

IMMUNOLOGIA

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

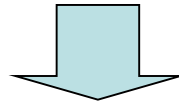
Studia le difese dell'organismo contro le infezioni

**“Immunitas”
“libero da”
“esente”**

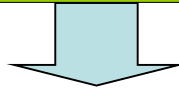
Domande a cui risponde l'IMMUNOLOGIA

- Come fa il nostro organismo a riconoscere ed 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)
 - la sua risposta è diretta verso l'organismo? (AUTOIMMUNITA')
 - la risposta è eccessiva verso un agente innocuo? (IPERSENSIBILITA')

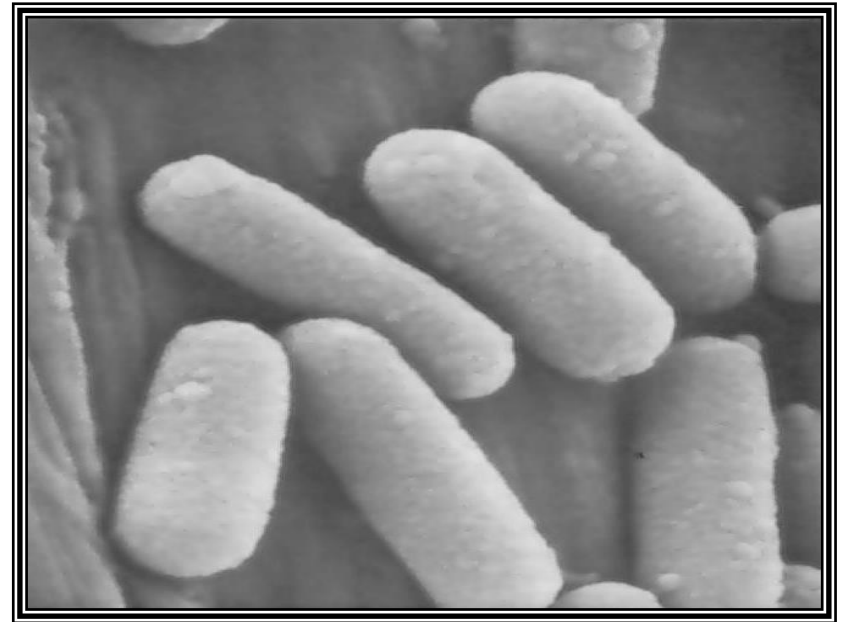
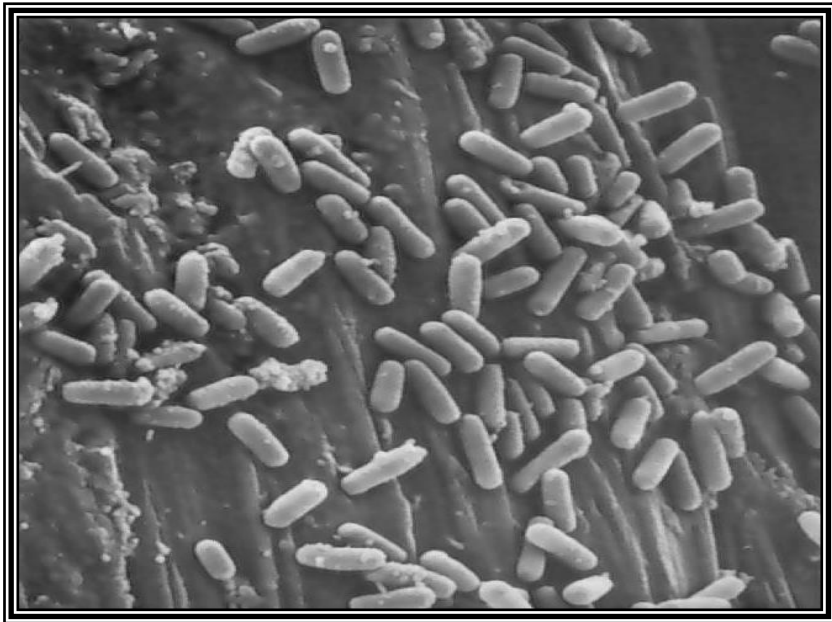
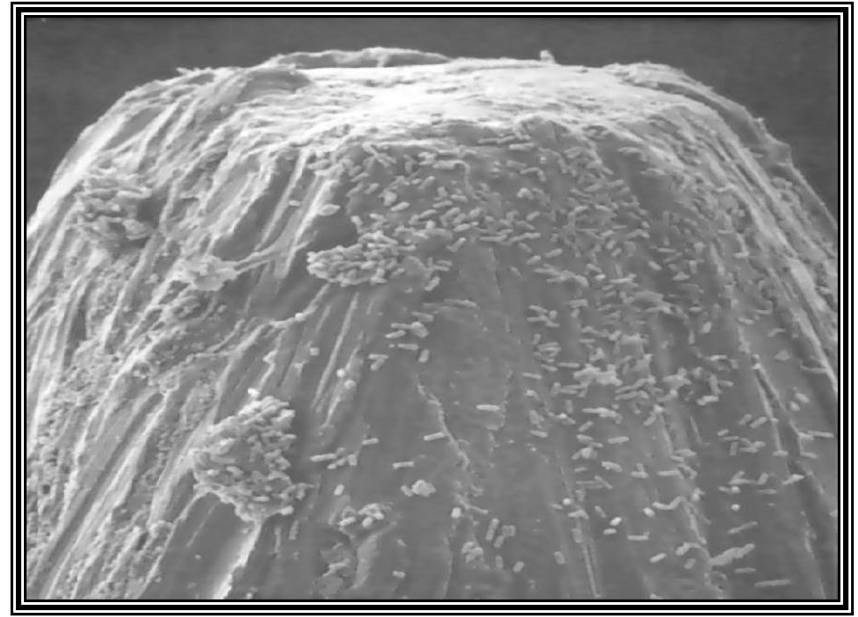
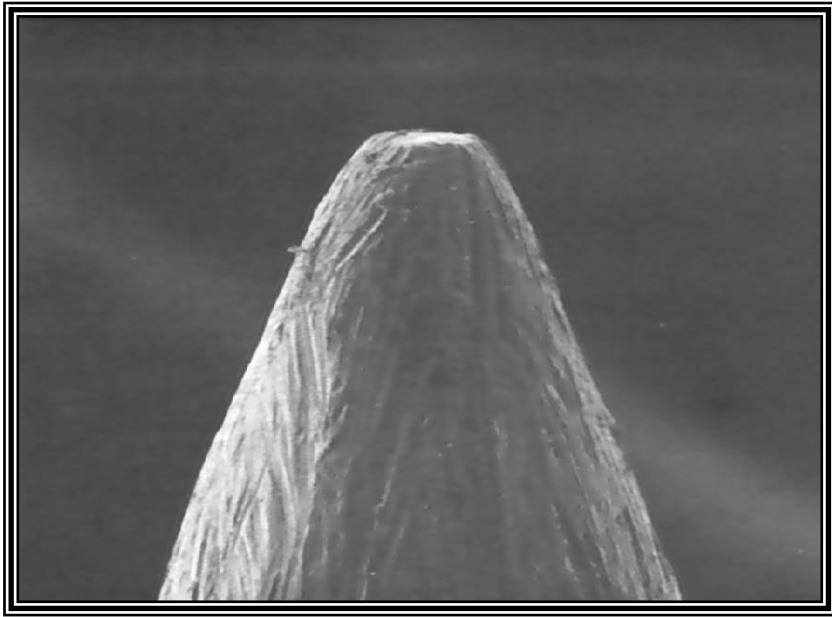
**Viviamo in contatto continuo con agenti patogeni o
potenzialmente tali che tentano di
COLONIZZARCI**



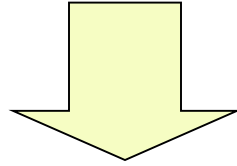
**Normalmente NON ci ammaliamo
o solo raramente**



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

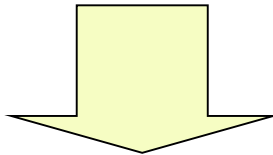


Sistema Immunitario “controllo di qualità”



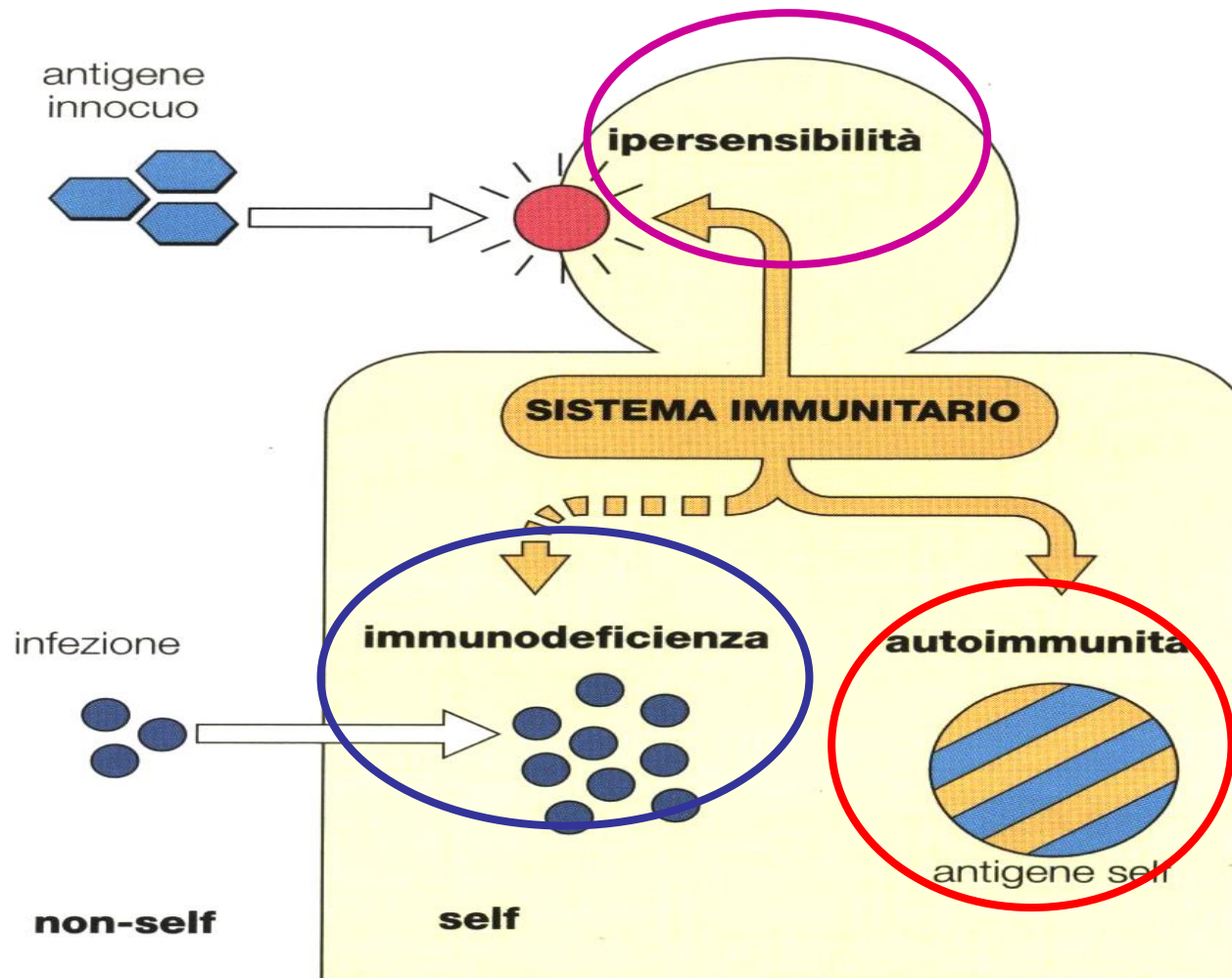
Il sistema immunitario svolge una azione di controllo su tutto l'organismo per

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

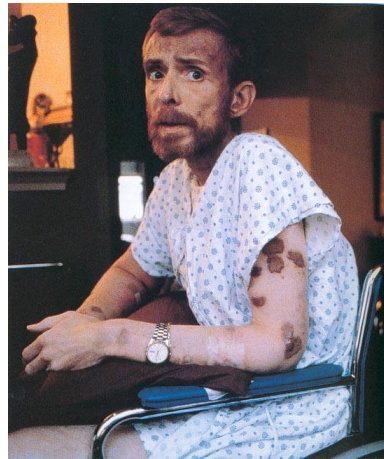


Artrite reumatoide

Immunodeficienza



Incapacità genetica di produrre linfociti



AIDS: sindrome da immunodeficienza acquisita

Ipersensibilità: risposta esagerata ad agenti innocui

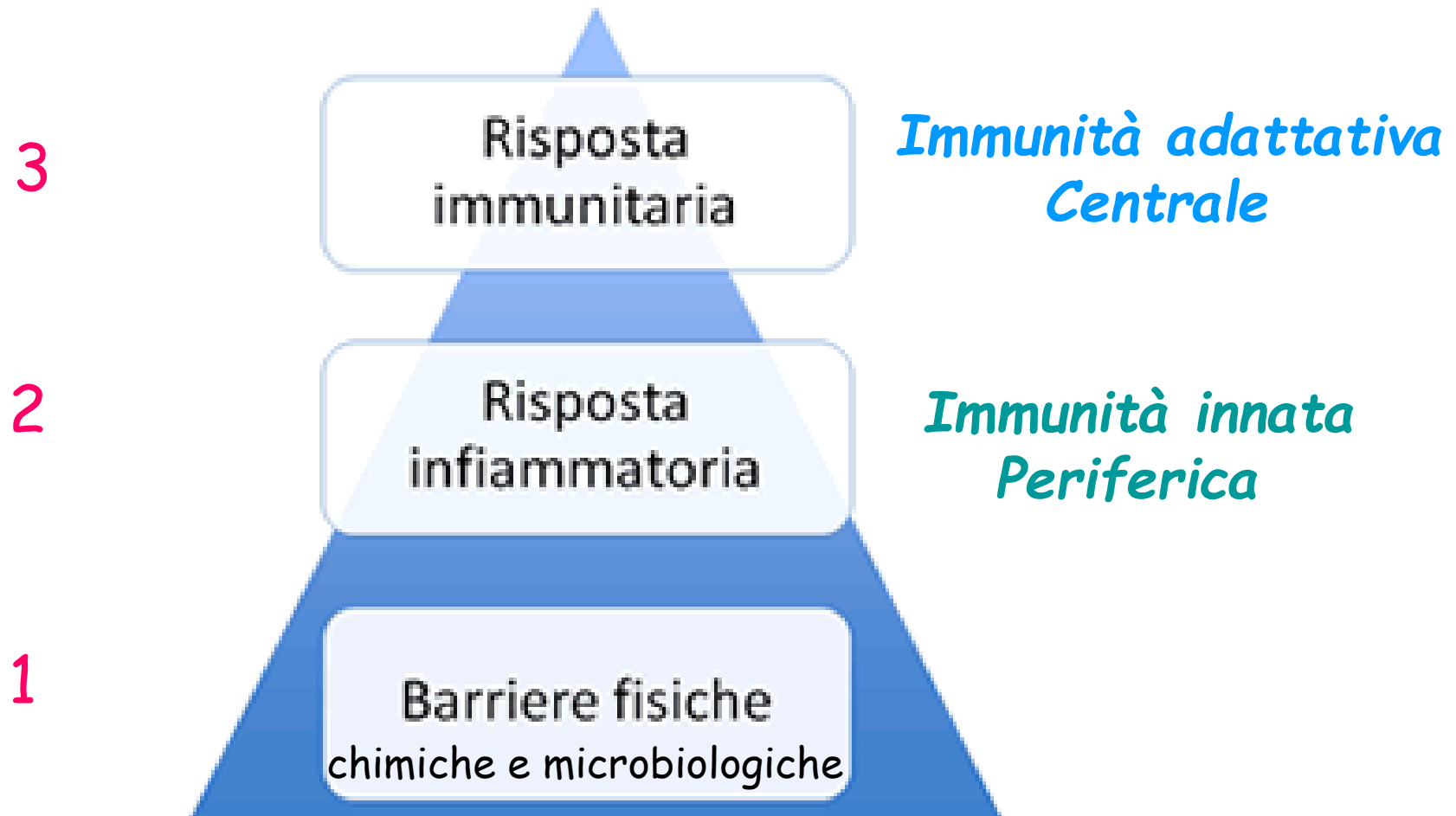


Rinite allergica



**Patch test per
ipersensibilità da contatto**

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

Caratteristiche delle barriere fisiche

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

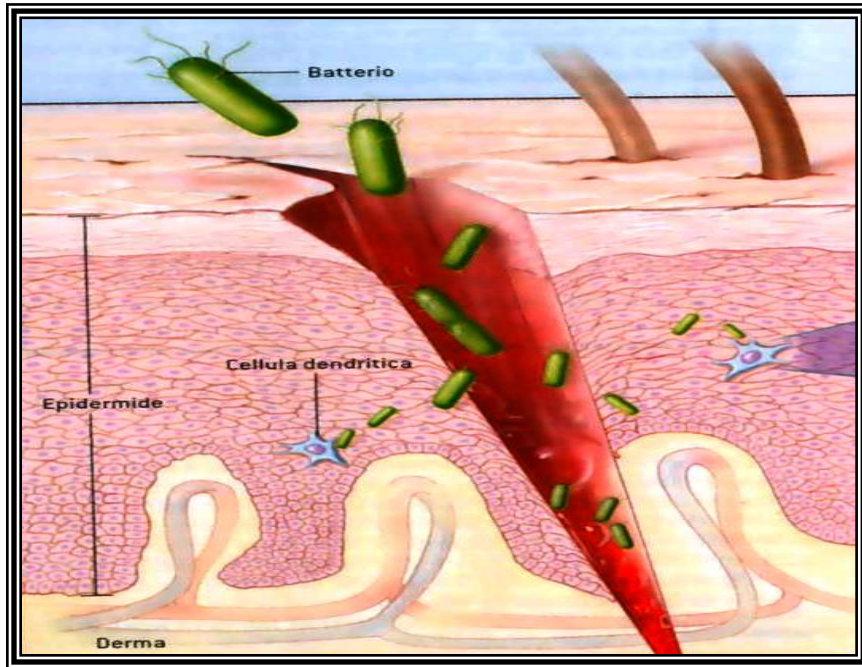
Le barriere chimiche

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

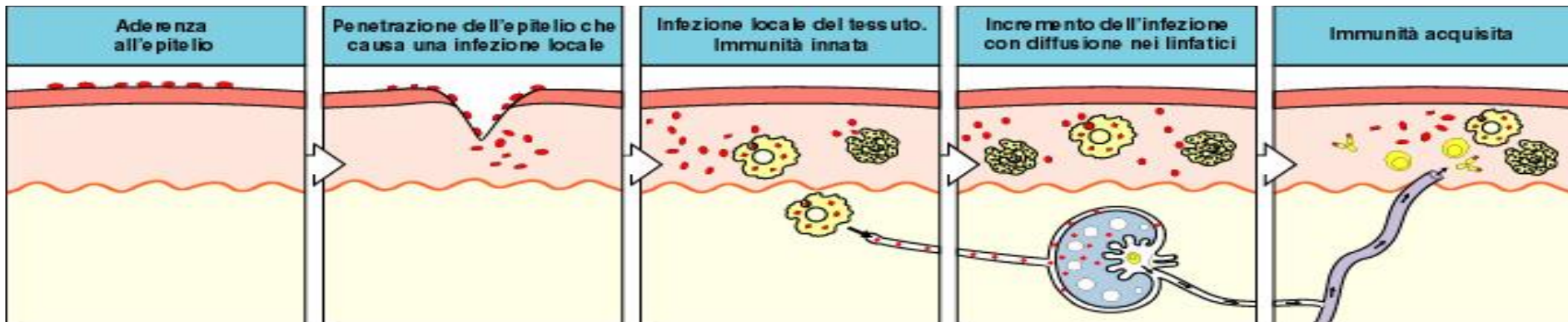
Le difese microbiologiche

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

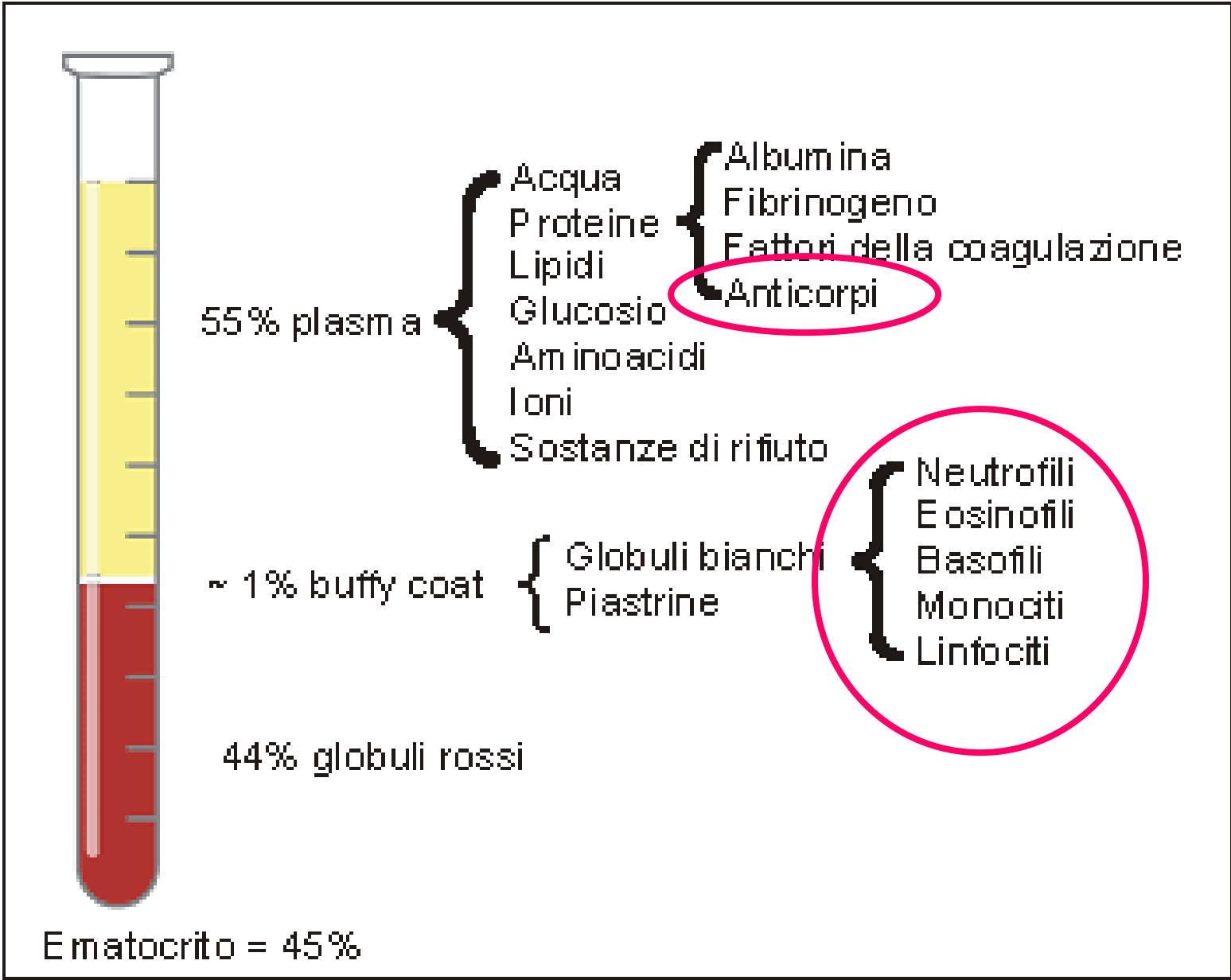
Lesioni della cute o delle mucose possono permettere l'entrata di patogeni



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



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

Piastrine

Cellule dendritiche

Mast-cellule o mastociti

Fibroblasti

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**

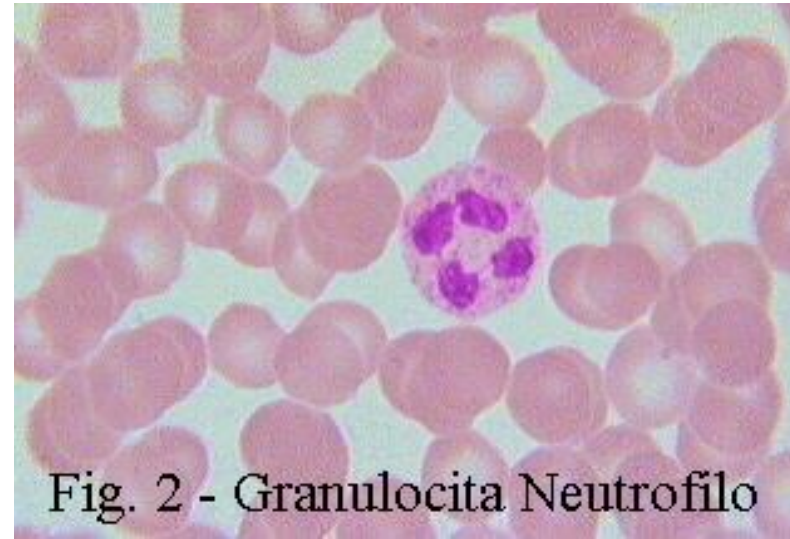
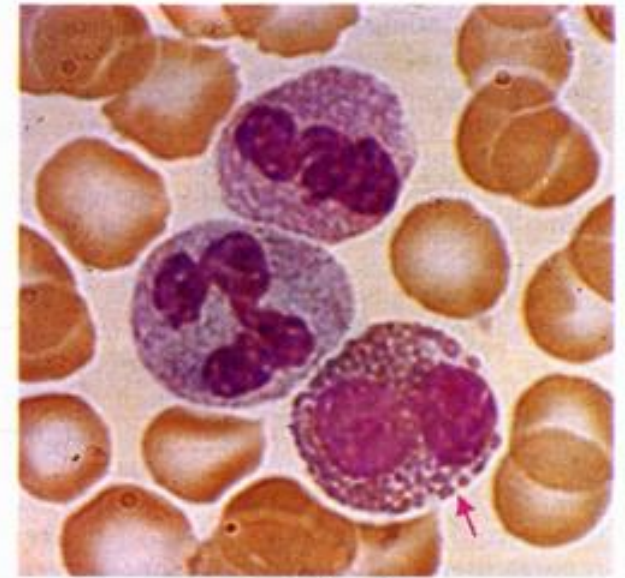


Fig. 2 - Granulocita Neutrofilo

Le cellule della immunità innata

Granulociti eosinofili

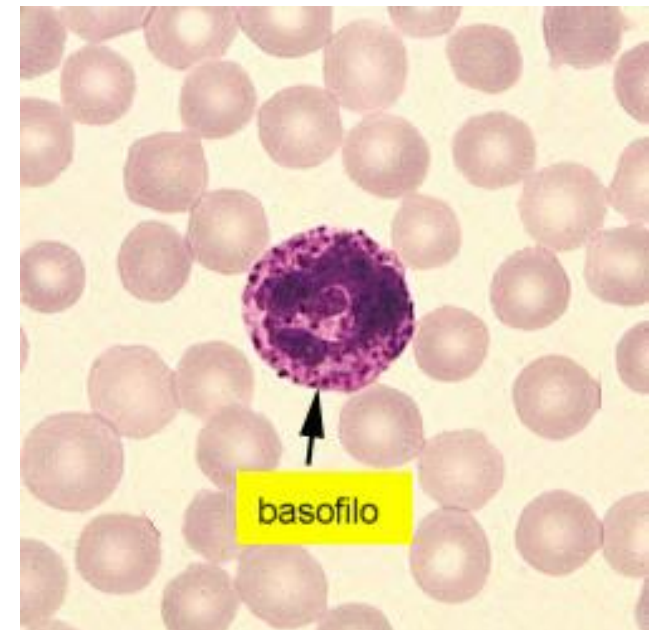
- infestazioni da **parassiti** e nelle **reazioni allergiche**.



*Granulociti neutrofili
e granulocito acidofilo (freccia)*

Granulociti basofili

- Intervengono nelle **reazioni allergiche**



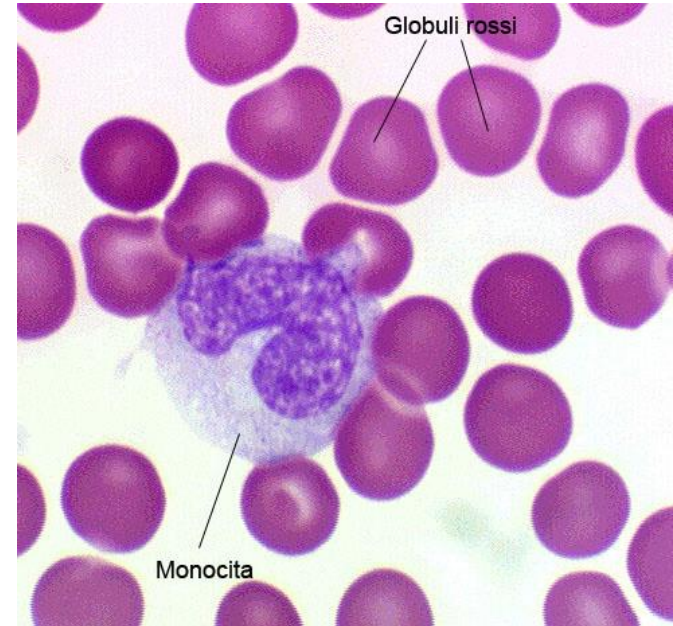
Le cellule della immunità innata

Monociti/macrofagi

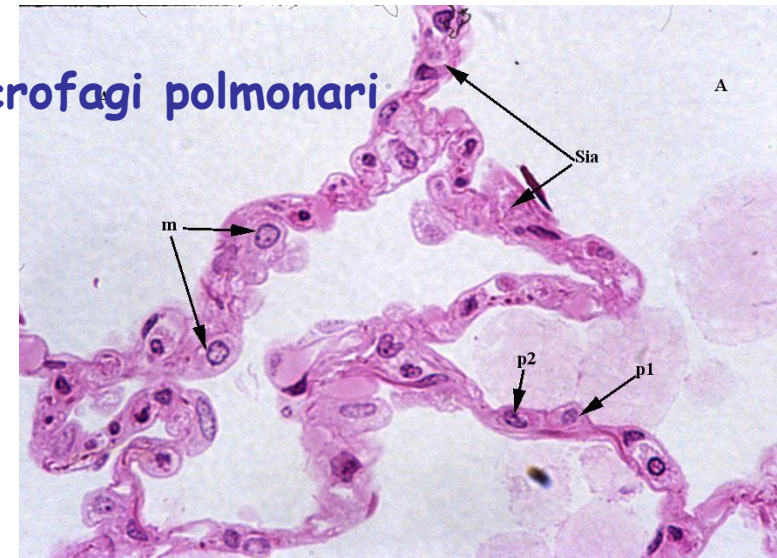
- i **monociti** circolanti nel sangue migrano nei tessuti differenziandosi a **macrofagi**
- in tutti i tessuti si trovano macrofagi residenti
- Intervengono nella fase tardiva della infiammazione acuta e nella **infiammazione cronica**

Funzioni:

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



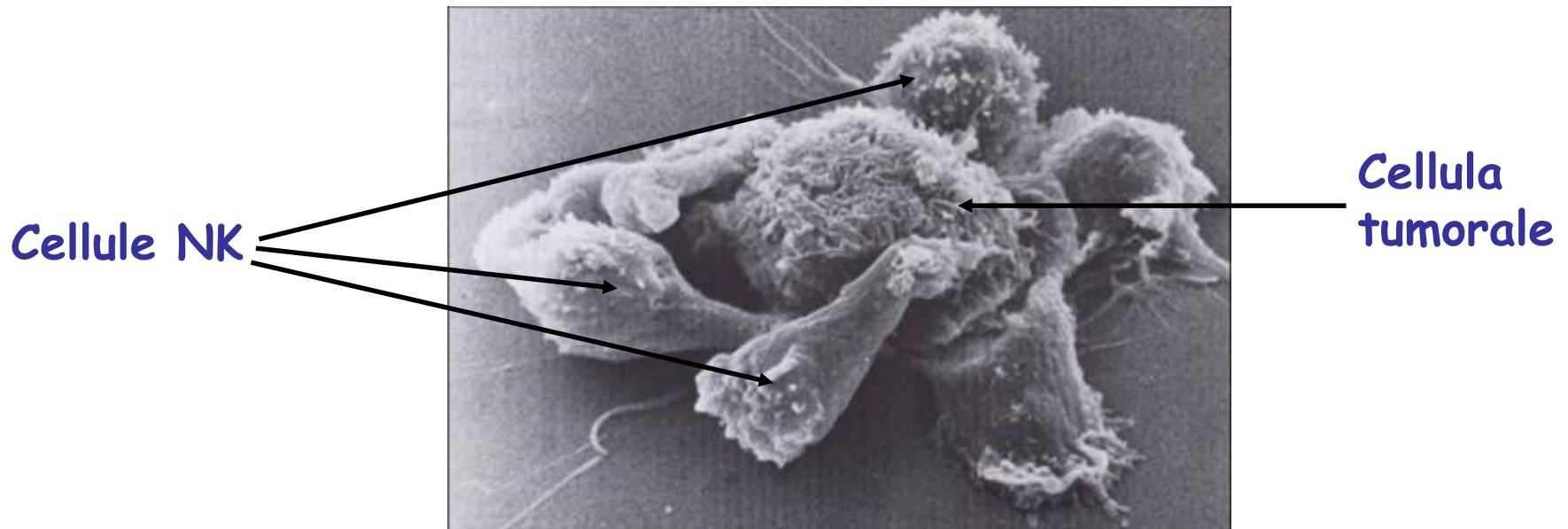
Macrofagi polmonari



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)



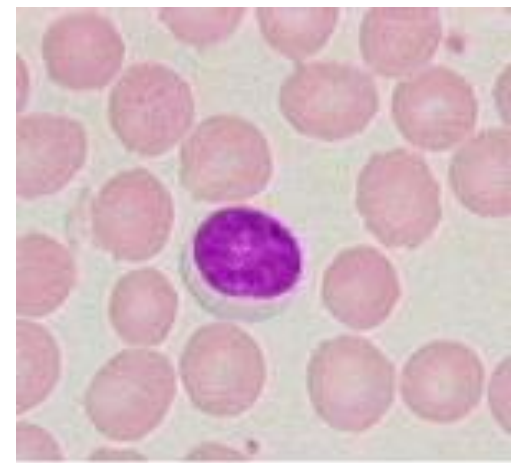
Le cellule della immunità adattativa

Linfociti T

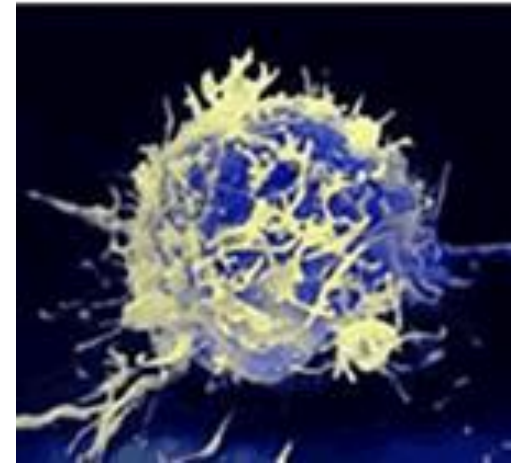
- Esprimono il “**T cell receptor**” (TCR) per il riconoscimento dei patogeni
 - linfociti T CD4, “helper” (Th),
 - linfociti T CD8, citotossici (Tc)

Linfociti 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



linfociti



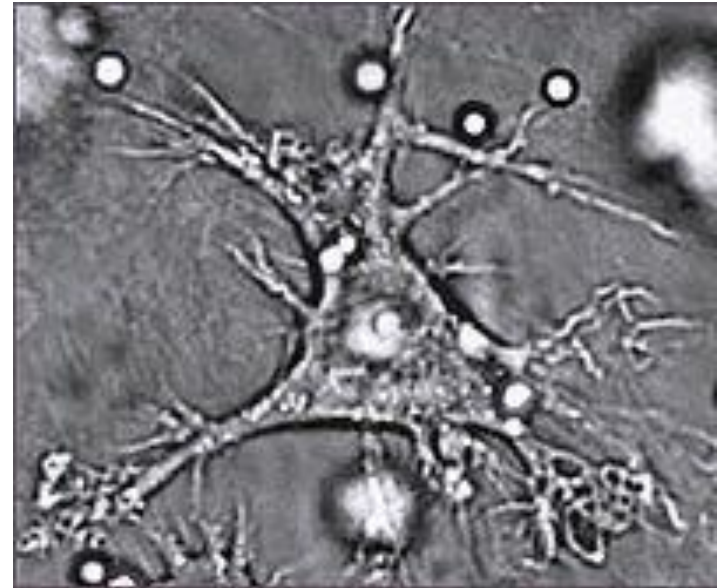
Plasmacellula

Cellule dendritiche

Cellule tessutali con funzioni di:

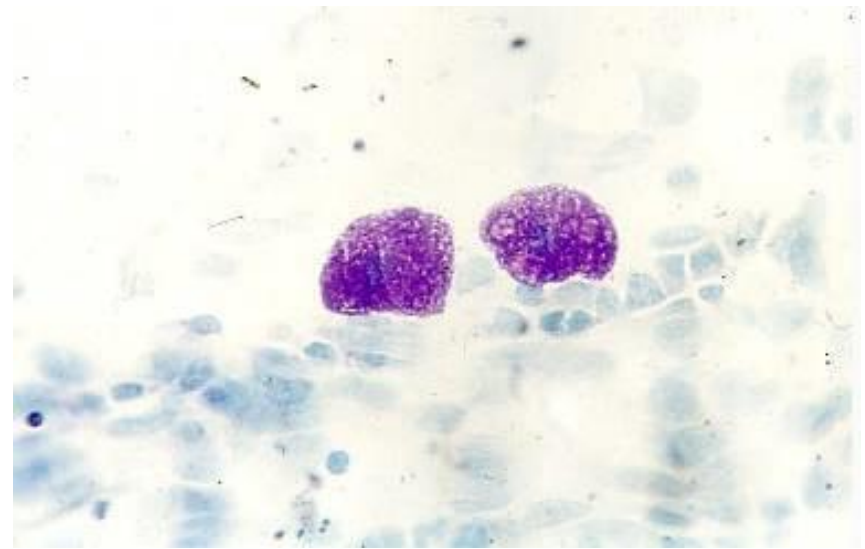
- Riconoscimento, fagocitosi e digestione di elementi non self con isolamento degli antigeni
- Migrazione agli organi linfoidi secondari per **“presentare”** gli antigeni ai linfociti

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



Mastociti/mast cellule

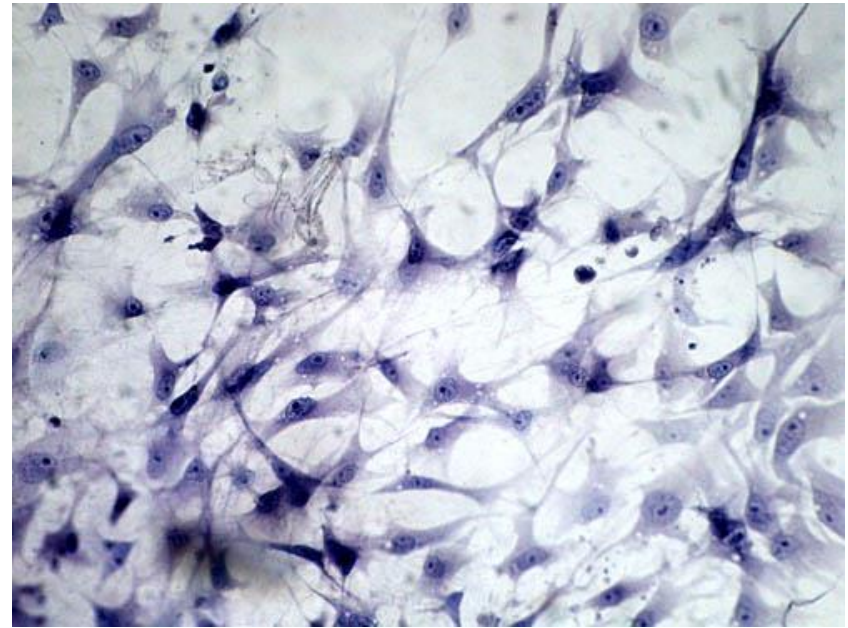
- **Cellule tessutali,** localizzate soprattutto **vicino ai vasi ematici**
- Posseggono molti granuli contenenti diversi mediatori infiammatori, tra cui **istamina.**
- Intervengono nelle **reazioni infiammatorie ed allergiche** rilasciando **grandi quantità di istamina**



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.

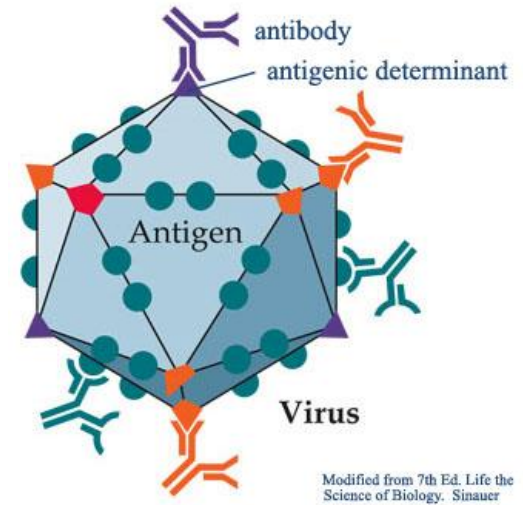
Molecole invariate tra i microorganismi di una data classe, essenziali per la sopravvivenza del microbo, altamente conservati.

- **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)

nella cellula vengono attivati i programmi necessari per le risposte immunitarie, in particolare

- **fagocitosi**
- **rilascio di mediatori infiammatori**

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 alcuni stimoli (superficie batterica, complessi antigene anticorpo o immunocomplessi IC) portando alla formazione di molecole biologicamente attive

Sistema del complemento

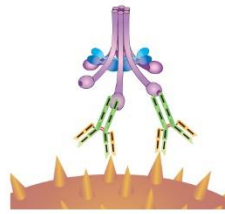
Classical Pathway

The Classical Pathway is activated by the Fc portion of an immunoglobulin in an antigen-antibody complex. It can also be activated by enzymes (e.g. trypsin and plasmin) and a variety of substances which include endotoxins, cell membranes and viruses.

Alternative Pathway

The Alternative Pathway does not depend on an antigen-antibody reaction in order to become active. Biological activators of this pathway include bacterial endotoxins, yeast cell walls, aggregated immunoglobulins and snake venom.

C1 Complex



Regulated by C1 inactivator

The Lectin Pathway

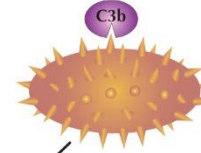
The activation of the Lectin pathway is dependent on the binding of a lectin to mannose on the surface of a pathogen.



MASP-1
MASP-2

Activator surface

(e.g. bacterial cell wall)



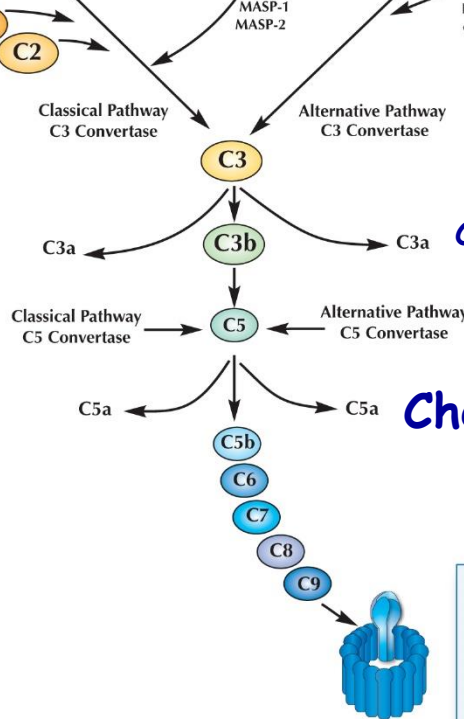
Factor B
Factor D

Positive feedback loop controlled by factor H and factor I

Aumento di permeabilità vascolare

C3b, C4b Opsonizzazione

C5a Chemiotassi



MAC
The Membrane Attack Complex (MAC) or Terminal Complement Complex (TCC) is inserted into the lipid bilayer, leading to movement of ions and water across the membrane and ultimately to cell lysis.

Lisi cellulare

Funzioni dei prodotti del sistema del complemento

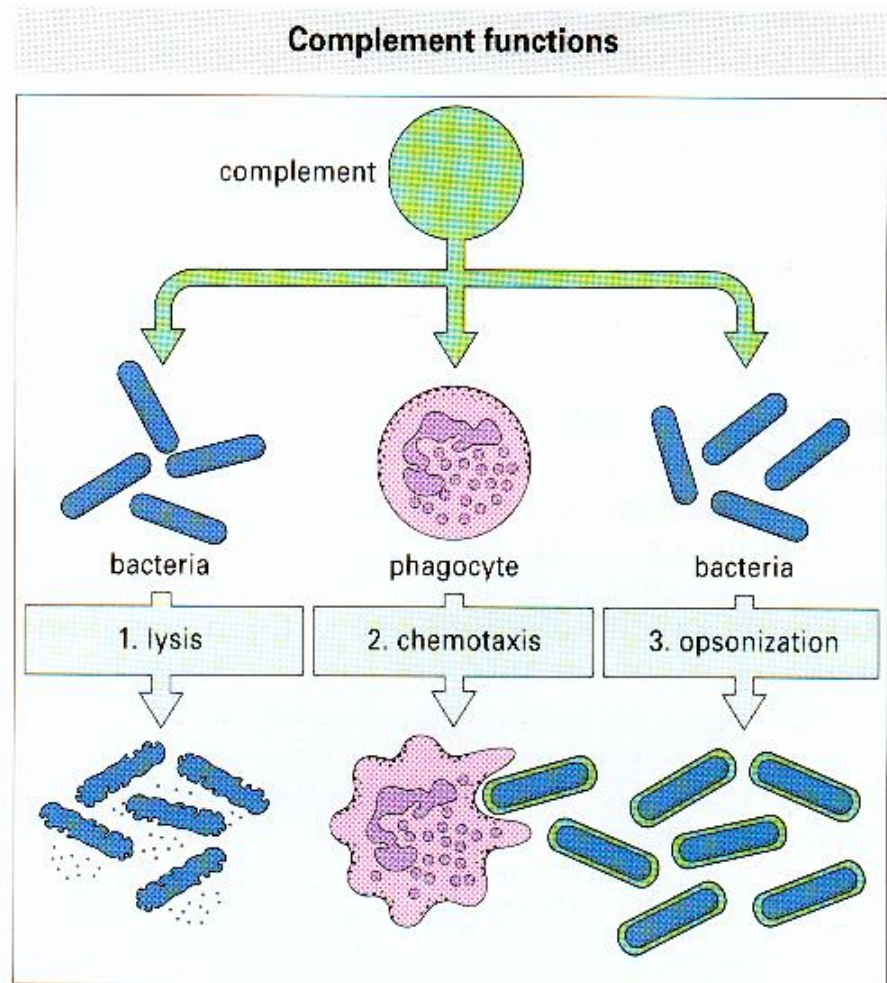


Fig. 1.7 1. The complement system has an intrinsic ability to lyse the cell membranes of many bacterial species. 2. Complement products released in this reaction attract phagocytes to the site of the reaction – chemotaxis. 3. Complement components coat the bacterial surface – opsonization – allowing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

Interferoni (IFN)

Molecole che facilitano la **difesa immunitaria contro i virus**

Rendono le cellule più resistenti alla **infezione virale**

Coinvolte anche in **altre funzioni del sistema immunitario**

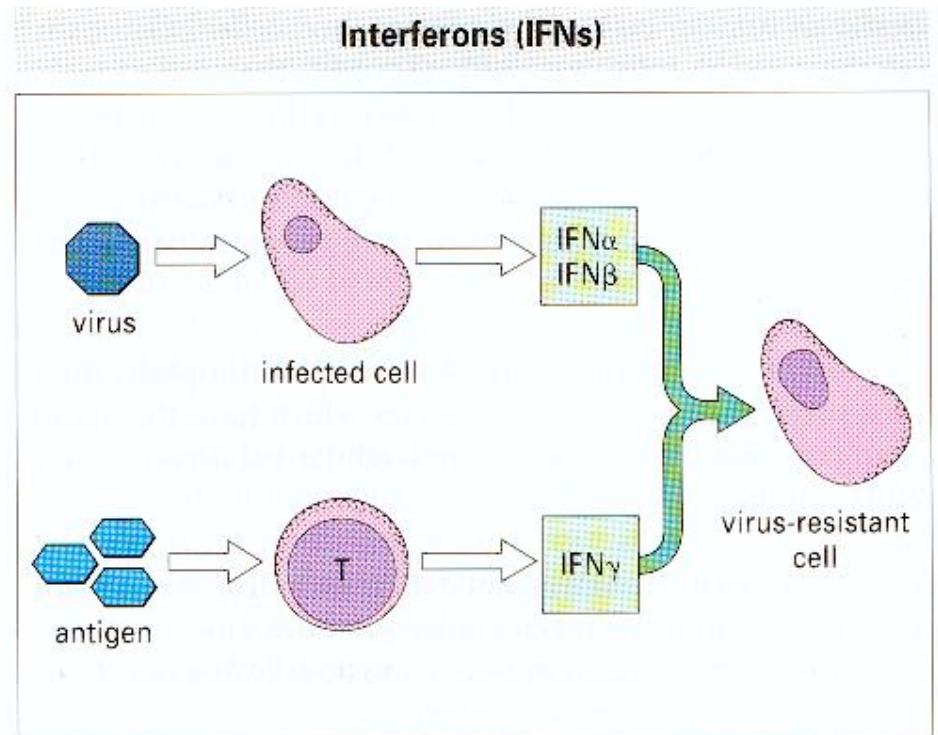


Fig. 1.8 When host cells become infected by virus, they may produce interferon. Different cell types produce interferon- α (IFN α) or interferon- β (IFN β); interferon- γ (IFN γ) is produced by some types of lymphocyte (T) after activation by antigen. Interferons act on other host cells to induce a state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

Anticorpi o immunoglobuline (Ig)

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

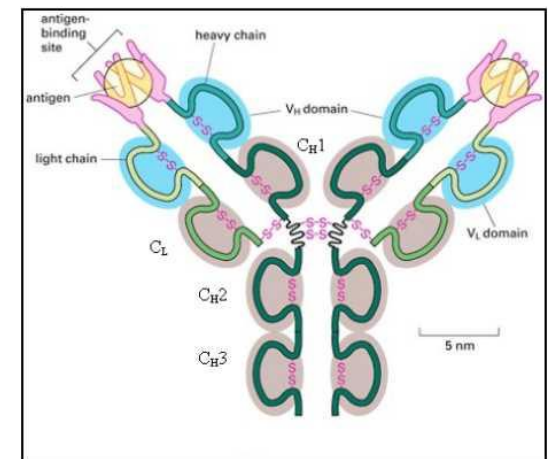
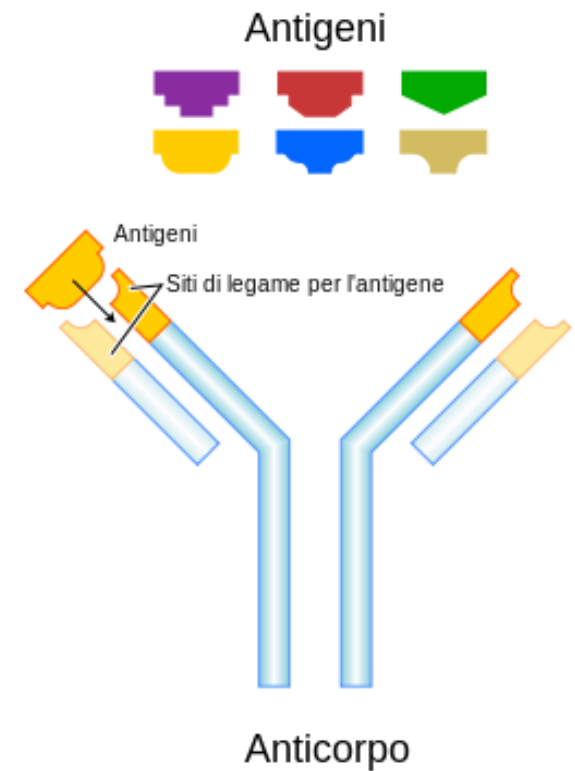
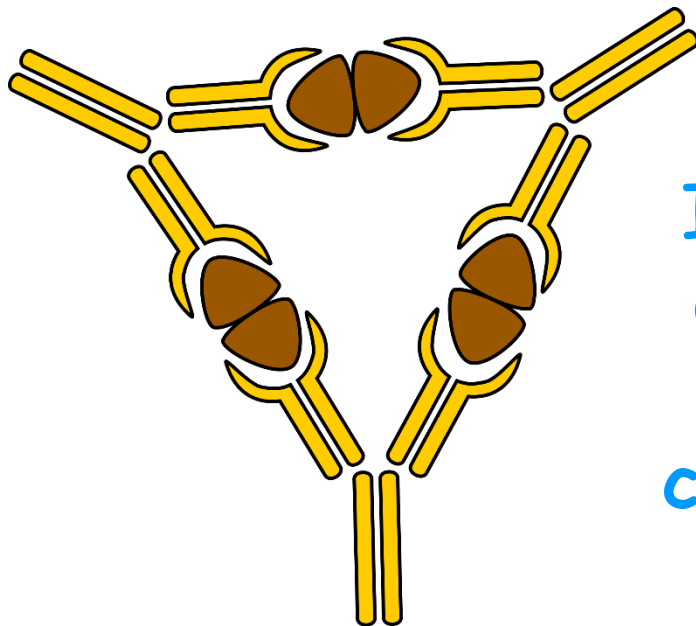
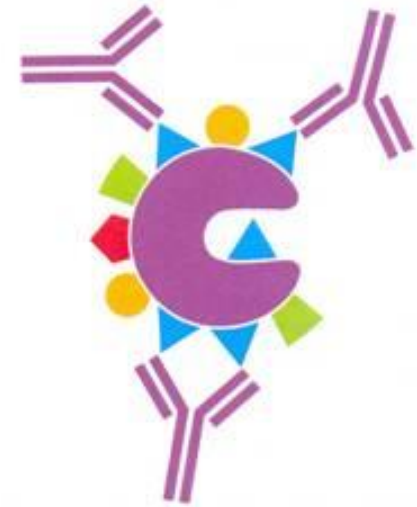
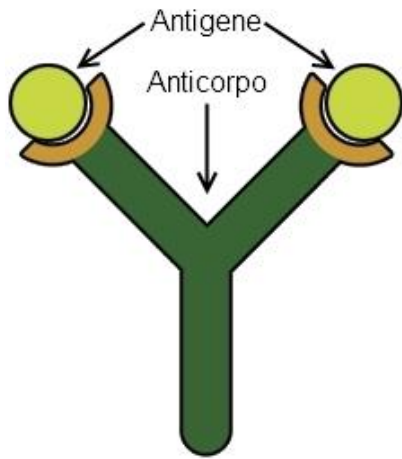


Figure 20 : Structure de l'immunoglobuline G

Gli anticorpi riconoscono elementi specifici (antigeni) sui patogeni



Il legame di più anticorpi con
diverse molecole di antigene
porta alla formazione di
complessi antigene-anticorpo
o Immunocomplessi (IC)

Funzioni degli Anticorpi

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

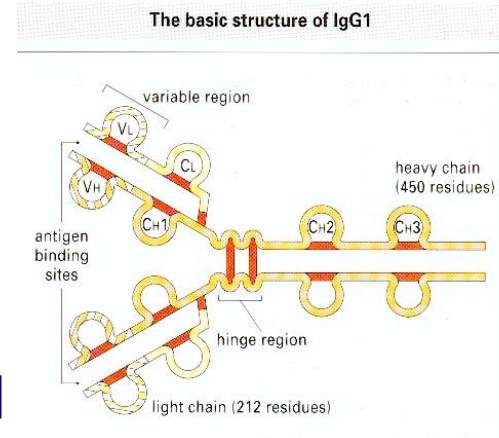
Fagocitosi

Attivazione del sistema del complemento

Classi di anticorpi (Ig) e loro ruolo

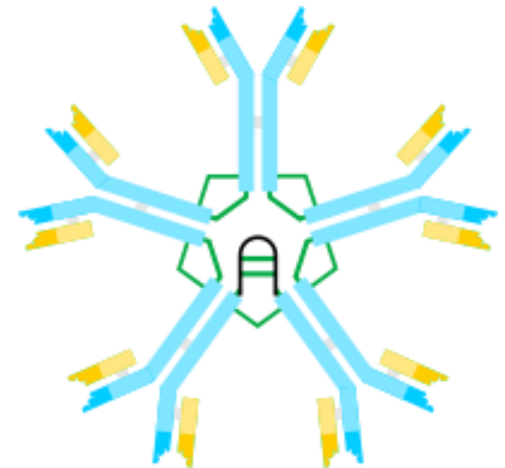
IgG

- Compaiono tardivamente nel sangue
- Rappresentano il 70% delle Ig plasmatiche
 - Opsonizzazione per facilitare la fagocitosi
 - Neutralizzazione di microbi e tossine
 - Attivazione del complemento
 - Attraversano la placenta (immunità passiva al feto)



IgM (pentameriche)

- Le prime a comparire nel sangue (precoci)
 - Opsonizzazione per facilitare la fagocitosi
 - Agglutinazione a causa dei molteplici siti disponibili
 - 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.
 - Attivazione del complemento

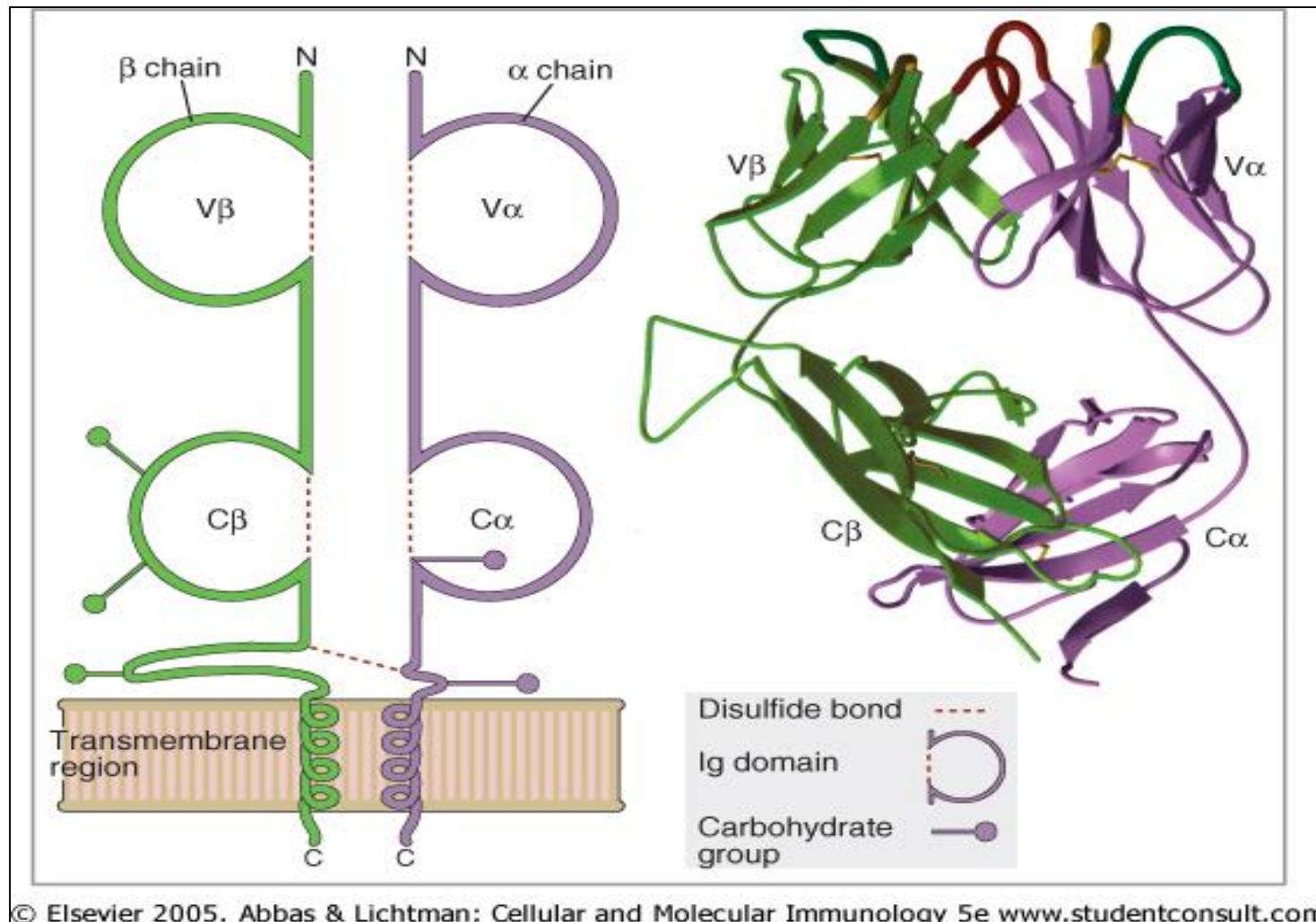
IgE

- **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

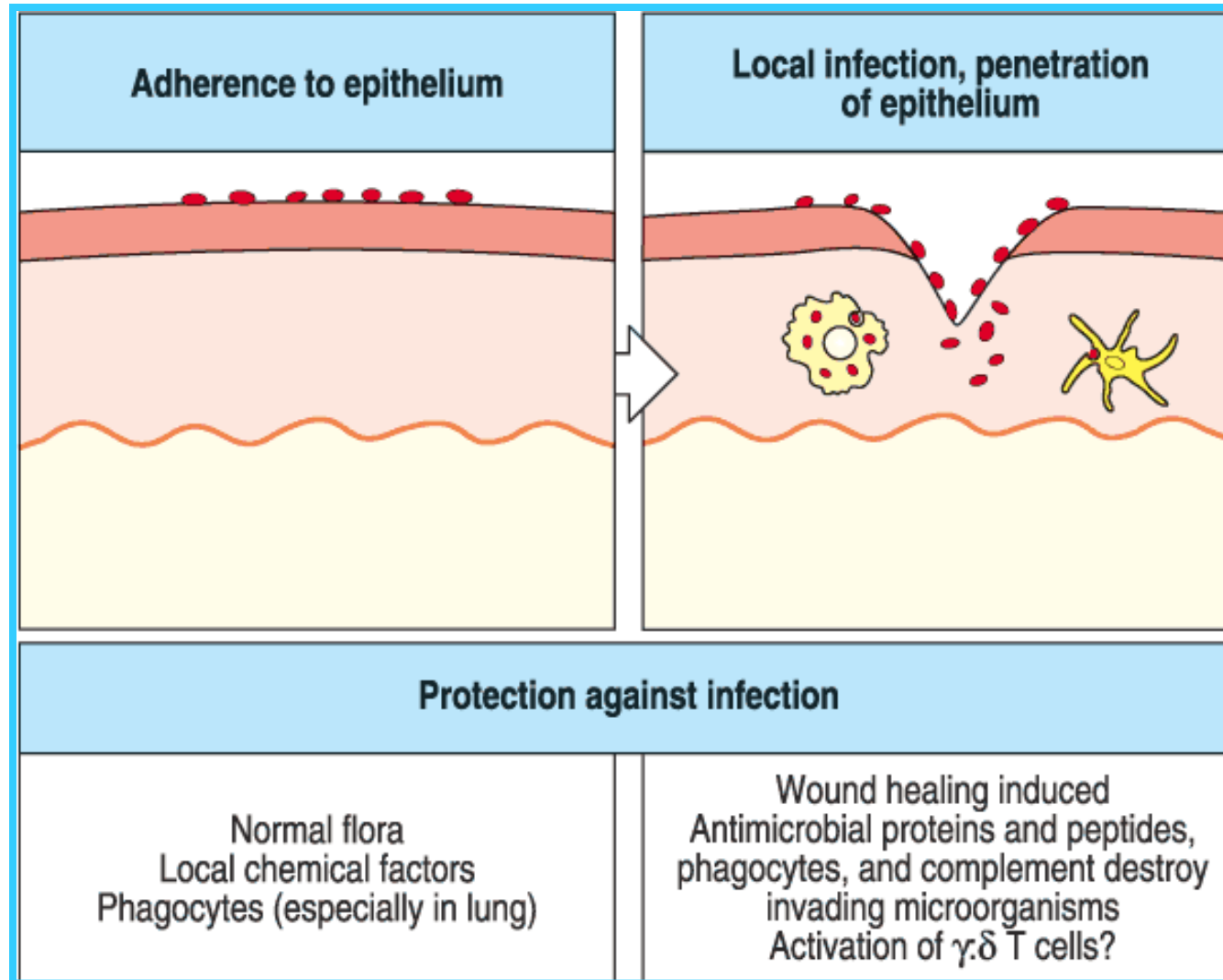
- Il TcR dei linfociti T ha una struttura simile alle IgD presenti sui linfociti B
- Il TcR permette il riconoscimento dell'antigene



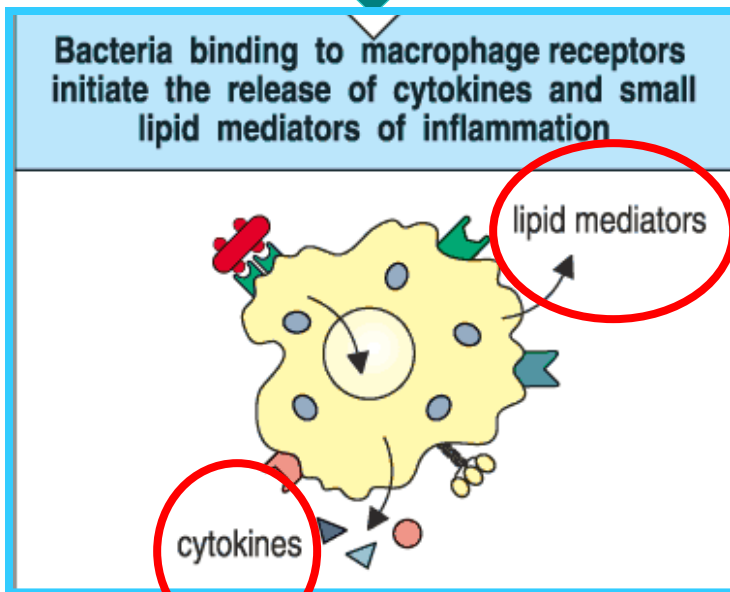
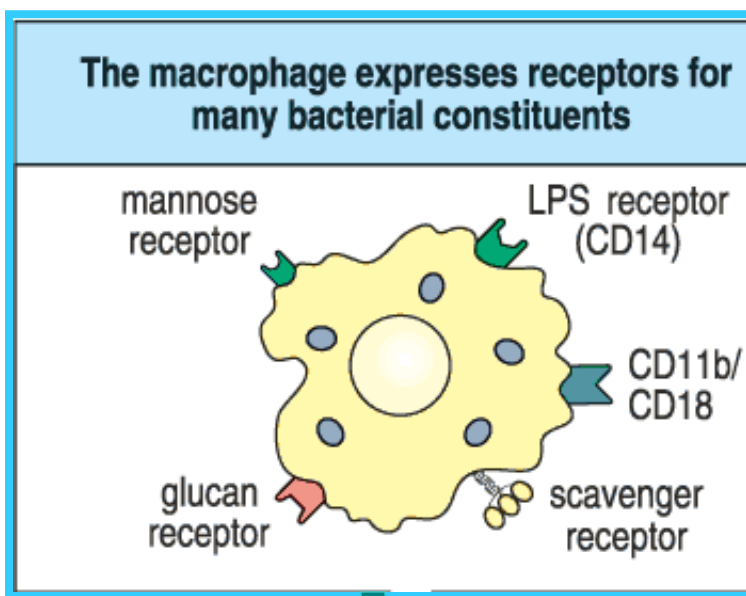
Immunità innata

- Serie di meccanismi di difesa non specifici, presenti precocemente nella evoluzione e fin dalla nascita.
- **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

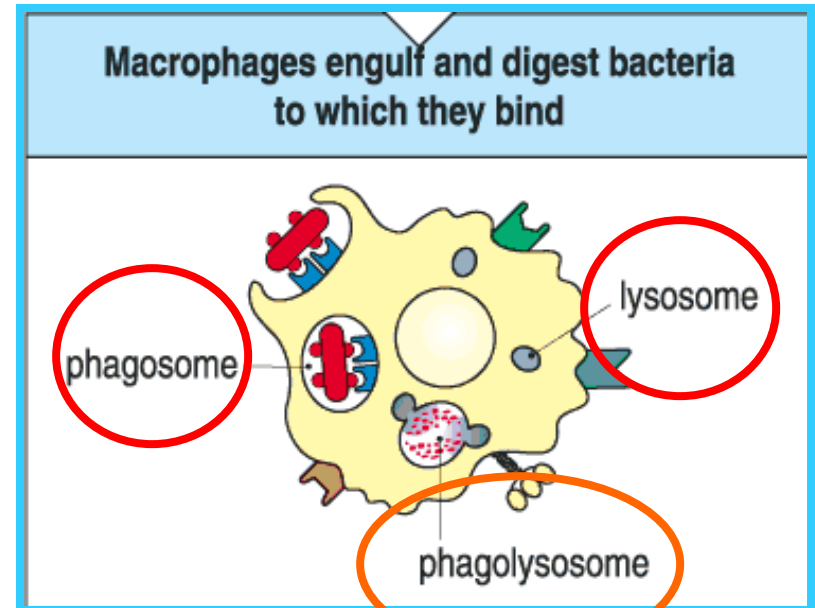
Come funziona l'immunità innata?



I fagociti riconoscono i patogeni

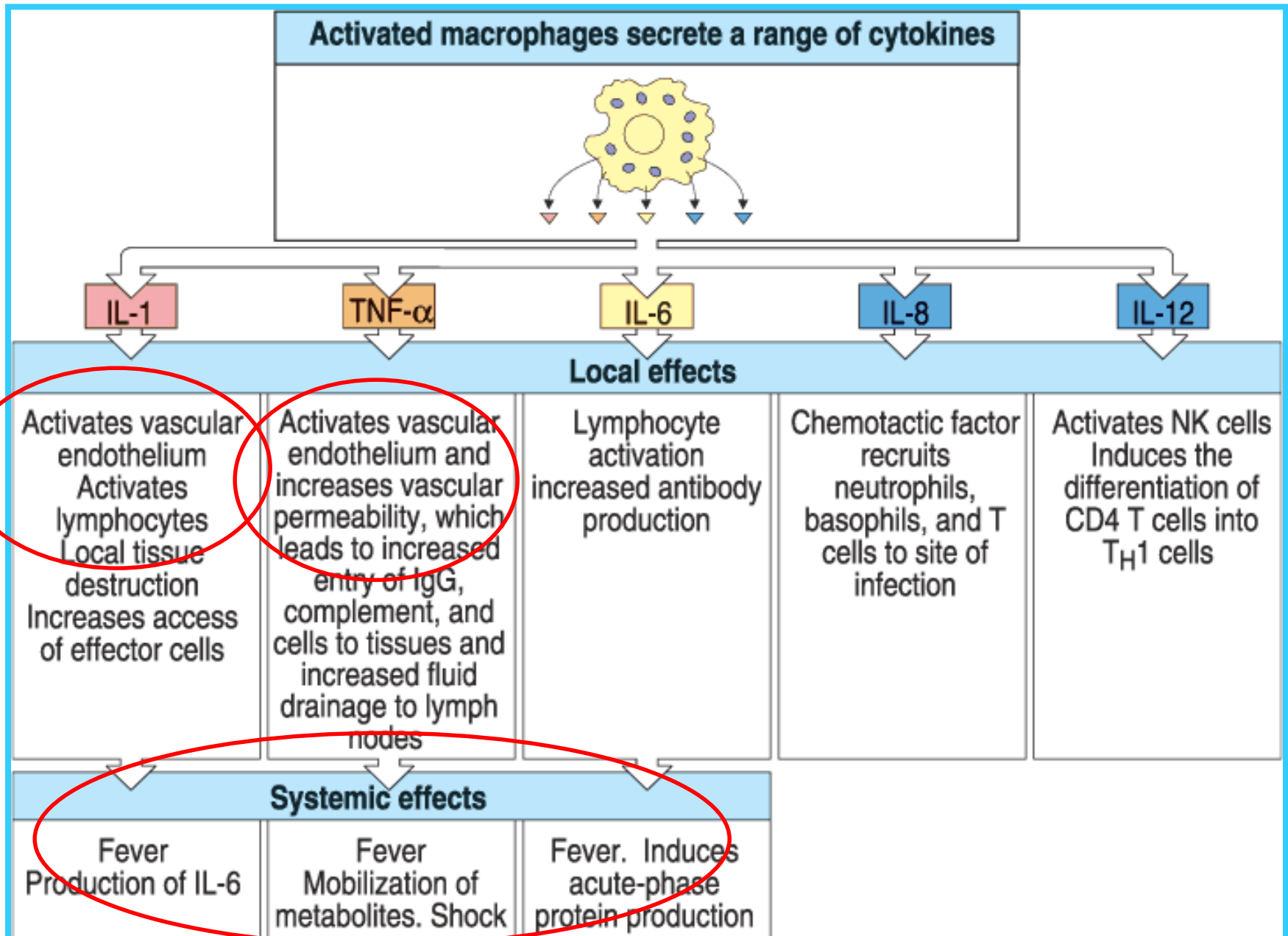


I fagociti vengono attivati



I fagociti distruggono i patogeni

I fagociti attivati rilasciano citochine



Immunità specifica o acquisita

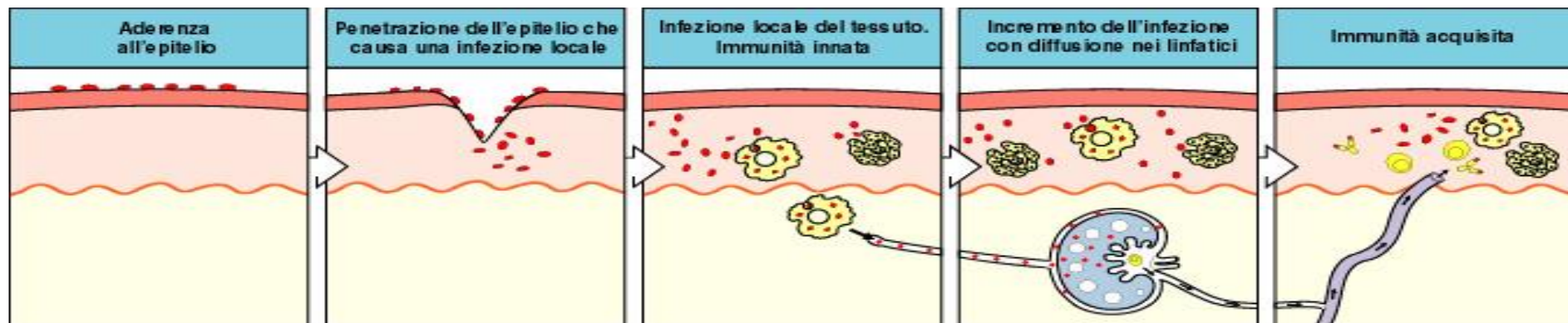
- Non è presente alla nascita (acquisita)
- Presenta **specificità** per un determinato microrganismo del quale vengono riconosciuti **antigeni** specifici
- Si localizza principalmente in **organi centrali** (linfonodi e tessuto linfatico)
- I componenti sono i **linfociti ed i loro prodotti**
- Si 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 (rilascio di anticorpi solubili nei liquidi umorali)**
- Riconoscono l'antigene tramite IgD di superficie
- 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

Risposta anticorpale primaria e secondaria

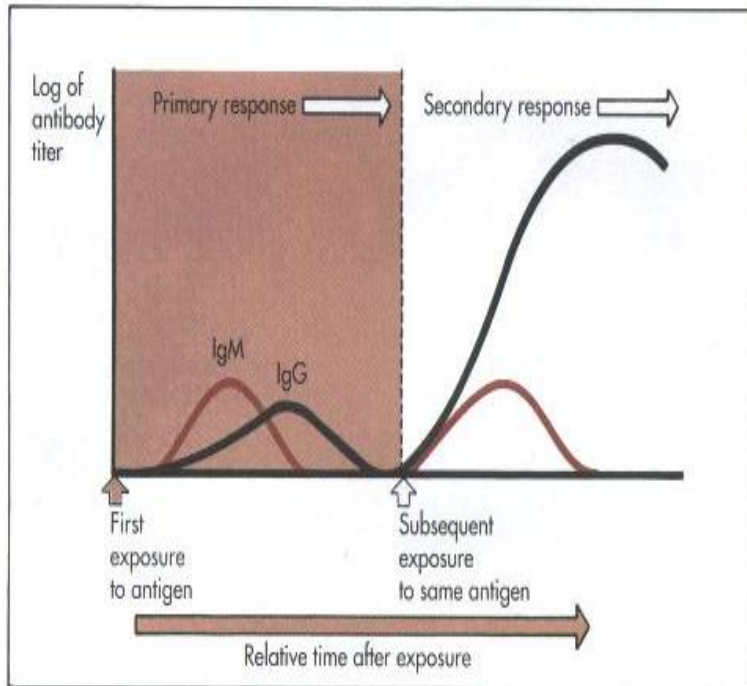


Fig. 6-2 Primary and secondary immune responses. The introduction of antigen induces a response dominated by two classes of immunoglobulins, IgM and IgG. IgM predominates in the primary response, with some IgG appearing later. After the host's immune system is primed, another challenge with the same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

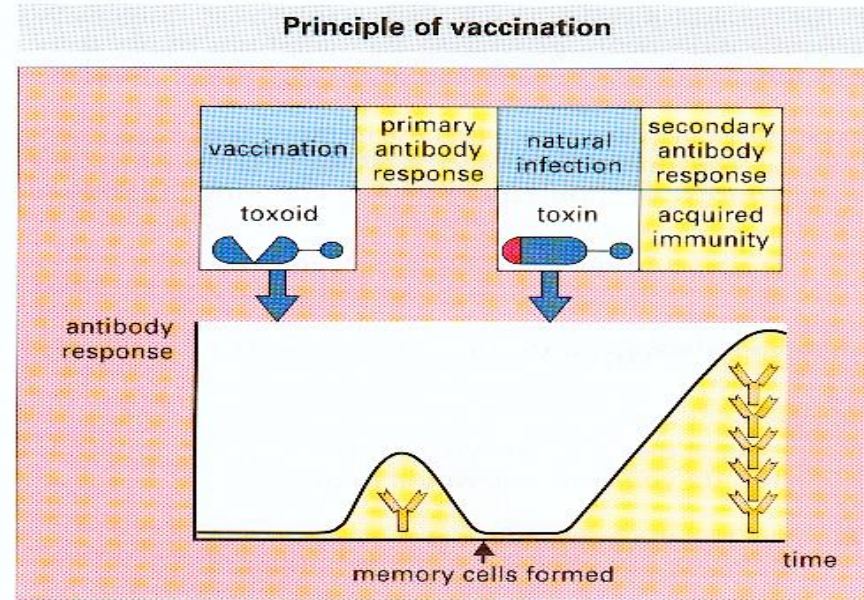


Fig. 1-19 The principle of vaccination is illustrated by immunization with diphtheria toxoid. Chemical modification of diphtheria toxin produces a toxoid which has lost toxicity but retains its epitopes. Thus, a primary antibody response to these epitopes is produced following vaccination with toxoid. 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 (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

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

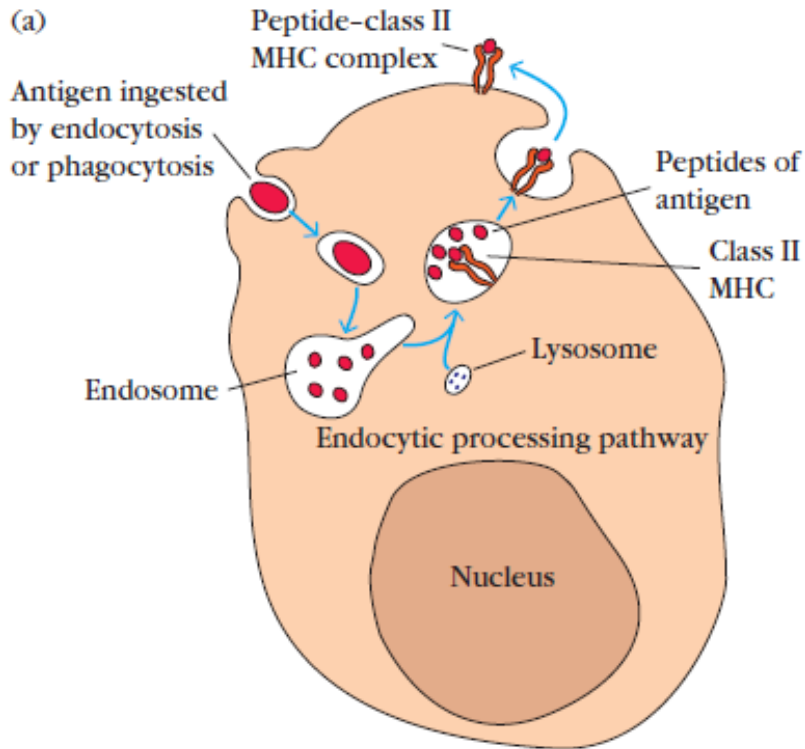
Molecole MHC/HLA di classe II

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

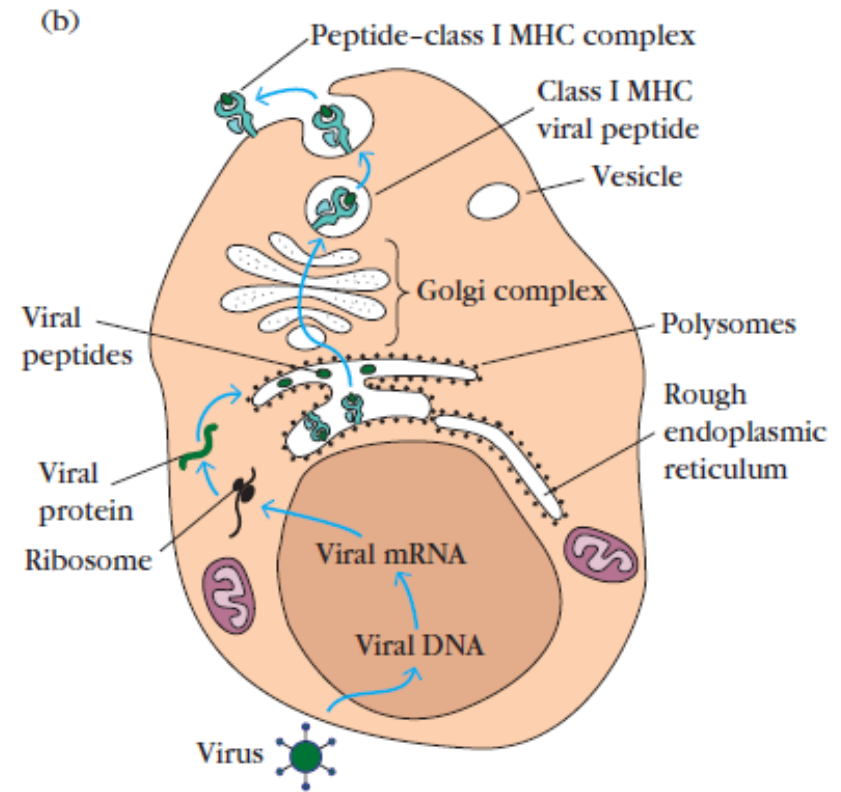
Nel sito di legame è
presente un peptide:

- 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



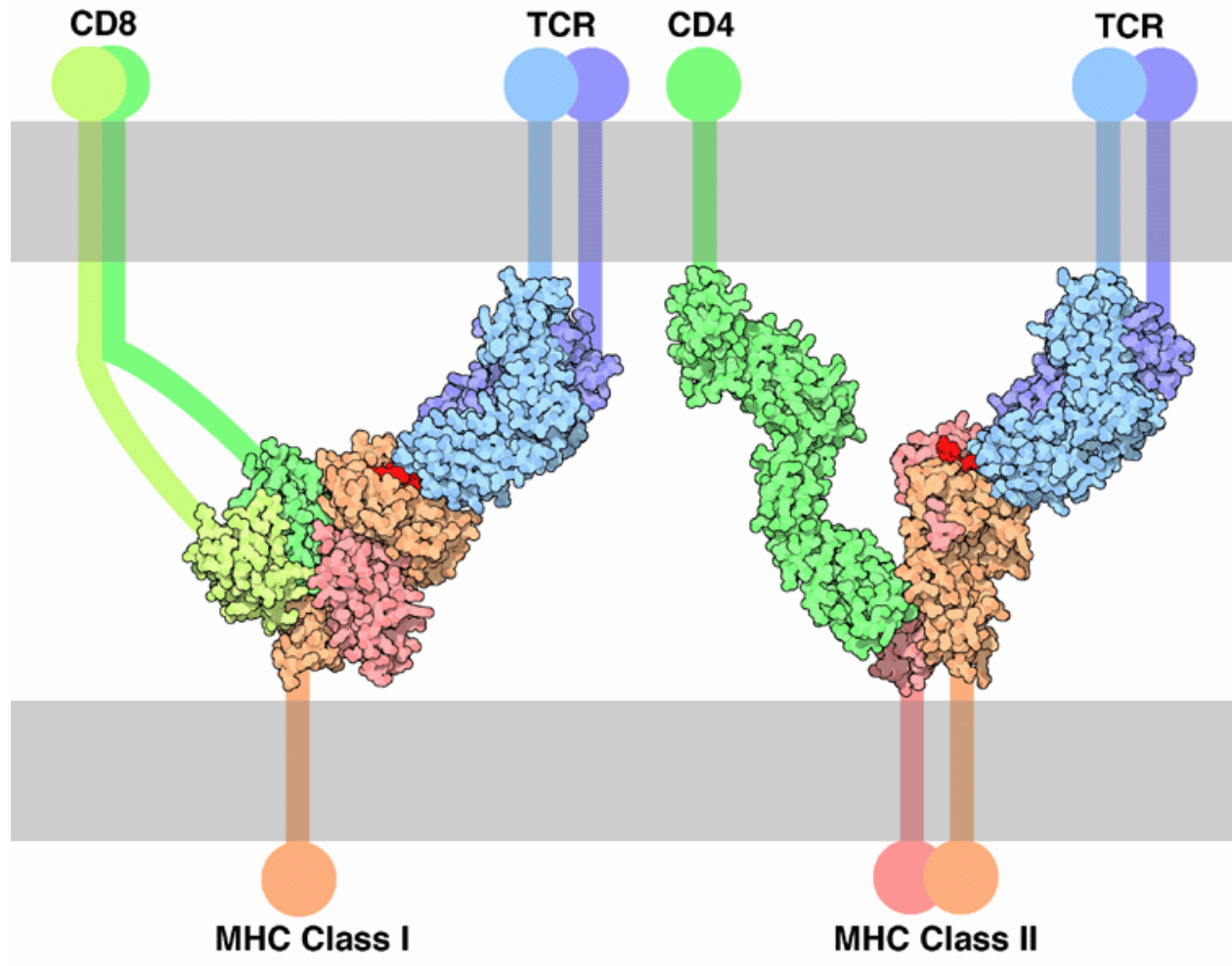
Linfociti T

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 sulla membrana 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 sulla membrana 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

Risposte immunitarie specifiche

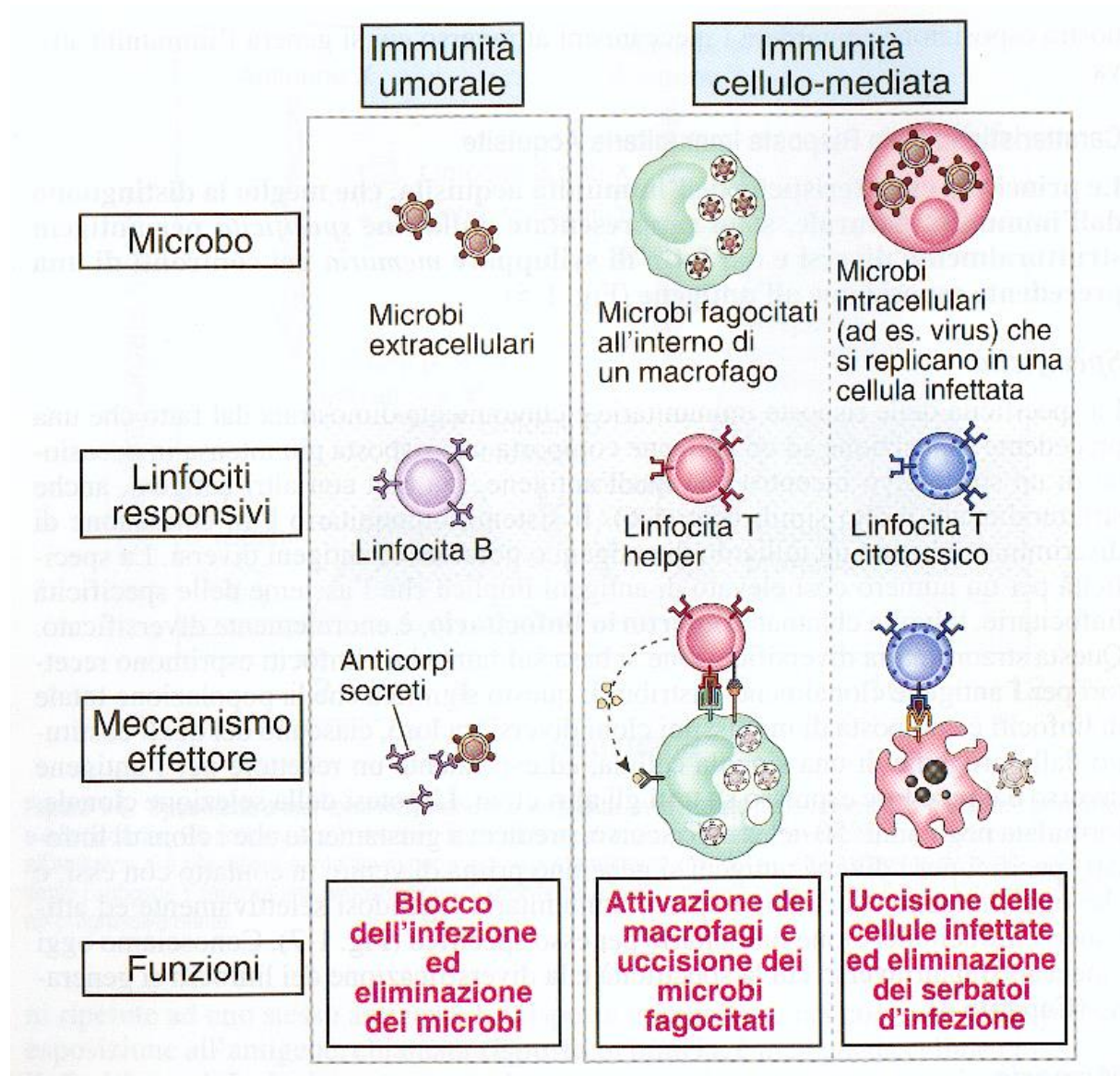


Figura 1-4. **Tipi di immunità acquisita.** Nell'immunità umorale, i linfociti B secernono anticorpi che vanno ad eliminare i microbi extracellulari. Nell'immunità cellulare, i linfociti T possono agire in due modi, attivando i macrofagi a distruggere i microbi fagocitati, o uccidendo direttamente le cellule infettate.