46

GIANFRANCO SANTINI
PAOLO DE PAOLI
GIANCARLO BASAGLIA

Immunologia dell'occhio

Servizio di Microbiologia-Immunologia
Ospedale Civile- USL11
Pordenone

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

MEDICAL
SYSTEMS S.P.A.

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 80.80.51

Editoriale

Proseguiamo con questo volume l'esplorazione del vasto ed affascinante campo dell'immunologia interessandoci questa volta ad un organo, l'occhio, che presenta degli aspetti del tutto peculiari e che giustificano quindi uno specifico inquadramento.
Ospitiamo questo contributo che vuol essere una aggiornata sintesi di questi problemi con l'augurio che sia di valida utilità a coloro che lavorano in questo specifico settore.
Il Professor Gianfranco Santini è attualmente il Primario del Servizio di Microbiologia-Immunologia dell'Ospedale Civile di Pordenone e del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano. Specialista in Anatomia Patologica e Tecniche di Laboratorio, in Malattie del Sangue, in Igiene, ed in Biochimica e Chimica Clinica è Professore di Immunologia, Genetica e Tecniche Immunologiche presso la Scuola di Microbiologia dell'Università di Brescia. Membro del Direttivo della Società Italiana di Microbiologia Clinica, Membro della Società Italiana di Microbiologia, di quella Italiana di Immunologia ed Immunopatologia e di quella Italiana di Biochimica Clinica ha senza dubbio una personalità ricca ed articolata che gli permette di trattare con pari autorità e puntualizzare argomenti estremamente complessi e stimolanti.
Il dottor Paolo De Paoli è Aiuto presso il Servizio di Microbiologia-Immunologia dello stesso Ospedale; è specialista in Allergologia ed Immunologia e successivamente ha conseguito la specializzazione in Microbiologia. Membro della Società Italiana di Immunologia ed Immunopatologia e della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica, il dottor De Paoli ha maturato importanti esperienze quale visiting scientist presso il Wistar Institute di Philadelphia e presso l'UNICET di Lione.
Il dottor Giancarlo Basaglia, infine, allievo e collaboratore anch'esso del Professor Santini presso l'Ospedale di Pordenone, è specializzando in Ematologia. Il dottor Basaglia si è occupato, tra l'altro, di Immunologia dei tumori, Radioimmunologia ed Immunologia Cellulare con particolare riferimento all'attivazione linfocitaria.

Sergio Rassu

Introduzione

Ogni parte del corpo utilizza i medesimi meccanismi immunitari di base per mantenere la sua integrità, tuttavia questi vengono modulati in maniera diversa a seconda degli organi ed in questo senso è corretto parlare di immunologia dell'occhio (1, 13). L'occhio è un organo estremamente delicato la cui funzione dipende dalla perfetta integrità della sua delicatissima microanatomia per cui piccole lesioni, per lo più insignificanti in altri organi, conseguenti a processi infiammatori, possono avere effetti disastrosi (1, 13, 19). Tenendo presente la centralità dei processi infiammatori, e quindi dei meccanismi immunologici alla base, che per loro natura implicano un'alterazione modificante la naturale microarchitettura tissulare, è prevedibile che l'occhio per mantenere la sua normale microstruttura e quindi la sua integrità funzionale deve aver evoluto dei sistemi regolanti i processi infiammatori, soprattutto mediante sofisticati accorgimenti modulanti i meccanismi immunologici di base, al fine di limitare o di delimitare i processi infiammatori, che la evoluzione naturale ha selezionato quale acme del processo difensivo (24). Per salvaguardare la sua microintegrità, quindi, l'ambiente oculare è dovuto ricorrere ad un compromesso con i naturali meccanismi difensivi acquisiti ovvero con il sistema immunitario (24). Questo compromesso immunologico, pur nella sua pericolosità, può essere considerato, nell'ottica finalistica della conservazione della funzione visiva, come una situazione immunologica privilegiata (1, 4). Questa situazione immunologica privilegiata deve però essere considerata nel contesto dei meccanismi immunologici che regolano la totalità dei microambienti dell'organismo e che quindi presiedono anche alla regolazione del microambiente oculare; ossia i fenomeni immunologici oculari non devono essere considerati indipendenti dai fenomeni immunologici generali, anzi vi è una reciproca interdipendenza, che costituisce, nella loro diversità, una inscindibile unità, per cui la situazione privilegiata dell'occhio può essere fonte di vulnerabilità per l'intero organismo (così come normo o iper reattività dell'organismo può essere causa di danno per l'occhio) (24). Per avere un'idea di queste complesse interrelazioni immunologiche è necessario esaminare la varietà delle situazioni immunitarie delle varie strutture oculari (24). Tenendo presente, come premessa, che tutti i costituenti del globo oculare possono essere considerati in un certo senso immunologicamente non completi (1), e che un microambiente è considerato pienamente idoneo alle reazioni immunitarie quando è perfettamente dotato di vasi ematici e linfatici ed è microstrutturato in modo tale che sia la componente cellulare immunologica, come i linfociti, i monociti, i granulociti neutrofili ed eosinofili, le plasmacellule e le mastcellule, che la componente molecolare, soprattutto le molecole più grandi quali le IgM ed il C1, possano facilmente circolare e diffondere in esso. Come premessa quindi è da tener presente che il globo oculare è privo di vasi linfatici e da ciò prendiamo inizio nella disamina delle situazioni immunologiche a livello della cornea, del vitreo, della lente, dell'uvea, della retina e del nervo ottico. L' esame dei fenomeni immunologici non può che essere schematico e forzatamente riassuntivo.

Cornea

E’ necessario richiamare, sia pur brevemente, la microstruttura corneale per comprendere le sue funzioni immunologiche (1) (fig 1). La cornea è costituita da cinque strati tissulari: l’epitelio, a sua volta costituito da cinque o sei strati cellulari i cui spazi intercellulari dallo strato più esterno sono sigillati dalle “zonule occludens”. Presenta una struttura in micropliche ed in microvilli, cosicché è prevenuto l’ingresso del microfilm lacrimale, costituendo quindi anche un’ efficace barriera molecolare. L’epitelio poggia sulla membrana basale dello strato di Bowman, privo di cellule ed in cui le lamine del collageno sono distribuite in maniera casuale. Nel sottostrato stromale il collageno è distribuito in maniera regolare, assumendo un andamento curvilineo; in questo strato sono presenti elementi cellulari che vengono denominati cheratociti (allo stroma, che è responsabile del 90% dello spessore corneale, sottostà la lamina basale dell’endotelio, membrana di Descemet, che dà sostegno alle cellule endoteliali).

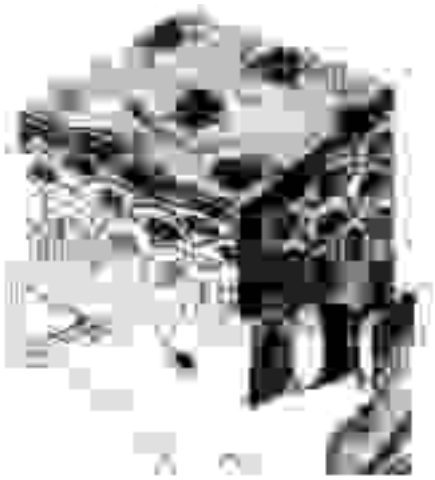

Figura 1. Schema tridimensionale dell'epitelio corneale che mostra i cinque strati di cellule.a)micropliche; b)nervo corneale; c) strato del Bowman; d) membrana basale; e) linfocita; f) membrana basale (in d) il nervo corneale abbandona la guaina di Schwann; g) lamelle stromali. (desunto da Allansmith, Mathea R.: The eye and immunology, 1982).

In questo strato le fibrille di collageno, che hanno un diametro di 25 nm e sono spaziate tra loro, con un passo di 35 nm e sono amalgamate da mucopolisaccaridi, vengono a costituire un efficiente filtro molecolare, la cui efficienza è aumentata dalla scarsa disponibilità dell'acqua. Infatti l'acqua costituisce il 70% di queste fibrille rispetto al collagene 25% ed ai mucopolisaccaridi 5%; il trabecolato stromale è apparentemente antigenico. Da questi elementi strutturali è possibile comprendere la fenomenologia immunologica mediata dalla componente umorale (1) ed in questo senso è da tener presente che il Sistema Immunoglobulinico e per esso le immunoglibuline di classe IgG (p.m. 140.000 ca., con dimensioni di 3,5x12 nm) diffondono lentamente attraverso lo stroma corneale. Infatti tale flusso, paragonando con la diffusione in soluzione fisiologica, subisce un rallentamento di 27 volte (27x) e da ciò si comprende che vi è un intervallo di molti giorni prima che anticorpi specifici della classe IgG siano rintracciabili a livello della cornea. E' stato calcolato in circa 9 gg il tempo affinché le IgG del lembo corneale pervengano alla zona centrale delle cornee; il raggiungimento dell'equilibrio del 50%, rispetto alla concentrazione ematica, richiede circa un mese. Nonostante questa lentezza nella diffusione delle IgG, esse sono presenti e sono un segno di una pregressa esperienza antigenica e per questa lentezza di diffusione tali anticorpi (Ac) specifici non possono essere di nessuna utilità nel bloccare a livello oculare l'antigene (Ag) inducente, che dal sistema immunitario periferico ha evocato tale risposta anticorpale. Questa lentezza nella diffusione anticorpale può venir accelerata da una condizione di edema della cornea; mentre una azione più celere, solo però a livello della superficie corneale, può essere ottenuta dal trasporto degli Ac specifici mediante le lacrime, in cui tali Ac possono essere presenti entro alcune ore dalla loro comparsa nel siero (1, 13). A differenza delle IgG, le IgM (p.m. 1.000.000 e un diametro di circa 18,5 nm) non diffondono attraverso la cornea; mentre possono essere presenti sia le IgA, sia le IgE e le IgD, le quali sono sempre di derivazione sierica. Per quanto concerne il Sistema Complementare (13), data la struttura della cornea, è ragionevole dubitare che l'intera sequenza di attivazione della via complementare classica possa esistere, ciò nonostante, anche se in concentrazioni più basse di quelle del siero, tali componenti, come i componenti complementari della via Alterna, sono presenti nella cornea, ma contemporaneamente ad essi sono presenti, in quantità simile a quella sierica, il C1 inibitore (B-1H) ed il C3 inattivatore e questo è da rapportare al loro basso peso molecolare. Da questa loro aumentata concentrazione, rispetto ai componenti della via Classica e della via Alterna, vi è la possibile spiegazione del blocco dell'attivazione complementare, nella cornea normale, che impedisce quindi l'insorgenza di un processo infiammatorio in generale (come punto di partenza) anche se questo non significa che la cornea non sia sede di infiammazione, soprattutto quando il processo infiammatorio prende inizio dalla regione del limbo o da una lesione superficiale della cornea stessa (1, 2, 13). Una semplificazione della possibilità dell'insorgenza di un processo infiammatorio intra corneale, con esistenza di immunocomplessi e neutrofili, è stata fatta dal "Wessely ring phenomenon", in cui un Ag, iniettato all'interno della cornea, diffondendo in tutte le direzioni, raggiunge la regione limbica, sempre con estrema lentezza, e da qui rapidamente i linfonodi e la milza con sensibilizzazione della componente immunitaria cellulare e successiva produzione di Ac specifici, che verranno generalizzati a tutto

l'organismo e quindi anche alla regione limbica. Da questa regione gli anticorpi diffondono alla cornea, dove all'incontro con l'Ag sensibilizzante avverrà la reazione, con formazione del complesso Ag-Ac, ed attivazione del Sistema Complementare, i cui frammenti, ad attività chemiotattica, attiveranno i polimorfonucleati, a cui è dovuto l'aspetto anuliforme del fenomeno che si sposta progressivamente verso il centro della cornea con il variare della zona di equivalenza delle concentrazioni degli Ag e degli Ac, a cui appunto si verifica il complesso Ag-Ab (1) (Fig. 2).

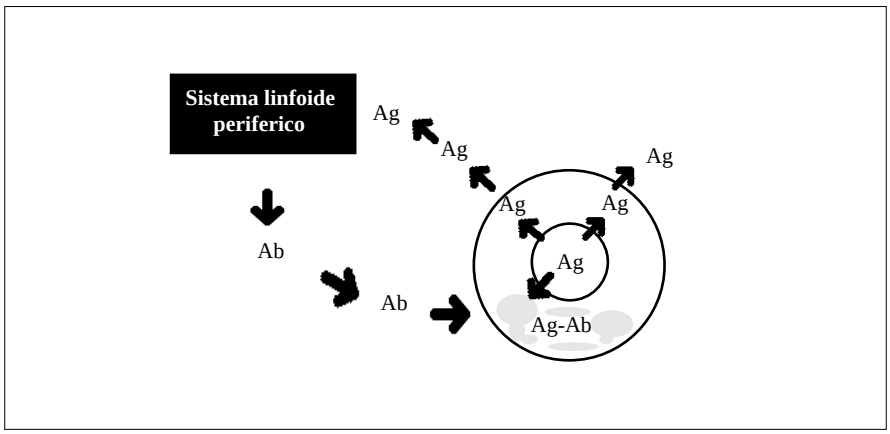

Figura 2. Rappresentazione schematica della formazione dell'anello immune di Wessely nella cornea (desunto da Allansmith, Mathea R.: The Eye and immunology, 1982)

Questo duplice rallentamento (che può giungere sino all'arresto) sia della diffusione dell'Ag, che costituisce l'arco afferente immunologico, che della diffusione dell'Ac, che costituisce l'arco efferente immunologico, contribuisce a far considerare la cornea, come una sede privilegiata immunologicamente (Fig. 3). Questo privilegio immunologico, così ben strutturato dalla microarchitettura corneale, viene insidiato dall'applicazione topica dell'Ag e dal suo incontro con gli Ac specifici portati dalle lacrime e successiva fissazione del complemento (C). L'inizio quindi di una risposta infiammatoria, può danneggiare la cornea, e non può essere esclusa la penetrazione dell'Ag. Un esempio naturale di questo superamento può essere ravvisabile nelle infezioni erpetiche della cornea. Nella cheratite erpetica epiteliale il sistema immune sembra essere interessato e l'insulto virale sembra essere portato direttamente a livello delle cellule epiteliali. Nella cheratite erpetica stromale invece il sistema immunitario è pesantemente coinvolto con reazioni verso gli Ag virali e verso gli Ag di membrana dei cheratociti, innescando quindi anche un processo autoimmune, in cui la componente umorale, in minor grado, e la componente cellulare, in maggior grado, ne sono coinvolte (1). Anche la componente immunologica cellulare, contribuisce a far considerare la cornea quale sito immunologicamente privilegiato: l'assenza infatti di mastcellule, e di basofili, le

uniche cellule capaci di produrre amine vasoattive, e l'assenza dei corrispettivi targets, muscoli lisci e vasi ematici, preserva la cornea da reazioni anafilattiche. La cornea inoltre contiene solo pochi linfociti, che per lo più si possono trovare nella regione limbica, anche se non è escluso di poterli rintracciare anche nella regione centrale. I linfociti possono essere B o T e tra questi T4 (fenotipo helper) T8 (fenotipo suppressor), non T, Leu7 e quindi le reazioni di ipersensibilità ritardata non potrebbero (o non possono) essere iniziate, anche se una loro funzione di immunosorveglianza non può essere del tutto esclusa, ma che possono avvenire come succede nei trapianti di cornea. Certamente questa assenza di linfociti potrebbe rendere vulnerabile soprattutto la superficie esterna corneale e a questo ovvierebbe la superficie mucosa delle palpebre, ricca in linfatici e quindi tappezzata da cellule linfoidi, per cui, per tempi ravvicinatissimi, tali cellule linfatiche verrebbero in contatto con la cornea, provvedendo, forse, in questa maniera, ad assicurarne una protezione immunologica (1). Questo apporto, a nostro

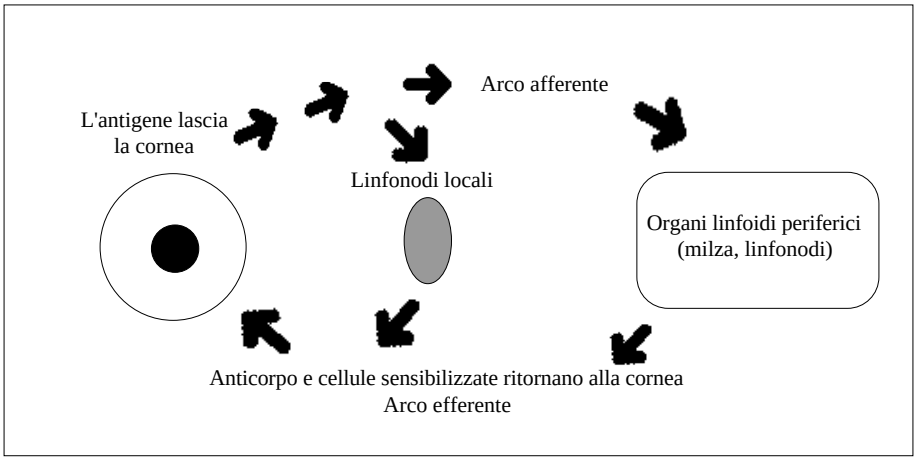

Figura 3. Rappresentazione schematica degli archi afferenti ed efferenti della cornea. (desunto da Allansmith, Mathea R.: The Eye and immunology, 1982).

parere, non dovrebbe essere rilevante, se fosse tale infatti dovrebbe interferire nei trapianti corneali in maniera evidente ed invece proprio in rapporto ai trapianti la cornea è indubbiamente un sito privilegiato (3, 4, 19, 21). Nei confronti di questi trapianti i motivi di tale privilegio possono essere ravvisati principalmente nell'assenza dei vasi linfatici e quindi l'apporto di linfociti è altamente limitato. A questo si deve aggiungere che gli Ag di trapianto, per l'architettura corneale, hanno difficoltà a diffondere ed a raggiungere le cellule linfoidi, per cui i linfociti non hanno conoscenza di questi Non Self Ag ed anche una volta avutane conoscenza, con conseguente apprendimento di capacità reattive di rigetto, DTH e CTL mediato, hanno difficoltà a raggiungere il Target (Non Self Ag) che li ha indotti: quindi questo privilegio immunologico nel confronto dei trapianti trova il suo meccanismo esplicativo piu lampante nel duplice rallentamento sia dell'arco afferente che dell'arco efferente della reazione immune. Una prova in questo

senso viene fornita dal ripristino di tali archi che si ottiene con la vascolarizzazione della zona di trapianto, che ne porta al successivo rigetto; rigetto che puo interessare tutti e tre gli elementi corneali e cioè epitelio, stroma ed endotelio, dotati degli HLA-Antigeni (13). Alla base infatti del rigetto stanno fondamentalmente gli antigeni di istocompatibilità e di classe I e di classe II, che possono evocare meccanismi immunologici cellulari mediati da linfociti T e citolitici (CTL) e dell'ipersensibilità ritardata (DTH) e quindi fenomeni citotossici specifici, che sono altamente sensibili, e fenomeni citotossici aspecifici. Senza addentrarci nell'immunologia dei trapianti e nella complessa funzione degli Ag HLA in immunologia ricordiamo che questi ultimi sono sì espressi, ma in bassa concentrazione per quanto concerne gli HLA-I e quasi assenti gli HLA-II. Questi ultimi sono inducibili sia sulle cellule epiteliali che sulle cellule endoteliali e sui cheratociti e tutto questo deve farci considerare la cornea come una sede immunologicamente privilegiata, ma non come un tessuto privilegiato (almeno in senso assoluto) e proprio in rapporto agli Ag HLA-II, di cui sono dotate le Langerhans cells (LC), presenti anche nel microambiente corneale, nella loro funzione di APC (cellule presentanti l'Ag) possono esse stesse indurre i linfociti responsabili della reazione di ipersensibilità ritardata, ma tale capacità inducente non è escludibile che possa venir anche assunta dalle cellule epiteliali, dai cheratociti e dagli endoteli, una volta indotti ad esprimere gli HLA di classe II, che certamente inducono le CTL. Pare ormai dimostrato che le LC allogeniche siano una richiesta essenziale, indispensabile per l'induzione da parte dei T DTH verso gli alloantigeni corneali, per cui viene ribadita l'importanza delle LC nella reazione di rigetto del trapianto corneale, anche se tale rigetto e l'attivazione delle CTL può essere iniziata anche in assenza di LC e di T DTH (17). Complessivamente sembra di poter affermare che la congiuntiva circostante provvede generalmente alla difesa della cornea e questi meccanismi, quando intervenenti in maniera limitata, non arrecherebbero danno alla cornea mentre questa ne risulterebbe irrimediabilmente alterata quando questi stessi interventi avvengono in maniera massiva. Per rimanere nell'ambito della Immunopatologia, si può ricordare come le reazioni da ipersensibilità non siano frequenti, generalmente complicanti le reazioni allergiche congiuntivali, soprattutto sull'area limbare; più frequenti possono essere le reazioni allergiche della cornea ai prodotti batterici, virali e fungini, con infiltrazioni ed ulcerazioni e possono essere espressione di ipersensibilità ritardata. Processi ulcerativi possono aversi anche per probabili processi autoimmuni, come probabilmente depongono la presenza di anti-corpi di tipo IgA, IgG, IgM a livello dell'epitelio corneale, e di anticorpi anti-epitelio corneale ed una risposta cellulo- mediata agli antigeni corneali nell'ulcera di Mooren (2).

Camera anteriore

La camera anteriore è priva essa pure di drenaggio linfatico ed è dotata di una ricchissima rete vascolare che immette nel sistema venoso. I tessuti che la delimitano (principalmente la superficie anteriore dell'iride, la superficie posteriore della cornea ed il reticolo trabecolare) sono fondamentalmente privi, per lo più, di cellule esprimenti gli Ag MHC-II, o meglio di cellule specializzate nella presentazione antigenica, simili a quelle attualmente conosciute e cioè cellule che costitutivamente esprimono molecole di MHC-II e assumono una configurazione dendritica. Nell'umore acqueo, in essa contenuto, a differenza di quanto precedentemente scritto per la cornea, il C1 inibitore ed il C3 inattivatore sono assenti o bassi, mentre sono stati rilevati prodotti di attivazione del complemento, quali il C3a, il C3c, il C5a e il Bb. Questo indica che il sistema complementare interviene in questa sede quale meccanismo difensivo, e quindi va sottolineata la differenza nella componente umorale immune tra l'ambiente corneale e l'ambiente acqueo umorale (1). Nonostante queste differenze la camera anteriore è stata definita, come la cornea e la camera vitrea, siti immunologicamente privilegiati, e questo in passato soprattutto per la loro struttura alinfatica. Questo concetto quindi di privilegio immunologico era legato al concetto che, per l'assenza del drenaggio linfatico, l'Ag non poteva abbandonare tali ambienti per cui si veniva a creare un blocco nel braccio afferente dell'arco immunologico. In realtà, questo non avviene per la camera anteriore, in quanto l'antigene la può abbandonare mediante la rete vascolare ematica e attraverso anche il Canale di Schlemm e non solo l'abbandona, ma evoca una forma deviata di immunità, che è stata definita con varie dizioni, sottintendenti i concetti evolutivi della sua interpretazione (1, 7,8, 24, 27), per cui è stata inizialmente definita come "Privilegio Immunologico", poi "Immuno Deviazione Linfocito Indotta" ed ultimamente "Immuno Deviazione Associata alla Camera Anteriore" (ACAID), termini che meriterebbero una spiegazione, perché costituiscono tappe evolutive del pensiero immunologico (24). Comunque in sintesi si può affermare che il fenomeno del Privilegio Immunologico, consiste nella constatazione, vecchia di oltre 100 anni, che tumori xenogenici innestati nella camera anteriore sopravvivono per periodi di tempo superiore a quelli in altre sedi, questo fenomeno ora rientra nel più complesso quadro che va sotto il termine di ACAID (Anterior Chamber-Associated-Immune Deviation) (24). Questa particolare forma di immuno deviazione può essere indotta da numerose stimolazioni antigeniche, come ad esempio da cellule tumorali allogeniche e singeniche, da linfociti semiallogenici, da lembi cutanei, da splenociti coniugati con apteni, tra cui DNP e ABA, da Albumina Sierica Bovina ed anche da Antigene Retinico S, da questo spettro antigenico, siano essi

associati a superfici o solubili. L'ACAID risulta, quindi, una maniera generale di immuno risposta, qualora tale stimolo induttore sia condotto a livello della Camera Anteriore oculare (24). Tale stimolo antigenico induttore, per la mancanza del sistema linfatico drenante, deve abbandonare la camera anteriore mediante la rete ematica, per cui è logico pensare che tale processo equivalga ad una iniezione antigenica venosa, ma, tenendo presente che l'ingresso antigenico per via venosa non induce il quadro immunologico dell'ACAID, è lecito supporre che gli antigeni, a livello della Camera Anteriore, subiscano un processo di manipolazione, prima di essere immessi nel sistema venoso (24). Questa manipolazione antigenica, deve indubbiamente avvenire in maniera del tutto particolare se si tiene in considerazione che le cellule limitanti la Camera Anteriore sono prive, o quasi prive, delle cellule presentanti l'antigene, che sono fondamentalmente caratterizzate dalla loro ricchezza in MHC-II. Si può ipotizzare che a livello della camera anteriore esista un particolare set alternativo di APC, in grado di fornire un materiale antigenico con capacità down regolanti, piuttosto che up regolanti, come normalmente avviene con il materiale antigenico elaborato dal set classico di APC. Questa ipotesi non è da ritenere improbabile in quanto un tale set alternativo è stato individuato sia a livello splenico che a livello cutaneo. Tuttavia questo set alternativo non è stato individuato per cui è giusto concludere che il segnale antigenico lanciato dalla Camera Anteriore non è mediato dalle APC classiche (24, 25). Questo segnale comunque ha un carattere dominante, in quanto la contemporanea segnalazione antigenica, mediata dalle APC classiche, introducendo l'Ag per via sottocutanea, non è in grado di prevenire l'induzione dell'ACAID (24). La splenectomia può prevenire questo segnale e questo oltre a fare intravvedere i riflessi immunologici generali della stimolazione antigenica camera mediata, sottolineano il ruolo centrale occupato, anche in questa condizione immunologica, dalla milza, per cui è giustificato il termine di "asse camero-splenico" (24). Asse che si appoggia quindi sull'occhio, che funziona non solo come sorgente antigenica, ma anche di deposito antigenico, che, nel suo rilascio, prolungato nel tempo, certamente ha una funzione importante nel determinismo dell'ACAID e sulla milza che non solo riceve il segnale antigenico-camera anteriore indotto, ma anche lo transduce nel quadro dell'ACAID, che è dominato dalla soppressione della Ipersensibilità Ritardata (DH) (24). A livello splenico verrebbero stimolate non solo cellule linfocitarie a funzione soppressoria, ma anche cellule linfoidi a funzione helper ed a funzione citotossica (24). Per quanto concerne l'induzione dei linfociti soppressori, vi è un parziale consenso nell'ammettere l'induzione di Ts, antigene specifici, agenti sull'arco afferente del processo immunologico a funzione (e/o) regolante l'espressione, piuttosto che l'induzione dell'Ipersensibilità Ritardata, cioé questa è una popolazione T soppressoria, priva di Idiotipi cross-reattivi, ma dotata di anti-idiotipi cross-reattivi, differendo in questo dalle T soppressorie indotte per via endovenosa, che sono dotate di idiotipi cross-reattivi, che sopprimono l'arco afferente del processo immunologico. Questa differenziale induzione di Ts2, per la camera anteriore, e di Ts1 per l'endovena, possono sì deporre per differenti meccanismi regolatori, ma possono anche deporre per una differente cinetica del medesimo meccanismo. Tali Ts sono Lyt2, sono ciclofosfamide resistenti e sono I-J e questo ultimo carattere può spiegare l'azione preventiva sull'ACAID ottenibile con gli anticorpi monoclonali verso

I-J, che, quantunque il loro ruolo non sia ancora del tutto chiarito, devono avere un ruolo nei meccanismi della soppressione (e sono molecole espresse a livello di cellule splen-iche la cui funzione è critica nel fenomeno dell'ACAID). Accanto a queste Ts è stata talvolta associata un'altra popolazione Ts, sempre antigene specifica, sempre ciclofosfa-mide resistente, I-J, ma L3T4, il cui sito di azione potrebbe essere l'arco afferente del processo immune. Sono stati inoltre individuati altri sets di Ts, Ag-specifici, ed agenti sull'arco efferente del processo immune, ma ciclofosfamide sensibili. A questo primo set di Ts si aggiungerebbe un ulteriore set di Ts, sempre agenti sull'arco efferente, però ciclofosfamide resistenti e Ag-aspecifiche, per cui vengono ipotizzati due patway il Ts-I (Ag-specifico) e il Ts- II (Ag-aspecifico) e quest'ultimo sarebbe a sua volta regolato da una popolazione di cellule a funzione controsoppressoria. In questa sede purtroppo non si può insistere su questi problemi anche se tale approfondimento sarebbe di grande importanza per la comprensione dell'ACAID soprattutto per il suo aspetto di Privilegio Immunologico in cui soppressione e tolleranza ne sono fondamentali cardini (16, 23, 24, 27, 28). Per quanto concerne le T helper esse indubbiamente devono occupare un punto critico nella trasduzione splenica del fenomeno dell'ACAID, sia nel senso che vengano inibite sia nel senso che vengano stimolate; ad una loro selettiva down-regulation si potrebbe far risalire la diminuita risposta proliferativa Ag- indotta dai linfociti, mentre è più difficile spiegare il rapporto tra TH e l'interferenza dell'IL-2 con l'ACAID. E' da riportare invece ad una loro up regulation sulle B la produzione anticorpale, che, nel caso dell'ACAID, è simile a quella ottenibile con l'introduzione dell'Ag endovena e che può risultare superiore a quello ottenibile con l'introduzione sottocute, questo per quanto concerne la produzione di anticorpi verso Ag virali e cellulari. Per quel che riguarda gli apteni, non si sono ottenuti anticorpi e le cause di questo insuccesso non sono attualmente chiare; come ad una loro up regolazione è da collegare la generazione dei linfociti citotossici (CTL) nell'ACAID (15, 24). Per quanto concerne l'induzione delle cellule linfocitarie citotossiche è stato stimato che la loro frequenza, a livello dei linfonodi regionali e della milza, nel caso che l'Ag sia rappresentato da cellule allogen-iche, sarebbe paragonabile a quella ottenibile con la loro inoculazione attraverso le vie convenzionali, non così con gli Ag virali, come HSV-1 (KOS-strain), in cui la frequenza delle pre- CTL, ottenute dall'inoculazione tramite camera anteriore è più bassa di quella ottenibile per iniezione sottocutanea o per scarificazione corneale. Non vi sono dati sperimentali sulla induzione delle CTL da parte di cellule legate ad apteni (1, 14, 15). Da quanto scritto traspare l'ampia attivazione dei vari subsets linfocitari, nell'ACAID, quantunque la sua maggiore espressione sia una diminuita immunità cellulo-mediata (IMPAIRED CMI) (15, 24). Il più caratteristico ed ecclatante aspetto dell'ACAID, quale espressione di questa diminuita immunità cellulo mediata, è rappresentato infatti dal fatto che cellule tumorali allogeniche, inoculate in camera anteriore oculare, crescono in maniera progressiva, senza una evidente reazione di rigetto che è presente per lo stesso tumore inoculato in altra sede (1, 14) e che è drammaticamente assente anche per allo-trapianti cutanei, singenici con le cellule tumorali, presenti in camera anteriore. Questa diminuita immunità cellulo mediata ha la sua chiave di volta in una ridotta Ipersensi-bilità Ritardata (DH) e tale ridotta Ipersensibilità Ritardata è ottenibile non solo con Antigeni di Trapianto o con Antigeni Tumore Specifici, ma anche con Antigeni Virali,

e con Apteni, una volta inoculati nella Camera Anteriore Oculare. Tutto questo sarebbe correlabile all'induzione delle Ts durante l'ACAID; tali Ts agiscono sia localmente a livello oculare, sia non localmente, a livello di tutto l'organismo, sottolineando così l'interdipendenza dei fenomeni immunologici oculari e dei fenomeni immunologici generali e come risulterà analizzando le conseguenze oculari e sistemiche dell'ACAID. L'immunoprivilegio concesso alle cellule tumorali istocompatibili di crescere nell'ambiente intraoculare, non deve però essere considerato un fenomeno assoluto, bensì relativo e tale relatività è rapportabile al grado di disparità immunogenetica tra il tumore trapiantato dell'ospite ricevente (14, 24), per cui l'immunogenicità degli antigeni espressi sulla superficie delle cellule tumorali è fattore di estrema importanza nel determinismo della permissività della crescita, che è solo temporanea per tumori differenti per gli Ag MHC, mentre è persistente e drammaticamente progressiva, con invasione del cervello e successiva morte, per tumori differenti solo per gli Ag-minori di istocompatibilità. Pertanto tale grado di immunogenicità diventa una misura indiretta della capacità delle cellule tumorali di indurre l'ACAID, che in definitiva diviene la responsabile della crescita locale stessa del tumore (14, 24). Quindi il grado dell'immunogenicità del tumore è di fondamentale importanza nel determinismo efficace della soppressione (in rapporto diretto con la crescita tumorale stessa). Questa non sarebbe ostacolata dalla Ipersensibilità Ritardata (DH), che sarebbe il meccanismo principale bloccante la crescita tumorale intraoculare (14, 24) e che potrebbe esprimersi solo con il superamento della soppressione, a cui quindi corrisponderebbe il rigetto tumorale, con danni inevitabili da parte della aspecificità della DH, a carico dell'occhio. Accanto a questo aspetto ecclatante dell'ACAID dovuto alla Soppressione della Ipersensibilità Ritardata vi sono da tenere in considerazione gli altri aspetti immunologici concomitanti, sempre correlabili al fenomeno della crescita tumorale cioé sia il rigetto dello stesso tumore, qualora venga trapiantato in altre sedi dell'organismo, che l'impossibilità dello sviluppo di metastasi. Questi due ultimi aspetti depongono quindi per uno stato immune dell'organismo alla cui base potrebbe esserci o la produzione di Ac-Tumore Specifici o la induzione delle cellule citotossiche specifiche, oppure qualche altro meccanismo non ancora identificato (14). A parte la drammaticità della situazione della morte dell'individuo, per la crescita locale inarrestabile del tumore, a cui tale individuo è completamente immune, questo fenomeno paradossale è veramente, anche, un inquietante enigma in quanto la crescita tumorale intraoculare non viene ostacolata dagli anticorpi e dalle cellule citotossiche, nonostante sembri che le cellule precitotossiche siano in grado di penetrare a livello della cavità oculare in preda al processo neoplastico che cresce in un ambiente in cui vi è una down- regulation delle molecole MHC-II e quindi le potenziali cellule effettrici potrebbero rimanere inattive, e a questa down- regulation potrebbero essere compartecipi le soppresse cellule T DTH, nella loro capacità INFγ secernente, che ha capacità inducenti le molecole MHC-II. Potrebbe quindi essere possibile che questa interferenza nella espressione delle MHC-II rientri nel mancato meccanismo di blocco della crescita tumorale; crescita tumorale che viene invece bloccata dall'interruzione dei meccanismi sopprimenti la Ipersensibilità Ritardata (DH), evocati dall'alta immunogenicità delle neoplasie non tollerate, dando l'impressione che l'incompatibilità degli antigeni MHC abbiano la capacità di interrom-

pere la naturale tendenza dei tumori oculari dall'indurre l'ACAID. Questa interpretazione sembra trovare conferma nel diverso comportamento nel melanoma intraoculare a lenta crescita e nel retinoblastoma a risoluzione spontanea. Sarebbe interessante esaminare anche l'ACAID da infezione oculare da HSV che si compendia in una reazione infiammatoria distruttiva a livello della camera anteriore inoculata con HSV-1 (ceppo KOS), associata, dopo circa 10 gg, da Necrosi Acuta della retina controlaterale, mentre la retina omolaterale rimane inalterata, e nella finale eliminazione virale dall'ambiente oculare; questi animali non presentano fenomeni di Ipersenibilità Ritardata e gli antigeni del HSV, in quanto sono presenti Ts down-regolanti la DH, mentre invece presentano CTL e anticorpi specifici (1, 24). A questo quadro di ACAID evidenziabile nei topi eutimici si contrappone il quadro ottenibile, inoculando HSV-1, nella camera anteriore di topi atimici, che vanno incontro a retinite bilaterale e muoiono, in 10-15 gg, per infezione intracerebrale, quadro questo che collega alla diretta citopatogenicità virale e alla mancata ACAID, in quanto non evocata per la mancanza della componente linfoide T (24). Fatto altrettanto interessante viene dall'inoculazione nella camera anteriore del HSV-2, che non inducendo l'ACAID, l'occhio iniettato può andare incontro in 7-14 gg ad un processo di distruzione retinica totale o comunque va incontro ad un intenso processo infiammatorio per i cui caratteri istopatologici è da ricondurre ai meccanismi dell'Ipersensibilità Ritardata, che si sono realizzati per la mancata soppressione; l'occhio controlaterale rimane invece inalterato (24). Non è semplice trovare una spiegazione a questa fenomenologia, anche tenendo presente che sia l'HSV-1 che l'HSV-2, in minor quantità, sono presenti negli occhi controlaterali. Può darsi quindi che dalla diversa concentrazione virale dipenda lo sviluppo della necrosi retinica acuta, per cui, sotto questo profilo, l'Ipersensibilità Ritardata ostacolerebbe la replicazione virale e la loro disseminazione, meglio dimostrabile con LCMV, inoculato nella Camera Anteriore (CA) di un animale immunodepresso. Interessante quindi è il dilemma del microambiente oculare nell'affrontare, ad esempio, una infezione virale: permettendo l'induzione dell'ACAID limita un danno locale, ma non evita un danno controlaterale, come ad esempio nella strategia adottata contro l'HSV-1; non permettendo invece l'induzione dell'ACAID, e quindi lasciando libero sviluppo alla reazione infiammatoria (DH-mediata), non limita il danno locale, ma evita il danno controlaterale. Come non viene limitato il danno locale ad una iniezione nella CA del LCMV, di per sé scarsamente patogeno, ma evocante un processo immune altamente aggressivo. Da questi pochi esempi si intuisce facilmente la diversità delle risposte immunologiche, e quanto sia mortificante ridurle in schematici processi e come l'ACAID sia veramente un fattore importante nel determinare il quadro della patologia oculare, per cui l'ACAID non deve assolutamente essere considerata un artefatto di laboratorio, bensì un selettivo e fisiologico meccanismo di adattazione, con soppressione selettiva della DH e conservazione della funzione citotossica e della risposta immune umorale. La selettiva soppressione della DH trova una giustificazione nel tentativo di evitare i danni aspecifici che l'Ipersensibilità Ritardata porta con sé, e quindi di preservare una integrità anatomica che è la base di una funzione conservata. Naturalmente tale selettiva soppressione rende l'organo più vulnerabile a quei patogeni per i quali la DH ne costituisce un primario meccanismo di resistenza: tutto questo è un evidente segno di

come il sistema immune scenda a compromessi; compromessi che sono resi possibili in quanto il sistema immune ha evoluto meccanismi multipli contro i vari patogeni; compromessi che non si limitano solo agli organi di cui si vuole salvaguardare la funzione, come l'occhio ed il cervello, ma che possono interessare nel contempo il resto dell'organismo. Qualora esso venga messo in pericolo nella sua complessiva vitalità, tali compromessi possono essere revocati, e quindi le forme di ACAID superate, non tenendo più conto dell'inevitabile perdita della funzione, che pur nella sua estrema importanza, quale quello della vista, non è paragonabile a quello della vita stessa (24). E' interessante come questi meccanismi, non visibili agli occhi degli uomini, ci illuminino sul teleologico significato della vita e più modestamente ci aiutino ad interpretare, o meglio a reinterpretare, quadri di patologia e di fisiopatologia, non rari, a livello del globo oculare attraverso appunto il meccanismo dell'ACAID; non va infatti dimenticato ad esempio che la lente è collocata nella camera anteriore, la sede dell'Immuno Privilegio, e quindi nelle perfette condizioni di evocare l'ACAID con la limitazione della mancata disparità immunogenetica; ma mentre, da quanto precedentemente detto, l'ACAID veniva indotto da Non Self-Ag, in questa ultima condizione verrebbe indotto da Self-Ag e questo ci può aiutare a comprendere alcuni aspetti del fenomeno della tolleranza e della sua rottura nell'insorgenza delle Malattie Autoimmuni (5, 6).

Lente

La lente è costituita fondamentalmente da quattro tipi di proteine: tre solubili, le α-cristalline, con peso molecolare superiore a 1.000.000, costituite da polimeri di due differenti sequenze polipeptidiche di base, le β e le γ–cristalline e una insolubile, l'albuminoide, derivate con il processo dell'invecchiamento, con incremento dal 5% al 50%, prevalentemente dalle α-cristalline. Queste ultime sono dotate di un discreto potere immunogeno, sia in sistemi omologhi, sia in sistemi eterologhi (1); le β e le γ cristalline avrebbero uno scarso potere immunogeno nei sistemi autologhi e complessivamente le proteine individuali della lente sarebbero lievemente antigeniche per l'organismo che le ospita naturalmente. Tali antigeni sono organo-specifici anche se non in senso assoluto, piuttosto che specie-specifici, presentano determinanti in comune lungo tutta la scala filogenetica dei vertebrati, e tali antigeni aumentano lungo il percorso di tale scala (20). E' da tener presente anche che alcuni antigeni della lente cross-reagiscono con l'iride e con la retina, altri con tessuti extraoculari. Questo materiale antigenico, il cui potere immunogeno può venir aumentato dagli adiuvanti quali LPS (lipopolisaccaride) e Poly Aiu (Complesso di Acidi Poliadenilico e Poliuridilico) è contenuto dalla capsula della lente, che è una membrana basale a tutti gli effetti e presenta quindi antigeni comparabili a quelli presenti nella membrana di Descemet, dei vasi dell'uvea, della retina e del glomerulo. Tale capsula, inaccessibile alla circolazione ematica, è, in condizioni normali, impermeabile alle proteine, per cui le proteine della lente possono essere considerate, per il loro isolamento, immunologicamente privilegiate, anche se non sequestrate in senso assoluto, in quanto presenti a bassa concentrazione nel sangue. Tale isolamento risale all'embriologica formazione della lente, a sua volta sequestrata nella camera anteriore dell'occhio; questa complessa sequestrazione anatomica porta con sé implicita la possibilità che le proteine della lente, qualora escano dal loro isolamento, aumentandone di conseguenza le loro normali basse concentrazioni, agiscono da autoantigeni. E' stato possibile infatti, inoculando in conigli proteine lenticolari omologhe, ottenere la formazione di autoanticorpi a specificità lenticolare, che però possono anche cross-reagire con antigeni extraoculari, quali microsomi, mitocondri e strutture microcontrattili. Va anche ricordato che nella popolazione normale vi è la presenza nel siero di anticorpi verso le proteine della lente, in una percentuale che raggiunge circa il 50% ed anche la contemporanea presenza di α e γ cristalline nell'umore acqueo e tutto questo depone per un rilascio di tali antigeni nella circolazione sistemica e conseguente sintesi di autoanticorpi da parte delle cellule B antigene specifiche. Tali linfociti B specifici esistono e non sono tolleranti come può venire desunto dal ritrovamento appunto di anticorpi verso l'α-cristallina omologa in

seguito alla rottura della lente. I meccanismi implicati in questa produzione di autoanticorpi, non sono ancora conosciuti e non sembrerebbero coinvolgere cellule T specifiche verso α- cristalline, le ricerche infatti condotte per individuare tali cellule helper non hanno sortito alcun risultato, in quanto le cellule T non presentano una risposta proliferativa significativa, come avviene con le proteine lenticolari eterologhe, alle proteine lenticolari omologhe e lo stesso comportamento si ha nei confronti della Ipersensibilità Ritardata. Da questi dati quindi risulta che mentre le cellule B sono immunocompetenti, le cellule T sono tolleranti, almeno nella loro grande maggioranza, non disgiungendo la bassa quantità dalla dose autoantigenica. Pertanto rimane sempre la possibilità dell'esistenza di altri tipi cellulari T, specifici per le proteine lenticolari che non sono tolleranti e che quindi potrebbero avere una azione helper nella produzione degli autoanticorpi. Tuttavia la loro produzione può essere spiegata anche senza l'intervento delle rispettive cellule T Ag- specifiche, come ad esempio per l'attivazione, non specifica, delle T e produzione di fattori helperizzanti aspecifici, o per attivazione, specifica, delle T, da parte dei Self Antigeni Alterati e da Non-Self Ag cross-reattivi, come anche, non potrebbe essere escluso, da stimolazione policlonale dei B, come avviene con le endotossine batteriche e con i polinucleotidi di derivazione del DNA e del RNA. Sperimentalmente comunque l'immunizzazione con solo LPS non ha indotto una significativa produzione di autoanticorpi verso le α-cristalline, per cui è più verosimile che tale produzione, che si verifica o in condizioni normali, o in condizioni sperimentali, per iniezione o per rottura della lente, abbia come meccanismo la non specifica attivazione T e/o la specifica attivazione da Self-Alterato (5, 6). Il comportamento delle cellule T, definite tolleranti, potrebbe essere invece la conseguenza di un processo attivo innescato dall'esposizione alla bassa dose degli antigeni lenticolari omologhi in un sito riconosciuto essere immunologicamente privilegiato (16). Certamente la risposta immunologica agli antigeni lenticolari, con la sua sintesi anticorpale, non accompagnata da una immunità T mediata è curiosamente simile alla ACAID indotta non da autoantigeni. Pertanto non è del tutto improbabile che tale quadro non possa avere come base una attiva specifica immunosoppressione e questa attiva immunosoppressione sarebbe la base della tolleranza e della resistenza all'induzione di processi autoimmuni a carico della lente. Tale resistenza, definita a "bassa zona", in rapporto alla bassa concentrazione di proteine del cristallino presenti in circolo, potrebbe venir abrogata da una massiccia perdita degli antigeni segregati, con conseguente aumento di dose degli antigeni cristallini, a cui si possono associare altri antigeni oculari, che possono essere importanti nel determinismo delle uveiti. A meccanismi autoimmuni infatti viene collegata la Uveite Facoanafilattica (con partenza lenticolare) (1,18, 20) e numerosi modelli sperimentali sono stati approntati a questo fine in grado di indurre una Uveite Facogenica (Oftalmite Sperimentale) e tutti sottolineano l'importanza del danno portato a livello della lente, mentre gli intimi meccanismi patogenetici non possono ancora definirsi chiari probabilmente per la numerosità delle situazioni concomitanti sia di carattere locale che di carattere generale. Ancora non si è potuto inoltre dare un definitivo significato alla presenza degli autoanticorpi, che dall'interpretazione di pericolosi reagenti determinanti immunocomplessi leganti il complemento divengono persino fattori protettivi, con azione di clearance degli Ag lenticolari stessi. Sempre in chiave autoimmune si è tentato e si tenta di spiegare anche la catarattogenesi (16).

Vitreo

L'importanza del vitreo in immunologia è sconosciuta; viene definito come un'area non attiva immunologicamente ed in esso infatti, normalmente, non sono presenti né le molecole né le cellule implicate nei processi infiammatori. A questo si deve aggiungere che, per il suo lento tournover, il vitreo può avere un'azione di adiuvante, per gli antigeni eventualmente presenti nel suo contesto ed inoltre ha capacità inibenti le reazioni linfocitarie (1). Il suo ruolo però diviene di primaria importanza nelle flogosi uveali ed a questo possono contribuire l'alterazione nella ordinata disposizione delle sue macromolecole, con conseguente perdita nella sua capacità filtrante nei confronti delle proteine e/o delle cellule, componenti l'essudato da aumentata permeabilità vascolare, la capacità fagocitante degli jalociti, che possono diventare depositi di antigeni con successivo loro rilascio; antigeni che dal canto loro possono essere aumentati nel loro potere immunogeno e che possono costituire fonte di richiamo per i linfociti, una volta che sia alterata la barriera emato-vitreale. Tali meccanismi potrebbero essere particolarmente attivi nella regione del corpo ciliare, dove il vitreo è separato dal sistema vascolare solo da due strati di cellule epiteliali, a cui si aggiunge una sua maggiore mobilità e la sua vicinanza con l'umore acqueo, da cui potrebbe captare molecole immunologicamente attive, tra cui gli immunocomplessi, venendo così a costituire una struttura idonea allo svolgimento dei processi immunologici. In effetti questo si deduce dall'induzione delle uveiti sperimentali da iniezione intravitreale dell'antigene e questo potrebbe verificarsi per la uveoretinite basale, o ciclite posteriore cronica, o uveite periferica o pars planitis, la cui eziologia è solo raramente accertata e di questo ce se ne può rendere conto se prendiamo in esame quella forma sperimentale di uveite, ottenibile mediante iniezione di piccole quantità di antigene proteico nel vitreo di un coniglio. In queste condizioni durante i primi giorni l'antigene proteico, lasciato l'occhio, perviene sia nei linfonodi regionali che nella milza, dove stimola una risposta immunologica attiva; le cellule così sensibilizzate rientrano nuovamente nelle strutture oculari, infatti entro 5-6 giorni sono visibili linfociti a livello dell'iride e del corpo ciliare, dove incontrando l'antigene evocano una reazione infiammatoria (1, 18, 19). Un esame successivo, a livello dell'uvea anteriore, sede dell'infiltrato prevalentemente linfocitario, sono evidenziabili plasmacellule con conseguente formazione di anticorpi, che lentamente diminuiscono in livello, eliminando l'antigene, mentre in tali strutture persistono linfociti specificamente sensibilizzati e che quindi, ad un secondo incontro con l'antigene danno una pronta risposta immune, con conseguente infiammazione e

questa specifica uveite ricorrente può verificarsi anche dopo mesi od anni ed è sempre accompagnata dalla specifica risposta anticorpale. In questo comportamento l'uvea richiama alla mente i linfonodi, in cui si ha una produzione di anticorpi, che calano nel tempo, mentre persistono le cellule della memoria, che ad un secondo stimolo antigenico producono una risposta anticorpale secondaria, con linfoadenite e quello che è maggiormente interessante è che tale risposta secondaria, sia nel linfonodo che nell'uvea, può essere innescata non solo specificamente, ma anche aspecificamente. Dall'analisi infatti delle cellule linfoidi producenti anticorpi risulta che esse sono in una bassa percentuale, 5-10% sono specifiche per l'Ag sensibilizzante, mentre le rimanenti 90%-95% sono specifiche per anticorpi verso antigeni con cui l'occhio può non essere mai stato in contatto e che quindi riflettono cellule della memoria di pregressa esperienza antigenica a livello del resto dell'organismo e che a livello dell'uvea possono venir attivate in maniera non specifica e quindi il tratto uveale, in maniera simile ai linfonodi regionali, è in grado di trattenere per lunghi periodi di tempo, cellule B della memoria, pronte ad essere indotte ad una risposta immunologica secondaria, giustificante la risposta anticorpale policlonale (1, 18, 19). Sempre con similitudine con i linfonodi, l'uvea può essere considerata sede di amplificazione della risposta immune, pur essendo l'incontro tra Ag specifico, con le idonee cellule sensibilizzate, piuttosto ristretto, ciò nonostante si ha il rilascio di linfochine che in maniera aspecifica attraggono a livello uveale altre cellule linfoidi, non correlate immunologicamente con l'antigene evocante, che vengono attivate, amplificando la risposta infiammatoria. Questa risposta è ottenibile iniettando nella camera anteriore solamente linfochine ottenute da cellule linfoidi linfonodali ristimolate con l'antigene sensibilizzante e quindi l'uvea è sede di amplificazione della risposta infiammatoria, iniziata in maniera specifica ed amplificata da meccanismi aspecifici. La reazione infiammatoria porta alla scomparsa dell'Ag evocante, per cui è difficilmente rintracciabile per scopi diagnostici, che possono anche essere ostacolati dalla difficoltà di evidenziare gli Ac specifici. In tale occasione si ha anche la comparsa degli antigeni Ia sui monociti, con i loro importanti riflessi nella presentazione antigenica. Indipendentemente da queste difficoltà diagnostiche, quanto su scritto rappresenta un modello sperimentale nuovo, che nel suo, pur solo iniziale, coinvolgimento del vitreo, può spiegare le Uveiti Anteriori Ricorrenti, che possono essere evocate da qualsiasi materiale antigenico come batteri e loro prodotti, sieroalbumine, prodotti alimentari ed anche autoantigeni, come l'uvea stessa. Certamente l'iniezione degli antigeni nel vitreo, pur essendo stato uno spunto per comprendere le uveiti ricorrenti, non inducono delle uveiti paragonabili esattamente a quelle che si riscontrano nella clinica; nonostante questa limitazione nei trasferimenti dei risultati di laboratorio sul piano clinico queste sperimentazioni mantengono la loro importanza (1, 18, 19).

Retina e nervo ottico

L'importanza della retina e del nervo ottico in immunologia è da rapportare alla loro composizione antigenica e quindi alla loro potenziale capacità autoantigenica. Per quanto riguarda la retina classicamente si deve ricordare l'Antigene Retinico S, con peso molecolare di 55.000, a localizzazione nelle cellule fotorecettrici e l'Antigene Retinico P localizzato a livello dei bastoncelli, a livello dei segmenti esterni, identificabile con la Rodopsina o con un suo derivato. In quest'ultimo caso potrebbe essere identificabile con l'Antigene U, a localizzazione nell'epitelio pigmentato, ed in questa costituzione antigenica sarebbe da ricercare la maggiore capacità flogogena degli estratti retinici, rispetto agli estratti uveali. I più purificati estratti retinici non sarebbero in grado di produrre infiammazioni a livello della retina, bensì a livello dell'uvea. Gli estratti uveali, quali fattori inducenti flogosi uveali, sarebbero inquinati da estratti retinici. E' stata quindi ribadita l'ipotesi che gli antigeni retinici sarebbero più importanti degli antigeni uveali, siano essi o nella coroide, o nell'iride, o nel corpo ciliare, nel determinismo delle Uveiti Allergiche Sperimentali (EAU) purché introdotti non per camera anteriore (C.A.), in cui l'uvea non rappresenterebbe l'organo primario o di bersaglio della reazione autoimmunitaria, ma l'organo secondario in cui la reazione si esprimerebbe in maniera più manifesta (1, 13, 18, 19, 20). Tra gli antigeni retinici, attualmente viene indicato a maggior potere patogenetico l'Antigene S (forse identificabile con un enzima retinico, la rodopsina chinasi, non specie, non organo specifico: da quanto sin qui riportato si comprende la necessità di una revisione delle sostanze ritenute a potere autoantigenico), rispetto al P (13). Quest'ultimo avrebbe capacità inducente autoanticorpi anche in assenza di uveiti; complessivamente incerto il significato da attribuire agli autoanticorpi, che molto probabilmente avrebbero scarso significato, ma non sempre, quando conseguenti immunocomplessi evochino fenomeni tipo ARTHUS, mentre un ruolo superiore sarebbe svolto dai fenomeni di Ipersensibilità Ritardata (soprattutto sarebbero importanti le linfochine T) e ADCC (13, 18, 20). Tutto quanto detto per il campo patologico sperimentale deve essere estrapolato con estrema cautela nel campo patologico umano e specificatamente nell'interpretazione della Oftalmite Simpatica e della Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada entrambi appunto ritenuti fenomeni patologici autoimmuni interessanti anche le strutture pigmentate dell'occhio, in cui sono presenti sia anticorpi circolanti verso gli antigeni uveali che risposte linfocitarie a tali antigeni tra cui S-Ag (1, 18, 20, 22). Sempre per quanto concerne l'Oftalmite Simpatica, in uno studio dopo enucleazione oculare è stato evidenziato che l'infiltrato a livello coroidale era in prevalenza costituito da linfociti (OKT8) a fenotipo suppressor / citotossico, mentre i B linfociti, che sono stati ritenuti i

fondamentali mediatori e dell'immunità cellulare determinanti la uveite simpatica, erano piuttosto scarsi (5%). In un altro studio invece, sempre da enucleazione oculare, l'infiltrato a livello coroidale, era sempre T linfocitario, con fenotipo helper (Leu 3a) piuttosto che suppressor (Leu 2a), mentre i linfociti B erano più rappresentati (15%) (13). Anche nella EAU (S-Ag indotta) (anche se non caratterizzata dall'infiammazione granulomatosa tipica della O.S.) i T linfociti giocano un ruolo preminente nella sua patogenesi. Questo è stato dimostrato dalla sua non insorgenza nei topi atimici e dalla sua insorgenza con trasferimento di linfociti splenici o linfonodali da animali S-Ag immunizzati in animali singenici non immunizzati e la EAU era trasferita dai T helper/inducer e non dai T suppressor/citotossici (13). L'importanza dei T helper/inducer è desumibile anche dal comportamento della EAU che viene inibita, con la ciclosporina A, che inibisce selettivamente solamente le T cellule impegnate nella risposta all'Antigene S, evidenziabili con l'inibizione dello skin test e della blastizzazione. Tale azione certamente si esplica a livello dei T helper, desumibile anche dalla diminuzione e dal rallentamento della risposta anticorpale, da parte delle cellule B (13). Se da questi dati risulta indubbia l'importanza patogenetica dei T linfociti, risulta anche indubbia l'importanza dell'Ag S. Al momento attuale tali studi hanno focalizzato l'attenzione sul fatto che l'antigene S è presente nella ghiandola pineale, che ha aspetti anatomo-funzionali simili alla retina, ed è presente anche nella ghiandola pineale delle cavie, in cui l'immunizzazione con tale antigene determina un processo infiammatorio non solo a livello dell'occhio, ma anche della ghiandola pineale stessa e l'EAU nella cavia può anche essere indotta con l'Ag S retinico umano. Quest'ultimo ha proprietà fisiche simili, ma non identiche all'Ag S retinico bovino, che, a sua volta, contiene anche un domain antigenico peptidico, presente anche nell'epitelio del corpo ciliare bovino (privo di capacità patogenetiche per i "ratti Lewis"). Quindi l'Ag S presenta più epitopi, uno dei quali è risultato presente sui fotorecettori retinici di ogni classe di vertebrati. Questi studi comparativi sono estremamente importanti per farci comprendere meglio degli autoanticorpi anti S nel corso delle uveiti granulomatose. Studi longitudinali infatti, utilizzando come antigene l'Ag-S Bovino, hanno evidenziato che i pazienti con lesioni in fase attiva, con esito favorevole, presentavano un titolo anticorpale che raggiungeva il massimo entro due mesi e quindi declinava (13); al contrario non vi era correlazione rilevabile tra titoli anticorpali e pazienti che presentavano forme ricorrenti, come anche Ac anti S sono presenti in pazienti con forme croniche (13). Pur non essendovi complessivamente una chiara correlazione tra titoli anticorpali e severità dell'uveite, tali anticorpi però si presentano elevati nei casi delle uveiti con interessamento retinico (13). Altri antigeni comuni e al Sistema Nervoso Centrale e alla Retina possono essere chiamati in causa in processi autoimmuni, come ad esempio i gangliosidi, che sono stati riscontrati nella Sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, associatamente ad autoanticorpi diretti contro le fibre nervose. Per quanto riguarda il nervo ottico si deve ricordare la Mielina, con il suo potere autoantigenico evocante appunto anticorpi antimielina, il cui significato patogenetico nell'induzione dell'infiammazione e come encefalomielite e come neurite ottica è incerto anche se il loro titolo correla con la fase di attività del processo infiammatorio, in cui un ruolo cruciale sarebbe sostenuto dall'immunità cellulo mediata, sempre evocato e specifico verso la mielina (1, 13, 20, 22).

Uvea

L'uvea è distinguibile in Coroide, Corpo Ciliare e Iride ed è interposta tra la Sclera e la Retina. Tra le sue molteplici funzioni assicura anche la nutrizione dello strato più esterno della retina e produce l'umore acqueo. A livello della Coroide riveste un importante ruolo la lamina vascolare, costituita da un fitto intreccio vascolare, arterioso e venoso, immerso in uno stroma collageno, in cui si trovano fibroblasti, melanociti e cellule mononucleate ematiche e che si continua, con riduzione progressiva del calibro dei vasi, in una rete di grossi capillari, disposti in un unico strato, formanti la coriocapillare (1). Tali capillari, presentano delle fenestrature, sottilmente diaframmate, rivolte verso la membrana di Bruch, in relazione alla loro funzione nutritiva nei confronti dell'epitelio pigmentato e del primo neurone retinico (1). La funzione nutritizia viene svolta in maniera eccellente per la cospicua portata sanguigna, che è superiore a quella cerebrale ed a quella renale, per cui viene mantenuta una elevata pO2. Non entrando nei dettagli della vascolarizzazione segmentaria della coroide e nella sua modalità di passaggio arterioso, arteriolare, capillare e venoso si può richiamare l'attenzione per la sua notevole vascolarizzazione e per la particolare struttura fenestrata dei capillari sulla possibile facilitazione alla deposizione di immunocomplessi circolanti (1, 18). Anche a livello del Corpo Ciliare la vascolarizzazione riveste certamente un ruolo importante, che per la sua modalità risulta relativamente insufficiente, ed in essa la coriocapillare ha perduto la sua individualità; mentre i capillari a livello dell'Iride, non presentano fenestrature. E' da ricordare comunque l'unicità del complesso uveale circolatorio, sotto il profilo fisiopatologico, per cui le tre porzioni uveali spesso risultano coinvolte contemporaneamente, nei vari processi immunologici. A questa ricca vascolarizzazione ematica fa contrasto l'assenza di una vascolarizzazione linfatica e l'esistenza di una importante barriera emato-oculare, la cui funzione è quella di diminuire la permeabilità alle proteine o di altre grosse molecole, ottenuta mediante la presenza di complessi giunzionali, impermeabili, intercellulari e endoteliali e epiteliali a cui possono ritenersi associati anche la membrana di Bruch e la lamina basale del corpo ciliare, con azione analoga a quanto avviene a livello della membrana basale del glomerulo renale (4, 18). Questa barriera però può venir alterata dai processi infiammatori che favoriscono l'ingresso nell'interstizio uveale degli immunocomplessi. Per l'eccezionalità del microambiente uveale nel permettere l'evento di reazioni primarie e secondarie immunitarie, per la persistenza in esso di linfociti da sensibilizzare e sensibilizzati, è stato paragonato all'ambiente linfonodale, per cui l'uvea è stata definita come un linfonodo accessorio, appunto per la facilità con cui diviene il bersaglio sia per reazioni immunologiche locali che per reazioni immunologiche generali, sia mediate da anticorpi, sia mediate da linfociti, per cui le uveiti sono state definite come malattie immunologiche per eccellenza (18) (Fig. 4). Sotto il profilo generale possiamo distinguere uveiti primarie ed uveiti secondarie. L'uveite primaria, in cui il processo infiammatorio consegue a contatto, del tessuto, con antigeni ivi pervenuti per via locale o per via generale e potrebbe essere testimoniato

dalla presenza di agglomerati linfoplasmocitari nell'uvea di occhio normali, sede quindi di un processo infiammatorio inapparente, dotati di memoria immunologica per cui l'uvea è sensibilizzata; sensibilizzazione conseguente a complessi antigenici vivi e/o antigeni non vivi (18). L'uveite secondaria, in cui il processo infiammatorio

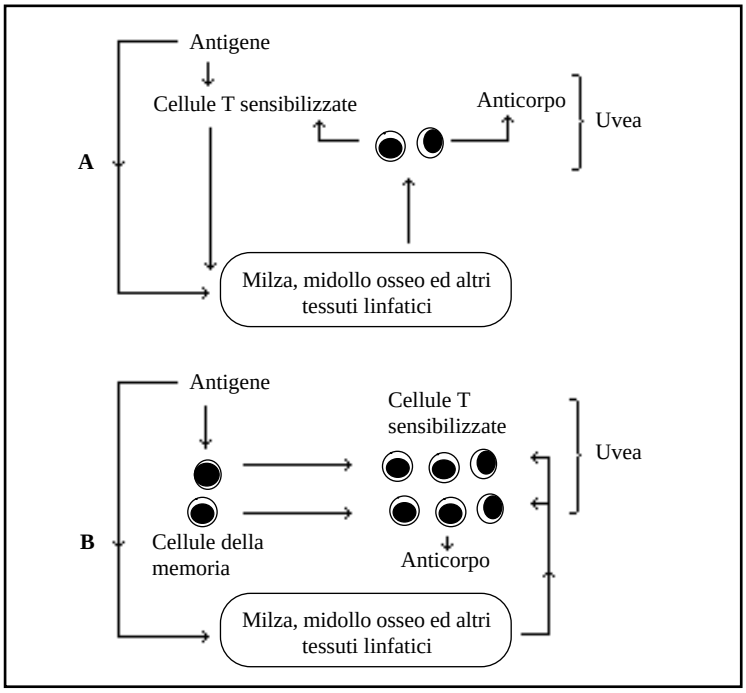

Figura 4. Immunologia dell'uvea simile a quella di un linfonodo (desunto da Allansmith, Mathea R. The eye and immunology, 1982).

consegue a contatto, del tessuto sensibilizzato, con antigeni specifici o aspecifici, ivi pervenuti per via locale o per via generale. Alla loro base indubbiamente stanno due fenomeni fondamentali e cioé l'alterazione della barriera emato-oculare e la localizzazione della memoria immunitaria a livello dell'uvea, per cui qualsiasi processo infiammatorio locale può rappresentare un idoneo meccanismo all'instaurarsi di una condizione di ipersensibilità a livello dell'uvea per qualunque tipo di antigene (18). Le cellule linfoidi sono di origine ematica ed esse stanno alla base sia dei fenomeni umorali che cellulari immunitari e mediati da meccanismi di ipersensibilità di tipo I, più raramente, di tipo III e IV più frequentemente e certamente non sono assenti meccanismi di tipo II, variamente associati creando quindi un naturale polimorfismo. Non sono chiari i motivi per cui in alcuni casi di uveite prevalgano i meccanismi dell'immunità umorale, mentre in altri prevalgano i meccanismi dell'immunità cellulare, certamente l'antigene coinvolto, la sua concentrazione, le sue vie di introduzione e la responsività tissulare sono dei fattori molto importanti nell'innescare il tipo di immunità (10, 13, 18).

Congiuntiva

La congiuntiva, come anche le palpebre, è riccamente dotata sia di vasi ematici che di vasi linfatici per cui i linfociti, i monociti ed i granulociti sono facilitati nel loro ingresso e nel loro insediamento a livello sia dell'epitelio che della tonaca propria (1). Infatti i neutrofili ed i linfociti si possono trovare sia a livello intraepiteliale, sia a livello della tonaca propria; i neutrofili, a livello degli epiteli della congiuntiva tarsale vanno da un valore medio di 6.000 / mmc ad un valore di 26.000 / mmc, a livello dell'epitelio della congiuntiva del fornice vanno da un valore medio di 4.000 / mmc ad un valore massimo di 22.000 / mmc; mentre i polimorfonucleati, a livello della tonaca propria della congiuntiva tarsale vanno da un valore medio di 2.000 / mmc ad un valore massimo di 8.000 / mmc, a livello della tonaca propria della congiuntiva del fornice vanno da un valore medio di 2.000 / mmc ad un valore massimo di 10.000 / mmc (1). I linfociti a livello degli epiteli della congiuntiva tarsale vanno da un valore medio di 14.000 / mmc ad un valore massimo di 46.000 / mmc, a livello degli epiteli della congiuntiva del fornice vanno da un valore medio di 5.000 / mmc ad un valore massimo di 15.000 / mmc, mentre i linfociti a livello della tonaca propria della congiuntiva tarsale vanno da un valore medio di 101.000 / mmc ad un valore massimo di 337.000 / mmc, a livello della tonaca propria della congiuntiva del fornice vanno da un valore medio di 100.000 / mmc ad un valore massimo di 298.000 / mmc. E' da tener presente che i linfociti possono riunirsi anche in formazioni follicolari. Le plasmacellule e mastcellule sono normalmente presenti nella tonaca propria, non nell'epitelio; le plasmacellule a livello della tonaca propria della congiuntiva tarsale vanno da un valore medio di 46.000 / mmc ad un valore massimo di 100.000 / mmc, a livello invece della tonaca propria della congiuntiva del fornice vanno da un valore medio di 18.000 / mmc, ad un valore massimo di 64.000 / mmc (1). Le mastcellule a livello della tonaca propria della congiuntiva tarsale vanno da un valore medio di 5.000 / mmc ad un valore massimo di 11.000 / mmc, mentre a livello della tonaca propria della congiuntiva del fornice raggiungono un valore medio di 7.000 / mmc (1). In questo contesto è da tener presente che il 95% delle mastcellule presenti nelle strutture oculari, sono a livello delle palpebre e delle congiuntive, il 5% circa nei tessuti orbitali e meno dell'1% nel globo oculare e precisamente nella coroide e questa distribuzione, in rapporto alle capacità edemigene delle mastcellule, può essere teleologicamente ben comprensibile. I granulociti eosinofili ed i granulociti basofili non sono normalmente né a livello dell'epitelio, né a livello della tonaca propria. Questi elementi immunocompetenti generalmente si dispongono nella tonaca propria in prossimità dell'epitelio, quasi in sua difesa, e non in profondità, e, quando anche presenti in maniera fitta circa 500.000 / mmc e forse anche più non devono essere considerati un segno di processo patologico, ma uno stadio, verso le punte massime, fisiologico. Anche la presenza di linfociti e di neutrofili nell'epitelio non deve essere

considerata la conseguenza di un movimento casuale ed a riprova di questo ne è l'assenza delle plasmacellule e delle mastcellule, come invece si verifica in condizioni patologiche come nella Cherato-Congiuntivite Primaverile e nella Congiuntivite Gigante-Papillare da lenti a contatto (1, 22). La presenza poi dei polimorfonucleati in sede intraepiteliale è stata rapportata a fattori chemiotattici, che possono essere sia a livello delle lacrime che a livello della tonaca propria, per cui è immaginabile un doppio senso di migrazione per i polimorfonucleati. Sembrerebbe comunque che i fattori chemiotattici, generati a livello della tonaca propria, attraggano i polimorfonucleati, attraverso l'epitelio, dal film lacrimale, nella tonaca propria e sempre questi fattori chemiotattici potrebbero anche giungere nel film lacrimale, richiamando in esso quindi i polimorfonucleati, presenti in altre strutture superficiali dell'occhio (1). La presenza dei linfociti richiederebbe invece la stimolazione antigenica, questi infatti sarebbero assenti dalla congiuntiva degli animali di laboratorio, in condizioni germ-free, per ricomparire una volta che tali animali siano posti in ambienti normali, richiamando in questo il comportamento dei linfonodi ed infatti la congiuntiva è stata immaginata quale un linfonodo rovesciato (Fig 5).

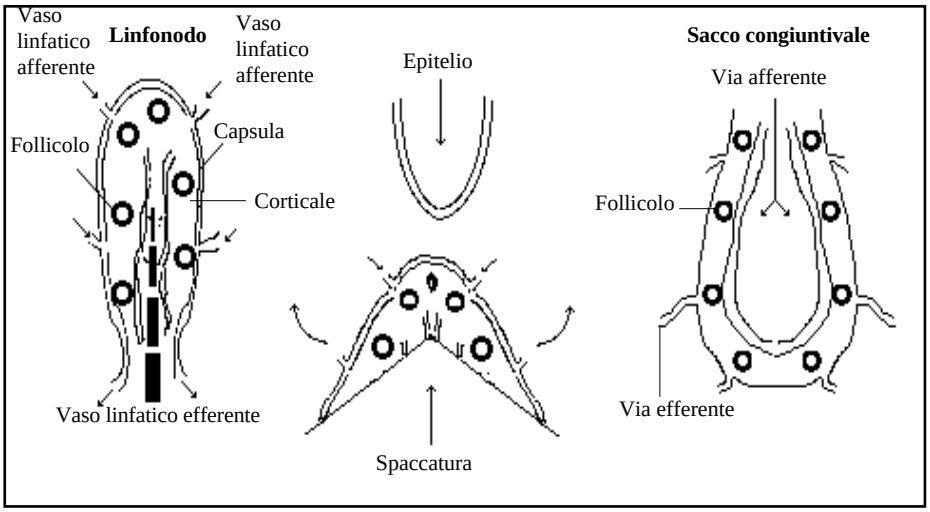

Figura 5. Rappresentazione schematica della relazione tra un linfonodo ed il sacco congiuntivale. Se un linfonodo viene spaccato, rovesciato e rivestito di epitelio, ne risulta l'organizzazione funzionale del sacco congiuntivale. (desunto da Allansmith, Mathea R.: The eye and immunology, 1982).

Questo apparirebbe chiaramente a livello della conformazione del cul di sacco congiuntivale, in cui si potrebbe distinguere anche il classico arco immunitario, con il suo braccio afferente, la congiuntiva, nella cui componente mononucleata avverrebbe

l'elaborazione antigenica e la sensibilizzazione delle cellule immunocompetenti e con il suo braccio efferente costituito dai linfatici che allontanerebbero sia l'antigene elaborato che le cellule sensibilizzate dal contesto congiuntivale (1). Secondo questo modo di vedere la congiuntiva è considerata alla stregua di un linfonodo indotto in cui i linfociti sono captati da meccanismi correlati con gli antigeni, in maniera differente da quanto avverrebbe per i linfociti che dai linfonodi sarebbero inviati nei tessuti di residenza indipendentemente da meccanismi correlati all'antigene (1). Quantunque l'Ag possa essere responsabile della localizzazione linfocitaria nei tessuti, certamente non ne è l'unica causa; ed in realtà i meccanismi selettivi della localizzazione linfocitaria nei tessuti sono poco compresi. Accanto a questa coltre protettiva linfocitaria, la congiuntiva, sulla sua superficie villosa, è ricoperta da un film mucoso, che oltre a costituire una barriera all'ingresso di materiale antigenico nel contempo trattiene le immunoglobuline, come le IgA secretorie (1); alla sua produzione provvedono le Goblet Cells, che sono soprattutto numerose nella parte profonda del fornice congiuntivale, mentre in altre aree congiuntivali sono addirittura assenti; queste cellule sarebbero coadiuvate nella loro produzione del muco da altre cellule, caratterizzate, nella parte apicale del loro citoplasma, dalla ricchezza di formazioni granulari, che aumentano talvolta nei portatori delle lenti a contatto. Questo doppio sistema secretorio, che richiama alla mente quanto avviene a livello del sistema bronchiale, è arricchito dalle glicoproteine prodotte dagli acini delle ghiandole lacrimali (1). Senza ricordare la varietà dei processi patologici a cui la congiuntiva è sottoposta (1, 12, 19, 26) è da ricordare come essa sia anche sede delle reazioni immunitarie IgE-mediate, che presentano caratteri in nulla diversi da quelli che si verificano in altre sedi del corpo (22).

Ghiandole lacrimali

Le ghiandole lacrimali sono distinguibili in principali ed accessorie, tutte contribuenti alla secrezione oculare, che varia in rapporto alla varietà delle stimolazioni, e non in maniera differenziata. Le ghiandole accessorie sono responsabili della produzione di base e le ghiandole principali della produzione in caso di insulti recati all'occhio (1). I componenti della secrezione, principalmente acqueo, muco, lisozima, lattoferrina ed altri sono prodotti prevalentemente dalle cellule degli acini, specialmente le glicoproteine del muco, che non sarebbero invece prodotte dalle cellule tubulari, mentre entrambi i tipi di cellule produrrebbero il Componente Secretorio (SC) (1). Nei tessuti interstiziali interposti tra le strutture acino-tubulari sono presenti linfociti e plasmacellule, mentre i granulociti neutrofili sono rari e così pure le mastcellule, mentre gli eosinofili ed i basofili sono assenti. Per quanto riguarda le plasmacellule è stato calcolato che complessivamente esse raggiungerebbero il numero di circa 3.400.000 e tali plasmacellule sono risultate positive per IgG, IgA, IgD, IgE, raramente per le IgM e tali immunoglobuline sono state rilevate a livello degli interstizi, dove per le IgM sono appena rilevabili (1). E' da tener presente che le immunoglobuline sono presenti in tutte le strutture dell'occhio, con l'eccezione della lente, e nei suoi tessuti circostanti. Le più alte concentrazioni, con livelli paragonabili al 50% di quelli rilevabili nel siero, sono presenti nella cornea, nella coroide e nella congiuntiva; concentrazioni moderate, pari al 5-10% di quelle sieriche, nella sclera e nei muscoli; concentrazioni basse, inferiori al 5% dei valori sierici, sono presenti nell'iride, nel corpo ciliare, nell'umore acqueo e nella retina (1). La presenza è condivisa da tutte le classi immonuglobuliniche, con l'eccezione della cornea che non contiene IgM. Queste sono considerate di origine sierica, come desumibile dalle corrispondenti concentrazioni di albumine, in condizioni di normalità, mentre in condizioni di anormalità la loro origine può essere locale e questa non altera i livelli immunoglobulinici in generale (1). E' chiaro che le IgA secretorie (ed anche per le altre classi, a livello del sistema lacrimale) hanno un comportamento differente da quanto sin qui detto per le immunoglobuline a livello delle altre strutture oculari. A livello delle ghiandole lacrimali vi é infatti evidenza per una sintesi locale non solo delle IgA secretorie, ma anche delle altre classi immunoglobuliniche ed è facilmente giustificabile la stretta associazione delle plasmacellule IgA secernenti e l'epitelio ghiandolare producente il pezzo secretorio. Infatti la produzione del pezzo secretorio è stata facilmente evidenziata a livello delle ghiandole lacrimali (1), mentre non è stato

rilevato a livello delle altre strutture oculari, congiuntiva compresa, dove per il 60% delle cellule degli acini ne sono positive, con positività alta per un 5%, tali percentuali di positività si elevano a livello del sistema tubulare, dove le alte concentrazioni sono presenti in un 30% delle cellule, vi sarebbe quindi la possibilità che le IgA dimeriche, eventualmente prive di pezzo secretorio, si combinino, nel loro tragitto tubulare, con i pezzi secretori eventualmente sfuggiti dalle cellule tubulari, questa modalità non costituisce la regola, in quanto le IgA secretorie a livello lacrimale seguono l'assemblaggio comune per le IgA secretorie di tutti i distretti mucosi, che, secondo le attuali vedute costituirebbero un sistema immunologico comune, che prende il nome di BALT (Bronchus-associated lymphoid tissue) o di GALT (Gut-associated lymphoid tissue) a seconda che sia localizzato a livello della mucosa bronchiale o a livello della mucosa intestinale e queste differenti superfici mucose sarebbero legate tra loro da precursori, a capacità migratoria, delle plasmacellule, specialmente quelle che secerneranno le IgA (1, 11, 13). Non potendo in questa sede affrontare il problema della migrazione e dell'insediamento linfocitario ed il problema della totale separazione del sistema linfocitario delle mucose dal rimanente sistema linfocitario periferico o di una loro integrazione, ci preme solo di sottolineare due aspetti, inerenti a questi grossi problemi immunologici generali e cioé che il Componente Secretorio, oltre ad essere associato al trasporto delle IgA dimeriche, a livello delle secrezioni, può servire da recettore per la localizzazione delle cellule linfoidi sulla cui superficie siano presenti le IgA e che linfociti, IgA secernenti, stimolati a livello delle placche di Peyer possono localizzarsi anche a livello delle ghiandole lacrimali, per cui si avrà una produzione anticorpale non solo a livello dell'intestino, ma anche a livello delle ghiandole lacrimali (11, 13). Questo interessante rapporto tra le varie mucose ed in particolare questi particolari rapporti tra intestino ed occhio, mediati dalle plasmacellule IgA secernenti, potrebbero aprire nuovi orizzonti interpretativi sui meccanismi della tolleranza che tanta importanza può rivestire nella normale immunologia dell'occhio (tolleranza in cui Soppressione e Controsoppressione giocano un ruolo fondamentale, come è stato dimostrato che la sensibilizzazione del GALT è resa possibile dalla controsoppressione, che si oppone alla soppressione generale che sta alla base della nota constatazione del Paradosso della Tolleranza Orale). Rimane comunque assodato che cellule linfoidi, dotate di specifica memoria immunologica, possono migrare dopo sensibilizzazione intestinale alle strutture oculari dove avverrà la secrezione delle IgA, come rimane assodato che cellule dotate di specifica memoria immunologica possono migrare dalle strutture oculari ad altre sedi mucose dove avverrà la secrezione delle IgA (1, 11, 13), come rimane assodato che le strutture principali per la secrezione delle IgA, a livello delle strutture oculari, sono rappresentate dalle ghiandole lacrimali. Questo giustifica che i livelli delle IgA nelle lacrime non correlano con i livelli delle IgA sieriche (1) (il contenuto delle IgA nelle lacrime sarebbe pari a mg 60% ml) mentre invece i livelli delle IgG presenti nelle lacrime (14 mg%) correlano con i livelli delle IgG sieriche, per cui sembrerebbe che quasi tutte le IgG lacrimali provengano dal siero, ed è comunque da tener presente che il meccanismo di trasporto delle IgG non è conosciuto, per cui è difficile correlare la loro secrezione alle strutture anatomiche, che, per analogia a quanto avviene a livello della bocca, dovrebbero essere le ghiandole lacrimali. Comunque, nonostante questi meccanismi non risolti, le lacrime, oltre alle IgG e alle IgA, contengo-

no anche IgE (61 ng / ml) ed altre proteine riscontrabili nel siero, ma ad una concentrazione inferiore di un decimo (1). Infatti nelle lacrime sarebbero contenuti tutti i componenti del sistema complementare, sia Classico, sia Alterno, con la contemporanea presenza di un fattore (del peso molecolare di 150.000 daltons) con alto potere anticomplementare che potrebbe essere di estrema utilita per evitare le azioni deleterie, da parte dei prodotti di attivazione del complemento, sulle sottostanti strutture oculari (1, 9); nelle lacrime è presente il lisozima ed anche istamina (5-10 ng / ml). L'apparato lacrimale quindi può essere considerato immunologicamente completo (1).

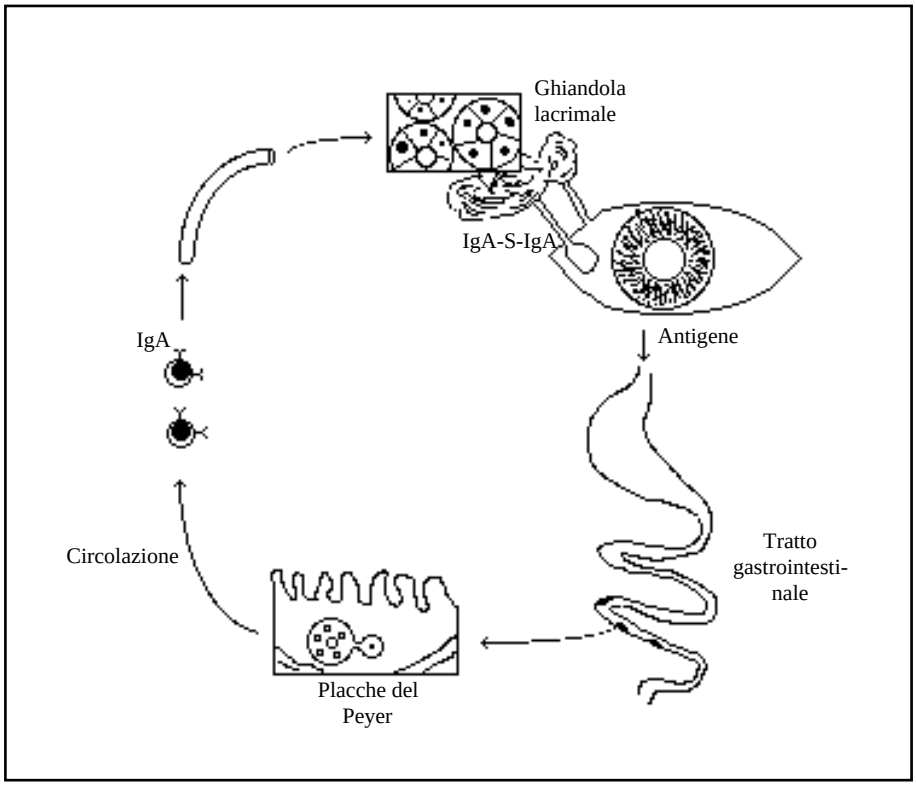

Figura 6. Rappresentazione schematica del sistema secretorio oculare IgA (desunto da Allansmith, Mathea R.: The eye and immunology, 1982).

Bibliografia

1. Allansmith M.R.: The eye and immunology. Editore Mosby, 1982, 209.

2. Brown S.I., Mondino B.J.: Therapy of Mooren's ulcer. Am.J.Ophthalmol., 1984, 98, 1-6.

3. Council on Scientific Affairs: Report of the organ transplant panel.Corneal transplantation. JAMA, 1988, 259, 719-722.

4. D'Ermo F. (a cura di): Allergia e Immunologia Oculare. Atti del 1° Corso Internazionale di Aggiornamento. Padova, 29-30 aprile 1982.

5. Goldschmidt L., Goldbaum M., Walker S.M., and Weigle W.O.: The immune response to homologous lens crystallin I. Antibody production after lens injury. J.Immunol.,1982, 129, 1652-1657.

6. Goldschmidt L., Goldbaum M., Walker S.M., and Weigle W.O.: The immune response to homologous lens crystallin II. A model ocular inflammation involving eye injuries at separate times. J.Immunol.,1982, 129, 1658-1662.

7. Kaplan H.J. and Streilein J.W.: Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye I. F1 lymphocyte-induced immune deviation. J.Immunol.,1977, 118, 809-814.

8.Kaplan H.J. and Streilein J.W.: Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye II. An analysis of F1 lymphocyte-induced immune deviation.J.Immunol., 1978, 120, 689-693.

9. Kijlstra A. and Veerhuis R.: The effect of an anticomplementary factor on normal human tears. Am. J. Ophthalmol., 1981, 92, 24-27.

10. Koyama T., Matsuo N., Watanabe Y., Ojima M., and Koyama T.: Wegener's granulomatosis with destructive ocular manifestations. Am. J. Ophthlmol., 1984, 98, 736-740.

11. McDermott M.R. and Bienenstock J.: Evidence for a common mucosal immunologic sistem I. Migration of B immunoblast into intestinal, respiratory, and genital tissues. J.Immunol., 1979, 122, 1892-1898.

12. Mondino B.J. and Brown S.I.: Immunosuppressive therapy in ocular cicatricial pemphigoid . Am.J.Ophthalmol., 1983, 96, 453-459.

13. Mondino B.J.: Immunology of the eye-1985. In “The year in immunology”, Karger, Basel, 1986.

14. Niederkorn J.Y. and Streilein J.W.: Intracamerally induced concomitant immunity: mice harboring progressively growing intraocular tumors are immune to spontaneous metastases and secondary tumor challenge. J.Immunol., 1983, 131, 2587-2594.

15. Niederkorn J.Y. and Streilein J.W.: Alloantigens placed into the anterior chamber of the eye induce specific suppression of delayed-type hypersensitivity but normal cytotoxic T lymphocyte and helper T lymphocyte responses. J.Immunol., 1983, 131, 2670-2674.

16. Niederkorn J.Y.: Is cataract formation an autoimmune phenomenon ? Immunology Today, 1987, 8, 332-333.

17. Peeler J.S. and Niederkorn J.Y.: Antigen presentation by langerhans cells in vivo: donor-derived Ia+ langerhans cells are required for induction of delayed-type hypersensitivity but not for cytotoxic T lymphocyte responses to alloantigens. J.Immunol., 1986, 136, 4362-4371.

18. Puddu P. e Molinotti C.: Uveiti-Immunopatologia e tecniche immunologiche. Editrice Sifi, 1983, 191.

19. Secchi A.G. (a cura di): Atti del 2° Corso Internazionale di Aggiornamento in Immunologia ed Immunopatologia oculare. Abano Terme, 27-29 marzo 1984, 302.

20. Serafini U., Masala C., Ricci M.: Aspetti clinici dell’auto-immunità organo-specifica. Editrice L.Pozzi, Roma 1977, 390.

21. Solinger A.M.: Organ transplantation and the immune response gene. Clinical correlations and donor requirements. Med. Clin. North Am., 1985, 69, 565-583.

22. Stites D.P., Stobo J.D., Fudenberg H.H., Wells J.W.: Basic & Clinical Immunology 5th edition., Lange, 1984, 803.

23. Streilein J.W. and Niederkorn J.Y.: Characterization of the suppressor cell(s) responsible for anterior chamber-associated immune deviation (acaid) induced in BALB/c mice by P815 cells. J.Immunol., 1985, 134, 1381-1387.

24. Streilein J.W.: Immune regulation and the eye: a dangerous compromise. FASEB J., 1987, 1, 199-208.

25.Sullivan S., Bergstresser P.R., Tigelaar R.E., and Streilein J.W.: Induction and regulation of contact hypersensitivity by resident, bone marrow-derived, dendritic epider-

mal cells: langerhans cells and thy-1+ epidermal cells. J.Immunol., 1986, 137, 2460-2467.

26. Thoft R.A., Friend J., Kinoshita S., Nikolic L., and Foster S.: Ocular cicatricial pemphigoid associated with hyperproliferation of the conjunctival epithelium. Am. J. Ophthalmol., 1984, 98, 37-42.

27. Waldrep J.C. and Kaplan H.J.: Cyclophosphamide-sensitive contrasuppression in TNP-anterior chamber associated immune deviation (TNP-acaid). J.Immunol., 1983, 131, 2746-2750.

28. Wetzig R.P., Foster C.S., and Greene M.I.: Ocular immune responses I. Priming of A/J mice in the anterior chamber with azobenzenearsonate-derivatized cells induces second-order-like suppressor T cells. J.Immunol., 1982, 128, 1753-1757.

Indice

Istruzioni per gli Autori..... pag. 2
Editoriale..... » 3
Introduzione..... » 5
Cornea ..... » 6
Camera anteriore ..... » 11
Lente ..... » 17
Vitreo ..... » 19
Retina e nervo ottico..... » 21
Uvea..... » 23
Congiuntiva..... » 25
Ghiandole lacrimali..... » 28
Bibliografia..... » 31
Indice ..... »
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio..... »

Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:*Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.* Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1).*** **Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La ß-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale.*** **Febbraio '86**
18. **Cavallaro E.:** ***Ipnosi: una introduzione psicofisiologica.*** **Marzo '86.**
19. **Fanetti G.:** ***AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti.*** **Maggio '86.**
20. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Toxoplasmosi, immunologia e clinica.*** **Luglio '86.**
21. **Limone P.:** ***Il feocromocitoma.*** **Settembre '86.**
22. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.:** ***Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici.*** **Novembre '86.**
23. **Bolcato A.:** ***Allergia.*** **Gennaio '87.**
24. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico.*** **Febbraio '87.**
25. **Carani C.:** ***Patologie sessuali endocrino-metaboliche.*** **Marzo '87.**
26. **Sanna M., Carcassi R., Rassu S.:** ***Le banche dati in medicina.*** **Maggio '87.**
27. **Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.:** ***L'amenorrea.*** **Giugno '87.**
28. **Zilli A., Pagni E., Piazza M.:** ***Il paziente terminale.*** **Luglio '87.**
29. **Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.:** ***Patologie prostatiche.*** **Settembre '87.**
30. **Cingolani M.:** ***Manuale di ematologia e citologia ematologica.*** **Novembre '87.**
31. **Kubasik N.P.:** ***Ibridomi ed anticorpi monoclonali.*** **Gennaio '88.**
32. **Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.:** ***Diagnostica del carcinoma mammario.*** **Febbraio '88.**
33. **Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.:*Neuroendocrinologia dello stress.* Marzo '88.**
34. **Guastella G., Cefalù E., Carmina M., Gullo D.:** ***La fecondazione in vitro.*** **Maggio '88.**

35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: ***Il gozzo nodulare.*** **Giugno ’88.**
36. Baccini C.: ***Le droghe d’abuso (2).*** **Luglio ’88.**
37. Piantino P., Pecchio F.: ***Markers tumorali in gastroenterologia.*** **Novembre ’88.**
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: ***Le leucemie acute infantili.*** **Gennaio ’89.**
39. Sommariva D., Branchi A.: ***Le dislipidemie.*** **Febbraio '89.**
40. Butturini U., Butturini A.: ***Aspetti medici delle radiazioni.*** **Marzo '89.**
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: ***Diagnostica delle neoplasie colo-rettali.*** **Aprile '89.**
42. Palleschi G.: ***Biosensori in Medicina.*** **Maggio '89.**
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: ***HTLV-I.*** **Giugno '89.**
44. Fanetti G.: ***Emostasi: fisiopatologia e diagnostica.*** **Luglio '89.**
45. Contu L., Arras M..: ***Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie.*** **Settembre '89.**
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: ***Immunologia dell'occhio.*** **Ottobre '89.**

Caleidoscopio
anno 7, numero 46

Rivista monografica di Medicina

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
(079) 270464

Editore
Medical Systems S.P.A.
Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
tel. (010) 808051(7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 804661- 802257.

Segretaria di Direzione
Fiorella Gaggero

Servizio Abbonamenti
Franca Giordano

Stampa
G. Martelli Arte Grafica S.p.A
Via Lungotorrente Secca, 12r - Tel. (010) 710241/2
16163 Genova - S. Quirico

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84

Finito di stampare nell'Ottobre 1989

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78)