

10. Maggio

E' possibile ripristinare la tolleranza nelle malattie autoimmuni

*Io non amo affatto la parola tolleranza,
ma non ne ho trovate di migliori.*

Mahatma Gandhi

Le *malattie autoimmuni* influenzano la vita di milioni di persone in tutto il mondo. Sono state descritte più di **80 malattie autoimmuni**, che colpiscono praticamente qualsiasi organo del corpo con gravità ad ampio raggio. Il denominatore comune di questi disturbi è una risposta immunitaria deviante che attacca l'organismo e provoca danni (autoimmunità patogena).

Generalmente, la causa dell'autoimmunità è sconosciuta e i meccanismi dei processi patologici non sono completamente compresi. I trattamenti *immuno-modificanti*, che possono consistere in farmaci immunosoppressivi o immunomodulatori chimici o biologici, sono variamente efficaci e sono solitamente richiesti a lungo termine, con i relativi rischi, oneri e costi.

Una strategia alternativa per il trattamento di persone con forme gravi di malattia autoimmune è il trapianto autologo (del paziente) di **cellule staminali emopoietiche (AHSCT)**, che è stato adattato dal trattamento delle neoplasie ematologiche. L'esperienza clinica e le conoscenze immunologiche sull'**AHSCT** nelle malattie autoimmuni e nella **sclerosi multipla** in particolare si stanno espandendo, ma rimane la domanda: come funziona effettivamente il trattamento?

Paolo Muraro dirige il Gruppo di Neuroimmunologia Clinica all'interno del Centro di Neuroinfiammazione e Neurodegenerazione del Imperial College London



da oltre venti anni sta sviluppando un progetto di ricerca finalizzato alla comprensione e allo sviluppo di terapie efficaci per le malattie neurologiche infiammatorie, in particolare la **sclerosi multipla (SM)**.

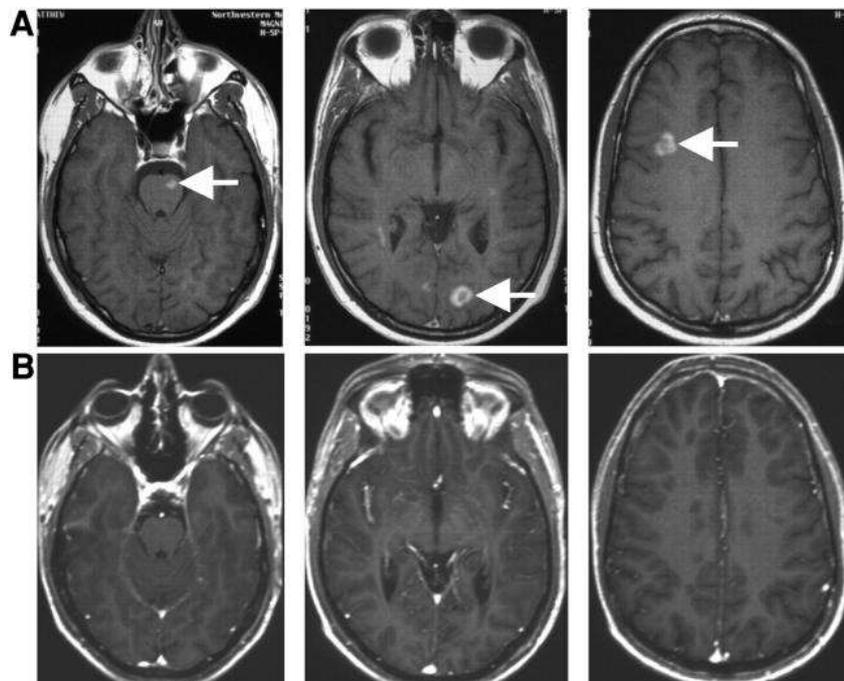
Ha prodotto importanti contributi scientifici che includono studi sui repertori **delle cellule T** nella salute e nei disturbi autoimmuni e la delucidazione dei meccanismi di azione dei trattamenti immunomodulatori e del trapianto di **cellule staminali emopoietiche (HSCT)** nella **SM**.

Per capire se gli effetti benefici sul decorso della malattia sono mediati dai soli effetti linfodepletivi o sono sostenuti da una rigenerazione del repertorio immunitario, **Paolo Muraro** ed il suo team ha esaminato la ricostituzione immunitaria a lungo termine nei pazienti con SM che hanno ricevuto HSCT.

Dopo il recupero numerico dei leucociti, al follow-up di 2 anni c'era in media un raddoppio della frequenza delle *cellule T CD4(+) naive* a scapito delle *cellule T memory*.

L'analisi del cerchio di escissione del recettore fenotipico e delle *cellule T (TREC)* ha confermato una recente *origine timica* del sottoinsieme di cellule *T ingenu e espanse*.

L'analisi del repertorio dei recettori delle *cellule T* ha mostrato la ricostituzione di una diversità clonale complessivamente più ampia e un ampio rinnovamento delle specificità clonali rispetto alla preterapia.



Risoluzione dell'attività della malattia infiammatoria dopo HSCT. Le scansioni assiali rappresentative della risonanza magnetica con mezzo di contrasto del cervello del paziente 2 alla valutazione pre-trapianto (in alto) e al follow-up a 2 anni (in basso) illustrano una risoluzione duratura della malattia infiammatoria in questo paziente con un'elevata attività pre-trapianto (le frecce indicano 3 su 17 lesioni potenzianti totali presenti nel cervello prima della terapia; nessuna lesione potenziante è stata rilevata dopo la terapia).

Questi risultati del 2005 sono stati i primi a dimostrare che la soppressione a lungo termine dell'attività infiammatoria nei pazienti con **SM** sottoposti a **HSCT** non dipende dalla linfopenia persistente ed è associata a profondi cambiamenti immunologici qualitativi che dimostrano una rigenerazione de novo del compartimento *delle cellule T*.

Muraro PA et al *Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. J Exp Med. 2005 Mar 7;201(5):805-16.*

Negli studi clinici successivi **l'HSCT** è diventato un utile metodo per "resettare" il sistema immunitario e produrre un nuovo repertorio non autoimmune.

Sebbene la fattibilità dell'eliminazione della stragrande maggioranza delle cellule T mature sia ben consolidata, la determinazione accurata e quantitativa della relazione delle cellule T rigenerate con il repertorio di base è stata difficile da valutare.

In uno studio di *fase II* sull'**HSCT** per la sclerosi multipla a prognosi sfavorevole, il Muraro team ha utilizzato il sequenziamento della catena TCRβ profonda ad alto rendimento per valutare milioni di singoli TCR per campione di paziente.

E' stato così dimostrato che **HSCT** ha effetti distintivi sui repertori di cellule T CD4+ e CD8+. Nelle cellule T CD4+, i cloni **TCR** dominanti presenti prima del trattamento non erano rilevabili dopo la ricostituzione e i pazienti hanno sviluppato in gran parte un nuovo repertorio.

Al contrario, i cloni **CD8+** dominanti non sono stati rimossi efficacemente e il repertorio di cellule T **CD8+** ricostituite è stato creato dall'espansione clonale delle cellule presenti prima del trattamento.

È importante sottolineare che i pazienti che non hanno risposto al trattamento avevano una minore diversità nel loro repertorio di cellule T all'inizio del processo di ricostituzione.

Questi risultati dimostravano che la caratterizzazione del **TCR** durante il trattamento immunomodulatore è sia fattibile che informativa e può consentire il monitoraggio di cloni di cellule T patogeni o protettivi dopo **HSCT** e terapie cellulari. e il repertorio di cellule T **CD8+** ricostituite è stato creato dall'espansione clonale delle cellule presenti prima del trattamento. È importante sottolineare che i pazienti che non hanno risposto al trattamento avevano una minore diversità nel loro repertorio di cellule T all'inizio del processo di ricostituzione.

Muraro PA et al T cell repertoire following autologous stem cell transplantation for multiple sclerosis. J Clin Invest. 2014 Mar;124(3):1168-72.

Gli ulteriori risultati ottenuti in circa 20 anni di ricerca costituiscono un argomento convincente per l'uso selettivo dell'**AHSCT** in pazienti con *sclerosi multipla (SM)* altamente attiva e per studi controllati.

Gli studi immunologici supportano l'idea che l'**AHSCT** causi un ripristino immunitario qualitativo e hanno fornito informazioni sui meccanismi che potrebbero essere alla base dei potenti effetti del trattamento che durano ben oltre il recupero del numero di cellule immunitarie.

Infatti, studi hanno dimostrato che **AHSCT** può sopprimere completamente l'attività della malattia della SM per 4-5 anni nel 70-80% dei pazienti, un tasso superiore a quello raggiunto con qualsiasi altra terapia per la SM.

La mortalità correlata al trattamento, che era del 3,6% negli studi prima del 2005, è scesa allo 0,3% negli studi dal 2005.

Le prove attuali indicano che i pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare e tollerare l'**AHSCT** sono giovani, deambulanti e con attività infiammatoria della *SM*.

Sono tuttavia necessari studi clinici per testare rigorosamente l'efficacia, la sicurezza e il rapporto costo-efficacia dell'**AHSCT** rispetto ai farmaci altamente attivi per la *SM*. Le prove attuali indicano che i pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare e tollerare l'**AHSCT** sono giovani, deambulanti e con attività infiammatoria della *SM*.

La produzione complessiva di **Paolo Muraro** è sintetizzata nel recente report :

Muraro PA.

Resetting tolerance in autoimmune disease.

Science. 2023 May 5;380(6644):470-471.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 10 Maggio 2022

Il sequenziamento del DNA "ultra rapid" aiuta i pazienti non diagnosticati a trovare risposte in poche ore

(Archivio baedeker 2022)

Due anni fa... Baedeker/Replay del 10 Maggio 2021

La globalizzazione Pandemica

(Archivio baedeker 2021)