

SISTEMA IMMUNITARIO

Il sistema immunitario comprende risposte di diverso tipo TH1, TH2-REG e TH17, la risposta immunitaria richiede energia per essere attuata per questo ad esempio una bovina forte produttrice di latte sarà predisposta ad infezioni → GERARCHIE

LINFOCITI

Responsabili del riconoscimento dell'antigene nella risposta immune, hanno nucleo rotondo e sottile alone di citoplasma, misurano 5-15 micron e producono citochine, la superficie può essere liscia o presentare proiezioni, su di essa trovo tanti recettori e pieghe (per aumentare sup. dedicata ai recettori) → SINDROME DEL LINFOCITA NUDO.

NB come già detto esistono diverse sottopopolazioni linfocitarie con funzioni diverse non riconoscibili per morfologia

DIFFERENZIAZIONE

CELLULA STAMINALE (midollo osseo) → PRECURSORI (organi linfoidi primari) LINFOCITI T (timo) LINFOCITI B (borsa di Fabrizio) → CENTRI LIFOIDI SECONDARI (linfonodi, milza...)

Arriva antigene in organi linfoidi secondari questi danno vita a centroblasti (proliferano nel centro germinativo e danno i centrociti, alti livelli di Ig di superficie attivate) e immunoblasti, linfoblasti e plasmacellule.

NB AGO ASPIRATO SE TROVO LINFOCITI NEI DIVERSI STADI HO RISPOSTA IMMUNITARIA, SE TROVO SOLO LINFOBLASTI HO UN LINFOMA.

Posso distinguere diversi tipi di granulociti:

Eosinofilo: 2-7 lobi

Neutrofilo: nucleo bilobato

Non posso distinguere B e T fra loro perché si differenziano solo per le molecole che si presentano sulla loro superficie e non per la loro morfologia.

LINFOCITI B

Vanno a localizzarsi nella corticale dei linfonodi e milza, rappresenta il 5-10% dei linfociti circolanti poiché sono gli anticorpi da loro prodotti a raggiungere il bersaglio tramite il circolo, hanno Ig come recettori di membrana, si differenziano in plasmacellule (nucleo eccentrico, citoplasma basofilo, cromatina a ruota di carro, alone perinucleare dato al Rer e dal Golgi molto sviluppati e nucleo alla periferia) e cellule della memoria.

Inoculo aptene → seleziono popolazione che secerne IL-2 o IL-3 → espansione clonale in cellule effettrici e plasmacellule (se cessa produzione di citochine cessa anche la differenziazione).

I linfociti sono ricoperti da diverse sottopopolazioni di molecole identificate dall'acronimo CD (cluster of differentiation) seguito da un numero progressivo o da un nome, queste molecole si dividono in

Molecole descritte nell'uomo e topo → CD1 e CD2 sono antigeni ma hanno anche funzioni

→ CD3 cioè linfociti T, è trasduttore del segnale di TcR

→ CD79 riguarda i linfociti B

Trasduttore di segnale → legame antigene-cellula che fa stimolare l'attivazione di TcR

Molecole trovate in un'unica specie animale identificate dall'acronimo WC (workshop Cluster) preceduto dalla sigla della specie e dal numero dell'antigene,, queste possono essere classificate in:

- Molecole di superficie coinvolte nel riconoscimento dell'antigene, sono essenzialmente TCR e BCR, legano l'antigene sulla superficie dei linfociti, CD3 trasduttore segnale TcR, CD4 ligando MHC di classe e CD8 ligando dell'MHC di classe 1.

NB Ci sono 2 forme di TcR con catene alfa-beta e con catene gamma-delta.

Alcuni CD sono ligandi per interagire con integrine e selectine e servono ai linfociti per legarsi ai substrati.

LINFOCITI T

Linfocita sta nel linfonodo, quando ne ho bisogno si stacca dalla corticale, esce e va in circolo dove si localizzerà nei tessuti periferici dove esprime le molecole che lo fanno aderire quando trova molecole che lo permettono.

Le molecole che regolano la funzione dei linfociti possono essere enzimi, proteine di trasporto e recettori per anticorpi per le frazioni del complemento (i recettori Fc⁺ catena pesante a cui si legano es Fc γ di cui ne ho 3 diversi il CD64, CD32 e CD16 questi sono presenti su cellule dendritiche, cellule b, macrofagi e neutrofili mentre Fc ϵ CD23 presente sui mastociti.

Molecole di adesione → integrine (CD29) legano cellule a proteine della membrana extracellulare e sono importanti nell'attivazione cellulare fra APC e linfocita.

Le selectine CD62L espresse sulle cellule endoteliali durante l'infiammazione regolano l'essudazione cellulare es:

ICAM-1 presente su APC esprimente MHC 2 e su cellula bersaglio con MHC 1 (utile interazione APC linfocita), ICAM-2 e ICAM3.

MHC e molecole correlate → molecole classe 2 solo su linf B mentre classe 1 su B e T esempio CD1 lega glicolipidi batterici o molecole lipidiche espresse dai T è presente in linfociti N, dendritiche, cellule epiteliali e timociti.

LINFOCITA B recettori per citochine → CD125 (IL5), CD124 (IL4), CD25/CD122 (IL2).

recettori per Ig → R(IgM), CD32(IgG) e CD23 (IgE)

recettori per antigene → BcR

recettori per il complemento → CD21 e CD35

CD79A, CD21 e CD20 sono markers con cui posso capire se il linfoma è B o T perché gli ha solo il B essendo trasduttori di TcR.

LINFOCITA T → nel linfonodo in aree paracorticali ed attorno alle arteriole spleniche, circolanti sono CD3⁺, CD4⁺ e CD8⁺ sulla cellula T circolante ho quindi CD3, CD4 e CD8, si differenziano in regulatory cells T1, effettrici T2 e memoria.

Recettori per il complemento → CD35

recettori per le Ig → FcR

CD25 → IL2

CD2 → CD58

CD4 o CD8 per MHC e CD3 e TcR per antigene

CD71 per la transferrina

TcR gamma/delta sono CD8 e TcR alfa-beta sono CD4

IL2, IL3, TNF, IGNF prodotte da TH1 mentre le altre IL da TH2.

FAGOCITI

Macrofagi circolanti → angioflogosi

Macrofagi residenti → istoflogosi.

I macrofagi a differenza dei neutrofili possono fare fagocitosi ripetute, producono monochine per amplificare la risposta immune (attiva TH e B), coinvolti in infiammazione e fenomeni riparativi ed infine processano antigeni per la risposta immune specifica.

In sospensione sono cellule rotonde con diametro di circa 15 micron, citoplasma abbondante e contorni irregolari con nucleo da reniforme a rotondo e cromatina rarefatta, il citoplasma contiene lisosomi abbondanti, mitocondri e Golgi.

Evidenziamo Mastociti con citoplasma basofilo nucleo rotondo e monociti.

I macrofagi oltre a fare fagocitosi e burst respiratori hanno anche sintesi proteica e sono importanti per la riparazione delle ferite (se ferita non è pulita i macrofagi continuano a produrre citochine e rimane infiammazione non si rimargina).

Monociti e macrofagi possono essere velocemente attivati da prodotti batterici ed INF, i macrofagi attivati hanno maggiore attività Killing e possono differenziarsi in cellule epitelioidi. In talune condizioni patologiche (soprattutto nelle infiammazioni croniche granulomatose) i macrofagi attivati si accumulano, formando una sorta di capsula intorno al sito di infiammazione. In questi casi, le cellule prendono contatto le une con le altre tramite prolungamenti del citoplasma che conferiscono loro un aspetto simile a cellule epiteliali: macrofagi in queste condizioni particolari vengono detti cellule epitelioidi con attività secretoria, i macrofagi residenti ed i monociti con lo stimolo infiammatorio diventano macrofagi infiammatori aumentando enzimi lisosomiali, la fagocitosi ed i recettori di membrana (macrofagi attivati).

Fagocitosi → Macrofagi sono attratti chemiotatticamente dai prodotti batterici, C5a e durante lisi cellulare (elastasi e collagenasi).

Gatto, cavallo e bovino attività macrofagica mediata da macrofagi polmonari mentre in cane, coniglio, ratto e uomo da fegato e milza.

Oponizzazione aumenta effetto fagocitosi (copertura dell'antigene da parte degli anticorpi)

I macrofagi attivati entrando a contatto con i batteri producono perossidi (no coniglio).

Sintesi proteica dei macrofagi → IL1 (infiammazione), IL6, IL-12 e TNF α

Rimodellamento dei tessuti → partecipano alla distruzione dei tessuti danneggiati ed ai successivi fenomeni riparativi, producono monochine

Recettori superficie dei macrofagi → recettori citochine CD25 → IL2

recettori complemento → CD11b/CD18 (CR3), CD35 (CR1)

recettori per anticorpi → CD64, CD32 e CD16

recettori per il trasporto → CD71 per transferrina

Batterio entra nella respirazione o il mannosio sulla capsula del batterio viene legato al fagocita che lo ingerisce oppure se il macrofago non riesce a fagocitarlo inizia produrre citochine.

GRANULOCITI → fagocitosi unica dopodiché muoiono e liberano enzimi litici ed aumentano la risposta immunitaria, sono prodotti nel midollo osseo, hanno nucleo polilobato e molti granuli (granulociti polimorfonucleati), possono aderire alla parete dei vasi e fuoriuscire da essi, sono:

Neutrofili → 90% dei granulociti circolanti, diametro di 15-20 micron con nucleo con 2-7 lobi poco colorabili, hanno burst ossidativo ed enzimi litici

Recettori di membrana: adesione cellulare → CD11a/CD18 e CD11c/CD18

recettori per anticorpi → CD32

recettori per complemento → CD35 e CD11b/CD18

Funzione di chemiotassi (chemiotassi, adesione, ingestione e digestione), adesione ed oponizzazione, fagocitosi (martiri), burst ossidativa (produzione sostanze tossiche che distruggono il batterio) sintesi di enzimi litici.

EOSINOFILI → nucleo bilobato con grossi granuli (basici soprattutto contiene istamina)

BASOFILI → meno del 1% funzione simile mastociti

MASTOCITI → cellule tissutali non circolanti con nucleo rotondo, possono degranulare e lo fanno quando due IgE vengono unite dall'antigene che fa da ponte abbiamo attivazione di adenin ciclasi, tirosin kinasi e fosfolipasi C che fanno attivare la protein chinasi la quale a sua volta attiva la trascrizione del gene per la sintesi e la secrezione di citochine inoltre contemporaneamente la metil traferasi insieme alla fosfolipasi A forma i microtubuli per l'esocitosi dei granuli, fosfolipasi A permette rilascio di acido arachidonico (precursore degli eicosanoidi)

Degranolazione, Sintesi di leucotrieni e prostaglandine ed esocitosi dei granuli.

PIASTRINE → mediatrici dell'infiammazione, intervengono marginalmente con la coagulazione.

RECETTORI PER GLI ANTIGENI

BcR → immunoglobuline, 2 catene leggere e 2 pesanti (tenute insieme da ponti disolfuro e legami non covalenti), in elettroforesi migrano su frazioni proteiche alfa, beta e gamma, immunoglobulina composta da 2 siti uno legante l'antigene che si chiama idiotipo (zona ipervariabile) ed un altro sul FC (frazione che interagisce con il complemento) che determina la funzione dell'Ig.

NB attenzione alle cross reattività, un antigene è formato da molti epitopi, alcuni possono avere in comune degli epitopi che sono veri e propri punti di legame in questi casi l'antigene B con epitopo uguale all'antigene A si lega all'anticorpo di A dando cross reattività (attenzione alla conformazione il suo ripiegamento può mascherare o meno determinati epitopi).

Nei mammiferi ho 5 Ig ovvero IgG, IgA, IgM, IgE ed IgD (posso fare digestione enzimatica delle Ig tramite mercaptoetanolo per rompere i legami disolfurici ottenendo le 2 catene H e le 2 L oppure con PAPAINA che spezza trasversalmente ottenendo 2 Fab (catene L intere con pezzo di catena H possono legarsi monovalentemente all'antigene) ed 1 Fc altra parte della catena H serve a legare con il complemento poi abbiamo la PEPSINA con cui ottengono solo un Fab2 mentre Fc si degrada in peptidi.

Ig hanno determinanti isotipici → regioni costanti distingue le diverse classi e sottoclassi di Ig di una specie animale

determinanti allotipici → marcatori genici presenti nelle regioni sottostanti alla catene, distingue i singoli individui di una specie

Determinanti idiotipici → sono marcatori costituiti da precise combinazioni di amminoacidi che formano il sito combinatorio e sono specifiche di quel particolare anticorpo.

tutte le vacche hanno un set completo di isotipi, nella popolazione ho diversi allotipi e ciascun animale ha un vasto numero di idiotipi.

TcR → recettore formato da 2 catene leggere tenute insieme da un ponte disolfuro, esistono due tipi di TcR alfa/beta o gamma/delta ciascuna delle due catene possiede una regione amino terminale altamente variabile (riconosce MHC+peptide) ed una regione carbossiterminale molto conservata responsabile della funzionalità del recettore, come per il BcR il legame con l'antigene non è necessario per l'attivazione cellulare, il TcR riconosce antigeni estranei grazie ad un recettore CD3, il complesso è cieco di fronte all'antigene e reagisce solo se questo è presentato da altre cellule che lo hanno fagocitato, degradato e modificato.

MHC → per poter attivare la risposta immune gli antigeni devono essere digeriti dalle APC che gli esporranno sulla superficie associati a molecole per la loro presentazione, queste sono speciali glicoproteine sintetizzate da molti geni diversi → polimorfismo

MHC I presente su tutte le cellule nucleate e molto espresso su linfociti e macrofagi, presenta antigeni endogeni da parte del linfocita T citotossico, processato nel citoplasma e nel RER (no espresso su GR umani si in quelli di topo, no su cellule cardiache e muscolari scheletriche)

MHC II presenta gli antigeni esogeni e ne permette il legame con i linfociti T helper, processato all'interno di vescicole acide.

Polimorfismo molto importante, MHC è limitato e se un animale è eterozigote per i loci che codificano queste molecole avrà più opportunità di riconoscere peptidi antigenici (questo riconoscimento è meno selettivo di quello idiotipico).

Più polimorfismo = più resistenza ma anche più probabilità di malattie autoimmuni, animali che vivono in gruppo hanno elevato polimorfismo al contrario di quelli che vivono isolati.

RISPOSTA UMORALE

Risposta immune → selezionare cloni specifici di linfociti e loro successiva espansione, il primo punto è la possibilità di generare un repertorio completo di recettori che serviranno per identificare i diversi antigeni con i quali l'organismo viene in contatto, una volta selezionato si avrà una proliferazione che darà origine ad una popolazione di cellule identiche che potranno produrre anticorpi specifici verso l'antigene che gli ha selezionati, per fare tutto questo ho bisogno di DIVERSITÀ IDIOTIPICA dovuta ad almeno 3 fattori ovvero:

- Presenza nei geni delle cellule progenitrici delle regioni variabili
- Mutazioni somatiche nei geni delle regioni variabili
- Ricombinazione tra elementi delle regioni variabili

Questo meccanismo è stato definito Generation Of Diversity "GOD", interessa sia i linfociti B che T e sia le catene leggere che pesanti, la produzione di catene leggere avviene all'interno della cellula B dove il DNA subisce riarrangiamento → trascrizione RNA → splicing → mRNA → traslazione → sintesi della proteina
Catena pesante primo riarrangiamento in cellula pre-B → secondo riarrangiamento cellula B → trascrizione DNA in RNA → splicing → mRNA → traslazione → sintesi.

TcR DNA linea germinale → riarrangiamento DNA in cellula T → trascrizione → sintesi catena TcR beta, alfa.

Presentazione antigene → macrofagi fagocitano completamente non si ha risposta immune, per una risposta immune è essenziale l'attivazione di specifiche cellule T circolanti ovvero i T helper che per attivarsi devono essere stimolati dalle APC.

Presentazione antigeni esogeni tramite macrofagi (parlato prima), linfociti B e cellule dendritiche, le ultime sono le APC più specializzate, sono una popolazione cellulare mista derivante da almeno 3 precursori ovvero dal midollo osseo da cui derivano le mieloidi, dai monociti circolanti da cui derivano le monocitiche e dai linfociti T da cui derivano le linfocitiche, queste cellule hanno fini processi citoplasmatici (consentono captazione antigeni), nucleo lobulato e granuli citoplasmatici, hanno MHC sia di classe I che II e quando sono mature presentano gli antigeni necessari per legare e stimolare le cellule T (poco mature hanno MHCII poco sulla superficie e molto intracellulare e pochi recettori per FC captano bene l'antigene, mature hanno molto MHC i superficie e pochi recettori per FC lo presentano).

Le cellule dendritiche sono localizzate alle "porte di ingresso" di tutto il corpo ad esclusione del sistema nervoso, occhio e testicolo.

Cellule immature più importanti sono quelle di Langerhans della cute le quali catturano gli antigeni che arrivano per via transcutanea (allergia e dermatiti da contatto), durante l'infiammazione nei tessuti danneggiati attraverso i linfatici raggiungono il linfonodo drenante, durante questo viaggio maturano e diventano in grado di attivare il linfociti T (si riconoscono 2 tipi di cellule dendritiche mature le DC1 di origine monocitica che producono IL12 che attiva i CD4+ Th1 e le DC2 che non producono IL12 ma attraverso altre citochine stimolano i CD4+ Th2).

Cellule dendritiche timiche, responsabili della selezione negativa nella midollare del timo, inducono apoptosi nei linfociti con alta affinità per i self peptidi.

Cellule dendritiche follicolari sono una popolazione specializzata per l'attivazione dei linfociti B, hanno recettori per FC e C3 così possono catturare gli immunocomplessi più che i peptidi processati (animali incontrano antigeni per la prima volta ho presentazione con meccanismo passivo, animali già sensibilizzati ho legame immunocomplesso a recettori che andranno a presentarli ai linfociti B e T).

Il tipo di risposta deriva da quale APC è coinvolta se catturo peptidi per fagocitosi avrò una risposta TH1 se invece gli catturo per pinocitosi avrò una risposta TH2

NB nell'organismo ho meccanismi di controllo,, quando la cellula si divide si controlla DNA se ho qualcosa che non va la cellula non si riproduce, chaperoni provano a ripristinare la proteina altrimenti ho azione dell'ubiquitina che marca la proteina danneggiata in modo che questa venga poi eliminata, le cellule vengono attaccate e distrutte dai linfociti CD8+.

Attenzione alla risposta aspecifica (superantigeni) che "ruba" risorse per una risposta specifica che sarà di conseguenza meno efficiente.

presentazione antigeni endogeni → associati alle MHC I, cellula infetta produce proteine antigeniche che vengono degradate dopo essere state marchiate con ubiquitina ed associate agli MHC I, come conseguenza le cellule che espongono questi endoantigeni vengono attaccati dai linfociti CD8+

La risposta immune umorale è la conseguenza di due eventi ovvero la selezione di un clone B dalla popolazione aptenica dell'antigene e l'attivazione di questo da parte dei T helper attivati dalla porzione immunogenica dell'antigene presentatagli da una APC.

RISPOSTA IMMUNE CELLULO-MEDIATA

Alcuni patogeni intracellulari e neoplasie producono antigeni endogeni, in questo caso ho una risposta differente in cui devo limitare la presenza di cellule o citochine citotossiche che possono danneggiare i tessuti ed avrò la formazione non di linfociti B della memoria ma di T effettori.

Questo tipo di risposta può essere T-cell-dipendente oppure T-cell-indipendente.

La T indipendente si basa sui meccanismi di fagocitosi (binding fra patogeni e fagociti mediato da tools like receptor e lectine), è una risposta aspecifica, il meccanismo di fagocitosi può essere potenziato tramite opsonizzazione che attrae nell'area danneggiata cellule fagocitiche.

La T-dipendente si basa sull'intervento di diversi sottotipi di linfociti che agiscono attraverso meccanismi di citotossicità, i meccanismi che causano morte di cellule infette sono essenzialmente 3 ovvero il coinvolgimento di cellule NK, citotossicità mediata da anticorpi e citotossicità mediata da linfociti T citotossici specifici.

linfociti t citotossici, per lo sviluppo di un clone di questi linfociti gli antigeni devono essere portati al linfonodo da particolari APC in particolare le CD1 che attiveranno la risposta TH1, i CD8 maturano e vanno in circolo a ricercare le cellule che esprimono l'antigene per lisarlo.

I CD4 svolgono un ruolo fondamentale poiché stimolano la proliferazione delle cellule T attivate e potenziano l'azione delle cellule fagocitarie.

Quando i citotossici raggiungono i bersaglio inducono apoptosi tramite diversi meccanismi:

- Perforine, prodotte dalle cellule dopo adesione cellula/linfocita, rilasciate dal T citotossico fanno fori sulla cellula che permettono il rilascio di enzimi con azione litica (granzimi ovvero esterasi contenute nei granuli citoplasmatici dei linfociti, inducono apoptosi attraverso attivazione caspasi 3 e 9 che attivano le endonucleasi) abbiamo fase di adesione, fase Ca^{2+} dipendente con rilascio di perforine ed infine la fase di killing.
- CD95 simile a TNFbeta, i linfociti T citotossici esprimono alti livelli di CD95L e possono indurre apoptosi in cellule che esprimono CD95, una volta avvenuto il legame nella cellula ho attivazione caspasi 8 e 10 che danno apoptosi (coinvolto nella selezione negativa midollare timo) le cellule esprimenti CD95L dopo vanno loro stesse in apoptosi (difetto espressione CD95L → linfomi poiché le cellule linfoidi si attivano, non lisano il bersaglio e tornano al linfonodo a proliferare in più danno anche malattie autoimmuni)
- TNF beta simile al precedente

L'attività citotossica t indipendente può essere potenziata dalle citochine, questo avviene soprattutto nella risposta th1, in maniera alternativa i macrofagi possono essere attivati dai th2 e vanno ad avere una scarsa attività di Killing ma una azione antinfiammatoria ed immuno soppressiva.

Una risposta cellulo-mediata può essere importante nei fenomeni patologici con meccanismi diversi:

- Linfocita t citotossico agisce sulla cellula che espone MHC I determinando morte e perdita di funzionalità della cellula (perdo ad esempio un neurone)
- Fenomeni di infiammazione cronica che possono portare problemi a livello articolare
- Formazioni di granulomi che vanno ad esempio a comprimere il nervo alterandone la funzione
- Eccessivo rilascio di citochine che porta ad uno shock con conseguente collasso circolatorio e necrosi

MODULAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE

Verso alcuni anticorpi posso non avere risposta → tolleranza, le immunopatologie sono alterazioni quantitative o qualitative della risposta immune, se è in difetto si parla di immunodeficienze se in eccesso di allergie, autoimmunità o tumori linfoidi.

La risposta immune si basa su 2 eventi successivi ovvero la produzione di un ampio repertorio di recettori e la seguente selezione clonale con espansione dei cloni selezionati.

LINFOCITI T

Dato che la produzione del repertorio di recettori è casuale non è possibile prevenire la generazione di cloni diretti verso self-antigeni dunque ho bisogno di un meccanismo di controllo che mi dia tolleranza verso questi antigeni, prime ipotesi che tolleranza è basata fra contatto tra antigeni e cellule linfoide (esperimento con vitelli omozigoti tolleranti a scambio di antigeni, esperimento topo con trapianto di cute).

La selezione dei cloni T capaci di interagire con self-peptidi avviene nel timo dove abbiamo una selezione negativa della midollare e selezione positiva nella corticale, questo non è l'unico meccanismo di selezione, ne esistono altri come l'anergia clonale indotta dalla concentrazione dell'antigene (curva di gauss) se è troppo o troppo poco diventa tollerogeno.

LINFOCITI B

I meccanismi regolatori nel caso di produzione di anticorpi sono più complessi, i principali sono:

- **Aborto clonale**, la cellula linfoide immatura esposta a self-peptidi prima che sia espressa l'IgD, in assenza di doppia stimolazione IgM e IgD si ha anergia (IgD si satura prima dell'esposizione di IgM quindi avremo una sola risposta con IgM e non la doppia stimolazione necessaria)
- **Esaurimento antigenico**, stimolazioni ripetute inibiscono la produzione di cellule della memoria perché si ha sistematica produzione di plasmacellule
- **Assenza di molecole costimolatorie**, induce uno stato di anergia nei linfociti esempio classico si ha nell'immunità verso i tumori (se manca legame CD28 cellula effettrice non riconosce il bersaglio)
- **Eccessiva attività suppressor** esplicita sia dai linfociti T sia per la presenza di epitopi suppressor sulla molecola (esempio mielina)
- **Quantità di antigene**, anche nella risposta umorale è importante la quantità di antigene inoculato
- **Eccessiva attività dei superantigeni**, il blocco del recettore lo rende non più disponibile per il peptide

Il tipo di risposta immunitaria evocata dipende anche dal tipo di citochine prodotte, esistono altri meccanismi per regolare la produzione di anticorpi ed i principali sono:

- **Modulazione mediata da linfociti T suppressor**, la risposta può essere modulata da linfociti in grado di attivare o reprimere la produzione della risposta, questi svolgono la loro funzione tramite rilascio di citochine (T-reg)
- **Modulazione mediata dagli anticorpi**, ad esempio immunità materna non permette una risposta ai vaccini poiché gli anticorpi materni captano gli antigeni inoculati dal vaccino prima che le cellule immunitarie del cucciolo vi entrino in contatto.
- **Modulazione mediata da immunocomplessi**, gli immunocomplessi hanno in fase iniziale la funzione di facilitare il compito dei fagociti mentre in fase finale inibiscono la risposta poiché portano vi antigeni
- **Modulazione mediata da anticorpi anti-idiotipo**, essendo la regione idiotipica ipervariabile non può essere riconosciuta self dall'organismo, quando viene prodotto un anticorpo ho produzione di anticorpi contro l'idiotipo, l'insieme di anticorpi idiotipo-antiidiotipo forma il network idiotipo-anti-idiotipo che gioca sicuramente un ruolo importante nella modulazione della risposta cellulo mediata come dimostrato dal fatto che usando anticorpi antiidiotipo ho una stimolazione della risposta
- **Neuro-modulazione della risposta immune**, lo stress può ridurre le resistenze nell'ospite (importanza gerarchia), lo stress riduce la produzione di IL2 o l'espressione di IL2R, il siero di animali stressati induce immunosoppressione, i peptidi oppioidi prodotti in fase di stress possono avere effetto immunosoppressivo perché interagiscono con i recettori presenti sulla membrana dei linfociti (encefaline, endorfine, ACTH, vasopressina, VIO, somatostatina e la prolattina), sostanze rilasciate durante la risposta immunitaria come TNF, INF ed IL1 hanno capacità depressiva sul SNC inducono fatica e sonnolenza.

SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Gli anticorpi non possono lisare gli agenti patogeni ma possono marcarli con successiva opsonizzazione ed attivazione del complemento (complesso proteico che si lega su superficie di batterio/cellula e ne provoca la lisi), il complemento è coinvolto nelle difese dell'organismo con 3 meccanismi essenziali ovvero formazione di immunocomplessi ed opsonizzazione, attivazione fagocitosi ed infine lisi di batteri e cellule infette o neoplastiche, il complemento può essere attivato direttamente dagli immunocomplessi, per via alternativa dalla properdina o dalle lectine (esempio coagulatina batterica che lega da una parte membrana batterio e dall'altra complemento), tutte le vie portano all'attivazione di C5 con successivo formazione di complessi di attacco alla membrana con lisi cellulare per shock osmotico.

Il sistema del complemento è anche coinvolto in fenomeni infiammatori attraverso le frazioni C3a e C5a che prendono il nome di anafilotossine (aumenta permeabilità si e azione chemiotattica fagociti).

Dato che l'attivazione del complemento può essere dannosa per l'organismo ho modulazione data da alcune proteine, la più importante è l'**inibitore del C1q** (carenza=angioedema ereditario) la quale controlla l'attivazione del C1q, altri fattori importanti sono il **fattore H** che controlla attivazione di C3 ed il **fattore I** che inibisce il binding con C4.

Altre proteine che bloccano attività del complemento sono **vitronectina** e **clusterina** che bloccano il C56789 la **protectina** inoltre blocca inserzione del C9 nel complesso C5677 e sua polimerizzazione sulla membrana cellulare batterica.

Nel suino Yorkshire è comune deficienza fattore H con conseguente glomerulonefrite membranoproliferativa di tipo 2 con depositi densi (deposizione di C3 nelle membrane glomerulari).

IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE

Malattie causate da un difettoso funzionamento di uno o più comparti del sistema immunitario, possono essere dovute ad alterazioni dell'immunità innata o di quella adattativa animali con queste alterazioni presentano un aumentata suscettibilità ai patogeni che sfociano in infezioni secondarie de ID è limitate mentre diventano infezioni opportunistiche se ID è grave (batteri e funghi che vivono normalmente con noi e si incattiviscono).

Generalmente le malattie provocate da ID si possono dividere in 2 categorie:

- Maggiore suscettibilità ad infezione batteriche (minore produzione di Ig, difetti nel complemento o nella fagocitosi).
- Maggiore suscettibilità ad infezioni virali, micobatteri, lieviti e tumori (alterazione risposta cellulomediata).

I sintomi che suggeriscono presenza di immunodeficienza sono le malattie o morte neonatale a cause sconosciute di uno o più individui della cucciolata, malattie causate da agenti patogeni a bassa patogenicità, infezioni ricorrenti difficili da controllare e mancata risposta alle vaccinazioni o infezioni per uso di vaccini attenuati.

Le immunodeficienze sono classificate in:

- ID dell'immunità innata o adattativa
- ID Primarie o Secondarie
- ID Semplici o Combinate

Larga diffusione in medicina veterinaria dovuta alla forte selezione (seleziono caratteri che mi interessano che però si portano dietro anche caratteri negativi).

IMMUNODEFICIENZA PRIMARIE DELLA RISPOSTA ADATTATIVA

Dovute ad alterazioni nella risposta T/B, causano un difetto nella risposta immune e possono essere semplici se interessano o B o T e combinate se gli interessano entrambi.

IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE COMBinate DELLA RISPOSTA ADATTATIVA

- 1) **Disgenesia reticolare**, immunodeficienza caratterizzata da agenesia delle cellule reticolari nel midollo spinale (precursori) non posso avere i linfociti T e B, ci sono anche alterazioni linee eritroidi e nelle piastrine.
- 2) **Deficienza della adenosina deaminasi**, carenza congenita dell'adenosina deaminasi (enzima che degrada i cataboliti del DNA), i blasti delle cellule linfoidei accumulano metaboliti tossici che bloccano la sintesi del DNA con conseguente riduzione della proliferazione di linfociti T e B.
- 3) **SCID (immunodeficienza grave combinata) Murina**, identificata in altre specie fra cui cavallo e cane, coinvolge precursori dei linfociti T e B (importanti topi per ricerca poiché posso impiantare cellule linfoidei di altre specie).
- 4) **Atassia e teleangectasia**, causata da gene autosomico recessivo, i bambini colpiti hanno atassia e lesioni teleangectasiche alla cute e agli occhi, causata da carenza di cellule T e di IgA
- 5) **Wiskott-Aldrich syndrome**, è X-linked e nei maschi malati si hanno alterazione delle piastrine, eczema ed infezioni opportunistiche, i linfociti non presentano microvilli e per questo non possono essere attivati, si ha difetto nei linfociti T e mancanza di IgM (sindrome del linfocita nudo).

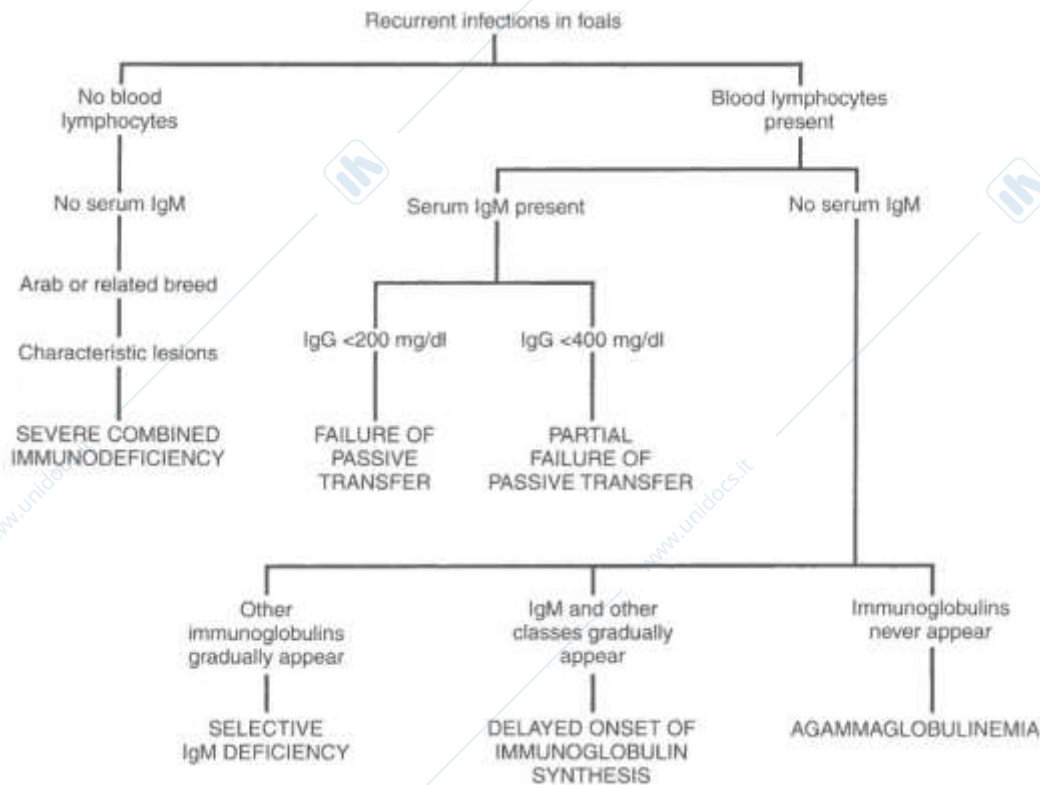
IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE SEMPLICI DELLA RISPOSTA ADATTATIVA

- 1) **Sindrome di George**, associata alla mancanza di paratiroidi per difetto della III e IV tasca faringea, mancano cellule epiteliali timo con impossibilità di maturazione dei linfociti T
- 2) **Sindrome di Nezelof**, difetto del funzionamento delle cellule epiteliali timiche presenti con mancata differenziazione dei linfociti T
- 3) **Sindrome PNP**, mancanza di enzima PNP nei linfociti del timo (serve per disattivare metaboliti tossici all'interno delle cellule linfoitarie del timo), accumulo metaboliti tossici che impediscono espansione dei cloni linfoitari
- 4) **Agammaglobulinemia infantile sex-linked**, I maschi malati non hanno i linfociti B, nel siero non ho Ig (linfonodi e tonsille di minori dimensioni)
- 5) **Deficienza di IgA**, soggetti colpiti ho malattie per carenze di IgA e malattie autoimmuni.

IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE DELLA RISPOSTA ADATTATIVA NEL CAVALLO

- 1) **SCID del purosangue arabo (colpisce 2-3%)**, legata ad un gene autosomico recessivo, coinvolti i precursori di T e B, basso numero di linfociti circolanti dopo che IgG colostrali sono scomparse ho agammaglobulinemia, dopo 2 mesi ho le prime broncopolmoniti ed enteriti, questi puledri hanno ipoplasia timica deplezione marcata dei follicoli linfatici in linfonodi e milza, si ha per carenza di un enzima che serve per riparazione del DNA essenziale per riarrangiamento di BCR e TCR (non ho variabilità)
- 2) **Deficienza selettiva di IgM**, colpisce purosangue arabo e quarter horse, è un ID semplice di cui sono segnalate tre diverse forme, i puledri muoiono entro 10 mesi per patologie respiratorie o setticemia, puledri sopravvivono e rispondono ai trattamenti ma non crescono andando a morire entro i 24 mesi ed infine puledri che per 2-5 anni sono normali ma una volta maturi sviluppano ID, alcuni di questi individui sviluppano linfomi T dovuto secondo alcuni autori a forte attività T suppressor
- 3) **Deficienza selettiva per IgG**, solo un caos segnalato nel cavallo
- 4) **Ipagammaglobulinemia transitoria**, carenza di Ig transitoria che poi si risolve, durante questo periodo si hanno infezioni ricorrenti, ho sviluppo del sistema immunitario ma questo avviene più lentamente.
- 5) **Sindrome del Fell Pony**, è una risposta combinata in questa razza è stata segnalata questa sindrome caratterizzata da anemia, linfadenopatia periferica ed ID, i puledri muoiono entro 3 mesi

dalla nascita, questi soggetti hanno ipoplasia timica con assenza di follicoli secondari e plasmacellule



IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE DELLA RISPOSTA ADATTATIVA NEL BOVINO

- 1) **SCID**, colpisce soggetti di razza Angus normali alla nascita ma che sviluppano polmonite e diarrea dopo 6 settimane, soggetti sono linfopenici e agammaglobulinemici, non hanno IgA ed IgM sono invece presenti le IgG di origine colostrale anche se a basse concentrazioni, il timo è assente mentre linfonodi e milza sono di volume ridotto.
- 2) **Paracheratosi ereditaria (tratto letale A-46)**, colpisce la pezzata nera danese, il difetto è legato ad un gene autosomico recessivo A-46, si hanno aree alopeciche agli arti e aree di paracheratosi attorno a bocca ed occhi, vitelli normali alla nascita ma che dopo 4-8 settimane presentano i disturbi cutanei, le infezioni polmonari ed enteriche, i soggetti muoiono in poche settimane. È un ID semplice T, se i vitelli vengono trattati con ossido o solfato di zinco tornano normali questo perchè lo zinco è essenziale per la sintesi di timulina (no bull terrier)
- 3) **Deficit selettivo di IgG2**, colpisce simmenthal danese (1-2% vitelli) i soggetti hanno aumentata suscettibilità a polmoniti e mastiti gangrenose, si risolve con la crescita dell'animale.

IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE DELLA RISPOSTA ADATTATIVA NEL CANE

- 1) **SCID X-linked**, segnalata in bassotti,, basset hound e cardigan welsh corgi, i cuccioli hanno ridotta capacità di crescita e maggiore sensibilità alle infezioni a partire dalle 6-8 settimane di vita, i cuccioli sono linfopenici e si ha una marcata riduzione di CD8, la ratio CD4/CD8 arriva fino a 1, le IgM sono normali ma ho ridotte IgG ed IgA (difetto riarrangiamento catene pesanti), ipoplasia timica e linfonodi e milza di volume ridotto.
- 2) **Acrodermatite letale del bull terrier**, solo in questa razza, deficit assorbimento di zinco, soggetti più piccoli con mantello più chiaro che presentano presto diarrea o altre malattie, lesioni crostose a cuscinetti plantari, dermatite crostosa e distrofia delle unghie, muoiono entro 15 mesi ad un età

media di 7 mesi, i cuccioli presentano neutrofilia con ridotti livelli di Ig, i linfociti non blastizzano, presente ipoplasia timica e linfonodi e milza di volume ridotto, in questi cani come per i vitelli non si ha assorbimento di zinco, ma nel cane i trattamenti non hanno effetto.

- 3) **ID e deficienza dell'ormone della crescita nel weimaraner**, ID semplice, cuccioli hanno deficit dell'ormone della crescita con aplasia timica e deplezione delle aree T perifollicolari dei linfonodi, le Ig sono normali, cuccioli con sviluppo corporeo ridotto ed infezioni ricorrenti fino alla morte, rispondono all'ormone della crescita e alla frazione V della timosina V.
- 4) **Deficit selettivo di IgM**, Doberman pincher, soggetti hanno infezioni prime vie respiratorie e polmoniti, i cuccioli hanno IgA e IgG normali e IgM ridotte.
- 5) **Deficit selettivo di IgA**, segnalato pastore tedesco, beagle e shar-pei (in UK pastore tedesco ha 80mg/dl contro le 170 normali), questi soggetti sviluppano dermatiti, infezioni auricolari, del tratto respiratorio e maggiore incidenza di demodicosi ed infezione da microsporium.
- 6) **Ipgammaglobulinemia transitoria**, segnalata in numerose razze, correlata ad un difetto transitorio di maturazione del sistema immunitario, questi soggetti hanno bassi livelli di IgG e rispondono poco alle vaccinazioni, trattamenti sintomatici sono sufficienti fino al funzionamento del sistema immunitario.
- 7) **Piodermite nel pastore tedesco**, sorge in soggetti di mezza età, questi non rispondono a trattamenti terapeutici, oltre al deficit IgA si ha riduzione dei linfociti CD4 ed una riduzione dei linfociti B CD21, non è stato stabilito la causa di questa malattia né un effetto.

IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE DELLA RISPOSTA ADATTATIVA NEL GATTO

- 1) **Ipcorticosi e aplasia timica**, segnalata in birmano e Burmese, gattini nascono nudi e con immunodeficienza T semplice, atrofia timica e deplezione delle aree T nei follicoli linfatici, condizione simile in topo ed altre specie.

IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE DELL'IMMUNITÀ INNATA

Includono alterazione della fagocitosi, del complemento e deficit delle proteine coinvolte nel riconoscimento di molecole ricche di mannosio (uomo), in medicina veterinaria sono dovute o ad alterata fagocitosi oppure ad un alterato killing intracellulare.

Immunodeficienze per alterata fagocitosi, valutate con test di fagocitosi in cui i fagociti vengono incubati con il parassita ed eventualmente siero del soggetto in esame.

Se i macrofagi non riescono a distruggere il batterio si attivano e producono sostanze le quali fanno proliferare i macrofagi che andranno a creare una capsula connettivale nella zona in cui si accumulano **granuloma** (tubercolosi con enzimi inibitori oppure toxoplasma che con acrosoma buca il fagolisosoma) Le principali patologie sono:

- 1) **Malattia cronica granulomatosa (CGD)**, malattia sex-linked con infezioni ricorrenti sostenute da batteri a bassa patogenicità, non si ha leucocitosi, la patologia è legata al killing dei batteri.
- 2) **Deficienza di miloperossidasi**, deficienze associate ad un ridotto killing
- 3) **Sindrome di Chediak-Higashi**, Ho un alterato funzionamento dei lisosomi le membrane lisosomiali si fondono fra loro formando grossi lisosomi, caratterizzata da un basso potere battericida poiché i lisosomi in questa forma non riescono a funzionare.
- 4) **Sindrome del leucocita pigro**, pazienti con neutropenia, i neutrofili hanno ridotta mobilità agli stimoli chemiotattici, anche se hanno un killing normali non raggiungono i focolai infiammatori, quando i batteri penetrano nell'organismo provocano una necrosi ovvero fanno produrre sostanze alle cellule danneggiate, le cellule espongono sulla loro superficie una serie di molecole di adesione espresse solo nel punto di infezione, a seconda dell'antigene ho liberazione di sostanze chemiotattiche diverse (batteri richiama neutrofili mentre parassiti eosinofili), normalmente le cellule viaggiano al centro del vaso ed il liquido in periferia, con infiammazione ho rallentamento

del circolo e le cellule si spostano alla periferia dove rotolano sul endotelio e si fermano dove trovano esposte le molecole di adesione.

- 5) **Mancanza dei fattori del complemento**, carenza di C1r, C1s, C4 e C2 sono associati a malattie autoimmuni mentre le carenze di C3, C5, C6 e C8 sono associate ad infezioni croniche batteriche

IMMUNODEFICIENZE PRIMARIE DELL'IMMUNITÀ INNATA IN MEDICINA VETERINARIA

- 1) **Sindrome di Chediak-Higashi**, colpisce bovino (alcune razze come herford, Brangus e Japanese black è associato ad un gene recessivo), visone auletino, gatto persiano blue, tigre bianco e oca, è associata a diluizione del colore, anomalie oculari, insorgenza di emorragie spontanee e aumentata suscettibilità alle infezioni, causata da un difetto in una proteina presente nei lisosomi che tendono a fondersi, questo difetto è presente in neutrofili, eosinofili, macrofagi ma anche melanosomi (in alcune specie come visone auletino ho anche difetto nelle NK con maggiore sensibilità ad infezione virale e cancro), i lisosomi sono più fragili e possono rompersi con rilascio di enzimi che causa danno tissutale.
- 2) **Sindrome di Pelger-Huet**, malattie ereditarie causate da un difetto nella segmentazione dei nuclei dei leucociti questi hanno forma normale ma citoplasma rotondo non lobulato, formula di Ferrara spostata verso sinistra ovvero le cellule sono immature, colpisce cane (cocker spaniel, Basenji, CoonHound e Foxhound in cui è legata ad un gene autosomico dominante) segnalata anche nel gatto Soriano e nell'uomo.
I soggetti hanno limitati segni clinici, i cuccioli sono deboli e muoiono per infezioni, il difetto causa alterata essudazione dei leucociti per la morfologia del nucleo (in vitro funzionano) non riescono ad attraversare il vaso
- 3) **Deficit di molecole di adesione leucocitarie nel bovino**, nei vitelli di frisona i leucociti presentano mancanza di beta2-integrina importante per l'adesione cellulare, questa malattia è denominata bovine leukocyte adhesion deficiency, la molecola coinvolta nel difetto è CD18, questo gene è sequenziato quindi posso fare diagnosi specifica attraverso PCR seguito da una specifica digestione con endonucleasi
- 4) **Deficit di molecole di adesione leucocitarie nel cane**, le cellule con questo difetto non possono essudare perché non aderiscono alle cellule endoteliali nell'infiammazione, le integrine sono essenziali per questo processo ed in questo deficit manca integrina CD11b/CD18, in questi cani i leucociti rispondono agli stimoli chemiotattici, si legano alle particelle associate a C3b ma non aderiscono all'endotelio, i soggetti hanno infezioni ricorrenti nonostante un normale numero di neutrofili (anche superiore al normale) la gravità dipende dalla mancanza parziale o completa dell'integrina, colpisce il Setter irlandese ed è legata ad un gene autosomico recessivo, si ha mortalità precoce con infezioni ricorrenti e difetto nella riparazione delle ferite.
- 5) **Difettivi dei neutrofili legati alle razze**, neutropenia persistente descritta nel Border Collie in Nuova Zelanda legata ad un difetto di rilascio di neutrofili dal midollo.

DIFETTI IMMUNOLOGICI SECONDARI

Dovute a:

- 1) **Difettoso trasferimento di colostro**, in base al tipo di placenta il colostro assume un'importanza più o meno marcata (primati= emocoriale, Ig passano, Cane e gatto=endotelio coriale 5-10% Ig passano, Ruminanti=sindesmocoriale non passano, cavallo e suino=epitelio coriale non passano).
La formazione del colostro è un processo attivo che si ha per espressione di recettori per Fc delle Ig sulle cellule epiteliali della ghiandola della mammella subito prima della nascita, questa espressione è indotta da un picco di estrogeni, il 65-90% delle Ig sono IgG, ma sia IgM che IgA sono presenti anche se in basse concentrazioni, i soggetti con un difettoso trasferimento di colostro possono presentare infezioni batteriche enteriche e polmonari, le cause di questo evento possono essere o una **insufficiente produzione** legato ad una nascita prematura o alla mancata stimolazione ormonale, la concentrazione di Ig può essere determinata con il colostrometro (misura quante

proteine sono nel colostro ed il 90% sono immunoglobuline), una gravità specifica di 1060/1085 è normale e corrisponde a 3000-8500 mg/dl, se la concentrazione è più bassa di 3000 serve un'integrazione di colostro.

Una difettosa assunzione, principale causa oppure il **mancato assorbimento del colostro** che può essere legato ad un difettoso assorbimento intestinale per patologie enteriche, in rari casi può anche esserci problema dovuto ad una non corretta conservazione che altera la componente proteica del colostro, la diagnosi di difettoso trasferimento si può fare determinando la concentrazione delle IgG nel puledro o vitello, se sono >400 ho avuto un trasferimento normale, comprese fra 400 e 200 ho un trasferimento parziale mentre se ho meno di 200 mg/dl ho una deficienza grave.

La concentrazione può essere stabilita con snap test (test immunoenzimatico, immunoromatografia, se ci sono Ig ho spot colorato), immunodiffusione radiale (tecnica immunologica che permette una determinazione quantitativa di Ig) ed infine il test torbidometrico con solfato di zinco (se ho <400 la soluzione rimane chiara sennò diventa torbida).

- 2) **Agenti fisici** come le radiazioni ionizzanti che agiscono sulle cellule staminali a livello del midollo (raro nei nostri animali)
- 3) **Farmaci** possono indurre uno stato di immunodeficienza:
 - a. **Corticosteroidi**, in animali sensibili hanno forte deplezione linfocitaria mentre nei domestici che sono resistenti non hanno questo effetto, una volta assorbiti si legano al recettore e vengono trasportati nel nucleo dove inducono sintesi di una proteina che inibisce l'attività di un fattore di trasduzione ed inibendo quindi l'attività cellulare, questa attività è implementata da un'inibizione della migrazione dei linfociti, inibizione della sintesi di citochine da parte dei timociti ed un alterato metabolismo delle proteine, carboidrati e lipidi.
 - b. **Farmaci citotossici**, interferiscono con sintesi di acidi nucleici ed inibiscono la proliferazione cellulare (ciclofosfamide, azotiprina e metatraxate)
 - c. **Farmaci con attività immunosoppressiva specifica** (ciclosporine) bloccano il segnale di trasduzione per la sintesi di IL-2 ed INF gamma, sono anti-Th1, azione simile ai corticosteroidi e possono essere usati insieme.
- 4) **Età**, con l'aumentare dell'età ho riduzione di risposta T, l'immunità umorale è meno influenzata, ci sono differenze di specie ad esempio cavalli vecchi hanno meno risposta ai vaccini cosa che nel cane non avviene oppure agnelli più suscettibili alle infezioni delle pecore (sistema immune non ancora maturo)
- 5) **Malnutrizione**, risposta T è quella principalmente coinvolta, ho una minore sintesi di leptina= minore risposta.
Vitamina B e acidi grassi polinsaturi con conseguente diminuzione di sintesi di Ig, carenze di magnesio riducono funzione linfociti B mentre carenze di zinco inibiscono risposta cellulo-mediata, carenze selenio e rame causano riduzione azione neutrofilo e risposta ai mitogeni dei T mentre mancanza di taurina porta a neutropenia ed alterazione burst ossidativo e della fagocitosi oltre ad alterazione della risposta B.
- 6) **Traumi**, ho liberazione di cortisonici e prostaglandine dai tessuti in necrosi e anche di una proteina chiamata suppressive active peptide, questa Id si istaura in poche ore e si risolve solo dopo la guarigione delle ferite (agiscono sulla risposta T e non la B)
- 7) **Tossici**, molti tossici causano Id come piombo, cadmio, metil mercurio e DDT importanti anche aflatossine (effetto su foche labrador).
- 8) **Infezioni batteriche**, infezioni batteriche e parassitarie possono essere legate ad un persistente stato di ID, recenti indagini hanno dimostrato che lo stato ID sia secondario a queste infezioni e non il fattore predisponente a queste patologie croniche.
- 9) **Infezioni virali**, i virus possono causare ID agendo su organi linfoidi primari o sui secondari, la maggior parte agiscono sui secondari come ad esempio cimurro, parvovirus, HIV, SIV, FIV etc... I meccanismi d'azione possono essere diversi, posso avere lisi delle cellule linfoidi, proteine con attività immunosoppressiva, ridotta sintesi citochine da parte dei macrofagi e lisi selettiva dei linfociti.

I lentivirus sono particolarmente importanti e si dividono in lentivirus che non inducono ID (infettano solo i macrofagi) e lentivirus che inducono ID infettando sia macrofagi che linfociti (più importanti sono SIV, FIV, LIV, PIV e BIV).

SIV come HIV induce deplezione dei CD4 e ID con infezioni opportunistiche.

Non si fanno studi con FIV per costi e rischi per ricercatori, FIV forte similarità con HIV ma non è geneticamente molto vicino e non infetta l'uomo, dopo lunga infezione asintomatica induce un ID chiamata AIDS felino.

FIV molto diffuso nel mondo con trasmissione prevalentemente orizzontale attraverso il morso, sono stati identificati diversi sottotipi (A quello isolato a petalume) in Europa circolano A e B mentre in Italia solo il B.

Virus entra in gatto e si moltiplica (aumenta viremia), essendo presente immunità cellulo-mediata la viremia diminuisce e rimane a basse concentrazioni per molto tempo (asintomatico), alcuni linfociti sono però infetti e questa fase continua finché l'immunità cellulo mediata si abbassa e la viremia riparte facendo fuori i CD4 che diventano meno dei CD8 causando immunodepressione.

FIV causa:

- iperplasia, deplezione e displasia dei tessuti linfoidei
- linfopenia e neutropenia
- deplezione progressiva di T CD4
- Inversione rapporto CD4/CD8
- Diminuita risposta linfoproliferativa ai mitogeni
- Diminuita produzione di IL2 in risposta ai mitogeni
- Diminuita risposta linfoproduttiva all'IL2
- Ipergammaglobulinemia
- Ridotta risposta anticorpale agli antigeni T-dipendenti
- Ridotta conversione IgM-IgG
- Aumentata suscettibilità alle superinfezioni
- Riduzione della produzione conferita dai vaccini.

La FIV evolve attraverso 5 stage e ci sono diverse patologie che possono insorgere associate all'infezione:

- Stage 1, 0-2 settimane, diversi gradi di linfadenopatia generalizzata, febbre da leucopenia, neutropenia e diarrea
- Stage 2, 12-24 mesi con nessun segno clinico di malattia
- Stage 3, da mesi ad anni, cattiva salute inclusa febbre, linfadenopatia, inappetenza con perdita di peso artriti e anomalie nei comportamenti
- Stage 4, da mesi ad anni con infezioni secondarie della cavità orale, nasale, pelle, tratto digerente, perdita di peso minore del 20% ed anomalie del sangue
- Stage 5, mesi con infezioni opportunistiche, perdita di peso maggiore del 20% ed anomalie sanguigne, è lo stato di F-AIDS

Segni vari sono anomalie neurologiche, malattie oculari, disordini maligni linfoidei o mieloidi, maggiore incidenza di tumori solidi, malattie immunologiche.

Patologie associate a FIV sono di origine Neoplastica (più importanti in umana poiché il gatto non ha herpes virus, nel gatto non ho linfomi), Neurologiche e renali.

I disordini neoplastici sono linfomi, leucemia e tumori solidi.

I disordini neurologici possono causare lesioni infiammatorie in infezioni acute, gliosi e deplezione neuronale.

Alterazioni renali sono presenti nel ceppo B e causano amiloidosi glomerulare ed intertubulare causate dal virus (depositi di amiloide per cui 1/3 dei gatti muoiono per insufficienza renale).

IPERSENSIBILITÀ DI TIPO I

Ci sono numerose patologie associate ad un'eccessiva risposta immune, l'ipersensibilità può essere Umorale (immediata) oppure cellulo mediata (ritardata), oltre a questa possiamo classificare le ipersensibilità come:

Tipo 1 in cui gli anticorpi sono legati alle cellule e gli antigeni liberi, ho infiammazione acuta (angioflogosi), e questa ipersensibilità è mediata da IgE anticorpi citotropi (Schultz e Dale) (importanti IgE per difese a livello mucosale, provocano degranolazione dei mastociti), durante questa immunosensibilità un animale produce una quantità eccessiva di IgE verso uno specifico antigene, questo stato di predisposizione si chiama atopia e dipende da fattori genetici ed ambientali (distanza da dove entra l'allergene e da dove si manifestano i sintomi).

In alcune razze si ha aumentata predisposizione (Cairn, WHWT, Scottish terrier, Setter irlandese e Dalmata), nell'uomo un'eccessiva produzione di IL4 può indurre stato di atopia poiché stimola risposta th2 inibendo al th1.

Allergene stimola mastocita e basofilo con IL4 stimolano linfocita T vergine che si differenzia in Th2 producendo IL4 (agisce sui B, plasmacellule ed IgE) e IL5 che attiva gli eosinofili (IL10 inibisce Th1).

IgE si legano alla membrana dei mastociti e legando antigeni danno degranolazione con rilascio di Istamina. In topo inoculo IL4 → IgE, inoculo INF-gamma → poca IgE, fa diminuire la sua sintesi, all'aumentare del rapporto IL4/INF-gamma aumenta la produzione di IgE, per non avere allergia devo indurre una forte risposta Th1 contro l'antigene (vaccino).

I recettori per IgE sono inoltre coinvolti nella modulazione della sintesi di queste Ig, ho 2 Fc per IgE ovvero I e II, I è presente su mastociti, basofili ed eosinofili, (soggetti atopici anche su cellule dendritiche e monociti), costituito da 3 catene che legano in maniera irreversibile IgE.

Soggetti allergici ho Ciclo allergico in cui allergene stimola produzione IgE che è potenziata la seconda volta, cellule dendritiche stimolano risposta Th2 con produzione di IL4 che stimola ulteriormente produzione di IgE che causerà allergia.

Recettore Fc epsilon II (unico recettore per Ig che non appartiene alle Ig) presente sulle Nk, macrofagi, CD, eosinofili, piastrine e 30% linf B, lega anche il recettore per il complemento CD21, le cellule B che lo esprimono possono legarsi a CD questo previene apoptosi delle cellule B che possono differenziarsi in plasmacellule, questo recettore può stimolare la produzione di IgE e la produzione di questo recettore è stimolata da IL4.

Altro fattore chiave per questo tipo di ipersensibilità sono i mastociti la cui produzione è regolata da 2 principali meccanismi:

- Produzione di SCF ovvero una citochina che interagisce con un recettore la cui sintesi è stimolata dall'oncogene c-kit, l'assenza del recettore previene la formazione dei mastociti.
- Linfociti T.

Ripassa attivazione mastociti, la degranolazione libera istamina, serotonina, leucotriene, ECF-A (richiama eosinofili) e diverse citochine.

La risposta dei mastociti è modulata da 2 tipi di recettori sulla superficie delle cellule ovvero gli alfa ed i beta adrenergici, i farmaci che stimolano i recettori alfa o che bloccano i beta inibiscono la degranolazione mentre quelli che stimolano i beta e inibiscono alfa aumentano la degranolazione (recettori presenti anche su cellule bersaglio).

Un'altra componente importante sono gli eosinofili attratti con diversi meccanismi (più importante il rilascio di ECF-A), gli eosinofili possono rilasciare la proteina basica, le perossidasi eosinofiliche e la neurotossina eosinofilica (patologie neurologiche) tutti questi mediatori possono avere effetto pro infiammatorio e sono un'importante difesa contro i parassiti, questi sono responsabili di orticaria e atopia, tra i fenomeni di ipersensibilità di tipo 1 troviamo:

- Anafilassi in cui gli allergeni arrivano per via parenterale dopo che è stata somministrata una dose sensibilizzante ed è passato un periodo di latenza (necessario a creare le IgE) è possibile somministrare una dose scatenante, la risposta che otteniamo è sistemica e le reazioni degli organi sono molto gravi, l'anafilassi induce:
 - Orticaria, rash cutaneo causato da un allergene inoculato o da ingestione di cibi e farmaci, lesioni singole o multiple
 - Angioedema è un'eruzione profonda, l'essudazione avviene a carico dei vasi profondi con edema, spesso coinvolta la testa
 - Shock anafilattico, contrazione della muscolatura liscia con vasodilatazione o vasocostrizione locale, porta nel bovino shock respiratorio e sistemico, nella pecora a shock respiratorio, nel cavallo shock respiratorio ed intestinale, nel suino shock respiratorio e circolatorio, nel cane shock intestinale e nel gatto shock respiratorio grave ma raro.
- Allergia in cui gli allergeni arrivano per via naturale e sono in piccole quantità ripetute, la risposta è localizzata ad un singolo apparato ed ho reazioni meno gravi, è la forma più comune di ipersensibilità di tipo 1 si verificano spesso dove si ha l'ingresso dell'allergene (no in atopia) le forme più comuni sono:
 - Atopia, predisposizione genica, in umana caratterizzata da asma bronchiale, febbre da fieno e dermatiti allergiche, più gravi in femmine per estrogeni, l'insorgenza di sintomi si manifesta precocemente questo è molto importante perché il contatto con gli allergeni avviene nei primi mesi di vita, i segni clinici sono prurito con coinvolgimento digitale e facciale, lichenificazione della superficie flessoria della superficie articolare dei flessori tarsali e carpali, dermatite croniche recidivanti, storia individuale o familiare di atopia e predisposizione della razza.
Istologicamente si osserva iperplasia delle cellule dendritiche ed infiltrato ricco di mastociti ed eosinofili.
I principali allergeni sono pollini, acari, peli di altre specie e tessuti mentre la diagnosi può essere clinica, istologia o fatta con skin test.
Atopia forma naso lacrimale (cane e gatto), asma nel Basenji e riniti allergiche bovino.
 - Allergie alimentari, manifestazioni cliniche successive all'ingestione di alimenti, ricordare che esistono ipersensibilità alimentari ed idiosincrasie (reazioni tossiche o per assunzione di farmaci), possono essere associate a dermatiti (meno frequenti che altre forme di allergia), patologie ematopoietiche e neurologiche, di solito è coinvolto un solo apparato e nei nostri animali in genere coinvolge digerente o cute, solo 1% come dermatite mentre 15% come problemi intestinali, nelle forme cutanee ho prurito, eritema attorno occhi, estremità arti ed aree perianali, in casi cronici ho lichenificazione ed iperpigmentazione con infezioni croniche secondarie.
Istologicamente ho infiltrazione di mastociti ed eosinofili nel derma profondo attorno alle strutture vasali, le sostanze che possono causare allergie alimentari di solito sono di natura proteica anche se pure l'acqua può dare ipersensibilità (per identificare allergene faccio rimozione di una proteina alla volta), allergie alimentari segnalate in cavallo e suino ma molto rare.
 - Allergie contro i parassiti, IgE, mastociti ed eosinofili sono difese contro parassiti, in corso di parassitosi questi meccanismi possono essere causa di patologia.
 - Shock anafilattico in corso di idatidosi
 - Shock anafilattico in corso di infezioni da Hypoderma
 - Shock anafilattico nei cani sensibilizzati verso Dirofilaria immitis se trasfusi con sangue di cani parassitati.

Segnalate dermatiti allergiche da punture, nel cavallo e bovino sono conosciute malattie del Golfo, Queensland disease, dermatite allergica da pulci etc.. causate da diversi insetti pungitori come culicoides nel pollo e sarcoptes in cane e gatto.

Istologicamente gli infiltrati di mastociti ed eosinofili sono localizzate in sede subepidermica ed in particolare concentrati a formare aggregato cuneiformi nell'area dove è avvenuta l'inoculazione dell'antigene.

IPERSENSIBILITA DI TIPO 2

Comprende reazioni citotossiche e citolitiche, tutte le cellule ed in particolare i GR hanno antigeni di membrana (glicolipidi o glicoproteine), questi possono essere classificati in:

- **Eteronatigeni**, variano tra la specie
- **Isoantigeni**, variano nella specie secondo le leggi di Mendel
- **Autoantigeni**, variano tra gli individui

I meccanismi che portano alla distruzione dei GR sono 2 ovvero lisi mediata dal complemento (libero pirogeni e quindi febbre) oppure distruzione con opsonizzazione (fagocitosi, non libero pirogeni e non ho febbre).

Gli antigeni di membrana più importanti sono quelli che determinano i gruppi sanguigni e possono essere cellulari o solubili (aderiscono alla superficie del globulo rosso).

Nelle specie possono essere presenti anticorpi naturali prodotti prima del contatto con l'antigene (non i tutti es cane incidentato posso fare trasfusione perché non ha antigeni, se ripeto dopo 20 giorni ho reazione).

Le principali reazioni che fanno pensare ad un ipersensibilità di tipo II sono disordini ematologici, malattie emolitiche neonatali e reazioni citolitiche correlate all'assunzione di farmaci.

1) Disordini ematologici, se soggetto che riceve donazione ha anticorpi contro GR del donatore posso avere emoagglutinazione oppure emolisi mediata da IgM ed IgG, per il rilascio di emoglobina e detriti cellulari posso avere morte per shock e DIC, gli animali con emolisi manifestano sudorazione, aritmie cardiache, aumento del battito e della frequenza respiratoria, per evitare queste situazioni faccio prima "cross matching" ovvero uso GR donatore e incubo a 37 gradi per 30 minuti con siero ricevente e siero fresco di coniglio, se ho incompatibilità vedrò emoagglutinazione o lisi.

Bovino → 11 gruppi i cui più importanti sono J e B, J consiste in un singolo paio di alleli ed è responsabile di disordini ematologici nei J negativi mentre B è estremamente complesso e può essere utilizzato per riconoscere un singolo soggetto, nel bovino ho anticorpi emolitici quindi devo fare test.

Pecora, gruppi simili al bovino ma 6, il B ha 52 alleli ed ho anche il gruppo R il quale ha 2 antigeni R e O sotto il controllo del gene I dominante e i recessivo, $II=R$ $Ii=O$ ed $ii=$ né R né O, le pecore R negative hanno anticorpi naturali anti R.

Suino, ho 16 gruppi, il più importante è A il quale consiste di 2 geni A e O dove A domina O e sono controllati da sue alleli S dominante e s recessivo AASS, AOSS, AASs e AOSs hanno antigene A mentre OOSS, OOSs hanno antigene O e Aass, AOss e OOss non hanno antigeni, i soggetti A-negativi hanno anticorpi anti A

Cavallo, 7 gruppi sanguigni importanti per paternità.

Cane, 8 gruppi definiti DEA 1.1, 1.2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 i più importanti sono 1.1, 1.2 e 3 (60% soggetti) non ci sono anticorpi naturali anti 1.1 e 1.2 perciò la prima trasfusione ok, ci sono anti7 anti3 e anti5, un cane donatore dovrebbe essere 1.1, 1.2, 7 e 5 negativo.

Gatto ho un sistema AB i gatti possono essere positivi per A per B o AB il 75% A positivo, il 25% B positivo e solo 1% AB positivo (trasfusione sbagliate hanno effetti gravi).

2) Isoeritrolisi neonatale, patologia neonatale che si manifesta quando la madre si sensibilizza verso antigeni del puledro, questi anticorpi vengono assorbiti a livello intestinale e causano distruzione dei Gr del puledro (gruppo puledro diverso madre, madre sensibilizzata e colostro ricco di anticorpi), madri si

sensibilizzano per trasfusioni o per sanguinamento transplacentare (si manifesta gravidanza successiva), il puledro manifesta debolezza, depressione, mucose anemiche ed ittero (no se morte precoce) solitamente morte in 50 giorni e ittero dopo 14, se viene diagnosticata alla gravidanza successiva uso colostro di altra fattrice, sono rare in vitello in cui la madre può sensibilizzarsi con vaccini contro babesia e anaplasma, i vitelli colpiti presentano emoglobinuria e disordini respiratori con morte successiva a causa di una DIC (coagulazione intravascolare disseminata), nel suino una volta era comune per i vaccini contro peste suina allestiti su GR suino, suino presenta debolezza, mucose pallide ed infine morte con ittero se decorso è prolungato, oggi incidenza è bassa e si ha anche una porpora trombocitopenica che si instaura con lo stesso meccanismo.

Isoeritrolisi neonatale è molto rara in cane e mami segnalata in gatto.

3) Reazioni citolitiche collegate a farmaci, possono insorgere per diversi meccanismi, può esistere una cross reattività fra farmaco e antigeni dei globuli rossi con attivazione complemento sulle cellule oppure il farmaco si lega al GR e il soggetto fa anticorpi antifarmaco → osservatore innocente oppure il farmaco modifica gli antigeni di superficie dei GR (cefalosporine).

Come risposta possiamo avere anemia emolitica (penicillina cavallo), leucopenie (sulfonamide e fenilbutazone) o porpora trombocitopenica (fenilbutazone o sulfonamide).

Anche antigeni batterici, virali o parassitari possono agire come i farmaci causando reazioni citolitiche ed anemia (babesiosi e anaplasmosi).

IPERSENSIBILITÀ DI TIPO 3

Malattie da immunocomplessi solitamente partecipano alla clearance dell'antigene e modulano la risposta immune ma se si depositano in un distretto possono attivare il complemento e richiamare neutrofili con danno tissutale.

I fenomeni patologici includono la deposizione locale di IC (fenomeno di Arthus) e la deposizione di IC circolanti (malattia da siero) non vuol dire che la prima la ho in eccesso di anticorpi e la seconda in eccesso di antigene.

Il fenomeno di Arthus si osserva per inoculazioni sottocutanee ripetute in un soggetto iperimmunizzato, nel sito di iniezione ho area eritematosa con pomfo e successivamente area di necrosi, questo avviene perché gli anticorpi presenti nel lume migrano nella parete incontrando l'antigene formano IC che causa la formazione di essudato in sede perivasale e trombosi responsabile dell'ischemia e successiva necrosi, posso ottenere questo fenomeno anche inoculando anticorpi in soggetto con forte antigenemia.

Glomerulo nefrite in corso di lupus eritematoso sistemico ho prima deposizione delle nucleoproteine e poi localmente la formazione degli IC, in questo caso la formazione di IC è successiva alla patologia e non ne è la causa.

Il fenomeno di Arthus si osserva in:

- **Blue eye**, uveite anteriore per formazione di IC nella cornea, si sviluppa in 1-3 settimane dall'infezione e si risolve da sola (cani infettati o vaccinati per adenovirus I o vitelli infettati da blue tongue (
- **Farmer lung disease**, inalazione di antigeni che possono essere polvere, prodotti batterici o fungini, formazione di IC nei setti alveolari con arrivo di neutrofili linfociti ed eosinofili (non è solo ipersensibilità III) che causa alveolite acuta con ispessimento alveolare.
- **Polmonite allevatore piccioni**
- **Polmonite coltivatore funghi**
- **Polmonite del bibliotecario**
- **COPD malattia dell'ostruzione cronica polmonare**

Staphilococcus dà dermatiti pustolose nel cane associate al prurito, le lesioni sono dovute ad un complesso di fenomeni che comprende ipersensibilità III, I e IV.

Deposizione di IC circolanti (CIC), la patogenicità degli IC dipende dalle dimensioni, esperimento metto

pochi anticorpi e molto antigene → IC piccoli che non fissano il complemento e non sono tolti dalla circolazione (fase iniziale risposta), no patogeni.

Fase intermedia della risposta, stessa quantità di antigeni ed anticorpi ho IC medi che fissano complemento e sono tolti dalla circolazione sono quelli patogeni (se il sistema fagocitario è efficiente non ho problemi, infine fase finale risposta ho tanti anticorpi e poco antigene ho IC grossi che sono facilmente fagocitati con eliminazione per filtrazione del plasma.

Malattia siero, usavo siero di cavallo contro delle patologie, uomo beneficiava effetti contro queste patologie ma sviluppava anticorpi anti IgG del cavallo che formavano IC e davano glomerulonefriti). Esperimento Masugi prese membrane basali coniglio, le inocula in topo e fa anticorpi anti membrana basale del coniglio, lo inocula in coniglio e vede evolversi patologia in 2 fasi, la prima ho GN autoimmune con deposizione lineare di IC causata da anticorpi anti membrana basale (anticorpo anti anticorpo di coniglio marcato con fluoresceina, nella seconda fase dopo 15-20 giorno ho esacerbazione della sintomatologia dovuto a deposizione di IC a zolle e non più lineare (deposizione di IC formati da IgG topo anti IgG topo, questi si depositano in organo bersaglio con alto flusso a bassa pressione come glomerulo renale, plesso corioidei, corpo ciliare, piccole arterie e pareti sinoviali ne consegue che le principali patologie sono glomerulonefriti immunomediate, porpora emorragica cavallo poliartriti dermatiti, arteriti ed enteriti.

GN immuno mediate, segnalate in corso di infezioni virali, batteriche, parassitarie, malattie autoimmuni e tumori, sono classificate in:

- **Diffuse** se >80% glomeruli colpiti
- **Focali** se <80% colpiti
- **Globali** tutto il glomerulo è interessato
- **Segmentali** se solo parte del glomerulo è interessato

Le principali forme di GN immunomediate sono:

- **Mesangioproliferative**, possono essere segmentali e focali o globali e diffuse, caratterizzate da proliferazione mesangiale (IC concentrati nelle aree mesangiali e nella parete del capillare glomerulare)
NB: Glomerulo composto da capsula Bowman, 2 vasi, tubulo escretore e cellule mesangiali, il capillare ha internamente cellule epiteliali ed esternamente podociti, in ogni loop ho 2 cellule mesangiali, se ne vedo di più posso dire che sono in eccesso.
Associata a proteinurie non grave (C, D ed E)
- **Membrano proliferative**, sdoppiamento delle membrane basali dei capillari glomerulari, classificate in tipo I (depositi elettrondensi subendoteliali e mesangiali di C3, IgM e IgG immunocomplessi prodotti in infezioni, autoimmunità o neoplasie) e II (autoimmune a depositi densi nelle membrane basali poche Ig molto complemento per carenza di fattore Ho autoanticorpi che lega C3 convertasi).
Associata a proteinuria grave (F, G, H, I ed L)
- **GN membranose**, ispessimento membrane basali senza sdoppiamento, nelle forme iniziale posso avere formazione di Spike associate a proteinurie gravi sempre non selettive come le altee.
- **GN crescentiche**, >50% glomeruli hanno crescent epiteliali ovvero proliferazioni dell'epitelio della capsula di Bowman (molto gravi dovute a fibrina).

Porpora emorragica nel cavallo, emorragie diffuse, si osserva in cavalli infettati da streptococcus equi e listeria monocytogenes, antigeni causano formazione di CIC con vasculiti e GN

Poliartriti segnalate in cani e puledro che presentano CIC, IC sono nel fluido sinoviale, citochine prodotte da macrofagi e cellule sinoviali causano alterazione omeostasi tessuto osseo articolare.

IPERSENSIBILITÀ DI TIPO IV

Di tipo cellulo mediata (non la trasferisco con il siero ma con le cellule), queste lesioni si manifestano a distanza di tempo dall'immissione dell'antigene 12-72 ore, scatenate dai fenomeni dell'immunità cellulo mediata, conosciute 4 diverse patologie che rientrano fra i fenomeni di questa ipersensibilità:

- 1) **Dermatiti da contatto**, reazioni causate spesso da proteine modificate da sostanze chimiche diventate cos' antigeni catturati poi dalle cellule di Langerhans, dopo 24 ore ho infiltrazione di linfociti con risposta cellulo-mediata, gli antigeni possono essere insetti, pollini, piante, vestiti etc.. Braccialetto ferro → ferro modifica proteine epidermide che diventano antigeni → cell dendritica cattura antigeni e migra al linfonodo che drena il distretto dove lo presenta ai T che si attivano → T vanno nella cute dove uccidono cheratinociti con proteine riconosciute come antigeni → lesione
A differenza delle atopiche abbiamo:

	Dermatiti atopiche	Dermatiti da contatto
Patogenesi	Tipo I	Tipo IV
Segni clinici	Iperemie, prurito e orticaria	Iperemia, alopecia, vescicole ed eritema
Distribuzione	Faccia, naso, occhi, piedi e perineo	Aree senza peli (addome)
Diagnosi	Skin test	Test di ipersensibilità ritardata
Lesioni	Infiltrazione di mastociti, eosinofili e edema	Infiltrazione di linfociti e vescicole

Nella dermatite da contatto non ho le IgE.

- 2) **Reazione alla tubercolina**, nelle malattie croniche in grado di indurre una forte risposta cellulo-mediata se antigene, batterio o parassita viene inoculato per via intradermica si ha forte reazione locale ed un'esacerbazione della lesione nel parenchima coinvolto dall'infezione, questa reazione è mediata dai T (posso usarla come diagnostica, inoculo antigene intradermico se risposta tipo tubercoline l'animale è malato) posso avere riacutizzazione della malattia se l'animale rientra in contatto con l'antigene → formazione del granuloma.
Importante TNF gamma che fa proliferare macrofagi, se do anticorpi anti TNF gamma non si sviluppano macrofagi e non ho granulomi.

Granuloma, infiammazione cronica con accumulo di macrofagi attivati determinato da un alone di linfociti e un vallo di tessuto connettivo, abbiamo fibroblasti esterni, cellule T, macrofagi, batterio e sostanze caseose, i granulomi possono essere immuni se indotti da una risposta cellulo-mediata potenziata da una risposta immune TH1 e sono dovuti a tubercolosi, funghi, parassiti, agenti chimici etc (alto turnover cellulare), abbiamo poi i granulomi non immuni con basso turnover cellulare causati da un corpo estraneo, calcio e solfati.

I granulomi immuni sono indotti da risposta cellulo-mediata, ho un inizio della risposta immune con attivazione antigenica di mastociti, Nk e linfociti T che iniziano a produrre TNF ed INF gamma, il primo richiama cellule dal microcircolo come neutrofili e monociti (sviluppo infiammazione granulomatosi in cui trovo anche cellule dendritiche già presenti nel tessuto) mentre interferon gamma ho macrofagi e cellule dendritiche che una volta entrati in contatto con antigene migrano attraverso i linfatici portando antigene al linfonodo con produzione di chemochine che richiamano ulteriormente cellule infiammatorie).

Abbiamo poi produzione di cellule T specifiche per l'antigene nel linfonodo, gli antigeni sulla cellula dendritica attivano T-helper che migrano in zona di infiammazione dove avremo formazione di granuloma matura dove abbiamo antigene al centro intrappolato nel granuloma, area di necrosi, strato cellule giganti multinucleate, linfociti th1 e linfociti B, la risposta cellulo mediata è potenziata da Th1 che producono IL-12

che serve per la proliferazione dei T.

Ho 2 diversi tipi di sottopopolazioni macrofaghe M1 ed M2 il primo è proinfiammatorio e dà risposta efficiente che argina l'infezione, alta produzione di INF gamma da parte dei TH1, tipo2 è invece antiinfiammatorio e non controlla infezione per alta produzione INF gamma, non dà risposta efficiente.

Reazioni al trapianto, modificazioni tissutali a carico organi trapiantati e mediati da risposte di ipersensibilità di tipo IV, i trapianti possono essere autologhi (stesso soggetto), isotrapianti (omozigosi), allogeneici (individui diversi ma stessa specie) oppure xenotrapianti (soggetti di specie diverse). Trapianti allogeneici danno risposta cellulo mediata contro cellule o organo impiantati, il meccanismo di danno è complesso e può essere modulato da farmaci che bloccano fasi di riconoscimento dell'antigene o bloccano risposta immune, miglior soluzione è autotrapianto soprattutto per cellule staminali che hanno enormi potenzialità per la cura di patologie anche se hanno problemi di bioetica.

AUTOIMMUNITÀ

Dovuta ad autoanticorpi che hanno anche un ruolo fisiologico, anticorpi anti-idiotipo sono coinvolti nella modulazione della risposta immune inoltre hanno un ruolo nella fagocitosi dei globuli rossi vecchi, la facilitano poiché riconoscono un epitopo che si smaschera per il clavage di una proteina di trasporto chiamata band3protein.

Normalmente ho un controllo della risposta immunitaria diretta contro gli autoantigeni (tolleranza che si basa su selezione clonale ed anergia), i cloni che reagiscono con autoantigeni subiscono selezione negativa nel timo, quelli che sfuggono sono soggetti a numerosi altri meccanismi, distinguo una tolleranza centrale (timica) ed una periferica.

Midollo osseo (proT) → timo (differenziazione in 3 cloni linfocitari):

- cloni di linfociti T reattivi contro antigeni self, linfocita T con TcR self-reattivo entra in contatto con un autoantigene presentato da MHC della cellula epiteliale timici → apoptosi del linfocita T → **tolleranza centrale**
- cloni di linfociti T reattivi contro antigeni non-self, cellule T con TcR specifico per antigeni non-self escono dal timo e si dirigono in organi linfoidi secondari dove entrano in contatto con APC che presenta loro antigene non-self, dopo contatto MHC-peptide/TcR ho espansione clonale → **induzione dell'immunità**
- altri cloni di linfociti T reattivi contro antigeni self, diretti contro self antigeni non presenti nel timo, non vanno in contro ad apoptosi nel timo ma escono e vanno a costituire la **tolleranza periferica**.

Importante il ruolo di diverse sottopopolazioni linfocitarie, APC presenta peptide antigenico su MHC II, linfocita CD4 vergine è dotato di TcR, APC e TCD4 vergine entrano in contatto, TcR lega il complesso MHCII-peptide sull'APC e molecole costimolatrici di APC e TcR si legano → produzione di citochine che fanno sviluppare diverse sottopopolazioni linfocitarie:

citochine	Secrete da	Danno sviluppo di cellule	Secernono a loro volta	effetto
IL-12	APC	Th1	INF-gamma	Protezione contro patogeni intracellulari ed autoimmunità
IL-4	TH2	Th2	IL-4, IL-5, IL-10, IL-26	Protezione contro antigeni extracellulari ed allergie

TGFβ, IL-6, IL-1B, IL-23	IL-1→APC	Th17	IL-17° e IL-17F	Protezione contro antigeni intracellulari, autoimmunità ed infiammazione tissutale
TGFβ	Quasi tutte le cellule	Treg	IL-10	Soppressione immunità

popolazioni linfocitarie fatte da Treg producono IL10 e posso avere malattie autoimmuni o verso antigeni endogeni, se ho antigeni endogeni ho risposta T se sono esogeni B se ho prevalenza di CD17 posso avere malattie autoimmuni se ho prevalenza di Treg ho malattie parassitarie (inibisco risposta immunitaria ed ho immunodeficienza), se lo stato di anergia si altera posso avere sviluppo di malattie autoimmuni.

Lo sviluppo di malattie autoimmuni è legato ad una complessa interazione di fattori immunologici (Treg e CD17), genetici (controllo e selezione) ed ambientali (virus).

Meccanismi che portano alla tolleranza, rilascio di antigeni segregati (es spermatozoi in orchite), antigeni che si alterano per problemi (es mielina senza antigene suppressor), antigeni normalmente non considerati perché non processati, antigeni sintetizzati ex novo (dovuto a farmaci oppure virus), perdita del controllo, antigene processato in modo inefficiente (cross reattività)→ risposta autoimmune che può essere potenziata da azione ormonale e caratteristiche dell'individuo (genetiche).

Scolasticamente per produzione di autoanticorpi si parla di meccanismi dovuti ad alterazioni antigeniche o cellulari.

La teoria ad orientamento antigenico si basa su desegregazione, Antigeni prodotti per modificazione delle proteine, antigeni cross reattivi e alterazione processazione antigeni.

Desegregazione es spermatozoi che normalmente non entrano a contatto con sistema immunitario, gli autoanticorpi vengono prodotti anche verso antigeni intracellulari come anti mitocondri o anti epatociti (rilasciati per necrosi cellulare).

Antigeni per modificazione delle proteine ad esempio il fattore reumatoide in cui un anticorpi si lega all'antigene e subisce una modificazione della forma che può esporre epitopi sul frammento Fc che inducono formazione di anticorpi anti anticorpi con produzione di fattore reumatoide (avviene in forti stimolazioni immunitarie croniche), crioglobuline anticorpi anti anticorpi precipitano quando la temperatura si abbassa, responsabili della cold-agglutinin disease una necrosi a carico dei margini delle orecchie, punta della coda ed estremità degli arti.

Immunoconglutina, anticorpi contro frazioni complemento (C2, C3 e C4), vengono prodotti in corso di forti attivazioni del complemento, altro problema è la cross reattività in cui ho presenza di omologie fra antigeni virali, batterici o parassitari e protein self (autoantigeni) es LCMV Pasteur contro cellule pancreatiche.

Oltre a omologie fra antigeni esogeni e self è possibile avere:

- spreading antigenico in cui le cellule infette liberano selfantigeni con produzione di autoanticorpi (virus vuole creare confusione immunologica)
- bystander activation in cui ho processo flogistico indotto dal virus che induce una risposta aspecifica verso autoantigeni (Leishmania)
- mascheramento di antigeni criptici, virus smaschera antigeni sulla cellula da lui infettata.

Teoria di orientamento cellulare la produzione di autoanticorpi deriva dall'espansione di un clone cellulare diretto contro selfpeptidi e di può avere per:

- Cancro, in corso di linfoma si può avere sviluppo di un clone proibito che reagisce contro autoanticorpi→ malattia autoimmune

- Difetti genetici, geni più importanti per sviluppo di malattie autoimmuni sono quelli che regolano MHC, un eccesso di polimorfismo facilita insorgenza di malattie autoimmuni mentre una riduzione dà maggiore suscettibilità ad infiammazioni, possibile produrre linee genetiche di animali con difetto genetico che porta a malattie autoimmuni es OS chickens sono polli con anticorpi antitireoglobulina → obesità dovuta a tiroidite autoimmune oppure cani affetti da lupus.

Lo sviluppo della malattia è sotto controllo multigenico coinvolgendo almeno 3 loci, geni associati con il locus B (MHC dei polli) e un locus non b sembrano essere responsabili dell'iperattività immunologica degli OS verso antigeni eterologhi ed esogeni, il terzo locus è considerato ciò che determina il difetto primario della tiroide (primo target per manifestazione malattia).

Abbiamo visto che le malattie autoimmuni sono spesso mediate da anticorpi la componente T è però importante nella regolazione dell'intensità della risposta verso gli autoantigeni, ci sono malattie autoimmuni causate anche dalla risposta T come ad esempio l'alopecia areata, linfociti TCD8 uccidono bulbo pilifero.

Infezioni virali si pensa sia legato a cross reattività o bystander activation nel secondo caso il processo infiammatorio indotto dall'infezione virale è responsabile delle modificazioni immunologiche che portano alla produzione di auto anticorpi.

Le malattie autoimmuni possono essere classificate come erano specifiche o sistemiche, attenzione che in alcune classificazioni vengono identificate separatamente malattie autoimmuni delle cellule ematiche da quelle organo sistemiche (noi le consideriamo insieme).

Le malattie autoimmuni hanno spesso coinvolgimenti di più organi (uno solo solamente nella tiroidite di Hashimoto del Corgie) normalmente colpisce più organi es sindrome Goodpature nel cavallo che colpisce sia reni che polmoni (anticorpi contro membrane basali dell'epitelio di questi organi).

MALATTIE AUTOIMMUNI ORGANO SPECIFICHE:

1) Endocrine:

- Tiroidite linfocitaria (Hashimoto)** segnalata in diverse razze (beagle, corgi, golden etc), tiroidite autoimmune, nella ghiandola ho infiltrazione linfocitaria che provoca formazione di follicoli linfocitari che causano la morte delle cellule della tiroide → ipotiroidismo, abbiamo produzione di anticorpi anti tireoglobulina, attivazione del complemento ed infine ipotiroidismo per necrosi delle cellule epiteliali
- Diabete mellito insulino-dipendente**, nel cane è segnalato il tipo 1
- Ipcorticosurrenalismo**, Spesso associato ad una sindrome denominata APS-2, complessa malattia poligenica in cui la malattia di Addison autoimmune è legata a diabete di tipo 1 ed una tiroidite linfocitaria.

2) Neurologiche:

- Neurite equina**, colpisce i nervi coccigei e sacrali del cavallo, poliradiculite mediata da autoanticorpi, dovuta ad un danno dei neuroni con interruzione della trasmissione nervosa, questa interruzione è causata dall'alterazione della mielina che porta mancato funzionamento e morte del neurone, avviene per meccanismi immunomediati oppure infezioni virali degli oligodendrociti e cellule di Shwan es cimurro fa morire oligodendrociti e smaschera neuroni
- Polineurite canina per morso di procione**
- Meningite che risponde a trattamento con cortisone**

3) Oculari

- Uveite equina ricorrente**, segnalata nel cavallo caratterizzata da insorgenza di infiammazione dell'uvea su base autoimmune
- Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada**, descritta cani razza Akita, uveite anteriore e posteriore con coinvolgimento di altri organi

4) Apparato riproduttivo

- a. **Anticorpi anti-spermatozoi** cani infettati da brucella canis
- b. **Anticorpi anti-spermatozoi** stallone e toro
- c. **Anticorpi anti-LH o anti-LHRH** con attività anti-riproduttiva (commerciale)
- d. **Anticorpi anti-zona pellucida** con attività anti-riproduttiva

La presenza di autoanticorpi legato agli spermatozoi possono essere svelati attraverso immunobends (sferette con anticorpi sopra, se si legano spermatozoi o meno).

5) Cutanee

- a. **Complesso del pemfigo**, può essere volgare (rara), foliaceo o eritematoso, si tratta di malattie bollose dovuto a deposizione di autoanticorpi diretti contro molecole che servono per adesione fra cheratinociti (desmosomi), faccio diagnosi per esame citologico se trovo acantociti (cheratinociti rotondi) la diagnosi è fatta
- b. **Autoanticorpi contro la membrana basale**,
 - i. pemfigoide bolloso → vescicole profonde accostate alla lamina basale.
 - ii. Dermatosi lineare da IgA → accostate alla lamina lucina
 - iii. Epidermolisi bollosa
- c. **Alopecia areata**, ipersensibilità cellulo-mediata contro bulbo pilifero, infiltrato di linfociti in follicolo

6) Renali, sono rare negli animali

- a. **Sindrome di Goodpasture**, mai riportata negli animali, la membrana basale del rene presenta anticorpi antimembrana, interessa polmone e rene nell'uomo, nel cavallo è stata segnalata glomerulonefrite autoimmune (anticorpi anti-membrana basale) senza coinvolgimento polmonare tipico della Goodpasture.

7) Emolitiche,

- a. **Anemia emolitica**, anticorpi agglutinanti, agglutinine a freddo o emolisine
- b. **Porpora trombocitopenica autoimmune**

Nelle malattie autoimmune emolitiche la lisi dei GR può essere extravascolare se mediata dall'opsonizzazione, fagocitosi e no febbre oppure lisi intravascolare se opsonizzazione e distrutto da complemento (libera pirogeni e ho febbre).

8) Muscolari

- a. **Miastenia gravis**, alterazione delle connessioni nervose per autoanticorpi anti-recettori, se riguarda toracici è molto grave (anticorpi anti-acetilcolina si fanno sperimentalmente con torpedine)
- b. **Miopatie autoimmune dei muscoli masticatori**, atrofia dei muscoli masticatori

MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE

- 1) **Lupus eritematoso**, prende nome dalla facies che assume l'uomo (farfalla eritematosa), mascherina decolorata sotto l'occhio ma in questo caso l'alone è rosso e non grigio, abbiamo autoanticorpi contro nucleoproteine anti-miocardio, anti-tessuto muscolare ed anti-membrana basale della cute, esiste al variante discoide che interessa il dorso del naso.

Negli animali con lupus eritematoso si ha:

- a. **Cellule lupiche** ovvero un neutrofilo con dentro nucleo del linfocita, il neutrofilo ha fagocitato il linfocita
- b. **Anticorpi antinucleo** (possono essere presenti in basse concentrazioni anche in animali sani)
- c. **Sintomi e lesioni caratteristiche**

Oltre alle lesioni cutanee può essere presente un danno renale e miocardico (diagnosi con cinetoplasto il cui nucleo diventa fluo).

- 2) Poliartrite reumatoide autoimmune per il fattore reumatoide**, causata da immunocomplessi formati da Ig anti FC di altre immunoglobuline, possono essere erosive o non erosive, segnalate in cane e vitello, deposizione IC causa attivazione complemento che erode tessuto articolazione, devono essere presenti almeno 5 dei seguenti sintomi ed uno dei primi 5 deve essere presente per almeno 6 settimane ed i test per anticorpi antinucleo e cellule lupiche devono essere negativi:
- Rigidità mattutina
 - Dolore movimento articolazioni
 - Gonfiore tessuti molli
 - Gonfiore di almeno un'altra articolazione negli ultimi 3 mesi
 - Gonfiore simmetrico dell'articolazione
 - Noduli sottocutanei
 - Risultati radiografici consistenti
 - Presenza di fattore reumatoide
 - Caratteristica istologia sinoviale
 - Caratteristica istologia del nodulo
 - Scarsa produzione del muco in liquido sinoviale
- 3) Sindrome di Sjogren**, malattia autoimmune cronica con distruzione di ghiandole esocrine mediata da linfociti T e da auto-anticorpi, caratterizzato da cheratocongiuntivite secca, xerostamia e presenza di fattore reumatoide (autoanticorpo rilevante in artrite reumatoide, diretto verso porzione FC delle IgG)