

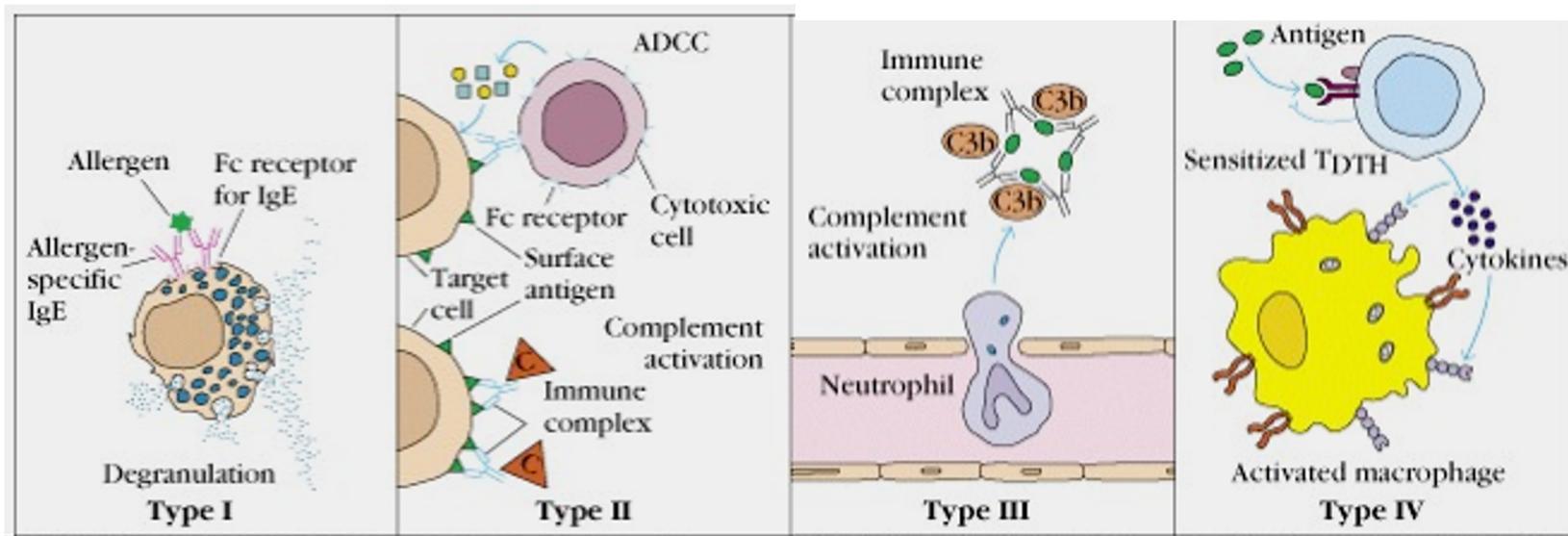
La doppia identità del Sistema Immunitario



le malattie da ipersensibilità sono espressione di un danno mediato dal sistema immunitario

Le reazioni di ipersensibilità

	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV	
Risposta immune	IgE	IgM IgG		IgG	Cellule T _H 1	CTL
Antigene	Antigene solubile	Antigene cellula o matrice-associato	Recettore cellulare di superficie	Antigene solubile	Antigene solubile	Antigene cellula-associato
Meccanismo effettore	Attivazione dei mastociti	Complemento, cellule FcR ⁺ (fagocitosi,	Anticorpi alteranti la segnalazione	Fagocitosi complemento-mediata	Attivazione macrofagica	Citotossicità



tempi: 2-30 min

5-8 ore

2-8 ore

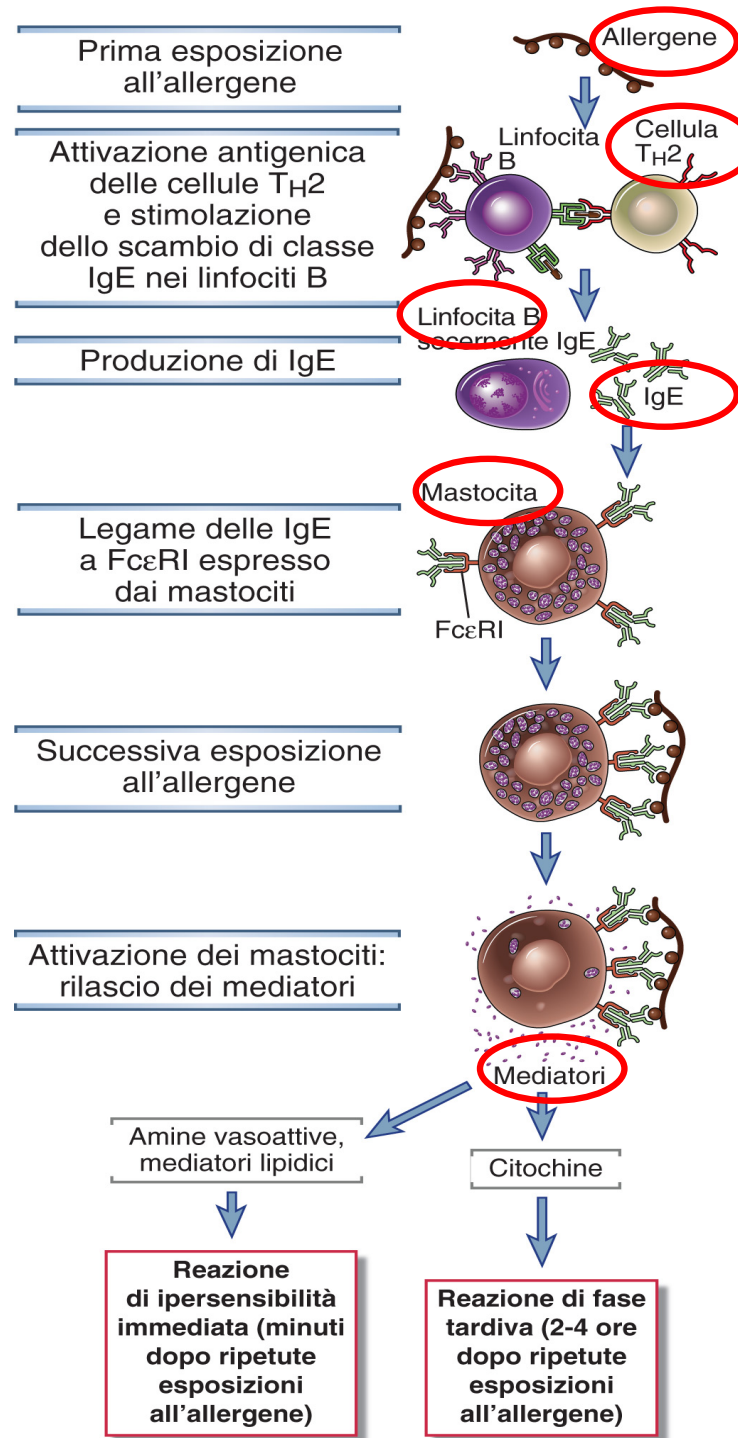
24-72 ore

L'ipersensibilità di I tipo

- Definita anche **reazione allergica** o **atopica**
- La reazione è innescata nel giro di pochi minuti dal contatto con antigeni denominati **allergeni**
- E' caratterizzata da una produzione preferenziale di anticorpi **IgE** che attivano i **mastociti** e i **granulociti basofili**.



Sequenza di eventi nelle reazioni di ipersensibilità di tipo I



Caratteristiche degli allergeni

Protein, often with carbohydrate side chains	Only proteins induce T-cell responses
Enzymatically active	Allergens are often proteases
Low dose	Favors activation of IL-4-producing CD4 T cells
Low molecular weight	Allergen can diffuse out of particle into mucus
Highly soluble	Allergen can be readily eluted from particle
Stable	Allergen can survive in desiccated particle
Contains peptides that bind host MHC class II	Required for T-cell priming

Figure 13-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Allergeni comuni

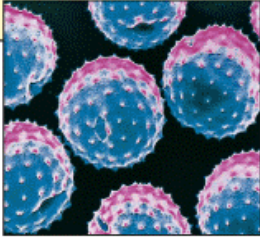




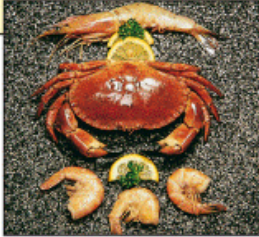


Comuni fonti di allergeni		
Sostanze inalate		
Pollini Forfora di animali domestici Muffe Feci di piccoli animali (es. acaro della polvere)	 polline	 acaro delle polvere
Sostanze inoculate		
Veleni di insetti Vaccini Farmaci Proteine somministrate a scopo terapeutico	 vespe	 farmaci
Sostanze ingerite		
Cibo Farmaci somministrati per via orale	 arachidi	 crostacei
Sostanze cui si è esposti per contatto		
Foglie Prodotti industriali di origine vegetale Prodotti industriali sintetici Metalli	 edera velenosa	 nichel

Figura 12.1 Alcune sostanze che sono causa di reazioni di ipersensibilità.



Peter Parham
Il Sistema Immunitario
EdiSES

L'attività enzimatica di alcuni allergeni permette a questi di superare le barriere epiteliali



-uno degli allergeni più comuni è presente nelle feci dell'acaro (*Dermatophagoides pteronyssimus*). E' un enzima, Derp1 in grado di digerire l'occludina componente delle giunzioni intercellulari.

-responsabile dei fenomeni allergici in circa il 20% della popolazione del Nord America

Figure 12-4 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Gli allergeni dotati di attività proteolitica attraversano epiteli integri

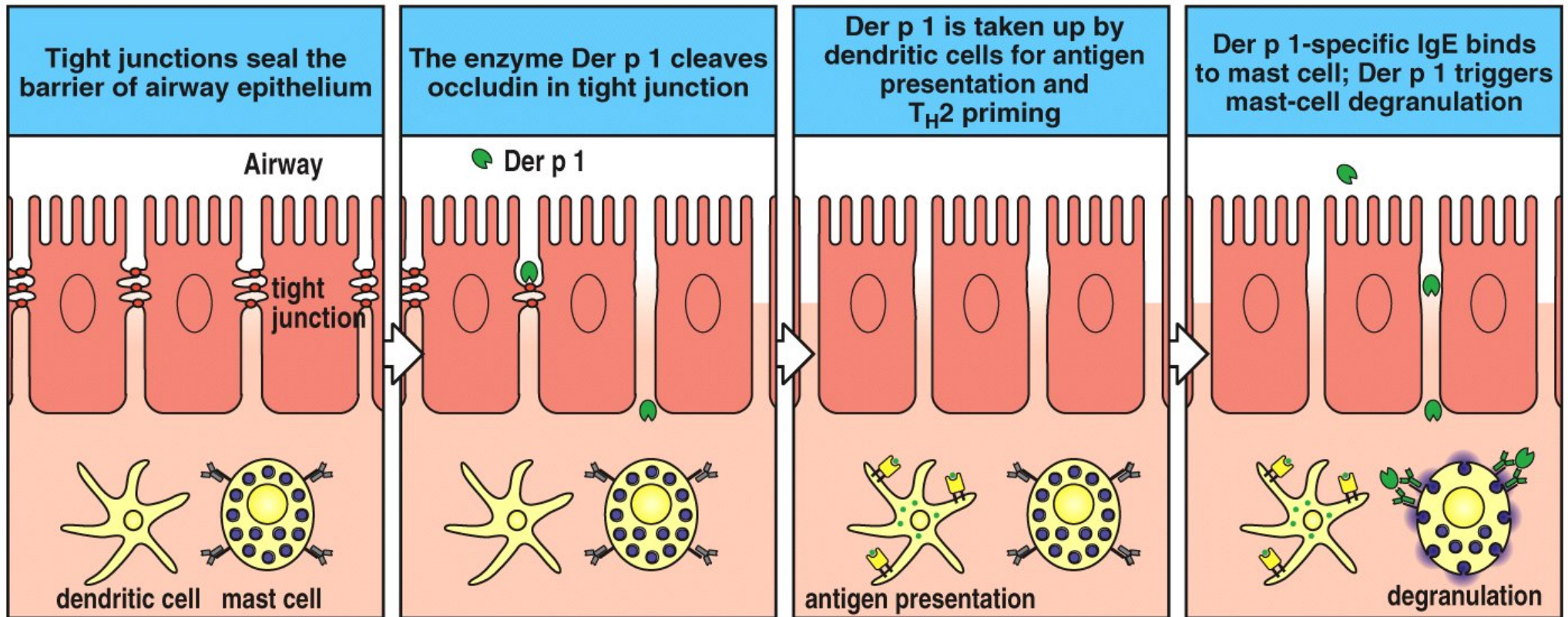
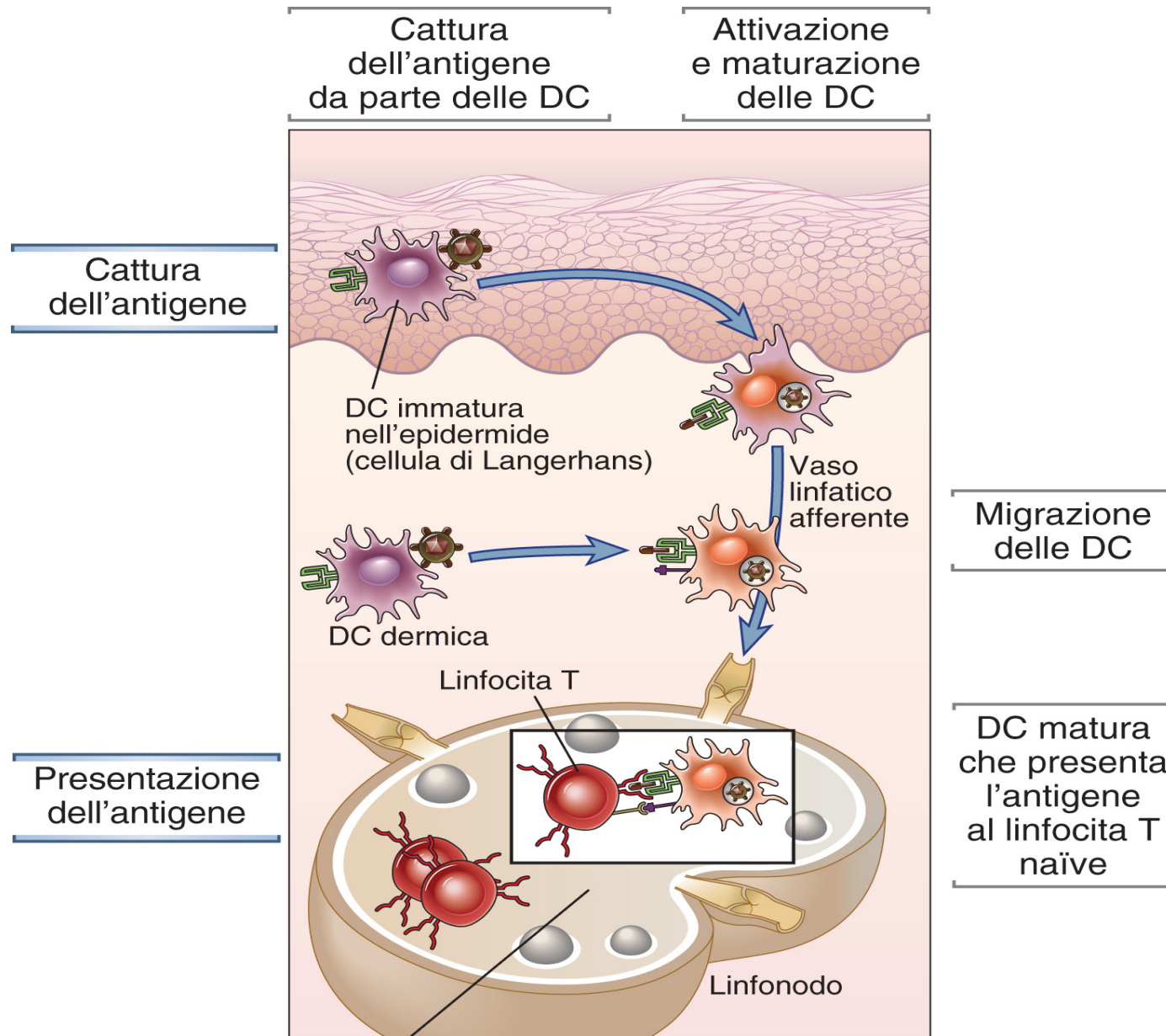
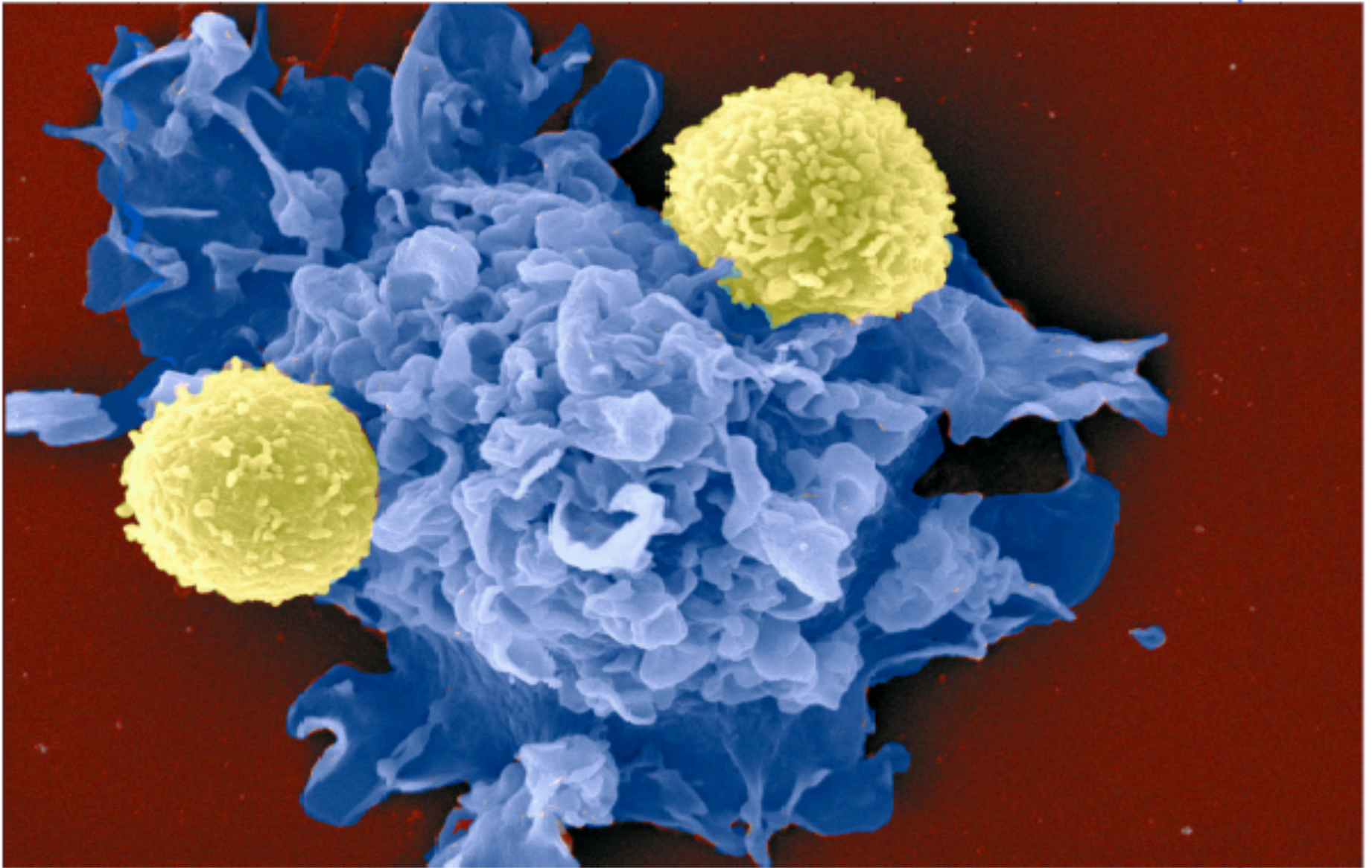


Figure 12-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

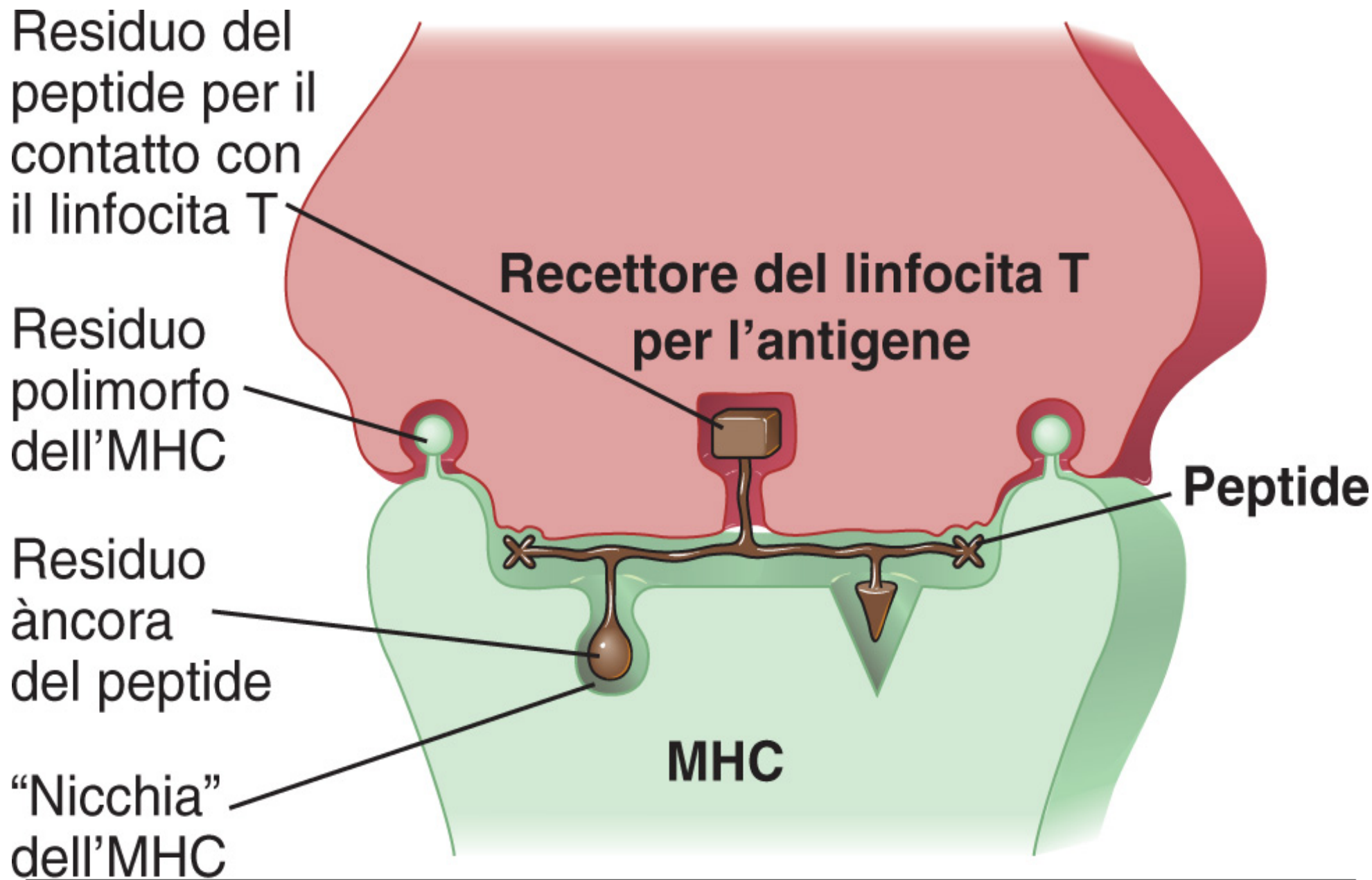
La captazione dell'antigene induce la maturazione funzionale e fenotipica delle cellule dendritiche



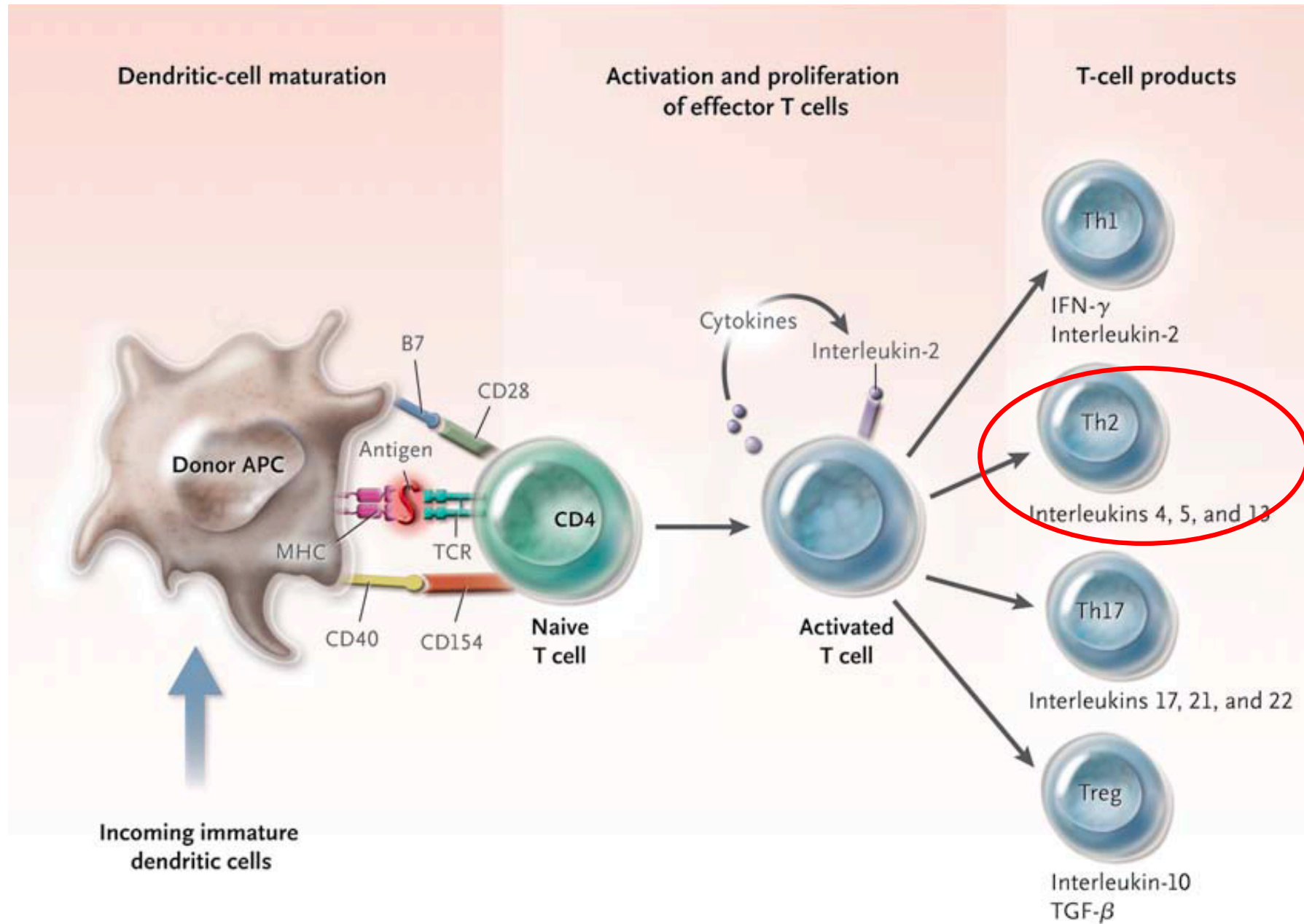
Interazione linfocita T-Cellula Dendritica



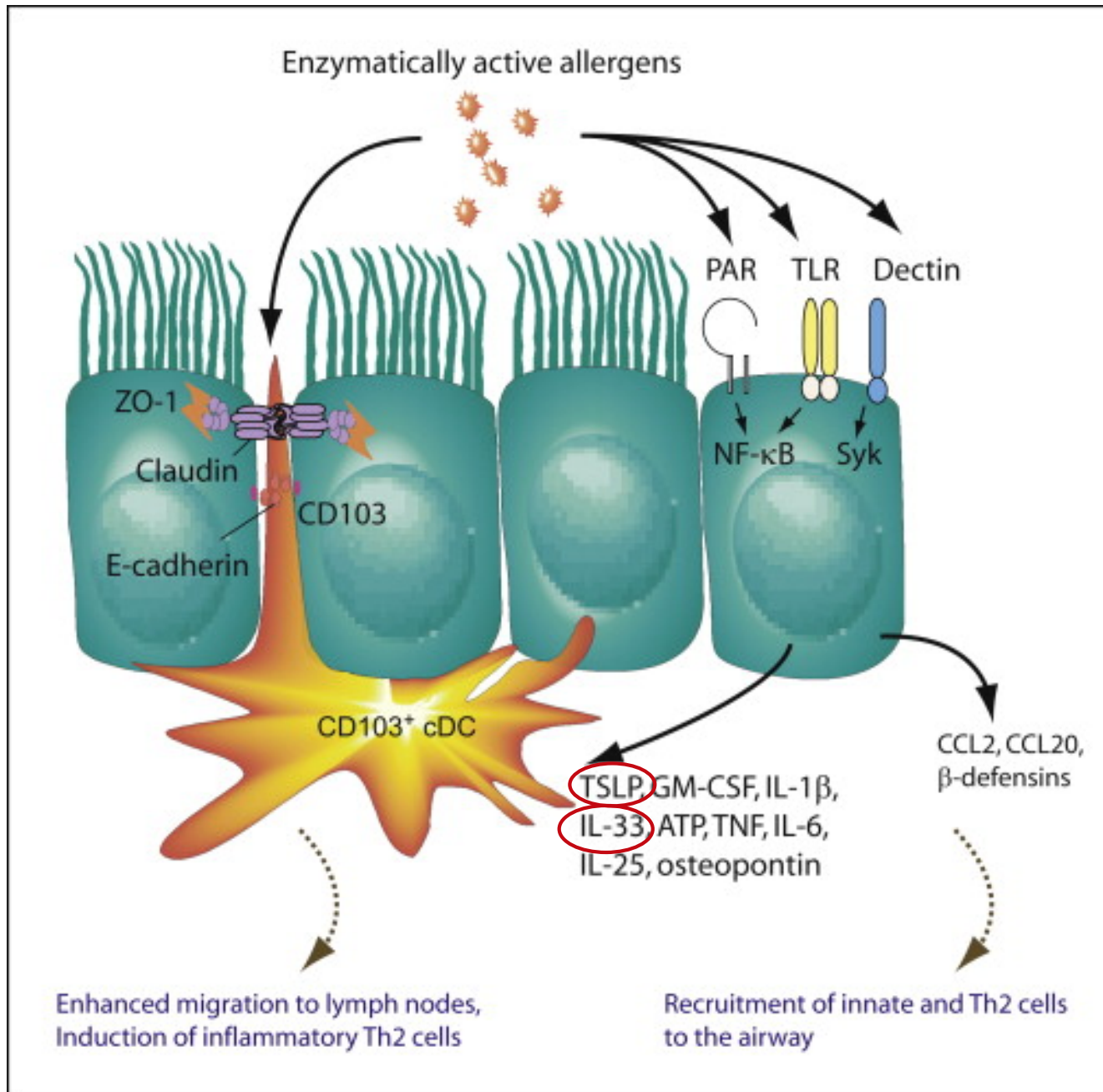
Il riconoscimento del complesso MHC-peptide



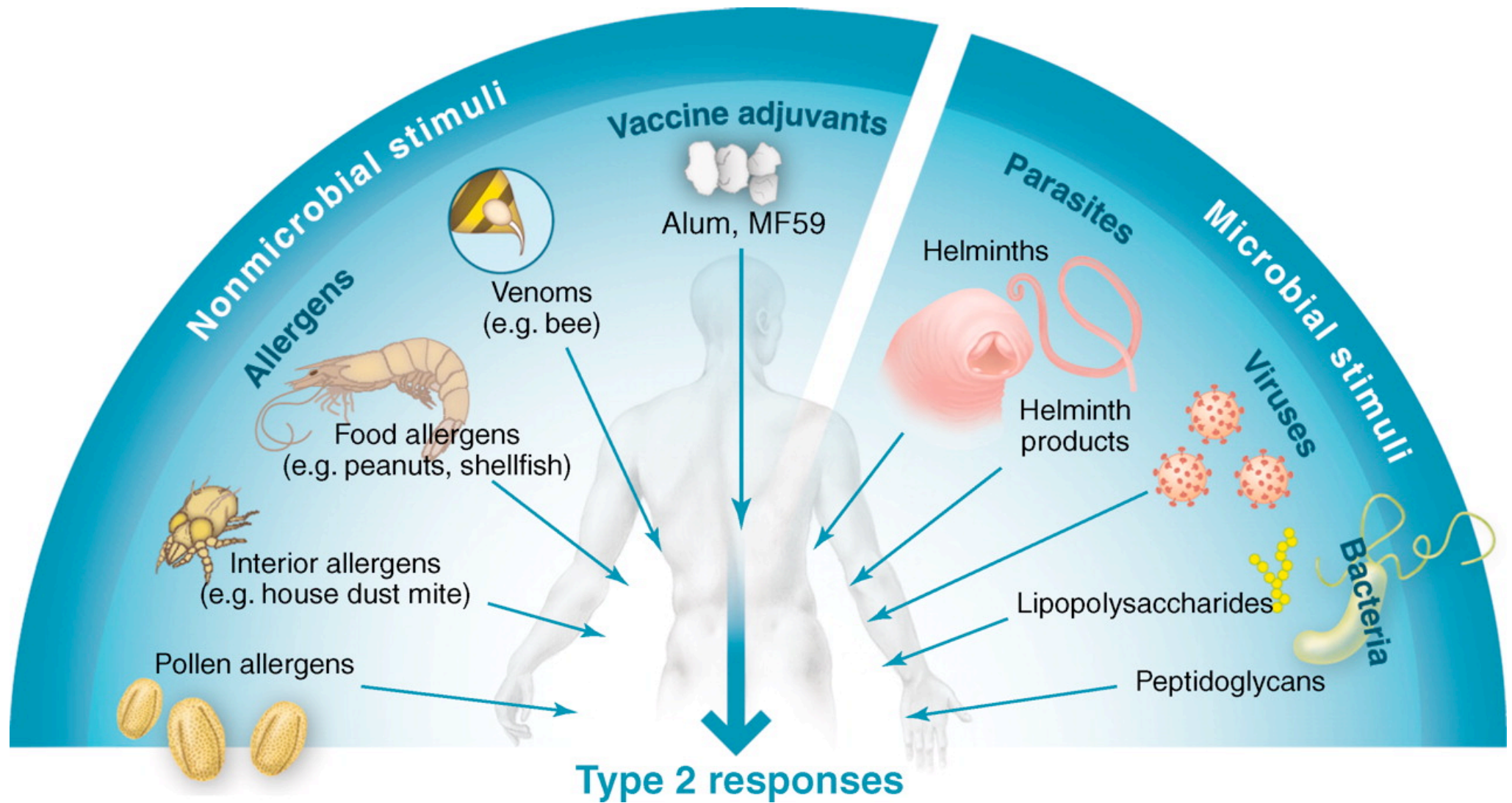
Attivazione e polarizzazione dei linfociti T



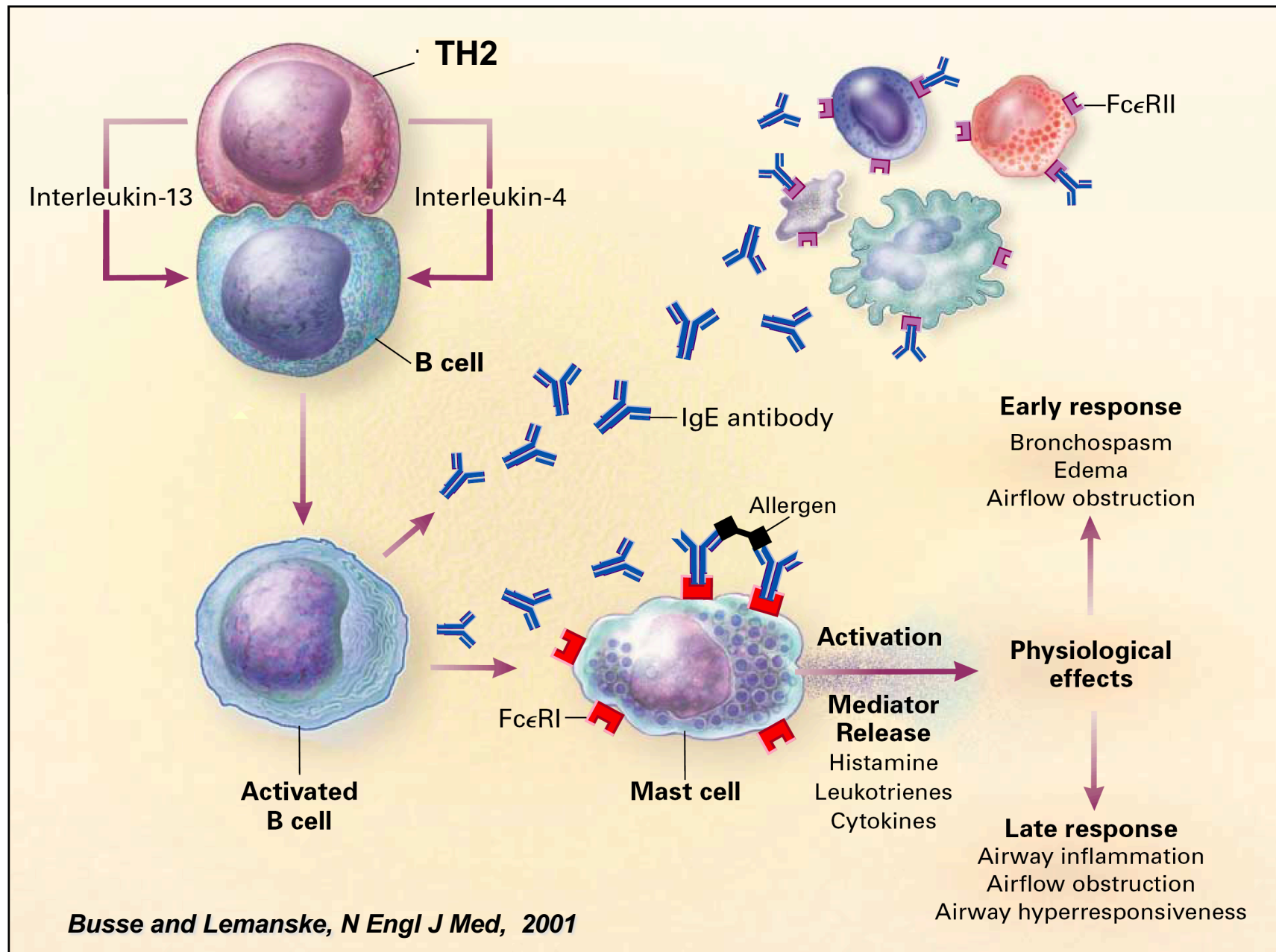
Fattori che contribuiscono al differenziamento dei Th2 : il ruolo del microambiente tessutale



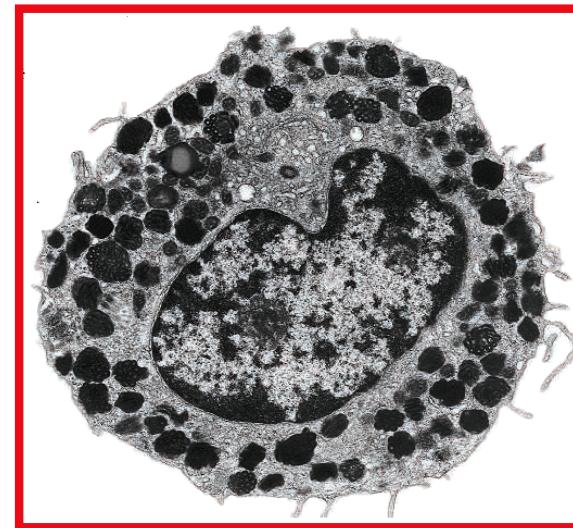
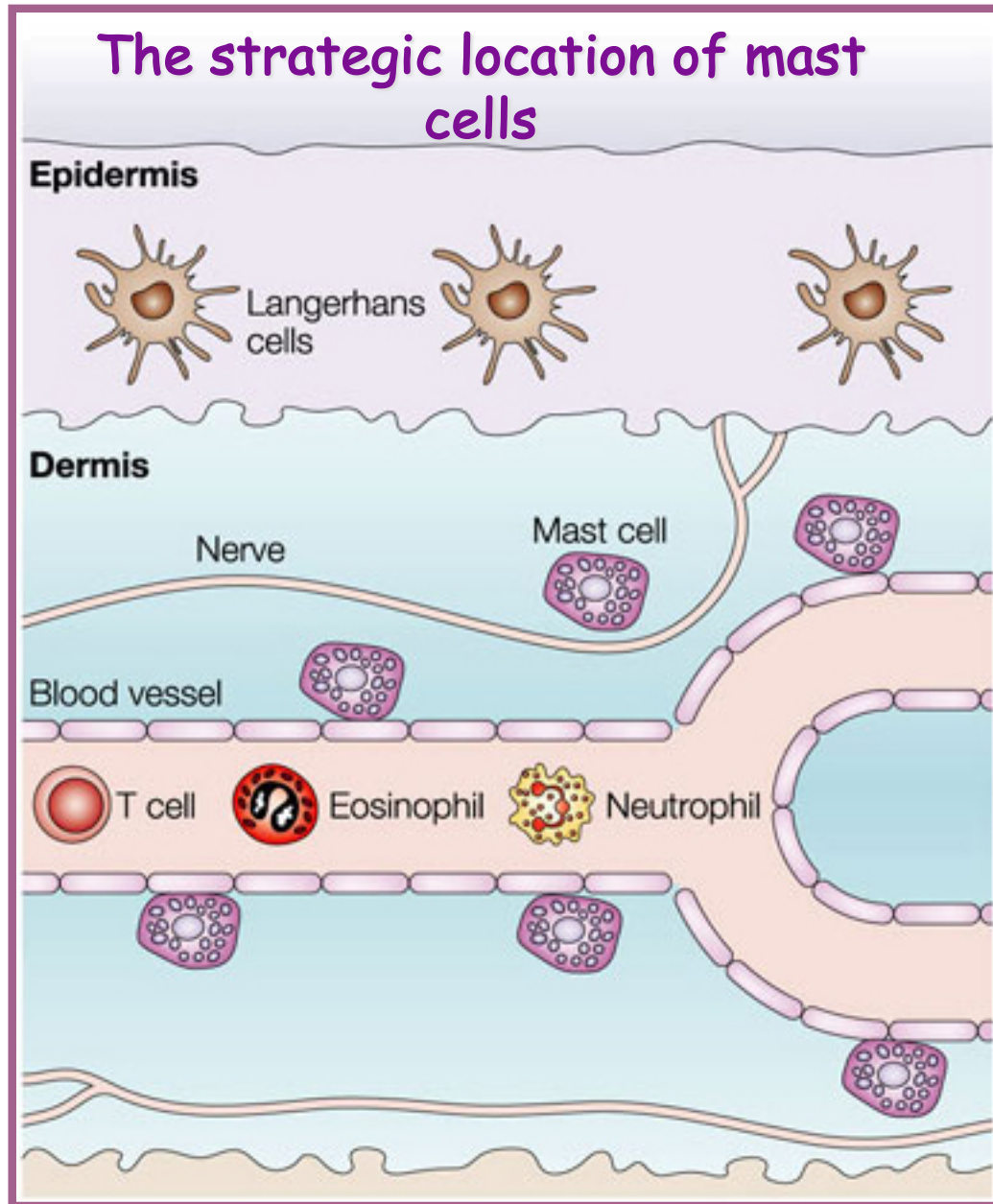
Antigeni in grado di promuovere la polarizzazione Th2



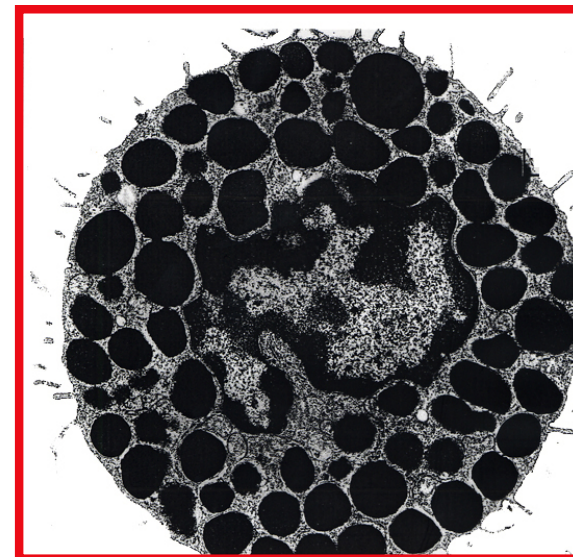
Le citochine prodotte dai Th2 stimolano la produzione di IgE: lo scambio isotipico



I mastociti e i basofili sono i principali effettori delle risposte allergiche

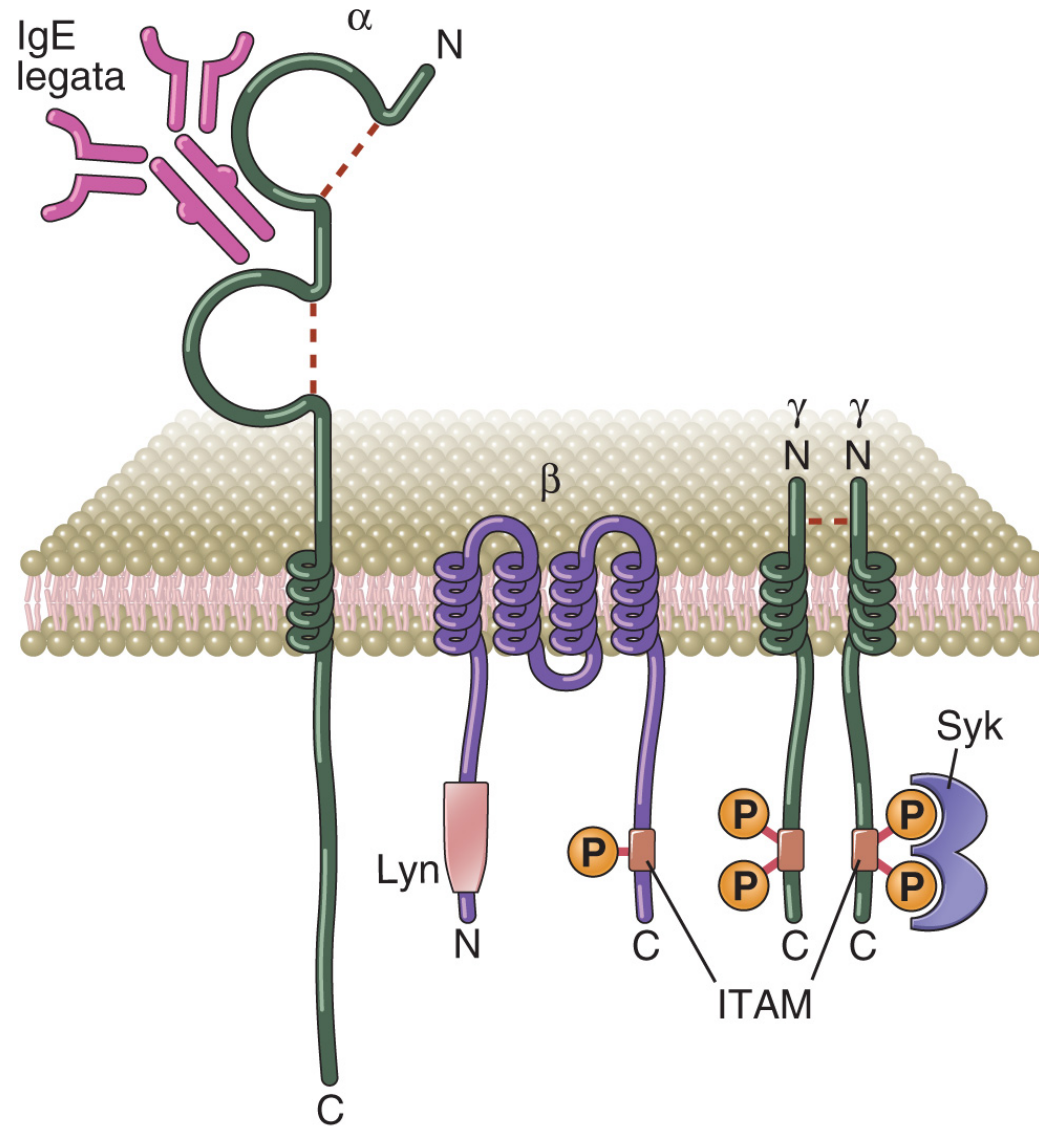


Mast cell
(connective
mucosal)

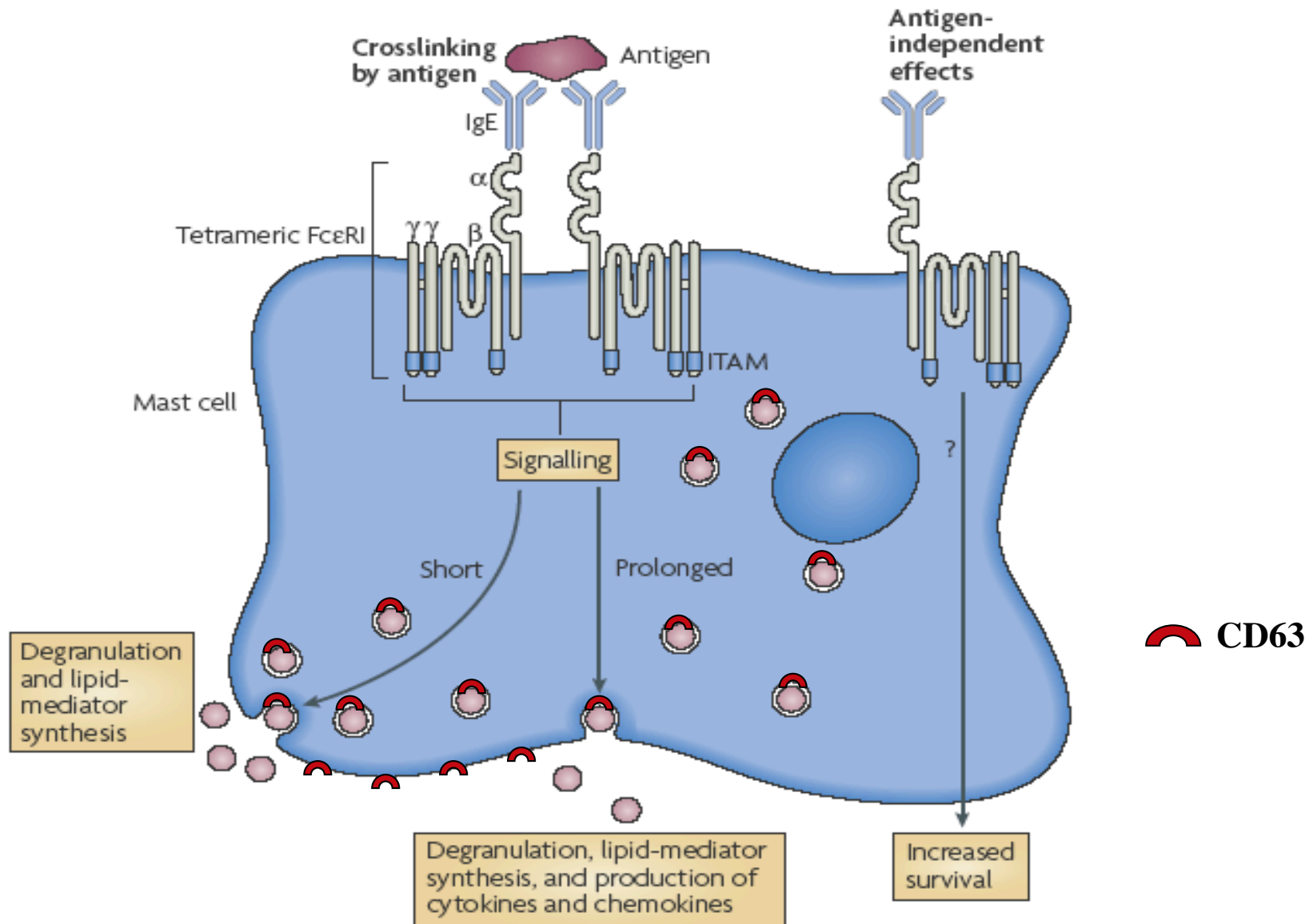


basophils
(circulating)

FcεRI: il recettore ad alta affinità per il frammento Fc delle IgE



L'aggregazione multivalente (crosslinking) induce l'attivazione



L'aggregazione multivalente del recettore da parte dell'allergene induce la degranulazione dei mastociti e basofili

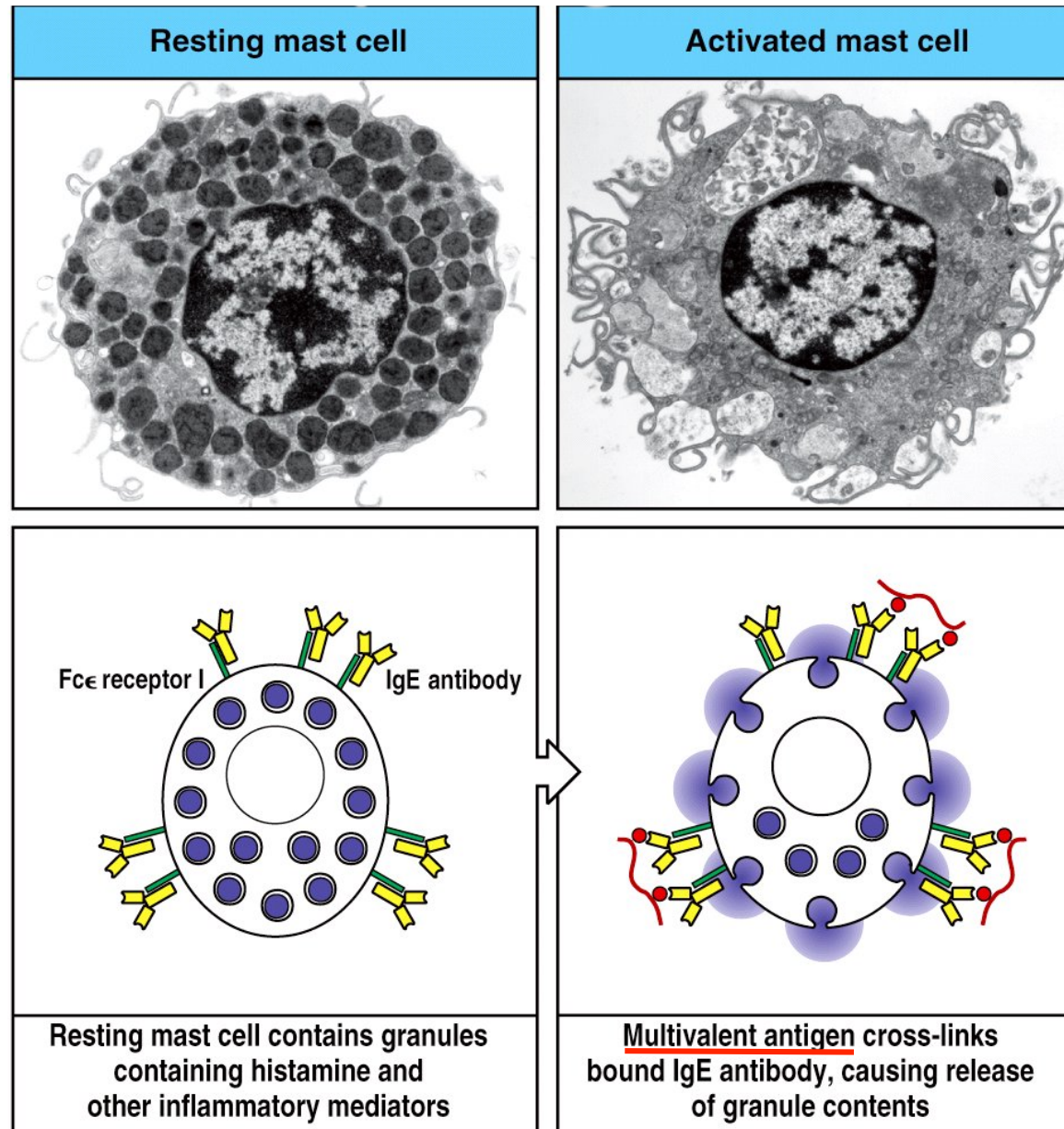
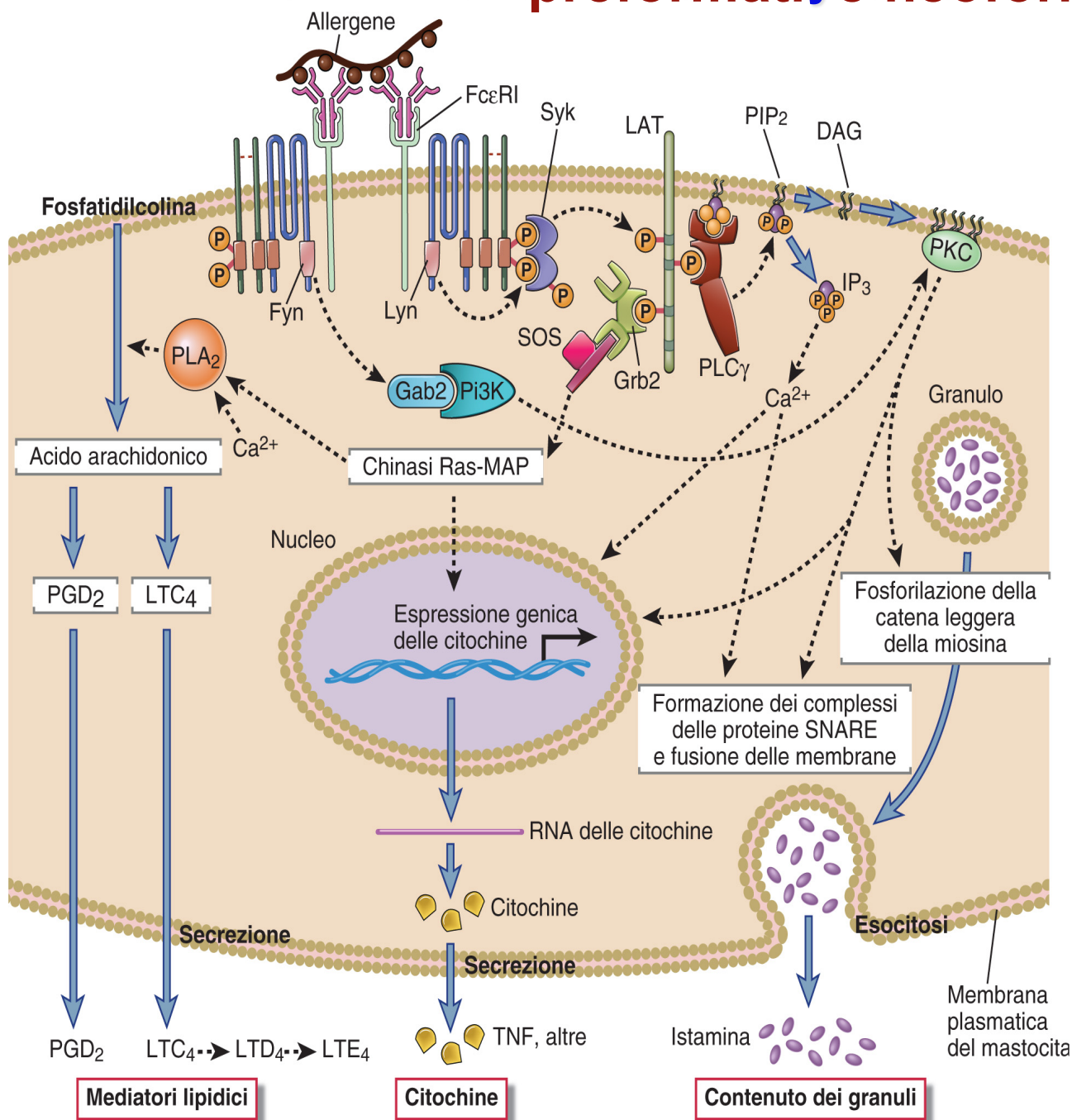


Figure 9-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

L'aggregazione di FcepsilonRI induce il rilascio di mediatori preformati e neoformati



Granule content:

- histamine, heparin
- eosinophil and neutrophil chemotactic factors
- proteases

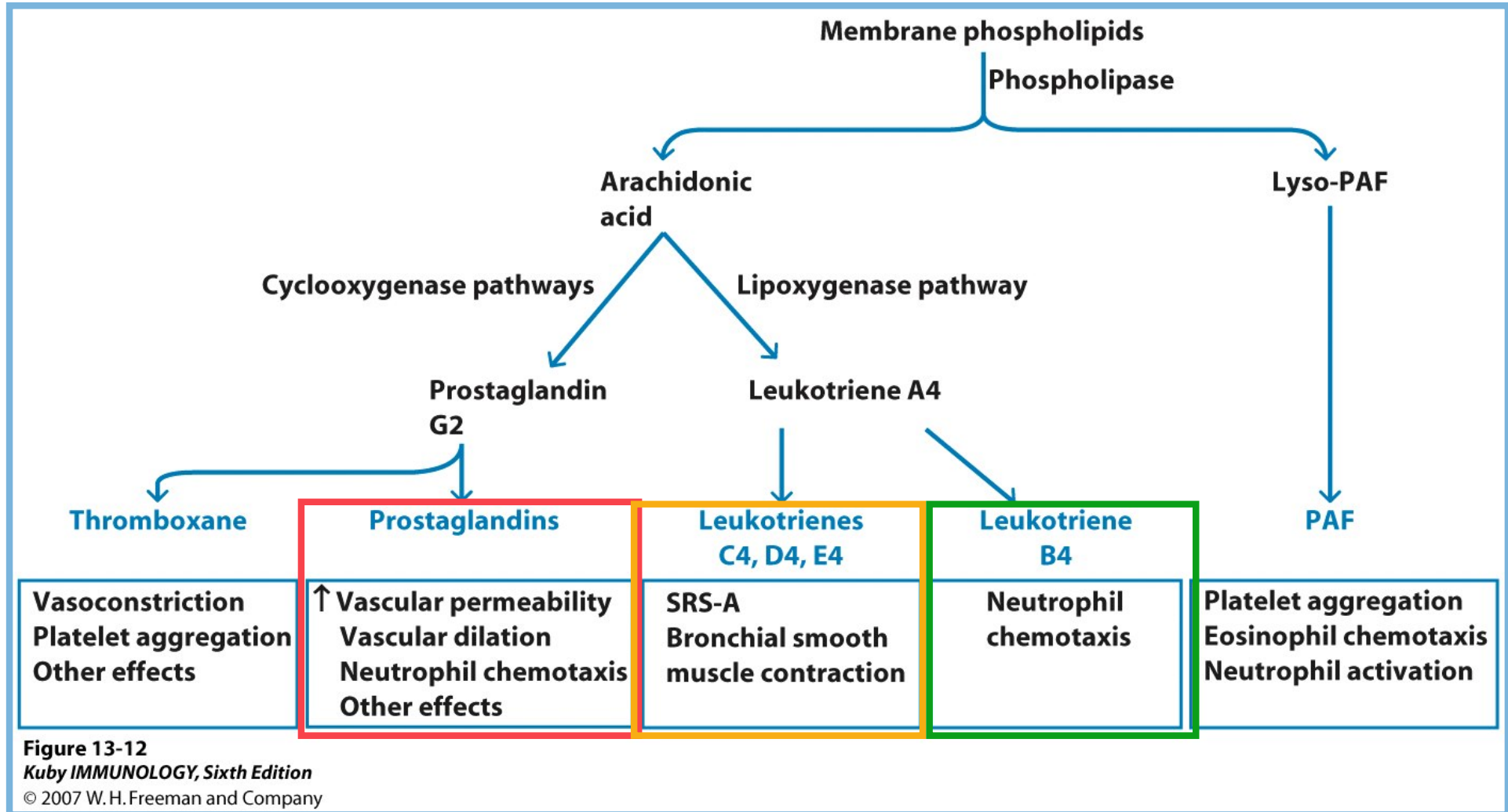
De novo mediators:

- leukotrienes,
- prostaglandins, PAF
- bradykinin

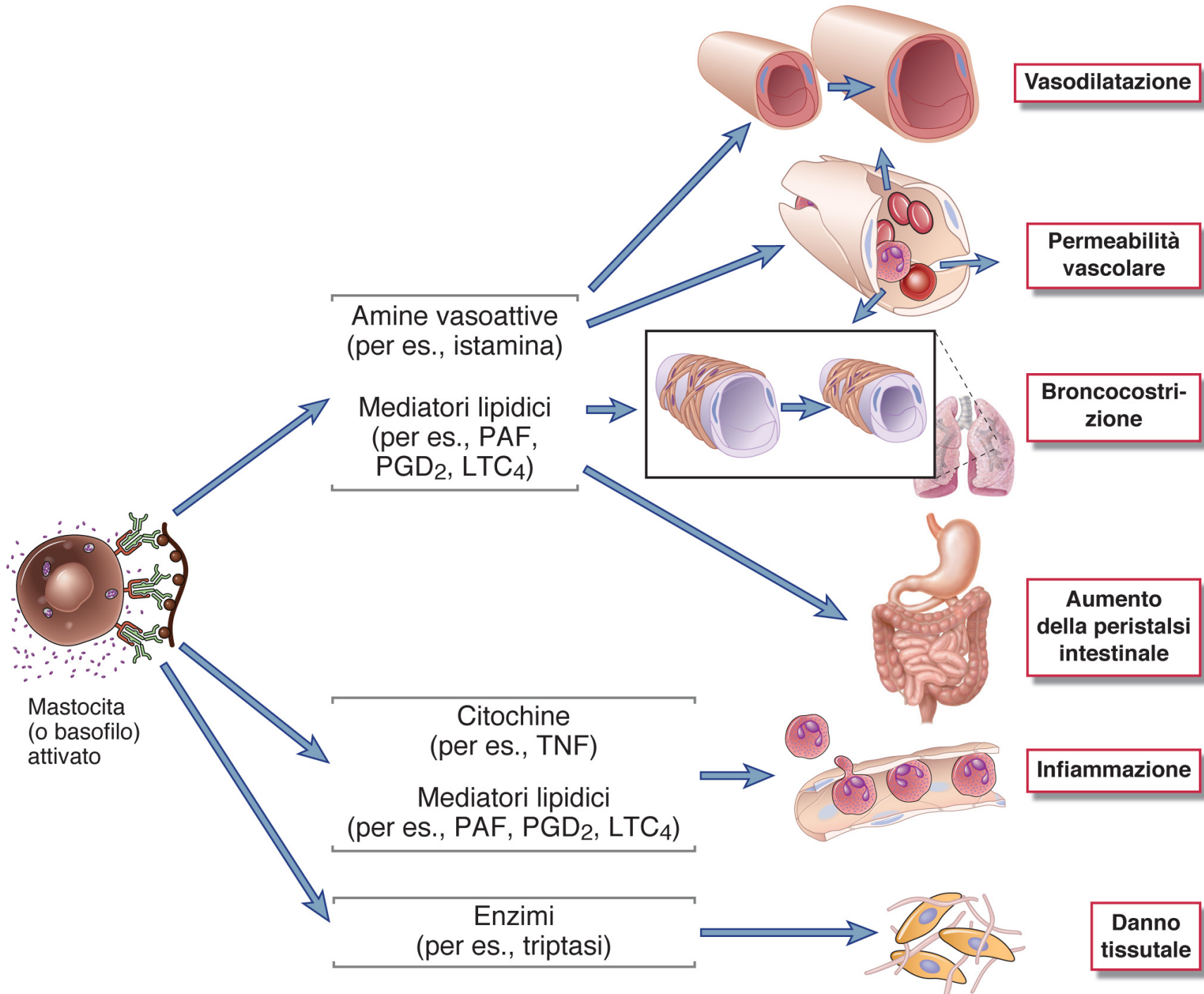
Cytokines:

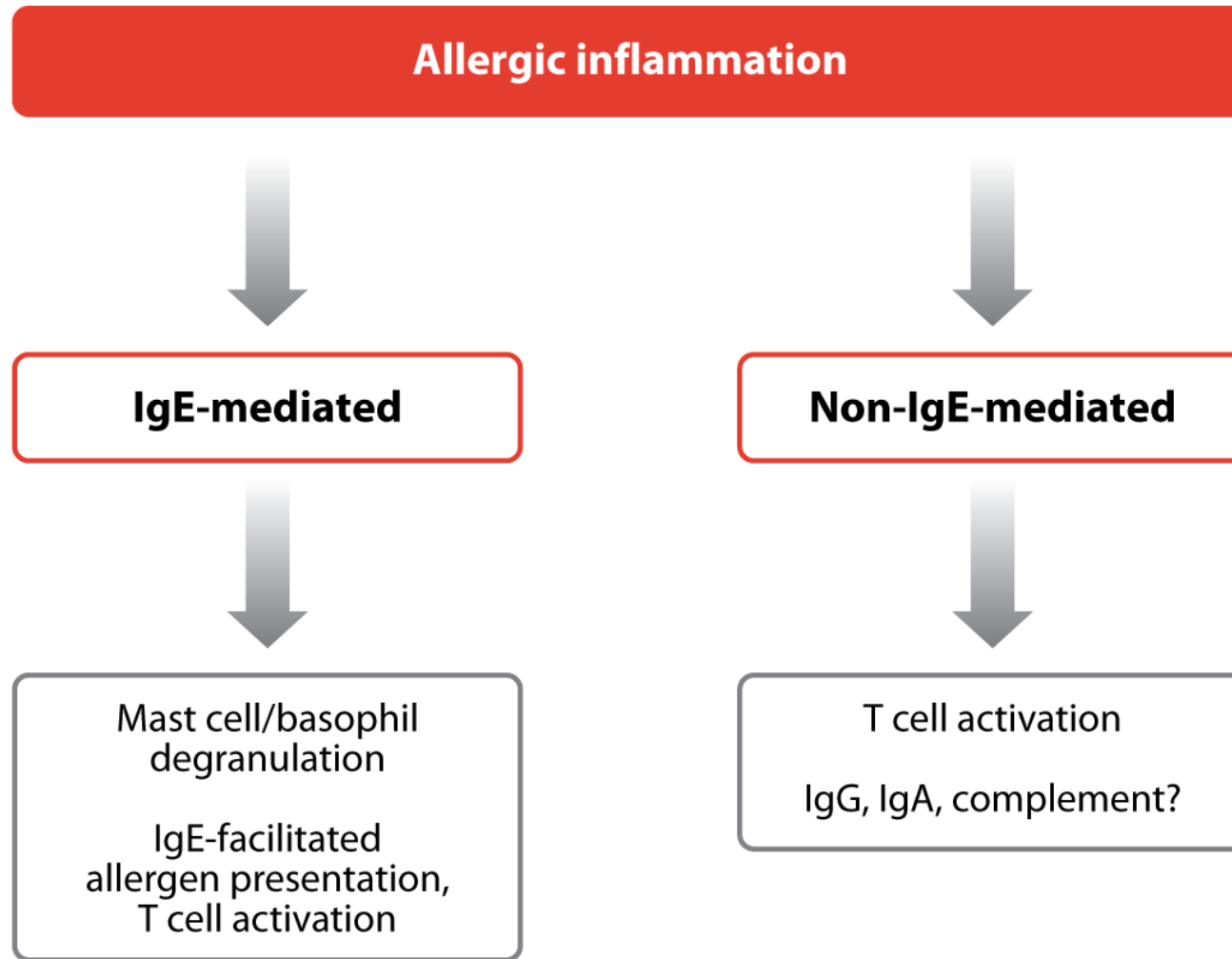
- IL-1, IL-3, IL-4, IL-5,
- TNF α , chemokines

I mediatori lipidici



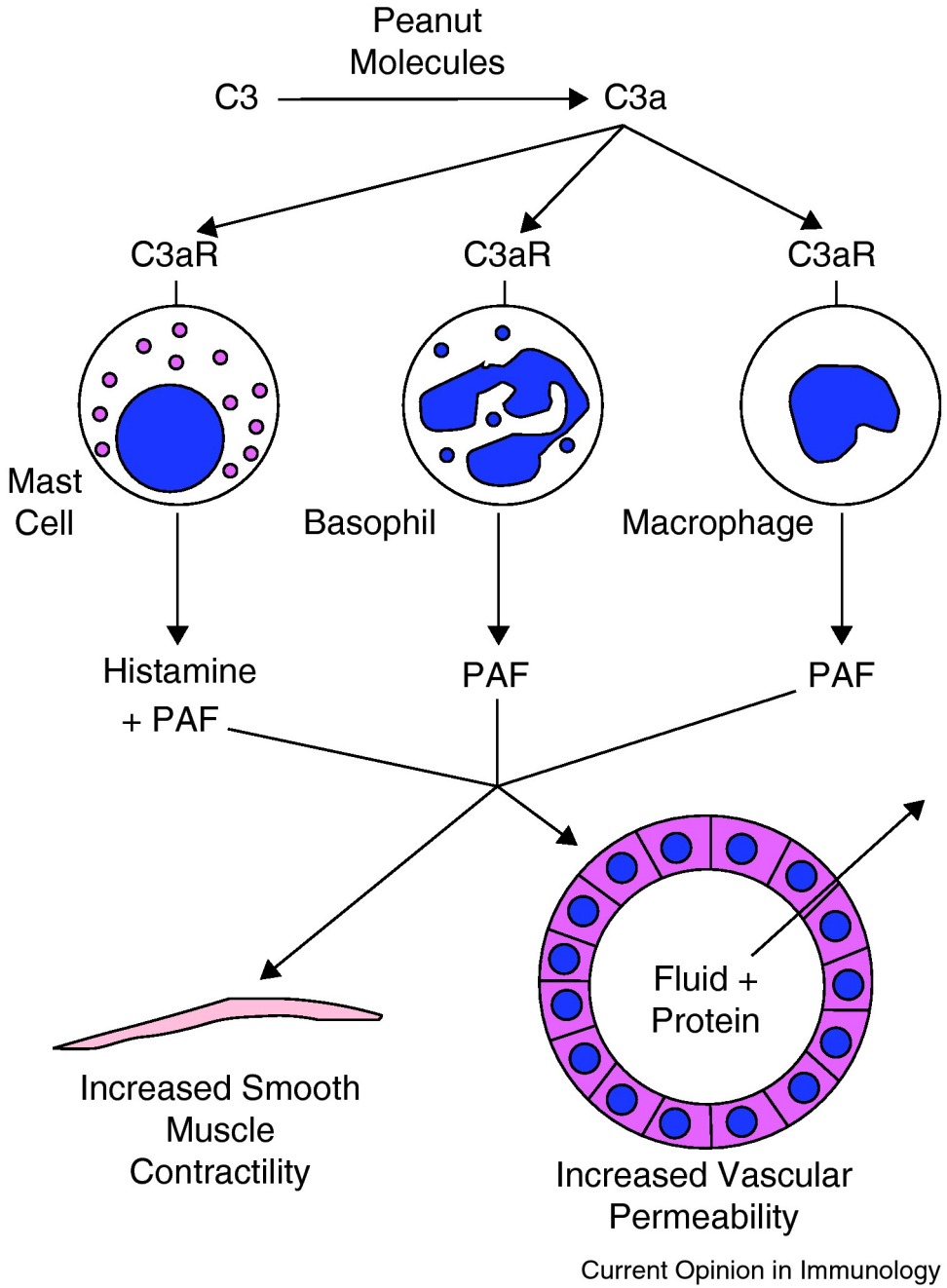
Attività biologica dei mediatori allergici

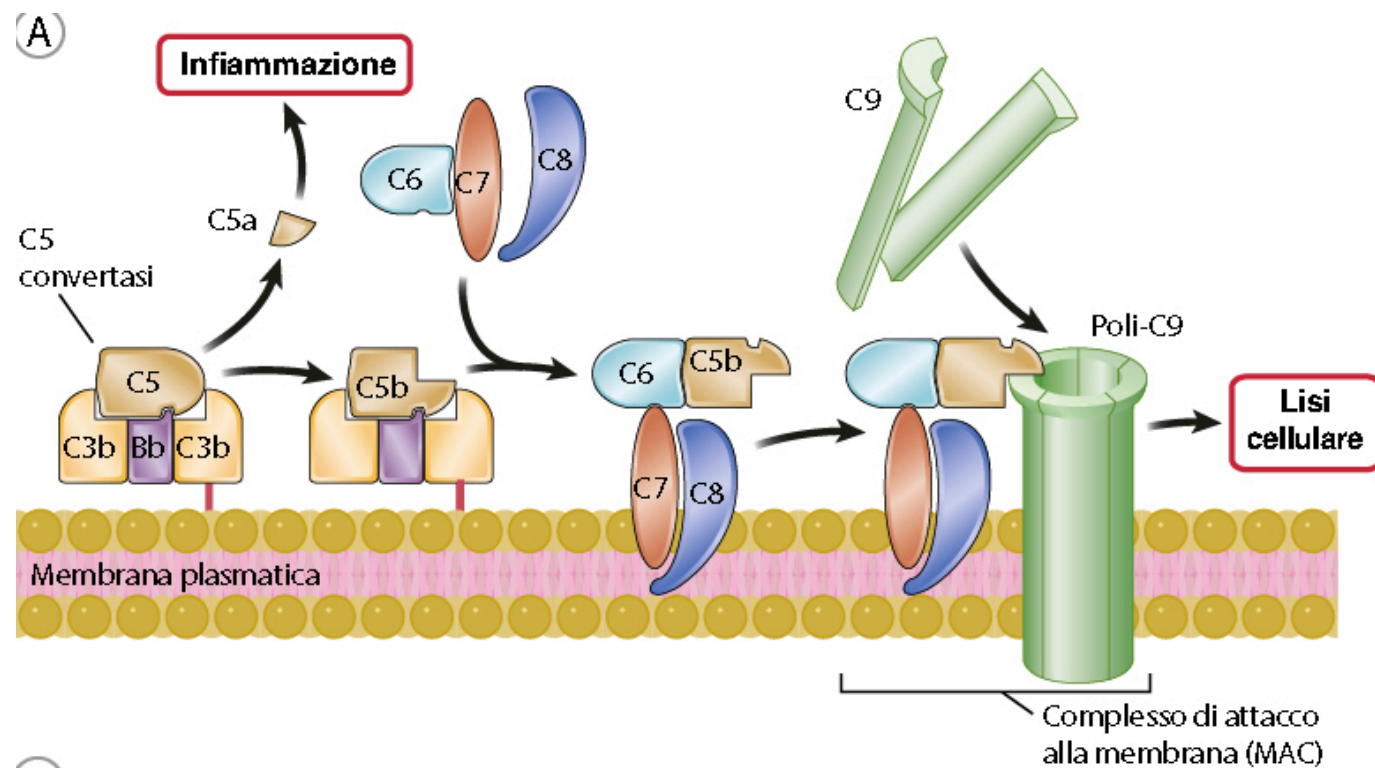




AR Valenta R, et al. 2010.
Annu. Rev. Immunol. 28:211–41

Anafilotossine

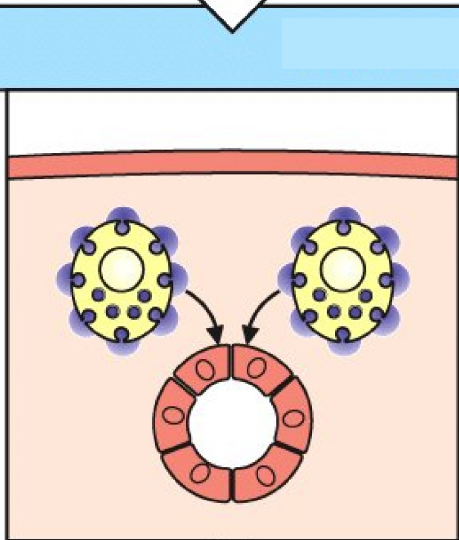
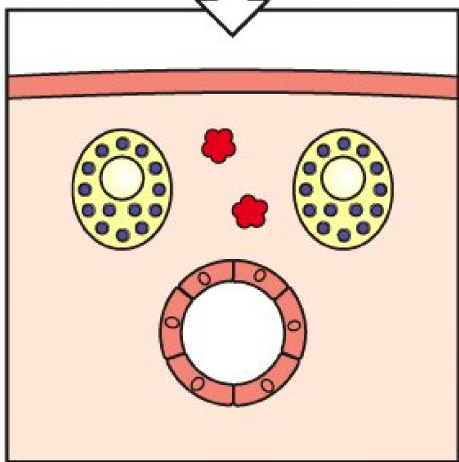




B

Proteina	Conc. sierica (µg/mL)	Funzione
C5	80	C5b innesca l'assemblaggio del complesso di attacco della membrana (MAC) C5a stimola l'infiammazione
C6	45	Componente del MAC: lega C5b e agisce da accettore di C7
C7	90	Componente del MAC: lega C5b e 6 e si inserisce nella membrana lipidica
C8	60	Componente del MAC: lega C5b, 6 e 7 e inizia il legame e la polimerizzazione di C9
C9	60	Componente del MAC: lega C5b, 6, 7 e 8 e si polimerizza formando i pori nella membrana

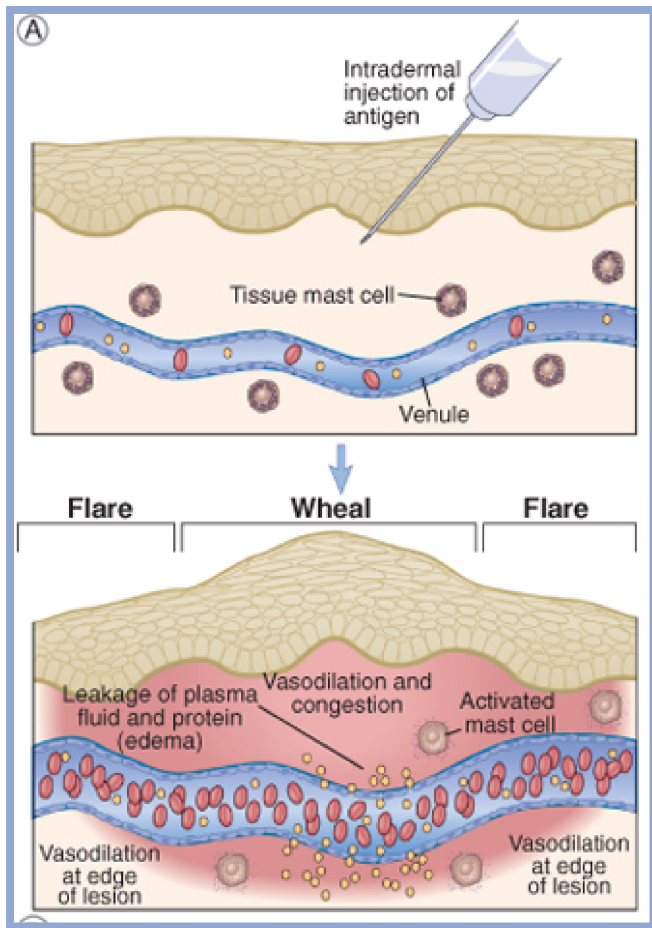
Subcutaneous: low dose



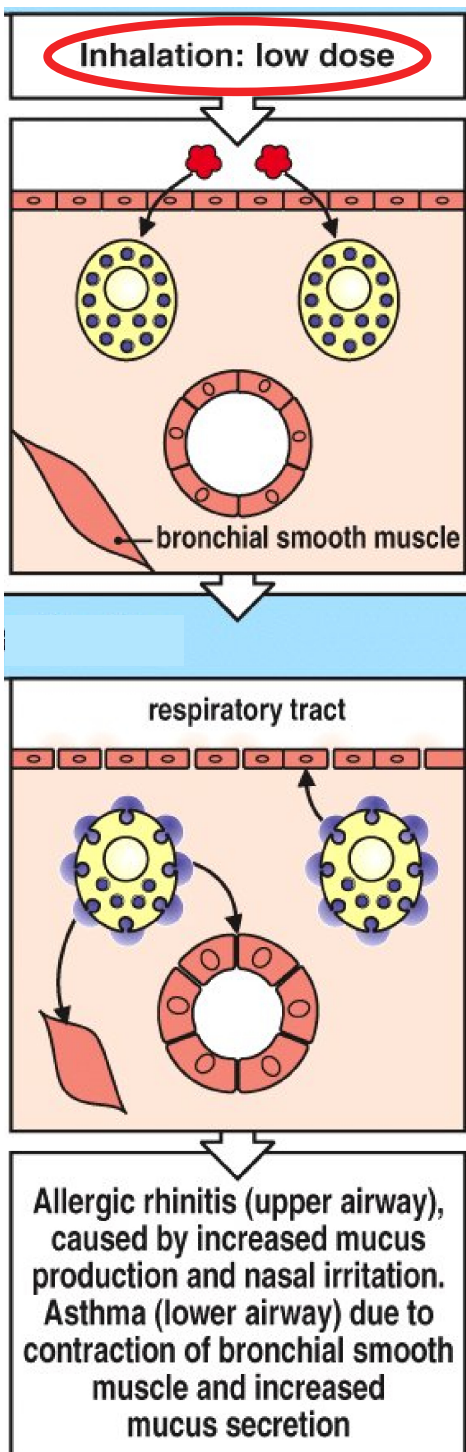
Local release of histamine, causes wheal-and-flare reaction

Le manifestazioni cliniche dipendono dalla via di ingresso dell'allergene

*Esposizione cutanea:
la reazione ponfo-eritematosa*



Increased blood flow and vascular permeability (edema)



Esposizione Inalatoria: rinite, congiuntivite, asma bronchiale

Type I hypersensitivity reaction induced by house dust mite allergen

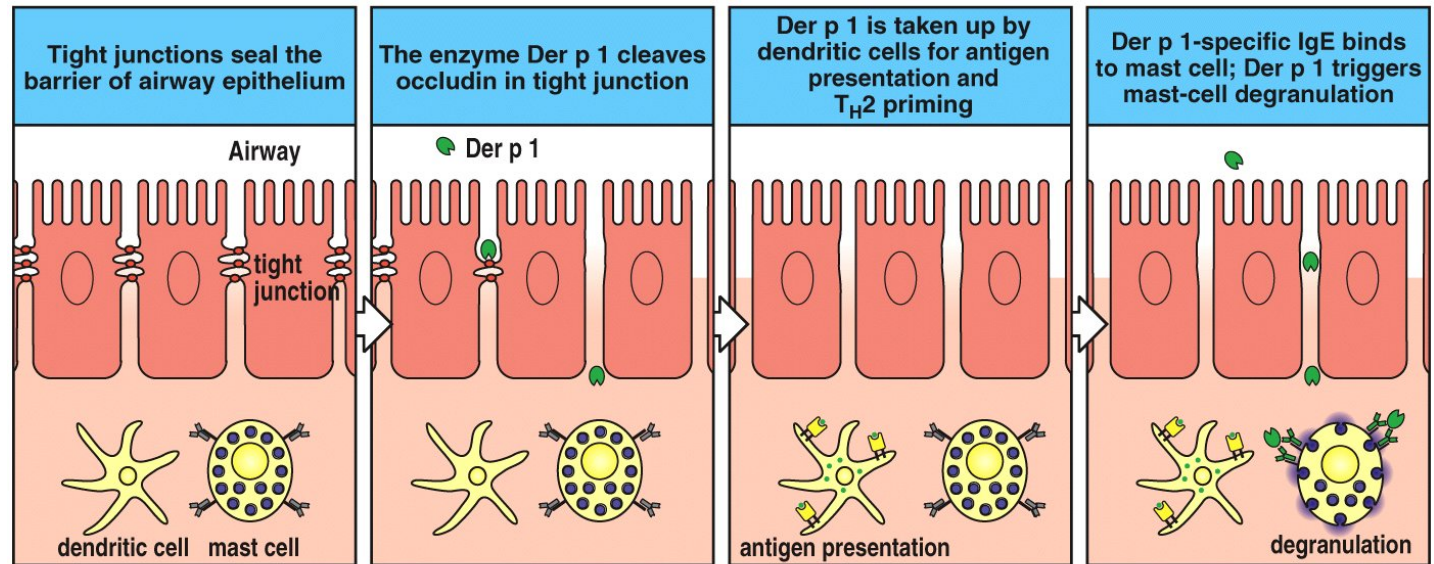
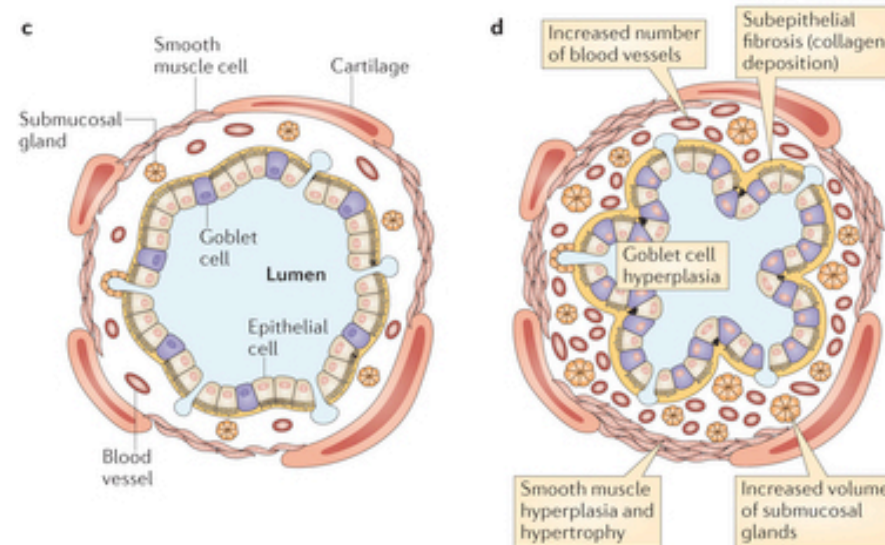
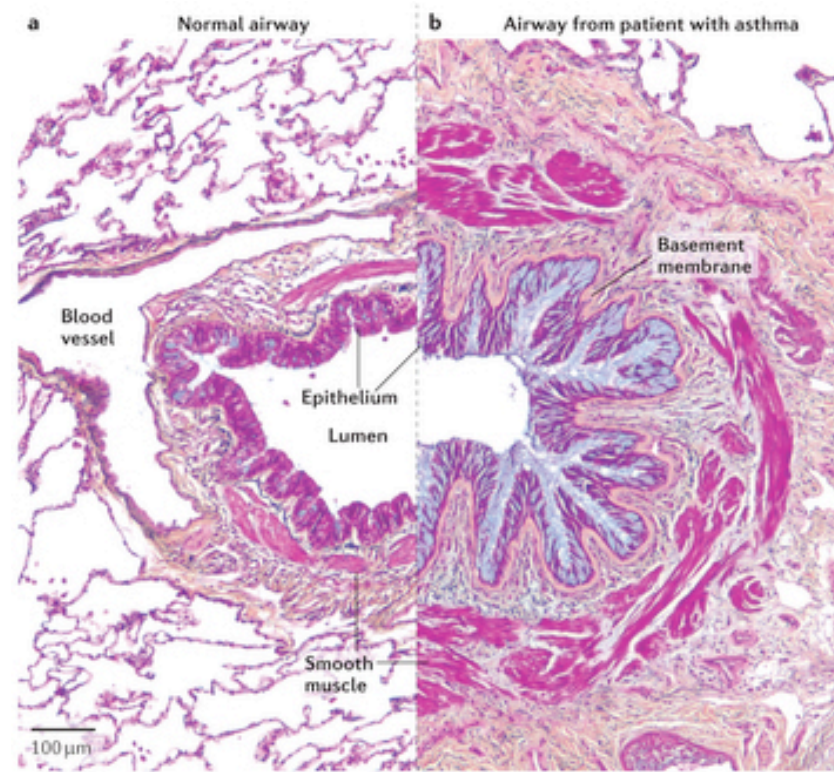


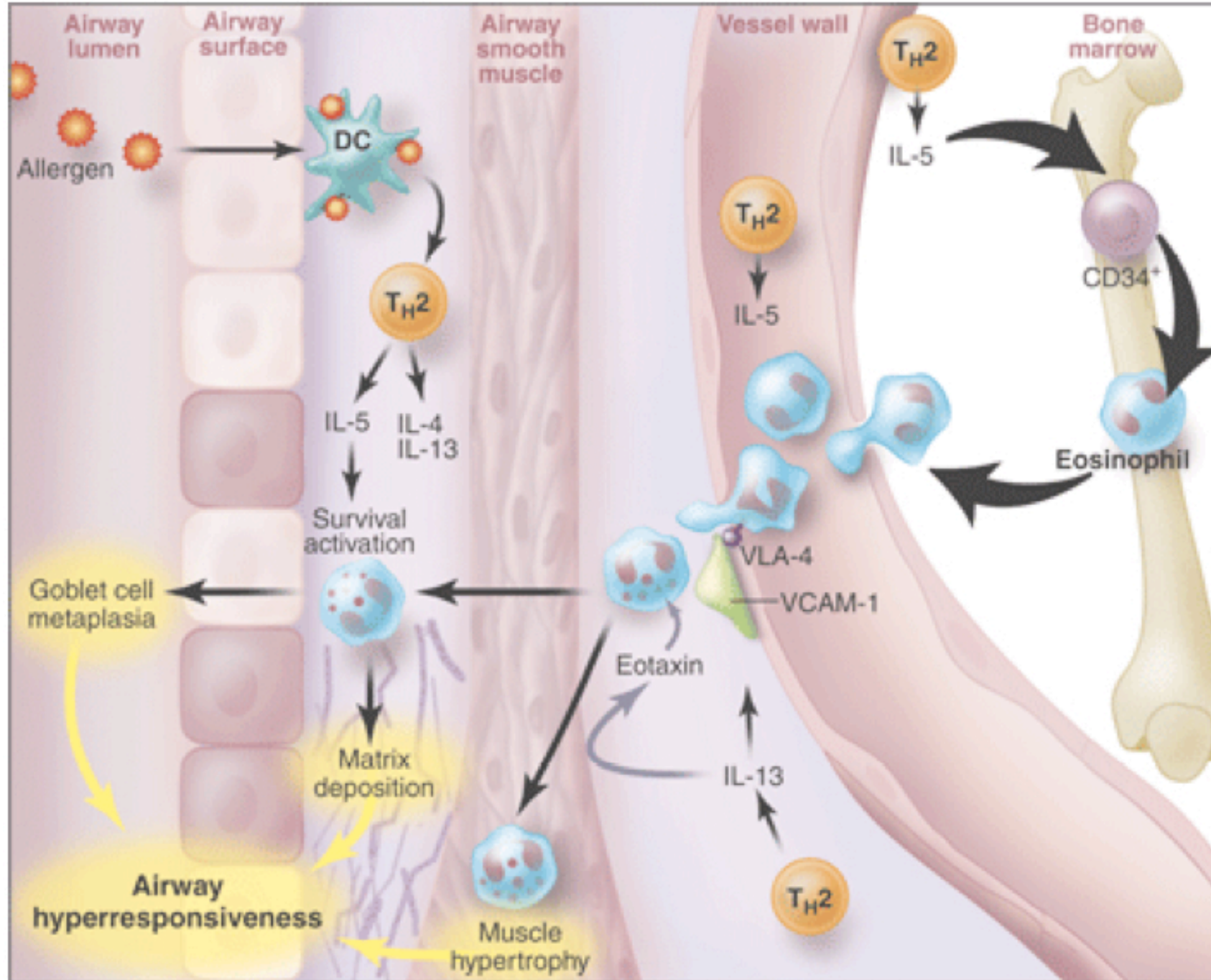
Figure 12-5 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**edema of nasal or respiratory mucosa,
increased mucus production,
airway inflammation**

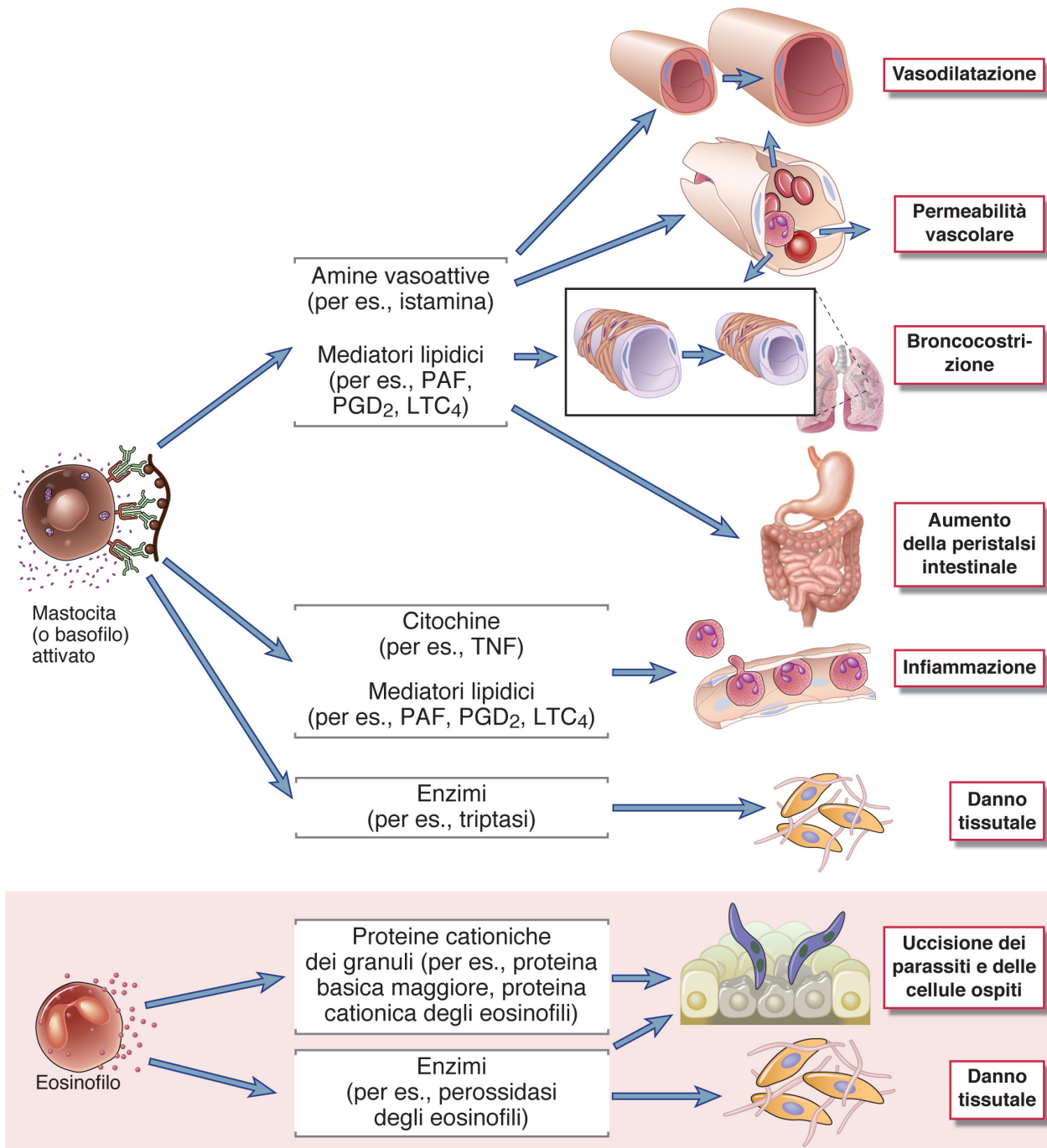
Il rimodellamento tessutale è alla base della fisiopatologia dell'asma

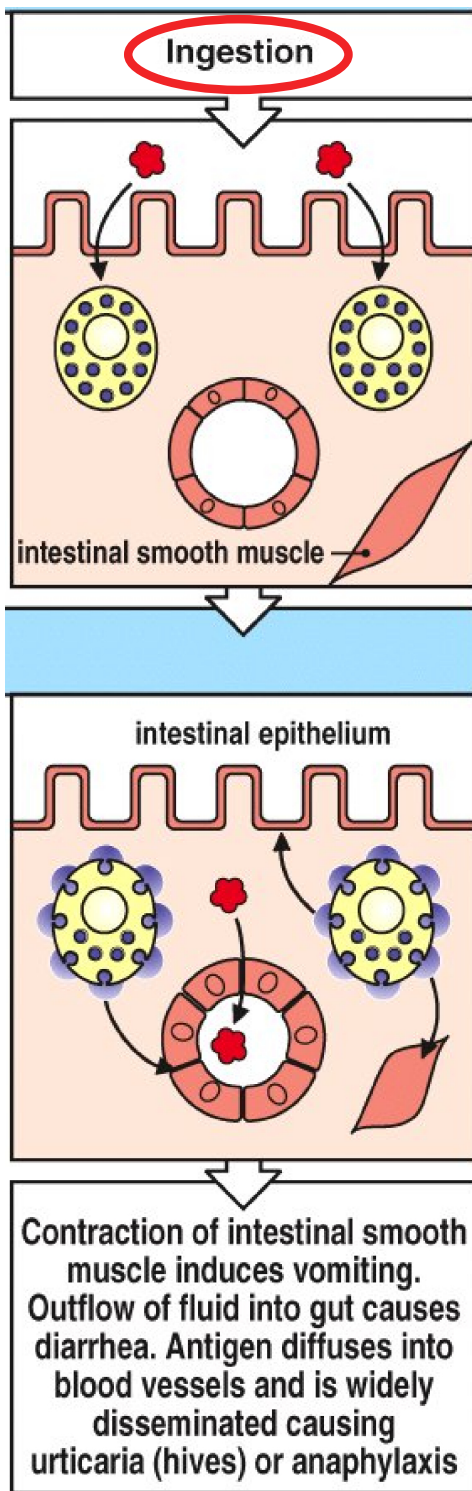


Ruolo dei granulociti eosinofili

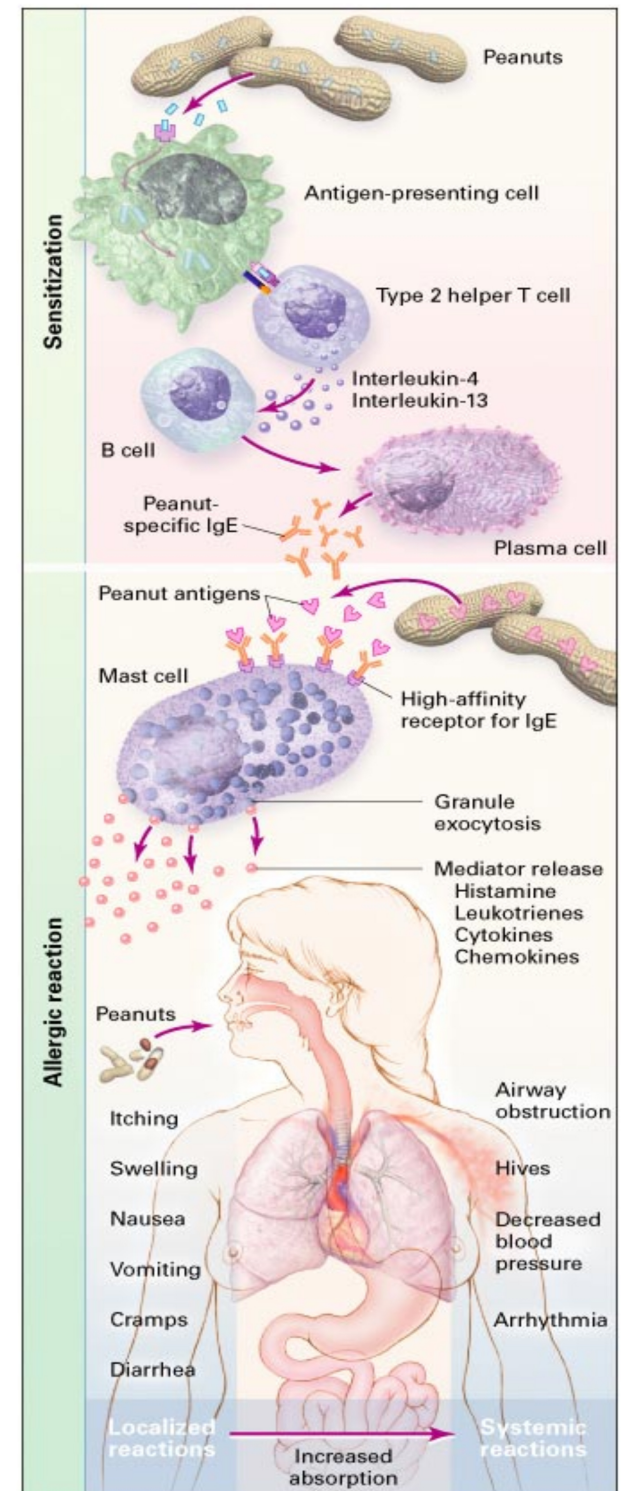


Ruolo degli eosinofili nelle malattie allergiche





*Esposizione alimentare:
nausea, vomito, diarrea,
OAS, orticaria, shock
anafilattico*



Shock anafilattico



Sostanze responsabili di anafilassi

Cibi: Noccioline, Noci, Pesce, Uova, Latte, Sesamo, Legumi

Puntura di ape o vespa

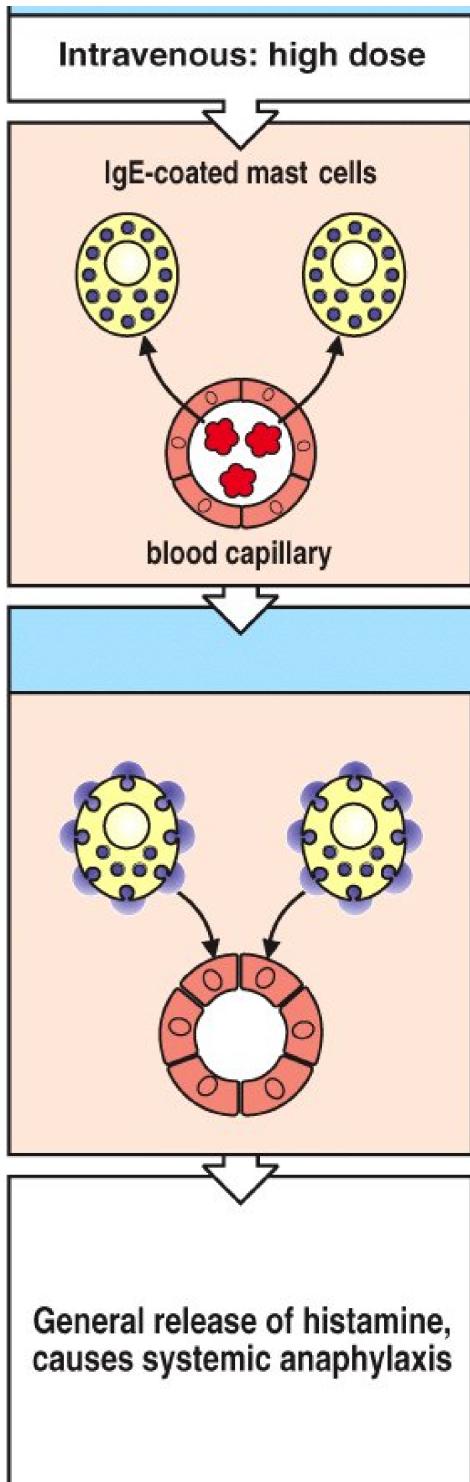
Gomma di lattice

Farmaci: Antibiotici, Anestetici per via endovenosa, Aspirina, FANS e antiinfiammatori steroidei, Mezzi di contrasto in endovena, Oppioidi



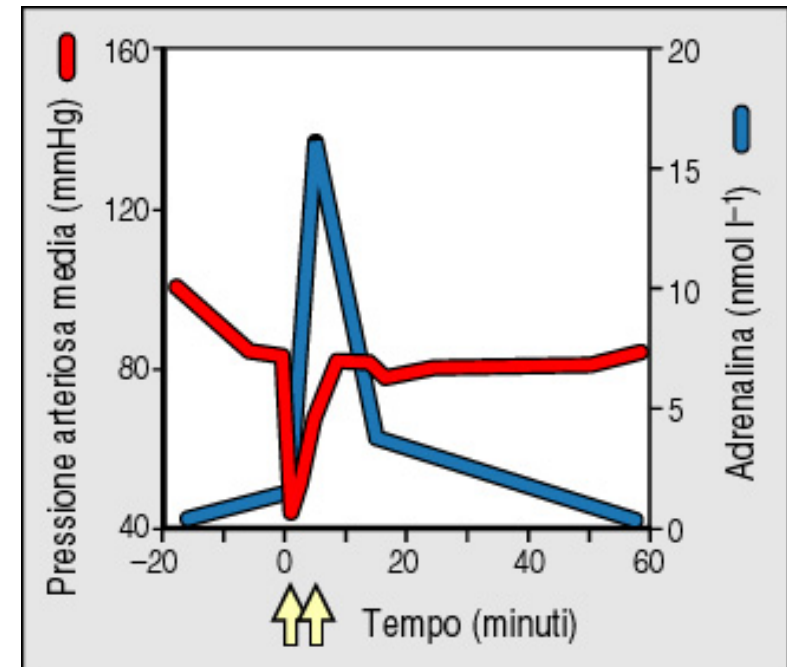
E' una reazione sistemica grave che si osserva a seguito di esposizione ad allergeni per via sistemica, alimentare o a seguito di puntura di insetto

LO SHOCK ANAFILATTICO

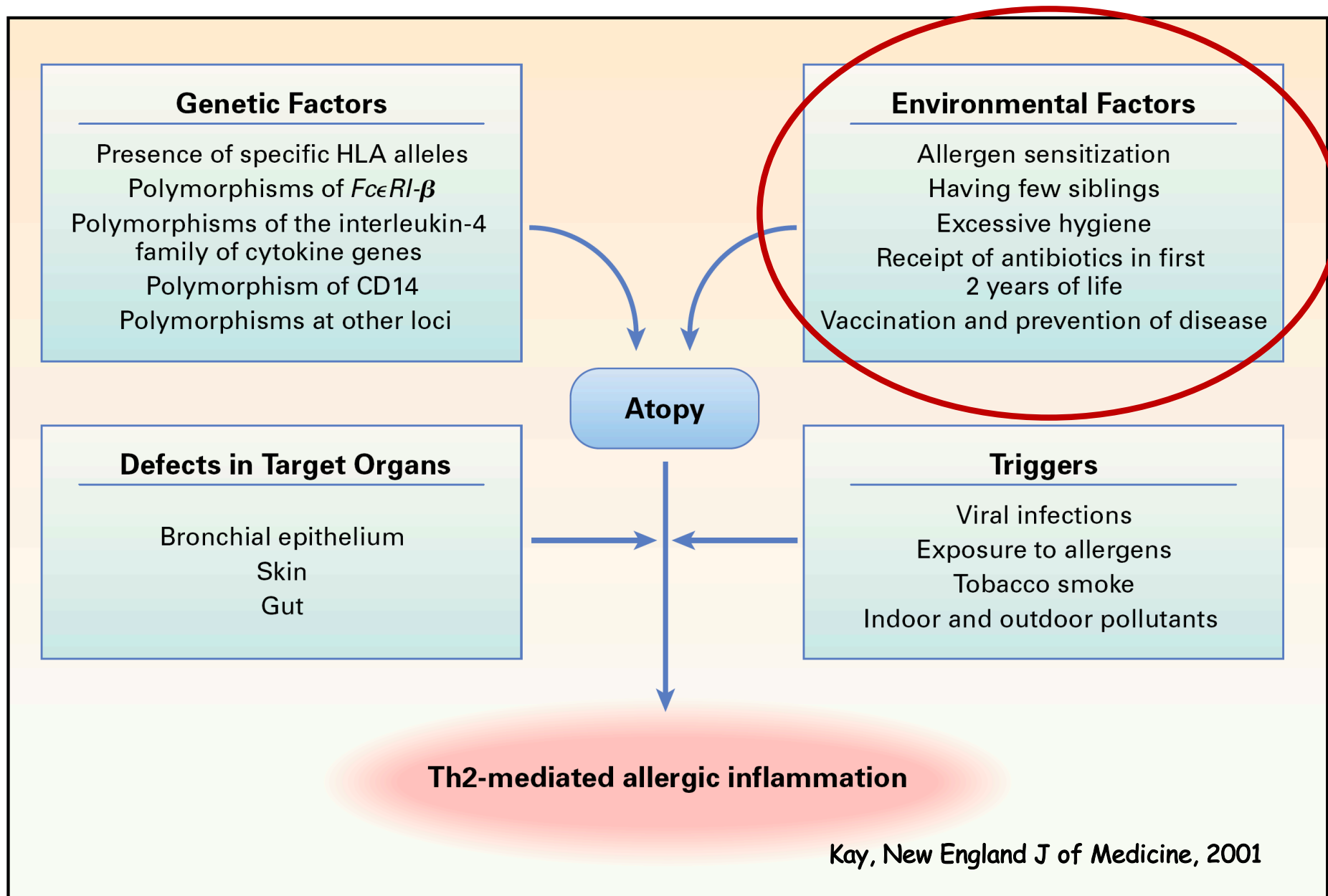


Systemic anaphylaxis triggered by intravenous route of entry (either directly or following oral absorption)

- edema,
- increased vascular permeability,
- tracheal occlusion,
- circulatory collapse,
- death



Multifattorialità delle malattie allergiche



*Lo “stile di vita occidentale” si associa ad una maggiore
incidenza di malattie allergiche*



Elementi dello 'stile di vita occidentale' che contribuiscono allo sviluppo di malattie allergiche

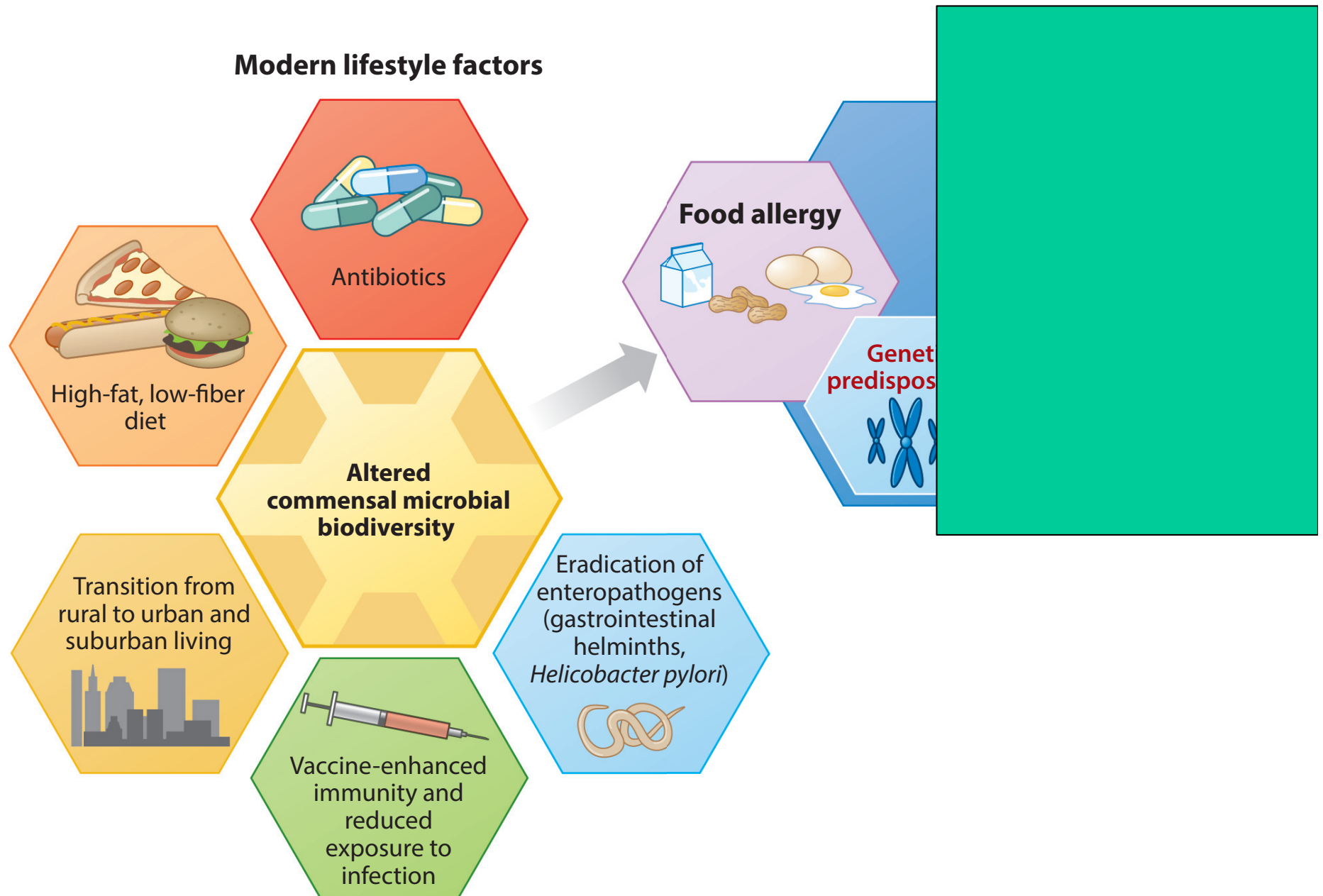
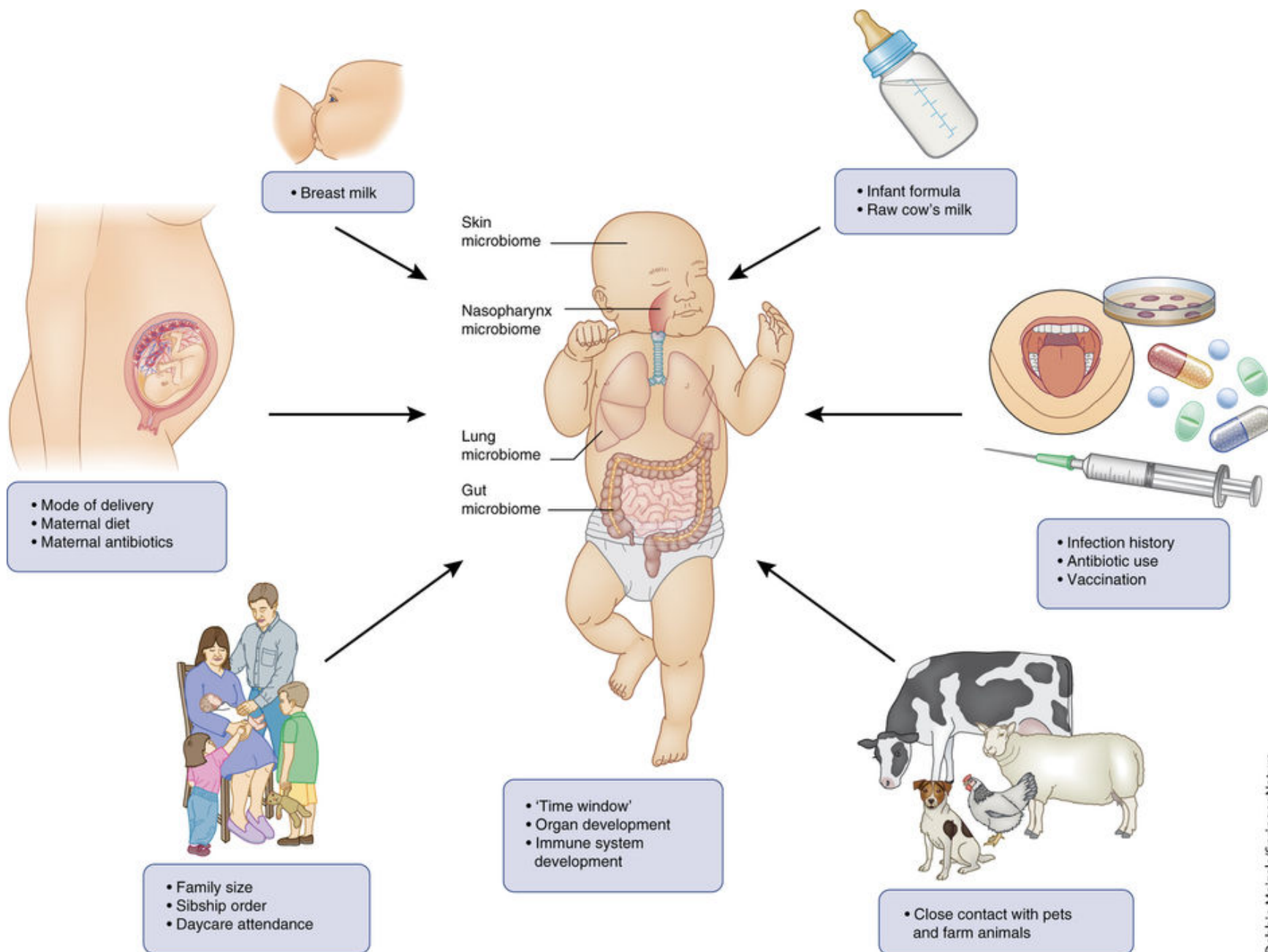
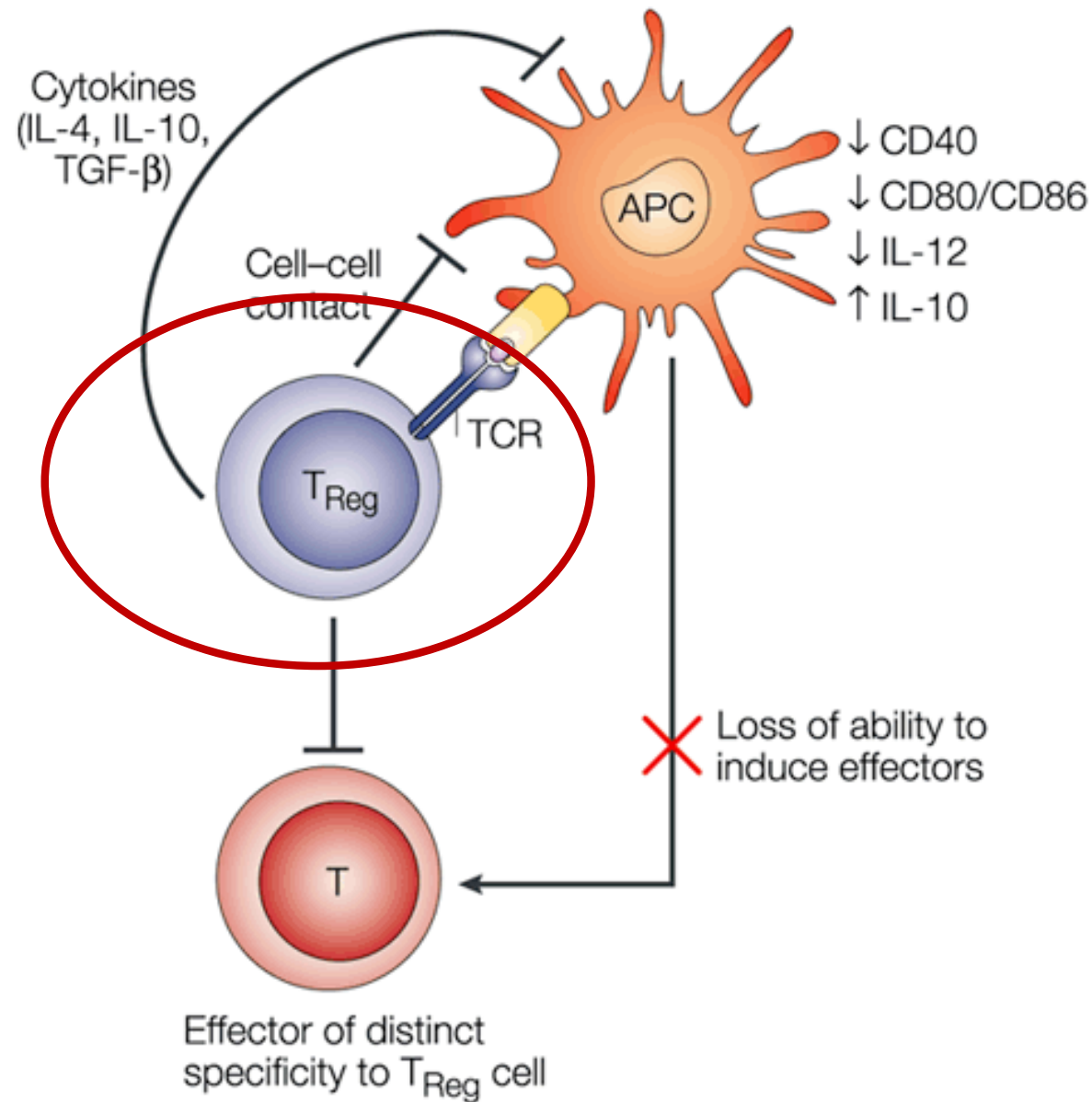


Figure 1

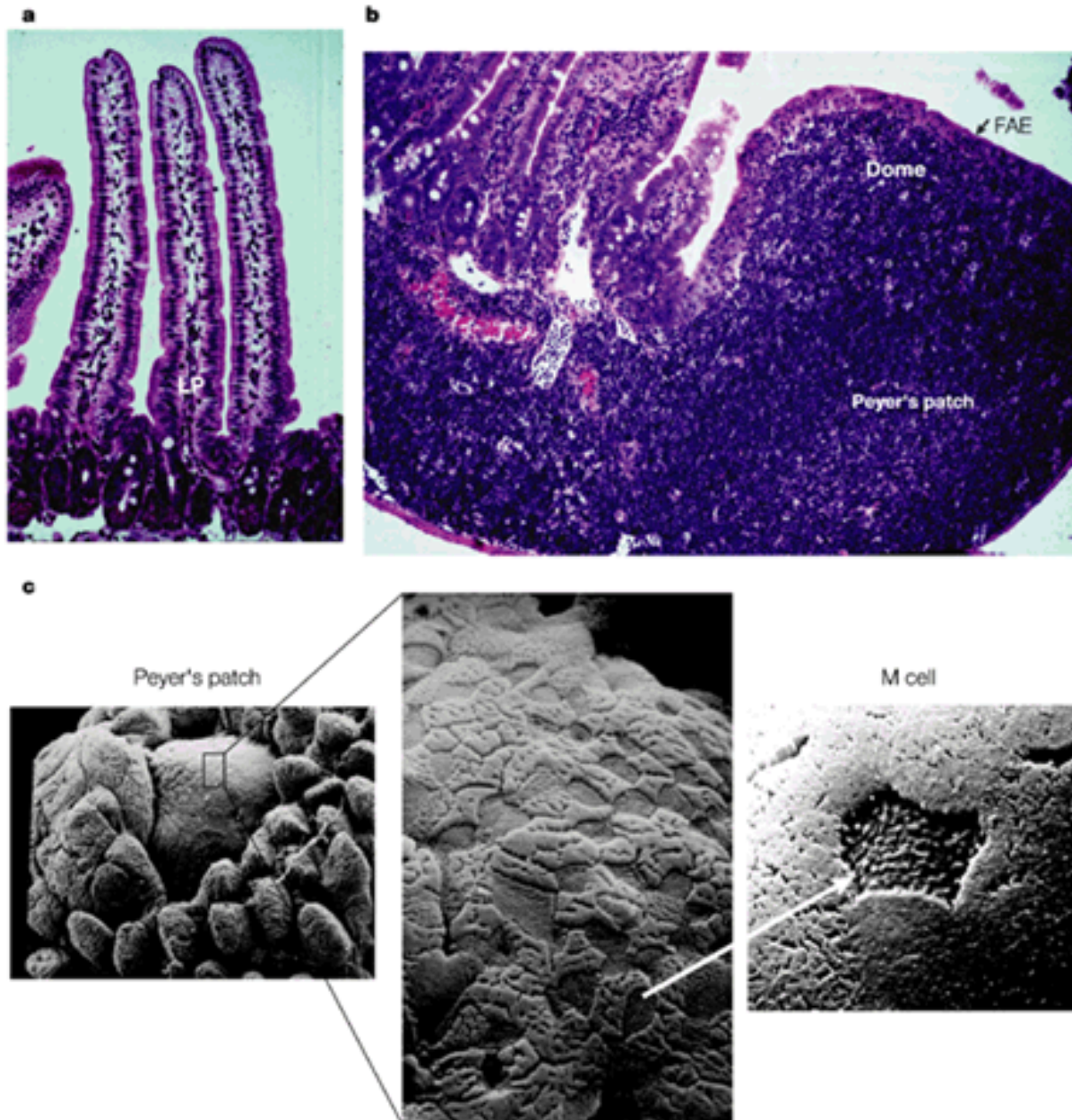
Fattori associati allo stile di vita che hanno un impatto sulla predisposizione alle malattie allergiche: ruolo del microbioma



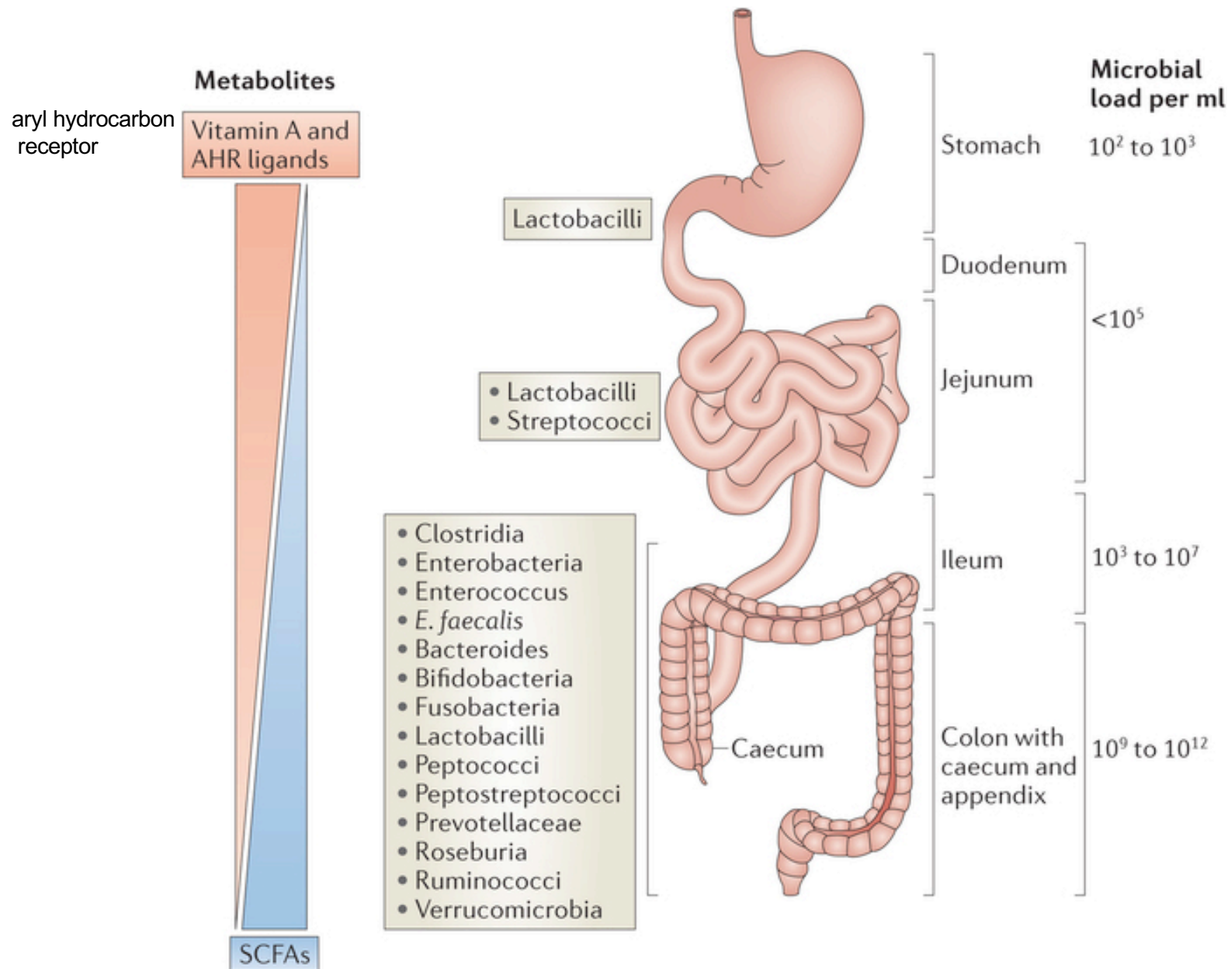
Il microbioma influenza la capacità di sviluppare risposte immunitarie Omeostatiche: *la tolleranza mucosale*



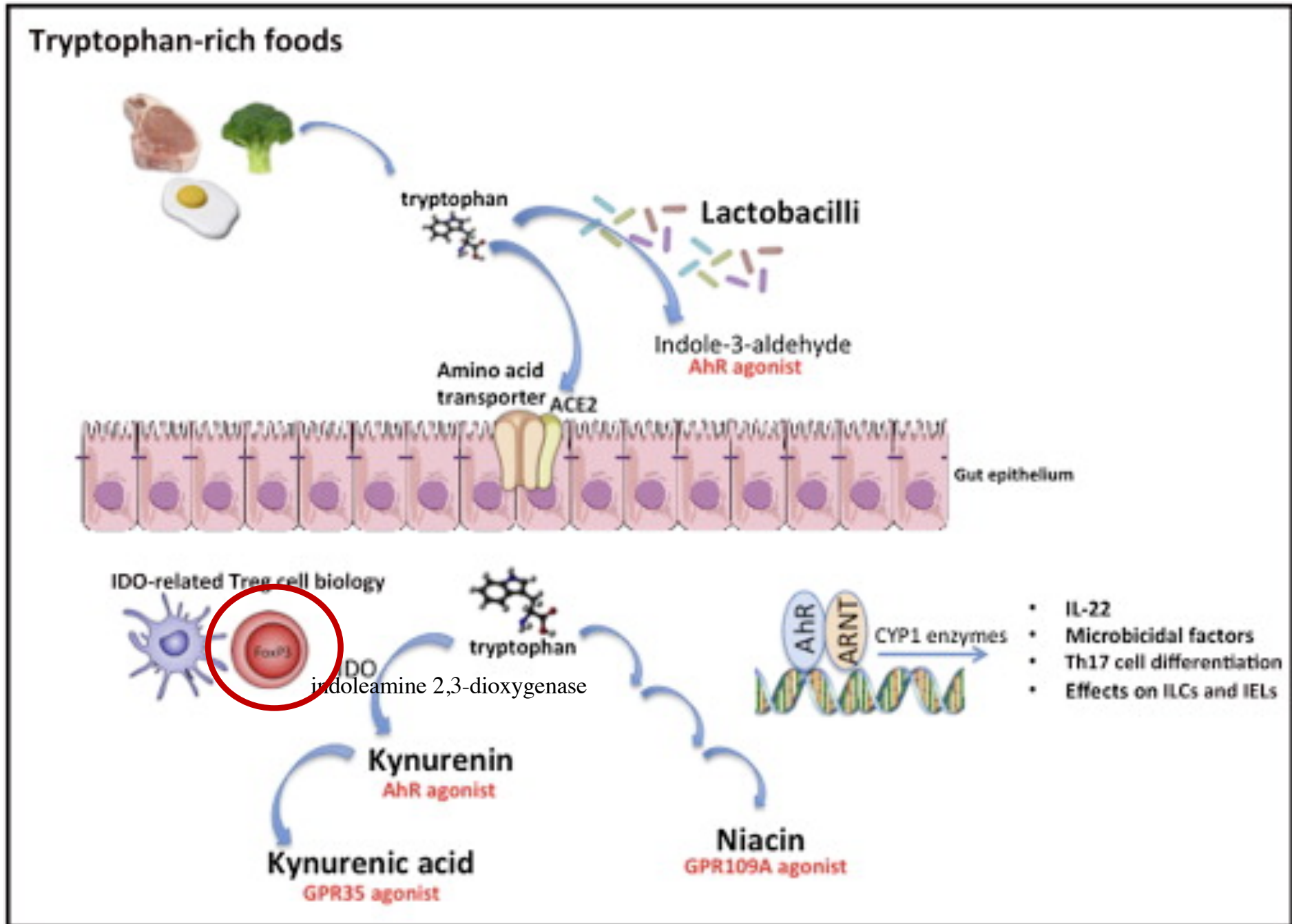
II TESSUTO LINFOIDE ASSOCIATO ALLE MUCOSE MALT (**mucosal associated lymphoid tissue**)

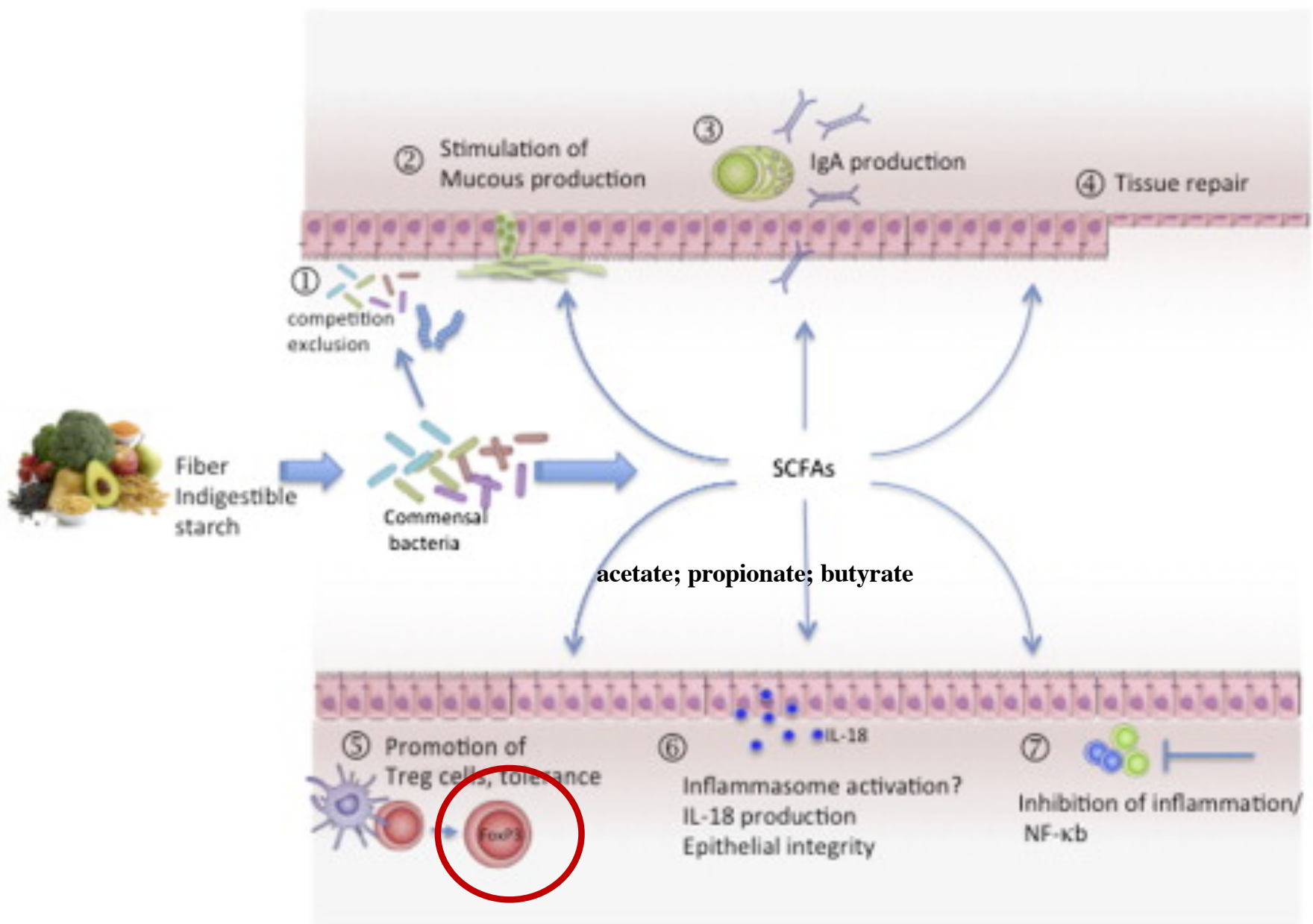


Il microbiota genera metaboliti che regolano le risposte immunitarie omeostatiche

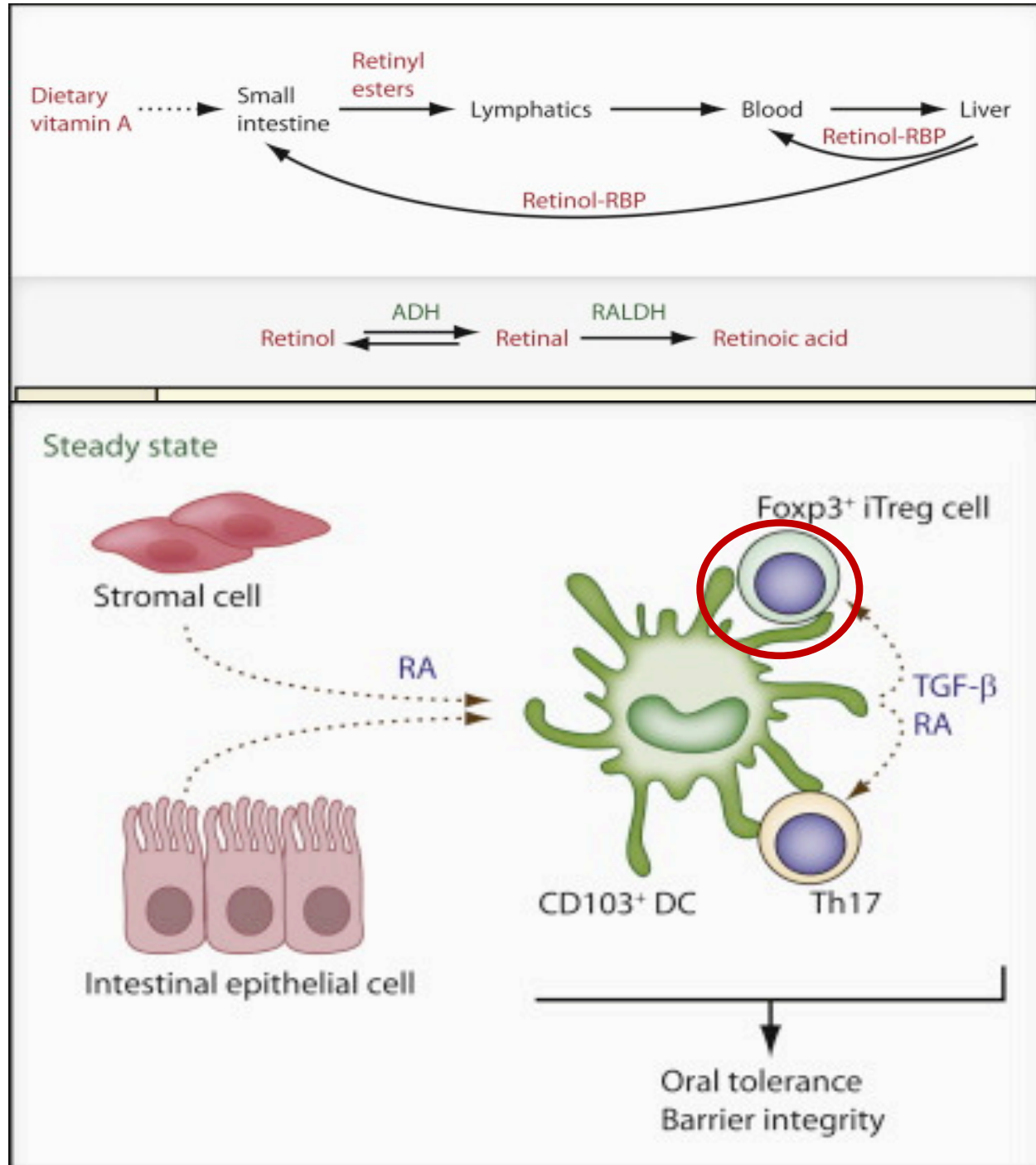


Il triptofano contenuto negli alimenti viene metabolizzato dalla flora batterica





La vitamina A contenuta negli alimenti viene metabolizzata in acido retinoico



The intestinal microbiota and disease development

