia
 1. Brostoff J, Scadding GK, Male D, et al. Clinical Immunology London: Gower Publishing, 1991.
 2. Kappler JW, Rothen N, Murrack P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell* 1987; 49: 275-80.
 3. Keeler H. Neurological diseases. *Curr Opin Immunol* 1991; 3: 896-901.
 4. Goodnow CC. B cell tolerance. *Curr Opin Immunol* 1992; 4: 705-10.
 5. Tosi G, Mantero G, Magalini AR, et al. HLA-DQB1 typing of northeast Italian IDDM patients using amplified DNA. *Diabetologia* 1992; 35: 789-91.
 6. Hamner J, Takacs B, Srinigala J. A mouse model for HLA-DQB1 binding peptides using M13 display libraries. *J Exp Med* 1992; 176: 1007-13.
 7. Elias D, Reshef T, Bok OS, et al. Variations against autoimmune mouse models verosimilmente la conseguenza di ciò che è la causa della malattia. Già trova riscontro in due ordini di fe-