

Programma

Modulo Immunopatologia -3CFU Prof. Paola Del Porto

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di tipo I: le reazioni allergiche, allergeni, IgE, regolazione della risposta IgE, fattori implicati nello sviluppo dell'allergia. Reazioni di tipo II: molecole e meccanismi che mediano il danno indotto da anticorpi diretti verso antigeni cellulari e della matrice. Reazioni trasfusionali. La malattia emolitica del neonato. Reazioni di tipo III: reazioni da immunocomplessi formati da Ig e da antigeni solubili. Patologie risultanti dalla formazione di immunocomplessi. Reazioni di tipo IV: meccanismo di azione e mediatori. Esempi di ipersensibilità ritardata: ipersensibilità di tipo tubercolinico, ipersensibilità da contatto.

Immunologia dei trapianti.

Immunodeficienze congenite e acquisite:

Immunodeficienze primarie: immunodeficienza grave combinata (SCID). Deficit di attivazione dei linfociti T e B: difetti di espressione o di trasduzione del segnale del complesso TCR, sindrome da iperIgM. Deficit dell'attività microbica dei fagociti. Sindrome da immunodeficienza acquisita.

edra

Abul K. Abbas
Andrew H. Lichtman
Shiv Pillai

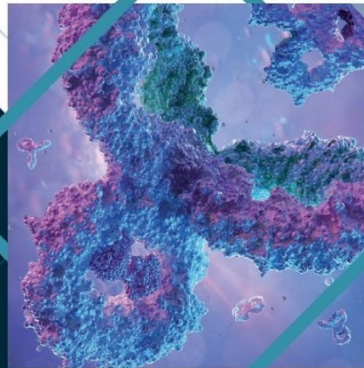
IMMUNOLOGIA

cellulare e molecolare

DECIMA EDIZIONE

A cura di
Silvano Sozzani

Con la collaborazione di
Francesco Annunziato
Daniela Bosisio
Vincenzo Bronte
Mario Clerici
Francesco Dieli
Ricciarda Galandrin
Matteo Iannacone
Stefano Salvioli
Patrizia Scapini
Daria Trabattoni

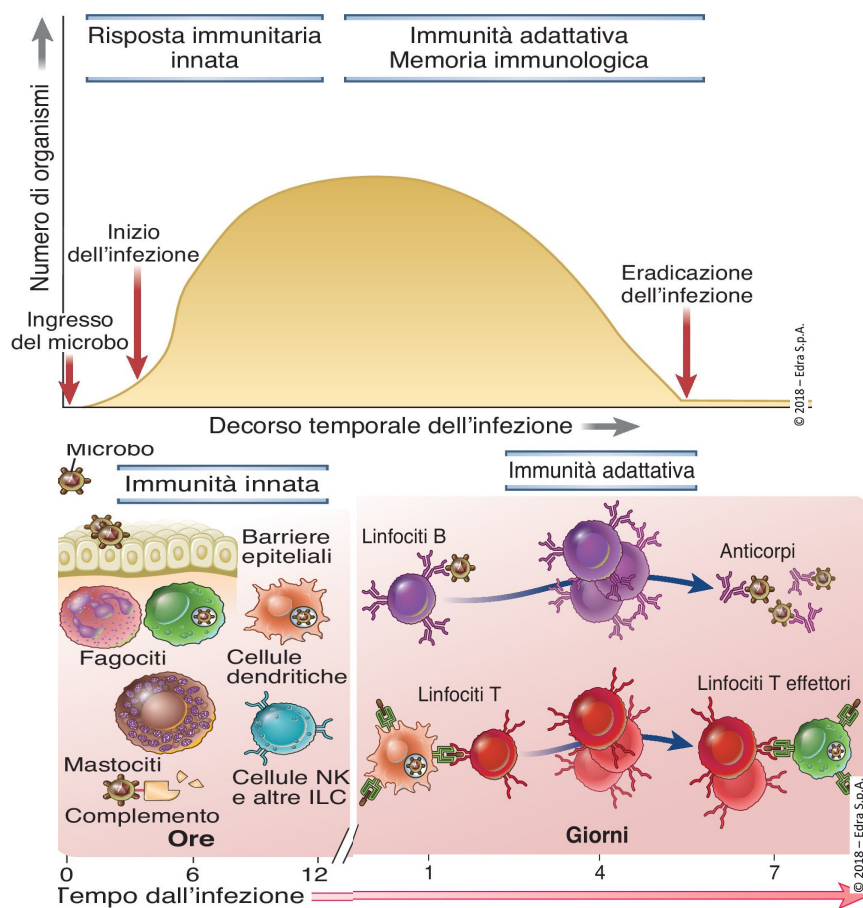


Materiali protetti da copyright.

Caratteristiche generali della risposta immunitaria

- La risposta immunitaria è la risposta coordinata delle cellule dell'immunità verso le sostanze estranee.
- La funzione fisiologica del sistema immunitario è la difesa dagli agenti infettivi.

Cinetica della risposta immunitaria



L'immunità innata consiste di meccanismi di difesa pronti a reagire con rapidità. Questi meccanismi rispondono in modo identico ad infezioni ripetute.

L'immunità acquisita si sviluppa e si adatta in risposta all'infezione stessa. E' specifica per antigeni diversi.

Possiede memoria che riflette la capacità di rispondere in modo più potente e efficace ad una successiva esposizione all'antigene. I componenti dell'immunità acquisita sono:
I linfociti T
I linfociti B

Ipersensibilità immunitaria

La risposta immunitaria fornisce al corpo umano un importante sistema di difesa nei confronti degli agenti infettivi. Normalmente le risposte immunitarie eliminano l'agente infettante senza causare gravi lesioni ai tessuti dell'ospite. In alcuni casi le risposte immunitarie possono causare danno tissutale e malattia. Le manifestazioni morbose causate dalle risposte immunitarie sono definite *malattie da ipersensibilità*.

Cause delle malattie da ipersensibilità

Le risposte immunitarie che causano malattie da ipersensibilità possono derivare dal riconoscimento di antigeni di diversa natura.

- **risposte immunitarie verso antigeni ambientali non microbici.** Quasi il 20% della popolazione reagisce ad antigeni ambientali, che generalmente non sono dannosi, con conseguente sviluppo di allergie. Es. allergie ai pollini, alla polvere etc.
- **risposte contro i microrganismi.** Le risposte contro gli antigeni microbici possono causare malattia quando sono eccessive o nel caso in cui il microrganismo persiste nell'organismo a lungo. La persistenza del microrganismo può causare una reazione infiammatoria conseguente alla azione dei linfociti T o degli anticorpi. Es. granuloma tubercolare.
- **risposte contro antigeni autologhi o self.** Il mancato funzionamento dei meccanismi di tolleranza alle proteine autologhe provoca una reazione dei linfociti T e B contro le proprie cellule o tessuti definita autoimmunità. Le malattie causate da una risposta autoimmune sono definite malattie autoimmuni.

Meccanismi molecolari e classificazione delle reazioni di ipersensibilità

Le malattie da ipersensibilità sono classificate in 4 tipi in base ai meccanismi immunitari che le determinano: Ipersensibilità di tipo I, II, III, IV.

Queste reazioni sono state descritte già all'inizio del '900 e sono state classificate da Gell e Coombs nel 1963.

Gell and Coombs classification of hypersensitivity

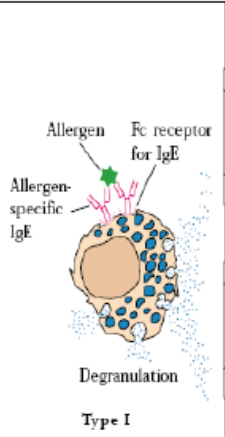
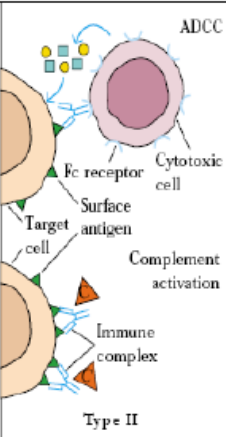
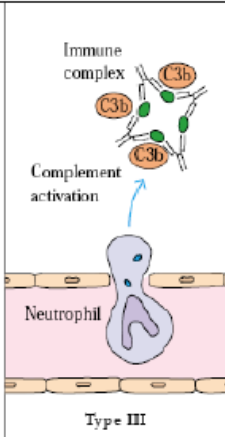
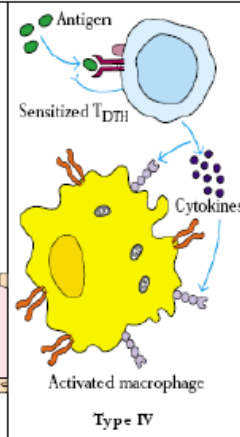
Type	Mechanism	Examples
I	IgE	Anaphylaxis, asthma, hay fever, eczema, food allergies
II	Cytotoxic Ab	HTR by ABO incompatibility, HDN by Rh incompatibility
III	Immune complexes	Arthus phenomenon, serum sickness, rheumatoid arthritis
IV	Cell-mediated	Koch's phenomenon, contact dermatitis

HTR=immediate hemolytic transfusion reaction

HDN= hemolytic disease of the newborn

Meccanismi molecolari e classificazione delle reazioni di ipersensibilità

Rispetto al periodo in cui Gell e Coombs hanno classificato le reazioni di ipersensibilità, le conoscenze sul sistema immunitario e sul suo funzionamento sono notevolmente aumentate. Anche se la classificazione di Gell e Coombs non è esaustiva questa risulta ancora utile nella comprensione delle reazioni di ipersensibilità che sono classificate in 4 tipi in base ai meccanismi effettori: Ipersensibilità di tipo I, II, III, IV.

 <p>Type I</p>	 <p>Type II</p>	 <p>Type III</p>	 <p>Type IV</p>
IgE-Mediated Hypersensitivity	IgG-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity	Immune Complex-Mediated Hypersensitivity	Cell-Mediated Hypersensitivity
Ag induces crosslinking of IgE bound to mast cells and basophils with release of vasoactive mediators	Ab directed against cell surface antigens mediates cell destruction via complement activation or ADCC	Ag-Ab complexes deposited in various tissues induce complement activation and an ensuing inflammatory response mediated by massive infiltration of neutrophils	Sensitized T _H 1 cells release cytokines that activate macrophages or T _C cells which mediate direct cellular damage
Typical manifestations include systemic anaphylaxis and localized anaphylaxis such as hay fever, asthma, hives, food allergies, and eczema	Typical manifestations include blood transfusion reactions, erythroblastosis fetalis, and autoimmune hemolytic anemia	Typical manifestations include localized Arthus reaction and generalized reactions such as serum sickness, necrotizing vasculitis, glomerulonephritis, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus	Typical manifestations include contact dermatitis, tubercular lesions and graft rejection

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 depositandosi in vari tessuti attivano il complemento inducendo infiammazione.

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

TABELLA 18-1 Classificazione delle malattie immunologiche

Tipo di ipersensibilità	Meccanismi patologici	Meccanismi di danno tissutale e malattia
Tipo I: immediata	Anticorpi IgE	Mastociti e i loro mediatori (amine vasoattive, mediatori lipidici, citochine)
Tipo II: mediata da anticorpi	Anticorpi IgM e IgG rivolti contro antigeni di superficie o della matrice extracellulare	Opsonizzazione e fagocitosi delle cellule Reclutamento e attivazione dei leucociti a opera del complemento e del recettore per Fc (neutrofili, macrofagi) Anomalie funzionali, per es. trasmissione del segnale dei recettori ormonali
Tipo III: mediata da immunocomplessi	Immunocomplessi formati da antigeni circolanti e da anticorpi IgM o IgG	Reclutamento e attivazione dei leucociti a opera del complemento e del recettore per Fc
Tipo IV: mediata dai linfociti T	Linfociti T CD4 ⁺ (infiammazione mediata dalle citochine) CTL CD8 ⁺ (citolisi mediata dai linfociti T)	Reclutamento e attivazione dei leucociti Uccisione diretta delle cellule bersaglio, infiammazione mediata dalle citochine

Le risposte patologiche del sistema immunitario causano diversi tipi di danno tissutale. I diversi meccanismi immunitari causano disturbi con caratteristiche clinico-patologiche diverse. Nella realtà clinica le malattie a base immunitaria si manifestano in modo complesso a causa dei molteplici meccanismi effettori che possono agire contemporaneamente.

Ipersensibilità di tipo I

La reazione di ipersensibilità di tipo I è comunemente nota come allergia. Le reazioni allergiche si sviluppano in individui che producono anticorpi di isotipo IgE contro antigeni (sostanze che stimolano una risposta immunitaria) normalmente innocui presenti nell'ambiente definiti *allergeni*.

Gli allergeni sono generalmente proteine solubili presenti in sostanze quali pollini, alimenti, insetti. La maggior parte degli individui che incontra questi antigeni produce anticorpi di classe IgG1 o IgG4 che rimuovono l'antigene senza provocare sintomi. Gli individui che producono IgE sviluppano una reazione allergica con effetti variabili che vanno dall'orticaria, alle difficoltà respiratorie e in alcuni casi a morte.

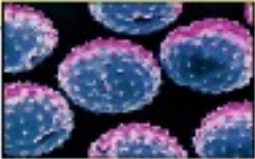







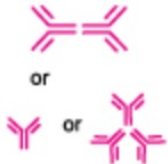


Sorgenti comuni di allergeni	
Materie inalate Pollini delle piante. Prodotti rilasciati da animali domestici. Spore fungine. Escrementi di animali molto piccoli, es. acari della polvere delle abitazioni	 Polline  Acaro della polvere di casa
Materie iniettate Veleni di insetti. Vaccini. Farmaci. Proteine terapeutiche	 Vespe  Farmaci
Materie ingerite Alimenti. Farmaci somministrati per os	 Arachidi  Crostacei

Tabella 18.2 Esempi di allergeni comuni

Nome dell'allergene*	Nome scientifico della fonte	Nome comune della fonte
Amb a 2	<i>Ambrosia artemisiifolia</i>	Ambrosia
Api m 1	<i>Apis mellifera</i>	Veleno d'api
Ara h 2	<i>Arachis hypogea</i>	Arachide
Bet v 1	<i>Betula verrucosa</i>	Polline di betulla
Can f 1	<i>Canis familiaris</i>	Peli di cane
Der p 1	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Acaro della polvere
Pen a 1	<i>Penaeus aztecus</i>	Gamberetto
Phl p 5	<i>Phleum pratense</i>	Erba codolina

Molti degli allergeni sono proteasi (es Derp1) che si pensa possano ridurre le funzioni della barriera epiteliale.

Tipi e caratteristiche degli anticorpi

IgG		<ul style="list-style-type: none"> • Highest opsonization and neutralization activities. • Classified into four subclasses (IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4).
IgM		<ul style="list-style-type: none"> • Produced first upon antigen invasion. Increases transiently.
IgA		<ul style="list-style-type: none"> • Expressed in mucosal tissues. Forms dimers after secretion.
IgD		<ul style="list-style-type: none"> • Unknown function.
IgE		<ul style="list-style-type: none"> • Involved in allergy.

IgG is the most abundant antibody isotype in the blood (plasma), accounting for 70-75% of human immunoglobulins (antibodies). IgG detoxifies harmful substances. IgG is transferred to the fetus through the placenta and protects the infant until its own immune system is functional.

IgM accounts for about 10% of human immunoglobulins in the blood. IgM has a pentameric structure. B cells produce IgM first in response to microbial infection/antigen invasion. Although IgM has a lower affinity for antigens than IgG, it has higher avidity for antigens because of its pentameric/hexameric structure.

IgA is abundant in serum, nasal mucus, saliva, breast milk, and intestinal fluid, accounting for 10-15% of human immunoglobulins. IgA forms dimers (i.e., two IgA monomers joined together). IgA in breast milk protects the gastrointestinal tract of neonates from pathogens.

IgE is present in minute amounts, accounting for no more than 0.001% of human immunoglobulins. Its original role is to protect against parasites. In regions where parasitic infection is rare, IgE is primarily involved in allergy.

IgD accounts for less than 1% of human immunoglobulins. IgD may be involved in the induction of antibody production in B cells, but its exact function remains unknown.

- Allergies can be caused by lots of different things

- These are known as allergens

- The following are a list of common allergens



- Peanuts

- Fish



- Eggs



- Bee stings



- Tree nuts

- Shellfish



- Soya



- Fruit



- Sesame

- Dairy Products



- Latex



- Penicillin & other drugs



Natura degli allergeni

Gli antigeni che provocano ipersensibilità immediata sono comuni proteine ambientali e sostanze chimiche:

Allergeni di origine vegetale: proteine dei pollini di varie specie

Allergeni di origine animale: Insetti, Acari, Peli, etc.

Allergeni di origine alimentare: Crostacei, Frutta Secca, Latte, Uova, etc.




Allergeni di origine farmacologica: Antibiotici (penicillina).

Malattie allergiche nell'uomo

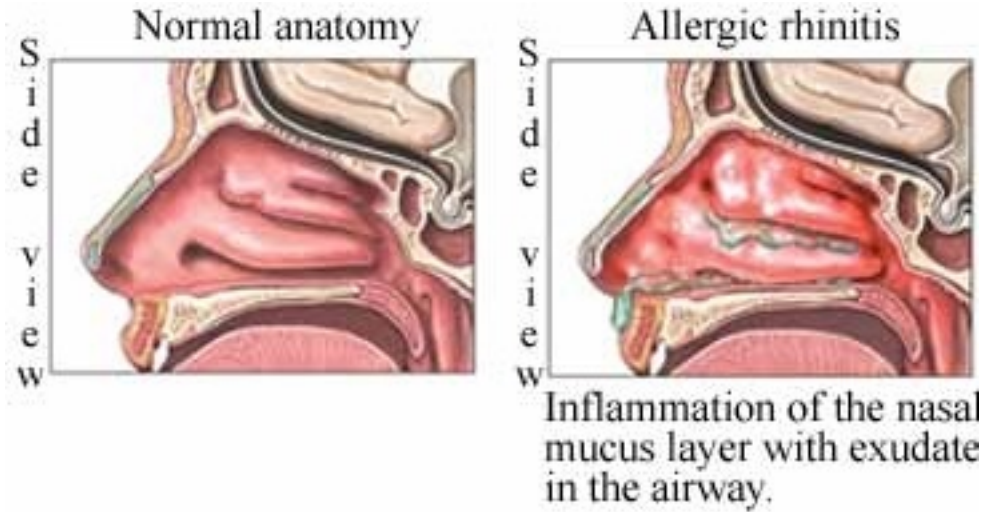
Le forme più comuni di malattie allergiche sono:

- Rinite allergica (raffreddore da fieno)
- Asma bronchiale allergico
- Dermatite atopica (eczema)
- Allergia alimentare
- Anafilassi (reazione allergica sistemica)

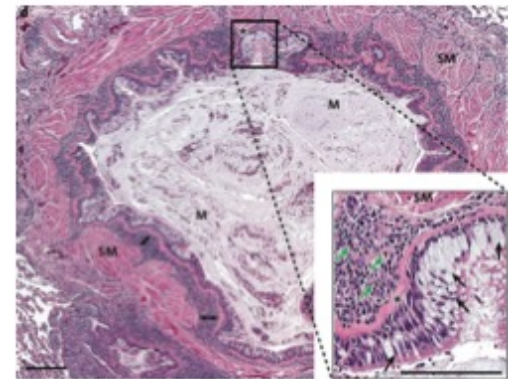
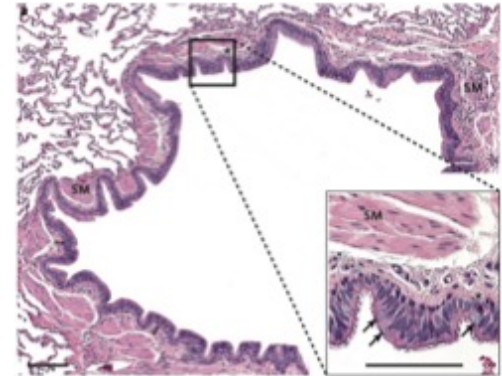
Il sito dove si verifica il contatto con l'allergene determina quali organi e tessuti vengono coinvolti.

- Allergeni inalati  rinite e asma
- Allergeni ingeriti  vomito e diarrea
- Allergeni iniettati  effetto sistemico

Principali tipi di malattie allergiche



Reazione ponfo-eritematosa

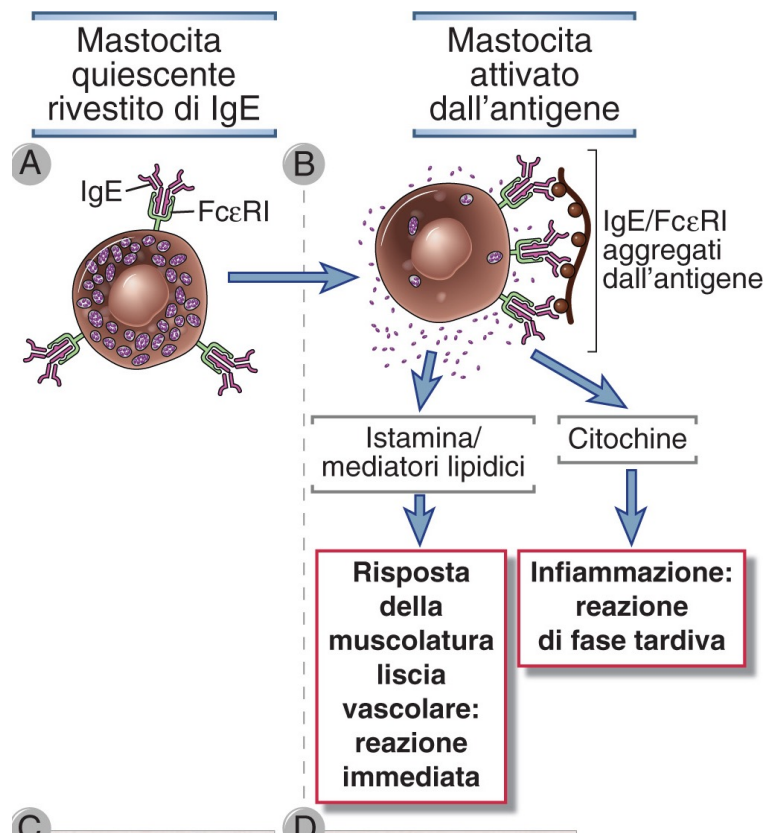


Asma allergico

Diffusione delle malattie allergiche

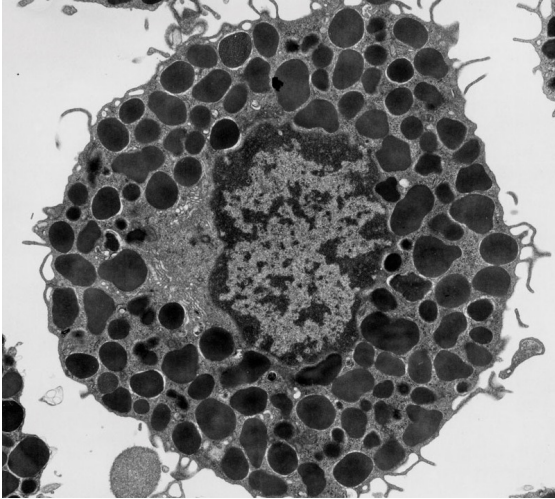
- L'asma e le malattie allergiche sono aumentate negli ultimi 50 anni fino a diventare le maggiori cause di malattia cronica dei bambini (10%) nei paesi sviluppati.
- Si stima che circa 300 milioni di persone nel mondo siano affette da asma e 200-250 milioni di persone soffrono di allergie alimentari.
- La prevalenza di asma nei bambini è raddoppiata fra il 1980 e il 1990 (raddoppio dei bambini affetti da rinite, eczema o asma in Svezia). L'aumento di malattie allergiche in un breve periodo di tempo implica che i fattori ambientali sono determinanti nello sviluppo della malattia.
- La propensione a sviluppare allergie dipende anche da fattori genetici.

Le malattie allergiche sono causate dal rilascio di mediatori da parte dei mastociti attivati



Nelle reazioni di ipersensibilità di tipo I il legame fra allergene e IgE legate alla superficie dei mastociti e dei basofili determina l'attivazione dei mastociti. I mastociti attivati rilasciano i mediatori responsabili dell'aumento della permeabilità vasale, vasodilatazione, contrazione della muscolatura liscia bronchiale e viscerale e infiammazione locale.

Caratteristiche dei mastociti



I mastociti sono cellule ampiamente presenti nell'organismo e si localizzano nel tessuto connettivo e nelle mucose in prossimità dei vasi sanguigni e dei vasi linfatici.

I mastociti sono numerosi nella pelle, nel tratto respiratorio e nel tratto gastrointestinale.

I mastociti sono caratterizzati dalla presenza di granuli citoplasmatici contenenti: istamina, proteasi e citochine.

I mastociti sono cellule di origine midollare che lasciano il midollo e attraverso il circolo sanguigno raggiungono i tessuti dove e la loro maturazione è influenzata dal fattore delle cellule staminali (stem cell factor, SCF) e altre citochine quali l'IL-3, IL-4, IL-9, IL-10.

L'attivazione dei mastociti determina il rilascio dei mediatori preformati e la sintesi di altri mediatori

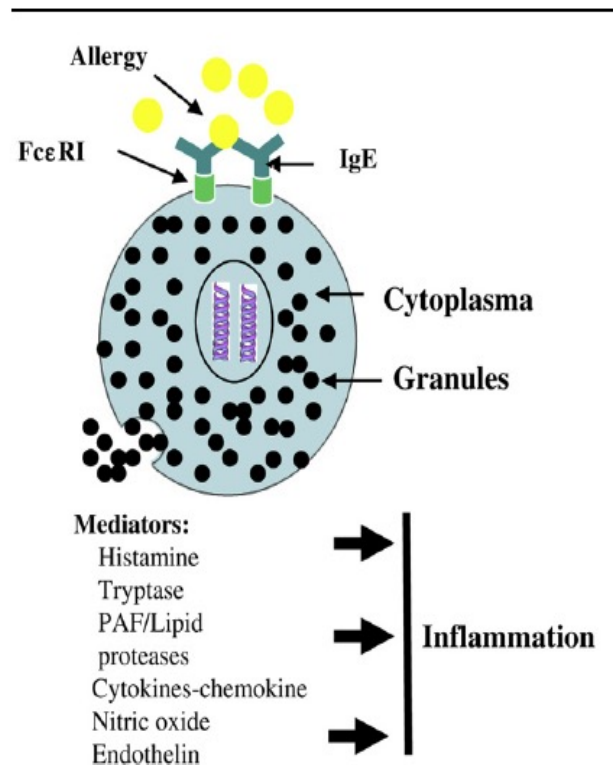


Figure 1 The IgE-primed mast cell releases granules and powerful chemical mediators, such as histamine, cytokines, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), leukotrienes, heparin, and many proteases into the environment. These chemical mediators cause the characteristic symptoms of allergy.

Sottopopolazioni di mastociti

Nel roditore sono state identificate due popolazioni di mastociti: del tessuto connettivo e delle mucose.

Nell'uomo sono state identificate due popolazioni definite MC(T) MC(TC) che differiscono per il tipo di proteasi presenti nei granuli.

I mastociti risiedono nei tessuti e hanno una vita lunga dell'ordine di mesi e anni.

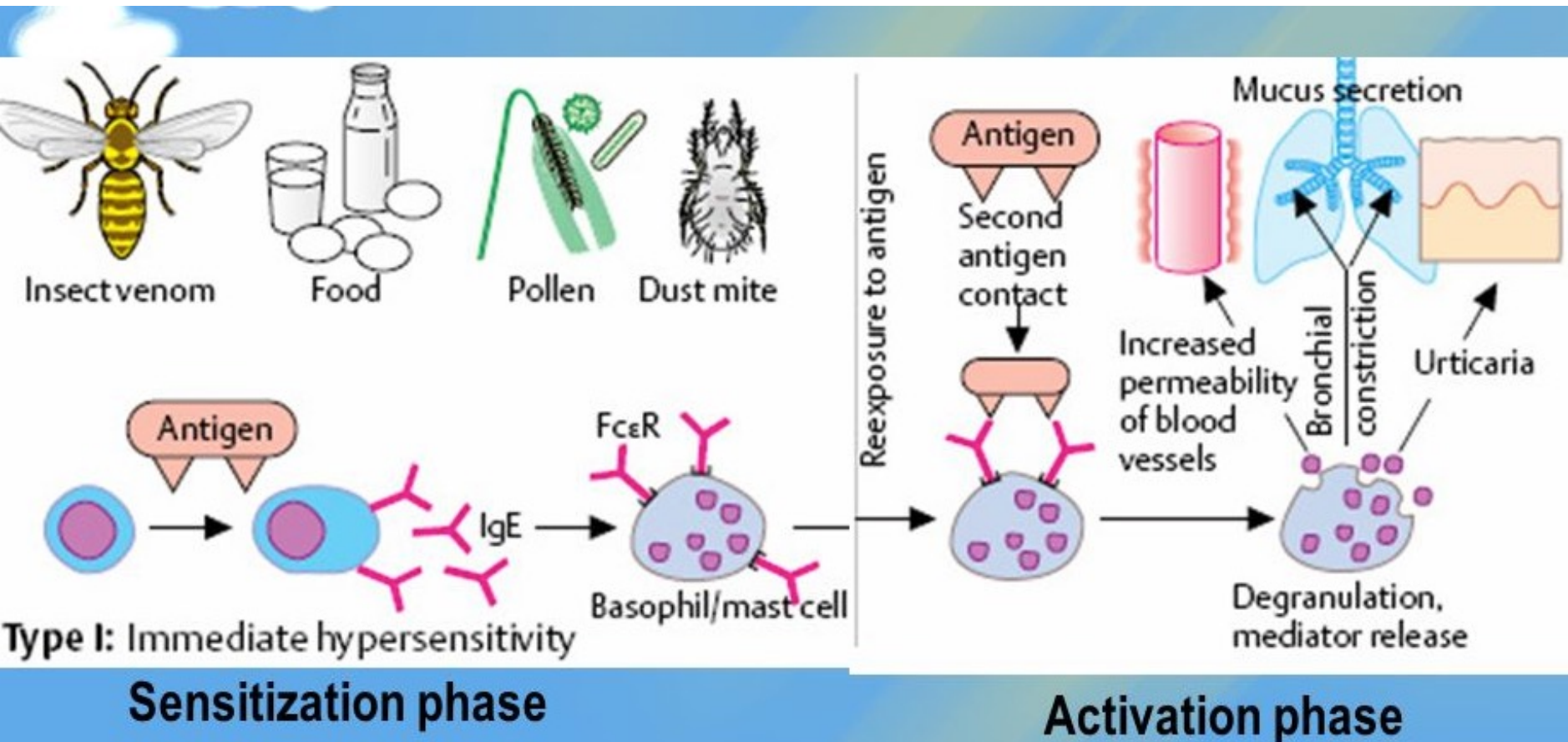
TABELLA 19-3 Sottopopolazioni di mastociti

Caratteristica	Mastociti del tessuto connettivo		Mastociti delle mucose	
	Roditore	Uomo	Roditore	Uomo
Localizzazione	Cavità peritoneale	Cute, sottomucosa intestinale	Mucosa intestinale	Alveoli, mucosa intestinale
Dipendenza dai linfociti T per lo sviluppo nei tessuti	No	No	Sì	Sì
Contenuto dei granuli	Alti livelli di istamina, eparina	Principali proteasi neutre: triptasi, chimasi, carbossipeptidasi, catepsina G	Bassi livelli di istamina; elevati livelli di condroitin-solfato	Proteasi neutra maggiore: triptasi

Caratteristiche dei mastociti

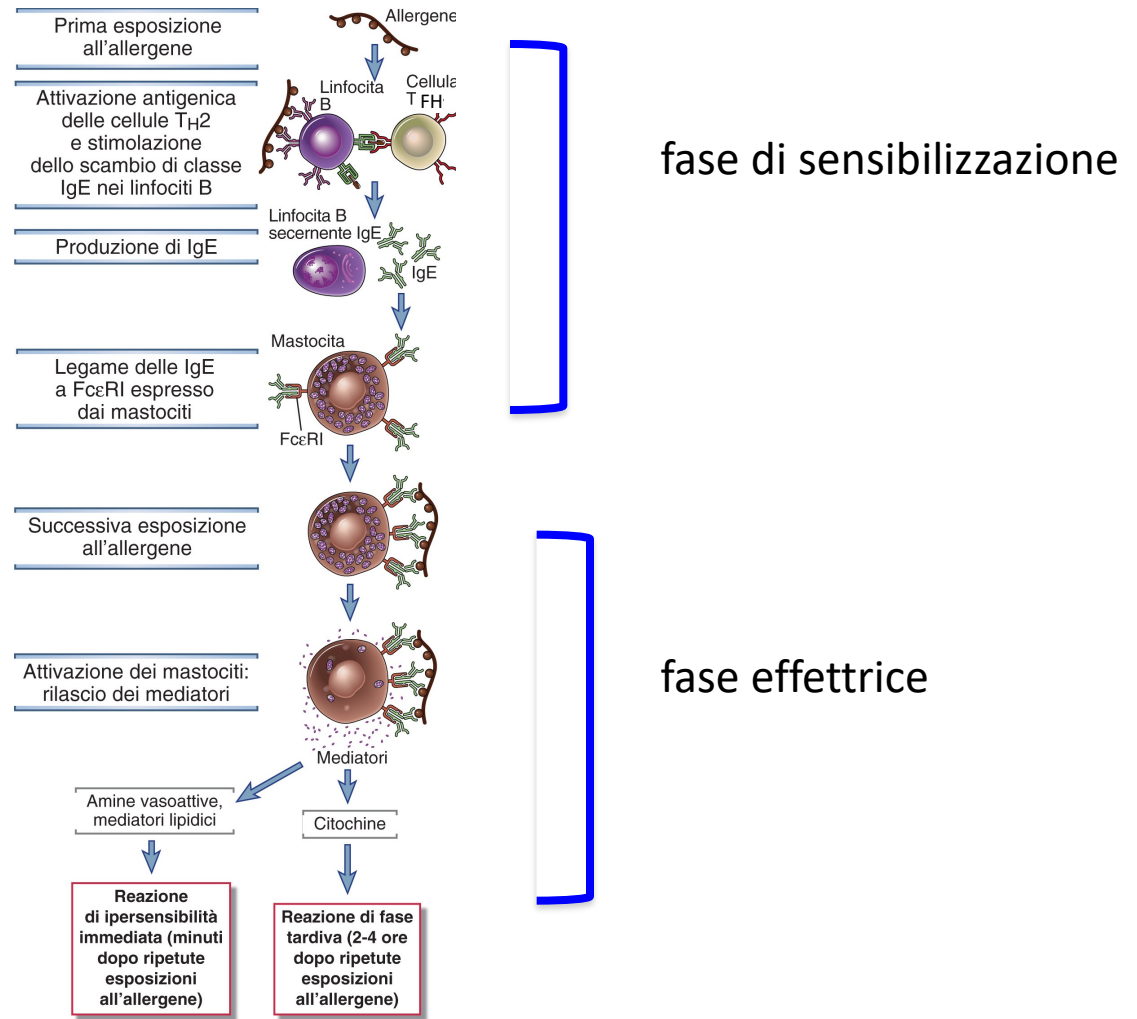
TABELLA 19-1 Caratteristiche dei mastociti, dei basofili e degli eosinofili			
Caratteristica	Mastociti	Basofili	Eosinofili
Principale sito di maturazione	Tessuto connettivo	Midollo osseo	Midollo osseo
Principali tipi di cellule circolanti	No	Sì (0,5% dei leucociti del sangue)	Sì (~2% dei leucociti del sangue)
Cellule mature reclutate nei tessuti dal sangue	No	Sì	Sì
Cellule mature residenti nei tessuti connettivi	Sì	No	Sì
Capacità proliferativa delle cellule mature	Sì	No	No
Emivita	Da settimane a mesi	Giorni	Da giorni a settimane
Fattore principale nello sviluppo (citochina)	Fattore della cellula staminale, IL-3	IL-3	IL-5
Espressione di FcεRI	Livelli elevati	Livelli elevati	Bassi livelli (funzione non chiara)
Contenuto principale dei granuli	Istamina, eparina e/o condroitinsolfato, proteasi	Istamina, condroitin-solfato, proteasi	Proteina basica maggiore, proteina cationica degli eosinofili, perossidasi, idrolasi, lisofosfolipasi
FcεRI, recettore per Fcε di tipo I; IL, interleuchina.			

La reazione di ipersensibilità di tipo I richiede la sensibilizzazione all'allergene

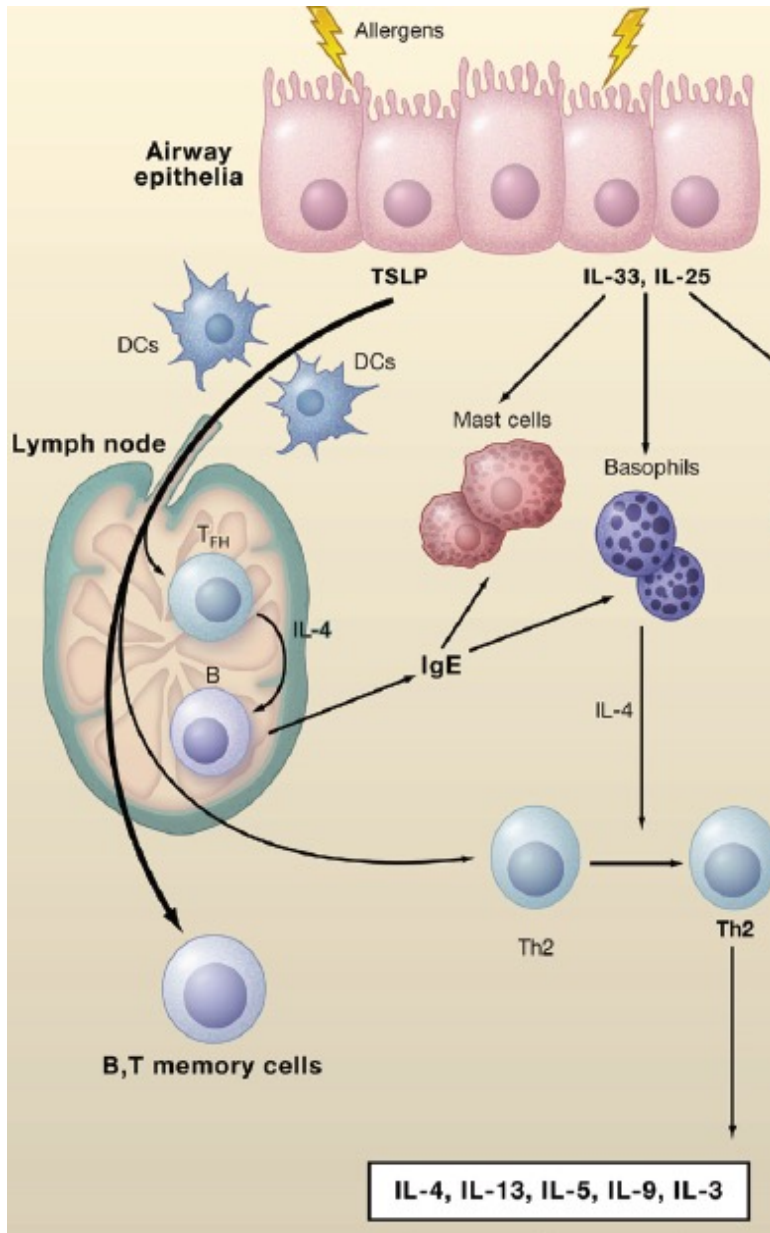


Le reazioni di ipersensibilità di tipo I avvengono in seguito alla sensibilizzazione dell'individuo ad un determinato allergene. La fase effettrice è innescata se si ha una seconda esposizione all'allergene.

Tutte le reazioni di ipersensibilità di tipo I sono caratterizzate da una serie di eventi avviati dall'esposizione all'allergene



Fase di sensibilizzazione



In un soggetto allergico il primo incontro con l'allergene induce una risposta anticorpale o umorale caratterizzata dalla produzione di IgE.

Inoltre sono indotti linfociti T helper 2 che sono caratterizzati dalla produzione di IL-4, IL-5, IL-9, IL-13.