

A black and white photograph of a dandelion seed head. The seed head is on the left, and many seeds are blowing away to the right, creating a sense of movement. The background is plain white.

# ***IMMUNOPATOLOGIA***

# IMMUNITA'

- INNATA

(non specifica)

- TOLL-LIKE RECEPTORS
- TNK $\alpha$
- IL-1
- IL-6

- ADATTIVA

- Linfociti T (CD4 helper e CD8 citotossici, doppi-, doppi+)
- Linfociti B
- Macrofagi
- Cellule Dendridiche
- Cell Natural Killer
- Citochine
- MHC

IL-2  
IFN $\gamma$

IL-10

TGF- $\beta$

regolazione negativa della risposta

immunitaria

## REAZIONI DI IPERSENSIBILITA'

## PATOLOGIE AUTOIMMUNI

## PATOLOGIE DA IMMUNODEFICIENZA

Alterata reazione nei confronti di un Ag specifico

→ Reazione patologica dopo esposizione di un soggetto sensibile ad un Ag specifico

- 1) TYPE I (immediate)
- 2) TYPE II (cytotoxic)
- 3) TYPE III (immune complex)
- 4) TYPE IV (delayed type)

Nei confronti di un **Ag self**

Difetti genetici o acquisiti

→ Incapacità di creare una risposta immunitaria

RIGETTO DI TRAPIANTI

PATOLOGIE CITOCHINE-CORRELATE

# TLR

proteine di membrana che riconoscono numerose molecole derivanti da agenti infettivi, quali:

- Gram - liposaccaridi batterici (LPS)
- Lipoproteine batteriche
- Motivi CpG di DNA non metilati
- RNA a doppia elica
- HSP60

**Porta all'attivazione di fattori di trascrizione NF- $\kappa$ B**

Almeno 15 geni TLR

Costitutivi e inducibili




# LINFOCITI T

- Generati da precursori immaturi nel TIMO.
- 60-70% dei linfociti presenti nel sangue; area paracorticale linfonodi; nelle guaine periarteriolarari milza.
- Ogni linfocita T programmato per riconoscimento di un Ag cellulare specifico attraverso recettore specifico TCR (T-cell receptor)

# LINFOCITI B

- 10-20% dei linfociti periferici circolanti; linfonodi (corteccia), milza (polpa bianca), tonsille e organi extralinfotici.





**Complesso  
Recettoriale  
delle cellule B**

**BCR**

# MACROFAGI

- APC: HANNO INTERNALIZZATO MICROBI E ANTIGENI PROTEICI, NE PROCESSANO GLI Ag E PRESENTANO FRAMMENTI PEPTIDICI AI LINFOCITI T ATTIVANDOLI
- PRINCIPALI CELLULE EFFETTRICI IN DETTERME DI IMMUNITÀ CELLULO-MEDIATA (ATTIVATI DAI LINFOCITI T)
- PARTECIPANO ALLA FASE AFFETTRICE DELLE RISPOSTE UMORALI (FAGOCITOSI E DISTRUZIONE BATTERI OPSONIZZATI)

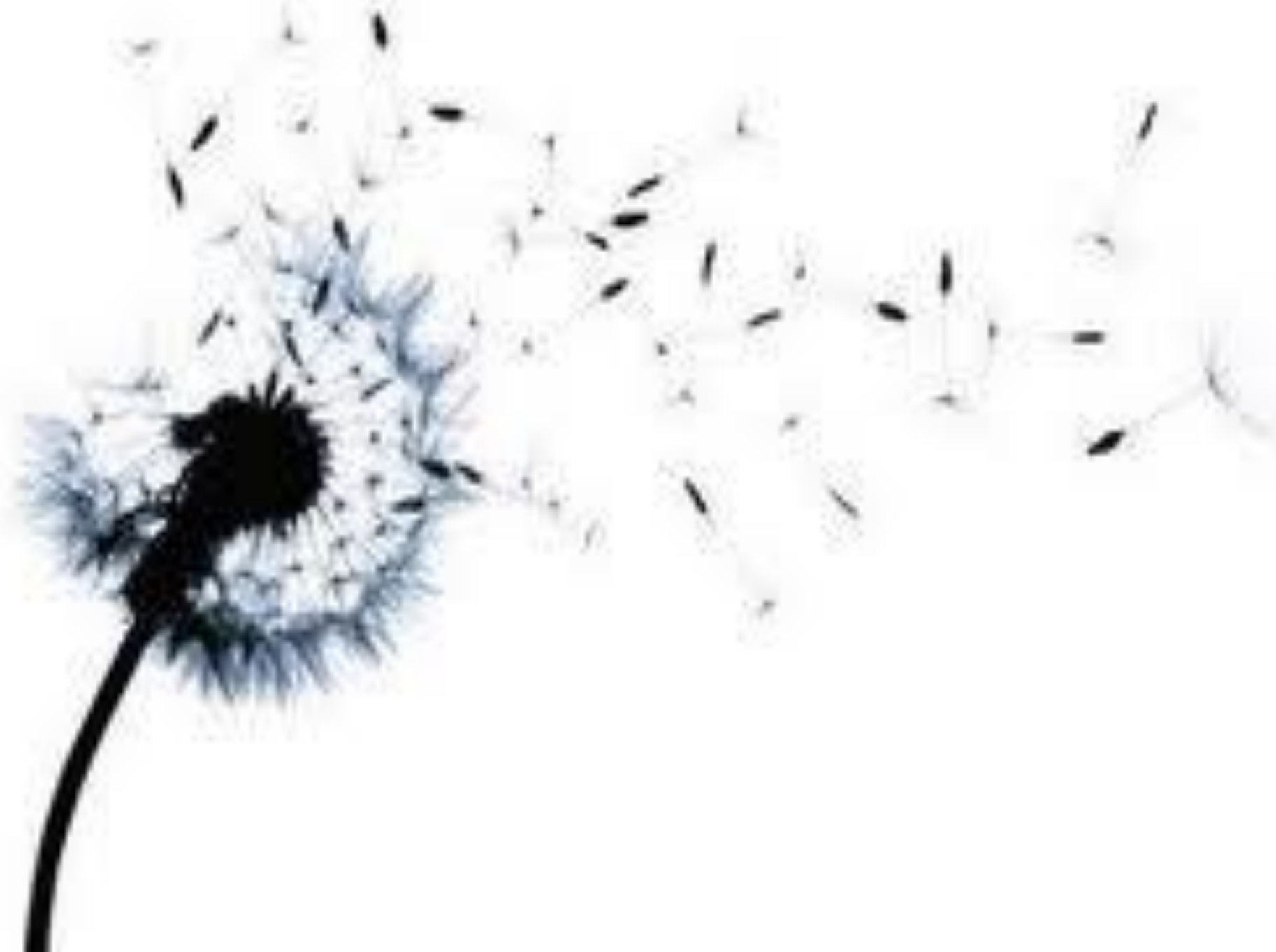




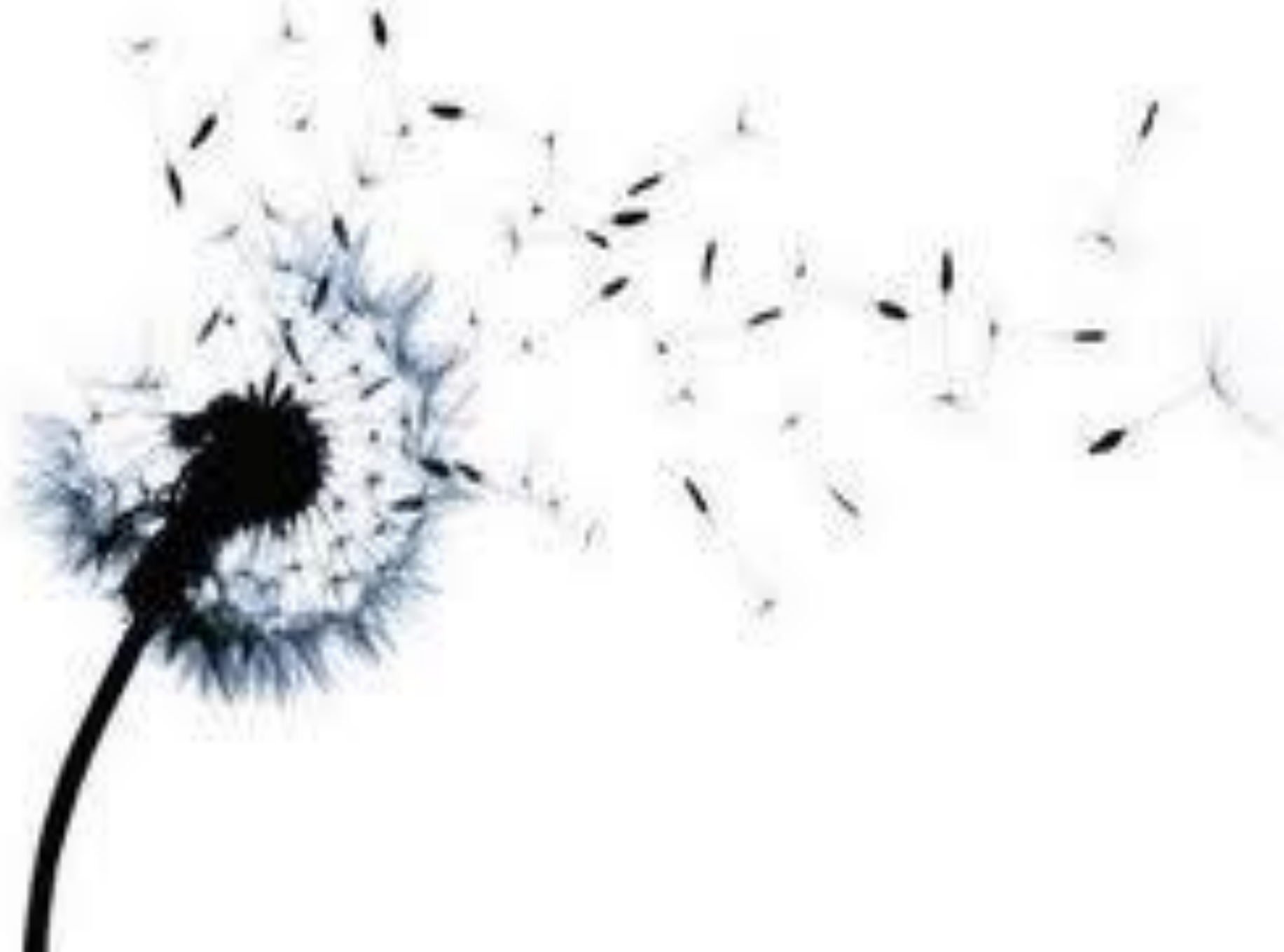
# CELLULE NATURAL KILLER

- 10-15% cell  
T circolanti
- non  
esprimono  
TCR né Ig
- 2 marcatori  
di membrana:  
CD16 e CD56

CELLULE DENDRITICHE



COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA'





**Elaborazione e  
presentazione  
dell'Ag associato a  
molecole del  
complesso  
maggiore di  
istocompatibilità  
MHC**



# REAZIONI DI IPERSENSIBILITA'

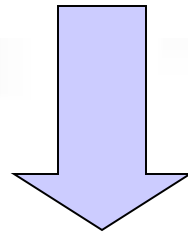
# *Disordini del sistema immunitario*

*Iperreattività del SI ad uno stimolo antigenico*

*Deficit congenito od acquisito del SI*

- Reazioni di ipersensibilità
- Sindromi da immunodeficienza
- Patologie autoimmuni

*Mancata tolleranza agli antigeni autologhi*



**Inflammation**

# Ipersensibilità



**Insieme delle manifestazioni morbose  
e delle alterazioni anatomo-funzionali provocate:**

- dalla reazione di un antigene con il corrispondente anticorpo
  - dalla reazione di un antigene con il linfocita
- dai prodotti della reazione stessa (gli immunocomplessi)

# REAZIONI di Ipersensibilità

Alterata reazione nei confronti di un Ag specifico

Reazione patologica dopo esposizione di un soggetto sensibile ad un Ag specifico

- 1) TYPE I (immediate)
  - 2) TYPE II (cytotoxic)
  - 3) TYPE III (immune complex)
  - 4) TYPE IV (delayed type)
- Ab mediata
- Mediata da macrofagi e Linfociti T

Tutte caratterizzate da **2 FASI**

**Fase di sensibilizzazione**

Precedente o prolungata esposizione dell'ospite all'Ag

**Fase effettrice**

PATOLOGIA:

+++ reazione infiammatoria e lisi cellulare



# Reazioni di ipersensibilità

## *Classificazione di Coombs e Gell:*

<b>Tipo di reazione</b>	<b>Mediatore immunologico</b>	<b>Meccanismo</b>	<b>Esempio di malattia</b>	<b>Lesioni patologiche</b>
<i>Tipo I (immediata)</i>	IgE	Rilascio di mediatori da mastociti	Anafilassi; asma bronchiale	Vasodilatazione, edema, contrazione muscolatura liscia, infiammazione, iperproduzione di muco
<i>Tipo II</i>	IgG, IgM	Citotossico	Anemia emolitica autoimmune	Lisi cellulare, infiammazione

<b>Tipo di reazione</b>	<b>Mediatore immunol.</b>	<b>Meccanismo</b>	<b>Esempio di malattia</b>	<b>Lesioni patologiche</b>
<i>Tipo III</i>	IgG, IgM	Immunocomplessi	Glomerulonefrite LES	Vasculite necrotizzante, infiammazione
<i>Tipo IV</i>	Linf. T sensibilizzati	Ipersensibilità ritardata	Tubercolosi; dermatite da contatto; sclerosi multipla	Infiltrati cellulari perivascolari; edema; distruzione cellulare; formazione di granulomi

# TIPO I

## Ipersensibilità IMMEDIATA

Attori:

1. Allergene
2. Cellule dendritiche (APC)
3. Linf T-helper CD4+ naive e Cellule Th2
4. INTERLEUCINE (IL-4, IL-5, IL-13)
5. Mastociti
6. IgE
7. Eosinofili

# *Tipo I*

- risposta rapida
- legame di un antigene con un anticorpo legato a mastociti o basofili
- in soggetti precedentemente sensibilizzati
- disordine sistemico (shock)
- o reazione locale (allergia cutanea, rinite e congiuntivite allergica, asma bronchiale, allergia alimentare)

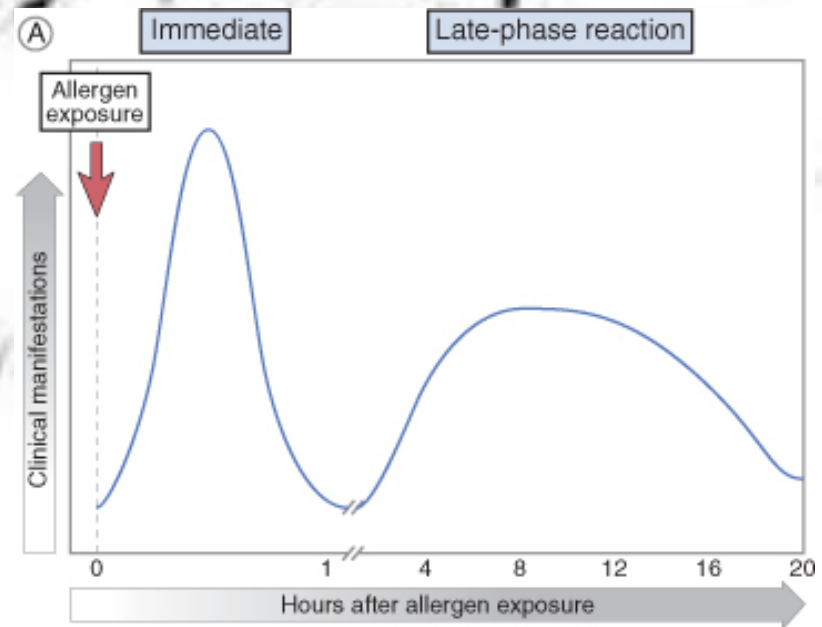
# Fasi della reazione tipo I

## ***Risposta iniziale (in 5-30 min.):***

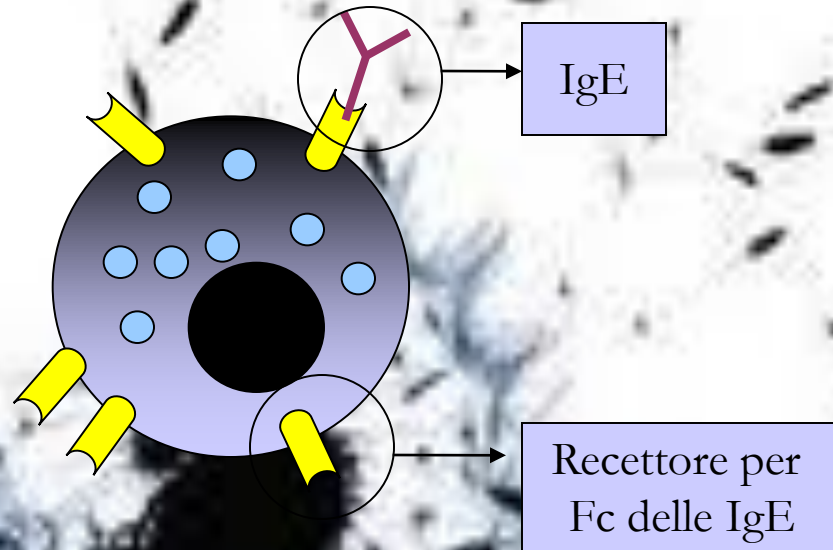
- Attivazione dei mastociti
- Vasodilatazione
- Aumento della permeabilità vasale
- Spasmo della muscolatura liscia o secrezione ghiandolare

## ***Risposta tardiva (in 2-24 ore):***

- Marcata infiltrazione di eosinofili, basofili, monociti, neutrofili, linf. T CD4+
- Distruzione tissutale (danno a carico delle cellule mucosali)



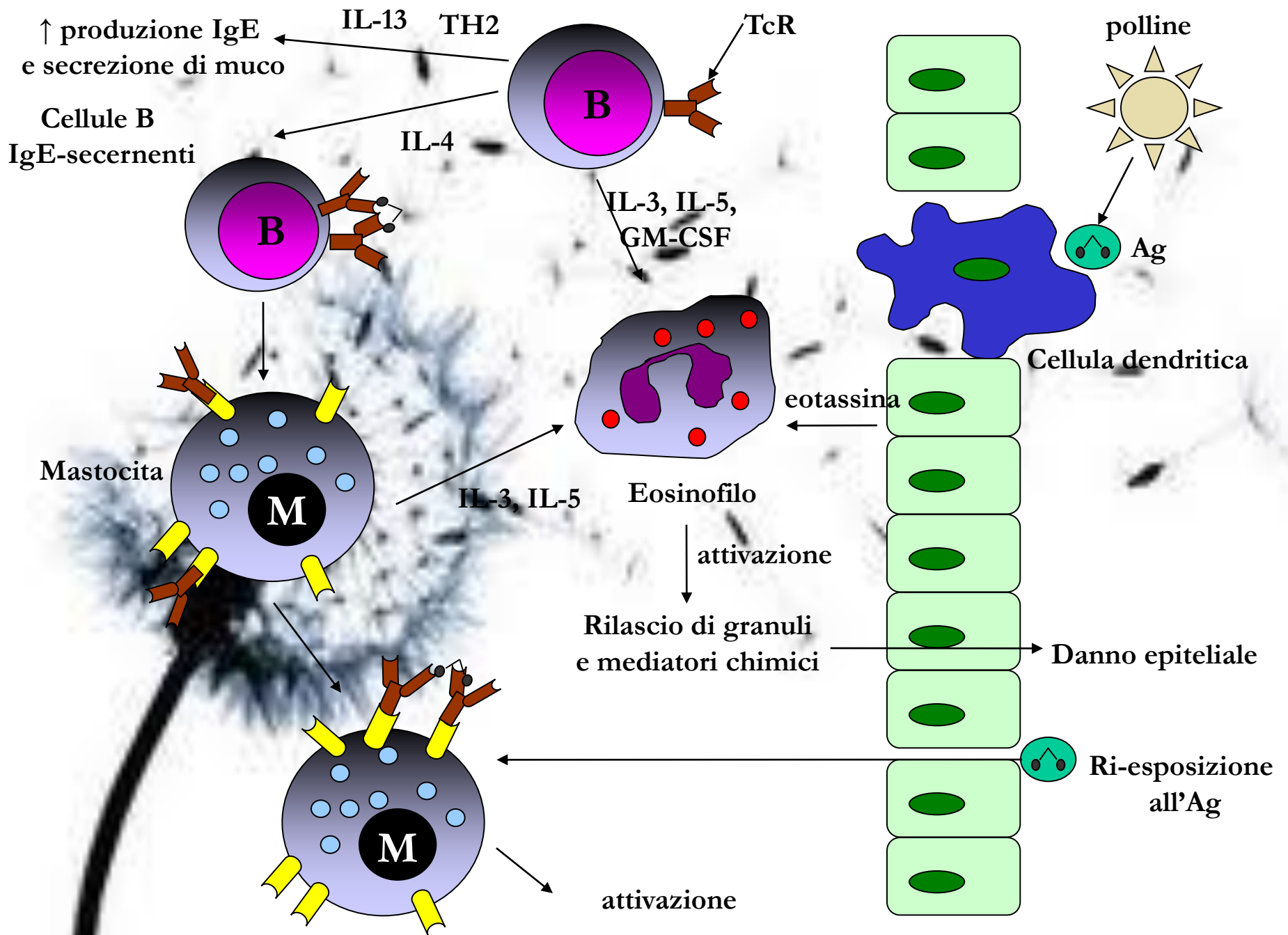
# Attivazione dei mastociti



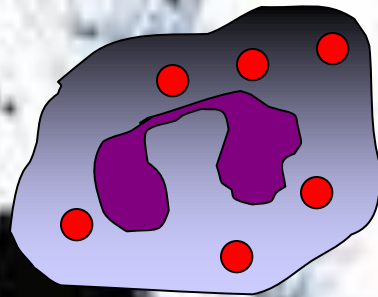
- 1) Secrezione del contenuto dei granuli citoplasmatici mediante un meccanismo di esocitosi
- 2) Neosintesi e secrezione di mediatori lipidici
- 3) Sintesi e secrezione di citochine

- **Cross-legame dei recettori per Fc delle IgE**
- C5a, C3a (anafilotossine)
- IL-8 (macrofagi)
- Stimoli fisici (caldo, freddo)
- Farmaci (codeina, morfina)

**Attivazione non IgE mediata (reazione anafilattoide)**



*...fase tardiva...*



*Eosinofili*

IL-3, IL-5,  
GM-CSF

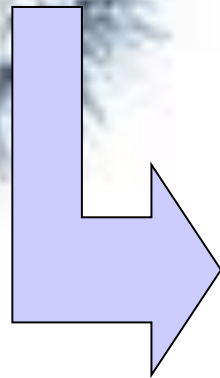
Linfociti TH2

IL-3, IL-5

Mastociti

eotassina

Cellule epiteliali  
attivate



- mediatori chimici dei mastociti
- proteina basica maggiore,  
proteina cationica eosinoflica  
(azione tossica sulle cellule epiteliali)



## *Tipologie di reazione di tipo I*

- **Anafilassi:** reazione sistemica (ingresso dell'allergene nel circolo generale; riduzione del tono vascolare e perdita di plasma per rilascio massivo di mediatori)
- **Allergia o atopia:** reazione locale

# TIPO II

## Ipersensibilità CITOTOSSICA

Attori:

1. Ag (superficie cellulare, extracellulare)
2. Ab
3. Complemento
4. Cellule fagocitarie
5. Cellule infiammatorie
6. Danno "diretto"

# IL Complemento

Il sistema del complemento è una cascata enzimatica che partecipa al processo di difesa contro le infezioni.

Molte proteine del complemento sono presenti nel siero come precursori enzimatici inattivi (zimogeni); altre si trovano sulla superficie delle cellule.

Il sistema del complemento collega l' immunità innata e quella acquisita tramite i seguenti meccanismi:

- Aumentando le risposte anticorpali e la memoria immunologica
- Lisando le cellule estranee
- Bonificando il microambiente da immunocomplessi e da cellule apoptotiche

I componenti del complemento hanno molte funzioni biologiche

(p. es., stimolazione della chemiotassi, attivazione della degranolazione dei mastociti indipendente dall'immunoglobulina E [IgE]).

## *Tipo II (o anticorpo-dipendente)*

- Mediata da anticorpi contro antigeni sulla superficie cellulare o altre componenti tissutali
- Antigeni intrinseci alla membrana cellulare o estrinseci (es: molecole di farmaci adsorbiti alla superficie)

# Meccanismi anticorpo-dipendenti coinvolti

*A. Opsonizzazione e fagocitosi mediata dal complemento e dal recettore Fc*



*Altro meccanismo.....ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)*



## Esempi clinici di reazione di tipo II

- Trasfusione di sangue incompatibile (emolisi complemento-mediata)

**Eritroblastosi fetale** o **malattia emolitica del neonato (MEN)**

(differenza antigenica tra madre e feto e produzione di anticorpi anti-globuli rossi fetali)

madre Rh negativa e  
padre Rh positivo se  
il feto è Rh positivo

**B.** *Infiammazione mediata dal complemento e dal recettore Fc*

- ✓ deposito di Abs nel tessuto extracellulare (MB, matrice)
- ✓ Chemiotassi indotta da C5a, C3a
- ✓ Esempi: glomerulonefriti, trapianti



*C. Disfunzione cellulare anticorpo-mediata*

Anticorpi diretti verso  
recettori di superficie:  
alterazione della funzione  
cellulare (no danno o  
flogosi!)

*Myasthenia gravis*



# TIPO III

Ipersensibilità da IMMUNO COMPLESSI

Attori:

1. Ag

2. Ab

(complesso)

## *Tipo III (da immunocomplessi)*

- Lesione tissutale mediata dall'attivazione del complemento
- Immunocomplessi circolanti o in situ
- Antigeni esogeni (virus, batteri, proteina estranea) o endogeni (antigeni nucleari nel LES)
- Patologie generalizzate o localizzate (glomerulonefrite, vasculite, artrite)

## Reazione localizzata: REAZIONE DI ARTHUS

- Esposizione ad un Ag + preesistenti alte [] di Abs
- Edema/eritema
- Es.: punture di insetti



# Reazione generalizzata


Dipendente da....

- dimensione degli immunocomplessi (grandi ICs da eccesso di Ab facilmente rimossi; piccoli ICs da lieve eccesso di Ag con legame più debole ai fagociti)
- stato funzionale del sistema fagocitario (sovraccarico o disfunzione intrinseca)

A microscopic image showing a dense network of light-colored, fibrous or cellular structures. Numerous small, dark, elongated spots are scattered throughout the field, likely representing specific cells or components of interest in the tissue.

Dipendente da...

- tipo di tessuto (ultrafiltrazione del plasma nei capillari dei glomeruli renali e della sinovia)
- Carica elettrica superficiale (antigeni cationici si legano con avidità molto elevata ai componenti della MB dei glomeruli renali dotati di carica negativa)
- Affinità dell'antigene verso determinati componenti tissutali
- Fattori emodinamici

A black and white micrograph showing a dense field of small, dark, rod-shaped structures, likely bacteria or immune cells, scattered across a lighter, fibrous background. The structures are oriented in various directions, some appearing to be clustered or attached to larger, more complex structures.

Danno tissutale da immunocomplessi:

- attivazione del complemento
- Attivazione di neutrofili e macrofagi (recettore per Fc)
- Fagocitosi degli ICs dalle cellule infiammatorie con rilascio di sostanze proinfiammatorie
- Radicali liberi dell'ossigeno (neutrofili attivati)

# TIPO IV

## Ipersensibilità RITARDATA

### Attori:

1. APC
2. MHCII
3. Linfociti T CD4+ naive
4. IL-12
5. Th1
6. Macrofagi - IFN $\gamma$
7. IL-2
8. TNF linfotossina
9. Th17 - IL-17, IL-21, IL-22

### Ag VIRALI - TUMORALI

- MHCI
- Linfociti T CD8+
- Prforina - Graenzima
- Fas-FasLigando



## *Tipo IV (cellulo-mediata)*

- 24-72 ore dopo l'incontro con l'antigene
- Alterazione per eccesso del tipico processo di immunità cellulo-mediata
- Mediata da linf Th1 e macrofagi

(a) Sensitization phase

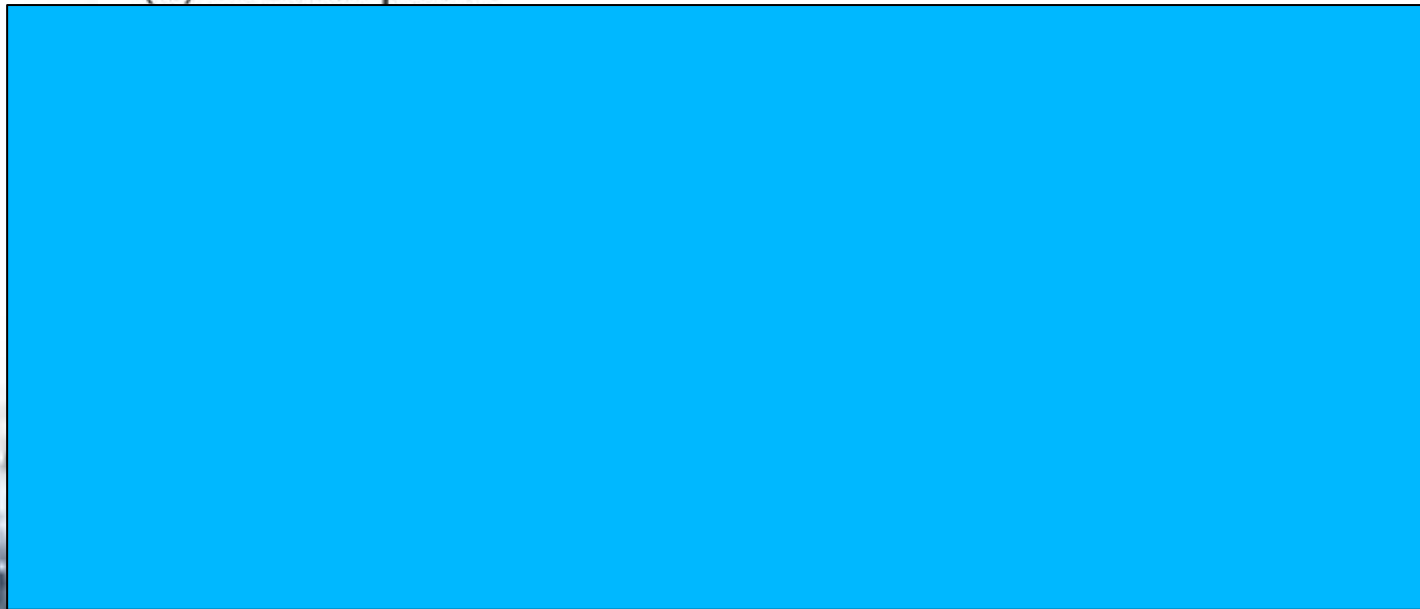


Antigen-presenting cells:  
Macrophages  
Langerhans cells

DTH-mediating cells:  $T_H1$   
cells generally CD8  
cells occasionally

(b) Effector phase

TNF



T<sub>H</sub>1 secretions:

Cytokines: IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2,  
IL-3, GM-CSF

Chemokines: IL-8, MCAF, MIF

Effects of macrophage  
activation:

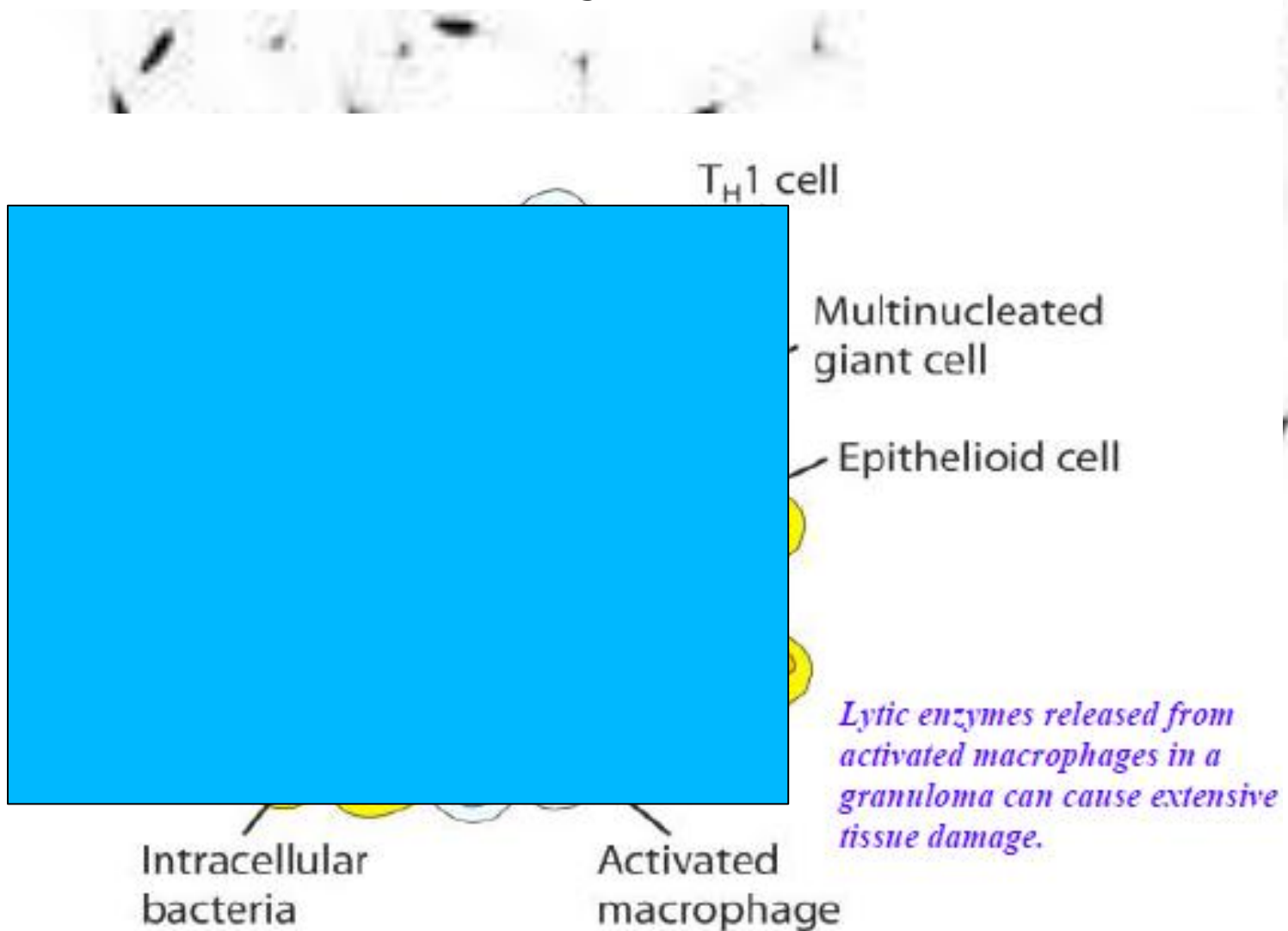
↑ Class II MHC  
molecules

↑ TNF receptors

↑ Oxygen radicals

↑ Nitric oxide

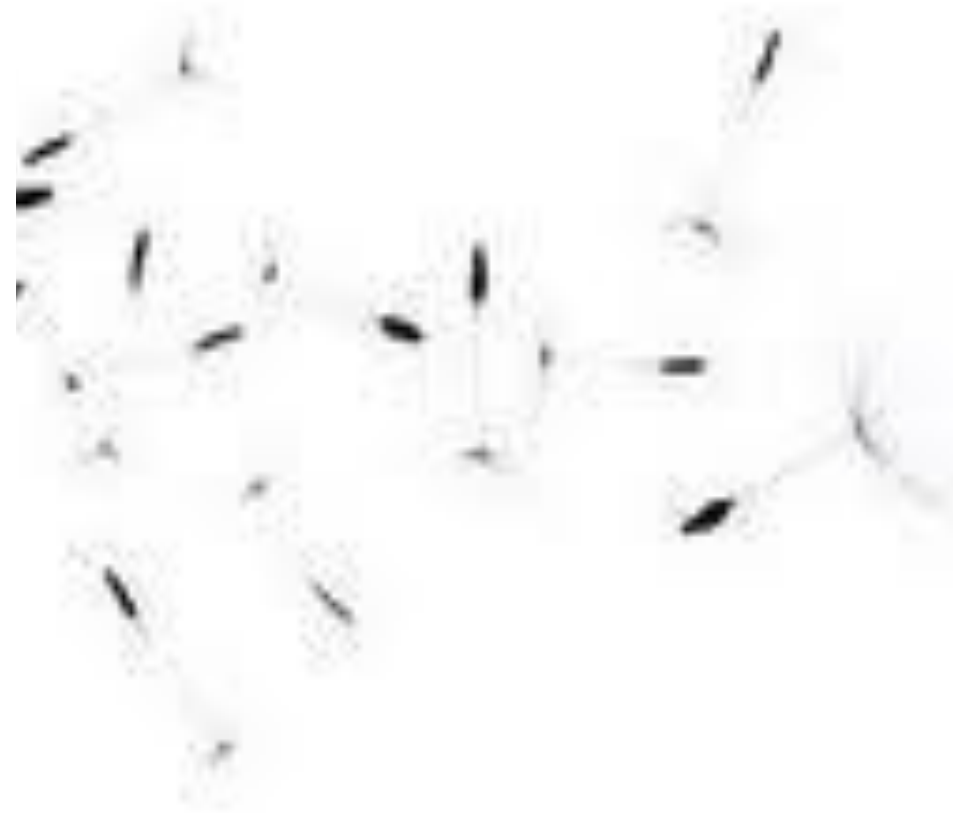
...una reazione di tipo IV persistente può determinare la formazione di una lesione granulomatosa....



## ESEMPI:

### Reazione tubercolinica:

- iniezione intracutanea di tubercolina (componente proteico-lipopolisaccaridico del bacillo tubercolare)
- In un soggetto precedentemente sensibilizzato: arrossamento e indurimento in 8-12 ore (picco in 24-72 ore)
- Accumulo di cellule mononucleate attorno a piccole vene e venule, aumento della permeabilità, fuoriuscita di proteine plasmatiche, edema dermico, deposito di fibrina nell'interstizio.
- In caso di antigeni persistenti: comparsa di macrofagi e cellule epitelioidi (reazione granulomatosa).



### Dermatite da contatto





**IMMUNOPATOLOGIA:**  
*malattie autoimmuni*

◆ Gruppo di più di 80 patologie croniche

◆ Che si sviluppano quando difetti del sistema immunitario inducono l'organismo ad attaccare le sue stesse cellule, tessuti ed organi.

Le cause rimangono sconosciute

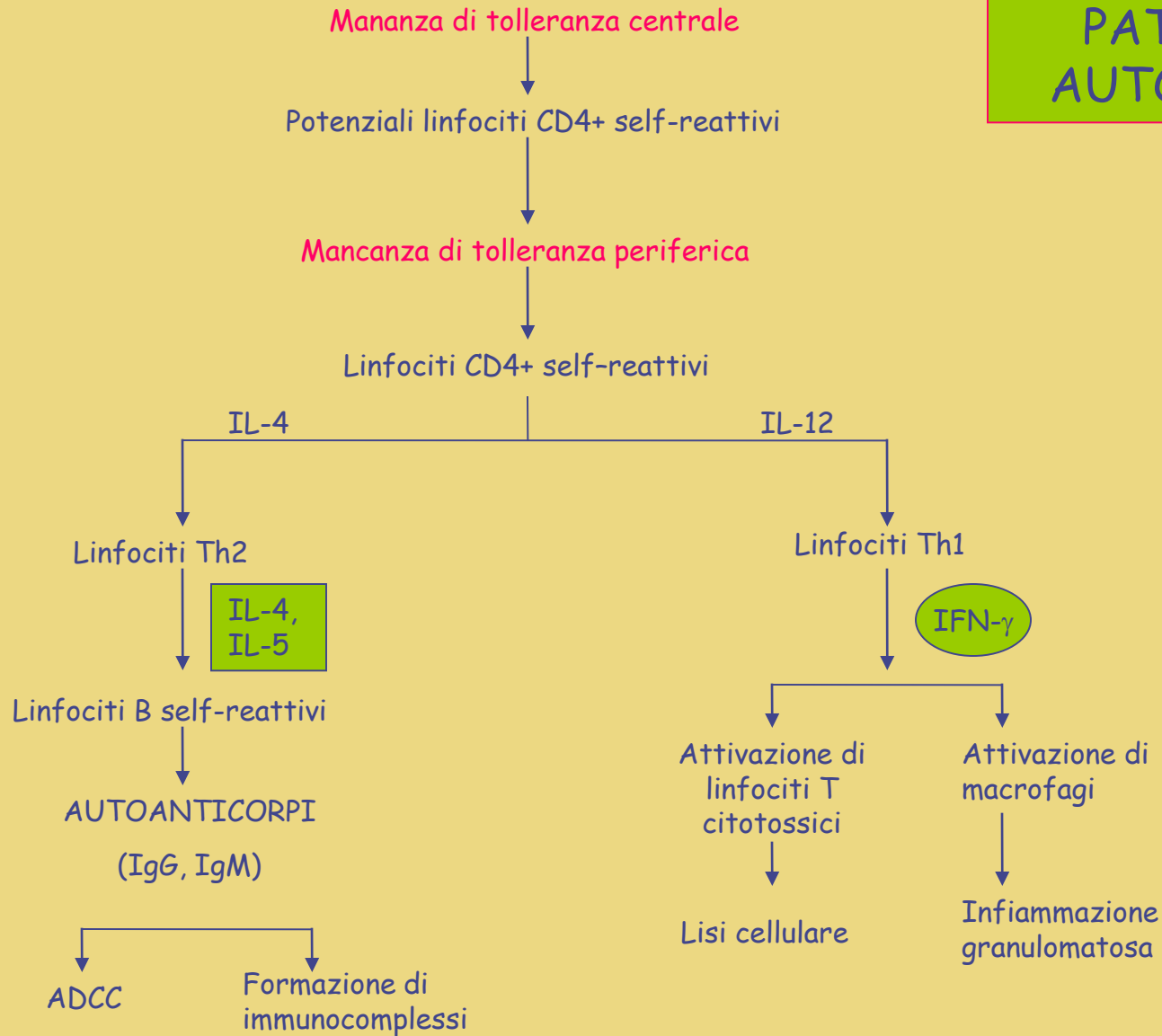
Un insieme di fattori genetici e ambientali:

◆ 1/3 del rischio attribuito a  
**fattori ereditari**

◆ **Fattori ambientali:**  
esposizione a agenti infettivi, stile di vita (fattori nutrizionali)



# PATOLOGIE AUTOIMMUNI



# Esempi



- ◆ Morbo di Crohn/IBD
- ◆ Artrite reumatoide
  - ◆ Psoriasi
- ◆ Lupus eritematoso
  - ◆ Pemfigo

# Morbo di Crohn

- ◆ E' una malattia cronica di natura infiammatoria che solitamente interessa tratti del piccolo (soprattutto ileo terminale) e grosso intestino (colon) ma in alcuni casi può coinvolgere tutto il tubo digerente dalla bocca all'ano.
- ◆ Solitamente sono interessati dall'infiammazione pochi centimetri di intestino ma spesso i segmenti colpiti sono più di uno ed appaiono intervallati da tratti normali.
- ◆ Infatti un sinonimo della malattia di Crohn è "ileite terminale" o "ileite segmentaria".
- ◆ Non se ne conoscono le cause ma sono stati ben identificati alcuni fattori di rischio come il fumo di sigaretta ed i contraccettivi orali.

# malattia infiammatoria intestinale del cane (IBD)

- L'infiammazione intestinale del cane conosciuta come IBD viene considerata una malattia idiopatica, ovvero che non ha una causa nota.
- Si ritiene tuttavia che l'IBD nel cane abbia primariamente una natura immunomediata, associata a concause:
  - batteriche
  - parassitarie
  - ambientali
  - psicosomatiche (disordini dovuti a periodi molto stressanti)
  - alimentari (allergie e/o intolleranze)
  - genetiche
  - farmacologiche (effetti collaterali dovuti a terapie antibiotiche e/o cortisoniche, soprattutto nei cuccioli)

# LUPUS ERITEMATOSO

- ◆ Poliartrite
- ◆ Glomerulonefrite
- ◆ Lesioni cutanee
  - Eritema
  - Ulcerazione
  - Dermatite esfoliativa
- ◆ colpisce spesso il cuore, la pelle, i polmoni, l'endotelio vascolare, fegato, reni e il sistema nervoso.

# meccanismo patogenetico

- ◆ è un'ipersensibilità di III tipo, caratterizzata dalla formazione di immunocomplessi
- ◆ Autoanticorpi rivolti contro proteine del nucleo.

◆ Descritta in uomo, cane, gatto, cavallo

◆ Nell'uomo:

- Forte componente genetica accertata
  - ◆ Gene MHC
    - Fattori ambientali
      - ◆ farmaci, infezioni virali, esposizione UV
    - Fattori immunologici
  - ◆ Anomalie risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata
  - ◆ Alterata regolazione immunologica +++ linfociti T helper

◆ RITUXIMAB

# Pemphigus

- ◆ Auto-Ab nei confronti di **DESMOGLEINA**
- ◆ = molecola di adesione delle cellule epiteliali dell'epidermide
- ◆ → patologia cutanea bollosa
- ◆ UOMO. CANE GATTO