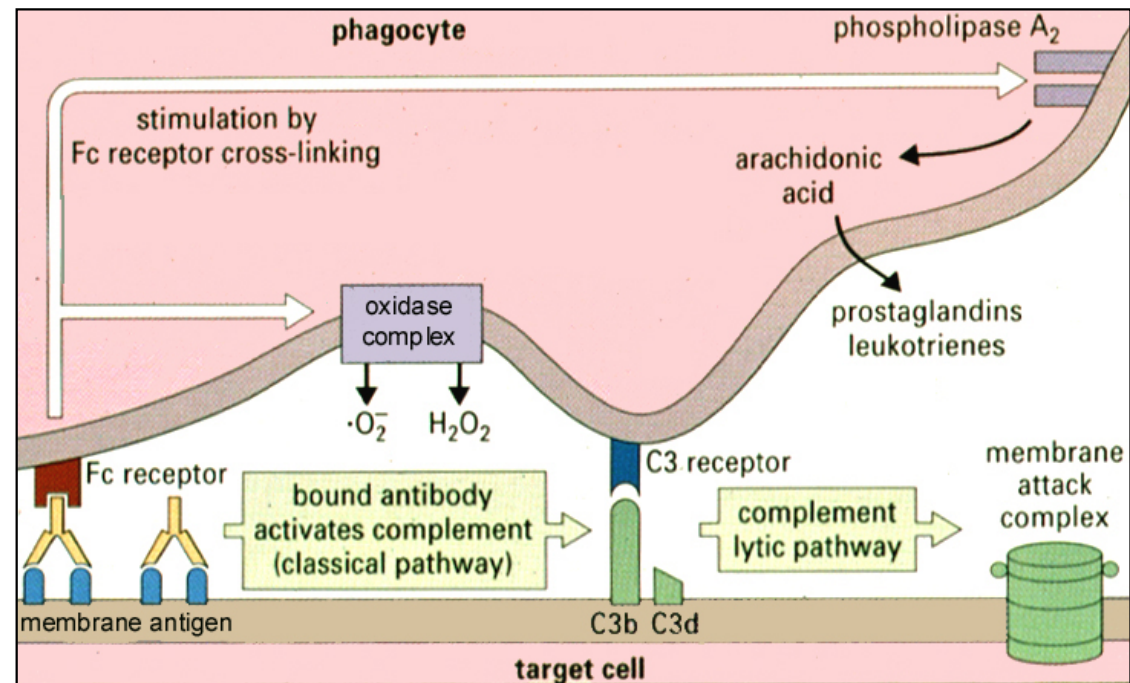


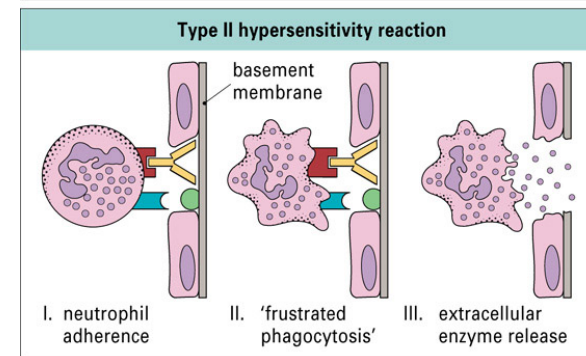
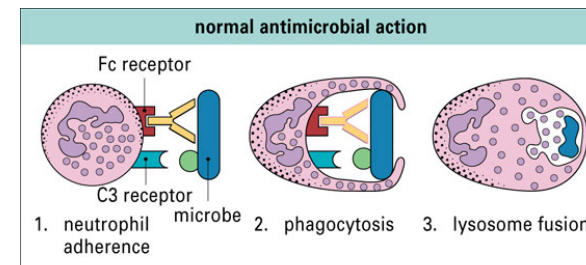
Ipersensibilità di Tipo II (citotossica)

Maurizio Romano
Dipartimento di Scienze della Vita
Università di Trieste
Via A. Valerio 28
Tel: 040-3757316
e-mail: mromano@icgeb.org
e-mail: mromano@units.it

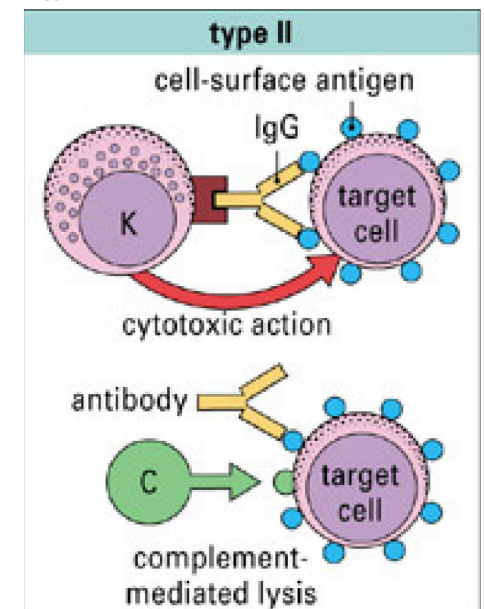


Caratteristiche delle ipersensibilità di tipo II

- **Mediata da anticorpi diretti contro antigeni presenti sulla membrana cellulare o contro altri componenti dei tessuti (IgG e IgM)**
- **Gli antigeni possono essere:**
 - Componenti intrinseci della membrana
 - Antigeni esogeni come metaboliti di farmaci
- **La reazione di ipersensibilità di tipo II può essere causata da tre meccanismi differenti, tutti però dipendenti dalla reazione antigene anticorpo:**
 - ✓ **Attivazione del complemento**
 - ✓ **Citotossicità cellula-mediata anticorpo dipendente (ADCC)**
 - ✓ **Alterata funzione cellulare**



© Fleshandbones.com Roitt et al: Immunology 6E



Esempi di ipersensibilità di tipo II

Esempi di malattie nelle quali si ha una ipersensibilità di tipo II sono:

- **Reazioni di rigetto dei gruppi sanguinei** (ABO e Rh)
- **Reazioni avverse ai farmaci** (possono indurre leucopenia = diminuzione del numero di leucociti presenti nel sangue circolante; può interessare tutte le cellule della linea leucocitaria anche un tipo soltanto)
- **Malattie autoimmuni** (anemia perniciosa con sviluppo di anticorpi contro le cellule parietali gastriche e il fattore intrinseco, una proteina necessaria all'assorbimento della vitamina B12; la sindrome di Goodpasture (malattia autoimmunitaria nella quale vengono prodotti anticorpi contro determinate strutture dei glomeruli, le strutture funzionali più importanti del tessuto renale).

GRUPPI SANGUIGNI

- **SISTEMA GRUPPO EMATICO:** gruppo di determinanti antigenici controllati da geni che occupano lo stesso locus (alleli) o loci strettamente “linked”, tanto che non è possibile crossing-over.
- Il sistema più importante è sicuramente il sistema AB0.
- La sua importanza deriva dalla costante presenza di anticorpi “naturali” diretti contro gli antigeni assenti sui globuli rossi.
- Le reazioni trasfusionali da incompatibilità AB0 possono pertanto comparire fin dalla prima trasfusione e sono spesso mortali
- Questo sistema è caratterizzato quindi dalla presenza:
 - di antigeni sulle emazie
 - di anticorpi nel siero o plasma diretti contro l'antigene mancante
- Gli antigeni non sono esclusivi dei globuli rossi, ma si trovano anche sulle cellule di molti tessuti e **liberi nei liquidi corporei (tra l'80 e l'85% dei soggetti).**
- Antigeni strutturalmente simili si trovano inoltre nel mondo vegetale e nei batteri.

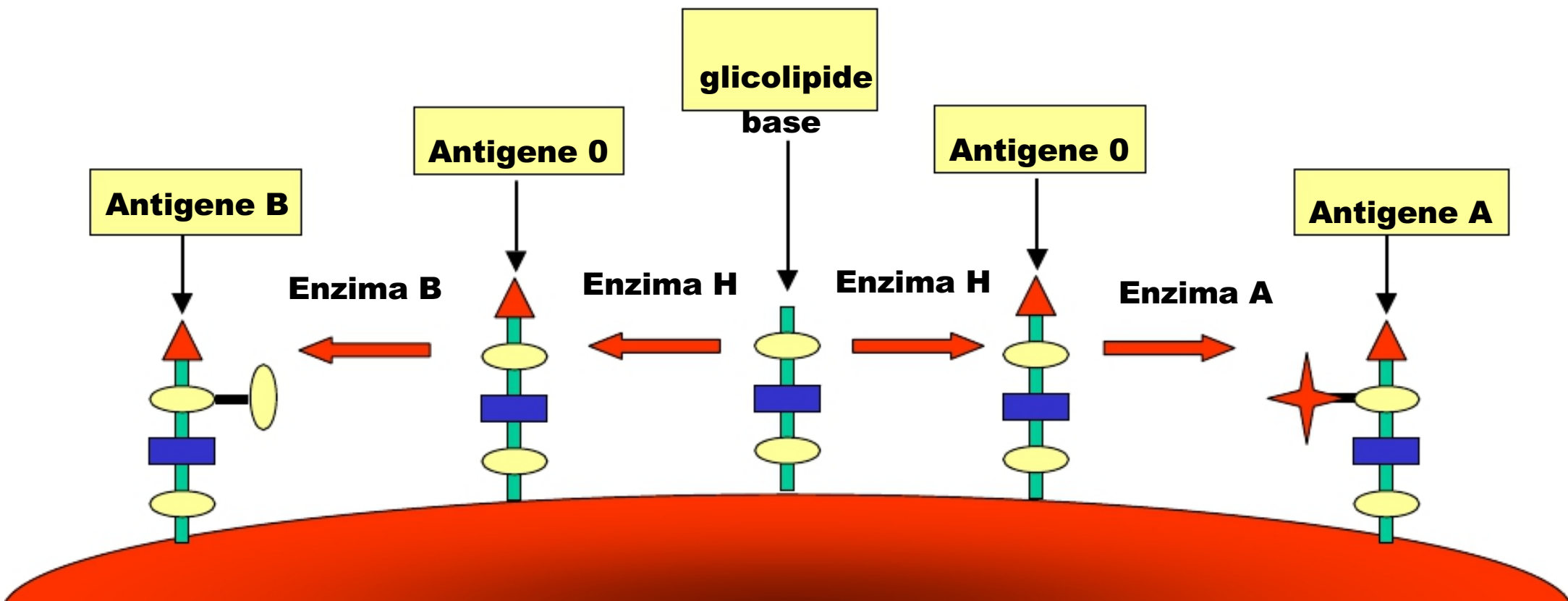
Sistema ABO

- Grazie all'esistenza di Anticorpi naturali, è stato il primo sistema gruppo-ematico scoperto.
 - Fu scoperto da Landsteiner nel 1900, cimentando il siero di alcuni individui con le emazie degli altri (inizialmente furono individuati solo 3 gruppi, corrispondenti ai fenotipi 0,A,B) di cui 2 piuttosto numerosi, 1 meno frequente
- I globuli rossi dei soggetti del 1° gruppo, uno di quelli numerosi, non venivano agglutinati da nessun siero
Zero (O) reaction
 - I loro sieri agglutinavano le emazie di tutti i soggetti degli altri 2 gruppi
- Le emazie del secondo gruppo venivano agglutinate dai sieri di tutti gli individui del primo gruppo (O) e del terzo gruppo.
 - il loro siero agglutinava solo le emazie degli individui del terzo gruppo
 - gli individui di questo secondo gruppo furono identificati con la **lettera A**
- Le emazie del terzo gruppo, meno numeroso, erano agglutinate da tutti i sieri del primo gruppo (O) e del secondo gruppo (A)
 - il loro siero agglutinava solo le emazie degli individui del secondo gruppo
 - gli individui di questo terzo gruppo furono identificati con la **lettera B**
- Successivamente, nel 1902, fu individuato un quarto gruppo di individui, le cui emazie reagivano con i sieri di tutti gli altri gruppi
 - Il loro siero non agglutinava le emazie di nessun gruppo
 - Gli individui di questo 4° gruppo furono identificati con la **lettera AB**



Gli antigeni dei gruppi sanguigni presenti sugli eritrociti derivano dalla modificazione di glicolipidi di membrana da parte di glicosiltrasferasi diverse:

- 1) un **enzima H** aggiunge **fucosio** all'estremità.
- 2) Un **enzima A** (codificato dall'allele IA) aggiunge **N-acetil-galattosammina** sul galattosio terminale del glicolipide.
- 3) Un **enzima B** (codificato dall'allele IB) aggiunge un **galattosio** al galattosio terminale del glicolipide



Genotipo e fenotipo dei gruppi ABO

11-9 Isohemagglutinins in different individuals		
Genotype	Phenotype (blood type)	Isohemagglutinins
AA or AO	A	anti-B
BB or BO	B	anti-A
AB	AB	none
OO	O	anti-A and anti-B

MECCANISMI DI EREDITARIETA'

Ciascun individuo possiede una coppia di geni portatori del carattere gruppale: esistono tre tipi di geni, che hanno gli stessi nomi dei gruppi, ovvero A, B, O. Mentre i geni A e B sono dominanti, il gene O è recessivo e non si manifesta in presenza del gene A o B.

Distribuzione dei gruppi sanguigni nel mondo

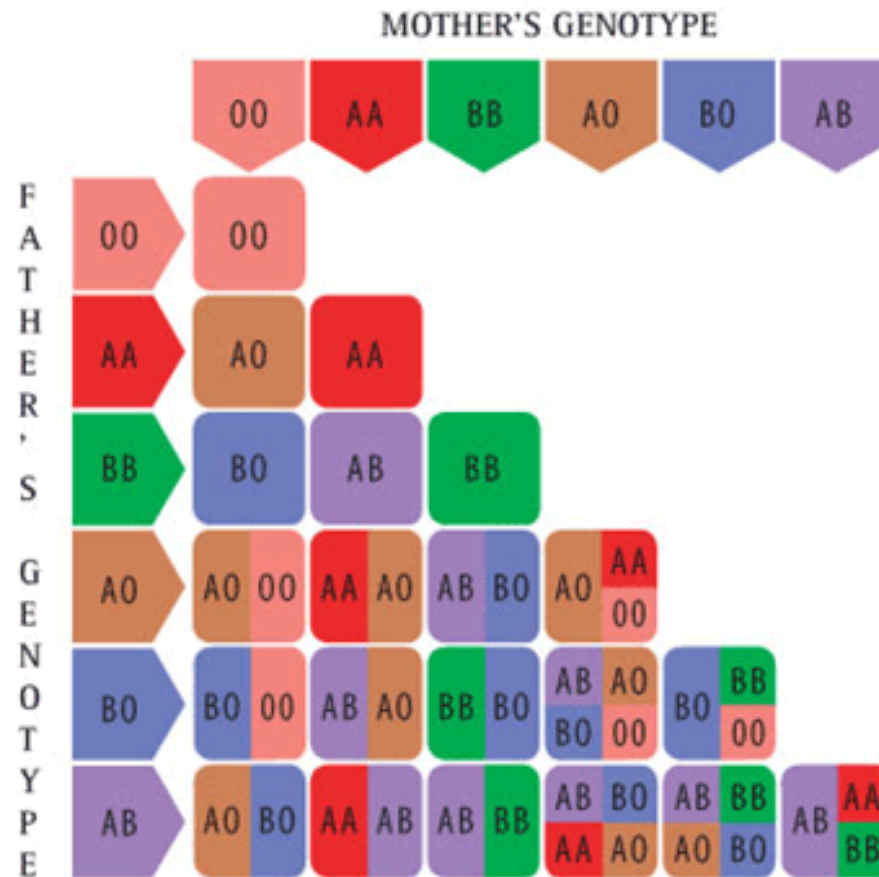
	0+	A+	B+	AB+	0-	A-	B-	AB-
Australia	40%	31%	8%	2%	9%	7%	2%	1%
Canada	39%	36%	7,6%	2,5%	7%	6%	1,4%	0,5%
Danimarca	35%	37%	8%	4%	6%	7%	2%	1%
Finlandia	27%	38%	15%	7%	4%	6%	2%	1%
Francia	36%	37%	9%	3%	6%	7%	1%	1%
Gran Bret	37%	35%	8%	3%	7%	7%	2%	1%
Stati Uniti	38%	34%	9%	3%	7%	6%	2%	1%
Sud Corea	27,4%	34,4%	26,8%	11,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,05%
Svezia	32%	37%	10%	5%	6%	7%	2%	1%

Genotipo e fenotipo dei gruppi ABO

MECCANISMI DI EREDITARIETA'

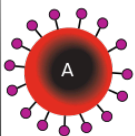
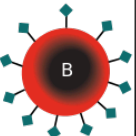
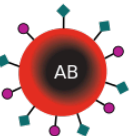
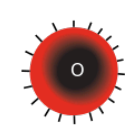


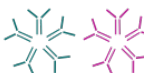




Ciascun individuo possiede una coppia di geni portatori del carattere gruppale: esistono tre tipi di geni, che hanno gli stessi nomi dei gruppi, ovvero A, B, O.

Mentre i geni A e B sono dominanti, il gene O è recessivo e non si manifesta in presenza del gene A o B.



Trasfusioni di sangue: teoria della scelta dei gruppi ABO

- **Un soggetto appartenente al gruppo O**, poichè non presenta antigene A e/o B, è un donatore universale ,ma può ricevere sangue solo da individui appartenenti allo stesso gruppo.
- **Un soggetto appartenente al gruppo AB**, poichè è sprovvisto di anticorpi anti-A e anti-B, è un recettore universale ,ma non può donare sangue a gruppi diversi dal proprio.
- **Un soggetto appartenente al gruppo A**, poichè è sprovvisto di anticorpi anti-A, può donare sangue a persone di gruppo A e AB, mentre può riceverlo da individui di gruppo A e O.
- **Un soggetto appartenente al gruppo B**, poichè è sprovvisto di anticorpi anti-B, può donare sangue a persone di gruppo B e AB, mentre può riceverlo da individui di gruppo B e O.

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo AB	Gruppo O
Tipi di GLOBULI ROSSI				
Anticorpi presenti	 Anti-B	 Anti-A	Nessuno	 Anti-A e Anti-B
Antigeni presenti	 A	 B	  A e B	Nessuno

Gruppo paziente	I scelta	II scelta	III scelta	IV scelta
O	O	Nessuna	---	---
A	A	Emazie O	Sangue intero O	---
B	B	Emazie O	Sangue intero O	---
AB	AB	Emazie A o B	Emazie O	Sangue intero A o B



La bufala delle diete del gruppo sanguigno



- Idea di un popolare regime alimentare: associare certi gli alimenti a determinati gruppi sanguigni.
- Le evidenze scientifiche **SMENTISCONO** ogni tipo di simile associazione

La **dieta dei gruppi sanguigni** è una teoria alimentare elaborata e diffusa dal naturopata americano Peter d'Adamo e in Italia dal dottor Mozzi.

- **GRUPPO 0 – IL CACCIATORE/RACCOGLITORE**
Secondo d'Adamo è il gruppo più antico, comparso in Africa circa 40mila anni fa quando gli uomini erano appunto cacciatori e si nutrivano oltre che di carne anche di semi e radici che raccoglievano. Il tipo 0 è dotato di un buon sistema immunitario e apparato digerente, punto debole invece è la tiroide che è tendenzialmente rallentata. Per quanto riguarda l'alimentazione consigliata D'Adamo scrive "le persone con gruppo sanguigno di tipo 0 stanno bene seguendo una dieta ricca di proteine animale e un programma di attività fisica intensa (...) Non tollerano bene i prodotti caseari e i cereali". Via libera dunque a carni magre e pesce ma anche a frutta e verdura.
- **GRUPPO A – L'AGRICOLTORE**
Secondo la teoria di D'Adamo "le persone di tipo A si sentono meglio seguendo una dieta vegetariana, eredità tramandata dai loro antenati che erano diventati stanziali, contadini e poco aggressivi...". Il gruppo A ha infatti un apparato digerente fragile e lo stesso vale per il suo sistema immunitario. Dovrebbe evitare carne, grano, latte e derivati favorendo invece un'alimentazione a base di legumi, verdure, frutta fresca e secca, semi oleosi e cereali.
- **GRUPPO B – IL PASTORE E IL NOMADE**
"La dieta del gruppo B è molto bilanciata ed include una grande varietà di alimenti". Si tratta quindi di un soggetto a cui si addice una dieta onnivora a tutti gli effetti. L'alimentazione consigliata da D'Adamo a questo gruppo sanguigno comprende infatti molti cibi: carni magre (pollo escluso), pesce, verdure a foglia verde, frutta.
- **GRUPPO AB – IL MODERNO O L'ENIGMATICO**
Si tratta del gruppo sanguigno più giovane apparso circa 1000 anni fa e che possiede solo il 2-5% della popolazione. Alcune caratteristiche sono simili al gruppo A, altre al gruppo B, è chiamato da D'Adamo l'enigmatico proprio per la difficoltà di definirlo con precisione. Per quanto riguarda l'alimentazione questo gruppo dovrebbe limitare il consumo di carne rossa, insaccati e pasta prediligendo invece pesce, latticini, ortaggi, grassi vegetali, frutta e bevande come tè e caffè.

Sistema Rh

- E' il secondo importante sistema gruppo ematico scoperto
 - La sua importanza deriva dal fatto che è fortemente immunogeno e stimola la comparsa di anticorpi che possono provocare reazioni emolitiche trasfusionali e MEN
 - Questo sistema è caratterizzato solo da antigeni presenti sulle emazie
 - Gli antigeni sono esclusivi dei globuli rossi
 - Gli antigeni sono di natura proteica e fanno parte integrante della struttura di membrana
 - La loro mancanza determina fragilità del globulo rosso che vive meno
 - Del sistema fanno parte numerosi antigeni
 - I più importanti, quelli che vengono testati routinariamente, sono cinque:
 - ✓ D
 - ✓ C
 - ✓ c
 - ✓ E
 - ✓ e
- Tutta la popolazione viene suddivisa in Rh positiva o Rh negativa sulla base della presenza o assenza dell'antigene D, l'unico correntemente testato
 - Gli altri antigeni, C c E e, fanno parte del cosiddetto fenotipo Rh (o formula genica)
 - I soggetti Rh (D) positivi rappresentano l'85% della popolazione con piccole variazioni tra un popolo e l'altro

Sistema Rh

- **Possibili fenotipo Rh**

- CcDee

- CcDEe

- CcDEE

- ccDee

- ccDEE

- CCDee

- CCDEe

- CCDEE

- ccDEe

S
O
G
G
E
T
T
I

Rh+

Sistema Rh

- **Possibili fenotipi Rh**

- **ccdee**

- **Ccdee**

- **ccdEe**

- **CCdee**

- **ccdEE**

- **CcdEe**

**S
O
G
G
E
T
T
I**

Rh -

Sistema Rh

- **Tutti gli antigeni di questo sistema sono forti immunogeni**
- **Più dell'80% dei soggetti Rh negativi stimolati con emazie Rh (D) positive genera anticorpi anti Rh (D)**
- **In alcune patologie autoimmuni, talora da farmaci, si generano autoanticorpi ad apparente specificità Rh**
- **A volte la specificità è rivolta verso un solo antigene; a volte contro tutto il complesso**

Gruppo sanguineo Rh

- Il sistema Rh è stato così chiamato perchè presente anche in una scimmia, il **Macacus Rhesus**.
- Si tratta di un complesso di antigeni (ne sono stati identificati almeno 8 con diversa potenza antigenica) presenti in alcuni individui ed assenti in altri. Gli individui che posseggono antigeni Rh (ed in particolare il più potente di essi, il "D") vengono detti Rh positivi, mentre quelli che ne sono sprovvisti vengono detti Rh negativi.
- In quasi tutti i paesi europei, l'85% della popolazione è Rh+ (e, ovviamente, il 15% Rh—).
- Gli anticorpi anti Rh non esistono normalmente nel plasma, ma si producono nel sangue di un soggetto Rh negativo cui sia stato trasfuso sangue Rh+.
- La prima trasfusione è senza conseguenze, mentre dalla seconda si potrà manifestare l'agglutinazione del sangue trasfuso (esempio, eritroblastosi fetale, quando madre Rh negativa genera un figlio Rh +. Compare dopo una prima gravidanza di questo tipo).
- Genetica del Gruppo sanguineo Rh (controllato dagli alleli "D" e "d") **allele D è dominante sull'allele d**

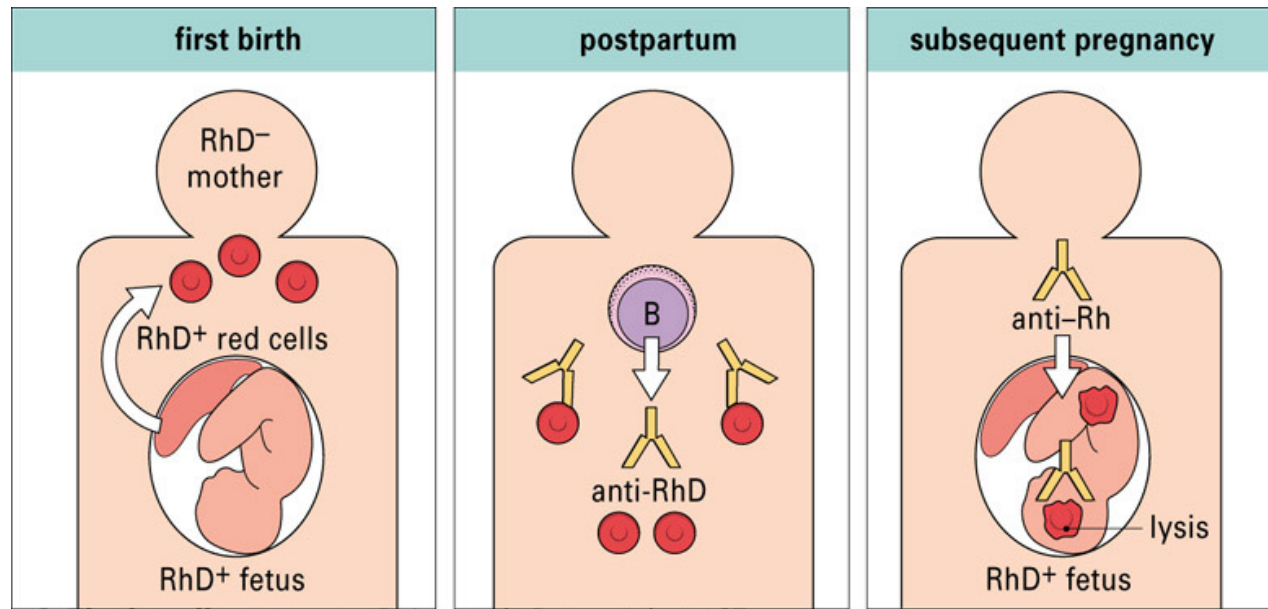
Gruppo Rh+, significa che il soggetto possiede genotipo D/D oppure D/d.

Gruppo Rh-, per essere tale non può possedere l'antigene D e, quindi, questi individui devono necessariamente avere entrambi gli alleli (di provenienza materna e paterna) in forma recessiva (genotipo d/d).

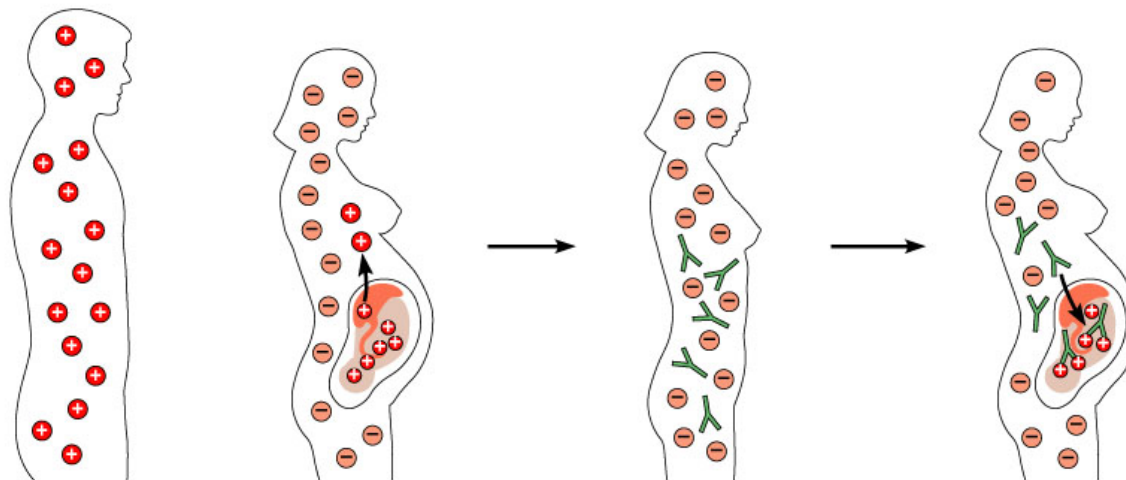
- 1) D/D ----> Rh+
- 2) D/d ----> Rh+
- 3) d/D ----> Rh+
- 4) d/d ----> Rh-



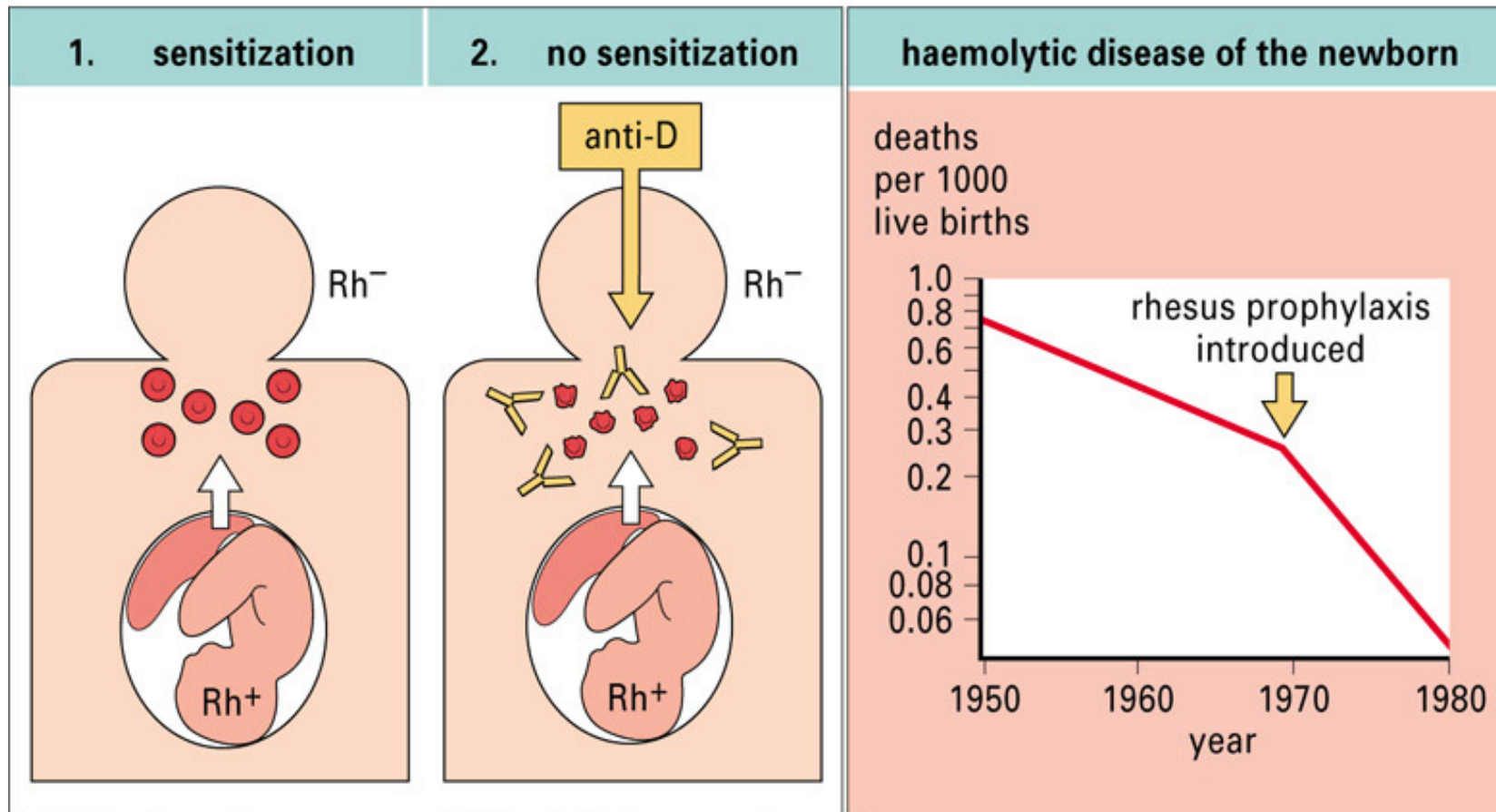
Malattia emolitica del neonato



© Fleshandbones.com Roitt et al: Immunology 6E



Malattia emolitica del neonato: Profilassi



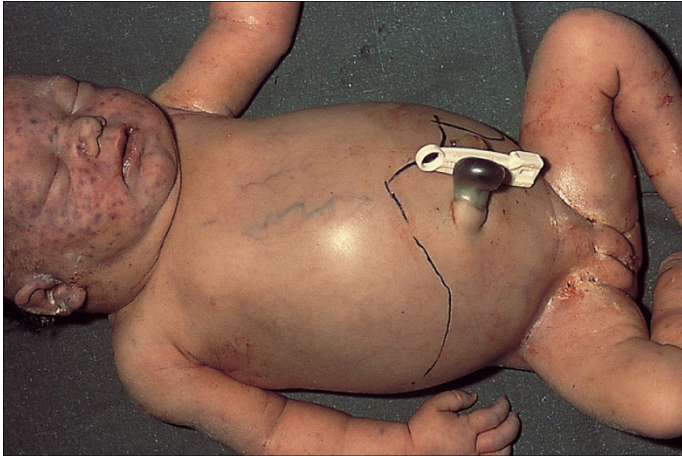
© Fleshandbones.com Roitt et al: Immunology 6E

Malattia emolitica del neonato

Sintomi della malattia emolitica del neonato

La malattia emolitica del neonato può provocare:

- **morte del feto**
- **morte del bambino**
- **gravi danni cerebrali**
- **anemia prima della nascita con idrope feto-placentare e scompenso cardiaco**
- **anemia dopo la nascita con ittero da iperbilirubinemia**
- **fegato e milza ingrossati**
- **presenza in circolo di eritroblasti**



© Fleshandbones.com Roitt et al: Immunology 6E

Diagnostica la malattia emolitica del neonato

La diagnosi prenatale della malattia emolitica del neonato si attua mediante l'amniocentesi e la determinazione del tasso di bilirubina nel liquido amniotico. Alla nascita la diagnosi prevede:

- ✓ **controllo emoglobina plasmatica**
- ✓ **controllo dosaggio della bilirubina**
- ✓ **determinazione dei gruppi sanguigni**
- ✓ **test di Coombs diretto**

Reazioni a farmaci

- **Caratteristiche delle reazioni allergiche ai farmaci:**

=> reazione mediata da IgE si verifica solo dopo che il paziente è stato esposto al farmaco una o più volte senza incidenti.

- **Una volta sviluppata ipersensibilità =>>**

=>> reazione può essere provocata da **dosaggi molto inferiori ai dosaggi terapeutici**.

- **Manifestazioni:**

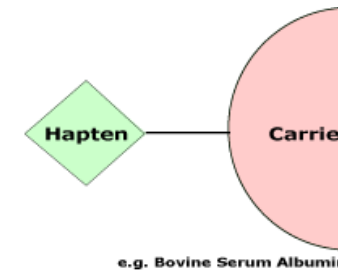
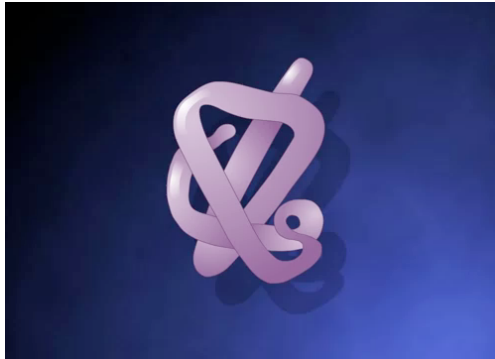
- ✓ **anemia,**
- ✓ **trombocitopenia**
- ✓ **agranulocitosi**
- ✓ **anafilassi e gli infiltrati polmonari eosinofili**

Reazioni ematologiche (citotossiche, di tipo II) ai farmaci possono svilupparsi con tre diversi effetti :

- ✓ **Anemia** (da penicillina): l'anticorpo reagisce con l'aptene, legato alla membrana dei GR, provocando agglutinazione e lisi dei GR.
- ✓ **Anemie emolitiche**, il farmaco (p. es. la metildopa) sembra alterare chimicamente la superficie del GR, esponendo così un antigene che induce la formazione di un autoanticorpo, solitamente con specificità Rh, per poi reagire con esso.
- ✓ **Trombocitopenia** indotta da chinino: il farmaco forma un complesso solubile con il suo anticorpo specifico. Il complesso reagisce poi con le piastrine circostanti (le cellule bersaglio "spettatrici innocenti") => attivazione complemento => lisi cellulare.

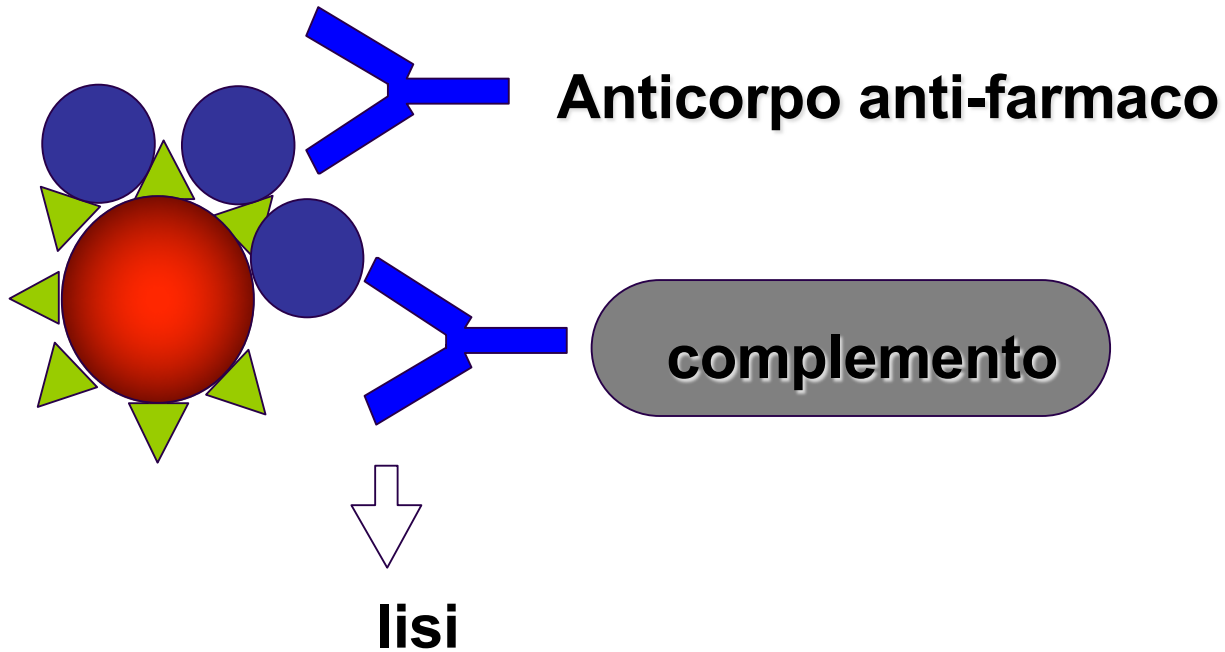
Reazioni a farmaci: Apteni

- **Aptene:** molecola (PM < 80-1000 Dal) che si lega in modo specifico a un anticorpo o a un recettore di un linfocito ma che non può evocare una risposta immunitaria.
- Gli apteni possono essere trasformati in antigeni se si uniscono a una molecola adatta, definita "carrier" (vettore).



L'aptene si lega ad una proteina dermica o epidermica o plasmatica, ad es. alle lisine -NH₂, o alle cistine -SH, l'anello fenolico della tirosina, o il gruppo guanidinico, ecc .

Farmaco adsorbito su GR

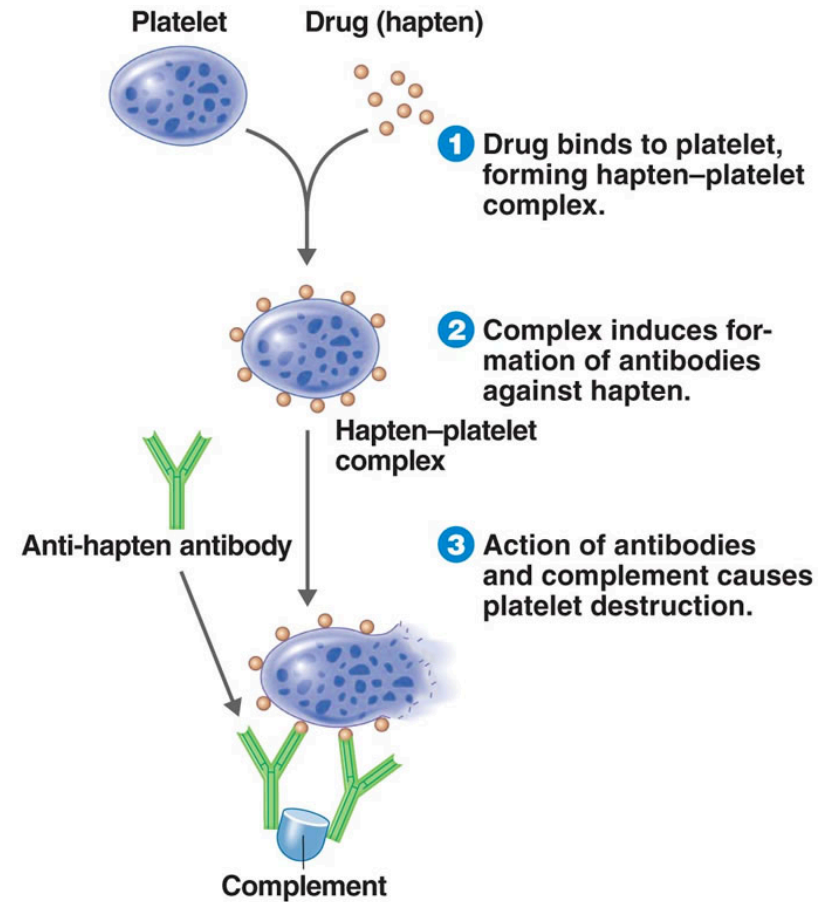


Globuli rossi: Penicillina, Cloropromazina

Granulociti: Quinidina (anti-aritmie)

Piastrine: betalattamici (antibiotici) ,Tiazidi (diuretici)

Farmaco adsorbito su Piastrine



Copyright © 2010 Pearson Education, Inc.

Reazioni a farmaci

Diagnosi per Reazioni di Ipersensibilità di tipo 2

La diagnosi di qualunque reazione di ipersensibilità ai farmaci può essere confermata da un test di provocazione (nuova somministrazione del farmaco);

I test di laboratorio per l'ipersensibilità a farmaci specifici (p. es. il RAST, il rilascio di istamina, la degranolazione dei basofili o delle mast-cellule, la trasformazione linfocitaria) sono poco affidabili o ancora allo stato sperimentale.

Eccezione costituita dai test per le reazioni ematologiche ai farmaci.

Test per confermare l'esistenza di questo meccanismo di danno immunologico:

- **ricerca presenza di anticorpo o complemento su una cellula o un tessuto, oppure**
 - **ricerca presenza di anticorpi contro un antigene di superficie cellulare, un antigene tissutale nel siero.**
-
- ✓ **Test dell'antiglobulina (di Coombs) diretto** e il test diretto delle anti-globuline non-G rivelano rispettivamente la presenza di anticorpi e di complemento sui GR. Questi test utilizzano antisieri di coniglio, uno contro le immunoglobuline (Ig) e l'altro contro il complemento. Quando questi reagenti vengono miscelati con GR rivestiti da Ig o da complemento =>agglutinazione. Gli anticorpi eluiti da queste cellule mostrano sia specificità per gli antigeni dei gruppi sanguigni dei GR sia la capacità di fissare il complemento, dimostrando così di essere veri e propri autoanticorpi e di essere responsabili della presenza del complemento sui GR nel test diretto non g-globulinico.
 - ✓ **Test dell'antiglobulina indiretto** rivela la presenza di un anticorpo circolante contro gli antigeni dei GR. Il siero del paziente viene incubato con GR dello stesso gruppo sanguigno (per evitare risultati falsi positivi dovuti a incompatibilità); su questi GR si esegue poi il test dell'antiglobulina. L'agglutinazione conferma la presenza di anticorpi circolanti contro gli antigeni dei GR.

Malattie autoimmuni

Some common autoimmune diseases classified by immunopathogenic mechanism		
Syndrome	Autoantigen	Consequence
Type II antibody to cell-surface or matrix antigens		
Autoimmune hemolytic anemia	Rh blood group antigens, I antigen	Destruction of red blood cells by complement and FcR ⁺ phagocytes, anemia
Autoimmune thrombocytopenic purpura	Platelet integrin GpIb:IIIa	Abnormal bleeding
Goodpasture's syndrome	Noncollagenous domain of basement membrane collagen type IV	Glomerulonephritis, pulmonary hemorrhage
Pemphigus vulgaris	Epidermal cadherin	Blistering of skin
Acute rheumatic fever	Streptococcal cell-wall antigens. Antibodies cross-react with cardiac muscle	Arthritis, myocarditis, late scarring of heart valves

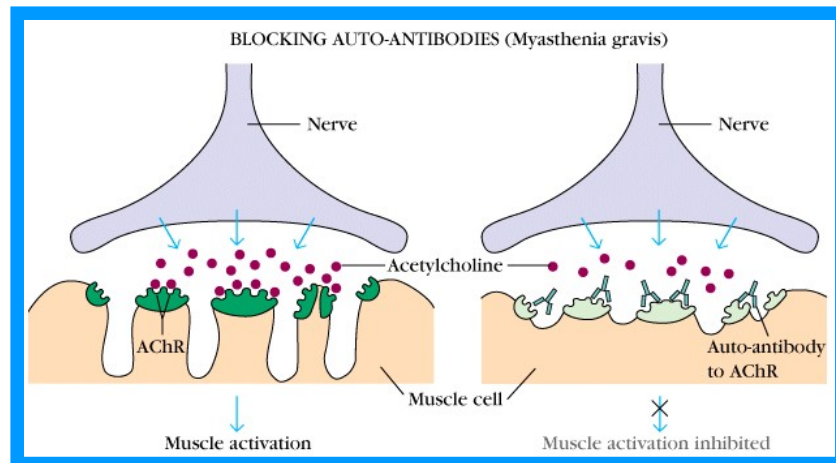
Malattie autoimmuni

Anticorpi specifici per recettori funzionali legano il recettore e stimolano/inibiscono la funzione recettore-specifico

Esempi:

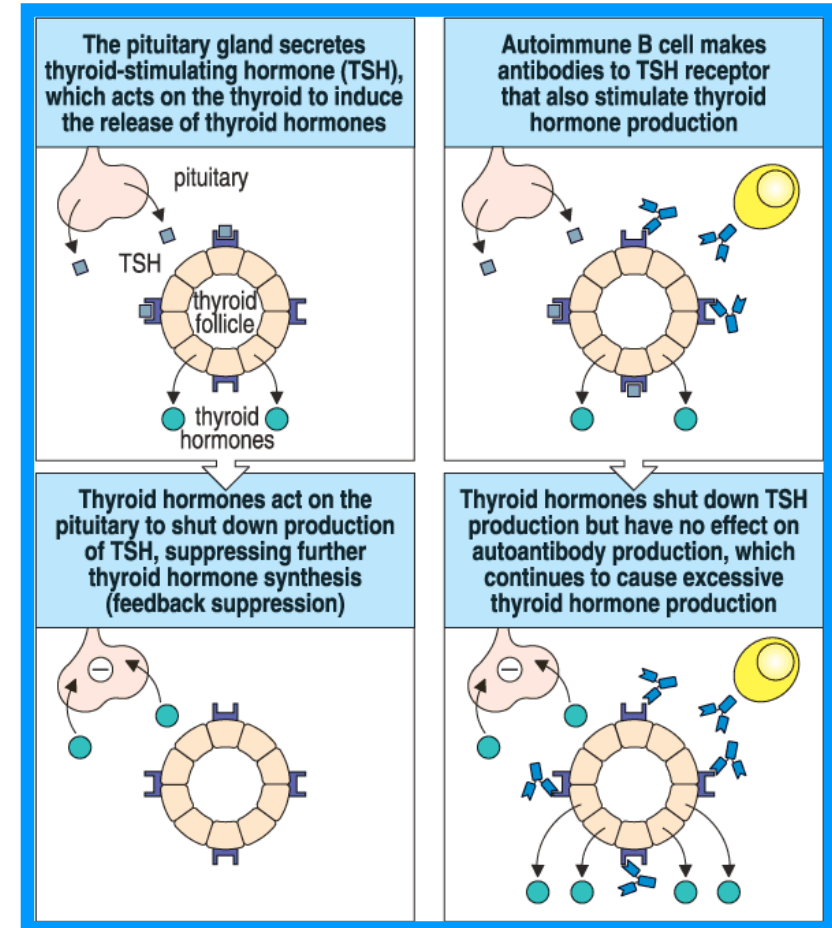
- **Miastenia Gravis (ACh)** **inibizione**
- **Anemia perniciosa** **inibizione**
- **Diabete mellito ins-res** **inibizione**
- **Morbo di Flajani-
Basedow-Graves (TSH)** **stimolazione**
- **Tiroidite Hashimoto** **Inibizione**

Miastenia grave



Il legame anticorpo-recettore induce degradazione del recettore e quindi con il tempo si perde la segnalazione e mancanza di attivazione muscolare

Morbo di Graves



- **Produzione di anticorpi anti recettore del TSH. Gli ormoni tiroidei esercitano una regolazione feedback sul TSH ma non su gli anticorpi**

Type-II Hypersensitivity: Cytotoxic Type

<https://www.youtube.com/watch?v=RuAeUaS8XaQ>

