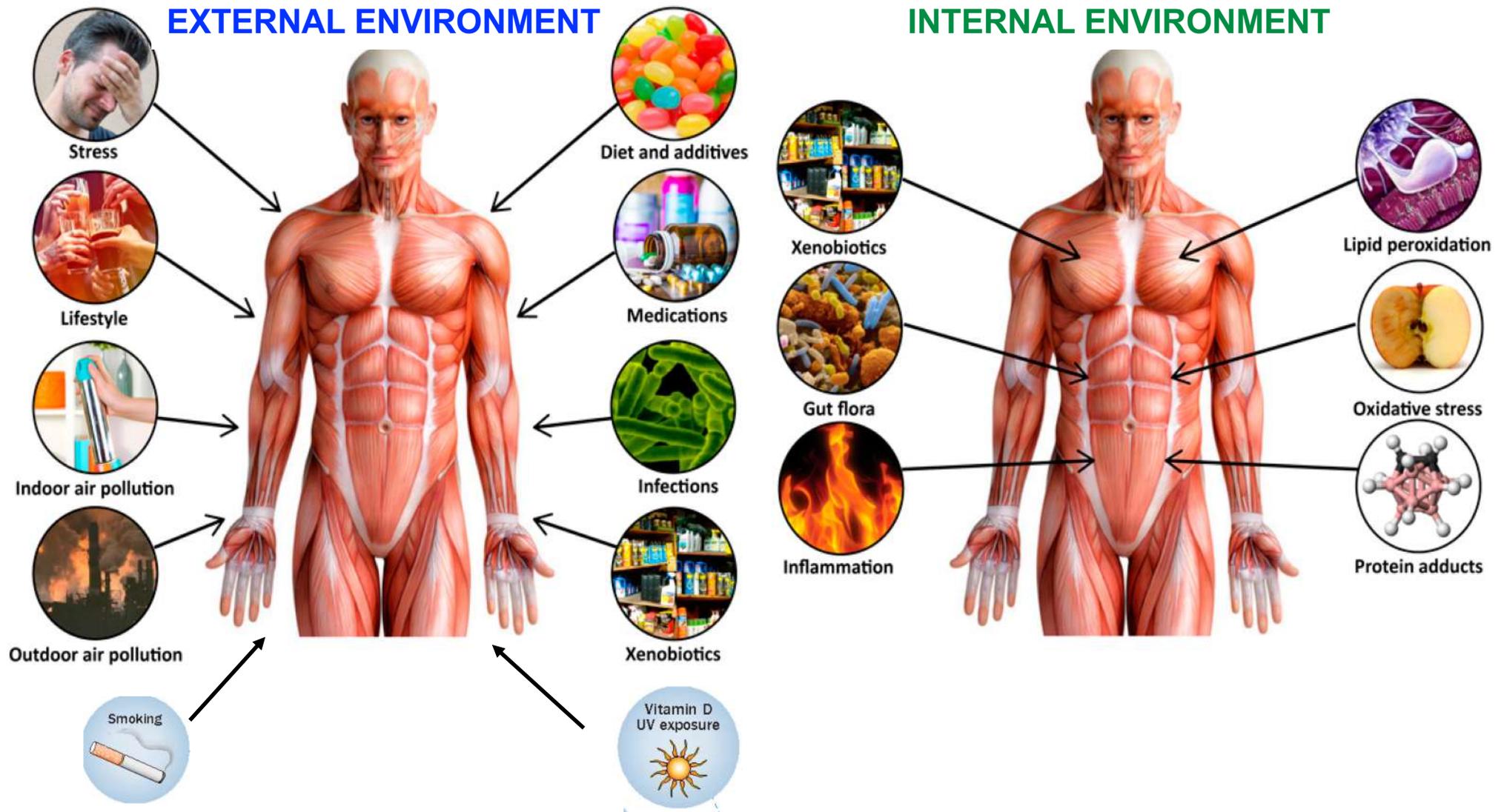


**CODICE OPIS
PATOLOGIA MOLECOLARE
E IMMUNOPATOLOGIA
(1041600)**

11JLUJMH

**PATOLOGIA MOLECOLARE
(1041600_2)**

Fattori ambientali nelle malattie autoimmuni



The **exposome** is an individual's lifetime exposure to a variety of external and internal factors

SUSCETTIBILITA' GENETICA

- geni HLA
- altri geni

EVENTO SCATENANTE

- infezione microbiche/infiammazione (meccanismo: attivazione "bystander" e/o mimetismo molecolare)
- alterazione del microbiota
- ingestione/inalazione/contatto con composti estranei (xenobiotici)
- assunzione di farmaci
- generazione di neoantigeni



Organi linfoidei primari

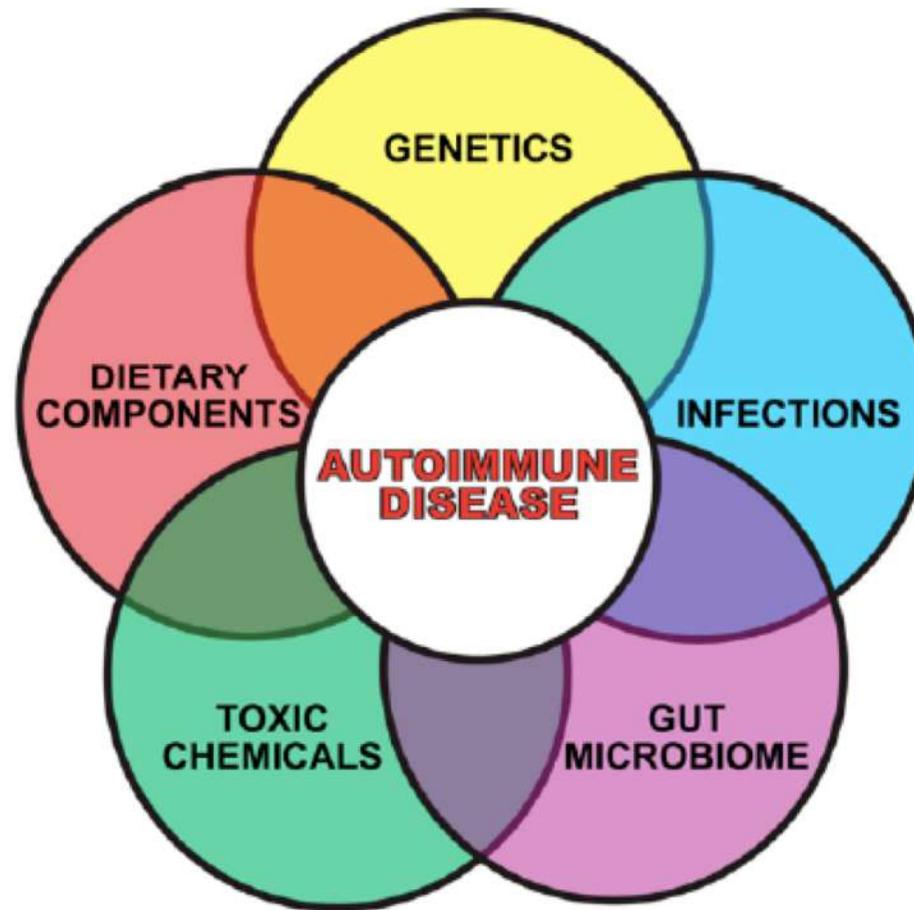
Selezione positiva di linfociti T e/o B autoreattivi

Periferia

Attivazione ed espansione di linfociti T e/o B autoreattivi

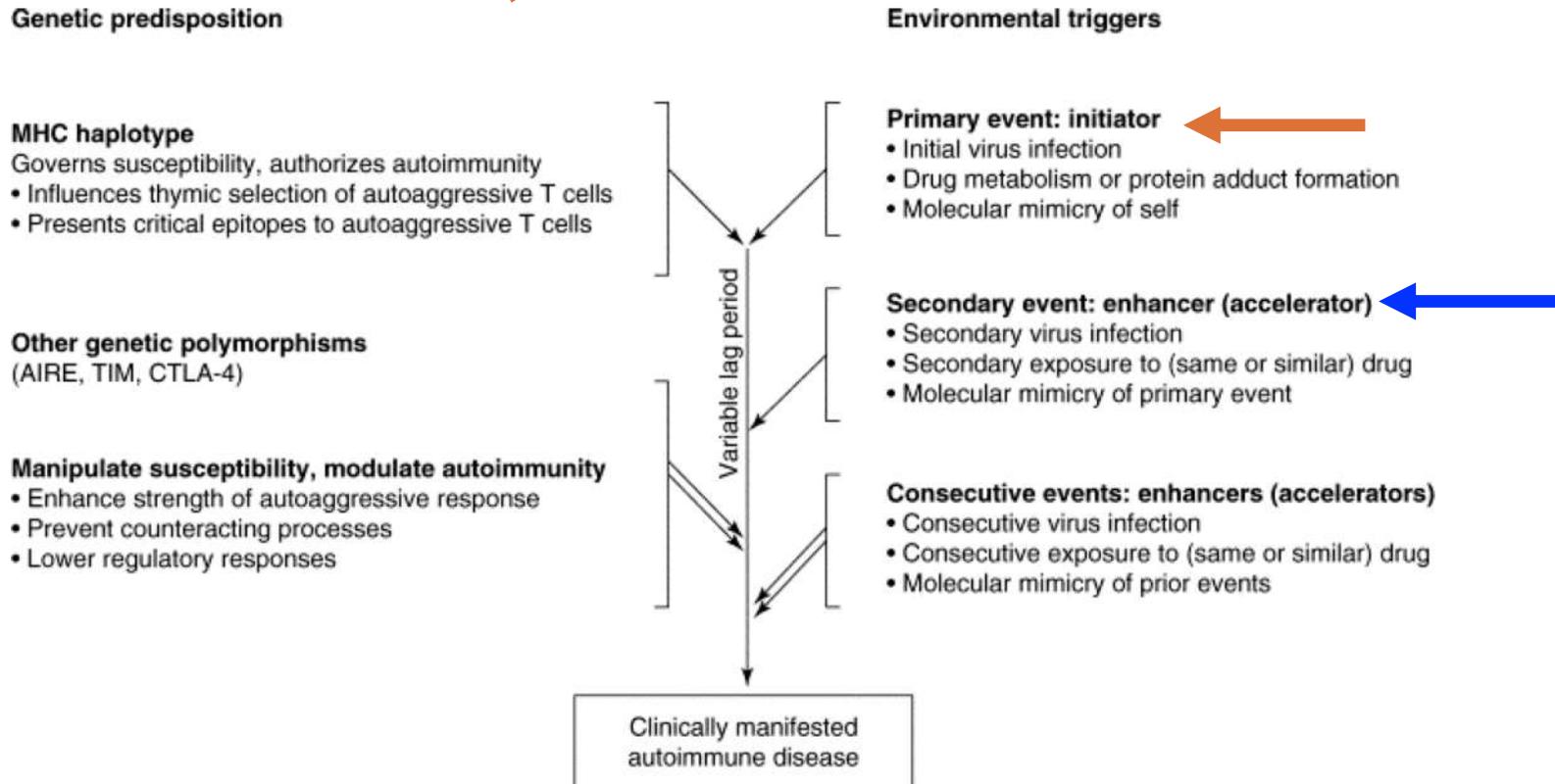
Malattia autoimmune

Predisposizione genetica ed esposoma concorrono allo sviluppo delle patologie autoimmuni



Esposoma: insieme di stimoli cui il corpo umano è esposto sin dall'origine della vita includendo fattori interni (ormoni, metabolismo, microbiota); fattori esterni (**agenti infettivi**, radiazioni, contaminanti chimici e antigeni alimentari) e fattori esterni generali (influenze socio-economiche e psicologiche)

Per l'insorgenza di una malattia autoimmune la predisposizione genetica non è sufficiente, sono necessari eventi scatenanti

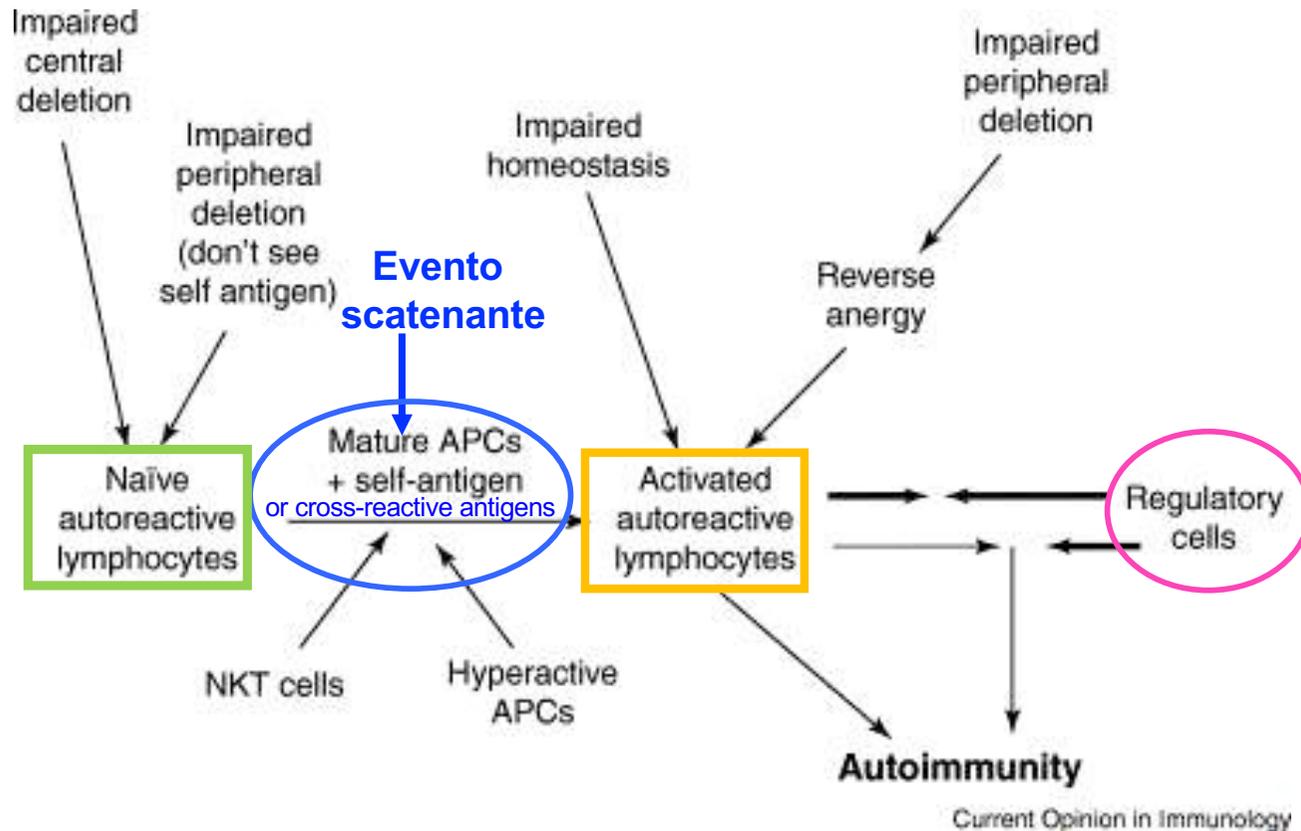


Current Opinion in Immunology

L'incidenza di alcune patologie autoimmuni è maggiore in certe aree geografiche indipendentemente dal gruppo etnico.

A combination of genetic predisposition and environmental factors triggers autoimmunity. Several factors including the major histocompatibility complex (MHC) haplotype and various other genetic polymorphisms can constitute the genetic predisposition to autoimmune disease; however, **the discordance found in homozygotic twins suggests that environmental factors act as triggers of autoimmunity in susceptible individuals.** It is probable that a complex **combination of several factors, occurring in sequence or in parallel,** might be necessary to result in clinically manifested autoimmune disease. Such a mechanism would explain why it has been extremely difficult in the past to characterize **the precise etiology** of autoimmunity and why no **single immunogen responsible for initiating disease** has been found.

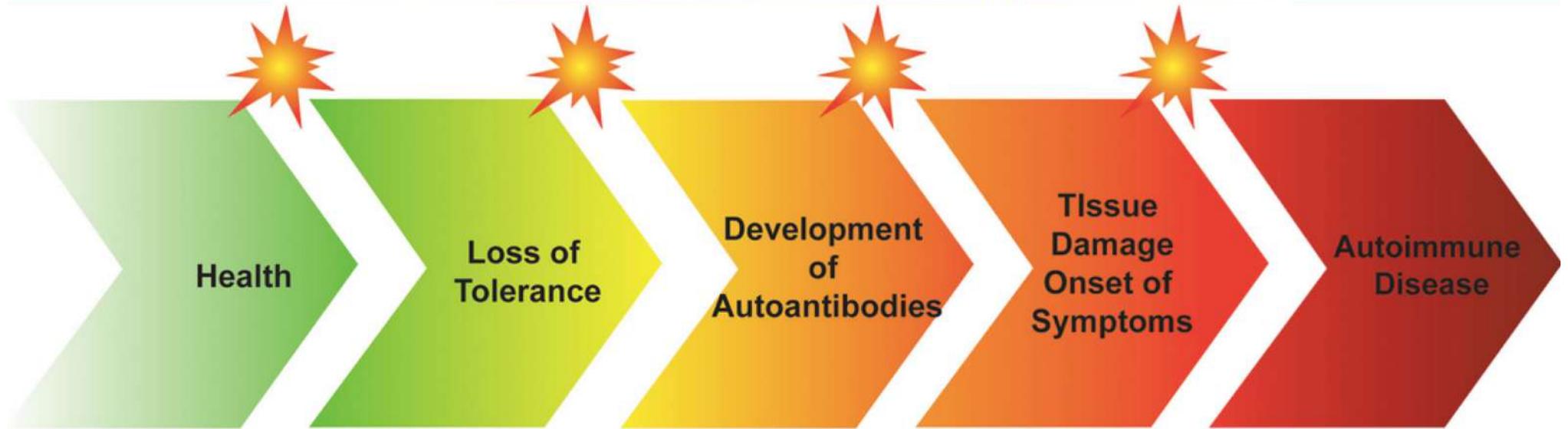
Fattori multipli contribuiscono a scatenare una patologia autoimmune



This figure outlines the pathways that promote autoimmunity mediated by self-reactive lymphocytes. A population of naive autoreactive lymphocytes may arise either from **defective central deletion or peripheral deletion**. In this case, the contribution of self-reactive cells from impaired peripheral deletion would arise when the self-molecule is not detectable in the secondary lymphoid organs on immature antigen-presenting cells (APCs). This situation may arise when T cells are ignorant or unaware of self-reactive antigens. However, this situation may also arise if there is a failure of self-antigen detection or presentation by APCs. A **defect in apoptosis** could also lead to the impairment of self-antigen cross-presentation and tolerance induction. In order for these naive autoreactive lymphocytes to be activated they must now **encounter a self-antigen or cross-reactive antigen in a stimulatory manner**.

Together with the inflammatory signals from mature APCs this may lead to autoimmune disease if there are sufficient numbers of self-reactive cells that are activated during this process. Other factors and cells that influence APC maturation and T-cell function, such as cytokines, will also be critical for promoting autoimmune responses and disease. Another pathway that leads to the accumulation of activated self-reactive lymphocytes is **impaired lymphocyte homeostasis**. Alterations in signals that mediate lymphocyte survival lead to altered homeostasis and progression to autoimmune disease. Enhanced cytokine signaling may promote these processes. Alternatively, models have predicted that the impaired peripheral deletion of self-reactive cells leads to a pool of anergic self-reactive cells. Events that **reverse energy** and promote T-cell activation will also contribute to a population of self-reactive T cells. Autoreactive T-cell activity is also counterbalanced by **regulatory T cells**. If there are insufficient numbers of functional regulatory cells present, autoimmunity arises.

Genetic Factors: Genetic Risk Variants & Epigenetic alterations



 **Environmental Factors:**
Injection, tissue injury,
diet, exercise, stress, chemicals

Nella maggior parte delle patologie autoimmuni non sono noti

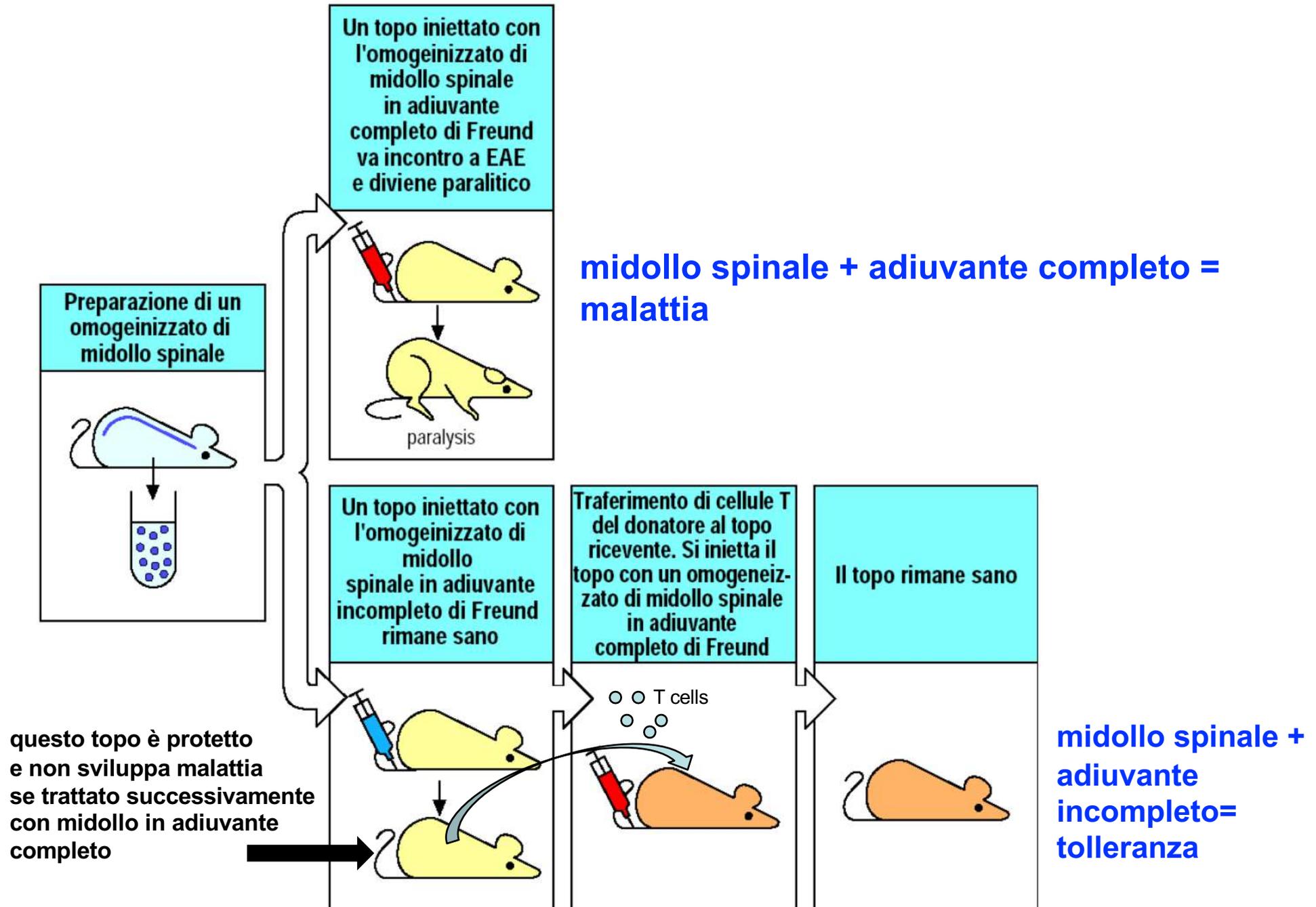
❖ gli agenti eziologici

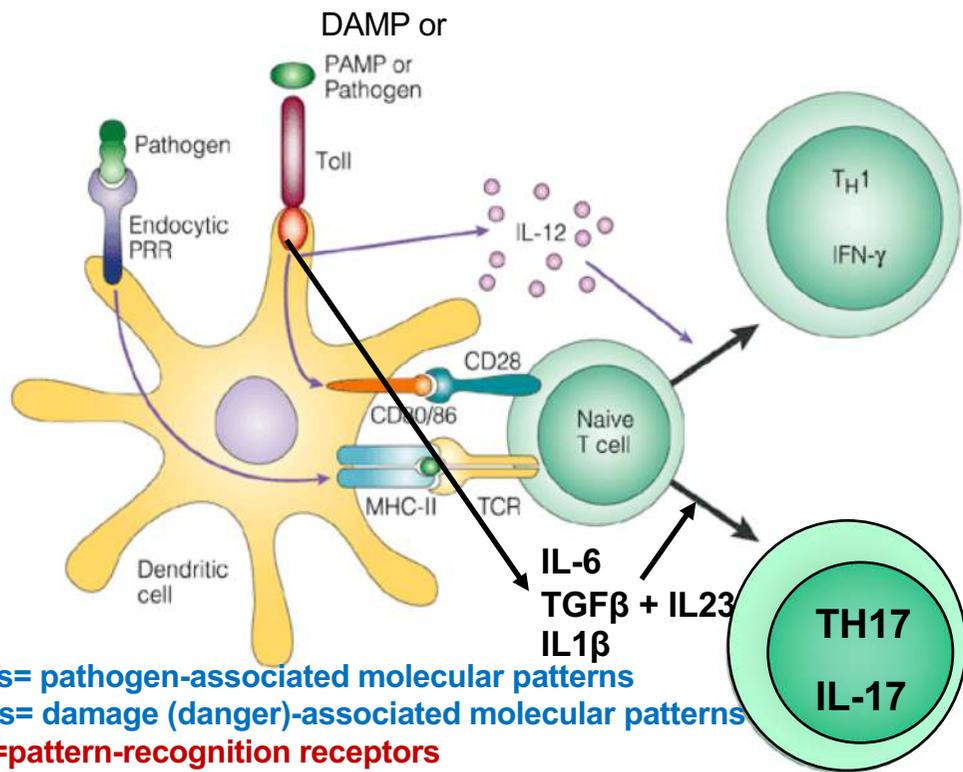
❖ gli immunogeni iniziatori

Infezioni associate a disordini autoimmuni

Infezione	Associazione HLA	Conseguenze
<i>Streptococcus pyogenes</i> (streptococco beta-emolitico di gruppo A)	?	Febbre reumatica (cardite, poliartrite)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	HLA-B27	Sindrome di Reiter (artrite reattiva)
<i>Shigella flexneri</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>	HLA-B27	Spondiloartropatie
<i>Borrelia burgdorferi</i>	HLA-DR2, DR4	Artrite cronica nella malattia di Lyme

I modelli sperimentali di induzione di autoimmunità evidenziano l'importanza degli adiuvanti batterici

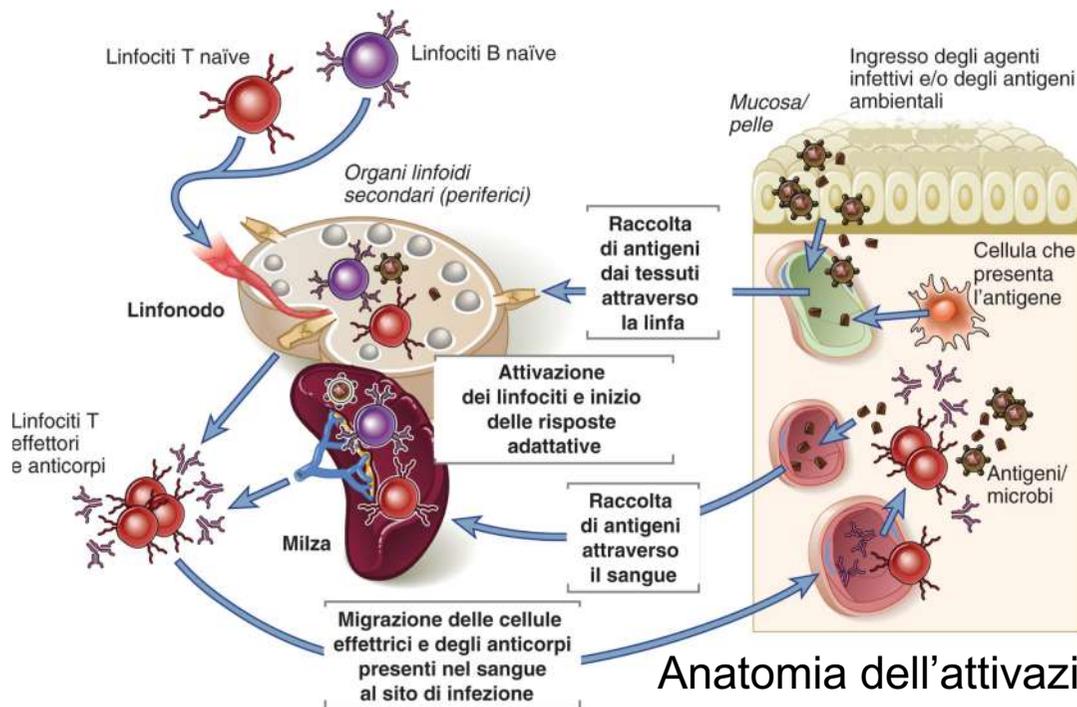
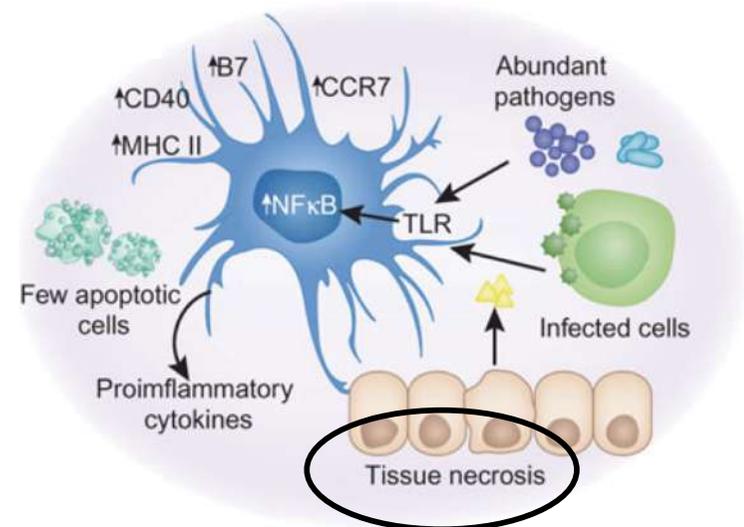




Attivazione delle cellule dell'immunità naturale e acquisita durante episodi infettivi e/o lesioni tissutali

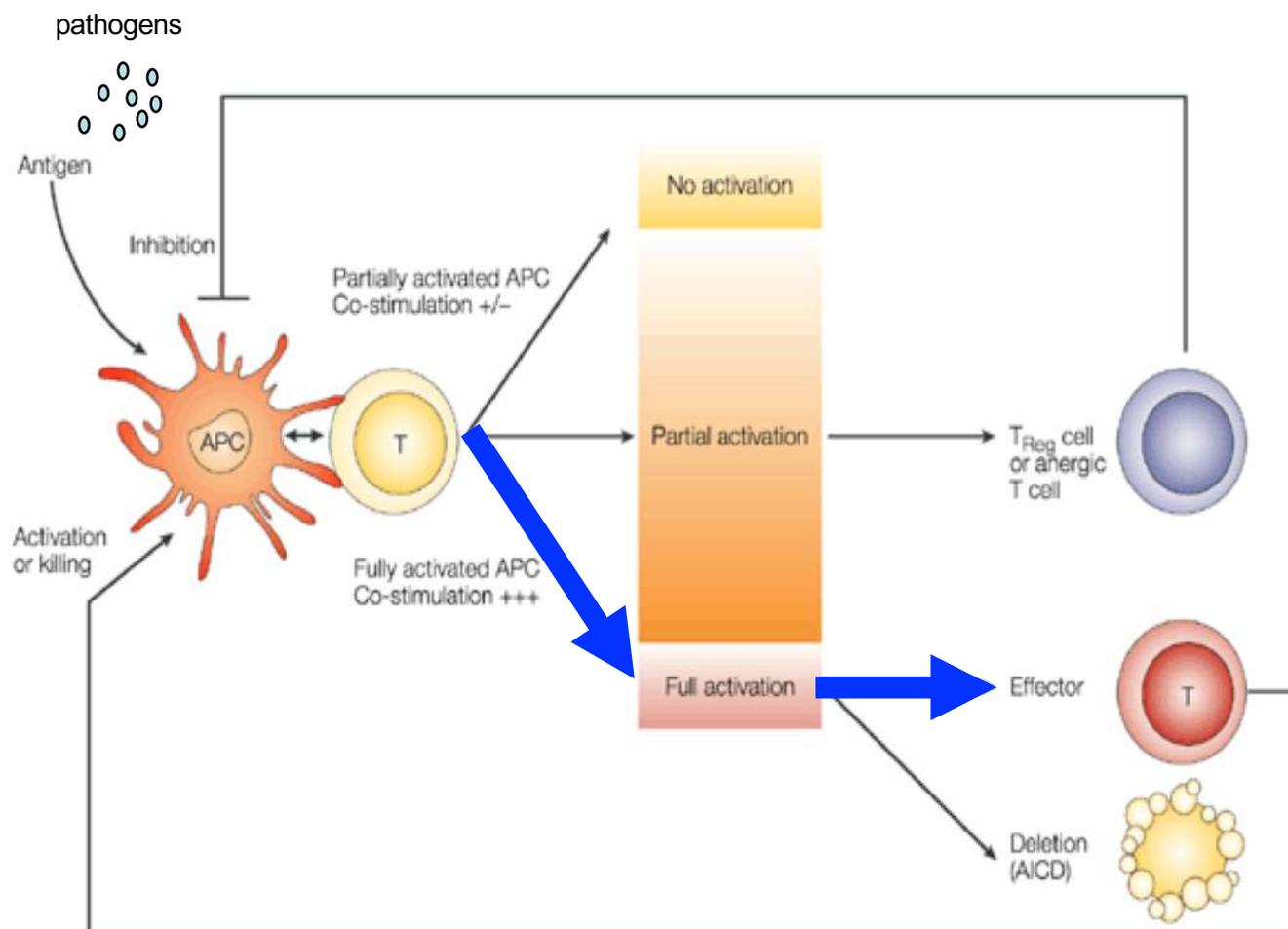
PAMPs= pathogen-associated molecular patterns
DAMPs= damage (danger)-associated molecular patterns
PRRs=pattern-recognition receptors

Maturazione delle APC



Anatomia dell'attivazione dei linfociti

Infezioni e/o infiammazione determinano una completa attivazione delle APC



Nelle APC professioniste e non, l'insulto (patogeno o altro) può indurre:

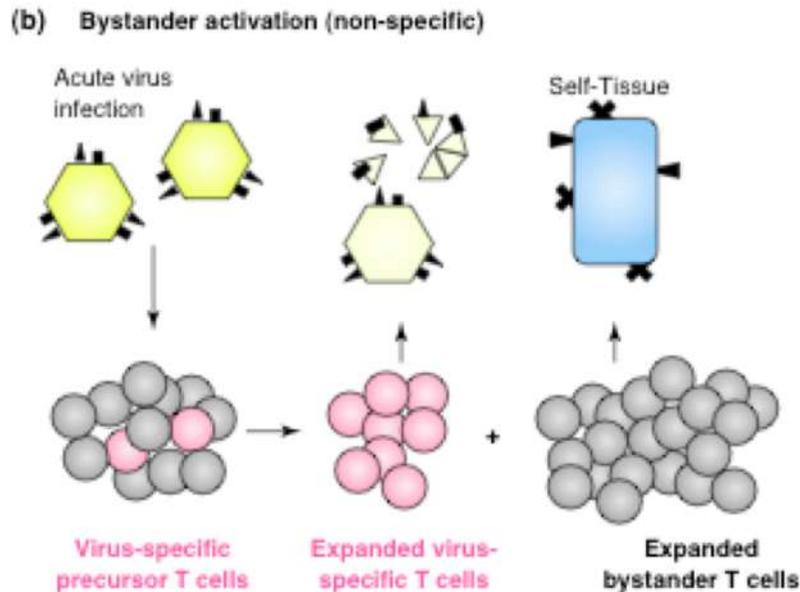
- potenziamento del macchinario per processare l'antigene
- aumento dell'espressione delle molecole MHC
- espressione delle molecole costimolatorie
- produzione di citochine e chemochine

Le infezioni microbiche e virali possono rompere la tolleranza al self:

- **Attivando il sistema immunitario innato (infiammazione) ed acquisito tramite un meccanismo non specifico verso l'antigene microbico (attivazione bystander)**
- **Attivando direttamente cellule cross-reattive che riconoscono antigeni microbici ed antigeni self che condividono omologia di sequenza e/o conformazionale (mimetismo molecolare)**
- **Infettando e danneggiando cellule ed organi con rilascio di autoantigeni (epitope spreading)**

Rottura della tolleranza al self: possibile meccanismo

ATTIVAZIONE “BYSTANDER” come risultato dell’infiammazione



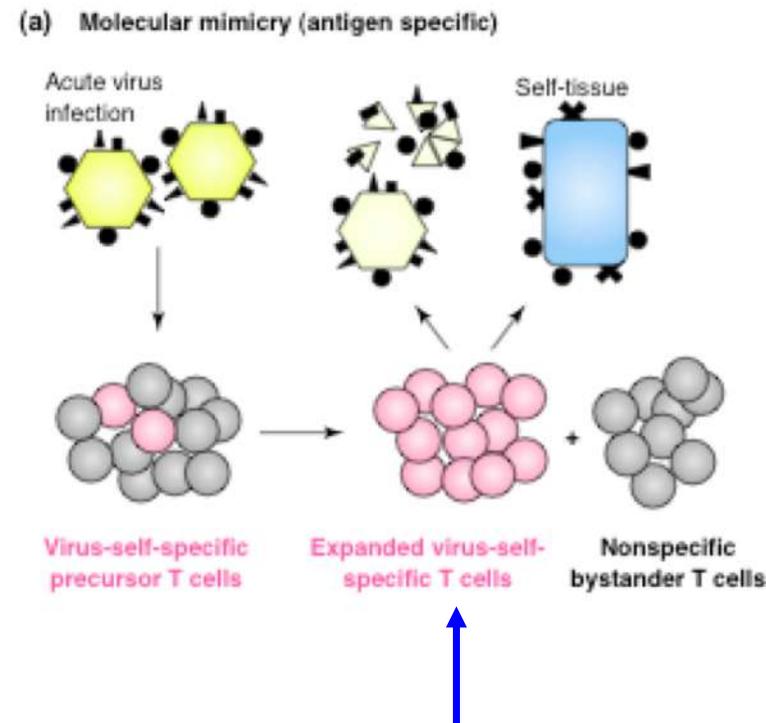
Meccanismo che attiva anche i linfociti che non sono specifici per gli antigeni del patogeno

- ❖ Reclutamento di leucociti ed attivazione delle APC (espressione di molecole costimolatorie e produzione di citochine)
- ❖ Attivazione di cellule autoreattive a bassa affinità
- ❖ Reversione di cellule anergiche

Microbial infections can cause **massive inflammatory responses** by the host that polyclonally activate “bystander T cells” in an antigen-non-specific manner. In this case, the sum of all non-specifically activated cells, rather than a few specific individual cells, causes the damage. **In addition, bystander activation potentiates the effect of other detrimental mechanisms, such as molecular mimicry and epitope spreading.**

Rottura della tolleranza al self: possibile meccanismo

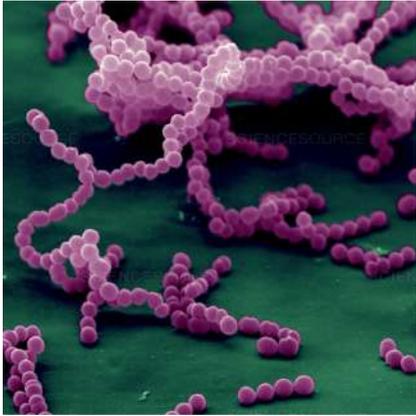
MIMETISMO MOLECOLARE (meccanismo antigene-specifico)



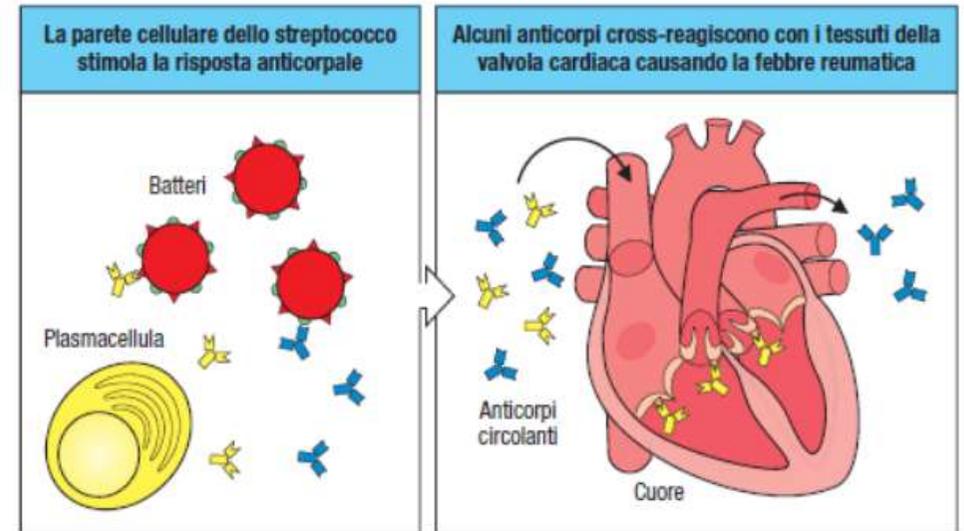
Linfociti T cross-reattivi che riconoscono un epitopo microbico che condivide omologia di sequenza e/o strutturale con un epitopo self

Molecular mimicry of self-components by infectious agents, such as viruses, activates virus- and self-specific T cells that attack both virus and host.

Mimetismo molecolare come meccanismo alla base dell'insorgenza di manifestazioni autoimmuni



Febbre reumatica acuta causata da *Streptococcus pyogenes*. Gli anticorpi diretti contro la parete cellulare streptococcica (proteina M) cross-reagiscono con antigeni self del tessuto cardiaco (miosina cardiaca, vimentina e laminina). La malattia può cronicizzarsi con danno alle valvole cardiache.



Artrite di Lyme (da *Borrelia burgdorferi*)
in soggetti geneticamente predisposti non trattati o refrattari al trattamento con antibiotici



Zecca
Vettore di
Borrelia burgdorferi

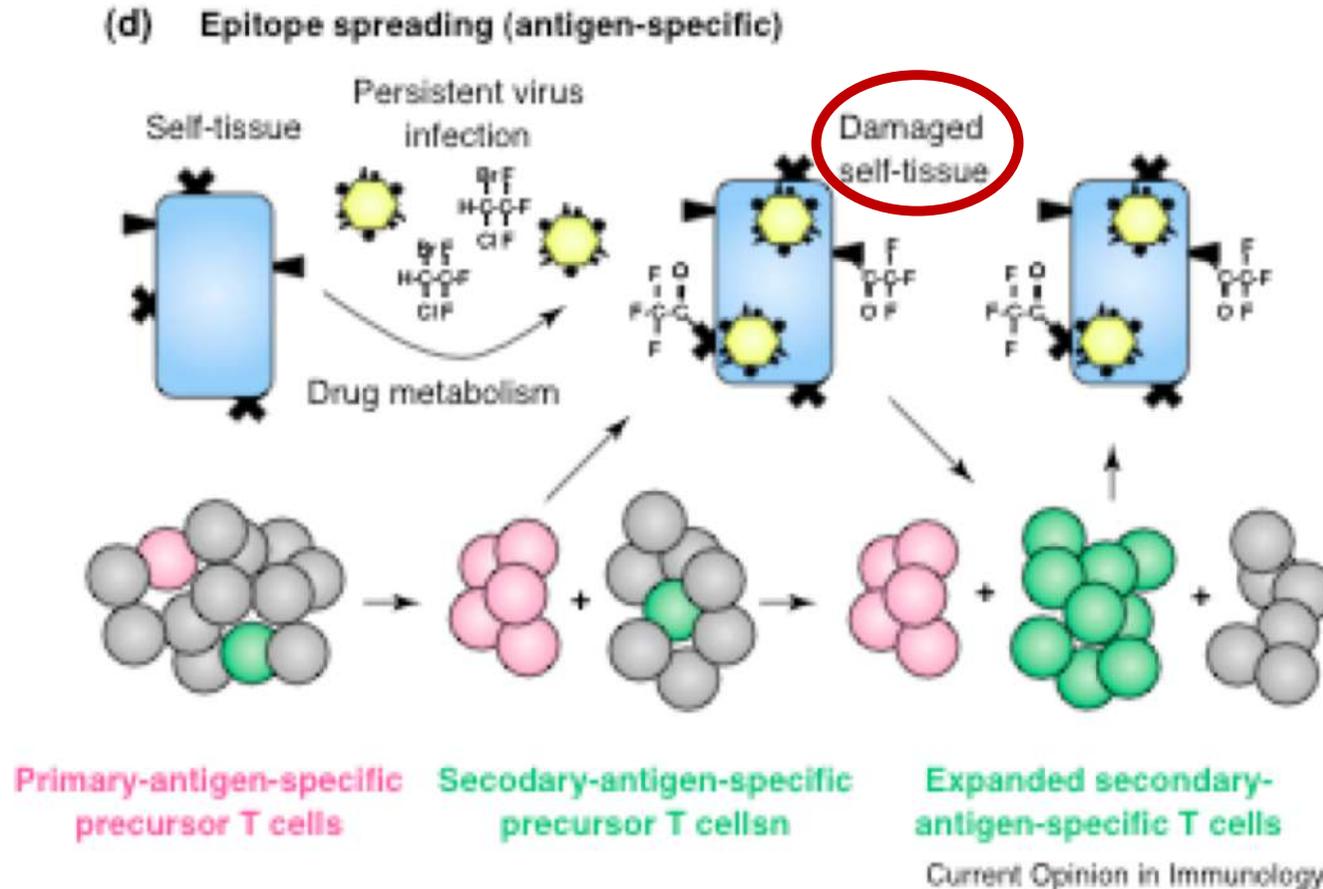
Malattie autoimmuni: presunti autoantigeni cross-reattivi con antigeni microbici (mimetismo molecolare)

Malattia	Allele HLA associato			Autoantigene	Antigene non self crossreattivo
	Specificita' Sierologica	Sottotipi Molecolari	Aminoacido		
Artrite Reumatoide	DR4	DRB1*0401 DRB1*0404	Arg71 Arg71	Collagene tipo II	
	DR1	DRB1*0101	Arg71	hsp 65	hsp 65 (<i>Mycobacterium bovis</i>)
Diabete di tipo I (IDDM)	DR4	DRB1*0402 DRB1*0405			
	DQw3	DQB1*0301/ DQA1*0302	non-Asp57 Arg52	GAD	P2-C (virus Coxsackie)
	DR3	DRB1*0301			
	DQw2	DQB1*0201/ DQA1*0501	non-Asp57 Arg52	Carbossipeptidasi	
Sclerosi Multipla	DR2 (DR15)	DRB1*1501 DRB1*1502		MBP	DNA polimerasi (virus Herpes simplex) (Epstein-Barr virus) Fosfomannomutasi (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
				PLP	Emoagglutinina (virus influenza)
Spondilite Anchilosante	B27	B*2705 B*2702 B*2704		?	?
Miastenia Grave	B8 DR3			Recettore nicotinico dell'acetilcolina	
Morbo Celiaco	DQw2	DQB1*0201 DQA1*0501		Gliadina	
	DR4				
Artrite di Lyme	DR4	DRB1*0401		LFA-1	Osp A (<i>Borrelia burgdorferi</i>)

GAD, glutammato decarbossilasi; PLP, proteina proteolipidica; MBP, proteina basica della mielina; LFA-1, leukocyte function-associated antigen-1;

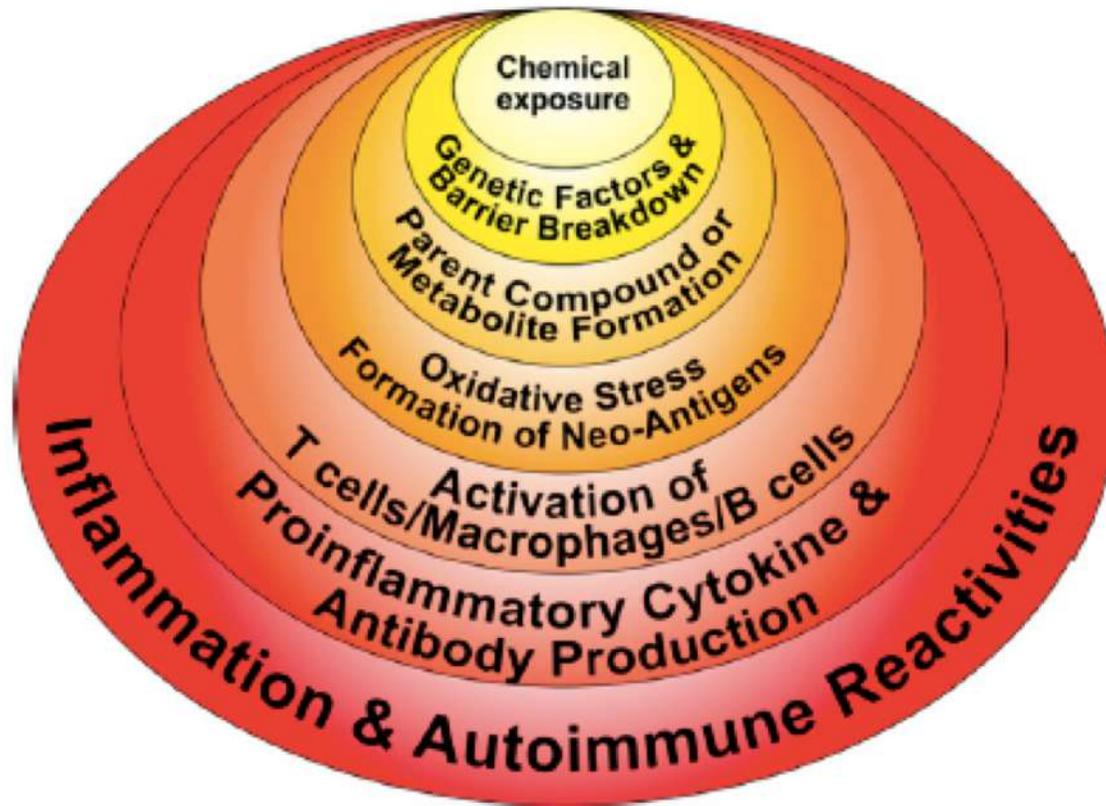
Rottura della tolleranza al self: possibile meccanismo

Il fenomeno dell'EPITOPE SPREADING



Epitope spreading can occur as a result of self-tissue damage caused **by microbial infection or direct drug toxicity**. The autoaggressive immune response is targeted to a secondary self-antigen that is exposed after a target cell has been damaged by inflammation, virus infection, some drugs or a direct antigen-specific attack.

Potenziati meccanismi molecolari implicati nella reattività al self indotta da agenti chimici

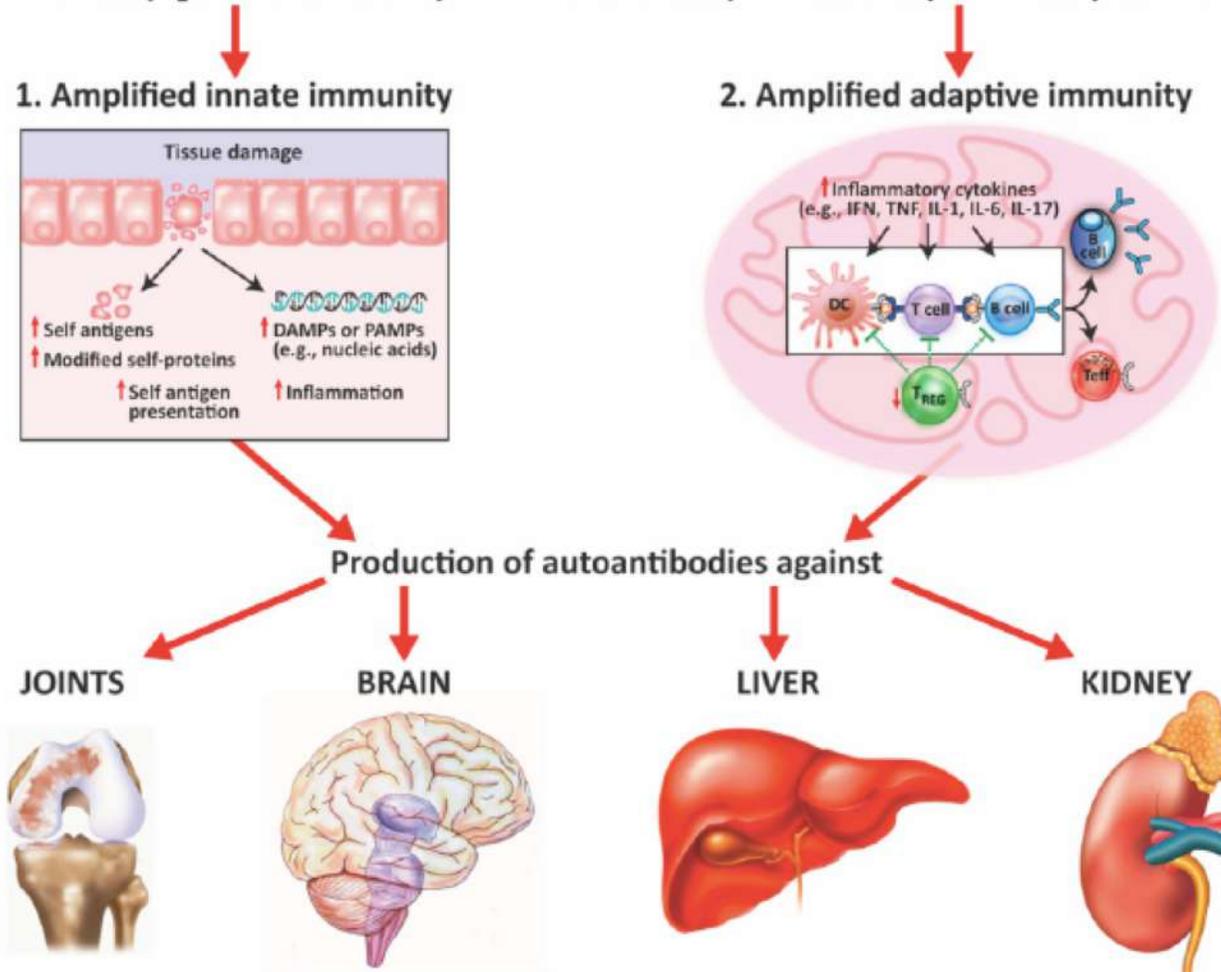


ESEMPI:

- Attivazione policlonale di linfociti B e produzione di ANA (Anticorpi Anti-Nucleo) in topi suscettibili trattati con **cloruro di mercurio**
- La sclerodermia può manifestarsi in soggetti esposti a **polveri di silice (SiO₂), solventi organici, metalli pesanti (mercurio e oro)** o dopo trattamento con specifici **farmaci**.

Autoimmunità indotta da xenobiotici

Solvents, pesticides, herbicides, metals, silica, smoke



Autoimmune Diseases

How xenobiotics can induce autoimmunity.

1. Amplified innate immunity. Tissue damage caused by xenobiotics can lead to the presence of cellular components and other damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs) or pathogen-associated molecular pattern molecules (PAMPs). It can also lead to the release of self- and modified self-antigens, the presentation of these self-antigens to nontolerant lymphocytes, and the induction of inflammation.

2. Amplified adaptive immunity. The effects already described lead to the engagement of toll-like receptors (TLRs) and other innate sensors, the production of proinflammatory cytokines, a decrease in Treg populations, an increase in autoreactive T- and B-cell populations, and the production of autoantibodies against various self-tissues, which can contribute to autoimmune diseases.



Esempi di modificazioni degli aminoacidi

Aminoacido

Modificazione post-traduzionale (PTM)

Arginina	Citrullinazione/metilazione
Asparagina	Deaminazione/N-glicosilazione/isomerizzazione
Glutammina	Deaminazione
Acido aspartico	Isomerizzazione
Acido glutammico	Metilazione
Istidina	Metilazione
Lisina	Idrossilazione (seguita da O-glicosilazione)
Prolina	Idrossilazione
Serina e treonina	Fosforilazione/ O-glicosilazione

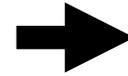
modificazioni post-traduzionali
di una proteina self

Glicosilazione

citrullinazione

deaminazione

altro



Effetto negativo o positivo
sulla processazione degli
antigeni self

ESEMPI

Effetto positivo:

-la proteina basica della mielina (MBP) in forma citrullinata è tagliata più facilmente dalla catepsina D

Effetto negativo:

-la N-glicosilazione della nucleoproteina del virus dell'influenza previene il rilascio di epitopi per linfociti T CD8+ citotossici

modificazioni post-traduzionali
di una proteina self:

fosforilazione
glicosilazione
deaminazione
citrullinazione

effetto

variazione dell'affinità
degli antigeni self per
il **TCR** o per l'**MHC**

Variazione dell'affinità per il TCR

-In modelli animali di artrite indotta da collagene (CIA), la forma glicosilata del collagene di tipo II è più efficace nell'indurre la malattia.

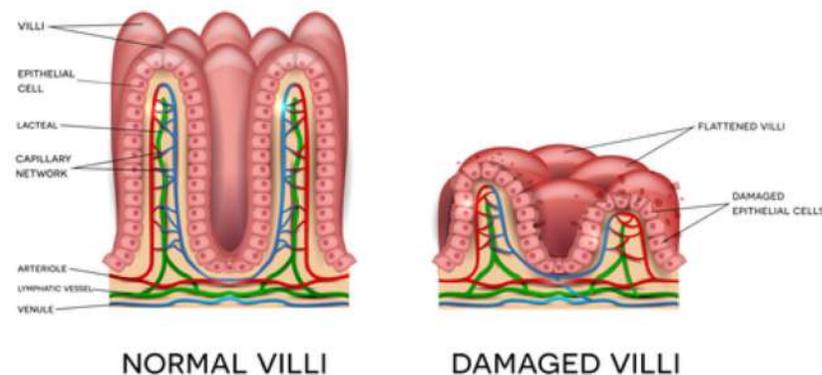
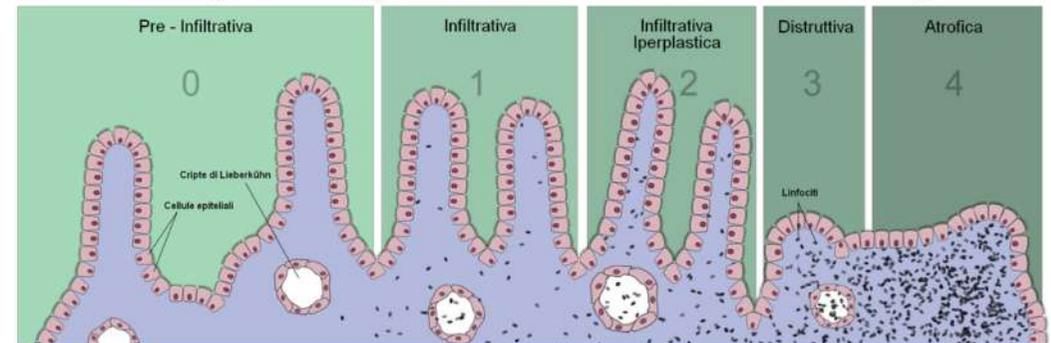
Variazione dell'affinità per l'MHC

-Nel **morbo celiaco**, gli individui geneticamente predisposti (HLA-DQ8 e DQ2 positivi + altre 39 regioni geniche non-HLA) sviluppano risposte linfocitarie T, DQ8 e DQ2-ristrette e specifiche per peptidi deaminati del glutine.

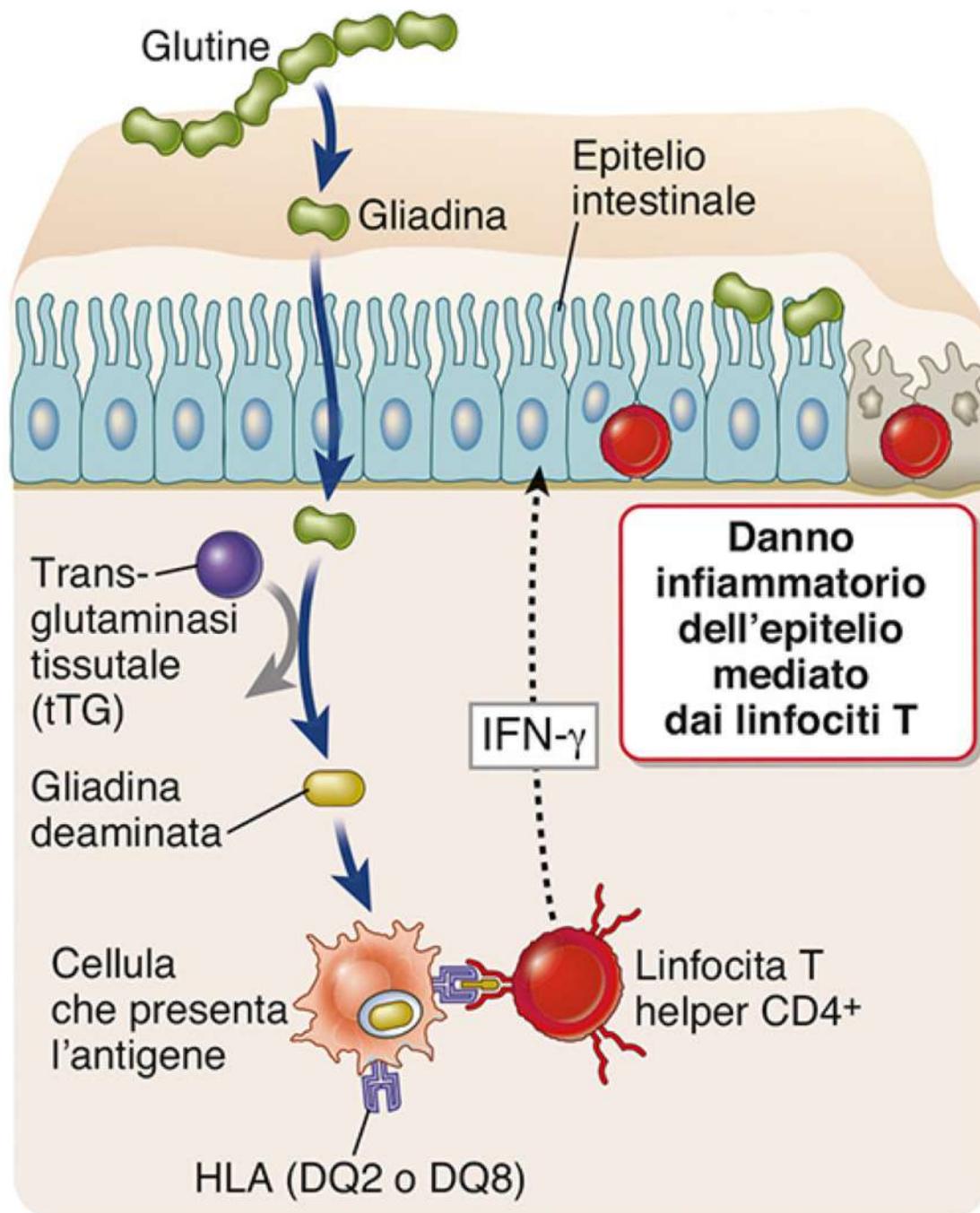
La **transglutaminasi tissutale** deamina le glutammine (conversione in acido glutammico) contenute nelle proteine del glutine aumentandone l'antigenicità. Si creano peptidi con un motivo di binding ottimale per il DQ2 e DQ8.

Morbo celiaco

Immunopatologia della Mucosa del Digiuno



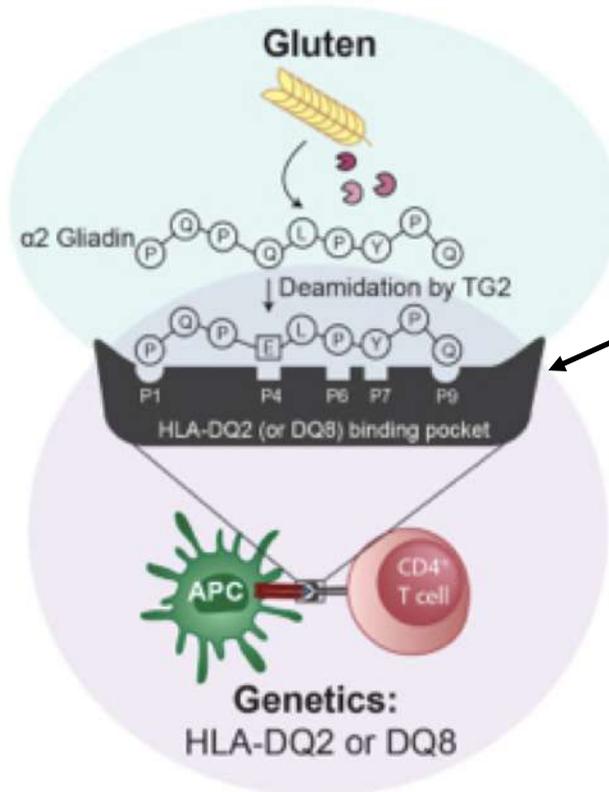
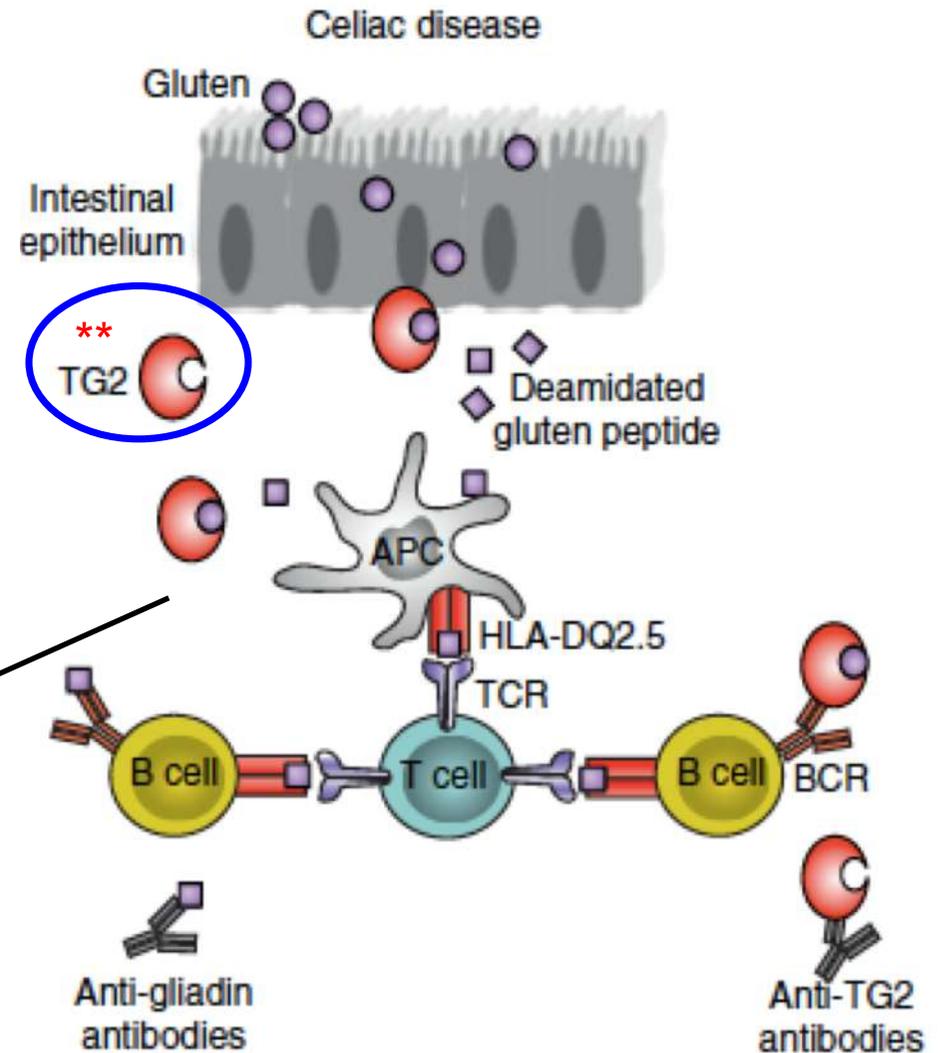
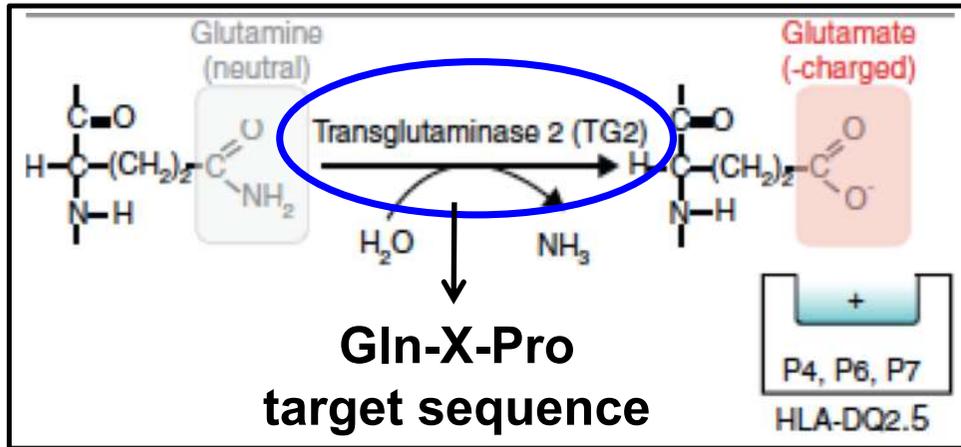
Modello patogenetico del morbo celiaco



Modello patogenetico della malattia celiaca. La gliadina viene convertita in un peptide che viene presentato dalle cellule dendritiche della lamina propria ai linfociti T CD4+. Le citochine prodotte dai linfociti T danneggiano l'epitelio intestinale. HLA (Human Leukocyte Antigen), antigene leucocitario umano; IFN- γ , interferone- γ .

Ruolo della Transglutaminasi tissutale nel morbo celiaco

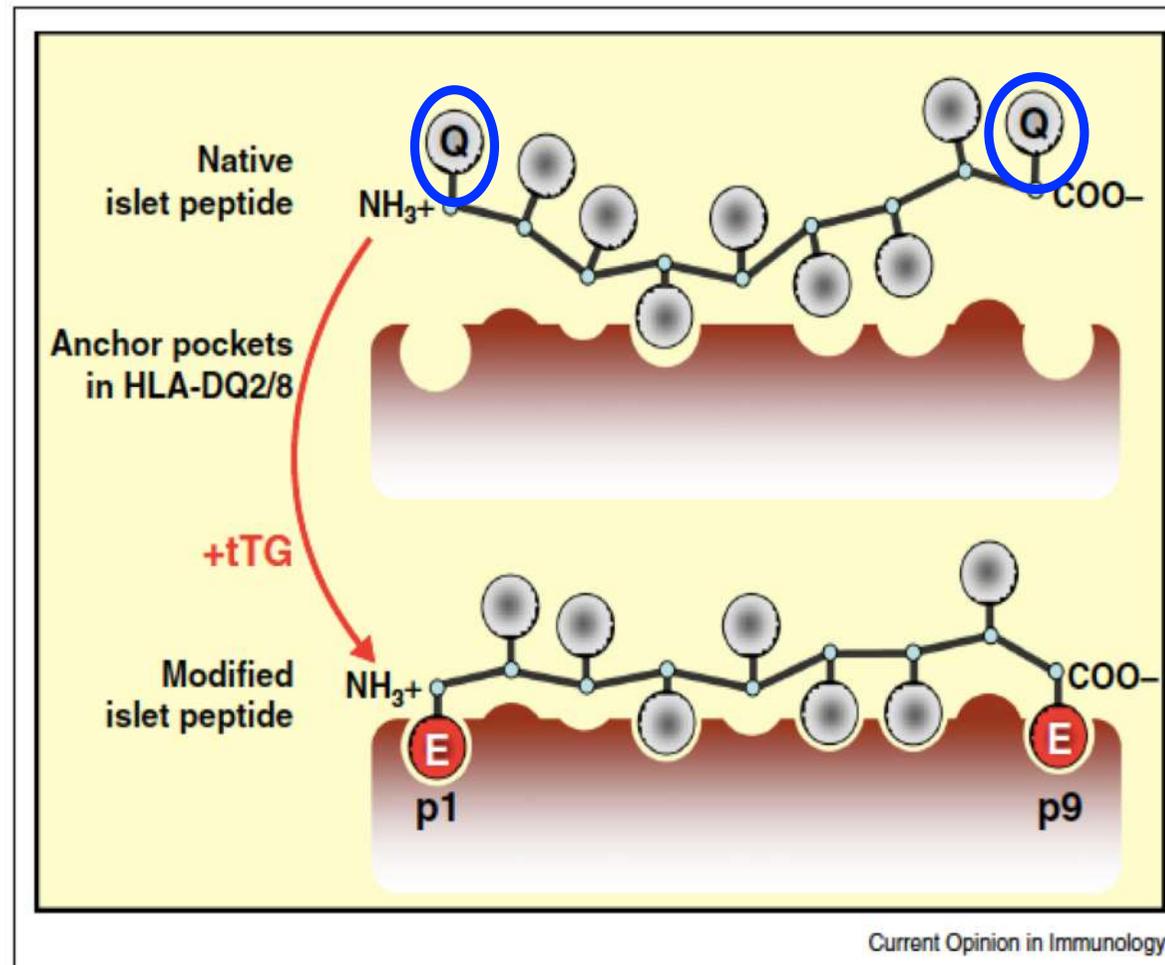
Il glutine contenuto in numerosi cereali è ricco di glutammine



Diabete di tipo 1 (T1D): modificazioni post-traduzionali di antigeni self espressi dalle cellule beta-pancreatiche

Autoantigeni sottoposti a modificazioni post-traduzionali:
-proinsulina
-cromogranina A
-IA2 (islet antigen 2)

La Transglutaminasi tissutale è espressa ad alti livelli nelle isole pancreatiche



The key fitting the lock: deamidation of islet peptides promotes their binding to disease-predisposing HLA class II molecules. Peptide binding to HLA-DQ molecules involves anchor pockets 1, 4, 6, 7 and 9 of the peptide. Amino acids at position 1 and 9 of a binding peptide are crucial in defining peptide binding affinity to HLA-DQ8, whereas amino acids on positions 2, 3, 5 and 8 of the peptide epitope are engaged in recognition by T cell receptors (TCRs) (Top). Active tissue transglutaminase (tTG) can modify glutamines (Q) on positions p1 and p9 of a binding peptide into glutamic acid (E), introducing a more favorable charge to the anchor pockets 1 and 9 (bottom), thereby strongly enhancing the binding affinity of this peptide to HLA-DQ8.

Modificazioni dell'arginina

Metilazione

Nel lupus eritematoso sistemico, autoanticorpi anti-snRNPs riconoscono due proteine del complesso (Sm-D1 e Sm-D2) dopo **metilazione** delle Arg.

Deiminazione (citrullinazione)

ad opera delle Peptidil-Arginina Deiminasi

(PAD* enzimi Ca⁺⁺ -dipendenti)
(la Arg è convertita a citrullina con perdita della carica positiva)

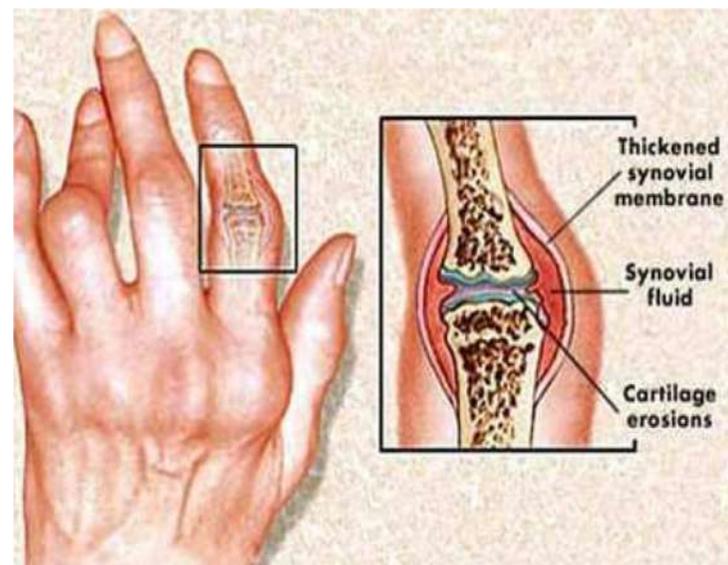
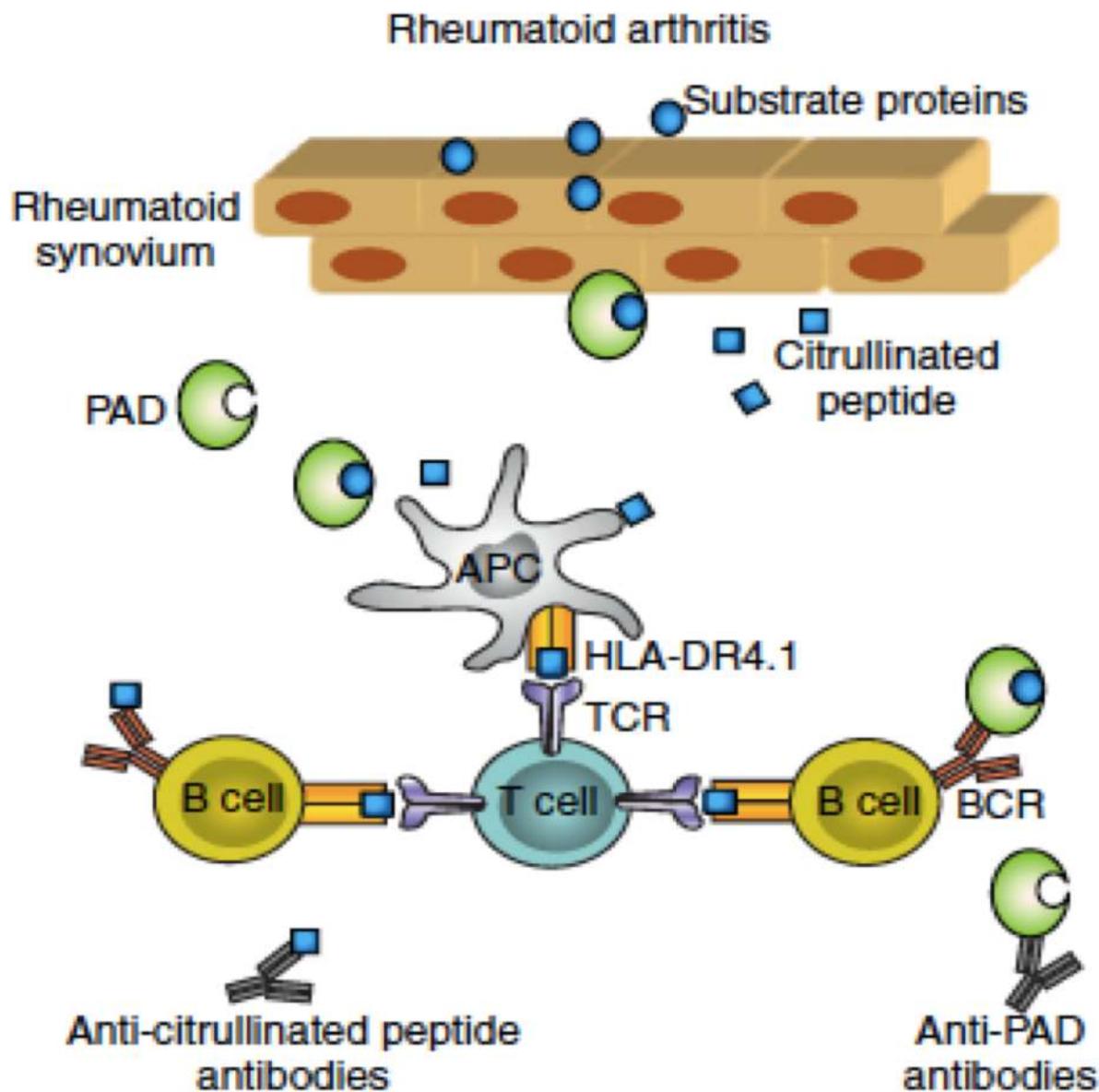
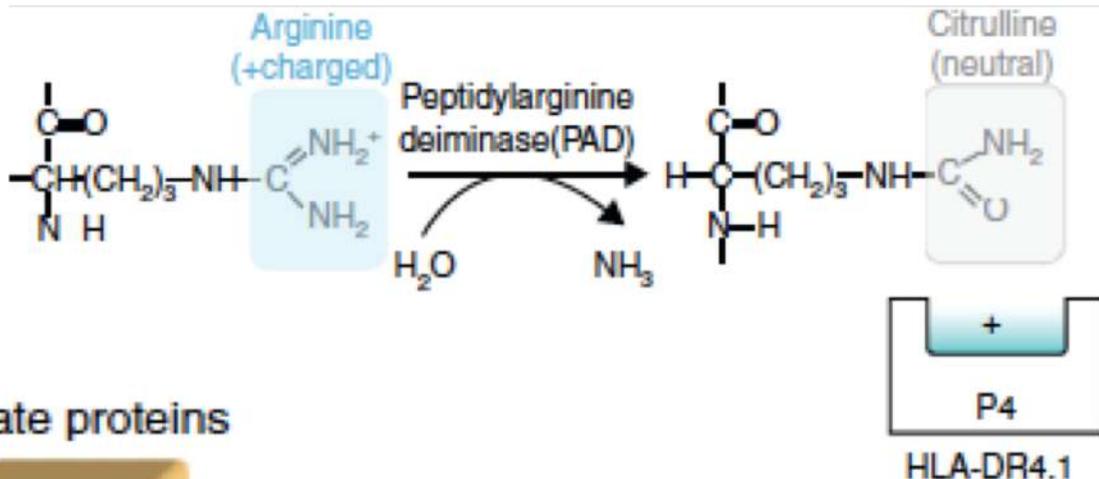
*polimorfismi di PAD4 associano con l'AR

Nella Artrite Reumatoide (AR), antigeni sinoviali quali vimentina, fibrina e filaggrina possono essere **citrullinati** e formare neo-epitopi, target di autoanticorpi e risposte mediate dai linfociti T (esempio: anti-vimentina).

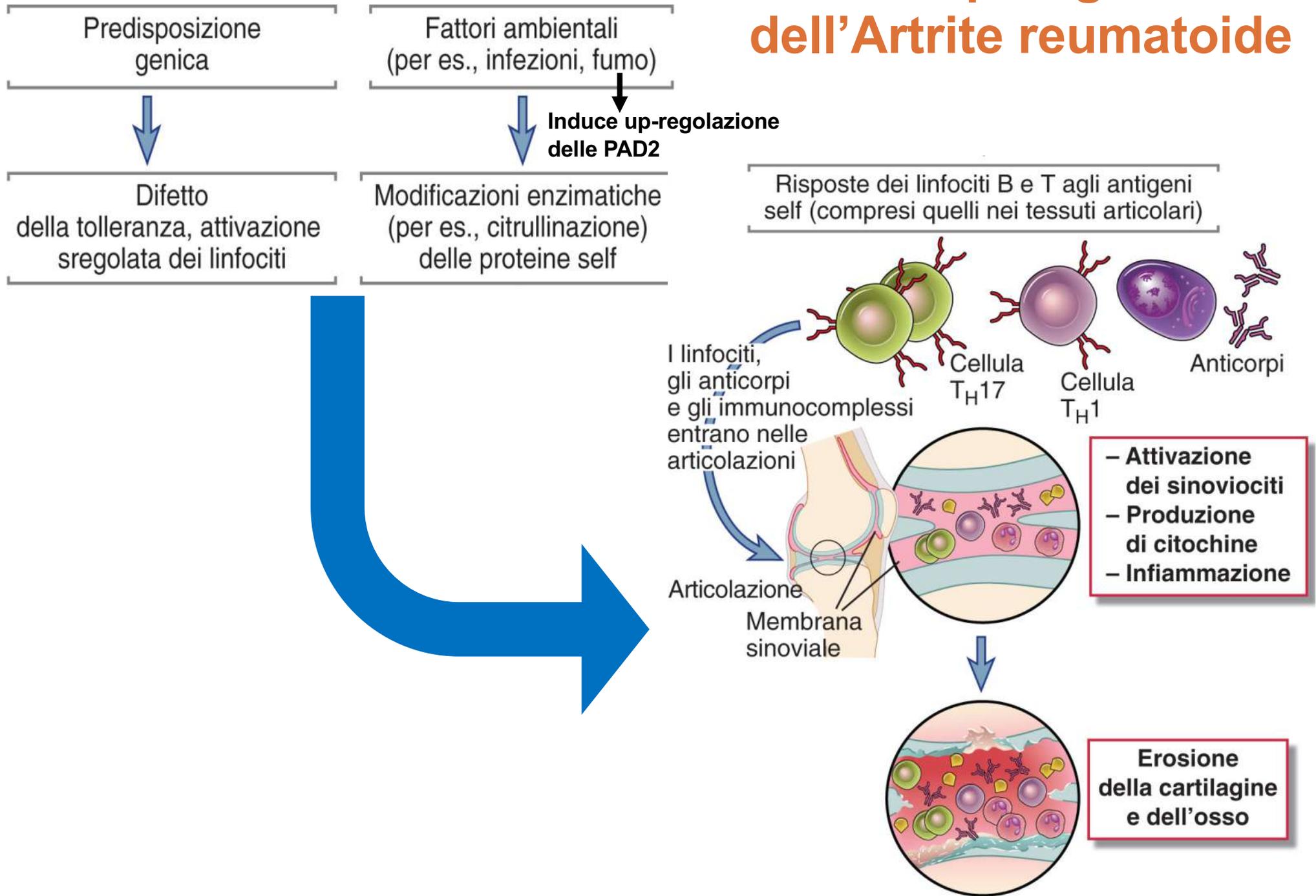
Test diagnostico sierologico: ricerca di anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA) usando un peptide ciclico citrullinato. La positività al test insieme ad altri dati clinici è usata per diagnosticare la RA.

In pazienti con Sclerosi Multipla, sono documentate risposte cellulari ed umorali contro la **MBP citrullinata**. In modelli animali, una maggiore attività PAD e citrullinazione delle proteine mieliniche correlano con l'encefalomielite. In casi di SM fulminante quasi tutte le Arg della MBP sono citrullinate.

Peptidi citrullinati nella Artrite Reumatoide



Modello patogenetico dell'Artrite reumatoide

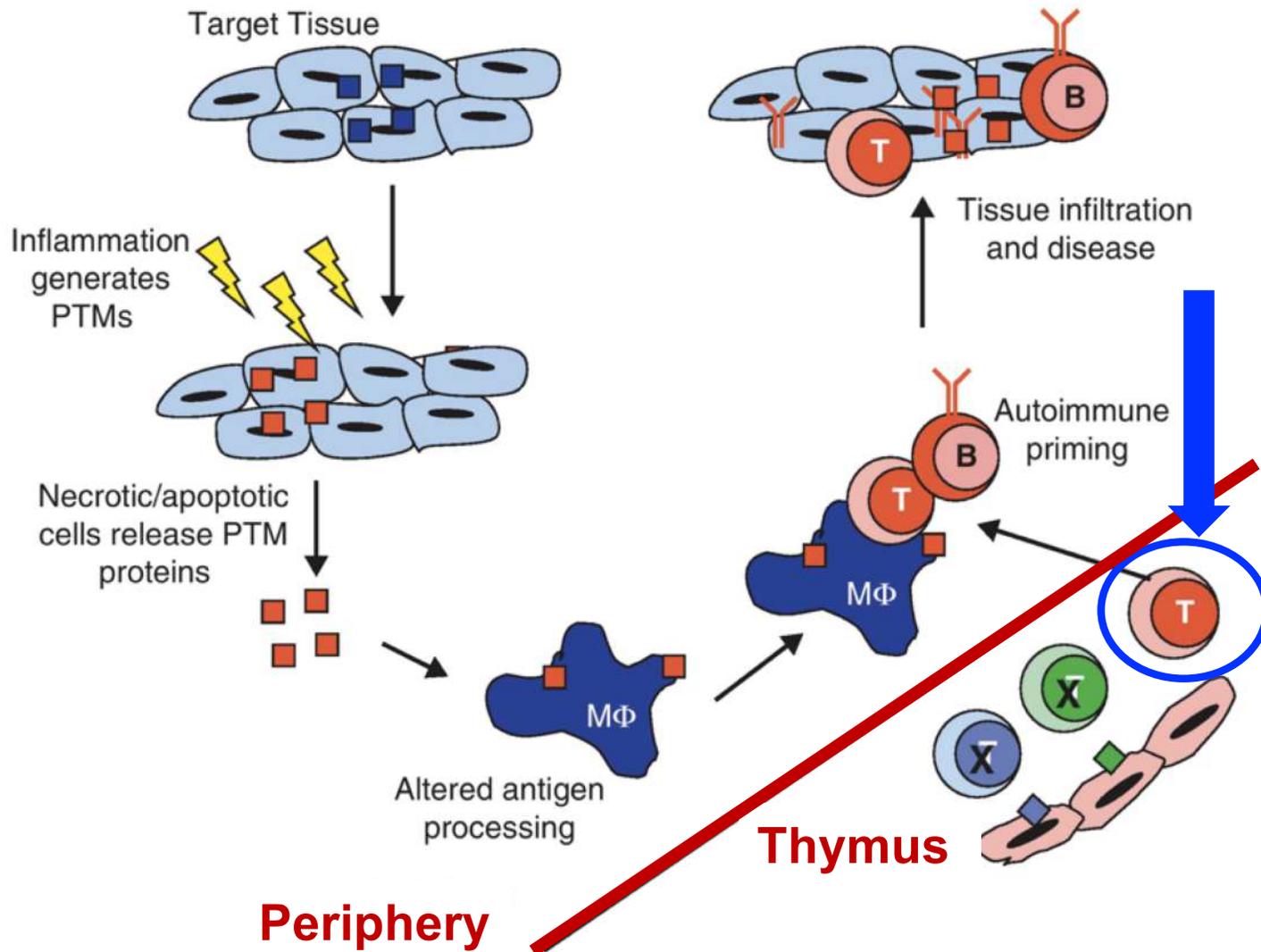


Autoimmune diseases in which post-translationally modified autoantigens have been identified

Disease	Autoantigen	Modifications
Multiple sclerosis/EAE	α B-crystallin MBP MOG	Phosphorylation Citrullination, acetylation Malondialdehyde
Collagen-induced arthritis	Type II collagen	Glycosylation, hydroxylation
Rheumatoid arthritis	Filaggrin Fibrin Vimentin Collagen α -Enolase	Citrullination, carbamylation Citrullination Citrullination Citrullination Citrullination
Juvenile idiopathic arthritis	DEK	Acetylation
Systemic lupus erythematosus	Multiple snRNP D, H2B U1-70K La/SSB SmD1, SmD2 Self-proteins	Phosphorylation Deamidation Caspase cleavage Phosphorylation Phosphorylation, methylation Lipid peroxidation
Type 1 diabetes	Insulin chain A / chromogranin A	Oxidation
Psoriasis	Pso27	Endoprotease cleavage
Goodpasture's disease	Collage IV	Sulfilimine bond
Celiac disease	Transglutaminase	Deamidation
Atherosclerosis	LDL	Peroxidation
Antiphospholipid syndrome	β 2 glycoprotein 1	Oxidation

PTM proteins and potential diagnostic tools

Neoantigenesis: post-translationally modified proteins initiate autoimmune responses



Post-translational modifications can occur in self-proteins during cellular stress, such as inflammation, aging, or apoptosis. These PTM self-proteins are then released from necrotic or apoptotic cells, where they are phagocytosed by antigen presenting cells (APC). Once inside the APC, the presence of these modifications can alter how proteases cleave the self-antigen, **thereby generating new epitopes**. These modified peptides are then presented in the context of MHC class II molecules to T and B cells that have escaped the thymus or bone marrow during **negative selection because the modified peptide is not present in those organs**. Finally, autoreactive T cells and B cells infiltrate host tissue and induce autoimmune pathology

Approcci terapeutici alle patologie autoimmuni

Bersaglio del trattamento

Mediatori dell'inflammatione

Strategia

Blocco del TNF alfa con recettore solubile o anticorpo antagonista anti-TNF alfa (farmaci=etanercept e infliximab)

Molecole costimolatrici

Blocco di B7 (CTLA4-Ig) (farmaco= abatacept)
Blocco di CD40L (anti-CD40L)

Fattori di crescita

Blocco di BAFF (recettore solubile o anticorpo antagonista)
(farmaco=belimumab)

Molecole di adesione

Blocco di VLA4 (integrina $\alpha4\beta_1$) con anticorpi monoclonali
(farmaco=natalizumab)

Secrezione di autoanticorpi

Deplezione di cellule B (con anti-CD20)(farmaco=rituximab)

Linfociti T regolatori

Induzione di cloni Treg specifici mediante
somministrazione orale o nasale degli autoantigeni

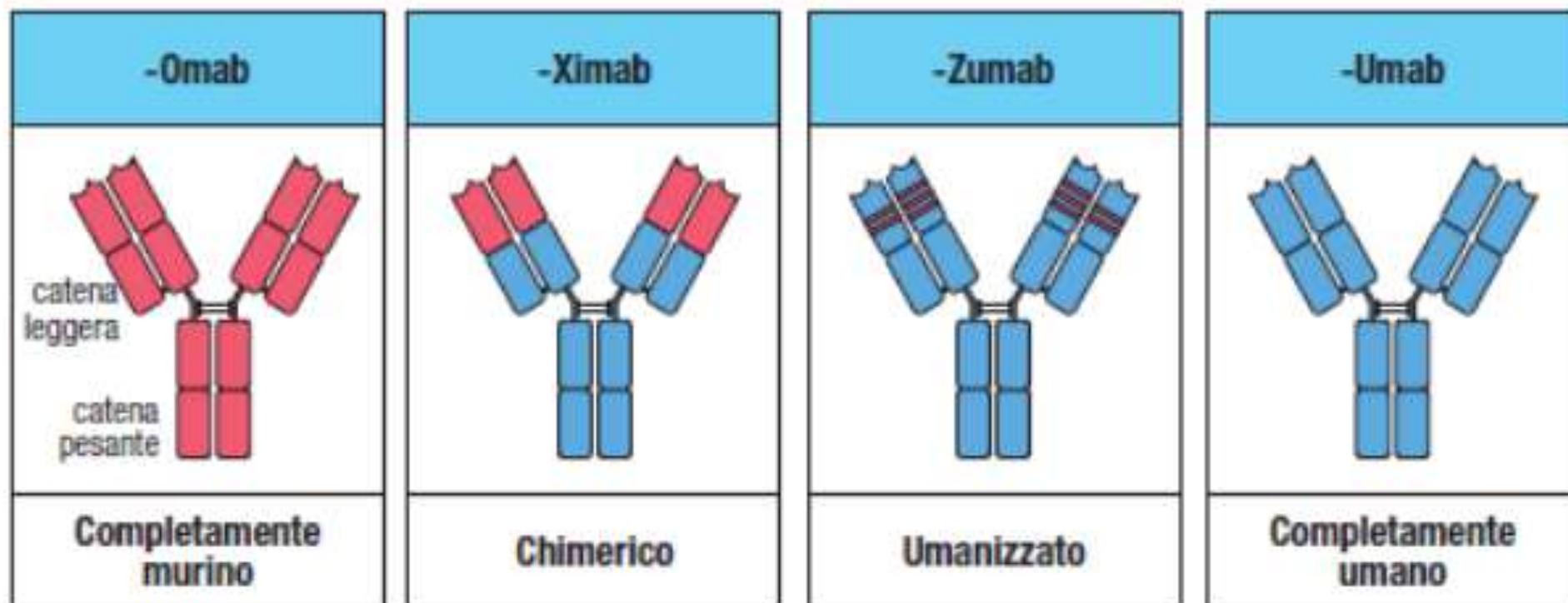
Promuovere la clearance degli
autoantigeni

Rimozione di immunocomplessi
DNAsi per degradare la cromatina nel LES

Polarizzazione citochinica

Trattamento con citochine
Tollerizzazione orale per indurre deviazione citochinica

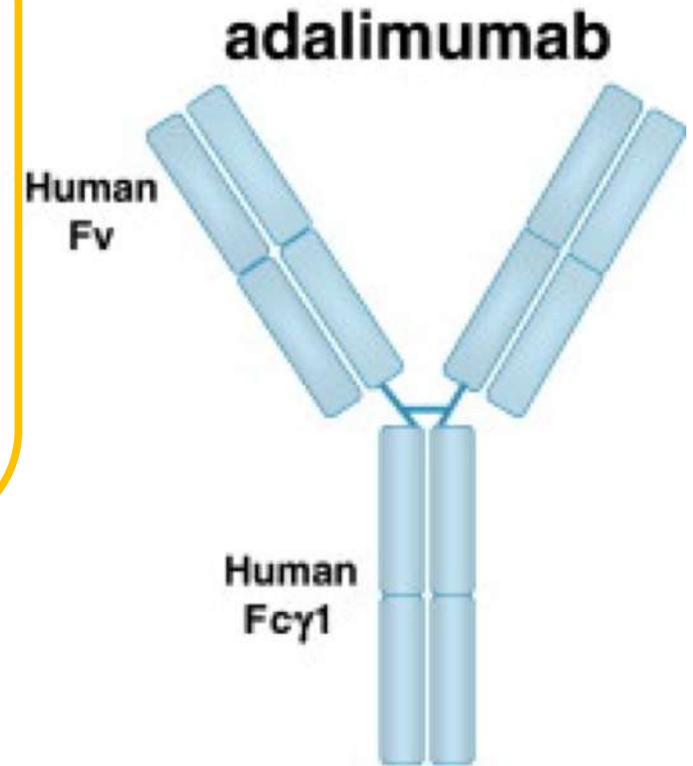
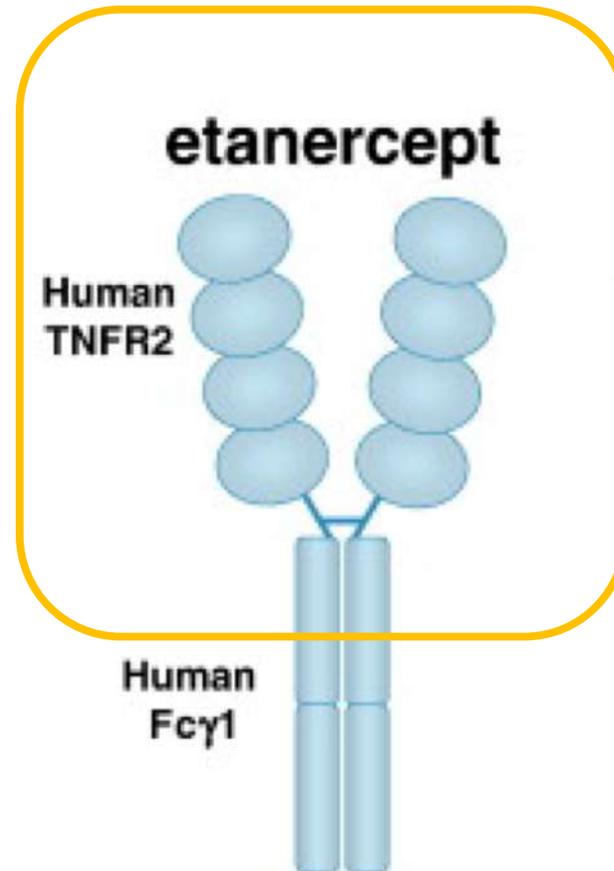
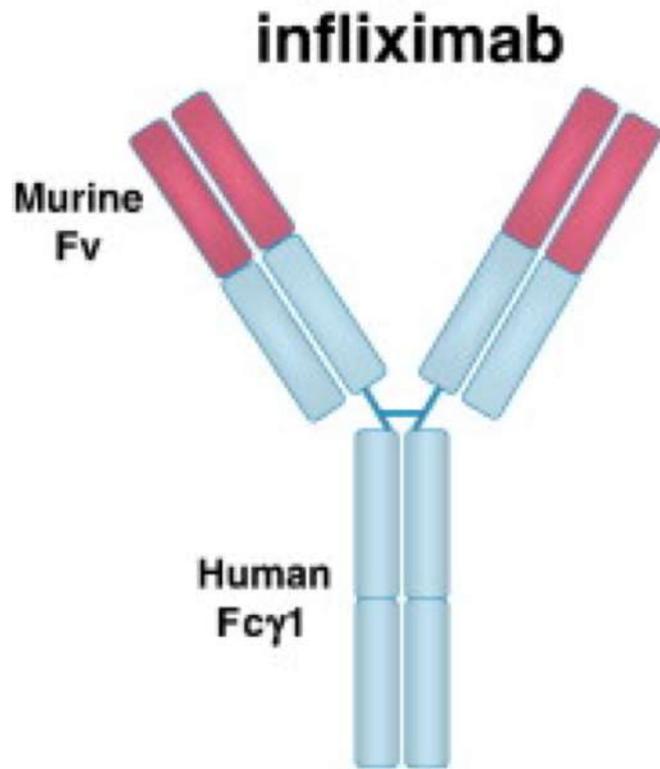
Caratteristiche strutturali degli anticorpi monoclonali (biologici)



Gli anticorpi monoclonali usati per curare le malattie umane possono essere ingegnerizzati in modo da diminuire l'immunogenicità pur mantenendo la loro specificità antigenica

Antagonisti del TNF alfa

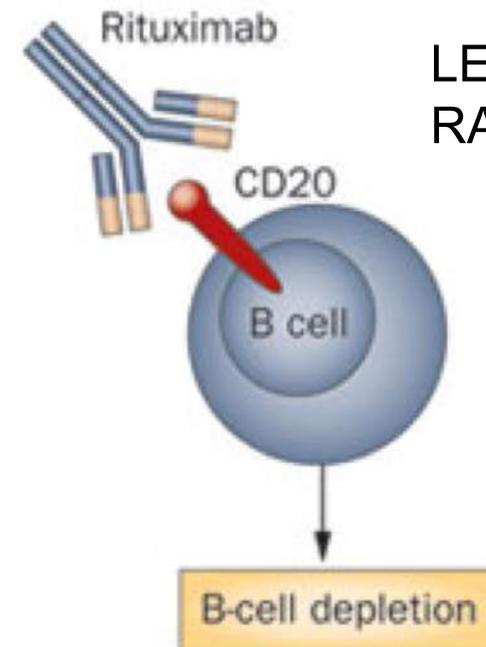
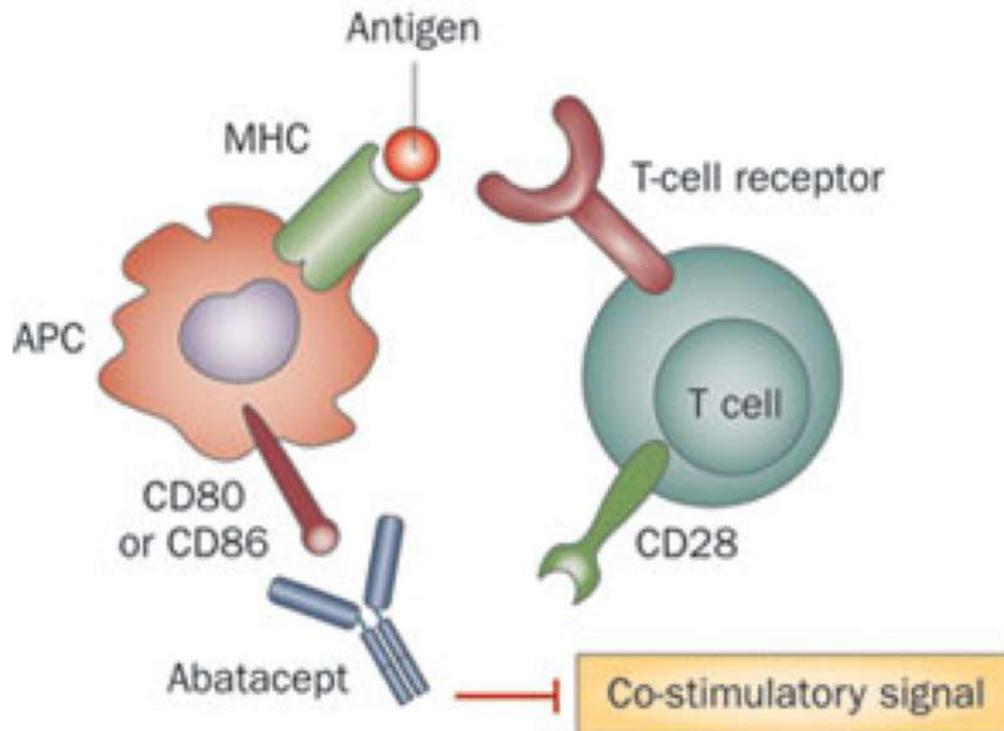
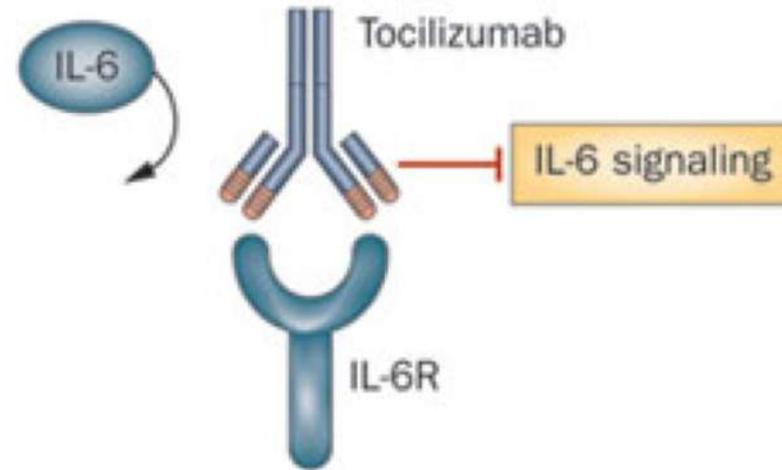
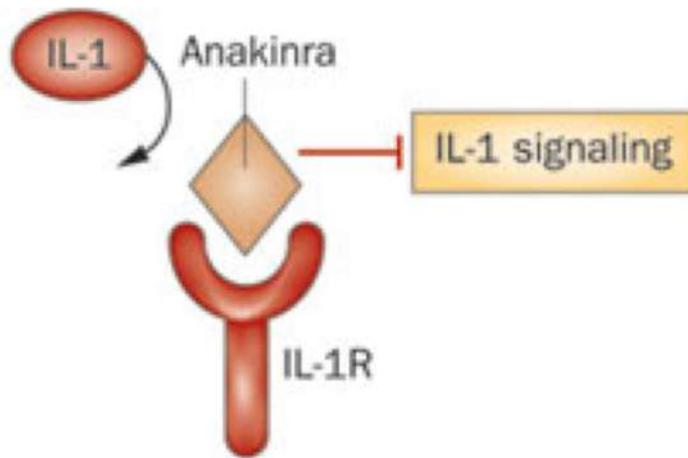
Farmaci biologici



Usati per curare:
Artrite reumatoide;
Spondiloartropatie;
Psoriasi;
Malattie croniche dell'intestino;

Farmaci biologici e target molecolari

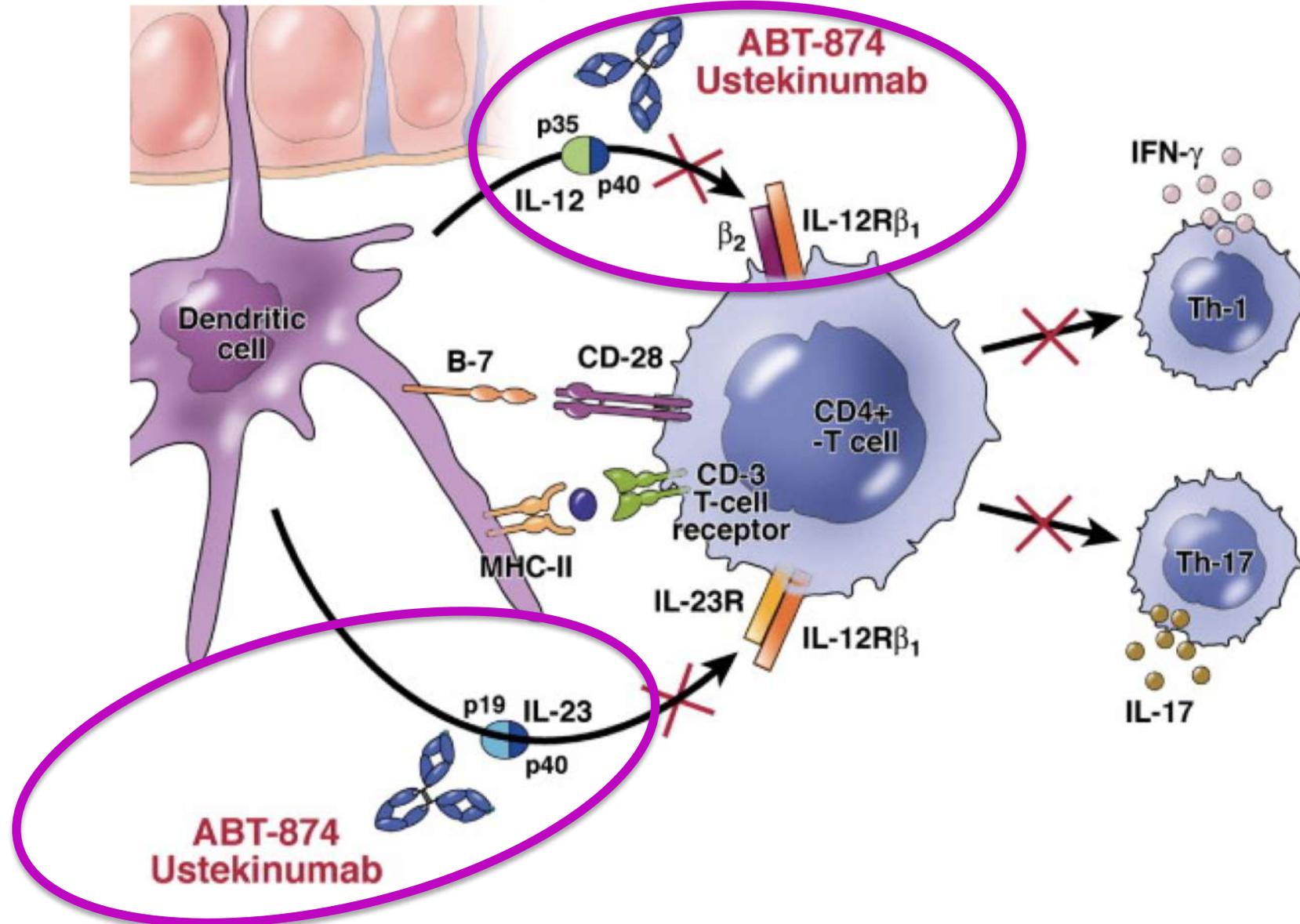
Other biologic agents



LES e
RA

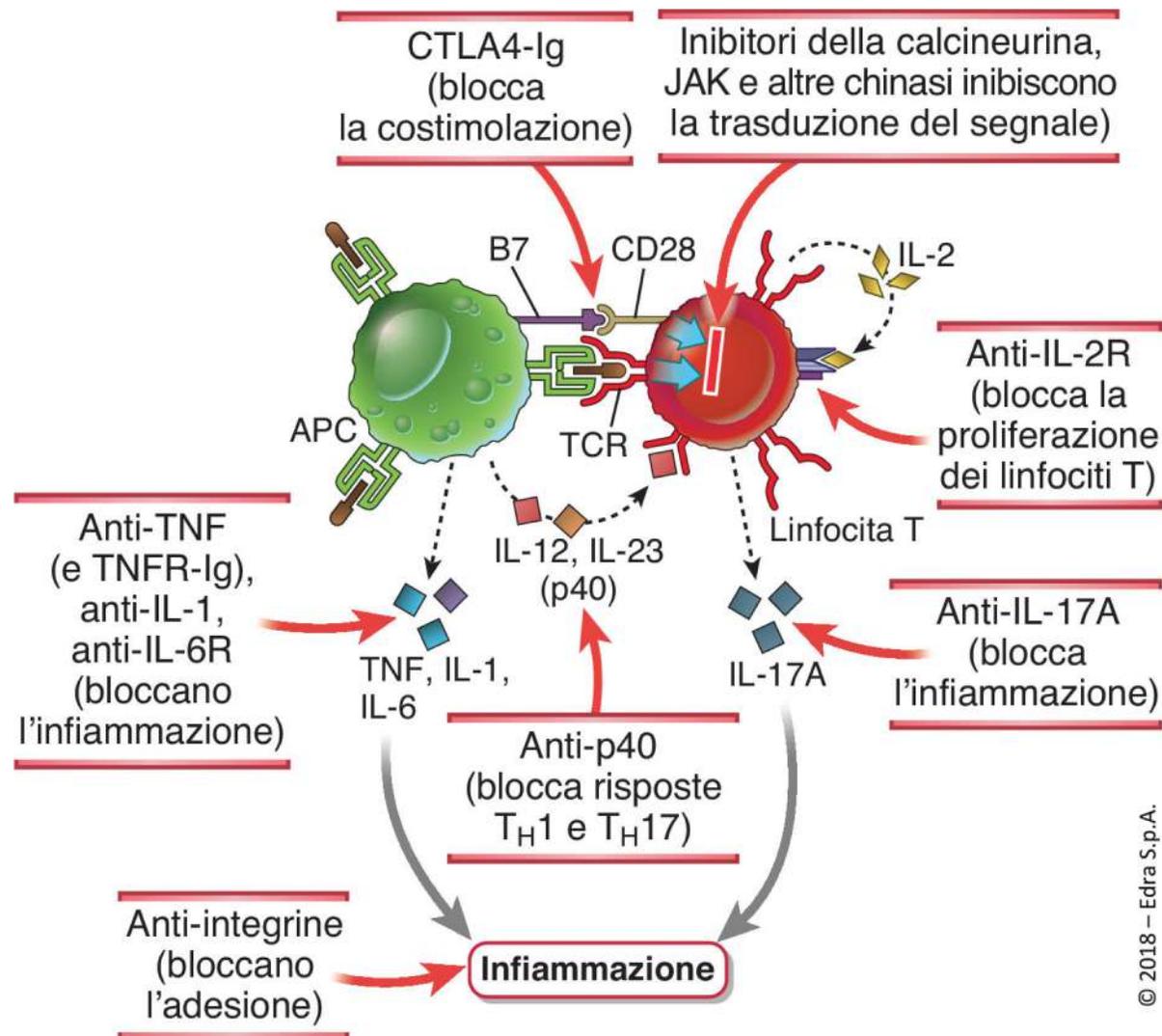
Ustekinumab anticorpo monoclonale umanizzato usato nella cura della psoriasi

Target molecolare= subunità p40 di IL12/IL23



IL12 e IL23 prodotte soprattutto da DC mieloidi e macrofagi

Terapie biologiche per le malattie infiammatorie dirette verso le risposte dei linfociti T



La figura illustra il meccanismo di azione di alcuni agenti terapeutici in grado di bloccare vari aspetti delle risposte immunitarie e infiammatorie. Molti di questi agenti hanno come bersaglio le citochine e i loro recettori.

Esempi di antagonisti citochinici approvati o in corso di sperimentazione clinica

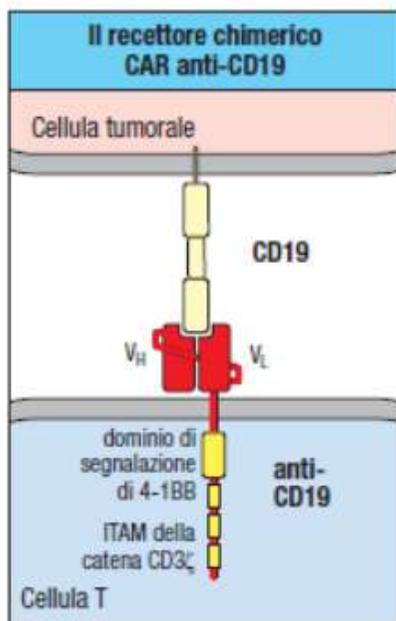
Citochina o recettore bersaglio	Effetti biologici attesi dell'antagonista	Indicazioni cliniche
TNF	Inibisce la migrazione dei leucociti nel sito di infiammazione	Artrite reumatoide, psoriasi, malattia infiammatoria intestinale
IL-1	Inibisce la migrazione dei leucociti nel sito di infiammazione	Sindromi autoinfiammatorie rare, gotta severa, artrite reumatoide
IL-6 e recettore per l'IL-6	Inibiscono la sintesi delle proteine di fase acuta, risposte anticorpali?	Artrite idiopatica giovanile, artrite reumatoide
IL-17	Inibisce il reclutamento dei leucociti al sito di infiammazione	Artrite reumatoide, psoriasi
Catena p40 dell'IL-12 e IL-23	Inibiscono le risposte T _H 1 e T _H 17	Malattia infiammatoria intestinale, psoriasi
Recettore dell'IL-2 (CD25)	Inibisce la proliferazione dei linfociti T	Rigetto acuto del trapianto
IFN- α	Probabili effetti multipli sulla differenziazione dei linfociti T _H 1, produzione di anticorpi	Lupus eritematoso sistemico (LES)
IL-4	Inibisce la differenziazione dei linfociti T _H 2, produzione di IgE	Asma
IL-5	Inibisce l'attivazione degli eosinofili	Asma

Nella tabella sono riportati alcuni esempi di antagonisti delle citochine (anticorpi o recettori solubili) che sono stati approvati per l'uso clinico o che sono in corso di sperimentazione. IFN, interferone; IL, interleuchina; TNF (*Tumor Necrosis Factor*), fattore di necrosi tumorale.

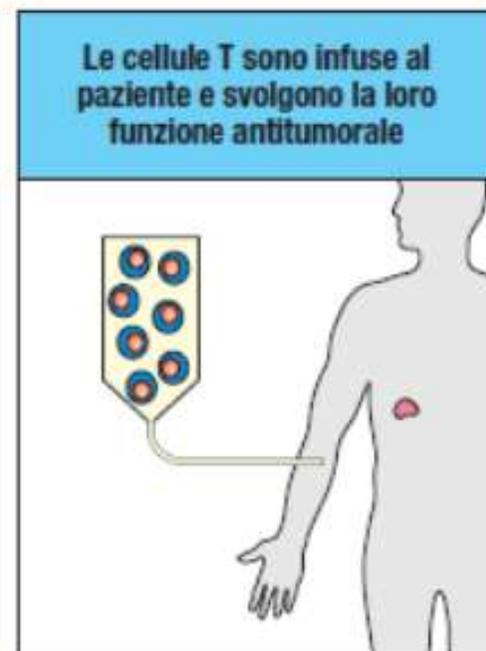
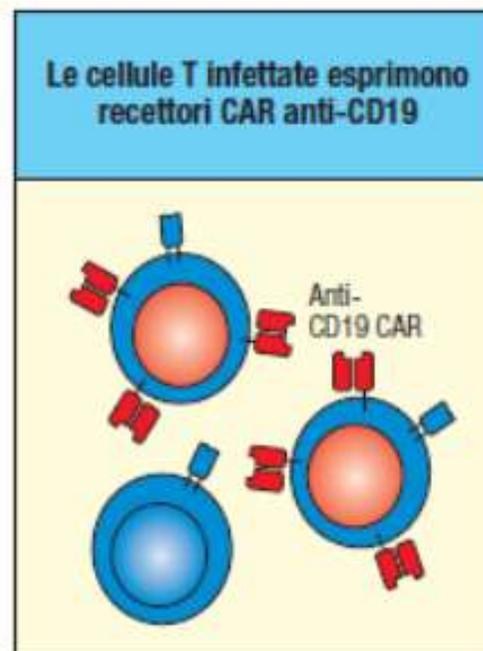
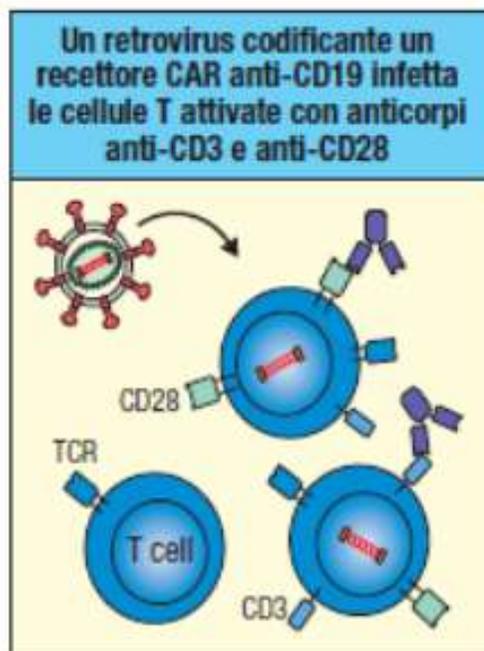
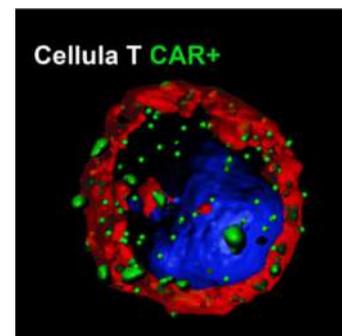
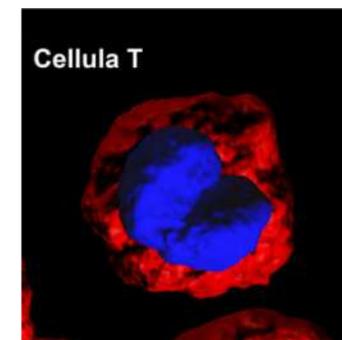
Effetti collaterali???

CAR-T: una tecnica rivoluzionaria in onco-ematologia

che nel futuro potrebbe essere applicata alle patologie autoimmuni

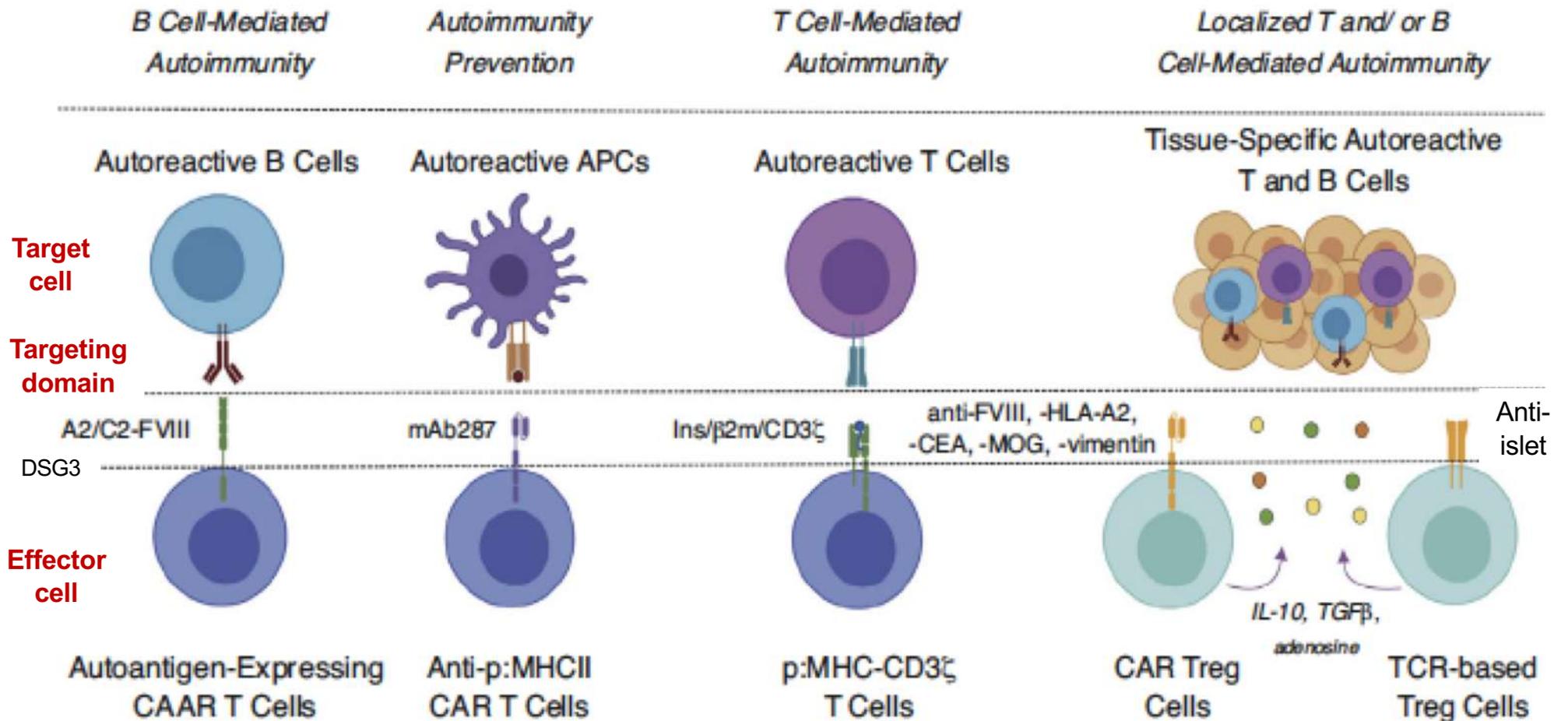


I recettori chimerici per l'antigene tumorale (CAR) espressi in cellule T possono conferire specificità antitumorale ai linfociti del paziente. A sinistra il CAR specifico per il CD19 (CART19) è composto da un dominio extracellulare di un singolo paratopo di anticorpo che lega il CD19 connesso a domini intracellulari necessari per la trasmissione del segnale derivati da 4-1BB e la catena ζ del CD3. In basso, i lentivirus sono usati per esprimere il gene per CART19 nelle cellule T isolate da un paziente affetto da LLA (leucemia linfoblastica acuta). Dopo espansione ed attivazione *in vitro*, le cellule trasfettate con CART19 sono infuse nel paziente ed esercitano le loro azioni citotossiche contro le cellule tumorali esprimenti il CD19 così come contro le cellule B non trasformate.



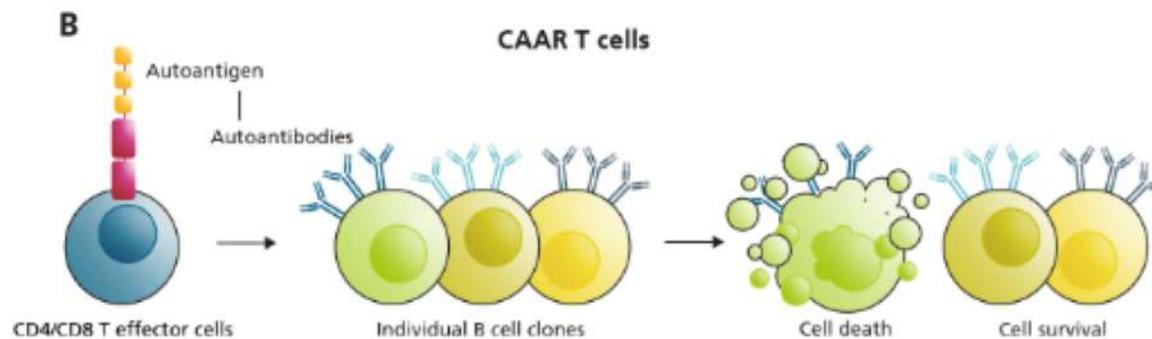
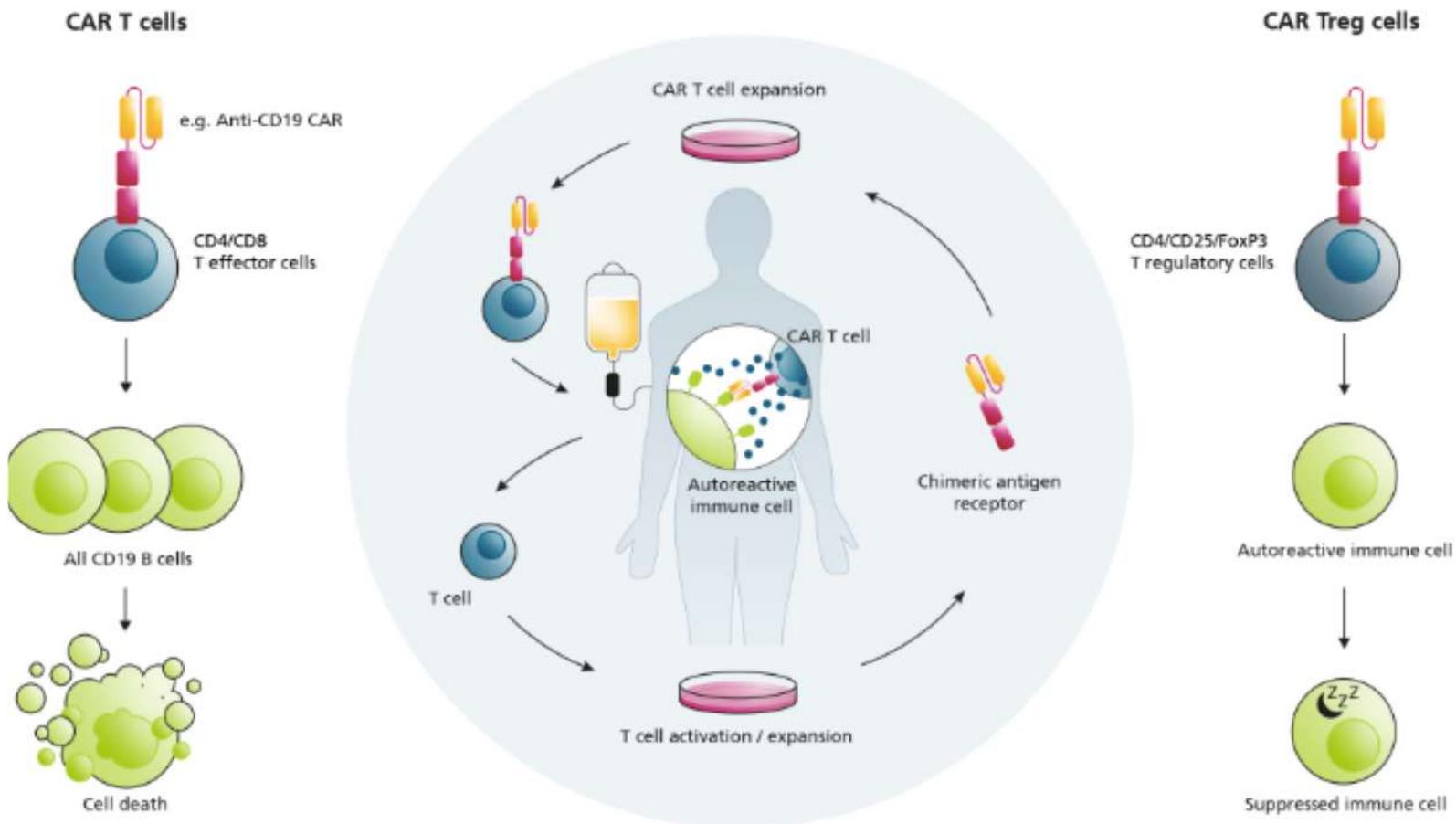
Genetically engineered immunotherapies for autoimmunity

Potential clinical relevance:



Genetically engineered T cell therapeutic strategies for autoimmune disease. Chimeric autoantibody receptor (CAAR) T cells for antigen-specific B cell depletion, anti-peptide: MHC CAR T cells for autoreactive APC depletion, peptide: MHC immunoreceptor T cells for autoreactive T cell depletion and CAR-Tregs or TCR-Tregs for autoimmune B or T cell suppression are depicted.

Potenziale uso della terapie CAR-T nella cura delle patologie autoimmuni



Adoptive immune cell therapy using autologous chimeric antigen receptor (CAR) T cells for autoimmune diseases. (A) Elimination of autoreactive B cells can be achieved by using CAR T effector cells directed against B cell markers such as CD19 resulting in a broad depletion of B cells. (B) To tailor B cell depletion, researchers have developed precision targeting of specific pathogenic B cell subpopulations that express autoantibodies to known autoantigens on their cell surface, a technology called chimeric autoantibody receptor (CAAR) T cells. (C) An alternative strategy to elimination of autoreactive cells is to dampen their activity by CAR-modified T regulatory cells (Tregs).

Genetically modified T-cells against autoimmunity

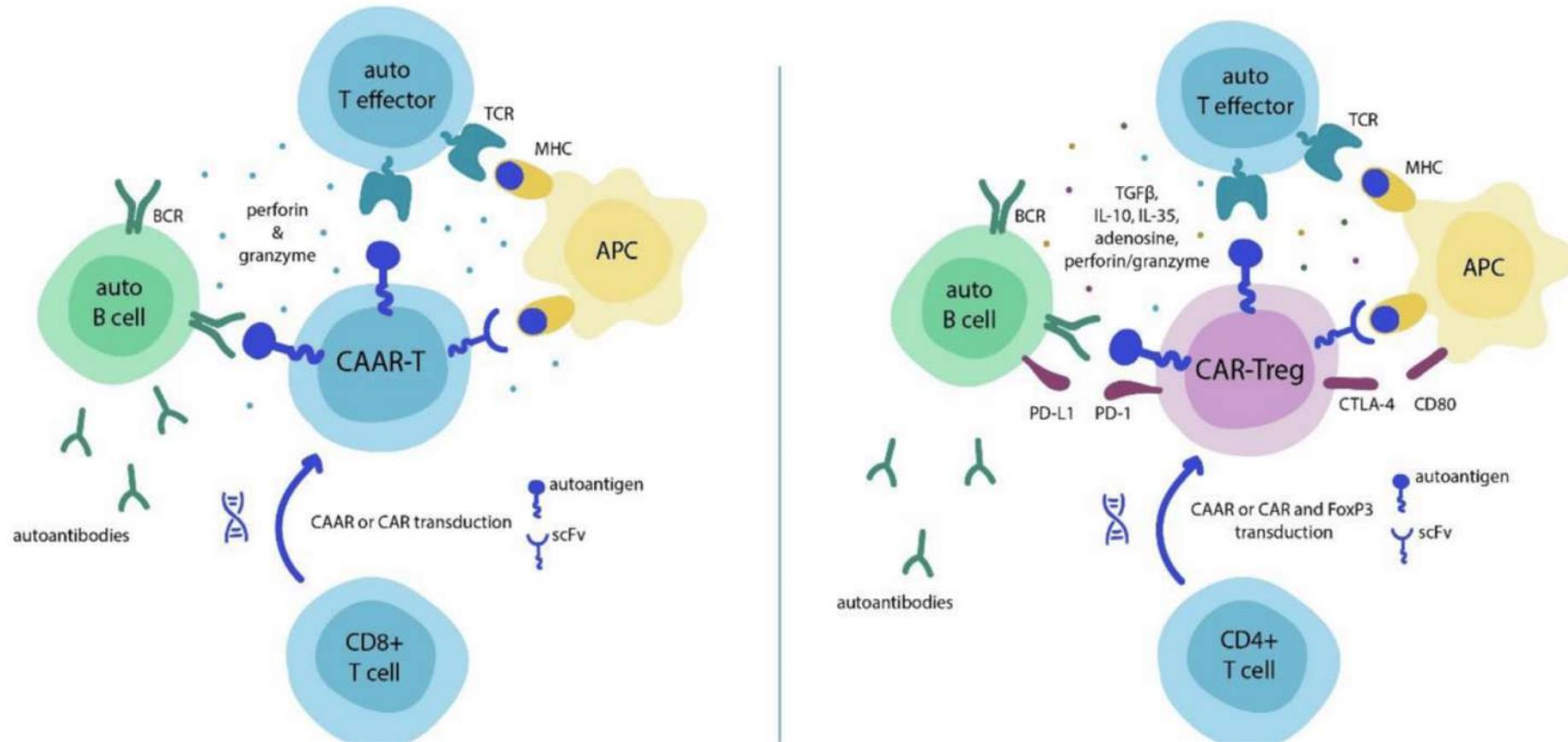


Figure 1. Mechanisms of chimeric autoantibody receptor (CAAR)-T and chimeric antigen receptor (CAR)-Treg activity. CAAR-Ts recognize autoreactive B and T cells with receptors to autoantigens, as well as autoreactive antigen-presenting cells (APCs), through an major histocompatibility complex (MHC):autoantigen complex. They then execute the cytotoxic perforin/granzyme-based immune attack. CAR-Tregs identify targets in the same manner, but their action can be considered as immunosuppressive rather than cytotoxic because it is associated with cytokines and immune checkpoint proteins. Abbreviations: APC—antigen-presenting cell; BCR—B cell receptor; CAAR—chimeric autoantibody receptor; CTLA-4—cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; MHC—major histocompatibility complex; TCR—T cell receptor.