

Patologia Molecolare e Immunopatologia

(Modulo di Patologia molecolare 3 CFU comprendente attività di laboratorio)

Docente: Prof.ssa Maria Teresa Fiorillo

Le malattie autoimmuni come esempio di malattie multifattoriali

- Classificazione e meccanismi patogenici;
- Identificazione di fattori di predisposizione genetica;
- Modelli animali sperimentali di autoimmunità;
- Basi genetiche ed ambientali e loro interazioni;
- Meccanismi di tolleranza centrale e periferica;
- Attivazione delle risposte autoimmuni: ruolo dei patogeni;
- Xenobiotici e modificazione delle proteine autologhe;
- Approcci terapeutici.

Infiammazione cronica ed ipercolesterolemia come induttori dell'aterosclerosi

- L'immunità innata ed acquisita nell'aterogenesi;
- Fattori di rischio: predisposizione genetica e stile di vita;
- Prevenzione ed approcci terapeutici.

Microrganismi ed evasione della risposta immunitaria

- Meccanismi di evasione dalla risposta innata ed adattativa

Testi consigliati:

1. Abbas AK, Lichtman AH and Pillai S. Immunologia cellulare e molecolare. Edra X Edizione
2. Murphy K, Weaver C. Immunobiologia di Janeway 's PICCIN (IX edizione)
3. Amadori A, Zanovello P. Lezioni di Immunologia e Immunopatologia PICCIN

Patologia Molecolare e Immunopatologia

Appelli di esame 2025/2026

Giovedì 22 gennaio 2026

Martedì 10 febbraio 2026

Martedì 14 aprile 2026 (appello straordinario*)

Lunedì 15 giugno 2026

Giovedì 9 luglio 2026

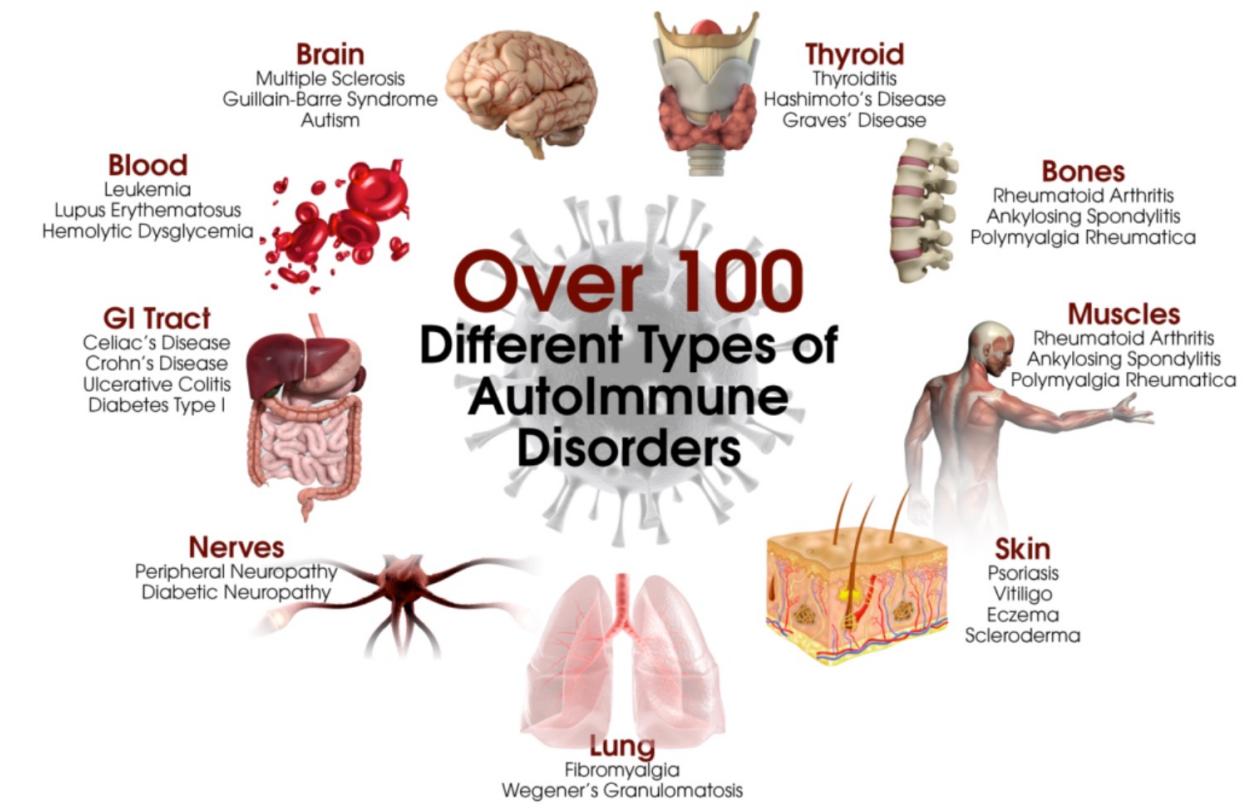
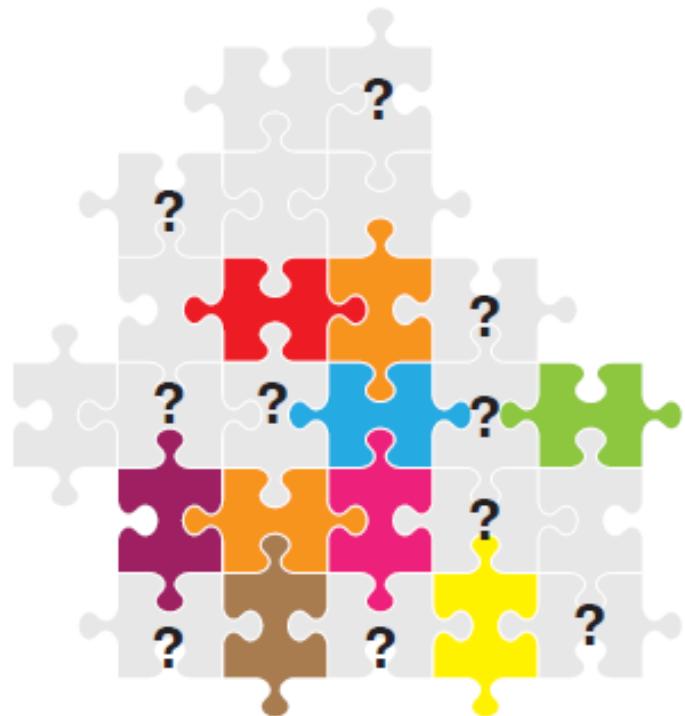
Martedì 15 settembre 2026

Lunedì 9 novembre 2026 (appello straordinario*)

Martedì 26 gennaio 2027

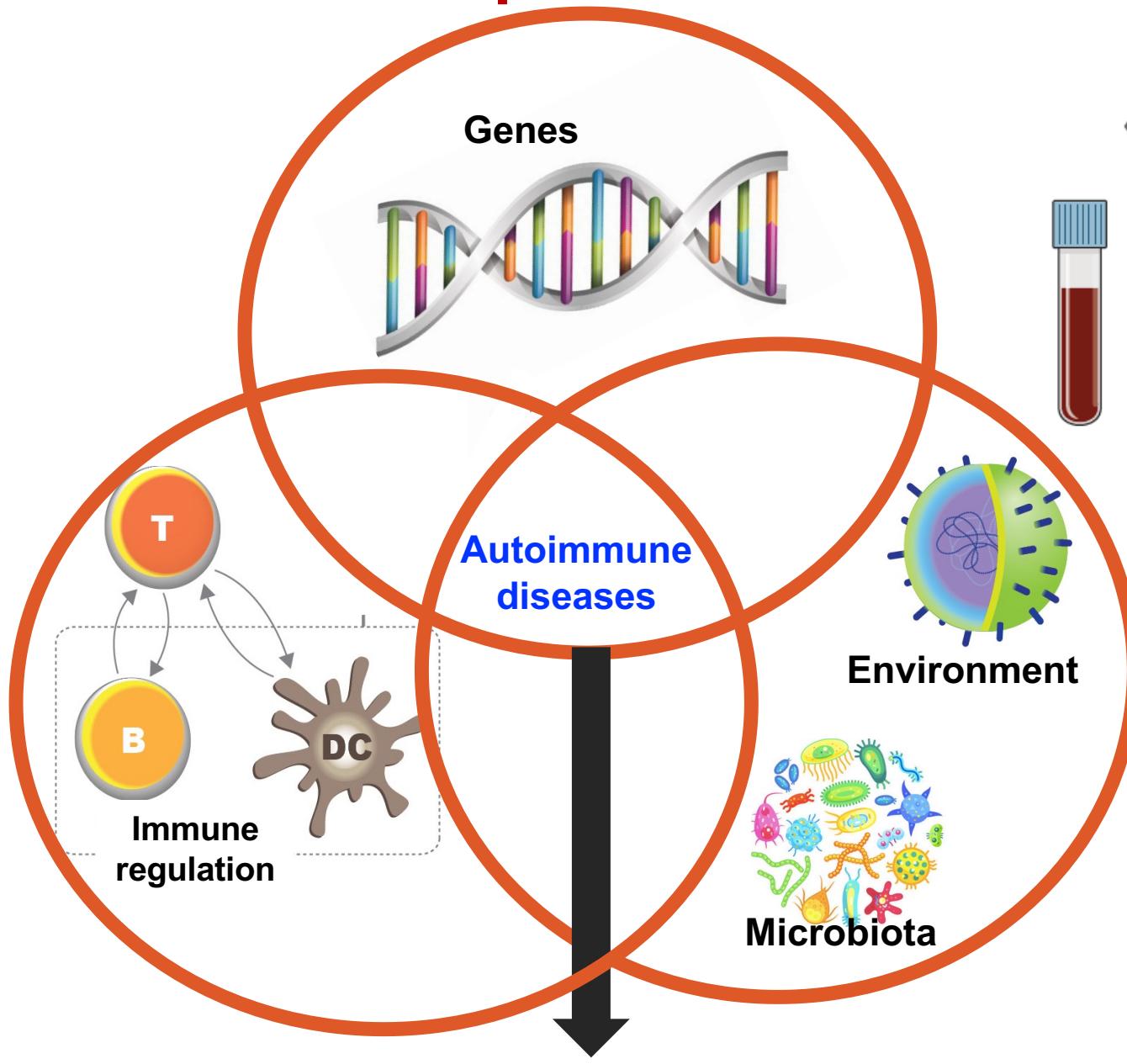
* Appello riservato a categorie di studentesse e studenti riportati nel Regolamento Studenti Sapienza, art. 40, comma 6.

Le patologie autoimmuni

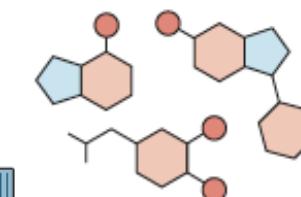


The puzzle of autoimmunity

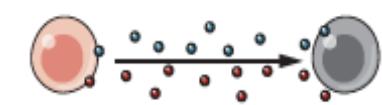
Factors implicated in autoimmune diseases



Metabolomics



Metabolic profiling



Cellular signaling Cytokine responses

Systems approaches to understand human autoimmune diseases:

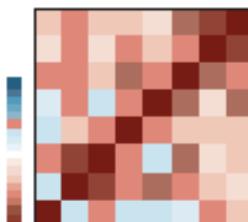
High-throughput "omics" and targeted technologies to globally characterize complex systems at DNA, RNA and protein level.

CyTOF

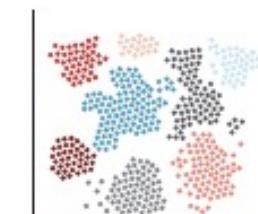


Cellular composition T cell responses B cell responses

RNA-seq

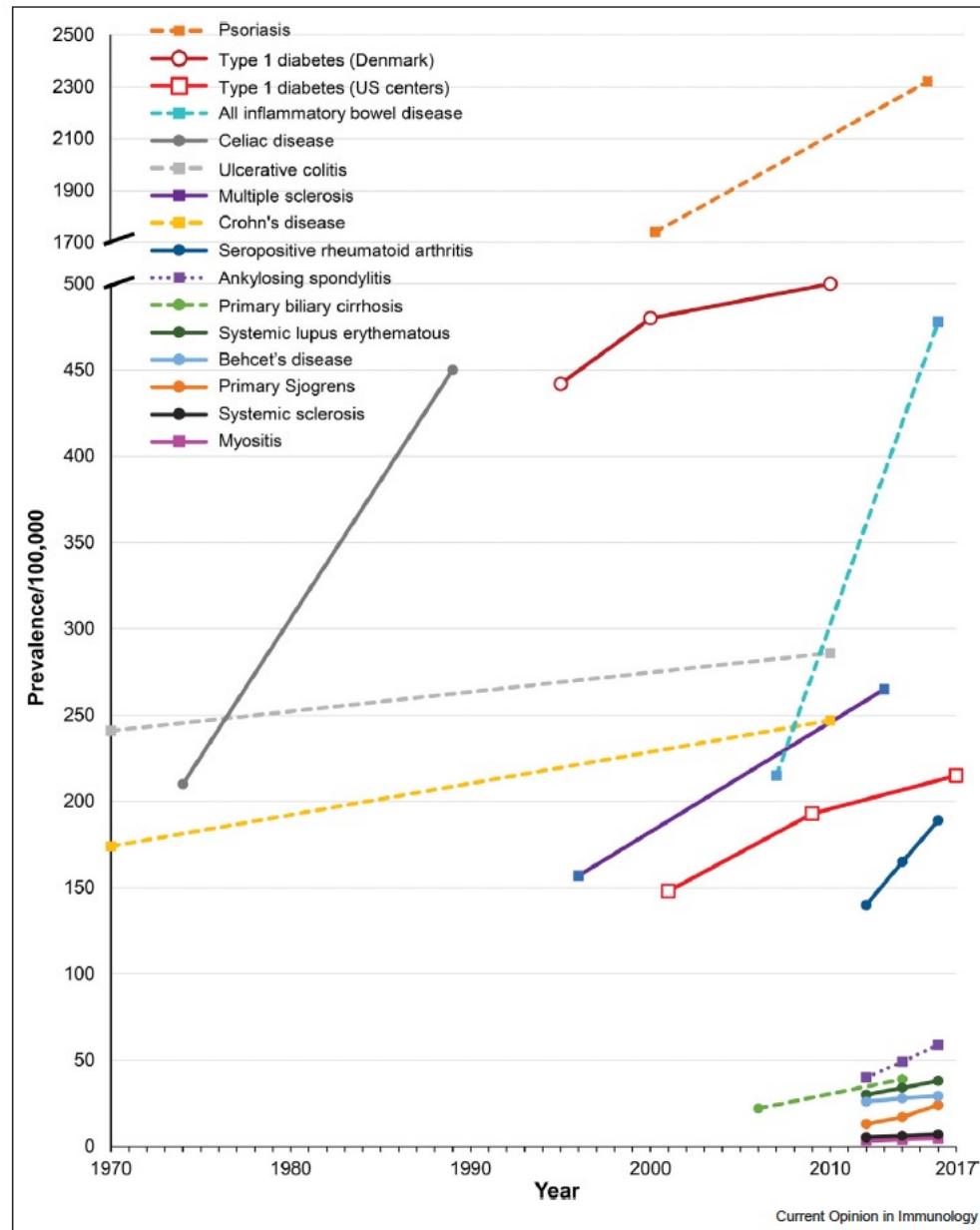


Gene expression in bulk



Gene expression in single cells

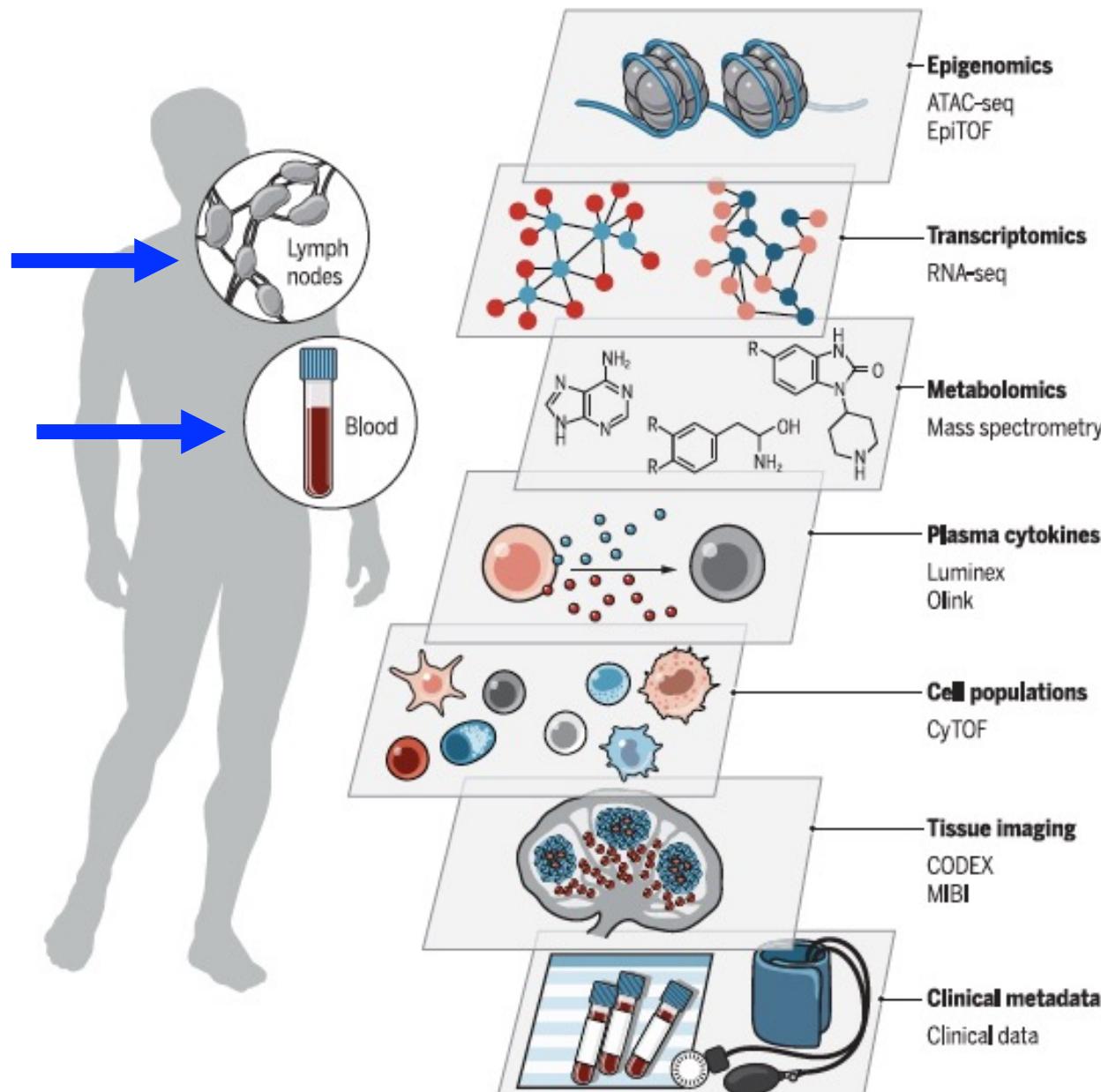
Examples of the increasing prevalence of autoimmune diseases around the world over recent decades



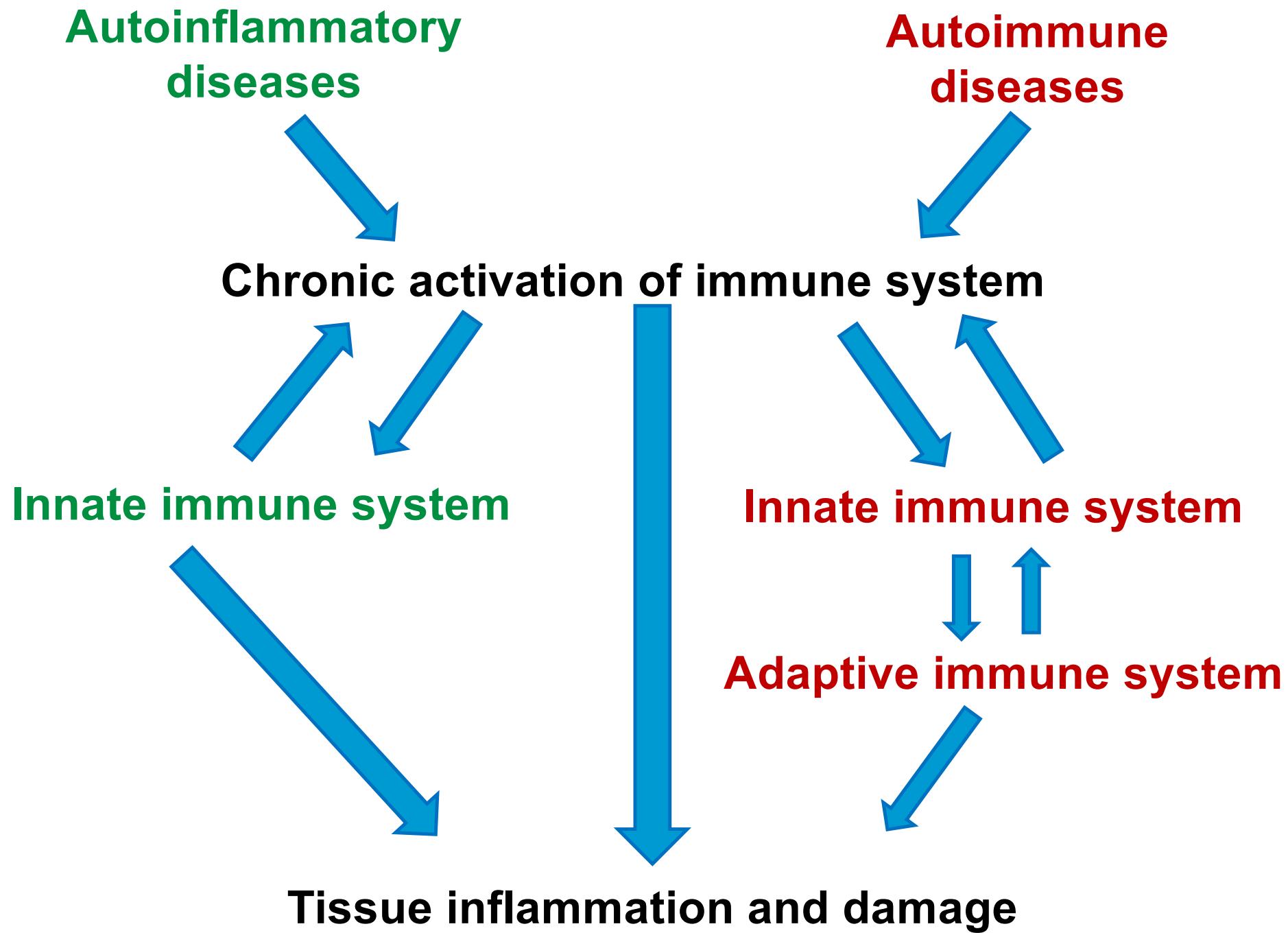
The estimates for the time periods are connected by lines to visualize trends. Data sources are for:

- psoriasis in Canada;
- type 1 diabetes in Denmark and in the United States;
- celiac disease in the United States; multiple sclerosis in Canada;
- primary biliary cirrhosis in the United States;
- all inflammatory bowel diseases in the United States;
- Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States;
- seropositive rheumatoid arthritis in Korea, -ankylosing spondylitis in Korea,
- systemic lupus erythematosus in Korea,
- Behcet's disease in Korea,
- primary Sjogren's syndrome in Korea,
- systemic sclerosis, and myositis in Korea.

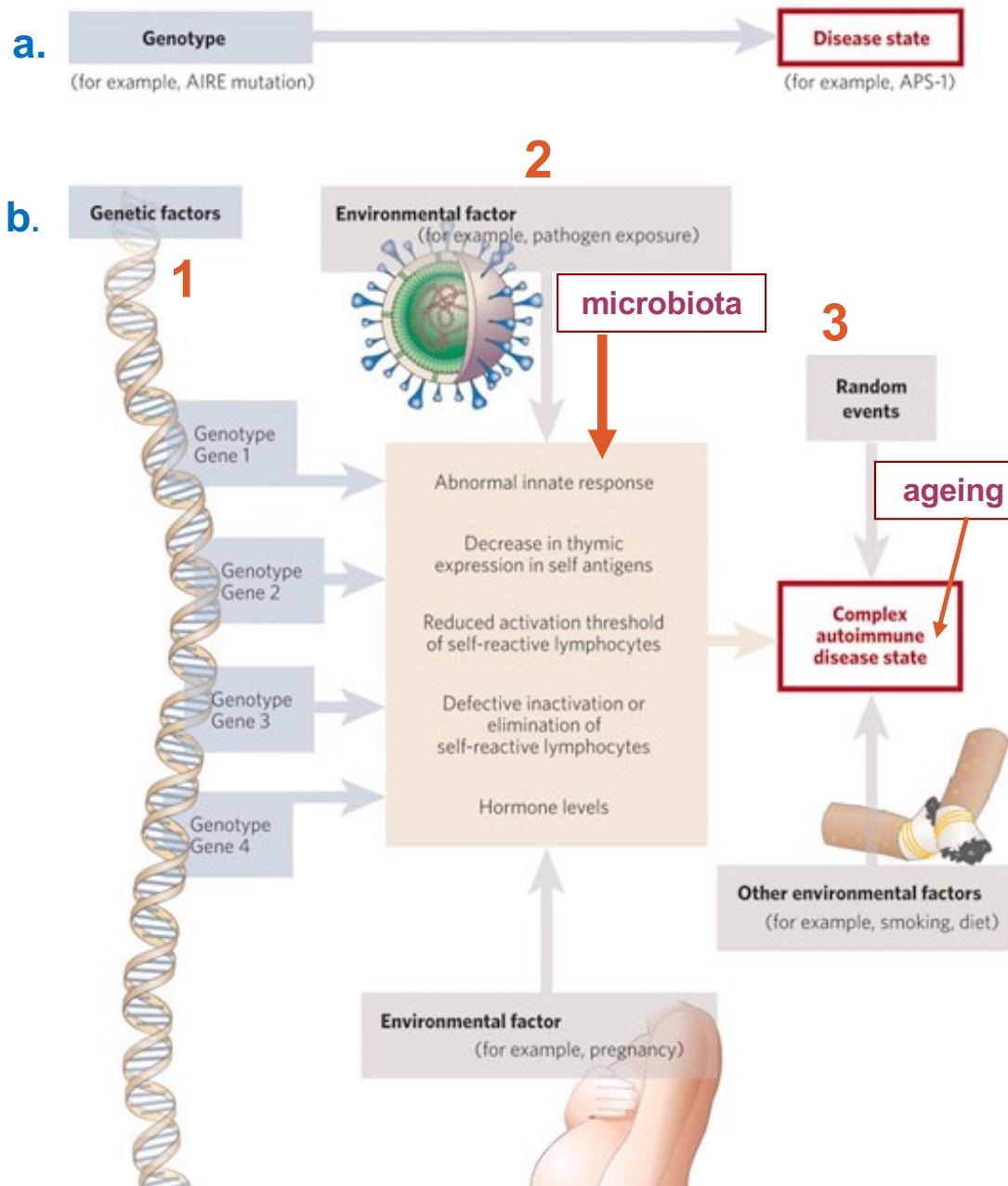
Systems biology approach to probing human immunity



The **human immune system** can be **perturbed** by infection, allergens, or vaccination or in **autoimmunity**. Blood samples or fine needle aspirate samples of lymph nodes or other human tissues (e.g., skin biopsies) can be isolated and the immune response analyzed at multiple levels of the hierarchy of biological organization, using a wide **array of technologies** including **transcriptomics**, **epigenomics**, **mass cytometry**, and **metabolomics**.

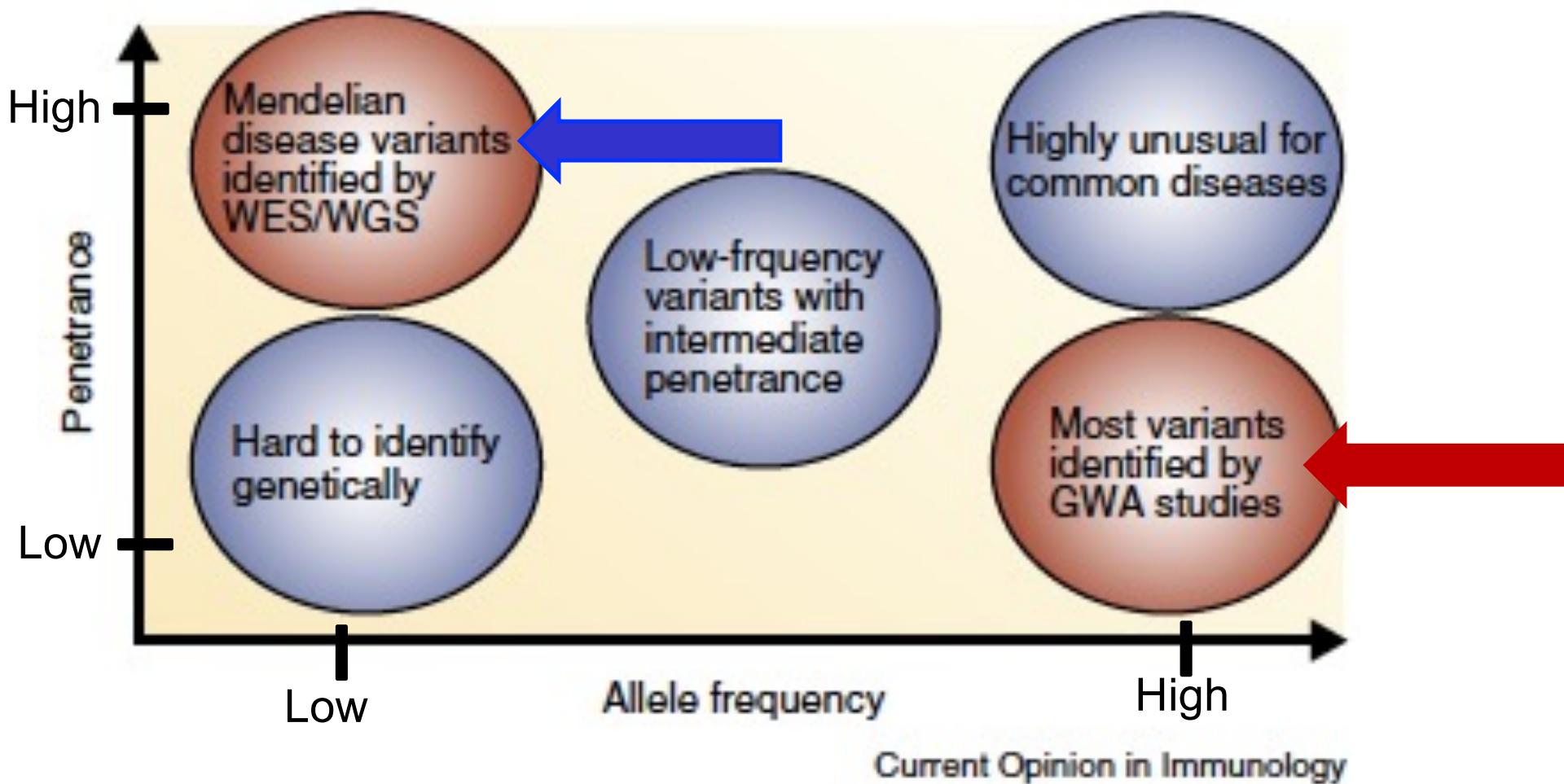


Architecture of single gene disorders versus a model of autoimmune diseases caused by complex traits



a. In simple mendelian traits, the relationship between the causal genetic variant (genotype) and the disease state is **deterministic**.

b. In complex traits, the clinically recognized disease state results from interactions between multiple genotypes and the environment. Individual genotypes can affect one or more components of the adaptive or innate immune systems. Together these lead to **an altered immune response to self antigens**. On the basis of current findings, the influence of any individual causal allele is modest, and therefore the relationship between the causal variant and the disease state is **probabilistic**. Although still providing an incomplete picture, the genetic discoveries in mendelian and common diseases are beginning to help build a model of autoimmune disease. The ultimate goal is to build a specific model for each individual disease whereby the effect of individual risk factors (genetic and non-genetic), their interactions, and their impact on disease susceptibility, disease progression and clinical management, are understood.



Genetic research has identified common variants in common diseases through GWAS (bottom right) and rare and private disease-causing mutations in uncommon diseases through WES/WGS (top left)

Malattie infiammatorie immuno-mediate o malattie da ipersensibilità sono manifestazioni patologiche causate da risposte immunitarie. Una possibile causa di malattia da ipersensibilità è la mancata tolleranza ad antigeni autologhi; questa condizione può scatenare una **patologia autoimmune**

1900

Paul Ehrlich conia la definizione di "horror autotoxicus"



Paul Ehrlich (1854-1915)

Premio Nobel per la medicina nel 1908. Microbiologo, considerato il fondatore dell'immunologia

1957

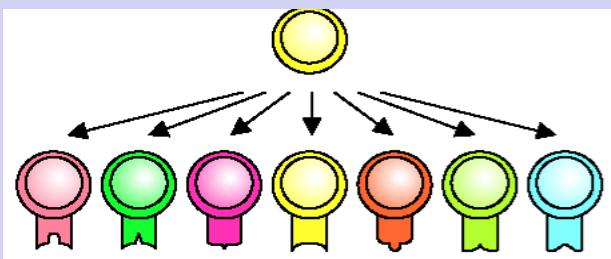
La Teoria della selezione clonale elaborata da Macfarlane Burnet postula l'eliminazione di cloni linfocitari autoreattivi durante il loro sviluppo

Sir Frank Macfarlane Burnet (1899-1985)

Premio Nobel per la medicina nel 1960. Immunologo che formulò la Teoria della selezione clonale



Una sola cellula progenitrice genera un elevato numero di linfociti, ognuno con specificità diversa



Rimozione dei linfociti immaturi potenzialmente self-reactivi tramite la delezione clonale



Insieme di linfociti maturi "naive"



Proliferazione e differenziazione di linfociti specifici attivati per formare un clone di cellule effettive



Teoria della selezione clonale

(Niels Jerne 1955/Frank Macfarlane Burnet 1957)

Il patogeno che viene a contatto con il sistema immunitario seleziona il clone linfocitario (o i cloni linfocitari) per esso specifico/i che è già preesistente/i all'interno del repertorio

Postulati dell'ipotesi della selezione clonale

- Ogni linfocita ha un solo tipo di recettore con un'unica specificità
- L'interazione tra una molecola estranea e il recettore linfocitario capace di legare quella molecola con elevata affinità porta all'attivazione del linfocita
- Le cellule effettive differenziate derivate da un linfocita attivato avranno i recettori con la stessa specificità di quelli della cellula parentale da cui sono derivate

I linfociti che hanno recettori specifici per molecole self vengono deleti nei primi stadi del loro sviluppo e quindi non sono presenti nel repertorio dei linfociti maturi

Classificazione delle malattie autoimmuni

Malattie autoimmunitarie organo-specifiche

Diabete mellito di tipo I (**T1D**)

Sindrome di Goodpasture

Sclerosi multipla (**MS**)

Malattia di Graves
Tiroidite di Hashimoto
Anemia perniciosa autoimmune
Malattia di Addison autoimmune
Vitiligine
Miastenia gravis

Malattie autoimmunitarie sistemiche

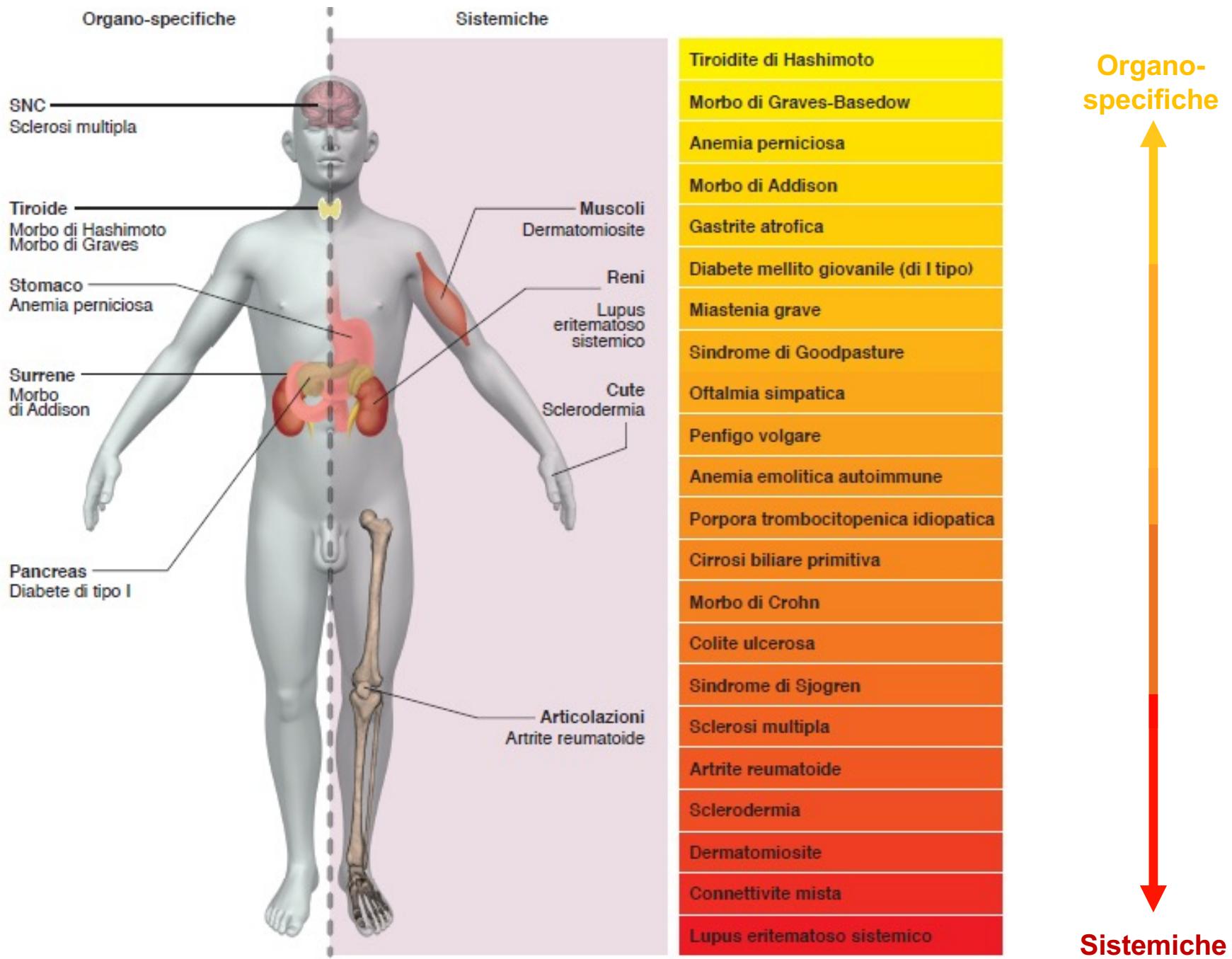
Artrite reumatoide (**RA**)

Scleroderma

Lupus erythematosus sistematico (**LES**)
Sindrome di Primary Sjögren
Polimiosite

Eccezioni: l'anemia emolitica
autoimmune può manifestarsi come
malattia isolata (organo-specifica) o in
associazione al LES (sistematica)

Classificazione delle malattie autoimmuni



Malattie organo specifiche

Malattia	Organo bersaglio / antigene self	Meccanismo di lesione
Anemia emolitica autoimmune	Proteine di membrana dei globuli rossi	II tipo
Porpora idiopatica trombocitopenica	Proteine di membrana delle piastrine	II tipo
Morbo di Addison	Corticale surrenale	II tipo
Sindrome di Goodpasture	Membrana basale rene e polmone	II tipo
Morbo di Hashimoto	Tireoglobulina, microsomi tiroidei	II tipo e IV tipo
Morbo di Graves / Basedow	Recettore ormone tireostimolante (TSH)	Anticorpi antagonisti stimolanti TSH-R
Diabete insulino-dipendente di tipo I	Cellule β delle isole di Langerhans	II tipo e IV tipo
Miastenia grave	Recettore dell'acetilcolina	Anticorpi bloccanti Ach-R, II tipo
Anemia perniciosa	Cellule parietali gastriche (Fattore Intrinseco)	Anticorpi bloccanti FI, II tipo

Malattie sistemiche

Artrite reumatoide	Articolazioni, rene/collagene, Ig, antigeni vari	III tipo, IV tipo
Lupus eritematoso sistemico	Rene, cute, articolazioni/moltissimi antigeni diversi	III tipo > II tipo
Sclerodermia	Cute, organi diversi/moltissimi antigeni diversi	II, III, IV tipo (?)
Sindrome di Sjögren	Ghiandole salivari, molti organi	II, III, IV tipo (?)

Sfide recenti: capire il contributo del sistema immunitario adattativo rispetto a quello innato nella patogenesi di queste malattie

Molte patologie presentano un mix di componenti autoimmuni e autoinfiammatorie

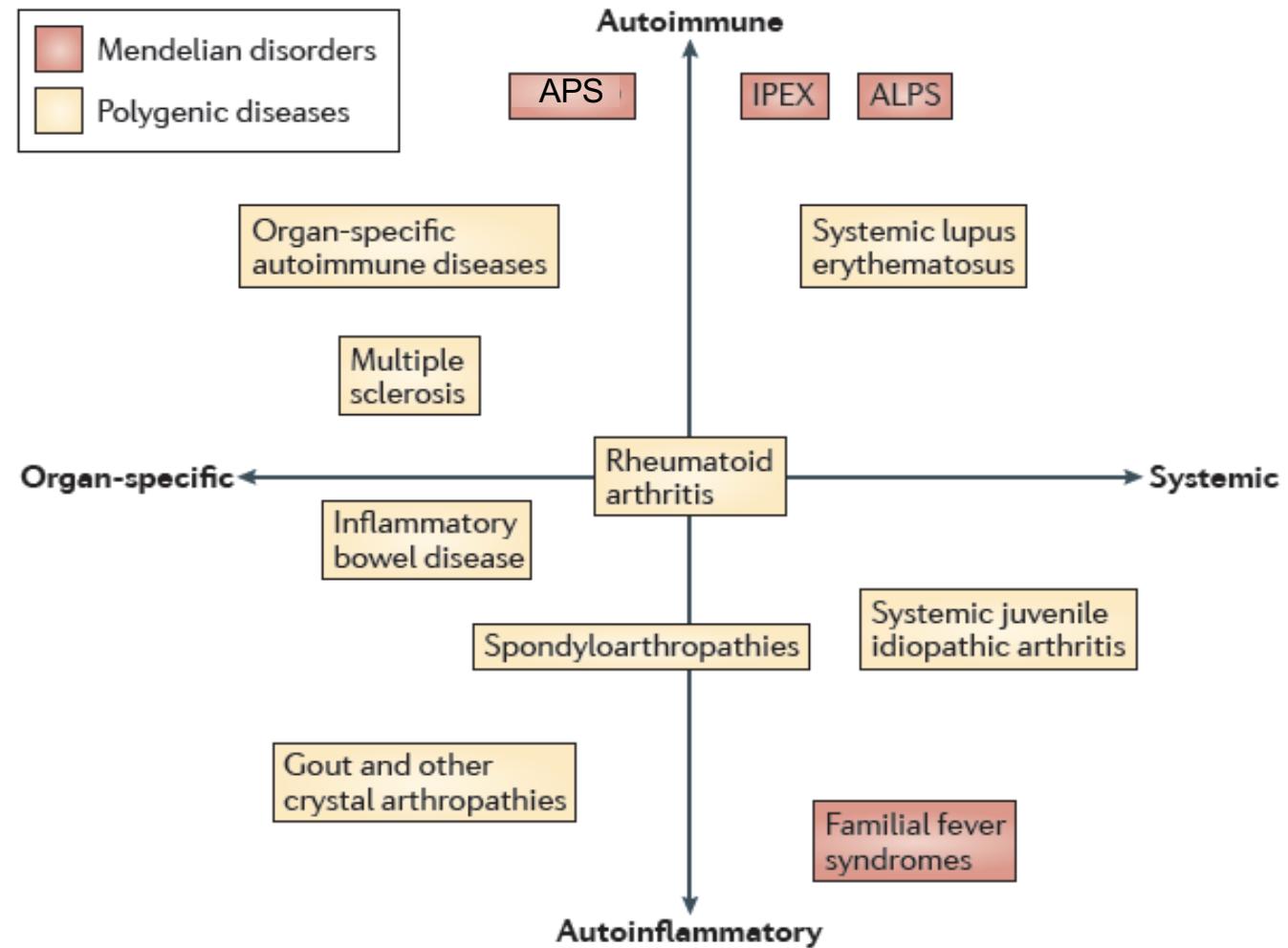


Figure 1 | The spectrum of autoimmune and autoinflammatory diseases. Polygenic diseases are boxed in yellow and Mendelian disorders are boxed in red. The horizontal axis depicts the range from organ-specific disease to systemic disease. The vertical axis depicts the degree of involvement of the two strands of the immune system in the immunopathology: autoinflammatory diseases, which involve the innate immune system, are at the bottom; and autoimmune diseases, which involve the adaptive immune system, are at the top. ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome; APS or APCED, autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy; IPEX, immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome.

Classificazione delle malattie da ipersensibilità

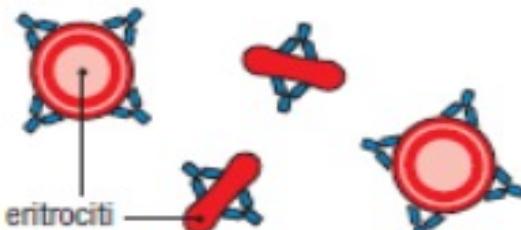
Tipo di ipersensibilità	Meccanismi patogenetici	Meccanismi di danno tissutale e malattia
Tipo I: ipersensibilità immediata	Anticorpi IgE, linfociti Th2	Mastociti, eosinofili e loro mediatori (amine vasoattive, mediatori lipidici, citochine)
Tipo II: mediata da anticorpi	Anticorpi IgG o IgM rivolti contro antigeni di superficie o della matrice extracellulare	<ul style="list-style-type: none">Opsonizzazione e fagocitosi delle celluleReclutamento ed attivazione dei leucociti ad opera del complemento e del recettore per Fc (neutrofili, macrofagi)Anomalie funzionali, come la trasduzione del segnale di recettori ormonali o il blocco dei recettori dei neurotrasmettitori
Tipo III: mediata da immunocompleSSI	ImmunocompleSSI formati da antigeni circolanti e IgG o IgM	<ul style="list-style-type: none">Deposito nella parete dei vasi sanguigni e nei tessutiReclutamento ed attivazione dei leucociti (neutrofili, macrofagi) mediati dal complemento e dal recettore per Fc
Tipo IV: mediata da linfociti T	<ol style="list-style-type: none">1. Linfociti T CD4+ (Th1 e Th17) (ipersensibilità ritardata)2. Linfociti T CD8+ (CTL)	<ol style="list-style-type: none">1. Infiammazione causata dalle citochine e attivazione dei macrofagi2. Uccisione diretta della cellula bersaglio, infiammazione mediata da citochine

Malattie provocate da anticorpi specifici per cellule o tessuti

Malattia	Antigene bersaglio	Meccanismo	Manifestazioni clinicopatologiche
Anemia emolitica autoimmune	Proteine della membrana degli eritrociti (antigeni Rh, antigene I)	Opsonizzazione e fagocitosi degli eritrociti, lisi mediata dal complemento	Emolisi, anemia
Porpora trombocitopenica autoimmune	Proteine di membrana delle piastrine (integrina gpIIb-IIIa)	Opsonizzazione e fagocitosi delle piastrine	Emorragie
Pemfigo volgare	Proteine della giunzione intercellulare delle cellule epidermiche (desmogleina)	Attivazione delle proteasi mediata da anticorpi, distruzione delle adesioni intercellulari	Vescicole cutanee (bolle)
Vasculite causata dagli ANCA	Proteine dei granuli dei neutrofili, presumibilmente rilasciate dai neutrofili attivati	Degranulazione dei neutrofili e infiammazione	Vasculite
Sindrome di Goodpasture	Proteina diversa dal collageno della membrana basale dei glomeruli renali e degli alveoli polmonari	Infiammazione mediata dal complemento e dal recettore per Fc	Nefrite, emorragia polmonare
Febbre reumatica acuta	Antigene della parete cellulare dello streptococco; gli anticorpi cross-reagiscono con le proteine del miocardio	Infiammazione, attivazione dei macrofagi	Miocardite, artrite
Miastenia gravis	Recettore dell'acetilcolina	Gli anticorpi inibiscono il recettore dell'acetilcolina e l'espressione del recettore	Debolezza muscolare, paralisi
Morbo di Graves (ipertiroidismo)	Recettore del TSH	Stimolazione dei recettori del TSH mediata da anticorpi	Ipertiroidismo
Diabete insulino-resistente	Recettore per l'insulina	Gli anticorpi inibiscono il legame dell'insulina	Iperglycemia, chetoacidosi
Anemia perniciosa	Fattore intrinseco prodotto dalle cellule parietali gastriche	Neutralizzazione del fattore intrinseco, diminuito assorbimento della vitamina B ₁₂	Eritropoiesi anomala, anemia

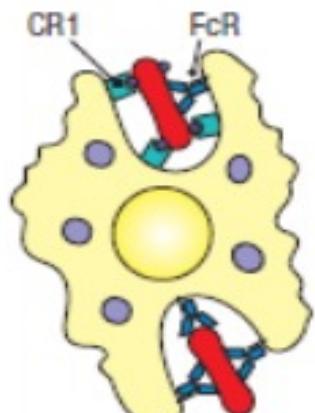
ANCA (AntiNeutrophil Cytoplasmic Antibodies), anticorpi anticitoplasma dei neutrofili; TSH (Thyroid Stimulating Hormone), ormone stimolante la tiroide.

I globuli rossi legano autoanticorpi anti-eritrociti

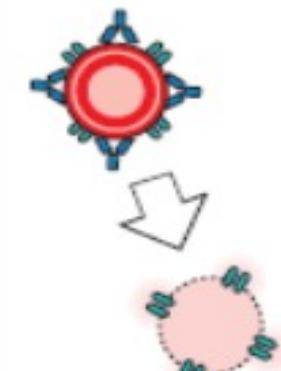


Gli autoanticorpi attivano il complemento; gli eritrociti ricoperti di anticorpi e proteine del complemento sono riconosciuti dai macrofagi e distrutti nella milza

Attivazione del complemento ed emolisi intravascolare



Fagocitosi e distruzione degli eritrociti



Lisi e distruzione degli eritrociti

Anemia emolitica autoimmune

Autoanticorpi IgG e/o IgM contro antigeni di superficie inducono la distruzione degli eritrociti

(ipersensibilità di tipo II)

I globuli rossi opsonizzati da autoanticorpi IgG (IgM) diretti contro antigeni di superficie sono rapidamente rimossi dalla circolazione grazie ai macrofagi appartenenti al sistema dei fagociti mononucleati residenti dotati di FcR.

Gli eritrociti opsonizzati da autoanticorpi IgG fissano il C3b e sono eliminati da macrofagi che esprimono il CR1. Questo meccanismo di eliminazione opera principalmente nella milza. Il legame di alcuni rari autoanticorpi che fissano il complemento in modo molto efficace determina la formazione del complesso di attacco alla membrana sugli eritrociti causando emolisi intravascolare.

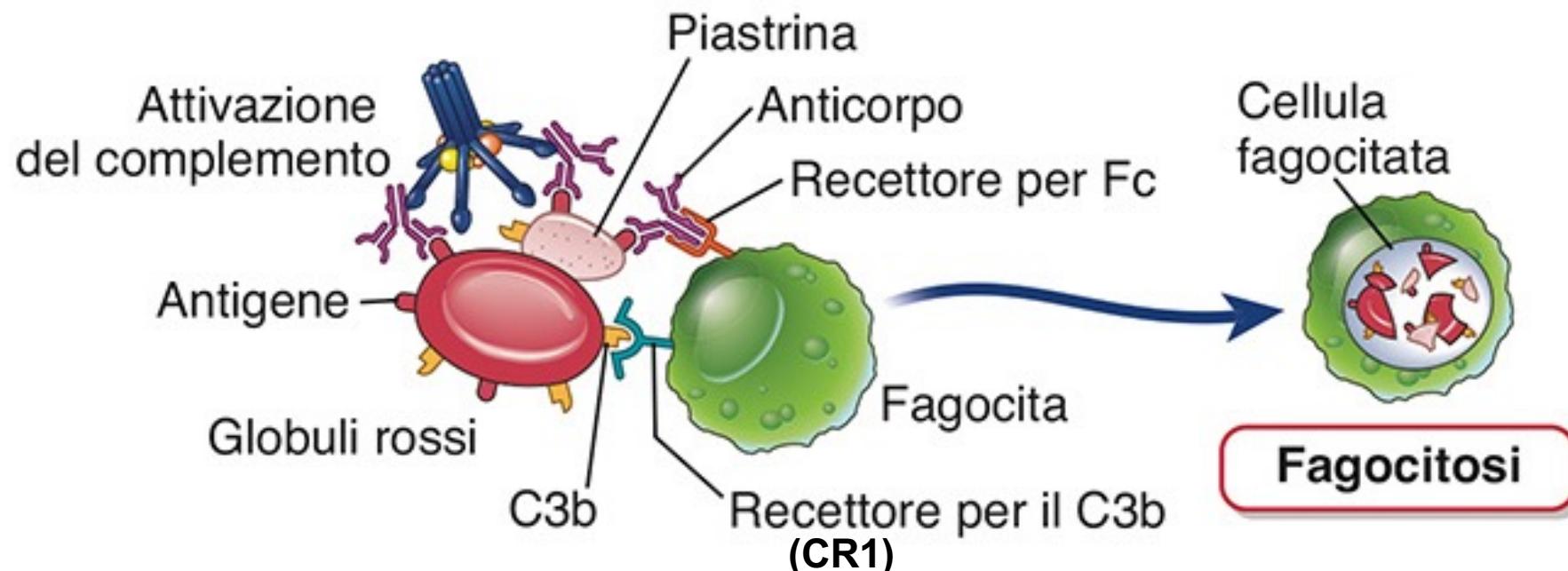
Meccanismi effettori del danno nelle malattie medicate da anticorpi

(Ipersensibilità di tipo II)

Esempi:

- Anemia emolitica autoimmune
- Porpora trombocitopenica autoimmune

Opsonizzazione e fagocitosi



Opsonizzazione e fagocitosi. Le cellule sono opsonizzate direttamente dagli anticorpi o a seguito dell'attivazione del complemento. Le cellule opsonizzate possono quindi essere fagocitate dai leucociti dotati di recettori per Fc o per il C3b.

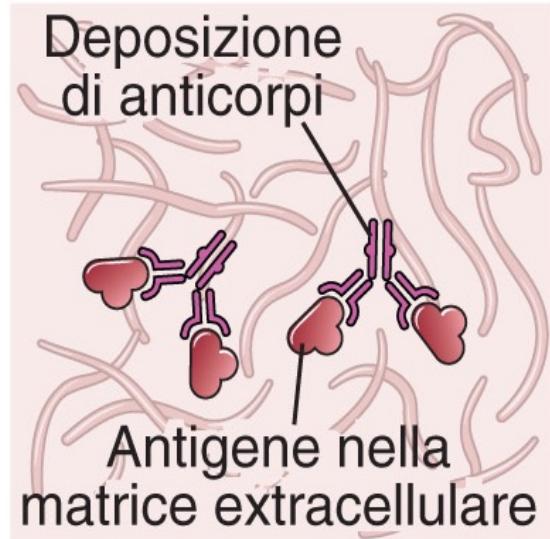
Meccanismi effettori del danno nelle malattie medicate da anticorpi

Ipersensibilità di tipo II

Esempi:

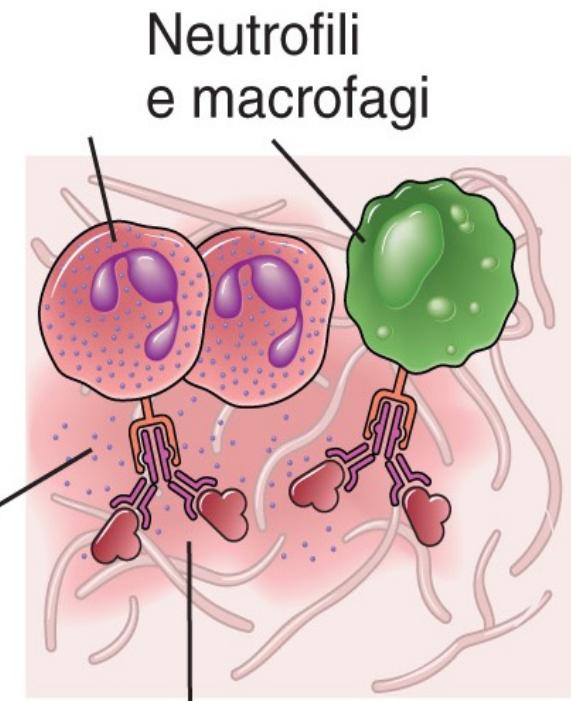
- Pemfigo volgare
- Sindrome di Goodpasture

Danno causato da anticorpi rivolti contro i tessuti



Reclutamento e attivazione delle cellule infiammatorie mediati dal complemento e dal recettore per Fc

Enzimi, specie reattive dell'ossigeno



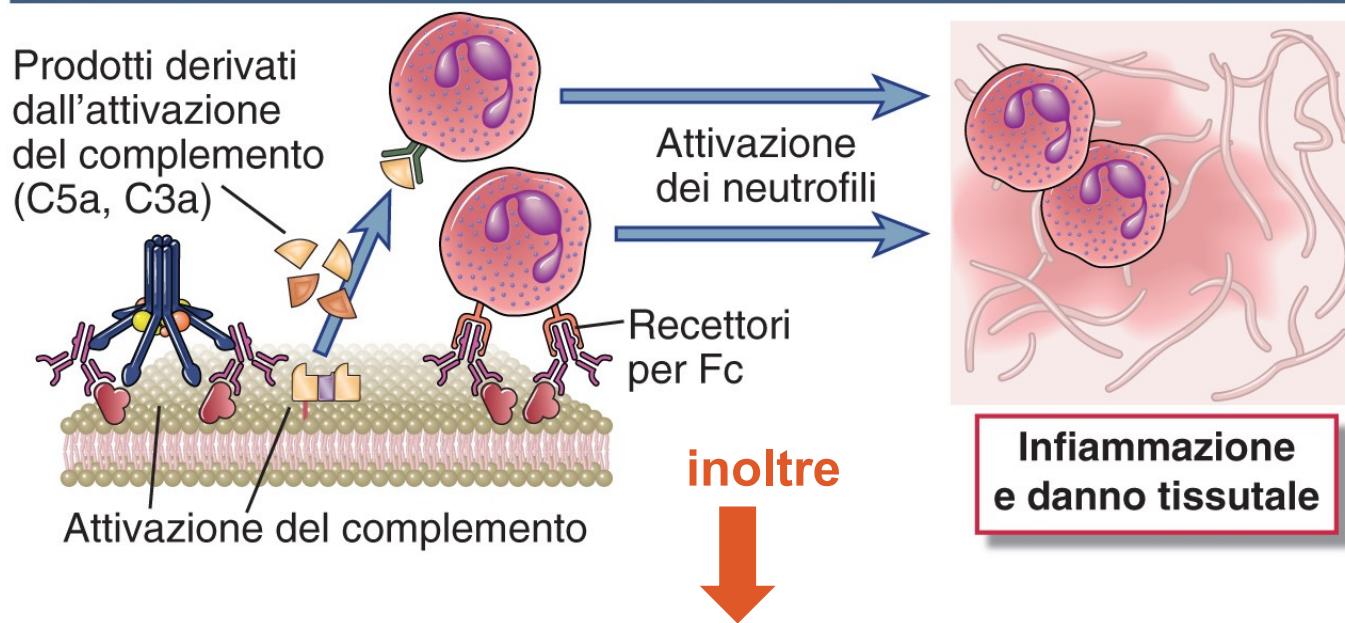
Meccanismi effettori del danno nelle malattie medicate da anticorpi

Ipersensibilità di tipo II

Esempi:

- **Pemfigo volgare**
- **Febbre reumatica acuta**

Infiammazione mediata dal complemento e dal recettore per Fc

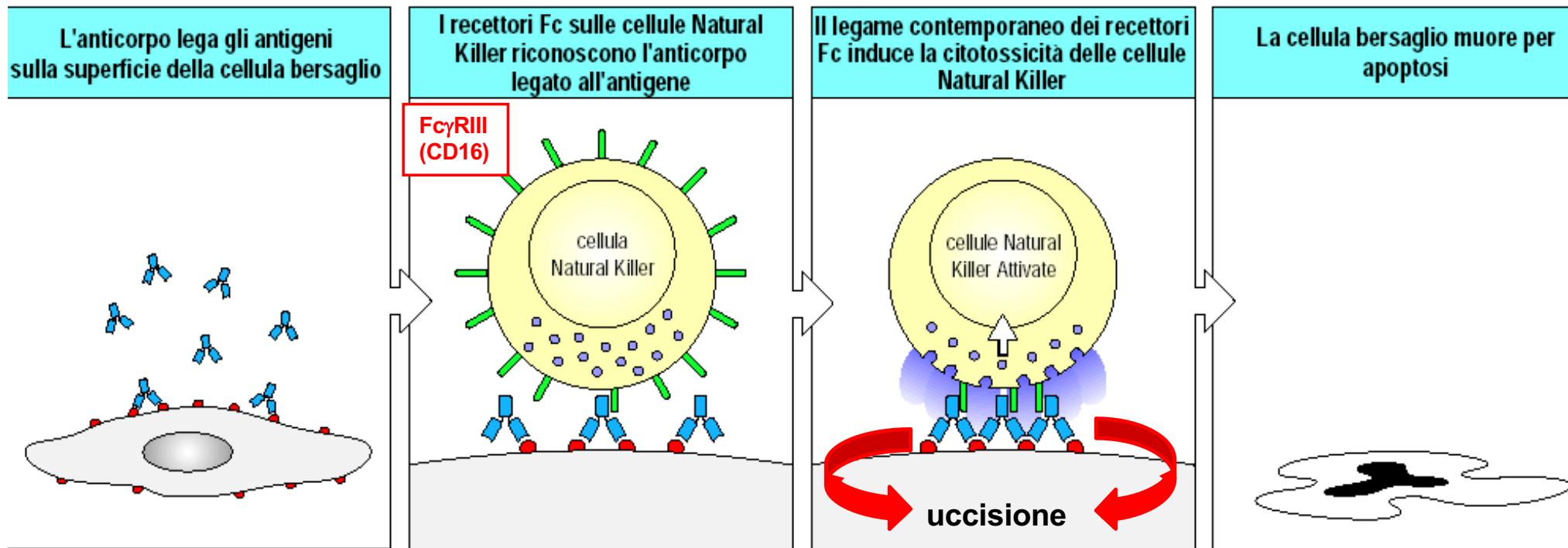


L'assemblaggio di quantità sublitiche del MAC (complesso di attacco alla membrana del complemento) su cellule tessutali bersaglio induce:

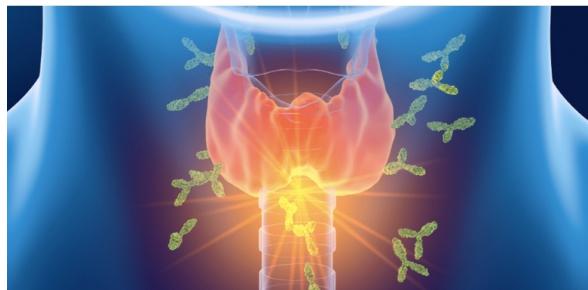
- produzione di citochine
- mobilizzazione dei fosfolipidi di membrana
- rilascio di radicali liberi e sostanze ossidanti

Citotossicità cellulo-mediata dipendente dagli anticorpi (ADCC)

Cellula effettrice= NK cellula bersaglio=cellula opsonizzata da IgG



ADCC è un possibile meccanismo effettore del danno
nella **Tiroidite di Hashimoto**



Dott. Hashimoto che nel 1912
descrisse per primo la malattia.
La patogenesi autoimmune
venne dimostrata 50 anni dopo.



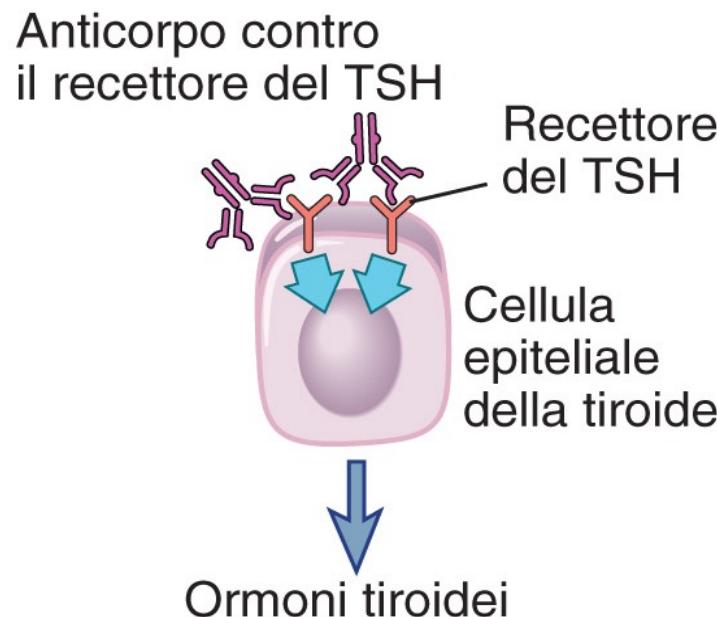
Meccanismi effettori del danno nelle malattie medicate da anticorpi

Ipersensibilità di tipo II

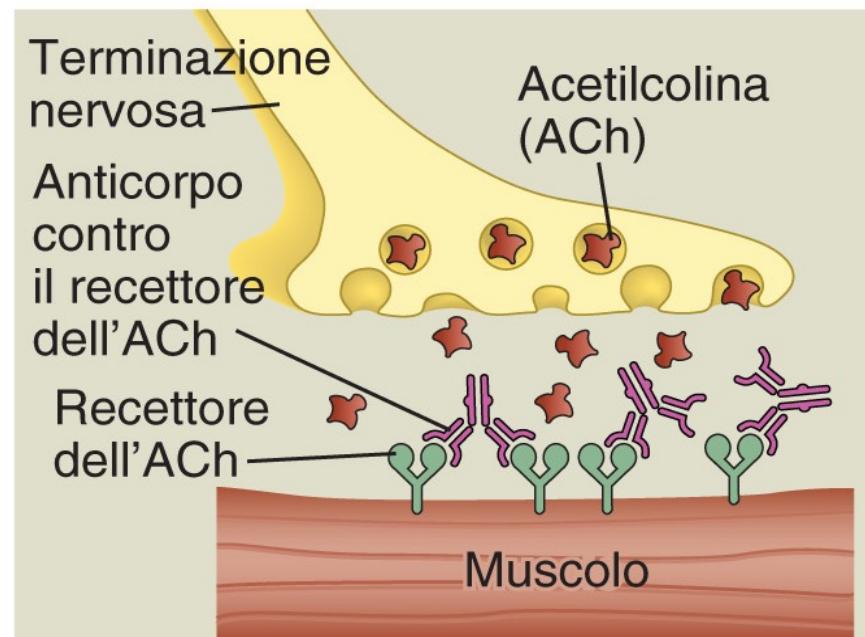
Esempi:

- Morbo di Graves (ipertiroidismo)
- Miastenia Grave

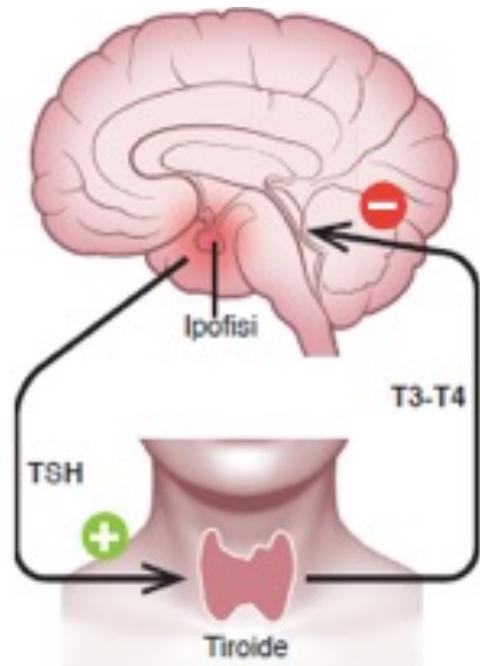
Risposte fisiologiche anomale senza danno cellulare/tissutale



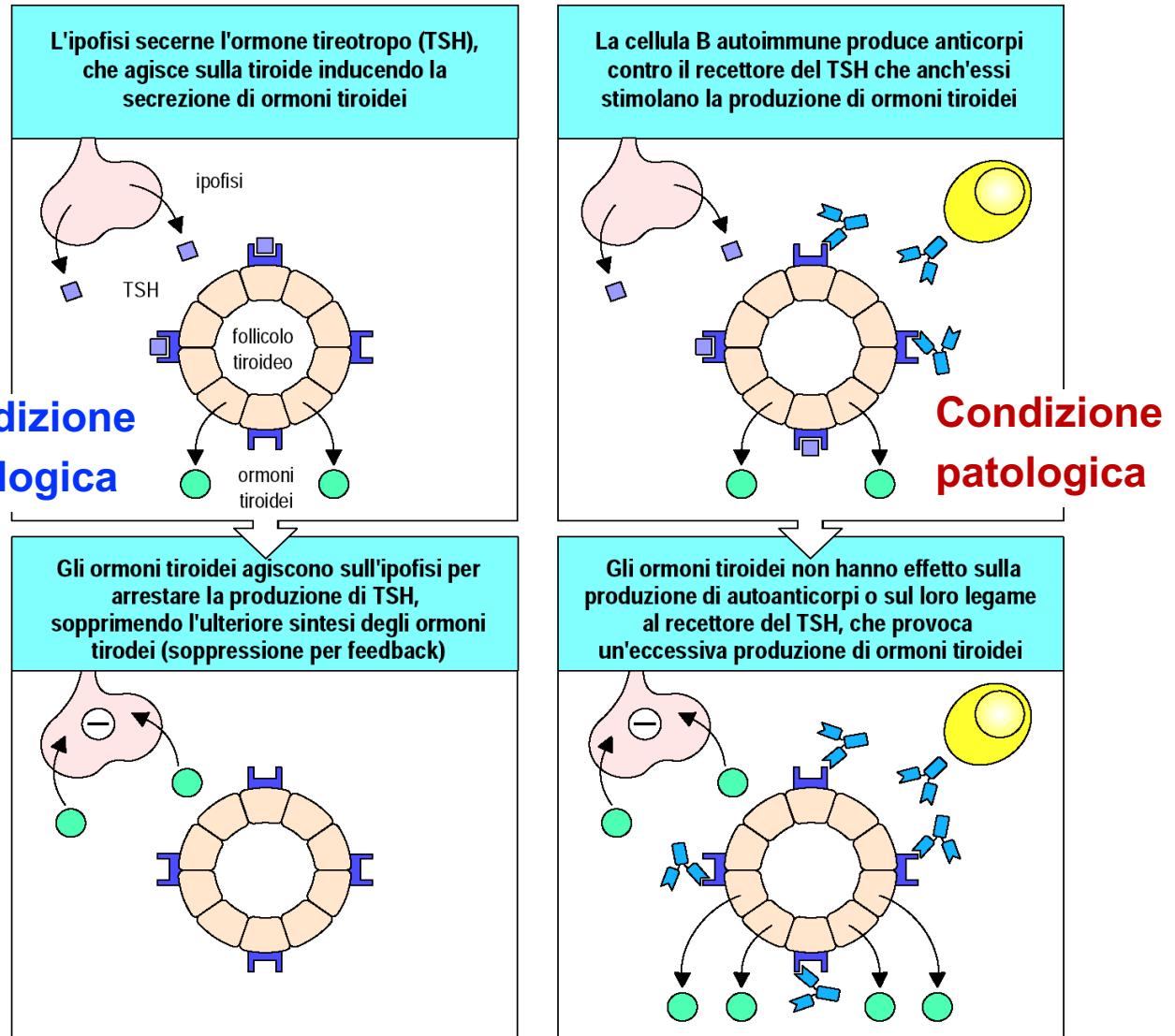
L'anticorpo stimola il recettore anche in assenza del suo ligando



L'anticorpo impedisce il legame del ligando al recettore

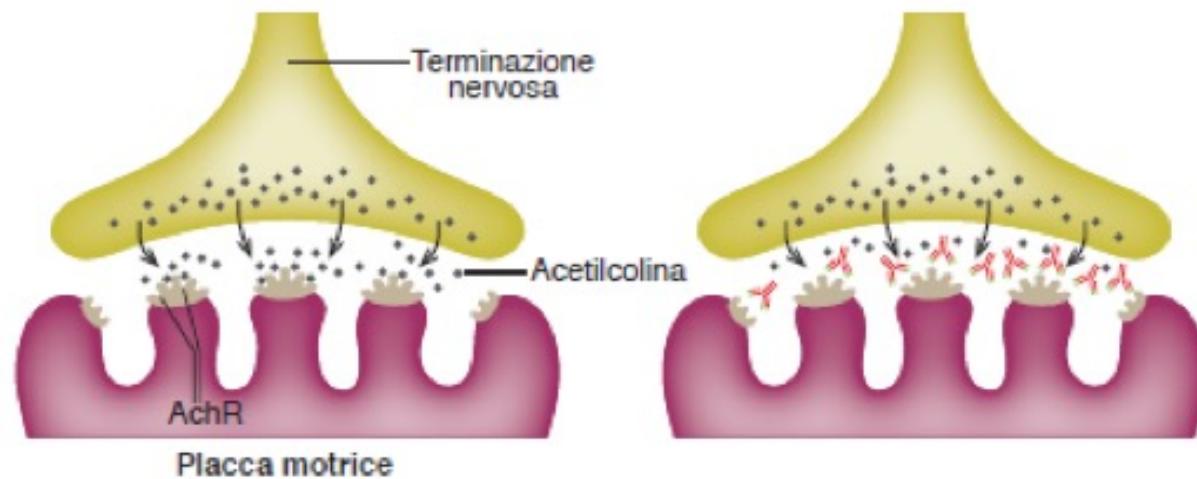


Sindrome di Graves: meccanismo patogenetico

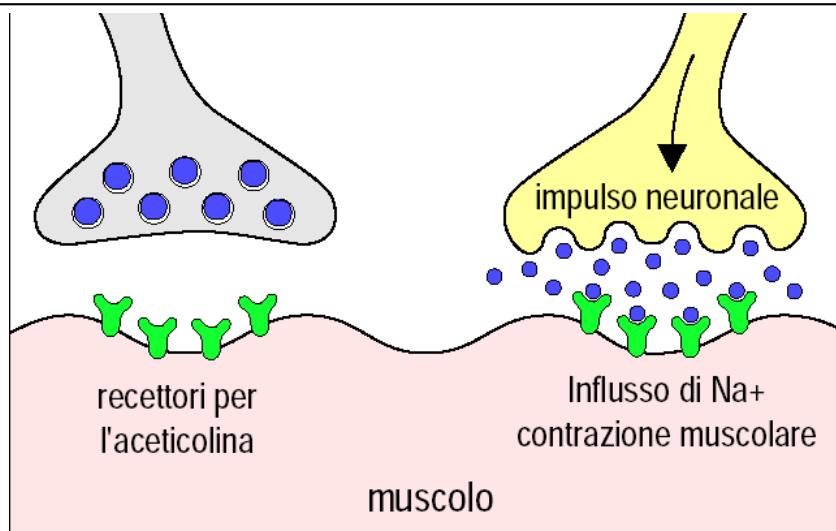


Nella malattia di Graves (ipertiroidismo) è alterata la regolazione a "feedback" della produzione degli ormoni tiroidei

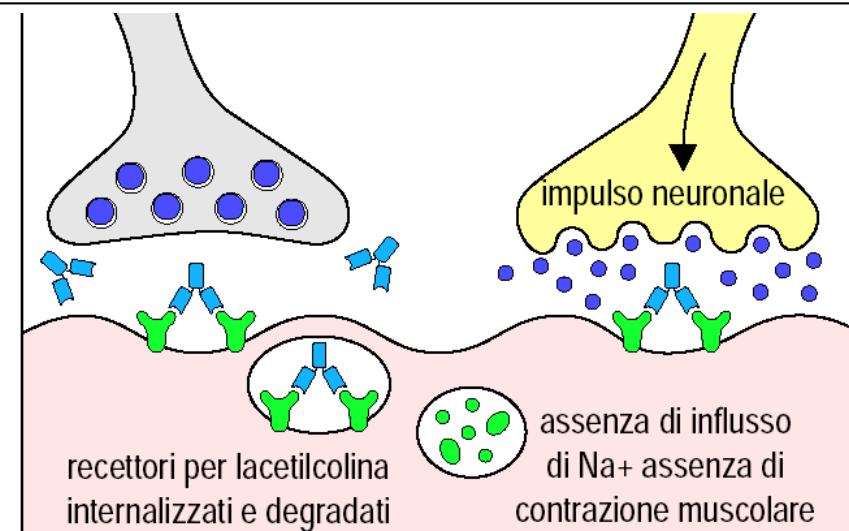
Autoanticorpi specifici per il recettore dell'aceticolina sono la causa della Miastenia gravis



Eventi normali nella giunzione neuromuscolare



Miastenia gravis



Malattie medicate da anticorpi diretti contro recettori di superficie

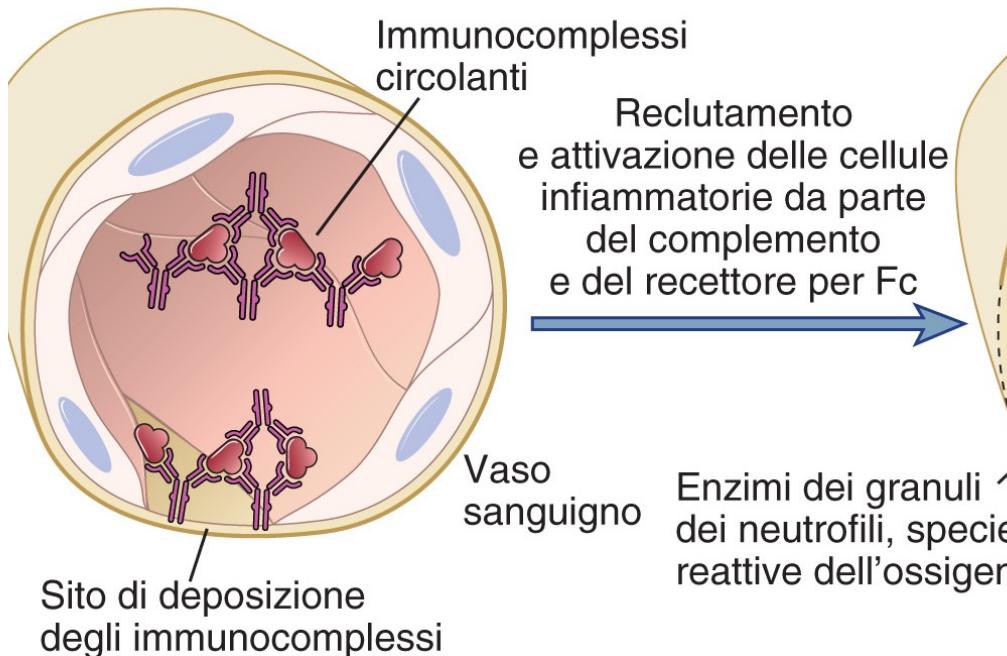
Sindrome	Antigene	Anticorpo	Conseguenza	Cellula bersaglio
Malattia di Graves	Recettore dell'ormone tireotropo	Agonista	Ipertiroidismo	Cellule epiteliali tiroidee
Miastenia grave	Recettore per l'acetilcolina	Antagonista	Debolezza muscolare progressiva	Muscolo
Diabete insulino-resistente (di tipo II)	Recettore dell'insulina	Antagonista	Iperglycemia, chetoacidosi	Tutte le cellule
Ipoglicemia	Recettore dell'insulina	Agonista	Ipoglicemia	Tutte le cellule

Classificazione delle malattie da ipersensibilità

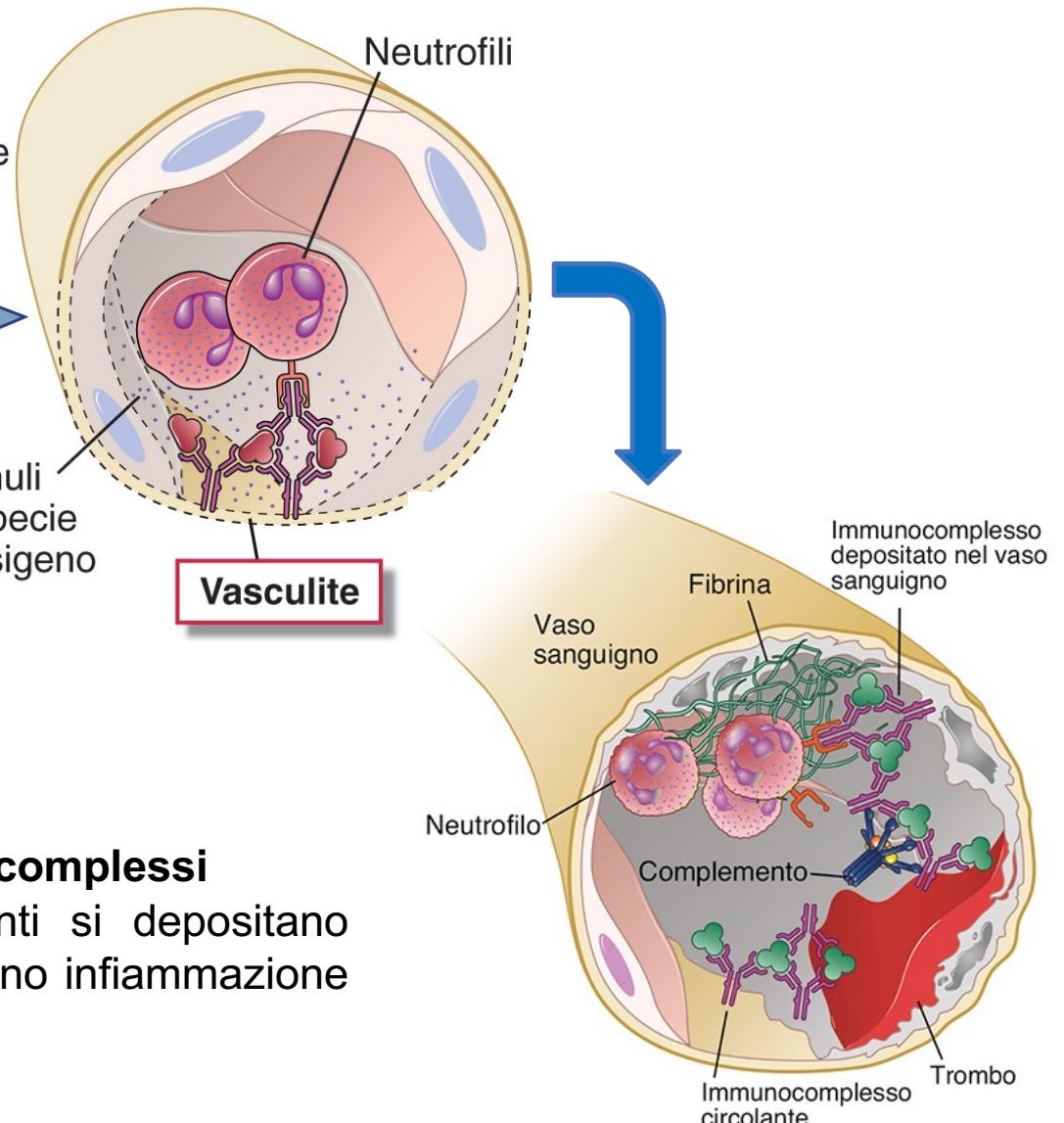
Tipo di ipersensibilità	Meccanismi patogenetici	Meccanismi di danno tissutale e di malattia
Tipo I: ipersensibilità immediata	Anticorpi IgE, linfociti Th2	Mastociti, eosinofili e loro mediatori (amine vasoattive, mediatori lipidici, citochine)
Tipo II: mediata da anticorpi	Anticorpi IgG o IgM rivolti contro antigeni di superficie o della matrice extracellulare	<ul style="list-style-type: none"> -Opsonizzazione e fagocitosi delle cellule -Reclutamento ed attivazione dei leucociti ad opera del complemento e del recettore per Fc (neutrofili, macrofagi) -Anomalie funzionali, come la trasduzione del segnale di recettori ormonali ed il blocco dei recettori dei neurotrasmettitori
Tipo III: mediata da Immunocomplessi	Immunocomplessi formati da antigeni circolanti e anticorpi IgG o IgM	<ul style="list-style-type: none"> Deposito nella parete dei vasi sanguigni e nei tessuti Reclutamento ed attivazione dei leucociti (neutrofili, macrofagi) mediati dal complemento e dal recettore per Fc
Tipo IV: mediata da linfociti T	1. Linfociti T CD4+ (Th1 e Th17) (ipersensibilità ritardata ovvero infiammazione mediata dalle citochine) 2. Linfociti T CD8+ (CTL)	1. Infiammazione mediata dalle citochine e attivazione macrofagica 2. Uccisione diretta della cellula bersaglio, infiammazione mediata da citochine

Meccanismi effettori del danno tissutale nelle malattie medicate da immunocomplessi

Ipersensibilità di tipo III



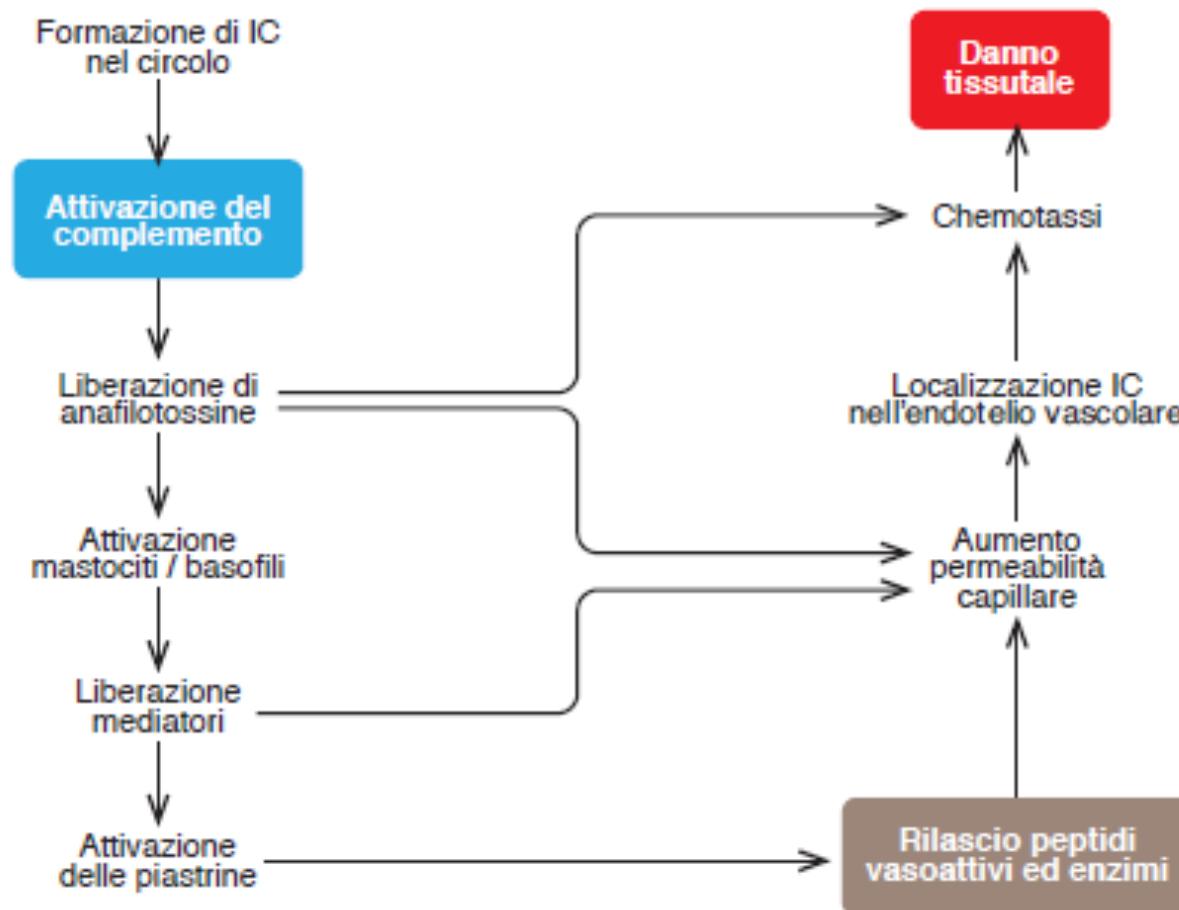
Esempio: Lupus eritematoso sistemico



Lesione mediata da immunocomplessi

Gli immunocomplessi circolanti si depositano nelle pareti dei vasi ed inducono infiammazione (vasculite) e trombosi

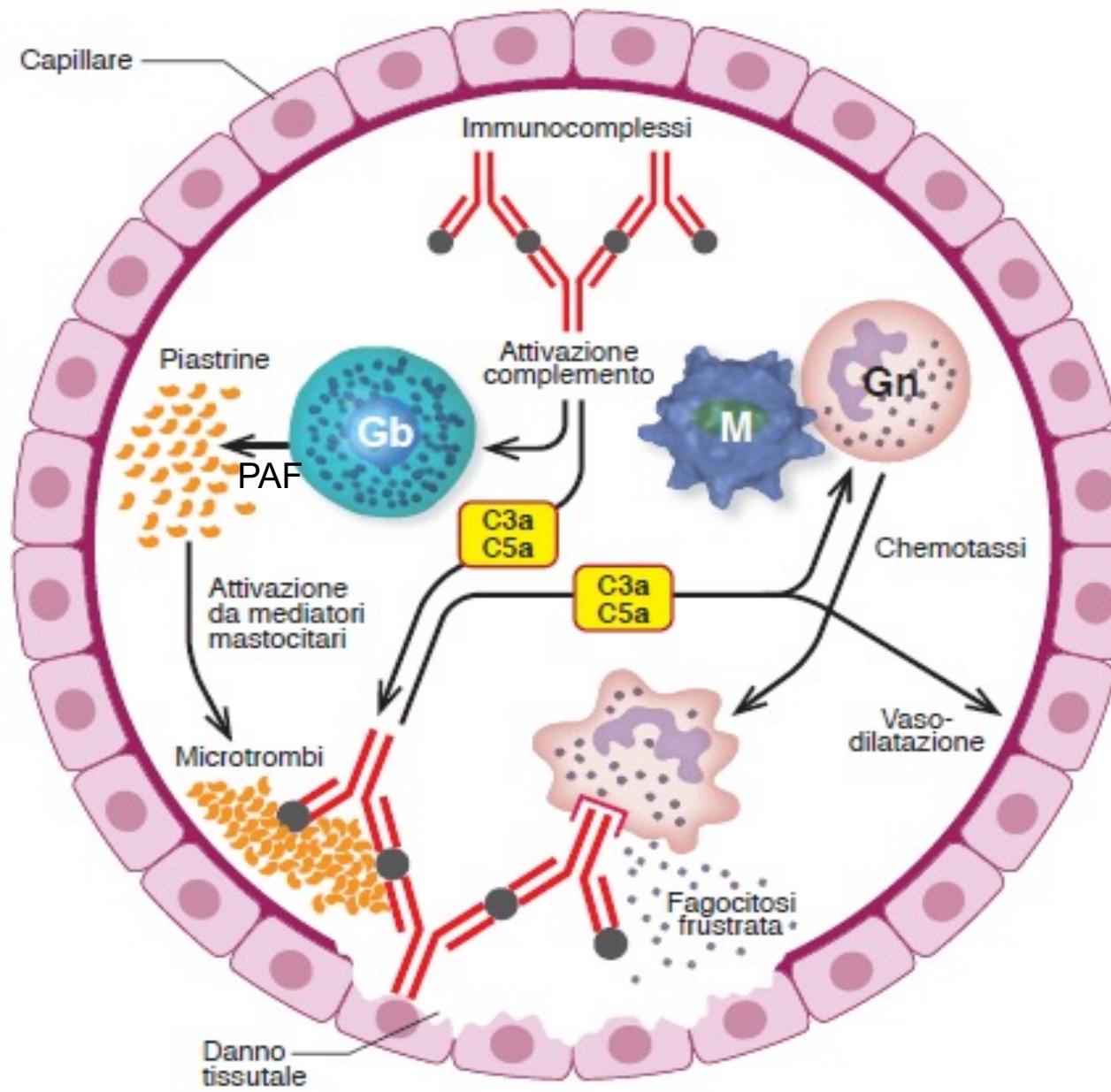
Circuito flogistico innescato dalla deposizione tissutale di immunocompleSSI circolanti



La formazione di immunocompleSSI in circolo può provocare, in funzione delle **caratteristiche chimico-fisiche degli immunocompleSSI** nonché di **fattori emodinamici** di varia natura, la loro deposizione a livello di vari distretti del microcircolo. La conseguente attivazione della via classica del sistema del complemento innesca una catena di eventi che si ripercuotono uno sull'altro, portando ad un'amplificazione del danno tissutale.

Meccanismi di flogosi nelle malattie da immunocomplessi

La figura illustra alcuni dei principali componenti coinvolti nella catena di eventi originariamente innescata dalla deposizione di immunocomplessi a livello di una parete vasale (come ad esempio un capillare glomerulare). Gli immunocomplessi vengono schiacciati sulle cellule endoteliali e si fanno strada verso la membrana basale, complice la vasodilatazione indotta da anafiletossine e dall'istamina liberata dai basofili circolanti (Gb) da esse attivati. La produzione di mediatori lipidici quali PAF porta ad attivazione e aggregazione delle piastrine, con formazione di microtrombi; ciò porta ad un ulteriore aumento della pressione idrostatica nel capillare e conseguente ulteriore incuneamento degli immunocomplessi nella parete vasale. Il reclutamento indotto dalle anafiletossine di cellule infiammatorie quali monociti (M) e granulociti (Gn) provoca il danneggiamento della parete capillare per l'innescarsi di fenomeni di fagocitosi frustrata da parte di tali cellule.



Malattie autoimmuni classificate in base al danno tissutale

Tipo III – Malattie da immunocompleSSI

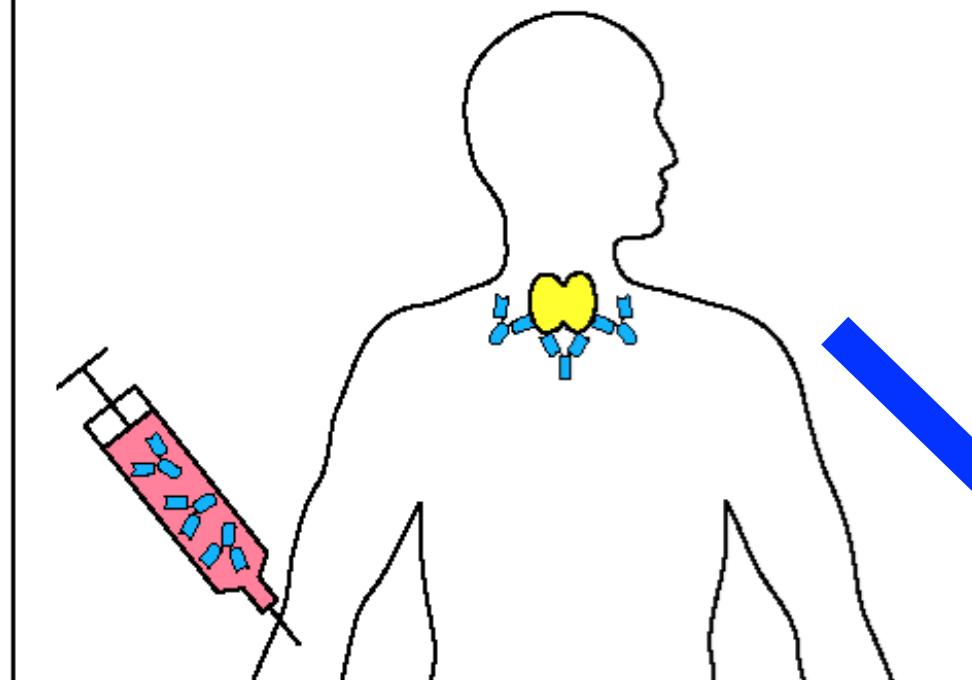
Sindrome	Autoantigene	Conseguenze
Lupus eritematosus sistemico	DNA, istori, ribosomi, snRNP, scRNP	Glomerulo nefriti. vasculite, artrite.
Artrite reumatoide	Complesso IgG del fattore reumatoide	Artrite

Deposizione degli immunocompleSSI:

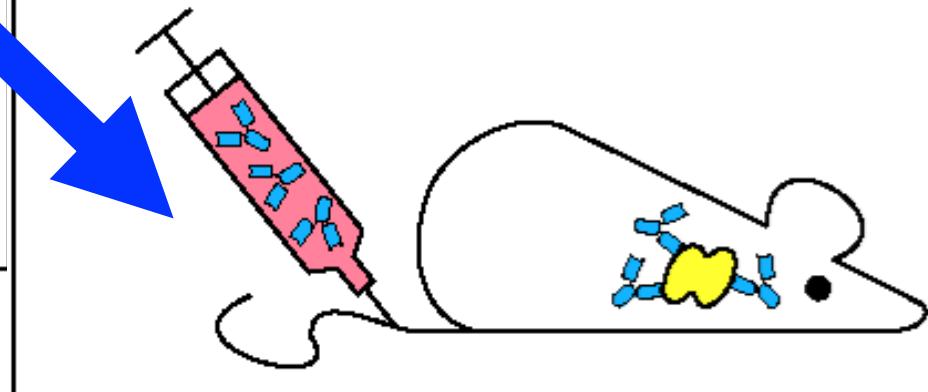
- arteriole → vasculiti
- glomeruli renali → glomerulonefriti
- sinovie articolari → artriti

Trasferimento della patologia autoimmune ad animali da laboratorio mediante iniezioni di siero del paziente

Il siero prelevato da un paziente con morbo di Graves contiene anticorpi diretti contro il recettore per l'ormone tireotropo (TSH)

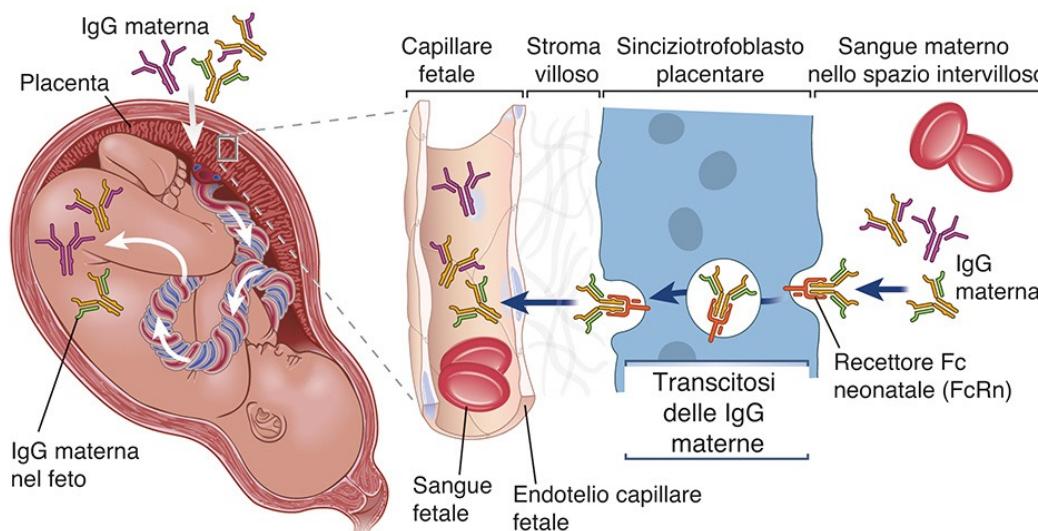
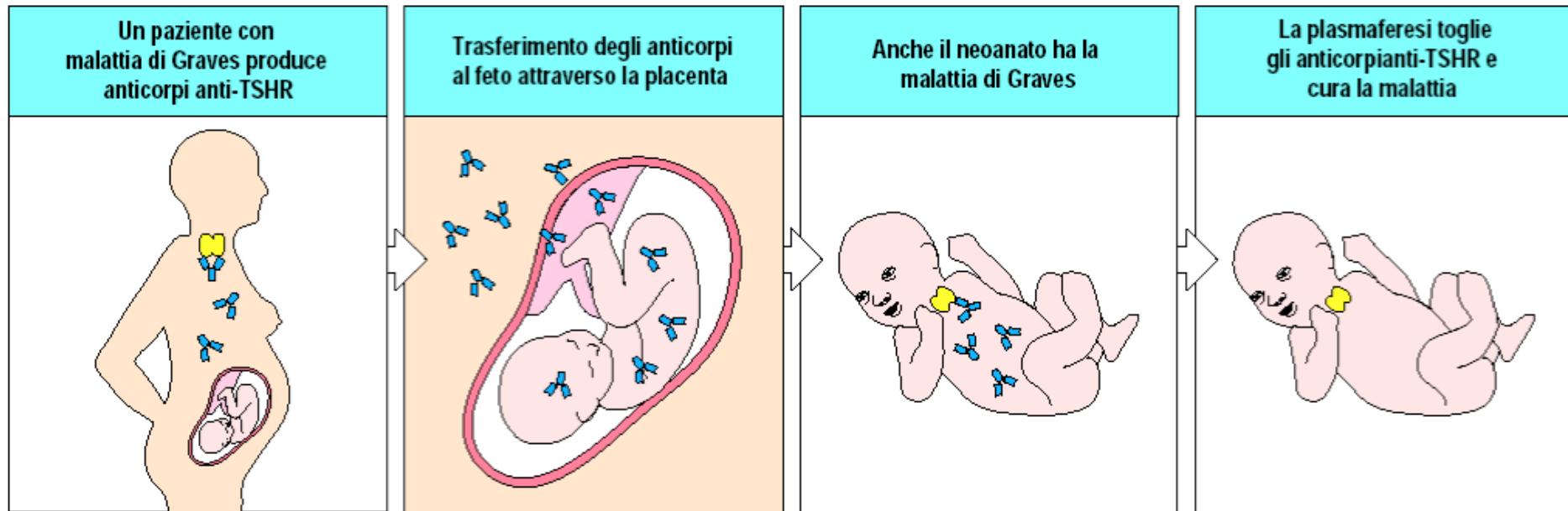


Il siero prelevato dal paziente è iniettato in un ratto sano



Aumento della secrezione di ormoni tiroidei

Il passaggio transplacentare di autoanticorpi determina uno stato transitorio di autoimmunità nel neonato



Le **IgG** sono trasportate dal sangue materno negli spazi intervillosi della placenta attraverso le cellule del trofoblasto sinciziale placentare per opera del recettore Fc neonatale (*FcRn*) e sono poi trasportate attraverso le cellule endoteliali dei vasi fetali nella circolazione fetale.

Malattie autoimmuni trasferite al feto e al neonato attraverso la placenta

Malattia	Autoanticorpo	Sintomo
Miastenia Gravis	Anti-recettore dell'acetilcolina	Debolezza muscolare
Malattia di Graves	Anti-recettore dell'ormone stimolante la tiroide (TSH)	Ipertiroidismo
Porpora trombocitopenica	Anticorpi anti-piastrine	Ecchimosi ed emorragia
Rush da lupus neonatale e/o blocco cardiaco congenito	Anticorpi anti-Ro Anticorpi anti-La	Rush fotosensibile e/o bradicardia
Pemfigo volgare	Anti-desmogleina	Lesioni bollose

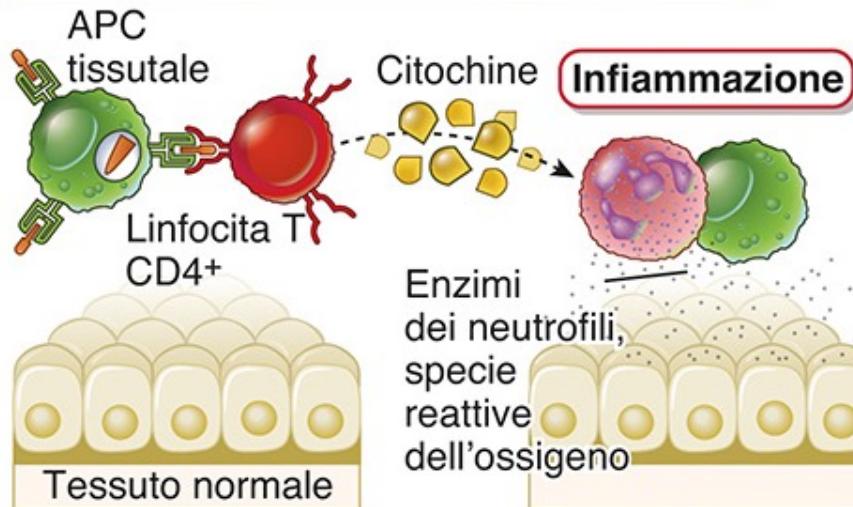
Nuovo farmaco: Rozanolixizumab (inibitore del recettore neonatale Fc) nella pratica clinica della gestione di gravidanze a rischio autoimmune???

Classificazione delle malattie da ipersensibilità

Tipo di ipersensibilità	Meccanismi patologici	Meccanismi di danno tissutale e di malattia
Tipo I: ipersensibilità immediata	Anticorpi IgE, linfociti Th2	Mastociti, eosinofili e loro mediatori (amine vasoattive, mediatori lipidici, citochine)
Tipo II: mediata da anticorpi	Anticorpi IgG o IgM rivolti contro antigeni di superficie o della matrice extracellulare	<ul style="list-style-type: none"> -Opsonizzazione e fagocitosi delle cellule -Reclutamento ed attivazione dei leucociti ad opera del complemento e del recettore per Fc (neutrofili, macrofagi) -Anomalie funzionali, come la trasduzione del segnale di recettori ormonali ed il blocco dei recettori dei neurotrasmettitori
Tipo III: mediata da Immuno-complessi	Immunocomplessi formati da antigeni circolanti e IgG o IgM	<ul style="list-style-type: none"> • Deposito nella parete dei vasi sanguigni e nei tessuti • Reclutamento ed attivazione dei leucociti (neutrofili, macrofagi) mediati dal complemento e dal recettore per Fc
Tipo IV: mediata da linfociti T	<ol style="list-style-type: none"> 1. Linfociti T CD4+ (Th1 e Th17) 2. Linfociti T CD8+ (CTL) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infiammazione mediata dalle citochine e attivazione di macrofagi e neutrofili 2. Uccisione diretta della cellula bersaglio, infiammazione mediata da citochine

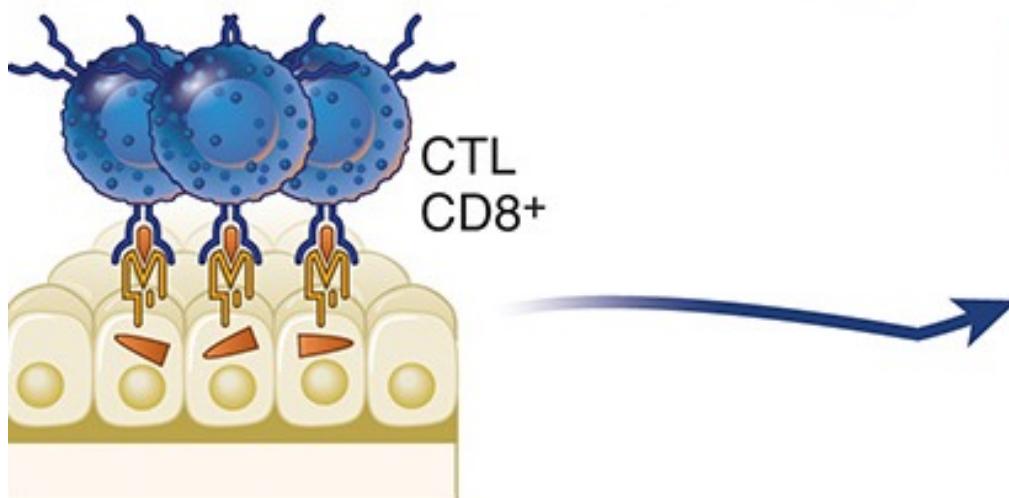
Meccanismi di danno causato dai linfociti T

Infiammazione mediata dalle citochine

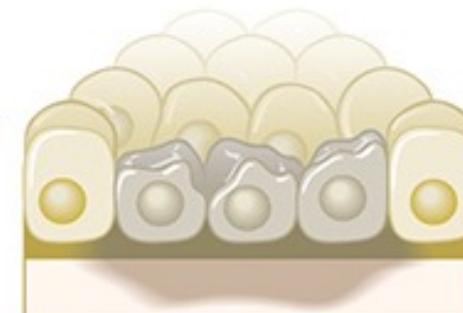


Nella flogosi causata da citochine, i linfociti T CD4+ (e talora linfociti T citotossici CD8+ (non indicato in figura) rispondono agli antigeni tissutali con la secrezione di citochine infiammatorie in grado di attivare i leucociti responsabili del danno tissutale. APC (Antigen Presenting Cell), cellula che presenta l'antigene.

Citotossicità mediata dai linfociti T



Lisi cellulare e danno tissutale



In alcune patologie, i CTL CD8+ uccidono direttamente le cellule del tessuto.

Ruolo dei linfociti T autoreattivi nelle patologie autoimmuni

- ❖ **Linfociti CD4+ T helper 1** specifici per antigeni self inducono l'attivazione macrofagica e sostengono l'infiammazione mediante produzione di citochine (IFN γ); i **T helper 17** anch'essi patogenici producono IL17, che favorisce il reclutamento e attivazione dei neutrofili quindi un processo infiammatorio mediato soprattutto da neutrofili ma anche da macrofagi ed attivazione di altri tipi cellulari. Il loro ruolo è supportato da dati clinici e modelli sperimentali animali.
- ❖ I linfociti T CD4+ autoreattivi, soprattutto i **T helper follicolari**, sono essenziali per sostenere qualsiasi risposta umorale verso autoantigeni di natura proteica.
- ❖ **Linfociti T CD8+ autoreattivi** danneggiano direttamente l'organo o il tessuto bersaglio con il meccanismo della citotossicità o sostengono l'infiammazione producendo citochine.

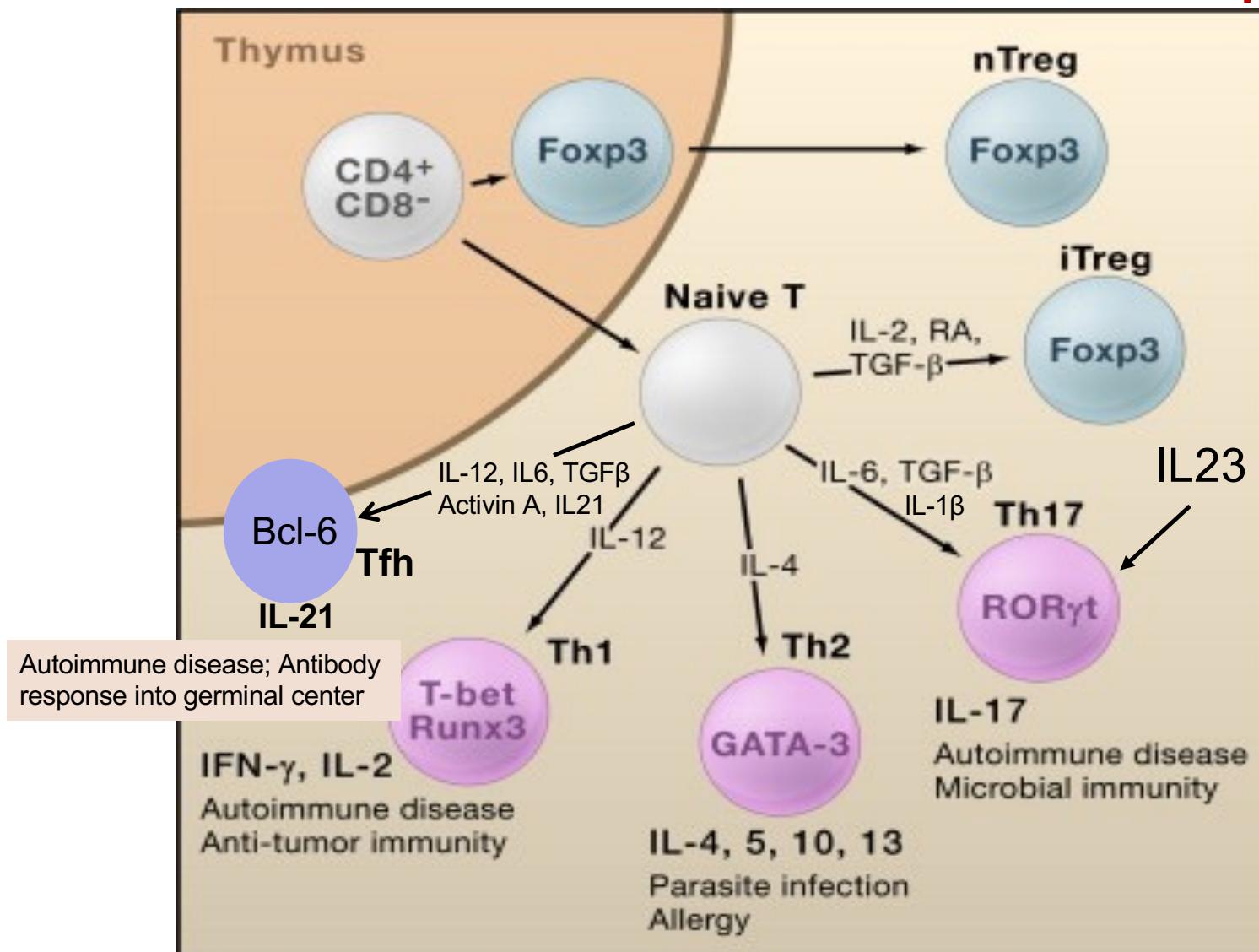
In numerose patologie autoimmuni, evidenze sperimentali suggeriscono un **coinvolgimento diretto di linfociti T attivati ed autoreattivi nella patogenesi della malattia**

Malattie autoimmuni medicate da linfociti T

Malattia	Specificità delle cellule T patogeniche	Principali meccanismi di danno tissutale
Artrite reumatoide	Collagено? Proteine self citrullinate?	Infiammazione mediata dalle citochine T_H17 (e T_H1 ?) Ruolo degli anticorpi e degli immunocomplessi?
Sclerosi multipla	Antigeni proteici mielinici (per es., proteina basica mielinica)	Infiammazione mediata dalle citochine T_H1 e T_H17 Distruzione della mielina da parte dei macrofagi attivati
Diabete mellito di tipo 1	Antigene delle cellule β delle isole pancreatiche (insulina, acido glutamico decarbossilasi, altre)	Infiammazione mediata dalle cellule T Distruzione delle cellule delle isole pancreatiche da parte dei CTL
Malattie infiammatorie croniche dell'intestino (Morbo di Crohn; Colite ulcerosa)	Batteri enterici Antigeni self?	Infiammazione mediata dalle citochine T_H17 e T_H1
Psoriasi	Antigene melanocitico (ADAMTSL5) LL37; cheratina; HSP	Infiammazione causata da citochine prodotte dai linfociti T

Nella tabella sono riportati alcuni esempi di malattie medicate dai linfociti T. In molti casi la specificità delle cellule T e i meccanismi del danno tissutale sono dedotti da modelli sperimentali su animali.

Il differenziamento dei linfociti T CD4+ ‘naive’ a cellule effettive con funzioni distinte è indotto da condizioni specifiche



**Ruolo patogenico
dei linfociti**

- **Th1**
- **Th17**
- **Tfh**

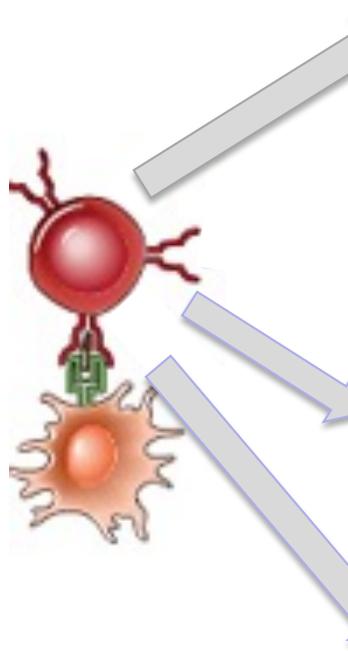
**nelle malattie
autoimmuni**

Differentiation of Naive CD4+ T Cells into Tregs or Effector T Cells

Cytokines and transcription factors that promote the differentiation of naive T cells into Tregs or effector T cells are shown. The transcription factors T-bet and Runx3, GATA3, ROR γ t or Bcl-6 are required for the differentiation of naive T cells into Th1, Th2, Th17 or Thf cells, respectively. nTreg, natural Treg; iTreg, induced Treg; RA, retinoic acid.

Subset linfocitari T CD4+ helper coinvolti nelle malattie autoimmuni

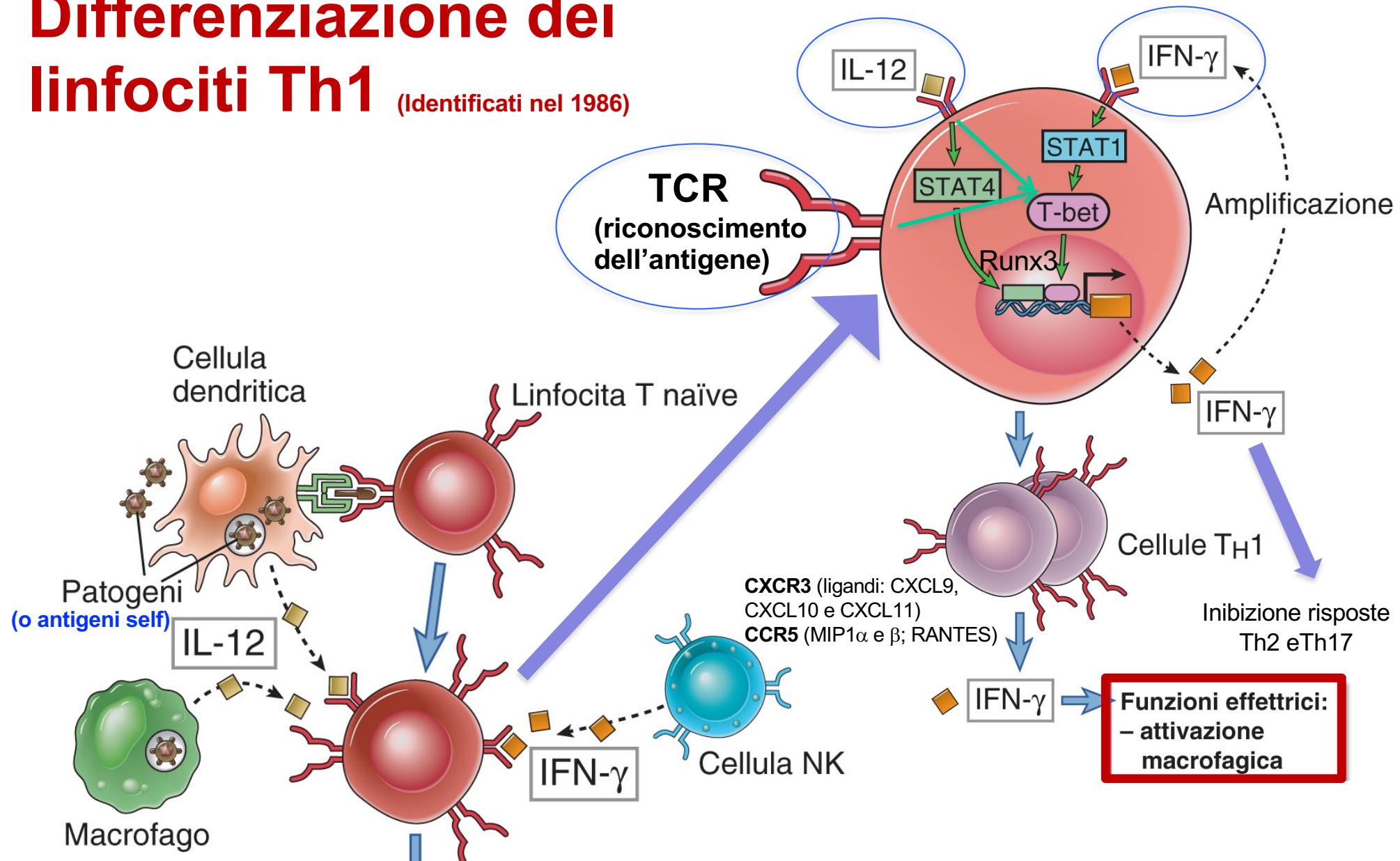
Linfociti T effettori	Citochine caratteristiche	Principali cellule bersaglio	Principali reazioni immunitarie	Difesa contro	Ruolo in patologia
T_H1	IFN- γ	Macrofagi	Attivazione dei macrofagi M1	Patogeni intracellulari	Autoimmunità; infiammazione cronica
T_H2	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinofili	Attivazione degli eosinofili e dei mastociti; attivazione alternativa dei macrofagi M2	Elminti	Allergia
T_H17	IL-17 IL-22	Neutrofili	Reclutamento e attivazione dei neutrofili	Batteri extracellulari e funghi	Autoimmunità; infiammazione
T_{FH}	IL-21 (e IFN- γ o IL-4)	Linfociti B	Produzione di anticorpi	Patogeni extracellulari	Autoimmunità (autoanticorpi)



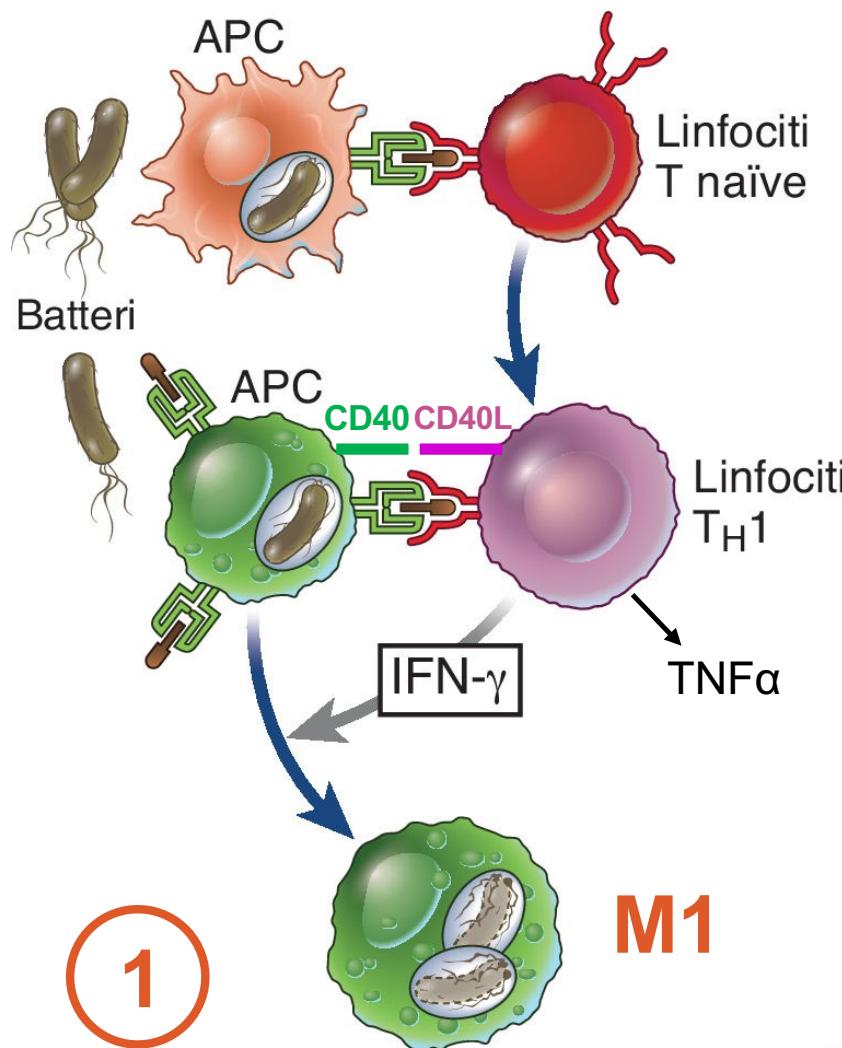
T_{FH} = Help ai linfociti B con proliferazione e differenziamento nei centri germinativi; induzione della maturazione dell'affinità anticorpale, scambio dell'isotipo.

Differenziazione dei linfociti Th1

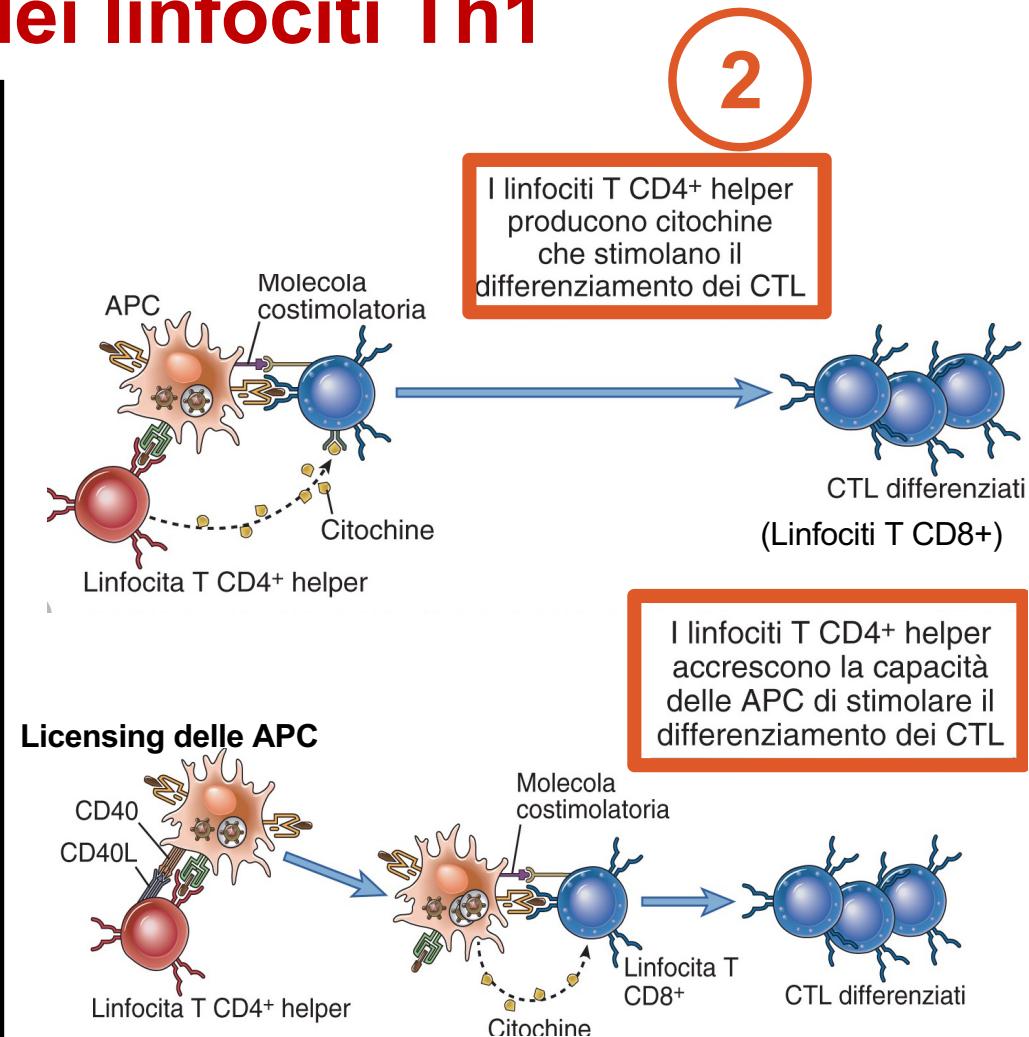
(Identificati nel 1986)



Funzioni dei linfociti Th1



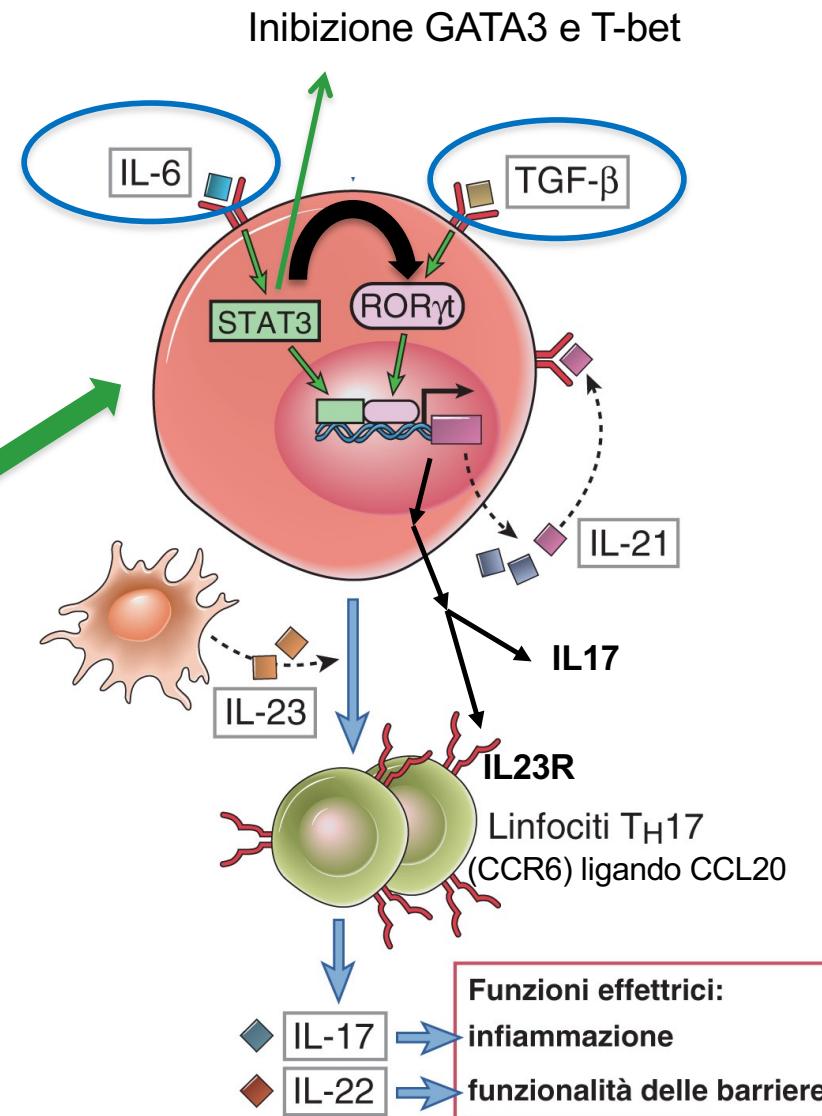
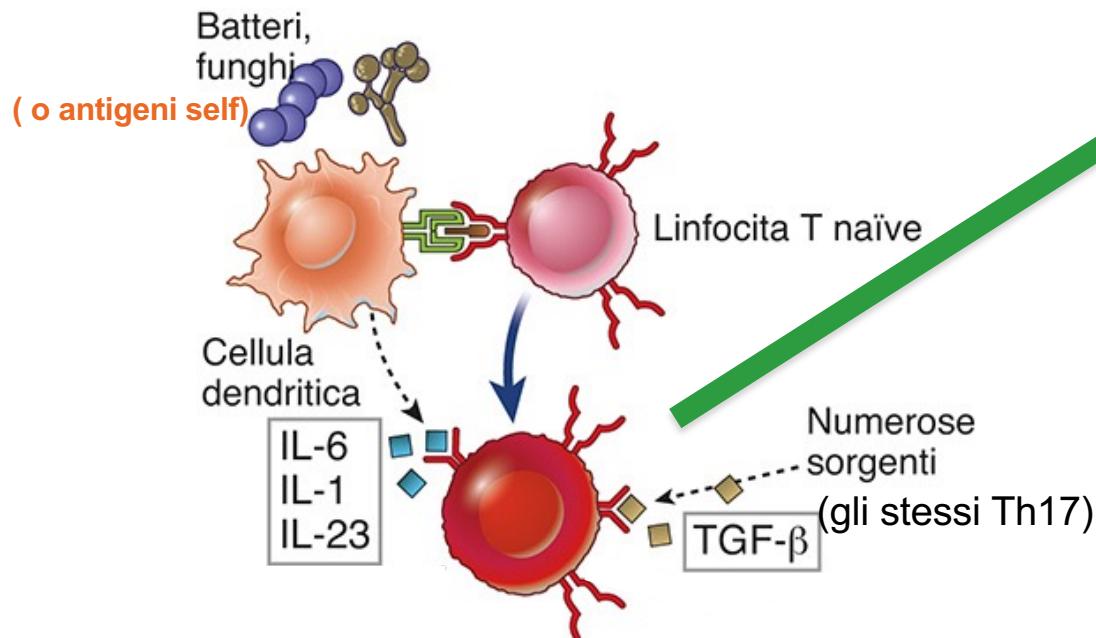
© 2018 – Edra S.p.A.



Il ruolo patogenetico dei linfociti Th1 (autoreattivi) nelle patologie autoimmuni è dimostrato dalla presenza di IFNy nei siti di infiammazione durante il picco di malattia e dalla capacità di queste cellule di trasferire la malattia in modelli sperimentali

Differenziazione dei linfociti Th17

(subset identificato nel 2005)



Effetti delle citochine sui linfociti Th17

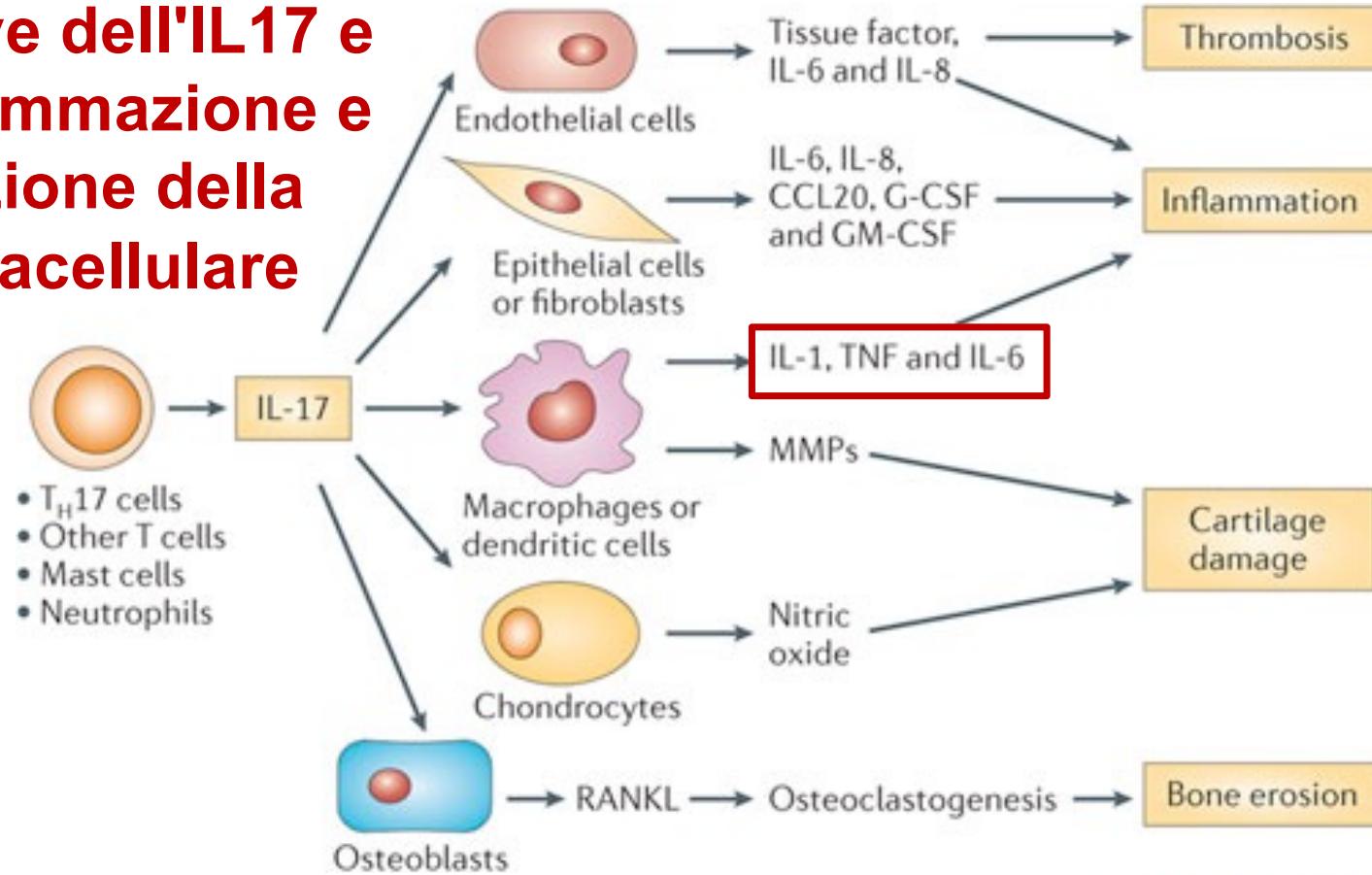
Induzione del differenziamento: IL6; IL1 β ; TGF β (nell'uomo ruolo dibattuto)

Proliferazione/amplificazione: IL21

Stabilizzazione e mantenimento: IL23

Inibizione del differenziamento: IL12; IL4; IFN γ

Funzioni chiave dell'IL17 e ruolo nell'infiammazione e nella distruzione della matrice extracellulare

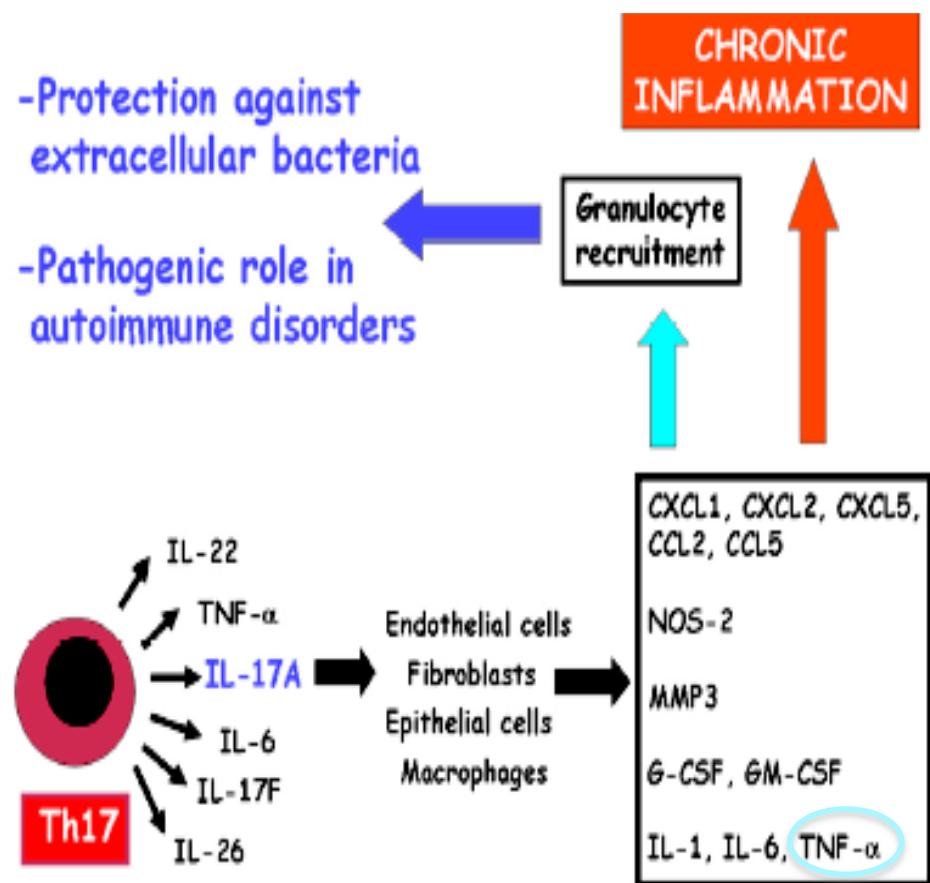
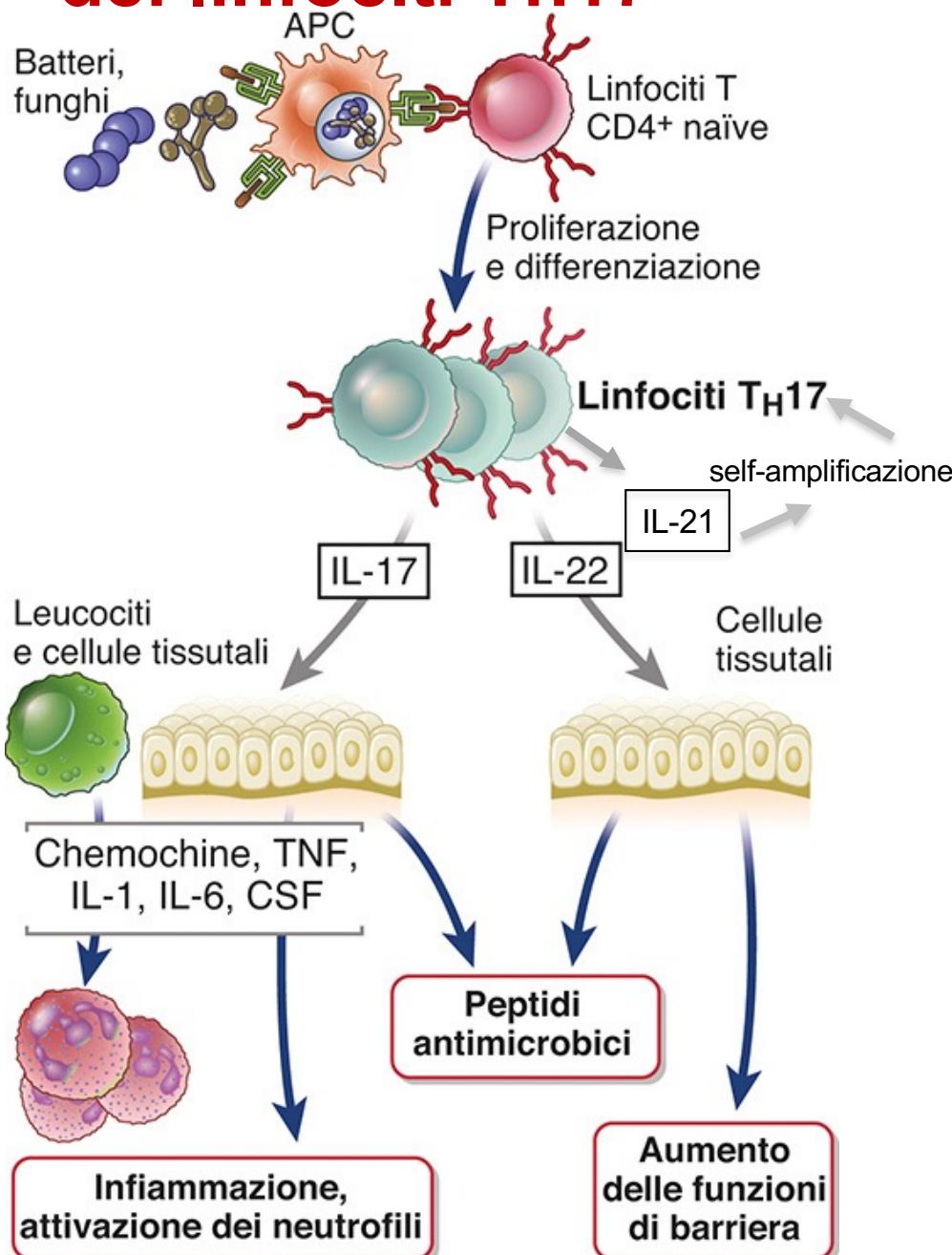


IL17 family comprehends 6 members (IL17A-F)

Nature Reviews | Drug Discovery

Interleukin-17 (IL-17) acts on various cellular targets, leading to cell activation. The effect of IL-17 on endothelial cells leads to inflammation and procoagulant activity. When acting on epithelial cells and fibroblasts, IL-17 leads to cytokine and enzyme production. On monocytes and dendritic cells, IL-17 contributes to inflammation by increasing the production of pro-inflammatory cytokines. In the context of joint inflammation, a process that involves osteoblasts and chondrocytes, IL-17 activates matrix destruction in cartilage and bone. CCL20, chemokine CC motif ligand 20; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte–macrophage CSF; MMP, matrix metalloproteinase; RANKL, receptor activator of NF- κ B ligand; TNF, tumour necrosis factor

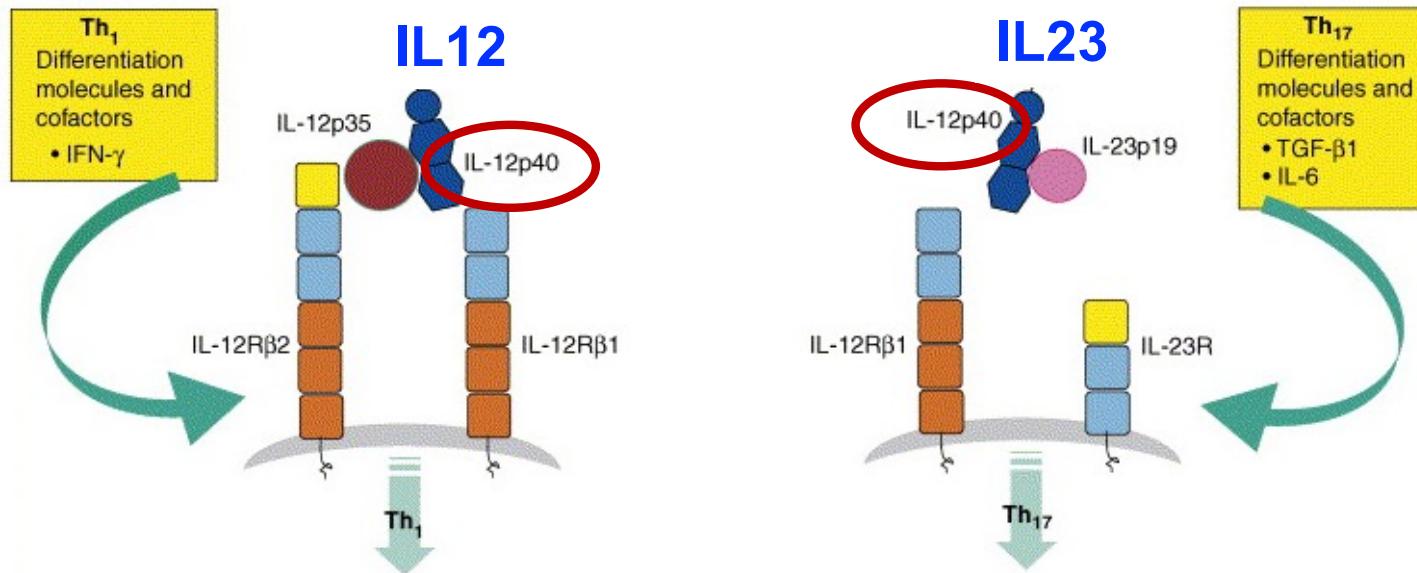
Funzioni effettive dei linfociti Th17



Main activities attributed to Th17 cells. IL-17 producing CD4+ T helper (Th17) cells produce several cytokines, the most important being IL-17 or IL-17A, which activated multiple cell types to produce proinflammatory cytokines, chemokines, nitric oxide synthase (NOS)-2, metalloproteinases (matrix metalloproteinase [MMP]3) and colony-stimulating factor. This results in granulocyte recruitment, which plays an important role in protection against extracellular bacteria but also in macrophage recruitment and establishment of chronic inflammation. CCL, CC chemokine ligand; CXCL, CXC chemokine ligand; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; GM-CSF, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor; Th, T helper; TNF, tumour necrosis factor.

Th17: subset di linfociti T implicati nelle patologie autoimmuni

Studi che hanno portato all'identificazione dei Th17: Modelli sperimentali di disordini autoimmuni dell'uomo quali EAE, CIA e IBD** a lungo sono stati considerati prototipi di malattie mediate da Th1 ma non tutti i dati risultavano coerenti. Ad esempio: perché non si sviluppava EAE** e CIA** in topi difettivi per componenti dei pathways dell'IL-12 o dell'IFN- γ ?



Th ₁ cytokine/chemokine	Autoimmune disease relevance	References
TNF	CD, RA, Psor.	[25]
Lymphotxin	CD ^a , RA ^a , MS ^a	[25]
IFN- γ	CD, RA, MS, Psor.	[44–47]
CCL5 (RANTES)	CD ^a , RA ^a , MS ^a	[50,51]
TRAIL	None	–
Granzyme F, G	None	–
FasL	None	–

Th ₁₇ cytokine/chemokine	Autoimmune disease relevance	References
TNF	CD, RA, Psor.	[25]
IL-6	CD, RA, MS ^a	[26]
IL-17A	RA, MS, CD	[33,38,42]
IL-17F	None	–
GM-CSF	RA ^a , MS ^a	[20,21]
CXCL1 (KC/Gro- α)	MS ^a	[51]
CCL7 (MCP-3)	MS ^a	[51]
CCL20 (MIP-3 α)	Psor., RA	[30,52]
CCL22 (MDC)	MS ^a	[53]

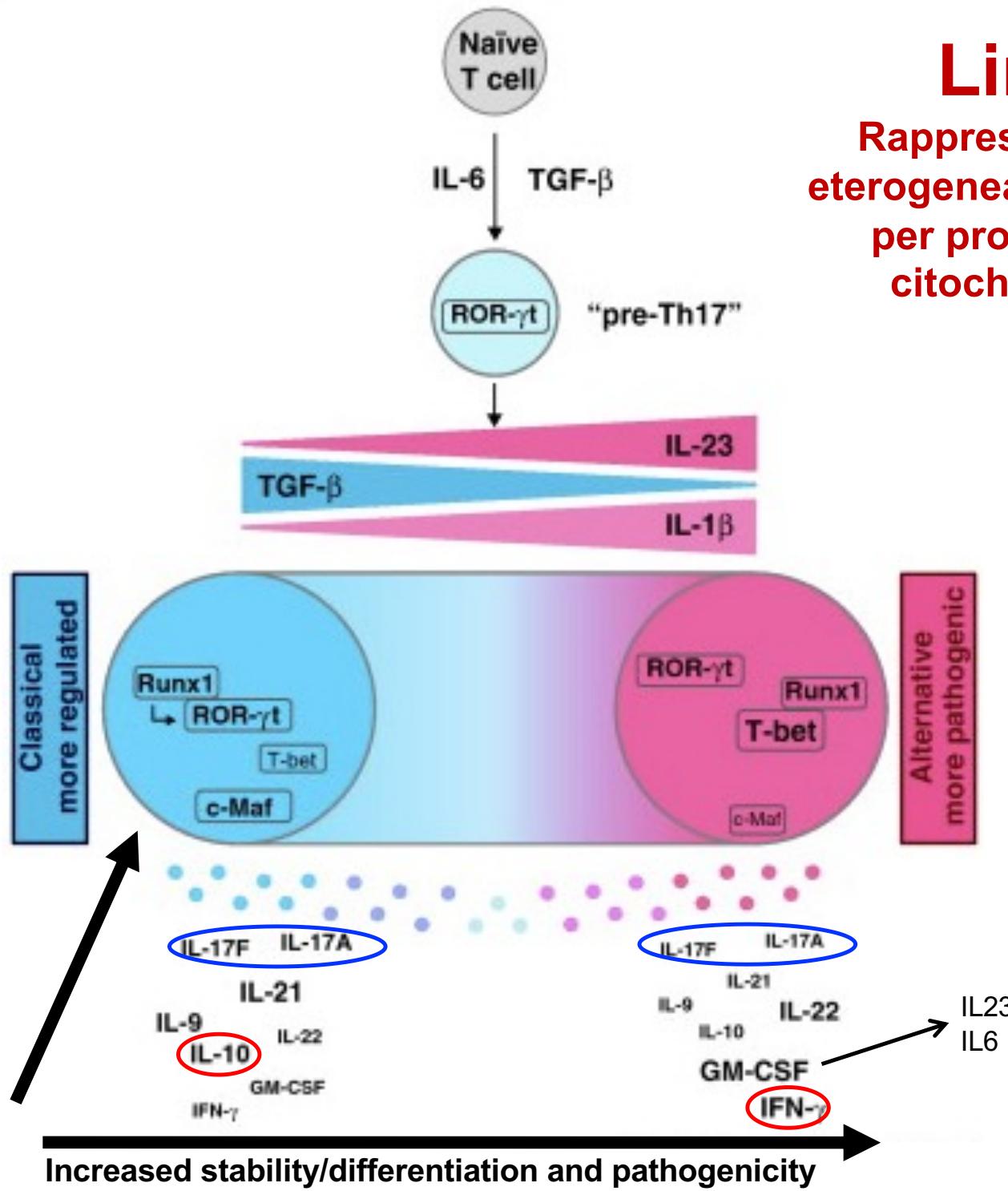
**EAE=experimental autoimmune encephalomyelitis

CIA=collagen induced arthritis

IBD=inflammatory bowel disease

Linfociti Th17

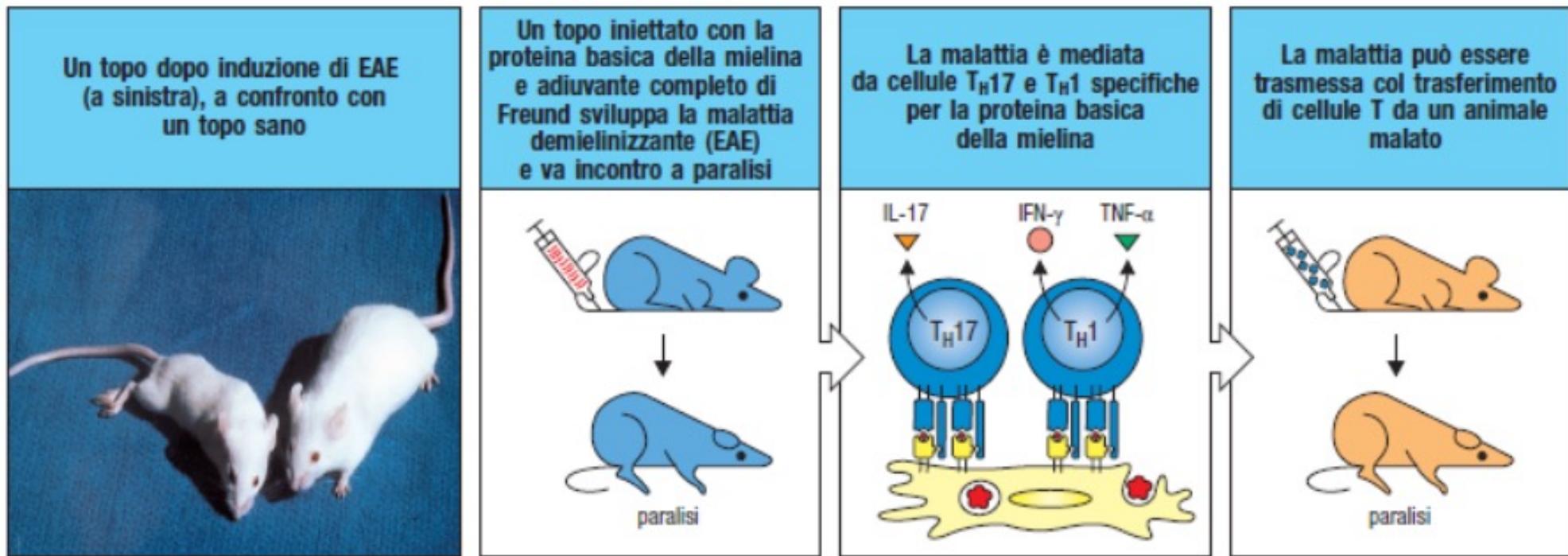
Rappresentano una popolazione eterogenea di cellule che differiscono per profilo di espressione delle citochine, funzioni effettive e patogenicità



Le cellule Th17 comprendono uno spettro che va dalle cellule Th17 "classiche" più regolate, a quelle "alternative" più patogeniche.

Presenza di cellule T helper produttrici di IFN γ /IL17 (Th1/Th17)

Come si può dimostrare il ruolo patogenetico dei linfociti Th1 e Th17?

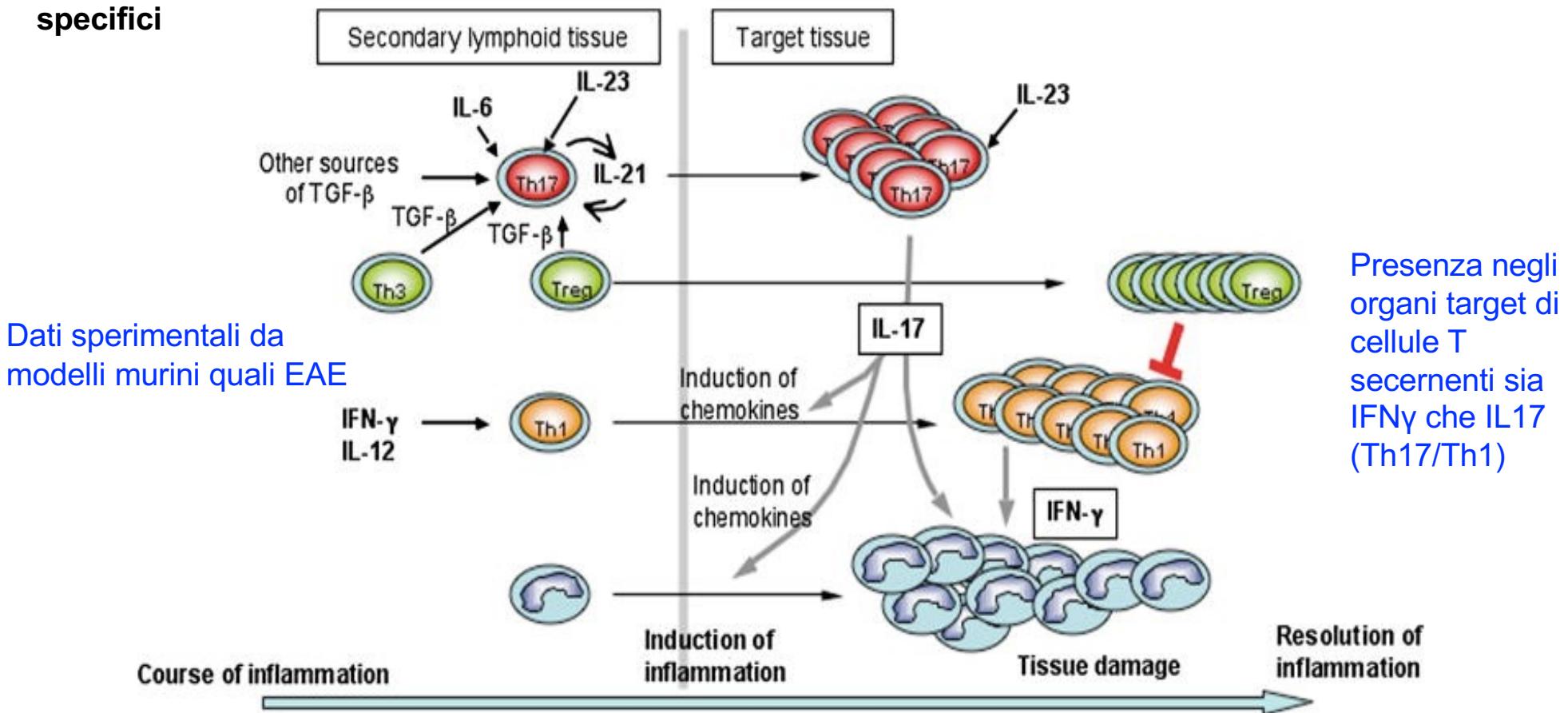


Il trasferimento di linfociti Th1 e/o Th17 specifici per l'MBP in un topo non immunizzato e con l'MHC opportuno induce la comparsa dell'EAE

EAE= experimental autoimmune encephalomyelitis

Reclutamento sequenziale di cellule T effettivi negli organi bersaglio durante l'infiammazione

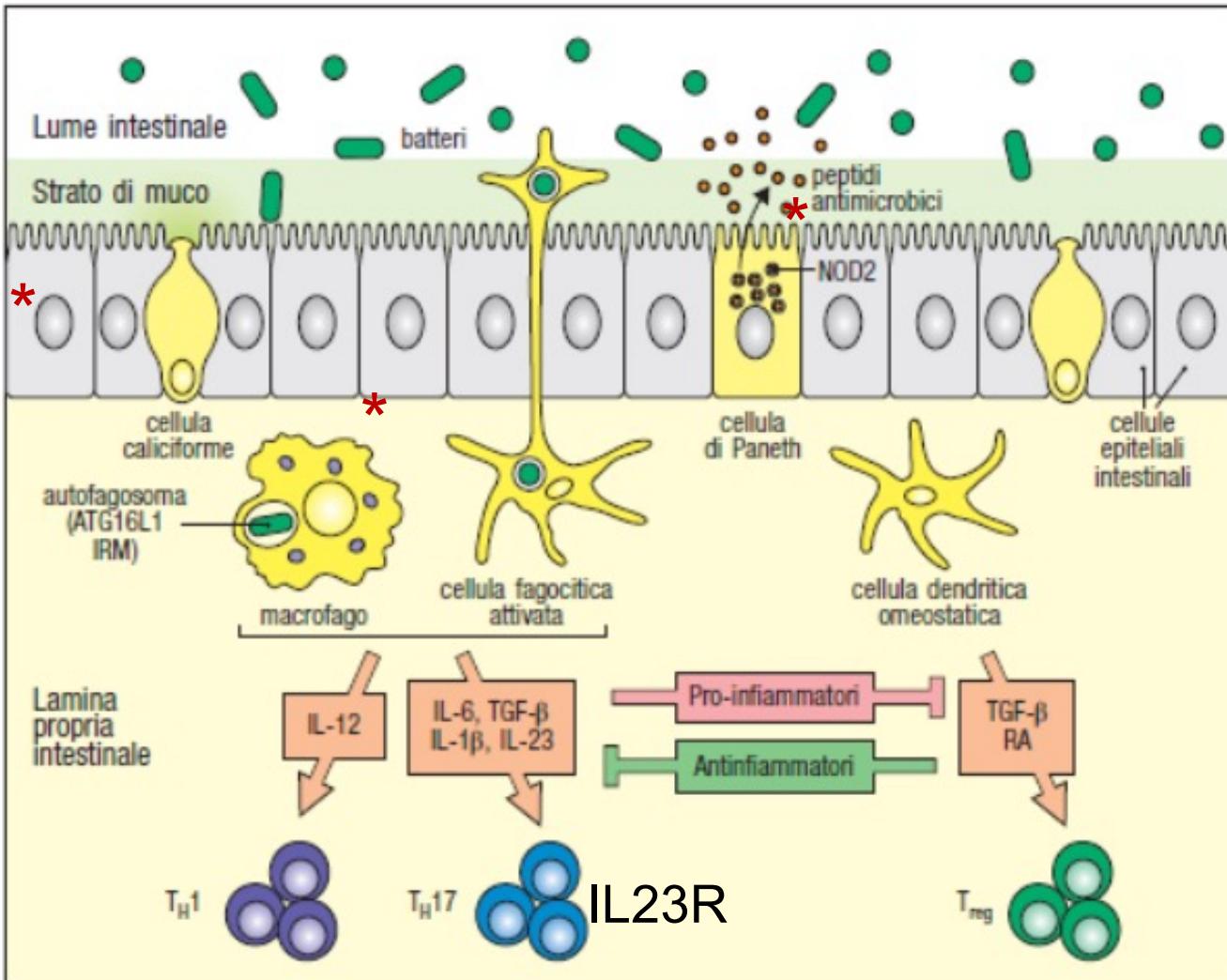
Possibile relazione temporale e dinamica tra linfociti Th17 e Th1 nei processi autoimmuni organo-specifici



Dati sperimentali da modelli murini quali EAE

A working model for the role of Th1 and Th17 cells in the induction of organ-specific autoimmune disease is that Th17 cells constitute the first wave of effector T cells migrating to the CNS and orchestrate the recruitment of further waves of effector T cells, particularly Th1 cells. In support of this model, IL-17 is an inducer of MCP-1/CCL2, a chemokine that plays a prominent role in the recruitment of mononuclear cells to the CNS. Furthermore, through the induction of IP-10 (CXCL10), Th17 cells might drive the migration of Th1 cells that express the IP-10 receptor CXCR3 into inflamed tissue. Thus there may be a specific temporal sequence of various T helper cell subsets infiltrating the CNS. Support for this idea comes from studies of the T cell response against *Mycobacterium tuberculosis*. Using specific vaccination strategies against infection with *M. tuberculosis*, it has been recognized that the elicitation of an early Th17 response is essential in promoting a delayed and sustained Th1 response that finally controls the pathogen.

Morbo di Crohn: esempio di patologia infiammatoria cronica dell'intestino indotta da risposte Th1 e Th17 deregolate nei confronti del microbiota intestinale (IBD inflammatory bowel disease)



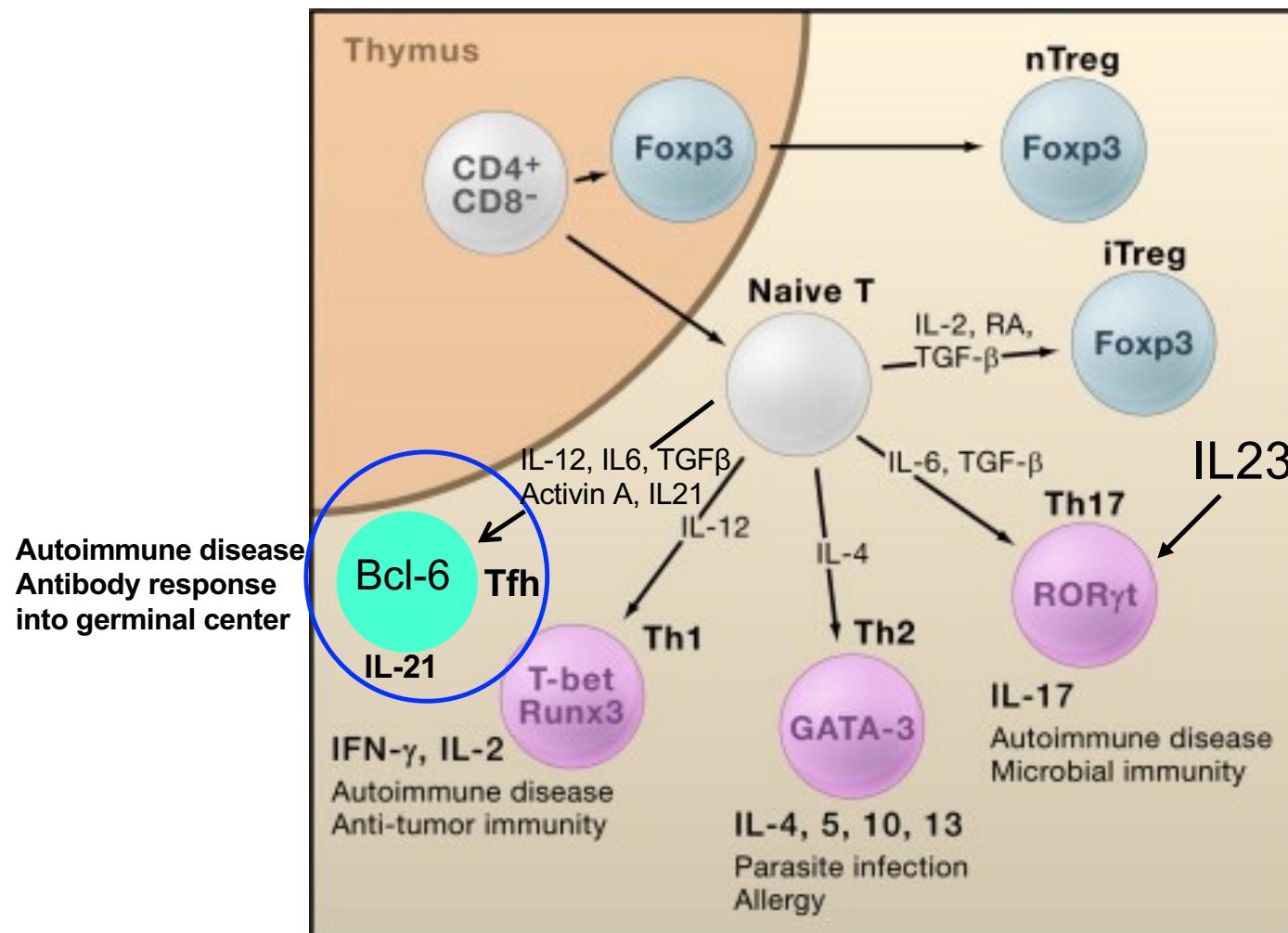
Patologia causata da una compromissione dei meccanismi omeostatici che fisiologicamente limitano le risposte infiammatorie verso il microbiota intestinale.

Il sistema immunitario innato ed acquisito normalmente collaborano per limitare le risposte infiammatorie ai microorganismi intestinali utilizzando diversi meccanismi:

- uno strato mucoso prodotto dalle cellule caliciformi;
- giunzioni strette tra le cellule epiteliali intestinali;
- peptidi antimicrobici rilasciati dalle cellule intestinali;
- induzione di Treg che inibiscono l'attivazione di cellule T effettive e favoriscono la produzione di IgA che trasportate nel lume intestinale inibiscono la traslocazione dei batteri.

Negli individui con compromissione dei meccanismi omeostatici si generano risposte linfocitarie Th1 e Th17 aberranti nei confronti del microbiota intestinale che inducono infiammazione cronica. I geni di suscettibilità nel Crohn comprendono NOD2 ed i geni dell'autofagia ATG16L1 e IRGM. Anche il gene IL23R è di suscettibilità ed è espresso dalle Th17.

Il differenziamento dei linfociti T CD4+ ‘naive’ a cellule effettive con funzioni distinte è indotto da condizioni specifiche



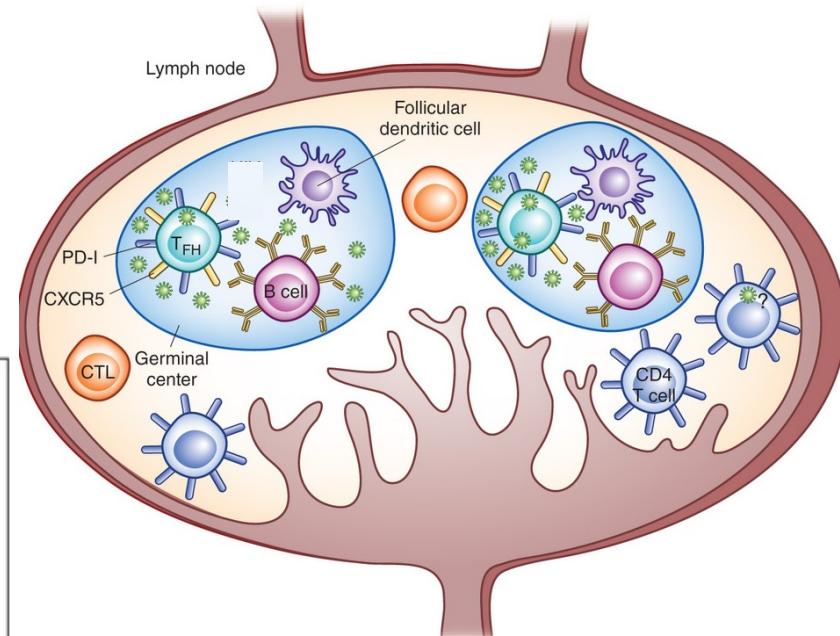
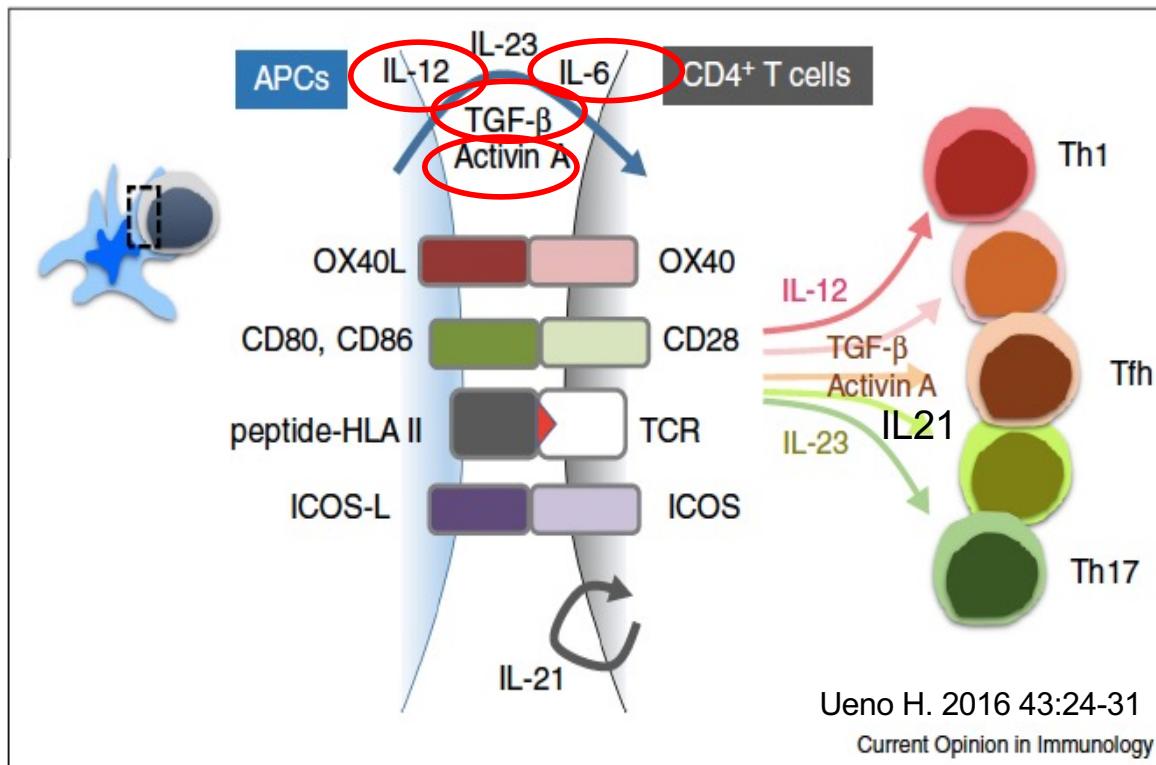
Ruolo patogenico dei linfociti Th1, Th17 e Tfh nelle malattie autoimmuni

Differentiation of Naive CD4+ T Cells into Tregs or Effector T Cells

Cytokines and transcription factors that promote the differentiation of naive T cells into Tregs or effector T cells are shown. The transcription factors T-bet and Runx3, GATA3, ROR γ t or Bcl-6 are required for the differentiation of naive T cells into Th1, Th2, Th17 or Thf cells, respectively. nTreg, natural Treg; iTreg, induced Treg; RA, retinoic acid.

Fattori che promuovono la differenziazione delle cellule Tfh nell'uomo

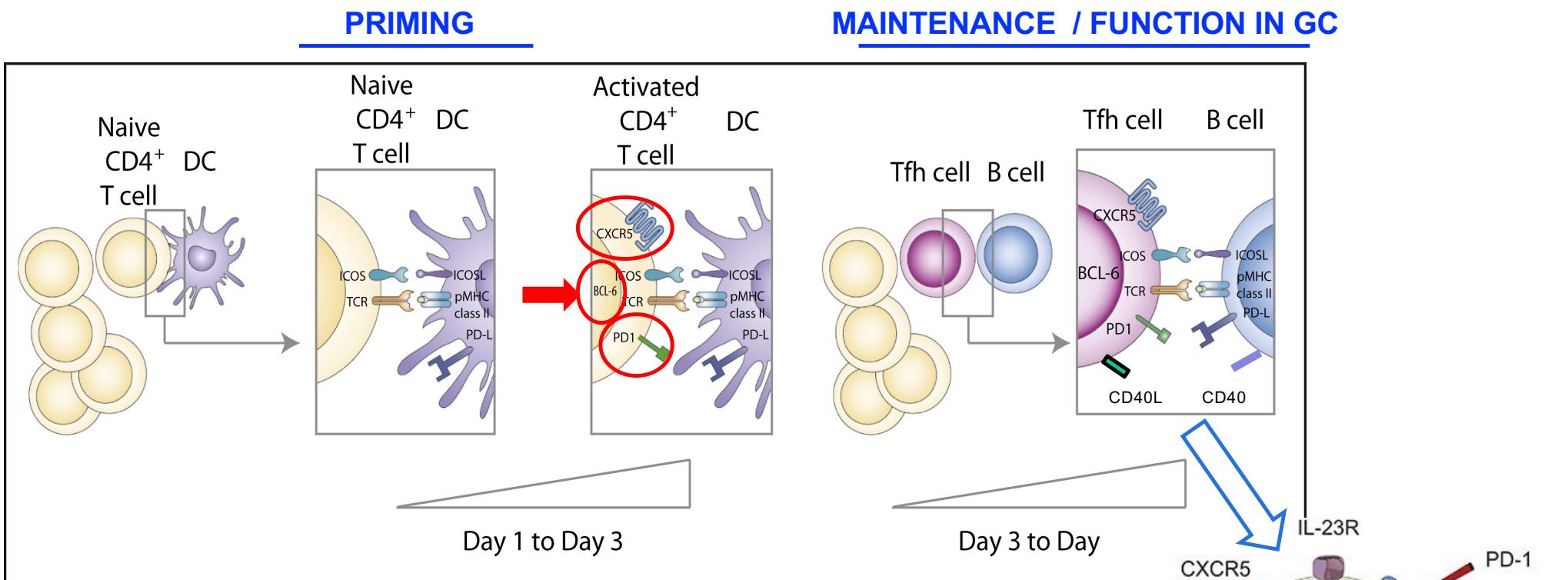
(nel 2009 le cellule Tfh sono state identificate come una linea Th indipendente)



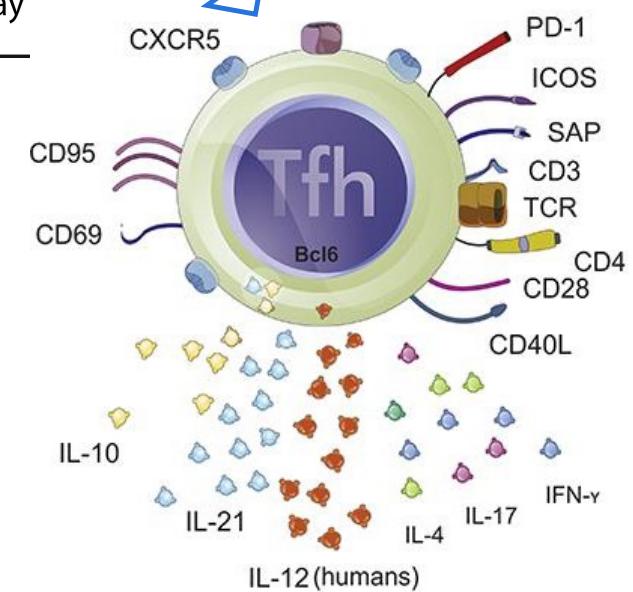
Tfh hallmarks:
Bcl-6+ (master regulator)
CXCR5+
ICOS+
PD1+
IL21-producers

Among DC-derived cytokines, **IL-12** is the most efficient at inducing human naive CD4⁺ T cells to express Tfh molecules including IL-21, CXCR5, ICOS, Bcl-6, Batf, and c-Maf. **IL-12** further synergizes with **TGF-β** and **Activin A** for the expression of these Tfh molecules. IL-23 also can synergize with TGF-β for the expression of Tfh molecules, and **IL-6** and **IL-21** (derived from T cells) play supportive roles. Co-stimulatory signals via ICOS and OX40 in addition to signals via T cell receptor and CD28 are fundamental for human Tfh cell differentiation. Early differentiation stages are shared between Th1 cells and Tfh cells; and between Th17 cells and Tfh cells. Accordingly, CD4⁺ T cells primed under Tfh-promoting conditions co-generate Tfh, Th1 and Th17 cells. **Inflamed tissues and lymphoid organs in autoimmune diseases are enriched with Tfh-promoting factors, and induce the generation of autoreactive Tfh, Th1, and Th17 cells. Which subset becomes dominant might depend on the balance of IL-12, IL-23, and TGF-β/Activin A in the microenvironment in a patient.**

Differenziazione e mantenimento delle cellule T helper follicolari da parte delle cellule presentanti l'antigene

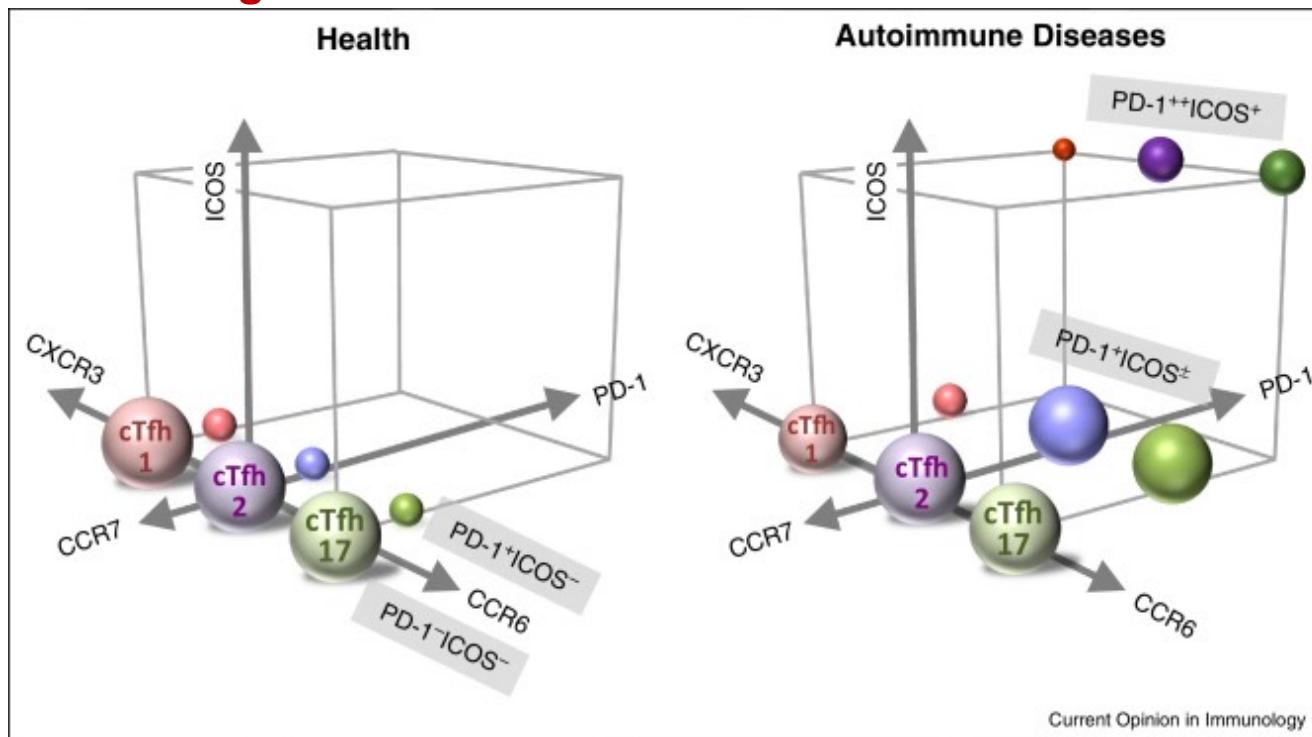


Upon activation of naive CD4⁺ T cells by peptide MHC class II complexes on antigen-presenting cells (APCs) (most probably dendritic cells [DCs]), inducible T cell costimulator (ICOS), programmed cell death 1 (PD-1), the transcriptional repressor B cell lymphoma 6 (Bcl-6), and the chemokine receptor CXCR5 are upregulated within the first 3 days of exposure to antigen. The costimulatory molecule ICOS and coinhibitory molecule PD-1 expressed on CD4⁺ T cells are the receptors for ICOSL and PD-L1 (or PD-L2) expressed on APCs. By day 4, antigen-experienced B cells become crucial APCs for T helper cells and the cognate interaction with B cells sustain T follicular helper (Tfh) cells with high expression of Bcl-6 and high surface density of ICOS, PD-1, and CXCR5; GC= germinal centre.



Alterazione dei subset di Tfh circolanti nelle patologie autoimmuni umane

Circulating Tfh cells are CXCR5+ CD4+



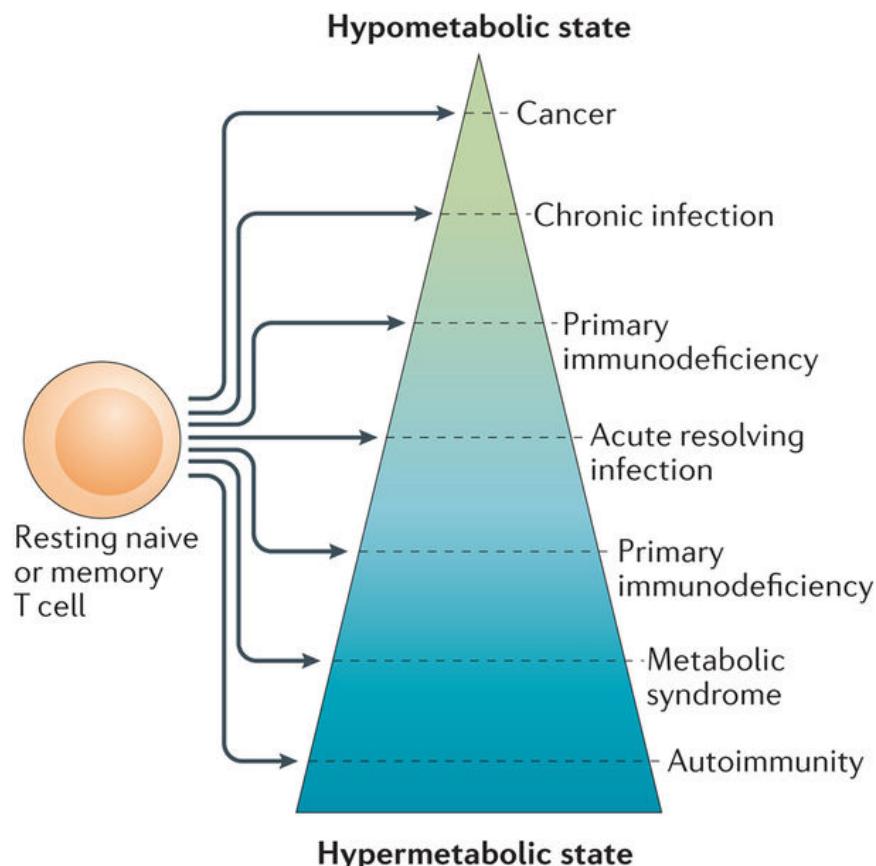
Increase of circulating Tfh cells (cTfh) expressing PD1 and/or ICOS and alteration in composition of cTfh subsets has emerged as a common feature of many autoimmune diseases.

In healthy subjects, cTfh are ICOS⁻ PD1^{-/+} while in patients with active autoimmune diseases cTfh are ICOS⁺ PD1⁺

In several autoimmune diseases (SLE, RA, Myastenia Gravis, MS, autoimmune thyroid diseases) the analysis of cTfh cells could provide biomarkers correlating with clinical parameters (disease activity and/or serum autoantibody titers)

Human circulating Tfh (cTfh) cells can be subdivided into distinct subsets by the three axes: CXCR3-CCR6 axis, PD-1-CCR7 axis, and ICOS axis. The CXCR3-CCR6 axis defines cTfh1, cTfh2, and cTfh17, whereas the PD-1-CCR7 and ICOS axes define recently activated (ICOS⁺PD-1⁺CCR7^{lo}) and quiescent subpopulations (ICOS⁻PD-1⁻CCR7^{hi} and ICOS⁻PD-1⁺CCR7^{hi}). While cTfh2 and cTfh17 cells are efferent helpers of B cells, cTfh1 are less efficient. cTfh cells in healthy individuals are composed of ICOS⁻PD-1⁻ and some ICOS⁻PD-1⁺ populations (left panel). cTfh cells highly expressing PD-1 ± ICOS emerge in patients with active autoimmune disease. The balance of cTfh subsets is also often skewed towards cTfh2 and cTfh17 dominant over cTfh1 in active patients (right panel).

Una visione graduata degli stati metabolici delle cellule T in condizioni fisiologiche e patologiche

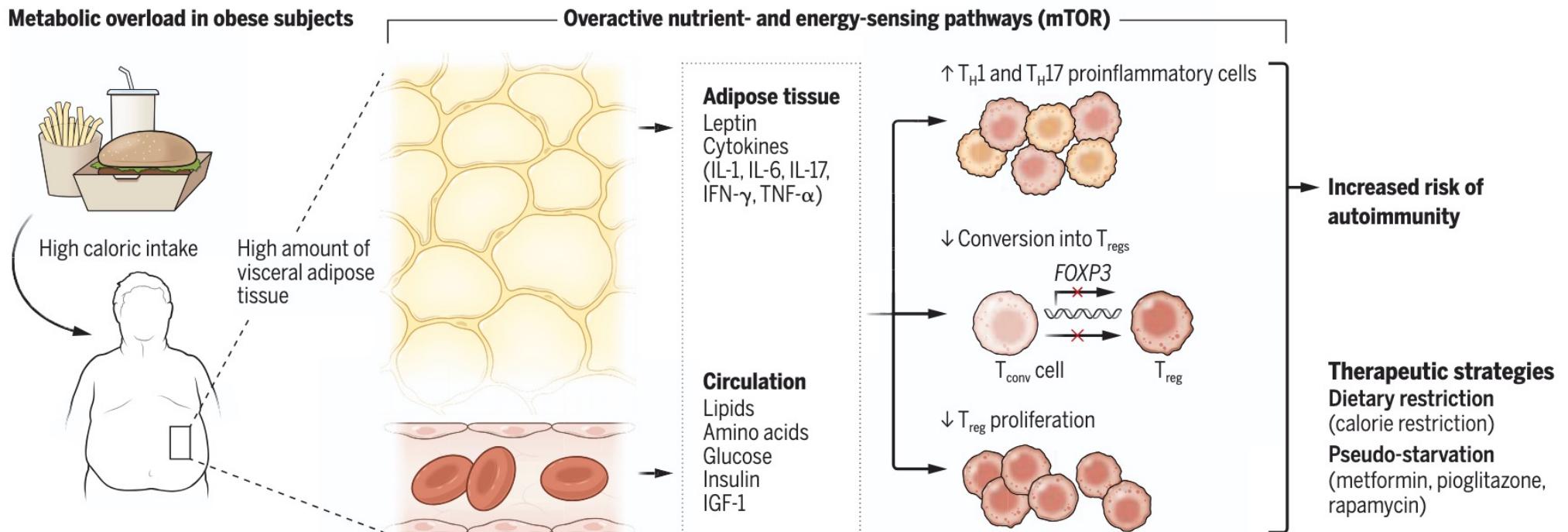


Immune cell metabolic states can provide a basis for categorizing human diseases

The hypermetabolic state covers a spectrum of diseases in which **pathogenic T cell** metabolism is skewed towards **augmented fuel consumption and biosynthesis**, in part due to increased fuel availability and deficits in immune-tolerogenic pathways. By contrast, the hypometabolic state covers a range of diseases in which effector T cells have limited access to metabolic pathways that are essential for the elaboration of effector functions. This is partially due to a lack of fuel availability or the dysregulated activation of immune checkpoint mechanisms that results in a reduction of T cell metabolic flexibility.

T cell metabolic homeostasis in health versus metabolic reprogramming following an acute, efficaciously controlled infection reflects the evolutionarily driven spectrum and dynamics of immunometabolism. Quiescent naive and memory T cells primarily rely on catabolism of glucose and fatty acids, respectively, for the maintenance of cellular housekeeping functions, energy generation and survival. Effector T cells that are generated during acute infection rapidly increase both anabolic and catabolic pathways to support heightened energy and biosynthetic demands. T cells that contribute to immune control are characterized by their metabolic flexibility, which is the ability to use multiple fuel sources in nutrient-rich or nutrient-deprived niches over a wide range of systemic and local inflammatory states. Deviations in the magnitude and flexibility of effector T cell metabolism — due to cell-intrinsic or cell-extrinsic factors — over a protracted period of time can be defined as either hypermetabolic or hypometabolic states. Such unbalanced metabolic reprogramming is represented here on a sliding scale.

Link tra obesità e malattie autoimmuni

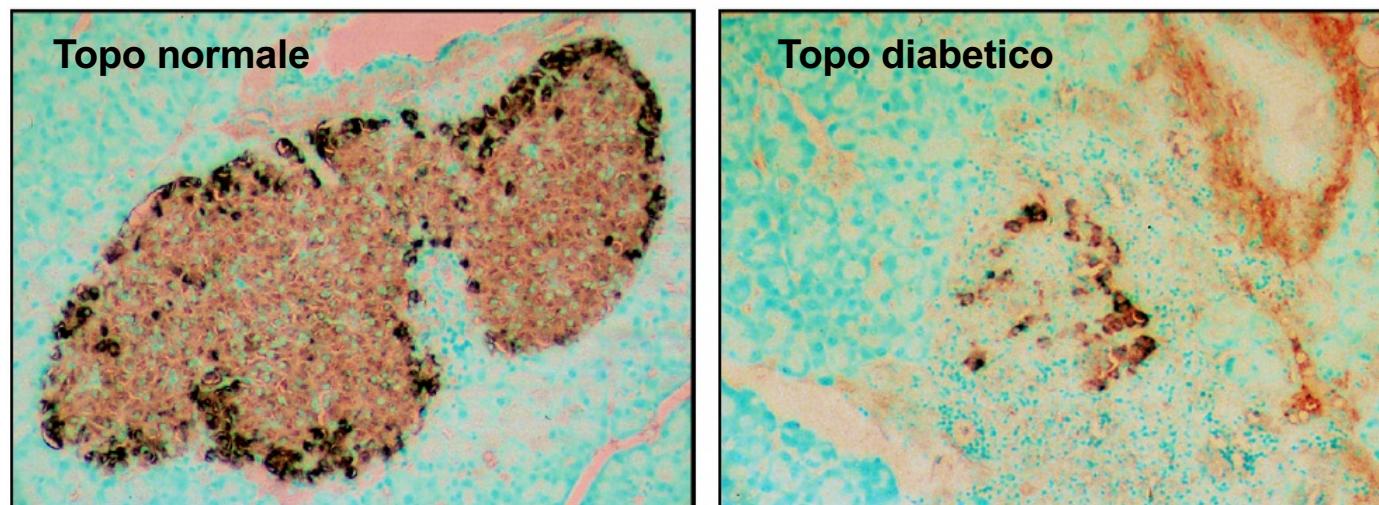
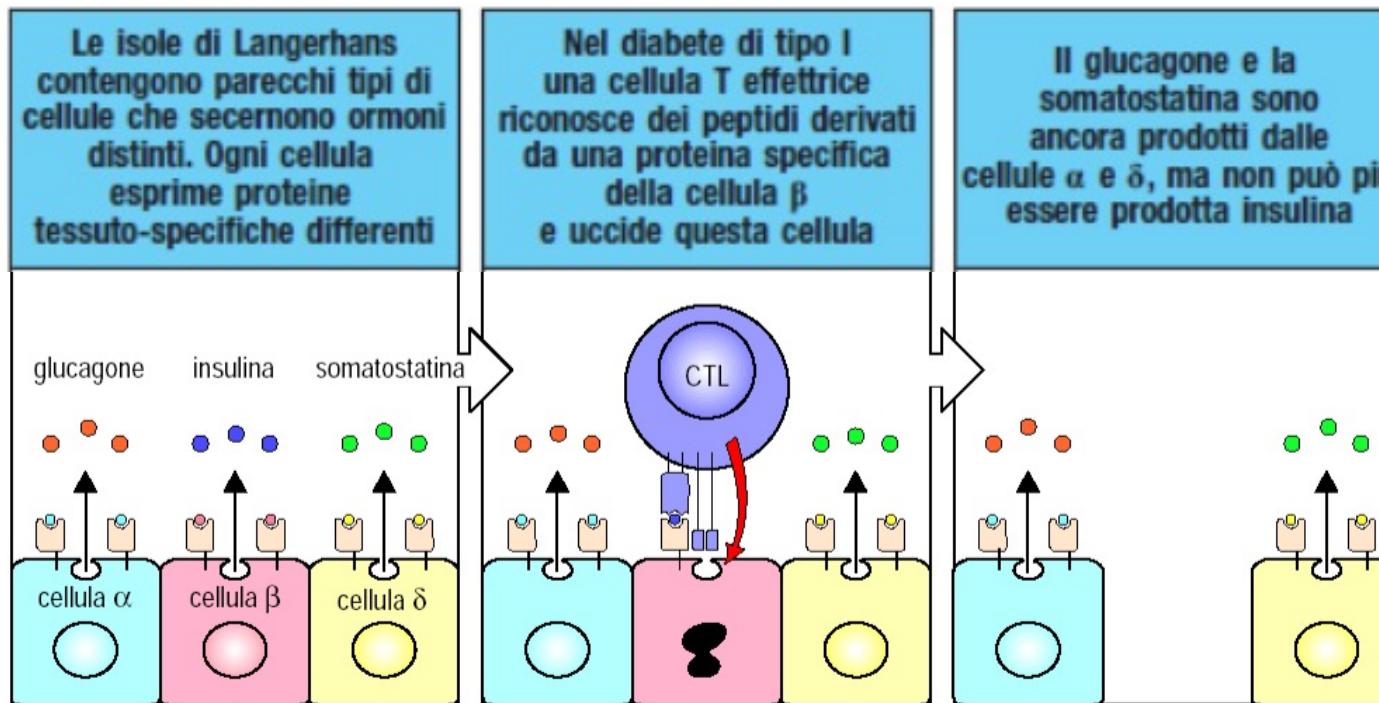


Un immunometabolismo alterato nell'obesità potrebbe portare all'autoimmunità. Nelle persone obese, un'eccessiva stimolazione dei pathways di sensing di nutrienti ed energia delle cellule immunitarie (come l'aumento dell'attività del pathway di mTOR) attraverso fattori circolanti e derivati dal tessuto adiposo può alterare la differenziazione delle cellule immunitarie. Questo aumenta il numero di cellule proinfiammatorie Th1 e Th17 e diminuisce le cellule Treg, a causa della ridotta conversione delle cellule Tconv e della ridotta proliferazione delle cellule Treg, che aumentano il rischio di perdita di tolleranza al self. Le strategie immunometaboliche possono aiutare a ripristinare l'omeostasi.

Classificazione delle malattie immunologiche

Tipo di ipersensibilità	Meccanismi patogenetici	Meccanismi di danno tissutale e di malattia
Tipo I: ipersensibilità immediata	Anticorpi IgE, linfociti Th2	Mastociti, eosinofili e loro mediatori (amine vasoattive, mediatori lipidici, citochine)
Tipo II: mediata da anticorpi	Anticorpi IgG o IgM rivolti contro antigeni di superficie o della matrice extracellulare	<ul style="list-style-type: none"> -Opsonizzazione e fagocitosi delle cellule -Reclutamento ed attivazione dei leucociti ad opera del complemento e del recettore per Fc (neutrofili, macrofagi) -Anomalie funzionali, come la trasduzione del segnale di recettori ormonali ed il blocco dei recettori dei neurotrasmettitori
Tipo III: mediata da Immuno-complexi	Immunocomplexi formati da antigeni circolanti e IgG 1 o IgM	Reclutamento ed attivazione dei leucociti (neutrofili, macrofagi) ad opera del complemento e del recettore per Fc
Tipo IV: mediata da linfociti T	<ol style="list-style-type: none"> 1. Linfociti T CD4+ (Th1 e Th17) ipersensibilità ritardata 2. Linfociti T CD8+ (CTL) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infiammazione mediata dalle citochine e attivazione macrofagica 2. Uccisione diretta della cellula bersaglio, infiammazione mediata da citochine

Nel diabete mellito di tipo 1 (T1D) i linfociti T CD8+ citotossici ed autoreattivi contribuiscono alla distruzione delle cellule β pancreatiche

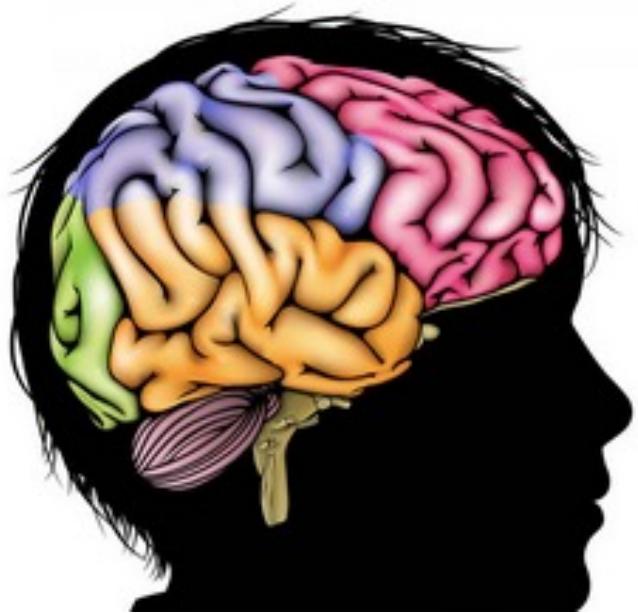


Isole di Langerhans colorate con anticorpi anti-insulina (marrone) e anti-glucagone (nero)

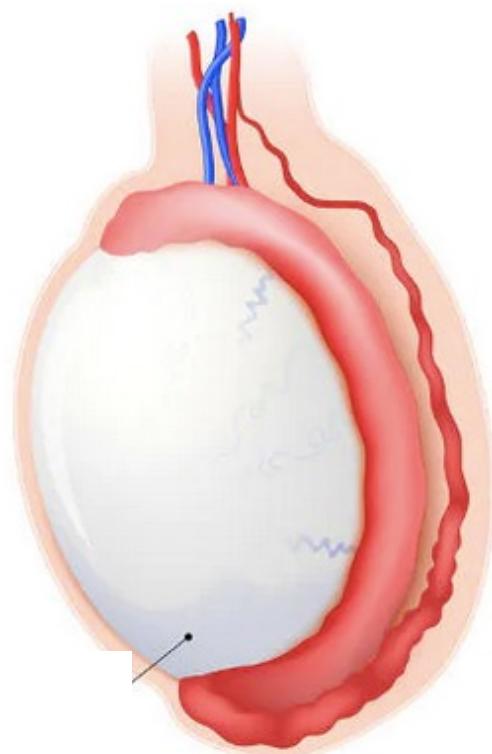
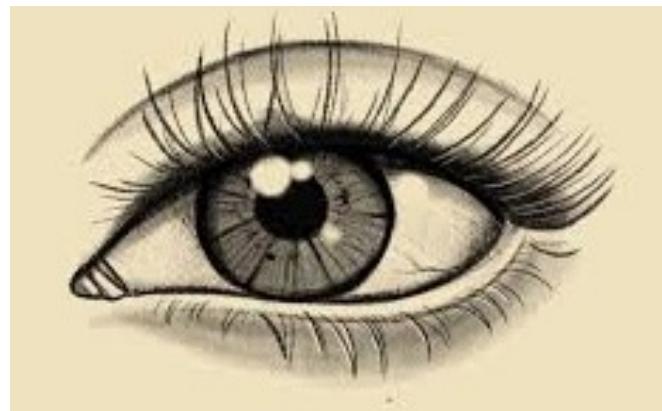
Il processo infiammatorio cronico nel T1D è sostenuto principalmente da linfociti T CD4+ (Th1) autoreattivi che riconoscono autoantigeni espressi dalle isole di Langerhans

Le risposte cellulari T ed umorali sono entrambe implicate in molte patologie autoimmuni

Le malattie autoimmunitarie coinvolgono tutti gli aspetti della risposta immunitaria			
Malattia	Cellule T	Cellule B	Anticorpo
Lupus eritematoso sistemico	Patogenetiche Cooperano per risposta anticorpale	Presentano antigene a cellule T	Patogenetico
Diabete	Patogenetiche	Presentano antigene a cellule T	-
Miastenia grave	Cooperano per risposta anticorpale	Secrezione anticorpi	Patogenetico
Sclerosi multipla	Patogenetiche	Presentano antigene a cellule T	Presenti, ma ruolo non chiaro



Siti immunologicamente privilegiati



Tessuti immunologicamente privilegiati

Cervello

Occhio

Testicolo

Feto/Placenta

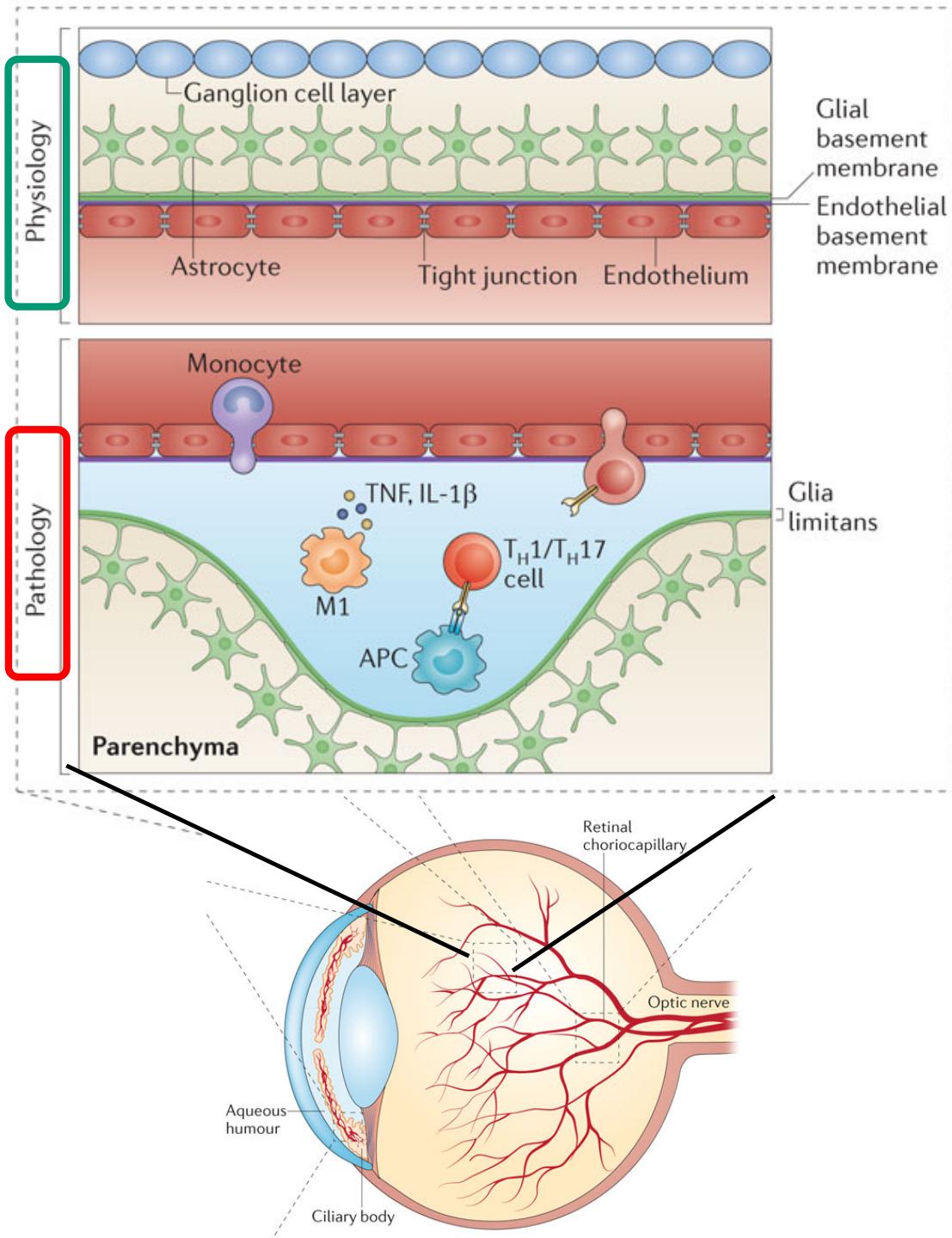
Generalmente, in questi distretti i tessuti trapiantati non sono rigettati e l'introduzione di antigeni che in altre sedi scatenano risposte immunitarie inducono qui uno stato di tolleranza.

Caratteristiche di questi siti:

- Comunicazione atipica con il resto dell'organismo;
- Barriere sangue-tessuto (endoteliali) che impediscono il passaggio di linfociti T;
- Produzione di citochine anti-infiammatorie come il TGF- β che favorisce l'induzione di risposte regolatorie (Treg);
- Produzione di molecole immunosoppressorie es. neuropeptidi (VIP) e IDO (indolamina 2,3-diossigenasi);
- Le cellule residenti esprimono il ligando di Fas (FasL) e/o il ligando di PD-1 (PD-L1);
- Le cellule residenti hanno una bassa espressione di molecole MHC di classe I;
- Scarsità di cellule dendritiche (cervello)

....ma in particolari condizioni gli antigeni presenti nei siti immunologicamente privilegiati possono diventare il bersaglio di risposte autoimmuni

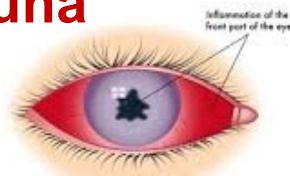
a Inner BRB: true barrier



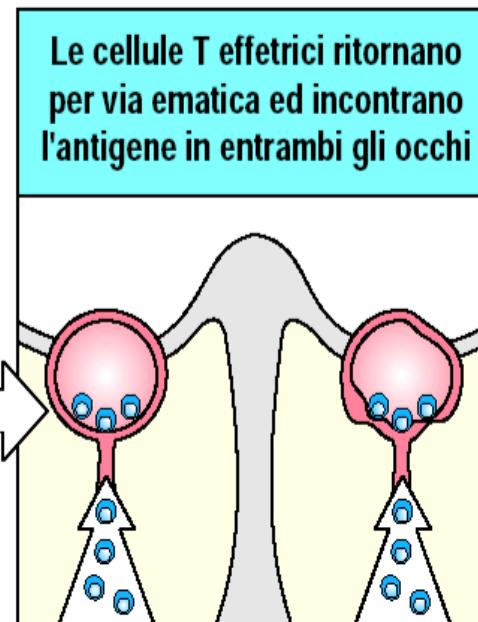
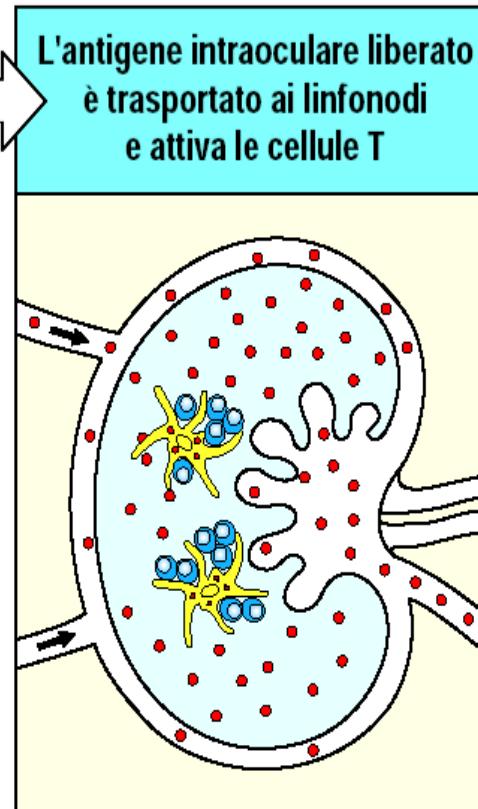
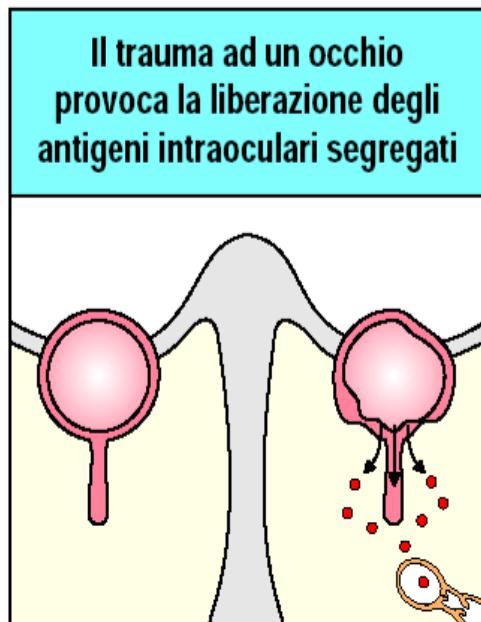
Scheme illustrating the various ocular gate and barrier systems and their immunological milieu

The inner blood-retinal barrier (BRB), which is located within retinal parenchyma, consists of non-fenestrated endothelium interconnected by tight junctions and covered by foot branches of astrocytes. Under pathological conditions (bottom), this structure exhibits a pro-inflammatory milieu and vasculitis with cuffing (see main text for details). Cell entry at this barrier poses a hazard to the tissue and thus should be avoided.

Nell' OFTALMIA SIMPATICA le lesioni ad un occhio provocano una risposta immunitaria con danno anche a carico dell'occhio inizialmente illeso



Antigeni segregati o sequestrati possono essere "liberati" in seguito ad **un trauma**



L'oftalmia simpatica. Un trauma del globo oculare può provocare la rottura del corpo vitreo e il riassorbimento delle relative proteine, che sensibilizzano a livello dei linfonodi tributari i linfociti T per esse specifici, scatenando una flogosi dell'occhio traumatizzato. A distanza di qualche giorno, anche l'occhio controlaterale va incontro ad infiammazione, poiché i linfociti T effettori sono capaci di raggiungere le strutture oculari, pur essendo queste assolutamente intatte.