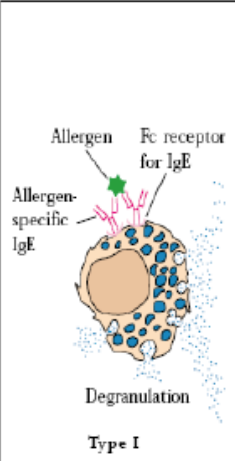
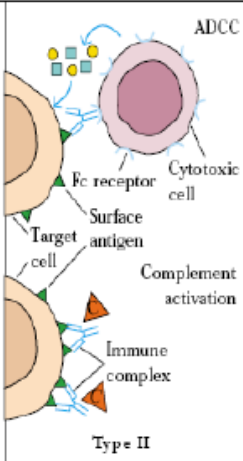
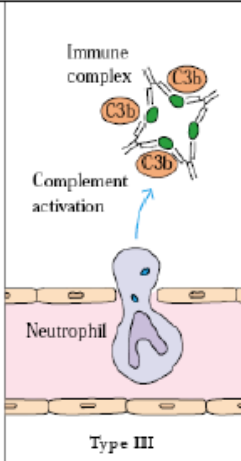
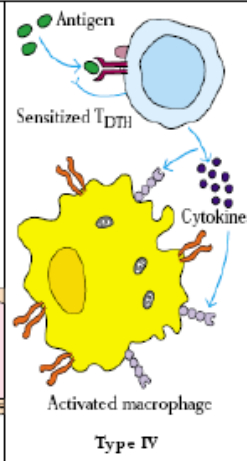


Meccanismi molecolari e classificazione delle reazioni di ipersensibilità

 <p>Type I</p>	 <p>Type II</p>	 <p>Type III</p>	 <p>Type IV</p>
<p>IgE-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity</p>	<p>Immune Complex-Mediated Hypersensitivity</p>	<p>Cell-Mediated Hypersensitivity</p>
<p>Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators</p>	<p>Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC</p>	<p>Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils</p>	<p>Sensitized T_H1 cells release cytokines that activate macrophages or T_C cells which mediate direct cellular damage</p>
<p>Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema</p>	<p>Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia</p>	<p>Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus</p>	

Ipersensibilità

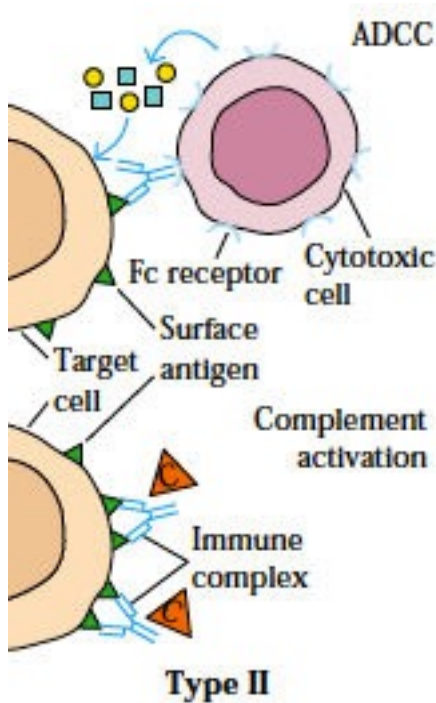
di tipo I: causata da IgE specifiche per antigeni ambientali e dai mastociti.

tipo II: causata da IgM o IgG specifiche per antigeni della superficie cellulare che ne causano la distruzione.

tipo III: causata da immunocomplessi (Ag-Ab) che attivano il complemento inducendo infiammazione.

tipo IV: causata da linfociti T che stimolano il processo infiammatorio o uccidono direttamente le cellule.

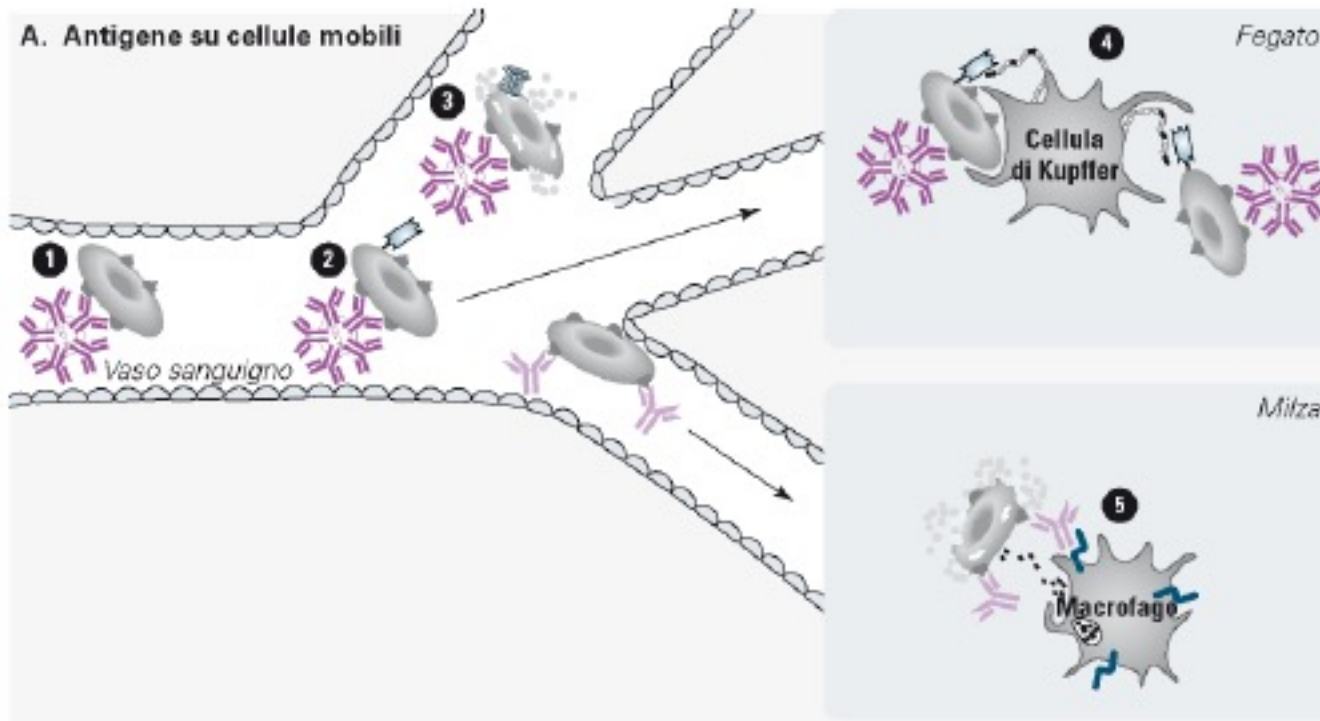
Reazioni di ipersensibilità di tipo II



Le reazioni di ipersensibilità di tipo II sono caratterizzate da distruzione cellulare mediata da anticorpi.

Esempi:

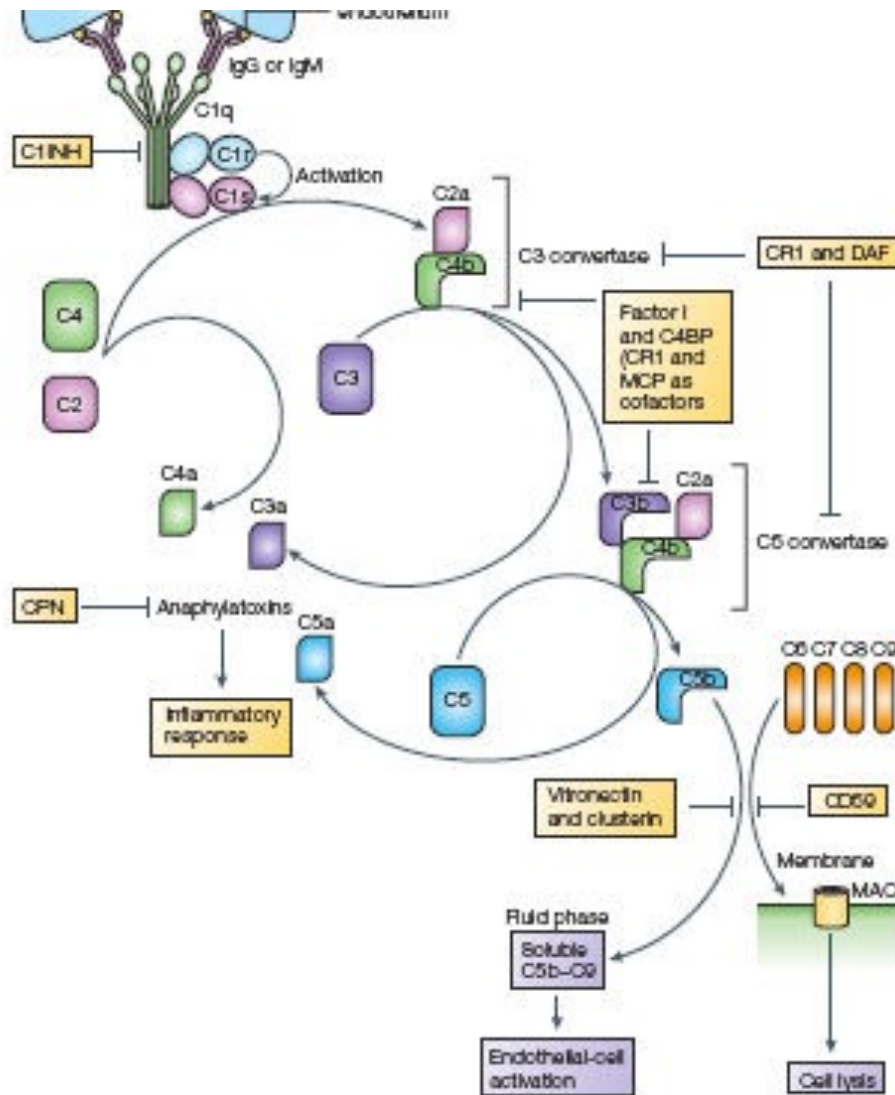
- 1) reazioni trasfusionali in cui il ricevente possiede anticorpi che reagiscono con gli eritrociti del donatore.
- 2) Malattia emolitica del neonato, in cui la gestante si è sensibilizzata agli eritrociti del feto
- 3) Anemia emolitica da farmaci



I meccanismi attraverso i quali gli anticorpi (IgM, IgG) mediano l'eliminazione delle cellule nelle reazioni di ipersensibilità di tipo II includono:

- attivazione del complemento creando dei pori sulla membrana della cellula bersaglio (3)
- attivazione del complemento con deposizione del C3b sulla superficie delle cellule ed eliminazione da parte dei fagociti (4)
- legame alla cellula bersaglio e azione opsonizzante, favorendo il legame fra fagociti e cellula bersaglio attraverso il recettore per l'Fc.

Il sistema del complemento

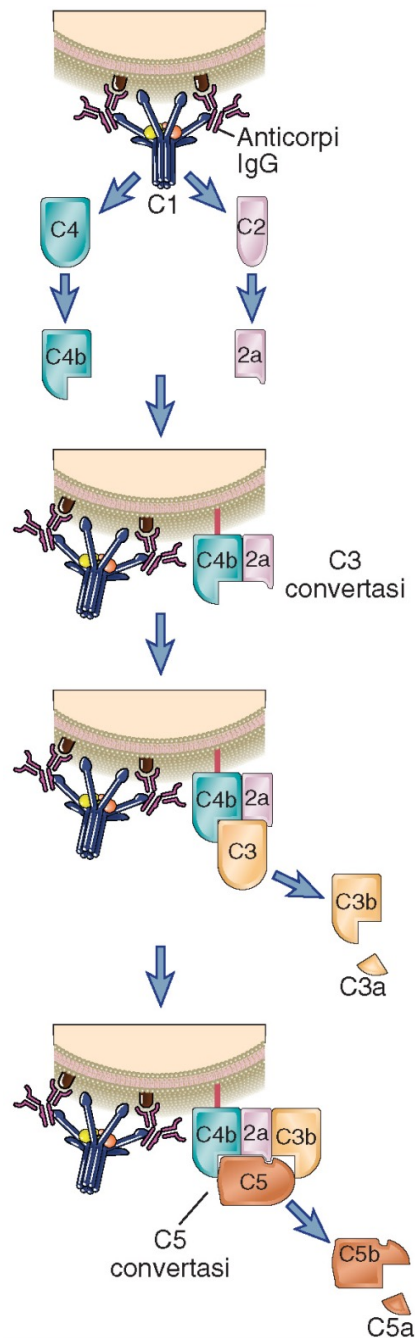


Il sistema del complemento è costituito da diverse proteine (C1-C9) che si trovano fortemente concentrate nel plasma. Tali proteine interagiscono reciprocamente e in modo controllato generando proteine in grado di eliminare i microrganismi.

Le proteine del complemento sono presenti nel siero in forma di precursori inattivi che sono attivati da anticorpi legati all'antigene o dai microrganismi. L'attivazione della cascata del complemento avviene attraverso la proteolisi sequenziale delle sue diverse componenti.

La via classica di attivazione del complemento avviene in seguito al legame fra il C1 con i complessi antigene-anticorpo.

Via classica



La via classica di attivazione del complemento viene avviata dal legame della componente C1 alle IgG o alle IgM legate all'antigene. C1 è composto da C1q, r, s. C1q, composta da sei catene, lega gli anticorpi mentre C1s e r hanno attività enzimatica.

Il cambiamento conformazionale dovuto al legame C1q-Ig permette l'attivazione del C1r che scinde il C1s attivandolo.

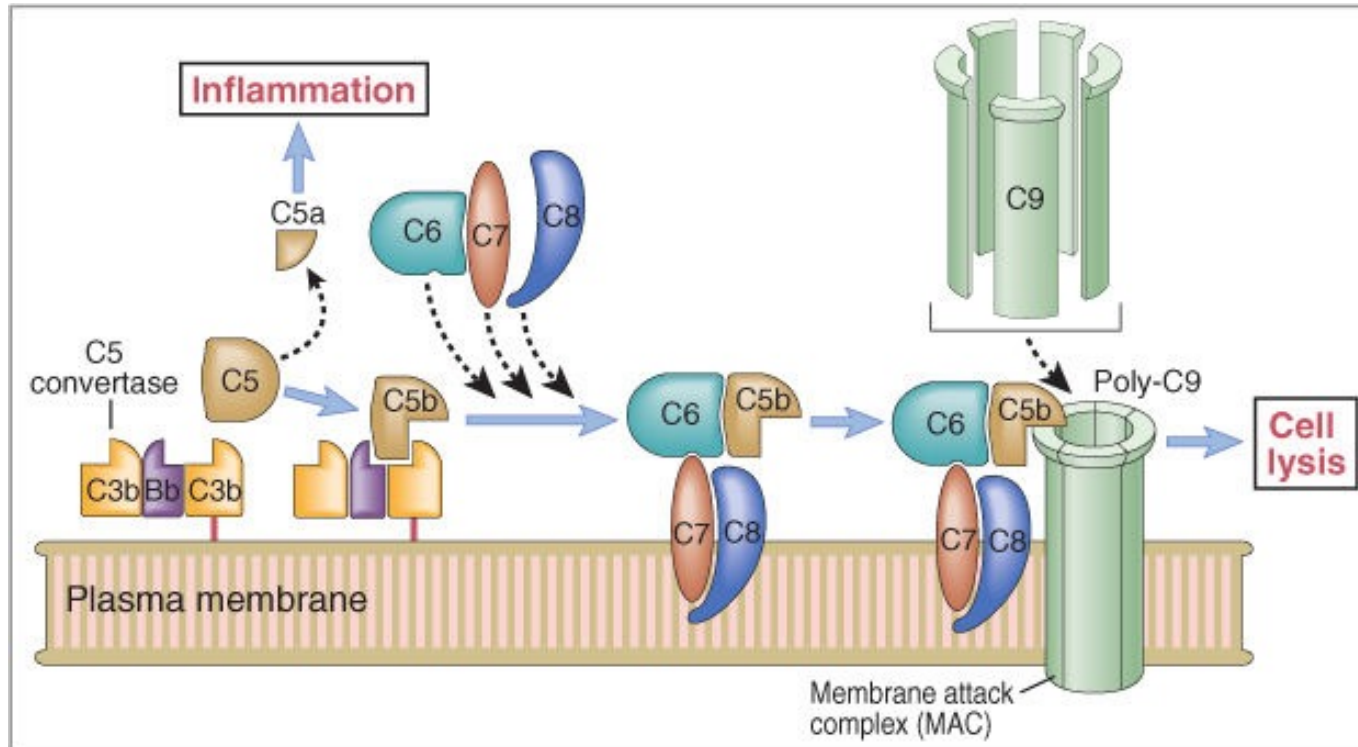
Il C1s scinde il C4 in C4a e C4b che si lega covalentemente all'antigene o all'anticorpo.

Il C2 che ha una tendenza a legare il C4b viene scisso dal C1s in C2a e C2b.

Il complesso C4bC2a è la **C3 convertasi**.

La C3 convertasi scinde il C3 dando origine ai due prodotti C3a e C3b. Quest'ultimo si lega covalentemente al complesso C4bC2a generando il complesso C4bC2aC3b denominato C5 convertasi.

Tappe tardive dell'attivazione del complemento



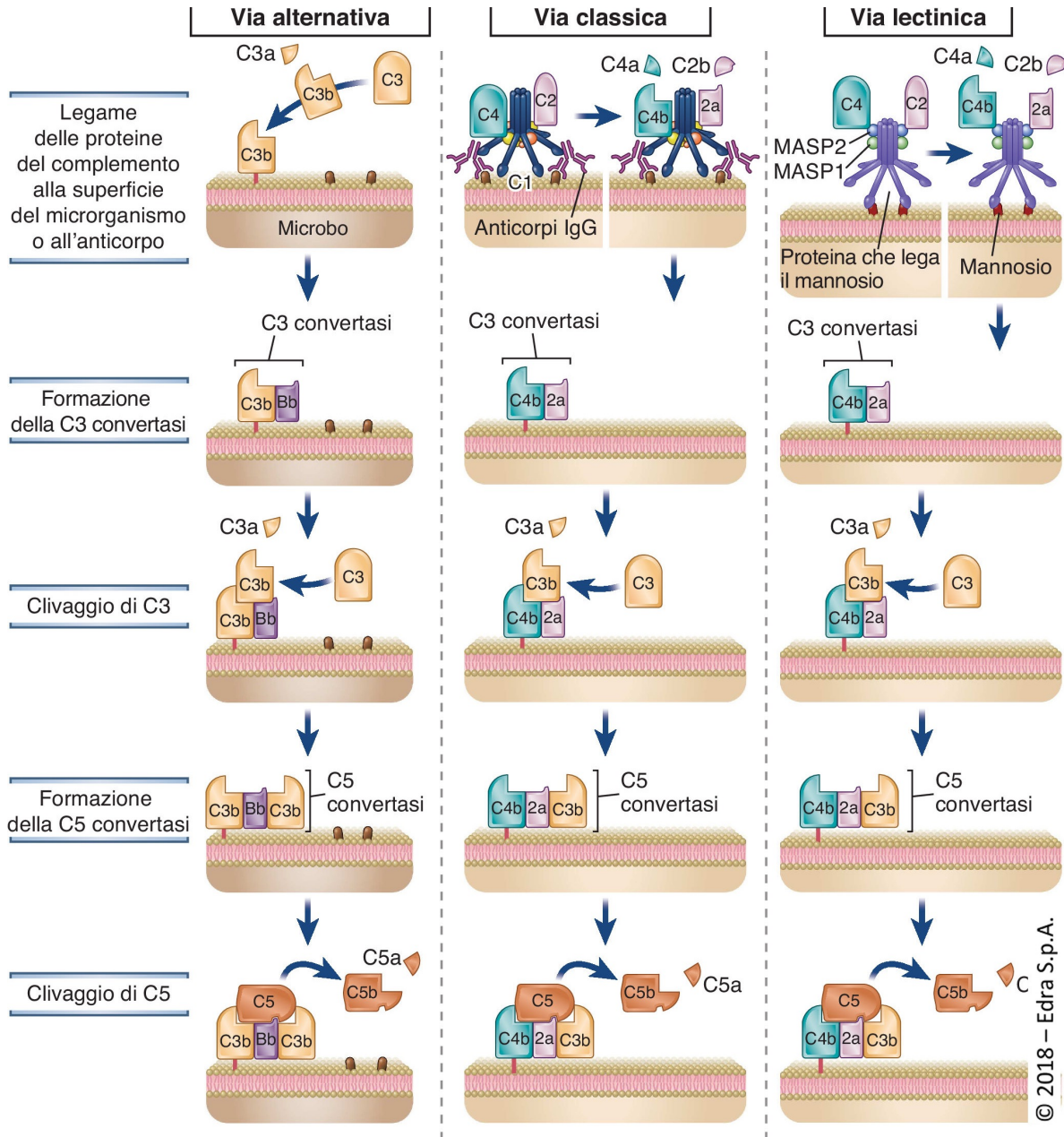
La C5 convertasi dà inizio alla formazione del complesso di attacco della membrana denominato MAC che causa lisi della cellula

© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Il C5b mantiene una conformazione in grado di legare il C6, successivamente si legheranno C7, C8.

Infine la polimerizzazione del C9 determina la formazione di pori sulla membrana che permettono l'entrata nella cellula di acqua e ioni extracellulari mediando la lisi della cellula.

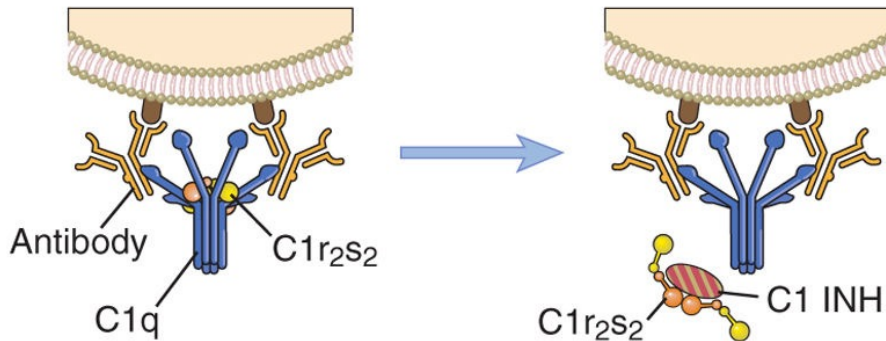
Vie di attivazione del complemento



Proteine regolatrici del complemento

C1q binds to antigen-complexed antibodies, resulting in activation of C1r₂s₂

C1 INH prevents C1r₂s₂ from becoming proteolytically active



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

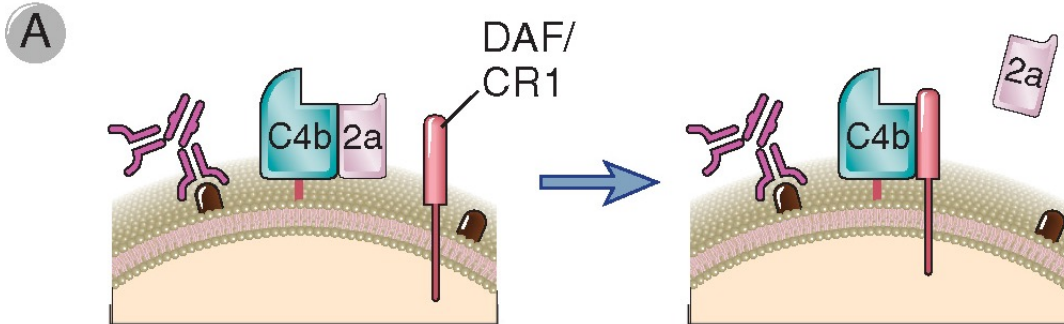
L'attivazione della cascata del complemento è controllata da proteine regolatorie che ne limitano la durata. L'attività proteolitica dei C1r e C1s è inibita dalla proteina plasmatica C1 inhibitor (C1INH). Nel caso in cui si abbia attivazione di C1q da parte di anticorpi in fase fluida C1 INH diviene il principale bersaglio di C1r-C1s. C1 INH scisso, si associa a C1r-C1s dissociandoli da C1q e limitandone l'attività enzimatica.

Il deficit di C1 INH causa la malattia ereditaria edema angioneurotico ereditario caratterizzato da attacchi di edema (gonfiore) delle mucose e della cute che a seconda del distretto corporeo interessato provocano vomito diarrea e ostruzione delle vie respiratorie.

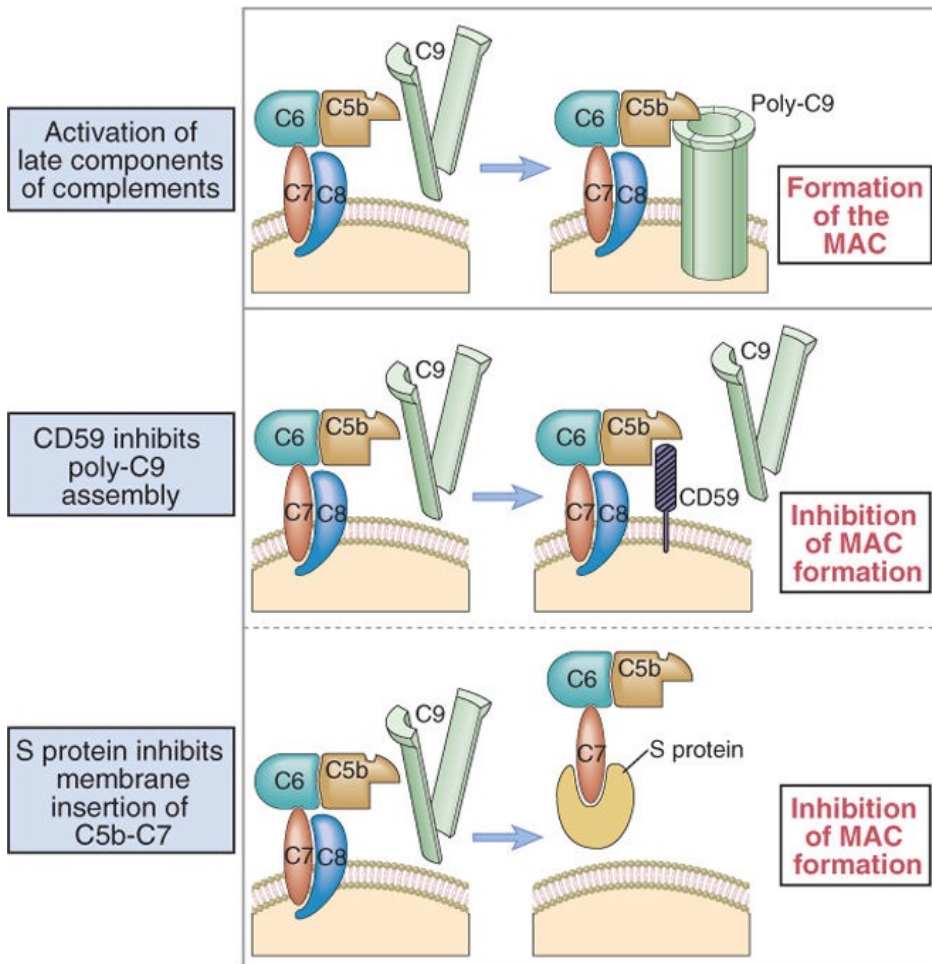
Proteine regolatrici del complemento

Formazione del complesso
C4b2a (C3 convertasi
della via classica)

DAF, MCP e CR1
favoriscono il distacco
di C2a da C4b



L'associazione delle proteine DAF e CR1 al C4b impedisce il legame con le altre proteine della C3 convertasi (C2a) impedendo la prosecuzione della cascata complementare. Le proteine DAF e CR1 sono espresse sulla superficie delle cellule di mammifero.



La formazione del MAC è controllata dalla molecola CD59 espressa sulla superficie di molti tipi di cellule.

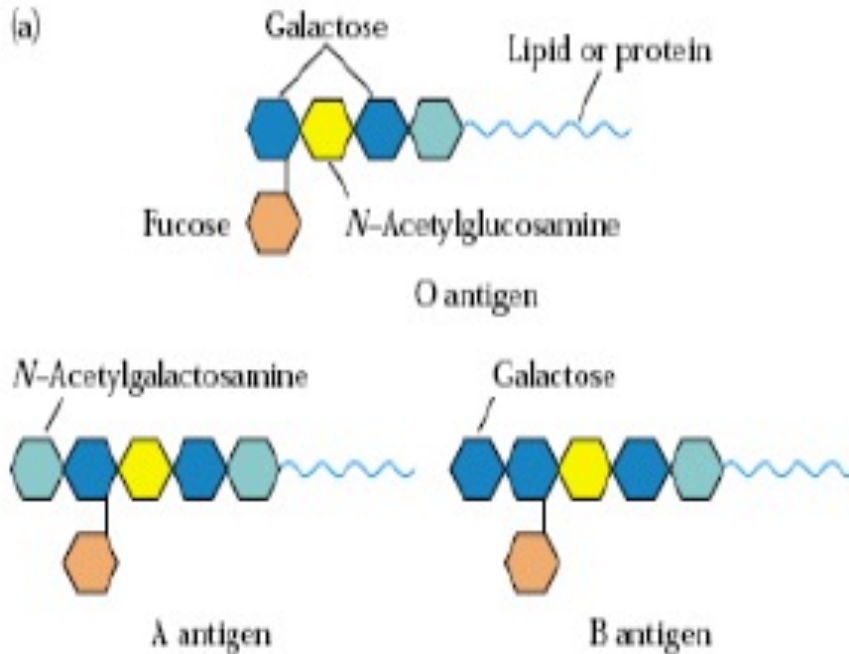
Il CD59 si incorpora nel MAC dopo l'inserimento in membrana di C5b-8. In tale modo inibisce l'associazione e la polimerizzazione del C9.

L'assenza di DAF e CD59 determina l'emoglobinuria parossistica notturna caratterizzata da episodi di emolisi intravascolari dovuti al mancato controllo dell'attivazione del complemento sulla superficie degli eritrociti.

Reazioni trasfusionali

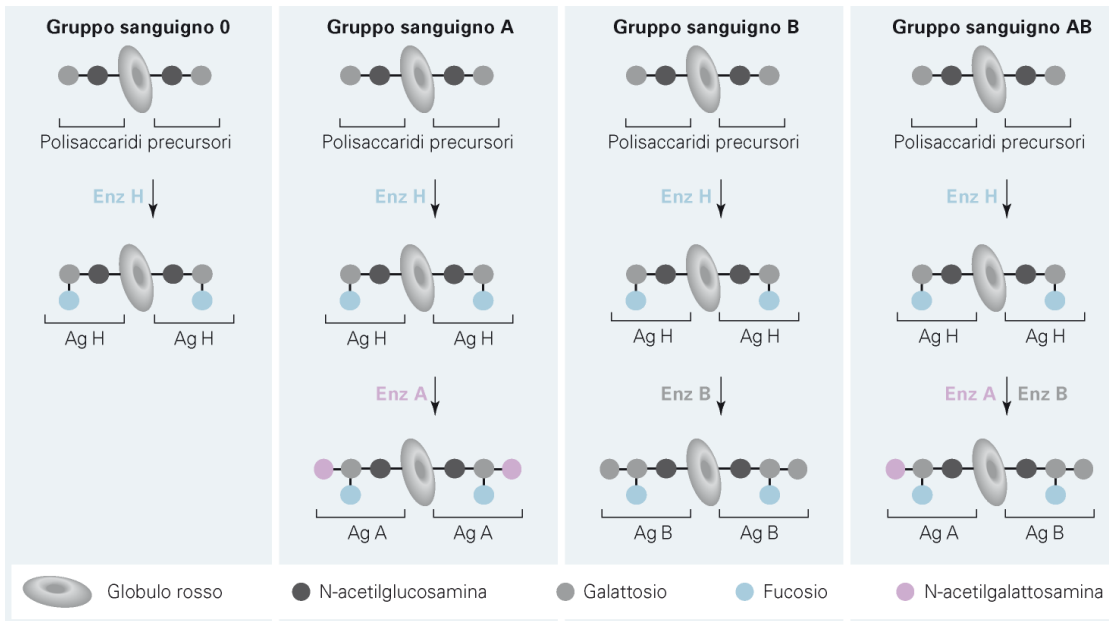
Trasfusioni di sangue incompatibili per gli antigeni ABO possono provocare una reazione immediata caratterizzata clinicamente da febbre, nausea, coagulazione intravascolare. Tale reazione è caratterizzata dalla lisi intravascolare degli eritrociti trasfusi mediata dalla attivazione del complemento da parte degli anticorpi.

Sistema ABO



La maggior parte delle gravi reazioni trasfusionali si verifica quando il sangue di un gruppo ABO non compatibile viene trasfuso in un ricevente. Gli eritrociti presentano sulla membrana un elevato numero di antigeni. Il sistema ABO rappresenta la prima famiglia descritta di antigeni dei globuli rossi. L'antigene è espresso sulla membrana come glicoproteine. Gli antigeni A, B e O differiscono fra di loro in base alla presenza di diversi residui di zuccheri.

Sintesi degli antigeni ABO

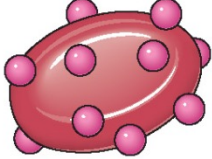
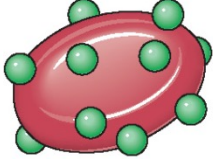
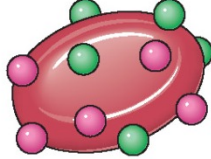



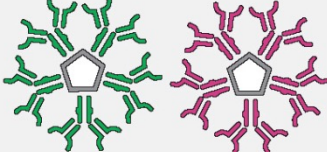





Phenotype (blood type)	Genotype	Antibodies in serum
A	AA or AO	Anti-B
B	BB or BO	Anti-A
AB	AB	None
O	OO	Anti-B and Anti-A

Nella sintesi degli antigeni ABO ogni individuo produce una glicoproteina precursore contenente N-acetilglucosamina e galattosio a cui vengono aggiunti zuccheri da una serie di enzimi. Ogni individuo esprime l'enzima fucosio transferasi codificato dal gene H che aggiunge un fucosio alla glicoproteina precursore (antigene H). L'antigene H è modificato dall'ulteriore aggiunta di uno zucchero all'antigene H da parte di una glicosiltransferasi. Esistono tre varianti alleliche di questo enzima: l'allele A = aggiunta di N-acetilgalattosamina l'allele B = aggiunta di galattosio l'allele O = nessuna attività enzimatica

Genotipi e fenotipi ABO e anticorpi nel siero

B

	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo AB	Gruppo 0
Tipo di cellula del sangue	Tipo A 	Tipo B 	Tipo AB 	Tipo 0 
Anticorpi presenti	Anti-B 	Anti-A 	Nessuno	Anti-A e anti-B 
Antigeni presenti	Antigene A 	Antigene B 	Antigene A e B 	Nessuno

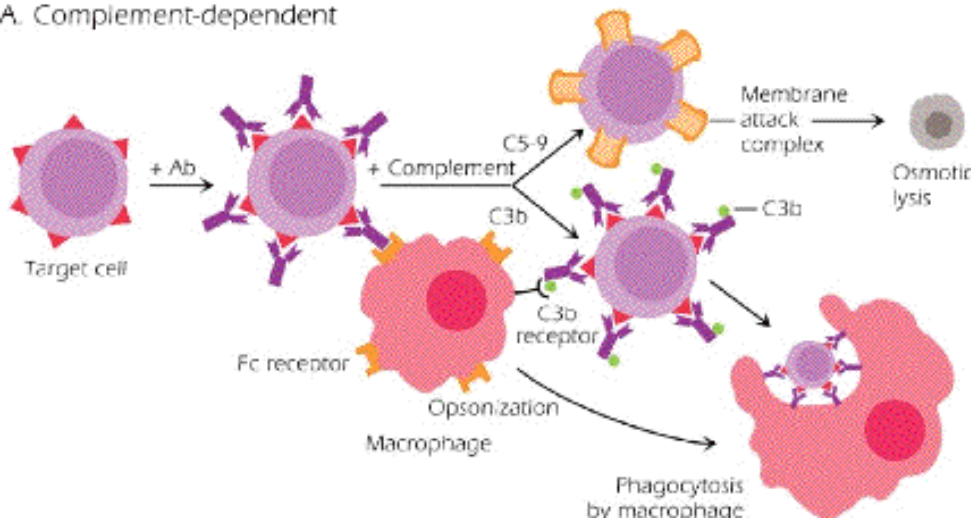
913 99

Indipendentemente da precedenti trasfusioni gli individui che esprimono antigeni A o B non producono e quindi non presentano nel siero anticorpi anti-A o anti-B rispettivamente, sono cioè tolleranti verso l'antigene di gruppo sanguigno che esprimono ma producono anticorpi contro l'altro antigene. Tali anticorpi sono IgM e vengono definiti naturali perché sono presenti nell'organismo indipendentemente dal contatto con l'antigene. Si pensa che questi derivino da risposte a batteri intestinali molto comuni nell'uomo che presentano epitopi molto simili a quelli degli antigeni A e B.

Reazioni trasfusionali

Se un individuo di tipo A è trasfuso con sangue di un individuo di gruppo B, gli anticorpi anti-B si legheranno agli eritrociti del donatore e ne medieranno la lisi attraverso l'attivazione del sistema del complemento e formazione del MAC.

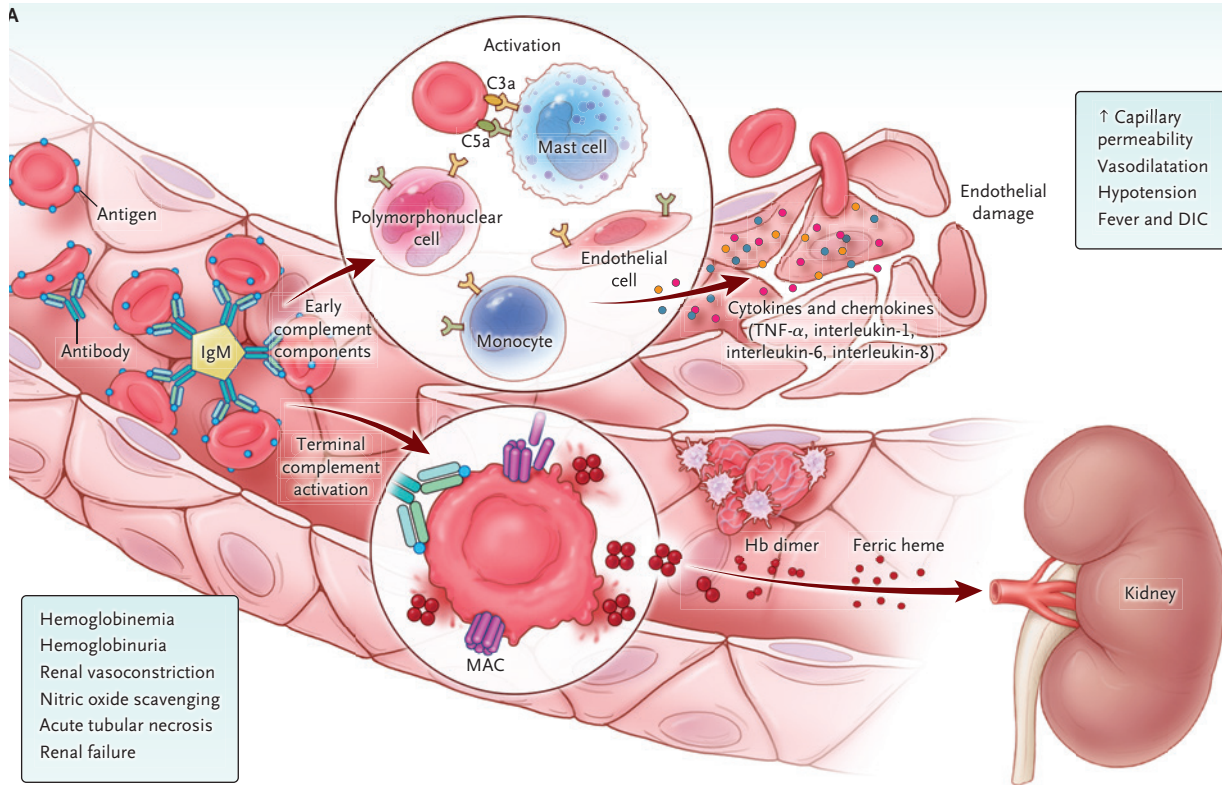
A. Complement-dependent



Le manifestazioni cliniche delle reazioni trasfusionali sono il risultato della massiva distruzione intravascolare degli eritrociti. Le reazioni associate con l'incompatibilità ABO sono immediate. La liberazione dell'emoglobina dagli eritrociti è tossica per le cellule renali e può provocare necrosi delle cellule e insufficienza renale. Possono anche comparire febbre e coagulazione intravascolare. I sintomi includono febbre, nausea dolori alla schiena e emoglobina nelle urine.

Il trattamento consiste nell'arresto della trasfusione e nel mantenimento della diuresi per evitare che l'accumulo di emoglobulina causi necrosi dei tubuli renali.

Caratteristiche della reazione trasfusionale acuta

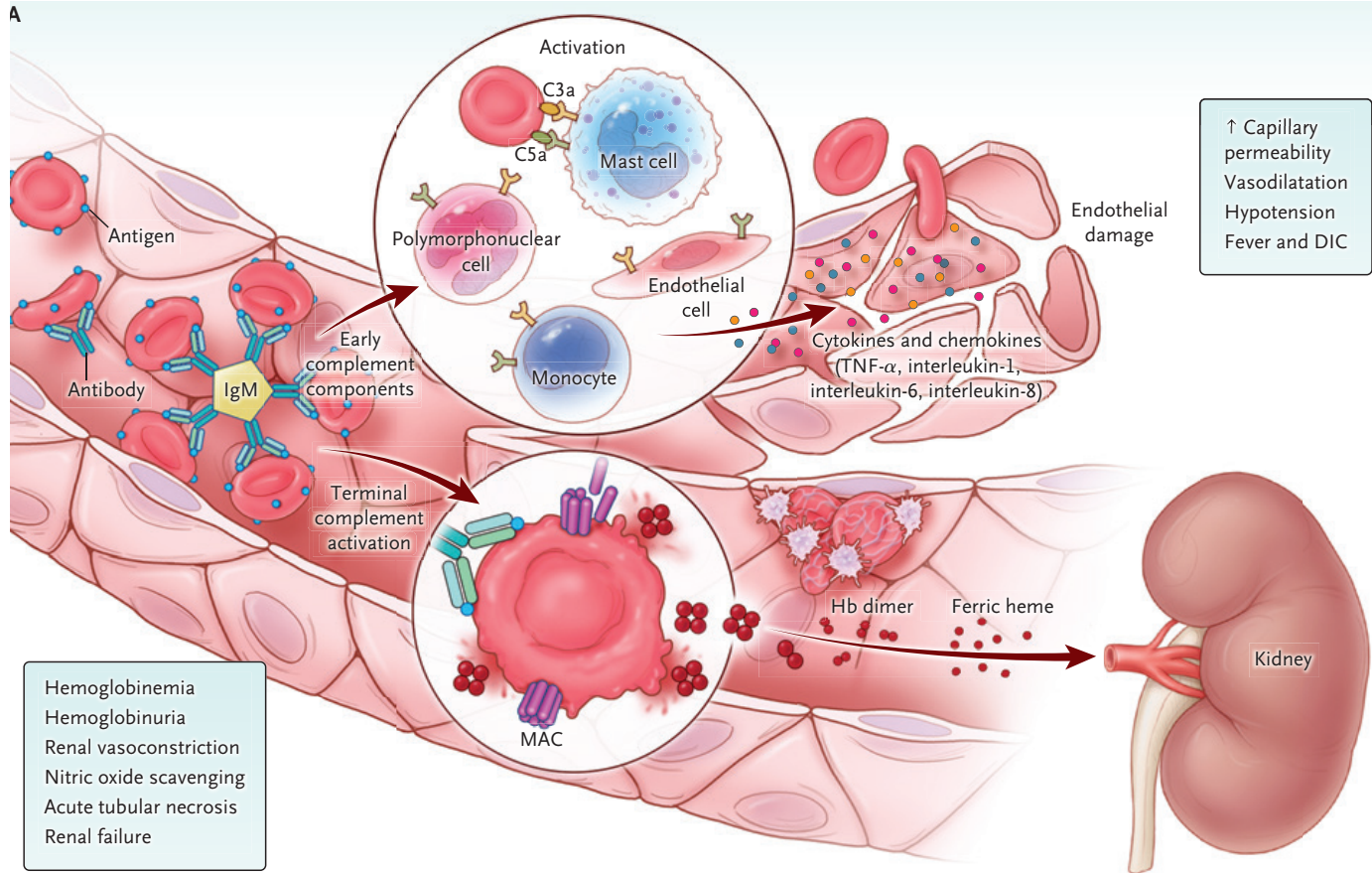


In caso di incompatibilità degli antigeni ABO, le IgM del ricevente riconosceranno e si legheranno agli antigeni espressi sugli eritrociti del donatore.

Il legame Ag-Ab attiverà il complemento fino alla formazione del complesso di attacco alla membrana MAC. Come conseguenza della lisi degli eritrociti verrà liberata emoglobina nel circolo sanguigno che causa necrosi dei tubuli renali.

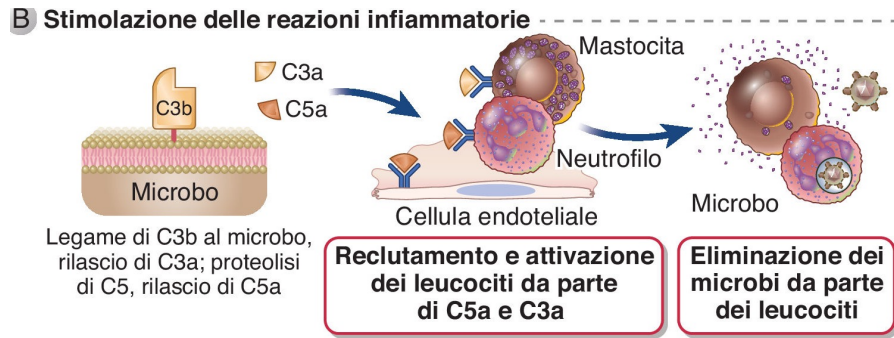
L'eme libero causa vasocostrizione renale con conseguente necrosi dei tubuli renali e danno renale.

Caratteristiche della reazione trasfusionale acuta



Le componenti iniziali della cascata del complemento (C3a e C5a) attraverso l'attivazione dei neutrofili, monociti, mastociti causano danno dell'endotelio. Nella reazione trasfusionale acuta si osserva coagulazione intravascolare diffusa (DIF).

I frammenti C3a, C4a e C5a stimolano la risposta infiammatoria



I frammenti C3a, C4a, C5a attivano l'infiammazione acuta agendo sulle cellule endoteliali, i mastociti, i neutrofili.

Il C5a aumenta la permeabilità e l'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali.

Il C5a nei neutrofili stimola la motilità e l'adesione all'endotelio e ad alte dosi attiva il burst ossidativo.

Il C5a induce degranolazione dei mastociti

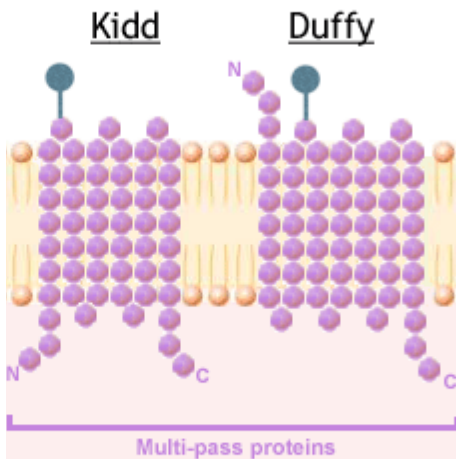
Reazioni trasfusionali ritardate

Reazioni trasfusionali ritardate generalmente avvengono fra individui compatibili per il sistema ABO, ma incompatibili per altri antigeni di gruppo sanguigno quali Kidd, Kell e Duffy. Queste reazioni si sviluppano fra i 2 e i 14 giorni dopo la trasfusione. Il sangue trasfuso induce la produzione di IgG.

Diversamente dalle reazioni trasfusionali acute le reazioni trasfusionali ritardate sono causate da una risposta immune secondaria in pazienti precedentemente immunizzati da precedenti trasfusioni, gravidanze o trapianti di midollo.

I sintomi includono febbre, bassa emoglobina, aumento della bilirubina, anemia, lieve ittero. L'emoglobina libera non è generalmente presente nel plasma e nelle urine.

Gli antigeni di gruppo sanguigno Duffy Fy(a) e Fy(b) sono codificati da due alleli codominanti. I fenotipi sono Fy(a+b-), Fy(a-b+) Fy(a+b+) Fy(a-b-).

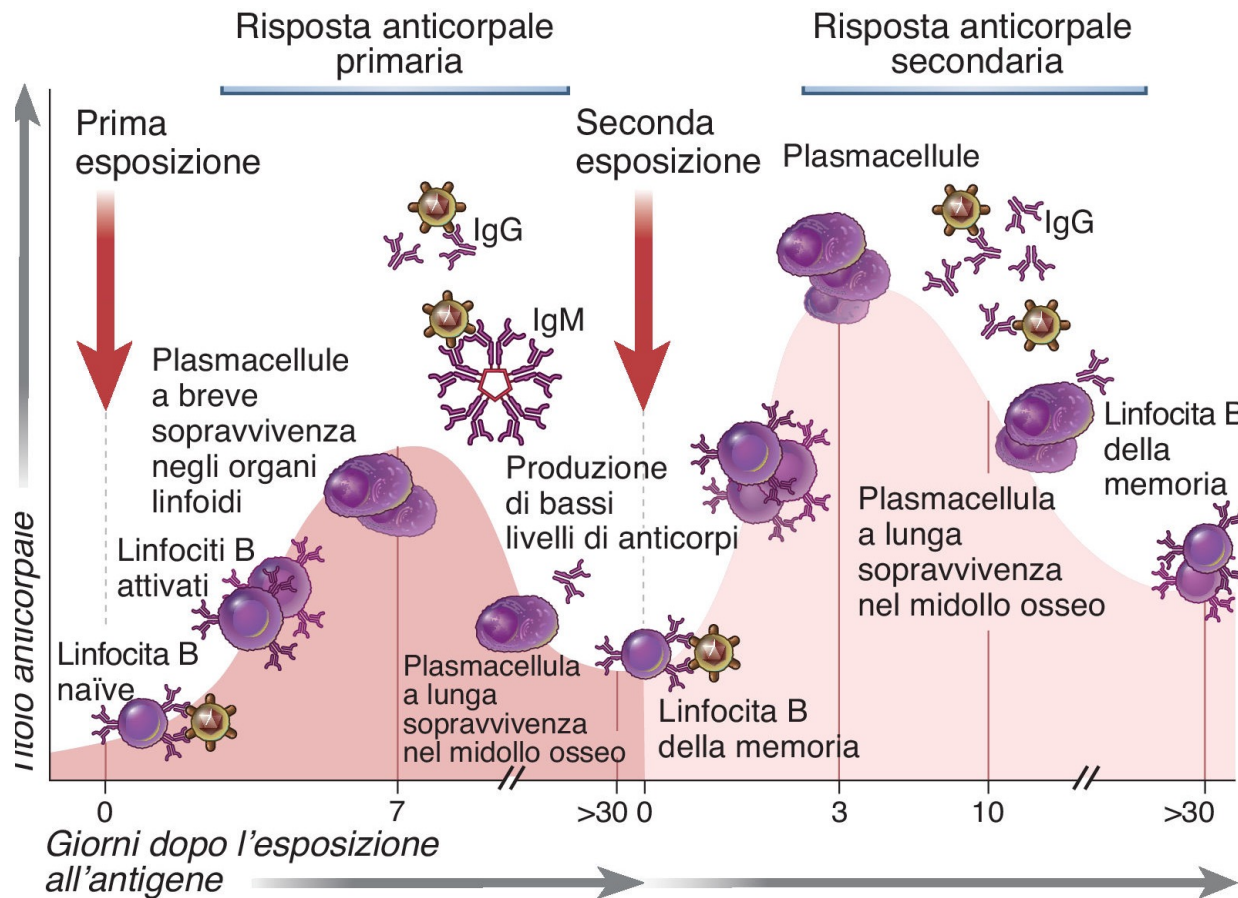


La proteina Kidd è un trasportatore di urea. I fenotipi Kidd sono: JK(a+b-), JK(a-b+), and JK(a+b+), JK(a-b-).

Table 2
Kidd phenotype distribution (% occurrence) [29]

	Whites	Blacks	Asians
Jk(a+b-)	26.3	51.1	23.2
Jk(a-b+)	23.4	8.1	26.8
Jk(a+b+)	50.3	40.8	49.1
Jk(a-b-)	Rare	Rare	0.9 (Polynesians)

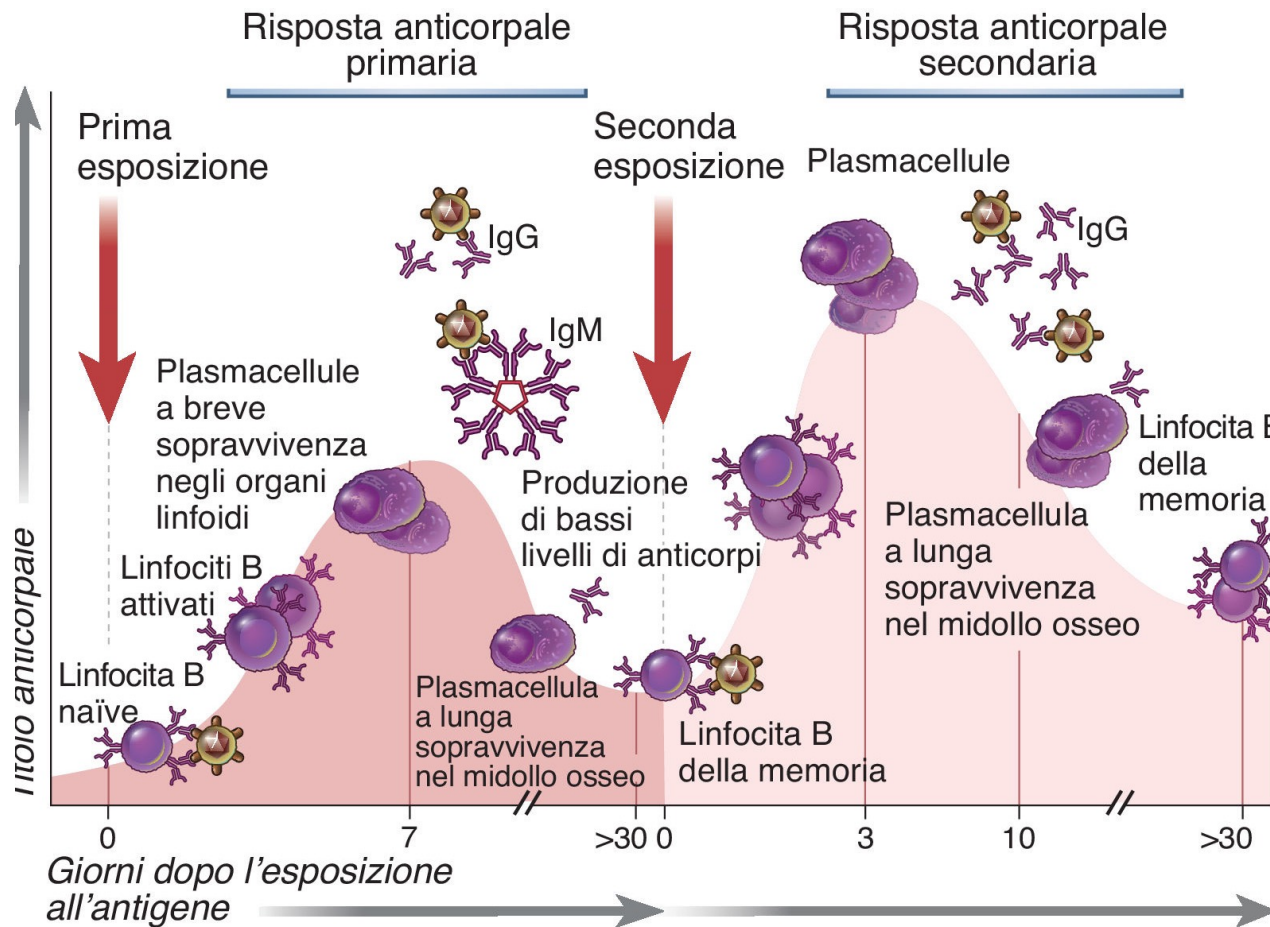
Caratteristiche della risposta anticorpale



Caratteristica	Risposta primaria	Risposta secondaria
Intensità	Minore	Maggiore
Isotipo anticorpale	Abitualmente IgM > IgG	Aumento relativo delle IgG e, in determinate situazioni, delle IgA o delle IgE
Affinità anticorpale	In genere affinità minore, maggiore variabilità	In genere affinità maggiore (maturazione dell'affinità)
Indotta da	Tutti gli immunogeni	Solo antigeni proteici

Le risposte anticorpali hanno inizio quando un linfocita B riconosce l'antigene attraverso le IgM e le IgD espresse sulla sua superficie. Questo determina l'attivazione della cellula B e il differenziamento in plasmacellula. Nelle risposte che dipendono dai linfociti T i linfociti B attivati iniziano a produrre IgM. Con il progredire della risposta producono immunoglobuline di isotipo diverso (commutazione di classe, switch isotipico) e anticorpi con maggiore affinità per l'antigene (ipermutazione somatica). Inoltre si generano linfociti B della memoria.

Caratteristiche della risposta anticorpale



Le risposte secondarie sono dovute alla stimolazione dei cloni di linfociti B della memoria che si erano generati nella risposta primaria. Le cellule della memoria sono andate incontro alla commutazione di classe e alla maturazione dell'affinità le risposte secondarie sono caratterizzate dalla produzione di altri isotipi rispetto alle IgM e da una maggiore affinità degli anticorpi verso l'antigene.

Caratteristica	Risposta primaria	Risposta secondaria
Intensità	Minore	Maggiore
Isotipo anticorpale	Abitualmente IgM > IgG	Aumento relativo delle IgG e, in determinate situazioni, delle IgA o delle IgE
Affinità anticorpale	In genere affinità minore, maggiore variabilità	In genere affinità maggiore (maturazione dell'affinità)
Indotta da	Tutti gli immunogeni	Solo antigeni proteici

Caratteristiche della risposta anticorpale

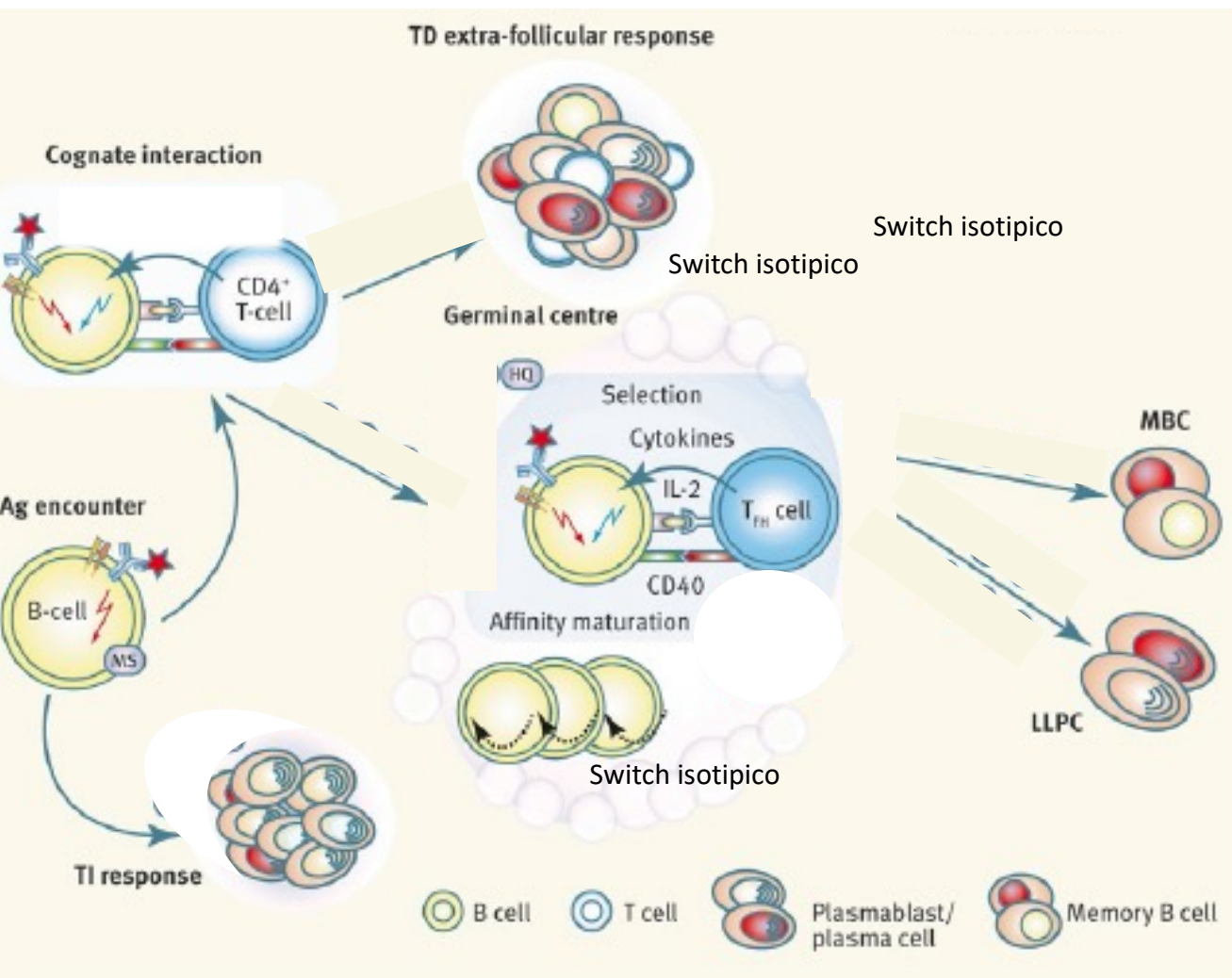
Le risposte anticorpali possono essere T dipendenti o T indipendenti.

Le risposte agli antigeni proteici sono T dipendenti e i linfociti T sono necessari affinché possa avvenire la commutazione di classe quindi la generazione di anticorpi di diverso isotipo e la maturazione dell'affinità.

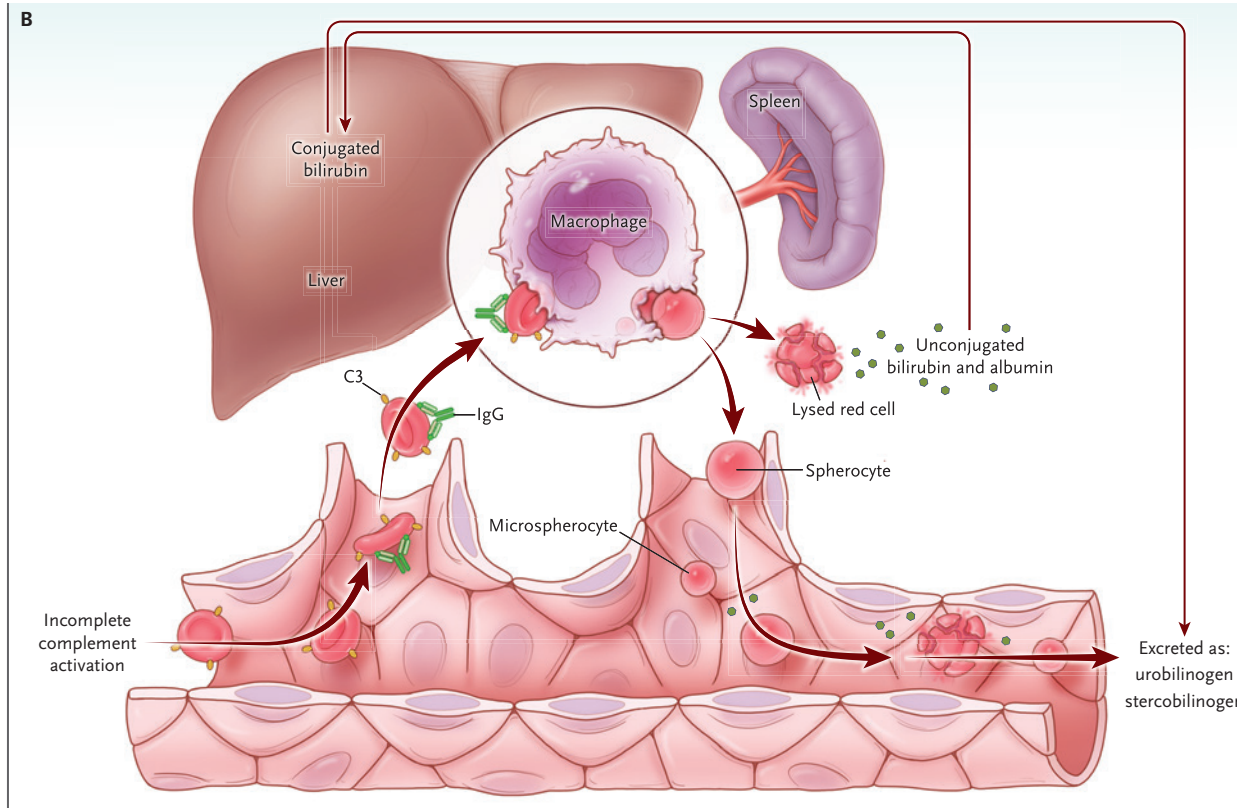
Le risposte T indipendenti si limitano a generare anticorpi di classe IgM che hanno bassa affinità.

Risposte anticorpali T dipendenti

Risposte anticorpali T indipendenti



Caratteristiche della reazione trasfusionale ritardata



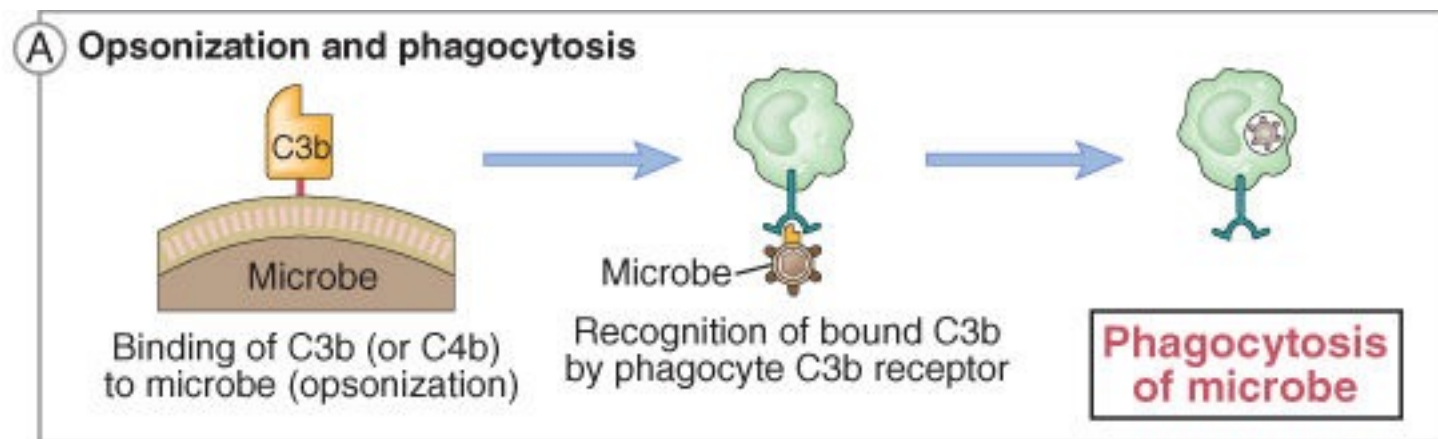
L'incompleta attivazione del complemento causa l'eliminazione degli eritrociti attraverso l'opsonizzazione da parte del C3b.

Gli eritrociti opsonizzati dal C3b sono rimossi (eritrofagocitosi) dai macrofagi della milza e del fegato.

Questa rimozione extravascolare degli eritrociti in cui non c'è liberazione di emoglobina, può avvenire anche grazie all'azione opsonizzante delle IgG.

Azione opsonizzante dei fattori del complemento

L'attivazione del complemento da parte del complesso Ag-Ab determina l'opsonizzazione dell'antigene da parte del C3b o del C4b.



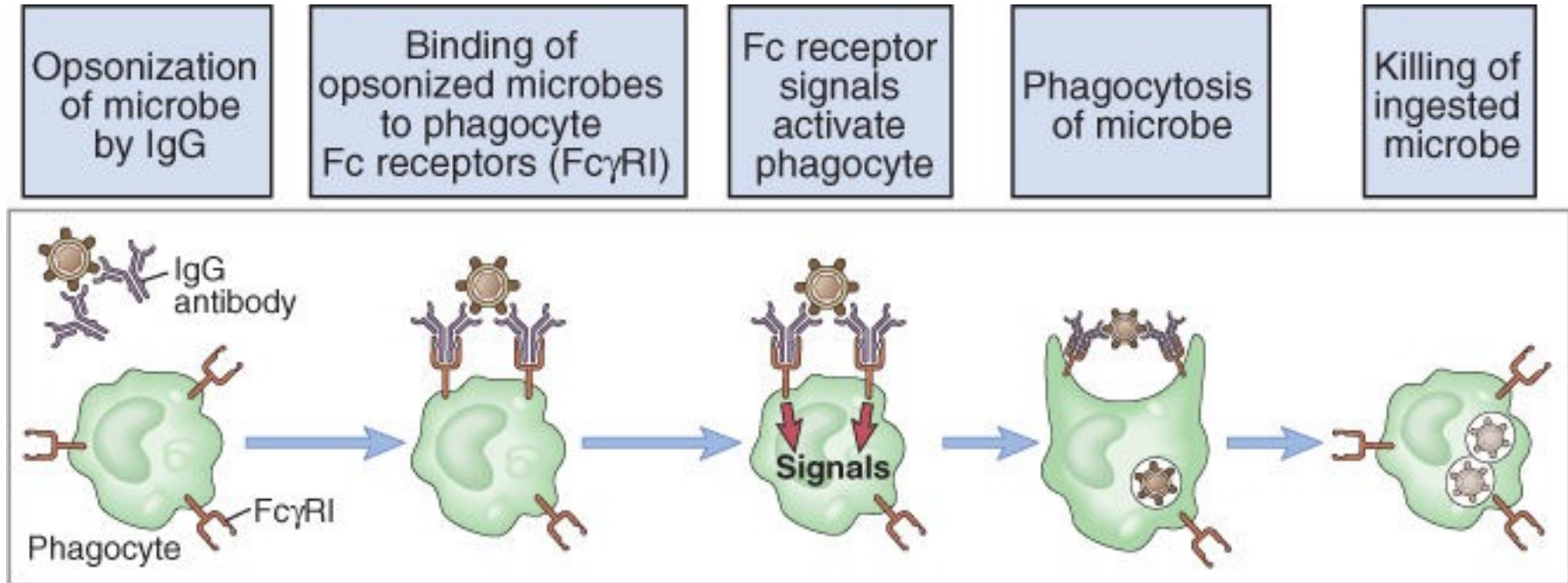
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Il recettore per C3b denominato recettore per il complemento di tipo 1 (CR1) o CD35 è espresso sui globuli rossi, neutrofili, monociti, eosinofili, cellule follicolari dendritiche, linfociti. CR1 è un recettore ad alta affinità per il C3b. Quando la cellula è rivestita sia da C3b che da IgG si ha un forte aumento della fagocitosi da parte dei fagociti.

TABELLA 12-8 Recettori per i frammenti di C3

Recettore	Struttura	Ligandi	Distribuzione cellulare	Funzione
Recettore per il complemento di tipo 1 (CR1, CD35)	160-250 kD; sequenze CCPR multiple	C3b > C4b > iC3b	Fagociti mononucleati, neutrofili, linfociti B e T, eritrociti, eosinofili, FDC	Fagocitosi Eliminazione degli immunocomplessi Promuove la dissociazione della C3 convertasi agendo da cofattore per il clivaggio di C3b e di C4b

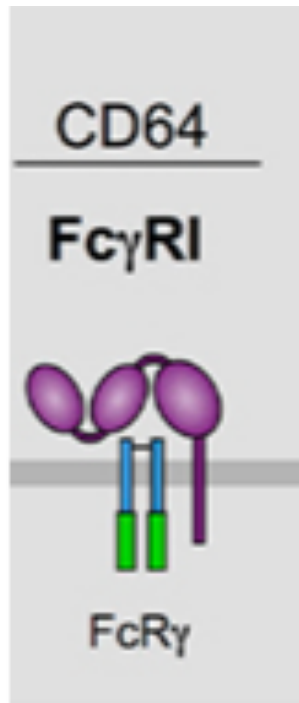
Azione opsonizzante delle IgG



© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

I macrofagi e i neutrofili sono in grado di fagocitare i microbi anche in assenza di anticorpi ma questo processo è notevolmente aumentato dalla presenza di IgG. I macrofagi e i neutrofili legano le IgG attraverso il recettore per le IgG ad alta affinità Fc γ R1

Recettore Fc γ RI


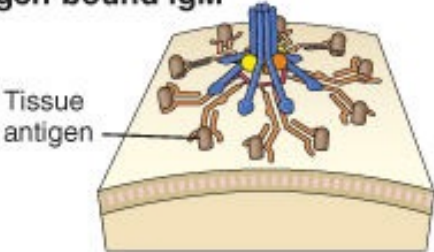




L'Fc γ RI è espresso sui **neutrofili e i macrofagi** ed è dotato di alta affinità per le IgG1 e IgG3 ed è in grado di legare IgG monomeriche.

E' costituito da una catena α e un dimero γ responsabile della trasduzione del segnale.

L'interazione dei recettori Fc γ RI con le particelle opsonizzate porta all'internalizzazione delle particelle all'interno di vescicole fagocitiche che si fondono ai lisosomi.

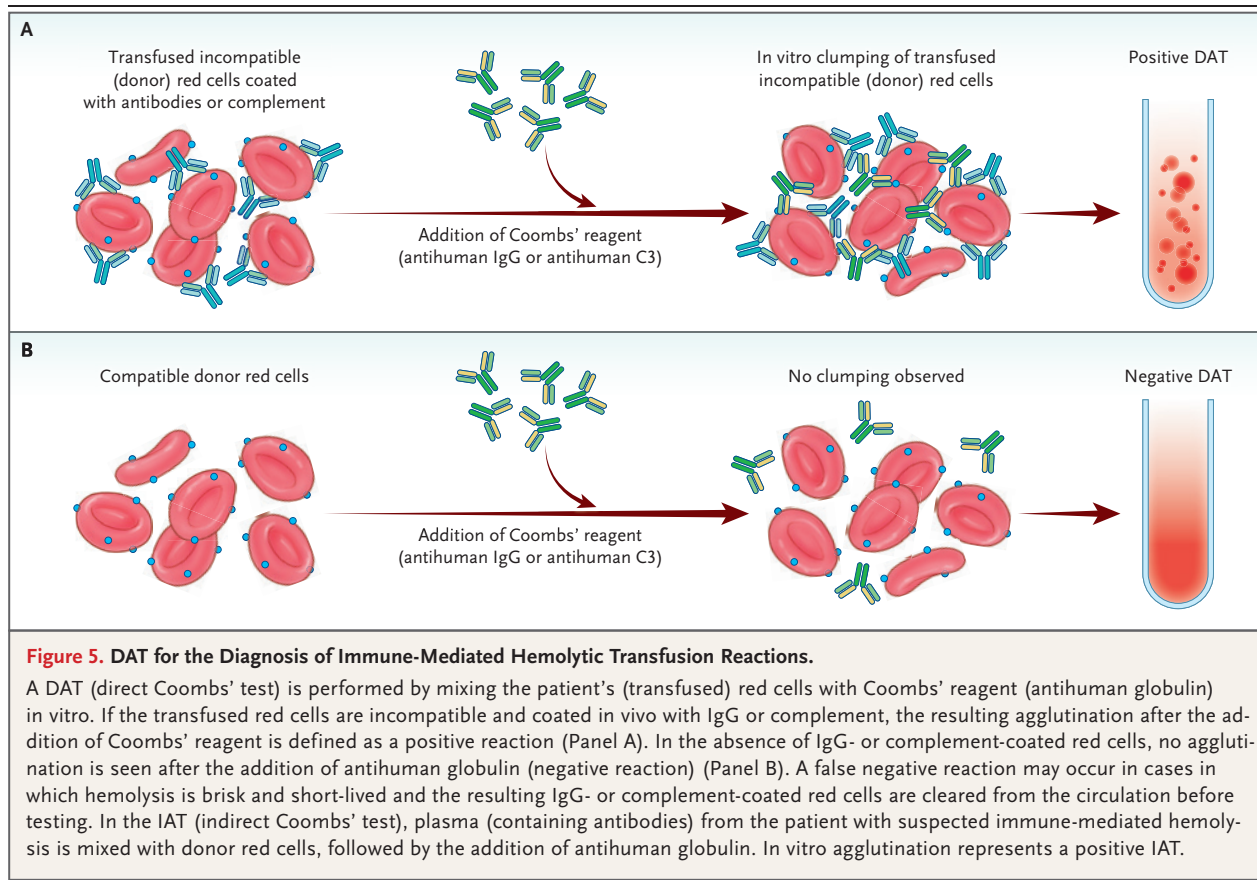
L'interazione dei recettori Fc γ RI con le particelle opsonizzate provoca anche l'attivazione della cellula e di conseguenza l'attivazione dell'ossidasi fagocitica che catalizza la formazione di intermedi reattivi dell'ossigeno tossici per le particelle fagocitate.

		Complement activation
(A) Soluble IgM (inaccessible Fc)		No
(B) Antigen-bound IgM		Yes
(C) Soluble IgG (Fc portions not adjacent)		No
(D) Antigen-bound IgG		Yes

Per avviare la cascata complementare il C1q deve legare due o più frammenti Fc.

Sia le IgG che le IgM solubili non legano il C1q. Entrambe necessitano dell'interazione con l'antigene per poter esporre il sito di interazione con il C1q. Comunque mentre almeno due molecole di IgG adiacenti sono necessarie per poter avviare l'attivazione del complemento, la natura pentamerica delle IgM fa sì che l'interazione con una molecola di antigene sia sufficiente ad attivare la cascata complementare. Per questo le IgM sono gli attivatori più efficienti del sistema complementare.

Saggi per diagnosticare le reazioni trasfusionali emolitiche immuno-mediate



La malattia emolitica del neonato

La malattia emolitica del neonato è causata da incompatibilità di gruppo sanguigno fra madre e figlio.

Quando il feto eredita i determinanti antigenici dei globuli rossi del padre può verificarsi una reazione immune materna che causa malattia emolitica del neonato.

L'antigene maggiormente responsabile della eritroblastosi fetale è l'antigene D del sistema Rh.

I globuli rossi fetali possono raggiungere la circolazione materna durante l'ultimo trimestre di gravidanza o durante il parto sensibilizzando la madre all'antigene estraneo.

Il 15% delle madri RhD- sviluppa anticorpi anti-D durante la prima gravidanza e le percentuali aumentano nelle gravidanze successive.

Antigene Rhesus

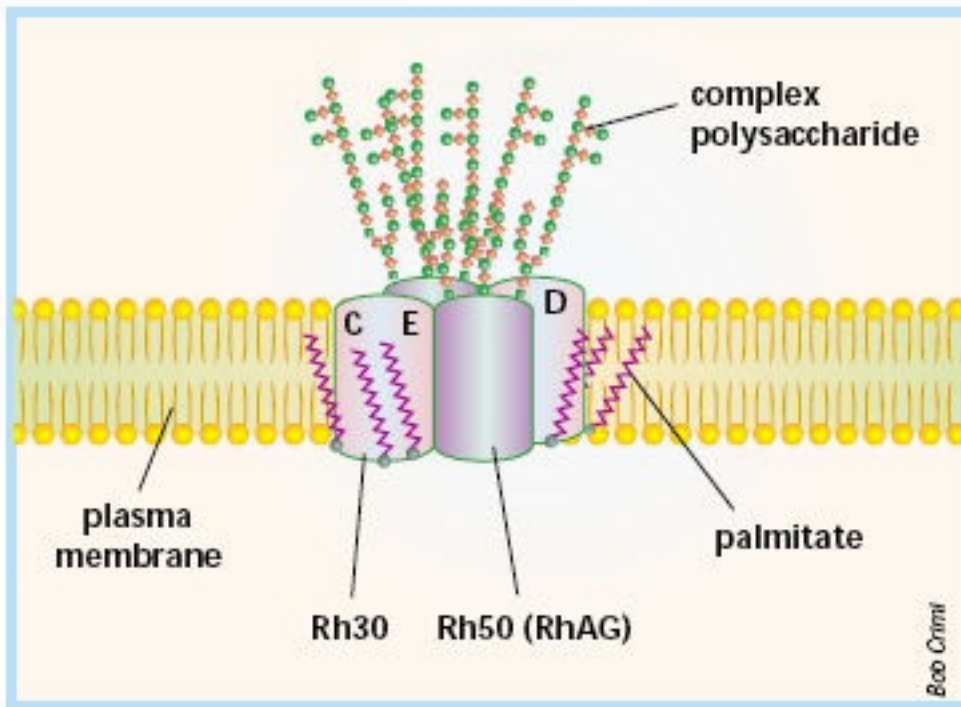


Fig. 1 Model of the Rh complex in the membrane of the red blood cell. The Rh complex consists of two molecules of the Rh30 subunit (most commonly RhD or RhCE), and two molecules of Rh50, the glycosylated Rh-associated protein.

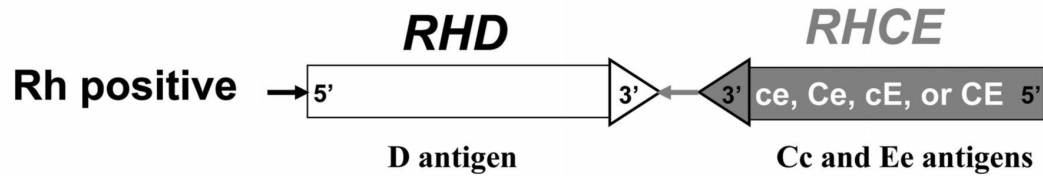
Gli antigeni Rhesus sono complessi etero-oligomericici contenenti più polipeptidi. Due subunità contengono o l'antigene D o gli antigeni C/c e E/e.

Gli antigeni RhD e RhCE hanno una omologia di sequenza del 92% e nella membrana degli eritrociti le due proteine formano complessi con altre glicoproteine Rh associate (Rh50).

Gli antigeni RhD e RhCE sono codificati da due loci strettamente correlati. RhD codifica per l'antigene D che è il più immunogenico. Delezioni o alterazioni di RhD sono alla base della mancata espressione dell'antigene nel 15% della popolazione.

Loci RHD e RHCE

A.



Rh negative
X Deleted X



B.

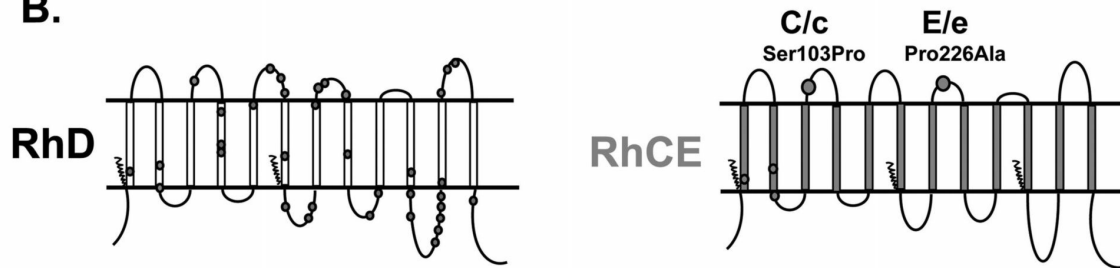
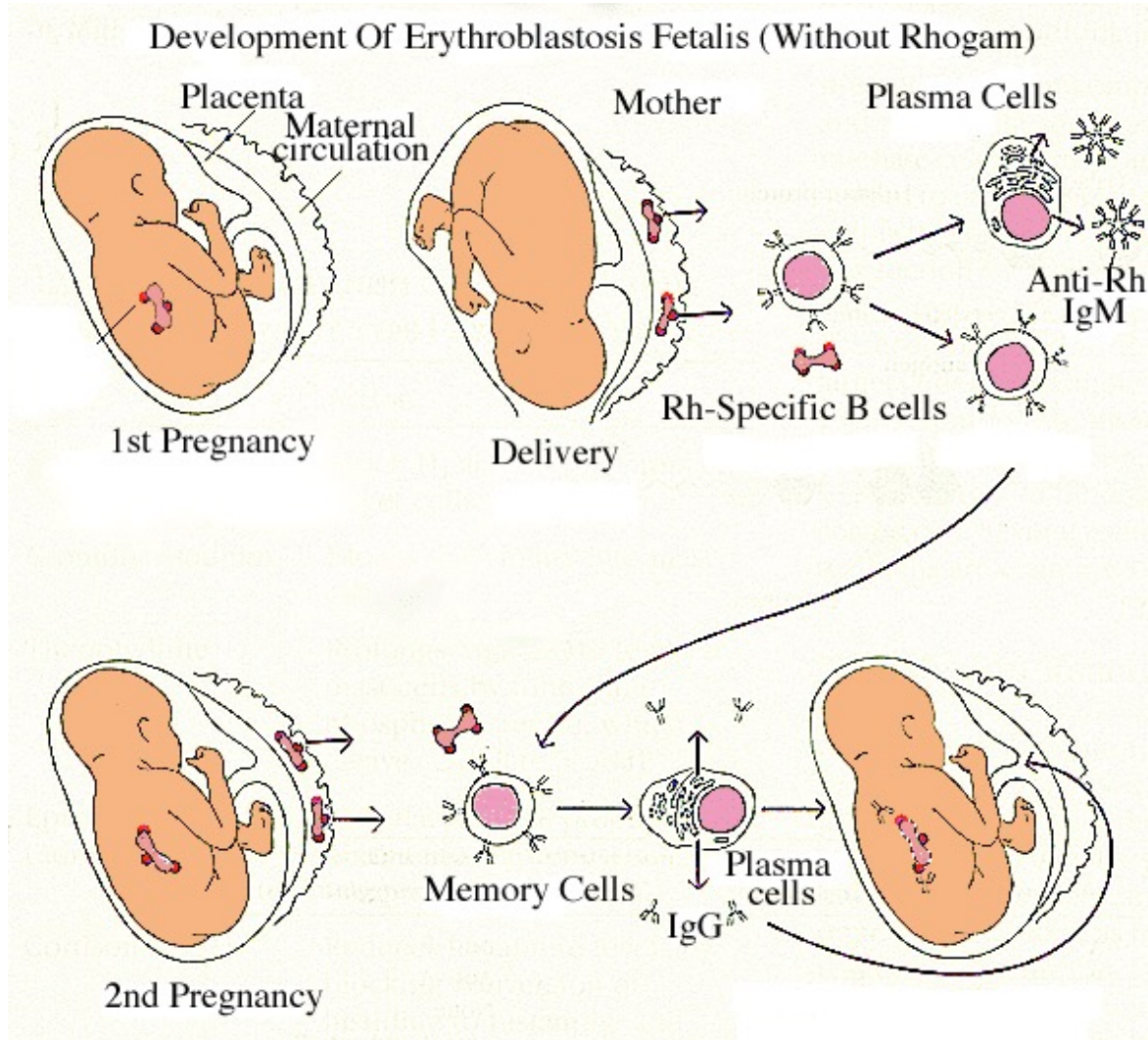


Fig. 1.

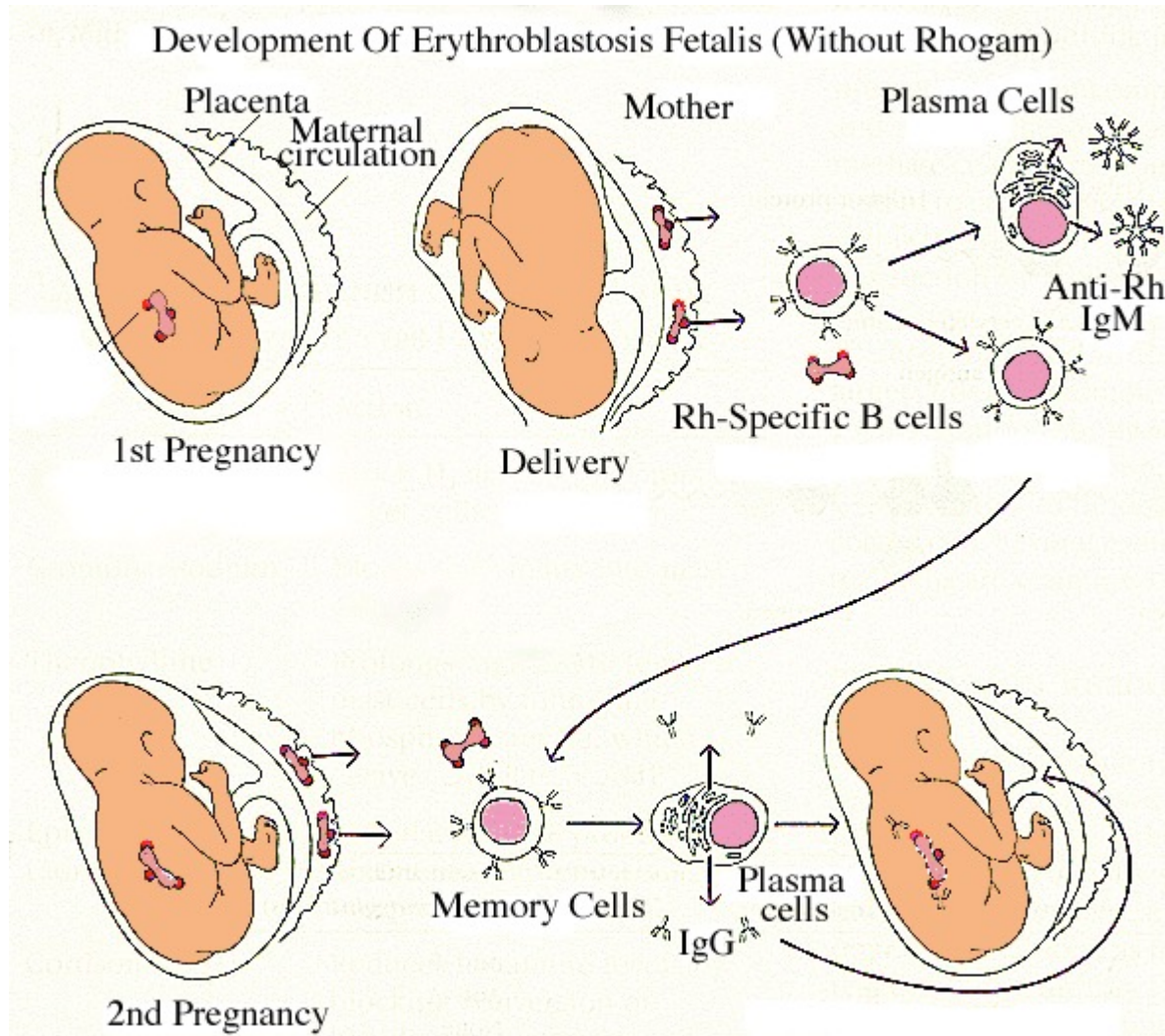
A). Diagram of the RHD and RHCE locus. The two RH genes have opposite orientation, with the 3' ends facing each other. Rh negative Caucasian individuals have a complete deletion of RHD. B). Rh proteins in the RBC membrane. The RhD and RhCE proteins are predicted to have twelve transmembrane domains. Amino acid positions that differ between RhD and RhCE are shown as dark circles on RhD. The amino acid changes responsible for C/c and E/e polymorphisms are shown on RhCE.

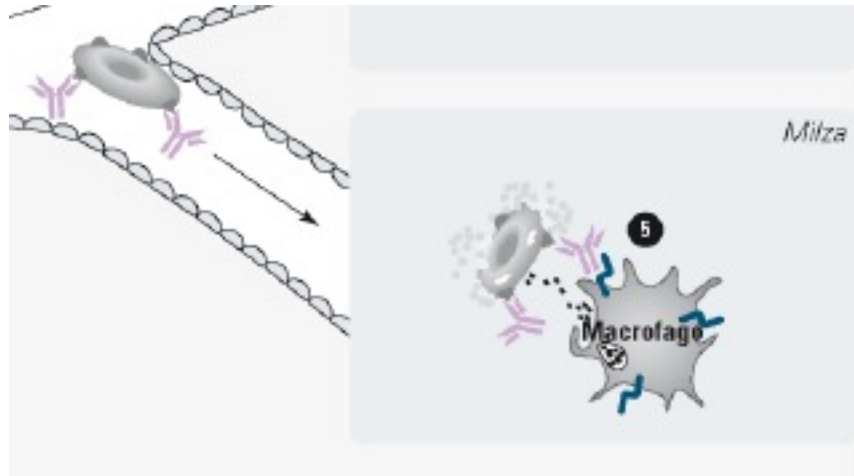
Eritroblastosi fetale

Durante la gravidanza gli eritrociti fetali sono separati dalla circolazione materna dalla placenta. Al momento del parto gli eritrociti fetali entrano nella circolazione della madre e inducono una risposta B.



Nel corso di una seconda gravidanza le IgG possono attraversare la placenta e l'attivazione delle cellule B della memoria può determinare l'ulteriore produzione di IgG che sono in grado di attaccare gli eritrociti del feto.

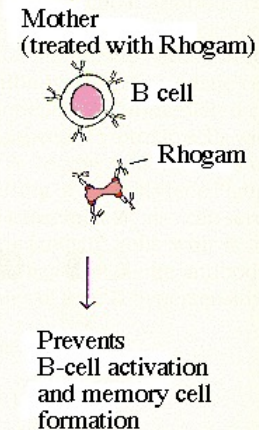




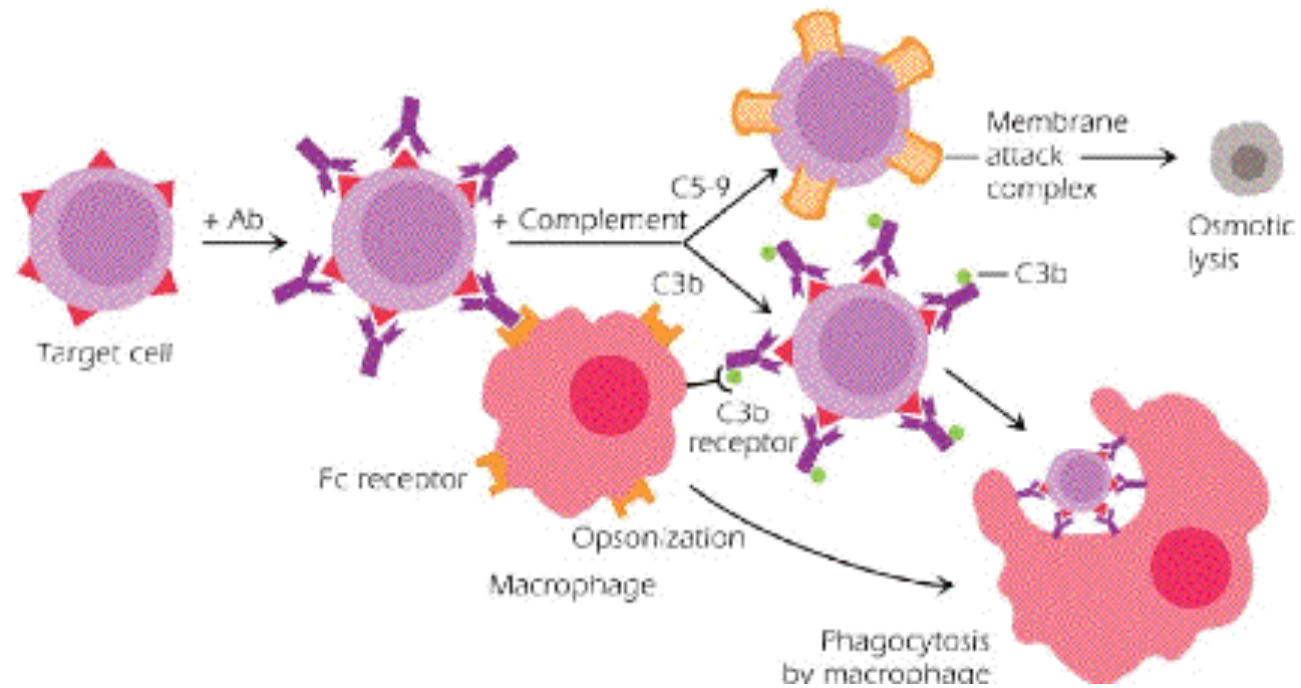
La malattia emolitica del neonato si manifesta con una lieve o grave anemia che in alcuni casi può essere fatale. Oltre all'anemia l'accumulo della bilirubina in seguito alla conversione dell'emoglobina rappresenta un pericolo per il feto in quanto può causare danni cerebrali. La distruzione degli eritrociti legati alle IgG avviene principalmente ad opera dei macrofagi nella milza. Si accompagna a epato e splenomegalia dovuta alla eritropoiesi extramidollare.

La malattia emolitica del neonato può essere prevenuta somministrando alla madre entro 24-48 ore dal primo parto gli anticorpi anti-Rh chiamati Rhogam evitando la sensibilizzazione all'antigene.

Prevention (With Rhogam)



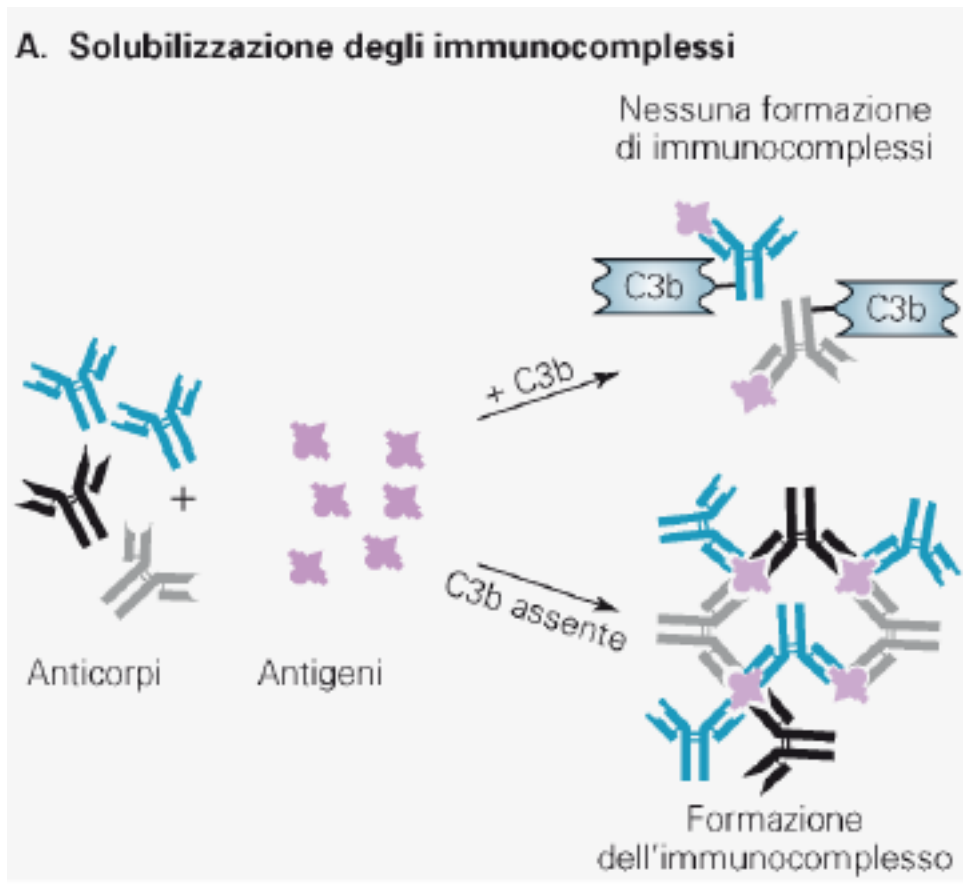
Meccanismi alla base della distruzione degli eritrociti nelle reazioni di ipersensibilità di tipo II



Reazioni di ipersensibilità di tipo III

Nell' ipersensibilità di tipo III° , rientrano le cosiddette malattie da immunocomplessi. I complessi antigene anticorpo si formano durante le normali risposte immunitarie, ma assumono rilevanza patologica quando si depositano nei tessuti a causa della produzione eccessiva o della rimozione inefficiente. Il deposito di immunocomplessi scatena una reazione infiammatoria nelle sedi in cui si localizzano.

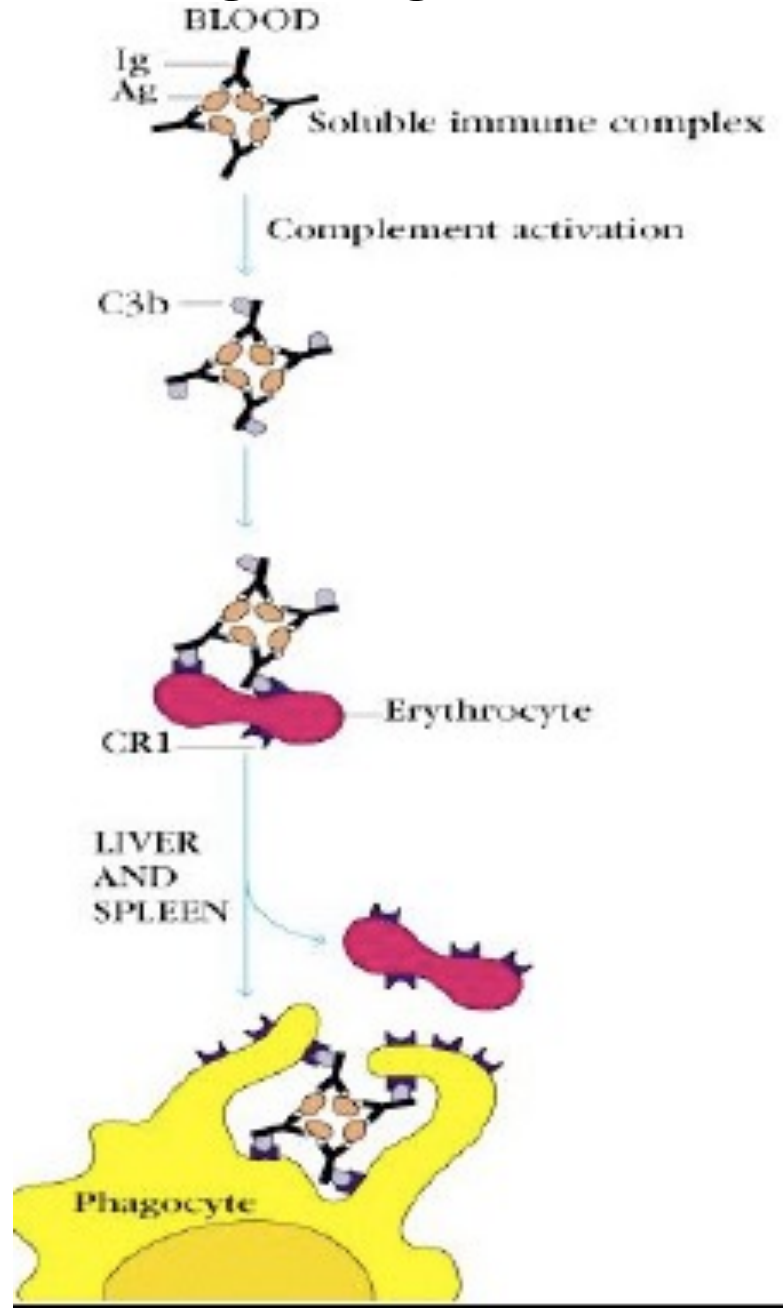
Rimozione fisiologica degli immunocomplessi



Gli immunocomplessi fra anticorpi e antigeni solubili si formano nel corso delle reazioni immunitarie. Questi complessi sono presenti in circolo e sono rimossi attraverso l'azione del complemento.

Generalmente il numero di molecole IgG in un immunocomplesso è sufficiente a legare il C1 e ad attivarlo generando C3b che si lega all'immunocomplesso. Il C3b legato blocca la formazione di reti tra più molecole di antigene e di anticorpo evitando la formazione di grandi reticoli di immunocomplessi insolubili.

Rimozione fisiologica degli immunocomplessi



Gli immunocomplessi rivestiti da C3b sono legati dagli eritrociti che esprimono alti livelli di CR1.

Nella milza e nel fegato i macrofagi legano e rimuovono gli immunocomplessi.

TIPI DI MALATTIE DA IMMUNOCOMPLESSI

Le patologie risultanti dalla formazione di immunocomplessi possono essere suddivise in tre gruppi:

- 1) Infezione persistente= l'effetto combinato di una infezione persistente di grado moderato e di una debole risposta anticorpale porta alla formazione cronica di immunocomplessi e alla fine alla deposizione di immunocomplessi es. lebbra, malaria, epatite
- 2) Malattia autoimmune= la malattia da immunocomplessi è una frequente complicanza in corso di malattie autoimmuni dove la continua produzione di anticorpi rivolta verso autoantigeni porta a una prolungata formazione di immunocomplessi.
- 3) Inalazione di materiale antigenico= immunocomplessi si possono formare localmente in seguito all'esposizione ad antigeni esogeni. Ad esempio in seguito a ripetute inalazioni di materiale antigenico nei polmoni. Es pneumopatie dell'agricoltore

Malattia da siero

La malattia da siero è il prototipo della malattia sistemica da immunocomplessi.

In passato questa malattia era una complicanza frequente della somministrazione di sieri estranei (cavallo) per trattare infezioni batteriche quali la scarlattina, la difterite, il tetano. Gli anticorpi estranei ottenuti attraverso immunizzazione di animali con batteri o tossine aiutavano i pazienti a controllare o risolvere l'infezione ma inducevano una reazione di tipo III denominata malattia da siero.

-Le manifestazioni della malattia includevano febbre, artrite, vasculiti e in alcuni casi glomerulonefriti.

-la comparsa delle manifestazioni avveniva dopo circa una settimana dalla prima inoculazione e ad intervalli più brevi dopo le successive inoculazioni.

-La causa della malattia da siero era la produzione di anticorpi diretti contro le proteine di cavallo e la deposizione di piccoli immunocomplessi nei tessuti.

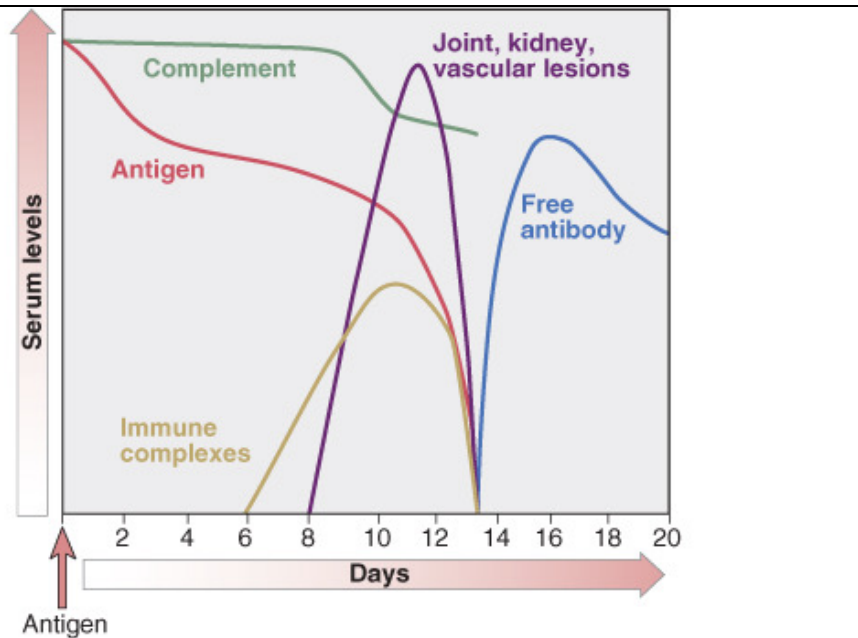
Type III hypersensitivity reactions – deposition of antigen/antibody complexes in tissues, leading to general malaise, and (ultimately) serum sickness

HAMA (human anti-mouse antibody) response produces severe hypersensitivity reactions that result in kidney damage characteristic of serum sickness.

Antibodies differ significantly in the degree of HAMA, depending upon the amount of mouse protein they contain (mouse > chimeric > humanised > human)

there is some thought that some aspects of infusion reactions can be explained by the fact that most people have had some prior exposure to mouse proteins

Modello sperimentale della malattia da siero

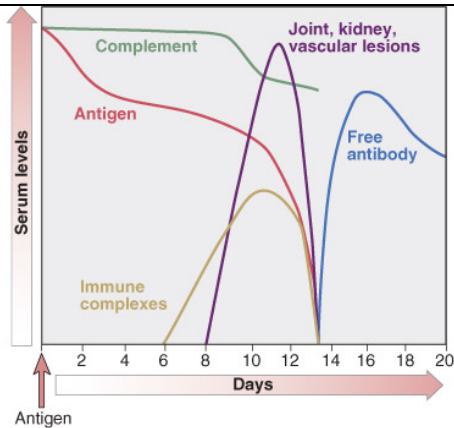


© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

L'immunizzazione di animali con una dose molto elevata di un antigene proteico rappresenta un modello sperimentale utile per lo studio della malattia da siero

Dopo l'iniezione dell'antigene si osserva un periodo di latenza di circa 5 giorni nel quale è possibile individuare solo gli antigeni liberi nel siero. Successivamente iniziano ad essere prodotti gli anticorpi verso l'antigene ed è in questo periodo che compaiono i sintomi della malattia che includono: artrite, nefrite e vasculite. I sintomi clinici sono di breve durata e le lesioni guariscono.

I sintomi clinici sono la conseguenza della deposizione di immunocomplessi che si formano dopo circa sei giorni dall' inoculazione dell' antigene.



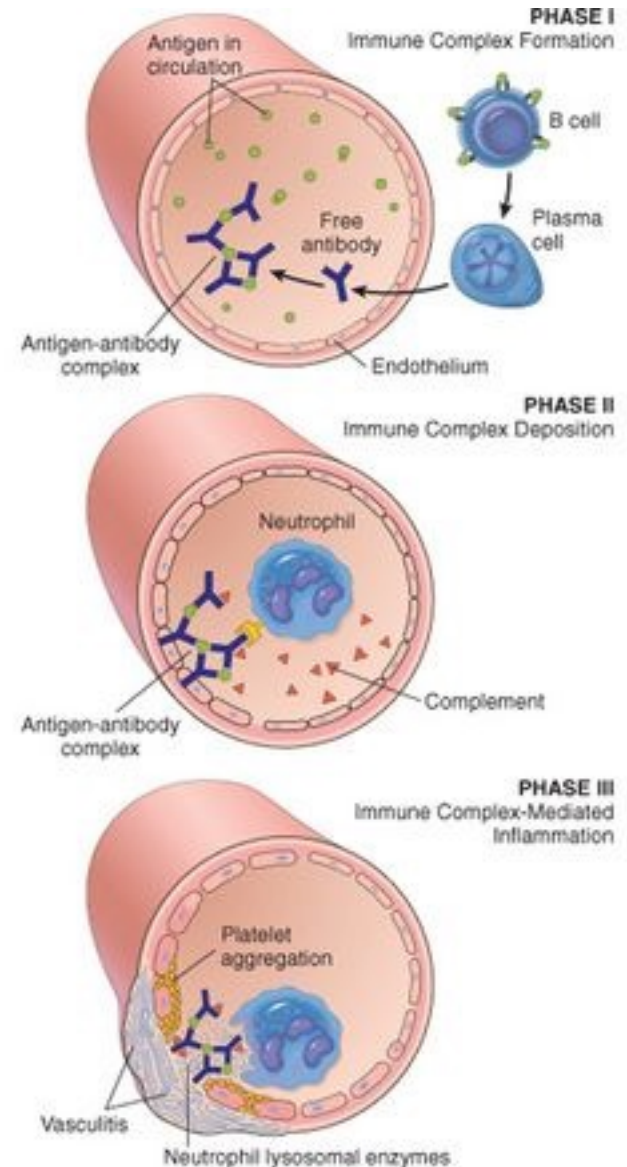
© Elsevier 2005. Abbas & Lichtman: Cellular and Molecular Immunology 5e www.studentconsult.com

Poiché gli immunocomplessi si depositano preferenzialmente a livello delle arteriole, dei glomeruli renali e della sinovia articolare le manifestazioni clinico patologiche sono di tipo vasculitico, glomerulonefritico ed artritico.

Patogenesi della malattia da siero sistemica

Tre fasi:

- 1) Formazione dei complessi antigene-anticorpo
- 2) Deposito degli immunocomplessi nei vari siti
- 3) Sviluppo di una reazione infiammatoria nel sito di deposito degli immunocomplessi



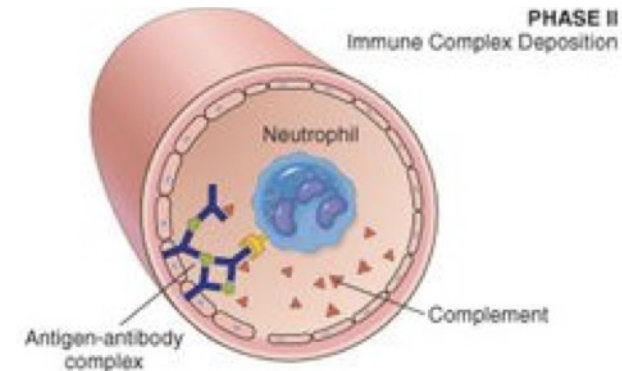
Fase 1

La formazione dei complessi antigene-anticorpo avviene in seguito alla introduzione dell'antigene (generalmente proteine) e alla induzione della risposta anticorpale. Gli anticorpi sono rilasciati nel circolo dopo circa 10 giorni dove interagiscono con l'antigene.

Fase 2

I complessi circolanti antigene-anticorpo si depositano in vari tessuti. I fattori coinvolti nel deposito dei tessuti includono:

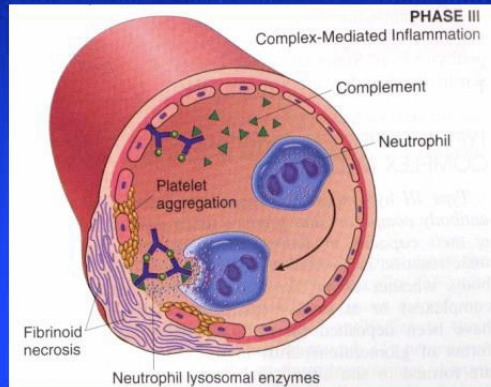
- Le dimensioni dell'immunocomplesso
- Il sovraccarico del sistema dei fagociti mononucleati normalmente deputato alla rimozione dei complessi Ag-Ab



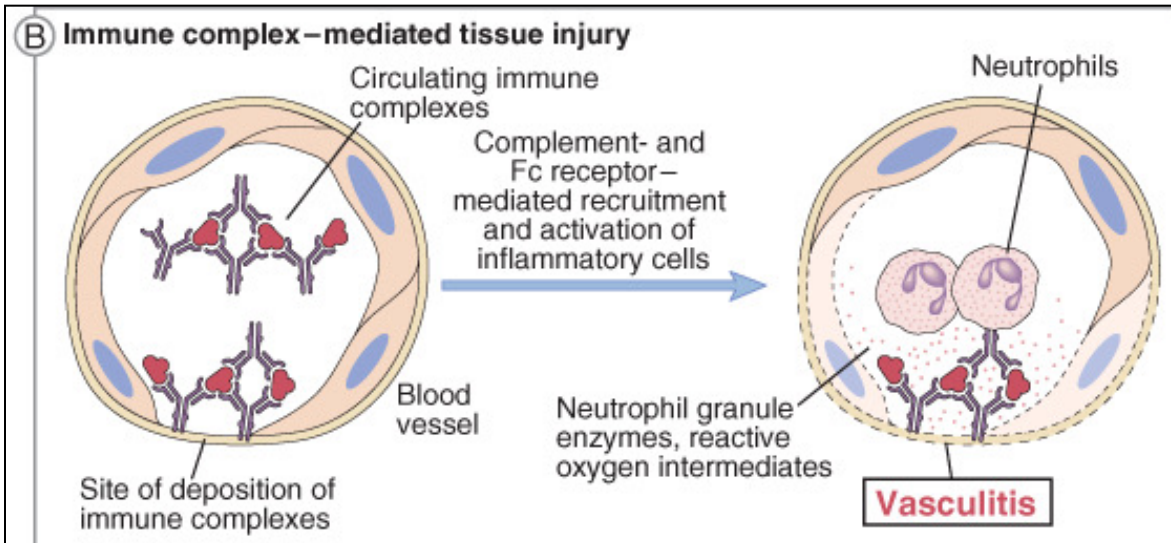
Fase 3 Induzione del danno tissutale

Type III Hypersensitivity Reactions Immune Complex Vasculitis

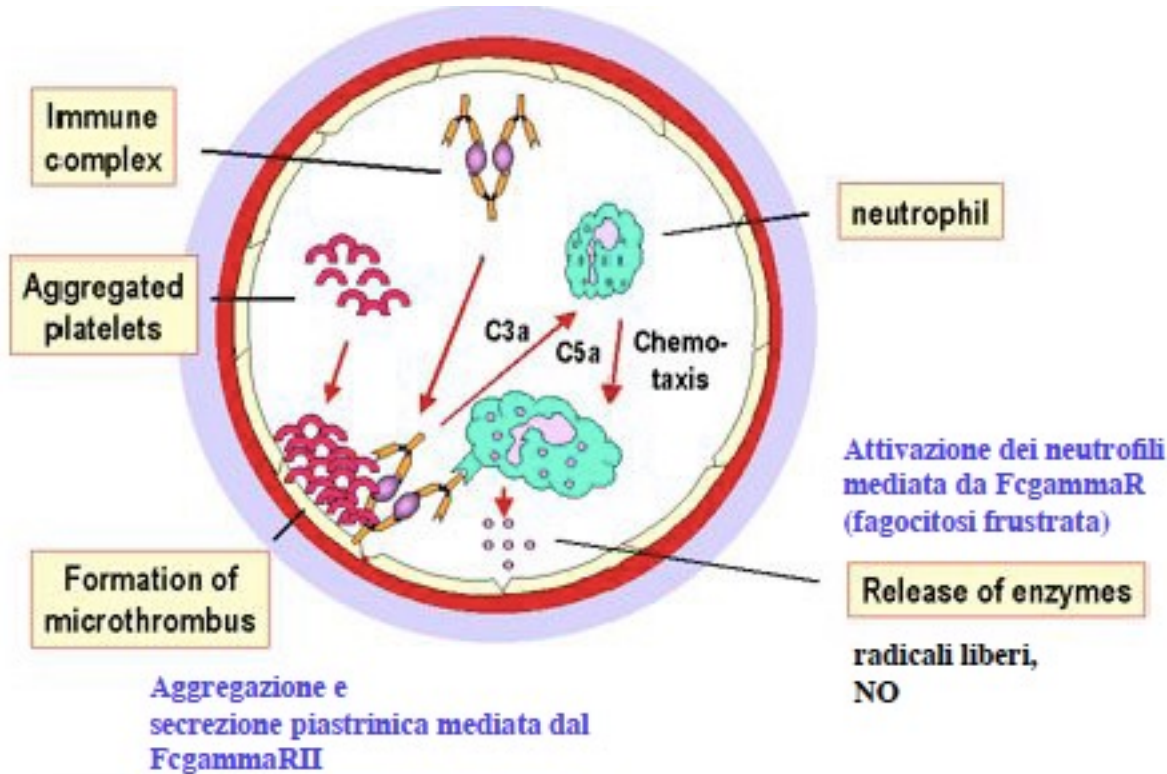
Phase III: Immune complex-mediated inflammation



Gli immunocomplessi causano danno tissutale attraverso l'attivazione della cascata complementare che media il reclutamento dei neutrofili.



Induzione del danno tissutale



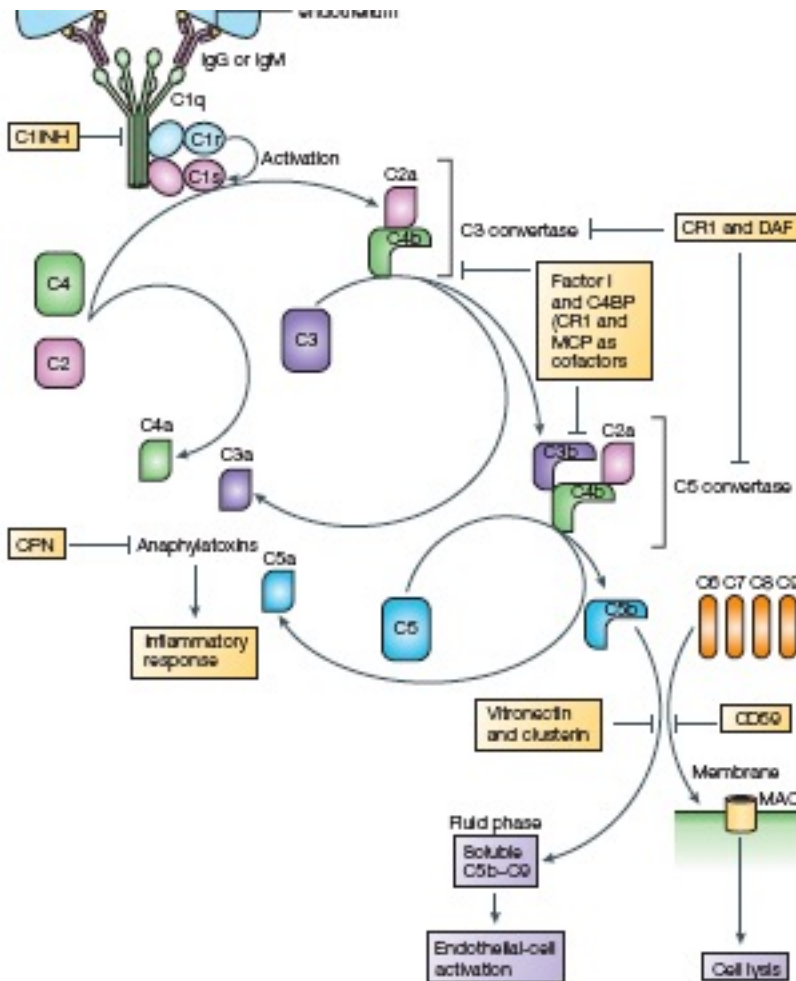
Gli immunocomplessi causano danno tissutale attraverso l'attivazione della cascata complementare che media il reclutamento dei neutrofilii.

L'inflammatione nei siti di deposito degli immunocomplessi è conseguente a:

- 1) Attivazione della cascata del complemento
- 2) Attivazione dei neutrofilii attraverso i recettori per l'Fcγ

L'attivazione del complemento favorisce l'inflammatione attraverso la produzione di fattori chemiotattici (C5a) che richiamano i leucociti polimorfonucleati e le anafilotossine (C3a, C5a) che aumentano la permeabilità vascolare.

Azione dei fattori del complemento nelle reazioni di ipersensibilità di tipo III



I frammenti C3a, C4a e C5a inducono infiammazione nel sito di attivazione del complemento.

C3a, C5a, C5b67=fattori chemiotattici per i neutrofili.

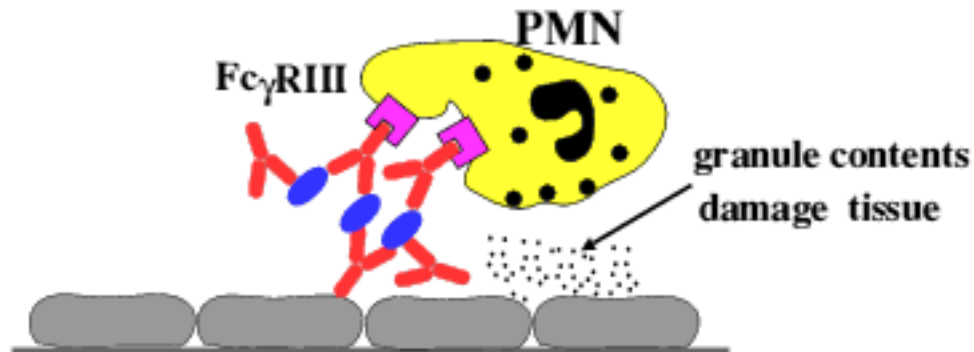
Il C5a induce la degranulazione nei basofili e mastociti.

Il C5a nei neutrofili stimola la motilità e l'adesione all'endotelio e ad alte dosi attiva il burst ossidativo. Stimola la via lipossigenasica del metabolismo dell'acido arachidonico. Nei basofili media la degranulazione.

Il C5a aumenta la permeabilità e l'espressione di E-selectina nelle cellule endoteliali favorendo l'adesione dei neutrofili all'endotelio

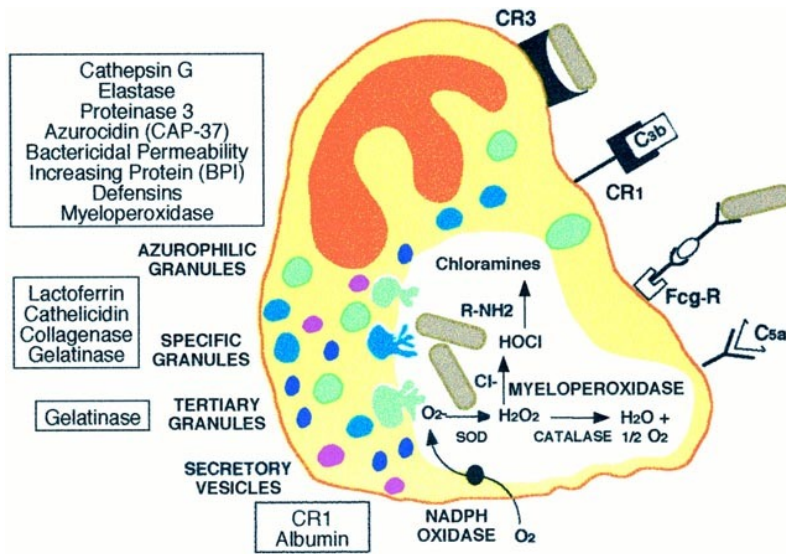
Danno tissutale nelle reazioni di ipersensibilità di tipo III

Nelle reazioni di ipersensibilità di tipo III il danno tissutale è la conseguenza del reclutamento di cellule infiammatorie nel sito di deposito degli immunocomplessi. Tali cellule in particolare i neutrofili rilasciano ROS e proteasi capaci di digerire le membrane basali, il collagene, l'elastina e cartilagini.



I neutrofili sono attivati dall' interazione IgG-FcγR1

I neutrofili rappresentano la popolazione cellulare più elevata dei leucociti circolanti. Originano nel midollo osseo. Sono cellule deputate alla eliminazione degli agenti lesivi. Il citoplasma contiene granuli ricchi in enzimi e proteine ad attività antimicrobica contenuti nei granuli.



L'attivazione dei neutrofili da parte del complesso Ag-IgG determina l'attivazione del neutrofilo e l'associazione della NADPH ossidasi responsabile della produzione di anione superossido O_2^- , perossido H_2O_2 e radicale ossidrile. Questi composti sono altamente reattivi e vengono rilasciati dal neutrofilo attivato dagli immunocomplessi depositati mediando danno tissutale.

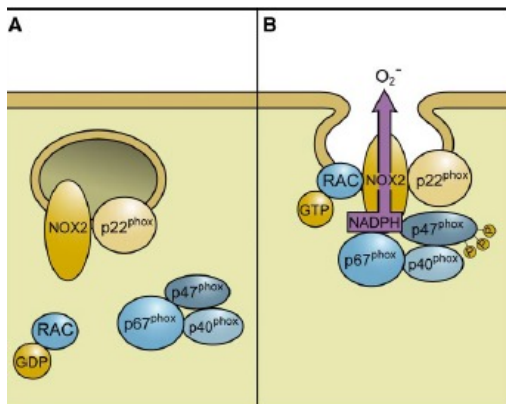
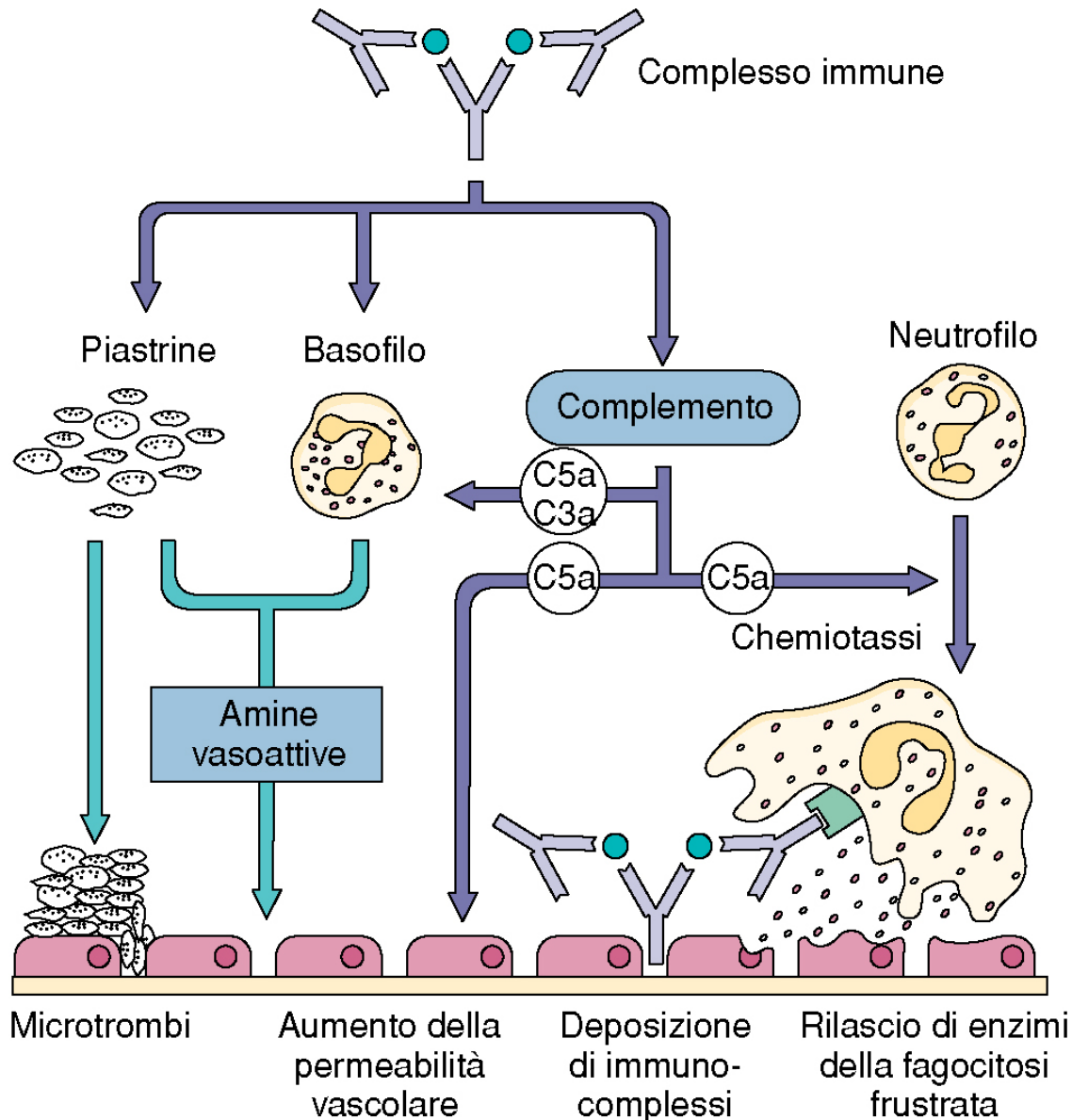


FIG. 3. Assembly of the phagocyte NADPH oxidase NOX2. The phagocyte NADPH oxidase was the first identified and is the best studied member of the NOX family. It is highly expressed in granulocytes and monocyte/macrophages and contributes to killing of microbes. In resting neutrophil granulocytes, NOX2 and p22^{phox} are found primarily in the membrane of intracellular vesicles. They exist in close association, costabilizing one another. Upon activation, there is an exchange of GDP for GTP on Rac leading to its activation. Phosphorylation of the cytosolic p47^{phox} subunit leads to conformational changes allowing interaction with p22^{phox}. The movement of p47^{phox} brings with it the other cytoplasmic subunits, p67^{phox} and p40^{phox}, to form the active NOX2 enzyme complex. Once activated, there is a fusion of NOX2-containing vesicles with the plasma membrane or the phagosomal membrane. The active enzyme complex transports electrons from cytoplasmic NADPH to extracellular or phagosomal oxygen to generate superoxide (O_2^-).

Patogenesi delle lesioni tissutali da immunocomplessi



Gli immunocomplessi sono anche in grado di mediare l'aggregazione piastrinica (FcγRIIA) dando inizio alla formazione di microtrombi. La produzione di C5a e C3a media anche la degranolazione dei basofili potenziando il processo infiammatorio.

Se la malattia è causata da una singola e massiva esposizione all'antigene le lesioni tendono a risolversi. Le forme croniche di malattia da siero derivano dalla ripetuta o prolungata esposizione all'antigene.

I siti preferenziali di deposizione degli immunocomplessi

Sono:

I glomeruli renali

Le articolazioni

La cute

I piccoli vasi sanguigni

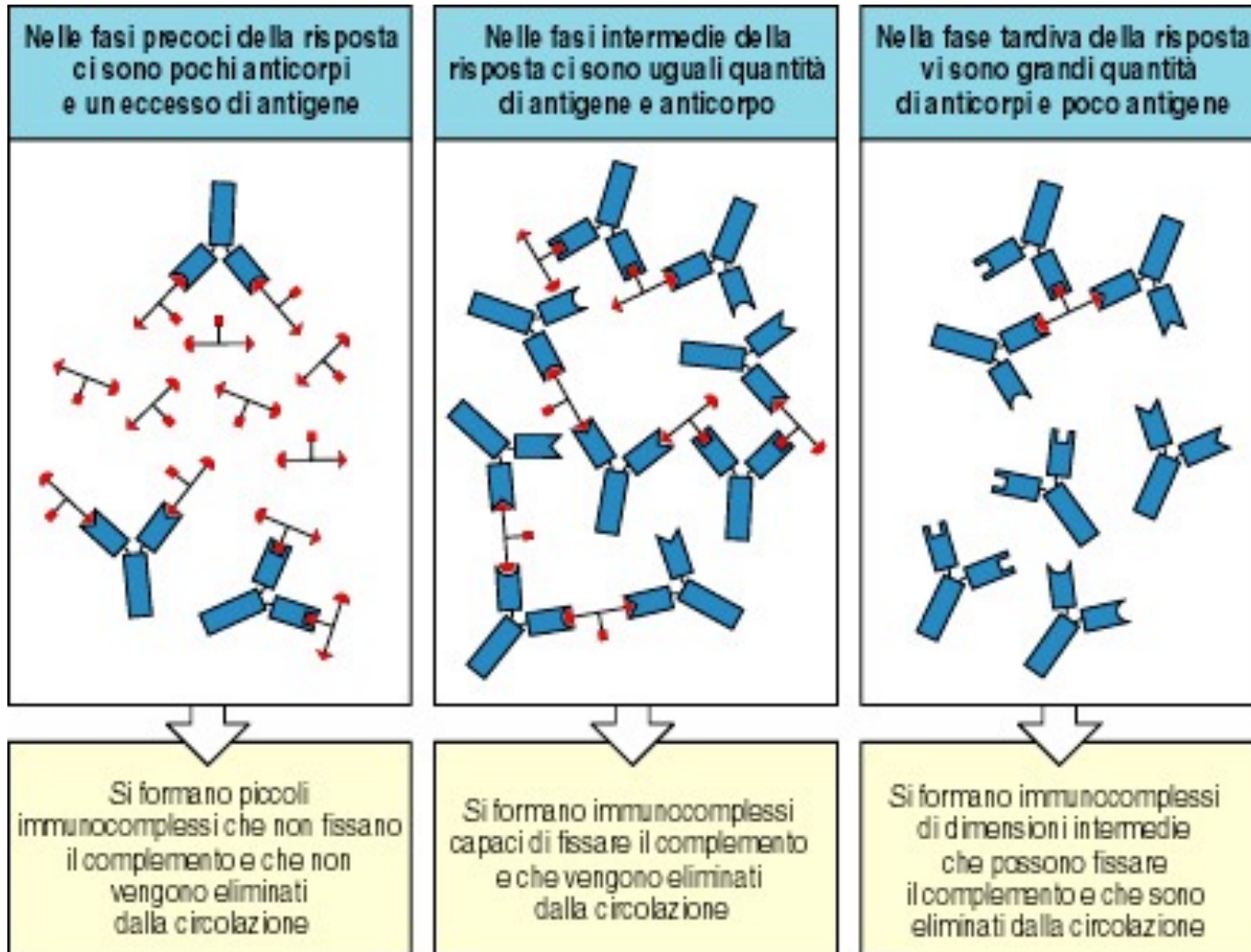
Via di penetrazione	Malattia indotta	Sito di deposizione degli immunocomplessi
Intravenosa (alta dose)	Vasculite	Pareti dei vasi sanguigni
	Nefrite	Glomeruli renali
	Artrite	Spazi giunzionali
Sottocutanea	Reazione di Arthus	Area perivascolare
Inalatoria	Polmone del contadino	Interfaccia alveolo/capillare

Fattori che influenzano la patogenicità da complessi immuni

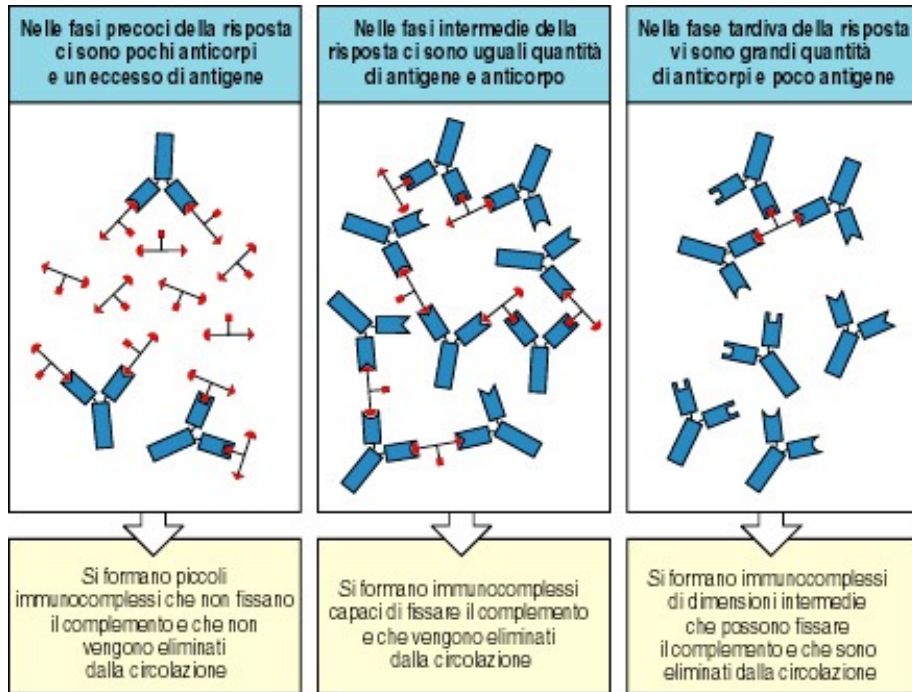
Fattori responsabili dell' accumulo dei complessi immuni in un tessuto:

- 1) Dimensione = le molecole più grandi sono smaltite più facilmente di quelle piccole.
- 1) Carica= la carica del complesso immune influenza l' abilità della molecola di aderire a certi tipi di substrati vascolari. Il glomerulo renale ha una membrana basale altamente anionica, un complesso immune con carica complessiva cationica tende a legare le membrane basali
- 2) Emodinamica= il deposito degli immunocomplessi si verifica più facilmente nei capillari dei glomeruli renali e della sinovia a causa dell' elevata pressione idrostatica dei capillari in questi distretti.

Immunocomplessi di diversa taglia e stechiometria sono formati nel corso di una risposta immune.



I complessi Ag-Ab di piccole dimensioni sono rimossi meno facilmente dalla circolazione



All' inizio della risposta immune quando l' antigene è in eccesso si formano piccoli complessi immuni costituiti da una molecola di anticorpo e due di antigene che non fissano il complemento.

Successivamente quando le quantità di antigene e di anticorpo sono più bilanciate, i complessi immuni che si formano sono più grandi e capaci di fissare il complemento e quindi di essere eliminati.