

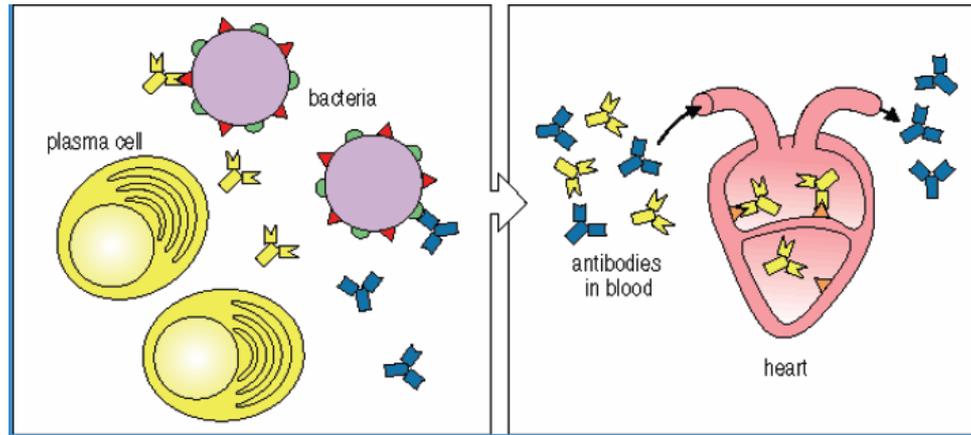
Tolleranza immunologica e autoimmunità

- La **tolleranza immunologica** consiste nella **incapacità del sistema immunitario di rispondere ad un determinato antigene**
- Il sistema immunitario è normalmente **tollerante verso gli antigeni *self***
- Ciò si verifica in seguito al contatto dei linfociti con gli antigeni *self* durante la loro maturazione negli organi linfoidi primari
- I linfociti auto-reattivi vengono così eliminati o neutralizzati
- **I disordini autoimmuni sono causati dalla perdita della tolleranza agli antigeni *self***
- **la risposta autoimmune produce un danno all'organismo**

Meccanismi di rottura della tolleranza verso il self

Mimetismo molecolare

Antigeni di agenti infettivi sono simili ad antigeni *self* →
risposta immunitaria anche contro gli antigeni *self* (**cross reattività**)
Es. Proteina M dello streptococco simile a proteine dei miocardiociti
→ miocardite e febbre reumatica



Microbi

Microrganismo

IE2 Citomegalovirus

VP2 Poliovirus

E2 Virus papilloma

P3 Virus morbillo

Antigeni self

Uomo

HLA-DR

Recettore Acetilcolina

Recettore Insulina

Corticotropina

Meccanismi di rottura della tolleranza verso il self

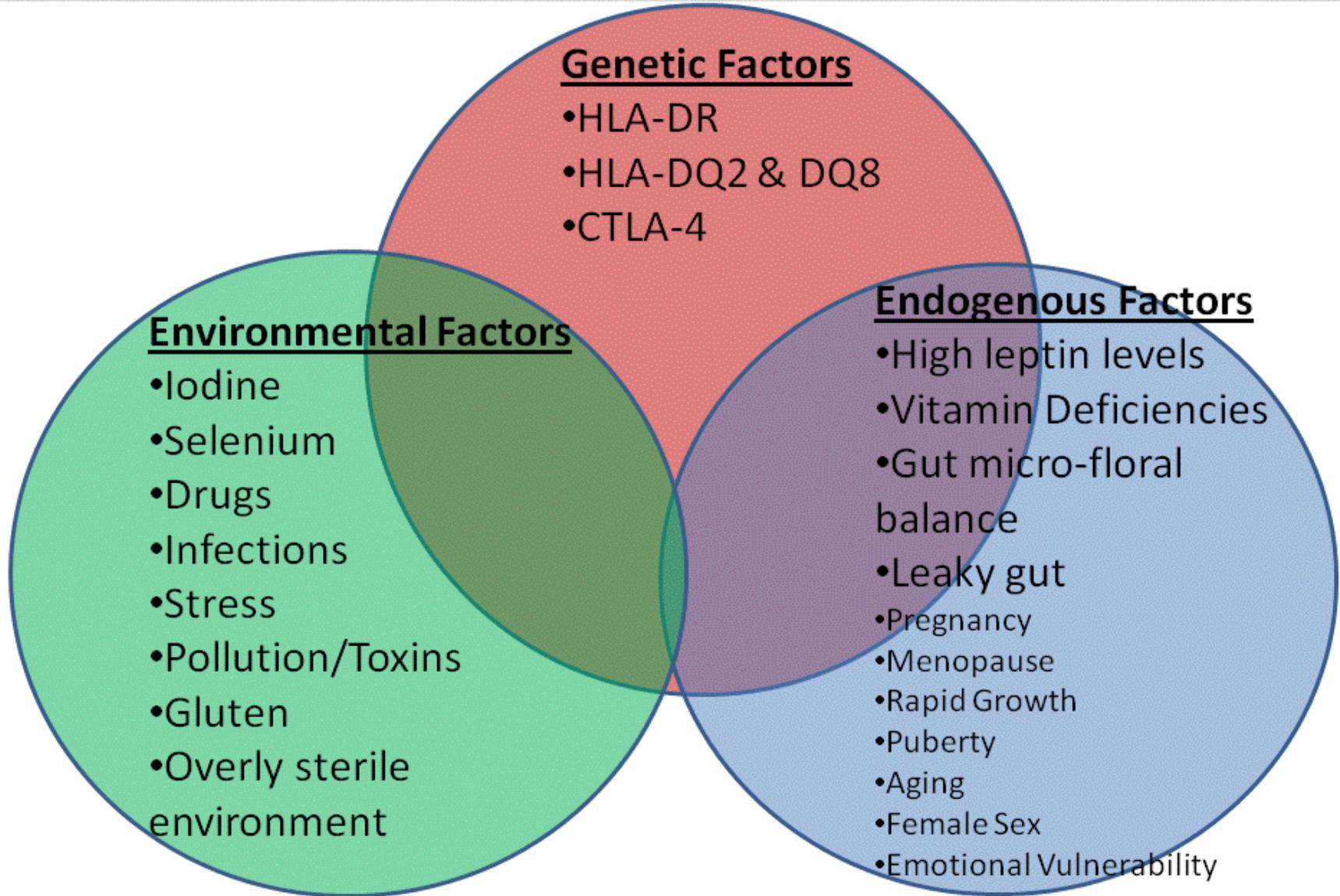
Rilascio di antigeni segregati

- Antigeni *self* presenti in tessuti specifici possono rimanere segregati (nascosti) nei tessuti e non venire in contatto con i linfociti durante la loro maturazione. In questo modo non si ha sviluppo di tolleranza verso questi antigeni *self*.
- In caso di danno tessutale e cellulare questi antigeni *self* sono visibili dai linfociti T che attivano una risposta immunologica con conseguente ulteriore danno tissutale
- Es. antigeni cardiaci rilasciati in seguito ad infarto possono scatenare una reazione auto-immune

Alterazione della antigenicità

- Alcune sostanze chimiche (es. farmaci) possono modificare antigeni *self* rendendoli immunogeni inducendo una risposta anticorpale.
Es. la metildopa induce la produzione di anticorpi anti-Rh

Causes of Autoimmunity



Influenze ambientali

Fattori ambientali possono rompere la tolleranza immunologica o amplificare l'autoimmunità in soggetti geneticamente predisposti

- **DIETA:**

Additivi chimici degli alimenti e pesticidi possono interferire con la regolazione della risposta immunitaria

- **FARMACI:**

Sostanze come litio aumentano il rischio di patologie autoimmuni tiroidee

Metalli pesanti (oro, argento e mercurio) possono stimolare la produzione di autoanticorpi contro antigeni nucleari

- **INFEZIONI:**

Associazione CMV/diabete, EBV/sclerosi multipla,
Meccanismi proposti: mimetismo molecolare, rilascio di antigeni segregati per danno tissutale

Contributo ormonale

Relazione tra stato ormonale e malattie autoimmuni ipotizzata sulla base di alcune osservazioni:

- maggiore incidenza di queste patologie nelle donne rispetto agli uomini → **effetto negativo degli estrogeni**
- L'espressione di numerose malattie autoimmuni e la gravità dei sintomi sembrano correlate a cambiamenti nei livelli ormonali.
- Es. LES compare negli anni fertili, AR in menopausa, LES peggiora in gravidanza, AR migliora in gravidanza per poi peggiorare dopo il parto
- **Melatonina** regola i ritmi sonno/veglia, umore, invecchiamento ed il sistema immunitario con effetto stimolatorio

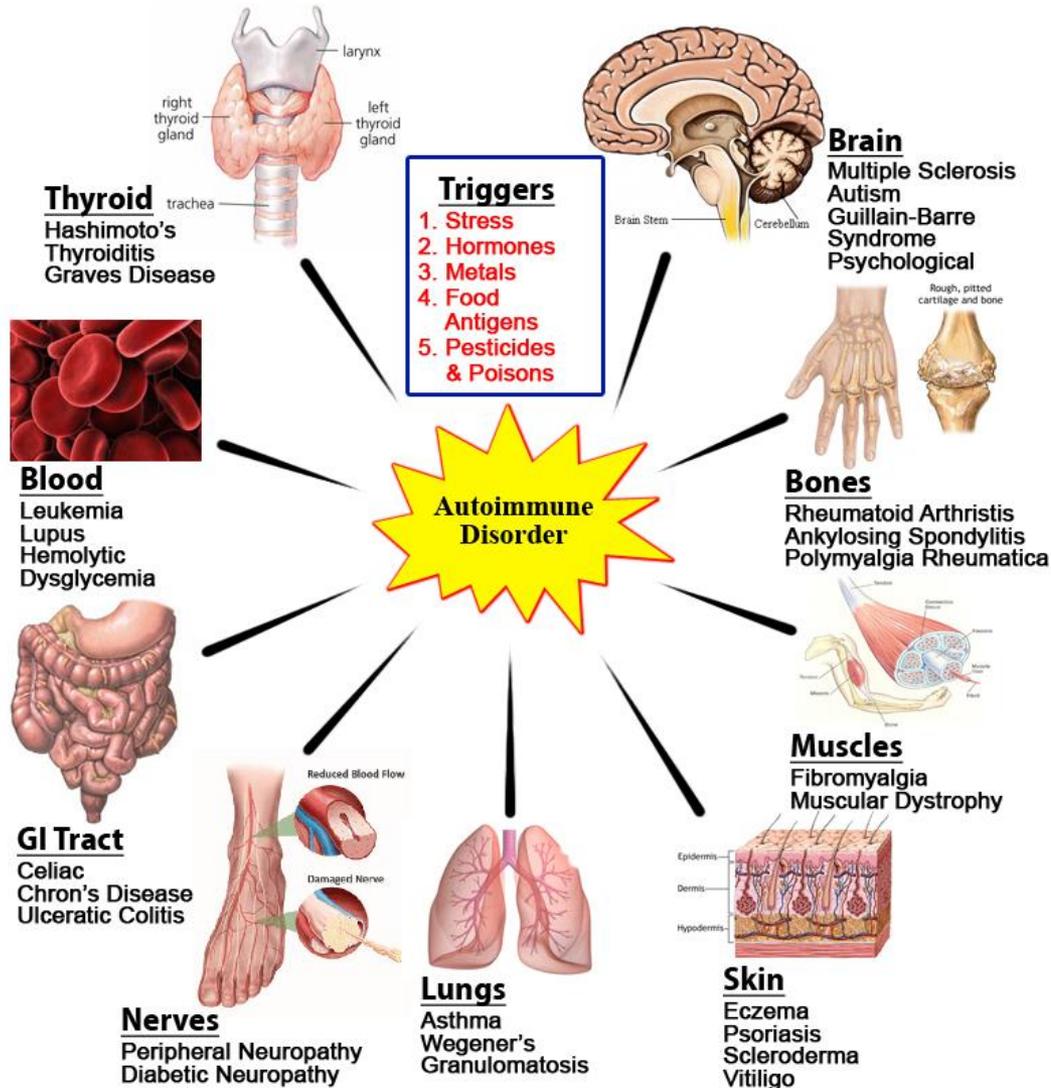
Genesi multifattoriale dell'autoimmunità

L'insorgenza dei disordini autoimmuni dipende dalla combinazione di diversi fattori (genetici, ambientali, immunitari, ormonali)

La genesi multifattoriale dei disordini autoimmunitari permette di spiegare:

- La presenza di quadri clinici differenti tra pazienti affetti dalla stessa sindrome
- L'aggregazione all'interno di gruppi familiari, anche se ciascun componente può manifestare una patologia diversa
- La suscettibilità dei pazienti con malattia autoimmune a svilupparne un'altra

Tissues of The Body Affected By Autoimmune Attack

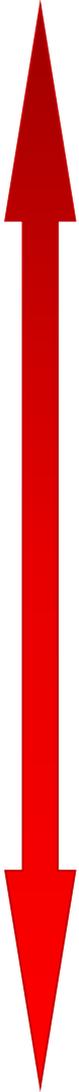


TIPOLOGIE PRINCIPALI DI PATOLOGIE AUTOIMMUNI SULLA BASE DELLA DISTRIBUZIONE NELL'ORGANISMO

1.ORGANO-SPECIFICHE: risposta immunitaria verso antigeni o cellule specifici di un unico organo
→ **danno tissutale localizzato** (es. diabete tipo I)

1.SISTEMICHE: risposta immunitaria verso antigeni presenti in diversi organi e tessuti, ad esempio molecole ad ampia diffusione come DNA e complessi lipidi-proteine
→ **danno sistemico** (es. LES)

ORGANO SPECIFICHE



NON ORGANO SPECIFICHE

Tiroidite di Hashimoto

Mixedema primitivo

Morbo di Graves

Anemia perniciosa

Gastrite atrofica

Diabete mellito di tipo I

Uveite

Sclerosi multipla

Miastenia grave

Anemia emolitica autoimmune

Porpora trombotica trombocitopenica

Leucopenia idiopatica

Cirrosi biliare primitiva

Epatite cronica attiva

Cirrosi criptogenetica

Colite ulcerosa

Sindrome di Sjögren

Artrite Reumatoide

Miopatie infiammatorie

Sclerodermia

Lupus Eritematoso Sistemico

Tiroidite di Hashimoto

- Infiammazione cronica autoimmune
- Prevalenza nelle donne tra 30-50 anni
- Può colpire diversi membri della stessa famiglia
- Spesso associato ad altri disordini autoimmuni (LES, sclerodermia, artriti)
- Presenza di autoanticorpi contro antigeni tiroidei:
 - perossidasi microsomiale tiroidea (95%)
 - Tireoglobulina (60%)
 - TSH (con effetto bloccante del recettore)
- Sviluppo di citotossicità mediata dai linfociti T CD8+
- Si presenta con ipotiroidismo
 - Ridotto metabolismo basale
 - Affaticamento/sonnolenza
 - bradicardia

Terapia

Somministrazione di ormoni tiroidei

Morbo di Flajani-Basedow-Graves

- Patologia autoimmune della tiroide
 - **Gli autoanticorpi reagiscono con il recettore per il TSH sui tireociti provocando attivazione cellulare invece di citotossicità**
 - Si verificano:
 - Proliferazione dei tireociti (comparsa del **gozzo**)
 - sintesi di una eccessiva quantità di ormoni tiroidei (T3 e T4)
→ **ipertiroidismo** che provoca:
 - Iperattività
 - Tachicardia
 - Dimagrimento
 - Irritabilità
 - Esoftalmo
- Terapie**
- **Inattivazione funzionale della tiroide con iodio radioattivo**
 - **tiroidectomia**

Diabete mellito tipo 1 (T1DM)

- **Disordine cronico della omeostasi del glucosio risultante dalla distruzione, su base autoimmune, delle cellule β delle isole del Langherans.**
- **Caratterizzato dalla progressiva distruzione delle cellule β nelle isole pancreatiche \rightarrow limitata o assente secrezione di insulina (**ipoinsulinemia**) \rightarrow **iperglicemia.****
- **Precedentemente chiamato **IDDM: diabete mellito insulino-dipendente**: i pazienti richiedono infatti di terapia insulinica per la sopravvivenza**
- **Rappresenta circa il 5% di tutte le forme di diabete mellito**

Patogenesi del T1DM

Autoimmunità

- Infiltrato di cellule infiammatorie, prevalentemente linfociti T CD8+, nelle isole di Langerhans (**insulite**).
- Il 10% dei pazienti con T1DM sviluppa nel tempo almeno un'altra patologia autoimmune organo specifica: tiroidite di Hashimoto, morbo di Graves, miastenia grave.

Fattori ambientali

- **agenti chimici o infezioni virali** possono scatenare la reazione autoimmune contro gli antigeni delle cellule β
- Tra i **virus** possono essere implicati quelli di morbillo, parotite, rosolia, mononucleosi
- **Proteine degli alimenti** (es. albumina serica bovina) possono presentare somiglianze con proteine superficiali di cellule umane e scatenare una reazione autoimmune.

Patogenesi del T1DM

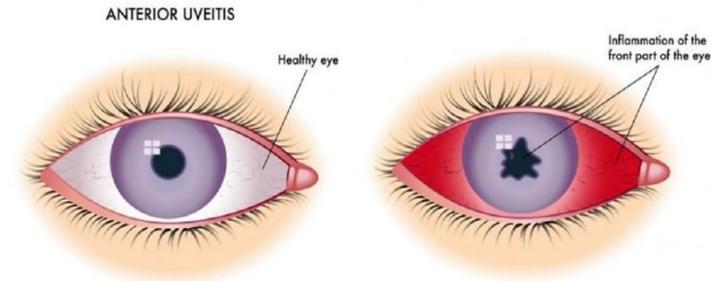
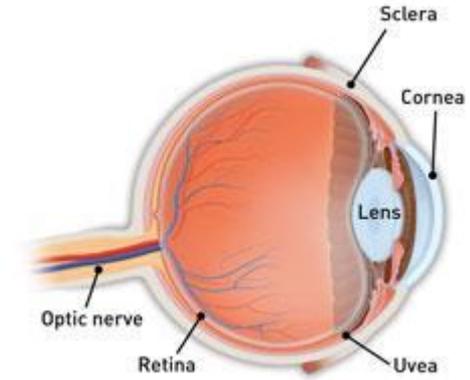
- Quando più del 90% delle cellule beta è stato distrutto, la malattia si manifesta con uno **scompenso metabolico acuto**, caratterizzato da **iperglicemia, produzione di corpi chetonici e acidosi**
- Lo scompenso metabolico acuto può essere preceduto di alcune settimane o mesi da **poliuria** (aumento della diuresi), **polidipsia** (aumento della sete) e **polifagia** (aumento dell'appetito).
- Poliuria e polidipsia dipendono dalla glicosuria (perdita di glucosio con le urine)
- La polifagia dipende dallo scarso utilizzo del glucosio ematico che non può entrare nelle cellule per mancanza di insulina
- È spesso accompagnato da dimagrimento

Tabella 22.1 - Differenze tra diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2

	Diabete di tipo 1	Diabete di tipo 2
Età all'esordio	< 20 anni	> 30 anni
Esordio	Brusco; spesso severo con chetoacidosi	Graduale; di solito subdolo; spesso asintomatico
Peso corporeo	Nella norma	Sovrappeso
Genetica (genitori o fratelli/sorelle diabetici)	< 20%	> 60%
Gemelli monozigotici	50% concordanti	90% concordanti
Associazione con HLA	Presente	Assente
Anticorpi anti cellule insulari	Presenti	Assenti
Lesioni insulari	Insulite precoce Atrofia e fibrosi tardive	- Fibrosi e amiloidosi
Cellule β	Numero marcatamente ridotto	Numero normale o lievemente ridotto
Insulinemia	Marcatamente ridotta	Elevata o nella norma
Clinica	Somministrazione controllata e costante di insulina	Dieta, esercizio fisico, somministrazione di ipoglicemizzanti orali, insulina

Uveite autoimmune

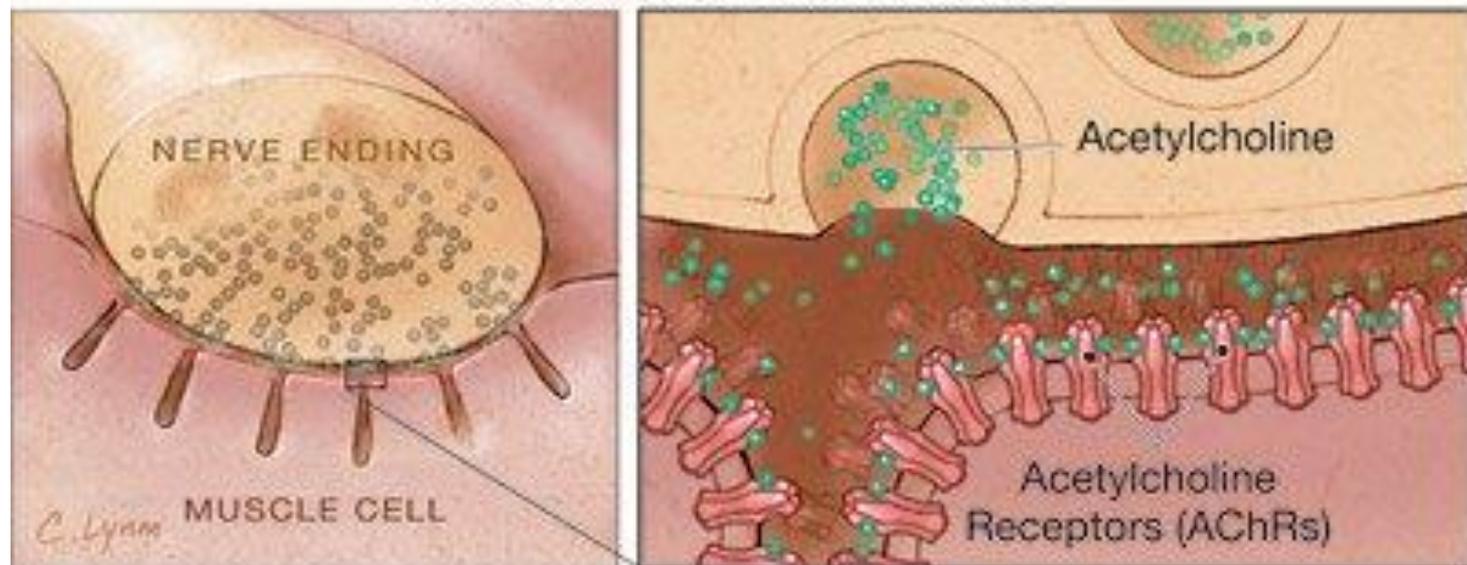
- **Oftalmite simpatica:** l'intera uvea (tonaca vascolare dell'occhio) sviluppa una reazione granulomatosa in risposta a un danno
- **L'antigene responsabile della reazione autoimmune** sembra essere un componente (**arrestina**) dei fotorecettori della retina
- Una lesione oculare perforante può portare a infiammazione diffusa e progressiva dell'uvea.
- Dopo un periodo variabile, in genere 4-8 settimane, si sviluppa l'uveite
- Tra la lamina vitrea e l'epitelio pigmentato retinico compaiono **noduli contenenti epitelio pigmentato retinico reattivo, macrofagi e cellule epitelioidi**



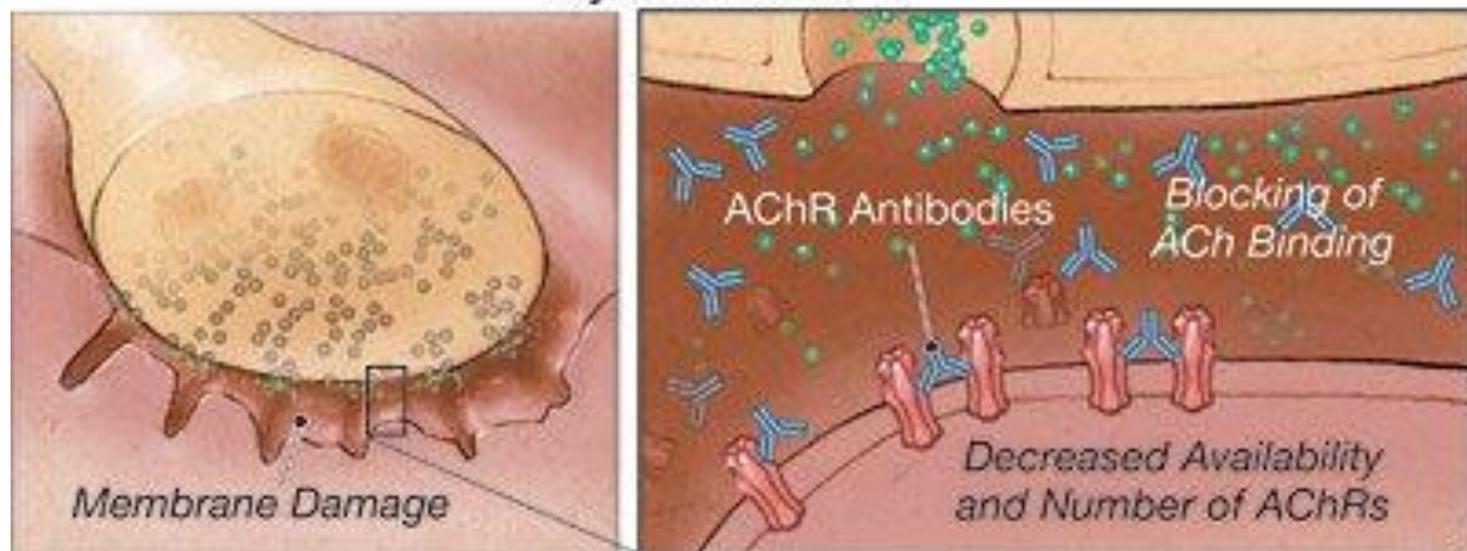
Myastenia grave

- **Malattia autoimmune** nella quale vengono prodotti **auto-anticorpi diretti contro il recettore per l'acetilcolina (AChR) della placca motrice**
- Spesso conseguente ad infezione da poliovirus
- **Interazione dell'auto-anticorpo con il recettore → danno alla membrana post-sinaptica (ipersensibilità di tipo II)**
- **Internalizzazione dei recettori → riduzione del numero dei recettori → debolezza e distruzione muscolare**
- Più frequente nelle donne (rapporto 4:1).
- Esordio prima dei 40 anni nel 65% dei casi
- Iniziale debolezza della muscolatura dell'occhio; rimane a localizzazione oculare nel 10-15% dei casi. Nei restanti casi diffonde al resto del corpo entro i 3 anni
- Nei primi 3 anni si verificano circa il 50% dei decessi per insufficienza respiratoria

Normal Neuromuscular Junction



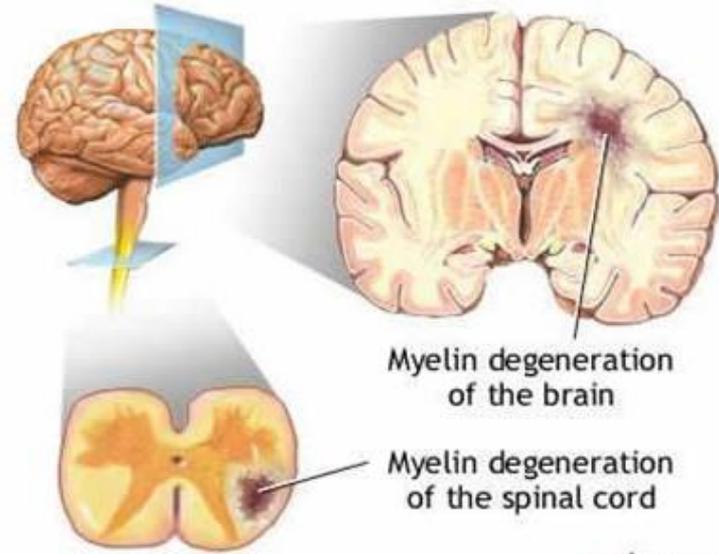
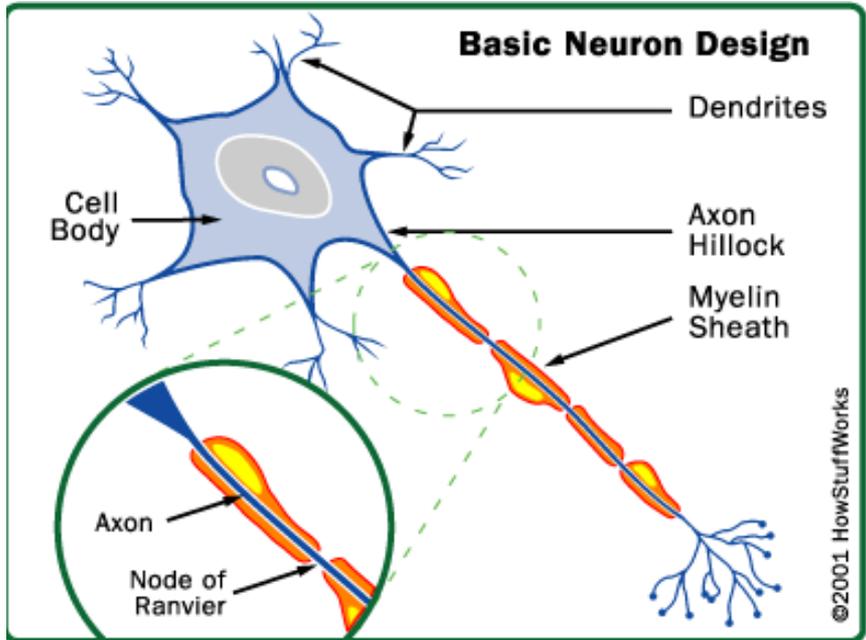
Myasthenia Gravis



Sclerosi multipla (MS)

- **Patologia infiammatoria cronica a carattere autoimmune**
- **Componente ereditaria (alleli HLA-II)**
- **Infezione virale (EBV)**
- **Caratterizzata da linfociti T e B autoreattivi che migrano al sistema nervoso centrale (cervello e corda spinale) dove provocano distruzione della guaina mielinica (demielinizzazione) → alterata trasmissione degli impulsi nervosi lungo l'assone**
- **Caratterizzata da lesioni focali della sostanza bianca → comparsa di episodi di deficit neurologici, inizialmente conseguenti a lesione dei nervi ottici, con periodi di remissione corrispondenti alla formazione di nuova guaina mielinica**
- **Mielite trasversa: demielinizzazione nell'ambito del midollo spinale con debolezza di uno o entrambi gli arti inferiori**

Sclerosi multipla



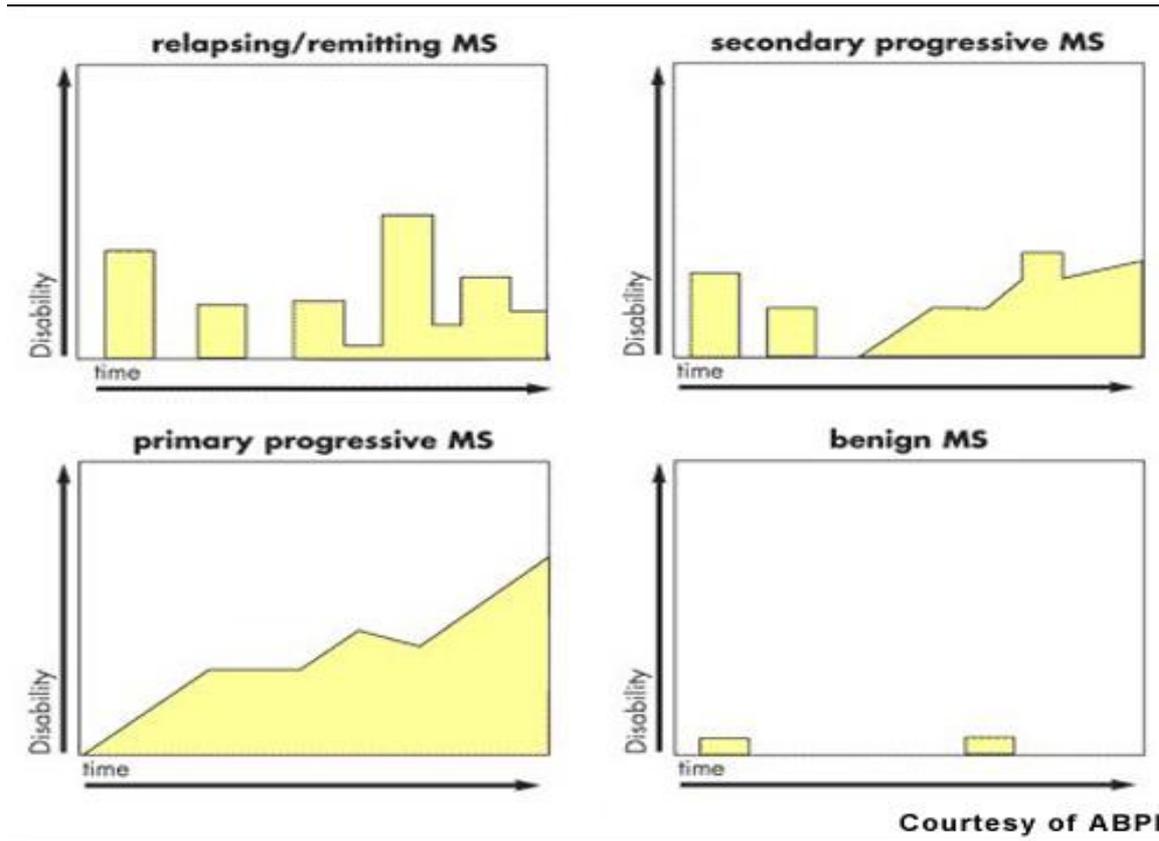
**Presenza di
lesioni
multifocali**

Sclerosi multipla

Esordio raro nell'infanzia e dopo i 50 anni. 2:1 nel sesso femminile.

Si presenta con diverse forme cliniche.

In alcuni casi possono verificarsi lesioni permanenti e deficit neurologici stabili (alterazioni visive, deficit motori e sensoriali del tronco e degli arti, spasticità).



- Il danno mielinico continua anche durante le fasi di remissione
- Trattamento con immunomodulatori (es. IFN- β) o immunosoppressori
- Sopravvivenza di circa 20-30 anni dopo l'insorgenza dei sintomi

Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy

Michael P Pender^{1,2,3} and Scott R Burrows^{1,3}

Multiple sclerosis (MS) is a common chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) causing progressive disability. Many observations implicate Epstein–Barr virus (EBV) in the pathogenesis of MS, namely universal EBV seropositivity, high anti-EBV antibody levels, alterations in EBV-specific CD8⁺ T-cell immunity, increased spontaneous EBV-induced transformation of peripheral blood B cells, increased shedding of EBV from saliva and accumulation of EBV-infected B cells and plasma cells in the brain. Several mechanisms have been postulated to explain the role of EBV in the development of MS including cross-reactivity between EBV and CNS antigens, bystander damage to the CNS by EBV-specific CD8⁺ T cells, activation of innate immunity by EBV-encoded small RNA molecules in the CNS, expression of α B-crystallin in EBV-infected B cells leading to a CD4⁺ T-cell response against oligodendrocyte-derived α B-crystallin and EBV infection of autoreactive B cells, which produce pathogenic autoantibodies and provide costimulatory survival signals to autoreactive T cells in the CNS. The rapidly accumulating evidence for a pathogenic role of EBV in MS provides ground for optimism that it might be possible to prevent and cure MS by effectively controlling EBV infection through vaccination, antiviral drugs or treatment with EBV-specific cytotoxic CD8⁺ T cells. Adoptive immunotherapy with *in vitro*-expanded autologous EBV-specific CD8⁺ T cells directed against viral latent proteins was recently used to treat a patient with secondary progressive MS. Following the therapy, there was clinical improvement, decreased disease activity on magnetic resonance imaging and reduced intrathecal immunoglobulin production.

Clinical & Translational Immunology (2014) **3**, e27; doi:10.1038/cti.2014.25; published online 31 October 2014

Immunoterapia adottiva

1. Isolamento di linfociti T CD8 specifici per EBV
2. Espansione *in vitro*
3. Reinfusione nel paziente per ridurre la presenza di EBV o suoi antigeni che sostengono la risposta autoimmune

Ipotesi vascolare per la MS



[JAMA Neurol.](#) 2018 Jan; 75(1): 35–43.

PMCID: PMC5833494

Published online 2017 Nov 18. doi: [10.1001/jamaneurol.2017.3825](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3825)

PMID: [29150995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29150995/)

Efficacy and Safety of Extracranial Vein Angioplasty in Multiple Sclerosis

A Randomized Clinical Trial

[Paolo Zamboni](#), MD,¹ [Luigi Tesio](#), MD,^{2,3} [Stefania Galimberti](#), PhD,⁴ [Luca Massacesi](#), MD,⁵ [Fabrizio Salvi](#), MD,⁶ [Roberto D'Alessandro](#), MD,⁶ [Patrizia Cenni](#), MD,⁷ [Roberto Galeotti](#), MD,⁸ [Donato Papini](#), PhD,⁹ [Roberto D'Amico](#), PhD,¹⁰ [Silvana Simi](#), PhD,¹¹ [Maria Grazia Valsecchi](#), PhD,⁴ and [Graziella Filippini](#), MD¹², for the Brave Dreams Research Group

Sindrome di Sjögren

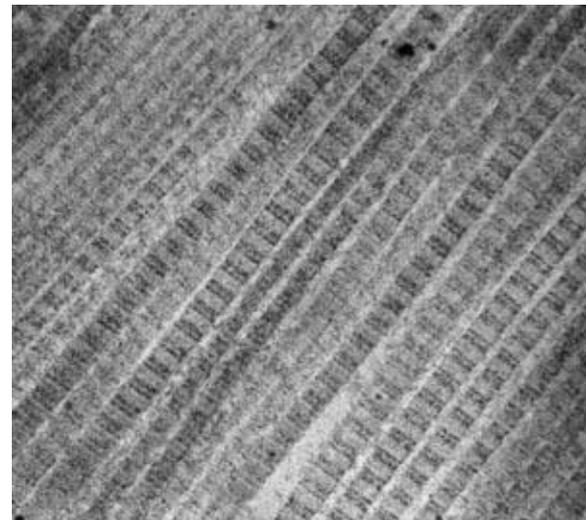
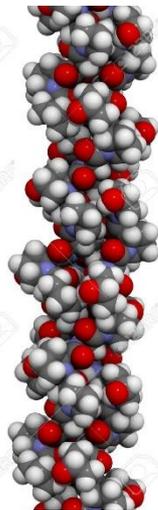
- **Disordine autoimmune che vede come bersaglio le ghiandole salivari e lacrimali, caratterizzato da**
 - **Cheratocongiuntivite secca (occhi asciutti)**
 - **Xerostomia (bocca secca)**
- Possono essere coinvolti polmone, intestino, tiroide e rene
- Frequenza 3:100
- Più frequente in donne 35-65 anni
- Associazione con alleli MHC-II
- Familiarità
- Eziologia: sconosciuta; possibile ruolo di EBV (attivazione di cellule B policlonali)
- Presenza di diversi auto-anticorpi (ANA)
- Rischio di sviluppo di linfoma a cellule B

Sindrome di Sjogren



Artrite reumatoide (AR)

- Disordine infiammatorio sistemico cronico che può interessare molteplici organi e tessuti (cute, vasi sanguigni, cuore, polmoni, muscoli) ma che si manifesta prevalentemente a livello articolare.
- Un antigene self (**auto-antigene**) sembra essere costituito dal **collagene di tipo II**, abbondante nelle membrane sinoviali



Artrite reumatoide (AR)

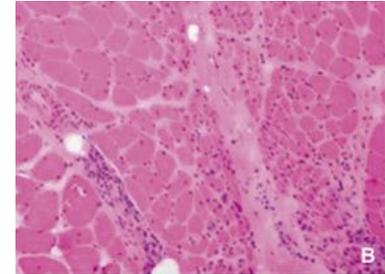
- soggetti geneticamente predisposti
- infezione virale



- **risposta autoimmune**, in particolare a livello delle membrane sinoviali, con rilascio di citochine infiammatorie (IL-1, TNF- α , ecc) che favoriscono l'accumulo di leucociti → **reazione infiammatoria cronica** → **distruzione della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale**.
- In molti pazienti sono presenti autoanticorpi di tipo IgM diretti contro le IgG autologhe chiamati **fattore reumatoide (FR)**
- Il FR non è specifico per l'AR

Miopatie infiammatorie

- Gruppo eterogeneo di patologie acquisite che hanno in comune
 - **diminuzione della forza dei muscoli prossimali,**
 - **rilascio in circolo di enzimi muscolari**
 - **Infiammazione con infiltrato linfocitario a livello muscolare**
- Frequenza 1:100.000
- **Dermatomirositi:** bambini e adulti; comparsa di eritema a viso e tronco; associazione con tumori (es. ca polmonare)
- **Polimiositi:** solo adulti; esclusivo interessamento muscolare
- Considerate patologie autoimmuni:
 - associate spesso ad altre malattie autoimmuni
 - Autoanticorpi nel siero
 - Risposta ad immunosoppressori



Sclerodermia

- Patologia del tessuto connettivo che può coinvolgere cute e visceri (reni, polmoni, cuore, esofago, intestino)
- Caratterizzata da **accumulo di collagene con lesioni del derma a basso grado di infiammazione**
- 4:1 donne:uomini
- Picco di incidenza tra 30 e 50 anni
- **Ispessimento della pelle del volto, delle mani e successivamente di gran parte del corpo**
- Eziologia: sconosciuta; familiarità associate ad alleli HLA-II
- Patogenesi:
 - iperattività dei fibroblasti conseguente ad alterazioni di cellule immunitarie (linfociti T e B)
 - disturbi del microcircolo (fenomeno di Raynaud)
 - Presenza di auto anticorpi ANA (anti antigeni nucleari) o ENA (anti antigeni nucleari estraibili)

Lupus Eritematoso Sistemico (LES)

Malattia infiammatoria sistemica cronica autoimmune

Può coinvolgere praticamente qualsiasi organo, in particolare **reni, articolazioni, membrane sierose, cute e cervello.**

Si formano **autoanticorpi contro diversi antigeni self:**

- proteine plasmatiche (componenti del complemento e fattori della coagulazione)
- Antigeni della superficie cellulare
- Componenti citoplasmatici (microfilamenti, microtubuli, ribosomi, RNA)
- DNA nucleare, ribonucleoproteine e istoni

ANA = anticorpi anti-nucleo: sono gli **autoanticorpi** più importanti ai fini diagnostici.

Positivi nel 98 % dei pazienti LES, ma NON specifici

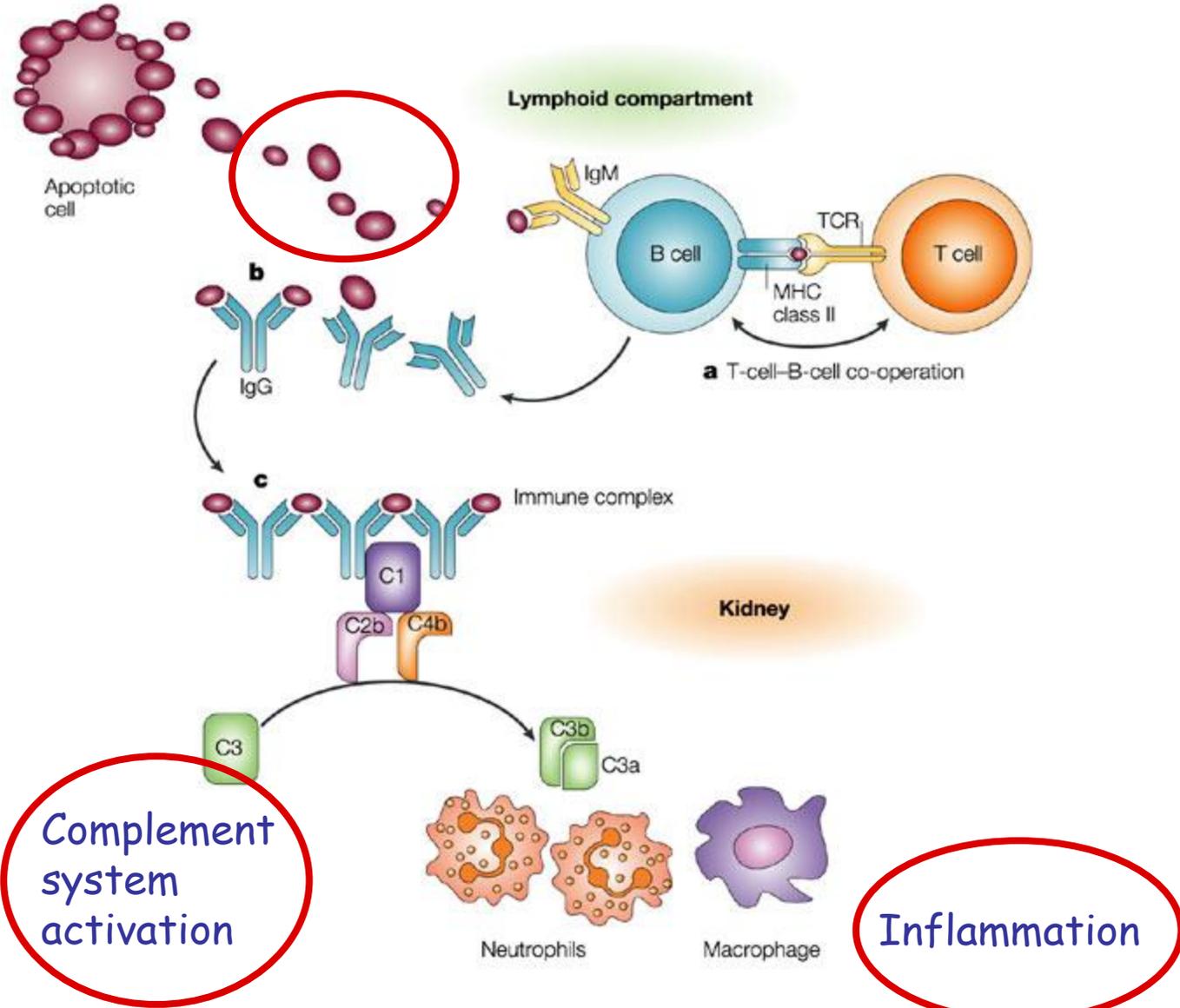
Presenti anche in altre patologie autoimmuni: sindrome di Sjögren, Sclerodermia, Dermatomiosite

Ruolo degli autoanticorpi nel LES

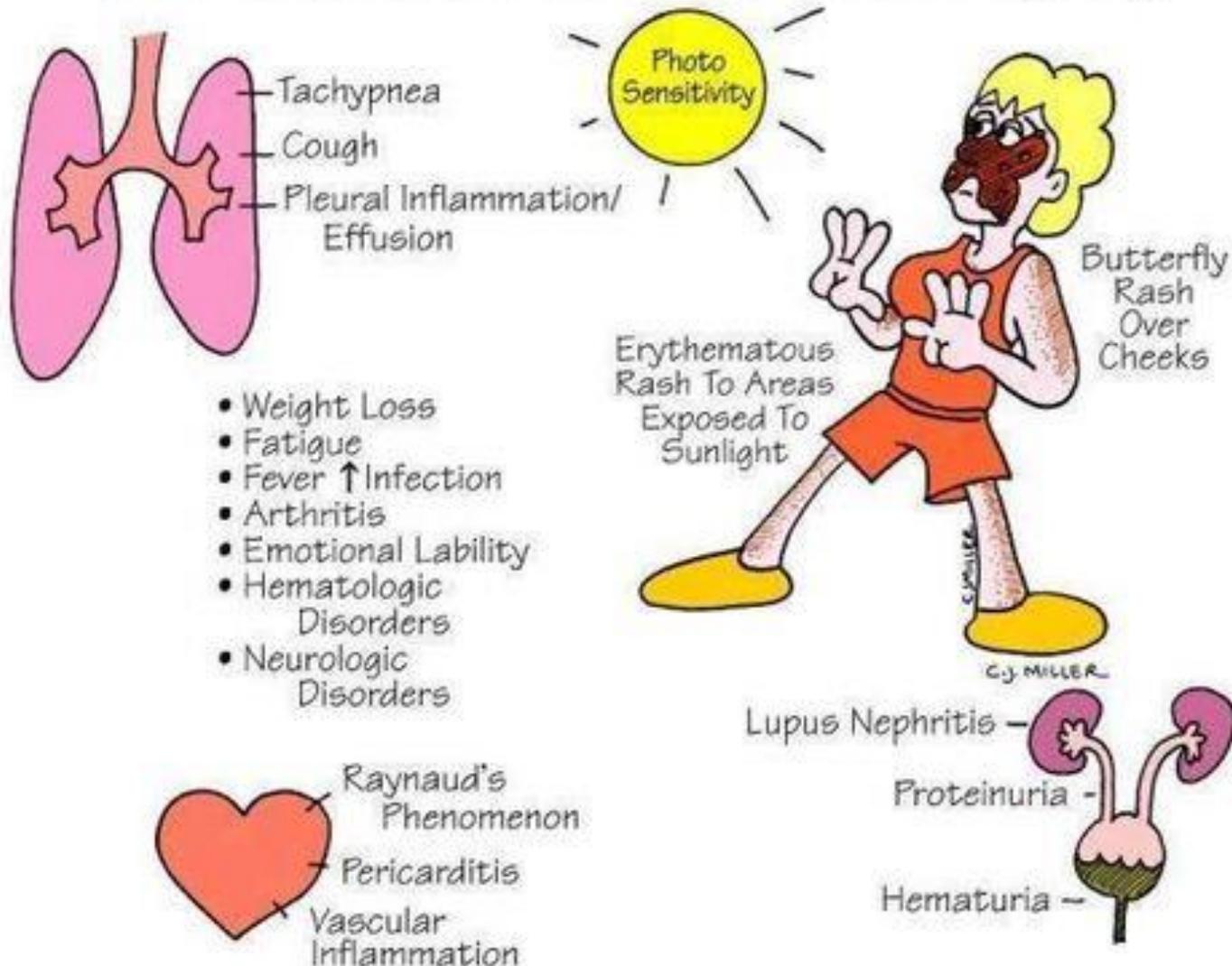
- **Si legano ad antigeni cellulari provocando danno cellulare per attivazione del sistema del complemento o fagocitosi (ipersensibilità di tipo II):**
 - globuli rossi: anemia emolitica
 - piastrine: trombocitopenia autoimmune
 - neutrofili e linfociti: leucopenia
 - **Formano immunocomplessi che si depositano nelle membrane basali dei vasi con danno per attivazione del complemento (ipersensibilità di tipo III):**
 - glomerulonefrite
 - vasculite
 - Artrite
- **Comparsa di danno d'organo multiplo**



Patogenesi del LES



SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)



Lupus Eritematoso Sistemico

- Età esordio: 15-40 anni (90 % donne)
- Incidenza 2-8 x 100.000
- Prevalenza 15-50 x 100.000
- Attualmente la sopravvivenza a 10 anni > 85 %
- Frequente il **danno d'organo**: coronaropatia, ischemia cerebrale, insufficienza renale
- Cause frequenti di decesso
 - Infezioni (anche per l'uso prolungato di corticosteroidi),
 - patologie cardiovascolari
- **Terapia immunosoppressiva** o con corticosteroidi
- **Farmaci biologici**: anticorpi contro IFN-alfa o altre citochine