

Autismo, Autoimmunità, Neuroinfiammazione

autoimmunityreactions.org/2018/01/11/autismo-autoimmunita-neuroinfiammazione/

autoimmunityreactions

January 11, 2018

In alcuni articoli precedenti a questo avevamo trattato della neuroinfiammazione e dei danni neurologici (autismo) conseguenti ad essa. In un articolo sulle citochine pro-infiammatorie avevamo evidenziato come gli eventi di natura settica vaccino-indotta, l'alterazione del comportamento dei neuropeptidi e quella provocata da altri triggers ambientali sia in grado di accrescere enormemente il numero dei mastociti e di attivare la microglia (*cellule che si occupano della difesa immunitaria primaria attiva nel sistema nervoso centrale*) inducendo un aumento improvviso di alcuni tipi di citochine e contribuendo alla manifestazione dei sintomi dello spettro autistico. La presenza di autoanticorpi diretti verso i tessuti neurologici cerebrali, come conseguenza della rottura della barriera ematoencefalica, è un indizio di non trascurabile entità.

In uno studio di Theoharis C, Shahrzad Asadi and Arti B Patel, pubblicato sul "**Journal of Neuroinflammation**" 2013, 10:46, **[Focal Brain Inflammation and Autism]** viene **evidenziato il ruolo neuroinfiammatorio delle citochine IL-6, il TNF-alfa e il MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1).**

In particolare, nel mRNA, **IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e TNF- α** sono dichiaratamente associate all'infiammazione cerebrale e al danno ippocampale e cerebrale nei soggetti portatori di ASD.

Un numero crescente di prove indica che l'infiammazione cerebrale svolge un ruolo importante nella patogenesi dei disturbi neuropsichiatrici [1,2]. I disturbi dello spettro autistico (ASD) sono disordini neuro-pervasivi dello sviluppo caratterizzati da vari gradi di deficit nelle interazioni sociali, intelligenza e linguaggio, nonché dalla presenza di stereotipi comportamentali [3-6]. Il CDC degli Stati Uniti riporta che 1 bambino su 80 è portatore di ASD [7].

La maggioranza di questi bambini manifesta tale disturbo a circa 3 anni di età, spesso dopo un evento specifico come la reazione alla vaccinazione, un'infezione [8,9], un trauma [10,11], le esposizioni tossiche [12] o lo stress [13], il che suggerisce l'importanza di alcuni fattori scatenanti ambientali nella manifestazione della patologia [14,15].

Numerose evidenze indicano che l'ASD è caratterizzato da una certa disfunzione/infiammazione [16,17]. Nel cervello e nel fluido cerebro-spinale sono stati inoltre identificati i marker infiammatori. In molti soggetti ASD sono stati rilevati il TNF, IL-6 e proteina-1 chemiotattica monocita (MCP-1), **questo ultimo coinvolto nella chemiotattica dei mastociti** [18]. I mastociti sono un'importante sorgente di IL-6 e TNF. I mastociti sono le uniche cellule immunitarie che immagazzinano il TNF preformato e possono rilasciarlo rapidamente dopo la stimolazione.

I mastociti e le citochine come IL-6 e TNF sono anche implicati nella rottura della barriera emato-encefalica (BBB) [21-23], che può essere malfunzionante o avere perdite nella sindrome dello spettro autistico, come evidenziato dalla presenza di autoanticorpi circolanti diretti contro le proteine del cervello fetale [24-27]. Avevamo riferito che la citochina IL-33 si sincronizza con i neuropeptidi infiammatori per stimolare i mastociti e determinare una maggiore permeabilità vascolare [28]. IL-33 è stato considerato un allarme, agendo attraverso i mastociti per allertare il sistema immunitario innato [29,30], ed è stato recentemente collegato all'infiammazione cerebrale [31-33].

In questo studio viene anche riferito che la neurotensina (NT) e l'ormone che determina il rilascio della corticotropina (CRH), secreti sotto stress, stimolano in modo sinergico i mastociti, portando ad accrescere la permeabilità vascolare [34] e contribuendo alla disgregazione della barriera emato-encefalica BBB [35]. Abbiamo inoltre dimostrato che la NT stimola la secrezione da parte dei mastociti del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) [36], che è anche un vasodilatatore. La NT aumenta anche l'espressione del recettore-1 della CRH (CRHR-1) [37], la cui attivazione mediante CRH aumenta la stimolazione allergica dei mastociti umani [38].

La NT è un peptide vasoattivo originariamente isolato dal cervello [39], ma trovato anche nell'intestino dove è stato implicato nell'infiammazione [40] e in un'aumentata permeabilità intestinale nei roditori [41]. La NT aumenta nella pelle a seguito di stress acuto, stimola i mastociti della pelle e aumenta la permeabilità vascolare nei roditori [42]. La NT stimola i mastociti peritoneali dei roditori a secernere l'istamina e innalza i livelli plasmatici di istamina attraverso l'attivazione di specifici recettori NT (NTR) [43-45]. Inoltre, la NT è rapidamente degradata dalle proteasi dei mastociti [34,46] che implicano una stretta regolazione della sua attività.

I mastociti sono cellule immunitarie derivate dal tessuto emopoietico responsabili di allergie, ma anche implicate nell'immunità [47] e nell'infiammazione [18]. I mastociti possono produrre mediatori pro- e anti-infiammatori [48] e possono avere funzioni immunomodulatorie [47,49-51]. È quindi di interesse che le reazioni allergiche siano comuni nei bambini con ASD [52,53] che implicano l'attivazione di mastociti da parte di fattori scatenanti non allergici [17]. La fonte più ricca di mastociti nel cervello è il diencefalo [54] che regola il comportamento, mentre la più alta concentrazione di NTR è nell'area di Broca [55], che regola il linguaggio, noto per essere perso in molti bambini con ASD. I mastociti sono responsabili di provocare l'infiltrazione dei neutrofilici che promuove l'infiammazione [56]. Le interazioni mastociti-microglia sono importanti nelle malattie neuroinfiammatorie [57,58]. La microglia è l'insieme delle cellule immunitarie innate del cervello che sono sempre più implicate in un certo numero di malattie neuropsichiatriche [59]. In realtà, la crescita e un'attivazione microgliale abnormi sono state recentemente riportate nel cervello dei pazienti con ASD [60,61]

La microglia esprime l'anticorpo NTR3, attivazione del quale porta alla sua proliferazione [62].

La NT ha ulteriori azioni che sono rilevanti per l'ASD (**Tabella 1**): induce secrezione intestinale e mobilità [63], stimola la proliferazione delle cellule gliali [64] e può facilitare le convulsioni attraverso l'attivazione dei recettori del glutammato [65]. Infatti, il recettore del

glutammato mGluR5 è risultato essere iperattivo nei topi X fragili [66,67], una condizione associata ad alto rischio di ASD.

Effetto	Risultati
Attivazione e proliferazione della microglia	Infiammazione cerebrale
Attivazione dei macrofagi	Infiammazione e rottura della barriera emato-encefalica
Rottura della barriera intestino-cervello	Sindrome dell'intestino permeabile e infiammazione
Stimolazione dei mastociti, specialmente nei sottogruppi di pazienti ASD con sintomi allergici	Peggioramento dei sintomi allergici
Secrezione extracellulare di componenti mitocondriali che agiscono come agenti patogeni innati	Infiammazione
Stimolazione di recettori del glutammato	Danno neurologico
Neurotossicità diretta	Danno neurologico

Tabella 1 - Azioni neurotensiniche rilevanti per la patogenesi del disturbo dello spettro autistico (ASD) - J Neuroinflammation. 2013; 10: 46. - Published online 2013 - Apr 9. doi: 10.1186/1742-2094-10-46

Tabella 1 – Azioni rilevanti della neurotensina nella patogenesi dei disturbi dello spettro autistico.

In altre parole, la NT potrebbe contribuire alla patogenesi dell'ASD attraverso meccanismi diversi (**Figura 1**).

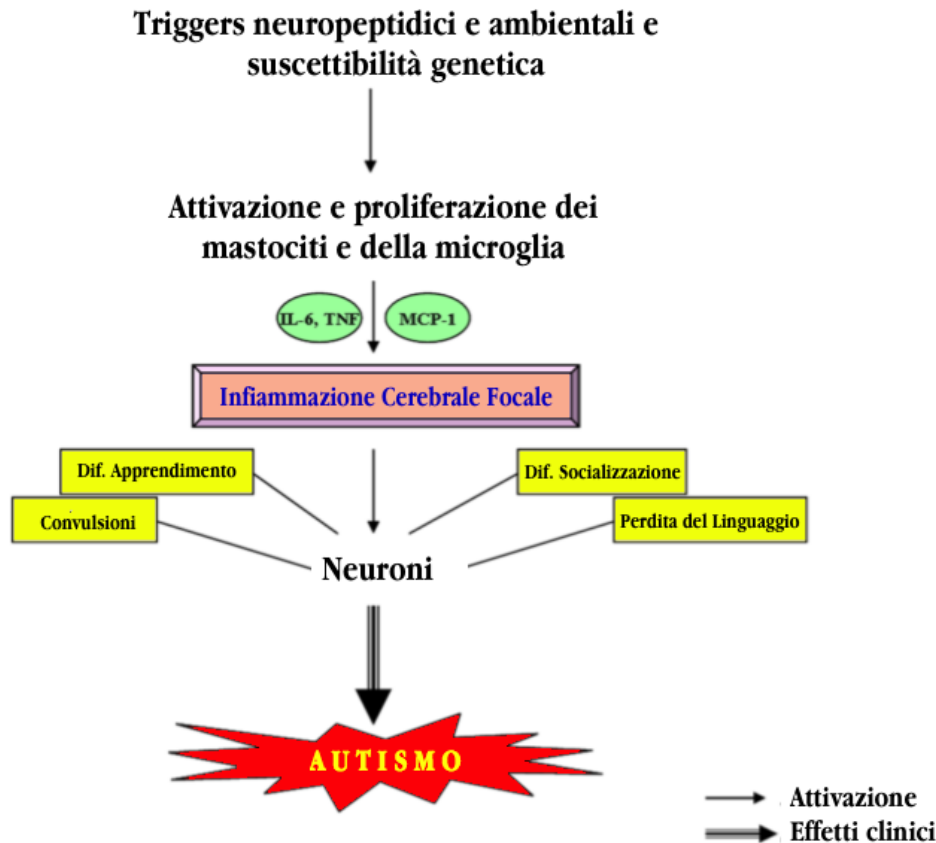


Fig. 1 - Diagramma di rappresentazione di come la stimolazione dei mastociti e della microglia potrebbe portare ai multipli effetti che contribuiscono all'infiammazione cerebrale, alla patogenesi e ai sintomi dell'autismo. MCP (*monocyte chemotactic protein*)

Infiammazione cerebrale focale e autismo

Vi è anche il supporto per l'aumento dello stress ossidativo [68] e alcuni difetti mitocondriali (mt) almeno nei sottogruppi di pazienti con ASD [69]. Per quanto riguarda l'attivazione epigenetica dei geni di suscettibilità, questa è sempre più invocata per spiegare l'ASD [7,82]. Abbiamo dimostrato che il mtDNA è significativamente aumentato nel siero di bambini autistici giovani [70], che hanno anche aumentato significativamente il livello sierico di NT [71]; ciò fa attivare i mastociti a secernere il mtDNA [38] che agisce da patogeno innato in grado di stimolare i mastociti [72] e altre cellule immunitarie, passando all'autoinfiammazione [73]. In molti studi viene evidenziato come autoimmunità e infiammazione siano aspetti dello stesso problema che possono alimentarsi vicendevolmente. Sempre con riferimento allo studio in oggetto, il mtDNA può causare degenerazione neuronale e un comportamento alterato [74]. **Gli autori ritengono che l'ASD abbia origine da insulti perinatali immunitari [75,76] che, attivando i geni di suscettibilità ASD, portano all'encefalite focale (Tabella 2).**

Tabella 2 - Chiavi dei processi patologici nell'ASD *

Modifiche	Processi patologici
↑	Sintomi simil-allergici
↑	Autoanticorpi anti-proteina del cervello
↑	Intolleranze alimentari
↑	Marcatori dell'infiammazione cerebrale e intestinale
↑	Elevata ansietà e risposta allo stress
↑	Stress ossidativo
↓	Glutazione
↓	Metilazione, solfatazione

* Non presenti in tutti i soggetti ASD

Chiavi dei processi patologici nell'ASD.

Bibliografia della pubblicazione citata. [Download](#).