

ANALISI DELLE ALTERAZIONI DELLA REGOLAZIONE IMMUNITARIA NELLA SCLEROSI SISTEMICA

Dott. Simone Negrini

CEBR (Center of Excellence for Biomedical Research) dell'Università degli Studi di Genova
- Unità Operativa di Medicina Interna ad orientamento Immunologico (Dipartimento di Medicina Interna)

Background La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia generalizzata del tessuto connettivo caratterizzata da anomalie microvascolari, infiammazione cronica e fibrosi tissutale. Dal punto di vista anatomico-patologico le alterazioni microvascolari e l'infiltrato di cellule mononucleate a livello delle pareti vasali e del tessuto connettivo circostante costituiscono gli eventi più precoci della malattia. Tuttavia l'evento iniziale in grado di innescare la SSc è sconosciuto e gli stessi meccanismi patogenetici che sottendono la malattia sono poco conosciuti. Nonostante ciò si ritiene che reazioni di natura autoimmune giochino un ruolo fondamentale.

La presenza di autoanticorpi circolanti e la presenza di linfociti T attivati nei tessuti colpiti dalla malattia suggeriscono che fenomeni autoimmuni siano coinvolti nella patogenesi della SSc. Tra i fattori immunologici osservabili nella SSc, in grado di contribuire ai processi infiammatori e all'evoluzione in fibrosi, il TGF- β , l'interleuchina-6 (IL-6) e l'IL-1 svolgono un ruolo preminente come dimostrato dalla loro elevata concentrazione tissutale e dalla loro capacità di indurre attivazione, proliferazione e produzione di collagene da parte dei fibroblasti.

Inoltre sono stati osservati livelli aumentati di IL-17 nel siero dei pazienti SSc rispetto ai soggetti sani. Poiché il TGF- β , l'IL-6 e l'IL-1 sono correlate all'induzione/stimolazione sia di linfociti regolatori che effettori, tra cui i linfociti T secernenti IL-17 (Th17), sembrerebbe che esista uno squilibrio tra compartimento effettore e regolatore e che questi sia patogeneticamente importante. Sfortunatamente attualmente non esistono informazioni sull'omeostasi e sull'equilibrio in queste sottopopolazioni T linfocitarie nella SSc.

Poiché entrambe le risposte T effettrici e regolatorie sono strettamente dipendenti dai geni che modulano la tolleranza centrale e periferica (ad esempio IDO e AIRE), la valutazione di eventuali anomalie relative all'espressione di questi geni è fondamentale per comprendere le origini delle alterazioni immunitarie osservabili in corso di SSc. Attualmente non esistono studi sulla relazione tra anomalie immunitarie e alterata espressione genica nella SSc.

Obiettivi

1. Analisi della frequenza e della funzione dei linfociti Th17 nei pazienti SSc.
2. Analisi fenotipica e funzionale dei linfociti Treg (sia CD4+CD25+ che CD8+CD28-) nei pazienti SSc .
3. Valutazione dell'interazione tra compartimento effector (Th17) e regolatorio (Treg).
4. Valutazione dell'interazione tra fibroblasti e linfociti effettori e regolatori.
5. Valutazione dei polimorfismi di IDO (nei soggetti affetti da SSc e nei soggetti sani) e relazione con eventuali anomalie numeriche e/o funzionali dei linfociti Treg.
6. Valutazione dei polimorfismi di AIRE nei pazienti SSc in rapporto ai soggetti sani di controllo.

Risultati attesi La durata del progetto proposto è di 12 mesi. Sulla base della strutturazione di questo progetto, articolata e con diversi sotto-obiettivi, ci aspettiamo di ottenere nuove importanti informazioni inerenti ai meccanismi patogenetici coinvolti nella SSc. In particolare ci attendiamo di poter meglio definire il ruolo delle sottopopolazioni di

linfociti T effettori e T regolatori nella patogenesi della SSc. La possibilità di riprodurre in vitro un sistema multi-cellulare con cellule effettrici (Th17), linfociti Treg e fibroblasti offre l'opportunità di studiare le complesse interazioni cellula-cellula al fine di comprendere i circuiti biologici ed i meccanismi che portano alle alterazioni funzionali dei fibroblasti coinvolti nella fibrosi. Lo studio dei geni implicati nell'immunoregolazione (IDO e AIRE) ci consentirà di identificare nuovi marcatori genetici potenzialmente predisponenti allo sviluppo della SSc. Quindi, il nostro progetto fornirà nuove informazioni applicabili alla definizione prognostica di soggetti ad alto rischio (es. i figli dei pazienti). Sulla base di quanto descritto, ci aspettiamo che il nostro progetto possa fornire dati concreti applicabili alla prognosi, al monitoraggio e alla terapia della SSc.