

Immunopatologia

Capitolo 15

Immunità ai microrganismi

Caratteristiche generali

L'**Infezione** è l'interazione tra un agente biologico (microrganismo) e un ospite recettivo (uomo o animale) . Implica l'ingresso , l'invasione , la colonizzazione , la replicazione , l'elusione delle difese immunitarie e il danno del microrganismo nell'ospite . La **malattia infettiva** è l'espressione clinica dell'infezione .

La difesa immunitaria nei confronti dei microrganismi è mediata dall'immunità innata e da quella specifica .

Per combattere efficacemente i diversi microrganismi il sistema immunitario utilizza strategie differenti , al fine di combattere nel modo più efficace un determinato microrganismo .

Per sopravvivere il microrganismo deve eludere o resistere alle componenti del sistema immunitario . Alcuni microrganismi hanno sviluppato nel corso dell'evoluzione diverse strategie per sopravvivere alle difese del sistema immunitario , come la modificazione dei loro antigeni .

In molte infezioni il danno tissutale e la malattia possono essere causati dalla risposta dell'ospite e dalle molecole che la mediano , piuttosto che dall'agente infettivo in sé .

Immunità ai batteri Extra-cellulari

Batteri	Malattia	Meccanismo di patogenicità
Staphylococcus aureus	Infezioni locali (cute, tessuti molli, ascessi) Infezioni sistemiche (shock tossico, avvelenamento da cibo)	Tossine Citochine
Streptococcus pyogenes	Locali (faringiti, infezioni cutanee) Sistemiche (scarlattina)	Tossine (streptolisina O)
Vibrio Cholerae	Diarrea	Tossina
Clostridium tetani	Tetano	Tossina
Corynebacterium diphtheriae	Difterite	Tossina

I batteri sono capaci di replicarsi all'esterno dell'ospite e molte specie possono utilizzare due meccanismi per essere patogeni o causare le malattie :

- 1) Inducono un processo infiammatorio che causano danno tissutale nella sede di infezione ;
- 2) Producono tossine , endotossine (come LPS) o esotossine .

Ci sono vari tipi di batteri

extracellulari , come lo Staphylococcus aureus , Streptococcus Pyogenes , Vibrio Cholerae , Clostridium Tetani e Corynebacterium Diphtherite . Questi batteri attivano diversamente , le due vie dell'immunità .

- Immunità Innata contro gli extracellulari

Il riconoscimento avviene tramite i TLR o NOD , che riconoscono LPS , attivando la via alternativa del complemento e attivando la via lectinica riconoscendo residui di mannosio . Provocano quindi l'opsonizzazione e la fagocitosi e anche la lisi del batterio (Neisseria) ; contribuiscono inoltre al reclutamento e l'attivazione dei leucociti e poi sono responsabili della produzione di citochine infiammatorie .

Le conseguenze patologiche dell'immunità innata sono l'infiammazione e lo shock settico .

Lo **shock settico** è una grave conseguenza patologica di infezioni disseminate da batteri gram positivi e negativi ; si manifesta come sindrome caratterizzata da collasso cardiocircolatorio e coagulazione intravascolare disseminata . Il TNF è il principale mediatore dello shock , ma anche altre citochine come IL-12 e IFN-gamma , infatti viene chiamata anche esplosione di citochine o tempesta citochinica . Alcune tossine poi sono in grado di stimolare tutti i linfociti che esprimono una particolare regione Beta variabile del recettore TCR (quarta regione CDR - esclusiva del TCR-) e per questo vengono detti **superantigeni** , con la grande produzione di citochine conseguente e potrebbero così causare shock settico .

- Immunità acquisita contro gli extracellulari

La risposta anticorpale è il mezzo protettivo più efficace per eliminare i batteri extracellulari e neutralizzare le tossine . La neutralizzazione è mediata dagli isotipi IgG e IgA ad alta affinità . L'IL-17 prodotta da Th17 è responsabile dell'imponente richiamo di neutrofili che si osserva nell'infiammazione che accompagna la risposta difensiva ad alcune infezioni batteriche .

Immunità ai batteri Intra-cellulari

Batteri	Malattia	Meccanismo di patogenicità
Micobatteri	Tubercolosi, lebbra	Attivazione macrofagi da INF- γ
Listeria monocytogenes	Listeriosi	Listerolisina O
Vibrio Cholerae	Diarrea	Tossina
Legionella pneumophila	Morbo del legionario	Citossina

La capacità fondamentale di questi batteri è quella di sopravvivere all'interno dei fagociti e persino di sapersi replicare .

Il sistema immunitario attiva anche nei loro confronti i due tipi di immunità .

- Immunità innata contro gli intracellulari

La risposta si basa principalmente sull'azione dei fagociti e delle cellule NK e delle citochine IFN-gamma e IL-12 . Infatti i batteri intracellulari possono o attivare i macrofagi , inducendo la loro produzione di IL-12 che andrà a stimolare le NK a produrre IFN-gamma che a sua volta andrà a stimolare l'azione microbica del macrofago , oppure può attivare direttamente le NK . Le NK in questo modo forniscono una prima linea di difesa , in attesa della risposta specifica , perché sono solamente in grado di controllare la crescita batterica , ma non di impedirla e quindi viene a rendersi necessario l'intervento dell'immunità specifica cellulo-mediata .

- Immunità acquisita contro gli intracellulari

La risposta avviene tramite i linfociti Th1 che producono IFN-gamma che attiva il macrofago che ha fagocitato il batterio e grazie anche ai CD8+ che provocano la lisi cellulare .

Lo sviluppo dell'immunità specifica e l'accumulo dei macrofagi attivati porta alla formazione di un granuloma (tubercolo) nel sito della lesione primaria . Si riscontrano quindi linfociti , macrofagi , cellule epiteloidi e cellule giganti . La necrosi caseosa centrale impedisce la moltiplicazione al batterio tubercolare , che vi rimane confinato . Il soggetto che supera la prima infezione ha : il vantaggio di possedere

immunità acquisita nei confronti di microbi e lo svantaggio di conservare nell'organismo microbi dormienti . Il granuloma è la caratteristica istologica dell'infezione .

- Resistenza di alcuni batteri

Alcuni batteri extracellulari hanno sviluppato nel processo evolutivo delle resistenze all'immunità innata , come il blocco dell'attivazione del complemento , o l'acquisizione di capsule resistenti alla fagocitosi . Anche le modificazioni genetiche

dei propri antigeni di superficie è un fattore importante . In batteri come *Haemophilus influenzae* modificazioni chimiche dell'LPS e di polisaccaridi permettono al microrganismo di eludere la risposta anticorpale diretta contro questi antigeni . Vediamo per gli intracellulari l'inibizione della formazione dei fagolisosomi o la distruzione o inattivazione delle specie reattive dell'ossigeno ROI .

Batteri	Meccanismi
Extracellulari	
Nesseria gonorrhoeae, Salmonella typhimurium	Variazione degli antigeni
Stafilococcus	Neutralizzazione dei ROI
Pneumococcus	Resistenza alla fagocitosi
Intracellulari	
Mycobacterium leprae	Neutralizzazione dei ROI
Mycobacterium tuberculosis	Inibizione della formazione dei fagolisosomi
Listeria monocytogenes	Distruzione dei fagosomi

Immunità ai Virus

I virus sono microrganismi che si replicano all'interno delle cellule , spesso utilizzando l'apparato biosintetico dell'ospite . I virus penetrano e infettano un'ampia varietà di popolazioni cellulari utilizzando come recettori delle molecole di superficie espresse fisiologicamente dalle cellule . Penetrati nel tessuto possono causare danno tissutale e malattia in molti modi diversi . La replicazione virale interferisce con la sintesi proteica e le normali funzioni della cellula , danneggiandola e infine portandola a morte . In questo caso l'infezione è definita litica perché induce lisi e l'effetto di questo virus viene detto effetto citopatico . I virus con effetti non citopatici possono causare invece delle infezioni latenti , perché è il DNA a persistere nella cellula ospite ; si viene a creare una situazione di equilibrio tra l'infezione persistente e la risposta immunitaria che riesce a controllare l'infezione senza però eradicarla . Queste infezioni latenti possono però uscire di latenza in casi in cui il sistema immunitario dell'individuo è compromesso .

- Immunità innata contro i virus

E' costituita essenzialmente dalle cellule NK che uccidono la cellula infettata e secernono gli IFN . Il virus penetra in una prima cellula infettandola , la quale rilascia IFN , il quale va a legarsi alle cellule adiacenti non infettate . L'IFN induce in loro la produzione di enzimi inattivi , capaci di rompere mRNA virale al momento opportuno , inibendo così la sintesi di proteine virali . Quando una cellula adiacente non infettata , ma avvertita dall'IFN , viene invasa dal virus , l'enzima si attiva e il virus diventa incapace di moltiplicarsi e di invadere altre cellule . (vedi interferoni anche)

- Immunità specifica contro i virus

Si suddivide in cellulo-mediata che svolge un ruolo principale e in umorale , che invece ha un ruolo secondario .

I) L'immunità cellulo-mediata può esplicarsi mediante citotossicità da parte dei CD8+ e mediante ADCC o citotossicità cellulare mediata da anticorpi da parte delle NK .

Il linfocito CD8+ viene attivato dal riconoscimento della cellula bersaglio e attivandosi esplica le sue funzioni effettrici , uccidendo la cellula e provocando apoptosi .

Gli anticorpi opsonizzano la cellula microbica e i recettori per le porzioni Fc delle NK , i recettori Fc-gamma-R-III , riconoscono il microbo indirettamente e uccidono la cellula infettata .

II) Immunità umorale contro i virus

Gli anticorpi distruggono direttamente le particelle virali tramite :

-1) Aggregazione dei virus ed opsonizzazione

-2) Lisi mediata dal complemento

-3) Neutralizzazione : gli Ab circolanti (IgG) prevengono l'attacco dei virus liberi ai recettori presenti sulle cellule sensibili , come Polio , rosolia e morbillo ; gli Ab secreti (IgA) neutralizzano l'infettività dei virus nei confronti delle mucose , come l'influenza .

- Elusione dei meccanismi immunitari da parte dei virus

I virus si sono evoluti . Possono modificare i loro antigeni cessando di essere il bersaglio delle risposte immunitarie , come nell'AIDS . Alcuni virus sono in grado di inibire l'associazione dei loro antigeni proteici citosolici con MHC I . L'inibizione del processamento dell'antigene blocca sia l'assemblaggio che l'esposizione , è un

meccanismo che può intervenire in momenti diversi del processamento . I CD8+ saranno così inibiti , perché non avranno il recettore per riconoscere l'antigene , ma le NK possono rappresentare una risposta specifica per uccidere queste cellule perché mancanti dell'MHC I . Alcuni virus infine codificano molecole che vengono rilasciate dalle cellule infettate , agendo da antagonisti per i recettori competitivi , quello che si osserva nell'Epstein-Barr , che produce una proteina omologa a IL-10 che è un inibitore che può agire inibendo la funzione macrofagica e l'immunità cellulo-mediata . I virus possono infettare , uccidere o inattivare le cellule immunocompetenti , come l'HIV .

Immunità ai parassiti

- Immunità innata

La fagocitosi e il complemento (via alternativa) sono i due maggiori meccanismi di difesa . I parassiti , come elminti hanno acquisito la capacità di resistere alle difese immunitarie , essendo troppo grossi per essere ingeriti , i fagociti secernono sostanze microbicide per ucciderli , tuttavia i tegumenti li rendono quasi impenetrabili .

Attivano la via del complemento alternativa , sebbene siano immuni alla lisi mediata dal MAC . I protozoi invece vengono fagocitati , sebbene alcuni hanno acquisito la capacità di sopravvivere e addirittura riprodursi all'interno dei fagociti .

- Immunità specifica

E' l'immunità cellulo-mediata , con attivazione dei macrofagi da parte dell'IFN-gamma prodotta dagli Th1 . Le infezioni elmintiche vengono combattute dalle cellule Th2 che una volta attivate andranno a produrre IL-4 che induce lo scambio isotipico verso le IgE (specifiche per gli elminti) e produce anche Il-5 che stimola la

maturazione degli eosinofili e ne prolungano anche la vita .

- Elusione

I parassiti riducono al minimo la propria immunogenicità e inibendo le risposte immunitarie dell'ospite .

Modificano gli antigeni di superficie in due modi diversi :

Parassita	Meccanismo
Tripanosoma, Plasmodium	Variazione antigenica
Schistosomi	Resistenza ai T citotossici e al complemento
Tripanosomi, Filaria	Inibizione della risposta immune
Entamoeba	Ag in forma solubile

Cambiano l'espressione antigenica a seconda dello stadio maturativo , quindi quando il sistema immunitario matura una difesa per quell'organismo , questo cambia profilo , sfuggendo alla risposta ; Cambiano continuamente i principali antigeni di superficie (*Trypanosoma*) . Hanno acquisito resistenze verso i linfociti T e il complemento , come gli *Schistosomi* . Possono rilasciare antigeni del loro tegumento spontaneamente per distrarre i meccanismi effettori dell'immunità .

Vaccini e Vaccinazioni

Le vaccinazioni rappresentano uno dei più efficaci strumenti preventivi per il controllo delle malattie infettive . Il **vaccino** è un preparato biologico dotato di elevato potere antigenico che induce uno stato di immunità attiva nei riguardi di un determinato microrganismo patogeno . Il vaccino simula l'infezione che deve prevenire ed attiva le difese immunitarie affinché l'organismo acquisisca l'immunità senza sviluppare la malattia e le sue eventuali complicanze .

La prima somministrazione : Al tempo zero si procede alla prima dose del preparato , cui seguirà lo sviluppo dell'immunità specifica nell'arco di circa 2 settimane ; la durata dell'immunità è variabile , andando da un anno (vaccino antinfluenzale) a 10-20 anni (vaccini vivi attenuati come morbillo,parotite e rosolia) .

La seconda somministrazione : Per i vaccini in cui si verifica un affievolimento della risposta o per accelerare la comparsa di un quadro anticorpale stabile , si somministra una dose di richiamo o dose booster , e in questo caso , l'immunità si ottiene in pochi giorni per la presenza della memoria immunitaria risalente alla prima somministrazione .

Un vaccino per essere considerato tale deve possedere due caratteristiche : Innocuità ed Efficacia

Innocuità : Incapacità di provocare la patologia di cui è responsabile il corrispondente microrganismo virulento .

Efficacia : Capacità della vaccinazione di prevenire l'infezione , la malattia e le sue complicanze , che è valutabile in base alla sua capacità immunizzante e protettiva . L'efficacia immunizzante viene espressa dalla risposta anticorpale successiva alla stimolazione vaccinale , mentre l'efficacia protettiva viene espressa dalla resistenza all'infezione di una popolazione a rischio .

Esistono vari tipi di vaccini , ma divisi in due categorie : Batterici [vivi attenuati , uccisi inattivati , anatossine (o tossoidi) e antigeni batterici] e Virali (vivi attenuati , uccisi inattivati completi e antigeni virali) .

- **Vaccini Inattivati** (batterici e virali) : sono costituiti da microrganismi uccisi (inattivati) con agenti fisici o chimici in modo tale da mantenere l'integrità antigenica . Come vantaggi , non può causare neanche in forma lieve la malattia che previene e può essere dato anche alle persone con il sistema immunitario compromesso . Come contro , per assicurare l'immunizzazione occorre somministrare più dosi di vaccino , specialmente nel caso dei vaccini batterici . Abbiamo vaccini di questo genere per Influenza , Polio (Salk) , Rabbia e Colera .

- **Anatossine** (o Tossoidi) : sono vaccini costituiti da esotossine batteriche trattate con formolo che ne neutralizza il potere tossico , lasciando inalterato il potere antigenico . Abbiamo il vaccino per la Difterite e per il Tetano .

- **Vaccini Viventi Attenuati** (batterici e virali) : sono costituiti da microrganismi interi che pur mantenendo la propria capacità di moltiplicarsi nell'organismo del vaccinato e di stimolare le sue difese immunitarie non sono in grado di dar luogo alla malattia conclamata . I vantaggi sono il fatto di determinare un'immunità che dura tutta la vita solamente con una o due dosi di vaccino . Per contro , a differenza dei vaccini inattivati , questo non può essere dato a pazienti con difetti del sistema immunitario , come persone affette da AIDS . Abbiamo vaccini contro Morbillo , Parotite , Rosolia , Varicella , Tubercolosi , Febbre Tifoide e Polio (Sabin) .

- Vaccini **Split** (virus frammentati) : sono vaccini costituiti da virus frammentati con trattamenti chimici di diversa natura , al fine di rimuoverne le componenti lipidiche spesso associate a fenomeni reattivi indesiderati . Abbiamo il vaccino split per l'influenza .

- Vaccini a **subunità** : contengono solo antigeni purificati , solitamente antigeni di superficie , e non il virus intero , risultando efficaci per stimolare il sistema immunitario , senza la presenza di altre componenti del microrganismo che possono risultare tossiche e reattogene . Troviamo vaccini di questo genere per Influenza (Emoagglutinina e Neuroaminidasi) , Meningococco , Pneumococco , Pertosse , Epatite B , Tifo ed Haemophilus influenzae di tipo B .

- Vaccini di Ultima Generazione che comprendono :

-1) Vaccini a **DNA ricombinante** : contengono solo antigeni purificati di solito superficiali , ma per il loro allestimento si utilizzano tecniche di DNA ricombinante ,

inserendo il gene per la sintesi dell'antigene in un microrganismo ospite (Epatite B , Papilloma) .

-2) Vaccini **Antidiotipo** : sono vaccini sperimentali che contengono i determinanti idiotipici della regione variabile degli anticorpi che stimolano la produzione di Ab mimando l'antigene originale .

-3) Vaccini con **Vettori Ricombinanti** : il materiale genetico proveniente dal microrganismo responsabile della malattia che si vuole prevenire viene inserito in un vettore vaccinico (vaccini sperimentali contro virus HIV) .

- Adjuvanti nei vaccini

Nei vaccini sono presenti anche piccolissime quantità di sostanze necessarie per prevenire contaminazioni batteriche , evitare la perdita di efficacia nel tempo o potenziare la risposta immunitaria . Troviamo :

Alluminio (sali) che aumenta la stimolazione immunitaria e la produzione di anticorpi ; Antibiotici che prevengono la crescita batterica nelle colture vaccinali (neomicina) ; Formaldeide , che viene utilizzata per uccidere i virus e batteri che possono trovarsi nelle colture usate per produrre vaccini ; Tiomersale , un conservante contenente mercurio (etilmercurio in soluzioni per lenti a contatto e spray orali) ; Monossido di glutammato , uno stabilizzante che mantiene inalterato il vaccino in caso di cambiamenti di temperatura , umidità e ph ; Solfato , uno stabilizzante , si trova anche in alcuni cibi e bevande alcoliche

- Vie di Somministrazione :

Avviene per via percutanea (anti-vaiolo) ; intradermica (anti-influenzale) ; intramuscolare (anti-tetanico-difteriticoe anti-polio-Salk etc..) ; orale (anti-polio-Sabin)

.

- Preparazioni Vaccinali

I Vaccini **Ricombinati** sono costituiti dall'utilizzo nella stessa preparazione di più vaccini per sfruttare le capacità del nostro sistema immunitario di riconoscere e reagire contemporaneamente a più antigeni senza interferenze , con notevoli vantaggi , quali : Aumentare la risposta immunitaria , Ridurre il numero delle iniezioni al bambino e Ridurre la quantità totale di additivi somministrata .

Troviamo vaccini Trivalenti , come 1) Difterite - Tetano - Pertosse ; 2) Morbillo - Parotite - Rosolia ; 3) Antipolio (con i tre tipi di virus)

Troviamo poi vaccini Esavalenti , con Difterite-Tetano-Pertosse-HBV-Polio-Haemophilus Influenzae di tipo B .

Ci sono però dei vaccini che non possono essere inseriti nello stesso preparato per problemi di incompatibilità (varicella) o per via di somministrazione differente , ma che possono essere somministrati nella stessa seduta vaccinale , i Vaccini **Associati** .

- Controindicazioni

Ci sono controindicazioni temporanee per tutti i vaccini , come la malattia acuta febbrile ($>38^{\circ}\text{C}$)

Controindicazioni permanenti relative a situazioni particolari , come stati di immunodepressione e Allergia a costituenti di vaccini .

- Effetti avversi

Possono verificarsi effetti collaterali locali , lievi (come dolore , rossore , edema e indurimento) o gravi (rossore , edema , indurimento estesi , contratture muscolari , lesioni al tronco nervoso , ascessi batterici , emorragie intramuscolari , ulcere e necrosi tissutali) . Possono verificarsi anche effetti collaterali generali , lievi (febbre tra $38-39^{\circ}\text{C}$, cefalea , vomito , diarrea , pallore) , moderate (febbre maggiore di 39°C , convulsioni) e gravi (complicazioni come collasso , paralisi flaccida , anafilassi)

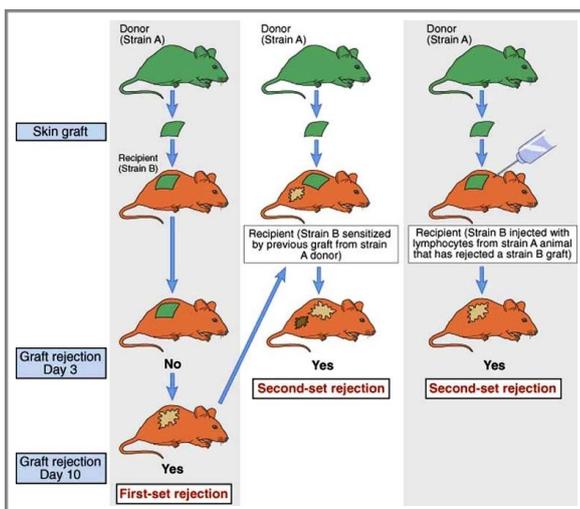
Capitolo 16

Immunologia dei Trapianti

Il **trapianto** è la procedura con cui si prelevano da un individuo cellule , tessuti oppure organi (trapianti) e si trasferiscono in un individuo (di solito diverso) .

L'individuo che fornisce il trapianto è detto donatore , mentre l'individuo che riceve il trapianto è detto ricevente o ospite .

Se il trapianto è posizionato nella sua sede anatomica , viene detto ortotopico , mentre se è posizionato in una sede diversa è detto eterotopico .



Il trapianto nella clinica serve per correggere dei deficit dell'ospite .

La risposta immunitaria del ricevente è il fattore che limita il successo del trapianto e nel caso in cui viene rifiutato il trapianto , in una reazione di tipo allergico si parla di **rigetto** .

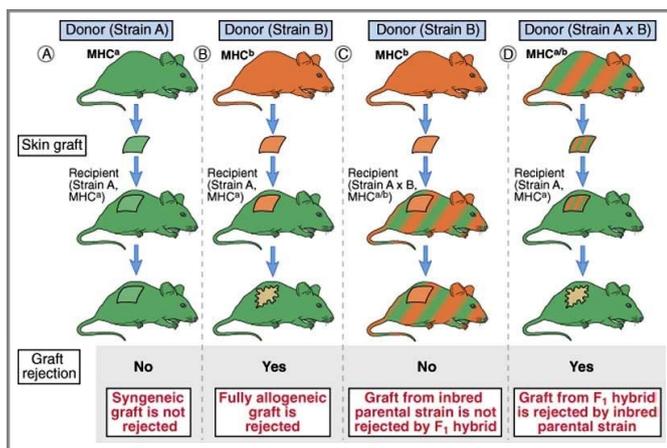
Un trapianto cutaneo in due topi di ceppo diverso viene rigettato normalmente in 7-10 giorni ed è chiamato rigetto primario ; un trapianto dallo stesso donatore allo stesso

ricevente viene rifiutato in tempi molto più brevi , circa 2-3 giorni e si parla di rigetto secondario . Un trapianto di un altro ceppo però allo stesso ricevente viene rigettato nuovamente in 7-10 giorni quindi con una risposta primaria , ed un nuovo trapianto in 2-3 giorni , quindi il trapianto deve essere rigettato per un fattore che possiede **memoria** , una caratteristica portante dell'immunità specifica .

Il rigetto secondario può venir indotto tramite trasferimento di linfociti B ad un ricevente , presi da un animale sensibilizzato in precedenza con quel rigetto . Avremo un rigetto secondario e quindi è mediato da linfociti prestimolati . Caratteristica della specifica .

Un trapianto da un individuo allo stesso individuo viene detto trapianto **autologo** .
 Un trapianto tra due individui geneticamente identici viene detto trapianto **singenoico** . Un trapianto che avviene tra individui geneticamente diversi e di specie differenti viene detto **xenogenico** (le molecole riconosciute come estranee dagli anticorpi vengono dette xenoantigeni e gli anticorpi xenoanticorpi) . Un trapianto tra due individui geneticamente diversi ma della stessa specie viene detto **allogenoico** .

I linfociti e gli anticorpi che reagiscono contro gli alloantigeni vengono detti **alloreattivi** .



Risposta immunitaria al trapianto allogenoico

Gli alloantigeni evocano risposte sia innate che specifiche .

Il Rigetto e il riconoscimento degli alloantigeni viene determinato dai geni polimorfi che sono ereditati da entrambi i genitori in modo codominante .

- Cellule o organi trapiantati in topi inbred

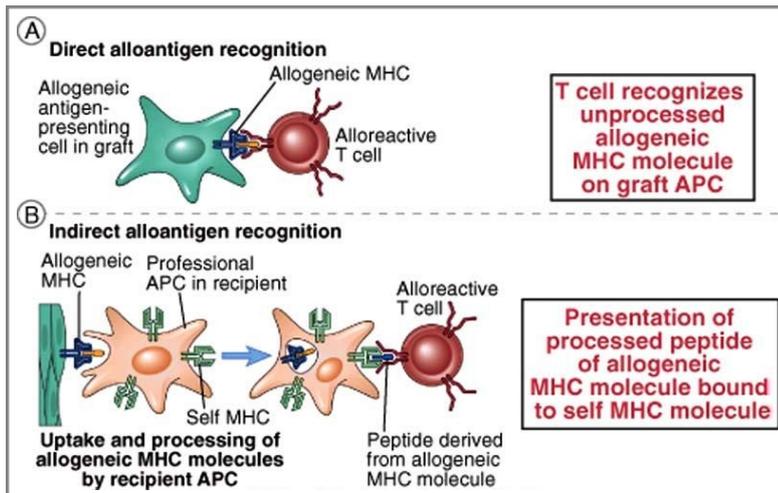
non sono rigettati .

- Tra ceppi diversi di una stessa popolazione sono quasi sempre rigettati .

- Trapianti tra un topo originato dall'unione di due ceppi diversi , non rigetterà mai il trapianto proveniente da uno dei due genitore , perché possiede gli alleli in modo codominante . Quindi un topo AxB non rigetta un trapianto né da A , né da B .

- Trapianti tra uno dei genitori con tessuti provenienti dal figlio rigetteranno , perché possiedono solo uno dei due alleli e non tutti e due . Un topo A rigetta un tessuto da AxB .

I responsabili di questi rigetti sono le molecole MHC . Le molecole MHC estranee vengono riconosciute dal sistema immunitario in due modi differenti , una presentazione diretta (l'MHC viene riconosciuto dal SI dell'ospite direttamente sull'APC del donatore) e una presentazione indiretta (l'MHC viene processato da una cellula fagocitica dell'ospite e riconosciuto dall'ospite caricata su MHC dell'ospite , come fosse un normale antigene) .



Presentazione **diretta**

Sembrerebbe sorprendente che i linfociti T siano in grado di riconoscere delle MHC estranee, ma il repertorio del TCR è predisposto a riconoscere qualunque molecola MHC grazie alle selezioni che ha dovuto fare per maturare. La selezione positiva

fa sì che sopravvivano le cellule che leghino in modo non forte le molecole MHC self, uccide invece quelle che legano in modo molto affine le molecole MHC self, ma non elimina quelle cellule che legano in modo molto affine le molecole MHC estranee allogeniche. La selezione negativa anche non elimina le cellule moderatamente reattive contro MHC self, uccide le molecole molto reattive e salva ancora una volta le molecole altamente reattive per MHC allogeniche (a meno che non leghino contemporaneamente molecole self avidamente). Il risultato è un repertorio maturo con un'intrinseca affinità per molecole MHC self, che includono cellule T che legano MHC allogeniche con alta affinità. Quindi molte potranno legarsi sia a MHC self che MHC allogeniche.

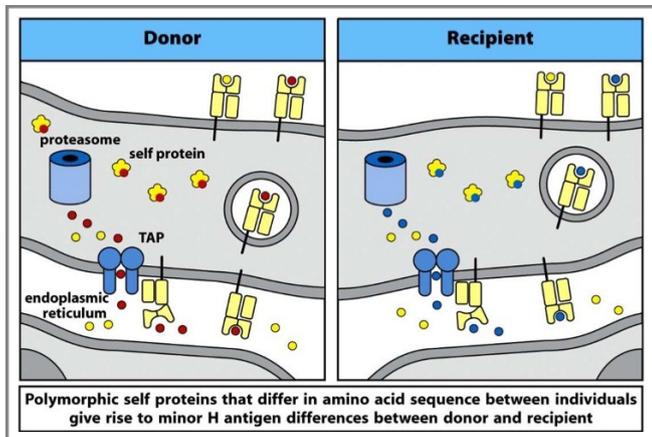
Ciascuna molecola MHC allogena, può essere riconosciuta da tantissimi TCR diversi di linfociti T alloreattivi, per via della natura altamente polimorfa delle MHC. Infatti ogni residuo diverso dal normale, polimorfismo, sarà riconosciuto per uno o per un altro linfocito T come un determinante. Per questo motivo ci sarà un grande numero di linfociti T con specificità diverse, ma che riusciranno a legare quell'MHC allogena. Per questo motivo vediamo che il 2% dei linfociti T andranno a riconoscere una molecola MHC estranea e questo è un numero elevatissimo, considerato che la variabilità del TCR è altissima.

Inoltre la maggior parte degli MHC presentano dei peptidi self, quindi la densità di determinanti allogeniche su APC allogeniche sarà molto più alta che in un MHC self-peptide estraneo.

Presentazione **indiretta**

MHC allogeniche vengono presentate come se fossero dei peptidi estranei; in effetti vediamo che ci saranno le cellule del sistema immunitario dell'ospite che migrando

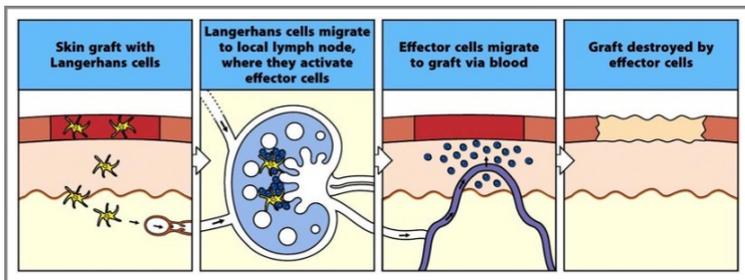
nel tessuto del donatore andranno a prelevare antigeni per presentarli ai linfociti T , come un antigene qualunque . Inoltre le cellule dendritiche hanno la possibilità di fagocitare cellule intere trapiantate , che una volta fagocitate entrano però nella via di



presentazione per gli MHC I e quindi sarà un CD8+ a riconoscerle , attraverso la cross-presentazione ; attraverso questo processo vengono presentati antigeni di un'altra cellula per attivare altre cellule .

Antigeni polimorfi , diversi dalle molecole MHC , inducono reazioni di rigetto più deboli o più lente e sono chiamati **antigeni minori di istocompatibilità** e la

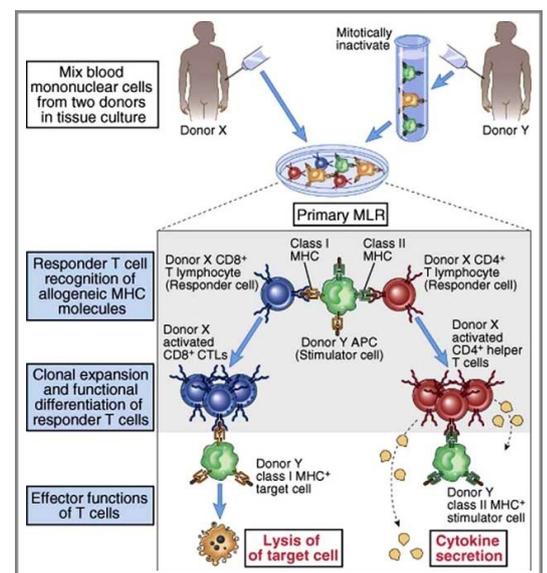
maggior parte di questi viene presentato nella via indiretta .



La maggior parte degli organo contiene APC residenti come le DC e una volta trapiantati , queste finiscono nei tessuti del donatore e attivano i linfociti T

alloreattivi attraverso le vie diretta e indiretta e migrano nel trapianto , causando il rigetto . CD4+ danneggiano il trapianto inducendo delle reazioni DTH e i CD8+ uccidono le cellule nucleate che esprimono MHC allogeniche . Il meccanismo principale è però quello mediato dai CD4+ effettori , hanno un ruolo maggiore .

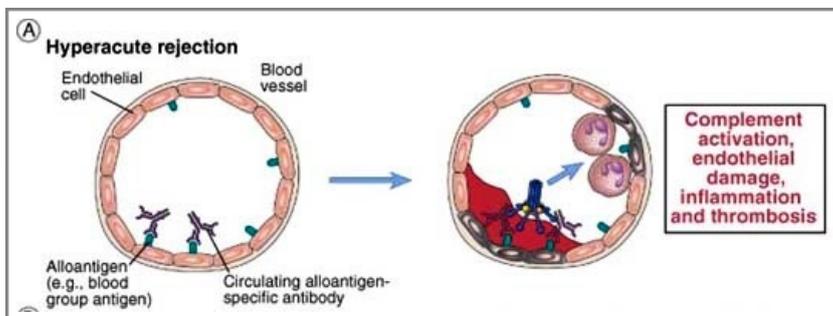
La risposta dei linfociti T alloreattivi alle molecole MHC estranee viene studiata in vitro mediante la reazione linfocitaria mista o MLR (grazie alla quale hanno individuato i geni dell'MHC II) . E' un modello di riconoscimento diretto da parte dei linfociti T delle molecole MHC allogeniche che è utilizzato come test predittivo di rigetto del trapianto . Questa è una reazione che è indotta coltivando dei leucociti mononucleati di un individuo assieme a leucociti mononucleati di un altro individuo . In questo esperimento , le cellule di ciascun donatore andranno a reagire e proliferano le une verso le altre , dando origine a una MLR a due vie . Semplificando , però , le



cellule del ricevente sono rese incapaci di proliferare attraverso irradiazione di raggi gamma o trattamento antimitotico mitomicina C . In questa MLR si osserva che le cellule trattate servono solamente da stimolatori e le cellule non trattate sono le cellule responsive . Se saranno incompatibili , i CD8+ responsivi uccideranno le cellule stimolatorie .

Le cellule T sono costimate dalle B7 sulle APC ; il rigetto e la stimolazione dei linfociti T può essere inibito utilizzando agenti che bloccano le molecole costimolatorie . Gli allotrapianti sopravvivono per periodi più lunghi in topi ko per le molecole B7 che in riceventi normali .

Meccanismi effettori del rigetto dell'allografto

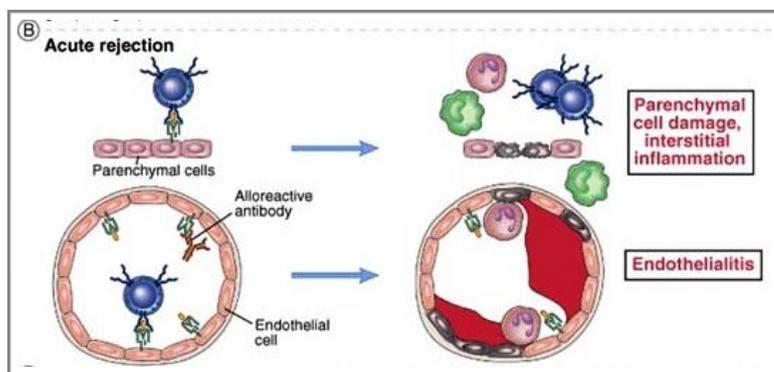


Il quadro istopatologico di un rigetto può essere definito in tre modi :

1) **Iperacuto** : quando il rigetto avviene entro *pochi minuti* o un' ora dall'anastomosi dei vasi sanguigni ed è mediato da

anticorpi preesistenti nel circolo dell'ospite , i quali vanno a legare antigeni endoteliali del donatore . Il legame anticorpale attiva il complemento che promuove la trombosi intravascolare ; l'endotelio viene compromesso e vengono espresse proteine che attivano le piastrine (il fattore di von Willebrand) all'adesione e all'aggregazione piastrinica . Inoltre sia le cellule endoteliali che le piastrine vanno incontro a vescicolazione della membrana , con liberazione di grandi quantità di particelle lipidiche , che favoriscono la coagulazione . Il risultato è la trombosi e l'occlusione vascolare e l'organo trapiantato va incontro a un danno ischemico irreversibile . Gli anticorpi maggiormente impegnati sono le IgM , presenti prima del trapianto , che sono gli anticorpi naturali presenti nell'intestino .

2) **Acuto** : si verifica un danno vascolare e parenchimale mediato da linfociti T e anticorpi che inizia dopo la prima *settimana* dal trapianto . I linfociti T effettori e gli anticorpi responsabili hanno bisogno di tempo per svilupparsi e determinano così il periodo di insorgenza del rigetto acuto . I linfociti T attivati producono lisi diretta delle cellule trapiantate e producono citochine che reclutano e attivano



cellule infiammatorie che danneggiano il trapianto .
L'endotelite microvascolare si riscontra frequentemente nel rigetto acuto .

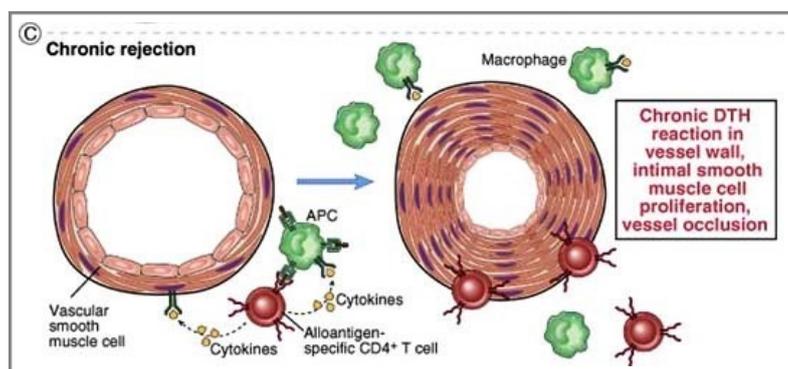
3) **Cronico** : si verifica nel caso di trapianti che sopravvivono per periodi più lunghi , che vanno da *sei*

mesi ad un anno . Il quadro clinico porta una lenta occlusione arteriosa , come

risultato della proliferazione delle cellule muscolari lisce dell'intima e vanno incontro a perdita di funzione a causa del danno ischemico . Questa modificazione delle arterie è chiamata vasculopatia del trapianto o arteriosclerosi accelerata .

L'accumulo di cellule muscolari lisce a livello dell'intima è stimolato

dai fattori di crescita e chemochine secrete dall'endotelio , cellule muscolari lisce e macrofagi in risposta ad IFN-gamma e al fattore TNF prodotto dalle cellule T autoreattive . Con il progredire delle lesioni il flusso sanguigno viene compromesso e il parenchima viene sostituito da tessuto fibroso non funzionale , causati da FGF , TGF-beta e IL-13 . Il processo di fibrosi viene detto rigetto cronico .



Trapianto di Midollo Osseo

E' il trapianto delle cellule staminali emopoietiche pluripotenti . In seguito al trapianto , le cellule staminali ripopolano il midollo osseo del ricevente con la loro progenie in grado di differenziarsi . Serve a correggere deficit acquisiti nel sistema emopoietico o nel sistema immunitario . Viene utilizzato nel trattamento alle leucemie . Prima che il midollo osseo possa essere sostituito , il paziente dovrà andare incontro a radioterapia e chemioterapia per distruggere le cellule midollari residenti , che così lasciano vuote le nicchie in modo tale da permettere alle cellule staminali di colonizzare il midollo .

- Graft-versus-host Disease , **GVHD**

E' causata dalla reazione dei linfociti T maturi dell'inoculo midollare contro gli alloantigeni dell'ospite . Si presenta perché l'ospite è immunocompromesso e quindi incapace di rigettare il trapianto . Compare anche quando vengono trapiantati organi solidi contenenti un numero significativo di linfociti T (piccolo intestino , polmone o fegato) . In trapianti di organi solidi può essere classificata in acuta o cronica .

Acuta è caratterizzata dalla morte delle cellule epiteliali di cute , fegato e tratto gastrointestinale e se largamente estesa , può essere fatale .

Cronica è caratterizzata da fibrosi e atrofia di uno o più di questi organi . Può coinvolgere polmoni e provocare obliterazione di vie aeree e nella sua forma più grave è fatale .

Capitolo 17

Immunità e Tumori

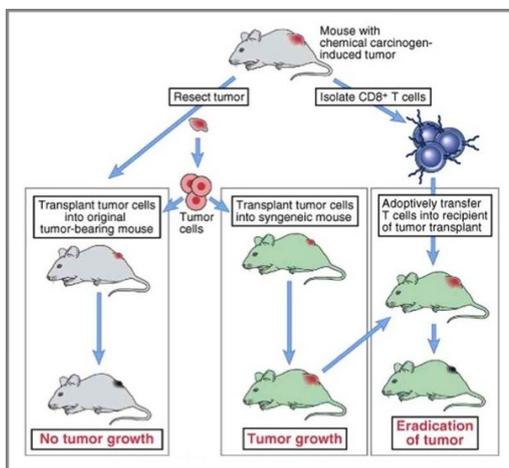
I **tumori** derivano dalla proliferazione incontrollata e dalla diffusione nell'organismo di cloni di cellule trasformate, infatti invadono i tessuti e formano metastasi a distanza. Le risposte immunitarie sono potenzialmente in grado di eradicare i tumori, concetto alla base dell'immunosorveglianza (il riconoscimento e l'eliminazione di cellule trasformate e l'eliminazione dei tumori dopo la formazione dovrebbe essere alla base delle funzioni fisiologiche del SI).

Il tumore esprime antigeni in grado di scatenare risposte immunitarie innate e specifiche. Come dimostrano esperimenti su topi singenici e non, il tumore induce

delle risposte dotate di specificità e memoria. In un

topo in cui è stata indotta la formazione di un sarcoma vediamo che se il tumore viene rimosso e quelle cellule tumorali vengono messe a distanza di tempo nello stesso topo, il tumore verrà rigettato.

Se quel tessuto tumorale espuntato viene trapiantato in un topo singenico, il tumore crescerà. Se vengono isolati i linfociti T CD8+ specifici per quel tumore e trasferiti in un topo singenico e successivamente trapiantato il tumore, questo verrà rigettato. Risulta evidente come siano presenti delle risposte specifiche contro il tumore.



Antigeni tumorali

Esistono vari tipi di antigeni tumorali:

1) **TSA** , tumor-specific antigens : sono prodotti di geni mutati che inducono una risposta sia da parte dei linfociti CD4+ che CD8+ . Spesso comportano mutazioni puntiformi , delezioni , traslocazioni cromosomiche o inserzioni di geni virali .

2) **TAA** , tumor-associated antigens : sono proteine self che normalmente sono espresse in basse concentrazioni sulla superficie di cellule normali , ma che nelle

cellule tumorali possono essere iperespresse .

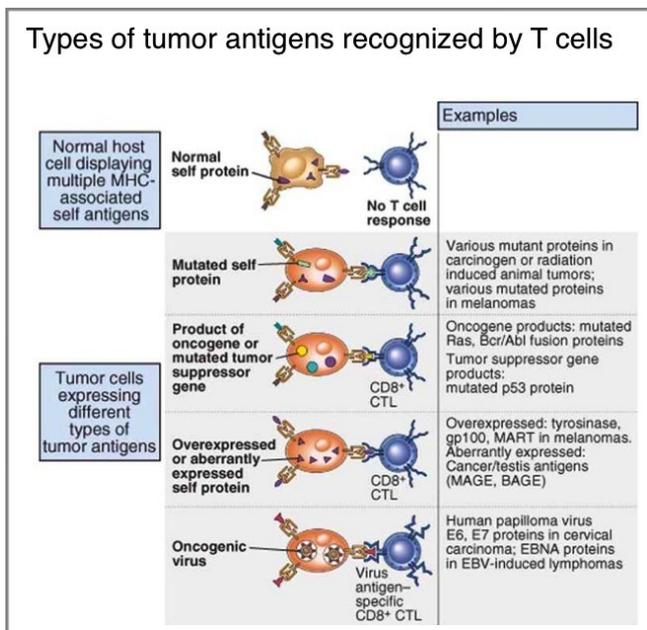
Ad esempio nei melanomi l'enzima tirosinasi (implicato nella biosintesi di melanina , espresso solamente nei melanociti e melanomi) viene espresso in eccesso rispetto al normale e nonostante sia una proteina self , questa viene riconosciuta dal sistema immunitario (punto di domanda) . Ci sono poi geni normalmente silenti , come MAGE che però vengono espressi in alcuni tumori , e che inducono una risposta immunitaria .

3) **Virus** : alcuni tumori possono essere evocati da alcuni virus , quali EBV (Epstein-Barr , associato a linfomi B) e HPV

(Papillomavirus umano , associato al carcinoma della cervice) .

4) **Antigeni Oncofetali** : sono geni che vengono espressi solamente durante l'embriogenesi , che vengono repressi dopo la nascita e poi derepressi nel corso della trasformazione tumorale . Come CEA , antigene carcinoembrionale , o l'AFP , alfa-fetoproteina . La prima è una molecola di adesione intercellulare che promuove il legame tra le cellule tumorali , mentre la seconda nell'adulto viene sostituita dall'albumina .

5) **Glicolipidi iperespressi** : Glicoproteine e glicolipidi di membrana possono fungere da marker tumorali , in quanto la loro espressione è aumentata sulle cellule cancerose , rispetto alle normali . I gangliosidi GM2 e GD3 ad esempio vengono iperespressi nel melanoma .



Risposte immunitarie ai tumori

I tumori sono in grado di evocare risposte innate e specifiche : NK e macrofagi per innata e per la specifica CTL .

- NK : possono uccidere molti tipi di cellule tumorali , in particolare quelli che hanno ridotta espressione di MHC I e che esprimono i ligandi attivatori . Le molecole MHC sono per le NK quelle molecole in grado di inibire la loro azione , infatti l'azione delle NK è regolata dalla somma algebrica di segnali attivatori e inibitori che ricevono . Mancano l'inibizione portata dalle MHC I si attivano grazie ai loro recettori attivatori coespressi , quali NKG2 , che riconosce sui tumori MICA . Inoltre le NK riconoscono grazie a CD16 le porzioni Fc delle IgG . Possono inoltre essere potenziate le attività NK dalle citochine come IL-2 e queste attivate , prendono il nome di **LAK** o Lymphokine Activated Killer cells .

- Macrofagi : riconoscono molecole (non si sa quali) espresse dal tumore e vengono attivate da IFN-gamma a produrre intermedi reattivi dell'ossigeno e ossido nitrico . Inoltre producono **TNF** , originariamente scoperto perché induceva la morte delle cellule tumorali , perché questo va a promuovere la trombosi nei vasi sanguigni che alimentano il tumore .

- CTL : il meccanismo principale di queste cellule è il cross-priming , quindi le APC andranno a fagocitare la cellula tumorale e la processano , presentando gli antigeni sulle MHC I ai linfociti T CD8+ . Possono però anche attivare le CD4+ contemporaneamente e queste producono citochine che stimolano l'attività dei CD8+ . Uccisione della cellula .

Elusione delle risposte immunitarie da parte dei tumori

I tumori possiedono dei meccanismi che permettono loro di eludere le risposte immunitarie o resistere ad esse . Questo meccanismo si chiama "tumor escape" .

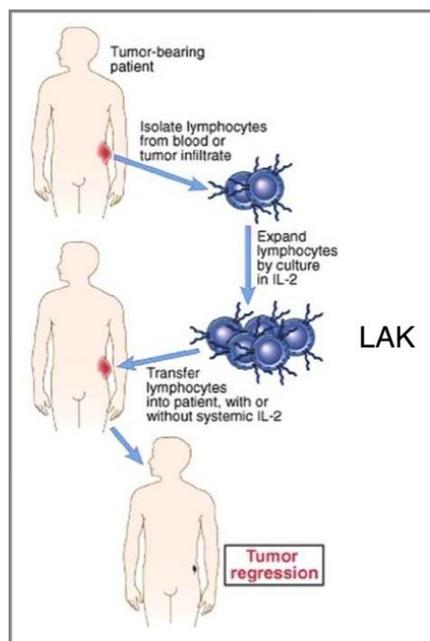
- 1) Gli antigeni tumorali possono indurre tolleranza immunologica specifica , in quanto sono delle proteine self , oppure possono presentare l'antigene in una forma meno immunogenica .
- 2) I linfociti T regolatori inibiscono le risposte dei linfociti , quindi saranno presenti nei focolai tumorali in grandi quantità , contribuendo all'elusione .

- 3) I tumori perdono l'espressione di antigeni che stimolano la risposta immunitaria , come MHC I , II e Molecole costimolatorie , andando di conseguenza ad inibire le risposte del sistema immunitario .
- 4) I tumori possono produrre delle citochine immunosoppressive , come il TGF-beta , secreto in grandi quantità . Possono esprimere il ligando di Fas , per il quale i leucociti hanno il recettore e che quindi andrà ad indurre il ciclo apoptotico in quei leucociti che lo legheranno .

Immunoterapia dei tumori

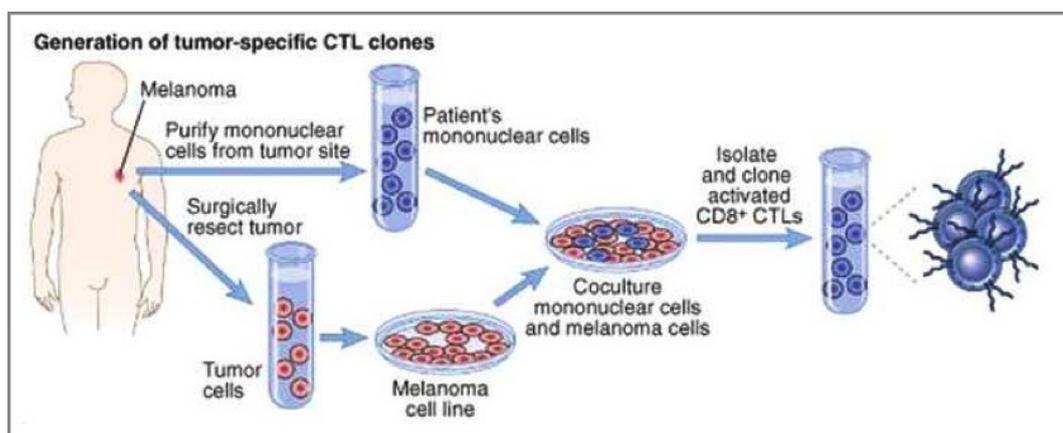
Attualmente esistono farmaci ad attività chemioterapica , che però danneggiano notevolmente le cellule dell' individuo sane . Ci sono altri metodi , come l'immunizzazione dell'individuo iniettando cellule tumorali uccise o antigeni tumorali , in grado di risvegliare le difese dell'ospite in caso di un incontro del

tumore . Possono essere indotte delle molecole costimolatorie e citochine nelle cellule tumorali , oppure trattando pazienti con citochine che stimolano la proliferazione e la differenziazione dei linfociti T e NK , come IL-2 .



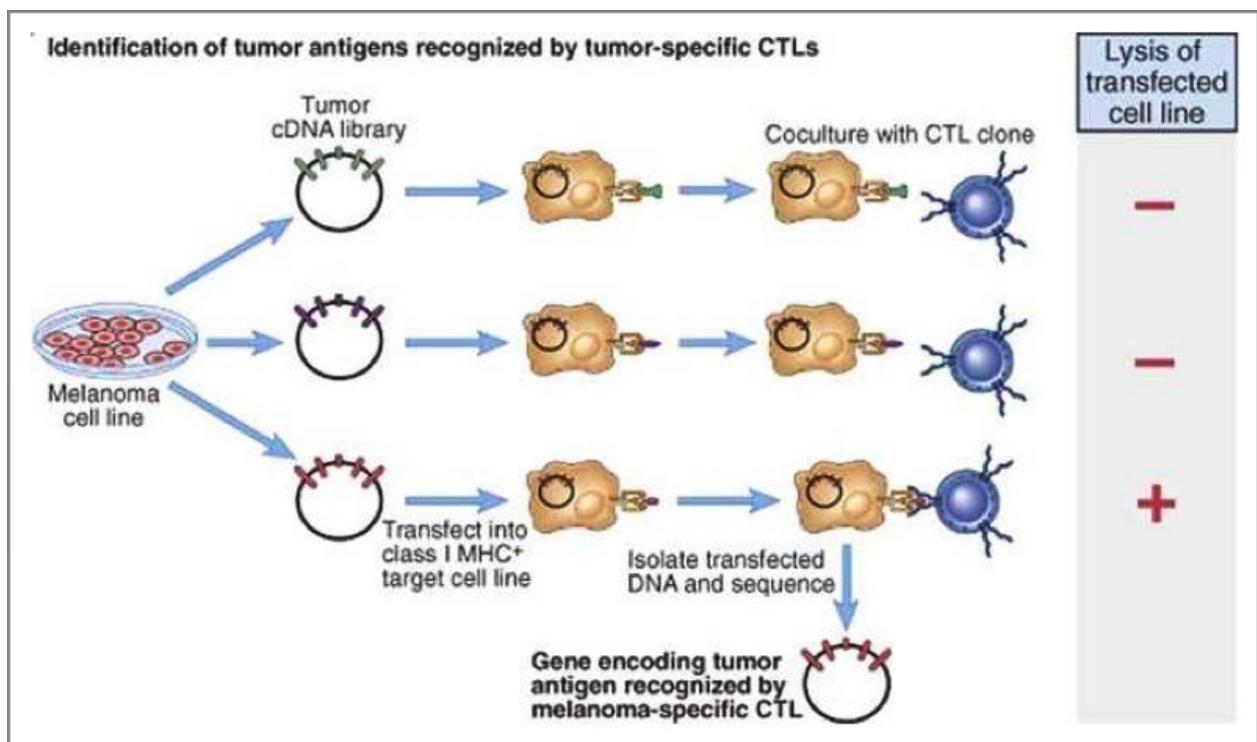
Infine un'immunoterapia cellulare adottiva , che consiste nel trasferimento di leucociti con attività anti-tumorale in un ricevente affetto da tumore . Vengono prelevate delle cellule NK dal paziente , che vengono fatte reagire in vitro con citochine come IL-2 che provocano espansione cellulare , generando cellule LAK da iniettare nuovamente nel paziente . La concomitante azione dei chemioterapici e dell'IL-2 ha portato grandi risultati nel topo , ma i test clinici nell'uomo variano attualmente da

paziente a paziente purtroppo .



Identificazione di antigeni tumorali riconosciuti da linfociti T

L'esistenza di antigeni tumorali riconosciuti dai linfociti T è di fondamentale importanza. Rappresentano questi infatti delle sonde per identificare antigeni nelle cellule bersaglio. Molte linee di CTL umani tumore-specifici sono state generate da linfociti T dei pazienti. Sono stati prelevati dei melanomi (facilmente asportabili chirurgicamente rispetto ad altri tumori) e sono stati coltivati in vitro. Vengono propagati i CTL coltivando i linfociti T di quel paziente (presi dal sangue periferico o dai linfonodi) col melanoma. I CTL generati possono essere così isolati.



Un secondo metodo è il clonaggio molecolare di geni che codificano per questi antigeni. Si prepara una libreria DNA della linea tumorale, che viene transfettata in cellule bersaglio che esprimono MHC I. I geni che sensibilizzano le cellule bersaglio per la lisi da parte di cloni CTL melanoma-specifici sono studiati per identificare gli antigeni proteici identificati dai CTL del paziente.

Capitolo 18

Immunopatologia : Ipersensibilità e Autoimmunità

I disturbi causati dalla risposta immunitaria sono chiamati **malattie da ipersensibilità** .

L'ipersensibilità può avere , in modo generalizzato , tre cause principali : può essere provocato da una malattia autoimmune (mancanza della tolleranza verso il self) , può essere provocata da reazioni eccessive contro i microbi o se i microbi persistono all'interno dell'organismo per tempi eccessivi , oppure possono essere causate da reazioni anormali verso antigeni normali , ossia reazioni contro antigeni che nella maggior parte della popolazione non scatenano una risposta , ma che nel 20% la scatenano , generando DTH .

Il problema delle risposte da ipersensibilità è che sono difficili da gestire perché una volta innescate , si protraggono in modo inappropriato .

Vengono suddivise in quattro tipi principali :

I tipo : Si tratta dell'ipersensibilità immediata , reazioni anafilattiche mediate da Th2 che inducono IgE che attivano mastociti ; si manifestano molto precocemente nel giro di 2-30 minuti .

II tipo : Sono reazioni citolitiche , citotossiche e di neutralizzazione , mediate da anticorpi diversi dalle IgE , che si legano ad antigeni specifici espressi dalle cellule self ; si manifesta nel giro di 5-8 ore .

III tipo : Sono reazioni causate da immunocomplessi , anticorpi che si legano ad antigeni circolanti , che vanno a depositarsi nei tessuti causando danni seri . 2-8 Ore

IV tipo : Sono reazioni cellulo-mediate di ipersensibilità ritardata . Sono mediate da Th1 che stimolano la produzione della risposta infiammatoria e la produzione di anticorpi , che provocano danni tissutali , DTH . Si manifestano entro 48-72 ore .

Malattie causate da Anticorpi (II)

Alcuni anticorpi vanno a legarsi agli antigeni self presenti sulle cellule o sui tessuti provocando così una risposta . Si verificano in tre meccanismi le patologie causate da anticorpi :

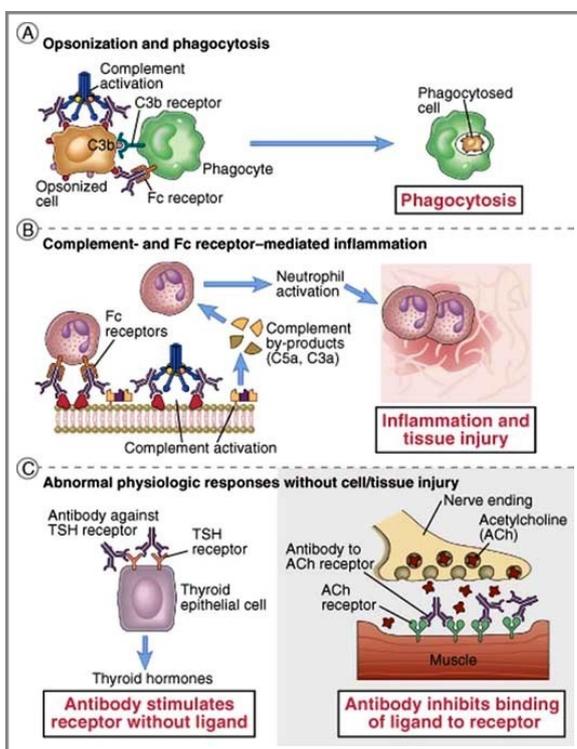
1) **CELLULE** - Opsonizzazione e fagocitosi : Accade nell'anemia emolitica

autoimmune (verso gli eritrociti) e nella Porpora trombocitopenica autoimmune (verso piastrine) , ma anche Emolisi nelle reazioni di trasfusione . Gli anticorpi possono legare queste cellule o attivare la cascata del complemento , comunque la cellula verrà poi fagocitata (recettori per Fc) .

2) **TESSUTI** - Gli anticorpi depositati nei tessuti reclutano e attivano neutrofili e macrofagi sempre attivazione degli Fc e del complemento , provocando danno tissutale .

3) Il legame degli anticorpi a determinati **RECETTORI** cellulari può interferire con le loro funzioni , come nella Miastenia Gravis (l'anticorpo impedisce il legame dell'acetilcolina col proprio recettore e provoca paralisi e debolezza

muscolare) e anche nell' Ipertiroidismo o morbo di Graves (il recettore per il TSH viene occupato da questi anticorpi) .

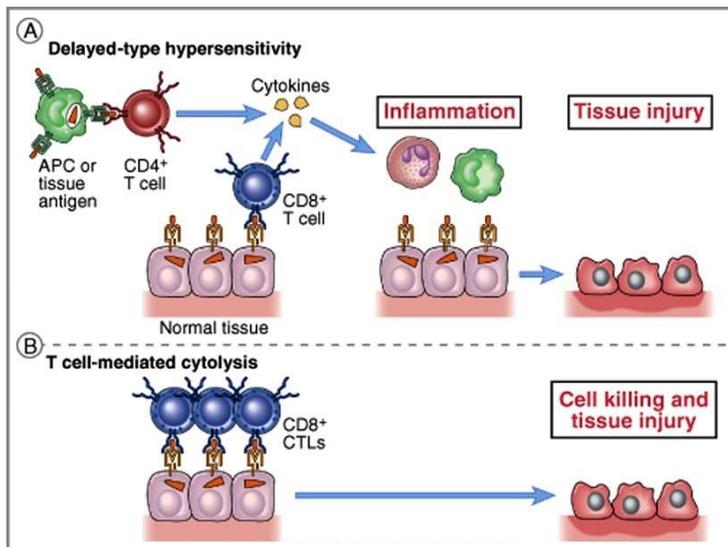


Malattie causate da Immunocomplessi (III)

Gli immunocomplessi sono complessi di anticorpi legati ad antigeni self o estranei . Gli immunocomplessi si depositeranno in delle sedi dove scateneranno diverse risposte . Gli anticorpi formano complessi con gli antigeni , che attivano i fagociti e l'eliminazione dell'antigene da parte di macrofagi epatici e splenici ; a mano a mano che si formano , può succedere che si depositano sempre di più nel letto vascolare e possono attivare la cascata del complemento , reclutando e attivando le cellule infiammatorie come i neutrofili , determinando danno tissutale . I sintomi

caratteristici sono la vasculite , artrite e nefrite , perché tendono a depositarsi prevalentemente a livello delle arteriole , dei glomeruli renali e sinovie articolari . Assumono rilevanza patologica , quando sono prodotti in quantità eccessiva o non vengono eliminati efficientemente , permettendo la loro deposizione a livello dei tessuti . Il LES è una malattia autoimmune causata da immunocomplessi .

Malattie causate da Linfociti T (IV)



I linfociti Th1 causano danno tissutale **DTH** in cooperazione con CD8+ provocando reazioni infiammatorie mediate da IFN-gamma e TNF ; oppure CD8+ **uccidono direttamente** le cellule bersaglio .

- Malattie di Ipersensibilità Ritardata

La causa principale delle DTH sono le

molecole prodotte dai macrofagi attivati , quindi intermedi dell'ossigeno , ossido nitrico e citochine infiammatorie .

Linfociti T autoreattivi inducono malattie autoimmuni , come Diabete Mellito di tipo 1 (distruggono le cellule Beta che producono insulina) , Sclerosi Multipla (linfociti T che interagiscono con antigeni self della mielina) , Artrite Reumatoide (reagiscono contro il collagene articolare) .

Linfociti T possono reagire contro dei microbi , scatenando DTH , come contro i Micobatteri , dove determinano fibrosi .

Le DTH possono causare inoltre malattie cutanee caratterizzate da eritemi , vescicole e ascessi , indicate come **sensibilità da contatto** ; queste sono causate da reazioni T contro antigeni formati da apteni e carrier , piccoli ioni metallici come il nichel che si legano a proteine self acquisendo immunogenicità .

Possono causare malattie infiammatorie intestinali , come il morbo di Crohn , causata probabilmente da T che reagiscono con antigeni espressi dalla flora intestinale (25% mutazione per NOD2) . Possono causare inoltre la malattia celiaca , o Celiachia .

I linfociti Th1 producono chemochine che richiamano i macrofagi , citochine come IFN-gamma che attivano i macrofagi e inducono l'espressione di molecole di adesione

vascolare , citochine come IL-3 e GM-CSF che stimolano i monociti a produrre cellule staminali e producono citotossine come TNF-alfa e beta che causano distruzione locale del tessuto .

- Malattie causate da CTL

La funzione è quella di eliminare i microbi intracellulari , come i virus , e i CD8+ eliminano direttamente la cellula bersaglio , come nell' epatite virale nell'uomo .

Autoimmunità

Organ-specific autoimmune diseases	Systemic autoimmune diseases
Type 1 diabetes mellitus	Rheumatoid arthritis
Goodpasture's syndrome	Scleroderma
Multiple sclerosis	Systemic lupus erythematosus Primary Sjögren's syndrome Polymyositis
Graves' disease Hashimoto's thyroiditis Autoimmune hemolytic anemia Autoimmune Addison's disease Vitiligo Myasthenia gravis	

L'autoimmunità deriva dall' incapacità dei meccanismi responsabili della tolleranza al self da parte dei linfociti . Ci sono dei fattori che sono fondamentali nell'indurre una risposta autoimmune , come la *predisposizione genetica* e i fattori ambientali scatenanti (*infezioni*) , che determinano rottura della

tolleranza al self . La genetica predispone a manifestare una patologia , mentre i fattori ambientali , in associazione alla predisposizione genetica , causeranno la manifestazione della patologia . Le malattie possono essere Sistemiche o Organo-Specifiche .

Gli immunocomplessi causano principalmente malattie sistemiche , come la LES e l'Artrite Reumatoide . Le risposte anticorpali o mediate dai linfociti T contro antigeni self con ridotta distribuzione tissutale causano le organo-specifiche , come la Mistenia Gravis , il Diabete Mellito di tipo 1 , la Sclerosi Multipla , il Morbo di Graves , la Sindrome di Goodpasture , la Tiroidite di Hashimoto .

- LES , Lupus Eritematoso Sistemico

E' una patologia autoimmune cronica , che colpisce prevalentemente le donne tra i 20-50 anni , con un'incidenza di 1 donna su 700 e con un rapporto femmine maschi di 10 a 1!

Le manifestazioni principali della patologia sono caratterizzate da rash cutaneo , artrite , vasculite e glomerulonefrite , quindi sono presenti le caratteristiche di

sindromi da immunocomplessi . L (rash sul viso a farfalla) , E (rossore pelle) , S (sistemica) .

Vengono prodotti anticorpi antinucleo ad alta affinità , che richiedono interazione linfociti B e T-Helper ; gli antigeni che stimolano l'interazione sono rilasciati dalle cellule apoptotiche ed infatti la causa patogenetica principale è l'inefficiente eliminazione delle cellule apoptotiche , che porta come conseguenza la persistenza degli antigeni nucleari che solitamente sono eliminati , ma in questo caso vengono riconosciuti da questi anticorpi anti-DNA . Per questo motivo trattamenti con raggi UV sono benefici nel trattare questa patologia , in quanto viene promosso il processo apoptotico . Anche il cortisone e nei casi più estremi immunosoppressione .

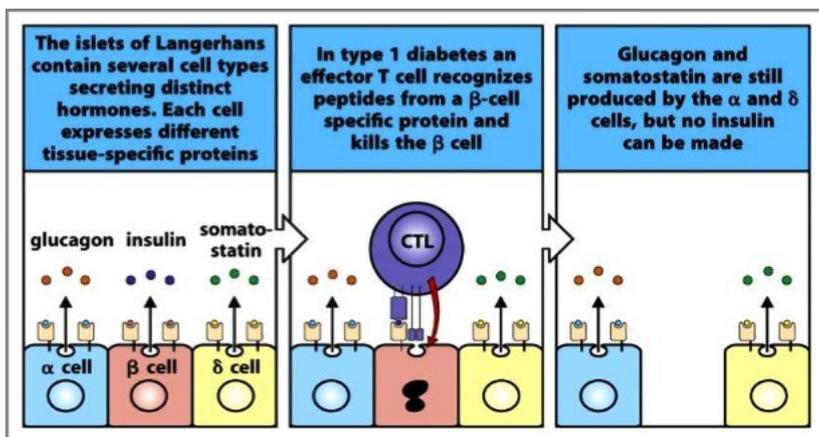
A questa malattia contribuiscono dei fattori genetici , infatti individui che possiedono alleli MHC HLA-DR2 o HLA-DR3 hanno una probabilità 2-3 volte superiore di contrarre la patologia , mentre se possiedono tutti e due gli alleli hanno una probabilità 5 volte superiore . Nel 10% dei pazienti con LES si osserva un danno alle componenti della via classica del complemento , che potrebbero determinare l'insufficiente eliminazione degli immunocomplessi .

- T1D , Diabete Mellito di Tipo 1

E' una malattia metabolica , che deriva da un alterato metabolismo dell'insulina , che si manifesta con iperglicemia e chetoacidosi .

Le complicanze croniche includono aterosclerosi progressiva delle arterie , che può determinare necrosi ischemica degli arti e degli organi interni e l'ostruzione microvascolare con conseguente danno alla retina , ai glomeruli renali e ai nervi periferici .

Questi pazienti presentano una carenza di insulina dovuta a distruzione delle cellule

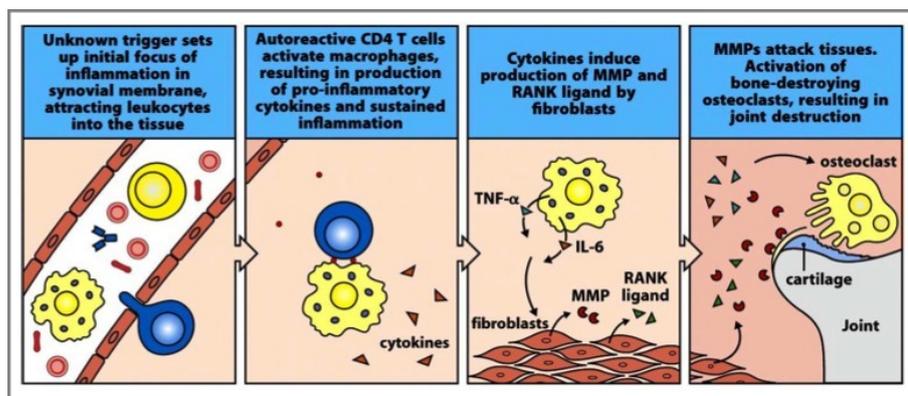


Beta delle isole di Langerhans e necessitano così di una terapia sostitutiva con insulina . Questa distruzione è mediata dalle cellule Th1 che inducono DTH verso le isole pancreatiche , la lisi dei CD8+ e produzione di citochine come IL-1 e TNF .
Mostrano in circolo

autoanticorpi diretti contro insulina e isole di Langerhans .

Vediamo molteplici geni che predispongono l'individuo ad avere questa patologia . I geni HLA-DR3 e HLA-DR4 sono posseduti dal 95% dei pazienti contro il 40% dei soggetti normali ; presentano poi eterozigosi per questi due geni il 50% dei pazienti contro il 5% dei normali ; inoltre vediamo coinvolti probabilmente di geni DQ2 e DQ8 .

- Artrite Reumatoide



E' una patologia infiammatoria che coinvolge dita , spalle , gomiti , ginocchia e caviglie . E' caratterizzata dall'infiammazione della sinovia associata a distruzione della cartilagine articolare e dell'osso . Nel

liquido sinoviale si riscontrano linfociti CD4+ , B attivati , plasmacellule e macrofagi ; contribuiscono al danno cartilagineo-osseo numerose citochine presenti nel liquido sinoviale , come IFN-gamma , IL-1 , TNF e IL-6 e anche proteasi MMP .

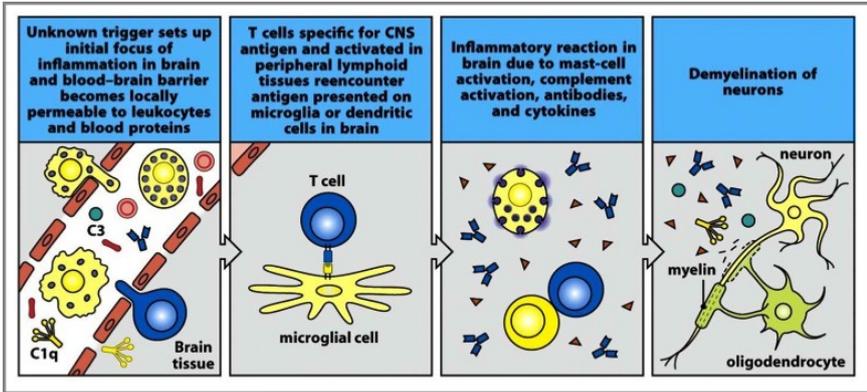
L'erosione ossea in questa patologia è dovuta ad un'attivazione continua degli osteoclasti in queste zone , causata dalla produzione del ligando di RANK che media la differenziazione dei macrofagi in osteoclasti legandosi al recettore omonimo .

Vengono utilizzati per questi pazienti i recettori solubili del TNF e l'anticorpo anti-TNF e ANAKINRA anticorpo anti-IL-1 (artrite reumatoide giovanile) .

La predisposizione dell'artrite reumatoide è associata all'aplotipo HLA-**DR4** .

- MS , Sclerosi Multipla

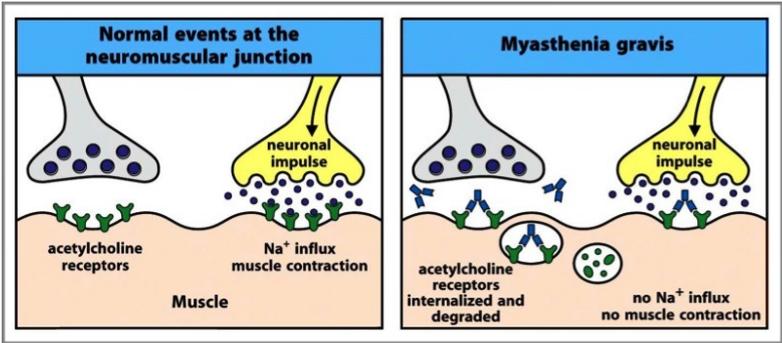
Rappresenta la patologia neurologica a incidenza più elevata negli adulti giovani . La malattia si presenta con un quadro infiammatorio a livello della sostanza bianca del sistema nervoso centrale e demielinizzazione secondaria . La malattia si presenta con debolezza fisica , paralisi e disturbi oculari . La diagnostica per immagini del SNC mostra nuove lesioni nei pazienti con malattia attiva . I danni sono causati da una



aumentata permeabilità della barriera ematoencefalica, per cui linfociti Th1 CD4+ penetrano nella sostanza bianca del SCN, perché trova una permeabilità della barriera emato-

encefalica e producendo IFN gamma attivano le cellule microgliali che diventano reattive contro la proteina basica della mielina MBP. Il gene che codifica per HLA-DR2 è coinvolto nella patogenesi della MS.

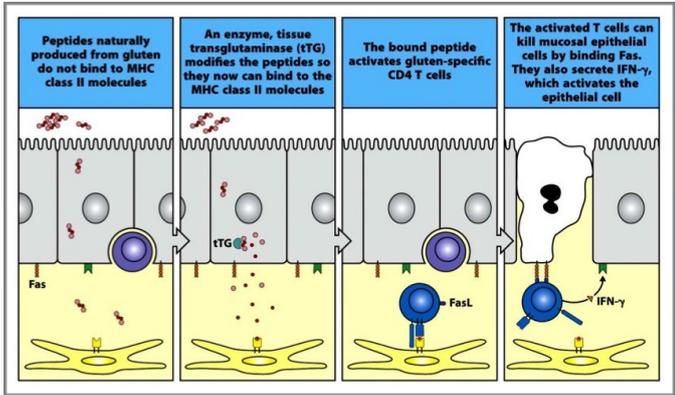
- Morbo di Graves : (organo-specifica) E' caratterizzato da ipertiroidismo, causato da



anticorpi che vanno ad occupare i recettori per l'ormone TSH tireostimolante, il quale induce il rilascio dell'ormone tiroideo; in questo modo c'è una continua attivazione, perché la tiroide sfugge al controllo dell'ipofisi, che viene sostituita da questo autoanticorpi che inducono una

continua produzione di ormone tiroideo, con conseguente ingrandimento di tale ghiandola

- Miastenia Gravis : E' una malattia muscolare cronica (organo-specifica), dove la neurotrasmissione viene bloccata; sono sempre gli autoanticorpi che andranno ad

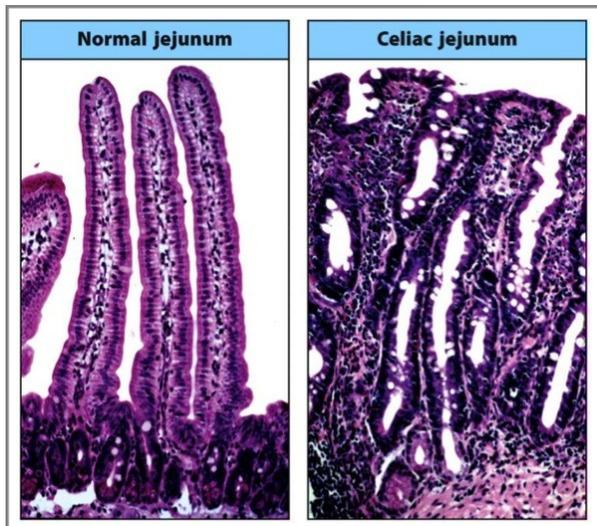


occupare i recettori per l'acetilcolina nella placca motrice, impedendo di fatto l'interazione e inducendo paralisi. Con il passare del tempo si riduce drasticamente l'espressione dei recettori per acetilcolina.

- Celiachia

E' l'intolleranza alla gliadina, una componente proteica della glutine contenuta nelle farine di frumento, orzo, avena e

segale . La gliadina , viene attivata dalla transglutaminasi tissutale , la quale una volta attivata , si lega ad HLA-DQ2 o DQ8 delle APC , attivando così il linfociti CD4+ nella lamina propria della mucosa intestinale . Questi , attivati , migrano dalla lamina



propria , in sede subepiteliale ed iniziano a produrre IFN-gamma , IL-2 , IL,4 e TNF-alfa , che causano la proliferazione cellulare delle cellule epiteliali della mucosa che porta all'appiattimento della mucosa intestinale . Legandosi a Fas ne inducono inoltre l'apoptosi . Oltre a questo fattore puramente ambientale , gioca un ruolo importante nella patogenesi anche un fattore genetico , infatti il 90% degli affetti da celiachia mostra la presenza di HLA-DQ2 oppure HLA-DQ8 (in assenza di DQ2) .

- Sindrome di Goodpasture : (organo-specifica) Accumulo di immunocomplessi nei reni e nei polmoni

- Tiroidite di Hashimoto : (organo specifica) Caratterizzata da una cronica infiltrazione linfocitaria e da ipotiroidismo . Troviamo degli autoanticorpi circolanti, anti-tireoperossidasi (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-TG), che causano così autoimmunità . I danni all'organo comprendono la partecipazione dell'immunità umorale e di quella cellulo-mediata .

Fattori genetici nell'autoimmunità

E' evidente dagli studi sull'autoimmunità che la genetica ha una grande importanza . I geni identificati non sono specifici per una particolare malattia e il polimorfismo di un solo gene può essere coinvolto in molteplici malattie autoimmuni . Sono stati rilevati molti geni che causano o che sono coinvolti nei processi patogenetici dell'autoimmunità e questi coinvolgono sicuramente i geni HLA per gli MHC II , perché c'è una grande incidenza . La presenza di uno di questi geni non implica che l'individuo sicuramente contrarrà quella patologia , ma avrà una maggiore probabilità di contrarla , per questo si parla di predisposizione genetica . Potenzialmente tutti quanti possono contrarre malattie autoimmuni , ma individui con determinati geni

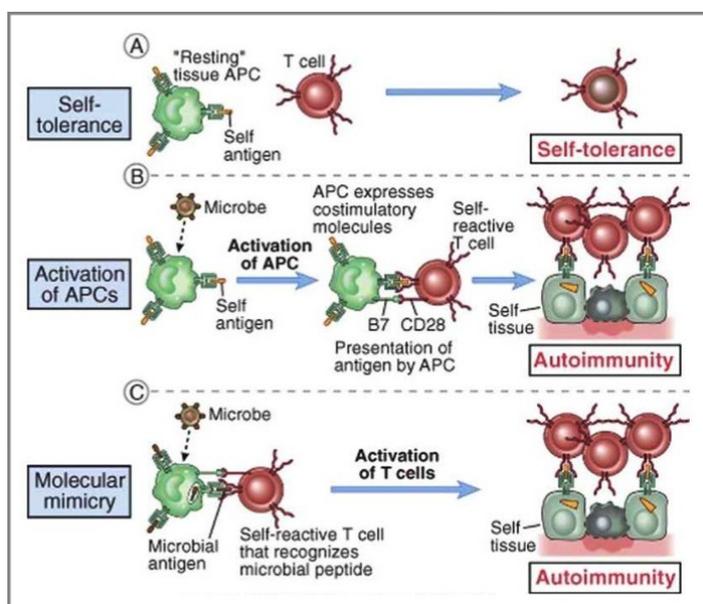
hanno probabilità maggiori , come nel caso dei geni HLA-DR2 e 3 per la LES , i geni HLA-DR3 e 4 per D1T .

Modificazioni al gene AIRE producono APS , sindrome poliendocrina autoimmune , un danno diffuso a molte ghiandole endocrine .

Mutazione al fattore di trascrizione FoxP3 per i linfociti T regolatori produce una patologia chiamata IPEX ; tumori ovunque .

Ruolo delle infezioni nell'autoimmunità

Le infezioni batteriche possono contribuire a sviluppare patologie autoimmuni . Le lesioni dell'autoimmunità non sono causate dal microbo in sé , ma dalle risposte del sistema immunitario verso il microbo .



A) Normalmente una cellula T che riconosce il peptide self non reagisce , per via della tolleranza al self .

B) Alcune APC possono essere stimulate dal microbo a produrre delle molecole costimolatorie tali da attivare in modo non-specifico i linfociti T autoreattivi , scatenando così patologie autoimmuni .

C) I microbi possono possedere antigeni che cross-reagiscono con antigeni self , ossia avranno delle caratteristiche in comune con il peptide self , quindi la

risposta verso il microbo porta ad una patologia autoimmune . Mimano l'azione dei peptidi self attivando i linfociti T autoreattivi verso quell'antigene come il self , inducendo una risposta autoimmune . Questo meccanismo è detto **mimetismo molecolare** . (es. streptococco)

- Oltre a fattori genetici o infettivi , ci sono altri fattori che potrebbero avere un ruolo nella patogenesi dell'autoimmunità , come l'azione ormonale (LES colpisce con frequenza 10 volte maggiore una donna piuttosto che un uomo) .

Capitolo 19

Ipersensibilità Immediata

L'**Ipersensibilità immediata** (Tipo I) si manifesta rapidamente , entro pochi minuti dal legame dell'antigene e può portare ad importanti conseguenze patologiche , come aumento della permeabilità vascolare , vasodilatazione , contrazione della muscolatura liscia bronchiale e viscerale ed infiammazione locale ; queste sono mediate dall'attivazione dei linfociti Th2 . Sono comunemente definite **allergie** o *atopie* queste reazioni .

Produzione di IgE

Le IgE sono responsabili del riconoscimento dell'allergene e della conseguente sensibilizzazione dei mastociti . Gli individui allergici producono un elevato numero di IgE in risposta a stimoli ambientali , mentre individui normali producono altri isotipi , come IgM e IgG e solo piccole quantità di IgE .

- Natura degli antigeni

Gli antigeni delle atopie sono chiamati allergeni e sono di varia natura , possono avere infatti origine alimentare , possono essere farmaci , o acari della polvere , peli di animali . Hanno delle caratteristiche in comune , come il basso peso molecolare , il grado di glicosilazione e solubilità nei fluidi corporei e queste strutture proteggono gli allergeni all'interno dell'ospite dalla degradazione nel tratto intestinale e permettono il loro assorbimento ancora intatti .

L'esposizione ripetuta ad un particolare antigene è necessaria per lo sviluppo della reazione allergica . Le tossine proteiche del veleno degli insetti , ad esempio , non sono (solitamente) pericolose dopo un primo contatto , chiamato sensibilizzazione , perché ancora non sono presenti in circolo anticorpi diretti contro quell'antigene , ma una nuova esposizione contro lo stesso antigene scatenerrebbe una reazione anafilattica , con conseguenze anche fatali . (potrebbe bastare anche solo la prima esposizione) .

- Attivazione dei linfociti Th2

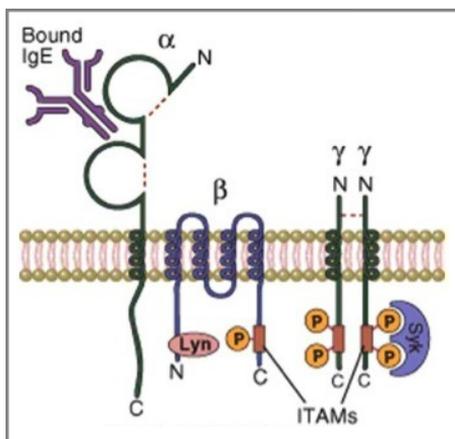
Le cellule dendritiche catturano gli allergeni e dopo averli processati li presentano nei linfonodi ai linfociti T CD4+ naive , i quali vengono attivati e indotti a differenziarsi in Th2 . I Th2 producono IL-4 , IL-5 e IL-13 , dove IL-4 e 13 andranno a promuovere lo switch isotipico verso le IgE, quindi vengono prodotti alti livelli di questi anticorpi diretti contro gli allergeni (che attiveranno mastociti) e IL-5 andrà a promuovere l'attivazione degli eosinofili . IL-13 poi andrà a promuovere l'espressione delle molecole di adesione per i leucociti , che quindi vengono reclutati in queste sedi .

Topi KO per i geni dei fattori di trascrizione Th1 , come T-bet , sono indotti ad avere delle reazioni di ipersensibilità immediata , quindi una mancanza di Th1 porta a sopperire tramite la differenziazione in Th2 , con conseguente risposta allergica .

Le IgE normalmente hanno una concentrazione nel sangue di 1 micron-grammo/ml ed in condizioni patologiche possono raggiungere una concentrazione superiore a 1000 micron-g/ml .

Legame delle IgE a mastociti e basofili

I Mastociti e i Basofili possiedono un recettore Fc-epsilon-R-I che lega le IgE . Il legame tra IgE e FcεRI è un legame ad alta affinità , con una Kd di circa 10^{-10} , molto più forte di qualsiasi altro recettore Fc verso il proprio ligando .



Questo recettore è composto da una catena alfa contenente due domini Ig extracellulari che andranno a legare la porzione Fc-epsilon , un dominio transmembrana e uno citoplasmatico C-terminale ; poi una catena beta che attraversa la membrana quattro volte , che possiede un dominio ITAM ed è associata costitutivamente alla proteina chinasi Lyn nel dominio N-Terminale che è citoplasmatico ; infine due polipeptidi identici gamma , dotati ciascuno del dominio ITAM . I domini ITAM una volta fosforilati

saranno quei domini responsabili della trasduzione del segnale , quindi dell'attivazione del mastocito o basofilo . L'espressione di questo recettore viene aumentata sensibilmente dopo un primo contatto con IgE , generando un meccanismo di amplificazione .

Ruolo di mastociti , basofili ed eosinofili nell'ipersensibilità immediata

I mastociti , i basofili e gli eosinofili sono le cellule effettrici dell'ipersensibilità immediata .

- Proprietà di mastociti e basofili

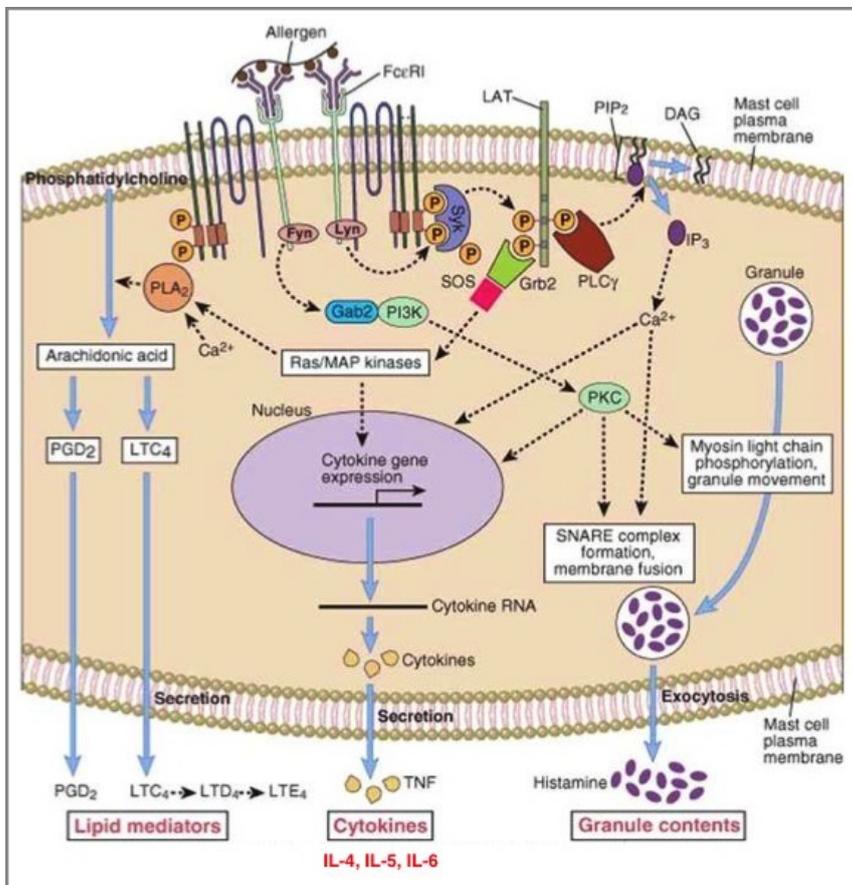
I mastociti derivano da progenitori midollari che migrano nel tessuto periferico immaturi e poi maturano in queste sedi . Sono presenti in tutti i distretti corporei , soprattutto nelle vicinanze dei vasi sanguigni e dei nervi , in posizione subepiteliale , ma anche in organi linfoidi . Troviamo due tipi di mastociti , due sottopopolazioni :

- 1) Mastociti delle *Mucose* : Questi mastociti possiedono triptasi , una proteasi neutra maggiore . Sono ampiamente identificabili nella mucosa intestinale e negli alveoli polmonari .
- 2) Mastociti del *Connettivo* : Contengono proteasi neutre come triptasi , chimasi , carbossipeptidasi e catepsina G . Si riscontrano nella cute e nella sottomucosa intestinale . Nei topi questi mastociti possiedono alti livelli di eparina ed istamina .

- Attivazione dei Mastociti

I mastociti sono attivati dall'aggregazione di molti FcεRI in seguito al legame con IgE che legano a loro volta antigeni multivalenti . In un individuo allergico , molti recettori per IgE presenti sul mastocito saranno specifici per quell'allergene e quindi un primo legame induce un'aggregazione sufficiente ad attivare il mastocito . I mastociti possono essere attivati direttamente dall'anafilossina C5a prodotta nel focolaio infiammatorio , che si legano a recettori specifici e erano a degranulazione del mastocito . Il mastocito una volta attivato induce tre risposte differenti : Rilascio dei granuli preformati , Sintesi e Rilascio di Mediatori Lipidici ed infine Sintesi e Rilascio di citochine .

- 1) **Rilascio dei granuli preformati** : I mastociti contengono all'interno del loro citoplasma granuli che al momento dell'attivazione vengono rilasciati . Il recettore per IgE possiede la componente beta che è costitutivamente associata ad una proteina chinasi chiamata Lyn , che una volta avvenuto il legame con l'allergene , va a fosforilare i domini ITAM di beta e gamma . La fosforilazione causa il reclutamento a livello della catena gamma di un'altra proteina chinasi , chiamata Syk , che va a reclutare delle proteine adattatrici , come LAT . LAT si lega alla PLC-gamma (isoforma gamma della fosfolipasi C fosfatidilinositolo-specifica) .



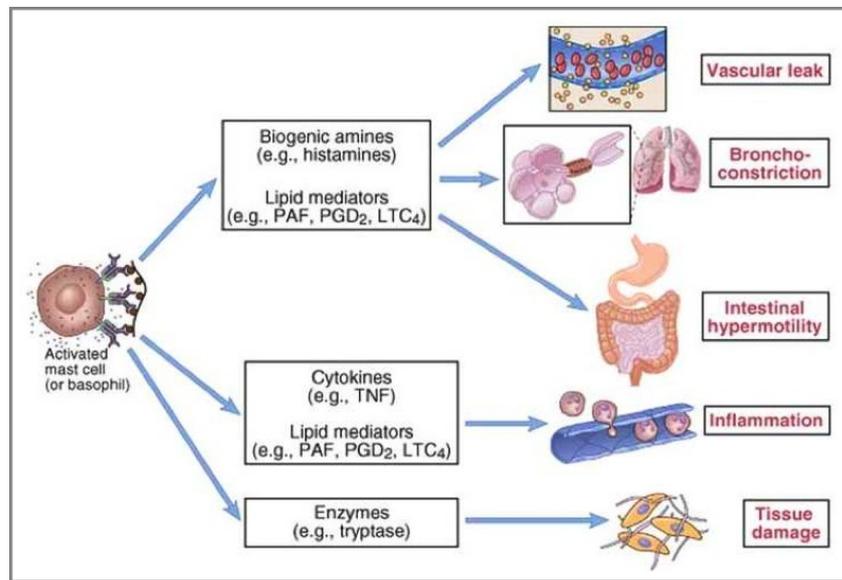
Questa viene fosforilata e provoca la degradazione del fosfatidilinositolo bifosfato PIP2, che forma inositolo-trifosfato IP3 e diacilglicerolo DAG. Il primo causa un aumento di calcio intracellulare e DAG attiva la proteina chinasi C, PKC. Questa chinasi andrà a fosforilare le catene leggere della miosina di membrana, rompendo i complessi actina-miosina, permettendo ai granuli di venire in contatto con la membrana plasmatica e causare l'esocitosi dei granuli.

L'esocitosi è mediata da una famiglia di proteine, le SNARE (coinvolte nel RE), che sono controllate da una famiglia di chinasi inibitorie, Rab. L'aumento di calcio e la PKC inibiscono le Rab, così le SNARE possono mediare l'esocitosi dei granuli.

- 2) **Sintesi dei mediatori lipidici**: L'aumento di calcio citoplasmatico e l'attivazione di una proteina chinasi MAP ERK, causano l'attivazione di PLA2, la fosfolipasi A2 che catalizza l'idrolisi di fosfolipidi di membrana per produrre acido arachidonico, il quale darà origine ai mediatori lipidici.
- 3) **Sintesi di citochine**: L'aumento di calcio intracellulare, della PKC e il reclutamento delle chinasi e delle proteine adattatrici, inducono l'attivazione dei fattori di trascrizione NFAT, NF-κB e AP-1 fondamentali per il processo di trascrizione dei geni delle citochine.

Esistono però dei recettori inibitori, come Fc-gamma-RIIb, che può aggregarsi al recettore per IgE, inibendo l'aggregazione e l'attivazione del mastocito. Ciò porta alla fosforilazione da parte di Lyn dei domini ITIM nel recettore inibitore, che aggrega la fosfatasi SH2 che tramite SHIP inibisce il segnale attivatorio.

I mastociti sono indotti a rilasciare i granuli anche dai neuropeptidi, come la somatostatina, infatti il SNC è coinvolto nelle reazioni di ipersensibilità immediata.



E' stato osservato che in zone dove l'innervazione è assente , la reazione del pomfo è nettamente ridotta .

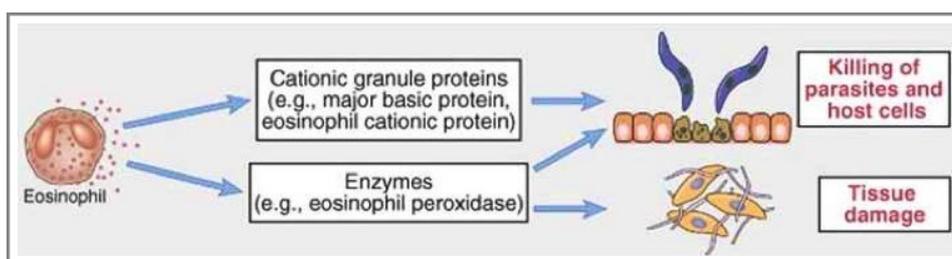
- Mediatori dei mastociti

Sono preformati , come le amine biogene e le macromolecole dei granuli , oppure devono essere sintetizzate su richiesta , come i derivati lipidici e le citochine .

- 1) **Amine** biogene : In condizioni fisiologiche sono sequestrate all'interno dei mastociti . Sono sostanze a basso peso molecolare con un gruppo aminico . Nei mastociti umani il principale mediatore di questo tipo è **l'istamina** . La sua azione è di breve durata perché viene rapidamente rimossa in ambiente extracellulare . Innesca la formazione di DAG e IP₃ . All'endotelio causa un rallentamento delle giunzioni occludenti , con conseguente aumento di permeabilità vascolare e fuoriuscita del plasma ; inoltre sempre nell'endotelio stimola la sintesi di NO e prostaciclina o PGI₂ , con conseguente rilassamento della muscolatura liscia vascolare e vasodilatazione . E' la causa delle reazioni pomfo ed inibitori dell'istamina , quali antistaminici inibiscono la reazione pomfo . Causa costrizioni della muscolatura liscia dei bronchi e dell'intestino , con aumentata peristalsi intestinale e broncospasmo causati dall'inalazione o ingerimento di allergeni .
- 2) Enzimi dei **granuli** : Troviamo serin proteasi neutre come triptasi e chimasi . La triptasi è una componente esclusiva dei mastociti , pertanto sono una fonte importante nella diagnostica e serve a rimodellare la matrice del tessuto connettivo causando danno tissutale . La chimasi stimola la secrezione di muco (soprattutto nelle mucose) . Troviamo poi anche carbossipeptidasi e catepsina G che servono sempre al rimodellamento della matrice connettivale .

- 3) **Mediatori Lipidici** : Sono i metaboliti dell'acido arachidonico . Principalmente sono la Prostaglandina D2 ed E2(PGD2) generata da una cicloossigenasi (inibita da aspirina) che si lega alle muscolari lisce inducendo vasodilatazione e broncocostrizione , ma anche chemiotassi . Poi troviamo Leucotrieni B4 , C4 (LTC) , generati da lipossigenasi sempre a partire dall'acido arachidonico , che sono i mediatori della broncocostrizione prolungata . Infine troviamo il fattore di attivazione piastrinica PAF , che provoca broncocostrizione diretta e che attrae i leucociti , attiva neutrofili , eosinofili e piastrine e amplifica la produzione di mediatori lipidici .
- 4) **Citochine** : Contribuiscono all'infiammazione allergica e sono IL-4 , IL-13 che stimolano le risposte Th2 come detto ; IL-3 , IL-5 , GM-CSF che promuove l'attivazione degli eosinofili ; TNF alfa che promuove l'infiammazione e l'espressione delle molecole di adesione .

- Proprietà degli eosinofili



Sono di derivazione midollare , abbondantemente presenti negli infiltrati infiammatori . Le citochine sopracitate promuovono la loro proliferazione . I granuli degli eosinofili presentano :

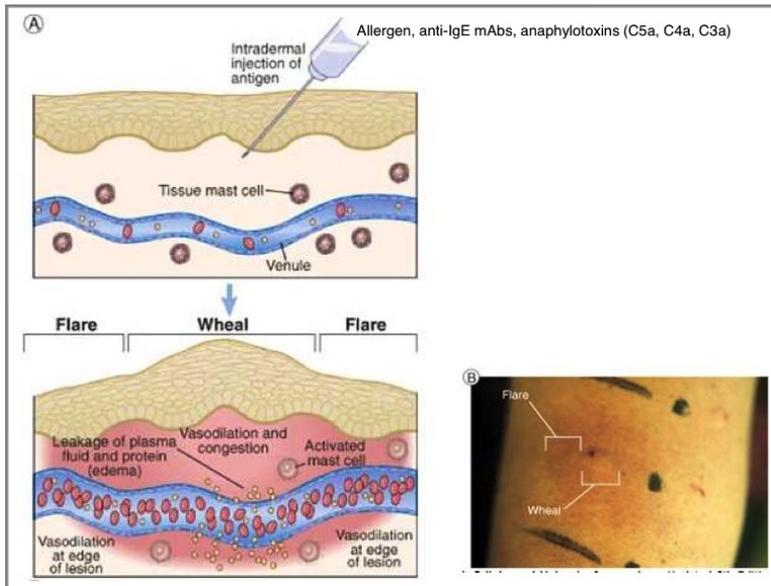
- 1)Enzimi come *perossidasi* , tossico per elminti , protozoi e cellule self , *collagenasi* che rimodellano la matrice , *metalloproteasi* che degradano la matrice .
- 2)Proteine tossiche come la proteina *basica* maggiore , tossica per i parassiti e le cellule self , come anche la proteina *cationica* degli eosinofili .
- 3)Mediatori lipidici , come i leucotrieni e PAF
- 4)Citochine che promuovono l'infiammazione

Reazioni di Ipersensibilità Immediata

Le reazioni di ipersensibilità si svolgono in due fasi : una fase immediata , che consiste in risposte vascolari e muscolari lisce ed una risposta tardiva , che consiste nel reclutamento pro-infiammatorio .

- Reazione **Immediata**

Quando un individuo incontra un allergene, produce delle IgE specifiche per quell'allergene e viene sottoposto ad un richiamo con un'iniezione intradermica dello stesso antigene, viene provocata una reazione pomfoide. Ciò provoca la fuoriuscita di plasma dalle venule, causando una reazione chiamata **pomfo**. Questa è caratterizzata da una tumefazione morbida che riguarda una regione cutanea. Successivamente attorno a



quest'area, i vasi mostrano vasodilatazione ed esternamente presenta rossore, dovuto all'accumulo di eritrociti che formano così eritema. La reazione pomfo ha il suo apice entro 5-10 minuti per ridursi in un'ora. La reazione pomfo dipende dalle IgE, che legano i recettori sui mastociti attivandoli a rilasciare istamina. L'istamina ha causato un allontanamento delle cellule endoteliali, dovuto al rallentamento delle giunzioni occludenti. Questa legandosi alle cellule endoteliali promuove la sintesi e rilascio di PAF e PGI₂ che causano la fuoriuscita del plasma. I mastociti cutanei sembra che producano pochi mediatori ad azione prolungata, come i leucotrieni, infatti il pomfo scompare dopo 15-20 minuti. I test allergologici si basano sulla capacità dei diversi antigeni di provocare la reazione pomfoide sulla cute.

- Reazione **Tardiva**



Entro 2-4 ore dalla reazione pomfoide si verifica la fase tardiva, che consiste nel reclutamento dei leucociti nel sito di inoculo dell'allergene. Quindi una *infiammazione*, perché i mastociti rilasciano come citochine anche il TNF che agendo sull'endotelio, promuove l'espressione delle selectine che vanno a promuovere l'adesione di neutrofili, eosinofili, basofili e Th2. La fase tardiva raggiungerà il suo apice entro 24 ore per poi

regredire gradualmente.

Basi genetiche

Vediamo che ci sono dei geni maggiormente interessati nella predisposizione verso allergie . Sono numerose regioni presenti su più cromosomi . Ad esempio sul cromosoma 5 possiamo osservare i geni per le citochine IL-4 , -5 , -13 quindi andranno ad influenzare lo scambio IgE e l'attivazione di eosinofili . Oppure nel cromosoma 11 vediamo che viene codificata la catena beta del recettore per IgE , che può modulare la risposta dei mastociti e la capacità dei linfociti T di rispondere agli allergeni , potenziandola .

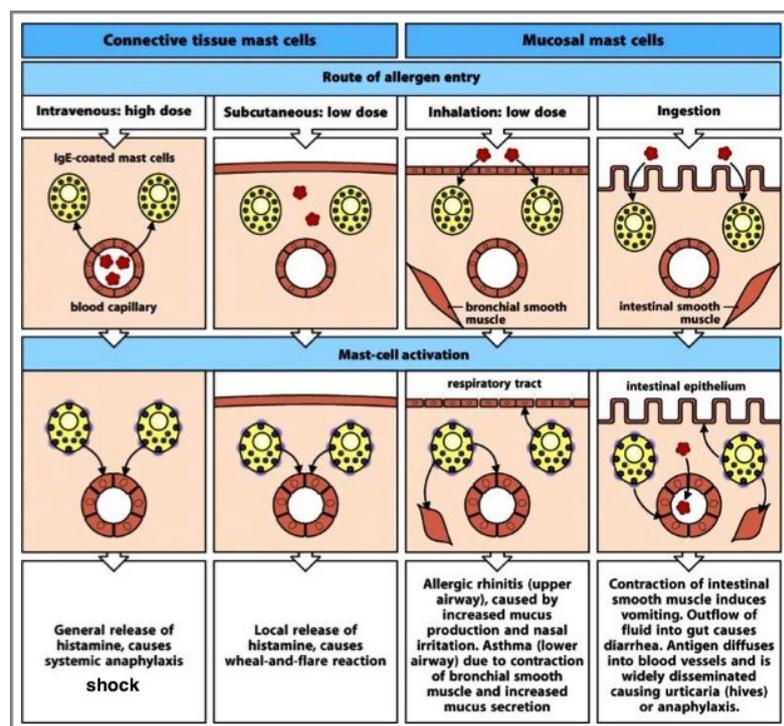
Patologie a base allergica nell'uomo

L'evento cruciale di tutte le malattie allergiche , come si evince , è la degranolazione dei mastociti . Questa può essere provocata in svariati modi differenti , e le allergie o le caratteristiche anatomo-patologiche variano al variare della sede anatomica . Le più frequenti sono l'Asma bronchiale , la dermatite atopica , la rinite allergica e allergie alimentari vediamo inoltre l'anafilassi sistemica .

- Anafilassi Sistemica

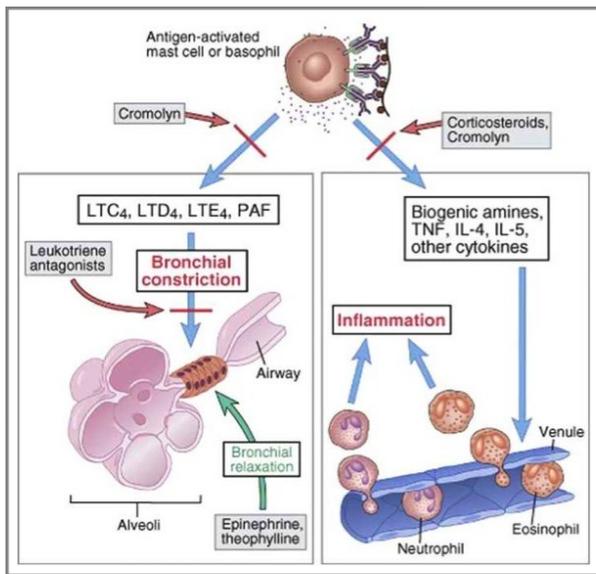
Anafilassi fu coniato per indicare reazioni che provocavano fenomeni opposti alla profilassi , quindi alla protezione dell'individuo .

E' una reazione di ipersensibilità immediata derivata dalla degranolazione contemporanea di moltissimi mastociti che diffondono nel letto vascolare di tutti i distretti corporei , con conseguente reazione esplosiva , che porta ad una riduzione del tono vascolare e perdita di plasma , con conseguente caduta della pressione arteriosa che porta a **shock anafilattico** , spesso fatale . Può scaturire da punture di insetto , iniezioni o assorbimento da una superficie epiteliale , come il tratto bronchiale o gastrointestinale . Può essere accompagnato da ipersecrezione di muco nei bronchi e intestino , costrizione delle vie aeree e orticaria .



Terapia : L'anafilassi può essere impedita dall'**adrenalina** per via sistemica , che interrompe gli eventi vasodilatatori e broncocostrittori , che migliora la gittata cardiaca contrastando il collasso cardiocircolatorio ; gli antistaminici possono essere di beneficio .

- Asma bronchiale



E' una malattia infiammatoria causata da reazioni immediate e tardive che si verificano nel polmone e che causano una triade clinico-patologica . Provocano infatti Broncocostrizione (m.liscia ipertrofica e iperattiva) , Ostruzione delle vie aeree e Infiammazione bronchiale cronica .

Gli allergeni sono o peli di gatto , il polline e gli acari della polvere , quindi avviene per via

inalatoria . I mastociti legano l'allergene e rilasciano mediatori (PAF e LTC₄) che costringono le fibrocellule muscolari lisce dei bronchi , provocando broncocostrizione . L'ostruzione delle vie aeree è causata da una iperattività delle cellule secernenti muco , causata dall'IL-13 . L'infiammazione è indotta dal reclutamento delle cellule pro-infiammatorie , come eosinofili , basofili e Th2 .

Terapia : I corticosteroidi bloccano la produzione di citochine infiammatorie e il sodio cromoglicato (cromolino) inibisce il rilascio di mediatori indotto dalle IgE . Gli inibitori dei leucotrieni inibiscono il broncospasmo . Il rilasciamento bronchiale viene indotto da epinefrina e teofillina .

- Orticaria Acuta : E' causata dal pelo di animale , dal morso di insetti e test allergici , quindi entrano attraverso la cute o per via sistemica . Provocano aumento di flusso sanguigno e permeabilità vascolare

- Allergia al cibo : Possono indurla arachidi , gamberi , crostacei , latte , uova , pesce , soia . Penetrano per via orale e inducono vomito , diarrea , prurito , orticaria e molto raramente una reazione anafilattica .

Capitolo 20

Immunodeficienze

Congenite e Acquisite

Le Immunodeficienze sono dei deficit a carico del sistema immunitario . Sono classificate in primarie o congenite (quando sono dei difetti genetici ad esordio precoce nel neonato o nell'infanzia e occasionalmente in età avanzata; l'80% degli affetti ha meno di 20 anni) e secondarie o acquisite (quando sono scatenate da malnutrizione , infezioni delle cellule del sistema immunitari , trattamenti con farmaci immunosoppressivi , o da neoplasie disseminate) .

Caratteristiche generali

La principale conseguenza di un'immunodeficienza è l'aumentata suscettibilità alle infezioni e la gravità dipende dal deficit in questione .

Le immunodeficienze predispongono anche all'insorgenza di alcuni tipi di neoplasia .

Le immunodeficienze possono essere causate da difetti a carico della maturazione o dell'attivazione dei linfociti o a carico dei meccanismi effettori dell'immunità innata e specifica .

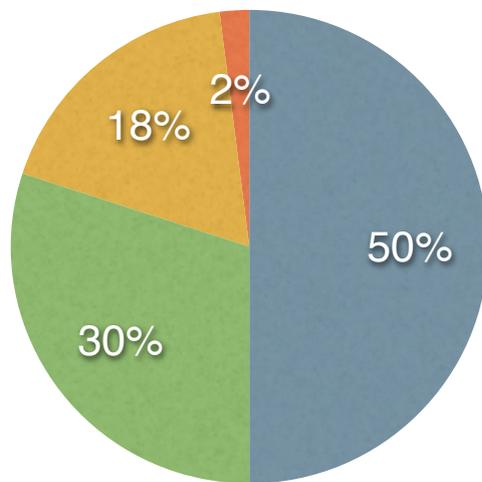
Certe forme di immunodeficienza , si associano ad un aumento delle manifestazioni autoimmunitarie (deficit del complemento=LES) .

Immunodeficienze Primarie o Congenite

Derivano da un difetto genetico , che colpisce i linfociti B nel 50% dei casi (porta a mancata produzione di anticorpi , con aumento della suscettibilità ad infezioni da batteri extracellulari) , colpisce linfociti T nel 30% dei casi (porta ad una suscettibilità

nei confronti dei batteri intracellulari , ma un deficit negli Th porta anche mancanze

● B ● T ● Fagocitosi ● Complemento



nella produzione di anticorpi) , colpisce anche l'immunità innata , fagocitosi nel 18% e complemento nel 2% (i difetti del complemento determinano una deficienza nella funzione dell'immunità umorale) . Ci sono poi delle sindromi che colpiscono a causa di difetti nella maturazione dei linfociti T associata anche a quella dei linfociti B ed allora saranno immunodeficienze combinate gravi o SCID .

- Deficit dell'immunità innata :

<i>Difetti Innata</i>	Genetica	Deficit	Conseguenza
CGD	Mutazione geni per phox-91	Ridotta produzione intermedi ossigeno	Infezioni ricorrenti da batteri intracellulari e funghi
LAD1	Mutazioni geni per Beta2	Difettiva espressione Integrina Beta2	Ridotta adesione e migrazione leucocitaria e infezioni batteriche e micotiche

<i>Difetti Innata</i>	Genetica	Deficit	Conseguenza
LAD2	Mutazioni geni per i ligandi E- e P-Selectina	Difettiva espressione E-P-Selectina	Difettiva migrazione leucocitaria e infezioni batteriche e micotiche
Chédiak-Higashi	Mutazione al gene per LYST	Ridotta fusione lisosomi nei leucociti	Ricorrenti infezioni da piogeni

- 1) Malattia granulomatosa cronica , CGD : E' una malattia rara , caratterizzata da una mutazione a carico del gene che codifica per l'ossidasi fagocitica phox , la componente alfa del citocromo B 558 , una mutazione a phox-91 . Questa porta un deficit nella produzione di anione superossido , l'intermedio dell'ossigeno , quindi i microrganismi non vengono eliminati , quindi un diminuito killing intracellulare . I pazienti mostreranno fagocitosi attiva , ma difettivo killing microbico . Le manifestazioni cliniche sono le infezioni ricorrenti da parte di miceti e batteri intracellulari che producono catalasi (che permette di neutralizzare il perossido di idrogeno) ; infezioni da batteri piogeni ricorrenti spesso fatali nei primi mesi di vita . Gli antigeni infettivi non vengono eliminati dai fagociti , quindi stimolano risposte cellulo-mediate croniche che stimolano l'attività dei macrofagi e formazione di **granulomi** . Questa è frequentemente fatale anche con terapie antibiotiche aggressive ; IFN-gamma stimola la formazione dell'ossidasi .
- 2) Deficit di adesione leucocitaria 1 , LAD1 : E' una malattia caratterizzata da infezioni ricorrenti da batteri e funghi , a causa di un deficit nei geni che codificano per le integrine Beta2 (LFA-1 , Mac-1) , quindi tutte le funzioni leucocitarie dipendenti da adesioni sono compromesse . Le cicatrici non si formano , ferite non cicatrizzanti . Ricorrenti infezioni fungine e batteriche .
- 3) Deficit di adesione leucocitaria 2 , LAD2 : E' caratterizzata dall'assenza del ligando per le selectine E e P . Deficit sul cromosoma 21 per il gene del ligando sialil-Lewis X (espresso dai neutrofilo) causando così difettiva migrazione leucocitaria e causando infezioni ricorrenti da batteri e funghi .
- 4) Sindrome di Chédiak-Higashi : E' causata da una mutazione del gene LYST (LYSosomal-Trafficking regulator protein) , che porta una ridotta capacità di fusione tra fagosomi e lisosomi (bassa resistenza alle infezioni) , una ridotta

formazione di melanosomi nei melanociti (parziale albinismo) , anomalie dei fagosomi nelle cellule del sistema nervoso (deficit nervosi) , anomalie nelle piastrine (disordini coagulativi) e infine viene compromessa la funzione delle NK e raramente dei CTL . Questi processi sono responsabili di una morte prematura di queste cellule sopracitate . Vediamo infezioni ricorrenti da batteri piogeni , parziale albinismo oculocutaneo e infiltrazioni di linfociti non neoplastici in vari organi .

- 5) Deficit nella trasduzione dai TLR : Ricorrenti infezioni causate da deficit del segnale da parte dei TLR e CD40 , per via di mutazioni nei geni che codificano per le chinasi che codificano per il fattore di trascrizione NF-kB .

- **Immunodeficienze combinate gravi** :

Sono immunodeficienze causate da deficit che si trovano nei geni che codificano per i fattori di trascrizione che sono importanti nella maturazione e sviluppo dei linfociti T , che talvolta si accompagnano anche a difetti B . Si chiamano immunodeficienze ricombinate gravi o SCID . I bambini affetti da SCID sviluppano infezioni entro il primo anno di vita e se non curati muoiono per via delle infezioni . Il caso David Vetter degli anni '80 o "bambino nella bolla" è famoso ; essendo portatore di questa malattia non poteva uscire dalla bolla , un ambiente altamente sterilizzato , in quanto uscendo sarebbe stato esposto ad infezioni di qualsiasi genere , che non avrebbe mai potuto contrastare visto il numero di Linfociti T marcatamente diminuito . David Vetter morì dopo trapianto di midollo osseo (terapia standard) donatogli dalla sorella , perché conteneva un virus non rilevabile alle analisi che causò il linfoma di Burkitt ; dopo soli 15 giorni morì .



- 1) SCID-X linked dovuta a difetto della gamma comune : E' una malattia legata al cromosoma X che è determinata da un difetto nel gene della catena gamma comune , catena che è condivisa dai recettori per IL-2 , IL-4 , IL-7 , IL-9 e IL-15 . Sono mutazioni recessive , quindi le femmine eterozigoti sono portatrici sane , mentre i maschi che ereditano il cromosoma X con l'allele mutato manifestano la malattia , hanno una possibilità del 50% di ereditarlo . E' caratterizzata da un blocco della maturazione dei linfociti T e delle NK per via della mancata trasduzione del segnale ricevuto (non ricevuto) dal recettore per le citochine , quindi né IL-7 e IL-15 andranno a stimolare la proliferazione di T e NK con conseguente diminuzione di queste cellule . Il numero dei linfociti B per contro è

molto spesso aumentato , tuttavia gli anticorpi sierici sono altamente diminuiti , probabilmente per il mancato apporto dei T CD4+ per la produzione di Ab .

- 2) SCID con mutazione nell'altra catena del recettore : E' caratterizzata dalle stesse sintomatologie , ma vediamo qui un difetto nella catena alfa del recettore per IL-7 e per JAK3 che trasduce il segnale .
- 3) SCID associata al catabolismo delle Purine : In questa categoria vediamo una mancanza dell'enzima adenosina deaminasi , ADA . Questo interviene nel catabolismo delle purine , di adenosina e 2'-deossadenosina , trasformandole in inosina e 2'-deossinosina . Il mancato catabolismo di queste purine porta all'accumulo di questi e dei loro precursori , come dATP , che vanno ad esercitare dei danni alle cellule , inibendo la sintesi di DNA . Questo enzima è espresso da tutte le cellule , ma in particolare i linfociti hanno difficoltà nel degradarli e così i linfociti T e B non maturano correttamente . Il numero dei linfociti alla nascita è corretto , ma durante il primo anno di vita se non viene fatta una terapia mirata , il numero va incontro ad una riduzione fatale . I bambini affetti da questa patologia non possiedono il numero di linfociti adatto per contrastare qualsiasi tipo di infezione . Le prime conseguenze dell'ADA si manifestano con un arresto della crescita e un danno a livello di vari organi proprio per il grave difetto provocato dalla carenza dell'enzima . Il trattamento standard di questa patologia era il trapianto di midollo osseo , con il problema di trovare un donatore totalmente compatibile e poi il secondo era la somministrazione di un farmaco a base dell'enzima mancante , che richiedeva però somministrazioni settimanali e non sempre efficaci . Attualmente questa malattia è stata battuta , infatti al San Raffaele di Milano hanno trovato una cura , finanziati da Theleton . La terapia prevede l'utilizzo di terapia genica , correggendo l'errore genetico nelle cellule staminali del sangue in modo sicuro ed efficace (record , prima terapia genica) . E' stato prelevato il midollo osseo dall'anca del bambino e hanno isolato le cellule staminali ; con un virus modificato , o vettore retrovirale , hanno modificato le cellule staminali ; poi con un trattamento chemioterapico hanno fatto in modo che il midollo osseo lasciasse spazio alle nuove staminali , così hanno reinserito il gene mancante dentro queste cellule poi reintrodotte nel bambino , dalle quali hanno avuto origine globuli bianchi completamente funzionali che hanno reso il bambino in grado di difendersi dagli agenti infettivi ed hanno così eradicato la malattia in modo definitivo con una sola infusione di cellule staminali del midollo osseo .
- 4) Immunodeficienza combinata **V(D)J** : In questa immunodeficienza vediamo che ci sono difetti nel riarrangiamento genico , perché troviamo deficit nei geni per

RAG1 e RAG2 e per ARTEMIS enzimi coinvolti in questo processo . Deficit a questi enzimi portano ad alla sindrome di Omenn (RAG-1 , RAG-2 , Artemis e IL-7alfa , una limitata generazione di linfociti T e B , immunodieficienze , mancata regolazione dell'immunità .

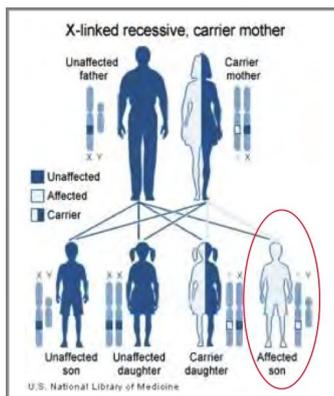
- 5) Deficit al **check-point** pre-TCR / TCR : un'altra forma di SCID è causata da una mutazione nei geni per CD3 e CD45 e per Orai1 (componente dei canali per il calcio CRAC) , che comportano un deficit nello sviluppo timico , con linfociti T , B e Ig sieriche diminuiti .
- 6) Sindrome di **DiGeorge** : (1 su 4000/5000) Questa è una malformazione congenita che consiste nel difettoso sviluppo del timo , delle paratiroidi e di altre strutture che derivano dalla III e IV tasca branchiale della vita fetale . Possiamo trovare anche irregolare sviluppo dei grossi vasi , deformità facciale e come detto l'assenza delle paratiroidi che causano una alterazione nel metabolismo del calcio e un'anomala contrattilità muscolare (tetania) . In ambito immunitario vediamo ipoplasia o agenesia del timo , non compatibili con una maturazione normale dei linfociti T . Il motivo di tutto ciò è una microdelezione nel cromosoma **22** (22q11.2) , dove troviamo 30 geni , di cui il più importante è il gene TBX1 (T box-1) che causa il deficit dello sviluppo timico . Questo gene è particolarmente espresso nella vita embrionale nelle tasche branchiali , quindi causa deficit di queste aree . Comporta così gravi deficit per i linfociti T , con una aumentata suscettibilità a infezioni virali , micobatteriche e fungine . L'acronimo **CATCH-22** era usato per indicare genericamente i sintomi più diffusi della sindrome : C (difetti cardiaci) , A (anomalie facciali) , T (ipoplasia del timo) , C (cleft palate o palatoschisi) e H (ipocalcemia) .

<i>Ricombinate gravi</i>	Genetica	Deficit	Conseguenza
SCID-X	Mutazione gamma comune per recettore citochine come in IL-7R	T diminuiti , con B aumentati , ma ci sono poche Ig sieriche	Paziente nella bolla
SCID trasduzione	Mutazione catena alfa IL-7R e JAK3	T diminuiti , con aumento B , ma poche Ig	

<i>Ricombinate gravi</i>	Genetica	Deficit	Conseguenza
ADA	Mutazione gene per ADA	Diminuzione T , B , NK e Ig	
RAG 1 e RAG2	Mutazione questi geni	T e B assenti	Risposta compromessa - Omenn
ARTEMIS	Mutazione gene	T e B assenti	Risposta compromessa - Omenn
TCR	Geni per CD3 e CD45 ; gene per Orai1 del CRAC	Deficit trasduzione dal pre-TCR e TCR, T e B diminuiti	
DIGEORGE	Mutazione 22q11.2 ; gene TBX1	Deficit terza e quarta tasca	CATCH

- Difetti di maturazione e attivazione dei linfociti B :

Sono deficit circoscritti solo per i linfociti B , che quindi portano a irregolari produzioni di Ig .



1) **Agammaglobulinemia X-linked** o di **Bruton** : E' una recessiva , caratterizzata dalla completa assenza nel siero di Ig . I linfociti B per via di questa malattia non possono maturare oltre lo stadio pre-B , per via di una delezione del gene che codifica per **Btk** o tirosina chinasi di Bruton , fondamentale per inviare segnali di sopravvivenza e proliferazione in questo stadio . Le donne saranno portatrici sane , quindi avremo dei linfociti B che non maturano e invece B che maturano regolarmente , ma passano l'allele mutato al 50% dei figli

maschi . Non vediamo centri germinativi , l'assenza di plasmacellule e Ig molto basse o addirittura non misurabili . Talvolta è accompagnata anche da un'insufficienza di linfociti T probabilmente per il mancato coopero tra questi e le cellule B nella presentazione dell'antigene . Per questo tipo di malattia si possono fare delle infusioni settimanali di anticorpi , o immunizzazione passiva . Ha una frequenza di 1 su centomila . 1b) Vediamo inoltre un deficit autosomico recessivo

nel check-point pre-BCR , con mutazioni a carico della catena pesante m (IgM) , e leggere lambda (IgA) o per BLNK , determinando una diminuzione di tutti gli isotipi di Ig sieriche e del numero totale di linfociti B .

- 2) **Ipogammaglobulinemia** : La più frequente è un deficit selettivo IgA (1 su 600) , con danni permanenti ai tratti respiratorio e gastrointestinale ; troviamo concentrazioni di IgA sotto i 50micron-grammi/ml (normale 2-4mg/ml) . E' causata in alcuni pazienti da una mutazione al gene TACI , recettore per le citochine BAFF e APRIL . 2b) Deficit selettivo IgG2 , che comporta un'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche , con delezione del locus per la catena gamma2 . 2c) Immunodeficienza comune variabile , o **CVID** , con frequenza di uno su 50mila , con deficit di anticorpi e suscettibilità ad infezioni aumentata ; può comportare manifestazioni autoimmunitarie , come anemia emolitica e artrite reumatoide ; è causata da mutazioni a carico di ICOS e TACI . 2d) L'ipogammaglobulinemia è caratteristica anche nella sindrome **ICF** , o instabilità centromerica e anomalie facciali (autoimmunità) , dove vediamo mutazioni per il gene che codifica per la metiltransferasi che svolge un ruolo fondamentale per la metilazione del DNA .

- 3) **Ipergammaglobulinemia** : (iperIgM) non avviene switch isotipico

TIPO1 legata al cromosoma X compromette la capacità di switch verso IgG e IgA , con conseguente aumento compensatorio di IgM ; ci sono mutazioni al gene per il ligando di CD40 (**CD40L**) , che così non può legare il recettore sui linfociti B e non permette questo switch ; c'è un'aumentata suscettibilità alle infezioni come Pneumocystis carinii/jiroveci .

TIPO2/4 Autosomica recessiva con mutazione a carico del gene AID che porta mutazioni nello scambio di classe . Deficit anticorpale

TIPO 3 Mutazione a carico di CD40 e NEMO , che comporta deficit nell'attivazione di macrofagi , linfociti B e cellule dendritiche e nello scambio di classe . NEMO è un gene che codifica per il fattore omonimo (anche come inibitore della chinasi gamma di kB) . E' responsabile di infezioni come da Cryptosporidium parvum . Mutazioni ipomorfiche di NEMO sono importanti nella trasduzione del segnale di CD40 , e portano anche ad un disordine ereditario , l'EDA-ID (Ectodermal Dysplasia , Anhidrotic , with Immune Deficiency) , sindrome Iper-IgM con difetti delle strutture ectodermiche . Deficit della cellulosa-mediata .

TIPO 5 Autosomica recessiva con mutazione a carico del gene UNG fondamentale nel processo di switch isotipico della catena pesante , che si associa così a deficit anticorpale .

<i>Deficit B</i>	Deficit	Conseguenze
Agammaglobulinemia	Btk , check-point pre-B , catena m , catena leggera e BLNK	Diminuzione dei linfociti B e Assenza Ig sieriche
Ipogammaglobulinemia	Deficit selettivi ; TAC1 ; IgGHg2	Diminuzione di linfociti B , Ig e suscettibilità aumentata
Ipergammaglobulinemia	Mutazioni CD40L , CD40 , NEMO , AID , UNG	Mancanza di IgG e IgA , eccesso IgM

- **Deficit di attivazione e funzionalità dei linfociti T :**

- 1) Deficit negli **MHC II** : Sindrome del linfocita nudo , causata dalla ridotta o assente espressione delle molecole di classe II , per mutazioni a carico di CIITA un fattore di trascrizione . Non ci sono T CD4+ maturi e non ci sono risposte DTH .
- 2) Deficit negli **MHC I** : Mutazione ai geni TAP 1 e TAP2 , con bassissimi livelli di MHC I , con infezioni batteriche ricorrenti , ma non ad infezioni virali delle vie respiratorie(assolutamente controsenso , ma non si trova una spiegazione di ciò) .
- 3) Deficit nella trasduzione del segnale dei linfociti T da parte del TCR : Mutazione a carico di CD3 e CD45 con deficit umorale T-dipendente e cellulo-mediata .
- 4) Sindrome di **Wiskott-Aldrich** : E' una malattia ereditaria legata al cromosoma X caratterizzata da eczema , trombocitopenia e aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche . E' recessiva e quindi il 50% dei figli maschi avrà questa mutazione . La sintomatologia porta infezioni ricorrenti , con riduzione del numero e della forma delle piastrine , alterazioni nella coagulazione (emorragie e petecchie) . Per fare la diagnosi è necessaria la storia clinica , quindi le infezioni ricorrenti delle vie respiratorie con comparsa di questi puntini , le petecchie che sono il primo campanello d'allarme ; la diagnosi viene confermata dai dati di laboratorio e l'esame genetico , visto che è causata da un difetto al gene WASP sul cromosoma X , quindi sintomatico per maschi (con allele mutato) e asintomatico per le donne .

La terapia genica , è recentemente basata su vettori lentivirali , si sta verificando la sicurezza di questa terapia , così da evitare il trapianto di midollo osseo , terapia standard , che purtroppo non è una cura definitiva . La ricerca è attualmente in corso .

- 5) Malattia **linfoproliferativa X-linked** : E' l'incapacità di eradicare la infezione dei virus Epstein-Barr EBV , che causa l'insorgenza di mononucleosi fulminante e sviluppo di linfomi . Nell'80% dei casi è una mutazione al gene per SAP , coinvolta nell'attivazione NK e linfociti , aumentando la suscettibilità alle infezioni virali .
- 6) Sindrome di **Bloom** : Alterazioni della DNA elicasi , con riduzione dei linfociti T e ridotti livelli anticorpali . Infezioni respiratorie
- 7) **Atassia-Teleangiectasia** : E' una sindrome caratterizzata da alterazioni della postura (atassia) e malformazioni vascolari (teleangiectasia) , più lesioni neurologiche . Deficit del dominio delle chinasi ATM , con riduzione dei linfociti T e infezioni respiratorie .

- Approcci terapeutici

Abbiamo visto l'immunizzazione passiva , cioè l'inoculo di siero contenente Ig specifiche e poi il trapianto di midollo osseo (dopo trattamento chemioterapico per liberare le nicchie) . La migliore terapia rimane la terapia genica sebbene sia ancora in corso di sviluppo , con la sostituzione di un gene difettoso per inserire quello corretto attraverso cellule staminali .

Deficit T	Genetica	Conseguenze	Sintomi
MHC II	CIITA	riduzione T CD4+ maturi	Suscettibilità generale
MHCI	TAP1 TAP2	mancanza T maturi	infezioni ricorrenti
TCR trasduzione	CD3 e CD45	deficit cellulomediata e umorale T-dipen	
Wiskott-Aldrich	WASP	Trombocitopenia	Emorragie e infezioni batteriche

Deficit T	Genetica	Conseguenze	Sintomi
Linfoproliferati va X-linked	SAP	EBV	Infezioni virali
Linfoistocitosi		Deficit NK e CTL	
Atassia- Teleangiectasia	ATAM		Postura , Vascolari e Infezioni batteriche

Immunodeficienze Secondarie o Acquisite

Sono alterazioni acquisite nel corso della vita che sopprimono il sistema immunitario . Le cause di queste patologie sono principalmente di due tipi : possono essere derivati da una **malattia progressa** e quindi possono derivare da una **malnutrizione** , che come conseguenza hanno un mancato apporto calorico le quali portano delle alterazioni nel metabolismo che possono compromettere la corretta funzionalità del sistema immunitario ; possono derivare da pazienti terminali , come in caso di **neoplasie** , che aumentano la suscettibilità delle infezioni , il tumore inoltre può produrre dei segnali che compromettono lo sviluppo e la funzione dei linfociti ; possono derivare da **infezioni** , di cui la più famosa è quella dell'HIV , retrovirus con tropismo selettivo verso linfociti T CD4+ . Possono derivare da complicanze di terapie somministrate per curare altre patologie e sono chiamate **immunodeficienze iatrogene** ; possono essere dei farmaci somministrati intenzionalmente per curare altre malattie o rigetti , o malattie autoimmuni , oppure i farmaci **chemioterapici** per le cure verso le neoplasie o la **radioterapia** , che quindi per contrastare i tumori , vanno però a provocare danni alle cellule del sistema immunitario causando immunodepressione ; possono essere causate dall'asportazione della milza , che può portare ad immunosoppressione e soprattutto una suscettibilità verso infezioni di microrganismi capsulati come *Streptococcus pneumoniae* .

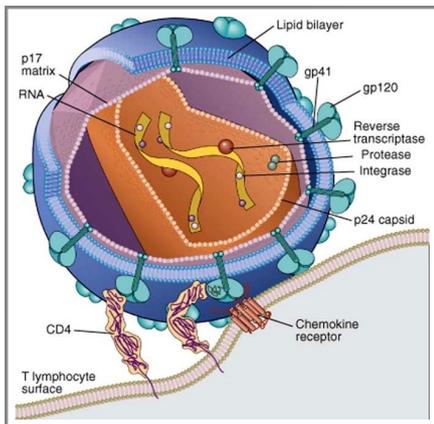
Iatrogena	Patologia progressa
Chemioterapia	Malnutrizione
Radioterapia	Neoplasia
Asportazione milza	Infezione

HIV e AIDS

L'AIDS è la fase terminale di una infezione causata dal virus dell'HIV , caratterizzata da un deficit immunologico estremo , cui si accompagnano delle infezioni opportunistiche ricorrenti , tumori e deficit del SN e degli organi . HIV infetta principalmente T CD4+ , macrofagi e DC . I primi casi di infezione risalgono agli anni '80 e ogni anno si ritiene che causi 3 milioni di morti . Non esistono immunizzazioni profilattiche per l'AIDS .

- Caratteristiche molecolari dell'HIV

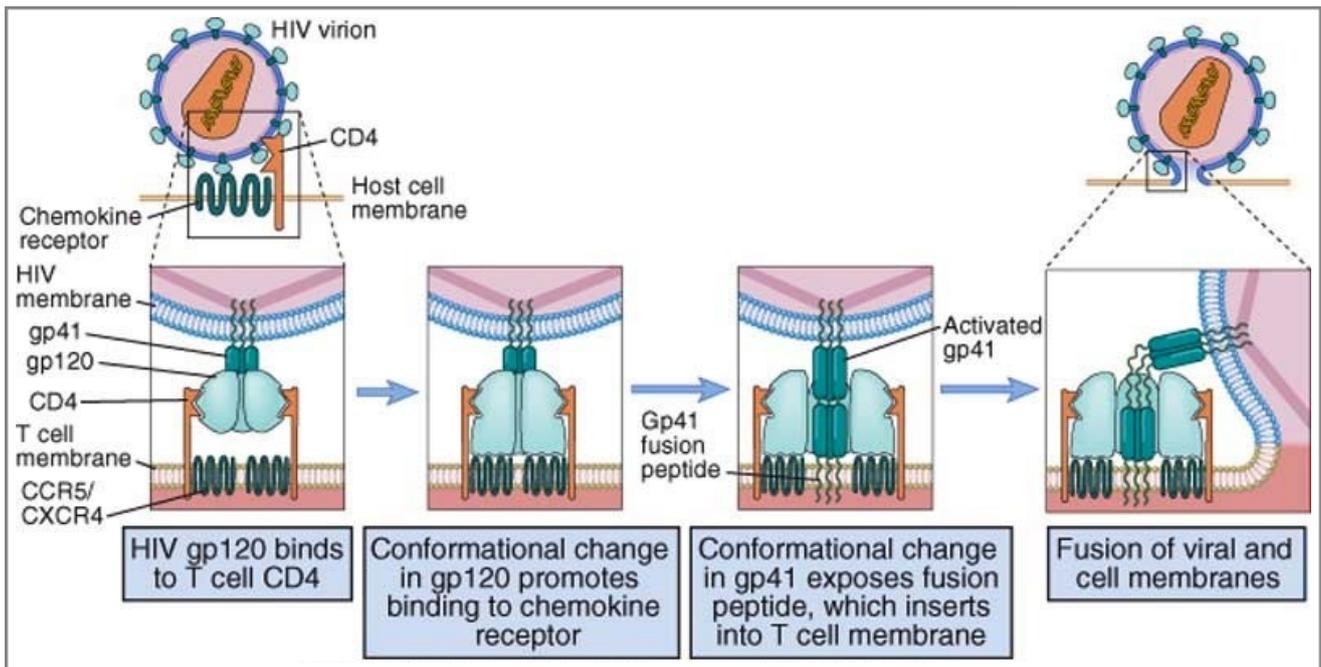
L'HIV è un retrovirus facente parte della famiglia lentivirus . E' in grado di infettare e rimanere latente per un periodo molto lungo , finché non viene stimolato a manifestarsi . Ci sono due tipi di HIV , il primo tipo la causa più comune di AIDS e il secondo tipo (molto simile) .



- Struttura

Un virione HIV è composto da due eliche di RNA identiche , contenute all'interno di un nucleo di proteine virali (core) , a sua volta circondato da un rivestimento (envelope) a doppio strato lipidico , derivante dall'ospite , ma contenente anche proteine virali . Il genoma è lungo circa 9,2 kbasi .

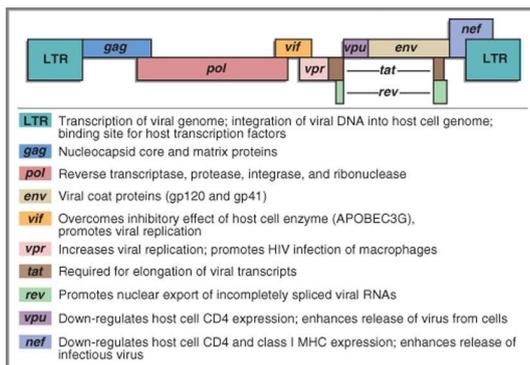
- Ciclo biologico di HIV



Il virus interagisce con l'ospite dapprima attraverso il corecettore CD4 con il complesso Env (formato dalle proteine gp41 e gp120). Env è espresso in forma trimerica e media la fusione dell'envelope con la membrana dell'ospite. La prima tappa è il legame di gp120 con CD4. Questo provoca una modificazione conformazionale che favorisce il legame ai recettori delle chemochine CXCR4 e CCR5. Questo secondo legame induce un'altra modificazione conformazionale in gp41 che determina l'esposizione del peptide di fusione, una sequenza idrofobica che si inserisce nella membrana del linfocita T, così la membrana dell'ospite si fonde con quella dell'HIV. Una volta entrato, il core si dissolve e il virus andrà a trascrivere il proprio genoma, inibendo quello dell'ospite e poi lascerà la cellula andando ad infettarne altre. Entrato nella cellula gli enzimi del virus HIV andranno ad operare per la trascrizione virale. Questi enzimi sono la **trascrittasi inversa**, che va a trascrivere l'RNA genomico in DNA virale a doppia elica e poi una **integrasi virale** che entra nel nucleo assieme al DNA virale e ne catalizzerà l'inserimento nel genoma ospite. Questo genoma integrato si chiama **provirus** e può rimanere inattivo per mesi o anni senza essere trascritto e quindi senza produrre nuovi virioni, così che l'infezione rimane **latente**.

La trascrizione del virus è regolata dalle sequenze LTR alle estremità dei geni strutturali del virus, che contengono i segnali per la poliadenilazione, per la regione promoter TATA box e i siti di legame dei fattori trascrizionali NFκB e SP-1. L'avvio della trascrizione necessita di segnali, come delle citochine o antigeni, perché

saranno questi ad indurre la trascrizione del provirus . Questa fase di latenza si accompagna a delle infezioni ricorrenti nell'ospite che quindi andranno a indurre la produzione di citochine e così attivano la cellula infetta latente . Le infezioni ricorrenti potenziano la replicazione virale e aumentano la diffusione dell'infezione . Tat è un fattore di trascrizione che attiva la trascrizione dell'mRNA virale completo . Infatti le cellule infette riescono a sintetizzare solo poche copie di mRNA virale , perché la trascrizione del genoma virale da parte delle polimerasi di mammifero è inefficiente e quindi sarà Tat a mediare questa trascrizione aumentandone



l'efficienza . Una volta prodotti gli mRNA , vengono trascritti in proteine virali o virioni infettanti . L'espressione dei geni HIV è diviso in una fase precoce e una tardiva . La fase precoce vede il trascritto primario clivato in brevi sequenze di mRNA , i geni regolatori , trasferiti dal nucleo al citoplasma e tradotti in proteine , quali Rev , Tat e Nef . Nella fase tardiva invece sono tradotti quelli non clivati e vengono prodotte

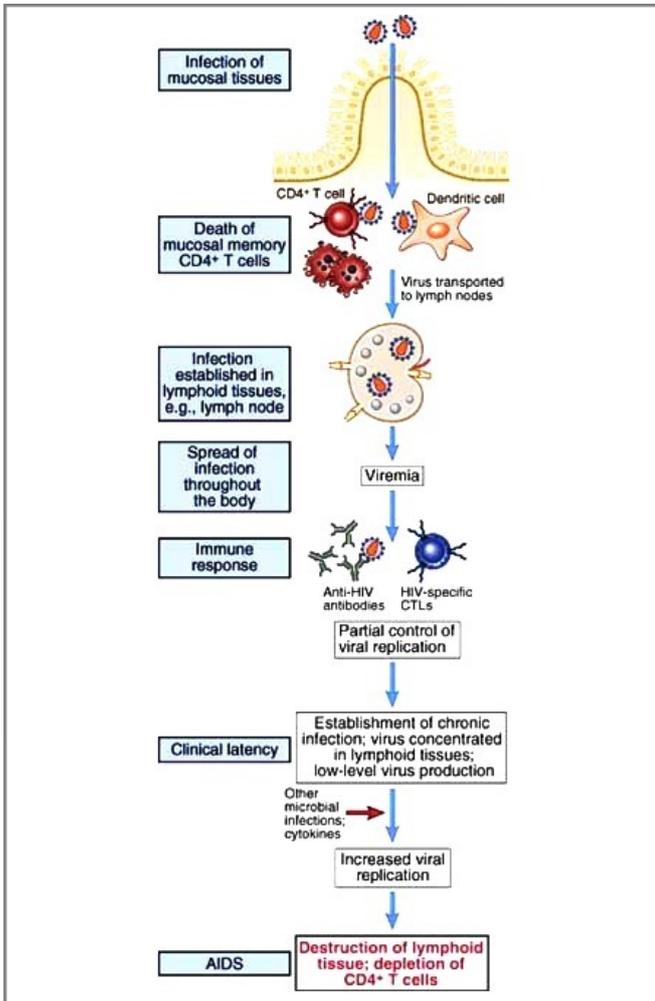
env , gag e pol . il gene *pol* trascrive per gli enzimi virali , il gene *gag* codifica per i polipeptidi p24 , p15 , p17 importanti per formare il core del virus ed infine il gene *env* che codifica per una glicoproteina gp160 che verrà clivata in gp41 e gp120 fondamentali per il legame .Dopo la trascrizione come detto c'è l'assemblaggio dei virioni . Inizialmente viene formato un complesso gag e pol ed i prodotti di env invece sono già esposti sulla membrana prima della fuoriuscita del virione .

I linfociti naive sono immuni all'HIV perché contengono una forma attiva di un enzima che muta il genoma del virus , o APOBEC3G (Apolipoprotein B mRNA-editing , Enzyme Catalytic polypeptide-like-editing complex 3) . Questo inibisce la replicazione dei retrovirus . Il virus HIV si è evoluto nel difendersi da questo enzima ed infatti presenta nel genoma Vif , che si lega e promuove la sua degradazione .

- Patogenesi

Si svolge con una prima parte dell'infezione , definita acuta ed una seconda definita cronica .

La prima fase dell'acuta è caratterizzata dall'infezione nei siti di contagio dei linfociti T CD4+ di memoria e la loro conseguente morte ; dai siti di contagio le cellule dendritiche , legando i residui di mannosio , porteranno il virus ai tessuti linfoidei secondari , come i linfonodi dove trasmetteranno il virus ai CD4+ . In pochi giorni si verifica quella che è chiamata **viremia** e un elevato numero di virioni entra in circolo



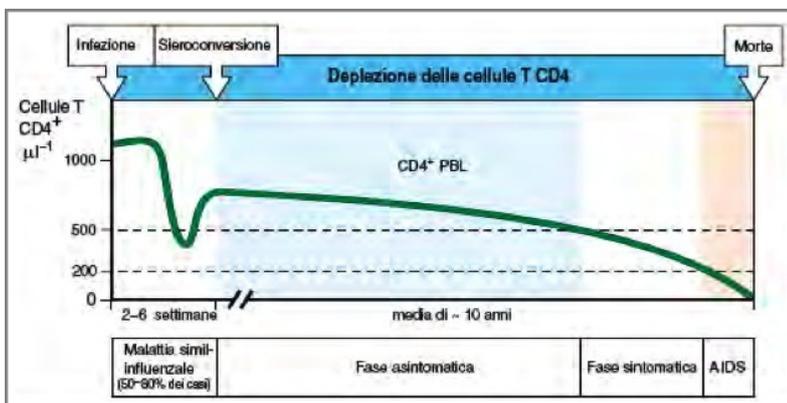
. Comincia una risposta immunitaria composta da anticorpi diretti contro HIV e CD8+ specifici contro HIV che riescono quantomeno a controllare per adesso la replicazione virale . Nella fase cronica vediamo nei linfonodi la morte delle cellule infettate e la loro replicazione , prevenendo manifestazioni cliniche ed entrando in quella fase chiamata latenza clinica .

In questa fase c'è un consolidamento dell'infezione cronica ; il virus si stabilisce nei tessuti linfoidei e c'è bassa replicazione virale . A scatenare e risvegliare dalla latenza ci penseranno come detto le citochine prodotte dalle infezioni ricorrenti , che andranno ad amplificare la replicazione virale e provocheranno la distruzione dei tessuti linfoidei , la deplezione dei linfociti CD4+ , insomma l'AIDS .

I CD4+ vengono uccisi in modo citopatico dall'HIV , alterando la permeabilità della membrana plasmatica determinando o l'entrata di Calcio in concentrazioni letali o inducendo apoptosi o lisi osmotica . Inoltre interferiscono con la sintesi proteica .

- Quadro clinico dell'AIDS

La trasmissione del virus avviene per contatto sessuale , per trasmissione da madre a figlio o attraverso l'inoculo di derivati ematici infetti .



Il decorso dell'infezione può essere seguito misurando la quantità di virus e il numero di CD4+ periferici .

La prima fase vede un'intensa viremia entro 3-6 settimane dopo il contagio , con un picco

e una riduzione della conta CD4+ che rientra nei limiti fisiologici e non si osservano molto spesso sintomi , così da essere tutto occultato .

La fase cronica di latenza può durare anche anni . Il virus viene contenuto negli organi linfoidi e c'è un continuo ricambio di CD4+ (morte-proliferazione continuata) . I pazienti sono asintomatici e soffrono di piccole infezioni . Le infezioni ricorrenti come detto andranno ad amplificare notevolmente l'attivazione della trascrizione virale e la distruzione dei tessuti linfoidi . Nel tentativo di eradicare altre infezioni , il sistema immunitario andrà a produrre citochine che aumentano la replicazione virale e quindi accelera la propria distruzione . La fase finale è l'AIDS , la distruzione dei tessuti linfoidi secondari e il numero dei linfociti T CD4+ circolanti scende al di sotto dei 200 per millimetro³!

Il quadro clinico dei pazienti di AIDS è eterogeneo , ma si verificano infezioni opportunistiche , neoplasie , cachessia , insufficienza renale e degenerazione del SNC .