

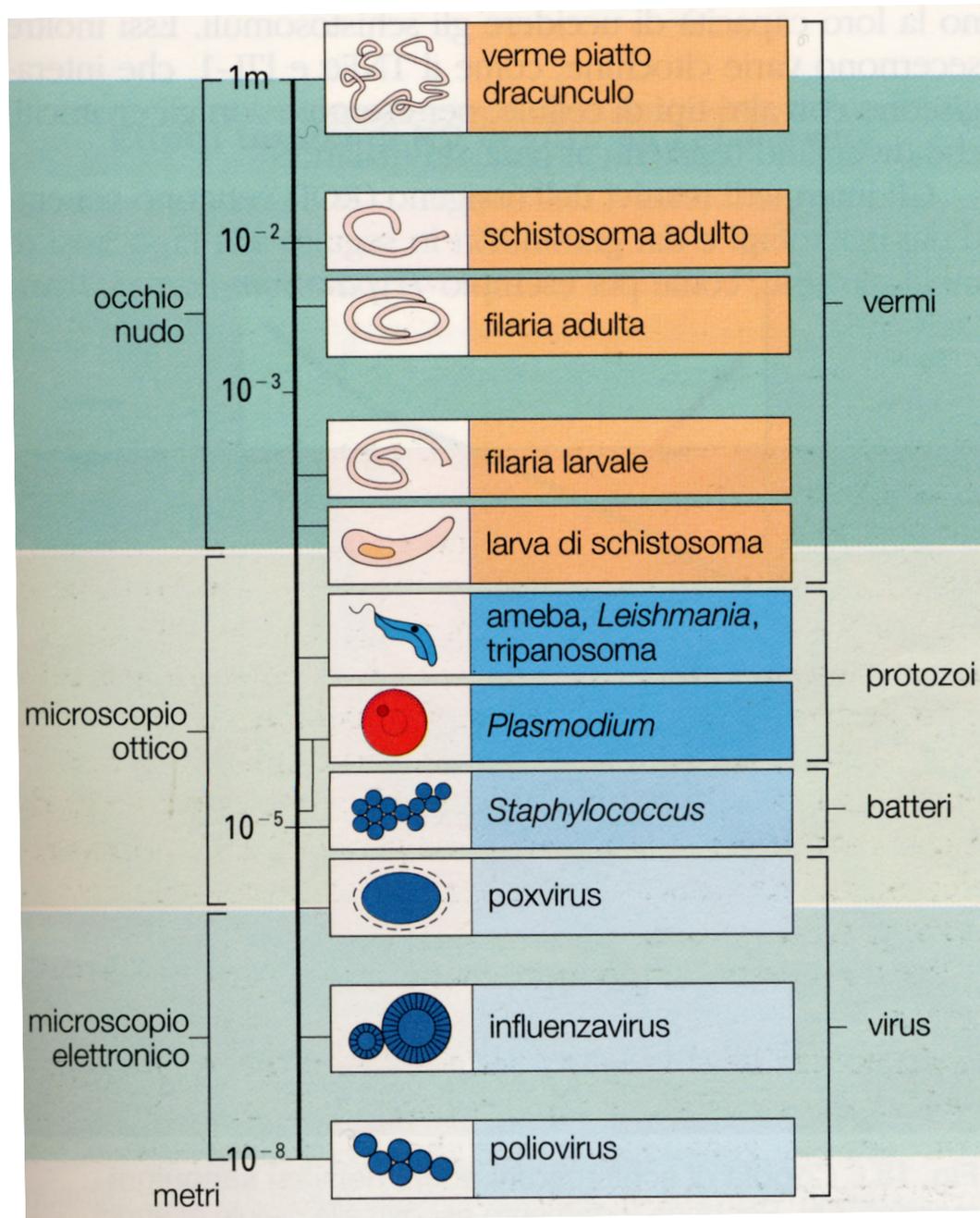
**Corso di Patologia Generale- I anno
Prof. Soriani**

Lezione 27/11/2023

**Introduzione al Sistema Immunitario-
Componenti dell'immunità innata**

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

Molti tipi di microrganismi patogeni ci invadono!



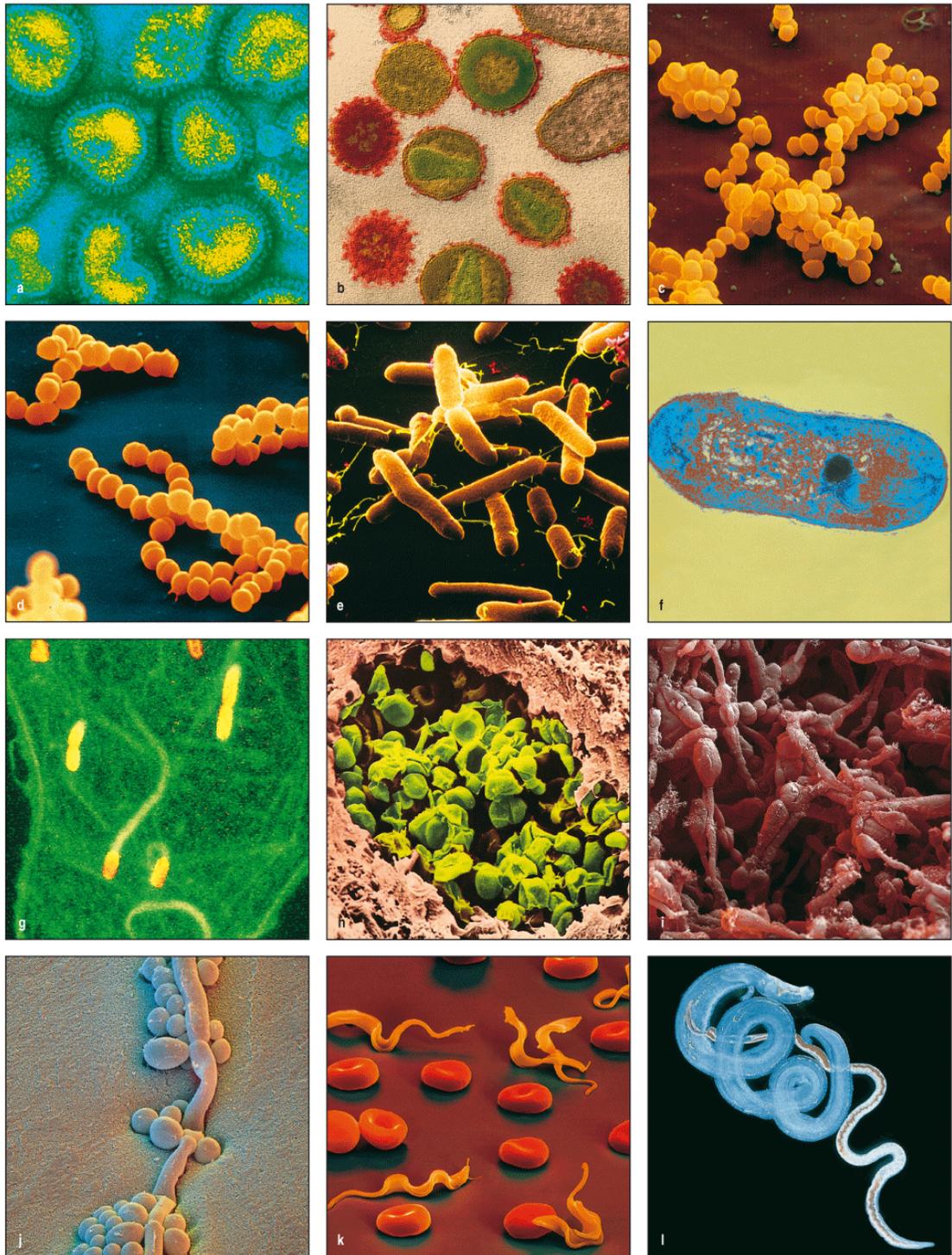


Figura 1.3 La diversità dei microrganismi che sono patogeni per l'uomo. (a) Virus dell'immunodeficienza umana (HIV), che causa l'AIDS. (b) Virus dell'influenza. (c) *Staphylococcus aureus*, un batterio che colonizza la cute umana, provoca papule e foruncoli e può anche causare intossicazioni alimentari. (d) *Streptococcus pyogenes*, il batterio che è la causa principale della tonsillite e della scarlattina, può causare anche infezioni all'orecchio. (e) *Salmonella enteritidis*, il batterio che comunemente provoca intossicazione alimentare. (f) *Mycobacterium tuberculosis*, il batterio che causa la tubercolosi. (g) Una cellula umana (colorata in verde) che contiene *Listeria monocytogenes* (colorata in giallo), un batterio che può contaminare gli alimenti confezionati, provocando malattia (listeriosi) nelle donne incinte e negli individui immunosoppressi. (h) *Pneumocystis carinii*, un fungo opportunisto che infetta i pazienti con la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e altri individui immunosoppressi. Le cellule dei funghi (colorate in verde) sono nel tessuto polmonare. (i) *Epidermophyton floccosum*, il fungo che causa la tricofizia (verme ad anello). (j) Il fungo *Candida albicans*, un normale abitante del corpo umano che occasionalmente causa afta e infezioni sistemiche più gravi. (k) Globuli rossi e *Trypanosoma brucei* (colorato in rosso), un protozoo che provoca la malattia del sonno africano. (l) *Schistosoma mansoni*, il verme che causa la schistosomiasi. Vengono mostrate le forme dei parassiti adulti intestinali: il maschio è spesso e bluastro, la femmina sottile e bianca. Tutte le foto sono al microscopio elettronico, con l'eccezione di (l), che è una micrografia ottica.

I microrganismi che causano malattie sono detti patogeni e possono essere distinti in:

-Batteri

-Clamidio

-Virus

-Rickettsie

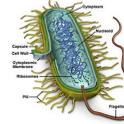
-Mycoplasmi

-Protozoi

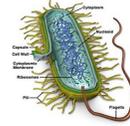
-Funghi

-Elminti

-Prioni



I Batteri



I batteri sono microrganismi, contenenti DNA o RNA, con dimensioni comprese tra 0,5 e 0,8 μ , appartengono al regno dei Procarioti, cioè di quegli esseri viventi privi di nucleo ben differenziato e delimitato da una membrana nucleare.

La **Patogenicità** è la capacità di provocare nell'ospite fenomeni patologici. Essa si manifesta con:

- la **trasmissibilità** (penetrare nell'ospite)
- l'**infettività** (colonizzare, moltiplicarsi e diffondere)
- la **virulenza** (non farsi sopraffare dai meccanismi di difesa dell'ospite)

Gli effetti patologici prodotti dai microrganismi dipendono solo parzialmente dalla loro presenza, nella maggior parte dei casi vengono provocati da molecole da essi sintetizzate, definite **tossine batteriche**, che vengono distinte in esotossine ed endotossine.

Avvenuto il contagio e subentrata l'infezione, si possono stabilire tre tipi fondamentali di convivenza (*simbiosi*):

- *Parassitismo*
- *Commensalismo*
- *Mutualismo*

Tra i fattori di virulenza:

- a) *leucocidine*, proteine batteriche che danneggiano i fagociti
- b) *adesine*, sono espresse sulla superficie batterica che consentono l'interazione con le cellule di alcuni tessuti dell'ospite, favorendo l'ancoraggio e la colonizzazione
- c) *flagelli*, consentono il movimento batterico favorendo la disseminazione dei batteri
- d) *invasine*, sono enzimi che interferiscono con molecole presenti nei tessuti o nel sangue dell'ospite, perturbandone la funzione
- e) *capsula*, rivestimento di natura polisaccaridica del corpo batterico, dota l'organismo di un maggior grado di virulenza

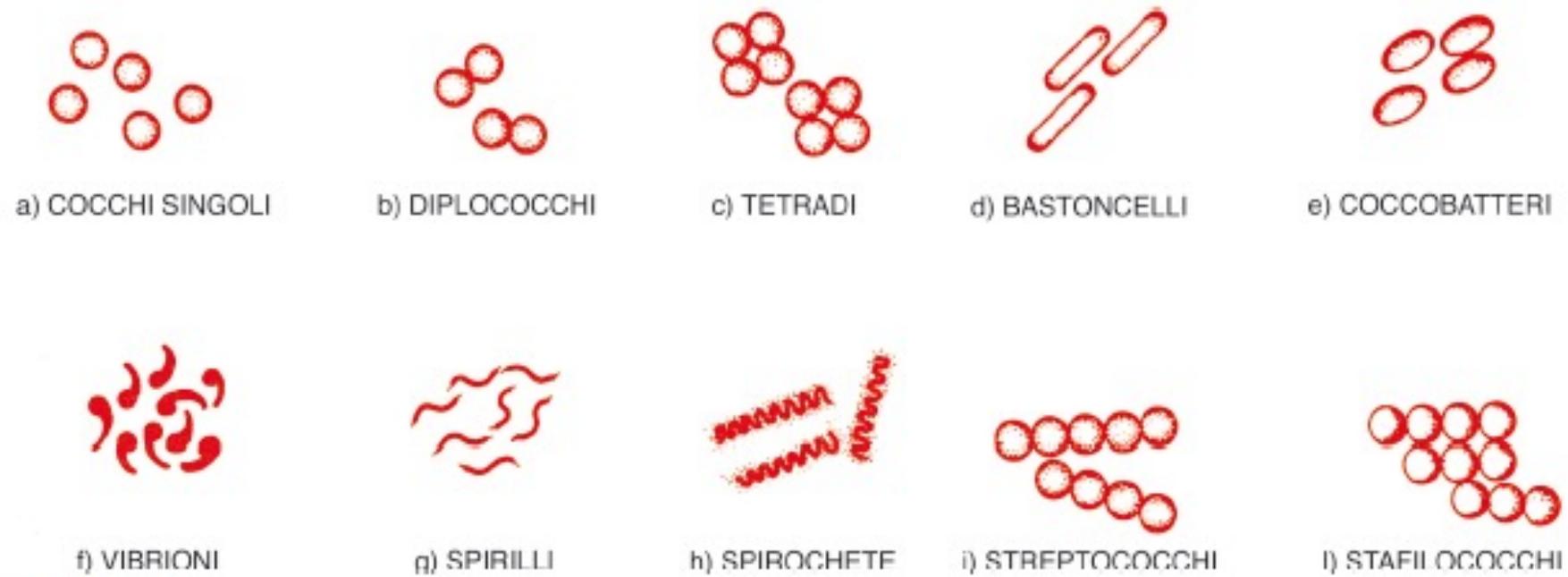


FIGURA 4.1
Morfologia batterica (le varie forme batteriche non sono in scala).

Moltiplicazione dei microrganismi

**intracellulari obbligati*

**intracellulari facoltativi*

TOSSINE BATTERICHE

Le tossine batteriche agiscono dannosamente sulla cellula dell'ospite.

Le **esotossine** aderiscono e penetrano la cellula bersaglio mediante un processo attivo. La maggior parte delle esotossine hanno come bersaglio componenti intracellulari (es. tossina difterica, tossina colerica, tetanica).

Le **endotossine** sono prodotti caratteristici dei batteri **gram-negativi**, sono di natura lipopolisaccaridica poichè fanno parte integrante della parete batterica. La tossina liberata viene riconosciuta da cellule del sistema monocito-macrofagico, le quali vengono indotte a secernere una serie di mediatori. Sono questi a produrre, a seconda della loro specifica attività, gli effetti finali.

In che modo creano danno?

- secernendo esotossine (difterite, tetano, colera...)
- contenendo endotossine (meningite, polmonite, tifo, dissenteria, peste...)
- uccidendo le cellule in cui penetrano (virus, batteri, protozoi...)
- attivando una risposta immunitaria inadeguata o eccessiva (infiammazione cronica, autoimmunità,...)

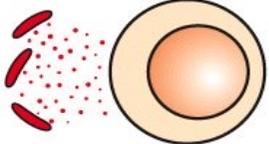
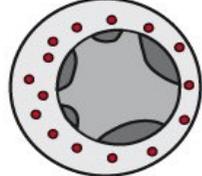
Pathogenic mechanism	Direct mechanisms of tissue damage by pathogens		
	Exotoxin production	Endotoxin	Direct cytopathic effect
			

TABELLA 4.1.
Principali differenze tra esotossine ed endotossine

PRINCIPALI DIFFERENZE	ESOTOSSINE	ENDOTOSSINE
Natura chimica	Proteine	Lipolisaccaridi
Comportamento al calore	Termolabili	Termoresistenti
Resistenza nell'ambiente	Cronolabili	Cronoresistenti
Liberazione dai microrganismi	Per secrezione	Generalmente per lisi
Potere antigene	Presente	Assente
Attività	Su cellule che esprimono specifici recettori	Su tutte le cellule

I Virus



I virus sono entità biologiche di piccolissime dimensioni, sono forniti di un genoma trasmissibile alla progenie ma sono incapaci di riproduzione autonoma per cui la loro replicazione è effettuata dalle cellule in cui essi sono penetrati.

La struttura del virus può essere schematicamente ricondotta alla presenza di un **genoma**, costituito da poche molecole di acido nucleico (DNA o RNA), contenute nel **nucleoide**, un involucro proteico detto **capside**.

I virus interagiscono con recettori cellulari per poter penetrare nella cellula ospite. La penetrazione avviene per fagocitosi. All'interno della cellula ospite viene sintetizzato nuovo genoma ed il rivestimento virale.

I virioni di nuova sintesi vengono rilasciati dalle cellule in cui e' avvenuta la replicazione virale (**focolaio primario di infezione virale**).

Forme rivestite

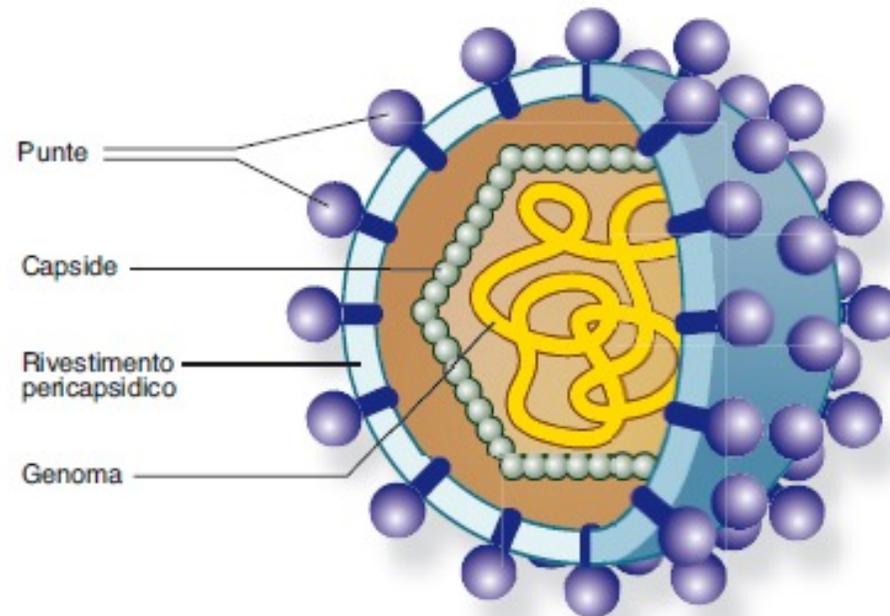


FIGURA 4.5

Rappresentazione schematica di un virus a simmetria cubica "rivestito".

Si notino il rivestimento pericapsidico ed il capside, formato dai capsomeri e sezionato per mostrare la parte centrale del virione.

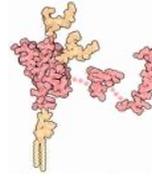
TABELLA 4.2.
Esempi di classificazione dei virus a RNA e dei virus a DNA

FAMIGLIA	GENOMA	INVO- LUCRO	DIAMETRO MEDIO DEL VIRIONE IN NM	SIMMETRIA	GENERE	SPECIE O SIEROTIPI
<i>Paramixoviridae</i>	RNA (SS) (*)	SI	150-300	Elicoidale	<i>Paramixovirus</i> <i>Morbillivirus</i>	- <i>Virus parainfluenzali</i> 1,2,3,4A e 4B - <i>Virus parotitico</i> - <i>Virus del morbillo</i> - <i>Virus respiratorio sinci- ziale (RSV)</i>
<i>Herpesviridae</i>	DNA (DS) (**)	No	150	Complessa	<i>Simplexvirus</i> <i>Varicellovirus</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>HHV-6</i> <i>HHV-7</i> <i>HHV-8</i>	- <i>Herpes simplex virus - 1</i> (HSV-1) o <i>Herpes simplex - 1</i> (HHV-1) - <i>Herpes virus simiae</i> o (<i>Herpes Virus B</i>) - <i>Virus varicella-zoster</i> (VZH / HHV-3) - <i>Cytomegalovirus</i> (CMV / HHV-5) - <i>Human herpes virus-6</i> - <i>Human herpes virus-7</i> - <i>Kaposi sarcoma</i> <i>associated herpes virus</i>

(*) SS = Single Strand = Singolo Filamento

(**) DS = Double Strand = Doppio Filamento

I Prioni



I prioni sono agenti eziologici non convenzionali, ai quali e' stato dato questo nome perche' costituiti esclusivamente da proteine.

Il gruppo di malattie che ne derivano sono caratterizzate sotto l'aspetto istopatologico da depositi di sostanza amiloide nell'encefalo, che conferiscono un aspetto spugnoso alle aree colpite per cui esse sono state definite **encefalopatie spongiformi**.

i.e. malattia di Creutzfeld-Jacob

LE DIFESE NATURALI DELL'OSPITE

-barriere meccanico-chimiche

-fattori dell'immunità naturale (resistenza innata)

-fattori dell'immunità specifica (difesa adattativa)

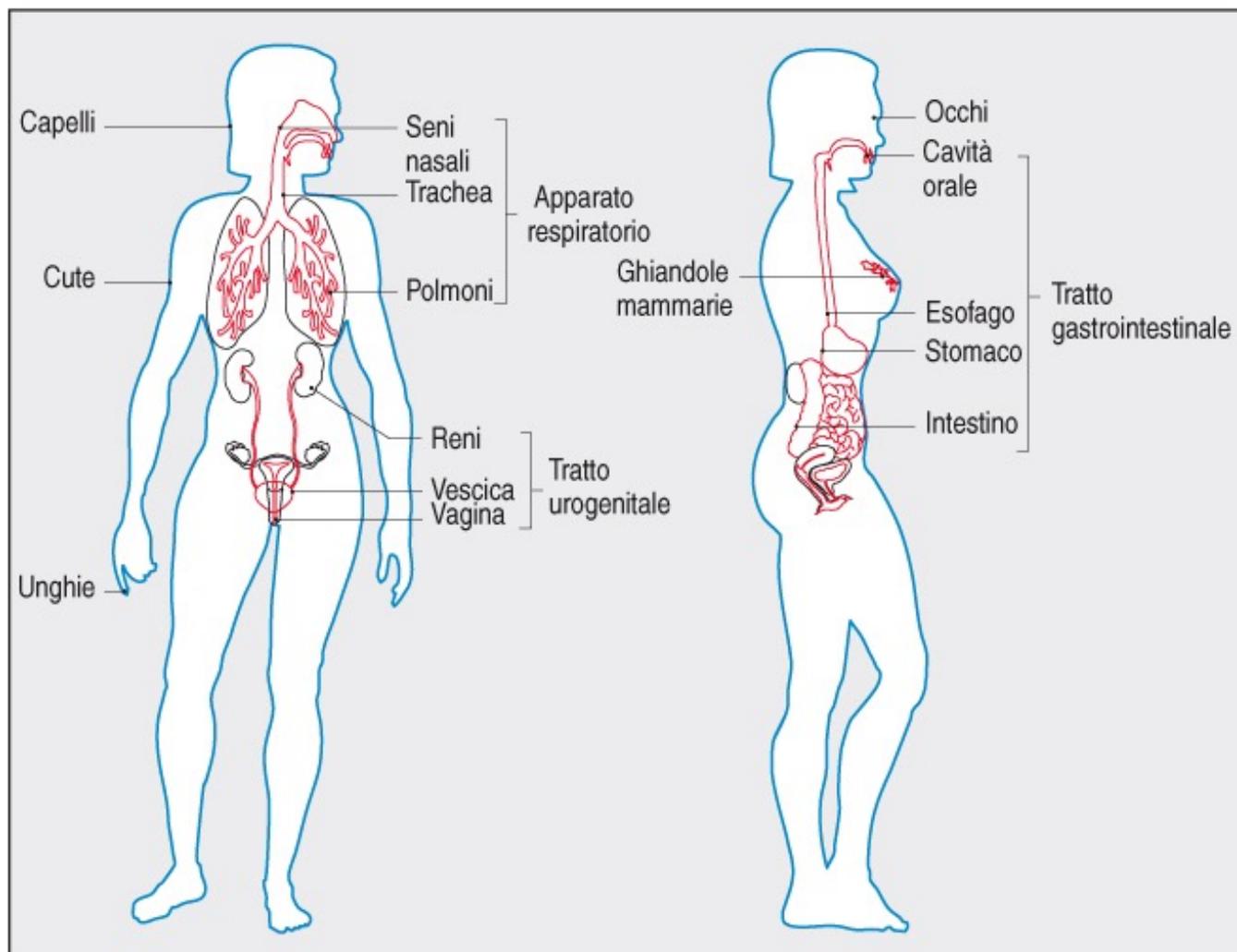


Figura 1.5 Le barriere fisiche che separano il corpo dall'ambiente esterno. In queste immagini di una donna, le efficaci barriere contro le infezioni fornite dalla cute, dai capelli e dalle unghie sono colorate in blu e le membrane mucose più vulnerabili sono colorate in rosso.

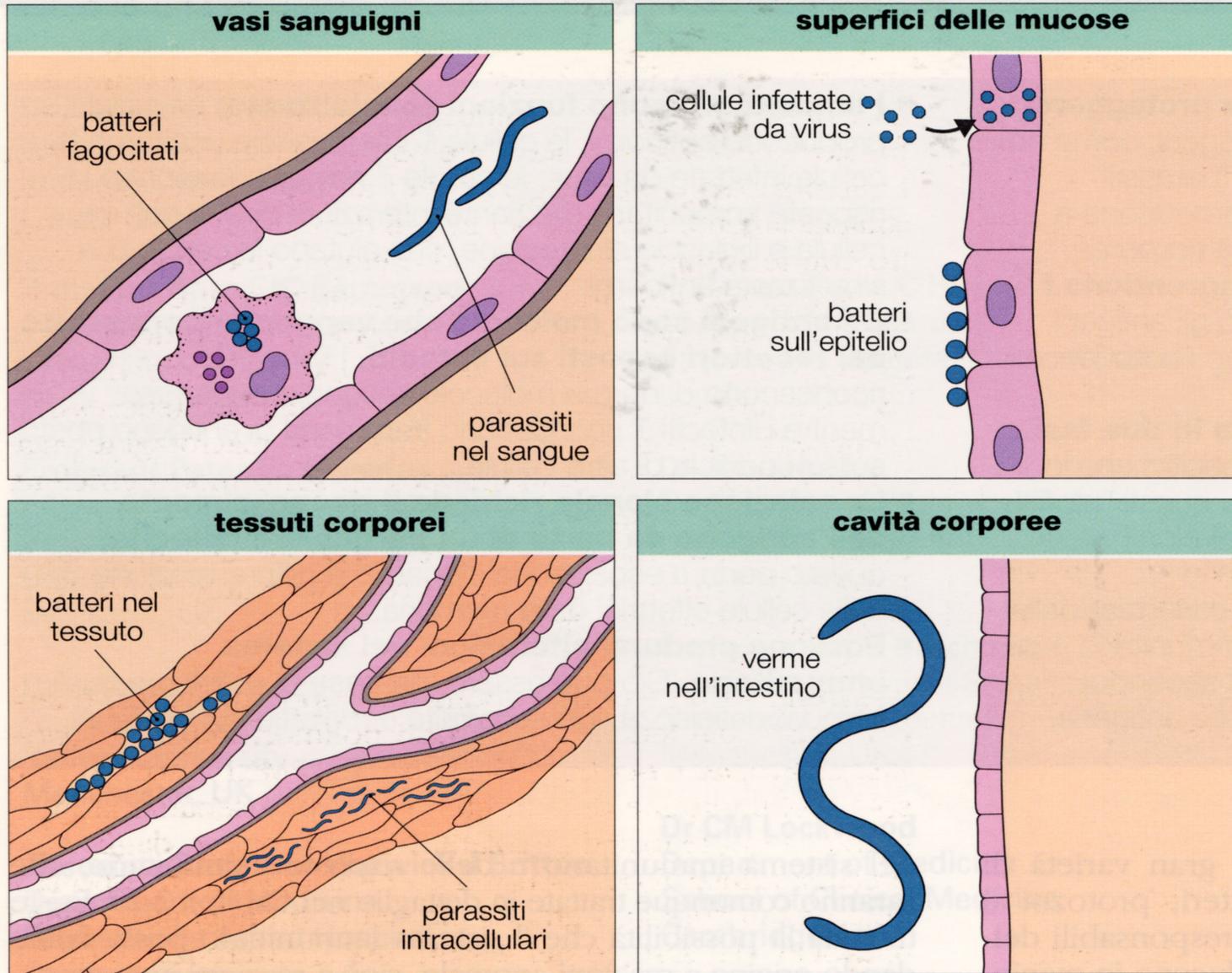
Quali sono le porte dell'invasione?

Le superfici epiteliali esterne ed interne:

- La **cute**
- Le **mucose**
 - gastrointestinale
 - respiratorio
 - urogenitale

Quale habitat preferiscono?

Patogeni intracellulari ed extracellulari



**I MICRORGANISMI PATOGENI SONO IN CONTATTO CON
I NOSTRI EPITELI DI RIVESTIMENTO:
rischio di invasione!!!**



**Batteri Escherichia coli adesi a cellule epiteliali del
tratto urinario**

	Cute	Tratto gastrointestinale	Vie respiratorie	Vie urogenitali	Occhi
Meccaniche	Cellule epiteliali unite da giunzioni strette				
	Flusso di fluidi, traspirazione, cambio di cute	Flusso di fluidi, muco, cibo, saliva	Flusso di fluidi e muco, es. grazie alle ciglia Flusso di aria	Flusso di fluidi, urine, muco, sperma	Flusso di fluidi, lacrime
Chimiche	Sebo (acidi grassi, acido lattico, lisozima)	Acidità, enzimi (proteasi)	Lisozima nelle secrezioni nasali	Acidità nelle secrezioni vaginali Spermina e zinco nello sperma	Lisozima nelle lacrime
	Peptidi antimicrobici (defensine)				
Microbiologiche	Flora normale della cute	Flora normale del tratto gastrointestinale	Flora normale delle vie respiratorie	Flora normale delle vie urogenitali	Flora normale degli occhi

Figura 1.6 Diverse barriere impediscono ai batteri di attraversare gli epitelii e colonizzare i tessuti. Le superfici epiteliali agiscono da barriere meccaniche, chimiche e microbiologiche alle infezioni.

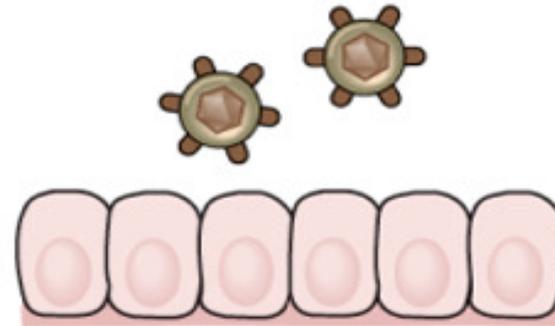
I microrganismi incontrano molti ostacoli !!!!!

- scudo corneo dell' epidermide

- prodotti ghiandolari: sudore, lacrime, muco, movimento ciliare, sostanze elaborate dai batteri della flora saprofitica locale-peptidi antibiotici

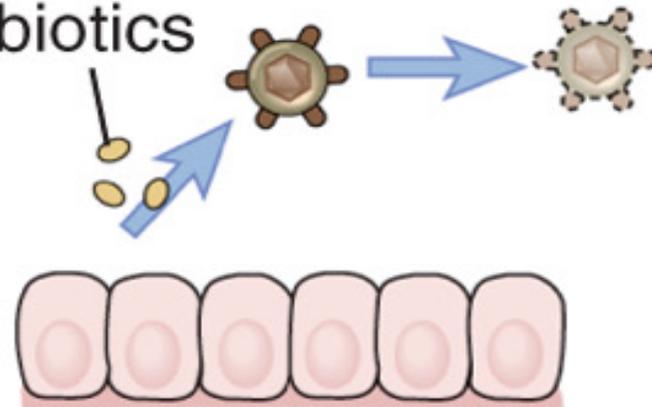
LE BARRIERE EPITELIALI sono il primo fronte delle difese immunitarie !!!!

**Barriera fisica
all' infezione**



**Uccisione dei microbi
da parte di antibiotici
prodotti localmente**

Peptide
antibiotics



LE DIFESE NATURALI DELL'OSPITE

-barriere meccanico-chimiche

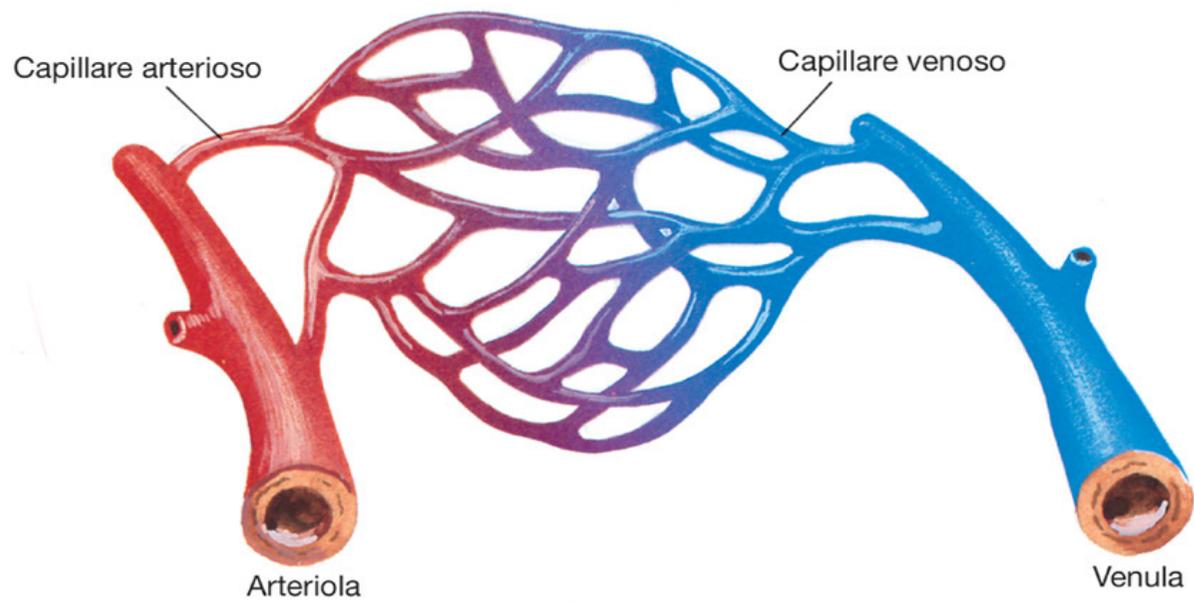
-fattori dell'immunità naturale (resistenza innata)

-fattori dell'immunità specifica (difesa adattativa)

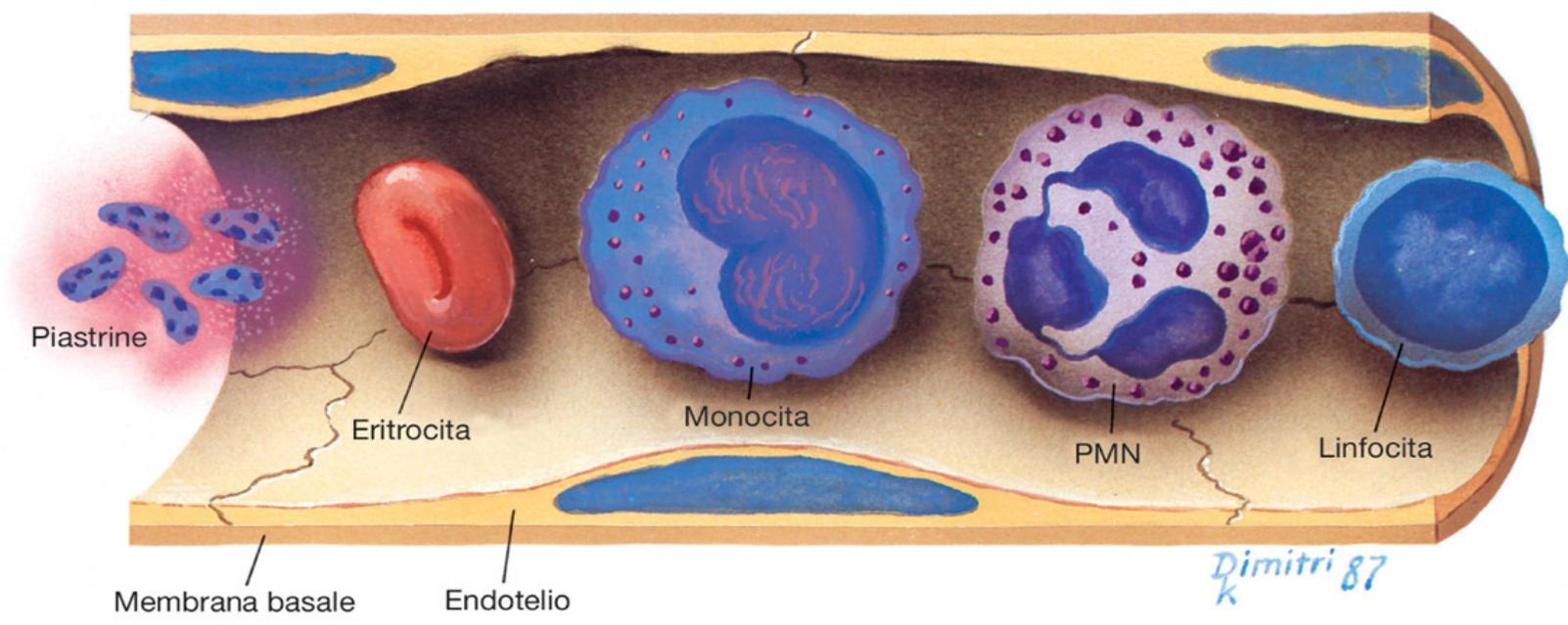
LE CELLULE EMATICHE

Nel sangue sono presenti cellule speciali classificate in:
Eritrociti e leucociti.

Sono presenti anche le piastrine che non sono considerate cellule reali.



CAPILLARE



Plasma

Per effettuare gli esami del sangue il plasma è ottenuto da sangue intero. Per prevenire la coagulazione un anticoagulante, come il citrato o l'eparina, viene aggiunto al campione di sangue immediatamente dopo il prelievo. Normalmente l'anticoagulante è già presente nella provetta sottovuoto quando viene effettuato il prelievo. Il campione viene quindi centrifugato per separare il plasma dalle cellule sanguigne. Il plasma può essere congelato sotto i -80° C in maniera pressoché indefinita per successive analisi.

Siero

Il siero è ciò che rimane del sangue dopo aver allontanato gli elementi figurati ed i fattori di coagulazione. La composizione del siero, pertanto, è sostanzialmente simile al plasma (sangue privo della componente corpuscolata), ma manca del fibrinogeno e di altre sostanze che intervengono nel processo di coagulazione. Semplificando ancor di più la definizione, il siero rappresenta quel liquido - normalmente chiaro - che si separa dal sangue quando viene lasciato coagulare.

LEUCOCITI

- I leucociti, o cellule bianche, sono responsabili della difesa dell' organismo.
- Nel sangue sono molto meno numerosi delle cellule rosse (5000-7000 /mm³).
- I leucociti sono divisi in granulociti, monociti e linfociti.
- Il termine granulocita e' dovuto alla presenza di granuli nel citoplasma di queste cellule. In differenti tipi di granulociti, i granuli sono differenti e ci aiutano a distinguerle. Infatti questi granuli hanno una differente affinita' ai coloranti neutri, acidi o basici e colorano il citoplasma in maniera diversa.

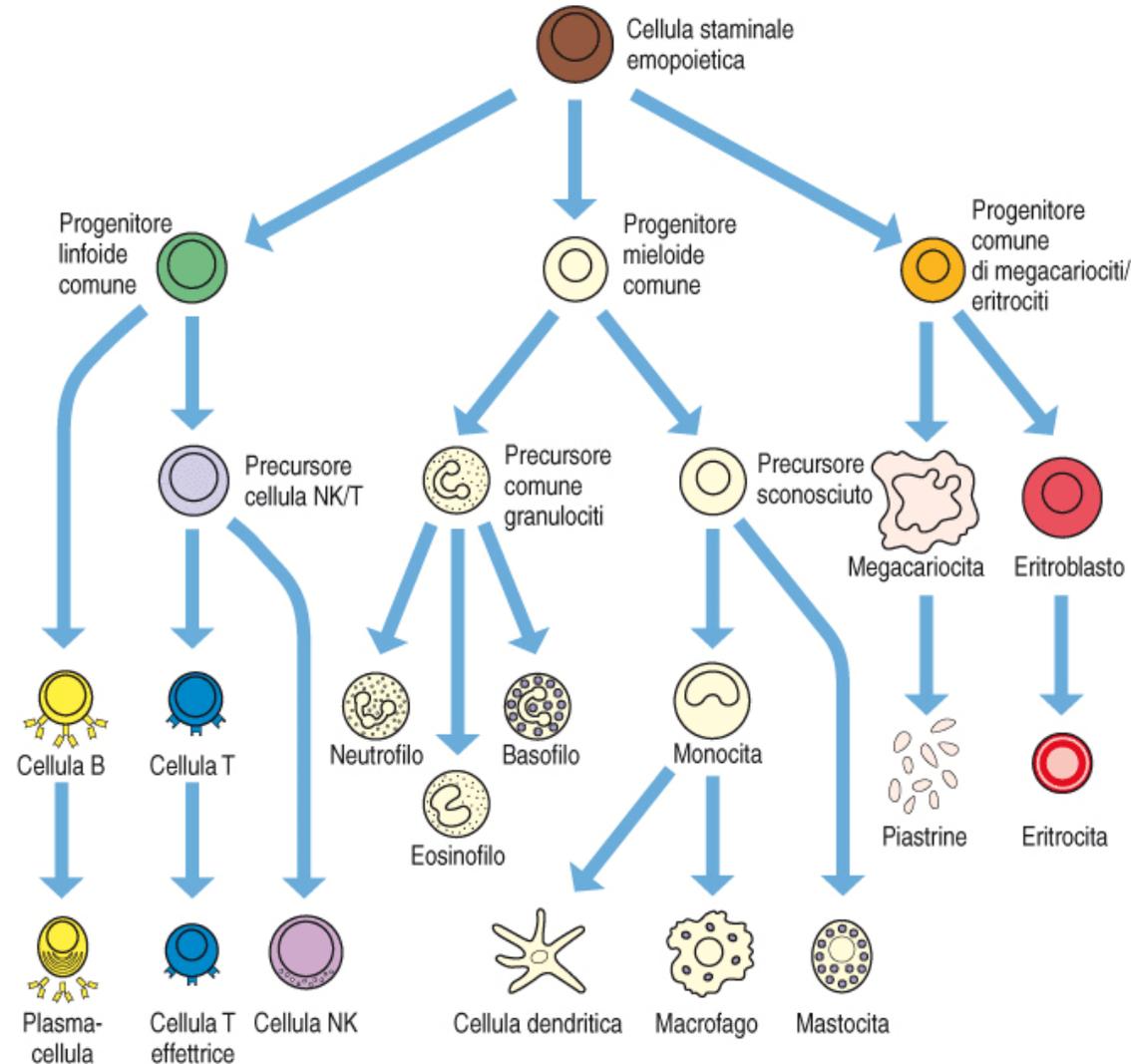
In questo modo e' possibile distinguere i granulociti in neutrofili, eosinofili (o acidofili) e basofili.

- Ogni tipo di leucocita e' presente nel sangue in diverse proporzioni:
 - neutrofili 50 - 70 %
 - eosinofili 2 - 4 %
 - basofili 0,5 - 1 %
 - linfociti 20 - 40 %
 - monociti 3 - 8 %

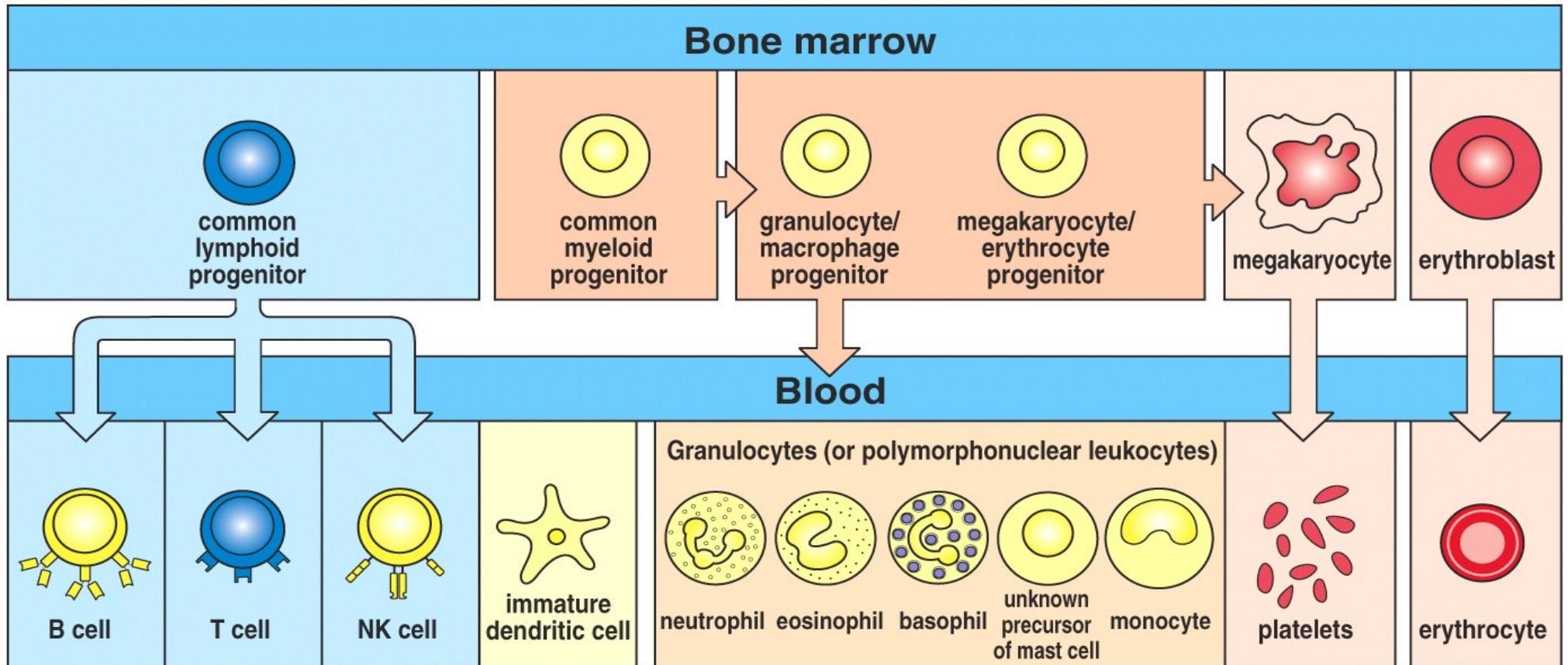
I LEUCOCITI: il fronte di attacco specializzato del sistema immunitario/infiammatorio

TABLE 2-4		Normal adult blood cell counts	
Cell type	Cells/mm³	Total leukocytes (%)	
Red blood cells	5.0×10^6		
Platelets	2.5×10^5		
Leukocytes	7.3×10^3		
Neutrophil	$3.7-5.1 \times 10^3$	50-70	} formula leucocitaria
Lymphocyte	$1.5-3.0 \times 10^3$	20-40	
Monocyte	$1-4.4 \times 10^2$	1-6	
Eosinophil	$1-2.2 \times 10^2$	1-3	
Basophil	$<1.3 \times 10^2$	<1	
DC	1×10^2	0,5	

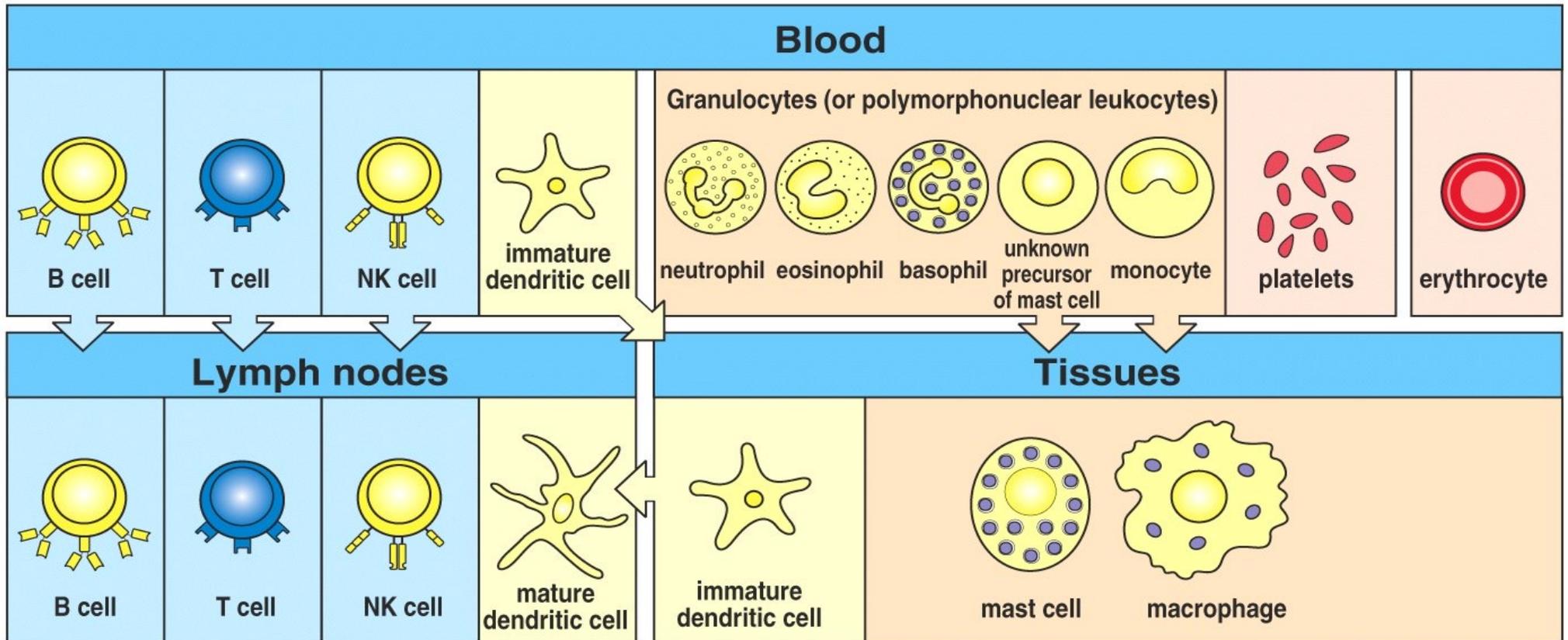
LE CELLULE EMATICHE DERIVANO DA UNA CELLULA COMUNE PRESENTE NEL MIDOLLO OSSEO



I LEUCOCITI CIRCOLANTI NEL SANGUE



I LEUCOCITI PRESENTI NEI TESSUTI LINFOIDI E NON-LINFOIDI



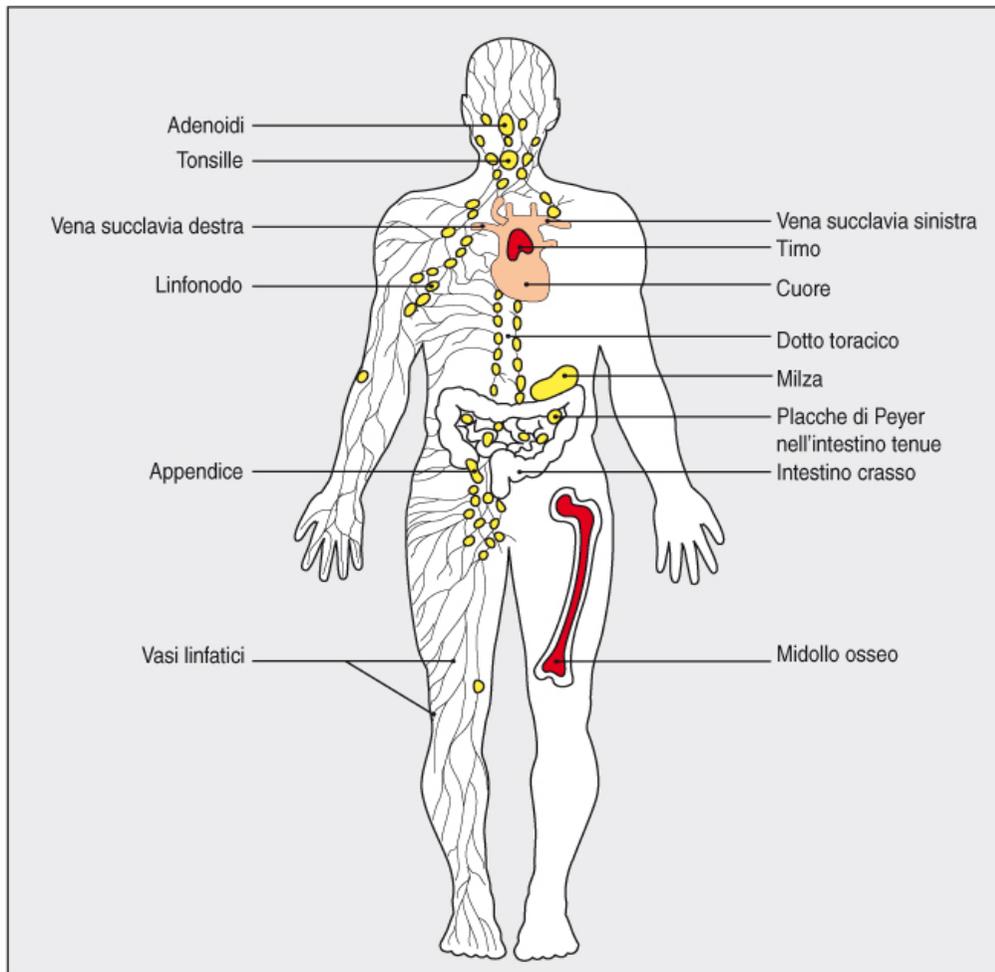


Figura 1.18 Le sedi dei principali tessuti linfoidi nel corpo umano. I linfociti si formano dalle cellule staminali nel midollo osseo. Le cellule B completano la loro maturazione nel midollo osseo, mentre le cellule T lo lasciano a uno stadio immaturo e completano il loro sviluppo nel timo. Il midollo osseo e il timo rappresentano i tessuti linfoidi primari e sono mostrati in rosso. I tessuti linfoidi secondari sono mostrati in giallo e le sottili linee nere sono i linfatici. Il plasma che filtra dal sangue viene raccolto dai linfatici come linfa ed è riportato al sangue attraverso il dotto toracico, che si riversa nella vena succlavia sinistra.

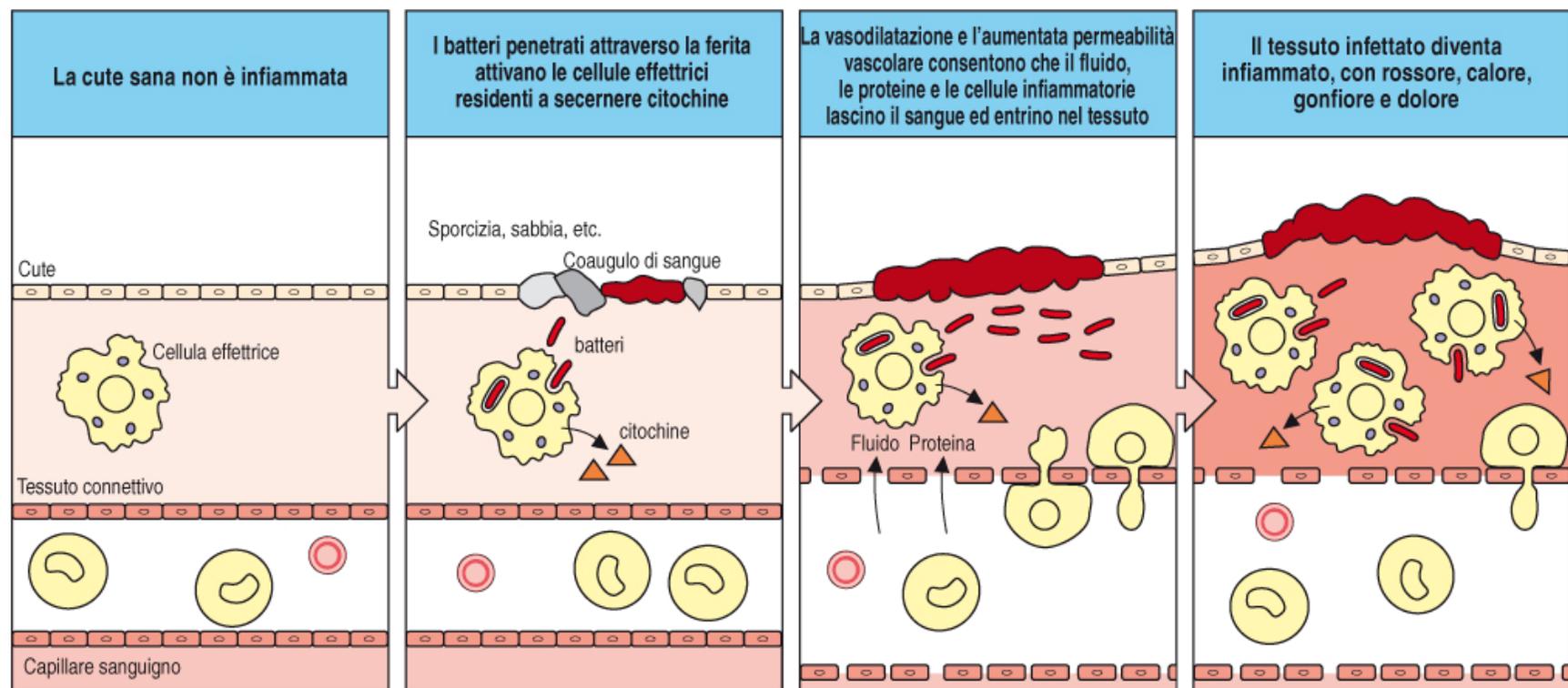
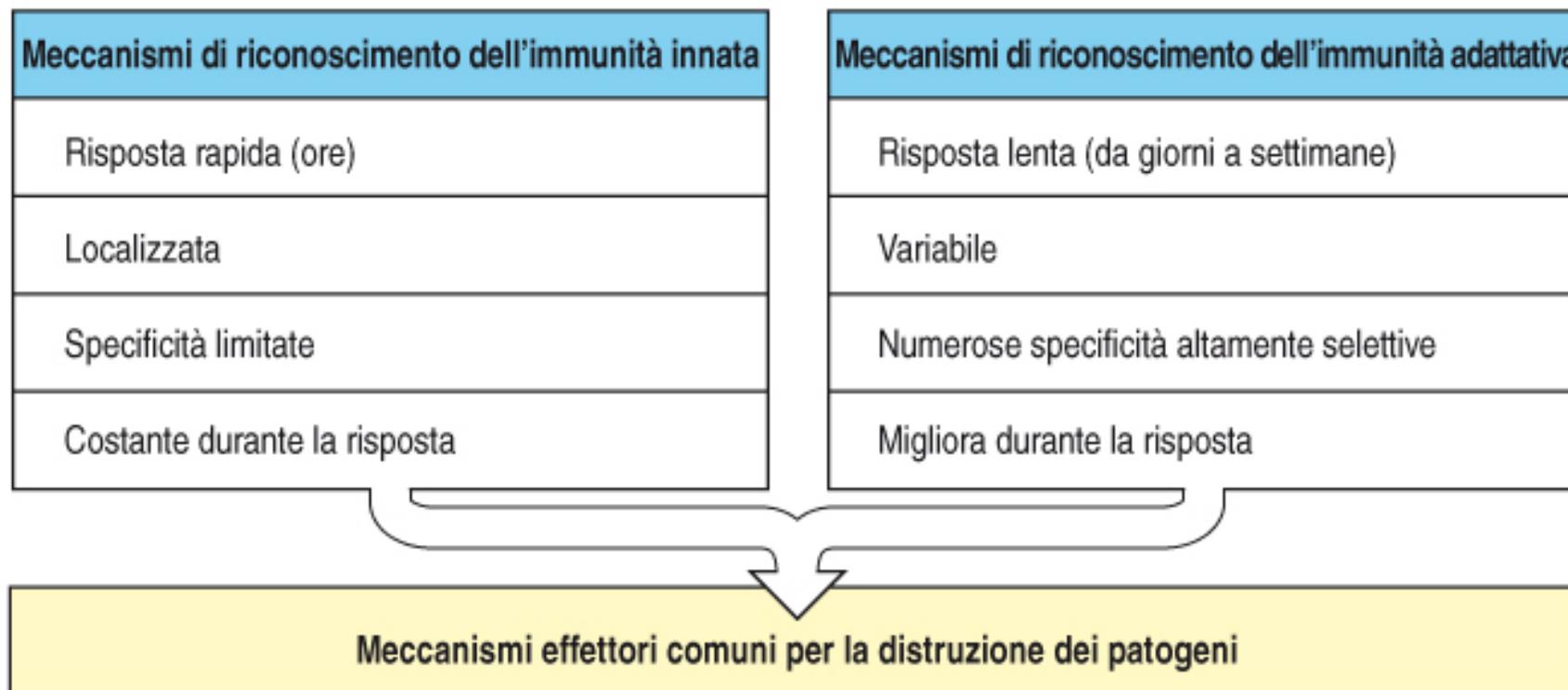


Figura 1.8 Meccanismi dell'immunità innata che stabiliscono uno stato di infiammazione nei siti di infezione. In figura sono illustrati gli eventi che seguono l'abrasione della cute. I batteri invadono il tessuto connettivo sottostante e stimolano la risposta immunitaria innata.

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

Caratteristiche principali della risposta immunitaria innata e adattativa



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.

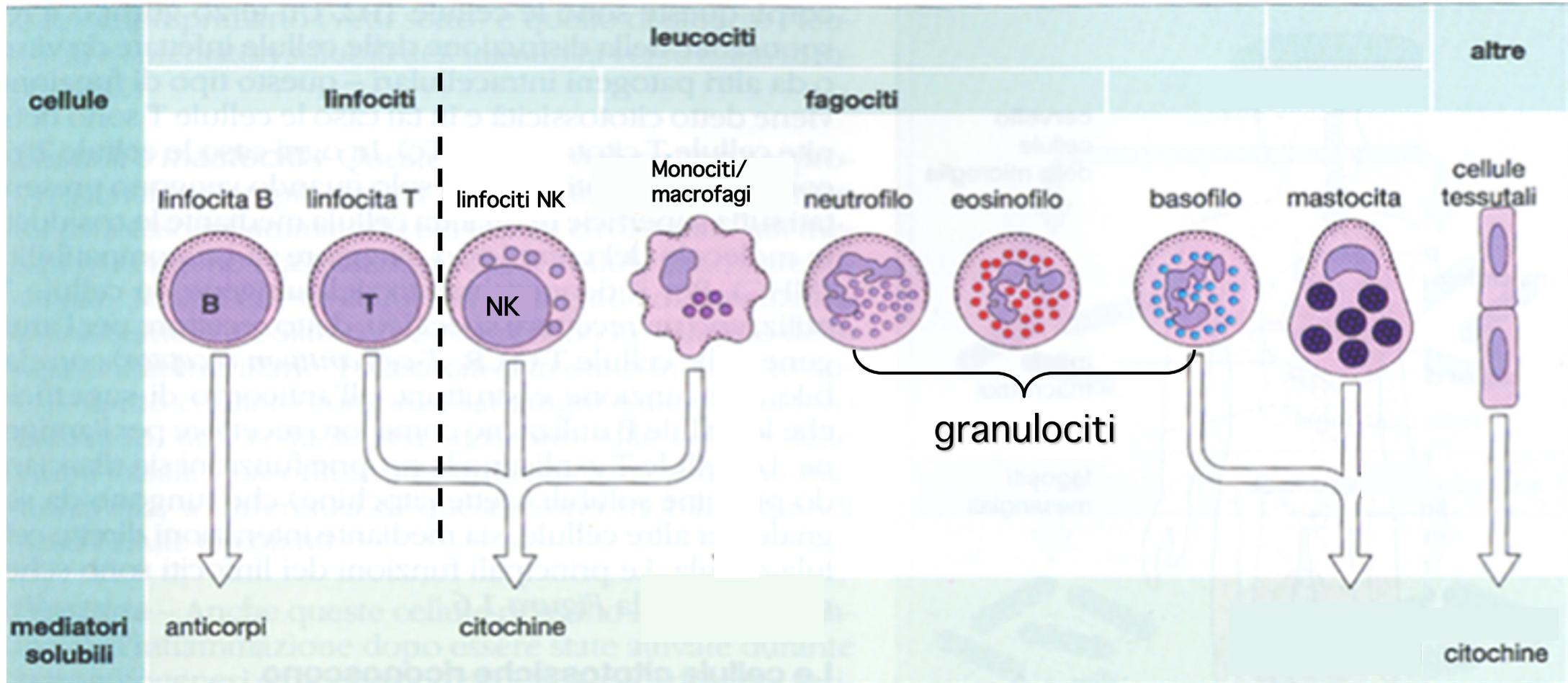
Ha la funzione di eliminare l'infezione e conferire protezione.

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).

Componenti del sistema immunitario

Immunità
adattativa

Immunità innata

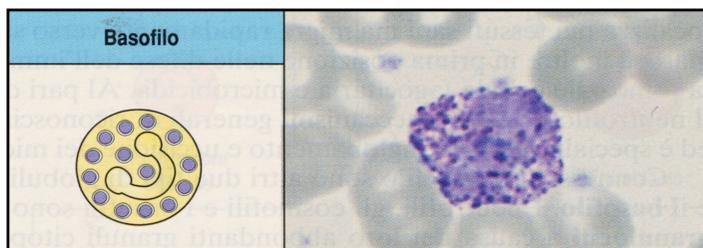
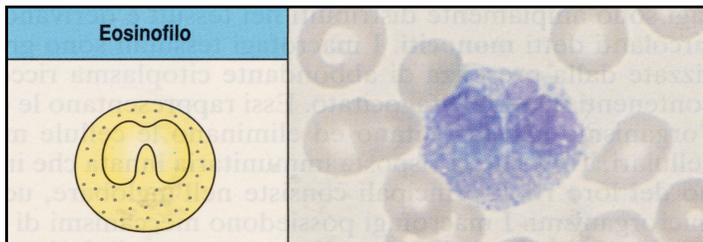
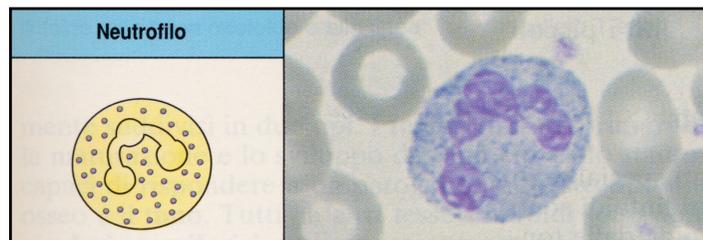


LE CELLULE DELL' INFIAMMAZIONE/IMMUNITÀ INNATA

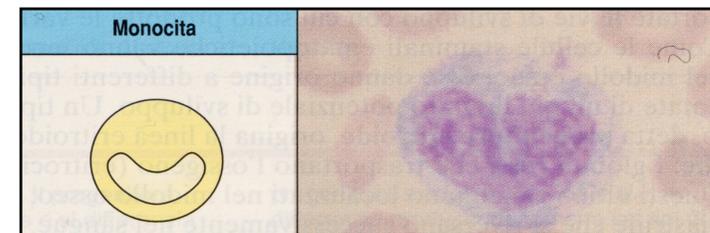
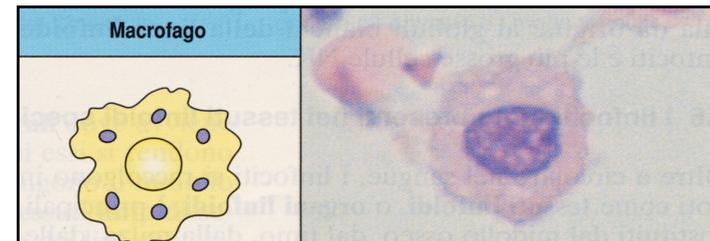
I Mastociti



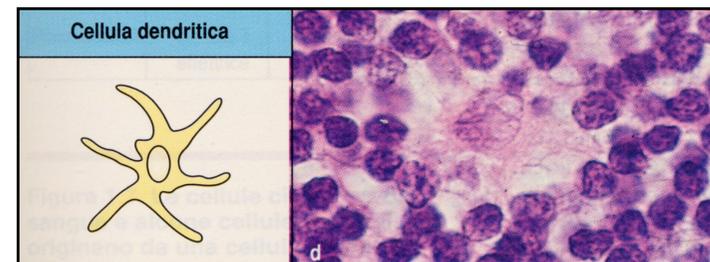
I Granulociti



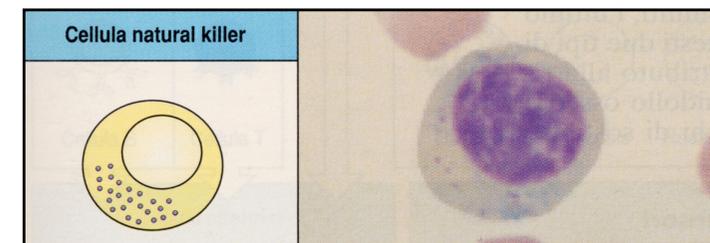
I Monociti-Macrofagi



Le Cellule Dendritiche

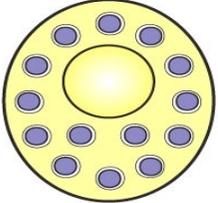
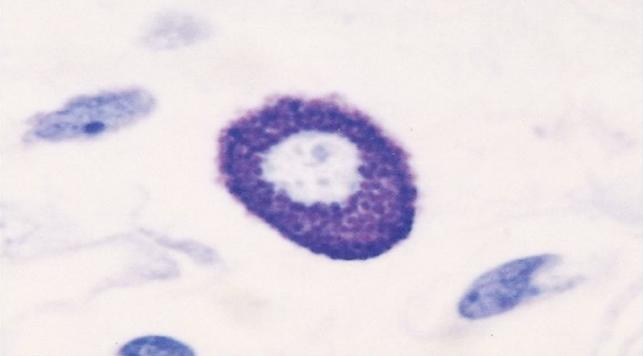


Le cellule Natural Killer (NK)

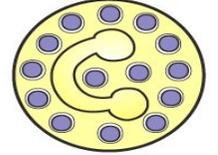
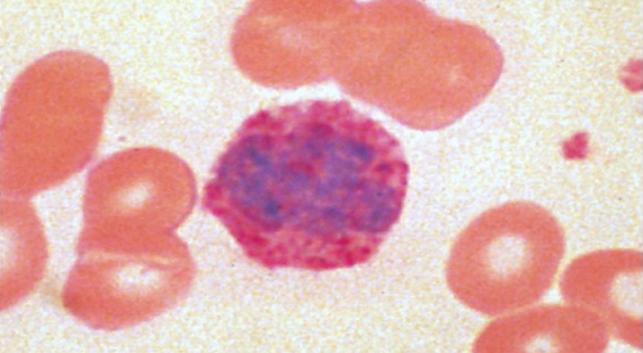


INVASIONE MICROBICA: QUALI CELLULE SE NE ACCORGONO ?

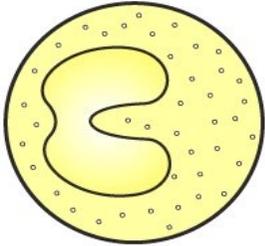
MASTOCITI: SENTINELLE TISSUTALI

Cell	Activated function
<p data-bbox="432 480 651 515">Mast cell</p> 	 <p data-bbox="1518 501 1854 772">Release of granules containing histamine and other active agents</p>

I BASOFILI SONO MENO DEL 1% DEI LEUCOCITI
CONDIVIDONO RECETTORI E FUNZIONI CON I MASTOCITI!!

<p data-bbox="432 1137 651 1173">Basophil</p> 		<p data-bbox="1563 1251 1798 1337">Release of histamine</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

**GLI EOSINOFILI SONO TRA LO 0,5 E 2% DEI LEUCOCITI
MEDIANO L' UCCISIONE DEI PARASSITI**

Eosinophil		
		<p>Killing of antibody-coated parasites</p>

Le cellule dell'immunità innata, sono fornite di un sistema sensoriale, che segnala la presenza non solo di microbi, ma anche di sostanze estranee all'organismo e di molecole derivate da tessuti danneggiati.

Questo sistema sensoriale è composto da un insieme di recettori definiti *Pattern Recognition receptors (PRRs)*

TABELLA 5.2.
Recettori cellulari dell'immunità innata e dell'infiammazione

RECETTORI DI MEMBRANA	RECETTORI CITOPLASMATICI
Toll-like receptors (TLRs) (1)	NOD-like receptors (NLRs) (6)
Recettori per i peptidi formilati (2)	RIG-like helicase receptors (RLHs) (7)
C-type Lectin receptors (CLRs) (3)	
CD14 (4)	
Recettori spazzini (scavenger) (5)	

- (1) Costituiscono una famiglia con oltre una decina di membri e sono considerati i recettori più importanti perché in grado di riconoscere molti costituenti batterici (ad es. endotossine, proteoglicani, molecole flagellari, molecole strutturali di parassiti, acidi nucleici virali) ed anche costituenti abnormi dell'organismo (ad es. proteine da shock).
- (2) Riconoscono i peptidi formilati, quali la formil-metionina, ognuno dei quali è costantemente presente all'inizio della sequenza aminoacidica delle proteine batteriche.
- (3) Sono recettori lectinici per il mannosio, che riconoscono composti ricchi in mannosio, anch'essi costantemente presenti sulla superficie dei batteri. Sono distinti in due tipi ad alta ed a bassa affinità per i ligandi. Quest'ultimo tipo riconosce anche costituenti abnormi self (ad es. la proteina amiloide del siero A).
- (4) Riconosce le endotossine batteriche, ed è anche presente nel sangue in forma solubile.
- (5) Riconoscono diversi costituenti batterici ed anche le lipoproteine ossidate dell'organismo.
- (6) Riconoscono diversi polisaccaridi complessi della membrana dei batteri intracellulari o fagocitati. Sono distinti in due tipi, NOD1 e NOD2.
- (7) Riconoscono gli RNA virali ed innescano la sintesi di interferone di tipo 1 e di citochine proinfiammatorie.



Bruce A. Beutler delivered his Nobel Lecture on 7 December 2011 at Karolinska Institutet in Stockholm. He was introduced by Professor Lars Klareskog, Chairman of the Nobel Assembly.

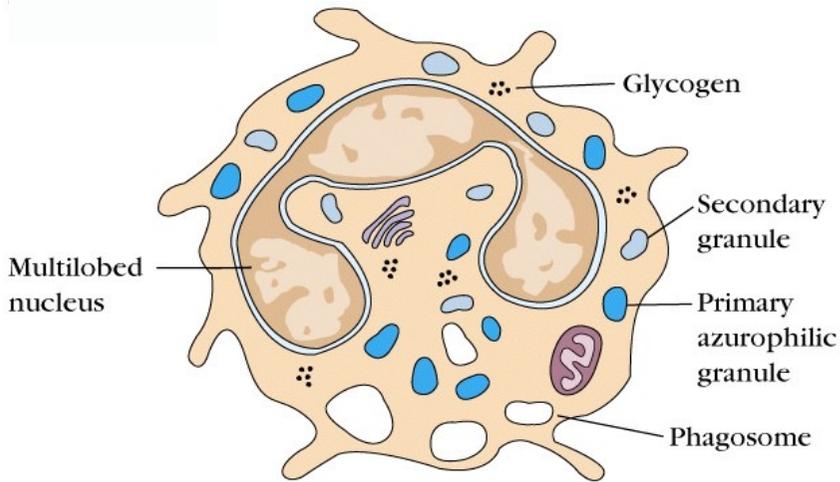
Nobel Lecture

How Mammals Sense Infection: From Endotoxin to the Toll-like Receptors

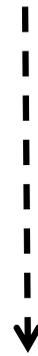
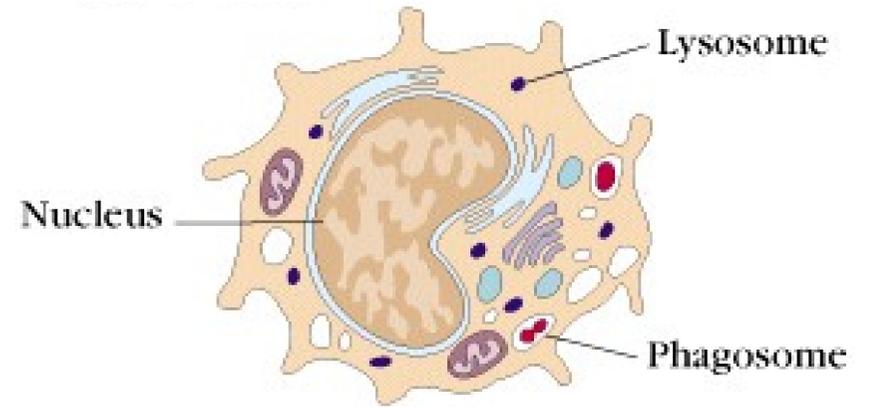
Le cellule effettrici dell'immunità innata/infiammazione

1. I fagociti

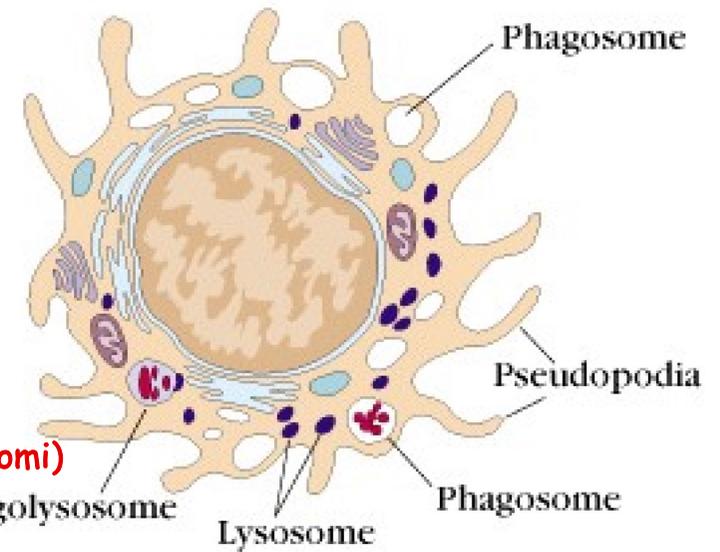
granulociti
neutrofili
(circolanti)



monociti
(circolanti)



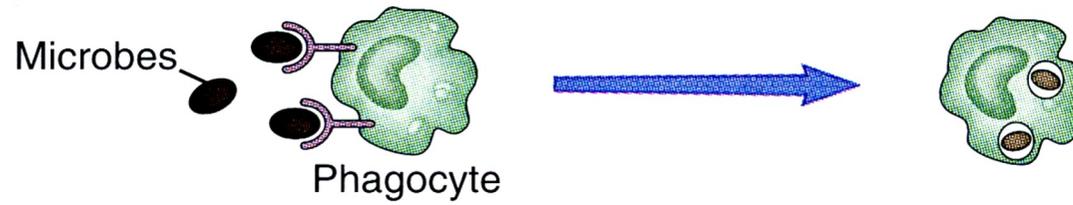
macrofagi
(tissutali)



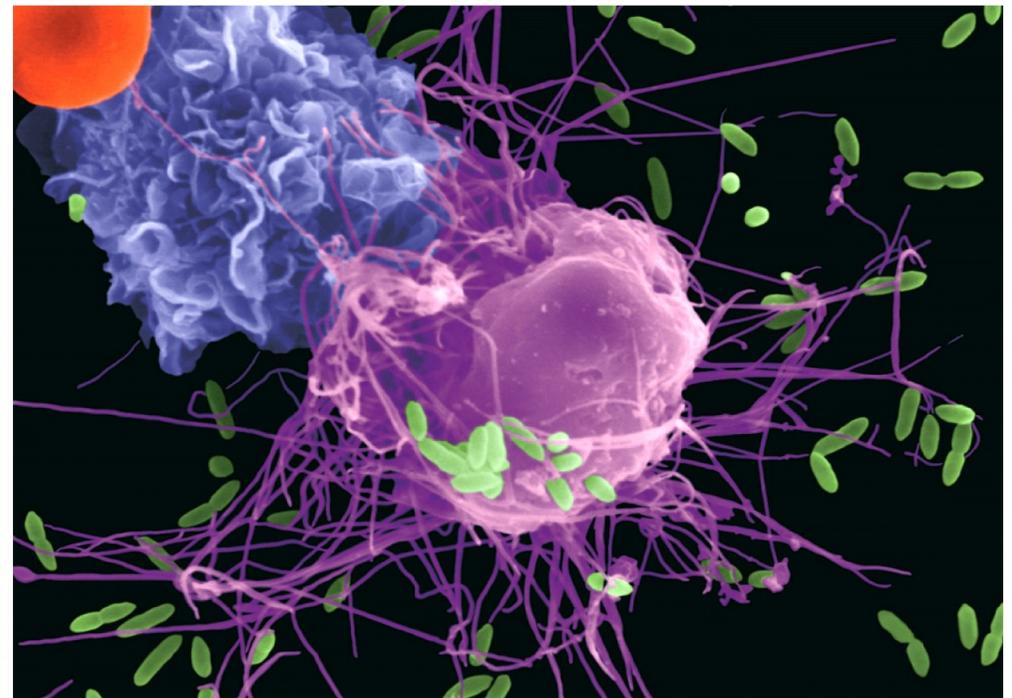
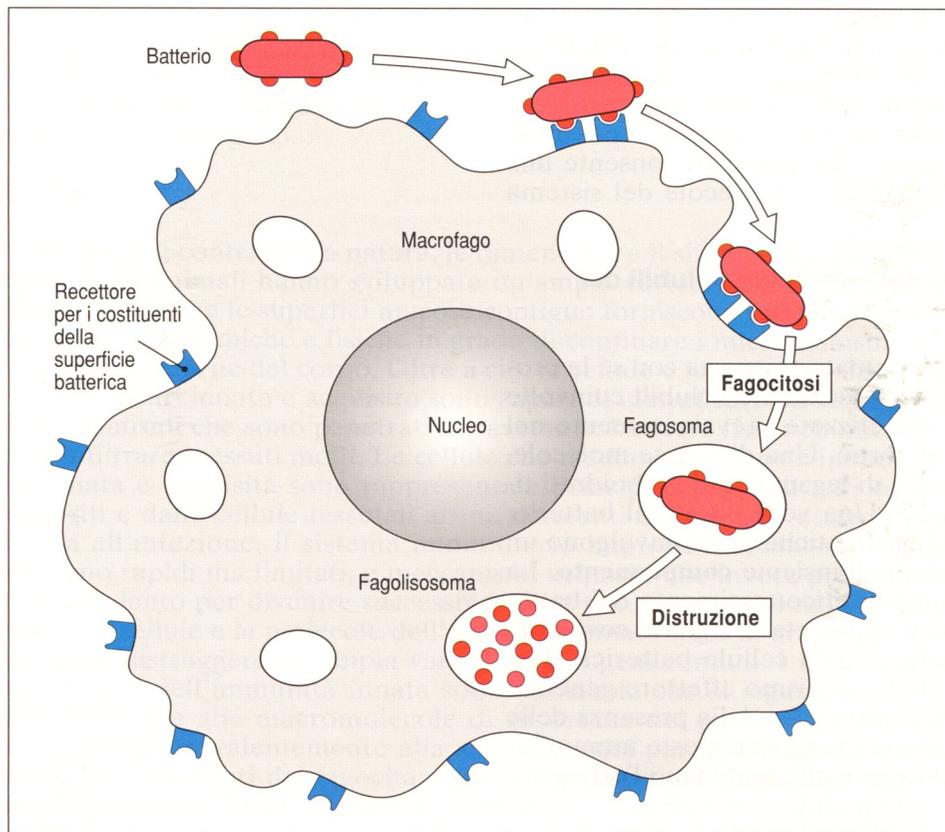
- Aumento di dimensioni di 5-10 volte
- Aumento del numero di organelli (lisosomi)
- Aumento della capacità fagocitica

La Fagocitosi

A Phagocytes



**Phagocytosis
and killing of
microbes**



Chapter 3 Opener
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

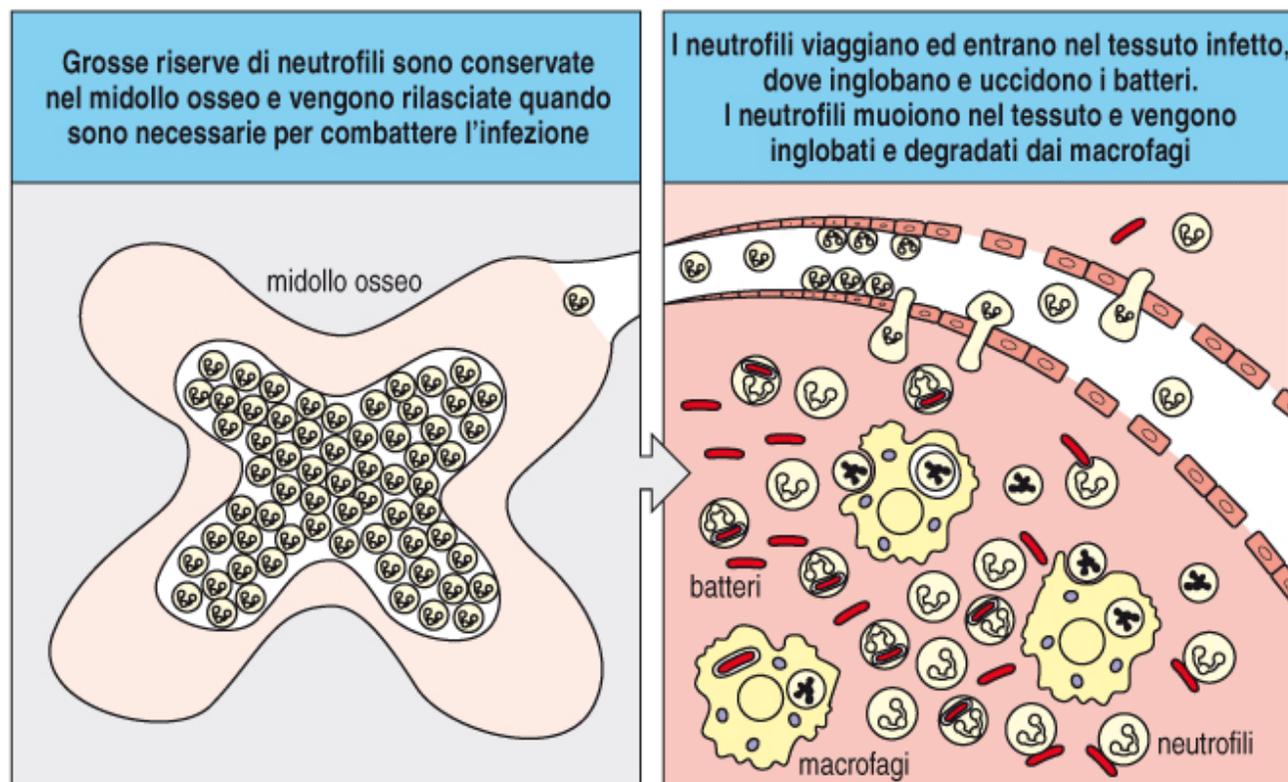
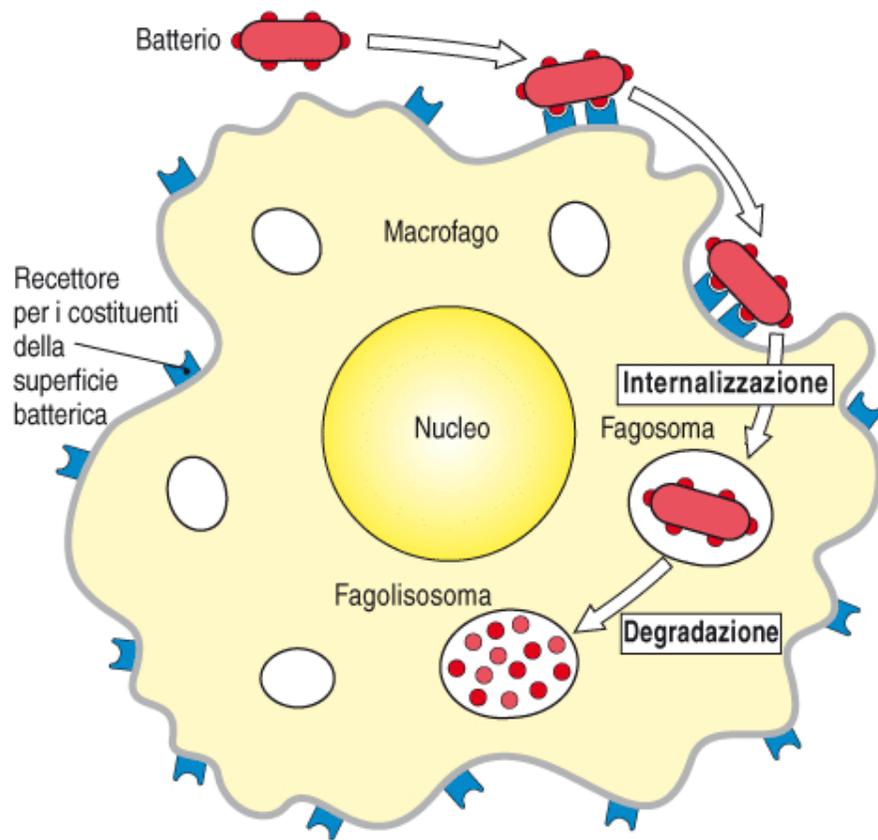


Figura 1.16 I neutrofili sono immagazzinati nel midollo osseo e si dirigono numerosi nei luoghi dell'infezione, dove agiscono e poi muiono. Un neutrofilo, dopo un ciclo di ingestione e uccisione di batteri, muore. I neutrofili morti sono infine rimossi dai macrofagi tissutali a vita lunga e quindi degradati. Il materiale noto come pus è composto da neutrofili morti.

Il legame dei batteri ai recettori fagocitici sui macrofagi induce la loro internalizzazione e degradazione



Il legame delle componenti batteriche ai recettori di segnale sui macrofagi induce la sintesi di citochine infiammatorie

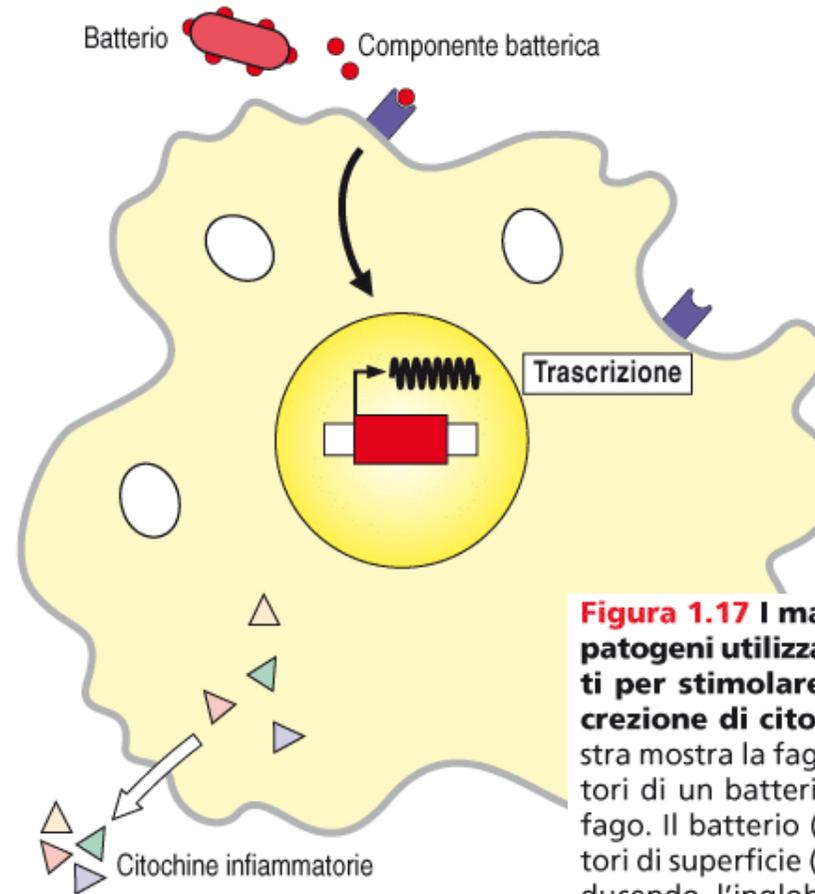
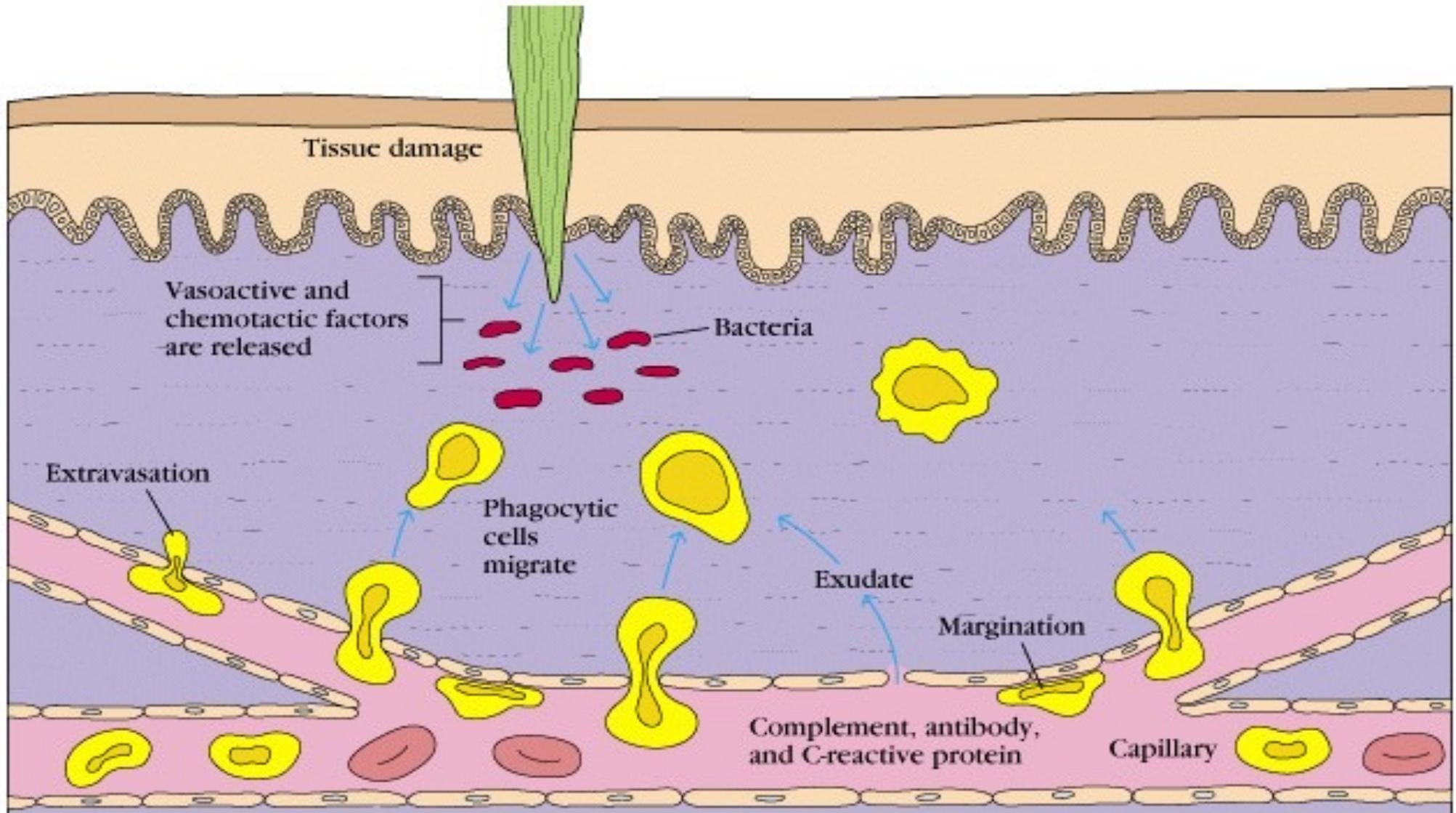


Figura 1.17 I macrofagi rispondono ai patogeni utilizzando recettori differenti per stimolare la fagocitosi e la secrezione di citochine. Il pannello a sinistra mostra la fagocitosi mediata da recettori di un batterio da parte di un macrofago. Il batterio (in rosso) si lega ai recettori di superficie (in blu) sul macrofago, inducendo l'inglobamento del batterio in una vescicola, chiamata fagosoma, all'interno del citoplasma del macrofago. La fusione del fagosoma con i lisosomi forma una vescicola a pH acido chiamata fagolisosoma, la quale contiene piccole molecole tossiche ed enzimi idrolitici che uccidono e degradano il batterio. Il pannello a destra mostra come un componente batterico, legandosi a differenti recettori di superficie, invii un segnale al nucleo del macrofago che inizia la trascrizione dei geni delle citochine infiammatorie. Le citochine sono sintetizzate nel citoplasma e secrete nel liquido extracellulare.

I FAGOCITI HANNO LA CAPACITA' DI MIGRARE NEI TESSUTI SEDE DI INFEZIONE

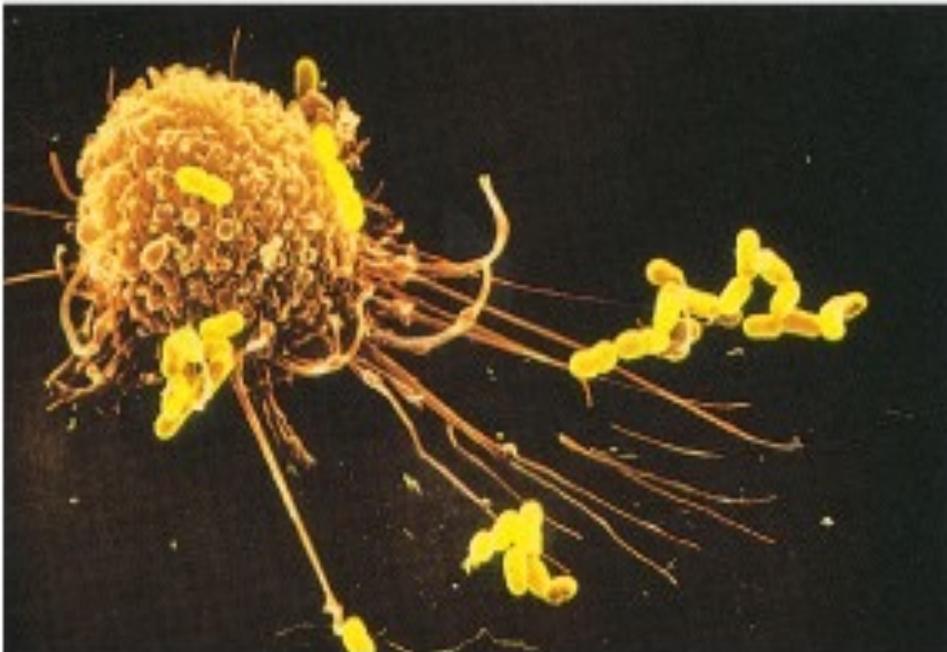


I fagociti sono parte integrante della **risposta infiammatoria**

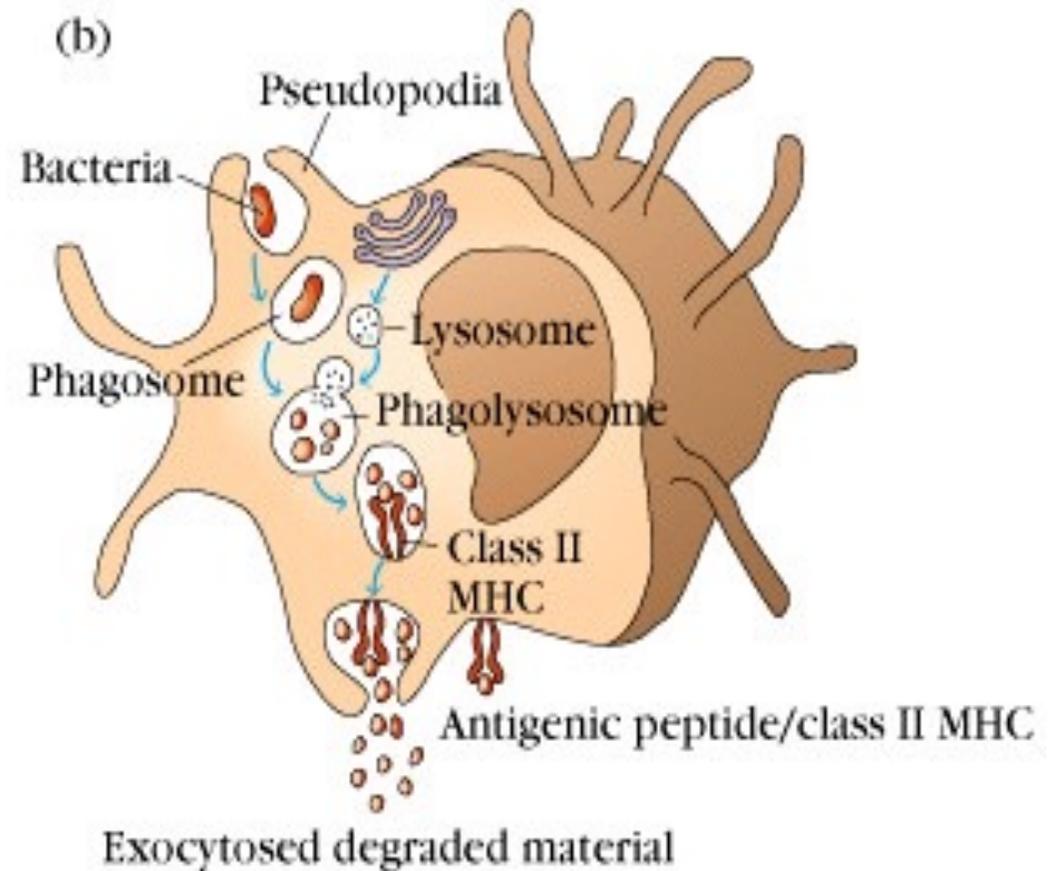
Phagocytosis

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

(a)



(b)



Oltre ai macrofagi anche le cellule dendritiche funzionano da cellule accessorie

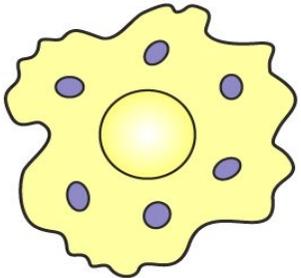
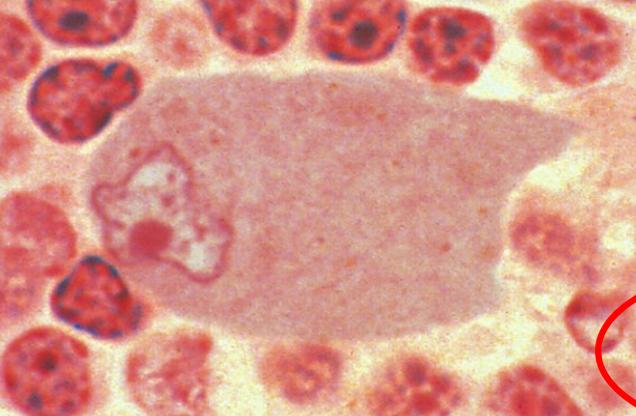
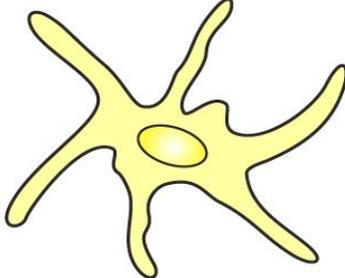
Cell	Activated function	
<p data-bbox="427 469 741 517">Macrophage</p> 		<p data-bbox="1525 480 1816 683">Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms</p> <p data-bbox="1525 751 1783 847">Antigen presentation</p>
<p data-bbox="427 916 757 963">Dendritic cell</p> 		<p data-bbox="1525 943 1832 1082">Antigen uptake in peripheral sites</p> <p data-bbox="1525 1134 1839 1278">Antigen presentation in lymph nodes</p>

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

ossia **ATTIVANO** e **ISTRUISCONO** i linfociti dell'immunità adattativa!

Le cellule dendritiche

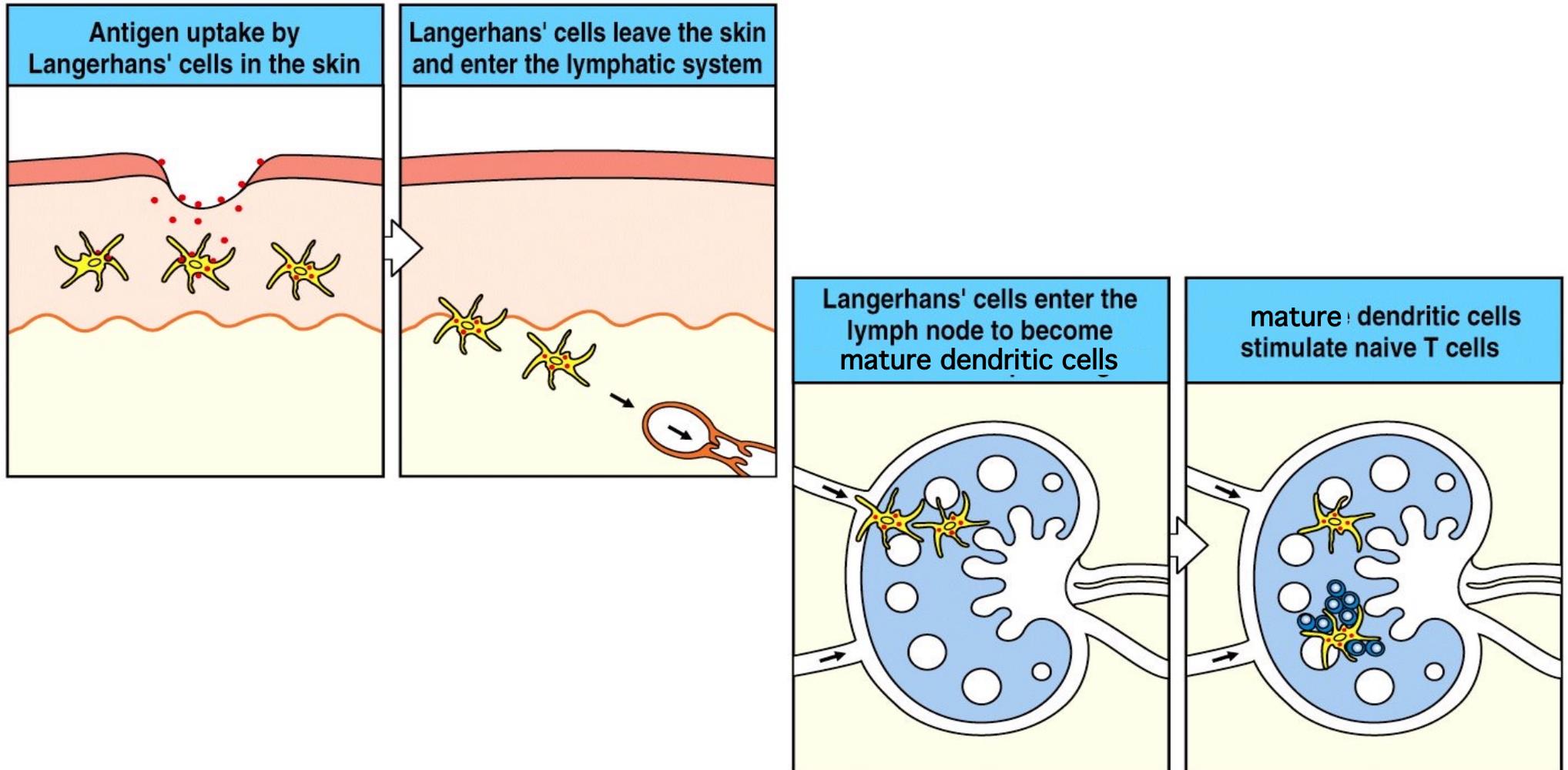
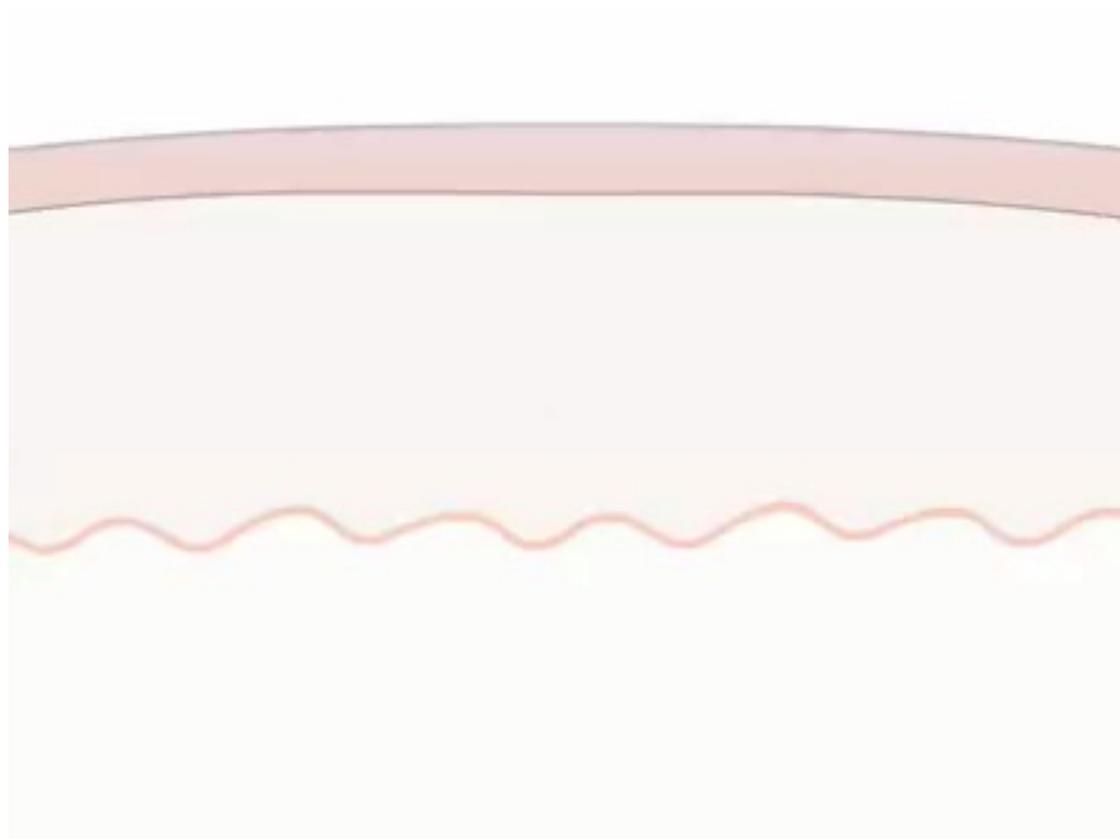
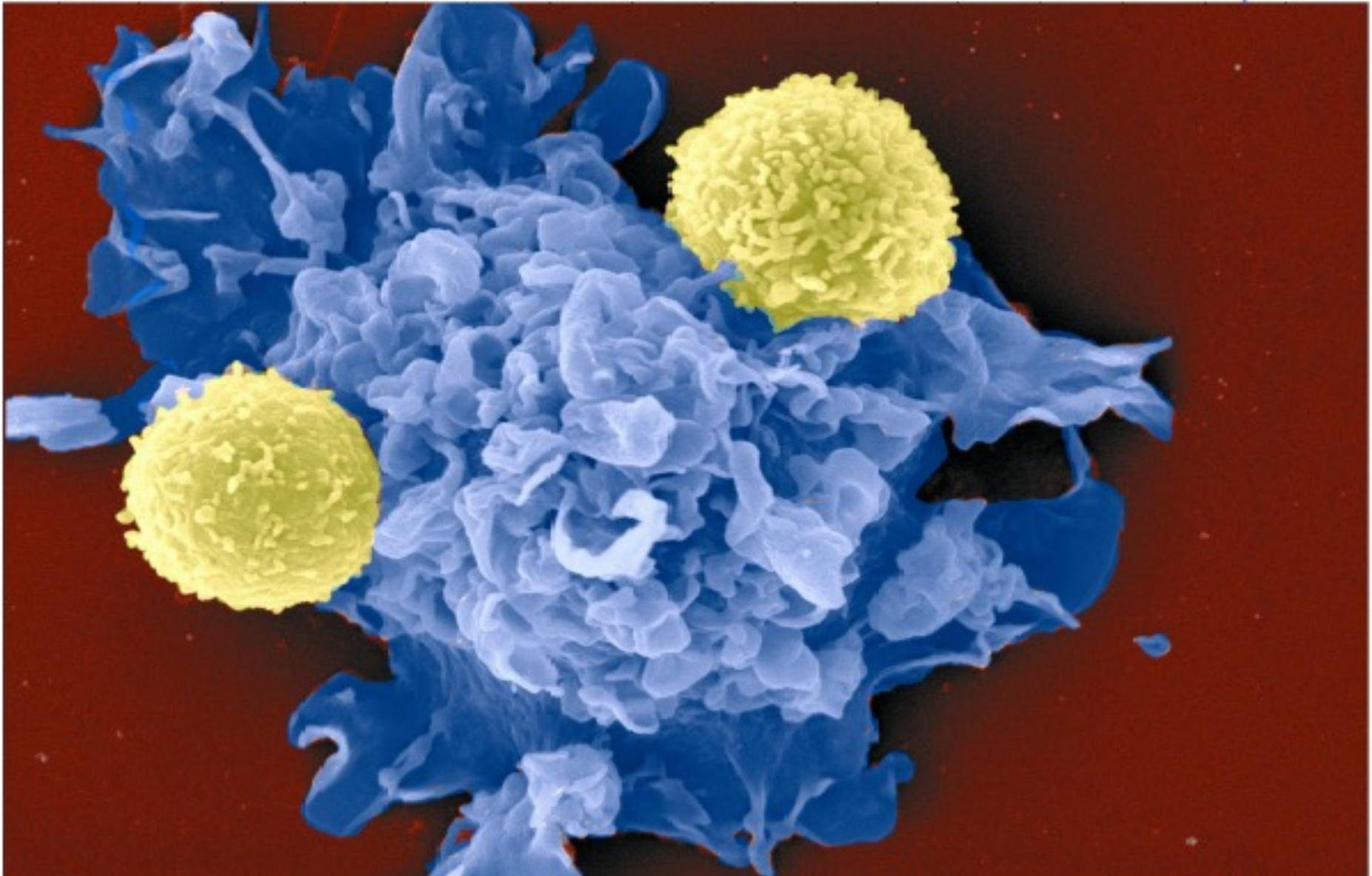


Figure 8-15 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

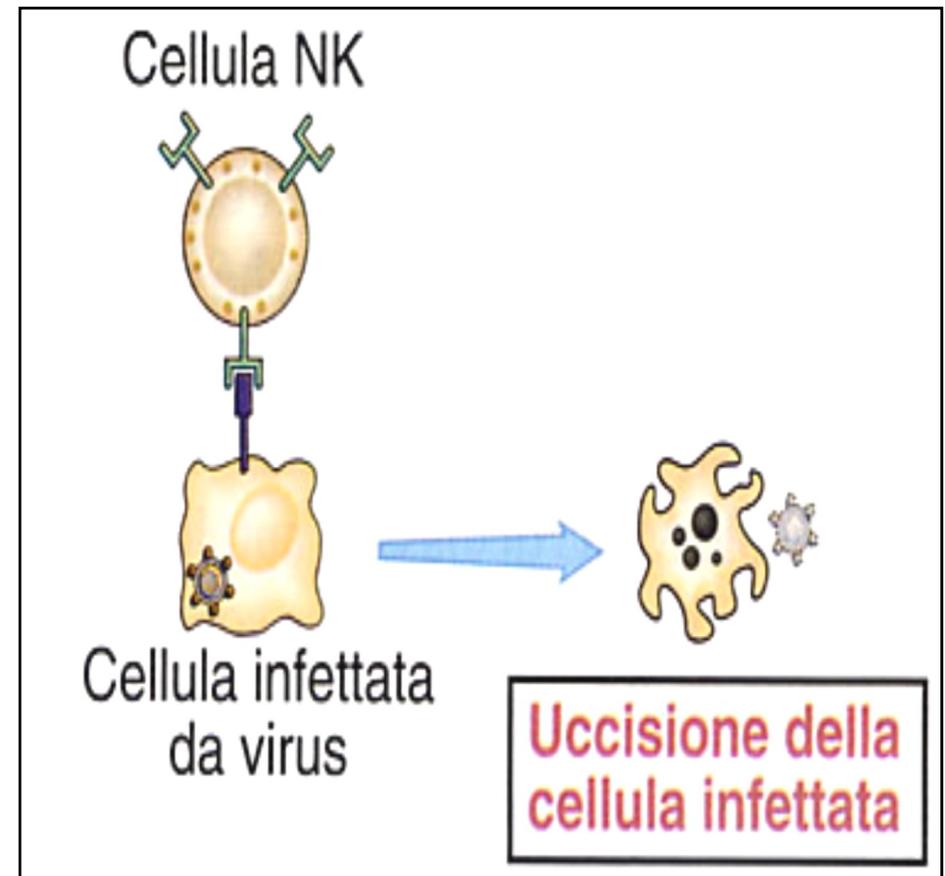
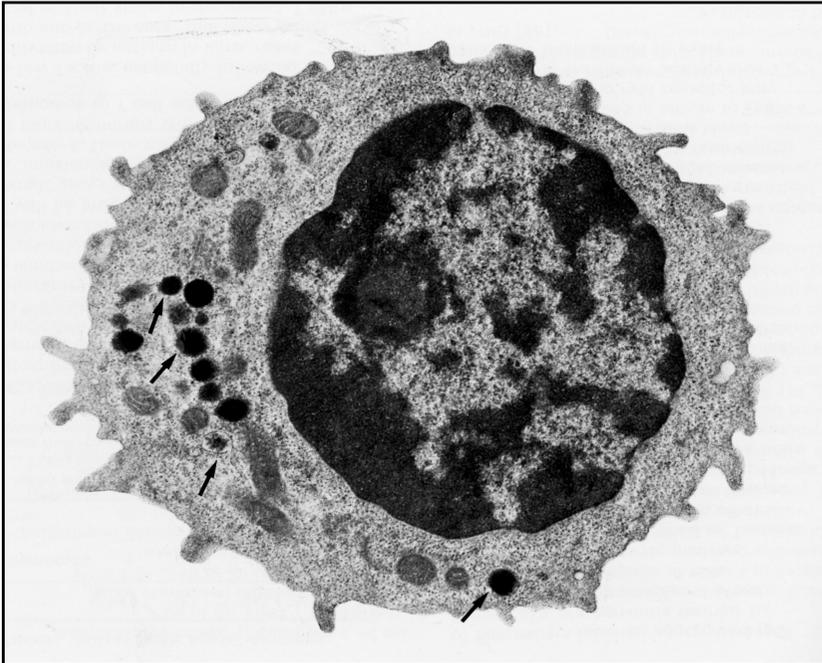


INTERAZIONE TRA UNA CELLULA DENDRITICA E DUE LINFOCITI T



Le cellule effettrici dell'immunità innata/infiemmazione

2. Le cellule NK



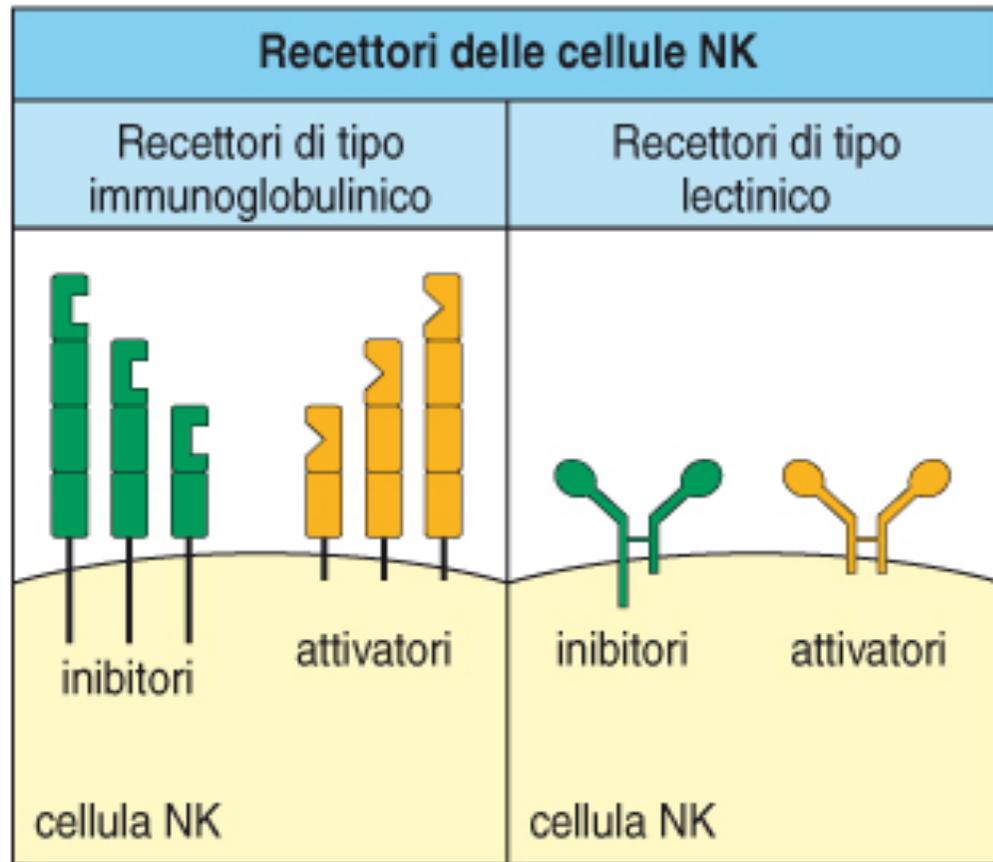
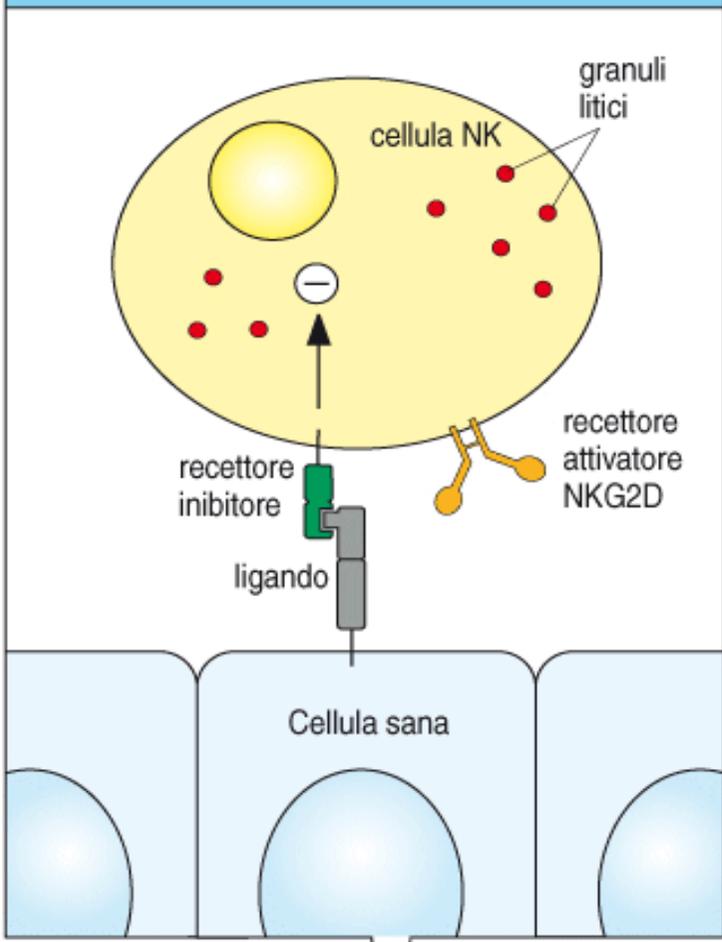


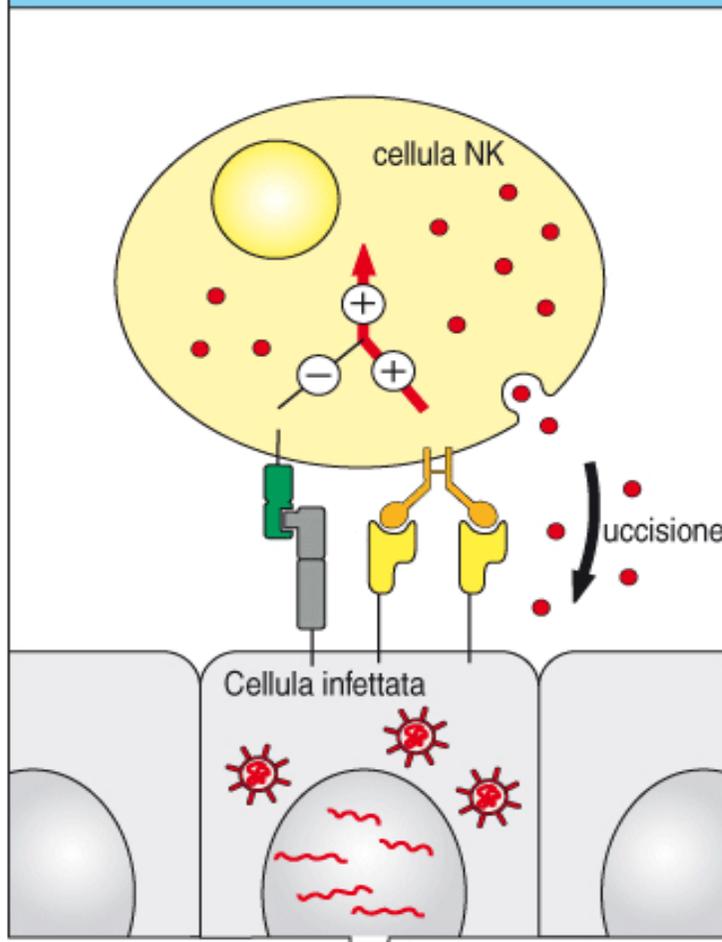
Figura 2.48 I recettori di tipo immunoglobulinico e di tipo lectinico presenti sulle cellule NK. La maggior parte dei recettori delle cellule NK presenta regioni extracellulari che legano i ligandi costituite da domini di tipo immunoglobulinico (pannello a sinistra) o di tipo lectinico, simili alla lectina legante il mannosio (pannello a destra). I recettori attivatori mostrano una corta coda citoplasmatica e aminoacidi carichi nel dominio transmembrana che facilitano l'interazione con le proteine intracellulari coinvolte nella trasduzione del segnale. I recettori inibitori presentano lunghe code citoplasmatiche contenenti una corta sequenza aminoacidica detta motivo di inibizione degli immunorecettori basato sulla tirosina (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif), che lega protein fosfatasi, le quali agiscono bloccando i segnali attivatori.

Interazione di una cellula NK con una cellula non infettata che non esprime il ligando MIC di NKG2D



Nessuna uccisione

Interazione di una cellula NK con una cellula infettata che esprime il ligando MIC di NKG2D



Uccisione della cellula infettata nella quale viene stimolata l'espressione del ligando MIC per NKG2D

Figura 2.49 I recettori delle cellule NK distinguono le cellule sane dalle cellule malate. Le cellule NK presentano recettori attivatori e recettori inibitori sulla superficie. I ligandi di NKG2D, un recettore attivatore presente su tutte le cellule NK umane, sono MIC-A e MIC-B. Queste proteine non sono normalmente espresse dalle cellule normali, ma la loro espressione è indotta in seguito a stress cellulari o infezioni virali. Le cellule sane resistono all'attacco delle cellule NK, poiché i segnali generati dai recettori inibitori sovrastano quelli generati dai recettori attivatori (pannello a sinistra). Le cellule NK attaccano le cellule infettate dai virus, poiché i segnali generati da NKG2D, che interagisce con MIC, spostano il bilancio a favore dei segnali attivatori.

Invasione microbica: cosa fanno le cellule dell'immunità innata che se ne accorgono?

- FAGOCITANO

- UCCIDONO

- CHIEDONO AIUTO

- Chiedono **aiuto**: come?

Mediante la produzione e la secrezione di
messaggeri molecolari: le **citochine**

(cito=cellula) + (κινεο = mettere in movimento)

Cito china: metto in moto la cellula

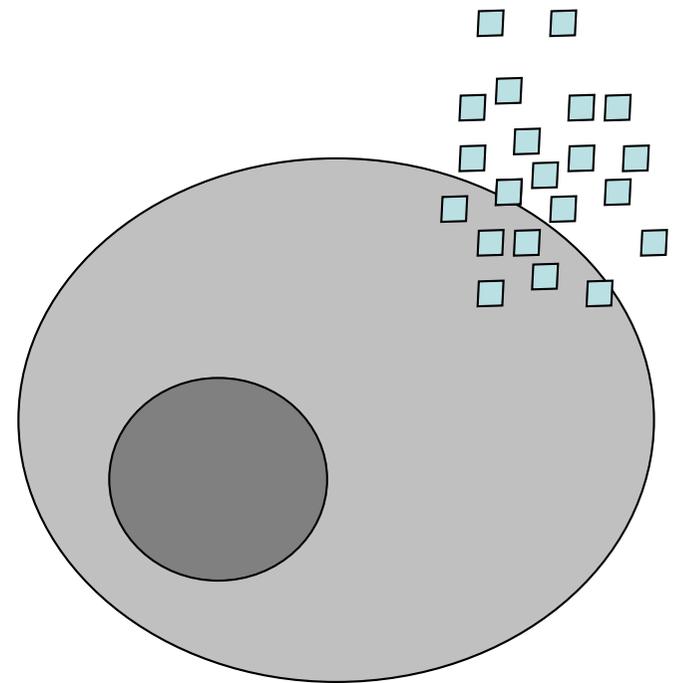
Inter leu china: nome storico (IL 1, IL 2, IL 3 ... IL 22)
IFN- α , β , γ

Chemio china: citochina con prevalente attività
chemiotattica

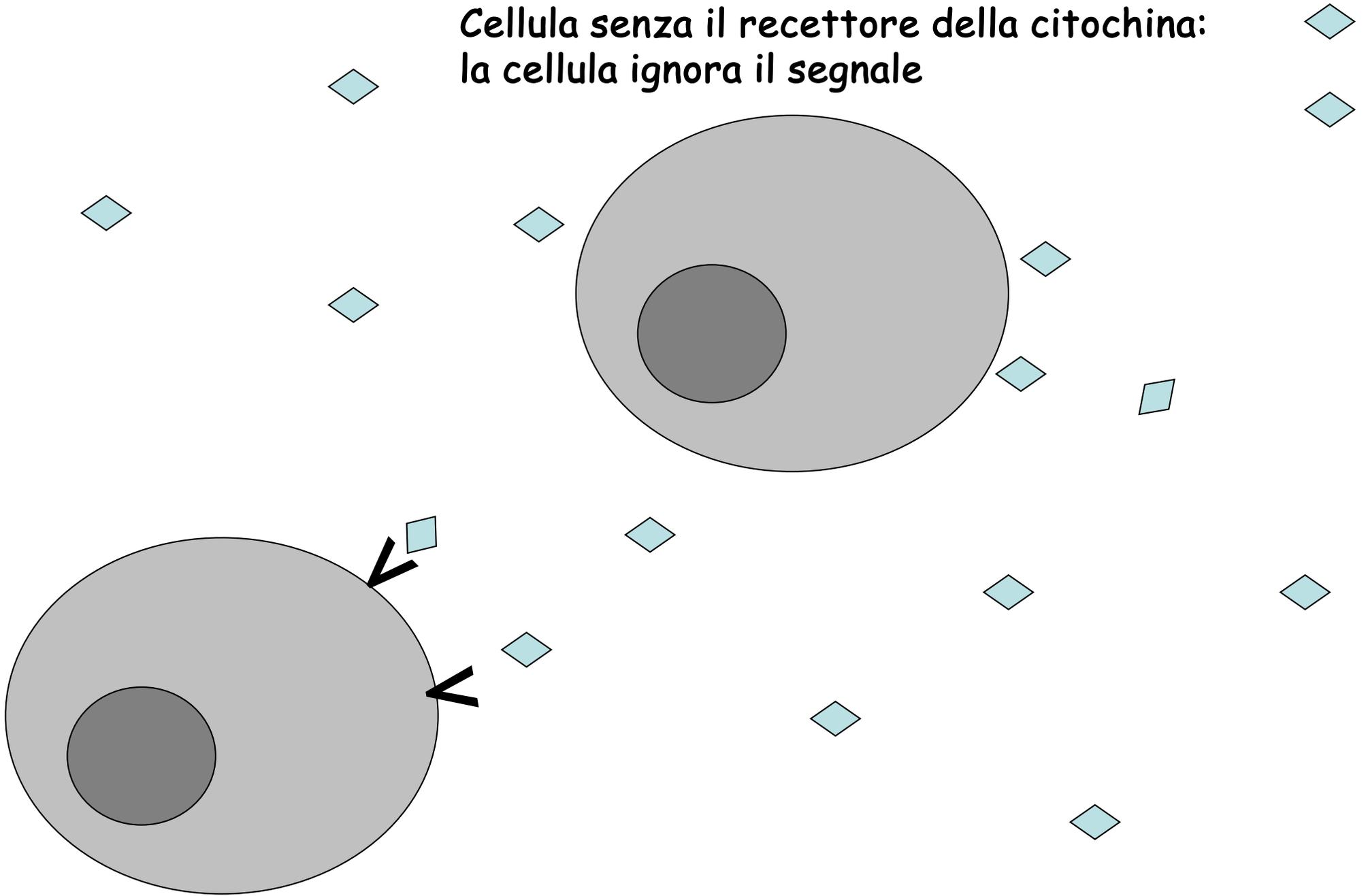
- Le citochine sono glicoproteine a basso peso molecolare secrete non solo dai leucociti, ma da un ampio spettro di tipi cellulari.

- Le citochine sono dotate di svariati effetti biologici che esplicano legando recettori specifici espressi sulla membrana della cellula bersaglio.

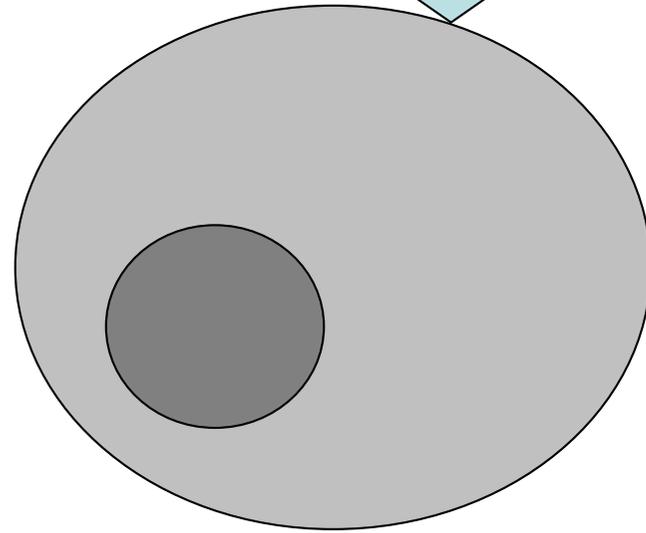
- Le citochine funzionano da messaggeri intercellulari regolando la durata e l'intensità della risposta immunitaria.



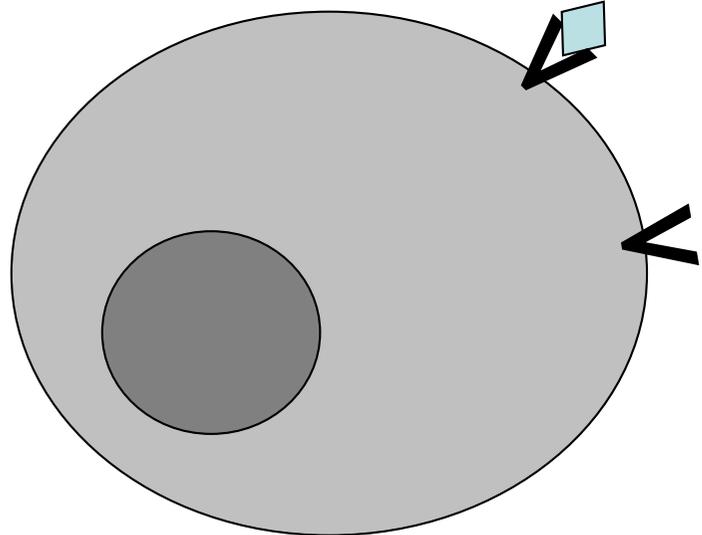
**Cellula senza il recettore della citochina:
la cellula ignora il segnale**

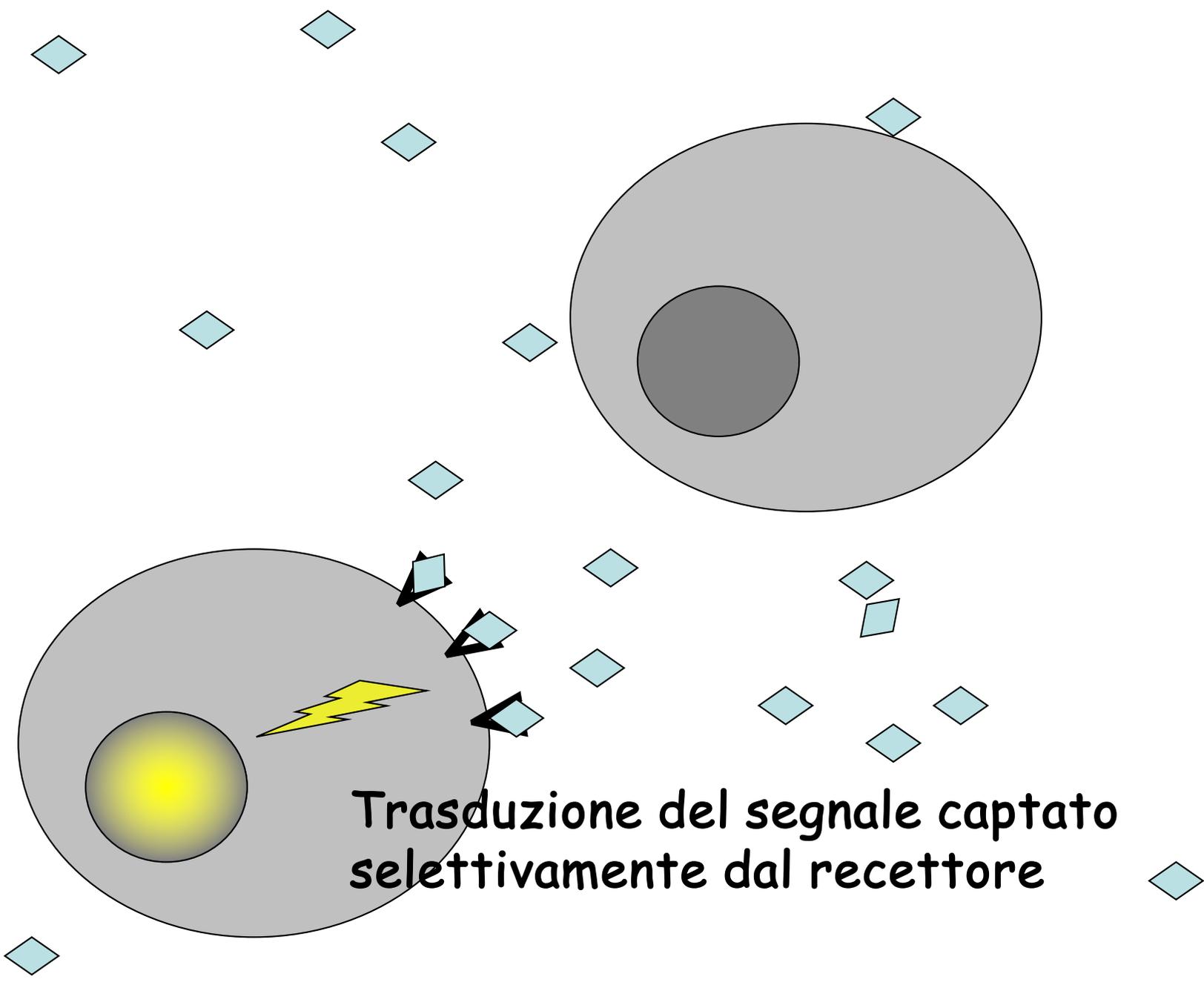


Cellula senza il recettore della citochina:
la cellula ignora il segnale

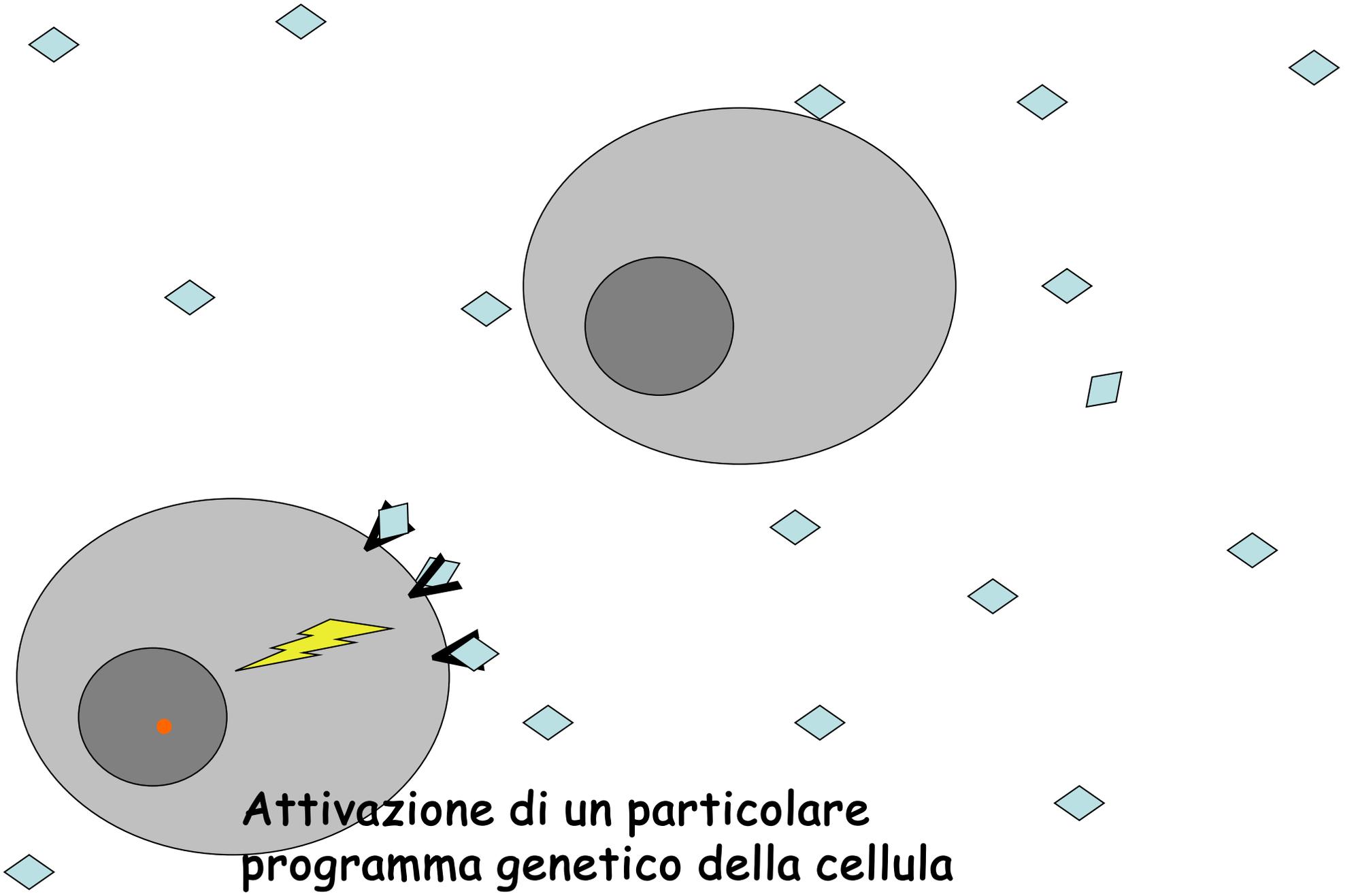


Cellula che esprime il recettore,
e che risponde alla citochina



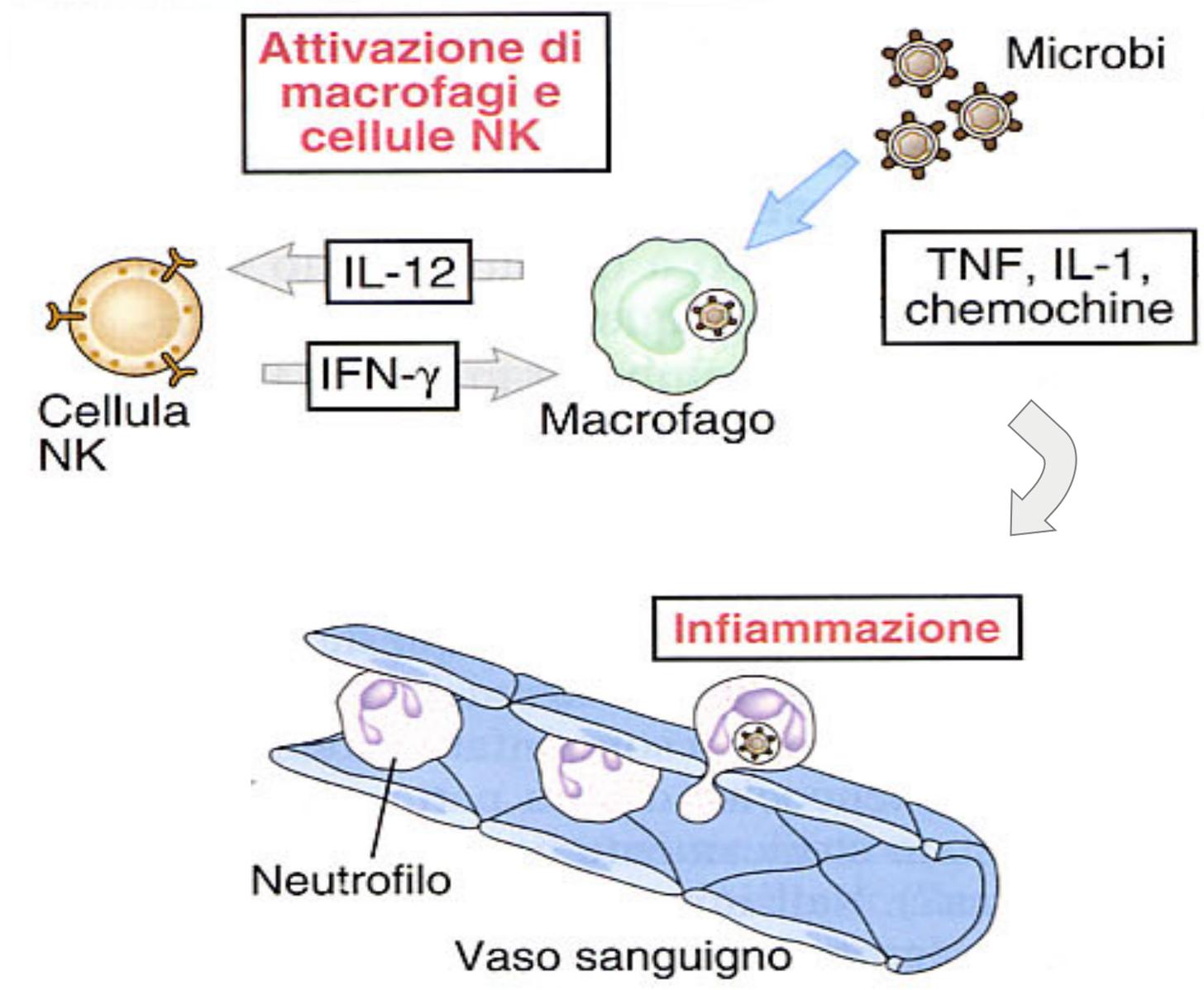


Trasduzione del segnale captato selettivamente dal recettore



**Attivazione di un particolare
programma genetico della cellula**

Le citochine dell'immunità innata



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

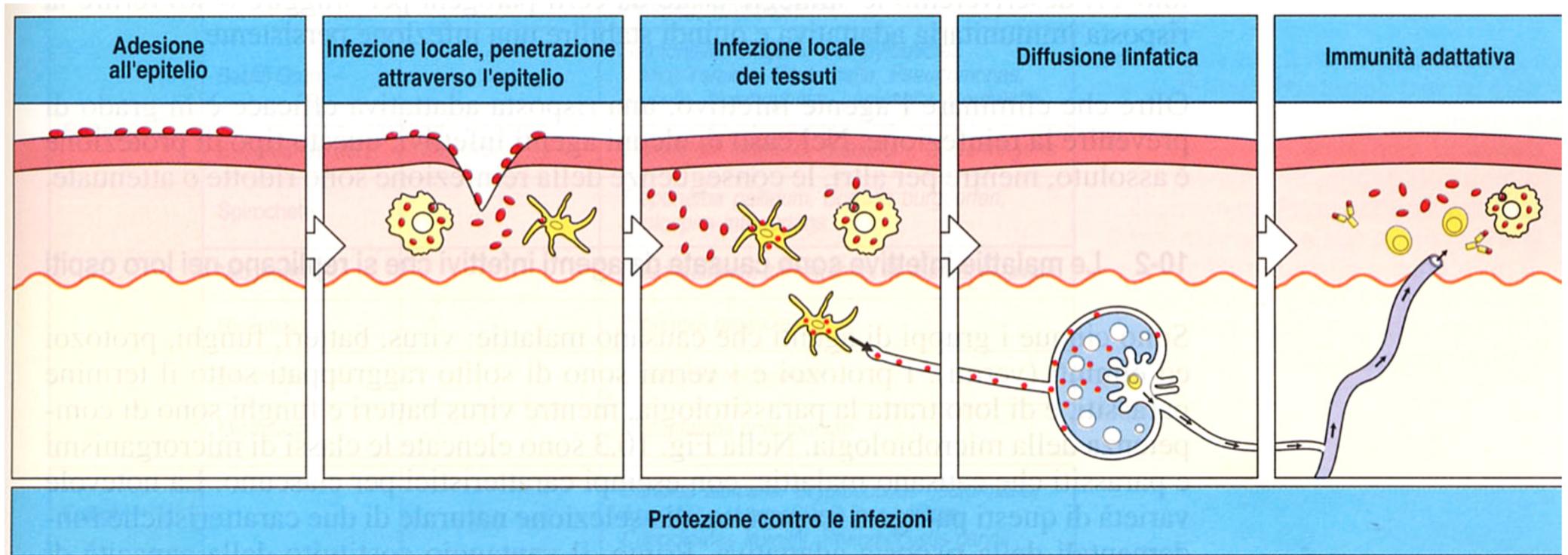
cellulari →

fagociti e linfociti NK

molecolari →

peptidi ad attività anti-batterica,
citochine

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



I patogeni superano la barriera

Gli antigeni estranei arrivano agli organi linfoidi

Risposta innata

Risposta adattativa