IMMUNOALLERGOLOGIA

Prof. Migliorini

Prof. Puxeddu

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Sbobinature IV AK 2017/18

Revisionate da I. Cocciaro

Indice

IMMUNOLOGIA

Introduzione..... 3

Autoanticorpi..... 14

Anticorpi anti-nucleo (ANA)..... 14

Anticorpi anti-DNA..... 17

Anticorpi anti-ENA..... 18

Altri anticorpi nel lupus..... 21

Anticorpi nelle vasculiti..... 23

Anticorpi nell'artrite reumatoide..... 28

Anticorpi anti-fosfolipidi..... 32

Misura dei reattanti di fase acuta..... 35

Determinazione del complemento..... 37

Febbre reumatica..... 40

Artriti virali..... 43

Sindromi da immunodeficienza..... 44

ALLERGOLOGIA

Introduzione..... 48

Allergie respiratorie..... 54

Allergie alimentari..... 57

Allergie al veleno degli imenotteri..... 60

Allergie al lattice..... 62

Diagnostica allergologica..... 64

Anafilassi..... 71

Orticaria ed angioedema..... 75

Ipersensibilità ai farmaci..... 80

master copy COPISTERIA Tel. 050 8312126 Cell 388 9837745

Introduzione all'immunologia

In questa lezione introduttiva verranno affrontati i diversi meccanismi che sono alla base dello sviluppo di malattie autoimmuni e sui marcatori a disposizione per studiarle, in particolare sull'origine e sui meccanismi di produzione di autoanticorpi, che vengono utilizzati sia per diagnosticare che per monitorare queste patologie[1].

Le patologie affrontate in questo corso (comprendendo anche il modulo di reumatologia) hanno decorso cronico, con andamento oscillante, periodi di riacutizzazione e remissione spontanea od indotta dalla terapia. La cronicità permane nonostante, oggi, siano a disposizione nuovi farmaci in grado di garantire lunghi periodi di remissione.

La cronicità dipende dalla natura stessa della risposta autoimmune: in genere di fronte ad un antigene esogeno il risultato della risposta immune è l'eliminazione dell'agente stesso, ma se lo stimolo è rappresentato da un antigene self, la sua rimozione risulta impossibile.

Quindi il primo meccanismo di cronicizzazione è la persistenza dello stimolo antigenico che porta ad una risposta che si traduce in un danno infiammatorio cronico dei tessuti bersaglio.

Tale risposta è mediata da:

1. produzione di anticorpi rivolti contro antigeni self;
2. cellule T autoreattive.

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

L'autoimmunità è quindi uno dei meccanismi più importanti di cronicizzazione dell'infiammazione.

Concetti di base

Lo sviluppo di una malattia autoimmune è un processo multistep rappresentato:

- da un fallimento dei meccanismi di *tolleranza centrale* che aumenta l'output dal timo e dal midollo osseo rispettivamente di cellule T e B autoreattive;
- da un fallimento dei meccanismi di *tolleranza periferica* con perdita del controllo dell'espansione e della maturazione ad effettori di cellule autoreattive in periferia.

La vita è possibile grazie alla presenza di un pool di linfociti B e T completo in grado di far fronte a tutta una serie di incontri con agenti estranei, da questo tipo di repertorio devono essere eliminate le cellule B e T che riconoscono il self ad alta affinità.

Linfociti B e T che riconoscono il self a bassa affinità, sono in realtà presenti a bassa frequenza anche in soggetti normali perché in questo caso non si verifica la maturazione in cellule effettrici (che mediano poi i danni ai tessuti).

Un certo livello di autoimmunità di fondo quindi accomuna tutti gli individui senza che si abbiano conseguenze.

[1] Si utilizzano la qualità e la quantità degli autoanticorpi per descrivere le diverse malattie autoimmuni, mentre la parte cellulare è al momento abbastanza negletta dal punto di vista dell'utilizzazione clinica, anche se probabilmente ha il ruolo più rilevante nella patogenesi di queste patologie.

CELLULE T

Tolleranza centrale

La tolleranza al self delle cellule T è ottenuta attraverso:

1. l'*eliminazione per apoptosi* a livello del timo di cellule che riconoscono antigeni self ad alta affinità (tolleranza centrale),
2. la *delezione* o l'*anergia* di cellule T mature che incontrino antigeni self espressi a livello periferico in elevate quantità (tolleranza periferica).

A livello timico, le cellule T compiono un percorso dalla corticale alla midollare che consente loro di interagire con una serie di cellule specializzate in modo differente.

A livello della corticale le cellule epiteliali timiche hanno il compito di occuparsi della **selezione positiva** delle *cellule T doppio positivo* (CD4+ e CD8+), ovvero "insegnano" alle cellule T a riconoscere in maniera appropriata il determinato assetto HLA dell'individuo espresso da tutte le cellule nucleate. Vengono quindi selezionate le cellule che riconoscono con il *complesso MHCII autologo + peptide*.

Le cellule T che superano la selezione positiva, maturano a *singolo positivo* e migrano nella midollare. Qui, avviene la **selezione negativa,** ovvero l'eliminazione delle cellule T CD4+ o CD8+ che reagiscono con un MHCII + peptide self.

Affinché avvenga la selezione è necessario che le cellule T entrino in contatto con una vastissima gamma di antigeni autologhi e questo avviene grazie all'espressione del *gene AIRE* da parte delle cellule timiche, il cui trascritto permette l'espressione di proteine self normalmente confinate in tessuti extra-timici.

Il gene AIRE agisce da fattore di trascrizione, "sbloccando" RNA polimerasi II e influenza la trascrizione di autoantigeni e anche produzione di miRNA.

Il risultato di questo controllo-qualità della specificità delle cellule T è l'apoptosi dei linfociti T autoreattivi ad alta affinità e la fuoriuscita in circolo di linfociti T non autoreattivi o autoreattivi a bassa affinità.

La mutazione di questo gene è causa di ***sindromi poliendocrine autoimmuni***, un gruppo di patologie caratterizzate dalla combinazione di multiple manifestazioni autoimmuni sia a carico del sistema endocrino che di altri organi come:

- ***Ipoparatiroidismo***;
- ***Candidiasi mucocutanea cronica***;
- ***Morbo di Addison***;
- ***Tiroidite autoimmune***;
- ***Diabete mellito di tipo 1***.

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Altre manifestazioni frequentemente riscontrate comprendono la *malattia celiaca*, *l'anemia perniciosa*, *la vitiligine*, *l'alopecia*, la *gastrite autoimmune* e *l'epatite autoimmune*.

Recentemente si è scoperto che la selezione negativa delle cellule T avviene anche ad opera delle ***cellule B mature*** che si portano nel timo e probabilmente grazie al microambiente presente, iniziano ad esprimere il genere AIRE e quindi, a presentare trascritti AIRE-dipendenti di tutta una serie di autoantigeni tessuto-specifici ai linfociti T.

I linfociti B, quindi, non sono solo precursori di plasmacellule produttrici di anticorpi ma svolgono anche numerosi altri ruoli: producono citochine infiammatorie, processano e presentano l'antigene in associazione al MHC II e partecipano nella selezione di un repertorio di effettori T normali.

Le terapie che distruggono le cellule B possono funzionare in un gran numero di malattie autoimmuni, dall'artrite reumatoide alla sclerosi multipla (ad esempio il farmaco monoclonale Rituximab).

Conoscendo i numerosi ruoli delle cellule B, è possibile comprendere come mai i farmaci che hanno come target quest'ultime determinano una regressione della malattia non solo quando questa è determinata dalla produzione di autoanticorpi, ma agiscono a vari livelli dello sviluppo della risposta autoimmune.

MASTER COPY
Tel. 050 8312126
Cell. 388 9837745

Tolleranza periferica

Le cellule T dopo aver superato il controllo qualità a livello della midollare timica, entrano nel circolo ematico ed arrivano in periferia dove avviene un secondo controllo.

In periferia le T autoreattive sono tenute sotto controllo attraverso due meccanismi:

- *Intervento di cellule T reg* (soppressive);
- *La mancanza di segnali proliferativi*: non ricevono segnali co-stimolatori da parte di cellule presentanti l'antigene (APC) e quindi non possono maturare a cellule effettrici. Le celluleT possono quindi:
  - *non ricevere co-segnali*;
  - *ricevere segnali inibitori*: ad esempio se la APC si lega alla cellula T esponendo il ligando sul recettore **CTLA4** (anziché il CD28 che promuove la maturazione), ne risulta un'inibizione.

Tra le varie terapie utilizzabili nelle malattie autoimmuni (ad esempio l'artrite reumatoide), una parte sfrutta il recettore CTLA4, reso solubile attraverso tecniche di ingegneria genetica, che interferisce nel legame tra cellula T e cellula presentante l'antigene, in modo da evitare la spinta che l'APC da verso la proliferazione e differenziazione delle cellule T, diventando quindi anergica.

La cellula T diventa anergica se incontra una **APC tollerogenica**.

Le cellule T regolatorie

Inibiscono la maturazione dei linfociti T a cellule effettrici e difetti dei linfociti T reg sono stati dimostrati in un discreto numero di patologie autoimmuni.

Le cellule T CD4+ si dividono in **4 sub-set di cellule.**

I principali sono:

- ***T helper 1***: quando la cellula produce IL-12 e IL-18 la cellula T diventa Th 1; come fattori di trascrizione abbiamo l'espressione di T-bet e STAT4. I linfociti Th 1 producono INF-γ e TNF-α e proteggono l'organismo da patogeni intracellulari, citochine attivanti il macrofago. Si ritrovano particolarmente espanse nelle malattie autoimmuni e quindi probabilmente hanno un ruolo patogeno nell'artrite reumatoide e nella sclerosi multipla.
- ***T helper 2***: quando l'APC incontra elminti e allergeni produce IL-4, IL-13 e la cellula T evolve verso Th2; come fattori nucleari hanno STAT6 e GATA3.