

ACCENNI DI IMMUNOLOGIA

MIMETISMO MOLECOLARE ADESIONE CELLULARE

A cura di Angelo Maria Di Fedè





L'immunologia deve essere considerata come un ponte tra passato e futuro perché studia i meccanismi con i quali un individuo, nella sua globalità, interagisce con l'ambiente. Questo ponte è costituito da molecole, cellule, anticorpi, tessuti, connessi tra di loro in modo tale da formare, attraverso un sistema Psico Neuro Endocrino Genetico, l'originalità biologica di ogni essere vivente.

Rispetto alla immunologia studiata tanti anni fa all'Università, ci rendiamo conto che "Questa Immunologia" è tutt'altra cosa: c'è la stessa differenza che riscontriamo tra la macchina da scrivere e il computer.

La grande spinta allo studio della moderna immunologia è venuta da Christian BARNARD con il primo trapianto di cuore (3 dicembre 1967) per evitare il rigetto. I mezzi messi a disposizione dall'ingegneria genetica ci stanno aprendo panorami infiniti che ci permettono sogni terapeutici prima insperati.

Il "Sistema Immunitario" costituisce un "Organo Diffuso" integrato con il resto dell'organismo e soprattutto, con il Sistema Nervoso con cui condivide i mediatori chimici. Esso è formato da una rete di componenti cellulari interagenti tra di loro. La sua funzione è quella di riconoscere ed eliminare cellule e sostanze estranee all'organismo che chiamiamo "non self". Le più note cellule "non self" sono i microrganismi così come le cellule neoplastiche, le tossine ed i tessuti trapiantati.

Il sistema immunitario è formato da due componenti, una filogeneticamente più arcaica (l'Immunità Aspecifica), una più evoluta e specializzata (l'Immunità Specifica). I due tipi di immunità agiscono con modalità diverse e complementari e soprattutto, in tempi diversi, ma sono tra loro strettamente legati interagendo continuamente.

Le cellule del Sistema Immunitario costituiscono il tessuto di sostegno di molti organi e tessuti come le cellule di Kupfer del fegato, la Glia del cervello, gli Osteoblasti/Osteoclasti del tessuto osseo che sono tutti Macrofagi "specializzati".

L'Immunologia è lo studio dei meccanismi fisiologici del sistema e se il suo equilibrio può essere modificata da un agente esterno, risulta evidente che la sua funzione originaria si identifica con la capacità di discriminazione dell'individuo rispetto all'ambiente esterno → "Se" e "non Se". Pertanto le malattie croniche, rispetto alle malattie acute, dipendono da una varietà notevole di infezioni contagiose che persistono nel nostro organismo per lungo tempo.

Tali infezioni croniche sono in grado di suscitare un'alterazione dello stato immunologico da cui consegue una sintomatologia caratteristica per singola infezione. Questa sintomatologia, o risposta caratteristica, si rende evidente per la presenza di uno stimolo infettivo che determina la produzione, da parte del sistema immunitario, di una notevole serie di molecole specifiche (Anticorpi, Citokine, Complemento, Molecole di Adesione) e di cellule (Linfociti, Granulociti). Pertanto la sintomatologia dipende non già dall'agente infettivo che la innesca, bensì dalla risposta immunitaria nei confronti dell'agente infettivo.

Possiamo avere due tipi di risposta immunitaria: IPOIMMUNE e AUTOIMMUNE o IPERIMMUNE.

Quando parliamo di ipoimmunità parliamo di un sistema di pulizia che non fa il suo dovere e che non spazza via le cellule dannose e pericolose con cui viene a contatto.



Invece quando parliamo di KOUSMINE noi parliamo di malattie auto-immuni o Iperimmuni. Cioè un bel giorno l'organismo o, meglio il sistema immunitario, comincia a spararsi addosso.

L'immunità vuol dire buttar fuori tutto quello che non sono io. Per buttar fuori quello che non sono io devo sapere chi sono io. Senza un principio di identità io non posso difendermi. Il processo di identità nella nostra medicina si vede attraverso i test di Isto-Compatibilità. Cosa sono i test di Isto-Compatibilità? Se io devo applicare in una auto la portiera di un'altra auto bisogna che il modello, il tipo d'auto e il colore siano identici.

L'HLA è la targa dell'auto. Il DR, il DP, il DQ sono i numeri del telaio. Quando faccio un trapianto bisogna che le due targhe e i due telai siano il più simili possibili.

Da tutto ciò cosa è una malattia auto-immune? È un avviso di cattura è un "WANTED". Se si è sfortunati a tal punto che quel killer assomigli ad un sito del nostro HLA siamo di fronte ad una possibile malattia auto-immune.

HLA

L'HUMAN LEUCOCITY ANTIGENS è un sistema di molecole glicoproteiche che permette ad un individuo di differenziarsi da un altro della stessa specie per il mantenimento della integrità biologica la quale si ottiene con un confronto continuo tra il "Se" e il "non Se". Quando un agente estraneo, che di solito ha una struttura proteica, è fagocitato dalle APC, va incontro ad un processo di degradazione che culmina con l'associazione ad una molecola HLA sulla superficie della cellula per essere riconosciuto dalle cellule Immuno Competenti. Questo evento è cruciale per la risposta immunitaria da parte dei linfociti T. La struttura proteica, il PEPTIDE, può essere di vario tipo:

- a) Batterico
- b) Virale
- c) Tumorale
- d) Oppure di un individuo diverso (trapianti d'organo)

Pertanto ogni molecola HLA ha il compito di legarsi ad un particolare Peptide antigenico e presentarlo al TCR che provvederà ad eliminarlo attraverso la fase effettrice della risposta immunitaria. L'HLA è un insieme di molecole situate sulla superficie di quasi tutte le cellule dell'organismo (Sistema di Isto Compatibilità). Le molecole di HLA hanno una struttura glicoproteica codificata da geni situati sul cromosoma "6".

I geni HLA sono circa un centinaio. Pertanto esistono fattori genetici che condizionano la risposta immune. Questa risposta è variabile non solo tra le specie animali, ma anche all'interno della stessa specie. Vi sono infatti sostanze che sono immunostimolanti in alcuni animali e non in altri anche in assenza di alterazioni genetiche. Quindi le risposte immunitarie sono basate sulla differenziazione "Self"/"non Self" attuata dal Complesso Maggiore di Isto-Compatibilità (MHC), che nell'uomo è rappresentato dal complesso HLA. L'HLA contiene tutte le informazioni necessarie al riconoscimento e alla distruzione del "non Self".

Il complesso MHC è in grado di riconoscere il "non Self" sia quando è extracellulare (MHC o HLA di classe 1), sia quando è intracellulare (MHC o HLA di classe 2). Data la variabilità genetica di questo complesso le risposte allo stesso antigene e, quindi allo stesso

patogeno, possono essere diverse da individuo ad individuo. Per questo alcuni muoiono di malattie che altri superano senza fatica. Infatti, poiché ogni molecola del complesso MHC può reagire con un solo tipo di antigene, è impossibile per l'organismo avere a disposizione tante molecole MHC quanti sono gli antigeni possibili (circa un milione di miliardi).

Perciò ognuno di noi avrà a disposizione molecole per i patogeni probabili e qualcuna per gli altri possibili che saranno diverse da individuo ad individuo. Si attua così non la difesa ad oltranza del singolo, cosa impossibile, ma la sopravvivenza della specie. Questo perché, tra tutti gli individui, ci sarà sempre qualcuno in grado di combattere quel determinato patogeno, dando vita ad una progenie resistente.

Sembra, ad esempio, che i discendenti delle zone dell'Europa che furono colpite dalla famosa peste del 1300 abbiano selezionato geni MHC che li rendono più resistenti al virus HIV, mentre le popolazioni Africane ne sono assolutamente inermi.

Oltre all'MHC ci sono altri meccanismi di controllo che determinano la maggiore o minore efficacia della risposta immune. Alcuni sono geneticamente determinati, altri sono influenzati dalla situazione del soggetto. Infatti le risposte immunitarie di un soggetto stressato, fisicamente e/o psicologicamente, sono meno attive. Anche l'alimentazione ha un grosso peso: cibi conservati e molto raffinati riducono l'efficacia delle risposte o danno risposte anomale. Infatti è dimostrato che l'alcolismo e l'assunzione di droghe abbattano le difese immunitarie.

Quindi nelle malattie autoimmuni può succedere che gli antigeni penetrati nell'organismo siano simili ad alcune strutture dell'HLA o MHC da cui la risposta del TCR che stimolato si indirizzerà non solo verso l'antigene, ma anche verso alcune strutture dell'Organismo Ospite determinando una malattia cronica a patogenesi Autoimmune (Spondilite Anchilosante, Artrite Reumatoide, Diabete, Tiroidite, ecc, ecc).


SPONDILITE ANCHILOSANTE, HLA-B27

Il 4% della popolazione Italiana è nel sito HLA-B27. (per HLA si intendono gli antigeni di Isto-Compatibilità che si studiano sulla superficie dei Globuli Bianchi). Questo sito HLA-B27 assomiglia al sito antigenico della Clamidia, della Salmonella, della Klebsiella, della Shigella, della Yersinia Enterocolitica.

Ovvero questi agenti patogeni hanno un sito antigenico di membrana che è quasi identico all'HLA-B27. Allora il nostro sistema di difesa, incontrando uno di questi agenti in circolo, spara verso il suo sito, ma essendo simile al sito HLA-B27, spara anche verso se stesso.

Ognuno di noi, durante tutta la vita, incrocia con qualche antigene che ha, per nostra sfortuna, un sito che assomigli ad un nostro sito HLA causando, pertanto, una malattia auto-immune. Le malattie auto-immuni sono infinite così come sono infiniti i siti antigenici che noi abbiamo e che sono molto di più di quelle 10 malattie auto-immuni che noi conosciamo. Dal punto di vista preventivo ognuno di noi dovrebbe sapere i propri siti HLA per poter fare attenzione ad eventuali contatti antigenici. Per esempio se io so di essere un HLA-B27 e so anche che la Clamidia si prende sessualmente, so a cosa posso andare incontro in caso di contagio.

Pertanto in caso di infezione da Clamidia, in un individuo HLA-B27, si hanno due possibilità di difesa:

- 
- a) per non spararmi addosso non sparo sulla Clamidia per cui andrò in Clamidosi diffusa. Cioè per non spararmi addosso non sparo affatto e questo mi permette di non andare in malattia autoimmune.
 - b) oppure sparo contro la Clamidia, non vado in Clamidosi diffusa, ma vado in malattia autoimmune.

ARTRITE REUMATOIDE

Eziopatogenesi: in questa patologia si considera una predisposizione genetica inquadrata come HLA-DR4 e un fattore infettivo scatenante che può essere di tipo Virale (virus della Mononucleosi Infettiva) o Batterico (Borrelia, Proteus, E.Coli, Streptococchi, Coli-patogeni). In questa malattia l'innescò infettivo non viene quasi mai reperito o addirittura non diagnosticato, almeno all'inizio della malattia.

Pertanto se l'agente infettivo (batterico o virale) permane per lungo tempo nell'organismo, il nostro sistema di difesa immunologico operando sulla causa infettante spara contro se stesso (HLA-DR4) e l'individuo tende a sviluppare l'Artrite Reumatoide con degenerazione dei tessuti coinvolti in tempi più remoti. Pertanto la persistenza dello stimolo infettivo implica necessariamente la persistenza della risposta e, quindi, della sintomatologia.

Pertanto questa dipende non già dall'agente infettivo che l'innescò, bensì dalla risposta immunitaria nei suoi confronti. Poiché la risposta si esprime con produzione di anticorpi e linfociti specifici dell'agente infettivo stimolante risulta evidente che la sintomatologia sarà altrettanto specifica. Pertanto la presenza di anticorpi specifici è uguale a presenza di malattia specifica.

Essendo in uno stato di cronicità l'evoluzione della malattia autoimmune dipende dalla interazione tra la risposta immunologica e la costituzione o predisposizione genetica dell'individuo.



DIABETE INSULINO DIPENDENTE

IL Diabete Insulino Dipendente è innescato da due agenti virali (Coxsackievirus e Rotavirus) che agiscono su una costituzione HLA DR3/DR4. Dal momento che i due virus sono strutturalmente molto simili al DR3/DR4 ne consegue che la risposta immunitaria (anticorpi e linfociti specifici) è indirizzata, in modo indiscriminato, sia verso gli agenti patogeni, sia verso le strutture somiglianti dello HLA costituzionale dell'individuo.

A questo appunto alcune parole sulla Somiglianza Strutturale o MIMETISMO MOLECOLARE che interessa tutte le malattie auto-immuni. Questa somiglianza o mimetismo deriva da una sequenza di aminoacidi in comune tra due catene proteiche che si legano tra di loro a formare una specie di rosario mediante legami covalenti. Il mimetismo molecolare è fortemente condizionato dalla struttura di questo rosario aminoacidico. Pertanto la predisposizione a sviluppare una determinata patologia, legata alla configurazione HLA, non è di per se sufficiente a determinare la comparsa della patologia stessa. Occorre l'intervento di fattori esterni scatenanti.

Si sta sempre più constatando che tutte le patologie degenerative ed autoimmuni compaiono dopo l'esposizione a particolari patogeni anche quelle che in precedenza erano

attribuite a cause metaboliche proprie dell'organismo. Ad esempio si sta facendo sempre più evidente l'azione dell'HP nella genesi delle Cardiopatie Ischemiche (Vasculiti) e delle Tiroditi; del Morbillo nella S.M.; dell'EBV in una vasta serie di patologie che vanno dalla CSF ai Tumori di Utero e Mammelle, ai Linfomi, all'AIDS; dello Streptococco nella Malattia Reumatica, ecc. Tutto questo si è cominciato a comprendere con il Mimetismo Molecolare, cioè si è compreso il meccanismo che trasforma una semplice infezione in una patologia cronica (es.: HLA DR1/DR4 e Malattia Reumatica).

In parole molto semplici molti patogeni presentano antigeni con siti reattivi molto simili o addirittura identici a particolari strutture dell'organismo ospite. Nel momento in cui si sviluppa una risposta immunitaria contro il patogeno vengono prodotti linfociti e/o immunoglobuline capaci di reagire non solo contro il patogeno, ma anche contro le proteine dell'organismo simili a quelle presentate dal patogeno.

IPERTIROIDISMO

Nell'enterocolite da Yersinia Enterocolitica sappiamo che la Yersinia, per esercitare la sua funzione patogena, deve legarsi ad alcune strutture dell'organismo ospite. Ebbene il recettore per la Yersinia E. non è altro che il recettore del TSH (ormone ipofisario che stimola la tiroide). Pertanto, se entrambe le strutture (batterio e ormone) sono in grado di legarsi alla stessa molecola, significa che sono molto simili nella forma. Questa similitudine strutturale comporta due conseguenze:

- a) gli anticorpi prodotti nei confronti del batterio reagiscono e si legano anche al recettore del TSH
- b) tali anticorpi vanno ad occupare il recettore tiroideo antagonizzando il legame con l'ormone.

il risultato di questo processo è una forma di ipertiroidismo dovuta ad una mancata utilizzazione del TSH verso cui la tiroide reagisce aumentando la produzione della Tiroxina e della Triiodotironina. L'esempio sopra descritto reintroduce la nozioni di Similitudine Molecolare che può essere definita come la somiglianza di forma e di funzioni tra due molecole. Pertanto un agente infettivo innesca un processo auto-immune qualora sia simile ad alcuni costituenti dell'ospite sia strutturalmente che funzionalmente.

ALLERGIE

La sintomatologia allergica può essere definita una Reazione Infiammatoria Immediata. Nelle manifestazioni allergiche gli allergeni si legano ad anticorpi specifici prodotti da un organismo precedentemente sensibilizzato. Purificando dal siero di un soggetto allergico le IGE specifiche circolanti e iniettandole poi in animali da laboratorio essi reagiranno producendo

anticorpi anti-IGE. Questo fenomeno si verifica ogni qual volta che un organismo vivente riconosce come estranee le sostanze che penetrano nel proprio organismo.

L'aspetto straordinario dell'esperimento è che gli anti-IGE presentano due caratteristiche:

a) sono simili all'allergene iniziale

b) sono in grado di stimolare la stessa reazione allergica per intensità e durata. In questo caso l'anti IGE agisce come un farmaco in grado di instaurare una sintomatologia simile a quella naturale il che avviene attraverso un criterio di Similitudine Molecolare.

Il criterio di Similitudine Molecolare permette di comprendere i fenomeni farmacologici interessanti nell'ambito delle malattie infettive. Gli agenti patogeni(virus,batteri,funghi,parassiti vari) per esercitare la loro azione patogena devono legarsi a dei siti di legame o recettori situati sulla superficie delle membrane cellulari. Se si conoscono dal punto di vista molecolare questi siti recettoriali si possono creare, mediante l'ingegneria molecolare, anticorpi che occuperanno, per similitudine recettoriale, il sito recettoriale impedendo l'ancoraggio tra la cellula e l'agente patogeno.

ADESIONE CELLULARE

Un'altra forma particolare di mimetismo è data dalla presenza sul patogeno di molecole di adesione simili a quelle presenti sulle cellule ospite ed in grado di modificare la risposta immune. Ad esempio il Morbillo e l'Herpes Virus-6 presentano la molecola CD46 sulla superficie cellulare in grado di modificare o meglio di inibire la risposta immunitaria generando tolleranza. Questa stessa molecola viene esposta sui linfociti normali durante la gravidanza per evitare il rigetto dell'embrione, ma è presente anche su molti tessuti cancerosi.

Il meccanismo della Adesione Cellulare è la base della nostra esistenza perché quella delle cellule del nostro corpo non è solo convivenza, ma è integrazione profonda e comunicazione continua. Sebbene alcune comunicazioni avvengano a distanza grazie all'uso di mediatori chimici solubili (Ormoni, Citokine, Neuro-Trasmittitori) la stragrande maggioranza delle comunicazioni intercellulari avvengono per comunicazione diretta intercellulare. Tutti conosciamo il meccanismo di comunicazione sinaptica delle terminazioni nervose. Le altre cellule utilizzano meccanismi simili anche se con mediatori diversi e, talvolta, come nel caso delle cellule immunocompetenti, con sinapsi temporanee perché vengono mantenute solo per il tempo necessario al passaggio dell'informazione

Comprendere questo meccanismo e le sue alterazioni è di fondamentale importanza per comprendere non solo l'immunologia, ma soprattutto l'oncologia. Infatti ci permette di comprendere, nei limiti delle nostre attuali conoscenze, perché una cellula vada incontro a trasformazione genetica senza che l'organismo se ne accorga e come possa svilupparsi e colonizzare i vari distretti dell'organismo senza che questo opponga resistenza. Se abbiamo presente la forma di una sinapsi ci sarà facile comprendere il meccanismo di adesione e comunicazione intercellulare. Le uniche differenze sono le dimensioni del punto di contatto dato che la sinapsi è formata da molti punti di adesione e dalla durata del contatto che è "a vita" nelle sinapsi e di poche ore nelle cellule immunocompetenti.

La comunicazione intercellulare basata sulla adesione si fonda sulla interazione di coppie di recettori espressi dalle cellule che aderiscono tra di loro ed è utilizzata in tutti i

processi fisiologici dell'organismo → dalla Morfogenesi all'Organogenesi, dalla risposta immunitaria alla coordinazione delle funzioni cellulari nei vari organi. Però è anche alla base di molti processi patologici come la trasformazione neoplastica, la formazione di metastasi, l'auto-immunità. Il vantaggio della comunicazione mediante adesione rispetto a quella che utilizza mediatori solubili è evidente perché la comunicazione è immediata e specifica sia per il tipo di segnale che per il tipo di informazione.

Ogni cellula è un essere vivente tanto è vero che possiamo "allearle" in vitro, ma solo se stabilisce rapporti precisi di interazione con le altre cellule, diviene parte di un sistema complesso come un organismo vivente.

Il Sistema Immunitario ha bisogno di dare e ricevere informazioni complesse e precise in cui non è ammesso il minimo errore, e perciò è comprensibile che, oltre ad utilizzare "mass media" come le Citokine, utilizzi la comunicazione diretta mediante adesione. L'adesione delle cellule con altre cellule o con substrati non cellulari (matrice extracellulare), ha lo scopo di "informare" le cellule su particolari funzioni o azioni biologiche e permette la comunicazione tra messaggeri extracellulari ed intracellulari.

Ogni cellula è un essere vivente tanto è vero che possiamo "allearle" in vitro, ma solo se stabilisce rapporti precisi di interazione con le altre cellule, diviene parte di un sistema complesso come un organismo vivente. Il Sistema Immunitario ha bisogno di dare e ricevere informazioni complesse e precise in cui non è ammesso il minimo errore, e perciò è comprensibile che, oltre ad utilizzare "mass media" come le Citokine, utilizzi la comunicazione diretta mediante adesione. L'adesione delle cellule con altre cellule o con substrati non cellulari (matrice extracellulare) ha lo scopo di "informare" le cellule su particolari funzioni o azioni biologiche e permette la comunicazione tra messaggeri extracellulari ed intracellulari.

Noi conosciamo in parte la complessità delle interazioni Bioelettriche e Biochimiche del Sistema Nervoso e, stranamente, limitiamo a questo tale complessità comunicativa senza pensare che tutto l'organismo interagisce bidirezionalmente con esso.

Pertanto il Sistema Immunitario può essere considerato un organo di senso per il riconoscimento del "Self" e del "non Self" e che usa e produce molti mediatori che sino a poco tempo fa si ritenevano appannaggio del Sistema Nervoso e che adesso possiamo considerare come parte integrante di questo → cioè un SISTEMA NERVOSO FLUIDO.

In effetti i mediatori usati dai due Sistemi (Nervoso ed Immunitario) hanno una origine comune e le Immunoglobuline hanno punti di adesione usati anche dal S.N.C. e dal S.N.P.

Il Sistema Immunitario è basato su due complessi sistemi di riconoscimento e comunicazione cellulare:

- a) Citokine solubili come le interleuchine, gli Interferoni ed il TNF
- b) Interazione tra molecole espresse sulla superficie dei Leucociti (Recettori) e molecole presenti sulla superficie delle cellule bersaglio (Ligandi o molecole di Adesione)

Il recettore è un complesso che connette il messaggero extracellulare (Ormone, Neurotrasmettitore, Citokina) con i messaggeri endocellulari (cAMP, GMP, Ca⁺⁺, IP₃, DAG, ecc.). I recettori sono localizzati sul Plasmalemma delle cellule e perciò funzionano come delle "Antenne Molecolari" capaci di captare dei messaggi dall'esterno della cellula e di trasmetterli all'interno della cellula.

Ogni tipo di recettore si lega in modo specifico a messaggeri specifici per ricevere messaggi specifici. Il Ligando è un mediatore solubile anche se, come il Recettore, sono entrambi proteine di membrane poste sulla membrana cellulare, interagenti tra di loro, per rendere più specifico e selettivo il segnale da tradurre all'interno delle cellule.

Negli ultimi anni si sono scoperte nuove molecole di adesione implicate nelle interazioni intracellulari e si è appurato che molte molecole di superficie dei linfociti, denominate secondo la recente nomenclatura

CD -> (Cluster of Differentiation):

CD2 CD4 CD8 CD18 CD22 CD31 CD48 CD54 CD58 ecc.,

sono in effetti Recettori di Adesione capaci di tradurre segnali dentro le cellule stesse oppure deputate al riconoscimento dell'antigene, oppure deputate alla stimolazione o attivazione di altri Linfociti T, oppure capaci di stimolare meccanismi effettori dei Linfociti Attivati come la citotossicità dei Linfociti T.

L'HLA, implicato nel riconoscimento dell'antigene, può agire da molecola di Adesione per i Linfociti CD4 e CD8 agendo come fattori non specifici di Adesione intercellulare indipendentemente dalla funzione esplicata dal Linfocita.

Anche i patogeni usano molecole di Adesione per aderire alla cellula ospite e penetrare al suo interno. Ad esempio il virus di Epstein Barr usa le molecole CD4 per infettare i Linfociti T-helper. Quindi per comprendere come funziona una cellula Immunocompetente bisogna immaginarla come una "mina navale" ricoperta di aculei con i detonatori in cima. Gli aculei sono i recettori CD.

Ogni tipo di cellula presenta una serie di CD diversi, non solo tra cellule di serie diverse (B e T), ma anche nelle varie fasi del loro sviluppo. I Biologi li hanno denominati con dei numeri in base all'ordine di scoperta. Avremo quindi: CD3, CD44, CD46 e così via.

Questi recettori hanno anche altri nomi: infatti il CD15 è detto anche antigene di Lewis ed è noto per essere presente sui globuli rossi dei soggetti di gruppo sanguigno "A". I CD sono recettori dalle molteplici attività:

- Sono siti reattivi della cellula con l'esterno
- Possono avere funzioni di collegamento con le altre cellule (funzione Immunologia di Collegamento)
- Possono avere funzioni di riconoscimento di cellule e di sostanze estranee (funzione Immunologia di Riconoscimento)
- Possono avere funzioni di attivazione enzimatica
- Possono avere funzioni di distruzione di cellule estranee o modificate (funzione Immunologia Citotossica)

Altra funzione importante dei CD è quella di agire come Marcatori Leucocitari per le indagini di laboratorio. Infatti le diverse cellule del nostro sistema immunitario possono essere differenziate o, se vogliamo riconosciute, per la presenza di molecole poste sulla superficie della membrana cellulare → (CD o Cluster of Differentiation). Questi marcatori di membrana o

leucocitari possono essere studiati con un apparecchio chiamato citofluorimetro che permette la differenziazione tra le diverse cellule del sangue: Linfociti B e T, Monoliti, Macrofagi, NK.

CD1+	linfociti intra-timici o immaturi → TCR immaturi
CD3+	linfociti T maturi → TCR maturi
CD25+	linfociti T attivati dagli antigeni → è il recettore alfa delle IL-2 espressi solo dai linfociti T attivati
CD4+	linfociti T helper
CD8+	linfociti T citotossici
CD8+CD27+	linfociti T suppressor
CD19+	linfociti B attivati dagli antigeni
CD20+	linfociti B attivati
CD56+CD16+	linfociti NK
CD34+	cellule staminali
CD64+	macrofagi attivati
CD14+	monoliti
CD45RA	linfociti T vergini
CD45RO	linfociti T memoria
CD19+CD5+	linfociti B che producono anticorpi(fattore reumatoide)

Però i CD sono anche il sito di aggancio dei patogeni (Batteri, Funghi, Virus) che vogliono entrare nella cellula per infettarla. Ogni patogeno ha una affinità per un tipo di CD. Ad esempio la Candida Albicans e il Mycobacterio TBC hanno entrambi affinità per il recettore CD11b. Il loro bersaglio preferito saranno i Macrofagi, molto ricchi di questo recettore.

Malattia Influenzale, Epatite B

Anche la sintomatologia acuta causata dall'agente infettivo dipende dai CD usati dal patogeno. Ad esempio sia il virus dell'Influenza A che quello dell'Epatite B hanno affinità per il CD43. Infatti la sintomatologia acuta iniziale di una Epatite B viene scambiata spesso per una forma influenzale dato che i sintomi sono simili.

Se l'infezione viene superata e non cronicizza tutto finisce lì e il paziente si accorgerà casualmente dell'avvenuto contatto solo dopo molto tempo o anni. Se al contrario l'infezione progredisce i virus dell'Epatite colonizzeranno le cellule più ricche di CD43, gli Epatociti. Questi si comporteranno da APC presentando l'antigene, associato all'HLA specifico, sulla superficie della membrana cellulare.

I linfociti circolanti intercetteranno quel segnale e reagiranno causando la morte chimica della cellula infetta (Apoptosi) determinando la comparsa di ittero conseguente al danno epatico che, quindi, non sarà causato dal Virus, ma dalla risposta immunitaria al virus. Tra la manifestazione iniziale simil-Influenzale e la comparsa dell'Epatite Itterica passa il tempo necessario alla preparazione della risposta Immunitaria Acquisita: circa 1 mese. Da questo si può comprendere che la sintomatologia di una infezione non è data dal Patogeno,



ma dalle cellule dell'organismo interessate all'infezione (CD) e dalla risposta immune che viene attivata.

MALATTIA DA RHINOVIRUS



Facciamo ora un esempio di malattia in cui sono implicati i CD o Molecole di adesione, la Malattia da Rhinovirus. Il recettore di questi agenti infettivi è rappresentato da una molecola presente sulla membrana cellulare delle cellule epiteliali chiamate CD54 o anche ICAM-1. Una volta avvenuto il legame tra cellula ospite e agente patogeno (Rhinovirus) consegue l'entrata dell'agente patogeno (Rhinovirus) all'interno della cellula e quindi la sua replicazione. Analogamente a quanto visto per gli anti-IGE che riproducono la conformazione degli allergeni, inducendo una forma allergica, si può facilmente dimostrare che l'anticorpo monoclonale anti-CD54, è in grado di legarsi selettivamente alla molecola di adesione CD54. Pertanto il Rhinovirus e l'anti-CD54, condividendo strutture simili, hanno una conformazione spaziale simile, e pertanto sono in grado di occupare lo stesso recettore. Ciò significa che il Virus e l'anti-CD54 hanno una somiglianza molecolare per la quale alte dosi di anticorpo saturano il recettore attraverso una forma di competizione con l'agente infettivo.

Sorprendente è il fatto che la somministrazione di dosi ultra diluite dell'anti-CD54, in un volontario sano, induce sintomi del tutto simili a quelli che i Rhinovirus determinano in una epidemia di rinite.

In questo ultimo esempio non c'è alcuna competizione con il sito di legame perché l'estrema diluizione dell'anticorpo non ha effetti diretti sul CD54, ma solo effetti sintomatologici.



BIBLIOGRAFIA



Angelo Micozzi "IMMUNO FARMACOLOGIA OMEOPATICA", 2000, Edi-Lombardo Roma
Francesco Bottaccioli, "IL SISTEMA IMMUNITARIO LA BILANCIA DELLA VITA", 2000, Tecniche Nuove, Milano
Maurizio Andorlini "APPUNTI DI IMMUNOLOGIA "

