

# 14. Immunopatologia

III edizione print edition

Luigi Barbieri



(vedi singoli sotto-capitoli)

14. Immunopatologia.....	413	14.7.1. Stato autoimmune.....	434
14.1. IPERSENSIBILITÀ.....	415	14.7.2. Autoimmunità e genere.....	434
14.1.1. Ipersensibilità: classificazione.....	415	14.7.3. Autoimmunità organo-specifica: malattie tiroidee.....	435
14.2. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO I.....	416	14.7.4. Myasthenia gravis.....	435
14.2.1. Cellule granulose basofile ed i loro mediatori.....	416	14.7.5. Auto-anticorpi: causa ed effetto di una patologia.....	436
14.2.2. Fasi della risposta IgE/basofili/eosinofili.....	417	14.7.6. Autoimmunità multi-sistemica: il lupus eritematoso sistemico.....	437
14.2.3. Ipersensibilità di tipo I.....	418	14.7.7. L'artrite reumatoide.....	437
14.3. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO II.....	419	14.7.8. Patogenesi dell'autoimmunità.....	437
14.3.1. Malattia emolitica del neonato.....	420	14.7.9. Possibili meccanismi di autoimmunità.....	438
14.4. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO III.....	422	14.7.10. Depressione dell'attività soppressoria dei linfociti T.....	438
14.4.1. Glomerulonefrite da immuno-complessi.....	423	14.7.11. Mimetismo di antigeni ambientali.....	439
14.5. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO IV.....	424	14.7.12. L'infezione virale.....	440
14.5.1. Ipersensibilità di tipo tubercolinico.....	425	14.7.13. Autoimmunità multifattoriale: il diabete mellito insulino-dipendente (IDDM).....	440
14.6. IMMUNITÀ VERSO I FARMACI.....	426	14.7.14. Nevrite autoimmune.....	442
14.6.1. Reazioni allergiche o di ipersensibilità.....	427	14.8. IMMUNITÀ, CANCRO E TRAPIANTI.....	443
14.6.2. Reazioni allergiche di I tipo.....	428	14.8.1. Cellule e tessuti divenuti diversi.....	443
14.6.3. Reazioni allergiche di II tipo.....	431	14.9. IMMUNITÀ E CANCRO.....	444
14.6.4. Reazioni allergiche di III tipo.....	432	14.9.1. Meccanismi cellulari.....	445
14.6.5. Reazioni allergiche di IV tipo.....	433	14.9.2. Antigenicità, variabilità e selezione.....	446
14.6.6. Reazioni anafilattoidi.....	433	14.9.3. Evasione della risposta immune da parte dei tumori.....	446
14.7. ROTTURA DELLA TOLLERANZA VERSO SE STESSI: AUTOIMMUNITÀ.....	434	14.9.4. Immunità e cancro al colon.....	447

14.10. IMMUNITÀ E TRAPIANTI.....	448	14.12. PSICO-NEURO-ENDOCRINO-IMMUNOLOGIA.....	453
14.10.1. Tipologie di rigetto.....	449	14.12.1. Comunicazioni immuno-cerebrali.....	454
14.11. REGOLAZIONE ESTRINSECA DI RISPOSTE IMMUNITARIE NON DESIDERATE.....	451	14.12.2. Anello di controllo a feedback ormonale che coinvolge l'asse ipotalamo-ipofisi-surreni.....	455
14.11.1. Farmaci immuno-soppressori.....	451	14.12.3. Il riflesso infiammatorio vagale.....	456
14.11.2. La pan-irradiazione consente il trasferimento adottivo dell'immunità.....	451	14.12.4. Asse ipotalamico-pituitario-gonadico.....	457
14.11.3. Somministrazione di anticorpi citotossici.....	452	14.13. PRINCIPALI FONTI UTILIZZATE.....	458



## 14.1. Ipersensibilità

### Definizione di ipersensibilità

Si utilizza il termine di ipersensibilità quando una risposta immunitaria comporta un danno secondario significativo

#### 14.1.1. IPERSENSIBILITÀ: CLASSIFICAZIONE

L'ipersensibilità non compare al primo contatto con l'antigene che produce la risposta di ipersensibilità, ma solo ad un successivo contatto: è sempre quindi un fenomeno di immunità acquisita

Si distinguono quattro principali tipi di ipersensibilità:

- ipersensibilità immediata di I tipo, o allergia immediata o anafilassi, mediata da IgE
- ipersensibilità di II tipo mediata da anticorpi citotossici
- ipersensibilità di III tipo mediata da immuno-complessi
- ipersensibilità di IV tipo ritardata o cellulo-mediata

I primi tre tipi sono anticorpo-mediati, il quarto è mediato soprattutto da macrofagi e linfociti e si dice per questo cellulo-mediato

## 14.2. Ipersensibilità di tipo I

### 14.2.1. CELLULE GRANULOSE BASOFILE ED I LORO MEDIATORI

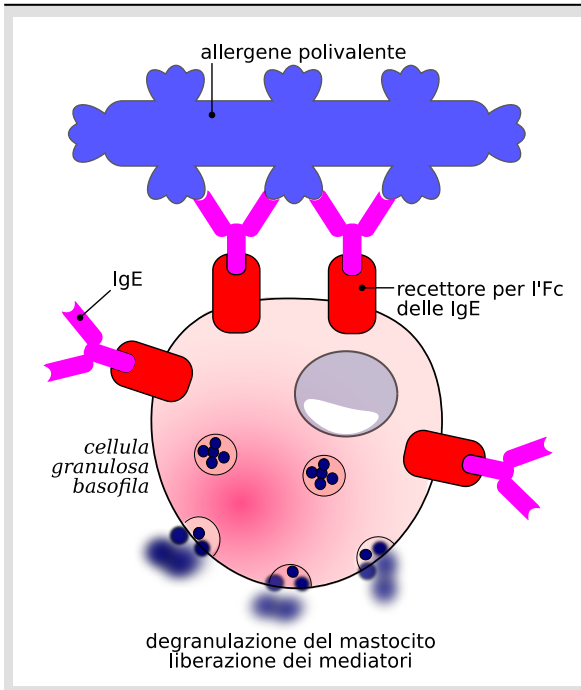


Figura 14.1. Ipersensibilità di tipo I.

Le cellule granulose basofile circolanti (granulociti basofili) e tissutali (mastociti) legano le IgE mediante il loro recettore per l'Fc

Dopo l'incontro con l'allergene, le IgE si aggregano ed inducono la degranulazione e la liberazione dei mediatori

Mediatori delle cellule granulose basofile preformati:

- proteasi seriniche
- istamina
- eparina (anticoagulante)

Mediatori sintetizzati dalle cellule granulose basofile dopo attivazione:

- prostaglandina PGD2
- leucotriene C4 (SRS-A, *slow reacting substance of anaphylaxis*, fattore ad azione lenta dell'anafilassi)
- PAF (*platelet-activating factor*, fattore attivante le piastrine)
- citochine
- ECF (*eosinophil chemotactic factor*, fattore chemiotattico per gli eosinofili)

### 14.2.2. FASI DELLA RISPOSTA IgE/BASOFILI/EOSINOFILI

- ☞ ● La risposta a IgE è particolare essendosi sviluppata durante l'evoluzione avendo come premio una efficace difesa contro i parassiti pluricellulari
- Quando si attiva contro antigeni non appropriati come pollini o penicillina provoca danni anche letali
- Gli anticorpi ed il complemento nulla possono contro le strutture della maggior parte dei metazoi parassiti in quanto questi hanno una struttura esterna particolarmente resistente (cuticole)
- Anche la fagocitosi è inefficace sia per questioni meramente dimensionali (un elminto parassita può essere lungo più di 1 m) sia perché il contenuto dei granuli di macrofagi e granulociti neutrofili è scarsamente efficace contro questi bersagli
- La risposta a IgE coinvolge altri tipi cellulari ed in particolare le cellule granulose basofile ed i granulociti eosinofili
- Le cellule granulose basofile (mastociti e granulociti basofili) sono dei potenti mediatori dell'infiammazione ed attivano gli eosinofili
- Gli eosinofili possiedono nei loro granuli potenti sostanze tossiche specificamente per i metazoi parassiti
- Gli eosinofili vengono attivati *in situ* e rilasciano in prossimità della parete del parassita il contenuto dei loro granuli, con un effetto tossico molto efficace
- Non facciamoci trarre in inganno dal fatto che nelle infestazioni metazoarie spesso abbiamo una intensa eosinofilia che non risolve l'infestazione: questi sono i rari casi in cui il sistema non ha avuto il sopravvento, mentre nella quasi totalità delle occasioni il sistema IgE/basofili/eosinofili funziona e noi non veniamo infestati

### 14.2.3. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO I

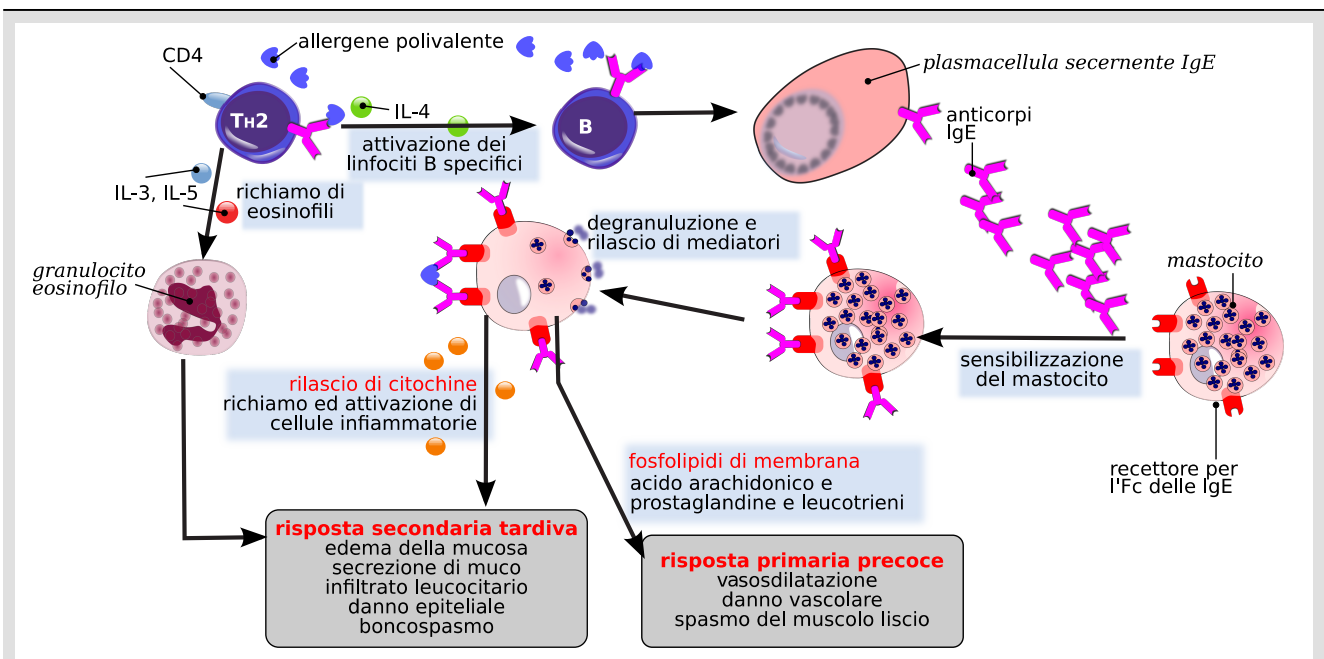


Figura 14.2. Ipersensibilità di tipo I mediata da IgE. La stimolazione del differenziamento dei linfociti B da parte di linfociti Th2 conduce alla produzione di plasmacellule secernenti IgE, con conseguente sensibilizzazione delle cellule granulose basofile (mastociti). Il susseguente legame con l'antigene polivalente (allergene) produce la degranulazione dei mastociti con il rilascio di mediatori preformati che provocano la risposta primaria precoce, il reclutamento di eosinofili assieme al rilascio di citochine e fosfolipidi di membrana da parte dei mastociti provoca la risposta secondaria tardiva

### 14.3. Ipersensibilità di tipo II

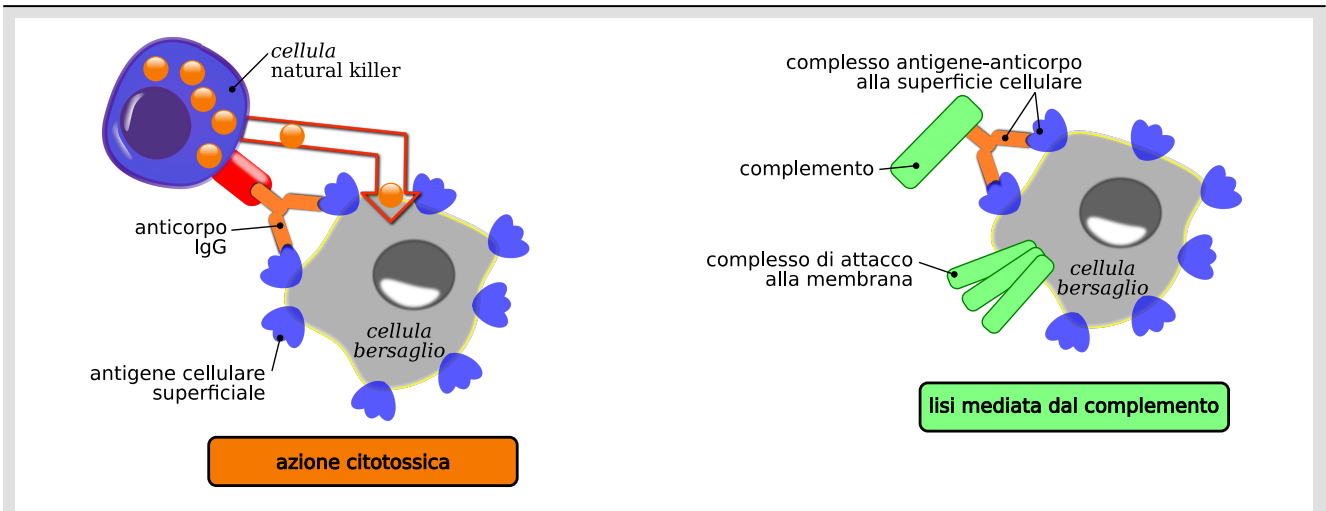


Figura 14.3. Ipersensibilità di tipo II

L'anticorpo è diretto verso un antigene espresso da una propria cellula (cellula bersaglio) o verso antigeni estranei, come quelli espressi dai globuli rossi trasfusi

Ciò può portare ad una reazione citotossica mediata da cellule NK (natural killer) o ad una lisi mediata dal complemento

#### 14.3.1. MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO

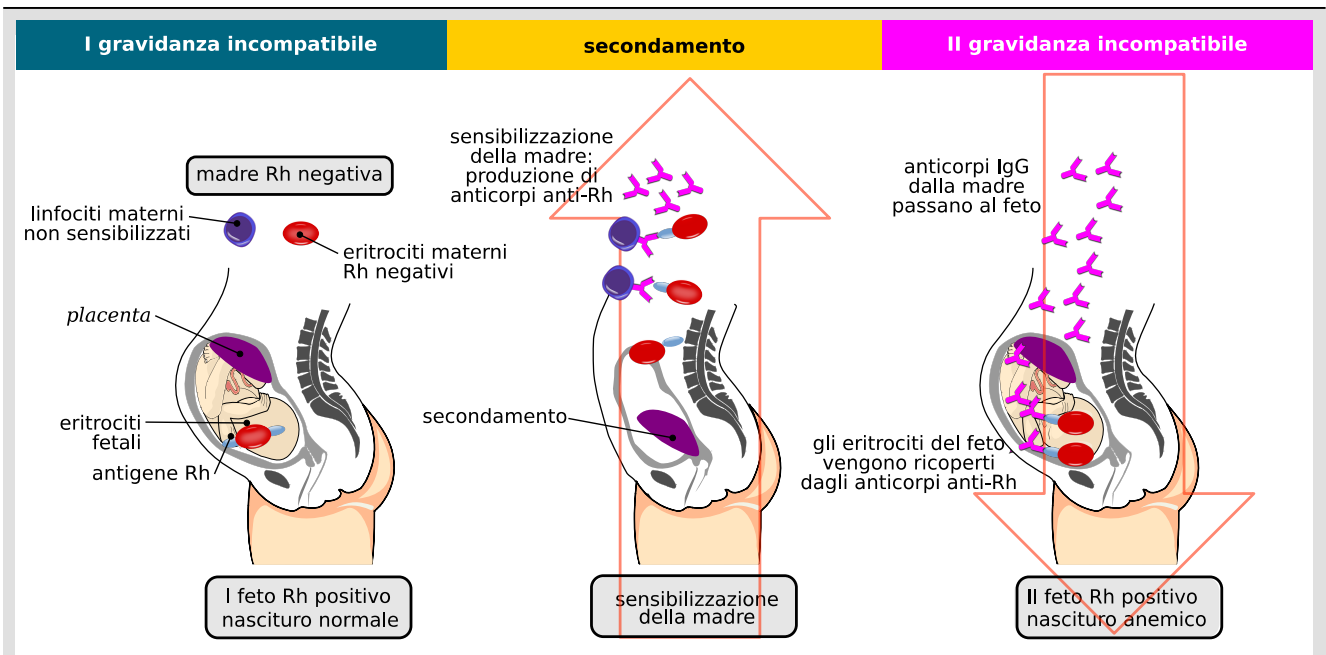


Figura 14.4. La malattia emolitica del neonato (MEN) o eritroblastosi fetale. L'antigene Rh (in realtà un gruppo di antigeni) si trova sulla superficie dei globuli rossi. Nella popolazione caucasica:

- il 90 % esprime l'antigene ed è Rh-positivo e non ha anticorpi anti-Rh
- il 10 % non esprime l'antigene Rh ed è Rh-negativo: non ha anticorpi anti-Rh naturali, ma può venire sensibilizzato e produrli

### Patogenesi della malattia emolitica del neonato (MEN)

- Prima gravidanza madre Rh-negativa, feto Rh-positivo il numero di eritrociti del feto che raggiunge la circolazione materna è (in condizioni normali) troppo piccolo per suscitare una risposta primaria in una madre non sensibilizzata. Durante il secondamento un numero significativo di eritrociti del feto Rh-positivi può entrare nel circolo materno sensibilizzando la madre (risposta primaria essenzialmente composta da IgM che non passano la placenta)
- Seconda gravidanza in madre Rh-negativa sensibilizzata e feto Rh-positivo: i pochi eritrociti del feto che passano anche in condizioni normali nella circolazione materna stimolano una risposta secondaria con produzione abbondante di anticorpi IgG che attraversano la placenta
- Conseguenze per il feto: gli eritrociti fetali ricoperti di anticorpi materni vengono rapidamente rimossi dal sistema emocateretico del feto. La conseguente vita media eritrocitaria ridotta provoca anemia (sino alla morte fetale), ipertrofia compensatoria del sistema emopoietico e deformazioni ossee associate (l'osso è ancora in formazione e la sua struttura è influenzata dalla massa midollare accresciuta), immissione in circolo di forme immature (eritroblasti, da cui eritroblastosi), aumento di produzione di bilirubina che non produce tuttavia ittero in quanto viene eliminata efficacemente tramite la madre
- Conseguenze per il neonato: grande quantità di bilirubina non coniugata liposolubile in circolo (la madre non la elimina più dopo la rescissione del cordone ombelicale, ed in concomitanza il sistema epatico di coniugazione ed eliminazione epatica del feto ancora immaturo, ed incapace di far fronte al carico). Qualora la bilirubina superi i 20 mg/100 mL si deposita anche nei nuclei della base del cervello (barriera emato-encefalica ancora incompleta) con conseguenti danni neurologici permanenti lungo l'*extrapiramidium*: spasticità

### 14.4. Ipersensibilità di tipo III

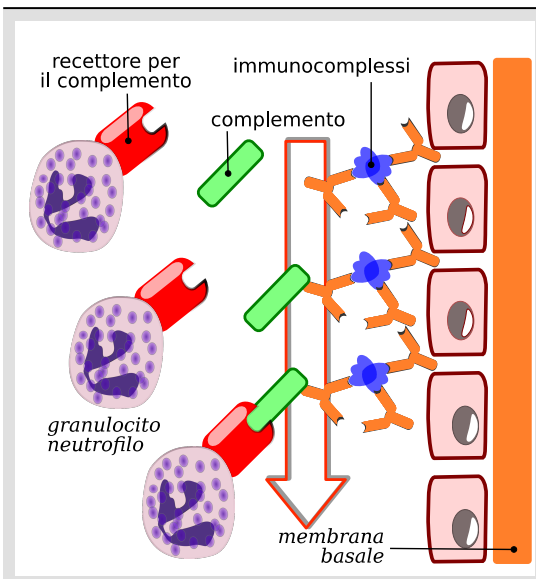


Figura 14.5. Ipersensibilità di tipo III.

Deposizione di immuno-complessi nei tessuti

Viene attivato il complemento ed i polimorfonucleati vengono attratti nella sede della deposizione, provocando danni locali

Liberamente tratto da Roitt (1993)

- Quando la produzione di immuno-complessi è massiva, ed il sistema di eliminazione mediato dall'azione del complemento e dal trasporto eritrocitario è insufficiente, gli immuno-complessi tendono a depositarsi nella parete dei piccoli vasi e sulle sinovie
- La deposizione di immuno-complessi è particolarmente importante nei glomeruli renali, per l'afflusso ad elevata pressione che ne rende più probabile la deposizione
- L'attivazione del complemento in presenza di immuno-complessi non più solubili provoca l'innesco della flogosi

**14.4.1. GLOMERULONEFRITE DA IMMUNO-COMPLESSI**

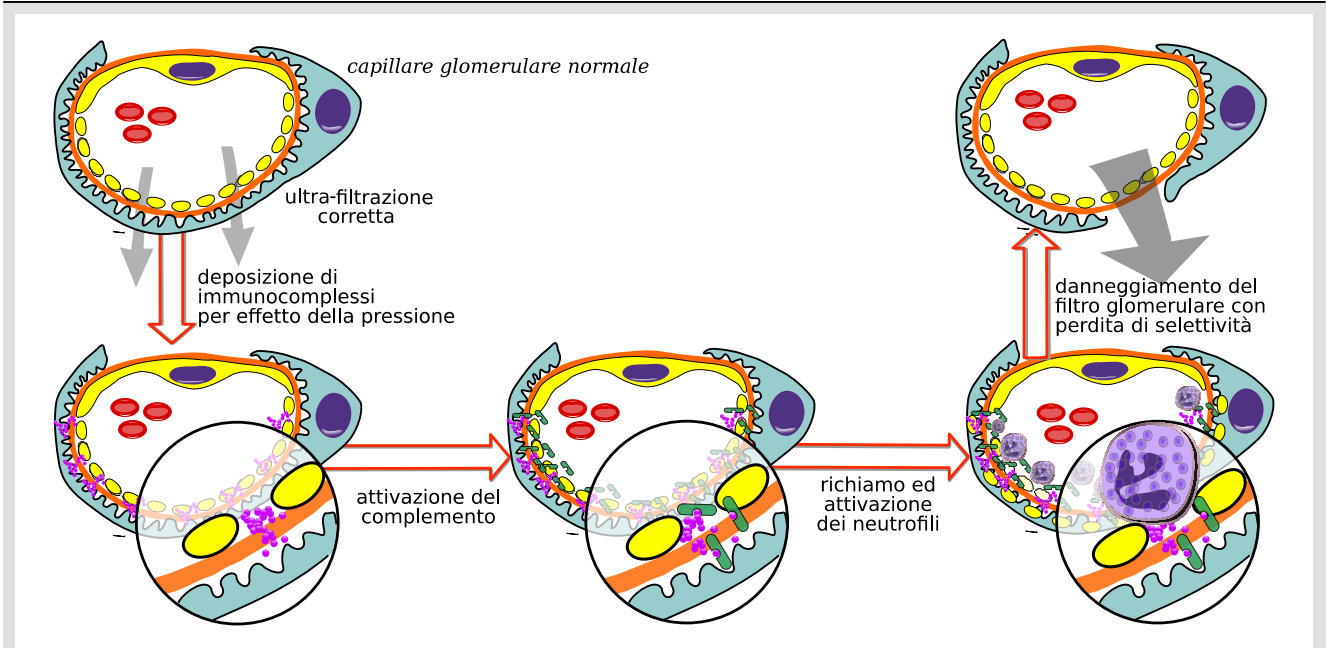


Figura 14.6. Glomerulonefrite da immuno-complessi

Una vasculite sistemica e una glomerulonefrite da complessi possono essere il risultato della deposizione di complessi immuni a livello delle pareti vasali e dei glomeruli renali; il complemento attivato dalle immunoglobuline che compongono tali complessi può infatti scatenare una risposta infiammatoria acuta che porta al danneggiamento delle pareti vasali o dei glomeruli, con conseguente trombosi, danno ischemico e formazione di tessuto cicatriziale

**14.5. Ipersensibilità di tipo IV**

L'ipersensibilità di tipo IV è anche detta ipersensibilità ritardata in quanto le sue manifestazioni non si evidenziano se non dopo 1 o 2 giorni dopo l'incontro con l'agente che l'ha innescata

Il tempo necessario per il suo manifestarsi è dovuto al fatto che è mediata da cellule che necessitano di tempo per riprodursi, attivarsi, ed agire

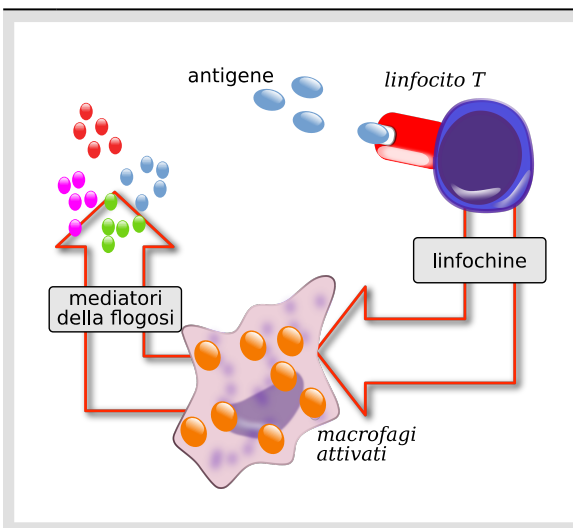


Figura 14.7. Ipersensibilità di tipo IV

I linfociti T sensibilizzati liberano linfocine dopo un secondo contatto con lo stesso antigene

Le linfocine inducono reazioni infiammatorie ed attivano ed attraggono i macrofagi che rilasciano i loro mediatori

Tipica della tubercolosi

### 14.5.1. IPERSENSIBILITÀ DI TIPO TUBERCOLINICO

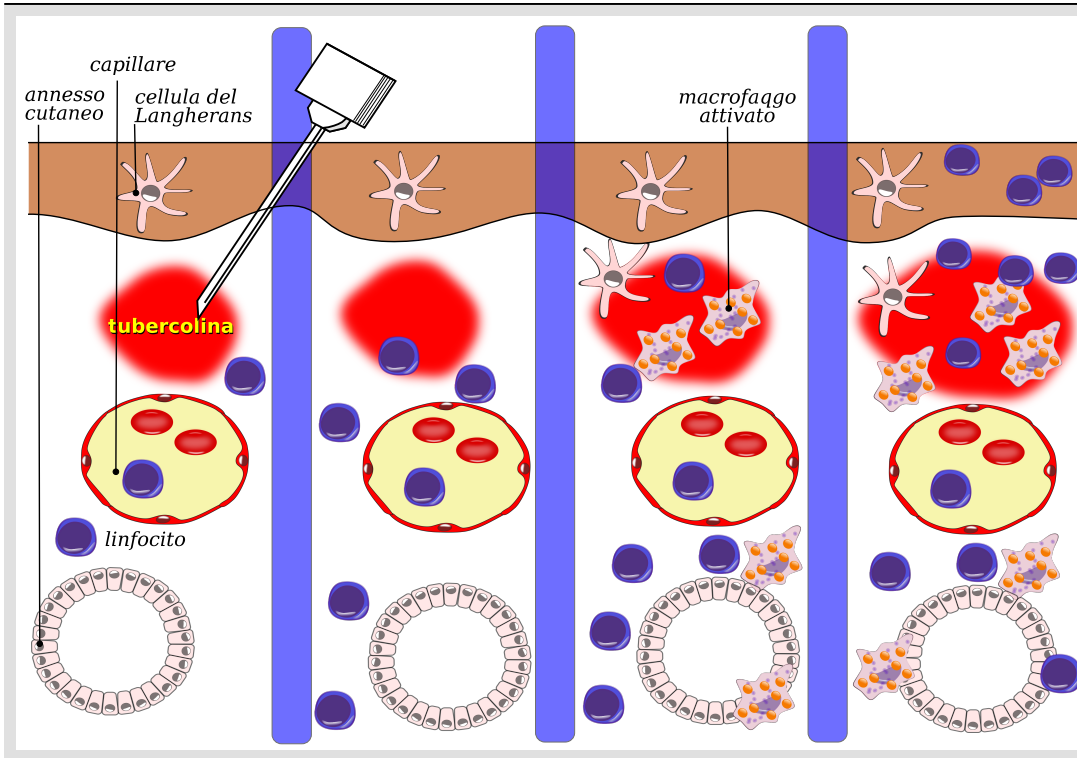


Figura 14.8. Ipersensibilità di tipo tubercolinico

Dopo 12 h dall'iniezione intradermica di tuberculina i linfociti iniziano a migrare dai vasi ematici locali e si accumulano intorno agli annessi cutanei

Dopo 48 h compaiono anche i macrofagi e le cellule del Langerhans iniziano a migrare dall'epidermide al derma

Il traffico cellulare persiste anche nelle successive 24 h, e sui cheratinociti compaiono le molecole di classe II. Da questo momento si innesca la flogosi

Liberamente tratto da Roitt (1993)

### 14.6. Immunità verso i farmaci

Per una sintesi vedi Rimondini-Giorgini (2014)

I farmaci possono dare reazioni immunitarie di ogni tipo

In particolare sono clinicamente significate le reazioni di ipersensibilità, che, a seconda della natura chimica del farmaco e della attitudine alla risposta del paziente, possono essere di tipo I, II, III, IV

Si può andare da un semplice *rash* cutaneo, sino all'esito infausto per *shock* anafilattico

I farmaci macromolecolari di natura chimica complessa sono in grado di dare reazioni immunitarie di per sé

I farmaci di natura chimica più semplice di norma danno reazioni dopo essersi coniugati a proteine o strutture cellulari del paziente ricevente

A volte le proteine o le cellule così modificate possono divenire oggetto di una reazione auto-immune

L'allergia da farmaci è provocata da reazioni di ipersensibilità immuno-mediate

- il farmaco o i suoi metaboliti si comportano da apteni (allergeni) legandosi a una proteina plasmatica o membrana cellulare, complesso che funge da antigene completo
- la reazione ha un decorso temporale diverso da quello dell'effetto farmacologico
- la sensibilizzazione e la eventuale successiva reazione allergica possono manifestarsi anche con dosi estremamente basse, insufficienti a produrre effetti farmaco-dinamici
- la reazione non è correlata agli effetti farmaco-dinamici del farmaco ed è paragonabile alle reazioni di ipersensibilità

### 14.6.1. REAZIONI ALLERGICHE O DI IPERSENSIBILITÀ



#### ● Reazioni immunitarie (antigene-anticorpo)

- farmaci di elevato peso molecolare: il peso molecolare elevato può essere raggiunto anche con il legame a proteine plasmatiche o membrane cellulari

#### ● Prima esposizione: sensibilizzazione

- primo contatto con il farmaco o con strutture simili (vedi mimetismo antigenico)
- risposta immunitaria umorale (anticorpi) e/o cellulare

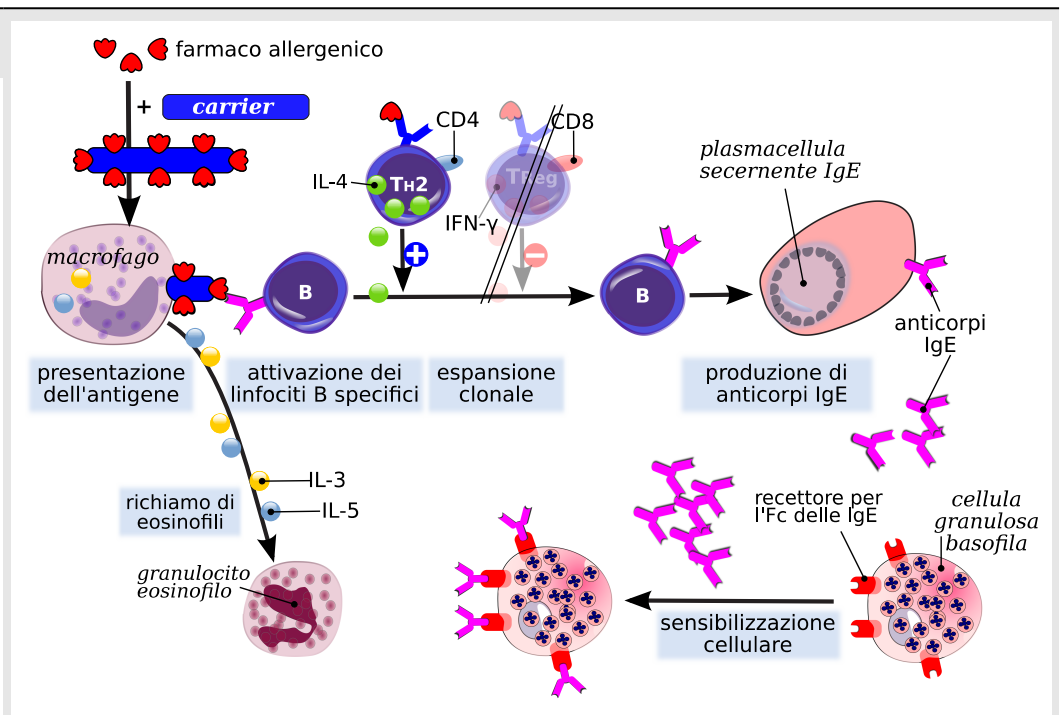
#### ● Seconda esposizione: reazione allergica

- avviene dopo almeno 1-2 settimane dalla sensibilizzazione (tempo necessario per la risposta immunitaria)
- avviene per quantità così piccole da essere indipendente dalla dose somministrata

### 14.6.2. REAZIONI ALLERGICHE DI I TIPO

#### Produzione di IgE

Figura 14.9. Produzione di IgE a farmaci aptenici



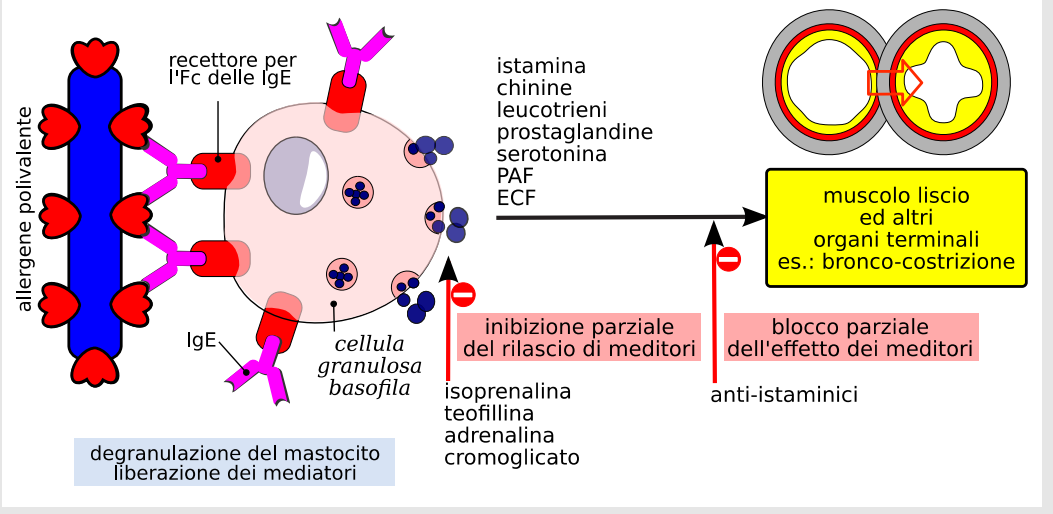


## Allergia immediata: liberazione di mediatori

Figura 14.10. Allergia immediata a farmaci che funzionano da apteni

Liberazione di mediatori da parte delle cellule granulose basofile

PAF: platelet-activating factor (fattore attivante le piastrine; ECF: eosinophil chemotactic factor (fattore chemiotattico per gli eosinofili)



## Effetti dei mediatori

👉 Effetti principali di alcuni dei mediatori: di interesse per l'approccio terapeutico:

### istamina

- vasodilatazione
- aumento della permeabilità vascolare

### PGD2

- bronco-costrizione

### LTC4 e LTD4

- orticaria/angioedema
- edema della mucosa

## Approcci terapeutici farmacologici alle complicazioni allergiche di I tipo



### ● adrenergici

- adrenalina
- isoprenalina (*alias* isoproterenolo)

### ● cortisonici

- immuno-soppressori
- anti-flogistici
- sensibilizzanti agli adrenergici

### ● antistaminici

### ● cromoglicato, nedocromil, ketotifene

### ● antagonisti e inibitori sintesi leucotrieni

- zafirlukast (blocca i recettori per i leucotrieni)
- montelukast (blocca i recettori per i leucotrieni)
- zileuton (inibitore della 5-lipo-ossigenasi)

### 14.6.3. REAZIONI ALLERGICHE DI II TIPO

Le reazioni allergiche di II tipo sono caratterizzate da reazioni citotossiche auto-immuni

Il meccanismo comporta in genere

- la formazione di complessi farmaco-componente cellulare
- produzione di auto-anticorpi IgG o IgM
- attivazione del complemento
- lisi cellulare

Le manifestazioni cliniche più comuni sono:

- anemia emolitica
- lupus eritematoso
- porpora trombocitopenica

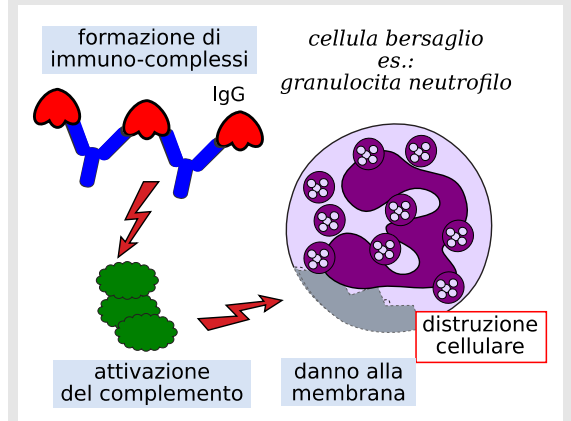


Figura 14.11. Ipersensibilità ai farmaci di II tipo

### 14.6.4. REAZIONI ALLERGICHE DI III TIPO

Le reazioni allergiche di III tipo sono caratterizzate da

- formazione di complessi farmaco-IgG, farmaco-IgM circolanti
- attivazione complemento
- aggregazione piastrinica
- degranolazione mastociti
- chemiotassi neutrofilii
- liberazione citochine da macrofagi

Le malattie allergiche di III tipo assumono diversi aspetti clinici:

- malattia da siero
- vasculite
- fenomeno di Arthus
- artrite
- febbre
- eritema multiforme
- necrolisi epidermica tossica (sindrome di Lyell)

I farmaci più frequentemente implicati sono:

- sulfonamidici
- fenitoina (*alias* difenilidantoina)
- penicillina

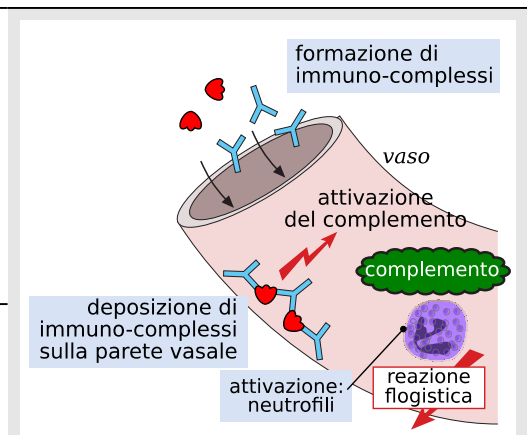


Figura 14.12. Ipersensibilità di III tipo ai farmaci. Formazione di immuno-complessi

### 14.6.5. REAZIONI ALLERGICHE DI IV TIPO

Le reazioni allergiche IV tipo vengono anche definite ritardate perché richiedono almeno 24-48 h per comparire

Sono caratterizzate da

- attivazione di linfociti T e macrofagi
- liberazione citochine
- gli anticorpi non hanno un ruolo determinante

es.: dermatite da contatto

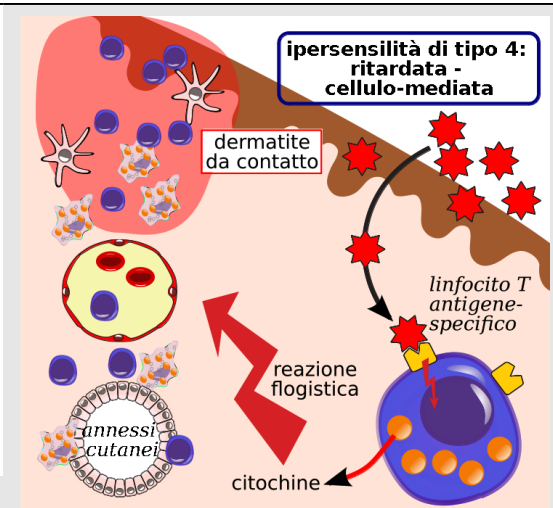


Figura 14.13. Ipersensibilità di IV tipo. Allergia ritardata o cellulo-mediata

### 14.6.6. REAZIONI ANAFILATTOIDI

Sono dovute al rilascio degli stessi mediatori anafilassi ma attraverso un meccanismo diverso non immunitario

es.:

- aspirina, FANS
- oppioidi
- mezzi di contrasto

## 14.7. Rottura della tolleranza verso se stessi: autoimmunità

### 14.7.1. STATO AUTOIMMUNE

L'autoimmunità è una condizione che si manifesta quando l'ospite perde la normale tolleranza verso gli auto-antigeni e, reagendo con tentativo di eliminazione, danneggia i propri tessuti

L'autoimmunità è una condizione abbastanza frequente che non porta necessariamente a una malattia clinicamente manifesta, in particolare nell'anziano, in cui la comparsa di auto-anticorpi tende ad aumentare

Possono essere prodotti contro un gran numero di tessuti dell'ospite ed essere diretti sia contro componenti intracellulari sia contro proteine della superficie cellulare che contro molecole extra-cellulari

Se l'antigene si manifesta in un solo organo si ha una reazione di **autoimmunità organo-specifica**; se l'antigene è più diffuso, come il DNA nucleare, si ha un'autoimmunità più diffusa o **autoimmunità multi sistemica**

L'autoimmunità organo-specifica colpisce più frequentemente gli organi endocrini

Il danno tissutale in corso di malattie autoimmunitarie dipende generalmente dalle reazioni di ipersensibilità di tipo II e di tipo III: le reazioni di tipo IV sono state implicate solo in alcune malattie

### 14.7.2. AUTOIMMUNITÀ E GENERE

Le malattie autoimmuni sono molto più comuni nel genere femminile

Occorre osservare che la regolazione del sistema immunitario femminile è diversa da quella del genere maschile, dovendo essere in grado di mantenere una assoluta tolleranza verso il feto durante la gravidanza. Il feto infatti presenta antigeni differenti da quelli materni provenienti dall'emigenoma ereditato dal padre. Una donna è in grado inoltre di tollerare feti generati con padri diversi

### 14.7.3. AUTOIMMUNITÀ ORGANO-SPECIFICA: MALATTIE TIROIDEE

☞ Nell'autoimmunità organo-specifica la perdita di tolleranza e la conseguente reazione con tentativo di eliminazione sono dirette specificamente contro componenti dell'organo in oggetto, dando luogo a manifestazioni cliniche anche diverse

Nel caso della tiroide ad es.:

- la **tiroidite di Hashimoto**, in cui si formano anticorpi contro le cellule della tiroide e contro l'ormone tireoglobulina da esse prodotto  
Questa malattia generalmente porta alla distruzione della ghiandola tiroide e alla comparsa di sintomatologie caratteristiche dell'ipo-tiroidismo
- nella **malattia di Graves** (o **malattia di Basedow**) è causata dalla comparsa di anticorpi della classe IgG (chiamati LATS, dall'inglese *long-acting thyroid stimulator*) contro il recettore dell'ormone tireotropo (TSH) presente sulle cellule epiteliali della tiroide  
Questi auto-anticorpi mimano l'azione del TSH e, una volta legati al loro recettore, stimolano una iper-produzione di ormoni tiroidei causando un'iper-funzione dell'organo con sintomi clinici dell'iper-tiroidismo

### 14.7.4. MYASTHENIA GRAVIS

☞ La **myasthenia gravis** è una malattia in cui sono prodotti anticorpi diretti contro i recettori dell'acetilcolina della placca motrice del muscolo striato (giunzione neuro-muscolare)

- gli effetti di quest'interazione portano alla riduzione del numero dei recettori funzionali della placca motrice con conseguente perdita progressiva della forza muscolare: i pazienti lamentano debolezza muscolare e facile faticabilità. Classicamente la sintomatologia si aggrava durante la giornata
- l'interessamento dei muscoli respiratori può compromettere la ventilazione

Con le terapie attuali, anti-colinergici e immunosoppressori e/o la timestomia i pazienti possono avere un marcato miglioramento dei sintomi e condurre una vita praticamente normale

### 14.7.5. AUTO-ANTICORPI: CAUSA OD EFFETTO DI UNA PATOLOGIA

☞ Non sempre la presenza di auto-anticorpi è collegata al meccanismo eziopatogenetico della malattia autoimmune

A volte gli auto-anticorpi possono

- essere la conseguenza del danneggiamento dei tessuti
- essere il sintomo di una disregolazione non specifica del controllo del *self*

Es.:

- gli anticorpi contro il muscolo liscio prodotti in corso di epatite cronica attiva
- gli anticorpi contro i mitocondri in corso di cirrosi biliare
- a seguito di infarto del miocardio, in settima giornata possono comparire anticorpi anti-muscolo cardiaco. Questi anticorpi non indicano che l'infarto sia una malattia autoimmune, ma sono una conseguenza della necrosi miocardica stessa. Infatti a seguito della necrosi antigeni miocardici vengo presentati al sistema immunitario in maniera qualitativa e quantitativa diversa, potendo quindi far modificare la risposta del sistema immunitario stesso da tolleranza a tentativo di eliminazione. Il fenomeno ha di regola breve vita e non ha alcuna implicazione patogenetica
- lo stesso fenomeno è alla base di malattie auto immuni verso antigeni normalmente nascosti come quelli dei cosiddetti siti privilegiati: cervello, gonadi, occhio. Per ragioni diverse questi siti non sono normalmente perlustrati dal sistema immunitario. Se a causa di una infiammazione il sistema immunitario viene a contatto con gli antigeni presenti in questi siti, si trova in una condizione nuova di non-equilibrio e spesso risponde con tentativo di eliminazione e relativa malattia autoimmune

### 14.7.6. AUTOIMMUNITÀ MULTI-SISTEMICA: IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

☞ Un esempio di malattia autoimmune non organo-specifica è il **lupus eritematoso sistemico** (LES), caratterizzato dalla presenza di numerosi auto-anticorpi diretti contro antigeni nucleari, in particolare anticorpi contro il DNA a doppia elica

- La malattia può interessare diversi organi ed apparati: la cute, le articolazioni, il rene, il sistema nervoso centrale e periferico, i muscoli, etc...

La gran parte delle manifestazioni del LES sono dovute alla deposizione di immuno-complessi, nei piccoli vasi sanguigni di diversi distretti dell'organismo, con innesco di reazioni di ipersensibilità di tipo III

### 14.7.7. L'ARTRITE REUMATOIDE

☞ L'artrite reumatoide è una malattia autoimmune multi-sistemica; è presente in circa l'1% della popolazione ed è tre volte più frequente nelle donne

L'artrite reumatoide è caratterizzata principalmente da edema infiammatorio cronico a carico delle articolazioni, soprattutto della mano, dei polsi e delle ginocchia e talvolta, come nel lupus eritematoso sistemico (LES), da interessamento di altri organi e tessuti non articolari, come polmoni, cute, cuore, reni e occhio

Nella maggior parte dei pazienti è dimostrabile un auto-anticorpo della classe IgM, noto come **fattore reumatoide**, rivolto contro le IgG dello stesso paziente

Si formano grossi immuno-complessi che producono una reazione infiammatoria, inducendo attivazione del complemento ed afflusso di neutrofili a livello delle articolazioni, distruggendo la cartilagine articolare

### 14.7.8. PATOGENESI DELL'AUTOIMMUNITÀ

☞ L'autoimmunità si verifica quando i meccanismi alla base dell'auto-tolleranza si alterano o sono elusi

La formazione di auto-anticorpi non è il meccanismo primario per tutte le malattie autoimmuni; possono essere proposti altri meccanismi non immunologici (genetici, virali, ormonali, ambientali) capaci di interagire tra loro e di partecipare allo sviluppo di questo tipo di malattie

### 14.7.9. POSSIBILI MECCANISMI DI AUTOIMMUNITÀ

☞ Diverse ipotesi attuali spiegano la patogenesi dell'autoimmunità in base a due processi fondamentali:

● *Depressione dell'attività soppressoria dei linfociti T*

● *Alterazione della presentazione dell'antigene*

- antigeni HLA di Classe II
- stimolazione di un antigene in siti immuni privilegiati
- farmaci immunogenici (es.: metildopa)
- mimetismo antigenico da parte di antigeni ambientali
- infezioni virali

### 14.7.10. DEPRESSIONE DELL'ATTIVITÀ SOPPRESSORIA DEI LINFOCITI T

☞ La tolleranza è un meccanismo attivo, ed è il risultato di interazioni di segno contrario sul bilancio tolleranza/risposta eliminatoria

Il mantenimento di una prevalenza della tolleranza è fortemente condizionato dall'attività dei linfociti T<sub>reg</sub> ad attività soppressiva. Una loro *défaillance* quindi ha un forte impatto sull'equilibrio sopradetto

### 14.7.11. MIMETISMO DI ANTIGENI AMBIENTALI

☞ Gli antigeni dell'ospite possono somigliare ad antigeni ambientali inducendo così da parte dei linfociti T normalmente auto-tolleranti una reazione autolesiva contro l'ospite

#### Febbre reumatica

☞ Un tipico esempio è la **febbre reumatica** o **reumatismo articolare acuto**: dopo un episodio di infezione streptococcica alcuni individui sviluppano auto-anticorpi contro il tessuto cardiaco, in particolare le valvole

In questa malattia, un antigene glucidico della superficie streptococcica presenta una reattività crociata con le cellule del tessuto cardiaco dell'ospite

Questi antigeni di provenienza streptococcica alterano quali/quantitativamente il rapporto antigene/linfociti specifici provocando una rottura della tolleranza: si ha risposta sia contro l'antigene esterno portatore del determinante antigenico in questione, sia contro gli antigeni self che lo presentano

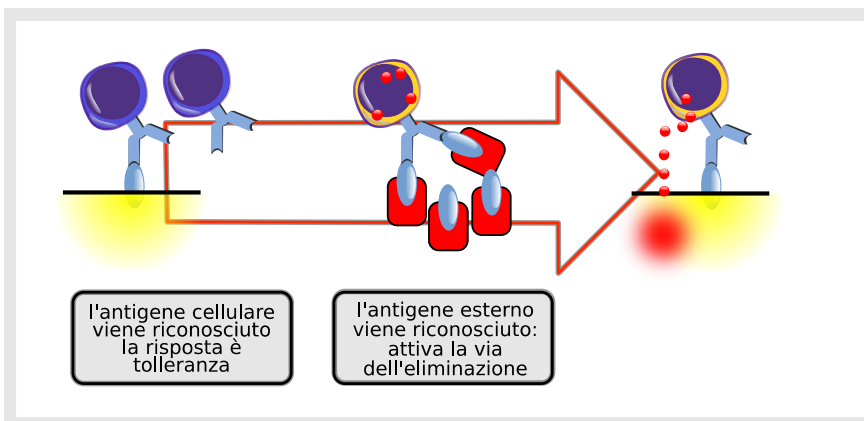


Figura 14.14. Mimetismo di antigeni ambientali

### 14.7.12. L'INFEZIONE VIRALE

☞ L'infezione virale per molto tempo è stata ritenuta un fattore eziologico comune nell'insorgenza della malattia autoimmune

I virus stabiliscono strette relazioni con le cellule ospiti e possono alterare il modo di presentare l'antigene da parte di queste, producendo una forte risposta immunitaria anche contro le cellule stesse

Anche gli antigeni HLA possono avere un ruolo nella predisposizione genetica a infezioni virali persistenti

### 14.7.13. AUTOIMMUNITÀ MULTIFATTORIALE: IL DIABETE MELLITO INSULINO-DIPENDENTE (IDDM)

☞ La maggior parte delle malattie autoimmuni ha eziologia multifattoriale in quanto fattori genetici e ambientali sono responsabili della malattia

Un tipico esempio delle complesse relazioni tra geni e ambiente è il diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) in cui si riconoscono fattori eziologici:

- genetici
- ambientali
- virali

## Patogenesi autoimmune del diabete mellito insulino-dipendente (IDDM)

Il diabete è una malattia comune che colpisce il 2% della popolazione

Il diabete si può definire come un deficit assoluto o relativo di insulina che produce una cattiva utilizzazione dei carboidrati, con un aumento della concentrazione ematica di glucosio

- Per la diagnosi la glicemia a digiuno deve essere  $\geq 126$  mg/dl in almeno due occasioni o la glicemia casuale o due ore dopo carico orale di zucchero (75 mg)  $\geq 200$  mg/dl

Nel diabete insulino-dipendente la produzione di insulina è praticamente assente a causa della distruzione delle cellule  $\beta$  delle isole pancreatiche, probabilmente causata da un meccanismo autoimmune

La presenza di antigeni HLA caratteristici correla con la presenza di anticorpi contro le cellule delle isole pancreatiche nel 90% dei pazienti

L'anticorpo più conosciuto associato all'IDDM è l'auto-anticorpo anti citoplasma delle cellule insulari che ha due principali antigeni bersaglio, un glicolipide e l'enzima glutammato decarbossilasi delle cellule  $\beta$

È interessante il fatto che una proteina del virus Coxsackie (P2-C) somiglia alla glutammato decarbossilasi, suggerendo l'ipotesi che il virus possa indurre mimetismo molecolare e anticorpi contro le cellule insulari

Sono stati trovati altri anticorpi contro l'insulina, la pro-insulina, e varie proteine delle cellule insulari

### 14.7.14. NEVRITE AUTOIMMUNE

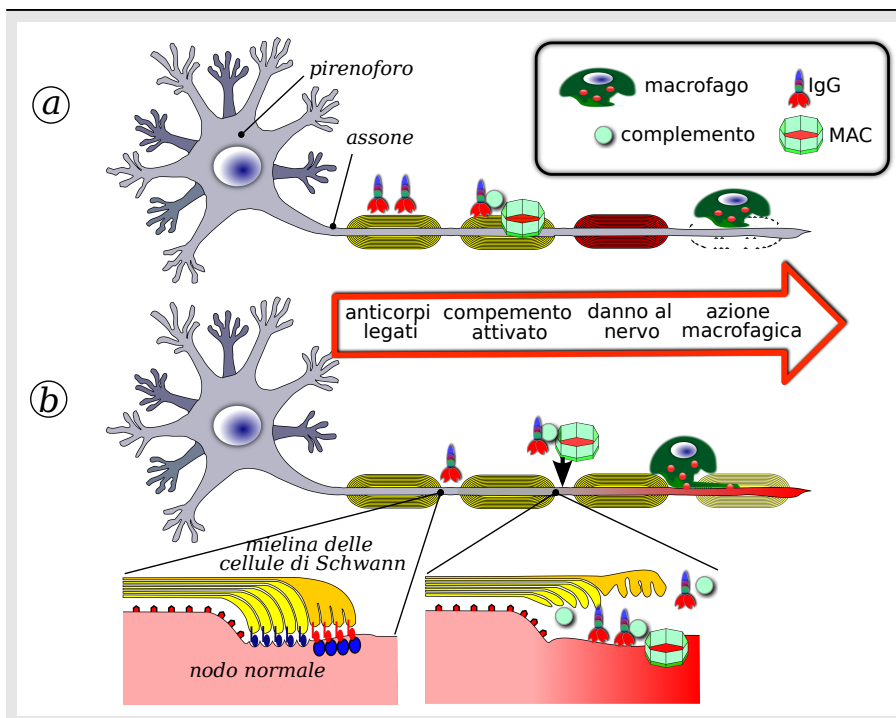


Figura 14.15. Nevrite autoimmune  
Liberamente tratto da: Yuki (2012)

MAC: membrane attack component  
(complesso di attacco alla membrana)




Sono mostrati due tipi di nevrite autoimmune:

a) la cellula di Schwann degenera e lascia l'assone nudo contro cui si monta una risposta autoimmune





b) auto-anticorpi colpiscono la zona del nodo tra una cellula di Schwann e l'altra

## 14.8. Immunità, cancro e trapianti

### 14.8.1. CELLULE E TESSUTI DIVENUTI DIVERSI

-  Non solo proteine, virus e batteri possono essere vissuti come perturbamento dello *status quo* chimico dell'organismo ma anche cellule e tessuti in qualche modo divenuti diversi  
Da un punto di vista evolutivo questo consente il mantenimento dell'individualità e la costanza della composizione cellulare
-  Oltre alle cellule infettate da virus, due sono i casi più comuni di cellule del soggetto con antigeni diversi dall'atteso:
  - cellule trasformate: neoplasie
  - cellule provenienti da un altro individuo: trapianti
-  Mentre nel caso delle neoplasie lo sviluppo di un meccanismo di eliminazione offre un vantaggio evolutivo evidente, nel caso dei trapianti siamo di fronte ad una situazione meramente iatrogena ed è dubbio che abbia avuto un significato evolutivo nel mantenimento dell'individualità del soggetto

## 14.9. Immunità e cancro

-  Le neoplasie (in particolare quelle maligne) esprimono antigeni, che possono stimolare l'immunità nei confronti della neoplasia stessa, e rappresentarne il bersaglio elettivo
-  Gli antigeni tumore-specifici possono essere:
  - *antigeni unici per singoli tumori, che stimolano risposte specifiche di rigetto a seguito del trapianto in animali singenici, sono stati dimostrati soltanto nel caso dei tumori sperimentali degli animali*
  - *antigeni tumorali che possono stimolare una risposta immune sono condivisi da tumori diversi:*
    - antigeni virali
    - prodotti di oncogeni e geni onco-soppressori mutati o riarrangiati
    - prodotti di geni de-repressi
-  Da pazienti portatori di tumore sono stati isolati cloni di linfociti T citotossici CTL (*cytotoxic T lymphocytes*) specifici per gli antigeni tumorali; è stato anche possibile isolare e caratterizzare i peptidi antigenici riconosciuti, nonché i geni che per essi codificano
-  I tumori possono anche esprimere antigeni tissutali di differenziamento od antigeni embrionali, verso cui l'ospite è tollerante; queste molecole rappresentano comunque utili marcatori diagnostici o prognostici.



### 14.9.1. MECCANISMI CELLULARI

Molti meccanismi effettori dell'immunità possono operare contro le cellule neoplastiche. Meccanismi diversi possono essere attivi su tumori differenti. I principali effettori dell'immunità anti-tumorale sono:

- linfociti T citotossici (CTL)
- sono coinvolti anche:
- macrofagi
  - cellule *natural killer* (NK)
  - granulociti neutrofili (tramite reazione mediata da anticorpi anti-cellule neoplastiche e complemento)

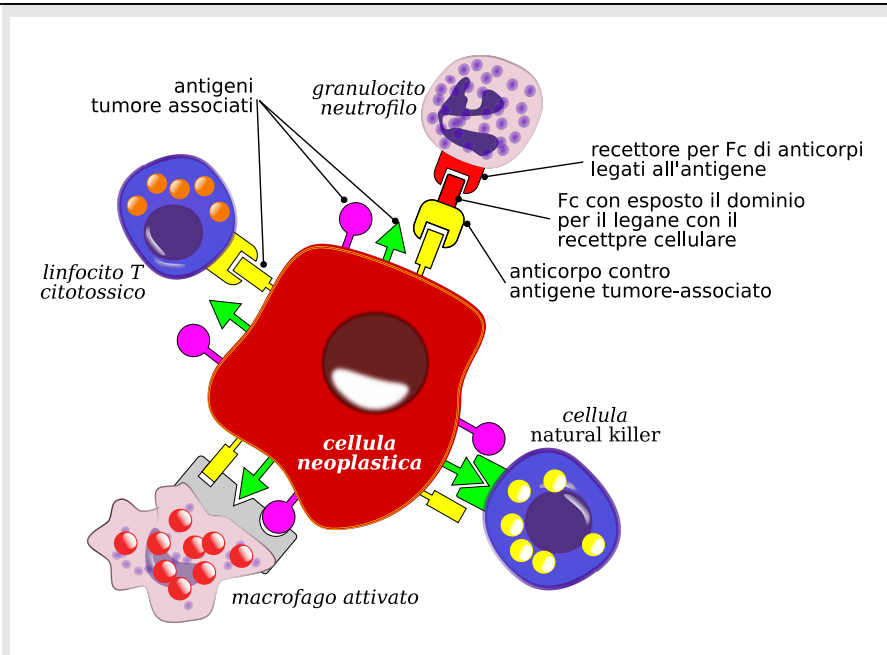


Figura 14.16. Vari meccanismi di attacco alle cellule tumorali da parte dell'immunità cellulare

### 14.9.2. ANTIGENICITÀ, VARIABILITÀ E SELEZIONE

La maggior parte delle cellule tumorali è talmente mutata dal punto di vista dell'espressione antigenica da provocare una pronta reazione da parte dei meccanismi immunitari con la loro conseguente eliminazione. Se un tumore riesce a crescere, questo significa che l'equilibrio tra la capacità del sistema immunitario di eliminare le cellule tumorali e la capacità del tumore stesso di sfuggire è a favore del tumore stesso. Quando quindi andiamo a valutare la risposta immunitaria contro un tumore noi vediamo solo situazioni "perdenti".

Perdente non significa assente: infatti tumori con una evidente risposta immunitaria spesso hanno una prognosi migliore.

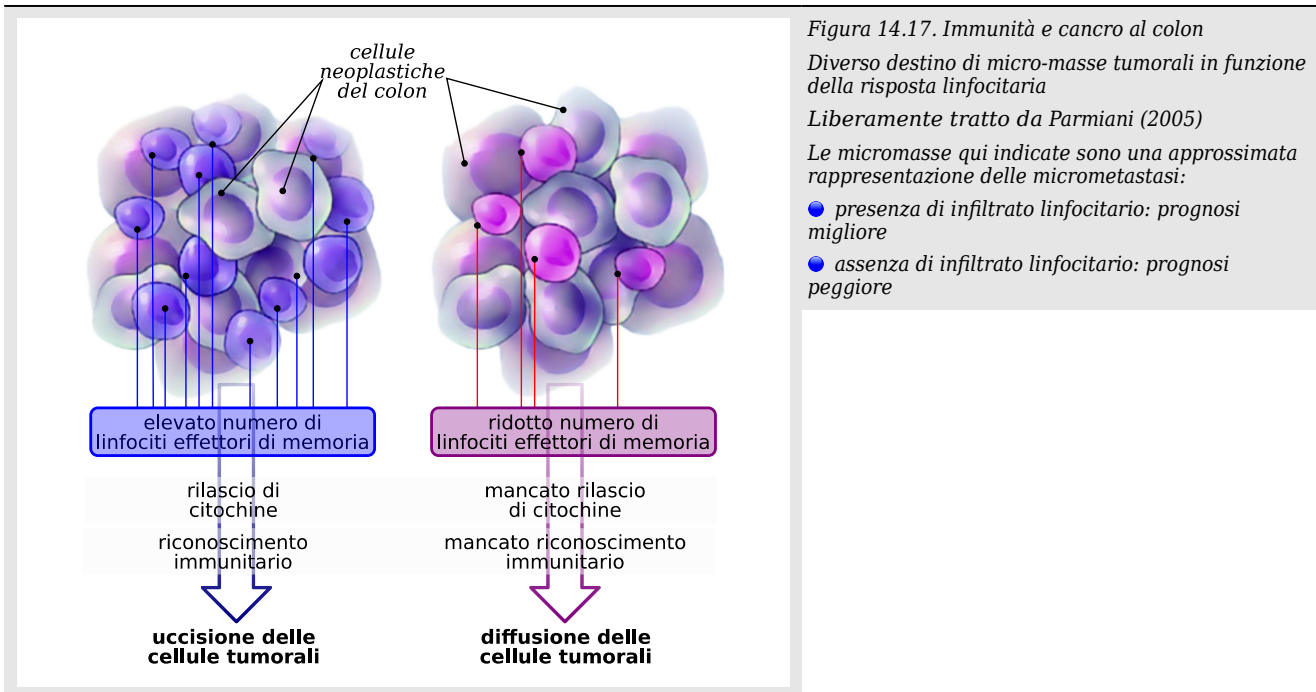
- Es.: il melanoma: in rari casi un melanoma anche in metastasi può regredire e finanche guarire dopo asportazione della massa principale: probabilmente così facendo si sposta l'equilibrio tra tumore ed immunità e si dà una ulteriore *chance* a quest'ultima.

### 14.9.3. EVASIONE DELLA RISPOSTA IMMUNE DA PARTE DEI TUMORI

Per spiegare come cellule tumorali potenzialmente immunogeniche possano sfuggire alla distruzione da parte del sistema immune sono state avanzate numerose ipotesi:

- la scarsa immunogenicità dei tumori, legata alla mancata espressione di molecole di co-stimolazione e/o all'incapacità di stimolare linfociti T *helper* ristretti per MHC di classe II
- la modulazione dell'espressione dell'MHC sulle cellule neoplastiche
- l'induzione di tolleranza verso gli antigeni tumorali
- la perdita di espressione di proteine immunogeniche a seguito di mutazioni
- lo stato di immuno-soppressione dell'ospite

### 14.9.4. IMMUNITÀ E CANCRO AL COLON



### 14.10. Immunità e trapianti

- ☞ La capacità di attecchimento dei tessuti trapiantati non è dovuta ad un semplice sistema di antigeni  
 La responsabilità del rapido rigetto dei tessuti trapiantati è dovuto ad un sistema geneticamente variabile di antigeni di istocompatibilità presenti su tutte le cellule nucleate
- ☞ I linfociti T rispondono fortemente ad un gruppo di antigeni di istocompatibilità eterologhi sui tessuti estranei:  
**antigeni maggiori di istocompatibilità**
- ☞ Gli antigeni maggiori di istocompatibilità sono codificati nell'MHC (*major histocompatibility complex*) che ha come funzione fisiologica quella di presentare gli antigeni peptidici al recettore delle cellule T
- ☞ La risposta verso le molecole MHC eterologhe presenti sui tessuti trapiantati dipende dalla natura del riconoscimento antigenico. I recettori delle cellule T riconoscono le molecole MHC di un altro individuo come estranee e reagiscono contro le cellule che portano queste molecole
- ☞ È una risposta essenzialmente identica a quella effettuata dalle cellule T *killer* verso le proprie cellule infettate da virus  
 La risposta verso organi trapiantati porta al rigetto dell'organo stesso da parte del ricevente
- ☞ Essendo le cellule endoteliali dei vasi del trapianto le prime cellule che entrano in contatto con i linfociti circolanti dell'ospite, spesso il rigetto dei trapianti è conseguenza del danno endoteliale con conseguente trombosi e necrosi ischemica del tessuto trapiantato

### 14.10.1. TIPOLOGIE DI RIGETTO

☞ Vi sono varie tipologie di rigetto ciascuna con le se caratteristiche:

- iperacuto
- acuto
- cronico
- GVHD (*graft versus host disease*, malattia generata dal rigetto dell'ospite da parte del trapianto)

#### ☞ ● *Rigetto iperacuto*

- é innescato da una pregressa immunità umorale e si manifesta entro pochi minuti dal trapianto

#### ● *Rigetto acuto*

- si sviluppa a seguito della attivazione di immunità cellulare (in vario grado avviene in tutti i trapianti non autologhi)
- inizia non prima di una settimana dal trapianto, ma può rendersi clinicamente evidente per lo più entro 3 mesi. Ha una incidenza elevata sino al 50% nel caso di trapianto di fegato
- può essere controllato con terapia immunosoppressiva, ma ripetuti attacchi portano a rigetto cronico

#### ● *Rigetto cronico*

- descrive una situazione di perdita progressiva di funzione dell'organo trapiantato nel lungo periodo (da mesi ad anni) associata a fibrosi ed infiltrato linfocitario. È tipica del polmone dove colpisce primariamente i vasi dell'organo trapiantato

### *Graft-versus-host disease* (GVHD)

☞ La GVHD è una complicazione comune di un trapianto di midollo osseo allogenico, anche se formato da sole cellule staminali

Un trapianto di midollo viene preceduto da una **terapia di condizionamento** con radio- e chemio-terapia sistemica che porta a fortissima riduzione del sistema immunitario del ricevente

Se il trapianto attecchisce, il nuovo sistema immunitario si sviluppa a partire dalle cellule staminali del donatore

I linfociti allogenici che si sono sviluppati non riconoscono il self sulle cellule del ricevente e le attaccano

Esistono vari gradi di GVHD. Una lieve GVHD può essere correlata con una migliore prognosi in caso di trapianto di midollo nel corso di trattamento di una leucemia (*graft versus leukaemia*) in quanto i linfociti allogenici sono più efficaci nel rimuovere la malattia minima residua che resta dopo i trattamenti anti-leucemici

Una forma di GVHD può a volte verificarsi anche a seguito di emotrasfusioni con sangue intero (che contiene cioè numerosi linfociti allogenici)

## 14.11. Regolazione estrinseca di risposte immunitarie non desiderate

### 14.11.1. FARMACI IMMUNO-SOPPRESSORI

I farmaci correntemente disponibili hanno meccanismi d'azione molto diversi l'uno dall'altro ma in comune hanno la proprietà di colpire tutte le attività del sistema immunitario, comprese quelle utili e protettive

Questi farmaci non sono in grado di sfruttare il grande vantaggio offerto dalla specificità della risposta immunitaria: la loro efficacia di solito è policlonale e non è in grado di colpire specificamente i cloni responsabili della patologia in trattamento

La speranza è di poter usare il sistema immunitario stesso con la sua specificità nella terapia dei disordini a base immunologica

Per i primi 30 anni della storia dei trapianti di organo, i farmaci immuno-soppressori che ne hanno permesso l'effettuazione sono stati essenzialmente farmaci citostatici o immuno-soppressori aspecifici

### 14.11.2. LA PAN-IRRADIAZIONE CONSENTE IL TRASFERIMENTO ADOTTIVO DELL'IMMUNITÀ

Dosi alte di radiazioni eliminano tutte le cellule di origine emopoietica, consentendo la sostituzione dell'intero sistema emopoietico, compresi i linfociti, con le cellule staminali del midollo osseo del donatore.

I soggetti così trattati sono detti **chimere midollari indotte con radiazione**, dal termine greco *χίμαιρα* (chimera), il mitico animale con la testa di leone, la coda di serpente ed il corpo di capra

Questa tecnica viene usata per sostituire il midollo osseo qualora non funzioni, come ad esempio nell'anemia anaplastica o dopo incidenti nucleari, o qualora, in seguito a certe forme tumorali, si renda indispensabile la sua sostituzione con un midollo non compromesso dalla malattia

### 14.11.3. SOMMINISTRAZIONE DI ANTICORPI CITOTOSSICI

L'iniezione nell'uomo di anticorpi monoclonali diretti contro particolari molecole della superficie cellulare può condurre o all'eliminazione del tipo cellulare che presenta tali molecole o all'inibizione della funzione di dette molecole di superficie

Il risultato dipende dalle caratteristiche "depletive" o "non depletive" dell'anticorpo, una distinzione che dipende soprattutto dall'isotipo a cui esso appartiene, che a sua volta determina il tipo di funzioni effettrici accessorie che può suscitare

Anticorpi che provocano la morte delle cellule a cui si legano sono detti depletivi

Gli anticorpi monoclonali sono stati impiegati in questa maniera per scopi terapeutici nell'uomo

Per un effetto sostenuto è indispensabile il trattamento cronico con anticorpi monoclonali

Ciò crea problemi nell'uomo, il quale normalmente produce anticorpi contro le immunoglobuline murine utilizzate a questo scopo

Il problema è stato affrontato **umanizzando** gli anticorpi monoclonali murini, sostituendo cioè con sequenze immunoglobuliniche umane tutte le sequenze murine tranne quelle del sito di legame per l'antigene, in modo che il sistema immunitario umano non le riconosca come estranee

L'impiego di anticorpi monoclonali è entrato nel trattamento del rigetto dei trapianti, delle malattie autoimmuni e dei tumori, dimostrando un buon potenziale terapeutico

## 14.12. Psico-neuro-endocrino-immunologia

☞ Un rapido declino nello stato di salute di una persona anziana dopo la perdita dello sposo/a è esperienza comune. Si può inoltre notare che molti individui più giovani sembrano essere più sensibili alle malattie infettive durante periodi di intenso *stress*.

Riconoscendo gli effetti deleteri dello *stress* i *caregivers* cercano di sostenere i loro assistiti creando situazioni ambientali per quanto possibile poco stressogene.

☞ La spiegazione meccanicistica di queste osservazioni della vita reale può essere reperita nella connessione anatomica e funzionale tra

- il sistema nervoso centrale
- il sistema nervoso autonomo
- il sistema endocrino
- il sistema immunitario

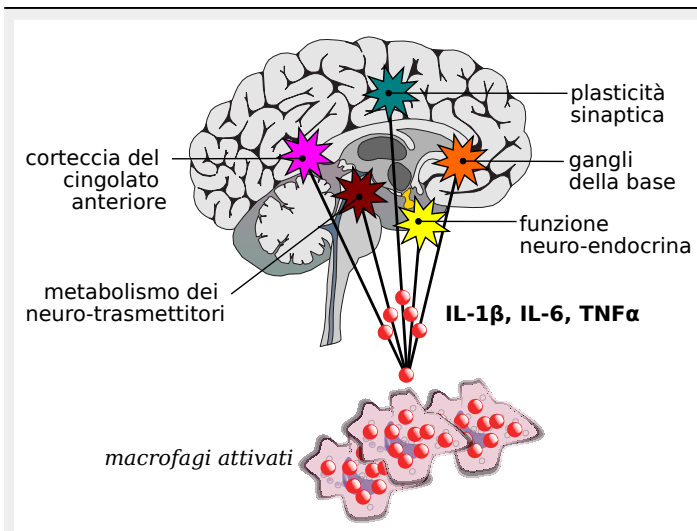
☞ Lo *stress* sembra essere un singolo stimolo capace di suscitare una risposta integrata da parte dei quattro sistemi sopra citati.

Una difficoltà nella interpretazione univoca delle osservazioni sta nel fatto che lo stimolo stressogeno ha una definizione e molti aspetti strettamente soggettivi:

- es.: condizioni percepite come oppressive da alcuni soggetti non hanno alcun effetto per altri

☞ Offrire ad un assistito la possibilità di evitare o di sfuggire allo *stress* può essere un potenziale mezzo per una assistenza migliore.

### 14.12.1. COMUNICAZIONI IMMUNO-CEREBRALI



Vie di induzione di patologia cerebrale dovute a citochine

Quando i segnali citochinici raggiungono il cervello, possono interagire con i domini fisiopatologici correlato con la regolazione dell'umore:

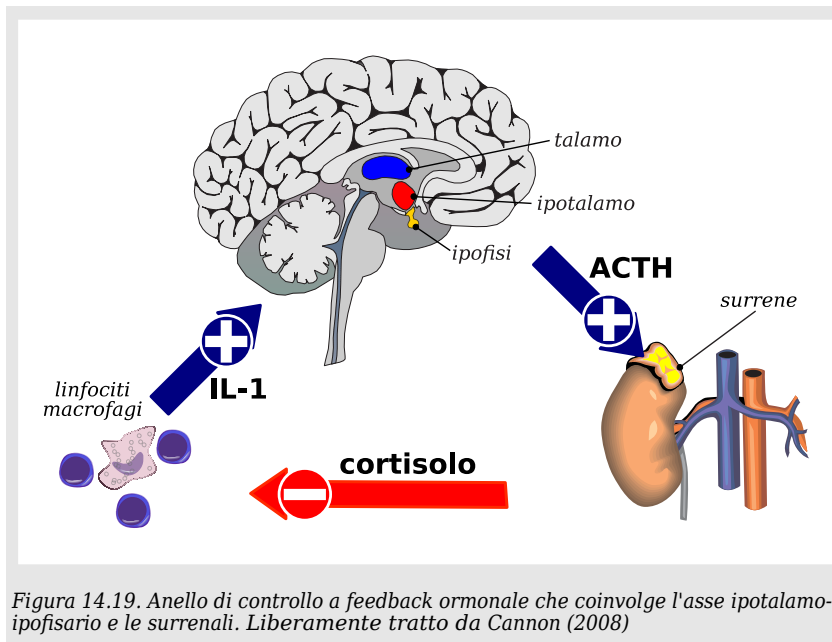
- neuro-circuiti che regolano l'attività motoria e la mobilità (gangli della base)
- umore, ansietà, attenzione, e allarme (corteccia cingolata anteriore)
- effetti su fattori di crescita (fattori neuro-trofici cerebrali), neurogenesi, plasticità sinaptica
- effetti sul metabolismo dei trasmettitori mono-amminici (serotonina, dopamina)
- effetti sui trasmettitori eccitatori (glutammato)
- effetti sulla funzione neuro-endocrina con induzione di resistenza ai glucocorticoidi

Figura 14.18. Comunicazioni immuno-cerebrali. TNF: tumour necrosis factor; IL: interleuchina

Liberamente tratto da Capuron (2011)

### 14.12.2. ANELLO DI CONTROLLO A FEEDBACK ORMONALE CHE COINVOLGE L'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENI

☞ La depressione di alcune funzioni immunitarie nello stress può essere ricondotta a:



- percezione dello stress ed attivazione centrale dei meccanismi di messa in stato difensivo
- tra i meccanismi di messa in stato difensivo c'è l'aumento della produzione di *releasing factors* ipotalamici per l'ACTH
- aumento conseguente di produzione ipofisaria di ACTH
- aumentata produzione di cortisolo surrenalico
- effetto immuno-soppressore del cortisolo attraverso una aumentata apoptosi linfocitaria
- aumentata produzione di IL-1 da parte dei linfociti stimolati dal cortisolo
- IL-1 ha noti effetti sulle funzioni ipotalamiche

### 14.12.3. IL RIFLESSO INFIAMMATOARIO VAGALE

☞ Il nervo vago è un nervo contenente una combinazione di fibre afferenti sensitive ed efferenti parasimpatiche

Le ramificazioni raggiungono cuore, polmoni, tratto gastroenterico, fegato, milza e reni

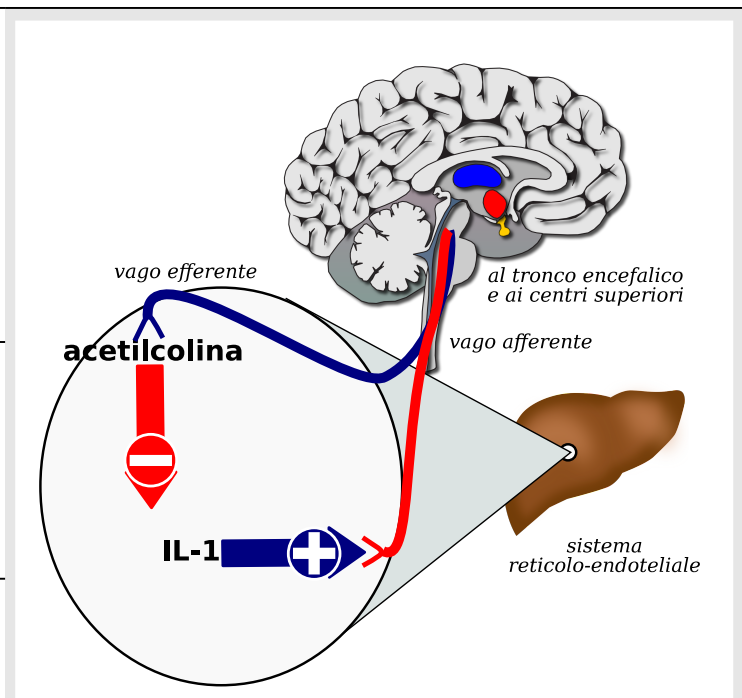
Con l'eccezione del cuore, questi organi costituiscono la maggior parte del sistema reticolo-endoteliale (SRE): contengono cioè un elevato numero di cellule ad attività fagocitica/macrofagica

☞ L'informazione sensoriale viene trasmessa al tronco encefalico, dove stimola i centri che controllano il sistema nervoso parasimpatico

Le fibre efferenti parasimpatiche post-gangliari (incluso il vago) rilasciano acetilcolina che si lega ai recettori nicotinici sui macrofagi distribuiti in tutto il SRE

☞ Il legame dell'acetilcolina ai macrofagi:

- inibisce la secrezione di citochine pro-infiammatorie come IL-1 e *tumour necrosis factor* (TNF)
- non ha influenza sulle citochine anti-infiammatorie, come IL-10



#### 14.12.4. ASSE IPOTALAMICO-PITUITARIO-GONADICO

Il genere femminile ha un sistema immunitario più responsivo di quello del genere maschile:

- sono più resistenti alle infezioni
- sono più prone ai disturbi autoimmuni

Androgeni, estrogeni e progesterone hanno tutti un profondo influsso sul sistema immunitario, ma sulle sottopopolazioni linfocitarie sono stati individuati solo recettori per gli estrogeni

L'influenza inibitoria del progesterone sul sistema immunitario è considerata vitale per lo sviluppo della tolleranza al feto

Anche gli ormoni pituitari coinvolti nello sviluppo e funzione del sistema riproduttivo hanno un effetto sul sistema immunitario

In particolare lo *stress* può bloccare la produzione di prolattina che può avere un effetto di bilanciamento dell'azione del cortisolo

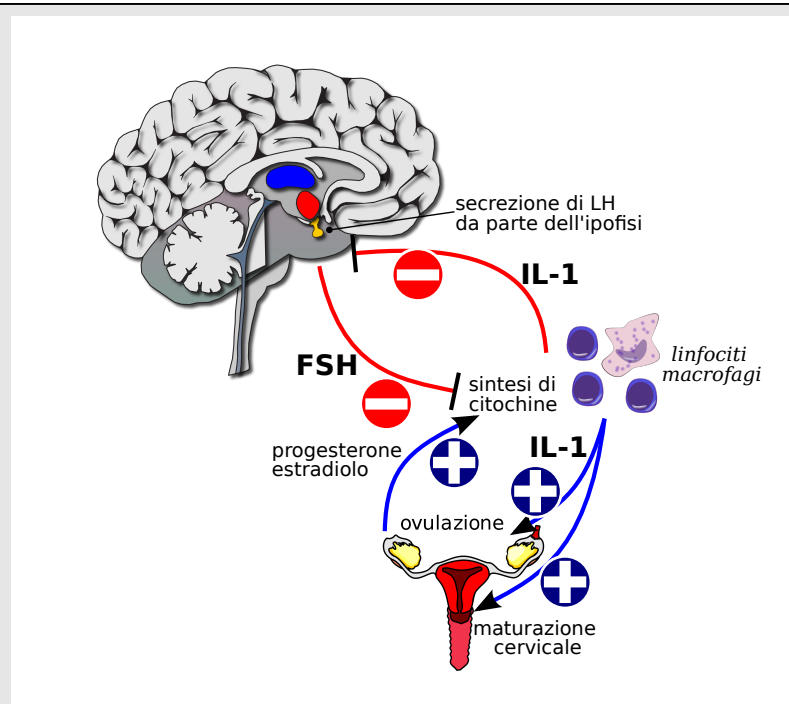


Figura 14.21. Comunicazioni tra sistema immunitario e sistema riproduttivo nel genere femminile

#### 14.13. Principali fonti utilizzate

Austen, K.F. (2008) *Allergies, anaphylaxis, and systemic mastocytosis*. In: Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. XVII ed. Mc Graw Hill, New York. Pp. 2061-2070

Cannon, J. (2008) *Neuroendocrine-immune interaction*. In: *Handbook of Pathophysiology*. III ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Capuron, L., Andrew H. Miller, A.H. (2011) *Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications*. *Pharmacol. Therap.* 130, 226-238

Lakhani, S.R., Dilly, S.A., Finlayson, C.J., Dogan, A. (2003) *Basic pathology. An introduction to the mechanisms of disease*. III ed. Arnold, London

Parmiani, G. (2005) *Tumor infiltrating T cells. Friend or foe of neoplastic cells?* *N. Engl. J. Med.* 353, 2640-2641

Roitt, I. M., Brostoff, J., Male, D. K. (1993) *Immunology*. III ed. Mosby, Edinburgh

#### Siti web

[anticancer.net](http://anticancer.net)

visitato il 20/06/2008

contenuto non più disponibile il 21/06/2011

