

CORSO DI LAUREA IN BIOTECNOLOGIE
A.A. 2023-2024
PROGRAMMA DI IMMUNOLOGIA (6 CFU)
Prof. Rossella Paolini/Prof. Giovanni Bernardini

Introduzione al sistema immunitario: componenti della risposta immunitaria e caratteristiche generali.

Componenti cellulari e molecolari dell'immunità innata e loro funzioni.

Meccanismo di riconoscimento dei patogeni nell'immunità innata.

L'antigene e le molecole coinvolte nel legame e nel riconoscimento dell'antigene.

Il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Caratteristiche generali dei geni ed organizzazione genomica del complesso maggiore di istocompatibilità; struttura delle molecole del complesso MHC. Basi strutturali del legame dei peptidi alle molecole MHC. Biologia cellulare della processazione dell'antigene. Le cellule che presentano l'antigene ai linfociti T. Significato fisiologico della presentazione dell'antigene in associazione all'MHC.

Il recettore per l'antigene dei linfociti T (TCR). Caratteristiche strutturali. Interazione TCR-complesso MHC-peptide antigenico. Le proteine del complesso recettoriale dei linfociti T. Le principali molecole accessorie dei linfociti T.

La ricircolazione linfocitaria e l'organizzazione degli organi linfoidi.

Gli anticorpi. Struttura molecolare: anticorpi solubili e di membrana. La superfamiglia delle immunoglobuline. Basi strutturali e chimiche del legame antigene-anticorpo. Correlazione struttura e funzione nelle molecole anticorpali. Le funzioni effettrici degli anticorpi. Gli anticorpi monoclonali: generazione e applicazioni.

La cascata del complemento.

Meccanismi di generazione della diversità dei recettori per l'antigene. Meccanismi di riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline e del TCR; mutazioni somatiche dei geni delle immunoglobuline e la maturazione dell'affinità.

L'attivazione dei linfociti T e B. La trasduzione del segnale da parte del complesso recettoriale per l'antigene dei linfociti T e B. Le conseguenze funzionali della trasduzione del segnale da parte del complesso recettoriale per l'antigene nei linfociti T e B.

Meccanismi effettori dell'immunità cellulo-mediata. I linfociti T helper e le citochine dell'immunità adattativa. Le cellule citotossiche: i linfociti T citotossici e le cellule NK; meccanismi di citolisi. L'attivazione dei macrofagi: fagocitosi e citolisi.

Principi di vaccinazione e strategie per lo sviluppo di vaccini.

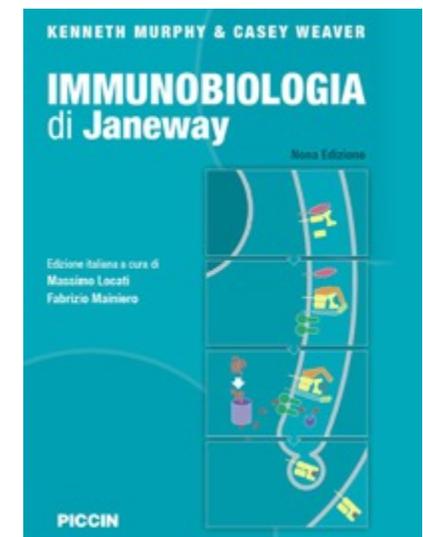
Al termine del corso è prevista una prova in itinere (quiz a risposta multipla).

Modalità d'esame: Prova orale

Abbas A.K., Lichtman A. H.,
Pillai S.
**IMMUNOLOGIA CELLULARE
E MOLECOLARE**
Decima edizione,
Edra Masson, 2022



Murphy K.
**IMMUNOBIOLOGIA di
Janeway**
Nona edizione,
Piccin-Nuova Libreria, 2019



Corso di Immunologia - III anno
Prof. Paolini

Lezione 03/10/2023

**"Il sistema immunitario:
I componenti dell'immunità innata"**

Il materiale presente in questo documento viene distribuito esclusivamente ad uso interno e per scopi didattici.

FUNZIONI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

•DIFESA CONTRO LE INFEZIONI

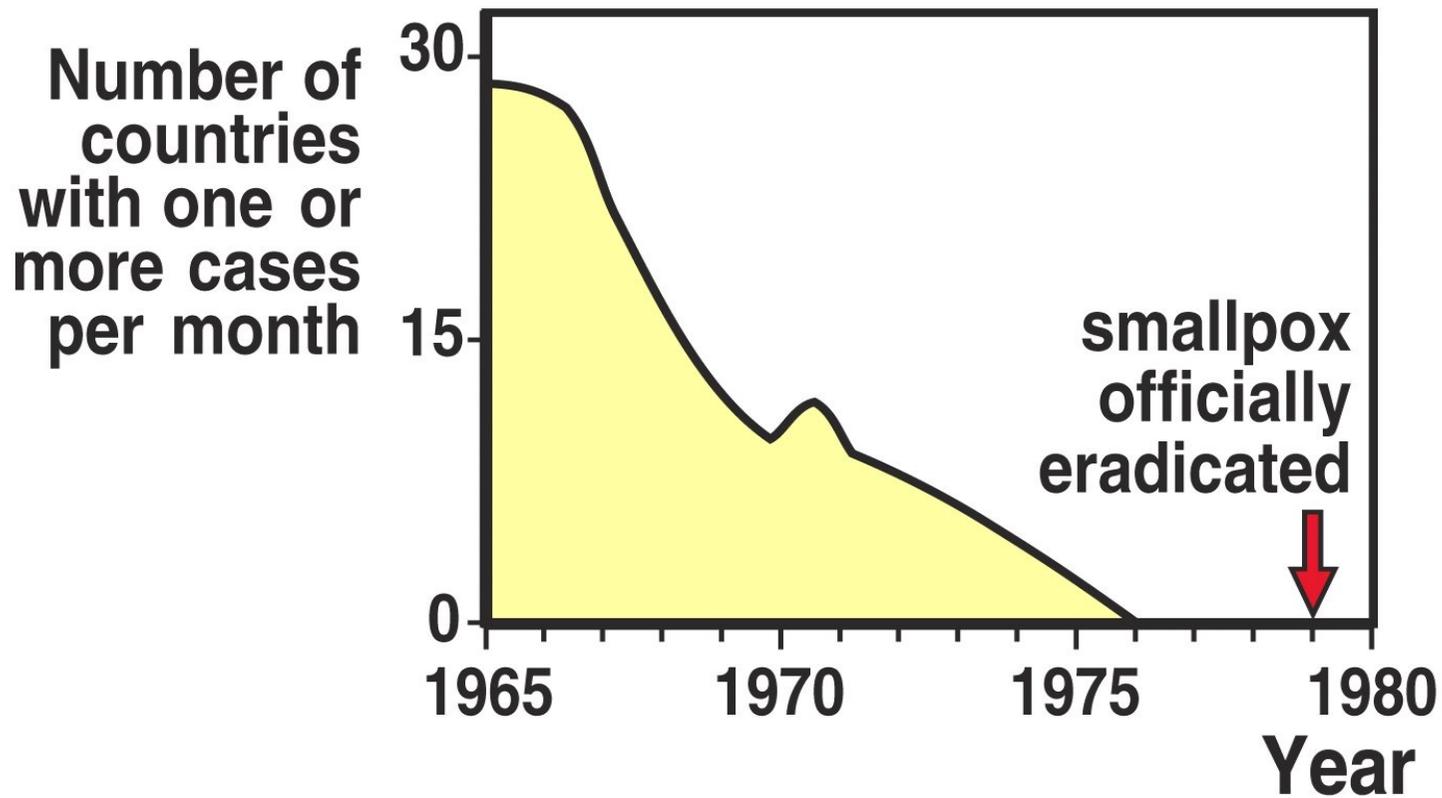
Riconoscere la presenza di microorganismi potenzialmente pericolosi e prevenire o limitare la loro diffusione
Eradicare l'infezione

•DIFESA CONTRO I TUMORI

Riconoscere la presenza di cellule trasformate
e distruggerle per prevenire o rallentare la crescita tumorale

L'eliminazione del vaiolo tramite la vaccinazione

IL SUCCESSO!



Altre campagne di vaccinazione concluse con successo: impatto sulle malattie infettive

TABLE 1-1

Cases of selected infectious disease before and after the introduction of effective vaccines

Disease	ANNUAL CASES/YR		CASES IN 2004
	Prevaccine	Postvaccine	Reduction (%)
Vaiolo	48,164	0	100
Difterite	175,885	0	100
Morbillo	503,282	37	99.99
Parotite	152,209	236	99.85
Pertussis (whooping cough)	147,271	18,957	87.13
Paralytic polio	16,316	0	100
Rosolia	47,745	12	99.97
Tetanus ("lockjaw")	1,314 (deaths)	26 (cases)	98.02
Invasive hemophilus influenzae	20,000	172	99.14



SOURCE: Adapted from W. A. Orenstein et al., 2005. *Health Affairs* 24:599.



Jenner



Pasteur

Seguendo l'esempio dei padri...

GAVI

The Global Alliance for Vaccines and Immunization—a millennial challenge

La GAVI Alliance è una partnership di soggetti pubblici e privati finalizzata a promuovere la vaccinazione globale dei bambini garantendo l'accesso alla vaccinazione in paesi poveri.

E' nata nel 2000 ed ha contribuito ad immunizzare circa 300 milioni di bambini contro malattie mortali come la difterite, il tetano, la pertosse, e l'epatite B.

La caratteristica principale del SI è la capacità di distinguere:

Costituenti propri

da

Costituenti alterati
Patogeni



SELF

dal



NON SELF

Con la finalità di essere TOLLERANTE nei confronti del SELF
e di reagire solo contro il NON SELF

Il sistema immunitario ci protegge contro 4 classi di patogeni!

Type of pathogen	Examples
Bacteria	<i>Salmonella enteritidis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Viruses	Variola Influenza HIV
Fungi	<i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Candida albicans</i>
Parasites protozoa worms	<i>Trypanosoma brucei</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Schistosoma mansoni</i>

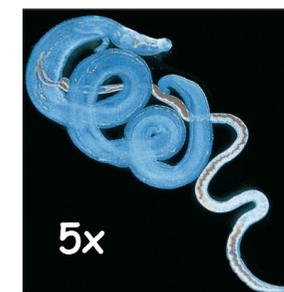
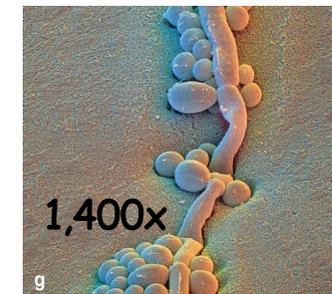
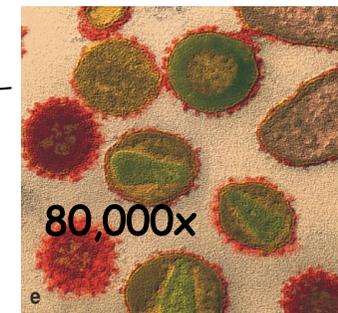
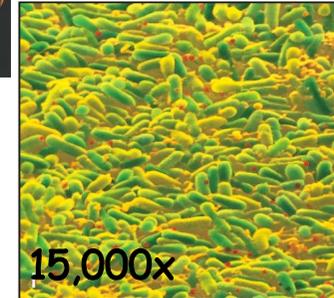
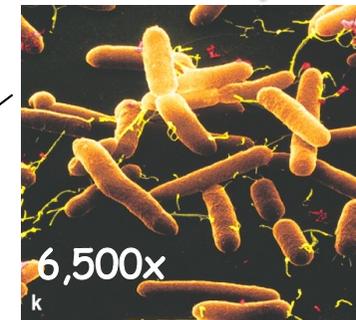


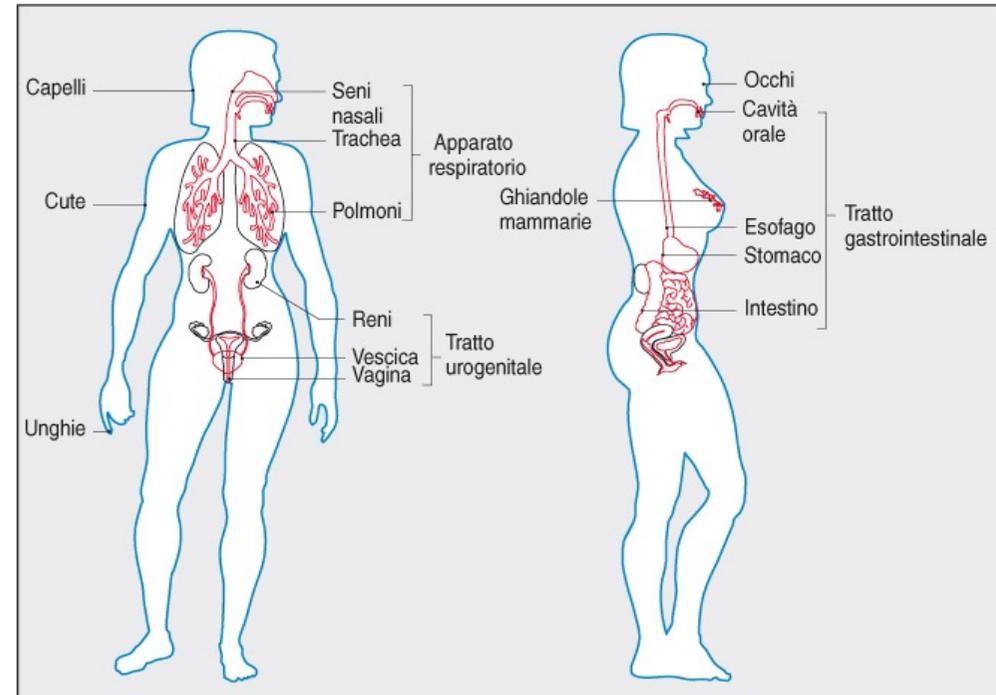
Figure 1-2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Quali sono le porte dell'invasione?

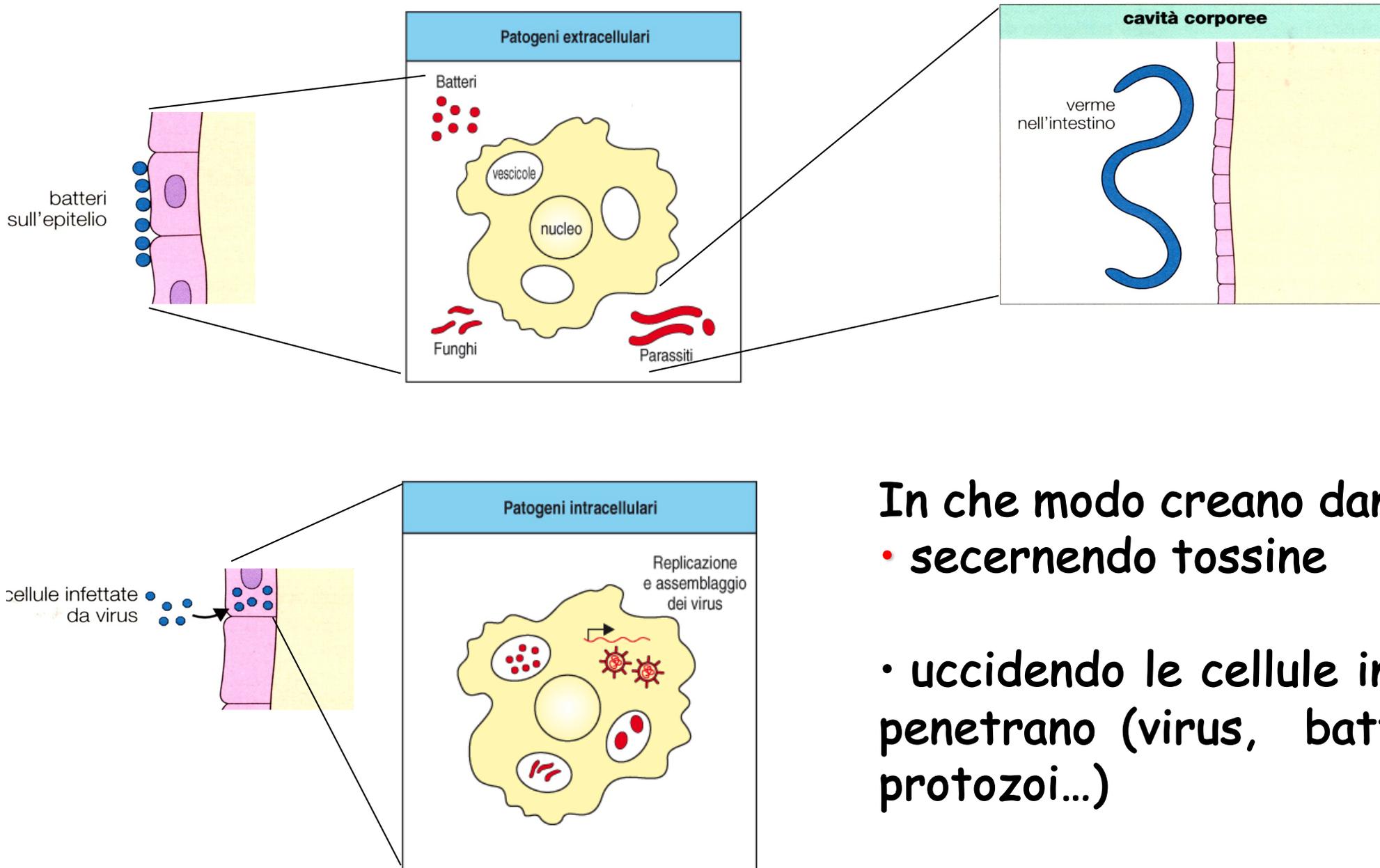
Le superfici epiteliali esterne ed interne:

- La cute

- Le **mucose**: respiratorio
urogenitale
gastrointestinale



Quale habitat preferiscono?



In che modo creano danno?

- **secernendo tossine**
- **uccidendo le cellule in cui penetrano (virus, batteri, protozoi...)**

IL SISTEMA IMMUNITARIO per sconfiggere patogeni diversi utilizza numerose strategie di difesa che prevedono meccanismi:

- differenti
- specializzati
- interattivi e tra loro integrati
- e molto molto complessi

Il sistema immunitario comprende:

L'IMMUNITA' INNATA o NATURALE, che rappresenta la prima linea di difesa e sfrutta meccanismi che sono gli stessi indipendentemente dal tipo di patogeno.

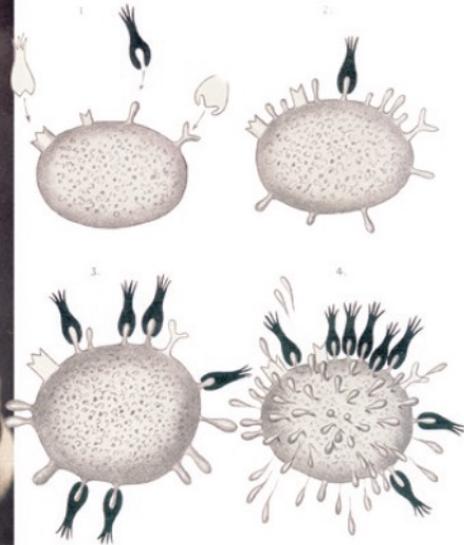
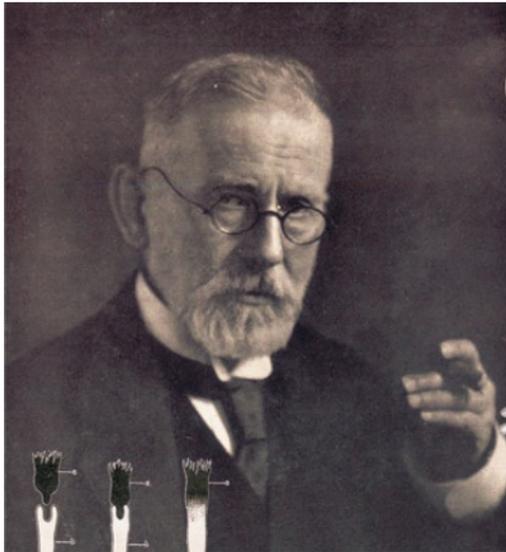
Ha la funzione di limitare l'infezione.

L'IMMUNITA' ACQUISITA o ADATTATIVA, che interviene tardivamente sulla base dei segnali delle risposte naturali e con meccanismi diversi a seconda del tipo di patogeno.

Ha la funzione di eliminare l'infezione e conferire protezione.

Le principali caratteristiche dell'immunità acquisita sono la **SPECIFICITA'** e la **MEMORIA** (cioè la capacità di ricordare l'incontro con il patogeno e di rispondere in maniera più rapida e potente ad un secondo eventuale incontro).

I MECCANISMI IMMUNITARI INNATI ED ADATTATIVI FUNZIONANO NEL BUIO DEL NOSTRO ORGANISMO TRAMITE:



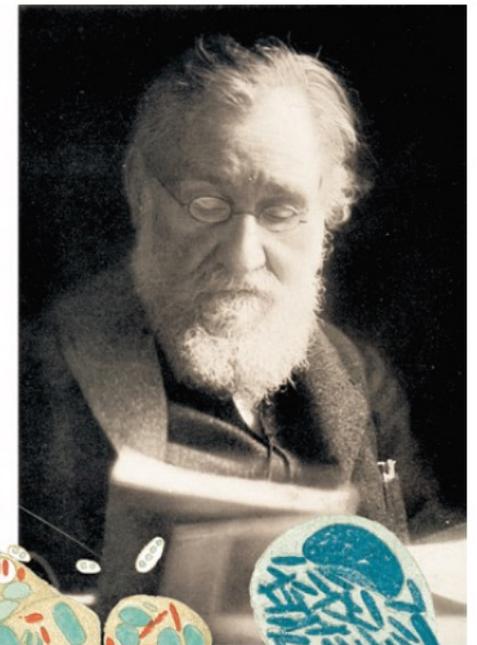
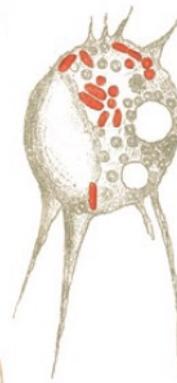
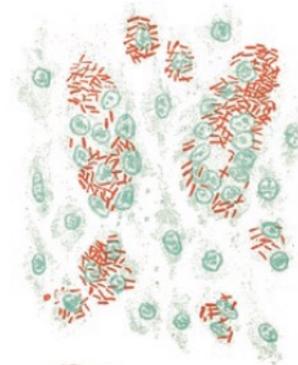
Paul Ehrlich and his drawings of the formation and effector functions of antibodies

Cellule presenti nei tessuti o in movimento nella linfa, nei linfonodi e nel sangue:

•**IMMUNITA' CELLULARE**

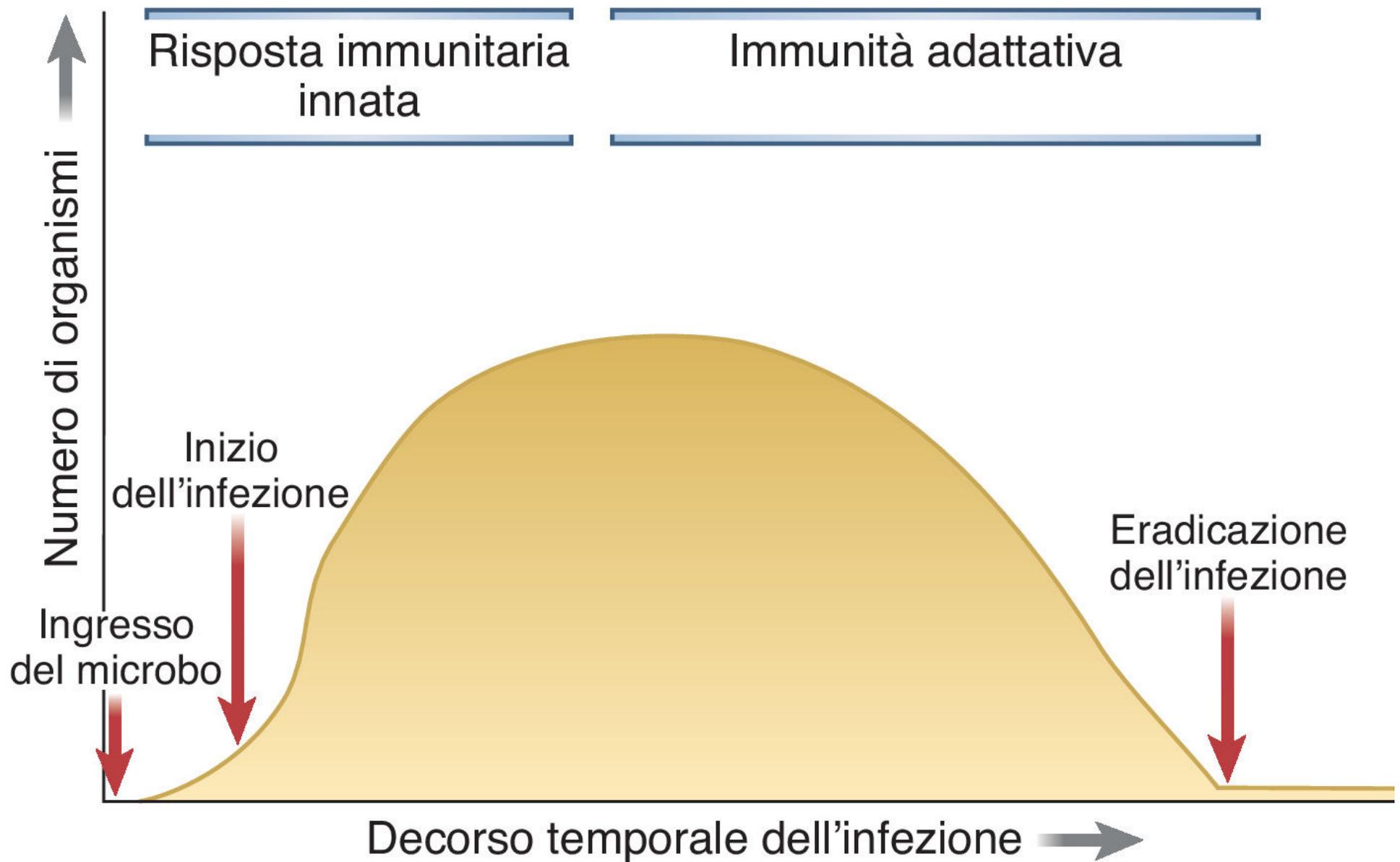
Molecole solubili presenti nei liquidi organici (umori):

•**IMMUNITA' UMORALE**

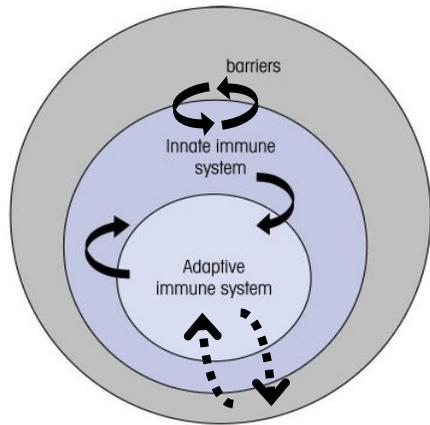


Elie Metchnikoff and his drawings of bacterial phagocytosis

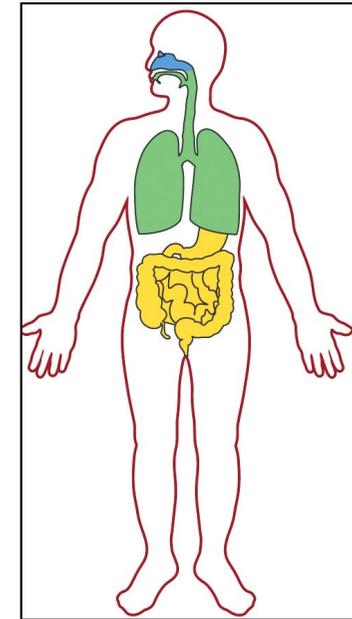
Le diverse fasi della risposta immunitaria sono orchestrate spazialmente e temporalmente



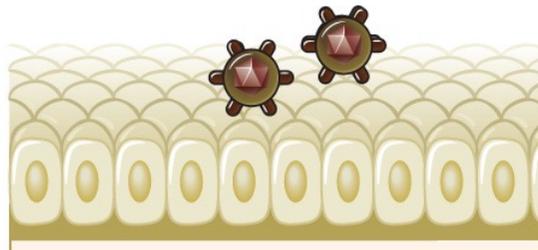
Il sistema immunitario dei vertebrati è costituito da tre livelli interconnessi di difesa



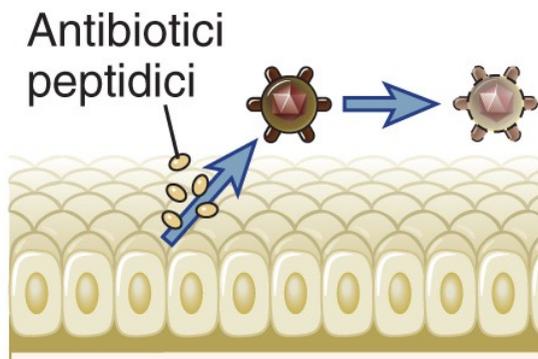
Le **BARRIERE EPITELIALI** sono il primo fronte delle difese immunitarie !!!!



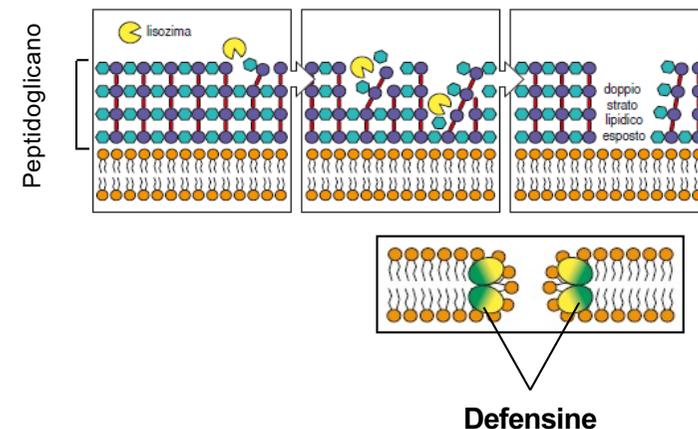
Barriera fisica alle infezioni



Uccisione di microbi tramite antibiotici prodotti localmente (defensine, lisozima)



Parete batterica



Il sistema immunitario comprende:

- Tessuti

- Cellule

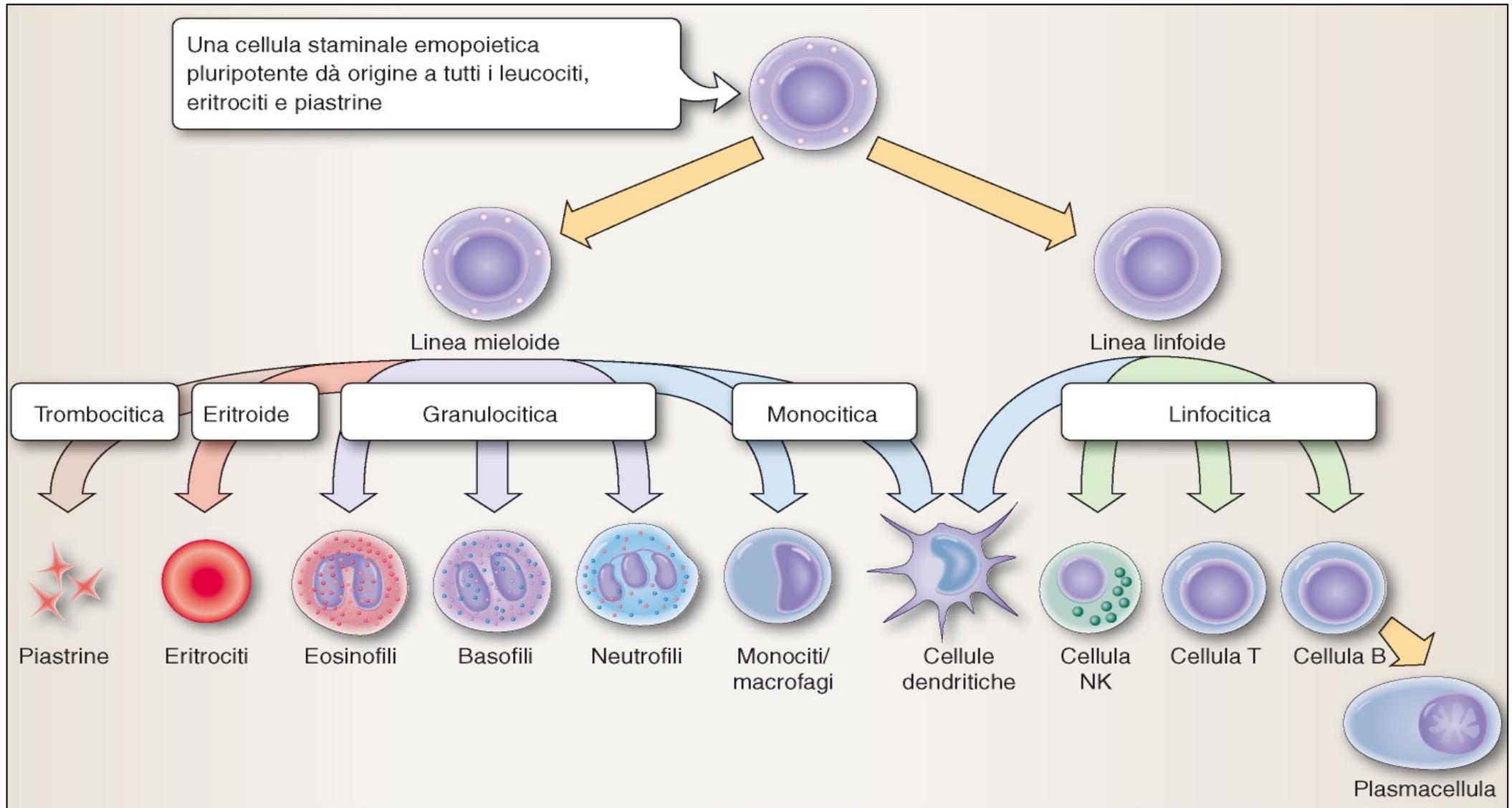
- Mediatori solubili

INTERCONNESSI

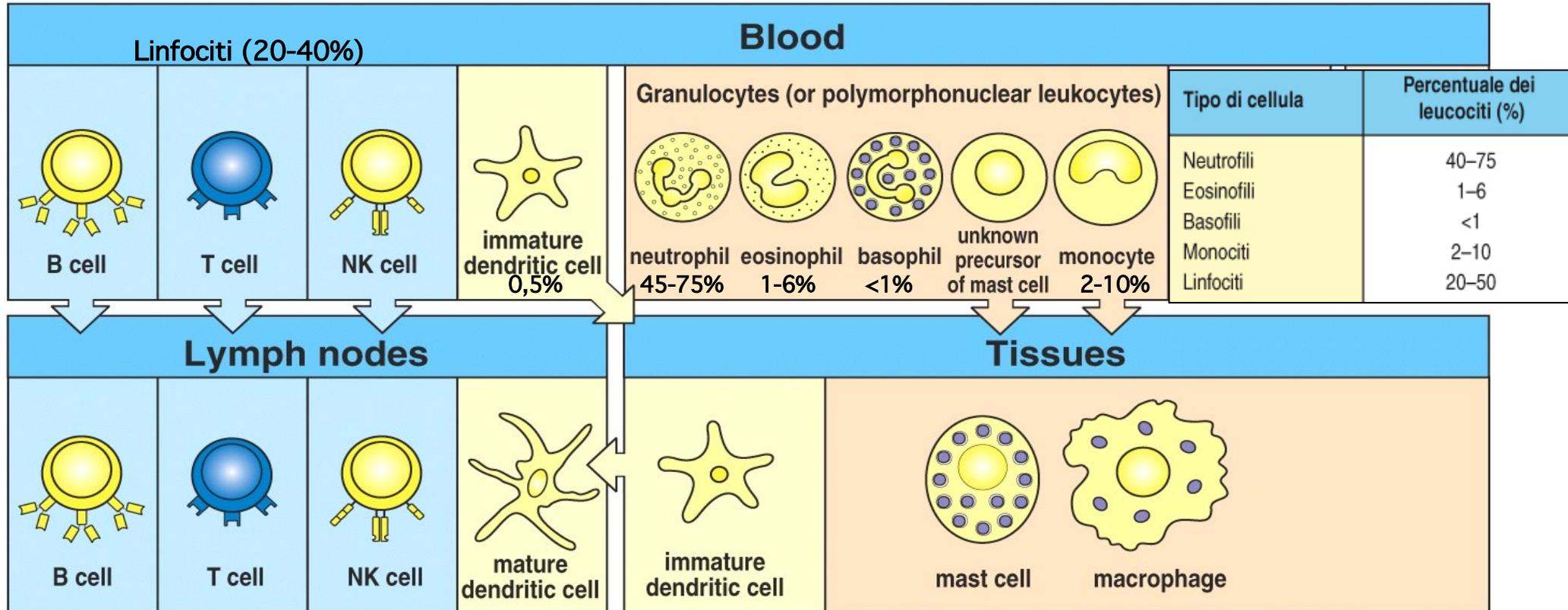
e

finemente **REGOLATI**

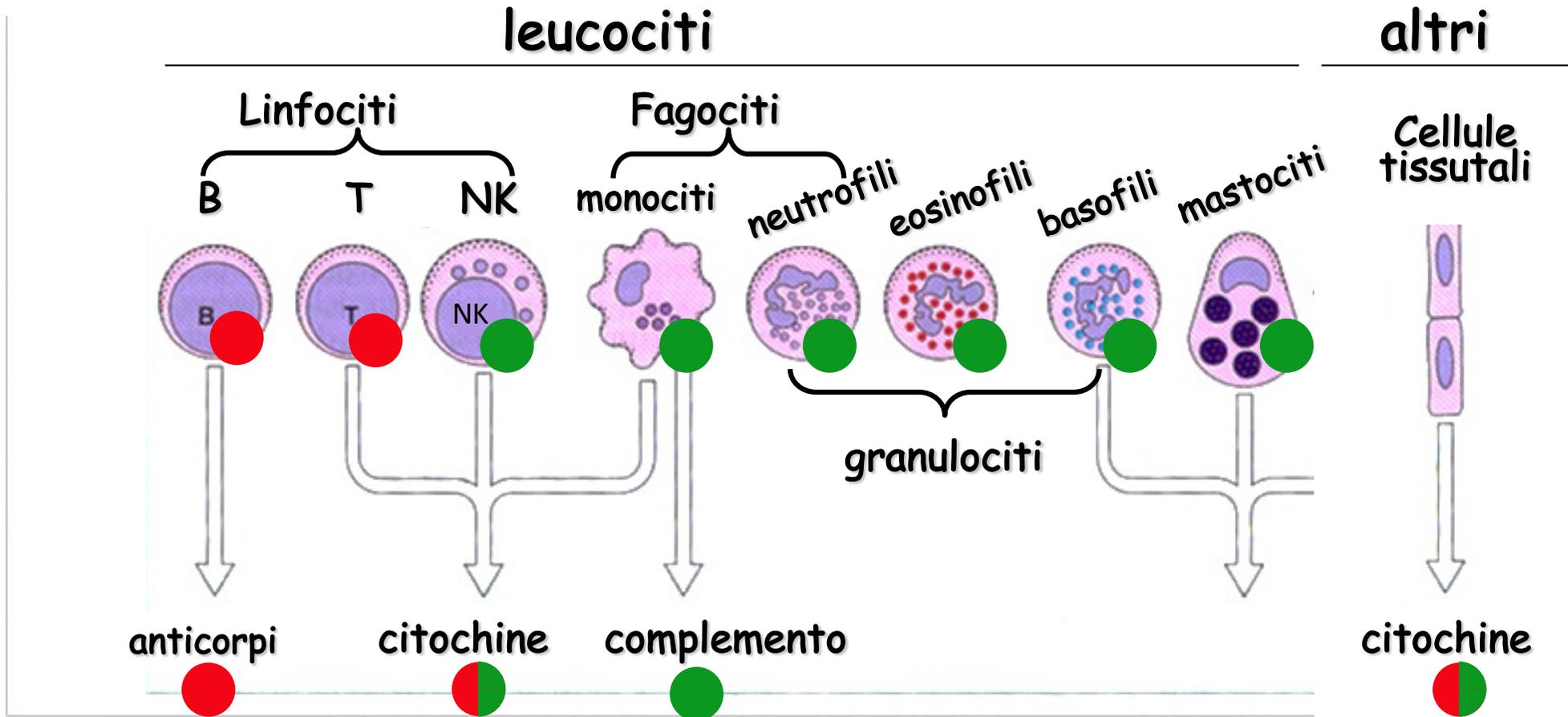
Origine delle Cellule del Sistema Immunitario



I LEUCOCITI CIRCOLANO NEL SANGUE MA SONO ANCHE PRESENTI NEI TESSUTI



Componenti del sistema immunitario



- Immunità innata
- Immunità adattativa

Proprietà generali delle CITOCHINE

- Le citochine sono glicoproteine a basso peso molecolare secrete non solo dai leucociti, ma da un ampio spettro di tipi cellulari.
- Le citochine sono dotate di svariati effetti biologici che esplicano legando recettori specifici espressi sulla membrana della cellula bersaglio.
- Le citochine funzionano da messaggeri intercellulari mediando la comunicazione tra cellule e tessuti e regolando la durata e l'intensità della risposta immunitaria.

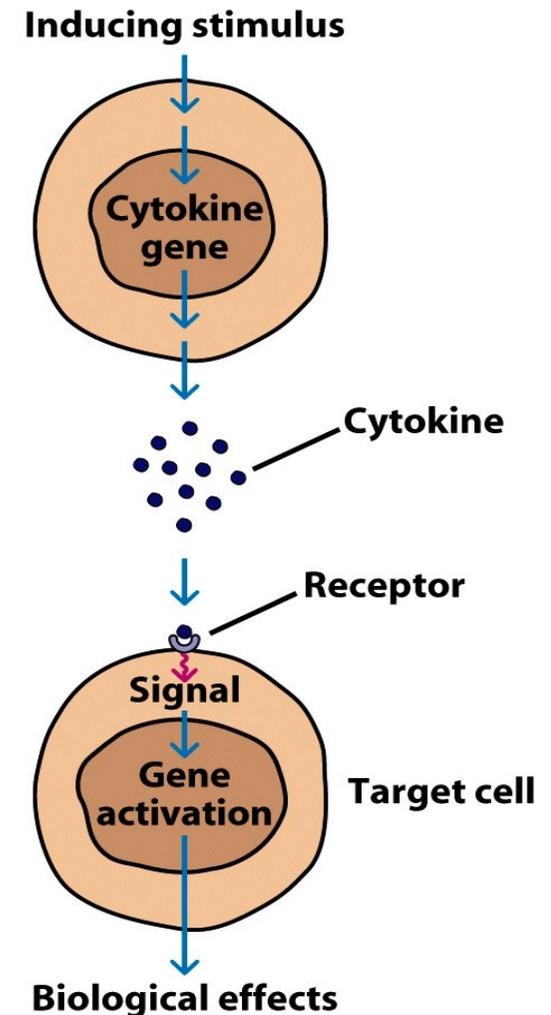
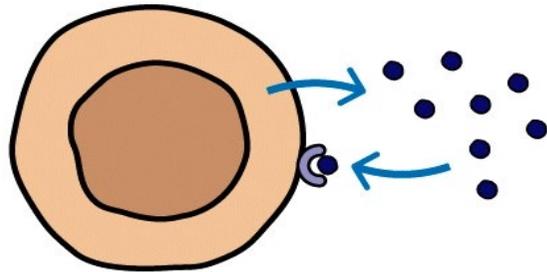
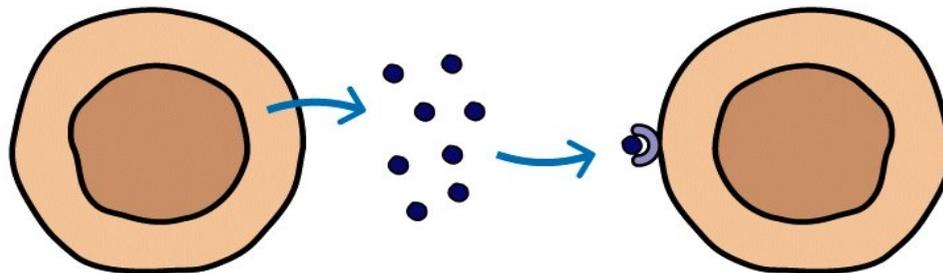


Figure 12-1a
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Modalità d'azione delle citochine

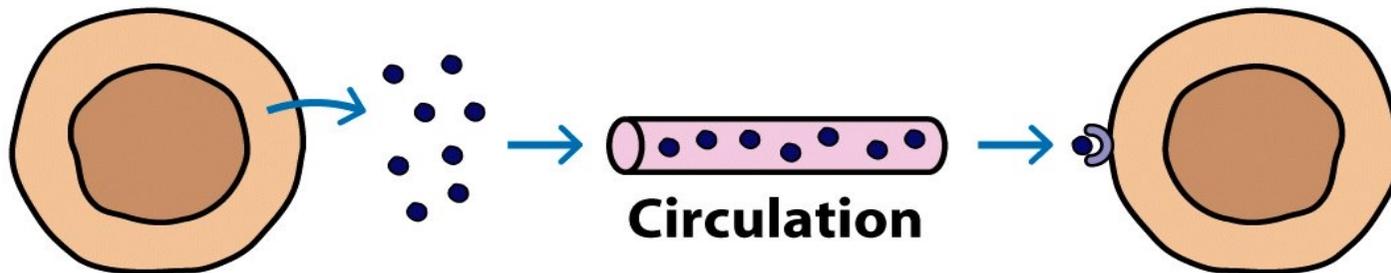


Autocrine action



Paracrine action

Nearby cell

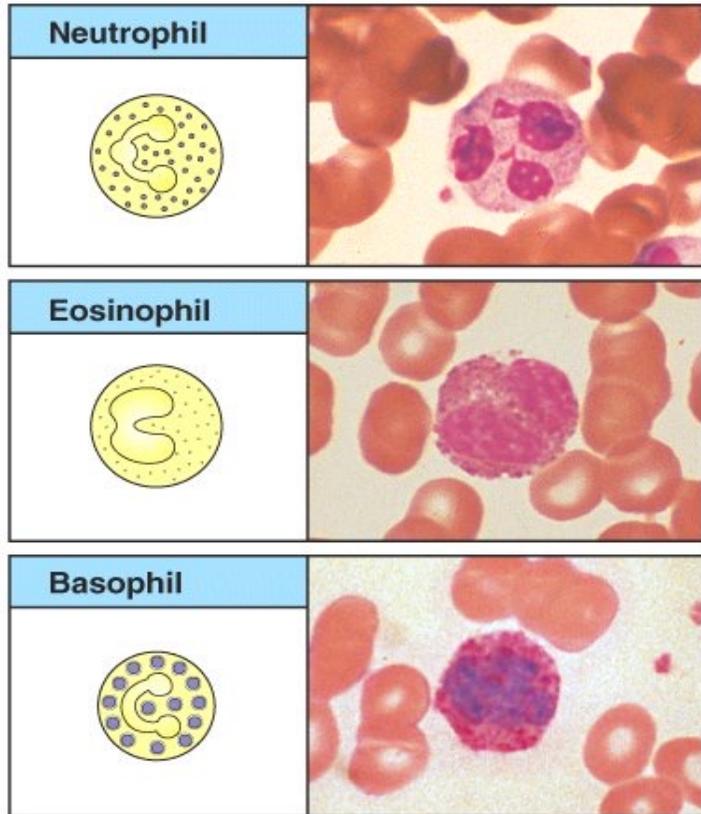


Endocrine action

Distant cell

LE CELLULE DELL'IMMUNITA' INNATA

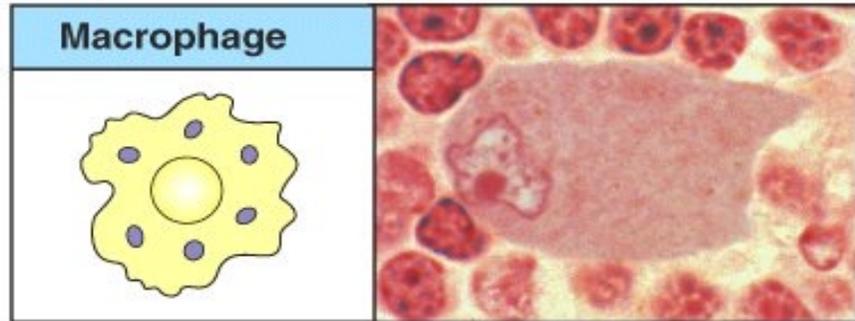
I GRANULOCITI



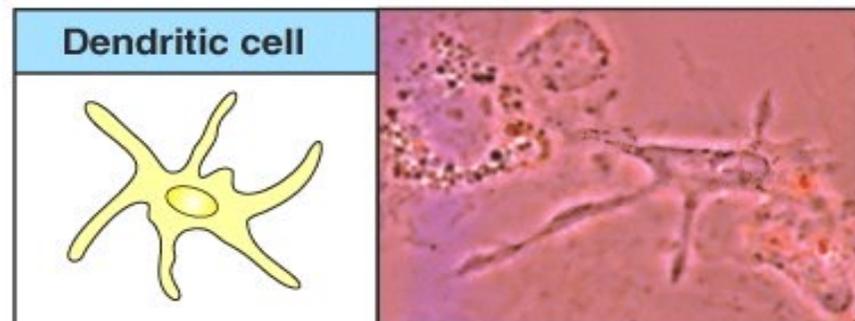
I MASTOCITI



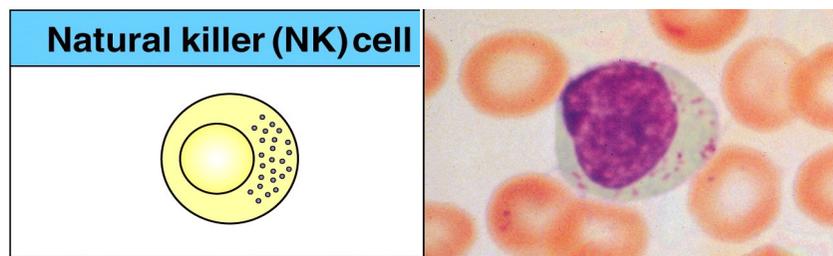
I MACROFAGI



LE CELLULE DENDRITICHE



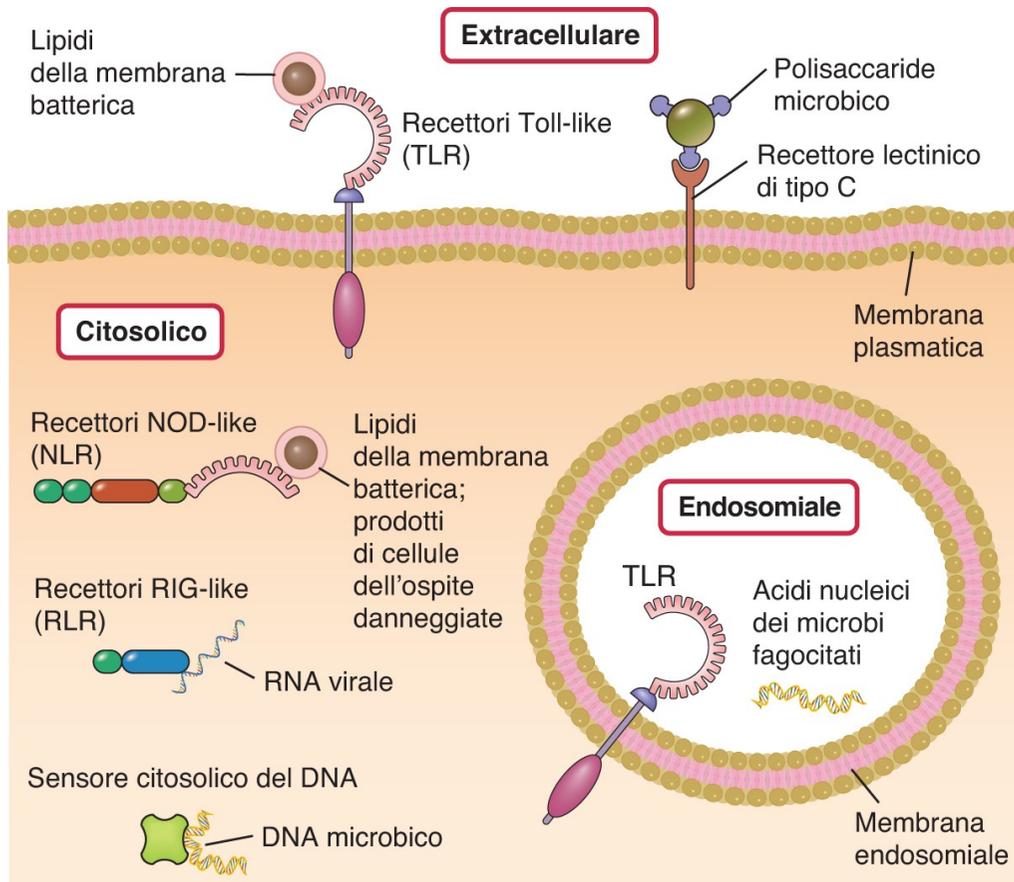
LE CELLULE NATURAL KILLER (NK)



Invasione microbica: come fanno le cellule dell'immunità innata a riconoscere il patogeno?

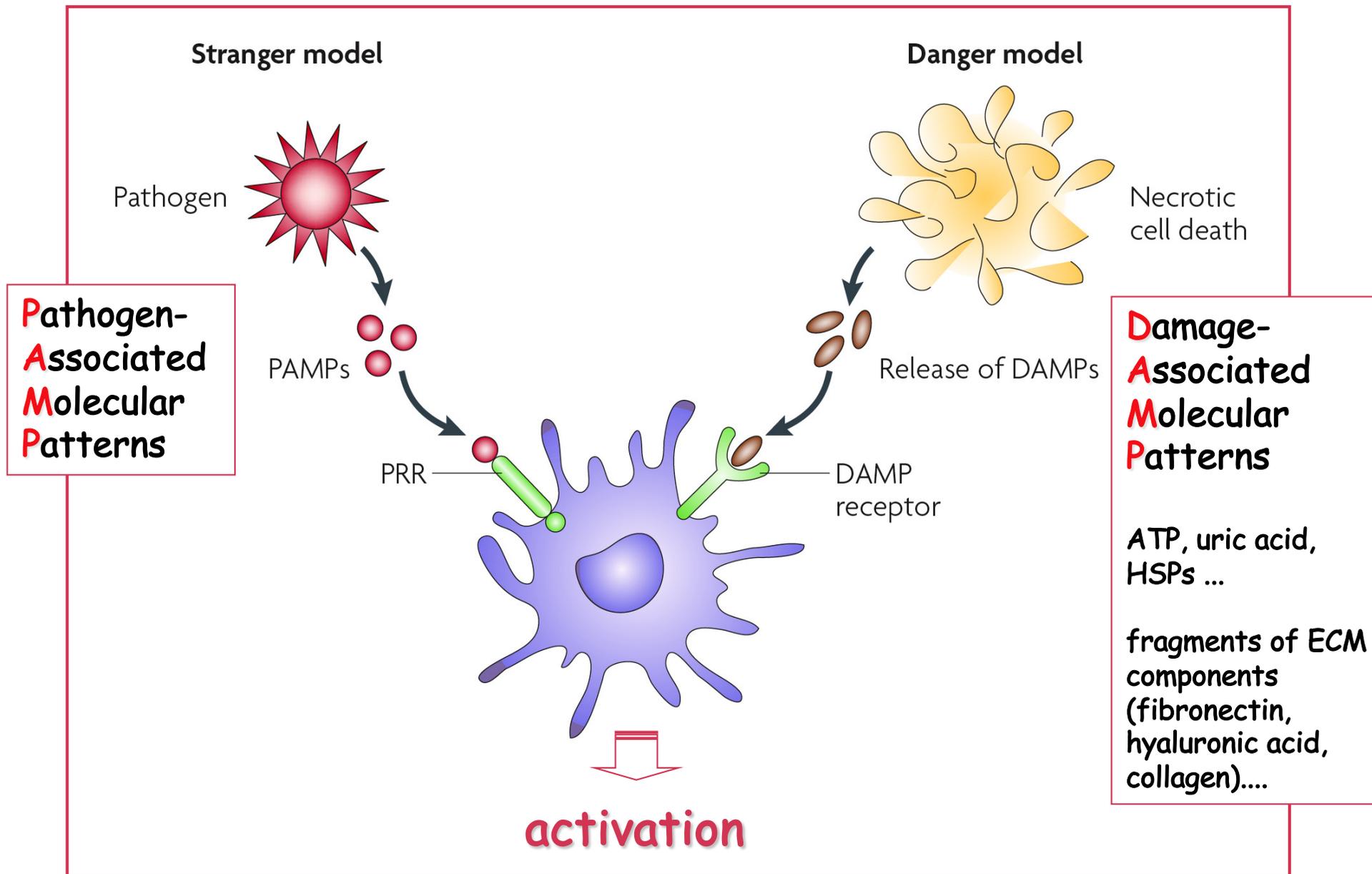
Possiedono un sistema sensoriale costituito da recettori diversi definiti

Pattern Recognition receptors (PRRs)



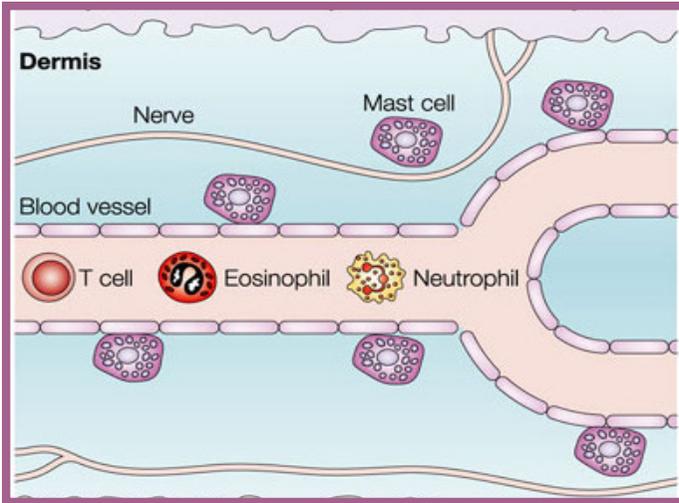
Questi recettori riconoscono profili molecolari associati ai patogeni (PAMPs) ma anche molecole derivate da tessuti danneggiati.

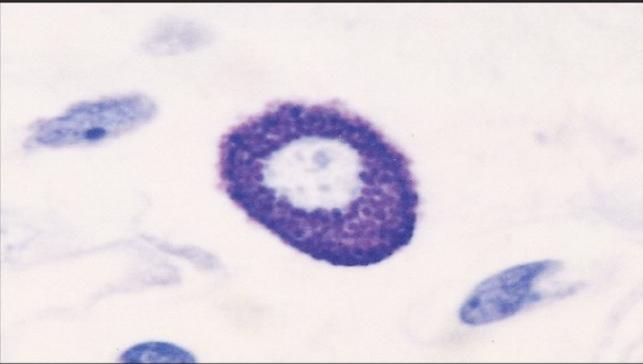
Il sistema immunitario è attivato da segnali di estraneità (“stranger”) e di danno (“danger”)



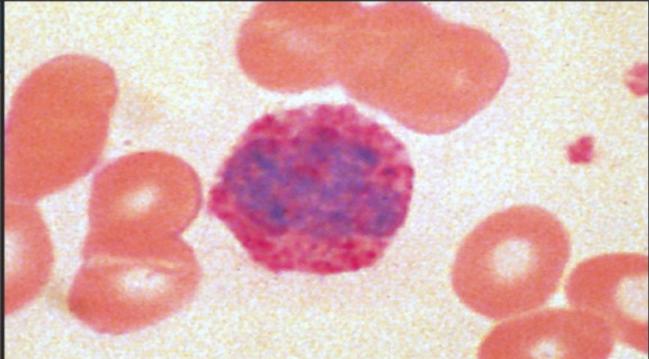
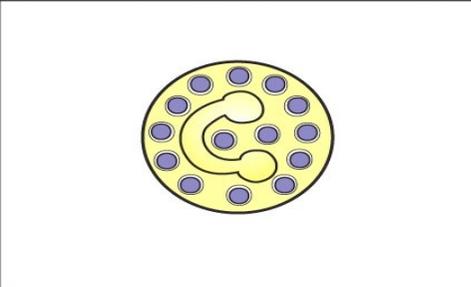
INVASIONE MICROBICA: QUALI CELLULE SE NE ACCORGONO ?

Mastociti: sentinelle tissutali

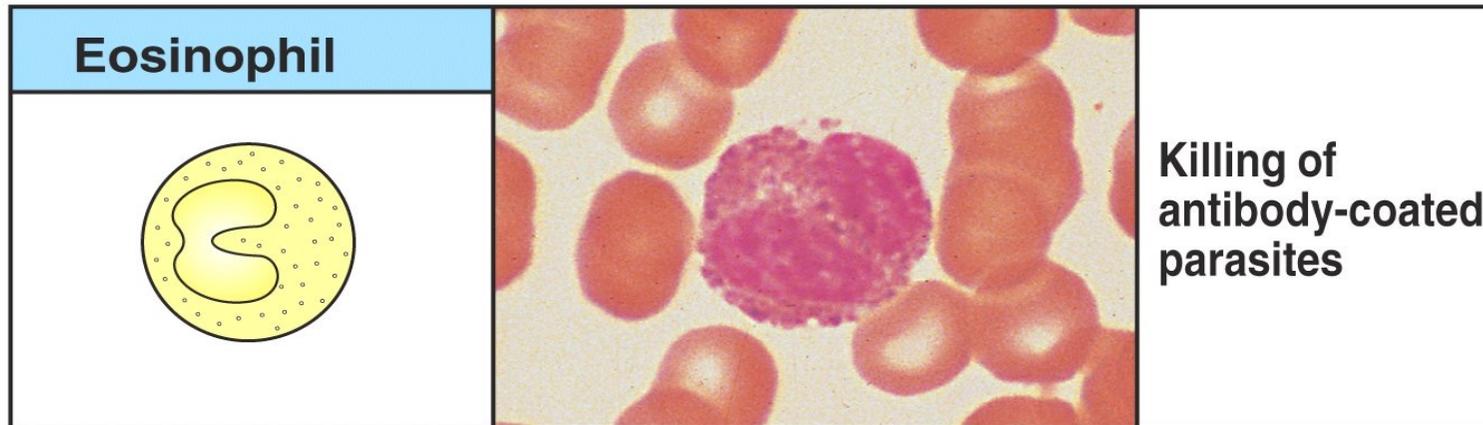


Cell		Activated function
Mast cell		Release of granules containing histamine and other active agents

I granulociti basofili (1% dei leucociti) condividono recettori e funzioni con i mastociti!!

Basophil		release of histamine
		

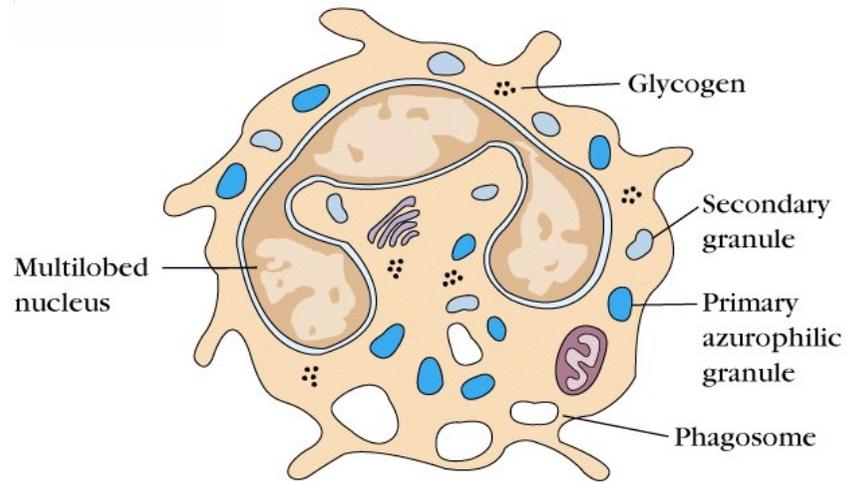
I granulociti eosinofili (0,5-2% dei leucociti) mediano l'uccisione dei parassiti



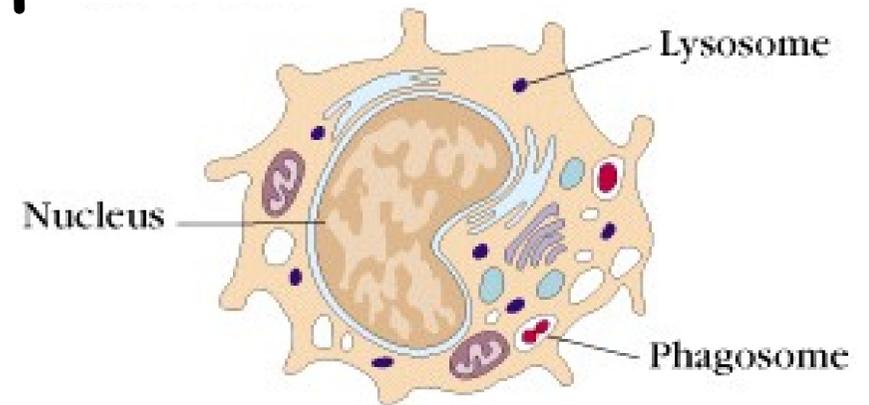
Le principali cellule effettrici dell'immunità innata

1. Fagociti

Granulociti
neutrofili
(circolanti)

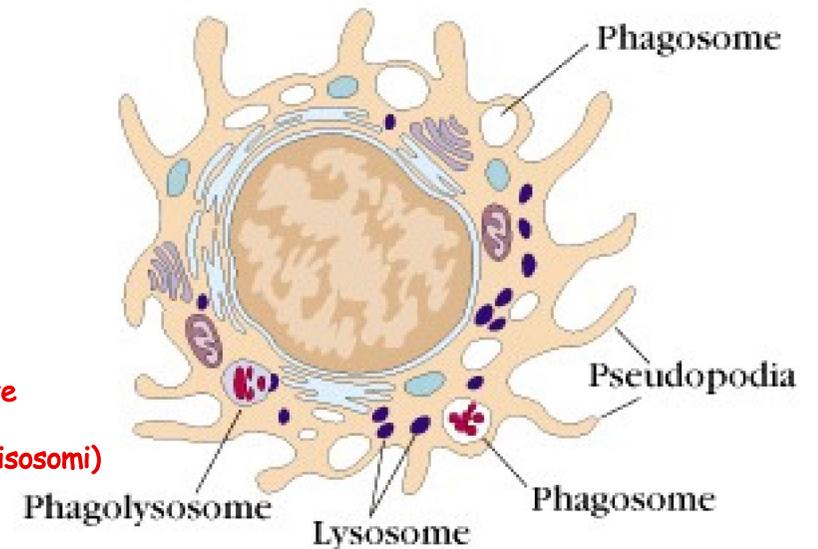


monociti
(circolanti)



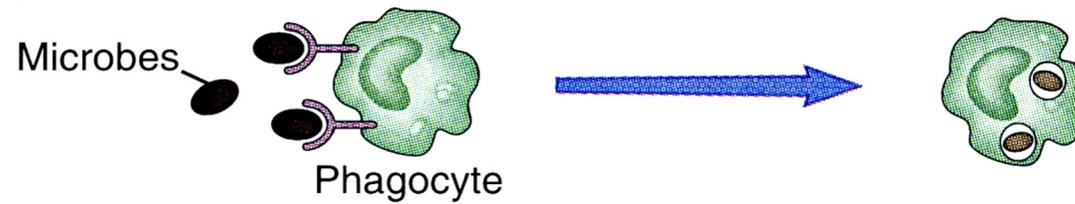
macrofagi
(tissutali)

- Aumento di dimensioni di 5-10 volte
- Aumento del numero di organelli (lisosomi)
- Aumento della capacità fagocitica

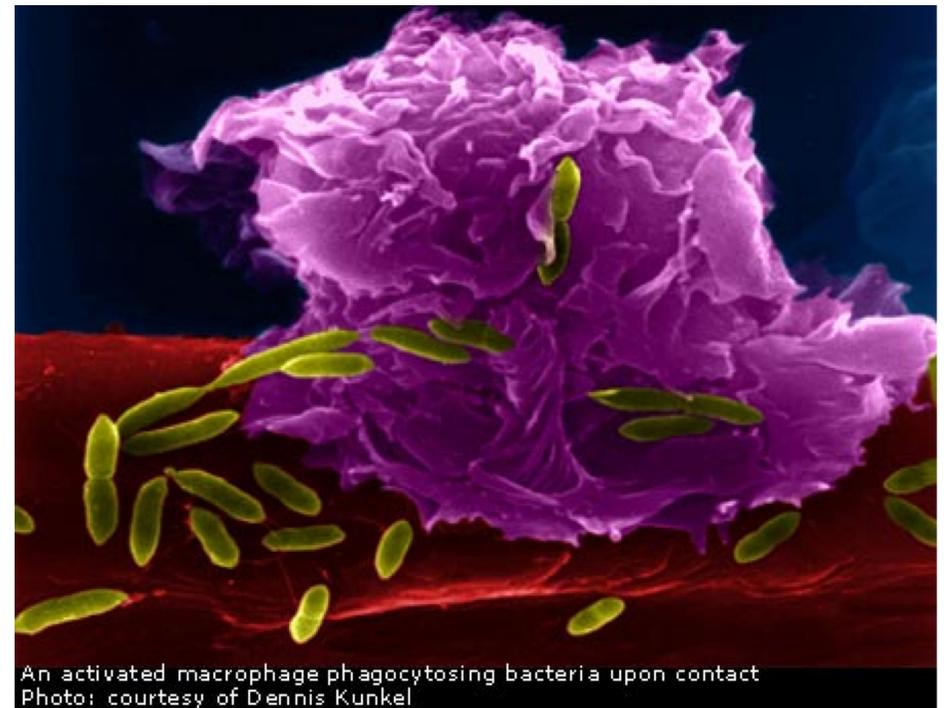
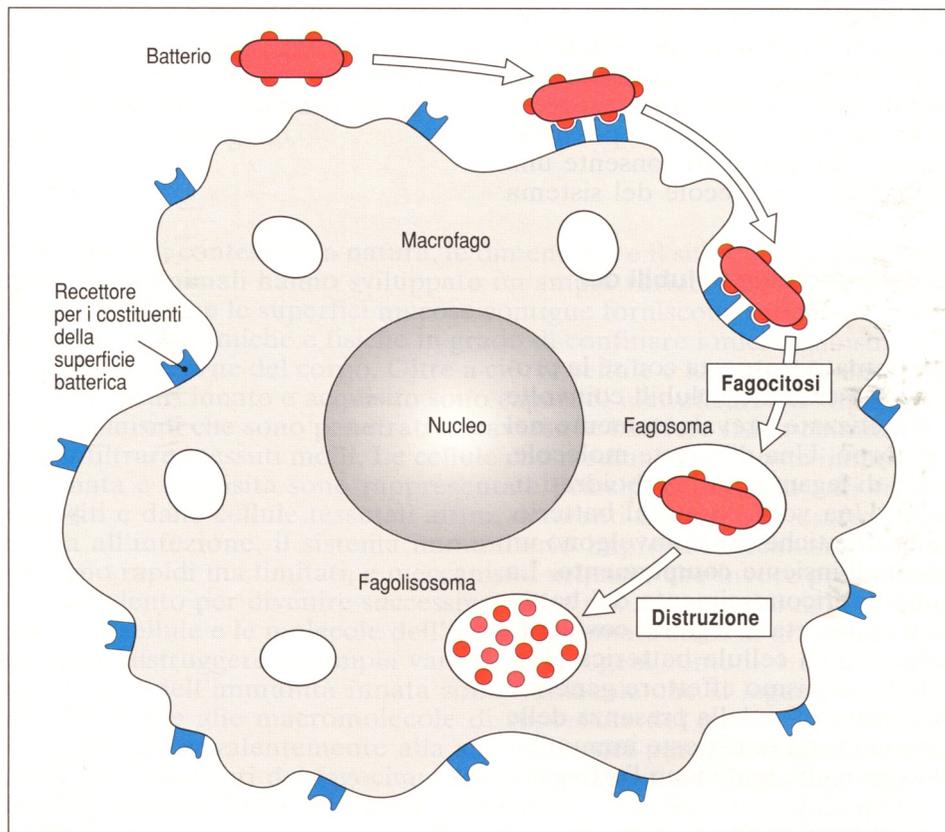


La Fagocitosi

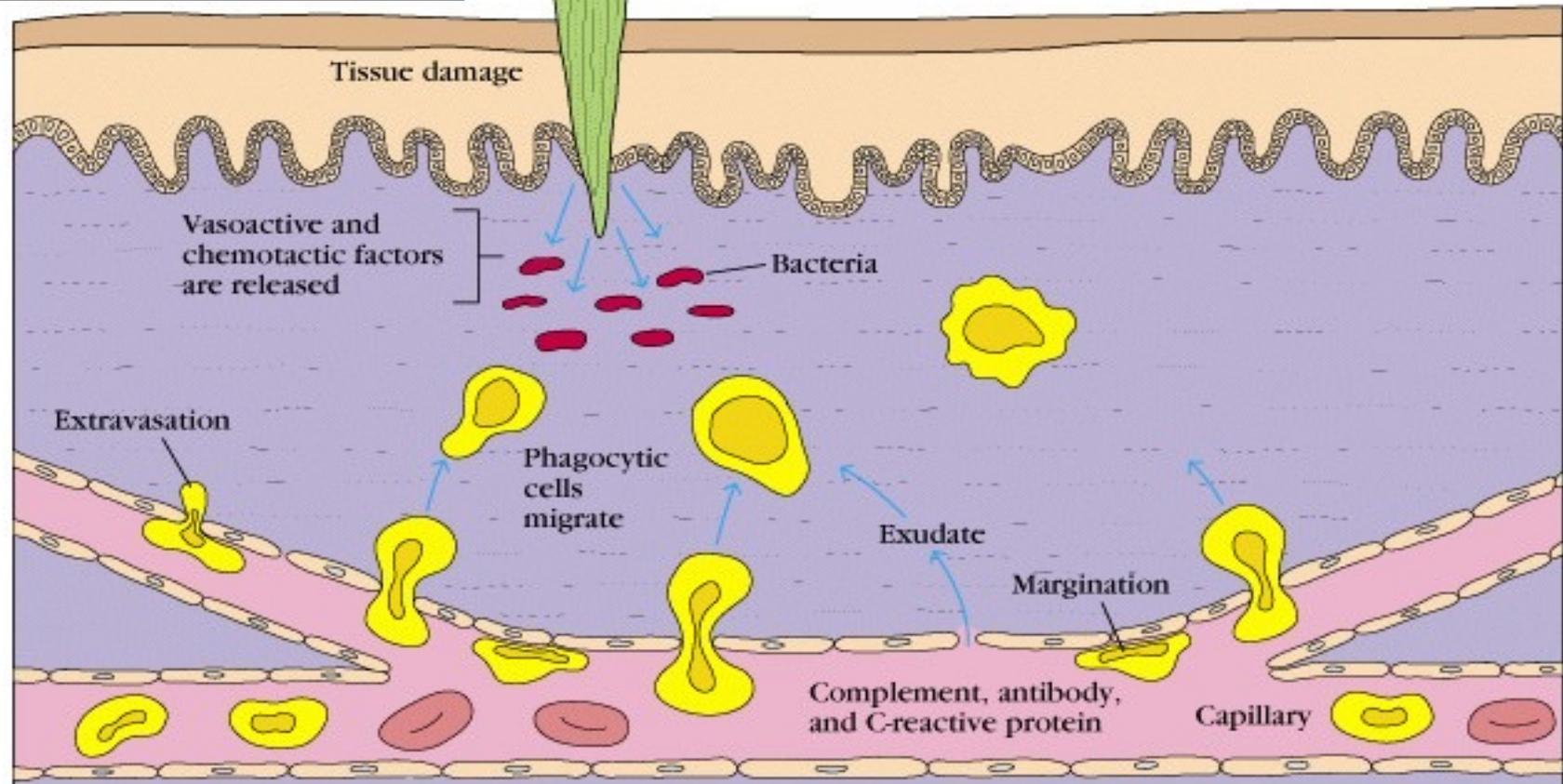
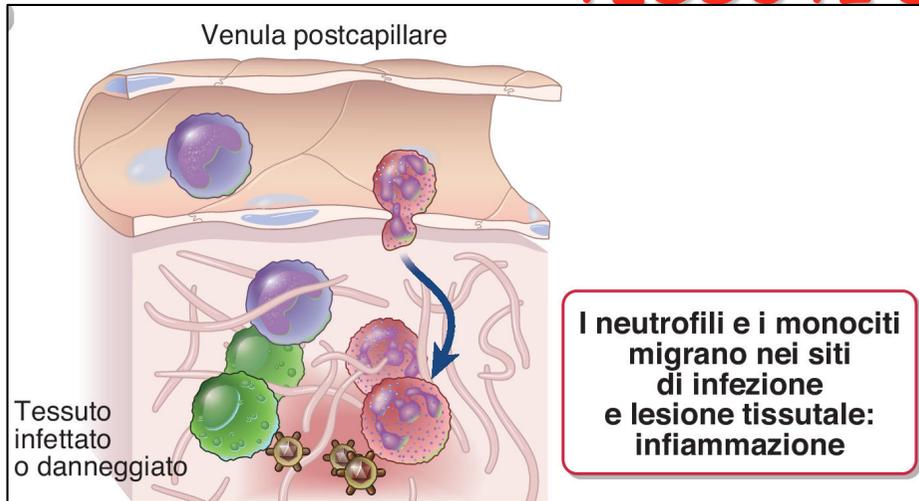
A Phagocytes



**Phagocytosis
and killing of
microbes**



I FAGOCITI HANNO LA CAPACITA' DI MIGRARE NEI TESSUTI SEDE DEL DANNO

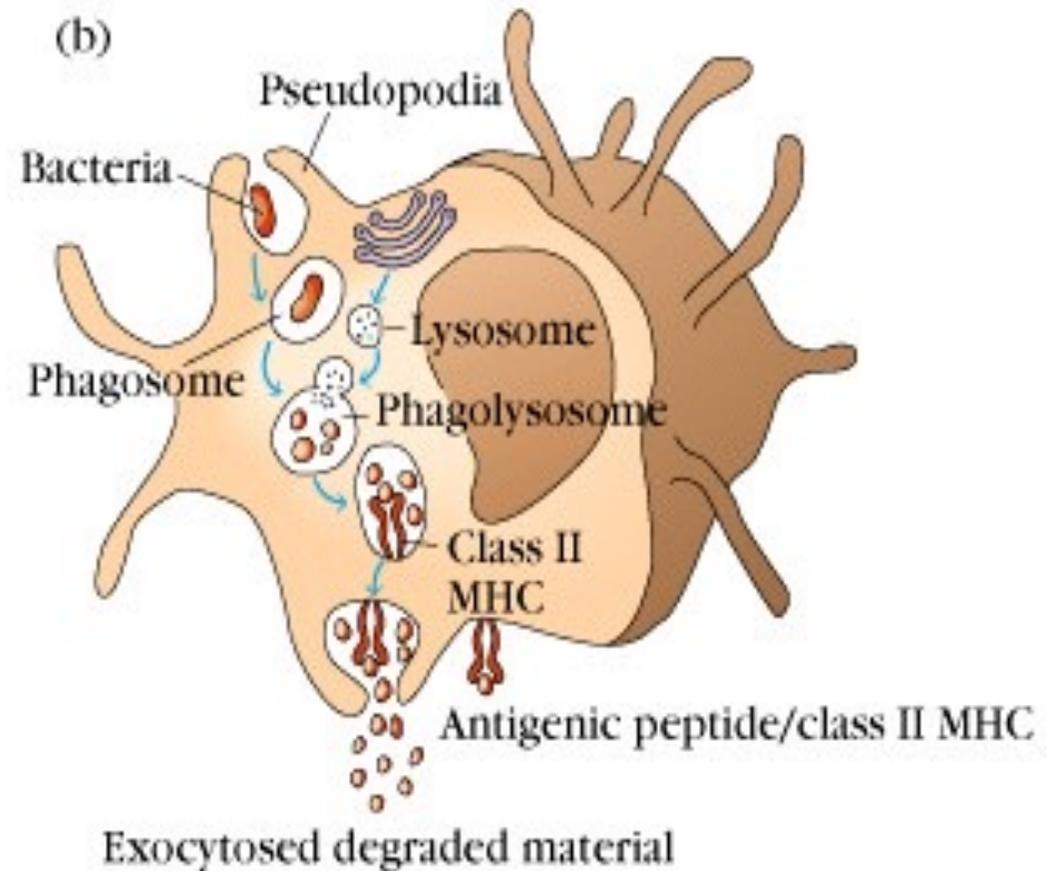


I macrofagi sono dotati di una funzione accessoria:
presentano l'antigene ai linfociti

(a)



(b)



Le cellule dell'immunità innata hanno una funzione accessoria:

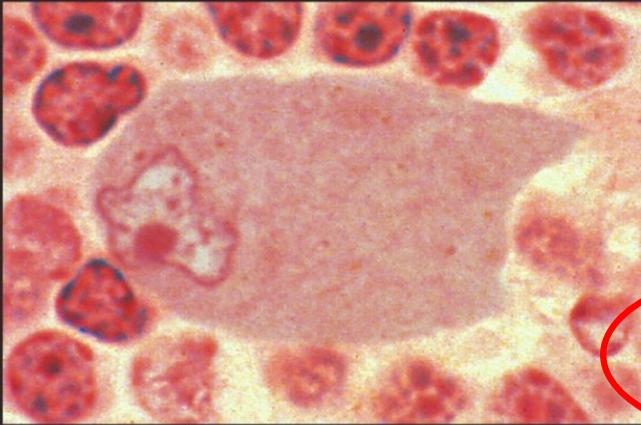
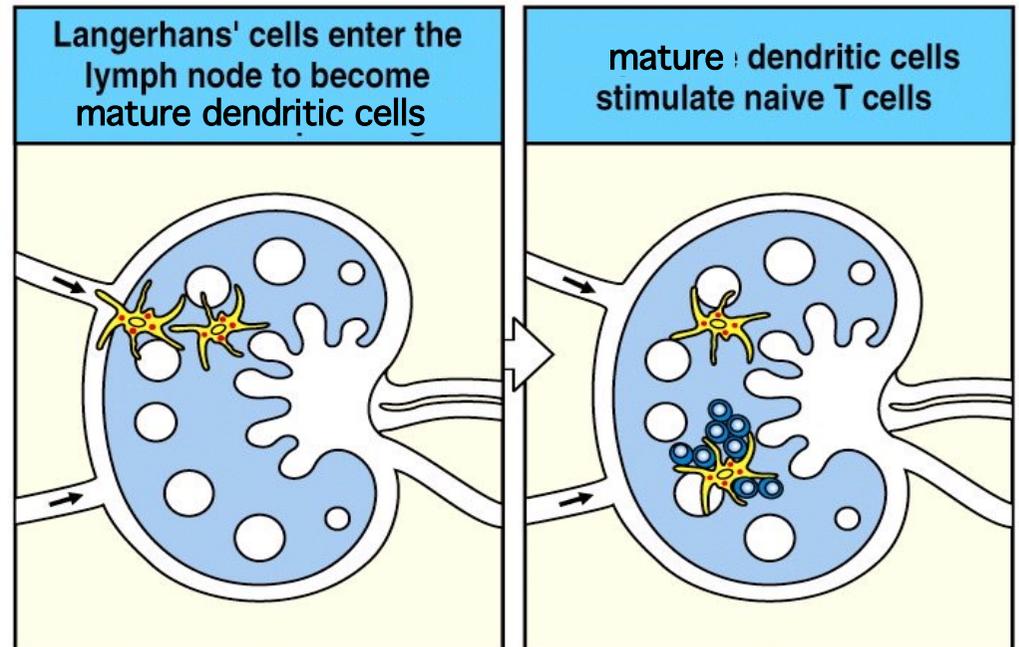
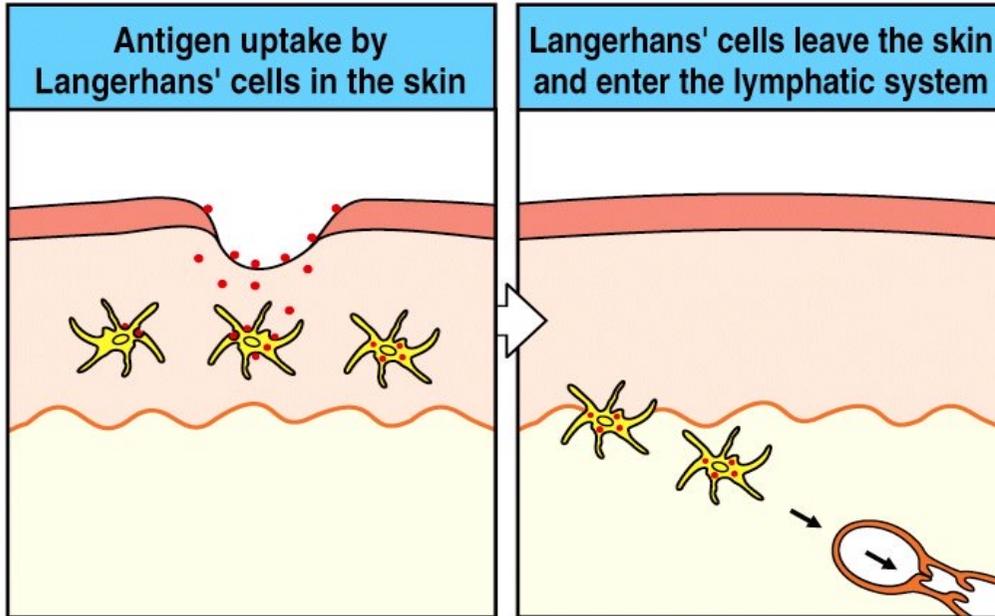
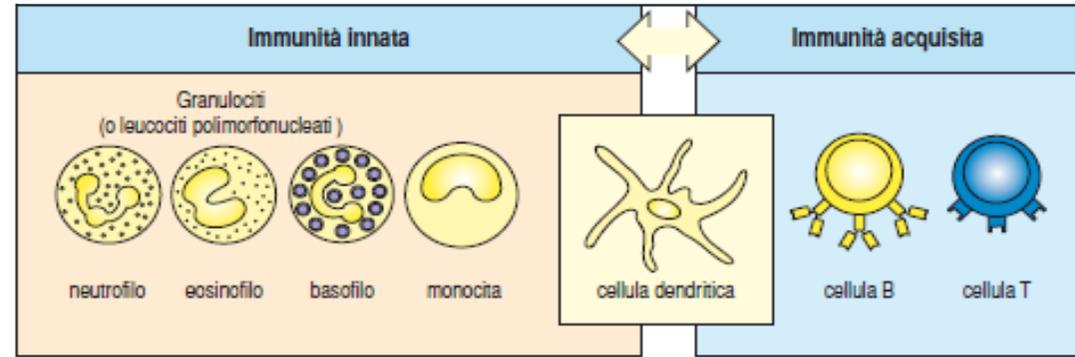
Cell		Activated function
Macrophage		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation
Dendritic cell		Antigen uptake in peripheral sites Antigen presentation in lymph nodes

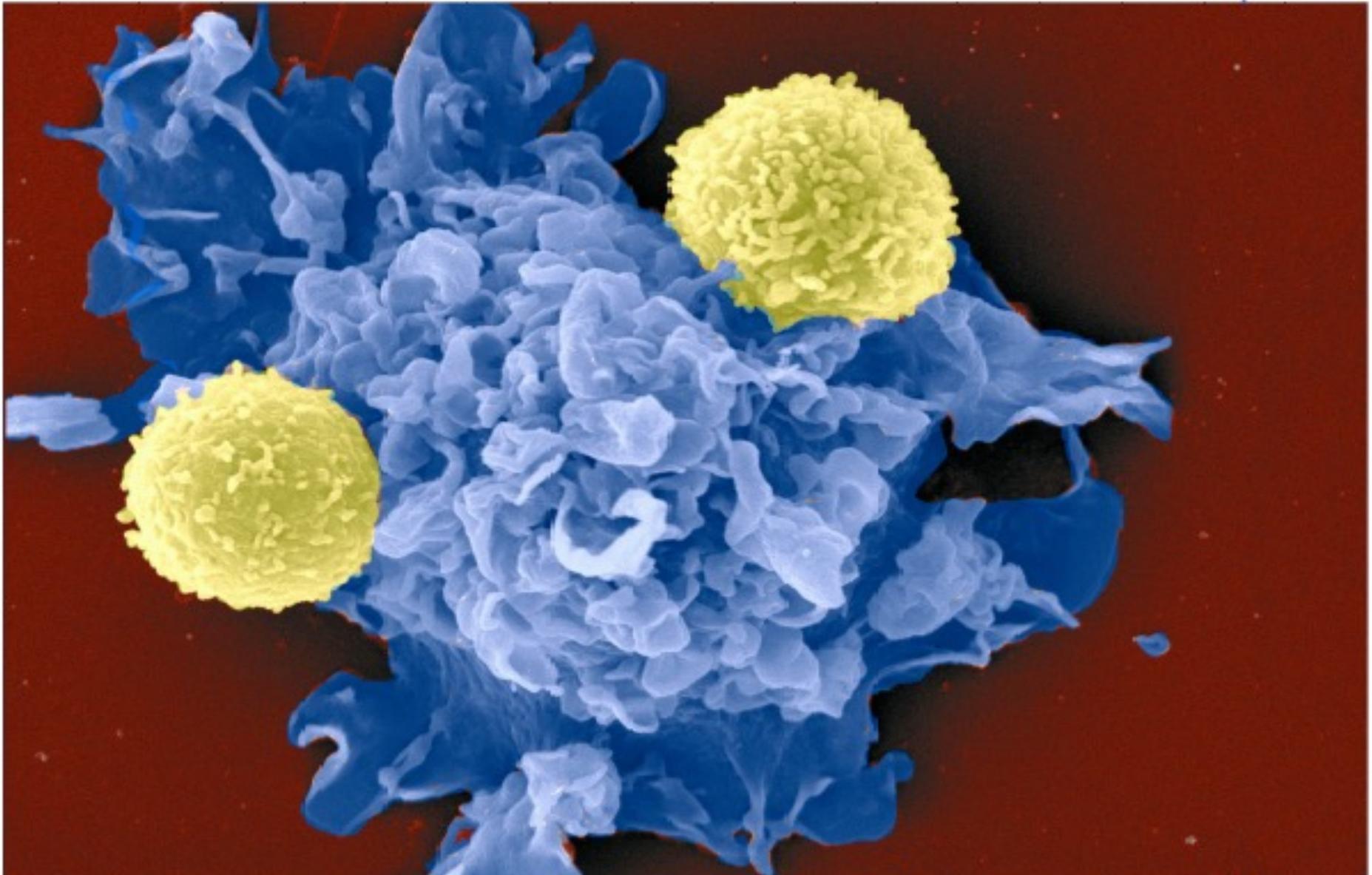
Figure 1-4 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

ATTIVANO e ISTRUISCONO i linfociti dell'immunità adattativa!

Le cellule dendritiche sono considerate un ponte tra la risposta innata e quella acquisita



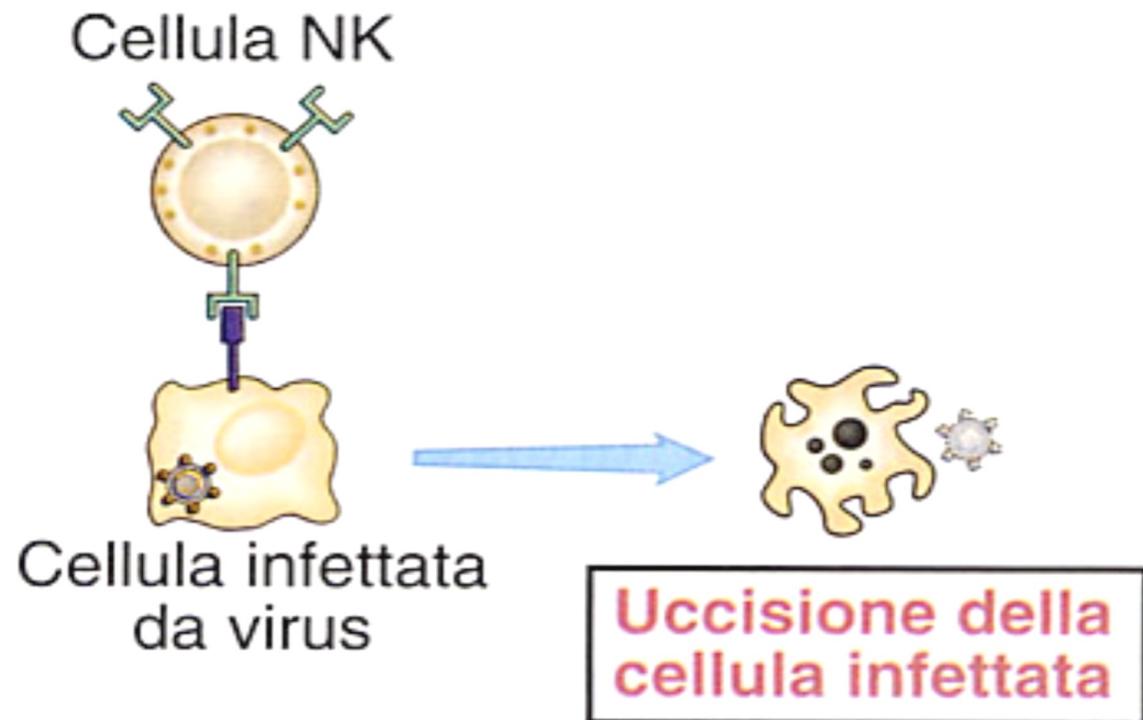
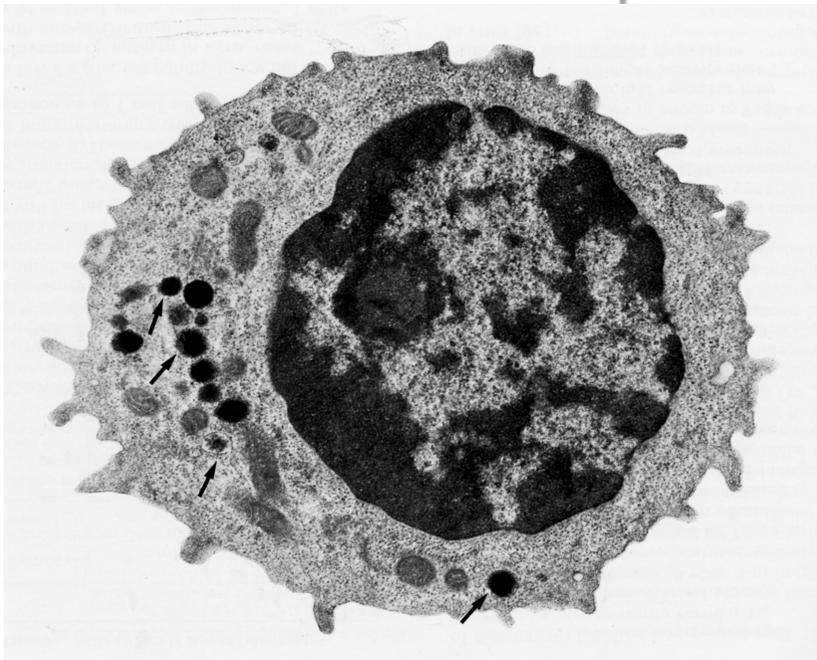
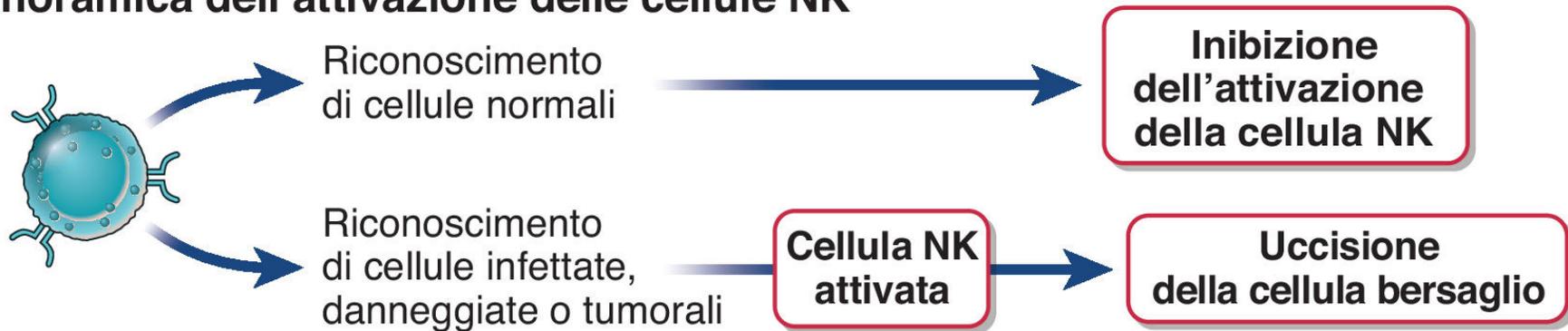
INTERAZIONE TRA UNA CELLULA DENDRITICA E DUE LINFOCITI T



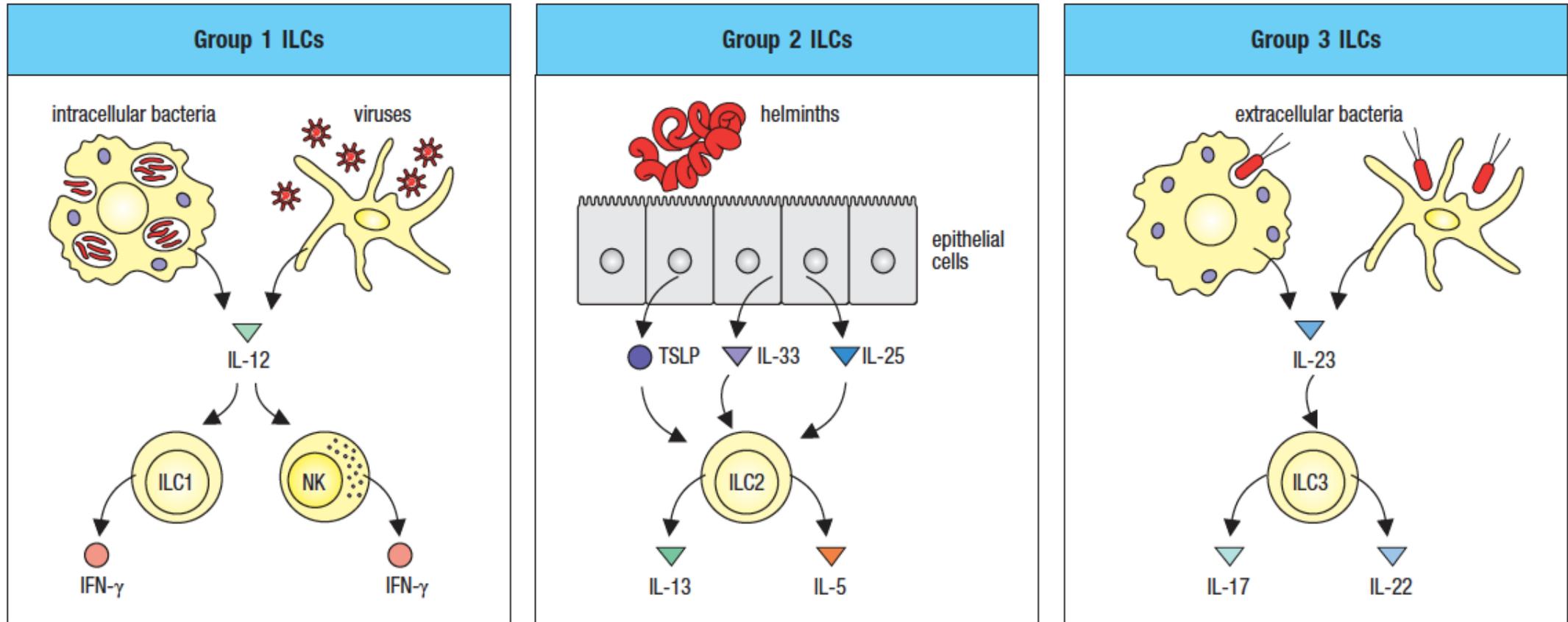
Le cellule effettrici dell'immunità innata

2. I linfociti Natural Killer (NK)

A Panoramica dell'attivazione delle cellule NK

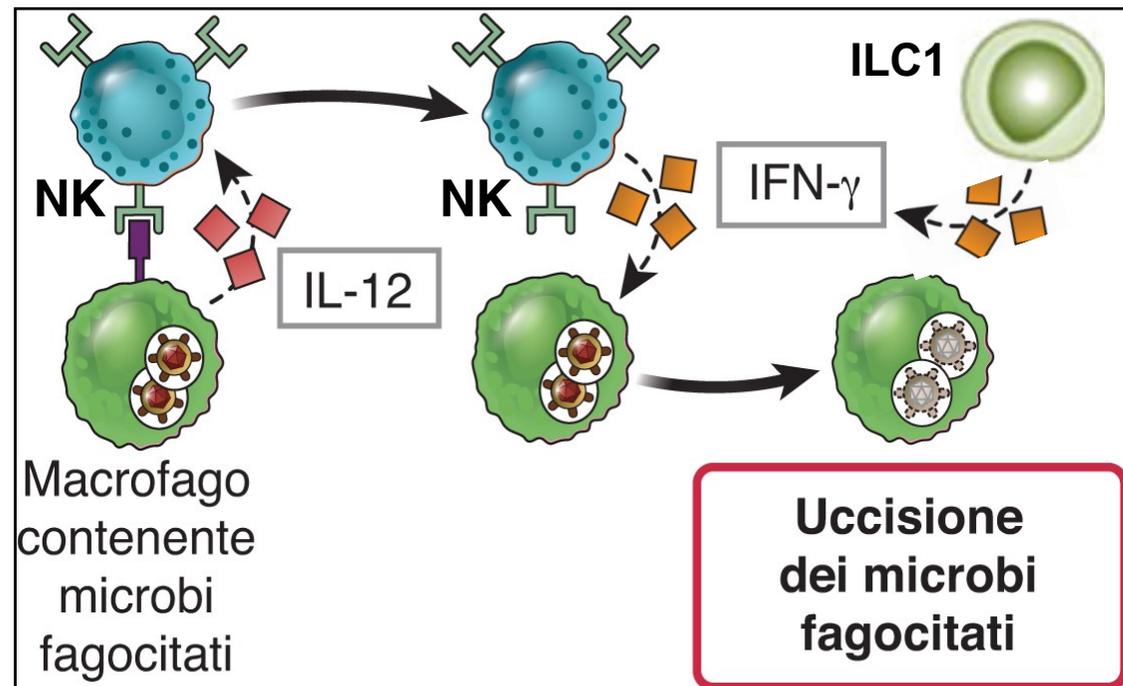
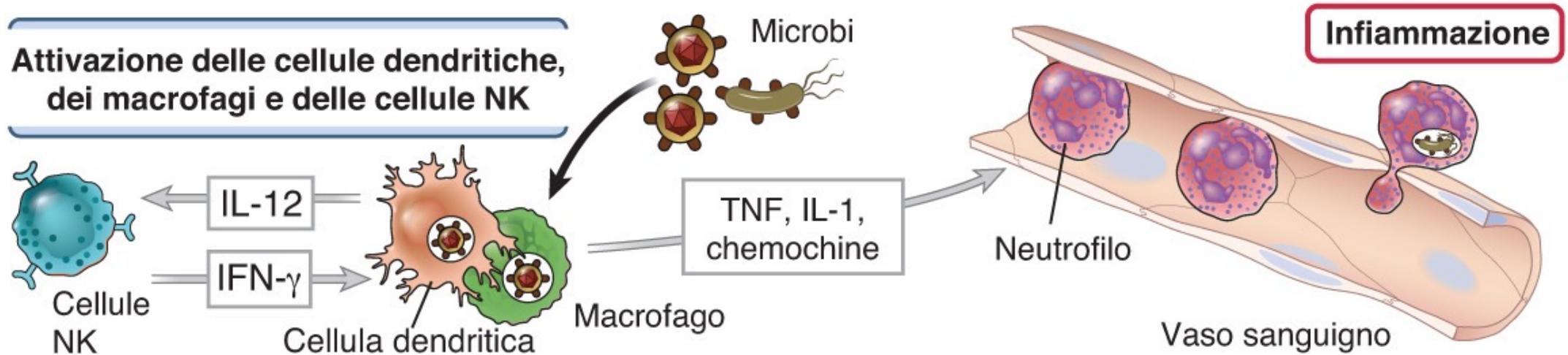


2. Le cellule linfoidi innate (ILC)



I componenti solubili dell'immunità innata

1. Le citochine dell'immunità innata

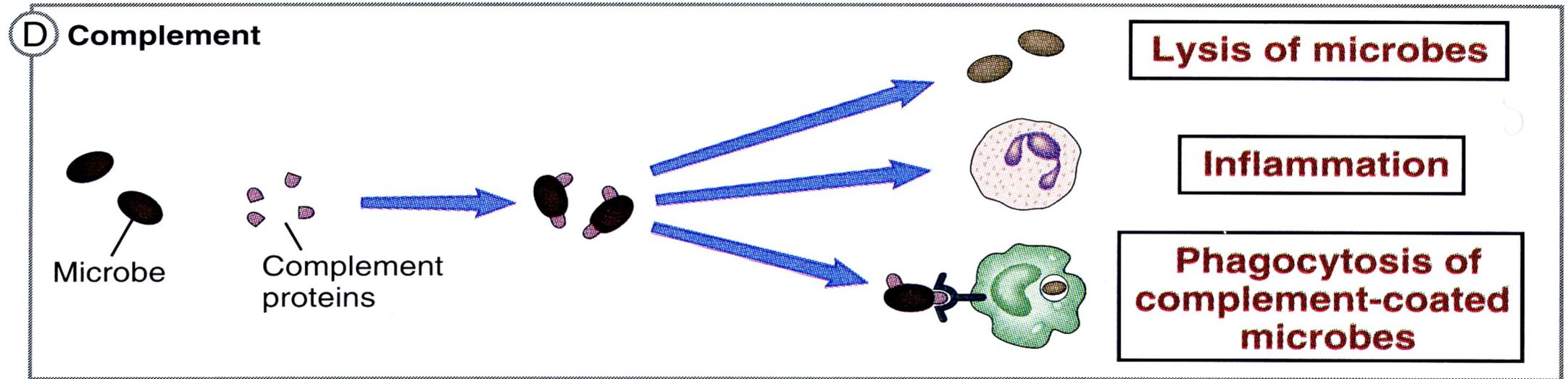


I componenti solubili dell'immunità innata

2. Il sistema del complemento

- Il sistema del C è costituito da proteine plasmatiche presenti in circolo in forma di zimogeni.
- Il sistema del C viene rapidamente attivato in risposta ad una infezione.
- L'attivazione del C dipende da un meccanismo "a cascata" estremamente potente e finemente regolato.
- Ogni componente una volta attivato, catalizza il taglio proteolitico del componente successivo determinando la formazione di due frammenti.
- I diversi frammenti del C esplicano le funzioni biologiche.

Le funzioni del complemento



Alcuni frammenti del C interagiscono tra loro formando complessi funzionali che rimangono legati al patogeno → LISI DEL PATOGENO

Altri frammenti diffondono dal sito di attivazione → amplificazione della risposta immunitaria

Caratteristiche principali della risposta innata

- Include barriere fisiche e chimiche
- E' molto veloce (minuti, ore)
- I componenti coinvolti sono capaci da subito di svolgere funzioni effettrici
- Non cambiano nel corso della risposta e sono pronti ad intervenire allo stesso modo in seguito a re-infezione (non si instaura memoria immunologica)

Principali componenti

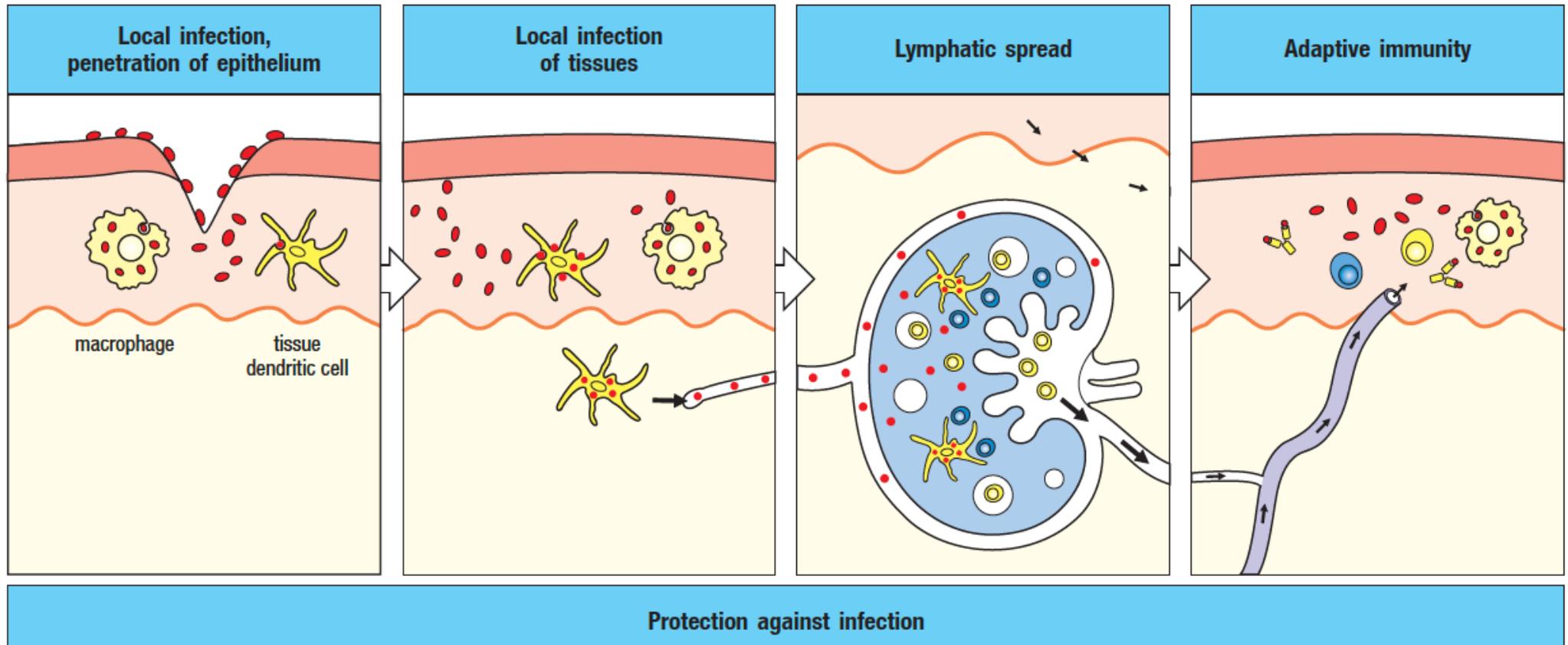
cellulari

fagociti e linfociti NK

molecolari

peptidi ad attività anti-batterica,
citochine, complemento, proteine di fase acuta

LE VARIE FASI DELL'INFEZIONE E LE DIFESE DELL'OSPITE



I patogeni superano la barriera

Gli antigeni arrivano agli organi linfoidi

Risposta innata

Risposta adattativa