

# L'interazione tra sistema immunitario e sistema nervoso nella sclerosi multipla: ruolo e disregolazione delle citochine infiammatorie

**Diego Centonze**

*UOSD Centro Sclerosi Multipla, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università Tor Vergata, Roma; e IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo (INM) Neuromed, Pozzilli (Is)*

## Introduzione

La classica distinzione tra disordini infiammatori e neurodegenerativi del sistema nervoso centrale (SNC) sta progressivamente sfumando, parallelamente alla migliorata comprensione dell'intima natura dei processi patologici che sono alla base di tali disordini. I processi infiammatori hanno un ruolo importante nella fisiopatologia dei disordini primariamente neurodegenerativi, quali la sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Alzheimer e la

malattia di Parkinson; d'altra parte, la neurodegenerazione si sovrappone ai processi primariamente infiammatori del cervello e del midollo spinale, come accade nella sclerosi multipla (SM).

La ricerca di laboratorio compiuta negli ultimi anni ha messo in evidenza una complessa, e ancora incompletamente nota, interazione tra sistema immunitario e funzione/disfunzione neuronale. A tale riguardo, specifiche citochine infiammatorie quali il *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ) e l'interleuchina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) sembrano essere all'interfaccia tra sistema immunitario e sistema nervoso: sono infatti rilasciate in risposta a molteplici stimoli in grado di attivare la risposta immunitaria e interagiscono con l'attività delle cellule gliali e neuronali, modulando per esempio la sensibilità delle sinapsi all'attivazione di recettori di membrana per il glutammato, per il GABA o per gli endocannabinoidi, e regolando il rilascio di neurotrasmettitori quali la dopamina.

### **Indirizzo per la corrispondenza:**

Diego Centonze  
e-mail: centonze@uniroma2.it

Accettato: 02/10/2015 - Pubblicato online: 23/11/2015

© 2015 The Authors. This article is published by HPS Srl and licensed under Creative Commons Attribution-NC-ND 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). Any commercial use is not permitted and is subject to Publisher's permissions. Full information is available at [www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/](http://www.aboutpharma.com/publishing/riviste/aboutopen/)

## Mediatori della risposta infiammatoria

Le cellule del sistema immunitario rilasciano una vasta gamma di molecole biologicamente attive, la cui classificazione necessita costantemente di aggiornamento e si basa sulla struttura e sugli specifici processi biologici cui tali molecole prendono parte. Tra queste vi sono:

1. le citochine, di cui fanno parte le famiglie delle interleuchine (IL), dei fattori di necrosi tumorale (TNF) e degli interferoni (IFN);
2. le chemochine, con funzione chemiotattica, attive nel richiamo di varie popolazioni cellulari che partecipano alla risposta immune, quali granulociti, neutrofili ed eosinofili, monociti e linfociti;
3. i fattori di crescita, i quali regolano la sopravvivenza, la migrazione e il differenziamento cellulare.

Le citochine rivestono un ruolo importante nella comunicazione tra sistema immunitario e sistema nervoso. Sono proteine generalmente di peso molecolare compreso fra i 10 e i 50 kDa e agiscono sui loro bersagli cellulari attraverso recettori specifici, dotati di alta affinità di legame. Le citochine possono indirizzare la loro azione verso tipi cellulari diversi e questa caratteristica è nota con il termine di pleiotropismo. La produzione di queste molecole è finemente regolata e spesso una o più citochine sono responsabili della produzione, o dell'inibizione, di un'altra citochina. Classicamente vengono distinte in due categorie principali: quelle pro-infiammatorie (quali ad esempio IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e IL-6) e quelle anti-infiammatorie (quali ad esempio IL-4 e IL-10). Nell'ambito della disregolazione immunitaria che caratterizza la SM si ritiene che lo sbilanciamento tra i livelli di queste diverse tipologie di citochine porti a una preponderanza della componente pro-infiammatoria.

Le citochine hanno un ruolo importante anche nella promozione della crescita e della sopravvivenza cellulari. Nel cervello vengono rapidamente espresse dalla microglia e dagli astrociti in seguito a un insulto infiammatorio; pertanto queste cellule contribuiscono al significativo aumento della con-

centrazione di citochine pro- e anti-infiammatorie in corso di neuroinfiammazione. Nel liquido cefalorachidiano (LCR) e nel tessuto cerebrale dei pazienti con SM sono state ritrovate abnormi concentrazioni di diverse citochine pro-infiammatorie, tra le quali principalmente IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$ , cioè proprio di quelle citochine maggiormente implicate nell'interazione funzionale tra sistema immunitario e sistema nervoso e nella disfunzione neuronale che porta a neurodegenerazione e ai sintomi cognitivi e dell'umore tipici di malattie quali la SM.

## Citochine infiammatorie, disfunzione sinaptica e neurodegenerazione

Momento patogenetico fondamentale nella SM è senza dubbio la neurodegenerazione, il cui prevalere sulla demielinizzazione è caratteristica dei fenotipi clinici di tipo progressivo. Sebbene a lungo considerate l'una il culmine dell'altra, si ritiene ora che infiammazione e neurodegenerazione siano strettamente intrecciate tra loro, verificandosi dunque in parallelo piuttosto che in serie e influenzandosi mutuamente. Numerose sono infatti le vie di segnale che accomunano i due processi e numerose evidenze in modelli animali e in pazienti con SM fanno supporre che le alterazioni della sostanza grigia e quelle della sostanza bianca possano avere inizio indipendentemente l'una dall'altra e successivamente influenzarsi reciprocamente, potendo la neurodegenerazione essere causata dalla primitiva neuroinfiammazione, ma risultando possibile anche il contrario. Un significativo e diffuso danno neuronale, infatti, può anche verificarsi in fasi estremamente precoci della malattia, coinvolgendo numerose aree, tra cui la neocorteccia, i gangli della base, l'ippocampo, il talamo, il cervelletto e il midollo spinale [1].

Molteplici meccanismi sono stati chiamati in causa per giustificare i fenomeni degenerativi in corso di SM e tra questi vale la pena citare il danno direttamente determinato dalle cellule immuni in maniera antigene-indipendente, lo stress ossidativo, la

disfunzione mitocondriale con conseguente deficit energetico, le canalopatie neuronali acquisite, l'alterata attività dello scambiatore sodio/calcio, l'accumulo intraneuronale di calcio e il fondamentale ruolo dell'eccitotossicità glutammato-mediata.

Un importante anello di congiunzione tra i due processi patogenetici potrebbe essere rappresentato dal ruolo delle citochine e, più nel dettaglio, dalla disfunzione sinaptica da queste determinata. Diversi lavori dimostrano come nel modello animale di SM sia presente una riduzione del numero di spine dendritiche a livello della sostanza grigia, una riduzione dell'espressione di proteine sinaptiche, nonché diverse alterazioni sinaptiche a livello cerebellare, striatale e ippocampale. Queste alterazioni sarebbero dovute al *milieu* infiammatorio, responsabile anche dell'alterazione del normale bilancio tra trasmissione gabaergica e glutammatergica in favore di quest'ultima, con conseguente ipereccitabilità ed eccitotossicità [1]. Questo squilibrio neurotrasmettitoriale è confermato anche dall'analisi del LCR dei pazienti con SM, in cui sono osservabili bassi livelli di GABA e incrementati livelli di glutammato [2, 3]. Il sostenuto danno sinaptico può esitare nella morte neuronale, contribuendo all'atrofia cerebrale e all'assottigliamento corticale osservati nei cervelli dei pazienti affetti da SM. Questi dati si sposano con l'osservazione della morte diffusa e selettiva di alcune sottopopolazioni neuronali, quali gli interneuroni gabaergici positivi alla parvalbumina, sia in sezioni *post-mortem* di pazienti con SM, che nel cervello dei topi con SM sperimentale.

Sarebbero quindi proprio le citochine infiammatorie, prodotte principalmente da microglia e astroglia, a causare una diffusa disfunzione sinaptica che avrebbe come esito la morte neuronale. Già in fasi iniziali di malattia, nel modello animale di SM, è possibile osservare una sinaptopatia infiammatoria dovuta all'azione delle citochine pro-flogistiche. A livello striatale, ad esempio, il TNF $\alpha$  determina un'umentata espressione dei recettori AMPA per il glutammato a livello post-sinaptico, non solo responsabile delle alterazioni cinetiche delle correnti sinaptiche eccitatorie, ma alla base di un fenomeno di *up-scaling* sinaptico,

recentemente proposto come chiave di interpretazione del processo neurodegenerativo [4]. La IL-1 $\beta$ , invece, agisce a livello pre-sinaptico, aumentando il rilascio di glutammato e la frequenza delle correnti sinaptiche eccitatorie e riducendo parallelamente la risposta post-sinaptica al GABA [5]. Queste alterazioni, già manifeste in fasi molto precoci di malattia, potrebbero essere responsabili non solo del danno neurodegenerativo e della disabilità irreversibile che accompagnano le fasi avanzate della malattia, ma anche dei disturbi cognitivi e dell'umore che possono essere diagnosticati già in fase molto precoce.

### Citochine infiammatorie e disturbi dell'umore in corso di SM

L'elevata prevalenza di disturbi dell'umore in pazienti con SM, al confronto di pazienti affetti da altre patologie neurologiche e mediche disabilitanti, l'indipendenza dei sintomi psichiatrici dal grado di disabilità, la possibilità di un esordio clinico di tipo psichiatrico, nonché la possibilità di disturbi d'ansia e depressione prima ancora della diagnosi o del palesarsi clinico della SM costituiscono evidenze importanti a supporto di un'origine non reattiva dei disturbi dell'umore nella SM, quanto piuttosto secondaria al meccanismo patogenetico della malattia stessa. In tal senso, diversi esperimenti sul modello murino di SM hanno sottolineato il ruolo fondamentale dell'infiammazione, delle citochine e della stessa microglia anche nella genesi dei disturbi dell'umore che si verificano in corso di SM.

Diverse evidenze cliniche confermano l'ipotesi infiammatorio-citochinica dei disturbi psichiatrici in corso di SM. I pazienti che presentano sintomi depressivi più severi durante le ricadute di malattia sono, ad esempio, quelli che hanno i più elevati livelli di pleiocitosi nel LCR e l'evidenza di una maggiore neuroinfiammazione, testimoniata dal più elevato numero di lesioni gadolinio-captanti alla RM [6]. Un altro studio ha riportato un aumento dei livelli di mRNA di TNF $\alpha$  e di IFN $\gamma$  ottenuti da campioni di sangue dei pazienti depressi e in

ricaduta, correlando significativamente entrambe le citochine ai punteggi ottenuti alla *Beck Depression Inventory Scale* [7].

I primi studi comportamentali su topi con SM sperimentale sono stati condotti da Pollak e coll., che hanno evidenziato la presenza del cosiddetto *sickness behavior* (simile alla depressione ansiosa dei pazienti con SM) nella fase acuta della malattia. Tali alterazioni del comportamento comparivano nei roditori dal giorno prima dell'insorgenza della sintomatologia neurologica, dimostrando come le alterazioni dell'umore non fossero una mera conseguenza della disabilità motoria. Significativamente, le citochine pro-flogistiche raggiungevano il loro picco di espressione nella fase di manifestazione del *sickness behavior*, riducendosi in maniera consensuale all'attenuarsi dei sintomi comportamentali nelle fasi più avanzate di malattia [8]. I disturbi dell'umore sono stati messi in relazione con l'infiammazione anche in studi più recenti. Un nostro lavoro ha documentato, per esempio, la presenza in topi con SM sperimentale di un comportamento simil-ansioso durante la fase pre-sintomatica della malattia [9]. In tale modello sperimentale, il disturbo dell'umore era associato a una forte attivazione microgliale, con l'incremento dei livelli di TNF $\alpha$  e un potenziamento della trasmissione glutammatergica a livello dello striato [10]. In uno studio successivo abbiamo anche evidenziato un ruolo di IL-1 $\beta$  nella genesi dei disturbi dell'umore in corso di SM sperimentale. Tale citochina infiammatoria, infatti, causava disturbi dell'umore attraverso una sottoregolazione del rilascio di dopamina all'interno dei nuclei dei gangli della base coinvolti nel cosiddetto circuito della gratificazione [11].

## Conclusioni

Lo studio sperimentale e clinico di malattie neuroinfiammatorie quali la SM ha permesso negli ultimi anni di comprendere il ruolo cruciale che citochine infiammatorie quali TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$  esercitano nell'interazione tra sistema immunitario e

sistema nervoso. La comprensione del ruolo che i mediatori dell'infiammazione giocano non solo nella demielinizzazione e nel conseguente danno assonale, ma anche nella neurodegenerazione della sostanza grigia e in disturbi sottili quali quelli cognitivi e psichiatrici, conferma l'utilità dell'impiego di terapie immunoattive precoci per contrastare l'evoluzione di tale grave malattia del SNC.

## Disclosures

Conflicts of interest: The author declares he has no conflict of interests related to the article.

## Bibliografia

1. Centonze D, Muzio L, Rossi S, et al. The link between inflammation, synaptic transmission and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Death Differ*. 2010;17:1083-91.
2. Sarchielli P, Greco L, Floridi A, et al. Excitatory amino acids and multiple sclerosis: evidence from cerebrospinal fluid. *Arch Neurol*. 2003;60:1082-8.
3. Bhat R, Axtell R, Mitra A, et al. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107:2580-5.
4. Musella A, Mandolesi G, Mori FD, et al. Linking synaptopathy and gray matter damage in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 Apr 28 [Epub ahead of print].
5. Mandolesi G, Musella A, Gentile A, et al. Interleukin-1 $\beta$  alters glutamate transmission at purkinje cell synapses in a mouse model of multiple sclerosis. *J Neurosci*. 2013;33:12105-21.
6. Fassbender K, Schmidt R, Mossner R, et al. Mood disorders and dysfunction of the hypothalamic pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis: association with cerebral inflammation. *Arch Neurol*. 1998;55:66-72.
7. Kahl KG, Kruse N, Faller H, et al. Expression of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27:671-81.
8. Pollak Y, Ovadia H, Orion E, Yirmiya R. The EAE-associated behavioral syndrome: II. Modulation by anti-inflammatory treatments. *J Neuroimmunol*. 2003;137:100-8.
9. Haji N, Mandolesi G, Gentile A, et al. TNF- $\alpha$ -mediated anxiety in a mouse model of multiple sclerosis. *Exp Neurol*. 2012;237:296-303.
10. Gentile A, De Vito F, Fresegna D, et al. Exploring the role of microglia in mood disorders associated with experimental multiple sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:243.
11. Gentile A, Fresegna D, Federici M, et al. Dopaminergic dysfunction is associated with IL-1 $\beta$ -dependent mood alterations in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurobiol Dis*. 2015;74:347-58.