

TOLLERANZA IMMUNITARIA DELL'APPARATO GASTROENTERICO
GL MARSEGLIA, SILVIA CAIMMI, DIPARTIMENTO DI SCIENZE PEDIATRICHE
UNIVERSITA' DEGLI STUDI PAVIA

Funzione nutritiva e funzione immunitaria sono legate da molteplici e complessi rapporti cosicché non deve stupire se molteplici e complesse sono anche le situazioni patologiche sottese da blocchi o squilibri nell'ambito di queste reciproche interazioni. L'alimentazione può essere vista come una forma di interazione -si vorrebbe dire di comunicazione- tra l'individuo ("il self") e l'ambiente ("il non self") per mezzo della quale le molecole del "non self" vengono, in ultima analisi, assimilate al "self"; i lipidi, i glicidi e le proteine del mondo animale e vegetale, assunti come alimenti, vengono digeriti, assorbiti e metabolizzati, cioè trasformati nei lipidi, nei glicidi e nelle proteine del "self". Per sopravvivere l'individuo deve dunque assimilare al "self" il "non self" e per poter essere assimilata la molecola estranea -l'alimento, in particolare quello proteico- deve perdere la propria originaria specificità antigenico-biologica, ciò che normalmente si verifica grazie ai meccanismi di digestione. Ai fini della sopravvivenza, con in cima la conservazione del proprio "self" biologico, è quindi estremamente importante che l'individuo tenga separato questo "self" dal "non self" con cui viene continuamente a contatto ed è questa, in ultima analisi, la funzione discriminativa che - proprio in termini di introduzione di alimenti- conduce alla tolleranza del "non-self" nei termini di una sufficiente degradazione di esso in ultima analisi, esplicita dal sistema immunitario. L'assimilazione è dunque un processo biologico cui è immanente il rischio dell'invasione del "self" da parte del "non self": Il sistema immunitario si oppone a questa invasione direttamente a livello della mucosa intestinale realizzando in questa sede, insieme alla cooperazione dei meccanismi aspecifici di difesa, il meccanismo dell'esclusione antigenica del "non self". Discriminazione e assimilazione sono dunque meccanismi complementari: le molecole non assimilabili al "self" vengono infatti in massima parte escluse dai meccanismi discriminativi immunitari e non immunitari operanti a livello della barriera intestinale, va comunque ricordato che l'acquisizione della tolleranza è anche influenzata e condizionata da altri fattori: primo fra tutti la genetica propria di ogni individuo, l'età e quindi la fisiologica maturazione dello stesso sistema immunitario e dei fattori non specifici di difesa.

I meccanismi immunologici attraverso i quali si realizza il fenomeno della tolleranza non sono ancora del tutto chiariti. Tuttavia è da sottolineare che, soprattutto in questi ultimi 10 anni, lo studio dei meccanismi immunologici che sottendono la perdita del controllo di esclusione del "non self" ha fatto passi da gigante grazie ai progressi nel campo dell'immunologia di base e della biologia molecolare. Il sistema immunitario assume a livello mucosale enterico e non una relativa indipendenza morfo-funzionale nei confronti dell'immunità sistemica. A livello gastroenterico in particolare è dimostrata sperimentalmente l'esistenza di una circolazione preferenziale dei linfociti che colonizzano i territori intestinali (GALT: *Gut Associated Lymphoid Tissue*), del tutto indipendente dagli altri distretti dell'organismo. Il GALT comprende le placche di Peyer, i linfonodi mesenterici, i linfociti intraepiteliali e le cellule linfoide della sottomucosa intestinale. Il GALT si trova comunque, in stretta comunicazione con gli altri distretti mucosi dell'organismo a cui è connesso attraverso la rete emolinfatica. Il sistema vascolare emolinfatico forma una complessa struttura architettonica fittamente ramificata che consente la disseminazione di cellule immunitarie attivate e, con esse, della risposta immunitaria, da un determinato sito di stimolazione allocato in una parte qualsiasi della mucosa intestinale, a tutto il sistema immunitario mucosale, non solo dell'intestino, ma anche dei bronchi e di altri distretti mucosali. Le placche di Peyer costituiscono la centrale operativa della risposta immunitaria mucosale intestinale: è infatti a questo livello che si trovano sia i B linfociti precursori delle IgA, sia le cellule dendritiche che svolgono un ruolo chiave nel determinismo della risposta immunitaria essendo in grado di captare, processare e presentare gli antigeni alimentari ai linfociti immuno-attivi in generale, e sia, ancora, i T linfociti immunoregolatori (T regulatory 1 o Tr1 e T helper 3) questi ultimi in grado di modulare risposte immunitarie eccessive ad antigeni alimentari o a microrganismi.

Peraltro, al di sopra delle placche del Peyer, cioè a ricoprirle, si trovano cellule epiteliali "superspecializzate", definite cellule M (microfold), in grado di facilitare il trasferimento di antigeni alimentari dal lume verso la componente immunoattiva delle placche stesse. La gran parte dei linfociti T intraepiteliali hanno un fenotipo CD8 e comprendono quindi cellule ad azione soppressiva (Ts); nelle placche del Peyer nella lamina propria prevalgono invece linfociti

con funzione "helper" (Th), identificabili pertanto dall'anticorpo monoclonale CD4. Recenti studi relativi a queste popolazioni cellulari ne hanno inoltre dimostrato una notevole eterogeneità funzionale. Nell'ambito delle cellule Th dell'intestino sono state infatti identificate diverse sottopopolazioni: oltre ai Th1 ed ai Th2, anche cellule immunoregolatrici che, come è stato detto sopra, sono chiamate Th3 e Tr1. Queste sottopopolazioni linfocitarie, di recente identificazione, svolgono un ruolo determinante nell'induzione del fenomeno della tolleranza immunologica attiva nei confronti degli antigeni alimentari cioè del "non self" e la loro azione è mediata da citochine ad azione immunoregolatrice, in particolare l'interleuchina 10 (IL-10) e il TGF- β (*Transforming Growth Factor β*) che queste cellule, una volta attivate, producono in grande quantità. In condizioni di "normalità" l'assunzione di un antigene per via orale comporta quindi l'attivazione del sistema immunitario che impara a tollerare l'antigene in causa, cioè il "non self".

I meccanismi attraverso cui la tolleranza viene a determinarsi sono tuttavia diversi e possono agire o non agire in sincronia l'uno con l'altro; peraltro, l'attivazione e la prevalenza di un meccanismo sull'altro dipende in gran parte dalla dose e dalle caratteristiche chimico-fisiche dell'antigene stesso. Ad esempio gli antigeni solubili, sia a basse sia ad alte dosi, inducono preferenzialmente l'attivazione diretta dei linfociti intraepiteliali ad azione soppressiva (CD8) che bloccano sul nascere la risposta immunitaria specifica. Gli antigeni non solubili ad alte dosi invece sono in grado di superare la barriera intestinale e di venire a contatto con i linfociti della sottomucosa e dei linfonodi; questi linfociti sviluppano tolleranza attraverso meccanismi a tutt'oggi poco definiti: a questo livello può infatti realizzarsi una totale mancanza di reazione verso l'antigene (*anergia*) o può viceversa iniziare il riconoscimento e la proliferazione cellulare che tuttavia "abortisce" rapidamente con la delezione dei cloni specifici che si stanno sviluppando (*delezione clonale*). Gli antigeni non solubili a basse dosi vengono invece captati dalle cellule M e veicolati verso la componente immunoattiva delle placche del Peyer dove vengono riesposti ai T linfociti dalle cellule dendritiche favorendone l'attivazione e la proliferazione. I T linfociti immunoregolatori, cioè i Th3 e Tr1, una volta attivati, producono grandi quantità di citochine in particolare il TGF- β , che induce da un lato i B linfociti a differenziarsi verso la produzione di IgA specifiche e dall'altro sopprime il proliferare di cloni linfocitari specifici per quell'antigene. Numerose evidenze sperimentali hanno inoltre dimostrato che il TGF- β , è in grado di determinare anche un meccanismo di soppressione antigene non-specifico nei riguardi di altri linfociti che si trovano nella stessa "zona" della reazione immunitaria e che non hanno nulla a che fare con la reazione immunomediata che si sta sviluppando in quel contesto: questo fenomeno biologico viene definito "*bystander suppression*".

Non va però dimenticato che "l'effetto barriera" è il frutto della cooperazione e dell'integrazione delle funzioni immunitarie mucose, cui sopra è stato fatto cenno, con i cosiddetti fattori di difesa non specifici. Il mantenimento dell'integrità biologica, cioè del "self", non può infatti svolgersi al di fuori di un ambiente anatomicamente e funzionalmente integro anch'esso, protetto dai microorganismi patogeni, a questo riguardo basterà pensare agli effetti di gravi malassorbimenti causati da enteriti batteriche e virali.

Per questo insieme di motivi è essenziale che anche le attività digestive (acidità gastrica, peristalsi, sistemi enzimatici) siano integre e funzionanti in modo efficiente. Il muco prodotto dalle cellule caliciformi e dall'epitelio colonnare ricopre con un *gel* glicoproteico l'epitelio intestinale ed inoltre agisce come una vera e propria "trappola" per parassiti, batteri, immunocomplessi che vengono poi sospinti ed espulsi dai movimenti peristaltici. Il meccanismo a trappola si realizza non solo con un effetto puramente meccanico, ma la parete di alcune specie batteriche si lega in modo specifico a macromolecole del muco; si viene quindi a determinare una vera e propria paralisi dei patogeni che, immobilizzati, possono più facilmente essere eliminati dai meccanismi di *clearance*. Non può tuttavia non essere sottolineato il ruolo determinante dei batteri saprofiti nel mantenimento dell'omeostasi fra "self" e "non self": basti solo pensare, a questo proposito, che studi sperimentali hanno dimostrato in modo inequivocabile che il meccanismo della tolleranza immunitaria degli antigeni alimentari non può realizzarsi in un intestino privato dei batteri saprofiti.