

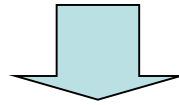
IMMUNOLOGIA

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

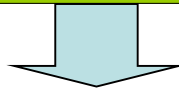
Studia le difese dell'organismo contro le infezioni

**“Immunitas”
“libero da”
“esente”**

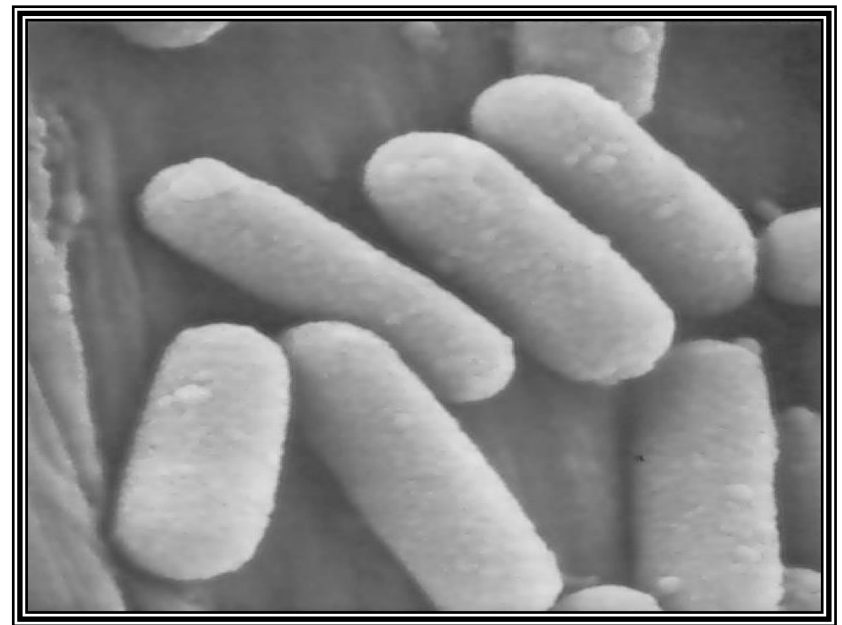
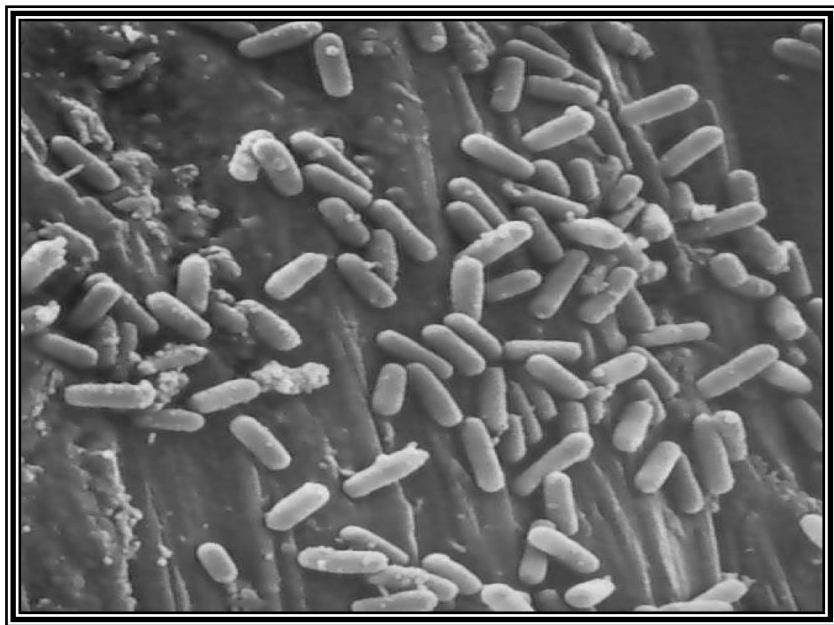
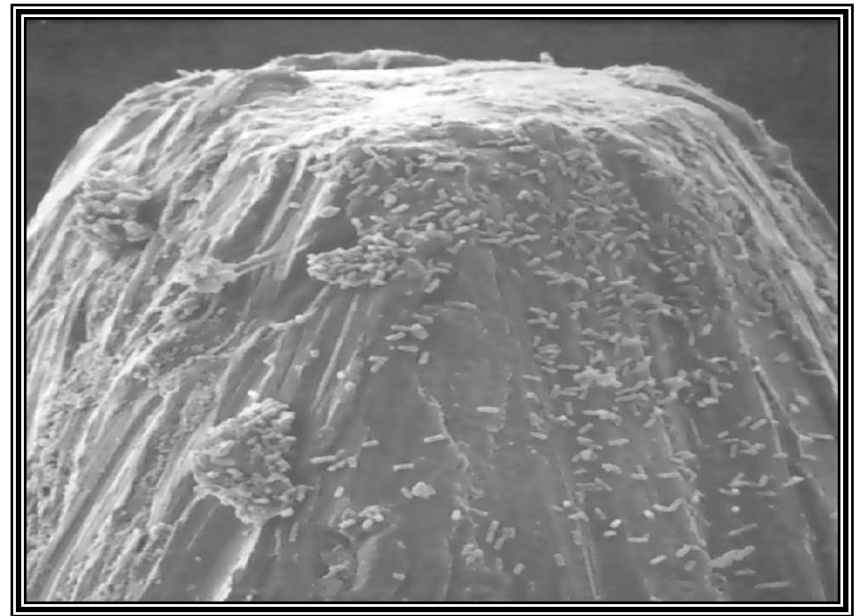
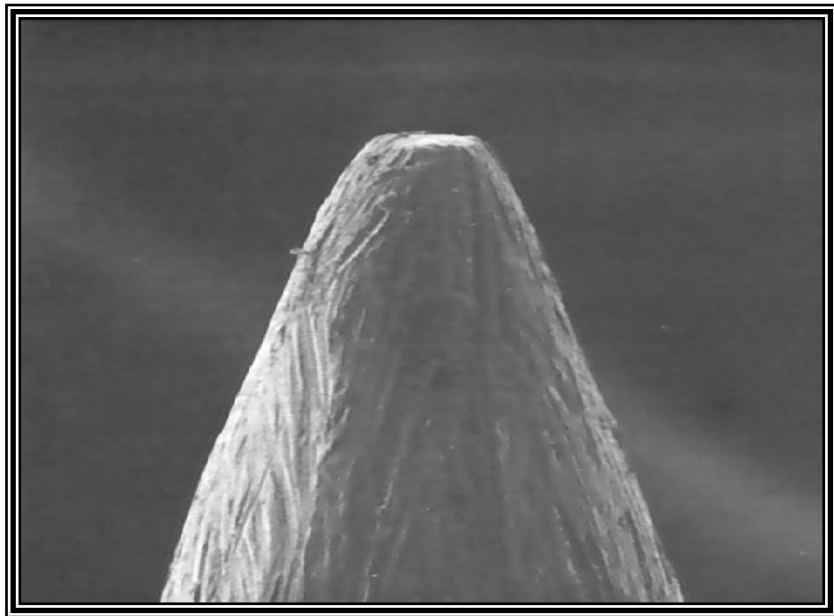
**Viviamo in contatto continuo con agenti patogeni o
potenzialmente tali che tentano di
COLONIZZARCI**

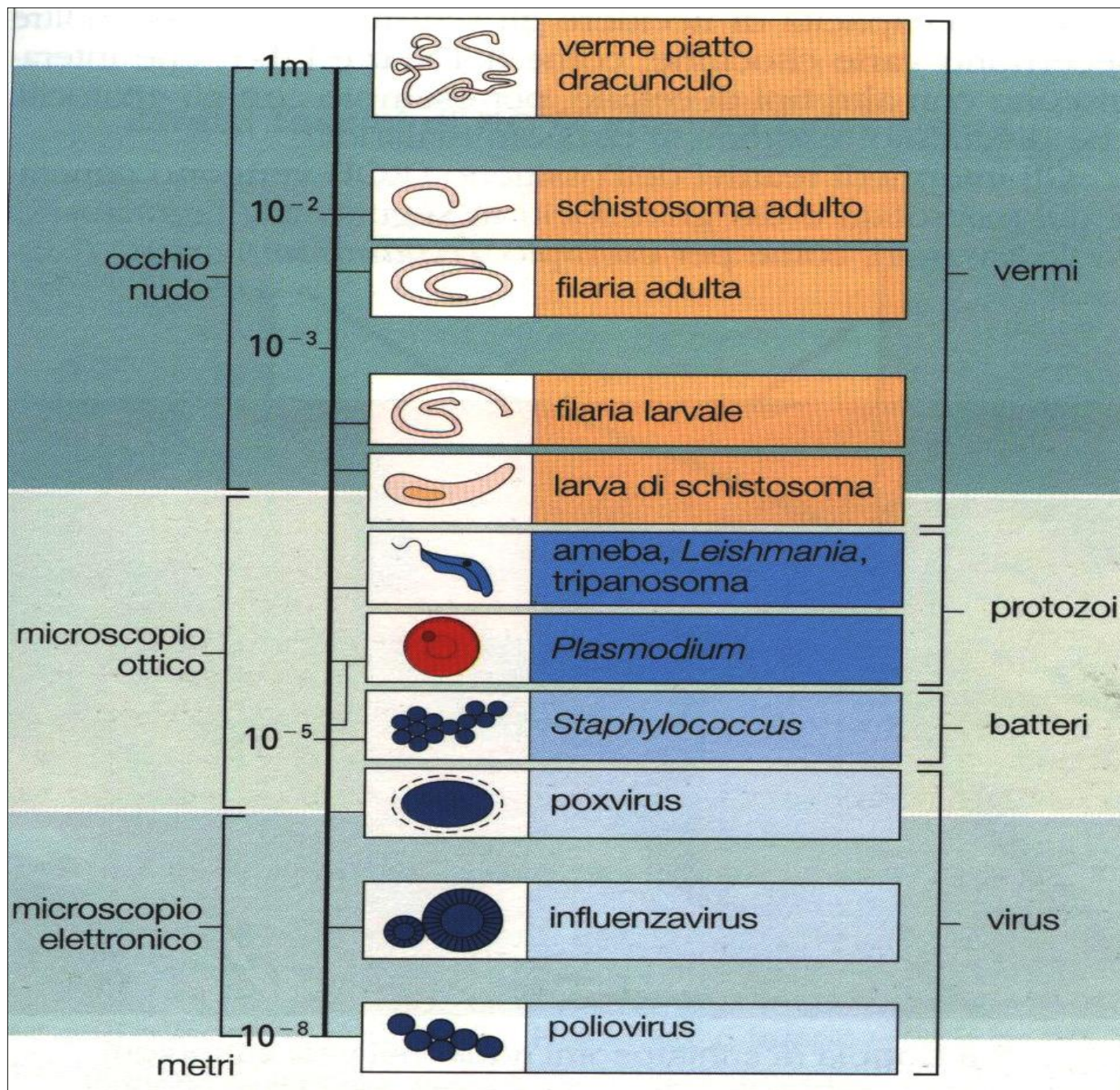


**Normalmente NON ci ammaliamo
o solo raramente**



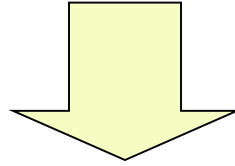
**Disponiamo di
SISTEMI DI DIFESA
contro potenziali agenti patogeni**





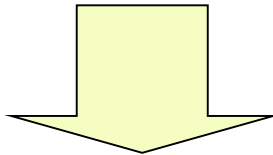
Sistema Immunitario

“controllo di qualità”



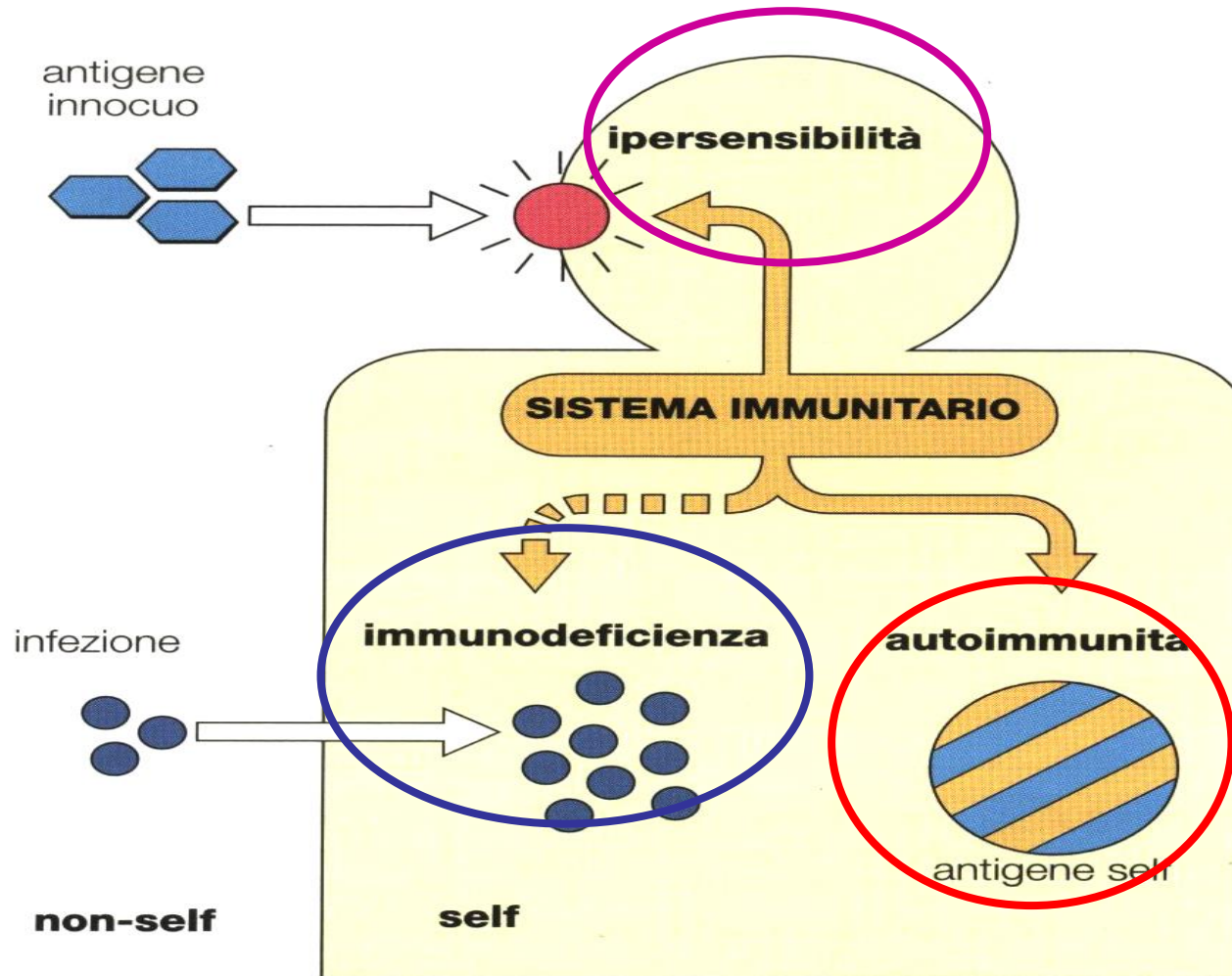
Il sistema immunitario svolge una azione di controllo su tutto l'organismo per

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



Ipersensibilità: risposta esagerata ad agenti innocui



Rinite allergica



**Patch test per
ipersensibilità da contatto**

Autoimmunità: risposta immunitaria contro componenti self



Lupus eritematoso sistemico

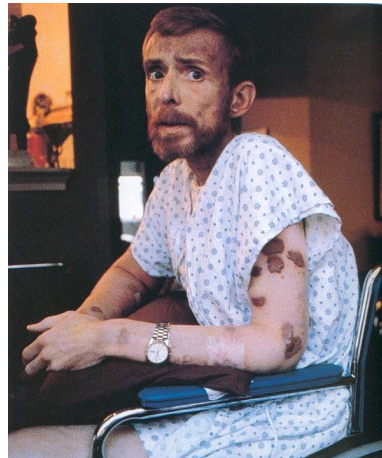


Artrite reumatoide

Immunodeficienza

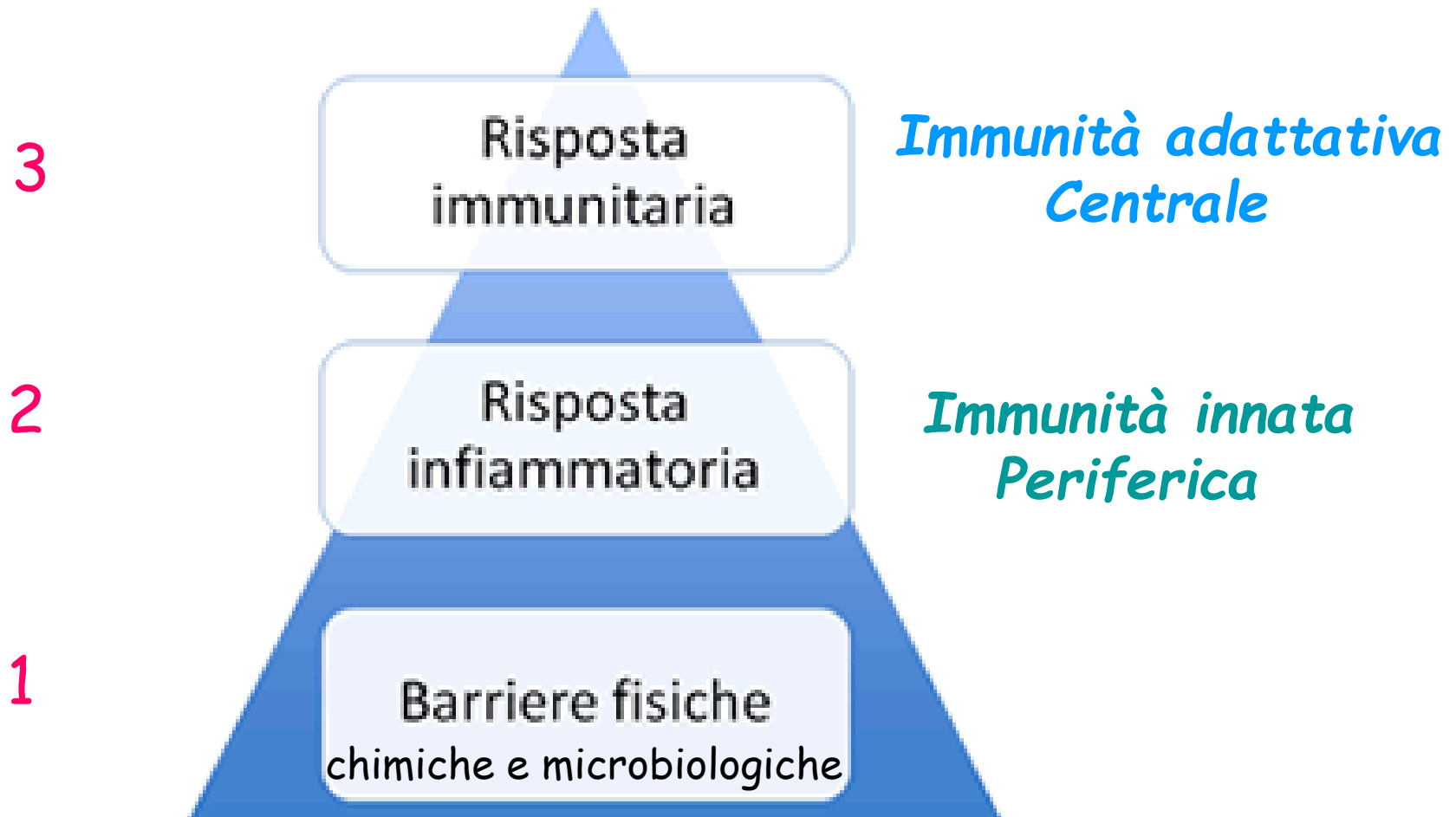


Incapacità genetica di produrre linfociti



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

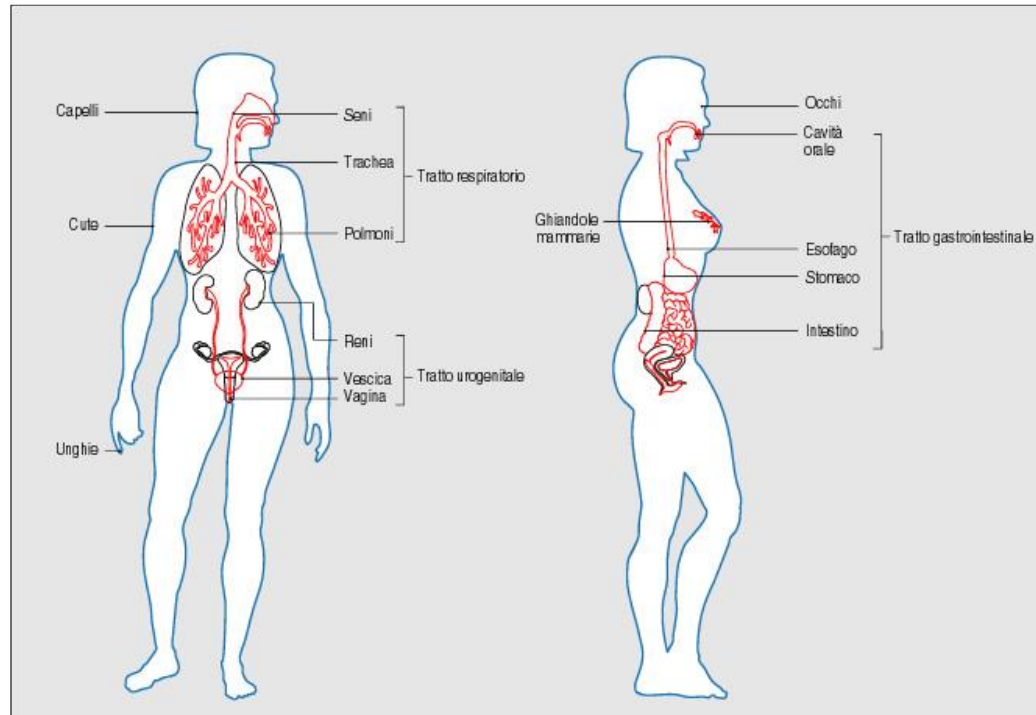
Tessuti che ricoprono il corpo e le strutture tubulari del nostro organismo

- 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

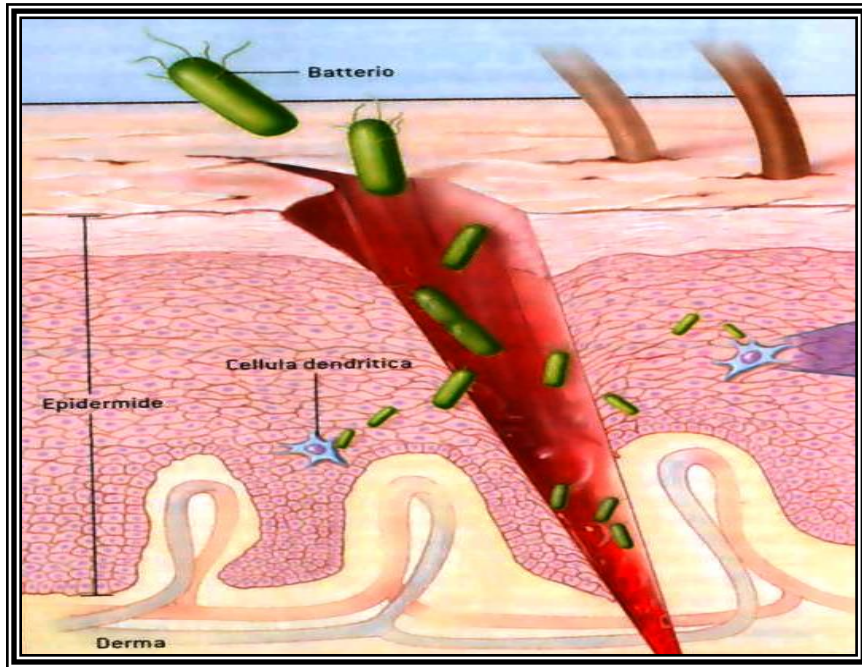
Le barriere chimiche

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

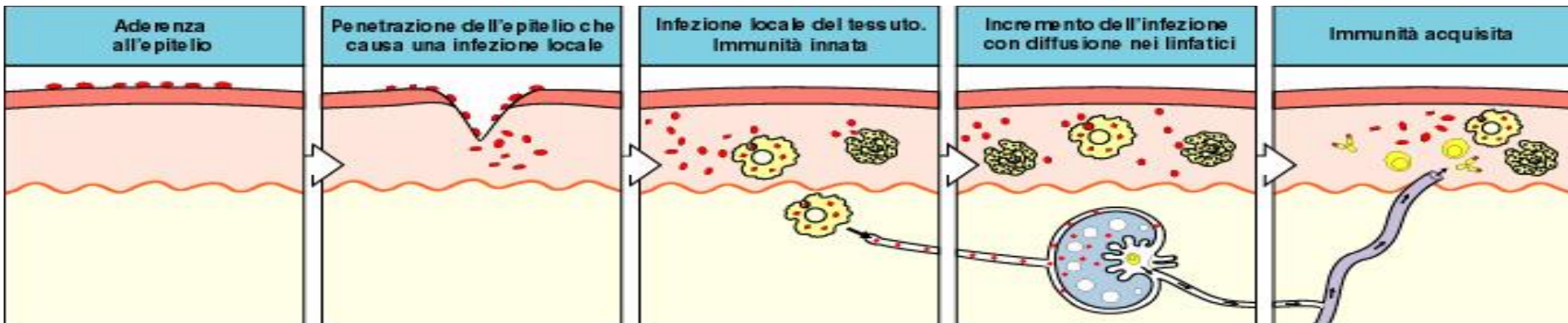
Le difese microbiologiche

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

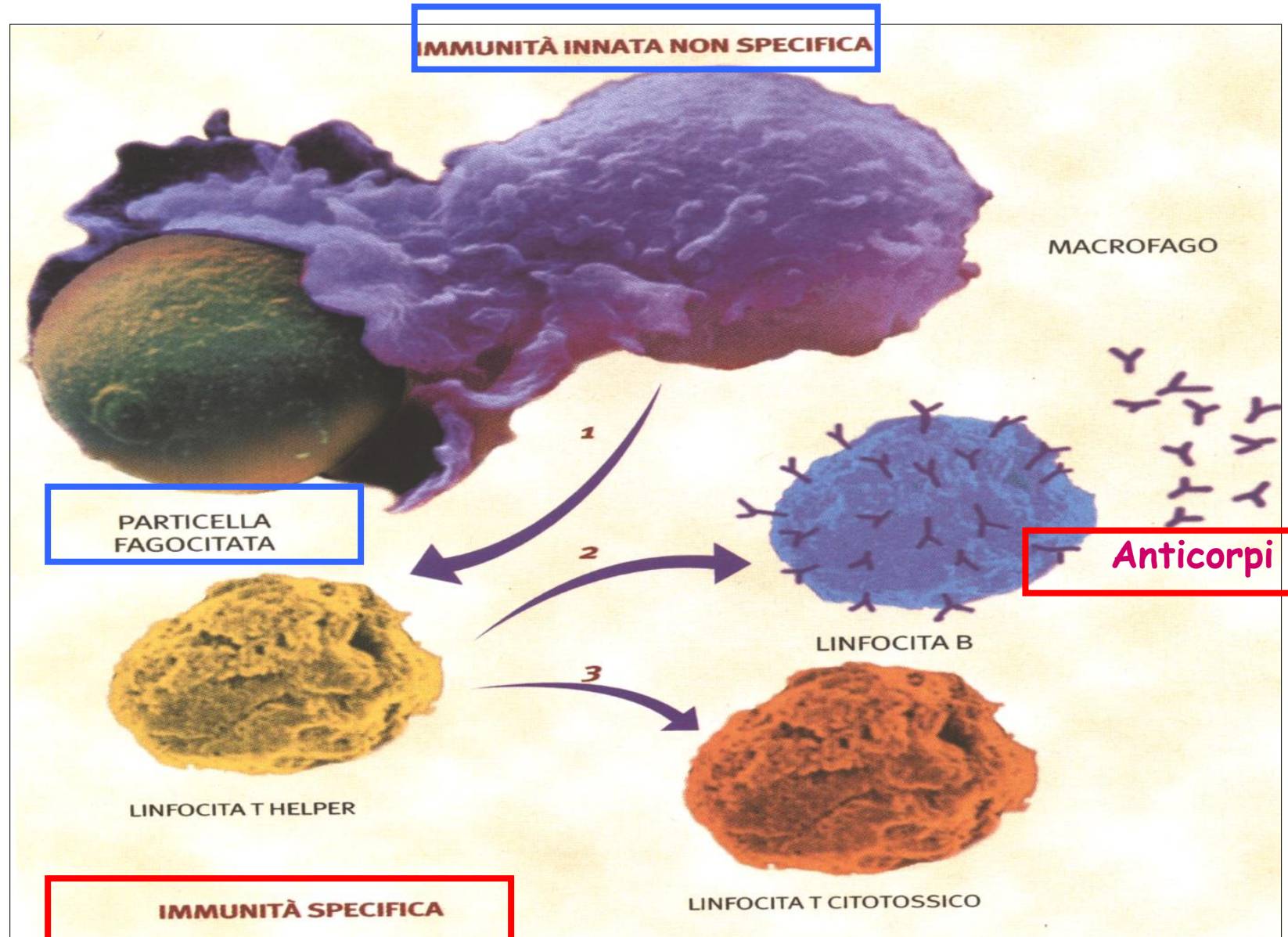
Lesioni della cute o delle mucose possono permettere l'entrata di patogeni



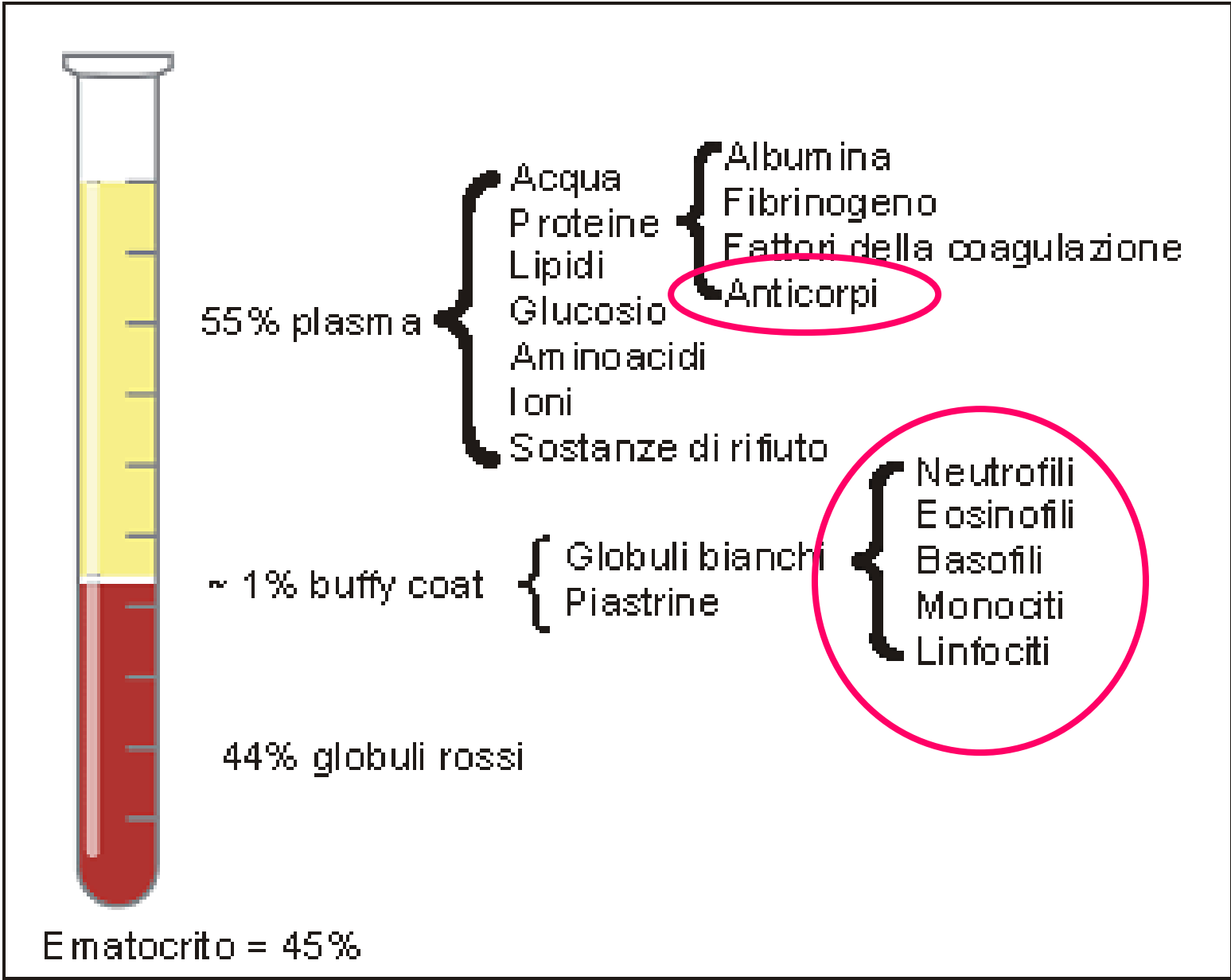
1. Adesione locale alle cellule tessutali
2. Infezione localizzata (attivazione della **risposta immunitaria innata**)
3. Diffusione ai linfonodi (attivazione della **risposta immunitaria adattativa**)



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

Piastrine

Cellule dendritiche

Mast-cellule o mastociti

Fibroblasti

nei tessuti

Le cellule della immunità innata

Granulociti neutrofili

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

Funzioni:

- **Fagocitosi** dei patogeni (vengono chiamati anche fagociti)
- **Secrezione di mediatori infiammatori** (citochine, prostaglandine)

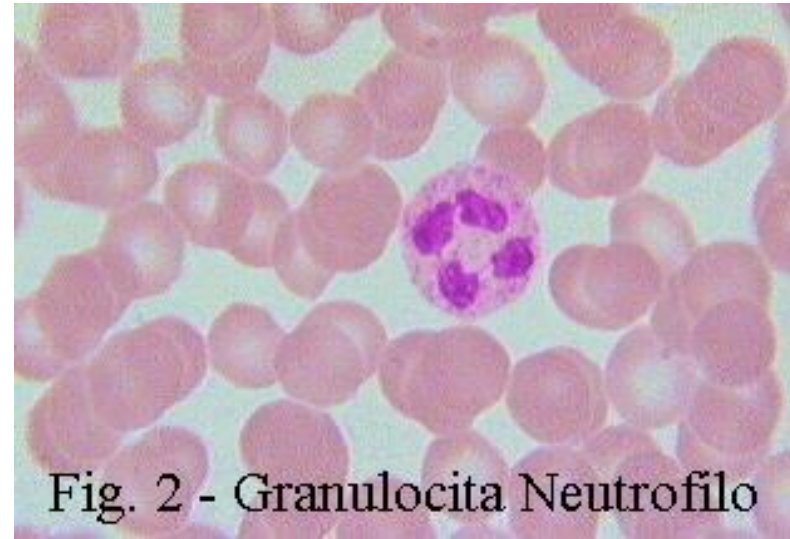
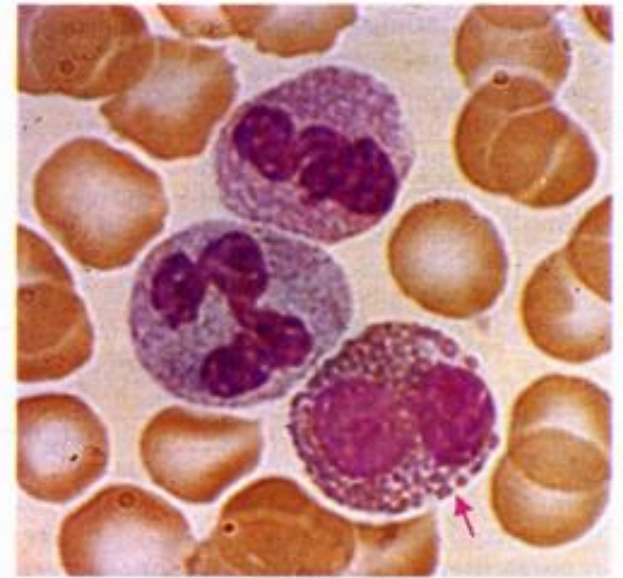


Fig. 2 - Granulocita Neutrofilo

Le cellule della immunità innata

Granulociti eosinofili

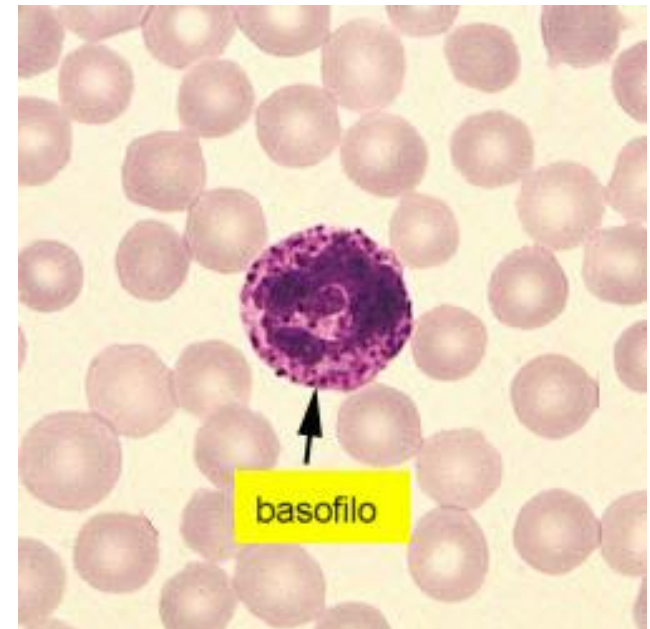
- infestazioni da **parassiti** e nelle **reazioni allergiche**.



*Granulociti neutrofili
e granulocito acidofilo (freccia)*

Granulociti basofili

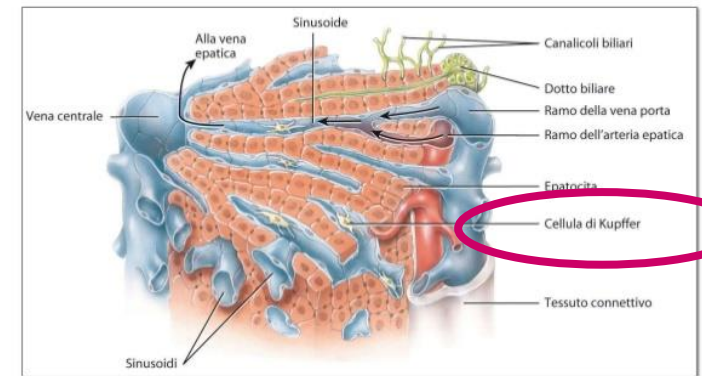
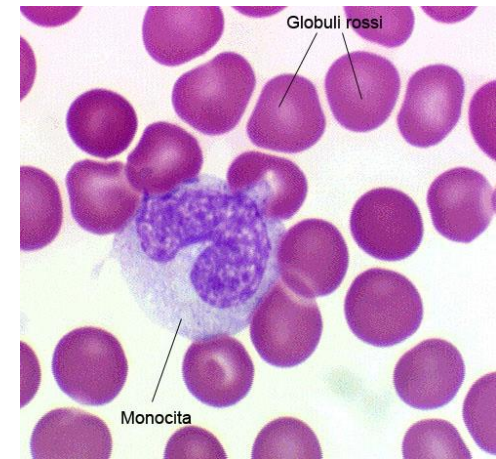
- Intervengono nelle **reazioni allergiche**



Le cellule della immunità innata

Monociti/macrofagi

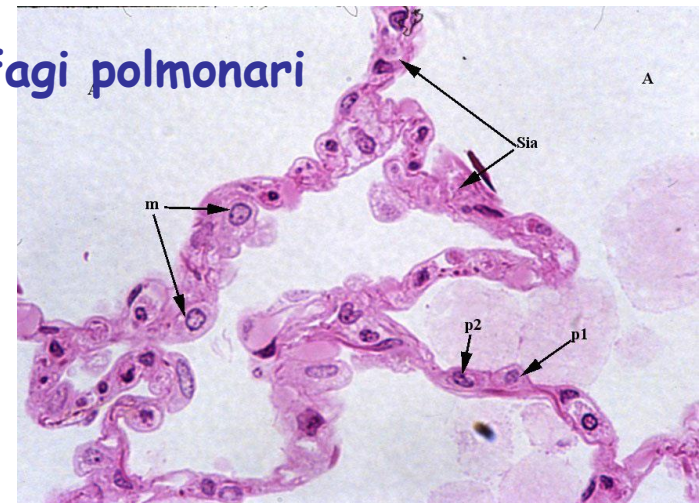
- i **monociti** circolanti nel sangue migrano nei tessuti differenziandosi a **macrofagi**
- in tutti i tessuti si trovano **macrofagi residenti**
- Intervengono nella **fase tardiva della infiammazione acuta e nella infiammazione cronica**



Funzioni:

- **Fagocitosi** dei patogeni (fagociti)
- **Secrezione di mediatori infiammatori** (citochine, prostaglandine, NO)

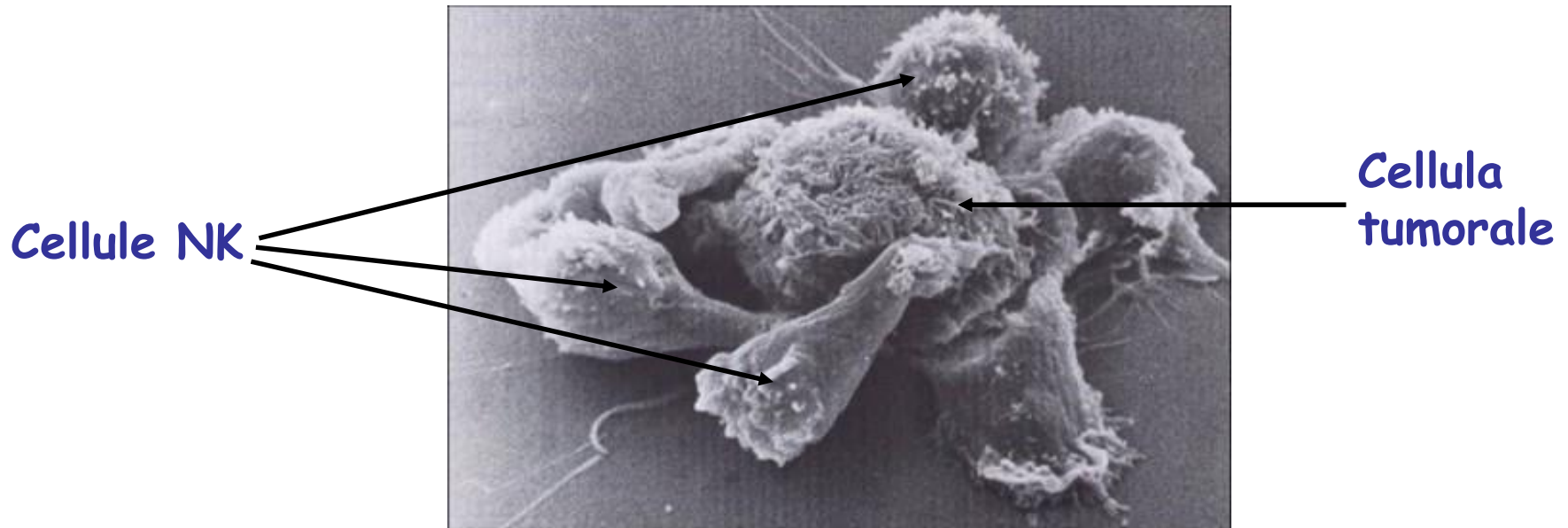
Macrofagi polmonari



Le cellule della immunità innata

Cellule natural killer (NK)

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

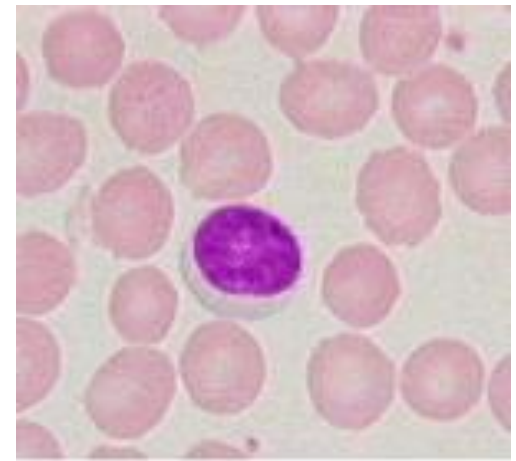


Le cellule della immunità adattativa

Linfociti T

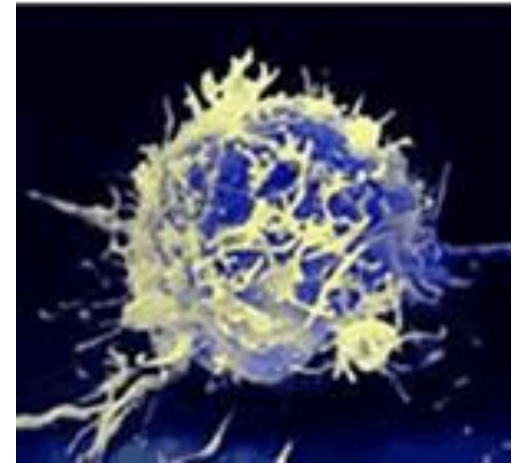
- linfociti T CD4, “helper” (Th),
- linfociti T CD8, citotossici (Tc)
- Esprimono un recettore chiamato **“T cell receptor” (TCR)** per il riconoscimento dei patogeni

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:

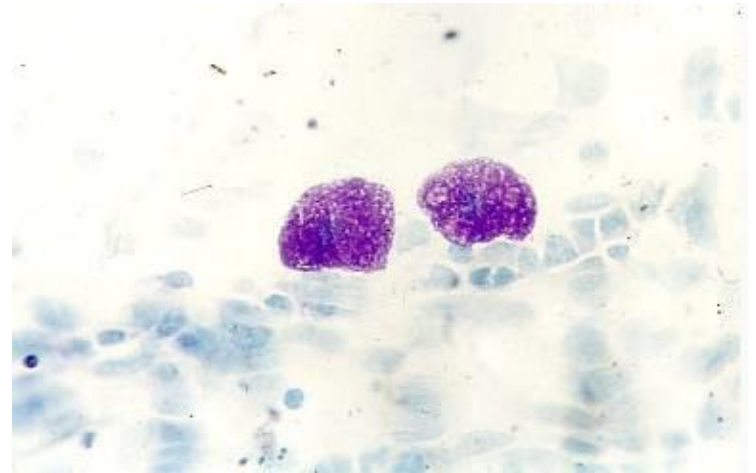
- Riconoscimento, fagocitosi e digestione di elementi non self con isolamento degli antigeni
- Migrazione agli organi linfoidi secondari per **“presentare”** gli antigeni ai linfociti

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



Mastociti/mast cellule

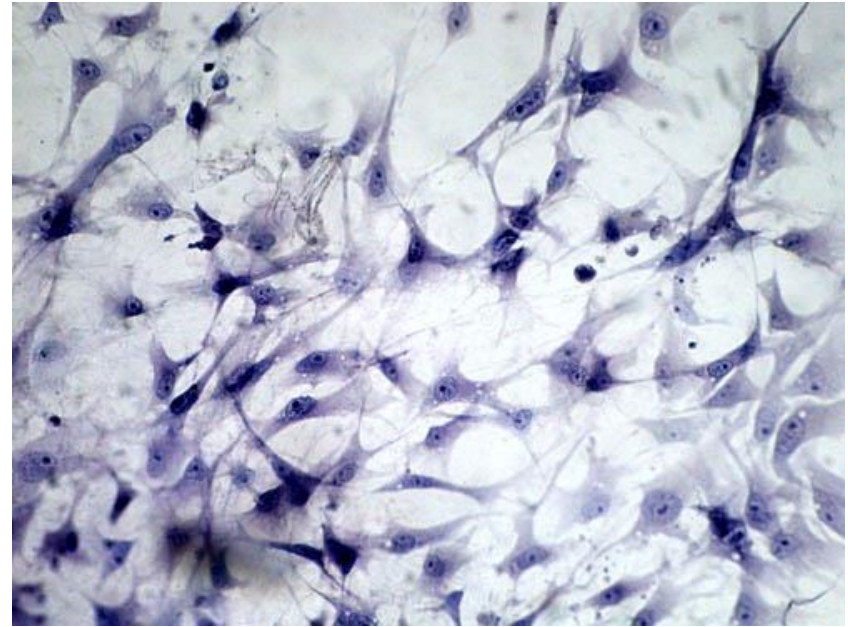
- **Cellule tessutali,**
localizzate soprattutto
vicino ai vasi ematici
- Posseggono molti granuli
contenenti diversi
mediatori infiammatori, tra
cui **istamina**.
- Intervengono nelle
reazioni infiammatorie ed
allergiche rilasciando
grandi quantità di
istamina (vasodilatazione)



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 classi di patogeni

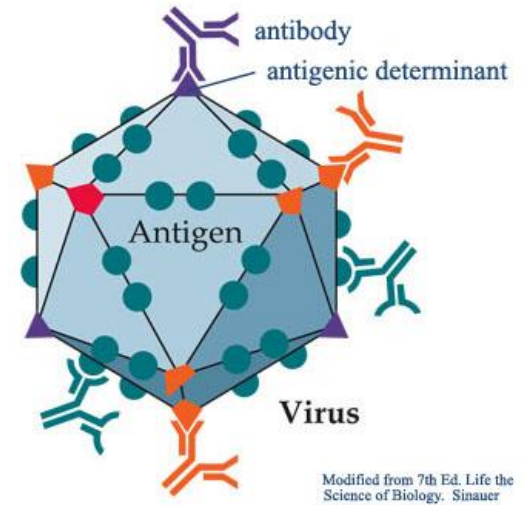
Molecole invariate tra i microorganismi di una data classe, essenziali per la sopravvivenza del microbo, altamente conservati.

- **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)

In risposta ai componenti dei patogeni nella cellula immunitaria vengono attivati i programmi necessari per la risposta immunitaria

- **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)

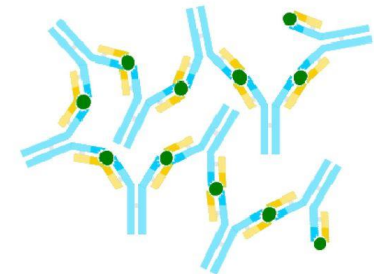
- Sistema del complemento
- Citochine
- Anticorpi

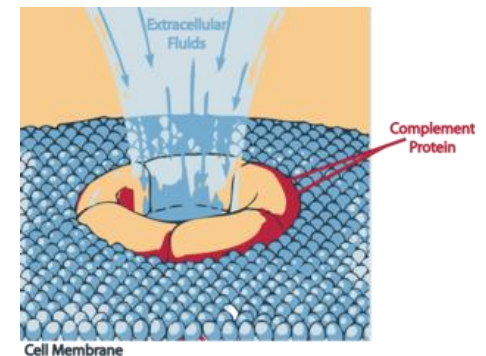
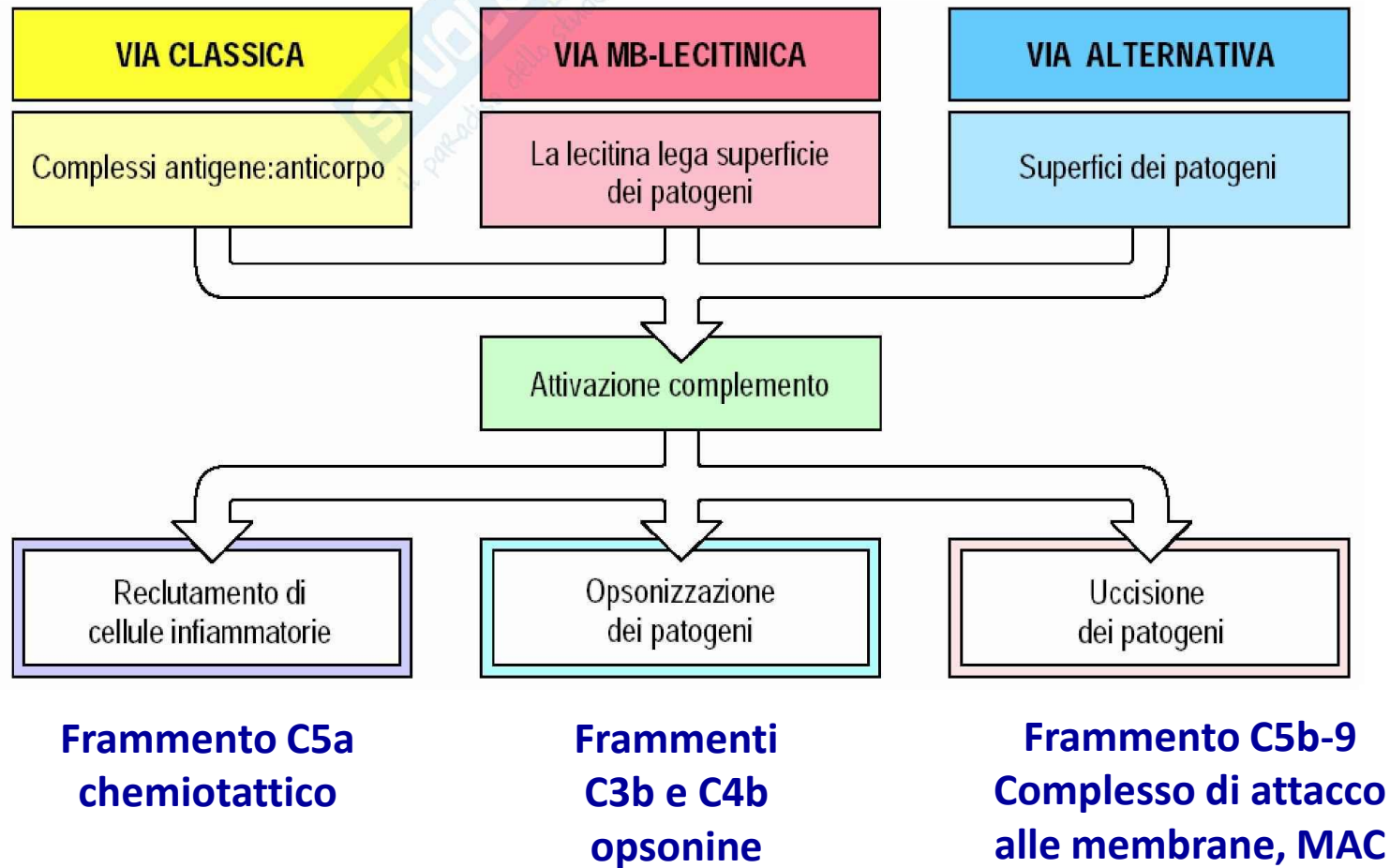
Sistema del complemento

- **Proteine plasmatiche (circa 20) normalmente presenti in forma inattiva**
- **vengono attivate a cascata secondo diverse vie in seguito alla interazione con**
 - **superficie batterica,**
 - **complessi antigene anticorpo (immuno-complessi IC)**
- **portano alla formazione di molecole biologicamente attive**



L'unione che si instaura tra un antigene ed il corrispondente anticorpo porta alla formazione di quello che viene definito **IMMUNOCOMPLESSO**. La formazione degli immunocomplessi determina una serie di eventi finalizzati alla definitiva distruzione o neutralizzazione dell'antigene.





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**

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

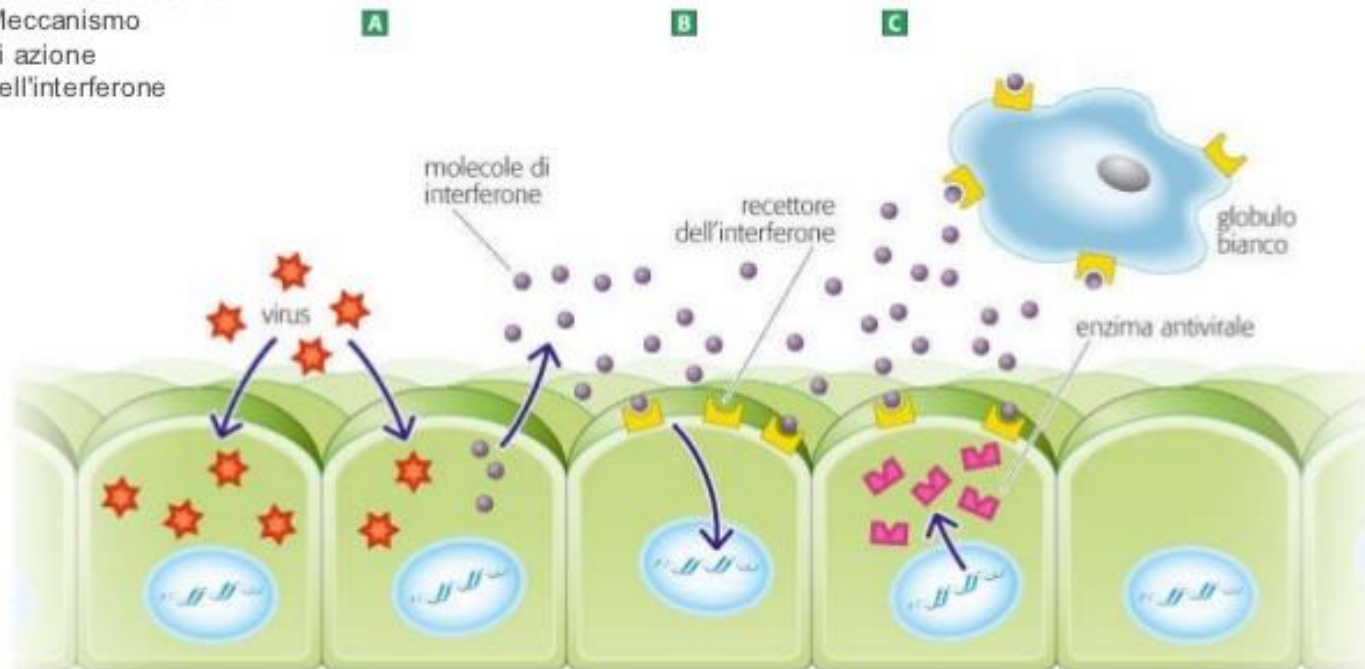
**Coinvolti anche in
altre funzioni del
sistema immunitario**

Interferone

Gli **interferoni** sono proteine prodotte dalle cellule infettate dai virus,

- Inducono le altre cellule vicine a resistere all'infezione
- Stimolano i globuli bianchi ad innescare la risposta infiammatoria e immunitaria.

Meccanismo
di azione
dell'interferone



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)**.

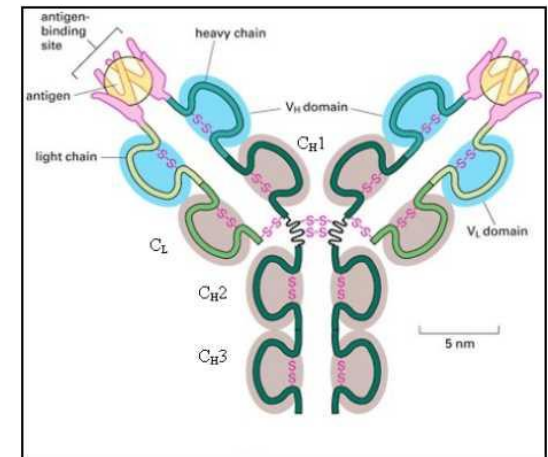
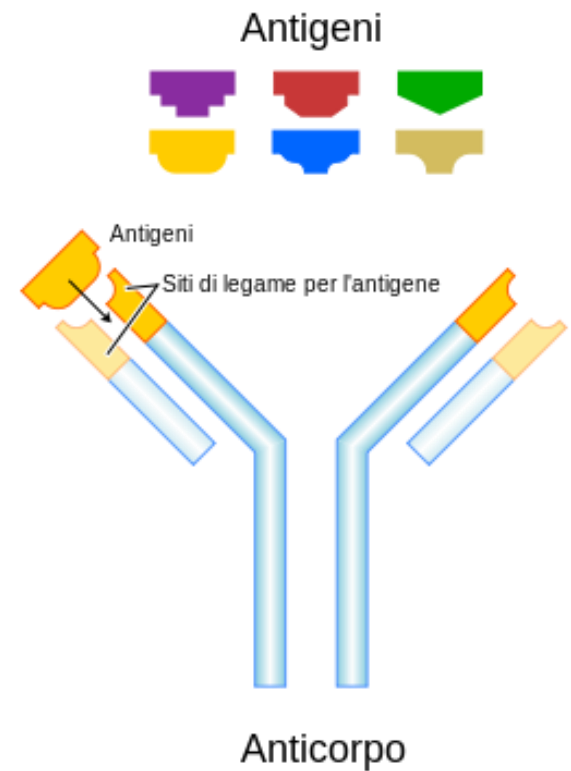
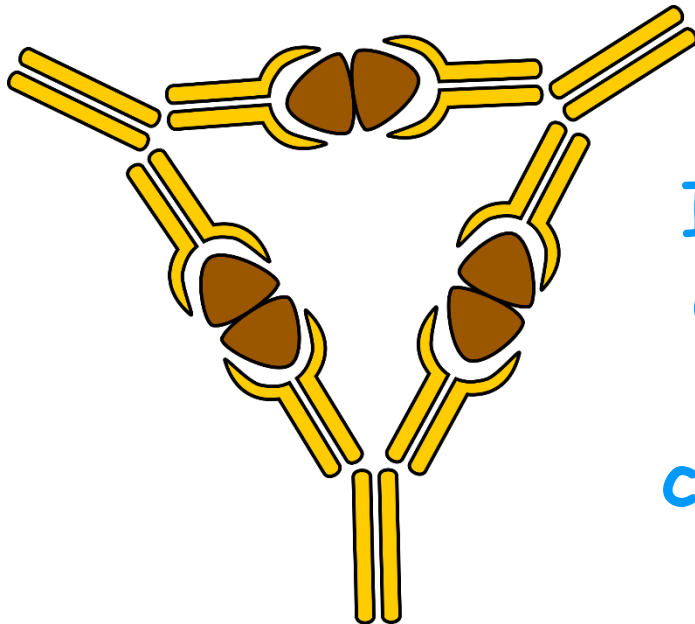
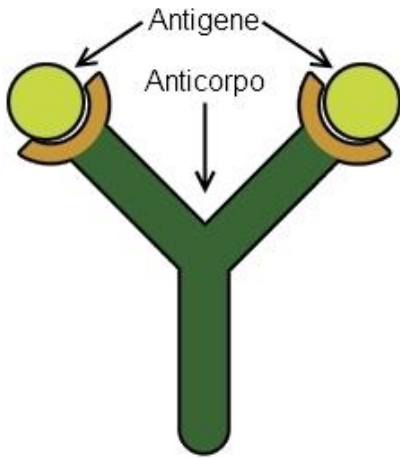


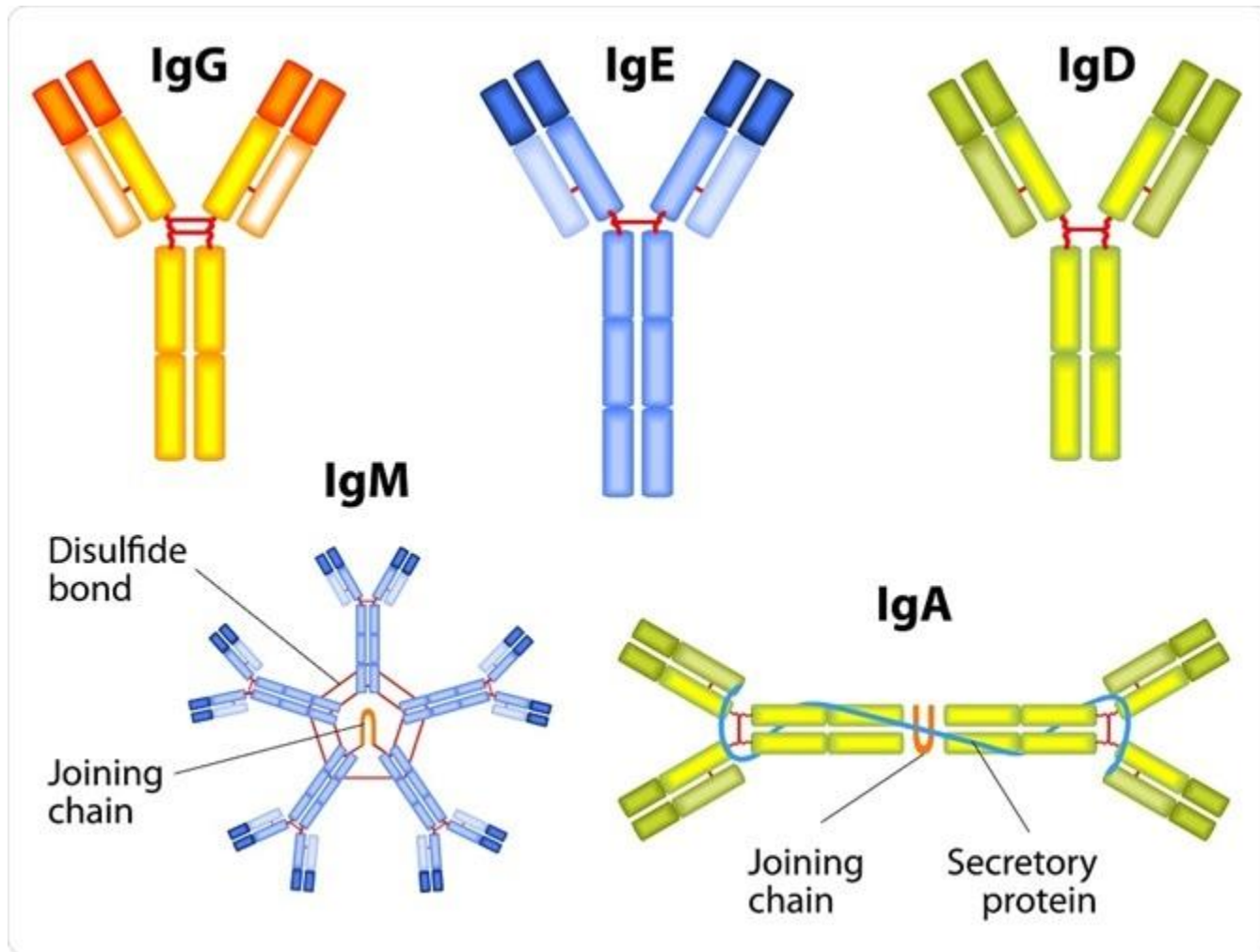
Figure 20 : Structure de l'immunoglobuline G

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)

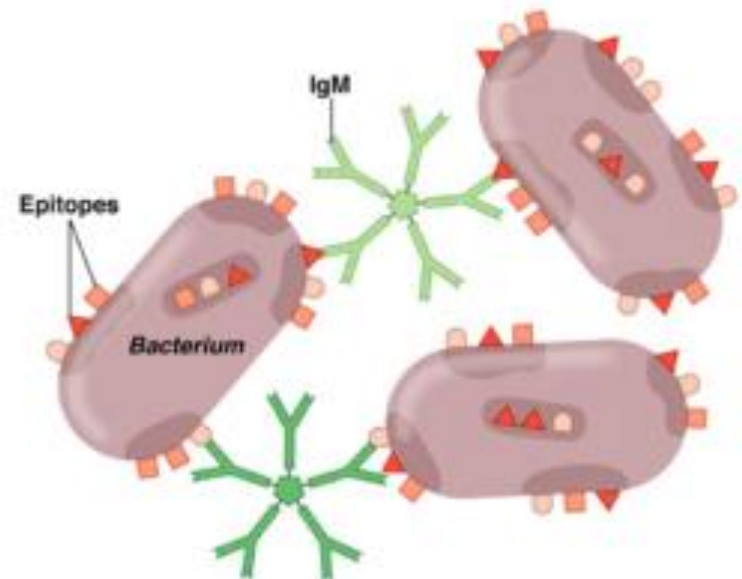
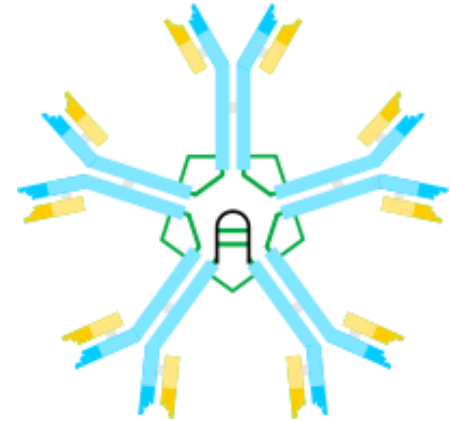
Classi di anticorpi (Ig)



Classi di anticorpi (Ig) e loro ruolo

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**



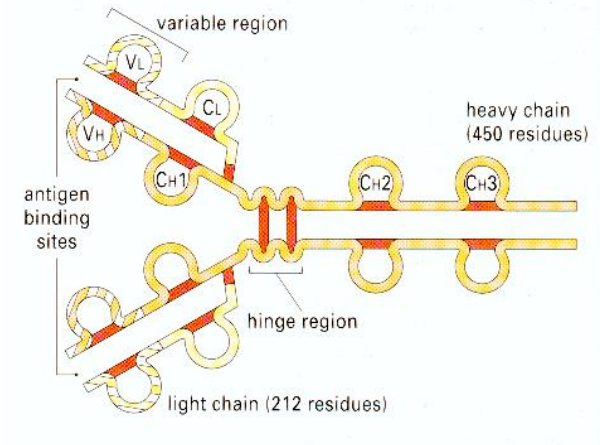
Copyright © 2007 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Classi di anticorpi (Ig) e loro ruolo

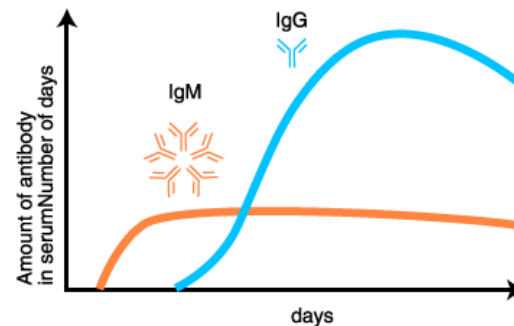
IgG

- 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)

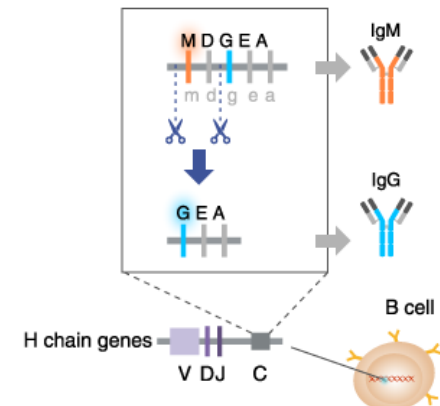
The basic structure of IgG1



Levels of circulating antibodies to a specific antigen



Class switching

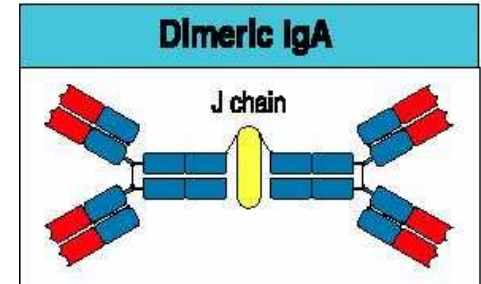


Classi di anticorpi (Ig) e loro ruolo

IgA (dimeriche)

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

Figure 2.29



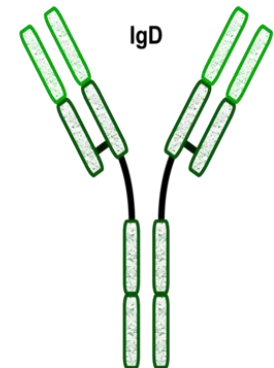
© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

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

- Sono presenti sulle membrane dei linfociti B e permettono il riconoscimento dell'antigene



Funzioni degli Anticorpi

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

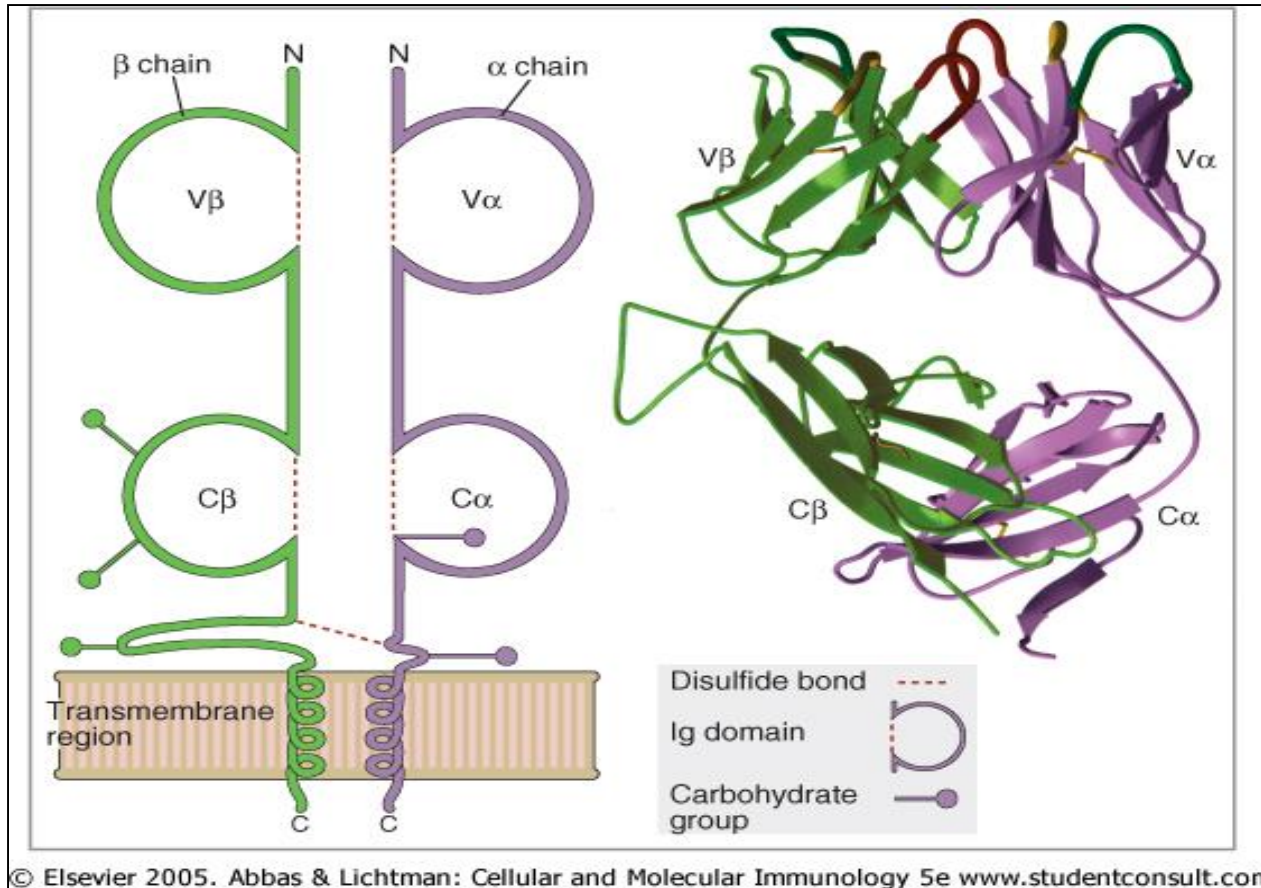
Fagocitosi

Attivazione del sistema del complemento

L'opsonizzazione

**I microrganismi
rivestiti (opsonizzati)
da prodotti del
sistema del
complemento (C3b e
C4b) e/o da anticorpi
vengono riconosciuti
e fagocitati con
maggiore efficienza**

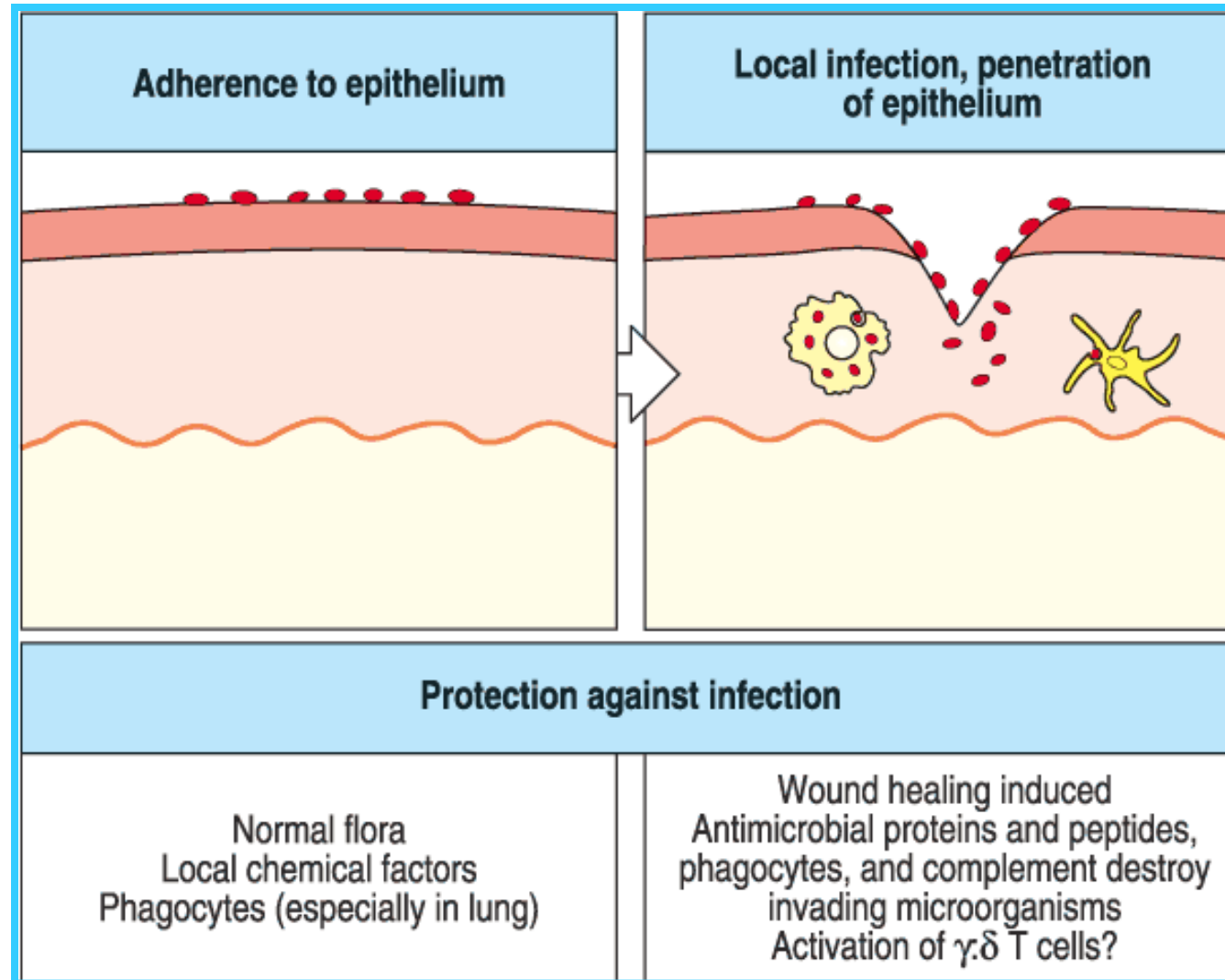
- Il TcR dei linfociti T ha una struttura simile alle IgD presenti sui linfociti B
- Il TcR permette il riconoscimento dell'antigene da parte del linfocita T



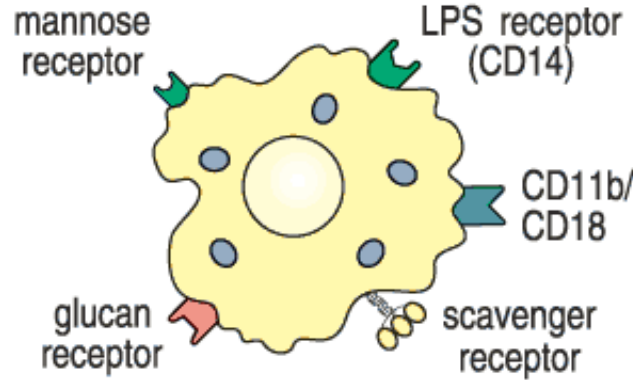
Immunità innata

- 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?

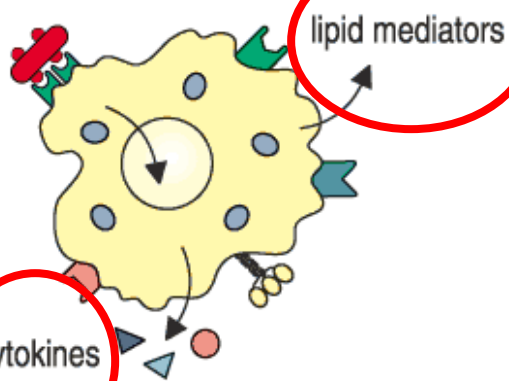


The macrophage expresses receptors for many bacterial constituents



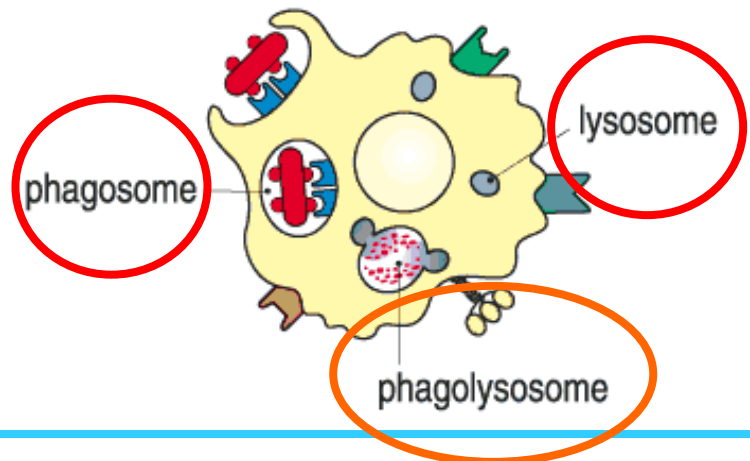
I fagociti riconoscono i patogeni

Bacteria binding to macrophage receptors initiate the release of cytokines and small lipid mediators of inflammation



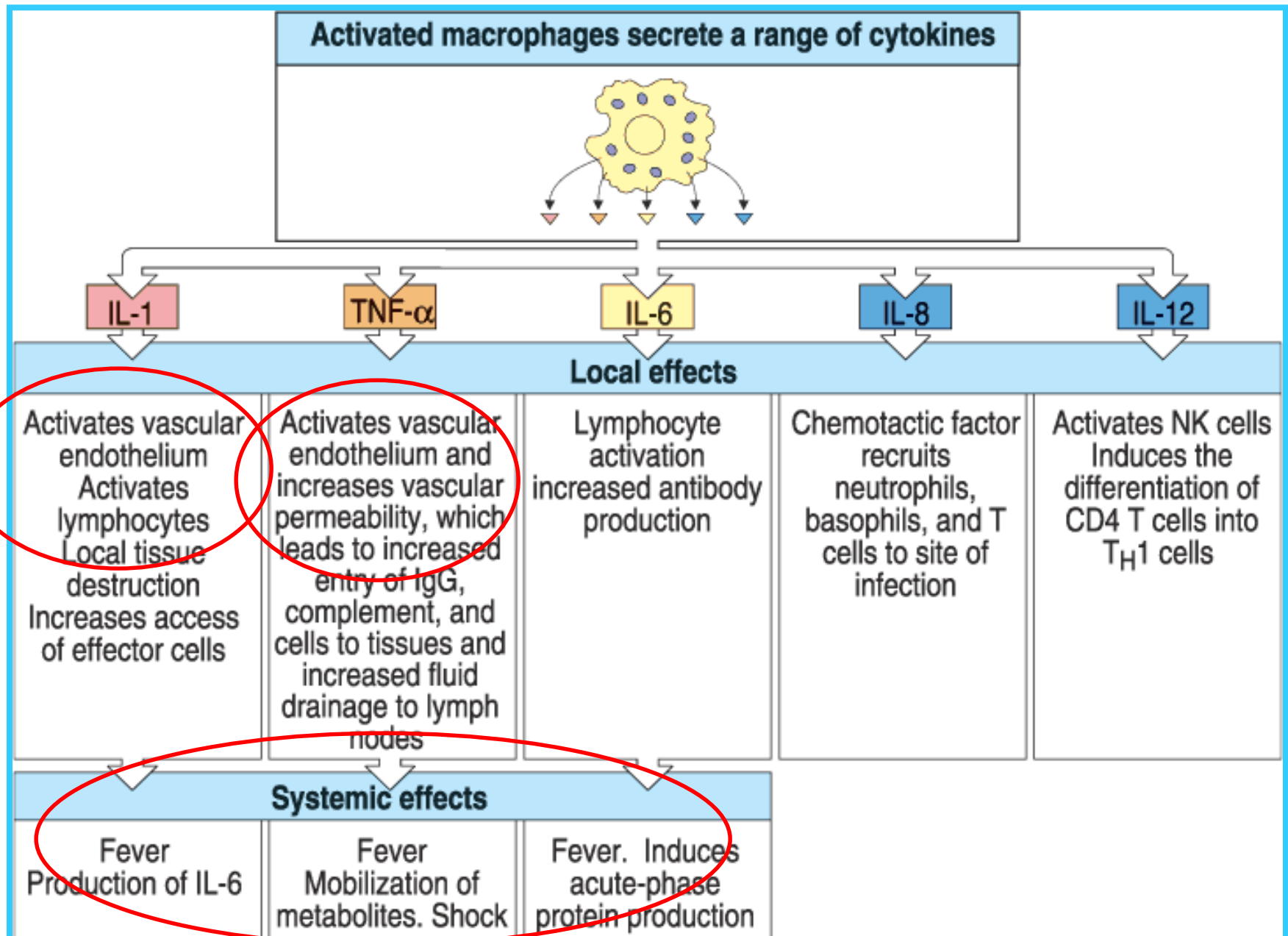
I fagociti vengono attivati

Macrophages engulf and digest bacteria to which they bind



I fagociti attivati distruggono i patogeni

I fagociti attivati rilasciano citochine



Immunità specifica o acquisita

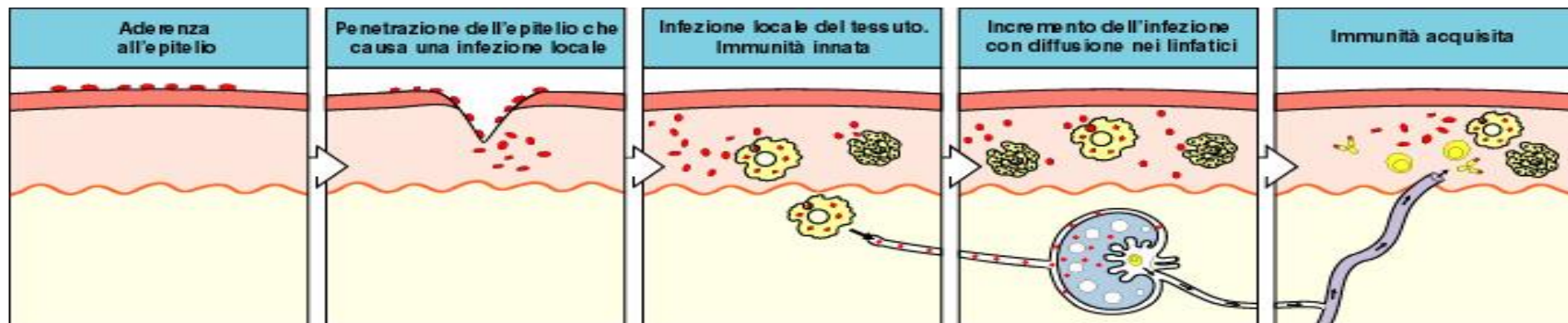
- Non è presente alla nascita (acquisita)
- Presenta **specificità** per un determinato microrganismo del quale vengono riconosciuti **antigeni** specifici
- Si localizza principalmente in **organi centrali** (linfonodi e tessuto linfatico)
- I componenti sono i **linfociti ed i loro prodotti**
- Si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

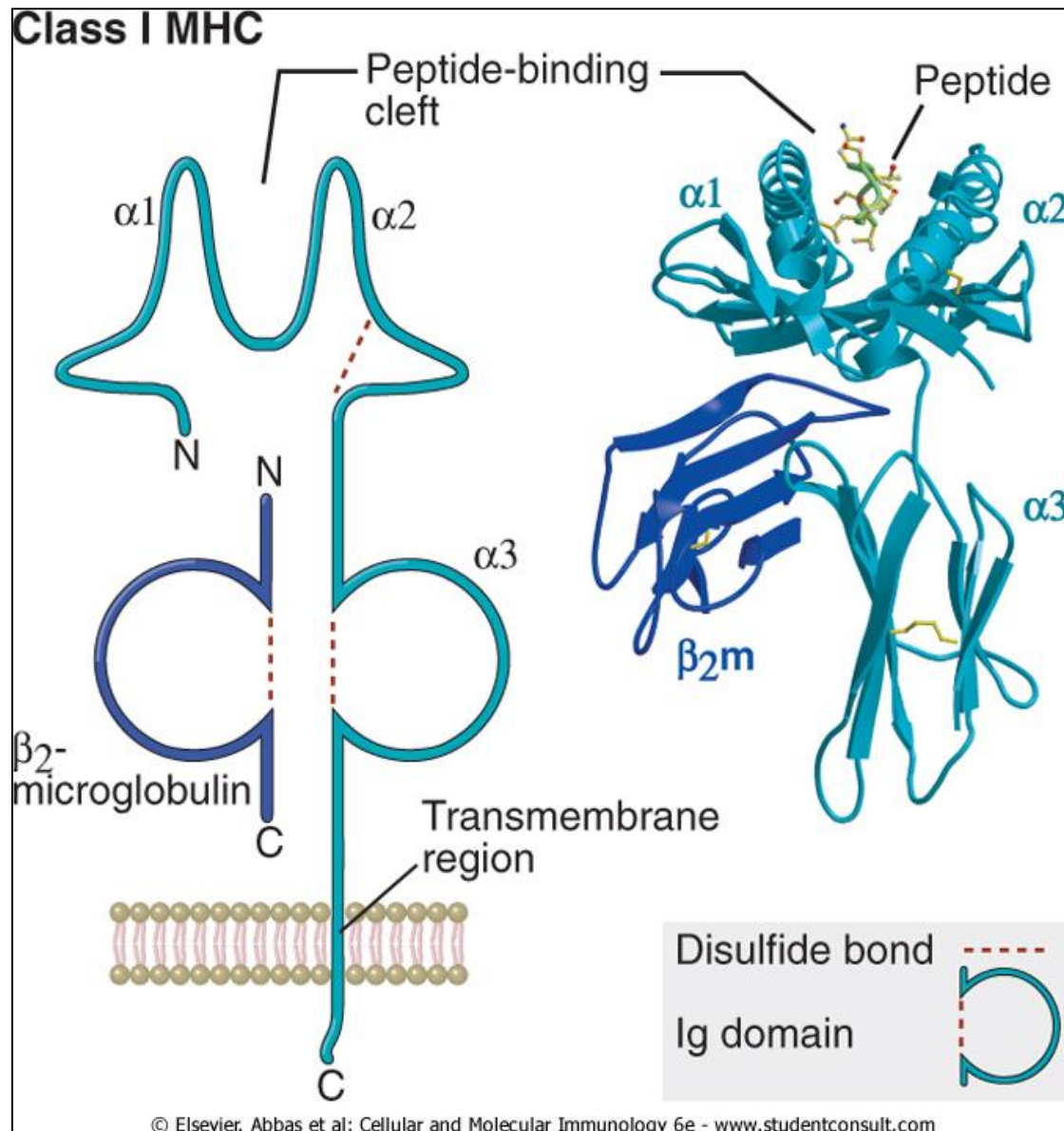
Molecole del sistema MHC o HLA

Le molecole **MHC** (sistema maggiore di istocompatibilità) o **HLA** (human leukocyte antigen) **di classe I e di classe II** sono espresse sulle membrane cellulari

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** 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:

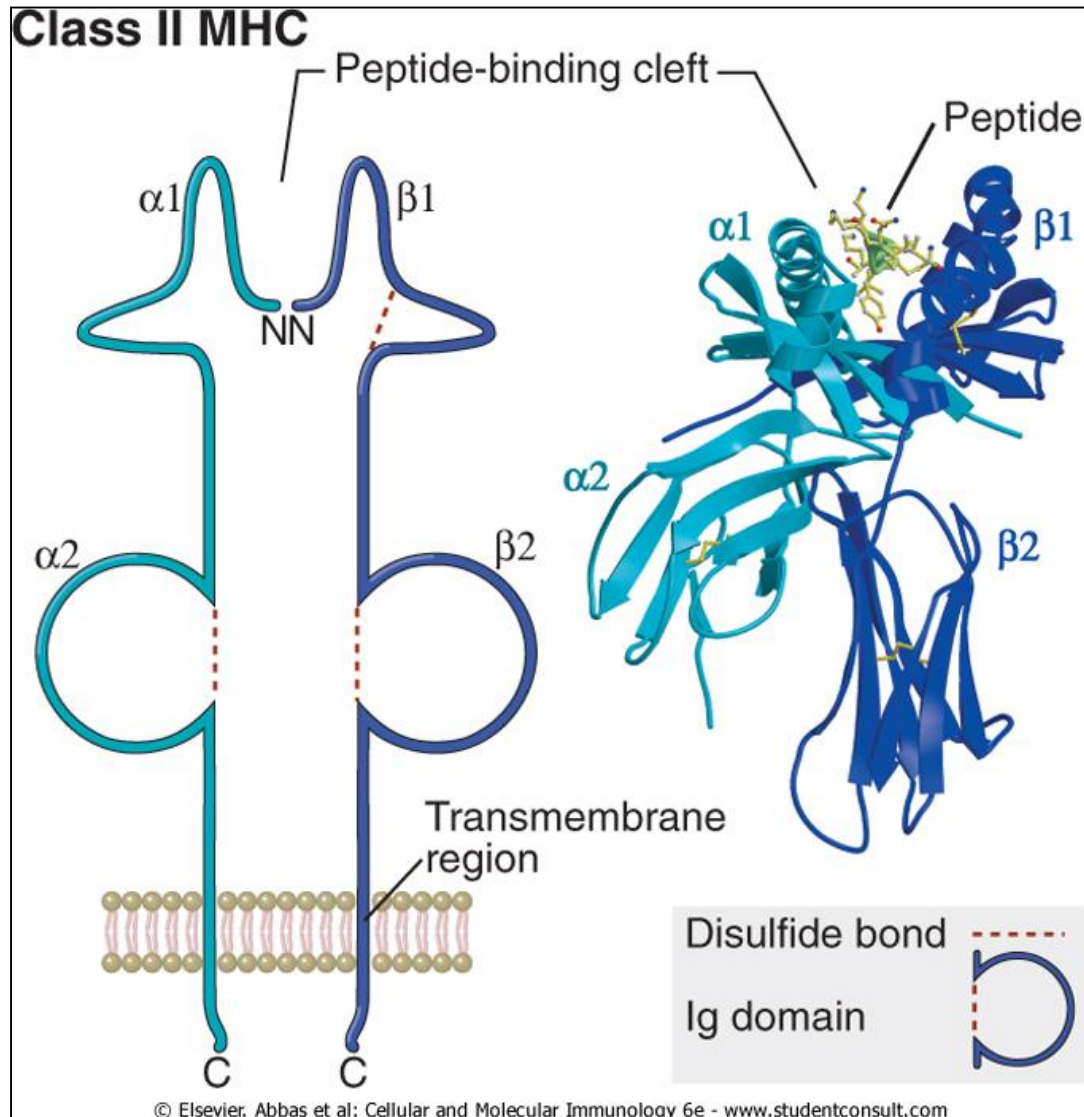
- Endogeno: proprio della cellula
- Estraneo: da trasformazione tumorale o da virus

Molecole MHC/HLA di classe II

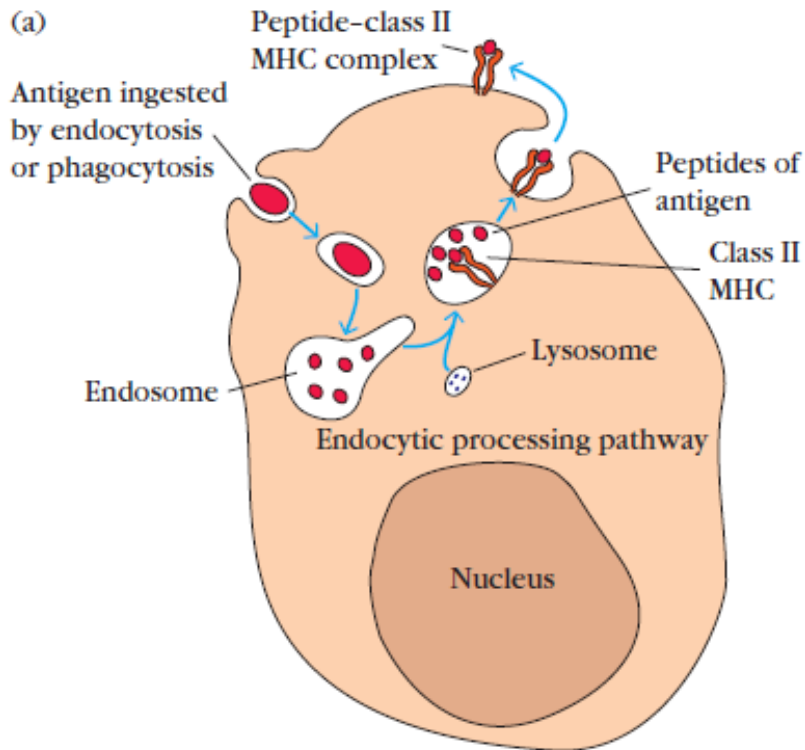
Esprese sulla superficie delle cellule presentanti l'Antigene (APC)

Nel sito di legame è presente un peptide:

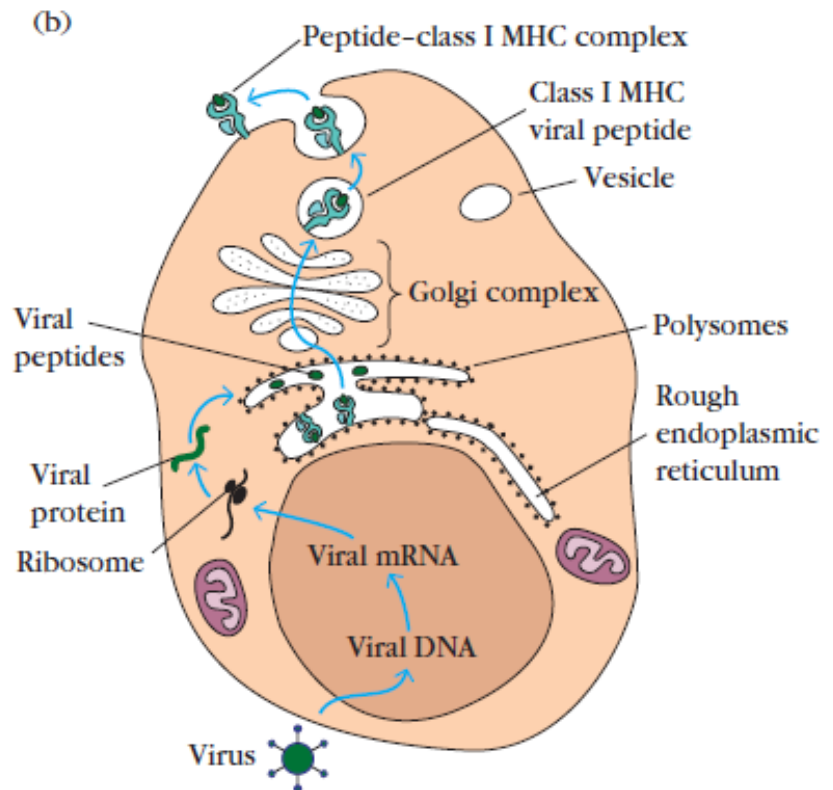
- Esogeno: derivante da microrganismi fagocitati, digeriti e presentati



Molecole MHC/HLA II presentano peptidi esogeni



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

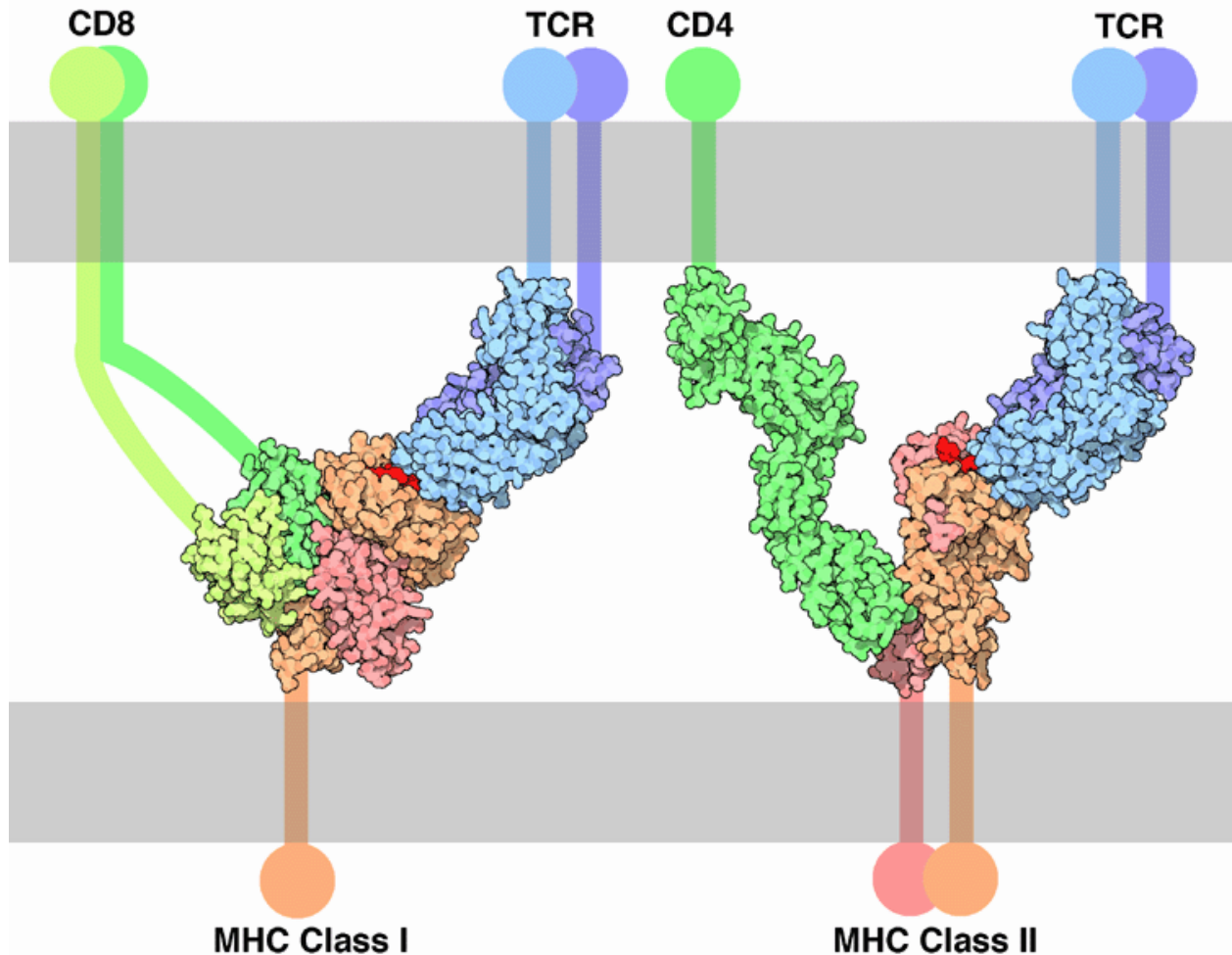


Linfociti T

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

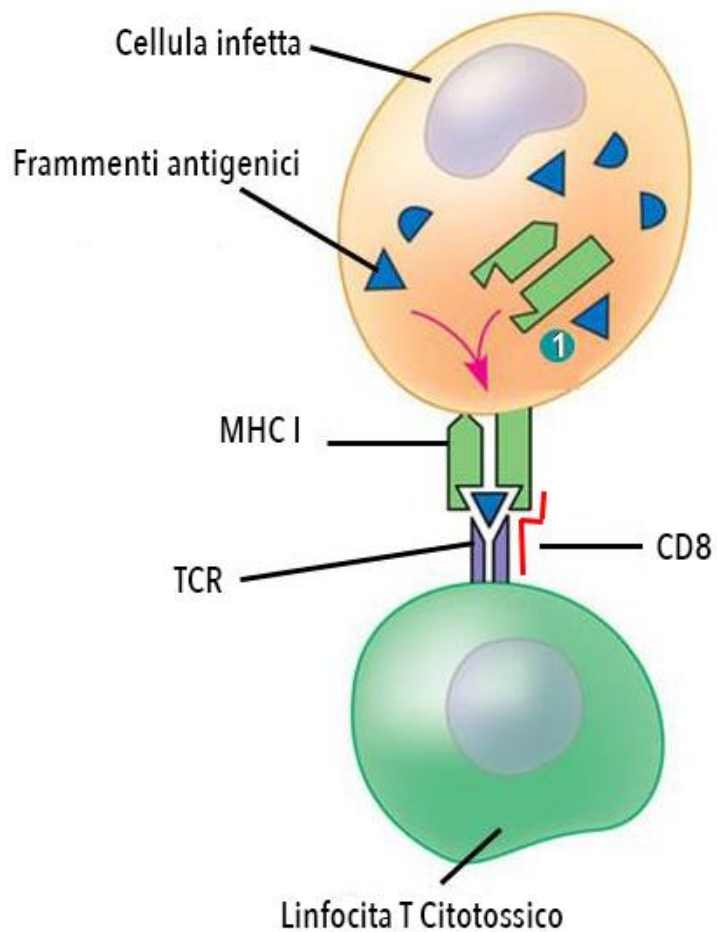
- **linfociti T citotossici (T_C) ($CD8^+$)** che sulla loro superficie presentano anche il recettore CD8;
- **linfociti T helper (T_H) ($CD4^+$)** che sulla loro superficie presentano anche il recettore CD4;
- **i linfociti CD4 e CD8 riconoscono in modo diverso l'antigene con effetti diversi**

Linfociti T CD8

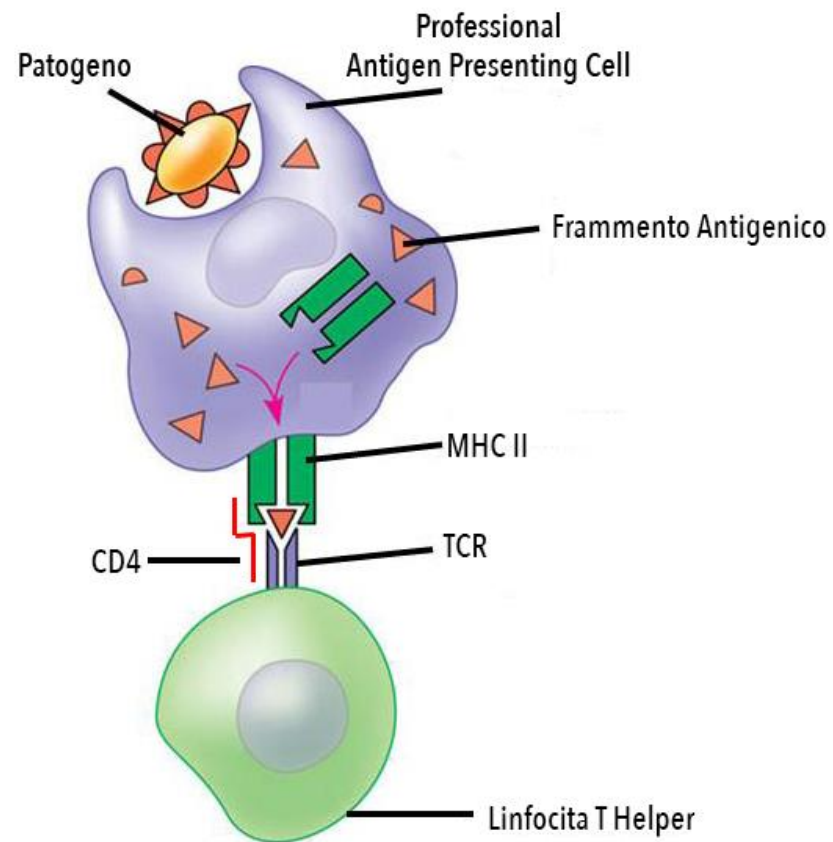


Linfociti T CD4

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



Eliminazione della cellula infetta



produzione di CITOCHINE

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)



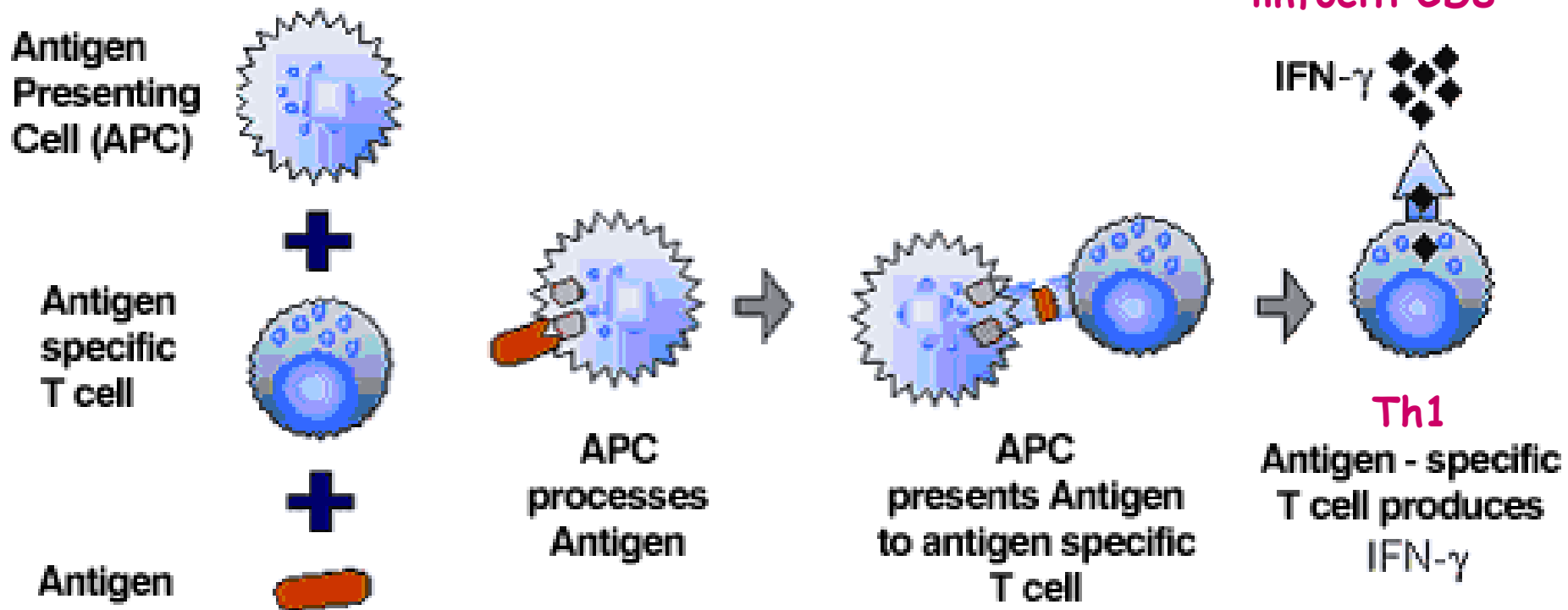
produzione di CITOCHINE



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

Risposta
cellulo-mediata

Attivazione di
macrofagi e
linfociti CD8



**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**