

PATOGENESI DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)

Giovanni Conti¹, Rosanna Coppo², Alessandro Amore²

¹U.O. Nefrologia e Reumatologia Pediatrica con Dialisi, A.O.U. "G. Martino", Messina

²S.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Ospedale Universitario Regina Margherita, Torino

Pathogenesis of systemic lupus erythematosus (LES)

The refinement of our knowledge of the functioning of the immune system, both innate and adaptive, in the last decade has fundamentally modified the interpretation of the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE). In this autoimmune disease the main pathogenetic mechanism leads to the production of autoantibodies specific to self antigens (tolerated or not) favored by a genetic condition and triggered by endogenous factors, such as estrogens or exposure to sunlight, and exogenous factors, such as viruses. T cells were thought to play a predominant role. The identification of a population of B cells located in marginal areas of the germinal centers and equipped with receptors belonging to the family of Toll-like receptors (TLR) (either extracellular, such as TLR4, or intracellular, such as TLR3, which recognize DNA and RNA) and High Mobility Box Protein 1 (HMBP1), capable in a T-independent manner of self-reactive activities with IgG autoantibody production and release, has greatly advanced the understanding of the pathogenesis of SLE. The T and B lymphocyte populations interact in complex ways, with interference of tolerance-inducing regulatory T cells and inflammation-inducing Th17 cells, finely regulating the cross-talk in the lymphocyte system. This review will discuss the latest knowledge on the pathogenesis of SLE.

Conflict of interest: None

Financial support: The authors have received no financial support for the preparation of this article.

KEY WORDS:

T lymphocyte,
B lymphocyte,
Innate immunity,
Toll-like receptors

PAROLE CHIAVE:

Linfociti T,
Linfociti B,
Immunità innata,
Recettori toll-like

Indirizzo degli Autori:

Dr. Alessandro Amore
S.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto
Ospedale Universitario Regina
Margherita
Piazza Polonia 94
10126 Torino
e-mail: alessandro.amore@unito.it

INTRODUZIONE

L'American Rheumatology Association ha identificato i criteri per porre diagnosi di Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (Tab. I) (1). Marker sierologico indispensabile per porre diagnosi di LES è la presenza in circolo di anticorpi anti acidi nucleici (DNA, a singola e a doppia elica, RNA) o rivolti contro le proteine che proteggono gli acidi nucleici, tra cui gli istoni e altre che formano il complesso noto come nucleosoma.

La produzione di anticorpi contro antigeni *self*, in genere tollerati, è stata chiarita solo da pochi decenni ed è secondaria a un difetto dei meccanismi apoptotici di rimozione di tali antigeni, soprattutto della clearance dei corpi apoptotici. I risultati finali sono attivazione dei linfociti B, disreattivi ed esposti ad antigeni *self*

non tollerati, produzione di elevate quantità di immunocomplessi attivanti il complemento, difetto di clearance degli immunocomplessi (IC) stessi e spiccata flogosi interessante diversi organi e strutture.

LA GENETICA NEL LES

È noto da decenni che una predisposizione genetica può facilitare lo sviluppo del LES. L'associazione genetica tra HLA B8-DR3 e malattie autoimmunitarie è stata la prima a essere stata identificata (2). In rari casi, il condizionamento è dovuto a un deficit di un singolo gene (es C1q), mentre l'ipotesi più accreditata è che la predisposizione risulti dall'effetto combinato di un ampio numero di geni. Ogni allele contribuisce in minima

TABELLA I - CRITERI DIAGNOSTICI DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: LA PRESENZA DI 4 SU 11 FA PORRE DIAGNOSI (ARTHRITIS RHEUM 1982)

1. Lesioni discoidi cutanee
2. Rash malare
3. Sierositi
4. Coinvolgimento renale (proteinuria, cilindruria)
5. Artrite non erosiva
6. Coinvolgimento ematologico (anemia, leucopenia, trombocitopenia)
7. Fotosensibilità
8. Coinvolgimento neurologico (convulsioni, disturbi psichici)
9. Ulcerazioni orali o nasofaringee
10. Alterazioni immunologiche (positività Ab anti-DNA, anti-Sm, cellule LE, test sifilide)
11. Positività anticorpi anti-nucleo (ANA)

parte, e l'azione orchestrata di molti geni è verosimilmente necessaria per creare un terreno predisponente allo sviluppo del LES. Nella maggior parte dei casi, si tratta di polimorfismi di singoli nucleotidi (SNPs) di geni coinvolti nella risposta immunitaria (3, 4).

Alcuni geni che influenzano la sintesi di interferone (INF), sia facilitatori che inibitori, quali *Interferon regulatory factor 5* (IRF5)(5), *signal transducer and activator of transcription 4* (STAT4) (6), osteopontina (7), *Interleukin-1 receptor-associated kinase 1* (IRAK1) (8) e *Three prime repair exonuclease 1* (TREX1) (9), sono coinvolti in pathways delle cellule T [*protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22* (PTPN22), *tumor necrosis factor ligand superfamily* (TNFSF4), *programmed cell death 1*, (PDCD1)] (10, 11) o delle cellule B (BANK1, BLK, LYN) (12, 13). Tuttavia, i meccanismi attraverso i quali questi geni favoriscono la comparsa di LES rimangono ancora molto poco conosciuti.

FATTORI EPIGENETICI

Modificazioni epigenetiche quali la metilazione del DNA/RNA o la deacetilazione degli istoni (modificazioni che li rendono riconoscibili nell'uomo dal sistema dei *Toll like receptors* (TLRS) dell'immunità innata) giocano un ruolo chiave nella formazione di cloni autoreattivi (14). Mentre il DNA o l'RNA virale o batterico è riconosciuto come "*pathogen associated molecular pattern*" (PAMPS) dal sistema dei TLR 3 e 9, quello umano viene riconosciuto solo se demetilato.

L'esposizione a raggi ultravioletti è conosciuta da tempo come un fattore di rischio nello sviluppo della

malattia e, soprattutto, di riattivazioni della malattia stessa. Infezioni virali, quali quelle da *parvovirus* B19, *citomegalovirus* ed Epstein Barr (EBV), sono comuni in pazienti con LES (15). La possibilità che un'infezione virale possa rappresentare il fattore scatenante il LES è universalmente accettata. L'alta prevalenza di positività per anticorpi anti-EBV rende difficile portare a conclusioni definitive sulla casualità o sull'evidenza che l'infezione da EBV possa precedere lo sviluppo del LES; tuttavia, il riscontro di anticorpi contro la proteina EBNA-1 dell'EBV prima della comparsa di anticorpi specifici per il LES (come gli anti-Ro), o malattia lupica, suggerisce un rapporto causale (16).

Inoltre, alcune proteine virali sono simili ad autoantigeni (Ag) e, perciò, stimolano specifiche risposte immuni che possono cross-reagire con auto-Ag. Per esempio, la proteina EBNA-1 cross-reagisce con l'auto-Ag Ro, un *target* comune di autoanticorpi (17).

Anche alcuni farmaci, come idralazina e procainamide, che inibiscono la metilazione del DNA, possono scatenare una sintomatologia lupoida in soggetti sani (18).

DIFETTO DI APOPTOSI E FORMAZIONE DI NUCLEOSOMI

Il difetto di *clearance* fagocitaria dei monociti, mediata dall'integrina $\alpha\beta3$, gioca un ruolo chiave nella patogenesi del LES. L'alterata *clearance* dei corpi apoptotici, che esprimono per un meccanismo di *flip-flop* radicali di fosfatidilserina, riconosciuta dall' $\alpha\beta3$, induce una digestione dei corpi apoptotici (in genere, la formazione di ponti divalenti per attività della transglutaminasi impedisce la rottura dei corpi apoptotici e facilita la loro ingestione e la loro fagocitosi da parte del sistema monocito/macrofagico); questa alterazione induce il rilascio di auto-Ag che, in presenza di cloni T o B autoreattivi, inducono la formazione di autoanticorpi, la formazione di IC, l'attivazione complementare e la flogosi sistemica (19).

Studi recenti dimostrano che nei pazienti LES vi è un *deficit* secondario di fagocitosi delle cellule apoptotiche (necroapoptosi), che determina la liberazione di prodotti cellulari (membrane nucleari e reticolo endoplasmatico) e nucleosomi che, a loro volta, agiscono come stimolo sui linfociti Th4 alla produzione di autoanticorpi anti DNA (20).

Infatti il DNA, da solo, non è immunogeno e l'iniezione di DNA e anticorpi anti-DNA a doppia elica (dsDNA) non induce, nei topi, una nefrite lupica. È il complesso IgG anti-dsDNA che, nel LES, ha una proprietà antigenica determinando la risposta di cellule T.

Gli istoni-nucleosomi possiedono carica positiva e hanno la capacità di legarsi alle cariche negative del DNA, a quelle presenti nelle membrane basali

glomerulari e alla *high mobility group box protein 1* (HMGB1) (vedi oltre) (21). La carica elettrica positiva degli istoni può determinare la deposizione tissutale, con formazione di IC *in situ*.

A conferma di queste osservazioni, topi *knock-out* per Fas (ceppo *lpr/lpr*) sviluppano un LES spontaneo e muoiono per uremia da glomerulonefrite lupica (22). La mutazione *lpr*, per inserzione di una sequenza retrovirale in un introne, si associa alla mancanza del gene per Fas (APO-1 o CD95). Altro ceppo di topi con difetto di fagocitosi dei corpi apoptotici è il ceppo *gld/gld* (23). La mutazione *gld* condiziona lo sviluppo di LES spontaneo murino mortale. Questa mutazione *gld* si associa alla mancanza del gene per Fas Ligando (molecola che appartiene alla TNF *superfamily*).

Inoltre, il difetto di apoptosi condiziona l'assenza di delezione di linee T e B linfocitarie autoreattive, amplificando, così, il disturbo immunitario e la formazione di autoanticorpi.

RUOLO DELL'ALLARMINA O HIGH MOBILITY BOX PROTEIN 1 (HMGB1)

Autoanticorpi contro dsDNA e nucleosomi rappresentano un *marker* sierologico di LES. Questi autoanticorpi possono formare IC e depositi immuni nel rene e in sede subendoteliale e, da qui, possono contribuire alla patogenesi della nefrite lupica e della vasculite. L'esatto meccanismo responsabile di una perdita di tolleranza immunologica verso il DNA cromatinico e i nucleosomi, che, di per sé, non sono immunogeni, non è del tutto chiarito.

Recente interesse è stato polarizzato sulla HMGB1, una proteina cromosomica ubiquitaria consistente in 2 domini leganti DNA, carichi positivamente, chiamati HMG *box A* e *B*, e in un dominio C-terminale carico negativamente (24).

Durante i fenomeni apoptotici, un'importante quantità di HMGB1 nucleare si lega alla cromatina ipoacetilata. I complessi HMGB1-nucleosomi sono rilasciati da cellule necrotiche secondarie e sono rilevabili nel sangue di pazienti affetti da LES. In presenza di Ab anti-dsDNA e di Ab anti istoni, HMGB1 ha la capacità di legare i TLR2 e i TLR4, inducendo una serie di attivazioni cellulari che esitano in una perdita di tolleranza verso il complesso dsDNA-nucleosoma (25). Ne consegue un reclutamento di cellule infiammatorie e un rilascio di citochine pro-infiammatorie (TNF α , IL-1, IL-6) (26). A conferma di ciò, né i nucleosomi da cellule vitali né quelli da cellule apoptotiche senza legame con HMGB1 inducono un marcato rilascio di citochine.

Inoltre, HMGB1 induce una sovraregolazione di *markers* di attivazione (HLA-DR, CD83, CD80 e CD86) in

cellule dendritiche (CD), e i complessi HMGB1-nucleosomi, in presenza di alte concentrazioni di anticorpi anti-dsDNA, inducono il rilascio di IFN alfa, che può giocare un ruolo cruciale nella patogenesi del LES (27).

FORMAZIONE DI CROMATINA IPOACETILATA

Risale a circa due decenni fa l'osservazione che cellule T linfocitarie isolate da pazienti con LES attivo mostravano una ridotta metilazione del DNA (la metilazione è uno *step* fondamentale per la formazione di DNA a singola elica e l'attivazione della DNA polimerasi, responsabile della duplicazione del DNA stesso) (28). Inoltre, negli anni successivi, è stato dimostrato che il grado di ipometilazione del DNA in cellule T si correla con l'attività di malattia nei pazienti affetti da LES (29).

L'importanza di un'alterata metilazione del DNA nel corso del LES è sostenuta dall'osservazione che la somministrazione di un inibitore della metilazione del DNA, 5-azacitidina (5-azaC), determina, in modelli animali, un quadro *lupus-like*. Trattando colture di cellule Th2 murine con 5-azaC, si inducono la sintesi e il rilascio di IL-6 e IL-4, rendendo le cellule autoreattive. Queste cellule trattate possono indurre una malattia autoimmune *lupus-like*, se trasferite in topi ospiti (30).

I *pattern* di metilazione del DNA sono regolati da tre differenti DNA metiltransferasi (DNMTs), che sono DNMT1, DNMT3A e DNMT3B. Quando gli enzimi DNA metiltransferasi funzionano normalmente, si ha una normale metilazione del DNA. Quando questi enzimi sono alterati nella loro funzione, si determina una demetilazione della cromatina, che la rende immunogena. In questo processo di alterata metilazione, è ipotizzato che intervengano fattori epigenetici come quelli descritti precedentemente (*virus*, solventi, agenti chimici, farmaci).

Molti studi hanno dimostrato che l'ipometilazione specifica di alcuni geni gioca un ruolo essenziale nella patogenesi del LES. Tra questi geni, è stato dimostrato che CD11a (ITGAL), perforina (PRF1), CD70 (TNFSF7) e CD40LG (TNFSF5) sono sovraespressi in pazienti con LES (31, 32). CD40LG è sovraespresso in cellule T CD4+ di donne con LES e questa caratteristica spiega la maggiore prevalenza del LES nelle donne (33). Inoltre, i "*promoters*" dei geni IL4 e IL6 sono ipometilati anche in cellule T del LES, con concomitante aumento dell'espressione di IL-4 e di IL-6, che sono correlate con la severità delle manifestazioni cliniche della malattia (34).

Questa alterazione degli enzimi di demetilazione e, quindi, l'acetilazione sono caratteristiche delle cellule in apoptosi secondaria ma non in quelle in necrosi o normali. Il DNA apoptotico è ipometilato (35). Mentre è

sconosciuto come acidi nucleici rilasciati durante apoptosi possono indurre il LES, il DNA apoptotico ipometilato è fortemente immunogeno, agendo su linfociti Th2 che diventano autoreattivi. Inoltre, il DNA apoptotico ipometilato sembra capace di stimolare direttamente le cellule B attraverso il TLR-9, la cui espressione in cellule mononucleari periferiche è correlata con il livello di anticorpi anti-ds DNA in pazienti con LES (36).

B LINFOCITI

Data l'estesa infiltrazione di cellule T nei siti di infiammazione, soprattutto reni e cute, la maggior parte della ricerca nella patogenesi del LES è stata focalizzata su alterazioni nel compartimento T linfocitario. Il LES, pertanto, era considerato una malattia dovuta all'alterazione dei T linfociti e il ruolo dei B linfociti era limitato alla produzione di auto-Ab indotti da linfociti T *self* reattivi. Recenti studi, invece, hanno focalizzato l'interesse sui B linfociti, soprattutto su quelli localizzati nelle zone marginali dei centri germinativi, e sulla loro capacità non solo a sintetizzare e a rilasciare anticorpi, ma anche a sviluppare caratteristiche di *self* reattività con lo sviluppo di malattie autoimmuni, indipendentemente dai T linfociti.

Il rilascio di cellule B autoreattive può essere dovuto a diversi fattori. Un segnale può venire dal fattore attivante le cellule B (BAFF) della famiglia TNF oppure da APRIL (37). Questi fattori di sopravvivenza dei linfociti B inibiscono la selezione negativa da auto-Ag attraverso il recettore delle cellule B (BCR). Inoltre, attraverso la stimolazione di "transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor" (TACI), inducono la trascrizione di TLR 7 e 9, creandosi, pertanto, un *loop* di amplificazione della *self* reattività, anche in condizioni di deprivazione di T linfociti (38).

Topi transgenici per il gene umano BAFF sviluppano un'insufficienza renale progressiva su base autoimmunitaria simile al LES, seguita da un'infiammazione delle ghiandole salivari, come nella sindrome di Sjogren (39). Essi presentano un'espansione di cellule B mature, specialmente nella zona marginale delle cellule B, con la produzione di anticorpi anti-dsDNA. L'alterata espressione di BAFF può essere rilevata in varie malattie autoimmuni umane. Inoltre, topi transgenici per BAFF, depleti di T linfociti, sviluppano LES identico a topi transgenici per BAFF con normale assetto T linfocitario. Questi dati indicano che l'attivazione dei B linfociti può avvenire anche indipendentemente dai T linfociti.

RUOLO DELL'IMMUNITÀ INNATA

Il sistema immunitario innato è la prima barriera di difesa contro agenti potenzialmente dannosi, sia endogeni che esogeni. Stimoli esogeni o PAMPs sono prodotti di batteri, virus e miceti. Stimoli endogeni o DAMPs (*death associated molecular patterns*) sono liberati da tessuti danneggiati o necrotici. PAMPs e DAMPs possono interagire con i TLRs e stimolare le cellule B e T e le cellule presentanti Ag (APCs).

I TLRs costituiscono una famiglia ancestrale di molecole di attivazione dell'immunità innata che funzionano per discriminare molecole "self" da "non-self" (40). Studi degli ultimi anni dimostrano che i TLRs possono partecipare all'attivazione cellulare indotta da molecole "self" e da IC contenenti DNA o RNA.

Il DNA libero umano non ha attività immunologica e solo alcune modificazioni biochimiche lo rendono immunogeno. Esse possono essere conseguenti alle reazioni con molecole contenenti alcune sequenze conosciute come CpG, che sono presenti molto più comunemente in DNA batterici piuttosto che umani, e determinano il riconoscimento da parte dei TLRs (41). Un'eccessiva apoptosi, come pure un *deficit* di *clearance* di materiale apoptotico, come si verifica nel LES, si associano a un alto contenuto di CpG in complessi immuni contenenti DNA.

Il DNA batterico rappresenta un PAMP e può stimolare le risposte immunitarie attraverso TLR9 (42). Poiché i TLR9 sono situati all'interno delle cellule, per stimolare delle risposte, il DNA estraneo deve provenire da una sorgente interna (per esempio, infezione intracellulare) o entrare nella cellula per endocitosi o trasporto (43).

Un ruolo viene svolto da HMGB1 che forma complessi con il DNA ipometilato rilasciato da cellule morte o danneggiate, che ha la capacità di legarsi al recettore specifico dei linfociti B (BCR, analogo del *T cell receptor*, TCR) con stimolo di TLR9 e conseguente proliferazione di cellule B autoreattive e produzione di AutoAb anti-dsDNA (44).

Anche autoAg RNA sono presenti nel LES. L'RNA può avere proprietà immunogenetiche determinate da un alto contenuto di uridina (U) o guanosina (G). Infatti, l'RNA legato a piccole proteine ribonucleari nucleari (snRNP) è potenzialmente immunogeno perché ricco in contenuto di U e G (45, 46). Come nel caso del DNA, l'immunogenicità dell'RNA umano dipende da modificazioni chimiche, come metilazione e ossidazione (47).

Il "paradigma dei due recettori" e il ruolo dell'interferone alfa (IFN- α)

Come auto-DNA e auto-RNA, rilasciati in circolo stimolino i TLRs può essere spiegato dall'ipotesi del "dual receptor paradigm" (48).

Gli IC contenenti acidi nucleici possono essere legati simultaneamente da recettori specifici sulla superficie cellulare che riconoscono IC, come gli Fc γ receptors (Fc γ R), e da TLRs. Per esempio, acidi nucleici in complesso con autoanticorpi IgG si legano al recettore Fc γ RIIa (CD32) sulle cellule dendritiche e sono trasportati in un compartimento endosomiale dove il DNA interagisce con TLR9 e l'RNA con TLR7. In cellule B autoreattive, IC contenenti cromatina e snRNA possono legarsi a BCR specifico per auto-Ags, così come DNA/istone, Sm/RNP o auto-IgG. Come per l'attivazione di TLR da agenti infettivi, il reclutamento di TLR7 o TLR9 da IC anti-nucleari induce un pathway MyD88-dipendente che attiva fattori di trascrizione infiammatoria, includenti IRF-7, NF- κ B, e AP-1, che hanno un ruolo critico nel promuovere la sopravvivenza cellulare e la produzione di citochine proinfiammatorie e uno switch Th1, proflogistico (Fig. 1) (49).

Le cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC) costitutivamente esprimono TLR7 e TLR9 e sono la sorgente maggiore della citochina innata IFN- α (50). Le pDCs producono una grande quantità di IFN- α in risposta a IC. Sotto l'influenza di IFN- α , comunque, le DCs sovraregolano molecole MHC e co-stimolatorie ed efficientemente presentano auto-Ags a cellule T autoreattive quiescenti. IFN- α aumenta anche l'attività di cellule T citotossiche, conducendo alla generazione di maggiori quantità di nucleosomi e potenziali autoAgs. Inoltre, incrementa la sopravvivenza e l'attivazione di cellule Th1.

In aggiunta, IFN- α diretto promuove l'attivazione di cellule B. Complessi anti-nucleari possono direttamente legarsi al recettore BCR, con la trasmissione di un segnale di attivazione dei TLR che stimolano la proliferazione e la differenziazione di cellule B con *switching* di classe Ig, tutto in maniera indipendente dai linfociti T.

È stato dimostrato che pazienti con LES hanno alti livelli circolanti di IFN- α , che sono correlati con l'attività di malattia (51). Inoltre, la terapia con IFN- α usata per trattare pazienti con tumori o infezioni virali croniche è frequentemente associata con lo sviluppo di sintomi *lupus-like*, con la produzione di anticorpi anti-DNA. Molti studi hanno dimostrato, inoltre, che IC anti-acido nucleici, isolati dai sieri di pazienti con LES, stimolano le pDCs a produrre IFN- α .

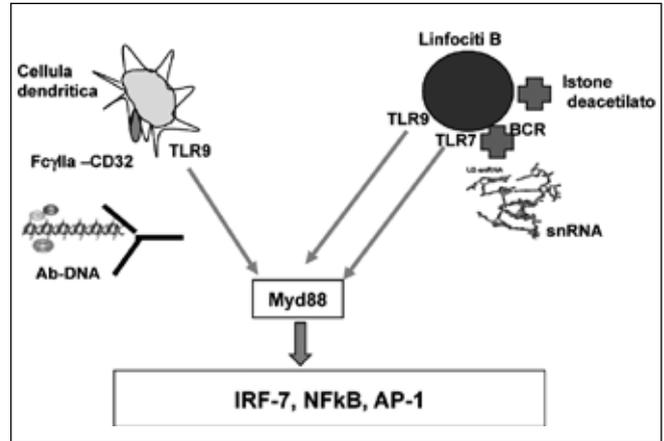


Fig. 1 - Paradigma dei due recettori.

RUOLO DEL CD19 E DEL CD22

BCR è un complesso multiproteico, strettamente e fisicamente legato ad altre molecole di superficie quali il CD19 e il CD 22 (52, 53). Il CD19 è fisicamente accoppiato e funzionalmente associato a Ig di superficie. Questo co-recettore amplifica la traduzione di BCR attraverso diversi meccanismi, tra i quali l'incrementata attività della proteina tirosin-kinasi. I linfociti B da topi con *deficit* di CD19 sono iporesponsivi a segnali transmembranari, mentre i topi che lo sovraesprimono sono iper-responsivi. È, quindi, estremamente interessante il ruolo giocato nel bilanciare tolleranza e immunità, come dimostrato nella sclerosi sistemica. Dall'altro lato, CD22 avrebbe un effetto inibitore su BCR, cosicché la sua alterazione si correla con lo sviluppo di auto-Ab.

CONCLUSIONI

Nelle conoscenze sulla patogenesi del LES è emerso, negli ultimi anni, il ruolo dell'immunità innata. Su un terreno predisponente, geneticamente determinato, fattori ambientali (esogeni ed endogeni) attraverso il sistema dei TLRs possono indurre un'attivazione dei linfociti T ma anche dei soli linfociti B della zona marginale, che diventano iperreattivi e *self* reattivi e possono dare origine a fenomeni autoimmunitari. Un difetto di fagocitosi dei corpi apoptotici induce la liberazione di nucleosomi (DNA + istoni) e, per azione delle demetiltransferasi, regolate da fattori epigenetici, si hanno, attraverso l'attivazione dei sistemi innati di difesa, dei TLR, una demetilazione del DNA o dell'RNA o una deacetilazione degli istoni, rendendoli immunogeni. Le strette collaborazioni tra il sistema innato e i recettori BCR, BAFF, APRIL e TACI, molecole espresse dai B

linfociti, fanno sì che questi, indipendentemente dall'attivazione dei T linfociti, possano innescare da soli la formazione di autoanticorpi.

Tuttavia, i rapporti tra linfociti T e B sono complessi e di grande interazione ed è verosimile che, nell'approccio terapeutico al LES, debbano essere compresi farmaci il cui bersaglio sia rappresentato da entrambe le popolazioni.

RIASSUNTO

L'affinamento delle conoscenze del funzionamento del sistema immunitario, sia innato che adattativo, ha profondamente modificato, nell'ultimo decennio, l'interpretazione della patogenesi del Lupus Eritematoso Sistemico (LES). In questa malattia autoimmune, il meccanismo patogenetico principale conduce alla produzione di autoanticorpi specifici verso antigeni self (sia tollerati che non), favorita da un condizionamento genetico e scatenata da fattori in parte endogeni, quali gli estrogeni o l'esposizione ai raggi solari, e, in parte, esogeni, quali i virus. Si riteneva che i linfociti T giocassero un ruolo prevalente. L'identificazione di una popolazione di linfociti B, localizzati nelle zone marginali dei centri geminali e provvisti di recettori ap-

partenenti alla famiglia dei Toll-like receptors (TLR) (sia extracellulari, come il TLR4, che intracellulari, come il TLR3, che riconoscono RNA e DNA), e di allarmine o High mobility Box Protein 1 (HMBP1), capaci in maniera T-indipendente di attività self reattiva con produzione e rilascio di autoanticorpi IgG, ha determinato un importante avanzamento nella comprensione della patogenesi del LES.

Le due popolazioni linfocitarie T e B interagiscono in modo complesso, con l'interferenza dei T regolatori (T4 reg), induttori di tolleranza, e dei Th1 7 ad attività flogogena, che regolano finemente il cross-talk linfocitario nel LES.

In questa rassegna verranno discusse le novità in tema di patogenesi del LES.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
2. Goldstein R, Sengar DP. Comparative studies of the major histocompatibility complex in French Canadian and non-French Canadian Caucasians with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1121-7.
3. Harley JB, Alarcón-Riquelme ME, Criswell LA, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet* 2008; 40: 204-10.
4. Graham RR, Cotsapas C, Davies L, et al. Genetic variants near TNFAIP3 on 6q23 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008; 40: 1059-61.
5. Graham RR, Kyogoku C, Sigurdsson S, et al. Three functional variants of IFN regulatory factor 5 (IRF5) define risk and protective haplotypes for human lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 6758-63.
6. Abelson AK, Delgado-Vega AM, Kozyrev SV, et al. STAT4 Associates with SLE through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1746-53.
7. Kariuki SN, Moore JG, Kirou KA, et al. Age- and gender-specific modulation of serum osteopontin and interferon-alpha by osteopontin genotype in systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009; 10: 487-94.
8. Jacob CO, Zhu J, Armstrong DL, et al. Identification of IRAK1 as a risk gene with critical role in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 6256-61.
9. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D, et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2007; 39: 1065-7.
10. Zikherman J, Hermiston M, Steiner D, et al. PTPN22 deficiency cooperates with the CD45 E613R allele to break tolerance on a non-autoimmune background. *J Immunol* 2009; 182: 4093-106.
11. Cunninghame Graham DS, Graham RR, Manku H, et al. Polymorphism at the TNF superfamily gene TNFSF4 confers susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008; 40: 83-9.
12. Kozyrev SV, Abelson AK, Wojcik J, et al. Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 2008; 40: 211-6.
13. Lu R, Vidal GS, Kelly JA, et al. Genetic associations of LYN with systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009; 10: 397-403.
14. Zhao S, Long H, Lu Q. Epigenetic perspectives in systemic lupus erythematosus: pathogenesis, biomarkers, and therapeutic potentials. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010; 39: 3-9.
15. Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, et al. Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus: description of 23 cases and review of the literature. *Medicine* 2008; 87: 311-8.
16. Cooper G, Gilbert K, Greidinger E, et al. Recent advances

- and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. *Cien Saude Colet* 2009; 14: 1865-76.
17. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and SLE. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 462-7.
 18. Lee BH, Yegnasubramanian S, Lin X, et al. Procainamide is a specific inhibitor of DNA methyltransferase 1. *J Biol Chem* 2005; 280: 40749-56.
 19. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, et al. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1241-50.
 20. Kaplan MJ. Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2004; 112: 210-8.
 21. Urbonaviciute V, Fürnrohr BG, Meister S, et al. Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE. *J Exp Med* 2008; 205: 3007-18.
 22. Stetler DA, Sipes DE, Jacob ST. Anti-RNA polymerase I antibodies in sera of MRL lpr/lpr and MRL +/+ autoimmune mice. Correlation of antibody production with delayed onset of lupus-like disease in MRL +/+ mice. *J Exp Med* 1985; 162: 1760-70.
 23. Cohen PL, Eisenberg RA. Lpr and gld: single gene models of systemic autoimmunity and lymphoproliferative disease. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 243-69.
 24. Thomas JO, Travers AA. HMG1 and 2, and related 'architectural' DNA-binding proteins. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 167-74.
 25. Park JS, Svetkauskaite D, He Q, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem* 2004; 279: 7370-7.
 26. Andersson U, Wang H, Palmblad K, et al. High mobility group 1 protein (HMG-1) stimulates proinflammatory cytokine synthesis in human monocytes. *J Exp Med* 2000; 192: 565-70.
 27. Messmer D, Yang H, Telusma G, et al. High mobility group box protein 1: an endogenous signal for dendritic cell maturation and Th1 polarization. *J Immunol* 2004; 173: 307-13.
 28. Richardson B, Scheinbart L, Strahler J, et al. Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1665-73.
 29. Corvetta A, Della Bitta R, Luchetti MM, et al. 5-Methylcytosine content of DNA in blood, synovial mononuclear cells and synovial tissue from patients affected by autoimmune rheumatic diseases. *J Chromatogr* 1991; 566: 481-91.
 30. Yung RL, Quddus J, Chrisp CE, et al. Mechanism of drug-induced lupus. I. Cloned Th2 cells modified with DNA methylation inhibitors in vitro cause autoimmunity in vivo. *J Immunol* 1995; 154: 3025-35.
 31. Richardson BC, Strahler JR, Pivrotto TS, et al. Phenotypic and functional similarities between 5-azacytidine-treated T cells and a T cell subset in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 647-62.
 32. Lu Q, Kaplan M, Ray D, et al. Demethylation of ITGAL (CD11a) regulatory sequences in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1282-91.
 33. Lu Q, Wu A, Tesmer L, et al. Demethylation of CD40LG on the inactive X in T cells from women with lupus. *J Immunol* 2007; 179: 6352-8.
 34. Mi XB, Zeng FQ. Hypomethylation of interleukin-4 and -6 promoters in T cells from systemic lupus erythematosus patients. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 105-12.
 35. Wen ZK, Xu W, Xu L, et al. DNA hypomethylation is crucial for apoptotic DNA to induce systemic lupus erythematosus-like autoimmune disease in SLE-non-susceptible mice. *Rheumatology* 2007; 46: 1796-803.
 36. Qiao B, Wu J, Chu YW, et al. Induction of systemic lupus erythematosus-like syndrome in syngeneic mice by immunization with activated lymphocyte-derived DNA. *Rheumatology* 2005; 44: 1108-14.
 37. Renaudineau Y, Pers JO, Bendaoud B, et al. Dysfunctional B cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 516-23.
 38. Bhat P, Radhakrishnan J. B lymphocytes and lupus nephritis: new insights into pathogenesis and targeted therapies. *Kidney Int* 2008; 73: 261-8.
 39. Parameswaran R, Ben David H, Sharabi A, et al. B-cell activating factor (BAFF) plays a role in the mechanism of action of a tolerogenic peptide that ameliorates lupus. *Clin Immunol* 2009; 131: 223-32.
 40. Pisetsky DS. The role of innate immunity in the induction of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 69-72.
 41. Pisetsky DS. Immune activation by bacterial DNA: a new genetic code. *Immunity* 1996; 5: 303-10.
 42. Wagner H. The immunobiology of the TLR9 subfamily. *Trends Immunol* 2004; 25: 381-6.
 43. Barton GM, Kagan JC, Medzhitov R. Intracellular localization of Toll-like receptor 9 prevents recognition of self DNA but facilitates access to viral DNA. *Nat Immunol* 2006; 7: 49-56.
 44. Dumitriu IE, Baruah P, Manfredi AA, et al. HMGB1: guiding immunity from within. *Trends Immunol* 2005; 26: 381-7.
 45. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, et al. Species-specific recognition of single stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004; 303: 1526-9.
 46. Vollmer J, Tluk S, Schmitz C, et al. Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves toll-like receptors 7 and 8. *J Exp Med* 2005; 202: 1575-85.
 47. Karikó K, Buckstein M, Ni H, et al. Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* 2005; 23: 165-75.
 48. Baccala R, Hoebe K, Kono DH, et al. TLR-dependent and TLR-independent pathways of type I interferon induction in systemic autoimmunity. *Nat Med* 2007; 13: 543-51.
 49. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 823-35.
 50. Rönnblom L, Alm GV. A pivotal role for the natural interferon-producing cells (plasmacytoid dendritic cells) in the pathogenesis of lupus. *J Exp Med* 2001; 194: F59-63.
 51. Niewold TB, Clark DN, Salloum R, Poole BD. Interferon alpha in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 948364.
 52. El-Sayed ZA, Ragab SM, Khalifa KA, et al. Altered CD19/CD22 balance in Egyptian children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Egypt J Immunol* 2009; 16: 27-38.
 53. Suzuki J, Nakano S, Nakairi Y, et al. CD19/22 balance relates to improvement of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 235-8.