

Nelle pagine successive verranno discussi i meccanismi genetici e molecolari per giungere poi alle patologie connesse.

I recettori cellulari in grado di produrre una risposta di difesa contro i patogeni sono:

- TLR extracellulari ed endosomiali capaci di rilevare:
 - batteri
 - acidi nucleici
- NOD-like receptor citosolici capaci di rilevare:
 - Prodotti di cellule danneggiate
 - Peptidoglicani batterici
- RIG-like receptor o RLR capaci di riconoscere
 - Virus a doppio filamento di DNA, chiamati anche *dsDNA virus*

Nella compartimentazione cellulare è presente quindi tutto il necessario per rispondere ad un offending agent o patogeno.

Reazioni mediate dall'immunità innata:

- Infiammazione e quindi citochine, attivazione del complemento, mediatori chimici
- I leucociti coinvolti sono neutrofili, deputati all'eliminazione dei patogeni, e macrofagi deputati all'eliminazione delle cellule danneggiate
- Produzione di IFN di tipo 1 coinvolto in presenza di virus. È il segnale per l'attivazione di enzimi che attaccheranno e degraderanno gli acidi nucleici virali

Cellule e tessuti del sistema immune:

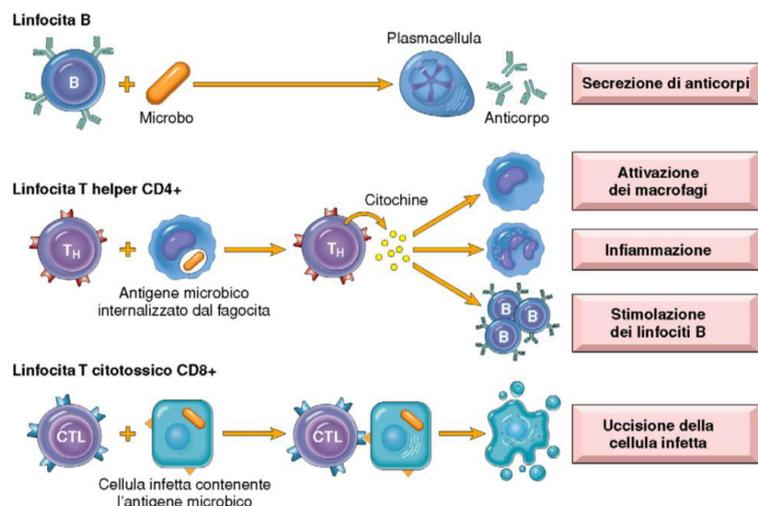
- Neutrofili coinvolti nell'infiammazione acuta
- Monociti e poi macrofagi coinvolti nell'infiammazione cronica
- Cellule presentanti l'antigene o APC (linfociti B, cellule dendritiche, macrofagi) in grado di esporre antigeni ai linfociti T attraverso l'HLA di classe II
- Tessuti linfoidei ed ematopoietici deputati alla produzione di cellule B e T

Nell'immagine seguente vengono rappresentate le principali classi di linfociti e il loro ruolo nell'immunità acquisita.

Nel primo caso i linfociti B si trasformano in plasmacellule, che producono anticorpi, o in cellule della memoria.

Nel secondo caso il fagocita internalizza un microbo, l'antigene viene esposto mediante MHC II e presentato al linfocita T helper CD4+. Il linfocita attivato produce citochine che attivano i macrofagi, questi a loro volta stimolano l'infiammazione e l'espansione clonale.

Nel terzo caso, infine, linfociti T citotossici eliminano le cellule infettate dai patogeni.



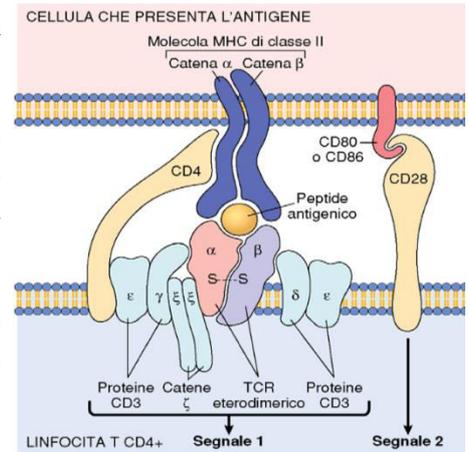
- Linfociti Treg, regolatori della risposta immune immediata e specializzati nella soppressione dell'azione dei linfociti T citotossici. Una volta eliminate le cellule infettate da offending agents saranno presenti meccanismi in grado di spegnere la risposta immunitaria. Si evince quindi che se la produzione dei T reg viene alterata si scateneranno processi, per esempio, iper-infiammatori.
- Cellule Natural Killer in grado di eliminare cellule infettate da patogeni.

LINFOCITI T

Abbiamo già incontrato il recettore dei linfociti T (o TCR, da T cell receptor). Possiamo notare dall'immagine quanto risulta complessa l'interazione tra gli antigeni peptidici presentati dall'MHC II e l'eterodimero formato da due catene α e β . Osserviamo inoltre quante molecole cooperanti con TCR $\alpha\beta$ sono presenti affinché avvenga un legame corretto con il determinante antigenico. Non abbiamo bisogno solo di CD4 che funge da adattatore delle proteine CD3 a contatto con le ζ ma anche di altri attori come CD28 che lega CD80 e CD86.

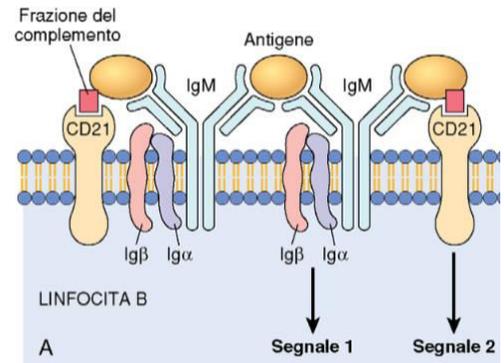
Può anche quindi essere espresso un perfetto MHC, in questo caso di classe II, ma bastano difetti a livello di una qualsiasi delle proteine minori affinché vi sia un blocco del sistema. L'attivazione degli TCR è un evento sequenziale e necessita di:

1. Primo segnale legato agli attori descritti
2. Secondo segnale dato dal legame di CD80 e CD28



LINFOCITI B

Nell'immagine accanto sono presenti i recettori delle cellule B che scateneranno la produzione di anticorpi. Anche in questo caso necessitiamo di due segnali. Il primo segnale è mediato da CD21. Questo utilizza una proteina del complemento per legarsi all'antigene e mandare un secondo segnale finalizzato alla promozione dell'attivazione dei linfociti B.



CELLULE NK

Presentano lo stesso progenitore dei linfociti B e T. Gli NK tuttavia sono molto più innati rispetto ai linfociti T e B in quanto non presentano determinanti antigenici, sono funzionali senza bisogno di essere sensibilizzati o attivati da un antigene e non sono clonati.

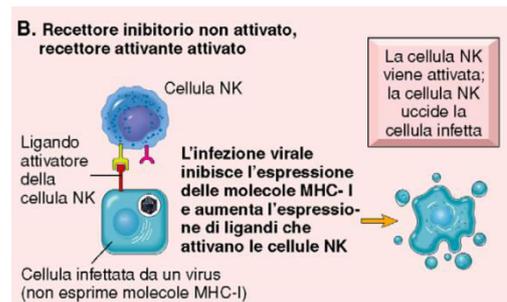
Presentano due tipi di recettori:

- deputati all'attivazione: riconoscono cellule che hanno subito stress. Lo stress, di cui abbiamo già parlato in associazione ai meccanismi di morte e danno, funge da trigger per gli NK.
- deputati all'inibizione: riconoscono le molecole MHC di classe I self presenti sulla superficie di tutte le cellule sane per impedirne l'eliminazione.

In condizioni fisiologiche i recettori deputati all'inibizione sono nettamente più attivi e presenti rispetto ai primi, quest'ultimi infatti vengono attivati in caso di infezioni virali e in caso di ridotta espressione delle molecole dell'MHC di classe I self. Le cellule necrotiche vengono fagocitate dai macrofagi ma vengono distrutte ulteriormente dagli NK.

L'immagine a lato rappresenta una cellula stressata o "infettata" da un virus. Questa diviene poi un target immediato per gli NK in quando riducono l'attivazione dei recettori inibitori ed esprimono invece i ligandi per i recettori attivatori. I NK inoltre producono citochine, in particolare $IFN-\gamma$ che attivava i macrofagi per l'eliminazione del microbo.

Se il meccanismo di attivazione/inibizione non funziona adeguatamente ci aspettiamo risposte di tipo autoimmune.



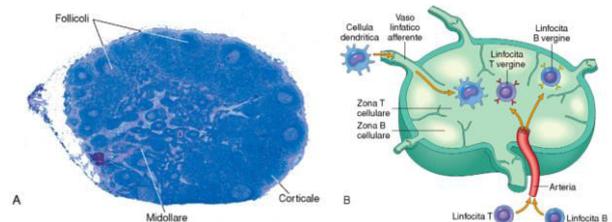
CELLULE LINFOIDI INNATE o ILCs (*ILCs-innate lymphoid cells*)

Popolazioni di linfociti localizzati nei tessuti e servono per aumentare la risposta tissutale alle infezioni. Sono incapaci di riconoscere antigeni tramite recettori, non sono quindi coinvolti nella prosecuzione della presentazione dell'antigene ma sono in grado di produrre citochine. Sono state identificate e raggruppate diverse sottopopolazioni di ILCs (Th1, Th2, Th17) sulla base della diversa produzione di citochine. Tra le citochine prodotte dalle diverse sottopopolazioni ricordiamo: IFN- γ , IL5 e IL17.

CELLULE DENDRITICHE

Caratteristiche principali:

- Sono cellule APC coinvolte nella risposta iniziale contro determinati antigeni. In una delle prime lezioni del corso ADE il professore ha presentato una tecnica di immunoterapia basata sulla riprogrammazione di cellule, incapaci di presentare gli antigeni virali in seguito ad infezione da HIV, in modo tale da renderle capaci di esporre nuovamente l'antigene
- Sono ricche di recettori che reagiscono ai microbi e ad altri antigeni, tra i quali recettori TLR e *C-type lectin receptors*
- In risposta alle infezioni di natura microbica vengono reclutate nelle zone di produzione dei linfociti T degli organi linfoidi dove presenteranno gli antigeni alle cellule in maturazione, come mostrato nell'immagine B. Nell'immagine A è invece rappresentata la struttura istologica del linfonodo: si distinguono una zona corticale, contenente i follicoli, e una zona midollare interna.



- I due tipi principali sono:
 - DC plasmacitoidi presenti sia nel sangue che negli organi linfoidi, costituiscono la fonte maggiore di INF di tipo 1 antivirale. Producono IL-12 e IL-18 per l'attivazione degli NK. Nell'immunità adattiva mediante citochine mediano il reclutamento di cellule del sistema immune, inducono la morte cellulare e la soppressione delle cellule T.
 - DC follicolari presenti nei centri germinali dei follicoli linfoidi, nella milza e nei linfonodi. Importanti perché dotati di recettori Fc delle IgG e di recettori per C3b, possono quindi legarsi ad anticorpi o a proteine del complemento. Espongono gli antigeni ai linfociti nei follicoli linfoidi e scatenano una risposta anticorpale. Sono coinvolte quindi nella risposta immediata. Se il recettore Fc delle Ig fosse compromesso determinerebbe condizioni patologiche gravi come globulinopatie.

Importante è ricordare che le DC svolgono un ruolo fondamentale sia nell'immunità innata che acquisita, mandano segnali per una quantità notevole di funzioni.

MACROFAGI

L'argomento non verrà trattato approfonditamente in questa sezione perché è già stato trattato precedentemente dal Professor Dobrina. Ricordiamo che presentano attività fagocitica e sono stimolati da citochine.

TESSUTO LINFOIDE

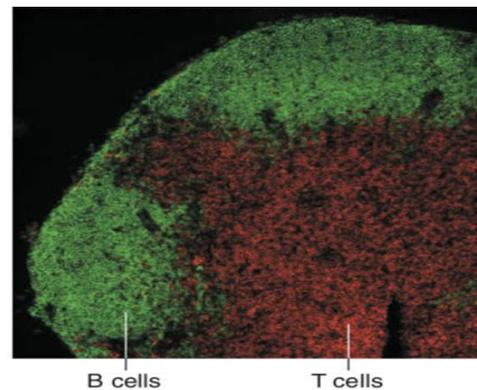
Nei tessuti linfoidi avviene la maturazione e la specializzazione dei linfociti T e B, saranno poi in grado di rispondere agli antigeni direttamente nei linfonodi oppure nel sangue. I principali organi linfoidi sono il timo, dove si sviluppano le cellule T, e il midollo osseo, sito di produzione delle

cellule del sangue e dove i linfociti B maturano. Danni, come per esempio tumori, a livello del timo causeranno notevoli problematiche al sistema immune.

Organi linfoidi principali

- **Linfonodi:** costituiti da una collazione organizzata di linfociti e cellule dell'immunità innata incapsulati. Tutta la linfa passa attraverso i linfonodi, le APCs residenti sono in grado di cercare antigeni e portarli al linfonodo attraverso la linfa derivante dal liquido interstiziale dei tessuti.
- **Milza:** Il sangue entra nella milza attraverso i sinusoidi, i quali sono in grado di intrappolare gli antigeni legati alle cellule dendritiche e ai macrofagi per presentarli poi ai linfociti
- **Sistemi linfoidi mucosali e cutanei:** sono presenti sotto l'epitelio della pelle e nel tratto gastrointestinale e respiratorio. Rispondono agli antigeni che entrano attraverso le brecce dell'epitelio. Ricordiamo tra i tessuti linfoidi anatomicamente definiti le tonsille e le placche di Peyer nell'intestino. Un tempo le tonsille venivano asportate chirurgicamente più facilmente, oggi la decisione di rimuoverle viene maggiormente ponderata per l'importanza che questi tessuti hanno nell'immunità.

All'interno degli organi linfoidi periferici, i linfociti T e B sono separati e segregati in regioni differenti, come si osserva nell'immagine a lato. Nei linfonodi i B sono concentrati in strutture discrete, chiamate follicoli, i linfociti T invece nella corteccia parafollicolare. I linfociti, tramite il torrente sanguigno, viaggiano costantemente e vengono reclutati in siti particolari dove possono esercitare le loro funzioni. Le plasmacellule non migrano nei siti d'infezione in quanto producono anticorpi e saranno questi a spostarsi.



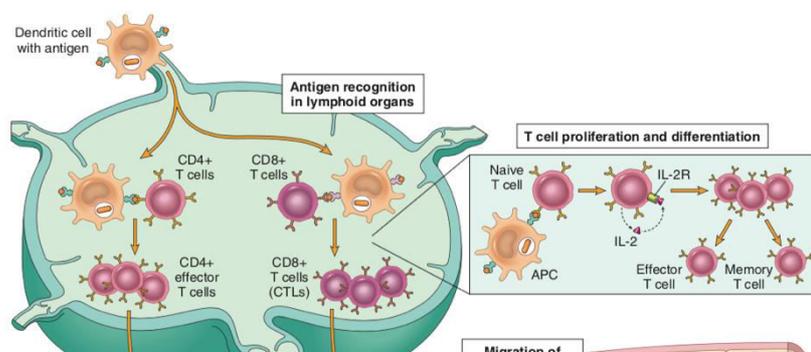
CITOCHINE

Le citochine sono i messaggeri del sistema immune.

- Nell'immunità innata le cellule rispondono e producono velocemente citochine che stimolano l'infiammazione. Tra queste annoveriamo TNF, IL-1, IL-12, IFN di tipo 1, IFN- γ e chemochine. Le fonti principali sono: macrofagi, cellule dendritiche, cellule linfoidi, NK, cellule endoteliali ed epiteliali.
- Nella risposta immunitaria adattativa, le citochine sono prodotte principalmente dai linfociti CD4+ attivati da antigeni, stimolando in questo modo la proliferazione linfocitaria. Ricordiamo IL-2, IL-4, IL-5, IL-17 e IFN- γ . Altre citochine, IL-10 e TGF- β , invece inibiscono la risposta.

Se identificassimo i profili citochinici di un gruppo di persone risulterebbero notevolmente eterogenei. Esse dipendono infatti dallo stato fisiologico dell'individuo. Alcune possono essere utilizzate come marcatori ma sono poche le citochine che presentano un reale significato riproducibile e riconducibile ad una determinata patologia.

- Diverse citochine, come GM-CSF e IL-7, inducono l'ematopoiesi e prendono il nome di *colony-stimulating factors* in quanto stimolano la formazione di colonie di progenitori di cellule del midollo osseo.



Abbiamo fin ad ora parlato della risposta cellulare non mediata da cellule, di seguito parleremo della risposta mediata da cellule.

IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA

Le cellule dendritiche catturano gli antigeni dagli epiteli e tessuti e li trasportano ai linfonodi. Durante questo processo, le cellule dendritiche maturano ed esprimono alti livelli MHC e co-stimolatori. Le cellule T naïve riconoscono i peptidi antigenici complessati all'MHC ed esposti sulle superfici delle cellule dendritiche. Le cellule T sono così stimulate a proliferare e differenziare in cellule effettrici e delle memoria, queste poi migreranno nei siti di infezione e svolgeranno diverse funzioni nell'immunità cellulo-mediata. I linfociti T citotossici CD8+ eliminano le cellule infette e che presentano il microbo nel citoplasma. Molte cellule T attivate rimangono negli organi linfoidi e aiutano le cellule B a produrre anticorpi.

Sbobina patologia

13.05.2019

2^ora pomeriggio

Sbobinatore: Chihai Raisa

Controllore: Bonaventura Sara

Risposta mediata da cellule

Attivazione dei linfociti T

La risposta cellulare prevede l'attivazione dei linfociti T CD8 citotossici. Essa parte con la cattura di epiteli e tessuti mucosali da parte delle cellule dendritiche, avviene la maturazione delle stesse

durante il trasporto degli antigeni ai linfonodi: vengono esposti i co-stimolatori a livello di MHC. Una volta giunte nei linfonodi si ha l'attivazione delle cellule T naïve grazie al riconoscimento dei determinanti antigenici presentati dalle cellule dendritiche. I linfociti T attivati svolgono una duplice funzione:

1. Diventano cellule effettrici e migrano nei siti di infezione.
2. Rimangono nell'organo linfoide per aiutare i linfociti B a produrre gli anticorpi.

Per evocare una risposta immunologica sono necessari due segnali:

1. Antigeni espressi dalle APCs attraverso MHC-II;
2. Molecole costimolatorie, come CD80 e CD86¹, espressi dalle APCs e riconosciute dai linfociti T, in questo caso dal recettore CD28.

Il vaccino è un'immunizzazione attraverso un epitopo antigenico o un virus inattivato o parzialmente inattivato, al fine di creare memoria immunologica.

Tipi di linfociti T-helper:

- T-helper 1 (Th1): La loro produzione è stimolata da IL-12 e producono IL-2, IFN- γ e TNF- α . Sono coinvolti nelle malattie autoimmuni e nell'infiammazione cronica. Hanno come target i macrofagi che a loro volta agiranno contro patogeni intracellulari.
- T-helper 2 (Th2): La loro produzione è stimolata da IL-4 e producono IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Intervengono nell'attivazione degli eosinofili al fine di eliminare parassiti, elminti e patogeni extracellulari. Sono inoltre coinvolti nelle allergie.
- T-helper 17 (Th17): La loro produzione è stimolata da TGF- β , IL-6 e IL-23 e producono IL-17 e IL-22 contro patogeni extracellulari. Sono coinvolti anche nell'autoimmunità e agiscono sui neutrofili.

Ogni classe di Th produce una serie di citochine specifiche, dunque per conoscere la sottoclasse coinvolta in un certo tipo di reazione è sufficiente vedere il tipo di citochine prodotte.

Per concludere la risposta immunitaria vengono espressi dei recettori inibitori che sono CTLA-4 e TD1. Questi recettori sono sovra-espressi nei tumori, bloccando così la risposta immunitaria nei loro confronti.

Attivazione dei linfociti B

I linfociti B riconoscono determinanti antigenici di qualsiasi natura attraverso il B-cell Receptor (BCR).

Si differenziano in plasmacellule o cellule della memoria con rilascio di anticorpi e possono andare incontro a switch isotipico, producendo classi anticorpali specifiche.

Funzioni degli anticorpi:

- Neutralizzazione di microbi e tossine
- Opsonizzazione (ovvero promozione della fagocitosi)
- ADCC: citotossicità anticorpo dipendente
- Attivazione del complemento
- Induzione dell'infiammazione.

Tipi di anticorpi:

1. IgG: attivano il complemento, i fagociti e i Natural Killer; sono fattori opsonizzanti. Sono le uniche ad attraversare la placenta.
2. IgM: Attivano il complemento e sono presenti anche nelle secrezioni mucose e nel latte materno.
3. IgA: sono presenti nel siero e nelle secrezioni. Mediano l'agglutinazione

¹ CD80 equivale a B7-1 e CD86 a B7-2 (in generale quindi i co-recettori possono essere riassunti con B-7).

4. IgE: implicate nelle reazioni allergiche e nella difesa contro i parassiti. Hanno funzione di rivestimento.

Patologie derivanti da difetti del nostro sistema immunitario

Si parla di ipersensibilità quando si hanno reazioni eccessive con coinvolgimento sia del sistema immune innato che di quello adattivo. Si instaura un'inflammatione che alla lunga diventa cronica, con conseguente distruzione del tessuto, causata dalla continua attivazione del sistema immune.

Le cause dell'ipersensibilità possono essere:

- Autoimmunità: In condizioni normali non avviene in quanto è indotta tolleranza per il self. Quando viene persa questa capacità si ha reazione contro un gruppo di cellule o contro un tessuto che presentano antigeni self.
- Formazione di immunocomplessi: accade quando le reazioni contro i microbi sono eccessive. Gli anticorpi e gli antigeni batterici si legano formando immunocomplessi che si fissano a livello tissutale generando una forte infiammazione. Esempi di patologie sono il lupus e la glomerulonefrite post streptococcica. Nel secondo caso il patogeno viene eradicato, ma permangono in circolo gli immunocomplessi.
- Risposta T contro infezioni persistenti: causa infiammazione severa e granulomi (es. tubercolosi). La risposta è scatenata dalla persistenza del microbo, non da un difetto del sistema immune.
- Anticorpi o cellule T sono in grado di cross reagire con il tessuto. La reazione è eccessiva, gli anticorpi, prodotti contro l'antigene del microbo, possono legarsi a questi antigeni e formare immunocomplessi (microbo + anticorpo) che si fissano a livello tissutale e causano infiammazione.

Un esempio è l'epatite virale, dove il danno non viene causato dal virus (il virus non è citopatico), ma l'epatocita viene riconosciuto come non self dal sistema immunitario. Viene arrecato danno a livello epatico dai linfociti T citotossici.

- Allergie: reazioni contro agenti ambientali di uguale intensità alle reazioni scatenate contro i patogeni (circa 20% della popolazione generale è allergica). Alla base ci può essere una predisposizione genetica. Si tratta di una risposta immune iniziata e mantenuta in maniera inappropriata e difficilmente controllata, a causa dell'impossibilità di eliminare questi antigeni ambientali fintantoché si resta nello stesso ambiente.

Questo a dimostrare che le malattie non vengono causate solo dal mancato funzionamento, ma anche dalla troppa attivazione.

Leipersensibilità possono essere suddivise in quattro tipi:

- **TIPO 1**: Sono le reazioni allergiche. Le cellule tipiche coinvolte sono i Th2, mastcellule ed eosinofili, reclutati nei siti di reazione allergica in risposta a gradiente biochimico prodotto localmente dalle chemochine (in particolare eotaxina che recluta gli eosinofili). Vengono inoltre rilasciati mediatori che agiscono sulle fibre muscolari lisce dei vasi promuovendo vasodilatazione, e citochine che attivano le cellule microbiche.

Nel dettaglio: gli allergeni entrano per inalazione, ingestione o iniezione. Attivano i Th2 e promuovono la produzione di IgE. I Th2 a loro volta producono IL4, IL5 e IL13 che sono le principali responsabili dell'ipersensibilità. IL4 stimola cellule specifiche B per fare lo switch di classe e produrre IgE; IL5 attiva gli eosinofili; IL13 induce una maggior produzione di muco da parte delle cellule epiteliali. Le mastcellule sono prodotte nel midollo osseo e poi si localizzano vicino ai vasi sanguigni. Esprimono recettori ad alta affinità per la porzione Fc della catena epsilon delle IgE in grado di catturare anche piccole concentrazioni di IgE presenti nel plasma, poi reagiscono ad un determinato antigene, ovvero l'allergene che si lega all'Ab. Quindi si avrà una mastcellula che lega contemporaneamente sia l'anticorpo che l'allergene. Rilasciano istamina e altri mediatori chimici come le vaso-ammine dilatative.

L'istamina a sua volta aumenta la vasodilatazione, la permeabilità endoteliale, la contrazione delle fibre lisce e la secrezione di muco. I mediatori chimici sono fattori chemiotattici per neutrofili ed eosinofili, proteasi che possono danneggiare il tessuto, chinine prodotte dai tessuti danneggiati dalle proteasi che produrranno ulteriori fattori chemiotattici infiammatori. Gli eosinofili non hanno un ruolo preponderante a livello di reazioni di ipersensibilità immediata, al contrario delle mastcellule. Esprimono anche essi i recettori epsilon per la porzione Fc delle IgE. Producono proteine tossiche per le cellule endoteliali e fattori attivanti le piastrine che promuovono l'infiammazione. Prostaglandine PTG2, leucotrieni² e mediatori lipidici sono importanti nelle reazioni di ipersensibilità. I leucotrieni vengono generati dalle ciclo ossigenasi.

In sintesi, si ha il seguente percorso: presenza dell'allergene → Ag presentato dalla cellula dendritica → attivazione dei Th2 → switch di classe dei linfociti B con produzione di IgE → plasmacellula → anticorpo si lega alla mastcellula attraverso la porzione Fc → produzione di ammine vaso-dilatative, mediatori lipidici e citochine da parte delle mastcellule.

Clinicamente si ha: risposta immediata mediata dai granuli delle mastcellule e dai mediatori lipidici con conseguente vasodilatazione, perdita di materiale vascolare e spasmo delle cellule muscolari lisce. Avviene in circa 2 ore. Può dare infiammazione locale o sistemica. Il tipo di infiammazione è determinato dalla via di esposizione all'antigene (es. vespe e calabroni possono dare infiammazione sistemica con conseguente shock anafilattico). Questa descritta finora è la risposta immediata. La fase tardiva invece è stimolata dalle citochine e provoca infiammazione e distruzione dei tessuti. In questa fase i leucociti amplificano e mantengono la risposta infiammatoria anche in assenza dell'esposizione all'allergene; quindi questa risposta è quella che può fare maggiori danni anche se meno ci allarma.

- TIPO 2: malattie mediate da anticorpi. IgG e IgM che si legano a un tessuto o ad un antigene di superficie cellulare, quindi c'è un legame diretto Ab-Ag. Vengono richiamati i fagociti, che, incapaci di fagocitare, rilasciano all'esterno il contenuto del loro granuli provocando infiammazione. C'è inoltre attivazione del complemento da parte delle IgG e IgM. (es. sindrome di Goodpasture.)
- TIPO 3: IgG e IgM non si legano direttamente al tessuto, ma ad antigeni solubili, formando complessi Ag-Ab che si depositano in sede vascolare, più precisamente sull'endotelio, provocando vasculiti e infiammazione (es. lupus: infiammazione e vasculite necrotizzante).
- TIPO 4: detta anche ipersensibilità da contatto. Gli Ag (batteri, virus, funghi, parassiti, antigeni da contatto) e le citochine prodotte da Th1 e Th17 inducono il reclutamento di macrofagi e neutrofili. (es. dermatite da contatto da edere velenosa, sclerosi multipla, tubercolosi.)

Table 6-1 Mechanisms of Hypersensitivity Reactions

Type	Immune Mechanisms	Histopathologic Lesions	Prototypical Disorders
Immediate (type I) hypersensitivity	Production of IgE antibody → immediate release of vasoactive amines and other mediators from mast cells; later recruitment of inflammatory cells	Vascular dilation, edema, smooth muscle contraction, mucus production, tissue injury, inflammation	Anaphylaxis; allergies; bronchial asthma (atopic forms)
Antibody-mediated (type II) hypersensitivity	Production of IgG, IgM → binds to antigen on target cell or tissue → phagocytosis or lysis of target cell by activated complement or Fc receptors; recruitment of leukocytes	Phagocytosis and lysis of cells; inflammation; in some diseases, functional derangements without cell or tissue injury	Autoimmune hemolytic anemia; Goodpasture syndrome
Immune complex-mediated (type III) hypersensitivity	Deposition of antigen-antibody complexes → complement activation → recruitment of leukocytes by complement products and Fc receptors → release of enzymes and other toxic molecules	Inflammation, necrotizing vasculitis (fibrinoid necrosis)	Systemic lupus erythematosus; some forms of glomerulonephritis; serum sickness; Arthus reaction
Cell-mediated (type IV) hypersensitivity	Activated T lymphocytes → (1) release of cytokines, inflammation and macrophage activation; (2) T cell-mediated cytotoxicity	Perivascular cellular infiltrates; edema; granuloma formation; cell destruction	Contact dermatitis; multiple sclerosis; type 1 diabetes; tuberculosis

Ig, Immunoglobulin.

Ricordiamo che i segni clinici sono molto confondenti, perché molti sintomi sono comuni a più patologie. E' quindi fondamentale l'esame di laboratorio.

Sbobinatore: Stifano Rossella
Controllore: Contento Elia

13/05/19

3^ora

Ipersensibilità immediata

Può dare o una reazione *locale*, facile da arginare, oppure sistemica e, a determinarlo, è l'esposizione all'antigene stesso. Un'*esposizione sistemica*, quando le proteine antigeniche vengono inoculate, può dare **anafilassi**, queste vanno quindi in circolo revocando una **reazione sistemica**, come ad esempio in caso di puntura di api e calabroni, queste sono pericolose appunto perché *sistemiche*. Dopo pochi minuti, abbiamo **orticaria**, **eritema**, **difficoltà respiratorie**, **broncocostrizione** importante, **ipersecrezione di muco**, **edema della laringe** (che causa problemi respiratori) ed in più tutta la **muscolatura del tratto gastro-intestinale** si *contrae* dando come risultato: **vomito**, **crampi addominali**, **diarrea**.

Se non si interviene immediatamente avremo una **vasodilatazione sistemica** che porterà ad una caduta a picco della *pressione sanguigna* con conseguente **shock anafilattico**, collasso circolatorio. Questo succede in rari casi di puntura di vespa, dove l'individuo cade, subito dopo la puntura a terra, ed in questi casi si interviene "come in Pulp fiction" attraverso l'iniezione di *adrenalina*, non direttamente nel cuore come nel film, ma si interviene con questa.

La reazione immediata si compone, quindi, di:

- vasodilatazione,
- congestione
- edema,
- reclutamento delle mast cellule,
- congestione vascolare, con forte presenza di eosinofili.

Iper
sen-
sibi-
lità
di
tipo
II
Nell'
im-
mag-
ine
nell
a
pagi-
na
pre-
ced-
ente
pos-
sia
mo-
ved-
ere
alcu-
ni

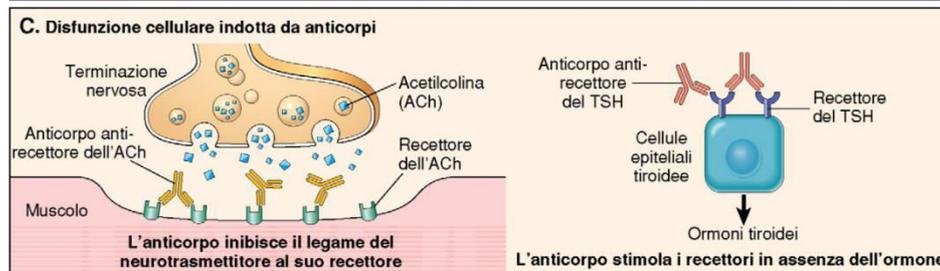
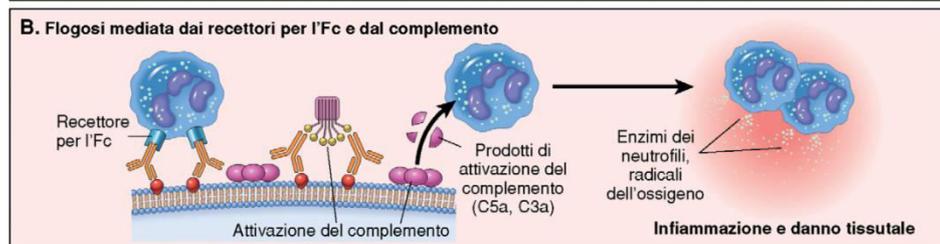
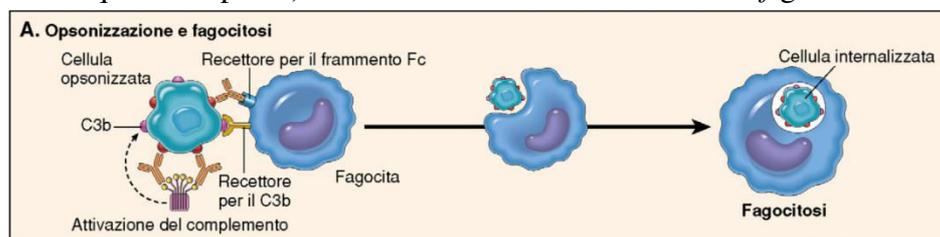
TABELLA 6.4 Malattie mediate da anticorpi (ipersensibilità di tipo II)

Malattia	Antigeni bersaglio	Patogenesi	Quadro clinico
Anemia emolitica autoimmune	Proteine delle membrane eritrocitarie (antigeni dei gruppi sanguigni e antigeni Rh, antigene I)	Oponizzazione e fagocitosi degli eritrociti	Emolisi, anemia
Porpora trombocitopenica autoimmune	Proteine della membrana piastrinica (integrina gpIIb-IIIa)	Oponizzazione e fagocitosi delle piastrine	Sanguinamento
Pemfigo volgare	Proteine nelle giunzioni intercellulari delle cellule epidermiche (caderina epidermica)	Attivazione anticorpo-mediata di proteasi, distruzione delle strutture intercellulari di adesione	Vescicole cutanee (bolle)
Vasculite da ANCA	Proteine dei granuli dei neutrofili, verosimilmente rilasciati dai neutrofili attivati	Degranulazione dei neutrofili e flogosi	Vasculite
Sindrome di Goodpasture	Proteina non collagene delle membrane basali dei glomeruli renali e degli alveoli polmonari	Flogosi mediata da complemento e da recettori Fc	Nefrite, emorragia polmonare
Febbre reumatica acuta	Antigene della parete cellulare streptococcica; reazione crociata degli anticorpi antistreptococco con antigeni miocardici	Flogosi, attivazione macrofagica	Miocardite, artrite
Miastenia grave	Recettore dell'acetilcolina	Anticorpi antirecettore; inibiscono il legame dell'acetilcolina, riducono l'espressione dei recettori	Ipostenia, paralisi
Morbo di Basedow-Graves (ipertiroidismo)	Recettori del TSH	Gli anticorpi antirecettore stimolano i recettori del TSH	Iperitiroidismo
Diabete insulino-resistente	Recettore insulinico	Gli anticorpi-antirecettore inibiscono il legame dell'insulina	Iperglicemia, chetoacidosi
Anemia perniciosa	Fattore intrinseco prodotto dalle cellule parietali gastriche	Neutralizzazione del fattore intrinseco, ridotto assorbimento di vitamina B ₁₂	Eritropoiesi inefficace, anemia

ANCA, anticorpi citoplasmatici antineutrofili; TSH, ormone tireotropo.

esempi di patologie come:

- **Anemia emolitica autoimmune**, qui gli Ag targettizzati sono delle *proteine* sulle *membrane* dei *globuli rossi*. Quando pensiamo a questa patologia pensiamo alla *diagnosi prenatale*, effettuata per il *secondo* figlio, in quanto se il feto presenta Ag di superficie del *gruppo sanguigno* del *padre*, nel caso in cui questo sia diverso dalla madre lei potrebbe sviluppare una *reazione immunologica* contro Ag del **feto**. Questi **Ag** dei *gruppi sanguigni* (se sono diversi dalla madre e quindi uguali a quelli del padre) verranno riconosciuti come *non self* generando una *reazione immunologica*;



- **Porpora trombocitopenica autoimmune**, malattia della pelle;

- **Pemfigo volgare**;

- **Miastenia**, questa è data dal legame di *Ab* ai *siti di legame* dell'*acetilcolina* che porta a riduzione dell'espressione dei recettori, quindi mancanza di stimoli nervosi al livello muscolare.

Queste sono tutte patologie in cui bisogna chiedersi dove gli

Ab potrebbero legare e che danno potrebbero fare, senza entrare nei dettagli delle singole patologie. Nell'immagine a lato vediamo quali sono i *meccanismi propriamente detti* delle **malattie mediate da Ab**. Gli anticorpi possono causare patologie targettizzando determinate *cellule specifiche* per la *fagocitosi*, i fagociti, possono attivare il *complemento* oppure possono *interferire* con le *normali funzioni delle cellule*, ad esempio bloccando recettori dell'acetilcolina, come nella miastenia grave, che altrimenti sarebbe riconosciuto dal neurotrasmettitore. Quindi gli anticorpi sono buoni ma possono, in patologie di questo tipo, provocare dei grossi guai.

Meccanismi di azione:

- **Opsonizzazione e fagocitosi:** la cellula opsonizzata viene riconosciuta da un fagocita che contiene un recettore per la porzione Fc di Ab che riconosce C3b, e la cellula viene fagocitata. Quindi questa opsonizzazione avviene mediante sia **Ab** che **complemento** e porta all'ingestione da parte del fagocita;
- **Infiammazione indotta da recettori per Fc e dal complemento:** il *complemento* lega la membrana, va a attivare il *complemento* che a sua volta attiva i *neutrofili* che producono specie reattive dell'ossigeno andando a provocare un **danno tessutale**;
- **Distruzione cellulare indotta da anticorpi:** i nostri **Ab**, che non fanno male a nessuno, non reclutano *neutrofili* per fare fagocitare niente ma possono legarsi al *recettore*, nel caso della **miastenia grave**, dell'*acetilcolina* che blocca, inibisce il legame con questo *neurotrasmettitore*. Blocca quindi un **sito attivo**, la stessa cosa fa quando blocca il recettore per il **TSH**, come avviene nel caso della **malattia di Graves** o **ipertiroidismo autoimmune**.

Gli Ab hanno questi 3 modi per interferire con le nostre cellule:

- **Opsonizzazione e fagocitosi**
- **Stimolazione dei neutrofili con produzione di ROS** ed altre sostanze dannose per le nostre cellule
- **Blocco di recettori di molecole** come **neurotrasmettitori o ormoni**.

Riportandoci alle primissime lezioni vediamo che, quando una molecola fa casino: o interferisce con un legame di membrana, o rompe un recettore, o ha a che fare con la trasduzione del segnale o ha a che fare con prodotti relativi alla modulazione della trasduzione del segnale. Quindi si possono sfruttare le prime lezioni, dove il prof. ha riassunto l'Alberts, per identificare i punti chiave.

Opsonizzazione e fagocitosi

Quando le cellule circolanti, ad esempio *piastrine* ed *eritrociti*, sono rivestiti, **opsonizzati** da **Ab**, con o senza *complemento*, diventano *target* di *fagocitosi*. I fagociti esprimono *recettori* per **Fc** di **IgG** per **C3b**, l'opsonizzazione fa sì che queste cellule siano trasportate al livello di *milza*, e per questo alcuni credono che in alcuni casi la **splenectomia** potrebbe essere di aiuto in patologie mediate da Ab. Ma questa non è la soluzione ideale perché dal punto di vista della patologia la **milza** è un organo importantissimo, è emopoietico, quindi importante per eliminare questo sistema di veicolazione e raccolta di cellule opsonizzate.

Situazioni cliniche in cui accade queste disfunzioni mediate da Ab:

- **reazioni trasfusionali**, ad esempio sbagliando il gruppo sanguigno, se c'è confusione di sacche questo sangue, una volta trasfuso nel paziente viene rigettato. Questo non succede mai;
- **malattie emolitiche del neonato**, come l'**eritroblastosi fetale**: qui gli Ab (IgG) della madre attraversano la placenta e distruggono gli eritrociti fetali qualora hanno derivazione antigenica del padre e quindi siano di un altro gruppo, ma anche questo non avviene più, viene fatta prima l'indagine sul gruppo di mamma e papà;

- **malattia emolitica autoimmune**, quando viene persa la capacità di riconoscere il **Ag self eritrocitario**;
- **trombocitopenia**, quando produciamo **auto-Ab** contro le nostre *cellule del sangue*;
- alcuni *farmaci* legano **proteine** della **membrana citoplasmatica** dei **globuli rossi** provocando l'adesione di **Ab** e producono immunocomplessi (**IC**). Questi IC sono mediati dai farmaci e funzionano come avviene per alcuni microbi nelle endocarditi, dove i patogeni fanno da legame nella formazione di IC.

Inflammatione

Ripetendo quello che abbiamo già visto sappiamo che gli **Ab** legano **Ag cellulari** o **tissutali**, così facendo attivano il **complemento**, la *via classica*, che porta poi a un *reclutamento* di **neutrofili** e **monociti** ed **inflammatione tissutale**. Queste cellule vengono attivate da **recettori Fc** che riconoscono il legame con **Ag**.

L'inflammatione mediata da Ab è responsabile di:

- **distruzione dei tessuti**,
- **glomerulonefrite**.
- **Rigetto vascolare** nei trapianti di organi ed in altre patologie

Disfunzioni cellulari

Un tipico esempio di questo è la **miastenia**, qui gli **Ab** possono *bloccare*, o comunque *abbassare*, funzioni importanti di una cellula, come nel caso della patologia citata prima, in cui i **recettori dell'acetilcolina** vengono **bloccati** dall'**Ab** e quindi non avviene più lo stimolo e quindi la *trasmissione neuromuscolare*, stessa cosa nel caso della **malattia di Graves** dove gli **Ab** bloccano il recettore per il TSH.

Ipersensibilità di tipo 3

Questa è legata agli **IC** ed un esempio di questa è il **lupus**. Questi **IC** si formano nel *torrente ematico*, si depositano nei *vasi* ed attivano il *complemento* generando un'**inflammatione**, è sempre la stessa *minestra*, con a valle sempre gli stessi marcatori, parlando di valle parliamo degli stessi fenomeni e vedremo come questa cosa rende facile l'esame, in quanto il meccanismo è uguale, ma rende un casino fare diagnosi correttamente, perché queste patologie hanno un sacco di caratteristiche in comune. Fare diagnosi è quindi molto difficile ed è molto importante l'aiuto del laboratorio, della clinica e ci aiuta quindi l'analisi dei sintomi clinici che sono però legati, da una parte si chiamano patologie *auto-infiammatorie*, sono classificate in entità a sé praticamente e sono caratterizzate da tutto quello che stiamo dicendo: reazioni di ?, eletrofilie, noi lo ripetiamo perché quello che avviene.

Possiamo avere molto più frequentemente depositi di **IC** dal **torrente sanguigno**, ma alcuni in situ, anche se sono più *rari*. Gli **Ag** possono essere:

- *esogeni*, quindi una *proteina* che possiamo connettere ad un **microbo**,
- *endogeni*, con **autoimmunità** quindi quando **Ag self** vengono riconosciuti come *non self*.

Le **malattie da IC** sono *sistemiche* ma hanno siti preferenziali, come l'interessamento di:

- **Reni**, come nel caso di:
 - *glomerulonefrite*,
 - *scleroderma*,
 - *lupus*, parleremo di fenotipo nefritico,
- **Legamenti e giunture**, con *artriti*. Riconoscere un **lupus** da un'*artrite* per un medico alle prime armi, non è semplice perché ci sono molti segni clinici in comune perché hanno una simile *eziopatogenesi*.

- **Vasi** con *vasculiti*, che sono caratterizzanti di diverse *patologie autoinfiammatorie*.

TABELLA 6.5 Malattie da immunocomplessi

Malattia	Antigene coinvolto	Quadro clinico
Lupus eritematoso sistemico	Antigeni nucleari	Nefrite, lesioni cutanee, artrite, altre
Glomerulonefrite poststreptococcica	Antigene(i) della parete cellulare streptococcica; possono rimanere inseriti nella membrana basale glomerulare	Nefrite
Poliarterite nodosa	Antigeni del virus dell'epatite B (in alcuni casi)	Vasculite sistemica
Artrite reattiva	Antigeni batterici (ad es. <i>Yersinia</i>)	Artrite acuta
Malattia da siero	Varie proteine, ad es. siero eterologo (globulina antitimocita)	Artrite, vasculite, nefrite
Reazione di Arthus (sperimentale)	Diverse proteine eterologhe	Vasculite cutanea

Patologie sistemiche da IC

Rappresentano la categoria più grave, tra queste la più facile da ricordare è la *malattia acuta da somministrazione di siero*, questo sarà un siero estraneo che non viene riconosciuto, viene da un altro individuo. Anticamente si usava il siero di cavalli immunizzati per proteggere dalla **difterite**, perché succede che il siero usato per il bene, per veicolare patogeni inattivati, fa sì che vengano formati IC, essendo il siero in circolo abbiamo quindi poi danni al livello sistemico, ma è una cosa che non succede praticamente più.

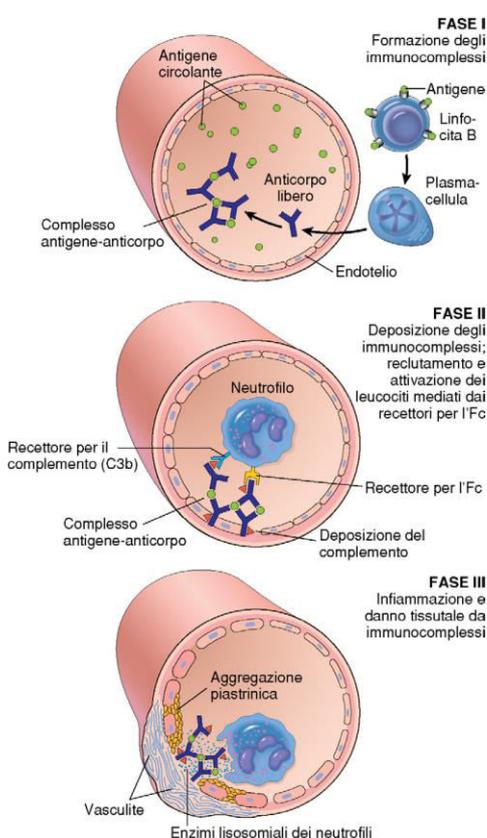


FIGURA 6.17 Patogenesi delle malattie sistemiche da immunocomplessi (ipersensibilità di tipo III). La figura illustra le tre fasi sequenziali dello sviluppo delle malattie da immunocomplessi.

Nel cartoon possiamo vedere cosa succede, gli Ag in circolo, a questo punto le plasmacellule producono Ab, questi vanno a legare Ag formando il complesso Ag-Ab (o IC), si legano ai vasi, reclutano i neutrofili attivando il complemento portando poi alla distruzione dei vasi ostruiti.

Possiamo poi avere la deposizione di IC, la cosiddetta reazione di Arthus, quindi malattie da IC al livello locale dove l'area di necrosi tissutale è il risultato di una vasculite. Ad esempio, guardando il test della tubercolina, la Mantoux, dove la formazione del tonfo non è altro che la reazione di Arthus. Questo test consiste in una reazione dove introduco volontariamente un Ag in un individuo che potrebbe essere avere degli Ab anti IgG perché c'è stato un contatto, senza eventualmente averla presa, con il *Micobacterium Tuberculosis*.

Avviene quindi:

- Iniezione locale di Ag, quindi con formazione locale del danno;
- Attivazione delle mast cellule;
- Infiammazione locale;
- Edema;
- Occlusione dei vasi

Tutto questo dura poco.

Aneddoto del prof:

Alle elementari facevano la Mantoux per gli screening ma lui era sempre in un angolo in quanto, avendo la mamma nordafricana passava le vacanze in Nord africa perché sapevano già essere positivo al test, quindi si sottoponeva ai raggi, con schermografia.

In Brasile, ad esempio, è quasi inutile fare questo test come screening perché sono quasi tutti positivi, non perché la TBC sia particolarmente attiva ma perché sono più esposti il patogeno, che è più frequente.

Ipersensibilità di tipo IV

Malattie autoimmuni, o comunque auto-infiammatorie che rispondono a stimoli persistenti da parte di agenti ambientali o da microbi. queste patologie sono mediate dalle cellule T, sono legate ad una prima infiammazione mediata da citochine, che sono prodotte dai CD4+, e anche da citotossicità diretta da parte dei CD8+.

Ne sono esempi:

- *artrite reumatoide*
- *sclerosi multipla*
- *diabete mellito di tipo 1*
- *IBD*
- *malattia di Crohn*
- *psoriasi*
- *sensibilità da contatto*

TABELLA 6.6 Ipersensibilità cellulo-mediata (tipo IV)		
Malattia	Specificità delle cellule T patogenetiche	Quadro clinico
Diabete mellito di tipo 1	Antigeni delle cellule β delle insule pancreatiche (insulina, acido glutammico decarbossilasi, altri)	Insulite (flogosi cronica nelle insule), distruzione delle cellule β; diabete
Sclerosi multipla	Antigeni proteici della mielina del SNC (proteina basica della mielina, proteina proteolipidica)	Demielinizzazione del SNC con flogosi perivasale; paralisi, lesioni oculari
Artrite reumatoide	Antigene sconosciuto della sinovia articolare (collagene tipo II?); ruolo degli anticorpi?	Artrite cronica infiammatoria, distruzione della cartilagine articolare e dell'osso
Malattia di Crohn	Antigene ignoto; ruolo dei batteri commensali	Flogosi intestinale cronica e occlusione intestinale
Neuropatie periferiche; sindrome di Guillain-Barré?	Antigeni proteici della mielina dei nervi periferici	Nevrite, paralisi
Sensibilizzazione da contatto (dermatite)	Vari antigeni ambientali (ad es. edera velenosa)	Flogosi cutanea con vescicole

SNC, sistema nervoso centrale.

Parliamo di patologie estremamente frequenti e ben note, rispetto a quelle precedentemente citate.

Nel diabete mellito di tipo 1 una delle possibili concause, delle ipotesi da studi di associazione genetica fatte per scoprire i soci responsabili di questa patologia, come l'HLA come locuste genico da citare, troviamo geni del sistema immune innato, questo perché? Questi sono geni che vanno ad attivare CD4 e CD8 e potrebbero rendere l'individuo più pronò ad infezioni croniche che funzionerebbero da trigger per un'aumentata risposta mediata dalle cellule T e quindi fungerebbero da aumentatori o da stimolo per questa malattia, tutto questo è un'ipotesi.

Si tratta di patologie che non conosciamo bene, le IBD (malattia infiammatoria del peritoneo), ad esempio, batteri enterici, in microbiologia abbiamo visto questi siano dannosi, ma abbiamo anche il microbioma.

Microbioma

Per il diabete manca una proteina dell'immunità innata e qui sono più pronò alle infezioni e queste in qualche modo aumentano la possibilità di reagire a CD4, di reattività a CD e CD8 ma questo non spiega tutto il diabete. Però nelle IBD, o come nel diabete ho le cellule beta del pancreas che stanno in quest'organo belle tranquille, senza nessun patogeno che vada a contatto con queste, non sono infatti rivestita da un microbioma pancreatico. Invece nelle IBD abbiamo o un pezzo di tratto gastrointestinale, tenuto conto cosa può esserci il Crohn del tratto gastrointestinali, malattia autoinfiammatoria, estremamente grave trattabile con la resezione chirurgica nei casi gravi mentre negli altri con somministrazione di farmaci antinfiammatori biologici a cui i pazienti rispondo abbastanza bene. è una malattia drammatica, è molto relativamente invalidante, dipende dal tipo di genoma dell'individuo.

Fino a pochi anni fa si credeva che la genetica potesse spiegare molto bene questa suscettibilità a sviluppare non solo il un Crohn, ma anche un Crohn precoce piuttosto che un Crohn più grave,

perché si attivavano (alcuni di questi sono presenti nel Collins) di altri geni che avevano a che fare con pathways dell'infiammazione. Tuttavia questo è solo un pezzo della storia, in quanto in realtà nell'intestino (dalla mucosa orale fino al retto), noi abbiamo una cosiddetta flora batterica, dove si trovano i good guys ed i bad guys, ovvero la nostra flora è composta da batteri buoni, il cui metabolismo aiuta alla digestione ed altro, ma in determinate condizioni questi possono diventare cattivi, non perché gli si girano, ma perché la crescita di alcuni è limitata da altri equando gli altri mancano (pensiamo all'uso di antibiotici) questi crescono. Crescendo diventano cattivi non perché siano cattivi per sempre (non sono quindi patogeni convenzionali) ma perché aumentano di numero e potrebbero comportarsi da trigger per sindromi auto-infiammatorie al livello intestinale. Nel microbioma intestinale di un individuo patologico noi abbiamo una presenza qualitativa e quantitativa di specie versa di specie batteriche, tralasciando i funghi, che evidentemente contribuiscono a stimolare queste super-reazioni mediate dalle cellule T. Quindi la valutazione del microbioma non è *una minchiata*, all'inizio si pensava che lo fosse (e si pensava anche che tutto potesse essere spiegato attraverso questo, ma non è vero) ma contribuisce e può funzionare quindi da stimolo per queste reazioni. Quindi qualsiasi disbiosi³ al livello intestinale (presenza anomala di un numero maggiore di patogeni), ma può avvenire anche al livello orale spiegando ad esempio una gengivite ricorrente che non riusciamo a spiegare che curiamo ma che poi ritorna. Facendo un sequenziamento di nuova generazione del microbioma si vedono le carte d'identità dei batteri presenti e si vedono se ce ne sono troppi di una categoria ce produce ad esempio tossine, quindi sostanze tali da stimolare l'infiammazione.

Nel caso del Crohn parliamo di batteri enterici o Ag self, in questa patologia MHC è un altro locus estremamente importante negli studi di associazione in quanto è molto associato alla patologia. Quindi quando facciamo indagini per il Crohn mandiamo sia per il NOD che per gli HLA.

Psoriasi

Questa patologia è caratterizzata dalla presenza di placche on caratteristiche autoimmuni e autoinfiammatorie, queste appaiono in maniera più evidente in condizioni di stress, ed anche qua non ha un trigger noto. Posso comunque valutare il microbioma epiteliale in un paziente per vedere quanto questo è diverso da quello di un altro paziente con una patologia epiteliale (perché anche al livello epiteliale è presente un microbioma importante), questo può giocare un ruolo importante, non è l'attore principale ma è da tenere a mente anche perché il test oggi costa poco.

Per capire se il microbioma gioca un ruolo preponderante in queste patologie il prof. ha assistito ad una presentazione di un collega che lavorava su dei topi e che creava topi avatar per microbioma, ovvero faceva trapianto di microbioma, come si fa?

Facendo mangiare a questi le feci, palline congelate, così vien trapiantato in un individuo sano. Il microbioma è molto importante al livello orale (importante per i dentisti)

Un'altra cosa interessante sul microbioma è che molte specie presenti nella flora intestinale piuttosto che nella mucosa, al livello epiteliale o vaginale, giocano un ruolo importante nella suscettibilità diverse patologie dati da patogeni al livello, ad esempio vaginale, molti di questi patogeni non sono coltivabili, la microbiologia classica non riesce a farli crescere perché non ci sono terreni selettivi quindi questi sono identificabili solo con NGS (sequenziamento di nuova generazione).

³ La disbiosi è la generica alterazione della flora batterica umana

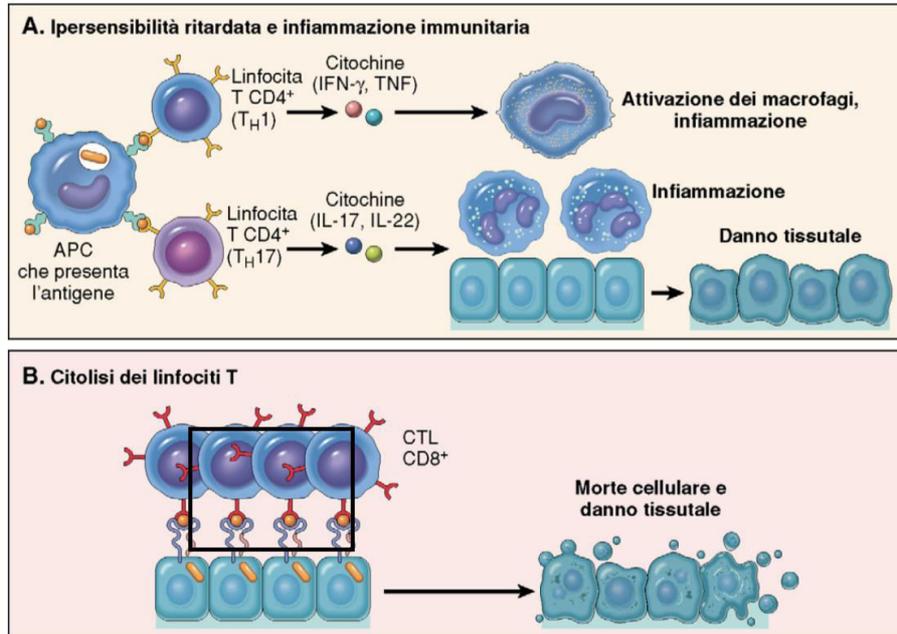


FIGURA 6.19 Patogenesi dell'ipersensibilità cellulo-mediata (di tipo IV). **A.** Nell'ipersensibilità ritardata i linfociti T CD4+ (e a volte anche i linfociti T CD8+) rispondono agli antigeni tissutali secernendo citochine che inducono la flogosi e attivano i fagociti, e ciò provoca le lesioni tissutali. I linfociti T CD4+ TH17 contribuiscono a indurre l'infiammazione reclutando i neutrofili (e in minor misura i monociti). **B.** In alcune malattie, i linfociti T citotossici CD8+ (CTL) distruggono direttamente le cellule tissutali. APC, cellule che presentano l'antigene. Si veda il testo per le altre abbreviazioni.

Meccanismi d'azione: (vedi immagine in alto)

- A. le APC presentano ai CD4 APC che presentano ai CD4, producono citochine generando un'infiammazione quindi mediata da neutrofili e macrofagi (quando c'è un neutrofilo c'è sempre un TH17);
- B. APC possono inoltre presentare l'Ag ai CD8, riconoscono gli MHC cellule infette con distruzione, quindi questa avviene quando abbiamo un'infezione microbica o un'esposizione ad un agente ambientale che riesce a penetrare nelle cellule? ;

Infiammazione mediata dai CD4+

L'ipersensibilità mediata dai CD4 è un'infiammazione cronica e distruttiva, una di queste è rappresentata dalla DTH (ipersensibilità ritardata), questa è una reazione tissutale ad alcuni Ag che vengono somministrati ad individui già immunizzati. Quindi prendo l'Ag e lo inoculo nel sottocute in un individuo già immunizzata ed ho una reazione cutanea che avviene dopo abbastanza tempo, quindi cronicizza. Le cellule T-naïve vengono attivate al livello degli organi linfoidi secondari grazie agli Ag presentati dalle cellule APC, quindi queste cellule T si differenziano in effettrici, producono citochine che scatenano una reazione da parte delle TH1 effettrici con infiammazione ed il TH17 reclutano neutrofili, che saranno prevalenti nell'infiltrato. TH1 secernono citochine, come IFN-gamma che è associato alla DTH, attiva infatti i macrofagi che distruggono i microbi ma che potrebbero, anche danneggiare i tessuti attivando mediatori per promuovere l'infiammazione, che in questo caso è cronica.

Questo tipo di reazione è usata per il test della tuberculina per veder se l'individuo è già stato un contatto con l'Ag della TBC.

Parentesi su cosa chiede: Al suo esame metterò le domande maggiormente su questa parte, perché la fa lui, mentre di Dobrina chiede solo le cose relative al la cascata coagulativa.

Esempi clinici

- Tubercolina

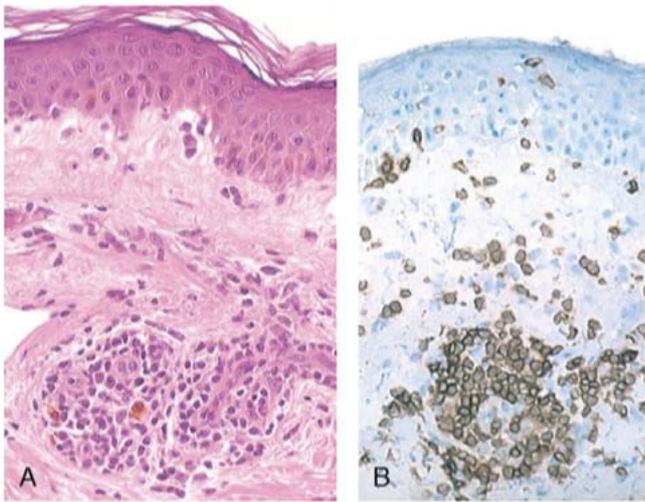


FIGURA 6.20 Reazioni cutanee da ipersensibilità ritardata **A.** Infiltrato perivascolare mononucleato (linfociti T e fagociti mononucleati). **B.** La colorazione con immunoperoxidasi rivela un infiltrato cellulare prevalentemente perivascolare positivo per gli anticorpi anti-CD4. (Per gentile concessione del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX)

• Qui, al livello epiteliale (nell'immagine a sinistra) vediamo un accumulo perivascolare di cellule infiammatorie mononucleari mentre nell'immagine B vediamo un'immunoperoxidasi che rileva un infiltrato cellulare prevalentemente perivascolare positivo per gli Ab anti-CD4. quando io voglio riconoscere in vitro queste cellule devo usare immunocitochimica oppure immunoistochimica.

Tanto più è prolungata questa DTH tanto più avremo infiammazione e più questa infiammazione tenderà ad essere granulomatosa, al livello di tubercolina lo stimolo è locale, è piccolo, qui prima abbiamo infiltrato perivascolare CD4+, poi arrivano i macrofagi e di nuovo induzione di infiammazione. Questi macrofagi hanno evidenza della loro attivazione, dal punto di

vista istologico diventano grandi, eosinofili, sono cellule epitelioidi, queste possono formare sincizi diventando cellule giganti, questo grazie alle citochine. Gli aggregati di cellule epitelioidi e cellule giganti si trovano in un granuloma.

Questo lo vediamo nell'immagine al lato dove vedo un'infiammazione granulomatosa, vediamo delle cellule multinucleate giganti mentre poi abbiamo il granuloma con le cellule a ferro di cavallo, cellule epitelioidi, linfociti, macrofagi e fibroblasti che attiveranno una risposta nei confronti dei patogeni?

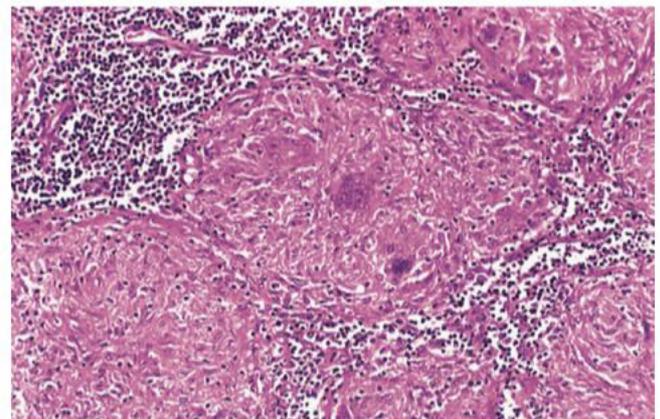


FIGURA 6.21 Infiammazione granulomatosa. La biopsia linfonodale mostra vari granulomi formati da aggregati di cellule epitelioidi circondate da linfociti. Al centro del granuloma sono evidenti numerose cellule giganti. (Per gentile concessione del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX)

Questa reazione è

quindi mediata da APC, queste legano Ag presentandolo ai TH1 e dal legame di questi vi è produzione di citochine quali TNF e IFN-gamma che scateneranno direttamente o indirettamente l'attivazione dei fagociti, con reclutamento di macrofagi.

Dermatite da contatto

Tipica dell'edera velenosa, questa da appunto una dermatite DHT con la formazione vescicole ed è appunto un'ipersensibilità ritardata che finisce nel momento in cui mi stacco dall'edera. è un meccanismo con forte eruzione cutanea, edema ed

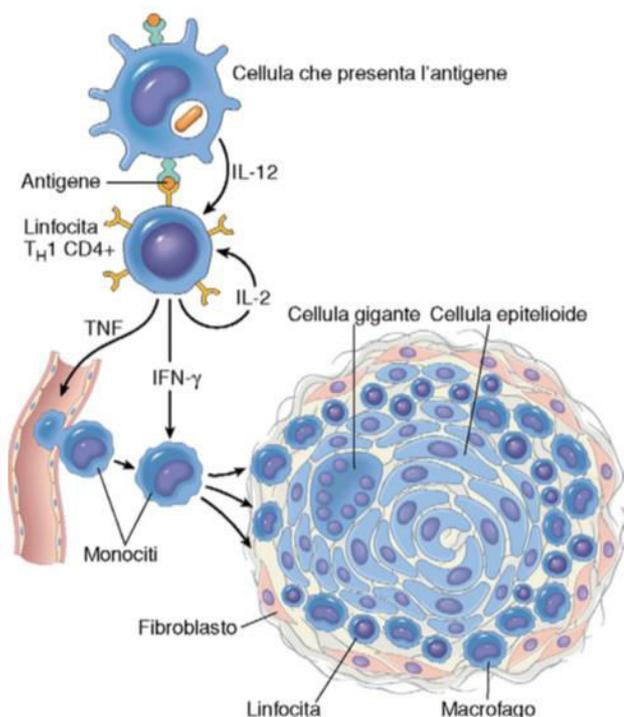


FIGURA 6.22 Patogenesi del granuloma. Eventi che portano alla formazione di granulomi nell'ipersensibilità cellulo-mediata (tipo IV). Da notare il ruolo delle citochine. Per le altre abbreviazioni si rimanda al testo.

altro è però temporaneo e svanisce con lo svanire del contatto.

Malattie da citotossicità mediata da CD8

Tra quelle che ricordiamo subito viene in mente il diabete mellito di tipo 1. Qui succede che i CD8, più CTL (linfociti T citotossici), distruggono le cellule che esprimono un particolare Ag, quindi, nel caso del diabete di tipo 1, i CTL sono diretti contro un determinato Ag di superficie delle cellule β del pancreas, e questi linfociti saranno responsabili della distruzione selettiva di queste cellule pancreatiche. così come nel rigetto del trapianto saranno responsabili appunto del rigetto di cellule che non ci appartengono e vengono riconosciute come non self.

Nel caso, ad esempio, di infezione virale, i linfociti CD8 possono riconoscere le cellule infette che espongono Ag virali così anche se il virus non è citotossico le cellule vengono distrutte da CTL che riconoscono il target antigenico prodotto dal virus.

Non a caso anche i CD8 producono citochine, nello specifico IFN gamma che partecipa alla aumentata risposta infiammatoria.

Malattie autoimmuni

Sono reazioni contro auto-Ag, quindi CTL riconoscono auto-Ag, abbiamo attivazione di cellule T self reattive, ossia cellule che riconoscono come non self il self. In queste malattie autoimmuni, la risposta immune viene diretta contro un particolare organo o contro un particolare tipo cellulare, quindi provoca danno localizzato, meno frequente sistemico, con danni agli organi. Nelle malattie sistemiche intervengono gli IC e gli auto-Ab.

Questo è tipico delle connettiviti, delle vasculiti che sono caratterizzate da questi IC. Un esempio è il lupus eritematoso, una malattia sistemica (potrebbe essere una domanda), e qui non c'è un solo organo colpito ma, essendo sistemica, è difficile da affrontare perché non abbiamo il diabete insulino-dipendente dove diamo insulina, in questo caso da corticoidi o terapia antinfiammatoria biologica.

TABELLA 6.7 Malattie infiammatorie immuno-mediate

MALATTIE MEDIATE DA ANTICORPI E IMMUNOCOMPLESSI

Malattie autoimmuni organo-specifiche

Anemia emolitica autoimmune
Trombocitopenia autoimmune
Miastenia grave
Morbo di Basedow-Graves
Sindrome di Goodpasture

Malattie autoimmuni sistemiche

Lupus eritematoso sistemico (LES)

Malattie autoimmuni o causate da reazioni immunitarie ad antigeni microbici

Poliarterite nodosa

MALATTIE MEDIATE DA LINFOCITI T

Malattie autoimmuni organo-specifiche

Diabete mellito di tipo 1
Sclerosi multipla

Malattie autoimmuni sistemiche

Artrite reumatoide*
Sclerosi sistemica*
Sindrome di Sjögren*

Malattie causate da autoimmunità o da reazioni agli antigeni microbici

Malattie infiammatorie intestinali (malattia di Crohn, colite ulcerosa)
Miopatie infiammatorie

Abbiamo quindi

- Malattie mediate da Ab e IC

malattie autoimmuni organo-specifiche

anemia emolitica autoimmune

trombocitopenia autoimmune

miastenia grave

morbo di Graves

sindrome di Goodpasture

malattie autoimmuni sistemiche

*In queste malattie possono essere implicati anche gli anticorpi.

- Malattie mediate da linfociti T
 - Lupus eritematoso sistemico
 - Malattie autoimmuni organo specifiche
 - Diabete mellito di tipo 1
 - Sclerosi multipla
 - Malattie autoimmuni sistemiche
 - Artrite reumatoide
 - Sindrome di Sjögren

Queste essendo multi-sistemiche sono un casino da curare in quanto non è presente un solo target ed i sintomi possono manifestarsi in nuovi organi diversi, in momenti diversi ed in tempi diversi, rendendo molto difficile il follow-up, in pediatria che è un po' più male, sono diverse queste patologie e sono di difficile terapia.

- Patologie che potrebbero essere causate da autoimmunità:
 - IBD
 - Cirrosi biliare
 - Epatiti autoimmuni
- Patologie sistemiche che potrebbero essere causate anche da autoimmunità:
 - Poliartrite nodosa
 - Miopatie infiammatorie

Quindi vediamo che le patologie mediate da Ab, mediate da cellule T, possono essere o di un tipo o di un altro, ed in generale le sistemiche, che sono non più gravi ma che hanno un po' più difficile follow-up.

Parentesi sull'esame:

dato che il corso dovrebbe terminare l'11 Giugno, le possibili date potrebbero essere

- 14 giugno
- 17 giugno
- 4 luglio
- 12 luglio
- 17-18 luglio

Ad agosto non può fare esami (lui torna in Italia il 7 agosto), e preferirebbe non avere persone a settembre

Queste sono date possibili, e lui preferirebbe avere slot di 50 persone per esame.