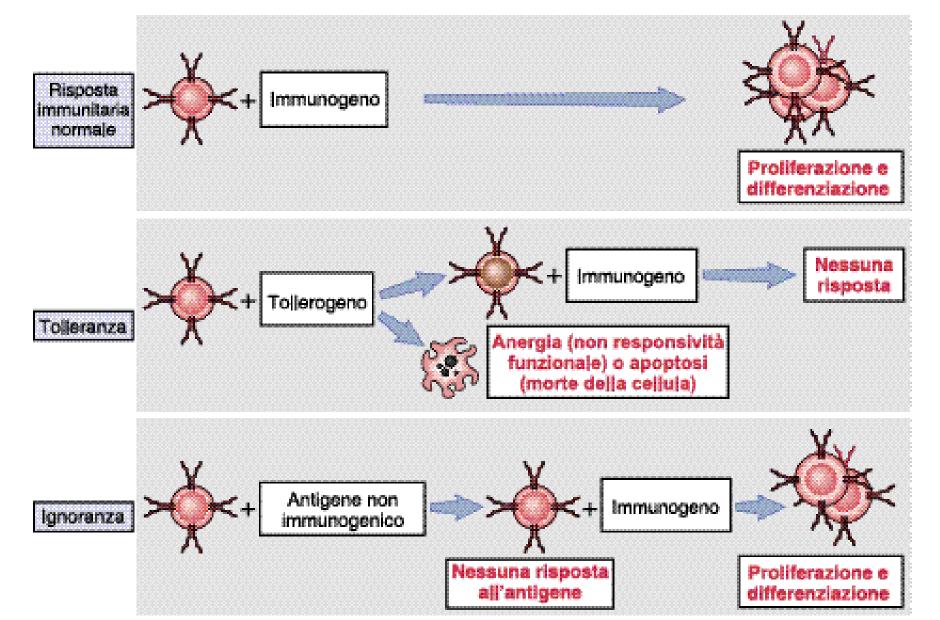
TOLLERANZA e AUTOIMMUNITA'

Cosa si intende per TOLLERANZA?

- Un processo attivo di riconoscimento dell'antigene cui NON segue l'innesco della risposta immunitaria
- NON si identifica con l'IMMUNODEFICIENZA, né con l'IMMUNODEPRESSIONE
- La Tolleranza è SPECIFICA per l'Antigene
- La Tolleranza è fisiologicamente indotta verso gli antigeni self presentati ai linfociti nel corso della loro maturazione
- La Tolleranza verso antigeni non self può essere indotta 'artificialmente' in vivo

DESTINO DEI LINFOCITI AL CONTATTO CON L'ANTIGENE

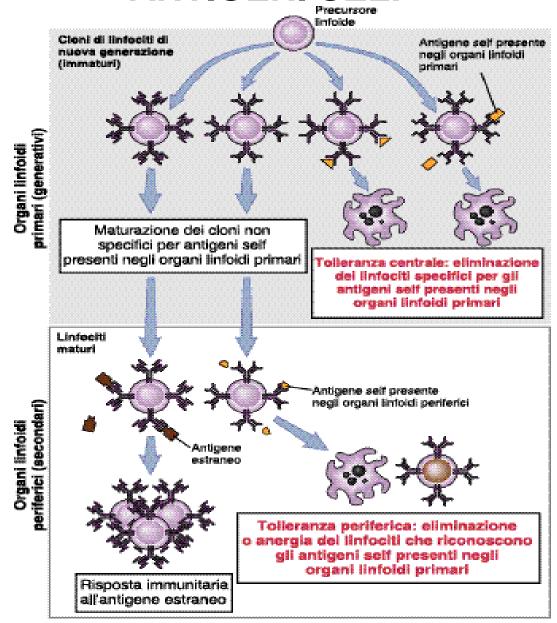


SEDI E MECCANISMI DI INDUZIONE DELLA TOLLERANZA

La Tolleranza per il *self* è riconducibile a due meccanismi:

- a livello CENTRALE, inducendo la morte apoptotica dei cloni linfocitari proibiti (per i pre-B nel midollo emopoietico; per i pre-T nel timo)
- a livello PERIFERICO, mediante negativizzazione delle molecole co-stimolatorie (i linfociti potenzialmente autoreattivi sono 'anergici' o 'ignorano' l'antigene self)

TOLLERANZA CENTRALE E PERIFERICA AGLI ANTIGENI SELF



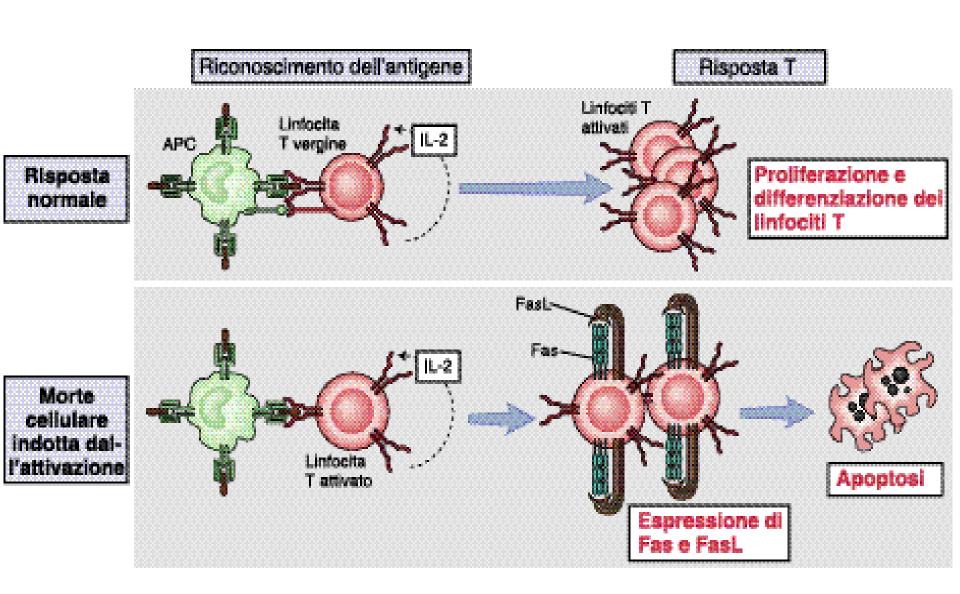
INDUZIONE DI TOLLERANZA NEI LINFOCITI B

- Può essere ottenuta presentando l'antigene al prelinfocita B quando ha esposto sulla membrana recettori IgM ma non ancora IgD
- Nel corso della maturazione del pre-B a linfocita B maturo si ha il riarrangiamento dei geni Ig (che codificano la regione Variabile), la sintesi e assemblaggio di una IgM provvisoria che viene esposta in membrana per verificare la non-reattività verso il self. In caso di non-reattività si procede alla sintesi di IgM e IgD con la stessa regione V (non self-reattiva), mentre in caso la IgM sia reattiva verso il self il preB viene indotto a morire per apoptosi

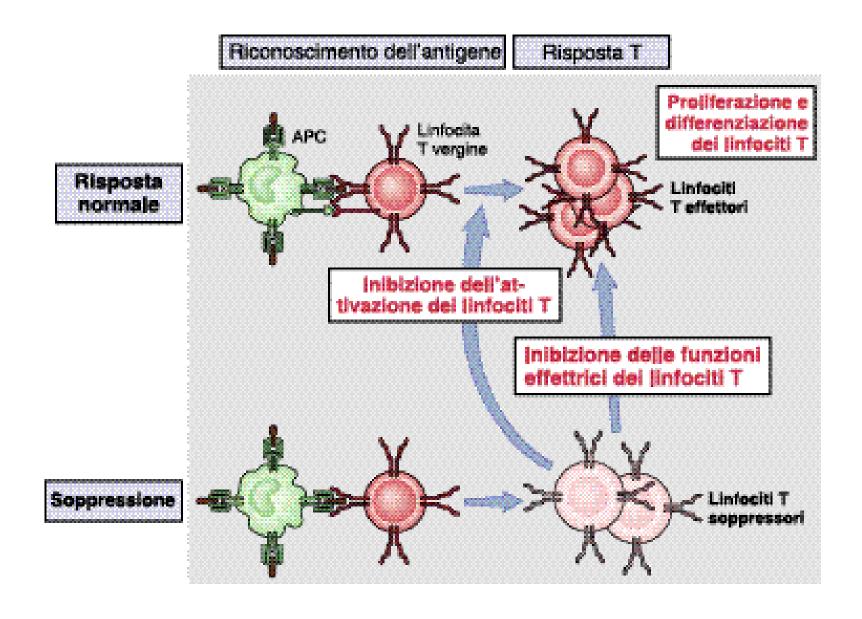
TOLLERANZA PER IL SELF A LIVELLO PERIFERICO: altri meccanismi

- Induzione Fas-dipendente della morte di cloni proibiti
- Eliminazione mediata dai linfociti CD8+ soppressori dei cloni proibiti
- Inibizione mediata dalle citochine della proliferazione dei cloni proibiti

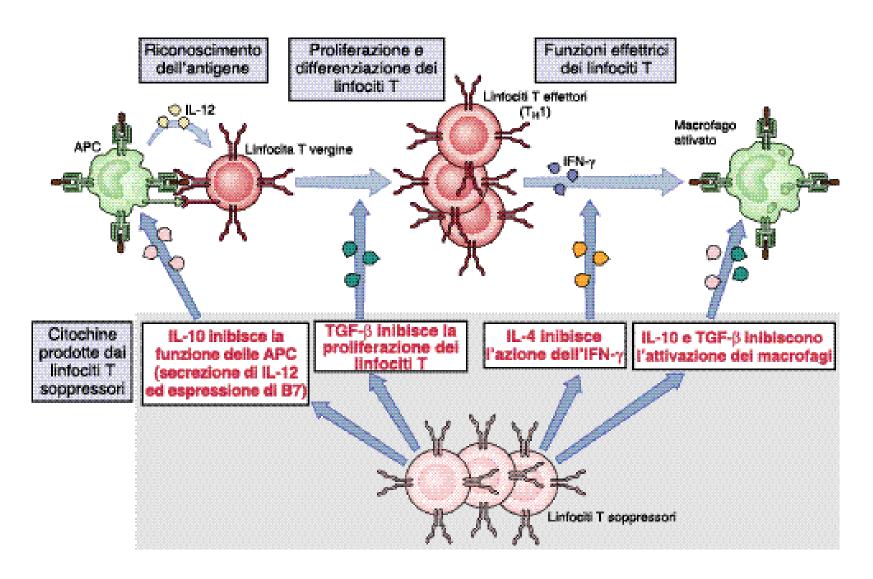
MORTE CELLULARE INDOTTA DA FAS



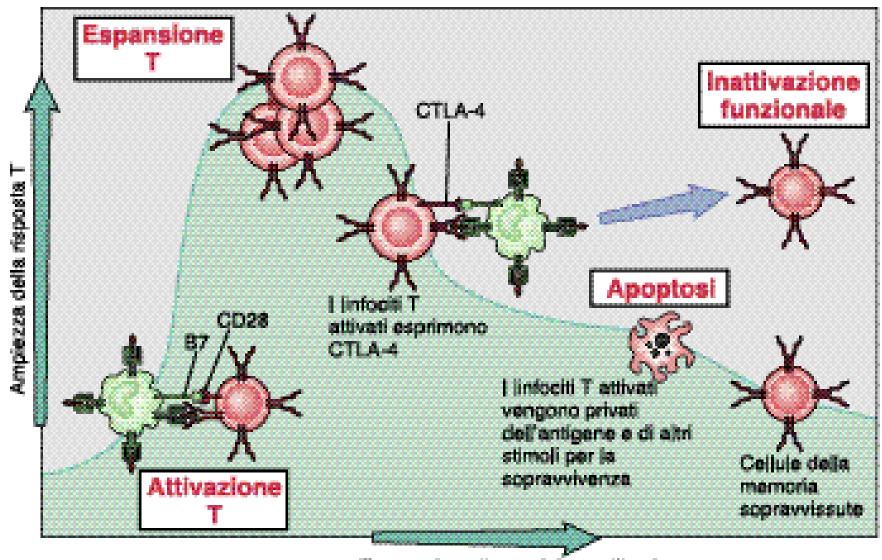
SOPPRESSIONE MEDIATA DA LINFOCITI T



INIBIZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA MEDIATA DA CITOCHINE



SPEGNIMENTO DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA



Tempo dopo l'esposizione all'antigene

LE MALATTIE AUTOIMMUNI

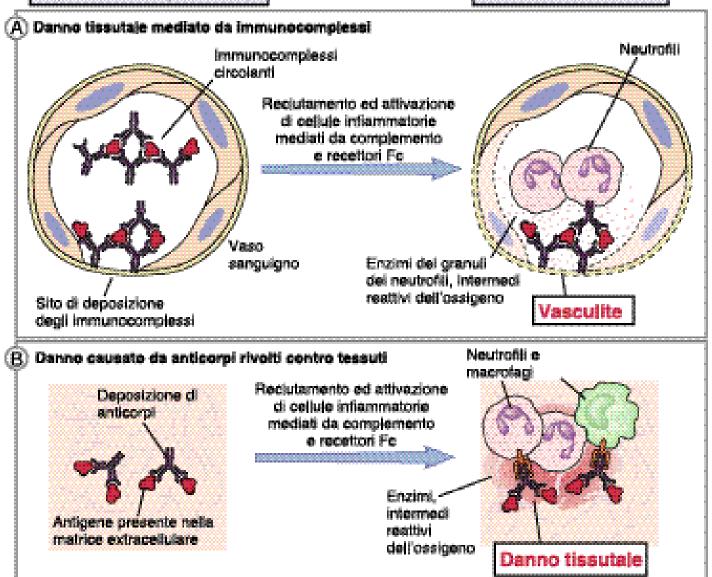
- Meccanismi effettori
- Quadri clinici: malattie d'organo e malattie sistemiche
- La patogenesi (cause di induzione della risposta immunitaria verso il self)
- La predisposizione genetica (sesso, stato ormonale, antigeni MHC)

-ORGANO-SPECIFICHE

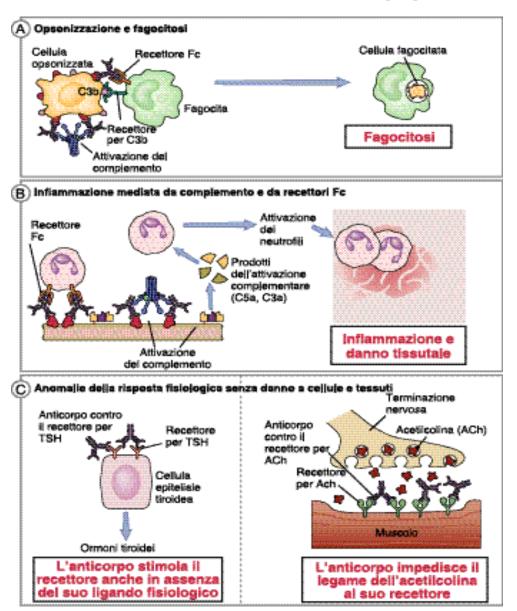
-SISTEMICHE

MALATTIE MEDIATE DA ANTICORPI

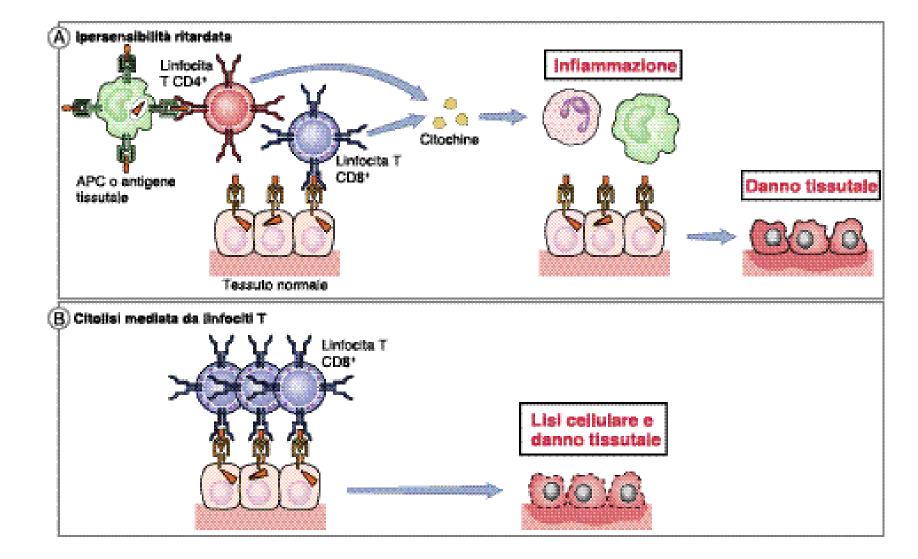
Meccanismo di deposizione degli anticorpi Meccanismi effettori di danno tissutale



MECCANISMI EFFETTORI DELLE MALATTIE MEDIATE DA ANTICORPI



MECCANISMI DI MALATTIA MEDIATA DAI T



MECCANISMI PATOGENETICI DI AUTOIMMUNITA'

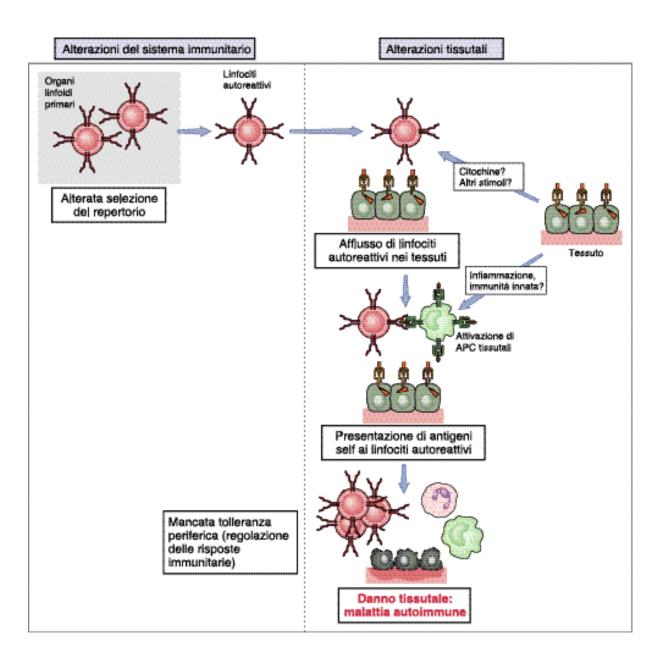


TABLE 20-1 SOME AUTOIMMUNE DISEASES IN HUMANS

Disease	Self-antigen Immune response		
Organ-specific autoimmune diseases			
Addison's disease	lison's disease Adrenal cells		
Autoimmune hemolytic anemia	RBC membrane proteins	Auto-antibodies	
Goodpasture's syndrome	Renal and lung basement membranes	Auto-antibodies	
Graves' disease	Thyroid-stimulating hormone receptor	Auto-antibody (stimulating)	
Hashimoto's thyroiditis	Thyroid proteins and cells	T _{DTH} cells, auto-antibodies	
Idiopathic thrombocyopenia purpura	Platelet membrane proteins	Auto-antibodies	
Insulin-dependent diabetes mellitus	Pancreatic beta cells	T_{DTH} cells, auto-antibodies	
Myasthenia gravis	Acetylcholine receptors	Auto-antibody (blocking)	
Myocardial infarction	Heart	Auto-antibodies	
Pernicious anemia	Gastric parietal cells; intrinsic factor	Auto-antibody	
Poststreptococcal glomerulonephritis	Kidney	Antigen-antibody complexes	
Spontaneous infertility	Sperm	Auto-antibodies	
	Systemic autoimmune disease		
Ankylosing spondylitis	Vertebrae	Immune complexes	
Multiple sclerosis	Brain or white matter	T_{DTH} and T_{C} cells, auto-antibodies	
Rheumatoid arthritis	Connective tissue, IgG	Auto-antibodies, immune complexes	
Scleroderma	Nuclei, heart, lungs, gastrointestinal tract, kidney	Auto-antibodies	
Sjogren's syndrome	Salivary gland, liver, kidney, thryoid	Auto-antibodies	
Systemic lupus erythematosus (SLE)	DNA, nuclear protein, RBC and platelet membranes	Auto-antobidies, immune complexes	

MALATTIE AUTOIMMUNI

la autoreattività è un fenomeno normale, che raramente induce autoimmunità

-FATTORI SCATENANTI: INFEZIONI

mimetismo molecolare; attivazione policlonale dei linfociti; innesco di infiammazione;

citochine (su T e APC)

TRAUMI

liberazione di antigeni sequestrati

- PREDISPOSIZIONE GENETICA

MOLECOLE MHC → alleli predisponenti e protettivi

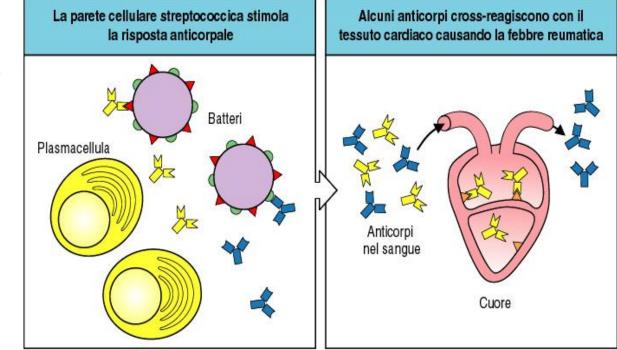
SESSO → in genere femminile

INFEZIONI E MALATTIE AUTOIMMUNI

Mimetismo molecolare

parentele antigeniche e cross-reazione degli anticorpi

Infezione	Associazione HLA	Conseguenza
Streptococcus di Gruppo A	?	Febbre reumatica (cardite, poliartrite)
Chlamydia trachomatis	HLA-B27	Sindrome di Reiter (artrite)
Shigella flexneri Salmonella typhimurium Salmonella enteritidis Yersinia enterocolitica Campylobacter jejuni	HLA-B27	Artrite reattiva
Borrella burgdorferi	HLA-DR2, DR4	Artrite cronica nella malattia di Lyme



ALTRE CAUSE DI AUTOIMMUNITA'

- Epitope spreading: smascheramento di antigeni criptici e diffusione epitopica
- Difettosa soppressione dei linfociti autoreattivi da parte dei Tsuppressor
- Difettosa apoptosi Fas-dipendente dei T attivati
- Rottura della anergia dei linfociti T (la tolleranza periferica è perduta in seguito ad espressione di molecole costimolatorie da parte di citochine in corso di infiammazione)

alcune

MALATTIE AUTOIMMUNI

Malattia autoimmune	Autoantigene	Conseguenze	
Anticorpi ve rso	antigeni di superficie cellulare o della	matrice (tipo II)	
Anemia emoltica autoimmune	Antigeni entrootari Rh. Antigene I	Distruzione degli entrociti da parte del complemento e dei fagociti, anemia	
Porpora trombocito penica autoimmune	Integrina gplibilla delle piastrine	Sanguinamento abnorme	
Sindrome di Goodpasture	Dominio rion collagenoso del collagene di lipo IV della membrana basale	Glomerulonelrite, emorragia polmonare	
Pemligo v olgare	Caderina epidermica	Vescicale della pelle	
Febbre reumalica acuta	Antigeni della parete streptoccodica Anticorpi cross-reagenti con il muscolo cardiaco	Artrite, miocardite, esit i cistrizisi delle valirole cardiadre	
Morbo di Graves	Recettore dell'ormone tireastimolant e	Ipertiroidismo	
Wastenia grare	Recettore dell'acetilicolina	Debalezza progressiva	
Diabet e insulino-resistente	Recettore dell'insulina (antagonista)	lperglicemia, chet cacidosi	
Ipoglicemia	Recettore dell'insulina (agonista)	Ipoglicemia	
	Malattia da immunocomple ssi (Ilpo III)		
Endocardile batterica subacuta	Antigene batterico	GlomeruloneInt e	
Crioglobulinemia essenziale mista	Complessi IgG dell'attore reumatoide (con o seruza A G dell'epatite C)	Vasculite sistemica	
Lupus entematoso sistemico	DNA, istoni, ribosomi, snRNP, scRNP	Giomerulaneirite, vasculite, atrite	
	Malattia œllula T-me diata (ipo IV)		
Diabele mellt o insulino-dipendente	Antigene delle cellule β pancreatiche	Distruzione delle cellule β	
Artrite reumatoide	Antigeni sconosciuti Infiammazione e di delle sinovie delle articola:		
Sderosi multipla	Proteina basica della mielina. Proteina proteolipidica	Degenerazione del cesvello. Paralisi	

MALATTIE AUTOIMMUNI MEDIATE DA ANTICORPI

1-ANTICORPI CITOTOSSICI (danno tipo ipersensibilità di tipo II)

- -citopenie autoimmuni: anemia emolitica, trombocitopenia, neutropenia
- -sindrome di Goodpasture: anticorpi anti-membrana basale di rene e polmone

-altre?

MALATTIE AUTOIMMUNI MEDIATE DA ANTICORPI 2-IMMUNOCOMPLESSI

(danno tipo ipersensibilità di tipo III)

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Anticorpi anti-DNA, istoni, ribonucleoproteine, fosfolipidi

Lupus eritematoso sistemico

- -rene
- -cute
- -articolazioni
- -SNC

-anche autoanticorpi contro cellule (citopenie) fattori plasmatici



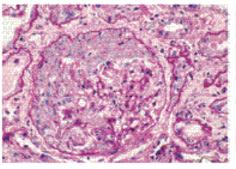
classico eritema a farfalla

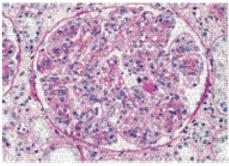
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

deposizione di immunocomplessi nei glomeruli renali

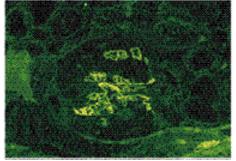
 A. Glomerulonefrite mediata da anticorpi rivolti contro la membrana basale del giomerulo B. Giomerujonefrite medieta da immunocomplessi

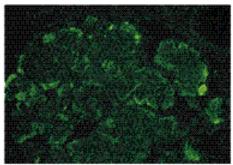


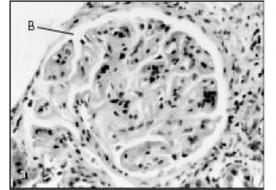


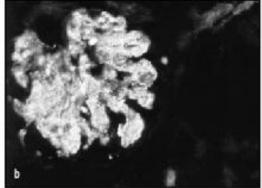


|mmunofluorescenza





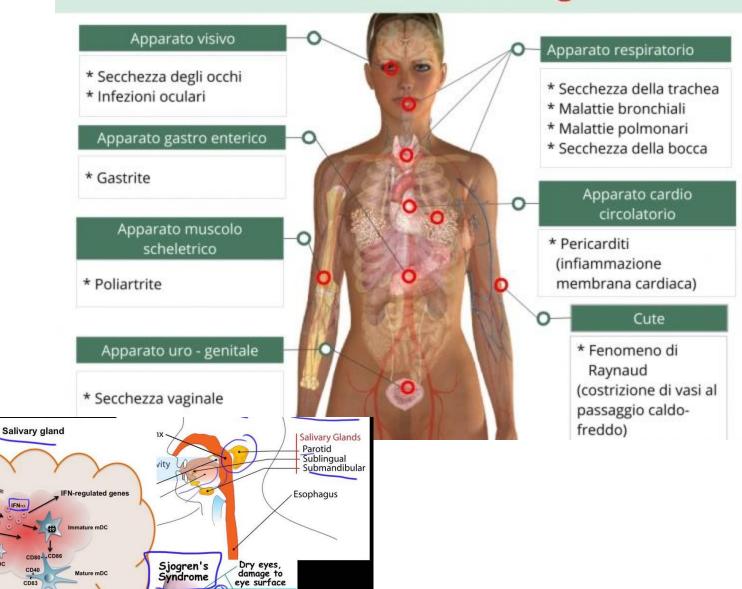






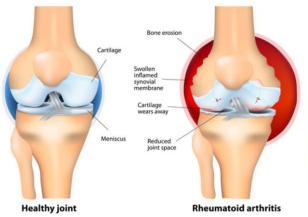


Sintomi della sindrome di Siogren:



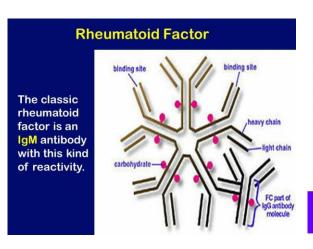
Dry mouth, increased tooth decay

Blood



Rheumatoid Arthritis Symptoms











Diary Store

STAGES OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Deposizione nella sinovia di Immunocomplessi formati da autoanticorpi IgM (= fattore reumatoide) diretti contro IgG autologhe e antigeni cartilaginei

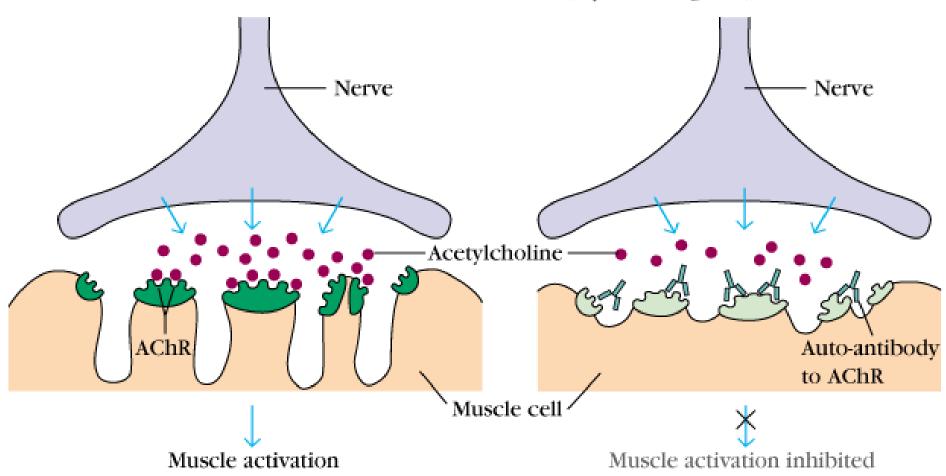


UW Medicine

MALATTIE AUTOIMMUNI MEDIATE DA ANTICORPI

3-ANTICORPI ANTAGONISTI

BLOCKING AUTO-ANTIBODIES (Myasthenia gravis)

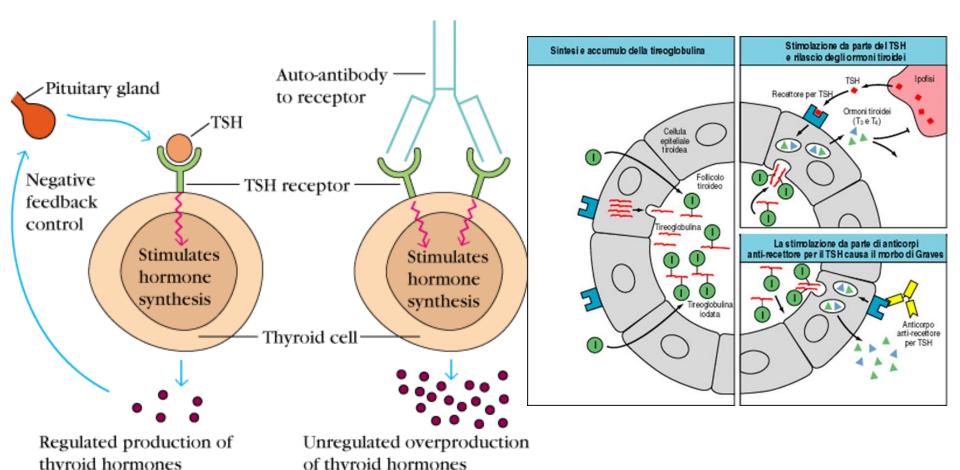


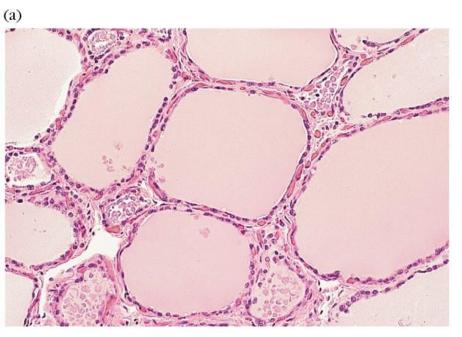
MALATTIE AUTOIMMUNI MEDIATE DA ANTICORPI 4-ANTICORPI AGONISTI

MALATTIA DI GRAVES-BASEDOW =ipertiroidismo

autoanticorpi diretti contro il recettore per TSH stimolano la secrezione di ormoni tiroidei

STIMULATING AUTO-ANTIBODIES (Graves' disease)

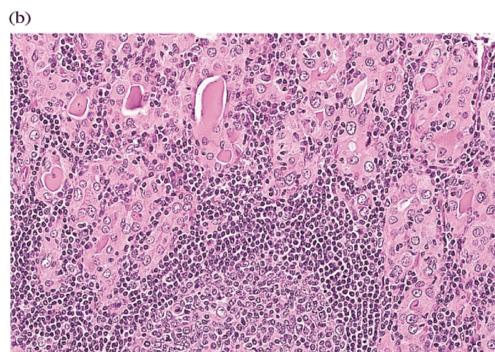




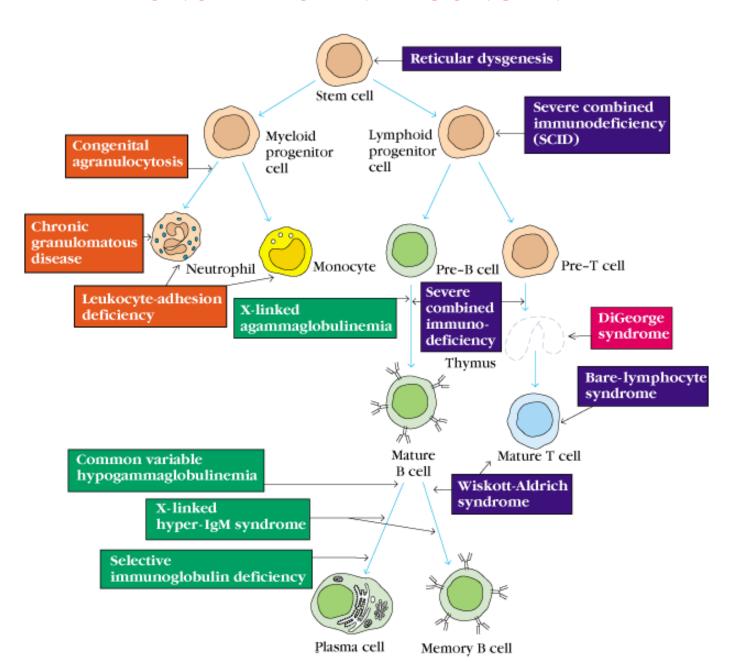
TIROIDITE DI HASHIMOTO principale causa di ipotiroidismo

Sia cellule sia anticorpi

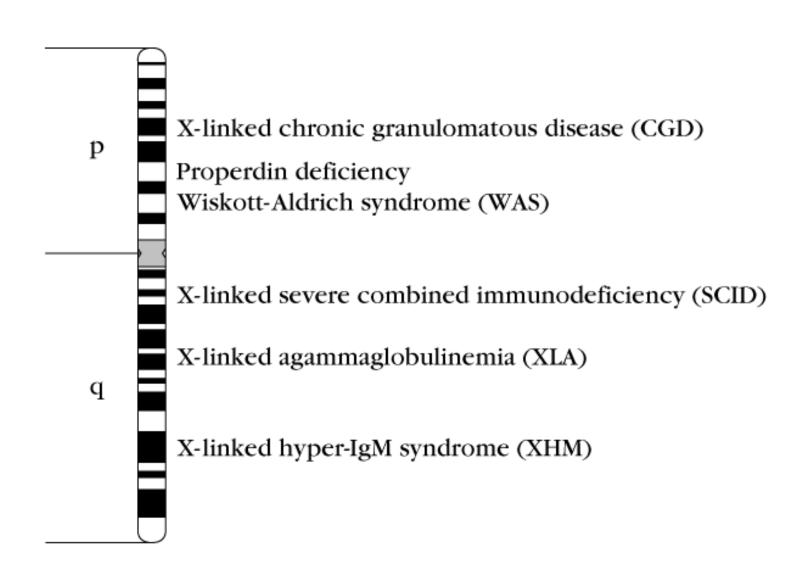
Anticorpi anti-tireoglobulina



IMMUNODEFICIENZE CONGENITE



MOLTE IMMUNODEFICIENZE MAPPANO SUL CROMOSOMA X



IMMUNODEFICIENZE

Sindrome da immunodelicie nza	Anomalia	Difetto immunitario	Suscettibilità
	Delicit diADA	Nessuna cellula B o T	Generale
	Deficit di PNP	Nessuna celula B o T	Generale
Immunodelicienza grave combinata	Deficit della calena y c	Nessuna cellula T	Generale
	Diletto di riparazione del DNA	Nessuna cellula B o T	Generale
Sindrome di DiGeorge	Aplasia timica	Numero variabile di cellule T o B	Generale
Definit of MHC di classe i	TAP mutante	Nessuna celula T CD8	Virus
Deficit di MHC di classe il	Assenza della espressione di MHC di classe II	Nessuna cellula T CD4	Generale
Sindrome diWiskdt-Aldrich	X-associata, cilietto del gene WASP	Rispost e anticorpali polisaccaridiche dilettose	Batteri extracelulari capsulati
Immunodelicienza variabile comune	Sconosciula; MHC-associala	Diletto della produzione anticorpale	Batteri extracellulari
Agammaglobulinemia X-associala	Perdita della tirosina chinasi Bik	Nessuna cellula B	Batteriextracellulari, Virus
Sindrome da iper-IgM X-associat a	Difeto del ligando di CD40	Nessun switch isotipico	Batteri extracellulari
Deliat seletivo di IgA e/o IgG	Sponosciuta; MHC-associala	Nessuna sirtesi di IgA	Intezioni respirat orie
Defial diflagoali	Moto differente	Perdita della funzione fagocitaria	Batteri e lunghi extracellulari
Deficit del complement o	Moto differente	Percit a delle componenti complementari specifiche	Batteri extracelulari in particolare <i>Neissenia</i> spp.
Deficit delle collule natural killer (NK)	Sconceduta	Perdita della funzione NK	Herpesvirus
Sindrome linfoproliferativa X-associata	Sconosciula; X-associala	Immunodeficienza EBV-innescala	EBV
At assia telanged asia	Gene con omologia della chinasi PI-3	Numero delle cellule T ridotto	Inflezioni respiratorie
Sindrame di Bloom	Difet o della elicasi del DNA	Numero delle cellule T riddto. Livelli diminuiti di anticorpi	Irf ezioni respiratorie

IMMUNODEFICIENZE CONGENITE: IMMUNITA' INNATA

-Disgenesia Reticolare

Mancato sviluppo della staminale totipotente midollare

-Agranulocitosi congenita

Mancata maturazione dei granulociti

-Malattia granulomatosa cronica ¡



-Deficit di adesione leucocitaria

LAD-I→ difetto della catena β2 (CD18) delle integrine leucocitarie

- 1) αLβ2 CD11a/CD18 LFA-1
- 2) α M β 2 CD11b/CD18 MAC1
- 3) α X β 2 CD11c/CD18 p180/95

LAD-II→ difetto di produzione dei ligandi mucinici di CD62

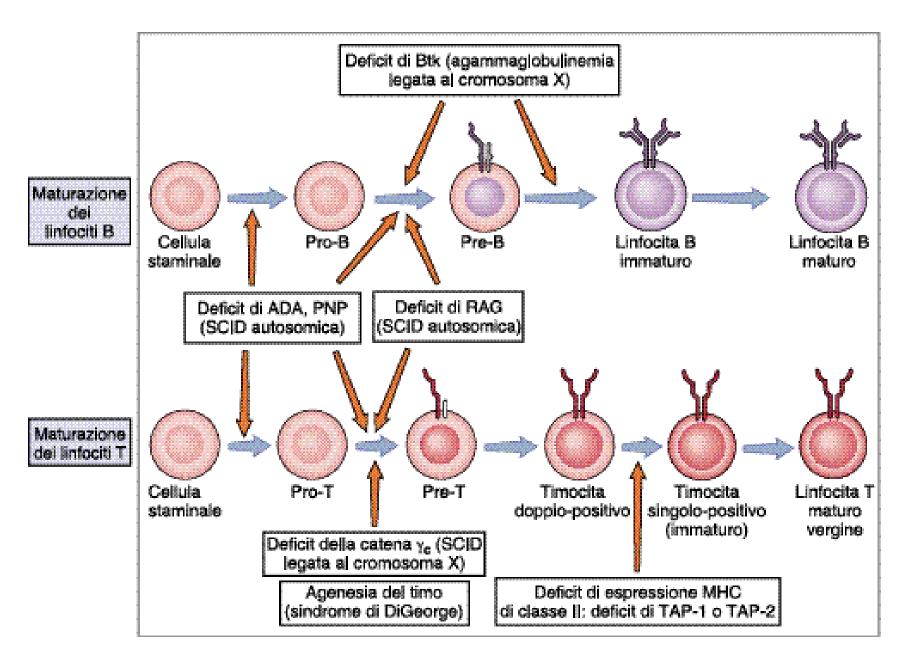
-sindrome del leucocita pigro

Difetto di migrazione

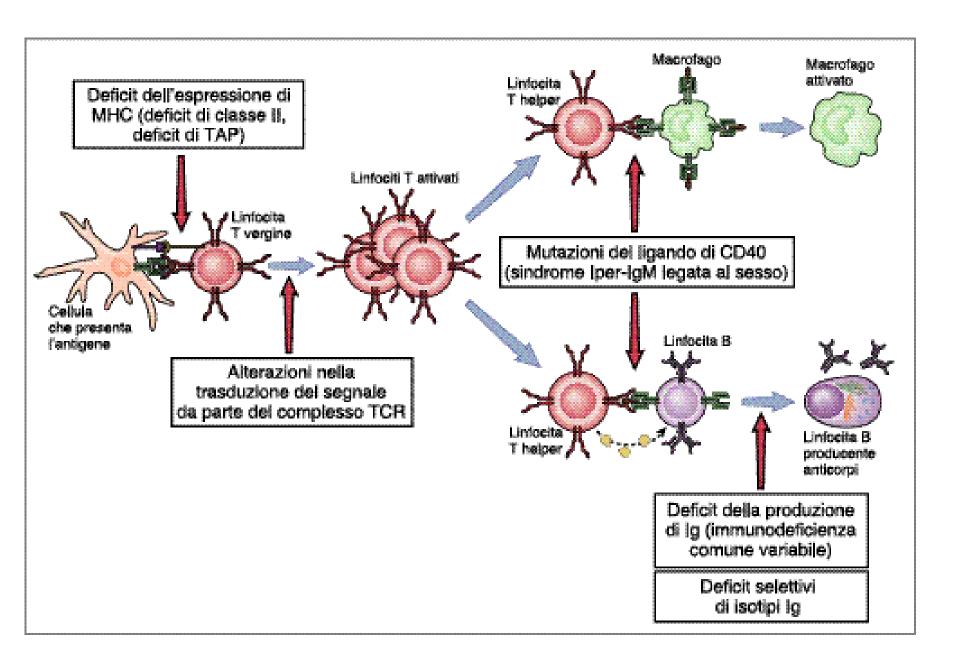
-Sindrome di Chediak-Higashi

Difetto della proteina LYST coinvolta nel trasporto intracellulare (difetto lisosomico)

Deficit dei LINFOCITI



DEFICIT DI COOPERAZIONE APC-Th-B



IMMUNODEFICIENZE CONGENITE: IMMUNITA' SPECIFICA

IMMUNODEFICIENZE COMBINATE (T e B)



Linfociti T: Mancata maturazione timica



Linfociti B: Mancata maturazione midollare oppure

Difetto delle risposte umorali timo-dipendenti

- 1- Difetto di ADA o PNP
- Accumulo di adenosina tossica nei linfocit i
- 2- Difetto di RAG-1/RAG2
- Mancato riarrangiamento TCR e Ig (B e T)
- 3- Difetto di IL2γ-R o JAK-3
- Mancata funzione di IL2, IL4, IL7, IL9 IL15 (B e T)

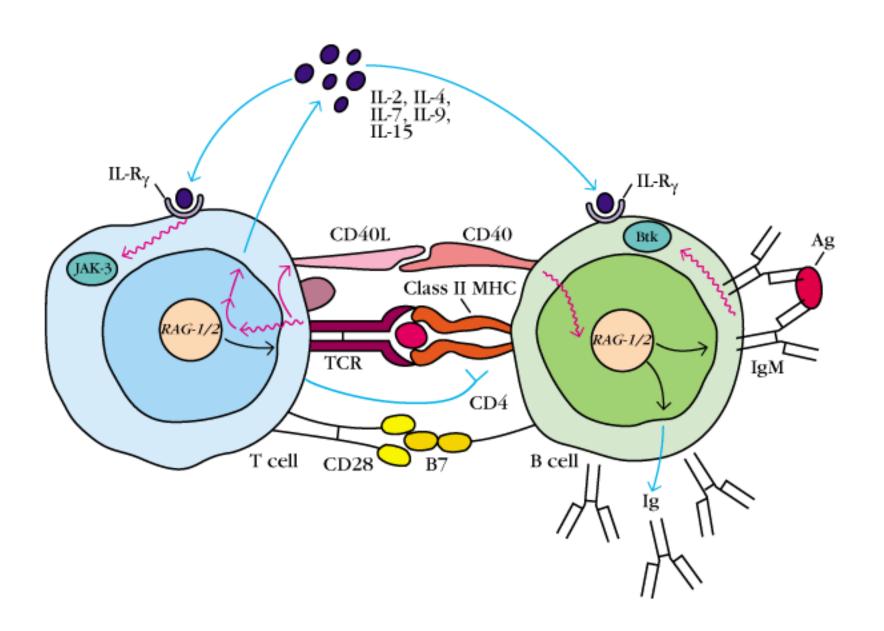
4- Difetto di ZAP-70

- Mancata funzione di TCR (T)
- 5- Sindrome del linfocita nudo

 Difetto di MHC-I o MHC-II o entrambi

 → mancato sviluppo di CD8, CD4 o entrambi

IMMUNODEFICIENZE CONGENITE



IMMUNODEFICIENZE CONGENITE: IMMUNITA' SPECIFICA IMMUNODEFICIENZE CELLULARI

7- Sindrome di DiGeorge



Aplasia timica; delezione geni 22q11

8- Difetto di IFNγ-R



Difetto TH1 e NK

9- Linfocito-istiocitosi emofagocitica



Difetto di perforina

10- Sindrome di Wiskott-Aldrich



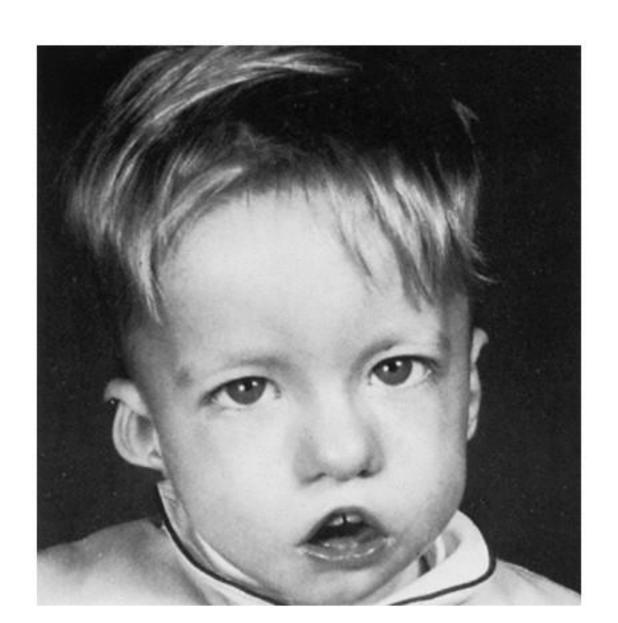
Difetto T e piastrine (gene WASP)

11- Atassia-teleangectasia



Difetto T, IgA, IgE, ectasie capillari (difetto di cinasi del ciclo cellulare)

FACIES nella SINDROME di DiGeorge



IMMUNODEFICIENZE CONGENITE: IMMUNITA' SPECIFICA

IMMUNODEFICIENZE ANTICORPALI

1- agammaglobulinemia legata al cr. X (m. di Bruton)



Difetto di btk (trasduttore di slg)

2- Sindrome iper-IgM



a) X-linked: Difetto di CD40L (lifociti T)

b) Autosomico recessivo

3- Difetto selettivo di IgA



Suscettibilità a infezioni respiratorie

4- Ipogammaglobulinemia comune variabile



Basse IgG e IgA, IgM variabili

DEFICIENZE DEL COMPLEMENTO

Proteina del complemento	Effetti del deficit
C1, C2, C4	Malattia da immunocomplessi
C3	Suscettibilità ai batteri capsulati
C5-C9	Il solo effetto è la suscettibilità a Neisseria
Fattore D, fattore P	Suscettibilità ai batteri capsulati e a <i>Neisseria</i> ma nessuna malattia da immunocomplessi
Fattore I	Effetti similari al deficit di C3
DAF, CD59	Condizioni simili a quelle autoimmuni inclusa l'emoglobinuria parossistica notturna

DEFICIT DEI FAGOCITI

Sindrome	Anomalia cellulare	Difetto immunitario	Infezioni e altre malattie associate
Deficit di adesione leucocitaria	CD18 (molecola di adesione cellulare) difettiva	Migrazione difettiva dei fagociti nei tessuti infetti	Infezioni sistemiche da batteri capsulati
Malattia granulomatosa cronica (CGD)	NADPH ossidasi difettiva. I fagociti non possono produrre O ₂	Alterata uccisione dei batteri fagocitati	Infezioni croniche da batteri e funghi. Granulomi
Deficit di glucosio-6-fostato deidrogenasi	Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. Esplosione respiratoria difettiva	Alterata uccisione dei batteri fagocitati	Infezioni batteriche e fungine croniche. Anemia indotta da agenti particolari
Deficit di mieloperossidasi	Deficit di mieloperossidasi nei gran uli dei neutrofili e nei Isosomi dei macrofag i e ridotta produzione di specie tossiche dell'ossigeno	Alterata uccisione dei batteri fagocitati	Infezioni fungine e batteriche croniche
Sindrome di Chédiak-Higashi	Difetto della fusione delle vescicole	Alterata fagocitosi dovuta alla incapacità degli endosomi di fondersi con i lisosomi	Infezioni batteriche ricorrenti e persistenti. Granulomi. Effetti su numerosi organi