UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

La genetica e l'epigenetica delle malattie autoimmuni

Convergenza di suscettibilità genetica, fattori ambientali e disregolazione immunitaria

The genetics and epigenetics of autoimmune diseases

The convergence of genetic susceptibility, environmental factors and immune dysregulation

Tesi di Laurea
di:
Lovera Elisabetta

Docente Referente
Chiar.mo Prof.
Barucca Marco

Sessione di laurea autunnale Ottobre 2026
Anno Accademico: 2025/26

Una perdita di tolleranza verso il self

7–10%

della popolazione mondiale

> 80

malattie autoimmuni descritte

~80%

dei pazienti sono donne

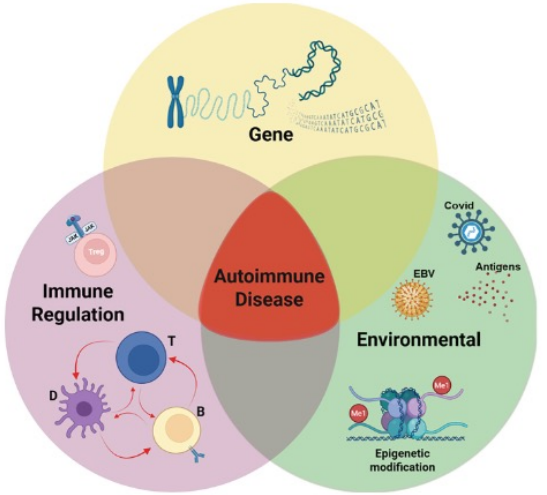
Risposta immunitaria inappropriata contro self-antigeni, con infiammazione cronica e danno tissutale. Nonostante l'eterogeneità clinica, queste malattie condividono elementi comuni, come la presenza di **linfociti T autoreattivi** e/o **autoanticorpi patogeni**.

DUE LIVELLI DI PERDITA DI TOLLERANZA

- **Tolleranza centrale :** delezione timica dei linfociti T autoreattivi
- **Tolleranza periferica:** controllo extratimico dei cloni autoreattivi sfuggiti, sopratutto tramite Treg

EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE

la malattia richiede la convergenza di tre elementi concorrenti: la predisposizione genetica, l'esposizione ad un trigger ambientale e il difetto della regolazione immunitaria.



Fonte: Kumar M. et al., Front. Immunol. 2025;16:1626082.

2 · SUSCETTIBILITÀ GENETICA

Una predisposizione poligenica

Studi di associazione GWAS

- Centinaia di loci di rischio individuati, spesso condivisi tra malattie diverse
- Nessun singolo gene è determinante: il contributo è poligenico
- Spiega l’aggregazione familiare osservata in queste malattie

Il complesso MHC

- Regione con l’associazione più forte e costante
- Determina quali antigeni vengono presentati ai linfociti T
- Bastano piccole variazioni, non grandi mutazioni, per aumentare il rischio

Altri geni coinvolti

- Numerosi altri geni regolano segnalazione e attivazione dei linfociti
- Ciascuno con un effetto singolarmente modesto
- Il rischio emerge dall’interazione tra più geni e con l’ambiente

Dalla sequenza alla regolazione genica

> 90%

delle varianti di rischio non altera direttamente una proteina, ma la sua regolazione

Il rischio genetico dipende soprattutto da come e quando I geni d'interesse vengono espressi.

Variante in una regione regolatoria › **Espressione del gene alterata** › **Funzione immunitaria modificata**

- **Pleiotropia:** lo stesso gene può avere effetti diversi a seconda della malattia
- **Fattori di trascrizione:** le varianti ne alterano il legame, modificando differenziamento e funzione delle cellule immunitarie
- **Punteggi di rischio poligenico (PRS):** orientano già oggi lo sviluppo di nuovi farmaci e gli strumenti di screening

Regolare l'espressione senza modificare il DNA

Cambiamento epigenetico: modificazione ereditabile, stabile ma reversibile, dell’espressione genica senza variazioni della sequenza del DNA. E’ il ponte tra genoma e ambiente, essendo in grado di attivare geni di suscettibilità latente o spegnere loci protettivi

ETEROCROMATINA

- Il DNA resta impacchettato e inaccessibile
- I geni in quella regione non vengono trascritti
- Struttura promossa dalla deacetilazione degli istoni

EUCROMATINA

- Il DNA diventa accessibile ai fattori di trascrizione
- I geni in quella regione possono essere espresso
- Struttura promossa dall’acetilazione degli istoni

Segnale ambientale
infezioni, dieta, tossine

›

Marchio epigenetico alterato
sui geni immunitari

›

Espressione genica cambiata
in modo stabile nel tempo

La genetica non basta

< 50%

concordanza tra gemelli monozigoti, geneticamente identici

Fase preclinica
autoanticorpi e squilibri citochinici anni prima dei sintomi

Variazione stocastica

- Riarrangiamenti casuali del TCR nel timo
- Cloni autoreattivi sfuggono alla tolleranza centrale

Agenti infettivi

- Mimetismo molecolare, attivazione bystander, epitope spreading
- EBV nel LES; Borrelia nell'artrite di Lyme

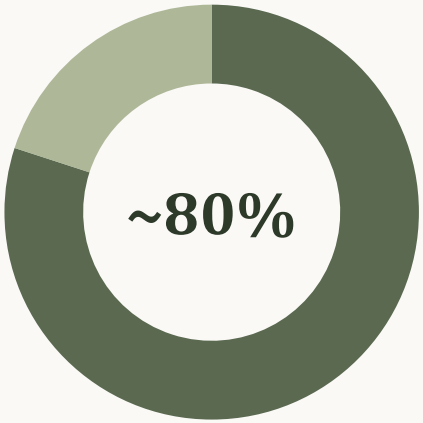
Microbiota, dieta, obesità

- Disbiosi: Treg compromessi, barriera alterata
- Ferro → ROS nelle cellule β (T1D); IL-6 e leptina → Th17

Effetti epigenetici

- Metilazione del DNA e modificazioni istoniche
- Attivano geni latenti o reprimono loci protettivi

Differenze sessuali



dei casi di malattia autoimmune riguarda le donne

Dato che influenza anche la risposta alle terapie e gli esiti degli studi clinici

Ormoni sessuali

Estrogeni: ↑ risposta umorale e sopravvivenza dei B autoreattivi; ↑ risposte Th1 e homing alterato. Androgeni: soppressivi.

CromosomaX

Molti geni immunitari; alcuni sfuggono all'inattivazione → maggiore dose genica. Il secondo X come predisposizione.

Epigenetica dell'X inattivo

Silenziato anche tramite metilazione del DNA: se il silenziamento viene perso, geni immunitari possono essere riespressi.

Prospettiva evolutiva

Tolleranza della gravidanza e difese più forti; il prezzo è una soglia più bassa per la perdita di tolleranza.

5 · DISREGOLAZIONE IMMUNITARIA

Quando la tolleranza fallisce

L’autoreattività è condizione necessaria ma non sufficiente:
ogni linfocita T conserva un certo potenziale autoreattivo, anche nelle persone sane.

Tolleranza centrale

Nel timo avviene un primo controllo: i linfociti T che reagiscono troppo fortemente contro l’organismo vengono eliminati prima ancora di entrare in circolo.

Le malattie genetiche rare lo confermano

In alcune rare malattie ereditarie uno di questi controlli non funziona fin dalla nascita: il risultato è un’autoimmunità precoce e grave, che spesso colpisce più organi insieme.

Tolleranza periferica

I linfociti sfuggiti a questo controllo vengono gestiti in periferia: disattivati, ignorati o tenuti a freno attivamente dai linfociti Treg.

Similarità con i modelli animali

Negli animali da laboratorio, eliminare questi meccanismi di controllo fa comparire autoimmunità in modo spontaneo; ripristinarli, invece, previene la malattia.

I linfociti Treg, bersaglio terapeutico

Linfociti T regolatori

Garanti della tolleranza periferica; dipendono dal segnale IL-2

Sono linfociti T specializzati nel frenare le risposte immunitarie. **Mantengono la tolleranza periferica** sopprimendo i linfociti autoreattivi sfuggiti al timo. Per farlo **secernono citochine anti-infiammatorie**, sottraggono IL-2 agli effettori e ne inibiscono la proliferazione.

La loro importanza è evidente quando falliscono. Nei pazienti il numero di Treg è spesso normale, ma il segnale IL-2 si esaurisce troppo presto e ne compromette la funzione. Ripristinarla selettivamente permetterebbe di ristabilire la tolleranza senza immunosoppressione generalizzata.

Difetto funzionale, non numerico



Nei pazienti il segnale che attiva i Treg dura la metà rispetto ai soggetti sani: si spegne troppo presto e le cellule non riescono a svolgere la loro funzione.

Il numero di Treg è spesso normale, ma la loro capacità di frenare le altre cellule è indebolita: il sistema immunitario resta attivo contro l'organismo.

Prospettiva terapeutica

Ripristinare selettivamente la funzione dei Treg, portando il farmaco direttamente a queste cellule: tolleranza senza immunosoppressione generalizzata, terapia "off the shelf".

RIASSUNTO GENERALE

Genetica, ambiente e regolazione immunitaria convergono

Le malattie autoimmuni colpiscono il 7–10% della popolazione mondiale e comprendono oltre 80 patologie, accomunate da una perdita di tolleranza verso il self. Il danno tissutale è mediato da autoanticorpi, oppure da linfociti T autoreattivi. Nessuna di queste malattie riconosce una causa unica: nascono dalla convergenza di suscettibilità genetica, fattori ambientali e disregolazione immunitaria.
Sul piano genetico la predisposizione è poligenica. Centinaia di loci di rischio, spesso condivisi tra malattie diverse, contribuiscono ciascuno in modo modesto, con il complesso MHC/HLA come associazione più forte e costante. Oltre il 90% delle varianti è non codificante: il rischio dipende più dal "quanto" un gene si esprime che dal "come" è fatta la proteina. Questo spiega anche la pleiotropia e l'esistenza di varianti protettive.
L'epigenetica fa da ponte tra genoma e ambiente. Infezioni, dieta e tossine possono modificare in modo stabile lo stato della cromatina, e quindi l'espressione dei geni immunitari, senza alterare la sequenza del DNA.
Che la genetica non basti lo dimostra la concordanza inferiore al 50% nei gemelli monozigoti. Concorrono agenti infettivi, con meccanismi come il mimetismo molecolare, microbiota, dieta, obesità e variazione stocastica nel riarrangiamento del TCR. Il fatto che la fase preclinica preceda i sintomi di anni rende difficile individuare le cause. Una componente distinta è il sesso: circa l'80% dei pazienti è donna. Contribuiscono gli ormoni sessuali, il dosaggio genico legato al cromosoma X e l'epigenetica dell'X inattivo.
A valle di questi fattori si colloca il fallimento della tolleranza, centrale nel timo e periferica. L'autoreattività è fisiologica, ma non sufficiente: lo confermano le rare malattie monogeniche e i modelli animali. Poiché genetica e ambiente sono in gran parte non modificabili, i Treg sono il bersaglio terapeutico più promettente. Nei pazienti sono spesso normali per numero, ma difettosi per funzione.

Conclusioni

Poiché genetica e gran parte dei fattori ambientali non sono modificabili, i Treg, spesso normali in numero ma difettosi per funzione, sono il bersaglio più promettente per quanto riguarda le terapie.
Ripristinarne selettivamente l'attività, ad esempio veicolando farmaci in modo mirato, permetterebbe di ristabilire la tolleranza verso il self senza immunosoppressione generalizzata, preservando le difese immunitarie.

FONTI

Bibliografia

1. Kumar M, Yip L, Wang F, Marty S-E, Fathman CG. Autoimmune disease: genetic susceptibility, environmental triggers, and immune dysregulation. Where can we develop therapies? Front Immunol. 2025;16:1626082. doi: 10.3389/fimmu.2025.1626082

2. Hewagama A, Richardson B. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. J Autoimmun. 2009;33:3–11. doi: 10.1016/j.jaut.2009.03.007