

# L'impatto dell'età sulla progressione della malattia

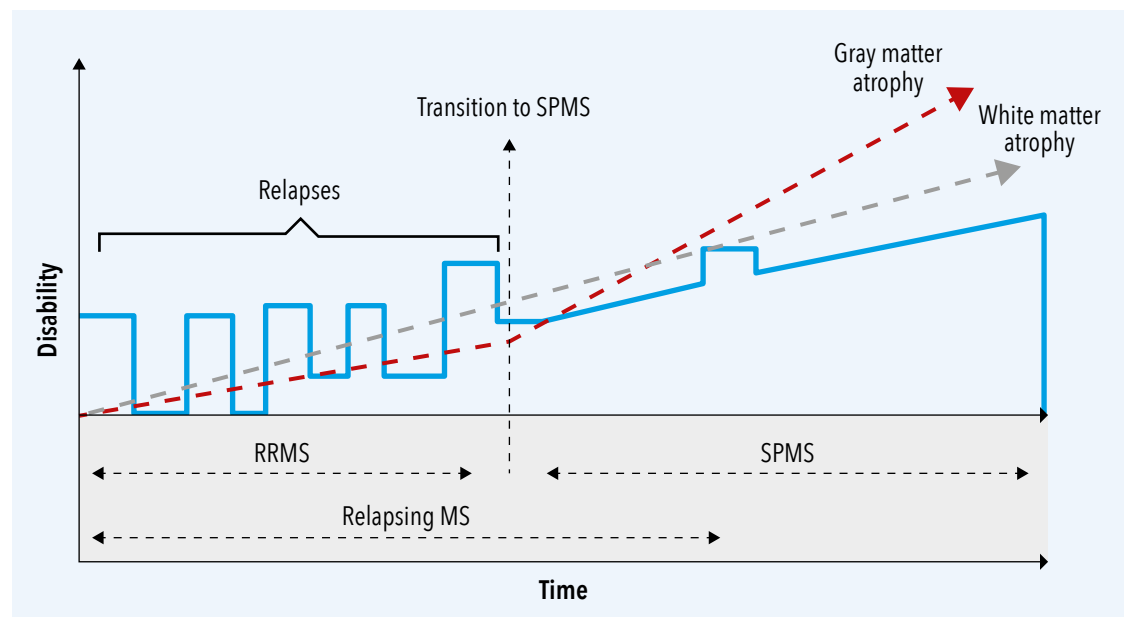
Francesca Ruscica  
Centro Sclerosi Multipla, U.O.C. di Neurologia - Ospedale G. Giglio, Cefalù (PA)

## Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica immuno-mediata ad eziologia sconosciuta caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione, astrogliosi, perdita neuronale e assonale che coinvolge il cervello e il midollo spinale. La maggior parte dei pazienti con SM segue un decorso iniziale a ricadute e remissioni (SMRR), caratterizzato da deficit neurologici acuti ad andamento episodico (ricadute) con recupero completo o parziale. La SMRR evolve dopo 10-15 anni dall'esordio, in circa l'80% dei pazienti in SMSP, caratterizzata da accumulo progressivo di disabilità. Dal 10 al 15% dei pazienti con SM ha una forma primaria progressiva (SMPP), cioè con graduale e progressivo peggioramento sin dall'esordio della malattia, in genere la SMPP si presenta in un'età d'esordio più avanzata rispetto alla SMRR<sup>(1)</sup>.

## Fattori prognostici di conversione da SMRR a SMSP

La diagnosi di conversione da SMRR a SMSP per i clinici è una sfida, in quanto spesso vi è una sovrapposizione tra progressione e presenza di ricadute (Fig. 1), inoltre non vi sono criteri clinici, di *imaging*, immunologici o patologici chiari che definiscano l'inizio della SMSP o il passaggio alla fase progressiva della malattia<sup>(2-3)</sup>. I neurologi spesso diagnosticano la SMSP in modo retrospettivo, il che significa un ritardo nella diagnosi di progressione anche di alcuni anni<sup>(4)</sup>. Fattori di rischio associati allo sviluppo di SMSP includono caratteristiche demografiche e cliniche quali l'età avanzata all'esordio della SM<sup>(5-6)</sup>, il sesso maschile, il fumo, le comorbidità, l'alta frequenza di ricadute all'esordio, la durata più lunga di malattia, l'esordio con sintomi di tronco encefalo, cerebellari o midollari, un



**Fig. 1** - Transizione da SMRR a SMSP (da Boyko et al, Multiple Sclerosis and Related Disorders 2021)

punteggio *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) basale più alto e un precoce aumento del punteggio EDSS. Per individuare precocemente la progressione della disabilità sono stati identificati inoltre *biomarkers* quali presenza di bande oligoclonali nel liquor, alti livelli di neurofilamenti a catena leggera (NFL) nel siero e nel liquor<sup>(7)</sup> e caratteristiche di *neurimaging* quali alto numero di lesioni T2, numero di lesioni corticali, atrofia della sostanza grigia, lesioni del midollo spinale<sup>(8-9)</sup>.

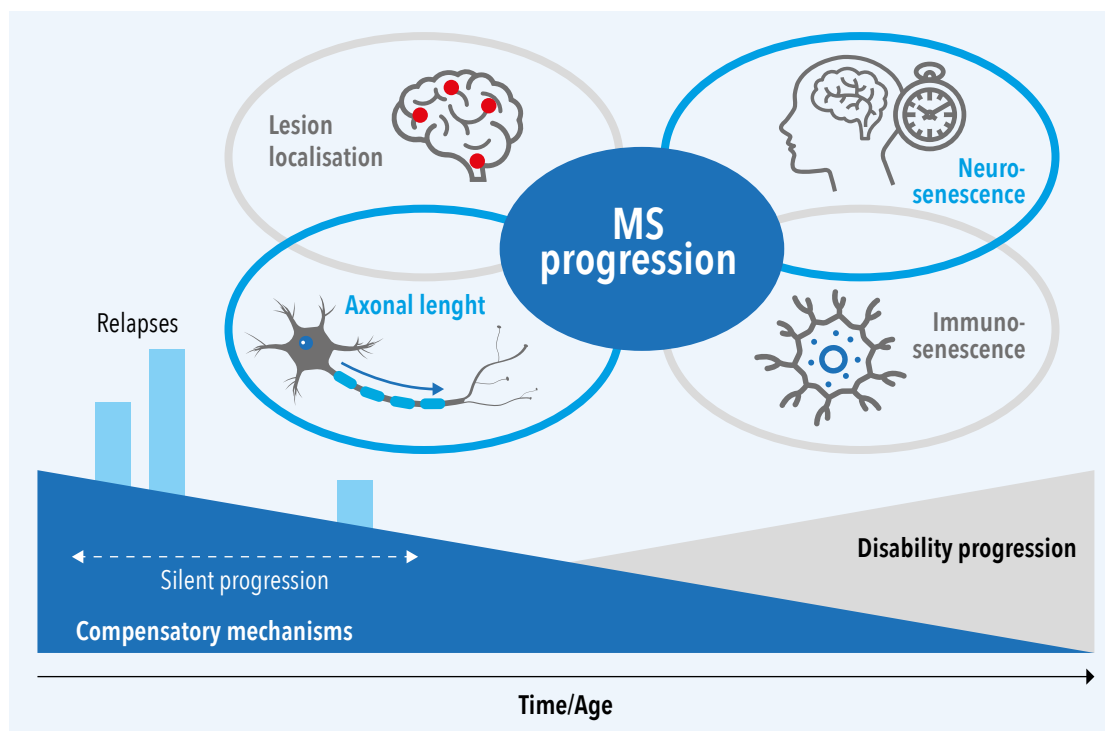
## Immunosenescenza ed *inflammaging*

Lo sviluppo della disabilità che caratterizza la SMSP può dipendere da diversi fattori tra cui perdita di meccanismi di compenso con l'avanzare dell'età, dalla localizzazione delle lesioni, dall'immunosenescenza (Fig. 2). Evidenze epidemiologiche indicano che l'età è un forte fattore predittivo per il passaggio dalla fase recidivante, che è considerata principalmente infiammatoria, alla fase secondariamente progressiva, che è principalmente neurodegenerativa. L'invecchiamento è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di diverse malattie neurodegenerative tra cui la SM progressiva, in cui predomina la componente neurodegenerativa rispetto a quella infiammatoria<sup>(10)</sup>. Ciò è dovuto in parte all'immunosenescenza che è il processo fisiologico di invecchiamento del sistema immunitario (SI)<sup>(11)</sup> e si manifesta con un insieme di cambia-

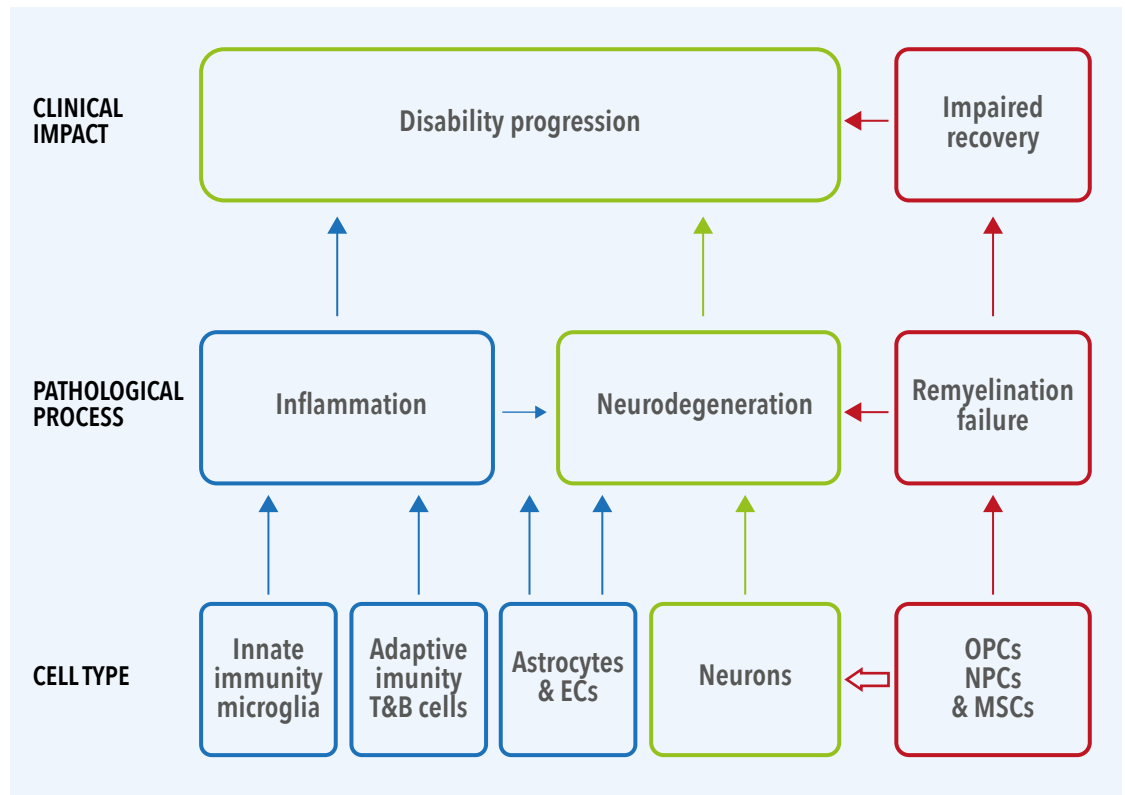
menti che coinvolgono le diverse componenti del SI interessando sia l'immunità innata con macrofagi e microglia, sia l'immunità adattativa con riduzione di linfociti B naive ed aumento di linfociti B di memoria ed autoreattivi.

La senescenza del sistema immunitario è associata ad uno stato infiammatorio definito come "*inflammaging*" termine che deriva dall'unione di due parole inglesi *inflammation* (infiammazione) ed *aging* (invecchiamento) e definisce processi di invecchiamento legati ad un tipo di infiammazione cronica, latente ma persistente, una flogosi sterile anche in assenza di agenti infettivi<sup>(12)</sup>. Tale fenomeno sembra essere coinvolto nello sviluppo di diverse malattie tra cui patologie cardiovascolari e malattia di Alzheimer, oltre che nella SM progressiva<sup>(13)</sup>.

Diversi fattori associati all'invecchiamento come stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, infiammazione sistemica di basso grado, possono contribuire alla progressione nella SM. Le cellule senescenti mostrano cambiamenti metabolici e funzionali, che includono l'arresto del ciclo cellulare e l'acquisizione di un fenotipo pro-infiammatorio connesso ad una costante produzione di citochine<sup>(14)</sup>. La senescenza cellulare può favorire la progressione della malattia promuovendo infiammazione cronica non remittente, perdita o alterazione della funzione immunitaria, gliale e neuronale, fallimento della rimielinizzazione, compromissione dell'integrità della barriera ematoencefalica e infine neurodegenerazione (Fig. 3)<sup>(15)</sup>.



**Fig.2** - Meccanismi coinvolti nella progressione della disabilità (da Inojosa et al, *Frontiers in Neurology* 2021)



**Fig.3** - Possibile ruolo dei differenti tipi cellulari su senescenza e progressione della disabilità (da Papadopoulos et al, *Frontiers in Cellular Senescence* 2020). OPCs, oligodendrocyte progenitors; MSCs, mesenchymal stem cells; NPCs, neural progenitor cells; EC, endothelial cells

A livello cellulare, le cellule senescenti, accumulandosi con l'età, subiscono un'alterazione del loro ciclo cellulare, ma sono ancora attive, anche se funzionalmente disregolate e influenzano il loro microambiente secernendo fattori di segnalazione solubili (interleuchine, chemochine, fattori di crescita), proteasi o proteine insolubili /componenti extracellulari. Questi costituiscono il cosiddetto fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP) che esercita un effetto pro-infiammatorio. SASP è costituito da citochine pro-infiammatorie, fattori di crescita, mediatori citotossici, metalloproteinasi e specie reattive dell'ossigeno (ROS), che sono in grado di influenzare le cellule vicine e convertirle in senescenza in maniera paracrina<sup>(16-17)</sup>.

### Late Onset Multiple Sclerosis

Un ulteriore ruolo che l'invecchiamento riveste sulla progressione di malattia nella SM riguarda l'età d'esordio. In circa il 5% dei casi, la SM può essere diagnosticata in un'età superiore ai 50 anni (*Late onset multiple sclerosis* LOMS)<sup>(18)</sup>. A differenza della SM ad esordio nell'età adulta, la prima presentazione di LOMS è solitamente una disfunzione motoria e presenta più frequentemente una prognosi peggiore rispetto ai pazienti con età d'esordio inferiore. Inoltre con l'età avanzata sono più frequenti comorbidità vascolari, quali diabete, ipertensione arteriosa, malattie cardiache,

ipercolesterolemia, vasculopatia periferica, che hanno dimostrato aumentare il rischio di progressione della disabilità<sup>(19)</sup>, con aumento del rischio proporzionale al numero crescente di comorbidità

### Conclusioni

L'invecchiamento riveste un ruolo rilevante sulla progressione di malattia mediante meccanismi di immunosenescenza. Con l'invecchiamento i processi di riparazione della mielina, che sono importanti per il recupero dalle ricadute, perdono di efficacia. Essi sono influenzati anche da altri fattori quali stress ossidativo, disfunzione dei mitocondri e dal grado di infiammazione, che possono variare da paziente a paziente. L'invecchiamento tuttavia risente dell'influenza di fattori genetici e ambientali che sono molto diversi fra i vari individui. Per cercare di contrastare gli effetti negativi dell'età sull'evoluzione della sclerosi multipla può essere utile agire sullo stile di vita, sui fattori di rischio comportamentali (fumo, alcol e obesità) per ridurre il rischio di comorbidità (vascolari ecc.) e il rischio di progressione della disabilità. Inoltre comprendere meglio i meccanismi della senescenza cellulare e della neurodegenerazione può essere un obiettivo per individuare trattamenti neuroprotettivi e ridurre il carico di cellule senescenti e i loro effetti dannosi sui tessuti.

## Bibliografia

1. Compston, A., and Coles, A. (2008). Multiple sclerosis. *Lancet* 372, 1502–1517.
2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA et al (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 83(3):278–286
3. Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V et al (2016) Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain J Neurol* 139(Pt 9):2395–2405
4. Katz Sand I, Krieger S, Farrell C, et al. Diagnostic uncertainty during the transition to secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler (Houndmills, Basingstoke, Engl)* 20(12):1654–1657.
5. Tomic D, Kappos L, Piani Meier D et al. Predictors of conversion to secondary progressive multiple sclerosis in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 90(Suppl. 15), 2.393 (2018).
6. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85(1), 67-75 (2014)
7. Magliozzi R., Cross, A.H., 2020. Can CSF biomarkers predict future MS disease activity and severity? *Multipl. Scler. J.* 26, 582–590.
8. Oh J, Alikhani K, Bruno T, et al Diagnosis and management of secondary-progressive multiple sclerosis: time for change. *Neurodegener Dis Manag.* 2019 Dec;9(6):301-317.
9. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 2003 Apr;126(Pt 4):770-82.
10. Scalfari, A., Neuhaus, A., Daumer, M., Ebers, G. C., and Muraro, P. A. (2011). Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology* 77, 1246–1252
11. Leech SH. Cellular immunosenescence. *Gerontology.* (1980) 26:330–45
12. C. Franceschi, M. Bonafè, S. Valensin, F. Olivieri, M. De Luca, E. Ottaviani, G. De Benedictis, Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 908 (2000) 244–254
13. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol* 2018;40:17-35.
14. Dendrou, C. A., Fugger, L., and Friese, M. A. (2015). Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 545–558
15. Papadopoulos D, Magliozzi R, Mitsikostas D, Gorgoulis V, Nicholas R (2020). Aging, cellular senescence, and progressive multiple sclerosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*
16. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014 15:482–96
17. Kuilman, T, and Peeper, D. S. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat. Rev. Cancer* 2009; 9, 81–94.
18. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2004 ; 25 : S350-355.
19. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmeret T: Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:1041–7.