

SISTEMA IMMUNITARIO

INSIEME DI **ORGANI** E **CELLULE** CHE CONTRIBUISCONO ALLA RISPOSTA IMMUNITARIA: capacità di “conoscere” le proprie cellule (*self*) e di “riconoscere” come estranee le cellule di un altro organismo (*non-self*)

IMMUNITA' = CAPACITA' DI DIFENDERSI
(particolarmente sviluppata nei Mammiferi)

CELLULE PRESENTI NEL SANGUE E NEI TESSUTI
(granulociti, macrofagi, linfociti)

ORGANI

(milza, timo, linfonodi, tonsille, appendice)

LE DIFESE DELL'ORGANISMO

L'uomo e altri vertebrati hanno due tipi di difese (risposte immunitarie) contro le infezioni dovute a microorganismi:

IMMUNITA' INNATA (DIFESE NON SPECIFICHE)

Agisce indistintamente contro un gran numero di agenti estranei diversi, senza che questi abbiano avuto un precedente contatto con l'organismo.

Dipende da meccanismi presenti nell'organismo fin dalla nascita.

Ha tempi d'intervento rapidi; minore efficacia

IMMUNITA' ACQUISITA (DIFESE SPECIFICHE)

Diretta specificamente contro un dato organismo o un suo prodotto o contro una data sostanza estranea, che si instaura solo dopo l'esposizione all'agente estraneo. Ha tempi d'intervento più lenti, ma è più efficace.

IMMUNITA' INNATA (DIFESE NONSPECIFICHE)

BARRIERE PROTETTIVE INTEGRE FISICHE E CHIMICHE

Cute e mucose (es: quelle delle vie respiratorie);
Diversi liquidi organici: saliva, lacrime, sudore
succo gastrico contengono sostanze in grado
Di uccidere microorganismi (lisozima).

MOLECOLE SOLUBILI (CITOCHINE)

Interferoni: prodotti da macrofagi, fibroblasti e
leucociti, inibiscono l'azione dei virus e attivano le
cellule NK (natural killer); stimolano i macrofagi ad
uccidere cellule tumorali o infettate da virus.

interleuchine: prodotti da macrofagi e linfociti (sia immunità innata che
acquisita)

Fattori di necrosi tumorale (TNF): prodotti da macrofagi e linfociti, sono
coinvolti nell'instaurazione dell'infiammazione.

ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Insieme di proteine plasmatiche dotate di attività enzimatica che determinano la lisi diretta dell'agente estraneo, ne facilitano l'eliminazione da parte di altre cellule del sistema immunitario esercitano attrazione chemiotattica, interagiscono con il processo infiammatorio

FAGOCITOSI

Granulociti neutrofili, macrofagi (alveolari), le cellule NK (natural killer)

INFIAMMAZIONE

Fasi infiammazione

REAZIONE INFIAMMATORIA è la reazione dell'organismo all'invasione da parte di un agente patogeno o a stimoli fisici o chimici (ferite, esposizione a T troppo alte o basse, danni da insulti meccanici, azione di acidi o alcali, radiazioni...).

IMMUNITA' ACQUISITA (DIFESE SPECIFICHE)

Si manifesta solo dopo esposizione ad un agente estraneo

Richiede più tempo per manifestarsi

Si distingue in :

IMMUNITA' CELLULO MEDIATA

IMMUNITA' MEDIATA DA
ANTICORPI
(UMORALE)

IMMUNITA' ACQUISITA (DIFESE SPECIFICHE)

IMMUNITA' MEDIATA DA CELLULE O CELLULO- MEDIATA

1) APC (cellule che presentano l'antigene, Ag): macrofagi e cellule dendritiche (nella pelle e nelle mucose, dove si chiamano cellule di Langerhans).

Antigene: cellule o molecole estranee (*non-self*). Es: batteri o loro prodotti (tossine, colerica o tetanica), virus (varicella, parotite, morbillo, rosolia, varie forme di epatite, influenza, raffreddore), alcuni protisti (plasmodio della malaria), parassiti, cellule cancerose.

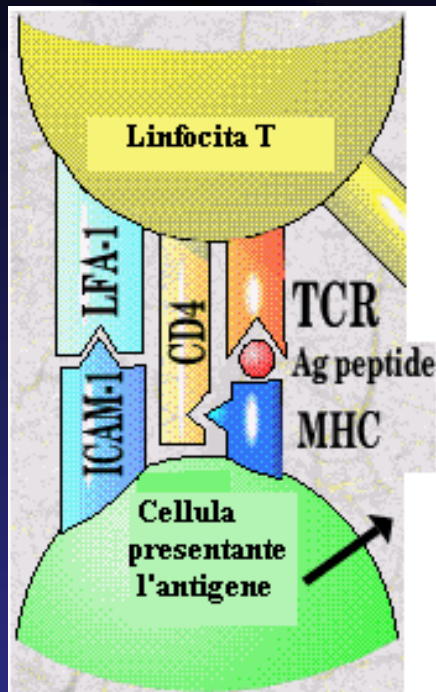
INFEZIONE: invasione dell'organismo da batteri o virus

INFESTAZIONE: invasione dell'organismo da parassiti

MICOSI: infezione da funghi

2) LINFOCITI: linfociti B (attivati, si trasformano in PLASMACELLE capaci di produrre Ac); linfociti T (attivati possono partecipare direttamente all'eliminazione dell'Ag o attivare i linfociti B); cellule NK (uccidono direttamente le cellule infettate).

LE CELLULE PRESENTANTI L'ANTIGENE



Le cellule APC (macrofagi, cellule dendritiche) fagocitano cellule o macromolecole estranee i cui frammenti vengono combinati con le proteine del **COMPLESSO MAGGIORE DI ISTOCOMPATIBILITA' (MHC, nell'uomo HLA)** e successivamente esposte alla superficie delle cellule.

Nel genoma umano esistono decine di alleli di ciascun tipo di proteina MHC. Le combinazioni possibili sono così elevate che ciascun individuo possiede molecole MHC diverse da quelle di un altro individuo (eccez:

gemelli monozigotici): trapianti d'organo. Nei globuli rossi HLA è sostituito da ABO

LINFOCITI B

DIFFERENZIAMENTO E
MATURAZIONE NEL
MIDOLLO OSSEO

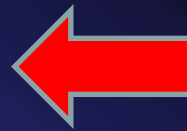


LOCALIZZAZIONE:
MILZA, LINFONODI,
TONSILLE

LINFOCITI T

INIZIANO IL
DIFFERENZIAMENTO E
MATURAZIONE NEL MIDOLLO
OSSEO, poi appena prima della
nascita e nei primi mesi di vita,
MIGRANO NEL **TIMO** dove
diventano immunocompetenti,
ovvero capaci di prendere parte alla
reazione immunitaria.

Riarrangiamenti del loro DNA gli
permettono di produrre recettori (T-
cell receptors) capaci di riconoscere
Ag esposti con il complesso MHC.
Solo i linfociti che riconoscono Ag
estranei all'organismo subiscono
selezione positiva, gli altri negativa



ORIGINE: CELLULE STAMINALI DEL MIDOLLO OSSEO

IL DIFFERENZIAMENTO DEI LINFOCITI T PORTA A DUE TIPI DI POPOLAZIONI

```
graph TD; A[IL DIFFERENZIAMENTO DEI LINFOCITI T PORTA A DUE TIPI DI POPOLAZIONI] --> B[LINFOCITI T CITOTOSSICI]; A --> C[LINFOCITI T HELPER];
```

LINFOCITI T CITOTOSSICI

Dopo attivazione riconoscono ed uccidono cellule che hanno sulla loro superficie antigeni

LINFOCITI T HELPER

Una volta attivati contribuiscono alla attivazione dei linfociti B o dei Linfociti T citotossici

Le cellule T citotossiche riconoscono e distruggono cellule infettate da patogeni, cellule alterate (tumorali), cellule estranee (trapianti d'organo).

Il riconoscimento è mediato da recettori (T cell receptors) che riconoscono di un determinato Ag solo se presentato da cellule APC.

I linfociti T helper che riconoscono l'Ag presentato dalle cellule APC, producono citochine che contribuiscono alla attivazione dei linfociti T.

L'attivazione dei linfociti T citotossici porta ad un clone di cellule che presentano lo stesso recettore che differenziandosi condurrà alla formazione di:

Cellule T della memoria

Cellule T citotossiche

Cellule T helper

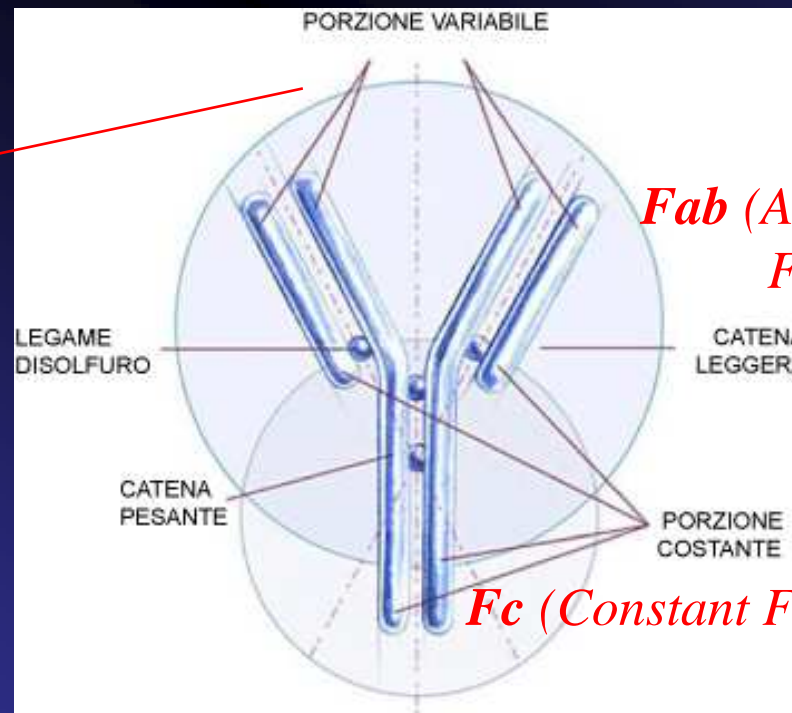
Le cellule T citotossiche attivate, si legano agli Ag riconosciuti dai loro recettori e secernono granuli contenenti enzimi che distruggono le cellule bersaglio

IMMUNITA' ACQUISITA (DIFESE SPECIFICHE)

IMMUNITA'
MEDIATA DA
ANTICORPI
(Ab o Ig)

IMMUNITA' Ab-MEDIATA o IMMUNITA'
UMORALE

porzione a cui si
legherà la parte di
Ag nota come
DETERMINANTE
ANTIGENICO
o EPITOPO



*Fab (Antigen Binding
Fragment)*

Fc (Constant Fragment)

Classi di Anticorpi:

IgG (le più abbondanti), IgM, IgA, IgD e IgE

IgG e IgM: plasma sanguigno (gamma-globuline)

IgA: muco delle vie aeree, vie uro-genitali, saliva, lacrime, latte

IgD sono esposte sulla superficie delle cellule immunitarie

Complessi Ag-Ab

```
graph TD; A[Complessi Ag-Ab] --> B["Inattivazione diretta dell'Ag"]; A --> C["Marcatura dell'Ag come sostanza estranea da attaccare dal sistema immunitario mediante:"]; B --> D["(si lega in un punto importante per la funzione dell'Ag)"]; C --> E["1) fagocitosi da macrofagi e granulociti"]; C --> F["2) Attivazione del sistema del complemento"]; style A fill:#ff0000,color:#ffff00; style B fill:#ff0000,color:#ffff00; style C fill:#ff0000,color:#ffff00; style D fill:#ffff00,stroke:#ffff00; style E fill:#ffff00,stroke:#ffff00; style F fill:#ffff00,stroke:#ffff00;
```

“Inattivazione” diretta dell’Ag

(si lega in un punto importante per la funzione dell’Ag)

“Marcatura” dell’Ag come sostanza estranea da attaccare dal sistema immunitario mediante:

- 1) fagocitosi da macrofagi e granulociti
- 2) Attivazione del sistema del complemento

ORIGINE DELLA DIVERSITA' DEGLI ANTICORPI

Gli Ab sono prodotti dai linfociti B quando essi vengono opportunamente stimolati.

L'organismo umano può produrre migliaia di Ab diversi, ma ciascun Ab è prodotto solo da un gruppo di linfociti B, derivati da un progenitore comune (**origine clonale degli Ab**) in grado di produrre quel particolare Ab e solo quello.

ORIGINE DELLA DIVERSITA' DEGLI ANTICORPI

I linfociti B acquisiscono la possibilità di produrre Ab nel corso del differenziamento, mediante un processo di **RIARRANGIAMENTO GENICO** del DNA.

Segmenti del DNA indicati come C, J e V codificano per le regioni costante per la giunzione e per la regione variabile.

Entro ogni linfocita tali segmenti vengono associati in moltissime combinazioni diverse originando il gene per l'Ab corrispondente.

In base a questo meccanismo la possibilità di produrre anticorpi capaci di riconoscere un determinato epitopo si generano prima che l'organismo venga esposto all'epitopo stesso.

Il linfocita maturo espone alla sua superficie anticorpi, ma la secrezione avviene solo dopo che esso è stato attivato

ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B

La produzione di anticorpi è successiva alla attivazione che avviene attraverso l'interazione fra recettori e l'Ag, e in seguito all'intervento di altre cellule del sistema immune.

L'incontro fra le cellule APC che espongono al MHC un frammento di un Ag e un Linfocita T helper che esponga un recettore capace di riconoscere quel determinato Ag, porta alla produzione di citochine da parte del T Helper responsabili della attivazione del linfocita B

Il linfocita B attivato si moltiplica e dà origine ad un clone di cellule
Nel corso della proliferazione le cellule si dividono in:

```
graph TD; A[ ] --> B[Plasmacellule]; A --> C[Cellule B della memoria];
```

Plasmacellule

Cellule B della memoria

Le plasmacellule, esaurito il loro compito, vanno incontro ad apoptosi

Le cellule B della memoria continuano a vivere e a produrre Ab in piccola quantità. Un novo ingresso dell'Ag, determina il suo immediato riconoscimento, la moltiplicazione delle cellule della memoria e la formazione di due cloni: uno di plasmacellule uno di cellule della memoria con massiccia produzione di anticorpi.



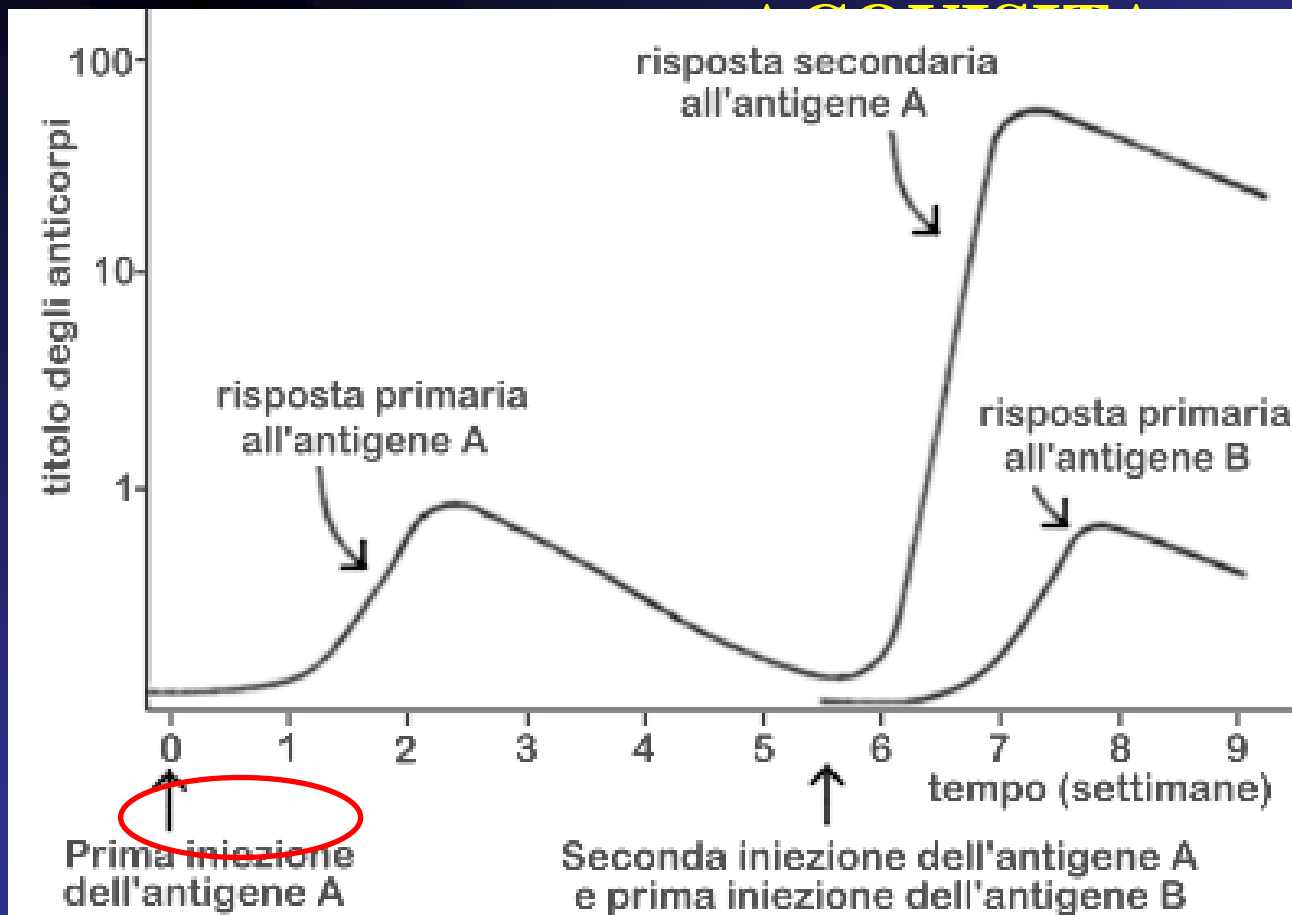
IMMUNIZZAZIONE

TOLLERANZA IMMUNITARIA

DURANTE LO SVILUPPO EMBRIONALE E PER UN CERTO PERIODO DOPO LA NASCITA, L'ORGANISMO NON PRODUCE ANTICORPI: UN QUALSIASI ANTIGENE NON DA' LUOGO A RISPOSTA IMMUNITARIA, CIOE' VIENE TOLLERATO.

TUTTI GLI Ag CON CUI L'ORGANISMO VIENE A CONTATTO DURANTE TALE PERIODO, IN PRIMO LUOGO QUELLI SELF, SARANNO TOLLERATI SUCCESSIVAMENTE, PER TUTTA LA VITA.

FASI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA



RISPOSTA PRIMARIA: la prima esposizione di dell'organismo ad un Ag

FASE DI LATENZA: riconoscimento dell'Ag, attivazione dei linfociti appropriati, formazione dei cloni.

FASE LOGARITMICA ESPONENZIALE: produzione massiccia di IgM.

FASE DI DECLINO

RISPOSTA SECONDARIA: seconda esposizione allo stesso Ag. Grazie alla presenza delle cellule memoria: 1) fase di latenza più breve; 2) minore quantità di Ag per generare la risposta; 3) produzione di una maggiore quantità di Ac (IgG)

IMMUNITA' ATTIVA

Si instaura come conseguenza all'esposizione, casuale o artificiale, all'Ag.

VACCINAZIONI: introduzione nell'organismo degli Ag, resi non patogeni ma in grado solo di stimolare la produzione di Ac specifici (immunogeni).

[Jenner 1796 scoprì che esponendo individui al vaiolo bovino (delle vacche, quindi vaccino), l'infezione che ne derivava all'uomo non era grave, ma rendeva gli individui resistenti al vaiolo umano, malattia spesso mortale]

TIPI DI VACCINI:

- 1) VIRUS ATTENUATI (es: antipoliomelite di Sabin, antimorbillo)
- 2) MICROORGANISMI PATOGENI UCCISI (es. antipertosse)
- 3) TOSSINE INATTIVATE (es. antitetanico)
- 4) PEPTIDI SINTETICI O OTTENUTI CON LA TECNOLOGIA DEL DNA RICOMBINANTE (riportano solo alcuni degli Ag del patogeno)

IMMUNITA' ATTIVA

VACCINAZIONI e RICHIAMI: la risposta secondaria è molto più rapida e più intensa della primaria. Somministrazione più volte del vaccino per garantirne, appunto, la risposta secondaria.

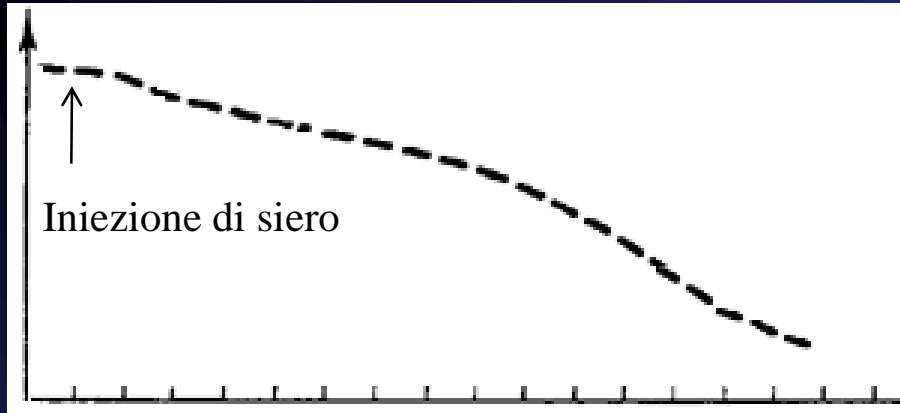
IMMUNITA' PASSIVA

Introduzione nell'organismo di anticorpi elaborati da un altro organismo (umano o animale). Risposta immediata ma di breve durata. No cellule memoria.

IMMUNITA' PASSIVA INDOTTA NATURALMENTE: passaggio di Ac dalla madre al feto (attraverso la placenta) o al lattante (attraverso il latte).

IMMUNITA' PASSIVA INDOTTA ARTIFICIALMENTE: sieri o Ig o gamma-globuline umane

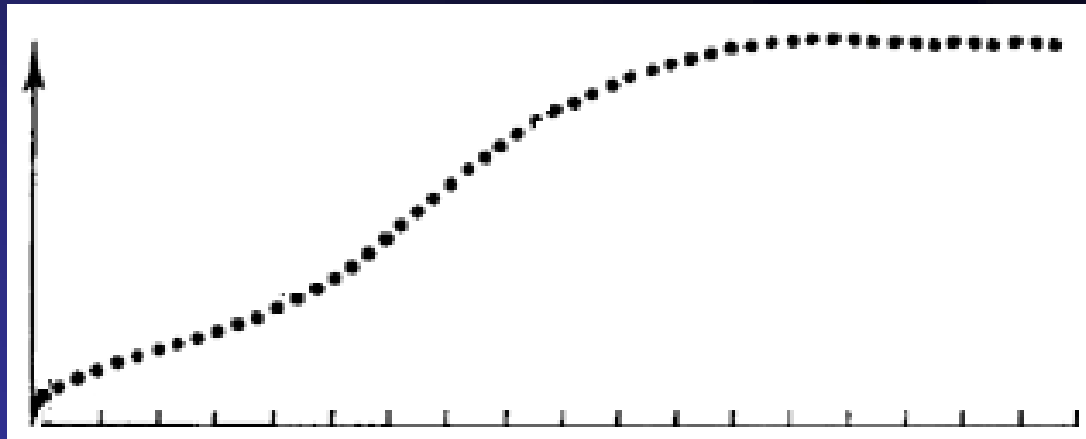
Tasso di anticorpi nel sangue



Ac forniti dal siero

Tempo (settimane)

Tasso di anticorpi nel sangue



Ac prodotti dall'organismo

Tempo (settimane)

ALCUNI ASPETTI PATOLOGICI...

ALLERGIE: risposta immunitaria eccessiva o diretta contro sostanze innocue (allergeni). IgE – Istamina (farmaci antistaminici)

MALATTIE AUTOIMMUNI: il sistema immunitario agisce verso componenti dell'organismo stesso (difetti nella selezione negativa). Es: artrite reumatoide, sclerosi multipla, diabete di tipo I, psoriasi, lupus eritematoso sistemico

ANAFILASSI SISTEMICA o SHOCK ANAFILATTICO: gravissima forma di allergia. Forte abbassamento della pressione sanguigna e diminuzione del volume del plasma.

IMMUNODEFICIENZE: diminuzione più o meno grave della funzionalità del sistema immunitario (su base ereditaria, nutrizionale, stress, chemioterapia, terapia immunosoppressiva, da agenti patogeni: AIDS)