

Appunti di Immunologia



www.marionline.it



Questa opera è pubblicata sotto una [Licenza Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Indice generale

<u>AVVERTENZE</u>	4
<u>Appunti di Immunologia</u>	5
<u>Sistema immunitario</u>	5
<u>ANTIGENE</u>	5
<u>CARATTERISTICHE DELL'ANTIGENE COMPLETO</u>	6
<u>GRUPPI SANGUIGNI</u>	7
<u>AB0</u>	7
<u>Gruppo BOMBAY</u>	7
<u>GRUPPO DI LEWIS</u>	7
<u>RH</u>	8
<u>DIFESE IMMUNITARIE</u>	8
<u>CELLULE DEL SANGUE</u>	9
<u>RISPOSTA UMORALE DI DIFESA NATURALE</u>	11
<u>RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA</u>	12
<u>IMMUNOGLUBULINE</u>	15
<u>IgG</u>	18
<u>IgA</u>	18
<u>IgM</u>	19
<u>IgD e IgE</u>	19
<u>MARKERS</u>	19
<u>RICOMBINAZIONE GENICA</u>	21
<u>ANTIGENI DI ISTOCOMPATIBILITÀ (HLA)</u>	23
<u>CD4 e CD8</u>	25
<u>RISPOSTA IMMUNITARIA</u>	25
<u>Ag ESOGENO</u>	26
<u>Ag ENDOGENI</u>	26
<u>SUPER-Ag</u>	27
<u>Ag NORMALE</u>	27
<u>INTERLEUCINE</u>	28
<u>ORGANI LINFOIDI</u>	30
<u>RETE DI IDIOTIPI</u>	31
<u>LA RISPOSTA SPECIFICA EFFETTRICE</u>	32
<u>DIALISI ALL'EQUILIBRIO</u>	32
<u>AGGLUTINAZIONE</u>	32
<u>PRECIPITAZIONE</u>	33
<u>TERRENO DI AGAROSIO</u>	34
<u>IMMUNOELETTROFORESI</u>	34
<u>IMMUNODIFFUSIONE RADIALE</u>	34
<u>TURBINOMETRIA E NEFELOMETRIA</u>	34
<u>SISTEMA DEL COMPLEMENTO</u>	35
<u>VIA CLASSICA</u>	36
<u>VIA LECTINICA</u>	40
<u>VIA ALTERNATIVA</u>	41

Proseguimento della reazione.....	42
<u>RISPOSTA CELLULO MEDIATA</u>	44
<u>RISPOSTA CITOTOSSICA</u>	44
<u>DIFESE IMMUNITARE CONTRO I BATTERI</u>	46
<u>MECCANISMO DI PATOGENICITÀ</u>	46
<u>DIFESE PRESENTI</u>	46
<u>DIFESE IMMUNITARIE CONTRO VIRUS</u>	47
<u>DIFESE PRESENTI</u>	47
<u>DIFESE IMMUNITARIE CONTRO PARASSITI</u>	48
<u>I VACCINI</u>	48
<u>Come si procede?</u>	50
<u>TOLLERANZA IMMUNITARIA</u>	50
<u>MATURAZIONE CELLULE IMMUNO-COMPETENTI</u>	51
<u>LINFOCITI B</u>	52
<u>LINFOCITI T</u>	52
<u>IMMUNOPATOLOGIA</u>	54
<u>IMMUNODEFICIENZE</u>	54
<u>Difetto di tutti i B</u>	54
<u>Difetto nei T</u>	55
<u>IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE</u>	55
<u>Criteria diagnostici</u>	55
<u>Nell'HIV</u>	56
<u>DANNI IMMUNOMEDIATI</u>	56
<u>Reazione di primo tipo</u>	57
<u>Reazione di secondo tipo</u>	61
<u>Reazione di terzo tipo</u>	63
<u>Reazione di quarto tipo</u>	65
<u>MANIFESTAZIONI CUTANEE</u>	67
<u>AUTOIMMUNITÀ</u>	67
<u>CAUSE</u>	68
<u>Cosa innesca l'autoimmunità?</u>	69
<u>TRAPIANTI</u>	69
<u>Come avviene la sensibilizzazione?</u>	70
<u>Risposta</u>	70
<u>XENOTRAPIANTO</u>	71
<u>TUMORI</u>	72
<u>TERAPIA</u>	74

AVVERTENZE

Questa è una piccola raccolta di appunti di immunologia e immunopatologia.

Questi appunti possono contenere errori e/o informazioni non corrette e/o non aggiornate.

Le informazioni qui contenute non possono essere utilizzate da sole per ottenere una conoscenza sufficiente della materia. Si consiglia di seguire un testo specifico di immunologia per uno studio approfondito, corretto e aggiornato, oltre le lezioni del professore.

Questi appunti vengono rilasciati sotto la licenza: [Licenza Creative Commons](#).

Potete copiare e distribuire in tutta libertà questa opera purché non venga fatto per scopi commerciali.

Potete modificare quest'opera purché mi riconosciate la paternità e l'origine, mi avvisiate delle modifiche avvenute e la pubblicate con la stessa licenza con cui viene rilasciata.

Le immagini qui presenti sono copiate da wikipedia. Ognuna ha il collegamento verso la pagina dove è stata copiata. Le immagini appartengono a wikipedia e sono soggette alle licenze specificate specificate nel sito web di wikipedia.

L'immagine in prima pagina del pinguino è l'avatar che spesso uso nei forum in cui scrivo ed è il logo principale del mio sito web(www.marionline.it).

L'intero documento è stato scritto con [openoffice](#) 2.3 installato su sistema operativo Linux, distribuzione Fedora 8.

Ringrazio S.L. per avermi fornito gran parte del materiale e degli appunti.

Mario Santagiuliana

Appunti di Immunologia

Sistema immunitario

- Difesa da: agenti infettivi → batteri, virus, parassiti, funghi
sostanze chimiche → inquinanti, molecole che inaliamo o introduciamo con il cibo

Rappresentano pericolo anche per gli animali inferiori(invertebrati) ma essendo più semplici la difesa è organizzata in modo semplice; per l'uomo il meccanismo di difesa è più complesso, più sofisticato.
- Ci deve difendere da ogni MODIFICAZIONE PATOLOGICA per es. dai tumori => sorveglia l'interno, deve essere in grado di distinguere con molta chiarezza ciò che è fisiologico da ciò che è patologico(self-non self= ciò che è nostro e ciò che non lo è) => FUNZIONE DI SORVEGLIANZA
- a tale scopo esiste un SISTEMA DI RICONOSCIMENTO
- la risposta immunitaria avviene come un ARCO RIFLESSO:
 - ANTIGENE (stimolo iniziale)
 - SISTEMA IMMUNITARIO (riconosce antigene):
 - × ATTACCA ANTIGENE e lo elimina (RISPOSTA EFFETTRICE)
 - × TOLLERANZA non attacca antigene perché non è visto come non-self => è fondamentale che antigene si faccia riconoscere poi il S.I. riconoscerà se è self o non-self
- RISPOSTA EFFETTRICE
può usare 2 canali preferenziali: - RISPOSTA NATURALE
- RISPOSTA ACQUISITA O IMMUNE

La risp. Naturale è già pronta ma non è specifica e selettiva; quella acquisita ha la capacità di organizzarsi ed essere specifica per l'antigene. La non specifica non ha memoria mentre quella acquisita ce l'ha e al successivo attacco può agire più velocemente. La specifica viene sempre attivata anche se è già entrata in azione la naturale → serve per la memorizzazione.

RISP NON SPECIFICA → CELLULO MEDIATA(fagociti)

→ UMORALE, cioè fatta da molecole solubili che attaccano il bersaglio(defensine, lisozima, complemento)

RISP SPECIFICA → CELLULO MEDIATA(linfociti)

→ UMORALE (anticorpi)

ANTIGENE

- agente che si fa riconoscere dal sistema immunitario e poi reagisce con i prodotti della risposta immunitaria → ANTIGENE COMPLETO

- ANTIGENI INCOMPLETI o APTENI → non riescono a farsi riconoscere da soli ma una volta che la cellula li ha riconosciuti il qualche modo elabora la risp.
Per farsi riconoscere necessitano di un CARRIER: proteina che porta legata a se il DINITROFENOLO a riconoscimento avvenuto la cellula elabora la risp. Specifica.
Gli apteni sono sostanze semplice e a basso peso molecolare (es. NICHEL, FARMACI)

CARATTERISTICHE DELL'ANTIGENE COMPLETO

1. deve essere ben riconosciuto => ESTRANEITA', deve essere diverso dal self; il sistema riconosce anche le piccole differenze(per es. qualche AA diverso) es:
 - donazione di albumina di animale all'uomo → la struttura è simile ma variano alcuni AA => sist. Immunitario la riconosce come antigene
 - insulina di maiale: simile a quella umana ma variano alcuni AA => alla lunga si fanno anticorpi e si arriva all'abitudine → bisogna darne di +
 2. GRANDEZZA → le molecole molto piccole non sono antigeni completi. E' un vantaggio perché per es. permette l'introduzione di farmaci
 3. COMPLESSITA' MOLECOLARE → pr. Globulari, zuccheri, anche se sono molto grosse sono monotone => SI non attacca
- ANTIGENI → mosaico di singole unità antigeniche(EPITOPI) che provocano una risp. POLICLONALE. Gli epitopi sono unità subfunzionali(operative).

Alcune aree di pr son riconosciute altre no:

EPITOPI: sono più accessibili

carica elettrica:

- AA poco carichi o apolari non sono buoni epitopi
 - zuccheri sono carichi => buoni epitopi anche se non sono immunogeni perché hanno struttura monotona
 - lipidi non sono buoni epitopi perché sono molto viscosi, non stanno fermi => ci vuole un minimo di
4. RIGIDITA' affinché si incastrino e rimanga fermo

Non tutti gli epitopi hanno la stessa EFFICIENZA → alcuni vengono riconosciuti meglio di altri.

1. A parità di condizione un antigene è più immunogeno a seconda che sia in forma SOLUBILE o AGGREGATA; le parti aggregate sono più immunogeniche
I migliori sono gli ANTIGENI CORPUSCOLATI => lo stato FISICO in cui viene presentato l'antigene lo rende più o meno immunogenico
2. importante anche la SOMMINISTRAZIONE dell'antigene: per endovena è meno immunogena dell'iniezione intramuscolare o sottocutanea perché nel sangue va incontro al catabolismo del fegato => le forme aggregate vengono distrutte a solubili(=> meno immunogeniche)
può essere dato anche per via TOPICA, cioè mimando

3. AUDIUUVANTE: sostanza che potenzia la risp. Immunitaria a quell'antigene
- deosi: miscele di di a cui si aggiunge il MICOBATTERIO (TBC) che hanno parte molto spessa ricca di lipidi=>sost oleose
non si usano mai negli uomini
 - Al(OH)₃
Attivano meglio i macrofagi(creano stimolo subliminare per cellule che intervengono) e permettono un rilascio lento prolungato dell'effetto

GRUPPI SANGUIGNI

contengono antigeni AB0 Rh

A B AB 0

Ag rispettivi: α β αβ --

Ab rispettivi: antiA antiB -- antiA-antiB

Sottogruppi A→ A1 A2 per gli altri non esistono sottogruppi rilevanti

AB0

- gli anticorpi naturali iniziano a comparire dopo il terzo mese di vita e permangono per tutta la vita
- sono presenti sui gl.rossi, bianchi e tutte le cellule che circolano nel sangue; sono presenti anche nei tessuti(=> attenzione nei trapianti)
- sono polisaccaridi(legati tramite Plipidi di membrana a cell del sangue e tessuti)

Struttura parte da SOSTANZA FONDAMENTALE che sequenza ripetitiva di zuccheri; è molto ubiquitaria perché gli zuccheri sono comuni.

Ognuno possiede geni ereditati dai genitori che inducono modificazioni alla sostanza fondamentale; il gene H codifica per un TRANSFERASI che attaccano 2 FUCOSI ai 2 galattosi terminali (ANTIGENE H)

Tutti i gruppi passano per il gruppo 0, per arrivare ad A c'è un altro gene che codifica per un'altra transferasi che mettono N-acetil-gal(2 per gruppo A1, 1 per gruppo A2) sui 2 galattosi terminali.

Per i B la trasferasi attacca 2 galattosi ai galattosi terminali.

- sono variamente distribuiti nella popolazione → 0 A B AB europei occ./nord America man mano che si va verso est cambiano e rapp tra gli A e i B

Il passaggio per il gruppo 0 è un passaggio obbligato.

Gruppo BOMBAY

→ non hanno gene H => rimangono alla sostanza fondamentale e hanno anticorpi anche per il gene H(che per il resto della popolazione è irrilevante) => non possono essere trasfusi se non da un bombay(sono rari).

Questi Ag possono essere solubili nel plasma e nelle secrezioni => zucchero libero.

Ci sono degli individui che presentano nelle secrezioni gli antigeni → individui con gli Ag solubili sono SECRETORI e ciò è sotto controllo del gene secernente omo o eterozigote:

Se = 80% dominante → Sese / SeSe

se = 20% recessivo → sese

GRUPPO DI LEWIS

→ ha struttura di base simile a quella del gruppo B ma il fucosio viene attaccato sull'acetil-gal(LE A)

LE B → necessita del gene LEA e il gene H => fucosio su acetil-gal e 2 fucosi su galattosi.

Sono più frequenti i lewis B perchè sono dati dalla sommatoria di 3 geni di cui l'H è molto frequente(80%).

ANTICORPI NATURALI sono un gruppo speciale di una certa classe (IgM) e sono presenti in numero molto basso 1:8,1:32 ma diventano molto numerosi in trasfusione sbagliata.

Un livello più elevato lo posso avere e mantenere perchè è sostenuto da batteri. Alla nascita siamo sterili, poi i batteri entrano nell'organismo → ANTICORPI NATURALI.

Infatti i livelli sono bassissimi nei bambini tenuti in ambienti sterili.

RH

→ gli Ag sono presenti solo sui gl.rossi => pericolo solo per le trasfusioni.

- Gli Ag sono PROTEICI
- non ci sono Ab naturali, chi ha Ab e venuto a contatto con un gruppo Rh diverso → ANTICORPI IMMUNI (trasfusioni, aborti, gravidanza)
- comprende diversi Ag: C c D E e → per questi è possibile ottenere Ab immuni; per d non è possibile => non è un vero e proprio Ag(è un non antigene, non esiste)

La presenza sui gl.rossi è identificabile con Ab.

Chi reagisce con anti-D → Rh + (DD - Dd)

chi reagisce con anti-d → Rh - (dd)

Noi portiamo tutti questi Ag in qualsiasi combinazione (CC, Cc, Ee, ... omo o eterozigote) solo per il D non possiamo conoscere il genotipo perchè non ci sono Ab per d (non posso sapere se c'è DD Dd dd)

Li ereditiamo tutti → APLOTIPO; ognuno ha un solo allele e sono localizzati sul cromosoma 1

ereditiamo tutto il complesso genico che c'è su un allele perchè sono vicini(=> non ci può essere crossing-over)

il più importante dal punto di vista immunologico è il D.

esiste anche un Du hanno 2000/3000 siti antigenici sui globuli rossi

Rh+ hanno 10000/20000 siti antigenici

Rh- non hanno siti antigenici

=> non si può dare Du agli Rh-

I Du si comportano da Rh- quando ricevono sangue e da Rh+ quando donano.

DIFESE IMMUNITARIE

Pelle → ph leggermente acido

→ secrezioni (sebo, gh sudoripare)

Mucose → si arricchiscono di sostanze solubili(es. PMN→lisozima→distrugge peptidoglicano di partenza)

vie respiratorie → muco e cell ciliate

vie intestinali → ep.pluristratificato(esofagoparte finale colon)

→ ph acido dello stomaco

→ succo pancreatico

→ peristalsi

vie genitali → ph acido della vagina

defensine(mucose) → prodotte da tutti gli organi, sono peptidi antibatterici e antivirali

Fagociti = cell eterogenee che hanno in comune la capacità di FAGOCITARE, nascono dal sangue e vanno nei vari territori a formare la BARRIERA DIFENSIVA

EMOCROMO sostanze di elementi corpuscolati e plasma

→ il rapporto EMATOCRITO

CELLULE DEL SANGUE

- GLUBULI ROSSI → 4-5 milioni/ μ l (=mm³)
- GLOBULI BIANCHI → ~ 5 mila/ μ l
 - GRANULOCITI(granuli) o POLIMORFONUCLEATI(nucleo polilobato)
 - NEUTROFILI = 70%
 - EOSINOFILI = 2-3%
 - BASOFILI = 0,5-1%
- PIASTRINE → ~ 200 mila/ μ l
- MONONUCLEATI
 - LINFOCITI = 20 %
 - MONOCITI = 5-10%

Neutrofili e monociti sono fagociti.

- Neutrofili sono cell terminali: nascono e maturano nel midollo, hanno vita breve circa 2-3 gg.

Una buona quota di polimorfonucleati sono addossati alle pareti del microcircolo pronti per essere usati → PMN MARGINALI

- Monociti vanno nei tessuti e si collocano in posizione strategica trasformandosi in MACROFAGI → assumono nome e funzione diversa a seconda dei territori:

- cellule della microglia (fissi)
- alveolari (fissi)
- cellule di kupfer (fissi): puliscono tutto ciò che passa per i sinusoidi epatici
- cellule mesangiali
- nella sinovia
- nelle linfogh
- nella milza
- tutte le mucose e tutti i territori

a seconda si dividono in FISSI o MOBILI; acquisiscono capacità operative diverse del compito che devono svolgere.

Arriva microbo dalla periferia → mucosa; si fa sentire e si mette in moto un'operazione che coinvolge i macrofagi mobili richiamati per CHEMIOTASSI (=per gradiente chimico).

Il gradiente è creato da FATTORI CHEMIOTATTICI che hanno max concentrazione dove c'è microbo.

In aiuto dei macrofagi locali arrivano i PMN circolanti nel sangue; essi si muovono più agevolmente tra i gl.rossi(e le varie molecole) perchè si muovono alla periferia cioè lungo i bordi dei vasi(altri sono già posizionati in periferia pronti all'uso).

Endotelio è continuo, il PMN, che ha sentito il richiamo chemiotattico, lo deve attraversare emettendo PSEUDOPORI con i quali si fanno largo tra le cellule endoteliali.

Rallentano il loro movimento progressivamente, rotolano fino a che si fermano; prendono contatto con le cell ampliandosi → pseudopori → uscita.

Ad un certo punto le cell endoteliali emettono le SELETTINE che escono intralciando il passaggio dei PMN; hanno struttura LECTINICA perchè interagiscono con gli zuccheri. Una volta emesse interagiscono con una molecola presente sui PMN → SIAL LEWIS X molto ricca di ac.sialico, è una struttura zuccherina(oligosaccaride) che aggancia la selectina. Questo attracco permette al PMN di rallentare.

Le SELECTINE fanno parte di una grande famiglia che comprende selettine presenti non solo sull'endotelio(E-selettine) ma anche sui leucociti(L-selettine) e sulle piastrine(P-selettine che si trovano anche sull'endotelio).

Hanno in comune una struttura di base con domini globulari.

Le P-selettine vengono buttate fuori in pochi minuti perchè sono già pronte mentre per le E-selettine ci vogliono delle ore.

INTEGRINE: reagiscono con ICAM presenti sull'endotelio(molecole di adesione intercellulare si trovano sui leucociti).

Famiglia delle ICAM: fanno parte della superfamiglia delle Ig

domini di tipo globulare ad ansa con ponti disolfuro intracatenari; 90AA nell'ansa poi 10 da una parte e 10 dall'altra e ponte disolfuro alla base.

Vengono emesse dopo le selettine.

INTEGRINE: 2 subunità(α e β) tenute insieme da Calcio usato per legame con ICAM.

Anche queste costituiscono una famiglia: la distinzione e la nomenclatura dipende dal tipo di α che si lega con il tipo di β .

Integrine diverse permettono interazioni con strutture diverse.

CD = cluster di differenziazione per identificare le integrine(CD + numero α e cd + num di β).

A noi interessa la porzione che si lega a vari tipi di α .

β_2 =CD18

α che si lega a β_2 = CD11

Ci sono 3 tipi di α CD11a, CD11b, CD 11c.

CD11b/CD18 sono quelle che si trovano sui PMN e interagiscono con ICAM

CD11a/CD18 si trova sui leucociti

CA11b/CD18 aumentano quando c'è infezione. Permettono adesione stabile del PMN che una volta usato inizia il rotolamento fuori dall'endotelio.

Le cell dell'endotelio che si aprono per far passare PMN poi si devono richiudere → CD31 è un tirante tra una cellula endoteliale e l'altra.

Anche PMN ha Cd31 => quando deve passare il CD31 della cell endoteliale non si lega a quello della cell endoteliale vicina ma al CD31 del PMN → PASSAGGIO → poi richiusura del tutto.

MACROFAGI

- presentano recettori per il mannosio che si trova sulle cellule batteriche, funghi, non sulle nostre
- sono "spazzini"(SCAVENGER RECEPTOR) che eliminano cellule deteriorate, morte...(comunque cellule che devono essere eliminate), pericolose,...
- molecole che riconoscono strutture strane particolarmente espresse nei batteri(PATTERN RECEPTION MOLECULE)
- molecole → TOLL-LIKE RECEPTOR: sono critici nel processo di difesa
 - TLR-1 dimer → peptidoglicano
 - TLR-2 dimer lipoarabinomannano(nei micobatteri)
 - TLR-4 → LPS: endotossina batterica GRAM-

Cellule dei PMN emettono pseudopori che circondano la cellula e la portano all'interno→FAGOSOMA→la molecola viene digerita dai LISOSOMI→FAGOLISOSOMI.

Questo meccanismo riguarda batteri e funghi → PROCESSO O_2 INDIPENDENTE diverso da meccanismo O_2 DIPENDENTE: il contatto dei batteri con il PMN mette in atto un metabolismo all'interno della cellula che aiuta a distruggere il batterio inglobato.

$NADPH + 2O_2 \rightarrow NADP^+ + 2O_2 + 2H^+$ enzima: NADPH OSSIDASI

$2O_2$ è ANIONE SUPEROSSIDO: sostanza transitoria, che è fortemente ossidante, che viene trasformata dalla superossido dismutasi in H_2O_2 .

H_2O_2 viene usata per formare IPOCLORITI reagendo con ione come Cl, Br,... per mezzo di METALLO OSSIDASI, potentissimi Ox.

La mancanza di NADPH Ox rende individuo sensibile/suscettibile ad infezioni batterica.

Nel caso dei macrofagi utilizzano le stesse vie ma sono in grado di produrre molte più

proteine(interleuchine, fattori chemiotattici, citochine, ...).

Se c'è un RIGURGITO ESTERNO delle sostanze all'interno dei granuli e dei vari prodotti metabolici → DANNO PATOLOGICO perchè sono sostanze altamente ossidanti.

Avviene in seguito.

Nei macrofagi è molto + attiva la via metabolica che porta alla formazione di NITROSSIDI→arginina→citrullina→NO₂ (è la via metabolica)

sono pericolosi se emessi all'esterno.

Anche i linfociti natural killer fanno parte della difesa naturale come i fagociti ma non hanno capacità fagocitaria → attaccano cellule infettate da virus e tumorali.

RISPOSTA UMORALE DI DIFESA NATURALE

ci sono molte molecole solubili che svolgono ruolo di difesa. Alcune vengono secrete e buttate fuori come solubili altre invece vengono solubilizzate in seguito.

Es. LISOZIMA → deriva dai neutrofili(agisce sul peptidoglicano)

LATTOFERRINA → impedisce ai batteri di usare Fe necessario per l'esistenza della parete batterica

SURFACTANTI → hanno una parte globulare e un simil-collagene; si trovano nelle mucose, riconoscono la parete batterica. Sono nei polmoni, in altre mucose o nel siero.

DEFENSINE → peptidi antibiotici naturali

PROTEINE DELLA FASE ACUTA → subiscono incremento nella fase ACUTA=si verifica in situazioni eccezionali(traumi, stress, anestesia, mestruazione,...)che creano una realtà nuova nell'individuo => adattamento

anche infezione batterica acuta(non avrà gli stessi adattamenti di un trauma, per es.)

Sono: pr del complemento

α1 - α - β globuline

emoglobina, è emolitica → in situazioni di stress, =APOGLOBINA che trasporta usato come elemento diagnostico per crisi

pr A amiloide → lega lipopr HDL

strutture pr C reattiva → usata come marker per infezione batterica perchè si lega a zuccherine dei batteri

eliminate → lega cellule apoptotiche o necrotiche che => vengono

Nella fase acuta c'è qualcosa che ordina ad un organo di produrre + pr; queste sono di origine epatica, il fegato è informato da INTERLEUCHINE(interleuchina 1 o interleuchina 6).

Fanno parte della risp.naturale anche gli INTERFERONI = pr citochine antivirali

INTERFERON α = fatto essenzialmente da cellule infettate proteggendo cellule vicine

INTERFERON β

INTERFERON γ = fatto da linfociti stimolati da antigeni => non fa parte della risp.naturale

α - β → INTERFERON TIPO 1

γ → INTERFERON TIPO 2

Queste sostanze attivano digoadenilato sintetasi che attiva ribonucleasi che scindono RNA virale oppure agiscono su ELF(fattori di elongazione nella sintesi di proteine).

Nelle cellule in via di replicazione blocca il processo replicativo => non agisce unicamente sui virus ma può ledere tessuti in attiva fase di replicativa come il midollo => no produzione di cellule del sangue(MIELODEPRESSIONE)

Attivano la produzione di ANTIGENI DI ISTOCOMPATIBILITÀ → in alcuni casi è utile in altri no.

=> sono un'arma formidabile per la difesa da virus ma in determinate situazioni sono pericolosi.

RISPOSTA IMMUNITARIA SPECIFICA

LIFOCITI: cellule rotondeggianti, con un nucleo grande che occupa quasi tutta la cellula; sono mononucleati.

Se messe in coltura a contatto con l'Ag diventano cellule STAMINALI.

Togliendo il TIMO → WASTING DISEASE(=SINDORME DA LOGORAMENTO)

Negli animali senza il timo non avveniva il rigetto in seguito a trapianti di cute => il timo controlla la risp cellulo-mediata.

Con Ag → poca produzione di Ab => timo controlla solo in parte la risp anticorpale.

Altri scienziati fecero esperimenti su uccelli che possedevano la BORSA DI FABRIZIO e osservarono che se veniva tolta c'era rigetto di trapianti e risp. Anticorpale assente => la risp cellulo-mediata dipendeva dal timo, quella anticorpale dalla borsa di Fabrizio.

Per osservare linfociti → EMAZIE DI MONTONE, gli eritrociti si dispongono a "rosetta" attorno ai linfociti(interazioni tra molecole di T-linfociti ed eritrociti) → linfociti T.

Le cellule che non fanno rosetta reagiscono con Ig di superficie(marcatori fluorescenti) → sono linfociti B.

Ho 100 cell mononucleate:

- 5-10 sono monociti perchè fagocitano
- 70 fanno rosette → linfociti T
- 15 reagiscono con Ab anti-Ig si superficie → linfociti B
- 5 non B non T → sono cell. NK(natural killer)

La proporzione B/T nelle tonsille è diversa da quella del sangue circolante.

I B portano sulla superficie Ig che reagiscono con Ab anti-Ig, sono Ab con una parte variabile che riconosce i diversi tipi di antigene.

I T portano sulla superficie un RECETTORE(TCR = T cell receptor) formato da 2 catene, α e β , legate da ponti S-S alla base con una porzione intramembranosa e 1 lunga coda intercitoplasmatica. E' una molecola globulare che appartiene alla superfamiglia delle Ig.

Ciascuna di queste catene è formata da 2 domini globulari; una parte della sequenza di AA rimane costante da recettore a recettore su cellule diverse e una parte variabile(→ quella esterna) => sia la catena α che la catena β hanno una parte C(cost) e una parte V(variabile).

65% dei T hanno questo recettore($\alpha \beta$) il 5% ha un recettore con catene γ e δ .

Catena α viene da cromosoma 14, la β dal 7.

Catena γ viene dal 7, la δ dal 14.

=> devono lavorare 2 cromosomi diversi e in più devono accordarsi anche gli alleli(uno solo dei 2 alleli del cromosoma).

TCR

(vedere immagine recettore)

Ag si inserisce tra Valfa e V β .

Il segnale che indica la presenza di Ag non viene dato dalle catene perchè sono troppo corte.

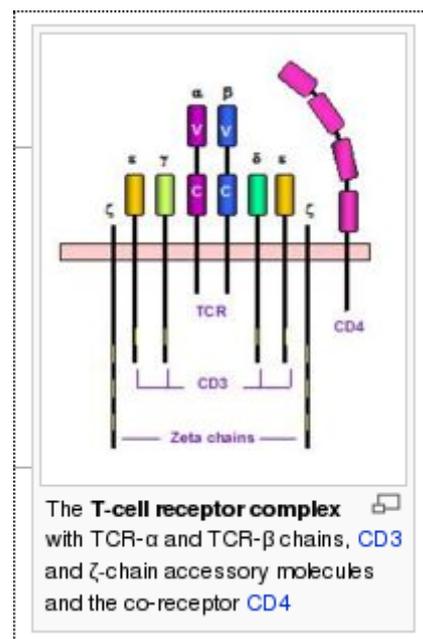
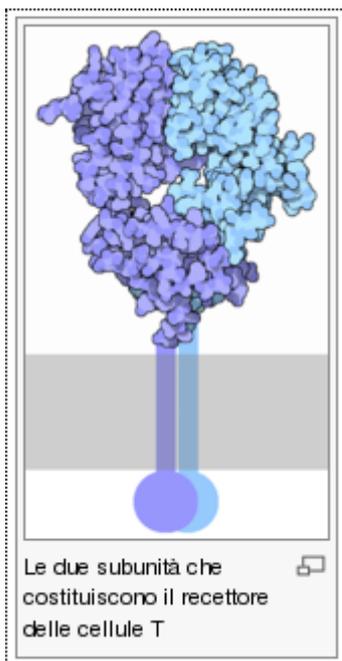
Il segnale arriva al nucleo mediante un CORECETTORE → CD3 che coopera con il TCR.

Ci sono altre 2 catene η e ξ → non hanno contatto con l'Ag.

$\gamma \delta \epsilon$ sono le 3 molecole del CD3.

Le catene citoplasmatiche si allungano e posseggono siti per trasmettere il messaggio → di η e ξ → la ξ è quella che possiede più siti

I siti sono detti ITAM = Immune Tyrosine-Based Activation Molecule, son strutture di base ricche di tirosina che si fosforilano e trasmettono il messaggio passando nel sangue.

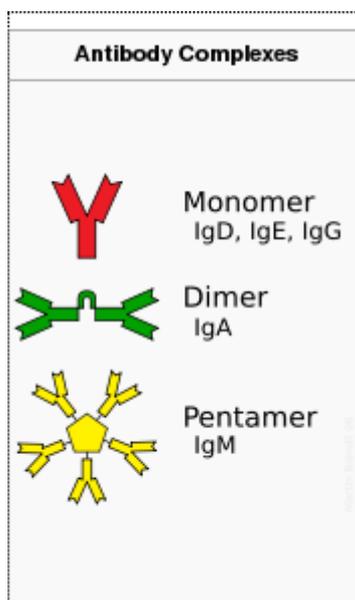


Il CD3 è presente come ETERODIMERI: δ ϵ e γ δ

- le catene γ δ ϵ sono costituite da 1 dominio globulare ext seguito da una porzione transmembrana e una porzione intracitoplasmatica altamente conservata.
- Le catene η e ξ presentano un piccolo dominio extracell, una porzione transmembrana seguita da 1 lunga coda citoplasmatica.

LINFOCITI B presentano Ig che fanno sia da recettore quando sono sui linfociti sia da "cellula" effettrice quando vengono buttate nel plasma.

IMMUNOGLOBULINE



Nel SIERO 7g/100g PROTEINE (di cui 3,5 albumina):

92% H₂O

1% soluti

7% proteine plasmatiche → 69% albumine, 35% globuline, 4% fibrinogeno, <1% pr regolatrici (enzimi)

Le γ GLOBULINE svolgono funzione ANTICORPALE

150000 daltons

coeff. Di sedimentazione = 7S

trattando globuline con 2 mercapto etanolo (rompe S-S) si trovano 2 domini, uno esce prima dal setaccio(=>+pesante), una esce dopo ed è più piccolo (=> leggera)

HEAVY CHAIN (H) 50000 daltons

LIGHT CHAIN (L) 25000 daltons

Le 2 catene sono legate da ponti S-S; 50000 + 25000 = 75000

mancano 75000 daltons per arrivare al tot=> ci son 2 catene H e 2 L

Si è usata PAPAINA(enzima peptidico con attività proteolitica) per rompere la molecola e vedere quale porzione è specifica per l'antigene → poi setaccio a scambio ionico.

Si sono ottenuti 3 picchi → 1° e 2° 45000D → mantengono capacità di reagire con Ag

→ 3° 50000D → non reagisce con Ag ma è capace di CRISTALLIZZARE facilmente (Fc)

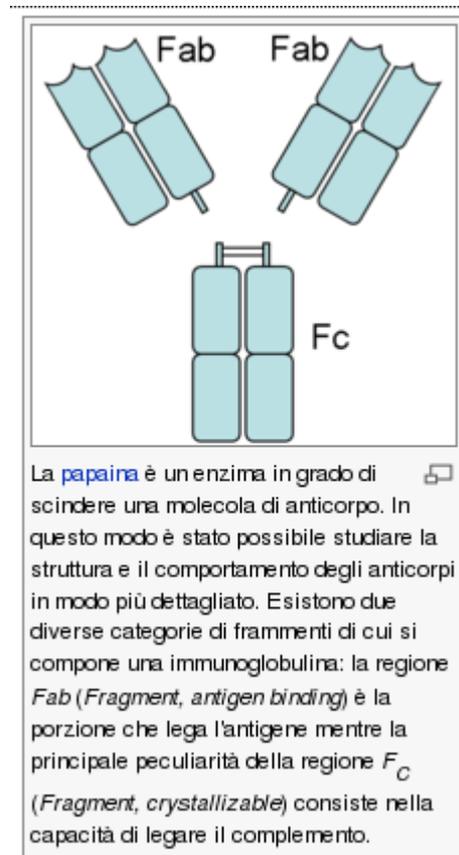
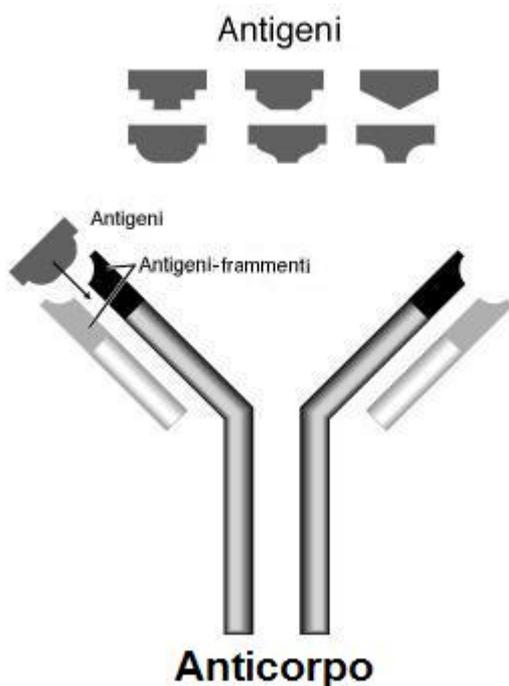
Ig ha 2 siti per attacco dell'antigene => è BIVALENTE.

Usando PEPSINA → unico frammento Fab, niente frammento Fc.(Fab frammento bivalente mentre prima erano 2 monovalenti).

Ponti S-S catena H = CERNIERA

Pepsina e papaina agiscono sui ponti disolfuro della catena pesante; la papaina lateralmente ai ponti(=> 2 frammenti Fa-Fb e 1 Fc), la pepsina agisce medialmente ai ponti(=> 1 unico frammento Fab, pezzo dopo viene rotto in vari pezzi non utilizzabili) mantenendo perciò intatti i ponti.

La struttura vera della Ig è 3D.



ogni ansa ha 90 AA + 10 AA da una parte e 10 dall'altra => tot = 220 attenzione IgM e IgE

Le catene leggere esistono in 2 forme identificabili con Ab e sono K e λ, ogni molecola possiede o le K o le λ. Nella nostra specie il 60% delle Ig porta le K, il 40% le λ.

Ci sono 5 diverse possibilità di catene pesanti: γ(→IgG), α(→IgA), μ(→IgM), δ(→IgD), ε(→IgE)

Le varie classi di Ig si differenziano per il tipo di catena pesante, ogni classe avrà 60% catene leggere K e 40% catene leggere λ .

Esistono poi SOTTOCLASSI → sono 4 per le IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)

→ 2 per IgA (IgA1, IgA2)

→ nessuna per le altre 3 classi

ATTENZIONE

IgM e IgE hanno un extradominio => PM della catena pesante 700000D

hanno 1 dominio V e 4C mentre le altre Ig hanno 1 dominio V e 3C.

IgM e IgE hanno un n.tot di AA 550 mentre le altre hanno 440AA:

- 220 AA per catena => ho 2 catene = 440 AA
- IgM e IgE hanno 1 extradominio => 440AA + 110 AA = 550 AA

La zona CERNIERA è una zona critica che tiene insieme l'impalcatura; è importante anche per ELASTICITÀ di MOVIMENTO perchè le porzioni che legano antigeni usano la cerniera come punto di scorrimento (i 2 frammenti si allargano). Presenta variabilità di n. di ponti S-S tra le varie Ig.

E' anche la zona più vulnerabile agli enzimi; quelle che si trovano sulle mucose agiscono all'est sulle mucose (IgA) per bloccare i batteri. I batteri possono bloccare le difese liberando enzimi perchè agiscono sulla zona cerniera.

IgA2 hanno cerniera più breve => attaccabile da enzimi batterici.

Il frammento Fab è la parte più nobile, antigeni entrano in contatto tra catena H e L a livello di N-terminale → c'è una specie di serratura tra VL e VC.

Più precisamente entra l'epitopo, viene poi afferrato +/- bene dal frammento Fab => diverse conseguenze per reattività.

Gli AA delle porzioni VL e VH sono IPERVARIABILI in 3 zone precise mentre sono moderatamente variabili nelle altre zone (sono comunque tutti diversi gli AA).

Le zone di ipervariabilità sono intervallate da zone di moderata variabilità => le zone ipervariabili sono quelle che legano l'epitopo e ne determinano la specificità.

Zone ipervariabili sono dette CDR = COMPLEMENTARY DETERMINING REGION

CDR1 → la più est => più verso N-terminale

CDR2

CDR3 → la più int => verso C-terminale

Le altre zone variabili sono dette FR = FRAME REGION (ZONE CERNIERA).

Il frammento Fc è la coda ed è formato solo da catene pesanti => gli anticorpi si fanno contro questa parte perchè sono le catene pesanti a differenziare le varie classi di immunoglobuline.

Fc non vede mai l'epitopo ma riceve segnale, poi si creano siti nuovi dove si attacca il COMPLEMENTO (si attacca dopo che anticorpo si è legato all'antigene) oppure si lega a recettori presenti sulla superficie di molti tipi di cellule:

- fagociti(PMN e monociti)
- linfociti

FcR = recettori per Fc

Ne esistono per IgG e per le IgE

IgE → FcR ε

IgG → FcR γ → IgG1 e IgG3, le IgG 2 e 4 le vedono meno

esistono 3 sottotipi: FcR I (CD 64)

FcR II (CD 32)

FcR III (CD 16)

- Il e III tipo sono recettori di BASSA AFFINITÀ = vede Fc solo ATTIVO(cioè quando IgG si sono legate a epitopo) → servono per rimozione cioè per difesa.
Sono presenti soprattutto nei FAGOCITI: batterio è rivestito da anticorpi, la coda Fc si lega al recettore del fagocita => FAGOCITOSI.
Gli Ab (=> Ig) fanno da FATTORE DI RICONOSCIMENTO per fagocitosi, sono fattori OPSONIZZANTI(qualsiasi cosa che si lega al batterio per riconoscimento => anche anticorpo)
- I tipo è ad ALTA AFFINITÀ = vede Fc anche NON ATTIVO, serve per eliminare quando devono morire.

CD32 ha 2 sottotipi A → nei fagociti

B → nei linfociti B

↓

qui il recettore da un segnale negativo: spegne attivazione e mette a tacere il linfocita B perchè non faccia anticorpi

- Fc è critico per passaggio di Ig dal circolo nei tessuti
- grazie a Fc le IgG possono attraversare la placenta e raggiungere il feto(RIFORMIMENTO PASSIVO DI DIFESE)
- Fc serve anche per catabolismo delle Ig(CD 64)

IgG

- hanno pm = 150000 D
- sono 7 S
- catene H con pm = 50000 D
- catene H con 1 dominio V e 3 C (Cγ1 - Cγ2 - Cγ3)
- esistono 4 sottoclassi di cui le più rappresentate sono le 1, 2, 3
- sono le più abbondanti → 1g/100ml => 1/7 di tutte le pr sieriche
- per i 2/3 sono nel circolo, per 1/3 sono fuori dove rappresentano barriera difensiva non si trovano mai sulle mucose
- hanno EMIVITA di 23 gg => sono quelle che durano più a lungo tra le varie Ig
- usano frammento Fc per attraversare placenta e per attivare il complemento
- sono opsonizzanti perché ci sono FcR sui fagociti

- zuccheri: 3%
=> sono le migliori tra le Ig

IgA

- esistono 2 sottoclassi
- sono 1/5 delle IgG => 200 mg/ 100 ml
- catene H con 1 dominio V e 3 C
- 8% di zuccheri
- sono 8S(perchè catena H è più pesante perchè ci sono più zuccheri)
- EMIVITA = 7gg
- non ci sono recettori per Fc delle IgA
- non fissano il complemento
- non vanno nello spazio interstiziale
- vanno nei vari lumi(bronchiale, intestinale, ...) e fanno BARRIERA, sono prodotte in loco da cellule della mucosa
- quelle in circolo somigliano alle IgG(=> monomeri)
- quelle nelle mucose sono DIMERI che si toccano coda-coda: i 2 frammenti Fc sono agganciati, collegati da CATENA J (pm = 15000)
cellula epiteliale ha recettore per riconoscere IgA dimeriche, le aggancia e il complesso recettore-IgA viene endocitato all'interno della cellula.
Recettore perde un pezzo(digerito), ciò che rimane del recettore + IgA viene secreto all'esterno(PEZZO SECRETORIO = frammento del recettore, copre le code Fc proteggendole dagli enzimi).
- Possono spostarsi muovendosi attraverso delle cellule

IgM

- sono esclusivamente intravascolari
- sono le prime ad essere fabbricate quando arriva Ag
- sono 1/5 delle IgG
- sono a forma di stella marina: 5 IgG tenute insieme da PONTE J a livello dei vari frammenti Fc(=> le braccia sono mobili)
le varie braccia però si danno fastidio => al max è pentavalente(non usa tutte e 10 le braccia)
- pm = 1 milione D
- EMIVITA = 4-5 gg
- sono 8 S
- può fissare il complemento
- non ci sono recettori FcR sui fagociti per le IgM
- catena H ha extradominio => pm = 70000D

IgD e IgE

- sono poco rappresentate
- IgE presentano extradominio sulla catena H
- IgE catena H con pm = 70000D
- 10% di zuccheri per IgD e IgE
- IgD sono scarsamente solubili e sono in larga parte di membrana
- IgE(sono meno di 1µg) sono prevalenti in determinate risp.imm. → parassiti, →reaz.allergiche

MARKERS

Le caratteristiche di base delle Ig(catene H, L, classi e sottoclassi) sono comuni per tutti gli individui della stessa specie → MARKER ISOTIPICO(valgono per tutte le specie). E' possibile trasformare le Ig.

Marker isotipici sono distinti da: MARKER ALLOTIPICI → sono diversi in individui diversi => sono marcatori + fini, individuali; non sono marcatori di specie

MARKER IDIOTIPICI → sempre un marker antigenico, diversi sui singoli Ab che noi produciamo, sono fini, specificità che permettono di individuare Ab diversi nell'individuo

Gli Ab si possono produrre in individui della stessa specie in cui non si vede il grosso delle differenze ma le differenze individuali.

Cioè non facciamo Ab contro le strutture di base ma contro le strutture più specifiche(quelle che determinano le differenze allotipiche).

Avviene nei trasfusi di plasma o nella madre che può entrare in contatto con il plasma del feto.

Le differenze allotipiche si possono trovare sulle catene K → sono variazioni puntiformi, cioè riguardano un solo AA.

Si trovano anche in tutte le catene pesanti delle sottoclassi di γ e nelle IgA2.

Portiamo 2 varianti allotipiche per ogni possibilità(nelle K, γ , IgA2) perchè abbiamo un allele paterno e uno materno entrambi espressi.

Marker IDIOTIPICI si trovano nella parte variabile delle Ig; cioè ogni singolo Ab, anche se appartiene alla stessa classe di Ig, ha un marcatore diverso.

Nell'ambito delle parti variabili → parti ipervariabili

→ zone cornice

entrambi possono fare idiotipi, può essere che ci siano uguaglianze nelle zone cornice ma è altamente improbabile per le zone ipervariabili.

1. Gli Ab li possono fare gli individui stessi che fanno gli Ab, l'Ab anti-idiotipo che agisce su parte ipervariabile di Ab prodotto per microorganismo, impedisce all'Ab di vedere l'antigene e di legarsi con esso. (per Ig solubile).
2. Se incontra i linfociti B, quest'ultimo riceverà un segnale positivo perchè Ab anti-idiotipo si inserisce sullo stesso posto in cui si inserirebbe l'Ag => mima l'Ag => il linfocita lo riconosce come Ag => si attiva. (per Ig legate a linfociti).

Se Ab è contro la zona cornice dell'Ab prodotto deforma il sito mettendo fuori causa il linfocita B che non può reagire con l'Ag => Ab anti-idiotipo che agisce su cornice funge da INIBITORE → è importante in malattie autoimmuni perchè blocca la risposta immunitaria che

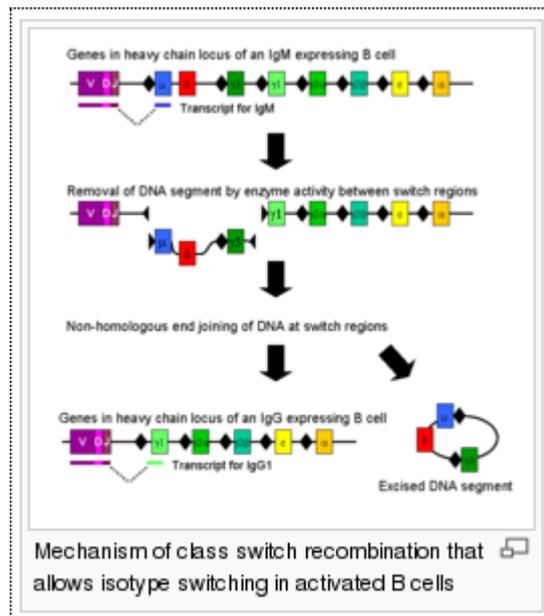
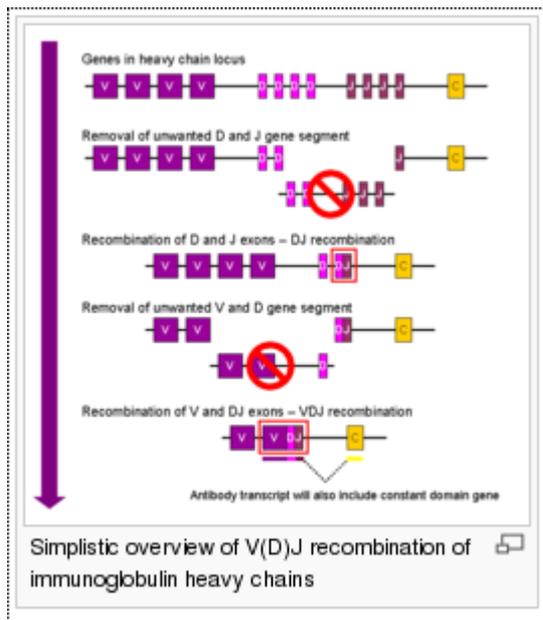
non è voluta.

(Per Ig legate ai linfociti, l'effetto sulle Ig solubili non è importante)

Ig hanno perciò un doppio ruolo:

- sono solubili, dove le prevalenti sono le IgG
- sono sulla superficie di membrane dei linfociti B → in questo caso sono + semplici e meno ingombranti + AA idrofobici perchè devono prendere contatto con il doppio strato lipidico delle membrane. Le prevalenti sono le IgM perchè sono le prime ad essere prodotte. Poi ci sono le IgD → che servono per far maturare i linfociti.

RICOMBINAZIONE GENICA



TUXEGAVA → ricombinazione avviene su un cromosoma, sull'altro no

=> per Ig

- c'è 1 gene che codifica per parte C
- ci sono geni per parte V
- catena L vengono da 2 cromosomi diversi: 2 e 22
- catena H da 1 altro cromosoma: 14
- sul cromosoma 2 ho 250 geni V e 4 J (per catena k), sul cromosoma 22 ho 2 geni V e 3 J(per catena λ)

V → H → cromosoma 14 con geni [V~1000, J=4, D=12]

↳ L → cromosoma 22 con geni [V=2, J=3]

↳ cromosoma con 2 geni [V=250, J=4]

Nel processo di maturazione il DNA subisce modificazioni che fanno sì che uno dei geni V si accosti a uno dei geni J => ricombinazione da cui deriva intera parte variabile → trascrizione => traduzione => proteina di catena.

A livello di DNA c'è splicing alternativo per cui C avvicina a V, solo dopo questo avverrà la trascrizione e traduzione con produzione della catena leggera.

GOD = GENERATION OF DIVERSITY → ci sono tante possibili combinazioni.

Cosa analogo avviene per cromosoma 14 => catena H

- geni V sono + numerosi (~1000)
- ci sono geni J (4) => potenzialità altissima di combinazione
- ci sono geni G(12)

Viene scelto un V accostato ad 1 D e a 1 J → RICOMBINAZIONE GENICA

Poi viene accostato gene di parte C → trascrizione → traduzione → catena

La prima ad essere formata è la catena μ (la parte C delle H)

La ricombinazione avviene per presenza di SEGNALE DI RICOMBINAZIONE(RSS): si sceglie a gambo la parte scelta, il resto viene eliminato.

Le RSS sono date da sequenze PALINDROMICHE che vengono messe insieme, quando questa situazione si crea a monte di 1 V e a valle di 1 J, le sequenze si uniscono => fusto

Il resto viene tagliato da un enzima: RICOMBINASI → gene RAG → gene di attivazione ricombinasi.

Sequenze RSS sono eptameri e nonameri.

Per la catena L la cellula fa una scelta per far funzionare o il 2 o il 22 perchè si può formare o λ o K; inoltre una volta scelto il cromosoma(2 o 22) dato che sono 2 deve mettere a tacere l'altro(=> solo un 2 o un 22 deve funzionare).

Quando si forma il gambo può esserci scivolamento => non corretto allineamento => aumenta variabilità anticorpale → anche per variazioni somatiche su CDR 1-2-3

Il processo è lo stesso anche per la formazione dei TCR solo che processo avviene sui linfociti T. Processo avviene sempre nel DNA

catena α → cromosoma 14 con geni V e J

catena β → cromosoma 7 con geni V(variabili), D e J

catena γ → cromosoma 7 con geni V e J

catena δ → cromosoma 14 con geni incorporati tra V e J della catena α ; con geni V, D e J

il nucleo di ogni cellula porta un recettore TCR diverso.

→ la differenza tra recettori TCR e Ig riguarda la parte C:

c'è solo 1 parte costante per le catene dei TCR e per la catena leggera mentre ci sono varie classi per catena H di Ig => ci sono tutti i possibili geni per i vari C dei vari tipi di H.

Il primo C è quello per le IgM, poi δ , il C $\gamma 4$ è vicinissimo alle C ϵ . (ricorda le prime ad essere fatte sono le IgM)

Il C seguono le parti variabili V.

Una volta scelto il V la cellula non può più cambiare mentre può accostare diversi C => la cellula farà sempre la stessa parte variabile mentre può cambiare C e perciò cambiare tipo di Ig da fabbricare.

Accostamento di un tipo di C a V avviene in seguito ad accensione di un SEGNALE PROMOTORE.

→ Il linfocita che sta maturando fa subito IgM e immediatamente IgD perchè sono geni attivati da stesso segnale.

Per formazione di Ig e TCR ci sono vari cromosomi che hanno ognuno 2 alleli => quanto si attiva uno l'altro deve essere spento → ESCLUSIONE ALLELICA.

Per primo si mette in moto il 14(catena H), poi il cromosoma 2 perchè le catene L di tipo K sono quelle più frequenti e se non si mette in moto il 2 si attiva il 22 per catene L di tipo λ.

Quando cellule maturano fanno subito catene H per IgM prima ancora di incontrare Ag; la parte variabile scelta rimane quella per sempre mentre dopo incontro con l'Ag la cellula può decidere se cambiare tipo di Ig da fabbricare.

Questo processo di cambio → CAMBIO ISOTIPICO(SWITCH ISOTIPICO)

Le cellule che fanno Ig sono i linfociti B che essenzialmente fanno Ig di superficie => si trasformano in PLASMACELLULE:

- cellule molto più grandi
- nucleo ad un polo della cellula
- nucleo a forma di vetrino di orologio
- sono cellule terminali(muoiono una volta svolta la loro funzione)
- non possono moltiplicarsi e non possono tornare indietro
- sono continuamente rifornite dai linfociti B
- non sono mai cellule circolanti => linfociti B diventano plasmacellule sono dopo incontro con Ag
- fanno solo Ig solubili, non tengono niente all'interno della cellula

I geni per Ig di superficie e solubili sono gli stessi, cambia solo lo splicing alternativo → derivano 2 tipi di mRNA: 1 per catena H, 1 per catena J

mRNA viene poi tradotto nelle catene polipeptidiche

1° fabbricata la catena per IgM => 550AA

poi si formano i ponti S-S per accostamento di 2 H e poi leggere, oppure 1H e 1L, ...(varie combinazioni) MA NON si potranno MAI accostare 2 catene L(se avviene la catena non esce dalla cellula e la cellula muore).

Infine la parte glicoproteica nel Golgi => possono uscire

[Le Ig fabbricate vanno sulla membrana se presentano AA idrofobici lungo la catena; si formeranno Ig solubili se invece presentano AA idrofilici]

Ritmo di produzione delle catene L è maggiore di catene H, quelle in + vengono distrutte.

→ tumore benigno di plasmacellule = MIELOMA MULTIPLA → iperproduzione di plasmacellule e Ig(tutti i tipi tranne IgM)

→ MACROGLOBULINEMIA DI WALDERSTROM: iperproduzione di IgM

Sono patologie MONOCLONALI perchè questi tumori nascono da 1 solo clone di cellule che evolve e si sviluppa e che farà 1 solo tipo di Ig.

Sospetto diagnostico fatto in laboratorio → ELETTROFORESI.

NORMALE γ → curva a campana

Non c'è curva a campana ma picco di γ => sospetto di mieloma o macroglobulinemia

Se un curva a campana aumenta → segno di infiammazione(stimolo antigenico)

Marker di MONOCLONALITÀ → catena L perchè la cellula, una volta scelto il tipo di catena L da produrre, produce sempre quel tipo.

Quando c'è un eccesso di L inizialmente non si trovano nelle urine ma nel siero; quando sono troppe allora si trovano anche nelle urine perchè non vengono più riassorbite → indice di PREGRESSO MALIGNO della malattia.

Le proteine nelle urine sono dette PROTEINE DI BENICE JONES.

Quando ci sono tante Ig nel siero non servono per difesa perchè sono prodotte da plasmacellule tumorali a discapito dei linfociti B => IMMUNODEFICIENZA → infezioni.

Catene L in circolo libere possono essere identificate con Ab diretti contro un sito di catene L. se catena L si legasse a catena H quel sito sarebbe coperto dal legame con il ponte S-S e => Ab non si legherebbe.

Cosa sono gli Ab MONOCLONALI?

Sono Ab che derivano da una sola cellula => tutti han uguale catena L e tutto hanno lo stesso dominio V.

Sono usati a scopo diagnostico e terapeutico.

Ab monoclonali sono contro un SINGOLO EPITOPO.

ANTIGENI DI ISTOCOMPATIBILITÀ (HLA)

Fanno parte di MHC(complesso maggiore di istocompatibilità) e le prime informazioni sono arrivate facendo trapianti. Hanno un ruolo nel riconoscere l'Ag.

Ag presenti in genere su tutte le cellule nucleate. Poco presenti nel cervello, non sono presenti sugli eritrociti.

Questi appartengono a 3 classi: CLASSE I, CLASSE II, CLASSE III(con fattori D1,C2,C4 e citochine come TNF).

- Antigene di classe I suddiviso in: A B C. E' fatto da 2 catene α e β . La β è nota come β 2 MICROGLOBULINA, si può staccare ed eliminare con urine se si altera il tubulo.

Catena α entra nella membrana(PARTE INTERMEMBRANOSA), catena β è più piccola, non entra nella membrana ed è legata all' α da legami non covalenti.

Ci sono 3 domini α e 1 β . La disposizione dei domini α è: 1 prossimale(α 3) e 2 domini vicini(α 1- α 2) tra i quali si lega Ag(in una tasca tra i 2 domini formata da β -foglietto).

Catena α ha gene su cromosoma 6, β sul cromosoma 15.

Le 2 catene hanno forme ad ansa di 90 AA; fanno parte delle Ig.

- Classe II suddivisa in DP, DQ, DR.

Formata da 2 catene, α e β , entrambe si inseriscono in membrana e hanno 2 domini(α 1- α 2, β 1- β 2), sono appaiate tra loro.

Anche queste hanno struttura che ricorda la superfamiglia di Ig.

Ag si deposita tra α 1 e β 1 in 1 tasca fatta di β -foglietti.

Entrambe le catene hanno gene su cromosoma 6.

Geni che controllano la classe II sono situati in serie vicino al centromero e controllano sia catena α e β .

Gene di classe I è dal lato opposto, vicino al braccio corto.

Ci sono anche molti altri Ag, per es. HLAG che si trova nel feto e lo difende dalla madre, si trovano anche in cell.tumorali.

In mezzo tra le 2 classi si trova la classe III.

Sono disposti in questo ordine:

- classe II: DP-DQ DR CENTROMERO
- classe III
- classe I: B-C-A TELOMERO

Geni di classe I sono presenti su tutte le cellule; la classe II è presente solo su alcune cellule → CELLULE PRESENTANTI L'Ag(APC):

- macrofagi
- cell. Dendritiche → hanno anche classe I
- linfociti B

Cellule del cervello(alcune) ed eritrociti non hanno classe I.

Ognuno di noi porta comunque tutti gli Ag, abbiamo 2 alleli per ogni gene(1 viene dal padre e 1 dalla madre); unica possibilità di avere 1 solo allele(=2 alleli uguali) è tra parenti(→ incesto o tra primi cugini).

Per identificare le diverse varianti dell'Ag si usano Ab non di animali(vedrebbero differenze molto più grandi) ma di altri individui(per es. trasfusi che producono Ab contro Ag che non sono suoi; la madre durante il parto).

Visto l'elevato polimorfismo questo può essere usato per confrontare individui sani e individui malati riscontrando magari ASSOCIAZIONI SIGNIFICATIVE tra malattie e gli Ag HLA(per es. spondilite anchilosata e altre malattie autoimmuni come diabete mellito insulino dipendente) → vengono prese come supporto diagnostico.

Esaminando sequenze di AA si è visto che sulla catena β di DQ nelle persone normali c'è asparagina in posizione 57, nei diabetici c'è un altro AA.

CD4 e CD8

Sono 2 molecole che fanno della superfamiglia delle Ig.

CD4 → 1 sola catena con 4 domini(famoso perchè è recettore per HIV)

CD8 → 2 catene con 1 solo dominio ciascuna

Si trovano sui T-linfociti ma su 2 popolazioni distinte => vengono usati come marcatori per individuare diverse popolazioni dei T.

CD4 sono sul 70% e CD8 sul 10% dei linfociti T.

RISPOSTA IMMUNITARIA

- Arriva Ag
- parte risp. Naturale
- si prepara risp. Specifica

Se Ag arriva da esterno è possibile che sia i B che i T possano vederlo; nel caso di tossine e batteri extracellulari è utile avere risp. anticorpale il cui obiettivo sarà eliminare o chiamare i fagociti.

Serve risp. Cellulo-mediata per Ag tumorali o che arrivano dentro la cellula tipo cellule infettate da virus o batteri che si "addormentano" dentro le cellule.

Questo non vuole dire che non ci sono Ab nell'infezione virale, servono se virus si sposta ma la loro presenza non è critica.

Per risp cellulo-mediata ci sono i T perchè hanno recettore per vedere Ag; comunque è necessaria collaborazione tra i T e i B.

I T servono per "smistare gli ordini" o ad altri T o ai B; questo tipo di T serve solo per ricevere e smistare ordini → LINFOCITI T HELPER(TH).

Danno ordini a cellule effettrici → cellule T CITOTOSSICHE, → cellule B che producono Ab.

Ag con strutture ripetitive, uguali vengono visti direttamente dai B inducendo la risp anticorpale → Ag T INDIPENDENTI, sono una minoranza perchè il 99% degli Ag passa per i T → Ag T DIPENDENTI.

Gli Ag T indipendenti non inducono un risp. ottimale.

Il recettore sui linfociti T è piccolo e può vedere bene al max 6 o 7 AA => c'è bisogno di qualcun altro perchè la tasca dei T è piccola(non vengono complessati).

I B vedono invece anche Ag complessi(attraverso le Ig di superficie)

=> cellule APC processano Ag per presentarlo in modo giusto ai T. Perciò cellule APC devono essere ovunque e sono:

- eterogenee e dislocate in territori diversi
- diffuse su strati basali dell'epidermide
- macrofagi
- linfociti B
- cellule su tessuto linfoide

Pur essendo eterogenee hanno tutte in comune l'MHC di classe II.

Un vantaggio dei B è che hanno un recettore specifico ma sono pochi al momento della prima esposizione all'antigene; saranno molto più utili alle successive esposizioni perchè sono molto più numerosi e possono riconoscere specificatamente l'Ag.

Quando arriva l'Ag i linfociti T ci sono già solo che non sono molti, comunque ce li abbiamo già pronti. Se non ci posero non potremo difenderci dall'Ag => morte.

Ag deve essere processato.

La risp immunitaria avviene solo se Ag è con MHC proprio dell'individuo => Ag deve essere visto con MHC.

Le cellule APC devono presentare Ag nel complesso dell'MHC di classe II(MHC deve essere del proprio organismo, non può essere di un'altra specie perchè altrimenti non lo riconoscerebbe)

=> la risp. immunitaria sia che sia per informare TH che sia effettrice(attivare i B) deve essere nel contesto dell'MHC.

Eccezione: RISP. ALLOGENICA → le cellule T possono riconoscere MHC estranei senza peptidi. E' detta anche RISP LONFOCITARIA MISTA: se metto a contatto linfociti di 2 individui diversi, i linfociti di uno riconoscono come estranei i linfociti dell'altro(vedono MHC estraneo) e viceversa => si autostimolano e si uccidono(BLASTONIZZANO).

Ag ESOGENO

Batterio entra nella cellula APC.

Batterio deve essere introdotto all'interno per pinocitosi o endocitosi → endosoma che rompono in peptidi.

MHC di classe II viene fabbricata dalle cellule(RE) con compito di legare i peptidi. L'affinità

è talmente alta che appena formato legherebbe tutto ciò che c'è intorno e non i peptidi che si stanno formando nell'endosoma => esiste CATENA INVARIANTE(prodotta localmente) che tiene occupata la tasca dell'MHC mentre quest'ultima è ancora nel RE. Mantiene anche MHC nella sua conformazione.

Questa catena in + aiuta la molecola MHC a spostarsi verso endosoma.

Poi viene tagliata terminando il suo lavoro; rimane solo un piccolo pezzo che occupa la tasca(CLIP).

Entrato nell'endosoma la clip se ne va e subito si lega il peptide.

→ cellule APC prendono Ag sulla superficie, lo portano nell'endosoma dove Ag viene distrutto in peptidi e inseriscono poi i peptidi nella tasca di MHC => vengono poi riportati sulla superficie delle APC.

In questo modo gli Ag sono processati e possono essere presentati ai T.

Ag ENDOGENI

La processazione non è ristretta ad APC ma vale per tutte le cellule dell'organismo.

Sono Ag endogeni i tumori, virus(perchè entrano nella cellula e comandano dall'interno), ...

Sono coinvolte MHC di classe I.

nelle cellule vengono prodotti i PROTEOSOMI dove Ag vengono distrutti in peptidi.

Alcune cellule si legano a UBIQUITINA e vengono spostati verso i proteosomi.

Peptidi si legano poi a MHC di classe I nel RE e quindi escono all'esterno.

=> sono i peptidi che si spostano non MHC(differenza con Ag esogeni).

MHC serve per trasporto di peptidi all'esterno.

Peptidi vanno al RE per mezzo di TAP → molecole che si legano a peptidi e li portano al RE.

Nel RE si sta formando MHC di classe I mantenuto nella sua conformazione dalla CALRETICOLINA.

- Cellule APC presentano Ag processato
- il TCR dei linfociti T deve vedere peptide + MHC → PONTE FONDAMENTALE(critico e specifico) (primo segnale)
- il riconoscimento da parte del TCR è specifico
- CD2 + CD 58 serve da ponte aggiuntivo → aiutano il collegamento
- altro ponte aggiuntivo CD18 + CD11 → aiutano il collegamento
- ponte critico: CD4 + MHC di classe II
→ MHC è visto sia da TCR che da CD4
- CD28(sui T) e B7(sulle APC) è ponte critico perchè è il secondo segnale fondamentale dopo ponte tra TCR e MHC ma NON è SPECIFICO come il primo segnale
→ terapia per evitare rigetto usa Ab per bloccare secondo segnale ma così blocchiamo tutte le risp. => pericolo di infezione.

Cellule T si AUTOREGOLANO: una volta che T è stata attivata(1° e 2° segnale), si autoregola perchè butta fuori molecola simile a CD 28 detta CTLA-4 che si comporta come CD 28 solo che ha affinità più elevata per B7 ma è INIBITORIA

=> si esaurisce la risp. immunitaria

→ in terapia si usa CTLA-4

SUPER-Ag

Ag che reclutano n. enorme di linfociti(20-30%).

Pur essendo processati come tutti gli Ag vengono visti solo dalla parte β => è molto + facile avere linfociti che condividono parte β (rispetto a quelli che condividono sia catene α che β come deve essere per i normali Ag).

La risp. è immediata.

Si trovano nell'HIV, nella tubercolosi.

Ag NORMALE

Ag che viene visto da tutte e 2 le parti del linfocita T(α e β).

- MHC presentano Ag(peptidi)
- lipidi sono presentati da molecole CD1(assomigliano a MHC)
- cellule T hanno ricevuto un messaggio duplice: peptide-MHC II e TCR in TG, B7-CD28
- si mette in moto processo per far produrre FATTORI DI TRASCRIZIONE di certi geni.

Tutto passa attraverso un processo di fosforilazione tirosino-chinasi di ITAM nelle molecole accessorie di CD3. Le ITAM sono n. variabile, max in molecole Z.

segnale attiva TR che si accosta su base corecettore ITAM => fosforilazione => si espongono siti di attacco per ZAP 70 → presente in cellula quiescente(=> inattiva) e si aggancia(=> si attiva) quando arriva segnale.

Si mettono in moto 2 macchine di ATTIVAZIONE:

- PLC = IP3 → nella cellula → produzione di NFAT

DAG → attiva PKC → attivazione di NFkB

- PG → sostanze intermedie → MAP chinasi → produzione di AP-1

- sistema che mette in moto G-protein attraverso attivazione da parte di MAP-chinasi → attivazione di fattore di trascrizione che vanno nel nucleo.

Alla fine di questo processo viene prodotta la INTERLEUCHINA-2.

Bloccando 1 o più di questi fattori di trascrizione blocco attivazione dei TH => blocco infiammazione.

INTERLEUCHINE

Molecole piccole che si comportano come ormoni permettendo il dialogo tra cellule. Sono citochine.

Necessitano di recettori a distanza(PARACRINA) o nella cellula che li produce(AUTOCRINA)

Per IL-2 la cellula che la produce(TH) produce anche i recettori.

Ci sono famiglie di interleuchine alcune delle quali sono RINDONDANTI(=fanno lo stesso

lavoro).

- IL-2 appartiene a famiglia con recettori che hanno la stessa struttura di base → ricchi di cisteina e con sequenza AA caratteristica di base
- interferoni hanno altri recettori
- TNF è citochina di morte perchè alla base del recettore c'è un recettore di morte(TUMOR NECROSIS FACTOR)
- IL1, MPC, ...

INTERLEUCHINA 2:

cellule T possiedono una parte del recettore per IL-2.

Recettore ha 3 catene operative: α , β , γ . Il T non attivato ha di base il recettore con catena γ e β (RECETTORE COSTITUTIVO) → è di bassa affinità => ci vuole tanta IL-2 per farlo attivare.

T attivo butta sulla superficie la catena α costruendo così recettore ad altissima affinità => T produce solo catena α perchè γ e β sono già presenti.

Recettore è presente anche sui B e sulle cellule NK(natural killer) che fanno parte della risp. naturale per virus o cell tumorali. Cellule NK hanno però solo recettore costitutivo => serve molta IL-2(lo si da in terapia per i tumori).

Arriva Ag → cellule T proliferano molto, producono IL2, producono recettori → CONTROLLO da parte di Ag: quando scompare si interrompe lo stimolo => stop produzione di recettori e di IL-2 → AUTOCONTROLLO.

Il T attivato deve avere recettori nuovi pronti a ricevere nuovo Ag.

I vari recettori si addensano e recettore con peptide viene riciclato e torna in superficie => continuo riciclo dei recettori che tornano in superficie più cell nuove che T continua a produrre.

Nella superficie dei T ho: - recettori nuovi, - recettori riciclati con memoria

Cellule APC stimulate(che hanno visto Ag) producono INTERLEUCHINA 1 che fa da adiuvante => potenzia la risp dei T a recepire Ag delle APC.

IL-1 è un citochina importante:

- può giungere a ipotalamo
- può giungere a osteoclasti
- arriva da molte parti

Ha recettori tra i quali ci sono recettori che legano IL-1 ma non attivano segnale, lo spengono, lo inibiscono => bloccano il segnale(RECEPTOR ANTAGONIST).

Vengono usati in terapia.

Cellule TH attivate da APC dovranno informare altre cellule effettrici montando la risp. cellulo mediata.

Attivano:

- cellule TC(citotossiche) che attaccano il bersaglio
- cellule T INFIAMMATORIE

Altro compito è mandare messaggio ai B per produrre Ab.

Cellula TH si comporta come cellula che può produrre molte, tutte, le citochine (TH0) → arriva Ag e TH si specializzano a produrre solo certe citochine (TH1-TH2)

- TH1 controllano risp cellulo-mediata e producono: IL2, interferone γ , TNF
- TH2 controllano risp anticorpale e producono: IL4, IL5, IL10, IL13

Possono fare IL comuni entrambi come per es. IL-3.

Se voglio vedere che tipo di risp suscita in determinato Ag, guardo le citochine.

IL12 orienta TH0 verso TH1 e viene prodotta da APC, se non viene prodotta TH0 → TH2

- se arriva virus TH1 regolano **NEGATIVAMENTE** TH2 => TH2 non si attivano più di tanto; il messaggio viene inviato da interferon- γ
- se arriva batterio o molecola solubile, si mettono in moto TH2 che inviano messaggio negativo(di blocco) a TH1 mediante IL10 => **AUTOCONTROLLO**

Senza TH2 non si possono produrre Ab ma non basta, servono anche citochine che provengono da TH1(=> collabora).

Da soli i TH2 fanno produrre le IgE(importanti per allergie e risp a parassiti) tramite IL4 e IL13.

Per produzione di altre Ig servono anche citochine di TH1:

- IL4 IL5 IL3 → IgM
- IL4 IL2 INTERFERON γ → IgG
- IL5 TGF β (viene da TH3, è citochina) → IgA

TGF β → ha anche effetto soppressore sia per TH1 che per TH2, regola eccessiva produzione di IgA a livello della mucosa intestinale altrimenti avrei continua risp contro tutti gli Ag che arrivano continuamente in intestino(basti pensare ai cibi).

Le cellule TH devono comunicare con i B → ci vuole un **CONTATTO FISICO** per trasmettergli il messaggio.

Condividono un **PEPTIDE** che farà da ponte tra TH e B, recettori dei B sono Ig di superficie, servono 2 segnali, il secondo è dato da legame CD40-ligando e CD40.

Quando si attivano mettono in superficie CD-L che si lega con il CD40 dei B.

2 segnali - peptide, - ponte critico tra CD40 L - CD49(normalmente presente sui B) → è presente solo quando T è attivo.

Il B può fare anche da APC ma al primo arrivo dell'Ag non lo fanno perchè sono pochi. Una successiva esposizione → B come APC perchè sono + numerosi e perchè sono **ASPECIFICI** => prendono per primi Ag ma come producono Ag?

Ag preso dalle Ig si superficie deve essere internalizzato, processato, messo su MHC II e riportato in superficie → solo adesso può essere visto dai T perchè essi vedono solo Ag nel contesto dell'MHC II.

Il T prende il messaggio → si attiva → restituisce peptide allo stesso B e tramite Ig di superficie(=> senza MHC) recepisce il messaggio.

=> **DOPPIO RUOLO DEI B** → APC(ma non a prima esposizione), → **CELL EFFETTRICI**

Per i B servono **CORECETTORI**(Ig α e Ig β) per le Ig di superficie perchè hanno coda pressochè inesistente.

Hanno lo stesso ruolo dei CD3 per i T.

Per mezzo tirosin-chinasi → fattori di trascrizione → nucleo => promotori → trascrizione di

geni → produzione di IL-4 per far proliferare i B.

ORGANI LINFOIDI

Incontro tra i B e i T avviene negli ORGANI LINFOIDI.

- Milza
- Linfonodi, distribuiti un po' ovunque

Il SISTEMA LINFATICO nasce a fondo cieco dall'interstizio → liquido interstiziale converge nelle linfoghiandole → collettori → dotto toracico → succlavia di sx.

LINFOGHIANDOLA

Forma di piccoli fagioli con capsula esterna più illo nella parte concava.

Ilo è punto di passaggio dei vasi(aa entrano per nutrimento). Linfa arriva da parte convessa attraverso vasi che passano attraverso la capsula.

Tra capsula e struttura interna → SENO MARGINALE

Linfa attraversa la linfoghiandola che funge da SETACCIO; poi esce e va in un'altra linfoghiandola.

STRUTTURA INTERNA:

arteria → capillari → venule → vena

Rigonfiamento = zona di venule con endotelio molto alto, è tipico di questo territorio.

Contiene linfociti.

Corticale più midollare in cui corticale è più ricca di linfociti(=> più scura),

corticale → parte propriamente corticale

→ paracorticale(+ interna)

la prima è organizzata in FOLLICOLI mentre la paracorticale è più lineare con tappeto di cellule.

Follicoli sono territorio B-DIPENDENTE

Paracorticale è zona T-DIPENDENTE

Arriva Ag → i 2 territori si modificano: la paracorticale vede per primo Ag e T recepiscono il messaggio; T si spostano verso territorio dei B e si incontrano in un territorio di CONFINE dove contemporaneamente i B migrano => contatto.

Dopo contatto c'è proliferazione → formazione di FOLLICOLI SECONDARI con centro germinativo dove i B si stanno moltiplicando(è + chiaro)

MILZA

250-300 gr

Ilo → a. splenica da tripode celiaco(splenica + gastrica + epatica)

Non c'è circolazione linfatica => drena solo gli Ag circolanti.

Polpa rossa(gl.rossi morti) + polpa bianca messa a manicotto attorno ai vasi post-capillari che si sfioccano a formare follicoli che sono territorio B; il resto è territorio T.

Tessuto linfoide c'è dappertutto anche nelle mucose dove i linfociti B fabbricano IgA; possono aggregarsi a formare placche di peyer(intestino).

Anello di Waldoyer è un altro punto caratteristico dove si trovano varie tonsille.

Batterio entra nel nostro organismo(in un qualsiasi punto) → cell APC → cell T che informano i B

batterio può entrare in qualsiasi parte, linfociti sono pochi => come si incontrano?

E' molto probabile che Ag si fermi nella linfoghiandola satellite e aspetti linfociti, ciò richiede un continuo RICIRCOLO DEI LINFOCITI → sono come sentinelle che vanno in giro a cercare Ag attraverso cellule dell'endotelio alto delle venule passano i linfociti → questo avviene sempre, è l'unico punto di passaggio fisiologico quando transitano.

Poi si portano nella loro zona → se Ag non c'è escono dalla linfoghiandola e tornano in circolo.

Questo avviene perchè cellule endoteliali hanno molecole di adesione selettive che vedono gli zuccheri → catturano i linfociti che in questo modo entrano.

Sono molecole di adesione le CD34, MADCAM(sono nelle mucose).

RETE DI IDIOTIPI

Accanto ad Ab e Ag specifici esiste la possibilità che si formino Ab antiidiotipo che reagiscono contro le parti ipervariabili.

Assomigliano agli Ag => stimolano i B.

Se Ab è rivolto alla zona cornice impedisce stimolazione di quella cellula => funge da inibitore, da soppressore.

In condizioni normali esiste una rete dove accanto ai B(creati casualmente) esistono altri B che faranno Ab di superficie contro Ig di superficie.

Prima cellula B fa Ab1 diretto contro Ag regolato da altri Ab(Ab2)che controlleranno Ab1 → alcuni B faranno Ab2 contro zona ipervariabile(=> stimolatori) e Ab2 contro zona cornice(=> soppressori).

Ab2 sono a loro volta regolati da Ab3 prodotti da altri B e così via.

Soppressori hanno meno affinità per Ig solubili emesse dai B, stimolatori sono più affini con le Ig solubili => in condizioni fisiologiche dominano i soppressori.

Arrivo di Ag crea un caos → B1 si espandono => RETE DI IDIOTIPO E ANTIIDIOTIPO

In condizioni fisiologiche B fanno Ig di superficie per vedere Ag e poche Ig solubili che legheranno gli Ab2 stimolatori => soppressori prendono sopravvento.

Con arrivo di Ag ↑ produzione di Ig solubili che si legano anche a soppressori => prendono sopravvento Ab2 stimolatori.

Esistono cellule T REGOLATORIE importanti per rigetto dei trapianti.

Hanno marcatori e si trovano in tutti i T con TCR CD4 e CD8.

Le CD4 sono perciò helper ma controllano anche la risp immunitaria → il CD25 è marker caratteristico di cellule TH con funzione regolatoria.

Anche CD8 oltre a essere citotossici sono regolatori, popolazione citotossica è segnata con CD28 mentre i regolatori no.

C'è anche controllo ormonale → CORTICOSTEROIDI sono immunoregolatori sia verso risp cellulo mediata, sia verso risp anticorpale. Uccidono linfociti sopprimendo la risp(per es. cortisone)

ENDORFINE regolano risp.immunitaria

SOMATOSTATINA E SOSTANZA P possono deprimere alcune risp.imm.

=> risposta immunitaria è MOLTO BEN organizzata.

LA RISPOSTA SPECIFICA EFFETTRICE

Come le cellule bloccano Ag.

Cellule Ab devono reagire con Ag → reazione che assomiglia molto a reazione chimiche, infatti si crea legame Ag-Ab.

I legami che si stabiliscono sono DEBOLI:

- forze di Van Der Waals
- forze ioniche
- attrazioni elettrostatiche

I legami sono deboli per permettere al nostro sistema immunitario di cambiare Ab se necessario più adatti a quell'Ag.

All'equilibrio c'è una parte di Ab non legato ad Ag.

$Ag + Ab \leftrightarrow AgAb$ $k = \text{cost di affinità} = \text{forza di legame}$

Più è alta la k più sono legati Ag e Ab ma non avremmo mai 100% di legame → c'è sempre una parte di Ag non legata.

Aumenta k => aumenta stabilità del legame AgAb.

Le IgM avendo molti punti di attacco (varie braccia) dovrebbero essere le migliori ma in realtà sono MOLTO AVIDE e i ponti che si formano non sono molto stabili => cambio con IgG che sono più affini anche se hanno meno braccia.

Si può arrivare a valori di k di 10 alla meno 8 (meno di una reazione enzimatica).

Queste reazioni sono più tolleranti a valori di temperatura e pH che variano.

DIALISI ALL'EQUILIBRIO

Si usano apteni marcati nel sacchetto di dialisi che fa passare molecole fino a 10000D. Aptene è più piccolo => passa => all'equilibrio avrò uguali concentrazioni dentro e fuori sacchetto.

Ab non passa => mettendo insieme Ab e apteni, si equilibria solo aptene rimasto libero → posso valutare aptene legato.

Metendo diversi Ab posso così valutare diversa affinità.

Applicazioni pratiche

- molecola che porta Ag è cellula → agglutinazione
- se è solubile → precipitazione
- se lega complemento → lisi

AGGLUTINAZIONE

es. gl.rosso porta epitopi → Ab formano ponti tra gl rossi creando un gruppo agglutinato. Ag-Ab ambiente sono gli elementi fondamentali da considerare.

→ gruppo A + anti A → agglutinazione

→ gruppo Rh + anti D → no agglutinazione (anche se Ab si legano lo stesso)

Perchè? Dipende da Ag e in particolare dal n. di siti antigenici e di epitopi. N. epitopi per

gruppo AB0 sono milioni mentre Ag D ha epitopi = 20000 => più difficile creare ponti tra i gl.rossi.

Ab → se è IgM si possono creare agglutinazione anche dove ho basso n. di epitopi o Ag perchè hanno tante braccia

→ se è IgG il n. di Ag è critico

mezzo ambiente → soluzione fisiologia NaCl che crea cariche perchè si dissocia; gl rossi sospesi in questo ambiente hanno carica negativa.

=> Na⁺ verso carica negativa, Cl⁻ nel mezzo tra le cariche positive.

Si è creato un potenziale detto POTENZIALE Z.

introducendo proteine tipo albumine l'ambiente si riarrangia perchè ora ci sono entrambe le cariche.

Albumina aiuta Ab a completare il lavoro perchè elimina il potenziale del mezzo => agglutinazione(alla banca del sangue si usano Ab albuminati)

Senza Ab non si forma agglutinato stabile.

→ disidratazione o ↑ proteine si ha modificazione di potenziale e in laboratorio si crea ROULO' (= si dispongono a croce greca) si differenzia da agglutinato, si discioglie in presenza di fisiologica mentre agglutinato è stabile anche se aggiungo fisiologica.

Ab si sono legati ma non si è creato il ponte =Z completo il ponte creando Ab contro la porzione Fc(ab anti Ab diretti contro Fc) → TEST di COOMBS.

La positività è data solo se ci sono già AB legati

Test di Coombs

test diretto

aggiungo Ab direttamente sui gl. Rossi, se positivo vuol dire che paziente era già sensibile ad Ab(per es. per trasfusione sbagliata)

test indiretto

aggiungo Ab anti Ig solo dopo aver sensibilizzato gli Ab

Il test si usa anche per batteriologia usando diluizione di siero in provette(vedi microbiologia). Non c'è agglutinato in siero non diluito anche se ci sono tanti Ab → FENOMENO PROZONA, devo diluire per vedere agglutinazione perchè altrimenti Ab sono talmente tanti che non hanno spazio per allargare le braccia. Quando sono diluiti sono meno => più spazio => posso allargare le braccia.

PRECIPITAZIONE

Coinvolge Ag solubili, quando incontrano Ab formano rete 3D che quando diventa molto grande precipita.

Ag solubili:

- proteine
- tossine batteriche
- Ag legati a membrane che poi si staccano

dipende da rapporto relativo tra Ab e Ag

Prendo provette e:

→ metto uguale concentrazioni di Ab

→ concentrazioni decrescenti di Ag

(vedi figura provette in serie, al centro precipitato max)

- si sono formati i complessi Ag-Ab
- nel sovrannatante non c'è né Ag né Ab (è tutto precipitato)
- spostamenti verso dx e verso sx il precipitato diminuisce

dx → nel sovrannatante ci sono solo Ab e si vede perchè se aumento Ag aumenta il precipitato → zona ECCESSO DI Ab

sx → nel sovrannatante ci sono Ag, se aumento Ab aumenta precipitato → zona di ECCESSO DI Ag

oltre a Ag solubili si trovano anche complessi solubili perchè ci sono + Ag di Ab => 1 Ab lega + Ag mantenendo complesso più solubile.

TERRENO DI AGAROSIO

(vedi figure)

si forma banda di precipitazione che potrà essere:

- centrale: uguale Ag e Ab
- verso dx $[Ag] > [Ab]$ → equilibrio vicino a Ab
- verso sx $[Ab] > [Ag]$ → equilibrio raggiunto vicino a Ag

Se ho 2 diversi Ag e 2 diversi Ab → 2 bande di precipitazione

- reazione di precipitazione di COMPLETA IDENTITÀ → dalla banda si capisce che Ag è lo stesso
- reazione di NON IDENTITÀ (Ag diversi)
- reazione di PARZIALE IDENTITÀ → molecole hanno cose in comune ma una ha qualcosa in + → per es. una molecola ha perso un pezzo.

IMMUNOELETTROFORESI

Proteine sieriche si distribuiscono secondo campo elettrico(=> albumina verso polo +) => migrano.

Poi aggiungo Ab e ogni Ab si lega ad una pr formando una banda di precipitazione

→ viene usata per diagnosi di MIELOMA

si fa per IgG, IgM, IgA(perchè mielomi di IgE e IgD sono rari) e per Ig k e λ (in agar).

Uso diversi vetrini più alcuni buchi con siero normale e siero di paziente con sospetto di mieloma. Poi semino Ab specifici.

In siero normale ho bande normali, nel mieloma ho bande a CHUCCHIAIO con 2 gobbe. In base a dove sono le bande valuto il diverso tipo di mieloma.

IMMUNODIFFUSIONE RADIALE

Semina in agar + Ab anti Ig → diventa solido → faccio dei buchi in cui metto siero →

Ag escono dai buchi e reagiscono con Ab dentro le maglie dell'agarosio. Cerchietti sono dimensioni crescenti perchè la quantità di Ag aumenta => Ag deve fare + strada per raggiungere l'equilibrio con Ab

E' importante avere una curva standard per il confronto.

Per le IgE non si ottiene precipitazione perchè sono molto poche => non si può usare questa tecnica.

TURBINOMETRIA E NEFELOMETRIA

Si usa nei grossi ospedali.

Provetta con Ag e Ab sulla quale faccio arrivare raggio laser(perchè è monocromatico) e si valuta la DEVIAZIONE del raggio → nefelometria.

Per turbinometria vedo la torbidità => valuto la quantità di luce che passa.

Queste 2 tecniche si usano per valutare [Ig]

- per IgE(scarsa concentrazione) si usa metodo radioimmunologico(RIA) o ELISA oppure si marcano con enzimi.
- CITOFLORIMETRO: sfrutta la fluorescenza per valutare la pop. Cellulare → Ab selettivi contro marker cellulari.

Conta il n. delle cellule fluorescenti.

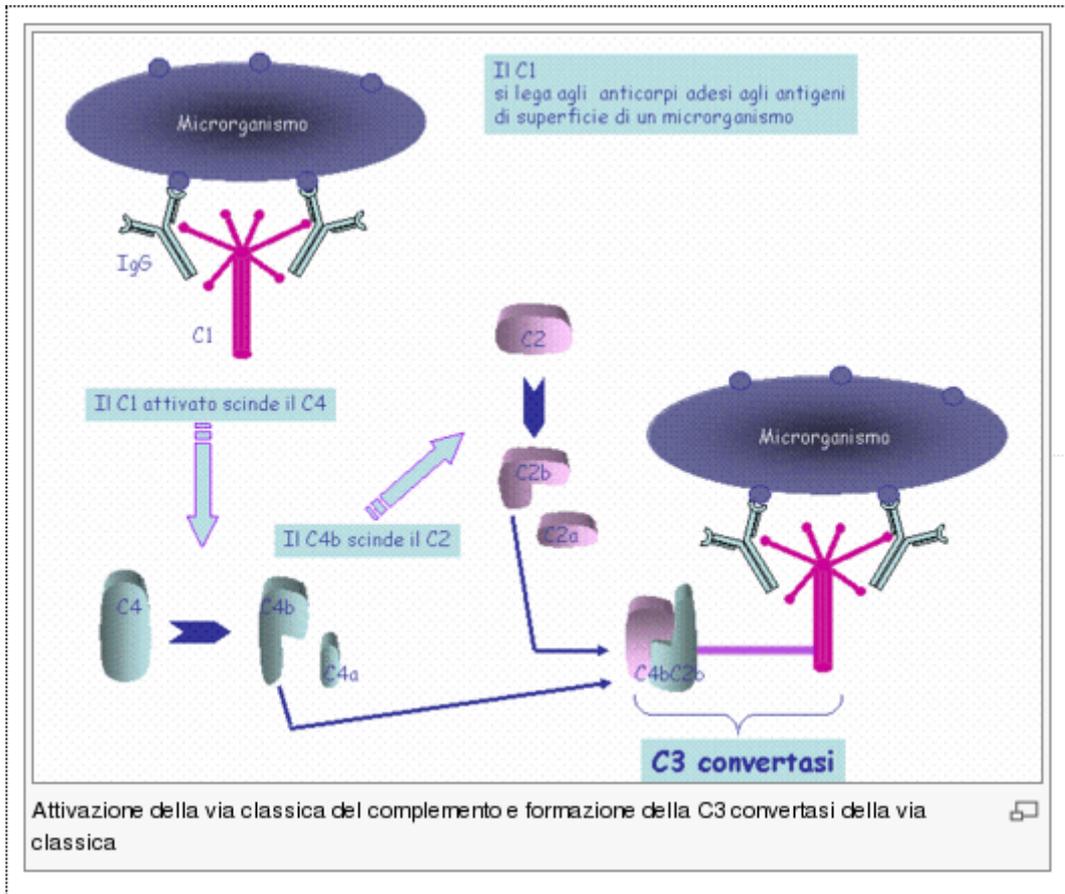
Si usa di routine negli ospedali.

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

- Formato da una 30 di proteine circolanti => è 1 sistema complesso
- proteine hanno caratteristiche operative ben precise:
 - ➔ sono sempre presenti
 - ➔ si possono adattare alle varie situazioni
 - ➔ si devono attivare per entrare in funzione proprio perchè devono attaccare il non-self.
 - ➔ C'è attivazione a CASCATA: PROENZIMA → ENZIMA
=> da pochi componenti intervengono tanti componenti
- distingue self da non-self e Ab aiuta in questo perchè attiva complemento indirizzandolo verso bersaglio
- proenzima → enzima che agisce su substrato(altra componente) rompendolo in 2 pezzi(PROTEOLISI LIMITATA) → uno è buttato, → uno continua la cascata
problema: i pezzi non distinguono più self da non-self ma fortunatamente vengono inattivati in poco tempo(=> è un controllo).
Le nostre cellule per mettersi al riparo da questi pezzi, hanno sulla loro membrana inibitori più inibitori solubili che incontrano nel loro percorso.
- Le proteine sono indicate con C(=complemento) più n.arabo: da C1 a C9
per C1 esistono 3 componenti C1q, C1r, C1s
C4a o C2a sono componenti attivati(meglio avere la linetta sopra invece della a)
- la sintesi è regolata da CITOCHINE e avviene nel fegato
- ATTIVAZIONE PER:
 - ➔ VIA CLASSICA, scoperta per prima ma filologicamente più recente
 - ➔ VIA LECTINICA
 - ➔ VIA ALTERNATIVA
le ultime 2 sono le più antiche

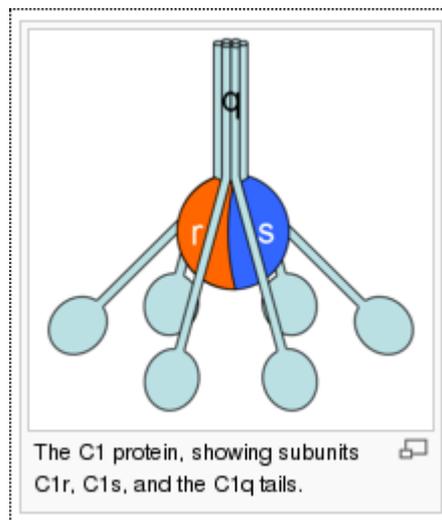
Tutte portano ad attivazione do C3 da cui parte VIA TERMINALE che attiva gli ultimi componenti ed è comune.

VIA CLASSICA



I componente → C1q poi si ha:

- C1r
- C1s
- C4
- C2



E' messa in moto da Ab legati a bersagli ma non tutti gli Ab attivano questa via: solo le IgM e le IgG1-IgG3 (le IgG2 sono poco attive, le IgG4 non attivano).

E' critico il n. di Ab che si legano:

- per IgM basta una sola molecola per attivare la cascata
- per IgG servono 2 molecole vicine tra loro

Le 2 molecole IgG devono essere VICINE per struttura di C1q:

- 3 catene messe come eliche di DNA dette A-B-C
- porzione globulare periferica
- porzione che forma il gambo
- 6 catene per tipo => tot = 18 catene riunite nel gambo
- AA del gambo sono ripetizioni di prolina, idrossiprolina e isoleucina (struttura simile al collagene)

C1q funziona attaccandosi con porzione globulare ad Ab in seguito a modificazione di porzione Fc dopo legame con bersaglio.

C1q deve però legarsi con 2 o più formazione globulari ad Ab

=> basta 1 IgM (perchè è pentamerica), servono 2 IgG vicine

IgG sono vicine se epitopi sono ravvicinati altrimenti IgG sono distanti e non possono legare C1q.

Ab anti ABO fissano il complemento mentre Ab anti-Rh non lo fissano perchè ag D su eritrociti sono pochissimi.

C'è metodo di attivazione non dipendente da Ab, per es. ricorrere a proteina C reattiva.

Ci sono virus che legano direttamente C1q senza passare per Ab.

C1q lega C1r (catena singola) spezzandone le catene → poi si rilega ad anello attorno a C1q.

C1s si divide in 2 parti → si avvolge ad anello.

=> C1q - C1r - C1s = C1a (attivato)

Ioni Ca tengono insieme la struttura, se li togliamo questa struttura non si forma. Avviene quando faccio prelievo con CITRATO che è un chelante del Ca => blocco la sequenza del complemento.

C1a usa C1s come enzima per attivare C4 e C2 che sono perciò substrati di C1s.

Km è molto più alta per C4 che per C2 => viene prima attivato C4

→ formato da 3 catene; viene scisso in un piccolo pezzettino (C4a) mentre il resto costituito da resto di catena α , catene β e γ (C4b si lega al bersaglio, C4a si libera nel plasma).

Le tre catene sono tenute assieme da ponti S-S.

Quando C1s è attivato escono allo scoperto gruppi C-S presenti su catena α e prendono contatto con gruppi NH di membrana batterica.

C2 ha lo stesso destino solo che è formato da 1 sola catena; si rompe in C2a e C2b → si lega al C4b legato a bersaglio.

Il processo è lo stesso solo che avviene con cinetica minore.

→ Si forma così un complesso su membrana che "se ne frega" di Ab.

C4b e C2b sono tenuti assieme da Mg

EDTA è un chelante del Mg e del Ca => non si forma questo complesso C4b - C2b che prende il nome di C3 CONVERTASI che usa come substrato C3.

C3 è formato da 2 catene: α β , enzima rompe catena α in 2 frammenti

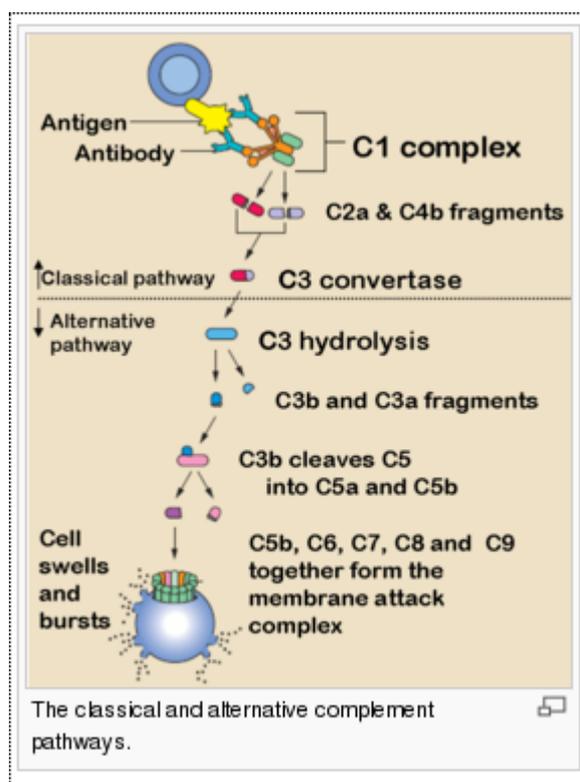
→ pezzo di α = C3a

→ resto di α + β = C3b

C3b usa tioestere(come anche C4b) esposto in superficie quando si attiva, consente al C3b di ancorarsi al bersaglio.

C3b si può legare dappertutto perchè ha bassa affinità => può legarsi anche a C4b.C2b formando il complesso C4b - C2b - C3b → C5 CONVERTASI

VIA LECTINICA



Usa MBL: MANNAN BINDING LECTIN(è una proteina)

Le lectine legano zuccheri, prevalentemente MANNOSIO che è molto presente su cellule batteriche e funghi.

Ha una struttura simile a C1q: → gambo simil collagene, → domini globulari dove però le catene sono tutte uguali(catena A).

La differenza è che domini globulari si legano solo a zuccheri.

Questa via non è innescata da Ab.

MBL attivato si comporta come C1q con altre 2 molecole:

MASP = proteasi sierica associata a MBL, sono 2: MASP1 e MASP2(si comportano come C1r e C1s) → sono 2 enzimi che hanno come substrato C4 e C2 che vengono attivati.

MBL sono proteine prodotte dal fegato e sono circolanti nel siero durante la fase acuta.

Inibitori

- Enzima C1-INIBITORE ha come bersaglio C1 attivato: stacca a pezzi C1r e C1s => la reazione non può proseguire.
Rimane C1q da solo più C1In - C1r - C1s.
E' una sorta di controllo.
Gli inibitori servono per bloccare i componenti attivati.
Entra in gioco quando non ci sono tanti Ab.
Stacca anche le MASP da MBL con stesso meccanismo.
- Ci sono inibitori che staccano C4b - C2b annullando perciò l'azione della C3 convertasi.
Necessario per evitare che si attacchi sulle nostre cellule in quanto quando c'è batterio vengono prodotti tutti questi prodotti attivi che si legano a qualsiasi cellula => anche alle nostre => serve inibitore.
→ se gli fosse permesso sarebbe un suicidio => inibitore = PROTEZIONE
- Su tutte le cellule del nostro organismo ci sono DAF(= DAF ACCELERATING FACTOR)
CD55 → proteina regolatrice che stacca C2b da C4b, tranne quando ce n'è tanto e questo avviene quando c'è Ab che attiva complemento.
Serve sempre per evitare attacco a nostre cellule.
- C3b viene attaccato da tutti => PUNTO CRITICO
 - Fattore I (INATTIVATORIO): presente in ognuno di noi come proteina circolante. E' un enzima che rompe in 1000 pezzi C3b. Non può però agire senza COFATTORI che vanno a ricoprire C3b(=> preparano il terreno)
→ sono in parte in membrane cellulari e in parte nel plasma e nel siero
 - Fattore H → nel siero-plasma
 - MCF(= MEMBRANE COFACTOR PROTEIN) CD 46
 - CR1ultimi 2 sono sulla membrana e attaccano C3b una volta legato a bersaglio.

Fattore I stacca un pezzettino da catena α => C3b diventa C3bi(inattivato)

C3bi è attaccato da altri enzimi sierici che lo distruggono in 1000 pezzi => rimane solo 1 pezzettino sulla membrana(C3D-G), il resto viene buttato.

VIA ALTERNATIVA

Inizia direttamente da C3b: C3b formatosi per altre vie, diffonde e si lega a tutto ciò che incontra.

Si lega ad un target che lo protegge da enzimi inibitori → succede spesso => inizia a germogliare e lega subito con bassa affinità una proteina presente nel siero → FATTORE B → normalmente non funziona, è attivo solo quando vede C3 legato a target o quando vede C3 H₂O.

Formato da una sola catena.

E' scisso da FATTORE D(proteina nel siero) che agisce solo quando B è legato a C3b o a C3 H₂O => si formano C3bBb e C3H₂OBB perchè B viene rotto in Ba e Bb.

Sulla membrana che ha protetto il C3b si forma un enzima → C3 convertasi => rompe C3 in C3a e C3b.

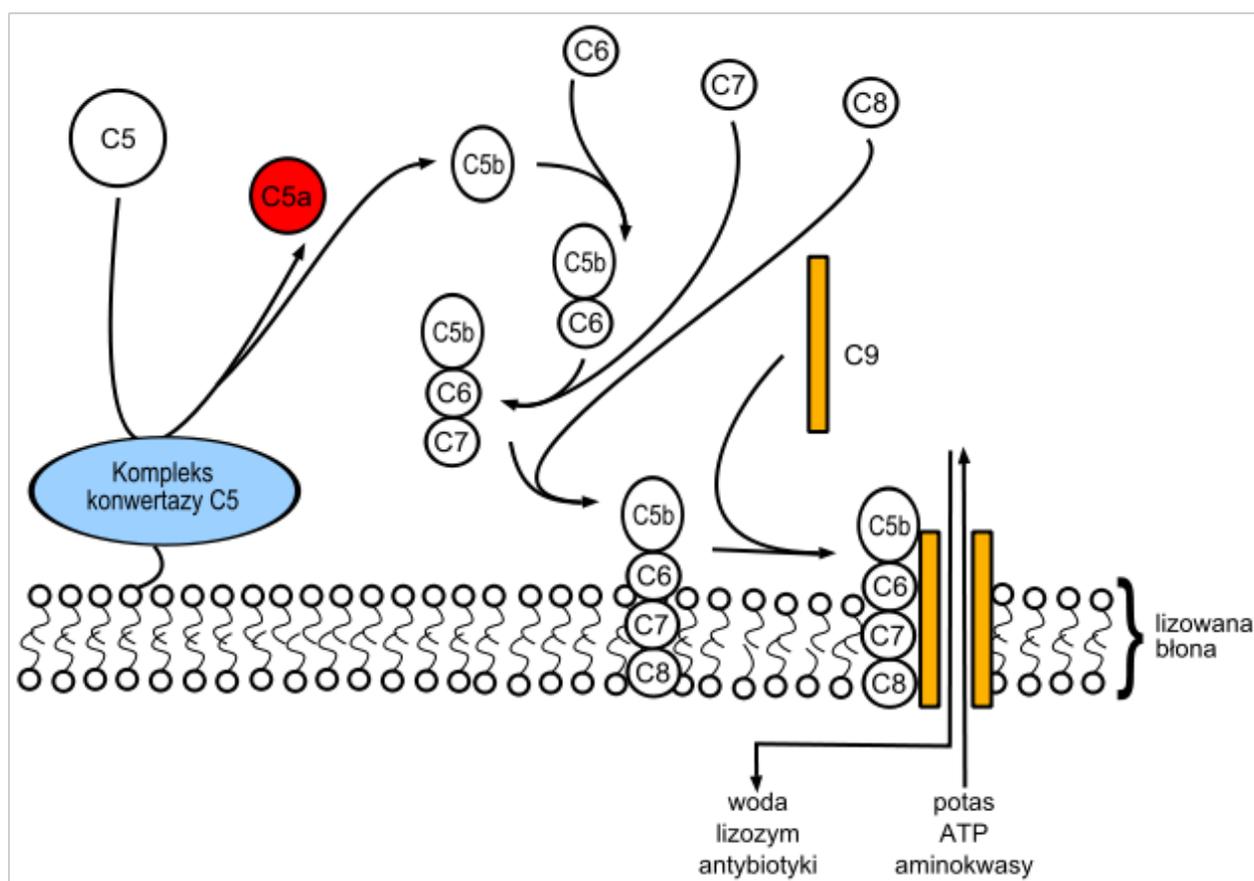
Si innesca perciò un ciclo continuo => via alternativa è via di recupero e di amplificazione di C3b e C3H₂O e può avvenire solo su bersaglio che li ha protetti.

[Su C3 quando esce gruppo tioestere, questo lega H₂O => C3H₂O]

Queste vie possono lavorare insieme: può iniziare una e poi partire o proseguire l'altra.

Via alternativa c'è solo se c'è C3 protetto da bersaglio(es. Batterio).

Proseguimento della reazione



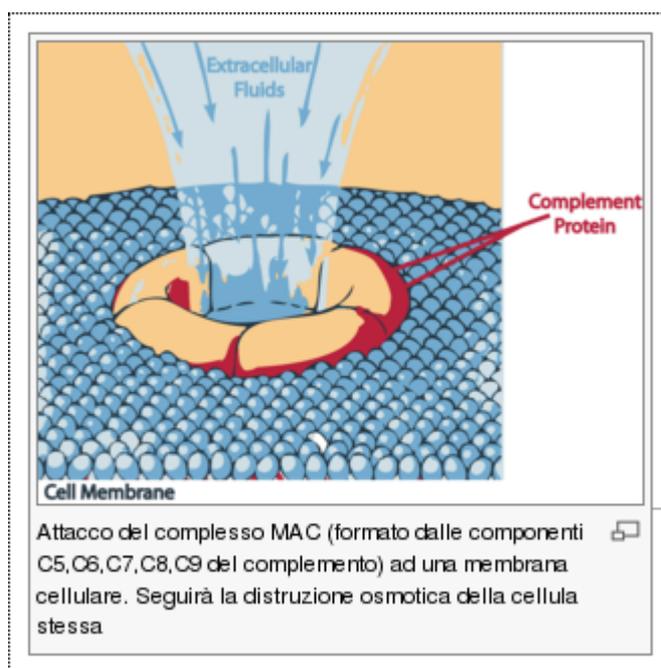
C5 CONVERTASI ha come substrato C5(2 catene con S-S) e lo rompe in C5a e C5b.

C5 convertasi della via classica e lectinica è data dal complesso C4b-C3b-C3b.

Non si sa se esiste C5 convertasi di via alternativa → quando si mettono insieme 2 molecole di C3b una è simile a C4b, le molecole devono essere insieme a fattore B che assomiglierà a C2b => C3bBbC4b è C5 convertasi.

Su C5b si legano gli altri componenti: C6 - C7 - C8 - C9.

=> si forma 1 complesso sempre più grosso e queste proteine sieriche diventano ANFIFILICHE = espongono gruppi polari prendendo contatto con P-lipidi. In questo modo si addentrano nella membrana.



C9 una volta legata si srotola e si allunga legando altri C9 che si srotolano, formando infine un CILINDRO CAVO che ha di lato contatto con i P-lipidi di membrana e all'interno una zona IDROFILICA che da passaggio a ioni.

→ esce K

→ entra Na con anche H₂O

→ gl. Rosso si gonfia ed esce Hb perchè i buchi sono sempre grandi => emolisi → cilindro è detto PERFORINA perchè penetra perforando la membrana.

Questo complesso agisce solo su bersagli con P-lipidi.

Il batterio ha peptidoglicano non viene

così distrutto: si forma buco e attraverso il buco entra LISOZIMA che lo distrugge.

Lisozima che entra basta ad uccidere gram neg. ma non per i gram + perchè hanno una parete più spessa(=> poco suscettibile all'azione delle perforine).

Per evitare che il sistema uccida le nostre cellule esiste un controllo:

- cilindro entra in modo obliquo
- riparazione dal buco da parte di cell nucleate
- inibitori che impediscono a C9 di polimerizzarsi => no cilindro detto MAC(=MEMBRAN ATTACK COMPLEX)

Anche eritrociti possono impedire formazione del buco con CD59 → impedisce la polimerizzazione di C9.

Batteri lo possono fare o lo prendono da cellule che lo producono, cellule tumorali ne producono molto.

CD59 è presente in tutte le cellule.

Lungo il percorso i vari componenti possono fare altro(oltre a far proseguire la reazione):

- ci sono recettori che possono legare
 - C3b → CR1 = CD35(complementaru receptor 1) su fagociti e gl. Rossi umani, cell dendritiche (APC in generale)
 - C3bi → CR3 = CD11b/CD18(integrina) → sui fagociti, lega anche ICAM e fibrinogeno che hanno in comune 1 tripeptide di AA(→ è il ligando)
 - C3dg → CR2 → sui linfociti B, è il recettore anche per un virus(mononucleosi infettiva, nasofarngioma, linfoma, tutti da EBV)
- C3bi può quindi andare su batterio → è un fattore OPSONIZZANTE: fa riconoscere batterio a macrofago
- C5a è un fattore chemiotattico con recettore a 7 segmenti trasmembrana → è su MAST cellule

Ci si accorge del ruolo del complemento quando manca.

- mancanza di primi componenti(C1 - C4) → malattie autoimmuni: LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMICO. Colpisce solitamente le donne.
- Mancanza di C3 → infezioni batteriche serie, è una forma di immunodeficienza(streptococchi, stafilococchi, haemofilus, ...) può mancare proprio la proteina(mancanza PRIMITIVA)
→ mancanza di inibitori → C3 continua ad essere consumato un via alternativa
- mancanza degli ultimi componenti → meningite da meningococco → non si vede nei primi 2-3 anni di vita, compare per la prima volta a partire dai 10 anni, questi pazienti devono essere vaccinati.
- Mancanza di regolatori(C1-inibitore) → sindrome da ANGIOEDEMA: eccesso di edemi nelle zone molli(labbra, palpebre, ...), compaiono improvvisamente e durano 2-3 gg. Possono sorgere anche all'interno, per es edemi della glottide o dell'appendice → soffocamento.

A questi pazienti si deve dare il C1 inibitore(esiste un farmaco).

Si può prevenire dando dei farmaci che fanno comparire la proteina(sono steroidi)

C4 BINDING PROTEIN = altro fattore di regolazione; fa stesso lavoro di DAF.

PROPERDINA = si lega a C3 convertasi per proteggerla; forma 1 guscio attorno ad essa è una molecola solubile.

Se manca gli individui vanno incontro a meningite da meningococco.

E' presente soprattutto in via alternativa.

Per sospetto di deficienza si dosano prevalentemente i C3 e i C4 con stesse tecniche di dosaggio di Ig.

Posso dosare la funzionalità del sistema perchè se non funziona vuol dire che manca 1 componente(o non funziona) → sempre usata per deficienza.

RISPOSTA CELLULO MEDIATA

Comprende risposta CITOTOSSICA con cellule che uccidono altre cellule bersaglio e risposta di tipo INFIAMMATORIO con citochine fatte da TH1.

Le cellule APC decidono la risposta che serve, sarò poi TH1 a decidere se sarà risposta citotossica (→ verso virus e cellule tumorali) o infiammatoria (→ verso batteri che vanno dentro macrofagi).

RISPOSTA CITOTOSSICA

Virus o cell tumorali espongono Ag in superficie che viene riconosciuto, sono Ag endogeni(prodotti dalla cellula) in parte mandati in proteosomi per rottura e poi vengono rimandati su superficie(vedi indietro).

Cellula infettata da virus ad un certo punto presenta Ag legati a MHC di classe I → così cell citotossiche le riconoscono.

Cell T CITOTOSSICHE(CTL) sono cell effettrici e come tutte le cell T hanno TCR, CD3 e CD8 che le caratterizzano(le TH hanno CD4) → da solo non basta per identificare queste cell perchè è presente anche in cell sopressorie.

Ha un TCR particolare:

esistono - TCR α β CD3+ CD8+	+ = presenti
- TCR γ δ CD3+ CD8-	- = non presenti
CD4-	

↓

sono entrambe cell. Citotossiche

Anche cell T-NK sono citotossiche → fanno parte di risp naturale => sono le prime a muoversi.

Poi compaiono cell di immunità specifica ma ci vuole del tempo.

TCL nascono casualmente per ricombinazione genica → creiamo milioni di cloni che ci difenderanno. Sono create senza esposizione ad Ag.

TCL specifica per virus però non presente in grande quantità; deve essere reclutato.

→

- TCL vede direttamente cell infettate da virus che lo espone su MHC II
- riceve 2 segnali: Ag con MHC I
CD8 con MHC I(ponte)
→ ci sono altri ponti di cui critico è CD28-B7
- passa messaggio al nucleo
- IL-2 è recettore di alta affinità, serve per proliferazione
→ ancora non proliferano → serve contatto con TH
ma non producono IL2, lo fanno i TH1 dai quali quindi dipendono =>
PROLIFERAZIONE
- TH vengono informate da Ag che si stacca dal virus e arriva su APC che si trova lì
oppure da liquido interstiziale va nelle linfocell.
→ zona paracorticale dove aspettano arrivo di TH giusti.

Ag solubile che si stacca da cell tumorali va in linfoghiandole.

RICORDA → TCL non possono vedere Ag se non nel contesto di MHC di classe I, NON LO PUÒ VEDERE LIBERO

→ cell TH informate vanno verso territorio dopo proliferazione, buttano IL-2 → TCL vedono Ag nel contesto giusto e poi proliferano.

TNK non distinguono i virus → sono NON SPECIFICHE, per attaccare usano un accoppiata di marker: CD56 - CD 16(→ recettore per Fc di Ig) → grazie a questo possono attaccare cell specifiche perchè vedono cell + Ab → ADCC = ANTIBODY DEPENDING CITOTOSSIC CELL, Ab fa da trade d'union tra cell infettata e NK.

NK possono lavorare anche da sole, agiscono subito anche senza presenza di Ab perchè cell normale da di solito segnali a NK, quando qualcosa cambia non ci sono + segnali → NK se ne accorge => attacca.

NK hanno recettori per KIR(=recettori di inibizione) → mandano segnali neg, quando situazione cambia non inviano segnali neg.

→ si attiva un altro sistema con recettori KAR => attacco

KIR vede peptidi di superficie + MHC di classe I → virus o cell tumorale liberano meno MHC I → situazione è cambiata => KIR => KAR

Batteri endogene non sono riconosciuti ne da NK perchè essi non penetrano nel genoma della cellula, non si fanno vedere, rimangono nascosti nel macrofago.

La MEMORIA dura A LUNGO

→ successive esposizioni con risp. migliore perchè ci sono + cellule(non si modifica AFFINITÀ come negli Ab).

=> Conta solo la NUMEROSITÀ

NK e CTL uccidono un ugual modo ma devono aggredire nemico FISICAMENTE

- serve contatto fisico stretto ed energia(temperatura ottimale 37° C)
- uccidono cellule
- si staccano

Morte con 2 meccanismi: LISI O APOPTOSI

- CTL contiene granuli buttati fuori al momento del contatto → contengono proteine dette PERFORINE che escono e si dispongono a formare cilindro che perfora la membrana => LISI OSMOTICA

Ca serve come tirante per formazione di cilindro cavo.

Stessa cosa vale per NK

- altra situazione in parallelo: AGGANCIAMENTO DI MORTE → legame Fas/Fas ligando Fas(recettore) è in cell bersaglio, Fas LIGANDO viene messo fuori in superficie da citotossici → SEGNALE DI MORTE = APOPTOSI => comanda il suicidio di cellule bersaglio.
- Emissione di sostanze solubili tipo TNF β che da segnale di morte(diverso da TNF α che stimola processo infiammatorio)
- enzimi dei granuli(GRANZYME) → APOPTOSI
=> PERFORINE → LISI
GRANZYME
TNF β → APOPTOSI
FAS-FAS LIGANDO

Non si sa come ma la cellula che attacca è protetta, cell vicine non vengono toccate perchè serve contatto per dar inizio a meccanismo di uccisione.

Le cellule infettate da virus e tumorali devono essere assolutamente uccise, non possono sbagliare.

DIFESA IMMUNITARIA CONTRO I BATTERI

Batteri → gram + → esotossine

→ gram - → con LPS(endotossina)

Micobatteri → parete particolare con molte tossine

Spirochete → molto aggressive

MECCANISMO DI PATOGENICITÀ:

- liberazione di immunotossine locali

- attacco con fimbrie
- passano dall'altra parte delle mucose => moltiplicazione
tossine che distruggono il tessuto locale (es . Collagene)
- nel territorio colonizzazione
gram + liberano tossine
gram - con LPS ed endotossine attivano C, coagulazione => shock
- alcune tossine sono superAg

DIFESE PRESENTI

- Mucose
- Ciglia + muco
- peristalsi intestinale
- ambiente acidodove non vive niente(tranne micobatteri ed elicobatter)
- protezioni chimiche specifiche:
 - lisozima(è in tutte le secrezioni) → agisce su peptidoglicano
 - antibiotici biologici → defensine(piccoli glicopeptidi con attività antibatterica)
- IgA a livello di mucose:
 - si attaccano al batterio impedendogli di attaccarsi a epitelio(=> nascondono punto di attacco)
 - formano aggregati batterici(corpuscolati) => è più facile muoverli fuori
 - solitamente NON attivano il complemento

Se entrano nelle mucose i batteri trovano MACROFAGI aiutati dai NEUTROFILI richiamati dal circolo.

Macrofagi hanno recettori per vedere batteri, ciò che aiuta i batteri ad essere riconosciuti è OPSONIZZAZIONE → si rivestono di qualcosa per cui poi sono riconosciuti → IgG presenti sulle mucose(1/3 del tot).

All'inizio IgG non ci sono perchè devono essere richiamate => interviene C(per es. via alternativa)

→ se è localmente può uccidere batterio(solo i gram -)

→ opsonizza con C3b(si fa riconoscere da CR1) e C3bi(si fa riconoscere da CR3)

Neutrofili arrivano per chemiotassi(come macrofagi)

- C5a richiama
- IL8(potentissimo)
- fattori chemiotattici prodotti da batteri

Infine macrofagi fagocitano e uccidono.

In caso di batteriemia la prima a intervenire è la MILZA.

Dopo lavoro di macrofagi Ag solubili informano linfoghiandole o milza => si attiva la risp. specifica → da il "colpo di grazia" con aumento di Ab.

- ➔ Alcuni batteri attaccano direttamente le nostre difese(per es. alcuni attaccano IgA) producendo ENZIMI che rompono la parte Fc delle Ig.

Neisserie(gonorrea - meningite) lo possono fare → contro IgA con cerniera più lunga => IgA1

- Alcuni batteri sfruttano la loro composizione per non farsi prendere da macrofagi, quelli con molto ac.sialico
- gram negativi con LPS → richiamano via alternativa del complemento creando componente zuccherina. Più LPS è lungo e ramificato più C viene legato lontano da superficie batterica => non ha azione.

Oppure LPS può essere buttato fuori => C è attirato lontano da batterio.

- Micobatteri impediscono la formazione del FAGOLISOSOMA una volta fagocitati.

DIFESE IMMUNITARIE CONTRO VIRUS

Virus devono entrare in cellule bersaglio selettive => serve recettore per virus → replicazione → uscita per gemmazione o citolisi.

Alcuni danno infezioni acute altri creano situazioni croniche.

Recettori usati da alcuni virus usano molecole del nostro SI:

- HIV CD4(TH)
- Virus di E.Barr CR2(linfociti B)
- rinovirus ICAM

DIFESE PRESENTI

Entrano attraverso le mucose(sono pochi quelli che entrano attraverso sangue).

Mucose → IgA si legano al virus perchè sono specifiche per epitopi virali, nascondono il sito del recettore.

Moltiplicazione inizia ancora prima che le nostre cell si organizzano.

Prime a intervenire sono le cell NK.

→ interferoni sono unica arma per mettere 1 freno a replicazione → tipo α e β (comunque tutti e 3 quando ci sono hanno azione antivirale), γ è immune perchè è fatto da TH1

Attivano OLIGOADENILATOSintetasi => sintesi di DENINA TRINUCLEOTIDE => attivazione di endonucleasi dentro la cell che distrugge CNA virale.

Contemporaneamente attivao protein chinasi che inattivano INF-2 → inibizione di sintesi proteica.

Interferone agisce su cell non infettata.

Viene usato in terapia → epatite(per infezioni virali forti)

- effetti collaterali: MIELODEPRESSIONE perchè agisce su tutte le cell che si replicano più velocemente => cell del midollo.

Agiscono di più sui virus ma anche su cell del midollo

INTERFERONI inducono anche risposta INFIAMMATORIA e attivano la formazione di MHC II:

→ ne vengono espressi di più così possono aiutare a presentare Ag

→ risp più efficace

controindicazioni per i pazienti con malattie autoimmuni perchè si aggraverebbe la malattia.

Localmente ci sono altre difese?

Serve difesa cellulo-mediata ma ci sono anche Ab perchè virus possono essere opsonizzati quando c'è VIREMIA, interviene anche il complemento.

Ab vedono anche proteine virali di cell infettata => quella cellula viene opsonizzata da IgM che attiva C(non richiama macrofagi perchè non ci sono recettori per IgM).

Se c'è IgG può fissare complemento o legarsi a macrofagi e cell NK (→ADCC).

La risposta specifica viene sempre attivata perchè il sistema deve essere informato per poi avere la memoria.

Interviene la risposta cellulo-mediata → CTL per distruggere cellule infettate => interferone a pazienti con infezioni virali croniche(epatite C o B) uccide cellule infettate => transaminasi elevate.

Cosa si vede?

- Primissima fase(il virus è arrivato): aumentano le cellule NK
- virus in giro: cell T citotossiche che si muovono in parallelo con la risposta cellulo mediata. Ruolo importante di TH1 → TC, TH1 Ab

DIFESE IMMUNITARIE CONTRO PARASSITI

Con i parassiti gli Ab in campo sono le IgE => ci difendiamo con attività umorale.

IgE sono molto cariche di zuccheri, si attaccano ai parassiti come tutti gli Ab.

Non opsonizzano i parassiti perchè non ci sono recettori specifici per Fc di IgE, non attivano il complemento => non uccidono parassiti, l'unica cosa che fanno è fare DA PONTE tra parassiti e EOSINOFILI perchè eosinofili hanno recettore di bassa affinità per IgE(= vedono Fc di IgE solo quando è legato a bersaglio).

Eosinofili hanno ECM, una proteina cationica simile a porfirina, si allungano sulla superficie dei parassiti e liberano tali sostanze.

I VACCINI

- Sono importanti per debellare malattie infettive
- permette a nostro SI di essere pronto a difenderci contro agenti patogeni.
- È un IMMUNIZZAZIONE con Ag che non è tossico: miglior vicino è una malattia infettiva subclinica(che si è risolta senza lasciare reliquati)

SIEROPROFILASSI: somministrazione passiva di Ab quando c'è pericolo immediato di infezione. È una immunizzazione passiva. Di solito non si usa più per gli agenti infettivi se non in alcuni casi per es. nel caso di epatite B o C(dopo punture con aghi venuti a contatto con persone affette da epatite => sieroprofilassi con Ig).

Di solito si usano Ab fatti in animali; comunque non è così resistente come profilassi attiva.

IMMUNIZZAZIONE ATTIVA: si fa fare risposta all'organismo.

Alcuni vaccini sono obbligatori:

- tetano
- difterite → si devono fare dei richiami
- pertosse
- poliomelite

alcuni non sono obbligatori ma vengono fatte a persone che hanno determinati lavori o rapporti a rischio:

- epatite B
- TBC: persone che vivono in comunità

- meningite: particolarmente esposti quelli con immunodeficienza

Miglior vaccino è quello con Ag NATURALI, se non è possibile ci sono varie opzioni:

- Ag VIVI NATURALI o MODIFICATI

AGENTI VERI della malattia, per es. vaccinazione di Sabin → virus VIVO per vaccino alla polio attenuato.

Oppure si usa virus vero ma ucciso → vaccino per polio(Salk).

Attenuato è meglio perchè ripercorre la stessa strada del virus, la memoria è migliore e più duratura e va bene sia per risp. umorale che cell-mediata.

→ svantaggi: difficile da preparare e pericoloso per chi ha leggera immunodeficienza => si usa quello ucciso anche se si devono fare più richiami perchè la memoria è meno duratura.

- SUBUNITÀ MICROBICHE

si usa Ag polisaccaridico o proteico → è più completo perchè attiva una risp. classica(linfocita T), si usano Ag di superficie più tossici.

Quelli polisaccaridici per Haemophilis, meningococco, pneumococco:

(specialmente emofili) non coinvolgono i linfociti T => possono indurre gli Ab ma sono diversi da quelli prodotti da T dipendenti perchè manca "switch".

Sempre IgM e si esauriscono subito perchè non essendoci lo switch non vengono prodotti in n. maggiore durante infezioni => servono più richiami.

(vedi un grafico con andamento delle IgM e IgG)

Nonostante i richiami la risp. non è comunque la migliore, resta sempre quella usando Ag proteici la migliore.

- Legando una parte polipeptidica alla coda polisaccaridica si riesce a far creare un ponte tra B(che vede peptide) e T(che vede polisaccaride di virus).

=> produzione(esiste solo per emofilo) di Ab specifici e vengono prodotte IgM e poi anche IgG.

- Tecnica nuova: uso di DNA che codifica per proteine batteriche e virali → immunizzazione più attiva.

Sono le nostre stesse cell a fare Ag => produzione di Ab, si usa DNA ricombinante. Uso DNA è pratico perchè non si devono fare proteine antigeniche → si fa fare all'organismo quello che verrebbe fatto in vitro.

=> Come ottenere la vaccinazione migliore? Bisogna valutare gli elementi critici:

- tipo di Ag

- Ag da solo non basta, servono gli adiuvanti per potenziare la risp. immunitaria perchè fanno diminuire gli l'eliminazione dell'Ag perchè vengono assorbiti più lentamente e potenziano riconoscimento e attività dei macrofagi.

Come adiuvanti si usano: $Al(OH)_3$

fosfato di alluminio

fosfato di calcio

si possono anche usare citochine modificate

- MHC che fa la differenza per avere ottima risp Ag deve essere captato da cell dendritiche → non tutte captano Ag in ugual modo, varia a seconda di individuo. C'è una parte di persone che non risp bene perchè cell non presentano bene l'Ag => si cambia Ag

Come si procede?

- Prima IMMUNIZZAZIONE(no in persone che hanno già avuto l'infezione)
- RICHIAMO con dose minore, si fa quando Ab sono ricaduti.

Non serve più grande quantità perchè sono già state reclutati molti cloni con la prima iniezione, inoltre con dose minore vengono prodotti Ab più affini dai linfociti e questi si amplificano a spese degli altri.

C'è anche risparmio economico.

Se c'è infezione virale in atto e voglio vaccino per un altro virus, è meglio attendere per evitare interferenze tra i virus.

TOLLERANZA IMMUNITARIA

Ciò che permette il nostro sistema immunitario di distinguere Ag esterni(non-self) da ciò che è self.

- in immunodeficienza c'è immunosoppressione generalizzata o non c'è la risposta generalizzata
- in trapiantati si danno immunosoppressori(cortisonici) provocano immunosoppressione generalizzata, provoca anche rigetto.
- Esposizione a sostanze tossiche → inattiva il sistema immunitario.

Se non riconosciamo self(=> manca tolleranza) → AUTOIMMUNITÀ

Nei bovini gemelli dizigoti(hanno gruppi sanguigni diversi) → ci sono due placente connesse fra loro.

In corso di gravidanza possono passare gl. Rossi da un fratello all'altro e li portano durante la vita => CHIMERISMO sopportazione di cellule di altro individuo.

Possono passare anche gl.bianchi, anche linfociti, dalla madre al feto e viceversa => CHIMERISMO.

Sistema immunitario può accettare sostanze estranee senza rigettare => tolleranza immunitaria.

TOLLERANZA: stato di attiva accettazione che la persona ha imparato a riconoscere, lo stato di immunocompetenza, di immaturità è necessario e condizione predisponente per acquisire Ag di istocompatibilità estranei.

È difficile indurre tolleranza immunitaria negli adulti perchè è già instaurata una risp.immunitaria e in più gli antigeni sono per lo più proteici.

La dose dell'Ag è un evento critico per la tolleranza. Se si da adiuvante è difficile indurre la tolleranza(si induce la risp immunitaria).

Per indurre tolleranze importante è la somministrazione, la dose, lo stato chimico-fisico dell'Ag(aggregato induce risposta, uno solubile non si fa vedere e induce tolleranza).

Dose massiva di Ag per via orale, intestinale è meglio per la tolleranza.

Ricorda lo stato di immunità è TRASFERIBILE da una persona ad un'altra passivamente.

Creo tolleranza in topo A iniettando Ag(albumina) da piccolo, poi prendo linfociti dal topo A e li metto nel topo B adulto, gli do l'Ag e questo non risponde: trasferimento passivo di tolleranza.

Lo stato di tolleranza può essere indotto da linfociti B e T ma i T sono i migliori:

→ quello a carico dei T è duraturo nel tempo

→ stato di tolleranza nei B è breve.

Per indurre tolleranza a carico dei T bastano dosi basse, a carico dei B servono dosi alte.
Basta indurre tolleranza in un tipo di linfocita e l'altro tipo non può far nulla.
In ognuno di noi c'è tolleranza verso i nostri Ag perchè impariamo a riconoscerli.
Nella vecchiaia le malattie autoimmuni aumentano perchè cala la tolleranza.

TOLLERANZA CENTRALE

Timo si assume il ruolo di eliminare tutti i cloni proibiti → sono quelli aggressivi, potenzialmente pericolosi perchè hanno recettori per cell self, si creano nel midollo per riarrangiamento genico.

TOLLERANZA PERIFERICA

Qualche clone sfugge al controllo del timo ma in periferia c'è un controllo.

Il fatto che esistano B-autoaggressivi in periferia è dimostrato che noi possiamo fare Ab anti-B se i B vengono stimolati in modo policlonale. Lo stesso vale per i T.

Se metto cute di topo maschio in femmina quest'ultima vede non-self cromosoma Y => faccio crescere topini con recettori X Y:

- alle femmine non succede niente perchè non hanno Y
- ai maschi non succede nulla anche se hanno Y perchè c'è tolleranza periferica.

La stessa cosa succede se si mette Ag estraneo verso organo specifico in topi transgenici → topi non uccidono cellule del proprio organismo perchè c'è tolleranza periferica.

Se ci fosse solo timo e non sbagliasse mai non ci sarebbe autoimmunità, quello che sballa è la tolleranza periferica. Tenuta sotto controllo da ANTI-IDIOTIPO e dai T-REGOLATORI che controllano in modo selettivo e specifico la risp. a un Ag, controllano i recettori. Se si potessero espandere → elimino autoimmunità.

Li troviamo tra i TH(CD4) e tra i CD8.

TH(CD4) sono cellule che hanno accanto a CD4 un CD25 che è il marker della catena α IL2
CD8 negativo(=> non c'è)

Questi buttano fuori CITOCHINE che reprimono la risposta immunitaria:

- TGF β che però fa aumentare il tessuto fibroso => arterosclerosi
- IL10

MATURAZIONE CELLULE IMMUNO-COMPETENTI

- Cell B e T nascono nel midollo
- granulociti e monociti → serie bianca
- serie piastrinica
- IL7 e IL3 sono citochine necessarie per crescita di linfociti

LINFOCITI B

Maturano nel midollo, esistono 2 popolazioni:

- B1: cell linfocitarie che fanno Ab naturale e sono CD5 positivi(marker anche dei T) → fanno solo IgM

- B2: fanno sia Ab naturali che immuni.

B1 fanno da spazzini e si trovano di solito nelle mucose.

B2 fanno prima IgM e poi switch verso le altre categorie di Ig.

Sviluppo nel midollo: PRE-B - B immatura - B matura, lo sviluppo è indipendente da Ag.

MHC II è in tutti gli stadi

CD10 è solo in B immaturi.

CD19 può fare da surrogato delle Ig si superficie

CD20 compare in pre-B e rimane fino a maturità, è usato come Ag contro la terapia tumorale, come i CD19 possono essere usati come marker per i B se non si trovano Ig di superficie

CD40 è critico nella risposta dei B perchè riceve segnale da CD40-ligando che verrà messo fuori dai T attivati → comunica secondo messaggio

Ig sono marker classici dei B

A livello di cellule staminali inizia riarrangiamento che potrà poi alla formazione delle Ig.

Pre-B: inizia riarrangiamento di catene H → per prime iniziano quelle di tipo μ (è la prima fabbricata)

B-immatura: compaiono sulla superficie le IgM monomeriche

B-mature: presentano le IgD accanto alle IgM

Nella fase immatura, avendo le IgM di superficie, i B possono vedere Ag → entra in tolleranza, anche quando maturerà sarà tollerante.

Vedere i vari marker è importante in clinica → riusciamo a riconoscere la fase di maturazione dei B.

Maturazione è completa quando arriva Ag se:

- è T indipendente (polisaccaride) il B fa IgM, vengono stimolati i B2 ma operano senza aiuto dei T
- è T dipendente → protozoi o parassiti ho cooperazione tra TH1, B e IgE
→ altri cooperazione con TH1, TH2 e B
=> diventano B della memoria e B effettrici (plasmacellule)

arriva di Ag → cell B matura → attivazione IL4 → B memoria → proliferazione IL5 → cell B → IL6/IL2 → plasmacellule

LINFOCITI T

Maturazione nel timo → tessuto linfo-epiteliale, accanto a linfociti e cell epiteliali c'è stroma di tipo reticolare.

Ha buona vascolarizzazione.

Origina da terza tasca bronchiale (embrione), dalla quarta derivano paratiroidi ma inizialmente terza e quarta sono quasi fuse insieme.

Nel midollo inizia il loro percorso analogo a quello dei B iniziano riarrangiamento - esposizione di molecole si superficie quali CD5, CD2 e un enzima trasferasi.

Anche TCR di piccola quantità nota casualmente su superficie per ricombinazione genica → ora può abbandonare il midollo e andare in circolo.

Deve però poi fermarsi nel timo per completare la maturazione: passando attraverso

corticale vengono setacciati → solo il 5% riesce a uscire →

→ LAVORO DI SELEZIONE

TIMO COME TOMBA DEI LINFOCITI perchè non possiamo avere troppe cellule circolanti => forma solo pochi cloni(alcuni tipi di cloni perchè in circolo non ci possono essere tutti)

TIMO → cell epiteliali e APC selezionano i T che poi matureranno

T-immaturo: poco CD3 e TCR

CD4 e CD8 negativi

Maturazione: più CD3 e TCR

CD4 e CD8 positivi

Usciranno poi o CD4 positivi o CD8 negativi

Moriranno quelli che → non mettono molecole giuste(vanno in APOPTOSI)

IMMUNOPATOLOGIA

IMMUNODEFICIENZE

- Difetto in cellule staminali → feto muore(aborto)
- Difetto che colpisce via mieloide di cell staminali, principale colpiti sono le cell di difesa naturale(fagociti, macrofagi, PMN)
- Difetti in via linfoide
- Difetti nella qualità dei fagociti: sono alterati o non svolgono la loro funzione
- Difetti di produzione di cell mieloidi
 - mancanza di MIELOPEROSSIDASI(è nei granuli): colpisce i granulociti
 - malattia CRONICA GRANULOMATOSA: colpisce i bambini che si presentano con forme gravi di ascessi per agenti piogeni presenti in varie parti.
Non c'è produzione di H₂O₂ => no produzione di anioni superossido => manca la NADPH perossidasi, cioè manca(non funziona) la via O₂ dipendente
 - malattia CHEDIAX-HIGASHI: granuli non riescono a scaricare il loro contenuto nei fagolisosomi => infezioni frequenti
 - difficoltà di mobilitazione dei leucociti => non possono raggiungere bersaglio:
 - per mancanza di CR3(CD11b/CD18) => non possono aderire all'endotelio.
I pazienti vanno incontro a infezioni frequenti, si vede già alla nascita perché non c'è distacco del cordone ombelicale → fenomeno infiammatorio: arrivano i leucociti che distruggono tutto quello che c'è e il tessuto diventa necrotico. Se leucociti non sono mobilitati, ciò non succede => cordone non si stacca.
 - Per mancanza di Sialil-Lewis x => non c'è rolling
- Mancanza di componente LINFOIDE, può riguardare sia i T che i B
 - immuno-deficienza severa combinata: interessa sia i T che i B => infezioni devastanti(candide e vari altri germi)
- Per mancanza di ADENOSIN DEAMINASI: enzima coinvolta in formazione di xantina e ac. urico, se enzima non funziona, adenosina si accumula come DEOXIADENOSINA → si crea ambiente tossico che impedisce maturazione dei linfociti
I bambini vengono tenuti in ambiente sterile, serve trapianto di midollo o si può fare terapia genica(trapianto gene per enzima) → gene trapiantato nel midollo, non a livello embrionale => gene può sparire.
È malattia X-LINKED ed è incompatibile con la vita.

Tutte queste sono malattie rare.

Difetto di tutti i B

- => mancano tutte le Ig(AGAMMAGLOBULINEMIA)
- difetto nella formazione di alcune classi di Ig
 - FORMA DI BRUTON(X-LINKED) → forme di agammaglobulinemia

- **FORMA COMUNE VARIABILE**

Nella forma comune-variabile mancano le Ig => conto i B linfociti valutando le IgG di superficie o cerco i marker CD19 e CD20 → se ci sono => B ci sono ma non producono IgG(forma comune variabile), se non ci sono i B ci sono ma si sono fermati prima nella maturazione(Bruton) → non si può far nulla.

→ è far ripristinare la soluzione togliendo "blocco" => si ricomincia a fare Ig

- IPOGAMMAGLOBULINEMIE: Ig ci sono ma sono poche => B lavorano fino ad un certo punto poi no.
- DIFETTO DI IgA: non da segno clonico => si scoprono per caso, alcuni possono però andare in contro a infezioni di vie respiratorie sconosciute, alcuni vanno più di frequente a malattie auto-immuni. Se questi pazienti fanno uso di trasfusioni di plasma possono andare in contro a shock anafilattico perché esistono anche vari allotipi di IgA => col tempo si fermano complessi Ag-Ab
- DIFETTO di SOTTOCLASSI di Ig => no protezione per determinate infezioni, quelle provocate da batteri che stimolano determinate sottoclassi di Ig

Difetto nei T

- totale mancanza
 - SINDROME di D-GEORGE manca il timo => no T

SINDROME di NEZELOT

sindrome di D-George oltre al timo anche le paratiroidi perché entrambe vengono dalla terza e quarta tasca bronchiale(quando sono ancora fuse).

Ricerca i TCR → ce ne sono di 2 tipi: per $\alpha - \beta$, per $\gamma - \delta$.

Se ricerco CD3 (comune a tutti i T) ho visione globale.

- T non funzionano bene per difetti cerebrali:
 - ATASSIA: malformazione cervelletto => problemi con equilibrio
 - FALEAGECTASIA: diluizione piccoli vasi venosi postcappillari(emorragie)
- Difetto di risp. cellulo-mediata dovuta ai T → CANDIDASI MUCOSA: pazienti con frequenti candidi in vari luoghi.

Tutte queste sono PRIMITIVE, senza causa APPARENTE.

IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE

- Per terapie per es. CORTISONICI che inducono LINFOCITOLISI
 - IMMUNOSOPPRESSORI per terapia antitumorale e patologiche autoimmuni
 - POST-TRAPIANTO soprattutto quelli di midollo perché lì le cellule stanno crescendo => no protezione
- Per patologie: MALATTIE INFETTIVE che provocano immunodeficienza TRANSITORIA(morbillo, EBV, ...)
- Malnutrizione: vegetariani o strane diete che non permettono di introdurre tutto ciò che serve per es. Zn è importante per sviluppo di SI e deve essere introdotto, ocio VEGETARIANI, DIETE IPOPROTEICHE, MANCATO ASSORBIMENTO o PERDITA → patologie intestinali(morbo di Kron) con alta proteinuria => frequenti infezioni.
- Diabete: glucosio come materiale metabolico per batteri => SI molto stimolato e a volte non ce la fa

- Vecchiaia: SI “perde colpi”

Criteri diagnostici

Infezioni ricorrenti, importante è vedere quando inizia.

→ batteriche: 3 o più molto serie per pensare a immunodeficienza (ascessi, otiti purulente, polmoniti da pneumococchi (lobare), meningiti)

→ virali nel bambino piccolo si vede se vanno incontro a infezioni serie perché le malattie esantematiche infantili sono gravi con complicanze serie.

CANDIDASI-ASPERGILLO (è il più grave)

1) troppe infezioni piogene serie → sospetto di immunodeficienze primitive → si chiedono esami: emocromo (per conta di leucociti), elettroforesi (per vedere picco di γ -globuline), dosaggio delle IgG (sono le più rappresentate, se mancano AGAMMAGLOBULINEMIA) - IgA - IgM

Se negativo valuto complemento → primi o ultimi componenti → voglio sapere se ci sono i B o a che livello è maturazione → Ig di superficie, → CD19 CD20

2) se infezioni virali serissime → c'è timo? CD3? CD4 e CD8?

Nell'HIV

- risposta T CITOTOSSICA: transitoria e non uccide il virus, cell infettate dal con la liberazione di fattori solubili come gp120 → è un superAg (20%-30% dei T)
- NK, GRANULOCITI, MONOCITI sono coinvolti
- PERDITA DEL FUNZIONAMENTO DEI T: cellule T smettono di funzionare prima ancora di calare di numero. La quantità di citochine prodotta (IL2, interferon γ) è molto più ridotta rispetto alle condizioni normali
- LINFOCITI B STIMOLATI SOLO da Ag T-INDIPENDENTE che prevengono dagli agenti patogeni che causano le infezioni tipiche di AIDS (EBV, LPS gram neg.)
=> iper γ globulinemia nonostante la \downarrow dei linfociti T, comunque i B sono inutili perché non fanno nulla poiché non ricevono segnale dai T

Esistono difetti funzionali anche per altre cell:

- NK
- granulociti e monociti => manca componente macrofagica e fagocitaria

I B non sono colpiti ma non possono funzionare bene perché non ricevono segnale dai T.

Esistono però Ag T indipendenti che possono stimolare direttamente i B => i B possono rispondere ma sono IPERFUNZIONANTI → infatti i pazienti hanno ipergammaglobulinemia che però è inefficace per pazienti perché B sono stimolati a fare cose inutili e quando arriva Ag vero non rispondono anche perché non hanno segnale dai T => i B sono in “tilt”

Nei pazienti si ha:

- infezioni iniziale in cui si può vedere i virus (situazione transitoria)
- risposta umorale → prima Ab anti GP 124
 - poi Ab anti GP 120 e GP 41

questi Ab sono diagnostici

- necessario monitorare i linfociti

- terapia si basa su farmaci ANTIRETROVIRALI → inibitori della trascrittasi inversa => così si riesce a vedere ritorno dei T ma non si sa se funzionano bene o se hanno subito dei danni irreversibili

Ricorda cala il rapporto CD4/CD8 per il venir meno dei CD4

DANNI IMMUNOMEDIATI

Ab o cell possono creare danno => sia risposta umorale sia risposta cellulo-mediata.

Possono essere inquadrati in 4 tipi:

- 1) danno si verifica perché i pazienti producono solo IgE che si legano con molta facilità con la coda alle mastcellule attraverso recettore di altissima affinità e li rimangono. Quando arriva Ag la cellula è stimolata a buttare fuori tutto il suo contenuto → infiammazione e danno
[questi pazienti quindi non producono IgG come tutti, ma IgE che si legano a mastcellule]
- 2) IgG dirette contro cellule o sostanze utili all'organismo(per es. trasfusioni o trapianti vengono attaccati da queste IgG)
- 3) Ab si legano ad Ag solubili → immunocomplessi solubili che si localizzano in territori particolari(di solito piccoli vasi della periferia) provocano il caos
- 4) cellule della risp. cellulo-mediata attaccano le nostre cellule

Alcune patologie sono dovute a unione di vari tipi, mai il primo tipo + unito ad un altro → è a parte.

Reazione di primo tipo

Del primo tipo fanno parte le manifestazioni allergiche, colpiscono:

- cute:
 - EDEMA di QUINKE a livello di palpebre o labbra, interessano anche le mucose delle vie respiratorie o intestinale(quadri di intolleranza alimentare)
 - SINDROME di ORTICARIA o ANGIOEDEMA(punti rossi pruriginosi)
 - ATOPIA(sono le manifestazioni allergiche in generale)
 - ERITEMA: si accompagna spesso a discheratosi(scomparsa dell'epidermide) e a edema, frequente nei bambini(crosta latte dovuta a intolleranza)
- Molti fattori provocano questi quadri che sono in aumento perché viviamo in un ambiente più sterile, con meno germi(anche per vaccini) e SI non sa cosa fare e si impegna in altro.

Ag che inducono la risp. di primo tipo: ALLERGENI.

Pazienti hanno tendenza a manifestazioni cliniche settoriali verso determinati organo bersaglio, di solito i quadri clinici non sono in concomitanza:

- VIE RESPIRATORIE a partire dalle congiuntive:
 - pollini che si vedono in stagioni diverse
 - prodotti animali: da animali domestici che per es. possono liberare delle FORFORE che poi uomo può inalare
 - materiale che deriva dalla desquamazione dell'ACARO: è il più diffuso, si trova nella polvere, in ambienti caldo-umido, nelle pareti e pavimenti non levigati, nelle lenzuola.
 - Un altro tipo di acaro si trova nella farina(ACARO FARINAE)

- VIE INTESTINALI provocano intolleranze
 - alimenti: il latte è il principale(il latte vaccino), uova, crostacei, e anche vegetali(diffuso tra le donne giovani che mangiano frutta e verdura)
 - problemi anche a distanza → orticaria diffusa(cute), → vie respiratorie
- per farmaci(penicillina in particolare): le reazioni di intolleranza non sono solo di primo tipo(soprattutto a livello cutaneo), ma anche di secondo e terzo tipo, a seconda del farmaco e dell'individuo.
- Per veleni che derivano da insetti, per es. in seguito a puntura d'ape o vespa → SHOCK ANAFILATTICO: pallore, difficoltà respiratorie, ipotensione

IgE sono poco rappresentate, hanno 1 extradominio in più e molti zuccheri che fanno aumentare il PM.

Zuccheri fanno legare IgE a recettori di membrana(da parte di FC) con estrema facilità.

IgE nascono e si consumano nell'arco di 2-3 giorni.

In questi pazienti entrano in vari modi le sostanze allergiche → vengono processate dalle APC che li espone poi su MHC II.

Essendo sostanze di tipo proteico la risposta è di tipo T-DIPENDENTE → TH0 più collaborazione di TH1 e TH2 per fare IgM, IgG da parte dei B(nei pazienti normali), negli atopici MHC II informano TH0 che però mettono un voto solo TH2 che inducono i B a fare IgE.

Tutto questo passa per CITOCHINA → IL4, → IL13 (fanno lavoro simile), però non c'è interferon γ e IL2 negli ATOPICI => indirizzamento verso TH2 che producono IL10 che mette in (silenzio) riposo i TH1, è RISPOSTA TH2 MEDIATA.

Si può sensibilizzare l'animale all'allergene: IgE verso Ag iniettato nell'animale localmente → Ag introdotto in circolo(generalizzato) più blu insieme a IgE

Ag esce dal circolo per legarsi con IgE specifico(legame Ag-IgE) a livello locale → presenza di macchia blu se Ag incontra le sue IgE specifiche.

Macchie sono tanto più grandi tanto più Ag c'è in circolo.

→ legame Ag-IgE induce liberazione da parte di mastcellule di fattori che aumentano permeabilità e il colorante va fuori.

Solitamente le IgE vengono prodotte per difesa da PARASSITI(in tutti gli individui).

Esistono 2 tipi di mastcellule:

- CONNETTIVALI presenti in tutti gli individui
- DELLE MUCOSE presenti solo negli atopici, sono più sensibili a risposta TH2 mediata. Hanno affinità straordinari per IgE => se le prendono tutte quando vengono prodotte. In seguito al legame con IgE liberano ISTAMINA e SOSTANZE PERMEABILIZZANTI

IgE hanno recettori su:

- EOSINOFILI
- LINFOCITI B → atopici hanno 1 più elevato numero di IgE di superficie sui B
- MONOCITI
- MACROFAGI

Le mastcellule delle mucose legano IgE con altissima affinità mentre le altre cellule hanno recettori a bassa affinità => IgE si legano più facilmente a mastcellule.

- recettore ad ALTA AFFINITÀ: struttura complessa, simile a CD3
- recettore(CD23) a BASSA AFFINITÀ: diverso e molto più semplice → catena unica e parte transmembrana più esterna. Quando lega IgE si attiva un sistema di AUTOELIMINAZIONE che stacca per proteolisi il recettore dalla cellula e stimola i B a

produrre IgE => peggiora il quadro.

La reazione è IMMEDIATA perché è già tutto pronto(10-15 min): le IgE sono già legate ai propri recettori sulle mastcellule => quando arriva Ag si lega e ho subito reazione.

Queste cellule(mastcellule) stimolate da allergene più IgE hanno la tendenza a buttare fuori il contenuto dei granuli se stimolate appropriatamente → peggioramento e basta poco per scatenare reazione.

Ci sono varie sostanze che fanno liberare contenuto dei granuli facilmente:

- freddo-caldo
- sostanza P prodotta dai nervi
- contrasti iodati => radiologi hanno dovuto variare le sostanze di contrasto
- alcune molecole nell'anestetico → reazione pseudoallergiche(provocano degranulazione a prescindere dalle IgE)

Perché la reazione è così immediata?

- allergene trova IgE

scatena 3 vie metaboliche in contemporanea:

- attivazione di ADENILATO CILCASI => cAMP aumenta(nello spazio di 2-3 min) → attivazione di protein chinasi che facilita fuoriuscita di granuli
- Ca per attivazione di PTK(pr. Tirosin-chinasi) che agisce su PLC → IP3 + DAG => mobilizzazione del Ca per orientare ACTOMIOSINA che spinge i granuli verso uscita
- attivazione di METIL-TRANSFERASI di MEMBRANA per modificare fosfolipidi di membrana → modificazione della membrana che diventa più fluida e fa entrare Ca dall'esterno.

Si arriva a formazione di fosfatidil-colina bersaglio di P-lipasi A2 => ac.arachidonico → si trasforma per mezzo di enzimi: COX(con formazione di prostaglandine e trombossani) LIPOOSSIGENASI → leucotrieni → le mastcellule ne sono piene => formazione di 3 gruppi di leucotrieni che si formano abbondantemente: LTC₄, LTD₄, LTE₃ → complessivamente formano una sostanza unica detta SLOW REACTIVE SUBSTANCE OF ANAFILATIC(SRSA)

Asma bronchiale dipende in massima parte da produzione di SRSA che contrarre il muscolo bronchiale.

- Granuli presenti nelle mastcellule sono preformati(es.istamina) o neoformati
 - secernono istamina che ha azione permeabilizzante sui vasi => edema
 - Ca(che è carico positivamente come istamina) si sostituisce a istamina → CALCIOEPARINA

Farmaci usati sono ANTISTAMINICI.

- PAF è un altro mediatore buttato fuori, deriva da degradazione di acido arachidonico, FATTORE ATTIVANTE LE PIASTRINE. Crea aumento della permeabilità => è un attivante degli endoteli e in più può agire sulle piastrine creando microtrombi che turbano la circolazione locale(si aggiunge a effetto di leucotrieni e istamina).

È un prodotto metabolico non preformato.

- Ci sono enzimi tipo proteasi che contribuiscono a flogosi

PREFORMATI: enzimi + istamina

NEOFORMATI: leucotrieni, PAF, alcune citochine

Istamina normalmente nei granuli è presente in forma legata a EPARINA perché istamina ha carica positiva ed eparina ha carica negativa → si forma complesso istamina-eparina. Quando esce istamina si stacca da eparina e => si ha istamina libera più calcioeparina. Segno di reazione di primo tipo è aumento di EOSINOFILI (possono arrivare al 10%) ma non viene preso come unico marker.

- Contengono prodotti DISTRUTTIVI usati in questo caso per attaccare le mucose
- vengono reclutati localmente da citochine tra cui IL5(chemochina) e EOTASSINA
- buttano fuori leucotrieni(come le mastcellule), PAF, hanno anche loro granuli che si solito vengono usati contro microorganismi ma qui attaccano le mucose, contengono:
 - PEROSSIDASI
 - NEUROTOSSINA
 - PR CATIONICA degli eosinofili → si comporta come perforina
 - PR BASICA MAGGIORE

Sono elementi distruttivi.

La situazione è ASMA BRONCHIALE (la rinite va e viene)

target: piccoli bronchi => pazienti vanno incontro a DISPNEA ESPIRATORIA perché bronchi si contraggono e paziente non riesce a mandar fuori aria. Può evolvere in bronchite cronica e poi portare a enfisema.

La mucosa si dilata → edema che diminuisce il lume più bronco si costringe anche per contrazione del muscolo bronchiale.

Non sempre gli antistaminici risolvono il problema perché ruolo principale è svolto da SRSA → è questo il bersaglio della terapia.

Malattia può evolvere per aumento del n. di eosinofili in seguito a successivi attacchi => fattori distruttivi di eosinofili ledono la mucosa rendendola vulnerabile ad attacchi di microorganismi => infezione → iniziano le bronchiti.

Reazione di primo tipo è multifattoriale ed è in aumento, non c'è nessun motivo singolo che induce la malattia ma ce ne sono molti:

- genetica: possibilità che persona sia atopica aumenta se uno o entrambi i genitori lo sono. Non è ereditaria ma c'è una PREDISPOSIZIONE in cui giocano ruolo importante gli Ag di istocompatibilità (non c'è uno specifico e non è il solo ad agire → c'è anche componente ambientale)
- fattori che favoriscono la comparsa della reazione: freddo (stimola le mucose), stimolo del sistema NANC (non adrenergico non colinergico) in seguito a disidratazione della mucosa (per es. dopo corsa al freddo) => aumento p. osmotica.

Allergologi sospetti devono verificare la presenza dei marker di reazione:

- IgE
- Ag specifici

=> si fa PRICK TEST = iniezione intradermica di sostanze sospettate di provocare la reazione. Si aspetta 10-15 min perché le reazioni devono essere immediate (altrimenti non c'è reazione di primo tipo). Si valuta la presenza di EDEMA e ARROSSAMENTO e si prende istamina come riferimento. Si controlla se c'è reazione specifica a glicerolo.

Non c'è correlazione tra entità di reazione a iniezione e la causa di patologia, si dovrebbe

iniettare o inalare(per es. per asma) sotto controllo quella particolare sostanza sospetta per scatenare il quadro patologico e valutare gli indici di reazione a livello respiratorio.

Per intolleranza alimentare si fanno prove dirette: togliere cibi uno a uno per vedere se situazione migliora oppure togliere tutti i cibi e darli poi uno alla volta sotto forma di pastiglie o polvere.

- non si fanno test a pazienti sotto cortisonici → le reazioni sarebbero negative
- non si fa a chi ha DERMATOGRAFISMO POSITIVO: si passa con matita e si vede prima riga bianca e poi si arrossa diventando edematosa => IPERREATTIVITÀ(per effetto di mastcellule) e perciò non ha senso fare test.

Se il test non si può fare si cercano le IgE con 2 metodi:

- RIST = RADIO IMMUNO SORBENT TEST
- RAST = RADIO ALLERGO SORBENT TEST

sono test radioimmunologici che ora si fanno anche con metodi immunoenzimatici per eliminare radioattività.

RIST valuta le IgE totali(non serve, dice solo se c'è aumento di IgE => non serve per diagnosi perché ci sono varie cause che provocano aumento di IgE), RAST dosa le IgE specifiche(permette di valutare Ab di classe IgE diretti verso allergene)

RIST è un test COMPETITIVO fornito dal commercio: strisce con Ab anti-IgE attaccati e IgE radiomarcate. Metto una certa quantità di IgE in modo però che gli Ab non si siano saturati. Si aggiunge a disco di cellulosa siero di paziente: + IgE ha il paziente, meno IgE radiomarcate si legano all'Ab => c'è meno radioattività.

Nella cartella clinica le IgE si segnano in U.I.(perché sono presenti in tracce nel siero → siamo a livello di ng)

1 unità normale di IgE = 2,4 ng

valore normale è di 80-100 IU

pazienti atopici hanno valori più alti(alcuni arrivano a 500 IU)

RAST è più indicativo. Commercio fornisce dischetti di cellulosa con attaccati specifici allergeni; poi si aggiunge il siero → se IgE si legano allora paziente ha Ab specifici contro quell'allergene.

Siccome IgE sono poche, si usano Ab anti-IgE radiomarcate.

IgE si valutano qui in IU.

Come agire?

- Si danno farmaci che bloccano fattori scatenanti reazione → antistaminici
- farmaci che bloccano uscita di granuli all'esterno => sono preventivi(CROMOGLICANI)
- attacco acuto(shock anafilattico) si da ADRENALINA → basta 1 mg per via sottocutanea. Adrenalina è simpatico-mimetico → broncodilatazione perché agisce contro il vago ma è molto più importante il fatto che adrenalina mantiene elevata la [cAMP] impedendo la fuoriuscita dei granuli.

Pazienti in pericolo di vita o con asma cronica → possibilità di VACCINAZIONE = trattare la persona con Ag identificato che scatena il quadro(serve test specifico

per quel Ag).

Non è proprio un vaccino perché non prepariamo SI ad un Ag mai visto, ma vogliamo fargli cambiare idea => è un'IMMUNOTERAPIA → le dosi vengono di volta in volta aumentate(=> contrario del vaccino).

Manca il marker per vedere un miglioramento, sappiamo che IgE diminuiscono mentre aumentano le IgG4 perché geni promotore per IgE e IgG4 sono molto vicini su cromosoma 14 => si comunicano informazione.

Terapia è molto lunga → 3-5 anni.

È critico scegliere allergene giusto perché non si può fare immunoterapia per più di un allergene contemporaneamente.

Non si può fare al di fuori dell'ospedale perché ci può essere una forte reazione.

Ci sono nuovi(vaccini) approcci terapeutici per via sottolinguale o nasale.

Reazione di secondo tipo

Come nel primo tipo vengono prodotti Ab, ma qui sono quelli normali usati per difenderci.

Ho reazione di secondo tipo quando questo Ab sbagliano bersaglio: cellule nostre o cellule somministrate per terapia.

TRASFUSIONI

Si tiene conto di AB0 e Rh.

Compatibilità deve essere accertata fin dalla prima trasfusione per AB0 perché abbiamo Ab fin dalla nascita.

Trasfusioni sbagliate: reazione degli Ab circolanti contro gl. Rossi, provoca:

- dolore a livello di iniezione(dolore urente)
- dolore lombare perché c'è qualcosa a livello renale
- freddo, brividi(sconquassanti)

Gl. rossi entrati vengono opsonizzati da IgM → si attiva il complemento(perché non agiscono recettori Fc per IgM nei macrofagi) provocano lisi => emoglobina e intasano reni oppure si ferma a C3 e => opsonizzazione(↓ APTOGLOBINA perché lega Hb).

Pericolo maggiore è blocco renale => dialisi.

So rompono gl.rossi e i brandelli di membrana attivano coagulazione disseminata(CID) e vengono consumati e tutti i fattori di coagulazione => emorragia.

(paziente anestetizzato, aperto per intervento addominale, trasfuso → muore per emorragia).

Trasfusione errata per Rh → prima trasfusione non succede nulla perché non ci sono Ab naturali, poi fanno Ab al elevato titolo contro Rh → vengono fatte IgG che opsonizzano gl.rossi che vengono distrutti nella milza e nel fegato.

Non si attiva il complemento perché poco esposto → Rh a 20000 siti => pochi tanto che IgG sono distanti e non riescono a fissare il complemento.

Si ha nell'incompatibilità materno fetale: madre Rh neg, feto Rh positivo.

Nella prima gravidanza non succede nulla perché non c'è contatto diretto tra gl.rossi di madre e figlio. Quando figlio nasce, placenta si rompe e un po' di sangue del feto refluisce alla madre => si immunizza(Ab di tipo IgG).

Si può fare test per vedere quanti gl.rossi sono passati alla madre → TEST DI

KLEINHOWER usando emoglobina(perché quella fetale è diversa da quella della madre, ha più affinità per O₂) e resistenza agli acidi(quelli del bambino sono più resistenti).

Seconda gravidanza → figlio Rh -: no problem

→ figlio Rh +: problema

Dipende dal padre → se è etero per Rh.

Succede: malattia emolitica, aborto intrauterino, nascita del bambino con epatosplenomegalia, ittero intenso, rottura dei vasi, idrope = aumento tensione encefalica con aumento del liquido → perché i gl.rossi vanno tutti in fegato e in milza, gl.rossi rotti liberano emoglobina che supera BEE che nel feto non è ancora operativa e si accumula in certi territori => lesione all'encefalo.

Si cerca di fare parto pretermine, poi gl.rossi del bambino sono piccoli e rotondeggianti(SFEROCITI) perché gli organi del RE rompono pezzo di membrana(i macrofagi) dei gl.rossi opsonizzati ed essi si ricostruiscono in questo modo => è dovuto a mal funzionamento dei macrofagi perché hanno troppo lavoro.

Cosa si chiede a donna gravida: gruppo sanguigno e Rh, gravidanze precedenti, Rh marito, aborti precedenti.

In caso ricerca di Ab anti-Rh → TEST DI COOMBS DIRETTO E INDIRETTO

Per prevenire situazione si somministra entro le prime 24 ore il siero contenente altissimo titolo di Ab anti-D => il problema è superato e donne non hanno più problemi nelle successive gravidanze. → questo dopo la prima gravidanza prima che faccia Ab.

Ab dati impediscono ai gl.rossi di raggiungere organi linfoidei e stimolare reazione => no produzione di Ab.

Anche nella seconda gravidanza non vengono prodotti Ab perché c'è MEMORIA, quando arrivano a B i gl.rosso opsonizzati, vedono con le Ig gli AgD mentre Ab che io somministro sono visti con CD32 perché i B-linfociti hanno Ig di superficie e recettore CD32 che nella cosa interna ha segnale inibitorio => doppio segnale negativo.

Perché non ci sono problemi di compatibilità per AB0?

- madre ha anticorpi IgM che non passano la placenta
- a volte però posso fare IgG contro AB0 ma comunque non ho incompatibilità perché il sistema Rh è esclusivamente legato al gl.rossi mentre AB0 è legato anche a tessuti e la placenta fa da filtro.

PATOLOGIA DI GOOD-PASTURE

È legata alla presenza di Ab anti glomerulo-renale => pazienti in dialisi.

Ag colpito dagli Ab fa parte della struttura del glomerulo => distribuzione lineare di Ab. È perciò una glomerulonefrite per cui il rene viene distrutto con una reazione Ab-mediata.

Reazione di terzo tipo

Ab diretti verso Ag solubili(immunocomplessi)→ vanno in giro non vengono depurati e vanno nei piccoli vasi → flogosi detta VASCULITE

Interessa ~ 1-2% delle persone => non è frequente perché la maggior parte delle persone elimina gli immunocomplessi che regolarmente si formano per depurazione.

→ Riguarda la zona di eccesso di Ag dove troviamo Ag liberi e immunocoplessi(vedi indietro)

- se complesso ha certa dimensione → fagocitato dai macrofagi

- se troppo grosso, in parte può essere fagocitato mentre in parte stimola cellula a fagocitare a mandar fuori i granuli con tutti i loro contenuti che distruggono le cell/tessuti circostanti(→ macrofagi hanno rigurgito)
- ci possono essere complessi in circolo → vengono bloccati da reticolo endotelio dove i macrofagi sono fissi => se complesso è troppo solubile non riescono a vederlo, vedono solo quelli un po' più grossi. → serve il complemento. Immunocomplessi si accumulano nel fegato soprattutto, poi nella milza, cuore non fa nulla.

Esperienza con cavia senza C2: fegato continua a fare il suo lavoro ma la milza no.

Perché? Importanti i recettori CR1 → C3b, CR2 → C1bi, CR3 C3dg(i primi 2 sono sui macrofagi)

macrofagi vedono direttamente Fc dei complessi e se si è legato il C vedono anche CR1 e CR2 => doppi riconoscimento.

Ma i macrofagi sono fissi, come fanno a prendere i complessi?

Con esperienza si è visto che i gl.rossi riescono a captare una grossissima fetta di complessi, ma se non C non lo fanno(i complessi restano solubili) perché? I gl.rossi hanno i CR1 => se complesso ha legato C, viene visto dai gl.rossi.

gl.rossi mettono in "bella mostra" C e attraverso i sinusoidi epatici passano piano perché si devono adattare ai vasi => macrofagi captano i complessi trasportati dal gl.rossi.

I gl.rossi hanno solo CR1 ma non CR3 => C3b che si inattiva a C3bi non viene più riconosciuto dai macrofagi che hanno CR3.

C3b si inattiva per via di C3 inattivatore e dei suoi cofattori(preparano il terreno agendo su C3b) che sono o liberi nel plasma o attaccati a membrana cellulare. Tra i cofattori c'è anche CR1 che quindi trasforma C3b → C3bi → complesso viene lasciato e catturato dai macrofagi fissi.

FEGATO MILZA E POLMONE(poco, ha macrofagi alveolari) DEPURANO da IMMUNOCOMPLESSI.

COMPLEMENTO AIUTA LA DEPURAZIONE LEGANDOSI AI COMPLESSI.

→ serve a solubilizzare i complessi perché impedisce la formazione di maglie strette(=> complessi più grossi difficili da fagocitare), in questo modo vengono fagocitati facilmente e impediscono il rigurgito da parte dei macrofagi. Questo avviene in periferia → C serve per legame con gl.rossi in circolo.

Patologie:

- NEFRITE POSTSTREPTOCOCCICA: compare 10-15 gg dopo episodio tonsillare, si trovano a livello renale immunocomplessi solubili dove Ag è lo streptococco.

Nei pazienti c'è stata diminuzione della risp. anticorpale => Ab non sono riusciti ad eliminare tutti gli Ag. Quando gli Ab vengono prodotti in modo massiccio, complessi diventano più grossi e possono essere eliminati. (MALATTIA DA SIERO).

=> è situazione di transitoria: passa quando paziente riinizia a fare molti Ab c'è anche CRONICA(MALATTIA DA SIERO CRONICA) → sperimentalmente si è ottenuta aumentando sempre Ag in seguito a monitoraggio di Ag => si è sempre in una situazione di eccesso di Ag.

A livello renale i glomeruli hanno DEPOSITO GRANULARE(interrotto) di complessi => diverso da situazione di Good-Pasture.

Avviene perché questi complessi cadono dove cadono nel circolo, può essere anche in seguito ad accumulo di Ag, poi arrivano Ab => complessi che si depositano nei piccoli vasi(vasculite).

Complessi possono accumularsi anche in territori extravascolari(negli animali)

→ REAZIONE DI ARKEUS: vengono prodotti troppi Ab che escono dai vasi(perché una parte delle IgG escono) e bloccano Ag prima che entri nel vaso. Avviene in seguito a iniezioni di Ab di bovino nel coniglio.

→ eritema nel punto di iniezione → indurimento → necrosi e accumulo di granulociti

Nell'uomo

- possono esserci entrambe
- cronica quando Ag è persistente durante infezioni, tumori, ...(eccesso di Ag)
quando Ab sono diretti contro SELF per cui si formano sempre immunocomplessi perché Ag è persistente → patologie spontanee(es. LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO)
→ patologia da IMMUNOCOMPLESSI con vasculite e altri disagi.
- Quando localizzato → reazione di ARTHUS(eccesso di Ab)
 - x localizzazione in polmone => ALVEOLITI
 - x "polmone da contadino" per contatto con fieno ammuffito → induce produzione di molti Ab(iperproduzione) e la reazione con Ag solubili inalati avviene in territori extravasali(immunocomplessi precipitano in parete dei vasi) → bloccano Ag e fanno arrivare i granulociti => distruzione degli alveoli.
- Anche nell'allevatore di piccioni

FATTORI CHE INFLUENZANO QUESTE PATOLOGIE

- Reazione di A. → individui iperproduttori di Ab, ipersensibili
→ malattie solitamente lavorative per intenso contatto con Ag
- patologie da immunocomplessi circolanti(VASCULITE)
 - formazione di complessi solubili per eccesso di Ag(in chi ha patologie autoimmuni o terapia immunosoppressiva)
 - mancanza di componenti di C che dovrebbero aiutare trasporto dei complessi
 - mancanza di CR1 in gl.rossi che dovrebbero trasportare i complessi
 - circolazione lenta e turbolenta => è colpito soprattutto RENE perché nei glomeruli la circolazione è lenta e i PLESSI CORIOIDEI(occhio) => si depositano immunocomplessi
 - complessi si depositano sotto endotelio per aumento della permeabilità dovuto a immunocomplessi, complemento che produce C3a che agisce su granulociti circolanti che buttano fuori ISTAMINA => è critico andamento della permeabilità
- componente Ag del complesso ha tendenza a depositarsi nei vasi per la presenza di proteine cationiche, un es. è il DNA → si lega in modo più facile a parete dell'endotelio
- complessi più grossi una volta depositati si fermano solo su membrana basale, quelli più piccoli possono diffondere di più e andare sotto la membrana basale(=> sotto epitelio).
Si produce poi un processo di flogosi:
 - arrivano complessi circolanti localmente
 - localmente attivano C(=> ha ruolo protettivo perché aiuta a depurare ma anche distruttivo quando agisce localmente)
 - libera C3a che ha recettori sui basofili stimolati a eliminare sostanze permeabilizzanti(istamina per es.)
 - complessi possono legarsi a piastrine che hanno recettore per Fc di bassa

affinità in più hanno anche recettore per C3a → tendono ad aggregarsi e buttano fuori prodotti tipo PAF => aumento permeabilità

- passaggio dei complessi che continuano a legare C il quale libera C5a
 - richiama neutrofili(perché è fattore chemiotattico) → sono spazzini ma fanno fatica ad eliminare i complessi perché quest'ultimi sono legati alle mucose => li possono solo strappare. Allo stesso tempo però sono stimolati(stimolo di membrana) e buttano fuori le loro sostanze(granuli) => danno generalizzato

Vale la stessa cosa per reazione di Arthus solo che qui i complessi non hanno dovuto passare endotelio perché sono già lì.

In più sono in grado di attivare C → richiamo dei neutrofili => danno locale.

=> necessario che i complessi siano a livello endoteliale, necessaria partecipazione di C e dei neutrofili

Per la diagnosi si usa IMMUNOFLUORESCENZA per cercare Ab

se voglio cercare complessi sfrutto la fissazione del C(doso il C) → se ci sono complessi ho bassi livelli di C. sfrutto C1q-BINDING TEST: C1q a contatto con siero del paziente → se contiene immunocomplessi questi si legano(perché C1q lega solo immunocomplessi e non le Ig normali) → aggiungo infine Ab anti Ig con enzimi.

Reazione di quarto tipo

- reazione da contatto
- reazione tubercolina

sono reazioni in cui entrano in gioco solo cell.

- Allergia da contatto: reazione che si verifica dopo contatto, si instaura dopo ~ 24-48 ore => REAZIONE RITARDATA di tipo infiammatorio.

Si verifica con ERITEMA + desquamazione(ESCARA) dopo contatto fisico con allergeni che non Ag completi ma APTENI(= Ag incompleti che hanno bisogno di carrier per indurre la risposta immunitaria diretta poi direttamente agli apteni).

Interessa la medicina del lavoro, in parte anche i dermatologi.

Allergeni: sali di Cr esavalente(è un po' dappertutto), coloranti di tinte per capelli, nichel(introdotta anche per via orale perché è nelle pentole) => ce ne sono in qualsiasi lavoro, anche polveri di sulfamidici o di altri antibiotici guanti di lattice.

Deve esserci CONTATTO c'è più facilità in seguito a contusioni o diminuito pH della cute. Deve entrare e trovare carrier → cheratinociti, sono cellule più in superficie nella cute, con la loro membrana forniscono il carrier per gli apteni. Poi cheratinociti si sfaldano => carrier + aptene prende contatto con le cellule di Langherans(cell APC della cute) → cell che tappezzano epitelio con morfologia stellata perché devono capitare le cellule che arrivano(per vederle si usano Ab contro MHC II)

- lo processano e lo montano su MHC II
- migrano verso linfoghiandole seguendo i vasi linfatici afferenti → nella paracorticale(territorio dei T) i T devono essere informati servono i T specifici per il carrier-aptene formati casualmente.

Aspetta arrivo dei T specifici da circolo linfatico. → una volta informati devono proliferare via IL2 e poi devono esporre recettore per IL2 in questo momento la linfoghiandola si modifica: CHIUSURA dei VASI LINFATICI AFFERENTI per proteggere T in proliferazioni ed evitare uscita di cell(per 2-3gg) → linfociti T escono

nel territorio in cui c'è Ag, aumenta permeabilità per alcuni fattori e TH1 riescono a passare, cell endoteliali espongono molecole di adesione per i T così sanno dove andare → infiltrato MONOCITARIO nel derma => flogosi e perdita di strato superficiale(= distruzione dell'epitelio) → lavoro svolto da T_H1 aiutati a proliferare dai TH1 → riconoscimento Ag e vi si legano uccidendoli.

- Reazione tubercolina: nei confronti di tutti gli agenti infettivi intracellulari, che si nascondono nei macrofagi → REAZIONE INFIAMMATORIA di tipo CELLULO-MEDIATA

Per TBC → iniezione intradermica di PPD, dopo 48h(perché e reazione ritardata) nel punto di iniezione compare eritema(nei positivi) più infiltrato => è duro e palpabile. Nei neg. non succede nulla. Infiltrato di cellule MONONUCLEATE(linfociti più monociti) positivi hanno avuto prima esposizione con batterio che va nelle linfogliandole.

→ succede stessa cosa se inietto LEPROMONINA estratta da micobattere Leprae.

T vengono informati → si moltiplicano → vanno nel territorio di Ag.

Ma come spiegare tutto quell'infiltrato? Alcune cellule vengono reclutate in seconda istanza: cellule che arrivano richiamano altre cellule per mezzo di chemochine liberate dai T specifici arrivati localmente → chemochine C-C richiamano altri linfociti, → chemochine C X C chiamano macrofagi e monociti

- vengono stimolati da interferon γ (fatto da TH1) i macrofagi che presentano micobatteri all'interno → diventano più grandi e con loro sostanze uccidono batteri
- fattori chemiotattici richiamano altre cellule che aiutano i macrofagi => di dividono la preda → tutte queste cellule però distruggono anche tessuto circostante perché liberano sostanze tossiche(perché è fenomeno controllato) → si arriva a situazione estrema: reazione granulomatosa con cellule giganti che sono il prodotto della fusione di macrofagi:
 - intorno a micobatteri si crea territorio di distruzione(NECROSI) per "murare" il batterio
 - se reazione si diffonde si ha distruzione di tessuto circostante → il micobatterio viene ucciso ma a scapito dei tessuti
- SARCOILOSI ha quadro simile a TBC ma non si sa chi la provochi, sempre enorme infiltrato
- LEBBRA presenta situazione simile

→ positività alla reazione non vuole dire malattia in atto(anche perché non si può fare intradermo in chi ha malattia in atto, ci sarebbe peggioramento) ma solo esposizione

→ chi è negativo non protetto?(vaccino protegge ma non è sufficiente)

Ricerca dei T ed esposizione a PPD → se blastizzano => OK!

Vedere se producono citochine TH1(interferon γ , IL2) → se li producono c'è protezione memoria è lunghissima, sensibilizzazione dura per tutta la vita.

Preoccupazione quando positivo diventa negativo perché può essere stata persa la memoria per immunosoppressione, per es. AIDS(→ questo è uno dei primi segni) LINFOMI

Se voglio valutare ALLERGIA da APTENI → PATCH TEST:

garza imbevuta si applica su cute del dorso, si vede leggero eritema dopo 24 h

→ iniezione di Ag infettivo: miltitest con batteria di Ag su cute in cui sono contenuti gli Ag a cui tutti siamo esposti.

MANIFESTAZIONI CUTANEE

Ci possono permettere di capire di che reazione si tratta

ORTICARIA + ANGIOEDEMA → primo tipo

ANGIOEDEMA → anche in assenza ereditaria di C1 inibitore, non c'è prurito

AutoAb diretti verso cute, per es. verso desmosomi(PENFICO) → secondo tipo

PORPORA ALLERGICA: stravaso di sangue per rottura di vasi, non scompare in seguito a pressione, son rilevate per presenza di infiltrato → sono residui di neutrofili(reazione simile ad Arthus) → terzo tipo

ECZEMA → quarto tipo

Test che si fanno in vivo sulla cute servono per diagnosi di primo, terzo e quarto tipo → si fanno iniezioni intradermiche

Per diagnosi valuto il tempo

→ 10-15 minuti: primo tipo(reazione immediata), eritema

→ 3-4 ore: terzo tipo, eritema rosso e duro per infiltrato di neutrofili

→ 24 ore: quarto tipo(reazione ritardata), eritema più desquamazione, per tubercolina si aspetta 2 giorni → eritema(flogosi) sul rosso-viola e duro per infiltrato di linfomonociti

AUTOIMMUNITÀ

Patologie in cui il SI attacca il self => è scomparsa la tolleranza periferica.

Non va considerata autoimmunità quando compaiono auto-Ab senza manifestazioni cliniche(cioè senza patologia).

Distinguiamo 1) FORME ORGANO-SPECIFICHE

2) FORME NON ORGANO-SPECIFICHE => è sistemica e diffuse a più organi

Artrite reumatoide, sindrome di Sjogren, dermatomiosite, scleremia, lupus sono CONNETTIVITI → interessano il connettivo e sono non organo specifiche.

1 → Ag localizzato in un organo

2 → Ag distribuiti in modo ubiquitario

Le forme 1 possono con altre situazioni, per es. è colpita la tiroide e posso trovare Ab contro la mucosa gastrica.

Molte malattie autoimmuni colpiscono gli organi endocrini: tiroide streptococco, pancreas con diabete di tipo I, surrenali → nelle forme non organo-specifiche.

CAUSE

È malattia multifattoriale perché interessa più fattori:

- c'è familiarità: si eredita la predisposizione all'autoimmunità, ma non in modo così evidente come negli atopici, MHC per vedere se c'è predisposizione genetica → c'è

maggior frequenza negli alleli per MHC in determinate patologie (B27 è marker allelico per spondilite anchilosante) → DR3 - DR4 (→ sono alleli HLA) sono allotipi più frequenti negli autoimmuni.

Più rilevante in HLA è il DQ

2, 3, 4 tipo di reazione sono coinvolti nell'autoimmunità:

- 2 tipo: Ab diretti verso recettori distribuiti in vari tessuti
 - es. MIASTENIA GRAVE → produzione di auto-Ab(IgG) diretti verso recettori di acetilcolina e in più fissano il C => bloccano i recettori e li eliminano → no contrazione => ATONIA muscolare
 - es. TIROIDITE di HASHIMOTO → minor produzione dell'ormone tireotropo(TSH) => stimola continuamente la tiroide con livelli altissimi di T3 e T4 ma bassi valori di TSH
 - es. ANEMIA PERNICIOSA: gl.rossi non usano B12 e sono MEGALOBLASTI, fattore intrinseco è assorbito da duodeno, serve per assorbimento di B12. Nella malattia Ab occupa il posto del fattore intrinseco(che di solito lega B12) => no assorbimento di B12.
 - es. Ab diretti verso i recettori per insulina che comunque viene prodotta normalmente → DIABETE PARTICOLARE

Ab diretti verso bersagli particolari:

- ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE: auto-Ab diretti verso Rh
 - gl.rossi circolano regolarmente ma sono meno(anemia) e per questo il midollo mette in circolo reticolociti, c'è segno di aumentata distruzione con aumento di bilirubina indiretta
 - Si fa test di COOMBS
 - non si possono trasfondere perché hanno gli Ab anti-Rh
- SINDROME DI GOOD-PASTURE
- 3 tipo: LUPUS(LES), specialmente nelle donne. È patologia da immunocomplessi => problemi renali e in microcircolo
- 4 tipo: dovute a infiltrati linfo-monocitari
 - TIROIDITE DI HASHIMOTO: ingrossamento della tiroide e variazione del carattere, infiltrato porta a distruzione degli acini della tiroide che porta a tiroide ipofunzionante o non funzionante => mancano T2 e T4
 - Si trovano per es. Ab verso tireoglobulina(marker)
 - DIABETE DI PRIMO TIPO: infiltrato nelle isole di Langerhans con distruzione delle cellule β del pancreas
 - MORBO DI KRON: infiltrato in intestino crasso
 - SCLEROSI MULTIPLA: infiltrato a livello cerebrale
 - ARTRITE REUMATOIDE: infiltrato nella capsula sinoviale che si ispessisce

→ per lupus uso marker: Ab anti DNA

→ nell'ipertiroidismo: donne gravide fanno bambino con tireotossicità transitoria perché ha Ab della madre(dopo passa) => gli Ab sono quelli che provocano patologia.

=> non è detto che gli Ab che cerchiamo siano quelli che causano la patologia, a volte si usano solo come markers perché sono epifenomeni.

Cosa innesca l'autoimmunità?

È scomparsa della tolleranza periferica → non si sa bene perché tranne che in alcuni casi:

- DISEQUESTRO DI Ag: sono messi in circolo Ag che do solito sono esclusi da immunocompetenza
es. OFTALMIA SIMPATICA: danno traumatico del cristallino che provoca poi danneggiamento dell'altro occhi. Cristallino non ha rapporti con il circolo ma in seguito a trauma gli Ag => reazione immunitaria con produzione di Ab che sono diretti verso cristallino e possono colpire anche altri occhio.
- CLONI MESSI IN MOTO DA Ag CHE INDUCONO ANTIIDIOTIPI che mimano Ag => c'è Ag virale o batterico che innesca il processo poi continuato da Ab antiidiotipo che mimano Ag => sistema si automantiene ed è rivolto ai proprio organi perché gli Ab sono diretti verso bersaglio ~ ai nostri.

Sfugge ancora il perché il processo si automantiene ed è diretto verso certi individui.

Cortisonici bloccano la parte effettrice ma si bloccano tutte le risposte.

→ serve farmaco che blocchi la via autoimmune e non tocchi le altre risposte

=> bisognerebbe ricreare la tolleranza per es. somministrando alte dosi di Ag(è stato usato nei diabetici dando insulina ad alto titolo per OS perché la tolleranza è meglio indotta per via intestinale), oppure ci sono farmaci suicidi contro Ag.

TRAPIANTI

È possibile fare

- AUTOTRAPIANTO: no problema immunologico, riguarda cute e midollo
- ISTOTRAPIANTO
- ALLOTRAPIANTO: da uomo a uomo
- XENOTRAPIANTO: da un animale ad un altro(maiale → uomo)

Trapianto di cute → si vascolarizza e assume colore, se viene rigettata(per motivi immunologici o vascolari) il tessuto diventa necrotico => escara.

Se rifaccio seconda volta con stessa cute → non viene accettata, si ha reazione secondaria.

Se ritrapianto ricevente cambiando donatore non c'è problema.

Nel rigetto → infiltrazione di linfomonociti(reazione di tipo quarto)

Si usano topi per capire cosa regolava trapianti:

- DONATORE ceppo A - RICEVENTE ceppo A → accettati(è come fossero gemelli)
- DONATORE ceppo diverso → rigettato
- RICEVENTE ibrido → B → A x B accettato
A x B → B rigettato

Importanti sono Ag di ISTOCOMPATIBILITÀ: se donatore differisce da ricevente per MHC II → rigetto rapido.

Le cose andavano bene se gli Ag di istocompatibilità erano simili.

Sono coinvolti anche altri gruppi di Ag: nel topo sono Ag legati a cromosoma X

→ donatore femmina a ricevente maschio → accettato

→ donatore maschio a ricevente femmina → rigetto (avevamo gli stessi Ag di istocompatibilità => problema legato ad Ag di cromosoma X)

Nella popolazione umana non è molto chiaro ma sembra che comunque avvenga ma non in modo così accentuato.

Notevole differenza a seconda del tessuto trapiantato: alcuni tessuti sono più antigenici

→ midollo è il più antigenico

→ cute

→ isole di Langerhans

→ cuore

→ rene

→ fegato

Topi che mancano di timo → accettano trapianto => la componente cellulo-mediata T dipendente è critica

Si può controllare rigetto con Ab anti CD4 (che identificano TH) => sono importanti i TH

Come avviene la sensibilizzazione?

Sono coinvolti gli Ag di istocompatibilità e altri Ag minori.

Ag vengono presi in carico da cellule APC circostanti perché sono poi le APC che devono farsi riconoscere dai T => linfoghiandole più vicine e attivazione dei T

→ come quando arriva un normale Ag

Vale sia per cute che per altri organi:

- Ag solubili
- migrazione di macrofagi contenuti nell'organo che migrano a linfoghiandola (rene)
- trapianto epatico può sensibilizzare la milza

Risposta

Prevalentemente di tipo cellulo-mediato ma anche risposta anticorpale contribuisce a peggiorare la situazione. Risposta citotossica, cellule TH CD4

- informano CD8 CTL e attaccano bersaglio
- attivano citochine con risp flogistica locale (macrofagi)
- prodotti Ab che contribuiscono a danno con meccanismo di secondo tipo

Più studiato rigetto del rene.

Ce ne sono di diversi tipi:

- IPERACUTO → rene perso sul tavolo operatorio, subito diventa necrotico, i glomeruli renali sono distrutti subito. È reazione secondo tipo che coinvolge Ab → oggi è evitato perché si evita la presenza di Ab presenti contro organo trapiantato.
- ACCELERATO (gg)
- ACUTO (gg-sett)
causati da risp di cellule T → si vede infiltrato e vasi vanno incontro ad alterazioni → trombi, → ispessimento della parete
- CRONICO (mesi-anni) → partecipano cell-mediata con partecipazione di Ab

Oggi vengono effettuati trapianti da cadavere e da vivente (di solito si ricorre a parenti) (rene, fegato, cute, cornea che è più un innesto perché non è vascolarizzata)

da cadavere:

- sono presi la maggior parte degli organi, paziente deve essere però mantenuto in vita (coma) dai rianimatori
- ci sono varie procedure legali
- problema di ISCHEMIA DA RIPERFUSIONE: afflusso di sangue dopo periodo ischemico

Vengono trapiantati comunemente: rene, cute, fegato, polmone, cornea, midollo, pancreas (anche combinazione pancreas-rene nei diabetici), anche parti di fegato (perché si rigenera).

Quando si fa trapianto si tiene conto della compatibilità di MHC (I e II) e ABO (non serve Rh perché riguarda solo gl.rossi)

Quasi il 90% dei trapianti ha successo, quello che è critico è la compatibilità.

È eliminato il rigetto iperacuto perché si fa monitoraggio dei Ab citotossici verso i linfociti di diversi tipi.

Si fa CROSS MATCH: prendere cell che devono essere trasfuse o linfomonociti del donatore con il siero del paziente. Si fa ricerca di citotossici e vedo se c'è feeling. Se vedo che le cellule vengono uccise vuol dire che paziente ha Ab => non faccio trapianto.

Ci sono 2 possibilità per evitare IPERREATTIVITÀ IMMUNOLOGICA di pazienti che comunque prima di trapianto avevano cross-match negativo → hanno Ab citotossici.

- CICLOSPORINA → struttura macrolidi
 - impedisce sintesi di IL2
 - nefrotossica
 - è terapia farmacologica di IMMUNOSOPPRESSIONE che deve essere continuata per tutta la vita => pericolo di infezioni/tumori

→ con questo è stato eliminato rigetto acuto

Il problema è il rigetto cronico.

Per evitare risp. dovrei modificare la tolleranza.

[Risultato di trapianto era migliore nei trasfusi perché linfociti si sensibilizzano però i pazienti in dialisi si immunizzano facendo Ab anti HLA] → oggi è stato messo "fuori causa" perché non si può lasciare fuori pazienti, comunque è oggetto di studio.

Trapianto di midollo → si da tessuto immunocompetente e in più serve elevata compatibilità

- AUTOTRAPIANTO: prelevare midollo da pazienti in cura per tumori e ridarglielo dopo → no problemi immunologici
- ALLOTRAPIANTO reazione linfocitaria mista nel paziente immunocompetente ma non succede perché si fa trapianto in pazienti immunodepressi (leucemia per es. sotto terapia) => sono immunocompetenti.

Accade GVH (GRAFT VERSUS HOST) → midollo trapiantato attacca ricevente,

compaiono manifestazioni acute verso tessuti che si replicano attivamente:

- cute: maculo-papule
- intestino: diarrea
- fegato: transaminasi aumentano

in fase cronica → SCLERODERMIA(autoimmune), sollevamento di cute → ci sono quindi manifestazioni di AUTOIMMUNITÀ

XENOTRAPIANTO

Perché il problema è la disponibilità degli organi => provare trapianto da animale almeno nell'attesa di organo umano.

Sarebbe da usare primati evoluti però sono pochi => maiali che sono tanti, ma ci sono problemi di accettazione(rigetto) → in particolare c'è rigetto iperacuto perché c'è una barriera di specie: noi abbiamo Ab naturali verso Ag presente su cellule endoteliali di tutti gli animali inferiori. Ag è una struttura zuccherina(ripetizione di α -gal)

→ si cerca di creare maiali senza questo Ag

→ creare iper-regolatori del C per bloccarlo

→ strada di adesso: creare ORGANI ARTIFICIALI

TUMORI

Cellule quando diventano tumorali diventano non-self.

C'è sorveglianza immunitaria abbastanza efficiente. Non funziona bene nell'anziano o in pazienti trattati con immunosoppressori(trapianti, malattie croniche, ...) o con immunodeficienza(congenita o acquisita).

Nei tumori attorno a cellule c'è infiltrato LINFOMONOCITARIO molto abbondante => SI cerca di agire.

Tumori presentano Ag riconosciuti dal nostro AI

→ ESPERIMENTO: cellule tumorali in topo → morte

=> immunizzazione del topo con cell tumorali morte => fonte di Ag ma non uccidono. Poi vengono iniettate cellule tumorali vitali → no crescita. => c'è protezione ed p specifica perché se si danno cellule tumorali vitali di tipo diverso da quelle morte date in precedenza → tumore cresce.

Si possono indurre tumori →con virus, →con agenti esterni

Se tumore indotto da virus viene dato a topo precedentemente immunizzato con tumore indotto da un altri virus → diverso Ag => crescita.

Il tipo di tumore può essere diverso ma se indotto da stesso tipo di virus o da virus imparentati tra loro(=> condivide gli stessi Ag) non c'è crescita.

Sostanze chimiche anche se uguali inducono Ag tumorali diversi => no immunizzazione(virus invece induce Ag uguali).

Questo perché virus si integra nel genoma, sostanza chimica non si integra ma attiva PROTOONCOGENI che poi diventano ONCOGENI diversi nelle varie cellule(non si sa quali

oncogeni vengono attivati).

Anche nell'uomo ci sono tumori indotti da virus e sostanze chimiche.

Esempi virus:

- virus epatite B,C → tumori del fegato => vaccinazioni
- cancro della cervice uterina → papillomavirus
- linfomi di Burkitt ed altri → EBV
sono tumori benigni chi ha avuto virus è immunizzato
- carcinoma nasofaringeo → EBV

La cosa migliore da farsi è vaccinarsi.

Esempi sostanze chimiche:

- amianto
- sostanze di coloranti

ci sono tumori non derivati da virus e sostanze chimiche → Ag ONCOFETALI: ci sono Ag che ha il feto ma che poi scompaiono, nei tumori questi ricompaiono.

- α feto protein → carcinomi epatocellulari: tumori primitivo del fegato
→ è Ag presente nello sviluppo fetale del fegato che poi ricompare
→ è marker usato a scopo diagnostico
- Ag CARCIOEMBRIONARIO → marker di cancro colo-rettale

Sono anche usati per cercare metastasi anche quando non si vede nulla dai raggi X → si può monitorare l'evoluzione del tumore mediante studio di Ag specifici.

C'è idea di usare questo Ag come vaccini.

Alcuni peptidi che inducono risposta cellulo-mediata → MAGE: peptidi associati a melanoma

Alcuni sono polisaccaridi → in alcuni tumori polmonari, sono imparentati con Lewis

Si sono conosciuti grazie ad Ab MONOCLONALI → usati oggi per riconoscere e tipizzare i tumori, riconoscere metastasi o anche in terapia.

Per es. per tumore della prostata si cerca Ag ISA

per tumore dell'ovaio vengono ricercati altri Ag

Cellule NK sono le prime ad intervenire contro le cellule tumorali => sono critiche.

→ Si monta la risposta specifica: SI informato della presenza di tumore da cell APC a livello di paracorticale delle linfogh.satelliti.

→ informazione di T e loro reclutamento(cì sono già cloni specifici in seguito a riarrangiamento genico)

→ anche risp. umorale ma non efficace in modo assoluto.

Si muovono le cell TH0 → TH1 soprattutto(un po' vengono informate le TH2, ma poco)

TH1 → CTL

Ab sono pochi, meno delle infezioni virali, quelli che ci sono fissano C e uccidono cell

tumorali → non sono molto sensibili a C perché possono riparare il danno.

Ab fanno da tramite per cell NK e la indirizzano verso cell. tumorali(ADCC)

Comunque NK vedono cell tumorali anche senza Ab → vedono cambiamento: non vengono espressi Ag di istocompatibilità(MHC I)

→ intervento di cell T → CD4+ e CD8+

accanto a loro ci sono macrofagi => infiltrato

Perché spesso risultata non va a buon fine?

Tumore cerca di evadere/eludere la risposta.

→ si circonda di MUCINA => muco che fa da protezione fisica

→ non si fa riconoscere perché NON ESPRIME MHC I(down regulation)

→ usa strategie per non far vedere Ag, lo nasconde internalizzandolo: incontro tra Ab e Ag fa sì che tutto venga internalizzato e poi non lo esprime + => Ab eliminano sistema di riconoscimento di Ag. Oppure può buttare fuori Ag => formazione di immunocomplessi o spezzettandosi confonde la risposta immunitaria(nasconde recettore).

→ cell eliminano sostanze immunosoppressive, per es. TGF- β

↓

Dopo aver usato queste strategie per eludere la risposta, si dispongono a formare un "muro", una protezione che circonda cellule interne che continuano a moltiplicarsi => tumore cresce.

Tumori della serie linfoide non hanno risposta immunitaria, gli altri sì.

Si possono fare test per valutare risp. cellulo-mediata in vitro e in vivo con test cutanei.

=> queste persone non hanno caduta di risposta immunitaria se non perché vengono trattati.

Cell che attaccano vengono messe nella condizione di non attaccare, soprattutto macrofagi.

M1 → buoni che fanno infiammazione

M2 → protettivi e + indolenti, producono citochine di tipo soppressorio(IL4, IL10, ...)

occupano spazi ma non attaccano cell tumorali => crescono quasi ambiente "ovattato" in cui tumore può crescere.

TERAPIA

- Genica: modificare geni tumorali

- potenziare la risp.immunitaria → aumentare la reattività aspecifica per es. con certi batteri che stimolano macrofagi(M2 → M1) o con estratti batterici che potenziano la risposta locale.

→ interferone(γ) per far esprimere a cell tumorali MHC I in modo che vengano riconosciute. Dipende da tumore(alcuni risp altri no) per es melanoma o mieloma sembrano rispondere.

→ IL2 citochina per proliferazione di TH1, per stimolare NK perché recettori per IL2 si trovano su molte cellule tra cui le cellule NK → qui sono a bassa affinità => servono elevate quantità di IL2 che fanno aumentare NK e le rendono più cattive

(LAK = LINFOCHINE ACTIVATED KILLER)

Ma c'erano problemi => iniezione nella sede circostante a tumore durante intervento chirurgico per far fuori cell rimaste(per tumori a rene e vescica)

→ geni che producono citochine infiammatorie: introduzione di cell tumorali che sono state trasfettate con questi geni

→ vaccinazioni

→ riduzione al max la massa tumorale per aiutare il SI che così può agire meglio

→ chemioterapia in base a sensibilità: ormoni, radiazioni, farmaci antitumorali ma non sono sempre selettivi per tumore

↓

bisogno poi stoppare la terapia perché aggredirebbe il midollo

→ uso di Ab CHIMERICI(= parzialmente umanizzati: parte C umana, parte ipervariabile e resto murina) o UMANIZZATI(solo parte ipervariabile è murina)

pericolo di fare Ab anti idiotipo soprattutto se usati più volte.

Oggi si usano Ab anti CD20, Ab anti CD52, Ab anti fattori di crescita tumorale(=> li fanno affamare)

Si cerca di fare Ab tot umani utilizzando libreria fagica.

Meccanismi usati da Ab:

- ADCC → funziona in vitro, non funziona bene
- complemento → sono molecole solubili e possono raggiungere territorio però C può anche favorire flogosi fagocitosi e ci sono problemi:
 - Ab di sottoclasse giusta
 - 2Ab vicini
 - Ag non riciclatoservono per azione del complemento

Cell tumorali pero possono produrre inibitori del C => si cerca di fare Ab contro le cell tumorali e Ab contro questi inibitori(CD55 per es)

→ in vitro funziona bene → uccisione di 70% di cell

in vivo ci si aspetta che funzioni bene