

IMMUNOLOGIA

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

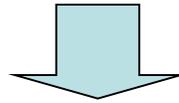
Studia le difese dell'organismo contro le infezioni

**“Immunitas”
“libero da”
“esente”**

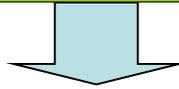
Domande a cui risponde l'IMMUNOLOGIA

- 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')

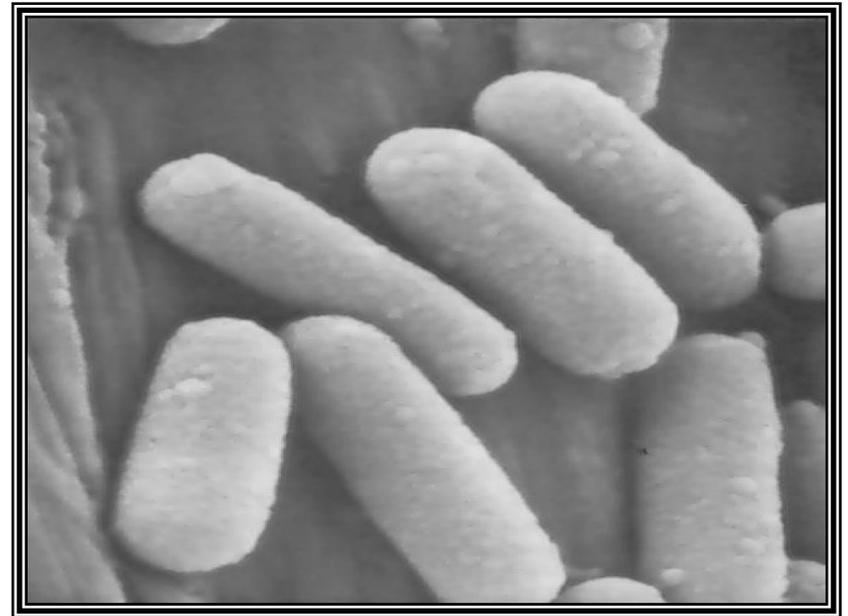
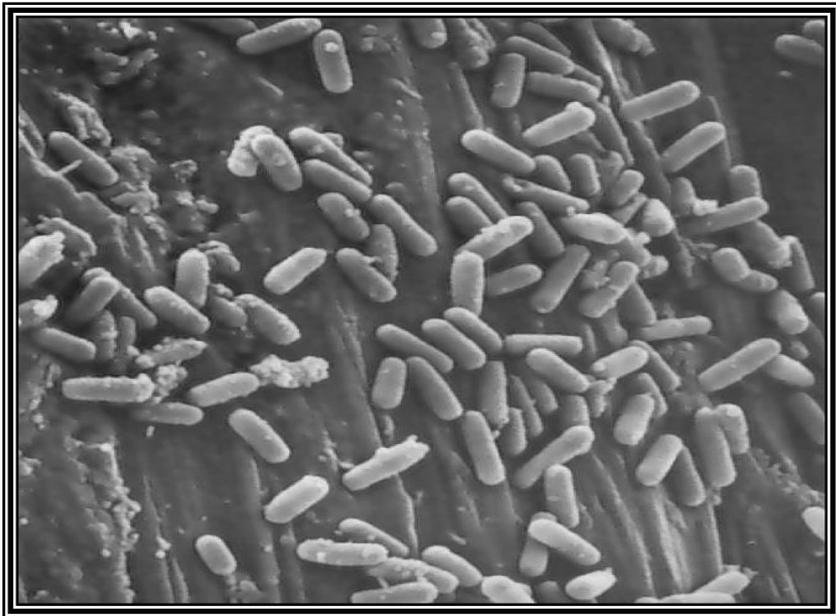
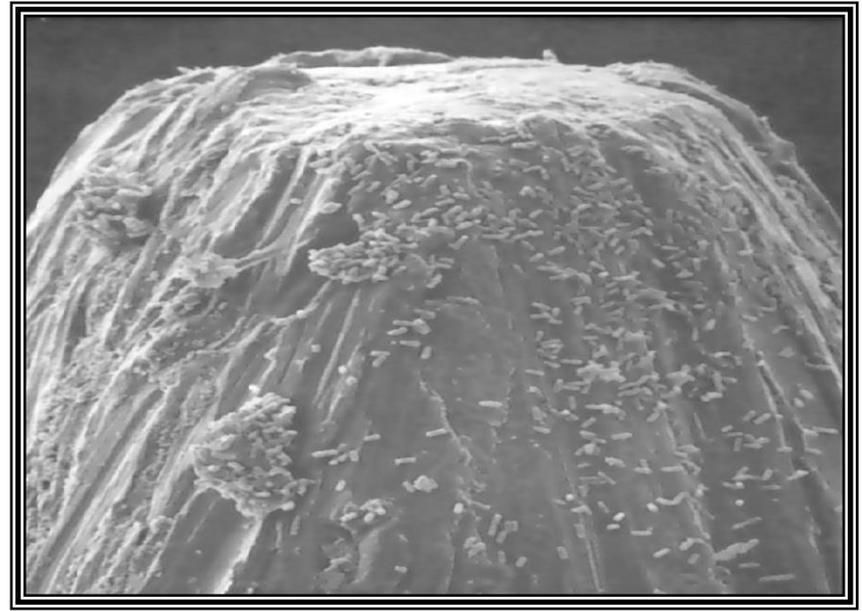
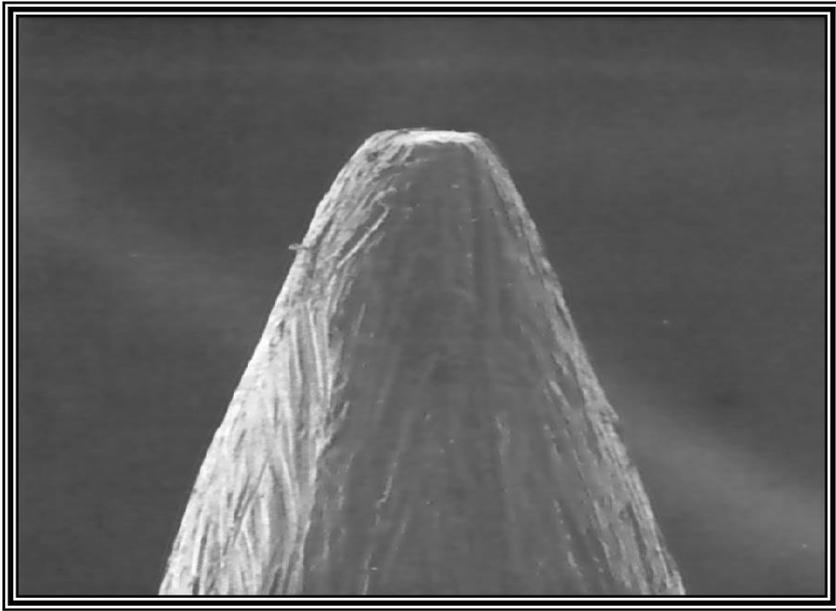
**Viviamo in contatto continuo con agenti patogeni o
potenzialmente tali che tentano di
COLONIZZARCI**

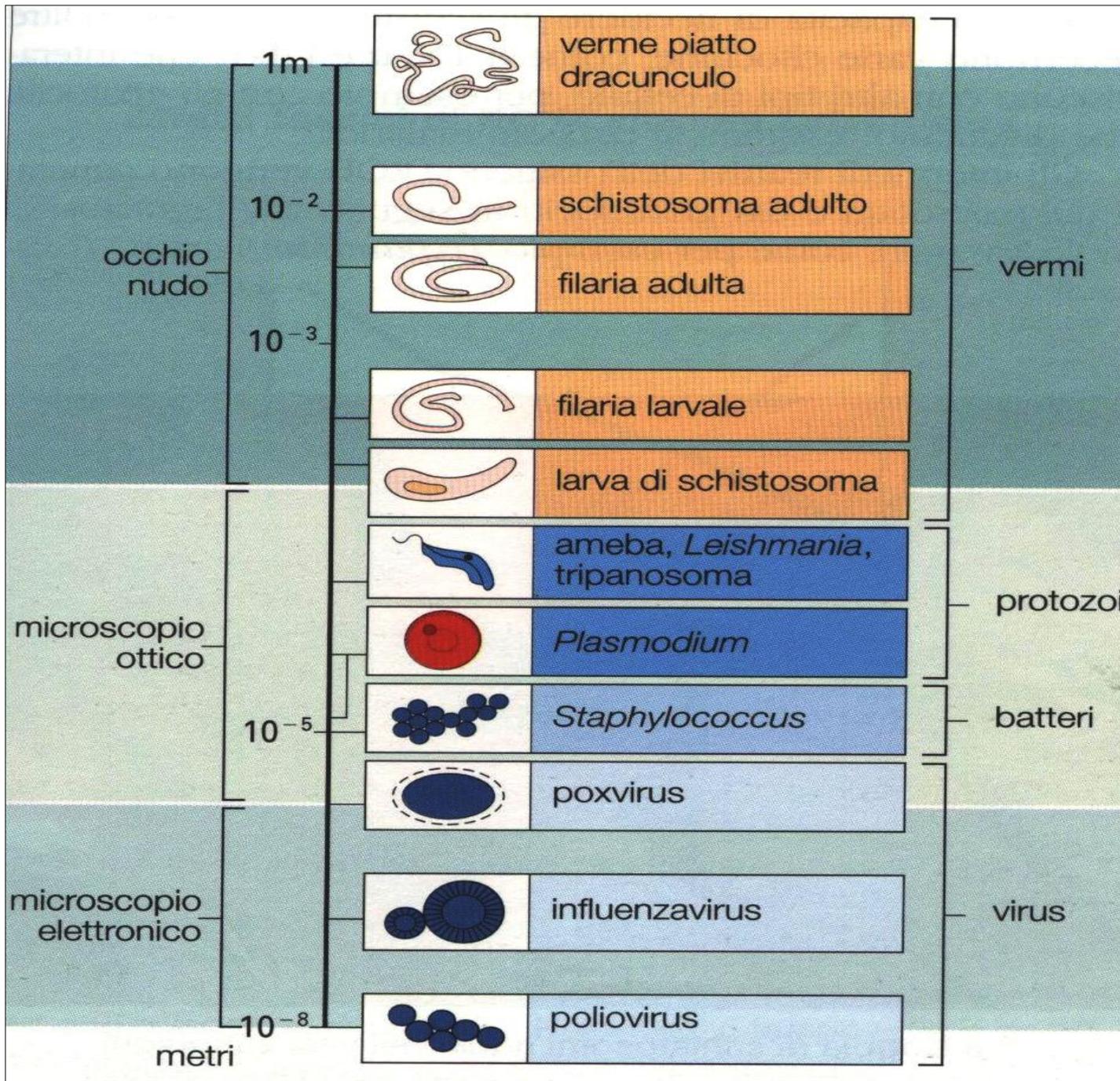


**Normalmente NON ci ammaliamo
o solo raramente**



**Disponiamo di
SISTEMI DI DIFESA
contro potenziali agenti patogeni**

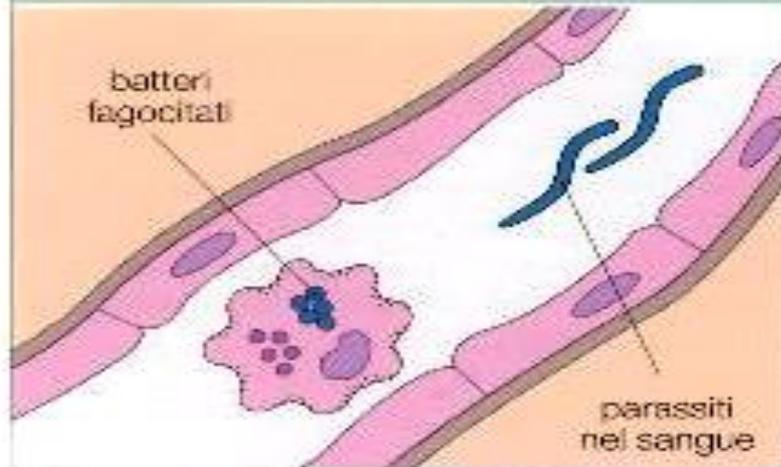




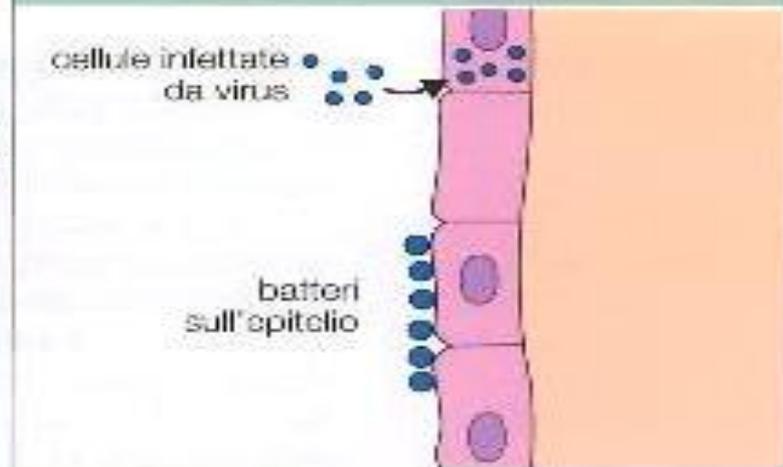
(Roitt, Zanichelli)

Patogeni intracellulari ed extracellulari

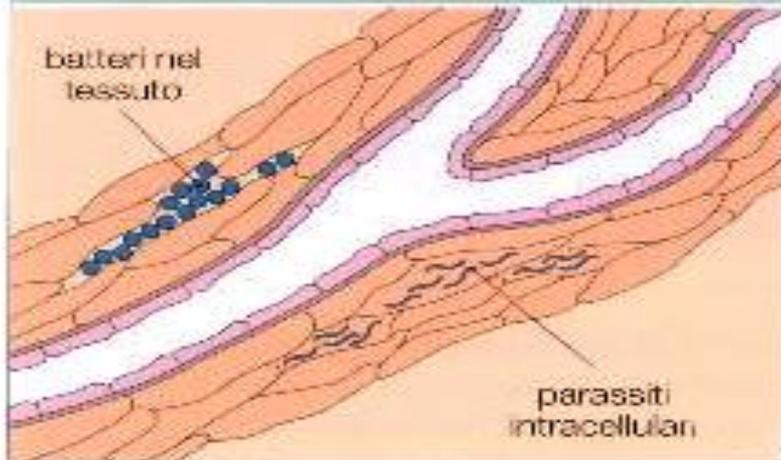
vasi sanguigni



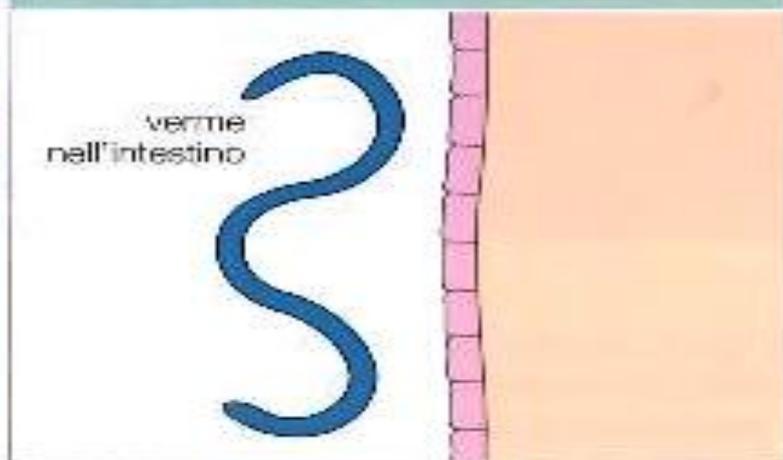
superfici delle mucose



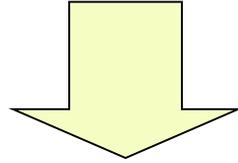
tessuti corporei



cavità corporee

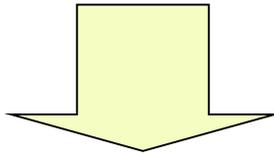


Sistema Immunitario “controllo di qualità”



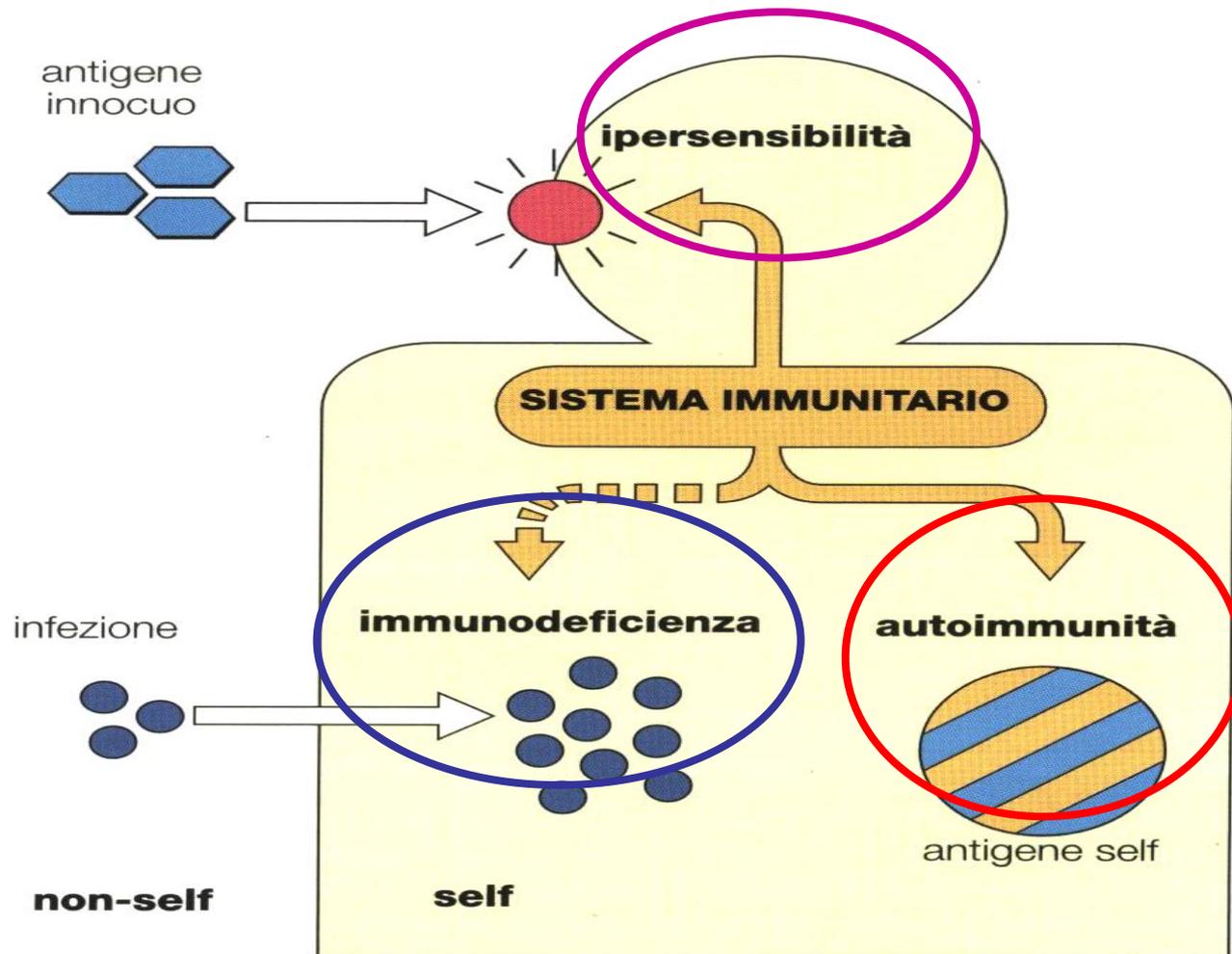
Il sistema immunitario svolge una azione di controllo su tutto l'organismo per

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

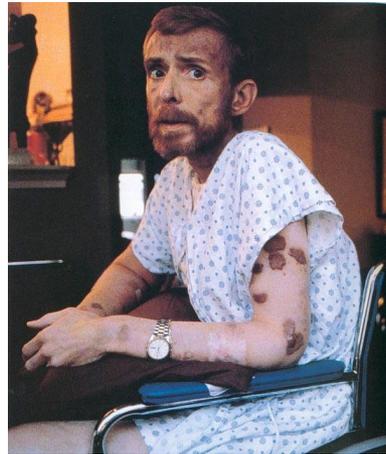


**Patch test per
ipersensibilità da contatto**

Immunodeficienza

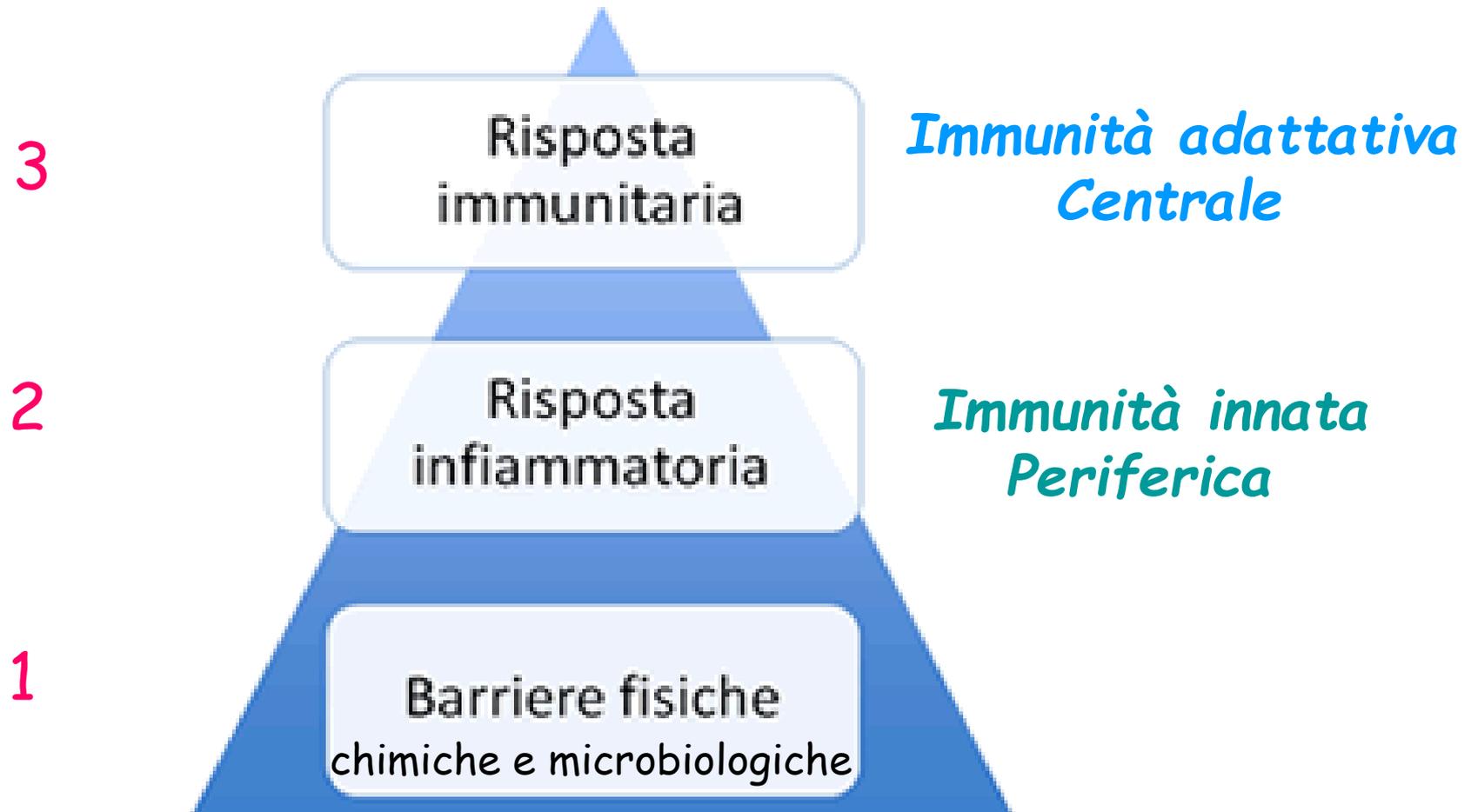


Incapacità genetica di produrre linfociti



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

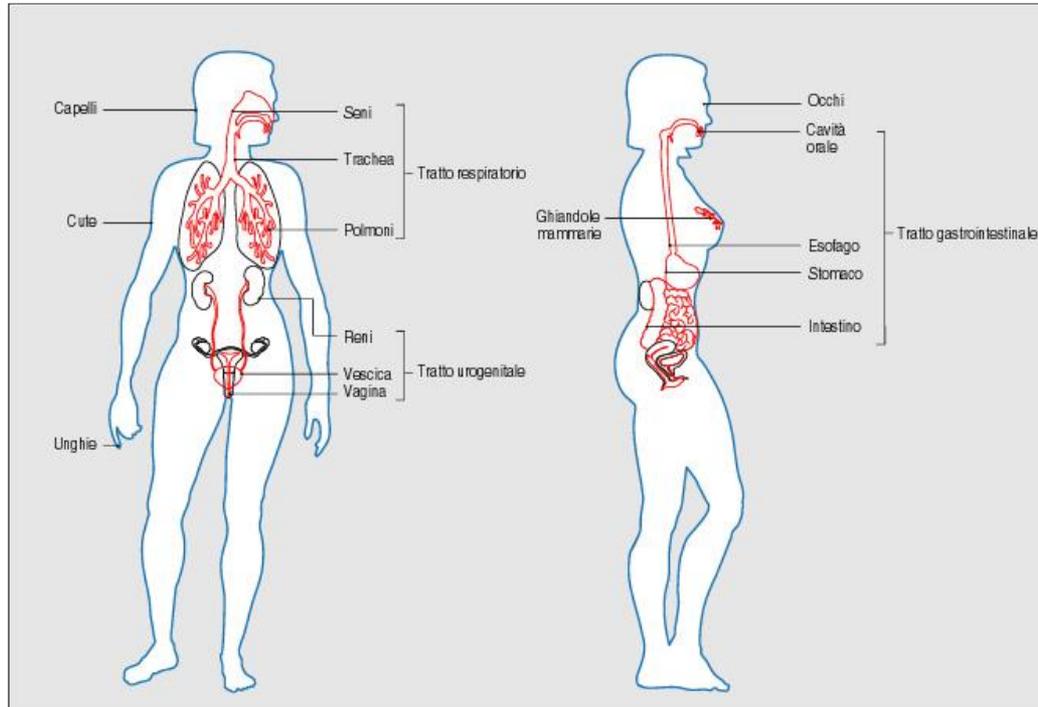
Tessuti che ricoprono il corpo e le strutture tubulari del nostro organismo

- 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

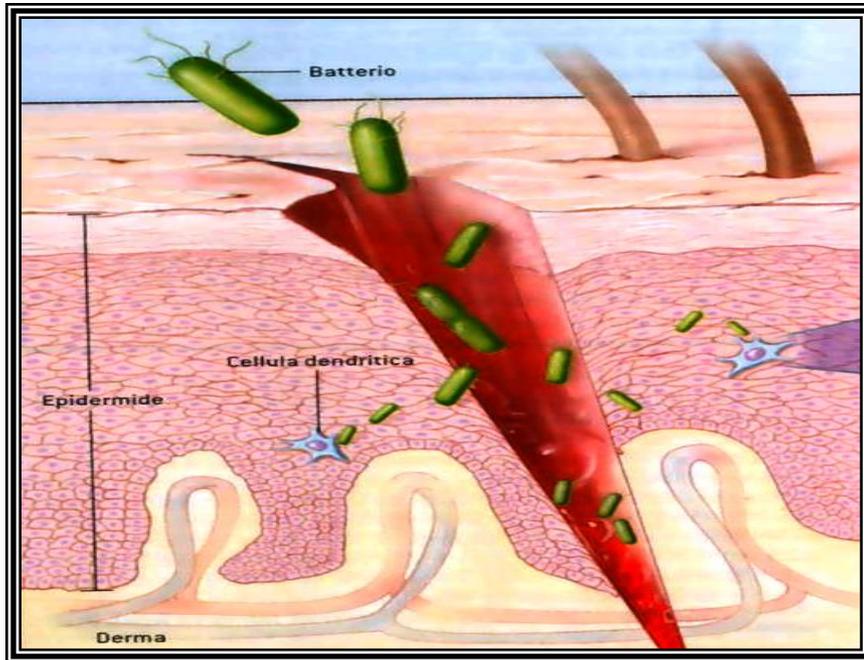
Le barriere chimiche

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

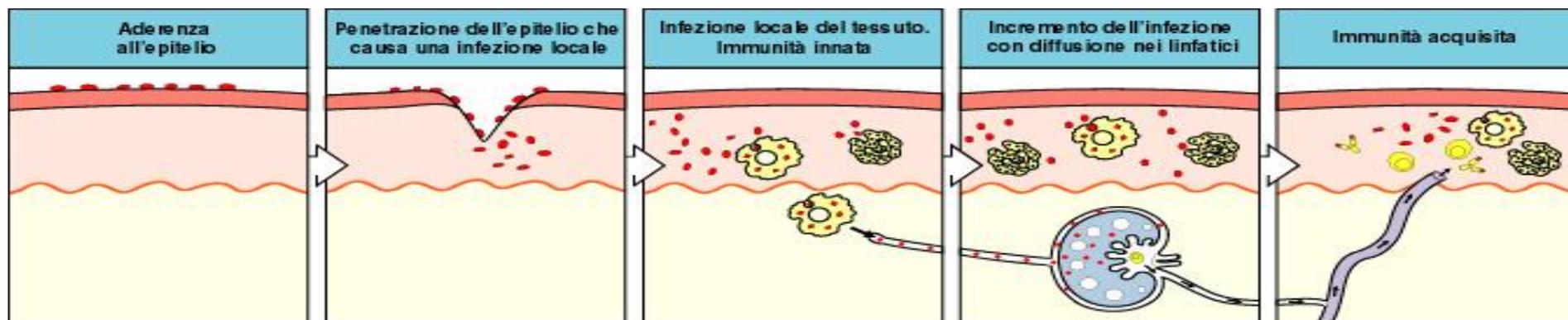
Le difese microbiologiche

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

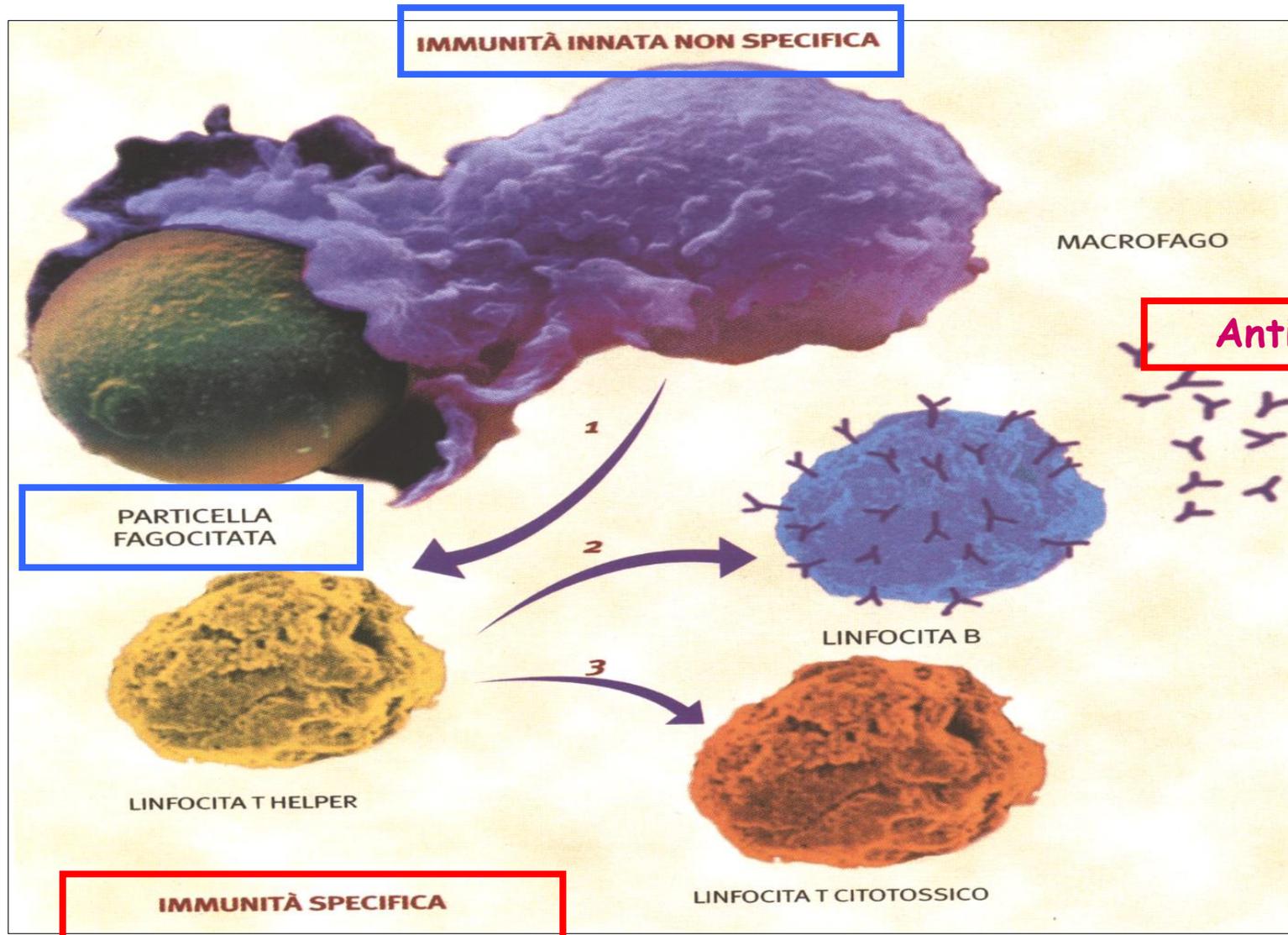
Lesioni della cute o delle mucose possono permettere l'entrata di patogeni



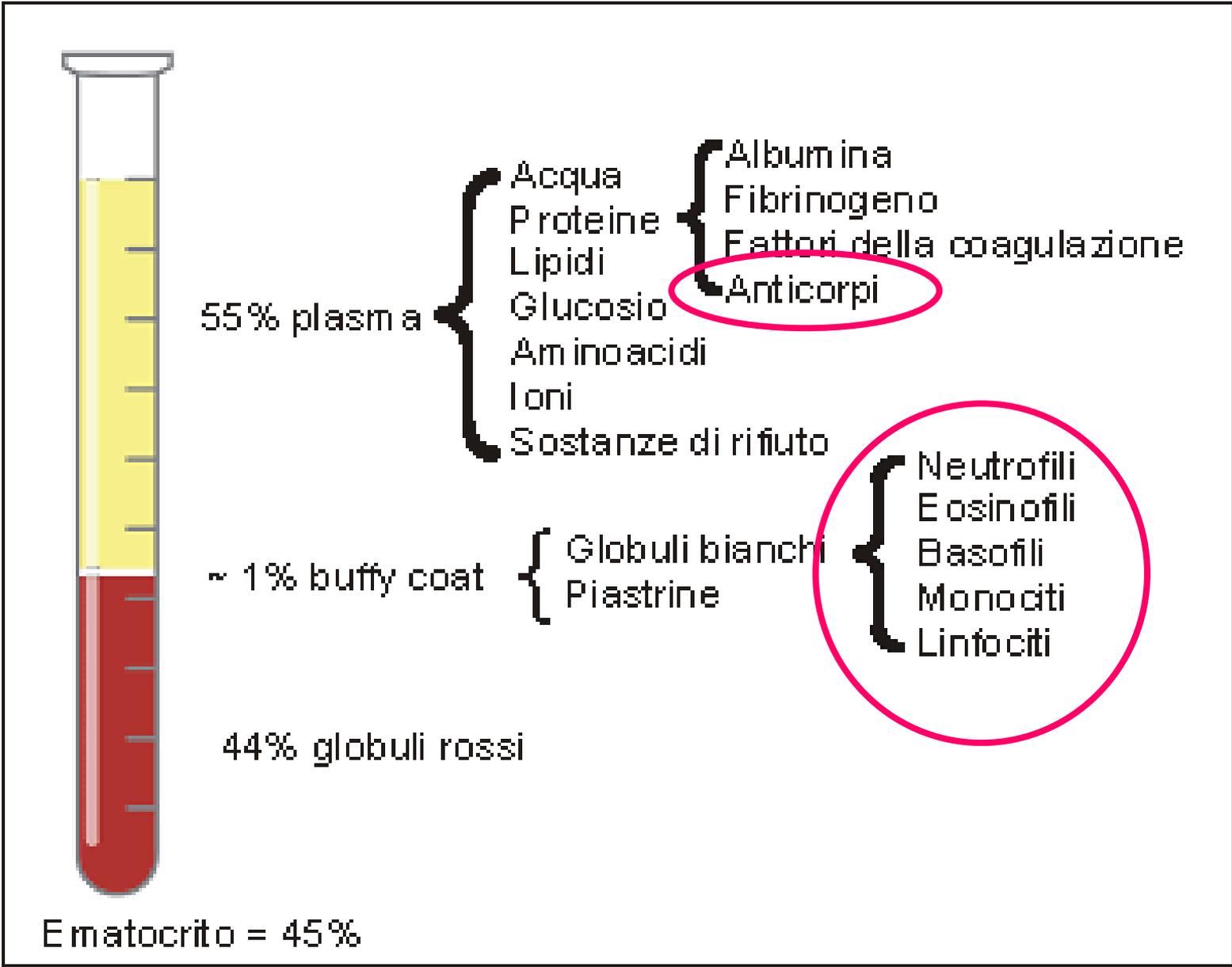
1. Adesione locale alle cellule tessutali
2. Infezione localizzata (risposta immunitaria innata)
3. Diffusione ai linfonodi (risposta immunitaria adattativa)



Esistono due tipi di risposte immunitarie



Molti componenti del sistema immunitario sono presenti nel sangue



Le cellule del sistema immunitario

Leucociti (globuli bianchi) nel sangue

- Granulociti neutrofili
- Granulociti eosinofili
- Granulociti basofili
- Monociti/macrofagi
- Natural killer (NK)
- Linfociti T
- Linfociti B

**Immunità
innata**

**Immunità
adattativa**

Polimorfonucleati
Contenenti granuli

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 infiammatori**

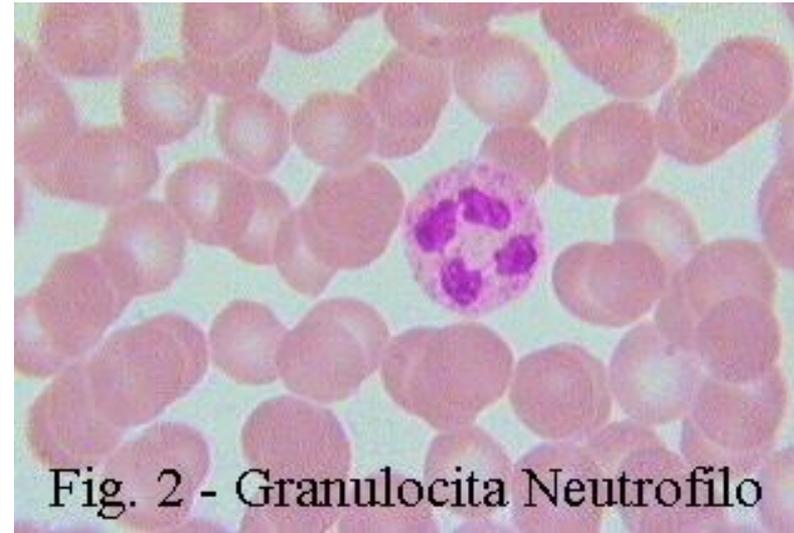
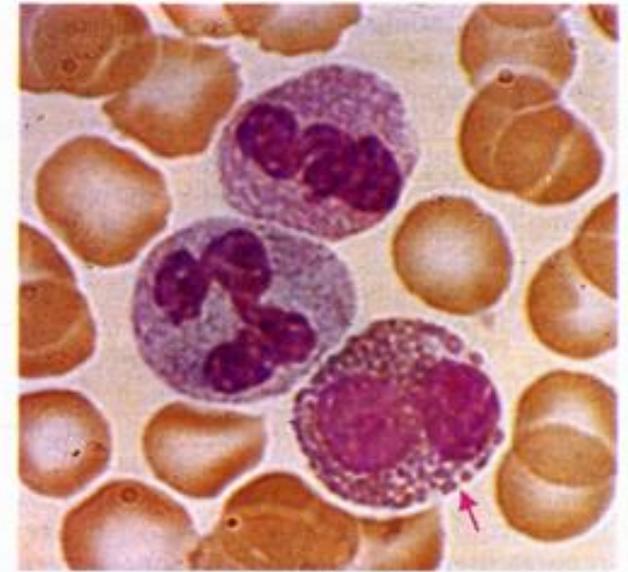


Fig. 2 - Granulocita Neutrofilo

Le cellule della immunità innata

Granulociti eosinofili

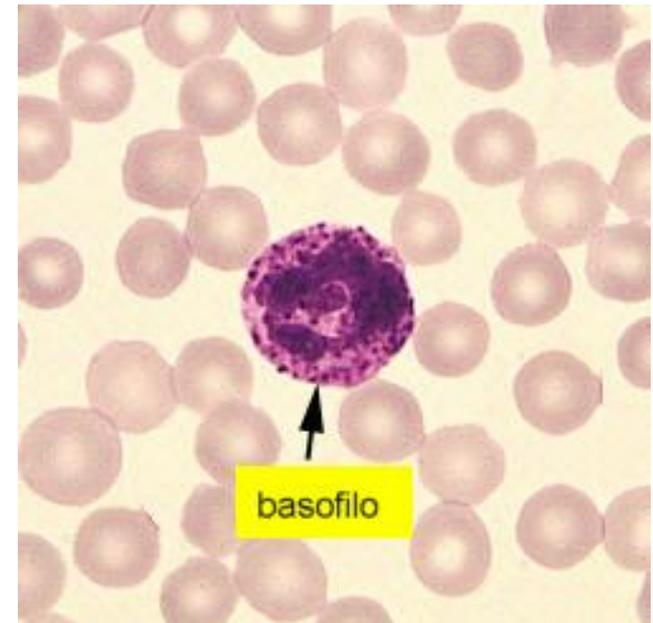
- infestazioni da **parassiti** e nelle **reazioni allergiche**.



*Granulociti neutrofili
e granulocito acidofilo (freccia)*

Granulociti basofili

- Intervengono nelle **reazioni allergiche**



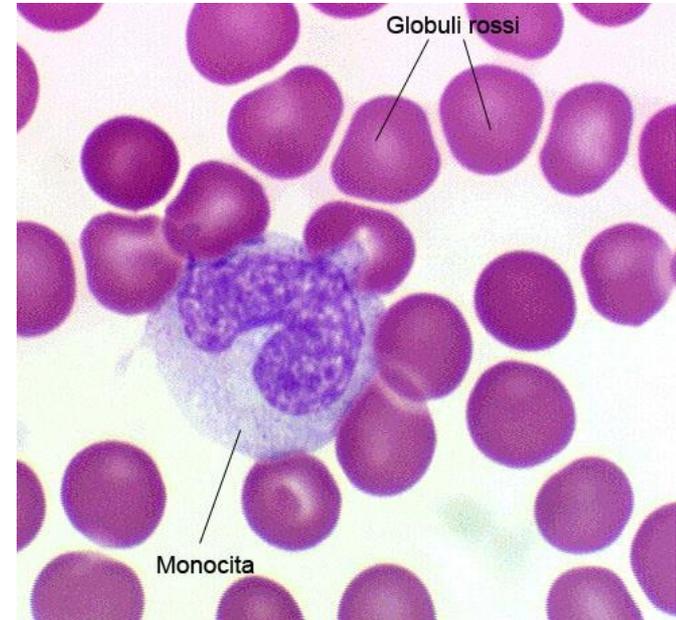
Le cellule della immunità innata

Monociti/macrofagi

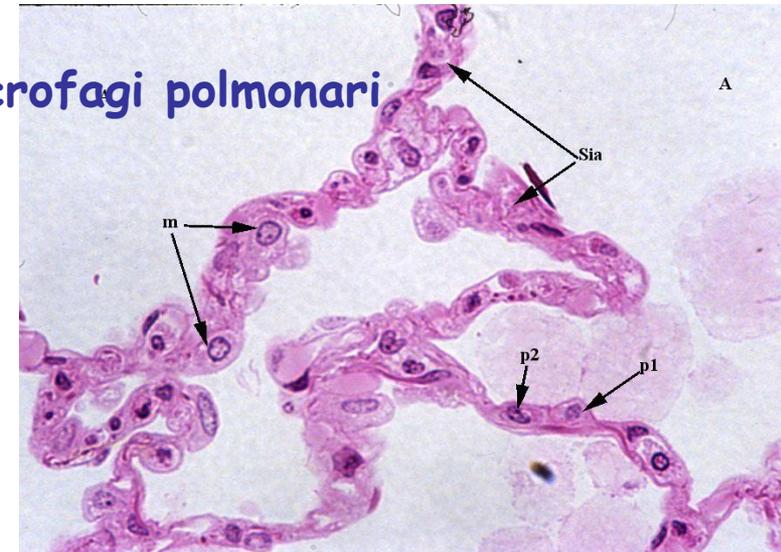
- i monociti circolanti nel sangue migrano nei tessuti differenziandosi a macrofagi
- in tutti i tessuti si trovano macrofagi residenti
- Intervengono nella fase tardiva della infiammazione acuta e nella infiammazione cronica

Funzioni:

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



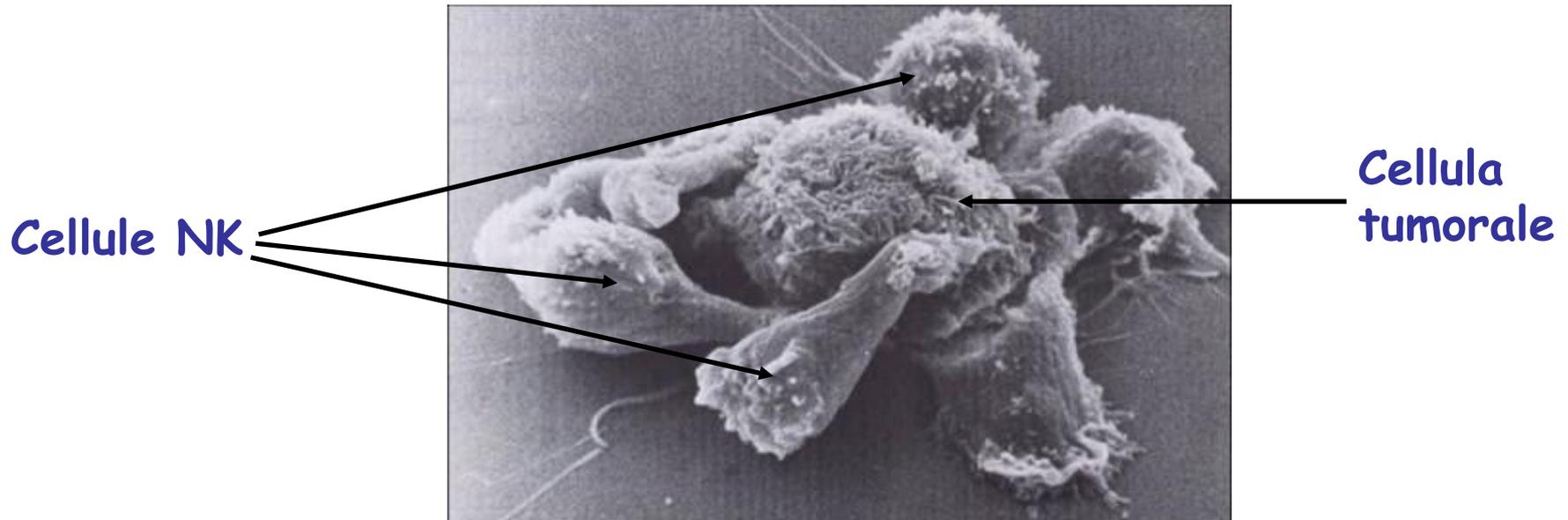
Macrofagi polmonari



Le cellule della immunità innata

Cellule natural killer (NK)

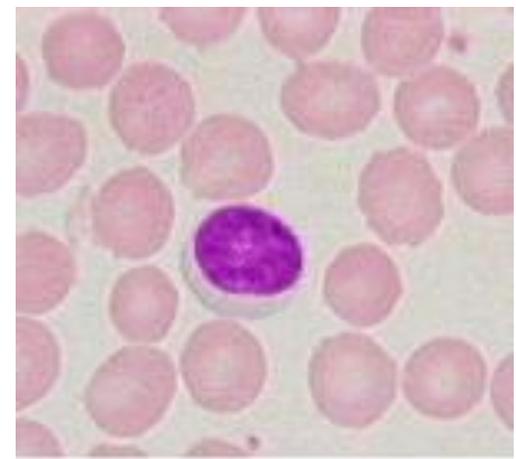
- Classe di linfociti.
- Sono in grado di **uccidere cellule infettate da virus e cellule tumorali** in particolare dopo stimolazione con Interferon- γ (IFN- γ)



Le cellule della immunità adattativa

Linfociti T

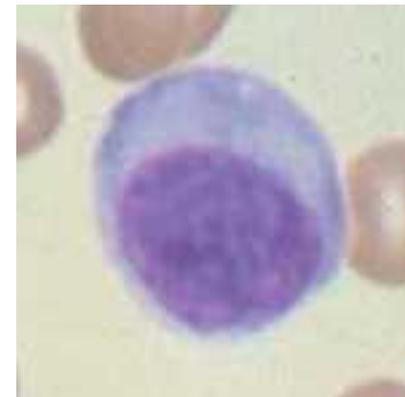
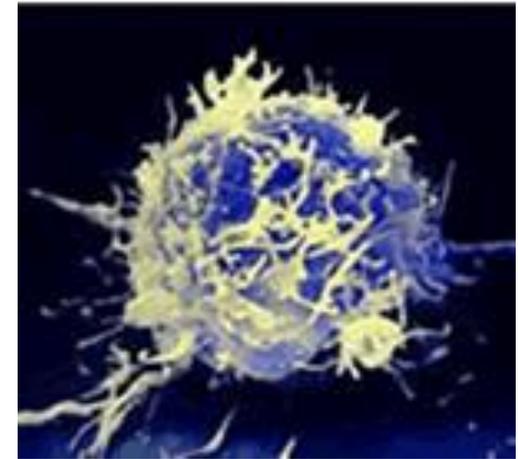
- Esprimono il “**T cell receptor**” (TCR) per il riconoscimento dei patogeni
- linfociti T CD4, “**helper**” (Th),
- linfociti T CD8, citotossici (Tc)



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



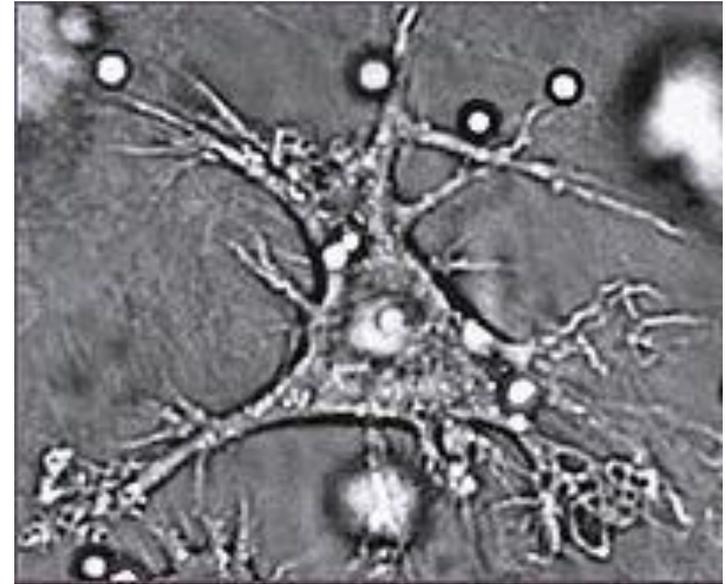
Plasmacellula

Cellule dendritiche

Cellule tessutali con funzioni di:

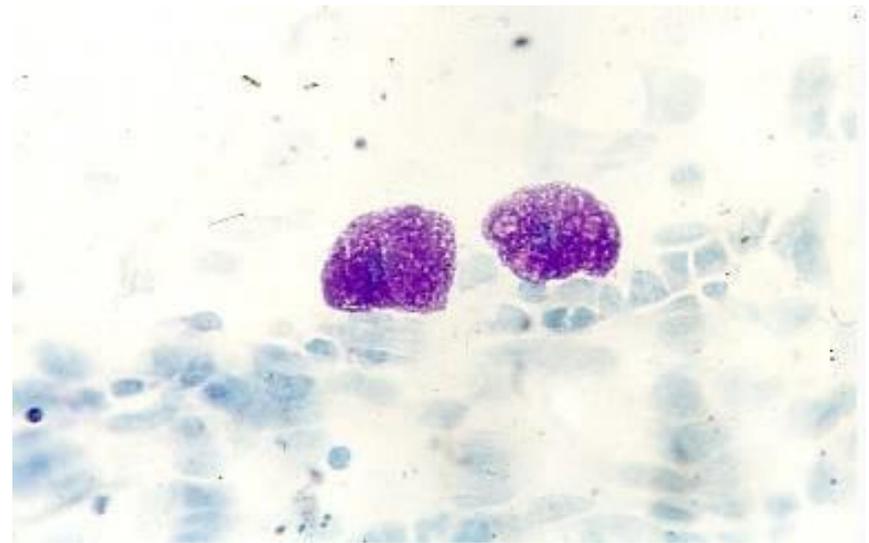
- Riconoscimento, fagocitosi e digestione di elementi non self con isolamento degli antigeni
- Migrazione agli organi linfoidi secondari per **“presentare”** gli antigeni ai linfociti

Vengono perciò chiamate anche **“cellule presentanti l’antigene”** (antigen presenting cell, **APC**)



Mastociti/mast cellule

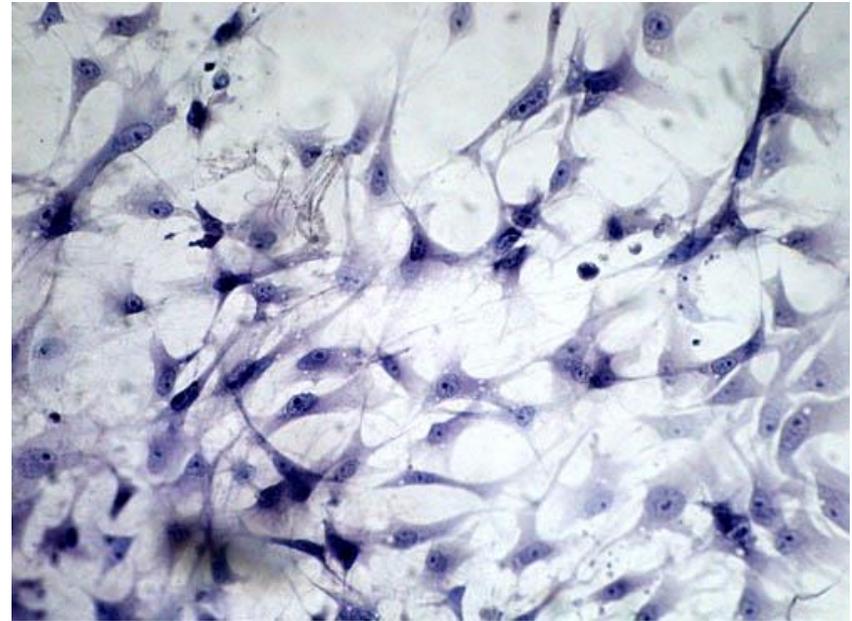
- **Cellule tessutali,** localizzate soprattutto vicino ai vasi ematici
- Posseggono molti granuli contenenti diversi mediatori infiammatori, tra cui **istamina.**
- Intervengono nelle **reazioni infiammatorie ed allergiche rilasciando grandi quantità di istamina**



Fibroblasti

Cellule tessutali con funzioni di:

- Produzione dei componenti della matrice extracellulare
- Organizzazione dei tessuti connettivi
- Riparazione delle ferite
- Produzione di citochine e fattori di crescita

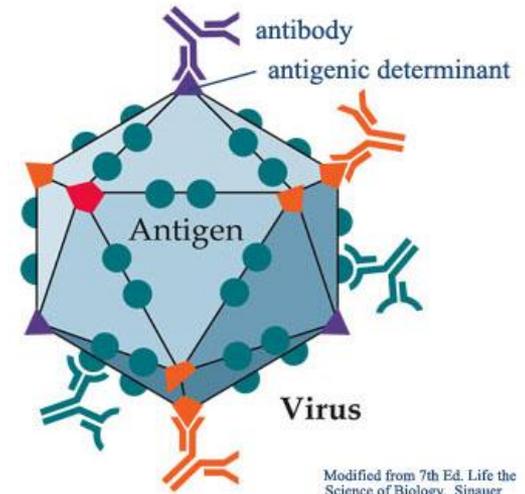


Le cellule del sistema immunitario innato riconoscono componenti comuni a diversi patogeni.

Molecole invariate tra i microorganismi di una data classe, essenziali per la sopravvivenza del microbo, altamente conservati.

- **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)

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



Un antigene è una sostanza che introdotta in un organismo induce la formazione di anticorpi o una risposta cellulo-mediata

Un antigene possiede tre caratteristiche:

- **Estraneità** (non-self)
- **Immunogenicità**: indurre la risposta immune
- **Antigenicità**: legare gli anticorpi specifici o i recettori cellulari specifici

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

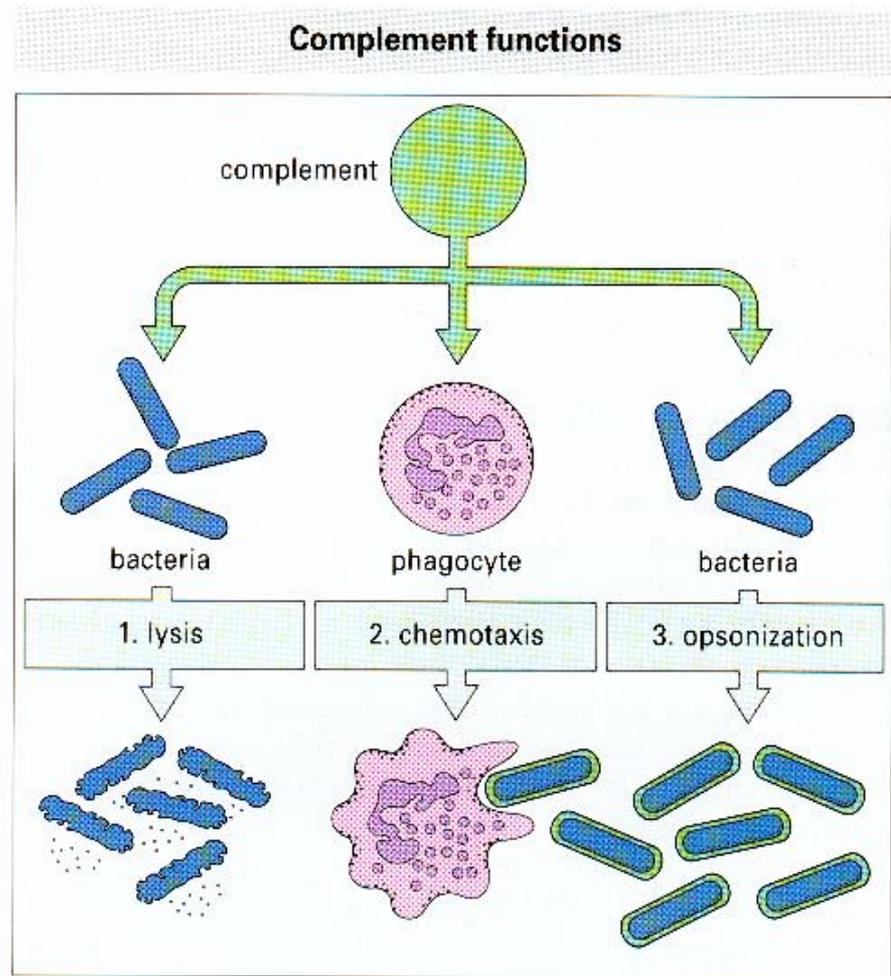


Fig. 1.7 1. The complement system has an intrinsic ability to lyse the cell membranes of many bacterial species. 2. Complement products released in this reaction attract phagocytes to the site of the reaction – chemotaxis. 3. Complement components coat the bacterial surface – opsonization – allowing 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

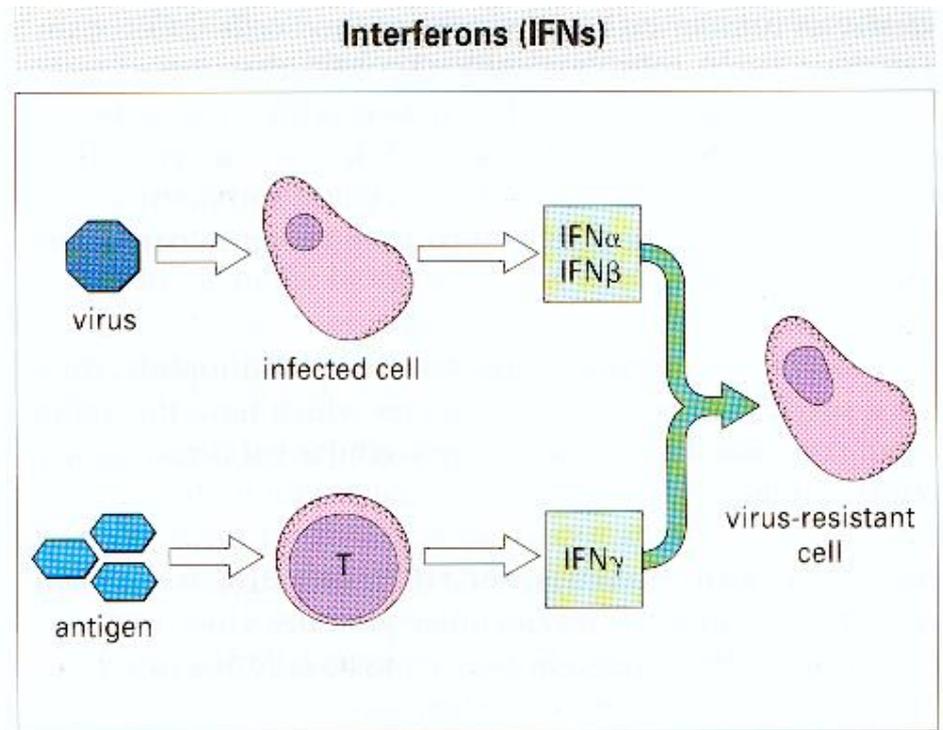


Fig. 1.8 When host cells become infected by virus, they may produce interferon. Different cell types produce interferon- α (IFN α) or interferon- β (IFN β); interferon- γ (IFN γ) is produced by some types of lymphocyte (T) after activation by antigen. Interferons act on other host cells to induce a state of resistance to viral infection. IFN γ has many other effects as well.

Anticorpi o immunoglobuline (Ig)

- Molecole prodotte dalle plasmacellule in risposta ad un antigene
- Sono glicoproteine appartenenti alle globuline plasmatiche 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)**.

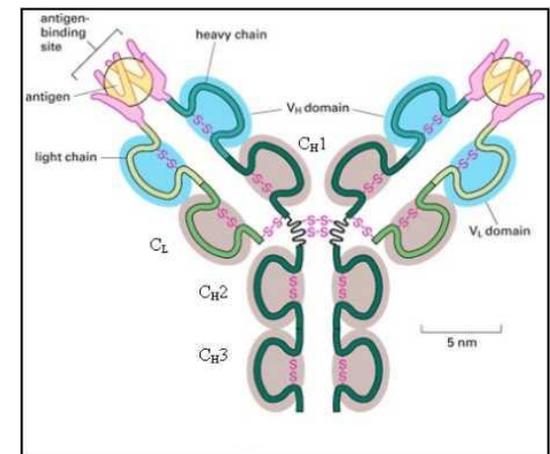
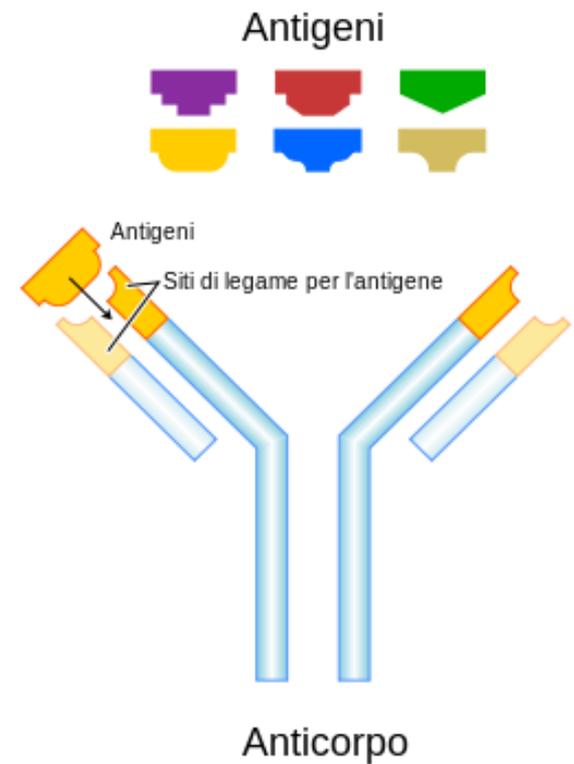
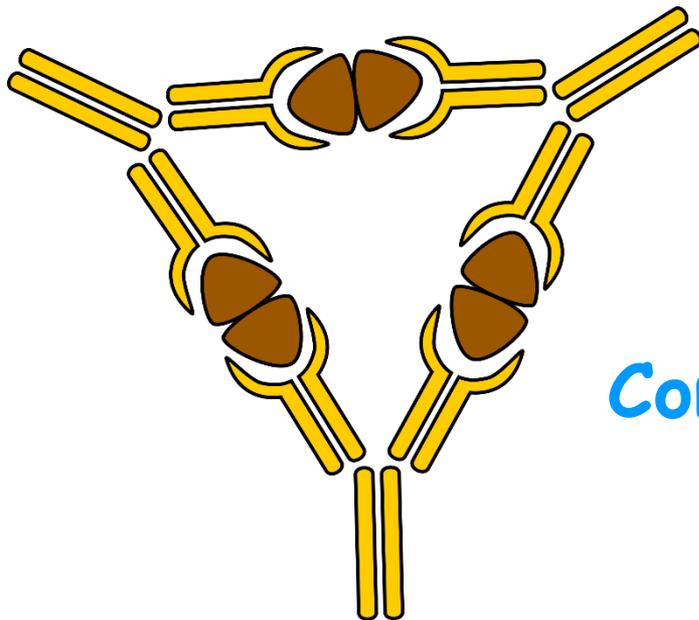
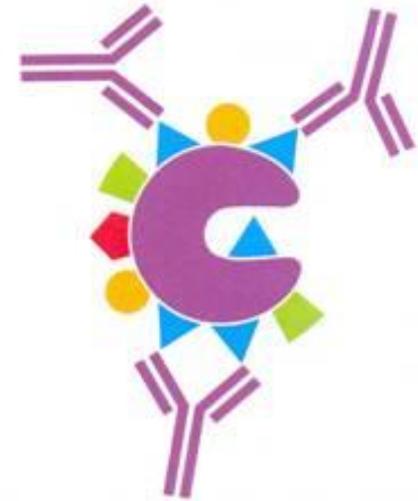
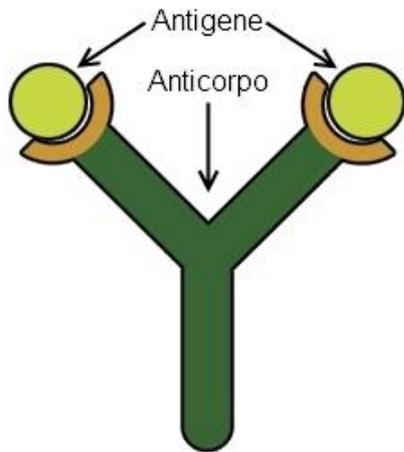


Figure 20 : Structure de l'immunoglobuline G

Gli anticorpi riconoscono elementi specifici (antigeni) sui patogeni



Complesso antigene-anticorpo
o Immunocomplesso

Funzioni degli Anticorpi

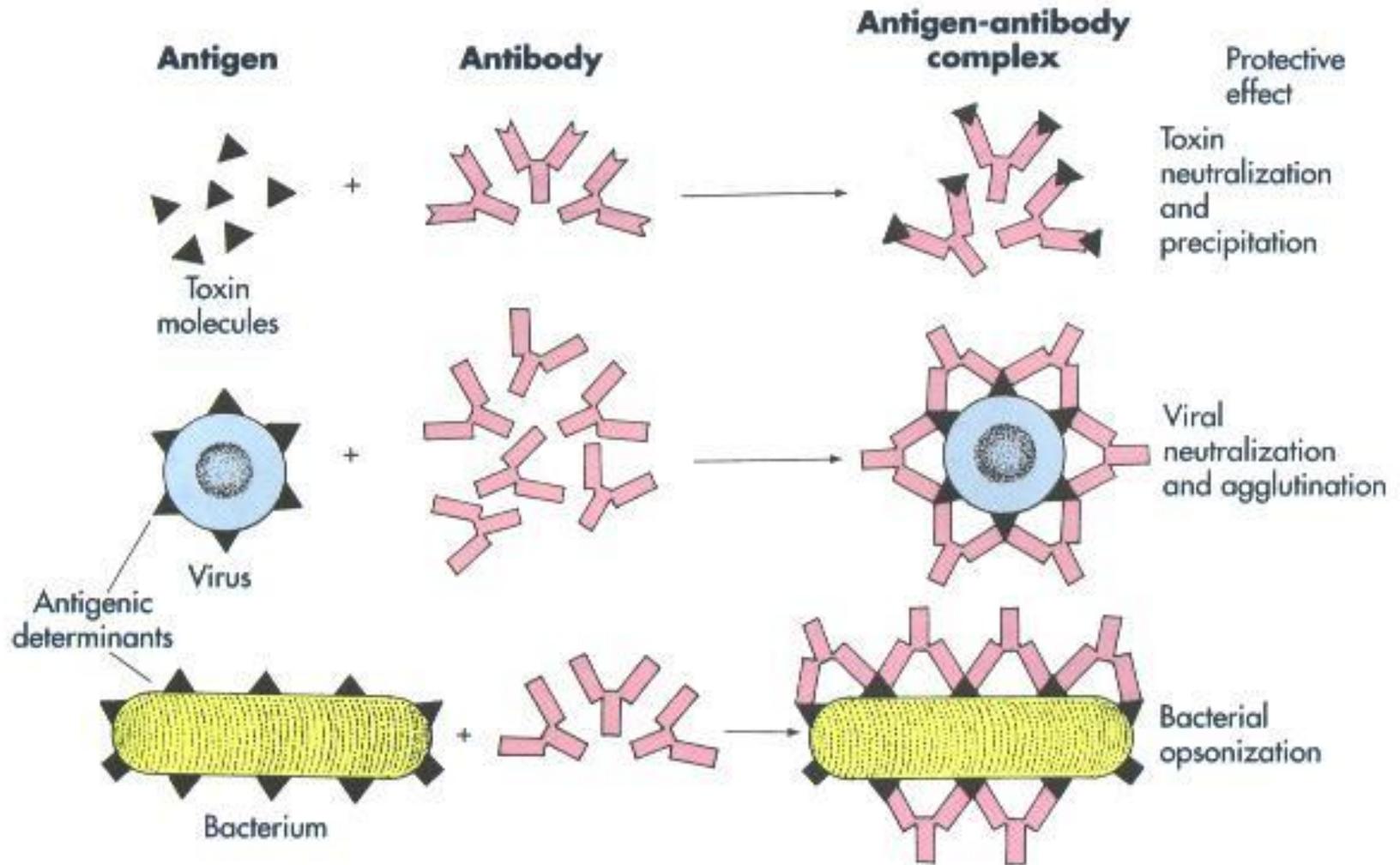


Fig. 6-12 Functions of antibody. Protective activities of antibodies include neutralization of bacterial exotoxins, neutralization of viruses and prevention of their interactions with cellular membranes, and opsonization of bacteria. All of these mechanisms are followed by removal of the antigen by phagocytosis,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

Funzioni degli Anticorpi

1. Facilitare la **fagocitosi di un patogeno**
2. Formare immunocomplessi che attivano il **sistema del complemento** per mezzo della via classica

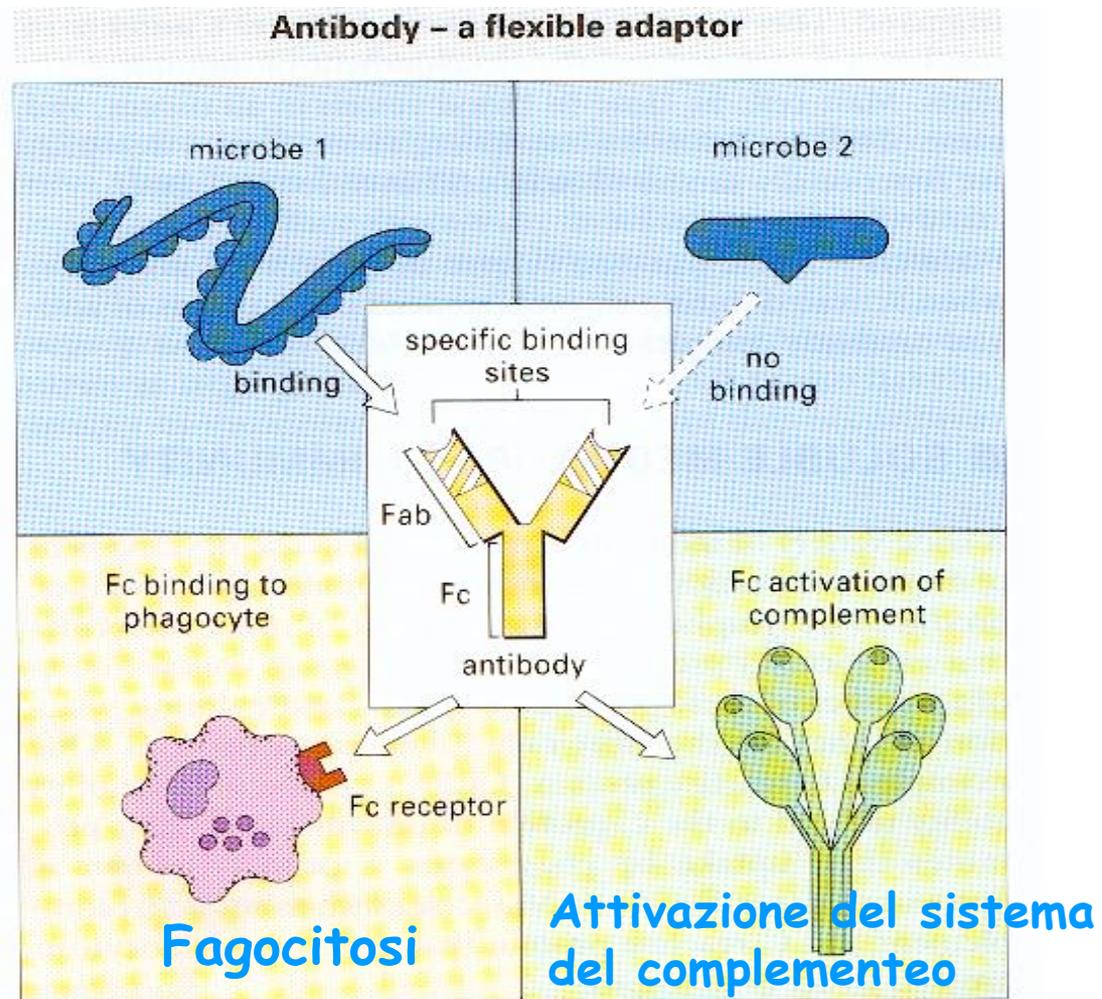


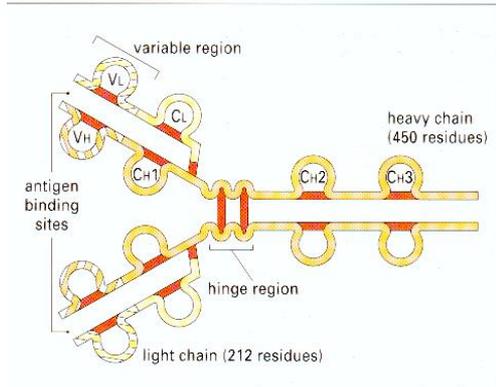
Fig. 1.9 When a microorganism lacks the inherent ability to activate complement or bind to phagocytes, the body provides antibodies as flexible adaptor molecules. The body can make several million different antibodies able to recognize a wide variety of infectious agents. Thus the antibody illustrated 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

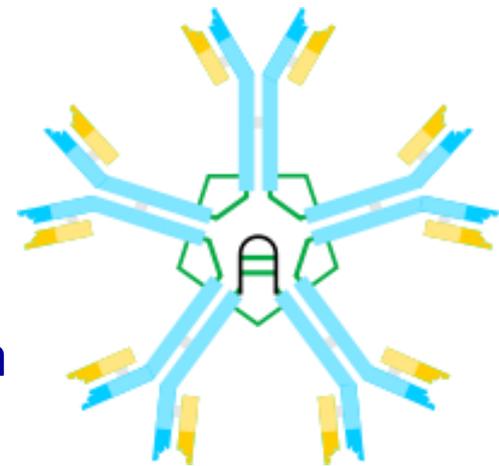
- Compaiono tardivamente nel sangue in risposta ad antigeni
- Rappresentano il 70% delle Ig plasmatiche
 - Opsonizzazione per facilitare la fagocitosi
 - Neutralizzazione di microbi e tossine
 - Attivazione del complemento per via classica
 - Attraversano la placenta

The basic structure of IgG1



IgM (pentameriche)

- Prime a comparire nel sangue in risposta ad antigeni (precoci)
 - Opsonizzazione per facilitare la fagocitosi
 - Agglutinazione a causa dei molteplici siti disponibili
 - Attivazione del complemento per via classica
 - 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.
 - Attivazione del complemento

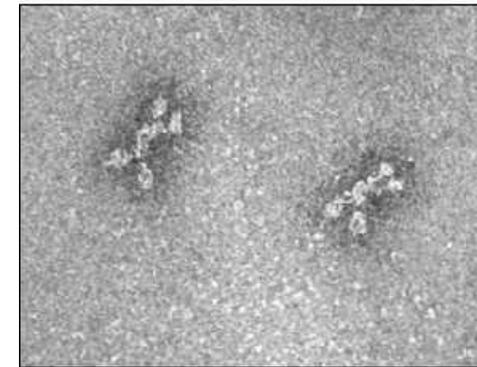
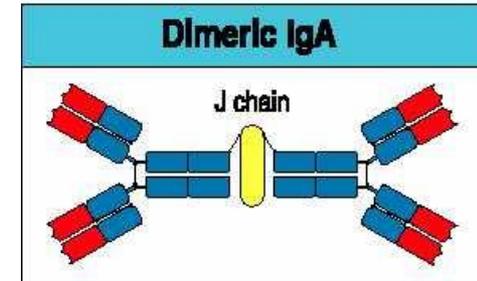
IgE

- **Reazioni allergiche** (asma, febbre da fieno, orticaria) provocando il rilascio di mediatori infiammatori 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

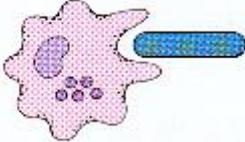
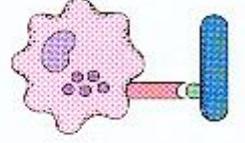
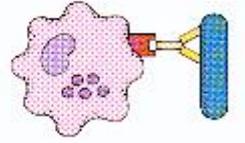
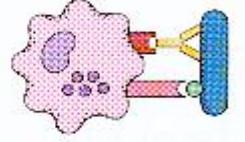
Opsonization		
phagocyte	opsonin	binding
1 	-	±
2 	complement C3b	++
3 	antibody	++
4 	antibody and complement C3b	++++

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**

Meccanismi della immunità innata e acquisita

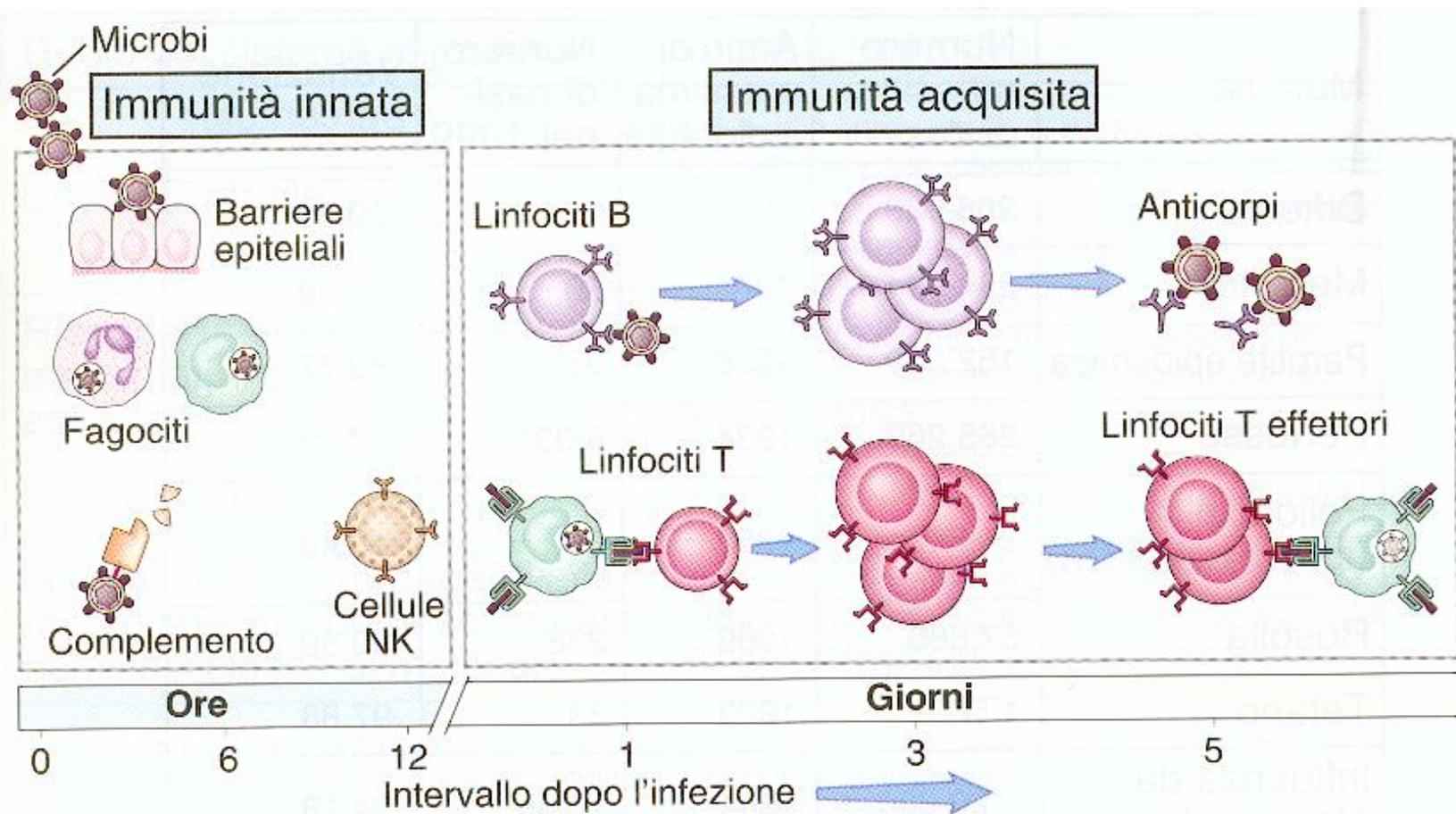
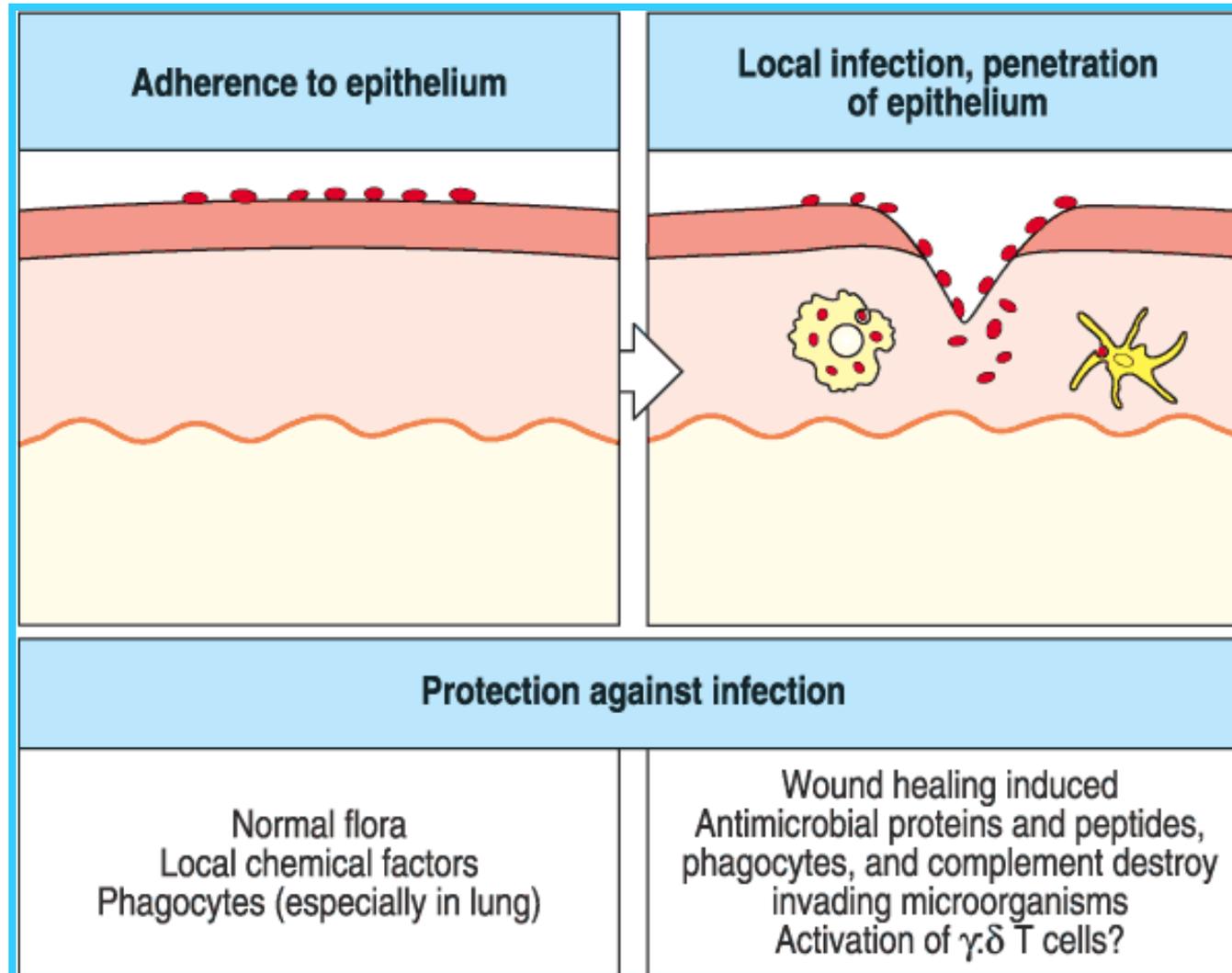


Figura 1-3. Principali meccanismi dell'immunità innata e dell'immunità acquisita. I meccanismi dell'immunità innata forniscono la prima linea di difesa contro le infezioni. Alcuni di questi meccanismi prevengono l'infezione (ad esempio le barriere epiteliali), mentre altri provvedono ad eliminare i microbi (quali i fagociti, le cellule NK e il sistema del complemento). Le risposte immunitarie acquisite si sviluppano più tardi, e sono mediate dai linfociti e dai loro prodotti. Gli anticorpi bloccano l'infezione ed eliminano i microbi extracellulari, mentre i linfociti T eliminano i microbi intracellulari. La cinetica temporale delle risposte innate ed acquisite è puramente indicativa, e può variare a seconda delle infezioni.

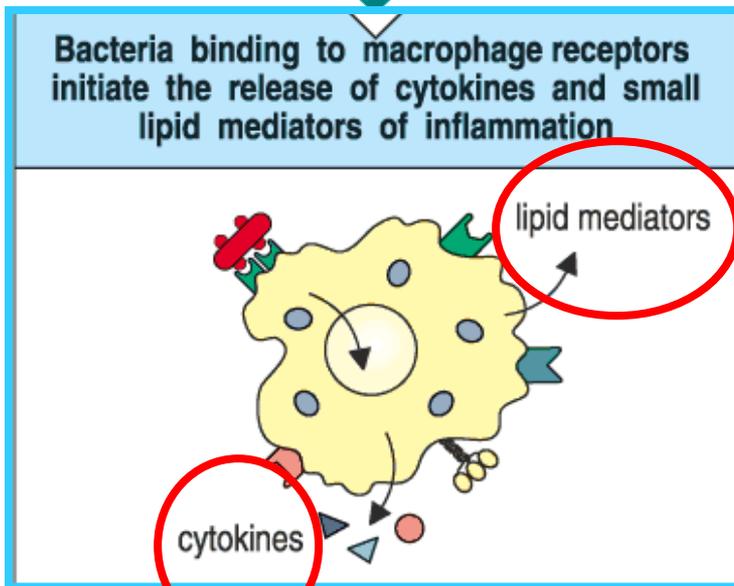
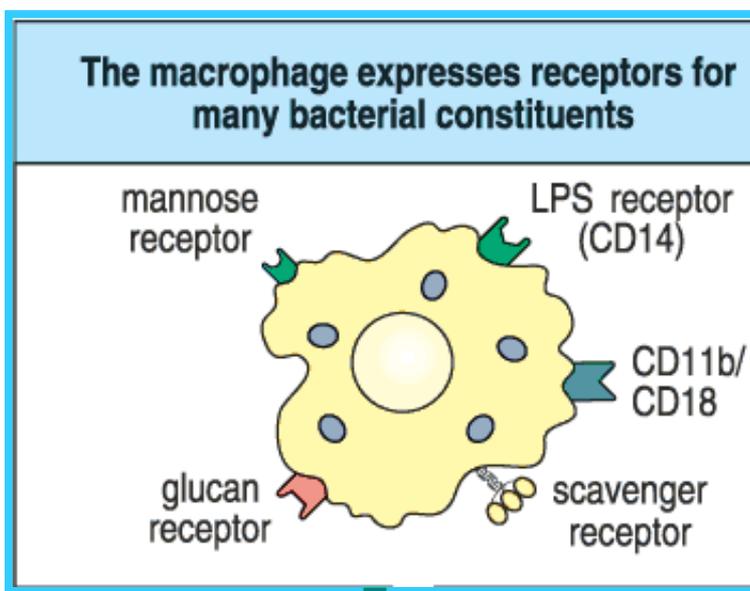
Immunità innata

- Serie di meccanismi di difesa non specifici, presenti precocemente nella evoluzione e fin dalla nascita.
- **Presenti già prima dell'esposizione al patogeno, rappresentano la 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

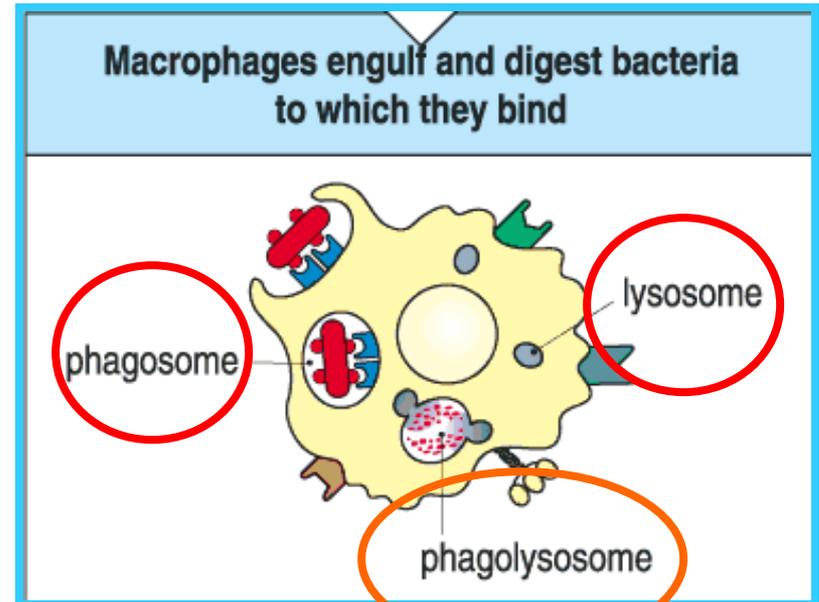
Come funziona l'immunità innata?



I fagociti riconoscono i patogeni

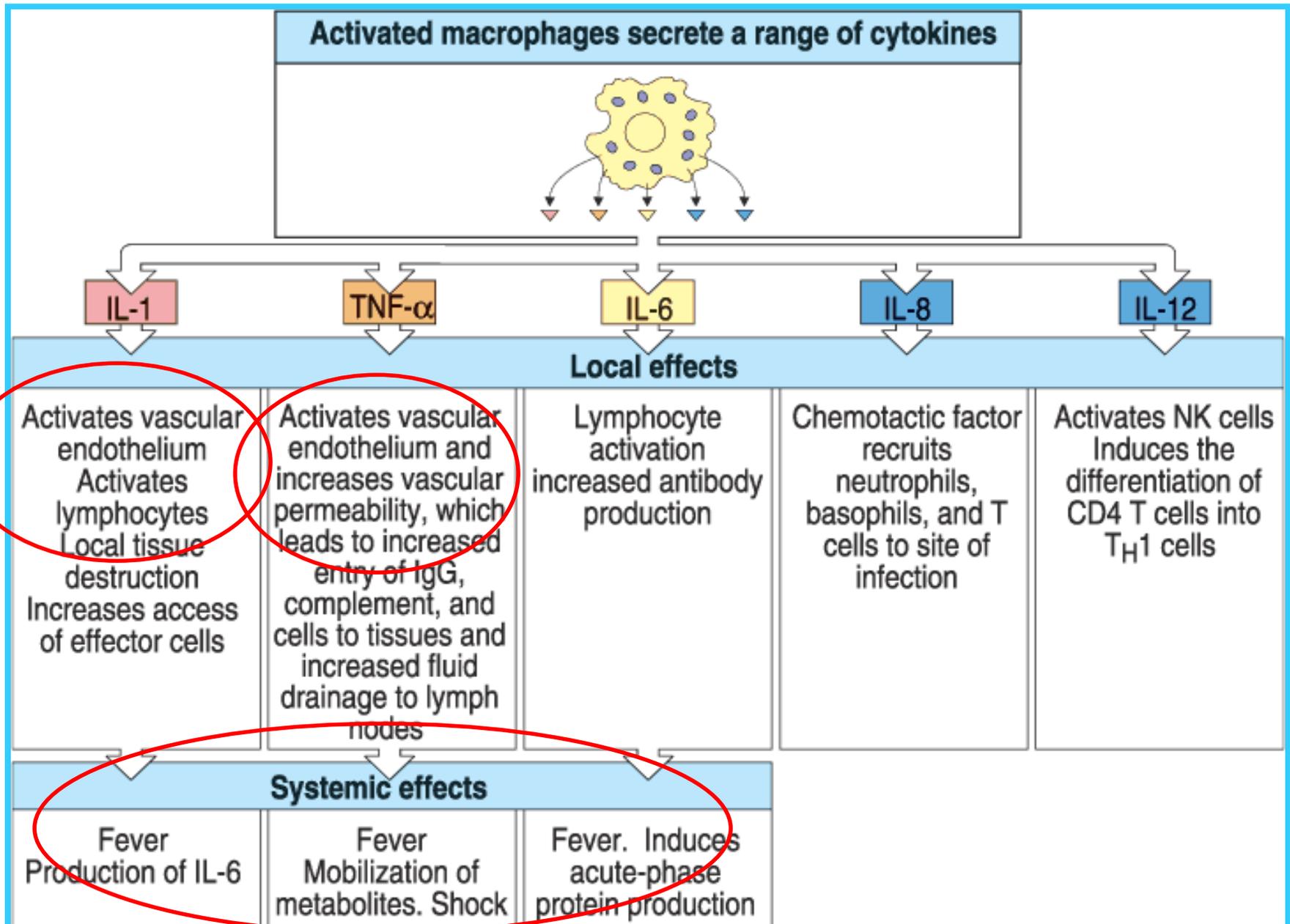


I fagociti vengono attivati



I fagociti distruggono i patogeni

I fagociti attivati rilasciano citochine



Immunità specifica o acquisita

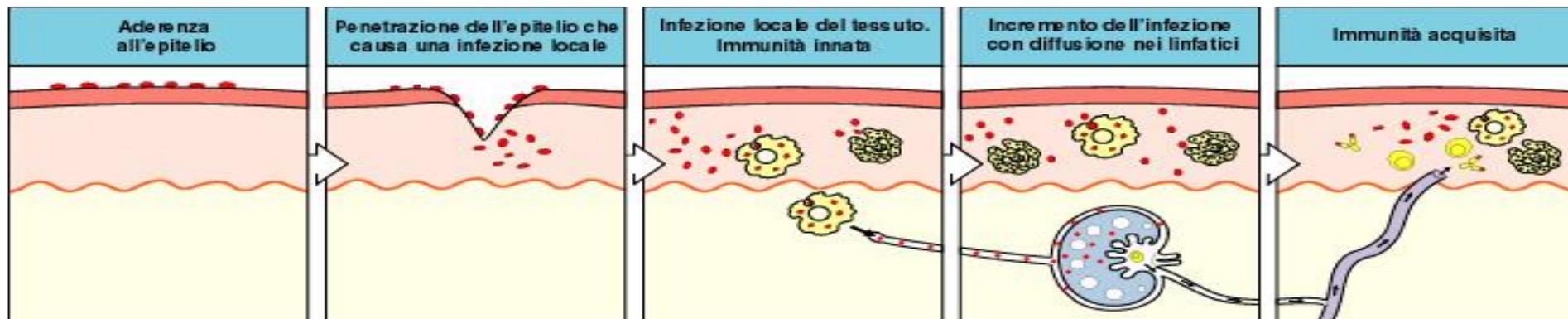
- Non è presente alla nascita (acquisita)
- Presenta **specificità** per un determinato microrganismo del quale vengono riconosciuti **antigeni** specifici
- Si localizza principalmente in **organi centrali** (linfonodi e tessuto linfatico)
- I componenti sono i **linfociti ed i loro prodotti**
- Si 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. Intrappolano 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).

Qui 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

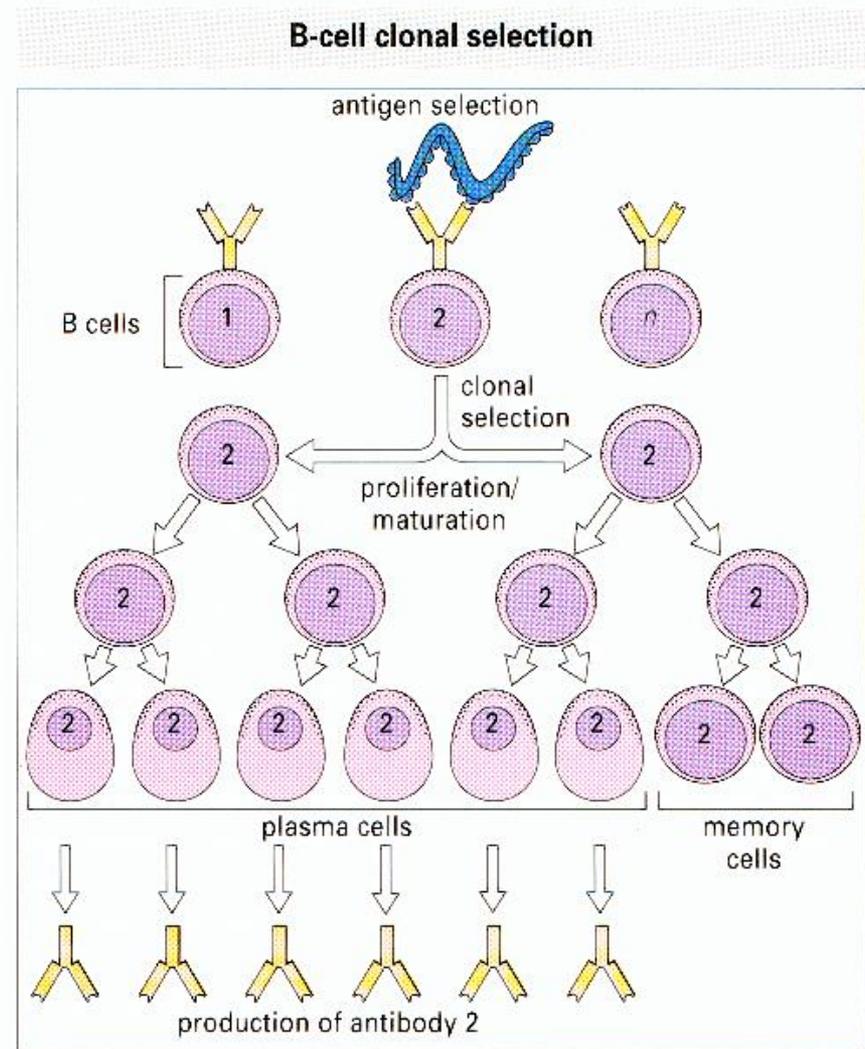


Fig. 1.13 Each antibody-producing cell (B cell) is programmed to make just one antibody, which is placed on its surface as an antigen receptor. Antigen binds to only those B cells with the appropriate surface receptor – B cell 2 in this example. In this way these cells are stimulated to proliferate and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

Molecole del sistema MHC o HLA

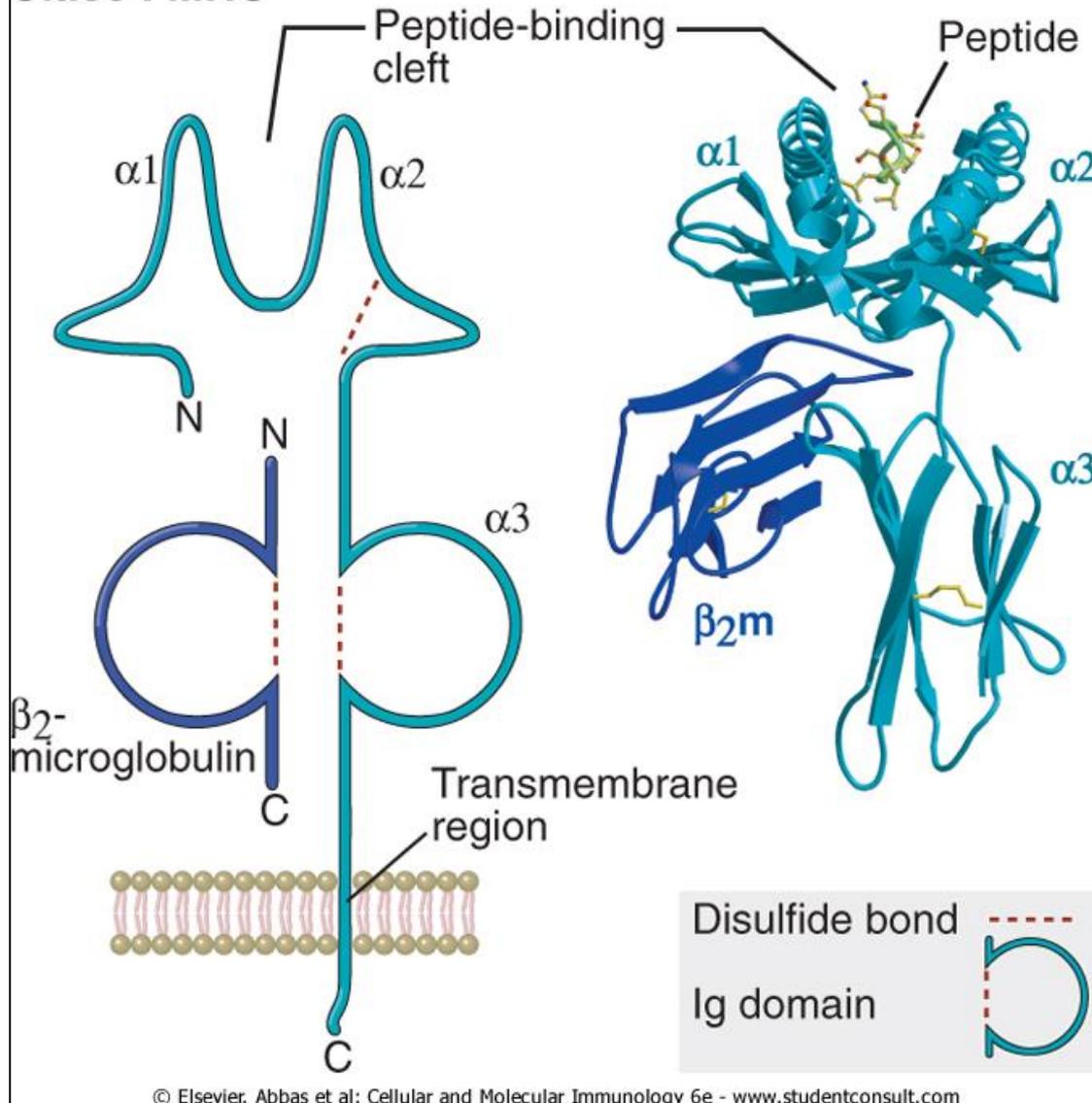
Esistono molecole MHC (sistema maggiore di istocompatibilità) o HLA (human leukocyte antigen) di classe I e di classe II

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

- degradazione di proteine espresse nella cellula (endogene, virali o tumorali) (MHC I)
- Degradazione di proteine estranee ed introdotte nella cellula per fagocitosi (es di batteri) (MHC II)

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

Class I MHC



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

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:

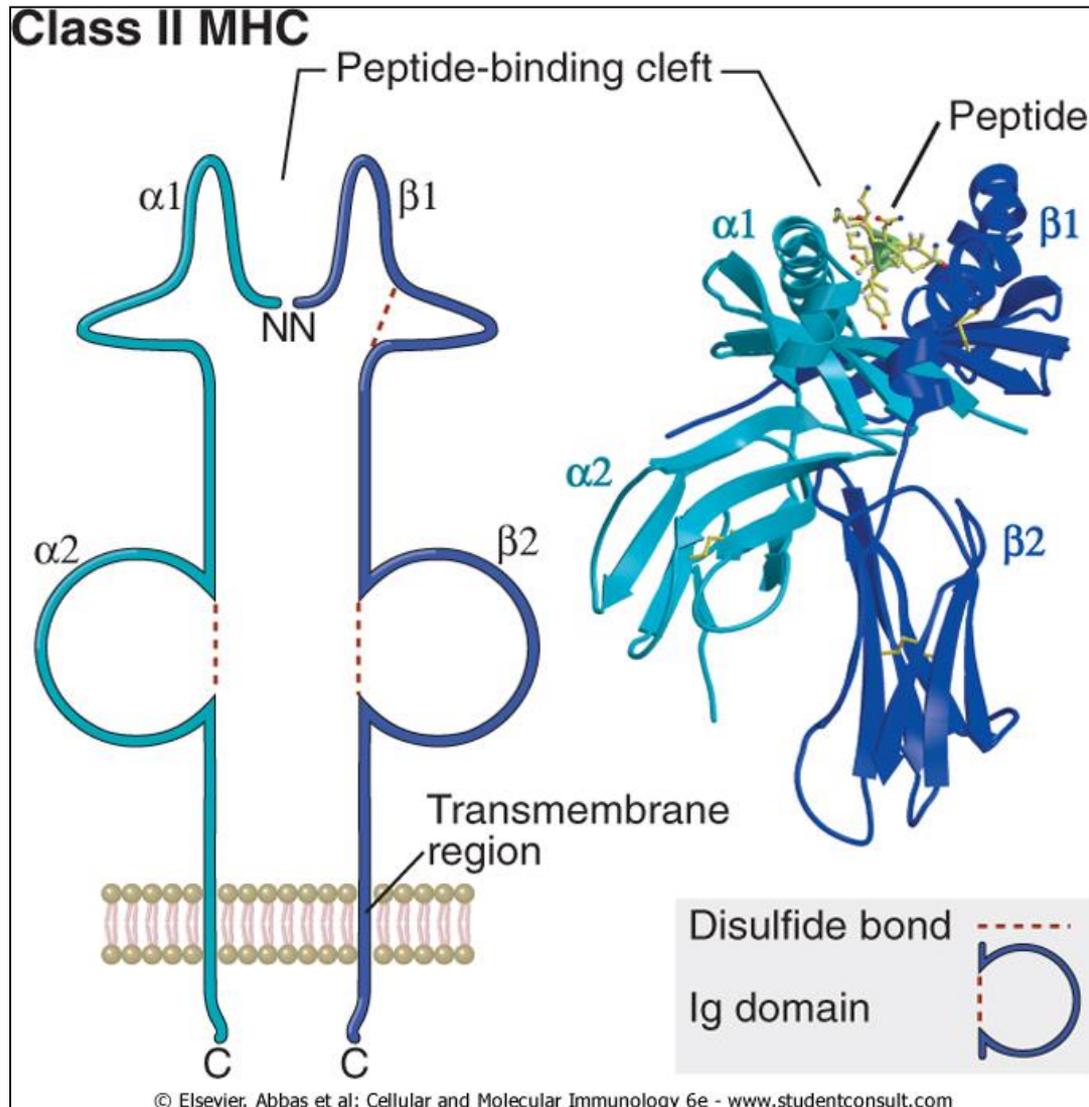
- Endogeno: proprio della cellula
- Estraneo: da trasformazione tumorale o da virus

Molecole MHC/HLA di classe II

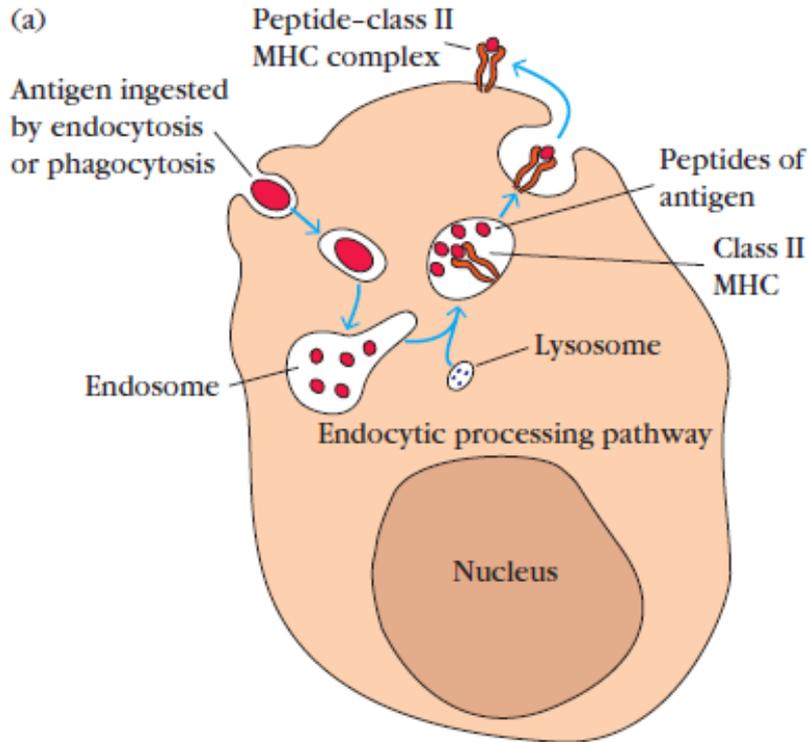
Esprese sulla superficie delle cellule presentanti l'Ag (APC)

Nel sito di legame è presente un peptide:

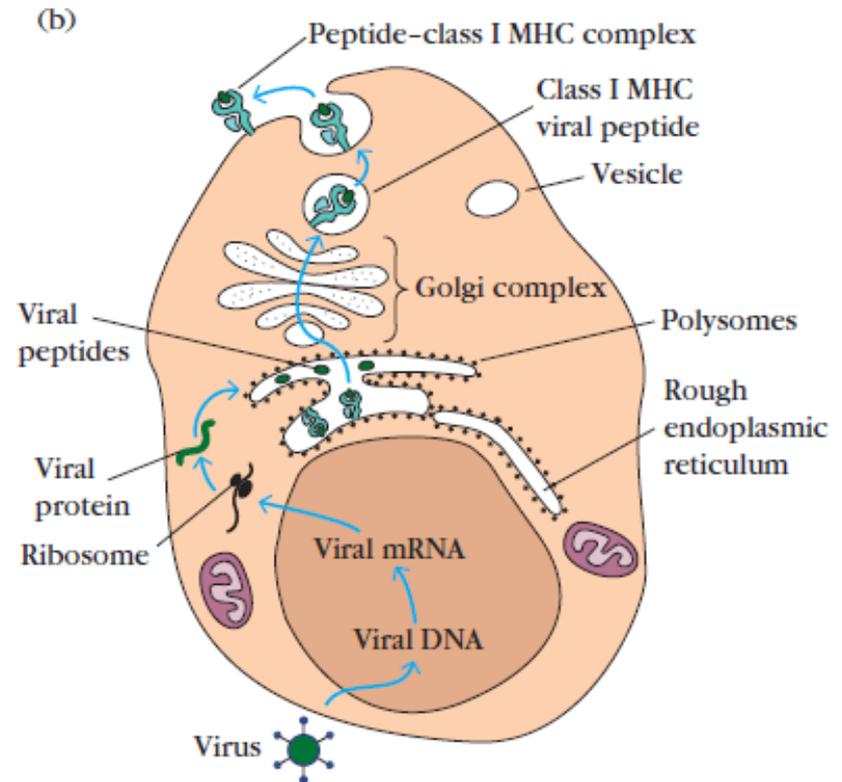
- Esogeno: derivante da microrganismi fagocitati, digeriti e presentati



Molecole MHC/HLA II presentano peptidi esogeni



Molecole MHC/HLA I presentano peptidi endogeni, virali o tumorali



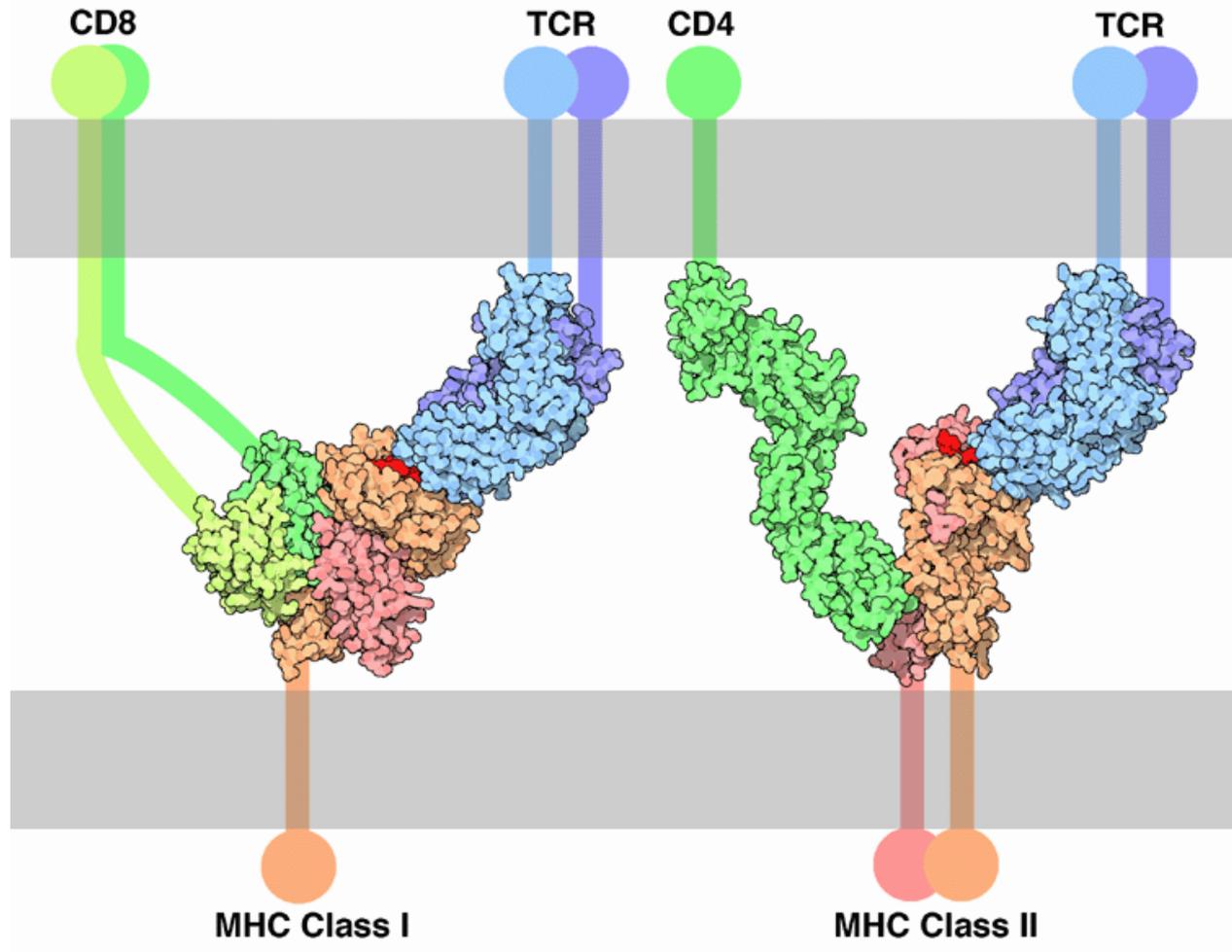
Linfociti T

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**

Linfociti T CD8

Linfociti T CD4



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**