

Speciale Infezioni e SM

Dossier scientifico

Introduzione

Nonostante i meccanismi alla base della SM siano ancora sconosciuti si è ormai d'accordo sul fatto che la SM sia una malattia multifattoriale. Tra questi fattori alcuni agenti ambientali (infettivi, dietetico/metabolici, socio-economici) sembrano essere coinvolti, ed è possibile che possano agire su una base genetica favorevole portando a una stimolazione anormale del sistema immunitario e innescando la reazione autoimmune che porterebbe allo sviluppo della SM.

In particolare per quanto riguarda i fattori ambientali infettivi, si è fatta strada l'ipotesi di un possibile ruolo di agenti virali come possibili fattori scatenanti la malattia (basti pensare che i primi farmaci per la SM, gli interferoni, sono stati introdotti proprio per il supposto effetto antivirale). Numerosi agenti infettivi sono stati indagati nel corso degli anni, a partire dal virus del Morbillo, della Rosolia e della Varicella-Zoster, per poi arrivare a quelli di altre malattie infettive dell'età infantile. Hanno anche preso piede ipotesi che vedevano coinvolti i retrovirus o, in generale, gli Herpes virus (tra cui principalmente il virus dell'Epstein-Barr – EBV e il Citomegalovirus - CMV).

I meccanismi d'azione con cui i virus possono essere coinvolti nelle manifestazioni della malattia sono diversi:

- si può ipotizzare un'azione diretta del virus che, attraversata la barriera ematoencefalica, si localizza nella cellula nervosa dove resta allo stato di latenza, riattivandosi saltuariamente in occasione di depressioni immunitarie e provocando ricadute di malattia e danni alla mielina.

- un altro possibile meccanismo è quello del mimetismo molecolare* per cui antigeni comuni al virus e alla proteina basica della mielina susciterebbero la produzione di anticorpi che, inizialmente diretti verso il virus, successivamente agirebbero contro la mielina stessa. A loro volta i prodotti di degradazione della mielina provocano la formazione di anticorpi autoreattivi contro la mielina stessa e in questo modo il processo di demielinizzazione proseguirebbe autoalimentandosi. Recentemente, gran parte delle teorie sono state riformulate e la comunità scientifica si è concentrata sul ruolo dell'EBV come principale fattore predisponente lo sviluppo della SM.

Virus Epstein Barr e SM

Generalità

L'EBV è un herpesvirus umano che si stima abbia infettato oltre il 90% della popolazione in tutto il mondo e provoca un'infezione permanente ma latente. Il virus infetta in modo specifico i linfociti B (cellule che, una volta mature, produrranno gli anticorpi), portandone a una proliferazione e attivazione abnorme. La risposta del nostro sistema immunitario porta alla distruzione delle cellule infettate, anche se una quota di linfociti B che mantengono l'EBV nel loro genoma può persistere nel circolo sanguigno (infezione latente). La maggior parte delle infezioni da EBV sono asintomatiche e si verificano nella prima infanzia ma, in una percentuale limitata di casi, può svilupparsi una sindrome definita mononucleosi infettiva. Il rischio di sviluppare un'infezione sintomatica (e più grave) è maggiore se l'EBV viene contratto nell'adolescenza (o nell'età adulta).

*Dossier disponibile sul sito www.aism.it
Aggiornato al 21 ottobre 2020*

Questa malattia è molto diffusa tra soggetti giovani e bambini che condividono ambienti comuni, la diffusione avviene tramite particelle di saliva, direttamente per contatto bocca a bocca (malattia del bacio) o attraverso oggetti contaminati. L'incubazione dura in media 30-50 giorni, terminato questo periodo, compaiono i primi sintomi come febbre, malessere generale, scarso appetito, dolori muscolari, brividi e mal di testa; a cui seguono mal di gola, ingrossamento dei linfonodi (collo, ascelle, inguine) e della milza, alterazione dei valori ematici, aumento del numero di globuli bianchi. Il test diagnostico più affidabile è la ricerca di anticorpi specifici, in generale la presenza del virus provoca infatti una risposta immunitaria con la conseguente comparsa di IgM e di IgG anti capside e di antigeni nucleari del virus Epstein-Barr (EBNA). Le IgM persistono nell'organismo per un periodo limitato (generalmente dalle quattro alle otto settimane) e sono quindi un indice di un'infezione primaria piuttosto recente mentre le IgG permangono per tutta la vita e sono quindi generalmente indicative di un'infezione pregressa.

Relazione con SM

Alcuni lavori hanno evidenziato come possa essere presente un'associazione tra EBV e SM. In particolare alcuni autori hanno dimostrato che alti titoli anticorpali per alcune componenti del virus EBV (anticorpi anti EBNA-1) o la presenza di un'infezione sintomatica (IM) possono essere maggiormente associati al rischio di sviluppare SM. Un'altra caratteristica che sembrerebbe indirizzare verso un ruolo del virus nello sviluppo della malattia è la scoperta che quasi il 100% delle persone con SM ha mostrato di essere stato infettato da EBV nel corso della vita. Non solo, alcuni dati indicano che, nelle persone che non hanno contratto l'EBV, sembrerebbe avvenire un contatto con il virus nella totalità dei casi prima dell'insorgenza della SM. Questi dati sembrerebbero suggerire che l'infezione da EBV sia un prerequisito per sviluppare la SM. Non solo, il meccanismo legato all'efficacia terapeutica di alcune terapie che riducono il numero di linfociti B nel sangue potrebbero essere anche ricondotte alla riduzione della quantità circolante di linfociti B che sono stati infettati dall'EBV che, al loro interno, rimane "nascosto" in forma latente.

Meccanismi

Se l'EBV è veramente un prerequisito e/o il principale contribuente della patogenesi della SM, rimane da spiegare come, nonostante la maggior parte della popolazione mondiale sia infettata dal virus, solo una piccola parte di popolazione sviluppa la SM (o altre malattie correlate all'EBV). Sembrerebbe infatti necessaria una predisposizione genetica per la SM, come la presenza di alcuni geni di suscettibilità (HLA DRB15*01 e 02), che hanno dimostrato essere aumentati di frequenza nei pazienti con SM. Tuttavia questi dati non sono in grado di spiegare la totalità dei casi di SM. Da un punto di vista teorico sarebbe ovviamente interessante sapere se gli individui con i principali fattori di rischio genetico per la SM, in assenza di infezione da EBV, possano sviluppare o meno la SM.

Un meccanismo che potrebbe giustificare lo sviluppo di SM solo in una ristretta percentuale di pazienti che hanno incontrato l'EBV è l'idea che l'integrazione del genoma del virus nel DNA delle cellule dell'ospite possa, quando vengono casualmente alterati i geni "giusti" e le cellule "giuste", generare un sistema immunitario pronto ad aggredire il sistema nervoso centrale. L'integrazione di EBV può infatti causare particolari cambiamenti nel DNA delle cellule del sistema immunitario dell'ospite con conseguenti variazioni nell'espressione dei geni cellulari.

Un'altra possibilità è che il virus, mediante un meccanismo di mimetismo molecolare, possa essere riconosciuto dal sistema immunitario che, per errore, nel tentativo di eliminare il virus, scateni in realtà un duplice "attacco" anche nei confronti del sistema nervoso centrale. Tale meccanismo potrebbe, in teoria, essere applicabile a diversi organismi virali che infettano l'uomo (e spiega per quale motivo anche altri agenti virali sono stati studiati in passato).

Per quanto riguarda il possibile effetto diretto del virus nello sviluppo delle placche a livello cerebrale i dati invece sono contrastanti. Alcune ricerche sembrerebbero evidenziare la presenza del genoma di EBV nel sistema nervoso centrale e una risposta cellulare reattiva per EBV alterata nei pazienti con SM. Al momento nessuno studio ha però dimostrato inequivocabilmente il coinvolgimento di EBV nella patogenesi della SM.

Citomegalovirus SM

CMV è un virus appartenente alla famiglia degli Herpes virus e, analogamente ad EBV, ha una prevalenza ubiquitaria nel globo. Anche CMV determina, come gran parte degli Herpes virus, un'infezione persistente latente. Per quanto riguarda il ruolo del virus nello sviluppo della malattia le evidenze sono contrastanti. Studi epidemiologici recenti sembrerebbero aver identificato un fattore protettivo dell'infezione da CMV per lo sviluppo della malattia solo in alcune etnie ma i dati non sono definitivi. Contrariamente a queste evidenze, alcuni studi hanno dimostrato che, in alcuni modelli murini, CMV sarebbe in grado di indurre una malattia simile alla SM. Contrariamente quindi all'EBV il ruolo del CMV nello sviluppo della malattia sembrerebbe essere meno definito e sono necessari altri studi per comprendere se questa infezione possa veramente avere un ruolo protettivo o meno nello sviluppo della malattia.

L'ipotesi dell'igiene e la SM

Recentemente si è parlato di un aumento, da un punto di vista epidemiologico, dei casi di patologie autoimmuni nei paesi sviluppati. Tale incremento potrebbe proprio essere l'effetto di quello che alcuni studiosi hanno definito "hygiene hypotesis" o ipotesi dell'igiene che, da un punto di vista teorico, potrebbe coinvolgere anche lo sviluppo della SM e potrebbe supportare il ruolo delle infezioni nel favorire la malattia. In particolare, si ipotizza che l'aumento in epoca moderna delle condizioni allergiche e autoimmuni possa essere secondario alla prevenzione o al ritardo di acquisizione di infezioni comunemente contratte nella prima infanzia. Le prove a sostegno di questa teoria nello sviluppo della SM includono un aumentato rischio a sviluppare la malattia in persone che hanno contratto l'EBV in età adolescente/adulta e in quelle persone che hanno sviluppato i sintomi tipici di mononucleosi infettiva (tipicamente più frequente quando si contrae l'EBV in età adulta), contrariamente, fratelli di persone che hanno sviluppato infezione da EBV hanno un rischio minore di sviluppare la malattia poiché tendono a contrarre l'infezione in età infantile.

Più recentemente è stato osservato che anche le infezioni età adulta da CMV ma anche da *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii* e *Trichuris trichuria* sono stati collegati ad un aumentato rischio di SM sebbene tali evidenze debbano essere ancora confermate. La sieroprevalenza, cioè la prevalenza di una determinata quantità di anticorpi sviluppati verso un determinato agente infettivo nel siero e i tempi dell'infezione con EBV e CMV variano in base ai fattori implicati nell'ipotesi igieniche. Entrambe sono infezioni onnipresenti della prima infanzia nei paesi in via di sviluppo. Tuttavia, nei paesi sviluppati, l'infezione da EBV e in particolare l'infezione da CMV sono spesso ritardate all'adolescenza o all'età adulta. Mentre la sieroprevalenza da EBV rimane onnipresente negli adulti nei paesi sviluppati, la sieropositività del CMV varia dal 51% all'82% negli adulti a seconda della etnia e di fattori socioeconomici e, giocando un ruolo potenzialmente protettivo per lo sviluppo della malattia, potrebbe spiegare alcune differenze geografiche/etniche/socio-economiche nello sviluppo della malattia.

Bibliografia

Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and multiple sclerosis susceptibility.

Langer-Gould A, Wu J, Lucas R, et al. Neurology. Epub 2017.

The interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of multiple sclerosis.

Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E, Martynova E, Rizvanov A, Khaiboullina S. Int. J. Mol. Sci. 2019.

Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis.

Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Ann Neurol. 2010 Jun;67(6):824-30.

Antiviral immune response in patients with multiple sclerosis healthy siblings and twins.

Ristori G, Mechelli R, Anderson J, Mengoni F, Sauzullo I, Annibali V, Cannoni S, Aloisi F, James JA, Salvetti M. Mult Scler. 2010 Dec;16(12):1527-8.

Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain.

Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, Andreoni L, Trivedi P, Salvetti M, Faggioni A, Aloisi F. J Exp Med. 2007 Nov 26;204(12):2899-91.

**Mimetismo molecolare: Si verifica quando un virus o batterio è in grado di imitare molecole o strutture dell'organismo che lo sta ospitando*