

AUTOIMMUNITA'

Incapacità del sistema immunitario di distinguere il **self** dal **non self** con conseguente reazione contro il self da parte di:

linfociti B: autoanticorpi (lisi cellulare, opsonizzazione)

linfociti T: linfociti citotossici contro autoantigeni

Malattie autoimmunitarie: possono essere:
organo-limitate o sistemiche

1) Alterazione dei meccanismi che regolano la risposta immunitaria:

- *alterata selezione periferica* es. deficit di apoptosi;
- *alterata presentazione antigene*
- *alterazione dei linfociti T soppressori;*
- *mediatori attivanti cellule autoreattive: es* infezioni)

2) Cross reazione con antigeni self (somiglianza molecolare)

3) Liberazione di antigeni sequestrati (cristallino, mielina, spermatozoi) per traumi, infezioni

Esempi di malattie autoimmuni:




Tiroidite diabete insulino-dipendente reumatismo articolare

Evasione di un clone autoreattivo dal timo

Incontro tra il clone autoreattivo e l'antigene self

**Mancato funzionamento dei meccanismi
della tolleranza periferica**

Danno clinico da parte del clone autoreattivo attivato

Malattia autoimmune	Sesso dominante	Pattern di malattia	Tessuto interessato	Antigene self (se noto)	
Sindrome da antifosfolipidi	F	C	Coaguli di sangue in siti multipli	Glicoproteine del complesso attivatore della protrombina	
Febbre reumatica acuta	 F ≈ M	C	Muscolo e valvole cardiache, rene, SNC, articolazioni	Miosina nel muscolo cardiaco	Ab anti-strepto beta-emolitico
Spondilite anchilosante	M	C	Tendini, ossa, legamenti, articolazioni	Antigeni derivanti dalla fibrocartilagine	
Morbo di Crohn	M = F	C R/R	Pareti del colon e dell'intestino tenue	?	
Sindrome di Guillain-Barré	M = F	A	Nervi periferici	Glicolipidi neuronali e gangliosidi	
Morbo di Graves	 F	C R/R	Ghiandola tiroidea	TSHR e altre proteine della ghiandola tiroidea	Ab anti-recettore per TSH mimano effetto TSH
Sindrome di Goodpasture	M	A	Rene, polmone	Collagene nella membrana basale	
Tiroidite di Hashimoto	F	C	Ghiandola tiroidea	TSHR e altre proteine della ghiandola tiroidea	
Porpora immunopatica trombocitopenica	M = F (bambini) F (adulti)	A (bambini) C (adulti)	Piastrine	Glicoproteine della membrana piastrinica	
Miastenia grave	 F (30-50 anni) M (70-80 anni)	C RR	Muscoli	Recettori dell'acetilcolina	Ab anti-recettore per Acetilcolina bloccano effetto acetilcolina

	Malattia autoimmune	Sesso dominante	Pattern di malattia	Tessuto interessato	Antigene self (se noto)
MS	Sclerosi multipla	F	C R/R	Cervello, midollo spinale	Proteina basica della mielina, proteine degli oligodendrociti
PG	Pemfigo	M = F	C	Mucose, cute	Desmogleine delle mucose e della cute
PM	Polimiosite	F	C R/R	Muscoli	Aminoacil tRNA sintetasi, dsDNA, piccole proteine nucleari
PS	Psoriasi	M = F	C R/R	Cute	?
RA	Artrite reumatoide	F	C	Articolazioni, tendini, legamenti, ossa	Proteine sinoviali e della cartilagine, IgG
SLE	Lupus eritematoso sistemico	F	R/R	Cute, articolazioni, rene, polmone, cuore, cervello	dsDNA, piccole proteine nucleari, IgG, complemento
SS	Sindrome di Sjögren	F	C	Ghiandole esocrine (lacrimali e salivari)	Recettore M3, proteina ICA69 delle ghiandole salivari e lacrimali
T1DM	Diabete mellito di tipo I	M = F	C	Cellule delle isole β del pancreas	GAD, insulina, altri antigeni delle cellule delle isole β
TTP	Porpora trombotica trombocitopenica	F	A R/R	Piastrine	Fattore di von Willebrand (coagulazione)
UC	Colite ulcerosa	M = F	C R/R	Parete interna del colon	?

Linfociti e monociti
Migrano nel cervello

Complessi Ag-Ab
determinano
attivazione dei
Neutrofili e
infiammazione

LE IPERSENSIBILITA' (IS)

IS tipo I	IS di tipo II	IS di tipo III	IS di tipo IV
IS IgE-mediata, IS immediata, allergia, atopica	IS da citotossicità anticorpo-dipendente	IS mediata da immunocomplessi	IS ritardata, o cellulomediata
Anticorpi (IgE)	Anticorpi (IgG o IgM)	Anticorpi (IgG o IgM)	Cellule T effettrici, macrofagi
< 1-30 minuti	5-8 ore	4-6 ore	24-72 ore
Cross-link di allergeni che vengono riconosciuti da IgE legate sulla superficie di mastociti e basofili e successiva degranolazione di queste cellule	Legame di IgG e IgM ad antigeni legati a componenti di superficie cellulari; distruzione della cellula mediante fagocitosi; attivazione del complemento o ADCC	Attivazione del complemento da parte degli immunocomplessi; rilascio di mediatori litici in seguito all'attivazione dell'FcR sul fagocita	cellule T effettrici producono IFN γ e altre citochine che promuovono l'iperattivazione dei macrofagi
Asma, febbre da fieno, eczema, orticaria, allergie alimentari, anafilassi	Anemia emolitica, sindrome di Goodpasture	Reazione di Arthus, forme di artrite reumatoide e di lupus eritematoso sistemico	Lesioni di TB e lebbra, lesioni da contatto con edera velenosa, polmone del contadino

TIPO I Anafilassi

Gli *allergeni* stimolano la produzione di **IgE** che legano la superficie dei *granulociti basofili* e dei *mastociti tessutali*

Ai successivi contatti l'antigene lega le IgE sulla superficie delle cellule suddette e ciò attiva i basofili e i mastociti che rilasciano mediatori (istamina, prostaglandine, citochine....) con conseguente flogosi generalizzata (shock) o localizzata

Cause di anafilassi:

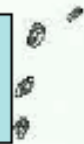
Farmaci, punture di insetto, pollini, ecc....

Esempi di allergeni comuni

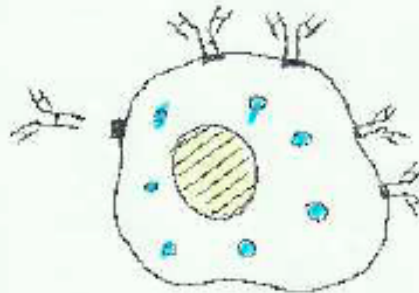
Nome scientifico della fonte	Nome comune della fonte
<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	Ambrosia
<i>Apis mellifera</i>	Veleno d'api
<i>Arachis hypogea</i>	Arachide
<i>Betula verrucosa</i>	Polline di betulla
<i>Canis familiaris</i>	Peli di cane
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Acaro della polvere
<i>Penaeus aztecus</i>	Gamberetto
<i>Phleum pratense</i>	Erba codolina

TIPO I

1)



Ig E



mastociti

2)



Antigene
Il contatto



Rilascio di
mediatori

flogosi

TIPO II Reazioni citotossiche

Sono dovute ad anticorpi che legano antigeni complessati con molecole delle membrane di cellule (di solito cellule del sangue o endotelio) e le distruggono attivando il complemento o opsonizzandole

Cause: pollini, virus, funghi, alimenti (molluschi, uova, riso, grano, latte, ecc...)

Esempi: anemie emolitiche autoimmuni, piastrinopenie, piastrinopatie, emorragie, reazioni collaterali a farmaci, reazioni trasfusionali....

TIPO II



TIPO III Da immunocomplessi

Si formano complessi antigene-anticorpo che, se non vengono eliminati dai fagociti si depositano nei vasi e nei tessuti e causano infiammazione per:

- attivazione del complemento
- attivazione dei fagociti via recettori per Fc

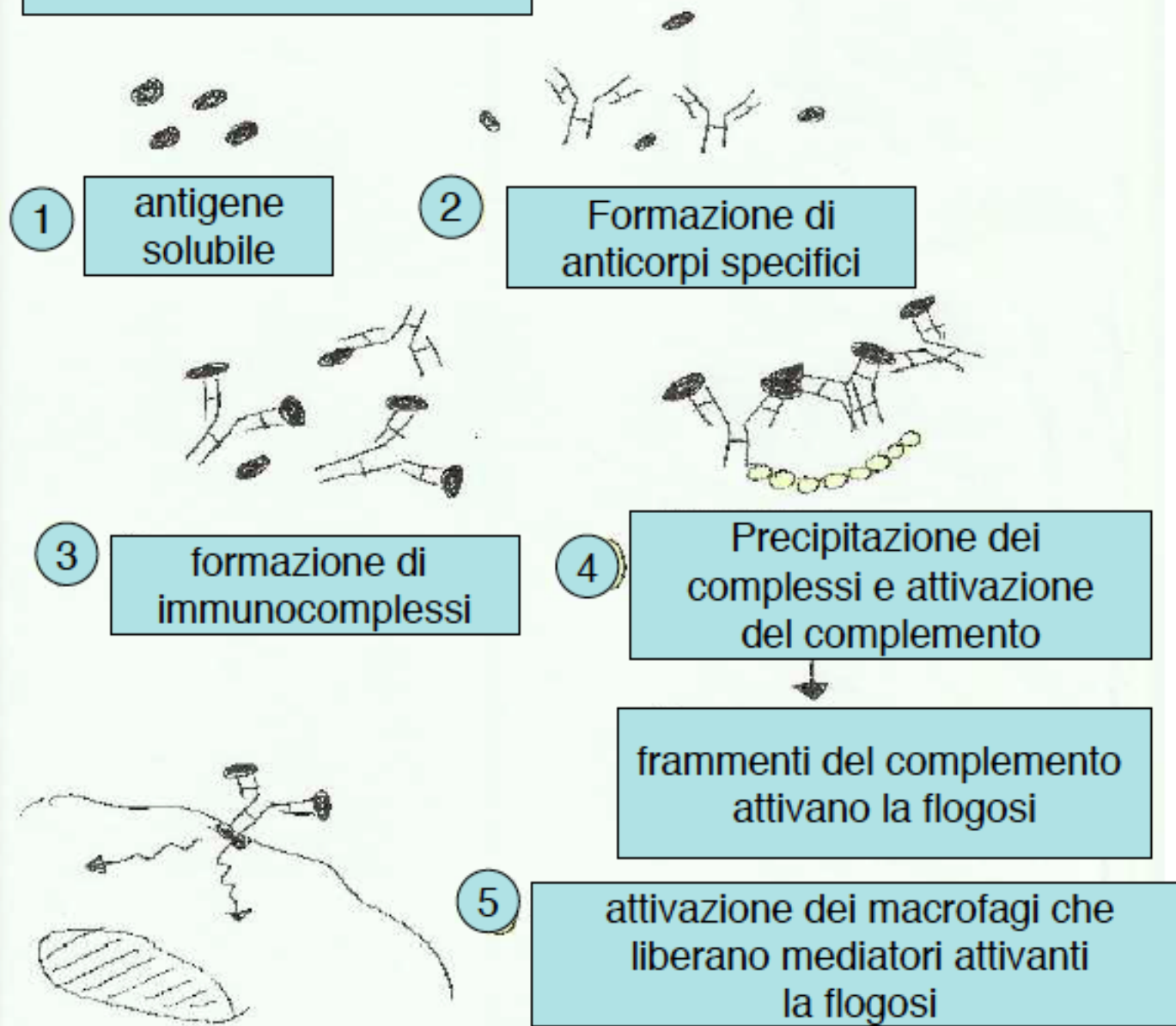
Esempi:

Malattia da siero: se inietto antigeni e si formano anticorpi prima che gli antigeni vengano eliminati (esempio, se ne inietto troppi), si formano immunocomplessi che si depositano nei vasi (reni, articolazioni...) e attivano l'infiammazione

Artrite reumatoide : c'è in circolo un anticorpo (fattore reumatoide) che reagisce con il frammento Fc delle IgG e forma immunocomplessi che si depositano nella sinovia e distruggono le articolazioni

Glomerulonefrite

TIPO III



TIPO IV:: IS RITARDATA O CELLULO-MEDIATA

Si verifica dopo 24-72 ore dal contatto con l'antigene ed è dovuta ad attivazione dei linfociti T

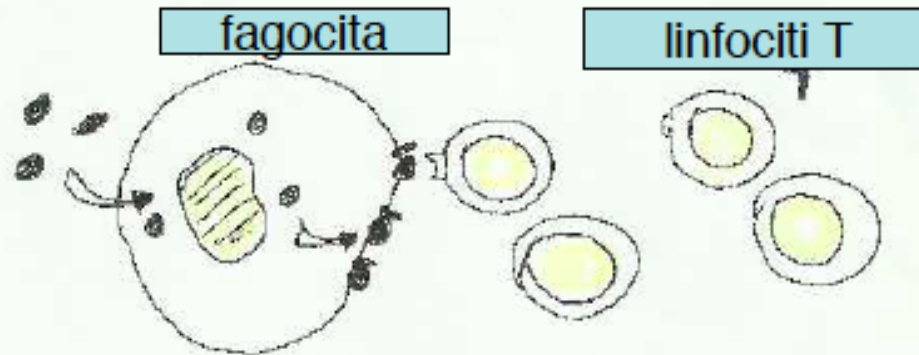
Sensibilizzazione: gli antigeni sono captati dalle cellule presentanti l'antigene, che fanno espandere una popolazione di linfociti T (TH1, T citotossici) sensibilizzati contro quell'antigene

Scatenamento: i linfociti T migrano e infiltrano il sito dove c'è l'antigene presentato, si attivano e causano infiammazione

Cause: microrganismi, insetti, sostanze chimiche.....

Esempi: reazione alla tubercolina, rigetto dei trapianti, dermatite da contatto....

TIPO IV

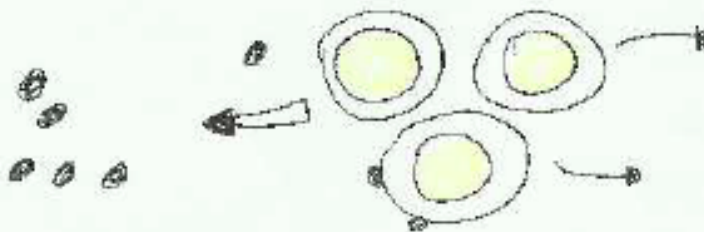


1

Captazione e presentazione dell'antigene ai linfociti T

2

Proliferazione dei linfociti T sensibilizzati



Liberazione di mediatori che causano infiammazione

3

Nuovo ingresso dell'antigene

4

Migrazione e attivazione dei linfociti T al contatto con l'antigene

LA PROFILASSI IMMUNITARIA

- IMMUNOPROFILASSI PASSIVA: si iniettano Ab diretti contro un determinato Ag (tossina batterica). L'azione è immediata. La durata limitata al tempo di permanenza delle IgG in circolo (circa 1 mese)
- IMMUNOPROFILASSI ATTIVA; si inietta un Ag che induce sviluppo di cloni linfocitari e una memoria immunologica di durata molto prolungata

La distruzione di globuli rossi del feto Rh+ che passano nel circolo materno durante il Parto è un esempio particolare di immunoprofilassi passiva

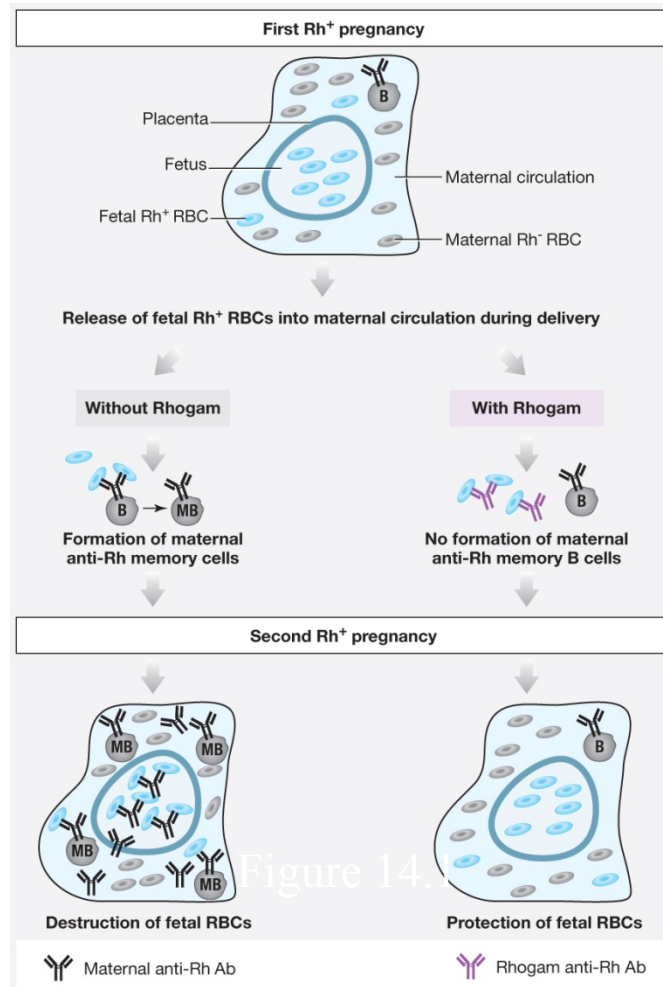


Figure 14.1

Tabella 14.4 Tipi di vaccini e i loro pro e contro

Tipo	Descrizione	Maggiori pro	Maggiori contro
Vivo, attenuato	L'intero patogeno viene trattato per ridurre la patogenicità e aumentare l'immunogenicità; potrebbe ancora replicarsi.	Basso numero di dosi solitamente molto efficaci. Minima necessità di un adiuvante*. Fornisce epitopi riconosciuti da cellule B e T.	Richiede la catena del freddo. Possibilità che il patogeno reverta in mutazione attenuante.
Ucciso o inattivato	L'intero patogeno viene ucciso e inattivato per bloccare la replicazione, ma mantiene l'immunogenicità.	Nessuna possibilità di reversione. La catena del freddo non è richiesta. Fornisce epitopi riconosciuti da cellule B e T.	Non si replica, quindi necessita di richiamo. Non induce una robusta risposta.
Tossoidi	Tossina di un patogeno chimicamente inattivata.	Non serve usare l'intero organismo.	Efficace solo se la malattia è causata esclusivamente dalla tossina.
Subunità	La proteina del patogeno o il polisaccaride viene purificata dalla fonte naturale o sintetizzata utilizzando la metodica del DNA ricombinante.	Evita l'utilizzo del vaccino intero. Può essere manipolato per aumentare l'immunogenicità.	Può essere molto costoso da produrre. Potrebbe non essere immunogenico come il componente naturale. Non induce una robusta risposta.
Peptide	Il peptide del patogeno viene purificato dalla fonte naturale o sintetizzato utilizzando la metodica del DNA ricombinante.	Evita l'utilizzo dell'organismo intero. Composizione conosciuta. Molto stabile.	Piccole dimensioni e quantità degli epitopi. Potrebbe essere necessario legarlo a una proteina trasportatrice.

Principali caratteristiche dei vaccini

Caratteristiche del Vaccino

Esempio

<p>Vivo e attenuato</p>	<p>BCG (Bacillo di Calmette-Guerin) Morbillo Parotite Rosolia Poliomelite (Sabin) Varicella Vaiolo Febbre Gialla</p>
<p>Ucciso</p>	<p>Influenza Poliomelite (Salk) Virus della rabbia Epatite A</p> <p><i>Salmonella typhi</i> <i>Yersinia Pestis</i> <i>Vibrio Cholerae</i></p>
<p>Antigene purificato</p>	<p><i>Neisseria meningitidis</i> (polisaccaridi di supericie) <i>Streptococcus Pneumoniae</i> (polisaccaridi di supericie) <i>Haemophilus Influenzae</i> (polisaccaridi di supericie)</p>
<p>Tossoidi</p>	<p><i>Clostridium tetani</i> <i>Corinebacterium diphtheriae</i></p>
<p>Proteine purificate</p>	<p>Epatite B Papilloma Virus Umano (HPV)</p> <p><i>Bordetella pertussis</i></p>

Vaccino	Effetti collaterali gravi
Vaccini prodotti in embrione di pollo	<p>Proteine contaminanti di pollo nel vaccino potrebbero far comparire sintomi nei vaccinati che soffrono di allergia alle uova.</p> <p>I patogeni contaminanti potrebbero causare malattia o innescare la tumorigenesi.</p>
Vaccini prodotti usando conservanti o antibiotici	Molecole contaminanti potrebbero scatenare sintomi in individui allergici.
Vaccini vivi, attenuati	Potrebbero infettare il feto di una donna incinta vaccinata, e avere effetti teratogeni.
Vaccino del morbillo	Potrebbe indurre immunosoppressione, e quindi rendere l'organismo vulnerabile agli agenti opportunisti.
Vaccino della rosolia	Potrebbe indurre artrite moderata.
Vaccino di Sabin OPV	Potrebbe indurre VAPP (paralisi poliomielitica associata al vaccino) a causa della reversione virale.