

Ipersensibilità di Tipo II (citotossica)

Maurizio Romano

**Dipartimento di Scienze della Vita
Università di Trieste**

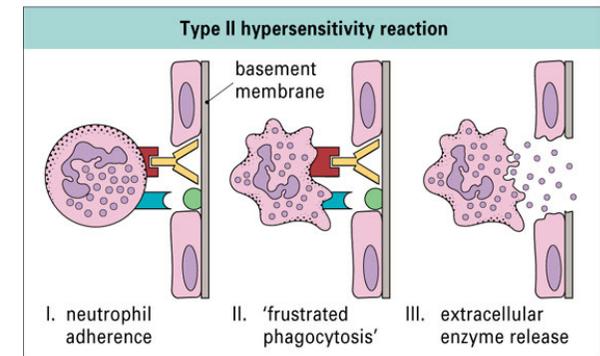
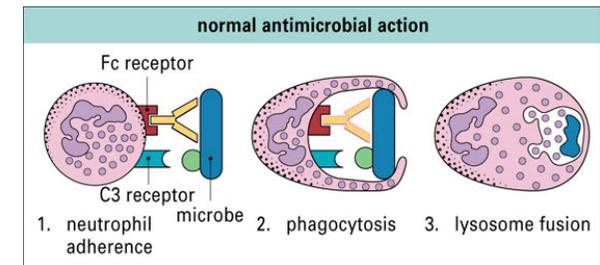
Via A. Valerio 28

Tel: 040-3757316

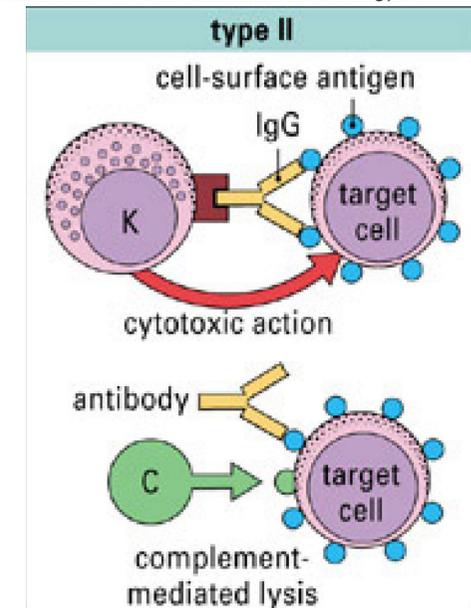
e-mail: mromano@units.it

Caratteristiche delle ipersensibilità di tipo 2

- ❖ **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

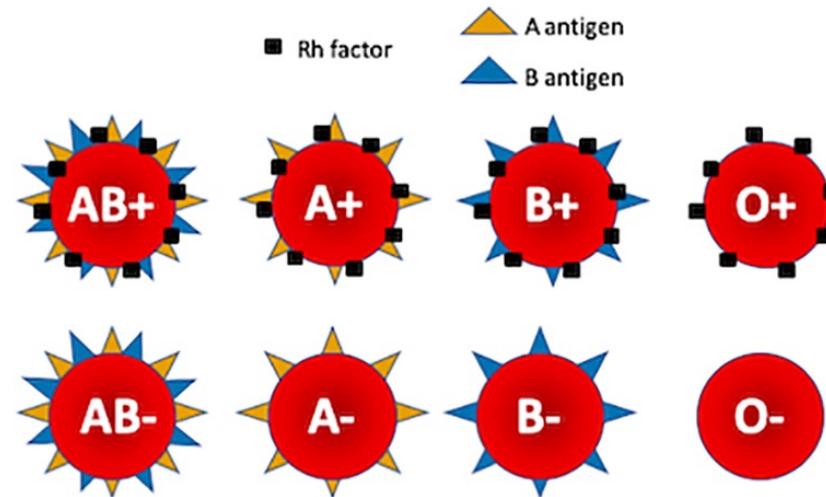


Esempi di ipersensibilità di tipo 2

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

- **Reazioni di rigetto dei gruppi sanguigni** (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 perniziosa 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)).

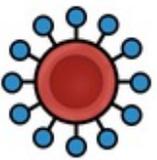
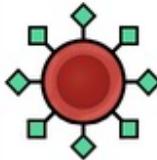
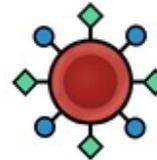
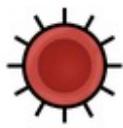
Incompatibilità dei Gruppi sanguigni



Gruppo dei genitori	Gruppi possibili nei figli	Gruppi impossibili nei figli
O e O	O	A, B, AB
O e A	O e A	B, AB
O e B	O e B	A, AB
A e A	A e O	B, AB
A e B	O, A, B e AB	nessuno (tutti possibili)
B e B	B e O	A, AB
O e AB	A e B	O, AB
A e AB	A, B e AB	O
B e AB	A, B e AB	O
AB e AB	A, B e AB	O

GRUPPI SANGUIGNI AB0

- ❖ Il sistema più importante è il sistema AB0.
- ❖ Antigeni strutturalmente simili si trovano inoltre nel mondo vegetale e nei batteri, e portano alla produzione di isoemoagglutinine (IgM) nei neonati dopo i 6 mesi.
- ❖ Le reazioni trasfusionali da incompatibilità AB0 possono pertanto comparire fin dalla prima trasfusione e sono spesso mortali.
- ❖ 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)**.

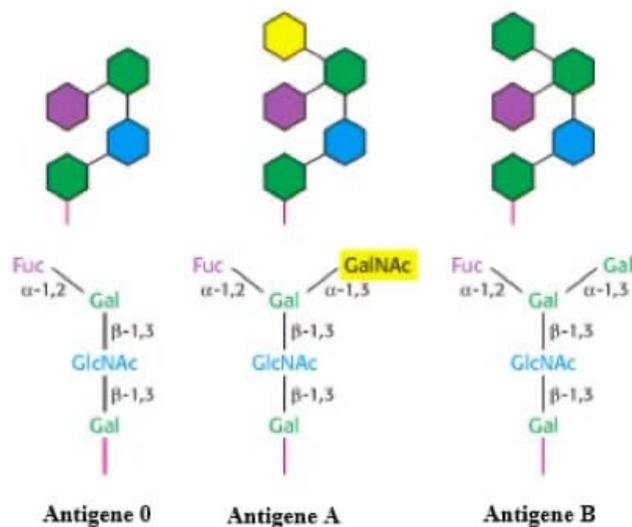
GRUPPI SANGUIGNI AB0	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo AB	Gruppo O
Tipo di globuli rossi				
Anticorpi nel plasma	 Anti-B	 Anti-A	ASSENTE	 Anti-A e Anti-B

GRUPPI SANGUIGNI AB0

- ❖ Quattro principali tipi di gruppo sanguigno AB0: **A, B, AB e 0**.
- ❖ Gruppo sanguigno è determinato dalla combinazione di antigeni presenti sulle cellule del sangue:
 - Gruppo A ha solo antigeni A
 - Gruppo B ha solo antigeni B
 - Gruppo AB ha entrambi gli antigeni A e B
 - Gruppo 0 non ha né antigeni A né B.
- ❖ **Ogni individuo produce anticorpi specifici contro gli antigeni assenti sui propri globuli rossi.** Ad es.: un individuo di gruppo A produrrà anticorpi anti-B, un individuo di gruppo B produrrà anticorpi anti-A, un individuo di gruppo AB non produrrà alcun anticorpo contro gli antigeni A o B, e un individuo di gruppo 0 produrrà sia anticorpi anti-A che anti-B.
- ❖ **Le reazioni trasfusionali da incompatibilità AB0 possono comparire fin dalla prima trasfusione e possono essere mortali.** È fondamentale che il sangue trasmesso sia compatibile con il gruppo sanguigno del ricevente per evitare queste reazioni avverse.
- ❖ La conoscenza del gruppo sanguigno AB0 è essenziale per la sicurezza delle trasfusioni di sangue, per la gravidanza e per i trapianti di organi.

Un questione di...carboidrati

- ❖ Le proteine e i lipidi presenti sulla superficie dei globuli rossi sono legati a catene di carboidrati che formano un film protettivo attorno alla cellula. Queste catene di carboidrati sono fondamentali per il riconoscimento e l'interazione delle cellule con il sistema immunitario e con altri tessuti nel corpo.
- ❖ Il tipo di sangue AB0 è determinato dai carboidrati utilizzati per costruire queste catene, con un **carboidrato chiave chiamato antigene H** che costituisce la base di queste catene.
- ❖ Nei soggetti di **gruppo O**, la **catena H** rimane **inalterata**, mentre nei soggetti di **gruppo A e B**, due varianti dell'enzima glicosiltransferasi (A o B) modifica questa catena aggiungendo un altro zucchero sul fianco: **gruppo A**, viene aggiunto il **N-acetilgalattosammina**, mentre nel **gruppo B** viene aggiunto il **galattosio**.
- ❖ Questa piccola differenza nella composizione dei carboidrati è cruciale per determinare il tipo di sangue di una persona e può avere implicazioni importanti nelle trasfusioni di sangue e nei trapianti di organi, dove la compatibilità sanguigna è essenziale per evitare reazioni avverse.



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

- 1) **Enzima H** aggiunge **fucosio** all'estremità.
- 2) **Enzima A** (codificato dall'allele A) aggiunge **N-acetil-galattosammina** sul galattosio terminale del glicolipide.
- 3) **Enzima B** (codificato dall'allele B) 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 gruppane: esistono tre tipi di geni, che hanno gli stessi nomi dei gruppi, ovvero A, B, O.
- Geni A e B sono dominanti
- Gene O è recessivo e non si manifesta in presenza del gene A o B.

Distribuzione dei gruppi sanguigni in Italia e nel mondo

	O+	A+	B+	AB+	O-	A-	B-	AB-
Italia	39.0%	36.0%	7.5%	2.5%	7.0%	6.0%	1.5%	0.5%
Mondo	37.37%	27.24%	22.83%	6.22%	2.69%	2.09%	1.16%	0.4%

Trasfusioni di sangue: teoria della scelta dei gruppi ABO

- **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.
- **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**.
- **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**.
- **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 SANGUIGNO	 PUÒ RICEVERE	 PUÒ DONARE
O+	O- O+	A+ O+ B+ AB+
A+	A+ A- O+ O-	A+ AB+
B+	B+ B- O+ O-	B+ AB+
AB+	TUTTI	AB+
O-	O-	TUTTI
A-	A- O-	A+ A- AB+ AB-
B-	B- O-	B+ B- AB+ AB-
AB-	A- O- B- AB-	AB+ AB-

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

Gruppo Rh

- ❖ È il secondo importante sistema gruppo ematico.
 - ❖ È fortemente immunogeno e stimola la comparsa di anticorpi che possono provocare reazioni emolitiche trasfusionali e malattia emolitica del neonato (MEN).
 - ❖ Antigeni sono esclusivi dei globuli rossi.
 - ❖ 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 ~80% della popolazione** con piccole variazioni tra un popolo e l'altro

Gruppo sanguineo Rh

- ❖ Il sistema Rh è stato così chiamato perchè presente anche in una scimmia, il *Macacus rhesus*.
- ❖ 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+.
- ❖ 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 +).

- **Genetica del Gruppo sanguineo Rh =>** **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).

		father	
		D	D
mother	d	Dd	Dd
	d	Dd	Dd

100% Rh+ children

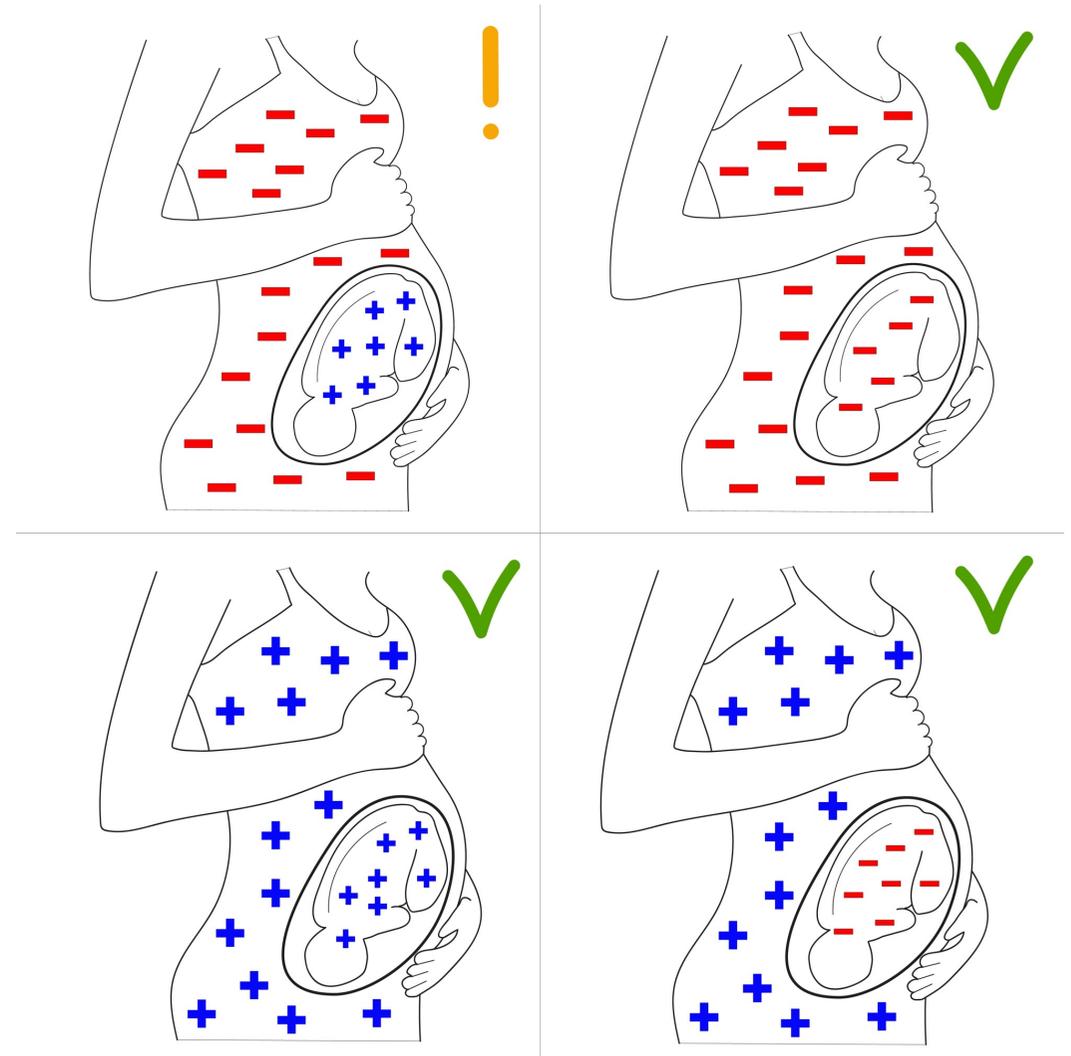
		father	
		D	d
mother	d	Dd	dd
	d	Dd	dd

50% Rh+ children



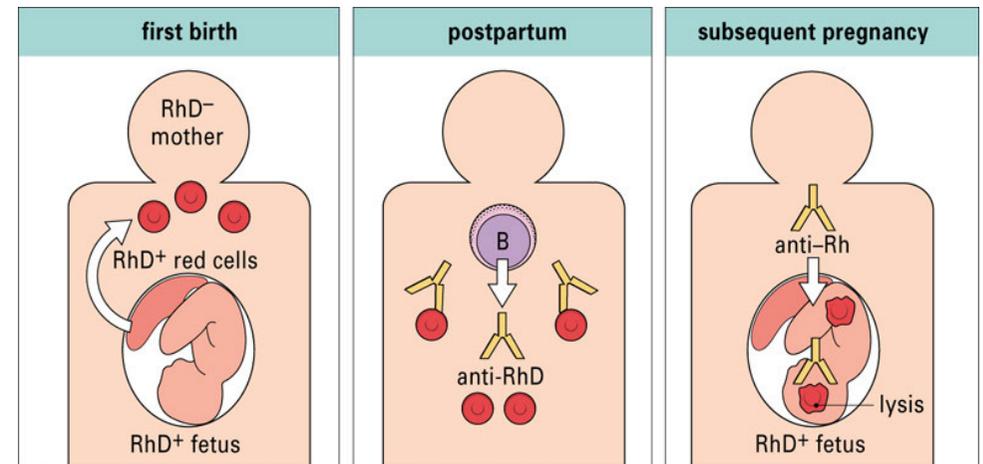
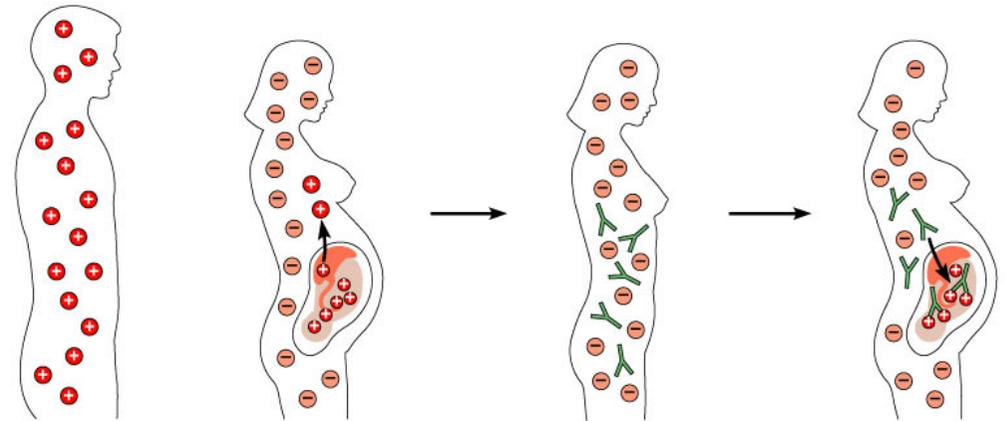
Malattia emolitica del neonato

- ❖ Malattia emolitica del feto e del neonato (MFEN)
- ❖ Icterus neonatorum
- ❖ Ictero neonatale
- ❖ Ictero neonatorum immunologica
- ❖ Anemia emolitica neonatale
- ❖ Eritroblastosi fetale
- ❖ Emolisi neonatale
- ❖ Emolisi neonatale immunomediata
- ❖ Malattia emolitica da incompatibilità Rh



Malattia emolitica del neonato

- ❖ **Incompatibilità Rh:** è causata dall'incompatibilità dei gruppi sanguigni Rh tra la madre (Rh-negativa) e il neonato (Rh-positivo). Questa incompatibilità può portare alla produzione di anticorpi materni contro gli antigeni Rh presenti sulle cellule del neonato.
- ❖ **Sensibilizzazione materna:** durante la gravidanza o il parto, il sangue del neonato Rh-positivo può mescolarsi con quello della madre Rh-negativa, portando la madre a sviluppare anticorpi anti-Rh(D) se non è stata profilatticamente trattata con immunoglobuline anti-Rh(D).
- ❖ **Danni agli eritrociti del neonato:** anticorpi materni anti-Rh(D) possono attraversare la placenta e attaccare gli eritrociti del neonato Rh-positivo, causando la loro distruzione (emolisi). Questo può portare a una serie di complicanze per il neonato, tra cui anemia, ittero, ingrossamento del fegato e della milza e, in casi gravi, insufficienza cardiaca e danno cerebrale.
- ❖ **Manifestazioni cliniche:** possono variare da lievi a gravi e possono includere ittero, impallidimento della pelle, urine scure (a causa della presenza di emoglobina liberata dalla rottura degli eritrociti), gonfiore addominale (a causa dell'ingrossamento della milza), e, nei casi più gravi, difficoltà respiratorie, letargia e convulsioni.

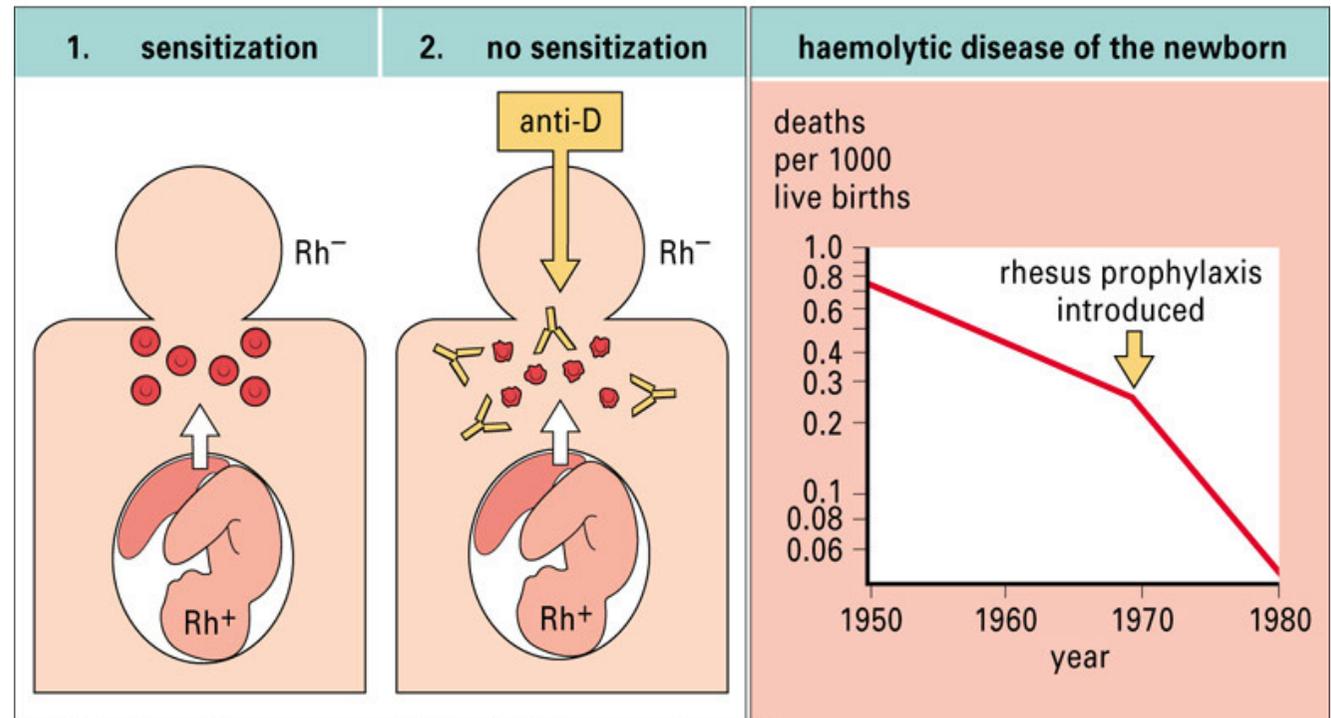


© Fleshandbones.com Roitt et al: Immunology 6E

Malattia emolitica del neonato

❖ **Diagnosi e trattamento:** viene diagnosticata tramite esami del sangue che rilevano la presenza di anticorpi anti-Rh(D) nel sangue materno e la presenza di anemia e altre anomalie ematiche nel neonato. Il trattamento può includere trasfusioni di sangue per correggere l'anemia, fototerapia per trattare l'ittero e, in alcuni casi, scambio di sangue del neonato.

❖ **Prevenzione:** è fondamentale e può essere raggiunta attraverso la profilassi con immunoglobuline anti-Rh (nota anche come RhoGAM) somministrate alla **madre Rh-negativa** dopo il parto o dopo eventi che aumentano il rischio di sensibilizzazione allo Rh, come aborto, interruzione di gravidanza, o procedure invasive come l'amniocentesi.



© **Fleshandbones.com** Roitt et al: Immunology 6E

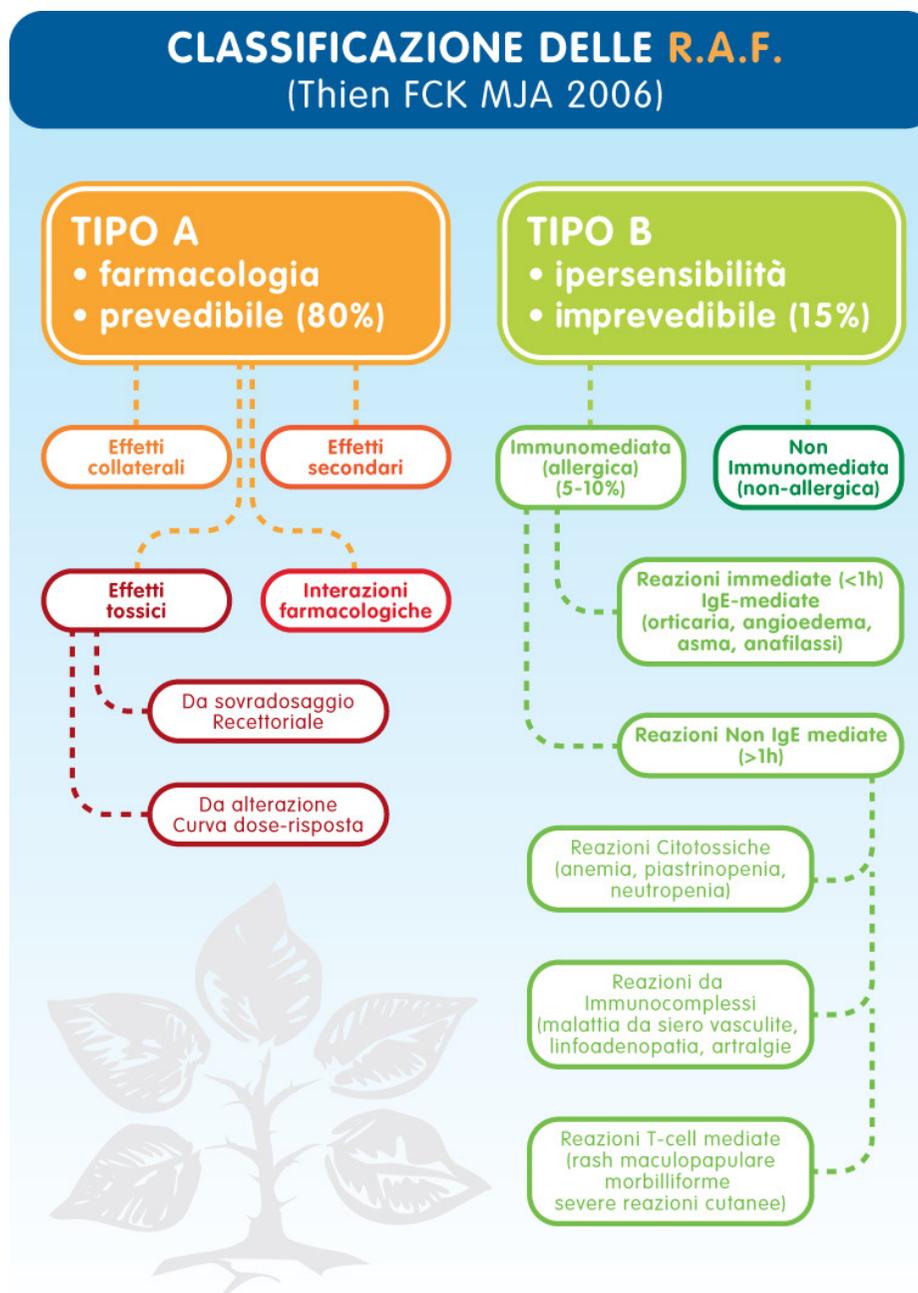
Malattia emolitica del neonato

<https://youtu.be/yxDgBgr0p0?si=GcstOT6WIPvw1-Gv>

MEN può causare:

- ❖ morte del feto
- ❖ morte del neonato
- ❖ danni cerebrali
- ❖ anemia prima della nascita
- ❖ anemia dopo la nascita con ittero da iperbilirubinemia
- ❖ fegato e milza ingrossati
- ❖ presenza in circolo di eritroblasti

Reazioni Avverse ai Farmaci



Reazioni a farmaci

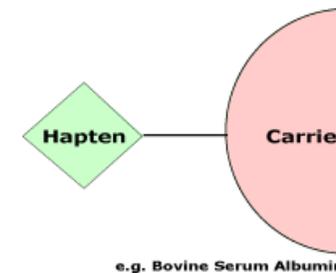
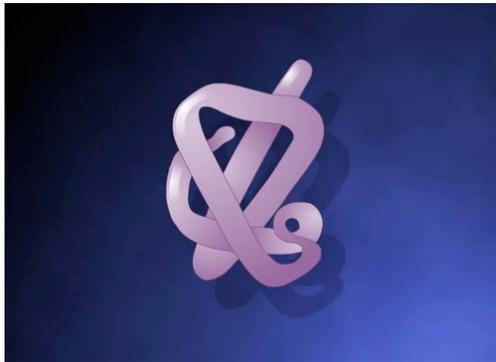
- ❖ **Caratteristiche delle reazioni allergiche ai farmaci:** => reazione mediata da IgE si verifica solo dopo che il paziente è stato esposto al farmaco una o più volte senza incidenti.
- ❖ **Una volta sviluppata ipersensibilità =>> reazione può essere provocata da dosi molto inferiori ai dosaggi terapeutici.**
- ❖ **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.

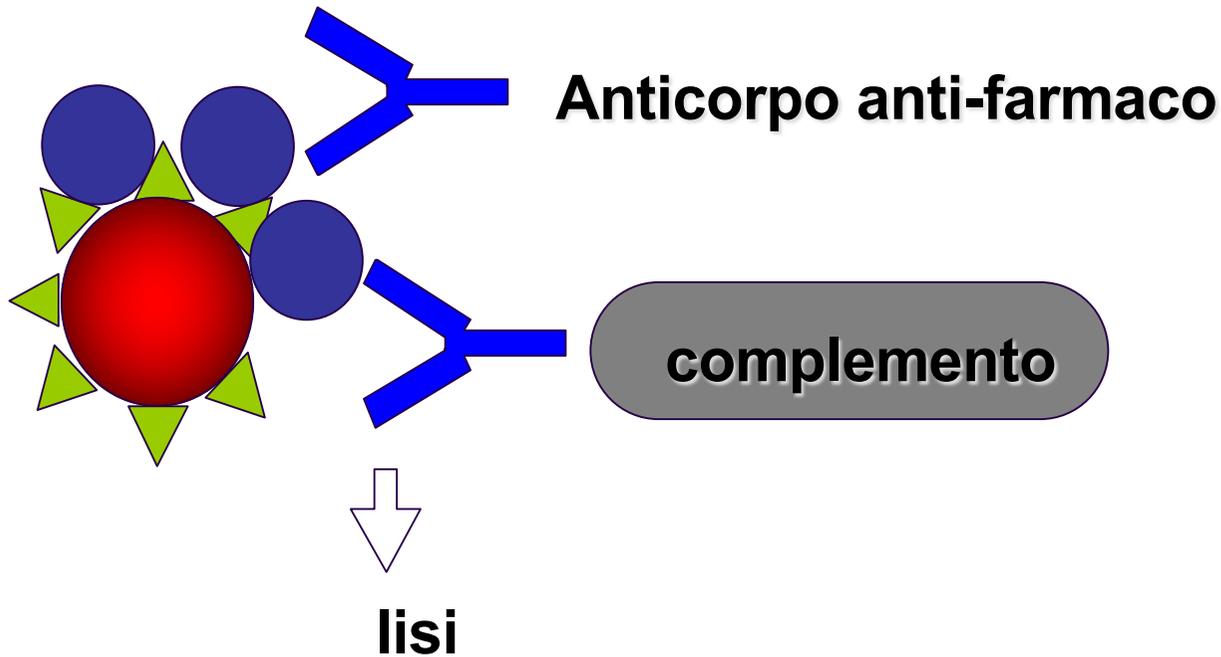
Reazioni a farmaci: Apteni

- **Aptene:** molecola (PM < 80-1000 Dal) che si lega in modo specifico ad 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).



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

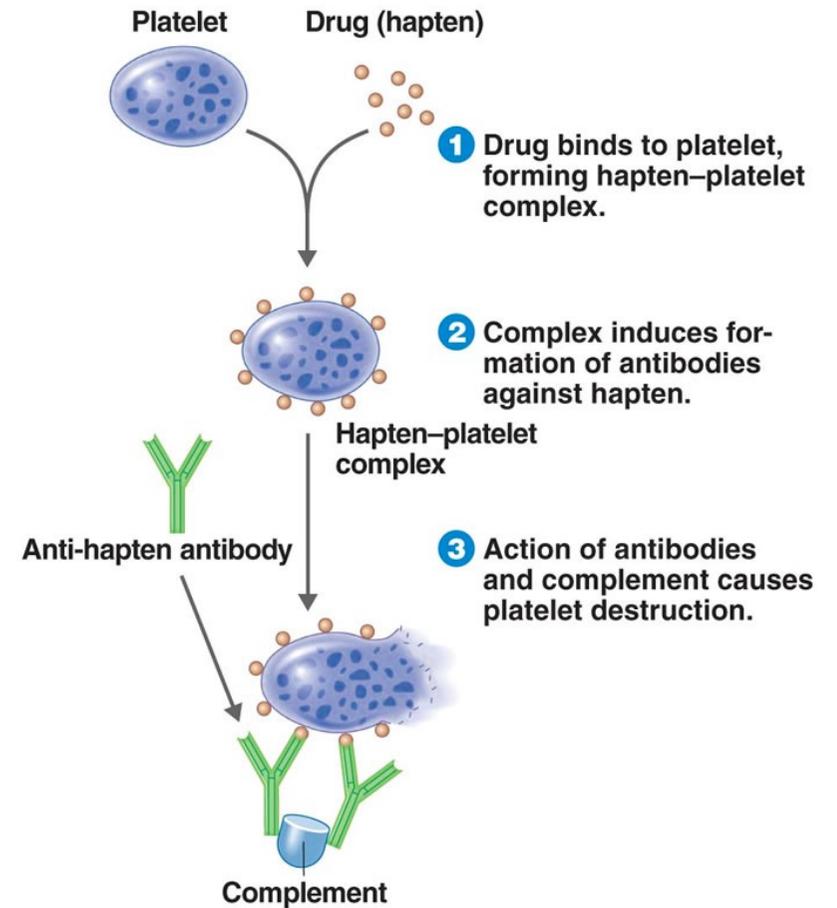


Globuli rossi: Penicillina, Cloropromazina

Granulociti: Quinidina (anti-aritmie)

Piastrine: betalattamici (antibiotici) ,Tiazidi (diuretici)

Farmaco adsorbito su Piastrine



Copyright © 2010 Pearson Education, Inc.

Reazioni a farmaci

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 GpIIb: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

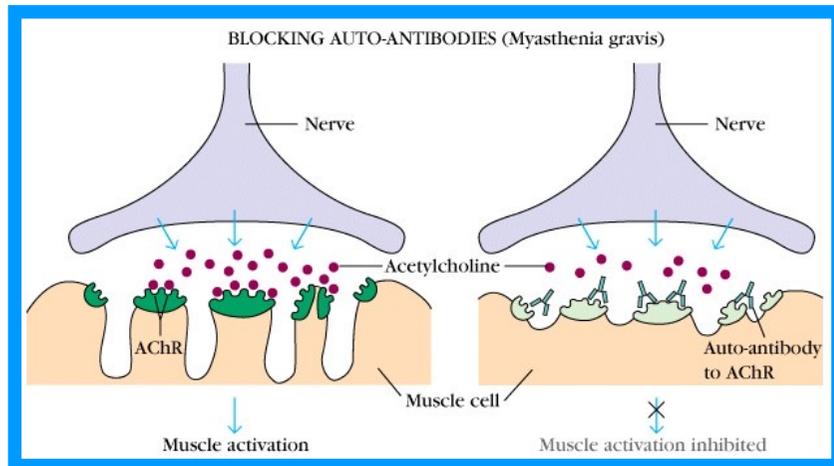
Malattie autoimmuni

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

Esempi:

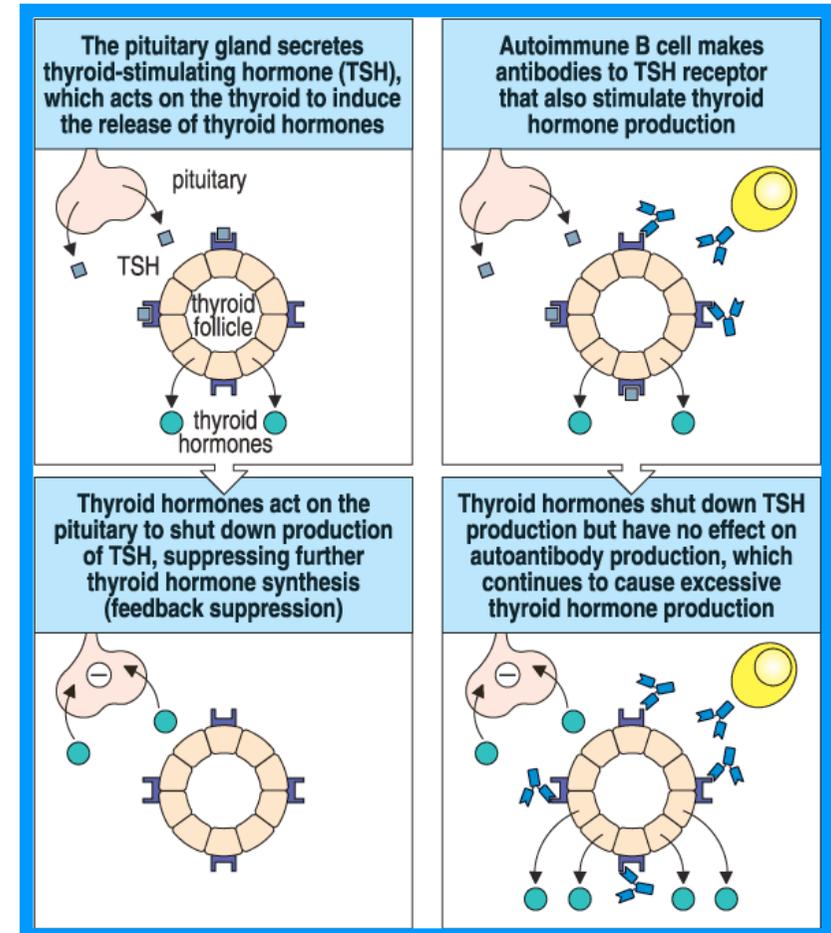
- **Miastenia Gravis (Ach)** **inibizione**
- **Anemia perniciosa** **inibizione**
- **Diabete mellito ins-res** **inibizione**
- **Morbo di Flajani-
Basedow-Graves (TSH)** **stimolazione**
- **Tiroidite Hashimoto** **Inibizione**

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-2 Hypersensitivity: Cytotoxic Type

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

