

IMMUNOLOGIA

E' la disciplina che studia i meccanismi fisiologici utilizzati dagli organismi viventi per difendersi dall'invasione di altri organismi

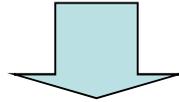
Studia le difese dell'organismo contro le infezioni

"Immunitas"
"libero da"
"esente"

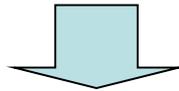
Domande a cui risponde l'IMMUNOLOGIA

- Come si difende il nostro organismo?
- Come fa ad eliminare il patogeno e a guarire?
- Perché dopo un'infezione sviluppiamo un'immunità permanente che conferisce protezione verso lo stesso tipo di patogeno?
- Come funzionano le vaccinazioni?
- Cosa succede se il Sistema Immunitario non funziona? (IMMUNODEFICIENZA)
- Cosa succede se la sua risposta è diretta verso l'organismo? (AUTOIMMUNITA')
- Cosa succede se la risposta è eccessiva verso un agente innocuo? (IPERSENSIBILITA')

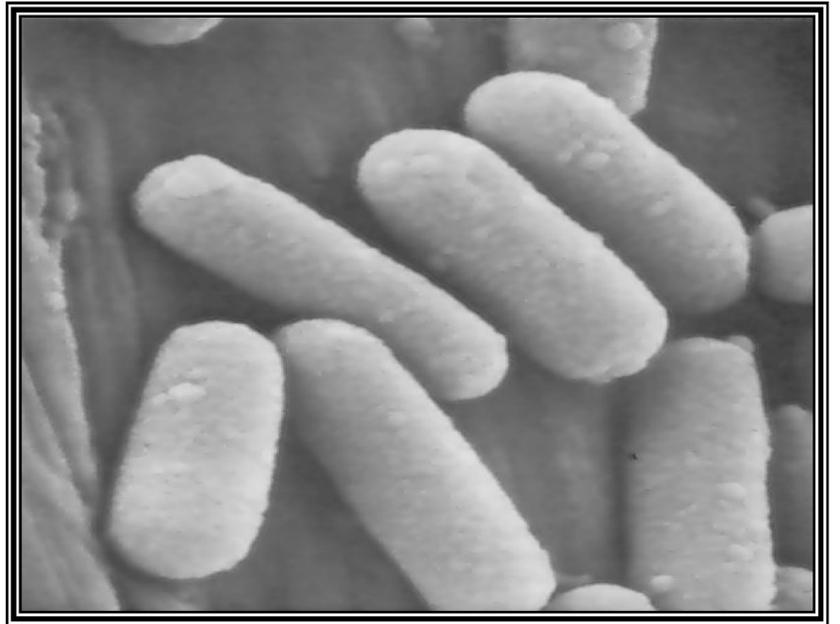
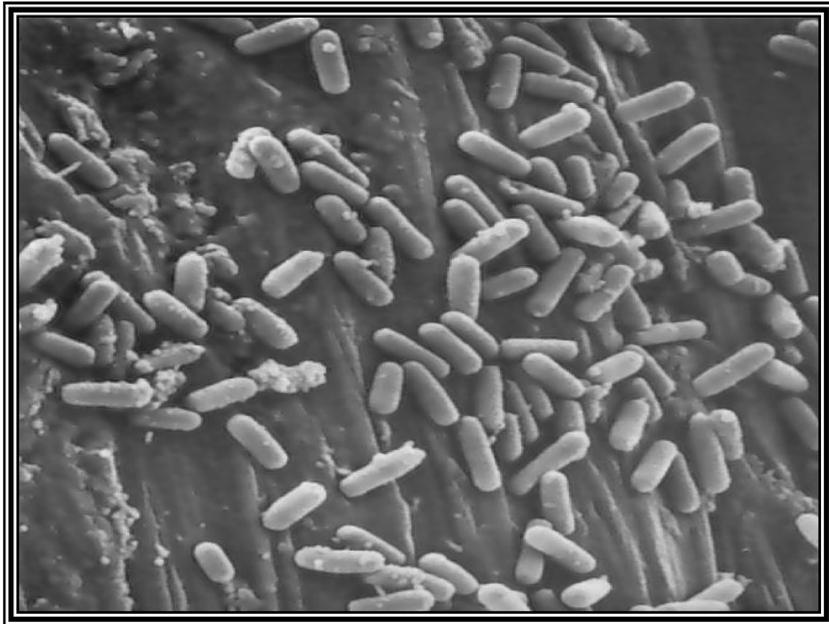
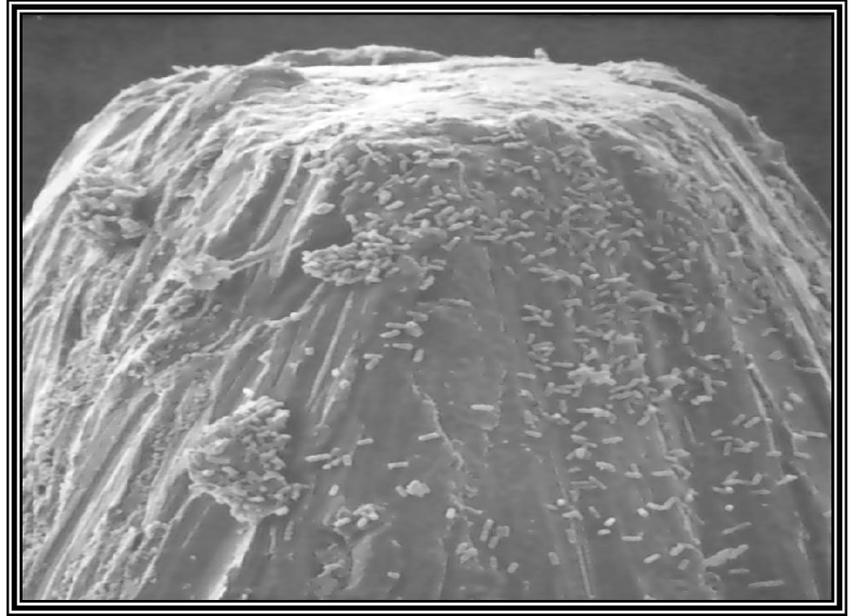
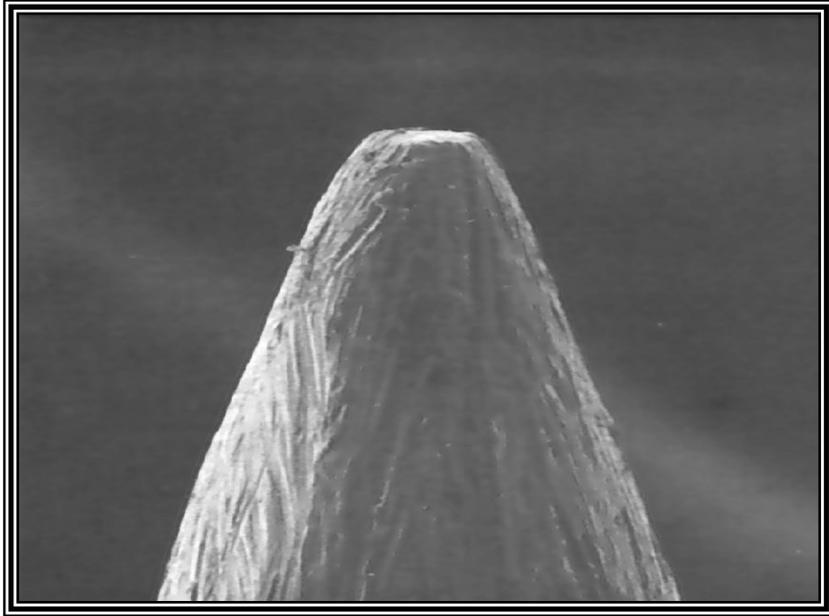
Viviamo in contatto continuo con agenti patogeni o
potenzialmente tali che tentano di
COLONIZZARCI

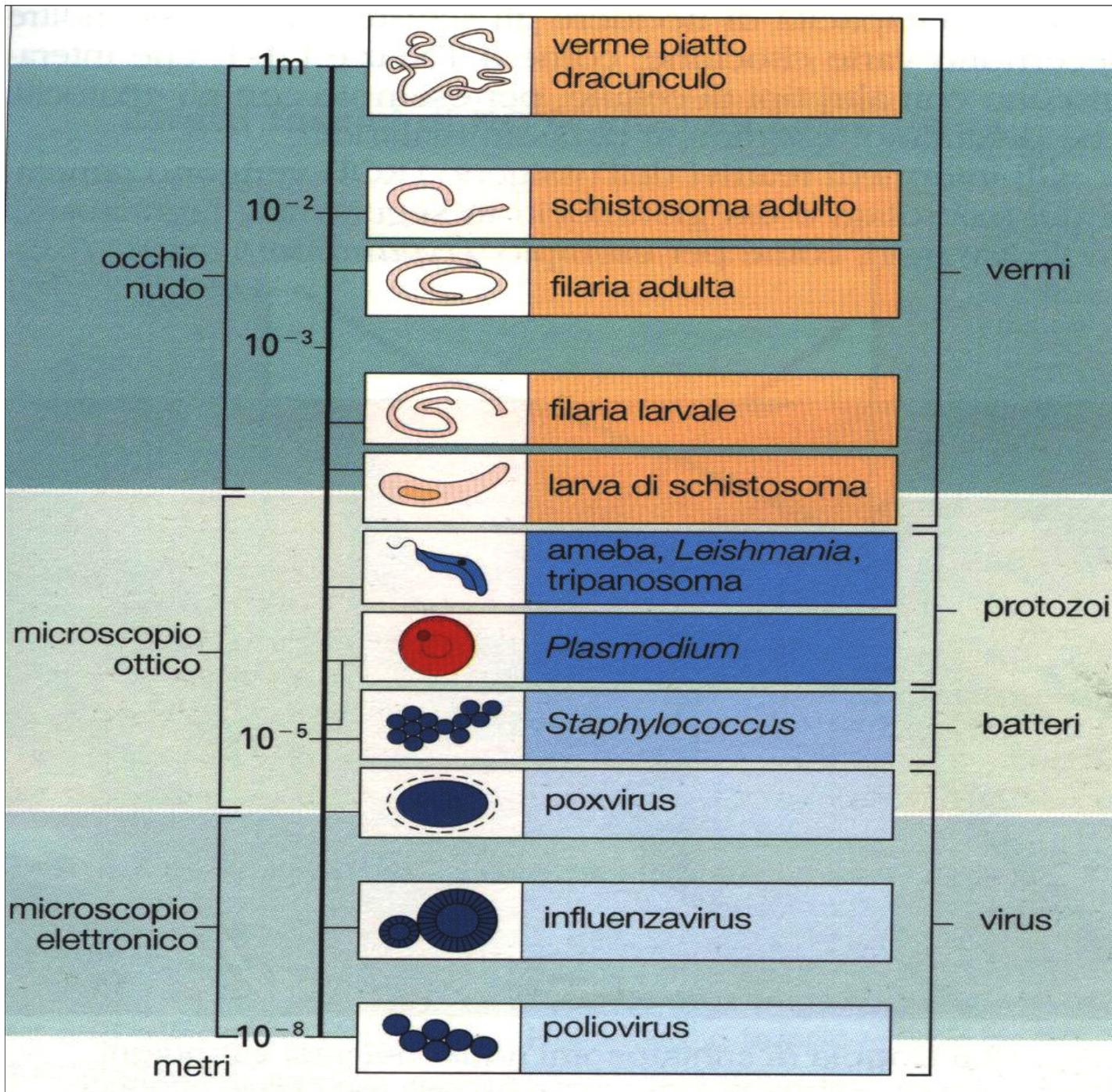


Normalmente **NON** ci ammaliamo
o solo raramente



Disponiamo di
SISTEMI DI DIFESA
contro potenziali agenti patogeni





(Roitt, Zanichelli)

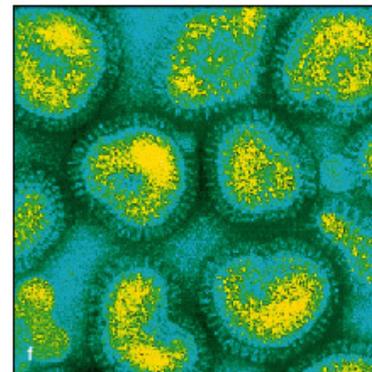
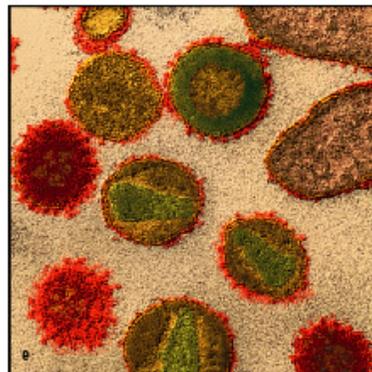
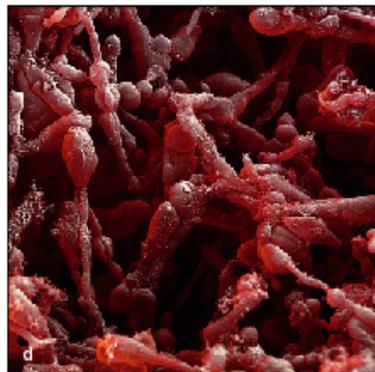
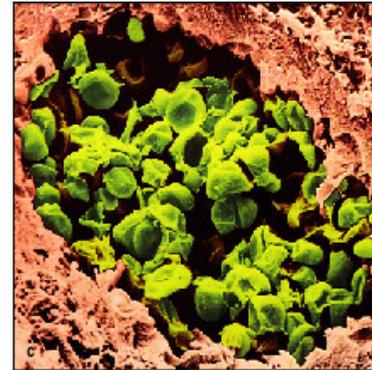
Schistosoma mansoni



Trypanosoma brucei



Pneumocystis carinii



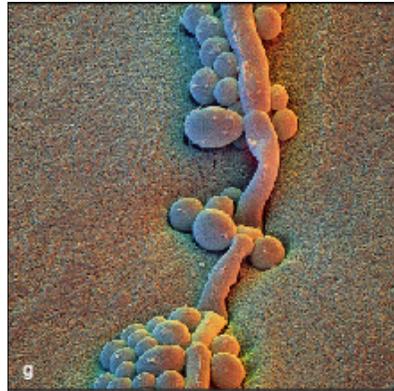
Epidermophyton floccosum

HIV

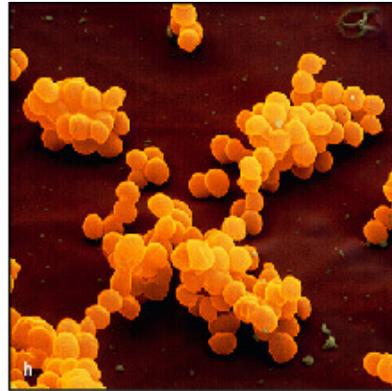
Orthomyxovirus

(Parhams, Zanichelli)

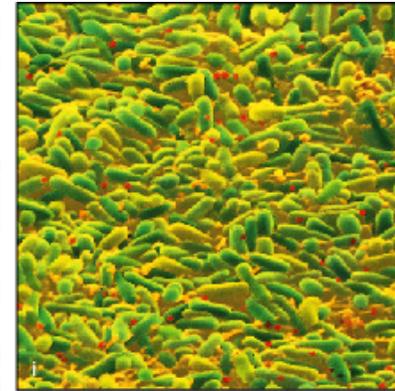
Candida albicans



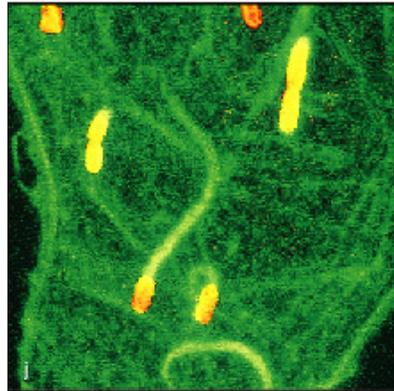
Staphylococcus aureus G+



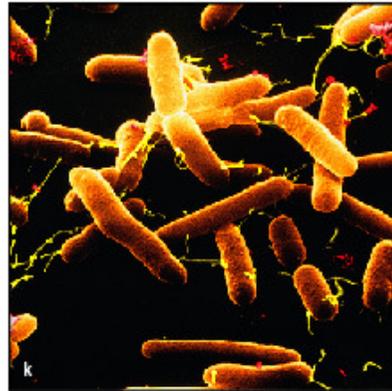
Mycobact. tuberculosis



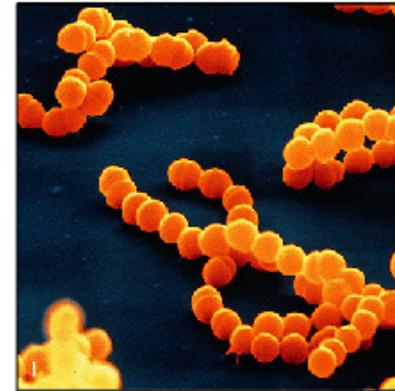
Listeria monocyt. G+



Salmonella G-

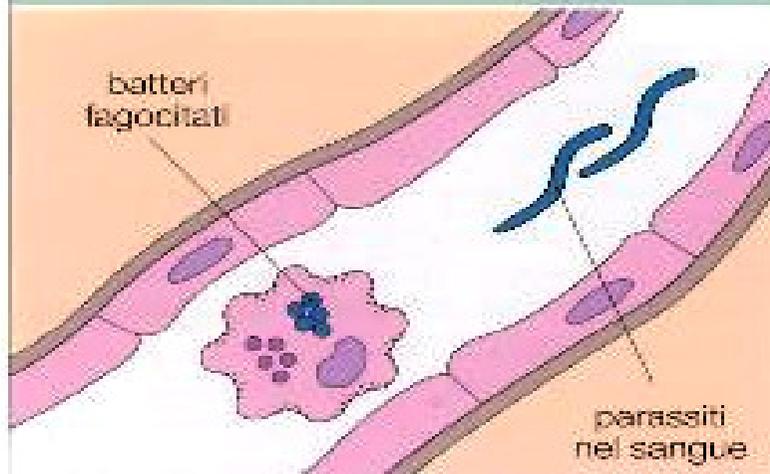


Strept.pyogenes G+

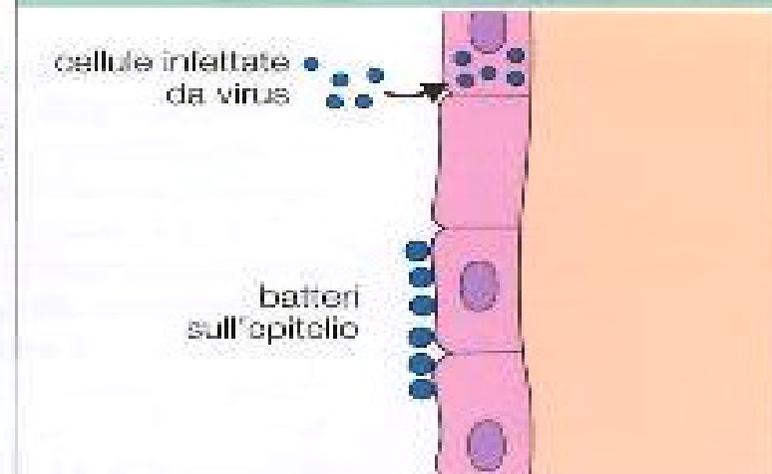


Patogeni intracellulari ed extracellulari

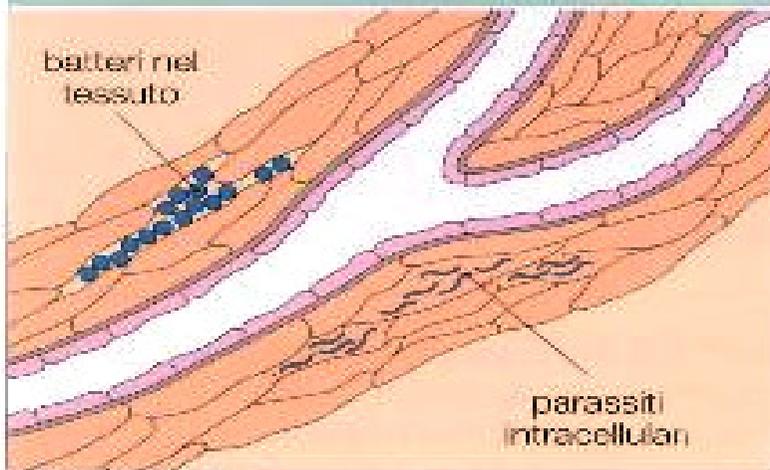
vasi sanguigni



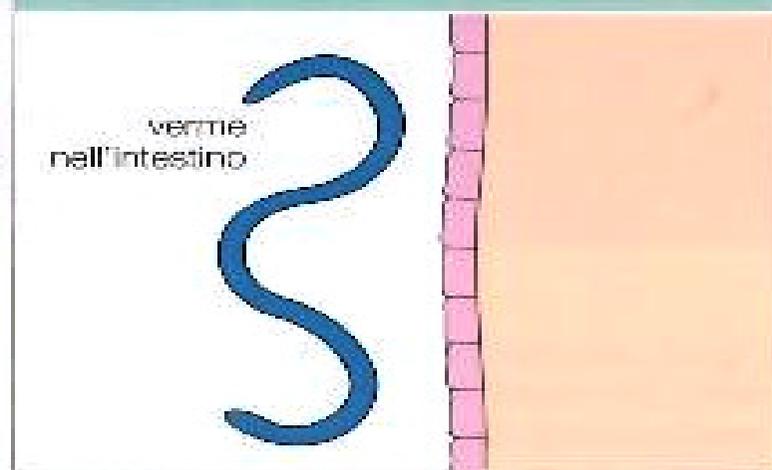
superfici delle mucose



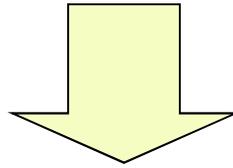
tessuti corporei



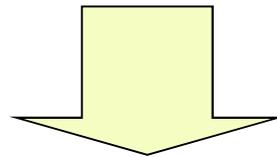
cavità corporee



Sistema Immunitario "controllo di qualità"

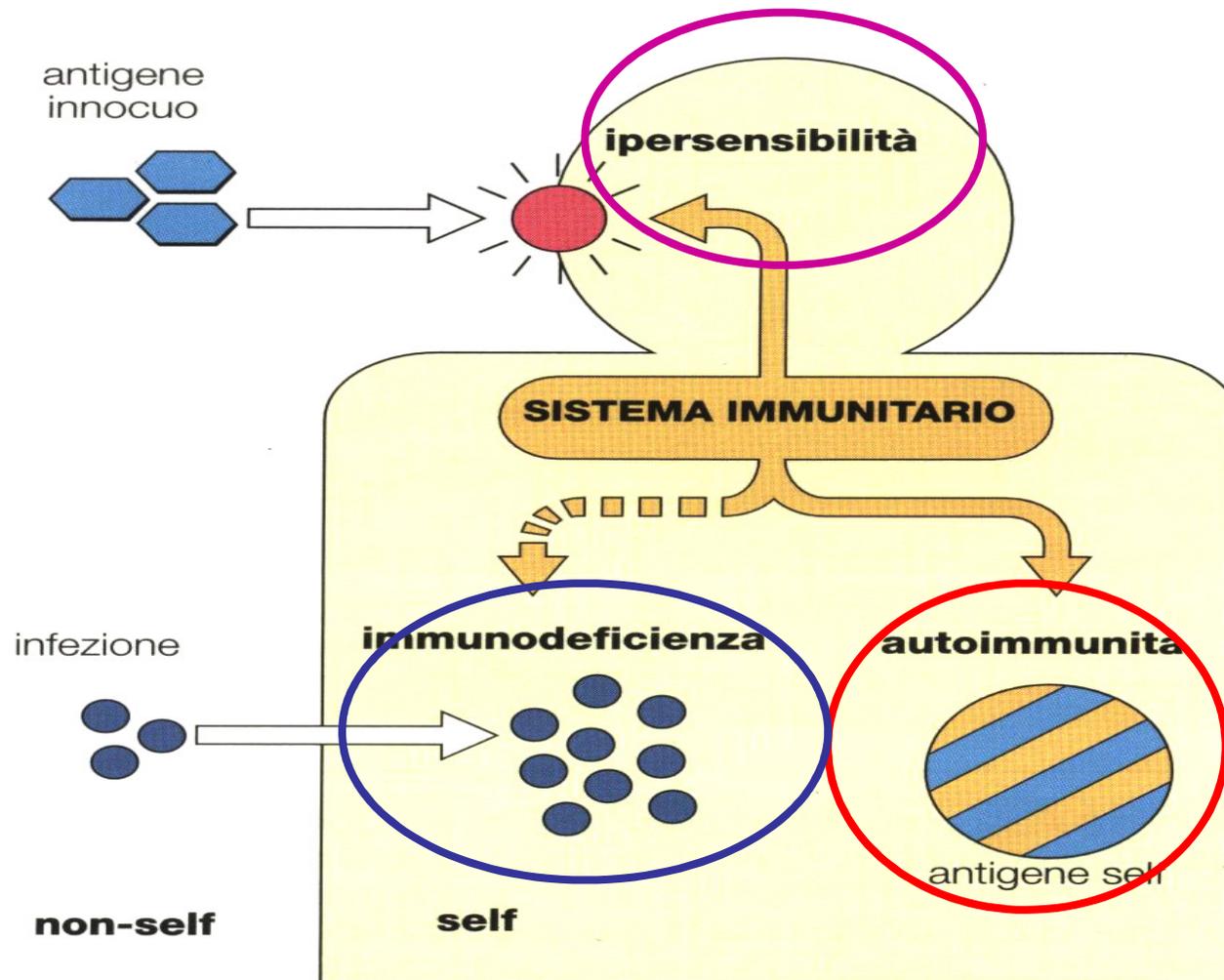


- Il sistema immunitario svolge una azione di controllo su tutto l'organismo per
- 1. riconoscere il self (proprio) dal non-self (estraneo),
- 2. eliminare ciò che è non-self



Self \neq non-self

Disfunzioni del sistema immunitario generano condizioni patologiche



*Autoimmunità: risposta immunitaria
contro componenti self*



Lupus eritematoso sistemico



Artrite reumatoide

*Ipersensibilità: risposta
esagerata ad agenti innocui*



Rinite allergica

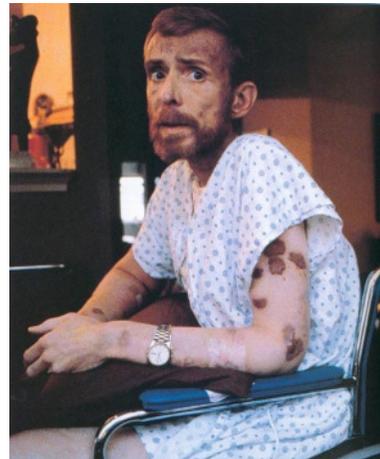


Patch test per ipersensibilità da contatto

Immunodeficienza

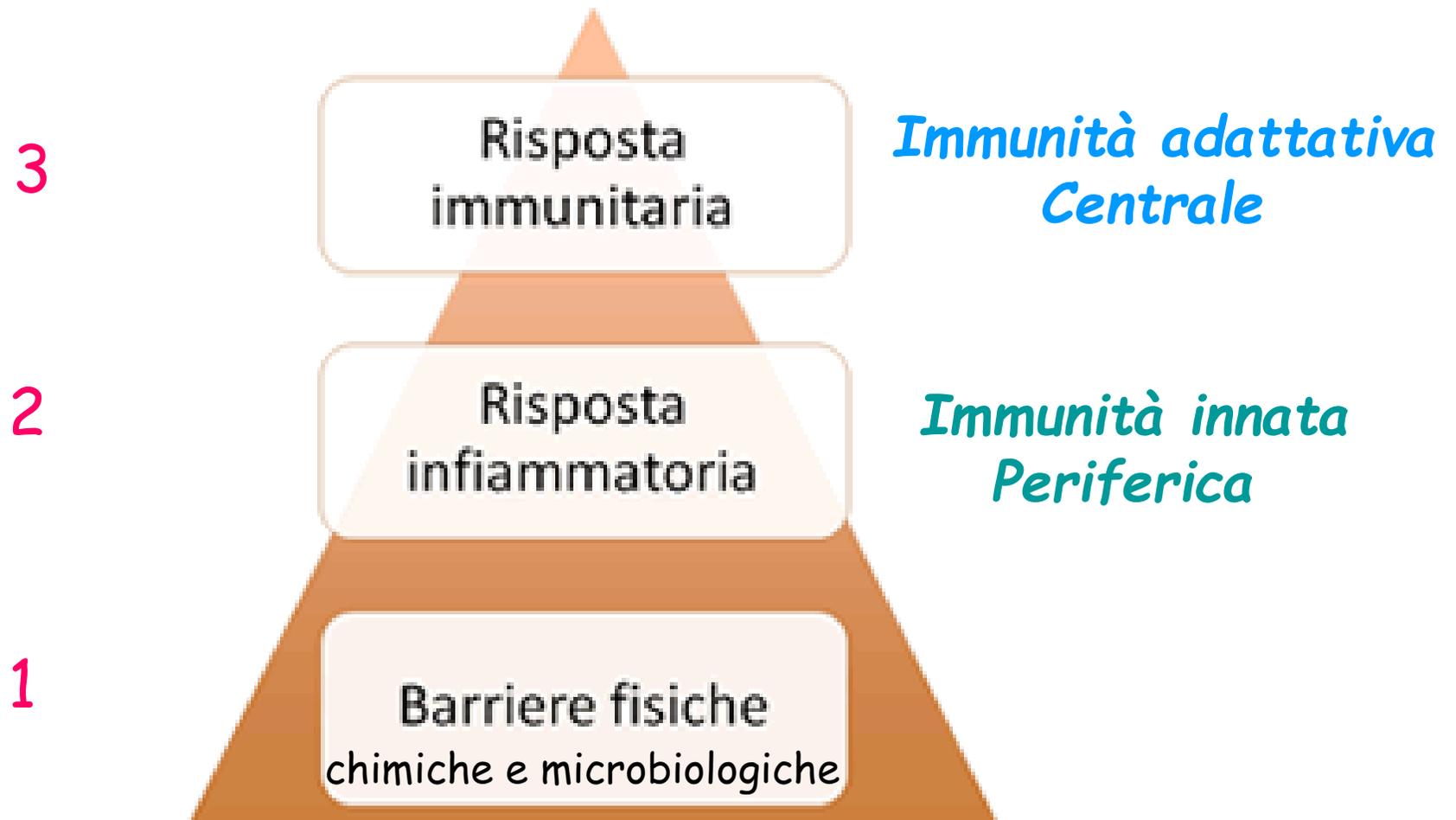


Incapacità genetica di produrre linfociti



AIDS: sindrome da immunodeficienza acquisita

Le tre linee successive di difesa del sistema immunitario



Barriere contro le infezioni

- Fisiche o Meccaniche
- Chimiche
- Microbiologiche

Le Barriere Fisiche o Meccaniche

Pelle + mucose

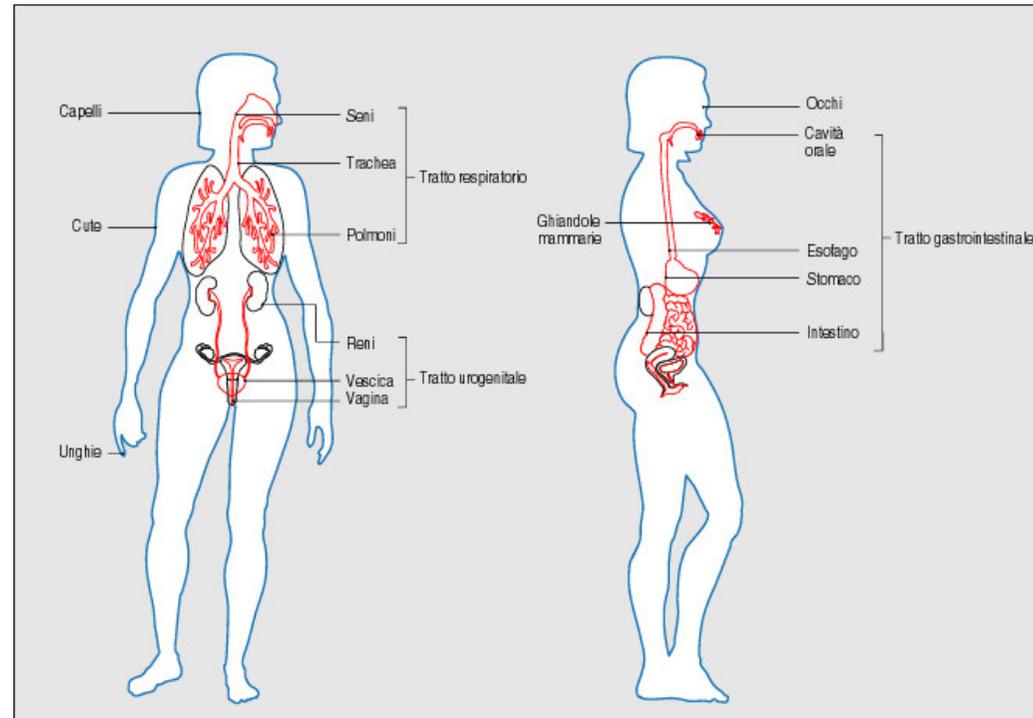
Tessuti che ricoprono il corpo e le strutture tubulari del nostro organismo

- Tratto gastro-intestinale
- Tratto respiratorio
- Tratto genito-urinario

Più resistenti



- Cute
- Capelli
- Unghie



(Parhams, Zanichelli)

Meno resistenti



- Mucose

Salmonella, Shigella: perforano la mucosa intestinale

Caratteristiche delle barriere fisiche

- Giunzioni "strette" tra le cellule epiteliali
- Corneificazione (cheratina)
- Desquamazione (cellule morte)
- Viscosità del muco
- Movimento cigliare
- Defecazione
- Eliminazione urine

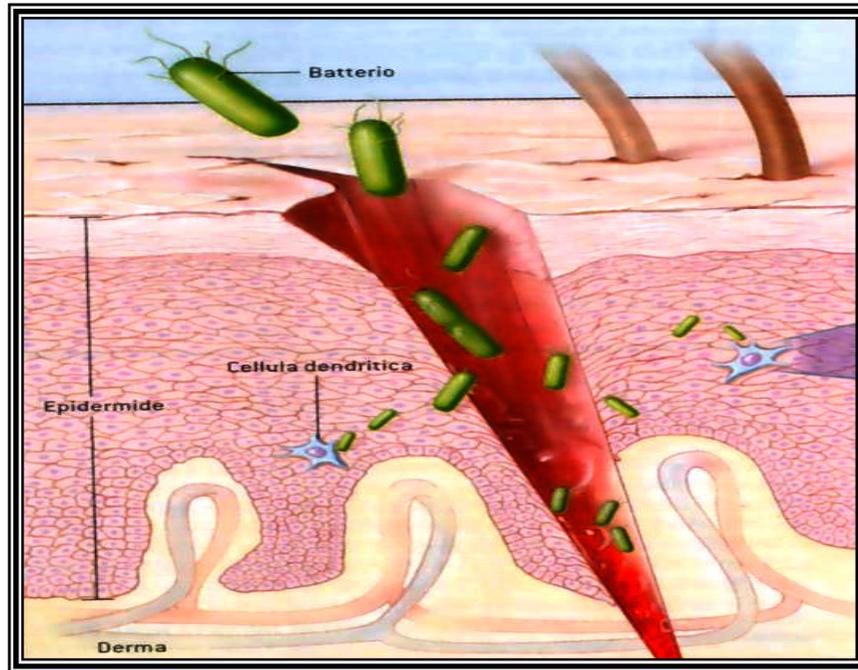
Le barriere chimiche

- Acidi grassi: pelle
- Enzimi: lisozima, (saliva, sudore, lacrime) pepsina, tripsina (app. digerente)
- basso pH: ac. cloridrico (stomaco), urine, pelle
- Peptidi antibatterici: defensine (intestino)

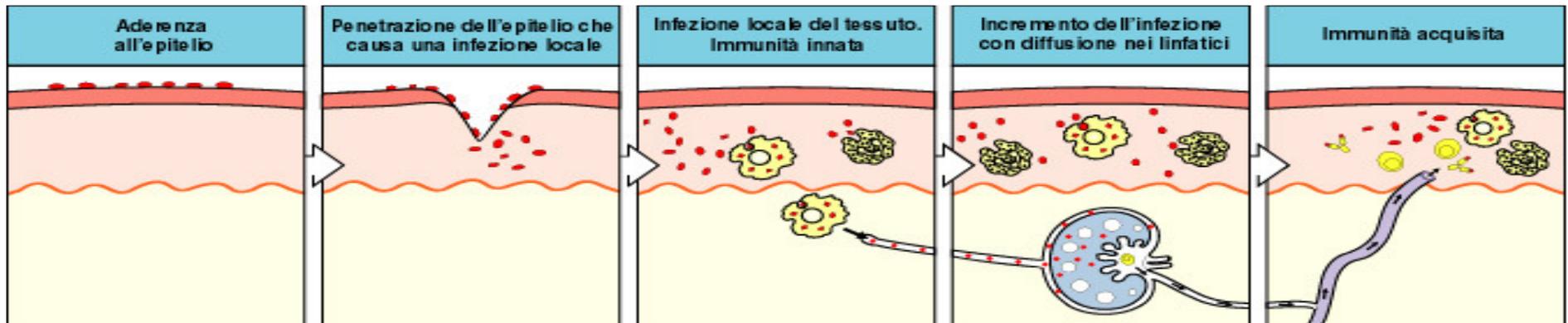
Le difese microbiologiche

- Flora batterica (intestinale, vaginale, microbiota)
- Produzione di sostanze dirette contro altre specie batteriche
- Competizione per i nutrienti
- pH acido

Lesioni della cute o delle mucose possono permettere l'entrata di patogeni



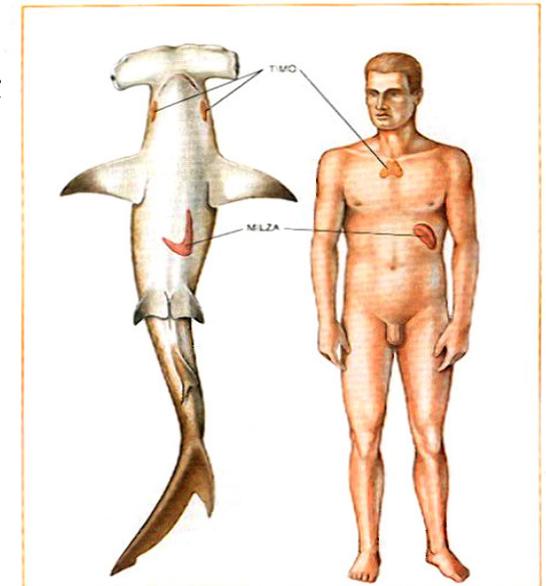
1. Adesione locale alle cellule tessutali
2. Infezione localizzata (risposta immunitaria innata)
3. Diffusione ai linfonodi (risposta immunitaria adattativa)



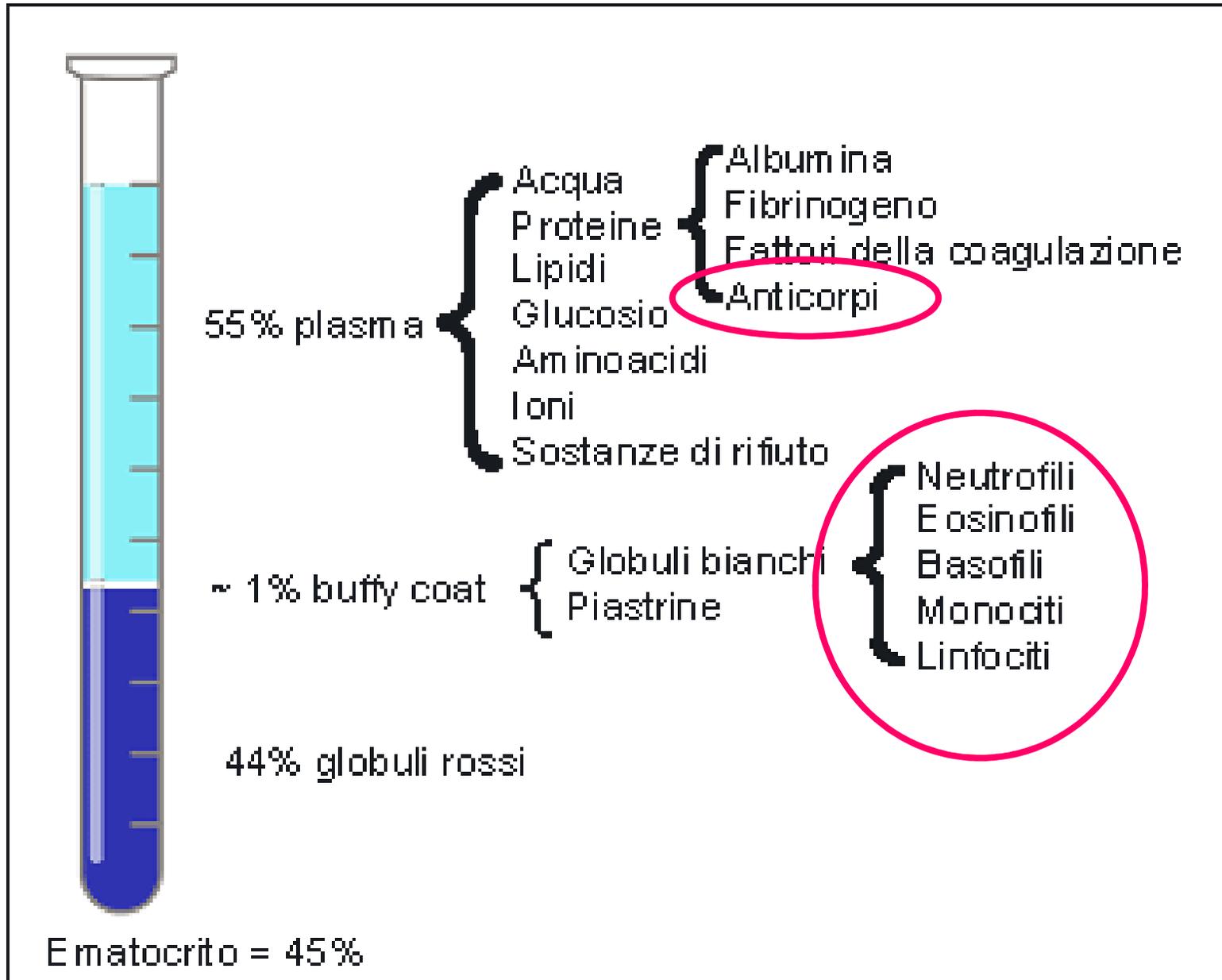
Evoluzione del Sistema Immunitario

	Immunità innata		Immunità Specifica (Acquisita)		
	Fagocitosi	Cellule NK	Anticorpi	Linfociti T e B	Linfonodi
Invertebrati					
Protozoi	+	-	-	-	-
Spugne	+	-	-	-	-
Anellidi	+	+	-	-	-
Artropodi	+	-	-	-	-
Vertebrati					
Elasmobranchi (squali, razze)	+	+	+ (solo IgM)	+	-
Teleostei (pesci comuni)	+	+	+ (IgM, altri?)	+	-
Anfibi	+	+	+ (2 o 3 classi)	+	-
Rettili	+	+	+ (3 classi)	+	-
Uccelli	+	+	+ (3 classi)	+	+ (in alcune specie)
Mammiferi	+	+	+ (7 o 8 classi)	+	+

Abbreviazioni: NK, natural killer; IgM, immunoglobulina M.
+, presente; -, assente.



Molti componenti del sistema immunitario sono presenti nel sangue



Le cellule del sistema immunitario

Leucociti (globuli bianchi) nel sangue

Immunità
innata

- Granulociti neutrofili
- Granulociti eosinofili
- Granulociti basofili
- Monociti/macrofagi

Polimorfonucleati
Contenenti granuli

Immunità
adattativa

- Linfociti T
- Linfociti B
- Natural killer (NK)

Mononucleati

Cellule dendritiche

Mast-cellule o mastociti

Fibroblasti

Piastrine

nei tessuti

Le cellule della immunità innata

Granulociti neutrofili

- Chiamati anche polimorfonucleati (PMN).
- Intervengono nella **infiammazione acuta**
- Migrano rapidamente nei tessuti danneggiati dove hanno vita breve

Funzioni:

- **Fagocitosi** dei patogeni (vengono chiamati anche fagociti)
- **Secrezione di mediatori della infiammazione**

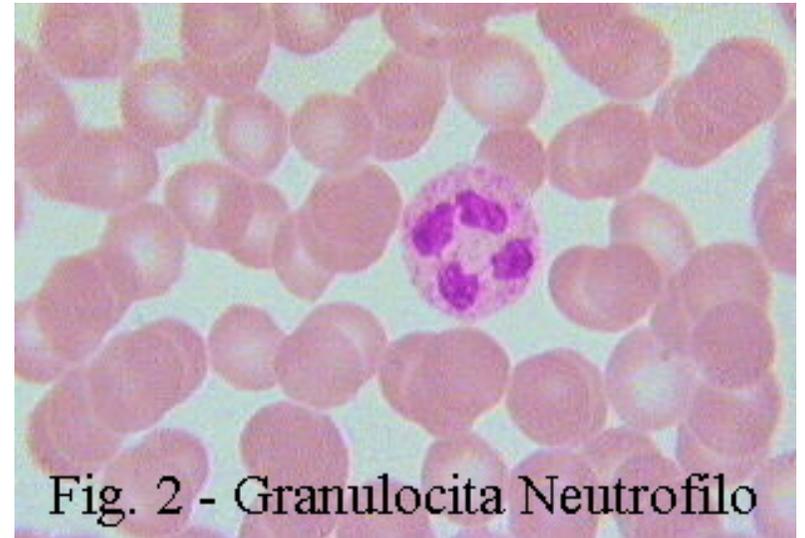
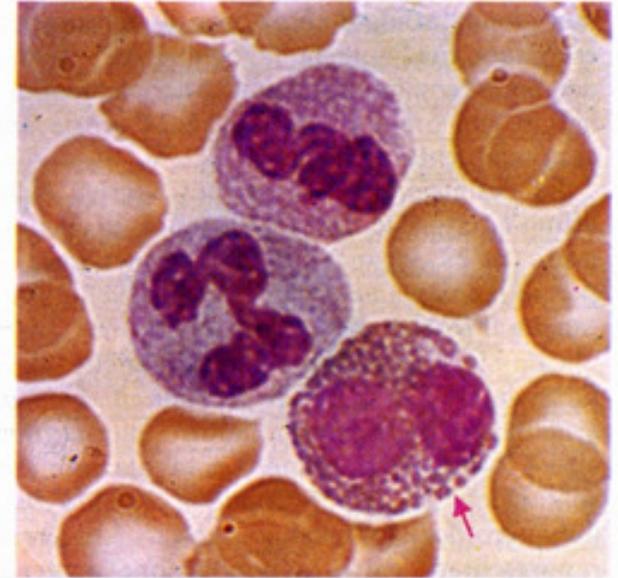


Fig. 2 - Granulocita Neutrofilo

Le cellule della immunità innata

Granulociti eosinofili

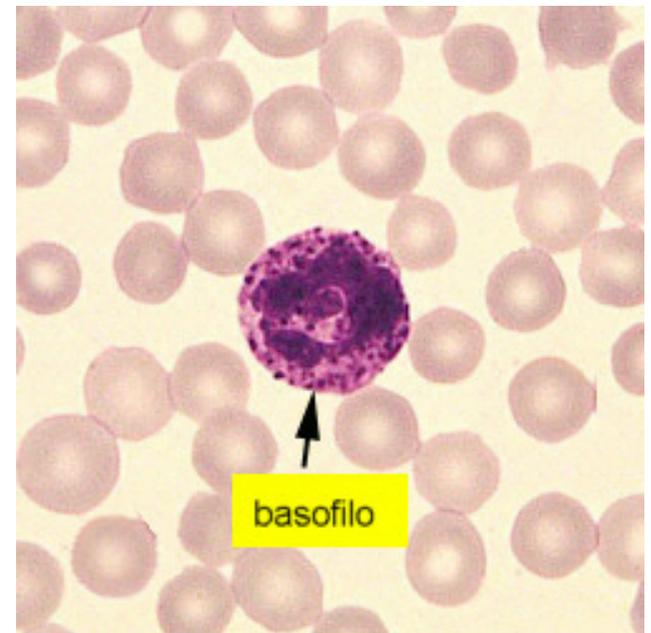
- infestazioni da parassiti e nelle reazioni allergiche.



Granulociti neutrofili
e granulocito acidofilo (freccia)

Granulociti basofili

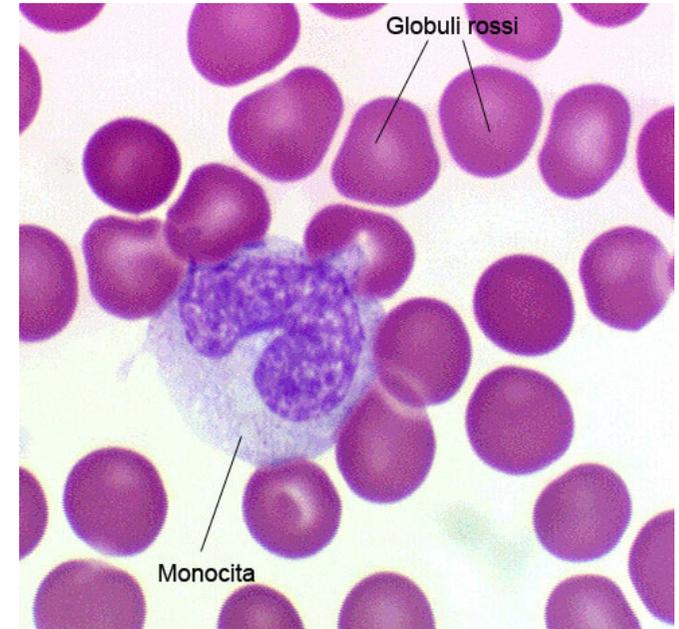
- Intervengono nelle reazioni allergiche



Le cellule della immunità innata

Monociti/macrofagi

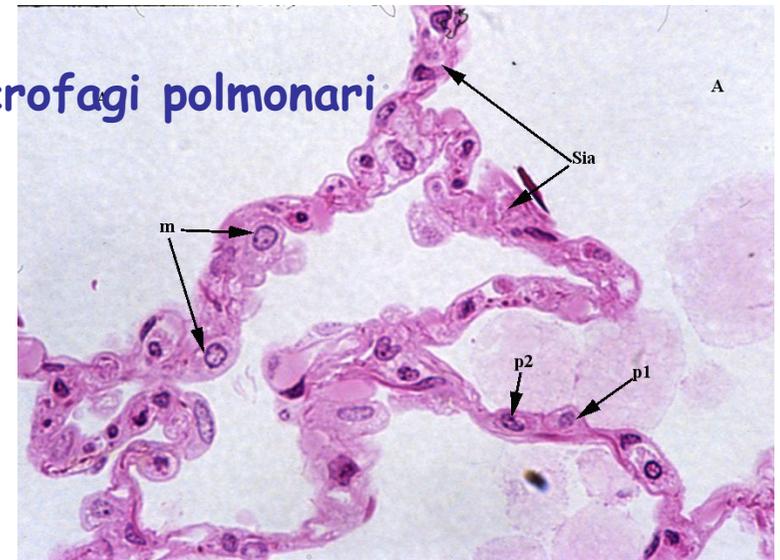
- i monociti circolanti nel sangue migrano nei tessuti differenziandosi a macrofagi
- in tutti i tessuti si trovano macrofagi residenti
- Intervengono nella fase tardiva della infiammazione acuta e nella infiammazione cronica



Funzioni:

- **Fagocitosi** dei patogeni (fagociti)
- **Secrezione di mediatori infiammatori**

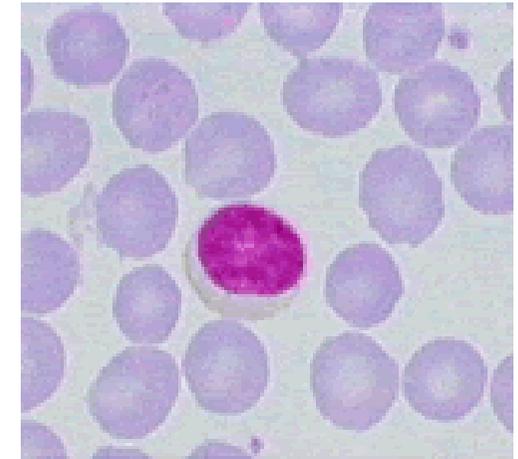
Macrofagi polmonari



Le cellule della immunità adattativa

Linfociti T

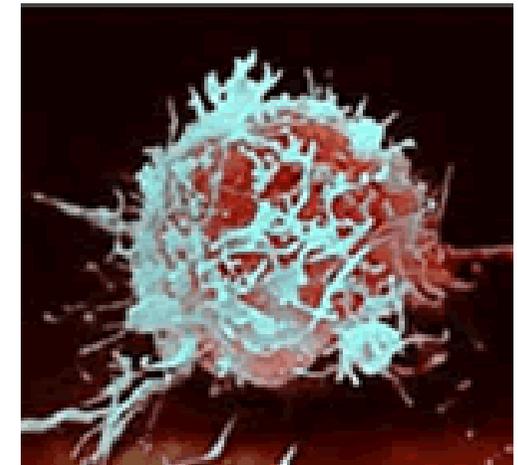
- Esprimono il "T cell receptor" (TCR) per il riconoscimento dei patogeni
- linfociti T CD4, "helper" (Th),
- linfociti T CD8, citotossici (Tc)



linfociti

Linfociti B

- Esprimono anticorpi (IgD) di superficie per il riconoscimento dei patogeni
- In seguito al contatto con l'agente estraneo si differenziano a **plasmacellule** e secernono anticorpi

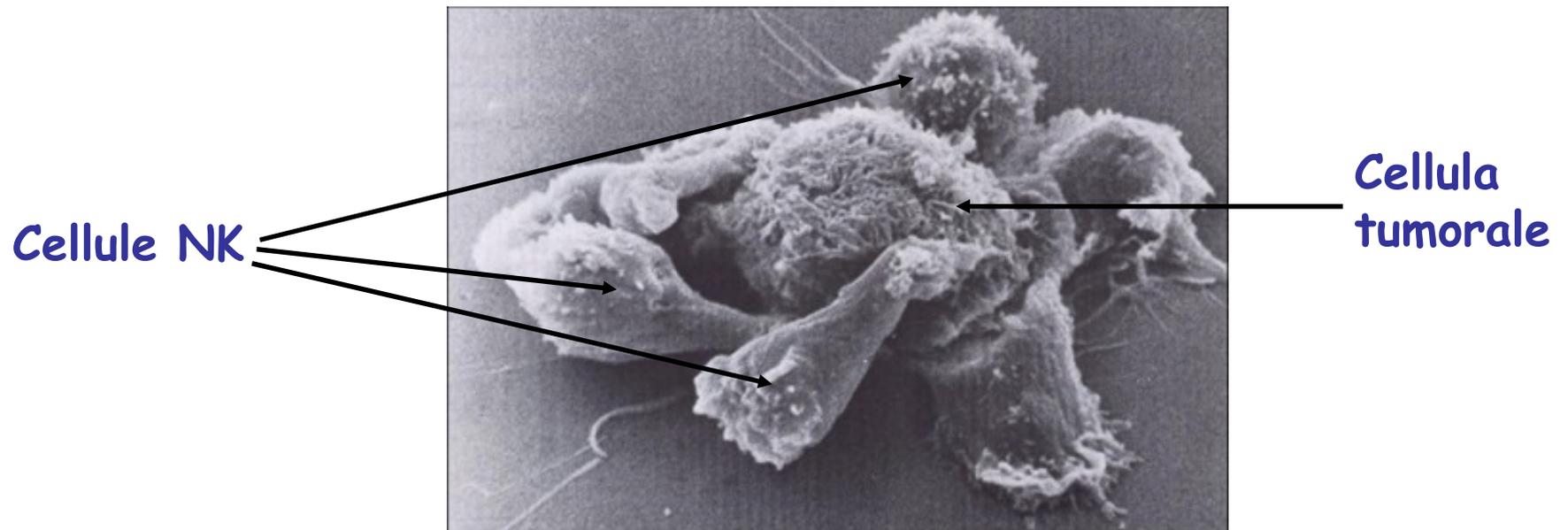


Plasmacellula

Le cellule della immunità adattativa

Cellule natural killer (NK)

- Classe di linfociti.
- Sono in grado di **uccidere cellule infettate da virus e cellule tumorali** in particolare dopo stimolazione con Interferon- γ (IFN- γ)

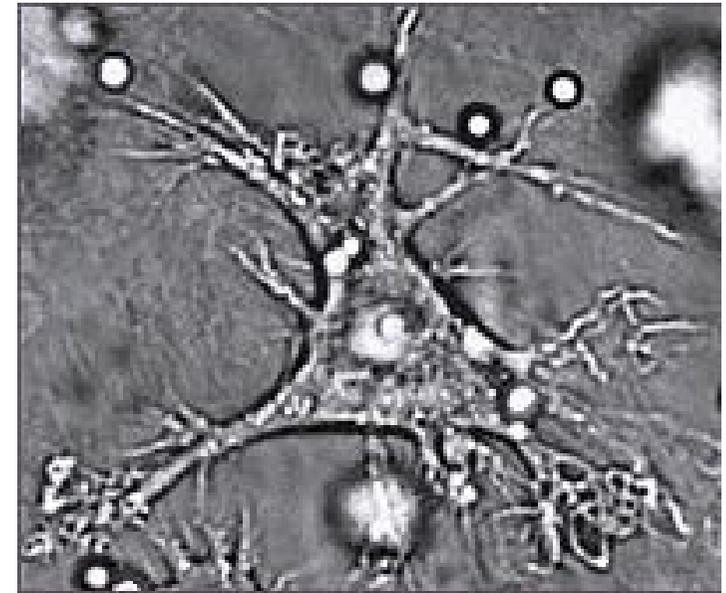


Cellule dendritiche

Cellule tessutali con funzioni di:

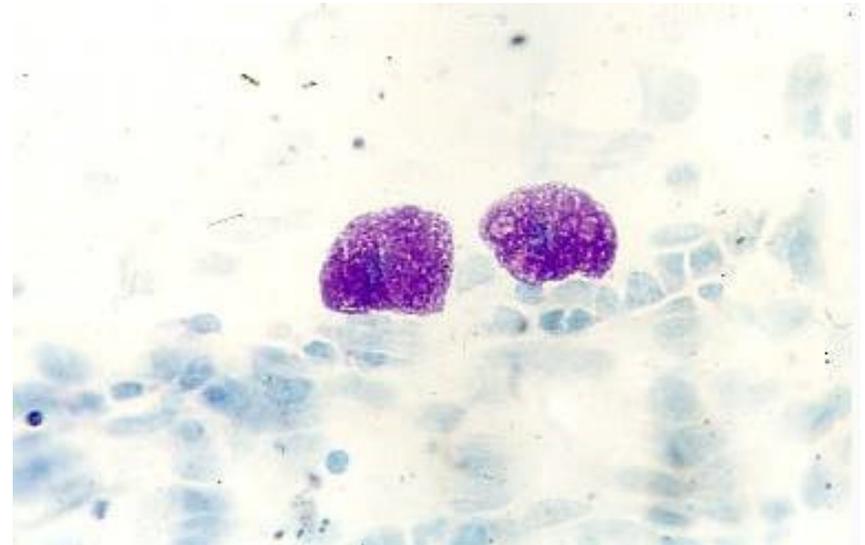
- Riconoscimento, fagocitosi e digestione di elementi non self
- Migrano agli organi linfoidi secondari (milza e linfonodi) per "presentare" gli antigeni ai linfociti

Vengono perciò chiamate anche
"cellule presentanti l'antigene"
(antigen presenting cells, **APC**)



Mastociti/mast cellule

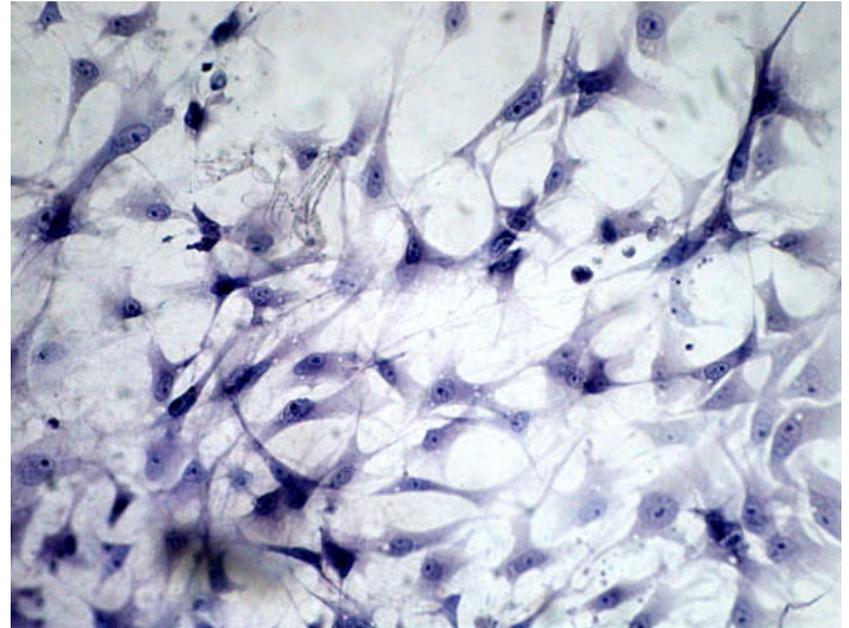
- **Cellule tessutali,** localizzate soprattutto vicino ai vasi ematici
- Posseggono molti granuli contenenti diversi mediatori infiammatori, tra cui **istamina.**
- Intervengono nelle **reazioni infiammatorie ed allergiche** rilasciando grandi quantità di istamina



Fibroblasti

Cellule tessutali con funzioni di:

- Produrre i componenti della matrice extracellulare
- Organizzare i tessuti connettivi
- Riparare le ferite
- Produrre mediatori della infiammazione (citochine e fattori di crescita)



Le cellule del sistema immunitario innato riconoscono componenti comuni a diversi patogeni.

Molecole comuni a microorganismi di una data classe, essenziali per la sopravvivenza del microbo, altamente conservati tra cui:

- **Lipopolisaccaride batterico (LPS o endotossina)** componente della membrana esterna dei batteri Gram-
- **Acido lipoteicoico** dei batteri Gram+
- **Peptidoglicano** della parete batterica
- **Acidi nucleici** tipici dei virus come RNA a doppia elica (dsRNA)

Nelle cellule della immunità innata l'interazione con il patogeno attiva risposte quali **fagocitosi** e **rilascio di mediatori infiammatori**

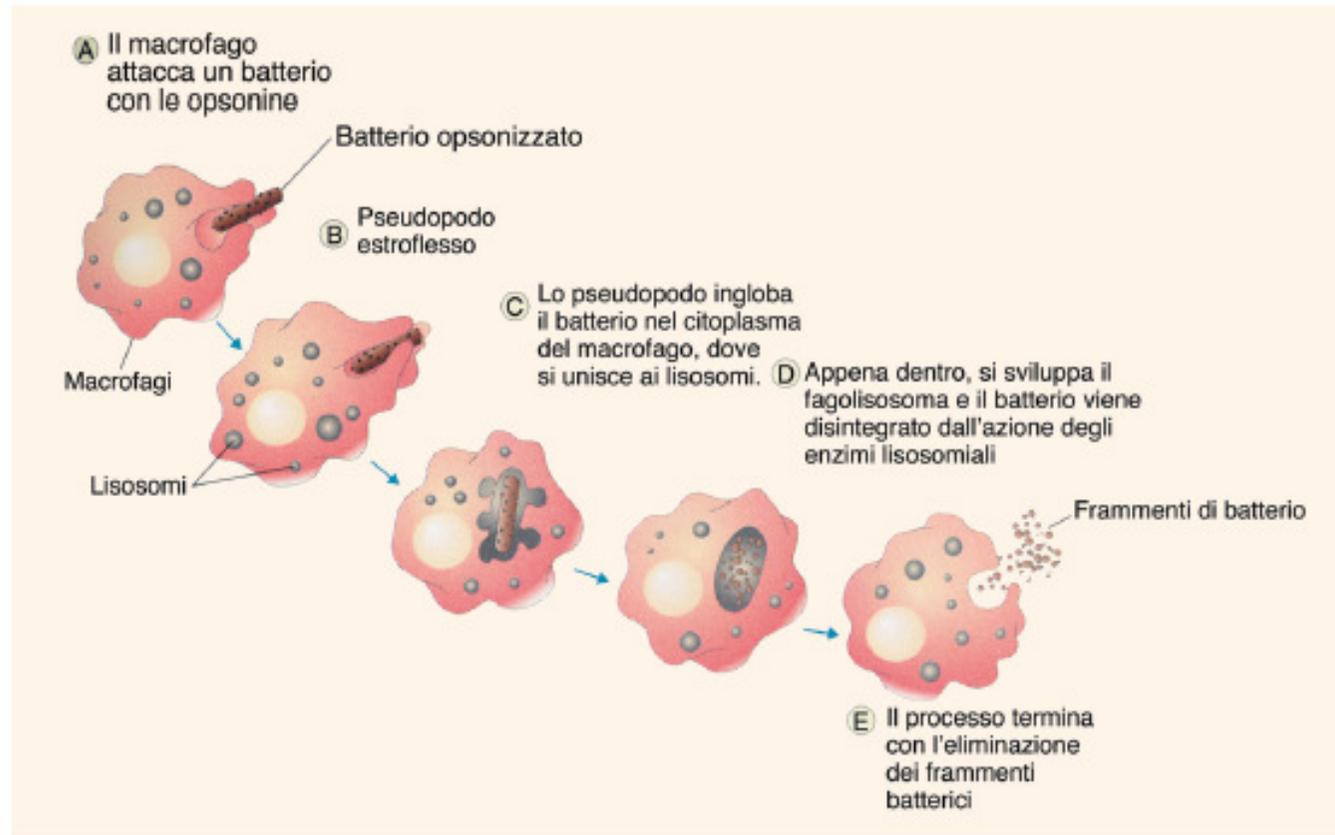
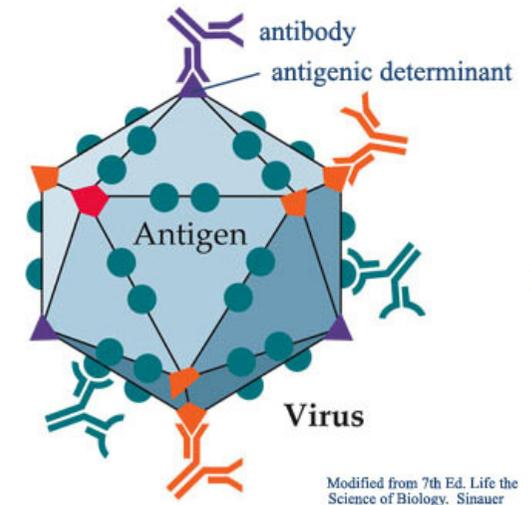


FIGURA 5.2

Rappresentazione schematica delle varie fasi della fagocitosi. La fagocitosi è facilitata dalla presenza sul materiale fagocitabile di immunoglobuline.

(Da Alcamo, *Fundamentals of Microbiology*, Jones and Bartlett, 2001).

Le cellule del sistema immunitario adattativo, o specifico, riconoscono gli antigeni ovvero molecole specifiche per un determinato patogeno



Un antigene è una sostanza che possiede le caratteristiche di

- Estraneità (non-self)
- Immunogenicità: indurre la risposta immune

Un antigene introdotto in un organismo induce la formazione di anticorpi o una risposta cellulo-mediata

In natura esiste un numero elevatissimo di antigeni differenti tra loro

Il sistema immunitario è costituito anche da fattori umorali (solubili)

- **Sistema del complemento**
- **Citochine**
- **Anticorpi**

Sistema del complemento

- Proteine plasmatiche normalmente presenti in forma inattiva,
- vengono attivate in presenza di stimoli appropriati portando alla formazione di molecole biologicamente attive

Funzioni dei prodotti del sistema del complemento

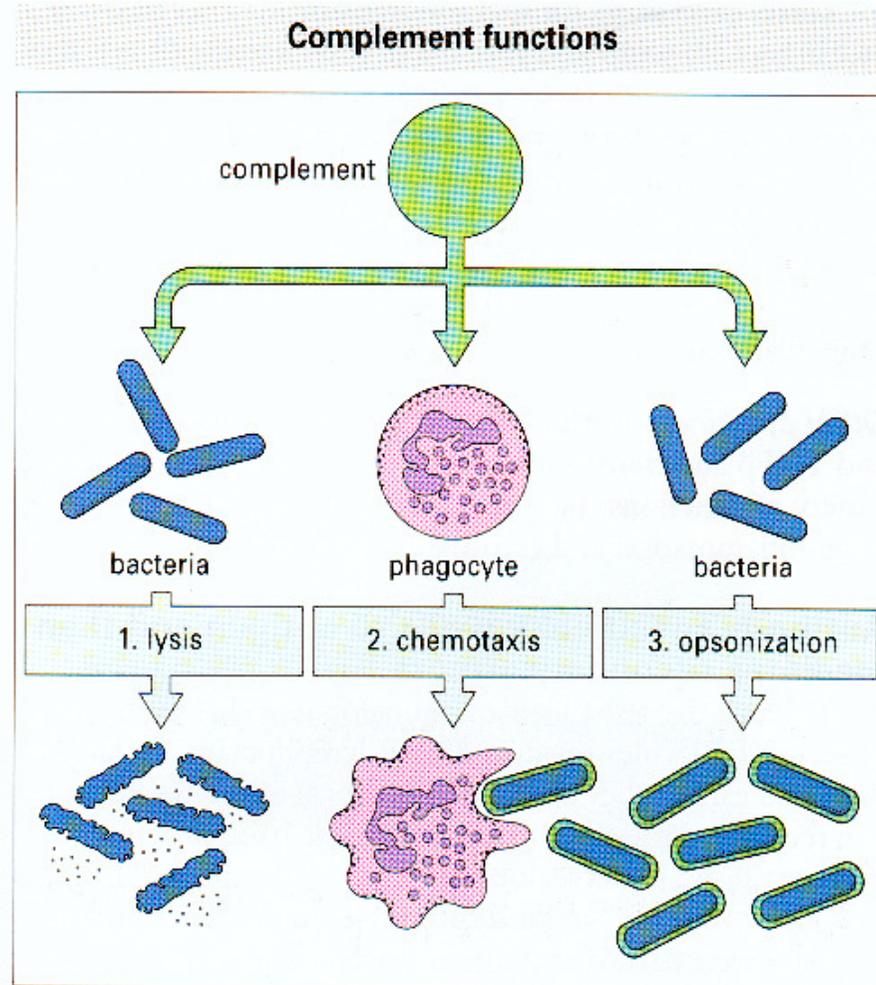


Fig. 1.7 1. The complement system has an intrinsic ability to lyse the cell membranes of many bacterial species. 2. Complement products released in this reaction attract phagocytes to the site of the reaction – chemotaxis. 3. Complement components coat the bacterial surface – opsonization – allowing the phagocytes to recognize the bacteria and engulf them. These reactions may be triggered by the intrinsic ability of the complement system to recognize microbial components or by antibodies bound to the microorganism.

Citochine

Mediatori solubili secreti da un elevato numero di tipi cellulari con funzione di segnalazione intercellulare. Il meccanismo di segnalazione può essere di tre tipi:

Interferoni (IFN)

Molecole che facilitano la difesa immunitaria contro i virus rendendo le cellule più resistenti alla infezione virale

Coinvolte anche in altre funzioni del sistema immunitario (es. attivare i macrofagi)

Anticorpi o immunoglobuline (Ig)

- Molecole prodotte dalle plasmacellule in risposta ad un antigene
- Sono glicoproteine appartenenti alle globuline del plasma, chiamate anche immunoglobuline (Ig)
- Riconoscono un antigene e sono in grado di formare un legame specifico con esso con formazione di complessi antigene-anticorpo o immunocomplessi (IC).

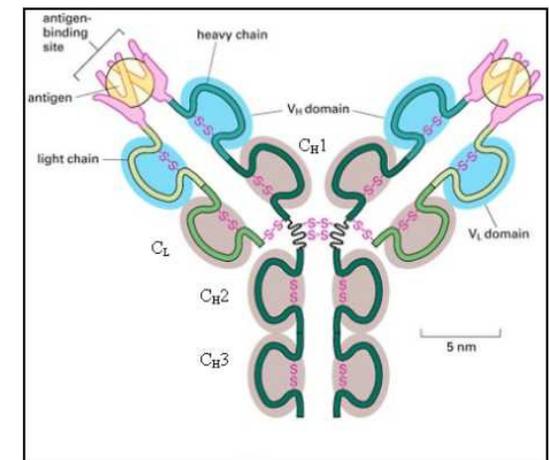
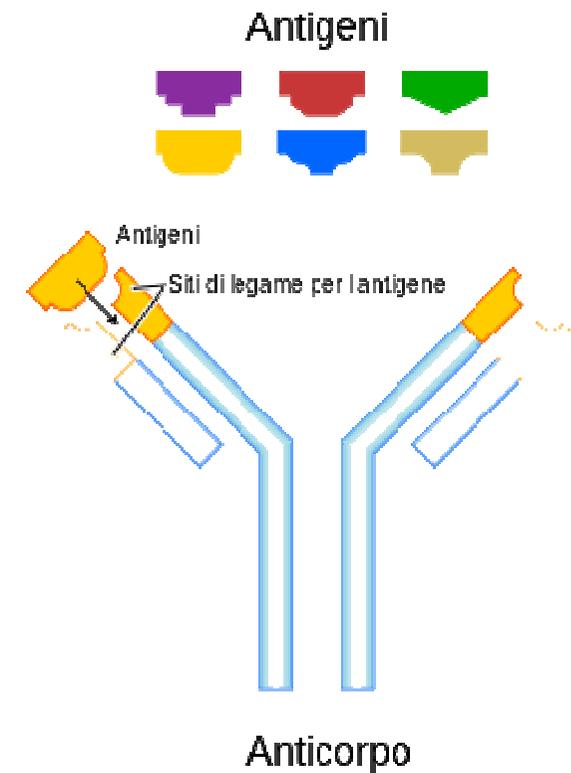
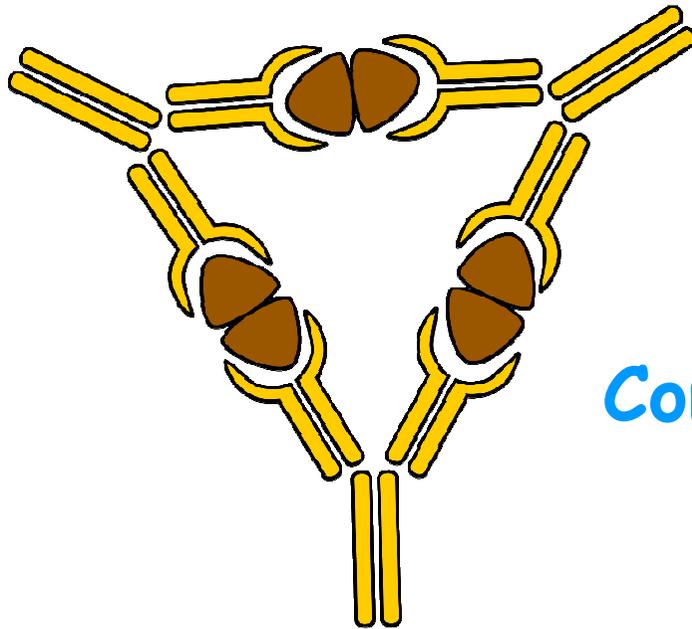
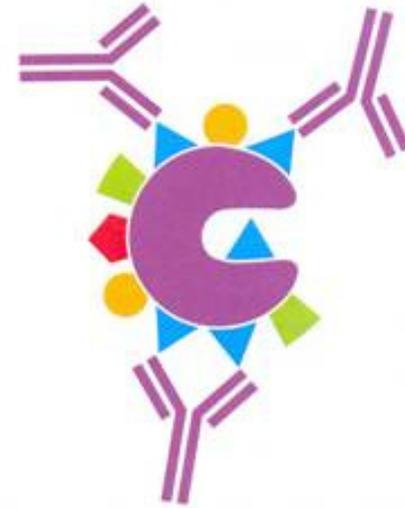
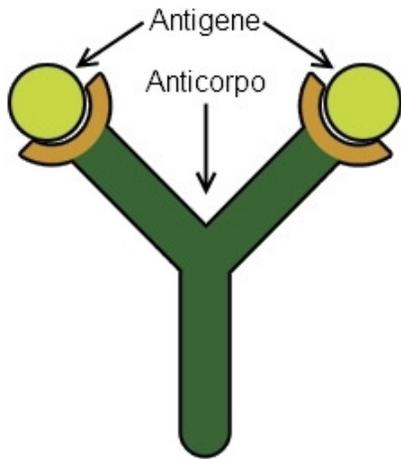


Figure 20 : Structure de l'immunoglobuline G

Gli anticorpi riconoscono
elementi specifici (antigeni) sui
patogeni



Complesso antigene-anticorpo
o Immunocomplesso

Funzioni degli Anticorpi

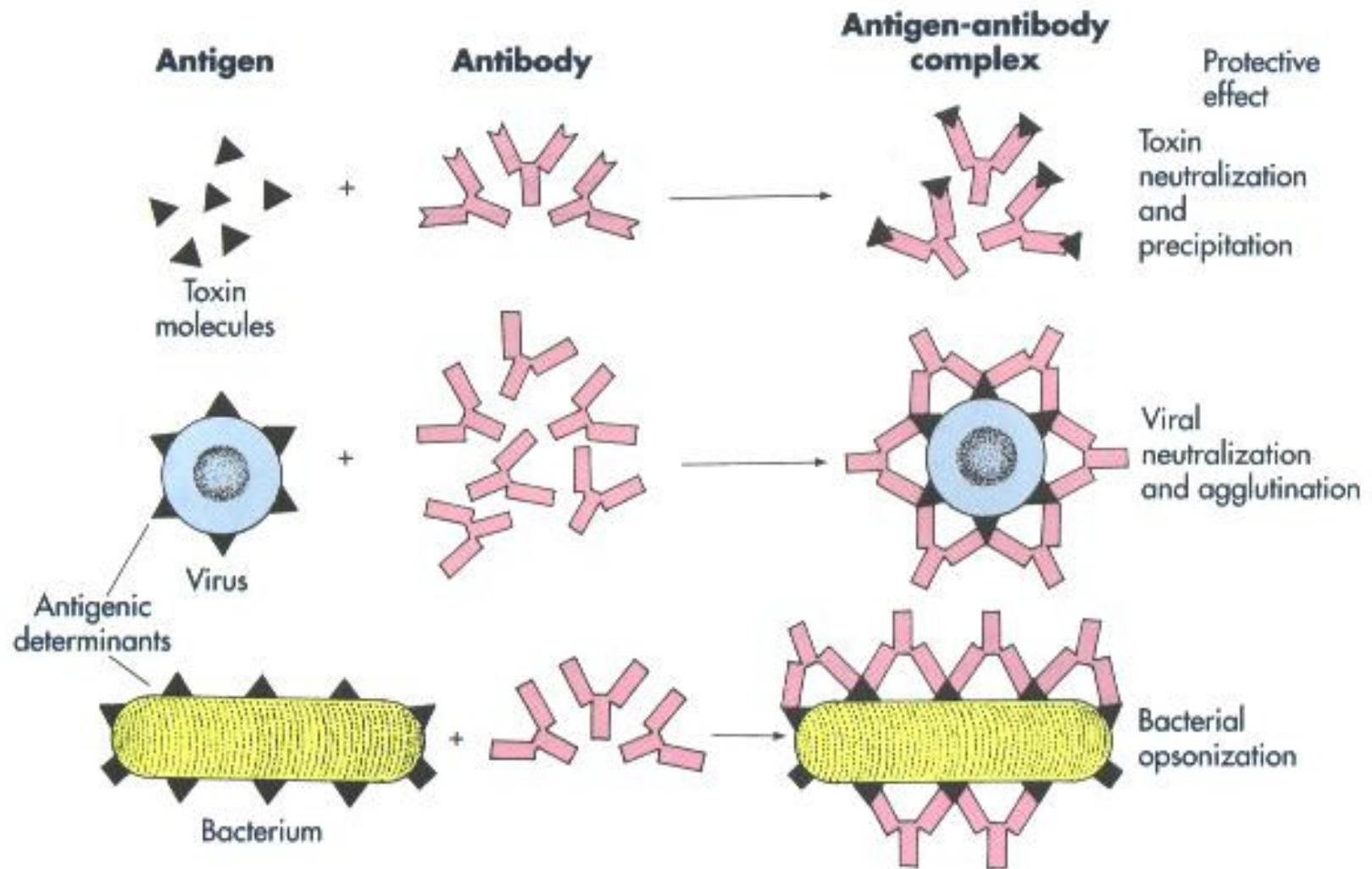


Fig. 6-12 Functions of antibody. Protective activities of antibodies include neutralization of bacterial exotoxins, neutralization of viruses and prevention of their interactions with cellular membranes, and opsonization of bacteria. All of these mechanisms are followed by removal of the antigen by phagocytosis, drainage along with body fluid, or both.

Funzioni degli Anticorpi

1. Facilitazione della fagocitosi di un patogeno
2. Formazione di immunocomplessi che attivano il sistema del complemento per mezzo della via classica

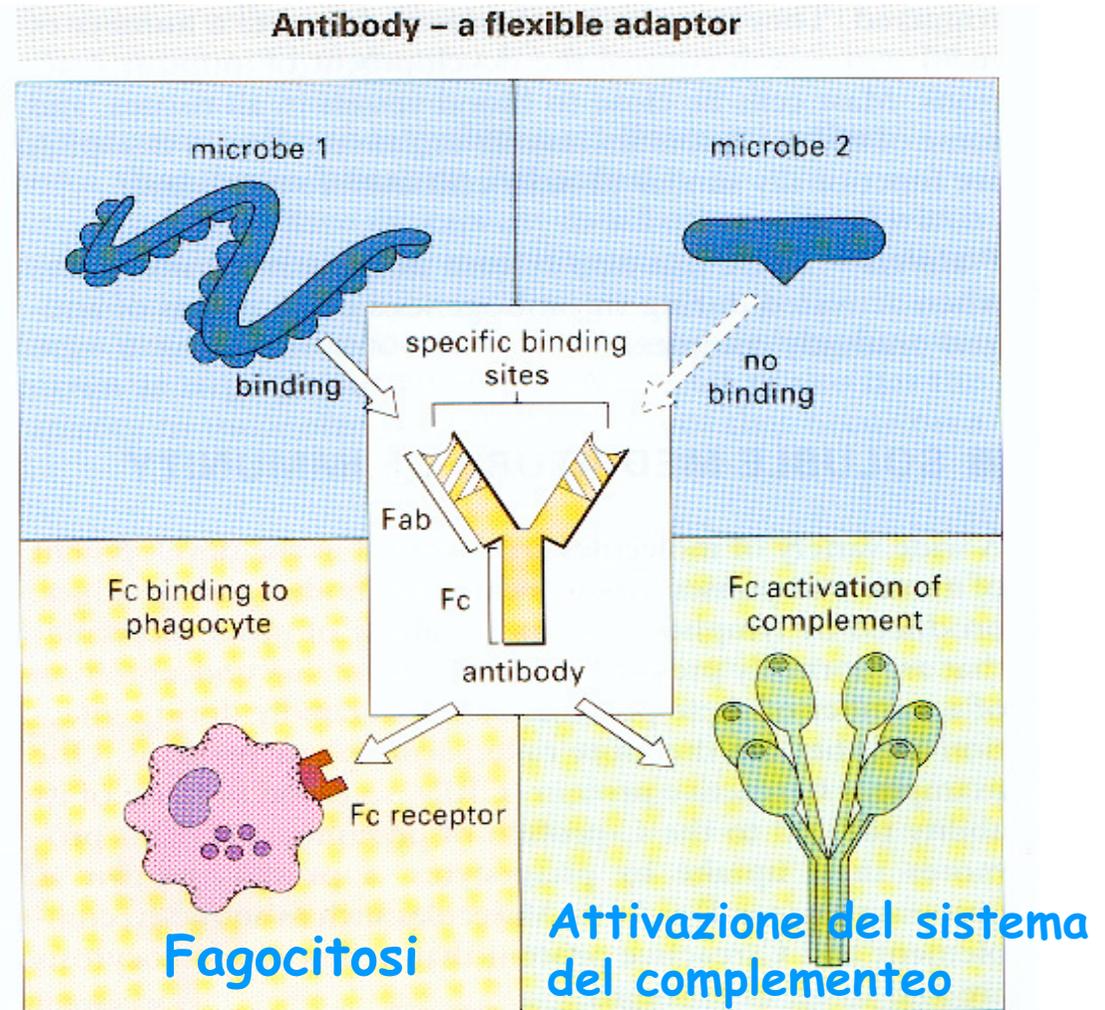
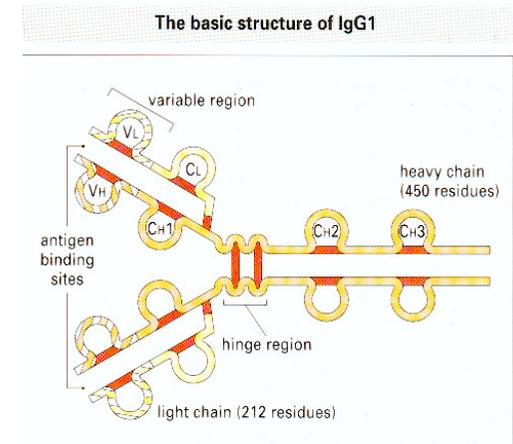


Fig. 1.9 When a microorganism lacks the inherent ability to activate complement or bind to phagocytes, the body provides antibodies as flexible adaptor molecules. The body can make several million different antibodies able to recognize a wide variety of infectious agents. Thus the antibody illustrated binds microbe 1, but not microbe 2, by its 'antigen-binding portion' (Fab). The Fc portion may activate complement or bind to Fc receptors on host cells, particularly phagocytes.

Classi di anticorpi (Ig) e loro ruolo

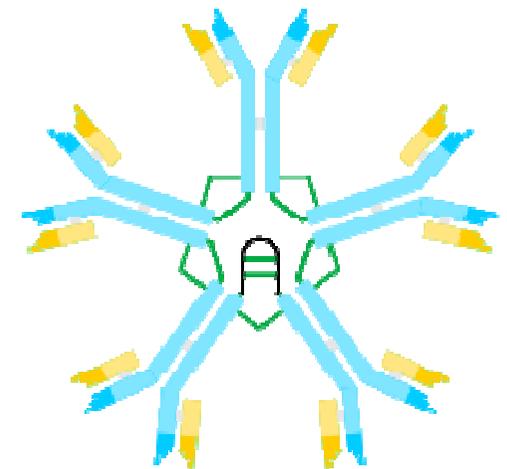
IgG

- Compaiono tardi nel sangue in risposta ad antigeni
- Rappresentano il 70% delle Ig plasmatiche
- Azioni:
 - Opsonizzazione per facilitare la fagocitosi
 - Neutralizzazione di microbi e tossine
 - Attivazione del complemento
 - Attraversano la placenta



IgM (pentameriche)

- Compaiono precocemente nel sangue in risposta ad antigeni (precoci)
- Azioni
 - Opsonizzazione per facilitare la fagocitosi
 - Attivazione del complemento
 - Non attraversano la placenta



Classi di anticorpi (Ig) e loro ruolo

IgA (dimeriche)

- Presenti nelle **mucose** e nelle **secrezioni**; latte, saliva, lacrime, etc.
 - Impediscono l'aderenza di microrganismi.
 - Attivano il complemento

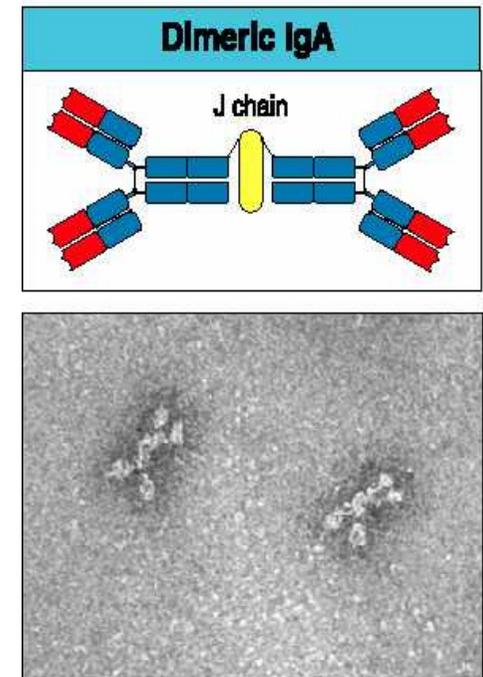
IgE

- **Reazioni allergiche** (asma, febbre da fieno, orticaria) provocano il rilascio di mediatori infiammatori (istamina) da parte dei mastociti.
- Attive nelle infezioni da **parassiti**, favoriscono l'attività degli eosinofili.

IgD

- I linfociti B hanno sulla loro membrana **IgD** con le quali riconoscono gli antigeni

Figure 2.29



© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

L'opsonizzazione

I microrganismi rivestiti da prodotti del sistema del complemento e da anticorpi possono essere riconosciuti e fagocitati con maggiore efficienza

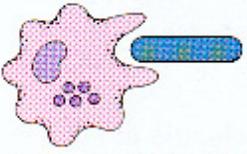
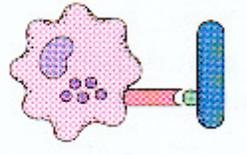
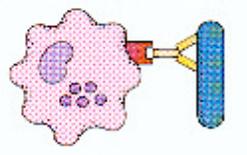
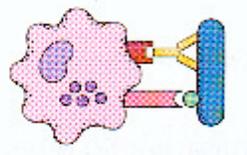
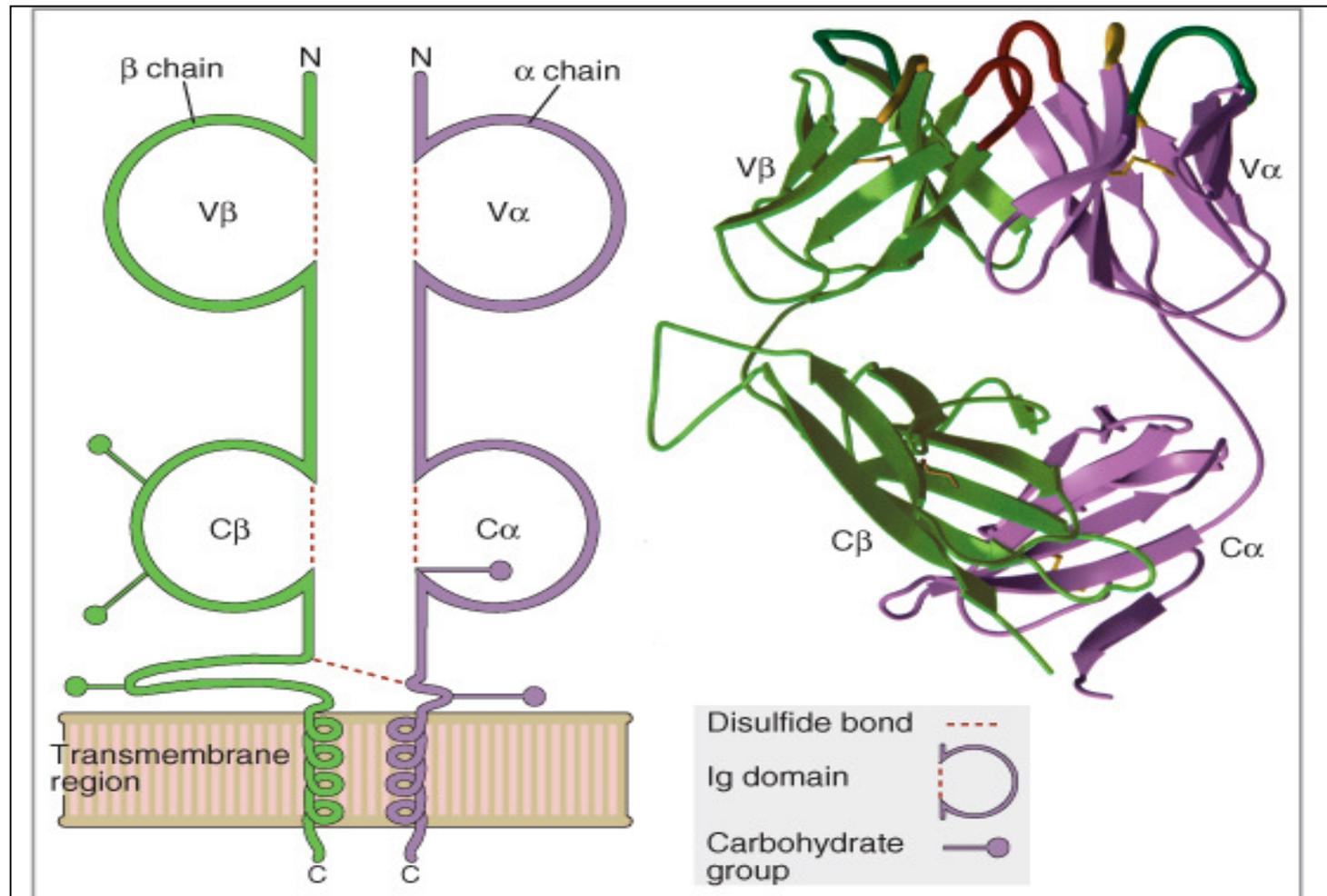
Opsonization		
phagocyte	opsonin	binding
1 	-	±
2 	complement C3b	++
3 	antibody	++
4 	antibody and complement C3b	++++

Fig. 1.10 1. Phagocytes have some intrinsic ability to bind directly to bacteria and other microorganisms, but this is much enhanced if the bacteria have activated complement. 2. They will then have bound C3b so that the cells can bind the bacteria via C3b receptors. 3. Organisms which do not activate complement well, if at all, are opsonized by antibody (Ab) which can bind to the Fc receptor on the phagocyte. 4. Antibody can also activate complement and if both antibody and C3b opsonize the microbe, binding is greatly enhanced.

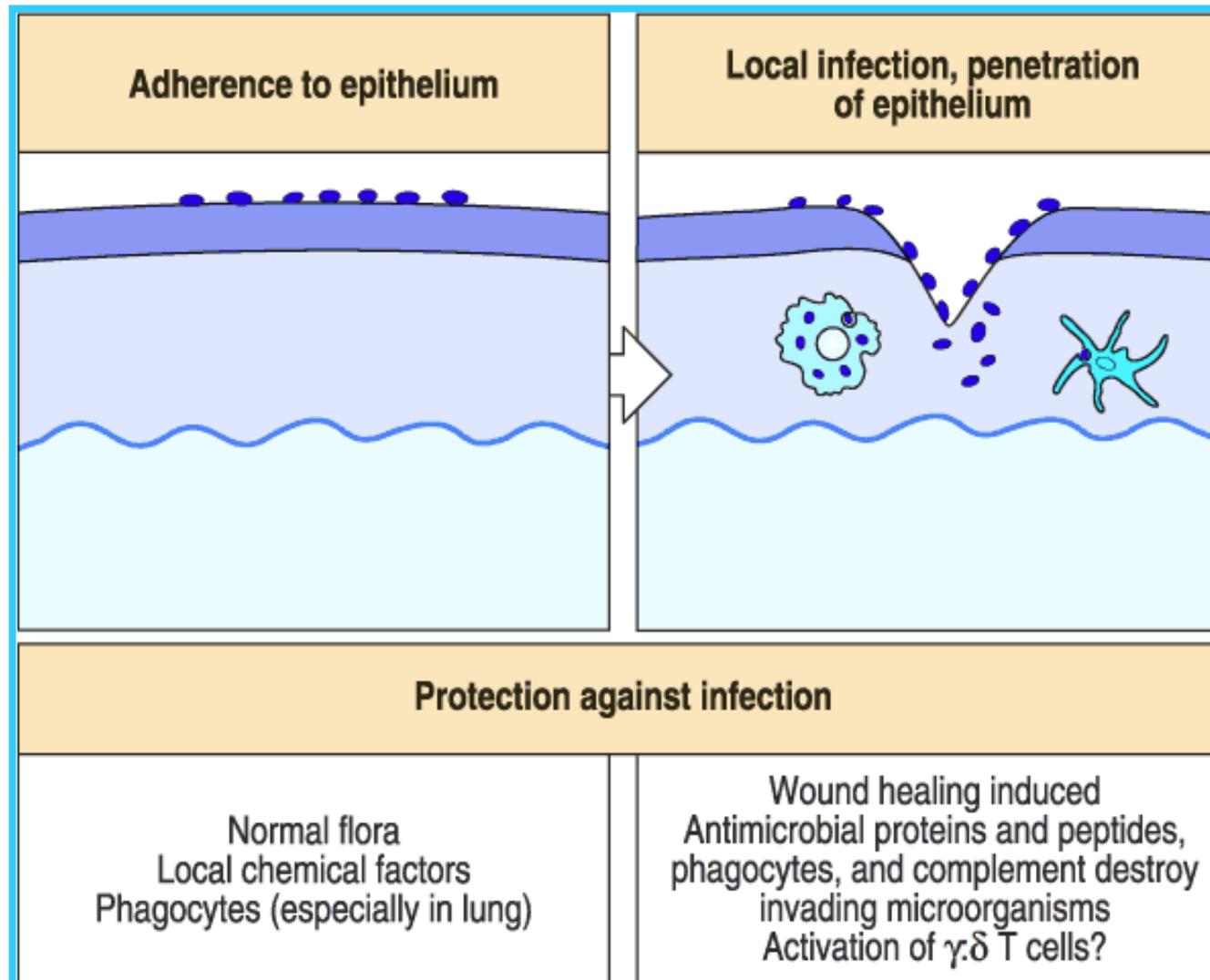
- Il TcR dei linfociti T ha una struttura simile alle IgD presenti sui linfociti B
- Il TcR permette il riconoscimento dell'antigene

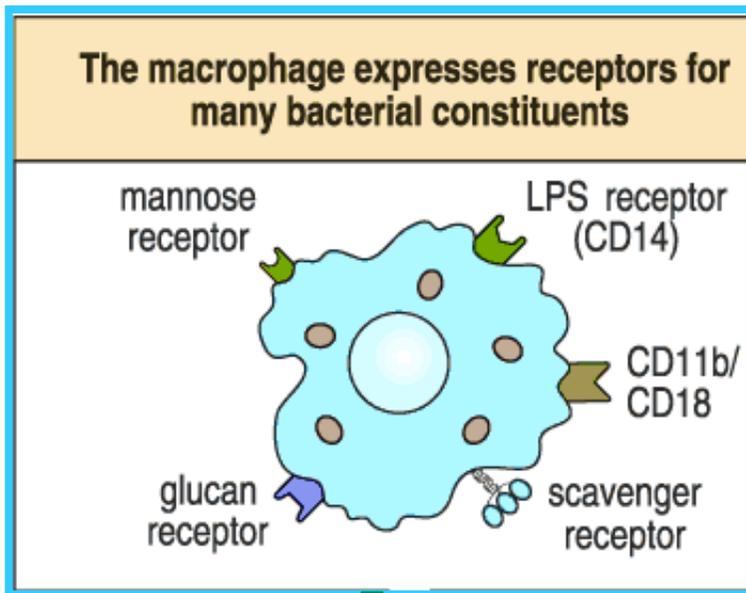


Immunità innata

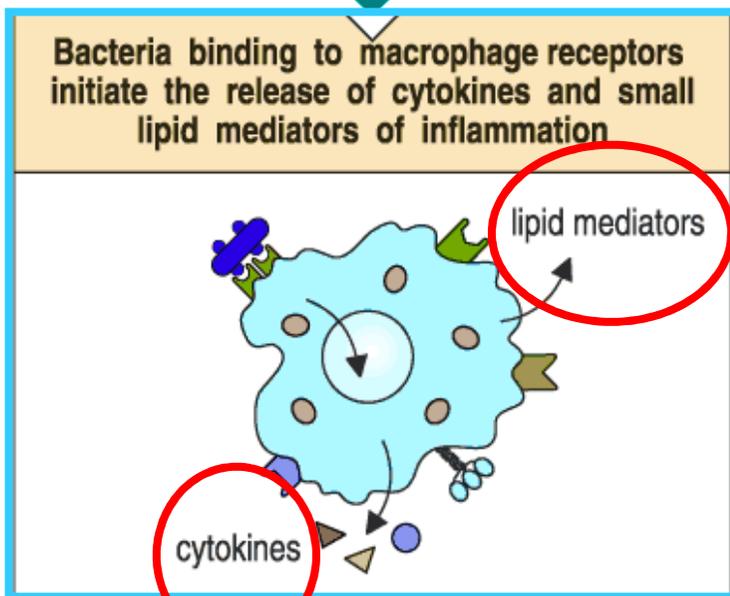
- Serie di meccanismi di difesa non specifici, presenti precocemente nella evoluzione e fin dalla nascita.
- Questi sono **presenti già prima dell'esposizione al patogeno** e rappresentano la **una linea di difesa periferica dell'organismo**.
- Presente in tutti gli organismi multicellulari
- Intervento di **cellule fagocitiche**
- Provvede alla difesa da una larga parte di patogeni
- Precede la risposta immunitaria specifica
- Difetti nel sistema immunitario innato sono molto rari e solitamente letali

Come funziona l'immunità innata?

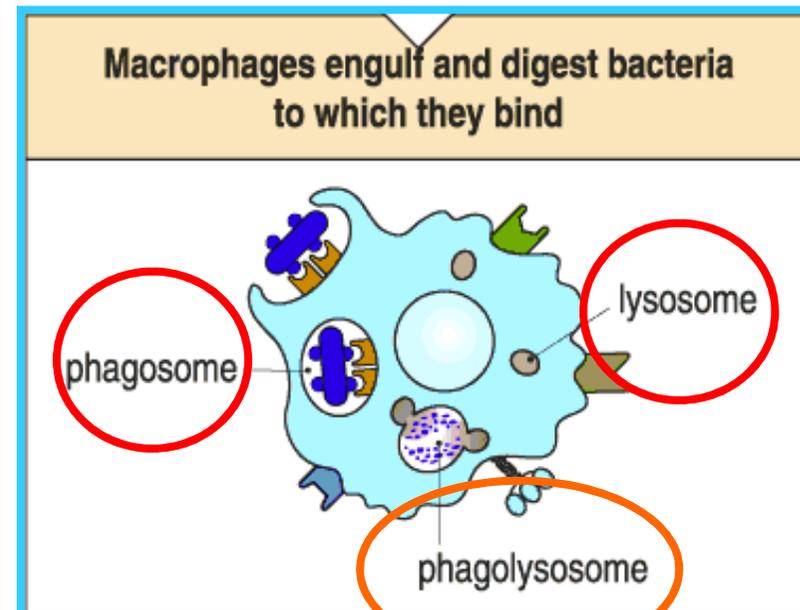




I fagociti riconoscono i patogeni

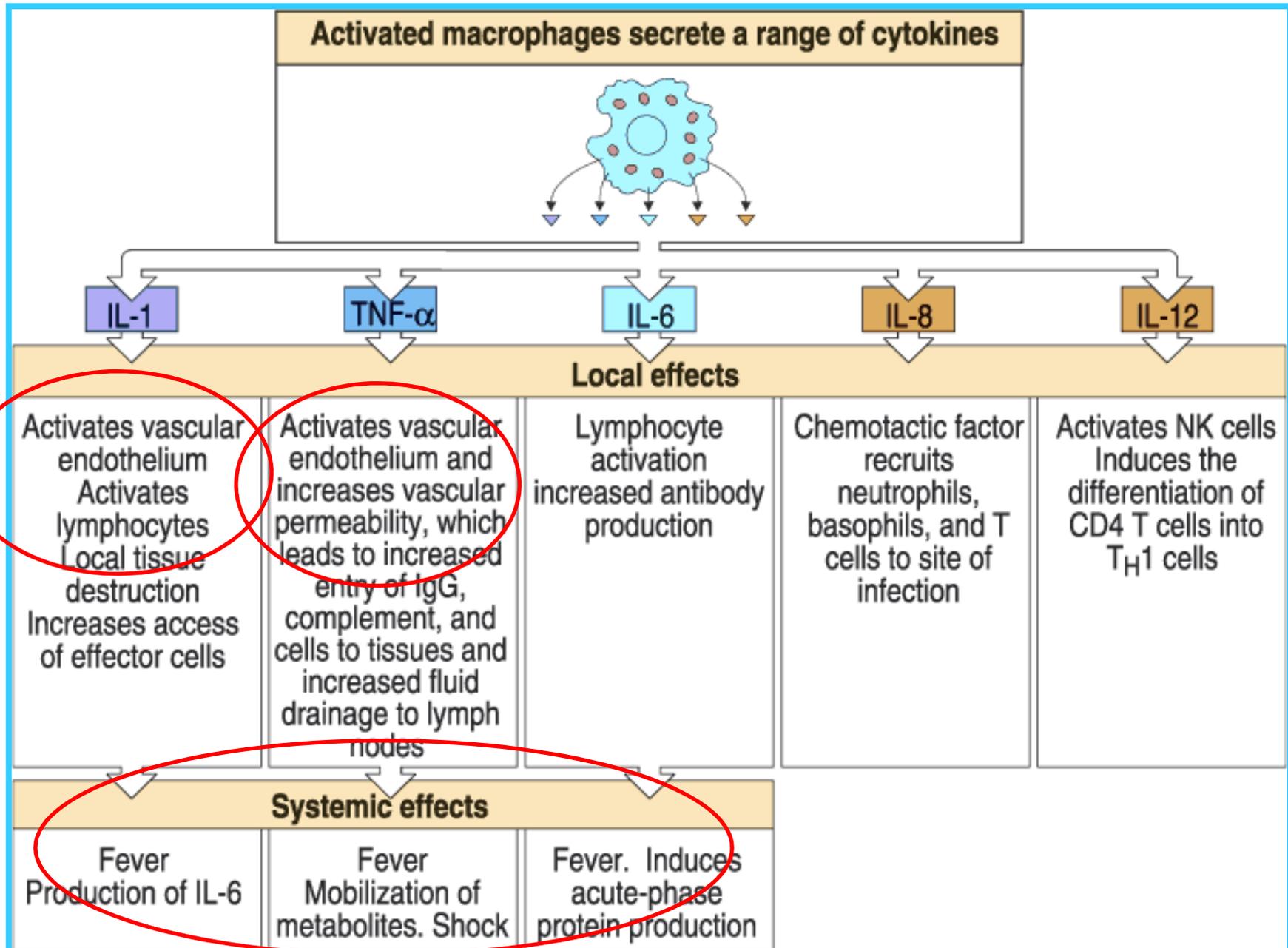


I fagociti vengono attivati



I fagociti distruggono i patogeni

I fagociti attivati rilasciano citochine



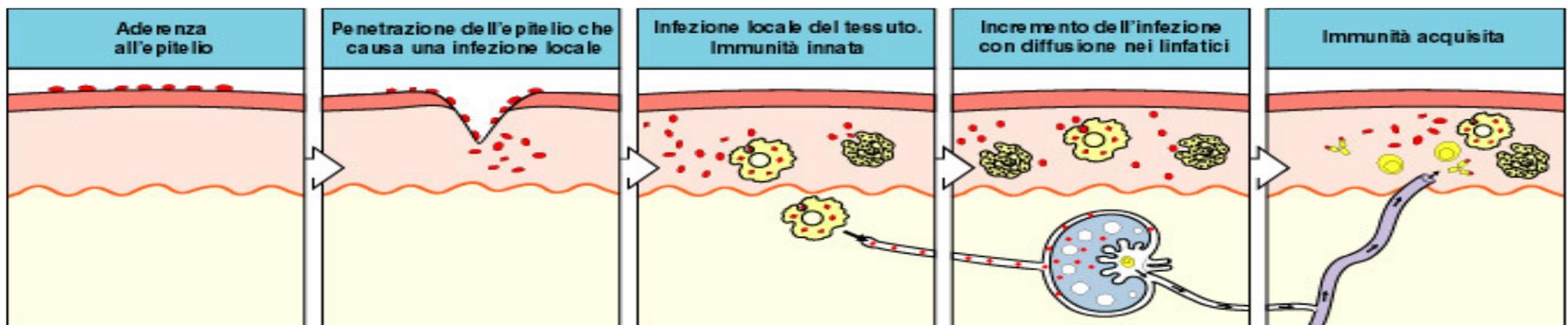
Immunità specifica o acquisita

- Non è presente alla nascita (acquisita)
- Presenta **specificità** per un determinato microrganismo
- Vengono riconosciuti **antigeni specifici**
- Si localizza in **organi centrali** (linfonodi e tessuto linfatico)
- I componenti sono i **linfociti ed i loro prodotti**
- Si rafforza in seguito ad ulteriori contatti con lo stesso patogeno (comparsa di **memoria** del riconoscimento effettuato)
- i tempi di risposta sono relativamente lunghi (da 96 ore in poi).
- Interviene quando le altre linee di difesa non hanno arrestato l'entrata del patogeno.

Immunità specifica

Fattori cellulari : Linfociti B e T

- **Organi linfoidi primari:** midollo osseo e timo dove si formano e maturano i linfociti B e T
 - **Organi linfoidi secondari:** milza, tonsille, linfonodi e tessuto linfoide associato alle mucose degli apparati respiratorio e digerente. Mostrano architettura reticolare che intrappola materiale estraneo presente nel sangue (milza), nella linfa (linfonodi), nell'aria (tonsille e adenoidi) e in cibo e acqua (appendice vermiforme e placche di Peyer nell'intestino).
- negli organi linfoidi secondari i linfociti entrano in contatto con le cellule dendritiche migrate dai tessuti che «presentano» loro gli antigeni microbici



Linfociti B

- Responsabili della **risposta umorale**
- Riconoscono l'antigene tramite anticorpi di superficie (IgD),
- vanno incontro a proliferazione e maturazione a **plasmacellule** che secernono gli anticorpi
- Formano inoltre **cellule memoria** che intervengono rapidamente in un successivo contatto con lo stesso antigene

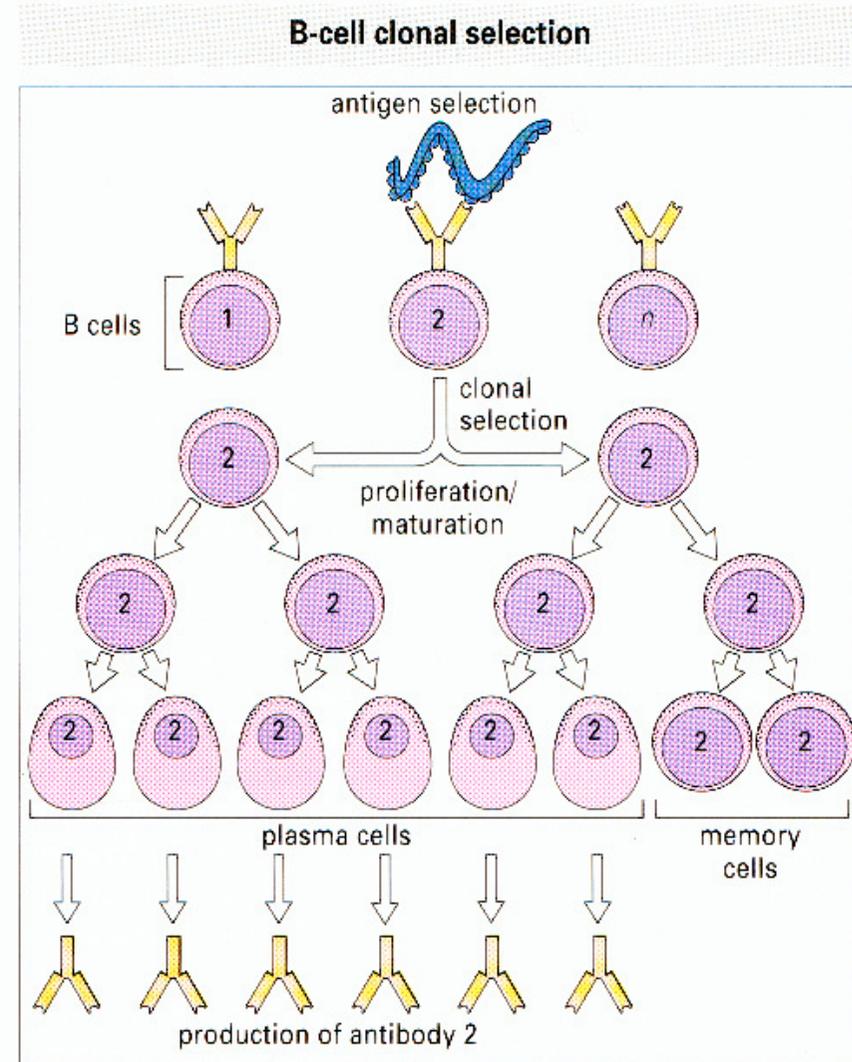


Fig. 1.13 Each antibody-producing cell (B cell) is programmed to make just one antibody, which is placed on its surface as an antigen receptor. Antigen binds to only those B cells with the appropriate surface receptor – B cell 2 in this example. In this way these cells are stimulated to proliferate and mature into antibody-producing cells, and the longer-lived memory cells, all having the same antigen-binding specificity.

Risposta anticorpale primaria e secondaria

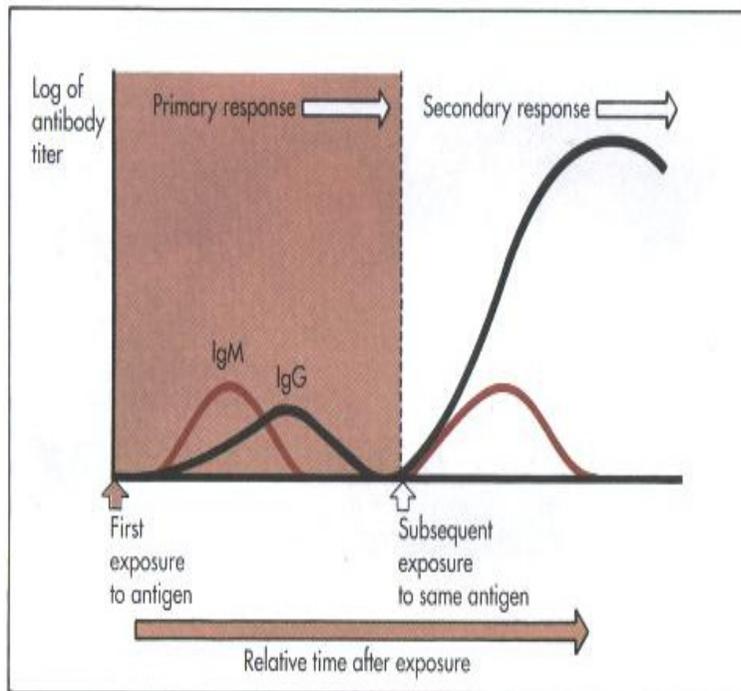


Fig. 6-2 Primary and secondary immune responses. The introduction of antigen induces a response dominated by two classes of immunoglobulins, IgM and IgG. IgM predominates in the primary response, with some IgG appearing later. After the host's immune system is primed, another challenge with the same antigen induces the secondary response, in which some IgM and large amounts of IgG are produced.

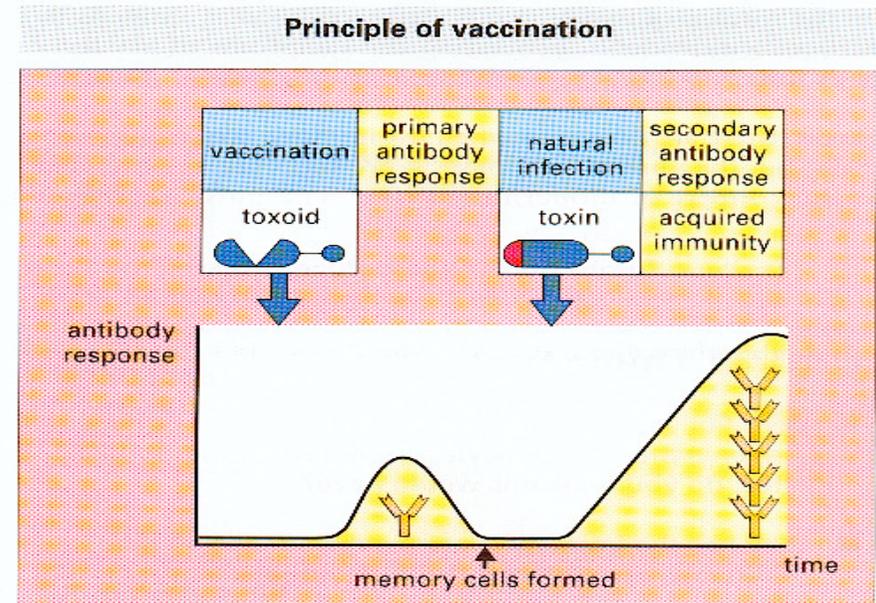


Fig. 1.19 The principle of vaccination is illustrated by immunization with diphtheria toxoid. Chemical modification of diphtheria toxin produces a toxoid which has lost toxicity but retains its epitopes. Thus, a primary antibody response to these epitopes is produced following vaccination with toxoid. In a natural infection the toxin re-stimulates B memory cells, which produce the faster and more intense secondary antibody response to the epitope, so neutralizing the toxin.

Molecole del sistema MHC o HLA

Esistono molecole MHC di classe I e molecole MHC di classe II

Possono essere considerate navette che trasportano alla superficie cellulare peptidi derivati da:

- degradazione di proteine sintetizzate dalla cellula (MHC I)
- Degradazione di proteine estranee internalizzate per fagocitosi o tumorali (MHC II)

I peptidi sulla superficie cellulare associati alle molecole MHC vengono passati al vaglio delle cellule del sistema immunitario e, se riconosciuti come 'non self', vengono attivate funzioni effettrici specifiche

Molecole MHC/HLA di classe I

Esprese sulla superficie di tutte le cellule nucleate

Nel sito di legame è presente un peptide che può essere:

- Endogeno: proprio della cellula
- Esogeno: da virus o da trasformazione neoplastica

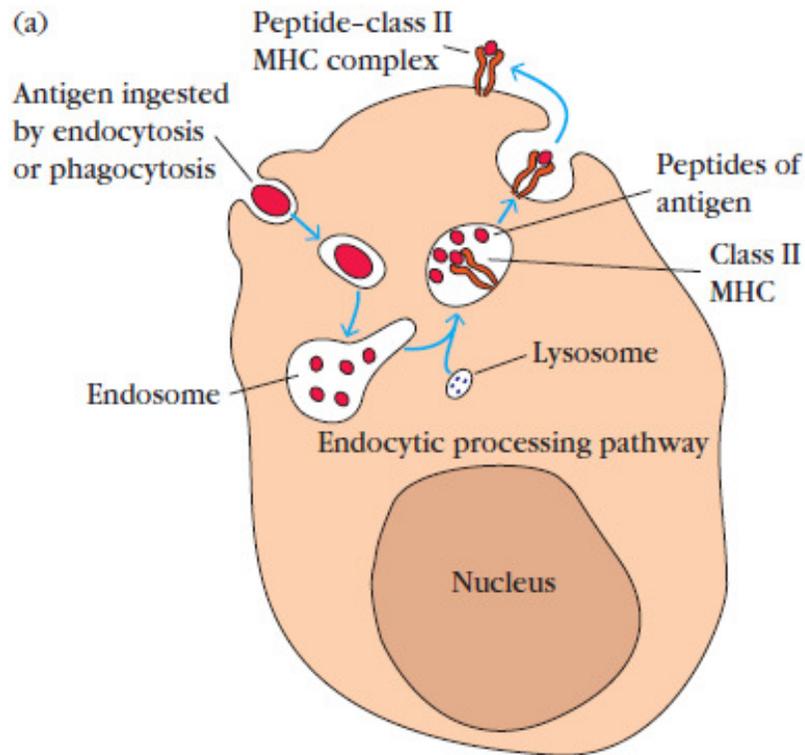
Molecole MHC/HLA di classe II

Esprese sulla
superficie delle
cellule presentanti
l'Ag (APC)

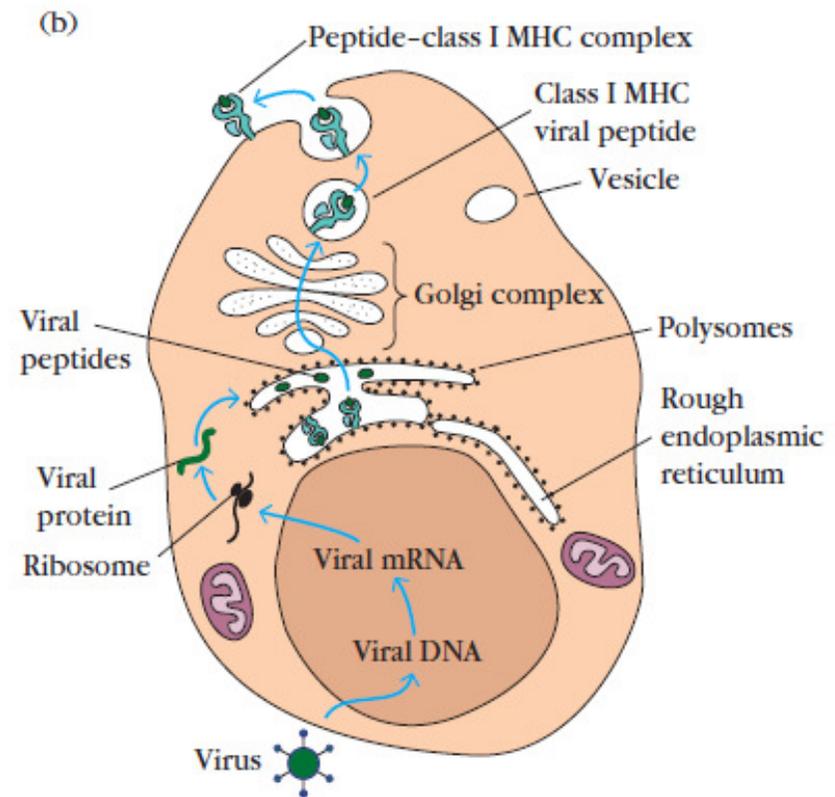
Nel sito di legame è
presente un
peptide:

- Esogeno:
derivante da
microrganismi
fagocitati e
digeriti

Molecole MHC/HLA II presentano peptidi esogeni



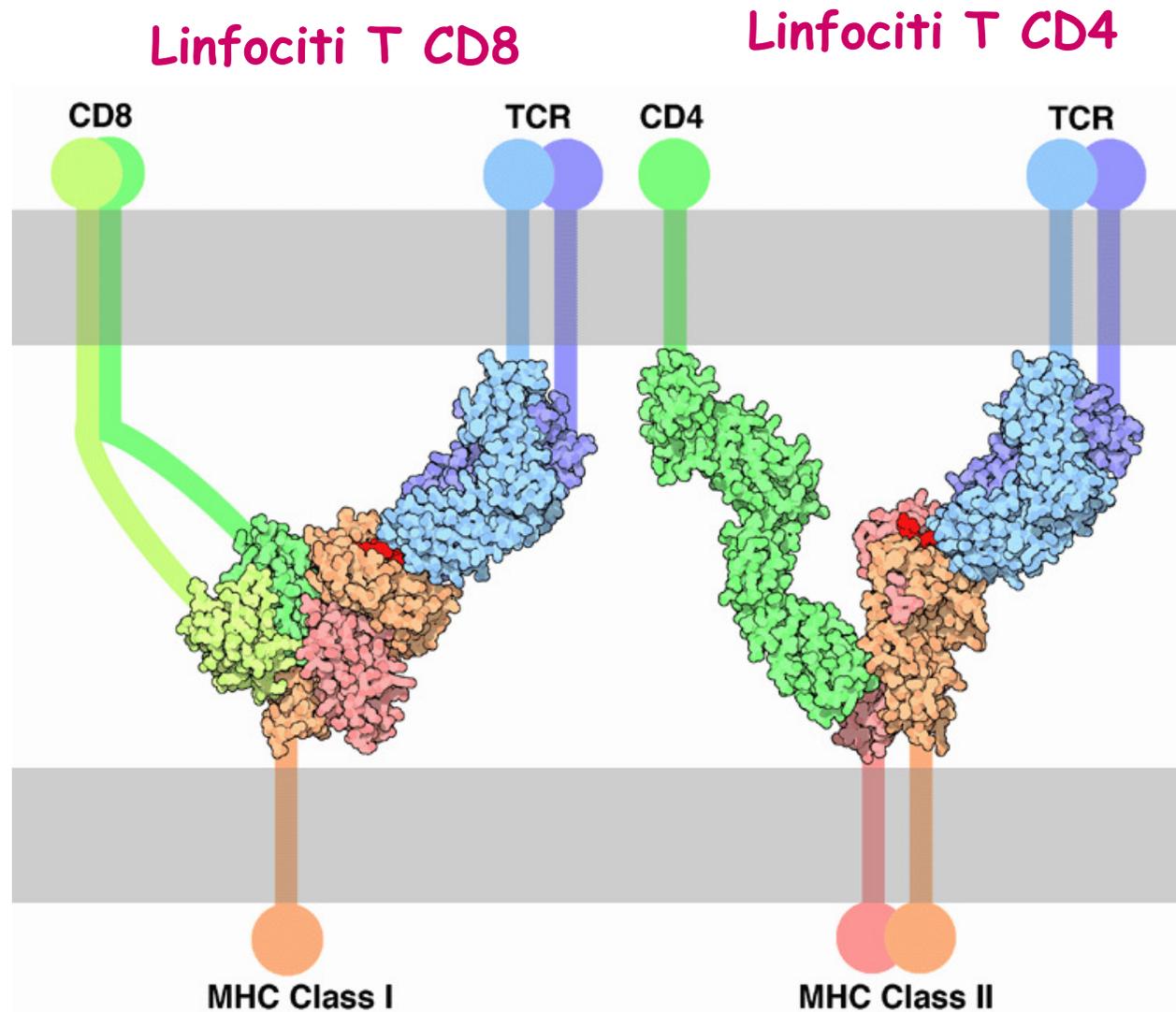
Molecole MHC/HLA I presentano peptidi endogeni



Linfociti T

Esprimono il T cell receptor (TCR) e comprendono due principali sottopopolazioni:

- **linfociti T citotossici (T_c) ($CD8^+$)** che sulla loro superficie presentano anche il recettore CD8;
- **linfociti T helper (T_H) ($CD4^+$)** che sulla loro superficie presentano anche il recettore CD4;
- **i linfociti CD4 e CD8 riconoscono in modo diverso l'antigene con effetti diversi**



TCR: T Cell Receptor
 CD4/CD8: co-recettori del TCR

Patogeno extracellulare (es. batterio)



Fagocitosi da parte delle cellule dendritiche (APC)



Presentazione dell'antigene associato a molecole
MHC di classe II



Attivazione dei linfociti T CD4 (Th)



produzione di CITOCHINE



Attivazione delle diverse componenti (cellulari ed umorali) del sistema immunitario per la difesa

Linfociti CD4 T_H si dividono
in T_H1 e T_H2

T_H1 producono IL-2, IL-12 e
IFN- γ , con stimolazione di
macrofagi e linfociti T
citotossici (CD8+),
attivando così
prevalentemente una
risposta cellulo-mediata

T_H2 producono IL-3, **IL-4**,
IL-5 che stimolano
linfociti B ed eosinofili
attivando prevalentemente
una **risposta umorale**
anticorpo-mediata

Cellula infettata da virus o cellula tumorale



**Presentazione dell'antigene virale o tumorale in
associazione a molecole MHC di classe I**



Attivazione dei linfociti T CD8 citotossici (Tc)



**Eliminazione della cellula
(risposta cellulo-mediata)**



**Blocco della propagazione della infezione o della
crescita del tumore**