



# FATTORI AMBIENTALI E SCLEROSI MULTIPLA

Oltre al ruolo indiscutibile della predisposizione genetica, anche alcuni fattori ambientali sono rilevanti nel dare origine alla sclerosi multipla (SM). Diversi studi epidemiologici e su modelli animali (encefalite autoimmune sperimentale, EAS) hanno valutato l'effetto sulla SM di: infezioni virali, vitamina D, esposizione solare, dieta e stile di vita. Questo articolo esamina in modo critico lo stato delle conoscenze in materia.

## Il virus di Epstein-Barr (EBV)

Da oltre un secolo numerosi agenti patogeni sono stati chiamati in causa come responsabili dell'insorgenza della SM, ma il loro ruolo è stato ogni volta escluso, ad eccezione dell'EBV. È dimostrato che quasi il 100% dei pazienti adulti con SM hanno contratto l'EBV, contro il 96% delle persone sane della stessa età, differenza che si amplifica nel caso dei bambini affetti da SM. Il rischio di sviluppare la SM dipende dall'età in cui la persona ha contratto per la prima volta l'EBV. Uno studio condotto su 19'390 pazienti con SM e persone sane ha dimostrato che il rischio di SM è 2,17 volte superiore nel caso in cui la prima infezione da EBV sia avvenuta durante l'adolescenza, manifestandosi con una mononucleosi infettiva rispetto a una prima infezione infantile. Pertanto l'adolescenza sembra essere un periodo critico per quanto riguarda le disfunzioni immunitarie legate alla SM.

La maggior parte degli studi che esaminano il legame tra EBV e SM sono basati sul dosaggio di anticorpi nel siero. In seguito a recenti studi, alcuni dei quali condotti nei nostri laboratori, è stato dimostrato che i sottogruppi di globuli bianchi del sangue e del liquido cefalorachidiano (prelevati da puntura lombare) dei pazienti durante le fasi iniziali della SM reagiscono in modo anomalo all'EBV, suggerendo che questo virus potrebbe avere un ruolo nella comparsa della malattia. Tuttavia, i meccanismi secondo i quali l'EBV contribuirebbe a scatenare la SM non sono noti. A questo stadio, possiamo quindi affermare l'esistenza di un'associazione tra EBV e SM, ma resta da determinare se l'EBV abbia un ruolo causale o sia solo un fenomeno secondario.

## La vitamina D e l'esposizione solare

L'incidenza della SM è influenzata dalla latitudine. In generale, più ci si allontana

dall'equatore, verso nord o sud, più la SM è frequente, cosa che suggerisce che l'esposizione solare sia un fattore importante nella prevenzione della malattia. Uno studio svedese ha evidenziato una diminuzione del rischio di SM nei bambini e negli adolescenti che durante il periodo estivo compiono molte attività all'aperto. La sintesi della VitD dipende in gran parte dall'esposizione solare, aspetto che ha spinto i ricercatori a studiare il ruolo della vitamina nella SM. In Svizzera, il 16% degli adolescenti hanno un deficit di VitD, cifra che arriva al 50% nella popolazione adulta europea.

La VitD agisce a diversi livelli del sistema immunitario e ha probabilmente un ruolo stabilizzatore. Testata nell'EAS<sup>(b)</sup>, la VitD ha effetti benefici sulla comparsa o sulla gravità della malattia sia che venga somministrata prima che appena dopo la nascita degli animali, al contrario, non è stato rilevato alcun effetto trattando gli animali adulti. La questione sulle possi-

Anche alcuni fattori ambientali giocano un ruolo nella comparsa della SM.

bili proprietà benefiche della VitD negli adulti affetti da SM resta quindi ancora senza risposta. Diversi studi hanno esaminato l'effetto della VitD sulla comparsa delle ricadute o sull'attività della SM rilevata alla risonanza magnetica (MRI), ma i risultati sono discordanti. In generale, i pazienti SM hanno un tasso di VitD inferiore rispetto alla popolazione non affetta da SM. Sembrerebbe che un aumento di 10 nmol/L del tasso di VitD<sup>(a)</sup> sia associato a una diminuzione del 34% del rischio di SM pediatrica. Sulla base di ciò, un supplemento di VitD potrebbe ragionevolmente essere proposto ai bambini, agli adolescenti e ai giovani adulti affetti da SM nelle prime fasi della malattia. Per gli altri pazienti, un dosaggio di VitD permette di integrare un eventuale deficit vitaminico<sup>(a)</sup>. È fondamentale che l'integrazione di VitD avvenga sempre e comunque sotto controllo medico al fine di evitare un'intossicazione con effetti dannosi su più organi, compreso il sistema nervoso centrale.

Un'esposizione insufficiente ai raggi UV durante l'infanzia potrebbe rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo della SM indipendente dalla VitD. I raggi UV hanno dimostrato un effetto regolatore sul sistema immunitario dell'animale EAS stabilizzando la malattia, ma l'effetto è transitorio e reversibile dopo l'arresto dei raggi UV.

Anche le variazioni stagionali influenzano l'esposizione ai raggi UV. Diversi studi hanno esaminato il mese di nascita come fattore di rischio per la SM, con risultati contraddittori. Un'analisi recente ha rivelato un rischio superiore per i nati in primavera e minore per i nati in autunno, attribuendo questa osservazione all'esposizione materna ai raggi UV e ai bassi tassi di VitD. Il risultato tuttavia non è stato confermato da altri gruppi di ricercatori.

### Il microbiota intestinale

La colonizzazione intestinale ha inizio alla nascita e, entro il primo anno di età, nel nostro intestino coabitano miliardi di microrganismi appartenenti a oltre 100 specie diverse. Il nostro intestino ospita dun-

que un ecosistema altamente complesso. Una delle funzioni di tale microsistema, chiamato microbiota, è di difenderci dalla colonizzazione di batteri pericolosi attraverso la produzione attiva di sostanze antimicrobiche. È interessante notare come alcuni studi recenti suggeriscano che il microbiota abbia un'influenza significativa sulla maturazione e sul funzionamento del nostro cervello. Alcuni ricercatori hanno mostrato che non è possibile indurre l'EAS<sup>(b)</sup> in topi privi di agenti microbici intestinali. Per contro, se gli stessi topi vengono colonizzati da determinati tipi di batteri, l'EAS<sup>(b)</sup> compare. Anche se non è ancora dimostrato, si sospetta che il microbiota intestinale possa essere implicato nella comparsa di disturbi autoimmuni come le malattie infiammatorie intestinali, l'artrite reumatoide, il diabete di tipo I e, forse, anche la SM.

### Assorbimento del sale, obesità e tabagismo

La quantità di sale assorbito quotidianamente supera spesso di molto il fabbisogno fisiologico. L'assorbimento elevato di sale è un fattore di rischio riconosciuto per i disturbi cardiovascolari. Esperienze preliminari sembrano mostrare che un consumo eccessivo di sale favorisca l'infiammazione nell'EAS<sup>(b)</sup>, il modello animale della SM. Resta ancora da dimostrare se un regime povero di sale diminuisca l'attività della SM.

Bambini e adolescenti obesi avrebbero un rischio più elevato di sviluppare successivamente una SM. Bambini e adolescenti obesi avrebbero un rischio più elevato di sviluppare successivamente una SM. I meccanismi interessati sarebbero l'abbassamento della VitD, un fenomeno legato all'obesità, e uno stato di infiammazione cronica legato alla leptina, un ormone pro-infiammatorio generato dalle cellule adipose.

Infine, il tabagismo è un fattore di rischio riconosciuto per diverse malattie autoimmuni, compresa la SM. Il fumo di tabacco contiene circa 1017 ossidanti per boccata e anche carcinogeni e mutageni. Il fumo causa irritazione polmonare, uno stress



Il sovrappeso può aumentare il rischio di sviluppare la SM.

ossidativo e una risposta infiammatoria nelle cellule dei polmoni. È possibile che le cellule immunitarie siano quindi stimolate e migrino nel sistema nervoso centrale, contribuendo alla SM. Il tabagismo non aumenta solamente il rischio di comparsa della SM, ma anche le successive ricadute. Smettere di fumare è quindi un'azione concreta che i pazienti affetti da SM possono intraprendere.

### Conclusione

Una migliore conoscenza degli effetti dei fattori ambientali sulla SM permetterà certamente di sviluppare efficaci misure o terapie coadiuvanti ai trattamenti immunomodulatori in uso oggi.

*Testo: PD Dr. Myriam Schluep, medico aggiunto, Prof. Renaud Du Pasquier, primario Reparto di neurologia, Dipartimento di neuroscienze cliniche, CHUV, Losanna*

<sup>a</sup> Un livello sierico di 25(OH)VitD <50 nmol/L (20 ng/mL) è definito come deficit di VitD; un livello sierico di 25(OH)VitD <75 nmol/L (30 ng/mL) è definito come insufficienza di VitD.

<sup>b</sup> EAE sta per encefalomyelite autoimmune sperimentale ed è un modello della SM dell'uomo usato nei laboratori.