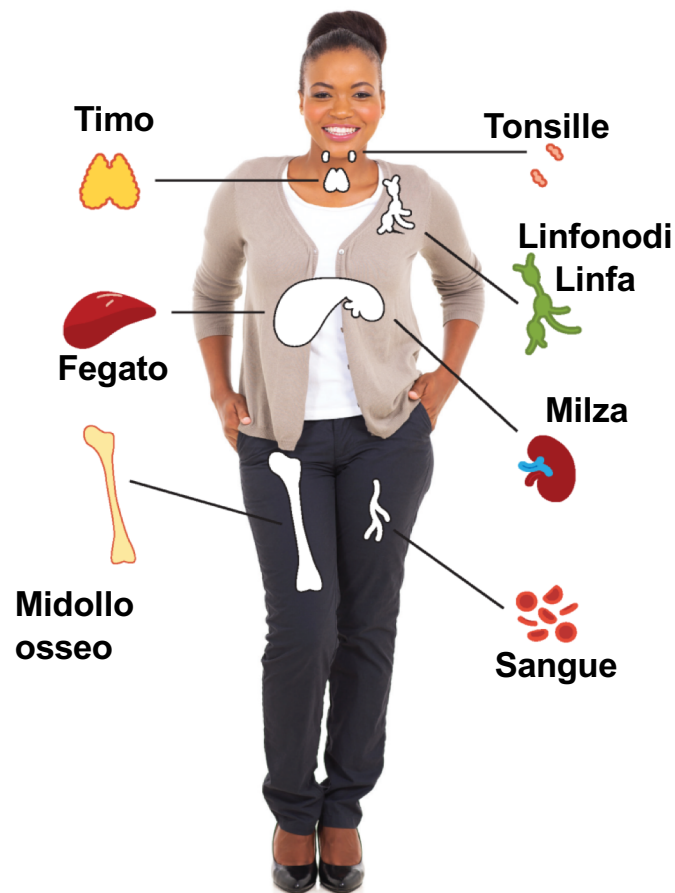


# Sistema immunitario



## Cellule:

- Circolanti nel sangue e nella linfa
- Raggruppate negli organi linfoidi
- Disseminate nei vari tessuti
- Capacità di circolare tra sangue, linfa, organi linfoidi e tessuti

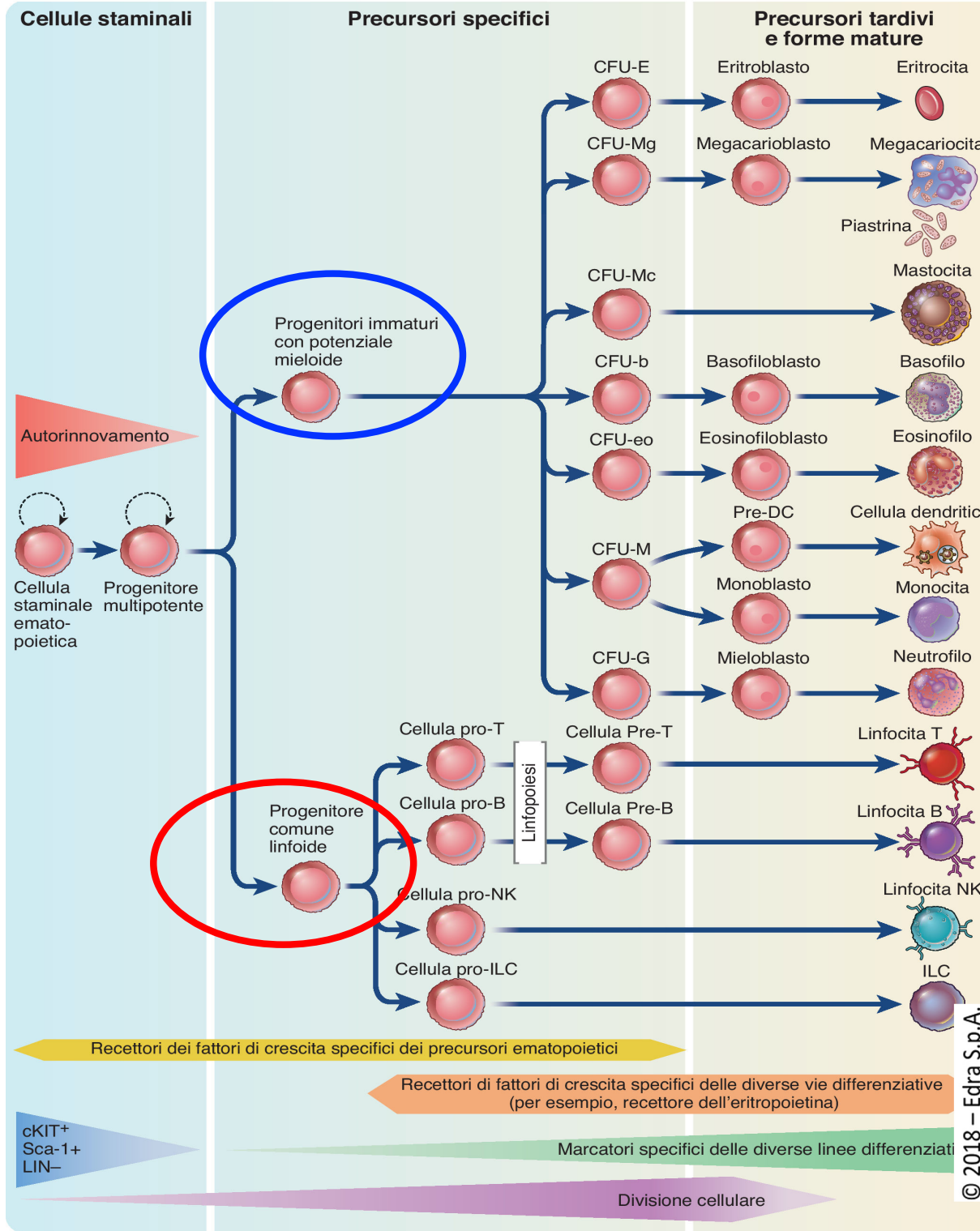
## Caratteristiche:

- Risposta ai microbi che possono infettare l'organismo e al danno cellulare
- Solo una piccola percentuale di cellule è in grado di rispondere in maniera specifica (**linfociti T e B**)
- Capacità di riconoscere ed eliminare i microbi in sedi lontane da quella iniziale dove vengono attivate

# Cellule e tessuti

- **Fagociti: macrofagi** (presenti in tutti i tessuti), **neutrofili** (circolanti nel sangue e reclutati velocemente nei tessuti) e le **cellule dendritiche** (presenti in tutti i tessuti)
- **Granulociti basofili** e **eosinofili** (degranulano, circolanti e nei tessuti) e **mastociti** (degranulano e sono per lo più tissutali)
- **Linfociti naïve:** linfociti che non hanno mai incontrato l'antigene e lo riconoscono nei linfonodi, direttamente (**linfociti B**) o grazie alle cellule presentanti l'antigene (APC) (**linfociti T**) e si attivano diventando **linfociti effettori e linfociti della memoria**
- **Linfociti effettori e di memoria:** circolano nel sangue attraverso il quale vengono trasportati nei tessuti dove l'antigene è localizzato. Nei tessuti hanno il ruolo di eliminare l'agente che esprime l'antigene specifico attraverso risposte cellulari (**linfociti T**) o umorali (**linfociti B, Anticorpi**).

**Tessuti specializzati:** organi **linfoidi primari (timo e midollo osseo)** e **secondari (linfonodi, milza, MALT)** che hanno il ruolo di concentrare tutti gli antigeni che entrano nell'organismo attraverso la cute, le mucose del tratto respiratorio, gastrointestinale e urogenitale.



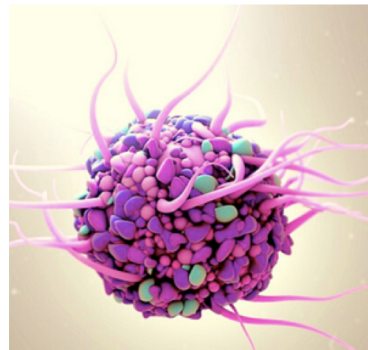
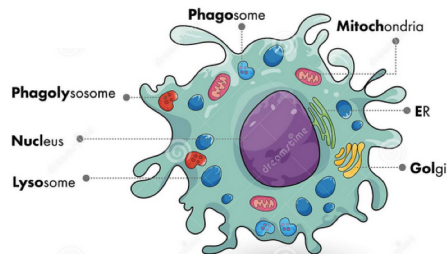
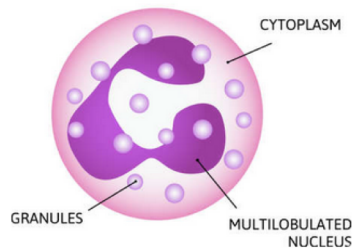
# Ematopoiesi

Questo albero ematopoietico illustra lo sviluppo dei principali stipiti cellulari del sangue



Tutte le cellule del sangue derivano da una cellula staminale ematopoietica comune midollare (multipotente) e capace di autorinnovarsi.

# I fagociti



|                |  |  |
|----------------|--|--|
| Neutrophil     |  | Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms                         |
| Cell           |  | Activated function   |
| Macrophage     |  | Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms<br>Antigen presentation |
| Dendritic cell |  | Antigen uptake in peripheral sites<br>Antigen presentation in lymph nodes      |

I fagociti : **Neutrofili**

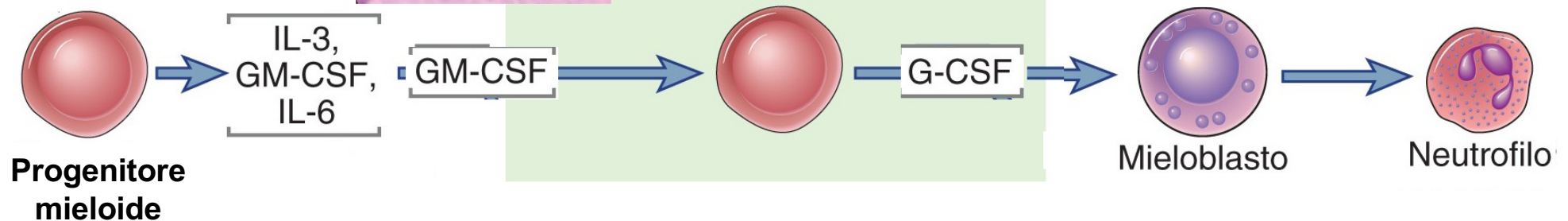
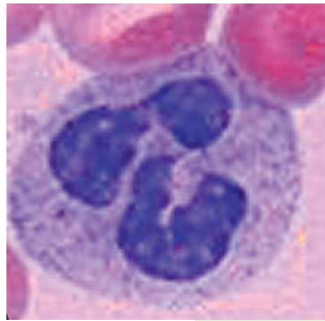
**Macrofagi**

hanno la principale funzione di identificare, ingerire ed uccidere i microbi. Inoltre, fagocitano detriti cellulari o cellule morte (necrotiche e apoptotiche)

Anche le **Cellule dendritiche (DC)** hanno la funzione di internalizzare gli antigeni e fungono da cellule presentanti l'antigene

- Reclutamento delle cellule nei siti d'infezione (**neutrofili, monociti**)
- Localizzazione già nei tessuti (**macrofagi e cellule dendritiche**)
- Riconoscimento dei microbi tramite specifici recettori
- Attivazione e fagocitosi dei microbi in strutture chiamate **fagolisosomi**
- Uccisione tramite molecole ad azione microbica nei fagolisosomi

# Neutrofili



- **Leucociti polimorfonucleati (PMN)** 12-15  $\mu\text{m}$  costituiscono circa il 40-60% dei globuli bianchi
- Il midollo osseo ne produce circa 100 miliardi al giorno. La maturazione nel midollo è stimolata dal GM-CSF e dal **G-CSF**
- Circolano nel sangue e vengono richiamati in seguito all'infezione per una risposta rapida e transitoria rappresentando
- Permangono nel **sangue da poche ore a 5 giorni** e la **vita nei tessuti di 1-2 giorni**
- Una volta reclutati nel sito infiammato svolgono la loro funzione fagocitica e muoiono poche ore dopo liberando il contenuto dei loro granuli (contribuendo alla formazione del **Pus**)

|                             | Numero medio per mm <sup>3</sup> | Intervallo normale           |
|-----------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Globuli bianchi (leucociti) | 7.400                            | 4.500-11.000/mm <sup>3</sup> |
| <b>Neutrofili</b>           | <b>4.400</b>                     | <b>40-60%</b>                |
| Eosinofili                  | 200                              | 1-4%                         |
| Basofili                    | 40                               | <1%                          |
| Linfociti                   | 2.500                            | 20-40%                       |
| Monociti                    | 300                              | 2-8%                         |

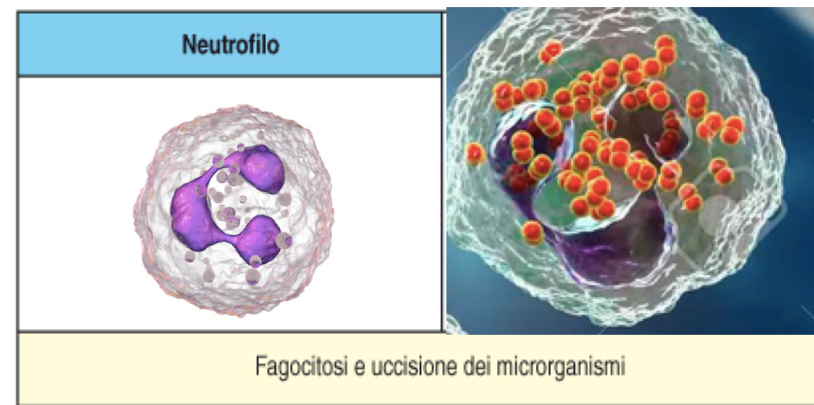
# Neutrofili (leucociti polimorfonucleati)

## Granuli azzurrofilo o primari:

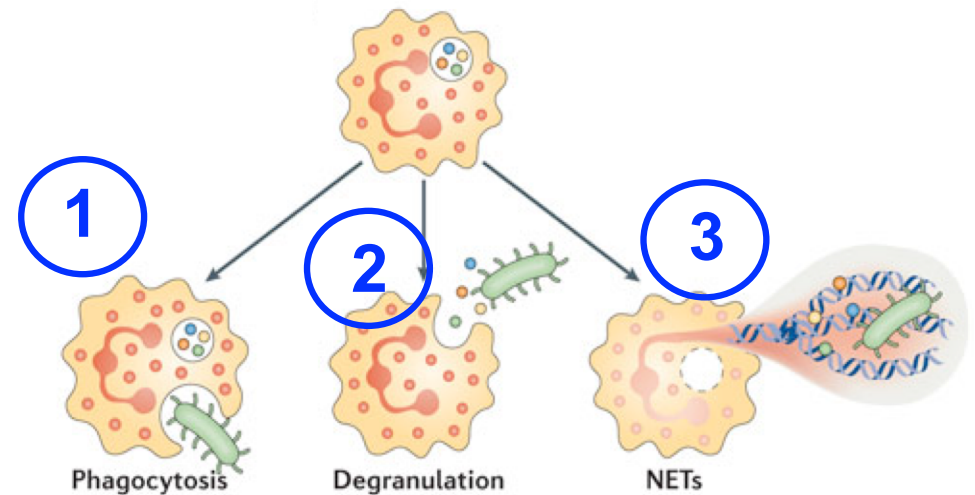
- Contengono sostanze basiche che si colorano con **eosina**.
- Sono più grandi (500 nm).
- **$\alpha$ -defensine, catelicidine (hCAP18), mieloperossidasi, catepsine, idrolasi**

## Granuli specifici o secondari:

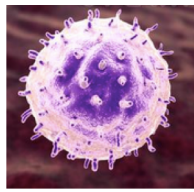
- Debole colorazione sia con ematossilina che con eosina.
- Sono più piccoli (200 nm).
- **Lisozima, lattoferrina, collagenasi, elastasi**, componenti della NADPH ossidasi.



## Meccanismi di uccisione dei patogeni



I neutrofili possono eliminare gli agenti patogeni con meccanismi sia intracellulari che extracellulari. Quando i neutrofili incontrano i microrganismi, li fagocitano. Questi dopo essere state incapsulati nei fagosomi sono uccisi mediante **meccanismi NADPH ossidasi-dipendenti (specie reattive dell'ossigeno)** o proteine antibatteriche (catepsine, defensine, lattoferrina e lisozima). Le proteine antibatteriche vengono rilasciate dai granuli del neutrofilo nei fagosomi o nell'ambiente extracellulare, agendo così rispettivamente sui patogeni intra o extracellulari. I neutrofili altamente attivati possono eliminare i microrganismi extracellulari rilasciando i **NET** (Neutrophil Extracellular Traps) ovvero trappole extracellulari. I NET sono composti da un core centrale di DNA cui sono attaccati istoni, proteine (ad esempio lattoferrina e catepsine) ed enzimi (ad esempio MPO ed elastasi neutrofilica) che vengono rilasciati dai granuli dei neutrofili. I NET immobilizzano i patogeni, impedendone così la diffusione ma facilitando anche la successiva fagocitosi dei microrganismi intrappolati. Si pensa anche che uccidano direttamente gli agenti patogeni per mezzo di istoni e proteasi antimicrobiche.



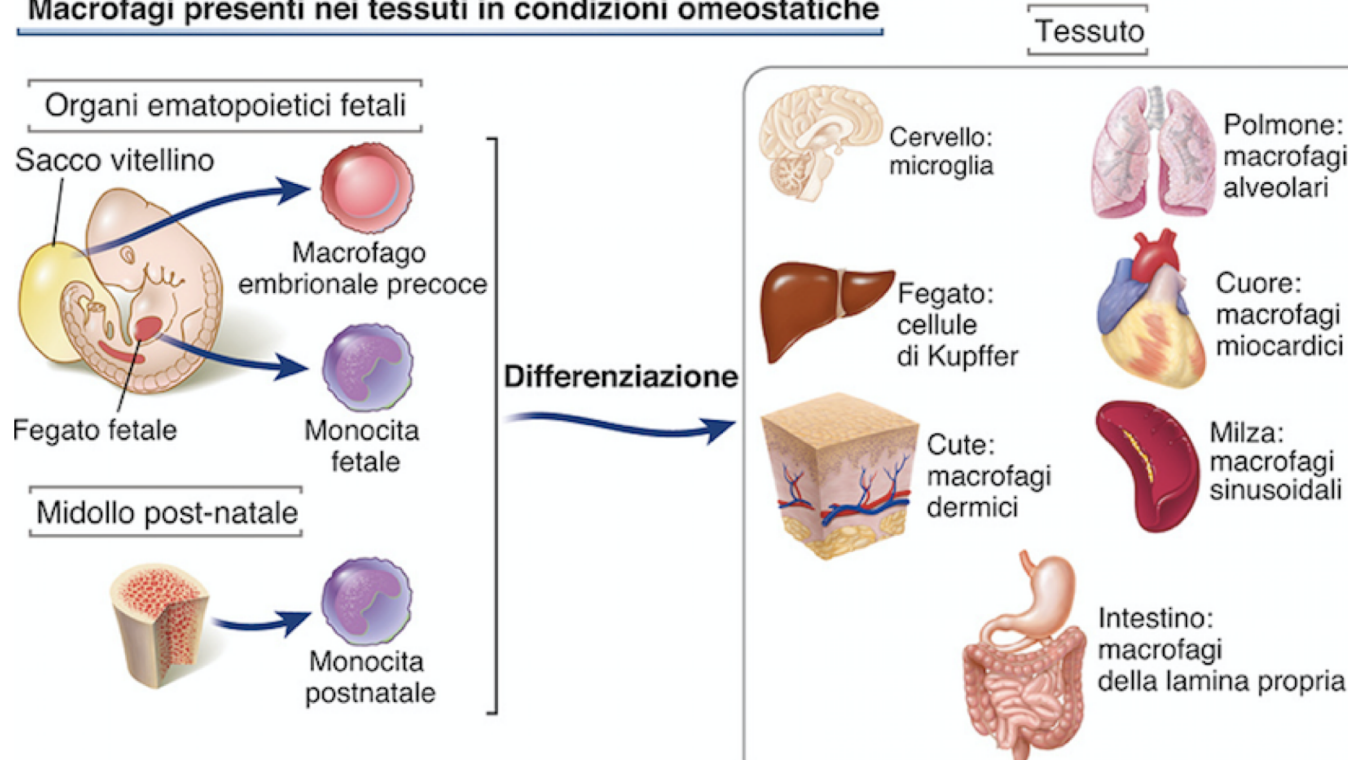
# Macrofagi

## Durante il primo sviluppo

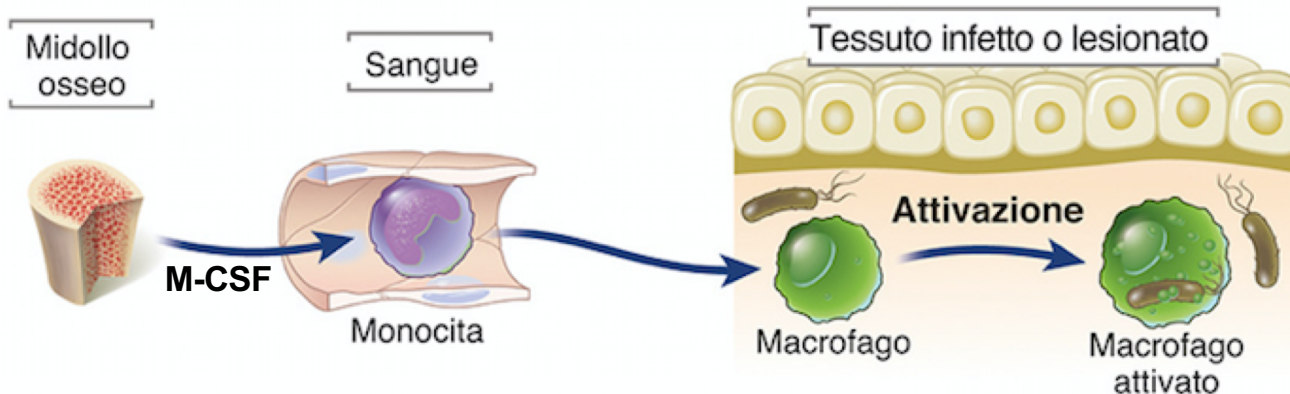
Precocemente durante lo sviluppo, ovvero nella **vita fetale**, i precursori presenti nel **sacco vitellino** e nel **fegato fetale** danno origine a cellule che colonizzano i tessuti per generare **macrofagi altamente specializzati residenti nei tessuti**.

Inoltre, in condizioni di omeostasi negli adulti e durante le reazioni infiammatorie, i precursori nel midollo osseo generano **monociti circolanti** che entrano nei tessuti periferici, differenziano in **macrofagi** e sono attivati localmente.

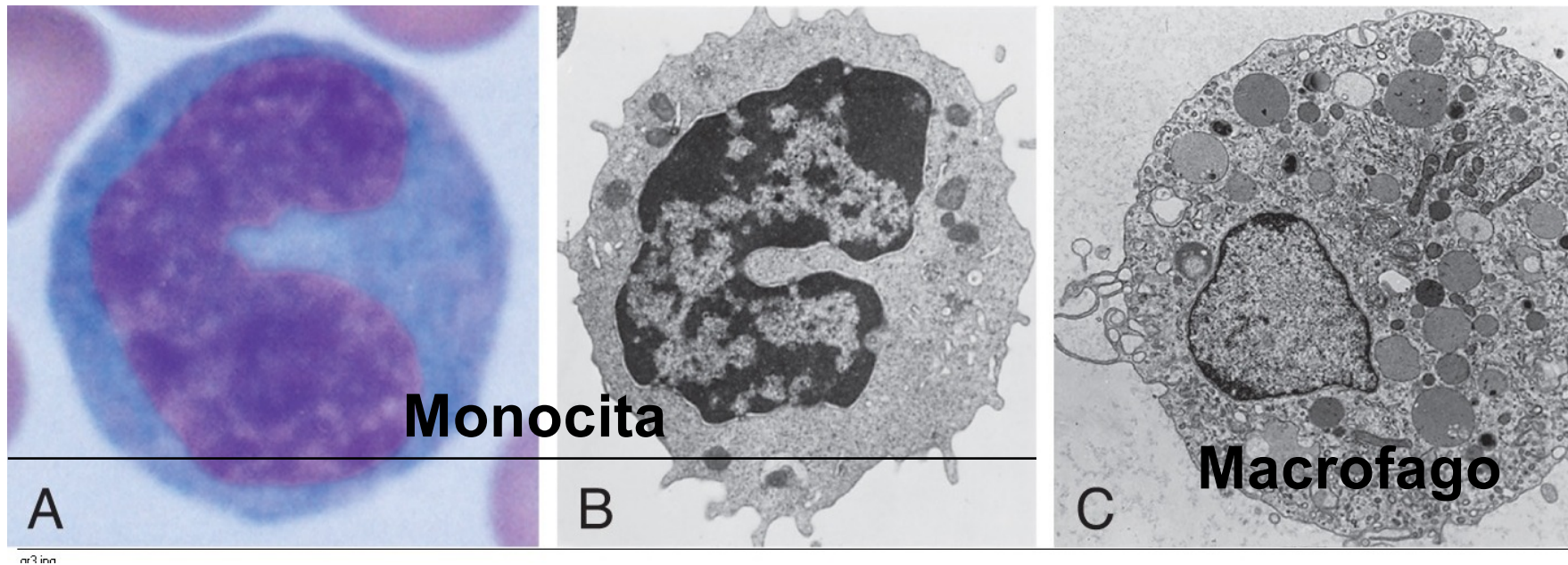
## Macrofagi presenti nei tessuti in condizioni omeostatiche



## Macrofagi che originano da monociti circolanti nel corso di processi infiammatori







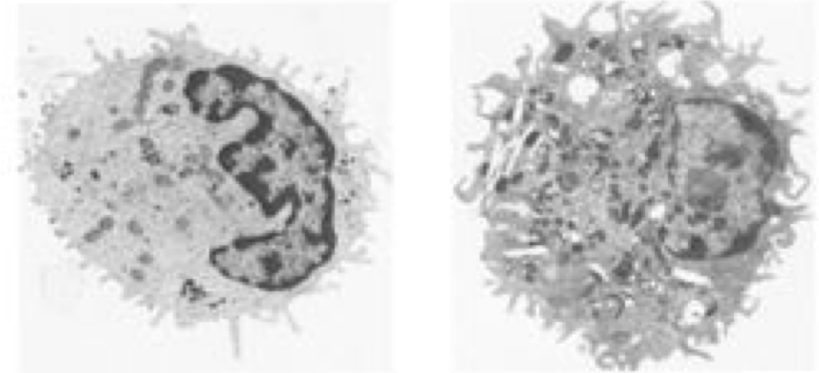
**Monocita:** cellula liberamente circolante nel sangue di 10-15  $\mu\text{M}$ , nucleo a forma di fagiolo, lisosomi e vacuoli fagocitici

- **Monociti** reclutati rapidamente dal sangue nei tessuti → **Macrofagi Infiammatori**
- **Macrofagi residenti**

# Funzioni dei macrofagi

## 1. Ingestione ed uccisione dei microbi:

- Enzimi lisosomiali: **idrolasi acide**, **serin-proteasi**, **metalloproteasi** (**collagenasi**)
- **NADPH ossidasi** (**ossidasi fagocitica**) → produzione di specie reattive dell'ossigeno (**ROS**)
- **iNOS** per la produzione di **NO** (ossido nitrico)

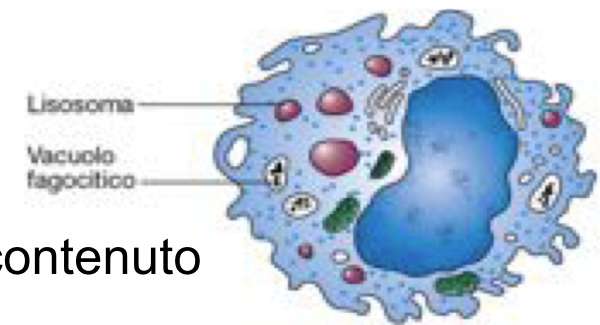


## 2. Produzione mediatori primari:

- Citochine pro-infiammatorie: **IL-1**, **TNF**, **IL-6**
- Prostaglandine e leucotrieni
- Chemochine (es. **IL-8** e **MCP-1**)

## 3. Risoluzione processo infiammatorio:

- Ingestione e degradazione cellule morte (es. neutrofili)
- Fagocitosi cellule apoptotiche prima che rilascino il loro contenuto

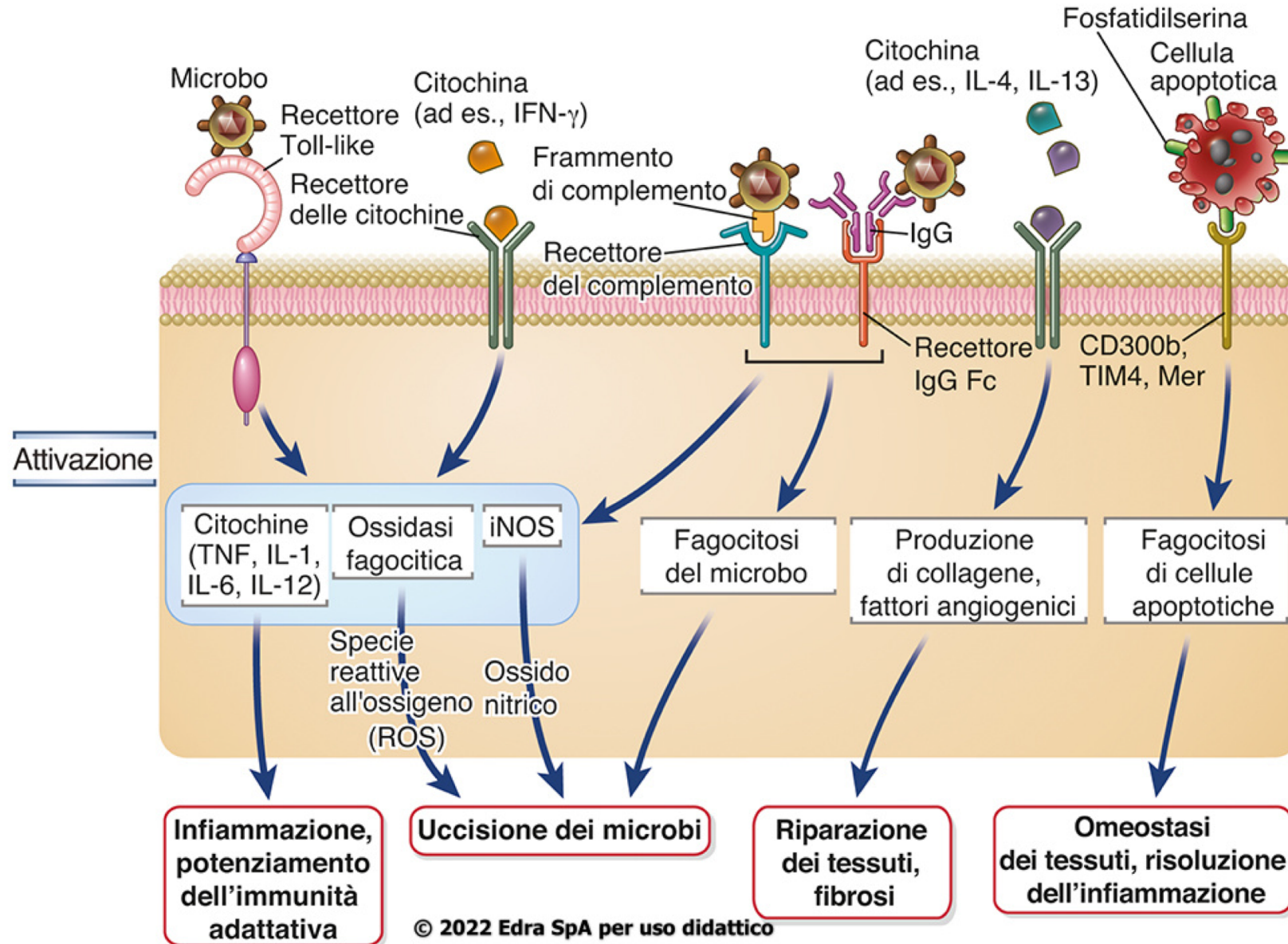


## 4. Riparazione dei tessuti:

- Angiogenesi (**VEGF**)
- Stimolano i fibroblasti a produrre matrice extracellulare ricca di collagene (**fibrosi**)

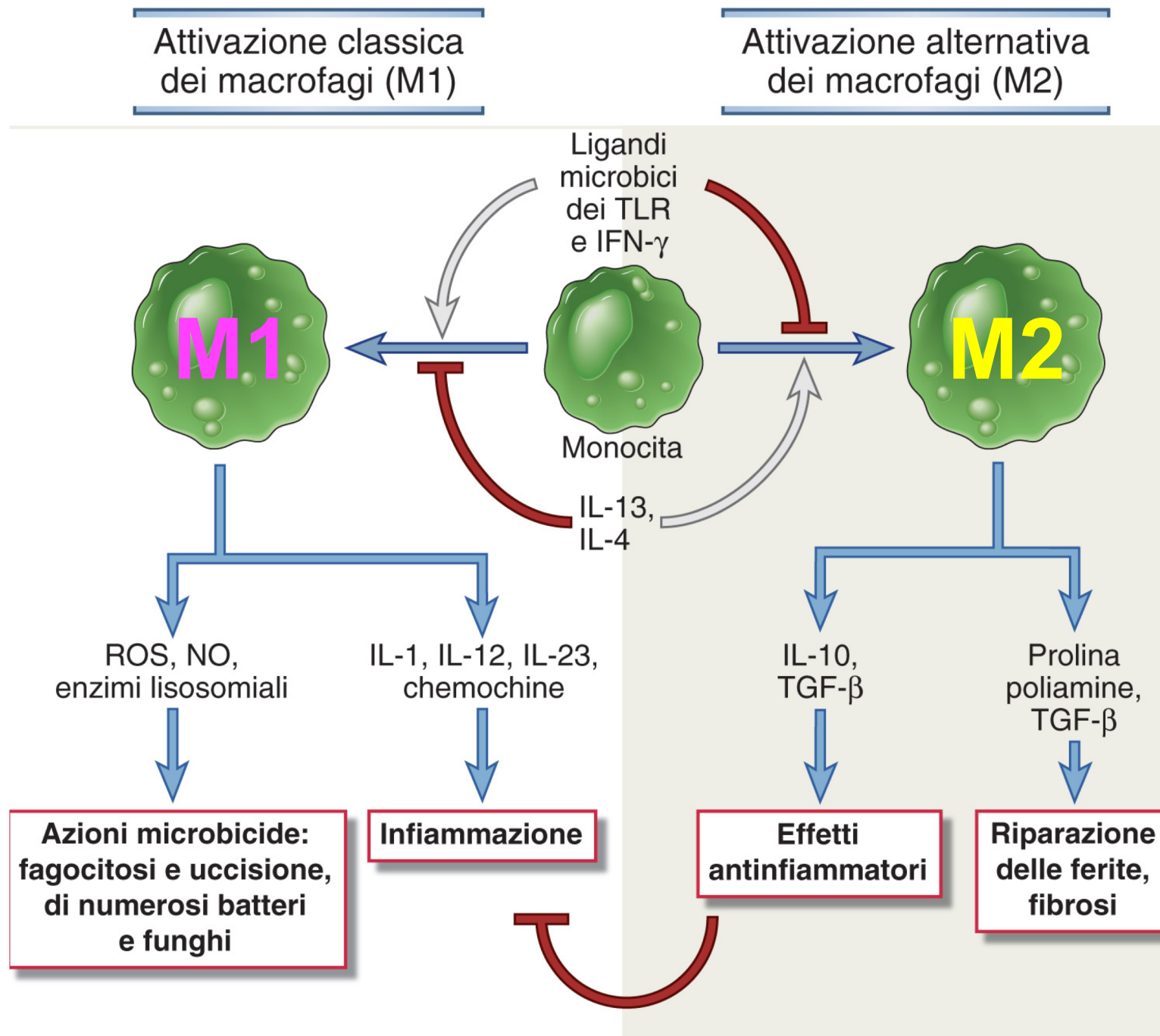
## 5. Presentazione dell'antigene ai linfociti T

# Funzioni dei macrofagi



I macrofagi possono essere attivati da molteplici segnali (prodotti microbici e non) attraverso i recettori illustrati nella figura che indurranno attivazione di fattori di trascrizione, trascrizione genica e sintesi proteica.

# Attivazione dei macrofagi: classica vs alternativa



# Mastociti

**SCF** (stem cell factor o ligando di c-Kit) essenziale per lo sviluppo dei mastociti

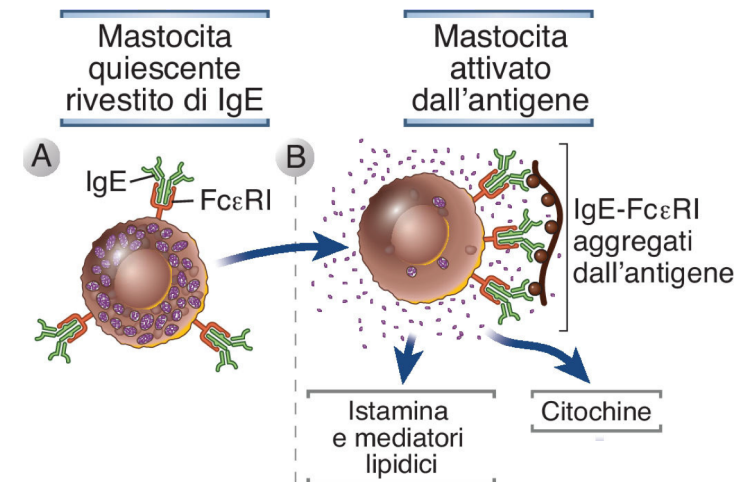
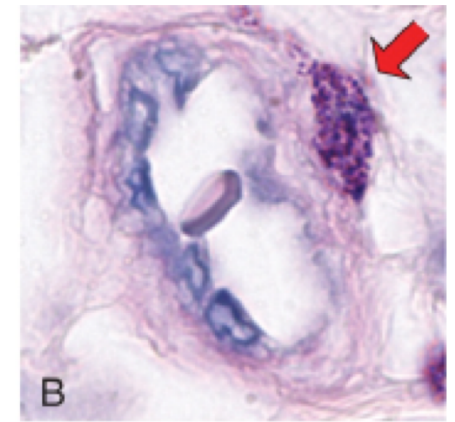
- Cellule sentinella localizzate nella cute, nel connettivo e negli epiteli mucosali vicino a piccoli vasi ematici e nervi
- Rispondono ad infezioni ed altri stimoli rilasciando rapidamente il contenuto dei granuli citoplasmatici (granuli acidi si colorano con **ematossilina**):
- Rilasciano:

**Istamina**, eparina, proteasi neutre

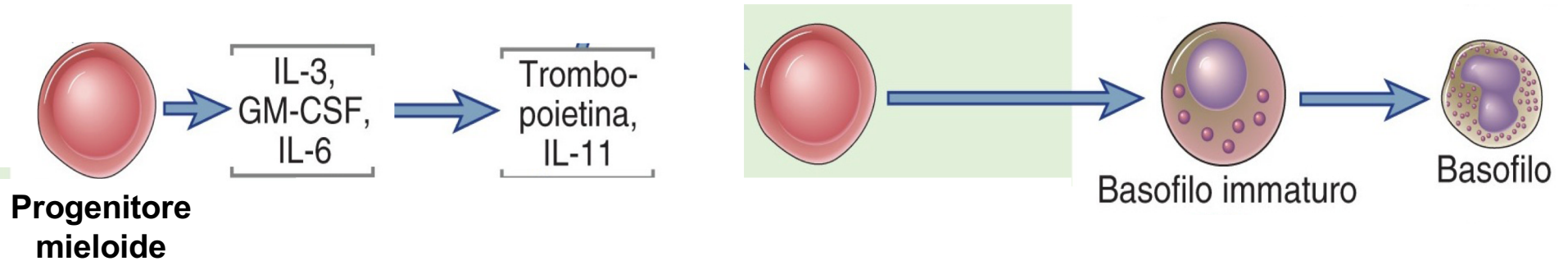
**Mediatori lipidici** (prostaglandine, leucotrieni)

**Citochine** (IL4, TNF $\alpha$ , IL3) e chemochine

- L'attivazione è mediata da prodotti microbici o da meccanismi anticorpo-dipendenti → rilascio del contenuto dei granuli
- Sono coinvolti nelle **patologie allergiche** e difesa contro gli **elminti**

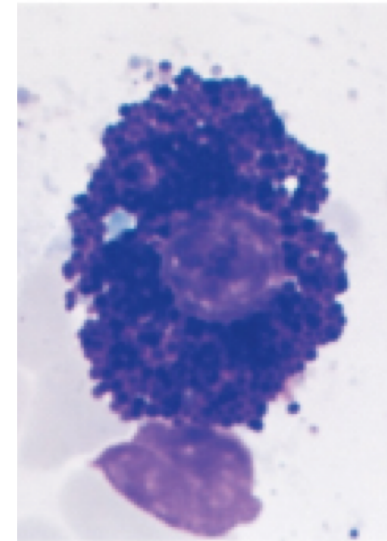


# Basofili



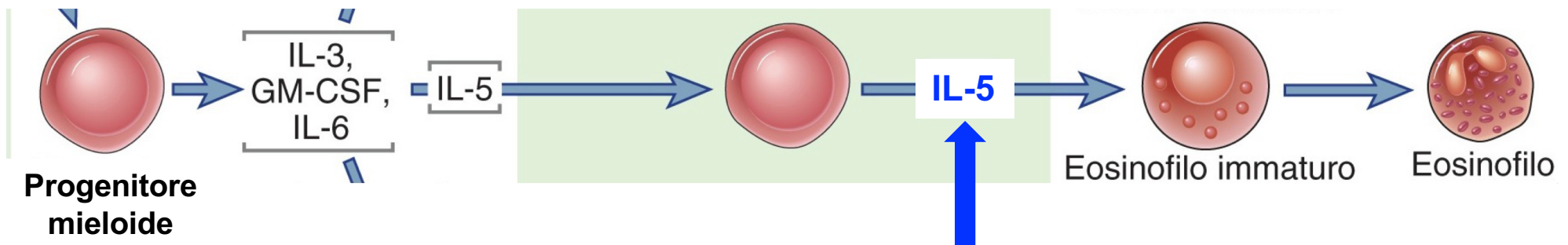
**Basofili** < 1% dei leucociti **nel circolo ematico**

- Analogie strutturali e funzionali con i mastociti: recettori per **IgE** ( $Fc\epsilon RI$ )
- Granuli citoplasmatici acidi (**ematossilina**): simili a quelli dei mastociti



|                             | <b>Numero medio per mm<sup>3</sup></b> | <b>Intervallo normale</b>    |
|-----------------------------|--|------------------------------|
| Globuli bianchi (leucociti) | 7.400                                  | 4.500-11.000/mm <sup>3</sup> |
| Neutrofili                  | 4.400                                  | 40-60%                       |
| Eosinofili                  | 200                                    | 1-4%                         |
| <b>Basofili</b>             | <b>40</b>                              | <b>&lt;1%</b>                |
| Linfociti                   | 2.500                                  | 20-40%                       |
| Monociti                    | 300                                    | 2-8%                         |

# Eosinofili

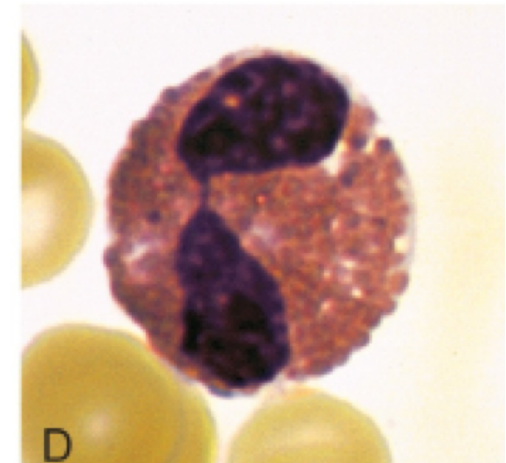


**GM-CSF, IL-3 e IL-5** ne promuovono la maturazione.

- Granulociti **circolanti** e **residenti nelle mucose** dell'apparato respiratorio, gastrointestinale e urogenitale.

-Contengono granuli citoplasmatici basici che legano **eosina** e contengono enzimi che vengono rilasciati in seguito a stimolazione e danneggiano la parete dei parassiti ma anche i tessuti. Molti diversi recettori (recettori Fc per IgA e IgG, TLR, recettore per IL5) possono trasdurre segnali che li attivano e inducono il rilascio del contenuto dei granuli.

-Importanti nella difesa contro i parassiti extracellulari (elminti) e coinvolti in fenomeni patologici delle malattie allergiche.

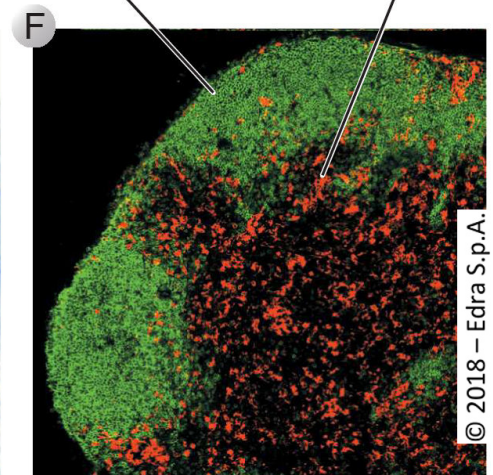
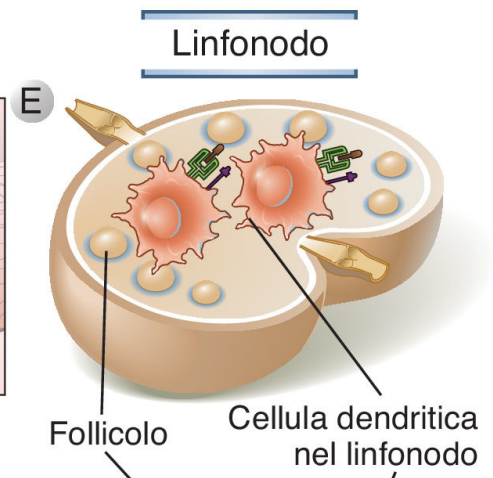
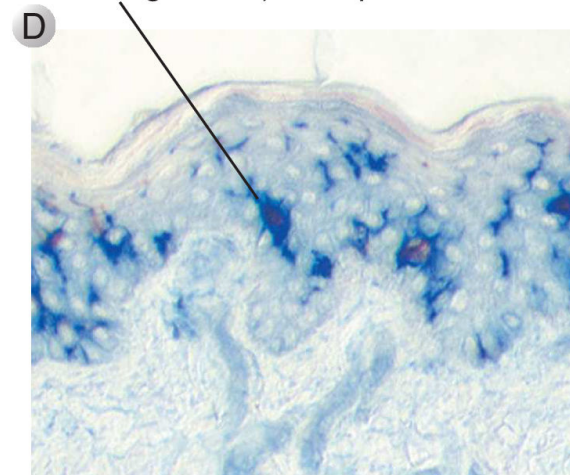
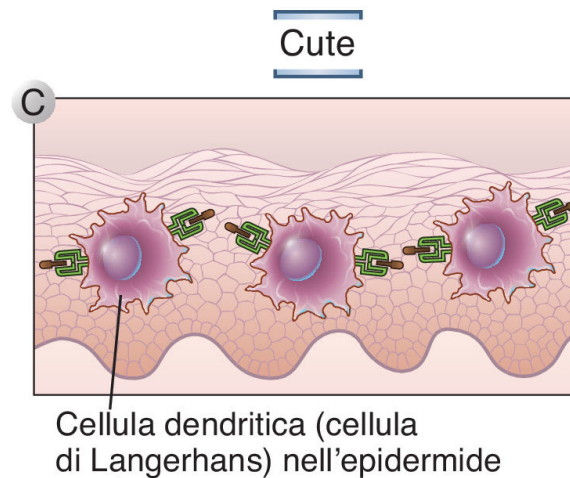
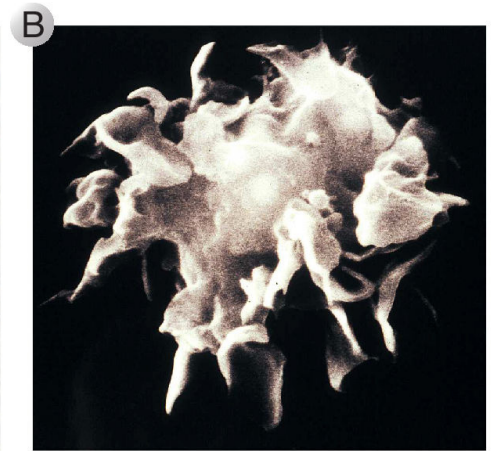
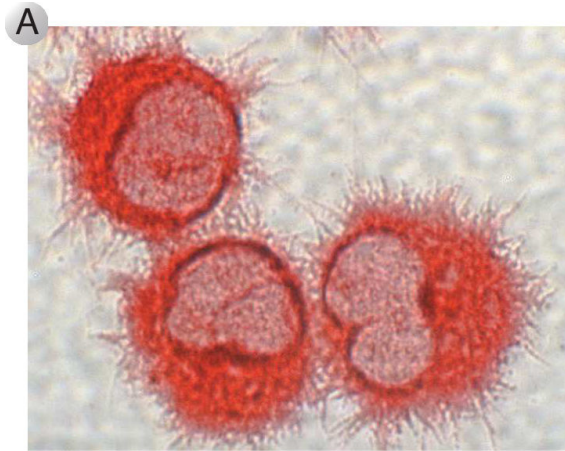




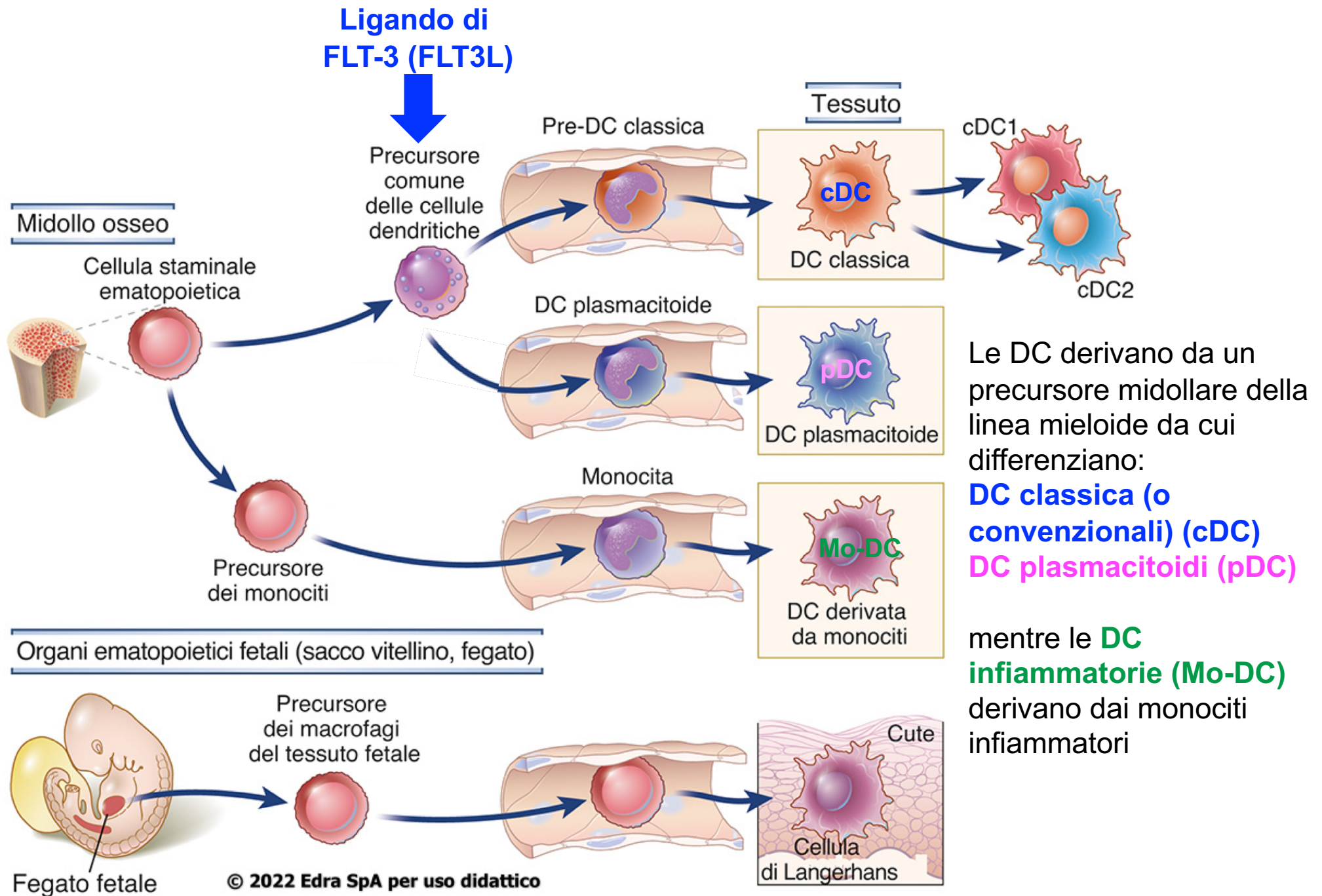
# Cellule dendritiche (DC)

**DC** maturano dai precursori mieloidi del midollo osseo tramite il ligando di Flt3 (**Flt3L**)

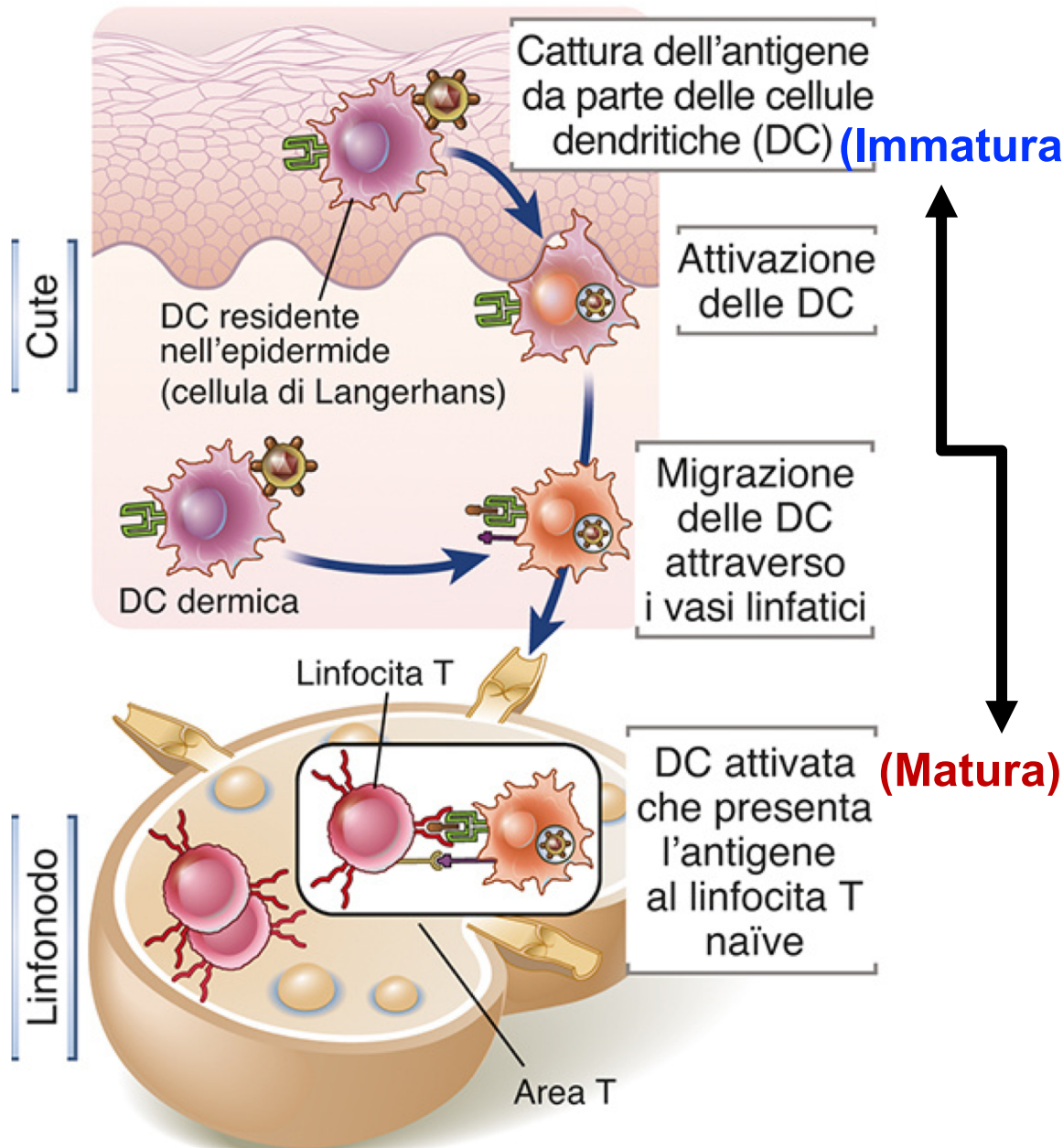
- Morfologia: lunghe estroflessioni membranarie
- Distribuite nei tessuti linfoidei, nella cute, negli epiteli mucosali e nel parenchima degli organi
- Recettori coinvolti nel legame con i microbi
- Alta attività di captazione degli antigeni microbici; macro e micropinocitosi
- **Esprimono molecole MHC di classe I e II e presentano l'antigene ai linfociti T naïve**



# Tipi di cellule dendritiche (DC)



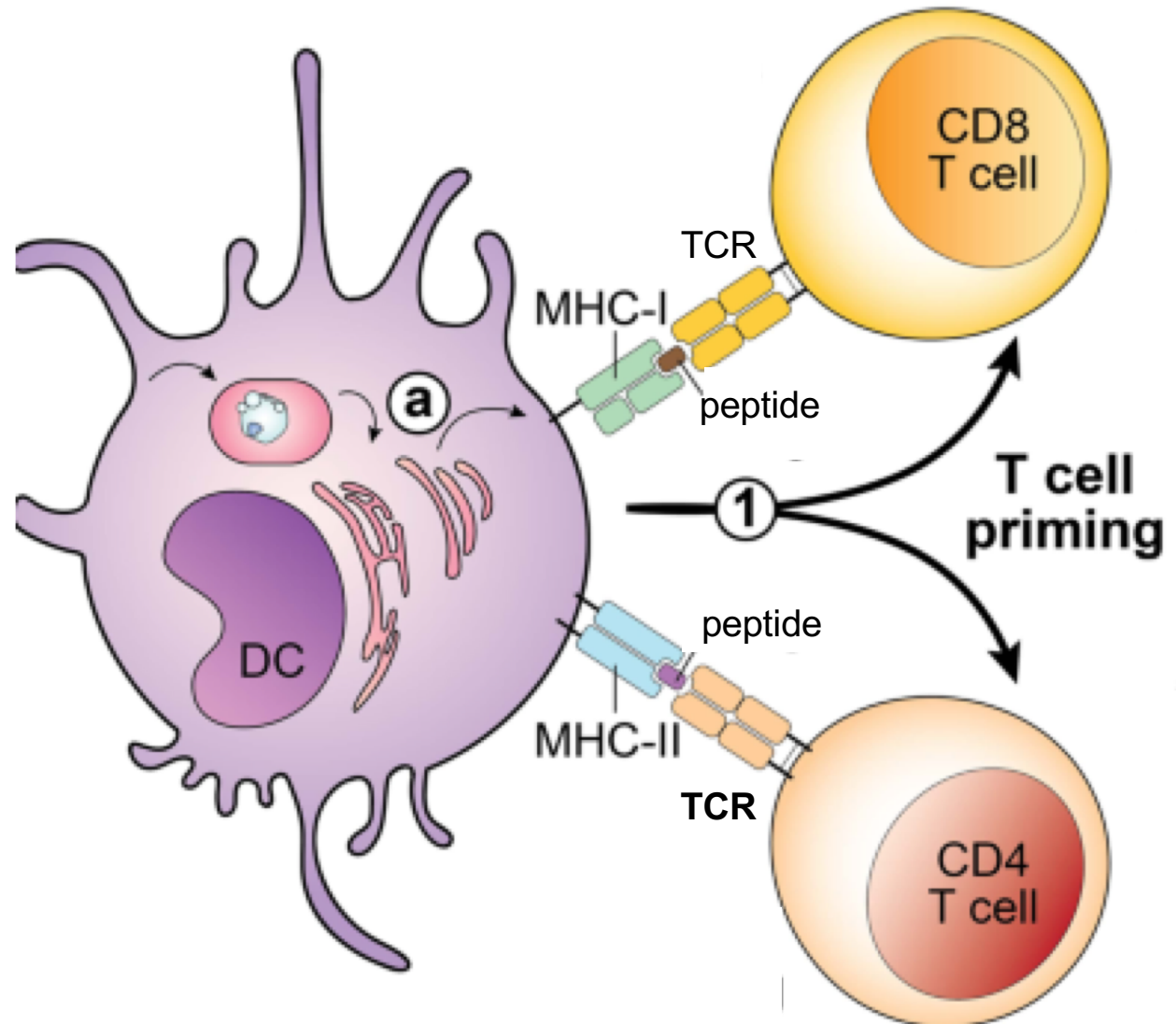
# Ruolo delle DC nella cattura e presentazione dell'antigene

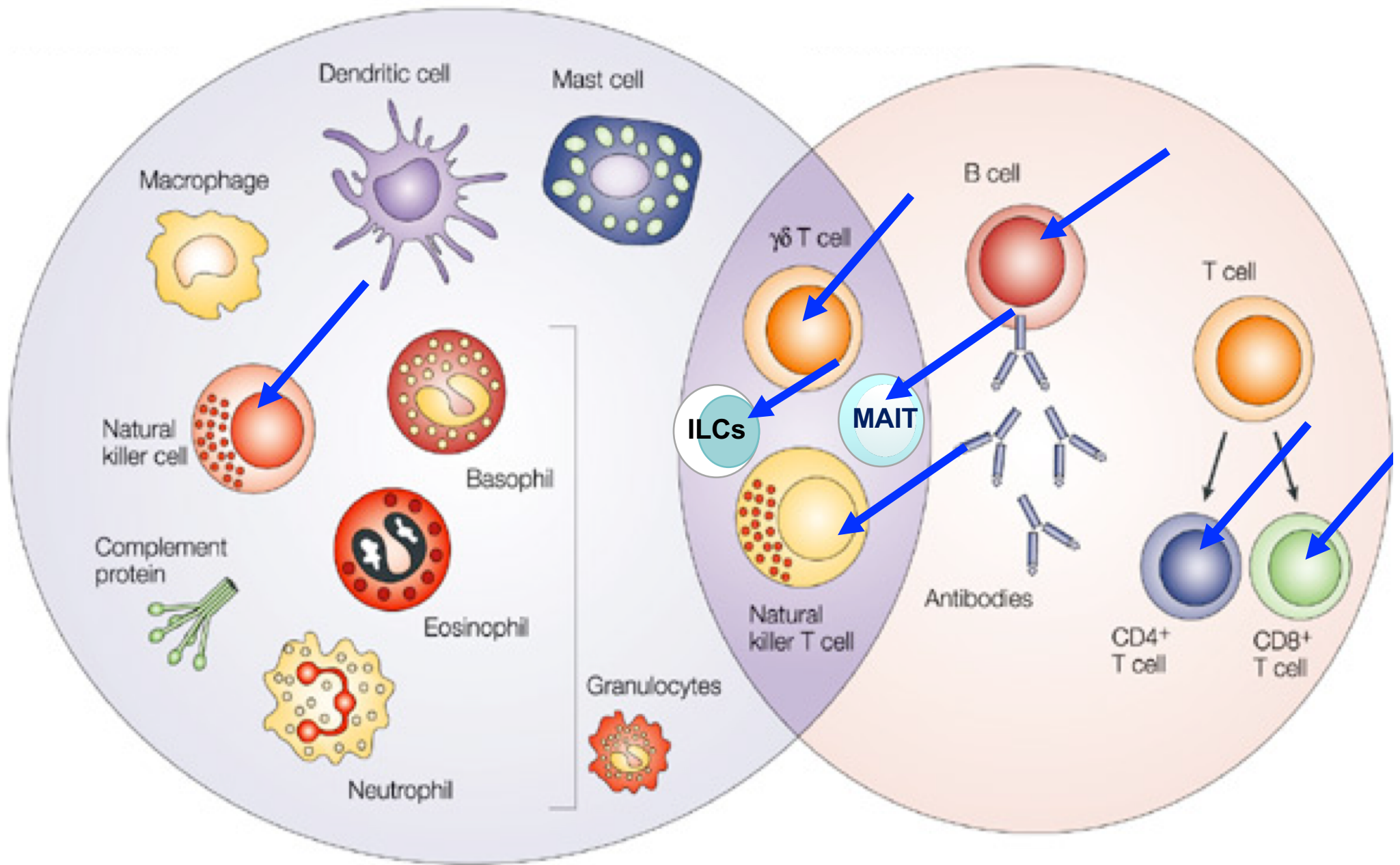


Le **DC** della cute e del derma catturano gli antigeni e li trasportano nei linfonodi regionali dove li presenteranno ai linfociti T naïve.

|   | <b>(Immatura)</b>                                     | <b>(Matura)</b>                            |
|---|---|--|
|   | Cellule dendritiche resting che risiedono nei tessuti | Cellula dendritica attivata                |
| Funzione principale nell'attivazione dei linfociti T                                  | Cattura dell'antigene                                 | Presentazione dell'antigene ai linfociti T |
| Espressione dei recettori per l'Fc e dei recettori per il mannosio                    | ++  | —  |
| Espressione di molecole coinvolte nell'attivazione dei linfociti T: B7, ICAM-1, IL-12 | — o bassa   | ++   |
| Molecole MHC di classe II   |   |  |
| Emivita   | ~10 h   | >100 h                                     |
| Numero di molecole di membrana  | ~10 <sup>6</sup>                                      | ~7 × 10 <sup>6</sup>                       |

# Ruolo delle DC nella processazione e presentazione dell'antigene





**Innate immunity  
(rapid response)**

**Adaptive immunity  
(late response)**

ILCs= innate lymphoid cells

# Linfociti

**Linfociti T:** T deriva da timo dove maturano a partire dal precursore midollare

- Mediatori dell'immunità cellulare
- Distinti in **CD4 (helper e regolatori)** e **CD8 (citotossici)** ed esprimono un recettore per l'antigene (**TCR**) tipicamente  $\alpha\beta$  e solo un 10% tipo  $\gamma\delta$ . I TCR  $\alpha\beta$  hanno alta diversificazione mentre i TCR  $\gamma\delta$  molto bassa.

**Linfociti B:** B deriva da **B**orsa di Fabrizio degli uccelli dove maturano, nell'uomo invece maturano nel midollo osseo (**B**one marrow)

- **Linfociti B follicolari** (antigeni proteici) che producono anticorpi ad alta affinità e plasmacellula a lunga sopravvivenza
- **Linfociti B delle zona marginale e linfociti B-1** (antigeni non proteici) che producono anticorpi a bassa affinità che hanno limitata diversificazione e plasmacellule a breve sopravvivenza

**Cellule NK** (natural killer): simili ai linfociti T citotossici ma con recettori diversi dal TCR e non variabili (**recettori inibitori e attivatori**)

**ILC** (cellule linfoide innate): morfologia e funzioni effettrici simili a quelle dei linfociti T ma non esprimono recettori antigene-specifici (TCR). Esistono tre gruppi di ILC (ILC1, ILC2 e ILC3). Anche le cellule NK rappresentano un gruppo di ILC con funzioni simile ai linfociti T CD8+ citotossici.

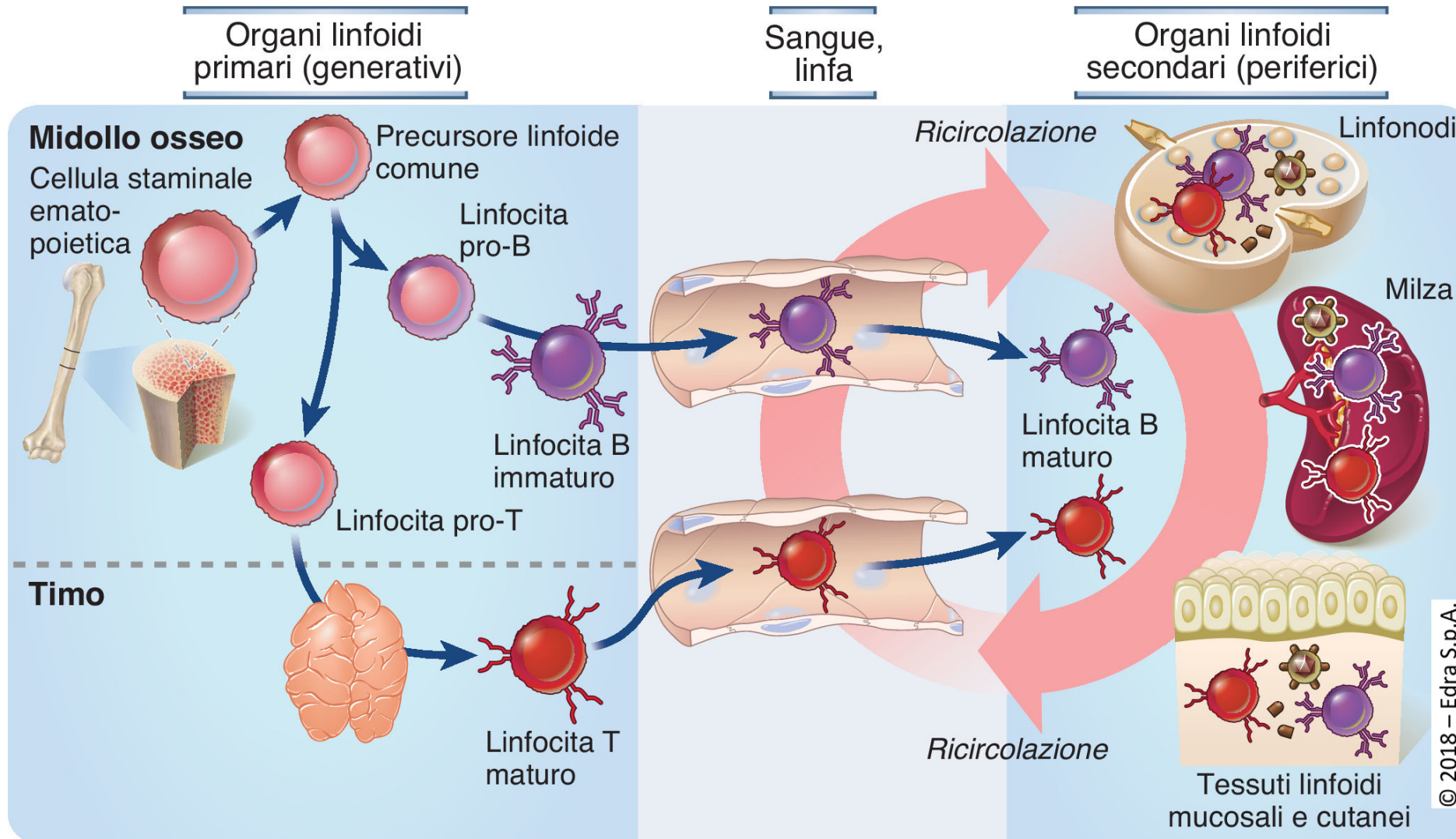
**Cellule iNKT:** linfociti T con **TCR**  $\alpha\beta$  con limitata variabilità e recettori delle NK

**Cellule MAIT** (mucosal-associated invariant T cells): cellule con limitata diversità recettoriale che riconoscono antigeni batterici e fungini

## Sottopopolazioni linfocitarie

| Classe   | Funzioni  | Recettore per l'antigene e specificità   | Principali marcatori fenotipici  | Percentuale dei linfociti totali (uomo) |           |       |
|--|---|--|--|---|-----------|-------|
|  |   |  |  | Sangue                                  | Linfonodo | Milza |
| Linfociti T $\alpha\beta$<br>Linfociti T CD4 <sup>+</sup> helper | Differenziazione delle cellule B (immunità umorale)<br>Attivazione dei macrofagi (immunità cellulo-mediata)<br>Stimolazione o infiammazione | Eterodimeri $\alpha\beta$<br>Specificità diverse per i complessi peptide-MHC di classe II    | CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>-</sup>   | 50-60*                                  | 50-60     | 50-60 |
| Linfociti T CD8 <sup>+</sup> citotossici                         | Uccisione delle cellule infettate da virus o da batteri intracellulari; rigetto dei trapianti   | Eterodimeri $\alpha\beta$<br>Specificità diverse per i complessi peptide-MHC di classe I     | CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>-</sup>   | 20-25                                   | 15-20     | 10-15 |
| Cellule T regolatorie  | Soppressione delle funzioni di altre cellule T (regolazione delle risposte immuni, mantenimento della tolleranza verso il self)             | Eterodimeri $\alpha\beta$<br>Incerto   | CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD25 <sup>+</sup><br>(i più comuni, ma sono presenti anche altri fenotipi) | Pochi                                   | 10        | 10    |
| Linfociti T $\gamma\delta$                                       | Funzioni helper e citotossiche (immunità innata)  | Eterodimeri $\gamma\delta$<br>Specificità limitate per antigeni peptidici e non peptidici    | CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 variabile  |   |           |       |
| Linfociti B  | Produzione di anticorpi (immunità umorale)  | Anticorpi di membrana<br>Specificità diverse per tutti i tipi di molecole                    | Recettori per Fc; MHC di classe II; CD19; CD21   | 10-15                                   | 20-25     | 40-45 |
| Cellule natural killer   | Uccisione delle cellule infettate da virus o danneggiate (immunità innata)  | Recettori attivatori e inibitori diversi<br>Specificità limitate per molecole MHC o MHC-like | Recettore per Fc delle IgG (CD16)  | 10                                      | Pochi     | 10    |
| Cellule NKT  | Sopprimono o attivano risposte immuni innate e adattative   | Eterodimeri $\alpha\beta$<br>Specificità limitata per i complessi glicolipidi-CD1            | Recettore per Fc delle IgG (CD16); CD3   | 10                                      | Pochi     | 10    |

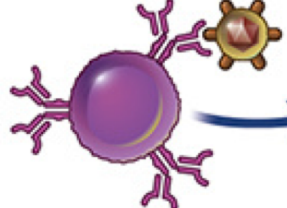

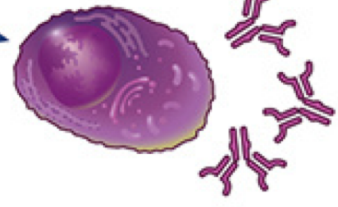
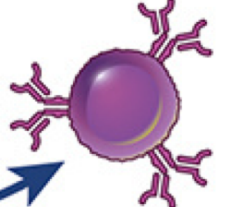
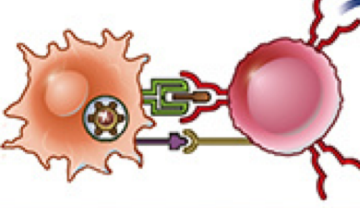
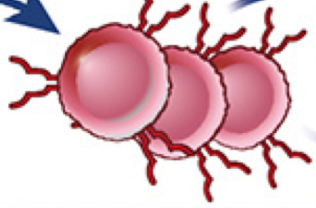
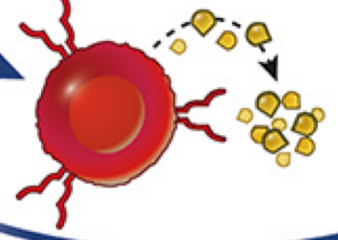
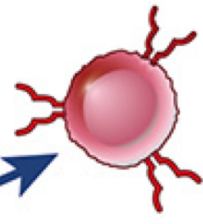
# Maturazione e circolazione dei linfociti



I linfociti derivano da una cellula staminale midollare, maturano negli organi linfoidi primari (midollo osseo per i linfociti B e timo per linfociti T) e successivamente raggiungono attraverso il sangue gli organi linfoidi secondari (linfonodi, milza, tessuti linfoidi regionali come il MALT). I linfociti T escono dal timo dopo maturazione completata, mentre linfociti B escono dal midollo ancora immaturi e completano la loro maturazione negli organi linfoidi secondari. I linfociti naive possono rispondere agli antigeni nei tessuti linfoidi secondari o tornare con la linfa al sangue e circolare in altri organi linfoidi secondari.

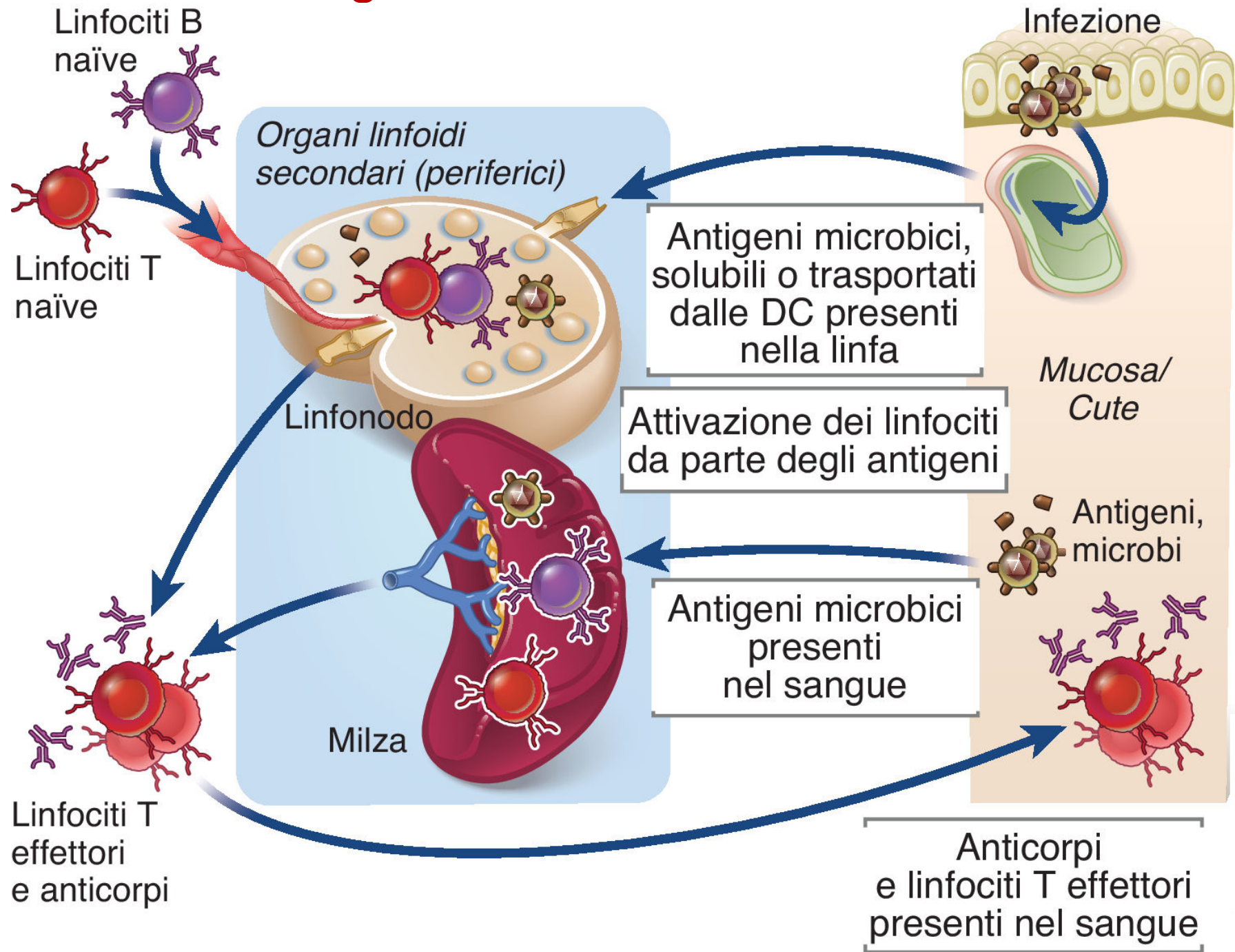


# Fasi della vita dei linfociti

| Tipo cellulare | Stadio   |  |  |  |
|----------------|--|--|--|--|
|                | Cellula naïve  | Linfocita attivato   | Linfocita effetore   | Linfocita della memoria  |
| Linfociti B    | Riconoscimento dell'antigene<br>  | Proliferazione e differenziazione<br>  | Plasmacellule<br>             |   |
| Linfociti T    | Riconoscimento dell'antigene<br> | Proliferazione e differenziazione<br> | Linfociti T helper o CTL<br> |  |

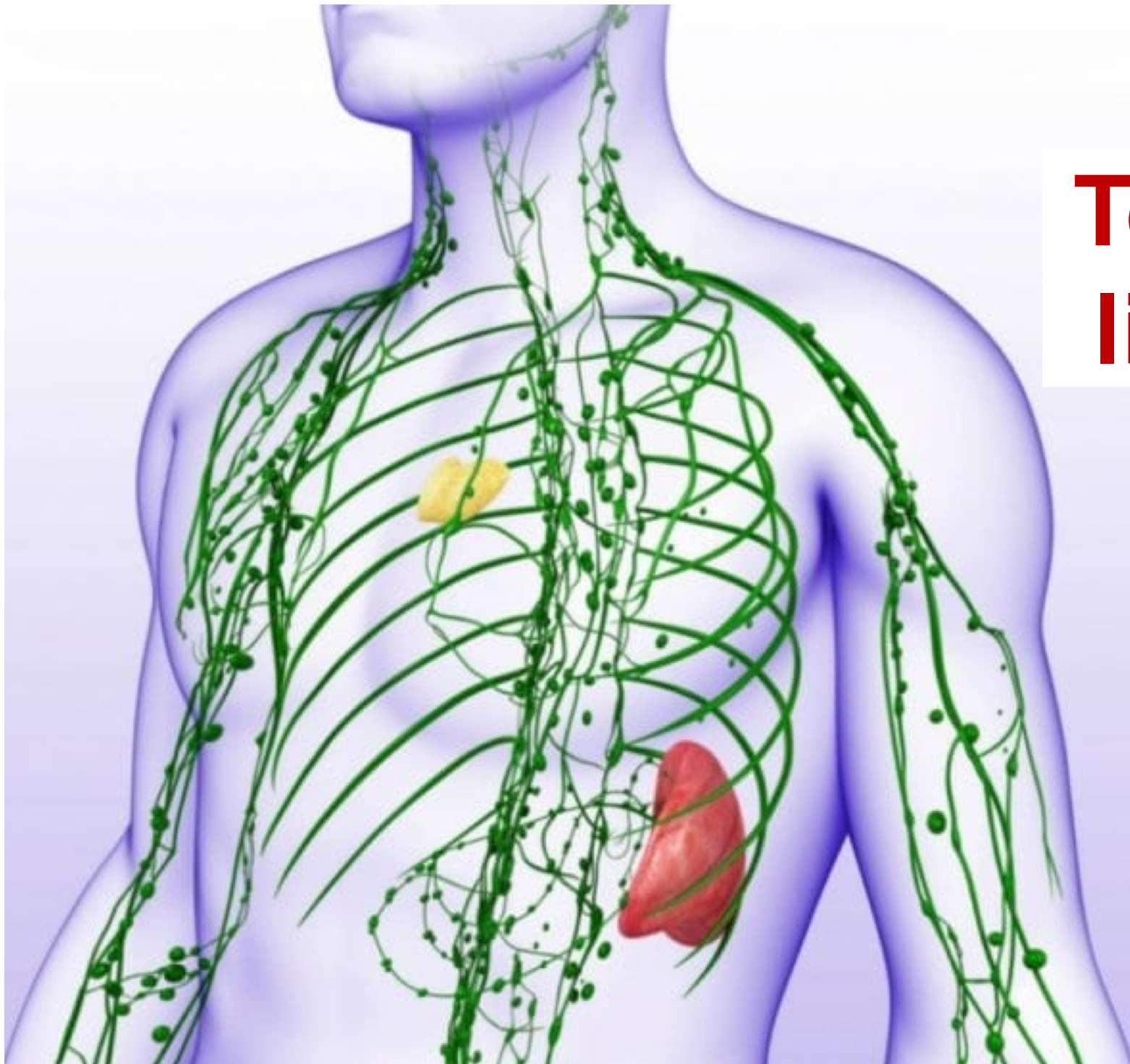
In risposta all'antigene, i **linfociti naïve** negli organi linfoidi secondari proliferano e si differenziano in **cellule effettrici**, che si attivano per orchestrare la risposta immunitaria. Le cellule effettrici dello stipite linfocitario B sono le plasmacellule, che secernono anticorpi. Le cellule effettrici dello stipite linfocitaria T CD4 sono i linfociti T helper che producono citochine, e le cellule effettrici dello stipite CD8 sono i linfociti T citotossici (non mostrati). La maggior parte dei linfociti T effettrici lascia gli organi linfoidi secondari e migra nei tessuti infetti. Alcuni linfociti T rimangono negli organi linfoidi secondari dove aiutano i linfociti B a creare risposte anticorpali. Altri discendenti dei linfociti stimolati dall'antigene si differenziano in cellule della memoria a lunga sopravvivenza che si trovano negli organi linfoidi secondari e nei tessuti non linfoidi.

# Migrazione e attivazione dei linfociti



# Caratteristiche dei linfociti naive, effettori e della memoria

|   | Cellule naïve                                     | Linfociti attivati o effettori                | Linfociti della memoria   |
|---|---|---|---|
| <b>Linfociti T</b>  |   |   |   |
| Migrazione  | Preferenzialmente negli organi linfoidi secondari | Preferenzialmente nei tessuti infiammati      | Preferenzialmente nei tessuti infiammati, nei tessuti associati alle mucose |
| Frequenza di cellule che rispondono a un particolare antigene | Molto bassa                                       | Elevata                                       | Bassa   |
| Funzioni effettrici   | Nessuna   | Secrezione di citochine; attività citotossica | Nessuna   |
| Proliferazione  | No  | Sì  | +/-   |
| Espressione di proteine di membrana                           |   |   |   |
| IL-2R (CD25)  | Bassa   | Elevata                                       | Bassa   |
| L-selectina (CD62L)   | Elevata   | Bassa   | Variabile   |
| IL-7R (CD127)   | Moderatamente elevata                             | Bassa   | Elevata   |
| Molecole di adesione: integrine, CD44                         | Bassa   | Elevata                                       | Elevata   |
| Recettore per le chemochine: CCR7                             | Elevata   | Bassa   | Variabile   |
| Principale isoforma del CD45 (solo nell'uomo)                 | CD45RA  | CD45RO  | CD45RO; variabile   |
| Morfologia  | Piccoli; scarso citoplasma                        | Grandi; citoplasma abbondante                 | Piccoli   |
| <b>Linfociti B</b>  |   |   |   |
| Isotipo delle immunoglobuline (Ig) di membrana                | IgM e IgD   | Frequentemente IgG, IgA, IgE                  | Frequentemente IgG, IgA, IgE  |
| Affinità delle Ig prodotte                                    | Relativamente bassa                               | Aumenta durante la risposta immunitaria       | Relativamente elevata   |
| Funzione effettrice   | Nessuna   | Secrezione di anticorpi                       | Nessuna   |
| Morfologia  | Piccoli; scarso citoplasma                        | Grandi; abbondante citoplasma; plasmacellula  | Piccoli   |
| Espressione di proteine di membrana                           |   |   |   |
| Recettore per le chemochine CXCR5                             | Elevata   | Bassa   | ?   |
| CD27  | Bassa   | Elevata                                       | Elevata   |



# Tessuti linfoidi

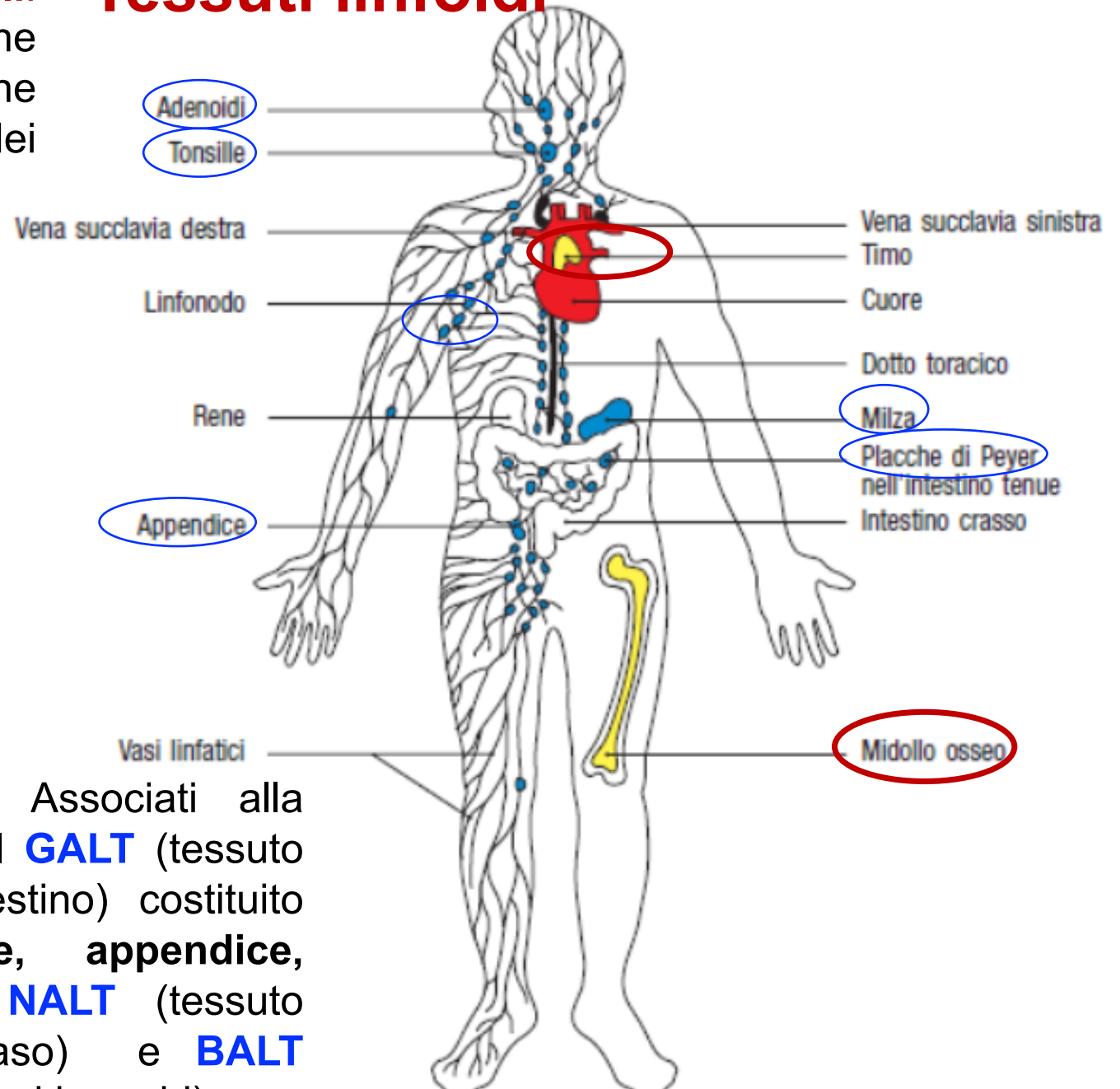
# Tessuti linfoidei

**Primari o centrali:**  
acquisizione dell'espressione del recettore, maturazione fenotipica e funzionale dei linfociti

- **Midollo Osseo:**  
maturazione Linfociti B
- **Timo:**  
maturazione Linfociti T

**Secondari o periferici:**  
iniziano e si sviluppano le risposte agli antigeni

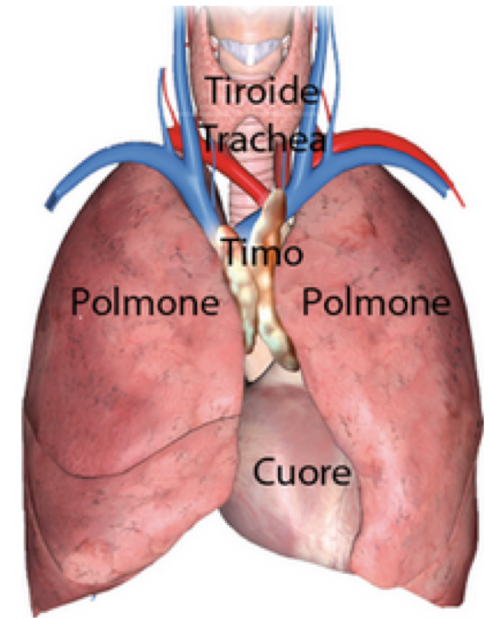
- **Linfonodi**
- **Milza**
- **MALT** (Tessuti Linfoidei Associati alla Mucosa) che includono il **GALT** (tessuto linfoide associato all'intestino) costituito da **adenoidi**, **tonsille**, **appendice**, **Placche di Peyer** e **NALT** (tessuto linfoide associato al naso) e **BALT** (tessuto linfoide associato ai bronchi)



# Timo



- Organo bilobato localizzato nel torace (**mediastino anteriore**) suddiviso in molti lobuli e ricco di vasi linfatici afferenti ed efferenti. Nell'uomo è completamente sviluppato alla nascita, ha un funzionamento più elevato fino all'età puberale ed **involve in età adulta**.



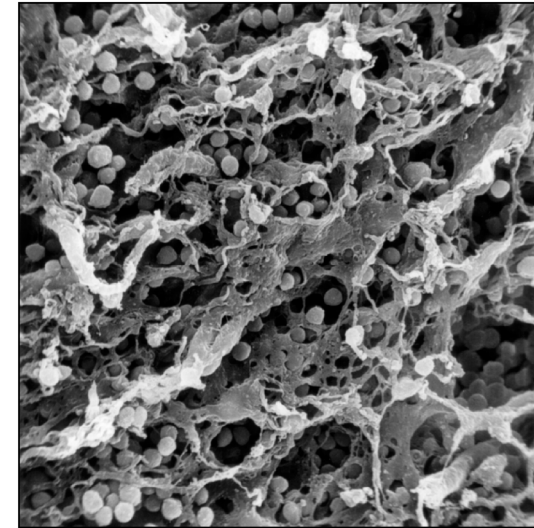
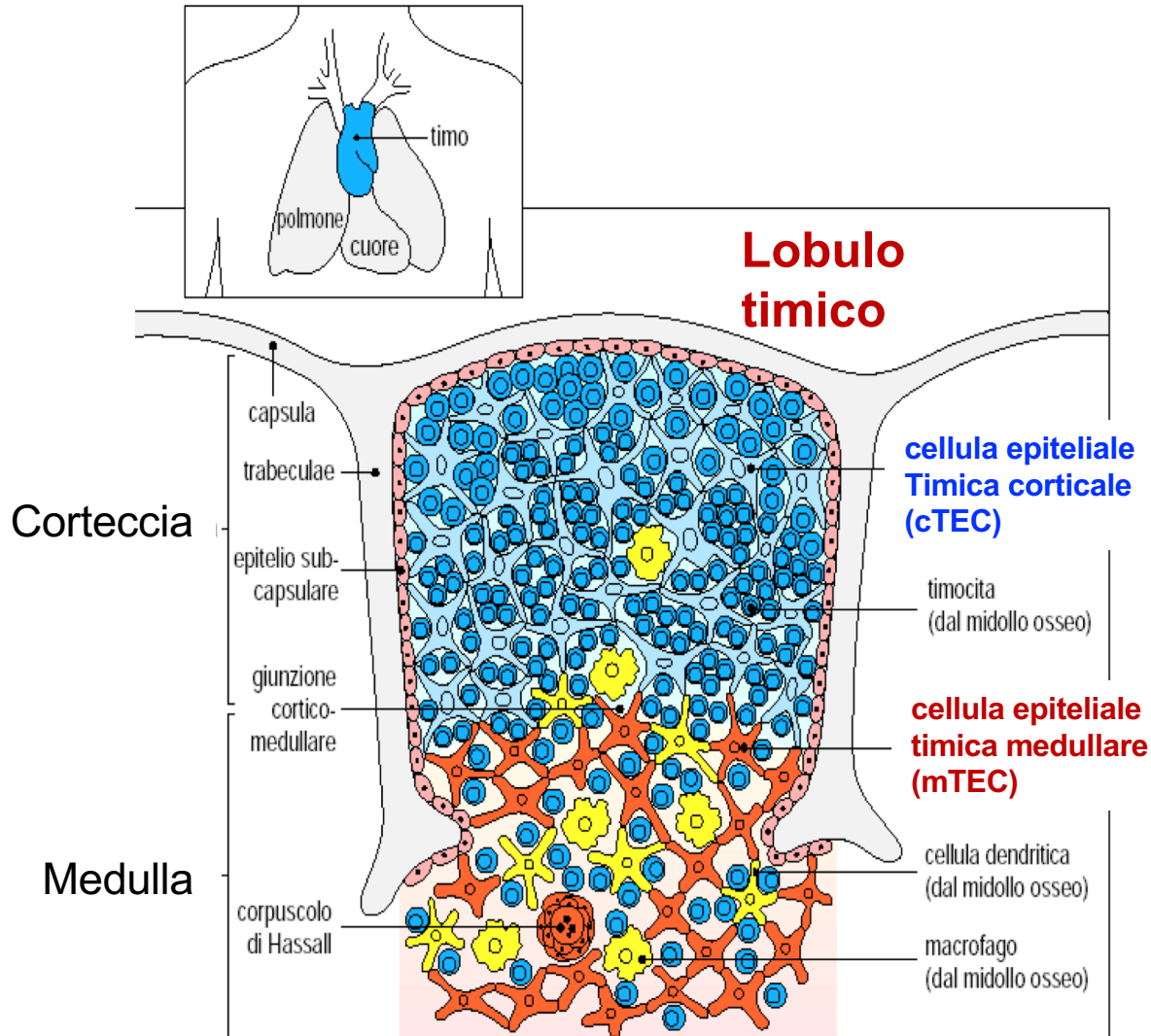
- Nella ghiandola timica i timociti (precursori linfoidi dei linfociti T) vanno incontro ad un processo di maturazione e di selezione che elimina dal repertorio i linfociti T autoreattivi (tolleranza al self).



**Topo nudo privo di timo  
(senza pelo e linfociti T)**

# Timo

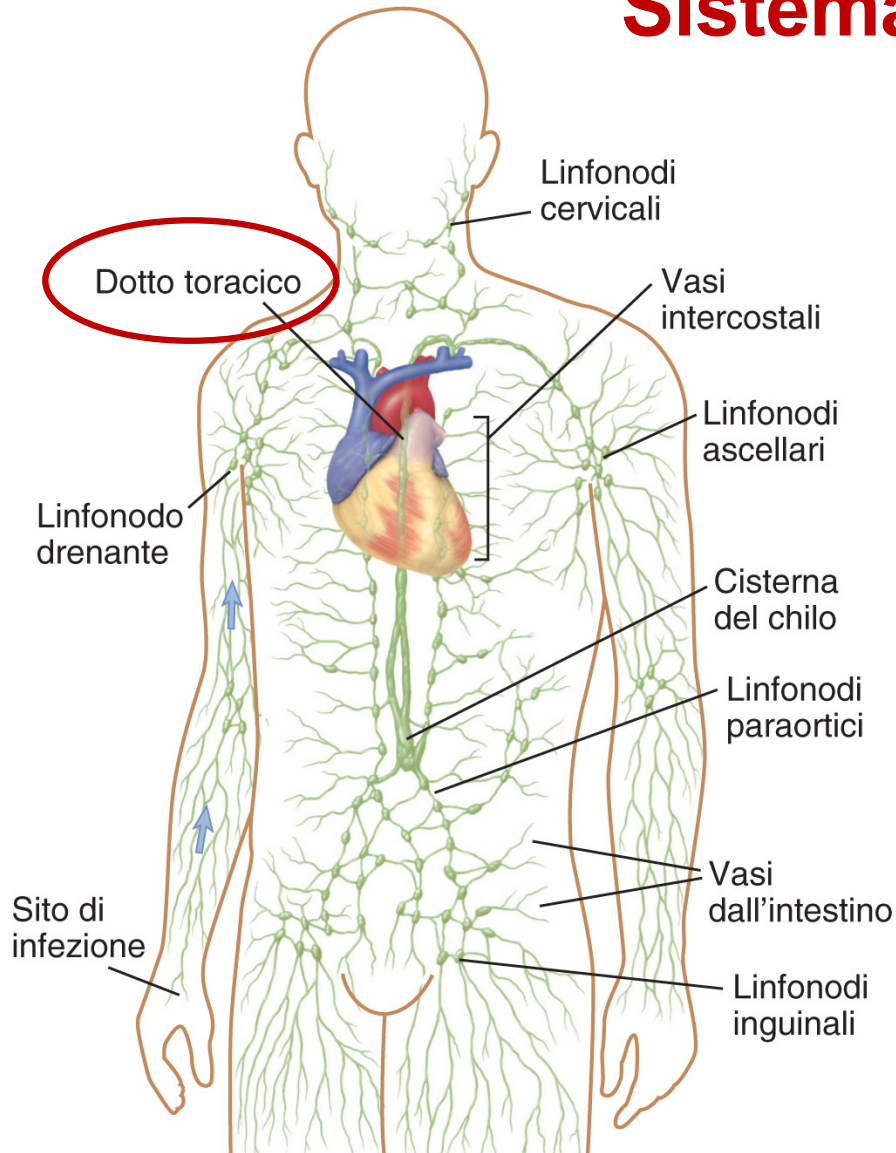
I **timociti immaturi** entrano nella corticale maturano (**selezione positiva**) e passano nella regione midollare (**selezione negativa**) ed infine i linfociti T maturi entrano nella circolazione periferica.



Il timo al microscopio elettronico a scansione

**Cellule epiteliali** distribuite in tutto l'organo → quelle della corticale producono **IL-7 necessaria per la proliferazione dei timociti**

# Sistema linfatico



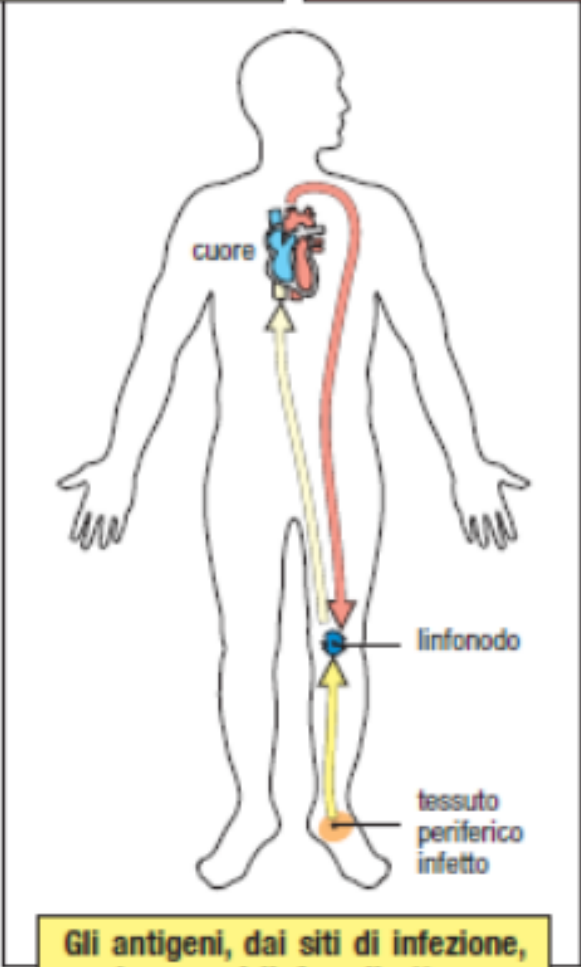
**I vasi linfatici raccolgono gli antigeni microbici dal sito di ingresso e attraverso la linfa li trasportano ai linfonodi dove si attivano le risposte linfocitarie (risposte immunitarie adattative)**

- Essenziale per l'omeostasi dei fluidi tissutali e le risposte immuni
- **Vasi specializzati** drenanti i liquidi (fluidi interstiziali = plasma che fuoriesce dai capillari) **dai tessuti ai linfonodi e dai linfonodi al sangue**
- **Capillari linfatici** (a fondo cieco localizzati nel parenchima di tutti i tessuti) assorbono e drenano i liquidi in quanto **rivestiti da cellule endoteliali prive di giunzioni strette e membrana basale**
- I liquidi **dai capillari affluiscono ai vasi linfatici** (contrazione cellule muscolari lisce perilinfatiche)
- **Vasi linfatici afferenti** → portano la **linfa** ai **linfonodi**
- **Vasi linfatici efferenti** → confluiscono nel **dotto toracico** → **vena cava superiore e circolo sanguigno**



I linfociti e la linfa ritornano al sangue attraverso il dotto toracico

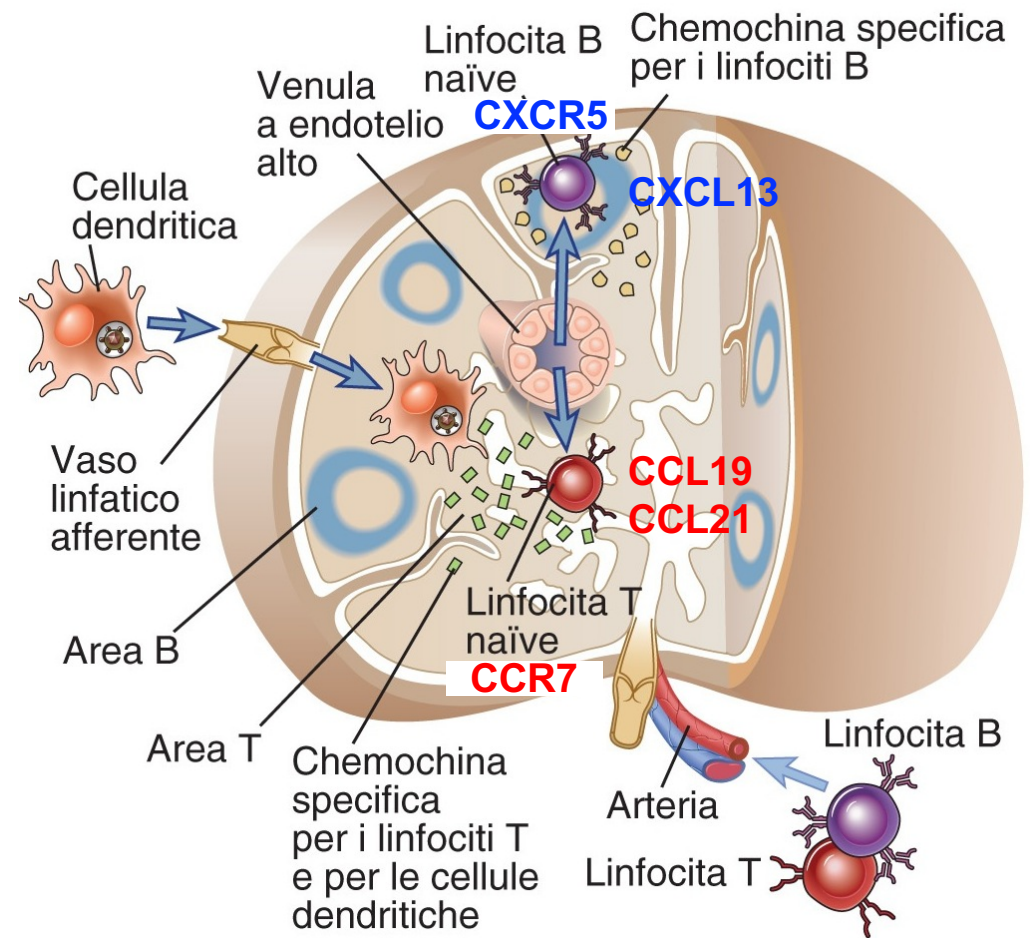
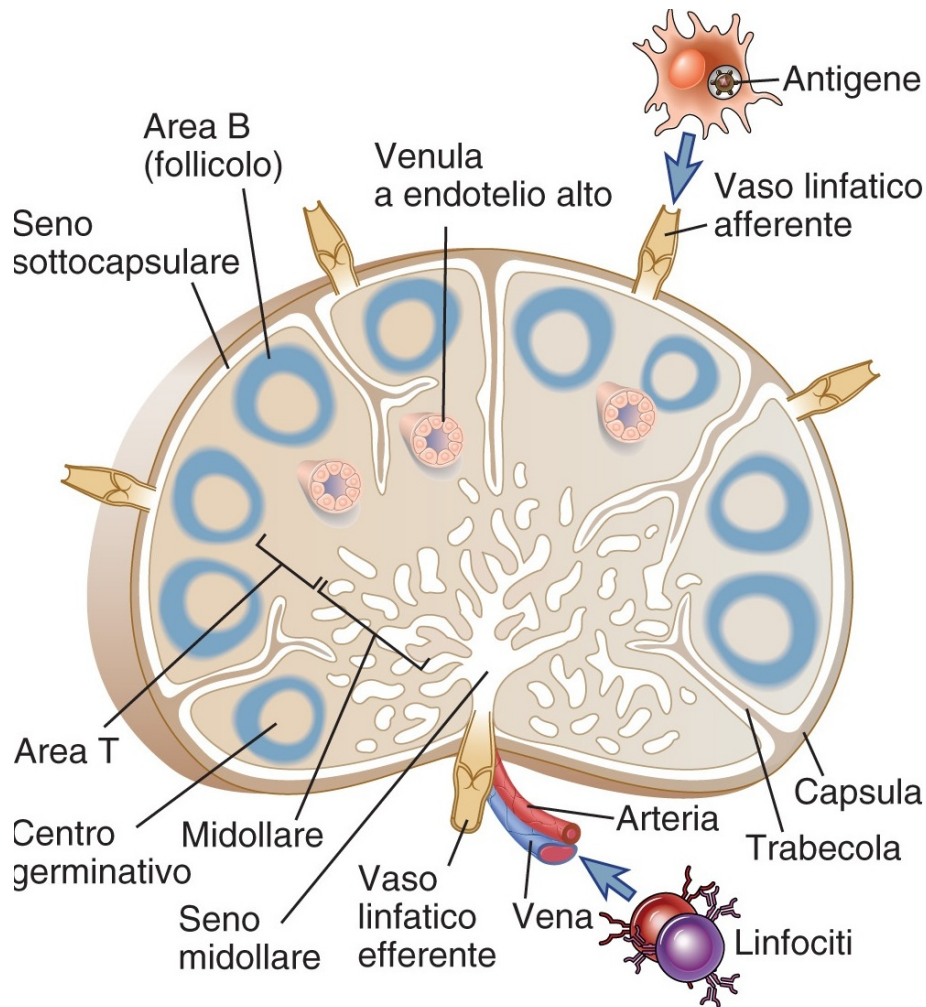
I linfociti vergini (naive) entrano nel linfonodo attraverso il sangue



Gli antigeni, dai siti di infezione, raggiungono i linfonodi attraverso i vasi linfatici

**I linfociti circolanti incontrano l'antigene negli organi linfoidi secondari**

# Linfonodi



Piccole strutture a forma di fagiolo (1-2 cm lunghezza) disposte sul decorso dei vasi linfatici (fibroblasti reticolari collegati da fibrille di collagene e proteine della matrice extracellulare e una rete di fibrillina, linfociti, macrofagi, cellule dendritiche).

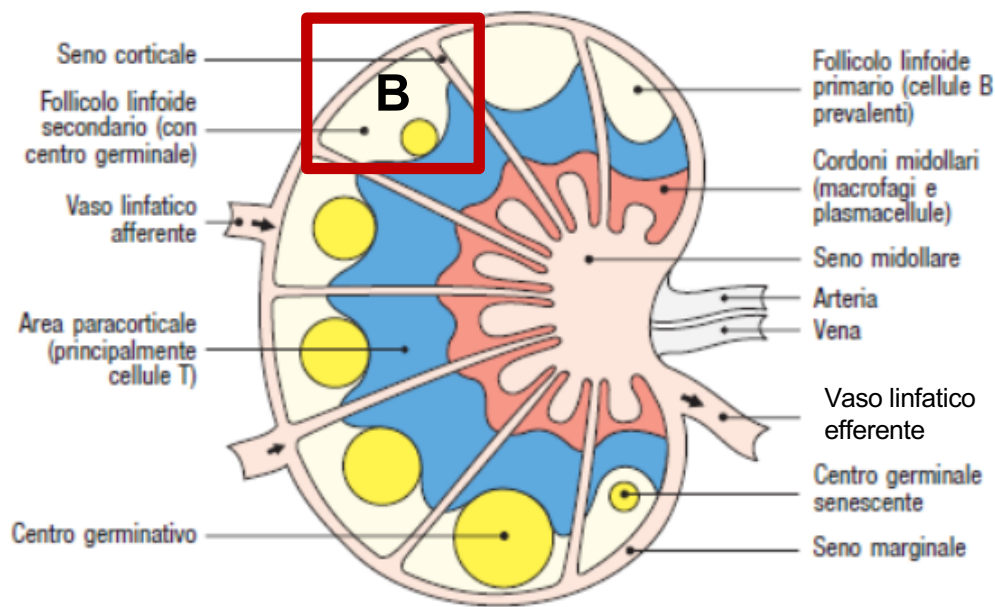
Si aggregano in particolari sedi, **collo, ascelle, inguine e regione para-aortica**

# Linfonodo: area corticale

Principale sito dei linfociti B, pochi linfociti T

## Linfociti B naïve:

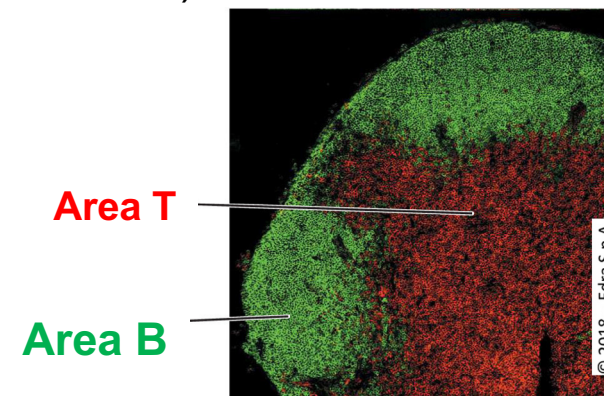
- Entrano nel linfonodo attraverso le venule ad alto endotelio (**HEV**) e passano ai follicoli attirati dalla chemochina **CXCL13** (recettore **CXCR5**)
- Attivati da uno stimolo antigenico proliferano e si localizzano nei follicoli linfoidi dando origine al **centro germinativo** (sito cruciale per gli eventi relativi alla risposta anticorpale: maturazione dell'affinità degli Ab, scambio isotipico, generazione di plasmacellule e linfociti B della memoria).



Il **centro germinativo** comprende una “zona scura” di linfociti B attivamente proliferanti (**centroblasti**) da cui derivano i **centrociti** che popolano la “zona chiara”. I centrociti che esprimono Ig ad alta affinità sono selezionati positivamente e danno origine a **plasmacellule** e **cellule B di memoria** che lasciano il follicolo, passano nella paracorteccia e nei seni midollari.

**Cellule accessorie:** necessarie per supportare la risposta dei linfociti B

- **Linfociti T helper follicolari** indispensabili per la formazione, il funzionamento e le reazioni del centro germinativo e quindi per la generazione di plasmacellule e linfociti B della memoria.
- **Cellule follicolari dendritiche (FDC)** (attività di esposizione di antigeni e produzione di **CXCL13**)
- **Macrofagi** (attività fagocitica): localizzati sia nei seni sottocapsulari, nel cordone midollare e nei centri germinativi.

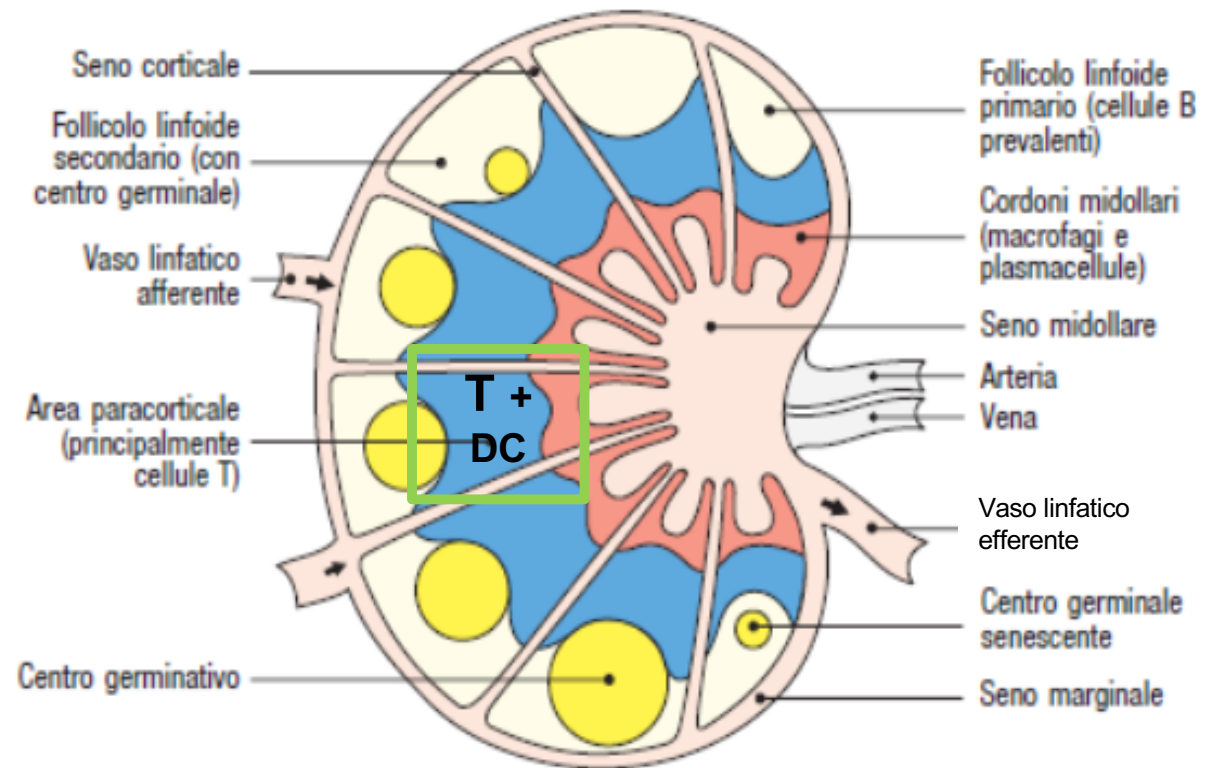


## Linfonodo: area paracorticale

Il principale sito per i linfociti T nel linfonodo.

### Linfociti T naïve:

- Entrano nel linfonodo dal sangue attraverso le venule ad alto endotelio (**HEV**) richiamati dalle chemochine **CCL19** e **CCL21** (recettore **CCR7**)
- Vengono attivati dall'antigene presentato dalle cellule dendritiche e formano linfoblasti
  - Proliferazione clonale: clone di linfociti T effettori che rispondono ad uno specifico antigene.
  - I linfociti T effettori entrano nel torrente circolatorio per raggiungere i tessuti periferici.
  - **Cellule accessorie:** **Cellule dendritiche** (numerose nella paracorteccia) che agiscono come APC (cellule presentanti l'antigene) e cellule reticolari fibroblastiche (FRC) che producono CCL19 e CCL21

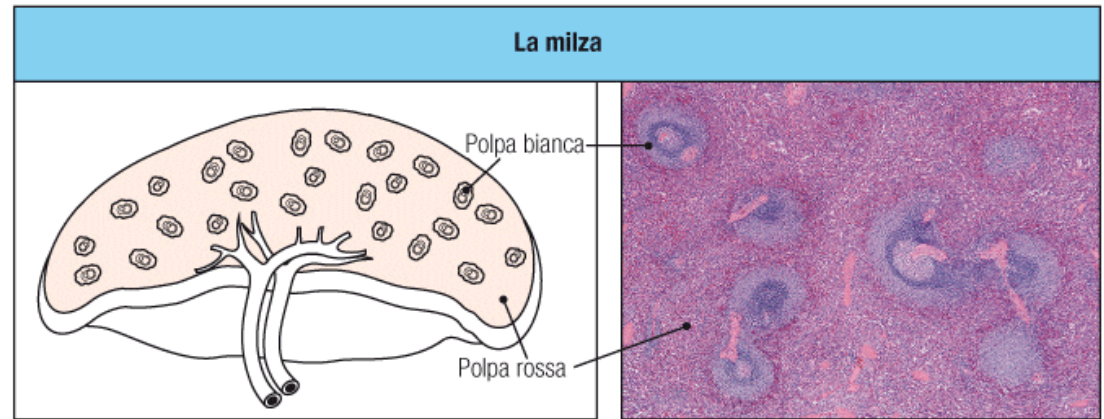
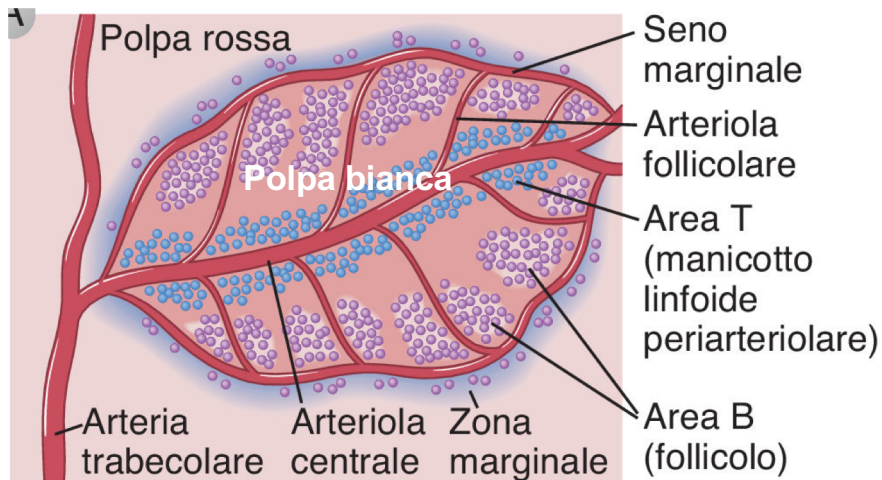


**Localizzata nel quadrante superiore sinistro dell'addome**

# Milza

## Struttura:

Organo molto vascolarizzato di circa 150 g nell'adulto il cui parenchima è suddiviso in polpa rossa e polpa bianca.



**Polpa rossa:** numerosi seni e sinusoidi vascolari riempiti di sangue e macrofagi

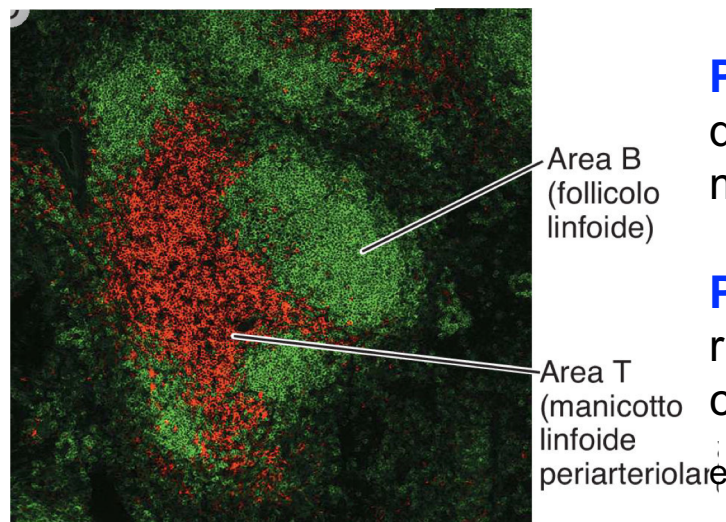
**Polpa bianca:** ricca di linfociti T e B

## Funzioni:

**Polpa rossa:** rimuovere i globuli rossi danneggiati, gli immunocomplessi ed i microbi opsonizzati

**Polpa bianca:** sede di attivazione delle risposte adattative (dei linfociti T e B) contro gli antigeni presenti nel sangue

Visione schematica della milza in cui è in evidenza la polpa bianca costituita dalle aree T e B.



# Tessuto linfoide associato alla mucosa (MALT)

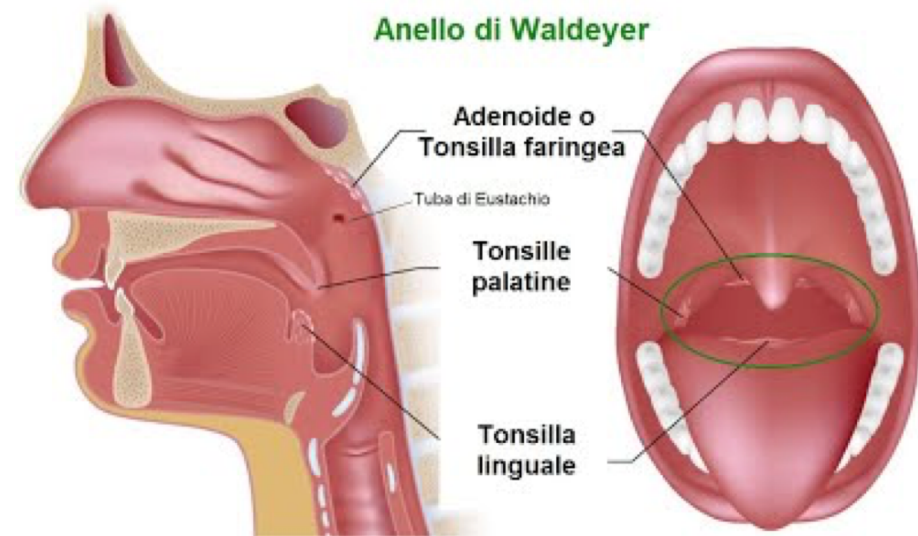
Tessuto linfoide associato all'intestino (**GALT**) e alle vie respiratorie (**NALT** e **BALT**)

**GALT** (gut associated lymphoid tissue):

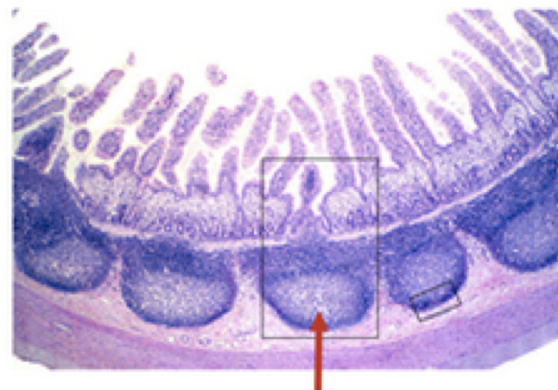
- **Tonsille e adenoidi** (anello di Waldeyer)
- **Placche del Peyer** (grandi aggregati di cellule linfoide nell'intestino tenue)
- Aggregati linfoide nell'**appendice** e nell'intestino crasso
- Tessuto linfoide dello stomaco
- Piccoli aggregati linfoide dell'esofago
- Cellule linfoide e plasmacellule distribuite diffusamente nella lamina propria dell'intestino

**NALT** (nasal-associated lymphoid tissue):  
tessuto linfoide associato al naso

**BALT** (bronchus-associated lymphoid tissue):  
tessuto linfoide associato ai bronchi



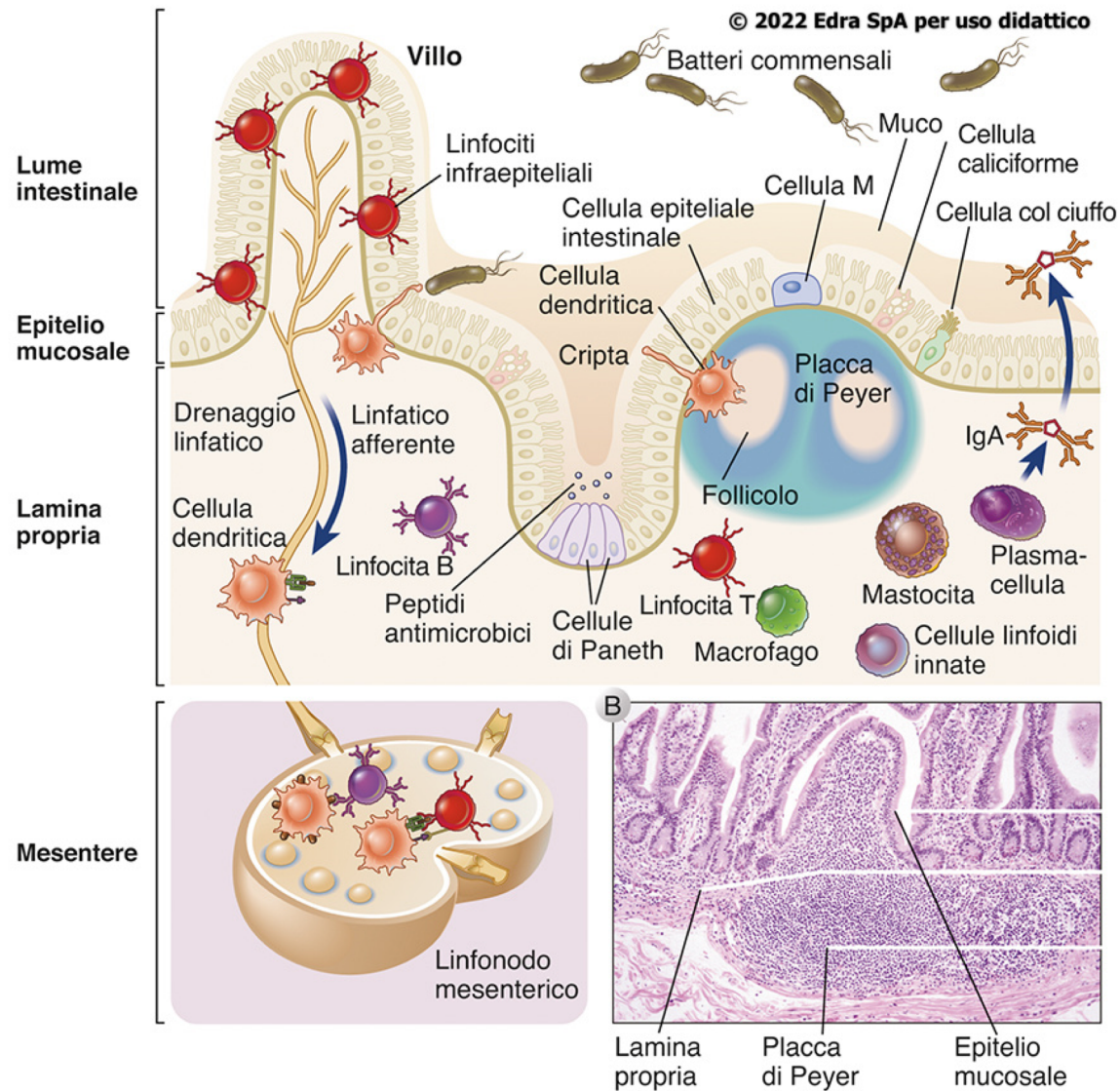
- **BALT**  
(Bronchus-Associated Lymphoid Tissue)
- **GALT**  
(Gut-Associated Lymphoid Tissue)



*Peyer's Patches which contain macrophages*

Il **MALT** ha follicoli distinti di linfociti B e aree di linfociti T oltre a numerose cellule presentanti l'antigene.

# Il sistema immunitario gastrointestinale



Al di sotto della barriera epiteliale sono presenti tessuti linfoidi organizzati associati alla mucosa come le **placche di Peyer** (incluse nel GALT)