

Autoimmunità

Rottura dei meccanismi responsabili della tolleranza al self da parte dei linfociti B/T

Meccanismi patogenetici

Predisposizione genetica

- Molte malattie autoimmuni mostrano una certa frequenza tra i membri della stessa famiglia
- Alcuni geni dell'MHC I e MHC II mostrano un forte grado di associazione con alcune malattie autoimmuni

Suscettibilità genetica

Risposta a stimoli ambientali

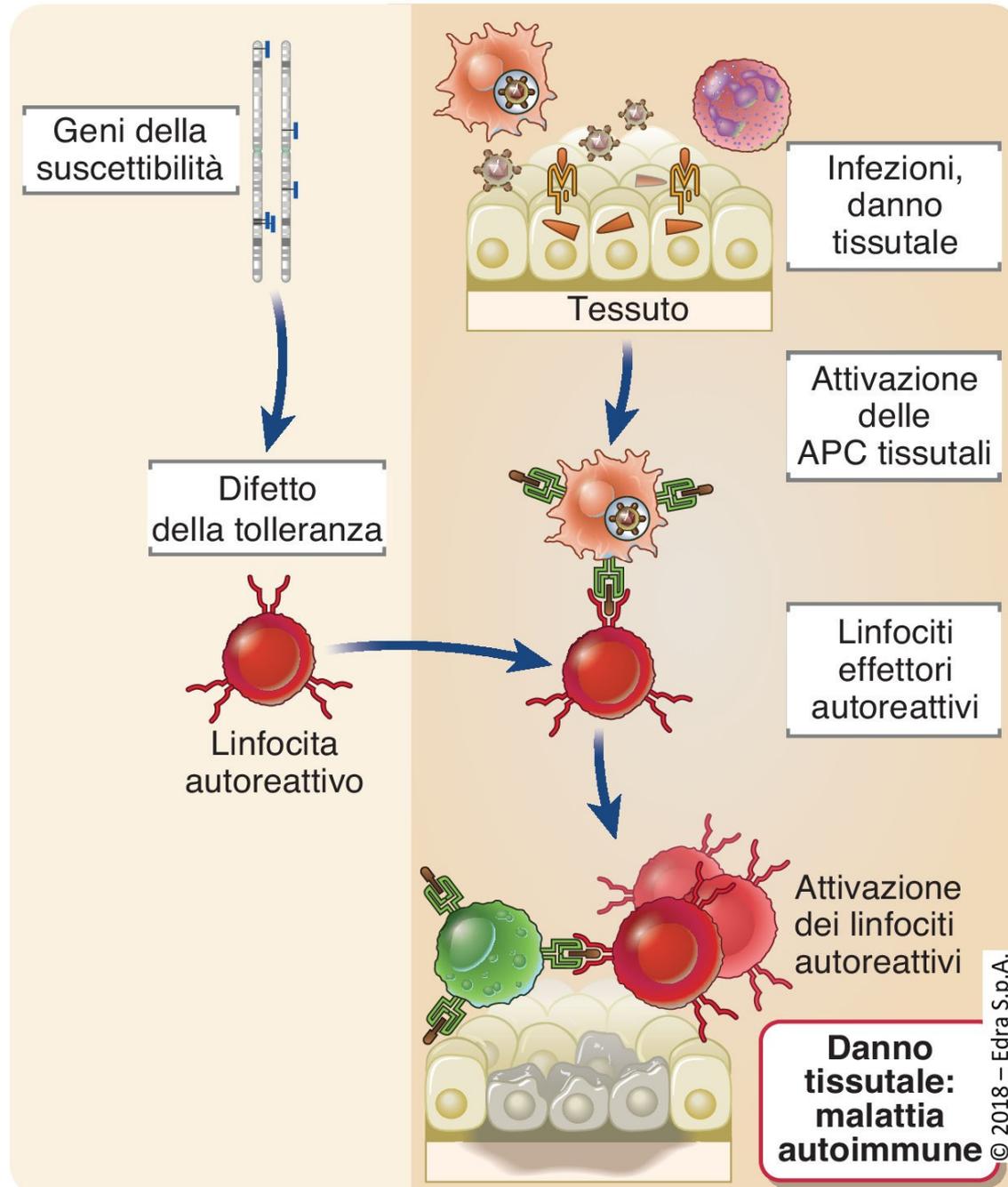


Fig 13.3 Associazione del genotipo HLA e del sesso con la suscettibilità alle malattie autoimmuni. Il "rischio relativo" per un allele HLA in una malattia autoimmune è calcolato paragonando il numero di casi osservati nei malati che hanno l'allele HLA con il numero atteso tenendo conto della prevalenza dell'allele HLA nella popolazione generale. HLA-DR3 e DR4 sono strettamente legati a HLA-DQ, che quindi mostra anche un'associazione con la suscettibilità al diabete mellito insulino-dipendente. Alcune malattie mostrano una tendenza significativa nel rapporto fra i sessi; si ritiene che ciò implichi che gli ormoni sessuali abbiano un ruolo nella patogenesi. In accordo con questa ipotesi vi è l'osservazione che in queste malattie la differenza nel rapporto fra i sessi è maggiore subito dopo la pubertà, quando il livello di questi ormoni è più elevato (- significa approssimativamente).

| Associazione del genotipo HLA con la suscettibilità alle malattie autoimmuni | | | |
|--|---------------------|------------------|---------------|
| Malattia | Allele HLA | Rischio relativo | Rapporto: ♀ ♂ |
| Spondilite anchilosante | B27 | 87,4 | 0,3 |
| Uveite anteriore acuta | B27 | 10 | <0,5 |
| Sindrome di Goodpasture | DR2 | 15,9 | ~1 |
| Sclerosi multipla | DR2 | 4,8 | 10 |
| Malattia di Graves | DR3 | 3,7 | 4-5 |
| Miastenia gravis | DR3 | 2,5 | ~1 |
| Lupus eritematoso sistemico | DR3 | 5,8 | 10-20 |
| Diabete mellito insulino dipendente | DR3/DR4 eterozigote | ~25 | ~1 |
| Artrite reumatoide | DR4 | 4,2 | 3 |
| Pemfigo volgare | DR4 | 14,4 | ~1 |
| Tiroidite di Hashimoto | DR5 | 3,2 | 4-5 |

Allele DQ non è individuabile con la sierotipizzazione

L'espressione di un particolare gene HLA non rappresenta di per sé la causa di una malattia autoimmune ma rappresenta uno dei fattori che contribuiscono all'autoimmunità

ormoni

Fig. 13.6 Il cambiamento di un solo aminoacido nella sequenza di una proteina MHC di classe II è in correlazione con la suscettibilità al diabete o con la protezione da esso. Nella

maggior parte delle persone la sequenza di HLA-DQ β 1 contiene un acido aspartico in posizione 57; nelle popolazioni caucasiche i malati con diabete mellito invece hanno piú frequentemente una serina o un'alanina in questa

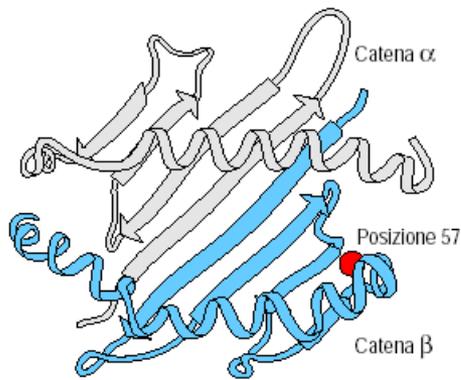
posizione, così come altre differenze. Questo acido aspartico, indicato in rosso nella struttura schematica della catena DQ β (indicato in verde nel riquadro in mezzo), forma un ponte salino con un residuo di arginina (indicato in porpora)

nella catena adiacente (grigia). Il cambiamento con un residuo privo di carica (ad esempio l'alanina, mostrata in giallo nel riquadro in basso) rompe questo ponte salino, alterando la stabilità della molecola DQ. Nei topi,

il ceppo diabetico non obeso (NOD), che ha diabete spontaneo, ha una simile sostituzione della serina al posto dell'acido aspartico nella posizione 57 della catena β omologa I-A, mentre i topi NOD transgenici per le catene β con l'acido aspartico presentano una marcata riduzione dell'incidenza del diabete.

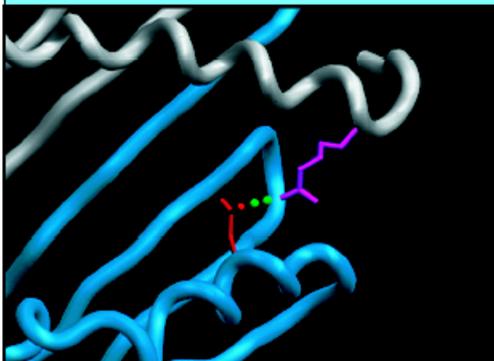
Fotografia per cortesia di C Thorpe.

La posizione 57 della catena DQ β controlla la suscettibilità al diabete mellito insulino-dipendente (IDDM)



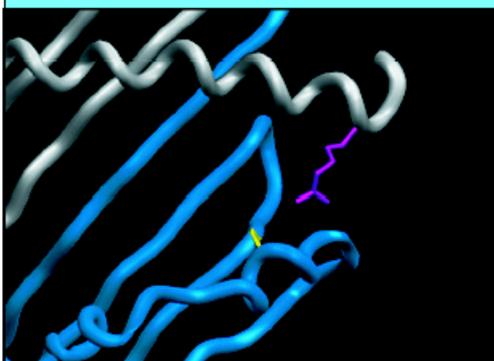
serina o alanina al posto di acido aspartico

Associato con la resistenza a IDDM



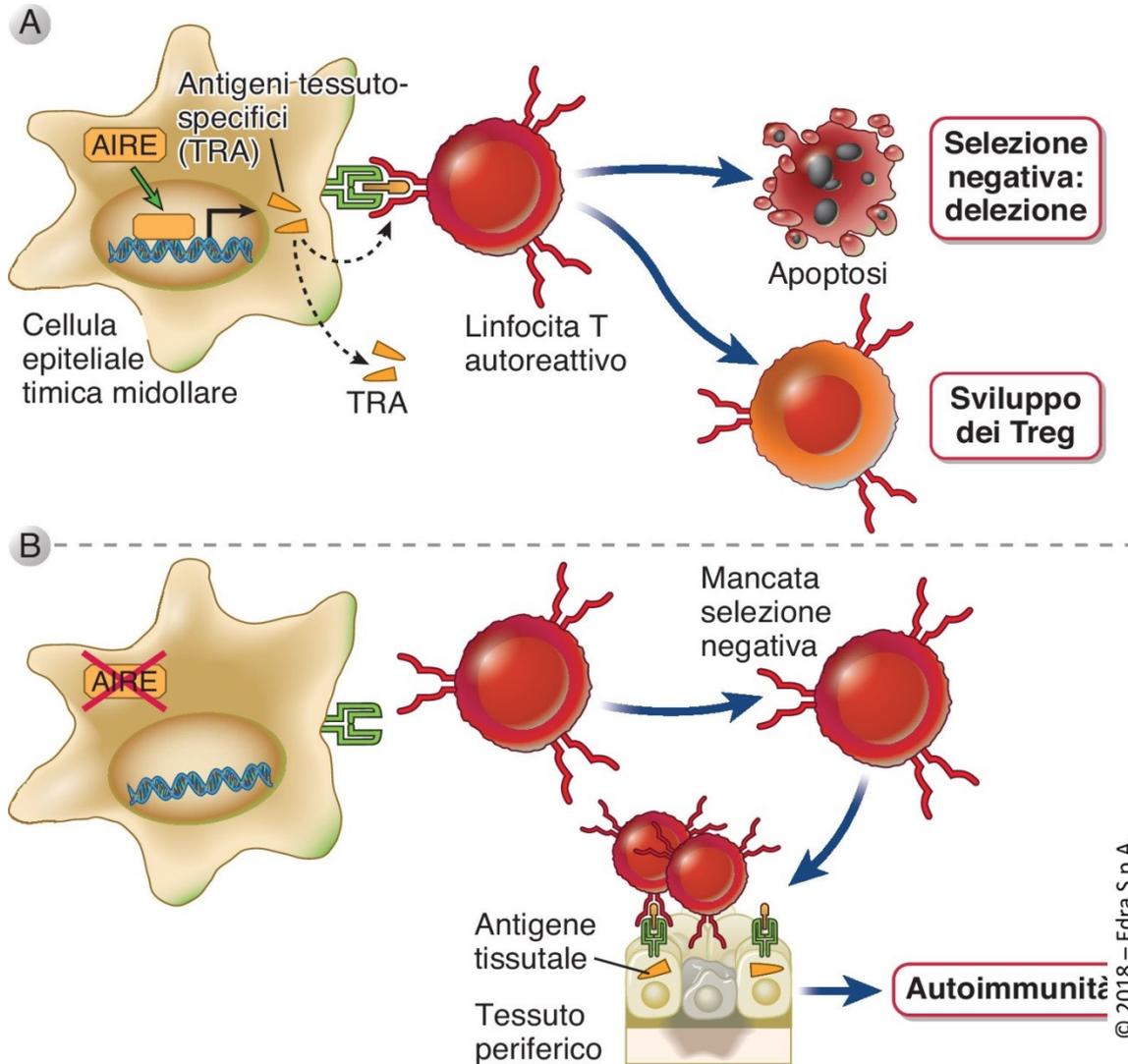
Acido aspartico forma ponte salino con residuo di arginina

Associato con la suscettibilità a IDDM



Non si forma piú il ponte salino alterando la stabilità della molecola DQ

Mutazioni genetiche presenti nell'autoimmunità



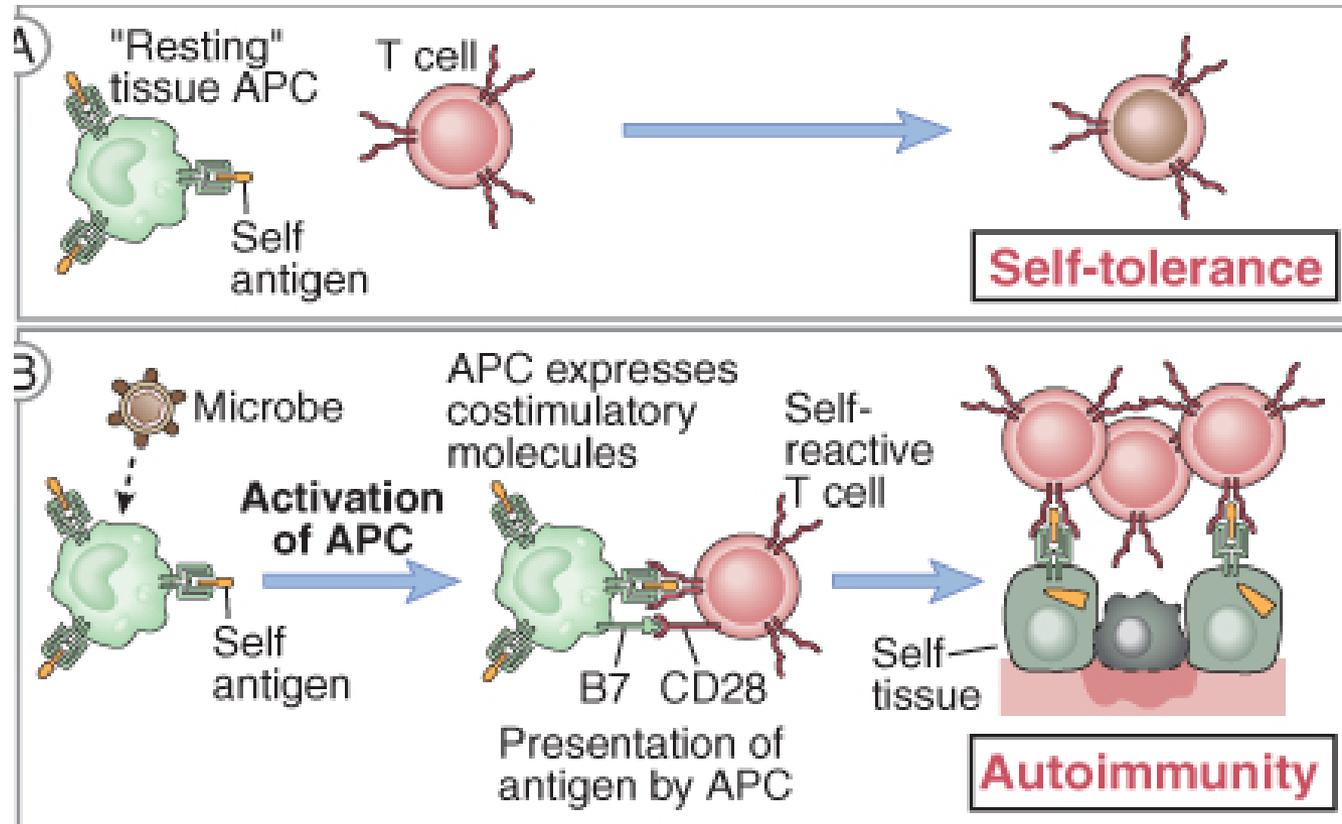
Mutazioni genetiche presenti nell'autoimmunità

Tabella 18-6. Esempi di mutazioni genetiche presenti in corso di autoimmunità

| Gene | Fenotipo del topo mutante o knockout | Meccanismo di insufficienza della tolleranza | Malattia umana? |
|----------|--|--|---|
| AIRE | Distruzione degli organi endocrini causata da anticorpi, linfociti | Difetto della tolleranza centrale | Sindrome autoimmune poliendocrina (APS) |
| C4 | LES | Rimozione difettiva degli immunocomplessi; mancanza della tolleranza dei linfociti B? | LES |
| CTLA-4 | Linfoproliferazione; infiltrati di linfociti T in organi multipli, specialmente nel cuore; letale in 3-4 settimane | Mancanza dell'anergia nei linfociti T CD4 ⁺ | Polimorfismo del CTLA-4 associato a varie malattie autoimmuni |
| Fas/FasL | Anticorpi anti-DNA e altri autoanticorpi; nefrite da immunocomplessi; artrite; linfoproliferazione | Difetto di eliminazione da cellule B anergiche reattive contro il self; ridotta eliminazione delle cellule T CD4 ⁺ mature | Sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS) |
| FoxP3 | Infiltrazione linfocitaria multiorgano | Deficit di linfociti T regolatori | IPEX |

AIRE, gene regolatore di autoimmunità; IL-2, interleuchina 2; IPEX, disregolazione immune, patologia poliendocrina, enteropatia, sindrome legata al cromosoma X;

Il ruolo delle infezioni: l'attivazione delle APC



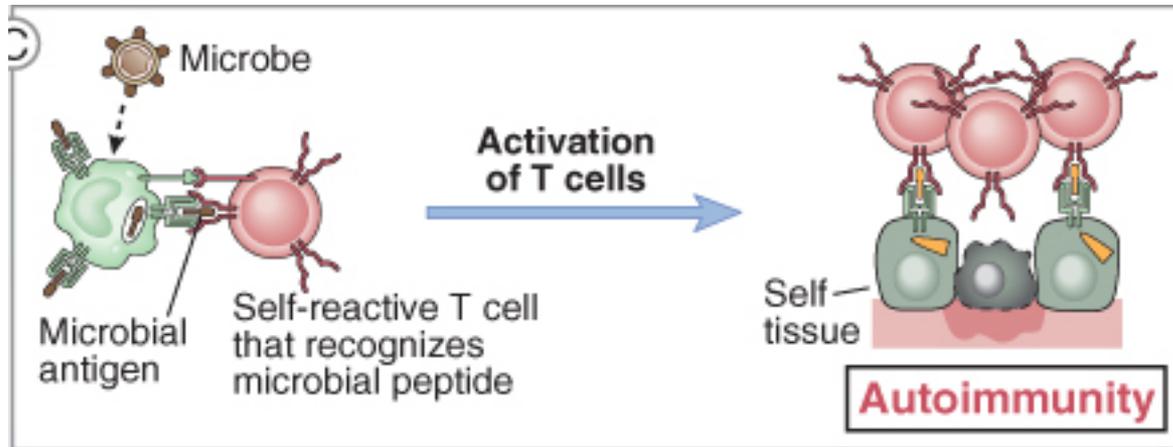
**Possono attivare le APC ad esprimere
molecole co-stimolatorie**

Il ruolo delle infezioni: l'attivazione delle APC

Modelli sperimentali di patologie autoimmuni mediate dai linfociti T (encefalomielite, tiroidite):

la malattia si sviluppa se gli Ag self (mielina e tireoglobulina) vengono somministrati in associazione a un adiuvante;

Mimetismo molecolare



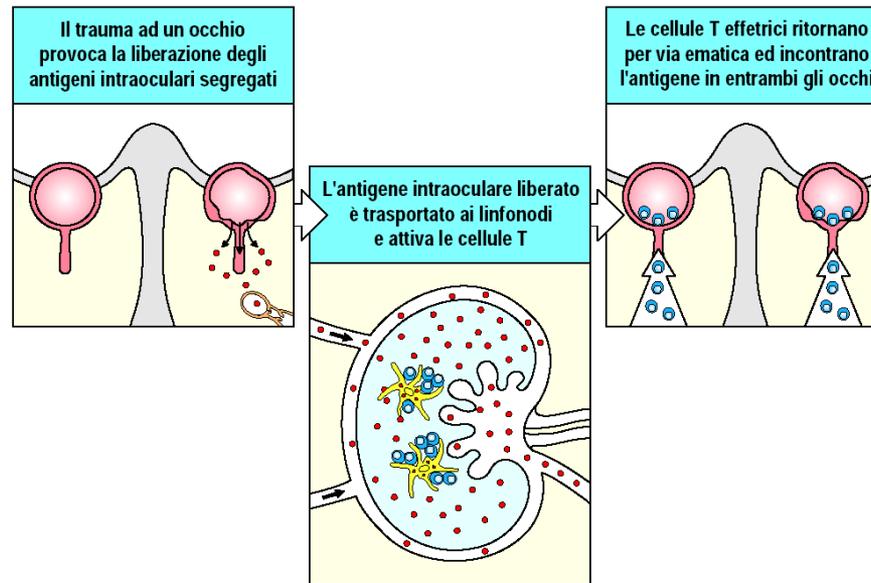
Gli Ag infettivi possono contenere Ag che cross-reagiscono con Ag self (normalmente bassa affinità e bassa concentrazione)

- **Febbre reumatica:**
- Infezione da streptococco: anticorpi anti streptococco cross-reagiscono con proteine miocardiche e provocano miocardite

Antigeni sequestrati

- Gli Ag self non esposti al SI durante lo sviluppo dei linfociti o presenti a concentrazioni basse.
- Ex siti immunologicamente privilegiati (protetti da barriere isolanti dal SI) quali SNC, occhio, testicolo ed ovaio.

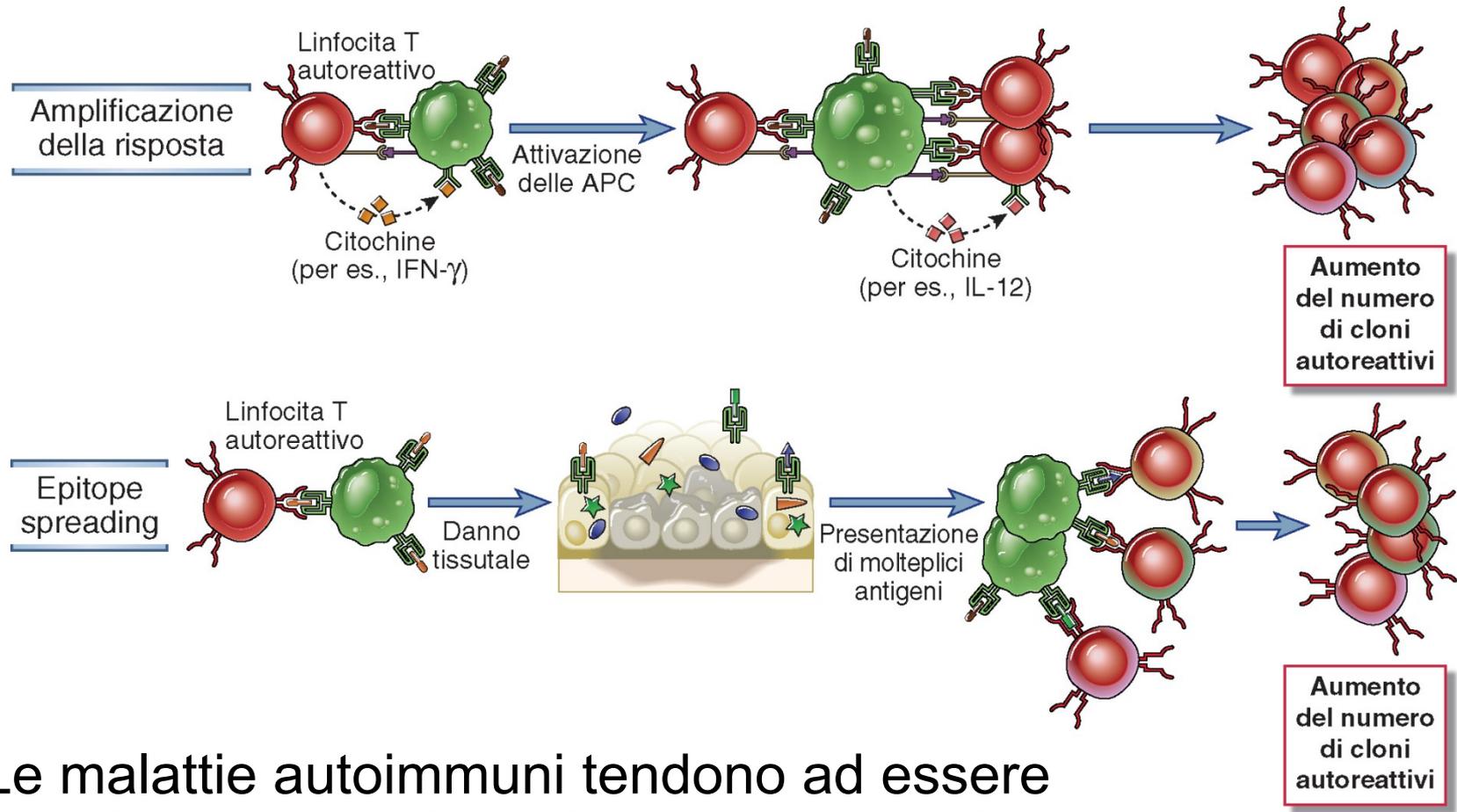
Fig. 13.36 Il danno di un tessuto immunologicamente privilegiato può indurre una risposta autoimmune In una malattia, l'oftalmia simpatica, il trauma a un occhio induce la liberazione nei tessuti circostanti degli antigeni segregati dell'occhio, rendendoli accessibili alle cellule T. Le cellule effettrici sollecitate attaccano l'occhio traumatizzato e infiltrano e attaccano anche l'occhio sano. Pertanto gli antigeni segregati, anche se di per sé non inducono una risposta, possono servire come bersaglio per un attacco immunitario, se una risposta è indotta altrove.



Trauma oculare (oftalmologia simpatica)

Vasectomia (Ab anti spermatozoi)

Il fenomeno dell'epitope spreading



- Le malattie autoimmuni tendono ad essere croniche, progressive ed autoperpetuarsi

Meccanismi di cronicità delle malattie autoimmuni. Quando una malattia autoimmune si sviluppa, i meccanismi di amplificazione (come le citochine, qui mostrate come esempio rappresentativo) promuovono l'attivazione dei linfociti autoreattivi e il rilascio di autoantigeni da parte delle cellule e dei tessuti danneggiati, portando al fenomeno dell'epitope spreading.

La classificazione dell'autoimmunità in Forme organo specifiche e non organo specifiche

Due tipi di malattia autoimmune

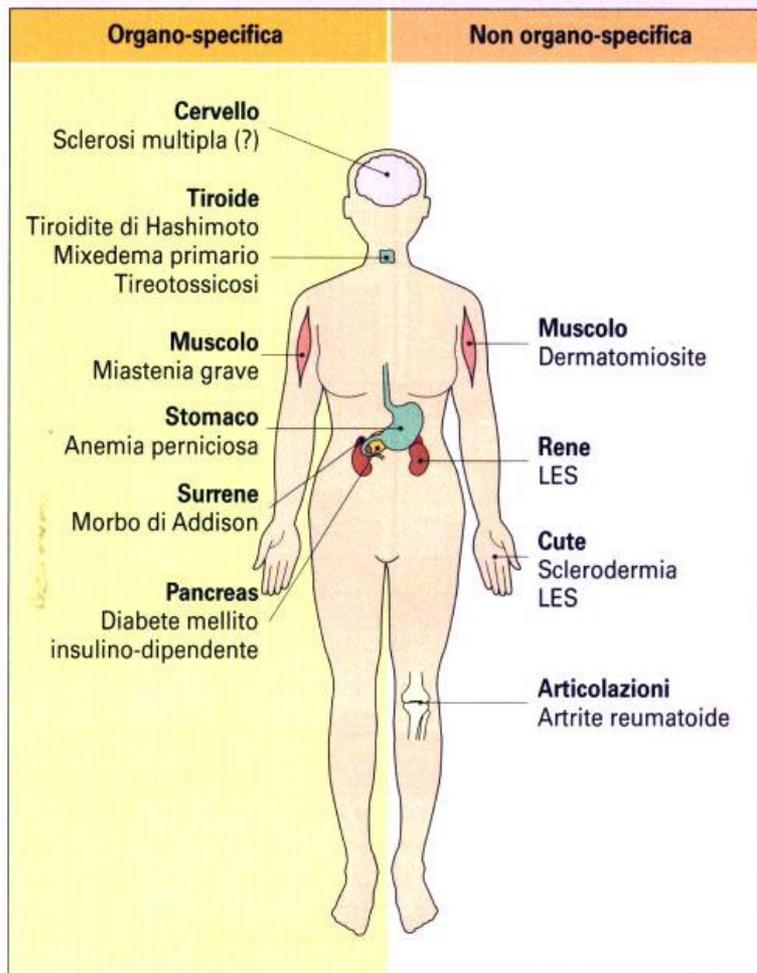


Fig. 20.4 Sebbene le patologie non organo-specifiche caratteristicamente diano luogo a sintomatologia cutanea, articolare, renale e muscolare, i singoli organi sono più fortemente interessati in particolari malattie, per esempio il rene nel LES e le articolazioni nell'artrite reumatoide.

FORME ORGANO SPECIFICHE

- Ag localizzato in un organo
- Lesioni specifiche in un organo

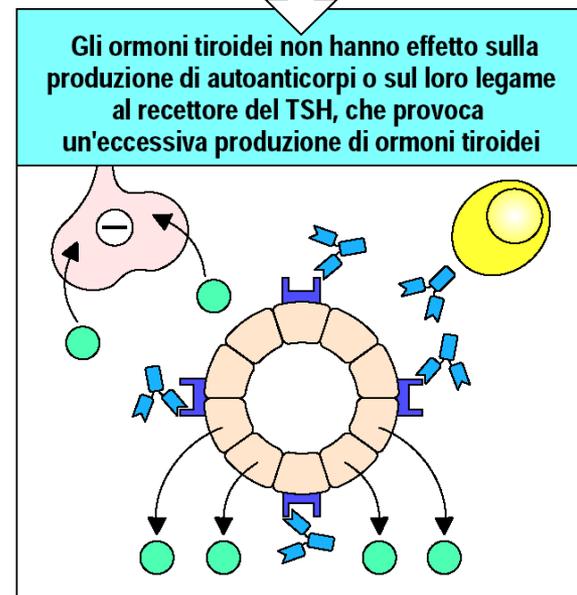
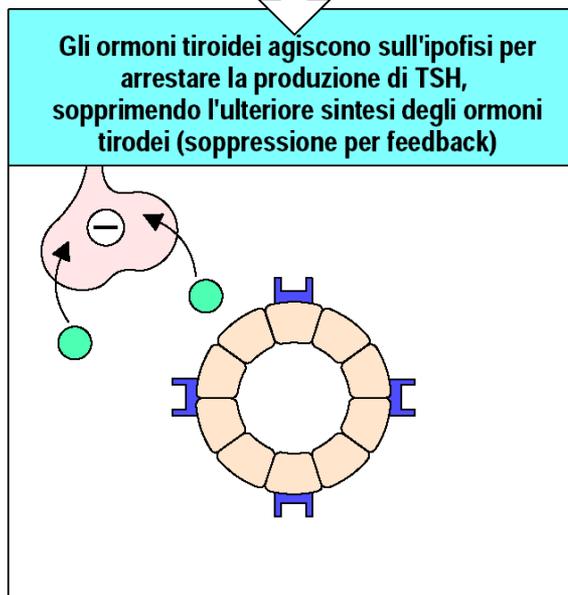
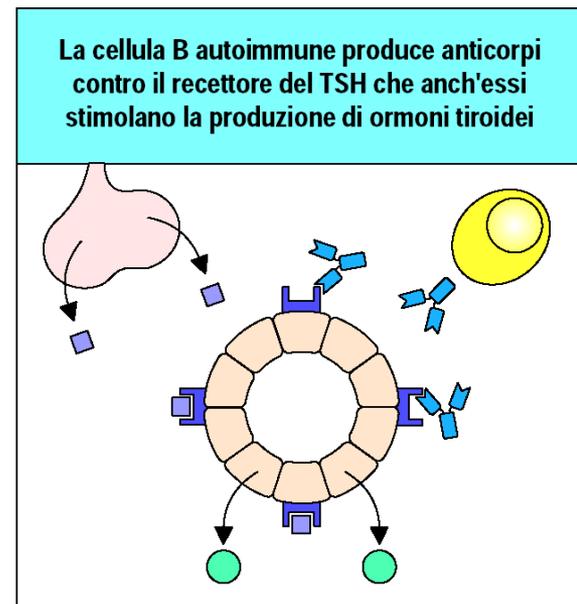
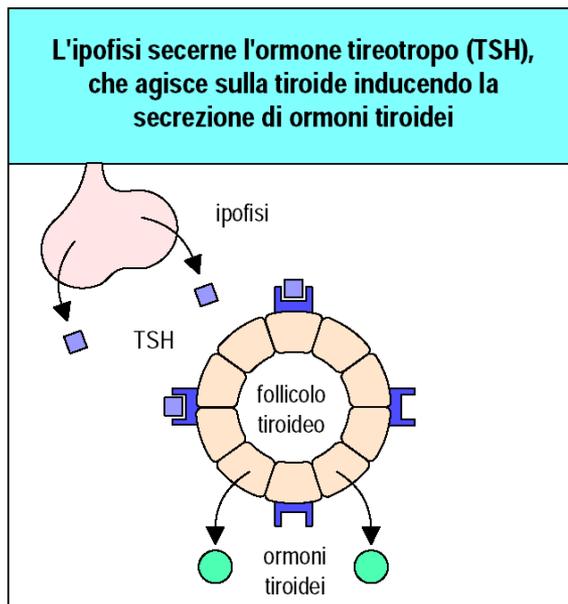
FORME NON ORGANO SPECIFICHE

- Ag diffuso a tutto l'organismo
- Lesioni diffuse
- complessi immuni che si depositano nel rene, nelle articolazioni e nella cute

**Gli autoanticorpi possono
essere direttamente
patogenetici**

Malattia di Graves

Fig. 13.9 La regolazione a “feedback” della produzione degli ormoni tiroidei è alterata nella malattia di Graves. La malattia di Graves è provocata da anticorpi specifici per il recettore dell'ormone tireotropo (thyroid-stimulating hormone, TSH). Normalmente gli ormoni tiroidei sono prodotti in risposta al TSH e limitano la loro stessa produzione inibendo la produzione di TSH da parte dell'ipofisi (riquadri a sinistra). Nella malattia di Graves gli autoanticorpi sono agonisti per il recettore del TSH e perciò stimolano la produzione di ormoni tiroidei (riquadri a destra). Gli ormoni tiroidei inibiscono la produzione di TSH in modo normale, ma non influenzano la produzione dell'autoanticorpo; l'eccessiva produzione di ormone tiroideo così indotta provoca ipertiroidismo.

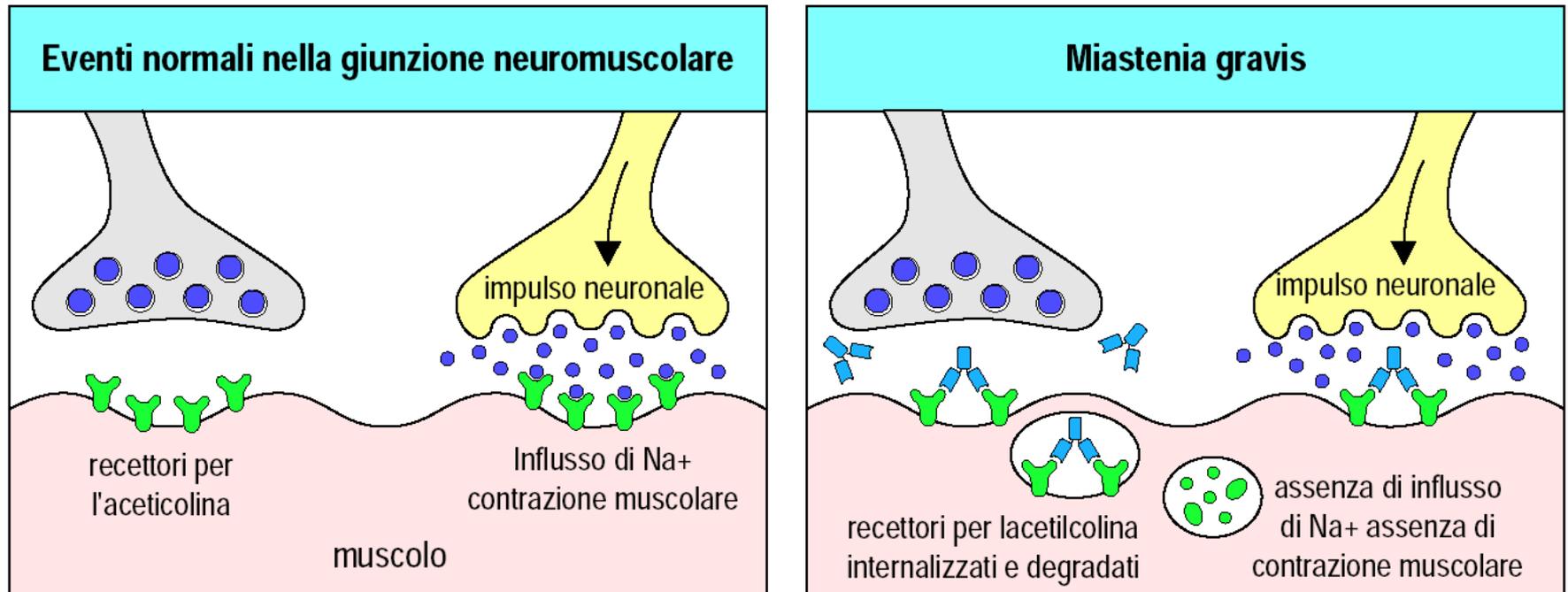


- 0,2-0,3% nei maschi
- 1,6% nelle femmine
- Rapporto F/M di 4-5/1
- Soprattutto terza e quarta decade di vita

Miastenia gravis

Il meccanismo patogenetico degli Ab anti recettore alfa per l'acetilcolina

Fig. 13.10 Gli autoanticorpi inibiscono la funzione dei recettori nella miastenia gravis. In circostanza normale, l'acetilcolina rilasciata dai motoneuroni stimolati durante la giunzione neuromuscolare si lega ai recettori per l'acetilcolina presenti sulle cellule muscolari, avviando la contrazione muscolare (riquadro di sinistra). La miastenia gravis è provocata da anticorpi contro la subunità α del recettore per l'acetilcolina, che interviene nella trasmissione neuromuscolare. Questi anticorpi si legano al recettore senza attivarlo e provocano la sua internalizzazione e degradazione (riquadro di destra). Man mano che il numero dei recettori sul muscolo diminuisce, il muscolo stesso risponde meno all'acetilcolina liberata dai neuroni motori.

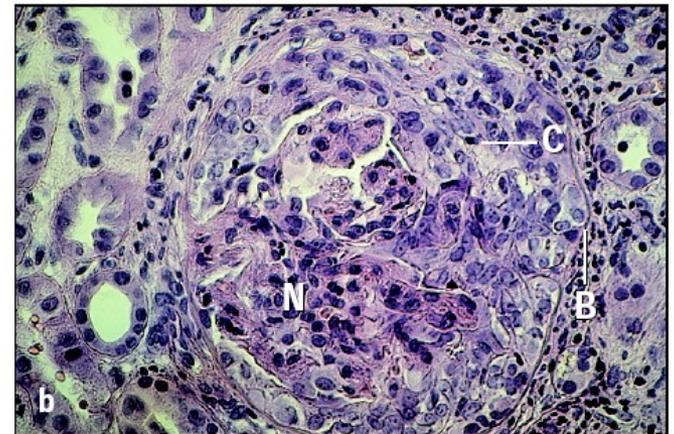
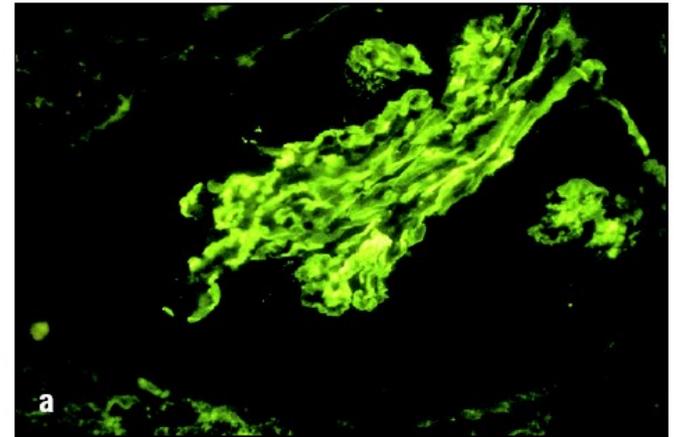


Sindrome di Goodpasture

- Ab MB glomeruli renali e alveoli polmonari
- Attivazione del C con danno diretto
- Danno renale ed emorragie polmonari

Fig. 13.12 Gli Autoanticorpi che reagiscono con la membrana basale glomerulare determinano la malattia infiammatoria chiamata Sindrome di Goodpasture. Le fotografie in alto mostra una sezione di glomerulo renale preso da una serie di biopsie in pazienti con la Sindrome di Goodpasture. La fotografia a) mostra un glomerulo marcato per evidenziare i depositi di IgG attraverso immunofluorescenza. L'anticorpo contro la membrana basale del glomerulo (marcato in verde) si deposita in maniera lineare. Gli autoanticor-

pi causano una attivazione locale delle cellule portanti i recettori per l'Fc, del complemento e l'afflusso dei neutrofili. Nella fotografia b), invece con ematossilina ed eosina si evidenzia una sezione di glomerulo renale evidenziando una compressione dovuta ad una formazione derivante da una crescente proliferazione di cellule mononucleari (C) all'interno della capsula di Bowman (B), si evidenzia anche in afflusso di neutrofili (N). *Le Fotografie per cortesia di M.Thompson e D.Evans.*



**Il danno può essere mediato
dagli immunocomplessi**

Lupus eritematosus sistemico (LES)



FIGURA 20-6 Caratteristico eritema a farfalla sulle guance di una ragazza con lupus eritematoso sistemico. [Da L. Steinman, 1993, *Sci. Am.* 269(3):80.]

- Donne tra 20 e 40 anni
- Febbre, astenia, artrite, lesioni eritematose, funzionalità renale
- Ab (DNA, istoni, GR, piastrine, leucociti e fattori della coagulazione)
- Ab-Ag si depositano lungo le pareti dei piccoli vasi sanguigni: ipersensibilità di tipo III
- Attacco del C che determina danno a parete vasi: vasculiti e glomerulonefriti

Lupus eritematosus sistemico

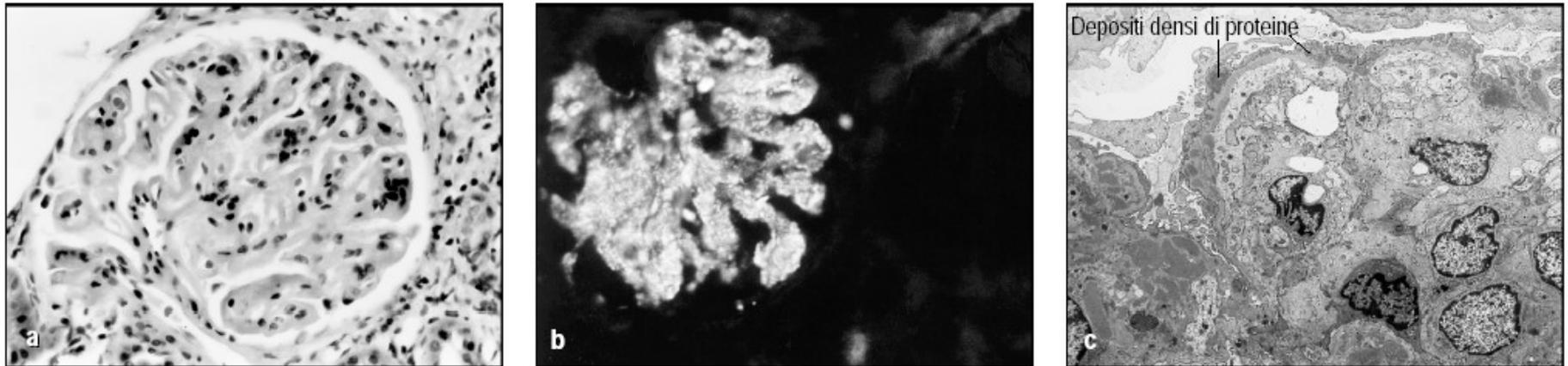


Fig. 13.13 La deposizione di immunocomplessi nel glomerulo renale provoca insufficienza renale nel lupus eritematosus sistemico (LES) (systemic lupus erythematosus). Nell'LES la deposizione di immunocomplessi provoca ispessimento della membrana basale del glomerulo, come si vede nel riquadro a. Nel riquadro b, le stesse sezioni di rene sono state colorate con anti-immunoglobulina fluorescente, che rivela l'immunoglobulina nei depositi nella membrana basale. Con la microscopia elettronica, come mostrato nel riquadro c, si vedono depositi densi di proteine tra la membrana basale e i podociti renali. Sono anche presenti leucociti polimorfonucleati neutrofili, attratti dagli immunocomplessi depositati. *Fotografia per cortesia di M Kashqarian.*

Il danno può essere mediato
dalle cellule

Diabete mellito insulino-dipendente (di tipo 1 o giovanile)

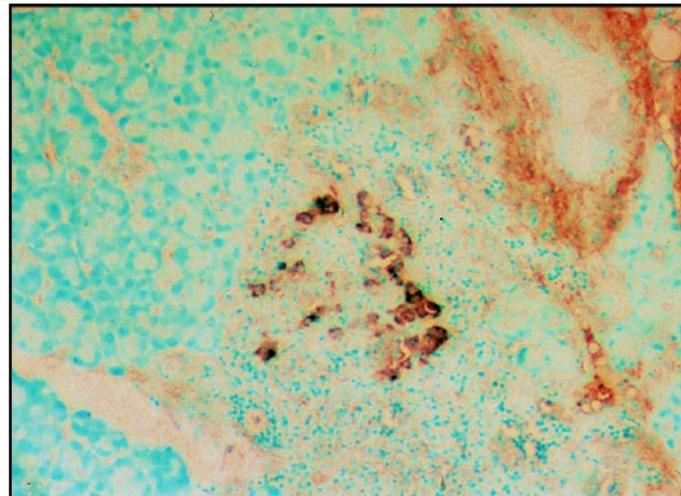
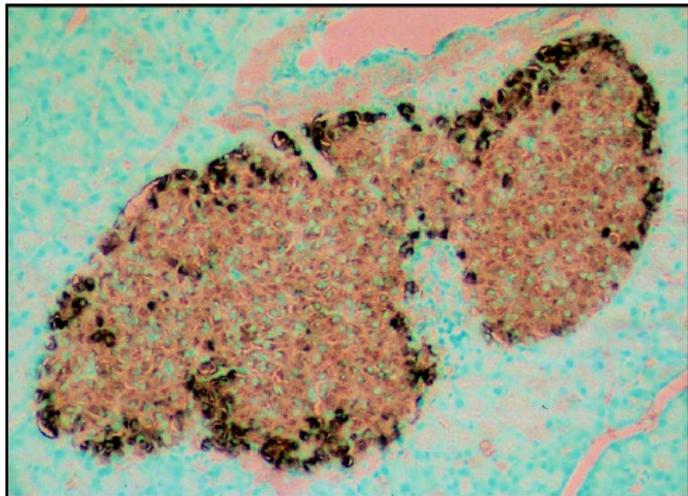
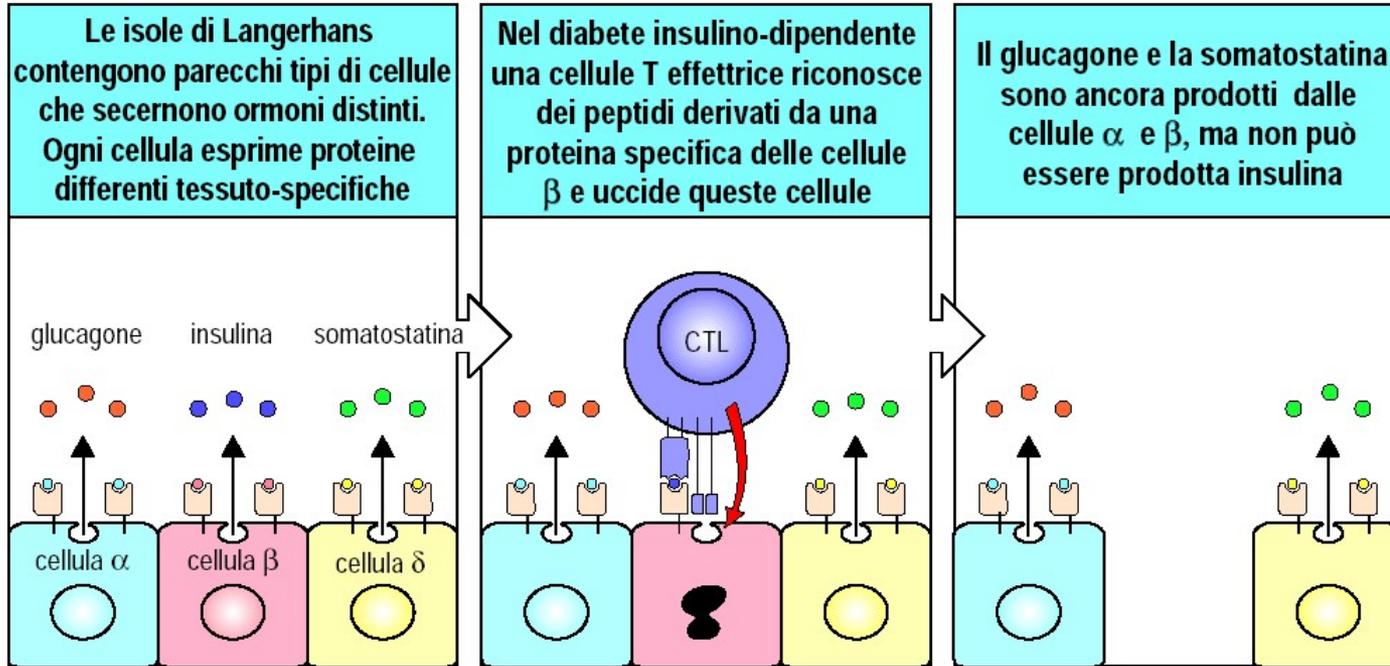
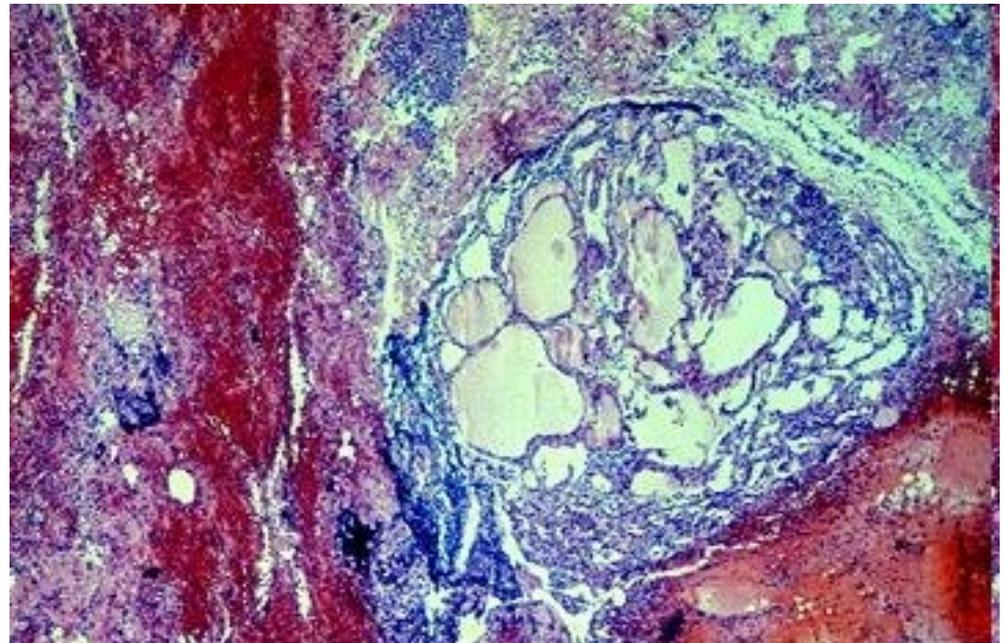


Fig. 13.21 La distruzione selettiva delle cellule pancreatiche β nel diabete indica che l'autoantigene è prodotto nelle cellule β ed è riconosciuto sulla loro superficie. Nel diabete vi è distruzione strettamente specifica delle cellule β che producono l'insulina nelle isole pancreatiche di Langerhans, che risparmia le altre cellule (α e δ) delle isole. Questo è mostrato schematicamente nei riquadri in alto. Nei riquadri in basso le isole di topi normali (a sinistra) e diabetiche (a destra) sono colorate per l'insulina (marrone), che mostra le cellule β , e per il glucagone (nero), che mostra le cellule α . Da notare i linfociti che infiltrano le isole del topo diabetico (a destra) e la perdita selettiva di cellule β (in marrone), mentre le cellule α (in nero) sono conservate. Anche la morfologia caratteristica delle isole è alterata, con perdita delle cellule β . È probabile che le cellule T CD8 citotossiche siano responsabili della distruzione delle cellule β ; probabilmente esse riconoscono dei peptidi derivati dalle proteine specifiche delle cellule β presentati da molecole MHC di classe I. Questi peptidi si troverebbero soltanto in tessuti che sintetizzano la proteina e soltanto tali cellule sarebbero uccise dalle cellule T CD8 autoreattive. Tuttavia l'autoantigene nel diabete mellito insulino-dipendente non è stato ancora identificato. *Fotografia per la cortesia di I. Visintin.*

Più meccanismi patogenetici
possono essere responsabili
del danno

Tiroidite di Hashimoto

- Frequente nelle donne di mezza età
- Ab e T_{DTH} per Ag tiroidei
(Ab anti tiroglobulina e perossidasi tiroidea, entrambe coinvolte nella captazione dello iodio.)
- Infiltrazione di linfociti T, Macrofagi, plasmacellule
- **IPOTIROIDISMO**



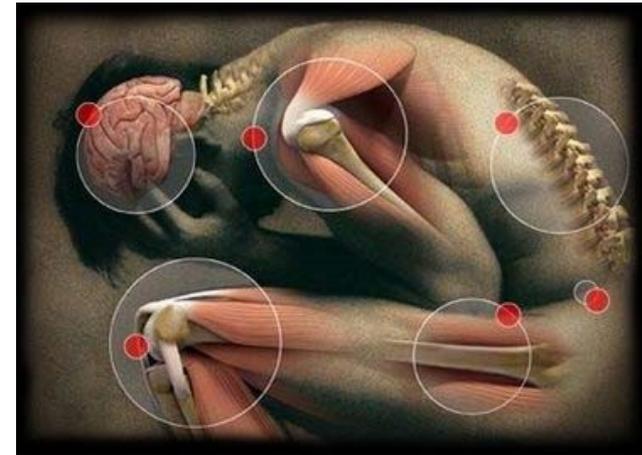
artrite reumatoide

Poliartrite infiammatoria cronica, anchilosante e progressiva a patogenesi autoimmunitaria e ad eziologia sconosciuta, a carico delle articolazioni sinoviali

Interessa l' 1-2 % della popolazione

Sono più colpite le donne (rapporto 3:1)

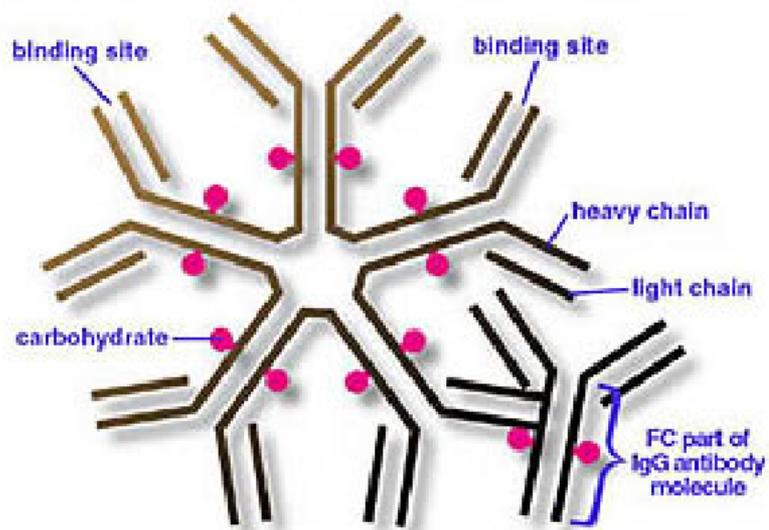
- Donne 40-60 anni
- Infiammazione articolare cronica
- Spesso interessato anche sistema cardiovascolare, emopoietico e respiratorio



- Prodotti Ab= **fattore reumatoide IgM** che reagisce con regione presente su Fc delle IgG
- Complessi IgM-IgG che si depositano a livello articolare
- Attivazione del C con conseguente infiammazione cronica delle articolazioni
- TDTH specifici per componenti sinovia articolare

Fattore Reumatoide

La formazione degli IC durante l'infezione può portare alla formazione del fattore reumatoide (Ab anti Fc)



IL FATTORE REUMATOIDE IN ALTRE CONDIZIONI

Rheumatoid Factors

The diagram shows a central IgG molecule (yellow) with its Fc part (bottom) bound to Fab parts (top) of another IgG molecule. This process is labeled as 'IgM RF' and 'IgG RF'. The resulting structure is a lattice of antibodies.

| | |
|---|-------|
| AR | 70% |
| LES | 40% |
| SJOGREN | > 90% |
| CRIOGLOBULINEMIA | > 90% |
| REITER | NEG |
| ARTR.PSOR. | NEG |
| INFEZIONI (ENDOCARDITI, EPATITI, TBC, VIROSI ACUTE, PARASSITOSI) | |
| MALATTIE POLMONARI (FIBROSI INTERSTIZIALE, BRONCHITI CR, SILICOSI) | |
| MISCELLANEA (CIRROSI, SARCOIDOSI, INFARTO MIocardICO, POST VACCINI, TUMORI, EPATITE CR ATTIVA, ANZIANI) | |

© ACR

Terapia

- Farmaci antinfiammatori (corticosteroidi)
- Farmaci immunosoppressori (ciclosporina)
- Farmaci antiproliferativi (metotrexate)

- Anticorpi anti-TNF (artrite reumatoide, morbo di Crohn)
- Ab anti integrine
- Antagonisti di citochine (ex IL-1)
- Fattori bloccanti B7, ex CTLA-4Ig (LES, psoriasi)