

L'inquinamento atmosferico come fattore di rischio per la sclerosi multipla

Giulia Mallucci

Centro di Ricerca Interdipartimentale per la Sclerosi Multipla (CRISM), IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale, caratterizzata da un esordio e un decorso eterogenei.

Ad oggi l'eziologia della malattia non è completamente chiara; studi genetici ed epidemiologici suggeriscono che fattori sia genetici sia ambientali possano giocare un ruolo nella sua genesi multifattoriale.

In particolare, le osservazioni che concorrono all'ipotesi di un'eziologia ambientale della SM sono almeno quattro: la distribuzione geografica, la ricorrenza stagionale, le differenze d'incidenza e prevalenza in relazione alle condizioni socio-economiche e gli studi di migrazione. In aggiunta, un tasso di concordanza solo del 30% tra i gemelli monozigoti supporterebbe un ruolo eziologico per i fattori non-genomici.

Tra i fattori ambientali più frequentemente annoverati troviamo: agenti infettivi ⁽¹⁾, stress ⁽²⁾, vitamina D ⁽³⁾ e il microbiota ⁽⁴⁾. Tuttavia, nessuno di questi fattori è in grado di spiegare la

variabilità dell'esordio e del decorso della SM, suggerendo quindi l'esistenza di altri elementi.

Dati clinico-epidemiologici e recenti evidenze sperimentali supporterebbero, come nuovo elemento capace di influenzare lo sviluppo e il decorso della SM, il tipo di esposizione ai fattori ambientali, in particolare l'esposizione a livello dell'apparato respiratorio. In breve, il polmone e il tessuto linfoide associato alle vie aeree (*Bronchus-Associated Lymphoid Tissue, BALT*) giocherebbero un ruolo fondamentale nell'attivazione di quei meccanismi (cioè nella maturazione di linfociti auto-reattivi e nell'acquisizione di capacità migratorie attraverso la barriera emato-encefalica) che sono alla base dello sviluppo e del decorso della SM ⁽⁵⁾.

In particolare, rispetto al fumo di sigaretta, per il quale è ormai noto un ruolo sia rispetto al rischio di sviluppare SM sia nell'aggravarne il decorso, la via di esposizione respiratoria sembrerebbe determinante, rispetto ad altre vie di esposizione, nel produrre

l'effetto; è stato osservato, infatti, che il rischio di ricadute di malattia nei pazienti con SM che masticano tabacco è uguale a pazienti con SM che non ne fanno uso ⁽⁶⁾. Inoltre, è noto da tempo come anche eventi infettivi, ed in particolare delle vie respiratorie, spesso precedano l'insorgenza delle ricadute in SM. Infine, un aumento della frequenza di ricadute è stato osservato in relazione all'aumento dell'inquinamento dell'aria ⁽⁷⁾.

Uno dei principali inquinanti delle zone industrializzate è il particolato atmosferico, che è un insieme di particelle, solide e liquide, che si trovano all'interno di un aerosol. A seconda delle dimensioni e delle proprietà aerodinamiche delle particelle che compongono il particolato, esso viene classificato in PM10, PM2.5 e PM0.1. Il PM10 deriva da prodotti di combustione per lo più di origine antropica (impianti di riscaldamento, inceneritori e centrali termoelettriche). Tuttavia, una componente del PM10 ha origine naturale (incendi boschivi ed eruzioni vulcaniche) e proprio su



questa componente si fonda la curiosa osservazione dell'anomalo *cluster* di pazienti affetti da SM a Linguaglossa, cittadina sulle pendici dell'Etna⁽⁸⁾. Il ruolo dell'inquinamento atmosferico come fattore di rischio per lo sviluppo della SM o come elemento favorente le ricadute di malattia, ad oggi, è stato analizzato solo in pochi studi epidemiologici. In breve, alcuni studi ecologici hanno identificato un'associazione significativa tra la prevalenza della SM e i livelli di PM10 in Georgia (USA)⁽⁹⁾ e a Tehran (Iran)⁽¹⁰⁾. Mentre, le concentrazioni di PM10 si assocerebbero con la frequenza delle ricadute di malattia in Finlandia⁽⁷⁾ e in Francia⁽¹¹⁾.

Infine, un ampio studio retrospettivo condotto in Lombardia, che è tra le Regioni italiane con maggiore inquinamento, riporta un aumento del 42% di accessi in ospedale a causa di ricadute di malattia quando i livelli di PM10 raggiungono il quartile più alto nella settimana precedente⁽¹²⁾.

Tutti questi studi hanno indagato la relazione tra PM10 e l'attività clinica

della SM, che tuttavia sappiamo essere la "punta dell'iceberg" dei complessi meccanismi infiammatori implicati nella SM.

Pertanto, a completamento dello studio della relazione tra PM10 e attività infiammatoria della SM, il nostro gruppo ha recentemente pubblicato uno studio⁽¹³⁾, che ha analizzato l'associazione tra i livelli ambientali di PM10 e l'esacerbazione di malattia non in termini di comparsa di nuovi sintomi neurologici, bensì sulla base della presenza di lesioni captanti mezzo di contrasto alla RM dell'encefalo, segno di attività infiammatoria di malattia. Questo tipo d'indagine è ritenuto molto più preciso e sensibile rispetto alla mera valutazione clinica, in quanto permette di diagnosticare una ricaduta di malattia in maniera obiettiva, attribuendo l'eventuale presenza di sintomi neurologici ad un evento infiammatorio del sistema nervoso centrale, e con una frequenza da 4 a 10 volte maggiore rispetto agli episodi clinicamente definiti⁽¹⁴⁾. Questo perché non tutte le riacutizzazioni di

malattia si traducano sul piano sintomatologico, in quanto il processo demielinizzante può colpire zone del sistema nervoso centrale clinicamente silenti, senza che nel paziente compaiano segni o sintomi.

Nel dettaglio, dopo una revisione dei dati di RM dell'encefalo di pazienti suddivisi in base alla presenza o meno di lesioni captanti mezzo di contrasto, abbiamo valutato la correlazione tra l'attività radiologica di malattia e i livelli medi di PM10 durante i 30 giorni precedenti l'esame.

Abbiamo osservato che i pazienti che presentavano attività di malattia alla RM erano stati esposti a livelli di PM10 più elevati rispetto ai pazienti che non presentavano lesioni captanti mezzo di contrasto. In particolare, abbiamo notato che la differenza di esposizione al PM10 tra i due gruppi era più evidente nei 15 giorni precedenti la RM, stimando che un incremento dei livelli di PM10 di $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nei 15 precedenti la RM aumentava la probabilità di riscontrare una lesione attiva dell'86%.

Inoltre, è stato interessante osservare che questi risultati non erano influenzati dal tipo di terapia modificante il decorso di malattia, né dalla stagione e neppure dall'abitudine al fumo del paziente.

Il meccanismo con cui il PM10 stimola la risposta infiammatoria/dissimile della SM non è chiaro ma potrebbe esser simile a quello del fumo; cioè, il PM10, raggiungendo l'apparato respiratorio, agirebbe

come *trigger* sui linfociti circolanti, tra cui quelli auto-reattivi, che transitano nel tessuto polmonare e nel BALT, inducendone modificazioni trascrizionali con *up-regulation* di molecole di adesione e migrazione, aumentandone, in ultimo, le loro capacità migratorie. Tuttavia, molti altri meccanismi indiretti potrebbero concorrere a questa azione, tra cui: l'eccessiva produzione di radicali liberi, il danno della barriera emato-

encefalica, il deficit di vitamina D, i raggi ultravioletti, la disfunzione mitocondriale.

In conclusione, sebbene siano necessari ulteriori studi per chiarire i meccanismi alla base dell'effetto del PM10 sulla SM e per definirne tutti gli elementi coinvolti, attualmente è chiaro che l'inquinamento atmosferico rappresenta un elemento chiave nel processo infiammatorio che caratterizza il decorso della SM ■

Bibliografia

1. Sotelo J, Ordoñez G, Pineda B, Flores J. The participation of varicella zoster virus in relapses of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014;119:44-8.
2. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):109-20.
3. Hartl C, Obermeier V, Gerdes LA, et al. Seasonal variations of 25-OH vitamin D serum levels are associated with clinical disease activity in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2017; 375:160-164.
4. Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature.* 2011; 479(7374):538-41.
5. Odoardi F, Sie C, Streyl K, et al. T cells become licensed in the lung to enter the central nervous system. *Nature.* 2012;488(7413):675-9.
6. Hedström AK, Bäärnhjelm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73(9):696-701.
7. Oikonen M, Laaksonen M, Laippala P, et al. Ambient air quality and occurrence of multiple sclerosis relapse. *Neuroepidemiology.* 2003;22(1):95-9.
8. Nicoletti A, Patti F, Lo Fermo S, et al. A possible spatial and temporal cluster of multiple sclerosis in the town of Linguaglossa, Sicily: an update. *Mult Scler.* 2009;15(1):129-30.
9. Gregory AC 2nd, Shendell DG, Okosun IS, Giesecke KE. Multiple Sclerosis disease distribution and potential impact of environmental air pollutants in Georgia. *Sci Total Environ.* 2008; 396(1):42-51.
10. Heydarpour P, Amini H, Khoshkish S, et al. Potential impact of air pollution on multiple sclerosis in Tehran, Iran. *Neuroepidemiology.* 2014;43(3-4):233-8.
11. Roux J, Bard D, Le Pabic E, et al. Air pollution by particulate matter PM10 may trigger multiple sclerosis relapses. *Environ Res.* 2017;156:404-410.
12. Angelici L, Piola M, Cavalleri T, et al. Effects of particulate matter exposure on multiple sclerosis hospital admission in Lombardy region, Italy. *Environ Res.* 2016;145:68-73.
13. Bergamaschi R, Cortese A, Pichiecchio A, et al. Air pollution is associated to the multiple sclerosis inflammatory activity as measured by brain MRI. *Mult Scler.* 2017:1352458517726866.
14. McFarland HF, Stone LA, Calabresi PA, et al. MRI studies of multiple sclerosis: implications for the natural history of the disease and for monitoring effectiveness of experimental therapies. *Mult Scler.* 1996;2(4):198-205