UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELL'AQUILA

DISPENSE DI IMMUNOPATOLOGIA

CORSO DI FISIOPATOLOGIA E PATOLOGIA GENERALE,
LAUREA MAGISTRALE BIOLOGIA DELLA SALUTE E NUTRIZIONE

PARTE 2 di 3

Docente
Prof. ADRIANO ANGELUCCI

ANNO ACCADEMICO
2017-2018

CAPITOLO 4
PATOLOGIE AUTOIMMUNI
(LEZIONE 28-03-18)

4.1 Lupus Eritematoso Sistemico

Il Lupus Eritematoso Sistemico è una malattia che colpisce vari organi e presenta una sintomatologia diffusa basata su uno stato infiammazione sistemico. Il segno clinico più caratteristico e distintivo è dato dall'eritema che colpisce anche il volto, mostrando un aspetto che viene detto a farfalla. Colpisce vari distretti come l'apparato circolatorio ed è molto grave per la formazione di trombi ed emboli, e deficit renali.

L'insorgenza è intorno ai 40 anni, colpisce di più le donne rispetto agli uomini. Esistono molte forme di lupus, come la discoide che non è sistemica ma riguarda soprattutto la cute manifestandosi tramite eritemi, oppure può essere iatrogeno, indotto in fase transitiva dopo somministrazione di alcuni farmaci. In questo caso le penicilline sono associate allo sviluppo di una malattia tipo LES, ma è un evento transitorio dato da una suscettibilità temporanea. Un aspetto importante è dato dalla presenza di ANA, anticorpi antinucleo usati anche a scopo diagnostico, che riconoscono istoni, DNA, ribonucleoproteine, topoisomerasi, ossia antigeni presenti nel nucleo, che sono tollerati dal sistema immunitario poiché raramente sono nell'ambiente extracellulare (INGNORANZA immunologica).

Nel 95% dei casi, quasi tutti i soggetti affetti, hanno gli ANA, anche nella forma iatrogena. Percentuali più basse ma sempre significative sono relative alla presenza di ANA in soggetti affetti da altre malattie autoimmuni: 70-80% nei soggetti con sclerosi sistemica, 40-60% miopatie infiammatorie. Questo quindi è un aspetto che accomuna le malattie autoimmuni: potrebbe essere un effetto collaterale della propagazione della malattia, la propagazione è la fase in cui il danno al tessuto produce la risposta verso antigeni normalmente nascosti, che vengono di solito ignorati dal sistema immunitario (come nel caso di antigeni nucleari ANA).

Le cause del LES sono largamente sconosciute: esiste una predisposizione data da mutazioni dei fattori del complemento, come la mutazione del gene C1q, oppure sierotipi dell'MHC II, soprattutto nel DR3, DR2, DR4 e in parte DR8. Ci sono dei fattori ambientali o condizioni fisiologiche che acuiscono i sintomi del LES:

- ESPOSIZIONE A RAGGI UV: i soggetti con LES si devono proteggere dai raggi solari perché accentuano la fase di eritema della cute.
- CICLO MESTRUALE E GRAVIDANZA: esiste un rapporto evidente con gli ormoni sessuali (soprattutto ESTROGENI).

4.2 Diabete mellito di tipo I

Non è corretto parlare del diabete come un'unica malattia, ma di diverse condizioni fisiopatologiche che determinano il mancato controllo dei livelli di glucosio nel sangue. Il diabete si dice mellito perché le urine divengono dolci, e quindi questa malattia porta al manifestarsi dei danni dovuti alla presenza di elevate concentrazioni di glucosio nel sangue. L'uomo deve fronteggiare la problematica di mantenere le concentrazioni di glucosio nel sangue entro un range: a digiuno 70-125 mg/dl. Il diabete è una delle patologie più prevalenti nel mondo: il DIABETE MELLITO risulta all'ottavo posto come incidenza nei paesi occidentali, e tale dato è in crescita. Il modo in cui l'alimentazione umana è cambiata nel corso degli anni non ha permesso il controllo della glicemia, anzi possiamo dire che nelle società occidentali l'alimentazione industriale facilita di molto l'insorgenza del diabete. Questo tipo di diabete di cui stiamo parlando, che può essere influenzato dalle abitudini alimentari dell'uomo moderno, viene più precisamente definito diabete mellito di tipo II, un diabete insulino-resistente associato ad una incapacità dei tessuti di rispondere al segnale insulinico. L'insulina è il principale ormone che regola la concentrazione di glucosio del sangue, in quanto presenta come tessuti bersaglio diversi organi e conferisce istruzioni per il riassorbimento in tutti i distretti periferici del glucosio dal circolo sanguigno. In mancanza di questa segnalazione il glucosio rimane nel sangue ad alte concentrazioni.

Quello di cui ci occuperemo in questa sessione e però di un altro tipo di diabete: il diabete di tipo I, che è molto meno frequente (1 caso su 10 di diabete). Il diabete di tipo I possiamo dividerlo a sua volta in 2 raggruppamenti: il diabete IMMUNO-MEDIATO, anche definito di tipo IA e una forma di diabete IDIOPATICA, definito anche di tipo IB, di cui non si conoscono i veri motivi della insorgenza (in cui apparentemente non prende parte il sistema immunitario). Il tipo I viene detto anche *diabete giovanile*, perché l'insorgenza si manifesta al di sotto dei 40 anni, detto anche *insulino-dipendente*, associato a deficienza delle cellule beta del pancreas, quelle che producono l'insulina: la definizione "giovanile", però, non è più molto in uso, in quanto non perfettamente appropriata per descrivere tale patologia. Infatti questa patologia presenta un decorso molto lungo, di decenni, perciò non interessa solo i giovani, le cui manifestazioni cliniche possono manifestarsi anche dopo i 30 anni. Anche il termine insulino-dipendente può essere forviante in quanto la somministrazione di insulina esogena può essere utile anche in alcuni casi di diabete di tipo II.

Esistono altri tipi di diabete che però partecipano in maniera meno importante all'incidenza complessiva: diabete di tipo gestazionale, in fase di gravidanza la glicemia deve essere tenuta sotto controllo perché ci potrebbero essere delle ripercussioni sullo sviluppo del feto; altre forme legate a mutazioni genetiche o a fattori ambientali.

L'aspetto caratterizzante del diabete di tipo I e la distruzione delle cellule beta del pancreas, dovuta ad un attacco di tipo autoimmune verso le cellule pancreatiche. Può essere perciò definito anche DIABETE IMMUNO-MEDIATO, fatta ad eccezione per una piccola percentuale di persone affette dalla forma idiopatica, dove la distruzione delle cellule del pancreas non sembra essere dovuta ad un attacco autoimmune. La prevalenza di questo tipo di diabete è prevalentemente bassa e in Italia non raggiunge la prevalenza di 1 su 1000. Il diabete di tipo I, come tutte le forme di malattie autoimmuni ha una base genetica.

4.2.1 Evidenze genetiche

- Esiste una familiarità del 10% ed il rischio è 2 volte più elevato se è il padre ad essere portatore della malattia.
- L'altro indizio che ci porta a parlare di evidenze genetiche è la presenza di maggiori tassi di incidenza in determinate aree geografiche: ci sono alcune nazioni che hanno un'incidenza più alta rispetto ad altri (per esempio la Finlandia ha l'incidenza più alta in Europa).
- Gemelli omozigoti hanno una buona concordanza: se uno dei due gemelli è affetto da diabete di tipo I, nel 50% dei casi lo sarà anche l'altro, mentre nei gemelli eterozigoti il rischio è solo del 5%.
- Esistono dei modelli sperimentali animali che riproducono abbastanza bene i vari processi che accompagnano il diabete di tipo I: I TOPI NOD, TOPO DIABETICO NON OBESO, nome che ci indica che si tratta di un diabete non legato alla dieta. Questo topo NOD ha un background genetico tale che a 30 settimane lo porta ad evidenziare una distruzione delle isole del pancreas e questo avviene per la quasi totalità nelle femmine (80%), mentre nei maschi l'incidenza è più bassa (20%). Questo è un ottimo modello per studiare il diabete di tipo I nel topo.
- È stata trovata una famiglia di beduini con altissima incidenza di diabete di tipo I (su 250 soggetti esaminati 18 erano portatori) e questo probabilmente è dovuto alla presenza dell'usanza di fare matrimoni combinati tra consanguinei (con patrimonio genetico confinato), quindi anche se non è stato trovato al momento il gene scatenante, vi deve essere qualche base genetica che spieghi questa elevata incidenza che si trasmette di generazione in generazione.
- Questo ci porta a considerare che, al pari delle altre patologie autoimmuni, la componente genetica nel diabete di tipo I è di fondamentale importanza: e una predisposizione genetica può essere evidenziata dall'analisi dell'HLA. Vi sono alcuni sierotipi associati ad alto rischio di sviluppare diabete di tipo I, in particolare il DQ2 in associazione con DR3 e DR4. Questi sierotipi sono presenti in alta percentuale nei soggetti diabetici più che nella popolazione in generale: rispetto ad una distribuzione di popolazione del 2%, i soggetti che presentano questo background genetico e quindi che presentano questi sierotipi rappresentano il 40%. Questa quindi è l'associazione più forte che si conosce a livello genetico riguardo al diabete di tipo I.
- Sono stati riscontrati anche altri loci maggiormente rappresentati nei soggetti diabetici, molti dei quali ancora non sono stati caratterizzati a livello funzionale. Per esempio esistono dei polimorfismi che riguardano il gene per l'insulina, ed in particolare il promotore di questo gene: un polimorfismo che in qualche maniera ne modifica la capacità di espressione. Questo tipo di polimorfismo è stato legato al fatto che vi possa essere una bassa espressione a livello del timo: lì dove si deve creare una tolleranza nei confronti dell'insulina se per qualche motivo quest'ultima non viene presentata ai linfociti T reattivi, questi non diventano tolleranti per l'insulina e perciò potrebbero far sviluppare una patologia autoimmune.
- Poi sono state riscontrate associazioni anche con il CTLA4 (induttore della tolleranza a livello periferico), che serve per sopprimere la risposta autoimmune.

4.2.2 Patogenesi

L'ipotesi più accettata è che il diabete di tipo I si sviluppi nell'arco di molti anni, dalla nascita fino all'età adulta. Come per le altre malattie autoimmuni si può far riferimento alla suddivisione in tre fasi: situazione di SUSCETTIBILITA' GENETICA, seconda fase di ATTIVAZIONE (evento scatenante), e poi vi è una PROGRESSIONE con PROPAGAZIONE del danno, che porta alla patologia conclamata

1) **Prima ipotesi**: Sin dalla nascita vi è una predisposizione legata ad una mancanza di tolleranza. I linfociti autoreattivi divengono progressivamente attivati verso il pancreas: in questo caso abbiamo una risposta autoimmune **cronica e progressiva** dovuta alla presenza di linfociti autoreattivi.
2) **Seconda ipotesi**: Presupponendo una situazione di autoimmunità presente alla nascita, questa viene controllata dal sistema immunitario fino a che non succede qualcosa, un **evento scatenante**: es. situazione infiammatoria locale che favorisce l'attivazione anche dei linfociti T autoreattivi.
3) **Terza ipotesi**: Prevede l'intervento di infezioni virali. Si sa che alcune infezioni soprattutto nei bambini sono predisponenti. Per esempio la rosolia sembra essere legata allo sviluppo del diabete anche dopo decenni dall'infezione.
    - Il mimetismo molecolare potrebbe essere una causa scatenante: il virus porta degli antigeni strutturalmente e chimicamente molto simili a determinate strutture umane, come quelle del pancreas, che vengono prese come bersaglio del sistema immunitario.
    - Le cellule del pancreas potrebbero essere esse stesse il bersaglio di questa infezione e perciò il sistema immunitario combattendo l'infezione determina un rilascio massiccio di antigeni self che può portare all'attivazione di linfociti autoreattivi.
4) **Quarta ipotesi**: può essere considerate una causa indiretta. Un'infiammazione locale da parte del pancreas che porta, in un quadro di predisposizione genetica, a creare una condizione favorevole all'inattivazione di checkpoint immunologici. Associate a questo tipo di ipotesi si è dibattuto su quale fattore potrebbe essere scatenante, se possa bastare un evento virale precoce a scatenare il processo patologico o se servano più attacchi virali multipli nel tempo (ipotesi degli attacchi virali multipli).

L'ipotesi più accreditata comunque si basa sul concetto di perdita di tolleranza, che può essere una mancanza a livello centrale, che deve essere comunque associata parallelamente ad una mancata tolleranza a livello periferico. Nell'ipotesi più lineare che si rifà allo schema generale delle malattie autoimmuni (suscettibilità, attivazione, propagazione) possiamo dire che il tutto parte da un fattore scatenante che non possiamo chiarire con precisione, che determina una distruzione delle cellule beta delle isole di Langherans che costituiscono il punto di partenza, il via al processo patologico: ciò determina un rilascio di antigeni delle cellule beta, questi antigeni vengono normalmente monitorati dalle cellule dendritiche, che per qualche motivo vengono attivate (lo stesso intreccio, lo stesso fattore scatenante o un trigger che ha portato al rilascio massiccio di antigeni ha portato in concomitanza all'attivazione ingiustificata della cellula dendritica) che migrano negli organi linfoidi e attivano i linfociti auto-reattivi verso gli stessi antigeni delle cellule beta. Ci deve essere un evento che in qualche maniera da una parte facilita il rilascio dell'antigene self dall'altra una condizione pro infiammatoria che facilita l'attivazione delle cellule dendritiche (che portano un segnale di pericolo) e

l'attivazione dei linfociti T Helper. I Treg in presenza di autoantigeni dovrebbero sopprimere la risposta immunitaria, questo è un primo checkpoint che non funziona in queste situazioni. Altri meccanismi di tolleranza carenti sono il sistema FAS-FASL dei linfociti auto-reattivi, ma anche la funzione di CTLA4 per bloccare l'attivazione dei linfociti citotossici prima che distruggano in maniera estesa le cellule beta. Allo stato attuale non sappiamo però quale sia il meccanismo più importante che viene a mancare nella tolleranza.

4.2.3 Autoanticorpi

Abbiamo visto che il danno sulle cellule beta è soprattutto un danno cellulare, sono i linfociti T-citotossici e i linfociti T-Helper a contribuire alla distruzione delle cellule beta. Però l'organismo produce parallelamente anche AUTOANTICORPI (non sempre tutti i pazienti presentano valori elevati di questi autoanticorpi) contro l'INSULINA, oppure contro una DECARBOSSILASI dell'acido glutammico presente nelle cellule beta (GAD65), oppure contro una FOSFATASI, ICA512, anch'esse espresse nelle cellule beta. Probabilmente sono gli antigeni verso cui si scatena la malattia autoimmune. Si è provato ad usare gli anticorpi contro questi antigeni a scopo diagnostico, in quanto in molti casi si è osservato che la produzione di anticorpi verso l'insulina precede i segni clinici del diabete di tipo I: i segni clinici del diabete incominciano a manifestarsi quando buona parte delle cellule beta del pancreas è stata compromessa e distrutta (80%), prima che succeda questo sono già visibili anticorpi contro antigeni-self, che potrebbero essere utilizzati come marcatori precoci e sembra che siano legati anche alla gravità della patologia: proporzionalmente ad un aumento della concentrazione degli anticorpi si associa una maggiore gravità della malattia. Tutti gli autoanticorpi possono essere utilizzati a livello diagnostico anche se per esempio il GAD65 si presenta solo nel 70% dei pazienti e le ICA512 solo nel 10 % degli affetti, e quest'ultimo è anche tardivo, perciò non può essere utilizzato come diagnosi precoce.

4.3 Morbo celiaco o celiachia

La definizione di malattia autoimmune per la celiachia è giustificata dalla produzione di anticorpi contro di alcune proteine self. Alcuni aspetti della patologia e in particolare l'esordio non seguono perfettamente la patogenesi di una malattia autoimmune. La perdita di tolleranza è acquisita piuttosto che essere l'evento primario scatenante. La trattiamo come malattia autoimmune perché nella progressione della malattia un fattore causale importante è la perdita di tolleranza.

Questa è una patologia da malassorbimento, una patologia in cui si verifica un deficit da parte dell'intestino che non garantisce l'assorbimento efficiente di tutti i nutrienti (non è l'unica malattia che determina tali manifestazioni). In questo caso il malassorbimento è immuno-mediato, sicuramente il sistema immunitario gioca un ruolo fondamentale nel determinare i segni della malattia.

I sintomi clinici sono:

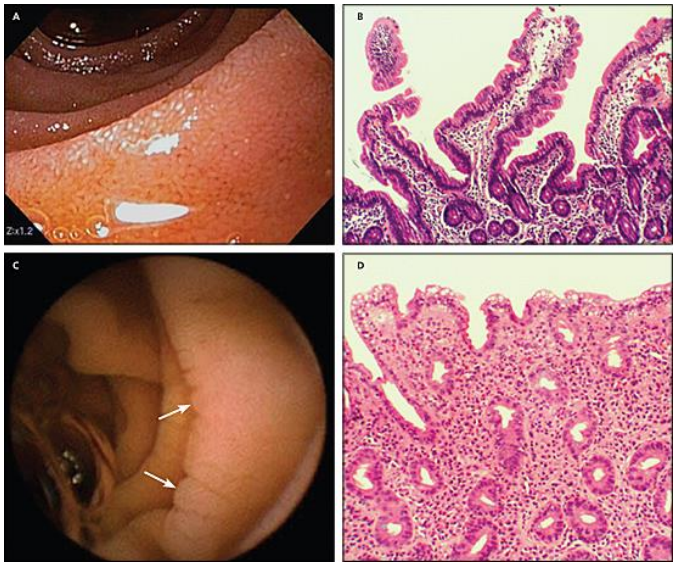
- Malassorbimento
- Diarrea
- Perdita di peso
- Osteoporosi (o osteopenia)

Poi vi sono altri segni che possono essere considerati condivisi da altre patologie:

- Deficienza di Ferro e Acido Folico
- Artralgia
- Affaticamento
- Dolori alle articolazioni
- Dolori addominali

4.3.1 Classificazione

Una celiachia **CLASSICA** deve presentare, una chiara atrofia dei villi intestinali, che solitamente si evidenzia a seguito di biopsia, malassorbimento, tutta una serie di deficienze legate alla dieta e la presenza di autoanticorpi. Poi vi è una forma **ATIPICA**, in cui può essere rilevato un danno alla mucosa, quindi un'atrofia dei villi, sono presenti gli autoanticorpi, ma i sintomi da malassorbimento sono lievi o assenti, non come nella classica, ma sono presenti alti sintomi non strettamente collegabili a malassorbimento. Poi vi è una forma **SILENTE**: vi sono casi in cui anche se individuiamo nel soggetto degli autoanticorpi e possono essere individuati danni alla mucosa i sintomi sono lievi, e un miglioramento dello stato generale della persona si manifesta solo dopo un adeguamento della dieta. Poi vi è una forma **LATENTE**, dove in questa categoria rientrano tutti quei soggetti che dopo un adeguamento della dieta si accorgono di non essere più celiaci (nuova tolleranza), con una guarigione apparente (20%), oppure quei soggetti che hanno delle evidenze diagnostiche come autoanticorpi, ma non presentano danno alla mucosa e alcuna altra manifestazione clinica della patologia. Sta di fatto che la diagnosi più specifica viene fatta tramite l'osservazione dello stato di salute dei villi intestinali.

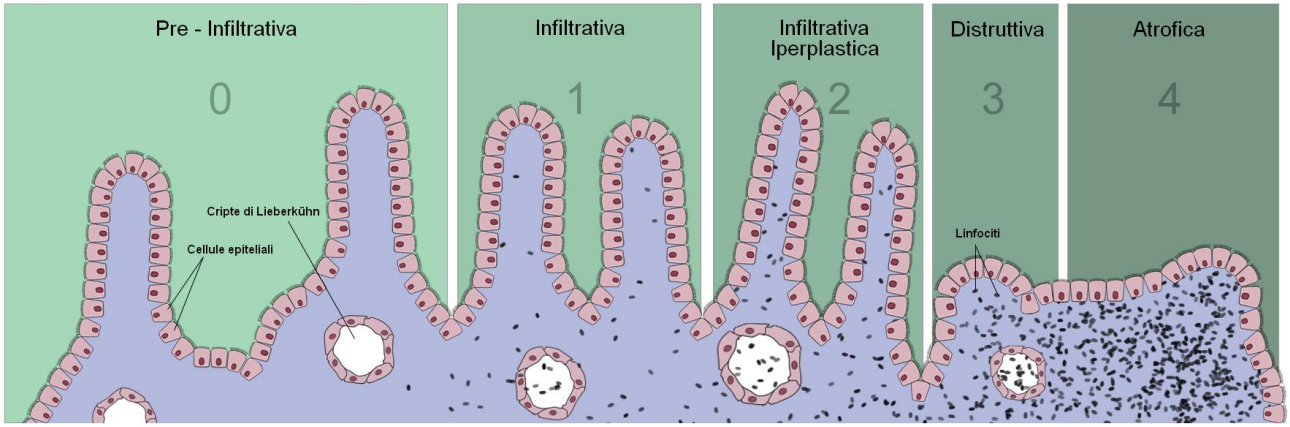


4.3.2 Incidenza

Dagli anni 70, da quando si è iniziata a fare una diagnosi basata sugli autoanticorpi, l'incidenza è apparentemente aumentata drasticamente: negli anni 50 si stimava 1 caso ogni 4000 persone, negli anni 70 1 caso ogni 300, adesso siamo arrivati ad 1 caso ogni 100, un'incidenza che va dal 0,5-1%. Molti di questi casi sono atipici, silenti o latenti, non tutti questi casi presentano le manifestazioni cliniche gravi e deleterie della malattia. C'è una strana sovrapposizione con il diabete di tipo I, il 5% dei diabetici sono celiaci, anche se spesso sono asintomatici, atipici, se non addirittura latenti, e si è visto che figli di genitori diabetici hanno un'incidenza più alta di sviluppare la celiachia rispetto agli altri. Questa cosa non è del tutto inattesa, in quanto andando ad analizzare la suscettibilità genetica vi sono aspetti comuni soprattutto per i sierotipi DR3 e DQ2. Quale sia il senso molecolare di tale associazione nessuno lo sa, possiamo soltanto dire che sono malattie autoimmuni che condividono sierotipi HLA. Le malattie autoimmuni come quelle allergiche sono patologie spesso *ATOPICHE*, nel senso che si possono sviluppare nel contempo più tipologie di malattie autoimmuni, possono sovrapporsi nello stesso soggetto o comparire comunque nei diversi membri di una famiglia.

4.3.3 Patogenesi

La biopsia rimane il metodo diagnostico più sicuro. Ci cono anche delle scale diagnostiche come la scala di Marsh, che ci indicano come progredisce anatomicamente la malattia: va da uno stadio 0 a uno stadio 4 dove si analizza l'estensione dei villi e l'infiltrato infiammatorio. Questi sono i due parametri che vengono presi in considerazione per stabilire la gravità della patologia.



La diagnosi delle diverse forme di morbo celiaco è stata resa possibile oltre che dall'osservazione dei villi intestinali anche dall'individuazione di articolari anticorpi che vengono prodotti. La prima categoria più strettamente legata alle patologia autoimmuni è quella delle IgA e nel caso della celiachia riscontriamo anticorpi IgA ANTI-ENDOMISIO o ANTI-TRANSGLUTAMINASI (sigla TG). La presenza di questi autoanticorpi ha avuto una grossa rilevanza clinica poiché sono marcatori molto sensibili per la diagnosi di malattia celiaca (alta sensibilità, bassa specificità). La produzione di IgA determina l'attuazione di una risposta mucosale intestinale ed essendo una patologia che si manifesta a livello di mucosa viene prodotta questa tipologia anticorpale. La transglutaminasi si trova al di sotto della mucosa intestinale e viene prodotta e rilasciata nel lume intestinale per convertire la glutammina in acido glutammico, quindi carica negativamente le proteine.

Una terza categoria di anticorpi diagnostici comprende IgA o IgG ANTI-GLIADINA, misurabili però solo nel 30% dei soggetti. La gliadina non è un antigene self ma una proteina che fa parte del glutine (tutti i prodotti alimentari che vengono fatti a partire da farro, grano, grano duro, segale ec…). La cura per la celiachia è l'eliminazione del glutine dalla dieta: l'eliminazione del glutine non è semplice in quanto la normale dieta è ricca di alimenti derivati dai cereali; al momento, per questo scopo, sono presenti molti cibi appositamente prodotti per i celiaci che però sembrano legati anch'essi ad alcune patologie croniche, quali quelle cardiovascolari, probabilmente perché i sostituti nella dieta gluten-free sono sostanze più ricche di grassi. Quindi le diete che vengono somministrate ai soggetti celiaci ancora non sono del tutto ottimali.

Abbiamo perciò due livelli di risposta del sistema immunitario, un primo livello di risposta contro il non-self e un secondo livello di risposta contro il self. Ecco perché l'inserimento di questa patologia fra le patologie autoimmuni è borderline, in quanto in realtà l'evento scatenante non è la perdita di tolleranza immunologica, bensì l'ingresso di glutine attraverso l'epitelio intestinale. In particolare l'evento scatenante è l'ingresso di glutine dovuto ad un difetto nell'epitelio, che scatena a valle altre reazioni, che portano ad una attivazione e una produzione di anticorpi *ANTI-GLIADINA*, ma parallelamente anche a degli anticorpi *ANTI-TRANSGLUTAMINASI*. Questo tipo di risposta sta a testimoniare che il sistema immunitario per qualche motivo reagisce a questo evento in maniera eccessiva, con produzione di citochine citotossiche, con produzione di linfociti CD8+ e CD4+ autoreattivi, che arrivando a ridosso della mucosa intestinale instaurano un processo infiammatorio che determinano distruzione dell'epitelio intestinale, distruzione dei villi e quindi malassorbimento. Vi sono due eventi da capire, perché il sistema immunitario reagisca in maniera così eccessiva alla gliadina e l'altro evento è la risposta alla trasglutaminasi che è un antigene self: questi sono i principali eventi molecolari che producono i segni clinici.

Si è anche ipotizzato ad un evento non traumatico, ma anche fisiologico ovvero che il contatto con alcuni frammenti del glutine induca una separazione, una distruzione delle giunzioni fra cellule epiteliali (tramite il rilascio della zonulina), in questo modo la gliadina riesce a passare attraverso l'epitelio intestinale e qui si scatena la reazione, con la produzione di autoanticorpi o di anticorpi contro la gliadina.

La gliadina che entra all'interno della mucosa viene modificata proprio dalla transglutaminasi. Quest'ultima è capace di modificare la gliadina attraverso due strade:

- Attraverso la via di *DEAMINAZIONE*, che porta ad un aumento dell'affinità della gliadina verso alcuni sierotipi HLA. Quindi questo tipo di trasformazione porta a maggiore affinità verso HLA-DQ2 e DQ8 presente sulle APC. Se le APC risultano attivate, possono presentare i frammenti di gliadina ai linfociti CD4+, generando una risposta Th1. ATTENZIONE: la gliadina non è un autoantigene, è comunque un antigene esogeno, che attraversando l'epitelio per qualche motivo in maniera massiccia e non degradata, viene modificato nel sottomucosa e diventa immunogeno. È chiaro che un APC riesce ad attivarsi bene in queste condizioni quando trova un ambiente pro-infiammatorio. L'evento scatenante iniziale quindi non è legato probabilmente al solo ingresso della gliadina, ma alla presenza di un concomitante evento pro-infiammatorio.
- La transglutaminasi di mucosa, oltre alla deaminazione, può catalizzare una reazione di CROSS-LINKING tra proteine diverse, e tra i nuovi antigeni generati da tale attività enzimatica, vi è proprio l'antigene di fusione transglutaminasi-gliadina, (l'enzima rimane legato alla proteina). Questo tipo di cross-linking fa sì che non solo il sistema immunitario reagisca alla gliadina, ma

anche al complesso transglutaminasi-gliadina, con la possibilità di produrre anticorpi anti-transglutaminasi, perciò è su questo fenomeno che si genera la malattia autoimmune.

La celiachia è l'unica patologia autoimmune che può essere curata con la dieta, proprio perché è la persistenza della gliadina (esogena) a dare origine alla stimolazione del sistema immunitario verso un antigene self. Nel momento in cui il glutine, e quindi la gliadina, viene eliminato dalla dieta non c'è la possibilità di formare complessi gliadina-transglutaminasi e perciò non vi è attivazione del sistema immunitario.

Il DQ2 e il DQ8 sono in grado di legare con grande affinità la gliadina deaminata e uno quindi dei metodi diagnostici che abbiamo è quello di andare a tipizzare HLA: i soggetti celiaci nel 95% dei casi hanno il DQ2 o DQ2/DQ8, un'associazione molto alta se pensiamo che lo stesso sierotipo è presente in circa il 30% della popolazione. Perciò una suscettibilità genetica del soggetto la possiamo subito saggiare con la tipizzazione dell'HLA andando a esaminare se è presente il DQ2. Ciò non significa che tutti i portatori di DQ2 sono celiaci, ma la maggior parte di soggetti celiaci sono portatori di DQ2.

Riassumendo: L'evento scatenante che porta alla manifestazione della patologia celiaca è legato all'assunzione di glutine, frammenti di glutine insolubili passano attraverso la mucosa intestinale, dove possono essere essi stessi a contribuire ad una maggiore permeabilità della mucosa, oppure approfittano di uno stato infiammatorio per penetrare nella mucosa, qui l'azione della transglutaminasi modifica le caratteristiche della gliadina in modo da renderla più riconoscibile e affine ai portatori di specifici sierotipi HLA. Questo riconoscimento scatena una reazione immunitaria, in prima istanza contro la gliadina, antigene esogeno, con l'arrivo di cellule immunitarie a livello della mucosa intestinale; parallelamente sempre tramite l'azione delle transglutaminasi si instaurerà una risposta autoimmune con la produzione di auto-anticorpi contro l'antigene self dell'enzima. Questo porta alla produzione di anticorpi IgA (che identificano una risposta mucosale), contro la gliadina e contro la transglutaminasi ed infiammazione a livello intestinale, con appiattimento dei villi e manifestazione di malassorbimento per perdita di funzione.

5
IMMUNOLOGIA DELLA MUCOSA INTESTINALE E TOLLERANZA ORALE
(LEZIONE 05-04-18)

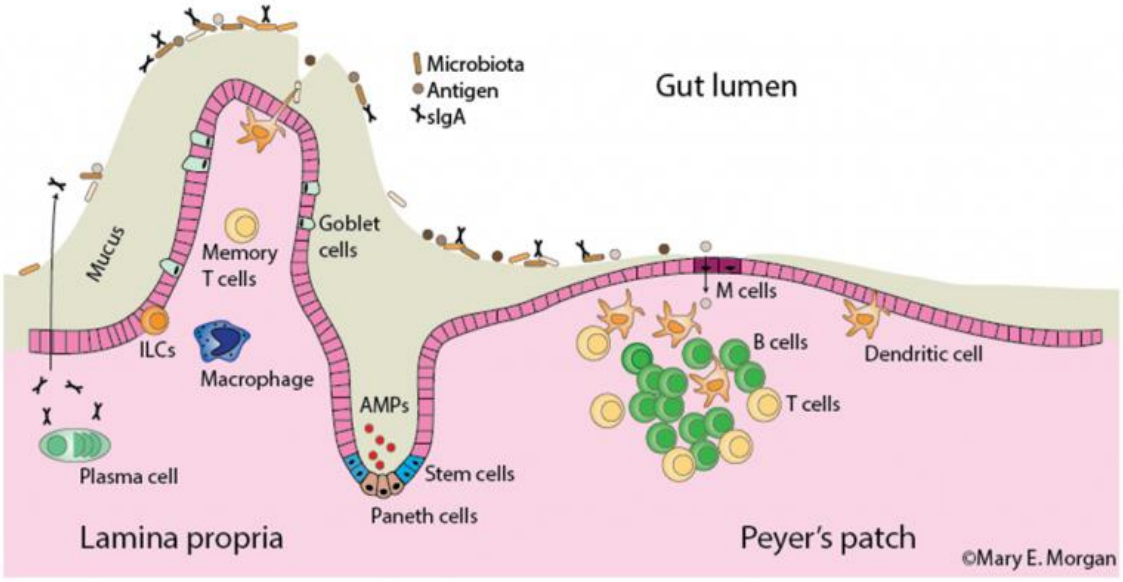
Nella descrizione della risposta immunitaria è sempre necessario identificare due aspetti, uno SPAZIALE (DOVE si sta svolgendo) e uno TEMPORALE (QUANDO si realizza). La corretta identificazione di tali parametri permette ad esempio di distinguere una risposta basata sull'immunità innata (precoce e delocalizzata nei tessuti periferici) da quella orchestrata dall'immunità acquisita (tardiva e iniziata negli organi linfoidi). ATTENZIONE: il sistema immunitario non è confinato in organi specifici, ma funziona su tutto il corpo; anche gli organi immunoprivilegiati (come il SNC) hanno al loro interno delle cellule, come quelle della glia, con un ruolo fagocitico ed immunologico. Le cellule del S.I., proprio per la loro peculiare funzione, controllano tutti i distretti. Esistono comunque organi riservati alla funzione immunitaria, chiamati **ORGANI LINFOIDI,** in massima parte utilizzati dall'immunità acquisita:

- ORGANI LINFOIDI CENTRALI: midollo osseo e timo sono organi di istruzione, in cui il S.I. matura. Qui, avviene l'addestramento dei linfociti che esplicheranno il ruolo di difensori ma tolleranti verso il self (TOLLERANZA CENTRALE).
- ORGANI LINFOIDI PERIFERICI: linfonodi, milza (polpa bianca), e organi linfoidi di mucosa (MALT) svolgono il ruolo di ospitare i linfociti nativi dove essi svolgono una funzione di sorveglianza. La posizione anatomica di questi organi è strategica: i linfonodi sono dei filtri che permettono di scandagliare tutto ciò che è trasportato dal sistema linfatico. La milza gioca invece un ruolo centrale come filtro del sangue, nella polpa rossa per eliminare i globuli rossi, e nella polpa bianca per controllare gli antigeni ematici. I MALT sono soprattutto concentrati in alcuni distretti e questo determina la presenza di una specifica nomenclatura: MALT associati alle prime vie aeree (tonsille ed adenoidi) = NALT; MALT bronchiali = BALT; MALT associati all'intestino = GALT)

Tuttavia gli **organi linfoidi associati alle mucose, MALT**, presentano delle peculiarità che li differenziano dagli altri organi linfoidi periferici. I MALT sono aggregati organizzati di linfociti che si localizzano a ridosso delle mucose: sono presenti nel tratto respiratorio, intestinale e genitale a stretto contatto con epitelio che divide dall'ambiente esterno. Sono localizzazioni strategiche che permettono loro di svolgere un'importante opera di sorveglianza verso gli antigeni inalati e ingeriti, ma allo stesso tempo devono essere sede di ulteriore induzione di tolleranza, verso gli antigeni innocui inalati o ingeriti (e verso i microorganismi simbionti), creando così un terzo tipo di tolleranza che si chiama TOLLERANZA ORALE.

Un ulteriore peculiarità dei MALT è la loro stretta associazione con il sistema linfatico e i linfonodi e tale associazione è fondamentale per permettere un'efficace protezione su tutta la mucosa. Il GALT, ad esempio, è strettamente associato ai linfonodi mesenterici.

5.1 Immunologia della mucosa intestinale



La descrizione immunologica della mucosa intestinale deve partire proprio dallo strato più esterno, quello di confine, ossia la tunica mucosa composta da 3 strati:

- Epitelio della mucosa (con giunzioni serrati, che impediscono il passaggio di sostanze dal lume verso l'interno). Subito sopra l'epitelio, ci sono altre barriere: lo strato mucoso e uno strato sottostante più denso costituito da glicoproteine (glicocalice), che insieme determinano una struttura adesiva, efficace barriera verso la proliferazione dei microrganismi. Le ciglia poi, fanno scorrere il materiale sulla superficie (specializzazioni apicali delle cellule).
- Lamina propria, sottile strato di connettivo lasso al di sotto della membrana basale infiltrato da cellule immunitarie e fibroblasti.
- Muscularis Mucosae, sottile strato di cellule muscolari che divide la mucosa dal sotto-mucosa.

Al di sotto della mucosa c'è la tunica sottomucosa, seguita da uno strato circolare e longitudinale di muscolatura liscia (Muscularis propria, o tunica muscolaris), tunica sierosa. Il submucosa è ricco di vasi sanguigni e linfatici.

La mucosa dell'intestino, in maniera più evidente il tratto tenue, è caratterizzata dalla presenza di numerose ed estese estroflessioni, chiamate villi, alternate a zone di introflessione, chiamate cripte. Tali formazioni, oltre ad ampliare la funzione di assorbimento, sono un efficace barriera immunologica di primo livello. Nel definire le difese primarie, oltre allo strato mucoso e le giunzioni serrate è bene sottolineare come questo epitelio rilasci anche una serie di sostanze antimicrobiche, di natura peptidica:

- **Alfa/beta defensine**
- **Catelicidine**

- **TTF (peptidi trifoglio)**

Si annoverano poi altre sostanze a potenziale azione antibatterica:

- **Lisozima**
- **Lattoferrina**
- **Perossidasi**

In maniera importante molti di questi agenti antibiotici sono prodotti solo nel momento in cui sono necessari da parte delle cellule epiteliali, dopo stimolazione proveniente dalle cellule del sistema immunitario (immunità innata). Per cui non si stratta di una difesa solo PASSIVA, ma anche ATTIVA, essendo inducibile dal sistema immunitario. Le cellule presenti nella cripta sono quelle maggiormente competenti nella produzione di agenti di barriera: in particolare le *cellule di Paneth* che si trovano alla base delle cripte sono quelle deputate alla produzione di peptidi antimicrobici.

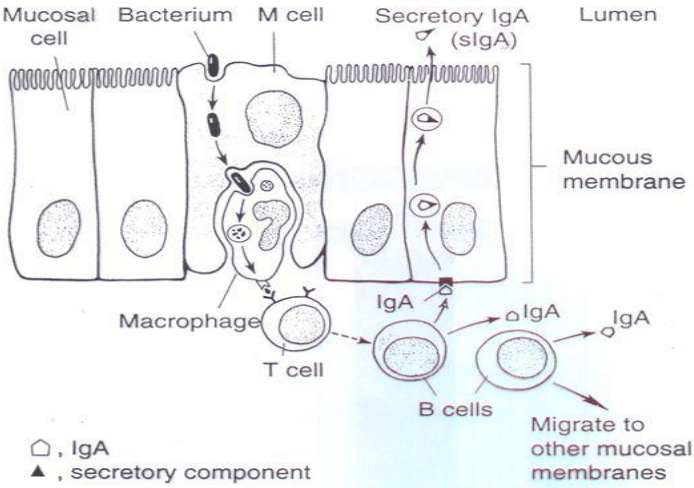
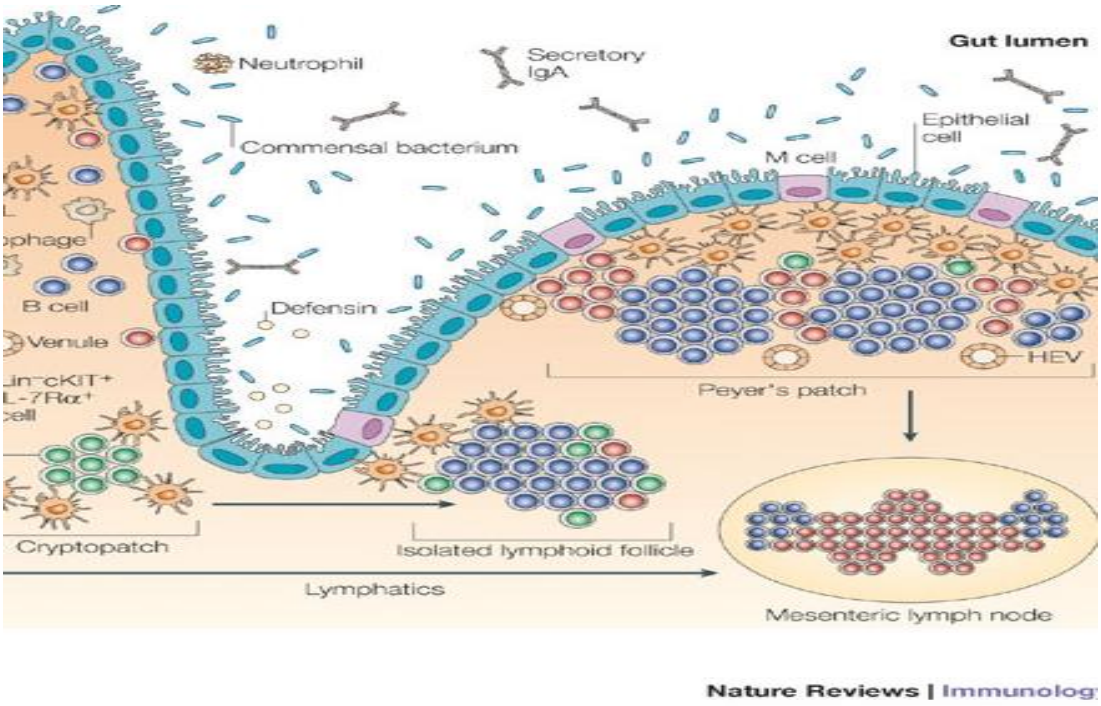


Figure 1-1 Cells of the GALT. M cells and their associated lymphoid cells (T and B cells) are sometimes called follicles. Collections of follicles are called Peyer's patches.

La mucosa del villo contiene cellule immunitarie, ma queste sono prevalentemente cellule innate o linfociti naturali. I linfociti intraepiteliali si trovano proprio nello strato epiteliale e sono linfociti naturali. La zona in cui si sviluppa il GALT è quella in cui non sono presenti i villi: si parla di **epiteli associati al follicolo,** che si differenziano rispetto all'epitelio adiacente in maniera significativa:

- Non ci sono le cellule goblet (producono muco), e questo si traduce in una minore presenza di muco nell'area sovrastante
- Sono presenti le cellule M (Microfold = pieghettate), 1 ogni 10 cellule epiteliali



Queste zone hanno un contatto più diretto con il lume intestinale proprio perché più esposte grazie all'assenza dello strato di muco e di villi. Le cellule M sono "anomale", nel senso che sono cellule a morfologia caratteristica con evidenti invaginazioni. La loro funzione è legata alla sorveglianza e trasporto di antigeni dal lume all'interno; sono delle "porte di accesso" grazie alle quali il S.I. può monitorare ciò che accade nel lume. Nella parte basale la cellula M prende contatto con altre tipologie cellulari, tra cui le cellule dendritiche, alle quali saranno passati gli antigeni.

La funzione è quindi quella di portare alle cellule dendritiche gli antigeni, per verificarne la loro pericolosità. Tale meccanismo è fondamentale nella creazione della tolleranza orale in quanto gli antigeni alimentari non sono vengono normalmente assorbiti dalla mucosa intestinale nella loro forma integra.

Il GALT ha una struttura “classica” da organo linfoide periferico, con un’ampia area dove si trovano i linfociti T, e un'area centrale in cui sono localizzati i linfociti B. Esiste un collegamento stretto tra queste strutture presenti nella tunica mucosa e i linfonodi: i linfonodi sono al di fuori della lamina propria, come i linfonodi mesenterici, ma prendono contatto con queste placche tramite il drenaggio della linfa effettuato dal sottomucosa.

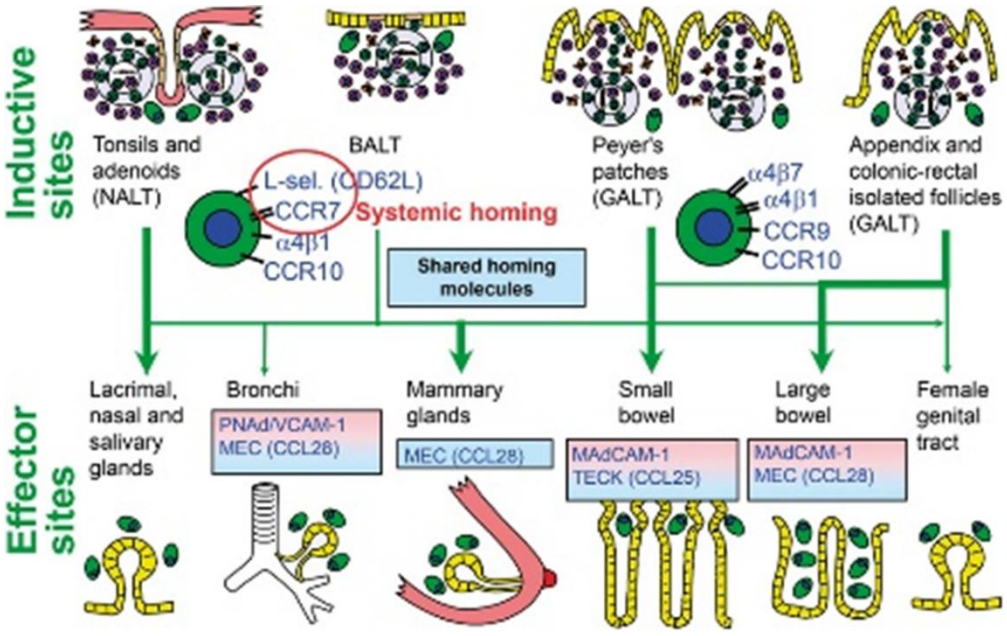
Quindi come funziona un organo linfoide di mucosa?
Nelle zone di accumulo linfoide (placche linfoidi), l’epitelio lascia passare più facilmente gli antigeni del lume per poterli presentare alle cellule dendritiche e verificarne le caratteristiche. La cellula dendritica interagisce con le placche del MALT e qui si crea un primo livello di controllo che è alla base dell’instaurarsi della tolleranza orale. I linfociti e le cellule dendritiche provenienti dalla placca possono

raggiungere anche i linfonodi prossimali per attivare una risposta canonica di immunità acquisita che potrà essere diffusa in tutto il corpo.

5.2 Tolleranza orale e di mucosa

La prima zona di contatto con l'antigene è detta zona di induzione della risposta, perché in esse il S.I prende contatto diretto con l'antigene. Una caratteristica peculiare dell'immunità di mucosa è che oltre le zone di induzione esistono zone effettrici, spesso anatomicamente molto distanti da quelle di induzione. Infatti esiste la possibilità di passaggio di immunità tramite il sistema linfatico e poi attraverso il circolo sanguigno, che permette alle cellule effettrici o tolleranti di raggiungere altri distretti di mucosa. La tolleranza prodotta in un distretto è diffusa su tutta la mucosa. Quindi nella TOLLERANZA DI MUCOSA i linfociti T prevalenti saranno i T regolatori e questi potranno migrare anche verso distretti diversi da quelli in cui si è generata la tolleranza. Se, invece, c'è una risposta verso un agente patogeno, verranno prodotte IgA che potranno essere rilasciate anche nelle zone più distanti. Il sito induttore istruisce i linfociti tolleranti o le plasmacellule che producono IgA per proteggere la mucosa.

I principali siti induttori sono a livello di tonsille, bronchi, intestino, appendice. L'istruzione che viene prodotta è diffusa ai siti effettori, dove invece mancano tali strutture, quali le ghiandole lacrimali, e la mammella. Questo spiega come sia possibile trovare le IgA prodotte da plasmacellule maturate nell'intestino anche nella saliva, nel latte e nelle lacrime.



La protezione a livello intestinale parte dalla bocca, perché le IgA contro i patogeni sono rilasciate già nella saliva. Perché nel latte è importante trasferire la memoria immunologica? Per offrirla al neonato: è possibile grazie alla presenza di un sito induttore (es: GALT) e uno effettore (mammella).

Come fa il sistema immunitario a capire verso quale antigene produrre anticorpi? Ovvero come si forma la tolleranza orale? Il cibo che ingeriamo è costituito da antigeni non-self. Inoltre il tratto intestinale è colonizzato dal microbiota simbionte. Fondamentale è quindi l'esistenza di una strategia che permetta al sistema immunitario di capire quando è il momento di attivarsi. Tale sistema è chiamato TOLLERANZA ORALE.

5.2.1 Come si forma la tolleranza orale?

I meccanismi che concorrono alla creazione della tolleranza orale sono molteplici. Innanzitutto, ricordiamo l'effetto barriera che non fa passare le sostanze attraverso gli epiteli: esiste IGNORANZA verso antigeni che vengono normalmente distrutti/digeriti o mantenuti a distanza grazie alle barriere mucose.
A livello di mucosa, inoltre, vengono prodotte IgA, che combattono patogeni, piuttosto che gli organismi commensali. Le IgA combattono l'antigene prima che entri nel corpo, con un meccanismo di NEUTRALIZZAZIONE, e questo proprio per la loro peculiare caratteristica, tra tutte le Ig, di essere secretorie.
Un altro aspetto riguarda meccanismi tipici della tolleranza periferica: maturazione di linfociti Treg e produzione di citochine anti-infiammatorie. In assenza di segnali pro-infiammatori o segnali di stress cellulare prevale una risposta IMMUNOSOPPRESSIVA operata dai linfociti Treg.
Forse più che in altre situazioni il S.I. di mucosa si basa sull'immunità innata per acquisire la propria tolleranza. Infatti, è noto che i linfociti innati si localizzano soprattutto a livello di mucosa intestinale, andando a costituire un sistema linfoide parallelo all'immunità acquisita che può organizzarsi in **CRIPTOPLACCHE**, aggregati linfoidi non canonici e costituiti proprio da linfociti innati. I linfociti innati non riconoscono tutti gli antigeni, ma hanno un repertorio recettoriale limitato e producono alcune citochine, come IL-22, che ha una funzione di stimolazione dell'epitelio per il rilascio di fattori antimicrobici. Questo dimostra come gli stessi linfociti innati possano modulare la risposta direttamente sull'epitelio. Da ricordare che nello stesso strato di epitelio mucosale si possono individuare i cosiddetti linfociti intraepiteliali, che non sono altro che linfociti innati.
Sono diverse le evidenze che dimostrano l'importanza dell'immunità innata per il funzionamento e l'acquisizione della tolleranza orale. Ad esempio, in caso di deficienza di recettori Toll-like si assiste ad una minore capacità di difendersi dai batteri presenti nel lume intestinale. In associazione con incapacità di rispondere a patogeni, si ha minore capacità di riparare le ferite. Per cui l'immunità innata interviene nella tolleranza e nell'omeostasi dell'epitelio. Inoltre si è visto che i linfociti innati intestinali hanno livelli di attivazione per i recettori preformati diversi da quelli osservati in linfociti di altri distretti corporei. In ultimo deficienze genetiche di alcuni recettori Toll-like sono associate a stati di infiammazione cronica a livello intestinale.

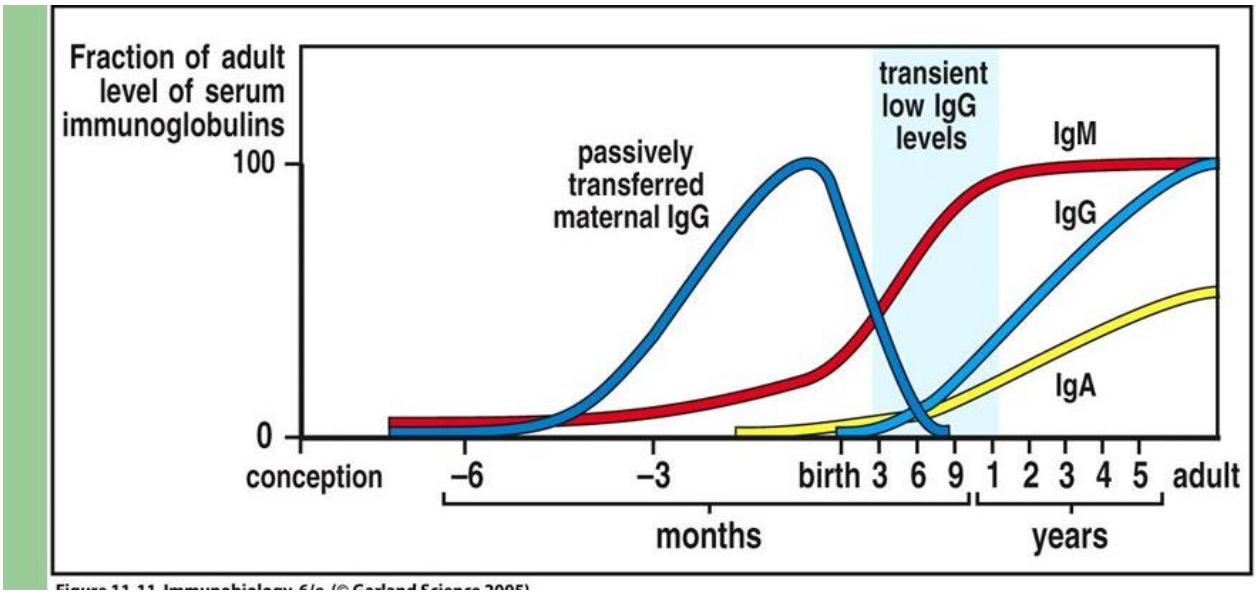
MECCANISMI TOLLERANZA ORALE	
meccanismo	conseguenza
Effetto barriera (prime difese CHIMICHE,FISICHE,BIOLOGICHE)	IGNORANZA IMMUNOLOGICA
Azione di neutralizzazione anticorpale	DIFESA ACQUISITA
Immunosoppressione (citochine e linfociti Treg)*	IMMUNOSOPPRESSIONE – tolleranza periferica
Attivazione immunità innata	PROLIFERAZIONE CELLULE INNATE E TRAINED IMMUNITY**

*Ad esempio, una cellula dendritica prende un segnale da un microorganismo commensale, per cui non si attiva (ambiente non-infiammatorio). Nel momento in cui si sposta nella placca sottostante, indurrà una TOLLERANZA, non una risposta, per questo si attivano linfociti Treg non infiammatori. I Treg si differenziano da altri linfociti Helper perché sono antinfiammatori, alcuni riconosco il SELF producendo interleuchine come IL-10 e TGF-β, quindi il sistema immunitario non si attiva, per questo è un potente meccanismo di tolleranza periferica.

**L'immunità innata ha memoria? Altrimenti come potrebbe un evento stabile nel tempo, come la tolleranza orale basarsi sull'immunità innata? Non solo l'immunità acquisita ha memoria immunologica (vedi risposta secondaria), ma ciò sembra avvenire con modalità diverse anche nei linfociti e altre cellule innate. Con il termine TRAINED IMMUNITY (immunità condizionata) si indica proprio tale fenomeno. Le cellule NK ricordano le infezioni incontrate in precedenza; rispondono più velocemente in caso di seconda infezione perché esprimono più recettori per quel bersaglio o sono programmate per produrre un antigene microbico più adatto per quel pericolo. Tutto sembrerebbe legato ad una riprogrammazione EPIGENETICA, non c'è una modifica dei geni, ma solo dell'espressione dei geni che vengono espressi, e questo in cellule a lunga vita.

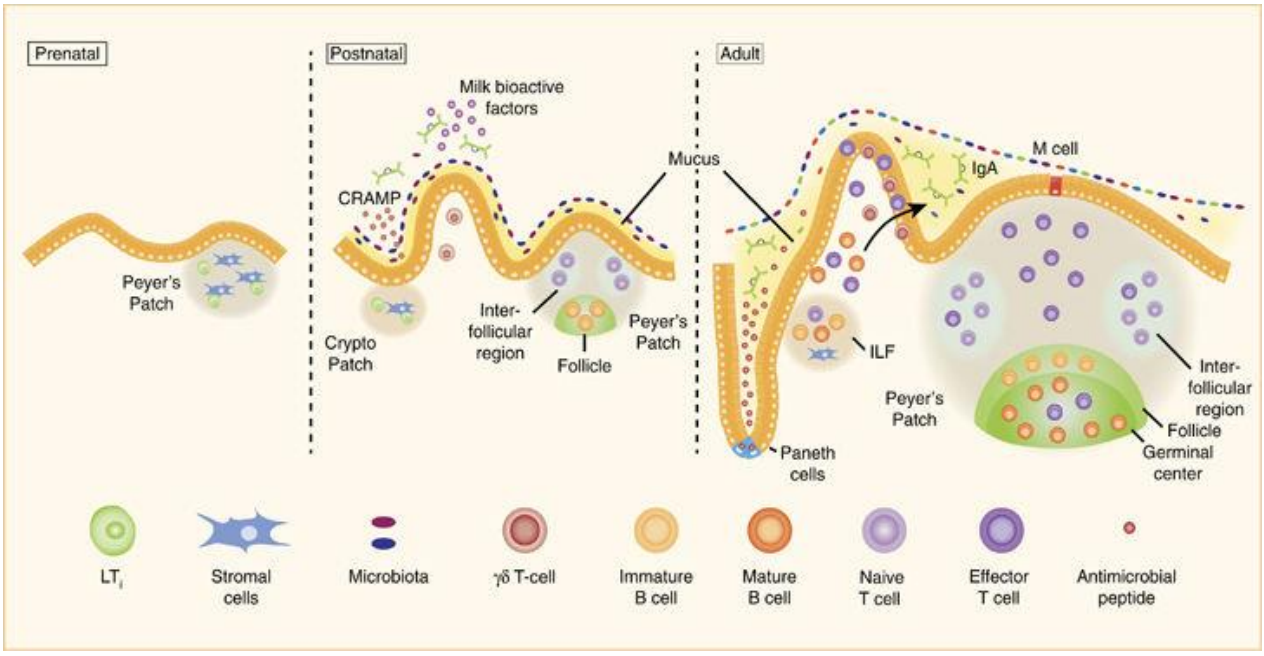
5.2.2 Quando si forma la tolleranza orale?

Il sistema immunitario inizia la propria maturazione nel feto, ma nel neonato e nei primi anni di vita diversi aspetti del S.I. non hanno ancora raggiunto la piena maturità.



Si prenda come parametro la capacità di produrre le Ig (asse y), in funzione dell'età (sulle ascisse gli anni). Le linee rappresentano la percentuale di Ig rispetto a quella di un adulto. Le IgM sono le prime a salire e raggiungono i livelli dell'adulto dopo circa un anno; le IgG cominciano a essere prodotte alla nascita e raggiungono il livello massimo di produzione solo dopo 5 anni.

Le IgA prodotte dal neonato hanno una curva di crescita più bassa, e salgono più lentamente nei primi anni. I neonati quindi si trovano a fronteggiare un ambiente ricco di microbi con poche difese: le prime protezioni sono le IgG trasferite dalla madre (IgG trasferite passivamente dalla madre tramite placenta), che raggiungono un massimo alla nascita, dopodiché diminuiscono (emivita di 2 settimane: le IgG trasferite si esauriscono). C'è una zona: LIVELLI TRANSIENTI DI IgG. Esiste una finestra lasciata scoperta da IgG e IgA.



Un altro aspetto del sistema immunitario che segue tale sviluppo ritardato è proprio quello dei MALT. Le placche di Peyer sono poco sviluppate prima e subito dopo la nascita, e a prevalere sono le criptoplacche dell'immunità innata. Poche IgA sono rilasciate e anche il microbiota diventa più consistente solo dopo un certo periodo, aumentando progressivamente dal periodo post-natale all'adulto, dove il rapporto tra microbiota ed epitelio diventa sempre meno stretto grazie allo strato di muco, che sarà via via più spesso. Oggi si ritiene che tale finestra di sviluppo sia particolarmente istruttiva per il sistema immunitario del giovane soggetto. Si assiste quindi a una COEVOLUZIONE del S.I. di mucosa con l'ambiente presente nel lume. Tale ambiente è costituito dagli alimenti e dal microbiota.

5.3 Microbiota intestinale

Il microbiota intestinale comprende almeno 100 miliardi di batteri, di cui il 70-80% non sono facilmente coltivabili in vitro, per cui è difficile studiare la reale componente batterica dell'intestino.
- 1200 sono le specie prevalenti: ricordando i Gram+, Clostridium, Enterococchi e Lattobacilli, e tra i Gram- i Bacteroides.
Il microbiota non è stabile, ma è altamente variabile in rapporto alla dieta e all'assunzione di farmaci (antibiotici); è fondamentale però nella creazione della tolleranza del S.I., e nel favorire la digestione degli alimenti, nella rigenerazione dell'epitelio, nella produzione di folato, riboflavina, e vitamina B12, e nel metabolismo di glicani e xenobiotici.
Evidenze sempre più numerose legano un microbiota non "fisiologico" a diverse patologie. Il sistema immunitario è una delle componenti del nostro corpo che sembra risentire di più della qualità del microbiota. Per DISBIOSI si intende un cattivo bilanciamento della flora intestinale. La disbiosi può essere dovuta a cause genetiche, abitudini alimentari errate, uso di antibiotici, esposizione errata ai microorganismi durante lo sviluppo. Il microbiota riesce a condizionare il S.I. già nei primi anni di vita, anzi sembra che sia proprio questo il periodo fondamentale per determinare alcune disfunzioni a carico del S.I. In tal senso è molto importante considerare come si sviluppa l'immunità intestinale.

La finestra di sviluppo dei MALT coincide con una dieta costituita solo da latte materno. Questo è sicuramente un elemento che ha influenzato l'evoluzione del S.I. Il latte materno come un unico alimento determina una pressione selettiva ben controllata e un'opportunità per indirizzare in maniera corretta il primo sviluppo del sistema immunitario. Inoltre è una modalità che rende possibile che la tolleranza della madre venga trasferita al neonato. Questo tipo di trasferimento per quanto se ne sa oggi è di tipo passivo, basandosi sulla presenza nel latte di immunoglobuline (soprattutto IgA) e cellule del sistema immunitario. Alcune evidenze recenti fanno pensare che la madre possa trasferire anche antigeni immunizzanti associati a microrganismi. Il latte materno contiene un numero di elementi immunologici molto elevato, per questo costituisce il principale determinante della tolleranza. Esso contiene:

- CELLULE IMMUNITARIE: durante i primi dieci giorni di allattamento, il latte contiene più leucociti/ml rispetto al sangue. Sono particolarmente abbondanti i macrofagi e i neutrofili.
- IgA SECRETORIE: molto abbondanti, e sono fondamentali nell'ambito della tolleranza orale, prodotte nelle ghiandole mammarie dalla madre secondo la modalità di sito effettore. Sono presenti anche IgG e IgM. Tali Ig riconoscono batteri patogeni (es: E.coli, Shigelle e Salmonelle).
- LISOZIMA: Il latte di mucca contiene molto meno lisozima, rispetto all'umano. Il lisozima ha

capacità antimicrobica alta.

- LATTOFERRINA: non è presente nel latte di mucca. Interferisce con il metabolismo dei batteri.
- OLIGOSACCARIDI DEL LATTE: favoriscono la crescita preferenziale di alcuni tipi di microrganismi, in particolare i Lattobacilli (prebiotici) e proteggono l'epitelio.

Il latte nell'adulto: Sicuramente il latte nell'adulto ha determinato una pressione selettiva molto alta, dimostrando di essere stato un alimento importante nell' evoluzione dell'uomo a partire dall'allevamento. La dimostrazione più chiara è la perdita dell'intolleranza al lattosio negli adulti (persistenza della lattasi). Sono diverse le ipotesi circa il vantaggio del bere latte in età adulta: 1) importante fonte di calcio; 2) alimento energetico ad accessibilità frequente nei pastori; un'ipotesi forse trascurata è quella dell'importanza prebiotica del latte, per il mantenimento di una flora microbica protettiva.

5.4 Malattie infiammatorie intestinali

Sono patologie infiammatorie croniche, in cui l'infiammazione sembra essere il principale responsabile dei sintomi, quindi a tutti gli effetti sono patologie del sistema immunitario. Non sono particolarmente frequenti, per quello che ne sappiamo oggi l'incidenza è sotto lo 0,1% della popolazione, sono associate a una disfunzione della mucosa intestinale e quindi:

- dolori addominali,
- diarrea
- effetti sistemici (febbre, perdita di peso ecc…)

Quello che si verifica è uno STATO INFIAMMATORIO CRONICO a livello della mucosa intestinale, che va a danneggiare l'epitelio. Le due malattie principali incluse in tale categoria sono: il Morbo di Crohn e la Rettocolite ulcerosa.

Morbo di Crohn	Rettocolite Ulcerosa
Colpisce ILEO/COLON	COLON
Lesioni FOCALI molto profonde	Lesioni CONTINUE superficiali
Stenosi (occlusione del dotto)	
MOLTO INVASIVA	

- L'infiammazione cronica è sostenuta da linfociti Th1, e ci sono alcune citochine particolarmente prodotte: IL-1, IL-6 e TNF (pro-infiammatorie).
- La risposta Th1 è molto aggressiva, e può determinare danni gravi agli epiteli.
- Sono presenti dei macrofagi, essendo una infiammazione cronica

BASI GENETICHE:

Una delle poche cose che conosciamo riguarda una certa suscettibilità genetica che però non è fortissima, quindi non tutti quelli che hanno questa mutazione hanno poi la patologia.

La mutazione riguarda un recettore preformato, il **NOD2**, che è un PRR citoplasmatico, non espresso cioè sulla membrana. Individui che hanno mutazione di questo recettore, quindi malfunzionamento

di questo PRR, sviluppano con maggiore probabilità una patologia infiammatoria intestinale. Si determina uno stato infiammatorio cronico, per mancato sviluppo della tolleranza. Si instaura un circolo vizioso in cui il reclutamento di cellule pro-infiammatorie determina un danno alla mucosa, che lascia passare più antigeni e viene generato uno stato infiammatorio granulomatoso in cui il NOD2 non è in grado di bloccare tale processo per assenza di produzione di citochine anti-infiammatorie.

- **TEST sierologici per la diagnosi delle malattie infiammatorie intestinali:** La produzione di anticorpi non è la causa della malattia: è un evento secondario. Ma può essere usato a scopi diagnostici.
- **Il primo evento è su base infiammatoria legato ad eventi di omeostasi e di tolleranza orale.** Ovviamente dopo il danno all'epitelio il sistema immunitario risponde a tale evento producendo anticorpi “anomali” che suggeriscono una perdita di tolleranza.

Anticorpi	Antigene	% positività nel morbo di Crohn	% positività nella rettocolite ulcerosa	% falsi positivi
pANCA	antigeni plasmatici dei neutrofili* (nell'infiammazione cronica sono richiamati neutrofili che andando incontro a morte rilasciano antigeni che diventano immunogeni)	25	30-70	>5
ASCA	S. cerevisiae (si diventa intolleranti per la perdita delle barriere)	40-70	6-14	-
I2	Pseudomonas fluorescens	50	-	-
OmpC	Outer membrane protein C (E.coli)	55	-	-
CBir1	Flagellina	50	6	8

6
REAZIONI AVVERSE AL CIBO
(LEZIONE 11-04-18)

Quando esaminiamo il rapporto tra sistema immunitario e alimentazione stiamo esaminando di un argomento che è più importante e complesso di quanto si possa pensare. La presenza cospicua delle cellule immunitarie nelle mucose del tratto intestinale e lo sviluppo della tolleranza orale ce ne ha già dato una dimostrazione. L'argomento, a causa delle molte informazioni "non scientifiche" disponibili e del grande interesse per l'alimentazione ha bisogno di essere trattato con attenzione e chiarezza. Oggi è molto accesso il dibattito su quali cibi si debbano mangiare e quali evitare. Il genere umano ha da sempre adattato la propria alimentazione alle necessità, cioè al cibo disponibile. Rispetto alle esigenze fisiologiche, nella scelta della dieta spesso sono state di maggiore importanza motivazioni culturali. I tabù alimentari, intesi come regole culturali sul cibo da evitare, possono essere influenzati da motivazioni etiche o religiose che non hanno giustificazioni biologiche chiare (es. alcune culture evitano la carne di maiale, altre non mangiano insetti).
Trattando le reazioni patologiche indotte dal cibo ci troviamo un quadro molto eterogeneo. Solo alcune di queste malattie sono causate dal sistema immunitario.
Definizione: La reazione avversa al cibo è un evento patologico causato da un agente dannoso presente in un alimento. Questa è la definizione più generale. I sintomi correlati a questi eventi patologici possono essere anch'essi molto eterogenei.

- Sintomi locali, che interessano il tratto gastro-intestinale:
  - Diarrea
  - Vomito
  - Infiammazione

  La diarrea e il vomito non sono patologie ma risposte del nostro organismo all'ingestione di qualcosa che può essere dannoso, l'organismo cerca di allontanare ciò che percepisce come potenzialmente pericoloso.
- Sintomi sistemici:
  - Malassorbimento: tutto ciò che provoca lesioni a livello intestinale determina chiaramente un malassorbimento di sostanze necessarie;
  - Cefalea
  - Stanchezza
  - Dermatite e orticarie: le reazioni avverse al cibo si manifestano spesso a livello cutaneo. L'orticaria è caratteristica ad esempio delle reazioni allergiche.

Le reazioni avverse al cibo si dividono in :
TOSSICHE: La malattia è indotta da una sostanza pericolosa presente naturalmente all'interno di un alimento (naturali) oppure qualcosa che è stato aggiunto in secondo tempo a quest'ultimo (contaminazione batterica o sostanza aggiunta industrialmente).
NON-TOSSICHE: Tra le reazioni avverse non tossiche possiamo ritrovare le reazioni anomale dell'organismo al cibo e comprendono le reazioni allergiche, che costituiscono un gruppo più omogeneo, e quelle non-allergiche.

TOSSICHE	NON TOSSICHE
Tossine alimentari (*veleni, inquinanti*)	Allergiche
Tossine da contaminanti (*microbiologici o chimici*)	Non-allergiche

6.1 Reazioni tossiche

Un agente tossico all'interno dell'alimento scatena una reazione avversa. Un agente tossico può anche essere una **sostanza naturale**: sono molte le sostanze organiche naturali che possono risultare tossiche. Basti pensare che molti vegetali usano la strategia di produrre tossine proprio per scoraggiare i predatori erbivori. Esistono infatti in natura dei vegetali (cicuta) o dei funghi molto velenosi (*falloidina, amanitina*), anche ingestione di piccole quantità di queste sostanze possono essere considerate mortali. Nel metabolismo classico e naturale di molti vegetali, vengono prodotte sostanze che possono diventare tossiche se assunte in grandi quantità, anche in alimenti che noi mangiamo abitualmente. Noi abbiamo dei meccanismi naturali di protezione, infatti, queste sostanze spesso presentano odori e sapori sgradevoli che li fa percepire all'uomo come potenzialmente dannosi (*meccanismo evolutivo di protezione*). Inoltre spesso siamo naturalmente capaci di detossificare gli xenobiotici (o lo fa il nostro microbiota)

- **Glicoalcaloidi** (*solanina, tomatina*) presenti nelle patate o nei pomodori: le quantità che normalmente mangiamo di questi alimenti non sviluppa reazioni avverse, ma un'assunzione eccessiva potrebbe provocarle. Bisogna fare anche attenzione a come vengono conservati questi alimenti e al livello di maturazione perché potrebbero contenere maggiori concentrazioni di queste sostanze: la solanina è particolarmente abbondante nelle patate verdi o germogliate.
- **Glicosidi cianogeni** (*amigdalina*), che possono sprigionare cianuro, che sono molto diffusi nei semi (mela e mandorle). La concentrazione è molto importante per la generazione di un effettivo evento avverso.
- **Lectine** proteine che legano gli zuccheri. Molte piante presentano grandi quantità di lectine: quando si legano agli zuccheri formano dei complessi che non rendono gli zuccheri disponibili all'assunzione.
- **Avidina** è una sostanza che lega la biotina e la rende indisponibile: l'avidina è molto presente nell'albume dell'uovo ecco perché ne viene sconsigliato una massiccia assunzione. La cottura delle uova disattiva l'avidina, perciò si sconsiglia il suo consumo di uova crude.

Un discorso diverso va fatto invece per i contaminanti, ovvero sostanze che non sono naturalmente presenti nell'alimento. Tra questi vi sono i **contaminanti biologici**: batteri e tossine batteriche, funghi e tossine fungine, parassiti e virus; e i **contaminanti chimici**, che rappresentano sostanze di sintesi.

Contaminanti **chimici** possono essere:

- Residui dell'allevamento;
- Sostanze che derivano dalla preparazione industriale, che possono comprendere fungicidi, erbicidi, pesticidi, antibiotici, fertilizzanti e disinfettanti;
- Sostanze inserite nella fase di imballaggio del prodotto, come le sostanze plastiche per gli imballaggi;
- Metalli, come piombo, mercurio e zinco, che spesso derivano dalla lavorazione dei prodotti a livello industriale, o dalla contaminazione dell'acqua e dell'aria.

Quando parliamo, invece, di reazioni tossiche dovute a contaminazione da agenti **biologici** ci riferiamo al termine di TOSSINFEZIONI alimentari, di cui fanno parte prevalentemente cibi contaminati da batteri.

- Infezioni alimentari: l'alimento è contaminato da microrganismi patogeni e al momento rimane tra le prime cause di morte nel mondo soprattutto nei paesi in via di sviluppo (le infezioni diarroiche determinano alta mortalità infantile).
- Intossicazioni alimentari: l'alimento è contaminato dalle tossine che vengono prodotte dai microrganismi patogeni. La tossina è una sostanza prodotta dal batterio che se ingerita è in grado di indurre degli effetti avversi (Botulismo - *tossina botulinica*: *Clostridium botulinum*; *tossina staffilococcica*: *Staphylococcus aureus*). L'intossicazione alimentare è perciò un evento rapido, perché non ha bisogno dei tempi prolungati dell'infezione che necessita anche di giorni: l'intossicazione sarà visibile nell'arco di qualche ora, proprio perché le tossine hanno un'azione immediata, e non necessità della fase di proliferazione del microrganismo. Le gastroenteriti si presentano infatti entro le 2 ore con nausea, vomito e diarrea.
- Tossinfezione: l'alimento è contaminato sia dalla tossina, che dall'agente patogeno produttore della tossina. Abbiamo in questo modo una fusione dei due precedenti eventi ed infatti avremo due ondate di danno: una rapida data dall'azione della tossina, e una ritardata data dall'azione dell'infezione da parte del patogeno.

Principali batteri patogeni legati alle tossinfezioni: batteri enteropatogeni

- *Escherichia coli*: associato a infezioni urinarie e diarree (E. coli enterotossico), polmoniti e sepsi opportunistiche (di solito approfitta di un abbassamento delle difese immunitarie del portatore). Insieme al Campylobacter è il principale agente patogeno alla "diarrea del viaggiatore*" dopo trasmissione con acqua e cibo contaminato.
- Salmonella: genera enterocolite acuta e autolimitante (1-3 giorni), però vi può essere una forma grave di "febbre tifoide" associata ad un gran numero di morti nel mondo, che determina perforazioni gastrointestinali con emorragie e che ha due settimane di incubazione.
- *Vibrio cholera*: tramite la tossina colerica che induce una rapida disidratazione e ipotensione, in poche ore. Questo agente patogeno è endemico in India e si trasmette soprattutto per ingestione di crostacei e acqua contaminata (endemico in India).

- *Campylobacter jejuni*. Diarrea autolimitante, trasmissione tramite acqua e cibo contaminati (diarrea del viaggiatore), causa di mortalità infantile.
- Shighelle: trasmissione oro-fecale, proliferano negli enterociti.

*La “diarrea del viaggiatore” è chiamata così perché si manifesta frequentemente nelle persone che viaggiano verso zone geografiche a rischio per le tossinfezioni legate agli alimenti. La tossina prodotta potrebbe generare un deficit di assorbimento a livello enterico e quindi dare origine ad una colite diarroica, che, soprattutto negli adulti e transitoria e autolimitante.

6.2 Reazioni non-tossiche

In questo gruppo troviamo le reazioni patologiche non associate tossine o agenti patogeni. Un'ulteriore suddivisione prevede le reazioni avverse non immunologiche:

- Deficit enzimatico: In questo gruppo rientrano tutte quelle reazioni che possono essere definite propriamente come "INTOLLERANZA" alimentare. Tale termine spesso viene usato per definire ogni tipo di reazione avversa, quindi è bene che quando si tratta di una reazione avversa dovuta ad una carenza di un enzima la definiamo in maniera più appropriata come intolleranza di tipo enzimatico. Reazioni avverse che appartengono a questo sottotipo sono la FENILCHETONURIA, l'assenza di lattasi e quindi INTOLLERANZA AL LATTOSIO e il FAVISMO (deficit G6PDH), così come l'intolleranza all'ETANOLO (omozigoti per un allele alcol-deidrogenasi). ATTENZIONE: spesso queste reazioni vengono definite come allergie, ma questo è un errore da evitare.
- Farmacologiche: Le più frequenti sono quelle dovute alla presenza di ammine vasoattive quali l'ISTAMINA o la TIRAMINA in alcuni alimenti. In parte possono rientrare in quelle enzimatiche in quanto vi sono dei soggetti più suscettibili a queste reazioni avverse: soggetti che presentano gli enzimi detossificanti, che inattivano l'istamina, meno funzionali (istamina-metil-trasferasi, deammino-ossidasi). In quei soggetti che per motivi di polimorfismo presentano enzimi meno funzionali sono più sensibili ad avere reazioni avverse dopo l'assunzione di alimenti quali il formaggio, pesce, vino: alimenti che di per sé possono contenere elevate concentrazioni di istamina o sostanze simil-istamina a seguito a processi di FERMENTAZIONE (indotta per scopi preparativi o accidentale per cattiva conservazione).
- Reazioni avverse indefinite: Queste sono reazioni avverse di altro tipo e solitamente vengono collocate come meccanismo d'azione tra le intolleranze e le allergie. Sono associate a sintomi eterogenei, nausea, cefalea, alterazione dell'umore, vasodilatazione ma anche reazioni di tipo allergico (anche IgE dipendenti) come asma e orticaria. Sono spesso generate dalla presenza di ADDITIVI all'interno dell'alimento, quelle più conosciute sono le reazioni avverse ai solfiti e ai bisolfiti (E220-228) e alla tartrazina (E102)** che è un colorante giallo. La "sindrome del ristorante cinese" è dovuta al glutammato di sodio molto usato nella cucina orientale (e da noi nei dadi e negli insaccati e determina cefalea, nausea, sudorazione, bruciore nella parte posteriore del collo dopo qualche ora dal pasto.

**Gli additivi hanno una sigla stabilita dalla Comunità Europea, costituita da una lettera (E=Europa) e un numero. Sono divisi in categorie funzionali: E100-E199=coloranti; E200-E299=conservanti; E300-E321= antiossidanti; E325-E385=correttori di acidità; E400-E495= addensanti, emulsionanti, stabilizzanti.

Alimenti più ricchi di istamina:

- Bevande fermentate (vino, birra)
- Insaccati

- Formaggi fermentati
- Aringhe conservate*

**Il pesce mal conservato diventa una fonte molto pericolosa di amino vasoattive.. Esiste una sindrome detta "Sgombroide", derivante dal consumo di pesce mal conservato, in cui si sono già avviati dei processi di decomposizione dell'alimento, che determinano l'arricchimento di istamina, che danno origine a reazioni simil-allergiche con bruciore e gonfiore del palato, orticaria, sudorazione.*

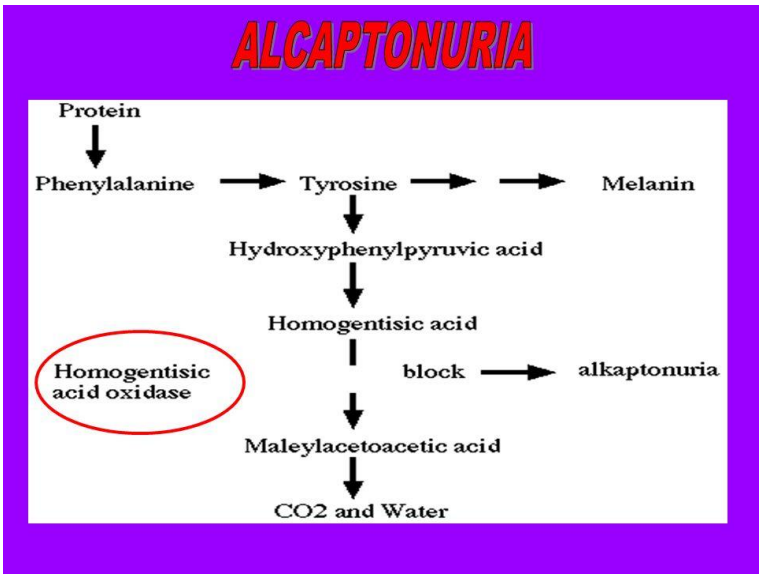
Alimenti istamino-liberatori: soprattutto nei soggetti allergici acutizzano una predisposizione allergica. Contengono monoamine e nei soggetti suscettibili possono determinare o acuire i sintomi allergici.

- Fragole
- Molluschi
- Pomodoro
- Albume
- Cioccolata

I soggetti allergici per altri allergeni possono beneficiare dall'eliminazione di tali alimenti per prevenire i sintomi più gravi della loro malattia.

6.2.1 Fenilchetonuria

La fenilchetonuria e l'alcaptonuria, determinano reazioni avverse non immunologiche dovute a mutazioni nei geni che codificano per enzimi che permettono il metabolismo della fenilalanina. La fenilalanina è un aminoacido essenziale che noi assumiamo con l'alimentazione: molti soggetti possono presentare uno scenario ampio di possibili mutazioni che compromettono a di verso grado di gravità la funzionalità degli enzimi che operano a valle della trasformazione della fenilalanina.



Lo scenario dei segni clinici è molto variegato in quanto può dare origine a segni trascurabili fino a quelli associati con ritardo della crescita e ritardo mentale. L'alcaptonuria si può manifestare per mutazione dei geni che codificano per la FENILALANINA-IDROSSILASI, oppure per un enzima che agisce più a valle nella via metabolica l'ACIDO-OMOGENTISICO-OSSIDASI. Nel caso del mal

funzionamento del primo enzima, si ha un accumulo di fenilalanina, nel caso di mal funzionamento del secondo enzima si ha accumulo di un intermedio della via metabolica della fenilalanina, che è l'acido omogentisico. Questa è perciò una MALATTIA DA ACCUMULO che porta a disfunzioni metaboliche molto importanti. Omogentisato è un metabolita che viene liberato con le urine e rende le urine nere (ocronosi). La fenilchetonuria può essere molto pericolosa, viene diagnosticata alla nascita nel neonato con un prelievo di sangue e quando vi è una insufficienza manifesta di enzima se si riscontrano valori maggiori di 20 mg/dl di fenilalanina. Se non curata è associata a ritardo nella crescita, microcefalia e epilessia. Nei caucasici l'incidenza è di 1 su 10000 nuovi nati.

Terapia: L'unica terapia è determinata dalla diminuzione dell'apporto proteico. Questi soggetti devono sottoporsi periodicamente alle analisi dei livelli sierici di fenilalanina e poi devono avere una dieta molto specifica e particolare con ridotto contenuto di proteine e spesso devono seguire delle diete con formulazione specifica per la patologia. Una cosa interessante da sapere è che l'ASPARTAME, un dolcificante è formato dalla fenilalanina e acido-aspartico, lì dove vi sono alimenti che contengono aspartame questo deve essere chiaramente indicato: solitamente viene scritto "*contiene una fonte di fenilalanina*", proprio per proteggere i portatori di mutazioni nel gene che codifica per la fenilalanina idrossilasi.

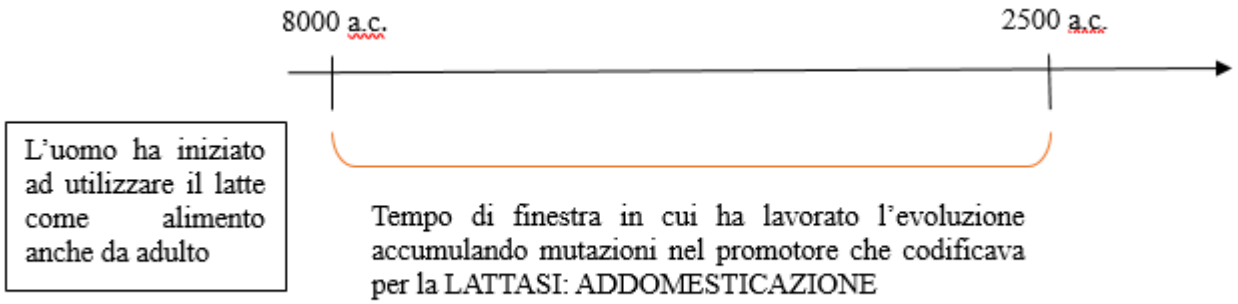
6.2.2 Favismo

Il favismo è soprattutto diffuso in Africa, ma anche in Medio-Oriente e parte dell'Italia. Il favismo è associato ad un ANEMIA EMOLITICA (non immune), quindi distruzione dei globuli rossi, ITTERO, conseguente all'eccessiva distruzione di globuli rossi (accumulo di bilirubina), diarrea e vomito. Il favismo è stato inizialmente associato all'assunzione delle fave (*Vicia faba*). La fava contiene nei frutti e anche nei pollini delle sostanze notevolmente ossidanti, come la *vicina* e la *convicina*: nei soggetti che hanno una mutazione nei geni che codificano per l'enzima GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI, l'assunzione di questi alimenti o l'inalazione del polline di questi vegetali, scatena una reazione acuta emolitica, con rottura dei globuli rossi. Un grave deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi non permette al globulo rosso di proteggersi dallo stress ossidativo. Il globulo rosso non è una cellula in quanto non ha nucleo e organelli e perciò ha una compromissione dei molti dei processi di risposta allo stress ossidativo, uno dei pochi che rimane è l'utilizzo G6PDH, che permette il mantenimento dei livelli di NADPH: quando anche questo enzima è deficitario e compromesso rende particolarmente suscettibili gli eritrociti ad uno stress ossidativo. Non è unicamente legato alle fave: ci sono molti farmaci e sostanze che i pazienti affetti da favismo devono evitare, tutte sostanze fortemente ossidanti: analgesici, anti-infiammatori non steroidei, antimalarici, sulfamidici, antibatterici, antibiotici, antielmintici, per quanto riguarda i farmaci e poi tutta un'altra serie di sostanze notevolmente ossidanti come la naftalina.

6.2.3 Intolleranza al lattosio

L'intolleranza al lattosio non è una patologia, ma rappresenta la condizione evolutiva normale del genere umano. Evolutivamente l'uomo è predisposto da adulto a perdere la capacità di digerire lo zucchero presente nel latte. Questo perché, come spesso avviene in molti processi biologici, c'è una

strategia di risparmio energetico, perciò se qualcosa non è più utile viene rimosso: se un enzima non serve più non viene prodotto, l'evoluzione seleziona gli enzimi utili. Il genere umano ha cominciato a usare il latte da adulto solo nel 10000 A.C., quando ha incominciato ad allevare animali che producevano il latte. Nella finestra temporale che va da 8000 AC a 2500 AC c'è stata una forte pressione selettiva nel promotore del gene che produce la LATTASI per renderla disponibile anche nell'adulto. Quindi in seguito alla reintroduzione del latte nell'alimentazione ovviamente l'evoluzione che lavora in tempi lunghi ha permesso la produzione di lattasi anche nell'adulto per poter utilizzare il latte come alimento, tramite l'accumulo di mutazioni nel promotore che da inattivo lo ha reso nuovamente attivo.



La cosa interessante e che non c'è stata una popolazione o un momento in particolare della storia in cui si è fissata questa mutazione sul promotore, ma si è generata più volte nell'evoluzione in popolazioni diverse. Perciò contemporaneamente in popolazioni che facevano uso di latte hanno sviluppato mutazioni che le hanno rese tolleranti nei confronti del lattosio. Il lattosio è uno zucchero costituto da un dimero di glucosio e di galattosio e per essere assunto deve essere degradato nelle sue componenti monomeriche e perciò serve un enzima che opera questo taglio, la lattasi (in parte degradato anche dalla flora intestinale). Perciò siamo tutti di base intolleranti al lattosio: se osserviamo la tolleranza/intolleranza del lattosio su base geografica ci accorgiamo che ci sono diverse popolazioni che possono presentare un'incidenza più o meno evidente di intolleranza al lattosio: nel Sud-Est Asiatico sono pochi i soggetti che sono tolleranti e quindi che presentano questa mutazione, nel Nord Europa, invece, quasi tutti sembrano essere tolleranti. Questo non è un caso: questa riacquisizione di capacità per mutazione del promotore della lattasi va di pari passo con un altro carattere fondamentale che è il colore della pelle, queste due cose sono andate parallelamente a livello evolutivo. Il colore della pelle è legato alla capacità di assorbire la radiazione ultravioletta soprattutto di tipo B (UVB) e la tolleranza al lattosio è legata al fatto che il latte è stato in molti periodi storici un alimento essenziale per la sopravvivenza, perché contiene CALCIO, necessario per la formazione della matrice mineralizzata delle ossa.

Chi sa di essere sicuramente intollerante al lattosio deve evitare ovviamente le fonti di lattosio.

Contenuto in lattosio di latte e formaggi

Alimento	Lattosio (g/100g di prodotto)
Latte di mucca scremato	4,7
Latte di mucca parz. scremato	4,6
Latte di mucca intero	4,5
Latticello (siero del latte)	4,1
Latte privo di Lattosio	0,5
Latte in polvere intero	35,1
Latte in polvere magro	50,5
Latte di pecora	4,5
Latte di capra	4,2
Latte di bufala	4,9
Yogurt intero	3,2
Yogurt parzialmente scremato	3,3
Yogurt scremato	3,1
Yogurt magro alla frutta	3,1

Alimento	Lattosio (g/100g di prodotto)
Panna	3,21
Burro	4
Fiocchi di latte	2,6
Mozzarella vaccina	1,5 - 2
Formaggio caprino	1,5 - 2
Ricotta fresca vaccina	4,0
Crema Bel Paese	3,2
Parmigiano Reggiano	0
Formaggino	6
Ricotta romana di pecora	3,2
Taleggio	0
Fontina	0
Provolone dolce	0
Gorgonzola	0

Un'intollerante al lattosio può assumere circa 10g di lattosio al giorno.

6.2.4 Allergie

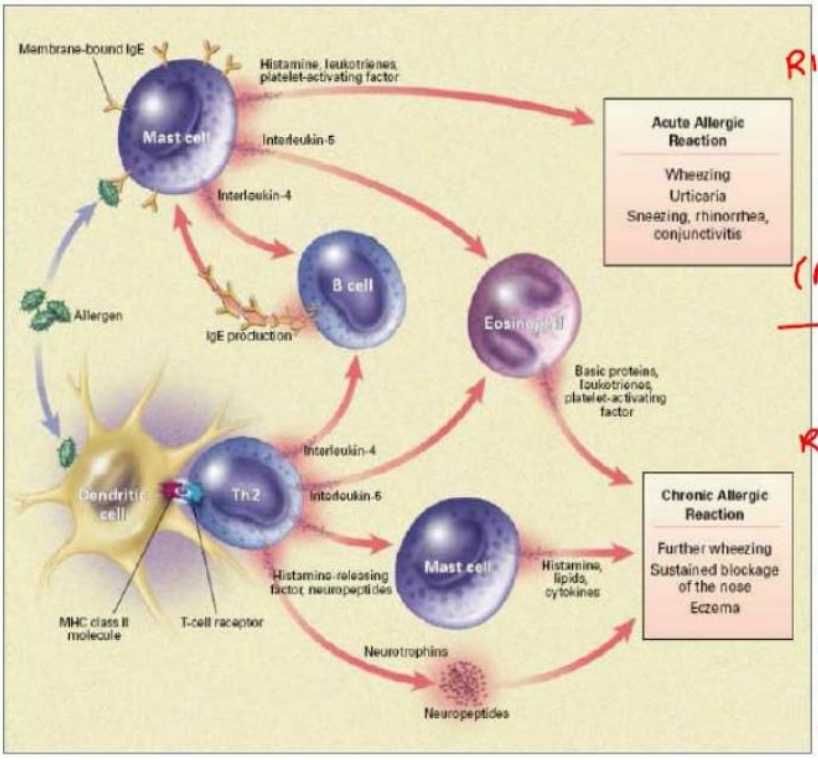
Quando si parla di allergie possiamo connotare delle caratteristiche peculiari: ipersensibilità di tipo I associata sempre a produzione di IgE, quando il sistema immunitario percepisce una sostanza come allergenica si ha la produzione delle IgE verso quella sostanza con degranulazione dei mastociti. Quando si parla di allergie alimentari le cose si complicano notevolmente. L'utilizzo del termine allergia è piuttosto diffuso, ma non sempre identifica una reazione basata su IgE: spesso vengono distinte in reazioni allergiche IgE-dipendente e IgE-indipendenti. Spesso il termine allergia viene anche legato a reazioni non dipendenti da IgE: questo perché spesso la manifestazione è quella simil-allergica (come orticaria).

- Reazione avversa ad un antigene innocuo, che viene percepito dal sistema immunitario come potenzialmente pericoloso, definito ALLERGENE. La via di contatto con questo allergene determina quelli che sono i sintomi clinici prevalenti della malattia
  - Rinite allergica: la via di ingresso è quella inalatoria
  - Asma bronchiale: via di ingresso è quella inalatoria

- Reazione cutanea: via di ingresso intradermica o epiteliale
- Allergia alimentare: oltre a dare sintomi e segni locale, può dare origine anche reazioni a distanza, che possono essere anche cutanee come:
  - Orticaria, prurito
  - Dermatite
- Anafilassi sistemica: normalmente associato ad un contatto per via ematica dell'allergene, l'allergene diffonde nel circolo sanguigno (veleno di animali o punture di vespa).

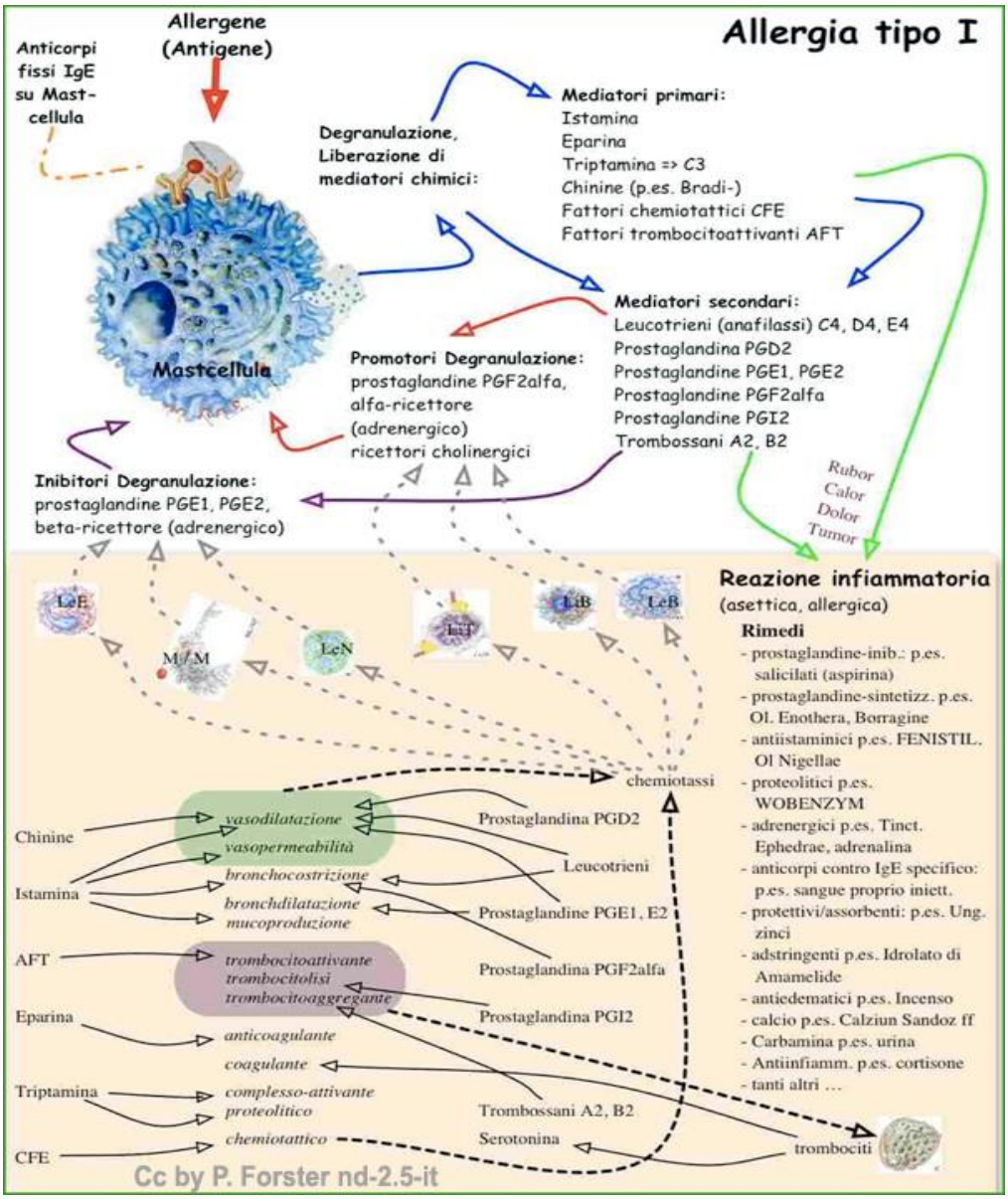
1° ESPOSIZIONE: SENSIBILIZZAZIONE	ALLERGENE -> RISPOSTA Th2 -> PRODUZIONE IgE	
2°ESPOSIZIONE: REAZIONE IMMEDIATA	**FASE IMMEDIATA:**	1. Attivazione mastociti nei siti d'infiammazione per DEGRANULAZIONE DEI MASTOCITI 2. Rilascio citochine pro-infiammatorie;
	FASE TARDIVA:	Richiamo di: ➢ BASOFILI: danno all'epitelio ➢ EOSINOFILI: degranulazione (distruttiva) ➢ LINFOCITI: amplificazione risposta Th2

La risposta persiste fino a quando permane il contatto tra allergene e IgE che generano la degranulazione dei mastociti; nel momento in cui sparisce il contatto con l'allergene, spariscono anche i sintomi. Nel caso in cui il contatto con l'allergene non può essere interrotto allora si prevede una terapia con ANTISTAMINICI o ANTI-INFIAMMATORI (CORTISONE) per interrompere lo stato infiammatorio.



RISPOSTA INIZIALE
(MINUTI)
- STARNUTI
- TOSSE
- ERUZIONI CUTANEE
(POMFO - ORTICARIA)

RISPOSTA TARDIVA
(2-4 ORE)
- EDEMA
- INDURIMENTO ERUZIONI CUTANEE
- TAPPI DI MUCO
- RESPIRO AFFANNOSO
- DANNO TISSUTALE



Le CITOCHINE coinvolte più frequentemente nelle reazioni allergiche:

- IL-4, IL-9, IL-13: dirigono la produzione di IgE dalle plasmacellule attivate; il cambiamento di classe è sostenuto da un ambiente in cui sono presenti queste citochine.
- IL-4, IL-5, IL-9, IL-13: accumulo di eosinofili e basofili nella zona di contatto
- IL-9, IL-13: iper-responsività delle vie aeree

MASTOCITI:

Risposte rapide:

- Degranulazione (istamina)
- Attivazione mediatori lipidici: leucotrieni e prostaglandine

Risposte lente (attivazione della trascrizione):

- Produzione citochine pro-infiammatorie
- IL-4

IPOTESI sull'eziologia delle allergie

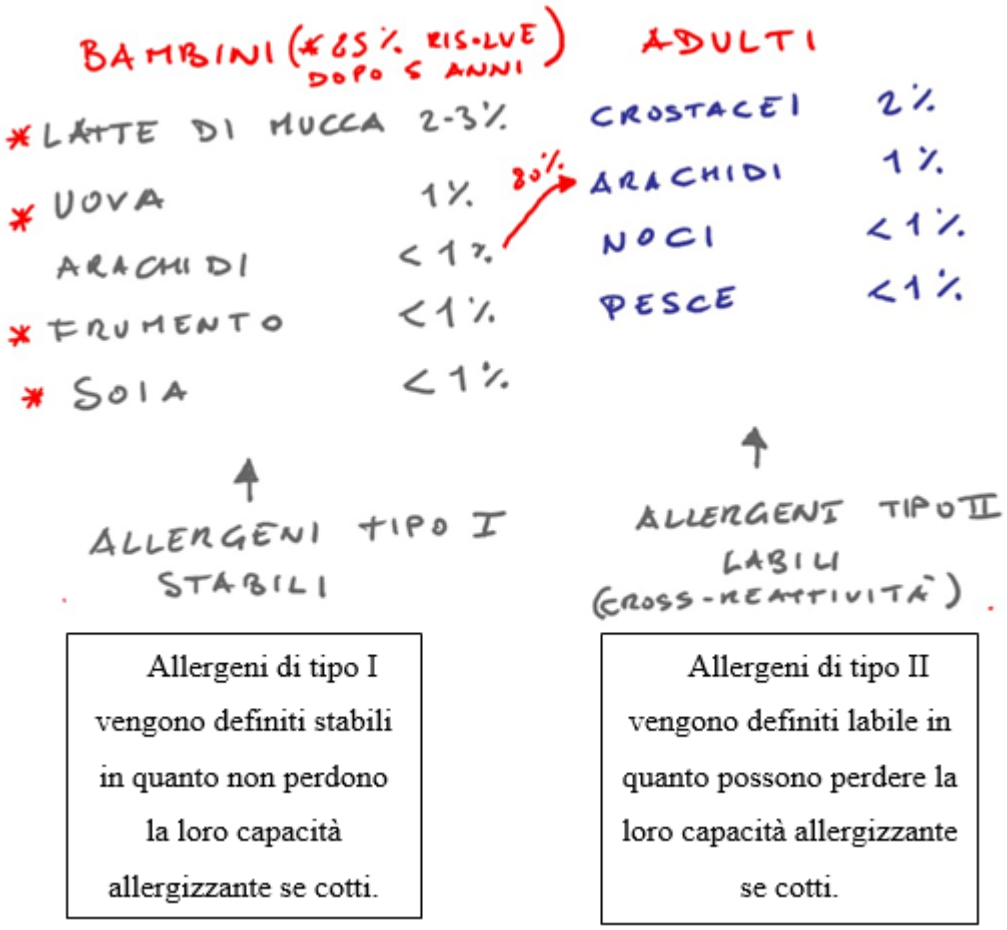
- IPOTESI dell'IGIENE: Negli anni 80, uno scienziato di nome Strachan, fece degli studi epidemiologici sulla possibile genesi delle allergie: "le allergie sono più frequenti nei bambini figli unici". Questa ipotesi è stata presa e rinforzata e trasformata in quella che viene chiamata *ipotesi dell'igiene*: si pensa che l'allergia sia dovuta ad un errore di sviluppo del sistema immunitario quando questo sviluppo avviene in un ambiente asettico o troppo pulito, con eccessiva profilassi. Questa ipotesi è ancora molto utilizzata in quanto vi sono delle evidenze che l'hanno resa forte:
  - L'allergia è una patologia particolarmente legata alla popolazione occidentale, più attenta al mantenere una corretta profilassi;
  - Maggiore percentuale di figli unici con meno probabilità di sviluppare malattie infettive trasmissibili in età infantile
  - Tipologia di vita al chiuso (indoor)
  - **Modelli animali**: Modelli animali che sono stati fatti crescere ed allevati in ambiente asettico hanno riportato una maggiore probabilità di sviluppare reazioni allergiche o simil-allergiche. Quando il modello animale viene riportato in un ambiente normale si ha una riacquisizione delle caratteristiche di normalità.

  Questo ci dimostra come probabilmente l'ipotesi dell'igiene non riguarda unicamente lo sviluppo in un ambiente asettico, ma legato a ciò che succede a livello intestinale e ciò che succede nello sviluppo della tolleranza orale nei primi mesi di vita. La tolleranza orale non viene acquisita immediatamente, vi è una finestra temporale che va dalla nascita allo svezzamento in cui l'immunità di mucosa acquisisce competenza. Infatti la maggiore incidenza di malattie allergiche si ha nei bambini che presentano una flora intestinale più povera di Lactobacilli e più ricchi di Clostridi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

- Anafilassi 35-55%
- Dermatite atopica 40%
- Orticaria 30%
- Sindrome orale allergica nei bambini che riguarda soprattutto le prime vie aeree

Le allergie alimentari si manifestano con percentuali ed incidenze molto differenti a seconda dello stadio di sviluppo, tra bambini e adulti: nei bambini una buona percentuale degli allergici si risolve entro i 5 anni (le allergie scompaiono); mentre negli adulti è raro che spariscano le reazioni allergiche.



CROSS-REATTIVITA': Una cosa molto interessante è stata evidenziata nel caso delle allergie. Molto spesso si possono generare delle reazioni crociate tra diversi allergeni: nel caso in cui un soggetto presenti un'allergia alimentare o una allergia per inalazione diversi allergeni possono tra di loro fortificarsi e accentuare la risposta. In questo caso perciò non è detto che un soggetto sia necessariamente allergico ad un alimento ma è possibile che quest'ultimo vada a rinforzare l'azione di un allergene con cui si è a contatto e verso il quale si orienta la risposta. È infatti consigliato a soggetti che presentano delle allergie per inalazione di fare attenzione anche all'alimentazione in

quanto potrebbero sviluppare delle reazioni crociate con quest'ultimi: questo spiega infatti il motivo per cui quando si parla di allergie si definisce un soggetto allergico anche atopico, che può perciò presentare allergie a sostanze anche molto lontane tra di loro.

DIAGNOSI:

- Provocazione cutanea: Prick-test e Patch-test
- Breath-test per il lattosio (Si osserva un picco anomalo di IDROGENO che identifica l'utilizzo del lattosio da parte dei batteri endogeni: il lattosio non viene assunto ma permane nel lume intestinale e viene utilizzato dai batteri della flora intestinale)
- Analisi delle IgE
- Provocazione orale con dosi crescenti dell'alimento
- Test ad eliminazione

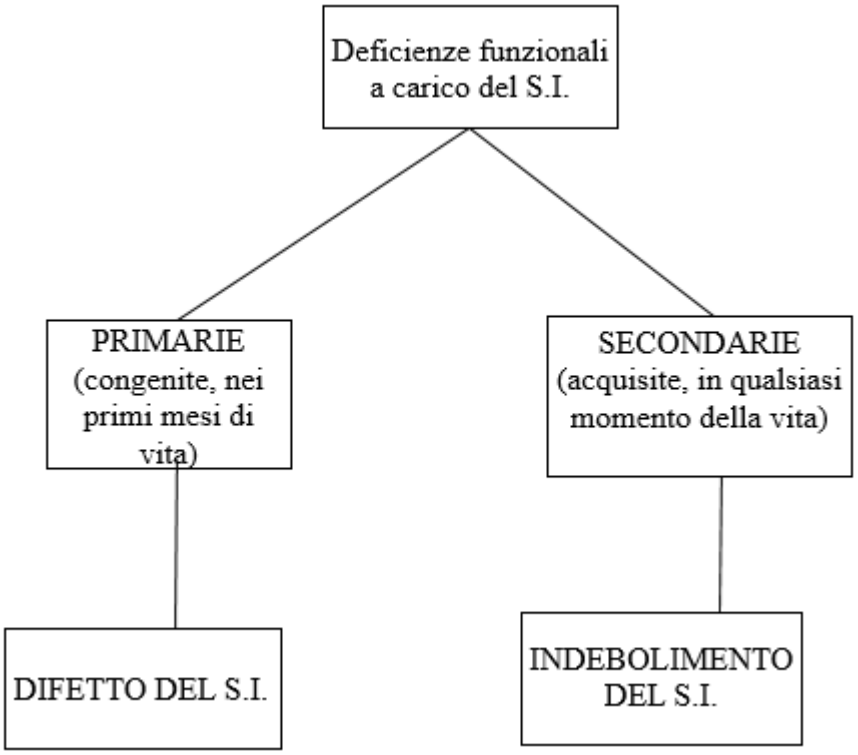
Esistono altri test per la diagnosi che al momento non presentano valenza scientifica e rigorosa. Queste perciò fin ora sono le modalità di diagnosi di allergie alimentari.

7

PATOLOGIE DA IMMUNODEFICIENZA E TRAPIANTO

(LEZIONE 11-04-18)

Il sistema immunitario non sempre riesce a difenderci dagli agenti patogeni: negli anni '70 questa situazione veniva fronteggiata tramite isolamento del paziente e ne è un esempio la storia del bambino affetto da SCID, costretto a vivere in una "bolla" (Bubble Baby Syndrome). Volendo dare una definizione più completa, si parla di immunodeficienza quando ci sono deficienze funzionali a carico del sistema immunitario.



Le immunodeficienze primarie vengono così definite perché le manifestazioni della patologia avvengono nei primi mesi di vita e sono su base genetica. Le secondarie sono acquisite e determinate da alcuni eventi che compromettono il funzionamento del sistema immunitario. C'è un qualche meccanismo del sistema immunitario che non funziona, e può colpire sia l'immunità innata che acquisita. Il deficit può riguardare:

- deficit emopoietico delle cellule del sistema immunitario

Nell'immunità acquisita i linfociti T e B maturano negli organi linfoidi primari, secondo un complesso processo, perché al di là di un differenziamento classico, nel caso dei linfociti esiste un

addestramento che deve portare alla maturazione delle cellule che non siano autoimmuni. Quindi, si tratta di deficit che riguardano il corretto sviluppo e funzionamento dei linfociti T e B.

- deficit di isotipi anticorpali: alcuni soggetti non riescono a produrre le IgA, o producono solo IgM.

Soprattutto per le immunodeficienze primarie, i soggetti vanno incontro da subito a infezioni ricorrenti che non sono autolimitanti (non guariscono) ed appaiono infezioni anomale, da agenti patogeni che non determinano solitamente infezioni gravi, come nel caso di agenti infettivi insoliti o opportunisti. Questi approfittano della debolezza del sistema immunitario dell'ospite:
- *Candida albicans*, virus Epstein Barr, Citomegalovirus, Pneumocystis: sono agenti potenzialmente patogeni, che in genere non danno patologie evidenti. Alcune rimangono croniche (Epstein-Barr) senza manifestare virulenza, ma nei soggetti con deficit danno malattia.

Il tipo di infezione ricorrente dà un primo indizio del livello in cui si realizza il deficit stesso: ad esempio, le infezioni da *Haemophilus influenzae* e Streptococco sono connessi ad un deficit anticorpale, essendo batteri extracellulari. Per i virus o batteri intracellulari, il deficit deve essere soprattutto a carico della maturazione dei linfociti: Legionella, Salmonella, Candida.
Un deficit di fagociti determina per esempio infezioni da *S. pyogenes* o funghi.

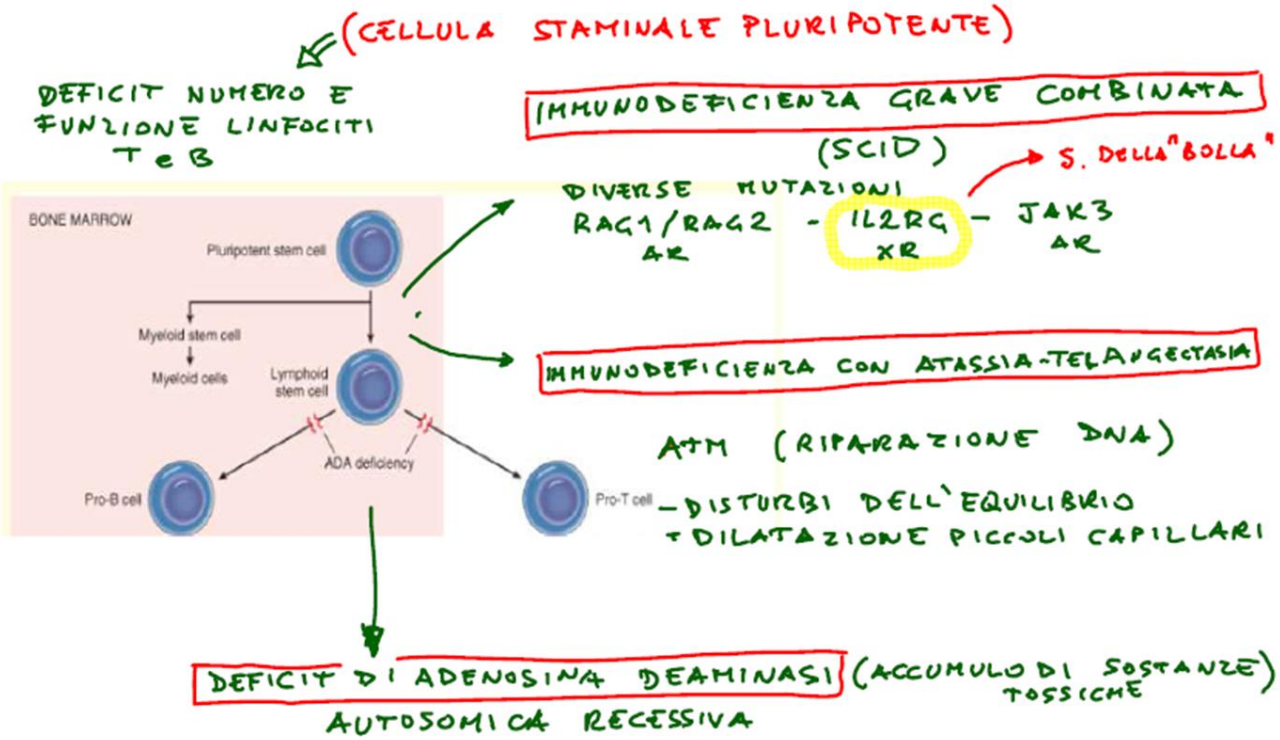
1- DEFICIT DI ANTICORPI: batteri extracellulari
2- DEFICIT DI LINFOCITI: Legionella, Salmonella, Candida
3- DEFICIT DI FAGOCITI: *S. pyogenes* o funghi

Le immunodeficienze sono generalmente rare: 1 caso su 100000, tranne una situazione che è più frequente, cioè il deficit selettivo delle IgA con incidenza di 2 casi su 1000: in una diagnosi di celiachia basata sul rilevamento di IgA, il soggetto che presenta un deficit di produzione di IgA, non potrà mai risultare positivo. A contrario delle malattie autoimmuni che vedevano una prevalenza maggiore nelle donne, le immunodeficienze colpiscono i maschi, perché molte mutazioni sono portate sui cromosomi sessuali: il rapporto è di circa 5:1. I soggetti immunodeficitari hanno vari aspetti clinici che rendono tali patologie delle vere e proprie sindromi da immunodeficienza, perché sono diversi i tessuti e organi colpiti:

- Incapacità di crescere
- Epatosplenomegalia (ingrossamento di fegato e milza)
- Eruzioni cutanee
- Diarrea
- Linfopenia

7.1 Immunodeficienza primaria

Per fare chiarezza sui tipi di immunodeficienza primaria, si può ricorrere allo schema di sviluppo emopoitetico delle cellule coinvolte. Molte di queste immunodeficienze si basano sulla mancata maturazione di linfociti T e B.

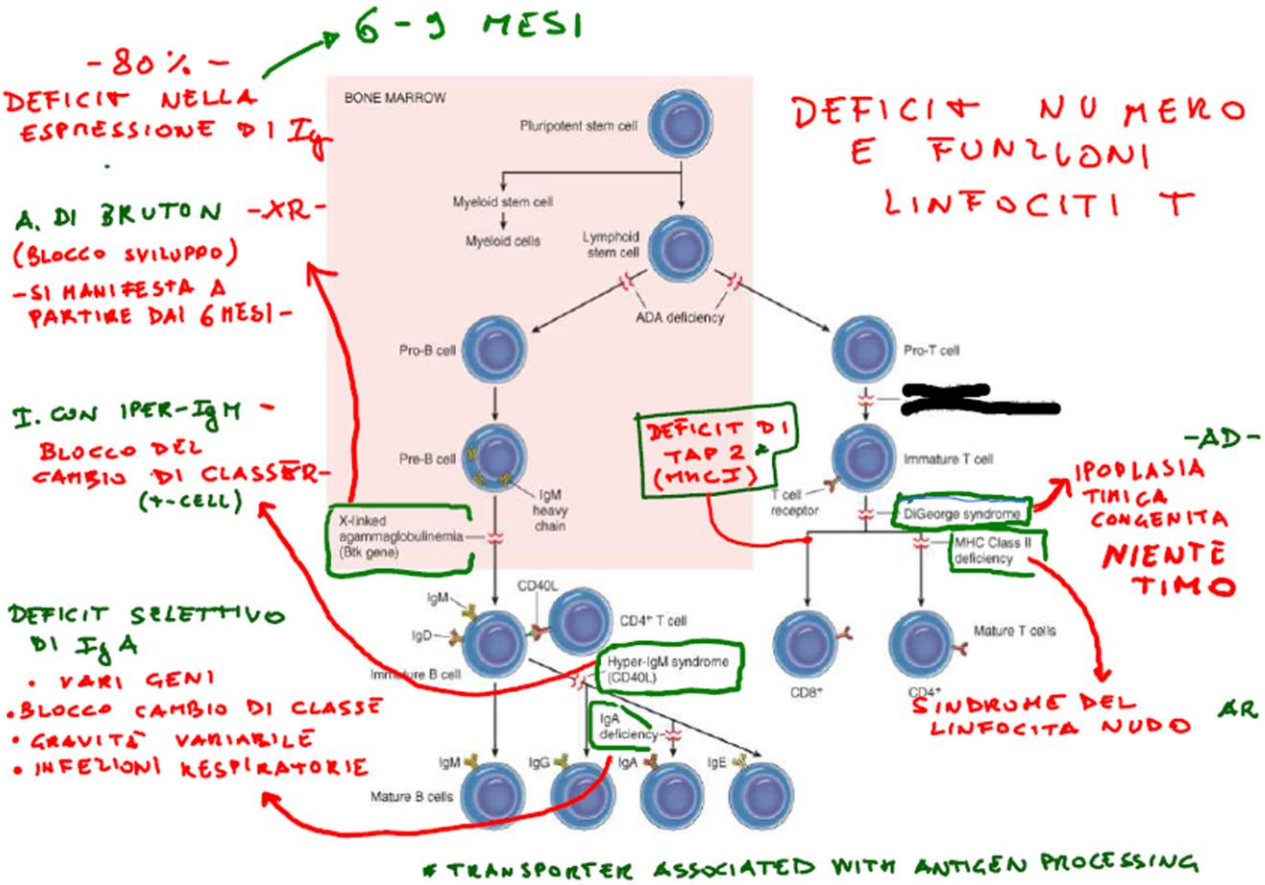


La cellula staminale pluripotente si trova al vertice della cascata emopoietica, che genera i precursori dei linfociti T e B. A questo livello genera la linea linfoide e mieloide, ma nel passaggio da cellula pluripotente a cellula iniziatrice linfoide si può avere un deficit: più il deficit di maturazione avviene precocemente, maggiormente grave sarà il deficit. Le mutazioni associate a questo livello non permettono la produzione nè di linfociti B nè di T, e tutte queste mutazioni associate ad un impedimento di questo passaggio si riferiscono a immunodeficienze gravi combinate, proprio per indicare la gravità, la compromissione totale dell'immunità acquisita, perchè riguarda i linfociti T e i linfociti B.

- Il termine usato è **SCID: immunodeficienza grave combinata**.
  Si conoscono varie mutazioni autosomiche recessive che possono determinare tale patologia: RAG1 e RAG2 e JAK3 oppure una mutazione sul cromosoma X, ed è proprio quella che genera la Sindrome della Bolla. Quest'ultima riguarda una mutazione nel recettore della interleuchina 2, fondamentale per la proliferazione dei linfociti e in generale delle cellule linfoidi: l'assenza o mutazione del recettore compromette la capacità di questi linfociti di proliferare.
- Esiste anche una **immunodeficienza con atassia-teleangectasia**: riguarda il gene ATM, che codifica per una proteina che ripara il DNA, ed è associato a un genere oncosoppressore e quindi ha a che fare anche con lo sviluppo dei tumori.
- L'altra patologia grave è il **deficit di adenosina deaminasi** (autosomica recessiva), che porta

ad un accumulo di sostanze tossiche e blocca la maturazione verso la linea T o B a partire dalla staminale linfoide.

Quindi, le suddette sono le immunodeficienze più gravi, ma esistono altre tipologie di immunodeficienze primarie che riguardano deficit a livelli di maturazione e sviluppo dei linfociti più a valle. Per questo motivo, è necessario fare un distinguo tra linfociti T e B e trattarli separatamente.



Le immunodeficienze da linfociti B sono le più frequenti, e costituiscono l'80% delle immunodeficienze dell'immunità acquisita. Esistono vari punti in cui ci può essere compromissione della corretta maturazione dei linfociti, fino agli ultimi stadi.

- Il **deficit selettivo di IgA** andrà a colpire soltanto l'ultimo passaggio, impedendo cioè lo switch di classe da IgM a IgA: il soggetto produce le altre Ig, ma non le IgA. Le infezioni più ricorrenti saranno allora quelle del tratto respiratorio, in quanto le IgA conferiscono una protezione soprattutto a livello delle mucose.
- Un'altra sindrome è quella da **Iper-IgM**, più grave rispetto alla precedente: l'individuo produce solo IgM perché c'è un blocco completo nel cambio di classe. Le IgM danno una certa protezione e sono le prime ad essere prodotte dopo infezione, ma non sono efficaci quanto le IgG, per cui è una immunodeficienza comunque importante.

Per quanto concerne i linfociti T, invece, dobbiamo annoverare:

- **Ipoplasia timica congenita (Sindrome di Digeorge),** associata a un mancato sviluppo del timo, perciò determina un mancato sviluppo anche dei linfociti T. Questa caratteristica viene sfruttata in laboratorio nei modelli animali, come nel caso di SCID. Uno dei grandi impedimenti nello studio di tumori in modelli murini è che l'inserimento di cellule umane tumorali nel topo, determina un rigetto, legato al sistema immunitario (xenotrapianto che genera rigetto). Ci si serve, allora, di topi immunodeficitari, con immunodeficienza grave o con ipoplasia timica, che non sviluppano i linfociti T e ciò permette l'attecchimento del trapianto di cellule umane nel topo. Una volta che si fanno trapianti di questo tipo, il rigetto è sempre presente, perché gli antigeni non-self sono molti; in questi topi non accade e ciò permette lo studio dei tumori.

- **Sindrome del linfocita nudo,** associata a mancanza di MHC di classe II il che impedisce l'attivazione dei linfociti soprattutto T helper, in quanto non c'è presentazione dell'antigene al linfocita.
- Si conoscono anche difetti nella funzione dei fagociti: **malattia granulomatosa cronica (CGD)**: granulomatosa vuol dire che determina la formazione di GRANULOMI, che sono il segno distintivo di una specifica infiammazione cronica. Il granuloma è una struttura istologia in cui c'è un accumulo di macrofagi che non riescono a completare la propria funzione. Ad esempio nella TBC, i micobatteri inducono granulomi nel polmone, perché i macrofagi tentano di distruggere il batterio, ma non ci riescono. Così avviene nella CGD, i macrofagi hanno una ridotta capacità di combattere il patogeno, per cui ogni volta si forma un granuloma.
- Oppure può esserci un blocco nella formazione dei fagolisosomi e quindi nel completamento della fagocitosi: **malattia di Chediak-higashi** (connessa all' albinismo).
- I deficit riguardano anche l'adesione leucocitaria: **LAD (difetti di adesione leucocitaria),** dove non viene completato il richiamo dei linfociti nella zona di migrazione, esiste cioè un blocco della migrazione dei linfociti verso il bersaglio: non c'è migrazione nel tessuto bersaglio, in quanto deficitario delle strutture di adesione che gli permettono la migrazione.
- In ultimo, esistono mutazioni che colpiscono i fattori del complemento: **difetti del COMPLEMENTO.** Questa condizione determina:
    - Compromissione di immunità sia innata che adattativa: il complemento serve ad entrambe le immunità.
    - Aumento delle infezioni.
    - Disordini autoimmuni, i soggetti sono immunodeficienti ed hanno difetti di autoimmunità.
    - Deficit in C1, C2, C4 cono legati a ipersensibilità di tipo III (ossia, formazione di immunocomplessi- caratteristici ad esempio del LUPUS).

Il fatto che un difetto del complemento sia associato ad un tipo di autoimmunità, fa pensare che il

complemento sia fondamentale nella rimozione degli immunocomplessi. Laddove ci sono deficit del complemento si hanno anche problemi autoimmunitari.

7.1.1 Trattamento delle immunodeficienze primarie

- INTEGRAZIONE PASSIVA: se il deficit è sulle immunoglobuline, ad esempio nell'iper IgM dove mancano le IgG si esegue la somministrazione di Ig. Si usano pool di IgG prese da donatori. Le IgG presentano un'emivita limitata di 20gg perciò è necessario ripetere la somministrazione ogni mese.
- TRAPIANTO DI MIDOLLO: quando il deficit è centrale.
  - Fonte permanente (aumentata durata nel tempo);
  - Bisogna trovare un donatore compatibile (ovviamente senza deficit);
  - Soluzione efficace.
- INGEGNERIA GENETICA: se l'immunodeficienza è legata a una mutazione di un certo gene, posso ripristinare il funzionamento del sistema immunitario tramite riparazione e somministrazione di cellule deficitarie ingegnerizzate.
  - Emivita limitata;
  - Isolamento staminali scarso;
  - Molto promettente (se le cellule che reinserisco sopravvivono), ma estremamente costosa.

7.2 Immunodeficienza secondaria

I soggetti hanno un sistema immunitario funzionante, ma nel corso della vita sviluppano deficit immunologici. Esistono vari fattori eziologici:

- Leucemie/linfomi: tumori dei linfociti, che non svolgono più il loro compito di difesa: il sistema immunitario non funziona più in maniera corretta;
- Quando ci si sottopone a chemioterapia dei tumori, a causa della deplezione dei linfociti del midollo, si instaura un'immunodeficienza;
- Invecchiamento: perdita del pool di linfociti della memoria, riduzione dei precursori midollari, riduzione delle capacità proliferative rispetto a un soggetto giovane. Tutto ciò determina risposte lente e spesso inadeguate;
- Carenze dietetiche: mancanza di proteine/oligoelementi/vitamine che attivano l'immunità;
- Gravi ustioni: perdita di Ig con i liquidi e perdita della barriera cutanea, per cui è necessario il mantenimento del paziente in luoghi asettici;
- Infezioni virali: alcuni virus compromettono la risposta immunitaria a vari livelli di gravità. Infezioni delle cellule immunitarie: HERPES virus, epatite B, morbillo, HIV. I patogeni si adattano ed evolvono per competere e sopravvivere, come nel caso del virus dell'influenza. Ma esistono molti patogeni che hanno escogitato strategie per compromettere il funzionamento del sistema immunitario:
  - Virus HIV- uccide CD4+ e CD8+, negli infettati si parla, infatti, di sindrome da immunodeficienza acquisita, soggetti a infezioni gravi o allo sviluppo di tumori.
  - Virus Epstein Barr- produce un analogo dell'IL-10, antiinfiammatoria, confondendo così il sistema immunitario che viene bloccato dando la possibilità di instaurare

un’infezione cronica;

- Herpes Virus- inibisce la maturazione degli MHC di classe I (compromissione con la presentazione dell'antigene, e potrebbero intervenire le cellule NK che non vedendo gli MHC-I uccidono le cellule);
- Citomegalovirus- blocca la TAP-devia verso MHC-II;
- Staphylococcus- uccide i macrofagi-blocca FcR;
- Micobatterio- uccide i macrofagi e blocca i fagolisosomi;
- Salmonella-blocca la degradazione ossidativa dei fagolisosomi;
- Chlamydia- blocca la formazione di fagolisosomi.

Trattamento: Sono tutte situazioni di immunodeficienza secondaria, perché derivano da un evento infettivo. Nel caso di infezioni, si può agire uccidendo l'agente infettivo (antibiotici, antivirali).

7.3 Trapianto

Che il trapianto possa dare problematiche inerenti al rigetto è da sempre noto all’uomo. Alla fine del 1500 lo studioso Tagliacozzi già affermava l’esistenza di una individualità biologica così forte tra diversi individui da impedire qualsiasi mescolamento di tessuto.

Esistono vari tipi di trapianto:

- Auto-trapianto: nello stesso individuo- non dà mai origine a rigetto, come nel caso della cute. Es: Le cellule staminali prese da un soggetto sono modificate e reinserite nello stesso soggetto.
- Sin-trapianto: tra gemelli- non dà origine a rigetto. Non ha una valenza clinica importante nell'uomo, più che altro è importante nei modelli animali, come nel caso nei modelli murini che hanno un identico background genetico.
- Allo-trapianto: tra individui diversi della stessa specie; genera rigetto che è controllabile tramite immunosoppressione e ricerca della compatibilità.
- Xeno-trapianto: tra specie diverse- genera rigetto non controllabile, con rare eccezioni. (trapianti di tessuti di maiale modificati nell’uomo)

Cosa si trapianta: cuore, rene, midollo, cornea... che però possono causare rigetto: il sistema immunitario non li riconosce come self. L'introduzione di una terapia immunosoppressiva permette il controllo del rigetto: prima del 1983 la sopravvivenza a 5 anni dopo trapianto di cuore era del 50%. Da questo periodo in poi la sopravvivenza è aumentata, arrivando quasi all'80%. Il miglioramento di questa condizione è legato all'introduzione di una terapia immunosoppressiva basata ad esempio sulle ciclosporine: una volta che si blocca o si seda il sistema immunitario i trapianti aumentano di successo in maniera notevole.

Il rigetto avviene con 3 modalità:
- rigetto CRONICO – dopo anni
- rigetto ACUTO –entro alcune settimane
- rigetto IPERACUTO: si verifica subito dopo il trapianto, ore.

La differenza sta nella potenza del rigetto e nella tempistica. L'acuto può essere fronteggiato a livello terapeutico; l'iperacuto è un rigetto inevitabile: se si realizza non ci sono molti mezzi per agire, ed è una risposta immediata del sistema immunitario verso gli antigeni dell'ospite. Questa risposta si basa sul fatto che il sistema immunitario è immediatamente pronto a riconoscere il non-self. Ci sono già anticorpi pronti ad agire contro il tessuto trapiantato secondo una risposta immediata, rivolta verso le cellule endoteliali. Ciò determina:

- danno all'endotelio
- emorragia
- trombosi
- coagulazione

Ad esempio, i gruppi sanguigni sono espressi anche sulle cellule endoteliali, una incompatibilità del gruppo sanguigno è legata anche al riconoscimento come estranee delle cellule endoteliali e il rigetto avviene tramite anticorpi naturali. Nello xenotrapianto avviene rigetto iperacuto, perché sono presenti anticorpi già formati (naturali).

Il rigetto accelerato è un rigetto iperacuto che si genera a seguito di un evento precedente che ha in qualche modo sensibilizzato il sistema immunitario che, perciò, risponde con immediatezza: il soggetto sviluppa anticorpi contro un determinato tessuto a seguito di trasfusioni, gravidanze precedenti trapianti, o eventi non specificati nella storia del proprio sistema immunitario. Per questo è sempre necessario (oltre la tipizzazione classica) fare anche il test del cross-matching tra alcuni antigeni del tessuto da trapiantare ed gli anticorpi sierici del soggetto ricevente per saggiare la possibile reattività.

Il rigetto acuto si realizza nell'arco di circa 7 giorni, ma anche di alcuni mesi. Non c'è una risposta immediata, ma l'acquisizione di una risposta che si realizza gradualmente. L'immunità acquisita comprende il non-self che deve essere combattuto. Il principale danno è a livello vascolare con formazione di infiammazione vascolare e possibilità di occlusione dei vasi. Però questa è già un tipo di risposta che può essere controllata perché è necessaria all'attivazione del sistema immunitario.

Il rigetto cronico si può realizzare a partire da oltre un anno dal trapianto, e non può essere evitato. Ad esempio, nel trapianto di rene, il rischio di rigetto cronico aumenta del 5% ogni anno. Esiste un danneggiamento continuo dei tessuti trapiantati: formazione di tessuto cicatriziale, deposizione di matrice extracellulare, indurimento della vascolatura, atrofia della vascolatura, occlusione dei vasi. Anche con immunosoppressione, il sistema immunitario danneggia e cerca di riparare la ferita, e le ferite sono continuamente aperte con uno stato di fibrosi nel tessuto trapiantato e questo porta a danni a lungo termine.

-atrofia
-aterosclerosi
-ischemia

Se si usano agenti immunitari per controllare il rigetto, essi d'altra parte favoriscono la riattivazione di infezioni croniche.

Strategie per massimizzare l'efficienza del trapianto:

Fondamentale è trovare un donatore adatto, che è già molto complesso: chi ha bisogno di un trapianto deve aspettare molto tempo. La compatibilità deve essere trovata soprattutto nel gruppo di antigeni maggiori di istocompatibilità e sui gruppi sanguigni:

-MHC. La prima definizione di questo recettore si è fatta nell'ambito dei trapianti, e costituisce il principale ostacolo al trapianto. Ma esso è un sistema polimorfico con centinaia di alleli che rendono improbabile trovare un altro individuo completamente compatibile.

- gruppo sanguigno: ABO e Rh, che vengono analizzati in caso di trasfusioni, ma anche per altri trapianti.

Ci sono varianti alleliche anche su altre proteine diverse da MHC, per questo si può verificare una incompatibilità anche su altre proteine (allotipi).

7.3.1 Come procedere?

1) Screening di compatibilità < TIPIZZAZIONE HLA. Si può indagare il sierotipo, o il genotipo (soprattutto, per andare a vedere in modo preciso gli alleli). Ci si accontenta di una soglia di compatibilità. Se andiamo a vedere la sopravvivenza a 5 anni di un allotrapianto di rene, considerando il numero di alleli non compatibili, progressivamente la sopravvivenza scende. C'è il massimo quando c'è la compatibilità al 100%. Si cerca il compromesso migliore tra mismatch e attesa di sopravvivenza.

2) Cross-match antigenico. Si preleva il sangue dal ricevente (che contiene Ab) e lo si mette a contatto con un estratto di tessuto dal donatore e si saggia se c'è una qualche possibilità di legame e riconoscimento, per scongiurare il rigetto iperacuto.

3) Il soggetto, dopo trapianto, deve seguire un trattamento farmacologico per tutta la vita. Si tratta di farmaci immunosoppressivi che rendono il soggetto immunodeficitario; si crea così una immunodeficienza secondaria.

a) anti-infiammatori: corticosteroidi
b) farmaci antiproliferativi: azatioprina
c) inibitori specifici: ciclosporina, rapamicina

I farmaci rallentano il rigetto dell'organo ma rendono il soggetto immunodeficitario: la ciclosporina è un inibitore della calcineurina, mentre la rapamicina è un inibitore di mTOR ed insieme bloccano la trascrizione e il funzionamento dei linfociti T.

7.3.2 Effetti indesiderati derivanti dell'immunodeficienza secondaria

-suscettibilità alle infezioni opportunistiche

- Protozoi (Toxoplasmosi)
- Batteri (Micobatteri)
- Miceti (Candida)

-riattivazione di infezioni virali croniche-silenti

- Epstein-Barr e CMV che non danno problemi, generalmente

-tumori a base virale

Il sistema immunitario. ci difende anche dai tumori, negli immunosoppressi e deficitari c'è una più alta incidenza di tumori, a partire dai tumori indotti da VIRUS, come:

- linfomi a cellule B (Epstein-Barr virus)
- carcinomi squamocellulari (Papilloma virus)

7.3.3 Trapianto di midollo

Il midollo è un organo del sistema immunitario, quindi in sede di trapianto non si rimpiazzano solo le cellule del sangue, ma anche cellule del sistema immunitario del donatore. Questo può determinare dei problemi.

Il trapianto di midollo è utile in molte patologie: leucemie, anemie (perchè in caso di anemie primarie dovute ad emopoiesi, il trapianto di midollo sostiene la produzione di eritrociti), immunodeficienze, etc. Ma i linfociti del donatore sono attivi nel ricevente e questi linfociti vanno a combattere i tessuti dell'ospite provocando dei danni. I linfociti T citotossici distruggono le cellule della cute, fegato, intestino, a seguito di trapianto di midollo.

Nella clinica classica dopo aver prelevato l’aspirato midollare dal donatore si cerca di purificare, selezionare e isolare le cellule più staminali, tralasciando cellule già mature come linfociti T e B ecc…. Però, spesso più il campione è purificato e meno vantaggio ne trae il ricevente immunosoppresso o affetto da tumore, in quanto viene allontanata quella quota di linfociti effettori fondamentale per la risposta immunitaria. in questo modo però si minimizzano le possibili reazioni avverse a seguito di trapianto come la Graft vs Host Disease (GVHD), cioè la risposta del trapianto verso l’ospite.