

L'APOPTOSI NELLA TIROIDITE DI HASHIMOTO

L'**apoptosi** esercita un ruolo fondamentale nell'omeostasi del sistema immunitario e un suo malfunzionamento è chiamato in causa in molte patologie autoimmuni.

L'apoptosi contribuisce in modo essenziale al mantenimento dell'omeostasi del sistema immunitario e alla regolazione delle sue varie funzioni, tra cui la citotossicità e la risposta T cellulare agli antigeni self. E' infatti per apoptosi che si verifica sia l'eliminazione delle cellule attivate nell'ambito delle consuete risposte immunitarie sia la delezione clonale delle cellule T autoreattive.

Le molecole chiamate in causa per l'innescò o l'inattivazione del processo apoptotico a livello del sistema immunitario sono il ligando FasL e il recettore Fas. Il meccanismo con cui agisce il sistema FasL/Fas è il seguente: l'attivazione antigenica dei linfociti T, mediata dal recettore TCR della cellula T, induce la coespressione delle due molecole da parte del linfocita attivato. L'interazione tra FasL e Fas, a livello sia di cellule adiacenti attivate sia della stessa cellula, ne provoca la morte per apoptosi.

Se il sistema è difettoso, i linfociti attivati si accumulano, impedendo il fisiologico esaurimento della risposta immunitaria anche se non più necessaria. Allo stesso modo, la mancata eliminazione dei linfociti T autoreattivi può portare all'autoimmunità, come dimostrano alcuni modelli murini di autoimmunità in cui, a causa del malfunzionamento di Fas e FasL per la presenza di mutazioni nei rispettivi geni, si accumulano linfociti autoreattivi che scatenano la patologia.

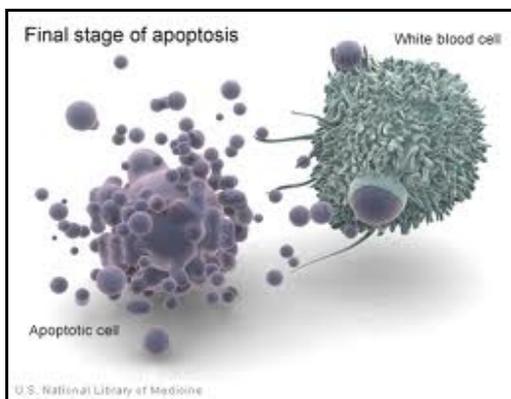
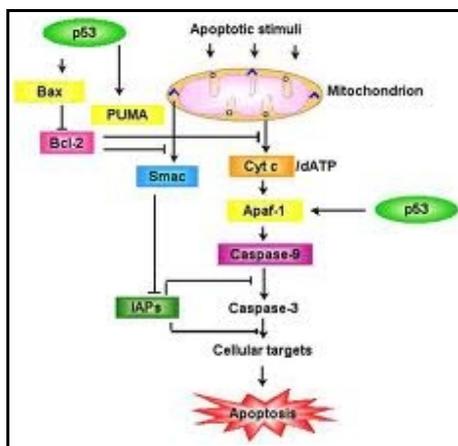
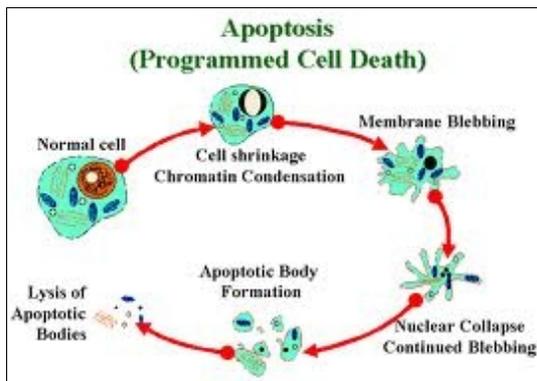
Molte patologie autoimmuni sembrano essere causate da un'apoptosi difettosa a livello della tolleranza periferica: le cellule T reattive contro autoantigeni non vengono eliminate o sono comunque tollerate. Dato che è il sistema FasL/Fas a essere responsabile della delezione clonale delle cellule autoreattive, l'insorgenza dell'autoimmunità è ascrivibile a un difetto nell'interazione FasL/Fas. Ciò è stato osservato in diverse patologie autoimmuni sia murine che umane, in cui l'autoreattività è risultata associata a un'iperespressione o una ridotta produzione di una delle due molecole, o di entrambe, da parte sia di specifiche popolazioni cellulari sia delle cellule T, con conseguenti effetti sulla loro attività apoptotica

Talune cellule sono programmate per il suicidio in caso di comportamento inadeguato o alterato.

Per esempio il linfociti T autoreattivi, vanno incontro ad autodistruzione nel timo.

Tale processo è noto come "**delezione clonale**". Quando tale processo fallisce si sviluppano malattie autoimmuni come la Tiroidite di Hashimoto.

Nella **Tiroidite Autoimmune di Hashimoto** sembra che la progressiva distruzione dei tirociti che sta alla base della patologia sia da imputare non tanto alla presenza di linfociti T autoreattivi infiltranti la tiroide (che infatti non esprimono FasL, come ci si aspetterebbe), quanto alla reciproca distruzione autocrina-paracrina dei tirociti stessi. Questi infatti iperesprimono sia Fas che FasL, facendo ipotizzare una vicendevole induzione al suicidio.



L'apoptosi è un fenomeno finemente regolato che può innescarsi a causa di una grande varietà di stimoli.

L'imput può essere sia extracellulare (rappresentato dal legame di una molecola segnale esogena con un recettore specifico di membrana, tipo il recettore FAS di morte cellulare) che intracellulare (provocato da danni al DNA).

Ambedue le vie di induzione apoptotica, l'extra e l'intracellulare, convergono nell'attivazione di specifici enzimi proteolitici appartenenti alla classe delle **caspsi** che, di fatto, eseguono il programma di apoptosi.

Nelle cellule molte proteine regolano l'apoptosi, compresa la proteina mitocondriale **citocromo C**, **Apaf-1**, i membri delle famiglie **Bax**, **bel-2** e degli inibitori dell'apoptoi (IAP).

Ne deriva un meccanismo comunemente denominato **cascata delle caspsi**.

Le caspsi una volta attivate, proteolizzano diverse proteine cellulari come le lamine nucleari e inoltre attivano altri enzimi come de DNAasi che dissolvono i cromosomi.

Dal punto di vista microscopico, la prima modificazione morfologica osservabile è la condensazione della cromatina nucleare (**piciosi**) con formazione di una o più masse compatte vicino alla membrana nucleare. Contemporaneamente la cellula si stacca dalle cellule adiacenti e il suo citoplasma diventa eosinofilo. Ancora gli organuli citoplasmatici sono indenni.

Con il progredire del processo apoptotico il materiale nucleare si frammenta (**carioressi**) con successiva disintegrazione della membrana nucleare. Infine l'intera cellula si rompe (**cariorlisi**) formando frammenti rivestiti da membrana. Alcuni frammenti contengono materiale nucleare e sono noti come **corpi apoptotici**. Infine i macrofagi fagocitano i detriti cellulari.

Bibliografia

- Barbara Young, James S.Lowe, Alan Stevens, John W.Health: *Istologia e Anatomia microscopica* - V Edizione Italiana 2006
- Hets SW. *To die or not to die*. Jama 1998; 279: 300-307
- Giordano C , Galluzzo A. *Gli ultimi indizi portano a Fas*. Rr-Ricerca Roche 1998; 23: 16-18
- Giordano C, Galluzzo A. *Fas-mediated apoptosis in human type 1 diabetes: its possible role in the distruction of pancreatic beta cells*. Diab Nutr Metab 1997; 10: 233-241
- Chervonsky AV et al. *The role of Fas in autoimmune diabetes*. Cell 1997; 89: 17-24
- Cytokines Via Regulation Of Apoptotic Proteins". Nature Immuno- Stassi, G. et al: "Control Of Target Cell Survival In Thyroid Autoimmunity By T Helper logy vol. 1 n. 6, December 2000)