

Immunosenescenza e sclerosi multipla

Emanuele D'Amico

Centro Sclerosi Multipla; Dipartimento G.F. Ingrassia - Università degli Studi di Catania

La sclerosi multipla recidivante remittente (SM-RR) è una delle cause più comuni di disabilità neurologica nei giovani adulti, il cui esordio si verifica usualmente nella terza-quarta decade di vita. Un esordio successivo ai 40 anni è considerato un elemento di allerta nell'ambito dell'iter diagnostico-terapeutico. La diagnosi di SM-RR ad insorgenza tardiva è un fenomeno in continuo aumento nella pratica clinica quotidiana ed è legato anche ad un progressivo raffinamento del processo diagnostico, grazie soprattutto al supporto radiologico ed a una migliore caratterizzazione delle lesioni tipiche della SM.

Diversi studi di storia naturale segnalano una prevalenza di circa il 10-20% di forme ad esordio tardivo tra le nuove diagnosi. Ad oggi, si reputa che i pazienti con esordio tardivo siano inclini ad un decorso clinico aggressivo e che siano spesso affetti da forme progressive della malattia (SM progressiva, primaria e secondaria). Ciò potrebbe orientare i clinici ad un approccio terapeutico più aggressivo, sin dalle prime fasi di malattia. Tuttavia, i dati incentrati sul decorso clini-

co di tali forme sono scarsi e lo stesso riguarda la loro gestione nella pratica clinica. Ad oggi, sono stati pubblicati pochi *report* dai risultati contrastanti relativamente ai predittori di disabilità nelle forme ad esordio tardivo.

Uno studio condotto da Ramachandran *et al.* nel 2014 ha evidenziato in un gruppo di 500 pazienti suddivisi per fascia di età, che i pazienti di età compresa tra i 36-65 anni raggiungevano i *milestones* di disabilità in tempi più rapidi rispetto ai più giovani.

Un recente studio italiano basato sull'esperienza del Centro SM di Catania ha confermato tali dati, rivelando che i pazienti con un esordio pari o superiore ai 40 anni raggiungono il livello di disabilità 6.0 all'*Expanded Disability Status Scale* più rapidamente dei pazienti ad esordio precoce, rivelando inoltre, il sesso maschile come un predittore di tale evento.

In merito ai disturbi cognitivi, uno studio longitudinale della durata di 10 anni, confrontando le capacità cognitive di 50 pazienti con SM, ha evidenziato una progressione del *deficit* cognitivo con l'avanzare dell'età.

La relazione esistente tra i disturbi co-

gnitivi, il livello di disabilità e l'età è stata ulteriormente indagata in una popolazione costituita da 1.040 pazienti con differenti fenotipi clinici.

All'analisi multivariata, è emerso che i maggiori determinanti di declino cognitivo erano l'età e un livello più alto di disabilità anziché il fenotipo clinico e la durata di malattia. Sebbene siano necessari ulteriori studi per studiare l'impatto a lungo termine dell'età nel declino cognitivo, questi studi preliminari offrono degli spunti interessanti da discutere.

Altri studi hanno avuto come oggetto l'impatto dell'età sui sintomi psichiatrici. A tal proposito non sono emersi dati certi, ma collettivamente, i dati supportano l'ipotesi della SM come una malattia che passa da una fase a predominanza infiammatoria ad una con una spiccata componente neurodegenerativa, in cui tali fattori possono anche essere influenzati da fattori biologici correlati all'età.

A tal proposito, il ruolo esatto dell'invecchiamento con i sottostanti meccanismi molecolari/cellulari coinvolti non è ancora del tutto noto. Recenti indagini sperimentali e cliniche nel

campo dell'invecchiamento e della SM hanno fatto luce sul processo neuro-infiammatorio e sui meccanismi patologici che sono probabilmente attivati prematuramente in tali pazienti, influenzando il decorso della malattia. Molti cambiamenti legati all'invecchiamento potrebbero influenzare collettivamente la vitalità neuronale: l'accumulo di ferro, lo stress ossidativo legato al danno mitocondriale, la diminuzione del supporto trofico, le anomalie della rimielizzazione ed il processo infiammatorio cronico connesso ad una costante produzione di citochine.

Il persistente stato infiammatorio è responsabile, inoltre, della sinaptopatia e delle anomalie riguardanti la plasticità sinaptica. Tale processo potrebbe spiegare il meccanismo con cui si vengono a verificare le disfunzioni motorie e cognitive.

La progressiva disfunzione e perdita delle sinapsi del SNC, sembra possa rappresentare un nuovo meccanismo fisiopatologico della SM. La sinaptopatia, dunque, contribuisce al processo neurodegenerativo del SNC.

Lo stato neuroinfiammatorio cronico è dato da uno squilibrio esistente tra due vie trasmettitoriali: glutammato e GABA. Durante un attacco clinico acuto in corso di SM-RR le citochine pro-infiammatorie, quali *Tumor Necrosis Factor* (TNF) e Interleuchina-1 β (IL-1 β) rilasciate da astrociti, microglia e linfociti infiltranti, innescano un aumento della trasmissione glutammatergica e una riduzione della trasmissione GABAergica. Questo determinerà un'eccitabilità incontrollata, danno da eccitotossicità e, dunque, neurodegenerazione.

In merito alla plasticità sinaptica, numerosi studi hanno dimostrato come durante l'invecchiamento, il processo neuro-infiammatorio sia coinvolto

nelle alterazioni del potenziamento a lungo termine (LTP, *Long Term Potentiation*), forma di plasticità sinaptica che consiste in un aumento a lungo termine della trasmissione del segnale tra due neuroni, ottenuto stimolandoli in maniera sincrona. È un processo fisiologico caratterizzato da una serie di modificazioni molecolari indotte da una stimolazione tetanica sulla funzione e sulla microstruttura di una o più giunzioni sinaptiche. LTP è coinvolto nell'apprendimento e nel processo di memorizzazione. L'IL-1 β può alterare la plasticità sinaptica attivando le MAP-chinasi JNK e la p38. Inibisce, inoltre, il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), essenziale nel processo di memorizzazione che avviene a livello ippocampale.

Da questo punto di partenza si innesca la via che porta al disturbo cognitivo e ai disturbi della memoria a lungo termine. Nella SM è dimostrato il coinvolgimento di citochine infiammatorie nelle alterazioni riguardanti la plasticità sinaptica. Tutto ciò si renderebbe più evidente in quelle forme tardive di malattia, con esordio intorno ai 40 anni.

La capacità di riparo a seguito di una ricaduta sembra sia connessa alla riserva di plasticità cerebrale, notevolmente ridotta nei pazienti anziani. L'invecchiamento è stato, infatti, correlato ad una riduzione della capacità di riorganizzazione e ad un deficit della plasticità cerebrale. Tutto ciò sembra sia la causa di un'interazione tra l'invecchiamento cerebrale e l'accumulo di danni cerebrali strutturali. La malattia entra nella sua fase più invalidante quando la riserva di plasticità è esaurita.

Inoltre, con l'aumentare dell'età, il sistema immunitario (SI) subisce un processo fisiologico di invecchia-

mento, complessivamente noto col termine immunosenescenza. Con questo si intende un insieme di cambiamenti che coinvolgono le diverse componenti del SI: le cellule, il microambiente degli organi linfoidi ed i fattori circolanti responsabili dell'omeostasi del SI (citochine, chemochine ed altri fattori solubili).

L'immunosenescenza coinvolge ad ampio spettro tutte le cellule del SI, interessando sia l'immunità innata che quella adattiva.

In merito all'immunità innata, i macrofagi e la microglia, con l'invecchiamento, mostrano una riduzione dell'attività fagocitaria e della chemiotassi. Con l'invecchiamento, i macrofagi danno origine ad una risposta pro-infiammatoria debole. La microglia, d'altra parte, mostra una risposta pro-infiammatoria esagerata, un fenomeno indicato come *priming* della microglia. Le lesioni della sostanza grigia e bianca sono comuni in molte malattie neurologiche e numerosi studi hanno dimostrato una ridotta capacità di riparazione neurologica con l'invecchiamento. Le principali componenti della risposta infiammatoria che accompagnano i disturbi neurologici sono la microglia e i macrofagi, cellule immunitarie innate importanti per la rigenerazione del SNC. Queste cellule subiscono la senescenza in modi distinti, influenzando negativamente la risposta degenerativa e riparatrice nel SNC in età avanzata. Esistono importanti differenze nell'espressione genica e nella funzione tra la microglia del SNC e le popolazioni di macrofagi periferici. Comprendere in che modo il processo di invecchiamento influisca su questi diversi tipi di cellule potrebbe rivelare importanti informazioni sui potenziali bersagli terapeutici dei processi neurodegenerativi e per il potenziamen-

to delle attività riparative nel SNC in età avanzata.

L'immunità adattiva, con l'avanzare dell'età subisce una riduzione dei fattori di crescita, dei linfociti B *naïve*, un aumento dei linfociti B di memoria, dei linfociti B autoreattivi della zona marginale e alterazioni a carico della linea T. Vi sarà, inoltre, una ridotta avidità degli anticorpi, un'involuzione timica, perdita del CD28 (molecola responsabile dell'attivazione linfocitaria) ed espansione del *subset* di cellule Th 17. Essenziale, inoltre, è il concetto di *inflamm-aging*. Si tratta di una condizione pro-infiammatoria di basso grado, persistente che può contribuire allo sviluppo di infezioni, patologie croniche e di neoplasie. Tutto ciò potrebbe essere determinato da una secrezio-

ne di citochine pro-infiammatorie da parte del tessuto adiposo, da un passaggio di microrganismi attraverso un'aumentata permeabilità della parete intestinale o da un'attivazione dei linfociti T per infezioni persistenti. Pertanto, l'immunosenescenza è caratterizzata da diverse alterazioni: la perdita di efficacia del sistema immunitario, la ridotta risposta immunitaria a nuovi antigeni, aumento della suscettibilità alle infezioni, aumento del *background* infiammatorio e una tendenza all'aumento dell'autoimmunità. Per tali ragioni, quando si considera l'impatto dell'età sul decorso di malattia, occorre anche considerare i possibili approcci terapeutici. Dato che una terapia immunomodulante a lungo termine (*maintenance*

approach), potrebbe incrementare il rischio di infezioni e tumori, sarebbe preferibile un approccio con terapie ad alto impatto (*immunoset approach*), che potrebbe risultare più efficace e più sicura, dal momento che il SI si ricostituisce dopo la fine della terapia. In conclusione, la gestione della SM dovrebbe tenere in considerazione i cambiamenti del SI correlati all'età, in particolare i cambiamenti in quantità, qualità e repertorio delle cellule immunitarie. L'immunosenescenza dovrebbe inoltre guidare la scelta del trattamento, tenendo conto dell'interazione di fattori età-correlati come malattie vascolari e comorbidità e il profilo di effetti collaterali, legati soprattutto al rischio di infezioni e della guarigione dalle stesse ■

Lettere consigliate

- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001;58(10):1602-6.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2000; 343(20):1430-8.
- D'Amico E, Patti F, Zanghi A, et al. Late-onset and young-onset relapsing-remitting multiple sclerosis: evidence from a retrospective long-term follow-up study. *Eur J Neurol*. 2018;25(12):1425-31.
- Delalande S, De Seze J, Ferriby D, et al. [Late onset multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158(11):1082-7. French.
- Di Filippo M, Sarchielli P, Picconi B, Calabresi P. Neuroinflammation and synaptic plasticity: theoretical basis for a novel, immune-centred, therapeutic approach to neurological disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(8):402-12.
- Musella A, Gentile A, Rizzo FR, et al. Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Effects on Motor and Cognitive Functions. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:238.
- Noseworthy JH, Paty D, Wonnacott T, et al. Multiple sclerosis after age 50. *Neurology*, 1983;33(12):1537-44.
- Pizza V, Agresta A, D'Acunto CW, et al. Neuroinflamm-aging and neurodegenerative diseases: an overview. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(5):621-34.
- Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(2):168-71.
- Ramachandran S, Strange RC, Jones P, et al. Associations between onset age and disability in multiple sclerosis patients studied using MSSS and a progression model. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(5):593-9.
- Rossi S, Muzio L, De Chiara V, et al. Impaired striatal GABA transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun*. 2011;25(5):947-56.
- Rossi S, Studer V, Motta C, et al. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2017;89(13):1338-47.
- Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017;23(9):1258-67.
- Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*. 2006;67(6):954-9.
- White AD, Swingle RJ, Compston DA. Features of multiple sclerosis in older patients in South Wales. *Gerontology*. 1990;36(3):159-64.