

IPERSENSIBILITA' DI II TIPO



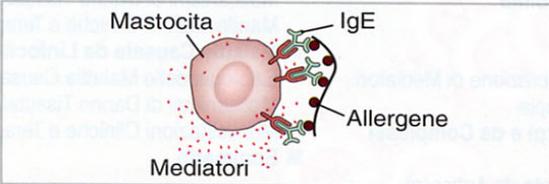
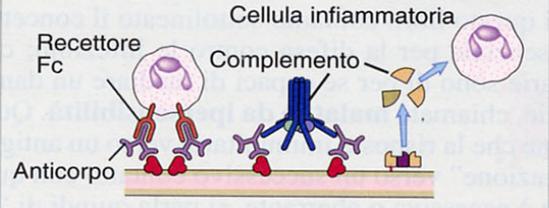
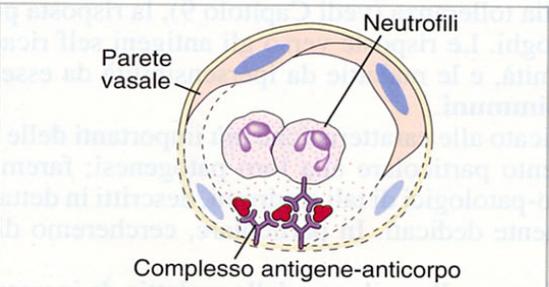
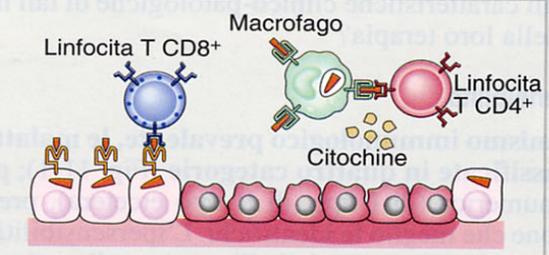
Tipo di ipersensibilità	Meccanismo immunitario responsabile	Meccanismo di danno tissutale e di malattia
Iipersensibilità immediata (Tipo I)	<p>Cellule T_H2, anticorpi IgE, mastociti, eosinofili</p> 	<p>Mediatori di derivazione mastocitaria (amine vasoattive, mediatori lipidici, citochine)</p> <p>Inflammatione mediata da citochine (eosinofili, neutrofilo)</p>
Malattie mediate da anticorpi (Tipo II)	<p>Anticorpi IgM e IgG contro antigeni di membrana o della matrice extracellulare</p> 	<p>Reclutamento e attivazione di leucociti (neutrofilo, macrofago) da parte del complemento e di recettori Fc</p> <p>Opsonizzazione e fagocitosi di cellule</p> <p>Alterazioni della funzione cellulare (ad es. trasduzione di segnali da recettori ormonali)</p>
Malattie mediate da immunocomplessi (Tipo III)	<p>Immunocomplessi tra antigeni circolanti e anticorpi IgM o IgG che si depositano a livello della membrana basale dei vasi</p> 	<p>Reclutamento e attivazione di leucociti da parte del complemento e di recettori Fc</p>
Malattie mediate da linfociti T (Tipo IV)	<p>1. Linfociti T CD4⁺ (ipersensibilità ritardata) 2. CTL CD8⁺ (citolisi mediata da linfociti T)</p> 	<p>1. Attivazione macrofagica, infiammazione mediata da citochine</p> <p>2. Lisi diretta della cellula bersaglio, infiammazione mediata da citochine</p>

Figura 11-1. Tipi di malattie da ipersensibilità. La figura riassume i quattro principali tipi di reazioni di ipersensibilità, in cui meccanismi immunitari effettori diversi provocano danno tissutale e malattia.

Le malattie da ipersensibilità' di II tipo sono provocate da anticorpi (IgG o IgM) che riconoscono antigeni presenti sulla superficie cellulare o nella matrice extracellulare (legame a cellule o tessuti)

Il legame fra antigene e anticorpo innesca reazioni che provocano danno tissutale o alterazioni funzionali

Cellule e tessuti bersaglio dell'ipersensibilità di II tipo

1. Emazie

reazioni trasfusionali
eritroblastosi fetale
anemie emolitiche farmaco-indotte
anemie emolitiche autoimmuni

2. Granulociti

agranulocitosi da farmaci
neutropenie autoimmuni

3. Piastrine

trombocitopenie da farmaci
porpora trombocitopenica autoimmune (m. Wherlof)

4. Cellule endoteliali vascolari

porpore da farmaci
porpora di Schonlein-Henoch

5. Membrana basale glomerulare e degli alveoli polmonari

sindrome di Goodpasture
alveoliti allergiche estrinseche

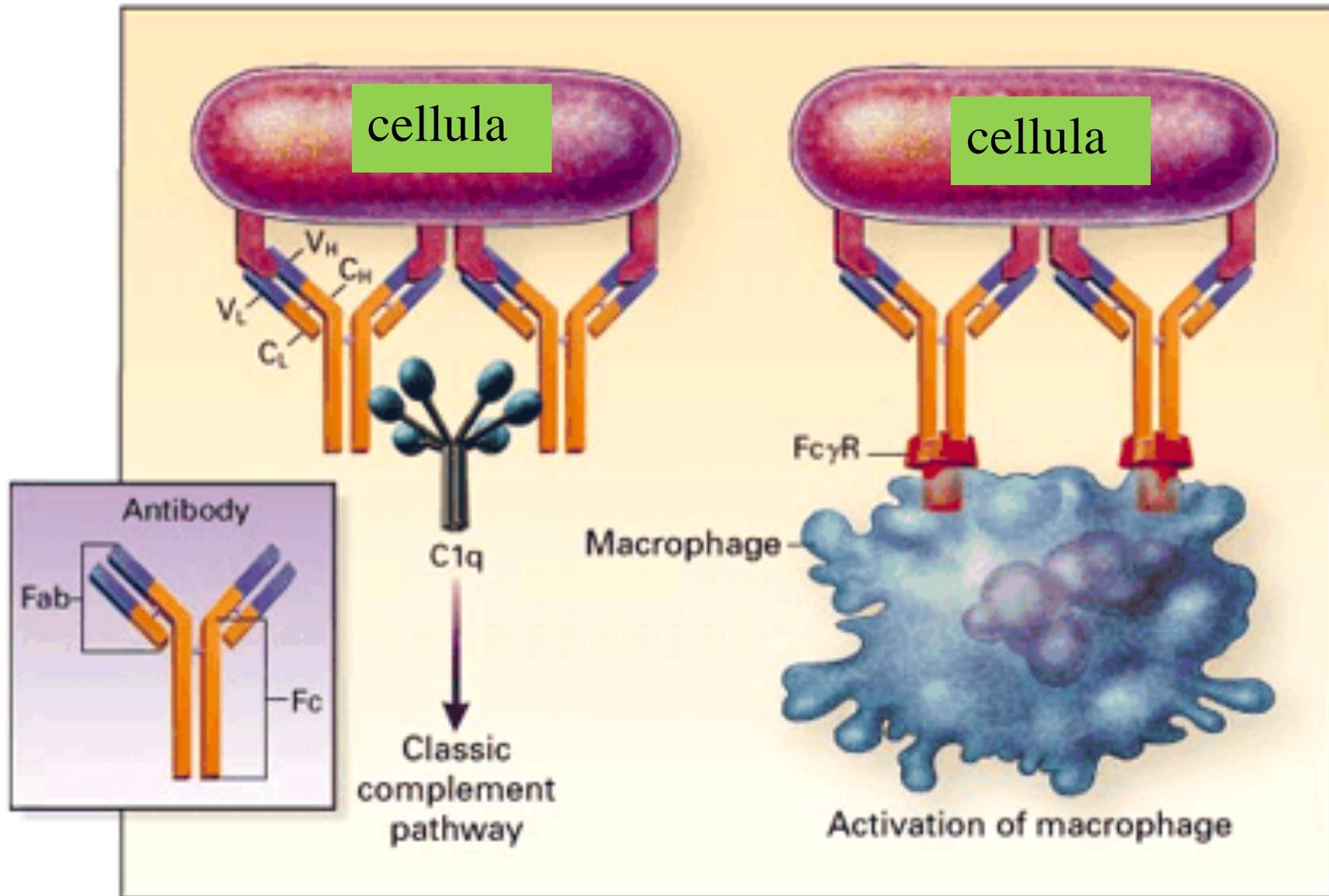
6. Cheratinociti

penfigo e penfigoide

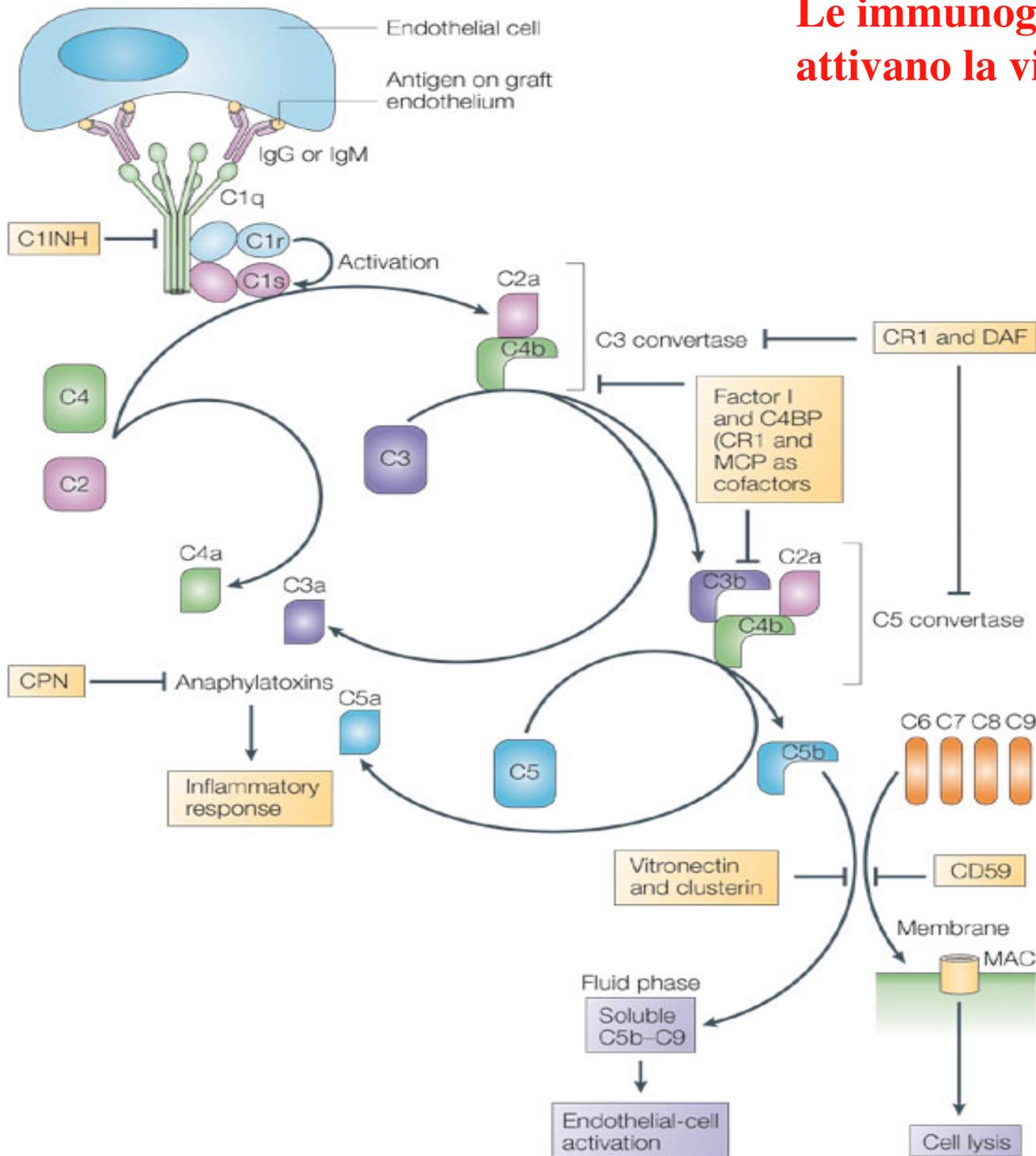
7. Alloantigeni

rigetto iperacuto di allotrapianto

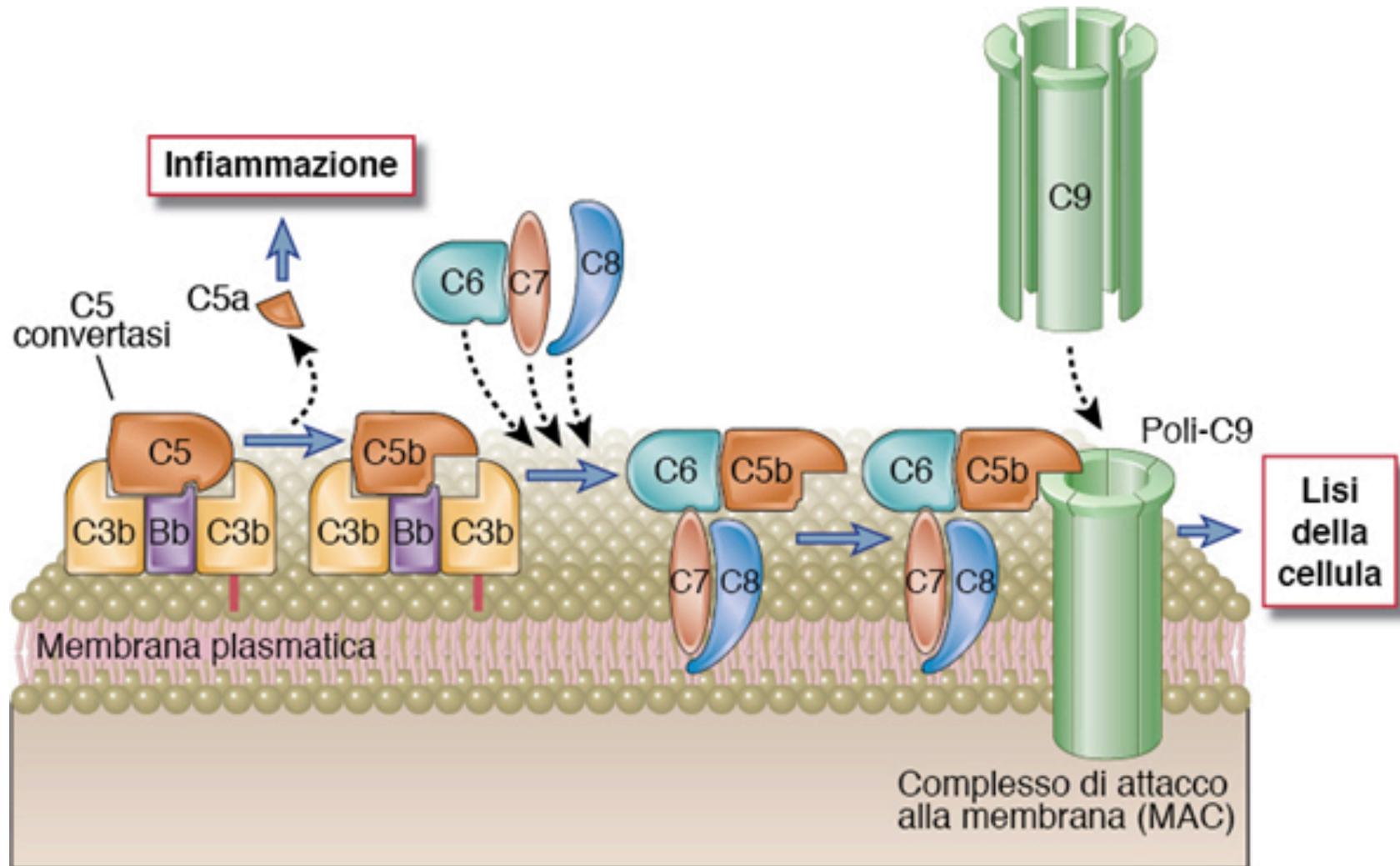
Ipersensibilità di tipo II: anticorpi IgG o IgM legati ad antigeni tissutali innescano il danno tissutale



Le immunoglobuline IgG e IgM attivano la via classica del complemento

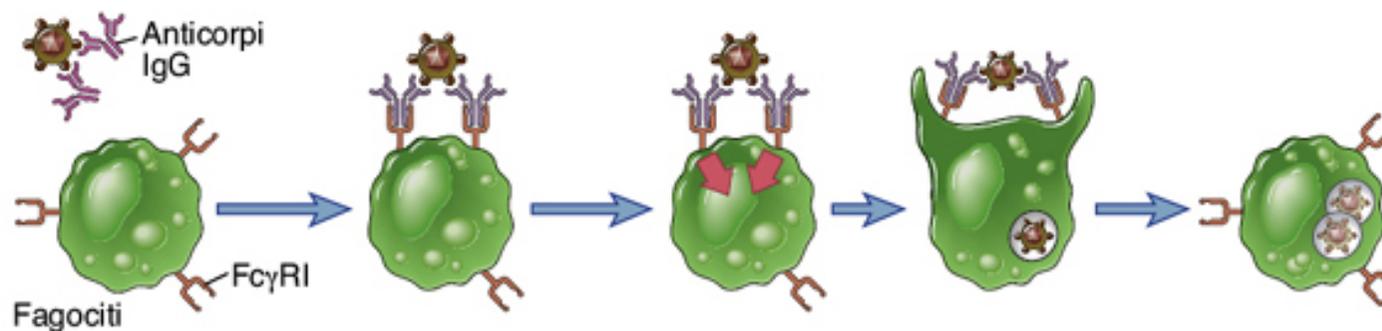
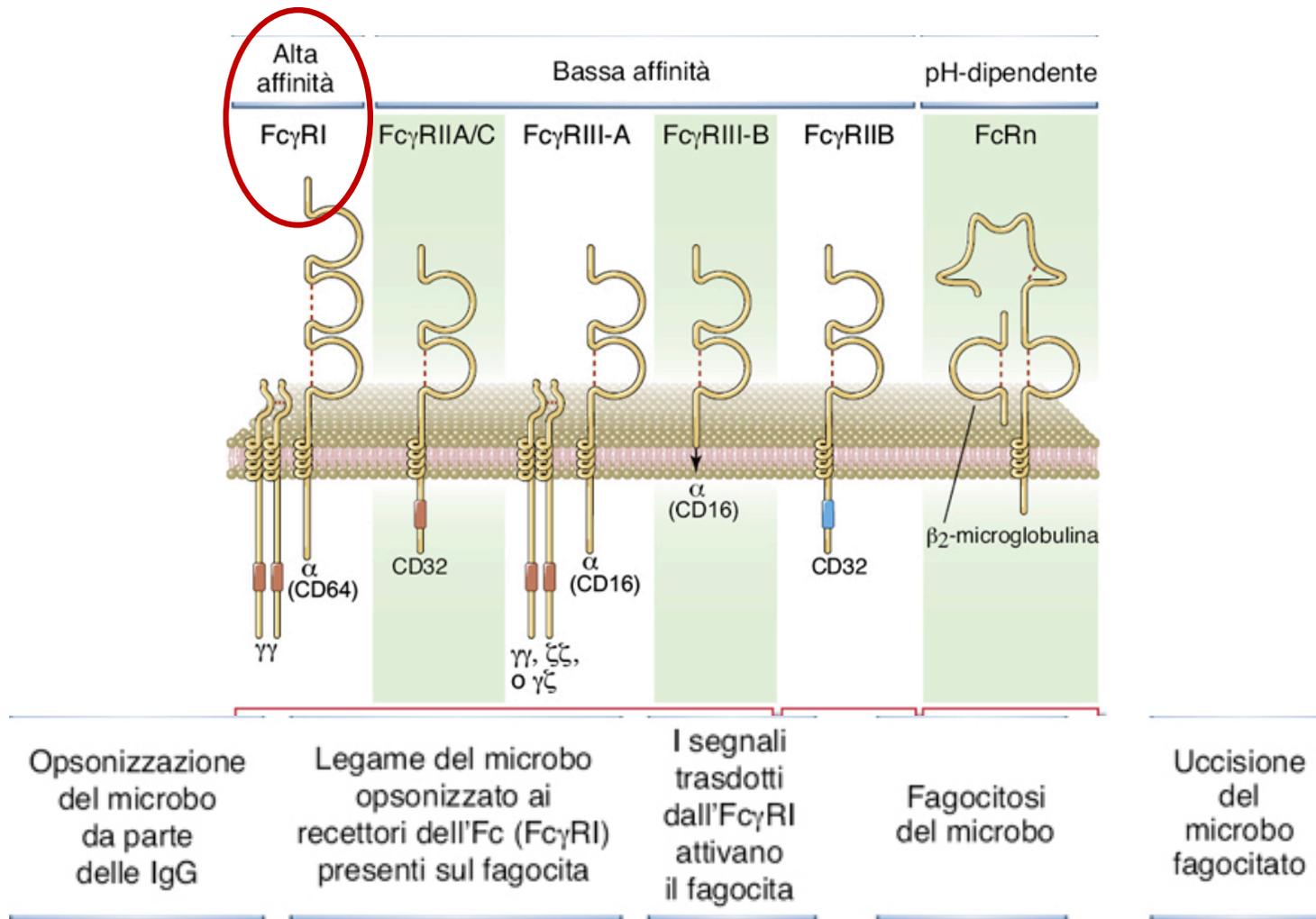


L'attivazione del complemento contribuisce al danno nell'ipersensibilità di tipo II

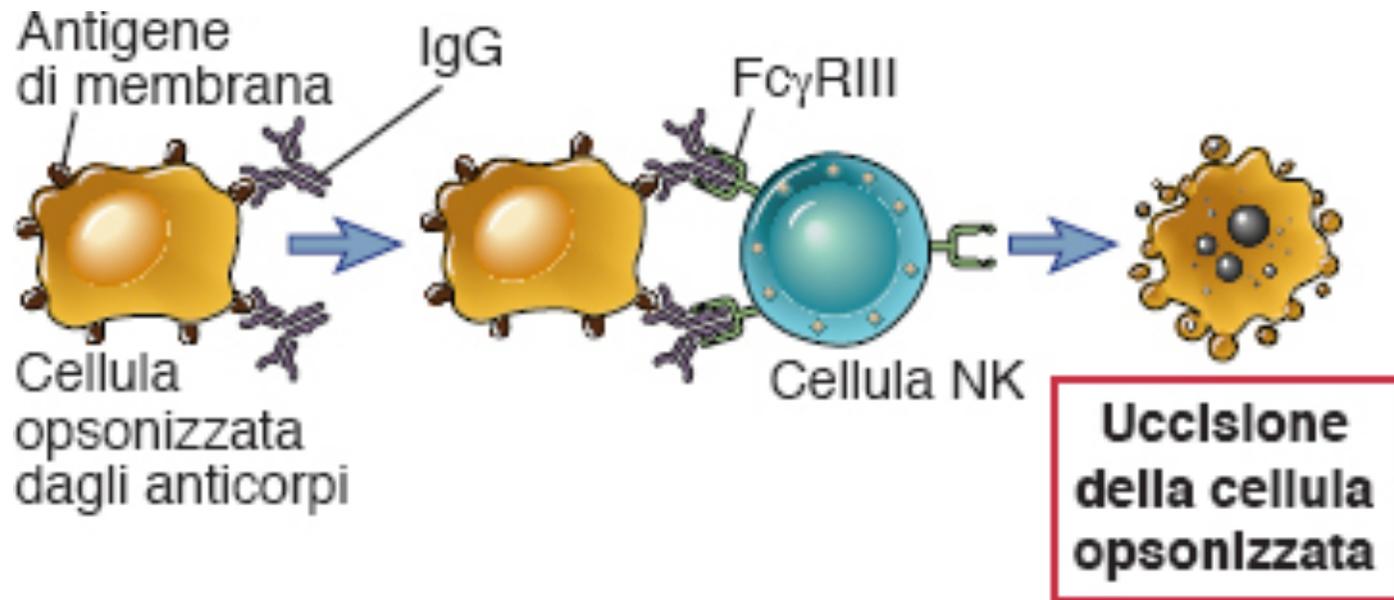


I recettori Fc gamma mediano l'eliminazione di cellule opsonizzate

La fagocitosi



**FcgammaRIIIA (CD16) espresso dalle cellule NK media
l'uccisione di cellule opsonizzate:
la citotossicità anticorpo-dipendente (ADCC)**



Anemia emolitica autoimmune: lisi di emazie (emolisi) opsonizzate da anticorpi

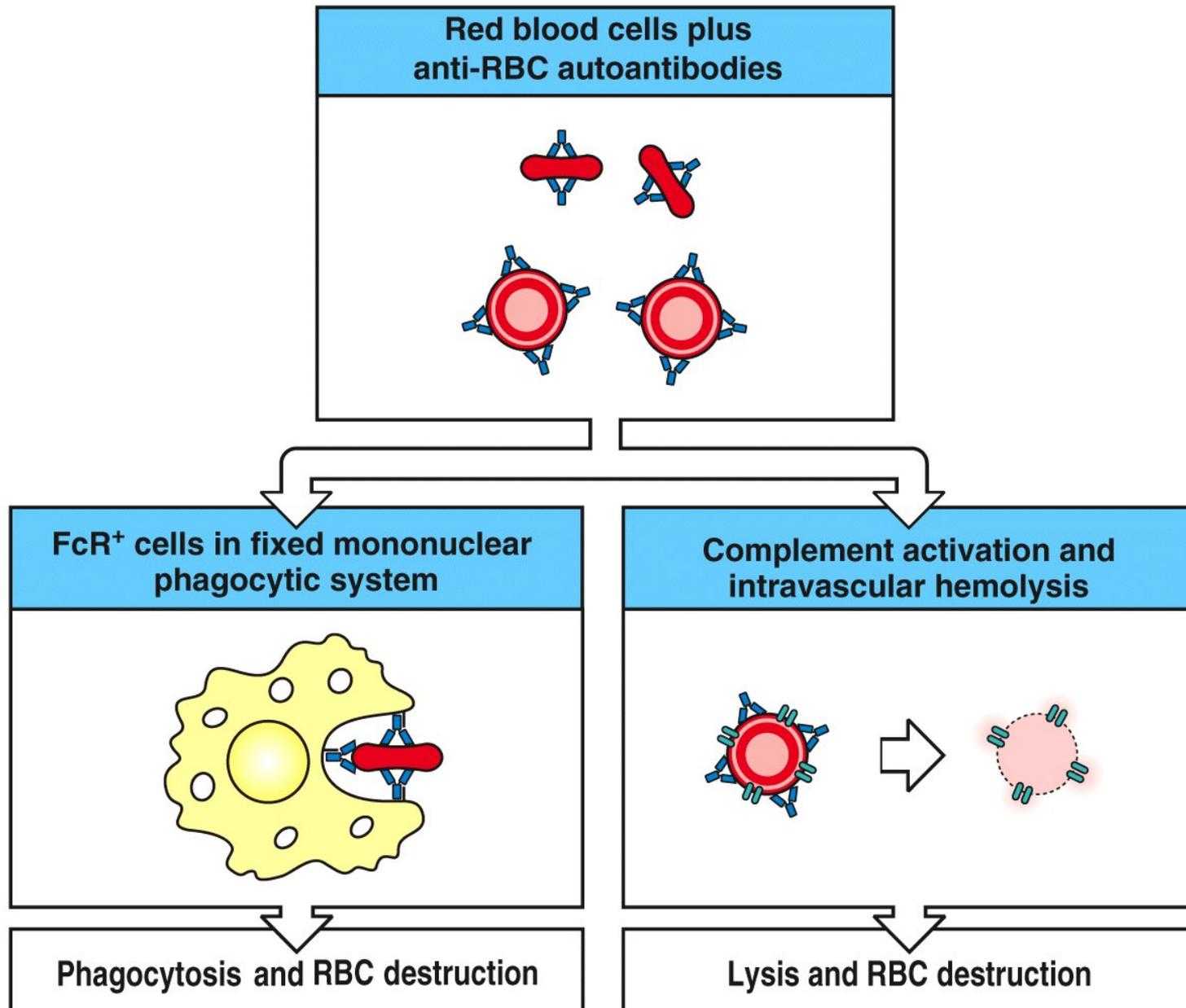
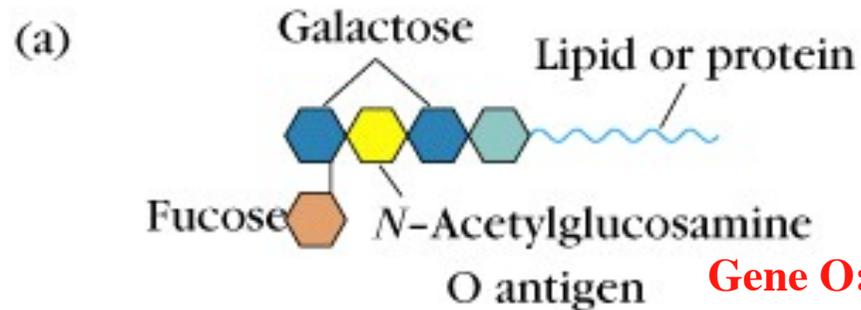
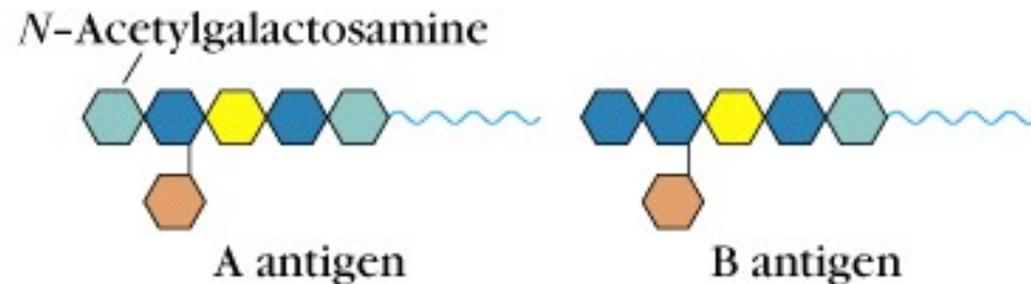


Figure 13-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

La reazione trasfusionale e' dovuta ad incompatibilita' del sistema gruppoematico AB0



Gene O: amorfo, catena immodificata



Acetilgalattosamin-trasferasi

Galattosil-trasferasi

(b)

Genotype	Blood-group phenotype	Antigens on erythrocytes (<i>agglutinins</i>)	Serum antibodies (<i>isobemagglutinins</i>)
AA or AO	A	A	Anti-B
BB or BO	B	B	Anti-A
AB	AB	A and B	None
OO	O	None	Anti-A and anti-B

Isoemoagglutinine: anticorpi naturali (IgM) sono responsabili dell'emolisi delle emazie trasfuse *in vivo* o dell'agglutinazione *in vitro*

ricevente	Eritrociti da soggetti di gruppo			
	A	B	O	AB
Siero da soggetti di gruppo				
A Anticorpi anti-B	nessuna agglutinazione	agglutinazione	nessuna agglutinazione	agglutinazione
B Anticorpi anti-A	agglutinazione	nessuna agglutinazione	nessuna agglutinazione	agglutinazione
O Anticorpi anti-A e anti-B	agglutinazione	agglutinazione	nessuna agglutinazione	agglutinazione
AB Nessun anticorpo contro A o B	nessuna agglutinazione	nessuna agglutinazione	nessuna agglutinazione	nessuna agglutinazione

donatore

LA REAZIONE TRASFUSIONALE

- **Febbre con brivido**
- **Dispnea, dolore retrosternale**
- **Ipotensione**
- **Orticaria**
- **Insufficienza renale**

Diagnosi di laboratorio:
Iperbilirubinemia indiretta
Emoglobinuria

Emolisi



Emoglobinuria

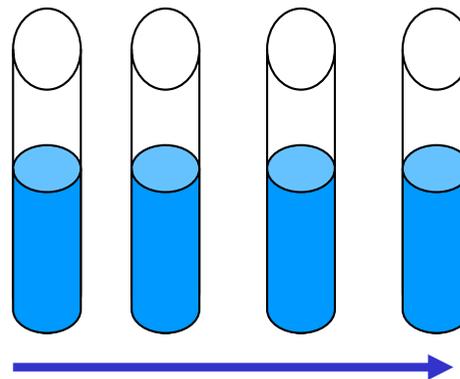
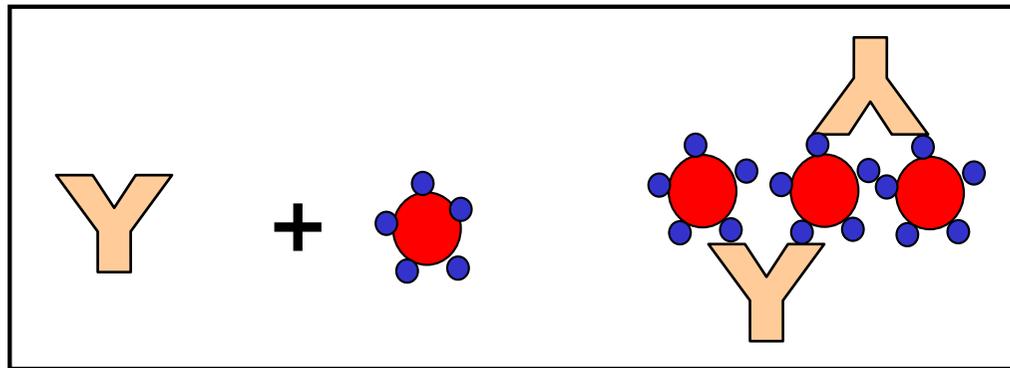


AR Zimring JC, Spitalnik SL. 2015.
Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 10:83–110

EMOAGGLUTINAZIONE

Reazione *in vitro* Ag-Ab con formazione di aggregati visibili

L'Ag è **corpuscolato** (es. gl. rosso)

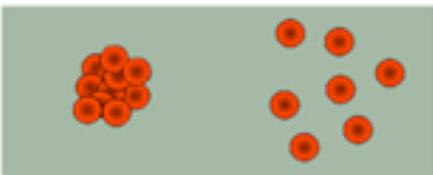
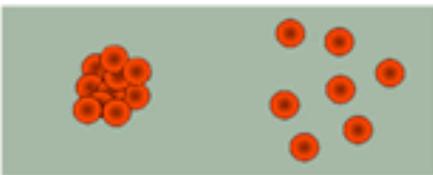


[Ag] costante

Emoagglutinazione

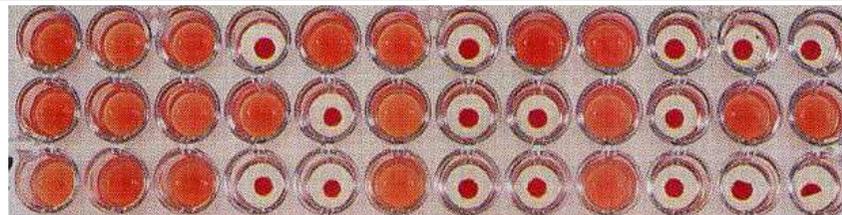
Tipizzazione dei gruppi sanguigni

Campione di sangue	Siero	
	Anti-A	Anti-B
Gruppo AB		

Campione di sangue	Siero	
	Anti-A	Anti-B
Gruppo A		

Campione di sangue	Siero	
	Anti-A	Anti-B
Gruppo B		

Campione di sangue	Siero	
	Anti-A	Anti-B
Gruppo 0		



Il sistema Rh

Nel 1940 è stato scoperto da Landsteiner e Wiener un nuovo antigene presente sui globuli rossi chiamato **D** che è stato denominato fattore **Rh**. In seguito sono stati scoperti altri antigeni denominati **C, c, E, e** che insieme all'antigene **D** formano **il sistema Rh**.

I soggetti che presentano l'antigene D sui globuli rossi sono definiti Rh positivi, mentre i soggetti che non presentano l'antigene D sono definiti Rh negativi.

Esistono dei soggetti in cui l'antigene D è molto debole, al punto che non può essere svelato se non con metodiche particolari; questi soggetti vengono definiti Du (variante Du).

Gli anticorpi anti fattore Rh si formano in un individuo solo in seguito al contatto con un antigene, per cui se un soggetto Rh negativo riceve sangue Rh positivo (attraverso trasfusione di sangue o passaggio dei globuli rossi dal neonato alla madre) si ha produzione di anticorpi diretti contro i globuli rossi che possiedono l'antigene D

Gli antigeni Rh espressi sugli eritrociti

Completo genico	% nella razza caucasica	% nella razza negra
cDe	2	46
CDe	40	16
cDE	14	9
cde	38	25

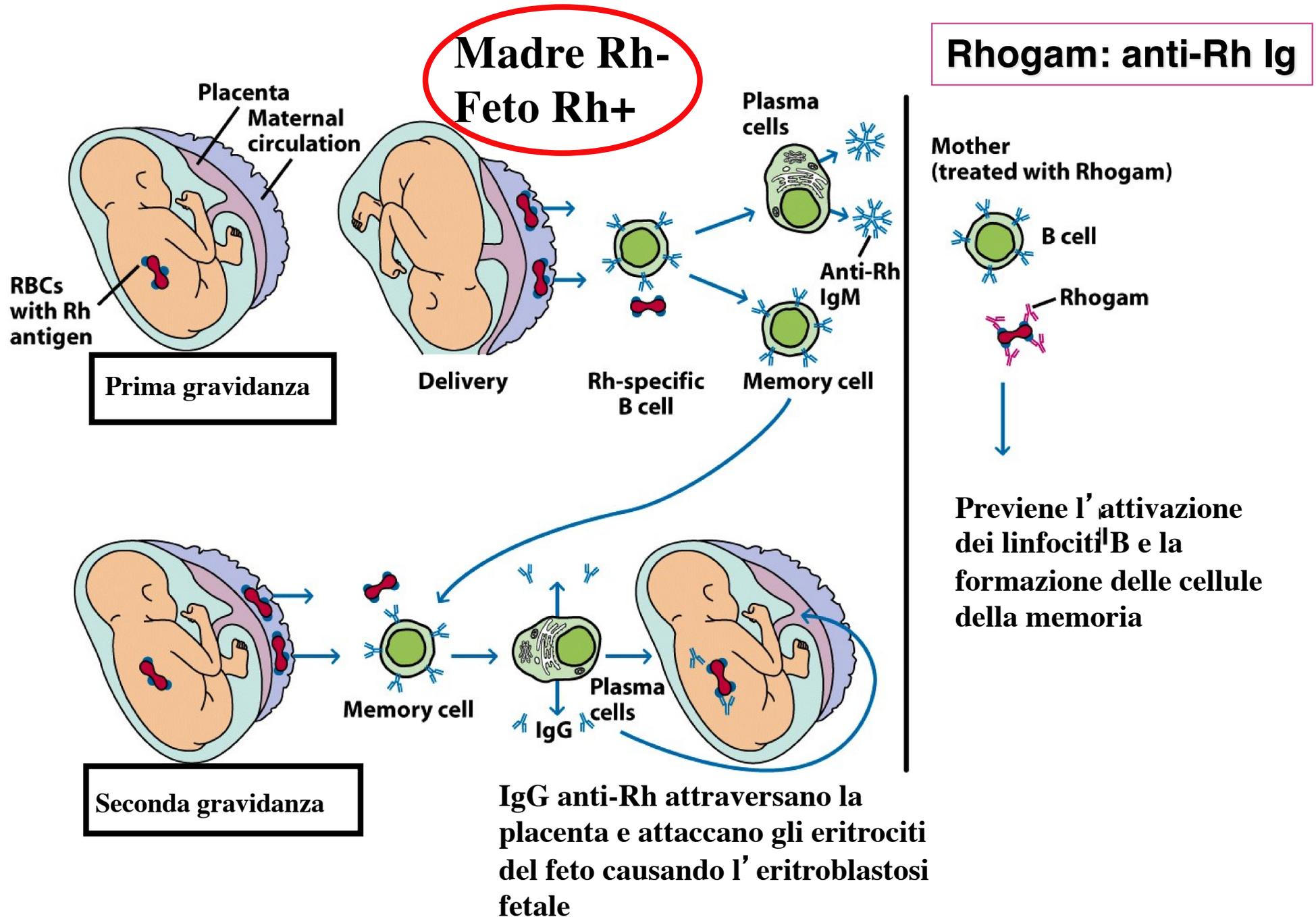
Rh+ {

Rh- {

		Padre Rh + omozigote (D/D)	
		D	D
Madre Rh - (d/d)	d d	Dd Dd	Dd Dd

		Padre Rh + eterozigote (D/d)	
		D	d
Madre Rh - (d/d)	d d	Dd Dd	dd dd

L' eritroblastosi fetale si sviluppa quando la madre produce anticorpi IgG anti-Rh



I globuli rossi del neonato ricoperti da anticorpi anti-Rh attivano la fagocitosi da parte dei macrofagi del fegato e della milza provocando:

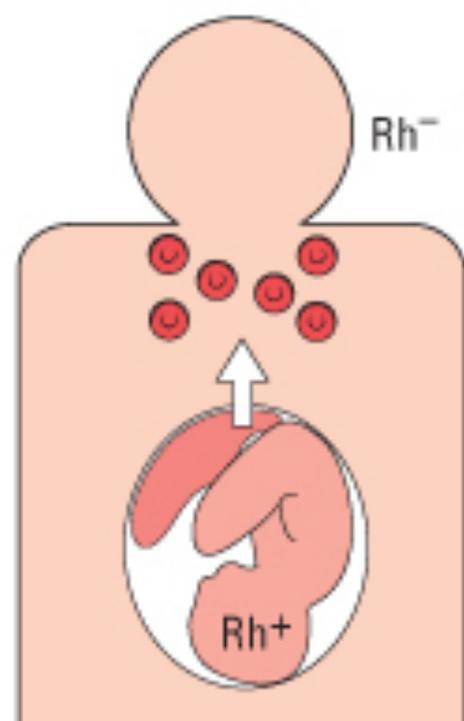
Anemia

Ittero provocato dal rilascio di emoglobina proveniente dai globuli rossi lisati che viene trasformata in bilirubina non coniugata

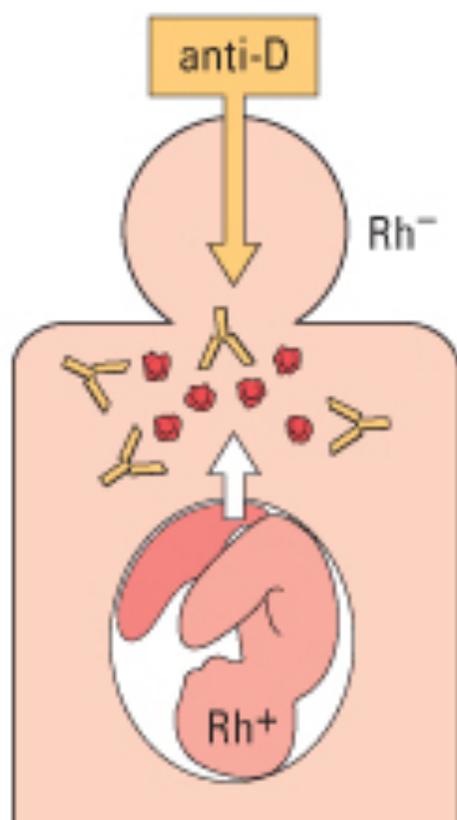
Danni neurologici provocati da eccesso di bilirubina che risulta neurotossica nel feto in assenza di una barriera ematoencefalica matura.

Rhesus prophylaxis

1. sensitization

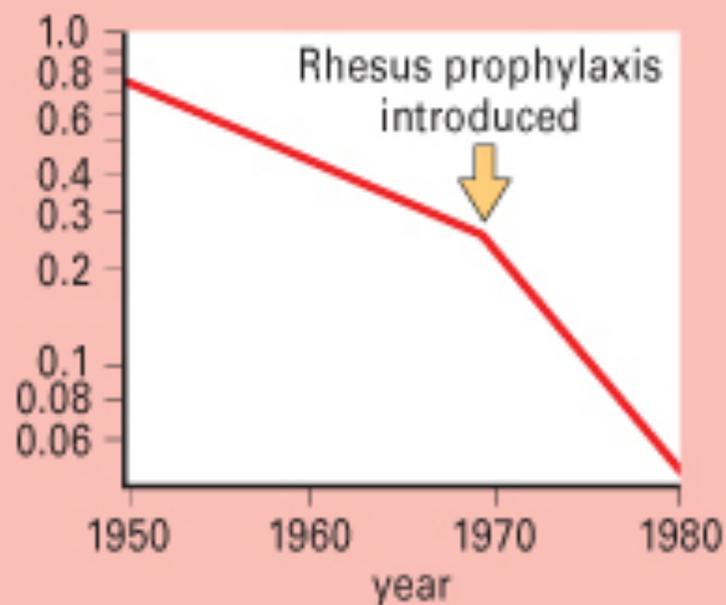


2. no sensitization



hemolytic disease of the newborn

deaths
per 1000
live births



Esistono patologie autoimmuni mediate da meccanismi di ipersensibilità di tipo II

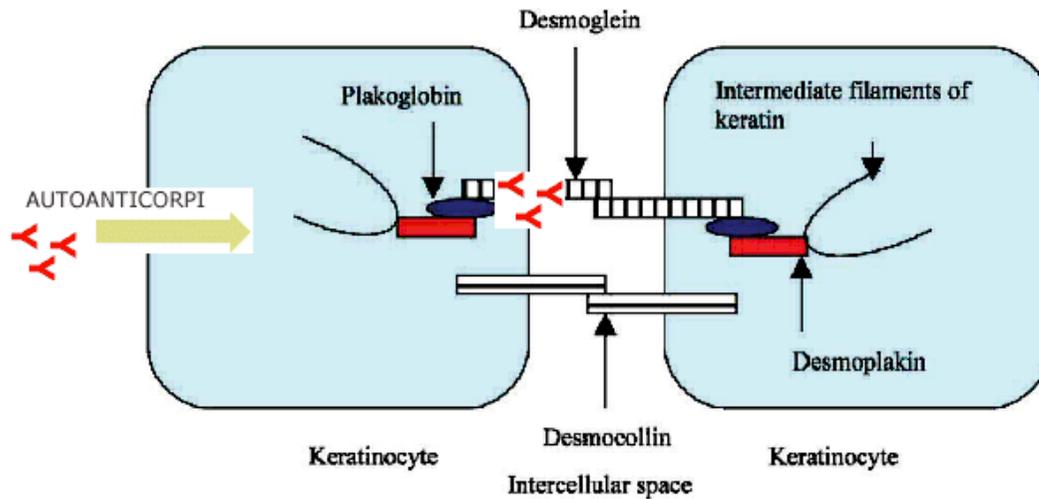
Anticorpi contro antigeni espressi da cellule o tessuti



Porpora trombocitopenica idiopatica (Morbo di Werlhof)

- **Produzione di auto-anticorpi IgG anti-antigeni piastrinici (glicoproteine)**
- **Fagocitosi delle piastrine opsonizzate da parte di macrofagi della milza tramite FcγRI**
- **Piastrinopenia ingravescente**

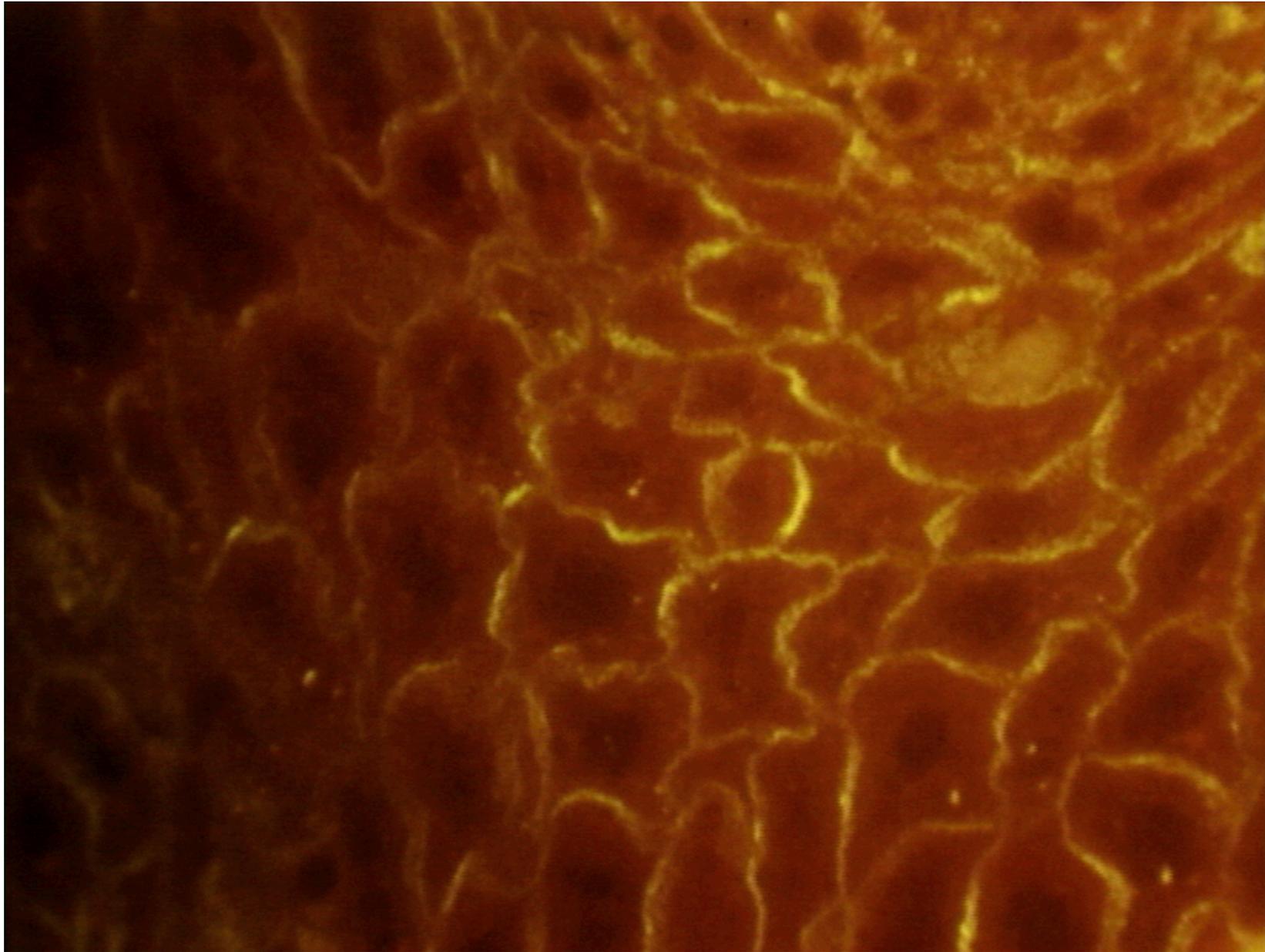
Pemfigo volgare: anticorpi anti-desmogleina (giunzioni intercellulari dei cheratinociti)



Gli Ac anti desmogleina distruggono le giunzioni cellulari tra i cheratinociti generando le bolle nell'epidermide

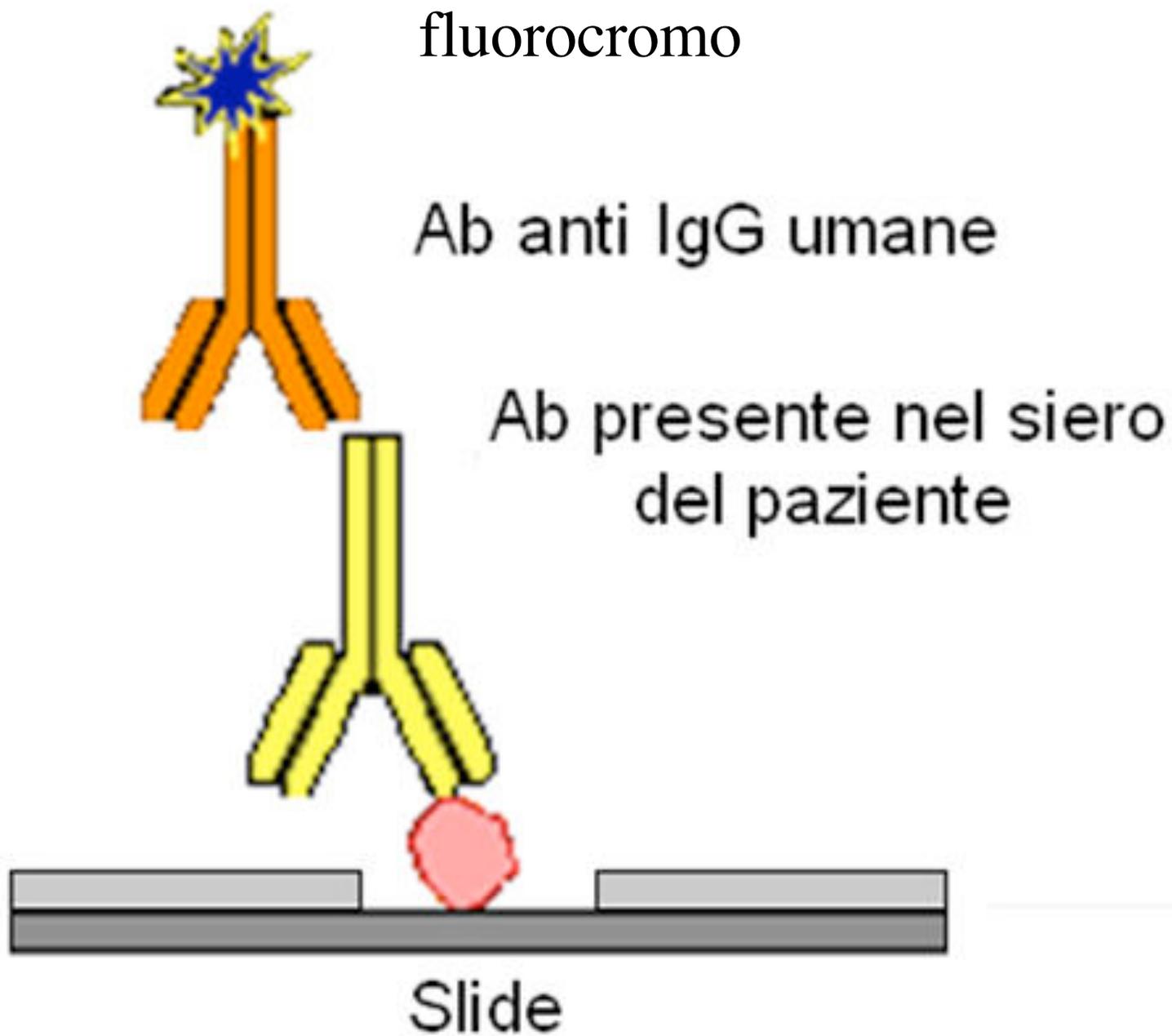


L'immunofluorescenza su tessuto: anticorpi nelle giunzioni intercellulari



biopsia cutanea

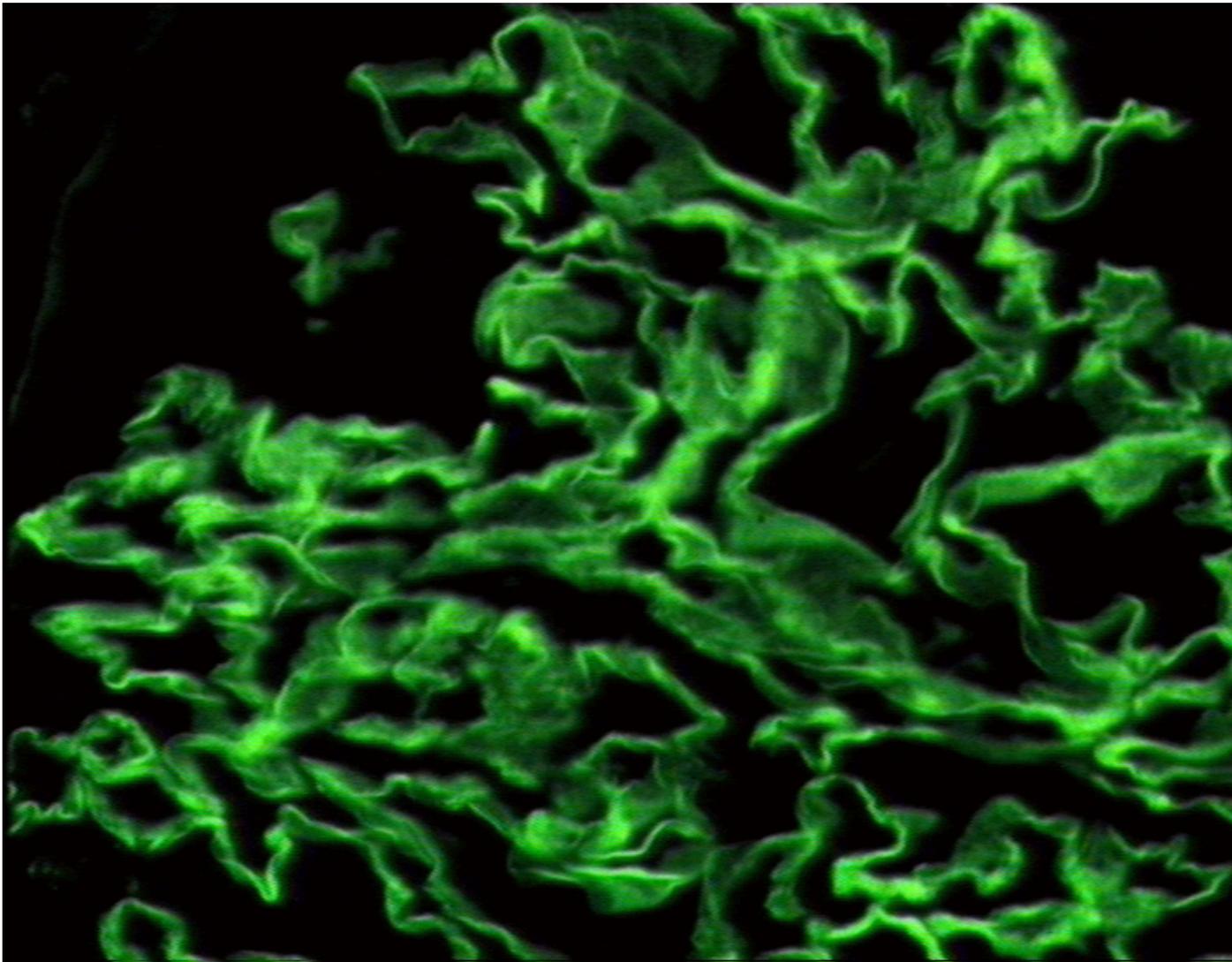
IMMUNOFLUORESCENZA SU TESSUTO



SINDROME DI GOODPASTURE

Auto-anticorpi anti-collagene tipo IV della membrana basale glomerulare e alveolare

Polmonite, glomerulonefrite, +/- emottisi



*Immunofluorescenza
su tessuto:
depositi “lineari”
di IgG e complemento
sulle MBG*

biopsia renale

MIASTENIA GRAVIS: auto-anticorpi anti-recettore per l'acetilcolina. Effetto antagonista

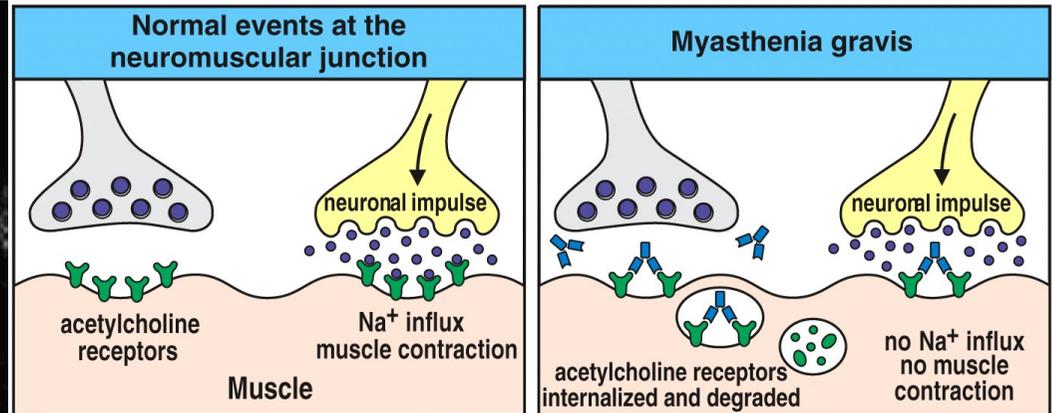
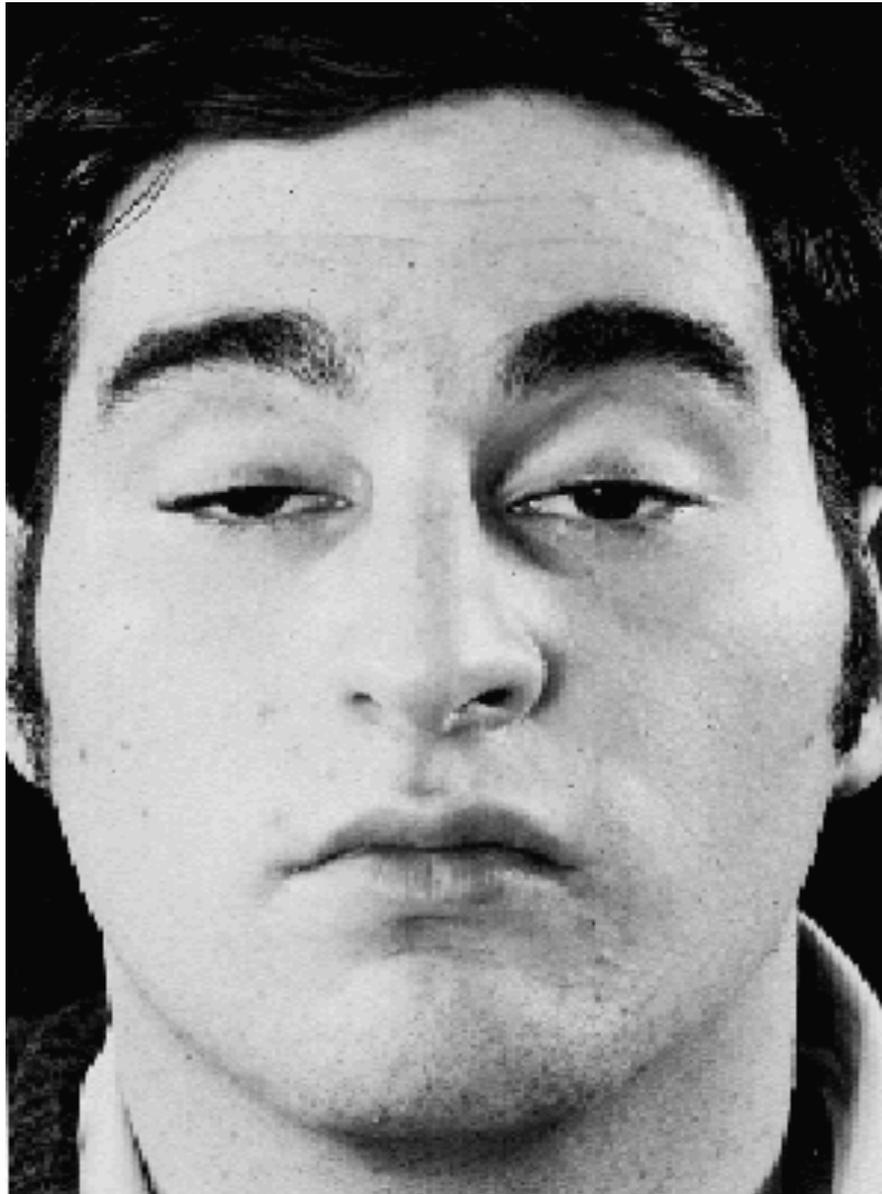
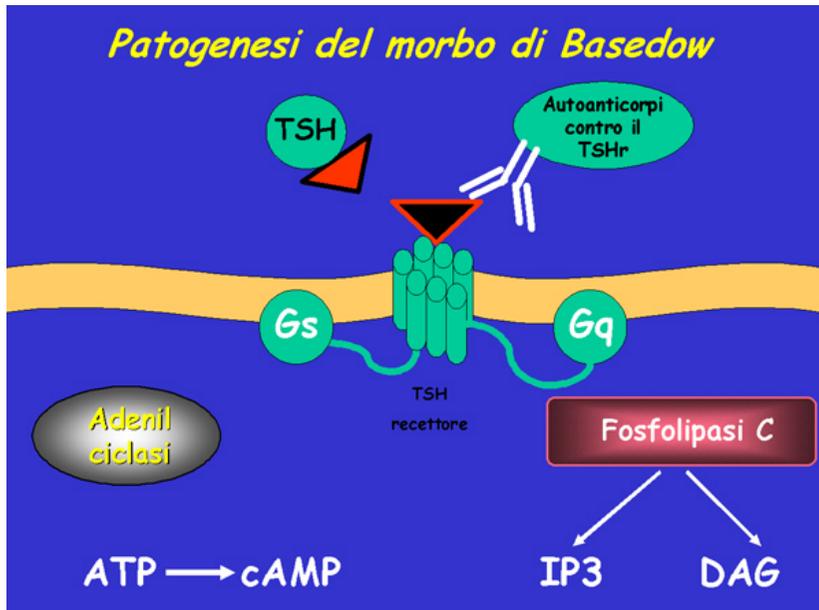


Figure 13-30 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- **Produzione di anticorpi anti-recettore per acetilcolina**
- **Blocco della trasmissione neuromuscolare**

Debolezza e paralisi muscoli facciali, degli arti e respiratori

MORBO DI GRAVES: auto-anticorpi anti-recettore per il TSH.
Effetto agonista



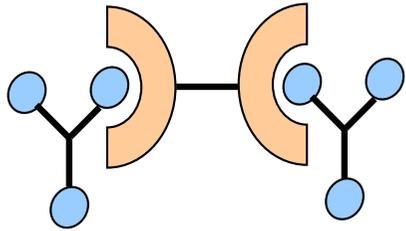
*Ipertiroidismo: aumento T3 e T4
bassi livelli di TSH*

Ipersensibilita' di tipo III

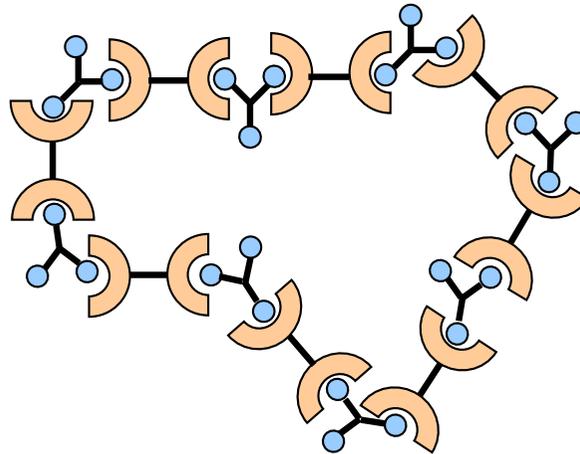
**E' causata dall'accumulo degli
IMMUNOCOMPLESSI in circolo**

- > Gli immunocomplessi sono costituiti da aggregati di antigeni+ anticorpi specifici**
- > Tali aggregati possono avere differenti dimensioni**

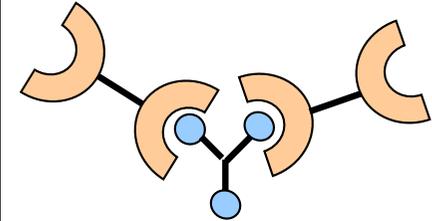
gli IMMUNOCOMPLESSI possono avere varie dimensioni



Eccesso di anticorpo
aggregati medi
Attivano il complemento



Equivalenza
grandi aggregati
Attivano il complemento



Eccesso di antigene
piccoli aggregati
non attivano il complemento

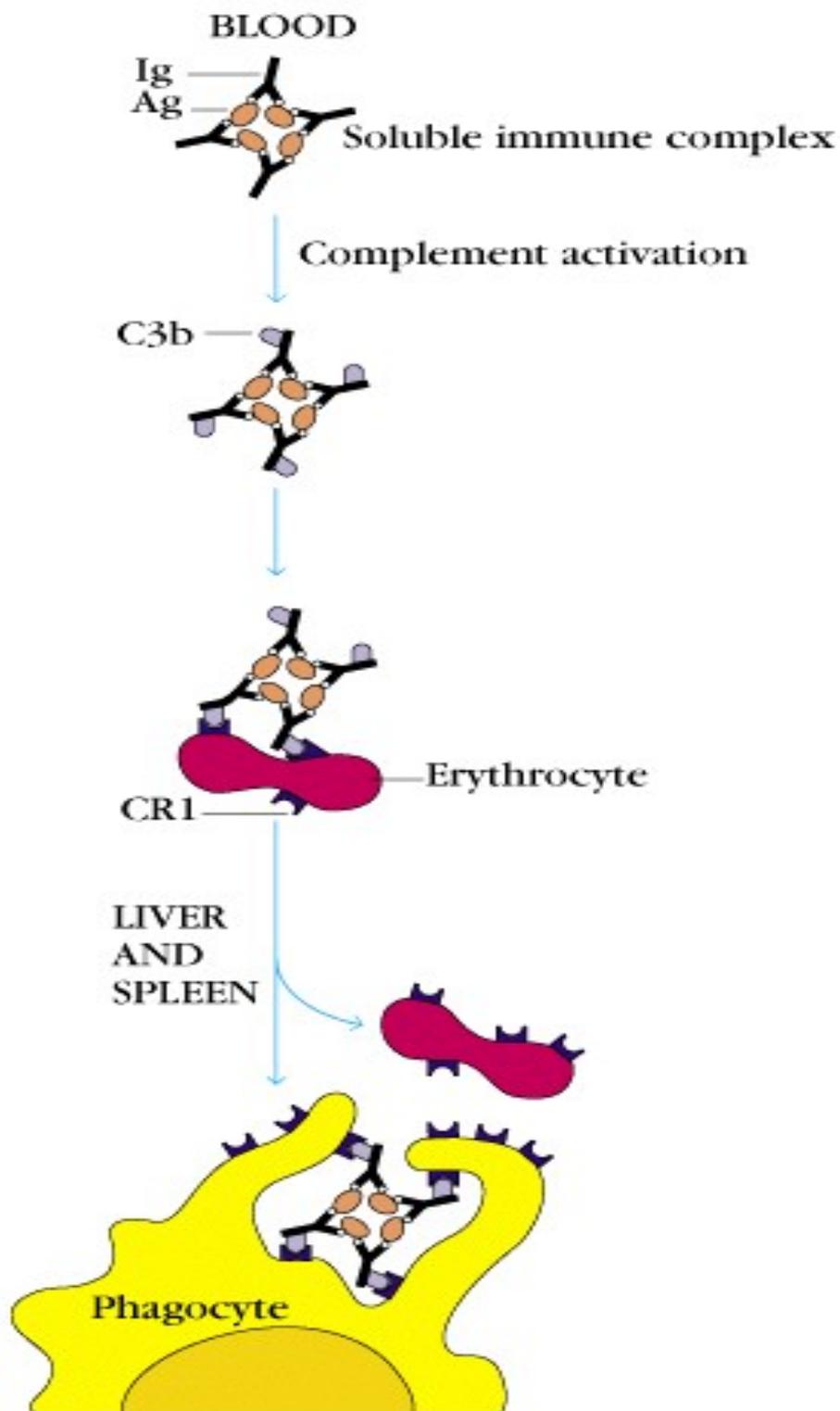
- > IC si formano per le normali reazioni fra anticorpi e antigeni solubili
- > Fisiologicamente vengono rimossi efficientemente dal complemento
- > L'accumulo degli IC in circolo provoca malattia

Il complemento ha un ruolo centrale nella rimozione degli immunocomplessi

Fattori predisponenti alle malattie da IC

1. difetti ereditari delle prime componenti del complemento e del CR1 (cromosoma1)
2. polimorfismi recettori Fc gamma
3. saturazione dei sistemi di trasporto e rimozione (infezioni croniche ecc...)

↓
*precipitazione degli IC circolanti
nelle pareti vascolari*



EZIOLOGIA DELLE MALATTIE DA IMMUNOCOMPLESSI

1. Infezioni o stimolazioni antigeniche persistenti con debole risposta anticorpale

sifilide

lebbra

endocarditi batteriche

streptococchi, stafilococchi

plasmodium

HBV, HCV, EBV, CMV

sali d'oro, penicillamina

antigeni tumorali

2. Autoimmunita' (autoantigeni)

lupus eritematoso sistemico

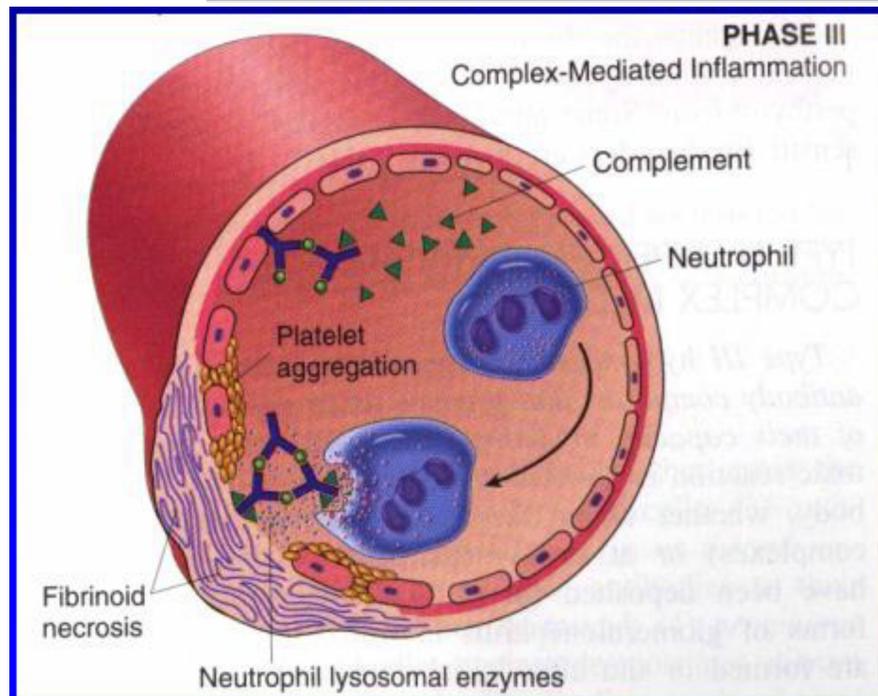
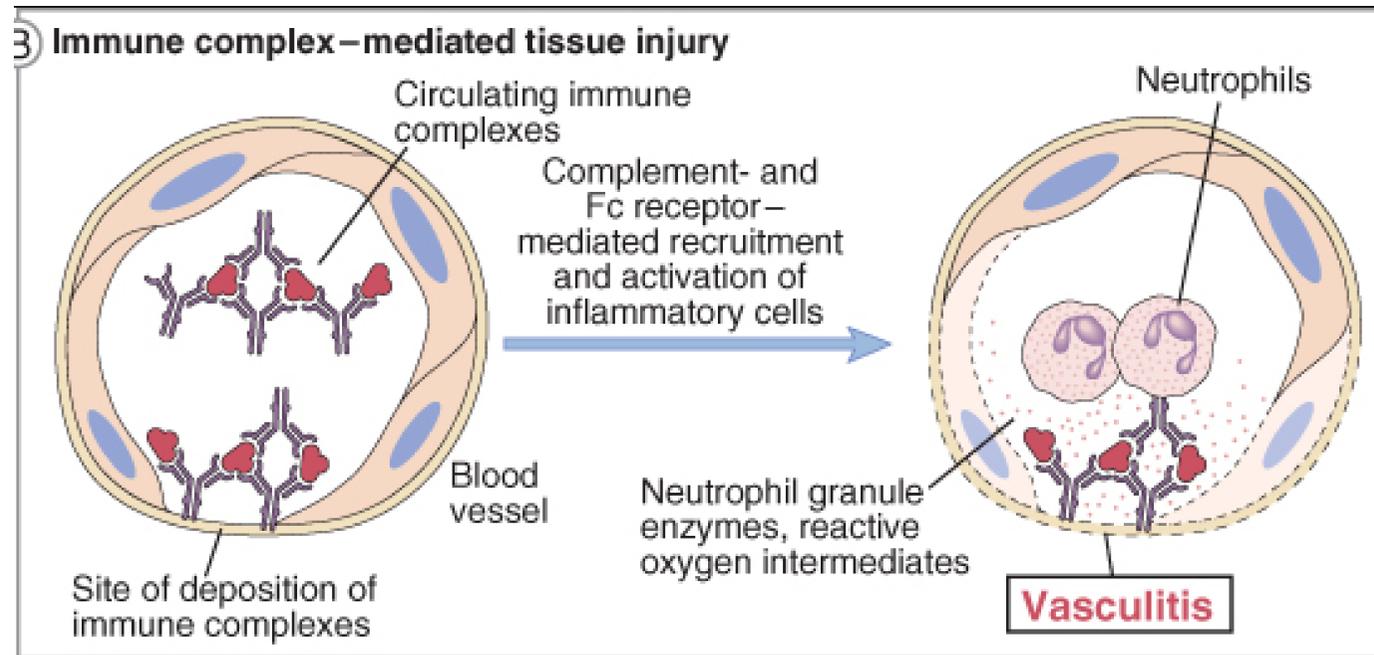
dermatomiosite, sclerodermia, S. Sjogren,

malattia mista del connettivo

3. Inalazione di materiale antigenico

alveoliti allergiche estrinseche

Deposizione degli immunocomplessi nelle pareti vasali: VASCULITI



I vasi di alcuni distretti anatomici sono sedi preferenziale di deposizione degli immunocomplessi

ORGANO-APPARATO

1. Glomeruli Renali

2. Articolazioni

3. Cute

4. Sistema nervoso

5. Gastrointestinale

6. Cardiaco

QUADRO CLINICO

glomerulonefrite

artrite

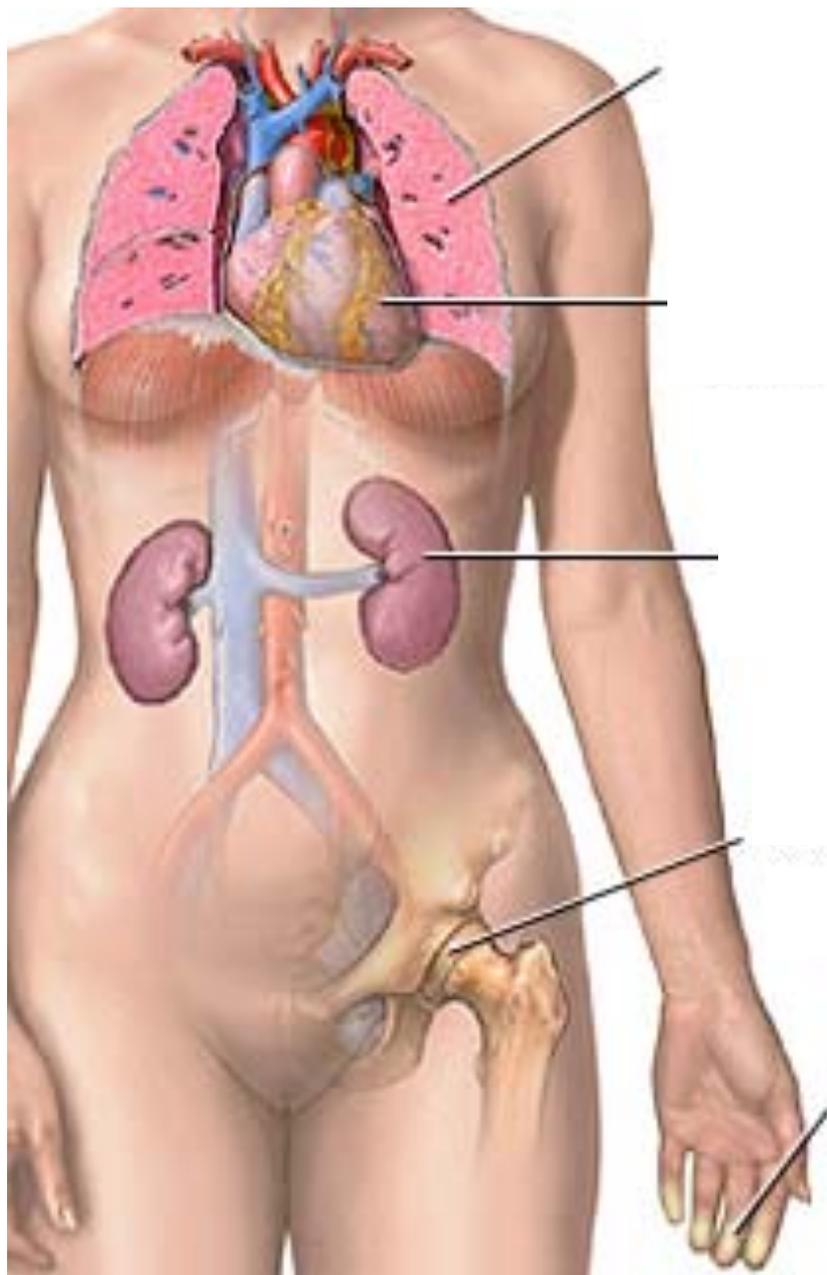
**rash, porpora,
livedo reticularis,
fenomeno di raynaud,
infarto cutaneo**

**neuropatia periferica,
infarto**

infarto, perforazione

pericardite, infarto

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO



Le **connettiviti sistemiche**

sono provocate dalla deposizione in piccoli vasi di immunocomplessi circolanti

Produzione di autoanticorpi rivolti verso **antigeni autologhi** ubiquitari (**proteine autologhe, nucleoproteine**)

- Lupus eritematoso sistemico
- Sindrome di Sjogren
- Polimiosite/dermatomiosite
- Sclerosi sistemica progressiva
- Connettivite mista
- Artrite reumatoide

LES: anticorpi antinucleo



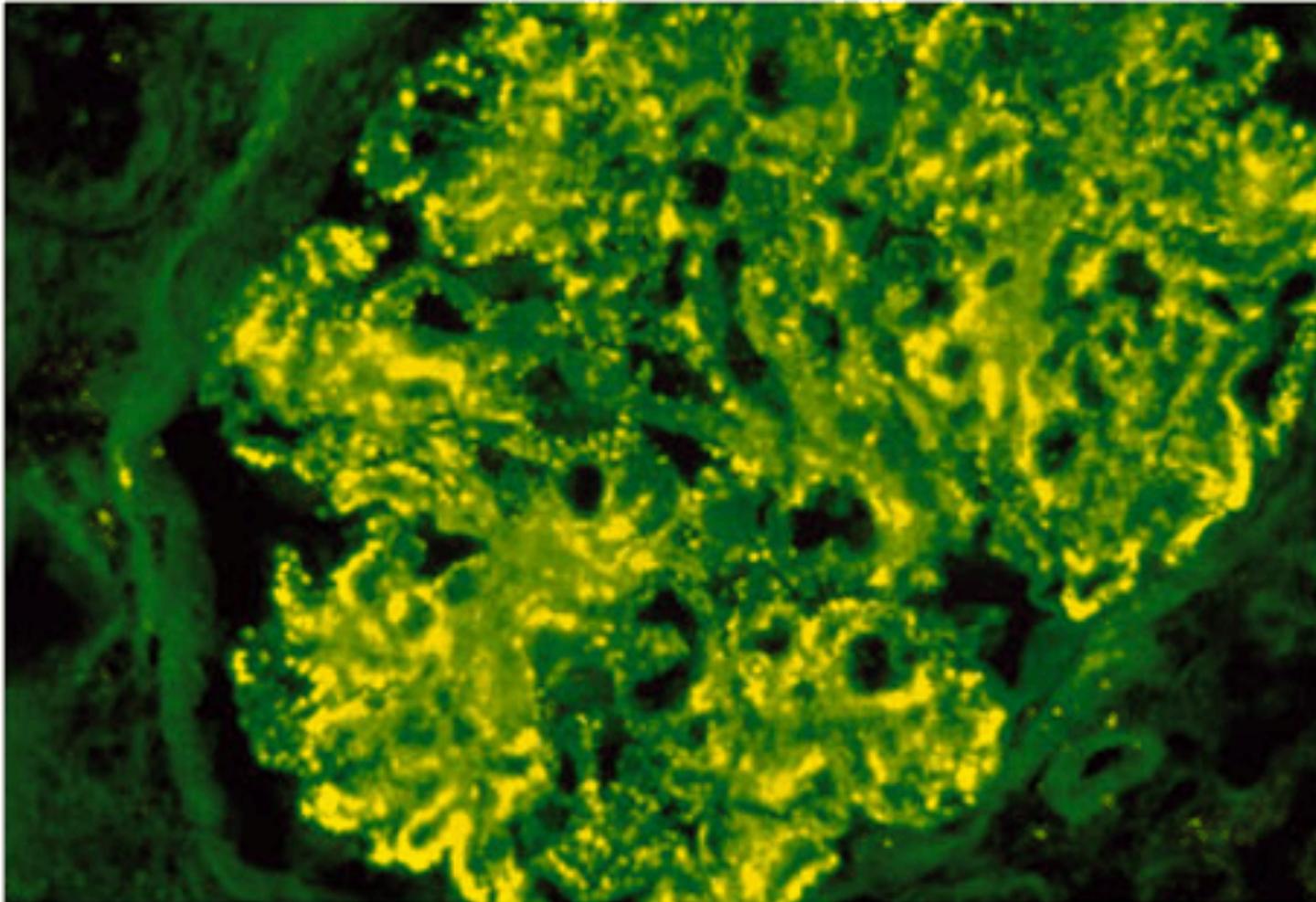
Figura 16.4 Tipico eritema del lupus eritematoso sistemico. Storicamente, l'eritema a farfalla era utilizzato per l'identificazione e la diagnosi della malattia. Oggi, che la malattia è diagnosticata immunologicamente, è evidente che una parte dei pazienti con diagnosi di LES non mostra l'eritema. Foto per gentile concessione di M. Walport.

Autoanticorpi

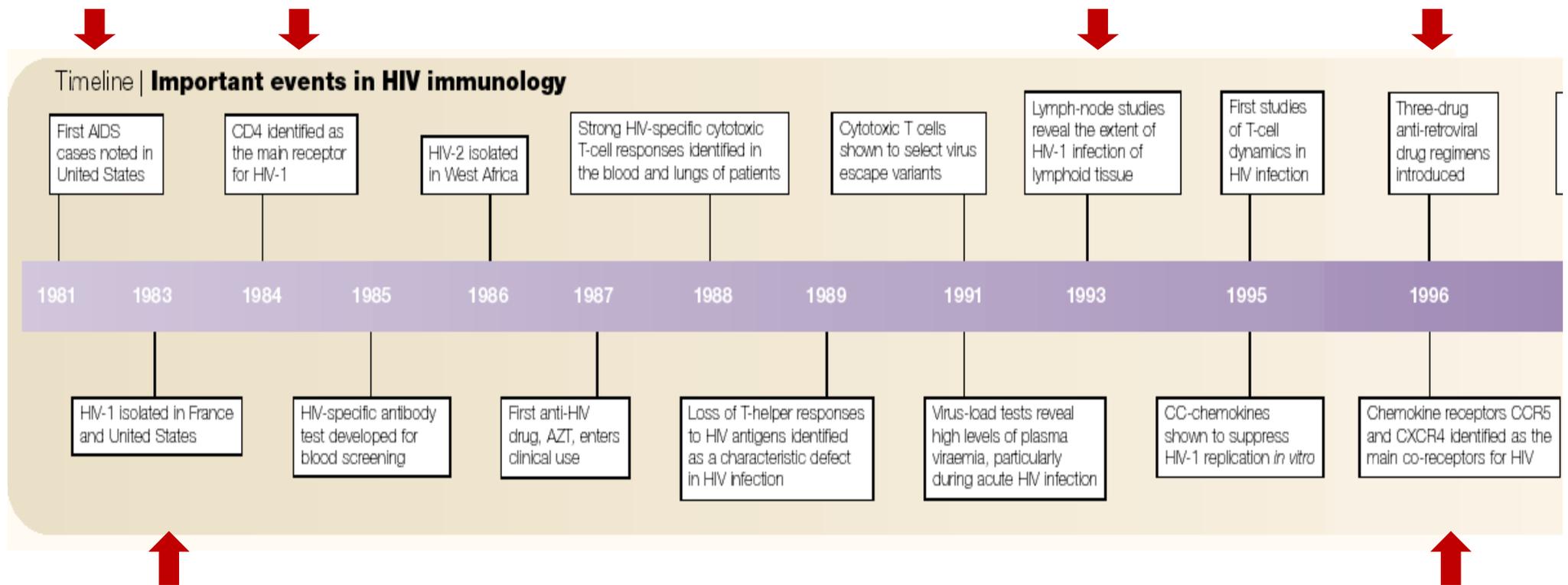
Anticorpo	Strutture contro cui sono diretti	Presenti in
ANA	Componenti nucleari e citoplasmatici	Malattie del connettivo
Anti-DNAs	DNA	LES
Anti-Sm	RNA nucleare	LES
Anti-istone H1, H3, H4	Istoni	LES
Anti-Ro o SS-A	RNA polimerasi citoplasmatica	Sindrome di Sjogren, LES
Anti-La o SS-B	Proteine legate all'RNA citoplasmatico	Sindrome di Sjogren, LES
Anti-nucleolari	Strutture nucleolari	Sclerodermia
Anti-centromero	Centromero	Sclerodermia
Anti-topoisomerasi o Scl-70	Proteina nucleare	Sclerodermia
Anti-RNP	Ribonucleoproteina	Connettiviti miste

Glomerulonefrite lupica

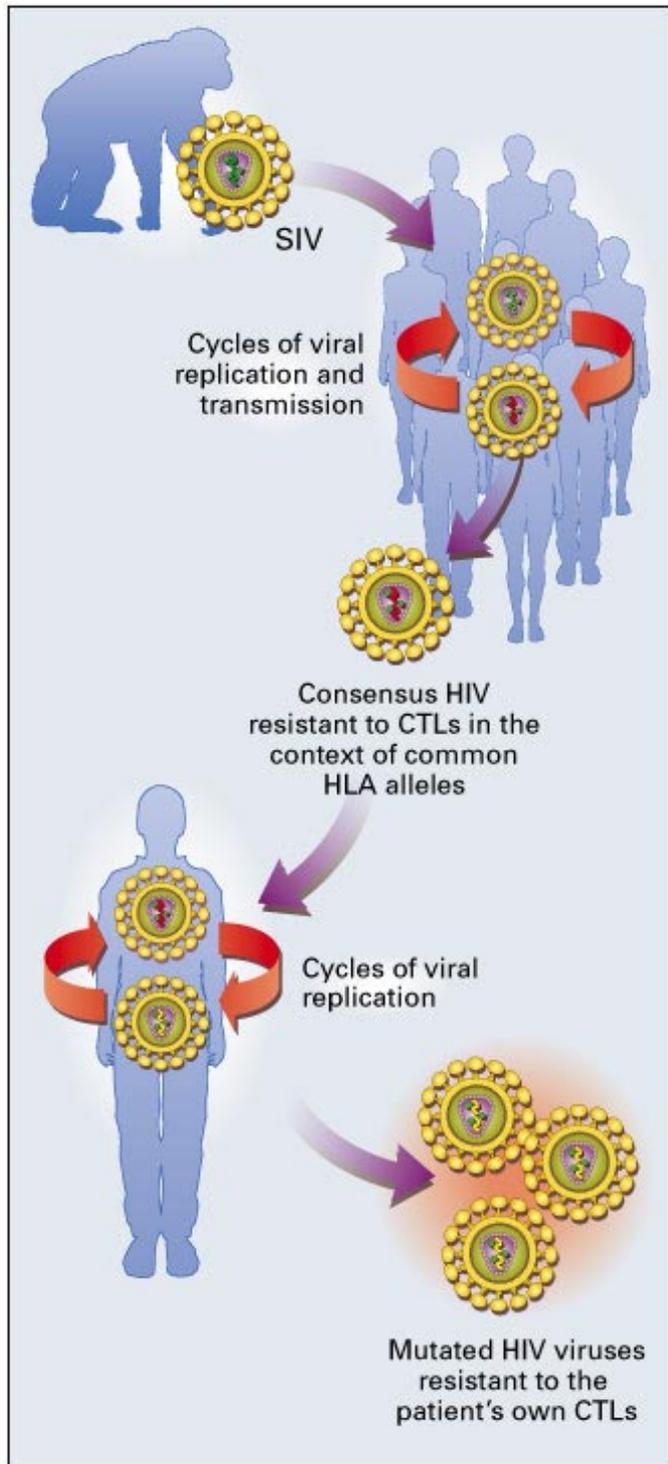
Immunofluorescenza su sezioni di tessuto per la ricerca di Ig e complemento:
depositi granulari



biopsia renale



Françoise Barré-Sinoussi and Luc Montagnier discovered human immunodeficiency virus (HIV): Nobel Prize 2008



HIV è un retrovirus appartenente alla famiglia dei LENTIVIRUS

HIV1

HIV2

Evolution and Mutation of the Human Immunodeficiency Virus (HIV)

alta capacità di escape dalla risposta immunitaria

HIV

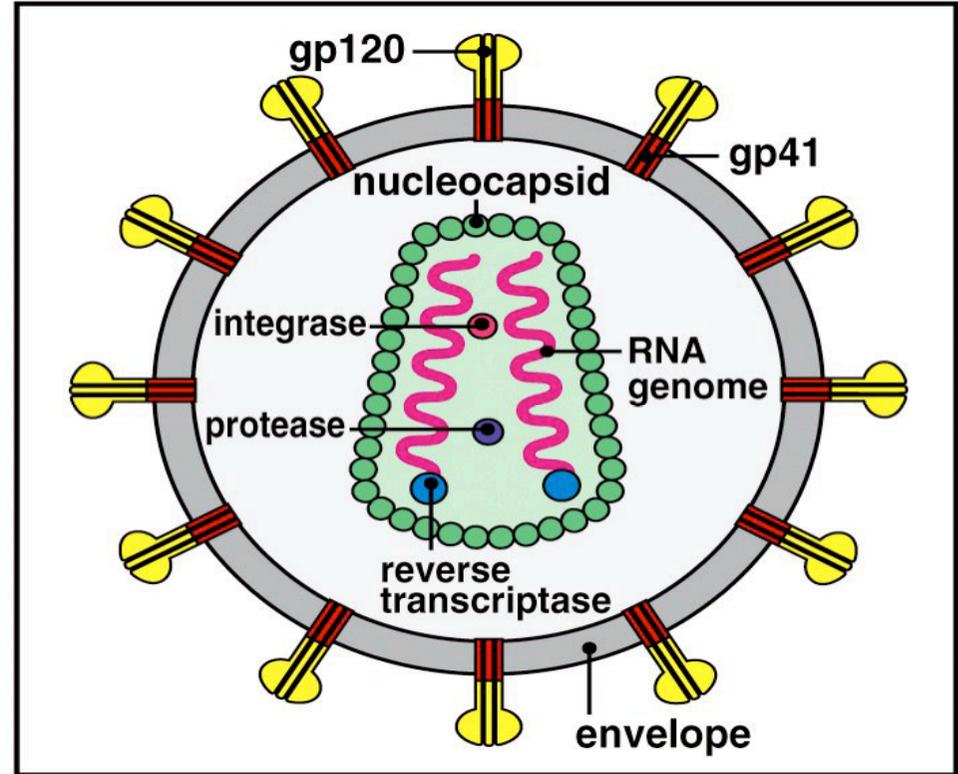


Figure 11-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- HIV e' un retrovirus;
- Il genoma e' costituito da due eliche identiche di RNA
- Si lega (mediante gp120) **al corecettore CD4** presente sui linfociti T e su alcune popolazioni di cellule Dendritiche e macrofagi
- L'ingresso nella cellula richiede il legame ad un altro recettore (**CXCR4 e CCR5**)

Il virus HIV infetta le cellule CD4+

Linfociti T helper

Monociti/macrofagi
Cell Kuppfer

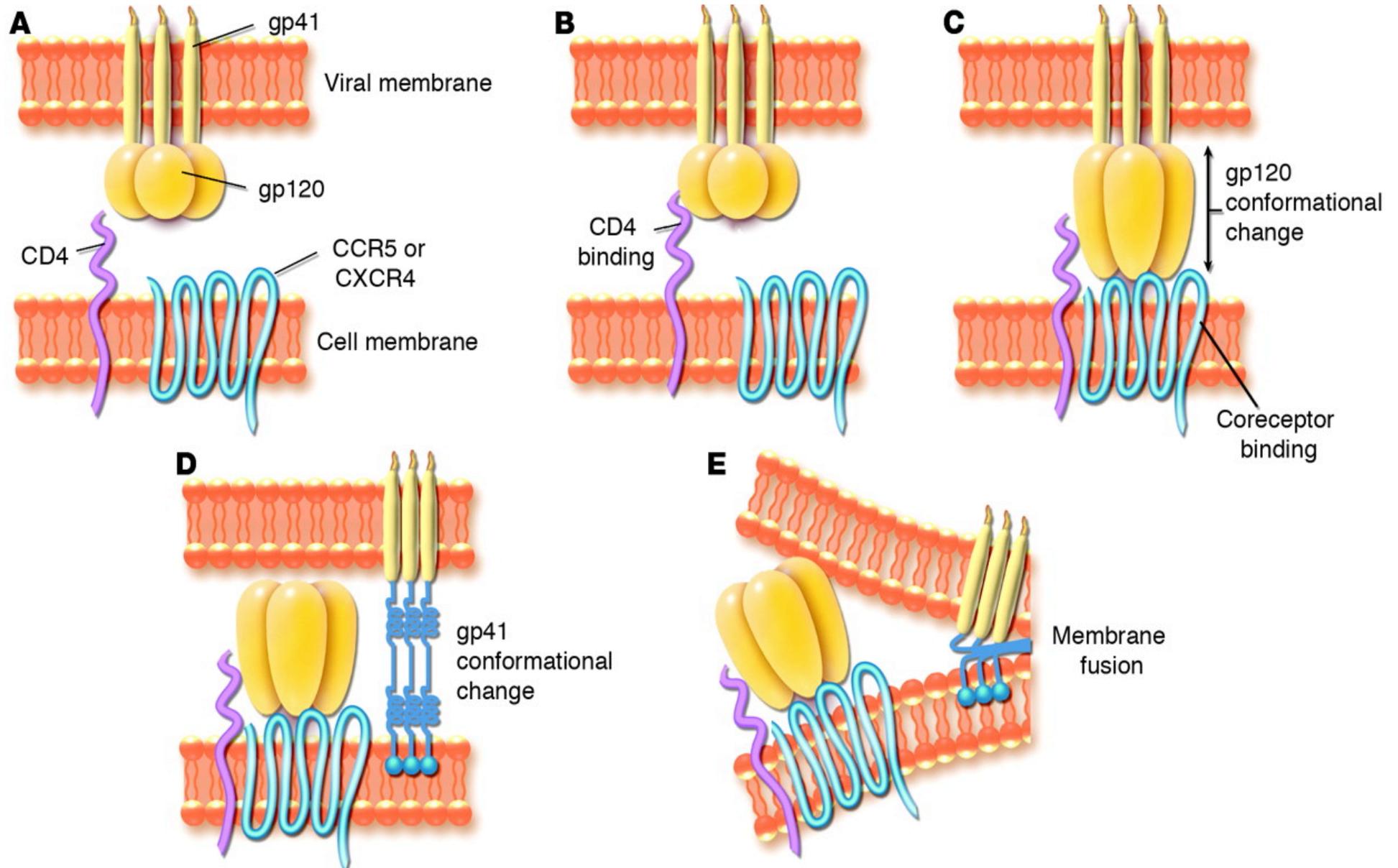
Staminale linfoide

Cell dendritiche

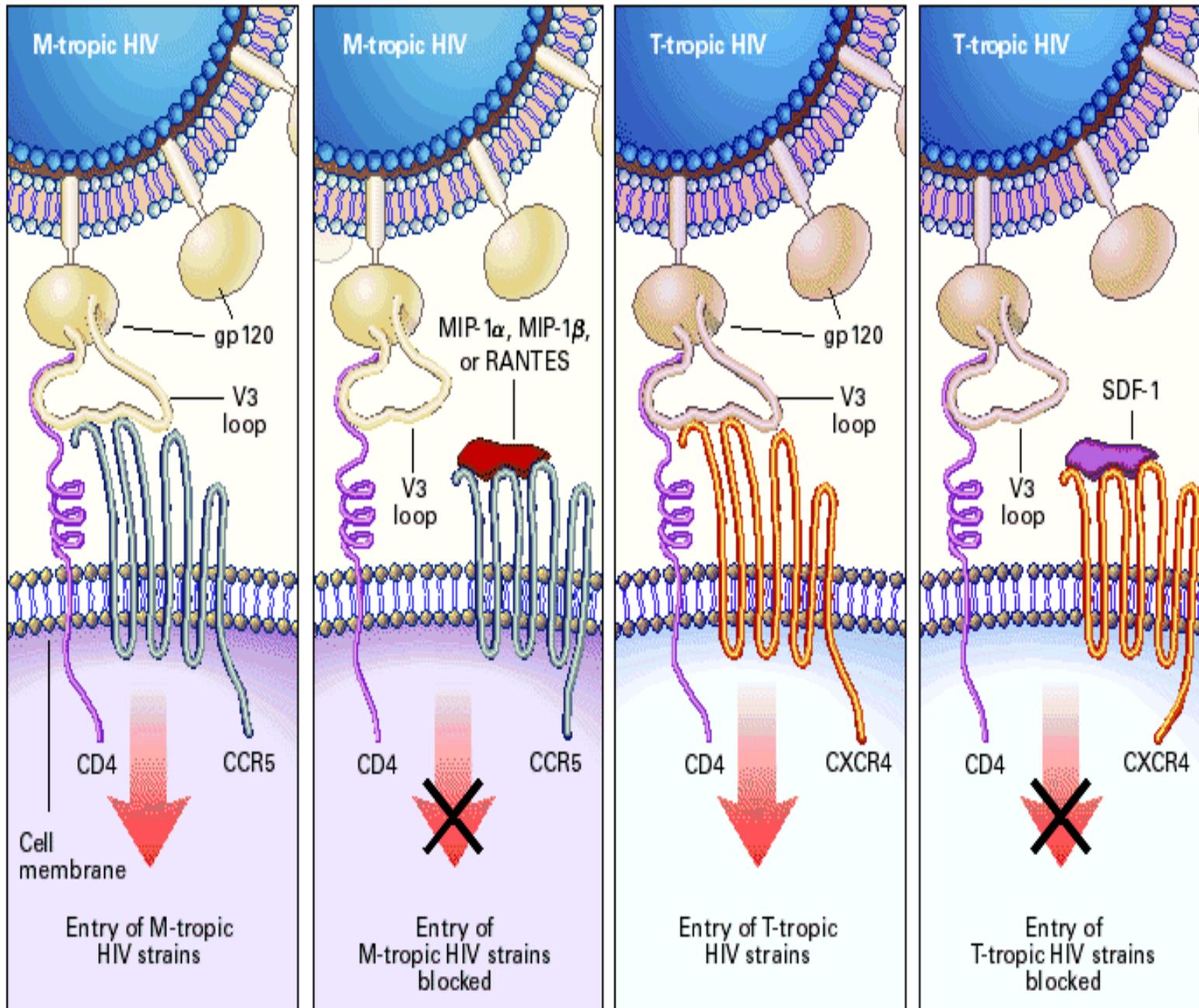
Cell langerhans

Microglia

Le glicoproteine dell'envelope virale gp120 e gp41 mediano l'infezione delle cellule esprimenti CD4 e CCR5/CXCR4



I recettori di HIV: ceppi R5 e ceppi R4



Polimorfismi gp120 determinano il tropismo virale per monociti/macrofagi (M-tropic) o linfociti T (T-Tropic)

Nelle cellule infettate il virus può:

1. replicare producendo nuove particelle virali (ciclo produttivo)
2. oppure può rimanere in uno stato latente (ciclo di latenza)

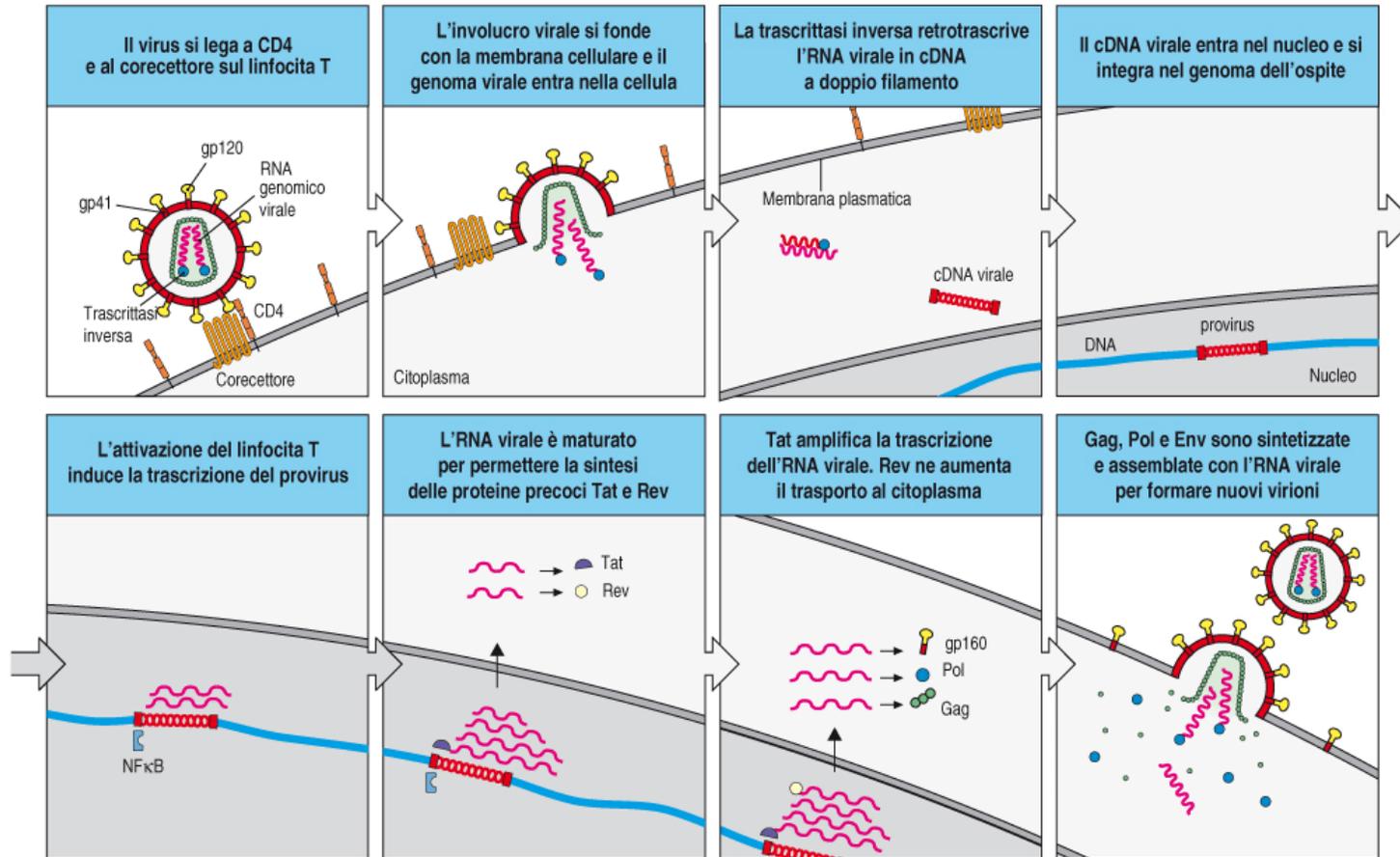
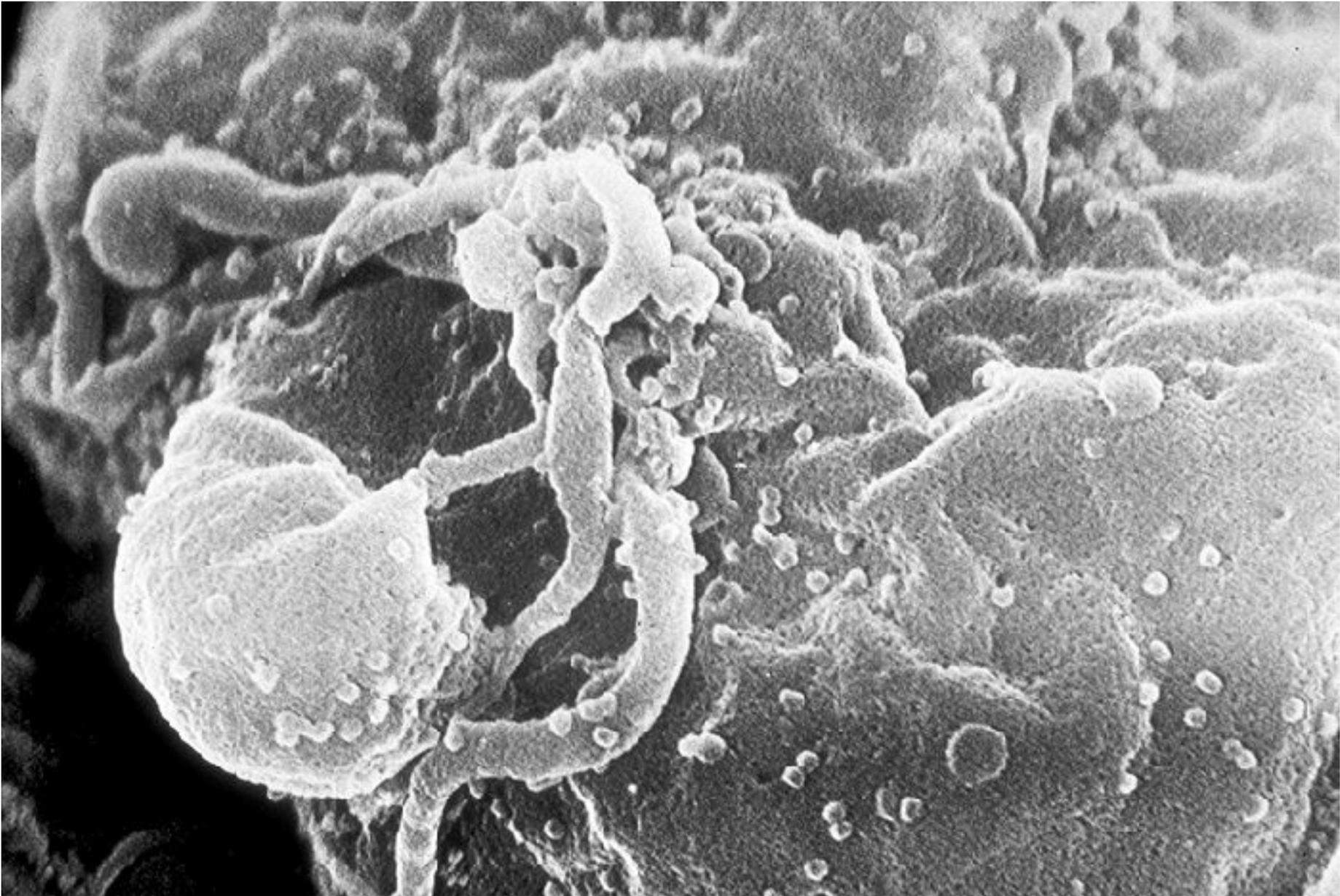
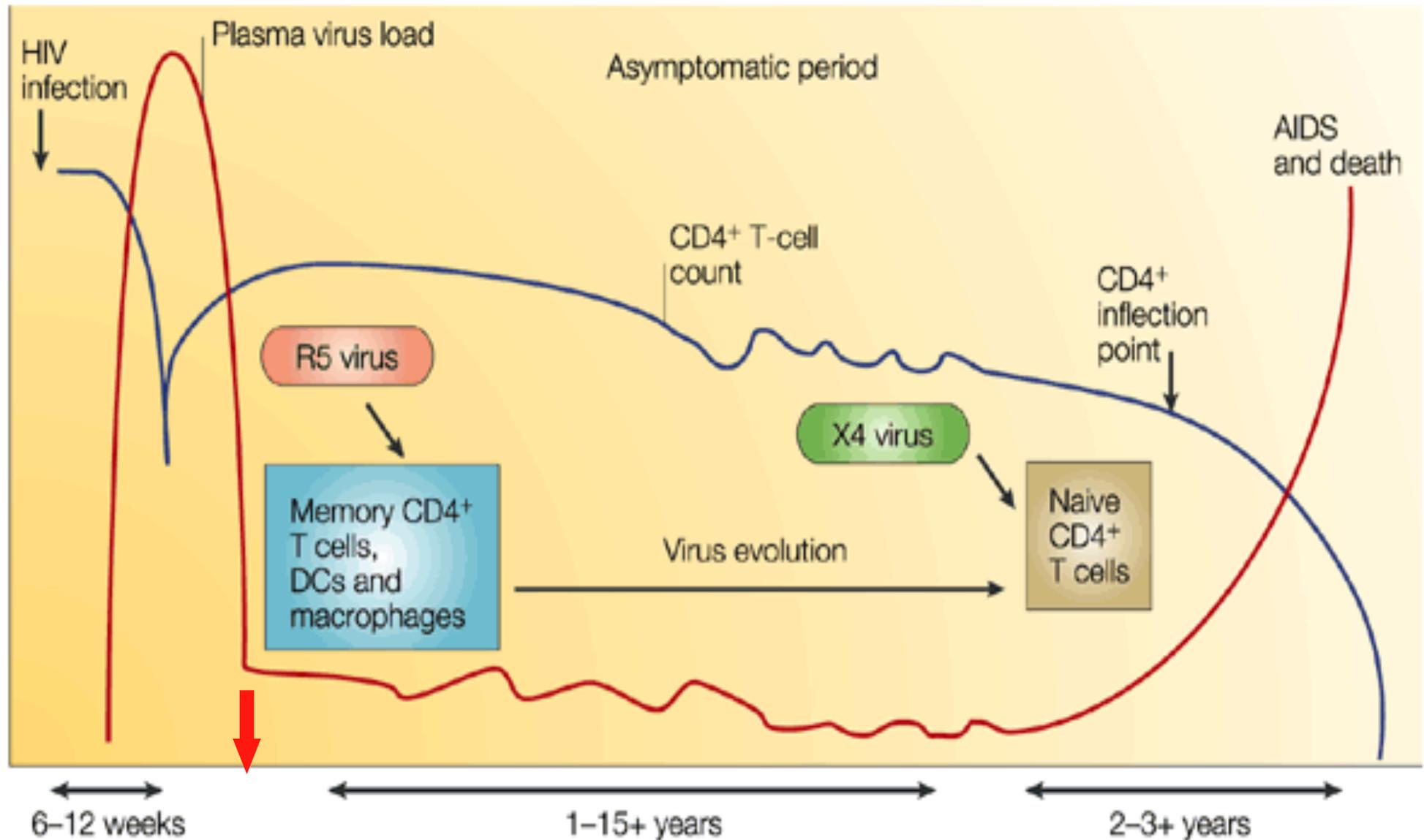


Figura 13.23 Il ciclo vitale dell'HIV nelle cellule umane. Il virus si lega a CD4 sulla superficie di una cellula mediante la proteina dell'involucro gp120, che è alterata strutturalmente dal legame con CD4 in modo da poter legare uno specifico corecettore sulla cellula bersaglio. Questo legame rilascia la gp41, che determina la fusione dell'involucro virale con la membrana plasmatica e il rilascio del "core" del virus nel citoplasma. L'RNA genomico viene rilasciato e retrotrasritto a opera della trascrittasi inversa in un cDNA a doppia elica. Questo migra nel nucleo associato all'integrasi virale e quindi viene integrato nel genoma della cellula, diventando provirus (pannelli superiori). L'attivazione di un linfocita T causa bassi livelli di trascrizione del provirus, che dirige la sintesi delle proteine precoci Tat e Rev, che modificano ed espandono il profilo trascrizionale del provirus per produrre un mRNA che codifica per le proteine del virione e molecole di RNA corrispondenti al genoma dell'HIV. Le proteine dell'involucro si muovono verso la membrana plasmatica, mentre le altre proteine virali e l'RNA genomico virale si assemblano nel nucleocapside. Le nuove particelle virali fuoriescono dalla cellula e acquisiscono il loro involucro lipidico e glicoproteico (pannelli inferiori).



Scanning electron micrograph of HIV-1 **budding** from cultured lymphocyte. Multiple round bumps on cell surface represent sites of assembly and budding of virions (CDC)

Storia naturale dell'infezione



Nature Reviews | Immunology

I primi 10 giorni dal contagio RNA e antigeni virali non sono detettabili (fase di eclissi), poi si assiste al picco di viremia

**La risposta immunitaria mantiene a bassi livelli la replicazione virale:
fase di latenza (asintomatica)**

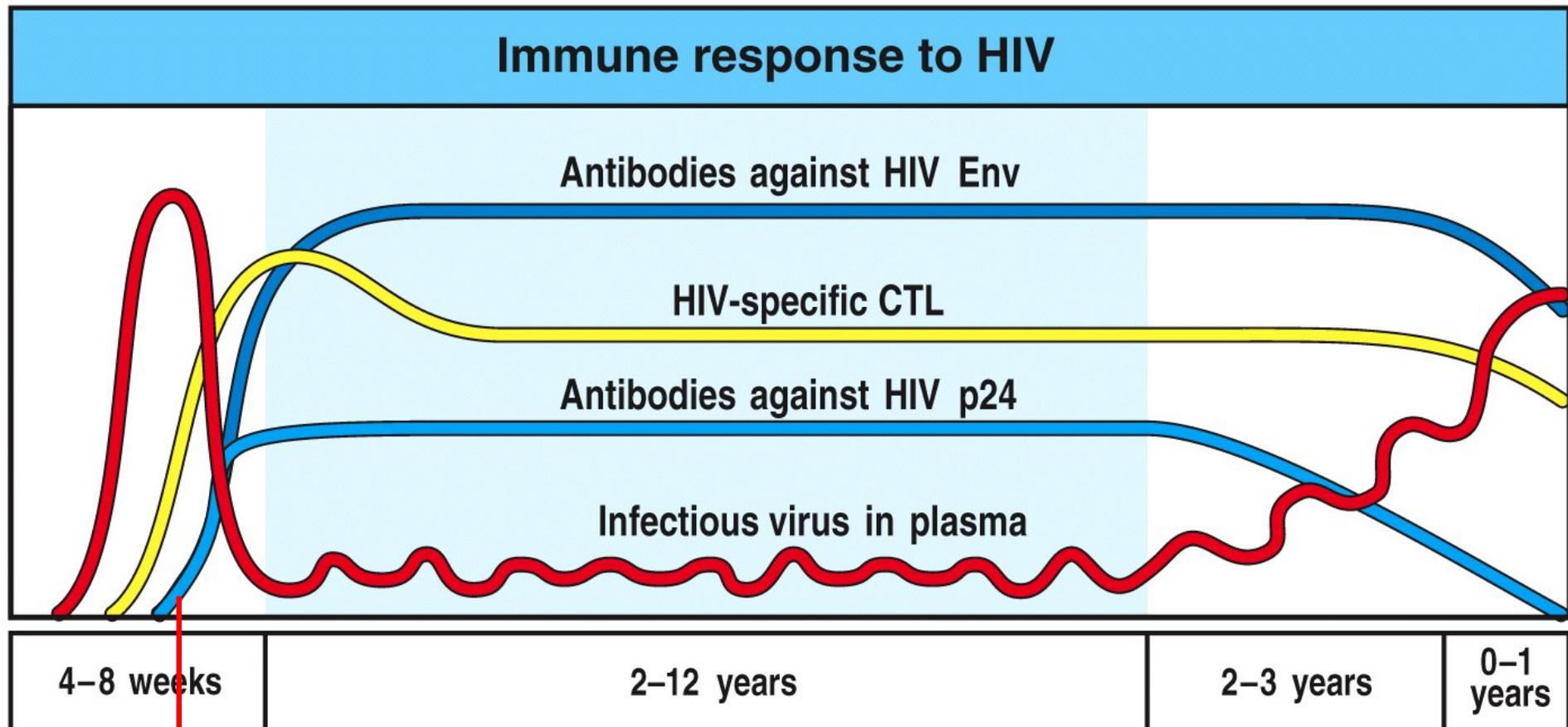


Figure 11-29 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

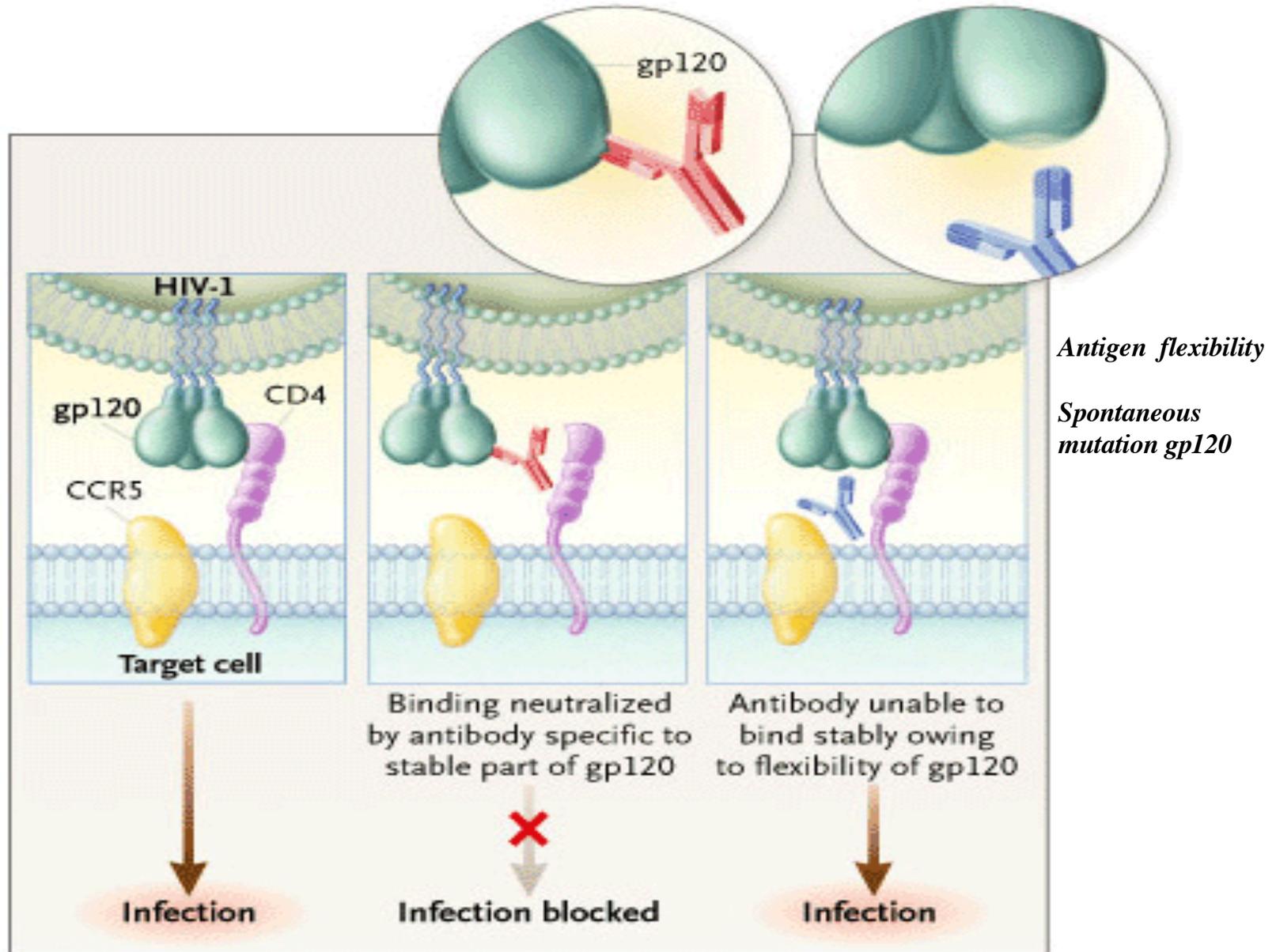


Sieroconversione (dopo 20gg)

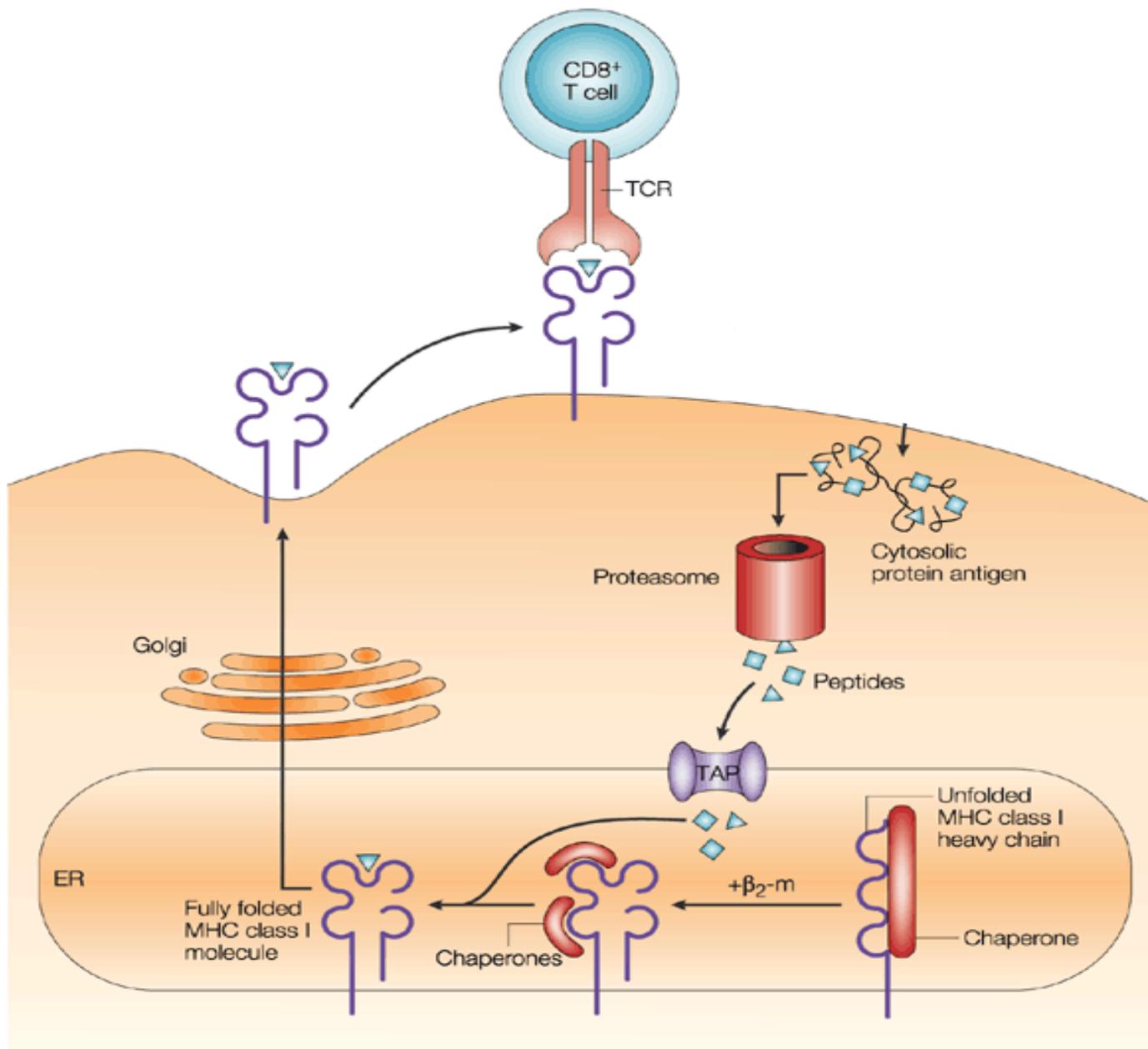
Fase di eclissi (10gg)
(no RNA virale)

La fase viremica è seguita dalla fase di latenza clinica

Ruolo protettivo di anticorpi anti-gp120

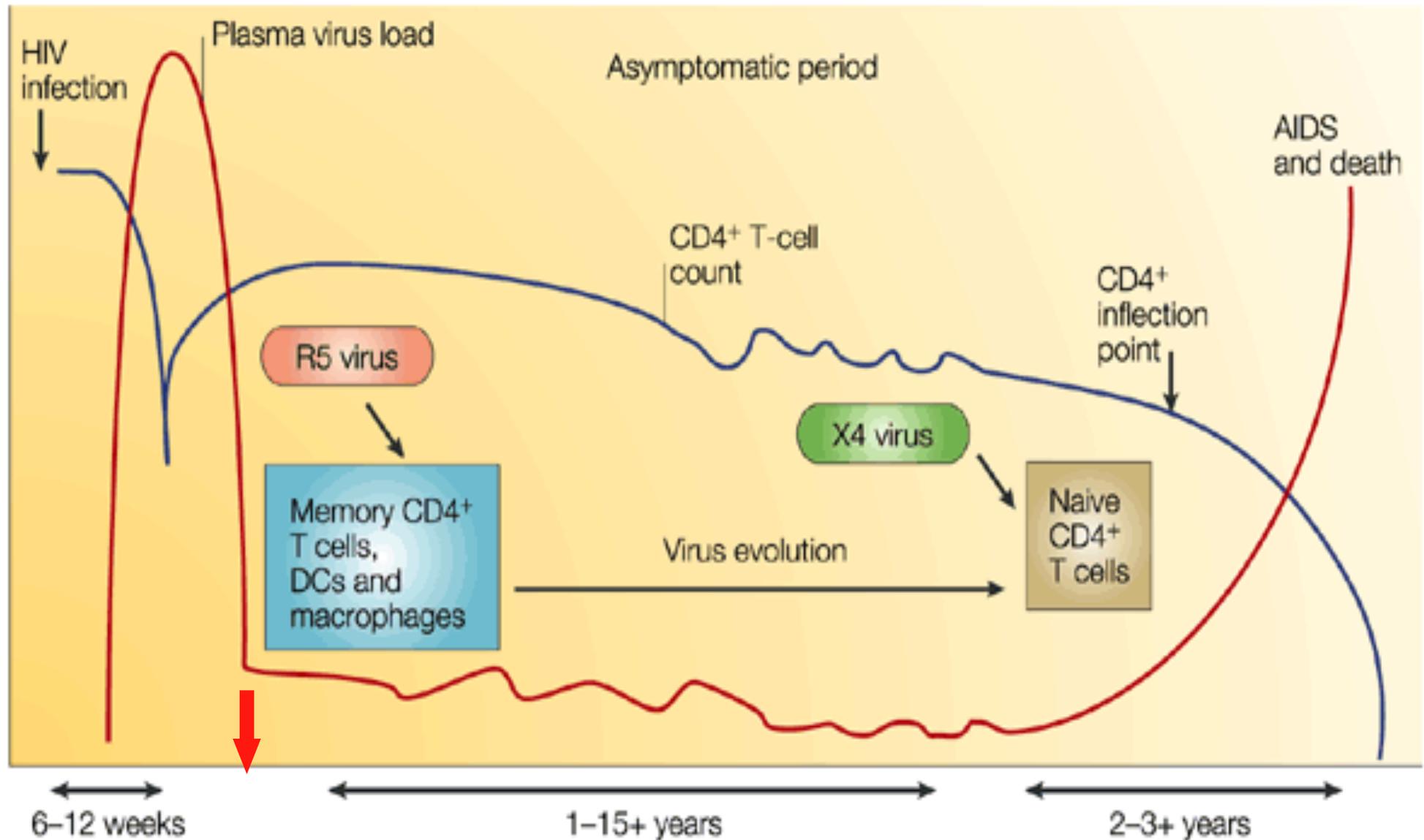


CTL HIV specifiche: risoluzione viremia post-infezione acuta



Meccanismi di escape:
Nef: riduzione classe I

Storia naturale dell'infezione



Nature Reviews | Immunology

La progressiva riduzione del CD4 è dovuta alla morte delle cellule produttrici virus e alla loro eliminazione da parte dei linfociti T citotossici

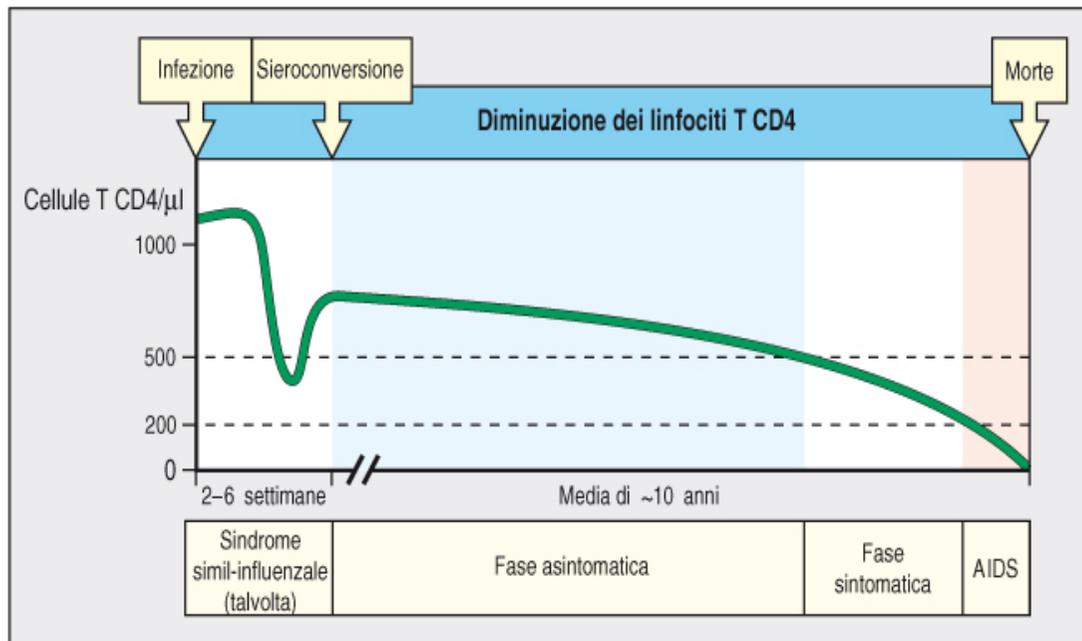


Figura 13.24 Dopo l'infezione da HIV vi è una graduale diminuzione delle cellule T CD4. Il numero di cellule T CD4 (linea verde) si riferisce a quelle presenti nel sangue periferico. Le infezioni opportunistiche e altri sintomi diventano molto frequenti in relazione alla riduzione del numero di cellule T CD4 a partire da circa 500 cellule/ μl . La malattia quindi entra nella fase sintomatica. Si dice che il paziente è affetto da AIDS quando il numero di cellule T CD4 diventa inferiore a 200 cellule/ μl .

LA DIAGNOSI E IL MONITORAGGIO DELL'INFEZIONE PREVEDE LA VALUTAZIONE DELLA

1. VIREMIA (PCR)

1. LINFOCITI T CD4 CIRCOLANTI (citofluorimetria)

HAART

Highly Active Anti-Retroviral Therapy (terapia antiretrovirale altamente attiva) è il termine che descrive l'uso contemporaneo di tre o più farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da Hiv.

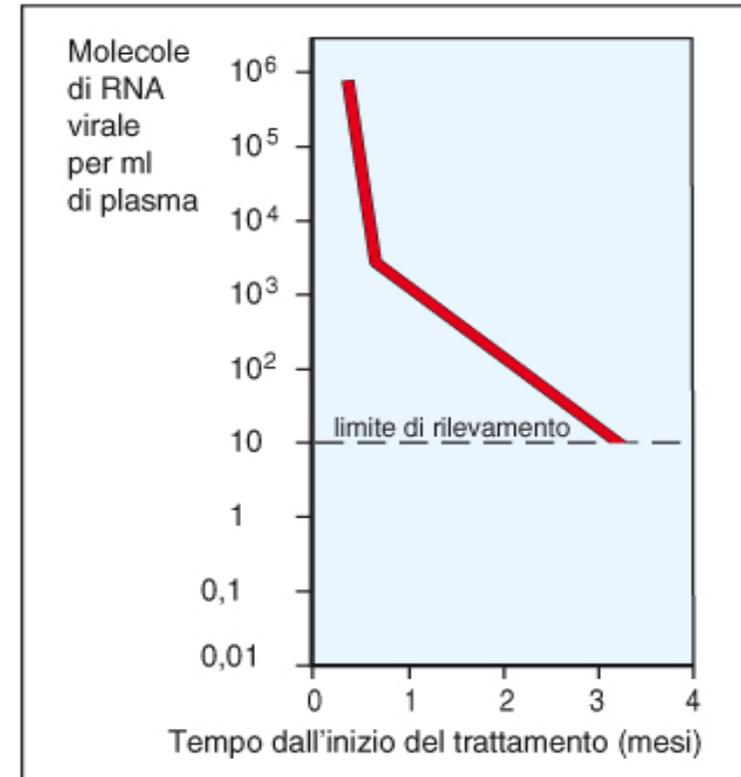
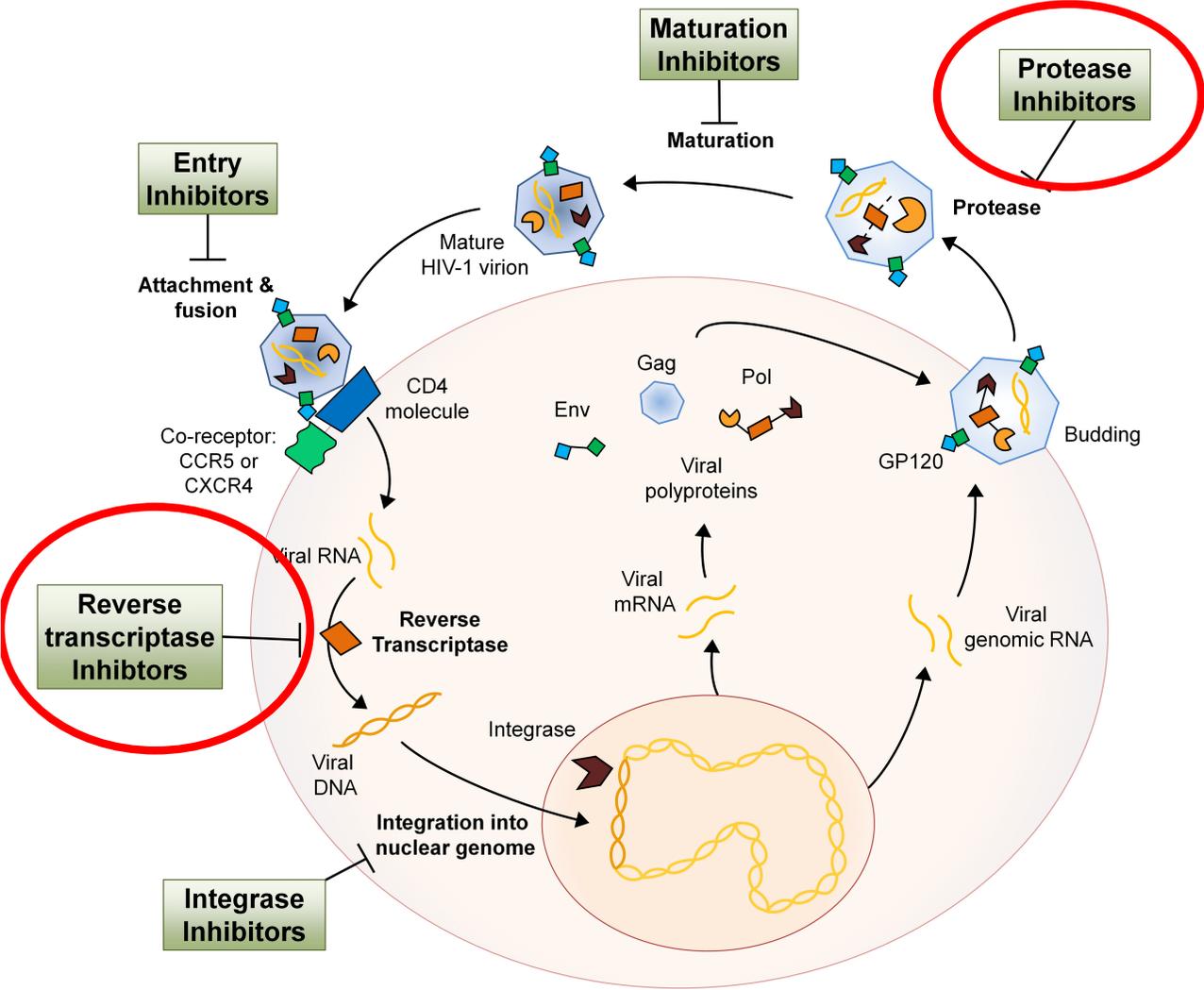


Figura 11.28 La terapia di combinazione riduce la concentrazione di HIV nel sangue a livelli inferiori al limite di sensibilità. In figura è riportata la quantità di HIV nel sangue dei pazienti a differenti tempi dopo l'avvio della terapia di combinazione.

Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)



Antiretroviral drug class	Drug name	Other names/abbreviations
Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)	Alovedine	FLT (3'-deoxy-3'-fluorothymidine)
	Didanosine	ddl (2',3'-dideoxyinosine)
	Stavudine	D4T (2',3'-dideoxy-2',3'-deoxythymidine)
	Zalcitabine	ddC (2',3'-dideoxycytidine)
Protease inhibitor (PI)	Zidovudine	AZT (3'-azido-3'-deoxythymidine)
	Indinavir	IDV
	Lopinavir	LPV
	Nelfinavir	NFV
	Ritonavir	RTV
	Saquinavir	SQV

I pazienti con AIDS muoiono a causa di diverse infezioni!!!!

Figura 11.30 Diverse infezioni opportunistiche uccidono i pazienti con AIDS. Elenco delle infezioni opportunistiche più comuni che uccidono i pazienti con AIDS nei Paesi sviluppati. Le neoplasie maligne sono elencate separatamente, ma sono anch'esse il risultato di mancate risposte immunitarie ad agenti infettivi.



Peter Parham
Il Sistema Immunitario
Edises

Infezioni	
Parassiti	<i>Toxoplasma</i> species <i>Cryptosporidium</i> species <i>Leishmania</i> species <i>Microsporidium</i> species
Batteri	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium</i> intracellulare <i>Salmonella</i> species
Funghi	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida</i> species <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides immitis</i>
Virus	Herpes simplex Cytomegalovirus Varicella-zoster
Tumori	
Sarcoma di Kaposi (associato con herpesvirus HHV8) Linfomi non-Hodgkin, compreso linfoma di Burkitt EBV-positivo Linfoma primario del cervello	